

谷草转氨酶与血小板比值指数联合总胆汁酸对胎龄<34周早产儿肠外营养相关性胆汁淤积症的预测价值

王丹¹ 张士发²

(1.皖南医学院研究生学院, 安徽芜湖 241000; 2.皖南医学院第一附属医院儿科, 安徽芜湖 241000)

[摘要] **目的** 探讨谷草转氨酶与血小板比值指数 (aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index, APRI) 联合总胆汁酸 (total bile acid, TBA) 对胎龄<34周早产儿肠外营养相关性胆汁淤积症 (parenteral nutrition-associated cholestasis, PNAC) 的预测价值。**方法** 回顾性分析2019年1月—2022年9月在皖南医学院第一附属医院住院期间接受肠外营养 (parenteral nutrition, PN) 的270例胎龄<34周早产儿的临床资料, 包括PNAC 128例和非PNAC 142例。比较两组的临床资料, 通过多因素logistic回归分析探讨PNAC发生的预测因素, 并采用受试者操作特征曲线 (receiver operating characteristic curve, ROC曲线) 评价APRI、TBA单独及二者联合预测PNAC的价值。**结果** PNAC组在PN 1、2及3周后的TBA水平均高于非PNAC组 ($P<0.05$); PN 2、3周后PNAC组APRI均高于非PNAC组 ($P<0.05$)。多因素logistic回归分析显示, PN 2周后APRI和TBA升高是早产儿发生PNAC的预测因素 ($P<0.05$)。ROC曲线分析显示, PN 2周后APRI联合TBA预测PNAC发生的灵敏度、特异度及曲线下面积 (area under the curve, AUC) 分别为0.703、0.803、0.806; APRI联合TBA预测PNAC发生的AUC高于APRI、TBA单独预测的AUC ($P<0.05$)。**结论** 在PN 2周后, APRI联合TBA对胎龄<34周早产儿PNAC的预测价值较高。

[中国当代儿科杂志, 2023, 25 (6): 639-644]

[关键词] 肠外营养相关性胆汁淤积症; 谷草转氨酶与血小板比值指数; 总胆汁酸; 早产儿

Value of the combined use of aminotransferase-to-platelet ratio index and total bile acid for predicting parenteral nutrition-associated cholestasis in preterm infants with gestational age <34 weeks

WANG Dan, ZHANG Shi-Fa. Department of Pediatrics, First Affiliated Hospital, Wannan Medical College, Wuhu, Anhui 241000, China (Zhang S-F, Email: wuhuzhangsf@163.com)

Abstract: Objective To explore the value of the combined use of aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index (APRI) and total bile acid (TBA) for predicting parenteral nutrition-associated cholestasis (PNAC) in preterm infants with gestational age <34 weeks. **Methods** A retrospective analysis was performed on medical data of 270 preterm infants born at <34 weeks of gestation who received parenteral nutrition (PN) during hospitalization in the First Affiliated Hospital of Wannan Medical College from January 2019 to September 2022, including 128 infants with PNAC and 142 infants without PNAC. The medical data between the two groups were compared, and predictive factors for the development of PNAC were explored through multivariate logistic regression analysis. The receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the value of APRI alone, TBA alone, and the combination of both for predicting PNAC. **Results** TBA levels in the PNAC group after 1, 2, and 3 weeks of PN were higher than those in the non-PNAC group ($P<0.05$). APRI in the PNAC group after 2 and 3 weeks of PN was higher than that in the non-PNAC group ($P<0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that elevated APRI and TBA after 2 weeks of PN were predictive factors for PNAC in preterm infants ($P<0.05$). ROC curve analysis showed that the sensitivity, specificity, and area under the curve (AUC) for predicting PNAC by combining APRI and TBA after 2 weeks of PN were 0.703, 0.803,

[收稿日期] 2022-11-23; [接受日期] 2023-04-13

[基金项目] 安徽省自然科学基金项目 (1908085MH274)。

[作者简介] 王丹, 女, 硕士研究生。

[通信作者] 张士发, 男, 主任医师, 教授。Email: wuhuzhangsf@163.com。

and 0.806, respectively. The AUC for predicting PNAC by combining APRI and TBA was higher than that of APRI or TBA alone ($P<0.05$). **Conclusions** After 2 weeks of PN, the value of combining APRI and TBA for predicting PNAC is high in preterm infants with gestational age <34 weeks.

[Chinese Journal of Contemporary Pediatrics, 2023, 25(6): 639-644]

Key words: Parenteral nutrition-associated cholestasis; Aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index; Total bile acid; Preterm infant

研究表明肠外营养相关性胆汁淤积症 (parenteral nutrition-associated cholestasis, PNAC) 是肠外营养 (parenteral nutrition, PN) 相关肝胆系统并发症之一, 其发生率随PN时间增加而增加^[1], 对新生儿的健康产生严重危害。PNAC病因繁多, 临床表现不明显, 导致临床诊疗过程中容易忽视这一疾病的发生及进展。有学者提出可以根据直接胆红素 (direct bilirubin, DBIL) 水平对PNAC进行诊断, 但李媛等^[2]研究发现DBIL在PNAC中的升高趋势不明显, DBIL水平和肝脏组织学损伤不一致, 使用DBIL诊断PNAC存在一定的缺陷。近年来, 相关研究提出一些新的标志物在PNAC的预测和评估中具有一定的价值, 例如谷草转氨酶与血小板比值指数 (aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index, APRI), 可作为超低出生体重儿PNAC的预测指标^[3]。血清总胆汁酸 (total bile acid, TBA) 的测定对早产儿PNAC具有重要的价值, 可作为预测PNAC的指标^[4]。本研究初步探讨APRI联合TBA指标对胎龄 <34 周早产儿PNAC的预测价值, 期望能为PNAC的诊断寻找到易得廉价、科学可靠的生物学标志物。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性分析2019年1月—2022年9月在皖南医学院第一附属医院新生儿重症监护病房住院期间接受PN的270例胎龄 <34 周早产儿的临床资料, 包括128例PNAC和142例非PNAC。270例患儿中, PN持续时间 ≥ 28 d有67例, 其中PNAC组27例; PN持续时间 ≥ 60 d有5例, 其中PNAC组3例。

(1) 纳入标准: ①胎龄 <34 周; ②住院时间 ≥ 20 d; ③PNAC组住院期间诊断为PNAC, 非PNAC组住院期间排除PNAC; ④肝功能检测3次及以上, 且间隔时间 ≥ 5 d; ⑤出院时完全经口喂养。(2) 排除标准: ①母亲有妊娠期胆汁淤积或肝功能异常病史; ②患有先天性感染、先天性肝脏系统疾病、血液系统疾病、遗传代谢病; ③患

有ABO溶血性黄疸或严重高胆红素血症; ④患有重症感染或真菌感染; ⑤资料不完整或存在不符合逻辑的离群值。

1.2 营养支持方法

患儿入院后进行常规护理, 参照《中国新生儿营养支持临床应用指南》^[5]开放外周静脉通道进行营养支持。根据患儿的吮吸情况尽早开奶, 并及时调整肠外和肠内营养时间。

1.3 PNAC的相关定义和诊断标准

PNAC患儿可表现为皮肤黄染, 伴或不伴肝脾大, 大便颜色浅, 严重时为白色陶土样大便^[6], 并伴有肝功能异常^[7]。PNAC诊断标准^[8]: ①持续PN ≥ 14 d; ②DBIL $>34 \mu\text{mol/L}$; ③存在皮肤黄染、粪便颜色改变等症状; ④排除其他因素引起的胆汁淤积性疾病。

1.4 临床资料的收集

(1) 临床数据: 性别、出生方式、出生体重、1 min Apgar评分、5 min Apgar评分、胎膜早破史、孕母妊娠高血压史、呼吸机使用情况、肺表面活性物质使用情况、抗生素使用情况、益生菌使用情况、人血白蛋白制剂使用情况、血液成分制品使用情况、感染因素、PN持续时间、PN给药时间、禁食时间及达到完全肠内营养时间。

(2) 实验室数据: 白蛋白 (albumin, ALB)、TBA、DBIL、谷丙转氨酶 (alanine aminotransferase, ALT)、谷草转氨酶 (aspartate aminotransferase, AST)、 γ -谷氨酰转肽酶 (γ -glutamyltranspeptidase, GGT)、碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP)、血小板 (platelet, PLT)。APRI的计算公式^[9]: $\text{APRI} = [\text{AST (U/L)} / 40 \times 100] / \text{PLT} (\times 10^9/\text{L})$ 。

1.5 统计学分析

采用SPSS 25.0进行统计学分析。正态分布的计量资料以均值 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较采用两样本 t 检验; 非正态分布的计量资料以中位数 (四分位数间距) [$M (P_{25}, P_{75})$] 表示, 组间比较采用Wilcoxon秩和检验。计数资料以例数和百分率 (%) 表示, 组间比较采用卡方检验。采用

多因素 logistic 回归法筛选出对 PNAC 的发生有影响的指标，构建 logistic 回归方程模型，从而得到对应的概率预测值，以此概率预测值为检验变量，采用受试者操作特征曲线 (receiver operating characteristic curve, ROC 曲线)，评价其诊断效能。各预测指标间曲线下面积 (area under the curve, AUC) 的比较采用 DeLong 检验。 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿一般临床资料的比较

PNAC 组 PN 持续时间长于非 PNAC 组，差异有统计学意义 ($P<0.05$)；两组在其他一般临床资料方面的比较差异均无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 1。

表 1 非 PNAC 组和 PNAC 组一般临床资料的比较

项目	非 PNAC 组 (n=142)	PNAC 组 (n=128)	$Z/\chi^2/t$ 值	P 值
性别 [n(%)]				
男	80(56.3)	70(54.7)	0.074	0.785
女	62(43.7)	58(45.3)		
出生方式 [n(%)]				
剖宫产	80(56.3)	87(68.0)	0.478	0.489
顺产	62(43.7)	41(32.0)		
1 min Apgar 评分 [$M(P_{25}, P_{75})$, 分]	8(7, 8)	8(7, 8)	-0.876	0.381
5 min Apgar 评分 [$M(P_{25}, P_{75})$, 分]	9(8, 9)	9(8, 9)	-0.450	0.653
羊水清 [n(%)]	141(99.3)	127(99.2)	0.005	0.941
胎龄 [$M(P_{25}, P_{75})$, 周]	32.3(31.5, 33.0)	32.1(31.4, 32.5)	-1.418	0.156
出生体重 [$M(P_{25}, P_{75})$, kg]	1.52(1.46, 1.60)	1.55(1.50, 1.60)	-1.305	0.192
胎膜早破史 [n(%)]	38(26.8)	41(32.0)	0.904	0.342
孕母妊娠高血压史 [n(%)]	20(14.1)	27(21.1)	2.300	0.129
使用呼吸机 [n(%)]	126(88.7)	104(81.2)	2.986	0.084
使用肺表面活性物质 [n(%)]	113(79.6)	98(76.6)	0.358	0.549
使用抗生素 [n(%)]	127(89.4)	116(90.6)	0.106	0.745
使用益生菌 [n(%)]	100(70.4)	80(62.5)	1.901	0.168
使用人血白蛋白制剂 [n(%)]	102(71.8)	99(77.3)	0.805	0.370
使用血液成分制品 [n(%)]	64(45.1)	71(55.5)	3.177	0.075
首次检测 ALB ($\bar{x} \pm s$, g/L)	30 $\pm$ 3	30 $\pm$ 4	-0.784	0.434
感染 [n(%)]	115(81.0)	110(85.9)	1.188	0.276
PN 持续时间 [$M(P_{25}, P_{75})$, d]	22(20, 28)	23(20, 26)	-3.216	0.001
PN 给药时间 [$M(P_{25}, P_{75})$, d]	2(1, 2)	1(1, 2)	-1.638	0.101
禁食时间 [$M(P_{25}, P_{75})$, d]	2(1, 3)	2(1, 3)	-1.396	0.163
达到完全肠内喂养时间 [$M(P_{25}, P_{75})$, d]	22(20, 31)	25.5(21, 30)	-1.423	0.155

注：[ALB] 白蛋白；[PN] 肠外营养；[PNAC] 肠外营养相关性胆汁淤积症。

2.2 两组患儿 PN 1、2 及 3 周后肝功能指标的比较

PNAC 组 PN 1、2 及 3 周后的 TBA 水平均高于非 PNAC 组，差异有统计学意义 ($P<0.05$)。两组间 PN 1 周后 APRI 的比较差异无统计学意义

($P>0.05$)；PN 2、3 周后 PNAC 组 APRI 均高于非 PNAC 组，差异有统计学意义 ($P<0.001$)。两组其他肝功能指标的比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。见表 2。

表 2 非 PNAC 组和 PNAC 组肝功能指标的比较

指标	非 PNAC 组 (n=142)	PNAC 组 (n=128)	Z/t 值	P 值
PN 1 周				
TBA [$M(P_{25}, P_{75})$, $\mu\text{mol/L}$]	7.60(5.78, 11.51)	11.63(8.01, 15.30)	-5.542	<0.001
APRI [$M(P_{25}, P_{75})$]	0.22(0.19, 0.27)	0.23(0.20, 0.28)	-1.541	0.123
AST [$M(P_{25}, P_{75})$, U/L]	29(19, 46)	33(22, 46)	-1.406	0.160
GGT ($\bar{x} \pm s$, U/L)	176 $\pm$ 105	189 $\pm$ 115	0.918	0.359
ALP ($\bar{x} \pm s$, U/L)	182 $\pm$ 61	175 $\pm$ 49	-1.034	0.302
DBIL [$M(P_{25}, P_{75})$, $\mu\text{mol/L}$]	14.07(11.25, 16.96)	13.61(11.91, 15.48)	-0.475	0.635
PN 2 周				
TBA [$M(P_{25}, P_{75})$, $\mu\text{mol/L}$]	11.23(8.27, 15.07)	16.58(12.92, 24.85)	-7.013	<0.001
APRI [$M(P_{25}, P_{75})$]	0.49(0.38, 0.61)	0.71(0.51, 0.93)	-7.027	<0.001
AST [$M(P_{25}, P_{75})$, U/L]	17(15, 22)	19(16, 21)	-1.369	0.171
GGT ($\bar{x} \pm s$, U/L)	116 $\pm$ 69	117 $\pm$ 63	0.075	0.940
ALP ($\bar{x} \pm s$, U/L)	223 $\pm$ 82	232 $\pm$ 101	0.823	0.411
DBIL [$M(P_{25}, P_{75})$, $\mu\text{mol/L}$]	14.63(12.02, 17.12)	12.82(11.86, 16.69)	-1.798	0.072
PN 3 周				
TBA [$M(P_{25}, P_{75})$, $\mu\text{mol/L}$]	11.22(7.32, 15.51)	15.76(11.18, 27.81)	-5.479	<0.001
APRI [$M(P_{25}, P_{75})$]	0.25(0.16, 0.31)	0.36(0.31, 0.48)	-8.269	<0.001
AST [$M(P_{25}, P_{75})$, U/L]	15(13, 18)	16(13, 19)	-1.266	0.206
GGT ($\bar{x} \pm s$, U/L)	128 $\pm$ 79	138 $\pm$ 79	1.067	0.287
ALP ($\bar{x} \pm s$, U/L)	223 $\pm$ 91	217 $\pm$ 99	-0.500	0.617
DBIL [$M(P_{25}, P_{75})$, $\mu\text{mol/L}$]	18.51(16.74, 21.24)	18.51(17.25, 20.08)	-0.573	0.567

注：[PN] 肠外营养；[TBA] 总胆汁酸；[APRI] 谷草转氨酶与血小板比值指数；[AST] 谷草转氨酶；[GGT] γ -谷氨酰转肽酶；[ALP] 碱性磷酸酶；[DBIL] 直接胆红素；[PNAC] 肠外营养相关性胆汁淤积症。

2.3 PNAC 发生的多因素 logistic 回归分析

根据单因素分析结果，在 PN 2、3 周后，PNAC 组和非 PNAC 组 TBA 和 APRI 两个指标的比较差异有统计学意义，为获得早期预测 PNAC 的生化指标，本研究选取 PN 2 周后的实验室数据进行多因素回归分析。以是否患 PNAC 为因变量，以 APRI 和 TBA 指标为自变量建立多因素 logistic 回归模型，并对两组一般临床资料中唯一不匹配变量 PN 持续时间进行矫正，结果显示 APRI 和 TBA 升高是患儿发生 PNAC 的预测因素 ($P < 0.05$)，见表 3。

2.4 APRI 等指标对 PNAC 的预测价值

ROC 曲线分析显示，PN 2 周后检测 APRI、TBA 预测 PNAC 发生的价值较高（分别 $AUC = 0.748$ 、 0.747 ，均 $P < 0.001$ ）。 $APRI > 0.625$ 、 $TBA > 12.45 \mu\text{mol/L}$ 时预测 PNAC 的灵敏度分别为 0.625、0.781，特异度分别为 0.782、0.662；APRI 联合 TBA 对预测 PNAC 发生的灵敏度和特异度分别为 0.703 和 0.803， AUC 为 0.806。APRI 联合 TBA 对预测 PNAC 发生的 AUC 高于 APRI 和 TBA 单独预测 PNAC 的 AUC （分别 $Z = 2.232$ ， $P = 0.026$ ； $Z = 2.907$ ， $P = 0.004$ ）。见图 1 和表 4。

表 3 PNAC 发生的多因素 logistic 回归分析

变量	B	SE	Wald χ^2	P	OR	95%CI
常数项	-3.981	0.612	42.359	<0.001	0.019	
PN 持续时间	0.026	0.015	3.058	0.080	1.027	0.997~1.058
APRI	2.402	0.551	18.986	<0.001	11.046	3.749~32.544
TBA	0.114	0.022	26.480	<0.001	1.121	1.073~1.171

注：[APRI] 谷草转氨酶与血小板比值指数；[TBA] 总胆汁酸；[PN] 肠外营养；[PNAC] 肠外营养相关性胆汁淤积症。各变量均为连续变量。

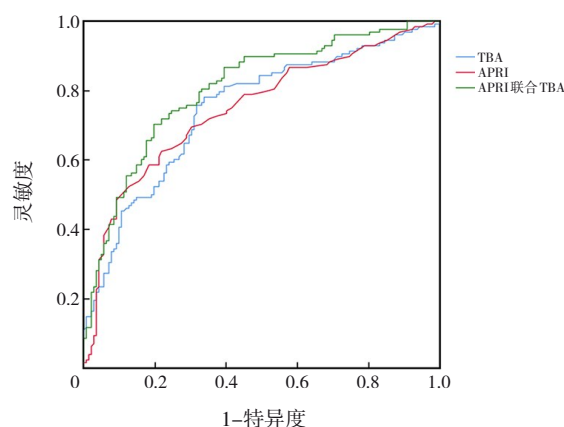


图 1 PN 2 周后不同指标预测 PNAC 的 ROC 曲线
[APRI] 谷草转氨酶与血小板比值指数；[TBA] 总胆汁酸。

表 4 PN 2 周后 APRI 和 TBA 对 PNAC 的预测价值

指标	AUC	95%CI	P	灵敏度	特异度	约登指数	截断值
APRI	0.748	0.688~0.807	<0.001	0.625	0.782	0.407	0.625
TBA	0.747	0.688~0.806	<0.001	0.781	0.662	0.443	12.45 μmol/L
APRI 联合 TBA	0.806	0.754~0.858	<0.001	0.703	0.803	0.506	

注：[APRI] 谷草转氨酶与血小板比值指数；[TBA] 总胆汁酸；[PNAC] 肠外营养相关性胆汁淤积症；[PN] 肠外营养。

3 讨论

PNAC 现在通常被称为 PN 相关性肝病或肠衰竭相关肝病^[10]，影响因素包括早产、低出生体重、PN 持续时间、败血症、延迟肠内喂养、男性、给予的蛋白质和/或脂肪乳剂类型等^[11-14]。早产儿往往因胃肠道器官发育不成熟，经口喂养困难而需持续 PN 提供营养和能量，肝酶系统功能尚不完善使得胆汁酸不易被降解，从而极易出现肝损伤和 PNAC^[15]。后期 PNAC 可进展为胆汁淤积型肝硬化，重者导致肝功能出现不可逆损伤^[16]，对早产儿产生严重影响。目前 PNAC 相关研究已有多年，但具体病因仍未明确，及时监控 PNAC 疾病进展并积极防治是目前有效的治疗方式^[17]。早期肠内喂养可预防 PN 相关损伤并逆转胆汁淤积，因此早期诊断 PNAC 对早产儿至关重要^[18]。

APRI 在儿童的早期研究中主要是评估其预测肝纤维化方面的价值，不同病因所致的肝纤维化有不同界值^[19]。随后有研究发现，APRI 对评估婴儿胆道闭锁术后肝纤维化进展和预后及早产儿肠穿孔有预测价值^[3, 20]。Hwang 等^[21]在一项 179 例的超低出生体重儿早产儿研究中，指出 PN 开始后 2 周 APRI 可能是预测 PNAC 的可靠指标。黄涌等^[4]选取 66 例胎龄 27~37 周疑似 PNAC 早产儿发生胆汁淤积时的 TBA 值进行分析，发现血清 TBA 可作为预测 PNAC 的指标。本研究对 270 例胎龄<34 周早产儿持续 PN 2 周后检测血清 APRI 和 TBA，发现 PNAC 组早产儿血清 APRI 及 TBA 水平均高于非 PNAC 组，多因素 logistic 回归分析显示 APRI 及 TBA 是 PNAC 发生的预测因素。ROC 曲线分析显示：APRI、TBA 预测 PNAC 发生的 AUC 分别为 0.748、0.747，灵敏度分别为 0.625、0.781，特异度分别为 0.782、0.662，提示 APRI、TBA 单独使用可以预测早产儿 PNAC，但预测效能较低；二者联合预测 PNAC 的 AUC 为 0.806，高于单独预测的 AUC，灵敏度和特异度也优于单独指标，诊断效能最优。

综上所述，在胎龄<34 周早产儿中，PN 2 周后 APRI 联合 TBA 指标有助于 PNAC 的预测，二者联合可提高预测的灵敏度和特异度。APRI 联合 TBA 作为一种非侵入性、易得廉价的指标有望用于对早产儿 PNAC 的早期监测，为 PNAC 早期临床治疗提供可靠依据。然而本研究为回顾性研究，临床不可控因素较多，后续需进行大样本前瞻性研究对该结论进行验证或完善，从而为临床提供更具价值的研究结果。

[参 考 文 献]

- [1] Xu Z, Harvey KA, Pavlina T, et al. Steroidal compounds in commercial parenteral lipid emulsions[J]. *Nutrients*, 2012, 4(8): 904-921. PMID: 23016123. PMCID: PMC3448078. DOI: 10.3390/nu4080904.
- [2] 李媛, 杨云成, 周熙惠, 等. PNAC 的危险因素分析及血清总胆汁酸对极低出生体重儿 PNAC 的预测价值[J]. *中国妇幼健康研究*, 2022, 33(6): 7-12. DOI: 10.3969/j.issn.1673-5293.2022.06.002.
- [3] 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(9): 1528-1531. PMID: 25783319. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2014.11.046.
- [4] 黄涌, 马超. 血清甘胆酸联合总胆汁酸对早产儿胃肠外营养相关性胆汁淤积的预测价值[J]. *国际儿科学杂志*, 2017, 44(10): 720-722. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4408.2017.10.017.
- [5] 中华医学会肠外肠内营养学分会儿科学组, 中华医学会儿科学分会新生儿学组, 中华医学会儿科学分会新生儿外科学组, 等. 中国新生儿营养支持临床应用指南[J]. *中华小儿外科杂志*, 2013, 34(10): 782-787. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3006.2013.10.016.
- [6] 吕朦, 刘秀香. 新生儿肠外营养相关性胆汁淤积的研究进展[J]. *中国医药导报*, 2019, 16(36): 46-49.
- [7] Dani C, Pratesi S, Raimondi F, et al. Italian guidelines for the management and treatment of neonatal cholestasis[J]. *Ital J Pediatr*, 2015, 41: 69. PMID: 26428285. PMCID: PMC4591626. DOI: 10.1186/s13052-015-0178-7.
- [8] 李彤, 李冬. 早产低出生体质量儿肠外营养相关性胆汁淤积的临床危险因素及近期结局[J]. *临床儿科杂志*, 2020, 38(7): 518-523. DOI: 10.3969/j.issn.1000-3606.2020.07.010.
- [9] Zhang Y, Zhang X. Prognostic value of aspartate

- aminotransferase to platelet ratio index as a noninvasive biomarker in patients with hepatocellular carcinoma: a meta-analysis[J]. *Cancer Manag Res*, 2018, 10: 3023-3032. PMID: 30214297. PMCID: PMC6124471. DOI: 10.2147/CMAR.S174095.
- [10] Lacaille F, Gupte G, Colomb V, et al. Intestinal failure-associated liver disease: a position paper of the ESPGHAN working group of intestinal failure and intestinal transplantation[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2015, 60(2): 272-283. PMID: 25272324. DOI: 10.1097/MPG.0000000000000586.
- [11] 丁瑞伟. 早产儿肠外营养相关性胆汁淤积症研究进展[J]. *国际儿科学杂志*, 2019, 46(7): 478-481. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-4408.2019.07.005.
- [12] Premkumar MH, Carter BA, Hawthorne KM, et al. Fish oil-based lipid emulsions in the treatment of parenteral nutrition-associated liver disease: an ongoing positive experience[J]. *Adv Nutr*, 2014, 5(1): 65-70. PMID: 24425724. PMCID: PMC3884101. DOI: 10.3945/an.113.004671.
- [13] 孙僮, 富建华. 早产儿胃肠外营养相关性胆汁淤积症的危险因素及防治进展[J]. *中华新生儿科杂志*, 2021, 36(5): 68-71. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2096-2932.2021.05.018.
- [14] 孙金龙, 姚芳, 曾丽娟, 等. ≤ 34 周早产儿静脉营养相关性胆汁淤积的发生与血清胆汁酸、血清脂联素相关性研究[J]. *医学理论与实践*, 2022, 35(17): 2897-2899. DOI: 10.19381/j.issn.1001-7585.2022.17.006.
- [15] Perrem L, Semberova J, O'Sullivan A, et al. Effect of early parenteral nutrition discontinuation on time to regain birth weight in very low birth weight infants: a randomized controlled trial[J]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2019, 43(7): 883-890. PMID: 30613992. DOI: 10.1002/jpen.1502.
- [16] Khalaf RT, Sokol RJ. New insights into intestinal failure-associated liver disease in children[J]. *Hepatology*, 2020, 71(4): 1486-1498. PMID: 32003009. PMCID: PMC8245203. DOI: 10.1002/hep.31152.
- [17] Özkan H, Köksal N, Doğan P, et al. The effectiveness of serum amyloid A for prediction of neonatal cholestasis associated with parenteral nutrition in premature infants[J]. *Turk J Pediatr*, 2019, 61(1): 26-33. PMID: 31559718. DOI: 10.24953/turkjped.2019.01.005.
- [18] Madnawat H, Welu AL, Gilbert EJ, et al. Mechanisms of parenteral nutrition-associated liver and gut injury[J]. *Nutr Clin Pract*, 2020, 35(1): 63-71. PMID: 31872510. PMCID: PMC7014933. DOI: 10.1002/ncp.10461.
- [19] Scoville SD, Mundy-Bosse BL, Zhang MH, et al. A progenitor cell expressing transcription factor ROR γ t generates all human innate lymphoid cell subsets[J]. *Immunity*, 2016, 44(5): 1140-1150. PMID: 27178467. PMCID: PMC4893782. DOI: 10.1016/j.immuni.2016.04.007.
- [20] 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]. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, 2018, 42(4): 797-804. PMID: 28792861. DOI: 10.1177/0148607117722755.
- [21] 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(1): 126. PMID: 31018837. PMCID: PMC6482507. DOI: 10.1186/s12887-019-1493-8.

(本文编辑: 邓芳明)