

文章编号 1006-8147(2023)03-0295-07

论著

免疫炎症指数与胆道闭锁 Kasai 术后自体肝生存时间 相关:倾向性评分匹配分析

刘志杰¹, 林峰¹, 王皓洁¹, 李鑫¹, 李梦迪², 祖力帕尔·雪合热提¹, 阿里木江·阿不都热依木¹

(1.乌鲁木齐市第一人民医院(乌鲁木齐儿童医院)外科, 乌鲁木齐 830000; 2.天津市儿童医院普通外科, 天津 300134)

摘要 目的:探讨胆道闭锁(BA)术前系统性免疫炎症指数(SII)与 Kasai 术后自体肝生存情况的相关性。方法:收集 148 例行 Kasai 术 BA 患儿临床资料,根据术前化验结果计算 SII 并二分化处理(低和高 SII 组),进行倾向性评分匹配(PSM)后运用单因素/多因素回归分析 SII 水平对术后临床结局的影响。结果:以 24 个月自体肝生存情况为因变量,利用受试者工作特征曲线(ROC 曲线)确定 SII 高低分组的最佳临界值为 143.8。经 1:1 匹配后筛选出低或高 SII 患者各 34 例,两组临床资料差异无统计学意义($P>0.05$)。PSM 后分析发现,高 SII 组较低 SII 组在术后 24 个月自体肝生存率、黄疸清除及肝功能恢复良好率更低(均 $P<0.05$)。回归分析显示:高肝纤维化分级(Ⅳ级相对Ⅰ级, $OR=29.894, 95\%CI:4.393\sim70.322$)、营养不良($OR=28.434, 95\%CI:3.285\sim246.109$)及术前高 SII 水平($OR=41.027, 95\%CI:7.836\sim214.805$)为 24 个月自体肝未生存的独立危险因素(均 $P<0.05$)。结论:SII 可作为 BA 患者 Kasai 术后对临床结局进行评估判断的早期生物指标,并作为独立危险因素影响 Kasai 术后的自体肝生存时间。

关键词 免疫炎症指数;胆道闭锁;Kasai 手术;临床结局;自体肝生存

中图分类号 R726.1+R726.5

文献标志码 A

Correlation of immune-inflammation index with native liver survival after Kasai surgery for biliary atresia: propensity score matching analysis

LIU Zhi-jie¹, LIN Feng¹, WANG Hao-jie¹, LI Xin¹, LI Meng-di², Zulipaer·Xuehereti¹, Alimujiang·Abudureyimu¹

(1.Department of General Surgery, Urumqi First People's Hospital (Urumqi Children's Hospital), Urumqi 830000, China; 2.Department of General Surgery, Tianjin Children's Hospital, Tianjin 300134, China)

Abstract Objective: To investigate the correlation between the preoperative systemic immune-inflammation index (SII) of biliary atresia (BA) and native liver survival after Kasai surgery. **Methods:** The clinical data of 148 children with BA receiving Kasai operation were collected, and SII was calculated and dichotomized (low and high SII groups) based on preoperative laboratory results. Propensity score matching (PSM) was performed followed by univariate/multi-factor regression to analyze the effect of SII level on postoperative clinical outcomes. **Results:** Using 24-month native liver survival as the dependent variable, the ROC curve was used to determine the optimal threshold value of 143.8 for the high and low SII groups. Thirty-four patients each with low or high SII were screened after 1:1 matching, and there was no statistical difference in the clinical data between the two groups ($P>0.05$). Post-PSM analysis revealed that the high SII group had lower postoperative 24-month native liver survival, jaundice clearance and good recovery of liver function compared to the low SII group (all $P<0.05$). Regression analysis showed that high liver fibrosis grade (grade Ⅳ versus grade Ⅰ, $OR=29.894, 95\%CI:4.393\sim70.322$), malnutrition ($OR=28.434, 95\%CI:3.285\sim246.109$) and high preoperative SII level ($OR=41.027, 95\%CI:7.836\sim214.805$) were independent risk factors for 24-month native liver non-survival (all $P<0.05$). **Conclusion:** SII can be used as an early biological indicator to assess the judgment of clinical outcomes after Kasai in BA patients and as an independent risk factor to influence the time to native liver survival after Kasai operation.

Key words systemic immune-inflammation index; biliary atresia; Kasai operation; clinical outcome; native liver survival

胆道闭锁(biliary atresia, BA)是一种炎症性闭塞性胆管病,表现为肝内、外胆管进行性炎症和纤维化,常伴有新生儿期黄疸和大便苍白^[1-2]。国外数据显示,每万例活产中 BA 的发病率为 0.58~1.06 例^[3-4],而

国内数据显示每万例活产中 BA 的年发病率为 1.85 例^[5]。BA 的病因复杂,其中淋巴细胞介导的胆道炎症可能是胆管损伤发生的主要机制^[1]。国内外多数学者认为,基于肝外胆管闭锁不同部位进行分型可能更有利于指导手术方案和临床结局,包括Ⅰ型:胆总管闭锁(5%);Ⅱ型:肝管闭锁(3%);Ⅲ型:肝门部闭锁(92%)。

基金项目 新疆维吾尔自治区自然科学基金面上项目(2022D01A27)

作者简介 刘志杰(1979-),男,主治医师,硕士在读,研究方向:儿外科学;通信作者:阿里木江·阿不都热依木, E-mail:alm0223@163.com。

BA病情发展迅速,需要积极治疗。有专家指出,应早期施行肝移植。但主流学者赞成采用 Kasai 术式进行治疗,实现自体肝存活的治疗效果或者为肝移植创造手术时机和条件。尽管如此,Kasai 术后仍面临胆管炎、门脉高压在内的多种并发症,以及自体肝是否存活等问题^[6-7]。研究显示,Ⅲ型 BA 术后临床结局较Ⅰ型和Ⅱ型差^[8]。肝移植作为 Kasai 术后继续恶化的挽救性治疗,占儿科肝移植的近 80%^[9]。但如何预测术后自体肝的生存状态,现阶段尚无明确指标。寻找影响自体肝生存状态的危险因素和预测自体肝生存状态生物标志物具有重要意义。

近年来,基于血常规结果的炎症评估指标,如中性粒细胞-淋巴细胞比率、血小板-淋巴细胞比率及系统性免疫炎症指数(systemic immune-inflammation index, SII)等,广泛应用于炎症或相关疾病的病情严重程度或预后的判断。研究认为,血小板、中性粒细胞和淋巴细胞均作为炎症细胞参与炎症,基于三者开发的综合指数 SII 能更全面地评估全身炎症和免疫应答之间的平衡状态^[10]。Lakshminarayanan 等^[2]发现,BA 患者中 30% 的肝组织病理检查提示有明显炎症浸润,且基因芯片检测发现与炎症途径相关的基因在 BA 患者肝组织中具有明显过表达现象^[11]。此外,当肝脏在被炎症浸润时,淋巴细胞介导的胆道炎症是发生胆管损伤的最可能机制^[1]。鉴于此,笔者提出猜想:SII 或许可作为 BA 术后的预后相关指标。查阅文献发现,现阶段尚缺乏 SII 与 BA 联系的相关研究。因此,本研究旨在探讨 SII 水平是否与 BA 患者 Kasai 术后的临床结局相关,主要评估标准为 24 个月自体肝生存时间。

1 对象与方法

1.1 研究对象 回顾性收集乌鲁木齐儿童医院和天津市儿童医院 2018 年 1 月—2021 年 12 月收治的 BA 患者为研究对象,其纳入标准:(1)参考 2018 年版中华小儿外科《胆道闭锁诊断及治疗指南》中 Kasai 分型^[8],术中探查明确为Ⅲ型 BA 且行 Kasai 手术(主刀术者均相同)。(2)术后取肝脏组织进行病理检查判断肝纤维化分级。(3)临床资料完整,术后配合定期随访。排除标准:(1)合并其他结构畸形或遗传代谢性疾病者。(2)患者家属不配合诊疗或相关资料不齐全、失访者。(3)Kasai 术后因各种原因再次行腹部手术者,如胆汁引流不畅再次行 Kasai 术、黏连性肠梗阻/吻合口瘘行开腹探查术等。本研究所有病例均采用开腹手术方式,临床资料收集获得乌鲁木齐儿童医院和天津市儿童医院伦理委员会审核通过(伦理号:2022-45、2021-YKY-01)。

1.2 研究方法 查阅相关文献,回顾性收集可能或潜在影响患儿 Kasai 术后自体肝生存时间的术前临床资料,包括基本资料:胎龄、出生体重、性别、Kasai 术时日龄、身高、体重、肝脏纤维化分级;术前相关化验指标:白蛋白(ALB)、谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)、总胆红素(TB)、直接胆红素(DB)、碱性磷酸酶(ALP)、 γ -谷氨酰转肽酶(γ -GT)、血小板计数、中性粒细胞计数及淋巴细胞计数。所有患儿于术后 1、3、6、12、24 个月于我科门诊进行随访评估,研究终点为术后 24 个月。本研究关注的主要结果为术后自体肝生存时间,次要结果为黄疸清除、肝功能恢复及胆管炎发生情况。

1.3 相关标准或定义 SII:收集术前的血常规结果进行计算,公式为:血小板计数($10^9/L$) \times 中性粒细胞计数($10^9/L$)/淋巴细胞计数($10^9/L$)^[12]。

营养状况评估:采用 Z 值评分法,根据 Kasai 术时日龄、身高、体重计算年龄别身高(HAZ)及年龄别体重(WAZ)进行评估,当 HAZ 和 WAZ 的分值 <-2 则认为存在营养不良^[13]。肝纤维化分级:术中取肝脏组织进行 Masson 染色后在光镜下依据 Ohkuma's 分级标准将其分为Ⅰ~Ⅳ级:Ⅰ级,肝门管区轻度纤维化;Ⅱ级,临近门管区轻度桥连接纤维化;Ⅲ级,伸向临近门管区重度桥连接纤维化;Ⅳ级,肝硬化,假小叶形成。黄疸消除:Kasai 术后 6 个月内血清总胆红素降至 $20 \mu\text{mol/L}$ 以下^[14]。肝功能恢复:(1)良好:术后 1 年内 ALT、AST 下降达术前指标的 30%,胆汁引流通畅。(2)较差:术后 1 年内 ALT、AST 下降未达术前的 30%或不降反升,胆汁引流不畅,出现相关并发症等^[15]。胆管炎:排除其他疾病或其他原因无法解释的高热(体温 $\geq 38.5^\circ\text{C}$);皮肤巩膜黄染加重或消退后反复出现;大便颜色变浅或再次出现陶土色;血清总胆红素与直接胆红素升高;血常规提示 C 反应蛋白及中性粒细胞升高。早发胆管炎为发病时间在术后 1 个月内,晚发胆管炎为 1 个月后至 6 个月内发作次数 <3 次,频发胆管炎为 6 个月内发作次数 ≥ 3 次^[16]。

1.4 统计学处理 利用 Excel 2010 软件对病历数据进行双人核对录入,采用 SPSS 22 软件进行统计分析。首先采用受试者工作特征(ROC)曲线和约登指数(约登指数=敏感度+特异度-1)对 SII 数值变量进行二分化处理,以术后 24 个月自体肝生存率为结局变量,计算出 SII 的最佳截断值,将其记为低或高 SII 组。应用倾向性评分匹配(PSM)模块按 1:1 进行低 SII 组与高 SII 组患者的匹配,卡钳值设置为 0.25,组间均衡性的评价因素为标准差异,标准差异 <0.1 则

认为组间变量均衡较好。本研究中计量资料经 *Shapiro-Wilk* 检验评估正态性,若符合则采用 $\bar{x} \pm s$ 表示, *t* 检验;若不符合则以四分位间距表示,非参数秩和检验(*Mann-Whitney* 检验)。计数资料以 $n(\%)$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验。单因素/多因素回归分析 Kasai 术后自体肝生存时间的独立影响因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 基本资料 本研究共计收集符合标准研究对象 148 例,其中男 58 例(39.2%),女 90 例(60.8%);手术日龄 17~115 d(平均日龄 60.2 d);Kasai 术中取肝脏组织进行 Masson 染色,肝纤维化分级分别为 I 级 25 例(16.9%)、II 级 59 例(39.9%)、III 级 46 例(31.1%)、IV 级 18 例(12.2%);经营养评估发现术前营养不良 37 例(25.0%)。本研究关注:主要结果患者在随访期内发现最低自体肝生存时间为 2.8 个月(平均 15.7 个月),3、6、12、24 个月总体自体肝生存率分别 98.6%、81.8%、58.1%及 42.6%;次要结果病例中黄疸清除率 45.3%、肝功能恢复良好率 52.0%及胆管炎发生率 55.4%(早发率与频发率分别为 10.8%、15.5%)。

2.2 SII 数值变量的二分化处理 Kasai 术后 24 个月自体肝生存的患者 SII 数值明显低于自体肝未生存者(中位数:103.7 vs. 218.5),差异具有统计学意义($P < 0.05$,图 1)。以自体肝生存情况作为因变量,采用 ROC 曲线对 SII 数值变量进行二分化处理(图 2),通过计算最大约登指数确定最佳临界值:143.8,此时敏感度和特异度分别为 88.89%、92.94%。根据截断值将患者分为低 SII 组($SII \leq 143.8, n=62$)和高 SII 组($SII > 143.8, n=86$)。

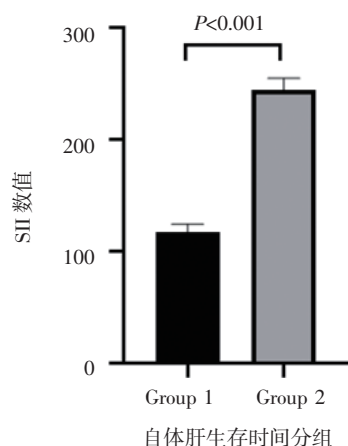


图 1 SII 数值在 24 个月自体肝生存情况中的比较

Fig 1 Comparison of SII level in 24-months native liver survival

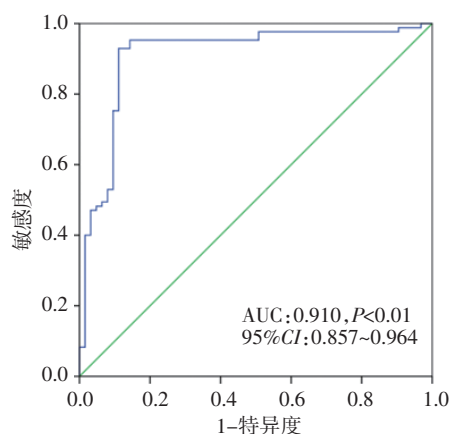


图 2 SII 水平预测自体肝生存情况的 ROC 曲线

Fig 2 ROC curve analysis of SII level for predicting native liver survival

2.3 临床资料 PSM 结果本研究在 PSM 前,共计纳入研究对象 148 例,其中低 SII 者 62 例(41.9%)。总体而言,低 SII 组和高 SII 组临床资料比较见表 1,低 SII 组患者术时日龄、ALT、AST、TB、DB、ALP、 γ -GT、肝纤维化分级及营养不良比例低于高 SII 组,而 ALB 水平高于高 SII 组患者,差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$),两组中以上因素的标准化均数差均 > 0.1 ,提示未匹配前组间变量均衡性较差。为降低混杂偏倚,以高 SII 为基准进行 PSM,共 34 对匹配成功。匹配后,低 SII 组和高 SII 组患者的临床资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$,表 1)。且 PSM 后基线均衡性分析显示组间均衡性较好,具有可比性(图 3)。

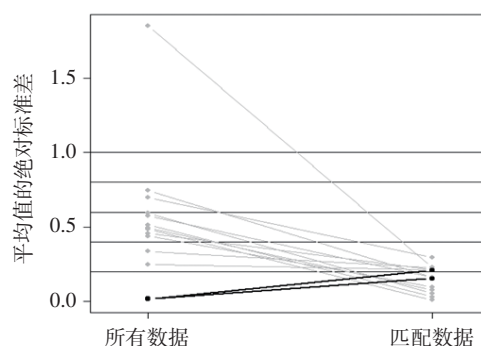


图 3 PSM 后基线均衡性分析示意图

Fig 3 Schematic diagram of baseline equilibrium analysis after PSM

2.4 SII 水平对短期临床结局的影响 本研究将 BA 患者 Kasai 术后 24 个月自体肝生存作为主要临床结局,黄疸清除、肝功能恢复、胆管炎发生情况为次要临床结局,探究 SII 水平对预后影响。匹配前结果显示(表 2),高 SII 组较低 SII 组术后 24 个月自

体肝生存率(8.1%vs.90.3%)、黄疸清除(30.2%vs.88.7%)及肝功能恢复良好(27.9%vs.85.5%)的比例更低,术后胆管炎发生率更高(69.8%vs.35.5%),组间差异均有统计学意义($P<0.05$);但胆管炎发生时间及频次与SII水平的差异未显示统计学意义($P>0.05$)。24个月自体肝累计存活率的比较,高SII组3、6、12、24个月自体肝生存率分别为97.7%、70.9%、32.6%、8.1%,低SII组为100%、96.8%、93.5%、

90.3%,两组差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$),见图4A。匹配后结果显示(表2),高SII组较低SII组在术后24个月自体肝生存率、黄疸清除及肝功能恢复良好的比例更低,而术后胆管炎发生情况无统计学意义。24个月自体肝累计存活率的比较,高SII组3、6、12、24月自体肝生存率分别为100%、73.5%、41.2%、20.6%,低SII组为100%、94.1%、88.2%、82.4%,两组差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$),见图4B。

表1 PSM分析前后BA患者术前SII高低情况的临床资料比较

Tab 1 Comparison of clinical data of preoperative SII high or low in BA patients before and after PSM analysis

因素	匹配前, n=148		P	匹配后, n=68		P
	低SII组(n=62)	高SII组(n=86)		低SII组(n=34)	高SII组(n=34)	
胎龄(周)*	37.4(35.5, 38.3)	37.0(35.8, 38.1)	0.468	38.2(37.1, 38.6)	38.4(37.4, 39.6)	0.620
出生体重(g)*	2 985(2 613, 3 345)	2 940(2 610, 3 270)	0.868	3 090(2 775, 3 430)	3 000(2 735, 3 403)	0.808
性别[n(%)]			0.052			0.612
男	30(48.4)	28(32.6)		11(32.4)	13(38.2)	
女	32(51.6)	58(47.4)		23(67.6)	21(61.8)	
术时日龄(d)*	55.3±15.7	63.9±19.9	0.005	57.8±16.6	62.9±18.2	0.227
肝纤维化分级[n(%)]			<0.001			0.454
I级	17(27.4)	8(9.3)		5(14.7)	5(14.7)	
II级	30(48.4)	29(33.7)		17(50.0)	11(32.4)	
III级	13(21.0)	33(38.4)		10(29.4)	14(41.2)	
IV级	2(3.2)	16(18.6)		2(5.9)	4(11.8)	
营养不良[n(%)]			0.001			1.000
是	7(11.3)	30(34.9)		6(17.6)	6(17.6)	
否	55(88.7)	56(65.1)		28(82.4)	28(82.4)	
ALB(g/L)*	37.9(32.8, 40.1)	33.9(30.6, 36.4)	0.001	35.7(31.1, 39.1)	31.8(28.4, 37.3)	0.467
ALT(U/L)*	68.0(38.7, 142.5)	88.4(46.7, 163.1)	0.030	59.0(43.7, 146.8)	54.9(37.9, 187.7)	0.808
AST(U/L)*	99.3(63.4, 174.4)	154.5(96.3, 269.9)	0.030	111.5(67.1, 187.4)	137.0(75.6, 287.4)	0.467
TB(μmol/L)*	36.7(12.9, 73.4)	112.2(36.6, 297.7)	<0.001	68.7(19.8, 360.0)	61.5(18.5, 308.8)	1.000
DB(μmol/L)*	21.0(7.0, 46.2)	103.5(32.5, 227.9)	<0.001	38.2(13.9, 278.1)	40.2(10.7, 218.8)	0.808
ALP(U/L)*	348.1(260.8, 477.0)	598.5(416.2, 884.0)	<0.001	418.0(309.4, 531.5)	438.6(274.0, 663.0)	0.330
γ-GT(U/L)*	173.8(94.7, 279.6)	300.3(171.2, 518.0)	0.002	219.7(93.5, 367.0)	261.7(115.0, 387.9)	0.467

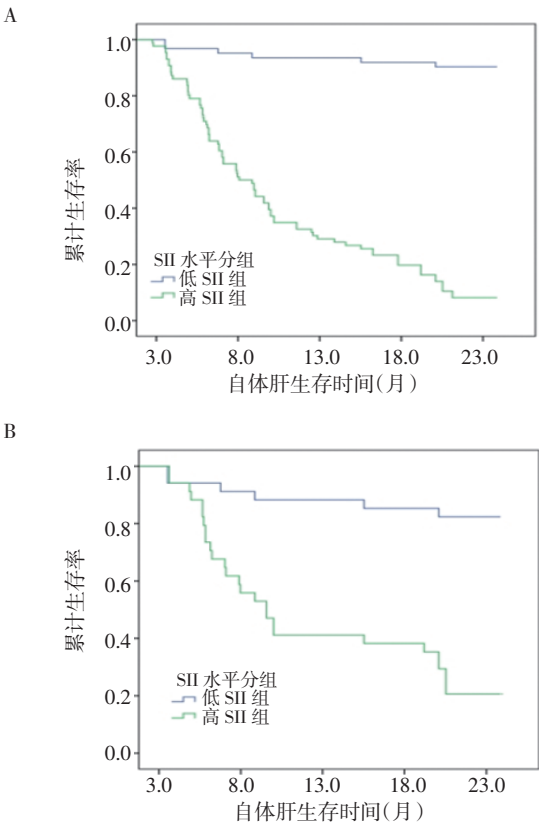
注:PSM:倾向性评分匹配;BA:胆道闭锁;ALB:白蛋白;ALT:谷丙转氨酶;AST:谷草转氨酶;TB:总胆红素;DB:直接胆红素;ALP:碱性磷酸酶;γ-GT:γ-谷氨酰转肽酶;*采用四分位间距表示,非参数秩和检验;#采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,t检验

表2 SII水平对BA患者Kasai术后短期临床结局的影响[n(%)]

Tab 2 Influence of SII level on short-term outcomes after Kasai operation in BA children[n(%)]

临床结局	匹配前		χ^2	P	匹配后		χ^2	P
	低SII组(n=62)	高SII组(n=86)			低SII组(n=34)	高SII组(n=34)		
24个月自体肝生存	56(90.3)	7(8.1)	99.531	<0.001	28(82.4)	7(20.6)	25.964	<0.001
黄疸清除	55(88.7)	26(30.2)	49.724	<0.001	27(79.4)	11(32.4)	15.270	<0.001
肝功能恢复			47.852	<0.001			15.941	<0.001
良好	53(85.5)	24(27.9)			29(85.3)	13(38.2)		
较差	9(14.5)	62(72.1)			5(14.7)	21(61.8)		
胆管炎发生	22(35.5)	60(69.8)	17.138	<0.001	16(47.1)	20(58.8)	0.944	0.331
早发胆管炎	2(9.1, n=22)	14(23.3, n=60)	2.079	0.149	2(12.5, n=16)	2(10.0, n=20)	0.056	0.813
频发胆管炎	2(9.1, n=22)	18(30.0, n=60)	3.816	0.051	2(12.5, n=16)	4(20.0, n=16)	0.360	0.549

注:PSM:倾向性评分匹配;BA:胆道闭锁



注:A:PSM 前;B:PSM 后;SII:系统性免疫炎症指数;BA:胆道闭锁

图 4 不同 SII 分组 BA 患者 Kasai 术后生存曲线

Fig 4 Survival curves of BA patients with different SII level after Kasai operation

2.5 影响自体肝生存时间的单因素分析 仅分析匹配后的 68 例患者,随访 24 个月自体肝生存率为 51.5%,根据自体肝生存情况(Group1:超过 24 个月;Group2:不足 24 个月)对收集的临床资料进行单因素分析,结果见表 3。结果显示:两组患者肝纤维化分级、术前营养不良及 SII 水平的分布比例不同,且 Group 1 术时日龄、AST 及 γ -GT 水平低于 Group 2,而 ALB 水平高于 Group 2,以上差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$)。

2.6 影响自体肝生存时间的多因素回归分析 将以上单因素分析结果中具有统计学意义的因素纳入多因素回归分析,以术时日龄、肝纤维化分级(以 I 级作为哑变量)、营养状况、ALB、AST、 γ -GT 及 SII 水平及作为自变量,24 个月自体肝生存情况作为因变量(赋值:生存=0;未生存=1),见表 4。显示高肝纤维化分级(IV 级相对 I 级, $OR=29.894$,95%CI:4.393~70.322)、营养不良($OR=28.434$,95%CI:3.285~246.109)及术前高 SII 水平($OR=41.027$,95%CI:7.836~214.805)为 24 个月自体肝生存的独立危险因素(均 $P<0.05$)。

表 3 影响 24 个月自体肝生存时间的单因素分析

Tab 3 Univariate analysis of factors affecting 24-months native liver survival

因素	Group 1(n=35)	Group 2(n=33)	$t/Z/\chi^2$	P
胎龄(周)#	37.7±2.0	38.3±1.3	1.358	0.179
出生体重(g)#	3 002±579	3 066±383	0.537	0.593
性别[n(%)]			9.032	0.858
男	12(34.3)	12(36.4)		
女	23(65.7)	21(63.6)		
术时日龄(d)#	56.3±15.9	64.7±18.2	2.030	0.046
肝纤维化分级[n(%)]			9.955	0.019
I 级	7(20.0)	3(9.1)		
II 级	19(54.3)	9(27.3)		
III 级	7(20.0)	17(51.5)		
IV 级	2(5.7)	4(12.1)		
营养不良[n(%)]			7.066	0.008
是	2(16.7)	10(30.3)		
否	33(58.9)	23(69.7)		
ALB(g/L)*	36.7(32.0,39.2)	31.8(28.4,35.8)	-2.228	0.026
ALT(U/L)*	48.6(43.7,142.5)	83.2(39.7,213.2)	-1.111	0.267
AST(U/L)*	91.3(63.4,175.5)	154.5(84.7,287.4)	-2.007	0.045
TB(μ mol/L)*	67.5(19.8,360.0)	75.0(23.4,266.7)	-0.166	0.868
DB(μ mol/L)*	37.2(12.9,286.0)	53.2(17.6,187.1)	-0.080	0.936
ALP(U/L)*	419.7(311.1,538.9)	493.0(274.0,658.5)	-1.136	0.256
γ -GT(U/L)*	163.0(94.7,315.2)	287.3(141.0,398.3)	-2.068	0.039
SII 水平[n(%)]			25.964	<0.001
低	28(80.0)	6(18.2)		
高	7(20.0)	27(81.8)		

注:ALB:白蛋白;ALT:谷丙转氨酶;AST:谷草转氨酶;TB:总胆红素;DB:直接胆红素;ALP:碱性磷酸酶; γ -GT: γ -谷氨酰转肽酶;SII:系统性免疫炎症指数;*采用四分位间距表示,非参数秩和检验;#采用 $\bar{x}\pm s$ 表示,t 检验

表 4 BA 患者 Kasai 术后 24 个月自体肝生存情况影响的多因素回归分析

Tab 4 Multi-factor regression analysis for 24-months native liver survival in BA patients after Kasai operation

因素	B	SE	Wald	P	OR	95%CI
肝脏纤维化			14.982	0.001		
II 级	0.617	1.156	0.285	0.593	1.854	0.192~3.566
III 级	1.148	1.672	8.544	0.060	3.285	0.879~20.143
IV 级	3.398	2.210	18.363	<0.001	29.894	4.393~70.322
营养不良	3.348	1.101	9.242	0.002	28.434	3.285~246.109
高 SII 水平	3.714	0.845	19.336	<0.001	41.027	7.836~214.805
常数	-2.603	0.733	12.610	<0.001	0.074	-

注:BA:胆道闭锁

3 讨论

BA 病因复杂,目前已报道可能与遗传、炎症、免疫及感染等多种因素相关^[1,17-18]。而免疫与炎症在发病及疾病进展中的角色受到越来越多学者的重

视。研究表明,在BA患者肝组织中可发现单核细胞在胆管周围浸润,HLA-DR在血管和胆道上皮上的扩增表达,并表达ICAM1等细胞内黏附分子^[19]。同时血清VCAM-1的表达水平具有预后意义^[20]。除肝脏组织中的炎症细胞浸润,在循环中同样检测到包括:IL-2、IL-18、TNF α 等可溶性炎症黏附分子和细胞因子的数量增加^[21]。而与年龄匹配的胆汁淤积对照患者相比,BA具有明显的Th-1和Th-17优势特征,且Th-17细胞浸润与更差的术后相关^[22]。此外,细胞凋亡可能通过IFN- γ 和TNF α 的协同作用在胆管损伤中发挥重要作用^[23]。故笔者猜想,寻找免疫炎症相关生物标志物可能有利于早期评估BA患者Kasai术后自体肝生存状态和基于自体肝的生存状态制定个体化治疗方案。

Kasai手术可以达到清除黄疸,恢复胆汁排泄和肝功能的目的。对于Kasai手术成功的患者,如果术后存在持续性或进行性胆汁淤积、肝硬化伴肝功能障碍,或出现门静脉高压伴腹水和静脉曲张出血对内镜治疗无反应,应考虑肝移植^[1]。而肝移植的首条适应症正是胆汁淤积:BA^[9]。从长期生存率来看,两项研究表明术后20年天然肝脏存活率仅为49%^[24]和51%^[25]。Kasai术后是否实施肝移植以及确定合适的时机实施肝移植都依赖对自体肝的生存状态评估。研究预测移植的因素有助于与家属沟通,协助患者远期规划。同时早期预测实施移植更有利于患儿在肝移植等待期间的照护与个体化治疗方案制定。一项研究显示,儿童终末期肝病评分接近10分应与家人讨论肝移植^[26]。另一项研究表明术后30d总胆红素水平较高的BA患儿需要在术后15个月内进行原位肝移植^[27]。但这些研究的指标为术后预测,研究术前自体肝生存状态的生物标志物,不仅有助于患者远期肝移植的评估,同时针对我国发病率较国外更高的流行病学特点,有利于集中医疗资源治疗危重症患儿从而挽救肝脏改善预后减轻医疗负担。

SII于2014年首次提出,初次临床应用是作为肝细胞癌的独立预测指标^[10]。SII通过血常规检测血小板计数、中性粒细胞计数和淋巴细胞计数计算得到,是评估炎症的新型生物标志物。随着临床研究的深入,SII能够反映炎症的平衡和机体的免疫反应的特点,促进了其在结直肠癌^[28]、胰腺癌^[29]等的诊断,预测病情发展等方面中越来越多的运用^[30-31]。BA作为一种炎症性疾病,本研究发现Kasai术后24个月自体肝生存的患者SII数值明显低于自体肝未生存者,且差异具有显著性,说明SII可能和预后

有关联。为更好的分析术前SII水平对自体肝生存情况的影响,利用ROC分析确定最佳截断值并将患者划为高或低SII组。PSM能够有效消除潜在混杂因素产生的潜在偏倚,调整倾向评分值后,除了处理因素和预后变量分布差异外,其他协变量都均衡可比,从而利用非随机分组数据研究试验因素和预后之间的关系,得出可信度更高的研究结果。本研究采用PSM分析SII水平对Kasai术后临床结局的影响发现,高SII组较低SII组在术后24个月自体肝生存率、黄疸清除及肝功能恢复良好的比例更低,两组差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$)。该结果进一步说明术前低SII可能更有利于预后。通过自体肝生存时间的多因素回归分析结果表明,高肝纤维化分级、营养不良及术前高SII水平为24个月自体肝生存的独立危险因素,揭示SII可作为术前指标对预后结局进行评估判断。

本研究所有指标均采用规范化标准对患者进行评估,数据收集详实可靠。在SII数值变量的二分化处理后,高SII组和低SII组基线资料具有差异,研究中利用PSM消除组间的干扰因素,达到控制混杂因素,提高研究证据的目的。但148例患者最后共计34对匹配成功,研究的患者数目有限,研究结果需要大样本和多中心研究的进一步论证。

随着免疫炎症在BA发生、发展中的重要作用越来越清楚,SII可作为Kasai术后自体肝生存的独立危险因素,除了作为创新应用的术前早期预测指标,也可随着研究的深入指导BA患者Kasai术后的个体化随访及治疗。

参考文献:

- [1] HARTLEY J L, DAVENPORT M, KELLY D A. Biliary atresia[J]. *Lancet*, 2009, 374(9702):1704-1713.
- [2] LAKSHMINARAYANAN B, DAVENPORT M. Biliary atresia: a comprehensive review[J]. *J Autoimmun*, 2016, 73:1-9.
- [3] LIVESEY E, CORTINA BORJA M, SHARIF K, et al. Epidemiology of biliary atresia in England and Wales(1999-2006)[J]. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*, 2009, 94(6):F451-F455.
- [4] LEE K J, KIM J W, MOON J S, et al. Epidemiology of biliary atresia in Korea[J]. *J Korean Med Sci*, 2017, 32(4):656-660.
- [5] HSIAO C H, CHANG M H, CHEN H L, et al. Universal screening for biliary atresia using an infant stool color card in Taiwan[J]. *Hepatology*, 2008, 47(4):1233-1240.
- [6] TAM PKH, CHUNG PHY, ST PETER S D, et al. Advances in paediatric gastroenterology[J]. *Lancet*, 2017, 390(10099):1072-1082.
- [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.
- [8] 中华医学会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(5):392-398.
- [9] SPADA M, RIVA S, MAGGIORE G, et al. Pediatric liver transplantation[J]. World J Gastroenterol, 2009, 15(6):648-674.
- [10] HU B, YANG X R, XU Y, et al. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma[J]. Clin Cancer Res, 2014, 20(23):6212-6222.
- [11] GYORFFY A, BARANYAI Z, CSEH A, et al. Promoter analysis suggests the implication of NFkappaB/C-Rel transcription factors in biliary atresia[J]. Hepatogastroenterology, 2008, 55(85):1189-1192.
- [12] XU Z, CHEN X, YUAN J, et al. Correlations of preoperative systematic immuno-inflammatory index and prognostic nutrition index with a prognosis of patients after radical gastric cancer surgery [J]. Surgery, 2022, 172(1):150-159.
- [13] 中华医学会肠外肠内营养学分会儿科学组, 中华医学会小儿外科学分会新生儿外科学组, 中华医学会小儿外科学分会肛肠学组, 等. 儿童围手术期营养管理专家共识[J]. 中华小儿外科杂志, 2019(12):1062-1070.
- [14] SHINKAI M, OHHAMA Y, TAKE H, et al. Long-term outcome of children with biliary atresia who were not transplanted after the Kasai operation: >20-year experience at a children's hospital[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2009, 48(4):443-450.
- [15] 阿里木江·阿不都热依木, 李鑫, 王皓杰. 术前营养状况对胆道闭锁 Kasai 术后自体肝生存的影响[J]. 天津医科大学学报, 2021, 27(3):266-270.
- [16] 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.
- [17] LENDAHL U, LUI V C H, CHUNG PHY, et al. Biliary atresia - e-merging diagnostic and therapy opportunities[J]. EBioMedicine, 2021, 74:103689.
- [18] ASAI A, MIETHKE A, BEZERRA J A. Pathogenesis of biliary atresia: defining biology to understand clinical phenotypes[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2015, 12(6):342-352.
- [19] DAVENPORT M, GONDE C, REDKAR R, et al. Immunohistochemistry of the liver and biliary tree in extrahepatic biliary atresia[J]. J Pediatr Surg, 2001, 36(7):1017-1025.
- [20] DAVENPORT M, GONDE C, NARAYANASWAMY B, et al. Soluble adhesion molecule profiling in preoperative infants with biliary atresia[J]. J Pediatr Surg, 2005, 40(9):1464-1469.
- [21] NARAYANASWAMY B, GONDE C, TREDGER J M, et al. Serial circulating markers of inflammation in biliary atresia—evolution of the post-operative inflammatory process[J]. Hepatology, 2007, 46(1):180-187.
- [22] HILL R, QUAGLIA A, HUSSAIN M, et al. Th-17 cells infiltrate the liver in human biliary atresia and are related to surgical outcome[J]. J Pediatr Surg, 2015, 50(8):1297-1303.
- [23] ERICKSON N, MOHANTY S K, SHIVAKUMAR P, et al. Temporal-spatial activation of apoptosis and epithelial injury in murine experimental biliary atresia[J]. Hepatology, 2008, 47(5):1567-1577.
- [24] NIO M. Japanese biliary atresia registry [J]. Pediatric Surgery International, 2017, 33(12):1319-1325.
- [25] 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.
- [26] COWLES R A, LOBRITTO S J, VENTURA K A, et al. Timing of liver transplantation in biliary atresia—results in 71 children managed by a multidisciplinary team[J]. J Pediatr Surg, 2008, 43(9):1605-1609.
- [27] TOYOKI Y, HAKAMADA K, NARUMI S, et al. Timing for orthotopic liver transplantation in children with biliary atresia: a single-center experience[J]. Transplant Proc, 2008, 40(8):2494-2496.
- [28] DONG M, SHI Y, YANG J, et al. Prognostic and clinicopathological significance of systemic immune-inflammation index in colorectal cancer: a meta-analysis[J]. Ther Adv Med Oncol, 2020, 12:1758835920937425.
- [29] AZIZ M H, SIDERAS K, AZIZ N A, et al. The systemic-immune-inflammation index independently predicts survival and recurrence in resectable pancreatic cancer and its prognostic value depends on bilirubin levels: a retrospective multicenter cohort study [J]. Ann Surg, 2019, 270(1):139-146.
- [30] GERAGHTY J R, LUNG T J, HIRSCH Y, et al. Systemic immune-inflammation index predicts delayed cerebral vasospasm after aneurysmal subarachnoid hemorrhage[J]. Neurosurgery, 2021, 89(6):1071-1079.
- [31] ZHU S, CHENG Z, HU Y, et al. Prognostic value of the systemic immune-inflammation index and prognostic nutritional index in patients with medulloblastoma undergoing surgical resection[J]. Front Nutr, 2021, 8:754958.

(2022-11-10 收稿)