

## · 专题 · 胆道闭锁诊治新进展 ·

胆汁酸在胆道闭锁疾病进程中的作用  
及相关研究进展

全文二维码

吴昊<sup>1</sup> 韩一江<sup>1</sup> 高志刚<sup>2</sup> 钊金法<sup>1</sup><sup>1</sup> 浙江大学医学院附属儿童医院新生儿外科 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 杭州 310052; <sup>2</sup> 浙江大学医学院附属儿童医院普外科 国家儿童健康与疾病临床医学研究中心, 杭州 310052

通信作者: 钊金法, Email: toujinfa@zju.edu.cn

**【摘要】** 胆汁酸作为胆汁的主要成分, 具有消化脂质、调节肠道微生物以及调控代谢等生理功能。胆道闭锁患儿往往伴有不同程度的胆汁酸代谢异常。胆汁酸具有两亲性, 亲水性较低的胆汁酸通常具有较高的细胞毒性, 在胆道闭锁病理状态下, 胆汁酸本身的细胞毒性被放大, 此为导致一系列病理变化的重要原因之一; 而以熊去氧胆酸为代表的亲水性较高的胆汁酸则能明显改善肝功能, 这一特性目前已被应用于胆道闭锁的治疗。血清胆汁酸水平随着肝纤维化程度的加重而升高, 这对于判断肝损伤程度有一定作用。本文综述胆汁酸的毒性作用与胆道闭锁病理生理变化之间的相关性, 并简要介绍目前胆道闭锁诊断与治疗过程中与胆汁酸密切关联的方案与措施, 为临床及研究工作提供参考。

**【关键词】** 胆道闭锁; 胆汁酸类; 预后**基金项目:** 国家中心自主设计项目 (S20C0004)

DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202208047-008

## Role of bile acids in the progression of biliary atresia and related research advances

Wu Hao<sup>1</sup>, Han Yijiang<sup>1</sup>, Gao Zhigang<sup>2</sup>, Tou Jinfa<sup>1</sup><sup>1</sup> Department of Neonatal Surgery, Children's Hospital, Zhejiang University School of Medicine, National Clinical Research Center for Child Health, Hangzhou 310052, China; <sup>2</sup> Department of General Surgery, Children's Hospital, Zhejiang University School of Medicine, National Clinical Research Center for Child Health, Hangzhou 310052, China

Corresponding author: Tou Jinfa, Email: toujinfa@zju.edu.cn

**【Abstract】** Biliary atresia, as the main component of bile, have physiological functions such as digesting lipids, regulating gut microbiota, and controlling metabolism. Children with biliary atresia often experience varying degrees of bile acid metabolism disorders. Bile acids are amphiphilic molecules, with hydrophobic bile acids generally exhibiting higher cytotoxicity. In the pathological state of biliary atresia, the inherent cytotoxicity of bile acid is amplified, contributing to a series of pathological changes. Conversely, hydrophilic bile acids, such as ursodeoxycholic acid, can significantly improve liver function, a characteristic currently used in the treatment of biliary atresia. Serum bile acid levels increase with the severity of liver fibrosis, which can be useful for assessing the extent of liver damage. This article reviews the relationship between the toxic effects of bile acids and the pathophysiological changes in biliary atresia, and briefly introduces current diagnostic and therapeutic approaches related to bile acids in the management of biliary atresia, providing references for clinical and research work.

**【Key words】** Biliary Atresia; Bile Acid; Prognosis**Fund program:** National Center Independent Design Project (S20C0004)

DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202208047-008

胆道闭锁 (biliary atresia, BA) 是一种严重的新生儿疾病, 在全世界不同地域发病率差异较大, 欧

美地区发病率为 1/15 000 ~ 1/20 000, 中国台湾地区约为 1.5/10 000, 其余地区发病率基本都在此范

围之间<sup>[1-3]</sup>。本病是由于肝内外胆管的炎症性及纤维性闭塞,导致胆汁淤积和进行性肝纤维化<sup>[4]</sup>。自 20 世纪中叶至今,胆道闭锁的外科治疗逐步完善,目前以葛西手术(Kasai hepatic portoenterostomy, HPE)及肝移植(liver transplantation, LT)为主要外科治疗手段。在全世界范围内,关于 HPE 预后的报道差异较大,普遍认为患儿长期自体肝存活率低于 50%,仍有一定数量患儿在术后短期内出现不可逆转的肝纤维化,直至肝衰竭<sup>[5]</sup>。因此,明确肝纤维化病因,确定肝纤维化程度,并进行相应干预,对于本病的诊断及治疗至关重要。胆汁酸是构成胆汁的主要成分之一,胆汁酸的代谢与胆道闭锁病情进展之间呈现出一定的相关性。本文综述胆汁酸在胆道闭锁诊断中的意义、高胆汁酸血症在胆道闭锁肝纤维化中的作用以及胆汁酸在治疗方面的研究进展。

### 一、胆汁酸代谢的生理特点

目前在人体中可检测出的胆汁酸有数十种,可根据其结构特性分为游离胆汁酸和结合胆汁酸,根据其来源分为初级胆汁酸与次级、三级胆汁酸。胆汁酸的生物合成有多种途径,生理状态下主要依靠从头合成途径,此外还有酸性途径、山崎旁路以及 25-羟化途径<sup>[6]</sup>。在从头合成途径中,胆固醇先在肝脏中经酶作用合成游离状态的初级胆汁酸,如胆酸(cholic acid, CA)以及鹅脱氧胆酸(chenodeoxycholic acid, CDCA),再与牛磺酸及甘氨酸结合,转化为结合胆汁酸,随胆汁流入十二指肠。随后,约 85% 的胆汁酸在回肠被重吸收,约 15% 继续流向结肠,经肠道微生物作用转化为游离状态的次级胆汁酸,包括石胆酸(lithocholic acid, LCA)、脱氧胆酸(deoxycholic acid, DCA)以及三级胆汁酸,如熊脱氧胆酸(ursodeoxycholic acid, UDCA)。胆汁酸具有两亲性,其侧链上的基团数量一定程度上决定了分子的极性,从而产生亲水性的差异,该性质直接与细胞毒性相关。在生理状态下,胆汁酸按亲水性由大到小排列依次为 UDCA、CA、CDCA、DCA、LCA<sup>[7]</sup>。亲水性最低的 LCA 已被证实能够引起胆汁淤积,其代谢改变与新生儿肝胆疾病的发生密切相关<sup>[8]</sup>。而亲水性较高的 UDCA 对细胞无明显不良影响,同时有明显的利胆作用,因此临床应用 UDCA 能够在一定程度上降低疏水性胆汁酸的比例,从而减轻胆汁酸的整体细胞毒性<sup>[9]</sup>。同时,胆汁酸本身具有一定的抗菌特性,在肠道功能中能够调节微生物种群分布<sup>[10]</sup>。近年来,越来越多的研究表明,部分核受体(nuclear hormone receptor, NHR)以及 G 蛋白偶联

受体 TGR5 (transmembrane G protein-coupled receptor) 在调控胆汁酸分泌、降低胆汁酸毒性、保护肠黏膜及抗炎等方面具有重要作用<sup>[11]</sup>。

### 二、胆道闭锁患儿胆汁酸代谢水平的改变

目前,胆道闭锁的病因尚未明确。国际上认可度较高的是由基因缺陷及病毒感染等多种因素综合作用的多重打击学说<sup>[3]</sup>。在针对病因研究的过程中,胆汁酸的作用逐渐显现。早在 1975 年, Jenner 等<sup>[12]</sup>就提出,单羟基胆汁酸会对胎儿及新生儿消化系统产生不良影响,进而可能引发包括胆道闭锁在内的一系列胆汁淤积性肝病。Siviero 等<sup>[8]</sup>提出,超量摄入 CA 和 LCA 的妊娠期小鼠会出现胆管过度增生、炎症反应、肝细胞变性、肝外胆管上皮增生和流产等,该批母鼠产下的新生小鼠也会表现出不同程度的胆管增生和肝脏病变,这一现象证实了胆汁酸对于肝脏和胆管细胞存在不良影响。胆管细胞暴露于胆汁酸会导致细胞损伤和纤维化<sup>[13]</sup>。在胆汁淤积状态下,疏水性胆汁酸发挥毒性作用,与肝脏的病理损伤密切相关<sup>[14]</sup>。此外,胆汁酸代谢异常导致肠道菌群失调也被认为是肝脏病变的重要原因之一<sup>[10]</sup>。在临床上,胆道闭锁患儿普遍存在血清胆汁酸浓度增高,胆汁酸的合成、转运以及排泄过程也存在不同程度异常。Han 等<sup>[15]</sup>研究发现,胆道闭锁患儿血清中的甘氨酸胆酸(glycocholic acid, GCA)、甘氨酸鹅脱氧胆酸(glychenodeoxycholic acid, GCDCA)、牛磺胆酸(taurocholic acid, TCA)水平显著高于非胆道闭锁患者,而 CA、UDCA、甘氨酸熊脱氧胆酸(glyoursodeoxycholic acid, GUDCA)、牛磺熊脱氧胆酸(tauroursodeoxycholic acid, TUDCA)水平则较非胆道闭锁患者明显下降。

### 三、胆汁酸对胆道闭锁肝纤维化的作用

肝纤维化和胆汁酸代谢异常均属于胆汁淤积性肝病的典型临床表现,二者之间的关系成为广受关注的研究热点。目前认为胆汁淤积可导致肝纤维化,主要机制有以下几种:

#### (一)肌成纤维细胞活化

肌成纤维细胞(myofibroblast, MFB)的活化再生是肝脏发生纤维化的核心环节<sup>[16]</sup>。能够活化或转化为 MFB 的细胞包含肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)、汇管区成纤维细胞(portal fibroblast, PF)、肝脏间皮细胞、骨髓来源的纤维细胞以及间充质干细胞等,其中起主要作用的是 HSC 和 PF。在胆管上皮细胞损伤后,PF 最先被激活并引发汇管区局部组织纤维化<sup>[17]</sup>。病理损伤进一步扩展至肝小

叶后, HSC 被活化, 合成以胶原蛋白为主的细胞外基质, 并释放内皮素-1 (endothelin-1, ET-1) 等细胞因子, 促进细胞增殖和纤维化<sup>[18]</sup>。

## (二) 胆汁酸的毒性作用

胆汁酸的毒性作用是引起 MFB 活化的关键因素。在胆汁淤积状态下, 疏水性胆汁酸(如 LCA)造成胆管细胞和肝细胞损伤, 引起局部炎症反应, 释放大量的炎症因子, 诱发 MFB 活化<sup>[19]</sup>。胆汁酸能否直接激活 MFB 尚存争议。另一方面, 当胆管上皮细胞被破坏后, 胆汁酸进入细胞周围基质, 进一步损伤更深层次的细胞, 进行性促进肝纤维化程度不断加重<sup>[20]</sup>。

## (三) 胆管反应

毒性胆汁酸的淤积刺激胆管上皮细胞进一步诱发胆管反应, 表现为汇管区胆管不规则增生, 范围逐渐扩大至肝实质及门脉区。非典型增生的胆管组织聚集多种炎症细胞, 释放大量的炎症因子, 从而进一步促进 MFB 的广泛活化<sup>[21]</sup>。以上三种机制协同作用, 导致胆道闭锁患儿肝纤维化呈现进行性加重的趋势。胆汁酸作为其中重要一环, 既能诱发胆管反应, 又对 MFB 的活化有着一定作用。同时, 疏水性胆汁酸及其代谢产物在体内异常蓄积, 进一步导致肝纤维化并引发一系列并发症<sup>[22]</sup>。研究表明, 胆道闭锁患儿血清 GCDCA、粪甾烷酸 (tri-hydroxycholestanoic acid, THCA)、总 CDCA 和总胆汁酸水平与肝纤维化评分呈明显正相关<sup>[15]</sup>。因此, 阻断或降低胆汁酸的毒性作用, 对防治肝纤维化及其相关并发症具有重要价值。

## 四、胆汁酸在胆道闭锁诊断中的价值

胆道闭锁的疾病进程与胆汁酸密切相关, 提示胆汁酸对于胆道闭锁的诊断可能有一定作用。目前, 诊断胆道闭锁所依靠的生化指标主要是血清中直接胆红素占总胆红素的比值以及  $\gamma$ -谷氨酰转肽酶 ( $\gamma$ -glutamyl transferase, GGT) 水平<sup>[23]</sup>。近年来, 胆汁酸对于胆道闭锁的诊断价值日益被发掘。研究表明, 综合测定血清基质金属蛋白酶-7 (matrix metalloproteinase-7, MMP-7) 和胆汁酸水平的改变在胆道闭锁的诊断中具有重要价值, 而联合测量胆汁酸水平、MMP-7 和 GGT 较单纯测量胆汁酸水平对于胆道闭锁的诊断具有更高的准确率<sup>[15, 24]</sup>。

除血清以外, 对粪便中胆汁酸进行检测也是一个研究方向。胆道闭锁患儿粪便中胆汁酸的含量较健康儿童和其他胆汁淤积患儿均明显降低, 且术后胆汁引流不良的患儿往往伴随胆汁酸排泄异

常<sup>[25-26]</sup>。胆汁酸谱与肠道微生物群密切相关, 胆道闭锁患儿粪便中初级胆汁酸的丰度通常低于健康对照组, 肠道中胆汁酸的消耗可能是诱发肠道菌群失调的主要因素, 同时影响术后胆管炎和黄疸清除率<sup>[26]</sup>。这一现象提示测定粪便总胆汁酸或胆汁酸谱在胆道闭锁早期诊断和术后随访中可能有一定价值。

## 五、与胆汁酸相关的药物治疗

### (一) 胆汁酸类药物

基于胆汁酸的分子特性, UDCA 是目前治疗胆道闭锁的主要药物之一, 其治疗效果包括协助建立 HPE 术后早期胆汁引流、预防和治疗 HPE 术后胆道感染等。相关作用机制包括: ①减少疏水性胆汁酸比例, 降低对胆管上皮细胞的毒性作用; ②促进胆汁分泌, 提高胆汁引流量; ③发挥免疫调节作用, 降低炎症反应强度; ④抑制肝细胞凋亡、坏死<sup>[27]</sup>。Carbone 等<sup>[28]</sup>对 UDCA 的响应概率进行研究并建立了 UDCA 响应评分, 证实了基础血清碱性磷酸酶 (alkaline phosphatase, ALP)、胆红素以及转氨酶浓度、确诊时间、手术年龄等因素均会对 UDCA 的响应概率产生影响, 据此可前瞻性地制订个体化治疗方案。此外, 有研究表明, 与糖皮质激素联用将会提高 UDCA 治疗的有效率<sup>[29-30]</sup>。

奥贝胆酸 (obeticholic acid, OCA) 是近年来新兴的一种半合成胆汁酸类似物, 是法尼醇 X 受体 (farnesoid X receptor, FXR) 的强效高选择性激动剂, 该药物已被证实原发性胆管炎和非酒精性肝病中具有显著的改善肝纤维化和减轻肝脏局部炎症反应的作用, 已成为硬化性胆管炎的二线用药, 但尚未被应用于胆道闭锁的治疗, 相关临床试验还有待开展<sup>[31-32]</sup>; 其作用机制包括: ①抑制 Smad3 通路, 阻止 HSC 活化, 减少细胞外基质生成; ②通过抑制 NF- $\kappa$ B 通路减轻炎症反应, 同时改善肝脏脂肪变性; ③抑制肠道菌群移位; ④促进肝脏再生。

### (二) 胆汁酸重吸收及转运抑制剂

考来烯胺是一种阴离子交换树脂, 其在小肠内与胆酸结合形成不溶性化合物, 从而阻止胆汁酸重吸收, 减少回流入肝脏的胆汁酸并抑制肝内 FXR 的作用, 使得肝内胆固醇向胆汁酸的转化受阻<sup>[33]</sup>。考来烯胺被经验性应用于胆道闭锁的治疗过程中, 但迄今为止并无相关文献证明该治疗方案具有积极作用。一类与之作用机制相似的胆汁酸转运蛋白相关药物目前正处于临床试验阶段, 包括肠道内胆汁酸转运蛋白相关药物 [顶端钠依赖胆汁酸转运体



(apical sodium-dependent bile acid transporter, ASBT) 抑制剂] 以及肝脏内胆红素转运蛋白相关药物[钠-牛磺胆酸协同转运多肽(sodium taurocholate cotransporting polypeptide, NTCP) 抑制剂] 等, 目前对于这类药物治疗胆汁淤积性肝病的效果尚存在争议, 其对于胆道闭锁是否有效还有待进一步研究<sup>[34]</sup>。

### (三) 益生菌类药物

鼠李糖乳杆菌 GG(lactobacillus rhamnosus GG, LGG) 等益生菌近年来被认为在治疗胆汁淤积性肝病当中有着重要作用。LGG 可通过刺激肠道 FXR/FGF-15 信号通路的激活来抑制胆红素从头合成途径, 同时促进其排泄以减轻胆汁淤积, 预防因胆汁酸所致的肝损伤以及抑制肝纤维化病变<sup>[35]</sup>。

### 六、总结与展望

综合来看, 胆汁酸对胆汁淤积性肝病的发生发展有着多方面的影响, 其与胆道闭锁肝纤维化等具体病理表现之间的关联性是一个重要研究方向。胆汁酸已越来越频繁地应用于胆道闭锁的诊断, 但目前尚未形成具体的诊断标准。未来应更多尝试将胆汁酸与现有诊断方式相结合, 同时有必要进行大规模临床试验, 以期建立更加完善的诊断标准。胆汁酸相关药物可能对改善患者预后具有重要价值, 对其作用机制的研究、疗效的验证以及新型药物的研发均有待进一步开发, 从而建立更加完善的术后治疗方案。

**利益冲突** 所有作者声明不存在利益冲突

### 参 考 文 献

- [1] Chiu CY, Chen PH, Chan CF, et al. Biliary atresia in preterm infants in Taiwan: a nationwide survey [J]. J Pediatr, 2013, 163 (1): 100-103. e1. DOI: 10.1016/j.jpeds.2012.12.085.
- [2] McKiernan PJ, Baker AJ, Kelly DA. The frequency and outcome of biliary atresia in the UK and Ireland [J]. Lancet, 2000, 355 (9197): 25-29. DOI: 10.1016/S0140-6736(99)03492-3.
- [3] Hartley JL, Davenport M, Kelly DA. Biliary atresia [J]. Lancet, 2009, 374 (9702): 1704-1713. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60946-6.
- [4] Superina R. Biliary atresia and liver transplantation: results and thoughts for primary liver transplantation in select patients [J]. Pediatr Surg Int, 2017, 33 (12): 1297-1304. DOI: 10.1007/s00383-017-4174-4.
- [5] Sundaram SS, Mack CL, Feldman AG, et al. Biliary atresia: Indications and timing of liver transplantation and optimization of pre-transplant care [J]. Liver Transpl, 2017, 23 (1): 96-109. DOI: 10.1002/lt.24640.
- [6] Bove KE, Heubi JE, Balistreri WF, et al. Bile acid synthetic defects and liver disease: a comprehensive review [J]. Pediatr Dev Pathol, 2004, 7(4): 315-334. DOI: 10.1007/s10024-002-1201-8.
- [7] Ridlon JM, Kang DJ, Hylemon PB. Bile salt biotransformations by human intestinal bacteria [J]. J Lipid Res, 2006, 47 (2): 241-259. DOI: 10.1194/jlr.R500013-JLR200.
- [8] Siviero I, Ferrante SMR, Meio IB, et al. Hepatobiliary effects of cholic and lithocholic acids: experimental study in hamsters [J]. Pediatr Surg Int, 2008, 24 (3): 325-331. DOI: 10.1007/s00383-007-2070-z.
- [9] Chascsa D, Carey EJ, Lindor KD. Old and new treatments for primary biliary cholangitis [J]. Liver Int, 2017, 37 (4): 490-499. DOI: 10.1111/liv.13294.
- [10] Meroni M, Longo M, Dongiovanni P. Alcohol or gut microbiota: who is the guilty? [J]. Int J Mol Sci, 2019, 20 (18): 4568. DOI: 10.3390/ijms20184568.
- [11] Schaap FG, Trauner M, Jansen PLM. Bile acid receptors as targets for drug development [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2014, 11 (1): 55-67. DOI: 10.1038/nrgastro.2013.151.
- [12] Jenner RE, Howard ER. Unsaturated monohydroxy bile acids as a cause of idiopathic obstructive cholangiopathy [J]. Lancet, 1975, 2 (7944): 1073-1075. DOI: 10.1016/S0140-6736(75)90436-5.
- [13] Dotan M, Fried S, Har-Zahav A, et al. Periductal bile acid exposure causes cholangiocyte injury and fibrosis [J]. PLoS One, 2022, 17 (3): e0265418. DOI: 10.1371/journal.pone.0265418.
- [14] Li Y, Tang RQ, Leung PSC, et al. Bile acids and intestinal microbiota in autoimmune cholestatic liver diseases [J]. Autoimmun Rev, 2017, 16 (9): 885-896. DOI: 10.1016/j.autrev.2017.07.002.
- [15] Han YJ, Hu SQ, Zhu JH, et al. Accurate prediction of biliary atresia with an integrated model using MMP-7 levels and bile acids [J/OL]. World J Pediatr, 2023. https://link.springer.com/article/10.1007/s12519-023-00779-7. DOI: 10.1007/s12519-023-00779-7.
- [16] Wells RG, Schwabe RF. Origin and function of myofibroblasts in the liver [J]. Semin Liver Dis, 2015, 35 (2): e1. DOI: 10.1055/s-0035-1554915.
- [17] Iwaisako K, Jiang CY, Zhang MJ, et al. Origin of myofibroblasts in the fibrotic liver in mice [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2014, 111 (32): E3297-E3305. DOI: 10.1073/pnas.1400062111.
- [18] Higashi T, Friedman SL, Hoshida Y. Hepatic stellate cells as key target in liver fibrosis [J]. Adv Drug Deliv Rev, 2017, 121: 27-42. DOI: 10.1016/j.addr.2017.05.007.
- [19] Hinz B. Myofibroblasts [J]. Exp Eye Res, 2016, 142: 56-70. DOI: 10.1016/j.exer.2015.07.009.
- [20] Sakisaka S, Kawaguchi T, Taniguchi E, et al. Alterations in tight junctions differ between primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis [J]. Hepatology, 2001, 33 (6): 1460-1468. DOI: 10.1053/jhep.2001.25086.
- [21] Williams MJ, Clouston AD, Forbes SJ. Links between hepatic fibrosis, ductular reaction, and progenitor cell expansion [J]. Gastroenterology, 2014, 146 (2): 349-356. DOI: 10.1053/j.gastro.2013.11.034.
- [22] 张雪梅, 李俊峰, 毛小荣. 胆汁酸代谢在肝硬化并发症中的研究进展 [J]. 基础医学与临床, 2021, 41 (1): 103-107. DOI: 10.3969/j.issn.1001-6325.2021.01.022.
- [23] Zhang XM, Li JF, Mao XR. Research progress of bile acid metabolism in complications of liver cirrhosis [J]. Basic Clin Med, 2021, 41 (1): 103-107. DOI: 10.3969/j.issn.1001-6325.2021.01.022.
- [23] 中华医学会儿科分会新生儿外科学组, 小儿肝胆外科学组. 中国大陆地区胆道闭锁诊断及治疗 (专家共识) [J]. 中华小儿外科杂志, 2013, 34 (9): 700-705. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3006.2013.09.014.

- Neonatal Surgery Group, Pediatric Surgery Branch, Chinese Medical Association, Pediatric Hepatobiliary Surgery Group. Diagnosis and treatment of biliary atresia in Chinese Mainland (expert consensus) [J]. Chin J Pediatr Surg, 2013, 34 (9): 700-705. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-3006.2013.09.014.
- [24] Lertudomphonwanit C, Mourya R, Fei L, et al. Large-scale proteomics identifies MMP-7 as a sentinel of epithelial injury and of biliary atresia [J]. Sci Transl Med, 2017, 9 (417): ean8462. DOI: 10.1126/scitranslmed.aan8462.
- [25] Nguyen M, Dossa A, Zagory J, et al. Liquid chromatography-mass spectrometry as a tool in the rapid diagnosis of biliary atresia: a pilot study [J]. J Pediatr Surg, 2016, 51 (6): 923-926. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2016.02.053.
- [26] Yang T, Yang S, Zhao JW, et al. Comprehensive analysis of gut microbiota and fecal bile acid profiles in children with biliary atresia [J]. Front Cell Infect Microbiol, 2022, 12: 914247. DOI: 10.3389/fcimb.2022.914247.
- [27] 姜璟璋, 郑珊. 熊去氧胆酸在胆道闭锁辅助治疗中的研究进展 [J]. 临床小儿外科杂志, 2018, 17 (12): 954-958. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2018.12.017.
- Jiang JY, Zheng S. Research advances of using ursodeoxycholic acid in supplemental treatment of biliary atresia [J]. J Clin Ped Sur, 2018, 17 (12): 954-958. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2018.12.017.
- [28] Carbone M, Nardi A, Flack S, et al. Pretreatment prediction of response to ursodeoxycholic acid in primary biliary cholangitis: development and validation of the UDCA Response Score [J]. Lancet Gastroenterol Hepatol, 2018, 3 (9): 626-634. DOI: 10.1016/S2468-1253(18)30163-8.
- [29] Qiu JL, Shao MY, Xie WF, et al. Effect of combined ursodeoxycholic acid and glucocorticoid on the outcome of Kasai procedure: a systematic review and meta-analysis [J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97 (35): e12005. DOI: 10.1097/MD.00000000000012005.
- [30] Leuschner M, Maier KP, Schlichting J, et al. Oral budesonide and ursodeoxycholic acid for treatment of primary biliary cirrhosis: results of a prospective double-blind trial [J]. Gastroenterology, 1999, 117 (4): 918-925. DOI: 10.1016/S0016-5085(99)70351-3.
- [31] Younossi ZM, Ratzliff V, Loomba R, et al. Obeticholic acid for the treatment of non-alcoholic steatohepatitis: interim analysis from a multicentre, randomised, placebo-controlled phase 3 trial [J]. Lancet, 2019, 394 (10215): 2184-2196. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)33041-7.
- [32] Chapman RW, Lynch KD. Obeticholic acid-a new therapy in PBC and NASH [J]. Br Med Bull, 2020, 133 (1): 95-104. DOI: 10.1093/bmb/ldaa006.
- [33] 邱冬妮, 孙旭, 钟良, 等. 考来烯胺对胆汁酸合成的基因调节作用 [J]. 肝脏, 2008, 13 (5): 390-392. DOI: 10.3969/j.issn.1008-1704.2008.05.009.
- Qiu DN, Sun X, Zhong L, et al. Molecular mechanisms of cholestyramine in promoting bile acid synthesis [J]. Chin Hepatol, 2008, 13 (5): 390-392. DOI: 10.3969/j.issn.1008-1704.2008.05.009.
- [34] 陈功, 朱叶, 武少静. 胆汁酸代谢相关药物在胆道闭锁治疗中的应用与展望 [J]. 临床小儿外科杂志, 2020, 19 (6): 473-476. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2020.06.002.
- Chen G, Zhu Y, Wu SJ. Applications and future prospects of drugs related to bile acid metabolism in biliary atresia [J]. J Clin Ped Sur, 2020, 19 (6): 473-476. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2020.06.002.
- [35] Liu YH, Chen KF, Li FY, et al. Probiotic Lactobacillus rhamnosus GG prevents liver fibrosis through inhibiting hepatic bile acid synthesis and enhancing bile acid excretion in mice [J]. Hepatology, 2020, 71 (6): 2050-2066. DOI: 10.1002/hep.30975.
- (收稿日期: 2022-08-25)

本文引用格式: 吴昊, 韩一江, 高志刚, 等. 胆汁酸在胆道闭锁疾病进程中的作用及相关研究进展 [J]. 临床小儿外科杂志, 2024, 23 (8): 745-749. DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202208047-008.

Citing this article as: Wu H, Han YJ, Gao ZG, et al. Role of bile acids in the progression of biliary atresia and related research advances [J]. J Clin Ped Sur, 2024, 23 (8): 745-749. DOI: 10.3760/cma.j.cn101785-202208047-008.

· 编者 · 作者 · 读者 ·

## 本刊对于关键词与医学名词的要求

**关键词:** 每篇文章一般标注 3~8 个关键词。请尽量从美国国立医学图书馆的 MeSH 数据库中选取, 其中文译名可参照中国医学科学院信息研究所编译的《医学主题词注释字顺表》。未被词表收录的新的专业术语(自由词)可直接作为关键词使用, 建议排在最后。中医药关键词应从中国中医科学院中医药信息研究所编写的《中医药主题词表》中选取。有英文摘要的文章, 应标注与中文对应的英文关键词。关键词中的缩写词应按《医学主题词注释字顺表》还原为全称; 每个英文关键词第一个单词首字母大写, 各词汇之间用“;”分隔。

**医学名词:** 应使用全国科学技术名词审定委员会公布的名词。尚未通过审定的学科名词, 可选用最新版《医学主题词表 (MeSH)》《医学主题词注释字顺表》《中医药主题词表》中的主题词。对没有通用译名的名词术语于文内第 1 次出现时应注明原词。中西药名以最新版本《中华人民共和国药典》和《中国药品通用名称》(均由中国药典委员会编写)为准。确需使用商品名时应先注明其通用名称。中药应采用正名, 药典未收录者应附注拉丁文名称。