

· 指南解读 ·

2017 年北美及欧洲儿科胃肠肝脏病和营养学会婴儿胆汁淤积性黄疸评估指南的胆道闭锁评估解读

付康 李丹丹 冯杰雄

430030 武汉, 华中科技大学同济医学院附属同济医院小儿外科

通信作者: 冯杰雄, Email: fengjiexiong@126.com

基金项目: 国家自然科学基金(81571478)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3006.2017.07.003

Understanding the 2017 guideline of evaluation of cholestatic jaundice in infants recommended by the NASPGHAN and ESPGHAN from a biliary atresia perspective Fu Kang, Li Dandan, Feng Jiexiong

Department of Pediatric Surgery, Tongji Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science & Technology, Wuhan 430030, China

Corresponding author: Feng Jiexiong, Email: fengjiexiong@126.com

Fund program: National Natural Science Foundation of China(81571478)

胆汁淤积(cholestasis)按病因可分为胆管性(梗阻、肝外胆管扩张或肝内胆管过小)和肝细胞性(膜转运体缺陷,遗传或代谢性障碍)^[1]。胆汁淤积性黄疸在足月产婴儿发病率约为 1/2 500,临床上常与新生儿内科性黄疸相混淆^[2]。婴儿胆汁淤积性黄疸常见的病因包括胆道闭锁(25%~40%)、遗传性疾病(25%)、胆总管结石或胆总管囊肿导致的肝外梗阻、代谢障碍(酪氨酸血症 I 型、半乳糖血症、先天性胆汁酸代谢障碍)、全垂体功能减退、Alagille 综合征、感染及肠外营养相关的肝脏疾病^[3]。

胆道闭锁为婴儿胆汁淤积性黄疸的最常见病因,早期评估并及时转诊对于改善该病的预后具有重要作用。然而,国内对于婴儿胆汁淤积性黄疸的诊断尚无规范的共识或指南,对其病因及发病过程认识不足导致临床上延误诊断的情况时有发生。最近北美儿科胃肠肝脏病和营养学会(NASPGHAN)联合欧洲儿科胃肠肝脏病和营养学会(ESPGHAN)发布了最新的婴儿胆汁淤积性黄疸评估指南^[4]。该指南基于对出版的文献分析并结合专家经验形成了一些指导临床实践的推荐意见,本文结合我国实际情况,对新发表的指南要点进行解读。指南按照“推荐分级的评估、制定与评价(GRADE)”系统对证据质量等级和推荐强度进行分级。指南条目标注的证据质量分 3 级:高质量证据(A)、中质量证据(B)和低质量证据(C);推荐强度分 2 级:强烈推荐(1)和有条件推荐(2)。

一、婴儿黄疸的初步评估

推荐意见 1. 任何生后 2 周黄疸持续的配方乳喂养新生儿,需检测血清中总胆红素和直接胆红素水平以评估有无胆汁淤积(1A)。结合当地实际情况,母乳喂养新生儿可延长至生后 3 周进行。

血清中总胆红素超过 42~51 $\mu\text{mol/L}$ 时,可出现明显的临床黄疸。肉眼观察无法准确判断婴儿血清总胆红素水平,更无法判断是直接还是间接胆红素引起的高胆红素血症^[5]。评估黄疸婴幼儿最重要的步骤是通过血液学进行检测。生后 2 周的新生儿黄疸较为常见,占有新生儿总数 2.4%~15%^[6],尽管最终确诊为胆汁淤积的患儿较为少见,但仍需引起重视。对于行配方乳喂养的 2 周龄黄疸婴儿,直接进行实验室检查判断胆红素的组成成分。对于行母乳喂养的 2 周龄黄疸婴儿,体格检测正常,无深色尿或陶土样大便史,建议根据当地实际情况及家属意愿继续随访 1 周;如果黄疸一直持续到第 3 周,建议立即行实验室检查。检测胆红素具体组成成分的实际年龄需要考虑多方面因素,实际操作应结合婴幼儿的临床特点及当地的实际情况。在我国,由于种种原因早期检测直接胆红素水平仍然面临很大挑战,在遵循以上原则的基础上,对于所有已经延误诊断的黄疸患儿,应立刻检测总胆红素和直接胆红素水平。

推荐意见 2. 重点区分直接胆红素还是间接胆红素水平升高(1A)。

正常情况下胆汁经过胆道系统进入肠腔,各种原因引起的胆汁形成和(或)胆汁流动障碍可引起胆

胆汁淤积。胆汁淤积主要通过血液学进行评估,表现为血清直接胆红素及胆汁酸升高。胆汁淤积与高胆红素血症并非同一概念,临床上生理性黄疸和母乳性黄疸常表现为间接胆红素升高^[7];胆汁淤积时,直接胆红素进入胆管的过程受损,直接胆红素升高的高胆红素血症可作为胆汁淤积的一个重要临床标志。因胆汁淤积性黄疸和非胆汁淤积性黄疸预后相差很大,重点区分直接胆红素还是间接胆红素水平升高便尤为重要。

推荐意见 3. 直接胆红素水平大于 17 $\mu\text{mol/L}$ (1.0 mg/dl) 时,可能为病理性,需增加辅助检查进一步明确 (1A)。

目前有部分实验室检查胆红素的方法采用的是 diazo or van den Bergh 法,其并不特异性检测直接胆红素,但结果却报告直接胆红素数值。由于方法学的原因,当总胆红素越高(即使均为间接胆红素),直接胆红素也越高。因此需要特别强调,在需要特异性了解直接胆红素水平时,应该注意选择合适的检查方法^[8-9]。NASPGHAN 在 2004 年发布的指南^[3]将总胆红素 $< 85 \mu\text{mol/L}$ 时直接胆红素 $> 17 \mu\text{mol/L}$ 或总胆红素 $> 85 \mu\text{mol/L}$ 但直接胆红素比总胆红素 $> 20\%$ 定义为胆汁淤积。但胆管分泌胆红素是一个依赖清除的限速过程,间接胆红素升高可引起部分直接胆红素升高,直接胆红素和胆汁酸转运体存在差异性,并且不同年龄及不同病因的胆汁淤积转运体表达也不尽相同。因此,当出现总胆红素升高时,只要直接胆红素水平大于 17 $\mu\text{mol/L}$ 即可判断异常。考虑到生理学及临床上的复杂性,本指南将异常的直接胆红素定义为血清值大于 17 $\mu\text{mol/L}$,而不论直接胆红素水平是否超过总胆红素的 20%。

实验室检查是胆汁淤积婴儿评估的一项重要手段,在判断病因,肝脏疾病严重度及能否纠治方面具有重要作用。实验室检查除了可以了解血清直接胆红素水平,还包括一些其他重要指标:总胆红素、ALT、AST、GGTP、PT、INR、葡萄糖和白蛋白。因为 AST 为红细胞及肌肉细胞中的一种酶,不伴 TB 或 DB 升高的血清 AST 增高提示血液系统或肌肉疾病。新生儿 GGTP 值要高于年长儿童^[10],胆汁淤积时通常升高^[11]。进行性家族性肝内胆汁淤积 1 型(PFIC1)、进行性家族性肝内胆汁淤积 2 型(PFIC2)、胆汁酸合成障碍等胆汁淤积性疾病 GGTP 水平正常或降低^[12]。Alagille 综合征、PFIC3 及部分胆道闭锁血清 GGTP 水平通常升高。正常儿童血清 AP 范围较广,其在评估婴儿胆汁淤积方面的作用低于 GGTP。

推荐意见 4. 对黄疸婴儿进行全面的体格检查,重要阳性体征包括肝肿大,脾肿大及病态表现 (1A)。

黄疸患儿的体格检查除了重点关注腹部情况外,还应该重视肝外体征:畸形、生长发育迟缓、皮肤病、神经和呼吸系统症状等。腹部触诊发现肿大的肝脏可考虑胆道闭锁。2~4 周龄新生儿出现脾脏肿大需排除造血系统疾病,若脾脏肿大持续需怀疑胆道闭锁。Alagille 综合征或胆道闭锁伴心脏畸形体格检查可发现杂音。各种原因引起的右心衰可导致肝静脉血流受损,肝脏肿大及胆汁淤积。男性生殖器发育不良可在全垂体功能减低患儿中出现^[13]。需要说明的是,没有任何一种体征为胆道闭锁所特有。

推荐意见 5. 直接观察大便颜色是全面评估黄疸婴儿的一个关键环节 (1A)。

详细的病史是评估婴儿胆汁淤积的基础,系统性的病史应该包括黄疸起始、大小便颜色改变情况。尤其关注大便颜色及有无陶土色大便,患儿家属或者专业人员评估大便颜色具有一定主观性,常常无法正确判断,即使卫生保健员准确辨别陶土色大便的比例也仅为 63%^[14]。在中国台湾地区,已经形成一套完善的大便评估体系,通过使用大便比色卡评估陶土色大便提高了胆道闭锁早期诊断率^[15]。一项加拿大的大型前瞻性队列研究表明,使用大便比色卡筛查胆道闭锁符合投入产出效益^[16]。在欧洲除了瑞士开始引入大便比色卡,其他国家还未系统的使用。我国大陆地区大便比色卡的使用尚未普及,但陶土色大便的识别越来越受到国内研究者的重视^[17]。

对黄疸持续 2 周的新生儿,通过对家族史、母亲妊娠史、体格检查、判断大便颜色及直接胆红素水平的全面评估。需要达到两个目的,首先需要区分为胆汁淤积还是非胆汁淤积引起的婴儿黄疸,然后对与胆道闭锁相类似的疾病如: $\alpha 1$ 抗胰蛋白酶缺乏、囊性纤维化、Alagille 综合征等再进行早期排除。

二、婴儿胆汁淤积的进一步诊断

推荐意见 6. 腹部超声可以帮助排除胆总管囊肿或胆结石等引起肝外胆道梗阻性疾病,胆囊缺如或异常等特征有助于胆道闭锁的诊断,但不能确诊 (1A)。

腹部超声是一种操作方便、经济便捷的非侵入性检查,能够发现胆管树梗阻性坏死,先天性胆总管囊肿,血管和(或)脾脏畸形。与胆道闭锁相关的几个重要超声指标为:三角核征、胆囊形态异常、进食后无胆囊收缩,胆总管无法探及,肝动脉直径、肝动

脉直径与门静脉直径比值及肝被膜下血流异常^[18]。以上指标均无特异性,但胆道闭锁患儿常表现为胆囊偏小或缺如。内脏转位、多脾、无脾或十二指肠前门静脉提示胆道闭锁伴发畸形。需要注意的是,正常的超声表现并不能做出排除胆道闭锁的诊断。

推荐意见 7. 单独使用同位素肝胆显影特异性不高,无法对胆道闭锁做出明确诊断(1B)。同位素肝胆显影出现确切胆汁流对排除胆道闭锁具有重要作用(1B)。

同位素肝胆显影(HBS)可以用于确定胆道通畅情况,但特异性较低,无法鉴别各种原因引起的胆汁流量减少。先天性肝小叶胆管缺如、特发性新生儿肝炎、低出生体重儿及全胃肠外营养患儿均可出现无胆汁分泌情况。因此限制了其在鉴别特发性新生儿肝炎与胆道闭锁方面的作用。最近的 META 分析表明单纯核素扫描在诊断 BA 时有较高的敏感性(83%~100%),但是缺乏特异性(33%~80%)。HBS 虽不用于常规评估胆汁淤积患儿,但其在判断胆道开放后可排除胆道闭锁诊断。HBS 无胆汁引流对排除胆道闭锁的敏感性、特异性分别为 98.7% 和 70.4%^[19]。很少有开始见胆汁分泌后来诊断为胆道闭锁的病例报道,可能与 HBS 需要较高技术要求限制了其使用有关。有研究者提出通过提前 5 d 使用苯巴比妥增加胆汁排泄的方法以增加其鉴别诊断的价值,但这会对胆道闭锁的诊断造成不必要的延迟,进而影响后续肝门肠吻合术的进行。

推荐意见 8. MRCP, ERCP, PTCC 等诊断方法目前不作为一般性推荐。

目前经内镜逆行性胰胆管造影(ERCP)用于诊断胆道闭锁有许多报道,对于胆汁淤积患儿其在判断肝外胆管树开放方面具有重要价值。虽然 ERCP 诊断胆道闭锁的敏感性 86%、特异性 94%、阳性预测值 96% 和阴性预测值 100% 均较高^[20],但其需要特殊的婴儿内镜设备及全身麻醉,并需要经验丰富的内镜医生操作,限制其在临床的应用。

有报道表明磁共振胰胆管造影(MRCP)是一个稳定可靠非侵入性的研究胆道系统的方法,其可以显示肝内胆管的分支,肝外胆管及胆囊。最近的一个 MRCP 诊断胆道闭锁的大型队列研究显示其敏感性和特异性分别为 99% 和 36%^[21]。

目前有经皮肝穿刺胆管造影(PTCC)用于排除胆道闭锁的报道,常结合肝活检一起使用^[22]。尽管其可以降低剖腹探查率,并且能有效地排除胆道闭锁,但有学者提出在单独使用肝穿刺活检就能有效排除胆道梗阻的前提下,使用 PTCC 的必要性还有待商榷。此外,PTCC 无法显示肝内逆向开放的胆

管树而忽视近端梗阻,因此并不能避免对胆道闭锁可疑患者进行开放性胆管造影。重要的是,其肝活检在诊断胆道梗阻方面特异性低于普通肝活检^[23]。

总而言之,超声和 HBS 为诊断胆汁淤积性黄疸最重要的方法,但无法对胆道闭锁和其他原因引起的新生儿胆汁淤积进行鉴别。目前 MRCP、ERCP 及 PTCC 在常规诊断胆道闭锁方面具有一定局限性。

推荐意见 9. 肝组织活检是评估高直接胆红素血症婴儿最重要的手段,要求经验丰富的小儿病理专家操作,合适的时间进行取材,胆道闭锁可出现胆管增殖、胆汁栓形成及纤维化典型表现(1B)。此检查可以对包括胆道闭锁在内的引起胆汁淤积的其他疾病进行诊断。

肝组织活检在诊断胆汁淤积性黄疸婴儿方面极为重要,经验丰富的病理学家可使诊断准确性达到 90-95%,可以避免一些内科疾病进行不必要的外科干预。胆汁淤积婴儿肝活检诊断胆道闭锁具有一个标准化的报告系统。总体而言肝组织活检为诊断胆道闭锁的一种高度可靠的方法^[24]。在特发性新生儿肝炎中,诊断为非梗阻的范围在 57%~93%。胆道梗阻典型的病理学特征为:胆管增殖,胆汁栓形成,肝门或小叶周围纤维化和水肿,存留基本的肝小叶结构;但在新生儿肝炎的病理学表现主要为:肝小叶排列紊乱,肝门部炎性细胞浸润,增殖胆管很少或无改变。20%~50%的胆道闭锁患儿中可以看到巨细胞转化^[25],与新生儿肝炎巨细胞为主不同^[26]。与胆道闭锁组织学改变相类似的疾病包括:全胃肠外营养相关的胆汁淤积,囊纤维化及 $\alpha 1$ 抗胰蛋白酶缺乏。此类疾病均表现为不同程度的胆管反应,有文献报道 15 例胃肠外营养的黄疸患儿中的 14 例及全部 3 例 $\alpha 1$ 抗胰蛋白酶缺乏患儿均误诊胆道闭锁;同时在 3 例进行性家族性肝内胆管胆汁淤积及 1 例胆汁酸合成障碍的病例诊断为非梗阻性胆汁淤积^[27],因此单从病理学表现无法与胆道闭锁相鉴别。需要强调的是,胆道闭锁早期病理改变并无特异性,活检取材过早可能导致假阴性结果^[24]。

合理的使用肝组织活检是评估胆汁淤积性黄疸婴儿的一个中心环节。肝组织活检除了能够对疾病进行诊断,还能够根据组织学特征来判断疾病的预后,如肝纤维化程度有助于帮助判断 HPE 手术效果。虽然超声引导下经皮肝穿刺活检是一种相对安全有效的检查方法,但即使是经验丰富的医生操作,发生需要干预的出血事件并发症的概率可达 4.6%^[28]。

推荐意见 10. 术中胆道造影结合胆管残留组织

学检查是诊断胆道闭锁的金标准(1A)。

术中胆道造影结合胆管残留(duct remnant)组织学检查为诊断胆道闭锁的金标准^[29]。但单独胆道造影有一定的误诊率,主要与胆管树发育不良,Alagille 综合征及囊性纤维化等疾病相混淆。因此,术前排除囊性纤维化及 Alagille 综合征,可以降低胆道造影的假阳性结果。术中若确诊为胆道闭锁,便立即进行肝门肠吻合术(HPE),除非肝脏已经失去 HPE 机会需要进行肝移植^[30]。

对于临床上黄疸持续患儿,详细了解病史,进行全面的体格检查并检测血清胆红素组成成分是建立快速、可靠诊断的前提。明确胆汁淤积诊断,首先是一系列基本实验室检验,接下来更重要的检查包括空腹超声检查、同位素肝胆显影,并结合实际情况选择性使用 MRCP、ERCP、PTCC 及肝组织活检。若上述检查仍不能明确诊断考虑术中胆道造影。胆汁淤积性黄疸患儿排除胆道闭锁最好能在 6 周龄前完成。

参 考 文 献

- [1] Zollner G, Trauner M. Mechanisms of cholestasis[J]. Clin Liver Dis, 2008, 12(1): 1-26. DOI: 10. 1016/j. cld. 2007. 11. 010.
- [2] Amos RC, Jacob H, Leith W. Jaundice in newborn babies under 28 days: NICE guideline 2016 (CG98)[J]. Arch Dis Child Educ Pract Ed, 2017. DOI: 10. 1136/archdischild-2016-311556.
- [3] Moyer V, Freese DK, Whittington P F, et al. Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition [J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2004, 39(2): 115-128.
- [4] Fawaz R, Baumann U, Ekong U, et al. Guideline for the evaluation of cholestatic jaundice in infants: joint recommendations of the north American society for pediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition and the european society for pediatric gastroenterology, hepatology, and nutrition[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2017, 64(1): 154-168. DOI: 10. 1097/MPG. 0000000000001334.
- [5] Moyer VA, Ahn C, Sneed S. Accuracy of clinical judgment in neonatal jaundice[J]. Arch Pediatr Adolesc Med, 2000, 154(4): 391-394.
- [6] Winfield CR, Macfaul R. Clinical study of prolonged jaundice in breast- and bottle-fed babies[J]. Arch Dis Child, 1978, 53(6): 506-507.
- [7] Management of hyperbilirubinemia in the newborn infant 35 or more weeks of gestation[J]. Pediatrics, 2004, 114(1): 297-316.
- [8] Lo SF, Kytzia HJ, Schumann G, et al. Interlaboratory comparison of the Doumas bilirubin reference method[J]. Clin Biochem, 2009, 42(12): 1328-1330. DOI: 10. 1016/j. clinbiochem. 2009. 05. 007.
- [9] Lo SF, Doumas BT. The status of bilirubin measurements in U. S. laboratories: why is accuracy elusive? [J]. Semin Perinatol, 2011, 35(3): 141-147. DOI: 10. 1053/j. semperi. 2011. 02. 008.
- [10] Hirfanoglu IM, Unal S, Onal EE, et al. Analysis of serum gamma-glutamyl transferase levels in neonatal intensive care unit patients[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2014, 58(1): 99-101. DOI: 10. 1097/MPG. 0b013e3182a907f2.
- [11] Lu FT, Wu JF, Hsu HY, et al. gamma-Glutamyl transpeptidase level as a screening marker among diverse etiologies of infantile intrahepatic cholestasis[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2014, 59(6): 695-701. DOI: 10. 1097/MPG. 0000000000000538.
- [12] Sambrotta M, Strautnieks S, Papouli E, et al. Mutations in TJP2 cause progressive cholestatic liver disease [J]. Nat Genet, 2014, 46(4): 326-328. DOI: 10. 1038/ng. 2918.
- [13] Machado MK, Bernardini A, Giachetto G. Neonatal cholestasis and hypoglycemia like form of congenital hypopituitarism presentation[J]. Arch Argent Pediatr, 2011, 109(3): e59-e61. DOI: 10. 1590/S0325-00752011000300014.
- [14] Bakshi B, Sutcliffe A, Akindolie M, et al. How reliably can paediatric professionals identify pale stool from cholestatic newborns? [J]. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 2012, 97(5): F385-F387. DOI: 10. 1136/fetalneonatal-2010-209700.
- [15] Lee M, Chen SC, Yang HY, et al. Infant stool color card screening helps reduce the hospitalization rate and mortality of biliary atresia: a 14-year nationwide cohort study in Taiwan [J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(12): e3166. DOI: 10. 1097/MD. 00000000000003166.
- [16] Schreiber RA, Masucci L, Kaczorowski J, et al. Home-based screening for biliary atresia using infant stool colour cards: a large-scale prospective cohort study and cost-effectiveness analysis[J]. J Med Screen, 2014, 21(3): 126-132. DOI: 10. 1177/0969141314542115.
- [17] 詹江华, 管志伟, 张辉. 重视新生儿胆汁淤积: 提高胆道闭锁的早诊率[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2014, 29(11): 803-806. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-428X. 2014. 11. 002. Zhan JH, Guan ZW, Zhang H. Care of neonatal cholestasis: opportunities to improve early diagnosis of biliary atresia [J]. Chin J Appl Clin Pediatr, 2014, 29(11): 803-806. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 2095-428X. 2014. 11. 002.
- [18] Zhou L, Shan Q, Tian W, et al. Ultrasound for the Diagnosis of Biliary Atresia: A Meta-Analysis [J]. AJR Am J Roentgenol, 2016, 206(5): W73-W82. DOI: 10. 2214/AJR. 15. 15336.
- [19] Kianifar HR, Tehranian S, Shojaei P, et al. Accuracy of hepatobiliary scintigraphy for differentiation of neonatal hepatitis from biliary atresia: systematic review and meta-analysis of the literature[J]. Pediatr Radiol, 2013, 43(8): 905-919. DOI: 10. 1007/s00247-013-2623-3.
- [20] Keil R, Snajdauf J, Rygl M, et al. Diagnostic efficacy of ERCP in cholestatic infants and neonates—a retrospective study on a large series[J]. Endoscopy, 2010, 42(2): 121-126. DOI: 10. 1055/s-0029-1215372.
- [21] Liu B, Cai J, Xu Y, et al. Three-dimensional magnetic resonance cholangiopancreatography for the diagnosis of biliary atresia in infants and neonates [J]. PLoS One, 2014, 9(2): e88268. DOI: 10. 1371/journal. pone. 0088268.

- [22] Jensen MK, Biank VF, Moe DC, et al. HIDA, percutaneous transhepatic cholecysto-cholangiography and liver biopsy in infants with persistent jaundice: can a combination of PTCC and liver biopsy reduce unnecessary laparotomy? [J]. *Pediatr Radiol*, 2012, 42(1): 32-39. DOI: 10.1007/s00247-011-2202-4.
- [23] Balistreri WF. Neonatal cholestasis [J]. *J Pediatr*, 1985, 106(2): 171-184.
- [24] Lee JY, Sullivan K, El Demellawy D, et al. The value of preoperative liver biopsy in the diagnosis of extrahepatic biliary atresia: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Pediatr Surg*, 2016, 51(5): 753-761. DOI: 10.1016/j.jpedsurg. 2016. 02. 016.
- [25] Russo P, Magee JC, Boitnott J, et al. Design and validation of the biliary atresia research consortium histologic assessment system for cholestasis in infancy [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2011, 9(4): 357-362. DOI: 10.1016/j.cgh. 2011. 01. 003.
- [26] Rastogi A, Krishnani N, Yachha SK, et al. Histopathological features and accuracy for diagnosing biliary atresia by prelaparotomy liver biopsy in developing countries [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2009, 24(1): 97-102. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2008.05737.x.
- [27] Morotti RA, Jain D. Pediatric cholestatic disorders: approach to pathologic diagnosis [J]. *Surg Pathol Clin*, 2013, 6(2): 205-225. DOI: 10.1016/j.path. 2013. 03. 001.
- [28] Amaral JG, Schwartz J, Chait P, et al. Sonographically guided percutaneous liver biopsy in infants: a retrospective review [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2006, 187(6): W644-W649. DOI: 10.2214/AJR. 05. 1536.
- [29] El-Youssef M, Whittington PF. Diagnostic approach to the child with hepatobiliary disease [J]. *Semin Liver Dis*, 1998, 18(3): 195-202. DOI: 10.1055/s-2007-1007156.
- [30] 詹江华, 冯杰雄. 胆道闭锁何时完成 Kasai [J]. *中华小儿外科杂志*, 2016, 37(5): 321-326. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3006.2016.05.001.
- Zhan JH, Feng JX. When compete Kasai of biliary atresia? [J]. *Chinese Journal of Pediatric Surgery*, 2016, 37(5): 321-326. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3006.2016.05.001.

(收稿日期: 2016-12-07)