

胆道闭锁流行病学研究进展

卫园园¹ 综述, 詹江华² 审校

(1.天津医科大学研究生院,天津 300070;2.天津市儿童医院普通外科,天津 300134)

摘要 胆道闭锁是以肝内、外胆管进行性炎症和纤维化梗阻为特征的一种严重的婴儿期胆汁淤积性肝病,其病因假说很多,但发病具体机制仍未清楚。流行病学研究对于探讨疾病病因及预防措施具有重要意义。本文通过对胆道闭锁的发病率及分型特点、地理性和季节性发病差异、母孕期危险因素等方面内容进行综述,从流行病学角度出发探讨其可能的发病机制。

关键词 胆道闭锁;病因;流行病学

中图分类号 R657.4*3

文献标志码 A

胆道闭锁(biliary atresia, BA)是婴儿期胆汁淤积性肝病的外科原因之一,以肝内、外胆管进行性炎症和纤维化梗阻为特征,导致胆汁淤积及进行性的肝纤维化和肝硬化,如不及时手术干预,患者常在两岁以内死亡^[1]。BA的病因目前仍不清楚,可能的病因包括遗传、炎症、免疫损伤、感染及其他环境条件等诸多学说。流行病学是现代医学的一门骨干学科,主要任务之一是研究疾病、健康问题的原因及影响因素,对于探讨疾病病因及预防措施具有重要意义。现将BA流行病学相关研究内容综述如下。

1 BA发病率及分型

BA的发病有明显的地区和种族差异,亚洲国家明显高于欧美地区^[2-4]。英国和美国BA的发病率分别为0.58/10 000和0.85/10 000左右。法属波利尼西亚报道的BA发病率最高,可达2.6~2.9/10 000^[5-6],而法国大都市BA发病率为0.5/10 000^[7]。日本和我国台湾地区的发病率分别为1.1/10 000和1.5/10 000,可达欧美国家两倍^[8]。我国大陆地区BA发病率尚未见报道。早在1974年,Shim等^[9]便发现不同种族间BA的发病率差异显著。Yoon等^[10]发现非白种人BA发生率是白种人的两倍(0.96/10 000 vs 0.44/10 000, $RR=2.12$),Canton等^[11]的研究亦支持这一结论。2007年美国一项全国性研究同样发现黑人母亲生下BA患儿的风险显著高于白人母亲($OR=2.50$)^[12]。已证实基因突变、基因多态性、DNA甲基化修饰等在BA发病过程中可能存在一定的作用。BA发病的地区和种族差异可能与基因遗传易感性有关,亦可能与经济社会及环境因素有关^[13-14]。

根据Davenport的分类方法,BA可分为囊肿

型、巨细胞病毒相关性、合并畸形类和特发性/孤立型(isolated BA, IBA)4型^[15]。合并畸形类BA又可分为两型,一型合并孤立散发的畸形例如食管闭锁、肠闭锁等,另一型则伴发脾脏或偏侧畸形,后者又称为胚胎/综合征型(embryonic/syndromic BA)。其中,综合征型BA的发病率同样存在显著的地区和种族差异。英美地区报道综合征型BA占10%~15%,多于日本和南亚的2%~5%。Zhan等^[16]在中国大陆的一项多中心调查统计显示综合征型BA的比例约为5%。有学者认为造成这种差异的原因可能跟亚洲地区孤立型BA发病率高有关^[17]。英国2009年的一项研究首次比较了不同种族之间BA分型比例的差异,结果发现白种人中发育型BA(developmental BA, DBA)即综合征型BA和囊肿型BA所占比例大于南亚人^[18]。多认为囊肿型和综合征型BA的发生可能与遗传基因等先天性因素有关,而IBA发病时间、炎症程度以及胆管阻塞程度各不相同,故认为其发病可能在围产期^[19-20]。因此,相关流行病学研究多集中于研究造成IBA的危险因素。

2 地理性和季节性差异

日本一项超过20年的地区性研究比较了119名BA患儿的出生地,结果并未发现BA的发生存在地理性差异^[21]。在法国,Chardot等^[21]比较大都市内421名BA患儿的22个出生地,亦未发现差异存在。而在英国,对1999-2006年集中化管理期间就诊于3所指定医院的302名患儿调查发现,东南地区BA的发病率(0.78/10 000)是西北地区(0.38/10 000)的两倍以上($OR=2.05$),具有显著的地理性差异,Livesey等^[18]认为这种地区性差异可能是由于两地患者的种族不同引起。纽约州内的一项研究显示1983-1998年间369名BA患儿中纽约市相比非纽约市BA患儿多($RR=2.19$),在排除了病例准确性

基金项目 国家自然科学基金资助项目(81570471);天津市卫生行业重点攻关项目(14KG129)

作者简介 卫园园(1992—),女,硕士在读,研究方向:胆道闭锁的病因与诊治;通信作者:詹江华, E-mail: zhanjianghua@163.com。

等因素后,作者认为这种地理性差异与人口密度、环境及社会经济因素有关^[11]。另有一些学者比较城市和乡村之间 BA 的发生率,研究均未发现地理性差异的存在^[10,22-23]。

关于 BA 的发生是否存在季节性聚集现象,文献调查差异大。Ayas 和 Fischler 等^[22,24]的研究分别将 BA 患儿的出生情况与总人口出生情况相比较,结果显示两者出生月份和季节无差异。Yoon 等^[10]将 1 年分为 3 季比较 BA 患儿出生情况,结果发现 12~3 月 BA 患儿发生率是 4~7 月的 3 倍,而 Wada 等^[21]同样比较 3 季之间 BA 患儿发病情况,并未发现季节性差异存在。Caton 等^[11]发现 BA 患儿出生在秋季(9、10、11 月)的概率高,而美国的一项研究结果显示春季(3、4、5 月)出生的 BA 患儿多^[12]。1996–2003 年我国台湾地区 BA 发病率呈逐年增长趋势,在 2002 年夏季达到高峰,与当地登革热流行时间一致,故作者推测病毒感染暴发可能是 BA 病因^[13],尽管如此,该研究并未发现 BA 发生的季节性差异。法国、瑞典的研究亦未发现季节性差异的存在^[6,22]。

尽管调查结果各有差别,BA 可能存在的地理性和季节性差异都提示着环境尤其是感染因素在 BA 发病中的作用^[25]。而文献得出的 BA 聚集月份结果的不同可能由于病原体的流行存在地理差异^[12]。但总归来说,文献结果多支持寒冷季节 BA 发病率高,可能是由于冬季轮状病毒感染流行的原因^[10-11]。值得注意的是,流行病学调查未发现 BA 的季节聚集性时也不能排除 BA 发病中感染因素的作用,可能是由于没有季节性病毒与 BA 相关、感染 BA 病毒无季节性等情况^[24]。

3 母孕期危险因素

Fischler 等^[22]通过人群对照研究探寻 BA 产前和围产期危险因素,发现母亲高孕龄($OR=3.0$)、胎次大于 4($OR=2.2$)、早产($OR=2.9$)及小于胎龄儿($OR=4.7$)是 BA 的独立危险因素,这一结果提示了易感性和感染因素在 BA 发病过程中的作用。Caton^[11]和 Wada 等^[21]同样将母孕年龄分为小于 25 岁、25 到 35、35 岁以上 3 组进行比较,两研究均未发现母孕年龄对 BA 的影响。亚特兰大的一项研究同样发现 BA 中第 3 胎或以上患儿所占比例大于头胎或第 2 胎患儿,但差别无统计学意义^[10]。而美国 2007 年对 1997–2002 年共 6 年间全国范围内 62 名 IBA 的人群对照研究并未发现胎次及产次与 BA 的关系^[12]。值得注意的是,Livesey 等^[18]发现 DBA 中头胎患儿所占比例大,而 IBA 患儿多来自同胞兄弟大于 5 个的大家庭,提示不可忽视分型在 BA 病因学探讨中

的作用。而 Fischler 的研究并未区分这一点,可能是造成研究结果差异的原因之一。此外,尽管各调查均发现 BA 患儿女婴多见,然而性别差异与 BA 发生并无统计学意义^[10-13]。

新生儿一般可按出生体质量和孕周分为 4 类,足月正常体质量儿,早产正常体质量儿,足月低体质量儿,早产低体质量儿。Caton 等^[11]对纽约 16 年间 249 名 BA 进行流行病学研究,发现早产低体质量儿患 BA 的风险高($RR=3.24$),早产(孕周<37 周)和出生体质量低(<2 500 g)与疾病发生有关。美国的国家级调查同样支持这一结果^[12]。Yoon 等^[10]研究发现,足月低体质量儿 BA 发生率相较足月正常体质量儿(2.62/10 000 vs 0.75/10 000)高,但该研究包含病例数较少。考虑到 DBA 的病变可能在宫内就开始,有学者推测 DBA 患儿可能出生体质量低,然而研究并未发现 DBA 和 IBA 体质量 Z 评分有差异^[18]。有研究显示 BA 患儿生后 1 周内组织学正常可能解释这一现象^[26]。尽管如此,BA 患儿体质量发育不良情况在 DBA 和 IBA 患儿均存在^[27]。

美国国家出生缺陷研究首次进行了营养因素与孤立型 BA 的关系的探讨,研究发现,母孕期维生素 E、铜、磷和生育醇的低摄入与 BA 的发病有关^[12]。孕期营养缺乏可能是 BA 发生的直接因素,也可能通过其他途径间接引起疾病发生。已证实孕周营养缺乏可造成婴儿免疫功能低下,容易发生感染。尽管如此,营养在 BA 发展中的作用仍不清楚。此外,该研究还首次探讨了孕期感染与 BA 的关系,结果显示孕期感染尤其是呼吸道感染与 BA 发生呈负相关。然而,该研究中所报告感染多为呼吸道来源,而可能与 BA 发病有关的胃肠病原菌造成的感染仅 1 人报告,故感染因素与 BA 的关系无法通过该研究明确。除此之外,吸烟饮酒及疾病等因素均未发现与 BA 有关^[12,22]。

4 讨论

BA 流行病学调查结果各异,原因多样。首先,针对 BA 发病的流行病学调查研究大部分年代较早,彼时存在对胆道闭锁诊断认识不足的问题,诸多调查都显示有漏诊误诊的可能。其次,各研究在数据收集和实验设计及统计时所用方法也各不相同,文献间可比较性较差。再者,由于流行病学调查本身的特点,研究结果不可避免的受到回顾偏倚等诸多因素的影响^[12]。

总之,BA 是一种异质性疾病。尽管遗传和环境因素都可作用于 BA 的发病,多数学者目前更倾向于认为围生期型 BA 是由感染、毒性、免疫等因素共

同作用的结果^[28]。时至今日,BA 的发病机制尚未完全确定。我国 BA 患儿众多,但相关的流行病学调查尚未开展,基于大数据多中心的流行病学调查研究也许可以为探讨 BA 病因提供新的视角^[29-30]。

参考文献:

- [1] Nizery L, Chardot C, Sissaoui S, et al. Biliary atresia: Clinical advances and perspectives[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2016,40(3):281
- [2] Jimenez-Rivera C, Jolin-Dahel K S, Fortinsky K J, et al. International incidence and outcomes of biliary atresia[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2013,56(4):344
- [3] Lampela H, Ritvanen A, Kosola S, et al. National centralization of biliary atresia care to an assigned multidisciplinary team provides high-quality outcomes[J]. *Scand J Gastroenterol*, 2012,47(1):99
- [4] Tayler R, Barclay A R, Rogers P, et al. Scottish outcomes for extra hepatic biliary atresia post-rationalisation of services[J]. *Arch Dis Childhood*, 2013,98(5):381
- [5] Girard M, Jannot A S, Besnard M, et al. Polynesian ecology determines seasonality of biliary atresia[J]. *Hepatology*, 2011,54(5):1893
- [6] Chardot C, Carton M, Spire-Bendelac N, et al. Epidemiology of biliary atresia in France: a national study 1986-96[J]. *J Hepatol*, 1999,31(6):1006
- [7] Chardot C, Buet C, Serinet MO, et al. Improving outcomes of biliary atresia: French national series 1986-2009[J]. *J Hepatol*, 2013,58(6):1209
- [8] Chiu C Y, Chen P H, Chan C F, et al. Biliary atresia in preterm infants in Taiwan: a nationwide survey[J]. *J Pediatr*, 2013,163(1):100
- [9] Shim W K, Kasai M, Spence M A. Racial influence on the incidence of biliary atresia[J]. *Prog Pediatr Surg*, 1974,6:53
- [10] Yoon P W, Bresee J S, Olney R S, et al. Epidemiology of biliary atresia: a population-based study[J]. *Pediatrics*, 1997,99(3):376
- [11] Caton A R, Druschel C M, McNutt L A. The epidemiology of extra-hepatic biliary atresia in New York State, 1983-98[J]. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 2004,18(2):97.
- [12] The N S, Honein M A, Caton A R, et al. Risk factors for isolated biliary atresia, National Birth Defects Prevention Study, 1997-2002[J]. *Am J Med Genet Part A*, 2007,143A(19):2274
- [13] Tiao M M, Tsai S S, Kuo H W, et al. Epidemiological features of biliary atresia in Taiwan, a national study 1996-2003[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2008,23(1):62
- [14] Mezina A, Karpen S J. Genetic contributors and modifiers of biliary atresia[J]. *Dig Dis*, 2015,33(3):408
- [15] Davenport M. Biliary atresia: clinical aspects [J]. *Semi Pediatr Surg*, 2012,21(3):175
- [16] Zhan J, Feng J, Chen Y, et al. Incidence of biliary atresia associated congenital malformations: A retrospective multicenter study in China[J]. *Asian J Surg*, 2016, [Epub ahead of print]
- [17] Davenport M, Savage M, Mowat A P, et al. Biliary atresia splenic malformation syndrome: an etiologic and prognostic subgroup [J]. *Surgery*, 1993,113(6):662
- [18] Livesey E, Cortina B M, Sharif K, et al. Epidemiology of biliary atresia in England and Wales (1999-2006)[J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2009,94(6):F451
- [19] Davenport M. Biliary atresia: From Australia to the zebrafish[J]. *J Pediatr Surg*, 2016,51(2):200
- [20] Ningappa M, Min J, Higgs B W, et al. Genome-wide association studies in biliary atresia[J]. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med*, 2015, 7(5):267
- [21] Wada H, Muraji T, Yokoi A, et al. Insignificant seasonal and geographical variation in incidence of biliary atresia in Japan: a regional survey of over 20 years[J]. *J Pediatr Surg*, 2007,42(12):2090
- [22] Fischler B, Haglund B, Hjern A. A population-based study on the incidence and possible pre- and perinatal etiologic risk factors of biliary atresia[J]. *J Pediatr*, 2002,141(2):217
- [23] Houwen R H, Kerremans II, van Steensel-Moll H A, et al. Time-space distribution of extrahepatic biliary atresia in The Netherlands and West Germany[J]. *Z Kinderchir*, 1988,43(2):68
- [24] Ayas M F, Hillemeier A C, Olson A D. Lack of evidence for seasonal variation in extrahepatic biliary atresia during infancy[J]. *J Clin Gastroenterol*, 1996,22(4):292
- [25] Saito T, Terui K, Mitsunaga T, et al. Evidence for viral infection as a causative factor of human biliary atresia[J]. *J Pediatr Surg*, 2015,50(8):1398
- [26] Makin E, Quaglia A, Kvist N. Congenital biliary atresia: liver injury begins at birth.[J]. *J Pediatr Surg*, 2009,44:630
- [27] DeRusso P A, Ye W, Shepherd R, et al. Growth failure and outcomes in infants with biliary atresia: a report from the Biliary Atresia Research Consortium[J]. *Hepatology*, 2007,46(5):1632
- [28] Asai A, Miethke A, Bezerra J A. Pathogenesis of biliary atresia: defining biology to understand clinical phenotypes[J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2015,12(6):342
- [29] Petersen C, Madadi-Sanjani O. Registries for Biliary Atresia and Related Disorders[J]. *Euro J Pediatr Surg*, 2015,25(6):469
- [30] Wang K S. Newborn creening for biliary atresia[J]. *Pediatrics*, 2015, 136(6):e1663

(2016-11-17 收稿)