

甲泼尼龙琥珀酸钠对梗阻性黄疸鉴别与诊断性治疗的价值研究



董彦清 刘 锋 伍 美 耿建磊 任 慧 马颖钰 王国辉 李海霞 王丽亚

【摘要】 目的 通过应用甲泼尼龙琥珀酸钠对胆道闭锁(biliary atresia, BA)与胆汁粘稠综合征(inspissated bile syndrome, IBS)进行诊断性治疗,探讨该方法在诊断和治疗梗阻性黄疸(obstructive jaundice)中的临床价值。**方法** 收集2010年1月至2014年12月间作者收治的新生儿及婴幼儿梗阻性黄疸病例106例作为研究对象,均予甲泼尼龙琥珀酸钠诊断性治疗。其中BA 74例,IBS 32例。临床观察指标包括大便颜色、血生化检查与B超。应用SPSS 17.0统计学软件进行统计分析。**结果** 经甲泼尼龙琥珀酸钠治疗3 d、5 d后,IBS组血TB、DB、TBA降低较BA组显著,差异有统计学意义($P < 0.05$);IBS组血AST、ALT、 γ -GT降低较BA组明显,差异无统计学意义($P > 0.05$),血胆红素水平(TB、DB)以及肝功能(TBA)可以反应激素治疗后病情变化。**结论** 应用甲泼尼龙琥珀酸钠治疗梗阻性黄疸可以作为鉴别BA和IBS的初步诊断方法。该方法简单、无创,可以在临床上广泛应用。

【关键词】 胆道闭锁;黄疸;甲泼尼龙琥珀酸钠;诊断;治疗

Application of methyl prednisolone sodium succinate for the treatment of obstructive jaundice diagnostic and differential in the study. DONG Yan-qing, LIU Feng, WU Mei, et al. The Department of General Surgery, Hebei Provincial Children's Hospital. Shijiazhuang 050031, China, Correspondent author: WANG Li-ya, E-mail: Ddy_rareman@sohu.com

【Abstract】 Objective To evaluate the value of Methylprednisolone Sodium Succinate in the diagnosis and treatment between biliary atresia (BA) and inspissated bile syndrome (IBS), and to discuss the clinic value of the method for diagnosis of obstructive jaundice. **Methods** The 106 patients of obstructive jaundice in neonate and infant including 74 cases of BA patients and 32 cases of patients with IBS were obtained from January 2010 to December 2014. The treatments with Methylprednisolone Sodium Succinate and retrospective analysis were processed. Several laboratory tests including stool color, blood biochemical examination, B-ultrasonic examination, Statistical analysis was done using SPSS17.0 software. **Results** The levels of TB, DB, TBA in IBS group were significantly lower than that in the BA group after the treatments with Methylprednisolone Sodium Succinate ($P < 0.05$). However there was no significant difference between the two groups with the AST, ALT and γ -GT. **Conclusions** The method of therapy may be a preliminary screening test for diagnosis between BA and IBS, this simple and non-invasive test can be used widely in clinical practice.

【Key words】 Biliary Atresia; Jaundice; Methylprednisolone Hemisuccinate; Diagnosis; Therapy

新生儿及婴幼儿梗阻性黄疸最常见疾病是婴儿肝炎综合征(infantile hepatitis syndrome, IHS)、胆汁粘稠综合征、胆道闭锁、胆总管囊肿(choledochal cyst, CC)、胆道发育不良(congenital bile duct hypoplasia, CBDH),其早期临床表现和血生化检查具有重叠性,鉴别诊断非常困难。胆道闭锁和胆汁粘稠综合征患儿临床表现尤其相似,临床生化指标、相关

辅助检查对诊断虽有帮助,但都难以确诊。BA患儿出生后60 d内手术效果较好,但是出生后60 d内鉴别极其困难,使BA患儿丧失手术良机,为此早期诊断显得十分重要^[1]。由于新生儿肝脏、胆管发育差,机能不完善,B型超声、肝胆核素动态检查、磁共振胰胆管显影(magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP)、内镜逆行性胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)等辅助检查影像模糊或操作困难,常来不及得出正确诊断而需要开腹探查^[2-4]。传统开腹胆管造影创伤大,且不适用于IHS和IBS患儿,腹腔镜下胆管探

查术创伤小,能够显示整个胆管的结构和形态,但仍然是一种有创方法。因此寻求一项早期无创性检查指标是亟待解决的问题。本研究通过应用甲泼尼龙琥珀酸钠对 BA 及 BHS 患儿进行诊断性治疗,探讨其在鉴别诊断梗阻性黄疸中的临床应用价值。

材料与方法

一、临床资料

2010 年 1 月至 2014 年 12 月,作者收治新生儿及婴幼儿梗阻性黄疸 106 例,其中 BA 74 例,IBS 32 例,男性 63 例,女性 43 例,年龄 2 天至 2 岁。

入选病例均符合以下条件:①生后出现黄疸,或生理性黄疸消退后复现或生后 1 个月内出现黄疸,持续未见减轻或逐渐加重 ≥ 2 周;②生后大便灰白色或出生时正常,逐渐转为淡黄、灰白或白陶土样;尿深黄;③肝脏不同程度增大,伴或不伴脾脏增大;④血清总胆红素升高,以直接胆红素为主;⑤患儿首次入院后均接受相关检查,排除肝前性黄疸、巨细胞病毒性肝炎及先天性胆管扩张等明确病因所致黄疸。

二、方法

1. 治疗方法:患儿入院后均给予甲泼尼龙琥珀酸钠(40 mg/支) $8\text{ mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 静滴,使用 3 d 后,根据临床症状、实验室检查及辅助检查,即可区分 BA 和 IBS。BA 组予手术治疗,IBS 组继续应用激素冲击治疗,连续冲击 4 d 后,逐日减量为 7、6、5、4、3、2、1 $\text{mg}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{d}^{-1}$ 静脉滴注,总用药时间 14 天。期间患儿均接受抗感染、退黄、保肝、纠正低蛋白及贫血等治疗。

2. 观察指标:治疗开始后观察患儿反应、食奶、

大便颜色、肝功能、B 超等情况。

三、判断标准

1. 临床疗效:痊愈:患儿反应好,食奶好,皮肤黄染消退,大便颜色为黄色。好转:患儿反应好,食奶好,皮肤黄染减轻,大便颜色为浅黄色。无效:患儿反应无改善,食奶差,皮肤黄染加重,或无改变,大便颜色浅、或白陶土色。

2. 实验室检查:患儿均予血生化检查,正常值范围:总胆红素(TB) $3.4\sim 17.1\text{ }\mu\text{mol/L}$ 、直接胆红素(DB) $1.7\sim 6.8\text{ }\mu\text{mol/L}$ 、总胆汁酸(TBA) $0\sim 20\text{ }\mu\text{mol/L}$ 、谷丙转氨酶(ALT) $5\sim 40\text{ }\mu\text{mol/L}$ 、谷草转氨酶(AST) $5\sim 40\text{ }\mu\text{mol/L}$ 、 γ -谷氨酰转移酶(γ -GT) $7\sim 32\text{ }\mu\text{mol/L}$ 。

3. BA 与 BHS 评定标准

患儿均经手术探查确诊,经甲泼尼龙琥珀酸钠初步治疗后病情有明显改善。

四、统计学处理

采用 SPSS 17.0 软件进行分析,数据用(均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$))表示,组间比较采用 t 检验, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、入院时血生化检查结果比较

BA 组血生化 TB、DB、 γ -GT 水平较 IBS 组明显高,差异有统计学意义($P<0.05$);BA 组血 TBA、AST 水平较 IBS 组高,血 ALT 较 IBS 组低,差异无明显统计学意义($P>0.05$)。结果说明,BA 组肝脏受损较 IBS 组严重,胆红素水平 TB、DB 及肝功能 TBA、AST、 γ -GT 受到显著影响,IBS 组以血 ALT 升高为显著特征,见表 1。

表 1 两组患儿入院时血生化比较($\bar{x}\pm s$)

组别	血清胆红素($\mu\text{mol/L}$)		ALT(U/L)	AST(U/L)	TBA(U/L)	γ -GT(U/L)
	TB	DB				
BA 组	203.9 \pm 9.963	129.3 \pm 6.903	135.8 \pm 13.07	198.9 \pm 20.01	1 265 \pm 1 139	701.7 \pm 68.97
IBS 组	135.2 \pm 12.68	75.3 \pm 8.614	143.0 \pm 25.33	159.4 \pm 26.31	90.38 \pm 12.48	185.1 \pm 40.08
P 值	0.000 2 ***	<0.000 1 ***	0.783 1	0.272 3	0.516 6	<0.000 1 ***

注: * $P<0.05$, ** $P<0.01$ 。

二、接受甲泼尼龙琥珀酸钠治疗 3 天后血生化指标比较

两组接受治疗 3 d 后,BA 组血 TB、DB、TBA、 γ -GT 水平较 IBS 组高,差异有统计学意义($P<0.05$),血 AST 较 IBS 组高,血 ALT 较 IBS 组低,差异无统计学意义($P>0.05$)。结果说明 IBS 组胆红素水平 TB、DB 及肝功能 TBA、AST、 γ -GT 较 BA 组明显降低,治疗效果明显,而肝功能 ALT 未见明显好转,见表 2。

三、接受甲泼尼龙琥珀酸钠治疗 5 d 后血生化指标比较

两组接受治疗 5 d 后,IBS 组血 TB、DB、TBA、

AST、 γ -GT 较 BA 组下降明显,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);IBS 组血 ALT 较 BA 组高,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。说明接受治疗后 IBS 组胆红素

水平 TB、DB 及肝功能指标中 TBA、AST、 γ -GT 较 BA 组明显降低,治疗效果显著,而肝功能指标 ALT 未见明显改善,见表 3。

表 2 接受甲泼尼龙琥珀酸钠治疗 3 d 后血生化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	血清胆红素 ($\mu\text{mol/L}$)		ALT(U/L)	AST(U/L)	TBA(U/L)	γ -GT(U/L)
	TB	DB				
BA 组	197.8 \pm 13.09	124.0 \pm 8.257	137.8 \pm 12.33	182.8 \pm 20.58	115.5 \pm 19.20	825.8 \pm 100.5
IBS 组	93.65 \pm 12.82	60.49 \pm 9.032	151.0 \pm 40.43	137.0 \pm 29.28	52.94 \pm 8.908	264.9 \pm 56.68
P 值	<0.000 1 ***	<0.000 1 ***	0.706 0	0.196 9	0.019 2 *	0.000 1 ***

注: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

表 3 接受甲泼尼龙琥珀酸钠治疗 5 d 后血生化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	血清胆红素 ($\mu\text{mol/L}$)		ALT(U/L)	AST(U/L)	TBA(U/L)	γ -GT(U/L)
	TB	DB				
BA 组	219.5 \pm 16.80	138.3 \pm 10.38	168.5 \pm 20.60	196.4 \pm 22.58	94.89 \pm 6.776	970.2 \pm 113.9
IBS 组	100.0 \pm 15.33	64.3 \pm 10.89	169.3 \pm 33.51	138.0 \pm 23.86	46.57 \pm 7.701	268.3 \pm 71.37
P 值	<0.000 1 ***	<0.000 1 ****	0.982 2	0.088 9	<0.000 1 ****	<0.000 1 ****

注: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

四、两组接受甲泼尼龙琥珀酸钠治疗 3 d 及 5 d 后,血生化指标与入院时差值比较

两组与各自入院时血生化指标进行比较,结果显示接受激素治疗 3 d 及 5 d 后,IBS 组血 TB、DB、TBA 降低水平较 BA 组显著,差异有统计学意义 ($P < 0.05$);治疗 3 d 后 IBS 组血 ALT、 γ -GT 降低水平

较 BA 组明显,血 AST 下降水平较 BA 组并不显著;治疗 5 d 后 IBS 组血 AST、ALT、 γ -GT 降低水平较 BA 组明显,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。IBS 组胆红素水平 TB、DB 及肝功能指标中 TBA 明显降低,治疗效果显著,提示胆红素水平 TB、DB 以及肝功能 TBA 可以反应激素治疗后疗效的变化,见表 4。

表 4 接受甲泼尼龙琥珀酸钠治疗 3 d、5 d 后与入院时血生化差值比较($\bar{x} \pm s$)

	组别	血清胆红素 ($\mu\text{mol/L}$)		ALT(U/L)	AST(U/L)	TBA(U/L)	γ -GT(U/L)
		TB	DB				
治疗 3 d 后 与入院时 比较	BA 组	-3.640 \pm 12.35	-1.326 \pm 8.491	6.950 \pm 15.44	-34.33 \pm 38.70	-21.68 \pm 6.741	84.35 \pm 65.51
	IBS 组	-43.38 \pm 7.367	-25.24 \pm 5.128	-25.38 \pm 10.25	-49.65 \pm 24.34	-46.04 \pm 10.32	64.33 \pm 18.31
	P 值	0.022 5 *	0.034 6 *	0.144 0	0.779 1	0.043 5 *	0.818 5
治疗 5 d 后 与入院时 比较	BA 组	2.89 \pm 18.40	6.888 \pm 10.68	25.59 \pm 21.92	-47.28 \pm 36.29	-28.95 \pm 8.248	152.5 \pm 100.1
	IBS 组	-59.46 \pm 9.330	-33.42 \pm 5.488	1.095 \pm 16.45	-44.82 \pm 27.35	-60.83 \pm 14.82	76.47 \pm 55.77
	P 值	0.011 3 *	0.005 6 **	0.421 2	0.960 4	0.047 8 *	0.567 7

注: * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$ 。

讨 论

在鉴别新生儿及婴儿梗阻性黄疸中,最需鉴别的是胆道闭锁和胆汁粘稠综合征。中国是胆道闭锁的高发国家,由于早期诊断困难,确诊时间晚,大多数患儿到了明显肝硬化时才进行开腹探查,二者在临床及生化上有许多共同点,均有黄疸、肝脾肿大、肝功能损害、血清总胆红素及直接胆红素升高、粪便为浅黄色或白色,因此鉴别极为困难,而治疗方法和疗效却截然不同,其鉴别方法很多,但诊断率仅

40%~87%^[5-11]。胆管造影被认为是最理想的确诊方法^[12]。虽然 B 超检查相对简单,快捷,无创伤,但对部分 BA 与 IBS 的鉴别有困难,ERCP 因技术和设备的原因在诊断方面受到一定限制,传统开腹造影创伤大,并不适用于所有黄疸患儿,虽然目前腹腔镜下胆道造影技术是新生儿、婴儿梗阻性黄疸早期诊断的金标准,但仍有 30%~40% 的非 BA 患儿也接受了腹腔镜胆管造影探查^[13]。如何减少梗阻性黄疸不必要的微创手术是小儿外科医师的新课题。

本研究通过应用甲泼尼龙琥珀酸钠治疗新生儿及婴儿梗阻性黄疸,观察 3~5 d,绝大部分胆汁粘稠

综合征患儿 5 d 内可见粪便颜色转黄,皮肤黄染减轻或消退,实验室检查 TB、DB、TBA 下降,B 超提示肝外胆管内径较前稍增宽,肝内血管及胆管系统显示清晰。若用药 1 周无效,粪便颜色浅或仍为白陶土色,皮肤黄染加重或无改变,实验室检查 TB、DB、TBA 下降不明显或上升,B 超提示胆囊充盈不良,肝外胆管未探及,应考虑行腹腔镜开腹探查术以明确诊断,该方法作为激素治疗实验,联合血 TB、DB、TBA 进行分析,既不影响梗阻性黄疸患儿的治疗,又可以将其作为鉴别该类疾病患儿的诊断方法。

糖皮质激素是临床应用最广泛的免疫抑制剂,它通过基因和非基因途径起作用:①可通过作用于肝细胞核的核因子-KB(NF-KB)调节过氧化物酶体增殖激活受体 T(peroxisome proliferator activated receptor T,PPART),维持胆管保护性稳态,阻止炎症反应损伤^[14];②可能通过稳定线粒体和微粒体膜,阻断 BA 肝细胞氧化应激损伤、后续级联修复和过度修复性纤维化^[15];③Muratore 等^[16]研究大鼠胆道梗阻时发现:地塞米松可明显抑制胆管损伤区域巨噬细胞和中性粒细胞的游走与浸润,减少损伤区内 kuffer 细胞数量,抑制肝脏巨噬细胞吞噬和处理抗原阻断自身免疫启动。

目前临床上常将糖皮质激素用于改善胆道闭锁肝肠吻合术后各种并发症的治疗,虽然 KP(Kasai procedure)可以根治 BA,但术后约 30%~60% 的患儿并发胆管炎^[17]。近年来认识到胆管炎引起的肝纤维化并不随手术治疗后胆汁的排出而停止,需要术后激素辅助治疗来改善疾病的发展过程。Suzuki 等^[18]也认为术后立即应用类固醇可有效避免肝内增生的胆管与肠道黏膜之间瘢痕萎缩,从而防止胆管阻塞及胆汁引流受阻。2003 年 Meyers 等^[19]首次提出了术后立即应用类固醇治疗,又介绍了先以静脉途径应用 $10、8、6、5、4、3、2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,共 7 d,再口服强的松 $2 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$,连续 8~12 周的方法,同样认为与不用激素组相比,可以明显改善胆汁引流,提高患儿自体肝生存年限。

该方案常规治疗剂量下,其免疫学作用主要表现在减少淋巴细胞产生细胞因子,影响 T 细胞的激活,抑制细胞间的免疫粘附等。当采取大剂量冲击治疗时,还可以通过直接作用造成淋巴细胞的溶解和凋亡,从而快速有效的抑制免疫反应,减轻组织水肿和胶原沉积,抑制瘢痕形成^[20]。因此我们将激素短期冲击治疗术后顽固性胆管炎及胆汁流量减少这一原理运用在本实验中,目的无疑在于最大程度发

挥糖皮质激素的抗炎和免疫抑制作用。甲泼尼龙琥珀酸钠是临床常用的中效糖皮质激素,其抗炎作用是地塞米松的 5 倍,但水、钠潴留作用轻,起效快,30 秒可达到血药浓度高峰,目前多趋向静脉给予甲泼尼龙冲击治疗,发现冲击治疗疗效可靠,与口服激素相比,有疗效快、效果佳、不良反应少以及不易复发的优点^[21]。正是利用这种特点,甲泼尼龙琥珀酸钠能最大限度地发挥疗效,而副作用又相对较少。

本研究结果证实在应用激素治疗的同时,监测血生化指标 TB、DB、TBA 对鉴别胆道闭锁和胆汁粘稠综合征的诊断具有较高的应用价值。但是仍需要设计一个前瞻性实验来确定激素的给药时间、剂量、持续时间、剂型等因素对预后的影响,为此尚需我们进一步细化分层分析。

参考文献

- 1 Tang ST, Ruan QL, Cao ZQ, et al. Diagnosis and treatment of biliary atresia: a retrospective study [J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis int*, 2005, 4(1): 108-112.
- 2 Ikeda S, Sera Y, Akagi M. Serial ultrasound examination to differentiate biliary atresia from neonatal Hepatitis—special reference to changes in size of the gallbladder [J]. *Eur J Pediatr*, 1989, 148(5): 396-400.
- 3 Ohnuma N, Takahashi T, Tanabe M. The role of ERCP in biliary atresia [J]. *Ganlminlest Endosc*, 1997, 45(5): 365-370.
- 4 Takaya J, Nakano S, Imni Y. Lsefulness of magnetic resonance cholangiopancreatography in biliary structures in infants; a four-case report [J]. *Eur J Pediatr*, 2007, 166(3): 211-214.
- 5 Kanegawa K, Akasaka Y, Kitamura E, et al. Sonographic diagnosis of biliary atresia in pediatric patients using the “triangular cord” sign bersus gallbladder length and contraction [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2003, 181(5): 1387-1390.
- 6 Sun Y, Zheng S, Qian Q. Ultrasonographic evaluation in the differential diagnosis of biliary atresia and infantile hepatitis syndrome [J]. *Pediatr Sury Int*, 2011, 27(7): 675-679.
- 7 Norton KI, Glass RB, Kogan D, et al. MR cholangiography in the evaluation of neonatal cholestasis: initial results [J]. *J Radiology*, 2002, 222(3): 687-691.
- 8 Sevilla A, Hownum-Giles R, Saleh H, et al. Hepatobiliary seintigraphy with SPECT in infancy [J]. *J Clin Nucl Med*, 2007, 32(1): 16-23.
- 9 Ryeom HK, Choe BH, Kim JY. Biliary atresia: feasibility of mangafodlpir trisondium-enhanced MR eholangiography for evaluation [J]. *Radiology*, 2005, 35(1): (下转第 495 页)