

强力抗感染和免疫调节预防 Kasai 术后近期胆管炎



庞文博 张廷冲 彭春辉 陈亚军 张金哲

【摘要】 目的 总结 Kasai 术后近期胆管炎的预防经验。**方法** 回顾性分析本院普外科自 2002 年 1 月至 2013 年 3 月收治的 218 例胆道闭锁 Kasai 手术患儿临床资料,按术后住院期间用药方案的不同将其分为 A、B 两组,A 组术后常规予三代头孢菌素及甲硝唑抗感染治疗,B 组术后予亚胺培南西司他丁钠及人免疫球蛋白治疗。比较两组患儿术后 6 个月内胆管炎的发生率。率的比较采用四格表 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。**结果** A 组 76 例,其中男性 41 例,女性 35 例,平均手术年龄 (89.81 ± 17.80) d,均为Ⅲ型胆道闭锁;B 组 142 例,其中男性 77 例,女性 65 例,平均手术年龄 (85.61 ± 24.47) d,除 2 例为Ⅰ型胆道闭锁外,其余均为Ⅲ型胆道闭锁。两组手术年龄和性别比较,差异无统计学意义。A 组有 45 例(59.2%,45/76)术后 6 个月内发生胆管炎,B 组有 14 例(9.9%,14/142)术后 6 个月内发生胆管炎;两组比较, $P < 0.05$,差异有统计学意义。**结论** 使用强力抗生素和免疫调节治疗可有效预防胆道闭锁 Kasai 术后近期胆管炎的发生。

【关键词】 胆道闭锁;胆管炎;综合预防

A single center experience in the prevention of early-onset Post-Kasai cholangitis. PANG Wen-bo, ZHANG Ting-chong, PENG Chun-hui, et al. Department of General Pediatric Surgery, Beijing Children's Hospital affiliated to Capital Medical University, Beijing 100045, China. Corresponding Author: CHEN Ya-jun E-mail: chenya junmd@hotmail.com

【Abstract】 Objective To summarize our experience in the prevention of early-onset cholangitis in children underwent Kasai procedure. **Methods** From January 2002 to March 2013, children with BA underwent Kasai procedure in the General Surgery Department of Beijing Children's Hospital were included for a retrospective study. Those patients were divided into group A(therapy 1) and group B(therapy 2),and the occurrence of cholangitis in the six months after Kasai operation was recorded. Therapy 1 was our primary anti-inflammatory treatment, and therapy 2 was perfected based on therapy 1, in the pharmaceutical treatment. Data were compared with Chi-square analysis. And a pvalue less than 0.05 was regarded as significant. **Results** 218 children were included in this retrospective study. In group A, 76 children(35 females and 41 males) were included, mean age 90 days, and 45 children suffered from cholangitis in the six months after Kasai operation. In group B, 142 children(65 females and 77 males) were referred, mean age 85 days, and 14 children underwent postoperative cholangitis. A Chi-square analysis was conducted between group A and group B on the incidence of cholangitis. There was significant difference in the morbidity of postoperative cholangitis between group A(59.2%) and Group B(9.9%), $P < 0.05$. **Conclusion** Cholangitis in the early period after Kasai operation could be prevented effectively with universal antibiotics and immunomodulatory therapies.

【Key words】 Biliary Atresia; Cholangitis; Universal Precautions

胆管炎是胆道闭锁 Kasai 术后最常见的并发症,严重影响患儿的近、远期预后。长期以来,为了提高胆道闭锁患儿的长期生存率,并改善患儿生活质量,世界各地小儿外科医生一直致力于胆管炎防

治的研究,但效果不甚满意。我们在回顾过去 10 余年临床工作的基础上,总结了 Kasai 术后预防胆管炎的经验,现报告如下。

材料与方法

一、临床资料

2002 年 1 月至 2013 年 3 月我院普外科收治因

胆道闭锁行 Kasai 手术的患儿 218 例,根据 Kasai 术后是否预防性应用亚胺培南西司他丁钠及人免疫球蛋白分为 A、B 两组。A 组 76 例,为 2002 年 1 月至 2009 年 2 月收治病例,其中男性 41 例,女性 35 例,平均手术年龄(89.81 ± 17.80)d,均为Ⅲ型胆道闭锁;B 组 142 例,为 2009 年 3 月至 2013 年 3 月收治病例,其中男性 77 例,女性 65 例,平均手术年龄(85.61 ± 24.47)d,除 2 例为Ⅰ型胆道闭锁外,其余均为Ⅲ型胆道闭锁。两组患儿手术年龄和性别比较,差异无统计学意义。两组手术均由同一组手术医师完成。

二、术后治疗方法

A 组术后常规给予三代头孢菌素及甲硝唑静脉输入抗感染治疗 2 周,出院后继续口服三代头孢菌素半年;B 组术后予亚胺培南西司他丁钠抗感染,并予人免疫球蛋白输入,具体方案为:自术后第 1 天开始,静脉输入亚胺培南西司他丁钠 2 周(每次 20 mg/kg, Q8h),人免疫球蛋白 5 d(2.5 g/d),出院后继续口服三代头孢菌素半年。两组术后均予激素治疗 2 个月(甲泼尼龙,术后第 1~5 天每日 4 mg/kg 静脉输入;术后第 6 天开始改口服,每日 4 mg/kg,服用 16 d;术后第 28 天开始改为每日 2 mg/kg,隔日 1 次,共 8 次;术后第 44 天开始改为每日 1 mg/kg,隔日 1 次,共 8 次;总计 108 mg/kg),术后 1 周开始口服熊去氧胆酸(UDCA)至术后 1 年(10 mg/kg , QD)。

三、随访方法

所有患儿术后随访至少 6 个月,为门诊随访,主要复查血常规、CRP、血生化及胆红素水平。记录两组患儿术后 6 个月内发生胆管炎的时间、发作次数以及胆管炎治疗情况,比较两组术后近期(6 个月内)胆管炎的发生率。胆管炎的诊断依据:①白细胞计数或 CRP 升高;②发热;③大便变白;④黄疸复发或加重。具备上述中 3 点即可诊断胆管炎,其中①为必要条件。

四、统计学处理

采用 SPSS 11.0 统计软件进行统计学分析,两组胆管炎发生情况的比较采用四格表 χ^2 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

218 例患儿均顺利完成手术。A 组 76 例中,术后 6 个月内发生胆管炎 45 例,占 59.2%,B 组 142

例中,术后 6 个月内发生胆管炎 14 例,占 9.9%,两组比较,差异有统计学意义,见表 1。

表 1 两组术后胆管炎发生率的比较(例)
Table 1 The Ki-square analysis of cholangitis morbidity between group A and group B(n)

组别	n	胆管炎	无胆管炎
A 组	76	45	31
B 组	142	14	128
合计	218	59	159

注:两组比较, $P < 0.05$

59 例发生胆管炎病例中,38 例(皆为 A 组)在本院或当地医院予静脉抗炎治疗(三代头孢菌素、甲硝唑),初次治愈 19 例,治愈率为 50.0% (19/38);其余 19 例因胆管炎未能控制、并发重症肺炎、脓毒血症、电解质紊乱等死亡。初次治愈患儿随访至术后 2 年,19 例中有 15 例复发(78.9%),其中 8 例治愈,7 例死亡。21 例患儿(A 组 7 例,B 组 14 例)予亚胺培南西司他丁钠(每次 20 mg/kg, Q8h, 7 d)和人免疫球蛋白治疗(2.5 g/d , 5 d),初次治愈 19 例,初次治愈率为 90.5% (19/21),2 例因并发重症肺炎死亡;初次治愈患儿随访至术后 2 年,19 例中有 7 例复发(36.8%),其中 3 例治愈,3 例死亡,1 例带黄疸生存。

讨 论

自 Kasai 手术问世以来,有关胆道闭锁术后用药的方案不断完善^[1-5]。但术后胆管炎一直是困扰临床的并发症,严重影响胆道闭锁患儿的近、远期预后^[6-7]。

胆道闭锁术后胆管炎的发病率约 40%~90%,多在术后 1 年发作^[6,7]。胆道闭锁术后胆管炎发病率高,每次发作平均持续时间为 2 周,血培养显示常见病原菌包括肺炎克雷伯杆菌、大肠杆菌、粪肠球菌和铜绿假单胞菌,多为混合感染,治疗困难,花费巨大^[8,9]。上述致病菌对碳青霉烯类抗生素敏感,其中亚胺培南西司他丁钠抗菌谱广,且不易产生耐药性,是针对胆道感染的强有力抗菌药物。同时,对于胆道闭锁患儿自身免疫功能不够完善的情况,人免疫球蛋白能够起到免疫替代和免疫调节的双重作用,有助于预防胆管炎的发生。日本在 2001 年已有相关文献证实二者合用抗感染安全且更加有效^[10]。

我们在 A 组患儿的术后治疗中,常规采用头孢三代抗生素及甲硝唑静脉输入抗感染,但术后胆管

炎的发生率较高,接近 60%。在 2008 年 8 月之前行手术的患儿,发生胆管炎后仅予三代头孢菌素及甲硝唑抗感染治疗,效果不佳,很多患儿被放弃治疗后于短期内死亡或仍反复发生胆管炎。从 2008 年 8 月开始,针对当时 2 例术后 1 周左右同期出现胆管炎的患儿,在先后应用三代头孢、四代头孢、美罗培南抗感染仍无改善的情况下,我们开始尝试用亚胺培南西司他丁钠抗感染治疗,并加用人免疫球蛋白增强患儿免疫力,患儿体温及血象逐渐恢复正常,大便也由白变黄,短期内无复发,治疗效果满意。

胆管炎是影响胆道闭锁患儿术后生活质量的重要因素^[11,12]。亚胺培南西司他丁钠配合人免疫球蛋白的治疗方案不但能够有效控制病情,且能够降低复发率,因此患儿生存质量得以相应提高。考虑到之前多年居高不下的术后胆管炎发生率,以及中国传统医学中防胜于治的理念,自 2009 年 1 月开始,我们对行 Kasai 手术的患儿,术后给予亚胺培南西司他丁钠及人免疫球蛋白预防胆管炎,在采取了这一针对胆管炎的预防性用药后,B 组患儿术后胆管炎的发病率下降至 9.9%。

由于胆管炎发作会对胆汁引流造成不利影响,并加快肝纤维化进程,且发作次数越多,影响越大,因此强调早期、强有力的干预,并尽可能减少复发^[13]。在对本研究中胆管炎患儿的随访中,胆管炎发作后予三代头孢菌素等抗感染治疗的患儿,预后较差,初次治愈率仅 50%,且复发率较高,接近 80%;而予亚胺培南西司他丁钠及人免疫球蛋白治疗后患儿胆管炎初次治愈率为 90.5%,复发率较前也明显降低。至此可能会产生这样的疑问,如果术后不预防性给予亚胺培南西司他丁钠及人免疫球蛋白,仅在胆管炎发作后给予此方法治疗是否更加合理,对此我们强调的是“防胜于治”的理念,尤其是针对胆管炎这一发病率高、来势凶猛、后果严重的感染,预防显然更加重要。疾病本身对于患儿的影响是巨大的,临床工作中常见到患儿因胆管炎发作而失去继续生存下去的机会。在对胆管炎的治疗中我们发现一次胆管炎的发作虽并不一定代表预后差,但反复发生的胆管炎却可以使患儿术后短期内死亡,而强有力抗生素的预防可显著减少胆管炎的发生与复发。

本研究中我们发现,术后 3 个月内是胆管炎的高发期,术后 1 个月胆管炎的发病率最高,而这一时期本应是黄疸消退最快的时期。在发生胆管炎的患儿中,80% 以上的患儿术后(胆管炎发作前)即有良

好的胆汁引流(大便颜色正常、血清胆红素水平逐渐下降),而胆汁引流不佳(术后持续白陶土样便)的患儿却不易发作胆管炎。由此现象我们考虑胆汁引流佳的患儿发生胆管炎的可能性更大,这些患儿即使术后短期内不发生胆管炎,以后发生胆管炎的可能性也相对较大,这与近期文献报道的长期存活超过 20 年的患儿 60% 以上因反复发作胆管炎而影响生活质量是相符的^[14]。之所以胆汁引流越好越易发生胆管炎,可能与肝门部小胆管的开放程度相关,利于胆汁流出的同时也为细菌上行感染提供了通路,而这种上行感染可能是在胆汁脉冲式分泌的间歇发生的,这种感染一旦发生,将会影响到胆汁的分泌和排出,进而胆汁对胆道的冲刷作用随之下降,胆汁在局部郁积、细菌过度生长^[15]。由此形成恶性循环,因此,患儿胆管炎发作时多表现为大便变白和高热不退,且来势凶猛,需要强有力的抗感染治疗才有可能得到控制。这种炎性的损伤对于肝脏的影响是持久性的,国外有相关研究也证实导致 Kasai 术后晚发肝衰竭的早期危险因素中胆管炎居首位^[10]。患儿家长也因此要承受经济上和心理上的双重负担,动摇继续治疗的决心,因此我们提倡术后早期即针对胆管炎的预防给予强有力的抗生素并同时增强患儿抵抗力。

参考文献

- 1 Chung HY, Kak Yuen Wong K, Cheun Leung Lan L, et al. Evaluation of a standardized protocol in the use of steroids after Kasai operation[J]. *Pediatr Surg Int*, 2008, 24(9): 1001-1004.
- 2 Shneider BL, Brown MB, Haber B, et al. A multicenter study of the outcome of biliary atresia in the United States, 1997 to 2000[J]. *J Pediatr*, 2006, 148(4): 467-474.
- 3 Meyers RL, Book LS, O' Gorman MA, et al. High-dose steroids, ursodeoxycholic acid, and chronic intravenous antibiotics improve bile flow after Kasai procedure in infants with biliary atresia[J]. *J Pediatr Surg*, 2003, 38(3): 406-411.
- 4 Willot S, Uhlen S, Michaud L, et al. Effect of ursodeoxycholic acid on liver function in children after successful surgery for biliary atresia[J]. *Pediatrics*, 2008, 122(6): e1236-e1241.
- 5 Stringer MD, Davison SM, Rajwal SR, et al. Kasai portoenterostomy: 12-year experience with a novel adjuvant therapy regimen[J]. *J Pediatr Surg*, 2007, 42(8): 1324-1328.
- 6 Lai HS, Chen WJ, Chen CC, et al. Long-term prognosis and factors affecting biliary atresia from experience over a 25 year

- period[J]. Chang Gung Med J, 2006, 29(3): 234-239.
- 7 Luo Y, Zheng S. Current concept about postoperative cholangitis in biliary atresia[J]. World J Pediatr, 2008, 4(1): 14-19.
 - 8 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.
 - 9 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.
 - 10 Masaoka T. Combination therapy of antibiotics and intravenous immunoglobulin[J]. Nihon Rinsho, 2001, 59(4): 781-784.
 - 11 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.
 - 12 Davenport M. Biliary atresia. Semin Pediatr Surg, 2005, 14(1): 42-48.
 - 13 Wildhaber BE. Biliary atresia: 50 years after the first kasai[J]. ISRN Surg, 2012, 2012: 132089.
 - 14 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.
 - 15 罗义, 郑珊. 胆道闭锁胆管炎术后诊治的现代概念[J]. 临床小儿外科杂志, 2006, 5(2): 113-116.

(上接第 19 页)

- biliary atresia[J]. Hepatology, 2012, 56(1): 219-227.
- 7 杨瑛, 汤绍涛, 曹国庆, 等. IL-12P35, P40 和 IFN- γ 在胆道闭锁小鼠模型肝脏组织中的表达[J]. 临床小儿外科杂志, 2008, 7(6): 26-29.
 - 8 Yang Y, Liu YJ, Tang ST, et al. Elevated Th17 cells accompanied by decreased regulatory T cells and cytokine environment in infants with biliary atresia[J]. Pediatr Surg Int, 2013, 29(12): 1249-1260.
 - 9 Kabelitz D, Peters C, Wesch D, et al. Regulatory functions of $\gamma\delta$ T cells[J]. Int Immunopharmacol, 2013, 16(3): 382-387.
 - 10 Franziska P, Veit R, Malte CC, et al. $\gamma\delta$ T cells enhance autoimmunity by restraining regulatory T cell responses via an interleukin-23-dependent mechanism[J]. Immunity, 2010, 33(3): 351-363.
 - 11 马锡慧, 肖漓, 冯凯, 等. $\Gamma\delta$ T 细胞生物学特性及研究进展[J]. 实用医学杂志, 2013, 29(20): 3425-3426.
 - 12 Kubota K. Innate IFN- γ production by subsets of natural killer cells, natural killer T cells and $\gamma\delta$ T cells in response to dying bacterial-infected macrophag[J]. Scand J Immunol, 2010, 71(3): 199-209.
 - 13 Schirmer L, Rothhammer V, Hemmer B, et al. Enriched CD161high CCR6+ $\gamma\delta$ T cells in the cerebrospinal fluid of patients with multiple sclerosis[J]. JAMA Neurol, 2013, 70(3): 345-351.
 - 14 谭梅军, 陶强, 黄金狮. IL-17 在胆道闭锁患儿肝组织中的表达及意义[J]. 临床小儿外科杂志, 2014, 13(4): 302-308.

· 消息 ·

2015 年全国小儿泌尿外科学组论坛及第三届尿道下裂论坛征稿通知

为促进全国小儿泌尿外科临床技术的交流,定于 2015 年 4 月 24 日至 26 日在四川省成都市举办全国小儿泌尿外科学组论坛及第三届尿道下裂论坛会议。同期召开中华小儿外科学分会小儿泌尿外科学组会议。论坛内容包括:性发育异常、小阴茎的诊治、睾丸及精索疾病的诊治、先天性尿道下裂的相关问题,重点以临床技术为主进行讨论。论坛中将邀请中国大陆、香港、台湾地区的小儿泌尿外科专家,作专题讲座,并进行临床论文报告及疑难病案讨论,特向国内同道征集相关论文及疑难病案摘要。

①征文内容:本次论坛主题内容:性发育异常、小阴茎的诊治、睾丸及精索疾病的诊治、先天性尿道下裂的临床诊治体会及经验、疑难病例等(基础研究不是本论坛的重点)。

②征文要求:(论文必须按照以下要求撰写,对不合规格的稿件一律拒绝受理,概不退稿)。所投稿件必须是未在杂志上发表,以及未在全国性学术会议上交流的临床论文。论文摘要 500~800 字,必须包括:目的、方法、结果、结论以及具体内容与必要数据。疑难病案 500~800 字,包括:病史,查体,必要的影像及化验室检查,初步诊断,提请讨论的目的(诊断?治疗?)等数据。

③投稿方式:本次论坛采用网上投稿,所投文稿内务必有单位、姓名、联系方式(E-mail 和电话)。收稿邮箱:cpua2014@163.com,jiampyk@126.com。截稿日期:请于 2015 年 3 月 10 日前,过期不再受理。联系电话及联系人:叶莎:18980605732。

④本次论坛相关信息将在小儿泌尿外科学组网站(域名:cpua.org)公布,论坛信息更新可登陆查询。会议通知及邀请将于 2015 年 3 月底至 4 月 10 前后时间发出。