

胆道闭锁 Kasai 术后自体肝生存良好患儿的营养状况调查



全文二维码



开放科学码

隆琦¹ 钊金法² 陈菲¹ 张婷¹
秦琪² 王文俏¹ 马鸣¹

【摘要】 目的 回顾性调查胆道闭锁行肝门空肠吻合术(Kasai 术)后自体肝生存良好患儿的营养状况,为制定个体化营养方案提供依据。**方法** 收集 46 例胆道闭锁 Kasai 手术后 1 年且自体肝生存良好患儿的临床资料,包括年龄、身高/身长、体重、血清脂溶性维生素(A、D、E、K)水平。以 WHO 生长曲线软件分别计算患儿年龄别身高 Z 评分(height-for-age, HAZ)、年龄别体重 Z 评分(weight-for-age, WAZ)、身高别体重 Z 评分(weight-for-height, WHZ);以正常参考值为标准,计算营养不良和维生素缺乏的比例。**结果** 46 例患儿中男童 26 例,女童 20 例,平均年龄(14.5 ± 0.8)个月。患儿 HAZ 评分为(-0.14 ± 0.86),WAZ 评分为(0.21 ± 0.81),WHZ 评分为(0.62 ± 1.80),其中生长迟缓 2 例(4.3%),无低体重及消瘦患儿。25 例行脂溶性维生素检查的患儿,其临床和实验室指标与 46 例自体肝生存良好的患儿均无明显差异($P > 0.05$)。25 例患儿维生素 A、D、E、K 的水平分别为(290.61 ± 80.26) ng/mL、(30.88 ± 16.15) ng/mL、(7.69 ± 2.77) μ g/mL 和(1.34 ± 0.98) ng/mL。其中维生素 A 缺乏 4 例(16%),维生素 D 缺乏 5 例(20%),维生素 E 缺乏 1 例(4%),无一例维生素 K 缺乏者;至少有一种维生素缺乏者有 7 例(28%)。**结论** 胆道闭锁行 Kasai 术后 1 年,自体肝生存良好的患儿营养状况良好;脂溶性维生素 A、D 缺乏较为常见,应在术后注意监测并补充。

【关键词】 胆道闭锁; 移植, 自体; 肝移植; 营养调查; 胆道外科手术

【中图分类号】 R722 R575.7 R725.7 R151.4⁺2

Nutritional status of children with biliary atresia surviving well after Kasai surgery. Long Qi¹, Tou Jinfa², Chen Fei¹, Zhang Ting¹, Qin Qi², Wang Wenqiao¹, Ma Ming¹. 1. Department of Clinical Nutrition; 2. Department of Neonatal Surgery, Children's Hospital, Zhejiang University, School of Medicine, National Clinical Research Center for Children's Health, Hangzhou 310052, China. Corresponding author: Ma Ming, Email: maming73@zju.edu.cn

【Abstract】 Objective To explore the nutritional status of children with excellent liver autogenous survival after Kasai surgery for biliary atresia (BA) for personalized nutritional interventions. **Methods** A retrospective survey was conducted for 46 BA children surviving well with autologous liver at 1 year after Kasai surgery. Clinical data were collected for age, height/body length, weight and serum levels of fat-soluble vitamins. The Z scores of height-for-age (HAZ), weight-for-age (WAZ) and weight-for-height (WHZ) were calculated by WHO growth curve software. Malnutrition and vitamin deficiency were calculated according to normal reference values. **Results** There were 26 boys and 20 girls with an average age of (14.5 ± 0.8) months. The mean scores of HAZ, WAZ and WHZ were (-0.14 ± 0.86), (0.21 ± 0.81) and (0.62 ± 1.80) respectively. Two cases (4.3%) had growth retardation. There was no occurrence of low weight or emaciation; The mean levels of vitamins A, D, E and K in 25 children were (290.61 ± 80.26) ng/ml, (30.88 ± 16.15) ng/ml, (7.69 ± 2.77) μ g/ml and (1.34 ± 0.98) ng/ml respectively. The deficient types were vitamin A ($n = 4, 16\%$), vitamin D ($n = 5, 20\%$) and vitamin E ($n = 1, 4\%$). At least one vitamin deficiency was found ($n = 7, 28\%$).

DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2020.06.006

基金项目:浙江省卫生健康委员会一般科研项目(编号:Y201635973)

作者单位:国家儿童健康与疾病临床医学研究中心,浙江大学医学院附属儿童医院(浙江省杭州市,310052); 1. 临床营养科; 2. 新生儿外科

通信作者:马鸣, Email: maming73@zju.edu.cn

Conclusion At 1 year after Kasai surgery for biliary atresia, most survivors with their autologous liver had excellent nutritional status. Lipid-soluble vitamin A/D deficiency is common and it should be monitored and supplemented postoperatively.

【Key words】 Biliary Atresia; Transplantation, Autologous; Liver Transplantation; Nutrition Surveys; Biliary Tract Surgical Procedures

胆道闭锁(biliary atresia, BA)是一种进行性的胆管炎性破坏过程,属于严重的慢性肝病,如果未经治疗,最终可导致肝功能衰竭。胆道闭锁全球的发病率为0.5/10 000~1/10 000^[1]。我国台湾地区发病率为1.78/10 000,天津地区为1.39/10 000^[2,3]。肝门-空肠吻合术(Kasai术)是BA患儿的首选治疗方法。成功的Kasai术可以延长患儿自体肝生存时间,推迟肝移植时间。

慢性肝病患儿由于营养素吸收障碍,普遍存在营养不良,并贯穿于手术前后,也会影响肝移植前后的病死率^[4]。对于Kasai术后胆汁仍引流不畅的患儿,无疑需要及时临床干预和营养支持。而自体肝生存良好的患儿,即术后胆汁引流通畅,无胆管炎及肝硬化,肝功能及凝血指标无明显异常者,其生长发育及营养素吸收的状况如何,目前鲜有文献报道^[5]。因此,本研究选择行Kasai手术且临床预后良好的胆道闭锁患儿为研究对象,旨在评估其术后1年的营养状况及脂溶性维生素的水平,为尽早干预和最终延迟肝移植时间提供参考。

本研究回顾性收集46例在婴儿期行Kasai手术且临床预后良好的胆道闭锁患儿的临床资料,评价其营养情况,并分析其中25例胆道闭锁患儿的脂溶性维生素A、D、E、K水平,了解患儿营养状况及维生素吸收情况,为后续规范化营养治疗提供参考依据。

材料与方法

一、临床资料

回顾性收集2017年1月至2017年12月在浙江大学医学院附属儿童医院行Kasai手术的63例胆道闭锁患儿的临床资料。将术后1年且自体肝生存良好的患儿纳入本研究。纳入标准:①Kasai术后1年;②术前及术后未行肝移植;③末次随访肝功能正常;④无黄疸、腹水。排除标准:临床资料缺失。本研究最终纳入46例胆道闭锁患儿,其中男童26例,女童20例。对其中25例有血清脂溶性维生素A、D、E、K检测结果的患儿资料进行统计分析。本研究获

医院伦理委员会审批(编号:2019-IRB-092)。

二、研究方法

1. 人体测量学数据收集。①体重:患儿穿着单衫裤称重,排空大小便。测量体重使用杠杆式台秤(婴儿采用电子秤),精确度为50 g,以g为记录单位。②身高:采用婴儿身高测量板测量身长,测量时两人操作,一人将小儿的头部贴近测量板的头部并固定,另一人轻轻压直小儿膝部并将可移动足端部量板抵住足底读取数据,数据精确到0.1 cm。

2. 脂溶性维生素测定。清晨空腹采血,用一次性真空促凝分离胶管采集儿童静脉血1.0 mL,轻摇,于4℃冰箱避光静置30 min,采用4℃离心机于4 000 rpm离心10 min,吸取上清液转移至干净的EP管中立即冻存于-20℃冰箱中。精密吸取100 μL血清样品,加入70 μL内标溶液,涡旋30 s,加入500 μL正己烷涡旋萃取1 min,采用4℃离心机于11 000 rpm离心15 min,吸取400 μL上清液于室温氮气吹干,加入150 μL 70%甲醇水溶液复溶,涡旋30 s,11 000 rpm离心5 min,取上清液进样分析。采用HPLC-MS/MS(高效液相色谱-串联质谱法)法对25例患儿血清维生素A、D、E、K水平进行检测,通过选择反应监控模式结合重同位素标记内标进行定量。

3. 评价标准。采用WHO Anthm和WHO Anthm Plus软件对患儿年龄别身高Z评分(height-for-age, HAZ)、年龄别体重Z评分(weight-for-age, WAZ)、身高别体重Z评分(weight-for-height, WHZ)。营养不良定义采用WHO 2006推荐参考标准:HAZ<-2为生长迟缓;WAZ<-2为低体重;WHZ<-2为消瘦。维生素水平根据实验方法提供的参考值进行界定。

三、统计学处理

采用SPSS18.0统计学软件进行数据的整理与分析。对于符合正态分布的谷丙转氨酶、血清白蛋白、胆红素等计量资料采用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组间比较采用独立样本t检验;对于计数资料采用频数分析,率的比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、基本情况

本研究共纳入 46 例自体肝生存良好的患儿,其中男童 26 例,女童 20 例,平均年龄(14.5 ± 0.8)个月;平均手术日龄(61.3 ± 14.7)d;谷丙转氨酶为(36.7 ± 16.1)U/L,血清白蛋白(43.6 ± 2.8)g/L,

血清前白蛋白(0.15 ± 0.40)g/L;总胆红素为(8.0 ± 2.8) $\mu\text{mol/L}$,间接胆红素(6.0 ± 2.2) $\mu\text{mol/L}$,肝功能指标均位于正常范围。其中,24 例(52.2%)患儿前白蛋白水平低于正常值,平均水平位于正常值下限(0.15 g/L)。25 例行脂溶性维生素检查的患儿,其临床和实验室指标与 46 例自体肝生存良好的患儿均无明显差异($P>0.05$),见表 1。

表 1 46 例 BA 患儿与 25 例行脂溶性维生素检测的 BA 患儿的临床资料比较

Table 1 Comparison of clinical and laboratory characteristics of 46 BA children and 25 BA children undergoing fat-soluble vitamin testing

临床资料	例数	性别(<i>n</i>)		月龄 [$(\bar{x} \pm s)$,月]	手术日龄 [$(\bar{x} \pm s)$,d]	肝功能指标($\bar{x} \pm s$)				
		男	女			谷丙转氨酶 (U/L)	血清白蛋白 (g/L)	前白蛋白 (g/L)	全体总胆红素 ($\mu\text{mol/L}$)	间接胆红素 ($\mu\text{mol/L}$)
所有患儿	46	26	20	14.5 \pm 0.8	61.3 \pm 14.7	36.7 \pm 16.1	43.6 \pm 2.8	0.15 \pm 0.40	8.0 \pm 2.8	6.0 \pm 2.2
脂溶性 维生素组	25	14	11	14.7 \pm 0.9	64.7 \pm 15.7	36.6 \pm 15.3	44.0 \pm 2.5	0.15 \pm 0.37	7.6 \pm 2.9	6.5 \pm 2.5
χ^2/t		0.002		-0.915	-0.896	-0.004	-0.671	-0.028	0.581	-0.940
<i>P</i> 值		0.966		0.364	0.374	0.997	0.504	0.978	0.563	0.350

二、人体学测量数据

46 例患儿的 HAZ 评分为(-0.14 ± 0.86),WAZ 评分为(0.21 ± 0.81),WHZ 评分为(0.62 ± 1.80),评分均值均在正常范围内。其中生长迟缓 2 例(4.3%),无低体重及消瘦患儿,见表 2。

表 2 46 例 BA 患儿的人体测量学数据($\bar{x} \pm s$)

指标	Z 评分
年龄别身高(HAZ)	-0.14 ± 0.86
年龄别体重(WAZ)	0.21 ± 0.81
身高别体重(WHZ)	0.62 ± 1.80

讨 论

据文献报道,Kasai 术后 20 年自体肝存活率最高为日本 46.7%^[6],我国 29.7%^[7]。在我国,约 3/4 的患儿在成年前就已死亡或需行肝移植^[8]。Kasai 术可改善最终需肝移植患儿的营养状况,并减少肝移植术后相关并发症^[9]。有研究发现 BA 患儿肝移植术前及术后都存在明显的营养不良,但术后 3 年内能完成追赶性生长^[10]。北美一项研究证实,在 Kasai 术后自体肝存活 5 年以上的患儿中 98% 存在慢性肝病^[11]。而营养不良及慢性肝病均对患儿术后的生长发育不利。

三、脂溶性维生素水平测定结果

25 例行脂溶性维生素测定的 BA 患儿结果提示,维生素 A、D、E、K 均值在正常范围内,其中维生素 A、D、E、K 缺乏的患儿分别为 4(16%)、5(20%)、1(4%)和 0 例,至少有一种脂溶性维生素缺乏的患儿为 7 例(28%),见表 3。

Kasai 术是胆道闭锁的首选术式。但数据表明,大部分 BA 患儿仍会进展为终末期肝病,最终导致死亡或等待肝移植^[7]。大多数关于影响胆道闭锁术后生存因素的研究着重关注手术和治疗本身及围手术期的病理生理情况等因素,如手术时日龄、巨细胞病毒感染、术中病检肝硬化程度、术后是否应用激素、术后早期发生胆管炎等^[7,12]。而对于自体肝生存良好的患儿,如何在有效治疗原发疾病的基础上,有针对性地采取营养干预,最大程度保障其生长发育,国内较少有研究报道。因此,基于以上考虑,本研究对 BA 患儿术后的发育和营养状况进行了调查。

表 3 25 例 BA 患儿的脂溶性维生素水平测定结果($\bar{x} \pm s$)

维生素	正常范围	平均水平
维生素 A(ng/mL)	200 ~ 400	290.61 ± 80.26
维生素 D(ng/mL)	20 ~ 100	30.88 ± 16.15
维生素 E($\mu\text{g/mL}$)	3 ~ 9	7.69 ± 2.77
维生素 K(ng/mL)	0.13 ~ 1.39	1.34 ± 0.98

一项对 219 例 Kasai 术后自体肝生存 5 年以上

且未行肝移植患儿的调查显示,90%的患儿生长发育正常,75%的患儿肝脏合成功能正常,但超过90%的患儿存在肝脏生化指标异常,出现并发症以及生活质量受损^[11]。本研究结果与文献报道相似,通过对BA患儿的HAZ、WAZ、WHZ进行分析,发现胆道闭锁Kasai术后胆汁流建立良好的自体肝生存患儿营养不良发生率为4.3%(2/46),提示大部分患儿生长发育良好,营养不良发生率较低。需要注意的是,本研究中BA患儿肝功能显示肝酶及白蛋白均在正常范围内,但前白蛋白均值位于正常值下限,且有50%以上的患儿低于正常水平。前白蛋白能早期反映肝脏的合成功能,即使白蛋白水平正常,患儿也可能仍处于负氮平衡。因此,对这类患儿需定期监测前白蛋白水平,及时评估营养状况并制定营养方案,以延缓疾病进程。

脂溶性维生素对维持身体正常功能具有重要作用,它参与机体的抗氧化、凝血以及钙磷代谢等重要生理过程。对于慢性肝病患儿,营养素摄入减少、利用受损及因肝功能损伤致载体蛋白合成减少,其脂溶性维生素缺乏比较常见。Dong等^[13]研究发现266例胆道闭锁患儿在Kasai术后2周、1个月、3个月及6个月,脂溶性维生素缺乏的发生率分别为27.8%、15.3%、8.5%和3.6%,而术后6个月有黄疸的患儿其脂溶性维生素A、D、K水平较无黄疸的患儿更低,脂溶性维生素E水平无明显差异。因此,Kasai术后的BA患儿均应常规补充维生素AD制剂。本研究中,所有患儿术后均常规补充维生素AD滴剂(维生素A 1 500单位,维生素D₃ 500单位),剂量为每日1次,每次1粒。结果显示,25例患儿术后1年维生素A、D、E缺乏发生率分别为16%(4/25)、20%(5/25)和4%(1/25),其中28%的患儿存在至少一种脂溶性维生素缺乏。这提示,对于Kasai术后的BA患儿,应提高脂溶性维生素的补充剂量。因此,对胆道闭锁术后的患儿,应定期监测脂溶性维生素水平,并有针对性进行补充。

维生素A缺乏会导致干眼症、角膜软化症、角膜的不可逆性损伤、夜盲和色素性视网膜病^[14]。本研究中维生素A缺乏的发生率为16%(4/25),因此应注意定期检测该指标,必要时补充维生素A,避免继发眼部症状。维生素D与钙代谢密切相关,其缺乏可导致慢性骨病,如佝偻病、骨质软化 and 病理性骨折。慢性肝病可影响维生素D的吸收。有研究指出Kasai手术后自肝生存时间>5年的胆道闭锁患儿有15%至少发生过一次骨折^[11]。本研究中维

生素D缺乏发生率为20%(5/25),因此需要对这类患儿的维生素D水平进行密切监测,并制定补充策略,以减少骨折等并发症的发生。维生素E在维持神经系统和肌肉系统的结构和功能中具有重要作用。维生素E缺乏可导致周围神经病变、共济失调、眼肌麻痹。本组患儿维生素E缺乏发生率为4%(1/25)。维生素K参与血液凝固和骨骼代谢,婴儿维生素K缺乏可出现凝血功能障碍,导致颅内出血^[14]。维生素K的吸收需要胆汁和胰液的分泌,因此受到胆汁分泌的影响。但本研究暂未发现脂溶性维生素K缺乏患儿,可能与人群选择和样本量大小有关。

此外,本研究亦存在以下不足:第一,未做到动态监测患儿的营养状况,缺乏个体生长数据的纵向比较,难以全面反映这部分患儿术后的生长发育情况。第二,部分患儿术后未常规检测脂溶性维生素,这提示后续的随访工作应注意常规检测。第三,随访时间较短。Kasai术后的随访是一个漫长的过程,患儿营养状况的变化及各种并发症的发生可能在后期得以体现。因此长期随访具有更重要的意义。最后,本研究样本量偏少,评价指标有限。未来我们将进一步收集病例,采用更多评价指标,以期进行全面的营养状况评价。

综上,胆道闭锁行Kasai术后1年自体肝生存良好的患儿,其营养不良发生率较低,但脂溶性维生素缺乏较普遍,应在随访过程中予以重视。

参考文献

- 1 Chardot C, Buet C, Serinet MO, et al. Improving outcomes of biliary atresia: French national series 1986–2009[J]. J Hepatol, 2013, 58(6): 1209–1217. DOI: 10.1016/j.jhep.2013.01.040.
- 2 Hsiao CH, Chang MH, Chen HL, et al. Universal screening for biliary atresia using an infant stool color card in Taiwan[J]. Hepatology, 2008, 47(4): 1233–1240. DOI: 10.1002/hep.22182.
- 3 管志伟, 詹江华, 罗喜荣, 等. 天津及周边地区胆道闭锁的流行病学调查[J]. 临床小儿外科杂志, 2012, 11(5): 329–331. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2012.05.003.
Guan ZW, Zhan JH, Luo XR, et al. Epidemiological investigation in biliary atresia of Tianjin and surrounding areas[J]. J Clin Ped Sur, 2012, 11(5): 329–331. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2012.05.003.
- 4 梁英杰, 黄瑛. 慢性肝病患儿的营养支持[J]. 临床肝胆病杂志, 2012, 28(12): 902–906. DOI: 10.3969/j.issn.

- 1001-5256. 2012. 12. 007.
- Liang YJ, Huang Y. Nutritional supports for children with chronic liver disease[J]. J Clin Hep, 2012, 28(12): 902-906. DOI:10.3969/j.issn.1001-5256.2012.12.007.
- 5 朱坚, 韩天权, GAUTHIER F. 胆道闭锁患儿 Kasai 术后远期预后研究-63 例带自体肝患者生存 20 年评估[J]. 临床小儿外科杂志, 2005, 4(6): 401-405. DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2005.06.001.
- Zhu J, Han TQ, Gauthier F. Evaluation of long-term prognosis for children with biliary atresia after Kasai operation: a report of 63 survivors of 2 decades with their native liver[J]. J Clin Ped Sur, 2005, 4(6): 401-405. DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2005.06.001.
- 6 Howard ER, Maclean G, Nio M, et al. Survival patterns in biliary atresia and comparison of quality of life of long-term survivors in Japan and England[J]. J Pediatr Surg, 2001, 36(6): 892-897. DOI:10.1053/jpsu.2001.23965.
- 7 钟志海, 陈华东, 黄利娥, 等. 胆道闭锁 Kasai 手术后自体肝存活 20 年以上研究[J]. 中华小儿外科杂志, 2014, 35(4): 265-268. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3006.2014.04.007.
- Zhong ZH, Chen HD, Huang LE, et al. 20⁺-year transplant-free survival of biliary atresia after Kasai operation[J]. Chin J Pediatr Surg, 2014, 35(4): 265-268. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3006.2014.04.007.
- 8 陈小丽, 郑珊. 胆道闭锁自体肝生存远期预后现状及影响因素[J]. 中华小儿外科杂志, 2017, 38(11): 865-868. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3006.2017.11.013.
- Chen XL, Zhen S. Long-term outcomes and influencing factors of non-transplanted biliary atresia[J]. Chin J Pediatr Surg, 2017, 38(11): 865-868. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3006.2017.11.013.
- 9 Yang J, Gao W, Zhan J, et al. Kasai procedure improves nutritional status and decreases transplantation-associated complications[J]. Pediatr Surg Int, 2018, 34(4): 387-393. DOI:10.1007/s00383-018-4228-2.
- 10 闫非易, 朱志军, 孙丽莹, 等. 胆道闭锁患儿肝移植术后生长发育的情况分析[J]. 临床和实验医学杂志, 2017, 16(19): 1881-1884. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2017.19.005.
- Yan FY, Zhu ZJ, Sun LY, et al. Analysis of growth and development in biliary atresia patients after liver transplantation[J]. J Clin Exp Med, 2017, 16(19): 1881-1884. DOI: 10.3969/j.issn.1671-4695.2017.19.005.
- 11 Ng VL, Haber BH, Magee JC, et al. Medical status of 219 children with biliary atresia surviving long-term with their native livers: results from a North American multicenter consortium[J]. J Pediatr, 2014, 165(3): 539-546. DOI: 10.1016/j.jpeds.2014.05.038.
- 12 李英存, 张明满, 蒲从伦, 等. 132 例胆道闭锁 Kasai 术后患儿生存率及影响因素分析[J]. 重庆医科大学学报, 2018, 43(1): 72-76. DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.001161.
- Li YC, Zhang MM, Pu CL, et al. Survival analysis after Kasai procedure in 132 children with biliary atresia[J]. Journal of Chongqing Medical University, 2018, 43(1): 72-76. DOI:10.13406/j.cnki.cyx.001161.
- 13 Dong R, Sun S, Liu XZ, et al. Fat-soluble vitamin deficiency in pediatric patients with biliary atresia[J]. Gastroenterol Res Pract, 2017, 2017: 7496860. DOI:10.1155/2017/7496860.
- 14 Sathe MN, Patel AS. Update in pediatrics: focus on fat-soluble vitamins[J]. Nutr Clin Prac, 2010, 25(4): 340-346. DOI:10.1177/0884533610374198.
- (收稿日期: 2019-08-07)
- 本文引用格式:** 隆琦, 钊金法, 陈菲, 等. 胆道闭锁 Kasai 术后自体肝生存良好患儿的营养状况调查[J]. 临床小儿外科杂志, 2020, 19(6): 491-495. DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2020.06.006.
- Citing this article as:** Long Q, Tou JF, Chen F, et al. Nutritional status of children with biliary atresia surviving well after Kasai surgery[J]. J Clin Ped Sur, 2020, 19(6): 491-495. DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2020.06.006.

本刊对更改作者的要求

在稿件处理期间,因故增减作者或必须更改作者署名顺序者,需由第一作者出具书面说明,变更前后所有作者签名,由原出具投稿推荐信的单位证明,并加盖公章。

论文若属国家自然科学基金项目或军队、部、省级以上重点课题,请写出课题号,并附由推荐单位加盖公章的基金证书复印件。