

新生儿外科专题

Ⅲ型胆道闭锁患儿肝门肠吻合术预后相关因素分析

吉耿锋, 张志波

中国医科大学附属盛京医院小儿外科, 沈阳 110003

[摘要] **目的**·探讨影响Ⅲ型胆道闭锁患儿肝门肠吻合术(又称为Kasai手术)术后黄疸清除及自体肝生存的相关因素。**方法**·回顾性分析2012年1月—2018年1月中国医科大学附属盛京医院收治的Ⅲ型胆道闭锁并行Kasai手术患儿的临床资料,根据患儿预后情况将其分为黄疸清除组(JC组,又分为早期退黄组和晚期退黄组)和黄疸未清除组(JOC组),或自体肝生存组和非自体肝生存组(肝移植/死亡)。应用 t 检验/ U 检验、 χ^2 检验、Kaplan-Meier生存分析、多因素Cox回归分析等统计学方法,分析影响预后的相关因素。**结果**·共有96例临床资料及随访资料完整的Ⅲ型胆道闭锁患儿被纳入研究,其中男、女各48例;平均手术日龄为(62.1±18.9)d,平均随访时间为(16.2±20.3)个月。61例(63.5%)患儿在术后6个月内直接胆红素降至正常水平(JC组);与JOC组相比,JC组术前间接胆红素水平较高,而白蛋白水平较低(均 $P<0.05$)。Kaplan-Meier生存曲线分析结果显示,术后3、6、12、24个月所有患儿自体肝生存率分别为92.3%、70.9%、57.8%和55.8%;JC组的自体肝生存率显著高于JOC组($P=0.000$),早期退黄组显著高于晚期退黄组($P=0.001$)。多因素Cox回归分析结果发现,影响自体肝生存率的相关因素为性别及黄疸是否清除,男性 [$P=0.049$, $RR=2.163$ (95% CI 1.076~4.797)],黄疸消退 [$P=0.001$, $RR=11.488$ (95% CI 2.726~48.415)] 患儿的2年自体肝生存率较高。**结论**·术前间接胆红素水平和白蛋白水平可能与Ⅲ型胆道闭锁并行Kasai手术患儿术后黄疸清除有关;男性、黄疸消退是这类患儿2年自体肝生存的保护因素。

[关键词] Ⅲ型胆道闭锁;肝门肠吻合术(Kasai手术);黄疸清除;自体肝生存

[DOI] 10.3969/j.issn.1674-8115.2021.09.002 **[中图分类号]** R726 **[文献标志码]** A

Factors related to prognosis of portoenterostomy for type Ⅲ biliary atresia

Ji Geng-feng, ZHANG Zhi-bo

Department of Pediatric Surgery, Shengjing Hospital of China Medical University, Shenyang 110003, China

[Abstract] **Objective**·To explore the factors related to the jaundice clearance and native liver survival after portoenterostomy (Kasai's operation) in the children with type Ⅲ biliary atresia. **Methods**·The clinical data of the patients diagnosed as having type Ⅲ biliary atresia, who underwent Kasai's operation in Shengjing Hospital of China Medical University from January 2012 to January 2018, were analyzed retrospectively. According to the prognosis, the children were divided into jaundice clearance group (JC group, which was divided further into early and late JC group) and jaundice non-clearing group (JOC group), or native liver survival group and non-native liver survival group (liver transplantation/death). T/U test, χ^2 test, Kaplan-Meier survival analysis, and multivariate Cox regression analysis were employed to analyze the prognostic factors. **Results**·A total of 96 patients were enrolled in this study, including 48 males and 48 females. The average age of operation was (62.1±18.9) d, and the average follow-up time was (16.2±20.3) months. Direct bilirubin decreased to normal within 6 months postoperatively in 61 cases (63.5%). Compared with the JOC group, the indirect bilirubin (IBIL) level was higher and the albumin level was lower in the JC group before operation (both $P<0.05$). The result of Kaplan-Meier survival curve analysis showed that the native liver survival rates at 3, 6, 12 and 24 months after operation were 92.3%, 70.9%, 57.8% and 55.8%, respectively. The native liver survival rate of the JC group was higher than that of the JOC group ($P=0.000$). The rate was also higher in the early JC group when compared with the late JC group ($P=0.001$). Multivariate Cox regression analysis revealed that gender of male [$P=0.049$, $RR=2.163$ (95% CI 1.076~4.797)] and jaundice clearance [$P=0.001$, $RR=11.488$ (95% CI 2.726~48.415)] were the protective factors of 2-year native liver survival rate. **Conclusion**·Preoperative IBIL and albumin levels may affect jaundice clearance in the children with type Ⅲ biliary atresia after portoenterostomy; gender of male and jaundice clearance are protective factors for 2-year native liver survival in these children.

[Key words] type Ⅲ biliary atresia; portoenterostomy (Kasai's operation); jaundice clearance; native liver survival

胆道闭锁(biliary atresia, BA)是发生于婴儿早期的胆管进行性炎症、纤维化的疾病,是婴儿梗阻性黄疸的主要原因之一。不经治疗的BA患儿常在1岁之内死于终末期

肝硬化。BA是目前儿童肝移植的主要病因之一^[1-2],各地区报道的发病率差异较大,黄种人发病率高于白种人,中国大陆地区发病率为2/万^[3-4]。BA的主要症状为渐进性加

[基金项目] 国家自然科学基金(81270437);辽宁省科技厅省重点研发计划(2017225014)。

[作者简介] 吉耿锋(1994—),男,硕士生;电子信箱:1677373565@qq.com。

[通信作者] 张志波,电子信箱:zhangzb@sj-hospital.org。

[Funding Information] National Natural Science Foundation of China (81270437); Key R&D Project of Science and Technology Department of Liaoning Province (2017225014)。

[Corresponding Author] ZHANG Zhi-bo, E-mail: zhangzb@sj-hospital.org。

重的梗阻性黄疸,多于出生后2~3周出现,伴大便颜色变浅,严重者排白陶土样便,同时合并有尿黄、泪黄、汗黄等。未经治疗的患儿逐渐出现肝硬化,表现为生长发育受限、腹胀、肝脾肿大、腹水、凝血功能异常、门脉高压相关症状(如食管静脉曲张破裂导致的呕血、便血)等。

肝门肠吻合术(又称为Kasai手术)开展之前,BA患儿基本不能存活。1959年Morio Kasai首次提出肝门肠吻合术,使BA的患者获得了治愈的机会。成功的Kasai手术能够重建胆汁引流,达到黄疸完全消退,部分患者获得长期自体肝生存;迄今为止,Kasai手术仍为治疗BA的首选术式,不同文献^[5-7]报道的黄疸清除率差异较大。但是,即使黄疸完全消退,部分患儿肝纤维化也会持续进展,最终发展为失代偿性肝硬化。因此,目前BA的临床研究^[8-10]多集中在影响预后的相关因素的分析,包括术前胆红素水平、肝功能、是否合并病毒感染、手术日龄、肝硬化程度、术后黄疸消退情况、术后胆管炎发生频率等,各文献报道的情况不尽相同,因而如何有针对性地改善患儿预后尚无定论。

临床研究的进展离不开基础研究的支持,免疫因素在BA发病中的作用一直是研究的热点。近期国内有研究^[11]发现,BA患儿肝组织内免疫细胞(包括巨噬细胞、库普弗细胞、细胞毒性T细胞、自然杀伤细胞等)功能异常可能是BA疾病进展的重要原因;而且该研究还发现B细胞免疫耐受异常与肝脏组织病变进展密切相关,应用利妥昔单抗治疗后改善了BA患儿的肝纤维化。目前该研究成果尚未在临床推广。

本研究收集了中国医科大学附属盛京医院近年来治疗的BA患儿的临床资料,探讨可能影响BA预后的相关因素。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2012年1月—2018年1月中国医科大学附属盛京医院收治的Ⅲ型BA患儿。纳入标准:①经术中胆道造影确诊为Ⅲ型BA。②接受Kasai手术治疗。③随访资料完整。排除标准:①经基因检测符合其他遗传代谢性疾病,如Alagille综合征等。②合并其他严重畸形。本研究获中国医科大学附属盛京医院医学伦理委员会批准后开展,伦理批号为2021PS008K。

1.2 研究内容

临床资料:性别、手术日龄、术前实验室指标[包

括总胆红素(total bilirubin, TBIL)、直接胆红素(direct bilirubin, DBIL)、间接胆红素(indirect bilirubin, IBIL)、谷草转氨酶(glutamic-oxaloacetic transaminase, GOT)、谷丙转氨酶(glutamic-pyruvic transaminase, GPT)、谷氨酰胺转肽酶(gamma-glutamyl transpeptidase, GGT)、血清白蛋白(albumin, Alb)、胆汁酸(total bile acid, TBA)、抗巨细胞病毒抗体IgM(CMV-IgM)、术中肝脏病理活检肝脏纤维化程度等。肝脏纤维化程度按照中华医学会《慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)》^[12]中的划分标准分为0~4分。

随访:本研究2个主要预后指标为黄疸清除(jaundice clearance, JC)率及自体肝生存(native liver survival, NLS)率,分别于术后1、2、3、6、12和24个月复查肝生化指标,评价黄疸消退情况及肝功能恢复情况;并统计术后3、6、12、24个月自体肝生存情况。本研究随访截止时间为2020年1月。

1.3 病例分组

根据术后6个月内DBIL是否降至正常($20\mu\text{mol/L}$)将所有病例分为黄疸消退(JC)组及黄疸未消退(JOC)组,并依据黄疸清除时间是否在2个月内将黄疸消退组患者进一步分为早期退黄组及晚期退黄组;根据是否为自体肝生存,将所有病例分为自体肝生存组及非自体肝生存组。统计分析比较各种临床生化指标对黄疸清除率和自体肝生存率的影响。

1.4 统计学方法

所有数据采用SPSS 19.0软件进行分析处理。定量资料采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验或 U 检验(根据方差齐性检验结果),定性资料采用 χ^2 检验;生存情况采用Kaplan-Meier法进行分析,生存曲线比较采用Log-rank法,预后影响因素采用Cox回归模型进行分析。 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般临床资料

2012年1月—2018年1月中国医科大学附属盛京医院共收治BA患儿106例,根据标准本研究纳入96例;其中男性48例、女性48例,平均就诊日龄为(52.4 ± 19.3)d,平均手术日龄为(62.1 ± 18.9)d,术后最长随访时间90个月,最短1个月,平均随访时间为(16.2 ± 20.3)个月。96例患儿中,自体肝生存组63例,非自体肝生存组33例

(肝移植25例、死亡8例);术中肝活检病理资料完整者77例,其中S1级7例(9.1%)、S2级16例(20.8%)、S3级25例(32.5%)、S4级29例(37.7%);Child-Pugh肝功能分级均为B级(7~8分)。

2.2 黄疸清除情况

96例患者中,61例术后6个月内DBIL降至正常范围(JC组),黄疸清除率为63.5%,平均黄疸清除时间为术后 (1.8 ± 2.4) 个月;肝功能恢复正常者27例(28.1%)。

表1 JC组与JOC组之间术前临床指标的差异

Tab 1 Differences of clinical indexes before operations between the JC group and JOC group

Index	JC group (n=61)	JOC group (n=35)	P value
Operation age/d	60.7±17.9	66.3±20.3	0.164
CMV-IgM/n(%)			0.549
+	48 (78.7)	28 (80.0)	
-	13 (21.3)	7 (20.0)	
GGT/(U·L ⁻¹)	690.4±478.0	724.3±546.8	0.458
GPT/(U·L ⁻¹)	122.1±78.5	135.0±84.6	0.812
GOT/(U·L ⁻¹)	190.5±124.3	222.3±122.7	0.721
DBIL/(μmol·L ⁻¹)	126.0±50.7	130.9±40.1	0.275
IBIL/(μmol·L ⁻¹)	51.2±48.9	35.9±15.7	0.025
TBA/(μmol·L ⁻¹)	135.2±74.3	150.2±69.4	0.830
Alb/(g·L ⁻¹)	39.9±4.1	40.3±2.5	0.020

2.3 自体肝生存情况分析

Kaplan-Meier曲线显示术后3、6、12、24个月自体肝生存率分别为92.3%、70.9%、57.8%、55.8%,可见自体肝生存率于12个月内下降最为明显,之后曲线趋向于相对平稳(图1)。

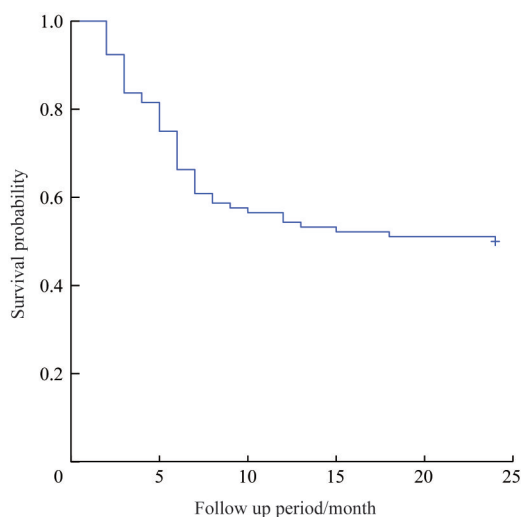


图1 96例BA患儿自体肝生存曲线

Fig 1 Native liver survival curve of 96 BA patients

在黄疸清除患者中,有39例在术后2个月内DBIL降至正常(早期退黄组),占全部黄疸清除组患者的63.9%,其余22例在术后2~6个月DBIL降至正常(晚期退黄组)。

比较分析JC组和JOC组之间各临床指标的差异,发现:2组之间手术日龄,CMV-IgM阳性率,术前GGT、GOT、GPT、DBIL、TBA等各指标差异均无统计学意义;而术前IBIL、Alb差异显著,JC组术前IBIL显著高于JOC组,术前Alb水平显著低于JOC组(均 $P<0.05$,表1)。

进一步分析黄疸清除对自体肝生存率的影响,结果发现JC组和JOC组的自体肝生存率有显著差异($P=0.000$)(图2),而且早期退黄组的自体肝生存率显著高于晚期退黄组($P=0.001$)(图3),说明黄疸清除速度是影响患儿自体肝生存的重要因素。

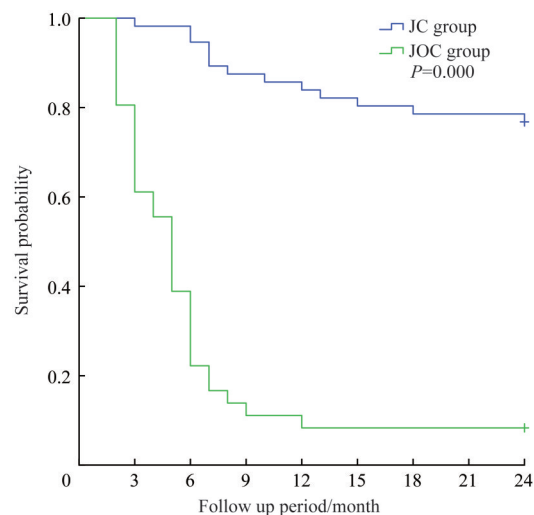


图2 JC组和JOC组自体肝生存曲线的比较

Fig 2 Comparison of native liver survival curves between the JC group and JOC group

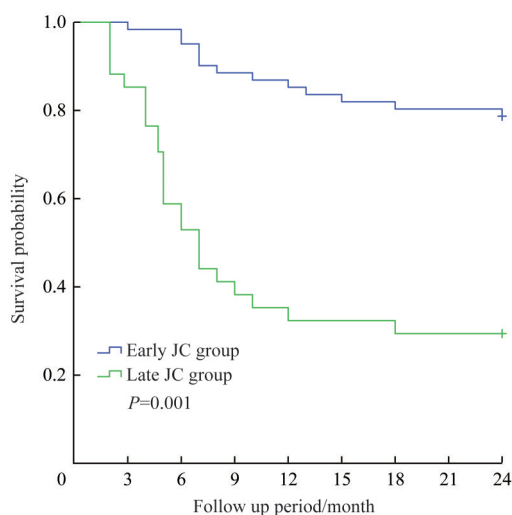


图3 早期退黄组和晚期退黄组自体肝生存曲线的比较

Fig 3 Comparison of native liver survival curves between the early JC group and late JC group

2.4 多因素Cox回归分析影响自体肝生存率的相关因素

应用Cox回归模型分析可能影响2年自体肝生存率的相关因素,纳入手术日龄、性别、术前实验室指标、CMV-IgM、肝纤维化程度,以及术后黄疸是否消退等,结果显示具有统计学意义的相关因素仅包括性别及术后黄疸是否消退,男性 [$P=0.049$, $RR=2.163$ (95%CI 1.076~4.797)]、黄疸消退 [$P=0.001$, $RR=11.488$ (95%CI 2.726~48.415)] 是BA患儿2年自体肝生存率的保护因素。

3 讨论

BA是婴儿早期导致梗阻性黄疸的严重疾病,病理特点为肝内外胆管的进行性炎症、纤维化、消失,亚洲地区发病率较高,为1/10 000~1/5 000^[4]。目前,BA的治疗方法首选Kasai手术,若手术未能成功建立胆汁引流、肝硬化渐进性加重、就诊时肝脏病变已不适合Kasai手术的患者,则应选择肝移植。

评估Kasai手术效果的指标为黄疸清除率和自体肝生存率,前者会影响后者。2019年国内多中心调查BA的总体黄疸清除率为43.5% (待发表),与文献^[4]报道的黄疸清除率还有一定差距;如何进一步提高Kasai手术术后黄疸清除率,进而提高自体肝生存率仍是目前临床研究的热点问题^[5-7]。尽管BA的分型及是否伴发其他严重畸形(如内脏转位、脾发育不良综合征)等因素影响Kasai手术的预后,但临床最常见的Ⅲ型BA的预后相关因素并不确定^[7,13-15]。本组病例的分析结果显示除术前IBIL和Alb外,未发现其他指标与黄疸清除相关。

Kasai手术时的日龄普遍被认为是影响预后的一个主要因素。诸多文献^[16-17]报道Kasai手术日龄越小的患儿自体肝生存率越高,日龄60 d之内接受手术的患儿的黄疸清除率为57%~90%,日龄90 d以上手术的患儿的黄疸清除率不足20%;但结论并不总是如此^[7]。从疾病进展的角度来看,胆道闭锁肝纤维化是一个渐进性加重的病理过程,势必随着日龄的增加而逐渐加重。肝脏病变已达到失代偿期肝硬化的患者,并不适合行Kasai手术,但临床上也常见到部分大日龄的患儿术后胆红素快速下降,而小日龄患儿不能“退黄”的情况。本研究我们比较了JC组和JOC组患者的平均手术日龄,2组并无差异。为何小日龄患儿有时不能达到理想的预后?2018年Bove等^[18]从病理学的角度对这一现象给出了解释。他们根据病变特点将BA患儿肝门区纤维块分为活动型病变和静止型病变;前者说明炎症过程正在发生,具有可逆性;后者则表明炎症过程基本结束,处于纤维瘢痕阶段。研究发现预后不良的小日龄患儿肝门病变处于不可逆的静止期。因此,个体化到每个患者,并不能以年龄因素作为预后的评估指标。

有研究者^[19-20]认为,CMV-IgM阳性是特殊类型的BA,这类患儿近期内感染过CMV,并且就诊晚、黄疸清除率低、胆管炎发生率高、肝纤维化程度重、自体肝生存率低,因而CMV-IgM阳性的BA患儿预后较阴性的患儿更差。作为一种嗜肝病毒,CMV可直接损伤胆管上皮细胞,也可通过诱导自身免疫损伤胆道,因而很多文章报道CMV感染是Kasai手术短期不良预后的独立危险因素,抗病毒治疗可能可以改善CMV-IgM阳性BA患儿的预后^[20-22]。本组病例显示CMV-IgM阳性与阴性组之间黄疸清除率无显著差异,在自体肝生存率的多因素分析中也未显示出相关性。

BA病因不明,以往认为女性发病率高于男性,因而认为该病的发生有遗传基础。基于全基因组关联研究(Genome-Wide Association Studies, GWAS)的分析并未发现性染色体有关的遗传物质与BA的发病相关联。北京儿童医院最近的一篇报道^[23]也未发现女性发病数高于男性的情况。本组男性患儿的2年自体肝生存率高于女孩,究其原因除可能与家长的治疗意愿有关外,是否包含遗传因素在内尚不清楚。

Cox回归分析结果仅发现性别及黄疸是否消退2个因素对2年自体肝生存率有影响,这与Witt等^[24]的报道一致。此外,本组病例中早期退黄组患儿的自体肝生存率显著高于后者,说明黄疸消退速度也可能影响自体肝生存率。

与既往研究不同的是,既往对BA的研究很少关注术前IBIL及Alb水平与预后的关系,本研究发现JC组术前IBIL高于JOC组、Alb低于JOC组,考虑可能与以下因素有关:BA发病早期可能伴随着肝细胞的炎症、水肿,导致IBIL摄取、转化异常,而炎症改变的肝细胞合成Alb能力降低;随着病变进展炎症改变趋于稳定,肝细胞恢复了Alb合成能力和胆红素的摄取、转化能力;因此2组之间IBIL和Alb水平的差异可能源于疾病进展阶段的不

同,也从另一个角度说明BA与婴儿胆汁淤积性肝炎在发病早期病因上存在着一定的同源性。

BA的进展过程是汇管区炎症、纤维化、增生、再管化的动态变化过程,其病因和疾病进展机制等尚不清楚。即使黄疸消退、肝功能恢复正常,肝脏病变也呈进行性加重,现有的诊治措施并不能使患者获得真正的“根治”。要取得更好的治疗效果有待于基础与临床研究的突破性进展。

参·考·文·献

- [1] Tam PKH, Chung PHY, St Peter SD, et al. Advances in paediatric gastroenterology[J]. Lancet, 2017, 390(10099): 1072-1082.
- [2] Nizery L, Chardot C, Sissauui S, et al. Biliary atresia: clinical advances and perspectives[J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2016, 40(3): 281-287.
- [3] Hopkins PC, Yazigi N, Nyland CM. Incidence of biliary atresia and timing of hepatopuertoenterostomy in the United States[J]. J Pediatr, 2017, 187: 253-257.
- [4] Chung PHY, Zheng S, Tam PKH. Biliary atresia: east *versus* west[J]. Semin Pediatr Surg, 2020, 29(4): 150950.
- [5] Scottoni F, Davenport M. Biliary atresia: potential for a new decade[J]. Semin Pediatr Surg, 2020, 29(4): 150940.
- [6] Jimenez-Rivera C, Jolin-Dahel KS, Fortinsky KJ, et al. International incidence and outcomes of biliary atresia[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2013, 56(4): 344-354.
- [7] Okubo R, Nio M, Sasaki H, et al. Impacts of early Kasai portoenterostomy on short-term and long-term outcomes of biliary atresia[J]. Hepatol Commun, 2021, 5(2): 234-243.
- [8] Wang J, Xu Y, Chen Z, et al. Liver immune profiling reveals pathogenesis and therapeutics for biliary atresia[J]. Cell, 2020, 183(7): 1867-1883. e26.
- [9] Liu Y, Peng C, 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, 2021. DOI: 10. 1007/s00431-021-04176-y.
- [10] Capparelli MA, Ayarzal VH, Halac ET, et al. Preoperative risk factors for the early failure of the Kasai portoenterostomy in patients with biliary atresia[J]. Pediatr Surg Int, 2021. DOI: 10. 1007/s00383-021-04933-y.
- [11] 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.
- [12] 中华医学会感染病学分会, 中华医学会肝病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2019年版)[J]. 实用肝脏病杂志, 2020, 23(1): 9-32.
- [13] Davenport M. Biliary atresia: clinical aspects[J]. Semin Pediatr Surg, 2012, 21(3): 175-184.
- [14] Bezerra JA, Wells RG, Mack CL, et al. Biliary atresia: clinical and research challenges for the twenty-first century[J]. Hepatology, 2018, 68(3): 1163-1173.
- [15] Wong CWY, Chung PHY, Tam PKH, et al. Long-term results and quality of life assessment in biliary atresia patients: a 35-year experience in a tertiary hospital[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2018, 66(4): 570-574.
- [16] Davenport M, Caponcelli E, Livesey E, et al. Surgical outcome in biliary atresia: etiology affects the influence of age at surgery[J]. Ann Surg, 2008, 247(4): 694-698.
- [17] Gu YH, Matsui A. Long-term native liver survival in infants with biliary atresia and use of a stool color card: case-control study[J]. Pediatr Int, 2017, 59(11): 1189-1193.
- [18] Bove KE, Thrasher AD, Anders R, et al. Inflammation, active fibroplasia, and end-stage fibrosis in 172 biliary atresia remnants correlate poorly with age at Kasai portoenterostomy, visceral heterotaxy, and outcome[J]. Am J Surg Pathol, 2018, 42(12): 1625-1635.
- [19] Hartley JL, Davenport M, Kelly DA. Biliary atresia[J]. Lancet, 2009, 374(9702): 1704-1713.
- [20] Zani A, Quaglia A, Hadzić N, et al. Cytomegalovirus-associated biliary atresia: an aetiological and prognostic subgroup[J]. J Pediatr Surg, 2015, 50(10): 1739-1745.
- [21] Mack CL. The pathogenesis of biliary atresia: evidence for a virus-induced autoimmune disease[J]. Semin Liver Dis, 2007, 27(3): 233-242.
- [22] Parolini F, Hadzić N, Davenport M. Adjuvant therapy of cytomegalovirus IgM+ve associated biliary atresia: prima facie evidence of effect[J]. J Pediatr Surg, 2019, 54(9): 1941-1945.
- [23] 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.
- [24] Witt M, van Wessel DBE, de Kleine RHJ, et al. Prognosis of biliary atresia after 2-year survival with native liver: a nationwide cohort analysis[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2018, 67(6): 689-694.

[收稿日期] 2021-03-15

[本文编辑] 瞿麟平