

肝 外 胆 道 闭 锁

(综 述)

附属儿童医院 陈小友 胡 劲 审校

肝外胆道闭锁(EHBA)系部分或全部肝外胆道闭塞,以致胆流受阻的疾病。闭锁部位多数发生在肝门部。组织学表现为胆管增生、胆汁郁积,不同程度的门脉周围炎和纤维化。病理变化是小叶间胆管对远端胆道梗阻的增生性反应。本文就有关EHBA病因、临床诊断、鉴别诊断、治疗及预后综述如下。

1 病 因

EHBA的病因至今仍不明。以往认为属于先天性畸形(Glaster,1879),后来认为与遗传有关。据报道自1855年以来至少发现有14个家庭中发生2个以上EHBA患者^[1,2]。这些患者与散发的EHBA患者组织学改变无异,故有人又提出遗传敏感性的设想,认为胆管上皮对感染或基因方面的损害具有一种遗传敏感性^[1]。Shim等(1974)统计了Hawaii地区中国人、菲律宾人和白种人的EHBA发病率^[3],中国人 $3.0 \pm 1.6/10\,000$,菲律宾人 $2.0 \pm 0.9/10\,000$,白种人 $0.6 \pm 0.2/10\,000$,人种间差异显著,说明不同种族有不同的遗传敏感性。然而Danks等(1977)调查了55例EHBA,未发现家庭成员中同时发病^[4]。Strickland(1985)报告2例单卵双胞胎患者,在他们各自的同胞中均未发病^[5]。

Danks等(1977)调查发现EHBA的发生具有时空群体性^[4],即在某一时间、地点EHBA集簇发生。Strickland和Shannon(1982)对EHBA的时空群体现象作了进一

步阐述^[6]。他们调查了1972年至1980年9年中Texas州30例EHBA患者,发现9年中有23例分别发生在1976、1977和1979三个年份。而8~10月份又是发病高峰季节。从而暗示EHBA的发生受环境因素的影响。若按动物模型推算,该环境因素作用于胎儿胆道的时间是在3月初至6月初。他们认为这可能是毒素的影响。

Danks等还发现EHBA母亲在生病儿之前有较高的自然流产率^[4]。他们发现,EHBA患儿无CMV、Rubella、Toxoplasmosis、Syphilis、HB感染的证据,但在手术切除的胆管残留物中却有炎症细胞浸润,其中还发现有胆管的急性炎症。肝穿刺活检,EHBA早期均表现新生儿肝炎的镜观,而胆道机械梗阻的镜下特征则在以后才出现。因此认为EHBA是在出生后发生的。Landing(1974)提出了婴儿梗阻性胆管病的概念^[7],认为新生儿原发性肝炎、肝外胆道闭锁、胆总管囊肿都是炎症感染所致,它们的病原相同,但表现各异。由于炎症使胆道上皮受损、管腔闭锁、进行性肝硬化。根据患儿出生后有正常胎粪排出,组织切片中发育正常的胆道组织被炎症细胞浸润,及疤痕组织中不再存在炎症细胞,也支持EHBA是后天继发性病变。

Morecki等(1982)应用间接免疫荧光抗体技术测定血清Reovirus 3(Reo 3)抗体,发现EHBA组68%抗体阳性,而对照组仅8%阳性^[8]。Dussaix(1984)用同样方法检测了0~2月、3~4月、5~6

月EHBA、新生儿肝炎及正常婴儿的血清抗体,发现他们的抗体水平与母体相一致,仅3个婴儿抗体水平逐渐增高,其中2个EHBA,1个正常婴儿。因而他们认为,4个月以下婴儿Reo 3抗体水平是被动接受母体抗体的结果^[9]。Brown等以酶联免疫吸附分析法测定血清Reo 3抗体水平及IgM抗体,发现EHBA、新生儿肝炎和对照组之间无差异。用免疫细胞化学法检查EHBA肝胆组织,未发现Reo 3抗原存在^[10]。针对Reo 3在EHBA和新生儿肝炎患儿中的不同结果,Morecki等提出了寻找病毒相关抗原之说。他们认为,感染Reo 3后留有病毒基因,可译制出病毒相关抗原。尽管免疫细胞化学法或杂交法不能检出抗原,但可通过更敏感的方法如聚合酶链反应(polymerase chain reaction)鉴定残留的Reo 3核酸^[11]。

2 诊断与鉴别诊断

2.1 EHBA 出生时很少有异常表现,排出正常胎粪,3~6周后出现白色大便,结合胆红素增高,肝脏肿大,偶尔有脾大。须在2~3个月内手术疏通胆流,否则将出现胆汁性肝硬化。未经手术治疗者其平均生存期为1年半左右(Hays, 1963)。由于胆道闭锁,胆流受阻,十二指肠液无胆汁^[12],同位素如¹³¹I玫瑰红或^{99m}Tc-IDA不能进入肠腔^[13],超声波检查可能发现胆囊萎缩^[14],内窥镜胆胰管逆行造影可发现异常肝外胆道^[15],经皮穿刺肝活检有汇管区胆管增生,确诊需剖腹探查。

2.2 直接胆红素持续增高的新生儿都应进行病因检查。病因包括感染、代谢与遗传疾病、解剖学异常等三大方面。详细收集病史可提供有关线索,血、尿、脑脊液培养, TORCH感染的抗体滴度测定, VDRL、HBsAg的检查及必要部位的X线摄片,可找出感染性病因。尿检查还原糖及氨基酸以筛除代谢病。血清 α_1 抗胰蛋白酶测定以除外 α_1 -ATD,汗液氯化物测定以除外囊性纤维

变,眼科检查以发现白内障、网膜病、视神经发育不良、青年角膜弓等。

2.3 新生儿特发性肝炎临床症状酷似EHBA,由于两者预后截然不同,早期诊断尤为必要。新生儿特发性肝炎是指病原一时不清的,非感染、代谢等因素引起的胆汁郁积。大多在生后第1周就出现黄疸,胆汁郁积严重,可出现大便发白,多数生长正常,也有呈现生长停滞者。一般预后良好,黄疸消退。但约25%会发展成不同程度的肝硬化^[13]。

目前许多新技术被用于鉴别EHBA与新生儿肝炎,如系列超声检查胆囊形态^[14],血清胆酸含量测定^[15],肝酶活性测定^[16],十二指肠液分析^[17],同位素肝胆显影^[18],内窥镜下胆胰管逆行造影术^[19],肝活检等,虽以上检查方法较少创伤性,但剖腹探查、术中胆道造影仍是目前保留的最有效的鉴别手段。

绳线试验是一种检查十二指肠液中有无胆汁的简易而有效的方法。由重锤牵引进入十二指肠的尼龙线隔一段时间后取出,若无胆汁,提示EHBA或严重的肝内胆汁郁积。

放射性核素肝胆显影技术是一种可靠的非侵入性方法。锝标记物(^{99m}Tc-IDA)经静脉由肝细胞摄取并分泌入胆囊,再排入肠腔。正常在注射后5 min示踪剂已聚积于肝内,15 min内胆囊显影,30 min后示踪剂出现于小肠内。闪烁扫描显示肠道内有示踪剂,表明胆道开放,可除外EHBA;若肠道内无示踪剂显示,可认为胆道闭锁或严重的肝实质疾病如新生儿肝炎所致的严重胆汁郁积。因苯巴比妥能促进胆汁排泄,口服苯巴比妥5日后扫描有助于两者的鉴别。

内窥镜胆胰管逆行造影术及经皮穿刺肝活检都有相当的技术要求。经皮穿刺肝活检,准确率达92%,汇管区胆管增生提示EHBA,而广泛的巨细胞变则为新生儿肝炎的特征。然而取样可能有技术性错误,或未能获得足够多的汇管区组织,作病理诊断须

慎重。同时EHBA和 α_1 -ATD两者早期肝活检均无特征性改变, 1个月内的婴儿肝活检常将EHBA误诊为肝病^[13,20]。

2.4 剖腹探查的指征:黄疸并出现白色粪便, 十二指肠液无胆汁, 或肝胆扫描肠道内无示踪剂时都提示有EHBA, 但严重的肝内胆汁郁积会有同样表现。应争取时间进行剖腹探查。术中可直观胆囊, 行胆道造影和取肝活检。若胆囊萎缩、肝外胆道异常及肝硬化明显, 提示EHBA, 延长切口进一步检查肝门, 而后行肝门小肠吻合术。

3 预后与治疗

EHBA应争取在出生后2个月内行肝门小肠吻合术, 90天后手术者预后通常不良。有资料表明, 60天前手术86%病人黄疸消退, 10年生存率占75%, 而90天后手术者10年生存率仅占10%^[17]。影响预后的主要并发症为逆行性胆管炎和门脉高压症。由于局部解剖结构改变, 由小肠上行感染引起胆管炎, 大多数发生在术后3个月内, 且常为革兰氏阴性菌感染。它可导致胆流不畅、败血症, 并促进门脉高压症的发展^[19,20]。在并发慢性胆管炎者可有严重的门脉高压症。对于手术失败或合并严重肝功能衰竭者, 近来推荐肝移植术。

持续性胆汁郁积时, 肠腔内胆酸浓度降低, 使脂肪及脂溶性维生素(A、D、E、K)的吸收障碍, 而中链脂肪酸则因不需要与胆酸微粒结合吸收, 可用它来提供高热卡。对EHBA术后母乳喂养体重不增者, 加用富含中链脂肪酸和必需脂肪酸的配方奶(pregestimil)可使体重增加^[21]。脂溶性维生素过多或过少均会产生症状, 应根据血浓度及时调整剂量。水溶性维生素每天提供二倍于生理需要量即可防止其缺乏。在支持疗法中微量元素钙、铁、锌等亦应适当补充。

胆汁郁积时肝内胆酸滞留损害肝细胞, 已发现熊脱氧胆酸(UDCA)对肝脏无毒性, 口服后可部分取代有毒的鹅胆酸, 使

EHBA术后营养不良者体重增加, 肝功能改善^[22]。

参 考 文 献

1. Cunningham ML, et al. Am J Med Genet 1988; 31(2): 421
2. Lachaux A, et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1988; 7(2): 280
3. Shim WKT, et al. Pro Pediatr Surg 1972; 6(1): 53
4. Danks DM, et al. Arch Dis child 1977; 52(5): 360
5. Strickland AD, et al. J Pediatr 1985; 107(3): 418
6. Strickland AD, et al. J Pediatr 1982; 100(5): 749
7. Landing BH. Pro Pediatr Surg 1974; 8(1): 113
8. Morecki R, et al. N Engl J Med 1982; 307(8): 481
9. Dussaix E, et al. N Engl J Med 1984; 310(10): 658
10. Brown WR, et al. J Pediatr 1988; 113(4): 670
11. Morecki R, et al. Hepatology 1988; 10(4): 515
12. Rosenthal P, et al. J Pediatr 1985; 107(2): 253
13. Majd M, et al. Pediatrics 1931; 67(1): 140
14. Ikeda S, et al. Eur J Pediatr 1989; 148(5): 396
15. Knisely AS. Ann Clin Lab Sci 1990; 20(2): 113
16. Avery GB Neonatology—Pathophysiology and Management of the Neonate. 3rd edition. Philadelphia: JB Lippincott Company, 1987: 630
17. Tolaymat, et al. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1989; 9(2): 256
18. Ferry GD, et al. Clin Pediatr 1985; 24(6): 305
19. Coffey C, et al. J Pediatr 1987; 111(6): 824
20. Houwer RHJ, et al. Arch Dis Child 1989; 64(2): 214
21. Kaufman SS, et al. J Pediatr 1987; 110(5): 679
22. Ulrich D, et al. Lancet 1987; 2(8571): 1324

(1990年9月收稿, 1991年2月修回)