

儿童胆管缺失综合征行肝移植术治疗



张一茂¹, 靳曙光¹, 向波¹, 杨家印², 黄斌³, 李可为¹, 汪俊祥¹

1. 四川大学华西医院小儿外科(成都 610041)

2. 四川大学华西医院肝脏外科(成都 610041)

3. 四川大学华西医院血管外科(成都 610041)

【摘要】 目的 探讨胆管缺失综合征的临床诊治策略。方法 回顾性分析四川大学华西医院收治的 1 例术前疑似胆道闭锁而行肝移植术患者的临床资料和诊治经过。结果 该例患儿因肝功能衰竭而行肝移植手术, 术后病理结果提示为肝内胆管缺失综合征伴继发性(不全分割性)胆汁淤积性肝硬化形成, 术后恢复良好。已随访至术后 11 个月, 肝功能、凝血功能及移植肝血流未见明显异常, 身高、体质量与同龄儿童相近。结论 胆管缺失综合征病因众多, 发病机制复杂, 肝移植为最终有效的治疗方法。

【关键词】 胆管缺失综合征; 诊断; 治疗

Liver transplantation in treatment of child patient with vanishing bile duct syndrome

ZHANG Yimao¹, JIN Shuguang¹, XIANG Bo¹, YANG Jiayin², HUANG Bin³, LI Kewei¹, WANG Junxiang¹

1. Department of Pediatric Surgery, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, P. R. China

2. Department of Hepatic Surgery, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, P. R. China

3. Department of Vascular Surgery, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, P. R. China

Corresponding author: JIN Shuguang, Email: shgjin2003@aliyun.com

【Abstract】 Objective To discuss diagnosis and treatment strategy of vanishing bile duct syndrome. **Method** The clinical data of 1 child patient with suspected biliary atresia who received liver transplantation in the West China Hospital of Sichuan University were retrospectively analyzed. **Results** The child patient underwent liver transplantation due to the liver failure, and the postoperative pathological results indicated the vanishing bile duct syndrome accompanied by the formation of secondary (incomplete segmentation) cholestatic liver cirrhosis, the postoperative recovery was good. After 11 months of follow-up, the liver function, coagulation function, and blood flow of transplanted liver were not obviously abnormal. The height and weight were suitable for the same age. **Conclusion** At present, there are many etiologies and complicated pathogenesis of vanishing bile duct syndrome, and liver transplantation is an ultimate effective treatment.

【Keywords】 vanishing bile duct syndrome; diagnosis; treatment

胆管缺失综合征作为一种罕见的疾病, 在临床工作中却容易被临床医生忽视, 其与先天性胆道闭锁难以鉴别。虽然先天性胆道闭锁也主要表现为肝内外胆管阻塞并导致淤胆性肝纤维化而最终发生肝功能衰竭, 但其镜下可见增生的小胆管, 不表现为胆管缺失。胆管缺失综合征的诊断缺乏统一的标准且无相应的专家共识, 其临床表现也无特异性, 多需要病理诊断。发生肝功能衰竭的胆管缺失综合征患儿与先天性胆道闭锁患儿一样^[1], 肝移植

治疗为其最终有效的治疗方式^[2]。笔者现通过对 1 例确诊为胆管缺失综合征患儿的诊治过程进行分析, 以探究其临床诊治策略。

1 临床资料

1.1 病史简介

患儿, 男, 2 岁零 6 个月, 因“发现皮肤、巩膜黄染 2⁺ 年”而入院。患儿曾于出生后 1 d 无明显诱因出现皮肤、巩膜黄染, 于当地医院行蓝光治疗 10 d, 皮肤、巩膜黄染无明显减退, 予以保肝、退黄等对症支持治疗效果不佳, 于院外考虑诊断为“先天性胆道闭锁”, 后黄疸缓慢加重。患儿 1 岁时, 于

外院行串联质谱检查提示遗传代谢性肝病可能, MRI 提示胆管狭窄, 患儿皮肤、巩膜黄染急性进行性加重, 肝功能严重损害, 终末期肝病拟行肝移植术而多次等待肝源未果; 患儿 2 岁时拟行同种异体心脏死亡器官捐献 (DCD) 肝移植手术收入我院。

1.2 实验室检查

术前血常规: 血红蛋白 (Hb) 112 g/L, 血小板计数 (PLT) $137 \times 10^9/L$, 白细胞计数 (WBC) $3.77 \times 10^9/L$; 血生化: 总胆红素 (TB) 108 $\mu\text{mol/L}$, 直接胆红素 (DB) 98.9 $\mu\text{mol/L}$, 丙氨酸氨基转移酶 (ALT) 1 391 U/L, 门冬氨酸氨基转移酶 (AST) 1 915 U/L, 总蛋白 (TP) 55 g/L, 白蛋白 (Alb) 46.4 g/L; 凝血常规: 凝血酶原时间 (PT) 32.7 s, 国际标准化比值 (INR) 2.83, 活化部分凝血活酶时间 (APTT) 80.9 s。

1.3 影像学检查

术前超声检查提示: 肝硬化; 脾脏长大。全腹增强 CT 检查提示: 肝脏、脾脏明显增大, 肝脏大小约 14.7 cm \times 9.5 cm \times 3.0 cm, 脾脏大小约 11.7 cm \times 3.7 cm \times 2.0 cm, 肝脏及脾脏增强扫描显示灌注欠均匀, 门静脉增粗, 见图 1a、1b。

1.4 术前评估

1.4.1 患者状况评估 患儿 I 度营养不良 (低于标准体质量 25%)。查体: 患儿全身皮肤、巩膜黄染; 腹部膨隆; 肝脏肋下 3 cm 可扪及, 质地较硬; 脾脏肋下约 3 cm, 质韧。术前予以对症支持治疗后, 内环境稳定, 肝功能评估为 Child B 级。

1.4.2 手术可行性评估 患儿肝功能损害进行性加重, 经过积极纠正后经评估, 目前可以耐受肝移植手术。

1.4.3 术前讨论 经肝脏外科、放射科、超声科等多科会诊后一致认为, 患儿目前初步考虑为: 肝代谢性疾病; 终末期肝病; 脾脏长大。具备肝移植手术指征, 拟行同种异体 DCD 劈裂肝移植术 (左外叶), 并与患者家属沟通后, 患者家属理解病情并要求行同种异体 DCD 劈裂肝移植术。术前给予患儿保肝、营养支持治疗, 小儿外科、肝脏外科、介入科等多科讨论后制定手术方案。

2 手术步骤

① 麻醉后患者取仰卧位, 取上腹部“人”字切口逐层入腹。② 分离肝门处粘连, 解剖第一肝门及肝十二指肠韧带, 游离左右肝动脉并离断备用。③ 解剖肝周韧带及第二肝门, 暴露肝上下腔静脉

侧壁, 肝上下腔静脉套尿管备用。④ 解剖第三肝门, 切断肝短静脉, 断端确切缝合止血。⑤ 阻断门静脉、肝上及肝下腔静脉, 切除病肝并修剪肝静脉, 将供肝左肝静脉与受体整形后的肝静脉入口进行吻合。供肝门静脉左支与受体门静脉主干 (约 10 mm) 进行吻合, 缓慢开放受体肝上下腔静脉、门静脉及肝下腔静脉。⑥ 因受体肝固有动脉血管较细, 将供肝固有动脉 (约 2 mm) 与受体肝总动脉 (约 1.5 mm) 行端-端吻合 (图 1c), 供肝副肝动脉 (约 1.5 mm) 经大隐静脉搭桥与供肝固有动脉行端-侧吻合 (图 1d), 开放循环后检查供肝血供良好、胆汁分泌通畅, 术中血管超声提示动脉、门静脉及腔静脉吻合口均血流良好。⑦ 距 Treitz 韧带 15 cm 离断空肠, 将空肠 Y 肠襻 (约 45 cm) 与供肝左肝管 (约 3.5 mm) 端侧吻合, 行 Ronx-en-Y 胆肠吻合术, 关闭系膜裂孔。⑧ 检查腹腔无明显出血, 右侧肝裸区及肝门安置引流管。术中所见: 肝脏呈小结节样硬化表现, 明显淤胆, 肝脏体积增大 (大小约 14 cm \times 9 cm \times 3 cm), 胆囊体积较小 (大小约 1.2 cm \times 1.0 cm \times 0.5 cm), 肝外胆管直径约 2 mm, 肝固有动脉纤细 (直径约 0.5 mm), 肝总动脉直径约 1.5 mm, 脾脏中度增大 (大小约 11 cm \times 3 cm \times 2 cm), 供肝质量约 359 g。

3 术后过程

术后患儿转入儿童重症监护病房进行重症监护及生命支持, 肝移植专科超声每日监测移植肝情况 (图 1e、1f), 超声提示肝动脉血流良好、门静脉吻合口通畅。术后第 20 天, 患儿按需喂养, 肝功能及凝血功能正常, 移植肝血流信号良好, 他克莫司血药浓度稳定, 安排出院。术后已随访至 11 个月, 定期复查肝功能及血管超声, 无明显异常。

术后病理检查结果 (图 1g、1h) 提示: 可见肝细胞羽毛变性, 伴点灶状坏死。Foot 及 Masson 染色示门管区纤维组织增生, 可见纤维隔形成, 伴炎细胞浸润。角蛋白 7 (CK7) 和角蛋白 9 (CK9) 染色示部分门管区伴行小胆管缺失。诊断为肝内胆管缺失综合征伴继发性 (不全分割性) 胆汁淤积性肝硬化形成。

4 讨论

胆管缺失综合征是由 Sherlock^[3]第一次系统提出, 它是由于不同原因引起肝内胆管炎症, 导致胆管损伤, 局部或弥漫肝内胆管消失 (汇管区胆管消失 >50%), 从而出现肝内胆汁淤积的一类临床疾

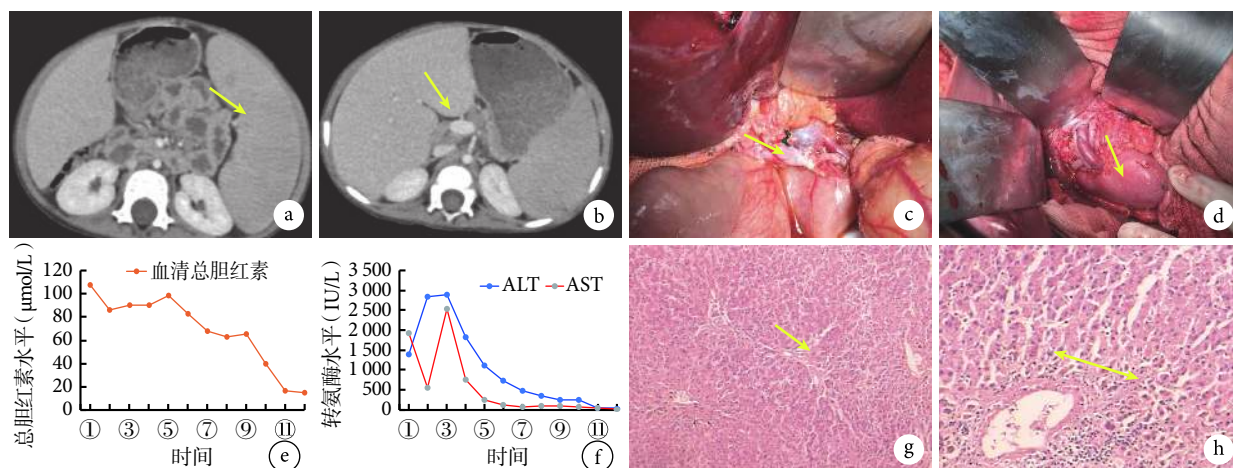


图 1 示患者术前、术中及术后部分图片

a: 术前腹部增强 CT 提示肝硬化、脾脏增大(黄箭); b: 术前腹部增强 CT 见门静脉增粗(黄箭); c: 供肝固有动脉(黄箭)与受体肝总动脉进行吻合; d: 供肝副肝动脉经大隐静脉(黄箭)搭桥与供肝固有动脉行端-侧吻合; e: 胆红素水平; f: 转氨酶水平; g: 门管区纤维组织增生伴炎细胞浸润(黄箭, HE ×100); h: 门管区周围肝细胞淤胆明显, 肝细胞羽毛状变性(黄箭, HE ×200)

病, 可由发育、免疫、血管、感染、肿瘤、药物等多种因素引起。现针对胆管缺失综合征的病因、诊断和治疗进行分析。

4.1 胆管缺失综合征的主要病因

4.1.1 先天性和遗传因素 ①胆管缺失综合征最早见于婴幼儿肝脏疾病, 在胚胎发育的约第 4 周, 前肠尾端腹侧靠近卵黄囊蒂的内胚层增厚, 继而形成憩室样突起, 形成肝憩室; 在胚胎发育至第 7 周时, 肝母细胞在卵黄静脉的毛细血管间排列形成索状, 形成原始肝脏, 但此时还未出现肝内胆管; 在胚胎发育至第 8 周时, 与较大门静脉分支周围间质相接触的肝母细胞变小, 并像袖套一样缠绕门静脉的肝内分支, 称为胆管板^[4-5]。胆管板是肝内胆管发育的始基, 此时的肝母细胞已开始向胆管上皮细胞方向分化。胆管板的形成是肝内胆管发育的重要环节, 它在胎儿及婴儿两个时期不断重塑, 而在这一过程中出现异常均可导致先天性胆管发育不良。②引起胆管缺失综合征的遗传性疾病则以 Alagille 综合征报道较多^[6]。Alagille 综合征是一种可累及多个系统的常染色体显性疾病^[6], 国外相关文献^[7]报道此病的发病率大概为 1/700 00, 表现为肝脏明显肿大, 显微镜下大多数门管区无胆管, 有时可见发育不良的胆管, 多无明显管腔, 伴有明显的淤胆现象和门管区轻度纤维化, 睾丸可见间质纤维, 肝内胆汁淤积而出现黄疸为其最主要的临床表现, 同时可伴发其他系统的畸形^[6]。本例患儿无家族性遗传病史, 产前检查亦无异常发现, 但先天性因素仍不能排除。

4.1.2 免疫相关 免疫所致胆管系统也是胆管缺失

综合征的重要发病机制, 主要为针对胆管和毛细胆管细胞所致的免疫损伤, 随着病程的进展而逐渐形成胆汁淤积的表现, 可见于原发性胆汁性肝硬化、自身免疫性胆管炎、原发性硬化性胆管炎、结节病等^[3]。近年来, 随着器官移植的快速发展, 由移植免疫所致的急慢性排斥反应累及肝脏后也可导致胆管缺失综合征, 严重者甚至需要行第二次肝移植术^[7]。

4.1.3 缺血 肝动脉血流量减少, 胆管系统缺血、缺氧致胆管上皮细胞坏死和胆管上皮细胞再生障碍, 随着病情进展最终发生胆管缺失综合征^[7]。此类胆管损伤最多见于肝移植术后的患者, 其原因是, 一方面肝移植术后本身肝动脉血流量减少, 另一方面肝移植术后引起的免疫排斥反应可累及血管, 最终导致动脉闭塞, 同时供肝的缺血再灌注损伤可引起慢性排斥反应^[8-9]。肝移植术后由缺血引起胆管上皮细胞损伤甚至坏死的发病率为 2%~19%, 其中约 50% 需要再次行肝移植手术^[8]。本例患儿术中可见肝固有动脉较细, 缺血致胆管上皮细胞损伤不能排除, 其原因考虑为肝固有动脉发育不良可能, 因此该患儿不能排除因缺血所致胆管缺失综合征。

4.1.4 感染 多种病原微生物的感染均可导致胆管缺失综合征的发生, 其中以新生儿病毒感染尤为多见, 巨细胞病毒、梅毒、呼吸道病毒 3、丙肝均有相关报道^[2-3]。其中以巨细胞病毒感染最为常见, 其主要发病机制目前还是认为是免疫相关所致的胆管上皮细胞损害^[10]。通过查阅本例患儿外院检查记录, 无感染相关证据。

4.1.5 肿瘤 有文献^[11]报道以霍奇金淋巴瘤伴发胆管缺失综合征的报道最为多见,其主要临床表现为在霍奇金淋巴瘤相关症状的基础上出现黄疸、皮肤瘙痒等胆汁淤积的表现,由 Hubscher 等^[12]首次报道霍奇金淋巴瘤伴有肝内胆管淤积和胆管缺失综合征现象,随后更多相关的病例陆续被报道^[13],其可能的发病机制为细胞免疫或淋巴细胞分泌的细胞因子导致胆管上皮细胞的损害^[14]。胆管缺失综合征可在霍奇金淋巴瘤诊断之后被发现,少数也可以胆管缺失综合征的相关症状为首表现^[15]。之前国外相关研究人员^[16]通过对 37 例霍奇金淋巴瘤合并胆管缺失综合征的患者进行分析,1 年内的总体存活率及自体肝存活率分别为 43% 和 41%,65% 的患者最终死亡,其中 87% 的患者最终死于肝功能衰竭。

4.1.6 药物 药物引起的胆管缺失综合征在临床上是最多见的,现有文献^[3,17-18]中报道可致胆管缺失综合征的药物多达 40 余种,即使停药后胆管缺失综合征仍有可能发生。其中最为常见的为抗菌药物及非甾体类消炎药,可最先表现为药物性肝损害,其发展也不尽相同,一部分可完全自愈,一部分可进行性加重,最终进展为胆管缺失综合征^[19-20]。国外研究^[21]通过对 363 例药物性肝损害患者进行随访,其中 26 例(7%)最终发展为胆管缺失综合征,表现为胆汁淤积性肝炎,其中以阿莫西林和(或)克拉维酸钾、替硝唑、中草药、阿奇霉素为主。相关研究^[22]显示,大约 19% 的胆管缺失综合征患者最终死于肝病。总之,药物所致胆管缺失综合征的发病机制相当复杂,可能为多因素共同作用的结果,需要进一步研究。

4.1.7 特发性成人肝内胆管缺乏症 这是一种病因不明、以肝内小叶间胆管缺乏为病理学特征的慢性胆汁淤积性肝病,也为胆管缺失综合征的病因之一,该病发病罕见,发病机制尚不清楚,1988 年由 Ludwig^[23]提出并制定了诊断标准。特发性成人肝内胆管缺乏症的预后差异较大,无症状者病情多进展缓慢,组织学上胆管减少无明显加重,预后较好;而有些患者病情进展较快,致胆汁淤积性肝硬化,多伴严重黄疸及难治性瘙痒^[24-25]。

4.2 胆管缺失综合征的诊断

胆管缺失综合征是一种比较少见的疾病,临床上主要表现为胆汁淤积的相关症状,其在儿童中发病率更是罕见,缺乏特异性的临床表现,对于新生儿胆管缺失综合征需与先天性胆道闭锁进行鉴别,二者均可以表现为新生儿黄疸,因此在临床上进行鉴别有一定困难。先天性胆道闭锁为新生儿胆汁

淤积最常见的原因,其特点为发生于出生后 3 个月内的部分或全部肝外胆管完全性纤维化梗阻,虽然胆道闭锁与胆管缺失综合征均可表现为胆汁淤积性肝硬化及肝脏纤维化,但在镜下胆道闭锁可见小胆管增生,而胆管缺失综合征镜下则为局部或弥漫性的胆管消失,因此病理检查对于二者的鉴别尤为重要。

尽管有文献^[26]报道称目前尚无一个特异性和敏感性的指标进行临床鉴别,但是最近有文献^[27]报道有以肝胆亚胺二醋酸扫描为基础的核素扫描阳性率明显升高,使得胆道闭锁的排除率增加。

目前对于胆管缺失综合征的诊断尚缺乏统一的标准,同时也未达成专家共识,目前主要依靠肝脏组织学检查进行,而对于药物所致的胆管缺失综合征,由于一开始可能表现为药物性肝损害,有时甚至需要行多次肝穿刺活检才能明确诊断。在肝移植后并发的胆管缺失综合征和特发性成人肝内胆管缺乏症的诊断标准中都是选择汇管区小叶间胆管至少缺失 50%,为求准确,肝组织活检标本中应至少包括 11 个以上的汇管区,理想的状态是不少于 20 个汇管区^[28-29]。目前国内也是选择这个标准用于各种病因引起的胆管缺失综合征的诊断。

肝组织角蛋白 7(CK7)和角蛋白 9(CK9)免疫组织化学检查对诊断胆管缺失综合征有一定的帮助,但其特异性和敏感性尚需要进一步研究^[30]。

总之,对于胆管缺失综合征的诊断尚需要更加深入的研究,以便能够早日制定相应指南来支持临床的诊断和治疗。

4.3 胆管缺失综合征的治疗

目前,对于胆管缺失综合征的治疗主要还是针对以病因治疗为主^[3],根据病因再行支持治疗。

4.3.1 药物治疗 对于药物所致的胆管缺失综合征患者首先停用相关药物,其他的治疗方法包括利胆退黄药物、免疫抑制剂的使用,对于肝功能衰竭的晚期患者甚至需要行肝移植手术。目前在胆管损伤后尚无有效药物能够促进胆管上皮细胞的再生,因此,目前的治疗主要还是以缓解症状和支持治疗为主。慢性胆汁淤积可能导致脂溶性维生素缺乏、骨质疏松、胆管炎及高脂血症,还可以引起胆汁性肝硬化、门静脉高压等并发症,尤以皮肤瘙痒为最常见的症状^[3]。熊去氧胆酸可用于缓解多种胆汁淤积的症状,具有利胆、抗炎、免疫调节、抗凋亡、改变细胞信号转导、稳定细胞等多重作用,一方面熊去氧胆酸可增加肝脏转运蛋白的分泌,从而提高肝细胞对毒性物质的清除能力,另一方面也可以阻断

肝细胞的细胞凋亡途径。大剂量的熊去氧胆酸可以改变胆汁的组成, 使其疏水性降低, 减少肝毒性作用^[3, 31], 熊去氧胆酸为目前唯一批准用于治疗原发性硬化性胆管炎的药物^[3], 因此, 其被广泛应用于胆管缺失综合征患者。此前相关病例报道提示霍奇金淋巴瘤合并胆管缺失综合征的患者经过化疗后, 其胆汁淤积以及肝功能恶化可得到一定程度的缓解, 甚至逆转^[32-35], 因此关于其治疗主要还是以治疗原发病即霍奇金淋巴瘤为主。也有国外文献^[16]报道, 放疗可以提高霍奇金淋巴瘤合并胆管缺失综合征患者的自体肝生存时间。

4.3.2 免疫抑制剂治疗 免疫抑制剂目前也用于多种原因所致的胆管缺失综合征。目前有研究^[2]发现, 免疫抑制剂用于治疗原发性胆汁性肝硬化效果欠佳, 而用于治疗特发性肝内胆管减少症效果较好。但免疫抑制剂用于治疗胆管缺失综合征的疗效评价尚需要更多的随机对照研究来进一步证实。

4.3.3 肝移植治疗 对于胆管缺失综合征已经进展为肝硬化失代偿或肝功能衰竭的患者, 肝移植为最终的治疗方式, 在等待肝源的过程中应先行支持治疗或评估行人工肝治疗的指征^[2]。但目前也有文献^[8]报道胆管缺失综合征患者行肝移植术后再次出现胆管缺失综合征的报道。肝移植术后肝血流量较少和免疫排斥反应引起胆管上皮细胞损伤者多数需再次行肝移植。

总之, 胆管缺失综合征的病因及发病机制复杂, 可能为多因素共同作用的结果; 与先天性胆道闭锁难以鉴别; 其治疗在针对原发病病因的同时给予对症支持治疗, 若已发展为终末期肝病, 则肝移植为唯一有效的治疗方法; 术后应长期随访, 检测移植肝脏的血流及他克莫司血药浓度, 以防止术后再次出现胆管缺失综合征。

参考文献

- Butler AE, Schreiber RA, Yanchar N, *et al.* The Canadian Biliary Atresia Registry: Improving the care of Canadian infants with biliary atresia. *Paediatr Child Health*, 2016, 21(3): 131-134.
- Reau NS, Jensen DM. Vanishing bile duct syndrome. *Clin Liver Dis*, 2008, 12(1): 203-217.
- Sherlock S. The syndrome of disappearing intrahepatic bile ducts. *Lancet*, 1987, 2(8557): 493-496.
- Moore KL. The digestive system in the developing human. Clinically oriented embryology. 4th edition. Philadelphia: WB Saunders, 1988.
- Clotman F, Libbrecht L, Gresh L, *et al.* Hepatic artery malformations associated with a primary defect in intrahepatic bile duct development. *J Hepatol*, 2003, 39(5): 686-692.
- Quiros-Tejeira RE, Ament ME, Heyman MB, *et al.* Variable morbidity in Alagille syndrome: a review of 43 cases. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1999, 29(4): 431-437.
- Jacquet A, Guiochon-Mantel A, Noël LH, *et al.* Alagille syndrome in adult patients: it is never too late. *Am J Kidney Dis*, 2007, 49(5): 705-709.
- Farid WR, de Jonge J, Sliker JC, *et al.* The importance of portal venous blood flow in ischemic-type biliary lesions after liver transplantation. *Am J Transplant*, 2011, 11(4): 857-862.
- Abou-Rebyeh H, Veltzke-Schlieker W, Radke C, *et al.* Complete bile duct sequestration after liver transplantation, caused by ischemic-type biliary lesions. *Endoscopy*, 2003, 35(7): 616-620.
- Xu Y, Yu J, Zhang R, *et al.* The perinatal infection of cytomegalovirus is an important etiology for biliary atresia in China. *Clin Pediatr (Phila)*, 2012, 51(2): 109-113.
- Ballonoff A, Kavanagh B, Nash R, *et al.* Hodgkin lymphoma-related vanishing bile duct syndrome and idiopathic cholestasis: statistical analysis of all published cases and literature review. *Acta Oncol*, 2008, 47(5): 962-970.
- Hubscher SG, Lumley MA, Elias E. Vanishing bile duct syndrome: a possible mechanism for intrahepatic cholestasis in Hodgkin's lymphoma. *Hepatology*, 1993, 17(1): 70-77.
- Wong KM, Chang CS, Wu CC, *et al.* Hodgkin's lymphoma-related vanishing bile duct syndrome: a case report and literature review. *Kaohsiung J Med Sci*, 2013, 29(11): 636-641.
- Das A, Mitra S, Ghosh D, *et al.* Vanishing bile duct syndrome following cytomegalovirus infection in a child with Hodgkin lymphoma. *J Pediatr Hematol Oncol*, 2018, 40(1): 83-84.
- 陈芳, 涂相林. 胆管消失综合征的再认识. *世界华人消化杂志*, 2016, 24(23): 3445-3453.
- Ballonoff A, Kavanagh B, Nash R, *et al.* Hodgkin lymphoma-related vanishing bile duct syndrome and idiopathic cholestasis: statistical analysis of all published cases and literature review. *Acta Oncol*, 2008, 47(5): 962-970.
- Desmet VJ. Vanishing bile duct syndrome in drug-induced liver disease. *J Hepatol*, 1997, 26(Suppl 1): 31-35.
- United States National Library of Medicine; National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. LiverTox. <http://livertox.nlm.nih.gov>. Accessed March 2017.
- Ramos AM, Gayotto LC, Clemente CM, *et al.* Reversible vanishing bile duct syndrome induced by carbamazepine. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2002, 14(9): 1019-1022.
- Vuppalaanchi R, Chalasani N, Saxena R. Restoration of bile ducts in drug-induced vanishing bile duct syndrome due to zonisamide. *Am J Surg Pathol*, 2006, 30(12): 1619-1623.
- Bonkovsky HL, Kleiner DE, Gu J, *et al.* Clinical presentations and outcomes of bile duct loss caused by drugs and herbal and dietary supplements. *Hepatology*, 2017, 65(4): 1267-1277.
- Sgro C, Clinard F, Ouazir K, *et al.* Incidence of drug-induced hepatic injuries: a French population-based study. *Hepatology*, 2002, 36(2): 451-455.
- Ludwig J, Wiesner RH, LaRusso NF. Idiopathic adulthood ductopenia. A cause of chronic cholestatic liver disease and biliary cirrhosis. *J Hepatol*, 1988, 7(2): 193-199.
- 张文胜, 王宝恩, 贾继东. 特发性成人肝内胆管缺失症. *肝脏*, 2004, 9(4): 264-266.
- 孙玥, 赵新颜, 贾继东. 胆管消失综合征病因学诊断及预后进展.

- 肝脏, 2014, 19(2): 137-139.
- 26 Lee WS, Chai PF. Clinical features differentiating biliary atresia from other causes of neonatal cholestasis. *Ann Acad Med Singapore*, 2010, 39(8): 648-654.
- 27 Jancelewicz T, Barmherzig R, Chung CT, *et al.* A screening algorithm for the efficient exclusion of biliary atresia in infants with cholestatic jaundice. *J Pediatr Surg*, 2015, 50(3): 363-370.
- 28 Ludwig J, Wiesner RH, LaRusso NF. Idiopathic adulthood ductopenia. A cause of chronic cholestatic liver disease and biliary cirrhosis. *J Hepatol*, 1988, 7(2): 193-199.
- 29 Ludwig J, Wiesner RH, Batts KP, *et al.* The acute vanishing bile duct syndrome (acute irreversible rejection) after orthotopic liver transplantation. *Hepatology*, 1987, 7(3): 476-483.
- 30 Herman HK, Abramowsky CR, Caltharp S, *et al.* Identification of bile duct paucity in Alagille syndrome: using CK7 and EMA immunohistochemistry as a reliable panel for accurate diagnosis. *Pediatr Dev Pathol*, 2016, 19(1): 47-50.
- 31 Pusch T, Beuers U. Ursodeoxycholic acid treatment of vanishing bile duct syndromes. *World J Gastroenterol*, 2006, 12(22): 3487-3495.
- 32 Rota Scalabrini D, Caravelli D, Carnevale Schianca F, *et al.* Complete remission of paraneoplastic vanishing bile duct syndrome after the successful treatment of Hodgkin's lymphoma: a case report and review of the literature. *BMC Res Notes*, 2014, 7: 529.
- 33 Hallén K, Sangfelt P, Nilsson T, *et al.* Vanishing bile duct-like syndrome in a patient with Hodgkin lymphoma—pathological development and restitution. *Acta Oncol*, 2014, 53(9): 1271-1275.
- 34 Crosbie OM, Crown JP, Nolan NP, *et al.* Resolution of paraneoplastic bile duct paucity following successful treatment of Hodgkin's disease. *Hepatology*, 1997, 26(1): 5-8.
- 35 Leeuwenburgh I, Lugtenburg EP, van Buuren HR, *et al.* Severe jaundice, due to vanishing bile duct syndrome, as presenting symptom of Hodgkin's lymphoma, fully reversible after chemotherapy. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2008, 20(2): 145-147.

收稿日期: 2018-05-24 修回日期: 2018-09-05

本文编辑: 蒲素清