

学龄期儿童胆汁淤积性肝病的病因研究进展

李小霞, 郑改焕*

重庆医科大学附属儿童医院感染科, 国家儿童健康与疾病临床研究中心, 儿科发育疾病研究教育部重点实验室, 儿童感染免疫重庆市重点实验室, 重庆

收稿日期: 2025年3月16日; 录用日期: 2025年4月9日; 发布日期: 2025年4月16日

摘要

胆汁淤积性肝病(Cholestatic Liver Disease, CLD)在中国儿童群体中是导致肝病住院的主要原因之一, 其复杂的病因学特征使得准确区分不同病因颇具挑战。鉴于不同病因引发的CLD具有迥异的临床进程和预后效果, 早期识别病因对于制定临床诊断策略和预测疾病进展至关重要。本文针对学龄期儿童胆汁淤积性肝病的致病因素进行了全面梳理, 同时引入现阶段相关研究的新动向, 以期为临床实践提供科学依据, 从而制定出更具针对性的干预策略, 进而优化患儿的预后管理。

关键词

胆汁淤积性肝病, 学龄期儿童, 病因, 研究进展

Research Progress on the Etiology of Cholestatic Liver Disease in School-Age Children

Xiaoxia Li, Gaihuan Zheng*

Chongqing Key Laboratory of Childhood Infectious Immunity, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development Disease Research, National Children's Health and Disease Clinical Research Center, Department of Infection, Children's Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing

Received: Mar. 16th, 2025; accepted: Apr. 9th, 2025; published: Apr. 16th, 2025

Abstract

Cholestatic liver disease (CLD) is one of the main causes of liver disease hospitalization in Chinese

*通讯作者。

文章引用: 李小霞, 郑改焕. 学龄期儿童胆汁淤积性肝病的病因研究进展[J]. 临床医学进展, 2025, 15(4): 1876-1887.
DOI: 10.12677/acm.2025.1541133

children. Its complex etiological characteristics make it challenging to accurately distinguish different causes. Given that CLD caused by different etiologies has distinct clinical courses and prognoses, early identification of the cause is crucial for formulating clinical diagnostic strategies and predicting disease progression. This article comprehensively reviews the pathogenic factors of CLD in school-aged children and introduces the latest research trends in this field to provide a scientific basis for clinical practice, thereby formulating more targeted intervention strategies and optimizing the prognosis management of affected children.

Keywords

Cholestatic Liver Disease, School-Age Children, Etiology, Research Progress

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

胆汁淤积性肝病(Cholestatic Liver Disease, CLD)系指由多种因素导致的毛细胆管胆汁在肝细胞和胆管内的形成、分泌及排泄过程发生障碍,进而引发胆汁淤积于肝脏内部,其临床特征包括黄疸、粪便色泽改变、肝脏体积增大或质地异常等病理表现[1]。当前,胆汁淤积性肝病的确切发病率尚未有定论,这导致了其诊断准则的不一致性。根据 2009 年欧洲肝病学会(EASL)发布的胆汁淤积性肝病处理临床实践指南,由专家诊断工作组提出[2]“碱性磷酸酶水平超出正常上限 1.5 倍,同时 γ -谷氨酰转移酶水平超出正常上限 3 倍”诊断为胆汁淤积性肝病。

婴儿期 CLD 的常见病因主要包括胆道闭锁、希特林蛋白(Citrin)缺乏症等遗传代谢性疾病和巨细胞病毒感染等。相比之下,学龄期儿童 CLD 的病因则更为多样,包括药物作用、病毒感染、自身免疫性疾病、肿瘤、重症细菌感染等,在这一阶段,遗传代谢性疾病的发生率相较于婴幼儿期少见,但也有肝豆状核变性代谢性肝病发生。本文针对学龄期儿童胆汁淤积性肝病的常见病因进行如下综述。

2. 药物性肝损伤(Drug-Induced Liver Injury, DILI)

2.1. 定义及流行病学

DILI 是指由各类处方或非处方的化学药物、生物制剂、传统中药、天然药、保健品、膳食补充剂及其代谢产物乃至辅料等所诱发的肝损伤[3]-[6],亦可被称作药物性肝炎。2012 年世界卫生组织个案病例安全报告数据显示,0~17 岁儿童占有所有上报药物相关肝损伤病例的 6% [7]。国内一个单中心儿童非病毒性肝病谱研究中,2001~2010 年、2011~2017 年 DILI 分别占 10.53%和 31.0% [8] [9],呈上升趋势。鉴于儿童药物性肝损伤临床表现缺乏特异性,导致其早期诊断面临挑战,现有发病率数据可能存在低估的风险。

2.2. 分型及临床表现

儿童 DILI 的临床分型主要参考成人标准。临床上最广泛应用的是基于肝脏生物化学指标丙氨酸转移酶(alanine aminotransferase, ALT)和碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)的分类。目前国内外相关指南仍推荐采用 R 值[(ALT 实测值/ALT ULN)/(ALP 实测值/ALP ULN)]将 DILI 分为肝细胞型(R 值 ≥ 5)、胆汁瘀积型(R 值 ≤ 2)及混合型肝损伤(R 值 $> 2 \sim < 5$) [10]-[13],但 EASL 指南强调要以肝损伤临床事件有关首

次实验室检查的 ALT 和 ALP 升高模式计算 R 值。

儿童 DILI 以胆汁流动障碍为核心特征的胆汁淤积症候群最为严重, 包括胆汁淤积性肝炎及轻度胆汁淤积[14]。药物诱发的胆汁淤积性肝炎常表现为乏力、不同程度食欲减退、黄疸、恶心呕吐、腹痛腹泻, 可伴有肝区不适等。中国儿童药物性不良反应的常见靶器官为皮肤及其附件, 其临床特征通常较为突出, 常为患者的初始就诊原因。

2.3. 诊断

目前儿童 DILI 仍缺乏独立的诊疗指南, 在评估患儿是否存在 DILI 时, 必须首先排除其他可能导致肝损伤的因素, 如感染、胆道疾病、肝脏肿瘤、自身免疫性胆汁淤积以及遗传代谢性胆汁淤积等。诊断过程依赖于患儿在药物使用期间及停药后的临床症状变化作为关键依据。详细询问病史至关重要, 包括药物暴露的时间、剂量、从暴露到发现肝损伤的时间、临床表现以及既往有无药物过敏史等。依据欧洲肝病学会 2019 版药物性肝损伤指南建议诊断 DILI 时, 需满足特定的化学阈值[15], 即满足以下任一条件: ① ALT ≥ 5 倍正常值上限; ② ALP ≥ 2 倍正常值, 伴随谷氨酰转氨酶(GGT)升高且排除骨骼性疾病引起的 ALP 升高; ③ ALT ≥ 3 倍正常值且同时总胆红素(TBIL) ≥ 2 倍正常值上限。需注意 ALT 水平的升高幅度与 DILI 的严重程度之间并未呈现线性相关关系。DILI 的诊断属排除性诊断, 需依靠相关工具判断可疑药物与肝损伤的因果关系, 目前 RUCAM 是应用最广泛的 DILI 因果关系评估工具。

2.4. 药物分类

美国药物性肝损伤网络(drug-induced liver injury network, DILIN)的一项前瞻性研究结果显示, 在美国抗菌药物和抗癫痫药物是引起儿童特异质型 DILI 的主要病因, 分别占 51%和 21%, 其后是抗肿瘤药物、精神类药物[16]。郑新等[17]复习中文文献发现, 我国儿童 DILI 的前 5 位病因是抗菌药物、中药、解热镇痛药、抗肿瘤药物和抗结核药物, 分别占 34.41%、20.08%、15.87%、10.67%和 7.02%。

2.5. 相关药物的发病机制

药物性肝损伤发病机制复杂, 包括肝脏转运蛋白功能损伤、线粒体功能障碍、反应代谢物形成、肝细胞毒性、氧化应激、免疫反应等, 各机制间又互相影响, 如胆汁酸淤积可以影响线粒体膜稳定性, 线粒体功能障碍又可以导致胆汁排泄障碍[18]-[20]。以下列举了几种药物引起 DILI 的发病机制。

2.5.1. 抗感染药

抗感染药, 尤其是抗菌药应用广泛, 不合理使用可引起肝毒性。代表性药物包括甲氧苄啶-磺胺甲噁唑(Trimethoprim-sulfamethoxazole, TMP-SMX)、头孢曲松、氟康唑和异烟肼。TMP-SMX 通过双重途径阻断叶酸的代谢来发挥其抗菌作用, 并可通过过敏反应(发烧、皮疹等)引起 DILI [21]。头孢曲松是一种半合成的第三代头孢菌素, 主要引起胆石症或胆汁淤滞[22]。一项回顾性研究显示, 3.2%的头孢曲松治疗患者可能发生肝损伤[23]。氟康唑对儿童造成的肝损伤主要表现为直接胆红素和肝酶水平升高[24]。停药后肝功能通常会恢复, 但严重病例也可发展为肝功能衰竭[25] [26]。异烟肼是一线抗结核药物。大约 10%~20%的异烟肼患者出现丙氨酸氨基转移酶的短暂升高, 不到 1%~3%的患者出现严重的肝损伤甚至肝功能衰竭[27] [28]。一项回顾性研究报道, 儿童异烟肼和利福平相关肝损伤的风险更高(儿童为 6.9%, 成人为 2.7%) [29]。一般认为, 异烟肼诱导的肝损伤归因于代谢物乙酰肼和肼的毒性[30]。此外, 异烟肼诱导的氧化应激引起的线粒体损伤和异烟肼及其代谢物刺激的脂质过氧化也已被讨论[31]。

2.5.2. 抗肿瘤药物

抗肿瘤药物相关肝毒性的主要机制是基于 I 期氧化反应、免疫损伤或线粒体功能改变产生的反应性

代谢物的产生。潜在的肝脏疾病和肿瘤本身的肝脏受累可能是肝损伤的重要修饰因素[32]。

2.5.3. 抗癫痫药

丙戊酸是一种广谱抗癫痫药物, 具有众所周知的肝毒性潜力[33]。研究发现, 聚合酶 γ 基因的遗传变异易导致丙戊酸诱导的肝功能衰竭[34]。此外, 在儿科患者中, CYP2C9 介导的丙戊酸代谢比成人更相关, 因此遗传变异可能会影响对丙戊酸肝毒性的易感性[35][36]。丙戊酸发挥有害毒性作用的机制之一是肉碱储备的消耗和对线粒体 β 氧化的干扰[37]-[39]。因此, 肉碱补充剂的治疗是建立在丙戊酸治疗引起的缺陷之上的。在没有肉碱的情况下, 丙戊酸主要通过过氧化物酶体 ω -氧化途径被氧化, 从而产生毒性代谢物, 从而增加肝毒性的风险。然而, 肉碱补充剂通过线粒体 β 氧化促进丙戊酸和脂肪酸的正常代谢, 从而产生相对无毒的代谢物[38]。

2.5.4. 中草药

近年来, 由中药和膳食补充剂引起的药物性肝损伤引起了越来越多的关注。但关于中草药引发不良反应的具体机制尚不完全清楚, 这主要归因于其复杂的化学成分特性, 这些成分可能受到多种因素的影响, 包括但不限于药材种类, 潜在的农药残留, 环境污染物的污染, 炮制和制剂生产过程中的标准化不足, 以及用药剂量, 疗程时长, 方剂配伍, 个体间差异等多重因素的综合效应[40]。

2.5.5. 解热镇痛药

对乙酰氨基酚是儿科最常用的药物之一, 因为它具有镇痛、解热和抗炎作用。当以治疗剂量使用时, 对乙酰氨基酚几乎没有副作用, 但在过量时, 对乙酰氨基酚会引起剂量依赖性肝毒性。对乙酰氨基酚主要通过葡萄糖醛酸苷和硫酸盐结合物解毒, 然后通过尿液排泄。一小部分被 CYP2E1 代谢为反应性中间体 N-乙酰基对苯醌亚胺(NAPQI)。在正常情况下, NAPQI 可以通过与谷胱甘肽反应形成半胱氨酸和巯基嘌呤酸偶联物来解毒。如果谷胱甘肽耗尽(例如扑热息痛过量), NAPQI 与细胞大分子结合, 导致肝细胞死亡。解毒剂乙酰半胱氨酸(NAC)补充半胱氨酸, 半胱氨酸是谷胱甘肽合成的限速因子[41]。NAC 是唯一获批用于治疗对乙酰氨基酚过量的解毒剂。它通过补充肝脏谷胱甘肽储备来发挥其有益作用, 从而清除过量的 NAPQI 并增强无毒代谢物的产生。

2.6. DILI 的治疗

根据《药物性肝损伤诊治指南(2023 版)》建议, 针对 DILI 最佳的处理方式是及时停止使用疑似引起 DILI 的药物并进行保肝治疗, 尽量避免重复应用可疑的或此类药物[42]。目前常用的护肝药有甘草酸二铵、异甘草酸镁、复方甘草酸苷、多烯磷脂酰胆碱、还原型谷胱甘肽等[43]。CIOMS 国际共识肯定了异甘草酸镁在急性 DILI、熊去氧胆酸在伴有慢性胆汁淤积 DILI 中的作用。

3. 病毒感染

3.1. 嗜肝细胞病毒感染

嗜肝病毒家族包含六种类型, 主要包括甲型肝炎病毒、乙型肝炎病毒、丙型肝炎病毒等, 其中乙型肝炎病毒和丙型肝炎病毒在儿童群体中是最常见的嗜肝病毒感染源。

3.1.1. 乙型肝炎病毒(Hepatitis B Virus, HBV)

HBV 经母婴、血液传播(包括皮肤和黏膜微小创伤), 或是性接触途径, 均能导致疾病的传染。我国 HBV 感染者多数在幼年时感染, 新发感染病例中约有 40%~50% 归因于母婴传播, 儿童感染乙肝病毒的群体仍然存在一定的规模, 黄影等[44]通过流行病学调查显示, 儿童年龄增加、母亲乙肝表面抗原阳性、

拔牙、不在县级及以上医院出生均是 1~14 岁儿童乙肝病毒(HBV)感染的独立危险因素。

在诊断儿童乙型肝炎时, 详尽地询问其乙型肝炎家族史, 尤其是母亲是否有 HBsAg 和/或 HBeAg 阳性携带, 新生儿是否按照规定全程接种了 HepB 疫苗, 以及是否存在血制品输注史等流行病学数据, 对于辅助诊断具有至关重要的价值。结合肝功能生化学指标、乙型肝炎血清免疫学指标、乙型肝炎病毒学标志物检测结果以及肝穿刺病理组织学检查, 能够帮助确诊并评估疾病的严重程度。

据估计, 15%至 25%的婴儿或儿童, 在其发育阶段遭受 HBV 感染后, 最终演变为慢性乙型肝炎(Chronic Hepatitis B, CHB)及其相关并发症的状态。HBV 感染在儿童期通常无症状, 但有时急性感染可在成人和儿童中表现为严重症状和暴发性肝炎[45]。CHB 相关并发症, 包括肝硬化、肝细胞癌以及肝外表现, 虽然在成年期较为常见, 但值得注意的是, 这些并发症在婴儿期和儿童早期也可能发生[46]-[49]。

成人、青少年和儿童慢性 HBV 感染抗病毒治疗的共同和主要目标是有效和持续抑制 HBV 复制, 从而降低疾病进展为肝硬化和肝细胞癌的风险[51]-[53]。欧洲儿科胃肠病学肝病学和营养学会(ESPGHAN)、EASL、美国肝病研究协会(AASLD)和亚太肝脏研究协会(APASL)已经发布了儿童和青少年治疗指南[50][54]-[56]。

3.1.2. 丙型肝炎病毒(Hepatitis C Virus, HCV)

HCV 是全球范围内导致慢性肝病的主要病因之一, 根据流行病学数据, 目前全球 15 岁以下儿童中估计约有 210 万例慢性丙型肝炎病毒感染者[57]。丙肝病毒最常见的传播方式是通过直接接触血液, 例如注射吸毒、通过受污染的医疗设备肠外接触或输注未经筛查的血液和血液制品[58]。儿童 HCV 感染通常无症状且进展缓慢[59][60]。HCV 感染与儿童疾病发展之间的时间变化很大, 严重疾病最有可能在感染后约 2~3 年发生[61][62]。

3.2. 非嗜肝细胞病毒感染

非嗜肝细胞病毒类别包括 EB 病毒、巨细胞病毒、单纯疱疹病毒、水痘带状疱疹病毒以及人类疱疹病毒 6 型。非嗜肝细胞病毒为导致儿童发生感染性疾病的主要病原体之一, 也是我国儿童胆汁淤积性肝病常见的病因。

3.2.1. EB 病毒(Epstein-Barr Virus, EBV)

唯一已知的 EBV 宿主是人类, 全球超过 95%的成年人具有既往感染的血清学特征。EBV 通过唾液(接吻、咳嗽、共享食物)、生殖器分泌物、输血和移植传播。潜伏期持续 30 至 50 天[63][64]。众所周知, EBV 的高传染性可能在症状出现后长达 180 天内发生[65]。幼儿和青少年最常受到影响。

EBV 相关胆汁淤积性肝炎的发病机制可能包括直接作用和间接作用。直接作用主要指病毒对胆道系统的侵袭, 尤其是胆道淋巴细胞的感染。间接作用则通过免疫系统介导, 尤其是 CD8+细胞毒性 T 细胞引发的免疫损伤。目前普遍认为, EBV 感染机体后, 通过自身抗体介导的脂质过氧化反应产生过多自由基, 进而导致肝细胞损伤, 或者 EBV 感染后, 机体大量释放炎症介质, 特别是肿瘤坏死因子, 这不仅加剧了肝细胞的继发性坏死, 还促进了毛细胆管内胆栓的形成, 引发了胆管的炎症和肿胀, 最终导致胆汁淤积, EBV 本身对肝细胞并无直接杀伤作用[66]。

EB 病毒的初次感染多发生在儿童时期, 通常表现为无症状感染。在少数情况下, EBV 感染出现在青少年阶段, 引起传染性单核细胞增多症(Infectious Mononucleosis, IM) [67][68]。此类患者常出现淋巴结肿大、咽峡炎以及不规则发热等症状。还可出现异型淋巴细胞计数增加、外周淋巴细胞增多以及肝脏、脾脏肿大等现象[69]。通常, IM 的病程是自限性的, 预后良好。

免疫功能正常的有症状 EBV 感染患者通常在支持性治疗(退热药、镇痛药、补液和休息)下自发恢复。

3.2.2. 巨细胞病毒(Cytomegalovirus, CMV)

CMV 在人群中感染率很高, 有报道显示在儿童群体中可达 83%或更高的感染率[70]。胆汁淤积的发生机制主要涉及 CMV 对肝细胞以及胆管上皮细胞的双重侵袭, 导致各级胆管上皮细胞受损, 进而引发胆汁流通受阻, 引起肝内或肝内外胆汁淤积, 并有增生的病变肝细胞进一步阻碍胆汁流动。同时, 胆管炎症、纤维化和胆管上皮细胞增殖的连锁反应, 最终可能导致胆管狭窄或闭锁[71]-[73]。

3.2.3. 单纯疱疹病毒(Herpes Simplex Virus, HSV)

HSV 主要传播途径包括直接接触、飞沫传播、性接触、母婴垂直传播以及通过亲吻等近距离个人互动进行传播。HSV 对人群具有广泛的易感性, 特别是在低收入群体、营养不良的儿童以及免疫系统功能受损的个体中, 其感染率显著升高[74]。

3.2.4. 水痘带状疱疹病毒(Varicella Zoster Virus, VZV)

VZV 属于 DNA 病毒类, 并有潜伏感染特性。初次感染 VZV 会导致水痘的发生, 而该病毒感染后的潜伏状态在特定条件下可引发带状疱疹的发作。水痘是儿童期常见的传染病, 具有典型的皮损, 可通过空气中的飞沫传播以及直接的皮肤接触进行传播。

3.2.5. 人类疱疹病毒 6 型(Human Herpesvirus 6, HHV-6)

HHV-6 被公认为是引起幼儿急疹的病原体之一, 与多种疾病有关。随着血清内母体抗体浓度的递减, 婴幼儿感染 HHV-6 的风险显著提升, 特别是在 6 个月至 2 岁的年龄段, 血清抗体阳性率及抗体滴度均达到峰值状态, 随后逐步下降, 至 6 岁后其水平与一般成年个体相近[75]。

4. 重症细菌感染

重症细菌感染能触发强烈的炎症应答, 由此引发脓毒症、败血症, 并可能导致多器官功能障碍, 尤其是肝脏。肝细胞损伤可能导致肝功能异常、黄疸, 以及肝脾肿大的病理状态。

胆汁淤积症常被视为由外源性细菌感染或败血症引发的常见并发症之一。由于宿主体内发生的免疫反应或细菌产物的直接影响, 肝胆系统的功能受到干扰, 进而导致胆汁分泌及排泄过程受阻, 由此引发胆汁成分逆流入血, 产生黄疸症状。根据相关文献[76]揭示, 败血症与胆汁淤积症之间存在关联, 其中细菌性感染导致的败血症是引发胆汁淤积症的常见原因, 约占此类病症总病因的 20%。引发败血症相关性胆汁淤积的病因主要以革兰氏阳性及阴性的兼性厌氧与需氧细菌的感染, 其中革兰阴性菌的感染尤为常见。

5. 遗传代谢性肝病

遗传性胆汁淤积性肝病是一类由遗传因素引起的胆汁生成、分泌及排出过程受阻, 进而导致胆汁不能正常流入十二指肠, 而是逆流回血液循环中, 引发一系列临床症状的疾病。与学龄期儿童胆汁淤积性肝病相关的疾病主要包括进行性家族性肝内胆汁淤积症和肝豆状核变性。

5.1. 进行性家族性肝内胆汁淤积症(Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis, PFIC)

PFIC 系一种严重的胆汁淤积性肝病, 为常染色体隐性遗传性疾病。此类疾病的发生主要归因于多种基因变异, 干扰了肝细胞及胆管上皮细胞内各类功能性蛋白质的合成、修饰与调控过程, 进而引发肝细胞性胆汁淤积现象。据文献记载, 在婴儿及儿童胆汁淤积症的病例中, PFIC 占约 12%至 13%的比例[77]。PFIC 的病理进程最终可能导致肝纤维化、肝硬化以及肝功能衰竭, 也是导致我国儿童胆汁淤积性肝病死亡的重要原因[78]。按照致病基因的不同, PFIC 被划分为从 1~6 型。PFIC3 型患者的发病年龄范围广泛, 从 1 个月至 20.5 岁不等。在年龄较大的儿童中有肝硬化和门静脉高压的表现, 如肝脾肿大和胃肠道出血,

往往作为此病的初始症状, 通常通过药物治疗能够观察到病情的缓解。

5.2. 肝豆状核变性(Hepatolenticular Degeneration, HLD)

HLD 又称威尔逊病(Wilson disease, WD), 一种遗传性铜代谢异常的常染色体隐性遗传性疾病。由 ATP7B 基因编码的 P 型 ATP 酶功能的缺陷或失效, 导致胆汁铜排泄受阻, 进而引起全身多器官铜过载, 表现为肝脏损伤、运动功能障碍、精神异常、眼病、肾病以及血液系统病变等一系列临床症状。HLD 可于任何年龄段发病, 但其发病率在儿童及青少年中尤为显著, 尤其在发病年龄低于 10 岁的患者中, 肝病症状常为其首次显现的临床特征。在探讨 HLD 的性别差异时, 观察到在以肝脏损害为主要表现的病例中, 女性患者的比例相对较高。HLD 引发的急性肝炎通常伴随转氨酶水平的升高、黄疸现象以及肝区疼痛等症状[79], 某些轻症患者的症状可能逐步缓解, 而另一些重症病例则可能出现急速恶化, 进而导致肝功能衰竭的严重后果。

6. 自身免疫性肝病

自身免疫性肝病系指一组由免疫系统异常介导的肝脏病理状态, 在学龄期儿童中, 胆汁淤积性肝病的发病主要归因于自身免疫性肝炎与原发硬化性胆管炎两种类型。

6.1. 自身免疫性肝炎(Autoimmune Hepatitis, AIH)

AIH 作为一类免疫介导的慢性炎症性肝病, 其临床特征包括高丙种球蛋白血症、特定的自身抗体阳性以及典型的肝组织学改变[80]。AIH 患者常表现为单一或多种自身抗体呈阳性反应, 可分为两型。I 型在病例中占 90%, 其临床特征包括抗核抗体和/或抗平滑肌抗体的阳性, 部分患者还可能伴有核周型抗中性粒细胞胞质抗体阳性, 发病年龄呈现双峰分布, 主要集中在儿童青少年(10~20 岁)和中老年人(45~70 岁)群体。II 型以抗肝肾微粒体-1 抗体的阳性检测为标志, 部分病例还可能伴随抗 LKM-3 及/或抗肝细胞溶质抗原 1 型抗体阳性[81]-[83], 在儿童及青少年中多见, 并通常表现出较严重的临床症状。胆汁淤积并非自身免疫性肝炎(AIH)的标准病理表现, 但在 AIH 患者伴有显著小叶炎症的病例中, 可观察到轻微的肝细胞及/或毛细胆管内胆汁淤积现象。

6.2. 原发性硬化性胆管炎(Primary Sclerosing Cholangitis, PSC)

PSC 是一种以肝内外胆管炎症性损害为特征的疾病, 其病理进程随后引发胆汁淤积、肝纤维化, 并最终可能导致肝硬化。PSC 患者的平均发病年龄位于 30 至 40 岁区间内, 但该疾病可在任一年龄阶段发病。根据 2022 年欧洲肝脏研究学会(EASL)新版指南以及 2021 年中国相关指南的共识, 在诊断儿童 PSC 时, 强调了在遵循成人诊断标准的基础上, 需注意是否存在自身免疫性肝炎(AIH)的合并症。由于儿童 PSC 的发病率相对较低, 然而该病患者往往伴随 AIH 的存在。在一项多中心、国际性的回顾性研究中[84], 纳入 781 例儿童及年轻人 PSC 患者, 发现 PSC 并发 AIH 的比例高达 67%。相比之下, 另一项规模更大的成人研究[85], 纳入 7121 例个体, 其 PSC 并发 AIH 的比例显著降低至 6.6%。在临床诊断过程中, 应高度关注儿童原发性胆汁性肝硬化与自身免疫性肝炎共患现象。

7. 儿童肿瘤性疾病

7.1. 白血病(Leukaemia)

白血病是一种异质性的恶性克隆性疾病, 其病理基础是造血干细胞或祖细胞发生突变, 进而发展成为造血系统的恶性肿瘤。该现象主要特征为异常白细胞及其幼稚细胞在骨髓或其他造血部位呈现进行性、失控性增殖, 并进而侵袭多种组织。其临床表现多以发热、感染、出血、贫血、淋巴结肿大以及肝脾肿大

为主。而起病表现为胆汁淤积性肝病少见, 尽管如此, 已有文献[86]指出, 在面对黄疸病因未明的情况下, 需警惕白血病的可能, 并建议对患者的血液生化指标进行持续监测, 及时开展骨髓穿刺检查, 以期实现早期的确诊。

7.2. 朗格汉斯细胞组织细胞增生症(Langerhans Cell Histiocytosis, LCH)

LCH 是一种罕见的肿瘤性疾病, 其特征在于持续的免疫激活下, 源自骨髓单核细胞-巨噬细胞系统的 CD1 α +CD207+树突状细胞(DC)发生不受控制的过度增殖[87]。在 LCH 病例中, 约有 15%~60% 的患者会出现肝脏受累的情况[88]。与此相关的肝病进程通常分为两个阶段: 早期浸润和晚期硬化阶段。硬化性胆管炎(sclerosing cholangitis, SC)是 LCH 肝脏损伤中的一种晚期、严重的临床表现形式, 儿童期发病率估计为 18% [89]。LCH 导致的 SC 预后欠佳, 儿童患者通常在 2~3 年内进展为胆汁性肝硬化。

总结而言, 胆汁淤积性肝病的发病机制呈现多样性, 包括药物、病毒感染、遗传代谢、自身免疫、重症细菌感染以及肿瘤等多种因素。学龄儿童胆汁淤积性肝病的早期识别与管理, 需综合考量临床症状、生化指标、组织病理学特征、影像学检查以及遗传学检测等多方面信息。早期诊断与干预对于提升治疗效果至关重要。还有部分儿童胆汁淤积性肝炎的病因尚未明确, 亟待通过更深入的研究揭示其发病机制与致病因素。

参考文献

- [1] 中华医学会肝病学分会. 胆汁淤积性肝病管理指南(2021) [J]. 中华肝脏病杂志, 2022, 30(3): 253-263.
- [2] European Association for the Study of the Liver (2009) EASL Clinical Practice Guidelines: Management of Cholestatic Liver Diseases. *Journal of Hepatology*, **51**, 237-267. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2009.04.009>
- [3] Björnsson, E.S., Bergmann, O.M., Björnsson, H.K., Kvaran, R.B. and Olafsson, S. (2013) Incidence, Presentation, and Outcomes in Patients with Drug-Induced Liver Injury in the General Population of Iceland. *Gastroenterology*, **144**, 1419-1425.e3. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.02.006>
- [4] Fontana, R.J., Watkins, P.B., Bonkovsky, H.L., Chalasani, N., Davern, T., Serrano, J., et al. (2009) Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN) Prospective Study. *Drug Safety*, **32**, 55-68. <https://doi.org/10.2165/00002018-200932010-00005>
- [5] Chalasani, N.P., Hayashi, P.H., Bonkovsky, H.L., Navarro, V.J., Lee, W.M. and Fontana, R.J. (2014) ACG Clinical Guideline: The Diagnosis and Management of Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury. *American Journal of Gastroenterology*, **109**, 950-966. <https://doi.org/10.1038/ajg.2014.131>
- [6] Devarbhavi, H. (2012) An Update on Drug-Induced Liver Injury. *Journal of Clinical and Experimental Hepatology*, **2**, 247-259. <https://doi.org/10.1016/j.jceh.2012.05.002>
- [7] Hunt, C.M., Yuen, N.A., Stirnadel-Farrant, H.A. and Suzuki, A. (2014) Age-Related Differences in Reporting of Drug-Associated Liver Injury: Data-Mining of WHO Safety Report Database. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*, **70**, 519-526. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2014.09.007>
- [8] 朱世殊, 董漪, 徐志强, 等. 2001-2010 年儿童非病毒性肝病谱分析[J]. 传染病信息, 2011, 24(5): 279-281, 285.
- [9] 甘雨, 张敏, 朱世殊, 等. 2011-2017 年单中心儿童非病毒性肝病谱分析[J]. 传染病信息, 2019, 32(2): 109-112, 135.
- [10] Andrade, R.J., Aithal, G.P., Björnsson, E.S., Kaplowitz, N., Kullak-Ublick, G.A., Larrey, D., et al. (2019) EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-Induced Liver Injury. *Journal of Hepatology*, **70**, 1222-1261. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.02.014>
- [11] Chalasani, N.P., Maddur, H., Russo, M.W., Wong, R.J. and Reddy, K.R. (2021) ACG Clinical Guideline: Diagnosis and Management of Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury. *American Journal of Gastroenterology*, **116**, 878-898. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000001259>
- [12] Devarbhavi, H., Aithal, G., Treeprasertsuk, S., Takikawa, H., Mao, Y., Shasthry, S.M., et al. (2021) Drug-Induced Liver Injury: Asia Pacific Association of Study of Liver Consensus Guidelines. *Hepatology International*, **15**, 258-282. <https://doi.org/10.1007/s12072-021-10144-3>
- [13] 中华医学会肝病学分会药物性肝病学组. 药物性肝损伤诊治指南[J]. 中华肝脏病杂志, 2015, 23(11): 810-820.

- [14] Hoofnagle, J.H. and Björnsson, E.S. (2019) Drug-Induced Liver Injury—Types and Phenotypes. *New England Journal of Medicine*, **381**, 264-273. <https://doi.org/10.1056/nejmra1816149>
- [15] 李学娟, 陈泽彬, 邱宝明, 等. 388 例儿童药品不良反应回顾性分析[J]. 中国医院药学杂志, 2016, 36(8): 662-666.
- [16] DiPaola, F., Molleston, J.P., Gu, J., Cirulli, E.T., Chalasani, N., Barnhart, H., *et al.* (2019) Antimicrobials and Antiepileptics Are the Leading Causes of Idiosyncratic Drug-Induced Liver Injury in American Children. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, **69**, 152-159. <https://doi.org/10.1097/mpg.0000000000002383>
- [17] 郑新, 卢雄才, 秦小莲, 等. 我国 2007-2016 年儿童药物性肝损伤文献分析[J]. 中国药房, 2017, 28(32): 4507-4510.
- [18] Ibrahim, S., Dayoub, R., Krautbauer, S., Liebisch, G., Wege, A.K., Melter, M., *et al.* (2019) Bile Acid-Induced Apoptosis and Bile Acid Synthesis Are Reduced by Over-Expression of Augmenter of Liver Regeneration (ALR) in a STAT3-Dependent Mechanism. *Experimental Cell Research*, **374**, 189-197. <https://doi.org/10.1016/j.yexcr.2018.11.023>
- [19] Norman, B.H. (2020) Drug Induced Liver Injury (DILI). Mechanisms and Medicinal Chemistry Avoidance/Mitigation Strategies. *Journal of Medicinal Chemistry*, **63**, 11397-11419. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.0c00524>
- [20] 耿文静, 刘晖, 丁惠国. 药物性肝损伤的潜在机制、病理特点及生物标志物[J]. 临床肝胆病杂志, 2019, 35(4): 925-929.
- [21] DiPaola, F. and Molleston, J.P. (2018) Drug-Induced Liver Injury in Children. *Current Hepatology Reports*, **17**, 283-291. <https://doi.org/10.1007/s11901-018-0413-y>
- [22] Devarbhavi, H. and Andrade, R. (2014) Drug-Induced Liver Injury Due to Antimicrobials, Central Nervous System Agents, and Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Seminars in Liver Disease*, **34**, 145-161. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1375956>
- [23] Nakaharai, K., Sakamoto, Y., Yaita, K., Yoshimura, Y., Igarashi, S. and Tachikawa, N. (2016) Drug-Induced Liver Injury Associated with High-Dose Ceftriaxone: A Retrospective Cohort Study Adjusted for the Propensity Score. *European Journal of Clinical Pharmacology*, **72**, 1003-1011. <https://doi.org/10.1007/s00228-016-2064-7>
- [24] Crerar-Gilbert, A., Boots, R., Fraenkel, D. and Macdonald, G.A. (1999) Survival Following Fulminant Hepatic Failure from Fluconazole Induced Hepatitis. *Anaesthesia and Intensive Care*, **27**, 650-653. <https://doi.org/10.1177/0310057x9902700616>
- [25] Gayam, V., Khalid, M., Dahal, S., Garlapati, P. and Gill, A. (2018) Hyperacute Liver Injury Following Intravenous Fluconazole: A Rare Case of Dose-Independent Hepatotoxicity. *Journal of Family Medicine and Primary Care*, **7**, 451-454. <https://doi.org/10.4103/jfmpe.jfmpe.330.17>
- [26] Wen, Y., Guo, J., Lv, L. and Qi, X. (2018) A Case of Acute Liver Failure Caused by Fluconazole. *China Pharmacist*, **21**, 882-883.
- [27] Wang, P., Pradhan, K., Zhong, X. and Ma, X. (2016) Isoniazid Metabolism and Hepatotoxicity. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, **6**, 384-392. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2016.07.014>
- [28] Centers for Disease Control and Prevention (2010) Severe Isoniazid-Associated Liver Injuries among Persons Being Treated for Latent Tuberculosis Infection—United States, 2004-2008. *Morbidity and Mortality Weekly Report*, **59**, 224-229.
- [29] Devarbhavi, H., Karanth, D., Prasanna, K.S., Adarsh, C.K. and Mallikarjun, P. (2011) Drug-Induced Liver Injury with Hypersensitivity Features Has a Better Outcome: A Single-Center Experience of 39 Children and Adolescents. *Hepatology*, **54**, 1344-1350. <https://doi.org/10.1002/hep.24527>
- [30] Metushi, I.G., Cai, P., Zhu, X., Nakagawa, T. and Uetrecht, J.P. (2011) A Fresh Look at the Mechanism of Isoniazid-Induced Hepatotoxicity. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, **89**, 911-914. <https://doi.org/10.1038/clpt.2010.355>
- [31] Wang, Y. and Bao, J. (2019) Research Progress on the Pathogenesis of Isoniazid Induced Liver Injury. *Journal of Pharmacy Practice*, **37**, 289-293.
- [32] Thatishetty, A.V., Agresti, N. and O'Brien, C.B. (2013) Chemotherapy-Induced Hepatotoxicity. *Clinics in Liver Disease*, **17**, 671-686. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2013.07.010>
- [33] (2012) LiverTox: Clinical and Research Information on Drug-Induced Liver Injury. National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases.
- [34] Stewart, J.D., Horvath, R., Baruffini, E., Ferrero, I., Bulst, S., Watkins, P.B., *et al.* (2010) Polymerase γ Gene POLG Determines the Risk of Sodium Valproate-Induced Liver Toxicity. *Hepatology*, **52**, 1791-1796. <https://doi.org/10.1002/hep.23891>
- [35] Búdi, T., Tóth, K., Nagy, A., Szever, Z., Kiss, Á., Temesvári, M., *et al.* (2015) Clinical Significance of CYP2C9-Status Guided Valproic Acid Therapy in Children. *Epilepsia*, **56**, 849-855. <https://doi.org/10.1111/epi.13011>
- [36] Zhu, M., Li, H., Shi, L., Chen, X., Luo, J. and Zhang, Z. (2017) The Pharmacogenomics of Valproic Acid. *Journal of*

- Human Genetics*, **62**, 1009-1014. <https://doi.org/10.1038/jhg.2017.91>
- [37] Russell, S. (2007) Carnitine as an Antidote for Acute Valproate Toxicity in Children. *Current Opinion in Pediatrics*, **19**, 206-210. <https://doi.org/10.1097/mop.0b013e32805e879a>
- [38] Lheureux, P.E.R. and Hantson, P. (2009) Carnitine in the Treatment of Valproic Acid-Induced Toxicity. *Clinical Toxicology*, **47**, 101-111. <https://doi.org/10.1080/15563650902752376>
- [39] Price, K.E., Pearce, R.E., Garg, U.C., Heese, B.A., Smith, L.D., Sullivan, J.E., *et al.* (2011) Effects of Valproic Acid on Organic Acid Metabolism in Children: A Metabolic Profiling Study. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, **89**, 867-874. <https://doi.org/10.1038/clpt.2011.47>
- [40] 侯鹏鹏. 药物性肝炎研究进展[J]. 医学理论与实践, 2008, 21(8): 899-900.
- [41] Chidiac, A.S., Buckley, N.A., Nogrehchi, F. and Cairns, R. (2023) Paracetamol (Acetaminophen) Overdose and Hepatotoxicity: Mechanism, Treatment, Prevention Measures, and Estimates of Burden of Disease. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, **19**, 297-317. <https://doi.org/10.1080/17425255.2023.2223959>
- [42] 吴宇宇. 485 例药物性肝损伤的临床特征分析[D]: [硕士学位论文]. 沈阳: 中国医科大学, 2019.
- [43] 沈丽霞, 吴婧, 王新敏, 等. 某院 2016 年至 2020 年保肝药临床应用分析[J]. 中国药业, 2023, 32(4): 19-22.
- [44] 黄影, 邓秋云, 蒋俊俊. 广西 1-14 岁儿童乙型肝炎病毒感染状况和影响因素分析[J]. 内科, 2023, 18(2): 121-126.
- [45] Tseng, Y., Wu, J., Kong, M., Hu, F., Yang, Y., Yeung, C., *et al.* (2014) Infantile Hepatitis B in Immunized Children: Risk for Fulminant Hepatitis and Long-Term Outcomes. *PLOS ONE*, **9**, e111825. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0111825>
- [46] McMahon, B.J. (2009) The Natural History of Chronic Hepatitis B Virus Infection. *Hepatology*, **49**, S45-S55. <https://doi.org/10.1002/hep.22898>
- [47] Nguyen, V.T.T., Law, M.G. and Dore, G.J. (2009) Hepatitis B-Related Hepatocellular Carcinoma: Epidemiological Characteristics and Disease Burden. *Journal of Viral Hepatitis*, **16**, 453-463. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2893.2009.01117.x>
- [48] Sun, Y., Lei, X., Sai, Y., Chen, J., Sun, Y. and Gao, X. (2016) Relationship between Genotypes and Clinical Manifestation, Pathology, and cccDNA in Chinese Children with Hepatitis B Virus-Associated Glomerulonephritis. *World Journal of Pediatrics*, **12**, 347-352. <https://doi.org/10.1007/s12519-016-0015-0>
- [49] Arnone, O.C., Serranti, D., Bartolini, E., Mastrangelo, G., Stinco, M., Trapani, S., *et al.* (2020) Chronic Hepatitis B in Children, Report of a Single-Centre Longitudinal Study on 152 Children. *Journal of Viral Hepatitis*, **27**, 1344-1351. <https://doi.org/10.1111/jvh.13382>
- [50] Lampertico, P., Agarwal, K., Berg, T., Buti, M., Janssen, H.L.A., Papatheodoridis, G., *et al.* (2017) EASL 2017 Clinical Practice Guidelines on the Management of Hepatitis B Virus Infection. *Journal of Hepatology*, **67**, 370-398. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2017.03.021>
- [51] World Health Organization (2015) Guidelines for the Prevention, Care and Treatment of Persons with Chronic Hepatitis B Infection.
- [52] Indolfi, G., Easterbrook, P., Dusheiko, G., Siberry, G., Chang, M., Thorne, C., *et al.* (2019) Hepatitis B Virus Infection in Children and Adolescents. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, **4**, 466-476. [https://doi.org/10.1016/s2468-1253\(19\)30042-1](https://doi.org/10.1016/s2468-1253(19)30042-1)
- [53] Jonas, M.M., Lok, A.S.F., McMahon, B.J., Brown, R.S., Wong, J.B., Ahmed, A.T., *et al.* (2016) Antiviral Therapy in Management of Chronic Hepatitis B Viral Infection in Children: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hepatology*, **63**, 307-318. <https://doi.org/10.1002/hep.28278>
- [54] Sokal, E.M., Paganelli, M., Wirth, S., Socha, P., Vajro, P., Lacaille, F., *et al.* (2013) Management of Chronic Hepatitis B in Childhood: ESPGHAN Clinical Practice Guidelines. *Journal of Hepatology*, **59**, 814-829. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2013.05.016>
- [55] Terrault, N.A., Lok, A.S.F., McMahon, B.J., Chang, K.M., Hwang, J.P., Jonas, M.M., Brown Jr., R.S., Bzowej, N.H., Wong, J.B. (2018) Up-Date on Prevention, Diagnosis, and Treatment of Chronic Hepatitis B: AASLD 2018 Hepatitis B Guidance. *Hepatology*, **67**, 1560-1599.
- [56] Sarin, S.K., Kumar, M., Lau, G.K., Abbas, Z., Chan, H.L.Y., Chen, C.J., *et al.* (2016) Asian-Pacific Clinical Practice Guidelines on the Management of Hepatitis B: A 2015 Update. *Hepatology International*, **10**, 1-98. <https://doi.org/10.1007/s12072-015-9675-4>
- [57] 葛均波, 徐永健. 内科学[M]. 第 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 693-736.
- [58] World Health Organization (2017) Global Hepatitis Report.
- [59] Indolfi, G., Guido, M., Azzari, C., *et al.* (2015) Histopathology of Hepatitis C in Children, a Systematic Review: Implications for Treatment. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, **13**, 1225-1235.

- <https://doi.org/10.1586/14787210.2015.1070668>
- [60] Di Marco, V. (2011) Chronic Hepatitis C in Children Is a Mild and Curable Liver Disease. *Digestive and Liver Disease*, **43**, 266-267. <https://doi.org/10.1016/j.dld.2011.02.005>
 - [61] Squires, J.E. and Balistreri, W.F. (2017) Hepatitis C Virus Infection in Children and Adolescents. *Hepatology Communications*, **1**, 87-98. <https://doi.org/10.1002/hep4.1028>
 - [62] Jonas, M.M. (2002) Children with Hepatitis C. *Hepatology*, **36**, s173-s178. <https://doi.org/10.1053/jhep.2002.36799>
 - [63] Sarwari, N.M., Khoury, J.D. and Hernandez, C.M.R. (2016) Chronic Epstein Barr Virus Infection Leading to Classical Hodgkin Lymphoma. *BMC Hematology*, **16**, Article No. 19. <https://doi.org/10.1186/s12878-016-0059-3>
 - [64] Kimberlin, D.W., Barnett, E.D. and Lynfield, R. (2021) Red Book: 2021-2024 Report of the Committee on Infectious Diseases. 32nd edition, American Academy of Pediatrics, 318-322.
 - [65] Fafi-Kremer, S., Morand, P., Brion, J., Pavese, P., Baccard, M., Germi, R., et al. (2005) Long-Term Shedding of Infectious Epstein-Barr Virus after Infectious Mononucleosis. *The Journal of Infectious Diseases*, **191**, 985-989. <https://doi.org/10.1086/428097>
 - [66] Noor, A., Panwala, A., Forouhar, F. and Wu, G.Y. (2018) Hepatitis Caused by Herpes Viruses: A Review. *Journal of Digestive Diseases*, **19**, 446-455. <https://doi.org/10.1111/1751-2980.12640>
 - [67] Dan, R. and Chang, R.S. (1990) A Prospective Study of Primary Epstein-Barr Virus Infections among University Students in Hong Kong. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, **42**, 380-385. <https://doi.org/10.4269/ajtmh.1990.42.380>
 - [68] Balfour, H.H., Odumade, O.A., Schmeling, D.O., Mullan, B.D., Ed, J.A., Knight, J.A., et al. (2013) Behavioral, Virologic, and Immunologic Factors Associated with Acquisition and Severity of Primary Epstein-Barr Virus Infection in University Students. *The Journal of Infectious Diseases*, **207**, 80-88. <https://doi.org/10.1093/infdis/jis646>
 - [69] 陈坤, 王晶, 刘艳云. 儿童传染性单核细胞增多症合并肺炎支原体感染 25 例分析[J]. 贵州医药, 2018, 42(10): 1198-1200.
 - [70] 中华医学会儿科学分会感染消化学组. 巨细胞病毒感染诊断方案[J]. 中华儿科杂志, 1999(7): 48.
 - [71] 王晓红, 郭红梅, 朱启镭, 等. 婴儿巨细胞病毒感染与胆道闭锁的关系[J]. 实用儿科临床杂志, 2005, 20(3): 274-275.
 - [72] 龚四堂, 董永绥, 方峰. 婴儿肝组织巨细胞病毒抗原和病理检测[J]. 中国误诊学杂志, 2004, 4(9): 1361-1363.
 - [73] 王宝香, 朱润庆. 婴儿肝炎综合征、胆道闭锁、胆总管囊肿与巨细胞病毒感染的关系[J]. 世界华人消化杂志, 2006, 14(17): 1745-1747.
 - [74] 李宇泽. 牛津传染病学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 70-74.
 - [75] 刘军连, 徐志凯, 王德堂, 王红英, 许东亮. 西安市两医院育龄妇女和儿童中人疱疹病毒 6 型血清流行病学调查[J]. 第四军医大学学报, 2004, 25(1): 92-93.
 - [76] Whitehead, M.W. (2001) The Causes of Obvious Jaundice in South West Wales: Perceptions versus Reality. *Gut*, **48**, 409-413. <https://doi.org/10.1136/gut.48.3.409>
 - [77] Baker, A., Kerkar, N., Todorova, L., et al. (2019) Systematic Review of Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology*, **43**, 20-36.
 - [78] 宁慧娟, 宫幼喆, 廖伟伟, 刘文雯, 钟雪梅. 以肝内胆汁淤积为主要表现的 MYO5B 基因缺陷 1 例并文献复习[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2022, 14(4): 34-39.
 - [79] European Association for the Study of the Liver (2012) EASL Clinical Practice Guidelines: Wilson's Disease. *Journal of Hepatology*, **56**, 671-685. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2011.11.007>
 - [80] Zhang, X. and Jain, D. (2023) The Many Faces and Pathologic Diagnostic Challenges of Autoimmune Hepatitis. *Human Pathology*, **132**, 114-125. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2022.06.019>
 - [81] Mack, C.L., Adams, D., Assis, D.N., Kerkar, N., Manns, M.P., Mayo, M.J., et al. (2020) Diagnosis and Management of Autoimmune Hepatitis in Adults and Children: 2019 Practice Guidance and Guidelines from the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*, **72**, 671-722. <https://doi.org/10.1002/hep.31065>
 - [82] Sciveres, M., Nastasio, S. and Maggiore, G. (2019) Novel Diagnostic and Therapeutic Strategies in Juvenile Autoimmune Hepatitis. *Frontiers in Pediatrics*, **7**, Article 382. <https://doi.org/10.3389/fped.2019.00382>
 - [83] Nastasio, S., Mosca, A., Alterio, T., Sciveres, M. and Maggiore, G. (2023) Juvenile Autoimmune Hepatitis: Recent Advances in Diagnosis, Management and Long-Term Outcome. *Diagnostics*, **13**, Article 2753. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13172753>
 - [84] Deneau, M.R., El-Matary, W., Valentino, P.L., et al. (2017) The Natural History of Primary Sclerosing Cholangitis in

- 78 Children: A Multicenter, International Collaboration. *Hepatology*, **66**, 518-527.
- [85] Weismüller, T.J., Trivedi, P.J., Bergquist, A., *et al.* (2017) Patient Age, Sex, and Inflammatory Bowel Disease Phenotype Associate with Course of Primary Sclerosing Cholangitis. *Gastroenterology*, **152**, 1975-1984. e8.
- [86] 曹建国, 索成云, 郝艳爽. 以胆汁淤积性肝病为首发的急性淋巴细胞性白血病 1 例[C]//中华医学会感染病学分会, 中华医学会肝病学分会. 中华医学会第十六次全国病毒性肝炎及肝病学术会议论文集. 邯郸: 峰峰集团总医院消化内科, 2013: 296-297.
- [87] Allen, C.E., Merad, M. and McClain, K.L. (2018) Langerhans-Cell Histiocytosis. *New England Journal of Medicine*, **379**, 856-868. <https://doi.org/10.1056/nejmra1607548>
- [88] Fu, Z., Li, H., Arslan, M.E., Ells, P.F. and Lee, H. (2021) Hepatic Langerhans Cell Histiocytosis: A Review. *World Journal of Clinical Oncology*, **12**, 335-341. <https://doi.org/10.5306/wjco.v12.i5.335>
- [89] Braier, J., Ciocca, M., Latella, A., de Davila, M.G., Drajer, M. and Imventarza, O. (2002) Cholestasis, Sclerosing Cholangitis, and Liver Transplantation in Langerhans Cell Histiocytosis. *Medical and Pediatric Oncology*, **38**, 178-182. <https://doi.org/10.1002/mpo.1306>