

· 论 著 ·

胆道闭锁 Kasai 术后胆管炎的诊治及预后研究



全文二维码

庞文博 陈亚军 张廷冲 彭春辉 王增萌 吴东阳 张丹 严佳虞

沈秋龙 王凯

国家儿童医学中心,首都医科大学附属北京儿童医院普外科,北京 100045

通信作者:陈亚军,Email:chenyajunmd@aliyun.com

【摘要】 目的 总结胆道闭锁 Kasai 术后胆管炎的诊治经验,并分析其长期预后。 **方法** 采用回顾性研究方法,收集 2008 年 6 月至 2017 年 6 月首都医科大学附属北京儿童医院普外科收治的 66 例胆道闭锁 Kasai 手术后胆管炎患儿临床资料,根据初次胆管炎发作时初始治疗用药情况分为头孢哌酮舒巴坦组(17 例)、美罗培南组(12 例)以及亚胺培南西司他丁钠组(37 例),根据治疗后有无复发分为复发组(15 例)、无复发组(51 例)。按照不同分组方法进行疗效(初次胆管炎疗效)及远期预后(胆管炎治愈率和 5 年自体肝生存率)的评估与比较。 **结果** 头孢哌酮舒巴坦组、美罗培南组和亚胺培南西司他丁钠组三组胆管炎患儿经初始用药治疗后有效率分别为 41.2%、75.0% 和 89.2%,差异有统计学意义($\chi^2 = 14.046, P = 0.001$),两两比较结果显示,亚胺培南西司他丁钠组有效率明显高于头孢哌酮舒巴坦组(89.2% vs. 41.2%, $\chi^2 = 13.982, P < 0.001$)。就远期预后而言,复发组总体治愈率较无复发组低(40.0% vs. 88.2%, $\chi^2 = 15.356, P < 0.001$),无复发组 5 年自体肝生存率明显优于复发组(82.8% vs. 41.5%, $\chi^2 = 7.993, P = 0.005$)。 **结论** 早期优化胆道闭锁 Kasai 手术后胆管炎的治疗,有利于实现患者远期自体肝生存,Kasai 手术后胆管炎发作可首选亚胺培南西司他丁钠抗感染治疗,多次发作胆管炎对患者预后不利。

【关键词】 胆道闭锁/外科学;胆管炎/诊断;胆管炎/治疗;预后

基金项目: 中国工程院-外科扶持基金;北京市医院管理中心“青苗”计划专项经费资助(QML20191205)

DOI:10.3760/cma.j.cn.101785-202006073-008

Diagnosis, management and prognosis of post-Kasai cholangitis

Pang Wenbo, Chen Yajun, Zhang Tingchong, Peng Chunhui, Wang Zengmeng, Wu Dongyang, Zhang Dan, Yan Jiayu, Shen Qiulong, Wang Kai

Department of General Surgery, Beijing Children's Hospital, Capital Medical University, National Center for Children's Health, Beijing 100045, China

Corresponding author: Chen Yajun, Email: chenyajunmd@aliyun.com

【Abstract】 Objective To summarize the experience in the diagnosis and treatment of cholangitis after Kasai operation in children with biliary atresia, and analyze its longterm prognosis. **Methods** A retrospective study was performed on the clinical data of 66 cholangitis patients after Kasai operation from June 2008 to June 2017. The patients were categorized into Cefoperazone-Sulbactam group ($n = 17$), Meropenem group ($n = 12$) and Imipenem-Cilastatin Sodium group ($n = 37$) according to the initial medication at the onset of primary cholangitis. and recurrence group ($n = 15$) and non-recurrence group ($n = 51$) based on the recurrence of cholangitis after treatment. The efficacy (primary cholangitis efficacy) and long-term prognosis (cure rate of cholangitis and 5-year survival rate of native liver) were compared between each group. **Results** The effective rates of the three initial medication groups were significantly different (41.2% vs. 75.0% vs. 89.2%; $\chi^2 = 14.046, P = 0.001$), and Imipenem-Cilastatin Sodium group was obviously more effective than Cefoperazone-Sulbactam group (89.2% vs. 41.2%; $\chi^2 = 13.982, P < 0.001$). Compared with recurrence group, the non-recurrence group has higher cure rate of cholangitis in terms of long term prognosis (40.0% vs. 88.2%; $\chi^2 =$

15.356, $P < 0.001$) and native liver survival rate (82.8% vs. 41.5%; $\chi^2 = 7.993$, $P = 0.005$). **Conclusion** Early optimal management of post-Kasai cholangitis will help to maintain the native liver survival in the long term. Imipenem-Cilastatin Sodium can be the first choice of medication for recurrent post-Kasai cholangitis. Recurrence of cholangitis will exert adverse effects on patients' prognosis.

【Key words】 Biliary Atresia/SU; Cholangitis/DI; Cholangitis/TH; Prognosis

Fund program: Chinese Academy of Engineering-Surgical Support fund; Special Fund for Young Crops Program of Beijing Hospital Management Center(QML20191205)

DOI:10.3760/cma.j.cn.101785-202006073-008

胆管炎是胆道闭锁患儿 Kasai 术后最常见的并发症,可影响患儿近、远期预后^[1-3]。Kasai 术后胆管炎的发生以及治疗的延误可加速胆道闭锁患儿肝硬化进程,并导致进行性肝衰竭。因此早期发现并治疗胆管炎对于保证胆道闭锁患儿长期自体肝生存具有重要意义。目前国内外关于 Kasai 术后胆管炎诊治经验方面的探讨仍然较少,且大多缺乏系统随访。本研究回顾性分析首都医科大学附属北京儿童医院普外科收治的胆道闭锁 Kasai 术后胆管炎患儿临床资料,并结合门诊规律随访,对其发病规律、诊治方法以及预后情况进行总结,为临床胆道闭锁 Kasai 术后胆管炎的诊治提供参考。

材料与方法

一、研究对象及分组

收集 2008 年 6 月至 2017 年 6 月首都医科大学附属北京儿童医院普外科收治且在本院行 Kasai 手术、术后发生胆管炎的患儿作为研究对象。纳入标准:①在本院普外科行 Kasai 手术;②术后发生胆管炎并在本院普外科住院治疗;③治疗后获得规律随访。共 66 例患儿纳入研究,其中男 31 例,女 35 例;平均手术年龄(75.4 ± 26.1)d;Ⅰ、Ⅱ、Ⅲ型胆道闭锁例数分别为 1 例、2 例和 63 例;Kasai 术后有胆汁引流者 62 例(93.9%)。收集所有患儿胆管炎发病情况(发病时间、临床表现)、诊疗情况(诊断方法、治疗用药及疗程、疗效、是否复发)以及预后等临床资料。根据 Kasai 术后初次胆管炎发作时初始治疗用药分为头孢哌酮舒巴坦组、美罗培南组和亚胺培南西司他丁钠组,比较三种不同初始治疗方案下胆管炎的治疗有效率。根据初次胆管炎治疗后有无复发分为复发组和无复发组,比较两组胆管炎总体治愈率和远期自体肝生存率。本研究经首都医科大学附属北京儿童医院伦理委员会审核批准(编号:2020-Z-062),患儿家属知情并签署知情同意书。

二、术后胆管炎诊治方案及相关定义

所有患儿由同一手术团队进行 Kasai 手术。Kasai 术后排黄色或绿色大便定义为术后有胆汁引流。Kasai 手术出院后定期规律门诊随访(术后 4 周、2 个月、3 个月、6 个月、9 个月、12 个月,之后为每 6 个月 1 次),随访终点设定为死亡、肝移植或最后一次随访后失访。住院和门诊随访期间均查血常规、C 反应蛋白(C-reactive protein,CRP)和生化指标。

胆管炎:Kasai 术后出现不明原因发热,大便颜色变浅,血 CRP 升高、胆红素增高;部分患者仅有发热而无胆红素增高^[2]。

胆管炎治疗方案:治疗药物主要包括抗生素、静脉注射用人免疫球蛋白、熊去氧胆酸等。早期胆管炎患儿多采用静脉滴注三代头孢和甲硝唑 1~2 周,加用静脉注射用人免疫球蛋白,连用 5 d。后期入组患儿多采用静脉滴注碳青霉烯类抗生素(亚胺培南西司他丁钠和美罗培南)1~2 周,加静脉注射用人免疫球蛋白,连用 5 d。入院后根据患儿用药反应,结合血培养结果调整抗生素,必要时给予万古霉素等抗球菌药物。口服熊去氧胆酸,每晚睡前 1 次,每次 20 mg/kg。

治疗有效:治疗后 3 d 体温恢复正常,WBC 及 CRP 下降,大便颜色好转。治疗无效:治疗后 3 d 体温未见明显好转,WBC 及 CRP 无下降、大便颜色无明显好转。胆管炎复发:首次胆管炎治愈后 7 d 以上再次出现胆管炎症状。胆管炎治愈:截至随访终点,患儿未再次出现胆管炎症状。

三、统计学处理

采用 SPSS22.0 进行数据整理与分析。对于性别、有效率和治愈率等计数资料采用频数分析,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法;对于符合正态分布的计量资料(年龄、手术年龄)采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间差异采用独立样本 t 检验或方差分析;对于不符合正态分布的计量资料采用中位数和四分位间距 [$M(P_{25}, P_{75})$] 表示,组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。远期自体肝生存率的计算采用 Kaplan-

表 1 三种初始治疗用药组胆管炎患儿临床资料及疗效比较

Table 1 Comparison of clinical data and efficacy of children with cholangitis in three initial treatment groups						
分组	例数	性别[$n(\%)$]		手术时年龄 ($d, \bar{x} \pm s$)	疗效[$n(\%)$]	
		男	女		有效	无效
头孢哌酮舒巴坦组	17	7(41.2)	10(58.8)	86.3 \pm 23.9	7(41.2)	10(58.8)
美罗培南组	12	7(58.3)	5(41.7)	74.3 \pm 21.5	9(75.0)	3(25.0)
亚胺培南西司他丁钠组	37	17(45.9)	20(54.1)	70.8 \pm 27.5	33(89.2)	4(10.8)
χ^2/F 值	-	0.867		2.134	14.046	
P 值	-	0.648		0.127	0.001	

Meier 生存曲线, 组间比较采用 log-rank 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、一般资料

所有患儿首次发生胆管炎的中位时间为 Kasai 手术后 35.0(28.5, 85.0)d。首发症状为发热 63 例(95.5%)、大便颜色变浅 3 例(4.5%), 病程中大便颜色无明显变化 20 例(30.3%)。共 10 例在胆管炎发生时行血培养检测, 7 例结果阳性(70.0%), 其中大肠埃希菌 2 例、人葡萄球菌 1 例、表皮葡萄球菌 1 例、阴沟肠杆菌 1 例、嗜麦芽窄食单胞菌 1 例、鲍曼不动杆菌 + 铜绿假单胞菌 1 例。

二、不同初始用药组疗效比较

根据初次胆管炎初始用药治疗情况分为三组, 三组患儿男女比例和手术时年龄差异无统计学意义($P > 0.05$)。不同初始药物治疗的患儿有效率存在差异($\chi^2 = 14.046, P = 0.001$), 两两比较后发现, 亚胺培南西司他丁钠组治疗有效率明显高于头孢哌酮舒巴坦组(89.2% vs. 41.2%, $\chi^2 = 13.982, P < 0.001$)。见表 1。

三、有无胆管炎复发组的疗效及预后比较

初次胆管炎经治愈后再次出现胆管炎症状 15 例(25.0%)。比较复发组($n = 15$)和无复发组($n = 51$)患儿胆管炎总体治疗效果发现, 截至随访终点, 两组患儿胆管炎最终治愈率差异有统计学意义(40.0% vs. 88.2%, $\chi^2 = 15.356, P < 0.001$)。见表 2。

表 2 复发组与无复发组患儿胆管炎总体治疗效果[$n(\%)$]

Table 2 Overall treatment effect of cholangitis in children with and without recurrence group[$n(\%)$]				
分组	治愈	未愈	χ^2 值	P 值
复发组	6(40.0)	9(60.0)	15.356	<0.001
无复发组	45(88.2)	6(11.8)		

截至随访终点, 66 例患儿 Kasai 术后中位随访时间为 19.5(6.0, 60.0)个月, 预计 5 年自体肝生存率达 71.1%(图 1A)。实际 Kasai 术后随访满 5 年者有 33 例(50.0%), 其中自体肝生存满 5 年者 15 例, 死亡或行肝移植 14 例, 失访 4 例, 实际 5 年累积自体肝生存率为 57.6%(19/33)。复发组和无复发组患儿预计 5 年自体肝生存率差异有统计学意义, 实际无复发组自体肝生存率明显优于复发组(82.8% vs. 41.5%, $\chi^2 = 7.993, P = 0.005$), 详见图 1B。

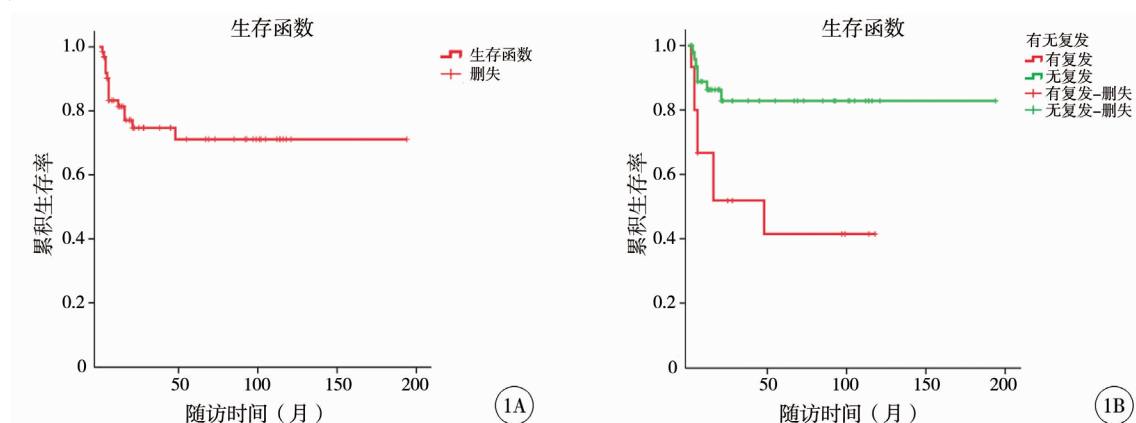


图 1A 胆管炎患儿随访自体肝生存情况 图 1B 胆管炎复发组与无复发组患儿自体肝生存情况

Fig. 1A Native liver survival in children with cholangitis Fig. 1B Native liver survival between the recurrent and non-recurrent cholangitis group

讨 论

一、胆管炎发病特点及诊断标准

胆管炎是 Kasai 手术后最常见的并发症,文献报道 Kasai 手术后胆管炎的发病率大多在 50% 以上^[2]。国外文献报道超过 50% 的患儿在 Kasai 手术后 6 个月内发病,90% 的患儿在 1 年内发病,2 年后再发病的患儿很少,与本研究结果一致^[4-6]。本研究中 Kasai 手术后发生首次胆管炎的中位时间为术后 35 d,近 80% 的胆管炎患儿在术后 3 个月内发生胆管炎,95% 以上患儿在术后 1 年内发病,可能与这两个时间段内患儿免疫力低下、机体防御功能较差有关。

早期诊断胆管炎是胆道闭锁治疗过程中至关重要的环节^[7]。Kasai 手术后胆管炎诊断标准为:①排除其他原因的发热;②黄疸加深或退而复现;③大便颜色变浅;④实验室检查提示感染相关指标升高^[8]。本研究中患儿多以发热和大便颜色变浅就诊,胆管炎发作时 CRP 较前明显升高,但也有部分患儿仅有 CRP 升高而无高热症状,或仅有发热而无明显的大便颜色改变。

二、胆管炎常见病原菌及抗生素选择

Kasai 手术后胆管炎最常见病原菌为革兰氏阴性菌(大肠杆菌多见),其次为肠球菌^[9-11]。一般情况下,胆管炎发病后应尽快经静脉给予抗革兰氏阴性杆菌的抗生素,目前临床应用较多的是三代头孢菌素和碳青霉烯类。本研究中有 17 例患儿在胆管炎治疗最初应用了三代头孢菌素(头孢哌酮舒巴坦)抗感染治疗,有效率不到 50%,而应用亚胺培南西司他丁钠的患儿有效率接近 90%,提示胆管炎治疗时,可优先考虑亚胺培南西司他丁钠作为抗感染药物。在上述经验用药的基础上,若抗感染治疗效果不佳,或感染症状反而加重,则需要考虑可能存在革兰氏阳性球菌感染,可在进行血培养的同时开始诊断性治疗,可首选万古霉素,而无需等待血培养结果回报后再加用抗球菌药物,因为血培养阳性率仅 30%,且等待过程中患儿感染症状将持续加重,可能错过最佳治疗时机。本研究中有 6 例患儿根据上述经验用药或血培养结果选用了万古霉素,治疗后感染得到控制。但球菌感染导致的胆管炎复发率高且疗程长,因此需要给予这些患儿更加密切的关注和随访^[12]。

三、单次发作和反复发作的胆管炎

胆管炎反复发作会影响患儿近、远期预后,降

低其自体肝生存率。有文献报道反复发作胆管炎和单次发作胆管炎患儿 2 年自体肝生存率分别为 19.4% 和 57.1%^[13]。胆管炎反复发作会引起肝内细菌侵入和炎性反应,影响胆汁引流,引起肝内胆汁淤积、胆管硬化,进一步加剧肝脏的纤维病变和损伤,导致进行性肝硬化、门静脉高压、消化道出血和持续性脓毒血症等一系列并发症,最终导致需行肝移植或死亡。因此,区分单次发作和反复发作的胆管炎,针对性给予治疗和干预,对于保证 Kasai 手术的良好预后具有重要意义。

反复发生的胆管炎会破坏胆道上皮,影响胆汁引流并最终导致肝脏功能衰竭^[14]。Kasai 手术后胆管炎在术后 1 年内复发率较高,并可能发展成为难治性胆管炎。有学者将难治性胆管炎定义为反复发作的、静脉用抗生素时间超过 4 周的胆管炎^[13]。在开始抗生素治疗之前,每位患儿都应行血培养查找病原菌,明确难治性胆管炎的病原菌有助于提高患儿自体肝生存率,根据血培养结果及时调整抗生素可避免加重胆道损伤。本研究中反复发作 2 次或以上的胆管炎均于术后 1 年内发生,因胆管炎复发组患儿数量相对较少且行血培养的人数比例相对较低,仅 15% 左右,因此未发现两组患儿之间存在明确的病原菌差异。但行细菌培养的 10 例患儿中,血培养阳性率达 70% (7/10);胆管炎复发组患儿中 4 例行细菌培养,3 例培养结果阳性,病原菌包括:大肠埃希菌(2 例)、表皮葡萄球菌(1 例);无复发组患儿有 6 例行细菌培养,4 例培养结果阳性,病原菌包括:人葡萄球菌(1 例)、表皮葡萄球菌+阴沟肠杆菌(1 例)、鲍曼不动杆菌+铜绿假单胞菌(1 例)以及嗜麦芽窄食单胞菌(1 例)。嗜麦芽窄食单胞菌对碳青霉烯类药物耐药,建议使用头孢哌酮舒巴坦治疗。

四、胆管炎与预后

术后 3 个月内早期退黄和不发生胆管炎常提示患儿可长期自体肝生存^[15]。有研究表明术后 3 个月内发生了胆管炎的患儿最终都进行了肝移植,或许未来通过积极、规范的治疗,这一情况会得到改善。本研究中术后发生单次胆管炎的患儿在经过及时、恰当的治疗后,长期自体肝生存情况并未受到显著影响,但有反复发作胆管炎的患儿术后短期内死亡或肝移植的风险要大于单次发作胆管炎的患儿。

综上所述,胆道闭锁术后胆管炎抗感染治疗应以经验性用药为基础,推荐亚胺培南西司他丁钠,并结合细菌培养,形成规范化的治疗流程。考虑诊

断为胆道闭锁的患儿,Kasai 手术前及手术后都需要向家长普及相关的疾病知识,使其了解胆管炎的发生、发展及治疗过程,认识到胆管炎的可治性以及规范治疗的重要性,这对提高胆道闭锁患儿自体肝生存率具有重要意义^[16]。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 文献检索为庞文博、严佳虞;论文调查设计为庞文博、陈亚军、张廷冲;数据收集与分析为庞文博、彭春辉、王增萌、吴东阳、严佳虞;论文结果撰写为庞文博、张丹;论文讨论分析为庞文博、陈亚军、沈秋龙、王凯

参 考 文 献

- [1] 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.
- [2] 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.
- [3] 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.
- [4] Bowles BJ, Abdul-Ghani A, Zhang J, et al. Fifteen years experience with an antirefluxing biliary drainage valve[J]. J Pediatr Surg, 1999, 34(11): 1711-1714. DOI: 10.1016/s0022-3468(99)90651-6.
- [5] Ogasawara Y, Yamataka A, Tsukamoto K, et al. The intussusceptions antireflux valve is ineffective for preventing cholangitis in biliary atresia: a prospective study[J]. J Pediatr Surg, 2003, 38(12): 1826-1829. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2003.08.025.
- [6] Barkin RM, Lilly JR. Biliary atresia and the Kasai operation: continuing care[J]. J Pediatr, 1980, 96(6): 1015-1019. DOI: 10.1016/s0022-3476(80)80628-7.
- [7] 郭鑫, 孙雪, 任红霞. 102 例胆道闭锁 Kasai 术后胆管炎分析[J]. 临床小儿外科杂志, 2017, 16(2): 146-150. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2017.02.010.
Guo X, Sun X, Ren HX. Analysis of cholangitis in patients with biliary atresia after Kasai operation[J]. J Clin Ped Sur, 2017, 16(2): 146-150. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2017.02.010.
- [8] 中华医学会小儿外科学分会肝胆外科学组, 中国医师协会器官移植医师分会儿童器官移植学组. 胆道闭锁诊断及治疗指南(2018 版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(11): 2435-2440. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2019.11.009.
- [9] 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. DOI: 10.1111/ped.12737.
- [10] Schneider J, De Waha P, Hapfelmeier A, et al. Risk factors for increased antimicrobial resistance: a retrospective analysis of 309 acute cholangitis episodes[J]. J Antimicrob Chemother, 2014, 69(2): 519-525. DOI: 10.1093/jac/dkt373.
- [11] Lee JY, Lim LT, Quak SH, et al. Cholangitis in children with biliary atresia: Health-care resource utilization[J]. J Paediatr Child Health, 2014, 50(3): 196-201. DOI: 10.1111/jpc.12463.
- [12] Chung PHY, Tam PKH, Wong KKY. Does the identity of the bacteria matter in post-Kasai cholangitis? A comparison between simple and intractable cholangitis[J]. J Pediatr Surg, 2018, 53(12): 2409-2411. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2018.08.028.
- [13] 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.
- [14] Ernest van Heurn LW, Saing H, Tan PK. Cholangitis after hepatic portoenterostomy for biliary atresia: a multivariate analysis of risk factors[J]. J Pediatr, 2003, 142(5): 566-571. DOI: 10.1067/mpd.2003.195.
- [15] Wang Z, Chen Y, Peng C, et al. Five-year native liver survival analysis in biliary atresia from a single large Chinese center: The death/liver transplantation hazard change and the importance of rapid early clearance of jaundice[J]. J Pediatr Surg, 2019, 54(8): 1680-1685. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2018.09.025.
- [16] 陈功, 郑珊. 中国大陆地区胆道闭锁诊断及治疗(专家共识)解读[J]. 中华小儿外科杂志, 2014, 35(4): 311-314. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3006.2014.04.017.
Chen G, Zheng S. Interpretation of diagnosis and treatment of biliary atresia in Chinese mainland (expert consensus)[J]. Chin J Pediatr Surg, 2014, 35(4): 311-314. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3006.2014.04.017.

(收稿日期: 2020-06-29)

本文引用格式: 庞文博, 陈亚军, 张廷冲, 等. 胆道闭锁 Kasai 术后胆管炎的诊治及预后研究[J]. 临床小儿外科杂志, 2022, 21(1): 41-45. DOI: 10.3760/cma.j.cn.101785-202006073-008.

Citing this article as: Pang WB, Chen YJ, Zhang TC, et al. Diagnosis, management and prognosis of post-Kasai cholangitis[J]. J Clin Ped Sur, 2022, 21(1): 41-45. DOI: 10.3760/cma.j.cn.101785-202006073-008.