

消化系统疾病

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.001161

132例胆道闭锁 Kasai 术后患儿生存率及影响因素分析

李英存, 张明满, 蒲从伦, 郭春宝, 康 权, 戴小科, 熊 强, 邓玉华, 陈柏林

(重庆医科大学附属儿童医院肝胆外科、儿童发育疾病研究教育部重点实验室、儿童发育重大疾病国家国际科技合作基地、儿科学重庆市重点实验室, 400014)

【摘要】目的:探讨影响胆道闭锁(biliary atresia, BA)患儿 Kasai 术后生存率的因素, 为临床治疗方案选择及预后判断提供依据。**方法:**2007 年 1 月至 2014 年 1 月间胆道闭锁行肝门空肠吻合术(Kasai 术)且资料完整的患儿共 132 例, 随访至 2015 年 1 月。所有数据录入 SPSS19.0 进行统计分析, 运用寿命表法计算生存率, 分别采用 Kaplan-Meier 法及 COX 比例风险回归模型对 132 例患者的手术时年龄、巨细胞病毒感染、术中病检肝硬化程度、术后是否应用激素与生存率间关系进行单因素和多因素综合分析。**结果:**132 例患儿存活 35 例, 死亡 97 例; 存活患儿中位随访时间为 53.3(12~86.17)个月。BA 患儿 Kasai 术后 1 年预计生存率为 $(32.0 \pm 6.0)\%$, 2 年及 5 年预计生存率分别为 $(26.0 \pm 4.0)\%$ 及 $(24.0 \pm 4.0)\%$; 术后未应用激素组存活率为 18.7%(17/91), 应用激素组存活率为 43.9%(18/41); 肝硬化组存活率为 18.9%(14/74), 非肝硬化组存活率为 36.2%(21/58), 经 Log-rank 检验, 术后应用激素及非肝硬化为影响患儿长期生存的重要因素($P=0.027$, $P=0.037$); 经 COX 回归分析发现, 术后激素应用是影响患儿生存率的重要独立因素($RR=0.602$, $95\%CI=0.377\sim0.964$, $P=0.034$)。 **结论:**Kasai 术为提高胆道闭锁患儿生存率的有效治疗方式。术后合理应用激素治疗可能是提高术后生存率的重要措施之一。

【关键词】胆道闭锁; Kasai 术; 生存分析; 影响因素**【中图分类号】**R726**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2016-11-07

Survival analysis after Kasai procedure in 132 children with biliary atresia

Li Yingcun, Zhang Mingman, Pu Conglun, Guo Chunbao, Kang Quan,
Dai Xiaoke, Xiong Qiang, Deng Yuhua, Chen Bolin

(Department of Hepato-biliary Surgery, the Children's Hospital, Chongqing Medical University; Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorder; China International Science and Technology Cooperation base of Child development and Critical Disorders; Chongqing Key Laboratory of Pediatrics)

【Abstract】Objective: To analyze the survival rate and the risk factors in patients with biliary atresia(BA) who underwent portoenterostomy(Kasai) procedure. **Methods:** Totally 132 patients with biliary atresia who underwent Kasai procedure from January 2007 to January 2014 were recruited to this study. Data including age for Kasai procedure, presence of cirrhosis at the time of operation, use of steroids after operation and CMV infection were input in SPSS 19.0. Survival rates of the patients were calculated by life table. Kaplan-Meier method and COX proportional hazards model were used to analyze the suspected risk factors of survival. **Results:** During the 7-year follow up, 35 survived and 97 were dead among all 132 subjects. The median follow up time of survival patients were 53.3 (from 12 to 86.17) months. one-, two- and five-year survival rate were $(32.0 \pm 6.0)\%$, $(26.0 \pm 4.0)\%$ and $(24.0 \pm 4.0)\%$ respectively. The survival rates for use of steroids after Kasai procedure or not were 43.9% vs 18.7% ($P=0.027$). While the survival rates of cirrhosis at the time of the Kasai procedure or not were 18.9% vs. 36.2% ($P=0.037$). Steroid and cirrhosis were regarded as main affecting factors for survival rate according to Kaplan-Meier method. However, only the usage of steroid was the solo independent risk factor for survival rates after Kasai procedure by COX proportional hazards model ($RR=0.602$, $95\%CI=0.377$ to 0.964 , $P=0.034$).

Conclusion: Kasai procedure is an effective treatment for patients with BA, and proper usage of steroids after Kasai operation seems to be one of the important treatments to elevate the survival rate.

【Key words】 biliary atresia; Kasai procedure; survival analysis; risk factor

作者介绍: 李英存, Email: lyc380@163.com,

研究方向: 小儿胆道闭锁。

通信作者: 张明满, Email: zhangmingman-a@163.com。

基金项目: 重庆市科技计划资助项目(编号: cstc2014yykfA110014);

重庆市卫生局资助项目(编号: 2012-2-104); 国家临床重点专科建设项目(编号: 国卫办医函【2013】544)。

优先出版: <http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20170104.1008.012.html>
(2017-01-04)

胆道闭锁(biliary atresia, BA)是严重危害儿童健康的一类重大疾病,发病率为 1/14 000~1/8 000,若不经治疗,患儿多于 1 岁内死亡。肝门空肠吻合术(Kasai 术)是除肝移植术外 BA 的主要治疗手段,可有效为肝移植术争取时间,甚至有约 20%的患儿可不经肝移植治疗而健康存活^[1]。目前,国内外对胆道闭锁 Kasai 术后处理意见不一,疗效各异,尤其是国内对于 Kasai 术后治疗方案尚不统一,如何提高 BA 患儿 Kasai 术后生存率是儿外科医生面临的重大挑战。本文通过对我院 132 例 BA 行 Kasai 术患儿进行生存分析,探讨影响患儿术后长期生存率的主要因素,为临床治疗方案选择及预后判断提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

研究对象为我院 2007 年 1 月至 2014 年 1 月间胆道闭锁行 Kasai 术且随访资料完整的患儿 132 例。胆道闭锁确诊方法:黄疸患儿,术前经血生化及 B 超、MRCP 检查怀疑有胆道闭锁,均行开腹手术胆道探查,碘海醇胆道造影确诊为胆道闭锁,胆道闭锁分型采用国际通用标准分为 3 型,即 I 型(胆总管闭锁)、II 型(肝管闭锁)、III 型(肝门部闭锁)。

1.2 手术方式

采用 Kasai 术式,术中充分剪除肝门三角形纤维块。剪除范围侧面达门静脉左右分支入肝处,纵向达门静脉后壁水平,肝门空肠吻合采用 5-0 PROLENE 线端端吻合或端侧吻合。

1.3 术后处理

①术后抗生素应用:三代头孢+半合成青霉素+甲硝唑,静脉用药约 11 d,出院后口服三代头孢 1 周。②激素应用:术后 5~7 d 静脉滴注甲基强的松龙 20、15、10 mg/d 依次减量,各连续 2 d,后减量为强的松口服至胆红素恢复正常后减量停药,或直接强的松口服 5~10 mg/d。因目前胆道闭锁术后激素治疗与否未达成一致共识,部分患儿术后未应用激素治疗。③熊去氧胆酸:20 mg/(kg·d),至黄疸完全消退。

1.4 巨细胞病毒(cytomegalovirus, CMV)感染诊断方法

依据中华医学会儿科学分会感染学组和全国临床病毒感染协作组《儿童巨细胞病毒性感染诊断和防治指南》,检测特异性病毒抗体及特异性病毒基因检测。两者其中 1 项阳性考虑为巨细胞病毒感染。

1.5 肝硬化诊断标准

手术肝活检标本,采用 HE 染色,肝纤维化程度采用 Metavir 肝纤维化评分系统:F0 为无纤维化;F1 汇管区纤维增生,未见分隔;F2 汇管区纤维增生,少量分隔;F3 较多分隔,但未见硬化;F4 肝硬化。其中 F0~F3 归为无肝硬化组,F4 为肝硬化组。

1.6 术后随访方式

术后 1、3、6、12、24、60 个月于门诊或当地定期随访肝功

能及肝脏彩超。同时记录死亡时间,当在随访过程中进行肝移植的病例因均为 Kasai 术后恢复不良,如不行肝移植手术,均可能近期死亡,故归入死亡组。

1.7 统计分析

所有数据录入 SPSS 19.0 进行统计分析,运用寿命表法计算生存率,分别采用 Kaplan-Meier 法及 Cox 比例风险回归(赋值表见表 1)模型对 132 例患者手术时年龄、巨细胞病毒感染、术中病检肝硬化程度、术后是否应用激素与生存率间关系进行单因素和多因素综合分析。检验水准 $\alpha=0.05$

表 1 COX 比例风险回归模型赋值
Tab.1 Assignment of COX's proportional hazards regression model

变量	赋值
年龄	1: <60 d; 2: 60~90 d; 3: ≥90 d
激素使用	1: 无激素使用; 2: 有激素使用
肝硬化	1: 无肝硬化; 2: 有肝硬化
巨细胞病毒感染	1: 有感染; 2: 无感染

2 结果

2.1 一般资料

回顾性分析我院于 2007 年 1 月至 2014 年 1 月间胆道闭锁行 Kasai 术且资料完整的患儿共 132 例,2014 年 1 月以后患儿因随访时间不满 1 年,可能增加存活比例,故未列入其中。所有患儿均随访至 2015 年 1 月。其中男 65 例,女 67 例;I 型闭锁 6 例,II 型闭锁 3 例,III 型闭锁 123 例。平均手术年龄(74.42 ± 25.08) d。存活者术后中位随访时间 53.3(12.0~86.17)个月。132 例患儿手术年龄分组、CMV 感染、术后激素使用及术中病检肝硬化情况的生存率详见表 2。

表 2 胆道闭锁 Kasai 术患儿一般资料及统计结果
Tab.2 Basic information and statistic results for patients of BA after Kasai procedure

一般资料	例数 (n)	存活(%)	死亡(%)	总体生存时间(月)	χ^2 值	P 值
手术年龄					0.699	0.705
~60 d	37	11(29.7)	26(80.3)	23.73 ± 4.24		
~90 d	66	18(27.3)	48(72.7)	27.63 ± 4.35		
>90 d	29	6(20.7)	23(79.3)	22.86 ± 5.90		
CMV					1.535	0.215
+	58	13(22.4)	45(77.6)	23.64 ± 4.26		
-	74	22(29.7)	52(70.3)	29.73 ± 4.21		
术后激素使用					4.906	0.027
使用	41	18(43.9)	23(56.1)	31.69 ± 4.77		
未使用	91	17(18.7)	74(81.3)	22.16 ± 3.23		
术中病检肝硬化					4.367	0.037
有	74	14(18.9)	60(81.1)	22.27 ± 3.61		
无	58	21(36.2)	37(63.8)	26.26 ± 3.39		

2.2 生存率

截至 2015 年 1 月,132 例患儿共随访 7 年,存活 35 例,死亡 97 例,总体存活率为 26.52%(35/132);中位生存时间 8.00 个月,平均存活(27.29 ± 3.06)个月;1 年预计生存率为 $(32.0 \pm 6.0)\%$,2、5、7 年预计生存率分别为 $(26.0 \pm 4.0)\%$ 、 $(24.0 \pm 4.0)\%$ 、 $(24.0 \pm 4.0)\%$ 。结果显示,从随访 2.5 年起,预计生存率即稳定于 $(24.0 \pm 4.0)\%$ 。生存曲线如图 1 所示。

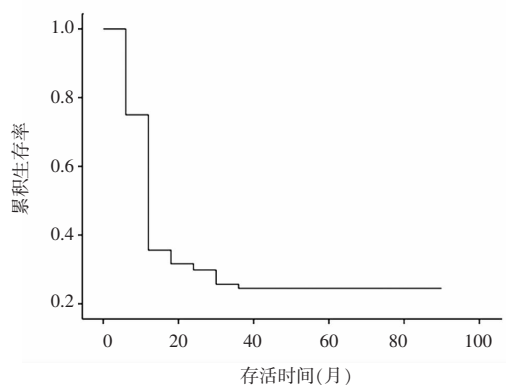


图 1 132 例 BA 患儿 Kasai 术后生存曲线

Fig.1 Survival curve of 132 BA patients after Kasai procedure

2.3 生存率影响因素分析

随访 7 年过程中,术后未应用激素组存活率为 18.7% (17/91),应用激素组存活率为 43.9% (18/41);肝硬化组存活率为 18.9% (14/74),非肝硬化组存活率为 36.2% (21/58)。经 Log-rank 检验发现,术后合理应用激素及未发生肝硬化者能显著提高患儿长期生存时间,平均生存时间分别为 (31.69 ± 4.77) 个月 vs. (22.16 ± 3.23) 个月 ($P=0.027$), (22.27 ± 3.61) 个月 vs. (26.26 ± 3.39) 个月 ($P=0.037$) (表 2;图 2,图 3)。本文未发现手术时年龄及 CMV 感染对长期生存率有影响 ($P>0.05$)。

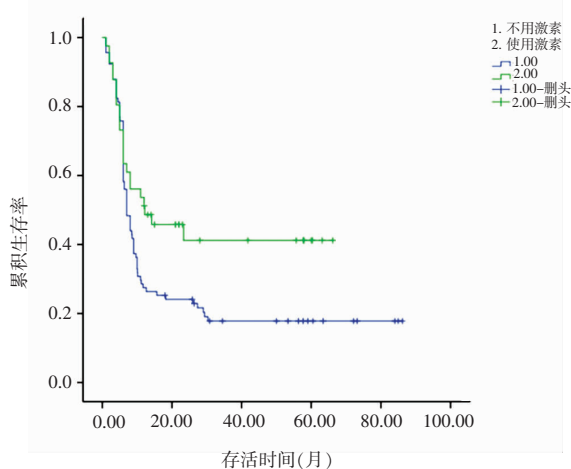


图 2 BA 患儿 Kasai 术后激素使用对生存率影响曲线

Fig.2 Effect of glucocorticoid on survival curve after Kasai procedure

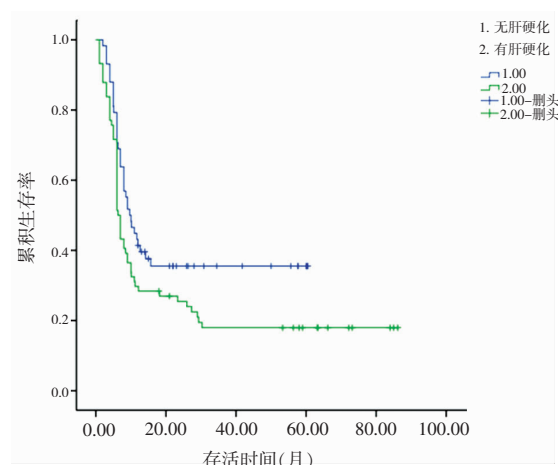


图 3 BA 患儿术中肝硬化情况对生存率影响曲线

Fig.3 Effect of liver cirrhosis on survival curve after Kasai procedure

将各可能影响 BA 患儿术后生存率的因素纳入 COX 回归分析,结果显示仅有术后是否应用激素治疗是影响患儿长期生存的重要独立因素,RR 值为 0.602 (95%CI=0.377~0.964), $P=0.034$ (图 4)。

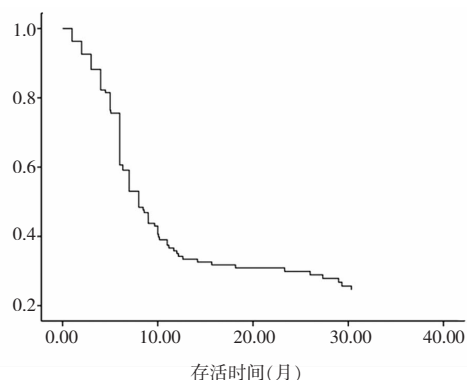


图 4 COX 回归分析 BA 患儿 Kasai 术后生存曲线

Fig.4 Survival curve of BA patients after Kasai procedure by COX regression analysis

3 讨论

Kasai 术是胆道闭锁的首选治疗方式,可有效延长患儿生命,为进一步行肝移植术提供条件。随手术技术的进一步成熟及术后治疗措施的改进,胆道闭锁 Kasai 术后自体肝长期生存率得到进一步提高。2005 年,日本曾有随访报道,19% 的患儿可不行肝移植术而存活至成人^[1];国内有多中心综合治疗胆道闭锁,术后 2 年生存率达 56.1% 的报道^[2],5 年生存率达 36.1%^[3]。

本文对我院 2007 年 1 月至 2014 年 1 月间 132 例 BA 行 Kasai 术患儿生存情况进行了 7 年的随

访,结果显示 1、2、5 年预计生存率分别为 $(32.0 \pm 4.0)\%$ 、 $(26.0 \pm 4.0)\%$ 、 $(24.0 \pm 4.0)\%$,比国内相关报道低。考虑原因可能与不同报道中调查对象闭锁类型、术中肝硬化情况、术后综合治疗方案不同有关。上述 2 篇中文报道均未对可能影响生存率的因素进行分析,而本文中当手术时尚未发生肝硬化者,7 年预计生存率可达 36.2%;若在术后采用合理激素治疗,患儿预计长期生存率约为 43.9%,与国内报道相似。同时,笔者也发现,当患儿术后存活时间超过 2.5 年,长期存活概率大大增加,提示在 Kasai 术后 2.5 年是治疗随访的关键时期。

为了解影响胆道闭锁患儿 Kasai 术后长期生存的因素,本文采用 Kaplan-Meier 法及 COX 比例风险回归模型对可能的影响因素进行了分析。结果发现,手术时无肝硬化及术后合理应用激素治疗是维持 BA 患儿术后长期存活的主要因素;经 COX 回归分析发现,术后是否应用激素治疗是影响 BA 患儿生存的独立危险因素。

目前认为激素在胆道闭锁术后治疗中具有较重要作用,其机制可能与有效刺激胆汁流量、抑制炎症和免疫过程发挥抗炎和免疫抑制作用有关。尽管如此,胆道闭锁术后是否应用激素治疗在世界范围内仍存在争议。术后应用激素治疗在日本较为普遍,然而,2006 年欧洲胆道闭锁会议对于 Kasai 术后是否应用激素尚未达成共识;我国学者意见亦未完全统一^[4-5]。有研究显示,大剂量类固醇治疗胆道闭锁可有效改善胆汁引流及减少胆管炎发生率^[4],从而提高患儿存活时间。本文中,早期患儿因国内当时对胆道闭锁术后应用激素与否看法不一,故大部分患儿术后未予激素治疗,也有参考文献选用口服或甲基强的松龙静脉注射冲击治疗作为 Kasai 术辅助治疗方法,随访 7 年发现,未应用激素组存活率为 18.7% (17/91),应用激素组存活率为 43.9% (18/41);经 Kaplan-Meier 法进行生存分析,术后应用激素组比未应用激素组能更有效延长患儿生存时间 $[(31.69 \pm 4.77) \text{ 个月 vs. } (22.16 \pm 3.23) \text{ 个月}]$, $P=0.027$;COX 回归分析也显示术后是否使用激素是影响患儿长期生存的重要独立因素。由此可见,术后合理应用激素治疗可能对改善 BA 患儿预后有帮助,但本组患儿应用激素方法不统一(包括口服及静脉应用),需进一步规范激素应用方法并进行是否应用激素患儿生存率比较。

肝纤维化是胆道闭锁的主要并发症,若不经手术治疗,患儿往往因胆汁性肝硬化死亡。多数报道显示,手术年龄越大肝纤维化程度越高,而肝纤维化程度可影响手术预后^[6-8]。本研究发现,胆道闭锁合并肝硬化患者,术后患儿生存时间明显低于未发生肝硬化患者 $[(22.27 \pm 3.61) \text{ 个月 vs. } (26.26 \pm 3.39) \text{ 个月}]$, $P=0.037$,提示 BA 合并肝硬化是影响胆道闭锁术后长期生存的重要因素。然而,多因素分析并未显示出统计学差异,说明肝硬化并非影响胆道闭锁术后生存率的独立危险因素。

通常认为手术年龄是影响胆道闭锁 Kasai 术后生存的主要因素之一。多数学者认为 BA 患儿最佳手术年龄应在 60 d 内,30 d 内行手术治疗疗效最佳;30~90 d 内手术疗效无差别(80% 患儿胆色素可恢复正常);当手术年龄超过 90 d 时,仅对 20%~30% 的患儿有效。然而,本文结果显示,不同手术年龄 BA 患儿术后存活率为 22%~27%,Log-rank 检验未发现不同组间存活率有统计学差异,这与部分文献报道相符^[9-10],提示手术年龄可能与胆道闭锁预后相关性不大。

多项研究表明,病毒感染可能与胆道闭锁发生有关,这些病毒包括巨细胞病毒、轮状病毒、呼吸道肠道病毒等。国内对胆道闭锁与巨细胞病毒感染的相关性研究较多,研究显示胆道闭锁患儿中巨细胞病毒活动性感染比例高达 50% 以上。目前,对于巨细胞病毒感染对胆道闭锁术后疗效存在争议,国内外均有报道认为病毒感染并未影响 Kasai 术疗效,但也有少数研究发现巨细胞病毒感染患儿术后黄疸清除率明显降低,而胆管炎发生率明显升高,可能影响术后生存时间^[11]。本文并未得出病毒感染与生存率之间存在相关性,与多数文献报道相符,提示病毒感染虽然可能是 BA 发生的原因之一,但尚不足以影响患儿预后。

综上所述,我院胆道闭锁 Kasai 术后 1、2、5 年预计生存率分别为 $(32.0 \pm 4.0)\%$ 、 $(26.0 \pm 4.0)\%$ 、 $(24.0 \pm 4.0)\%$,术后 2.5 年内是随访治疗的关键时期。胆道闭锁 Kasai 术后疗效与多种因素有关,除手术肝门板切除范围要求足够广之外,术后规范化治疗对于提高患儿生存率也有较大作用,其中合理应用激素治疗可能对提高患儿生存率具有较大作用。激素治疗的有效性及其规范性仍需多中心、前瞻性研究加以确定。