

·专题·胆道闭锁早期诊断与治疗·

胆道闭锁 Kasai 手术后综合管理

乔 奇 综述 张志波 审校



全文二维码 开放科学码

【摘要】 胆道闭锁(biliary atresia, BA)是婴儿期肝内外胆管进行性炎症及肝纤维化的疾病,其病因及疾病进展机制尚不清楚。Kasai 手术(Kasai portoenterostomy, KPE)是治疗胆道闭锁的首选术式,成功的 Kasai 手术能够重建胆汁引流,但 Kasai 手术后长期自体肝生存(native liver survival, NLS)率较低,患者常合并各种并发症,因而 Kasai 手术后大部分患者在成年前需行肝移植手术,而 Kasai 手术后综合管理对 NLS 及患者的长期生存质量有着极大的影响,如何改善 Kasai 手术后综合管理值得深入探讨。

【关键词】 胆道闭锁/外科学;胆管炎/并发症;外科手术

【中图分类号】 R657.4⁺4 R726.1

Comprehensive managements after Kasai portoenterostomy for biliary atresia. Qiao Qi, Zhang Zhibo. Department of Neonatal Surgery, Affiliated Shengjing Hospital, China Medical University, Shenyang 110004. Corresponding author: Zhang Zhibo, Email: zhangzb@sj-hospital.org

【Abstract】 Biliary atresia (BA) is a disease of progressive inflammation and fibrosis of intra/extrahepatic bile ducts in infants. Its etiology and mechanism of progression have remained ill elucidated. Kasai portoenterostomy (KPE) is a first choice for biliary atresia. Successful KPE operation may reconstruct bile drainage. However, the long-term native liver survival (NLS) after KPE operation is relatively low and children often suffer from various complications. Most children require liver transplantation before adulthood. Comprehensive managements after KPE have great impact on NLS and long-term quality of life of children. And how to improve postoperative managements is vital for the prognosis of BA.

【Key words】 Biliary Atresia/SU; Cholangitis/CO; Surgical Procedures, Operative

胆道闭锁(biliary atresia, BA)是一种婴儿期肝内外胆管进行性炎症及肝纤维化疾病,表现为进行性加重的黄疸,伴大便颜色变浅、尿黄、泪黄、汗黄,并逐渐出现肝硬化症状。如不治疗平均生存时间约 1 年^[1]。其病因及疾病进展机制目前尚不清楚,特发性免疫反应、感染、毒素及遗传易感性等因素综合作用可能是致病因素^[2,3]。1959 年 Kasai 首次提出了肝门空肠吻合术(Kasai 手术)治疗胆道闭锁, Kasai 手术能够重建胆汁引流,使黄疸完全消退,部分患者甚至能达到长期自体肝生存^[4]。日本文献报道 Kasai 手术后自体肝生存时间最长的患者目前已经超过 60 岁,仅表现为轻度肝功能异常^[5]。目前 Kasai 手术(Kasai portoenterostomy, KPE)仍为胆

道闭锁的首选术式。

Kasai 手术后患者常合并各种并发症,如持续进行性肝纤维化导致的肝功能不全、门静脉高压、食管胃底静脉曲张出血、凝血功能异常、生长发育异常、反复发生胆管炎、癌变等^[6]。一项对 174 例 BA 患者的长期随访研究发现 Kasai 手术后 5 年、10 年、20 年、40 年自体肝生存(native liver survival, NLS)率分别为 41%、32%、17.9% 和 14.9%^[7]。因此,有 70% 以上的患者在 20 岁之前需行肝移植手术。有研究显示术后随访及综合管理越好,患者 NLS 率及长期生存质量越高^[8,9]。本文就胆道闭锁 Kasai 术后综合管理做一综述。

一、术后药物应用

(一)促排胆药物

Kasai 手术成功与否的近期评价指标为黄疸清除率,即在术后 6 个月内胆红素降至正常水平(2 mg/dL 或 20 μmol/L)^[10]。有文献报道 60%~70% 的患者能够达到黄疸完全清除,但是多数患者会长期存在胆汁引流不充分,表现为 r-GGT、胆汁酸

DOI:10.12260/lcxewkzz.2021.02.006

基金项目:国家自然科学基金(编号:81270437);辽宁科技厅项目(编号:2017225014)

作者单位:中国医科大学附属盛京医院新生儿外科(辽宁省沈阳市,110003)

通信作者:张志波, Email: zhangzb@sj-hospital.org

持续升高等,严重者会出现生长发育受限、周身痒痒等,因而促进胆汁排泄将成为术后综合治疗的重要内容^[11]。

虽然胆道闭锁的具体病因及发病机制尚不清楚,但多数研究认为自身免疫损伤在胆管病变中发挥着重要作用,Kasai 手术后短期内应用激素可以缓解胆管上皮细胞的自身免疫性炎症和损伤^[11,12]。诸多研究表明术后应用激素可以有效提高黄疸清除率、缩短黄疸清除时间,但并不能提高长期 NLS 率,反而会导致近期生长发育延迟、增加感染风险等^[10,13-16]。尽管如此,术后短期内应用激素仍然被多数治疗胆道闭锁的中心所采用,各中心并无统一的方法和剂量,应用最多的激素为甲基强的松龙,虽剂量和方法各不相同,短期疗效并无显著差异^[17]。

胆道闭锁术后长期、持续目标是促进胆汁排泄,目前能够证明有效的利胆药物有限,随机对照研究表明目前应用的各种药物中仅熊去氧胆酸(urso-deoxycholic acid, UDCA)是临床证实有效的利胆药,但其具体机制尚不明确^[18]。有研究认为 UDCA 具有促进胆汁排泄,降低内源性胆汁酸的肝毒性,保护胆管上皮细胞膜避免损伤,减轻肝纤维化等作用^[13]。此外,某些中草药制剂也被广泛应用于梗阻性黄疸的治疗中,如中药汤剂退黄汤、茵栀黄以及其他一些含有茵陈的制剂等,中药辅助黄疸消退的原理及疗效并不清楚,且缺少大样本随机对照研究,因此各种治疗是否合理、有效尚缺少有力证据。

(二)预防性应用抗生素

Kasai 手术使无菌的胆道系统与有菌的肠道系统相连,使患者发生胆管炎的风险增加,术后为促进胆汁排泄应用激素也会增加患胆管炎的概率,因此有学者主张术后要预防性应用抗生素。

目前国内专家共识推荐 Kasai 手术后预防性静脉应用三代头孢抗生素,如头孢曲松或头孢哌酮 $50 \sim 80 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 每日 2 次,加甲硝唑或奥硝唑 $10 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 每日 2 次静脉滴注,静脉用药 2 ~ 4 周后,予 2 种抗生素低剂量每 2 周交替口服至 6 个月,例如口服复方磺胺甲恶唑 $25 \text{ mg} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{d}^{-1}$ 分 2 次与头孢拉定每 2 周交替服用 6 个月等^[17]。该方案是否能降低胆管炎的发生率或提高长期自体肝生存率目前尚无统一意见。也有人主张应缩短术后预防性应用抗生素的时长,避免发生条件致病菌和超级耐药菌感染,待胆管炎发生后再依据感染细菌药敏情况足量、足疗程应用抗生素。

二、营养支持

(一)脂质及脂溶性维生素的补充

Kasai 手术后营养不良是多方面的,由于肝脏合成能力不足及术后的高代谢状态,术后短期内常常表现低蛋白血症、腹水等;胆汁引流不畅使小肠中胆汁酸不足,降低了脂溶性维生素混合微胶粒的形成,影响脂溶性维生素和脂肪的吸收;严重的营养不良会影响患者的整体预后,因此 Kasai 手术后患者的营养状态是综合管理的另一个重要内容^[19,20]。

由于中链甘油三酯(medium chain triglycerides, MCT)不依赖胆盐吸收,因此建议给予 Kasai 手术后患者富含 MCT 的配方奶,热量摄入应达到推荐量的 125%,不能充分经口摄入的患者可鼻饲^[21]。脂肪吸收障碍影响 Kasai 手术后脂溶性维生素的吸收,使患者易于发生佝偻病、骨折、凝血功能异常、共济失调、视力受损等^[22,23]。除此之外,有研究表明血清中 25 羟-维生素 D₃ 的水平与肝纤维化程度成反比,动物模型还发现,补充维生素 A 可以缓解胆道闭锁动物模型肝纤维化程度,因此 Kasai 手术后应仔细评估患者体内脂溶性维生素的水平并及时给予补充^[24,25]。

(二)肠道益生菌的补充

肠道微生物丰度与胆汁淤积程度成反比,Kasai 手术后胆汁引流良好的患者肠道双歧杆菌丰度高于引流不畅者,且肠道菌群结构的差异在术前即已存在。胆道闭锁患者肠道菌群与其他胆汁淤积患者的菌落结构也存在差异,一些潜在的病原菌如链球菌、克雷伯菌、梭状芽孢杆菌等增殖,而双歧杆菌和丁酸菌的数量则有所下降^[26]。

诸多研究发现肠道菌群与胆汁酸稳态存在相互作用,微生物使肠道胆汁酸解偶联并发生转化,进而影响肝脏中胆汁酸信号和产生,成人肝病研究已经表明肠道微生物群落对其预后具有重要意义^[27]。Kasai 手术后直接胆红素降至正常的患者,仍有许多胆汁酸高于正常水平,而理想胆汁流的一个重要指标为术后胆汁酸 $< 40 \mu\text{mol/L}$,这部分患者自体肝生存率更高。因此,从胆汁酸代谢的角度来讲,肠道益生菌的补充是有益的。

从胆管炎预防的角度来看,肠道益生菌的补充有利于肠道内菌群平衡的建立、防止致病菌过度滋生,因而理论上讲有预防胆管炎的作用;有研究表明,Kasai 手术后应用乳酸菌与预防性口服新霉素的患者发生胆管炎的概率相似,应用乳酸菌的患者大便中肠道菌群中乳酸菌的含量高于新霉素组、大肠杆菌含量显著低于新霉素组,而且应用乳酸菌的患

者体重增长优于预防性应用新霉素组。因此从预防胆管炎的角度来讲,补充益生菌是有益的^[28]。

三、术后并发症的处理

(一)胆管炎

胆管炎是胆道闭锁术后近期最常见的并发症,及时有效治疗是胆道闭锁术后综合管理的重要环节,目前各地基本都是由小儿外科医生负责处理。术后胆管炎是影响胆道闭锁预后的重要原因之一,不同医疗机构报道的发生率差异非常大(30%~90%)^[29,30]。早发型(术后1个月内)及反复发作的顽固性胆管炎严重影响BA患者的肝功能,肠道内的细菌逆行进入胆汁引流不够通畅的胆管系统可能是胆管炎发生的重要原因^[29-31]。

尽管应用了一些预防措施,如手术优化胆汁祥的长度、预防性使用抗生素、激素等,但胆管炎的发生率仍然较高,且有些胆管炎对常规治疗方法并不敏感,因而治疗效果较差。胆管炎的治疗以及时、足量、足疗程应用敏感抗生素为主。对血细菌培养阳性的患者及时应用敏感性抗生素对BA患者预后非常重要,遗憾的是血细菌培养的阳性率并不高(20%~40%)^[32]。血细菌培养常见菌为屎肠球菌、大肠埃希菌、阴沟肠杆菌和肺炎克雷伯菌等^[32]。对没有血细菌培养结果的患者,经验性预防用药非常重要,一般可根据患者胆管炎严重程度对应抗生素分级治疗,也可经验性应用三代头孢,根据病情变化决定是否升级为碳青霉烯类抗生素^[33,34]。

胆管炎影响胆汁引流、加重肝功能损伤,尤其是早发型胆管炎和难治性胆管炎,对预后的影响更大,需要进行肝移植的概率更高^[35]。目前认为早发型胆管炎可影响肝肠吻合口的愈合、加重局部炎症反应和瘢痕形成,因此常常与不良预后有关,其NLS低于晚发型胆管炎;而难治性胆管炎常常对抗生素治疗不敏感或长期依赖抗生素,其对胆汁引流的破坏更为严重,手术日龄越大的患者发生早发型和顽固性胆管炎的风险越高^[36]。因此术后综合管理必须考虑到每个患者的具体情况、采取个性化治疗和预防方案降低早发型胆管炎的发生,如适当延长抗生素应用时间、应用激素减轻炎症反应和瘢痕形成等。长时间预防性使用抗生素曾被用于预防胆管炎。曾有报道称术后交替使用复方新诺明和新霉素14个月的患者,胆管炎发生率低于对照组,总体预后好于对照组^[37]。但目前多数研究认为长时间预防性应用抗生素并不能有效预防胆管炎,且增加了条件致病菌感染的风险,因此不提倡长时间无指

征应用抗生素。

反复发作的顽固性胆管炎需注意是否合并肝内及肝门区胆汁湖,胆汁湖是由于胆汁引流不畅所致,易成为细菌定植的位置,与顽固性胆管炎的发生有关。经内/外引流的方法处理胆汁湖是否能够缓解顽固性胆管炎?有学者尝试将肝门区胆汁湖与空肠吻合,据报道其可显著降低胆管炎的发生频率^[38]。有文献报道针对胆汁湖行经皮经肝胆管引流(percutaneous transhepatic cholangial drainage, PTCD)成功率为0%~75%,并无充足的证据表明PTCD能有效缓解胆管炎^[38]。Miho等^[39]认为无症状的胆汁湖患者应先保守治疗,然后才考虑抗生素治疗及PTCD,仍无效者考虑肝移植^[40]。

(二)门静脉高压及食管胃底静脉曲张出血

胆道闭锁是进行性病变的疾病,且在行Kasai手术时已发生不同程度的肝纤维化,术后肝纤维化进展与胆汁引流通畅程度相关。70%的患者术后会发生渐进性加重的肝脾肿大、凝血功能异常、血小板减少、食管胃底静脉曲张等门静脉高压的症状,其中食管胃底静脉曲张出血是危及Kasai手术后BA患者生命的严重并发症,也是肝移植的重要指征^[41,42]。

预防门静脉高压及食管胃底静脉曲张出血,Kasai手术后患者需遵循以下饮食原则:少量多餐,进食高热量、高蛋白质、高维生素、易消化的食物,适当摄入脂肪,动物脂肪不宜摄入过多。

及时发现和处理危及生命的食管胃底静脉曲张对于防止发生致命性大出血,提高患者的整体存活率至关重要。内镜下静脉曲张结扎是一种有效的治疗食管静脉曲张出血的方法;然而,与成人不同的是,内镜监测和预防性治疗在儿科仍然存在争议,并不被所有中心采用。可筛选门静脉高压及静脉曲张高危患者行内镜检查及预防性治疗。有研究建议将静脉曲张预测值(varices prediction rule, VRP)(白蛋白(g/dL)×血小板计数($10^9/L$))/1 000)及血小板计数作为是否行内镜检查的筛选标准,若2次或2次以上检测(间隔1个月)VRP ≤ 3.0 和(或)血小板计数 $\leq 100 \times 10^9/L$,提示为静脉曲张出血的高风险患者,建议及时完善内镜检查并行预防性治疗^[43]。肝弹性值、谷草转氨酶与血小板比值(APRI)等也被用来预测门静脉高压的程度。Maria等^[44]研究认为肝弹性值 > 16.9 kPa、APRI > 0.70 、胆汁酸 $> 50 \mu\text{mol/L}$ 提示门静脉高压,建议行内镜检查并行预防性治疗。

由于门静脉高压导致食管胃底静脉曲张出血已经是胆道闭锁术后需肝移植的并发症,且致命性大出血往往使患者失去肝移植的机会。虽然有硬化剂注射等方法治疗门静脉高压导致食管胃底静脉曲张出血,但仍主张对这类患者积极行肝移植手术。

四、肝移植准备

虽然成功的 Kasai 手术能改善胆道闭锁患者的短期预后,但大部分患者都将面临肝移植,对肝移植指征的掌握可使胆道闭锁术后患者避免延误肝移植手术时机。

当患者肝功能失代偿时,均应进入肝移植术前评估程序:如果 Kasai 手术后3个月或以上总胆红素 $>6 \text{ mg/dL}$ ($100 \mu\text{mol/L}$),推荐立即进行肝移植评估。如果 Kasai 手术后3个月或以上总胆红素持续为 $2 \sim 6 \text{ mg/dL}$ ($34 \sim 100 \mu\text{mol/L}$),也应考虑进行肝移植评估^[45]。如果出现以下情况^[46],应进行肝移植准备:①Kasai 手术失败;②顽固性胆管炎;③出现门静脉高压的并发症:反复发作的静脉曲张出血,损害呼吸系统、肠道或肾脏功能的难治性腹水;④顽固性黄疸;⑤合成功能障碍(凝血机制障碍、低蛋白血症、低胆固醇血症);⑥肝性脑病、肝肾综合征、肝肺综合征;⑦显著的生长发育不良或发育停滞;⑧由肝脏疾病引起的生活质量差,如上学困难、顽固性瘙痒。诊断较晚的 BA 患者由于 Kasai 手术效果较差,应首选肝移植。

有文献表明营养不良会增加 BA 患者等待肝移植期间及肝移植后的死亡风险^[47]。因此在肝移植术前及术后给予患者营养支持显得十分重要。同 Kasai 手术后营养支持相同,应该喂养富含 MCT 的配方奶,不能充分经口摄入的患者可鼻饲。还应仔细评估患者体内脂溶性维生素的水平并及时补充。

小儿外科中心与肝移植中心建立有效的衔接及转诊渠道对 BA 患者预后极其重要。当胆道闭锁 Kasai 手术后或未手术患者符合肝移植指征时,应及时进行肝移植评估,及时转诊至肝移植中心,避免无谓的等待导致死亡,并在肝移植手术前后全程改善患者营养状态以提高术后存活率及生活质量。

五、照护

(一)医疗照护

BA 患者 Kasai 手术后的恢复需医护人员及家属共同努力。术后医患双方共同监测患者生命体征、腹部体征及饮食排便,监测引流液的性质与量,以及及时发现病情变化并给予相应治疗。术后给予患者营养支持治疗,监测体重变化;如患者发热,及

时调整用药,注意黄疸消退情况及二便颜色,如黄疸加重或大便颜色变浅,及时加用激素疗法等。目前认为家长对疾病知识的知晓率越高,并发症发生率越低。患者出院时医护人员应对患者家属进行健康宣教,使其了解胆道闭锁术后如何护理、术后常见并发症如胆管炎及食管胃底静脉曲张出血如何预防及发现等,并指导家长在患者生活饮食方面需注意的问题,如斜坡卧位,少食多餐,以高热量、高蛋白质、高维生素、易消化饮食为主,适当摄入脂肪,动物脂肪不宜摄入过多等。出院后口服抗生素、保肝药物及利胆药物。术后1个月、3个月、6个月、1年、2年、5年和10年进行定期随访。

胆道闭锁 Kasai 手术后治疗过程漫长、术后并发症多、多数患者最终需行肝移植手术,家长就诊前后常常自己查阅很多资料,而这些资料往往给予他们负面心理暗示,治疗前常常先入为主、对治疗结果缺乏信心,即使接受了 Kasai 手术,也承受着巨大的心理压力,一旦术后出现并发症有些家长就会选择放弃,因而胆道闭锁术后家长的心理支持对治疗成功至关重要。

胆道闭锁术后随访时间长,家长与医生比较容易建立互相信任的长期合作关系,因此医生除了要关注患者疾病的变化过程,及时调整治疗方案之外,还要及时给予家长积极的心理引导,帮助他们建立战胜疾病的信心。快速发展的自媒体可以提供这样的平台让家属能在第一时间获得专业指导,使他们在术后漫长的随访期提高对疾病的认知能力及对药物、生理、心理的管理能力,并使他们树立信心,让他们感觉到自己并不是在孤军奋战,而且平台上同样疾病的家长可以自由交流,让他们具有归属感和同理心,病友之间的经验交流、互相帮助、信息传达对家长们建立信心也非常重要^[48]。

(二)家庭照护

胆道闭锁患者 Kasai 手术预后与家长的长期配合密不可分,积极配合治疗、按时服药、注意饮食、对较大患者的负面情绪进行及时的疏导和安慰、定期复查患者胆红素的变化并及时对症处理,在患者生长发育的过程中可能会出现营养不良、生长发育延迟等,要及时发现并给予积极处理。

六、关注生长发育问题

(一)近期疫苗接种

胆道闭锁患者 Kasai 手术后需使用激素、抗生素及保肝利胆药物,且可能存在短期或长期的肝功能异常。患者免疫功能较正常儿童偏低,更易感染

麻疹、风疹等传染病,术后疫苗接种也是急需关注的问题。目前中国的疫苗说明书将“急性疾病、严重慢性疾病和慢性疾病急性发作期”明确列为接种禁忌证。而在基层接种医生的工作中,这些疾病的概念界限不清,造成了胆道闭锁患者疫苗接种的困难^[49]。2019 年北京市顺义区疾病预防控制中心经过研讨会后拟定“CBA 儿童预防接种专家建议”针对胆道闭锁患者疫苗接种提出新的见解:Kasai 手术后患者肝功能指标虽未达到正常值,停用抗生素 3 个月后可优先接种灭活疫苗;免疫功能正常者可接种减毒活疫苗;激素类药物停药 1 个月后可接种灭活疫苗,停药 3 个月后可接种减毒活疫苗^[50]。患者胆管炎发病时发热症状可能与疫苗接种后发热偶合,家属需注意观察,如果出现高热不退、黄疸等症状应及时就医。

(二) 远期学习成长

BA 患者在婴幼儿期发生神经发育迟缓的风险增加,低身高、低体重及腹水是影响胆道闭锁患者智力、认知、语言及运动能力的危险因素^[51]。当患者出现生长延迟和(或)晚期肝病的并发症时,临床医生应注意神经发育延迟的风险,并予严密监测适当干预。另外,女性胆道闭锁生存者妊娠并非没有风险,必须监测妊娠情况以确保母子的健康和安

全。综上所述,胆道闭锁 Kasai 手术后的综合管理是一个较长期的过程,对改善患者整体预后至关重要。虽然经验表明良好的综合管理可使部分患者获得长期自体肝生存,但还是难以获得真正的治愈^[8,9]。因此,有必要对胆道闭锁术后患者终身密切随访,制定针对保护肝脏功能的个性化综合管理措施、及时发现危及生命的并发症,各个不同的团队要密切合作、平稳衔接,才能保障胆道闭锁术后患者的安全和健康。

参考文献

- Couturier L, Jarvis C, Rousseau H, et al. Biliary atresia [J]. Can Fam Physician, 2015, 61 (11): 965-968.
- Shen WJ, Chen G, Wang M, et al. Liver fibrosis in biliary atresia [J]. World J Pediatr, 2019, 15 (2): 117-123. DOI: 10.1007/s12519-018-0203-1.
- Feldman AG, Mack CL. Biliary atresia: clinical lessons learned [J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2015, 61 (2): 167-175. DOI: 10.1097/MPG.0000000000000755.
- Kasai M, Suzuki S. A new operation for noncorrectable biliary atresia-hepatic portoenterostomy [J]. Shujutsu, 1959, 13: 733-739.
- Kelay A, Davenport M. Long-term outlook in biliary atresia [J]. Semin Pediatr Surg, 2017, 26 (5): 295-300. DOI: 10.1053/j.sempedsurg.2017.09.003.
- Lee WS, Ong SY, Foo HW, et al. Chronic liver disease is universal in children with biliary atresia living with native liver [J]. World J Gastroenterol, 2017, 23 (43): 7776-7784. DOI: 10.3748/wjg.v23.i43.7776.
- Parolini F, Boroni G, Milianti S, et al. Biliary atresia: 20-40-year follow-up with native liver in an Italian center [J]. J Pediatr Surg, 2019, 54 (7): 1440-1444. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2018.10.060.
- 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. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2012.09.003.
- Nio M, Ohi R, Miyano T, et al. Five-and 10-year survival rates after surgery for biliary atresia: a report from the Japanese Biliary Atresia Registry [J]. J Pediatr Surg, 2003, 38 (7): 997-1000. DOI: 10.1016/s0022-3468(03)00178-7.
- Ramos-Gonzalez G, Elisofon S, Dee EC, et al. Predictors of need for liver transplantation in children undergoing hepatoportoenterostomy for biliary atresia [J]. J Pediatr Surg, 2019, 54 (6): 1127-1131. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2019.02.051.
- 贾金富, 詹江华. Kasai 术后胆汁酸增高研究进展 [J]. 中华小儿外科杂志, 2019, 40 (9): 862-865. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3006.2019.09.020.
- Jia JF, Zhan JH. Research advances in an elevation of bile acid after Kasai procedure [J]. Chin J Pediatr Surg, 2019, 40 (9): 862-865. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3006.2019.09.020.
- 卢雪心, 郑珊. 胆道闭锁 Kasai 术后类固醇辅助治疗的现状和研究进展 [J]. 中华小儿外科杂志, 2016, 37 (4): 310-314. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3006.2016.04.017.
- Lu XX, Zheng S. Biliary atresia: an overview of adjuvant steroid therapy post-kasai portoenterostomy [J]. Chin J Pediatr Surg, 2016, 37 (4): 310-314. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3006.2016.04.017.
- Davenport M. Adjuvant therapy in biliary atresia: hopelessly optimistic or potential for change? [J]. Pediatr Surg Int, 2017, 33 (12): 1263-1273. DOI: 10.1007/s00383-017-4157-5.
- Kumar R, Lal BB, Sood V, et al. Predictors of successful Kasai portoenterostomy and survival with native liver at 2 years in infants with biliary atresia [J]. J Clin Exp Hepatol, 2019, 9 (4): 453-459. DOI: 10.1016/j.jceh.2018.09.008.
- Meyers RL, Book LS, O'Gorman MA, et al. High-dose ster-

- oids, 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. DOI:10.1053/jpsu.2003.50069.
- 16 Alonso EM, Ye W, Hawthorne K, et al. Impact of steroid therapy on early growth in infants with biliary atresia: the multicenter steroids in biliary atresia randomized trial[J]. *J Pediatr*, 2018, 202(11):179-185. DOI:10.1016/j.jpeds.2018.07.002.
 - 17 中华医学会儿外科学分会新生儿外科学组, 小儿肝胆外科学组. 中国大陆地区胆道闭锁诊断及治疗(专家共识)[J]. *中华小儿外科杂志*, 2013, 34(9):700-705. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3006.2013.09.014.
 - Groups of Neonatal Surgery & Pediatric Hepatobiliary Surgery, Branch of Pediatric Surgery, Chinese Medical Association: Expert Consensus on Diagnosing & Treating Biliary Atresia in mainland China[J]. *Chin J Pediatr Surg*, 2013, 34(9):700-705. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3006.2013.09.014.
 - 18 Simental-Mendía M, Sánchez-García A, Simental-Mendía LE. Effect of ursodeoxycholic acid on liver markers: A systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled clinical trials[J]. *Br J Clin Pharmacol*, 2020, 86(8):1476-1488. DOI:10.1111/bcp.14311.
 - 19 刘小舟, 郑珊. 胆道闭锁婴儿脂溶性维生素缺乏的现状与治疗[J]. *中华实用儿科临床杂志*, 2018, 33(9):718-720. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2018.09.016.
 - Liu XZ, Zheng S. Current situation and treatment of fat-soluble vitamins deficiency in infants with biliary atresia[J]. *Chin J Appl Clin Pediatr*, 2018, 33(9):718-720. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2018.09.016.
 - 20 Li D, Chen X, Fu K, et al. Preoperative nutritional status and its impact on cholangitis after Kasai portoenterostomy in biliary atresia patients[J]. *Pediatr Surg Int*, 2017, 33(8):901-906. DOI:10.1007/s00383-017-4118-z.
 - 21 詹江华. 婴幼儿胆汁淤积性黄疸的外科诊疗决策[J]. *临床小儿外科杂志*, 2016, 15(1):1-3. DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2016.01.001.
 - Zhan JH. Surgical decision-making in the diagnosis and treatment of bile static jaundice in infants and toddlers[J]. *J Clin Ped Sur*, 2016, 15(1):1-3. DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2016.01.001.
 - 22 Shiga C, Ohi R, Chiba T, et al. Assessment of nutritional status of postoperative patients with biliary atresia[J]. *Tohoku J Exp Med*, 1997, 181(1):217-23. DOI:10.1620/tjem.181.217.
 - 23 Maharjana MA, Suyasa IK, Kawiya IKS, et al. Pathological fracture of the femur in Alagille Syndrome: A case report[J]. *J Clin Orthop Trauma*, 2020, 11(2):298-301. DOI:10.1016/j.jcot.2019.12.009.
 - 24 Peng CH, Lee HC, Jiang CB, et al. Serum vitamin D level is inversely associated with liver fibrosis in post Kasai's portoenterostomy biliary atresia patients living with native liver[J]. *PLoS One*, 2019, 14(6):e0218896. DOI:10.1371/journal.pone.0218896.
 - 25 Yeh YT, Lin NC, Yeh YC, et al. Vitamin A can ameliorate fibrosis of liver in an established rat model of biliary atresia and Kasai portoenterostomy[J]. *J Pediatr Surg*, 2018, 53(12):2416-2422. DOI:10.1016/j.jpedsurg.2018.08.033.
 - 26 Wang J, Qian T, Jiang J, et al. Gut microbial profile in biliary atresia: a case-control study[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2020, 35(2):334-342. DOI:10.1111/jgh.14777.
 - 27 Zheng X, Huang F, Zhao A, et al. Bile acid is a significant host factor shaping the gut microbiome of diet-induced obese mice[J]. *BMC Biol*, 2017, 15(1):120. DOI:10.1186/s12915-017-0462-7.
 - 28 Lien TH, Bu LN, Wu JF, et al. Use of *Lactobacillus casei* rhamnosus to prevent cholangitis in biliary atresia after Kasai operation[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2015, 60(5):654-658. DOI:10.1097/MPG.0000000000000676.
 - 29 Liu J, Dong R, Chen G, et al. Risk factors and prognostic effects of cholangitis after Kasai procedure in biliary atresia patients: A retrospective clinical study[J]. *J Pediatr Surg*, 2019, 54(12):2559-2564. DOI:10.1016/j.jpedsurg.2019.08.026.
 - 30 Baek SH, Kang JM, Ihn K, et al. The epidemiology and etiology of cholangitis after Kasai portoenterostomy in patients with biliary atresia[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2020, 70(2):171-177. DOI:10.1097/MPG.0000000000002555.
 - 31 Koga H, Wada M, Nakamura H, et al. Factors influencing jaundice-free survival with the native liver in post-portoenterostomy biliary atresia patients: results from a single institution[J]. *J Pediatr Surg*, 2013, 48(12):2368-2372. DOI:10.1016/j.jpedsurg.2013.08.007.
 - 32 Chung PHY, Tam PKH, Wong KKY. Does the identity of the bacteria matter in post-Kasai cholangitis? A comparison between simple and the intractable cholangitis[J]. *J Pediatr Surg*, 2018, 53(12):2409-2411. DOI:10.1016/j.jpedsurg.2018.08.028.
 - 33 王培, 冯杰雄. 胆道闭锁术后胆管炎抗生素分级治疗的多中心研究方案[J]. *临床小儿外科杂志*, 2019, 18(11):922-926. DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2019.11.006.
 - Wang P, Feng JX. Antibiotics treatment of cholangitis Post-Kasai portoenterostomy: A multi-center study protocol[J].

- J Clin Ped Sur, 2019, 18 (11) : 922 - 926. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671 - 6353. 2019. 11. 006.
- 34 张志波. 影响胆道闭锁预后的原因及其争议[J]. 临床外科杂志, 2019, 27 (6) : 465 - 468. DOI: 10. 3969/j. issn. 1005 - 6483. 2019. 06. 006.
Zhang ZB. Causes and controversies of prognostic factors for biliary atresia [J]. Journal of Clinical Surgery, 2019, 27 (6) : 465 - 468. DOI: 10. 3969/j. issn. 1005 - 6483. 2019. 06. 006.
 - 35 Chen SY, Lin CC, Tsan YT, et al. Number of cholangitis episodes as a prognostic marker to predict timing of liver transplantation in biliary atresia patients after Kasai portoenterostomy [J]. BMC Pediatr, 2018, 18 (1) : 119. DOI: 10. 1186/s12887-018-1074 -2.
 - 36 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. DOI: 10. 1007/s003830000573.
 - 37 Bu LN, Chen HL, Chang CJ, et al. Prophylactic oral antibiotics in prevention of recurrent cholangitis after the Kasai portoenterostomy [J]. J Pediatr Surg, 2003, 38 (4) : 590 - 593. DOI: 10. 1053/jpsu. 2003. 50128.
 - 38 Ginström DA, Hukkinen M, Kivisaari R, et al. Biliary atresia-associated cholangitis: the central role and effective management of bile lakes [J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2019, 68 (4) : 488 - 494. DOI: 10. 1097/MPG. 0000000000002243.
 - 39 Watanabe M, Hori 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. DOI: 10. 1016/j. jpedsurg. 2007. 02. 035.
 - 40 Takahashi A, Tsuchida Y, Suzuki N, et al. Intrahepatic biliary cysts in biliary atresia in the era of liver transplantation [J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2003, 36 (5) : 608 - 612. DOI: 10. 1097/00005176-200305000-00003.
 - 41 Lykavieris P, Chardot 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. DOI: 10. 1002/hep. 20547.
 - 42 Jain V, Burford C, Alexander EC, et al. Prognostic markers at adolescence in patients requiring liver transplantation for biliary atresia in adulthood [J]. J Hepatol, 2019, 71 (1) : 71 - 77. DOI: 10. 1016/j. jhep. 2019. 03. 005.
 - 43 Fang CK, Ong C, Low Y, et al. Non-invasive predictors for the first variceal hemorrhage in children with biliary atresia after Kasai portoenterostomy [J]. J Clin Exp Hepatol, 2019, 9 (5) : 581 - 587. DOI: 10. 1016/j. jceh. 2019. 03. 005.
 - 44 Hukkinen M, Lohi J, Heikkilä P, et al. Noninvasive evaluation of liver fibrosis and portal hypertension after successful portoenterostomy for biliary atresia [J]. Hepatol Commun, 2019, 3 (3) : 382 - 391. DOI: 10. 1002/hep4. 1306.
 - 45 Kasahara M, Umeshita K, Sakamoto S, et al. Liver transplantation for biliary atresia: a systematic review [J]. Pediatr Surg Int, 2017, 33 (12) : 1289 - 1295. DOI: 10. 1007/s00383-017-4173-5.
 - 46 Sundaram SS, Mack CL, Feldman AG, et al. Biliary atresia: Indications and timing of liver transplantation and optimization of pretransplant care [J]. Liver Transpl, 2017, 23 (1) : 96 - 109. DOI: 10. 1002/lt. 24640.
 - 47 Anand R, Utterson EC, Sokol RJ, et al. Biliary atresia: clinical profiles, risk factors, and outcomes of 755 patients listed for liver transplantation [J]. J Pediatr, 2005, 147 (2) : 180 - 185. DOI: 10. 1016/j. jpeds. 2005. 04. 073.
 - 48 陈士凤, 王梅, 刘红燕. 基于微信平台的延续护理模式在 TIPS 术后出院患者中的应用 [J]. 齐鲁护理杂志, 2020, 26 (11) : 20 - 23. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006 - 7256. 2020. 11. 006.
Chen SF, Wang M, Liu HY. Application of transitional care model based in WeChat platform in patients discharged after TIPS surgery [J]. Journal of Qilu Nursing, 2020, 26 (11) : 20 - 23. DOI: 10. 3969/j. issn. 1006 - 7256. 2020. 11. 006.
 - 49 池益强, 马姗姗, 郑惠能, 等. 疫苗使用说明书禁忌症分析与探讨 [J]. 海峡预防医学杂志, 2014, 20 (5) : 76 - 77.
Chi YQ, Ma SS, Zheng HN, et al. Analysis and explorations of contraindications for vaccine package insert [J]. Strait Journal of Preventive Medicine, 2014, 20 (5) : 76 - 77.
 - 50 唐莹, 李春龙, 肖雷, 等. 先天性胆道闭锁儿童的预防接种 [J]. 中国疫苗和免疫, 2019, 25 (5) : 589 - 592.
Tang Y, Li CL, Xiao L, et al. Vaccination of children with congenital biliary atresia [J]. Chinese Journal of Vaccines & Immunization, 2019, 25 (5) : 589 - 592.
 - 51 Ng VL, Sorensen LG, Alonso EM, et al. Neurodevelopmental outcome of young children with biliary atresia and native liver: results from the ChiLDReN study [J]. J Pediatr, 2018, 196 : 139 - 147. e3. DOI: 10. 1016/j. jpeds. 2017. 12. 048.

(收稿日期: 2020-05-08)

本文引用格式: 乔奇, 张志波. 胆道闭锁 Kasai 手术后综合管理 [J]. 临床小儿外科杂志, 2021, 20 (2) : 133 - 139. DOI: 10. 12260/lxewkzz. 2021. 02. 006.

Citing this article as: Qiao Q, Zhang ZB. Comprehensive managements after Kasai portoenterostomy for biliary atresia [J]. J Clin Ped Sur, 2021, 20 (2) : 133 - 139. DOI: 10. 12260/lxewkzz. 2021. 02. 006.