

· 儿童肝胆外科疾病诊治· 综述·

Kasai 术后胆管炎发病机制与干预的研究进展

舒俊¹ 综述 陈亚军² 审校

胆管炎是胆道闭锁(Biliary Atresia, BA) Kasai 术后常见的并发症。反复发作胆管炎是影响 BA 患儿术后生活质量的重要危险因素^[1]。如胆管炎不能得到有效治疗,将导致肝硬化、门静脉高压症,最终引起肝衰竭,而不得进行肝移植来延长生命。

一、发病机制的研究

Kasai 术后胆管炎的发病机制众多,各个发病机制不是独立的,而是相互影响的,他们共同决定着胆管炎的发生。

(一) 肠道微生物的移位

在正常情况下,肠黏膜具有抵抗肠道微生物侵入肠道的屏障作用。然而,在病理情况下却会发生各种微生物从胃肠道进入体内其他部位,如肠系膜淋巴结、脾脏、肝脏,这一过程被认为是肠道微生物的移位。胆道闭锁 Kasai 术后,胃肠道微生物可以通过各种途径移位到肝脏引起胆管炎,比如:肝肠吻合口、肠系膜淋巴系统和门静脉。Kasai 术后早期,由于胆道梗阻、肠梗阻等引起肠道细菌迁移至肝肠吻合口,细菌在此处定居与繁殖,之后由此吻合口上行移位至肝内胆管而发生逆行性胆管炎。另外,肠道微生物也可以通过淋巴及血液系统移位到肝脏引起胆管炎。胆盐能够抑制肠道细菌的繁殖并有助于肠道菌群平衡的调节。因此,梗阻性黄疸发生之后肠内胆盐的缺乏可能会引起肠内菌群失调、肠黏膜完整性的丧失,并促进肠道微生物向肠系膜淋巴结、门静脉的移位,最终移位到肝脏引起胆管炎。Abdeldayeme 等^[2]把大鼠分成两组:未结扎胆总管的对照组中,12 只大鼠的肠系膜淋巴结、脾脏、肝脏和血流中均未发现细菌移位;在结扎胆总管的实验组中,12 只大鼠中有 8 只发现了细菌移位。关于移位微生物的种类,病原学研究表明,最常见的菌群为:大肠杆菌、铜绿假单胞菌、肺炎克雷伯菌、阴沟肠杆菌、鲍式不动杆菌、伤寒沙门菌^[3,4]。

(二) 肠内容物反流

胆道闭锁 Kasai 术后,胆肠解剖重建,胆胰壶腹括约肌正常的抗反流机制丧失,肠内容物因此反流至胆道而引起逆行性胆管炎。Kasai 术后的肝门空肠吻合口与逆行性胆管炎的发生有着一定的联系。肝门空肠吻合术后,肝门和肠黏膜的自行愈合大概需要 6 周时间。在此期间内,肝门空肠吻合口为反流的肠道细菌生长提供的容器功能不容忽视。肝肠吻合口内的坏死病灶、死腔、异物(如缝线)会促进肠道细菌在吻合口处的生长,之后细菌由此吻合口上行移位至肝内胆管而发生逆行性胆管炎。Chuang 等^[5]将 21 只小猪在胆总管结扎术后 2 周行 Roux-en-Y 肝总管空肠吻合术,分别于术后 1 周、1 月、2 月各处处死 7 只小猪,并取肝肠吻合口及肝脏组织做细菌培养,结果发现,小猪在进行胆道重建术后,肝脏组织与肝肠吻合口的细菌密度高度正相关,此外,从肝脏培养的细菌种类和从肝肠吻合口培养的细菌种类基本一致。这就说明肠内容物反流至肝肠吻合口与 Kasai 术后逆行性胆管炎存在一定的联系。

(三) 肝内胆管扩张

肝内胆管扩张引起 Kasai 术后胆管炎的具体机制可能与扩张的胆管、胆汁的淤积为细菌的繁殖提供的生存环境有关。关于 Kasai 术后肝内胆管扩张与胆管炎的关系,各位学者看法不一。Takahashi 等^[7]认为有肝内胆管扩张病人的预后比没有肝内胆管扩张的要差,且有肝内胆管扩张的病人大多数伴有反复发作的胆管炎和进行性肝损害。Miyano 等^[8]报道 1 例 Kasai 术后因反复发作难治性胆管炎而行左半肝切除的病例,半肝切除术前 CT 均发现左半肝内存在肝内胆管扩张。大多数学者把肝内胆管扩张分为单发的球形扩张和连续的串珠样扩张。Tainaka 等^[9]认为,单发的球形扩张预后比连续的串珠样扩张要差,胆管炎的发生率较后者要高。他们对肝内胆管扩张的类型做了一个组织病理学研究,结果发现:单发的球形扩张没有胆管上皮,并且周围没有缔结组织包绕,因此他们推测,单发的扩张可能是继发于胆管炎之后由于胆管损害胆汁泄露而形成的一个假性囊肿,或称胆汁湖;而连续的串珠样扩张

doi:10.3969/j.issn.1671-6353.2016.01.003

基金项目:天津市卫生计生委攻关项目(项目编号:14KG129)

作者单位:1,武汉市妇女儿童医疗保健中心普外科(武汉市,430016);2,首都医科大学附属北京儿童医院普外科(北京市,100045),通讯作者:陈亚军,E-mail:chenyajunmd@aliyun.com

有胆管上皮,因此他们认为,连续的串珠样扩张可能是继发于远端梗阻而形成的肝内胆管扩张。国内有学者指出^[10],胆汁湖是增加胆管炎风险的密切相关因素,出现肝内胆管胆汁湖情况其肝脏功能衰竭进展较快,尤其是多角形胆汁湖,提示应尽早行肝移植手术。Goda 等^[6]统计了 17 例 Kasai 术后肝内胆管扩张的病人,其中 11 例连续串珠样扩张病人中有 5 例因难治性胆管炎而行肝移植,这与单发的球形扩张病人相比具有显著差异。

(四) 胆汁引流不充分

Kasai 术后胆汁引流不充分可能会诱发胆管炎。BA 表现为肝外胆道完全或部分纤维性闭锁。BA 患儿肝门处存在直径约 0 ~ 300 μm 大小不等的胆管,这些胆管与肝内胆管相通,这是 Kasai 术的理论基础。Kasai 术后首先关注的问题是胆汁引流情况。胆汁引流与肝门处胆管直径关系密切,直径太小可能影响术后胆汁引流,导致肝内胆管淤积、细菌繁殖,从而引起胆管炎。这也提示我们在肝门部操作时尽量不使用电刀,避免灼烧微细胆管,以最大程度保护残余的开放的细小胆管^[11]。Mohanty 等^[12]根据肝门处胆管直径大小把 BA 分成三组: I 型:无可见的胆管; II 型: < 50 μm ; III 型: > 50 μm ,他发现 III 型 BA 患儿术后胆汁引流情况较好($P = 0.003$),而且 I 型和 II 型患儿术后胆管炎发生率明显较高($P = 0.02$)。Selvalingam 等^[13]也得出相似的结论:肝门处胆管直径 < 150 μm 的患儿, Kasai 术后黄疸持续时间较长,术后第 1 年胆管炎发生率较高。

(五) 肠梗阻

Kasai 术后由于肠梗阻而引起的胆管炎亦有报道,原因可能是 Kasai 术后肠粘连梗阻导致肝内胆管淤积、细菌过度繁殖,最终引起胆管炎。Houben 等^[14]报道过 3 例此类病人,这 3 例病人胆管炎发生均较晚,1 例在术后 7 年,另外 2 例在术后 12 年。开腹手术证实梗阻部位都在横结肠系膜后的 Roux 支肠管,且为粘连性肠梗阻。这 3 例均实行了肠粘连松解术,术后肝功能均恢复至正常。Ernest^[15]等报道了 2 例 Kasai 术后肠梗阻的病人,他们在肠梗阻的早期并没有发热等胆管炎症状,但在保守治疗过程中肠梗阻加重,发生了胆管炎。这说明肠梗阻所导致肠管内压力增高阻碍了胆汁引流,从而引起胆汁淤积、细菌繁殖、逆行性胆管炎。

(六) 肝内胆管结石

Kasai 术后肝内胆管很容易形成钙化结石。胆道细菌感染和胆汁淤积被认为是肝内胆管结石形成

的主要因素,且大肠杆菌是从胆管分离出来频率最高的菌属^[16]。一方面,反复发作胆管炎引起胆道梗阻,促进肝内胆管结石形成;另一方面,钙化结石导致胆道梗阻,从而引起胆汁淤积、细菌繁殖,最终形成胆管炎。Tainaka 等^[17]对 Kasai 术后肝移植病人术中切除的肝脏做病理解剖,发现有 8 例存在肝内胆管结石,且这 8 例中有 7 例曾反复发作胆管炎。

(七) 术后肝纤维化进行性加重

Kasai 术虽解除了胆道的机械梗阻,但对肝内胆管的炎性反应过程(致病因素)并未彻底干预,术后肝纤维化、肝硬化仍进行性加重,长期自体肝纤维化影响胆汁引流^[18]。此外,BA 患儿肝功能进行性减退引起全身免疫功能低下,极易导致胆管炎发生。

二、干预研究进展

(一) 外科方面

1. Kasai 术式的改良:在 Kasai 描述的经典肝门空肠吻合术后,尽管有许多改良术式被提出以减少发生胆管炎的可能性,但其效果一直是大家争论的焦点。最常用的改良方案包括抗反流瓣和延长 Roux 支肠管长度。抗反流瓣主要有肠套叠式抗反流瓣和矩形瓣。为了防止胆管炎的发生, Saeki 等^[19]对 14 个 BA 患儿和 6 个 Kasai 术后反复发作胆管炎的长期存活患儿实行 Kasai 术加肠套叠式抗反流瓣,术后胆管炎的发生率分别为 7.1% (1/14) 和 16.7% (1/6)。然而, Ogasawara 等^[20]认为,在 Kasai 术后早期,肠套叠式抗反流瓣对胆管炎的发生率和持续时间并没有明显的影响。张金哲提出矩形瓣抗反流,通过 15 年的回顾性研究他发现,矩形瓣能够阻止肠内容物的反流,虽然功能确切,但并不明显影响胆管炎的发生率,因此感染可能与潜在的 BA 有关而并非反流^[21]。Chuang 等^[22]将 BA 患儿分为三组: I 组: Kasai 手术, Roux 支肠管 40 cm ($n = 20$); II 组: Kasai 术加肠套叠式抗反流瓣, Roux 支肠管 40 cm ($n = 10$); III 组: Kasai 手术, Roux 支肠管 60 cm ($n = 9$), 术后胆管炎的发生率分别为 50% (10/20)、50% (5/10) 和 33% (3/9), 结果没有显著性差异 ($P = 0.679$), 因此他认为, 肠套叠式抗反流瓣和延长肠管长度都不能明显降低胆管炎的发生率。但 Muraji 等^[23]发现, 较短 Roux 支肠管 (20 ~ 40 cm) 胆管炎的发生率 (70%) 明显高于较长 Roux 支肠管 (40 ~ 60 cm) 胆管炎的发生率 (43%, $P = 0.038$), 因此 1993 年后 50 cm 的 Roux 支肠管成为他们中心预防术后反流性胆管炎的黄金准则。

2. 难治性胆管炎的外科干预:对于 Kasai 术后

胆管炎,通常都给予抗生素、激素治疗,但是对于反复发作的难治性胆管炎,人们尝试过各种外科的干预措施。①半肝切除术用于治疗难治性胆管炎。Miyano 等^[8]报道 1 例 25 岁 Kasai 术后反复发作的胆管炎,CT 发现左半肝内存在广泛的胆管扩张,该患者在实行左半肝切除术后 7 个月再次出现胆管炎,术后 10 个月右半肝胆汁引流欠佳,正等待肝移植。②经皮经肝胆道引流术主要应用于肝内胆管囊肿的胆管炎患者,在 X 线或 B 超引导下,用特制穿刺针经皮穿入扩张的肝内胆管,放置引流管直到胆管炎得到改善,同时可将造影剂直接注入引流管而使肝内外胆管显影,查看肝脏病变情况。然而,该方法对非交通性囊肿大多无效,并且对存在于肝门处的囊肿穿刺困难较大,因为会有损伤肝门和空肠的风险。③另外,酒精注射、开腹肝内胆管囊肿引流、放置金属支架、再次 Kasai 术等措施亦有报道^[24-25]。

(二) 内科方面

1. 抗生素应用:Kasai 术后胆管炎的发病机制中,对于肝肠吻合后肠道微生物的移位所致的感染趋于认同;长期使用激素可使患儿免疫力下降,容易诱发细菌感染,增加胆管炎的风险,因此术后应用抗生素控制胆管炎已达成共识。在过去的 30 年中,抗生素治疗的方案几度更改。80 年代初,治疗上选择 2 代头孢菌素(头孢孟多、头孢呋辛)合用氨基糖甙类(庆大霉素,阿米卡星)。90 年代初,三代头孢菌素(头孢哌酮)的抗菌效果比氨苄西林、庆大霉素、甲硝唑优越。然而,21 世纪初,头孢哌酮在治疗 Kasai 术后胆管炎的敏感性已经降低,美罗培南成为治疗 Kasai 术后胆管炎的合适选择。近期,詹江华等^[26]提出 Kasai 术后胆管炎的抗生素建议使用方案:术后预防性静脉滴注美罗培南和甲硝唑 1 个月,停输液后改口服三代头孢抗生素头孢克肟至术后 6 个月,对于胆管炎的治疗,则静脉滴注美罗培南直至病情得以控制。

2. 激素应用:多项研究证实免疫因素介导了 BA 的发生发展,因此,有学者提出可于 Kasai 术后辅助激素治疗,且有研究发现激素可以减轻胆管炎进而改善生活质量^[27]。Dong 等^[28]认为,高剂量激素的使用可以减少胆管炎的发生频率和改善黄疸消退情况,并且可以提高 Kasai 术后两年生存率。关于 Kasai 术后激素的使用时间方面,虽然有学者建议术后立即使用,但是大多数学者都建议术后 1 周左右开始使用,这可能与过早使用激素会导致缝线

失败和诱发感染有关^[29]。然而,也有学者认为,Kasai 术后应用激素并不能改善 BA 患儿的预后^[30]。激素并不能改善胆汁引流和减少胆管炎的发生,且不能推迟肝移植的时间以及延长生存年限,激素相关副作用少见,但可能致术后并发症发生提前^[31]。

3. 其他:①熊去氧胆酸能够保护胆管细胞和肝细胞,有效促进胆汁分泌,一般 Kasai 术后进食即开始口服熊去氧胆酸。②患儿术后自身免疫功能不够完善,人免疫球蛋白能够起到免疫替代和免疫调节的双重作用^[32]。对于 Kasai 术后胆管炎患儿,可根据患儿免疫力状况和生化检查结果,适当应用丙种球蛋白,症状缓解后给予维持治疗的抗生素和激素等^[26]。③益生菌可以通过调整宿主肠道微生物群生态平衡而发挥生理作用。Lien 等^[33]报道,干酪乳杆菌可以预防和治疗 Kasai 术后胆管炎。

总之,随着对胆管炎发病机制的了解,各种外科和内科干预措施得以提出,它们极大改善了胆管炎的预后。然而,目前状况距离令人满意还相去甚远,进一步的治疗需要多中心的协作和互动^[34]。

参 考 文 献

- 1 Nio M, Wada M, Sasaki H, et al. Risk factors affecting late-presenting liver failure in adult patients with biliary atresia [J]. *J Pediatr Surg*, 2012, 47(12): 2179-2183.
- 2 Abdeldayem H, Ghoneim E, Refaei AA, et al. Obstructive jaundice promotes intestinal-barrier dysfunction and bacterial translocation: experimental study [J]. *Hepatol Int*, 2007, 1(4): 444-448.
- 3 余梦楠, 刘钢, 黄柳明, 等. 胆道闭锁术后反复急性胆管炎的细菌谱分析及抗生素选择 [J]. *临床小儿外科杂志*, 2012, 11(3): 187-189.
- 4 Lee JY, Lim LT, Quak SH, et al. Cholangitis in children with biliary atresia: health-care resource utilisation [J]. *J Paediatr Child Health*, 2014, 50(3): 196-201.
- 5 Chuang JH, Lee SY, Chen WJ, et al. Changes in bacterial concentration in the liver correlate with that in the hepaticojejunostomy after bile duct reconstruction: implication in the pathogenesis of postoperative cholangitis [J]. *World J Surg*, 2001, 25(12): 1512-1518.
- 6 Goda T, Kubota A, Kawahara H, et al. The clinical significance of intrahepatic cystic lesions in postoperative patients with biliary atresia [J]. *Pediatr Surg Int*, 2012, 28(9): 865-868.
- 7 Takahashi A, Tsuchida Y, Suzuki N, et al. Intrahepatic biliary cysts in biliary atresia in the era of liver transplantation [J].

- J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2003, 36(5): 608-612.
- 8 Miyano G, Hayashi T, Arakawa A, et al. Left hepatic lobectomy in a long-term biliary atresia survivor[J]. Afr J Paediatr Surg, 2012, 9(2): 155-156.
 - 9 Tainaka T, Kaneko K, Nakamura S, et al. Histological assessment of bile lake formation after hepatic portoenterostomy for biliary atresia[J]. Pediatr Surg Int, 2008, 24(3): 265-269.
 - 10 颜培宏, 刘丹丹, 詹江华, 等. 胆道闭锁胆汁湖形成与预后关系研究[J]. 中华小儿外科杂志, 2015, 36(6): 439-443.
 - 11 葛军涛. 胆道闭锁 Kasai 术后胆管炎的病因及治疗[J]. 中华小儿外科杂志, 2013, 34(5): 387-390.
 - 12 Mohanty MK, Gupta SD, Bhatnagar V. Surgical outcome in relation to duct size at the porta hepatis and the use of cholangiography in patients with biliary atresia[J]. Trop Gastroenterol, 2010, 31(3): 184-189.
 - 13 Selvalingam S, Mahmud MN, Thambidorai CR, et al. Jaundice clearance and cholangitis in the first year following portoenterostomy for biliary atresia[J]. Med J Malaysia, 2002, 57(1): 92-96.
 - 14 Houben C, Phelan S, Davenport M. Late-presenting cholangitis and Roux loop obstruction after Kasai portoenterostomy for biliary atresia[J]. J Pediatr Surg, 2006, 41(6): 1159-1164.
 - 15 Ernest VHL, Saing H, Tam PK. Cholangitis after hepatic portoenterostomy for biliary atresia: a multivariate analysis of risk factors[J]. J Pediatr, 2003, 142(5): 566-571.
 - 16 Miranda-Diaz AG, Alonso-Martinez H, Hernandez-Ojeda J, et al. Toll-like receptors in secondary obstructive cholangiopathy[J]. Gastroenterol Res Pract, 2011, 2011: 265093.
 - 17 Tainaka T, Kaneko K, Seo T, et al. Hepatolithiasis after hepatic portoenterostomy for biliary atresia[J]. J Pediatr Surg, 2006, 41(4): 808-811.
 - 18 Tomita H, Masugi Y, Hoshino K, et al. Long-term native liver fibrosis in biliary atresia: development of a novel scoring system using histology and standard liver tests[J]. J Hepatol, 2014, 60(6): 1242-1248.
 - 19 Saeki M, Nakano M, Hagane K, et al. Effectiveness of an intussusceptive antireflux valve to prevent ascending cholangitis after hepatic portoenterostomy in biliary atresia[J]. J Pediatr Surg, 1991, 26(7): 800-803.
 - 20 Ogasawara Y, Yamataka A, Tsukamoto K, et al. The intussusception antireflux valve is ineffective for preventing cholangitis in biliary atresia: a prospective study[J]. J Pediatr Surg, 2003, 38(12): 1826-1829.
 - 21 Bowles BJ, Abdul-Ghani A, Zhang J, et al. Fifteen years' experience with an antirefluxing biliary drainage valve[J]. J Pediatr Surg, 1999, 34(11): 1711-1714.
 - 22 Chuang JH, Lee SY, Shieh CS, et al. Reappraisal of the role of the bilioenteric conduit in the pathogenesis of postoperative cholangitis[J]. Pediatr Surg Int, 2000, 16(1-2): 29-34.
 - 23 Muraji T, Tsugawa C, Nishijima E, et al. Surgical management for intractable cholangitis in biliary atresia[J]. J Pediatr Surg, 2002, 37(12): 1713-1715.
 - 24 Shin JH, Chang EY, Chang HK, et al. Home intravenous antibiotic treatment for intractable cholangitis in patients with biliary atresia following Kasai portoenterostomies[J]. J Korean Surg Soc, 2011, 80(5): 355-361.
 - 25 Mendoza MM, Chiang JH, Lee SY, et al. Reappraise the effect of redo-Kasai for recurrent jaundice following Kasai operation for biliary atresia in the era of liver transplantation[J]. Pediatr Surg Int, 2012, 28(9): 861-864.
 - 26 詹江华, 李龙, 陈亚军. 胆道闭锁诊疗流程(草案)[J]. 中华小儿外科杂志, 2013, 34(2): 147-149.
 - 27 Tucker RM, Feldman AG, Fenner EK, et al. Regulatory T cells inhibit Th1 cell-mediated bile duct injury in murine biliary atresia[J]. J Hepatol, 2013, 59(4): 790-796.
 - 28 Dong R, Song Z, Chen G, et al. Improved outcome of biliary atresia with postoperative high-dose steroid[J]. Gastroenterol Res Pract, 2013, 2013: 902431.
 - 29 Suzuki T, Hashimoto T, Kondo S, et al. Evaluating patients' outcome post-Kasai operation: a 19-year experience with modification of the hepatic portoenterostomy and applying a novel steroid therapy regimen[J]. Pediatr Surg Int, 2010, 26(8): 825-830.
 - 30 Bezerra JA, Spino C, Magee JC, et al. Use of corticosteroids after hepatopuertoenterostomy for bile drainage in infants with biliary atresia: the START randomized clinical trial[J]. JAMA, 2014, 311(17): 1750-1759.
 - 31 冯强, 杨合英, 王家祥, 等. 胆道闭锁术后激素应用的疗效和安全性的系统评价[J]. 中华小儿外科杂志, 2015, 36(4): 259-264.
 - 32 庞文博, 张延冲, 彭春辉, 等. 强力抗感染和免疫调节预防 Kasai 术后近期胆管炎[J]. 临床小儿外科杂志, 2015(1): 29-32.
 - 33 Lien TH, Bu LN, Wu JF, et al. Use of Lactobacillus casei rhamnosus to Prevent Cholangitis in Biliary Atresia After Kasai Operation[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2015, 60(5): 654-658.
 - 34 詹江华, 冯杰雄. 开展胆道闭锁多中心研究的价值[J]. 临床小儿外科杂志, 2015, 14(1): 1-3.

(收稿日期: 2015-12-18)