



关注公众号



阅读本文

[DOI] 10.3969/j.issn.1005-6483.20241885

<http://www.lcwzz.com/CN/10.3969/j.issn.1005-6483.20241885>

Journal of Clinical Surgery, 2025, 33(1):043-045

· 专家笔谈 ·

《胆道闭锁诊断与治疗循证实践指南》 更新解读

宋洋 杨继鑫

[关键词] 胆道闭锁; 指南解读; 小儿外科

胆道闭锁(BA)的诊断及治疗,一直是小儿外科领域的一大挑战。1955年,Kasai医生首次实施了肝门空肠吻合术(KPE),这一手术显著改善了BA患儿的预后。KPE通过重建胆汁流通过路,延长了患儿的生存期。然而,即使及时进行KPE,也只有50%~75%的病人能够实现胆汁排出,且许多病人随后会出现胆管炎等并发症,最终60%~75%的病人在18岁之前需要进行肝移植^[1]。Starzl等^[2]成功实施了世界上首例肝移植手术,尽管病人未能存活,但这一尝试为BA的治疗带来了革命性的进步,目前针对BA患儿肝移植的技术已趋于成熟。

随着医学技术的发展,近年来各国也相继推出了BA诊疗相关指南。北美和欧洲儿科胃肠病学、肝病学和营养学会(2017年)、中华医学会小儿外科学分会肝胆外科学组和中国医师协会器官移植医师分会(2018年)、日本胆道闭锁协会(2020年)分别发布了BA的临床实践指南,为BA的治疗标准化提供了指导^[3-5]。复旦大学附属儿科医院和复旦大学GRADE中心在上述指南的基础上,基于循证医学的角度制订了《胆道闭锁诊断与治疗循证实践指南》,规范了诊断流程,旨在降低患儿行Kasai手术的年龄,提高自体肝脏生存率,改善总体预后^[6]。指南使用推荐意见分级策略(GRADE)对推荐意见进行分级,分别用A、B、C和D代表高、中、低和极低质量证据,以1表示推荐和反对,2表示建议和不建议。

一、BA的筛查、诊断与鉴别

BA患儿的临床表现缺乏特异性,包括出生后黄疸延迟消退或再次出现并持续加重,大便颜色变浅,呈

陶土色,尿色变深,呈浓茶色。在相似的临床表现和影像学特征下,鉴别BA和其他导致新生儿胆汁淤积的疾病对临床医生来说一直是个难题。

1. 大便比色卡(SCC):推荐意见:使用SCC进行筛查有效地降低了BA发展到晚期的概率,提高了早期诊断率(1C)。在我国台湾省,新生儿出生时会分发通用粪便颜色图表,并在1个月时进行健康检查评估。在经推广过后,台湾省没有婴儿在超过90天后接受手术^[7]。正常的大便颜色范围包括黄色至绿色,通过将大便和比色卡比对,能及时告知家长患儿的大便颜色异常。作为一种无创、低成本的筛查手段,此举通过确保患儿在出生后90天内进行KPE,大大降低了死亡率和早期肝移植的数量。但用SCC判别婴儿粪便颜色易受主观因素的影响。近年来人工智能的发展,SCC由最初的肉眼识别发展到如今的大数据图像比对,再发展至通过手机APP比对,降低了用SCC判别婴儿粪便颜色易受主观因素影响的缺点,这种进步有助于家长对病人大便进行监测,使SCC筛查标准更明确,更易于大范围内实施推广^[8-10]。

2. 生物标志物水平:推荐水平:血清 γ 谷氨酰转氨酶(γ -GT)不是诊断BA的特异性指标(2D);推荐胆汁淤积患儿行基质金属蛋白酶(MMP)-7诊断BA(1D)。MMP-7和 γ -GT是辅助诊断BA的常用生物标志物。最近的回顾性队列研究表明,BA婴儿的血清MMP-7水平显著高于非BA婴儿^[11-12]。MMP-7诊断BA的总敏感性、特异性和曲线下面积分别为96%、91%和0.9847, γ -GT分别为80%、79%和0.9645;MMP-7作为BA诊断标志物虽具有较高的灵敏度与特异度,但其应用仍需进一步标准化。有研究提出, γ -GT诊断BA与年龄相关,不同阶段具有不同参考范围,>120日龄患儿 γ -GT水平对BA鉴别无意义,但与其他生物标志物(如MMP-7)联合应用可提高诊断的

基金项目:国家自然科学基金项目(81401240);湖北省自然科学基金立项项目(2022CFB134)

作者单位:430000 武汉,华中科技大学同济医学院附属同济医院小儿外科

通信作者:杨继鑫,Email:yangjixin0910@126.com

准确性^[13-15]。

3. 胆红素:推荐水平:建议新生儿生后即行足跟血胆红素初筛,阳性病例 2 周后复测血胆红素筛查 BA (2B)。Mowat 等^[16]提出将直接胆红素(D-bil)或共轭胆红素测量作为筛查 BA 的方法之一。台湾的一项回顾性研究表明,黄疸婴儿的 D-bil 测量有助于早期发现 BA,建议对所有长期黄疸的新生儿或大便颜色异常的婴儿进行 D-bil 水平测量^[17]。血清总胆红素水平升高 ≥ 300 mg/ml, D-bil 水平占总胆红素 50% 以上时,可怀疑 BA^[4]。

4. 超声检查:推荐水平:超声探测到肝门三角征对 BA 有明确的诊断优势(1C)。腹部超声检查由于其无创和价格低的优势,是用于评估 BA 和胆道异常畸形的主要影像学检查方式。胆囊异常(包括胆囊不可见,胆囊壁增厚,胆囊轮廓不清晰等)、三角索征和肝门囊肿是怀疑 BA 婴儿胆道系统异常的直接特征。尤其是三角形条索征被认为是诊断 BA 的一个特异性超声征象,但受到客观(无纤维块或纤维块较小)和主观(超声医生水平)等因素的影响,其灵敏度较低。当结合型高胆红素血症婴儿在超声上出现这些特征之一时,应高度怀疑 BA,建议进行手术探查来进一步确认。如果常规超声没有报出以上阳性结果,可根据实际情况考虑弹性成像和超声引导下经皮穿刺胆囊造影(PTCC)进行进一步的评估,但不做为常规手段^[18]。

5. 磁共振胰胆管成像(MRCP):推荐水平:不推荐 MRCP 用于 BA 诊断(1D)。MRCP 可以评估是否存在肝外胆管,但是由于婴儿进行磁共振检查难以配合、需要镇静、成功率低和体型小会导致空间分辨率不足,且对小月龄的健康婴幼儿行 MRCP 检查,仅 62.5% 的概率能检测到肝外胆管。因此,MRCP 诊断 BA 特异度低,假阳性率高,不推荐 MRCP 成为常规检查手段^[18-19]。

6. 胆道造影:推荐水平:不推荐 PTCC 用于 BA 诊断(1C)。胆道造影检查是确诊 BA 的金标准,可以清晰显示肝内外胆道情况。首先,胆囊穿刺查看是否有胆汁流出以及胆汁的颜色,胆囊置管注入造影剂,若胆总管远端通畅而近端未显影,需对胆总管进行加压后再次造影,观察有无肝内胆管显影,若仍不显影则诊断为 BA。但该操作有形成胆漏的风险,且将导管置入闭锁的小胆囊内的难度和不确定性大,所以,PTCC 不作为常规方法^[14]。

总之,根据国内新发布的《胆道闭锁诊断与治疗循证实践指南》,指南临床专家组推荐的 BA 筛查和诊断临床路径为:对新生儿进行大便比色和胆红素检测,将异常的新生儿筛查出来,和病理性黄疸的新生儿一起进行血生化检测,对筛查出的胆汁淤积性黄疸患儿

进行 MMP-7 和超声检查,若两者皆为阳性,应尽早行胆道探查加肝脏活检,其余可能视具体情况而定^[6]。

二、BA 的治疗

1. Kasai 手术:Ⅲ型 BA 采用 KPE。推荐水平:基于 Kasai 手术后部分患儿可长期自体肝生存,Kasai 手术仍作为 BA 的首选治疗方法(1C)。(1)术前准备:包括营养状况准备(术前营养状况直接关系到术后的恢复)、肠道准备,手术当日应注射维生素 K 预防大出血。(2)手术步骤:采取右侧肋缘下斜切口,开腹后首先探查腹腔内情况,包括肝脏、胆道、脾脏、腹水等情况。将胆囊固定在腹壁上行置管造影检查,术中造影是诊断 BA 的金标准。确诊为 BA 后,充分游离肝门部纤维块,将其完整切除,将空肠拉到上方行 KPE,下方断端行肠肠吻合。(3)术后处理:术后 2~3 天禁食、胃肠减压;白蛋白和血浆交替使用;记录每日排便情况,观察大便颜色;定期检查血常规、肝功能、感染指标;住院期间静脉滴注抗生素,出院后改口服,为防止耐药可以将两种抗生素(如头孢三代和磺胺)每 2 个月交替使用,口服 3~6 个月;术后肠道功能恢复后口服激素、护肝利胆药物。

2. 肝移植:推荐水平:建议 BA 患儿将终末期肝病评分(PELD)作为是否接受肝移植的评价标准之一(2C)。BA 复杂的病因机制、独特的胆道结构发育、术后持续炎症和免疫反应造成了肝纤维化。多种途径的相互作用加速了这一过程。Kasai 手术的预后主要取决于 BA 诊断的时间和术后早期胆红素水平。通过 Kasai 手术,少数病人可以延长肝脏的天然生存期长达 20 年。然而,大多数 BA 患儿会在 Kasai 术后出现胆管炎,频繁出现胆道炎症会加快肝硬化、门静脉高压症(PHT)等相关的并发症^[20]。最终唯一的解决办法是肝移植。BA 已成为迄今为止儿童肝移植最常见的适应症^[21]。早期移植存在许多技术上的挑战,随着时间的推移、技术的进步,目前为止结果也大大改善。据报道,BA 的 5 年生存率超过 66%^[22]。

三、并发症的防治

1. 胆管炎:推荐水平:推荐 BA Kasai 术后胆管炎予三代头孢菌素治疗,必要时可考虑升级抗生素治疗(1D)。胆管炎是 BA 患儿 Kasai 术后最常见的并发症,发病率在 40% 左右。胆管炎定义参考临床上诊断胆管炎的标准:无明显诱因的发热(≥ 38 °C),小便颜色变深呈现浓茶样,大便颜色变浅呈陶土样,全身皮肤巩膜出现持续不退或者消退之后再次出现的黄染^[23]。发病原因与胆汁反流、肠道细菌逆行移位、术前肝脏出现纤维化等情况有关。胆管炎按照发生频率可分为偶发性胆管炎和频发性胆管炎(半年内发作次数 ≥ 3

次),按照术后炎症出现时间的早晚可分为早期胆管炎(术后 1 个月内)和晚期胆管炎(术后 1 个月以上)。通常认为频发性胆管炎和早期胆管炎是预后不良的重要标志,反复出现的胆管炎已经被列为肝移植的手术指征^[24]。治疗胆管炎通常使用的抗生素为三代头孢,如头孢哌酮舒巴坦为临床经验性用药,后续可以根据细菌培养结果进一步调整用药方案。根据情况输注丙种球蛋白和激素。Kasai 术后发生胆管炎,特别是术后 1 个月内的早期胆管炎,对患儿的肝脏功能造成损伤,反复发作的胆管炎会导致胆管上皮细胞变性,出现胆管狭窄或不通,形成肝内胆管结石、胆汁湖、PHT 等严重后果。同时也极大地影响患儿家属的信心,在炎症可控的前提下过早选择肝脏移植手术。因此,预防术后胆管炎的发生是十分重要的,胆管炎一旦发作要及时就诊治疗。

2. PHT:推荐水平:BA 伴食管静脉曲张出血,建议内镜套扎和硬化剂注射延缓病情(2D)。PHT 是 BA 患儿 Kasai 手术后的一个常见并发症,发生率为 40%~60%。PHT 会导致食管胃底静脉曲张、脾功能亢进以及腹水形成,进食质地硬的食物会出现消化道出血。自体肝长期生存时,出现食管胃底静脉曲张,建议做胃镜检查,结扎或硬化剂治疗扩张的静脉^[4]。

3. 胆汁湖:推荐水平:BA 患儿 Kasai 术后出现肝内胆汁湖,不能从经皮肝穿刺胆道引流术中获益,但囊肿内引流术可能获益(2D)。胆汁湖形成伴随胆管炎反复发作,影响患儿自体肝长期生存时间。胆汁湖的形成机制目前尚不十分清楚,提出了以下假设:(1)反复发作胆管炎导致胆管阻塞,胆汁从肝实质渗漏形成胆汁漏;(2)持续的炎症过程导致肝内胆道梗阻,从而导致胆管炎和胆汁湖;(3)肝内胆管的不规则结构;(4)导管板畸形^[25]。胆汁湖的形成被认为是预后不良的标志,对于尚未进展到肝内多发扩张病灶的患儿,国内 2018 版和日本的指南认为可首选经皮肝穿刺置管引流,这与《胆道闭锁诊断与治疗循证实践指南》中认为 BA 患儿 Kasai 术后出现肝内胆汁湖不能从经皮肝穿刺胆道引流术中获益这一结论相悖。我院近期有 2 例 BA 患儿通过从经皮肝穿刺胆道引流术使胆汁湖变小,且后续拔管后胆汁流出通畅。因此需要进一步研究来明确该结论正确与否。

明确 BA 的病因和发病机制仍然是一个挑战,如何使 BA 的诊疗更加有效也是小儿外科临床医生面临的难题。本文结合国内外指南解读 BA 整个诊疗过程,目前国际 BA 诊疗指南处于定稿阶段,我们期待未来 BA 诊疗迎来新的进步,为家庭提供新的希望,让患儿获得更好的生活质量。

参考文献

- [1] Tam PKH, Wells RG, Tang CSM, et al. Biliary atresia[J]. Nat Rev Dis Primer, 2024, 10(1): 1-22.
- [2] Starzl TE, Marchioro TL, Vonkaulla KN, et al. Homotransplantation of The Liver in Humans[J]. Surg Gynecol Obstet, 1963, 117: 659-676.
- [3] Fawaz R, Baumann U, Ekong U, et al. Guideline for the Evaluation of Cholestatic Jaundice in Infants[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2017, 64(1): 154-168.
- [4] 中华医学会小儿外科学分会肝胆外科学组, 中国医师协会器官移植医师分会儿童器官移植学组. 胆道闭锁诊断及治疗指南(2018 版)[J]. 中华小儿外科杂志, 2019, 40(5): 392-398.
- [5] Ando H, Inomata Y, Iwanaka T, et al. Clinical practice guidelines for biliary atresia in Japan[J]. J Hepato-Biliary-Pancreat Sci, 2021, 28(1): 55-61.
- [6] 陈功, 姜璟, 汤悦, 等. 胆道闭锁诊断与治疗循证实践指南[J]. 中国循证儿科杂志, 2022, 17(4): 245-259.
- [7] Davenport M, Ong E, Sharif K, et al. Biliary atresia in England and Wales[J]. J Pediatr Surg, 2011, 46(9): 1689-1694.
- [8] Franciscovich A, Vaidya D, Doyle J, et al. PoopMD, a Mobile Health Application, Accurately Identifies Infant Acholic Stools[J]. Plos One, 2015, 10(7): e0132270.
- [9] Shen Z, Zheng S, Dong R, et al. Saturation of stool color in HSV color model is a promising objective parameter for screening biliary atresia[J]. J Pediatr Surg, 2016, 51(12): 2091-2094.
- [10] Hoshino E, Hayashi K, Suzuki M, et al. An iPhone application using a novel stool color detection algorithm for biliary atresia screening[J]. Pediatr Surg Int, 2017, 33(10): 1115-1121.
- [11] Wu JF, Jeng YM, Chen HL, et al. Quantification of Serum Matrix Metalloproteinase 7 Levels May Assist in the Diagnosis and Predict the Outcome for Patients with Biliary Atresia[J]. J Pediatr, 2019, 208: 30-37. e1.
- [12] Jiang J, Wang J, Shen Z, et al. Serum MMP-7 in the Diagnosis of Biliary Atresia[J]. Pediatrics, 2019, 144(5): e20190902.
- [13] He L, Ip DKM, Tam G, et al. Biomarkers for the diagnosis and post-Kasai portoenterostomy prognosis of biliary atresia[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 11692.
- [14] 王若晗, 李英超. 胆道闭锁诊断方法学研究进展[J]. 中华小儿外科杂志, 2021, 42(9): 837-846.
- [15] Chen X, Dong R, Shen Z, et al. Value of Gamma - Glutamyl Transpeptidase for Diagnosis of Biliary Atresia by Correlation With Age[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2016, 63(3): 370-373.
- [16] Mowat AP, Davidson LL, Dick MC. Earlier identification of biliary atresia and hepatobiliary disease[J]. Arch Dis Child, 1995, 72(1): 90.
- [17] Liao FM, Chang KC, Wu JF, et al. Direct Bilirubin and Risk of Biliary Atresia[J]. Pediatrics, 2022, 149(6): e2021053073.
- [18] Zhou W, Zhou L. Ultrasound for the Diagnosis of Biliary Atresia[J]. Diagnostics, 2021, 12(1): 51.
- [19] Siles P, Aschero A, Gorincour G, et al. A prospective pilot study: Can the biliary tree be visualized in children younger than 3 months on Magnetic Resonance Cholangiopancreatography[J]. Pediatr Radiol, 2014, 44(9): 1077-1084.
- [20] Chardot C, Buet C, Serinet MO, et al. Improving outcomes of biliary atresia[J]. J Hepatol, 2013, 58(6): 1209-1217.
- [21] Esquivel CO, Iwatsuki S, Gordon RD, et al. Indications for pediatric liver transplantation[J]. J Pediatr, 1987, 111(6): 1039-1045.
- [22] Superina R. Biliary atresia and liver transplantation[J]. Pediatr Surg Int, 2017, 33(12): 1297-1304.
- [23] 中华医学会小儿外科学分会肝胆外科学组. 胆道闭锁 Kasai 术后胆管炎诊疗专家共识(2022 版)[J]. 中华小儿外科杂志, 2022, 43(9): 769-774.
- [24] Tainaka T, Kaneko K, Seo T, et al. Hepatolithiasis after hepatic portoenterostomy for biliary atresia[J]. J Pediatr Surg, 2006, 41(4): 808-811.
- [25] Tam PKH, Wells RG, Tang CSM, et al. Biliary atresia[J]. Nat Rev Dis Primers, 2024, 10(1): 47.

(收稿日期: 2024-11-26)

(本文编辑: 孙清源 杨泽平)