

巨细胞病毒感染与胆道闭锁 Kasai 手术预后的关系



董 昆 杨体泉 董淳强 刘 强 陈 超 苏 成 张 诚 王从军 刘如意

【摘要】 目的 探讨巨细胞病毒感染与胆道闭锁预后的关系。**方法** 回顾性分析 2013 年 1 月至 2014 年 8 月我们收治的 87 例胆道闭锁病例,根据巨细胞病毒 IgM 抗体的测定结果分为阴性组 55 例和阳性组 32 例,分析术中肝活检组织的病理结果,AST 与血小板比值指数 (APRI),术后黄疸清除率和生存时间,比较其差异。**结果** 术前两组年龄、总胆红素、ALT、AST 和 GGT 比较,差异无统计学意义 (P 值均 >0.05)。术中肝活检病理结果根据 Ohkuma Y 分级,阴性组肝纤维化程度低于阳性组 ($P = 0.002$);两组 APRI 比较,术前差异无统计学意义 ($P = 0.615$),术后阳性组活动性肝纤维化占 40.6% (13 例),高于阴性组 (11 例,占 20.0%), $P = 0.048$;术后 6 个月阳性组黄疸清除率 62.5%,阴性组 78.2%,差异无统计学意义 ($P = 0.139$);两组累计生存率经 log-rank 检验比较,阴性组高于阳性组 ($P = 0.034$)。**结论** 巨细胞病毒感染可能加重肝纤维化程度,影响胆道闭锁患儿的预后。

【关键词】 胆道闭锁;巨细胞病毒感染;外科手术;预后

Relationship between cytomegalovirus infection and prognosis of biliary atresia after kasai operation.

DONG Kun, YANG Ti-quan, DONG Chun-qiang, et al. Corresponding author: Dong Chunqiang, E-mail: dongchunqiang@163.com

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between cytomegalovirus infection and prognosis of biliary atresia. **Methods** A retrospective analysis was made on 87 cases of biliary atresia from Aug. 2014 to Jan. 2013. According to the test results of cytomegalovirus-IgM antibody, all the cases were divided into negative group (55 cases) and positive group (32 cases). **Results** Comparing the two groups, there was no significant difference in age (99.75 \pm 31.71 d, 101.34 \pm 33.70 d, $P = 0.830$); or in TBILs (180.42 \pm 89.94 μ mol/L, 191.81 \pm 91.48 μ mol/L, $P = 0.58$). According to Ohkuma Y the pathological results of liver biopsies were graded from I to IV. In negative group: 22 cases were classified into Grade I, 18 cases into Grade II, 11 cases into Grade III, 4 cases into Grade IV; in positive group: 4 cases were classified into Grade I, 11 cases into Grade II, 10 cases into Grade III, 7 cases into Grade IV. The degree of liver fibrosis in the negative group was lower than that in the positive group, $P = 0.002$. In the negative group, the serum TBIL after operation was 28.3 (11.2, 55.7) μ mol/L, vs. positive group 17.3 (12.2, 46.7) μ mol/L. There was no significant difference between the two groups, $P = 0.785$. The cumulative survival rate of the two groups was compared with the log-rank test, and the negative group was higher than that of the positive group, $P = 0.034$. **Conclusions** The infection of CMV may aggravate the degree of liver fibrosis, and be a prognostic factor of biliary atresia.

【Key words】 Biliary Atresia; Cytomegalovirus Infections; Surgical Procedures, Operative; Prognosis

胆道闭锁是婴幼儿胆道梗阻中最常见疾病,其发病机制目前尚不清楚^[1],可能与病毒感染、自身免疫有关^[2],在感染相关的病毒中巨细胞病毒 (Cytomegalovirus, CMV) 感染率相关性最高^[3],CMV 的感染可能是胆道闭锁的一种诱因,通过分析 CMV 感

染与胆道闭锁肝纤维化、术后胆红素和生存率的关系,研究其是否影响胆道闭锁的预后。

材料与方法

回顾性分析 2013 年 1 月至 2014 年 8 月我科收治的 87 例Ⅲ型胆道闭锁病历资料。根据 CMV 感染预防、诊断和治疗指南^[4],按术前检查的近期感染 CMV 指标 CMV-IgM 抗体的检测结果分为阴性组 55

例,阳性组 32 例。手术年龄 46 ~ 187 d,中位手术年龄 88 d。两组均由同一手术团队行 Kasai 肝门空肠吻合术,手术前纠正中、重度贫血和低蛋白血症,术后给予头孢哌酮抗感染、熊去氧胆酸利胆、甲基强的松龙冲击、还原性谷胱甘肽护肝、人血白蛋白、静脉营养等治疗^[5]。

术后门诊复查和通讯软件随访至 2015 年 8 月 31 日,统计并比较两组病理肝纤维化分级的数据、术后 6 个月黄疸清除率和术后自体肝生存时间。肝脏活检病理根据半定量标准的 Ohkuma Y 分级标准将肝组织纤维化程度分为 I ~ IV 级: I 级为肝门管区轻度纤维化,Ⅱ级为临近肝门管区轻度桥连接纤维化,Ⅲ级为伸向临近肝门管区重度桥连接纤维化,Ⅳ级为肝硬化假小叶形成^[6]。手术前和手术后 6 个月时根据天冬氨酸转氨酶与血小板比值指数(Aspartate Aminotransferase-to-Platelet Ratio index,

APRI)[(AST ÷ AST 的正常值上限 × 100)/血小板计数($10^9/L$)]评估肝硬化程度,APRI > 1.01 或 ≤ 1.01 提示活动性肝纤维化或无活动性纤维化。

使用 SPSS19.0 软件进行数据分析,术前年龄、胆红素、ALT、AST 和 GGT 采用均数和标准差进行描述,用 t 检验进行比较,术后肝纤维化分级数据采用四分位数描述,两组比较采用非参数 Mann-Whitney 检验,黄疸清除率和 APRI 的比较使用卡方检验,生存率的比较采用 log-rank 检验分析,检验水准 $\alpha = 0.05$ 。

结 果

术前两组年龄、血清总胆红素、ALT、AST、GGT 的比较,差异无统计学意义, $P > 0.05$,见表 1。阴性组肝纤维化程度低于对照组, $Z = -3.037, P = 0.002$,

表 1 术前临床资料比较($\bar{x} \pm s$)

分组	年龄(d)	总胆红素($\mu\text{mol/L}$)	AST(U/L)	ALT(U/L)	GGT(U/L)
阴性组	99.75 ± 31.71	180.42 ± 89.94	208.60 ± 98.44	118.31 ± 98.20	365.31 ± 196.22
阳性组	101.34 ± 33.70	191.81 ± 91.48	224.18 ± 104.91	105.63 ± 54.87	332.14 ± 132.45
t 值	-0.138	-0.612	-0.695	0.671	1.262
P 值	0.830	0.583	0.489	0.504	0.211

见表 2;术后 6 个月阳性组黄疸清除率为 62.5%,阴性组为 78.2%, $\chi^2 = -2.490, P = 0.139$,差异无统计学意义。两组术前、术后 APRI 比较,术前阴性组活动性肝纤维化 39 例,阳性组 25 例,差异无统计学意义, $P = 0.615$;术后 APRI 提示阳性组活动性肝纤维化占 40.6%(13 例),高于阴性组(11 例,占 20.0%), $P = 0.048$,见表 3。

表 2 两组肝纤维化分级的比较(例)

组别	I	Ⅱ	Ⅲ	Ⅳ	Z 值	P 值
阴性组(55)	22	18	11	4	-3.037	0.002
阳性组(32)	4	11	10	7		

表 3 两组手术前后 APRI 指数的比较(例,%)

组别	n	术前		术后	
		APRI > 1.01	APRI ≤ 1.01	APRI > 1.01	APRI ≤ 1.01
阴性组	55	39(71.0)	16(29.0)	11(20.0)	44(80.0)
阳性组	32	25(78.1)	7(21.9)	13(40.6)	19(59.4)
χ^2 值		0.542		4.308	
P 值		0.615		0.048	

术后 CMV-IgM 抗体阴性组患儿累积生存率高于阳性组,log-rank 检验 $\chi^2 = 4.503, P = 0.034$,两组差异有统计学意义,见图 1。

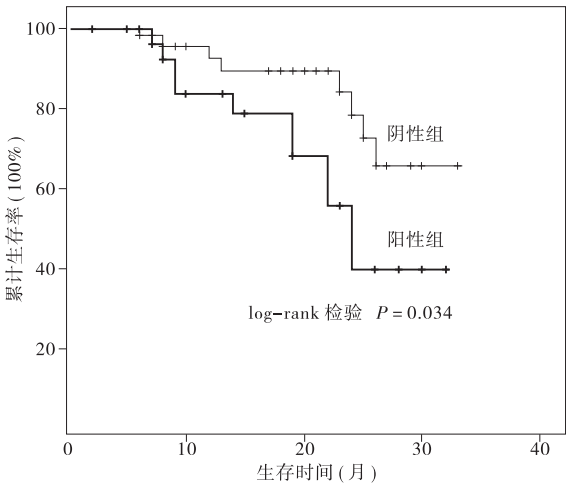


图 1 两组累计生存率比较

讨 论

目前胆道闭锁的发病因素尚不确定,无论是围产期发现还是获得性胆道闭锁都可能存在胆管的进行性炎症损伤,进而导致肝纤维化和胆管闭塞^[7],胆道闭锁的发生可能与病毒感染、慢性炎症或自体免疫功能障碍等相关^[2]。病毒相关感染中 CMV 是

常见的机会性感染病毒之一^[3]。CMV 感染率占胆道闭锁患儿中的 9.5% ~ 78%^[8-11]。由于缺少典型的临床症状,CMV 感染需要通过实验室检查辅助诊断,其分类和检测手段较为复杂,通过不同检验指标反映患儿感染来源、原发感染时间、是否为活动性感染,感染来源和原发时间不纳入本研究。作为 CMV 和胆道闭锁的关系的初步探讨,选取常用筛查方法之一的检测指标 CMV-IgM 抗体,它是近期感染 CMV 的重要依据。本组 87 例胆道闭锁患儿中 32 例(36.78%)CMV-IgM 抗体为阳性。CMV 感染可以启动自身免疫反应,引起 Th1 等细胞因子的高表达,与肝炎活动和损伤相关^[12]。动物实验已经证明 CMV 感染可以引起大鼠肝内外胆管的炎症反应,并可以导致肝内外胆管的梗阻闭塞^[13,14]。线粒体损毁导致 ALT、AST 释放,大量免疫球蛋白在细胞膜沉积。肝细胞发生巨细胞变性,门脉区炎细胞浸润,感染反复破坏致使胆管上皮细胞受损,胆管周围纤维瘢痕化,逐渐引起胆道梗阻,胆汁排泄异常^[15]。本研究两组在术前总胆红素、GGT 和转氨酶的比较上没有差异,可能因为肝功能指标主要是胆道梗阻引起胆汁对肝组织的损害,而不能反映 CMV 感染引起肝功能变化的差异。

CMV 感染的胆道闭锁患儿可能受到淤积胆汁的刺激和病毒感染引起的双重损伤,从而加重肝纤维化程度。阳性组肝纤维化程度较阴性组严重,可能由于巨细胞病毒的近期活动性感染加重了胆道闭锁的胆汁淤积和肝纤维化程度,由其引起的免疫反应在胆管损伤中有着重要作用^[16]。Brindley SM 等发现相比于其他病毒,CMV 感染可以显著引起肝 T 细胞的反应,而缺乏 T 细胞的胆道闭锁病例可能会出现更严重的胆道进行性损害^[3]。Zani A 等报道 CMV-IgM 抗体阳性组的炎症和肝纤维化程度分级高于阴性组,CMV 感染与胆道闭锁患儿的病理分级和预后相关^[17]。两组术前 APRI 对比差异无统计学意义,术后 6 个月在黄疸消退趋于平稳期对比时,阳性组比率 40.6% 高于阴性组 20.0%,可能反应术后患儿由于 CMV 感染的持续性,继续在肝脏内影响肝纤维化活动,但由于 APRI 在计算时引用天冬氨酸转氨酶值,可能受到术后联苯双脂等降酶药物的影响,长期随访以及停药后的测定结果对于该指数的应用更具有参考性。

黄疸的消退是胆道闭锁 Kasai 术后显效的基本条件,但仍有部分患儿在手术退黄后由于并发胆管炎导致胆道再次梗阻引起反复胆红素升高。术后半

年左右观察退黄效果趋于平稳,阴性组和阳性组术后 6 个月退黄率差异无统计学意义,说明术后退黄的效果可能与病毒感染无直接关系。CMV-IgM 抗体阳性组的累计生存率低于阴性组,说明可能 CMV-IgM 抗体阳性的患儿可能预后不良。由于 CMV 感染的自然史非常复杂,原发感染后可以解毒潜伏,机体免疫力低下时病毒变异活化后再复发感染,胆道闭锁患儿肝功能不全,免疫水平较低下且易感,与未感染患儿相比,感染病毒的胆道系统在 Kasai 手术梗阻解除后,可能仍然继续受到病毒的影响,再次出现胆管周围的炎性表现和纤维化加重,使开放的微胆管再次出现胆汁淤积或闭塞,从而可能影响胆道闭锁患儿自体肝生存率。目前针对胆汁淤积类疾病中感染 CMV 的患儿使用抗病毒药物的治疗仍存在争议,疗效不确切,所以未对 CMV 感染患儿进行病毒治疗方面的干预;在围手术期治疗中使用大剂量激素冲击,可能也是 CMV 的一个重要易感因素;今后可以进一步研究激素应用、免疫调节和抗病毒治疗对于这类患儿的影响^[18]。

参考文献

- 1 Feldman AG, Mack CL. Biliary Atresia[J]. Clinical Lessons Learned, 2015, 61(2): 167-175.
- 2 Saito T, Terui K, Mitsunaga T, et al. Evidence for viral infection as a causative factor of human biliary atresia[J]. J Pediatr Surg, 2015, 50(8): 1398-1404.
- 3 Brindley SM, Lanham AM, Karrer FM, et al. Cytomegalovirus-specific T-cell reactivity in biliary atresia at the time of diagnosis is associated with deficits in regulatory T cells[J]. Hepatology, 2012, 55(4): 1130-1138.
- 4 Alarcón Allen A1, Baquero-Artigao F, Grupo D, et al. Review and guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of post-natal cytomegalovirus infection[J]. An Pediatr (Barc), 2011, 74(1): 52.
- 5 董淳强, 杨体泉, 董昆, 等. 肝门肠吻合术治疗胆道闭锁 112 例报告[J]. 中华小儿外科杂志, 2013, 34(3): 180-184.
- 6 E Okamoto YO. Pathological reappraisal of biliary atresia and a new aspect on its etiology[J]. J Jpn Soc Pediatr Surg, 1975, 7: 205-211.
- 7 Feldman AG, Mack CL. Biliary atresia: cellular dynamics and immune dysregulation[J]. Semin Pediatr Surg, 2012, 21(3): 192-200.
- 8 Moore SW, Zabiegaj-Zwick C, Nel E. Problems related to CMV infection and biliary atresia[J]. S Afr Med J. 2012. 102(11 Pt 2): 890-892.