

胆道闭锁术后反复发作性胆管炎抗感染治疗的中长期随访



张 璟 林 涛 黄柳明 刘 钢 余梦楠 谢华伟 邢国栋 章胜灵

【摘要】 目的 探讨先天性胆道闭锁肝门空肠吻合术(Kasai 术)后反复发作胆管炎患儿经抗感染治疗后自体肝存活情况及行肝移植术的时机。 **方法** 对本院 2002 年至 2011 年 Kasai 术后反复发作胆管炎患儿 18 例进行抗感染治疗,并对这部分患儿进行中长期随访,了解其自体肝存活情况。 **结果** 2 例分别在胆管炎病程 4 个月和 5 个月后进行肝移植术,其余 16 例均坚持抗感染治疗。12 例在抗感染治疗 6~15 个月后症状消失。随访 5~12 年 10 例仍自体肝存活,但均有肝硬化症状;其余 2 例因继发腹水或消化道出血予肝移植。另外 4 例治疗中出现肝内胆管扩张,行经皮肝穿刺置管引流(PTBD)。引流后 1 例放弃治疗死亡;2 例引流后仍无法控制感染行肝脏移植手术后感染消退;1 例行肝门部再吻合后仍存在胆管炎反复发作,但经抗感染治疗 15 个月后症状缓解。自体肝生存至今 6 年。 **结论** 胆道闭锁术后反复发作性胆管炎患儿仍可自体肝长时间存活,合并肝内胆管扩张时提示预后不良,需考虑肝移植术。

【关键词】 胆道闭锁; 外科手术; 胆管炎; 治疗

The result of medium to long term follow-ups after anti-infective therapy for recurrent cholangitis after Kasai operation. ZHANG Jing, LIN Tao, HUANG Liu-ming, et al. Department of Pediatric Surgery, Bayi Children's Hospital affiliated to the Military General Hospital of Beijing PLA, Beijing, 100700, China. Correspond to Huang Liuming@surhlm@126.com

【Abstract】 Objective To discuss the survival of the patients' native liver and the appropriate time for their liver transplantation after they received anti-infective therapy for postoperative recurrent cholangitis. **Methods** A retrospective analysis was made on 18 cases who have had recurrent cholangitis after Kasai operation in our hospital between 2002 and 2011, the episodes of cholangitis <4 w, and cholangitis was prolonged > 4 m. A medium to long term follow-up visit was taken to observe the patients' survival condition. **Results** Except 2 cases have undergone liver transplantation at 4 months and 5 months after initial cholangitis respectively; 16 cases were continued under antibiotic therapy. 12 cases of which have no cholangitis symptom after 6 to 15 months. 10/12 cases were alive with their native liver after 5 to 12 years, however liver cirrhosis were existed; 2/12 cases have undergone liver transplantation for further ascites or gastrointestinal bleeding. Another 4 cases have undergone PTBD for developing intrahepatic biliary cysts. In which 1 case were dead; 2 cases were finally accepted liver transplantation; another 1 case was underwent redo hepatico-portoenterostomy but recurrent cholangitis were occurred after surgical intervention for additional 15 months. Fortunately she was survival with native liver for 6 years until now. **Conclusions** Proper treatment for recurrent cholangitis may lead to a relative long term survival with native liver. When intrahepatic biliary cysts occurred, liver transplantation should be considered.

【Key words】 Biliary Atresia; Surgical Procedures, Operative; Cholangitis; Therapy

肝门空肠吻合术(Kasai 术)是治疗胆道闭锁(Biliary Atresia, BA)的经典术式,虽可延缓 BA 患儿肝脏纤维化进展,但不可从根本上杜绝,多数患儿最

终需要进行肝移植^[1]。Ohya Y^[2]等报道 Kasai 术后退黄良好的患儿可至学龄期甚至成年期进行肝移植。胆管炎是 Kasai 术后最常见的并发症,发生率约 40%~93%^[3-4],反复发作性胆管炎是导致 Kasai 术后预后不良的重要因素,甚至是引起死亡的重要原因。文献报道若不能有效控制胆管炎,患儿常需在 1 岁以内行肝移植^[5]。但对于反复胆管炎发作

中究竟选择什么样的时间点作为肝移植指征尚缺少依据。本研究总结本院随访超过 5 年的病例资料,对 Kasai 术后反复发性胆管炎患儿的治疗和中长期随访进行总结,现报道如下。

材料与方法

一、临床资料

2002—2011 年我们收治 Kasai 术后反复发性胆管炎(发作间隔 < 4 周,病程 > 4 个月)患儿 18 例,其中男性 10 例,女性 8 例。均行 Kasai 手术。手术中位日龄 73 d(35 ~ 106 d)。其中 6 例是外院手术后转来。在本院的 12 例反复发性胆管炎患儿占同期完成 Kasai 手术病例的 3.3%(12/364),术后出现胆管炎患儿的 5.9%(12/205)。胆管炎诊断标准:迅速出现高热,体温超过 38.5°,伴进行性黄疸,无胆汁便及肝脾肿大,且无其它部位感染证据。治疗前、中监测血常规、血生化及肝胆超声。

二、抗感染治疗

初发胆管炎选择头孢曲松或头孢哌酮舒巴坦。当三代头孢菌素无效时改用碳青霉烯类抗生素(亚胺培南或美罗培南)。怀疑球菌感染则选择万古霉素或利奈唑胺。抗生素使用 24 h 体温不降则认为无效。体温超过 39 °C 的患儿选择血培养,对超声检查发现存在肝内胆管扩张的患儿,行经皮肝穿刺胆管引流做胆汁培养。如果培养阳性则依据药敏结果调整抗生素。可疑合并真菌感染且 G 实验阳性、或真菌培养阳性者予联合抗真菌药物,如氟康唑等。以发热、黄疸症状缓解,血常规、肝功能指标好转,血培养阴性为治疗好转指标。

结 果

一、病程及转归

本组胆管炎初发时间最早为术后 3 周,持续病程最长 15 个月。除 2 例分别在胆管炎病程 4 个月和 5 个月后进行移植手术外,其余 16 例均坚持抗感染治疗。12 例在抗感染治疗 6 ~ 15 个月后症状消失。随访 5 ~ 12 年,10 例仍自体肝存活,但均有肝硬化症状。2 例因继发腹水或消化道出血行肝移植。另外 4 例治疗中出现肝内胆管扩张,行经皮肝穿刺置管引流(PTBD)。引流后 1 例放弃治疗死亡;2 例引流后仍有无法控制的感染行肝脏移植手术后感染消退;1 例行肝门部再吻合后仍存在胆管炎反复发作,

但经抗感染治疗 15 个月后症状缓解。自体肝生存至今 6 年。

二、胆管炎治疗结果结果

初始胆管炎发作选择头孢曲松/头孢哌酮抗感染。除 1 例早期(3 个月)行肝脏移植外,所有患儿在胆管炎发作 3 ~ 6 次后呈现对头孢菌素耐药而改用亚胺培南/美罗培南治疗。8 例(8/17,47%)在治疗 6 ~ 11 个月中对碳青霉烯类抗生素始终敏感,9 例(9/17,53%)需改用哌拉西林他唑巴坦、万古霉素、利奈唑胺、夫西地酸等药物治疗。本组早期的 6 例曾尝试在感染恢复期预防性使用口服抗生素,羟氨苄青霉素和头孢克洛每 2 周更换、3 例加用利奈唑胺。临床发现无法改善反复感染症状。此后 12 例不再预防性使用上述口服抗生素,以免增加耐药的风险。后期有 2 例在病程超过 12 个月后改用口服左氧氟沙星(经医院药事伦理委员会批准)3 个月后感染控制。所有患儿对选择的抗生素敏感时均表现为在用药 24 h 后热退。故在中后期治疗中如用药 24 h 后体温不退即更换抗生素。血培养共 38 例次,其中阳性 4 例次(10.5%)。在 PTBD 置管的 4 例患儿胆汁培养共 7 例次,阳性率 100%。

讨 论

胆管炎是胆道闭锁 Kasai 术后最常见的并发症,很多研究认为胆管炎是影响患儿远期自体肝存活时间的重要因素^[6]。反复发作的胆管炎是肝移植术的指征。但合并胆管炎的患儿何时应完成移植手术尚缺少依据。Arnon R^[7]等总结 1 818 例因胆道闭锁术后胆汁引流不畅出现肝硬化和反复发作胆管炎进行肝移植的病例,结果提示 2 岁前(包括婴儿期)进行肝移植的患儿较 2 岁后进行肝移植的患儿有较高的死亡率。胆道闭锁术后,自体肝生存时间越长,移植的成功率越高。从本组资料看,尽管胆管炎反复发作时治疗时间长,抗生素选择困难,但在胆管炎控制后患儿仍能依靠自体肝获得较长的生存时间。Ng VL 的回顾性分析和我们之前的报道都支持该观点^[8-9]。但当出现肝内胆管扩张时,即使在胆道获得引流时,患儿感染常不易控制而需要考虑移植^[10-12]。

Kasai 术后胆管炎的病因尚不明确,目前主要观点有术后胆汁引流不畅、食物反流、手术方式、肝硬化进行性加重、肠道微生物迁移、空肠胆支蠕动障碍、自身免疫损伤等,并认为这些因素之间并不孤

立,而是相互协同。尽管病因较多,但术后无菌的胆道直接暴露于肠道系统,故其发病环节离不开肠道生物群。大量病原学研究表明,胆管炎的致病原包括革兰氏阴性杆菌,如铜绿假单胞菌、大肠杆菌、肺炎克雷伯菌、阴沟肠杆菌、鲍曼不动杆菌等。随着病程的延长,肠球菌及真菌亦可成为感染源。这与我们之前的报道类似^[10]。近年来血清细菌 DNA 快速检测亦证实 Kasai 术后胆管炎患儿细菌谱与肠道类似^[13]。此外,虽针对诸多病因有多种治疗方法,但合理抗感染仍为治疗的关键。对于 Kasai 术后反复发作胆管炎患儿,其血培养阳性率较低^[8,14]。本组中仅 10.5%。胆汁培养阳性率虽高,但对于无肝内胆管扩张的患儿难以获取胆汁标本,故针对胆管炎的抗感染治疗,更多时候依赖于经验性用药。从我们的经验看,体温消退是判断抗生素是否起效的简单且可靠的指标。一旦抗生素有效,体温都可在 24 h 内消退。所以我们在后期治疗中都采用抗生素治疗 24 h 后发热仍持续则更换的方法,尽可能缩短因为抗生素敏感性低而导致感染持续的时间。这可能与胆道感染相对于肠道细菌感染或脓毒症而言更为局限,易于控制有关。

综上所述,对于 Kasai 术后反复发作的胆管炎,尽管病情迁延,积极有效的抗感染治疗依然能够获得有效控制,从而延长自体肝生存时间。合并肝内胆管扩张时提示预后不良,需要考虑肝移植。

参 考 文 献

- 1 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.
- 2 Ohya Y, Okajima H, Nishimori A, et al. Revisited impact of recipient age on the outcome of living donor liver transplantation for biliary atresia in the recent "transplantation era" in Japan[J]. *Pediatr Transplant*, 2009, 13(7): 868-872.
- 3 Ernest van Heurn LW, 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.
- 4 Davenport M, Kerkar N, Mieli-Vergani G, et al. Biliary atresia: the King's College Hospital experience (1974-1995) [J]. *J Pediatr Surg*, 1997, 32(3): 479-485.
- 5 Superina R, Magee JC, Brandt ML, et al. The anatomic pattern of biliary atresia identified at time of Kasai hepatoporoenterostomy and early postoperative clearance of jaundice are significant predictors of transplant-free survival[J]. *Ann surg*, 2011, 254(4): 577-585.
- 6 Chung PH, Wong KK, Tam PK, et al. Predictors for failure after Kasai operation[J]. *J Pediatr Surg*, 2015, 50(2): 293-296.
- 7 Arnon R, Annunziato RA, D'Amelie G, et al. Liver Transplantation For Biliary Atresia: Is There A Difference In Outcome For Infants? [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2015, 22.
- 8 余梦楠, 刘钢, 黄柳明, 等. 胆道闭锁术后反复发作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.
- 9 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.
- 10 Shimadera S, Iwai N, Dequchi E, et al. Predicting factors on the occurrence of cystic dilatation of intrahepatic biliary system in biliary atresia[J]. *Pediatr Surg Int*, 2010, 26(6): 611-614.
- 11 Watanabe M, Hon T, Kaneko M, et al. Intrahepatic biliary cysts in children with biliary atresia who have had a Kasai operation[J]. *J Pediatr Surg*, 2007, 42(7): 1185-1189.
- 12 刘钢, 高昕, 刘树立, 等. 胆道闭锁葛西手术后肝内胆管扩张的治疗和预后分析[J]. *临床小儿外科杂志*, 2010, 09(3): 172-174
- 13 Luo Q, Hao F, Zhang M, et al. Serum bacterial DNA detection in patients with cholangitis after Kasai procedure[J]. *Pediatr Int*, 2015, 57(5): 954-960.
- 14 Wu ET, Chen HL, Ni YH, et al. Bacterial cholangitis in patients with biliary atresia: impact on short-term outcome [J]. *Pediatr Surg Int*, 2001, 17(5-6): 390-395.

(收稿日期: 2015-12-18)