

· 专题 · 胆道闭锁 ·

胆道闭锁 Kasai 手术日龄与早期预后的关联性分析



全文二维码

韩一江¹ 吴昊¹ 季浩森¹ 陈宝海² 胡书奇¹ 赵晓霞¹ 钊金法¹¹ 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心 浙江大学医学院附属儿童医院新生儿外科, 杭州 310052; ² 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心 浙江大学医学院附属儿童医院信息中心, 杭州 310052

通信作者: 钊金法, Email: toujinfa@zju.edu.cn

【摘要】 目的 探讨胆道闭锁(biliary atresia, BA) Kasai 手术日龄与早期预后的关联性, 为 BA 患儿 Kasai 手术时机提供参考。**方法** 采用回顾性研究方法, 收集 2019 年 1 月至 2021 年 12 月浙江大学医学院附属儿童医院收治的 BA 患儿临床资料, 包括一般资料(性别、手术时日龄)、肝功能、凝血功能及血氨指标。根据 Kasai 手术后 3 个月退黄情况分为未退黄组($n=47$)和退黄组($n=66$), 计算手术时日龄的 cut-off 值; 再根据此手术时日龄分为两组, 比较 Kasai 手术后 3 个月的预后指标, 包括碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)、丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、直接胆红素(direct bilirubin, DBIL)、术后 DBIL/术前 DBIL、 γ -谷氨酰转氨酶(γ -glutamyltransferase, GGT)、总胆汁酸(total bile acid, TBA)、总胆红素(total bilirubin, TBIL)、血小板计数(platelet count, PLT)、天冬氨酸转氨酶与血小板比值指数(aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index, APRI)、国际标准化比值(international normalized ratio, INR)。**结果** 共收集病例 113 例, 男 49 例, 女 64 例; 手术日龄 59.00(40.50, 69.00)d。对未退黄组和退黄组的各项术前指标进行单因素分析, 结果显示两组手术日龄[64(52, 79)d 比 55(33, 67)d]、AST[202.00(138.00, 332.00)U/L 比 147.50(100.00, 242.00)U/L]、间接胆红素(indirect bilirubin, IBIL)[(70.60 \pm 20.31) μ mol/L 比 (79.96 \pm 27.13) μ mol/L]、总蛋白(total protein, TP)[(55.88 \pm 6.59)g/L 比 (53.13 \pm 4.71)g/L]差异具有统计学意义($P < 0.05$)。将单因素分析中 $P < 0.1$ 的指标[手术时日龄、白蛋白(albumin, ALB)、ALT、AST、IBIL、TP、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)]纳入 Logistic 回归分析, 结果显示手术时日龄($OR = 0.974, 95\% CI: 0.951 \sim 0.997, P = 0.030$)是 Kasai 手术后 3 个月退黄的独立影响因素。根据手术时日龄的 cut-off 值(46.5 d)分组, 比较 Kasai 手术后 3 个月各项指标, 结果显示手术时日龄 ≤ 46.5 d 组的 ALP[365.00(316.00, 514.75)U/L 比 492.00(343.00, 684.00)U/L]、ALT[(76.35 \pm 81.33)U/L 比 (134.09 \pm 97.45)U/L]、AST[67.50(41.50, 99.50)U/L 比 112.00(79.00, 168.00)U/L]、DBIL[2.55(1.78, 6.95) μ mol/L 比 9.80(3.60, 36.80) μ mol/L]、术后 DBIL/术前 DBIL[0.05(0.03, 0.09)比 0.12(0.05, 0.54)]、TBA[45.50(25.93, 92.93) μ mol/L 比 106.20(41.20, 187.50) μ mol/L]、TBIL[9.65(6.98, 15.43) μ mol/L 比 21.50(10.40, 66.90) μ mol/L]及 APRI[0.32(0.22, 0.48)比 0.62(0.41, 0.93)]明显低于手术时日龄 > 46.5 d 组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 手术时日龄 ≤ 46.5 d 组患儿早期预后指标较手术时日龄 > 46.5 d 组更好, 尽早行 Kasai 手术可改善 BA 预后。

【关键词】 胆道闭锁; 预后; 肝功能试验; 手术日龄**基金项目:** 国家中心自主设计项目(S20C0004)

DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202210044-005

Correlation between age of Kasai portoenterostomy and early prognosis for biliary atresia

Han Yijiang¹, Wu Hao¹, Ji Haosen¹, Chen Baohai², Hu Shuqi¹, Zhao Xiaoxia¹, Tou Jinfa¹¹ National Clinical Research Center for Children's Health, Department of Neonatal Surgery, Affiliated Children's Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310052, China; ² National Clinical Research Center for Children's Health; Information Center, Affiliated Children's Hospital, Zhejiang University School of Medicine, Hangzhou 310052, China

Corresponding author: Tou Jinfa, Email: toujinfa@zju.edu.cn

[Abstract] Objective To explore the correlation between age of Kasai portoenterostomy and early prognosis to provide references for timing of Kasai surgery in biliary atresia (BA) children. **Methods** Retrospective review was conducted for clinical data of hospitalized BA children from January 2019 to December 2021. General profiles (gender & operative age) and parameters of liver function, coagulation function and blood ammonia were collected. According to the jaundice clearance at 3 months post-operation, they were assigned into two groups of non-jaundice clearance ($n=47$) and jaundice clearance ($n=66$). The cut-off value of operative age was calculated. Then two groups were divided according to operative age. The prognostic parameters of Kasai portoenterostomy at 3 months post-operation were compared, including alkaline phosphatase (ALP), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), direct bilirubin (DBIL), postoperative DBIL/preoperative DBIL, gamma-glutamyltransferase (GGT), total bile acid (TBA), total bilirubin (TBIL), platelet count (PLT), aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index (APRI) and international normalized ratio (INR). **Results** A total of 113 cases were collected, including 49 males and 64 females. The operative age was 59.00 (40.50, 69.00) days. Univariate analysis of the preoperative indexes of the non-jaundice clearance group and the jaundice clearance group showed that the age of operation (64 (52, 79) d vs. 55 (33, 67) d), AST (202.00 (138.00, 332.00) U/L vs. 147.50 (100.00, 242.00) U/L), indirect bilirubin (IBIL) ((70.60 ± 20.31) μmol/L vs. (79.96 ± 27.13) μmol/L), total protein (TP) ((55.88 ± 6.59) g/L vs. (53.13 ± 4.71) g/L) between the two groups were statistically significant ($P < 0.05$). The indexes with $P < 0.1$ in univariate analysis [age of operation, albumin (ALB), ALT, AST, IBIL, TP, activated partial thromboplastin time (APTT)] were included in the multivariate Logistic regression analysis, and the results showed that the age of operation ($OR = 0.974, 95\% CI: 0.951 - 0.997, P = 0.030$) was an independent factor influencing the jaundice clearance at 3 months after Kasai portoenterostomy. According to the cut-off value (46.5 d) of the operative age group, the results showed that the levels of ALP (365.00 (316.00, 514.75) U/L vs. 492.00 (343.00, 684.00) U/L), ALT ((76.35 ± 81.33) U/L vs. (134.09 ± 97.45) U/L), AST (67.50 (41.50, 99.50) U/L vs. 112.00 (79.00, 168.00) U/L), DBIL (2.55 (1.78, 6.95) μmol/L vs. 9.80 (3.60, 36.80) μmol/L), postoperative DBIL/preoperative DBIL (0.05 (0.03, 0.09) vs. 0.12 (0.05, 0.54)), TBA (45.50 (25.93, 92.93) μmol/L vs. 106.20 (41.20, 187.50) μmol/L), TBIL (9.65 (6.98, 15.43) μmol/L vs. 21.50 (10.40, 66.90) μmol/L) and APRI (0.32 (0.22, 0.48) vs. 0.62 (0.41, 0.93)) in the operation age ≤ 46.5 d group were significantly lower than those in the operation age > 46.5 d group, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Early prognostic parameters are superior in group with operative age ≤ 46.5 days to group with operative age > 46.5 days. And early Kasai portoenterostomy may improve the prognosis of BA.

[Key words] Biliary Atresia; Prognosis; Liver Function Test; Operative Age

Fund program: National Central Independent Design Project (S20C0004)

DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202210044-005

胆道闭锁(biliary atresia, BA)是围生期肝内外胆管出现的进行性炎性和纤维性闭锁。BA患儿生后60 d内手术效果最佳,若生后90 d未进行及时干预,其肝脏纤维化快速进展所致的肝衰竭将难以逆转^[1]。国外多中心研究发现行Kasai手术时日龄对BA患儿预后的影响显著,行Kasai手术时日龄≤60 d者较行Kasai手术时日龄>60 d者预后好,行Kasai手术时日龄≤60 d者2年自体肝生存(native liver survival, NLS)率为58%、10年NLS率为50%^[2]。国内多中心研究认为,术后3个月黄疸是否消退是BA预后的独立影响因素^[3]。天冬氨酸转氨酶与血小板比值指数(aspartate aminotransferase-

to-platelet ratio index, APRI)可用于评估Kasai手术后的肝纤维化和肝硬化情况^[4]。本研究旨在探讨BA患儿行Kasai手术时日龄与早期预后的关联性,为Kasai手术时机的选择提供参考。

资料与方法

一、研究对象及分组

回顾性分析2019年1月至2021年12月浙江大学医学院附属儿童医院收治的BA患儿临床资料。病例纳入标准:①于本中心行腹腔镜探查及术中胆道造影明确为BA,由同一手术团队行Kasai手

术且经病理检查证实为 BA; ②接受本中心治疗团队规范治疗、定期随访; ③未合并其他肝胆畸形。排除标准: ①因病情危重等原因家属放弃治疗; ②未按要求完成随访。共收集因 BA 行 Kasai 手术并定期随访的患儿 113 例, 男 49 例, 女 64 例; 手术时日龄 $59.00(40.50, 69.00)$ d。根据 Kasai 手术后 3 个月退黄情况分为未退黄组 ($n=47$) 和退黄组 ($n=66$), 计算手术时日龄的 cut-off 值, 再根据此 cut-off 值分为两组, 比较不同 Kasai 手术时日龄患儿术后 3 个月的预后指标。本研究经浙江大学医学院附属儿童医院伦理委员会审核通过 (2022-IRB-214), 患儿家属均签署知情同意书。

二、治疗方法

经腹腔镜探查及术中胆道造影明确为 BA 后转开腹 Kasai 手术, 处理肝门部纤维板, 用 Roux-en-Y 吻合, 胆支肠襻长度 40~45 cm, 空肠经横结肠后方至肝门部; 用 5-0 可吸收线将空肠与吻合平面连续浅层缝合。术后使用头孢哌酮舒巴坦钠静脉滴注 2 周后改口服抗生素; 术后 3 d 开始静脉滴注甲泼尼龙, 起始剂量为每日 4 mg/kg, 2 周后改口服每日 2 mg/kg, 2 周后改每日 1 mg/kg 口服, 2 周后停药; 服用护肝、利胆药物, 及脂溶性维生素。

三、随访及观察指标

出院后所有患儿于门诊随访, 术后 6 个月内每月定期随访 1 次, 此后每 2~3 个月随访 1 次。观察指标包括性别、行 Kasai 手术时日龄、白球比 (albumin-globulin ratio, AGR)、白蛋白 (albumin, ALB)、碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP)、丙氨酸转氨酶 (alanine aminotransferase, ALT)、天门冬氨酸转氨酶 (aspartate aminotransferase, AST)、直接胆红素 (direct bilirubin, DBIL)、 γ -谷氨酰转移酶 (gamma-glutamyltransferase, GGT)、球蛋白 (globulin, GLB)、间接胆红素 (indirect bilirubin, IBIL)、总胆汁酸 (total bile acid, TBA)、总胆红素 (total bilirubin, TBIL)、总蛋白 (total protein, TP)、胆碱酯酶 (cholinesterase, CHE)、同期血小板计数 (platelet count, PLT)、活化部分凝血活酶时间 (activated partial thromboplastin time, APTT)、国际标准化比值 (international normalized ratio, INR)、凝血酶原时间 (prothrombin time, PT)、血氨。Kasai 手术后退黄情况以黄疸清除 (jaundice clearance, JC) 表示, 定义为血清 TBIL $\leq 20 \mu\text{mol/L}$ ^[5]。APRI = AST (U/L) / AST 的正常上限值 $\times 100 / \text{PLT} (10^9 / \text{L})$ ^[4]。

四、统计学处理

应用 IBM SPSS 20.0 进行统计学分析。服从正

态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用独立样本 t 检验; 不服从正态分布的计量资料以 $M(Q_1, Q_3)$ 表示, 组间比较采用非参数检验; 计数资料以频数、构成比表示, 组间比较采用卡方检验; 选取单因素分析中 $P < 0.1$ 的因素纳入 Logistic 回归分析; 绘制受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线, 分析 Kasai 手术日龄与术后 3 个月退黄的关联性。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、单因素分析结果

未退黄组与退黄组手术时日龄、AST、IBIL、TP 的差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 而性别、AGR、ALB、ALP、ALT、DBIL、GGT、GLB、TBA、TBIL、CHE、PLT、APRI、APTT、INR、PT、血氨的差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1。

二、Logistic 回归分析结果

将单因素分析结果中 $P < 0.1$ 的变量 (手术时日龄、ALB、ALT、AST、IBIL、TP、APTT) 纳入 Logistic 回归分析, 结果显示手术时日龄 ($OR = 0.974, 95\% CI: 0.951 \sim 0.997, P = 0.030$) 是 Kasai 手术后 3 个月退黄的独立影响因素。见表 2。

三、手术时日龄分析结果

在 Logistic 回归分析结果中, 除手术时日龄外, 其余指标差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。因此, 根据手术时日龄绘制 ROC 曲线 (图 1), ROC 曲线下面积 (area under curve, AUC) 为 0.662, 手术时日龄的 cut-off 值为 46.5 d (敏感度为 0.894, 特异度为 0.439), 即手术时日龄 ≤ 46.5 d 的 BA 患儿较 > 46.5 d 者 Kasai 手术后 3 个月退黄效果好。

以 Kasai 手术日龄 46.5 d 将患儿分为手术时日龄 ≤ 46.5 d 组和手术时日龄 > 46.5 d 组, 两组术前 ALP、ALT、AST、DBIL、GGT、TBA、TBIL、PLT、APRI 及 INR 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。对两组术后 3 个月各项指标进行分析, 结果显示手术时日龄 ≤ 46.5 d 组 ALP、ALT、AST、DBIL、术后 DBIL/术前 DBIL、TBA、TBIL 及 APRI 低于手术时日龄 > 46.5 d 组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$); 手术时日龄 ≤ 46.5 d 组 GGT 和 INR 低于手术时日龄 > 46.5 d 组, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 手术时日龄 ≤ 46.5 d 组 PLT 高于手术时日龄 > 46.5 d 组, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 3。

表 1 胆道闭锁患儿行 Kasai 手术前基本资料及单因素分析

Table 1 Basic profiles and univariate analysis before Kasai portoenterostomy for BA

分组	性别(例)		手术日龄 [$M(Q_1, Q_3)$, d]	AGR ($\bar{x} \pm s$)	ALB ($\bar{x} \pm s$, g/L)	ALP ($\bar{x} \pm s$, U/L)	ALT [$M(Q_1, Q_3)$, U/L]
	男	女					
未退黄组($n=47$)	17	30	64(52,79)	2.39 \pm 0.55	38.93 \pm 5.14	599.23 \pm 206.11	130.00(82.00,248.00)
退黄组($n=66$)	32	34	55(33,67)	2.43 \pm 0.48	37.27 \pm 3.26	551.00 \pm 186.23	88.00(55.50,172.00)
$\chi^2/t/Z$ 值	$\chi^2=1.695$		$Z=1.745$	$t=-0.383$	$t=1.952$	$t=1.298$	$Z=1.297$
P 值	0.193		0.005	0.703	0.055	0.197	0.069
分组	AST		DBIL ($\bar{x} \pm s$, μ mol/L)	GGT [$M(Q_1, Q_3)$, U/L]	GLB [$M(Q_1, Q_3)$, g/L]	IBIL ($\bar{x} \pm s$, μ mol/L)	
	[$M(Q_1, Q_3)$, U/L]						
未退黄组($n=47$)	202.00(138.00,332.00)		78.19 \pm 21.57	455.00(238.00,770.00)	16.90(14.20,18.40)	70.60 \pm 20.31	
退黄组($n=66$)	147.50(100.00,242.00)		77.90 \pm 26.16	440.00(257.50,746.00)	15.85(14.10,17.60)	79.96 \pm 27.13	
$\chi^2/t/Z$ 值	$Z=1.567$		$t=0.062$	$Z=0.556$	$Z=1.181$	$t=-1.997$	
P 值	0.015		0.950	0.917	0.123	0.048	
分组	TBA		TBIL ($\bar{x} \pm s$, μ mol/L)	TP ($\bar{x} \pm s$,g/L)	CHE ($\bar{x} \pm s$,U/L)	PLT ($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9$ /L)	
	[$M(Q_1, Q_3)$] , μ mol/L]						
未退黄组($n=47$)	119.40(99.50,169.40)		148.79 \pm 36.18	55.88 \pm 6.59	6 193.28 \pm 1 465.52	422.45 \pm 143.14	
退黄组($n=66$)	111.20(90.10,132.50)		157.85 \pm 46.43	53.13 \pm 4.71	6 274.23 \pm 1 203.61	411.82 \pm 140.72	
$\chi^2/t/Z$ 值	$Z=1.100$		$t=-1.118$	$t=2.450$	$t=-0.322$	$t=0.393$	
P 值	0.178		0.266	0.017	0.748	0.695	
分组	APRI		APTT [$M(Q_1, Q_3)$] ,s]	INR [$M(Q_1, Q_3)$]	PT [$M(Q_1, Q_3)$] ,s]	血氨 ($\bar{x} \pm s$, μ mol/L)	
	[$M(Q_1, Q_3)$]						
未退黄组($n=47$)	0.86(0.54,1.28)		32.50(29.30,37.60)	0.96(0.89,1.04)	11.30(10.70,11.90)	55.95 \pm 22.95	
退黄组($n=66$)	0.64(0.41,1.18)		35.00(31.68,39.65)	1.00(0.94,1.08)	11.60(10.93,12.58)	49.39 \pm 16.31	
$\chi^2/t/Z$ 值	$Z=1.108$		$Z=1.246$	$Z=1.206$	$Z=1.089$	$t=1.575$	
P 值	0.172		0.090	0.109	0.187	0.119	

注 AGR:白球比; ALB:白蛋白; ALP:碱性磷酸酶; ALT:丙氨酸转氨酶; AST:天冬氨酸转氨酶; DBIL:直接胆红素; GGT:γ-谷氨酰转氨酶; GLB:球蛋白; IBIL:间接胆红素; TBA:总胆汁酸; TBIL:总胆红素; TP:总蛋白; CHE:胆碱酯酶; PLT:血小板计数; APRI:天冬氨酸转氨酶与血小板比值指数; APTT:活化部分凝血活酶时间; INR:国际标准化比值; PT:凝血酶原时间

表 2 胆道闭锁患儿行 Kasai 手术后 3 个月退黄影响因素的 Logistic 回归分析结果

Table 2 Multivariate Logistic regression analysis of influencing factors of jaundice clearance at 3 months after Kasai portoenterostomy in BA children

因素	β 值	SE 值	Wald χ^2 值	OR 值	OR 值 95% CI	P 值
手术时日龄	-0.026	0.012	4.712	0.974	0.951 ~ 0.997	0.030
ALB	0.055	0.088	0.391	1.056	0.889 ~ 1.255	0.532
ALT	-0.001	0.004	0.018	0.999	0.991 ~ 1.008	0.894
AST	0.001	0.003	0.113	1.001	0.995 ~ 1.008	0.737
IBIL	0.011	0.010	1.077	1.011	0.990 ~ 1.032	0.299
TP	-0.075	0.067	1.254	0.928	0.814 ~ 1.058	0.263
APTT	0.012	0.034	0.121	1.012	0.947 ~ 1.081	0.728

注 ALB:白蛋白; ALT:丙氨酸转氨酶; AST:天冬氨酸转氨酶; IBIL:间接胆红素; TP:总蛋白; APTT:活化部分凝血活酶时间

讨论

BA 的主要治疗方法是 Kasai 手术,目前其 NLS 率和生存时间都得到了明显改善,但手术时机是影响预后的关键因素,研究表明早诊断、早手术可明显改善 NLS 率^[6]。生后 70 d 内行 Kasai 手术,术后

胆汁引流更好^[7]。早期干预、手术时年龄较小与长期 NLS 相关。传统上,生后 60 d 内建立胆汁流以预防或降低患儿肝脏相关并发症发生率和死亡率至关重要。然而,生后 60 d 这一截断时间存在争议^[8]。行 Kasai 手术时日龄 < 90 d 是术后 JC 的重要预测因子,也是长期 NLS 的独立预测因子,行 Kasai 手术时患儿年龄是黄疸消退的重要预测因素^[9]。

表 3 两组胆道闭锁患儿 Kasai 手术后 3 个月指标比较

Table 3 Comparison of parameters at 3 months after Kasai portoenterostomy for BA between two groups

分组	ALP [$M(Q_1, Q_3)$, U/L]	ALT ($\bar{x} \pm s$, U/L)	AST [$M(Q_1, Q_3)$, U/L]	DBIL [$M(Q_1, Q_3)$, $\mu\text{mol/L}$]	术后 DBIL/ 术前 DBIL [$M(Q_1, Q_3)$]
手术时日龄 ≤ 46.5 d 组 ($n = 34$)	365.00 (316.00, 514.75)	76.35 \pm 81.33	67.50 (41.50, 99.50)	2.55 (1.78, 6.95)	0.05 (0.03, 0.09)
手术时日龄 > 46.5 d 组 ($n = 79$)	492.00 (343.00, 684.00)	134.09 \pm 97.45	112.00 (79.00, 168.00)	9.80 (3.60, 36.80)	0.12 (0.05, 0.54)
t/Z 值	$Z = 1.550$	$t = -3.028$	$Z = 2.084$	$Z = 2.127$	$Z = 1.670$
P 值	0.016	0.003	< 0.001	< 0.001	0.008

分组	GGT ($\bar{x} \pm s$, U/L)	TBA [$M(Q_1, Q_3)$, $\mu\text{mol/L}$]	TBIL [$M(Q_1, Q_3)$, $\mu\text{mol/L}$]	PLT ($\bar{x} \pm s$, $\times 10^9/\text{L}$)	APRI [$M(Q_1, Q_3)$]	INR ($\bar{x} \pm s$)
手术时日龄 ≤ 46.5 d 组 ($n = 34$)	393.38 \pm 426.25	45.50 (25.93, 92.93)	9.65 (6.98, 15.43)	372.29 \pm 111.60	0.32 (0.22, 0.48)	0.97 \pm 0.10
手术时日龄 > 46.5 d 组 ($n = 79$)	548.23 \pm 468.23	106.20 (41.20, 187.50)	21.50 (10.40, 66.90)	324.49 \pm 127.04	0.62 (0.41, 0.93)	1.11 \pm 0.50
t/Z 值	$t = -1.652$	$Z = 1.712$	$Z = 1.937$	$t = 1.897$	$Z = 2.404$	$t = -1.479$
P 值	0.101	0.006	0.001	0.060	< 0.001	0.143

注 ALP:碱性磷酸酶; ALT:丙氨酸转氨酶; AST:天冬氨酸转氨酶; DBIL:直接胆红素; GGT: γ -谷氨酰转氨酶; TBA:总胆汁酸; TBIL:总胆红素; PLT:血小板计数; APRI:天冬氨酸转氨酶与血小板比值指数; INR:国际标准化比值

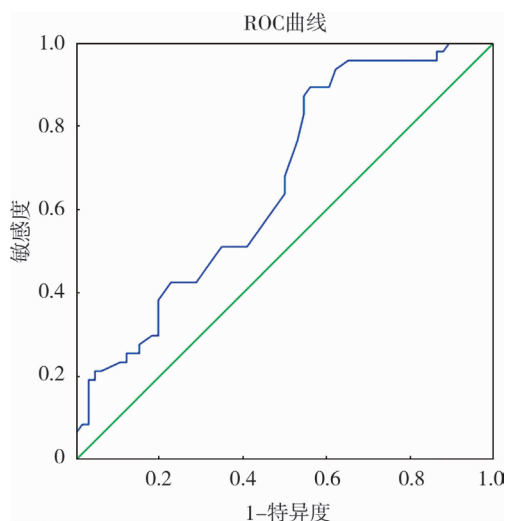


图 1 BA 患儿 Kasai 手术时日龄与术后 3 个月退黄关系的 ROC 曲线图

Fig.1 ROC curve of age of Kasai portoenterostomy and jaundice clearance at 3 months post-operation

有研究发现, 出生 70 d 后接受 Kasai 手术的患儿在 10 年的随访中预计有 50% 的 NLS 率, 但早期行 Kasai 手术仍然是首选, 因为晚期手术的患儿发生 BA 相关并发症的风险更高^[10]。即使超过生后 90 d 进行 Kasai 手术, 也有助于延长 BA 患儿的 NLS 时间, 并为肝移植 (liver transplantation, LT) 提供重要的桥梁, 因此仍然是大龄婴儿可行的主要治疗方法^[11]。

BA 患儿 Kasai 手术后 3 个月内黄疸未消退是 NLS 时间小于 2 年的危险因素^[3, 12]。黄疸的快速清

除对其 5 年 NLS 具有积极意义, 其中 Kasai 手术后 4 周黄疸清除率对其 5 年 NLS 率具有一定的预测价值^[13]。术后 3 个月 TBIL $> 34.2 \mu\text{mol/L}$ 是需要接受 LT 的独立预测因子^[14]。Kasai 手术后 TBIL 浓度 $\leq 20 \mu\text{mol/L}$ 证明胆汁引流的建立, JC 可用于评估 Kasai 手术后的胆道引流, 并作为 Kasai 手术成功的标志^[8]。Kasai 手术后实现无黄疸的时间越短, 越有助于减少肝损伤和减缓肝纤维化进展, 从而获得更理想的 NLS 率^[15]。TBIL、DBIL 和 TBA 水平在成功完成 Kasai 手术之后持续下降, 下降幅度最大的时间段是术后第 1 个月; AST、ALT 和 GGT 水平在 Kasai 手术后第 1 个月升高, 此后持续下降^[13]。在 Kasai 手术后 3 个月内 TBIL 下降至 $< 12.5 \mu\text{mol/L}$ 、DBIL 下降至 $< 7.5 \mu\text{mol/L}$, 术后 6 个月 TBIL 下降至 $< 7.5 \mu\text{mol/L}$ 、DBIL 下降至 $< 2.5 \mu\text{mol/L}$, 胆红素迅速降低至极低水平, 可延缓肝纤维化进展, 改善 NLS 率^[16]。本研究根据 Kasai 手术后 3 个月是否 JC 进行回顾性研究, 发现手术时日龄是影响术后 3 个月 JC 的重要影响因素。结合临床实际, 我们对手术时日龄进行分析, 结果发现 46.5 d 为 cut-off 值。

胆汁淤积可增加 ALP 的合成和释放。有研究认为较低的 ALP 水平与良好的手术结局显著相关, 术前 ALP 水平以 532.5 U/L 为临界值或更低可以预测 Kasai 手术成功, 敏感度为 75.9%, 特异度为

74.4%^[17]。TBIL、DBIL 水平反映胆汁淤积的程度,而 ALT、AST 水平反映未来纤维化的肝细胞的炎症和损伤^[18]。Kasai 手术前 DBIL 和 AST 是 Kasai 手术后 JC 的独立预测因子,也是良好 NLS 的显著预测因子,术前较低的 DBIL 和 AST 与 NLS 存在显著相关性^[9]。研究表明,Kasai 手术后 30 d 的 DBIL 与术前 DBIL 的比值对预后较好的预测价值,DBIL 比值(Kasai 手术后 30 d/术前) >0.3 与 Kasai 手术后 1.5 年内的死亡、需要肝移植、食管静脉曲张出血和腹水均相关;比值 <0.3 表明 Kasai 手术后有更好的胆汁引流,与 NLS 显著相关^[19]。我们研究了术后 3 个月的 DBIL 与术前 DBIL 比值,结果显示手术时日龄 ≤46.5 d 组的 DBIL 比值更低,可能会有更好的 NLS 率。胆汁酸是胆固醇在肝脏内分解合成的代谢产物,可以同时反映肝脏分泌状态,胆道梗阻时,胆汁逆流入血,血清胆汁酸水平明显增高,TBA 增高提示胆汁引流不畅。术后 3 个月两组 TBA 均增高,但手术时日龄 >46.5 d 组的 TBA 值增高更显著。Kasai 手术时的 APRI 可能是评估 BA 患儿肝病严重程度的有效辅助手段^[20]。APRI 在预测 Kasai 手术后肝纤维化和肝硬化方面的诊断准确性很高,并可用于预测 BA 患儿 Kasai 手术后食管静脉曲张和 NLS 率^[4,21]。有研究发现,Kasai 手术后第 4 个月 APRI >0.605 与显著降低的 NLS 率相关^[21]。本研究中手术时日龄 ≤46.5 d 组术后 3 个月的 APRI 值 [0.32(0.22,0.48)] 显著低于手术时日龄 >46.5 d 组的 APRI 值 [0.62(0.41,0.93)]。

GGT 对 BA 具有较好的诊断价值,但 BA 患儿就诊时 GGT 水平较低,结局较差,术前 GGT 水平低可能与 Kasai 手术后的预后不良有关^[22-24]。术后 TBIL 和 DBIL 的快速下降预示着良好的长期预后,而术前 GGT 水平低、术后 GGT 水平显著升高则预示着长期预后较差^[25]。Kasai 手术后第 5 个月的血清 GGT 浓度 >550 U/L 与 NLS 率显著相关^[21]。本研究中,手术时日龄 ≤46.5 d 组和手术时日龄 >46.5 d 组的术前和术后 3 个月的 GGT 值差异均无统计学意义,但手术时日龄 >46.5 d 组术后 3 个月的 GGT 值更接近 550 U/L,可能与预后不良相关;术前 INR 值影响术后长期肝脏分泌与合成功能,术前 INR 是 JC 和长期 NLS 的预测因子^[9,26]。我们的研究结果显示 Kasai 手术前和术后 3 个月的 INR 值在两组间的差异均无统计学意义。

综上所述,根据 Kasai 手术后 3 个月 JC 进行分组分析显示,手术时日龄 46.5 d 为 cut-off 值,通过以

手术时日龄 46.5 d 分组显示,手术时日龄 ≤46.5 d 组的早期预后指标较手术时日龄 >46.5 d 组更好,Kasai 手术时日龄是影响 BA 早期预后的独立影响因素,尽早行 Kasai 手术可改善 BA 患儿预后。但本研究仍存在一定的局限性,如仅为单中心研究、样本数较少、随访时间较短、仅将术前因素纳入研究等。因此,进一步进行多中心研究、扩大病例数量、增加其他影响因素并进行长期随访是今后研究需努力的方向。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 韩一江、吴昊负责论文调查设计、论文撰写;季浩森、陈宝海进行数据整理、统计学分析;胡书奇、赵晓霞负责文献检索、论文讨论分析;斜金法负责研究指导、论文修改

参 考 文 献

- [1] 孙溶涓,詹江华.胆道闭锁诊断方法的研究进展[J].临床肝胆病杂志,2022,38(7):1681-1685. DOI:10.3969/j.issn.1001-5256.2022.07.043.
Sun RJ, Zhan JH. Research advances of diagnostics for biliary atresia[J]. J Clin Hepatol, 2022, 38(7):1681-1685. DOI:10.3969/j.issn.1001-5256.2022.07.043.
- [2] Al-Hussaini A, Abanemai M, Alhebbi H, et al. The epidemiology and outcome of biliary atresia: Saudi Arabian national study (2000-2018) [J]. Front Pediatr, 2022, 10:921948. DOI:10.3389/fped.2022.921948.
- [3] 赵宝红,斜金法,吕志宝,等.胆道闭锁预后相关因素的多中心研究[J].中华小儿外科杂志,2021,42(6):494-500. DOI:10.3760/cma.j.cn421158-20200805-00535.
Zhao BH, Tou JF, Lyu ZB, et al. Multicenter study of prognostic factors for biliary atresia[J]. Chin J Pediatr Surg, 2021, 42(6):494-500. DOI:10.3760/cma.j.cn421158-20200805-00535.
- [4] He L, Ip DKM, Tam G, et al. Biomarkers for the diagnosis and post-Kasai portoenterostomy prognosis of biliary atresia: a systematic review and meta-analysis[J]. Sci Rep, 2021, 11(1):11692. DOI:10.1038/s41598-021-91072-y.
- [5] Du M, Wang JF, Tang Y, et al. Evaluation of perioperative complications in the management of biliary atresia[J]. Front Pediatr, 2020, 8:460. DOI:10.3389/fped.2020.00460.
- [6] 黄子寒,郑珊.γ-谷氨酰转肽酶在胆道闭锁诊断和预后评价中的研究进展[J].临床小儿外科杂志,2021,20(2):140-144,160. DOI:10.12260/lexewkzz.2021.02.007.
Huang ZH, Zheng S. Research advances of gamma-glutamyltransferase in the diagnosis and prognosis of biliary atresia[J]. J Clin Ped Sur, 2021, 20(2):140-144,160. DOI:10.12260/lexewkzz.2021.02.007.
- [7] Chung PHY, Chan EKW, Yeung F, et al. Life-long follow-up and management strategies of patients living with native livers after Kasai portoenterostomy[J]. Sci Rep, 2021, 11(1):11207. DOI:10.1038/s41598-021-90860-w.
- [8] Khayat A, Alamri AM, Saadah OI. Outcomes of late Kasai portoenterostomy in biliary atresia: a single-center experience[J]. J Int Med Res, 2021, 49(5):3000605211012596. DOI:10.1177/03000605211012596.
- [9] Gad EH, Kamel Y, Salem TAH, et al. Short-and long-term outcomes after Kasai operation for type III biliary atresia: twenty

- years of experience in a single tertiary Egyptian center-a retrospective cohort study[J]. Ann Med Surg (Lond), 2021, 62; 302-314. DOI:10.1016/j.amsu. 2021. 01. 052.
- [10] Liu FR, Yeung F, Chung PHY. The outcome of Kasai portoenterostomy after day 70 of life[J]. Front Pediatr, 2022, 10; 1015806. DOI:10.3389/fped. 2022. 1015806.
- [11] Uecker M, Kuebler JF, Schukfeh N, et al. Kasai procedure in patients older than 90 days: worth a cut[J]. Eur J Pediatr Surg, 2022, 32(1): 80-84. DOI:10.1055/s-0041-1740556.
- [12] 吴晓霞, 任红霞, 靳园园, 等. 胆道闭锁 Kasai 手术后自体肝生存时间小于 2 年的危险因素分析[J]. 临床小儿外科杂志, 2021, 20(2): 114-118. DOI:10.12260/lxewkzz. 2021. 02. 003.
- Wu XX, Ren HX, Jin YY, et al. Risk factors of native liver survival time under 2 years after Kasai operation for biliary atresia[J]. J Clin Ped Sur, 2021, 20(2): 114-118. DOI:10.12260/lxewkzz. 2021. 02. 003.
- [13] Wang ZM, Chen YJ, Peng CH, 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.
- [14] Ramos-Gonzalez G, Elisofon S, Dee EC, et al. Predictors of need for liver transplantation in children undergoing hepatoporeostomy for biliary atresia[J]. J Pediatr Surg, 2019, 54(6): 1127-1131. DOI:10.1016/j.jpedsurg. 2019. 02. 051.
- [15] Ge L, Zhan JH, Gao W, et al. Relevant factors for early liver transplantation after Kasai portoenterostomy[J]. BMC Pediatr, 2020, 20(1): 484. DOI:10.1186/s12887-020-02355-8.
- [16] Hukkinen M, Kerola A, Lohi J, et al. Very low bilirubin after portoenterostomy improves survival of the native liver in patients with biliary atresia by deferring liver fibrogenesis[J]. Surgery, 2019, 165(4): 843-850. DOI:10.1016/j.surg. 2018. 10. 032.
- [17] Abdel-Aziz SAW, Sira MM, Gad EH, et al. Preoperative alkaline phosphatase is a potential predictor of short-term outcome of surgery in infants with biliary atresia[J]. Clin Exp Hepatol, 2019, 5(2): 155-160. DOI:10.5114/ceh. 2019. 85072.
- [18] Yassin NA, El-Tagy G, Abdelhakeem ON, et al. Predictors of short-term outcome of Kasai portoenterostomy for biliary atresia in infants: a single-center study[J]. Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr, 2020, 23(3): 266-275. DOI:10.5223/pghn. 2020. 23. 266.
- [19] Liu YK, Peng CH, Wang K, et al. The utility of shear wave elastography and serum biomarkers for diagnosing biliary atresia and predicting clinical outcomes[J]. Eur J Pediatr, 2022, 181(1): 73-82. DOI:10.1007/s00431-021-04176-y.
- [20] Leung DH. Hepatic fibrosis scores and serum biomarkers in pediatric hepatology[J]. Clin Liver Dis (Hoboken), 2017, 9(5): 125-130. DOI:10.1002/cld. 634.
- [21] Ihn K, Ho IG, Chang EY, et al. Correlation between gamma-glutamyl transpeptidase activity and outcomes after Kasai portoenterostomy for biliary atresia[J]. J Pediatr Surg, 2018, 53(3): 461-467. DOI:10.1016/j.jpedsurg. 2017. 10. 001.
- [22] 韩一江, 胡书奇, 陈宝海, 等. GGT 联合 DBIL、APRI 对胆道闭锁的诊断价值[J]. 天津医药, 2022, 50(1): 11-14. DOI:10.11958/20211158.
- Han YJ, Hu SQ, Chen BH, et al. Diagnostic value of GGT plus DBIL and APRI for biliary atresia[J]. Tianjin Med J, 2022, 50(1): 11-14. DOI:10.11958/20211158.
- [23] Shankar S, Bolia RS, Foo HW, et al. Normal gamma glutamyl transferase levels at presentation predict poor outcome in biliary atresia[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2020, 70(3): 350-355. DOI:10.1097/MPG. 0000000000002563.
- [24] Zhang YM, Wang Q, Pu SY, et al. A novel model for predicting the clearance of jaundice in patients with biliary atresia after Kasai procedure[J]. Front Pediatr, 2022, 10: 837247. DOI:10.3389/fped. 2022. 837247.
- [25] Sun S, Zheng S, Lu XX, et al. Clinical and pathological features of patients with biliary atresia who survived for more than 5 years with native liver[J]. Pediatr Surg Int, 2018, 34(4): 381-386. DOI:10.1007/s00383-018-4231-7.
- [26] Hanalioglu D, Özen H, Karhan A, et al. Revisiting long-term prognostic factors of biliary atresia: a 20-year experience with 81 patients from a single center[J]. Turk J Gastroenterol, 2019, 30(5): 467-474. DOI:10.5152/tjg. 2019. 18590.
- (收稿日期: 2022-10-22)

本文引用格式: 韩一江, 吴昊, 季浩森, 等. 胆道闭锁行 Kasai 手术日龄与早期预后的关联性分析[J]. 临床小儿外科杂志, 2023, 22(3): 225-231. DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202210044-005.

Citing this article as: Han YJ, Wu H, Ji HS, et al. Correlation between age of Kasai portoenterostomy and early prognosis for biliary atresia[J]. J Clin Ped Sur, 2023, 22(3): 225-231. DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202210044-005.

· 编读往来 ·

本刊关于医学伦理问题及知情同意的要求

遵循医学伦理基本原则。当报告以人为研究对象的临床研究时, 作者应该说明其遵循的程序是否符合负责人体试验的委员会(单位性的、地区性的或国家性的)所制订的伦理学标准, 提供该委员会的批准文件(批准文号著录于论文中)及受试对象或其亲属的知情同意书。如无批准文件, 需说明是否符合 2013 年修订的《赫尔辛基宣言》的基本原则。研究涉及实验动物时, 材料与方法中需注明动物许可证号及实验操作是否遵循国家或单位的动物伦理操作规范。