

儿童肝硬化病因研究进展

张思齐, 许红梅*

重庆医科大学附属儿童医院感染科, 儿童少年健康与疾病国家临床医学研究中心, 儿童发育疾病研究教育部重点实验室, 儿童感染与免疫罕见病重庆市重点实验室, 重庆

收稿日期: 2025年12月27日; 录用日期: 2026年1月21日; 发布日期: 2026年1月29日

摘要

儿童肝硬化(Pediatric Liver Cirrhosis)发病率近年来呈不断上升的趋势, 随着科技的进步和环境、遗传等因素的变化, 导致儿童肝硬化的原因也变得多样, 除了常见的感染性和先天结构性异常之外, 越来越多原因不明的儿童肝硬化病例得以明确诊断。儿童肝硬化可对患儿的生长发育、认知功能及心理健康产生长远的不利影响。从广泛的社会角度来看, 儿童肝硬化增加了患儿家庭的经济负担与心理压力, 同时影响了医疗资源分配。基于此, 本文对当前儿童肝硬化病因的研究进展展开系统梳理与总结, 旨在为该病症的临床诊断、治疗以及预后评估提供帮助。

关键词

肝硬化, 儿童, 病因, 诊断

Advancements in Etiological Research of Pediatric Liver Cirrhosis

Siqi Zhang, Hongmei Xu*

Department of Infections, Children's Hospital of Chongqing Medical University, National Clinical Research Center for Children and Adolescents' Health and Diseases, Ministry of Education Key Laboratory of Child Development and Disorders, Chongqing Key Laboratory of Child Rare Diseases in Infection and Immunity, Chongqing

Received: December 27, 2025; accepted: January 21, 2026; published: January 29, 2026

Abstract

In recent years, the incidence of pediatric liver cirrhosis has shown a continuous upward trend.

*通讯作者。

文章引用: 张思齐, 许红梅. 儿童肝硬化病因研究进展[J]. 临床医学进展, 2026, 16(2): 31-38.
DOI: 10.12677/acm.2026.162358

With advancements in technology and changes in environmental and genetic factors, the causes of pediatric liver cirrhosis have become increasingly diverse. Besides common infectious and congenital structural abnormalities, a growing number of pediatric liver cirrhosis cases with unknown causes have been clearly diagnosed. Pediatric liver cirrhosis can exert long-term adverse effects on the growth and development, cognitive function, and mental health of affected children. From a broader societal perspective, pediatric liver cirrhosis increases the financial burden and psychological stress on the families of patients while also impacting the allocation of medical resources. Based on this, this article systematically reviews and summarizes the current research progress on the etiology of pediatric liver cirrhosis, aiming to provide assistance in the clinical diagnosis, treatment, and prognosis evaluation of this condition.

Keywords

Cirrhosis, Children, Etiology, Diagnosis

Copyright © 2026 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

肝硬化(Cirrhosis)为慢性、进行性疾病,其形成机制在于肝细胞发生广泛性坏死,同时肝纤维组织出现弥漫性增生并形成结节、假小叶,进而破坏了肝脏原本的结构以及血液供应[1]。相关报道表明,在全球范围内,每年因肝病导致的死亡人数达 200 万,占全部死亡人数的 4% [2] [3]。但与成人肝硬化不同,儿童肝硬化具有独特的病理生理特点:一是儿童肝脏具有较强的自我修复及再生能力;二是由于儿童免疫系统尚未完全成熟,使得该群体更易受到感染、代谢异常及遗传因素的影响,从而导致疾病进展更迅速、并发症更为严重。以下将对导致儿童肝硬化的主要病因作一简要综述(如图 1)。

2. 感染性因素

2.1. 嗜肝病毒感染

Enomoto 等研究了日本肝硬化的病因,发现尽管病毒性肝炎引起肝硬化的比例有所减少,但它仍然是引起儿童肝硬化中一个不可忽视的病因,尤其是在肝硬化发展的早期阶段[4]。嗜肝 DNA 病毒(Hepadnaviridae)又称肝病病毒科,是指以肝脏为主要贮存和复制场所,并可导致肝脏炎症的一类病毒[5],在儿童嗜肝病毒感染中又以乙型肝炎病毒(Hepatitis B Virus, HBV)和丙型肝炎病毒(Hepatitis C Virus, HCV)感染为常见。

2.1.1. 乙型肝炎病毒(HBV)

HBV 感染是全球重点防治的公共卫生问题,也是儿童肝硬化发病过程中不容忽视的重要因素之一。母婴传播是 HBV 感染的主要途径,若未及时进行有效的母婴阻断,长期的慢性 HBV 感染可导致肝脏持续炎症损伤,进而发展为肝硬化[6]。

2.1.2. 丙型肝炎病毒(HCV)

儿童和青少年的丙型肝炎病毒感染是一个重大的、未被认识到的公共卫生问题。围产期传播被认为是儿童群体中丙型肝炎病毒感染的主要途径[7]。HCV 感染后慢性化率较高,约 50%~85%的感染者会发展为慢性肝炎,随着病程的进展,部分患儿可发展为肝硬化[8]。

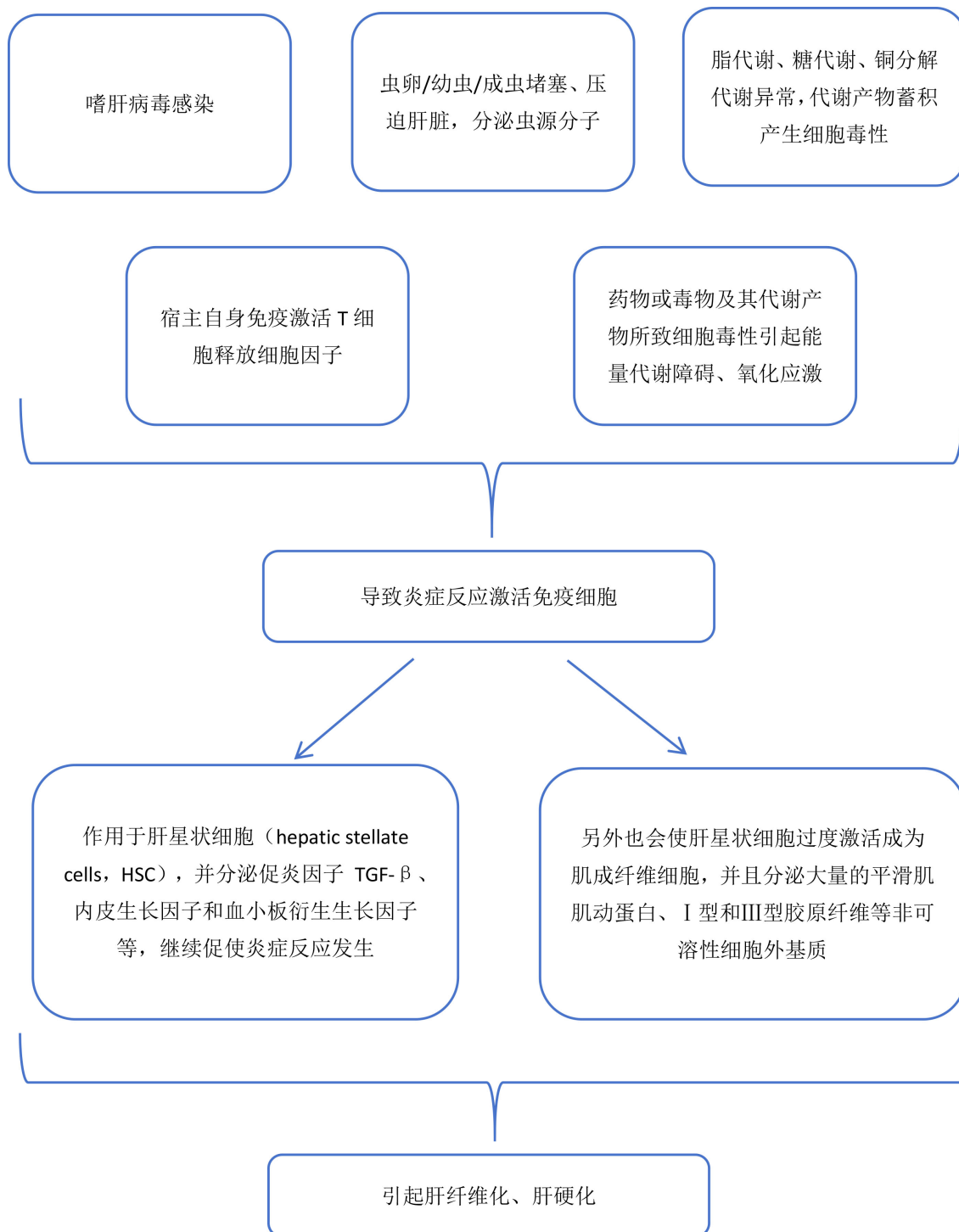


Figure 1. Mechanism diagram of liver fibrosis

图 1. 肝纤维化机制图

2.2. 非嗜肝病毒感染

非嗜肝性病毒性肝炎(Non-Hepatotropic Viral Hepatitis, NHVH)是指由不以肝脏为主要靶器官的病毒所引发的急性肝炎或急性肝功能衰竭，通常通过全身感染或免疫反应间接影响肝脏。此类病毒主要为疱

疹病毒(Herpesviruses), 疱疹病毒是引起人类感染性疾病的常见病毒之一, 90%以上的人一生中会感染人疱疹病毒, 且多发生在儿童时期; 疱疹病毒又可分为 α 、 β 、 γ 3个亚科, α -疱疹病毒包括人疱疹病毒1型(Herpes Simplex Virus 1, HSV-1)、水痘-带状疱疹病毒(Varicella Zoster Virus, VZV), β -疱疹病毒包括巨细胞病毒(Cytomegalovirus, CMV)、人疱疹病毒6型和7型(Herpesvirus 6/7, HHV-6/7), γ -疱疹病毒包括EB病毒(Epstein-Barr Virus, EBV)和卡波西氏肉瘤相关疱疹病毒(Kaposi Sarcoma-Associated Herpesvirus, KSHV)[9]。非嗜肝性病毒感染患儿多数仅有轻度转氨酶升高或黄疸, 肝损伤程度相对较轻, 少数EBV感染患儿可发展为慢性感染或EB病毒相关噬血细胞综合征(EBV-HPS), 进而引发肝硬化[10]。

2.3. 其他病毒感染

除了以上常见病毒感染外, 肠道病毒、腺病毒、合胞病毒、人类免疫缺陷病毒等也可导致肝损伤, 但仅有少数免疫功能低下或合并基础疾病患儿表现为肝细胞广泛坏死, 对于免疫功能正常的患儿来说, 上述病毒直接引起重症肝炎机制尚不明确, 有待科研人员进一步研究[11]。

2.4. 细菌感染

某些严重的细菌感染, 如脓毒血症、重症结核感染、重症肺炎、化脓性脑膜炎和危重的婴幼儿腹泻等, 可能通过加重肝脏炎症、促进纤维化及诱发并发症(如肝性脑病)加速儿童肝硬化进展。因此, 通过准确地预防、早期识别和治疗细菌感染是减轻肝硬化患者脓毒症负担的关键[12]-[14]。

2.5. 寄生虫感染

寄生虫常寄生或侵犯肝脏, 在某些特定流行区域, 其感染在儿童慢性病肝病原因中的占比较高, 诸如华支睾吸虫、日本血吸虫、肝片形吸虫、细粒棘球绦虫等, 均为可引发肝脏损伤的常见寄生虫, 其通过分泌虫源分子诱导宿主肝脏产生慢性炎症及免疫应答, 长期作用下可能导致肝纤维化的发生[15]。

2.6. 其他病原体感染

支原体、真菌、梅毒螺旋体等感染均有可能引起肝损害, 但直接损伤肝细胞的情况较为罕见, 多数为抗感染治疗后药物损伤肝功能所致, 其感染机制尚需进一步研究。

3. 非感染性因素

3.1. 遗传代谢性疾病

遗传代谢性疾病相关肝硬化是由基因突变引起的, 伴或不伴多器官、系统的损害, Olave等在研究中发现, 先天性胆汁淤积性疾病和发育障碍是儿童肝硬化患者中最常见病因, 遗传代谢性疾病在18岁以下患者群体中的占比高达16.6%, 这一数据凸显了遗传背景对儿童肝硬化发病的显著影响[16]。

在糖代谢方面, 糖原累积症(Glycogen Storage Disease, GSD)、遗传性果糖不耐受症、半乳糖血症等, 均可导致糖代谢产物在肝脏异常沉积, 从而导致低血糖、氧化应激、纤维化等损伤, 长期代谢紊乱可导致肝硬化、肝功能衰竭[17][18]。

在脂代谢方面, 代谢功能障碍相关的脂肪变性肝病(Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease, MASLD)以前又称非酒精性脂肪性肝病(Non-Alcoholic Fatty Liver Disease, NAFLD), 是儿童中最常见的慢性肝病, 随着儿童肥胖率的上升, MASLD的患病率也急剧增加, 其涵盖了一系列从单纯脂肪变性到脂肪性肝炎(Metabolic Dysfunction-Associated Steatohepatitis, MASH), 甚至严重纤维化和肝硬化的肝脏疾病。该疾病不仅影响肝脏健康, 还与多种代谢并发症相关, 包括2型糖尿病、高血压、血脂异常、骨密度降低、精神健康异常等[19]。尼曼匹克病(Niemann-Pick Disease, NPD)和戈谢病(Gaucher Disease, GD)

均属于不同基因突变引发的溶酶体贮积症, 这类疾病可致使全身多个系统受累, 肝脏方面主要为脂质代谢异常所致的肝纤维化[20] [21], 若长期未对该病症进行干预处理, 病情极有可能进一步发展, 最终进展为肝硬化。

另外, 希特林蛋白(Citrin)缺陷症也是一种生化代谢紊乱病, 它是 SLC25A13 基因突变所导致的, 主要表现为新生儿肝内胆汁淤积症、生长发育落后和血脂异常, 在遗传代谢病高危患者中本病阳性仅次于甲基丙二酸血症[22] [23]。

肝豆状核变性(Wilson Disease, WD)作为一种因 ATP7B 基因发生变异而引发的铜代谢紊乱性疾病, 其发病并无特定年龄限制, 可累及各个年龄段人群, 但在儿童及青少年群体中更为常见, 该病基因检测阳性率为 60%~85% [24] [25]。当体内铜元素过量沉积时, 会对肝细胞造成损伤, 引发炎症反应, 随着病情进展逐渐发展为肝硬化。一旦铜的含量超出肝脏的储存能力, 多余的铜便会以游离态的形式进入血液循环系统, 进而在脑部、肾脏、关节等部位蓄积, 产生肝脏外的铜毒性作用。由此引发的临床表现复杂且多样, 这增加了误诊或漏诊的风险, 若未能及时准确诊断与治疗, 极有可能导致患儿病情恶化, 甚至危及生命。鉴于上述情况, 在临床实践过程中, 若遇到不明原因的肝功能异常病例, 无论患儿是否伴有神经精神系统症状, 临床医生都应保持高度警惕, 考虑开展铜蓝蛋白、K-F 环等相关指标的检测, 以筛查是否为肝豆状核变性(WD) [26] [27]。

3.2. 先天性胆管发育异常

邹标等对该院 36 例儿童肝硬化患者的病因及临床特征进行了分析, 发现胆管闭锁(36.1%)是最常见的病因, 其病因尚不明确, 可能与胚胎发育异常、病毒感染、免疫损伤等因素有关。胆管闭锁导致胆汁排泄受阻, 胆汁在肝内淤积, 引起肝细胞损伤和肝纤维化, 若不及时治疗, 绝大多数患儿在 1 岁内会发展为肝硬化。尽管现有指南推荐 Kasai 手术(肝门空肠吻合术)治疗胆管闭锁, 但术后仍有部分患儿会因胆管炎反复发作等原因, 最终进展为肝硬化[28] [29]。

3.3. 肝血管病变

肝脏内特殊血管的分布与结构特性决定了不同类型的血管损伤会引发多种组织学变化。这些变化均会导致肝脏循环系统的血流状态和凝血机制出现异常, 进而加速肝脏纤维化进程, 严重时甚至可引发肝硬化[30]。大部分研究聚焦于门静脉血管病变, 例如参与血管止血、凝血、脂质代谢以及氧化磷酸化过程的基因差异表达, 会引发门静脉-肝窦血管病(Porto-Sinusoidal Vascular Disease, PSVD), 从而导致肝硬化。同时, 这些研究还发现, 自身免疫性疾病、血栓性疾病、既往化疗史以及遗传因素等, 都可能引发肝脏血管病变。临床医生应对此问题予以关注, 并推动进一步研究[31]-[33]。

3.4. 自身免疫性肝病

自身免疫性肝炎(Autoimmune Hepatitis, AIH)的具体发病机制目前仍未完全清晰, 当下普遍看法是, 它与遗传易感特质、外界环境因素以及免疫系统功能失调等多种因素存在关联, 这些因素相互协同, 致使肝细胞受损, 最终引发肝硬化[34]。AIH 在临床上的表现形式丰富多样, 且不具备明显的特异性, 其起病方式既可以是慢性隐匿性, 亦可能是急性暴发性, 部分患者在初次诊断时已发展为肝硬化或肝衰竭。

3.5. 药物或毒物损伤

慢性药物性肝损伤(Drug-Induced Liver Injury, DILI)在临床诊疗中属于棘手的问题。肝脏作为人体重要的代谢器官, 绝大多数药物在体内进行代谢转化的过程都要依靠肝脏来完成。目前的研究表明, 不少植物类药物会对肝脏产生一定程度的毒性作用。其发病机制涉及多个方面, 涵盖免疫功能异常、脂质过

氧化、细胞凋亡和肝细胞内钙稳态失调等[35]。在西药领域, 常见可引发肝损伤的药物种类同样繁多。其中, 非甾体类抗炎药、抗感染类药物(包含抗结核药物)、抗肿瘤药物、作用于中枢神经系统的药物以及心血管系统用药等, 均是较为典型的代表[36]。

3.6. 缺氧缺血相关性肝硬化

缺氧缺血是肝硬化病程中的重要微环境因素, 肝脏缺氧缺血会引起机体氧代谢失常, 从而导致肝硬化的形成, 并且肝硬化的持续存在也会加重肝脏缺血程度, 二者形成正反馈[37]。有研究显示, 缺血-再灌注损伤同样会导致肝脏损伤加剧, 这种机制涉及炎症反应、氧化应激、细胞凋亡和线粒体功能障碍等多个方面[38]。

4. 我国儿童肝硬化现状

我国曾是乙型肝炎高度流行地区, 通过全面实施疫苗接种、安全注射、血液筛查和强化监测等措施, 目前已降至中等偏高流行水平。有研究发现, 自我国推出乙肝疫苗3针接种法起, 目前我国乙肝疫苗全程接种率达99.6%, 及时接种率达95.6%, 覆盖绝大多数新生儿, 这使得母婴传播所致儿童乙肝感染率大幅下降; 较明显的是, 5岁以下儿童乙肝表面抗原(HBsAg)流行率从1992年的9.67%大幅下降到2020年的0.30%, 降幅超过96%; 15岁以下的乙肝携带率小于1%, 1岁以下儿童更是小于0.1%[39][40]。随着科技、经济发展, 国人卫生意识增强、生活水平提高和生活习惯改变, 我国儿童肝脏疾病谱出现了极大的变化, 一些感染性疾病如寄生虫感染和病毒性肝炎占比逐年下降, 非感染性疾病如胆汁淤积性肝病、代谢功能障碍相关的脂肪变性肝病、自身免疫性肝病等成为了儿童肝病的主要威胁[41]。

5. 结语

本综述系统梳理了当前研究进展, 从感染性因素、非感染性因素进行了分析, 针对不同病因, 可采取不同治疗方式, 如抗病毒、抗感染、免疫治疗等, 对于遗传代谢相关疾病可以采取早期筛查、生活方式干预等方式减缓或阻止肝硬化形成。因此, 面对儿童肝硬化患者, 临床医生应当展现出对病因的高度敏感性, 采取系统化、多学科协作(MDT)的诊断路径, 从详尽的病史采集(包括围产期、家族史、用药史、环境暴露史等)、全面的体格检查, 到精准的实验室、影像学(如超声弹性成像)及病理学(肝活检)评估, 甚至基因检测手段来揭开疾病背后的原因, 从而指导治疗及长期随访管理。

参考文献

- [1] 单姗, 赵连晖, 马红, 等. 肝硬化的定义、病因及流行病学[J]. 临床肝胆病杂志, 2021, 37(1): 14-16.
- [2] Devarbhavi, H., Asrani, S.K., Arab, J.P., Nartey, Y.A., Pose, E. and Kamath, P.S. (2023) Global Burden of Liver Disease: 2023 Update. *Journal of Hepatology*, **79**, 516-537. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2023.03.017>
- [3] Asrani, S.K., Devarbhavi, H., Eaton, J. and Kamath, P.S. (2019) Burden of Liver Diseases in the World. *Journal of Hepatology*, **70**, 151-171. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.09.014>
- [4] Enomoto, H., Ueno, Y., Hiasa, Y., Nishikawa, H., Hige, S., Takikawa, Y., *et al.* (2020) Transition in the Etiology of Liver Cirrhosis in Japan: A Nationwide Survey. *Journal of Gastroenterology*, **55**, 353-362. <https://doi.org/10.1007/s00535-019-01645-y>
- [5] Magnius, L., Mason, W.S., Taylor, J., Kann, M., Glebe, D., Dény, P., *et al.* (2020) ICTV Virus Taxonomy Profile: Hepadnaviridae. *Journal of General Virology*, **101**, 571-572. <https://doi.org/10.1099/jgv.0.001415>
- [6] Schlaak, J.F. (2023) Current Therapy of Chronic Viral Hepatitis B, C and D. *Journal of Personalized Medicine*, **13**, Article 964. <https://doi.org/10.3390/jpm13060964>
- [7] Rogers, M.E. and Balistreri, W.F. (2021) Cascade of Care for Children and Adolescents with Chronic Hepatitis C. *World Journal of Gastroenterology*, **27**, 1117-1131. <https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i12.1117>
- [8] Cobb, B.R. and Valsamakis, A. (2016) Chronic Hepatitis B, C, and D. *Microbiology Spectrum*, **4**, 1-24.

- <https://doi.org/10.1128/microbiolspec.dmiH2-0025-2015>
- [9] Connolly, S.A., Jardetzky, T.S. and Longnecker, R. (2020) The Structural Basis of Herpesvirus Entry. *Nature Reviews Microbiology*, **19**, 110-121. <https://doi.org/10.1038/s41579-020-00448-w>
 - [10] Young, L.S., Yap, L.F. and Murray, P.G. (2016) Epstein-Barr Virus: More than 50 Years Old and Still Providing Surprises. *Nature Reviews Cancer*, **16**, 789-802. <https://doi.org/10.1038/nrc.2016.92>
 - [11] Kelgeri, C., Couper, M., Gupte, G.L., Brant, A., Patel, M., Johansen, L., et al. (2022) Clinical Spectrum of Children with Acute Hepatitis of Unknown Cause. *New England Journal of Medicine*, **387**, 611-619. <https://doi.org/10.1056/nejmoa2206704>
 - [12] Martin Mateos, R. and Albillos, A. (2019) Sepsis in Patients with Cirrhosis Awaiting Liver Transplantation: New Trends and Management. *Liver Transplantation*, **25**, 1700-1709. <https://doi.org/10.1002/lt.25621>
 - [13] Strnad, P., Tacke, F., Koch, A. and Trautwein, C. (2017) Liver—Guardian, Modifier and Target of Sepsis. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **14**, 55-66. <https://doi.org/10.1038/nrgastro.2016.168>
 - [14] Villanueva, C., Albillos, A., Genescà, J., Garcia-Pagan, J.C., Brujats, A., Calleja, J.L., et al. (2021) Bacterial Infections Adversely Influence the Risk of Decompensation and Survival in Compensated Cirrhosis. *Journal of Hepatology*, **75**, 589-599. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.04.022>
 - [15] 何兴. 寄生虫感染所致肝纤维化的疾病负担及病理特征[J]. 中国热带医学, 2023, 23(10): 1058-1062+1098.
 - [16] Olave, M.C., Gurung, A., Mistry, P.K., Kakar, S., Yeh, M., Xu, M., et al. (2020) Etiology of Cirrhosis in the Young. *Human Pathology*, **96**, 96-103. <https://doi.org/10.1016/j.humpath.2019.09.015>
 - [17] Hannah, W.B., Derks, T.G.J., Drumm, M.L., Grünert, S.C., Kishnani, P.S. and Vissing, J. (2023) Glycogen Storage Diseases. *Nature Reviews Disease Primers*, **9**, Article No. 46. <https://doi.org/10.1038/s41572-023-00456-z>
 - [18] Aldámiz-Echevarría, L., de las Heras, J., Couce, M.L., Alcalde, C., Vitoria, I., Bueno, M., et al. (2020) Non-Alcoholic Fatty Liver in Hereditary Fructose Intolerance. *Clinical Nutrition*, **39**, 455-459. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.02.019>
 - [19] Goyal, N.P., Xanthakos, S. and Schwimmer, J.B. (2025) Metabolic Dysfunction-Associated Steatotic Liver Disease in Children. *Gut*, **74**, 669-677. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2023-331090>
 - [20] Pfrieger, F.W. (2023) The Niemann-Pick Type Diseases—A Synopsis of Inborn Errors in Sphingolipid and Cholesterol Metabolism. *Progress in Lipid Research*, **90**, Article ID: 101225. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2023.101225>
 - [21] Dimitriou, E., Moraitou, M., Cozar, M., Serra-Vinardell, J., Vilageliu, L., Grinberg, D., et al. (2020) Gaucher Disease: Biochemical and Molecular Findings in 141 Patients Diagnosed in Greece. *Molecular Genetics and Metabolism Reports*, **24**, Article ID: 100614. <https://doi.org/10.1016/j.ymgmr.2020.100614>
 - [22] 谢莉, 蔡稔. 希特林蛋白(Citrin)缺陷病研究进展[J]. 中国优生与遗传杂志, 2018, 26(8): 7-8+48.
 - [23] 刘文雯, 钟雪梅. 希特林蛋白缺乏症的研究进展[J]. 中国医刊, 2022, 57(9): 957-961.
 - [24] Lo, C. and Bandmann, O. (2017) Epidemiology and Introduction to the Clinical Presentation of Wilson Disease. *Handbook of Clinical Neurology*, **142**, 7-17.
 - [25] Socha, P., Janczyk, W., Dhawan, A., Baumann, U., et al. (2018) Wilson's Disease in Children: A Position Paper by the Hepatology Committee of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, **66**, 334-344. <https://doi.org/10.1097/mpg.0000000000001787>
 - [26] 纪雷, 张莹, 孔丽, 等. 83 例肝豆状核变性患者的临床特征分析[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(8): 1843-1846.
 - [27] European Association for the Study of the Liver (2025) EASL-ERN Clinical Practice Guidelines on Wilson's Disease. *Journal of Hepatology*, **82**, 690-728. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2024.11.007>
 - [28] 邹标, 刘圣烜, 何嘉怡, 等. 36 例儿童肝硬化病因及临床特征分析[J]. 中国实用儿科杂志, 2022, 37(7): 516-522.
 - [29] Antala, S. and Taylor, S.A. (2022) Biliary Atresia in Children: Update on Disease Mechanism, Therapies, and Patient Outcomes. *Clinics in Liver Disease*, **26**, 341-354. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2022.03.001>
 - [30] Plessier, A., Rautou, P.E. and Valla, D.C. (2012) Management of Hepatic Vascular Diseases. *Journal of Hepatology*, **56**, S25-S38. [https://doi.org/10.1016/s0168-8278\(12\)60004-x](https://doi.org/10.1016/s0168-8278(12)60004-x)
 - [31] De Gottardi, A., Rautou, P., Schouten, J., Rubbia-Brandt, L., Leebeek, F., Trebicka, J., et al. (2019) Porto-Sinusoidal Vascular Disease: Proposal and Description of a Novel Entity. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*, **4**, 399-411. [https://doi.org/10.1016/s2468-1253\(19\)30047-0](https://doi.org/10.1016/s2468-1253(19)30047-0)
 - [32] Hernández-Gea, V., Campreciós, G., Betancourt, F., Pérez-Campuzano, V., Seijo, S., Díaz, A., et al. (2021) Co-Expression Gene Network Analysis Reveals Novel Regulatory Pathways Involved in Porto-Sinusoidal Vascular Disease. *Journal of Hepatology*, **75**, 924-934. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2021.05.014>
 - [33] 刘亚莉, 王建设, Alastair Baker. 儿童特发性非肝硬化门静脉高压症的诊治进展[J]. 中国中西医结合消化杂志,

- 2024, 32(12): 1060-1064.
- [34] Murata, Y., Abe, M., Furukawa, S., Kumagi, T., Matsui, H., Matsuura, K., *et al.* (2006) Clinical Features of Symptomatic Primary Biliary Cirrhosis Initially Complicated with Esophageal Varices. *Journal of Gastroenterology*, **41**, 1220-1226. <https://doi.org/10.1007/s00535-006-1914-y>
 - [35] 王倩凤, 詹丽, 魏小果, 等. 药物性肝炎的临床特征分析[J]. 西部中医药, 2020, 33(4): 90-92.
 - [36] Kumachev, A. and Wu, P.E. (2021) Drug-Induced Liver Injury. *Canadian Medical Association Journal*, **193**, E310. <https://doi.org/10.1503/cmaj.202026>
 - [37] 磨奕玲, 周晓玲, 孙东琪, 等. 肝脏缺氧微环境与肝硬化发生发展关系的研究现状[J]. 中西医结合肝病杂志, 2025, 35(9): 1181-1185.
 - [38] Dickson, I. (2019) Improving Hepatic Ischaemia-Reperfusion Injury Outcomes. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, **16**, 583. <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0194-y>
 - [39] Liu, Z., Lin, C., Mao, X., Guo, C., Suo, C., Zhu, D., *et al.* (2023) Changing Prevalence of Chronic Hepatitis B Virus Infection in China between 1973 and 2021: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis of 3740 Studies and 231 Million People. *Gut*, **72**, 2354-2363. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2023-330691>
 - [40] Yan, R., Sun, M., Yang, H., Du, S., Sun, L. and Mao, Y. (2025) 2024 Latest Report on Hepatitis B Virus Epidemiology in China: Current Status, Changing Trajectory, and Challenges. *Hepatobiliary Surgery and Nutrition*, **14**, 66-77. <https://doi.org/10.21037/hbsn-2024-754>
 - [41] 王建设, 刘腾. 儿童肝脏疾病面临的新挑战[J]. 中华儿科杂志, 2025, 63(8): 827-829.