

doi: 10.7499/j.issn.1008-8830.2017.05.010

论著·临床研究

婴儿胆汁淤积性肝病在中国的研究现状的可视化分析

廖琼 万朝敏 朱渝 杨晓燕 舒敏

(四川大学华西第二医院儿科 / 出生缺陷与相关妇儿疾病教育部重点实验室, 四川 成都 610041)

[摘要] **目的** 展现中国关于婴儿胆汁淤积性肝病的研究情况, 描绘该领域的研究趋势, 提供未来研究的可能方向。**方法** 采用共词分析法, 于2016年10月以“胆汁淤积”及“婴儿”等关键词在中国知网(CNKI)及万方数据库进行文献检索及筛选, 通过Excel2010建立高频关键词共现矩阵, 使用Ucinet 6.0及Netdraw绘制高频关键词可视化网络图。**结果** 共纳入相关文献383篇。共现分析图显示, 在整个国内研究领域中以“婴儿”“胆汁淤积”为核心, “婴儿肝炎综合征”“新生儿”“肝内”“胆道闭锁”“遗传代谢”“肝炎”“巨细胞病毒”“黄疸”“结合胆红素”为主要研究热点, 其余大部分研究集中在“肠外营养”“肝胆显像”“(基因)突变”“肝活检”等方面, 而关于疾病的外科诊断技术以及疾病的治疗的研究较少。**结论** 中国关于婴儿胆汁淤积性肝病的研究热点集中于病因学及鉴别诊断, 基因诊断是近年来的关注点, 有关治疗的研究尚有待加强, 新的诊断技术是未来主要的研究方向。

[中国当代儿科杂志, 2017, 19(5): 529-533]

[关键词] 胆汁淤积; 共词分析; 可视化研究; 胆汁淤积性肝病; 婴儿

Current status of research on infantile cholestatic liver disease in China: a visualization analysis

LIAO Qiong, WAN Chao-Min, ZHU Yu, YANG Xiao-Yan, SHU Min. Department of Pediatrics, West China Second University Hospital, Sichuan University/Key Laboratory of Birth Defects and Related Diseases of Women and Children, Ministry of Education, Sichuan University, Chengdu 610041, China (Shu M, Email: suemin2005@163.com)

Abstract: Objective To investigate the current status of research on infantile cholestatic liver disease in China and future research trends. **Methods** A co-word analysis was performed in October 2016. Document retrieval and screening were performed in the Chinese databases CNKI and Wanfang Data using “cholestasis” and “infant” as key words. Excel 2010 was used to establish a co-occurrence matrix of high-frequency key words, and Ucinet 6.0 and Netdraw were used to develop a visualized network of these high-frequency key words. **Results** A total of 383 articles were included. The co-occurrence analysis showed that “infant” and “cholestasis” were the core of research in this field, and “infantile hepatitis syndrome”, “neonate”, “intrahepatic”, “biliary atresia”, “heredity and metabolism”, “hepatitis”, “cytomegalovirus”, “jaundice”, and “conjugated bilirubin” were main research topics. Most of the other articles focused on “parenteral nutrition”, “hepatobiliary imaging”, “gene mutation”, and “liver biopsy”. There were relatively few articles on surgical diagnostic techniques and treatment for this disease. **Conclusions** The research on infantile cholestatic liver disease in China focuses on etiology and differential diagnosis, and genetic diagnosis has become a hot topic in recent years. The research on treatment should be enhanced, and new diagnostic techniques are the research interest in future.

[Chin J Contemp Pediatr, 2017, 19(5): 529-533]

Key words: Cholestasis; Co-word analysis; Visualization study; Cholestatic liver disease; Infant

[收稿日期] 2016-11-22; [接受日期] 2017-02-04

[作者简介] 廖琼, 女, 博士, 医师。

[通信作者] 舒敏, 女, 副教授。

婴儿胆汁淤积性肝病是指 1 岁以内（包括新生儿期），由各种原因引起毛细胆管胆汁形成、分泌和 / 或胆汁排泄异常，在肝细胞和胆管内胆汁淤积引起的肝脏疾病，其临床表现为黄疸、大便颜色变化、肝脏肿大或质地异常。根据病因，婴儿胆汁淤积性肝病分为肝细胞性、胆管性和混合性 3 种类型。根据病变部位可分为肝内病变和肝外病变，以及同时累及肝内和肝外的病变。肝内胆汁淤积性肝病病因包括病毒性、遗传代谢性、感染中毒性、自身免疫性、肠外营养相关性，以及特发性肝内胆管病变^[1-2]。胆管性胆汁淤积性肝病主要包括肝外胆道损伤或肝外胆管闭锁。

共词分析（co-word analysis）是通过对文献的关键词进行统计分析，研究文献内在联系和科学结构，用于揭示特定领域内的研究主题及其层次之间的关系，以及其对应的研究方向的关系，划分科学研究领域并确定其研究结构。它主要通过分析高频关键词之间的共现关系来确立此研究领域的热点并客观地反映研究热点之间的内在联系，再通过可视化研究方法将研究的数据结果转换为直观可视的图形，从而了解该学科发展历史、整体知识架构以及前沿领域，为学科发展提供参考。近年来，医学界的相关研究渐渐兴起^[3]。关键词在所有文献中出现的频率越高，代表其在该领域的研究越处于中心位置，而关键词对在同一文献中出现的次数越多，代表这两个主题的关系越紧密。本文将共词分析法引入婴儿胆汁淤积性肝病研究领域，对国内近 40 年该领域发表的相关文献通过共词分析进行梳理，找出该领域的热点词汇，从

这些热点词汇对国内近 40 年的相关研究进行分析。

1 资料与方法

于 2016 年 10 月在中国知网（CNKI）以“胆汁淤积”“婴儿”及其近似词为主题词进行检索，未限定文献发表日期，共检索到目标文献 379 篇；以相同方式在万方数据库检索，命中文献 71 篇。去除会议纪要、专题策划、非相关文献以及重复文献，剩余 384 篇，去除 1 篇不能获得关键词的文献，最终纳入本研究的文献为 383 篇。

通过 Excel2010 统计关键词频，建立关键词共现矩阵，对高频关键词的关联进行相关性分析，并通过 Ucinet 6.0 及 Netdraw 软件绘制热点词汇关系的二维图像，以便迅速地对婴儿胆汁淤积症的热点词汇之间的关系进行了解。在二维图像中心位置的词汇是该研究领域中最主要的词汇，二维图像中点的结点越大，表示该词汇出现的频率越高，点与点之间的距离的远近表示其所代表的词汇之间的相关性的大小。

2 结果

2.1 婴儿胆汁淤积性肝病研究文献的年份分布

在纳入的 383 篇相关文献中，上世纪 80 年代至 90 年代 20 年间发表的数量屈指可数，一共仅有 22 篇文献；2000 年后发表的文献数量迅速上升，尤其是 2010 年以后急剧增多（图 1）。

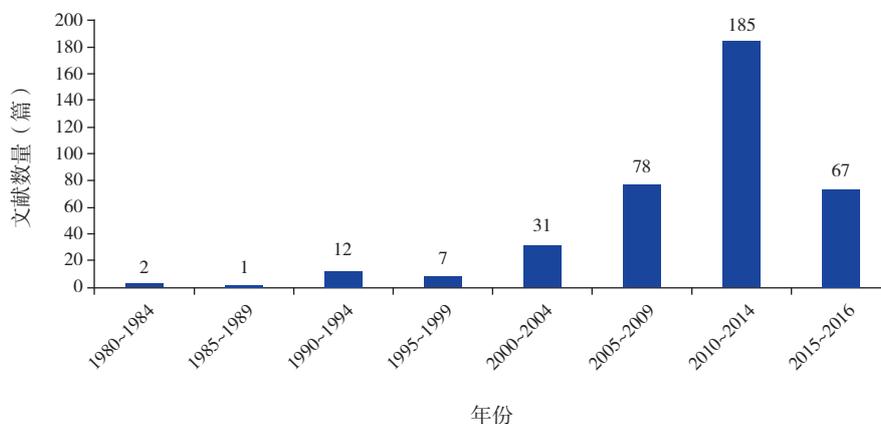


图 1 各年份段发表的文献数量

2.2 高频关键词

利用 Excel2010 对纳入文献进行整理，建立关键词库，并通过阅读文献内容，结合该领域专家意见，将同义关键词合并为同一关键词。同义关键词合并情况见表 1。利用 Excel 表对关键词进行词频统计，词频为 1 的关键词共 523 个，则 $I1=523$ ，根据 Donohue 提出的高频低频词界分公式计算分界阈值为 31.8，即按照界分公式计算所得的高频关键词（词频 ≥ 32 ）共有 11 个^[4]，分别为：胆汁淤积、婴儿、胆道闭锁、肝内、巨细胞病毒（CMV）、肠外营养、肝炎、婴儿肝炎综合征、早产、新生儿、肝病。根据知识图谱的绘制要求，仅 11 个关键词难以反映目前我国有关婴儿胆汁淤积性肝病的研究全貌，故选取词频 ≥ 8 的关键词作为本研究的高频词，共 38 个。所有纳入的高频关键词及其出现的词频见表 2。

表 1 同义关键词合并情况

关键词	同义关键词
CMV	巨细胞病毒；人巨细胞病毒；HCMV
胆汁淤积	胆汁郁积；淤胆；胆汁淤积症；胆汁淤积型；胆汁淤积性
体重	体质量
MDR3	多重耐药相关蛋白 3；多耐药蛋白 3；多药耐药蛋白 3
胆盐输出泵	胆盐输出泵基因
结合胆红素	直接胆红素

续表 1

关键词	同义关键词
梗阻性黄疸	阻塞性黄疸
婴儿肝炎综合征	婴儿肝病综合征
PFIC	进行性家族性肝内胆汁淤积
肠外营养	胃肠外营养；静脉内营养；静脉高营养；静脉营养；肠道外营养
NICCD	Citrin 缺陷导致的新生儿肝内胆汁淤积症；柠檬素缺乏导致的新生儿肝内胆汁淤积症
腹腔镜	腹腔镜检查；腹腔镜胆道探查术
Citrin	Citrin 蛋白；Citrin 缺陷；Citrin 缺乏
超声	超声检查；彩色多普勒；彩超
MRCP	磁共振成像
高胆红素血症	胆红素血症
γ -GT	谷氨酰转氨酶； γ -GGT； γ -谷氨酰转氨酶
肠道微生态	肠道菌群
肝胆显像	肝胆动态显像
激素	肾上腺皮质激素；糖皮质激素
十二指肠引流	十二指肠引流液；十二指肠液
CTLN2	成人瓜氨酸血症 2 型；成人瓜氨酸血症 II 型
微生态制剂	益生菌；金双歧；双歧杆菌三联活菌；布拉酵母菌散
核素	锝； ^{99m} Tc-EHIDA
弹性成像技术	实时超声弹性成像
大便比色卡	粪便彩色卡片法
丁二磺酸腺苷蛋氨酸	注射用丁二磺酸腺苷蛋氨酸；思美泰
肝活检	肝组织病理活检；肝组织活检；病理学；穿刺病理活检；肝脏病理组织学

表 2 入选高频关键词表

关键词	词频	关键词	词频	关键词	词频	关键词	词频
胆汁淤积	236	肝病	32	腹腔镜	15	危险因素	9
婴儿	181	Citrin	30	治疗	13	更昔洛韦	9
胆道闭锁	70	突变	26	肝胆显像	13	肝功能	8
肝内	60	黄疸	26	NICCD	11	鉴别诊断	8
新生儿	59	SLC25A13	23	超声	11	肝移植	8
CMV	54	遗传代谢	19	极低出生体重	11	γ -GT	8
肠外营养	52	结合胆红素	17	胆汁酸	10	胆道造影	8
肝炎	48	熊去氧胆酸	16	基因	10	病因	8
婴儿肝炎综合征	47	高胆红素血症	15	儿童	10		
早产	38	肝活检	15	疗效	9		

2.3 高频关键词共现关系

由图 2 可以看到，在整个国内研究领域中以“婴儿”“胆汁淤积”为核心，“婴儿肝炎综合征”

“新生儿”“肝内”“胆道闭锁”“遗传代谢”“肝炎”“CMV”“黄疸”“结合胆红素”为主要研究热点，其余大部分研究集中在“肠外营养”“肝

类原因。在过去的十余年间,随着分子遗传学的发展,一系列的遗传因素引起的婴儿肝内胆汁淤积症及其相关基因突变在医学界被发现和认识^[9]。多种遗传性疾病病因的阐明不但有利于遗传性疾病本身的诊断和个体化治疗,同时促进了对胆汁酸合成、分泌、转运、调节的生理过程的认识,以及其他非遗传性疾病过程中胆汁淤积发生机制的理解,并提供了潜在的治疗靶点。因此遗传因素引起的肝内胆汁淤积症成为了国际上肝病研究的热点之一^[10]。本研究中统计的文献总量中近十年来文献发表的文献数量快速上升也体现了研究水平的快速进展。Citrin 缺陷导致的新生儿肝内胆汁淤积症(NICCD)是引起我国婴儿胆汁淤积性肝病的重要原因,在遗传代谢性肝病中占有重要比例,已得到临床医师的普遍关注^[11]。NICCD 由 SLC25A13 基因突变导致编码 Citrin 蛋白缺失和功能异常,从而导致血生化多项指标异常^[12]。由于临床表现复杂多样,所以仍有部分病例误诊、漏诊,并导致肝脏持久损伤。NICCD 在国内外虽然已引起关注,近年来随着分子遗传学的不断进步及串联质谱、基因检测等广泛用于临床,该病也更多地得到明确诊断。本研究统计所得的高频关键词,如“遗传代谢”“Citrin”“SLC25A13”“基因”“突变”“NICCD”等提示近年来该领域的研究在不断进步及深入,研究力度较大,但总的来说,遗传因素所致胆汁淤积性肝病原因众多,当前研究仍有待扩展与加强。

对于婴儿胆汁淤积性肝病的治疗,肝外胆道闭锁者应早期手术和进行肝移植,对于各种原因引起的肝内胆汁淤积性肝病应针对不同病因进行个体化干预。肝内胆汁淤积性肝病常用的药物为熊去氧胆酸^[13]。本研究显示有关婴儿胆汁淤积性肝病的治疗及疗效评估的研究尚存在很大空缺。

总之,我国对婴儿胆汁淤积性肝病的研究在逐渐深入与完善之中,在该病的病因学、诊断及

治疗各方面的研究仍存在较大空间。当前研究热点集中于病因学及鉴别诊断,基因诊断是近年来的关注点,有关治疗的研究尚有待加强,新的诊断技术是未来主要的研究方向。

[参 考 文 献]

- [1] Moyer V, Freese DK, Whittington PF, 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.
- [2] 董永绥. 婴儿胆汁淤积性肝病研究进展及展望[J]. *中国实用儿科杂志*, 2013, 38(4): 241-245.
- [3] 甘靖, 叶少林, 罗蓉, 等. 近 10 年国内外儿童结核性脑膜炎研究论文的可视化研究[J]. *中国当代儿科杂志*, 2016, 18(5): 415-420.
- [4] 苏敬勤, 许昕傲, 李晓昂. 基于共词分析的我国技术创新政策结构关系研究[J]. *科技进步与对策*, 2013, 30(9): 110-115.
- [5] 储节旺, 郭春侠. EXCEL 实现共词分析的方法——以国内图书情报领域知识管理研究为例[J]. *情报杂志*, 2011, 30(3): 45-49.
- [6] 包惠民, 李智. CNKI 数据实现 ucinet 共现分析的方法及实证分析[J]. *软件导刊(教育技术)*, 2012, 11(1): 91-93.
- [7] Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF. *Liver disease in children*[M]. 3th ed. New York: Cambridge University Press, 2007: 1076-1077.
- [8] Fischler B, Lamireau T. Cholestasis in the newborn and infant[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2014, 38(3): 263-267.
- [9] 王建设, 库尔班江·阿布都西库尔, 李丽婷. 婴儿胆汁淤积性肝病基因诊断[J]. *中国实用儿科杂志*, 2013, 28(4): 254-257.
- [10] 段维佳, 贾继东. 2009 年欧洲肝病学会胆汁淤积性肝病的诊治指南简介[J]. *临床肝胆病杂志*, 2009, 25(6): 403-406.
- [11] Fu HY, Zhang SR, Yu H, et al. Most common SLC25A13 mutation in 400 Chinese infants with intrahepatic cholestasis[J]. *World J Gastroenterol*, 2010, 16(18): 2278-2282.
- [12] Ohura T, Kobayashi K, Tazawa Y, et al. Clinical pictures of 75 patients with neonatal intrahepatic cholestasis caused by citrin deficiency (NICCD)[J]. *J Inherit Metab Dis*, 2007, 30(2): 139-144.
- [13] 刘艳, 黄志华. 婴儿胆汁淤积性肝病的诊断与治疗[J]. *临床肝胆病杂志*, 2015, 31(8): 1218-1220.

(本文编辑: 邓芳明)