

·专题·胆道闭锁早期诊断与治疗·

γ-谷氨酰转肽酶在胆道闭锁诊断和预后评价中的研究进展



全文二维码 开放科学码

黄子寒 综述 郑 珊 审校

【摘要】 胆道闭锁是小儿外科常见疾病,早期诊断困难,预后差。γ-谷氨酰转肽酶(γ-glutamyltransferase, GGT)是谷胱甘肽代谢的关键酶,广泛存在于人体各组织中,主要位于细胞膜外表面。肝脏中 GGT 主要分布于肝细胞胞质与肝内胆管上皮细胞中。胆道闭锁引起的胆管系统堵塞会导致过多的 GGT 在肝脏中不断淤积并进入血液循环。研究显示,GGT 与胆道闭锁早期诊断、预后评估有着密切关系。本文对近年来 GGT 在胆道闭锁中的相关研究进行综述,旨在为其临床应用提供参考。

【关键词】 γ-谷氨酰转氨酶;胆道闭锁/诊断;胆道闭锁/酶学;治疗结果

【中图分类号】 R657.4⁺4 R726

Research advances of gamma-glutamyltransferase in the diagnosis and prognosis of biliary atresia disease. Huang Zihan, Zheng Shan. Department of Pediatric Surgery, Children's Hospital of Fudan University, Shanghai 210102, China. Email: szheng@shmu.edu.cn

【Abstract】 As a common diseases in pediatric surgery, biliary atresia (BA) is difficult for an early diagnosis and has an unsatisfactory prognosis. Gamma-glutamyltransferase (GGT), as a key enzyme involved in glutathione metabolism, is widely found in various tissues of human body. It is located on the external surface of cellular membranes. GGT in liver is mainly located on the cytoplasm of hepatocyte and intrahepatic biliary epithelial cells. Blockage of bile duct system due to BA causes an accumulation of GGT in liver and secretion of excess GGT into circulation. And GGT had a close relationship with early diagnosis and prognosis of BA. Here the relevant researches on GGT in BA have been reviewed for providing rationales for clinical guidance.

【Key words】 Gamma-Glutamyltransferase; Biliary Atresia/DI; Prognosis/EN; Treatment Outcome

胆道闭锁是小儿外科常见疾病,欧洲与美国的发病率分别约为 1/18 000 和 1/15 000,亚洲的发病率较高,如中国台湾地区的发病率为 1/5 000^[1,2]。该疾病以肝脏进行性的炎症、肝纤维化、毛细胆管增生及肝内外胆道堵塞为特征,目前病因尚不明确,若不加干预,患者最终会因肝硬化而死亡。胆道闭锁的主要治疗方法是 Kasai 手术,但手术时机是影响预后的关键因素,研究表明早诊断、早手术可明显改善自体肝生存率^[3]。但是,对于胆道闭锁的诊断和鉴别诊断,临床上缺乏特异性和敏感性高的方法,主要依据进行性加深的黄疸、陶土样便和一系列提示胆道梗阻的实验室检查,往往一边进行检查,一边进行诊断性利胆保肝治疗,一般生后 8 周

就应该考虑行胆道造影检查。γ-谷氨酰转肽酶(γ-glutamyltransferase, GGT)对胆道闭锁的早期筛查、预后评估等方面的作用近年已有相关研究,本文拟对相关文献进行梳理,以明确 GGT 在小儿胆道闭锁诊断及预后评价中的作用。

一、GGT 的功能和意义

GGT 是细胞膜上谷氨酰残基的转运蛋白,是谷胱甘肽(glutathione, GSH)代谢的关键酶,主要由人体细胞微粒体合成。GGT 存在于除红细胞以外的所有细胞中,在肾脏、胆道系统、肠道、附睾等具有分泌和吸收功能的组织中呈高表达,其肝脏中主要存在于肝细胞胞质与肝内胆管上皮细胞中^[4]。人血清 GGT 的升高与许多疾病相关,例如酒精性肝病、心血管疾病、高血压、代谢综合征、II 型糖尿病以及某些癌症等。肝脏损伤或胆管系统的堵塞会导致过多的 GGT 在肝脏中不断淤积并进入血液循环,其机制或许与微粒体酶的诱导以及细胞膜的破坏有关^[5,6]。

DOI:10.12260/lcxewkzz.2021.02.007

基金项目:国家自然科学基金(编号:81974059)

作者单位:复旦大学附属儿科医院普外科(上海市,201102)

通信作者:郑珊, Email: szheng@shmu.edu.cn

GGT与GSH的代谢密切相关,细胞内GGT的主要作用是代谢细胞外的GSH,随后用于合成细胞内GSH。有研究发现,GGT敲除小鼠尿液中GSH含量为野生型小鼠的2500倍以上,而GGT敲除小鼠血浆半胱氨酸含量仅野生型小鼠的20%;这些GGT敲除小鼠因半胱氨酸缺乏无法正常生长,约10周内均会死亡,但若在其饮水中补充半胱氨酸则能延长其生存时间^[5,7]。GGT敲除小鼠在死亡之前会出现白内障、DNA损伤等症状,这些症状都是因为细胞内GSH含量减少、氧化还原应激反应提高而出现的。这些研究表明,GGT对维持体内GSH、半胱氨酸的平衡与对抗氧化还原应激起着重要的作用。一项对胆道闭锁术后的研究表明,相较于那些自体肝生存未达2年的患者,术后自体肝生存超过2年的胆道闭锁患者,体内编码参与调节谷胱甘肽代谢反应相关蛋白质的mRNA水平提高^[8]。同时该研究也表明了乙酰半胱氨酸可以减轻胆道闭锁模型小鼠的肝损伤及肝纤维化,强调了GSH在抗氧化应激中的重要作用,故认为将GSH代谢一类的药物应用于胆道闭锁治疗这一问题有待于进一步研究。该研究也说明胆道闭锁患者的GSH代谢功能受损。而GGT作为GSH代谢的关键酶,血清GGT水平可能会受到较大影响。

在成人疾病中,GGT应用不多,主要受到以下限制:①GGT水平受许多药物影响;②敏感度过高,较小的肝脏损害即发生较大的变化,且无肝胆管原发疾病的患者数值异常亦较为常见^[9]。但在儿科中,由于小儿相对成人用药少而明确,GGT水平发生变化的意义更为明确。

二、GGT与胆道闭锁诊断的关系

胆道闭锁作为婴儿期持续性阻塞性黄疸的常见病因之一,与另一常见病因婴儿肝炎综合征在临床表现等方面十分相似,但两者的治疗手段截然不同。此外,手术年龄对胆道闭锁患者自体肝生存率有显著影响。Hung等^[10]研究发现手术年龄分别为 ≤ 60 d、61~90 d、91~120 d、 > 120 d时,自体肝十年存活率分别为39.6%、31.0%、23.3%和10.5% ($P=0.032$),即自体肝生存率随手术年龄增长而不断降低。因而早期确诊胆道闭锁对患者的生存预后具有重要的意义。

1. GGT对胆道闭锁诊断的意义 越来越多的研究显示,胆道闭锁患者的GGT水平要显著高于其他持续性梗阻性黄疸患者,GGT目前已成为诊断婴儿胆道闭锁的重要依据。近年来一些对胆道闭锁

诊断及鉴别诊断的研究都证实GGT对胆道闭锁诊断有一定价值。Sun等^[11]研究发现在肝功能的相关指标中,GGT在胆道闭锁患者与非胆道闭锁患者中的含量存在差异 $[(902.7 \pm 733.3) \text{ mmol/L vs. } (263.2 \pm 257.5) \text{ mmol/L}, P<0.01]$,而黄疸的发病年龄、总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)、TBIL/DBIL及谷丙转氨酶(ALT)等指标无差别($P>0.05$)。同样,Robie等^[12]研究发现胆道闭锁患者的GGT水平相比淤胆型婴儿肝炎综合征患者升高 $[(542 \pm 130) \text{ IU/L vs. } (139 \pm 25.8) \text{ IU/L}, P=0.03]$ 。在更近的研究中,Hayashida等^[13]也发现在诸多肝功能指标中,仅GGT一项指标存在差异,胆道闭锁患者GGT水平高于非胆道闭锁患者($P=0.015$)。可见胆道闭锁患者GGT水平升高已被普遍认可。

2. GGT在胆道闭锁中的诊断标准 有不少学者对GGT在胆道闭锁诊断中的具体标准做了进一步的研究。2008—2016年多项研究显示胆道闭锁患者GGT水平显著高于非胆道闭锁患者,其诊断最佳临界值为197~300 IU/L,灵敏度、特异度分别为76.7%~83.3%、65%~80%,准确率为74%~78.4%^[14-16]。不仅是GGT水平,也有学者对GGT的变化情况进行了相关研究。Liu等^[17]研究发现10周龄内的胆道闭锁患者其GGT峰值高于非胆道闭锁患者 $[(622.5 \pm 211.9) \text{ IU/L vs. } (168.8 \pm 100.3) \text{ IU/L}, P<0.001]$,GGT >300 IU/L诊断胆道闭锁的准确率为85%;而GGT每天升高 >6 IU/L的准确率为88%。通过以上研究可以发现,GGT对胆道闭锁的诊断指标大致在200~300 IU/L,以此作为诊断标准具有较高的诊断价值。

3. 年龄因素对胆道闭锁患者GGT诊断的影响

由于GGT的水平随年龄而变化,也有学者就这一问题进行了研究。Chen等^[18]对2003—2014年1469例新生儿梗阻性黄疸进行研究,发现确诊为胆道闭锁患者的GGT水平在以下四个时间段(31~60 d、61~90 d、91~120 d、 ≥ 121 d)内均高于非胆道闭锁患者,但其中61~90 d组具有最高的诊断价值($\text{AUC}=0.869$),此时GGT >303 IU/L是最佳临界点,灵敏度为82.8%,特异度为81.6%; ≥ 121 d组的诊断价值最低($\text{AUC}=0.712$),即年龄超过120 d,GGT的水平下降,故认为GGT水平对胆道闭锁的诊断价值在120日龄内均有意义,但年龄这一影响因素在诊断时必须考虑在内。Rendón-Macías等^[16]研究时也考虑到了年龄因素,该研究发现GGT >200 IU/L适合小于4周龄的患者,GGT >300 IU/L

L 适合大于 8 周龄的患者,而 4~8 周龄的患者的诊断标准需要斟酌。以上文献都肯定了年龄对 GGT 诊断的影响,因此在实际临床应用过程中需要将年龄作为诊断的参考因素之一。

4. 胆道闭锁中 GGT 与其他诊断标准联合应用的价值 由于 GGT 在胆道闭锁早期诊断中的作用尚无明确标准,因此有学者试图将 GGT 与其他相关指标联合来提高其在胆道闭锁早期诊断上的价值,包括生化指标、细胞因子和影像学检查等。

GGT 与其他生化指标联合应用的研究较多。赵冬莹等^[19]通过研究 95 例胆道闭锁患者发现,GGT >250.5 U/L 时,其灵敏度和特异度分别为 83.9% 和 77.8%;而与总胆汁酸 >88.35 $\mu\text{mol/L}$ 联合应用时,并联试验的灵敏度提高至 97.9%,串联试验的特异度提高至 90.5%。同样,储波等^[20]对 60 例患者进行研究发现使用 GGT、结合胆红素及总胆红素的并联试验可使灵敏度和阴性预测值达到 100%,从而实现零漏诊率;而串联实验可使特异度提高至 90.4%、阳性预测值提高至 87.5%。以上研究发现即使是简单的并联试验和串联试验也可以明显提高 GGT 的诊断效能。多因素联合诊断也能得出类似结论。El-Guindi 等^[21]在对 75 例患者的研究中发现尿胆素原 <0.32 mg/dL 对胆道闭锁有一定的诊断价值,当与 GGT >363 U/L 联合应用时可提高诊断的准确率。付海燕等^[22]通过对 667 例患者的研究显示,胆道闭锁与非胆道闭锁患者直接胆红素、总胆红素、胆汁酸、GGT 四项指标存在差异 ($P < 0.05$),其中 GGT 与直接胆红素联合诊断胆道闭锁的 AUC 最大,为 0.892。也有学者另辟蹊径,通过 GGT 与其他生化指标的计算而得出的指数进行研究。Tang 等^[23]对 GGT/AST、GGT/ALT 进行了研究,发现 GGT/AST >2 对胆道闭锁具有较高的诊断价值,其灵敏度、特异度、准确率分别为 80.9%、72.2%、77.1%,该研究认为此项指标或许有进一步研究的价值。也有相关研究综合多项指标进行多因素分析,Dong 等^[24]对 2012—2017 年 1 782 名患者的一项大型研究发现,对包括性别、体重、直接胆红素、碱性磷酸酶、GGT 这 5 个因素在内的多因素分析列线图的 AUC 值高于单因素分析,尤其在 GGT <300 U/L 的患者中此项分析作用显著。该研究样本量较大,综合了临床、肝功能多项指标,初步建立了诊断模型,对临床工作有较大帮助。类似的综合多项指标的联合诊断方法或许会成为后续胆道闭锁诊断的主要研究方向。

另外,GGT 与各细胞因子联合应用于胆道闭锁诊断的研究也较多。Dong 等^[25]发现胆道闭锁患者的白介素 33 (interleukin-33, IL-33) 水平显著高于胆总管囊肿患者,且胆道闭锁患者的 IL-33 水平与 GGT 水平呈正相关,因此该研究认为 IL-33 与 GGT 联合应用可以作为胆道闭锁一种新的诊断方式,但还需要更进一步研究以支持该结论。Chen 等^[26]发现 Th17 相关的细胞因子中 MIP3a 诊断性能最佳,与大便颜色及 GGT 两项指标联合应用也可明显提高灵敏度及特异度。基质金属蛋白酶 7 (matrix metalloproteinase-7, MMP-7) 是一种参与细胞外基质信号传递的蛋白酶,是最新发现与胆道闭锁诊断密切相关的指标之一。在研究 MMP-7 与胆道闭锁的关系中,也有学者探究了 MMP-7 与 GGT 联合应用对于诊断胆道闭锁的帮助。Yang 等^[27]和 Jiang 等^[28]分别通过对 135 例、288 例患者的研究显示 MMP-7 对胆道闭锁诊断具有较高的灵敏度和特异度,同时这些研究也发现 GGT 与 MMP-7 联合应用于诊断时可稍提高诊断的准确程度,其受试者工作特征曲线下面积可由 0.9898、0.9829 提升至 0.9900、0.9880。

GGT 与影像学检查相关指标联合应用于诊断胆道闭锁也有相关研究。Arora 等^[29]研究发现,对那些应用了放射性核素肝胆显像呈阴性的患者,如果进行 GGT 的联合试验,可以显著降低胆道闭锁的假阳性率。Dillman 等^[30]研究发现联合应用超声横波弹性成像及 GGT 值其 AUC 为 0.93 ($P < 0.0001$),高于两者单独应用,对诊断有一定帮助。基于以上文献,笔者认为通过联合 GGT 与其他相关指标可以提高早期诊断 BA 的准确率。

综上,GGT 可以在胆道闭锁早期诊断中发挥重要作用,其诊断临界值为 200~300 IU/L,但受年龄的影响,其具体的界值需要进一步的研究与讨论。在目前尚未有统一标准的情况下,GGT 联合应用其他诊断手段可以提高诊断准确率。

三、GGT 对胆道闭锁根治手术的预后评估作用

尽管接受了 Kasai 手术,许多患者仍需后期接受肝移植才能长期生存。关于胆道闭锁预后的相关因素已有大量研究显示,手术年龄、是否早产、是否伴发脾脏畸形、肝脏组织病变类型、肝门部解剖结构等是影响胆道闭锁预后的因素。GGT 虽然在胆道闭锁的诊断中扮演着重要角色,但 GGT 是否与胆道闭锁预后存在一定的相关性却鲜有报道。

有学者对术前 GGT 与术后患者预后的关系做了相关研究。Sun 等^[31]回顾性分析了自体肝生存 5

年以上且肝功能正常的胆道闭锁患者与 Kasai 手术后 1 年内出现肝功能衰竭者的术前和术后 2 周 GGT 水平,结果显示,预后良好的患者术前 GGT 明显高于预后不良的患者,术前 GGT 基础水平低而术后大幅上升可能提示远期预后较差。Shankar 等^[32]研究显示,113 例 BA 患者中 12.3% 的患者术前 GGT < 200 IU/L,而这些患者相较于其他术前 GGT 升高的患者预后较差、自体肝生存率更低。以上研究显示预后较好的 BA 患者其术前 GGT 水平相对较低,术前 GGT 较低的患者预后不佳。术前 GGT 能在一定程度上反映 BA 患者的预后。

Wang 等^[33]通过一项 5 年的随访研究发现,GGT、ALT、AST 等肝功能指标在 Kasai 手术后 1 个月内不断升高至峰值,随后缓慢下降,说明 Kasai 手术后患者 GGT 水平会存在一个明显的变化过程。Koga 等^[34]研究了 76 例 Kasai 手术后的胆道闭锁患者,取其中黄疸完全消退的 60 例患者,根据其最终是否进行肝移植分为自体肝生存组与肝移植组,发现术后 1 个月、2 个月、3 个月时自体肝生存组的血清 GGT 水平要低于肝移植组。Gupta 等^[35]研究了 39 例 Kasai 手术后患者,将其分为完全退黄(A 组)、最初退黄但 3 个月内复发(B 组)以及完全不退黄(C 组)三组,发现 A、B 两组术后相对术前 GGT 水平有显著下降,而 C 组术前、术后 GGT 水平无改变,该研究显示 BA 患者术后 GGT 水平有下降说明其预后较好。Goda 等^[36]研究了 54 例行 Kasai 手术后的 BA 患者,发现自体肝生存的患者与接受肝移植的患者 GGT 水平在术后 1 个月、2 个月、3 个月均无差异。以上研究在结论上存在较大差异,但是由于样本量低、随访时间短等原因,其结论的准确性与可靠性都值得进一步推敲。因此需要样本量更大、随访时间更长的临床研究来证实术后 GGT 水平能否评价胆道闭锁患者的预后。

此外,也有研究揭示了 Kasai 手术后远期并发症与 GGT 水平的关系。Freeman 等^[37]研究发现,Kasai 手术后自体肝生存的 BA 患者 2 岁时 GGT 水平与其远期并发症如血小板减少症之间存在联系,2 岁时 GGT ≥ 100 U/L 的患者其在 4~5 岁时患血小板减少症的可能性显著高于 2 岁时 GGT < 100 U/L 的患者。此外,Squires 等^[38]研究了自体肝生存的胆道闭锁患者其神经发育情况,结果显示 5 岁以内总胆红素及 GGT 较高的患者其平均智商偏低。但此类研究数量较少,或许可以成为日后研究的重点。

术前 GGT 偏低可能与胆道闭锁患者预后不佳

有关,而研究术后 GGT 水平及变化情况与胆道闭锁预后的文献数量较少,其结论尚不明确,亟待更多的研究。

四、结论

从已有研究可以看出,GGT 在胆道闭锁诊断中具有重要的临床意义,其对胆道闭锁的早期诊断价值逐渐被临床认可;术前 GGT 偏低可能与胆道闭锁患者预后不佳有关,但术后 GGT 对胆道闭锁患者的预后情况的评估作用仍需进一步研究。今后的研究重点可以放在 GGT 在各年龄段诊断标准的具体制定以及术前、术后 GGT 对 Kasai 手术后患者预后的评估上。

参考文献

- 1 Baumann U, Ure B. Biliary atresia [J]. Clin Res Hepatol Gastroenterol, 2012, 36 (3): 257-259. DOI: 10.1016/j.clinre.2012.03.017.
- 2 Asai A, Miethke A, Bezerra JA. Pathogenesis of biliary atresia; defining biology to understand clinical phenotypes [J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2015, 12(6): 342-352. DOI: 10.1038/nrgastro.2015.74.
- 3 Song Z, Dong R, Shen Z, et al. Surgical outcome and etiologic heterogeneity of infants with biliary atresia who received Kasai operation less than 60 days after birth: A retrospective study [J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96 (26): e7267. DOI: 10.1097/MD.0000000000007267.
- 4 Ndrepepa G, Kastrati A. Gamma-glutamyl transferase and cardiovascular disease [J]. Ann Transl Med, 2016, 4 (24): 481. DOI: 10.21037/atm.2016.12.27.
- 5 Kunutsor SK. Gamma-glutamyltransferase-friend or foe with-in? [J]. Liver Int, 2016, 36 (12): 1723-1734. DOI: 10.1111/liv.13221.
- 6 Lieberman MW, Wiseman AL, Shi ZZ, et al. Growth retardation and cysteine deficiency in gamma-glutamyl transpeptidase-deficient mice [J]. Proc Natl Acad Sci US A, 1996, 93 (15): 7923-7926. DOI: 10.1073/pnas.93.15.7923.
- 7 Rojas E, Valverde M, Kala SV, et al. Accumulation of DNA damage in the organs of mice deficient in gamma-glutamyl-transpeptidase [J]. Mutat Res, 2000, 447 (2): 305-316. DOI: 10.1016/S0027-5107(99)00191-8.
- 8 Luo Z, Shivakumar P, Mourya R, et al. Gene expression signatures associated with survival times of pediatric patients with biliary atresia identify potential therapeutic agents [J]. Gastroenterology, 2019, 157(4): 1138-1152. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.06.017.
- 9 Cabrera-Abreu JC, Green A. Gamma-glutamyltransferase; val-

- ue of its measurement in paediatrics[J]. *Ann Clin Biochem*, 2002, 39(Pt 1): 22-25. DOI: 10. 1258/0004563021901685.
- 10 Hung PY, Chen CC, Chen WJ, et al. Long-term prognosis of patients with biliary atresia: a 25 year summary[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2006, 42(2): 190-195. DOI: 10. 1097/01. mpg. 0000189339. 92891. 64.
 - 11 Sun S, Chen G, Zheng S, et al. Analysis of clinical parameters that contribute to the misdiagnosis of biliary atresia [J]. *J Pediatr Surg*, 2013, 48(7): 1490-1494. DOI: 10. 1016/j. jpedsurg. 2013. 02. 034.
 - 12 Robie DK, Overfelt SR, Xie L. Differentiating biliary atresia from other causes of cholestatic jaundice [J]. *Am Surg*, 2014, 80(9): 827-831.
 - 13 Hayashida M, Matsuura T, Kinoshita Y, et al. Parameters that help to differentiate biliary atresia from other diseases [J]. *Pediatr Int*, 2017, 59(12): 1261-1265. DOI: 10. 1111/ped. 13392.
 - 14 Agin M, Tumgor G, Alkan M, et al. Clues to the diagnosis of biliary atresia in neonatal cholestasis [J]. *Turk J Gastroenterol*, 2016, 27(1): 37-41. DOI: 10. 5152/tjg. 2015. 150379.
 - 15 El-Guindi MA, Sira MM, Sira AM, et al. Design and validation of a diagnostic score for biliary atresia [J]. *J Hepatol*, 2014, 61(1): 116-123. DOI: 10. 1016/j. jhep. 2014. 03. 016.
 - 16 Rendon-Macias ME, Villasis-Keever MA, Castaneda-Mucino G, et al. Improvement in accuracy of gamma-glutamyl transferase for differential diagnosis of biliary atresia by correlation with age [J]. *Turk J Pediatr*, 2008, 50(3): 253-259.
 - 17 Liu CS, Chin TW, Wei CF. Value of gamma-glutamyl transpeptidase for early diagnosis of biliary atresia [J]. *Chinese Medical Journal*, 1998, 61(12): 716-720.
 - 18 Chen X, Dong R, Shen Z, et al. Value of gamma-glutamyl transpeptidase for diagnosis of biliary atresia by correlation with age [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2016, 63(3): 370-373. DOI: 10. 1097/MPG. 0000000000001168.
 - 19 赵冬莹, 何振娟, 朱建幸, 等. 血清总胆汁酸联合 γ 谷氨酰转肽酶检测在评估延迟性黄疸病因中的价值 [J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2013, 33(7): 931-935. DOI: 10. 3969/j. issn. 1674-8115. 2013. 07. 007.
 - 20 储波, 蒋蓉蓉, 周莎, 等. 肝功能检查在婴儿肝炎综合征和先天性胆道闭锁的鉴别诊断中的价值 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2009, 11(12): 953-956.
 - 21 El-Guindi MA, El-Said HH, Hussein MH, et al. Urinary urobilinogen in biliary atresia: A missed, simple and cheap diagnostic test [J]. *Hepatol Res*, 2016, 46(2): 174-182. DOI: 10. 1111/hepr. 12558.
 - 22 付海燕, 赵瑞芹, 白革兰, 等. 血清 γ -谷氨酰转肽酶联合直接胆红素诊断婴儿胆道闭锁的价值 [J]. *中国当代儿科杂志*, 2019, 21(12): 1198-1202. DOI: 10. 7499/j. issn. 1008-8830. 2019. 12. 009.
 - 23 Tang KS, Huang LT, Huang YH, et al. Gamma-glutamyl transferase in the diagnosis of biliary atresia [J]. *Acta Paediatr Taiwan*, 2007, 48(4): 196-200.
 - 24 Dong R, Jiang J, Zhang S, et al. Development and validation of novel diagnostic models for biliary atresia in a large cohort of Chinese patients [J]. *EBioMedicine*, 2018, 34: 223-230. DOI: 10. 1016/j. ebiom. 2018. 07. 025.
 - 25 Dong R, Dong K, Wang X, et al. Interleukin-33 overexpression is associated with gamma-glutamyl transferase in biliary atresia [J]. *Cytokine*, 2013, 61(2): 433-437. DOI: 10. 1016/j. cyto. 2012. 10. 035.
 - 26 Chen PS, Zhong ZH, Jiang H, et al. Th17-associated cytokines multiplex testing indicates the potential of macrophage inflammatory protein-3 alpha in the diagnosis of biliary atresia [J]. *Cytokine*, 2019, 116: 21-26. DOI: 10. 1016/j. cyto. 2019. 01. 002.
 - 27 Yang L, Zhou Y, Xu PP, et al. Diagnostic accuracy of serum matrix metalloproteinase-7 for biliary atresia [J]. *Hepatology*, 2018, 68(6): 2069-2077. DOI: 10. 1002/hep. 30234.
 - 28 Jiang JY, Wang JF, Shen Z, et al. Serum MMP-7 in the diagnosis of biliary atresia [J]. *Pediatrics*, 2019, 144(5): e20190902. DOI: 10. 1542/peds. 2019-0902.
 - 29 Arora NK, Kohli R, Gupta DK, et al. Hepatic technetium-99m-mebrofenin iminodiacetate scans and serum gamma-glutamyl transpeptidase levels interpreted in series to differentiate between extrahepatic biliary atresia and neonatal hepatitis [J]. *Acta Paediatr*, 2001, 90(9): 975-981. DOI: 10. 1080/080352501316978039.
 - 30 Dillman JR, Dipaola FW, Smith SJ, et al. Prospective assessment of ultrasound shear wave elastography for discriminating biliary atresia from other causes of neonatal cholestasis [J]. *J Pediatr*, 2019, 212: 60-65. e3. DOI: 10. 1016/j. jpeds. 2019. 05. 048.

关因素分析——开放手术与腹腔镜下手术比较[J]. 临床小儿外科杂志, 2019, 18(3): 237-241. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6353. 2019. 03. 016.

Cheng QQ, Wu YM, Wang J, et al. Analysis of related factors affecting neonatal sputum survival rate; comparison between open surgery and endoscopic surgery[J]. J Clin Ped Sur, 2019, 18(3): 237-241. DOI: 10. 3969/j. issn. 1671-6353. 2019. 03. 016.

- 24 Cha C, Hong YJ, Chang EY, et al. Minimally invasive surgery in infants with congenital diaphragmatic hernia: outcome and selection criteria[J]. J Korean Surg Soc, 2013, 85(2): 84-88. DOI: 10. 4174/jkss. 2013. 85. 2. 84.

- 25 何秋明, 钟微, 李乐, 等. 标准化指征下胸腔镜手术治疗新生儿先天性膈疝[J]. 中国微创外科杂志, 2015, 15(8): 707-710. DOI: 10. 3969/j. issn. 1009-6604. 2015. 08. 011.

He QM, Zhong W, Li L, et al. Outcomes of thoracoscopic re-

pair of congenital diaphragmatic hernia in neonates under standardized indications[J]. Chin J Min Inv Surg, 2015, 15(8): 707-710. DOI: 10. 3969/j. issn. 1009-6604. 2015. 08. 011.

(收稿日期: 2020-03-23)

本文引用格式: 赵萍, 刘翔, 左伟, 等. 胸腔镜手术治疗新生儿先天性膈疝复发的影响因素分析及其对复发膈疝的治疗效果[J]. 临床小儿外科杂志, 2021, 20(2): 153-160. DOI: 10. 12260/lcxewkzz. 2021. 02. 009.

Citing this article as: Zhao P, Liu X, Zuo W, et al. Analysis of influencing factors for recurrence after thoracoscopic repair of congenital diaphragmatic hernia in neonates and its treatment effect on recurrence[J]. J Clin Ped Sur, 2021, 20(2): 153-160. DOI: 10. 12260/lcxewkzz. 2021. 02. 009.

(上接第 144 页)

- 31 Sun S, Zheng S, Lu XX, et al. Clinical and pathological features of patients with biliary atresia who survived for more than 5 years with native liver[J]. Pediatr Surg Int, 2018, 34(4): 381-386. DOI: 10. 1007/s00383-018-4231-7.

- 32 Shankar S, Bolia R, Foo HW, et al. Normal gamma glutamyl transferase levels at presentation predict poor outcome in biliary atresia[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2020, 70(3): 350-355. DOI: 10. 1097/MPG. 0000000000002563.

- 33 Wang ZM, Chen YJ, Peng CH, et al. Five-year native liver survival analysis in biliary atresia from a single large Chinese center: The death/liver transplantation hazard change and the importance of rapid early clearance of jaundice[J]. J Pediatr Surg, 2019, 54(8): 1680-1685. DOI: 10. 1016/j. jpedsurg. 2018. 09. 025.

- 34 Koga H, Wada M, Nakamura H, et al. Factors influencing jaundice-free survival with the native liver in post-portoenterostomy biliary atresia patients: results from a single institution[J]. J Pediatr Surg, 2013, 48(12): 2368-2372. DOI: 10. 1016/j. jpedsurg. 2013. 08. 007.

- 35 Gupta L, Gupta SD, Bhatnagar V. Extrahepatic biliary atresia: Correlation of histopathology and liver function tests with surgical outcomes[J]. J Indian Assoc Pediatr Surg, 2012, 17(4): 147-152. DOI: 10. 4103/0971-9261. 102326.

- 36 Goda T, Kawahara H, Kubota A, et al. The most reliable early predictors of outcome in patients with biliary atresia after

Kasai's operation[J]. J Pediatr Surg, 2013, 48(12): 2373-2377. DOI: 10. 1016/j. jpedsurg. 2013. 08. 009.

- 37 Freeman AJ, Ng VL, Harpavat S, et al. Level of gamma-glutamyltransferase in 2-year-old children with biliary atresia associates with progression of portal hypertension[J]. Clin Gastroenterol Hepatol, 2017, 15(7): 1133-1135. DOI: 10. 1016/j. cgh. 2017. 02. 025.

- 38 Squires JE, Ng VL, Hawthorne K, et al. Neurodevelopmental outcomes in preschool and school aged children with biliary atresia and their native liver[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2020, 70(1): 79-86. DOI: 10. 1097/MPG. 0000000000002489.

(收稿日期: 2019-12-02)

本文引用格式: 黄子寒, 郑珊. γ -谷氨酰转肽酶在胆道闭锁诊断和预后评价中的研究进展[J]. 临床小儿外科杂志, 2021, 20(2): 140-144, 160. DOI: 10. 12260/lcxewkzz. 2021. 02. 007.

Citing this article as: Huang ZH, Zheng S. Research advances of gamma-glutamyltransferase in the diagnosis and prognosis of biliary atresia disease[J]. J Clin Ped Sur, 2021, 20(2): 140-144, 160. DOI: 10. 12260/lcxewkzz. 2021. 02. 007.