

# 胆道闭锁 Kasai 术后生存率及条件生存率分析



张 震 李 龙 乔国梁 叶 茂

**【摘要】 目的** 通过分析胆道闭锁的近期和远期条件生存率,探讨影响患儿术后生存状况的因素,为后续治疗提供依据。**方法** 选择本院 2005—2012 年收治的胆道闭锁患儿 218 名,收集其诊疗过程及随访情况,对其生存率采取 Kaplan-Meier 生存分析;对不同时间点一段时间内生存情况采用条件生存率分析。**结果** 患儿术后 1 年、3 年、5 年自体肝累积生存率分别为 83.0%、56.8%、40.2%;术后 1 年、2 年、3 年生存至第 5 年的条件生存率分别为 48%、54%、71%;术后 1 年、2 年、3 年的 1 年条件生存率分别为 90%、76%、76%。**结论** 胆道闭锁患儿 Kasai 手术后 2~2.5 年为远期生存率的转折“里程碑”时间点,术后 12 个月和 24 个月为近期生存率的“低谷期”时间点。

**【关键词】** 胆道闭锁;外科手术;存活率分析

**The Postoperative Survival Rate and The Condition of Survival Analysis of Kasai Operation for Biliary Atresia.** ZHANG Zhen, LI Long, QIAO Guo-liang, et al. Department of General Surgery and Department of Neonatology, Capital Institute of Pediatrics, Beijing 100020, China.

**【Abstract】 Objective** To explore the factors influencing the patients' condition after Kasai portoenterostomy through analyzing the conditional probability of survival in patients with biliary atresia, in order to provide basis for subsequent treatment. **Methods** Treatment and follow-up results of the 218 BA patients diagnosed and treated in our hospital from 2005 to 2012 were collected. Kaplan-Meier analysis was conducted on their survival rate, and conditional survival analysis was conducted on the patients' survival conditions at different time points. **Results** The 1-year, 3-year, and 5-year NLS rates were 83.0%, 56.8%, and 40.2%, respectively. The probabilities of surviving at the time point of 5 years given survival to 1, 2, and 3 years were 48%, 54%, 71%. For conditional survival for 1 additional year, the 1-year, 2-year, 3-year rates were 90%, 76%, 76%. **Conclusion** 2~2.5 years after Kasai portoenterostomy was the turning point for long-term survival rate, while 12 months and 24 months after Kasai portoenterostomy were two bottom periods for recent survival rate.

**【Key words】** Biliary Atresia; Surgical Procedures; Operative; Survival Analysis

胆道闭锁(Biliary Atresia, BA)是新生儿及婴儿梗阻性黄疸的主要原因,以进行性肝内外胆管炎症和肝纤维化为特征,并最终发展为肝硬化、肝功能衰竭而致患儿死亡<sup>[1]</sup>。关于 Kasai 术后累积生存率的研究发现,患儿近中期(术后 5 年以内)自体肝生存率提高到 36%~63%<sup>[2,4]</sup>;远期自体肝生存率约 23%,但其中 96.8% 出现不同程度肝硬化表现<sup>[3,5]</sup>。研究累积生存的方法虽然简单易行,但相对粗略,无法评估术后某一特定时间内的生存率,对于术后生存率出现明显变化者也不能直观反映。条件生存率是以术后特定时间点为起始点,在此后一段时间内

的生存率,能够较好评估这一情况。该方法在卵巢癌、乳腺癌、头颈部鳞状细胞癌、结肠癌等病人中得到广泛应用<sup>[6-8]</sup>。但在胆道闭锁的研究中尚未应用。我们收集 2005—2012 年收治的 218 例胆道闭锁 Kasai 手术后患儿资料,分析其术后累积生存率,绘制 K-M 曲线,并对术后不同时间点后一段时间内的远期和近期条件生存率进行分析。

## 材料与方法

### 一、临床资料

2005 年 9 月至 2012 年 1 月本院共收治 262 例胆道闭锁患儿,均由同一名经验丰富的主任医师完成 Kasai 手术治疗,其中经随访获得完整资料者 218 例。所有患儿均经体查、术前生化、腹部肝胆 B 超,

及术中腹腔镜辅助胆道造影得到明确诊断。研究起始点为实施 Kasai 手术治疗;终止点为患儿因肝功能衰竭或胆管炎急性发作等死亡,或因上述原因进行二期肝移植(11 例)。218 例中,Ⅰ型 20 例(占 9.2%),Ⅱ型 7 例(占 3.2%),Ⅲ型 191 例(占 87.6%);男 102 例(占 46.8%),女 116 例(占 53.2%);手术时患儿平均日龄值为 80.7 d(30 ~ 172 d),平均随访时间 38.4 个月(3.7 至 64.5 个月);采取传统 Kasai 手术治疗 146 例,实施腹腔镜辅助 Kasai 手术 68 例,4 例术中因出血及操作难度大而转开腹手术治疗。

二、随访方法

随访方法包括手术后 1、3、6 个月前往专家门诊复查,其后每 6 个月复查 1 次,复查内容包括体格检查、血常规、血生化及腹部 B 超等;对于无法返院复查患儿于当地进行相同复查,并通过电话、电子邮件等方式随访。

三、统计学处理

累积生存率是以接受治疗或明确诊断为起始点,经若干年随访后,尚存活的病例数所占比例,其评估是依靠 Kaplan-Meier 生存曲线分析方法完成。条件生存率是以指接受治疗或诊断明确 X 年后为起始点,在还存活的人群中还能够继续生存 Y 年的机率。根据继续生存 Y 年的长短可以划分为长期条件生存率(Y > 2 年)和短期条件生存率(Y < 2 年)。条件生存率方差的计算通过累积生存率叠加后推导而得到,其区间估计引用 Davis 等<sup>[9]</sup>所提到的方法。为了分析何种因素影响 BA 患儿术后条件生存率,采用了“里程碑”分析方法(the landmark analysis approach)<sup>[10-12]</sup>。

采用 SPSS 19 软件进行统计学分析,总体均数以( $\bar{x} \pm s$ )表示,对累积生存率采用 Kaplan-Meier 生存分析。计数资料采用卡方检验。 $P < 0.05$  为差异

有统计学意义。

结 果

一、累积生存率

BA 患儿 Kasai 术后生存时间的中位值为 39.6 个月(95% CI 为 29.8 ~ 49.4),术后 1 年、3 年、5 年的自体肝累积生存率分别为 83.0%、56.8% 和 40.2%,见图 1、表 1。

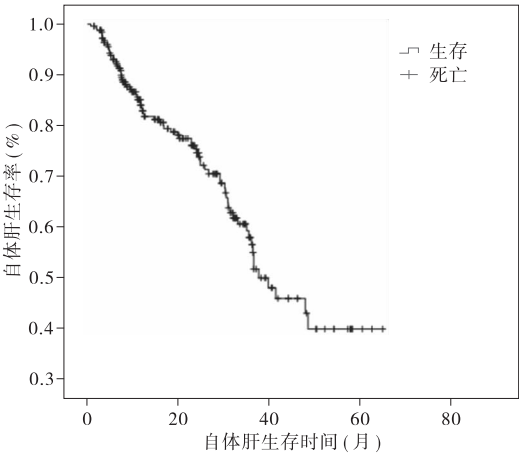


图 1 Kasai 术后自体肝累积生存率  
Fig. 1 Native liver survival after Kasai Procedure

二、条件生存率

根据生存情况表以不同时间点为起点,以其后一定时间为观察窗口进行分析,得到条件生存率表(表 1)。表格纵列表示观察期的起始点(Y),横轴表示观察期的终止点(X),两者交汇点位置表示患儿在术后 Y 个月还能够再延续 X ~ Y 个月生存状态的比例。如患儿术后 12 个月能够再延续 36 个月的生存率为 68% (95% CI 为 60% ~ 76%),见表 1。

三、长期条件生存率

一段固定时间段的条件生存可以为从另一个角

表 1 218 例患儿条件生存率表  
Table 1 Conditional probability of surviving after Kasai Procedure

起点时间 (术后月)	累积生存率			终点时间(术后月)									
	百分率 (%)	95% CI	No. at Risk	12		24		36		48		60	
				百分率 (%)	95% CI	百分率 (%)	95% CI	百分率 (%)	95% CI	百分率 (%)	95% CI	百分率 (%)	95% CI
6	93	90 to 96	218	89	85 to 93	80	74 to 86	61	53 to 69	47	36 to 58	43	31 to 55
12	83	77 to 88	152	—	—	90	86 to 94	68 *	60 to 76	52	41 to 62	48	36 to 60
24	75	68 to 80	103	—	—	—	—	76	69 to 83	58	47 to 69	54	42 to 66
36	57	47 to 65	41	—	—	—	—	—	—	76	66 to 86	71	60 to 82
48	43	32 to 54	16	—	—	—	—	—	—	—	—	93	87 to 99

注: 95% CI;95% 可信区间;No. at Risk;剩余个案数; \*: 术后 12 个月能够再延续 36 个月的生存率为 68%,95% 可信区间为 60% ~ 76%

度对生存情况进行解释,传统累积生存率只可以描述总体生存一段时间的比例,而 5 年条件生存率则分析了度过一定“危险期”后生存至 5 年的比例。以术后 6 个月、12 个月、24 个月、36 个月、48 个月为起始时间点,术后 5 年期条件生存率分别为 43%、48%、54%、71%、93%,呈逐渐上升状态,说明 5 年内患儿术后近期生存时间越长,其远期生存率越高(图 2)。

四、短期条件生存率

条件生存率除了可以为远期生存情况作出分析以外,还可预测时间截点后近期一段时间的生存率(图 3)。从点状图整体趋势可以看出,分别于术后 3~6 个月(图 3 \* 标识)和术后 21~24 个月(图 3 ▲ 标识)出现两个不同的短期条件生存率下降时段,图 3 中两趋势均在 12 个月时间段出现条件生存率高峰值。

图 3A 与图 3B 分别代表某一时间点后连续存活 6 个月与 12 个月的可能性。通过对相同起始

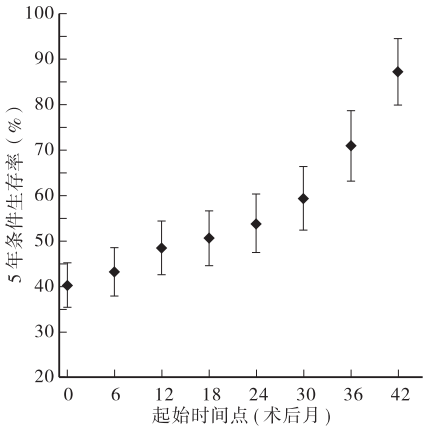


图 2 BA 术后远期条件生存率 (%)  
Fig. 2 Long-term conditional survival after Kasai Procedure (%)

时间点再延续不同时间段生存情况的对比可以发现:两者趋势中下降时段相似,但在 B 中第一个下降时段较 A 要短,而第二个下降时段比 A 要长,结合 BA 发病机制及病情发展可以大致推断与早期急性胆管炎、中期慢性胆管炎及肝纤维化有关。

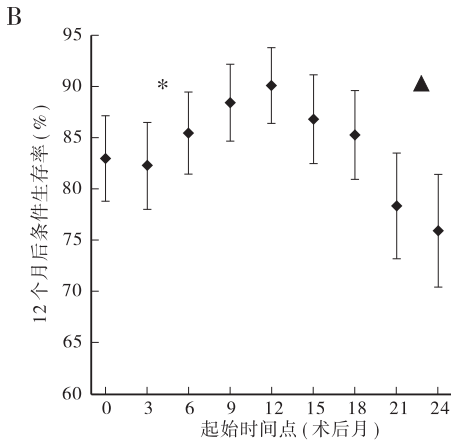
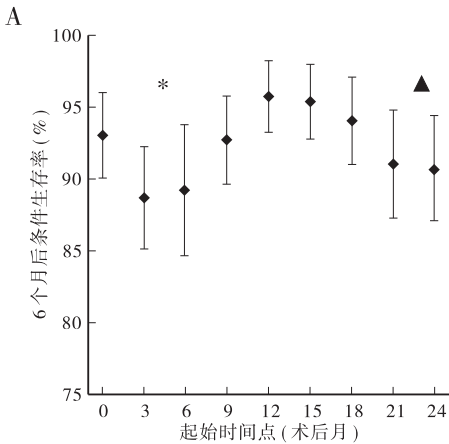


图 3 BA 术后近期条件生存率 (%)  
Fig. 3 Short-term conditional survival after Kasai Procedure (%)

讨论

胆道闭锁为小儿严重疾病,被广泛认可的治疗手段为早期(90 d 内)实施 Kasai 手术开放胆道缓解胆汁梗阻症状,但由于多种原因导致肝内微细胆管闭合,进行性肝纤维化,而被认为应尽早实施活体肝移植<sup>[13]</sup>。由于儿童肝移植技术难度大和经济负担重等原因,多数仍在肝功能衰竭前实施二期肝移植治疗。胆道闭锁 Kasai 术后疗效也存在巨大差异,临床资料收集及随访的难度较大<sup>[14]</sup>。因此虽然本研究样本数已达到 218 例,但还存在一定缺陷,尤其是术后出现并发症的具体时间和采取的相应治疗等

信息并不完全(本研究未采纳此部分内容)。通过多年来对胆道闭锁 Kasai 手术后患儿的随访,我们发现患儿因肝功能衰竭或因急性胆管炎而致死亡的情况并非平均分布,而是存在一定的时段性。

条件生存率的优势在于以不同时间点为起始研究点,并可以结合疾病发展速度调整研究的“窗口期”,因此能更加敏感地发现疾病发展过程中影响生存率的因素。由胆道闭锁的特点可知,大多数病例需要采取分阶段方式才能得到根本性治疗,且一期 Kasai 术后出现的致死性并发症也非均一性分布,可见使用条件生存率分析能够更为适用此疾病发展过程中的生存分析。

累积生存率下降斜率的分析可以大致发现其生

存率的变化并非连续一致,因此本研究进一步对远期条件生存率进行了分析,能明确发现其术后 24 ~ 30 个月内条件生存率上升缓慢,其后生存率逐步呈快速增长趋势。结合临床资料可以发现,Kasai 术后最主要的致命性并发症(胆管炎)多在 2 年内发生,其后由于患儿自身免疫能力提高,而较少出现。因此不难做出推测,BA 患儿经过 2 ~ 2.5 年的危险期后会迎来后期较为乐观的生存状况,而这一重要的转折“里程碑”位置正是在术后 24 ~ 30 个月。这可以解释多数患儿(11 例中的 7 例)在 2 ~ 3 岁实施肝移植,这一发现与之前的研究相符<sup>[14-15]</sup>。

如果再对生存率 2 年内的下降斜率进行比较,可以发现在未达到术后生存“里程碑”时间段内,即术后早期生存率也并非一致。在 Kasai 术后 12 个月内生存率出现急速下降,至术后 18 个月时生存率下降速度减缓,然而这一乐观的情况并没有一直延续,而是在 24 ~ 30 个月时出现趋势的反转。显然这一传统的分析方式只能是较粗略的比较,且差异并不明显。因此,我们引入了短期条件生存率对这一时段内的生存率进行分析,通过点状图可以清晰发现其趋势,即在术后 12 个月和术后 24 个月出现生存率下降时段,而其间 18 个月是生存率短暂高峰时段。对这两个“生存低谷”时间段进行分析,可以发现第一阶段低谷的原因可能是术后早期胆管仍未开放或早期急性胆管炎,第二阶段低谷的原因是术后早期胆管炎得以控制,但其后 2 年内反复发生胆管炎,在此过程中肝功能急剧下降,最终在术后 24 ~ 30 个月时出现肝功能衰竭而致死。

我们认为,胆道闭锁患儿远期生存率中术后 2 ~ 2.5 年为其转折的“里程碑”时间点,近期生存率中术后 12 个月和 24 个月为其生存率的“低谷期”,可指导 Kasai 术后肝移植时期的选择和有针对性地处理早期并发症,提高胆道闭锁患儿的总体生存率。

## 参 考 文 献

- Balistreri WF, Grand R, Hoofnagle JH, et al. Biliary atresia; current concepts and research directions. Summary of a symposium[J]. *Hepatology*, 1996, 23(6): 1682-1692.
- Serinet MO, Broue P, Jacquemin E, et al. Management of patients with biliary atresia in France: results of a decentralized policy 1986-2002[J]. *Hepatology*, 2006, 44(1): 75-84.
- Lee WS, Chai PF, Lim KS, et al. Outcome of biliary atresia in Malaysia; a single - centre study [J]. *J Paediatr Child Health*, 2009, 45(5): 279-285.
- Serinet MO, Wildhaber BE, Broue P, et al. Impact of age at Kasai operation on its results in late childhood and adolescence: a rational basis for biliary atresia screening[J]. *Pediatrics*, 2009, 123(5): 1280-1286.
- Lykavieiris P, Cillardot C, Sokhn M, et al. Outcome in adulthood of biliary atresia: a study of 63 patients who survived for over 20 years with their native liver[J]. *Hepatology*, 2005, 41(2): 366-371.
- Christensen LH, Engholm G, Ceberg J, et al. Can the survival difference between breast cancer patients in Denmark and Sweden 1989 and 1994 be explained by patho-anatomical variables? - a population-based study[J]. *Eur J Cancer*, 2004, 40(8): 1233-1243.
- Fuller CD, Wang SJ, Thomas CJ, et al. Conditional survival in head and neck squamous cell carcinoma: results from the SEER dataset 1973-1998 [J]. *Cancer*, 2007, 109(7): 1331-1343.
- Zamboni BA, Yothers G, Choi M, et al. Conditional survival and the choice of conditioning set for patients with colon cancer: an analysis of NSABP trials C-03 through C-07 [J]. *J Clin Oncol*, 2010, 28(15): 2544-2548.
- Davis FG, McCarthy BJ, Freels S, et al. The conditional probability of survival of patients with primary malignant brain tumors: surveillance, epidemiology, and end results (SEER) data [J]. *Cancer*, 1999, 85(2): 485-491.
- Anderson JR, Cain KC, Gelber RD. Analysis of survival by tumor response and other comparisons of time-to-event by outcome variables [J]. *J Clin Oncol*, 2008, 26(24): 3913-3915.
- Davenport M, De Ville DGJ, Stringer MD, et al. Seamless management of biliary atresia in England and Wales (1999-2002) [J]. *Lancet*, 2004, 363(9418): 1354-1357.
- 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.
- 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.
- 董淳强, 杨体泉, 董昆. 胆道闭锁术后早期胆管炎风险因素分析 [J]. *临床小儿外科杂志*, 2013, (05): 348-353.
- Alexopoulos SP, Merrill M, Kin C, et al. The impact of hepatic portoenterostomy on liver transplantation for the treatment of biliary atresia: early failure adversely affects outcome [J]. *Pediatr Transplant*, 2012, 16(4): 373-378.