

早产儿胃肠外营养相关性胆汁淤积综合征的危险因素研究

李艳华 王新利

(北京大学第三医院儿科,北京 100191)

〔摘 要〕 **目的** 研究早产儿胃肠外营养相关性胆汁淤积综合征(PNAC)的危险因素。**方法** 回顾性分析 2000 年 1 月至 2011 年 10 月静脉营养应用超过 14 d 的 244 例早产儿的临床资料,通过病例对照研究调查 PNAC 发生的危险因素。**结果** 单因素分析发现,PNAC 组($n=23$)与非 PNAC 组($n=221$)相比,胃肠外营养(PN)总应用时间更长、氨基酸累计用量及脂肪乳累计用量更大、氨基酸每日最高用量及脂肪乳每日最高用量更高、PN 应用第 14 天时的静脉热卡更多、出生体重更小、贫血及新生儿感染发生率更多($P<0.05$)。氨基酸累计用量超过 PNAC 组氨基酸累计用量的非 PNAC 组早产儿,脂肪乳累计用量大,PN 总应用时间长,机械通气使用情况高,胎龄更小。脂肪乳累计用量超过 PNAC 组脂肪乳累计用量的非 PNAC 组早产儿,胎龄更小。PN 总应用时间超过 PNAC 组 PN 总应用时间的非 PNAC 组早产儿,胎龄更小。**结论** PN 总应用时间、氨基酸累计用量、氨基酸每日最高用量、脂肪乳累计用量、脂肪乳每日最高用量、PN 应用 14 天时的静脉热卡、低体重、新生儿感染及贫血为 PNAC 的危险因素,其他危险因素需进一步探究。[中国当代儿科杂志,2013,15(4):254–258]

〔关 键 词〕 胃肠外营养;胆汁淤积综合征;危险因素;早产儿

Risk factors for parenteral nutrition-associated cholestasis in preterm infants

LI Yan-Hua, WANG Xin-Li. Department of Pediatrics, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China(Wang X-L, Email: xin_li_wang1217@yahoo. com. cn)

Abstract: Objective To investigate risk factors for parenteral nutrition-associated cholestasis (PNAC) in preterm infants. **Methods** A retrospective case-control study was performed on 244 preterm infants who received parenteral nutrition (PN) for over 14 days from January 2000 to October 2011. **Results** Compared with those without PNAC ($n=221$), preterm infants with PNAC ($n=23$) had a longer total duration of PN, a higher total amino acid intake, a higher total lipid intake, a higher maximum daily amino acid intake, a higher maximum daily lipid intake, a higher intravenous calorie intake on the 14th day of PN, a lower birth weight and higher incidence rates of neonatal infection and anemia. Compared with those with PNAC, preterm infants without PNAC who showed a higher total amino acid intake also had a higher total lipid intake, a longer total duration of PN, a higher rate of mechanical ventilation and a lower gestational age. The preterm infants without PNAC who showed a higher total lipid intake also had a lower gestational age. Preterm infants without PNAC who showed a longer total duration of PN also had a lower gestational age. **Conclusions** Total duration of PN, total amino acid intake, maximum daily amino acid intake, total lipid intake, maximum daily lipid intake, intravenous calorie intake on the 14th day of PN, low birth weight, and neonatal infection and anemia are the risk factors for PNAC. Other risk factors need further investigation. [Chin J Contemp Pediatr, 2013, 15(4):254–258]

Key words: Parenteral nutrition; Cholestasis; Risk factor; Preterm infant

胃肠外营养(parenteral nutrition, PN)技术已经成为新生儿重症监护病房的一项重要治疗措施,然而其相关并发症也逐渐引起人们的重视。胃肠外营养相关性胆汁淤积综合征(parenteral nutrition associated cholestasis, PNAC)是其并发症之一,持续的胆汁淤积可引起肝脏细胞受损、肝纤维化,并进一步造成肝硬化,甚至发生肝衰竭^[1-2]。因此,正确认识 PNAC 的危险因素对于防控 PNAC 具有重要意义。国内外大量的临床研究发现小胎龄、低体重、感染、禁食、静脉营养长期应用等因素与 PNAC 有关^[1-2],但尚无统一结论。为进一步明确 PNAC 的危险因素,本研究以我院新生儿病房近 10 年的早产儿作为

〔收稿日期〕2012-09-08;〔修回日期〕2012-10-30
〔作者简介〕李艳华,女,博士研究生,住院医师。
〔通信作者〕王新利,研究员。

研究对象,分析 PNAC 的发生率和危险因素。

1 资料与方法

1.1 研究对象

1.1.1 入选标准 (1) 生后 24 h 内进入新生儿监护病房;(2) 胎龄小于 37 周且体重低于 2500 g;(3) PN 应用前肝功能指标正常;(4) PN 连续应用时间超过 14 d;(5) 符合美国肠内肠外营养学会 2000 年指南中规定^[3]的 PN 应用方法。

1.1.2 排除标准 (1) 根据胆汁淤积病因学检查为胆道梗阻、病毒感染、遗传代谢病等其他原因导致肝功能异常及胆汁淤积者;(2) 病例资料不全者。

1.1.3 PNAC 的诊断标准 PN 应用时间超过 2 周,以血清直接胆红素 (D-Bil) 水平超过 34 $\mu\text{mol/L}$ (2 mg/dL) 为主要表现,胆道梗阻、病毒感染等其他因素导致的胆汁淤积应首先被排除在外^[1,4-5]。

1.2 研究方法

1.2.1 分组 采用病例对照研究方法,将 2000 年 1 月至 2011 年 10 月收住于我院新生儿病房的全部早产儿,根据入选标准纳入,按照是否发生 PNAC 分为 PNAC 组及非 PNAC 组。

1.2.2 胆汁淤积病因相关检查 行腹部 B 超除外肝胆系统畸形造成的胆汁淤积症,行 TORCH、乙肝五项除外病毒感染造成的胆汁淤积症,行遗传代谢病筛查除外遗传代谢病造成的胆汁淤积症。

1.2.3 观察指标

(1) 临床情况:胎龄、出生体重、性别、Apgar 评分、母孕期感染情况、其他合并症(包括新生儿肺透明膜病、新生儿湿肺、动脉导管未闭、贫血、颅内出血、新生儿感染)、抗生素应用及机械通气应用情况。

(2) 营养因素:PN 起始日龄(d)、胃肠内营养(enteral nutrition, EN)起始日龄(d)、PN 总应用时间(d)、每日体重(g)、氨基酸累计用量(g/kg)、氨基酸每日最高用量(g/kg)、脂肪乳累计用量(g/kg)、脂肪乳每日最高用量(g/kg)、PN 应用第 14 天时的静脉热卡(kcal/kg)、PN 应用第 14 天时的热氮比(kcal/g)。

1.3 统计学分析

采用 SPSS 19.0 统计软件,计量资料采用均值 $\pm$

标准差($\bar{x} \pm s$)或中位数(四分位间距)表示,组间比较采用 t 检验或秩和检验;计数资料采用百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确检验。 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般情况

符合入选标准的早产儿共计 244 例,平均胎龄 30.5 ± 1.8 周,中位出生体重 1350 g,男性 125 例(51.2%),女性 119 例(48.8%)。其中 PNAC 组早产儿 23 例,非 PNAC 组早产儿 221 例。

2.2 PNAC 发生情况

244 例患儿中,PNAC 患儿 23 例(9.4%),其中男性 12 例(52%),女性 11 例(48%)。诊断 PNAC 时的 D-BIL 数值为 $41.4 \pm 7.7 \mu\text{mol/L}$ ($2.4 \pm 0.5 \text{ mg/dL}$),诊断时间为 5 ± 2 周,D-BIL 峰值为 $54.6 \pm 20.8 \mu\text{mol/L}$ ($3.2 \pm 1.2 \text{ mg/dL}$),D-BIL 峰值的出现时间为 6 ± 2 周。

2.3 PNAC 危险因素分析

2.3.1 临床情况的单因素分析 两组早产儿胎龄、性别分布及体重增长速度差异无统计学意义;两组的出生体重差异有统计学意义($P = 0.001$)。

两组在新生儿窒息、新生儿肺透明膜病、动脉导管未闭、颅内出血及新生儿湿肺发生率方面的差异均无统计学意义;两组间抗生素应用及机械通气比例差异无统计学意义。PNAC 组患儿贫血的比例明显高于非 PNAC 组($P = 0.026$),提示贫血为 PNAC 的危险因素;母孕期感染作为新生儿感染的一个高危因素,在两组间的差异无统计学意义($P = 1.000$),但 PNAC 组感染发生比例明显高于非 PNAC($P = 0.018$),见表 1。

将新生儿感染进一步划分为败血症、肺炎、真菌感染和坏死性小肠结肠炎后进行比较,PNAC 组败血症比例较非 PNAC 组的略高,但差异无统计学意义($P = 0.250$);新生儿肺炎、真菌感染及坏死性小肠结肠炎发生比例在两组间差异无统计学意义。见表 2。47 例败血症患儿中,革兰阳性菌感染 31 例(66%),革兰阴性菌感染 13 例(28%),革兰阳性菌及革兰阴性菌合并感染 1 例(2%),另有 2 例败血症病原不明(4%)。

表 1 两组的临床情况比较

项目	PNAC 组 (<i>n</i> = 23)	非 PNAC 组 (<i>n</i> = 221)	统计值	<i>P</i> 值	OR 值(95% <i>CI</i>)
胎龄(周, $\bar{x} \pm s$)	30.1 $\pm$ 2.0	30.6 $\pm$ 1.7	-1.254	0.211	0.084(0.666,1.094)
出生体重(g) ^a	1200(200)	1380(300)	-3.339	0.001	0.996(0.994,0.999)
男性[<i>n</i> (%)]	12(52.2)	113(51.1)	0.009	0.924	0.959(0.406,2.266)
体重增长速度(g/d) ^a	15(5)	16(8)	-1.234	0.217	0.958(0.891,1.030)
母孕期感染[<i>n</i> (%)]	3(13.6)	29(14.4)	<0.001	1.000	0.936(0.260,3.367)
新生儿窒息[<i>n</i> (%)]	7(30.4)	53(24)	0.468	0.494	1.387(0.542,3.551)
新生儿肺透明膜病[<i>n</i> (%)]	6(26.1)	47(21.3)	0.285	0.594	1.307(0.488,3.499)
新生儿湿肺[<i>n</i> (%)]	1(4.3)	23(10.4)	0.315	0.575	0.391(0.050,3.040)
动脉导管未闭[<i>n</i> (%)]	8(34.8)	62(28.1)	0.461	0.497	1.368(0.552,3.387)
贫血[<i>n</i> (%)]	19(82.6)	130(58.8)	4.957	0.026	3.325(1.095,10.099)
颅内出血[<i>n</i> (%)]	4(17.4)	21(9.5)	0.682	0.409	2.005(0.623,6.448)
新生儿感染[<i>n</i> (%)]	18(78.3)	116(52.5)	5.589	0.018	3.259(1.169,9.086)
抗生素应用[<i>n</i> (%)]	23(100)	207(93.7)	0.596	0.440	<0.001
机械通气[<i>n</i> (%)]	14(60.9)	135(61.1)	<0.001	0.984	0.991(0.411,2.389)

注:a 示数值为中位数(四分位间距)

2.3.2 营养因素的单因素分析 PN 起始时间、EN 起始时间、PN 应用第 14 天时的热氮比差异在两组间差异无统计学意义。PN 总应用时间、氨基酸累计用量及脂肪乳累计用量、PN 应用第 14 天时的静脉热卡、氨基酸每日最高用量及脂肪乳每日最高用量等 6 个因素为 PNAC 的危险因素,见表 3。

表 2 两组的新生儿感染比较 [*n*(%)]

项目	PNAC 组 (<i>n</i> = 23)	非 PNAC 组 (<i>n</i> = 221)	χ^2 值	<i>P</i> 值
败血症	7(30.4)	40(18.1)	1.322	0.250
肺炎	13(56.5)	82(37.1)	3.304	0.069
真菌感染	1(4.3)	3(1.4)	-	0.329
坏死性小肠结肠炎	2(8.7)	3(1.4)	-	0.071

表 3 两组的营养因素比较 [中位数(四分位间距)]

项目	PNAC 组 (<i>n</i> = 23)	非 PNAC 组 (<i>n</i> = 221)	统计值	<i>P</i> 值	OR 值(95% <i>CI</i>)
PN 起始时间(d)	2(2)	2(2)	-0.090	0.928	1.007(0.827,1.225)
EN 起始时间(d)	1(0)	1(0)	-0.207	0.836	0.808(0.436,1.497)
PN 总应用时间(d)	35(21)	21(11)	-3.915	<0.001	1.079(1.039,1.120)
氨基酸累计用量(g/kg)	80(46)	38(35)	-4.473	<0.001	1.032(1.018,1.047)
氨基酸每日最高用量(g/kg)	3.0(0.4)	2.5(1.0)	-3.482	<0.001	5.378(2.010,14.389)
脂肪乳累计用量(g/kg)	61(72)	38(32)	-3.710	<0.001	1.028(1.014,1.041)
脂肪乳每日最高用量(g/kg)	3.0(0.5)	2.8(1.0)	-3.384	0.001	5.836(1.986,17.150)
PN 应用第 14 天时的静脉热卡(kcal/kg)	67(27)	53(26)	-2.198	0.028	1.030(1.004,1.056)
PN 应用第 14 天时的热氮比(kcal/g)	143(59)	153(55)	-1.544	0.123	0.991(0.980,1.002)

2.4 PNAC 组与选定组的危险因素分析

本研究在非 PNAC 组中根据氨基酸累计用量、脂肪乳累计用量和 PN 总应用时间的不同选取 3 组早产儿,其中组 1(*n* = 20)中每位早产儿的氨基酸累计用量均大于或等于 PNAC 组(即组 1 的全部早产儿的氨基酸累计用量大于或等于 PNAC 组),组 2(*n* = 40)中每位早产儿的脂肪乳累计用量均大于或等于 PNAC 组的脂肪乳累计用量的中值(即组 2 的全部早产儿的脂肪乳累计用量大于或等于 PNAC 组),组 3(*n* = 37)中每位早产儿的 PN 总应用时间均大于或等于 PNAC 组的 PN 总应用时间的中值

(即组 3 的全部早产儿的 PN 总应用时间大于或等于 PNAC 组)。经过分析,发现组 1 中的氨基酸累计用量、脂肪乳累计用量及 PN 总应用时间均高于 PNAC 组(*P* 值分别为 0.001、0.009、0.003),机械通气使用比例也超过 PNAC 组(*P* = 0.023),胎龄小于 PNAC 组(*P* = 0.001),见表 4。组 2 的脂肪乳累计用量超过 PNAC 组(*P* = 0.046),胎龄小于 PNAC 组(*P* = 0.005),体重增长速度超过 PNAC 组(*P* = 0.049),见表 5。组 3 的 PN 总应用时间大于 PNAC 组(*P* = 0.015),胎龄小于 PNAC 组(*P* = 0.001),见表 6。

表 4 组 1 与 PNAC 组的临床资料比较

项目	PNAC 组 (<i>n</i> = 23)	组 1 (<i>n</i> = 20)	统计值	<i>P</i> 值
胎龄(周, $\bar{x} \pm s$)	30.1 ± 2.0	28.2 ± 1.2	3.725	0.001
出生体重(g) ^a	1200(200)	1100(208)	-1.429	0.153
PN 总应用时间(d) ^a	35(21)	44(13)	-2.974	0.003
氨基酸累计用量(g/kg) ^a	80(47)	99(22)	-3.311	0.001
氨基酸每日最高用量(g/kg) ^a	3.0(0.4)	3.0(0.0)	-1.747	0.081
脂肪乳累计用量(g/kg) ^a	61(72.0)	95(29)	-2.605	0.009
脂肪乳每日最高用量(g/kg) ^a	3.00(0.50)	3.00(0.13)	-0.617	0.537
PN 应用第 14 天时的静脉热卡(kcal/kg) ^a	67(27)	68(23)	-1.132	0.258
贫血[<i>n</i> (%)]	19(83)	15(75)	0.056	0.813
感染[<i>n</i> (%)]	18(78)	16(81)	<0.001	1.000
机械通气[<i>n</i> (%)]	14(61)	19(95)	5.201	0.023

注:a 示数值为中位数(四分位间距)

表 5 组 2 与 PNAC 组的临床资料比较

项目	PNAC 组 (<i>n</i> = 23)	组 2 (<i>n</i> = 40)	统计值	<i>P</i> 值
胎龄(周, $\bar{x} \pm s$)	30.1 ± 2.0	28.9 ± 1.3	2.888	0.005
出生体重(g) ^a	1200(200)	1145(258)	-0.622	0.534
体重增长速度(g/d) ^a	15(5)	16(5)	-1.972	0.049
PN 总应用时间(d) ^a	35(21)	39(11)	-1.902	0.057
氨基酸累计用量(g/kg) ^a	80(47)	80(27)	-1.413	0.158
氨基酸每日最高用量(g/kg) ^a	3.00(0.40)	3.00(0.00)	-1.066	0.286
脂肪乳累计用量(g/kg) ^a	61(72)	80(19)	-1.999	0.046
脂肪乳每日最高用量(g/kg) ^a	3.00(0.50)	3.00(0.05)	-0.297	0.766
PN 应用第 14 天时的静脉热卡(kcal/kg) ^a	67(27)	67(14)	-0.735	0.462
贫血[<i>n</i> (%)]	19(83)	32(80)	<0.001	1.000
感染[<i>n</i> (%)]	18(78)	32(80)	<0.001	1.000

注:a 示数值为中位数(四分位间距)

表 6 组 3 与 PNAC 组的临床资料比较

项目	PNAC 组 (<i>n</i> = 23)	组 3 (<i>n</i> = 37)	统计值	<i>P</i> 值
胎龄(周, $\bar{x} \pm s$)	30.1 ± 2.0	28.5 ± 1.4	3.386	0.001
出生体重(g) ^a	1200(200)	1150(195)	-0.877	0.381
PN 总应用时间(d) ^a	35(21)	39(12)	-2.436	0.015
氨基酸累计用量(g/kg) ^a	80(47)	81(30)	-1.330	0.183
氨基酸每日最高用量(g/kg) ^a	3.00(0.40)	3.00(0.10)	-0.538	0.591
脂肪乳累计用量(g/kg) ^a	61(72)	80(27)	-1.634	0.102
脂肪乳每日最高用量(g/kg) ^a	3.00(0.50)	3.00(0.02)	-0.319	0.749
PN 应用第 14 天时的静脉热卡(kcal/kg) ^a	67(27)	64(21)	-0.608	0.543
贫血[<i>n</i> (%)]	19(83)	29(78)	0.004	0.947
感染[<i>n</i> (%)]	18(78)	31(84)	0.038	0.846

注:a 示数值为中位数(四分位间距)

3 讨论

本研究的 PNAC 发生率为 9.4%。国外研究报道全胃肠外营养导致的胆汁淤积综合征在儿童中的发生率为 7.4% ~84%^[1],近年来国内医院报道的发生率较低,在 2% ~11.7% 之间^[6-7]。PNAC 多发生在应用静脉营养 2 周以后,王陈红等^[7]报道早产儿 PNAC 发生在开始应用胃肠外营养后 3.3 ± 1.6 周,D-Bil 峰

值为 135.2 ± 65.5 μmol/L,台湾的 Hsieh 等^[8]报道早产儿 PNAC 发生在生后 57.50 ± 25.80 d,D-Bil 峰值为 6.45 ± 5.99 mg/dL。本研究中 PNAC 的诊断时间为 5 ± 2 周,D-BIL 峰值为 54.6 ± 20.8 μmol/L(3.2 ± 1.2 mg/dL),与同期报道相比,胆汁淤积的严重程度即 D-Bil 水平较低。

Hsieh 等^[8]针对 PNAC 的危险因素进行了一项回顾性研究,发现小胎龄、低体重与 PNAC 相关。本研究未能证明胎龄是 PNAC 的危险因素,但发现低

体重为 PNAC 的危险因素。值得注意的是,国外研究发现小于胎龄儿的 PNAC 发生率为 58%,OR 值为 3.3,认为小于胎龄儿是 PNAC 的独立危险因素^[9],但也有学者对此表示质疑,认为小于胎龄儿并不是 PNAC 的危险因素^[10],本研究中并未把小于胎龄儿纳入研究范围,为本研究的遗憾,还需后续的研究以证实。

研究发现感染是 PNAC 的独立危险因素^[6]。本研究结果与之相符。在 Fuchs 等^[11]所发表的综述中提到,近十年来,革兰阳性菌逐步超越革兰阴性菌而成为败血症的主要病原。本研究也发现,败血症患儿以革兰阳性菌感染为主,考虑是由于肠道感染的发生率逐渐下降(坏死性小肠结肠炎在本研究发生率为 2.0%),随着静脉导管及机械通气使用率(本研究中机械通气使用比例为 61.1%)逐步增加,导管相关性感染的发生率逐步上升,而导管相关感染以革兰阳性菌多见。

本研究表明脂肪乳累计用量及脂肪乳每日最高用量是 PNAC 的危险因素。既往有研究发现,脂肪乳累计用量是 PNAC 的唯一独立危险因素^[12]。另有研究发现豆乳富含的 ω -6 会减少胆汁分泌,造成肝损伤,而以鱼油为主要成分的脂肪乳则富含 ω -3 成分,对于肝脏细胞可以起到保护作用,从而改善 PNAC 患儿的临床预后^[13],因此鱼油与 PNAC 的关系成为目前的研究重点。静脉营养中的氨基酸成分对于早产儿来说至关重要,但过量的氨基酸应用与 PNAC 的发生有关^[6]。本研究也同样发现,氨基酸累计用量及氨基酸每日最高用量为 PNAC 的危险因素。为此,如何使静脉营养的氨基酸既可以保证早产儿的营养需求、促进体重稳步增长,又不损伤早产儿自身,成为研究者的重点。本研究证实 PN 总应用时间是 PNAC 的危险因素。相关研究表明应用 PN 2 周时肝脏就会发生轻至中度的纤维化、胆汁淤积、胆管细胞增生,这种变化在儿童中更易见,应用 PN 长达 6 周的患者,肝脏可见中度至重度肝脏纤维化的发生^[1]。

本研究发现,当氨基酸累计用量大于 PNAC 组的非 PNAC 组早产儿的胎龄更小,机械通气使用率高于 PNAC 组;当脂肪乳累计用量大于 PNAC 组的非 PNAC 组的胎龄更小,体重增长更快;PN 总应用时间长于 PNAC 组的非 PNAC 组早产儿的胎龄更小。这些存在统计学差异的因素被很多研究证实与 PNAC 的发生有关^[8,14-15],这部分早产儿却未发生 PNAC,提示还可能不存在其他因素导致 PNAC 的发生。

本研究发现 PN 总应用时间、氨基酸累计用量、氨基酸每日最高用量、脂肪乳累计用量、脂肪乳每日最高用量、PN 应用 14 d 时的静脉热卡、低体重、新生儿感染及贫血为 PNAC 的危险因素,如果能制定更加合理的静脉营养配方、定期检测生化指标、积极控制感染,或许可以减低 PNAC 的发生率。

[参 考 文 献]

- [1] Guglielmi FW, Regano N, Mazzuoli S, Fregnan S, Leogrande G, Gulielmi A, et al. Cholestasis induced by total parenteral nutrition [J]. Clin Liver Dis, 2008, 12(1):97-110.
- [2] 张红珊,苏浩彬,麦友刚,吴燕云,赖文玉,欧阳颖,等.胃肠外营养对早产儿肝胆功能的影响[J].中国当代儿科杂志,2005,7(5):432-434.
- [3] A. S. P. E. N. Board of Directors and the clinical guidelines task force. Guidelines for the use of parenteral and enteral nutrition in adult and pediatric patients [J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2002, 26(Suppl):38SA-41SA.
- [4] Chen CY, Chen HL. The risk factors of parenteral nutrition-associated cholestasis in preterm infants [J]. Pediatr Neonatal, 2009, 50(5):181-183.
- [5] Willis TC, Carter BA, Rogers SP, Hawthorne KM, Hicks PD, Abrams SA. High rates of mortality and morbidity occur in infants with parenteral nutrition-associated cholestasis [J]. JPEN J Parenter Enteral Nutr, 2010, 34(1):32-37.
- [6] 李卉,冯琪,王颖,郭在晨.极低出生体重儿肠道外营养相关性胆汁淤积的临床研究[J].新生儿科杂志,2005,20(2):57-61.
- [7] 王陈红,施雨萍,吴秀静,陈正,罗芳.早产儿胃肠外营养相关性胆汁淤积症的临床特征[J].中华儿科杂志,2011,49(3):199-202.
- [8] Hsieh MH, Pai W, Tseng HI, Yang SN, Lu CC, Chen HL. Parenteral nutrition-associated cholestasis in premature babies: risk factors and predictors [J]. Pediatr Neonatol, 2009, 50(5):202-207.
- [9] Robinson DT, Ehrenkranz RA. Parenteral nutrition-associated cholestasis in small for gestational age infants [J]. J Pediatr, 2008, 152(1):59-62.
- [10] Costa S, Maggio L, Sindico P, Cota F, De Carolis MP, Romagnoli C. Preterm small for gestational age infants are not at high risk for parenteral nutrition-associated cholestasis [J]. J Pediatr, 2010, 156(4):575-579.
- [11] Fuchs M, Sanyal AJ. Sepsis and cholestasis [J]. Clin Liver Dis, 2008, 12(1):151-172.
- [12] Shin JI, Namgung R, Park MS, Lee C. Could lipid infusion be a risk for parenteral nutrition-associated cholestasis in low birth weight neonates? [J]. Eur J Pediatr, 2008, 167(2):197-202.
- [13] Fallon EM, Le HD, Puder M. Prevention of parenteral nutrition-associated liver disease: role of omega-3 fish oil [J]. Curr opin organ transplant, 2010, 15(3):334-340.
- [14] Klein CJ, Ravenis M, Kusenda C, Scavo L. Parenteral nutrition-associated conjugated hyperbilirubinemia in hospitalized infants [J]. J Am Diet Assoc, 2010, 110(11):1684-1695.
- [15] Kumpf VJ. Parenteral nutrition-associated liver disease in adult and pediatric patients [J]. Nutr Clin Pract, 2006, 21(3):279-290.

(本文编辑:王庆红)