

## · 专题 · 出生缺陷的产前产后一体化诊治 ·

囊肿型胆道闭锁的产前产后一体化  
鉴别诊断

全文二维码

童明欣<sup>1</sup> 谢华<sup>2</sup> 唐维兵<sup>2</sup> 刘翔<sup>3</sup> 杨合英<sup>4</sup> 李英超<sup>5</sup> 潘永康<sup>6</sup> 詹江华<sup>7</sup> 吕志宝<sup>8</sup>  
任红霞<sup>9</sup> 高志刚<sup>10</sup> 冯杰雄<sup>11</sup> 陈琦<sup>12</sup> 虞梅<sup>13</sup> 张志波<sup>1</sup>

<sup>1</sup> 中国医科大学附属盛京医院小儿外科, 沈阳 110003; <sup>2</sup> 南京市儿童医院小儿外科, 南京 210000; <sup>3</sup> 安徽省儿童医院小儿外科, 合肥 230000; <sup>4</sup> 郑州大学第一附属医院小儿外科, 郑州 461499; <sup>5</sup> 河北医科大学第二附属医院小儿外科, 石家庄 050005; <sup>6</sup> 西安市儿童医院小儿外科, 西安 710018; <sup>7</sup> 天津市儿童医院小儿外科, 天津 300074; <sup>8</sup> 上海市儿童医院小儿外科, 上海 200062; <sup>9</sup> 山西省儿童医院小儿外科, 太原 030032; <sup>10</sup> 浙江大学附属儿童医院小儿外科, 杭州 310006; <sup>11</sup> 华中科技大学附属同济医院小儿外科, 武汉 430071; <sup>12</sup> 郑州大学附属第三医院小儿外科, 郑州 450012; <sup>13</sup> 贵州省人民医院小儿外科, 贵阳 550499

通信作者: 冯杰雄, Email: fengjiexiong@126.com; 张志波, Email: zhangzb@sj-hospital.org

**【摘要】 目的** 囊肿型胆道闭锁(cystic biliary atresia, CBA)是产前通过超声检查可发现的特殊类型胆道闭锁(biliary atresia, BA), 容易与胆总管囊肿(choledochal cyst, CC)相混淆, 二者早期鉴别诊断存在一定困难。本研究旨在探讨 CBA 与 CC 患儿产前超声影像特征、出生后 2 周内结合胆红素(conjugated bilirubin, CB)及总胆汁酸(total bile acid, TBA)水平对于 CBA 和 CC 的鉴别诊断价值。**方法** 本研究为多中心回顾性研究。收集 2020 年 10 月至 2021 年 12 月中国大陆 13 个儿科研究中心产前发现的肝门区囊肿新生儿作为研究对象, 收集所有入选新生儿的产前超声检查结果, 并于出生后 2 周内每周检测血 CB 和 TBA 水平各 1 次。根据手术结果或最终临床结局将患儿分为 CBA 组和 CC 组, 对比两组产前超声影像特征以及出生后 2 周内 CB 和 TBA 的差异, 并通过统计分析评估上述指标对于 CBA 和 CC 的鉴别诊断效能及临界值。**结果** 共 143 例产前发现肝门区囊肿的患儿纳入研究, 其中 CBA 组 37 例, CC 组 106 例, 初始诊断时间为孕(25.29 ± 6.07)周。两组囊肿初始体积和直径差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。CC 组囊肿体积增长速度显著高于 CBA 组, 至产前末次超声检查时, CC 组囊肿体积平均增长 8.34 倍, 而 CBA 组仅增长 1.48 倍。当囊肿体积增长临界值设为 3.90 倍时, 诊断 CBA 的 AUC、灵敏度分别为 0.828(95% CI: 0.728 ~ 0.929)、83.3%。CBA 组患儿的 CB 和 TBA 水平自出生后第 1 周开始显著升高, 第 2 周继续升高。当出生后第 1 周 CB(CB1)临界值为 24  $\mu\text{mol/L}$ 、出生后第 2 周 TBA(TBA2)临界值为 20.9  $\mu\text{mol/L}$  时, 鉴别诊断 CBA 和 CC 的约登指数达到最大值, 分别为 0.880 和 0.826, 对应 AUC 分别为 0.902 和 0.860。**结论** 经系列产前超声检查提示囊肿体积增加倍数  $< 3.90$  的新生儿患 CBA 的风险较高。胆囊形态异常对于 CBA 的产前诊断有重要意义。出生后 2 周内 CB 和 TBA 水平可用于鉴别诊断 CBA 和 CC, 当 CB1  $\geq 24 \mu\text{mol/L}$  和 TBA2  $\geq 20.9 \mu\text{mol/L}$  时, 提示 CBA 的患病风险较高。

**【关键词】** 囊肿型胆道闭锁; 胆总管囊肿; 诊断, 鉴别; 产前诊断; 超声检查, 产前; 产后期, 诊断; 结合胆红素; 总胆汁酸; 婴儿, 新生

**基金项目:** 国家自然科学基金(82170529)

DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202403047-004

### Integrated pre-and post-natal differential diagnosis of cystic biliary atresia

Tong Mingxin<sup>1</sup>, Xie Hua<sup>2</sup>, Tang Weibing<sup>2</sup>, Liu Xiang<sup>3</sup>, Yang Heying<sup>4</sup>, Li Yingchao<sup>5</sup>, Pan Yongkang<sup>6</sup>, Zhan Jianghua<sup>7</sup>, Lyu Zhibao<sup>8</sup>, Ren Hongxia<sup>9</sup>, Gao Zhigang<sup>10</sup>, Feng Jiexiong<sup>11</sup>, Chen Qi<sup>12</sup>, Yu Mei<sup>13</sup>, Zhang Zhibo<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Department of Pediatric Surgery, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110003, China;

<sup>2</sup> Department of Pediatric Surgery, Nanjing Children's Hospital, Nanjing 210000, China; <sup>3</sup> Department of Pediatric Surgery, Children's Hospital of Anhui Province, Hefei 230000, China; <sup>4</sup> Department of Pediatric Surgery, Ist

Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 461499, China; <sup>5</sup> Department of Pediatric Surgery, 2nd Affiliated Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050005, China; <sup>6</sup> Department of Pediatric Surgery, Children's Hospital of Xian, Xian 710018, China; <sup>7</sup> Department of Pediatric Surgery, Children's Hospital of Tianjin, Tianjin 300074, China; <sup>8</sup> Department of Pediatric Surgery, Children's Hospital of Shanghai, 200062, China; <sup>9</sup> Department of Pediatric Surgery, Children's Hospital of Shanxi Province, Taiyuan 030032, China; <sup>10</sup> Department of Pediatric Surgery, Children's Hospital of Zhejiang University, Hangzhou 310006, China; <sup>11</sup> Department of Pediatric Surgery, Tongji Hospital of Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430071, China; <sup>12</sup> Department of Pediatric Surgery, 3rd Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450012, China; <sup>13</sup> Department of Pediatric Surgery, Guizhou Provincial People's Hospital, Guiyang 550499, China  
Co-Corresponding author: Feng Jiexiong, Email: fengjiexiong@126.com; Zhang Zhibo, Email: zhangzb@sj-hospital.org

**[Abstract] Objective** Cystic Biliary Atresia (CBA) is a special type of Biliary Atresia (BA) that can be detected prenatally through ultrasound examination. It is easily confused with Choledochal Cyst (CC), and there is a certain challenge in differentiating between the two in early diagnosis. The purpose of this study is to explore the differences in prenatal ultrasonic imaging characteristics between CBA and CC cases, and to evaluate the value of conjugated bilirubin (CB) and total bile acid (TBA) levels in the early postnatal period (i.e., within the first 2 weeks after birth) for the differential diagnosis of these two conditions. **Methods** This is a retrospective multicenter clinical study. The patients were divided into CBA group and CC group according to surgical outcome or final clinical outcome. The prenatal ultrasound image characteristics and the differences in CB and TBA values between the two groups were compared, and the diagnostic efficacy and cut-off value of these indicators in differentiating CBA and CC were evaluated by statistical analysis. **Results** A total of 143 children with hepatic portal cysts were included in this study, including 37 in the CBA group and 106 in the CC group. The mean time of initial diagnosis was  $(25.29 \pm 6.07)$  weeks of gestation. There was no difference in the initial volume and diameter of cysts between the two groups. However, the growth rate of cysts in the CC group was significantly higher than that in the CBA group. The average growth rate of cysts in the CC group was 8.34 times at the last prenatal ultrasound examination, while that in the CBA group was only 1.48 times. When the critical value of cyst volume growth was set to 3.90 times, the AUC and sensitivity for diagnosing CBA were 0.828 (95% CI, 0.728–0.929) and 83.3%, respectively. In addition, CB and TBA levels in the CBA group increased significantly from the first week after birth and continued to increase at the second week. When the critical value of CB1 was  $24 \mu\text{mol/L}$ , and the critical value of TBA2 was  $20.9 \mu\text{mol/L}$ , the Jorden index of CBA and CC reached the maximum value, which were 0.880 and 0.826, and the corresponding AUC were 0.902 and 0.860, respectively. **Conclusions** A series of prenatal ultrasonography indicated that newborns with a cyst volume increase of  $< 3.90$  had a higher risk of CBA. In addition, abnormal gallbladder morphology is important for the prenatal diagnosis of CBA. CB and TBA within 2 weeks of birth can be used to distinguish CBA from CC.  $\text{CB1} \geq 24 \mu\text{mol/L}$  and  $\text{TBA2} \geq 20.9 \mu\text{mol/L}$  suggest a higher risk of CBA.

**[Key words]** Cystic Biliary Atresia; Choledochal Cyst; Diagnosis, Differential; Prenatal Diagnosis; Ultrasonography, Prenatal; Postpartum Period, Diagnosis; Conjugated Bilirubin; Total Bile Acid; Infant, Newborn

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (82170529)

DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202403047-004

胆道闭锁(biliary atresia, BA)是一种严重的新生儿胆道梗阻性疾病,其特征是肝内和肝外胆管出现进行性纤维炎症性阻塞,未接受治疗的情况下多于6个月内进展为肝硬化,1岁以内死亡<sup>[1-3]</sup>。Kasai肝门空肠吻合术(hepatoporoenterostomy, HPE)可以重建胆汁引流,延缓BA的快速进展,是目前治疗BA的首选术式<sup>[4]</sup>。HPE的治疗效果与手术年龄

密切相关,早发现、早手术是改善BA整体预后的关键因素。

根据发病机制,BA可分为4种类型:孤立性BA(70%~80%)、综合征型BA(10%~15%)、CMV-IgM+ve型BA(10%)、囊肿型BA(cystic biliary atresia, CBA, 5%~10%)<sup>[5]</sup>。CBA表现为肝外胆管的囊性改变,常于妊娠中期常规超声检查时被发

现,是产前检查中常见的胆道系统畸形之一<sup>[6]</sup>。随着产前检查的普及,越来越多的 CBA 被发现,但产前发现的 CBA 需与另一种常见的胆道发育异常-胆总管囊肿(choledochal cyst,CC)相鉴别。鉴于二者在产前超声检查中均表现为肝门区囊肿,Casaccia 等<sup>[7]</sup>提出胆道囊性畸形(bile cystic malformation,BCM)的概念,即胆道系统存在囊肿改变,主要包括 CC 和 CBA。

在亚洲国家,CC 较 CBA 常见。在没有并发症的情况下,CC 很少引起胆汁淤积性肝损伤,其进展和预后通常是良性的<sup>[8]</sup>。尽管有文献报道可以尝试根据囊肿大小及变化时间来区分 CBA 和 CC,但至目前为止还没有明确的超声诊断标准来区分这两种情况,即使是在出生后,两者的早期鉴别诊断仍然具有挑战性<sup>[9-10]</sup>。CBA 的预后很大程度上与及时诊断和手术相关,而 CC 的预后与诊断和手术时间关联不大,因此二者的早期鉴别很重要<sup>[11]</sup>。由于 CBA 在临床上相对罕见,因此我们在中国大陆多中心收集尽可能多的病例进行研究,通过对各中心 CBA 和 CC 患儿产前超声检查结果的分析,探讨 CBA 和 CC 的产前超声鉴别诊断特征。同时,BA 是新生儿特发疾病,患儿出生后数日内结合胆红素、直接胆红素水平即升高<sup>[12-18]</sup>。因此,本研究也观察上述产前发现肝门区囊肿患儿出生后早期的肝功能生化指标,探讨结合胆红素(conjugated bilirubin,CB)和总胆汁酸(total bile acid,TBA)是否可以用于 CBA 和 CC 的早期鉴别诊断。

## 资料与方法

### 一、研究对象与方法

本研究为多中心回顾性研究,参与单位涉及中国大陆 13 个三级儿科中心。病例收集时间为 2020 年 10 月至 2021 年 12 月,收集各中心产前超声诊断为肝门区囊肿的患儿临床资料,并根据术中诊断或最终临床结局将患儿分为 CBA 组和 CC 组。

病例纳入标准:①年龄 $\leq 6$ 个月;②产前超声检查提示胎儿肝门区囊肿;③经术中胆道造影、明确的临床结局或术后肝脏病理检查结果明确诊断为 CBA 或 CC;④出生后随访资料完整。排除标准:①合并其他严重伴发畸形;②无明确诊断结果;③失访。

本研究经中国医科大学附属盛京医院临床研究伦理委员会批准(2021PS008K),患儿家属知情并签署知情同意书。

### 二、数据收集与整理

收集 13 个医疗中心产前诊断为胎儿肝门区囊肿患儿的一般资料,包括性别、首次超声诊断时胎龄、至分娩前的历次产前超声检查结果(包括胆囊描述、囊肿体积和最大直径)。囊肿体积计算公式为: $V = \pi/6 \times A \times B \times C$ ,"A"表示最大纵向长径(cm),"B"表示最大横向长径(cm),"C"表示最大前后直径(cm)。囊肿体积变化倍数(multiples of cyst volume,MCV)计算方法为分娩前测量的最后一次囊肿体积( $V_b, \text{cm}^3$ )除以首次诊断时初始体积( $V_a, \text{cm}^3$ )。

患儿出生后 2 周内每周检查 1 次肝功能,包括结合胆红素(conjugated bilirubin,CB)和总胆汁酸(total bile acid,TBA),并根据测量时间记录为出生后第 1 周 CB(CB1)、出生后第 1 周 TBA(TBA1)、出生后第 2 周 CB(CB2)、出生后第二周 TBA(TBA2)。

### 三、统计学处理

使用 SPSS 26.0、MedCalc 12.7.0 和 GraphPad 8.0 进行统计学分析。服从正态分布的连续型变量以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用两独立样本  $t$  检验;不服从正态分布的连续型变量以  $M(Q_1, Q_3)$  表示,组间比较采用 Mann-Whitney  $U$  检验。分类变量以例数(百分比)表示,组间比较采用卡方检验。

对 CBA 组与 CC 组患儿出生后第 1 周、第 2 周 CB 和 TBA 水平比较中差异有统计学意义的指标,进行诊断性受试者操作特征(receiver operating characteristic,ROC)曲线分析。采用 Delong's 检验对 ROC 曲线下面积(area under the receiver operating characteristic curve,AUC)进行比较。 $P < 0.05$  为结果具有统计学意义。

## 结 果

### 一、一般资料

根据本研究纳入和排除标准,共有 143 例产前发现肝门区囊肿患儿纳入研究。首次超声诊断时孕周为( $25.29 \pm 6.07$ )周(平均孕周为 24 周)。经手术及明确的临床结局证实为 CBA 37 例(CBA 组),CC 106 例(CC 组)。在 143 例患儿中,女性患儿人数(107 例)是男性(36 例)的 3 倍左右,CBA 组和 CC 组女性人数占比分别为 75.7% 和 74.5%,高于男性人数占比(分别为 24.3% 和 25.5%),但是 CBA 组与 CC 组之间性别比例差异并无统计学意义( $P > 0.05$ )。CBA 组患儿手术年龄显著早于 CC

组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),见表 1。

## 二、CBA 组和 CC 组患儿产前超声影像特征

CBA 组产前超声检查首次发现时间略早于 CC 组,初始囊肿体积及初始囊肿最大长径差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。CBA 组 Vb( $3.39 \text{ cm}^3$ )明显小于 CC 组( $20.38 \text{ cm}^3$ ),差异有统计学意义( $P < 0.001$ )。CBA 和 CC 的 MCV 分别为 1.48 倍和 8.34 倍,差异亦有统计学意义( $P < 0.001$ )。见表 1。

以 Vb 作为诊断指标鉴别 CBA 与 CC,当 Vb 临界值为  $4.84 \text{ cm}^3$  时,其鉴别诊断 CBA 和 CC 的 AUC、约登指数、灵敏度、特异度、阳性预测值(positive predictive value, PPV)以及阴性预测值(negative predictive value, NPV)分别为 0.756(95% CI: 0.660 ~ 0.851)、0.398、60.6%、79.2%、47.6%、86.6%。以 MCV 作为诊断指标鉴别 CBA 和 CC,当 MCV 临界值为 3.92 倍时,其鉴别诊断 CBA 和 CC 的 AUC、约登指数、灵敏度、特异度、PPV 和 NPV 分别为 0.828(95% CI: 0.728 ~ 0.929)、0.534、83.3%、70.1%、42.9% 和 94.0%,见表 2。MCV 对于产前鉴别 CBA 和 CC 具有更好的诊断效能,当囊肿体积增大不足 3.90 倍时,患 CBA 的可能性更大。

除囊肿体积变化外,本研究还分析了胆囊的描述性数据。CBA 中对胆囊描述最多的是“胆囊壁僵硬且壁厚”、“曲折管状”、“内壁不光滑”或“胆囊萎

缩”,上述表述出现在 14 例(38%)CBA 的超声检查报告中,而 CC 组无一例此类描述。CBA 组有 5 例(13.5%)在产前系列超声检查提示“胆囊不可见”。相比之下,CC 组有 7 例在首次产前超声检查时提示“胆囊不可见”,但在随后的系列超声检查中可见胆囊。

## 三、CBA 组和 CC 组出生后 2 周肝功能生化指标比较

本研究获取了 11 例 CBA 和 25 例 CC 患儿出生后第 1 周、第 2 周的肝功能检查结果,另有 4 例 CBA 和 10 例 CC 患儿仅有出生后第 2 周肝功能检查结果。经分析发现,CBA 组患儿的 CB 和 TBA 水平于出生后第 1 周即升高(平均值:  $39.80 \mu\text{mol/L}$  和  $54.90 \mu\text{mol/L}$ ),显著高于 CC 组患儿(平均值  $13.50 \mu\text{mol/L}$  和  $4.50 \mu\text{mol/L}$ ),差异均有统计学意义( $P < 0.001$ ),并于第 2 周继续升高。CBA 组患儿第 2 周 CB 和 TBA 平均值分别为  $62.7 \mu\text{mol/L}$  和  $62.05 \mu\text{mol/L}$ ,显著高于 CC 组患儿的平均值(分别为  $16.60 \mu\text{mol/L}$  和  $8.70 \mu\text{mol/L}$ ),差异有统计学意义( $P < 0.001$ );见图 1、表 3。

## 四、CB 和 TBA 早期鉴别诊断 CBA 与 CC 的诊断效能

在鉴别诊断 CBA 和 CC 时,将 CB 和 TBA 纳入 ROC 曲线分析。当单独使用 CB 1 时,其 AUC 为

表 1 143 例产前发现肝门区囊肿患儿一般资料及产前超声检查数据

Table 1 General profiles and prenatal ultrasonographic data of 143 neonates of fetal portal cyst

临床指标	性别[ $n(\%)$ ]		首次发现 胎龄[ $M(Q_1, Q_3)$ , 周]	产前超声	
	男性	女性		Va[ $M(Q_1, Q_3)$ , $\text{cm}^3$ ]	MDI[ $M(Q_1, Q_3)$ , cm]
CBA( $n=37$ )	9(24.3)	28(75.7)	23.00(20.00, 25.00)	3.02(0.47, 5.77)	1.90(1.20, 2.60)
CC( $n=106$ )	27(25.5)	79(74.5)	24.00(22.00, 29.00)	1.16(0.66, 3.37)	1.90(1.40, 2.40)
$\chi^2/Z$ 值	$\chi^2 = 0.019$		$Z = -2.517$	$Z = -0.942$	$Z = -0.219$
$P$ 值	0.890		$< 0.012$	0.346	0.827
临床指标	产前超声		生化检查例数		手术年龄
	Vb[ $M(Q_1, Q_3)$ , $\text{cm}^3$ ]	MCV[ $M(Q_1, Q_3)$ ]	第 1 周	第 2 周	[ $M(Q_1, Q_3)$ , d]
CBA( $n=37$ )	3.39(0.72, 12.60)	1.48(0.85, 3.62)	11	15	49.0(32.50, 71.50)
CC( $n=106$ )	20.38(5.85, 48.97)	8.34(2.71, 31.17)	25	35	62.00(39.00, 102.00)
$\chi^2/Z$ 值	$Z = -4.428$		-		$Z = -1.964$
$P$ 值	$< 0.001$		-		$< 0.049$

注 CBA:囊肿型胆道闭锁; CC:胆总管囊肿; MCV:囊肿体积增加倍数; MDI:初次检测时最大直径; Va:初次检测时囊肿体积; Vb:分娩前囊肿体积; - 无数据

表 2 Vb 和 MCV 对于 CBA 和 CC 的诊断效能

Table 2 Diagnostic performances of Vb and MCV in differentiating CBA and CC

变量	AUC	约登指数	灵敏度(%)	特异度(%)	PPV(%)	NPV(%)	临界值
Vb( $\text{cm}^3$ )	0.756(0.660 ~ 0.851)	0.398	60.6(42.2 ~ 76.6)	79.2(70.0 ~ 86.3)	47.6	86.6	4.84
MCV(倍数)	0.828(0.728 ~ 0.929)	0.534	83.3(57.7 ~ 95.6)	70.1(57.6 ~ 80.4)	42.9	94.0	3.92

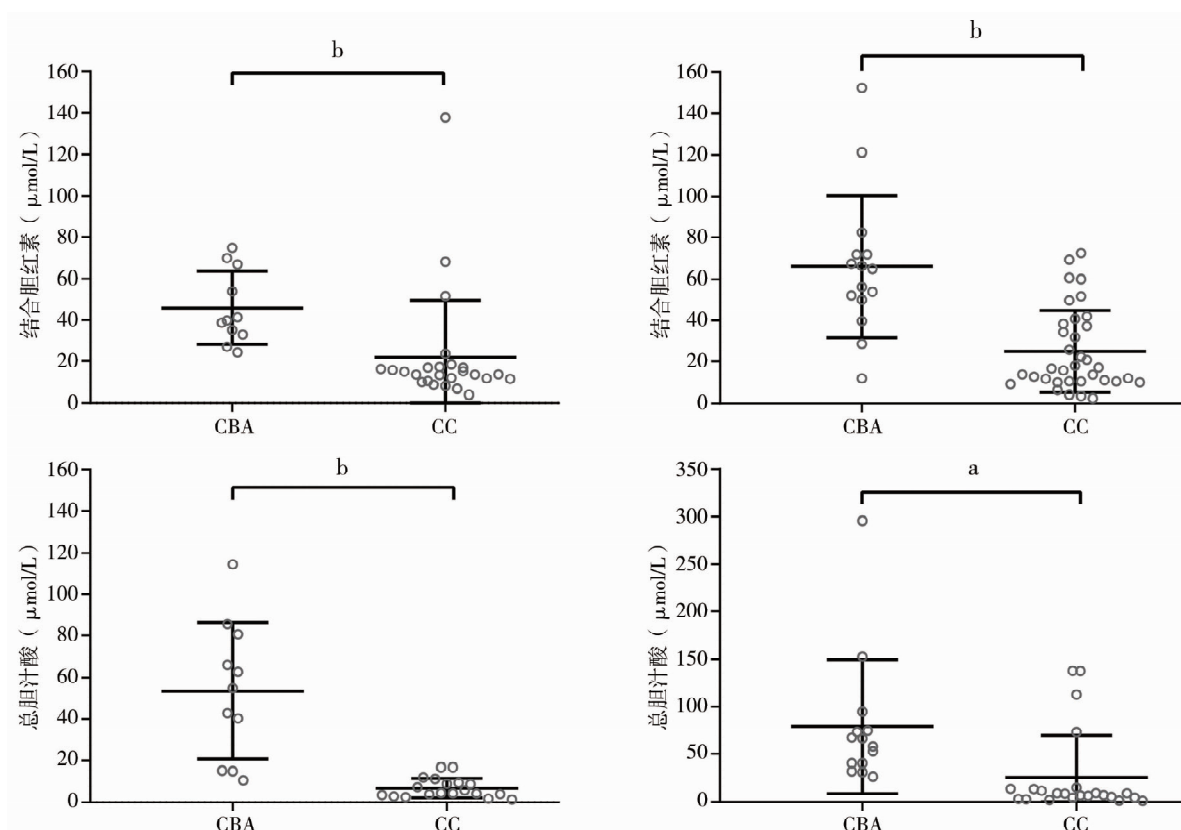
注 Vb:分娩前最后一次测量囊肿体积; MCV:囊肿体积增加倍数; CBA:囊肿型胆道闭锁; CC:胆总管囊肿; AUC:曲线下面积; PPV:阳性预测值; NPV:阴性预测值



0.902(95% CI:0.793 ~ 1.000),而单独使用TBA1时,其AUC为0.962(95% CI:0.902 ~ 1.000)。联合CB1和TBA1时,AUC增加至0.967。Delong's检验结果显示,CB1、TBA1以及联合使用CB1和TBA1的AUC值差异并无统计学意义( $P>0.05$ )。单独使用CB2和TBA2鉴别CBA和CC时,AUC分别为0.870(95% CI:0.763 ~ 0.977)和0.860(95% CI:0.730 ~ 0.991);联合使用CB2和TBA2鉴别CBA和CC时,AUC增加至0.898,经Delong's分析显示,上述AUC差异也无统计学意义( $P>0.05$ );见表4、图2A。

使用ROC曲线进一步分析CB与TBA以鉴别

CBA和CC时发现,当CB1临界值为24  $\mu\text{mol/L}$ 时,约登指数、灵敏度和特异度分别为0.880、100%和88%;当TBA1临界值为13.6  $\mu\text{mol/L}$ 时,约登指数、灵敏度和特异度分别为0.804、90.9%和89.5%;当CB2临界值为50  $\mu\text{mol/L}$ 时,约登指数、灵敏度和特异度分别为0.657、80.8%和85.7%;当TBA2临界值为20.9  $\mu\text{mol/L}$ 时,约登指数、灵敏度和特异度分别为0.826、100%和82.6%;在CB1为24  $\mu\text{mol/L}$ 、TBA2为20.9  $\mu\text{mol/L}$ 时约登指数达到较大值,即当 $\text{CB1} \geq 24 \mu\text{mol/L}$ 、 $\text{TBA2} \geq 20.9 \mu\text{mol/L}$ 时,诊断效能最高,即患有CBA的可能性较大,且此时诊断灵敏度最高,可以避免漏诊;见表4、图2。



注 左栏图:出生后第1周;右栏图:出生后第2周;CBA:囊肿型胆道闭锁;CC:胆总管囊肿,CB:结合胆红素;a:与对照组相比, $P<0.001$ ;b:组间比较, $P<0.0001$

图1 囊肿型胆道闭锁和胆总管囊肿患儿出生后第1周和第2周肝功能指标差异统计图

Fig.1 Scatter plots of differences in liver function parameters between the first and second week of life in neonates with cystic biliary atresia and choledochal cyst

表3 CBA组和CC组患儿出生后2周内CB和TBA变化[ $M(Q_1, Q_3)$ ,  $\mu\text{mol/L}$ ]

Table 3 Comparison of CB and TBA in CBA and CC children[ $M(Q_1, Q_3)$ ,  $\mu\text{mol/L}$ ]

分组	出生后第1周 CB (n=11)	出生后第1周 TBA (n=25)	出生后第2周 CB (n=15)	出生后第2周 TBA (n=35)
CBA组(n=11)	39.80(32.90,66.60)	54.90(15.30,80.60)	64.70(50.00,71.60)	62.05(38.28,79.60)
CC组(n=25)	13.50(10.8,16.99)	4.50(3.64,9.60)	16.60(10.32,38.30)	8.70(4.30,13.80)
Z值	-3.800	-4.150	-4.120	-3.630
P值	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

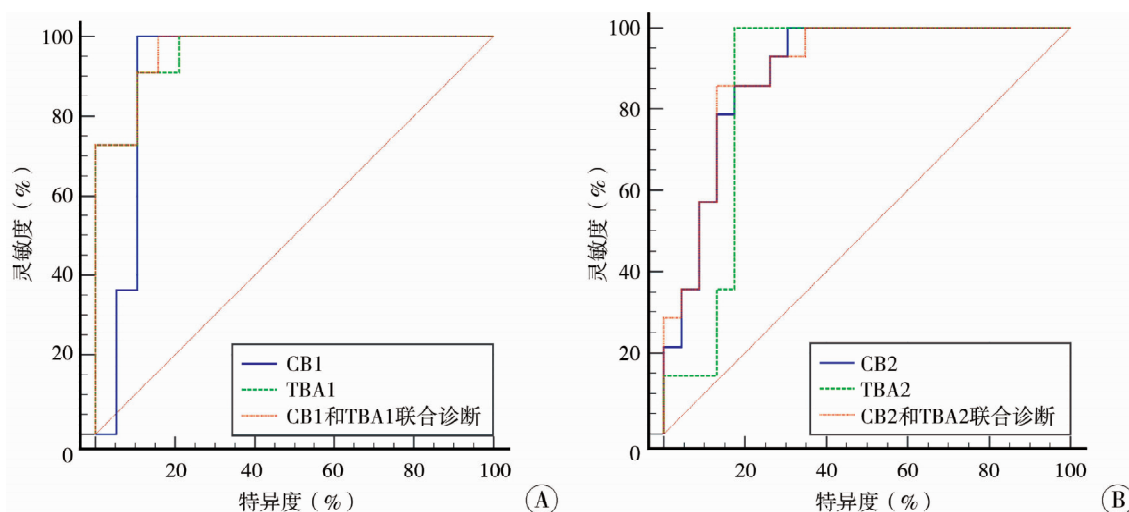
注 CBA:囊肿型胆道闭锁;CC:胆总管囊肿;CB:直接胆红素;TBA:总胆汁酸

表 4 CB 和 TBA 鉴别 CBA 与 CC 时的诊断效能

Table 4 Diagnostic effectiveness of CB and TBA in distinguishing CBA from CC

变量	AUC	约登指数	灵敏度(%)	特异度(%)	PPV(%)	NPV(%)	临界值
CB1( $\mu\text{mol/L}$ )	0.902(0.793~1.000)	0.880	100.0(67.9~100.0)	88.0(67.7~96.8)	78.6	100.0	23.95
TBA1( $\mu\text{mol/L}$ )	0.962(0.902~1.000)	0.804	90.9(57.1~99.5)	89.5(65.5~98.2)	83.3	94.4	13.55
CB1 和 TBA1 联合诊断	0.967(0.912~1.000)						
CB2( $\mu\text{mol/L}$ )	0.870(0.763~0.977)	0.657	80.0(51.4~94.7)	85.7(69.0~94.6)	70.6	90.9	49.9
TBA2( $\mu\text{mol/L}$ )	0.860(0.730~0.991)	0.826	100.0(73.2~100.0)	82.6(60.5~94.3)	77.8	100.0	20.88
CB2 和 TBA2 联合诊断	0.898(0.798~0.997)						

注 CBA:囊肿型胆道闭锁;CC:胆总管囊肿;CB:结合胆红素;TBA:总胆汁酸;AUC:曲线下面积;PPV:阳性预测值;NPV:阴性预测值;表中括号内的数据为95%置信区间



注 A 为出生后第 1 周;B 为出生后第 2 周;CB:结合胆红素;CBA:囊肿型胆道闭锁;CC:胆总管囊肿;TBA:总胆汁酸;CB1:出生后第 1 周结合胆红素;TBA1:出生后第 1 周总胆汁酸

图 2 CB 和 TBA 鉴别 CBA 和 CC 的受试者操作特征曲线  
Fig.2 CB and TBA identify the ROC curves of CBA and CC

## 讨论

随着产前超声技术的进步,越来越多的胆道系统异常能够在胎儿期被检测出来,这为临床医师提供了早期诊断和干预的机会,特别是 CBA 和 CC。本研究 143 例产前发现肝门区囊肿患儿中,25.9% 诊断为 CBA,提示当产前超声检查提示肝门区囊肿时,临床医师应警惕 CBA 的发生。然而 CBA 和 CC 的鉴别诊断仍然是产前产后诊断的一个挑战,尤其是在影像学 and 初步临床表现上存在相似之处时。本研究旨在通过系统的产前超声影像特征以及出生后早期肝功能检查评估,探讨这两种疾病在诊断上的关键差异。

CBA 是一种预后与手术时间高度相关的胆道疾病,而 CC 是一种更常见的异常,手术时间较 CBA 宽松,预后一般较好,产前鉴别两者具有一定困难。有研究表明,产前超声检查中观察到的小囊肿、胆囊异常(如检测不到、胆囊小、胆囊壁僵硬、胆囊内

空虚或胆囊壁增厚、胆囊位置异常等)以及右肝动脉扩张等特征可能提示 CBA。然而,这些结果大多缺乏统一的客观标准,导致在临床应用中的不确定性和诊断的复杂性<sup>[9-10,19]</sup>。鉴于此,我们开展了这项多中心研究,旨在通过更大规模的数据收集和分析,以更系统的方式评估这些超声影像特征在鉴别 CBA 和 CC 中的价值。本研究中,CBA 和 CC 的初始囊肿体积和直径没有差异,但 CC 囊肿增长更快、更显著,至妊娠末期时,CC 组囊肿体积增加 8 倍以上,至产前末次检查时平均囊肿体积超过 20 cm<sup>3</sup>;而 CBA 平均囊肿体积增加不到 1.5 倍,末次检查时囊肿体积平均小于 3.4 cm<sup>3</sup>。当使用囊肿增长倍数 MCV 和分娩前囊肿体积 Vb 作为指标来区分 CBA 和 CC 时,研究结果显示,MCV 的诊断效能优于 Vb。具体而言,当 MCV 达到 3.9 倍时,鉴别 CBA 的 AUC 为 0.828,显示出较高的诊断价值,其灵敏度为 83.3%。值得注意的是,尽管 MCV 在鉴别 CBA 方面表现出较好的诊断效能,但此时 95% CI 相对较宽,这一现象可能是由于个别 CBA 患儿囊肿显著增大所致。

有关胆囊形态学在 BA 产前诊断中的研究已有较多报道<sup>[7,20-21]</sup>。胆囊形态学的变化可能是由于胆道闭锁导致胆汁无法正常排出,从而引起胆囊结构和功能上的改变。胆汁淤积不仅会损害肝脏,还会导致胆囊壁的炎症反应,进而使胆囊壁增厚。此外,长期缺乏胆汁流动可能导致胆囊萎缩或变形。这些发现对于产前诊断具有重要意义,为医师提供了早期识别 CBA 的线索。在本研究中,CBA 患儿胆囊的典型超声表现包括“胆囊壁增厚且僵硬”、“胆囊呈管状扭曲”、“胆囊内壁不光滑”以及“胆囊萎缩”。本研究中有 14 例(占 38%)CBA 患儿的超声报告中有上述描述,而在 CC 组患儿中并未观察到这些特征。Casaccia 等<sup>[7]</sup>提出,小囊肿和胆囊缺失是提示 BA 的重要超声表现。本研究发现,在 CBA 患儿中有 5 例(13.5%)表现为“胆囊不可见”,而在对照组中,有 7 例在初次检查时提示“胆囊不可见”,但在随后的检查中又观察到了胆囊。因此,如果怀疑“胆囊缺失”,必须进行重复检查。

产前诊断中发现的肝门区囊肿常常引起孕妇焦虑,甚至导致一些孕妇终止妊娠。另外,异常的超声检查结果也提醒父母需在婴儿出生后尽早寻求医疗咨询,以避免错过 CBA 的最佳手术时机。即使在出生后,仅依靠超声或 MRI 进行鉴别诊断也是具有挑战性的,通常还需要结合血清生化检查等辅助手段来进行确诊。在本研究中,HPE 的平均年龄为 49 d,远低于另一项多中心研究<sup>[21]</sup>。这表明参与本研究的医疗机构对 CBA 的产前和产后诊断给予了足够的重视,同时也凸显了本研究在临床实践中的重要价值。

目前,已建立的 BA 大规模筛查方法包括粪便颜色卡、CB/直接胆红素(direct bilirubin,DB)测定、粪便颜色饱和度,以及一些新的生化方法,包括尿酸胆胆汁酸测定、血清 MMP7 等。尽管粪便颜色卡被认为是基于人群筛查的最具成本效益的方法,但一些研究表明,CB/DB 筛查更为敏感,且接受 HPE 的患儿年龄更小。很少有研究报道 TBA 在 BA 筛查中的应用。Zhou 等<sup>[19]</sup>报道,与对照组相比,出生 3~4 d 的 BA 婴儿 TBA 显著增加,其 AUC 为 75%。对于产前发现的异常,应首先进行针对性检查。我们在临床中发现,大多数 CBA 婴儿出生后有正常胎便,直到出生后 2~3 周才排出“白色”便,这比血清生化指标中 CB 和 TBA 值升高的时间要晚得多。因此,我们认为粪便颜色卡筛查不适合用于出生后 2 周内的早期诊断。

血清生化检查发现,CBA 婴儿的 CB 和 TBA 自出生后第 1 周开始增加,此后持续高于 CC 婴儿。尽管在一些 CC 患儿中,由于囊肿较大、合并胆泥等原因表现为一定程度的胆道梗阻,但这些患儿的血清生化中是 CB 而不是 TBA 略有增加。比较出生后前 2 周的 CB 和 TBA,对鉴别 CBA 和 CC 有较好的诊断作用。当优先考虑诊断的灵敏度时,第 1 周 CB 在 24  $\mu\text{mol/L}$  和第 2 周 TBA 在 21  $\mu\text{mol/L}$  时,其诊断的灵敏度可达 100%。这意味着在这些阈值下,几乎所有 CBA 病例都可以被识别出来,这对于避免漏诊具有重要意义。尽管 CB 和 TBA 在出生后 2 周内的 AUC 没有显著差异,但动态监测这两种指标的变化趋势仍然可以为早期诊断提供有价值的信息。特别是在第 1 周 CB 达到 24  $\mu\text{mol/L}$  和第 2 周 TBA 达到 21  $\mu\text{mol/L}$  的情况下,可以作为临床上早期识别 CBA 的重要依据。

本研究存在一定的局限性。首先,作为一项多中心研究,各中心患儿的依从性不同,导致收集到的数据不完整,限制了可以进行连续分析的患儿数量。其次,各中心的超声检查报告模板不一致,导致对胆囊的描述缺乏统一的标准。最后,本研究的结果尚未经过前瞻性研究验证。

**利益冲突** 所有作者声明不存在利益冲突

**作者贡献声明** 童明欣负责文献检索、研究结果分析与讨论、论文撰写,张志波负责论文设计,其他作者负责数据收集,冯杰雄负责全文知识性内容的审阅与修正

## 参 考 文 献

- [1] Hartley JL, Davenport M, Kelly DA. Biliary atresia[J]. Lancet, 2009, 374 (9702): 1704 - 1713. DOI: 10. 1016/S0140 - 6736 (09)60946 - 6.
- [2] Bezerra JA, Wells RG, Mack CL, et al. Biliary atresia: clinical and research challenges for the Twenty-First century[J]. Hepatology, 2018, 68(3): 1163 - 1173. DOI: 10. 1002/hep. 29905.
- [3] Chung PHY, Zheng S, Tam PKH. Biliary atresia: east versus west[J]. Semin Pediatr Surg, 2020, 29(4): 150950. DOI: 10. 1016/j. semped Surg. 2020. 150950.
- [4] Serinet MO, Wildhaber BE, Broué P, et al. Impact of age at Kasai operation on its results in late childhood and adolescence: a rational basis for biliary atresia screening[J]. Pediatrics, 2009, 123(5): 1280 - 1286. DOI: 10. 1542/peds. 2008 - 1949.
- [5] Lakshminarayanan B, Davenport M. Biliary atresia: A comprehensive review[J]. Autoimmun, 2016, 73: 1 - 9. DOI: 10. 1016/j. jaut. 2016. 06. 005.
- [6] Scottoni F, Davenport M. Biliary atresia: potential for a new decade[J]. Semin Pediatr Surg, 2020, 29(4): 150940. DOI: 10. 1016/j. semped Surg. 2020. 150940.
- [7] Casaccia G, Bilancioni E, Nahom A, et al. Cystic anomalies of biliary tree in the fetus: is it possible to make a more specific prenatal diagnosis? [J]. J Pediatr Surg, 2002, 37(8): 1191 -

1194. DOI:10.1053/jpsu.2002.34470.
- [8] Yang D, Li L, Diao M, et al. Prenatal diagnosis at different gestational times and clinical features of choledochal cysts: a single tertiary center report [J]. *Pediatr Surg Int*, 2023, 39 (1): 105. DOI:10.1007/s00383-023-05374-5.
- [9] Shin HJ, Yoon H, Han SJ, et al. Key imaging features for differentiating cystic biliary atresia from choledochal cyst: prenatal ultrasonography and postnatal ultrasonography and MRI [J]. *Ultrasonography*, 2021, 40 (2): 301-311. DOI:10.14366/usg.20061.
- [10] Yu P, Dong N, Pan YK, et al. Comparison between cystic biliary atresia and choledochal cyst: a clinical controlled study [J]. *Pediatr Surg Int*, 2022, 38 (1): 109-114. DOI:10.1007/s00383-021-05004-y.
- [11] Caponcelli E, Knisely AS, Davenport M. Cystic biliary atresia: an etiologic and prognostic subgroup [J]. *J Pediatr Surg*, 2008, 43 (9): 1619-1624. DOI:10.1016/j.jpedsurg.2007.12.058.
- [12] Harpavat S, Garcia-Prats JA, Anaya C, et al. Diagnostic yield of newborn screening for biliary atresia using direct or conjugated bilirubin measurements [J]. *JAMA*, 2020, 323 (12): 1141-1150. DOI:10.1001/jama.2020.0837.
- [13] Harpavat S, Garcia-Prats JA, Shneider BL. Newborn bilirubin screening for biliary atresia [J]. *N Engl J Med*, 2016, 375 (6): 605-606. DOI:10.1056/NEJMc1601230.
- [14] Harpavat S, Finegold MJ, Karpen SJ. Patients with biliary atresia have elevated direct/conjugated bilirubin levels shortly after birth [J]. *Pediatrics*, 2011, 128 (6): e1428-e1433. DOI:10.1542/peds.2011-1869.
- [15] Gong ZH, Wu YB, Zheng LL, et al. Can free carnitine or bilirubin in blood be used in neonatal screening for biliary atresia? [J]. *Eur J Pediatr Surg*, 2020, 30 (5): 459-464. DOI:10.1055/s-0039-1698764.
- [16] Noorulla F, Dedon R, Maisels MJ. Association of early direct bilirubin levels and biliary atresia among neonates [J]. *JAMA Netw Open*, 2019, 2 (10): e1913321. DOI:10.1001/jamanetworkopen.2019.13321.
- [17] Kastenberg ZJ, Deneau MR, O'Brien EA, et al. Fractionated bilirubin among 252 892 Utah newborns with and without biliary atresia: a 15-year historical birth cohort study [J]. *J Pediatr*, 2023, 257: 113339. DOI:10.1016/j.jpeds.2022.12.041.
- [18] Hoshino E, Moriwaki K, Morimoto K, et al. Cost-effectiveness analysis of universal screening for biliary atresia in Japan [J]. *J Pediatr*, 2023, 253: 101-106. e2. DOI:10.1016/j.jpeds.2022.09.028.
- [19] Zhou KJ, Lin N, Xiao YT, et al. Elevated bile acids in newborns with Biliary Atresia (BA) [J]. *PLoS One*, 2012, 7 (11): e49270. DOI:10.1371/journal.pone.0049270.
- [20] Chen LZ, He FJ, Zeng KH, et al. Differentiation of cystic biliary atresia and choledochal cysts using prenatal ultrasonography [J]. *Ultrasonography*, 2022, 41 (1): 140-149. DOI:10.14366/usg.21028.
- [21] 詹江华, 余晨. 胆道闭锁发病机制研究概述与启示 [J]. *临床小儿外科杂志*, 2018, 17 (11): 801-804. DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2018.11.001.
- Zhan JH, Yu C. An overview and enlightenment of the pathogenesis of biliary atresia [J]. *J Clin Ped Sur*, 2018, 17 (11): 801-804. DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2018.11.001.
- (收稿日期: 2024-03-25)

**本文引用格式:** 童明欣, 谢华, 唐维兵, 等. 囊肿型胆道闭锁的产前产后一体化鉴别诊断 [J]. *临床小儿外科杂志*, 2024, 23 (12): 1125-1132. DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202403047-004.

**Citing this article as:** Tong MX, Xie H, Tang WB, et al. Integrated pre-and post-natal differential diagnosis of cystic biliary atresia [J]. *J Clin Ped Sur*, 2024, 23 (12): 1125-1132. DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202403047-004.

· 编者 · 作者 · 读者 ·

## 本刊报道范围

1. 对临床诊疗策略、存在问题或研究方向、技术方法以及基础理论研究现状与目标的见解、建议和发展思路, 小儿外科疾病诊疗指南、专家共识、指南解读。
2. 小儿外科临床诊疗实践、手术运用及相关基础与实验研究结果报告。
3. 微创技术、腔镜内镜技术及机器人手术的临床应用, 各类新技术、新器械、新方法、新术式的介绍与探讨。
4. 疾病流行病学调查、随访评价、预后评估以及康复经验, 复杂疑难罕见病例、MDT 诊治案例的分享与析评。
5. 针对小儿外科理论与实践意义重大或分歧较多问题开展的学术争鸣与讨论, 针对学术文献中的概念、观点、方法或者存在问题的思考与评价。
6. 小儿外科相关专业的研究进展与研究成果。