

新生儿期起病的罕见肝窦阻塞综合征1例

王子鸣¹ 邓英平¹ 施元美² 王来栓¹ 孙松³ 谢新宝⁴ 赵璐⁵ 王宏胜⁶ 李志华¹

(1. 国家儿童医学中心/复旦大学附属儿科医院新生儿科/国家卫生健康委员会新生儿疾病重点实验室, 上海 201102; 2. 泰兴市人民医院儿科, 江苏泰州 225499; 3. 国家儿童医学中心/复旦大学附属儿科医院新生儿外科, 上海 201102; 4. 国家儿童医学中心/复旦大学附属儿科医院肝病科, 上海 201102; 5. 国家儿童医学中心/复旦大学附属儿科医院心内科, 上海 201102; 6. 国家儿童医学中心/复旦大学附属儿科医院血液科, 上海 201102)

[摘要] 患儿, 男, 1个月14d, 因腹胀2周, 加重3d入院。患儿生后有脐炎病史, 体格检查示腹胀明显、腹壁静脉显露、肝脾触诊不满意, 移动性浊音阳性。肝脏转氨酶轻度增高, 肝脏超声及CT均提示门静脉肝内段及肝脏左中右静脉肝内段不显影、管腔闭塞、周边纤维增生, 临床诊断为脐炎引发的肝窦阻塞综合征。入院后12d患儿出现大量血性腹水, 继发低血容量性休克、呼吸衰竭, 家属放弃治疗后临床死亡。该文对新生儿期起病的肝窦阻塞综合征的诊断思路及多学科诊疗进行重点描述, 并总结肝大、腹水的鉴别思路。

[中国当代儿科杂志, 2023, 25 (9): 989-994]

[关键词] 肝窦阻塞综合征; 脐炎; 肝大; 腹水; 新生儿

A rare case of neonatal-onset hepatic sinusoidal obstruction syndrome

WANG Zi-Ming, DENG Ying-Ping, SHI Yuan-Mei, WANG Lai-Shuan, SUN Song, XIE Xin-Bao, ZHAO Lu, WANG Hong-Sheng, LI Zhi-Hua. Department of Neonatology, Children's Hospital of Fudan University/National Children's Medical Center/National Health Commission Key Laboratory of Neonatal Diseases, Shanghai 201102, China (Li Z-H, Email: lizhihua09@163.com)

Abstract: A male infant, aged 1 month and 14 days, was admitted to the hospital due to abdominal distension lasting for 2 weeks and worsening for 3 days. The infant had a history of omphalitis. Physical examination revealed severe abdominal distension, prominent abdominal wall veins, hepatosplenomegaly, and massive ascites. There was a slight elevation in liver transaminase levels. Liver ultrasound and CT scans demonstrated the absence of visualization of the intrahepatic segment of the portal vein and the left, middle, and right veins of the liver, indicating occlusion of these vessels, along with surrounding fibrous hyperplasia. The clinical diagnosis was hepatic sinusoidal obstruction syndrome resulting from omphalitis. A large amount of bloody ascites developed after 12 days of hospitalization, resulting in hypovolemic shock and respiratory failure. The infant passed away following the family's decision to discontinue treatment. This article focuses on the diagnostic approach and multidisciplinary management of neonatal-onset hepatic sinusoidal obstruction syndrome, as well as provides insights into the differential diagnosis of hepatomegaly and ascites.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2023, 25(9): 989-994]

Key words: Hepatic sinusoidal obstruction syndrome; Omphalitis; Hepatomegaly; Ascites; Neonate

1 前言

肝窦阻塞综合征 (hepatic sinusoidal obstruction syndrome, HSOS), 以前常称肝小静脉闭塞病, 是由各种原因导致的肝血窦、肝小静脉和小叶间静

脉内皮细胞水肿、坏死、脱落进而形成微血栓, 引起肝内淤血、肝功能损伤和门静脉高压的一种肝脏血管性疾病^[1-3]。主要临床表现为腹胀、肝大、肝区疼痛、门静脉高压伴肝酶升高、腹水和黄疸^[4]等非特征性表现, 常被误诊为布-加综合征

[收稿日期] 2023-07-08; **[接受日期]** 2023-08-07

[作者简介] 王子鸣, 男, 硕士研究生, 医师。

[通信作者] 李志华, 女, 主任医师。Email: lizhihua09@163.com。

(Budd-Chiari syndrome, BCS)、失代偿期肝硬化或急性重型肝炎等疾病。HSOS病因较多,但多发生在药物或毒物刺激后,欧美报道的HSOS大多发生在骨髓造血干细胞移植预处理后^[5-6],国内报道的在服用含吡咯生物碱(pyrrolidine alkaloid, PA)的植物后居多,其中以土三七最多^[7-8]。新生儿期起病的HSOS鲜有报道,早期诊断、尽早抗凝治疗和肝移植,有助于改善患儿预后。

2 病例介绍

现病史:患儿男,1个月14 d,因腹胀2周,加重3 d转入复旦大学附属儿科医院新生儿科。患儿生后12 d起,脐部反复红肿,予头孢克肟口服,莫匹罗星软膏、碘伏、冰硼散及“愈脐胎毒清”外涂,效果欠佳,脐部红肿加剧并伴脓性渗出。生后19 d就诊于当地医院,脐部分泌物培养结果提示耐甲氧西林金黄色葡萄球菌(methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*, MRSA)生长,予哌拉西林他唑巴坦联合利福霉素钠抗感染治疗,5 d后病情好转出院。之后腹胀进行性加重,伴食欲差,精神稍差,尿量偏少。患儿系第2胎第2产,顺产出生,胎龄39周,出生体重3 000 g。羊水清,脐带、胎盘未见异常,Apgar评分不详。生后人工喂养。患儿父母均身体健康,非近亲婚配,否认家族遗传性疾病史。

入院体格检查:体重4.37 kg,腹围38 cm,体温36.6℃,呼吸50次/min,脉搏140次/min,血压70/40 mmHg。神志清楚,反应稍差,皮肤无黄染。两侧呼吸音对称。心音有力,律齐,无杂音。腹壁红肿,腹胀明显,张力高,腹壁静脉曲张,肝脾触诊不满意,移动性浊音阳性,肠鸣音2~3次/min。四肢活动好,肌张力正常。原始反射可引出。

辅助检查:血常规示白细胞计数 $18.4 \times 10^9/L$ (参考值: $10 \times 10^9/L \sim 24 \times 10^9/L$),血小板计数 $50 \times 10^9/L$ (参考值: $100 \times 10^9/L \sim 400 \times 10^9/L$),血红蛋白163 g/L(参考值:150~230 g/L),C反应蛋白12 mg/L(参考值:<8 mg/L)。肝功能示总胆红素 $37.7 \mu\text{mol/L}$ (参考值:3.4~17.1 $\mu\text{mol/L}$),直接胆红素 $21.3 \mu\text{mol/L}$ (参考值:0~6.0 $\mu\text{mol/L}$),谷丙转氨酶87 U/L(参考值:9~50 U/L),谷草转氨酶344 U/L(参考值:15~40 U/L),白蛋白24 g/L(参考值:40~55 g/L)。凝血功能示国际标准化比值

2.75(参考值:0.8~1.2),凝血酶原时间28.8 s(参考值:11.0~14.5 s),活化部分凝血活酶时间63.6 s(参考值:26.0~40.0 s),纤维蛋白原0.45 g/L(参考值:2.0~4.0 g/L),D-二聚体10.69 mg/L(参考值:0~0.5 mg/L)。血栓弹力图示纤维蛋白原低,低血小板或功能不良。腹水外观黄色清亮,细胞总数 $240 \times 10^6/L$,白细胞总数 $180 \times 10^6/L$,单个核细胞百分比0.80,总蛋白25.4 g/L,白蛋白13.3 g/L,葡萄糖4.7 mmol/L,氯102 mmol/L,血清-腹水白蛋白梯度15.1 g/L(参考值:<11 g/L);乳糜试验阴性;腹水肿瘤细胞检测阴性。宫内感染TORCH抗体及DNA检测均阴性。痰培养检出MRSA,血液、腹水及脑脊液培养及宏基因组二代测序均阴性。甲胎蛋白4 565.00 ng/mL(参考值:<28.0 ng/mL),铁蛋白1 334.00 ng/mL(参考值:26.08~287.6 ng/mL),神经元特异性烯醇化酶及癌胚抗原均阴性。CD系列、淋巴细胞精细分型基本正常;免疫球蛋白升高,中性粒细胞呼吸爆发功能刺激指数降低;自身抗体检测正常。腹部超声示肝脏弥漫性肿大(右锁骨中线肋下长57 mm,剑突下长60 mm,回声中等偏低);肝脏剪切波流速明显增高[剪切波中位数为4.55 m/s(>2.4 m/s即提示门静脉高压)];门静脉高压,门脉血流呈反向,流速减慢,肝静脉中支内未及血流信号;脾大(左锁骨中线肋下38 mm),大量腹水(腹腔内无回声区平段74.9 mm)。胸部增强CT示肺炎伴部分肺实变,双肺条索灶,左侧胸腔积液。肝脏增强CT示大量腹水;肝脏明显增大,平扫密度欠均,增强后强化不均匀,各期均可见弥漫性小斑片状相对低强化影,部分肝脏边缘呈分叶状隆起。肝动脉未见明显异常。脾静脉、门静脉主干及左右支纤细,余门静脉肝内分支不清;胃壁及食管下端、脾门区可见较多细小扭曲血管影。肝左静脉、肝右静脉近端可见,形态纤细,余肝静脉显影不清。下腔静脉近心端稍细。检查结论:大量腹水,肝脏弥漫性异常强化,门静脉高压,食管下端胃底静脉曲张,部分门静脉分支及肝静脉显示不清。盆腔增强CT示腹水,双侧腹股沟管积液。超声心动图示卵圆孔未闭2.6 mm。

3 多学科诊疗

3.1 新生儿科初诊

患儿以腹胀 2 周，加重 3 d 入院，体格检查示腹胀明显，腹壁静脉曲张，超声提示肝大、大量腹水、门静脉高压。肝脏增强 CT 提示肝脏弥漫性异常强化、门静脉高压、胃底静脉曲张，门静脉肝内段及肝中静脉、肝左右静脉肝内段均显影不清。考虑存在肝硬化、门静脉高压，导致大量腹水形成。该患儿既往有反复脐炎病史，曾给予抗感染治疗及外涂不明成分药物，脐部分泌物培养明确为 MRSA 感染。由于脐静脉直接与肝门静脉左支相通，脐带处细菌定植和感染可能会导致多种并发症。这些并发症包括腹内脓肿、脐周蜂窝织炎、门静脉和/或脐静脉血栓性静脉炎、腹膜炎和肠缺血^[9]。根据外院病史及家长提供的照片可见脐炎时脐周红肿明显，合并有蜂窝织炎，当时肝功能已出现异常。因此反复脐部感染所致门静脉和/或脐静脉血栓性静脉炎可能性大。该患儿目前原发疾病不明确，但根据临床表现、体格检查，以及影像学、实验室检查结果初步考虑肝血管性疾病可能大。

肝大、腹水的病因较多，可分为感染性、血管性、免疫性、代谢性以及毒素/药物相关性等。最常见于感染性疾病，病毒感染被认为是新生儿肝病的常见原因，如巨细胞病毒、EB 病毒、肠道病毒等嗜肝病毒感染均可导致急性肝损伤^[10]、肝大，发展至肝硬化期可致腹水。非病毒性感染少有引起急性肝损伤的报道，但细菌、真菌所致脓毒症休克和腹内脓肿可导致急性肝损伤，先天性梅毒导致新生儿急性肝损伤也有报道^[11]。该患儿虽曾有 MRSA 引起的脐炎，但入院后肝脏影像学检查未见局灶性占位或肝脓肿，肝脏转氨酶及胆红素增高程度与肝大不成比例，肝门区未见肿大淋巴结，腹水呈漏出液性质，TORCH 抗体及 DNA 检测均阴性，血液、腹水及脑脊液培养及宏基因组二代测序均阴性，不支持感染性疾病直接导致的肝大、腹水^[12]。第二，血管性疾病，包括 HSOS、BCS，以及动静脉畸形等导致容量负荷过重、心力衰竭导致肝静脉回流受阻所致肝大等。HSOS 临床表现常为腹胀、肝区疼痛、腹水、黄疸、肝大，影像学典型表现为肝脏弥漫性肿大；增强 CT 静脉期和平衡期肝实质呈特征性“地图状”、“花斑样”不均匀强化；门静脉周围出现低密度水肿带；肝

静脉管腔狭窄或显示不清，下腔静脉肝段受压变细^[7]。该患儿临床表现及影像学表现与该病相符，但该类患者常有服用 PA 相关药物史或发生于骨髓造血干细胞移植预处理后，但该患儿家长否认上述情况，需肝病科协助行进一步诊断。第三，免疫性疾病，如妊娠期同种免疫性肝病、噬血细胞性淋巴组织细胞增生症。妊娠期同种免疫性肝病一般生后数小时出现肝损伤表现，黄疸明显升高、凝血机制明显异常，伴或不伴腹水、水肿、甲胎蛋白显著升高、血清铁蛋白升高，必要时可行骨髓穿刺及肝脏铁敏感磁共振成像、新生儿基因 Panel 检测等明确诊断。第四，糖、氨基酸、有机酸、脂类代谢异常，如半乳糖血症、遗传性酪氨酸血症 I 型、尼曼-皮克病，以及线粒体疾病等遗传代谢性疾病。此类疾病一般有低血糖、代谢性酸中毒或持续肌张力过低、抽搐等神经系统异常，且在新生儿期较少引起肝硬化、腹水，该患儿新生儿筛查均正常，可进一步完善血串联质谱、尿气相质谱检测及基因检测协助诊断^[13-15]。第五，肿瘤性疾病，如肝转移瘤及血液系统恶性肿瘤。患儿甲胎蛋白及铁蛋白虽有增高，但肝脏超声及 CT 均提示肝脏弥漫性肿大，未见占位性病变，血液及腹水肿瘤标志物检测也为阴性，实体肿瘤依据不足；血常规示血小板减少，可动态随访血常规，必要时进行骨髓细胞学检测。最后，毒物/药物相关性原因，如短期大量摄入或长期接受治疗剂量的对乙酰氨基酚^[16-17]，或砷、磷、异烟肼中毒。详细询问家长住址、职业等相关信息后，未见与药物、毒物中毒相关的特殊病史，不支持毒素/药物所致肝大、腹水。

3.2 普通外科会诊

患儿有脐炎、脐部蜂窝织炎病史，入院后明确存在肝硬化、门静脉高压、大量腹水等表现。腹水肿瘤细胞检测阴性，腹水常规、生化检测和血清-腹水白蛋白梯度均支持为漏出液性质。影像学检查初步排除占位病变可能，患儿腹水量大，压迫横膈造成呼吸困难，可予置入腹腔引流管间断放液，缓解压迫症状，同时注意补充胶体液。

3.3 肝病科会诊

该患儿有反复脐炎合并蜂窝织炎病史，具有肝大、腹水、体重增加超过 2% 的临床表现，且血清总胆红素 $\geq 34.2 \mu\text{mol/L}$ ，除无骨髓造血干细胞移植病史外，符合改良 Seattle 标准^[18]；具有腹胀、肝大、腹水的临床表现，总胆红素升高同时转氨

酶轻度增高,且增强CT示门静脉大量肝内段及肝脏左中右静脉肝内段不显影和大量腹水,除无PA服用史外,符合2017年中华医学会消化病学分会肝胆疾病协作组制定的诊断标准^[7];故临床诊断为HSOS。其发生可能与前期反复的脐炎、蜂窝织炎有密切关系,脐静脉有一分支与肝门静脉左支相连,既往研究曾报道新生儿脐炎可致门静脉血栓,导致肝外门静脉高压^[19]。肝门静脉可能由于脐部上行性感染或继发性微血栓形成,导致肝血窦及肝内小静脉局部管腔闭塞,引起门静脉血液回流障碍,进而累及肝内血管,导致肝功能损伤、门静脉高压^[20-21]。但HSOS最常见的病因是服用含PA的植物或中草药(如土三七)^[7-8]、骨髓造血干细胞移植预处理后^[5],以及奥沙利铂^[22]、硫代鸟嘌呤^[6]等化疗药物应用后。罕见新生儿期起病、继发于脐炎的病例报道。目前该患儿凝血功能差、大量腹水为肝穿刺的相对禁忌证,但如有条件应完善肝穿刺活检明确诊断,并进一步排查该患儿是否存在免疫缺陷、免疫紊乱及血栓形成倾向的基础病史。建议完善血管造影排查血管病变,评估免疫功能及凝血因子、抗凝物质水平,完善基因检测。治疗上应尽快启动抗凝治疗,同时补充白蛋白、利尿,注意内环境稳定,必要时去纤苷治疗,控制感染性疾病,治疗效果欠佳者需行肝移植^[23]。

3.4 心脏内科会诊

患儿影像学检查可见门静脉及其分支周边纤维增生,门静脉反向血流,流速减慢,肝静脉中支内未见血流信号,不能完全除外肝脏流出道梗

阻。目前行导管检查及治疗适应证不明确;且凝血功能D-二聚体高,有一定出血风险,暂不建议进行导管探查。

3.5 血液科会诊

综合病史及入院后各项检验检查结果,考虑HSOS可能,建议给予积极抗凝治疗,同时完善血栓弹力图、凝血因子活性及新生儿基因Panel检测,评估有无血栓形成的基础病因。患儿存在肝硬化、肝功能异常,应密切监测凝血功能变化,观察出血表现,必要时输注血制品纠正凝血障碍。

3.6 新生儿科诊断思路总结

该患儿以显著腹胀为主诉入院,入院前有脐炎、蜂窝织炎病史,入院后检查发现肝脏弥漫性肿大、肝硬化、门静脉高压及大量腹水,转氨酶及胆红素轻度增高。影像学显示门静脉肝内段及肝静脉近乎闭塞,初步排除感染性、肿瘤占位性、毒物/药物中毒等因素导致的肝大、腹水。肝大、腹水的鉴别诊断思路如图1。综合上述各科室会诊意见,考虑反复脐炎引起上行性感染或微血栓形成,导致局部管腔闭塞,引起肝血窦、肝小静脉和小叶间静脉内皮细胞水肿、坏死、脱落形成微血栓,进而形成HSOS。脐炎经治疗后好转再诱发如此严重的血管性病变更为罕见,需追溯是否合并遗传免疫缺陷、凝血因子异常等基础病因。治疗以积极抗凝为主,可给予适当腹水引流减压、并同时给予补充白蛋白等胶体液支持治疗。需密切监测肝功能变化、防治肝衰竭,启动肝移植评估。

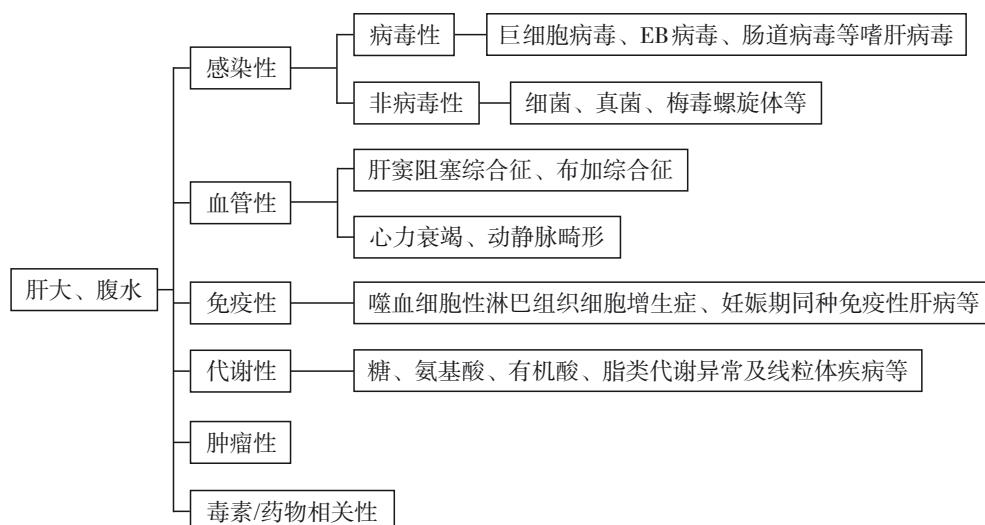


图1 肝大、腹水的鉴别诊断

4 住院经过及转归

患儿因腹胀入院,入院后明确存在肝大、腹水、肝功能异常、凝血功能异常,予低分子肝素抗凝治疗(每日200 IU/kg)。患儿腹胀显著、压迫横膈出现呼吸困难,留置腹腔引流管,放腹水减压,每日腹腔引流量波动在100~300 mL之间,同时输注白蛋白等胶体液支持治疗。入院第3天后加用维生素K₁肌肉注射,输注冰冻血浆、冷沉淀改善凝血功能。因患儿凝血功能较差,有出血倾向,且大量腹水,为肝穿刺禁忌证,故未行肝穿刺活检。患儿病情持续进展,腹水量进行性增多,抗凝1周后复查肝脏超声仍见门静脉肝内段、肝左中右静脉闭塞、血管周边纤维增生,肝脏弹力指数持续增高,肝硬化、门静脉高压等无好转。入院第7天时复测体重异常增加,超过入院第1天体重8%。入院第11天出现静脉穿刺部位不易止血,复查肝功能示总胆红素158.7 μmol/L,直接胆红素105.7 μmol/L,谷丙转氨酶65.5 U/L,谷草转氨酶367.5 U/L,白蛋白34.7 g/L,出现胆-酶分离;凝血功能示国际标准化比值4.62,凝血酶原时间42.9 s,活化部分凝血活酶时间142.8 s,纤维蛋白原0.30 g/L, D-二聚体4.72 mg/L,凝血时间明显延长。予以低分子肝素剂量减半(每日100 IU/kg),输注冰冻血浆、冷沉淀改善凝血功能。肝病科会诊认为患儿已出现肝衰竭,予紧急启动肝移植评估。入院第12天因腹压较高,腹腔引流管滑出,予重新留置腹腔引流管,当晚引流管抽取大量血性腹水,继发低血容量性休克、呼吸衰竭,予气管插管机械通气支持。经肝病科及普通外科专家会诊评估,生命体征不平稳,无肝移植条件,于入院第14天家属放弃治疗后临床死亡,拒绝尸检。新生儿基因Panel检测结果阴性(已着重分析免疫缺陷及出/凝血障碍等相关基因变异)。

5 小结

本文报道了1例新生儿期起病的危重型HSOS的多学科诊断和救治过程。基于临床鉴别诊断思维,开展多学科诊疗合作,通过肝功能、腹水检验及腹部B超、增强CT检查,予以快速诊断。临床明确诊断后,给予抗凝等对症治疗,效果欠佳,终因肝功能衰竭、低血容量性休克、呼吸衰竭死亡。HSOS临床表现多为腹胀和/或肝区疼痛、肝

大、腹水和异常的体重增加,实验室检查常示血清总胆红素升高或其他肝功能异常,典型的影像学改变为肝脏弥漫性肿大,肝实质密度不均匀减低、肝静脉管腔狭窄或显示不清,下腔静脉肝段受压变细、腹水等。常与BCS、失代偿期肝硬化或急性重型肝炎等疾病混淆^[7]。HSOS多有明确诱因,常发生在骨髓造血干细胞移植预处理或服用含PA的植物后。该患儿所患危重型HSOS可能与脐部反复感染诱发严重的肝脏血管性病变有关,需引起高度警惕。早期发现、去除诱因、及时抗凝、去纤维治疗,对于改善患儿预后尤为关键。保守治疗效果欠佳者需尽早肝脏移植治疗。

利益冲突声明:所有作者声明无利益冲突。

[参考文献]

- [1] Fan CQ, Crawford JM. Sinusoidal obstruction syndrome (hepatic veno-occlusive disease)[J]. J Clin Exp Hepatol, 2014, 4(4): 332-346. PMID: 25755580. PMCID: PMC4298625. DOI: 10.1016/j.jceh.2014.10.002.
- [2] 董娜,何丹,张海霞. 土三七致肝小静脉闭塞病临床特点及预后影响因素[J]. 临床药物治疗杂志, 2020, 18(8): 44-48. DOI: 10.3969/j.issn.1672-3384.2020.08.010.
- [3] Corbacioglu S, Jabbour EJ, Mohty M. Risk factors for development of and progression of hepatic veno-occlusive disease/sinusoidal obstruction syndrome[J]. Biol Blood Marrow Transplant, 2019, 25(7): 1271-1280. PMID: 30797942. DOI: 10.1016/j.bbmt.2019.02.018.
- [4] Corbacioglu S, Carreras E, Ansari M, et al. Diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in pediatric patients: a new classification from the European Society for Blood and Marrow Transplantation[J]. Bone Marrow Transplant, 2018, 53(2): 138-145. PMID: 28759025. PMCID: PMC5803572. DOI: 10.1038/bmt.2017.161.
- [5] Mohty M, Malard F, Abecassis M, et al. Sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease: current situation and perspectives—a position statement from the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT) [J]. Bone Marrow Transplant, 2015, 50(6): 781-789. PMID: 25798682. PMCID: PMC4456788. DOI: 10.1038/bmt.2015.52.
- [6] Toksvang LN, Schmidt MS, Arup S, et al. Hepatotoxicity during 6-thioguanine treatment in inflammatory bowel disease and childhood acute lymphoblastic leukaemia: a systematic review[J]. PLoS One, 2019, 14(5): e0212157. PMID: 31125338. PMCID: PMC6534292. DOI: 10.1371/journal.pone.0212157.
- [7] 中华医学会消化病学分会肝胆疾病协作组. 吡咯生物碱相关肝窦阻塞综合征诊断和治疗专家共识意见(2017年,南京)[J]. 临床肝胆病杂志, 2017, 33(9): 1627-1637. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2017.09.003.

- [8] Wang JY, Gao H. Tusanqi and hepatic sinusoidal obstruction syndrome[J]. *J Dig Dis*, 2014, 15(3): 105-107. PMID: 24528632. DOI: 10.1111/1751-2980.12112.
- [9] Stewart D, Benitz W; COMMITTEE ON FETUS AND NEWBORN. Umbilical cord care in the newborn infant[J]. *Pediatrics*, 2016, 138(3): e20162149. PMID: 27573092. DOI: 10.1542/peds.2016-2149.
- [10] Moreira-Silva SF, Frauches DO, Almeida AL, et al. Acute liver failure in children: observations in Vitória, Espírito Santo State, Brazil[J]. *Rev Soc Bras Med Trop*, 2002, 35(5): 483-486. PMID: 12621668. DOI: 10.1590/s0037-86822002000500010.
- [11] Listernick R. Liver failure in a 2-day-old infant[J]. *Pediatr Ann*, 2004, 33(1): 10-14. PMID: 14981864. DOI: 10.3928/0090-4481-20040101-06.
- [12] 董永媛. 肝脾肿大的发病机制和诊断思路[J]. *中国实用儿科杂志*, 2004, 19(6): 321-323. DOI: 10.3969/j.issn.1005-2224.2004.06.001.
- [13] Waggoner DD, Buist NR, Donnell GN. Long-term prognosis in galactosaemia: results of a survey of 350 cases[J]. *J Inher Metab Dis*, 1990, 13(6): 802-818. PMID: 1706789. DOI: 10.1007/BF01800204.
- [14] Brady RO, Filling-Katz MR, Barton NW, et al. Niemann-Pick disease types C and D[J]. *Neurol Clin*, 1989, 7(1): 75-88. PMID: 2646522.
- [15] Hostetter MK, Levy HL, Winter HS, et al. Evidence for liver disease preceding amino acid abnormalities in hereditary tyrosinemia[J]. *N Engl J Med*, 1983, 308(21): 1265-1267. PMID: 6188953. DOI: 10.1056/NEJM198305263082105.
- [16] Heubi JE, Barbacci MB, Zimmerman HJ. Therapeutic misadventures with acetaminophen: hepatotoxicity after multiple doses in children[J]. *J Pediatr*, 1998, 132(1): 22-27. PMID: 9469995. DOI: 10.1016/s0022-3476(98)70479-2.
- [17] Gyamiani GG, Parikh CR. Acetaminophen toxicity: suicidal vs. accidental[J]. *Crit Care*, 2002, 6(2): 155-159. PMID: 11983042. PMID: PMC111182. DOI: 10.1186/cc1475.
- [18] Dignan FL, Wynn RF, Hadzic N, et al. BCSH/BSBMT guideline: diagnosis and management of veno-occlusive disease (sinusoidal obstruction syndrome) following haematopoietic stem cell transplantation[J]. *Br J Haematol*, 2013, 163(4): 444-457. PMID: 24102514. DOI: 10.1111/bjh.12558.
- [19] Orloff MJ, Orloff MS, Rambotti M. Treatment of bleeding esophagogastric varices due to extrahepatic portal hypertension: results of portal-systemic shunts during 35 years[J]. *J Pediatr Surg*, 1994, 29(2): 142-151. PMID: 8176584. DOI: 10.1016/0022-3468(94)90309-3.
- [20] Abd El-Hamid N, Taylor RM, Marinello D, et al. Aetiology and management of extrahepatic portal vein obstruction in children: King's College Hospital experience[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2008, 47(5): 630-634. PMID: 18955865. DOI: 10.1097/MPG.0b013e31817b6eea.
- [21] Fraser N, Davies BW, Cusack J. Neonatal omphalitis: a review of its serious complications[J]. *Acta Paediatr*, 2006, 95(5): 519-522. PMID: 16825129. DOI: 10.1080/08035250600640422.
- [22] Zhu C, Ren X, Liu D, et al. Oxaliplatin-induced hepatic sinusoidal obstruction syndrome[J]. *Toxicology*, 2021, 460: 152882. PMID: 34352347. DOI: 10.1016/j.tox.2021.152882.
- [23] DeLeve LD, Valla DC, Garcia-Tsao G, et al. Vascular disorders of the liver[J]. *Hepatology*, 2009, 49(5): 1729-1764. PMID: 19399912. PMID: PMC6697263. DOI: 10.1002/hep.22772.
- (本文编辑: 王颖)
- (版权所有©2023 中国当代儿科杂志)