

肝内胆管结石患者术后感染性并发症风险模型的建立与验证

包顺培, 张彬*

安徽医科大学第二附属医院普外科, 安徽 合肥

收稿日期: 2023年12月25日; 录用日期: 2024年1月19日; 发布日期: 2024年1月25日

摘要

目的: 探讨肝内胆管结石患者术后感染性并发症相关危险因素并建立预测模型方法: 回顾性分析2012年1月~2023年6月收治的接受手术治疗并行术中胆汁培养的165例肝内胆管结石患者, 根据是否发生术后感染分为感染组和非感染组, 分析术后感染的危险因素。通过单因素分析和多因素Logistic回归分析术后感染的危险因素, 并建立列线图预测模型, 以C-index评估模型的区分度, 用校准图、Hosmer-Lemeshow拟合优度检验评估模型拟合程度, 决策曲线分析法(DCA)、临床影响曲线(CIC)评估模型的临床实用性。结果: 术后感染率达36.4%, 通过单因素分析, 提示年龄、术前ALB水平、肝叶(段)萎缩、手术时间、是否行第一肝门阻断在两组患者两两比较有统计学意义($P < 0.05$); 多因素Logistic分析示肝叶(段)萎缩($OR = 1.423, 95\%CI: 1.195 \sim 1.918, P = 0.029$)、术前ALB水平低($OR = 0.908, 95\%CI: 0.842 \sim 0.981, P = 0.014$)、手术时间长($OR = 1.242, 95\%CI: 1.008 \sim 1.531, P = 0.042$)与术后感染显著相关。结论: 肝叶(段)萎缩、术前白蛋白水平低、手术时间长是肝内胆管结石术后感染的独立危险因素, 模型能够较为准确的预测肝内胆管结石患者术后感染性并发症, 临床实用性较好。

关键词

肝内胆管结石, 术后感染, 危险因素, 列线图

Establishment and Validation of a Risk Model for Postoperative Infectious Complications in Patients with Intrahepatic Bile Duct Stones

Shunpei Bao, Bin Zhang*

Department of General Surgery, The Second Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei Anhui

*通讯作者。

Abstract

Objective: Exploration of risk factors associated with postoperative infectious complications in patients with intrahepatic bile duct stones and development of a prediction model. **Methods:** Retrospective analysis of 165 patients with intrahepatic bile duct stones who underwent surgical treatment with intraoperative bile culture admitted from January 2012 to June 2023 were divided into infected and non-infected groups according to the occurrence of postoperative infections, and the risk factors of postoperative infections were analysed. The risk factors for postoperative infection were analysed by univariate analysis and multifactorial logistic regression, and a column-line graphical prediction model was developed to assess the discrimination of the model by C-index, the degree of model fit was assessed by calibration plot, Hosmer-Lemeshow goodness-of-fit test, and the clinical utility of the model was assessed by Decision Curve Analysis (DCA), Clinical Impact Curve (CIC). **Results:** The postoperative infection rate reached 36.4%, which suggested that age, preoperative ALB level, hepatatropy, operation time, and hepatic portal block were statistically significant in two groups of patients compared two by two by one by one by univariate analysis ($P < 0.05$); multifactorial logistic analysis showed that hepatatropy (OR = 1.423, 95%CI: 1.195~1.918, $P = 0.029$), preoperative low ALB level (OR = 0.908, 95%CI: 0.842~0.981, $P = 0.014$), and long operation time (OR = 1.242, 95%CI: 1.008~1.531, $P = 0.042$) were significantly associated with postoperative infection. **Conclusion:** Hepatatropy, low preoperative albumin level, and long operation time are independent risk factors for postoperative infection of intrahepatic bile duct stones, and the model can more accurately predict postoperative infectious complications in patients with intrahepatic bile duct stones, which has good clinical utility.

Keywords

Intrahepaticbile Duct Stones, Postoperative Infection, Risk Factors, Nomogram

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

肝内胆管结石(intrahepatic bile duct stones, IBDS)是指位于左右肝管汇合部以上各胆管内的结石,多发生于左外叶与右后叶,结石绝大多数为含有细菌的棕色胆色素结石,常呈肝段、肝叶分布[1]。IBDS的发病率在不同地区、种族有较大差异,多见于原发性胆管结石症的高发区,因此IBDS多发于亚太地区,发病率可达30%,而西方国家则不多见,约为1%,当然随着移民西方国家的发病率也在逐渐升高[2] [3] [4]。其治疗原则为:1) 去除病灶;2) 取尽结石;3) 矫正狭窄;4) 通畅引流;5) 防治复发。虽然随着生活水平及医疗技术的发展,IBDS的治疗效果得到了一定提高,但术后并发症可达20%以上。比如杨滢[5]、官艳[6]的研究中肝内胆管结石患者肝切除术后感染率分别为18.12%、16.55%,而术后胆漏的发生率为4%~9.8% [7]。可见术后感染仍是结石术后最常见的并发症,因此本研究针对行手术治疗的肝内胆管结石患者,探讨术后出现感染的危险因素,为临床降低感染率、改善预后提供参考,并建立列线图预测模型。

2. 资料与方法

2.1. 一般资料

回顾性收集我院 2012 年 1 月~2023 年 6 月收治的接受手术治疗的 165 例肝内胆管结石患者, 其中男性 58 人, 女性 107 人, 年龄 19~81 岁(平均年龄 55.59 ± 12.05)。观察指标包括: 年龄、性别、BMI、高血压、糖尿病、胆道手术史、结石分布、手术类型、手术时间、术中出血量、是否行第一肝门阻断、肝叶(段)萎缩(hepatatrophy)、白蛋白(ALB)、术前肝功能、白细胞(WBC)、胆汁细菌培养等。手术方法: 包括胆总管探查 + T 管引流术、肝叶切除 + 胆总管探查 + T 管引流术、胆总管探查 + 胆肠吻合术。开放手术 111 例, 腹腔镜手术 54 例。胆汁培养阳性的有 109 例。发生术后感染的有 60 例, 其中肺部感染 48 例, 腹腔感染 15 例, 切口感染 8 例, 尿路感染 0 人; 同时有肺部感染、腹腔感染、切口感染的有 4 例, 肺部感染合并腹腔感染的有 6 例, 腹腔感染合并切口感染的有 1 例。

2.2. 纳入和排除标准

2.2.1. 纳入标准

① 通过临床表现及腹部 B 超、CT、MRI 等影像学检查确诊为肝内胆管结石; ② 具有手术适应症并行手术治疗、术中抽取胆汁培养的肝内胆管结石患者; ③ 术后病理学检查证实为胆石症。

2.2.2. 排除标准

① 未行手术治疗; ② 合并恶性肿瘤; ③ 临床及随访资料不完整。

2.3. 诊断标准

1) 肺部感染: 参考美国 2016 年指南诊断标准[8], 即① 发热, 体温大于 38°C ; ② 术后出现咳嗽咳痰, 出现脓痰, 伴或不伴有胸痛; ③ 肺部听诊闻及湿啰音; ④ 白细胞计数大于 $10^9/\text{L}$; ⑤ 影像学检查提示肺部出现片状、斑片状或间质性改变, 伴或不伴胸腔积液。

2) 腹腔感染: 术后出现发热、腹痛腹胀、腹膜炎体征, 腹腔引流液细菌培养阳性, 影像学检查提示腹腔内感染灶。

3) 切口感染: 术后出现切口红肿热痛、有脓性分泌物, 切口分泌物细菌培养阳性。

4) 尿路感染: 术后出现尿频尿急等尿路刺激症状, 尿细菌培养阳性[9]。

2.4. 统计分析

1) 使用 SPSS26.0 进行统计学分析, 先进行单因素分析筛选出有意义的变量, 计数资料间比较以[例(%)]表示, 选择 χ^2 检验或 Fisher 精确检验; 符合正态分布的计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示, 采用 t 检验, 不符合正态分布的采用非参数检验。然后将有意义的因素纳入二元 Logistic 回归分析, 以 $P < 0.05$ 为差异具有统计学意义。

2) 采用 R 语言(4.3.0 版本), 使用 rms 程序包建立列线图预测模型, 并计算模型的一致性指数(C-index)以评估模型区分度, 采用重抽样(Bootstrap)法进行内部验证, 用校准图、Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验评估模型拟合程度, 决策曲线分析法(DCA)、临床影响曲线(CIC)评估模型在临床实用中患者的受益情况。

3. 结果

3.1. 发生术后感染风险的单因素分析

单因素分析结果显示, 年龄、术前 ALB 水平、肝萎缩、手术时间、肝门阻断在两组患者两两比较时

有统计学意义($P < 0.05$), 具体见表 1。

Table 1. Results of single factor analysis

表 1. 单因素分析结果

因素	未感染	感染	统计值	P 值
肝叶(段)萎缩			8.171	0.014
是	61	48		
否	44	12		
第一肝门阻断			5.086	0.024
是	16	18		
否	89	42		
年龄	54.0 ± 11.9	58.4 ± 11.8	2.323	0.021
术前 ALB	38.8 ± 4.5	36.7 ± 4.6	2.964	0.004
手术时间	4.2 ± 1.6	4.9 ± 1.6	2.866	0.005

3.2. 术后发生感染风险的多因素分析

多因素分析显示肝叶(段)萎缩、术前白蛋白水平低、手术时间长是肝内胆管结石术后感染的危险因素, 具体见表 2。

Table 2. Results of Logistics regression analysis

表 2. Logistics 回归分析结果

变量	β	Wald	OR	95%CI	P 值
肝叶(段)萎缩	0.860	4.738	1.423	1.195~1.918	0.029
术前 ALB	-0.096	6.047	0.908	0.842~0.981	0.014
手术时间	0.217	4.140	1.242	1.008~1.531	0.042

3.3. 术后发生感染风险的列线图预测模型

基于上述三个因素构建列线图可视化预测模型, 见图 1。计算的 C-index = 0.709, 提示模型有良好的区分度, Hosmer-Lemeshow 的 $\chi^2 = 4.633$, $P = 0.796 > 0.05$, 结合校准图(图 2)可见模型拟合效果满意。DCA [10]是用来帮助确定高风险患者进行干预, 而低风险患者避免干预, 即评价患者获益程度的一种评估方法, 见图 3。可见阈值在 18%~56%进行干预患者可获得净获益, 例如风险阈值在 20%的净获益为 60%。图 4 为临床影响曲线, 横坐标为概率阈值, 纵坐标为人数。实线代表在不同的概率阈值下被模型判定为阳性(高风险)的人数。虚线表示在不同的概率阈值下被模型判定为真阳性的人数。

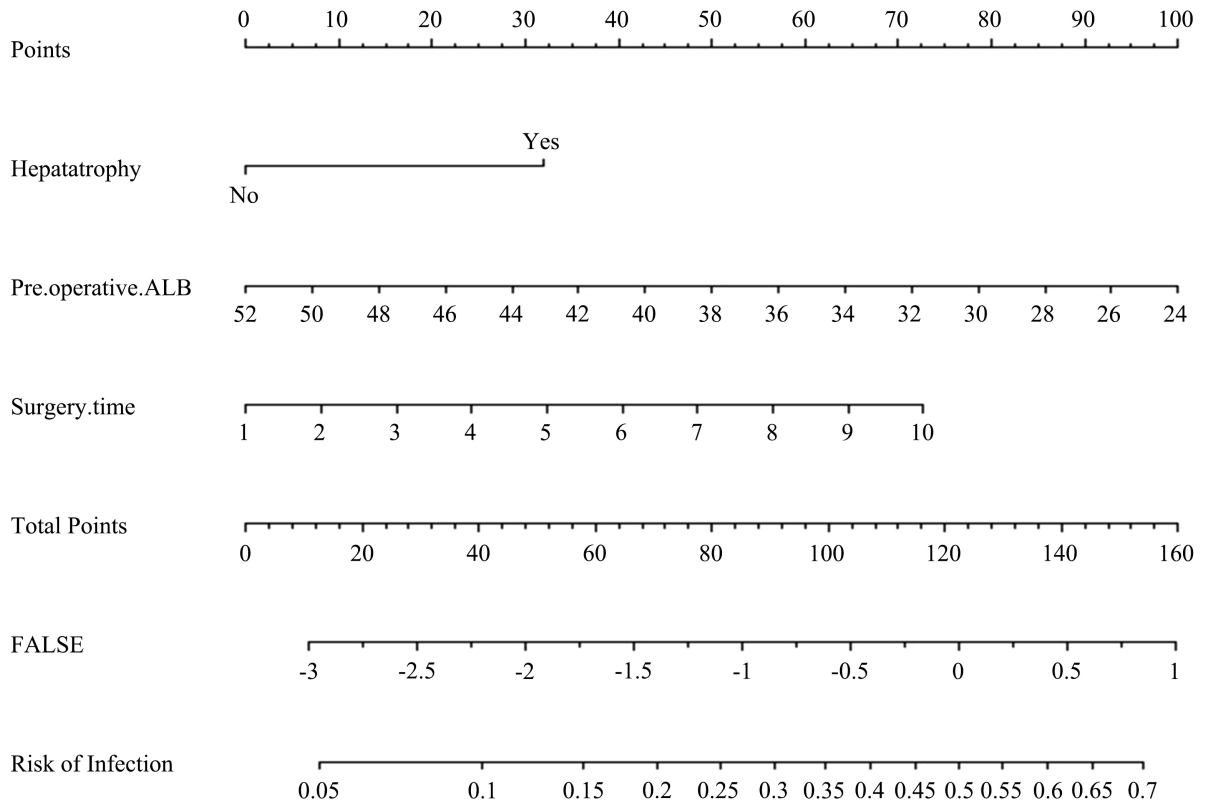


Figure 1. Nomogram model for predicting the risk of postoperative infection in patients with intrahepatic bile duct stones
图 1. 肝内胆管结石患者术后感染风险预测的 Nomogram 模型

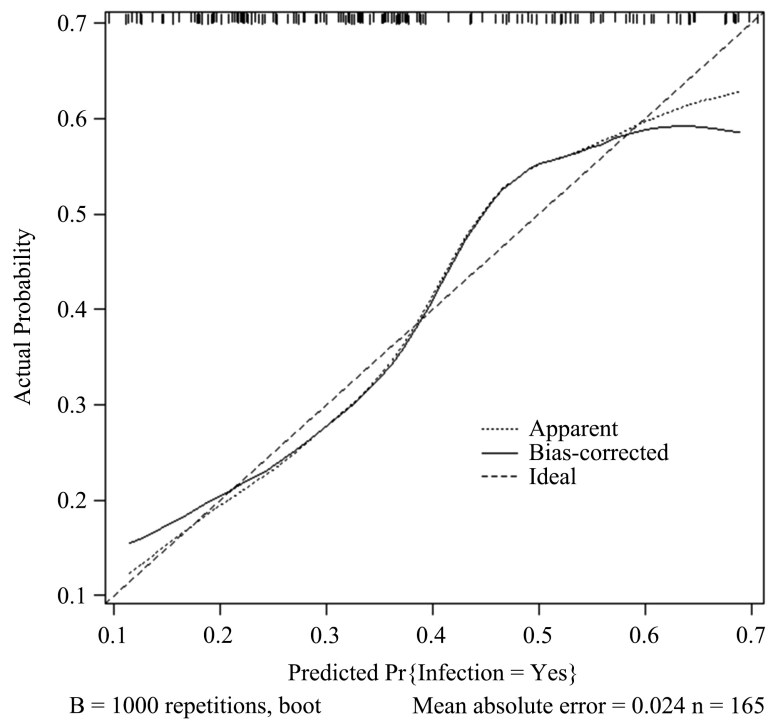


Figure 2. Nomogram calibration curve
图 2. Nomogram 校准曲线

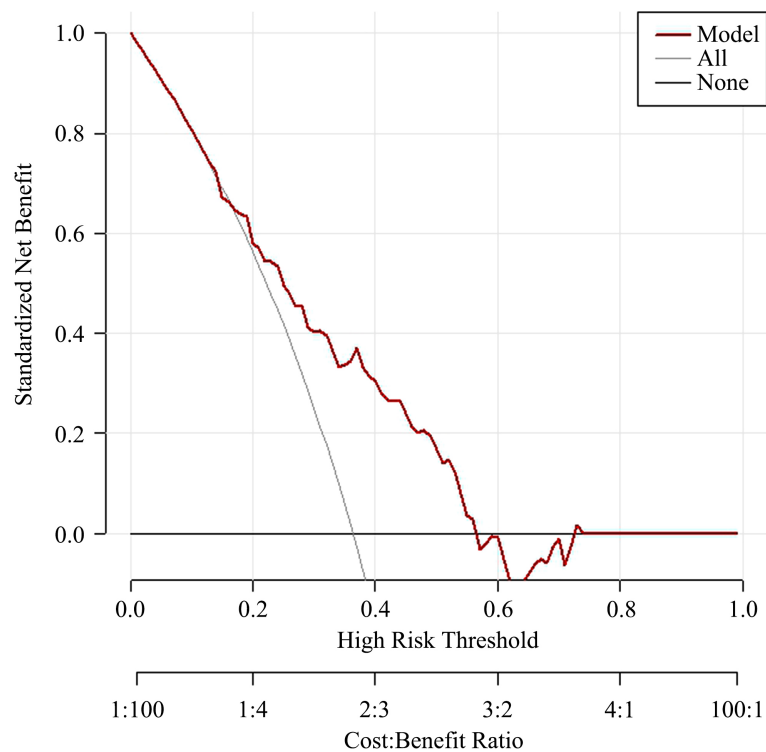


Figure 3. Decision curve analysis

图 3. 决策曲线分析

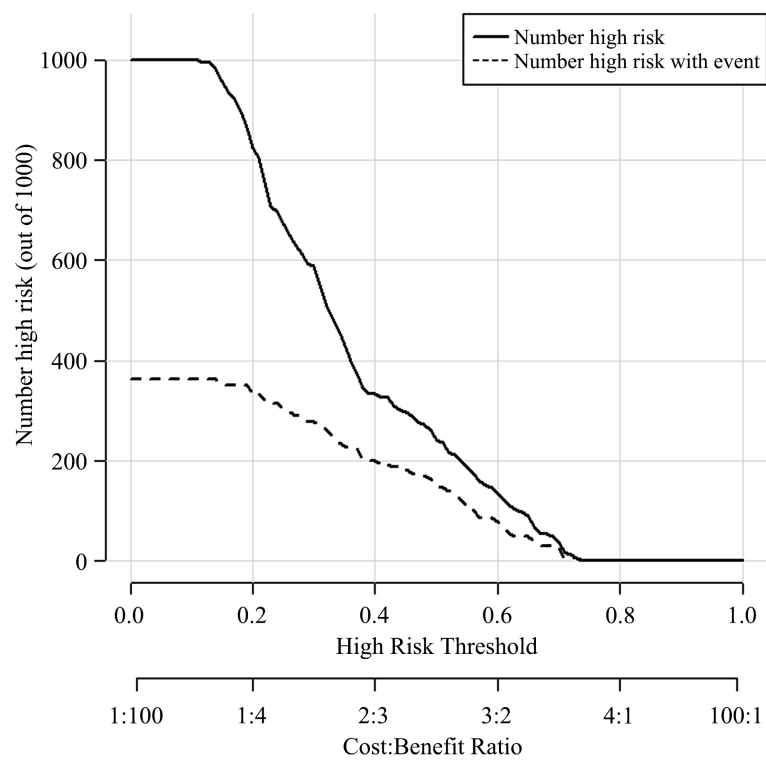


Figure 4. Clinical impact curve

图 4. 临床影响曲线

4. 讨论

肝内胆管结石的病因复杂, 主要与胆道感染、胆汁淤滞、胆管解剖变异、胆道寄生虫等有关[11]。IBDS 的病程较长, 其中细菌在结石形成中起到重要作用, 反复的胆道感染可使胆管壁发生渗出、增生, 甚至纤维化, 从而使胆管重塑及狭窄, 导致胆汁排泄障碍, 而胆汁淤积为结石形成提供了绝佳的场所, 使胆汁中的成分可析出并形成结石[12] [13] [14]。另外长时间的炎性胆管狭窄, 可引起肝实质损害及纤维化, 严重者病变者发生萎缩, 其余肝组织代偿性增大, 晚期可导致胆汁性肝硬化和门静脉高压症[15]。既往研究[16]显示胆道手术史、胆汁细菌培养阳性是切口感染及腹腔感染的危险因素, 但本研究显示胆道手术史和胆汁培养阳性不是术后感染的危险因素, 原因可能是本研究纳入的病例数少。

本研究显示肝叶(段)萎缩是肝内胆管结石术后感染的独立危险因素。肝内胆管结石存在胆道梗阻、反复胆道感染的情况下, 胆管引流区域的肝细胞发生坏死, 出现纤维细胞增生和肝组织萎缩, 并有同侧或健侧肝组织代偿性增生肥大, 而且萎缩的肝组织仍有部分代谢功能和生物转化功能[17] [18]。临床上以左肝肥大伴右肝萎缩最为常见[19], 正常肝叶比例失调增加了手术难度及时间。肝胆管结石的治疗原则包括切除病肝、解除胆管狭窄, 本研究中肝叶萎缩病例有 109 例, 其中行相应肝叶切除的有 98 例, 胆汁细菌培养阳性有 62 例, 推测可能是因为肝断面的胆汁污染继而导致感染。肝脏有着免疫、解毒、吞噬等作用, 应避免在肝萎缩进展期施行切肝手术, 最大限度的保留正常肝组织, 并且行肝门阻断时最好选择肝区域性血管阻断法控制出血来保证代偿性增生肝叶的血供, 有利于术后肝功能恢复[20] [21], 从而减少感染发生。

白蛋白全部由肝脏合成, 是反映肝脏合成功能的重要指标。肝脏每天大约合成 120 mg/kg, 在维持胶体渗透压、营养、调节凝血功能等方面均有一定作用[22]。早有研究[23]指出白蛋白可以增强机体免疫力及损伤修复能力, 而在外科手术的应激状态下, 蛋白质分解增加、负氮平衡。同时感染常常导致白蛋白水平降低, 从而形成恶性循环。因此需做好术前准备, 对于低蛋白血症患者需予以营养支持从而减少术后感染。

手术时间长是术后感染的独立危险因素也与之前的研究报道一致。手术时间长会使腹腔脏器暴露时间过长从而影响脏器功能, 而且本研究中所有病例均行术中胆道镜检查, 在操作过程中带有细菌的胆汁可通过胆道镜污染创面, 切口暴露时间延长增加了与空气中病原菌的接触, 给细菌繁殖提供了条件[24] [25]; 本研究手术均为气管插管全麻, 手术时间越长, 机械通气时间增加, 上呼吸道屏障消失, 同时导致肺膨胀不全, 降低肺顺应性, 破坏了下呼吸道的防御功能, 均会影响术后肺功能, 进而导致肺部感染可能性增大[26] [27]。手术时间的长短取决于手术本身的难度及术中情况, 而肝脏手术难度较大, 肝脏血流丰富、管道发达, 术中处理出血、缝扎胆管等操作手术时间自然会相对延长。因此需提高术者的手术水平, 术前制定适合的手术方案, 在保证安全和质量的情况下尽量缩短手术时间。

综上所述肝叶(段)萎缩、术前 ALB 水平低、手术时间长是肝内胆管结石术后感染的独立危险因素, 构建的列线图预测模型具有良好的预测效能。校准曲线与参考曲线吻合较好, 表示列线图具有较好的校准度。根据模型可以较准确的预测术后感染性并发症发生的可能性, 临床上需根据病人情况制定最适合的手术方案, 改善术前营养状况, 在安全有效的情况下减少手术时间, 减少术后感染的发生。

同时本研究有以下不足: 本研究是单中心回顾性研究, 时间跨度较大, 对病人管理、术者水平等难免存在偏倚, 因此需要大样本、多中心研究; 本研究预测模型针对术后胆道感染风险预测, 进行了内部验证, 暂无外部验证, 因此可能需要外部队列进一步对模型进行验证。

参考文献

- [1] Song, S.T., Shi, J., Wang, X.H., *et al.* (2020) Prevalence and Risk Factors for Gallstone Disease: A Population-Based Cross-Sectional Study. *Journal of Digestive Diseases*, **21**, 237-245. <https://doi.org/10.1111/1751-2980.12857>

- [2] Peng, J.X., Wang, L.Z., Diao, J.F., *et al.* (2018) Major Hepatectomy for Primary Hepatolithiasis: A Comparative Study of Laparoscopic versus Open Treatment. *Surgical Endoscopy*, **32**, 4271-4276. <https://doi.org/10.1007/s00464-018-6176-2>
- [3] Lorio, E., Patel, P., Rosenkranz, L., *et al.* (2020) Management of Hepatolithiasis: Review of the Literature. *Current Gastroenterology Reports*, **22**, Article No. 30. <https://doi.org/10.1007/s11894-020-00765-3>
- [4] Song, Y., Ma, Y., Xie, F.C., *et al.* (2022) Age, Gender, Geographic and Clinical Differences for Gallstones in China: A Nationwide Study. *Annals of Translational Medicine*, **10**, Article No. 735. <https://doi.org/10.21037/atm-21-6186>
- [5] 杨滢, 阮勇, 阮小毛. 肝内胆管结石患者术后院内感染发生情况及危险因素分析[J]. 解放军医药杂志, 2021, 33(1): 58-61.
- [6] 官艳, 何林钰, 罗茵. 肝内胆管结石病人肝切除术后感染性并发症风险预测模型的构建及验证[J]. 临床外科杂志, 2022, 30(2): 182-185.
- [7] Fan, Y., Huang, J., Xu, L., *et al.* (2023) Laparoscopic Anatomical Left Hemihepatectomy Guided by Middle Hepatic Vein in the Treatment of Left Hepatolithiasis with a History of Upper Abdominal Surgery. *Surgical Endoscopy*, **37**, 9116-9124. <https://doi.org/10.1007/s00464-023-10458-3>
- [8] Kalil, A.C., Metersky, M.L., Klompas, M., *et al.* (2016) Executive Summary: Management of Adults with Hospital-Acquired and Ventilator-Associated Pneumonia: 2016 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America and the American Thoracic Society. *Clinical Infectious Diseases*, **63**, 575-582. <https://doi.org/10.1093/cid/ciw504>
- [9] 薄天慧, 陈勇, 韩黎, 等. 中美医院感染诊断标准在某医院感染现患率调查中的应用对比分析[J]. 中国消毒学杂志, 2019, 36(5): 374-376.
- [10] Vickers, A.J., van Calster, B. and Steyerberg, E.W. (2019) A Simple, Step-by-Step Guide to Interpreting Decision Curve Analysis. *Diagnostic and Prognostic Research*, **3**, 18. <https://doi.org/10.1186/s41512-019-0064-7>
- [11] 刘付宝, 耿小平. 肝内胆管结石的病因学研究[J]. 肝胆外科杂志, 2014, 22(3): 227-230.
- [12] 徐西壮, 夏晓华, 刘瑞文. 肝内胆管结石的细菌学病因研究进展[J]. 肝胆胰外科杂志, 2023, 35(9): 573-577.
- [13] 吴浪, 张贯军, 张大涯, 等. 常见胆道疾病的胆汁微环境改变研究进展[J]. 解放军医学院学报, 2022, 43(1): 110-114.
- [14] 任江平, 邱锦飞, 邹杨, 等. 胆道菌群导致原发性肝内胆管结石形成机理的研究进展[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(2): 477-482.
- [15] 陈祯美, 林晶, 陈进宏. 《2021 年日本胃肠病学会循证临床实践指南: 胆石症》意见要点[J]. 临床肝胆病杂志, 2023, 39(11): 2569-2574.
- [16] 李瑞阳, 张扬, 王健, 等. 肝叶切除治疗肝内胆管结石术后并发症影响因素分析[J]. 肝胆外科杂志, 2023, 31(4): 281-283.
- [17] 涂玉亮, 刘荣. 肝萎缩增生复合征及肝萎缩病理和代谢功能研究进展[J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(29): 5797-5800.
- [18] Higaki, A., Kanki, A., Yamamoto, A., *et al.* (2023) Liver Cirrhosis: Relationship between Fibrosis-Associated Hepatic Morphological Changes and Portal Hemodynamics Using Four-Dimensional Flow Magnetic Resonance Imaging. *Japanese Journal of Radiology*, **41**, 625-636. <https://doi.org/10.1007/s11604-023-01388-0>
- [19] 吴金术, 刘昌军, 周海兰, 等. 肝胆管结石并左肝肥大右肝萎缩的分型与手术治疗[J]. 中国现代手术学杂志, 2011, 15(1): 2-4.
- [20] 谢滨, 郑光琪, 陈静. 合并肝萎缩的肝胆外科病人围手术期处理[J]. 当代医学, 2010, 16(14): 11-12.
- [21] Wang, W., Zhang, Z. and Wang, J. (2020) Subtotal (Segment II-VIII) Hepatectomy for Bilateral Diffuse Hepatolithiasis with Compensatory Caudate Lobe Hypertrophy: A Report of Two Cases. *BMC Gastroenterology*, **20**, Article No. 350. <https://doi.org/10.1186/s12876-020-01503-9>
- [22] 吉晓妹, 邵春燕, 吉浩明, 等. 人血白蛋白序贯治疗对原发性肝癌合并肝硬化患者射频消融术后肝功能和预后的影响[J]. 肝脏, 2021, 26(5): 534-537.
- [23] 周国超, 杨大刚. 低蛋白血症的研究进展[J]. 贵州医药, 2015, 39(3): 279-281.
- [24] 千昌石, 潘志佳, 张善磊. 肝胆胰腺手术患者手术部位感染病原菌分布与相关危险因素的分析[J]. 中国临床医生杂志, 2020, 48(1): 66-68.
- [25] 刘豪, 乔师师. 胆道手术后腹腔复杂感染的危险因素分析[J]. 河南外科学杂志, 2021, 27(2): 8-11.
- [26] 周凯妃, 莫新少. 肝切除术后肺部感染危险因素的 Meta 分析[J]. 中国感染控制杂志, 2019, 18(4): 305-313.

- [27] Loncar, Y., Tartrat, N., Lastennet, D., *et al.* (2022) Pulmonary Infection after Hepatic Resection: Associated Factors and Impact on Outcomes. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, **46**, Article ID: 101733. <https://doi.org/10.1016/j.clinre.2021.101733>