

胆道闭锁小儿肝移植手术时机、术式和疗效

夏普开提·甫拉提 吐尔洪江·吐逊 温浩 姚刚



作者简介:温浩,主任医师、教授、博士研究生导师。现任新疆医科大学第一附属医院院长,新疆维吾尔自治区包虫病临床研究所所长,新疆维吾尔自治区器官移植研究所所长,新疆包虫病基础医学实验室(自治区级重点实验室、国家科技部国家重点实验室)主任。兼任国家人事部专家服务中心专家顾问委员,中华医学会新疆分会副会长,中华医学会外科学分会和器官移植分会委员,新疆医学会器官移植分会主任委员,中华医学会医疗事故鉴定专家库成员,新疆社会发展与基础研究领域专家组成员,英国皇家热带医学与卫生学会会员,德国乌尔姆大学医学院感染性疾病部客座教授,WHO 包虫病专家组成员及亚洲协调代表,英国萨尔夫特大学生命科学部客座教授,法国贝藏松大学客座教授。担任《中华肝脏外科手术学电子》《中华外科杂志》等 10 余种杂志编委。享受自治区具有突出贡献专家津贴和国务院特殊津贴。

【摘要】 胆道闭锁是由于肝外与肝内胆管发生进行性纤维炎性梗阻而导致的胆汁淤积性肝硬化,并最终导致肝衰竭为结局的一类疾病,是小儿肝移植手术的常见适应证。本文将探讨胆道闭锁的发病机制、诊断方法、肝移植手术时机、手术方式及术后并发症;同时探讨小儿肝移植的现状与发展。

【关键词】 胆道闭锁; 儿童; 肝移植

Timing, procedures and efficacy of liver transplantation in children with biliary atresia Xiapukai · Fulati, Tuerhongjiang · Tuxun, Wen Hao, Yao Gang. Digestive Vascular Surgery Center, Department of Liver & Laparoscopic Surgery, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830054, China
Corresponding author: Wen Hao, Email: dr.wenhao@163.com

【Abstract】 Biliary atresia is a category of disease caused by biliary cirrhosis due to progressive fibro-inflammatory obstruction of extrahepatic and intrahepatic bile ducts, and eventually progresses into liver failure. It is a common indication for liver transplantation in children. In this article, the pathogenesis, diagnosis of biliary atresia, timing, procedures and postoperative complications of liver transplantation were illustrated. Meantime, current status and development of pediatric liver transplantation were discussed.

【Key words】 Biliary atresia; Children; Liver transplantation

DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-3232.2024.01.001

基金项目: 国家自然科学基金(82270632); 省部共建中亚高发成因与防治国家重点实验室包虫病专项(SKL-HIDCA-2020-BC4)

作者单位: 830054 乌鲁木齐, 新疆医科大学第一附属医院消化血管外科中心 肝脏·腹腔镜外科

通信作者: 温浩, Email: dr.wenhao@163.com

胆道闭锁 (biliary atresia, BA) 通常是指先天性 BA, 见于婴幼儿^[1-2]。由于胆管在胎儿时期就发生闭塞, 导致胆汁无法排出, 长期胆汁淤积引起的肝损害^[2-4]。成人与小儿肝移植于 1963 年同时开始发展。世界第一例小儿肝移植手术是由 Thomas Starzl 为 3 岁的 BA 患儿进行治疗^[5]。

经过半个世纪的医学技术发展, 随着小儿肝移植技术的逐步成熟, 肝移植手术现已成为终末期肝病的唯一治疗手段^[6-8]。目前小儿肝移植的适应证主要包括胆汁淤积性肝病、遗传代谢性疾病、暴发性肝衰竭、肝肿瘤等疾病^[5], 其中 BA 为最常见的手术适应证, 我国发病率约为 1/5 000, 肝门空肠吻合术 (Kasai 术) 可以挽救部分患儿的生命, 但即便如此, 最终也仍有 75% 的患儿需要行肝移植手术进行干预^[7]。然而, 限制着肝移植技术发展进步的最大问题却在于供体器官的来源紧缺。活体肝移植 (living-related liver transplantation, LLT) 以及尸体劈离式肝移植 (splitting liver transplantation, SLT) 的出现提供了更多体积大小合适的供体器官, 从而使得更多的患儿获得了肝移植的机会, 但这仍无法完全缓解供体器官来源紧缺的问题。而 Kasai 手术则成为患儿肝移植术前的一种重要的姑息性手术治疗方式^[7]。因此主张 BA 患儿应早期进行肝门空肠吻合术作为姑息性治疗, 当出现肝衰竭时则建议行肝移植的评估。

一、BA 发病机制

BA 是世界范围内小儿肝移植最常见的手术指征, 但由于其复杂性和对疾病发病机制缺乏了解, 新疗法的开发一直受阻^[9]。BA 的免疫发病机制可使患儿出生后第 1 个月就出现胆管增生, 持续纤维化, 致使不同程度肝硬化、门静脉高压或其他严重的肝脏并发症发生^[10-11]。关于该疾病的病因有不同的理论, 包括胚胎或发育异常; 暴露于外源性因素, 如病毒或毒素; 免疫不成熟; 免疫失调和自身免疫^[12-13]。这种变量和因素的复杂组合导致 BA 不是一种单一病因的疾病, 而是具有某些临床特征的不同表型的疾病组合^[9]。

二、BA 诊断方法

BA 的主要症状是持续性进行性黄疸、浓茶样尿、陶土色粪便和肝脾肿大, 并常常发生梗阻性黄疸。目前其发病机制暂不明确, 给临床诊断和治疗带来了困难与挑战。虽然已有大量的研究, 但尚未列出标准的诊断和治疗方案^[14]。BA 的术前临床诊

断主要依靠患儿症状、体征、血液检查和超声、MRI 检查等。腹腔镜或开放探查联合胆道造影被认为是诊断的金标准^[14]。MRI、放射性核素扫描和肝活检的诊断价值远低于超声和胆管造影^[15-16]。肝外胆管的解剖形态及闭锁的部位各自有着较大的区别, 因而与形态分型有关, 较为复杂。BA 的分型也是基于肝外 BA 的主要部位来进行分类: I 型为胆总管闭锁, 包括胆总管下段及高位不同程度的闭锁; II 型为肝管闭锁, 即胆管为开放状态而肝管则呈闭锁或缺损等; III 型的闭锁部位则位于肝门部肝管 (图 1)。

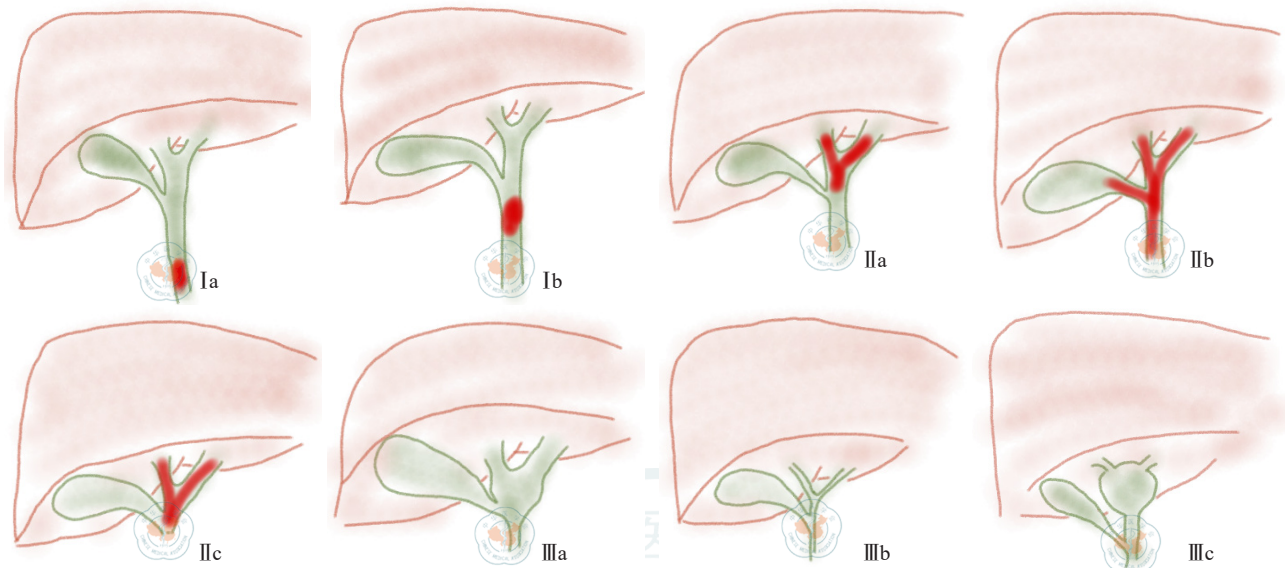
三、肝移植手术时机

BA 患儿应早期行 Kasai 术, 当出现肝衰竭时则建议行肝移植的评估。终末期肝病者如有合并以下 2~3 条合并症则可施行肝移植手术治疗: 难治性腹腔积液; 合并上消化道出血的肝门静脉高压; 发生肝性脑病并呈进行性加重; 自发性细菌性腹膜炎并反复发作; 进行性加重的疲劳或营养不良; 肝肾综合征; 肝肺综合征合并进行性加重的低氧血症; 代谢性骨病并骨折; 反复发作的胆道化脓性感染; 黄疸合并难以纠正的皮肤瘙痒; 合并严重肝功能不全; 急性暴发性肝衰竭^[17-18]。绝对禁忌证: 不可切除的肝外恶性肿瘤; 人类免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV) 阳性; 无法控制的全身感染; 合并肝外恶性肿瘤; 不可逆的严重神经损伤; 心、肺和肾脏等关键器官及其他肝外器官异常^[17]。

患儿的肝移植评估符合肝移植条件后, 即可行肝移植手术治疗。此前需要计算移植所需的肝脏重量, 若供肝的体积过小无法满足机体代谢需要时, 将导致小肝综合征, 影响术后恢复; 反之, 若移植进受体的供肝积过大, 将发生腹内压的增高, 心脏和肾脏的血液回流障碍等问题; 门静脉血栓形成也是供肝体积过大导致的血流灌注不足的重要表现之一。日本京都大学在实验及临床研究的基础之上提出了标准移植肝的移植重量与受体体重比 (GWRW) 值在 1.0%~3.0% 之间比较合适, 即为最低移植肝脏质量的标准, 这个重量相当于受体标准肝重量的 50%^[19-21]。

四、肝移植手术方式及疗效

BA 肝移植手术方式: (1) 减体积肝移植术于 1984 年首次报告, 肝移植在体外被修剪成有功能的肝叶或肝段, 用于解决小儿供体肝匮乏^[22]。



注: Ia 为胆总管下端闭锁; Ib 为胆总管高位闭锁; IIa 为胆囊至十二指肠间的胆管开放, 而肝管完全缺损或呈纤维条索状; IIb 为肝外胆管完全闭锁; IIc 为肝管闭锁、胆管缺如; IIIa 为肝管扩张型; IIIb 为微细肝管型; IIIc 为胆湖状肝管型

图 1 胆道闭锁的分型

(2) SLT 是减体积肝移植和亲体肝移植逐步发展而达到的最新阶段。通过该技术, 1 个成人肝脏被分割成两个有功能的移植物, 较大的 IV ~ VII 段移植给成人, 较小的 II ~ III 段移植给小儿^[22]。(3) 小儿活体部分肝移植, 选择适合的肝移植物供体, 分别对供体与受体行供肝切取术及受体活体肝移植术。

1996 年 Goss 等^[23]报道 190 例小儿肝移植结果, 受体 1、2、5 年的存活率分别为 83%、80% 和 78%。而日本、中国香港的研究报道近年小儿活体部分肝移植的成活率达 90% ~ 100%^[22]。受体术后并发症包括血管并发症、胆道并发症、排斥反应、原发性移植物无功能以及感染等。肝动脉栓塞发生率为 13% ~ 17.8%, 可表现为肝坏死、胆漏和胆道梗阻症状, 一旦出现栓塞可早期切开取栓, 如血管仍然不通畅只能切除供肝行二次肝移植术; 小儿肝移植术后门静脉栓塞发生率为 7.4% ~ 12%, 肝静脉狭窄发生率为 4.4%, 与肝动脉和门静脉梗阻不同, 发生较晚, 症状为肝大、腹腔积液和肝功能不良, 死亡率为 33%, 采用球囊扩张狭窄的吻合口可以得到良好的改善; 胆管并发症, 如胆漏及胆肠吻合口狭窄等的发生率为 14%^[7,24]。一经诊断明确, 必须紧急手术解决, 及时适当处理, 均能治愈, 不影响移植肝的存活。供体术后并发症包括术中脾破裂、肝切面胆漏、膈下积液和感染、术后胃底向内侧移位所引起的吞咽困难^[7,24]。

五、小儿肝移植展望

过去 40 年以来, 发达国家的小儿肝移植技术无论是在基础理论还是在临床技术上均步入成熟阶段, 在我国也在逐渐发展、普及。先天性 BA 在我国发病率较高, 肝移植技术在将来会发展成为挽救终末期肝病患儿生命的常规性治疗方法。新技术发展也会推动小儿肝移植的进步: (1) 腹腔镜供体手术。指腹腔镜下对供体进行肝部分切除术。不同于以往的“开大刀”, 腹腔镜供体手术的创伤小、感染风险低、术后恢复快、住院时间短、术后疼痛较开腹手术明显减轻, 而效果与开腹手术等同甚至优于开腹手术。(2) 无缺血肝移植。目前我国获取供体器官的方式仍为快速冷灌注的方式, 并将离体一定时间的供体器官冷冻保存后再移植到器官受者的体内。这种方式使得供体器官将遭受缺血-再灌注损伤 (IRI)。无缺血肝移植即通过常温机械灌注技术, 在不中断器官血供的前提下进行器官的获取、保存及植入, 从而很大程度避免了供体器官的 IRI^[25]。2017 年 7 月 23 日, 中山大学附属第一医院何晓顺教授团队成功完成全球首例“无缺血”人体肝移植术^[25]。以常温机械灌注技术为基础的器官移植不仅可以用于肝移植, 随着技术的发展与成熟, 在不远的将来此技术或可运用在几乎所有的器官移植术中。(3) 人工肝脏。就目前供肝来源匮乏的问题, 人工肝脏的支持可将成为终末期肝病患

者在接受肝移植手术治疗前的重要桥接治疗手段。

六、总结

目前,儿童肝移植术后 1 年和 5 年患者生存率分别为 95% 和 85%。患者疾病的严重程度和基础疾病的存在对生存率有较大影响,在急性肝衰竭的情况下,1 年生存率下降到 65%~70%^[26]。因此,肝移植显然已超出了实验阶段,作为一种有效的挽救生命的手术,它在全世界范围内得到了长足的发展。肝移植的致命弱点仍然是依从性,尤其是青少年患者,并且与生活质量密切相关^[27]。小儿肝移植是涉及到儿科、内科、外科、麻醉、护理、心理学等诸多相关学科的综合治疗手段。现今,如何预防免疫抑制剂的不良反应、最大限度地促进受体健康成长逐步成为重要的课题。而我国在小儿肝移植上也有许多问题需要解决,如大力普及小儿肝移植技术,建立小儿肝移植专业团队,提高围手术期监护管理水平;鼓励和弘扬无偿捐献制度,提高供肝质量;在技术水平逐渐成熟的基础之上,进一步降低医疗费用;不断增强国际间的交流和合作等。

参 考 文 献

- [1] Davenport M. Biliary atresia: from Australia to the zebrafish[J]. *J Pediatr Surg*, 2016, 51(2):200-205.
- [2] Lakshminarayanan B, Davenport M. Biliary atresia: a comprehensive review[J]. *J Autoimmun*, 2016(73):1-9.
- [3] Nizery L, Chardot C, Sissaoui S, et al. Biliary atresia: clinical advances and perspectives[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2016, 40(3):281-287.
- [4] Verkade HJ, Bezerra JA, Davenport M, et al. Biliary atresia and other cholestatic childhood diseases: advances and future challenges[J]. *J Hepatol*, 2016, 65(3):631-642.
- [5] 沈中阳. 中国肝移植的发展与创新 [J]. *临床肝胆病杂志*, 2019, 35(11):2377-2385.
- [6] 郑树森, 徐骁, 陈峻, 等. 中国肝癌肝移植临床实践指南 (2018 版) [J]. *临床肝胆病杂志*, 2019, 35(2):275-280.
- [7] 韩环立, 张明满, 郭春宝, 等. 胆道闭锁肝移植术后早期肝动脉血栓的诊断及处理 [J]. *临床小儿外科杂志*, 2017, 16(2):138-141, 150.
- [8] Wilke TJ, Fremming BA, Brown BA, et al. 2020 Clinical update in liver transplantation[J]. *J Cardiothorac Vasc Anesth*, 2022, 36(5):1449-1457.
- [9] Ortiz-Perez A, Donnelly B, Temple H, et al. Innate immunity and pathogenesis of biliary atresia[J]. *Front Immunol*, 2020(11):329.
- [10] Lampela H, Kosola S, Heikkilä P, et al. Native liver histology after successful portoenterostomy in biliary atresia[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2014, 48(8):721-728.
- [11] Bijl EJ, Bharwani KD, Houwen RH, et al. The long-term outcome of the Kasai operation in patients with biliary atresia: a systematic review[J]. *Neth J Med*, 2013, 71(4):170-173.
- [12] Davenport M, Savage M, Mowat AP, et al. Biliary atresia splenic malformation syndrome: an etiologic and prognostic subgroup[J]. *Surgery*, 1993, 113(6):662-668.
- [13] Caponcelli E, Knisely AS, Davenport M. Cystic biliary atresia: an etiologic and prognostic subgroup[J]. *J Pediatr Surg*, 2008, 43(9):1619-1624.
- [14] Zheng Q, Zhang S, Ge L, et al. Investigation into multi-centre diagnosis and treatment strategies of biliary atresia in mainland China[J]. *Pediatr Surg Int*, 2020, 36(7):827-833.
- [15] Okazaki T, Ochi T, Nakamura H, et al. Needle liver biopsy has potential for delaying Kasai portoenterostomy and is obsolete for diagnosing biliary atresia in the laparoscopic era[J]. *J Pediatr Surg*, 2019, 54(12):2570-2573.
- [16] Hays DM, Woolley MM, Snyder WH, et al. Diagnosis of biliary atresia: relative accuracy of percutaneous liver biopsy, open liver biopsy, and operative cholangiography[J]. *J Pediatr*, 1967, 71(4):598-607.
- [17] Pham YH, Miloh T. Liver transplantation in children[J]. *Clin Liver Dis*, 2018, 22(4):807-821.
- [18] 于振海. 肝移植的适应证及手术时机 [J]. *山东医药*, 2003(30):49-50.
- [19] Kiuchi T, Kasahara M, Uryuhara K, et al. Impact of graft size mismatching on graft prognosis in liver transplantation from living donors[J]. *Transplantation*, 1999, 67(2):321-327.
- [20] Urata K, Kawasaki S, Matsunami H, et al. Calculation of child and adult standard liver volume for liver transplantation[J]. *Hepatology*, 1995, 21(5):1317-1321.
- [21] Rinella ME, Alonso E, Rao S, et al. Body mass index as a predictor of hepatic steatosis in living liver donors[J]. *Liver Transpl*, 2001, 7(5):409-414.
- [22] 董蓓. 小儿肝胆外科学 (第二版) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2017:622-628.
- [23] Goss JA, Shackleton CR, Swenson K, et al. Orthotopic liver transplantation for congenital biliary atresia. an 11-year, single-center experience[J]. *Ann Surg*, 1996, 224(3):276-287.
- [24] 单禹华, 顾松, 徐敏, 等. 小儿肝移植术后肠梗阻病因鉴别及预后分析 [J]. *临床小儿外科杂志*, 2021, 20(6):576-581, 587.
- [25] 何晓顺, 郭志勇. 器官移植将迎来 "无缺血" 时代——全球首例 "无缺血" 肝移植获得成功 [J]. *中华医学杂志*, 2017, 97(36):2810-2811.
- [26] Rawal N, Yazigi N. Pediatric liver transplantation[J]. *Pediatr Clin North Am*, 2017, 64(3):677-684.
- [27] Parmar A, Vandriel SM, Ng VL. Health-related quality of life after pediatric liver transplantation: a systematic review[J]. *Liver Transpl*, 2017, 23(3):361-374.

(收稿日期:2023-10-04)

(本文编辑:张俊峰)

夏普开提·甫拉提, 吐尔洪江·吐逊, 温浩, 等. 胆道闭锁小儿肝移植手术时机、术式和疗效 [J/OL]. *中华肝脏外科手术学电子杂志*, 2024, 13(1): 1-4.