

血天冬氨酸氨基转移酶与血小板比值在极低 / 超低出生体重儿肠外营养相关胆汁淤积中的诊断价值

李艳红 邱红 门光国 毛壬萍 王晓璐 吕勤

【摘要】目的 探讨血天冬氨酸氨基转移酶与血小板比值(APRI)在极低 / 超低出生体重儿(VLBWI/ELBWI)肠外营养(PN)相关性胆汁淤积(PNAC)中的早期诊断价值。**方法** 收集 2018 年 1 月至 2019 年 12 月在宁波市妇女儿童医院 NICU 住院的 PN 支持治疗超过 14 d 的 VLBWI/ELBWI 147 例的临床资料,按照住院期间患儿有无发生 PNAC,分为 PNAC 组 56 例和非 PNAC 组 91 例。比较两组患儿营养支持情况、住院治疗情况、住院期间并发症发生情况及出生后不同时间患儿血生化指标和 APRI。**结果** PNAC 组患儿 PN 使用时间、达足量肠内喂养时间、脂肪乳剂使用时间、住院时间均长于非 PNAC 组,住院期间败血症和新生儿坏死性小肠结肠炎发生率均高于非 PNAC 组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。PNAC 组患儿出生后 60 d 或出院前 ALT 高于非 PNAC 组,生后 30、60 d 或出院前 AST、TBil、DBil、TBA 均高于非 PNAC 组,生后 14、30、60 d 或出院前 APRI 均高于非 PNAC 组,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。**结论** VLBWI/ELBWI 发生 PNAC 时 APRI 在出生后 14 d 即有明显升高,APRI 可作为 VLBWI/ELBWI 发生 PNAC 的早期预测指标。

【关键词】 极低 / 超低出生体重儿 胆汁淤积 血天冬氨酸氨基转移酶与血小板比值 肠外营养

Diagnostic value of aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index in parenteral nutrition associated cholestasis of very low/extremely low birth weight infants LI Yanhong, QIU Hong, MEN Guangguo, MAO Renping, WANG Xiaojun, LYU Qin. Neonatal Intensive Care Unit, Ningbo Women and Children's Hospital, Ningbo 315012, China

Corresponding author: LI Yanhong, E-mail: freesail2002@126.com

【Abstract】Objective To analyze the diagnostic value of aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index(APRI) in parenteral nutrition associated cholestasis(PNAC) of very low/extremely low birth weight infants(VLBWI/ELBWI). **Methods** One hundred and forty-seven VLBWI/ELBWI who received parenteral nutrition more than 14 days in NICU of Ningbo Women and Children's Hospital from January 2018 to December 2019 were included in the study. During the hospitalization PNAC occurred in 56 cases(PNAC group) and did not occur 91 cases(non-PNAC group). The nutritional support, treatment and complication, biochemical indexes and APRI values between the two groups were compared at different time points. **Results** The parenteral nutrition use time, reaching enteral feeding time, the fat emulsion use time and hospitalization time in PNAC group were all longer than those in non-PNAC group(all $P < 0.05$). The incidences of complications with neonatal necrotizing enterocolitis and sepsis in PNAC group were both higher than that in non-PNAC group(both $P < 0.05$). ALT at postnatal 60 days or before discharge in PNAC group was higher than that in non-PNAC group($P < 0.05$). AST, TBil, DBil, TBA at postnatal 30, 60 days or before discharge in PNAC group were higher than those in non-PNAC group(all $P < 0.05$). The APRI values at postnatal 14, 30, 60 days or before discharge in PNAC group were higher than those in non-PNAC group(all $P < 0.05$). **Conclusion** The APRI value is increased significantly at postnatal 14 days when PNAC occurred in VLBWI/ELBWI, suggesting it may be used as an indicator for early diagnosis of PNAC.

【Key words】 Very low/extremely low birth weight infants Cholestasis Aminotransferase-to-platelet ratio index Parenteral nutrition

DOI: 10.12056/j.issn.1006-2785.2021.43.13.2021-340

基金项目:浙江省卫生健康科技计划项目(2021KY1049)

作者单位:315012 宁波市妇女儿童医院 NICU

通信作者:李艳红, E-mail: freesail2002@126.com

肠外营养(parenteral nutrition, PN)技术在救治出生体重<1 500 g 的极低/超低出生体重儿(very low/extremely low birth weight infants, VLBWI/ELBWI)中起了至关重要的作用。然而,长期 PN 的并发症也给新生儿科医师带来了很大的挑战,其中 PN 相关性胆汁淤积症(parenteral nutrition associated cholestasis, PNAC)由于持续的肝损害而受到极大关注^[1]。PNAC 是指连续 PN 超过 14 d,排除包括外科和代谢疾病在内的其他原因所致的胆汁淤积。大部分 PNAC 为可逆性,患儿最终能耐受肠内喂养并恢复正常肝功能,但严重患儿亦会发生肝纤维化,进展为不可逆肝损伤、肝功能衰竭^[2]。因此,尽早识别患儿的肝脏病变有助于临床医师及时干预,以降低患儿进展为不可逆肝损伤的风险。目前 PNAC 是通过 DBil 水平来进行诊断。然而有研究发现,胆红素浓度与肝脏组织学损伤可能并不同步,胆红素指标的异常并不能反映肝脏病变的程度^[3]。血天冬氨酸氨基转移酶与血小板比值(aminotransferase-to-platelet ratio index, APRI)为预测成年肝病患者肝硬化的可靠指标^[4],也是儿童慢性肝病、肝炎和胆道闭锁等疾病肝脏不良预后的标志^[5-7]。但 APRI 在新生儿中的研究罕见,与早产儿 PNAC 的关系如何尚未见报道。本研究旨在通过动态监测 VLBWI/ELBWI 血生化指标与 APRI 变化情况,从而分析 APRI 在早产儿 PNAC 中的临床意义。

1 对象和方法

1.1 对象 收集 2018 年 1 月至 2019 年 12 月在宁波市妇女儿童医院 NICU 住院的 147 例 PN 超过 14 d 的 VLBWI/ELBWI 的临床资料。VLBWI/ELBWI 的诊断标准参照第 9 版《儿科学》:出生后 1 h 内体重<1 500 g 的新生儿为 VLBWI,<1 000 g 的新生儿为 ELBWI^[8]。纳入标准:(1)出生体重<1 500 g 的早产儿;(2)出生后 2 h 内收住本院 NICU;(3)PN 超过 14 d。排除标准:(1)考虑有先天性感染如风疹病毒、巨细胞病毒、先天性梅毒等;(2)中枢神经系统疾病:如重度窒息、脑发育异常等;(3)先天性畸形:各种呼吸道、心脏、肾脏、生殖器、消化道畸形(胆道闭锁、十二指肠狭窄、先天性

胆总管囊肿、胆管扩张、肿块压迫等外科疾病引起胆汁淤积性肝病)等;(4)遗传代谢病:如糖、脂肪、氨基酸遗传代谢疾病。早产儿 PNAC 诊断标准^[9]:当 TBil≤85 μmol/L 时,DBil≥17 μmol/L;或当 TBil>85 μmol/L 时,DBil/TBil≥20%。按照住院期间早产儿有无发生 PNAC,分为 PNAC 组 56 例和非 PNAC 组 91 例。两组患儿性别、出生胎龄、出生体重、生后 1、5 min Apgar 评分等一般情况比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),见表 1。本研究经医院医学伦理委员会审批通过,所有患儿家属均知情同意。

1.2 早产儿营养策略

1.2.1 肠内喂养策略 早产儿生后 1~2 d 若无喂养禁忌证,即可选用母乳或早产儿配方奶进行肠内喂养[10~20 ml/(kg·d)],根据患儿的肠道耐受增加 10~20 ml/(kg·d),直到足量肠内喂养[150~160 ml/(kg·d)]。肠内喂养量达 80~100 ml/(kg·d)后,酌情加母乳强化剂。

1.2.2 PN 策略 参考《中国新生儿营养支持临床应用指南》^[10]:生后第 1 天起给予氨基酸 1~2 g/(kg·d),每天增加 0.5~1 g/(kg·d),直到 3~4 g/(kg·d);生后第 1 天起给予葡萄糖 4~6 mg/(kg·min),每天增加 1~2 mg/(kg·min),直到 10~12 mg/(kg·min);生后第 2 天起给予脂肪乳 0.5~1.0 g/(kg·d),每天增加 0.5~1.0 g/(kg·d),最大到 3 g/(kg·d)。采用“全合一”静脉营养液,营养液由微量输液泵持续 18~24 h 匀速输入。

1.3 血常规、血生化指标检测 收集患儿生后 1、14、30、60 d 或出院前 PLT 及 ALT、AST、血清 TBil、DBil、总胆汁酸(total bile acid, TBA)等血生化指标。血常规、血生化指标均由本院检验科测定,血常规采用 BC-6900 血液分析流水线(中国迈瑞公司)测定,生化指标采用 AU5800 全自动生化分析仪(美国 Beckman 公司)测定。APRI 计算公式:APRI=[(AST/正常值上限)/PLT($\times 10^9/L$)] $\times 100$,AST 的正常值上限定义为 40 U/L^[11]。

1.4 观察指标

1.4.1 两组患儿营养支持情况 比较两组患儿 PN 使用时间、达足量肠内营养时间、脂肪乳剂使用时间等营养支持情况。

表 1 两组患儿一般情况比较

组别	n	性别(男/女,n)	出生胎龄(周)	出生体重(g)	生后 1 min Apgar 评分(分)	生后 5 min Apgar 评分(分)
PNAC 组	56	31/25	28.73±1.52	1150±194	8(8,8)	9(8.25,9)
非 PNAC 组	91	45/46	28.92±1.42	1142±175	8(8,8)	9(9,9)
$\chi^2/t/Z$ 值		0.484	-0.776	0.258	0.769	0.200
P 值		0.502	0.439	0.797	0.442	0.842

注:PNAC 为肠外营养相关性胆汁淤积症

1.4.2 两组患儿住院治疗情况 比较两组患儿住院时间、机械通气时间、无创辅助通气时间、鼻导管吸氧时间和总辅助用氧时间。

1.4.3 两组患儿住院期间并发症发生情况 比较两组患儿住院期间支气管肺发育不良(bronchopulmonary dysplasia, BPD)、颅内出血(intraventricular hemorrhage, IVH)、脑白质软化(periventricular leukomalacia, PVL)、败血症、动脉导管未闭(patent ductus arteriosus, PDA)、早产儿视网膜病(retinopathy of prematurity, ROP)、新生儿坏死性小肠结肠炎(neonatal necrotizing enterocolitis, NEC)发生情况。

1.4.4 两组患儿血生化指标和 APRI 比较两组患儿生后 1、14、30、60 d 或出院前 APRI 和 ALT、AST、TBil、DBil、TBA 等生化指标。

1.5 统计学处理 采用 SPSS 19.0 统计软件。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较采用两独立样本 t 检验; 不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示, 组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿营养支持情况比较 PNAC 组患儿 PN 使用时间、达足量肠内喂养时间、脂肪乳剂使用时间均长于非 PNAC 组, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.01$), 见表 2。

2.2 两组患儿住院治疗情况比较 PNAC 组患儿住院时间长于非 PNAC 组, 差异有统计学意义($P < 0.01$); 而

表 2 两组患儿营养支持情况比较(d)

组别	<i>n</i>	PN 使用时间	达足量肠内喂养时间	脂肪乳剂使用时间
PNAC 组	56	63.5(45.25, 71)	63.5(42.75, 71)	60.5(42.50, 68.75)
非 PNAC 组	91	44(33, 53)	45(34, 53)	42(32, 51)
<i>t/Z</i> 值		4.677	4.397	4.623
<i>P</i> 值		<0.01	<0.01	<0.01

注: PN 为肠外营养; PNAC 为 PN 相关性胆汁淤积症。

两组患儿机械通气时间、无创辅助通气时间、鼻导管吸氧时间、总辅助用氧时间比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$), 见表 3。

2.3 两组患儿住院期间并发症发生情况比较 PNAC 组患儿住院期间败血症和 NEC 发生率均高于非 PNAC 组, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$); 而两组患儿住院期间其他并发症发生情况比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$), 见表 4。

2.4 两组患儿血生化指标和 APRI 比较 PNAC 组患儿生后 60 d 或出院前 ALT 高于非 PNAC 组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 而两组患儿生后 1、14、30 d ALT 比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。PNAC 组患儿生后 30、60 d 或出院前 AST、TBil、DBil、TBA 均高于非 PNAC 组, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$); 而两组患儿生后 1、14 d AST、TBil、DBil、TBA 比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。PNAC 组患儿生后 14、30、60 d 或出院前 APRI 均高于非 PNAC 组, 差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$); 而两组患儿生后 1 d APRI 比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 见表 5。

表 3 两组患儿住院治疗情况比较(d)

组别	<i>n</i>	住院时间	机械通气时间	无创辅助通气时间	鼻导管吸氧时间	总辅助用氧时间
PNAC 组	56	74(61.25, 87.75)	3.5(1, 8)	33.5(24, 43)	12.5(8.80, 19)	54(44.50, 66.25)
非 PNAC 组	91	66(60, 74)	2(1, 7)	33(27, 40)	11(9, 20.30)	51(45, 62)
<i>Z</i> 值		2.816	1.244	0.377	0.132	0.651
<i>P</i> 值		<0.01	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

注: PNAC 为肠外营养相关性胆汁淤积症。

表 4 两组患儿住院期间并发症发生情况比较[例(%)]

组别	<i>n</i>	BPD	IVH	PVL	败血症	PDA	ROP	NEC
PNAC 组	56	53(94.6)	5(8.9)	6(10.7)	18(32.1)	42(75.0)	17(30.4)	20(35.7)
非 PNAC 组	91	88(96.7)	6(6.6)	5(5.5)	16(17.6)	69(75.8)	20(22.0)	17(18.7)
χ^2 值		0.373	0.271	1.355	4.134	0.013	0.680	5.340
<i>P</i> 值		>0.05	>0.05	>0.05	<0.05	>0.05	>0.05	<0.05

注: PNAC 为肠外营养相关性胆汁淤积症; BPD 为支气管肺发育不良; IVH 颅内出血; PVL 为脑白质软化; PDA 为动脉导管未闭; ROP 为早产儿视网膜病; NEC 为新生儿坏死性小肠结肠炎。

表 5 两组患儿血生化指标和 APRI 比较

组别	n	ALT(U/L)				AST(U/L)			
		生后 1 d	生后 14 d	生后 30 d	生后 60 d 或出院前	生后 1 d	生后 14 d	生后 30 d	生后 60 d 或出院前
PNAC 组	56	5(4,7)	5(4,7.8)	8.5(5,30.3)	55(37,97.5)	44(34.5,70)	29.5(24.3,53.3)	41(26,89)	125(93.5,195.5)
非 PNAC 组	91	5(4,7)	6(5,7)	7(6,9)	11(8,16.3)	56(40,70)	29(23,41)	29(25,37)	32(25,44.5)
Z 值		0.283	-1.287	1.622	8.526	-1.532	1.237	3.195	8.685
P 值		>0.05	>0.05	>0.05	<0.01	>0.05	>0.05	<0.01	<0.01

组别	n	TBil(μmol/L)				DBil(μmol/L)			
		生后 1 d	生后 14 d	生后 30 d	生后 60 d 或出院前	生后 1 d	生后 14 d	生后 30 d	生后 60 d 或出院前
PNAC 组	56	34.4 (26.9,48.6)	99.1 (73.1,131.5)	100.3 (78.0,143.8)	119.7 (83.3,169.4)	7.3 (5.8,8.7)	9.9 (8.9,13.1)	30.3 (20.3,47.1)	57.9 (40.3,83.1)
非 PNAC 组	91	33.1(27,38.3)	90.9(63.8,121.9)	54.4(32.2,90.5)	29.9(17.6,48.5)	7(5.7,8)	10.2(8.1,11.3)	11.4(7.2,13.6)	8.7(5.1,13.3)
Z 值		1.049	1.807	5.674	8.149	0.956	-1.721	8.337	9.281
P 值		>0.05	>0.05	<0.01	<0.01	>0.05	>0.05	<0.01	<0.01

组别	n	TBA(μmol/L)				APRI			
		生后 1 d	生后 14 d	生后 30 d	生后 60 d 或出院前	生后 1 d	生后 14 d	生后 30 d	生后 60 d 或出院前
PNAC 组	56	11.7 (6.8,21.9)	21.7 (14.1,29.8)	43.8 (31.2,74.5)	98.3 (76.0,126.6)	0.59 (0.39,0.91)	0.38 (0.27,0.56)	0.49 (0.28,1.01)	1.11 (0.74,1.76)
非 PNAC 组	91	10.1 (6.3,14.4)	19.9 (13.2,28.3)	19.0 (14.4,35.9)	27.3 (16.4,48.9)	0.75 (0.50,1.09)	0.31 (0.23,0.42)	0.29 (0.22,0.53)	0.25 (0.18,0.36)
Z 值		-1.302	-1.414	-5.945	-8.195	-1.398	2.347	3.773	8.174
P 值		>0.05	>0.05	<0.01	<0.01	>0.05	<0.05	<0.01	<0.01

注:APRI 为天冬氨酸氨基转移酶与血小板比值;PNAC 为肠外营养相关性胆汁淤积症

3 讨论

早产儿胆汁排泄的不成熟加上各种原因的损伤,如围生期缺氧、肠内营养不足、胃肠外营养、药物毒性和脓毒症等,导致胆汁淤积在 VLBWI/ELBWI 中很常见。尽早评估 PN 导致的肝损伤程度,采取积极有效的预防措施,是改善预后的关键。

研究发现,PN 使用时间越长,PNAC 发生率越高,PNAC 发生率与 PN 使用时间呈正相关^[12-13]。Lauriti 等^[14]发现 PNAC 发生率与应用 PN 时间成正比,PN 应用≥2 个月 PNAC 发生率高达 60.9%。本研究的结果也基本一致,PNAC 组患儿 PN 使用时间、达足量肠内营养时间较非 PNAC 组均延长,而两组患儿机械通气时间、无创辅助通气时间、鼻导管吸氧时间、总辅助用氧时间比较差异均无统计学意义。感染和肠道损伤可能是发生 PNAC 的重要原因,有研究表明 NEC 时感染和肠道损伤较重,肠内细菌过度繁殖产生的内毒素可通过多种途径导致肝细胞损伤,加上长期禁食、PN 支持以及深静脉置管感染等多种原因均可导致胆汁淤积^[15]。本研究中,PNAC 组患儿住院期间败血症和 NEC 发生率均高于非 PNAC 组,而两组患儿住院期间其他并发症发生情况比较差异均无统计学意义;NEC 发病率偏高是由于本研

究纳入对象均为出生体重<1 500 g 的危重早产儿。

近年 APRI 被广泛用作严重肝损伤的预测指标^[16]。我国《慢性乙型肝炎防治指南(2015 更新版)》^[17]中提出成人 APRI>2 预示患者已经发生肝硬化。在胆道闭锁或短肠婴儿中,APRI 也可以预测肝脏不良预后^[18]。但新生儿中研究不多,Vongbhavit 等^[19]研究了 60 例胎龄<34 周合并肠穿孔的早产儿,发现 APRI 在 PNAC 患儿中是增高的。Hwang 等^[20]发现,ELBWI 在生后 2 周龄时,采用 DBil 结合 APRI 是判断 PNAC 的最可靠指标。本研究发现,APRI 在生后 14 d 即有增高,且随日龄增长,两组差距逐渐增大。而目前诊断 PNAC 使用的生化指标 DBil 在生后 30 d 才开始有明显增高,TBA、TBil 和 AST 的增高亦在生后 30 d 比较才有意义,ALT 增高时间更晚。有研究发现,早产儿接受长时间 PN 后的肝脏病变有其特点:肝细胞脂肪变性相对程度轻,而纤维病变发生更早^[21]。APRI 在生后早期即发生改变,且随病情进展逐渐增高,这提示 APRI 可以作为早产儿 PNAC 有效的预测指标。

与其他研究不同的是,本研究中两组患儿生后 1 d APRI 比较差异无统计学意义,可能与 APRI 是通过 AST 和 PLT 比值来计算,而 VLBWI/ELBWI 生后早期由于病情不稳定多合并 PLT 减少有关。PNAC 组患儿败血症和 NEC 发生率更高,这些也会导致 PLT 减少,引起

APRI 变大。本研究中 APRI 从生后 14 d 开始逐步增高,在生后 60 d 或出院前 APRI 达最高,而早产儿住院后期往往为稳定增长期,感染和 NEC 已经治愈,此时 APRI 仍逐渐增高,这说明 APRI 可以作为动态监测 PNAC 的指标。因此从本研究来看,APRI 可能不适合生后 1 周内 PLT 不稳定的早产儿。

总之,本研究发现 PNAC 患儿 PN 使用时间 & 住院时间更长;NEC、败血症发生率更高;APRI 生后 14 d 即增高,且随病情进展逐步增高,这表明 APRI 可作为早期有效的预测指标。APRI 通过 AST 和 PLT 两项生物指标来计算,虽然影响 PLT 的因素很多,但动态监测 APRI 可一定程度减少这种影响,而且这两项指标是 PN 支持患儿每周的常规检查,不需额外采血,可在临床推广应用。本研究也存在一定局限性。本研究为单中心回顾性研究,笔者未跟踪患儿出院后的随访结果,无法确定患儿肝脏结局与 APRI 之间的相关性,后续研究尚需进一步扩大样本,设计高质量的前瞻性研究,确定 APRI 有意义的诊断值,改善早产儿 PNAC 预后。

4 参考文献

- [1] Teng J, Arnell H, Bohlin K, et al. Impact of parenteral fat composition on cholestasis in preterm infants[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2015, 60(6):702–707. DOI:10.1097/MPG.0000000000000739.
- [2] Hirano K, Kubota A, Nakayama M, et al. Parenteral nutrition-associated liver disease in extremely low-birth weight infants with intestinal disease[J]. *Pediatr Int*, 2015, 57:677–678. DOI:10.1111/ped.12609.
- [3] Fitzgibbons SC, Jones BA, Hull MA, et al. Relationship between biopsy-proven parenteral nutrition-associated liver fibrosis and biochemical cholestasis in children with short bowel syndrome[J]. *J Pediatr Surg Jan*, 2010, 45(1):95–99. DOI:10.1016/j.jpedsurg.2009.10.020.
- [4] Suominen JS, Lampela H, Heikkilä P, et al. APRI predicts native liver survival by reflecting portal fibrogenesis and hepatic neovascularization at the time of portoenterostomy in biliary atresia[J]. *J Pediatr Surg*, 2015, 50:1528–1531. DOI:10.1016/j.jpedsurg.2014.11.046.
- [5] Li B, Zhang L, Zhang Z, et al. A noninvasive indicator for the diagnosis of early hepatitis B virus-related liver fibrosis[J]. *Eur J Gastroenterol Hepatol*, 2019, 31(2):218–223. DOI:10.1097/MEG.0000000000001281.
- [6] Grieve A, Makin E, Davenport M. Aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index (APRI) in infants with biliary atresia: prognostic value at presentation[J]. *J Pediatr Surg*, 2013, 48:789–795. DOI:10.1016/j.jpedsurg.2012.10.010.
- [7] Ünlüsoy AA, Sari S, Yılmaz G, et al. Aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index in children with cholestatic liver diseases to assess liver fibrosis[J]. *Turk J Pediatr*, 2015, 57:492–497.
- [8] 王卫平, 孙锟, 常立文. 儿科学[M]. 9 版. 北京:人民卫生出版社, 2018: 86.
- [9] Carlo D, Simone P, Francesco R, et al. Italian guidelines for the management and treatment of neonatal cholestasis[J]. *Ital J Pediatr*, 2015, 41:69. DOI:10.1186/s13052-015-0178-7.
- [10] 蔡威, 汤庆雅, 王莹, 等. 中国新生儿营养支持临床应用指南[J]. *临床儿科杂志*, 2013, 31(12):1177–1182.
- [11] 陈姝延, 孙亚朦, 尤红. 肝纤维化诊断的新进展[J]. *中华肝脏病杂志*, 2017, 25(8):563–565. DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2017.08.002.
- [12] Alkharfy TM, Ba-Abbad R, Hadi A, et al. Total parenteral nutrition-associated cholestasis and risk factors in preterm infants[J]. *Saudi J Gastroenterol*, 2014, 20(5):293–296. DOI:10.4103/1319-3767.141688.
- [13] 宋诗蓉, 吴捷. 早产儿胃肠外营养相关性胆汁淤积症临床研究[J]. *国际儿科学杂志*, 2017, 44(4):286–290. DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4408.2017.04.017.
- [14] Lauriti G, Zani A, Aufieri R, et al. Incidence, prevention, and treatment of parenteral nutrition-associated cholestasis and intestinal failure-associated liver disease in infants and children: a systematic review[J]. *J Parenter Enteral Nutr*, 2014, 38(1):70–85. DOI:10.1177/0148607113496280.
- [15] Veenstra M, Danielson L, Brownie E, et al. Enteral nutrition and total parenteral nutrition components in the course of total parenteral nutrition-associated cholestasis in neonatal necrotizing enterocolitis[J]. *Surgery*, 2014, 156:578–583. DOI:10.1016/j.surg.2014.04.031.
- [16] Bang CS, Kang HY, Choi GH, et al. The performance of serum biomarkers for predicting fibrosis in patients with chronic viral hepatitis[J]. *Korean J Gastroenterol*, 2017, 69:298–307. DOI:10.4166/kjg.2017.69.5.298.
- [17] 中华医学会肝病学分会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015 更新版)[J]. *中华肝脏病杂志*, 2015, 23(12):888–905. DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-3418.2015.12.002.
- [18] Suominen JS, Lampela H, Heikkilä P, et al. APRI predicts native liver survival by reflecting portal fibrogenesis and hepatic neovascularization at the time of portoenterostomy in biliary atresia[J]. *J Pediatr Surg*, 2015, 50:1528–1531. DOI:10.1016/j.jpedsurg.2014.11.046.
- [19] Vongbhavit K, Underwood MA. Predictive value of the aspartate aminotransferase to platelet ratio index for parenteral nutrition-associated cholestasis in premature infants with intestinal perforation[J]. *J Parenter Enteral Nutr*, 2018, 42:797–804. DOI:10.1177/0148607117722755.
- [20] Hwang JH, Chung ML. Predictive value of the aspartate aminotransferase to platelet ratio index for parenteral nutrition associated cholestasis in extremely low birth weight infants[J]. *BMC Pediatr*, 2019, 19:126. DOI:10.1186/s12887-019-1493-8.
- [21] Naini BV, Lassman CR. Total parenteral nutrition therapy and liver injury: a histopathologic study with clinical correlation[J]. *Hum Pathol*, 2012, 43(6):826–833. DOI:10.1016/j.humpath.2011.07.008.

(收稿日期:2021-01-28)

(本文编辑:陈丽)