

· 专题 · 胆道闭锁诊治新进展 ·

胆道闭锁 Kasai 肝门空肠吻合术后
使用抗生素预防胆管炎的系统综述

全文二维码

陈迪 郑珊 陈功

复旦大学附属儿科医院外科, 上海 201102

通信作者: 陈功, Email: chengongzlp@hotmail.com

【摘要】 目的 通过系统综述评估胆道闭锁 Kasai 肝门空肠吻合术后口服及静脉抗生素预防胆管炎的作用。**方法** 对 PubMed、Web of Science、EMBASE、Cochrane、Clinical trials 等 5 个数据库进行文献检索, 检索时间截至 2024 年 3 月 18 日。检索关键词包括“biliary atresia”、“bile duct abnormalities”、“portoenterostomy”、“anti bacterial agents”等。主要结局指标为胆管炎发生率, 次要结局指标为自体肝生存率及黄疸清除率。**结果** 共筛选出 10 篇符合纳排标准的文献, 其中 6 篇涉及术后口服抗生素, 4 篇涉及术后静脉使用抗生素, 共纳入 991 例患儿。部分研究支持口服抗生素对胆管炎的预防作用, 其中 1 项研究表明抗生素组胆管炎发生率较非抗生素组低, 差异有统计学意义 (15% 比 57%, $P < 0.05$), 另 1 项研究也表明抗生素组胆管炎发生率更低 (50% 比 77%), 但差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 多数研究未发现胆管炎发生率存在显著差异, 且对于自体肝生存率及黄疸清除率的影响结论不统一。3 项研究表明更长时间的术后静脉抗生素使用对术后 6 个月及以上胆管炎发生率、黄疸清除率及自体肝生存率无显著影响 ($P > 0.05$), 但可能降低术后 1 个月的胆管炎发生率 (24% 比 39%, $P < 0.05$)。**结论** 目前仍需更多高质量研究证明口服及静脉使用抗生素预防术后胆管炎的有效性。

【关键词】 胆道闭锁; 外科手术; 手术并发症; 胆管炎; 抗生素预防

基金项目: 复旦大学附属儿科医院登峰交叉创新团队 (EK112520180211)

DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202405049-007

Antibiotic use for preventing cholangitis after Kasai portoenterostomy in biliary atresia patients: a systematic review

Chen Di, Zheng Shan, Chen Gong

Department of Surgery, Pediatric Hospital of Fudan University, Shanghai 201102, China

Corresponding author: Chen Gong, Email: chengongzlp@hotmail.com

【Abstract】 Objective To evaluate the effectiveness of oral and intravenous antibiotics in preventing cholangitis after Kasai portoenterostomy (KP) in biliary atresia (BA) patients. **Methods** Literature searches were conducted in five databases, including PubMed, Web of Science, EMBASE, Cochrane, and Clinical Trials, with the cutoff date being March 18, 2024. Search terms included “biliary atresia”, “bile duct abnormalities”, “portoenterostomy”, and “anti-bacterial agents” etc. The primary outcome measured was the incidence of cholangitis, while secondary outcomes included native liver survival rate and jaundice clearance rate. **Results** Ten studies met the inclusion and exclusion criteria, with 6 involving oral antibiotics and 4 involving intravenous antibiotics post-surgery, encompassing a total of 991 patients. Some studies supported the preventive role of oral antibiotics against cholangitis; one study indicated a significantly lower incidence of cholangitis in the antibiotic group compared to the non-antibiotic group (15% vs. 57%, $P < 0.05$), and another showed a lower incidence (50% vs. 77%), although the difference was not statistically significant ($P > 0.05$). Most studies did not find significant differences in cholangitis incidence, native liver survival rate, or jaundice clearance rate. Three studies reported that prolonged postoperative intravenous antibiotics use had no significant effect on cholangitis incidence at six months or beyond, jaundice clearance rate, or native liver survival rate ($P > 0.05$), but it may reduce the incidence of cholangitis at 1 month post-surgery (24% vs. 39%, $P < 0.05$). **Conclusions** More high-quality research is needed to confirm the effectiveness of oral and intravenous antibiotics in

preventing postoperative cholangitis. Further studies are urgently needed.

【Key words】 Biliary Atresia; Surgical Procedures, Operative; Postoperative Complications; Cholangitis; Antibiotic Prophylaxis

Fund program: Dengfeng program of Pediatric Hospital of Fudan University (EK112520180211)

DOI:10.3760/cma.j.cn101785-202405049-007

胆管闭锁(biliary atresia, BA)是一种严重的、致死性、以肝内外胆管不同程度闭锁为特点的新生儿疾病,活产婴儿发病率为 0.55/10 000 ~ 1.3/10 000,上海地区活产婴儿发病率约 1.086/10 000^[1]。Kasai 肝门空肠吻合术(Kasai portoenterostomy, KP)是 BA 的主要治疗手段之一,通过 KP 可以重建胆汁引流,改善患儿预后。尽管目前 KP 已在世界范围内广泛应用,但各中心在 KP 后辅助治疗方面仍然存在较大差异。胆管炎是 KP 常见并发症之一,被认为是肝移植的危险因素,与预后不良相关^[2-3]。文献报道 KP 后胆管炎的发病率为 22%~93%,术后 6 个月内发病率为 30%~70%^[4-5]。目前抗生素被广泛应用于预防 KP 后胆管炎,但无论是围手术期静脉使用还是预防性口服抗生素,其用药方案及时长并未形成共识,且抗生素预防胆管炎的作用缺乏足够证据。本文通过对 BA 患儿 KP 后静脉及口服抗生素预防胆管炎的相关文献进行系统综述,探讨是否存在相关证据表明 KP 后预防性使用抗生素存在益处。

资料与方法

一、文献检索方法

对以下数据库进行检索:PubMed、Web of Science、EMBASE、Cochrane、Clinical trials(检索时间截至 2024 年 3 月 18 日)。检索关键词包括“biliary atresia”、“bile duct abnormalities”、“portoenterostomy”、“anti bacterial agents”等。PubMed 检索式为 (“biliary atresia”[MeSH Terms] OR (“biliary”[All Fields] AND “atresia”[All Fields]) OR ((“bile ducts”[MeSH Terms] OR (“bile”[All Fields] AND “ducts”[All Fields]) OR “bile ducts”[All Fields] OR (“bile”[All Fields] AND “duct”[All Fields]) OR “bile duct”[All Fields]) AND (“abnormalities”[MeSH Subheading] OR “abnormalities”[All Fields] OR “atresia”[All Fields] OR “atresiae”[All Fields] OR “atresias”[All Fields])))) AND (“kasai”[All Fields] OR “portoenterostomies”[All Fields] OR “portoenterostomy, hepatic”[MeSH Terms] OR “portoenterostomy”[All Fields]) AND (“anti bacterial agents”[Pharmacological Action] OR “anti bacterial agents”[MeSH Terms] OR (“anti bacterial”[All Fields] AND “agents”[All Fields]) OR “anti bacterial agents”[All Fields] OR “antibiotic”[All Fields] OR “antibiotics”[All Fields] OR “antibiotical”[All Fields] OR “anti infective agents”[Pharmacological Action] OR “anti infective agents”[MeSH Terms] OR (“anti infective”[All Fields] AND “agents”[All Fields]) OR “anti infective agents”[All Fields] OR “antimicrobial”[All Fields] OR “antimicrobials”[All Fields] OR “antimicrobially”[All Fields]))。将检索获得的文献整理、去重后,由 2 位研究者独立进行以下两个阶段的筛选,首先按标题和摘要筛选,然后进行全文筛选。对于存在分歧的文献,由两位研究者协商决定是否纳入。

二、文献纳入与排除标准

纳入标准:①文献类型为已发表的原创文章和带有原始数据的摘要;②文献比较了接受过肝门空肠吻合术的 BA 患儿预防性口服抗生素与未预防性口服抗生素的胆管炎发生情况,或比较了围手术期采用不同静脉抗生素治疗方案的 BA 患儿胆管炎发生情况;③文献语种为英文。排除标准:①研究类型为病例报告以及综述;②研究对象为 KP 后的某一特定人群(如术后黄疸清除的患儿),而非一般的 KP 后 BA 患儿。

三、结局指标

主要结局指标为胆管炎发生率,次要结局指标为自体肝生存率及黄疸清除率。

四、数据提炼

从文献中提炼以下数据:标题、作者、发表年份、期刊、参与者特征、胆管炎诊断标准、干预措施(包括抗生素类型、给药途径、治疗时间和持续时间)、对照组特征、结果指标的类型及结果。

五、质量评估

对于非随机研究,使用纽卡斯尔-渥太华量表(Newcastle-Ottawa Scale, NOS)进行评价。该量表包括选择、可比性和结局 3 个部分,共 8 个条目,评价

采用计分制,各部分满分分别为 4、2、3 分,总得分范围为 0~9 分。根据评分划分为以下风险等级:A(7~9 分,低偏倚风险),B(4~6 分,中等偏倚风险),C(1~3 分,高偏倚风险)^[6]。对于随机对照试验,借助 Review Manager RevMan Software (RevMan software, Version 5.3, Cochrane Collaborations, UK) 使用 Cochrane 风险偏倚评估工具对纳入的研究进行方法学质量评估^[7]。当研究人员产生分歧时通过协商达成统一意见。

结 果

一、文献检索结果

从数据库中初步检索得到 727 篇文献,去除重复文献后共 539 篇进入审查(图 1)。经过标题及摘要筛查后 493 篇文献被排除,原因包括:标题及摘要未包含关于 BA、KP、抗生素预防、胆管炎发生情况的内容,或文献类型为综述、病例报告。在阅读全文后,36 篇文献被排除,其中 6 篇无对照组,6 篇未清晰报道抗生素使用方案,16 篇未报道采用不同抗生素方案患儿胆管炎的发生情况,2 篇研究对象为非 KP 后的一般患儿(术后黄疸清除的患儿),4 篇为重复的病例或资料,2 篇为中文文献^[8-9]。最终 10 篇文献纳入本系统综述。

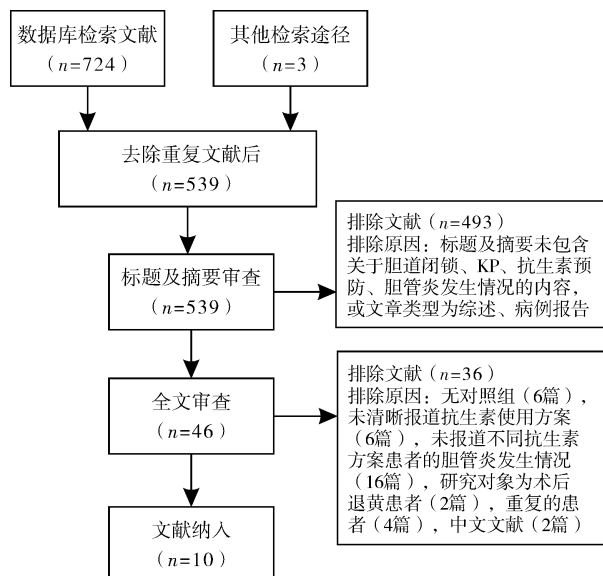


图 1 文献筛选过程

Fig. 1 Literature screening process

10 篇文献中,6 篇关于 KP 后预防性口服抗生素的文献被纳入(表 1),其中 1 篇为随机对照试验,5 篇为回顾性队列研究^[10-15]。共 4 篇关于 KP 后静脉使用抗生素的文献被纳入(表 2),其中 1 篇为随机

对照试验,3 篇为回顾性队列研究^[5,16-18]。这些研究来自英国、美国、中国、新加坡、荷兰和意大利,发表时间为 1986—2021 年,样本量 37~218 例,共计纳入 991 例患儿。上述研究中,抗生素选择和使用时间存在很大差异,复方磺胺甲噁唑(trimethoprim/sulfamethoxazole, TMP/SMZ)是最常被选择的口服抗生素,而围手术期静脉用药则以三代头孢最常见。

使用纽卡斯尔-渥太华量表对 8 篇非随机性研究文献进行质量评价(表 3),均为低偏倚风险(7~9 分)。对 2 篇随机对照试验进行质量评估(图 2),其中 Howard 等^[10]的研究偏倚风险较高,为含原始数据的摘要,未对纳排标准、随机分配方案、分配隐藏、盲法、失访情况等内容进行报道;Chen 等^[5]的研究未采用盲法,其余文献偏倚风险较低。

二、KP 后预防性口服抗生素

(一)主要结局

在关于 KP 后预防性口服抗生素的研究中,3 篇文献对胆管炎发生率进行了报道。Lally 等^[11]的研究发现非抗生素组胆管炎发生率较高,差异有统计学意义(57% 比 15%, $P < 0.05$),但非抗生素组样本量较小,仅 7 例。Howard 等^[10]从 46 例患儿中随机选取 22 例予 TMP/SMZ 预防,其中 50% 的患儿发生胆管炎;而非抗生素组胆管炎发生率较高(77%),但差异无统计学意义($P > 0.05$)。de Vries 等^[13]回顾了 1987—2008 年间荷兰 6 个中心的 BA 患儿资料,这些患儿接受了不同的抗生素治疗方案,部分未使用抗生素,其余使用了包括新霉素、粘菌素、制霉菌素、环丙沙星和 TMP/SMZ 等抗生素,其中 TMP/SMZ 最常用(44.8%)。该研究结果表明,相较于未使用抗生素的患儿,预防性口服抗生素的患儿胆管炎发生率较高,但差异无统计学意义(51% 比 62%, $P = 0.15$)。

Wu 等^[12]回顾了 37 例 KP 后的 BA 患儿,统计了 BA 患儿 KP 后胆管炎和非胆管炎的相关数据,分析胆管炎的危险因素。结果显示,共发生 78 次胆管炎,其中 41 次(53%)发生在抗生素预防的患儿中,但作者未提供足够的评估不同抗生素方案的胆管炎发生率。Pietrobbattista 等^[14]在 2012—2015 年间给予 KP 后患儿口服激素及阿莫西林克拉维酸、TMP 每 3 周交替使用(辅助治疗组),而 2015—2018 年间未给予激素及抗生素治疗(非辅助治疗组),结果显示,两组患儿术后 6 个月胆管炎发生率无显著差异(28% 比 33%, $P = 0.18$)。Tarro 等^[15]回顾了 104 例 BA 患儿,抗生素组胆管炎发生次数

表 1 胆道闭锁 KP 后预防性口服抗生素相关纳入文献汇总

Table 1 Summary of included literature on prophylactic oral antibiotics after KP for biliary atresia

作者,年份,国家	研究设计	分组	抗生素种类 (使用时间)	随访时间	胆管炎 发生率	自体肝 生存率	黄疸 清除率	胆管炎诊断标准
Howard 等 ^[10] , 1986,英国	前瞻性	抗生素组 (n=24) 非抗生素组 (n=22)	TMP/SMZ (11 个月)	NA	抗生素组(50%) 非抗生素组 (77%) P=0.0556	NA	抗生素组 (53%) 非抗生素组 (77%)	分 ABC 三类 A. 发热、血清胆红素升高 50 μmol/L 以上,且血培养阳性 B. 发热、血清胆红素升高 50 μmol/L 以上 C. 发热,且无胆红素升高,血培养阳性
Lally 等 ^[11] , 1989,美国	回顾性	抗生素组 (n=34) 非抗生素组 (n=7)	TMP/SMZ; 氨苄青霉素; 头孢菌素(1 个月至数年)	24 (1~72) 个月	抗生素组 (15%) 非抗生素组 (57%) P<0.05	NA	NA	发热、WBC 升高和黄疸加重,排除所有其他引起发热的原因
Wu 等 ^[12] , 2001,中国	回顾性	抗生素组 (n=16) 非抗生素组 (n=21)	TMP/SMZ; 新霉素(NA)	21.6 (6~59) 个月	78 次胆管炎中 41 次(53%)发生在抗生素预防用药患儿中	NA	NA	发热、陶土便和(或)黄疸加重
de Vries 等 ^[13] , 2012,荷兰	回顾性	抗生素组 (n=124) 非抗生素组 (n=80)	TMP/SMZ;新霉素/粘菌素/制霉菌素; 环丙沙星; 其他(NA)	NA	抗生素组 (62%) 非抗生素组 (51%) P=0.15	术后 4 年: 抗生素组 (54%) 非抗生素组 (34%) P=0.001	抗生素组 (43%) 非抗生素组 (26%) P=0.009	NA
Pietrobbattista 等 ^[14] ,2020, 意大利	回顾性	辅助治疗组 (n=25) 非辅助治疗组 (n=18)	阿莫西林克拉维酸、TMP 每 3 周交替(12 个月)	≥24 个月	术后 6 个月: 辅助治疗组 (28%) 非辅助治疗组 (33%) P=0.18	术后 1 年: 治疗组 (57.1%) 非治疗组 (50%) P=0.08	术后 6 个月: 辅助治疗组 (60.8%) 非辅助治疗组 (50%) P>0.05	根据 2018 年东京指南: A. 胆管炎: 发热(>38℃)24 h 以上,未发现其他感染源; WBC、CRP 和总胆红素升高。 B. 疑似胆管炎:总胆红素升高伴大便颜色改变,且无其他肝外感染证据
Tarro 等 ^[15] , 2020,美国	回顾性	抗生素组 (n=72) 非抗生素组 (n=19)	57 例单用 TMP/SMZ, 15 例接受多种/其他抗生素治疗。(中位治疗时间 7 个月,IQR 8.5)	NA	胆管炎发生次数中位数: 抗生素组 1 次(IQR ₂) 非抗生素组 0 次(IQR ₁) P=0.0201	NA	NA	NA

注 KP: Kasai 肝门空肠吻合术; WBC: 白细胞; CRP: C-反应蛋白; TMP/SMZ: 复方磺胺甲噁唑; IQR: 四分位距; NA: 不明

表 2 胆道闭锁 KP 后静脉使用抗生素相关纳入文献汇总

Table 2 Summary of included literature on intravenous antibiotics after KP for biliary atresia

作者,年份,国家	研究设计	分组	抗生素种类 (使用时间)	随访时间	胆管炎 发生率	自体肝 生存率	黄疸 清除率	胆管炎诊断标准
Pang 等 ^[16] , 2019,中国	回顾性	实验组 (n=142) 对照组 (n=76)	实验组: 亚胺培南西司他丁静脉滴注 2 周,三代头孢菌素口服 6 个月 对照组: 三代头孢菌素 + 甲硝唑静脉滴注 2 周,三代头孢菌素口服 6 个月	60 个月	术后 6 个月: 实验组(9.9%) 对照组(59.2%) P=0.000	NA	NA	无其他感染源的发热和(或)大便颜色改变或顽固性黄疸; CRP 和(或) WBC 升高,以及血清胆红素或肝酶突然升高。
Chen 等 ^[5] , 2021,中国	前瞻性	实验组 (n=99) 对照组 (n=81)	头孢哌酮/舒巴坦、奥硝唑(实验组 1 周,对照组 2 周), SMZ、头孢克洛交替口服 6 个月	6 个月	术后 1 个月: 实验组(39%) 对照组(24%) P=0.02 术后 6 个月: 实验组(69%) 对照组(63%) P=0.42	术后 6 个月: 实验组(89%) 对照组(79%) P=0.07	术后 3 个月: 实验组(37%) 对照组(32%) P=0.46 术后 6 个月: 实验组(42%) 对照组(42%) P=0.95	A. 发热 > 38℃, 排除其他感染的原因; 或 CRP 升高。 B. 反复出现陶土便或黄疸, 与最近结果相比总胆红素升高。

续上表

作者,年份,国家	研究设计	分组	抗生素种类 (使用时间)	随访 时间	胆管炎 发生率	自体肝 生存率	黄疸 清除率	胆管炎诊断标准			
Goh 等 ^[17] , 2021,新加坡	回顾性	A 组 (n = 25)	A 组:围手术期静脉滴注头孢曲松或头孢唑林 5 d。	4 (1 ~ 18) 年	术后 1 个月: A 组(20%) B 组(0%) C 组(35%) P > 0.05	术后 1 年: A 组(100%) B 组(100%) C 组(95%) 术后 3 年: A 组(76%) B 组(100%) (P = 0.11) C 组(80%) (P = 0.75)	术后 6 个月: A 组(52%) B 组(78%, P = 0.18) C 组(50%, P = 0.89)	存在全身炎症(发热 > 38℃或炎症标志物升高),有胆汁淤积或肝功能检查异常的证据			
		B 组 (n = 9)	B 组:围手术期静脉滴注头孢曲松 5 d;泼尼松龙,d5 起用药 1 个月以上。								
Guan 等 ^[18] , 2021,中国	回顾性	C 组 (n = 20)	C 组:围手术期静脉滴注哌拉西林他唑巴坦和口服泼尼松龙至少 14 d。	1 年	P > 0.05			A. 血常规表明细菌感染(CRP 水平高,和(或)中性粒细胞计数或百分比增加)或其他原因无法解释的发热(> 37.5℃); B. 粪便颜色浅和(或)黄疸突然复发或增加,并伴有直接胆红素升高。			
		三组均预防性口服 TMP/SMZ 至少 1 年									
		短期组 (n = 42)	围手术期舒普深(3 ~ 48 d)						术后 1 年: 短期组(64.3%) 长期组(71.4%) P = 0.51	术后 1 年: 短期组(69%) 长期组(77.1%) P = 0.43	术后 1 年: 短期组(57.1%) 长期组(57.1%) P = 1
		长期组 (n = 35)	短期组静脉抗生素 ≤ 11 d 长期组静脉抗生素 > 11 d 头孢克洛及 TMP/SMZ 每周交替口服至术后 6 个月								

注 KP:Kasai 肝门空肠吻合术;WBC:白细胞;CRP:C 反应蛋白;TMP/SMZ:复方磺胺甲噁唑;NA:不明

表 3 胆道闭锁预防性抗生素使用的非随机性研究文献质量评价

Table 3 Quality evaluation of non-randomized studies on prophylactic antibiotic use in biliary atresia

文献	选择	可比性	结局	参考文献 编号
Lally 等 ^[11] ,1989	***	*	***	11
Wu 等 ^[12] ,2001	****	*	***	12
de Vries 等 ^[13] ,2012	****	*	***	13
Pang 等 ^[16] ,2019	****	**	***	16
Tarro 等 ^[15] ,2020	****	**	***	15
Pietrobbattista 等 ^[14] ,2020	***	**	***	14
Goh 等 ^[17] ,2021	***	**	***	17
Guan 等 ^[18] ,2021	****	**	***	18

注 采用纽卡斯尔渥太华量表进行评价,1 个“*”代表 1 分,分值越高表示研究质量越高。

的中位数为 1 次,而非抗生素组为 0 次,差异有统计学意义($P=0.0201$)。

(二)次要结局

共 2 篇关于 KP 后预防性口服抗生素的研究对自体肝生存率进行了报道。de Vries 等^[13]发现抗生素组患儿 4 年自体肝生存率较非抗生素组高,差异有统计学意义(54% 比 34%, $P=0.001$);Pietrobbattista 等^[14]研究表明术后 1 年辅助治疗组与非辅助治疗组自体肝生存率无显著差异(57.1% 比 50%, $P=0.08$)。

	随机序列生成方法	随机分配隐藏	盲法 (研究人员及受试者)	盲法 (结局评估者)	完整性报告	选择性报告	其他偏倚
Howard 等 ^[10] , 1986	?	?	?	?	?	+	?
Chen 等 ^[5] , 2021	+	+	-	-	+	+	+

注 对偏倚风险进行评估,“+”表示低风险,“-”表示高风险,“?”表示未知风险

图 2 胆道闭锁预防性抗生素使用的随机对照试验研究质量评价

Fig. 2 Quality assessment of randomized controlled trials on prophylactic antibiotic use in biliary atresia

而在黄疸清除率方面,各项研究的结论并不一致。Howard 等^[10]发现预防性口服抗生素的患儿黄疸清除率较未使用口服抗生素的患儿低(53% 比 77%),但 de Vries 等^[13]的研究结果相反(43% 比 26%, $P=0.009$),而 Pietrobbattista 等^[14]的研究表明,术后 6 个月辅助治疗组与非辅助治疗组黄疸清除率差异无统计学意义(60.8% 比 50%, $P>0.05$)。

三、KP 后静脉使用抗生素

(一)主要结局

Pang 等^[16]比较了术后静脉滴注亚胺培南西司

他丁和三代头孢菌素 + 甲硝唑的患儿胆管炎发生率,发现亚胺培南西司他丁可显著降低术后 6 个月的胆管炎发生率(9.9% 比 59.2, $P < 0.001$)。Chen 等^[5]的一项随机对照试验比较了 KP 后静脉滴注头孢哌酮/舒巴坦(cefoperazone/sulbactam)、奥硝唑 1 周(实验组)与 2 周(对照组)的胆管炎发生率,发现实验组早期胆管炎(<1 个月)的发生率更高(39% 比 24%, $P = 0.02$),而术后 6 个月差异无统计学意义(69% 比 63%, $P = 0.42$)。Goh 等^[17]回顾了 1999—2017 年间不同时期接受不同术后辅助治疗方案的 BA 患儿相关数据,1999—2010 年为围手术期静脉滴注头孢曲松(ceftriaxone)或头孢唑林 5 d(A 组),2010—2012 年为围手术期静脉注射头孢曲松 5 d + 低剂量泼尼松龙 1 个月以上(B 组),2012—2017 年为围手术期静脉滴注哌拉西林他唑巴坦 + 高剂量泼尼松龙至少 14 d(C 组),3 组均预防性口服 TMP/SMZ 至少 1 年;结果显示三组患儿胆管炎发生率在术后 1 个月(20% 比 0% 比 35%)及 3 年(68% 比 67% 比 80%)内差异均无统计学意义($P > 0.05$)。Guan 等^[18]回顾性分析了 2018 年 KP 后 BA 患儿情况,根据静脉抗生素预防时长中位数(11 d)分为短期组(≤ 11 d)与长期组(> 11 d),发现术后 1 年内短期组(27/42, 64.3%)与长期组(25/35, 71.4%)胆管炎发生率差异无统计学意义($P = 0.51$)。此外,当以预防性抗生素使用时长 14 d 分为短期组与长期组时,胆管炎的发生率差异同样无统计学意义(63% 比 77%, $P = 0.2$)。

(二)次要结局

自体肝生存率方面,Chen 等^[5]比较了使用静脉抗生素 1 周与 2 周的患儿,术后 6 个月的自体肝生存率差异无统计学意义(89% 比 79%, $P = 0.07$);Goh 等^[17]及 Guan 等^[18]同样发现术后长期与短期静脉应用抗生素的自体肝生存率差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

而黄疸清除率方面,Chen 等^[5]研究发现术后静脉使用抗生素 1 周与 2 周,患儿 KP 后 3 个月、6 个月的黄疸清除率差异无统计学意义(37% 比 32%, 42% 比 42%, $P > 0.05$)。而 Goh 等^[17]及 Guan 等^[18]的研究也显示更长时间的静脉抗生素使用对黄疸清除率无显著影响($P > 0.05$)。见表 2。

讨 论

胆道闭锁 KP 后胆管炎的确切发病机制尚不清

楚,目前认为可能的原因包括胆汁流减少、肠道细菌上行感染、肠道细菌过度生长、肝门淋巴引流减少、门静脉上行感染等^[19]。常见致病微生物包括克雷伯氏菌、大肠杆菌、铜绿假单胞菌、阴沟肠杆菌、鲍曼不动杆菌、链球菌和伤寒沙门氏菌等^[20]。使用抗生素预防 KP 后胆管炎的机制同样不明确,通常认为是抗生素在胆汁内达到足够浓度或通过减少肠道内细菌数量而发挥作用。目前各个中心对于胆管炎术后抗生素的使用并未形成统一标准^[21]。在一项面向加拿大 11 个医疗中心的调查中,约 81% 的胃肠病医师会于术后静脉使用抗生素,而约 76% 的胃肠病医师和约 59% 的外科医师在患儿出院时予口服抗生素,且方案差异较大^[22]。与之类似,欧洲的一项研究中,仅约 68% (13/19) 的中心使用口服预防性抗生素,且持续时间不同(4 ~ 52 周)^[23]。TMP/SMZ 是目前最常见的预防性抗生素^[4],Bu 等^[24]研究表明其能有效降低胆管炎复发且效果与新霉素相当。而静脉用药方面,不同中心用药的方案、时长存在差异,如 5 d、3 周或使用静脉抗生素直至 C-反应蛋白水平(C-reactive protein, CRP)正常等^[17,25-27]。国内胆道闭锁诊断及治疗指南(2018 版)推荐术后静脉滴注三代头孢类抗生素至少 2 周,后改口服三代头孢类抗生素 3 ~ 6 个月^[28]。

本研究共纳入了 10 项 KP 后抗生素使用相关的研究,与此前 Decharun 等^[29]的系统综述及近期一篇 Meta 分析^[21]结果相似,并未得到十分有力且一致的结论。Lally 等^[11]发现口服抗生素可以降低胆管炎的发生率(15% 比 57%, $P < 0.05$);Howard 等^[10]研究也发现抗生素组胆管炎发生率更低(50% 比 77%),但差异无统计学意义($P = 0.0556$)。而 de Vries 等^[13]和 Tarro 等^[15]的研究发现不预防性使用口服抗生素的患儿更少发生胆管炎。多数研究未发现口服与未口服抗生素的患儿胆管炎发生率之间存在显著差异^[10,12-14]。三项研究均表明更长的术后静脉抗生素使用时长并未对术后 6 个月以上的胆管炎发生率有显著影响^[5,17-18],但 Chen 等^[5]发现相较于短期静脉应用抗生素(1 周),长期组(2 周)术后 1 个月内胆管炎发生率更低($P = 0.02$);而 Pang 等^[16]发现亚胺培南西司他丁钠相较于三代头孢菌素 + 甲硝唑的组合可降低术后 6 个月的胆管炎发生率。在黄疸清除率及自体肝生存率方面,静脉抗生素使用的时间长短似乎并不会造成显著影响^[5,17-18];而口服抗生素的研究中结论并不一

致^[10,13-14]。由于各项研究所采用的用药方案、手术方式、胆管炎诊断标准以及随访时长存在较大差异,因而难以将文献结果进行汇总分析。

胆管炎的诊断多是经验性的,本文纳入的研究主要以发热、黄疸、白陶土便、炎症指标及胆红素升高作为诊断依据。部分文献参考了 2018 年东京指南,其以全身炎症(发热、寒战、炎症指标升高)、胆汁淤积(黄疸、肝功能异常)、影像学检查(胆管扩张、狭窄、结石、支架等病因)为诊断依据^[30]。但该指南主要针对成人,其中影像学检查部分并不符合 KP 后 BA 患儿的常见情况。不同中心所采用的诊断标准不一致会对结论造成影响,因此形成统一的胆管炎诊断标准尤为重要。如 Calinescu 等^[4]采用 Delphi 法针对 KP 后胆管炎制定了一套诊断标准,包括临床表现(发热、寒战、粪便颜色改变、黄疸加重、腹部不适)和实验室检查(WBC 或 CRP 升高、转氨酶升高、 γ -谷氨酰转肽酶或胆红素升高、影像学检查见胆汁湖)两部分。而 2022 胆道闭锁 Kasai 术后胆管炎诊疗专家共识则结合了上述 2 篇文献,从全身炎症反应和胆汁淤积或肝功能异常两方面提出了胆管炎的诊断标准^[31]。此外,本研究纳入的文献中多数未报告胆管炎的统计时间,且对胆管炎发生情况的描述方式不同,这大大降低了研究之间的可比性。

与之前的系统综述和 Meta 分析相比,我们的研究更新了数据,并纳入了更多的研究^[21,29,32]。这些研究涵盖了多个国家,包括发达国家和发展中国家。我们的文献检索可能没有包括所有已发表的数据。由于胆道闭锁是罕见病,难以开展大规模的临床试验,纳入的研究大多为回顾性,增加了偏倚的风险。本综述检索的文献显示,不同研究的结论差异较大。由于胆管炎的发生机制及抗生素预防胆管炎的作用机制尚不明确,各中心 KP 后的用药多为经验性,且无统一方案。此外,对于胆管炎发生情况的评价指标也存在差异,因此难以系统比较、分析各项研究的结论。现有研究无法很好地证明 KP 后预防性口服抗生素对胆管炎的预防作用。临床上通常使用静脉抗生素来治疗胆管炎,这也被证明是有效的^[33]。但即使预防性口服抗生素,仍有许多患儿会发生胆管炎,这可能与抗生素难以在肠道或胆管达到足够浓度、耐药菌感染、胆汁排泄不畅、细菌上行定植等因素有关。而术后静脉抗生素方面,并未发现更长的使用时长能够降低 6 个月及以上胆管炎的发生率,但可能降低早期胆管炎(<1

个月)的发生率^[5,17-18]。目前 KP 后抗生素使用仍需要更多高质量的前瞻性临床试验来证明其有效性,亟待更深入地研究。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明 陈迪负责文献检索、归纳、总结,综述撰写、修改、答复;郑珊负责修改、指导;陈功负责总体设计、指导、修改、答复、经费支持

参 考 文 献

- [1] 陈功,姜璟璿,汤悦,等.胆道闭锁诊断与治疗循证实践指南[J].中国循证儿科杂志,2022,17(4):245-259. DOI:10.3969/j.issn.1673-5501.2022.04.001.
Chen G, Jiang JY, Tang Y, et al. Evidence-based practice guideline on the diagnosis and treatment of biliary atresia[J]. Chin J Evid Based Pediatr, 2022, 17(4):245-259. DOI:10.3969/j.issn.1673-5501.2022.04.001.
- [2] Burns J, Davenport M. Adjuvant treatments for biliary atresia[J]. Transl Pediatr, 2020, 9(3):253-265. DOI:10.21037/tp.2016.10.08.
- [3] Matcovic M, Stoica I, Smith K, et al. What makes a "successful" Kasai portoenterostomy "unsuccessful"? [J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2023, 76(1):66-71. DOI:10.1097/MPG.0000000000003638.
- [4] Calinescu AM, Madadi-Sanjani O, Mack C, et al. Cholangitis definition and treatment after Kasai hepatportoenterostomy for biliary atresia: a Delphi process and international expert panel[J]. J Clin Med, 2022, 11(3):494. DOI:10.3390/jcm11030494.
- [5] Chen G, Liu J, Huang YL, et al. Preventive effect of prophylactic intravenous antibiotics against cholangitis in biliary atresia: a randomized controlled trial[J]. Pediatr Surg Int, 2021, 37(8):1089-1097. DOI:10.1007/s00383-021-04916-z.
- [6] Wells GA, Shea B, O'Connell D, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses [EB/OL]. 2000. http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp.
- [7] Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, et al. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions[M]. 2nd ed. Hoboken: Wiley-Blackwell, 2019.
- [8] Kobayashi A, Utsunomiya T, Kawai S, et al. Congenital biliary atresia. Analysis of 97 cases with reference to prognosis after hepatic portoenterostomy[J]. Am J Dis Child, 1976, 130(8):830-833. DOI:10.1001/archpedi.1976.02120090040007.
- [9] 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.
- [10] Howard ER, Silveira TR, Mowat AP. Antibiotic prophylaxis of cholangitis in biliary atresia: a prospective randomised trial of septrin after portoenterostomy[J]. J Hepatol, 1986, 3(Supplement 1):S94. DOI:10.1016/S0168-8278(86)80316-6.
- [11] Lally KP, Kanegaye J, Matsumura M, et al. Perioperative factors affecting the outcome following repair of biliary atresia[J]. Pediatrics, 1989, 83(5):723-726.
- [12] 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.

- [13] de Vries W, de Langen ZJ, Groen H, et al. Biliary atresia in the Netherlands; outcome of patients diagnosed between 1987 and 2008 [J]. *J Pediatr*, 2012, 160(4): 638-644. e2. DOI: 10.1016/j.jpeds. 2011.09.061.
- [14] Pietrobattista A, Mosca A, Liccardo D, et al. Does the treatment after Kasai procedure influence biliary atresia outcome and native liver survival? [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2020, 71(4): 446-451. DOI: 10.1097/MPG.0000000000002837.
- [15] Tarro TM, Song L, Carter BA, et al. Prophylactic antibiotics did not decrease recurrent cholangitis in patients with biliary atresia after Kasai portoenterostomy [J]. *Open Forum Infect Dis*, 2020, 7 (Supplement 1): S354-S355. DOI: 10.1093/ofid/ofaa439. 773.
- [16] Pang WB, Zhang TC, Chen YJ, et al. Ten-year experience in the prevention of post-Kasai cholangitis [J]. *Surg Infect (Larchmt)*, 2019, 20(3): 231-235. DOI: 10.1089/sur. 2018.047.
- [17] Goh L, Phua KB, Low Y, et al. Analysis of cholangitis rates with extended perioperative antibiotics and adjuvant corticosteroids in biliary atresia [J]. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*, 2021, 24(4): 366-376. DOI: 10.5223/pghn. 2021.24.4.366.
- [18] Guan XS, He QM, Zhong W, et al. Long-term prophylactic intravenous antibiotics after Kasai portoenterostomy for biliary atresia do not reduce the risks of post-operative cholangitis, a retrospective study [J]. *Transl Pediatr*, 2021, 10(8): 2076-2082. DOI: 10.21037/tp-21-309.
- [19] Luo Y, Zheng S. Current concept about postoperative cholangitis in biliary atresia [J]. *World J Pediatr*, 2008, 4(1): 14-19. DOI: 10.1007/s12519-008-0003-0.
- [20] 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.
- [21] Alatas FS, Lazarus G, Junaidi MC, et al. Prophylactic antibiotics to prevent cholangitis in children with biliary atresia after Kasai portoenterostomy: a meta-analysis [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2023, 77(5): 648-654. DOI: 10.1097/MPG.0000000000000935.
- [22] Stagg H, Cameron BH, Ahmed N, et al. Variability of diagnostic approach, surgical technique, and medical management for children with biliary atresia in Canada-Is it time for standardization? [J]. *J Pediatr Surg*, 2017, 52(5): 802-806. DOI: 10.1016/j.jpedsurg. 2017.01.041.
- [23] Wong ZH, Davenport M. What happens after Kasai for biliary atresia? A European multicenter survey [J]. *Eur J Pediatr Surg*, 2019, 29(1): 1-6. DOI: 10.1055/s-0038-1668146.
- [24] 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.
- [25] Stringer MD, Davison SM, Rajwal SR, et al. Kasai portoenterostomy: 12-year experience with a novel adjuvant therapy regimen [J]. *J Pediatr Surg*, 2007, 42(8): 1324-1328. DOI: 10.1016/j.jpedsurg. 2007.03.026.
- [26] Petersen C, Harder D, Melter M, et al. Postoperative high-dose steroids do not improve mid-term survival with native liver in biliary atresia [J]. *Am J Gastroenterol*, 2008, 103(3): 712-719. DOI: 10.1111/j.1572-0241.2007.01721.x.
- [27] Suzuki T, Hashimoto T, Kondo S, et al. Evaluating patients' outcome post-Kasai operation: a 19-year experience with modification of the hepatic portoenterostomy and applying a novel steroid therapy regimen [J]. *Pediatr Surg Int*, 2010, 26(8): 825-830. DOI: 10.1007/s00383-010-2637-y.
- [28] 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]. *中华小儿外科杂志*, 2019, 40(5): 392-398. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3006.2019.05.003.
- Section of Hepatobiliary Surgery, Branch of Pediatric Surgery, Chinese Medical Association, Section of Pediatric Hepatic Transplantation, Branch of Organ Transplantation, Chinese Medical Doctor Association. Guidelines for diagnosing & treating biliary atresia (2018 Edition) [J]. *Chin J Pediatr Surg*, 2019, 40(5): 392-398. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3006.2019.05.003.
- [29] Decharun K, Leys CM, West KW, et al. Prophylactic antibiotics for prevention of cholangitis in patients with biliary atresia status post-Kasai portoenterostomy: a systematic review [J]. *Clin Pediatr (Phila)*, 2016, 55(1): 66-72. DOI: 10.1177/0009922815594760.
- [30] Kiriya S, Kozaka K, Takada T, et al. Tokyo guidelines 2018: diagnostic criteria and severity grading of acute cholangitis (with videos) [J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2018, 25(1): 17-30. DOI: 10.1002/jhbp.512.
- [31] 中华医学会小儿外科学分会肝胆外科学组. 胆道闭锁 Kasai 术后胆管炎诊疗专家共识(2022 版) [J]. *中华小儿外科杂志*, 2022, 43(9): 769-774. DOI: 10.3760/cma.j.cn421158-20220427-00308.
- Section of Hepatobiliary Surgery, Branch of Pediatric Surgery, Chinese Medical Association. Expert consensus on diagnosing and treating cholangitis after Kasai operation for biliary atresia (2022 edition) [J]. *Chin J Pediatr Surg*, 2022, 43(9): 769-774. DOI: 10.3760/cma.j.cn421158-20220427-00308.
- [32] Mallari LP, Velasco SCM, Reodica A, et al. The effect of prophylactic antibiotics in the prevention of cholangitis in post-Kasai portoenterostomy biliary atresia patients: a systematic review [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2022, 74(2): 802-803. DOI: 10.1097/MPG.0000000000003446.
- [33] Wang P, Zhang HY, Yang JX, et al. Severity assessment to guide empiric antibiotic therapy for cholangitis in children after Kasai portoenterostomy: a multicenter prospective randomized control trial in China [J]. *Int J Surg*, 2023, 109(12): 4009-4017. DOI: 10.1097/JS9.0000000000000682.

(收稿日期: 2024-05-23)

本文引用格式: 陈迪, 郑珊, 陈功. 胆道闭锁 Kasai 肝门空肠吻合术后使用抗生素预防胆管炎的系统综述 [J]. *临床小儿外科杂志*, 2024, 23(8): 737-744. DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202405049-007.

Citing this article as: Chen D, Zheng S, Chen G. Antibiotic use for preventing cholangitis after Kasai portoenterostomy in biliary atresia patients: a systematic review [J]. *J Clin Ped Sur*, 2024, 23(8): 737-744. DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202405049-007.