

·综述·

胆道闭锁无创诊断现状与研究进展

程 珍¹ 综述 吴宙光² 叶泳钦² 审校

全文二维码



开放科学码

【摘要】 胆道闭锁(biliary atresia, BA)是新生儿梗阻性黄疸的常见原因,其病理特征为肝外或肝内胆管的炎症及进行性肝纤维化。如能早期诊断,可显著减少并发症,改善患者预后。因此 BA 的早期诊断极为重要。目前 BA 诊断的金标准是术中胆道造影及肝组织病理活检,该诊断方法有创,且常需高年资医生作出判断。寻找灵敏度、特异度高,无创,可定量的早期诊断方法尤为迫切。本文围绕大便比色卡,粪便、尿液、血液来源标记物及影像学检查等无创诊断方法的研究进展进行综述,以期临床诊疗工作提供参考。

【关键词】 胆道闭锁;早期诊断;无创;综述

【中图分类号】 R726.574.4 R726.1

Recent advances in noninvasive diagnosis of biliary atresia in early stage. Cheng Zhen¹, Wu Zhouguang², Ye Yongqin². 1. Department of General Surgery, Shenzhen Children's Hospital, China Medical University, Shenzhen 518026, China; 2. Department of General Surgery, Municipal Children's Hospital, Shenzhen, 518026, China. Corresponding author: Wu Zhouguang, Email: guang99b3@163.com

【Abstract】 As a common cause of neonatal obstructive jaundice, biliary atresia (BA) is characterized by inflammation and progressive fibrosis of extrahepatic or intrahepatic bile ducts. An early diagnosis may significantly improve the prognosis of children and lower the incidence of complications. Therefore an early diagnosis of BA is particularly important. Currently the gold standards for diagnosing BA are intraoperative cholangiography and liver pathological biopsy. Such a diagnostic mode is invasive and often requires the judgment of senior doctors. Thus it is imperative to seek a non-invasive and quantitative tool with high sensitivity and specificity. This review summarized the latest researches in the diagnostic efficacy of BA through stool colorimetric cards, stool, urine, blood-derived markers and imaging studies to provide rationales for clinical diagnosis and treatment.

【Key words】 Biliary Atresia; Early Diagnosis; Noninvasiveness; Review

胆道闭锁(biliary atresia, BA)是新生儿梗阻性黄疸的常见病因,其主要病理特征为肝内外胆管进行性炎症和肝纤维化。BA 的病因及发病机制尚不明确,如不及时治疗,患者多在 2 岁内死于肝硬化、肝衰竭。1959 年,日本学者 Morio Kasai 创立了肝门空肠吻合术(Kasai 手术),该术式为目前治疗 BA 的首选手术方式,可延缓肝脏纤维化进程,提高自体肝存活率。而早期 Kasai 手术是影响预后的关键因素,因此早期诊断 BA 是临床上极为迫切的工作。目前,术中胆道造影及肝组织活检是公认的 BA 诊断金标准,但二者属于有创诊断方法^[1]。美国儿科

学会建议开展更多研究以制定规范的策略,从而尽早发现 BA^[2]。近年来小儿外科领域致力于探寻行之有效,且灵敏度、特异度高的无创早期诊断模式。现围绕大便比色卡,粪便、尿液、血液来源的标记物及影像学检查等无创诊断方法的研究进展进行综述。

一、早期筛查

(一)大便比色卡

大便比色卡(stool color card, SCC)是一种简单、经济的早期无创筛查方法,可于患者出生时将 SCC 附于母婴健康手册上。BA 患者的大便多为白陶土样便,父母可依据 SCC 对婴儿大便颜色进行比对,早期筛查出黄疸不明显的 BA 及其他婴儿胆汁淤积性疾病。该方法最早由日本的 Matsui 和 IshiKawa 发起并实施^[3]。其后,中国台湾于 2004 年推出更为全面与普及的 SCC 早期筛查 BA 方案,该方案诊断

DOI:10.12260/lcxewkzz.2021.08.015

基金项目: 2018 年度深圳市医疗卫生三名工程(编号:SZSM201812055)

作者单位: 1. 中国医科大学深圳市儿童医院普外科(广东省深圳市,518026); 2. 深圳市儿童医院普外科(广东省深圳市,518026)

通信作者: 吴宙光, Email: guang99b3@163.com

BA 的灵敏度、特异度分别为 89.7% 和 99.9%, 阳性预测值、阴性预测值分别为 28.6% 和 99.9%^[4]。目前 SCC 在美国、日本、加拿大等国家均取得较为满意的筛查效果。在中国大陆地区, Zheng 等^[5]对深圳地区的研究结果显示:通过实施该筛查方案, BA 诊断年龄从(80 ± 12)天降至(56 ± 15)天。近年来信息化、大数据及人工智能的进一步发展, SCC 由最初的图片人工识别发展到数字图像分析,再发展至通过智能手机应用程序比对,其进步有助于家长对患者大便进行监测,使 SCC 筛查更易于广泛开展^[6,7]。也有研究表明, SCC 可降低 BA 患者 Kasai 手术日龄,提高自体肝生存率,从而改善预后^[5,8]。

(二) 粪便来源标记物

肠道菌群的相关研究是目前各学科的研究热点。肠杆菌科(enterobacteriaceae)是一种促炎、有潜在致病性的分类单元,胆汁酸是调节肠道菌群的主要因子^[9]。BA 患者因胆道梗阻,导致胆盐及胆汁酸无法排泄于肠道,可致肠道菌群紊乱。肠杆菌科的丰度在肝硬化患者粪胆汁酸水平下降时较高,而正常健康人肠道的菌群以双歧杆菌、乳杆菌居多^[10]。Wang 等^[11]研究发现 BA 患者肠道菌群的丰度和结构有显著改变;在微生物门水平, BA 患者变形菌门丰度升高,而拟杆菌门丰度降低。在属水平, BA 患者体内多种潜在的致病菌如链球菌、克雷伯杆菌大量增殖,而产丁酸盐细菌、双歧杆菌数量减少,因而链球菌与拟杆菌丰度比这一指标诊断 BA 效能较高(曲线下面积 = 0.96, $P < 0.001$)。但目前肠道菌群的紊乱情况尚缺乏大数据支持,收集粪便样本,研究肠道菌群与 BA 免疫机制之间的关联性,有望通过肠道菌群的变化早期识别 BA,为改善 BA 患者预后提供一定理论依据。

(三) 尿液来源标记物

胆汁酸通常以与牛磺酸或甘氨酸相结合的形式,通过尿液排出体外,尿液中硫酸化胆汁酸(urine sour bile acid, USBA)的水平是判断儿童胆汁淤积程度的高度敏感指标。Shinka 等^[12]采用质谱分析方法将 BA 患者与胆汁淤积症患者的尿液进行分析,发现 BA 患者尿液中硫酸化牛磺胆酸水平显著增高,认为测定硫酸化牛磺胆酸可能是筛查新生儿 BA 的一种有效方法。此外,当尿胆素原水平在 0.32 mg/dL 以下时,可以区分 BA 与其他非 BA 导致的胆汁淤积症,其灵敏度、特异度分别为 88%、73%;且当该临界值与 GGT 相结合鉴别 BA 与其他胆汁淤积性疾病时,灵敏度、特异度分别为 80%、100%,表

明两种指标结合时诊断的准确性有所提高,此方法值得在发展中国家推广^[13]。而后 Suzuki 等^[14]通过酶学分析法对大样本尿液标本进行测定,发现当 USBA 高于 55.0 $\mu\text{mol/g}$ 时,需与其他胆汁淤积症患者进行鉴别。USBA 试验可区分母乳喂养与其他肝脏疾病引起的持续性黄疸。Li 等^[15]采用气相色谱-质谱法(gas chromatography-mass spectrometry, GC-MS)对 101 名受试者的尿液样本进行非靶向代谢组学分析,鉴定出 41 种明显改变的代谢物,其结果表明在不同的肝脏疾病中,尿液的成分会发生变化,个别尿液代谢物如 N-乙酰-D-甘氨酸(N-acetyl-D-mannosamine, ManNAc)和 α -氨基己二酸(alpha-aminoadipic acid, α -AAA)在区别 BA 患者和婴儿肝炎综合征(infantile hepatitis syndrome, HIS)方面具有较高的灵敏度和特异度,可作为鉴别诊断 BA 和儿童肝炎综合征的潜在生物标志物。采用水溶性尿硫酸胆汁酸直接酶法测定尿液中 USBA 水平具有简单、无创、廉价、敏感的优势,但其代谢物的改变仅用于鉴别 BA 与其他原因引起的胆道疾病,不能对 BA 进行早期精确诊断。

(四) 血液来源标记物

1. 胆红素:胆红素检测方便快捷,是目前肝功能指标中较常用于早期筛查 BA 的血液生化指标。Powell 等^[16]于 2003 年率先报道通过测定新生儿血液中结合胆红素水平早期筛查 BA,该研究发现在血清胆红素水平升高($\geq 300 \text{ mg/mL}$)的情况下,当直接胆红素升高占总胆红素的 15% 时,应排除婴儿胆汁淤积性疾病;而当直接胆红素水平占总胆红素的 50% 以上时,应高度怀疑 BA^[17]。近年来,Harpatav 等^[18]采用两步策略对 BA 筛查效果进行评估:在南德克萨斯出生的 124 385 名婴儿中,有 123 279 名(99%)在出生后 60 h 内接受了结合胆红素或直接胆红素检测,结果显示该方法的灵敏度为 100% (95% CI: 56% ~ 100%),特异度为 99.9% (95% CI: 99.9% ~ 99.9%),阳性预测值为 5.9% (95% CI: 2.6% ~ 12.2%)。胆红素的测定简单易行,直接胆红素水平有助于 BA 患者的早期诊断,目前也常作为术后随访的重要指标之一^[18]。然而,胆红素升高作为一种早期识别手段,其阳性预测值较低,临床上仍需结合胆道造影来明确诊断。

2. 谷氨酰转氨酶:谷氨酰转氨酶(gammaglutamyl transpeptidase, GGT)是评估胆管系统损伤程度的敏感指标,GGT 增高常提示胆管梗阻。GGT 活性检测广泛应用于 BA 的辅助诊断。据报道,不同截

断水平 GGT 诊断 BA 的准确性各不相同,当 GGT > 300 U/L 或每日增加 6 U/L 可用于区分 BA 和其他新生儿胆汁淤积症,准确率分别为 85% 和 88%^[19]。当临界值为 286 U/L 时,GGT 鉴别 BA 的灵敏度及特异度分别为 76.7% 和 80%^[20]。此外,GGT 对 BA 诊断的参考范围与年龄密切相关,Rendon-Macias 等^[21]通过研究不同年龄段 GGT 对 BA 的诊断效能,在加入年龄相关的影响因素后,可提高 GGT 诊断 BA 的准确性。Chen 等^[19]对 1 649 例患者进行调查,发现 BA 组患者术前总胆红素、直接胆红素和 GGT 水平显著升高($P < 0.05$),而非 BA 组碱性磷酸酶(alkaline phosphatase, ALP)水平较高($P = 0.0003$),TB、DB、GGT 和 ALP 的 ROC 曲线下面积分别为 0.584、0.614、0.843 和 0.398;将不同年龄患者进行分组,分别测定 GGT 的水平和诊断效能时发现,对于日龄 120 天以内的患者,GGT 水平有利于 BA 的诊断;因此,年龄是 GGT 诊断 BA 的重要考量因素,这与 Rendon-Macias 等^[21]得到的结论一致。Li 等^[15]采用 Logistic 回归分析鉴别 BA 和新生儿肝炎综合征患者的临床指标和两组之间的代谢物差异,GGT 和 ALP 的曲线下面积分别为 0.876 和 0.822。这与 Russo^[22]前期研究结果一致。此外,Dong 等^[23]回顾性分析了 1 728 例新生儿梗阻性黄疸的资料,其中包括 1 512 例 BA 患者,发现 GGT 和 BA 相关的其他危险因素(包括体重、性别、DB 和 ALP)联合进行诊断时,诊断效能显著提高。综上所述,GGT 作为一种诊断价值较高的无创检测标志物,应结合其截断水平、年龄等因素,以提高诊断 BA 的准确率。GGT 与其他生物标志物(如 MMP-7)联合应用可提高诊断的准确性^[24,25]。

(五) 血清来源标记物

1. 基质金属蛋白酶-7(matrix metalloproteinase-7, MMP-7) MMP-7 是一种通过细胞外基质分解参与细胞间信号传递的蛋白酶,肝细胞中主要由胆管上皮细胞、Kupffer 细胞产生 MMP-7^[26]。其水平的变化主要反映肝脏纤维化程度,可用于 BA 的早期诊断。Jiang 等^[26]研究发现 BA 患者血清 MMP-7 水平明显高于有胆汁淤积的非 BA 患者,选择 MMP-7 水平 52.85 ng/mL 作为临界点时,可将 BA 与其他引起胆汁淤积的疾病加以区分,其灵敏度为 95.19%,特异度为 93.07%,阴性预测值为 91.43%。同时,有多项研究表明,MMP-7 与胆汁淤积的标记物谷氨酰转肽酶(glutamyl transpeptidase, GGT)联合使用时,诊断准确率可达 95%,大大提高了早期诊断的准确

性^[24,25]。血清 MMP-7(单独或联合 GGT)可作为 BA 早期无创诊断的生物标志物,同时 MMP-7 可用于预测 BA 的预后,并可能成为治疗 BA 的潜在生物学靶点。目前,国内已有医疗中心通过检测血清 MMP-7 水平进行 BA 的诊断,但该方法能否代替术中胆道造影,尚需更大样本量及更多的临床试验来验证。此外,其他 MMPs 在 BA 患者血清中也有一定升高,例如 MMP-2、MMP-3、MMP-9 等,但其升高程度及诊断价值远不如 MMP-7^[27,28]。

2. RNAs; MicroRNAs 是近来研究 BA 发病机制的“明星分子”,其在多种疾病的发生发展中起作用,BA 患者血清中可能含有高灵敏度和高特异度的 miRNA 生物标志物。Zahm 等^[29]将 BA 与其他形式的新生儿高胆红素血症患者进行比较,发现 miR-200a、miR-200b、miR-429 在 BA 患者中的表达皆上调,具有一定的诊断价值。另一方面,在另一项具有潜在诊断价值的研究中也报道了 miR-4429 的下调和 miR-4689 的上调^[30]。此外,Peng 等^[31]通过二代测序,与胆汁淤积患者及健康对照组对比,发现 BA 患者血浆中的 miR-140-3p 下调,有一定的诊断价值。有趣的是,该研究试图验证之前已报道的在人类和 BA 模型中可能存在 miR-200 家族、miR-21、miR-29a 以及 miR-222,但只有 miR-200 家族的上调被证实。BA 的发病与免疫系统的失调密切相关,而 microRNA 可通过多种靶基因及信号通路影响 BA 的发生发展及肝纤维化^[32]。microRNA 成为近年来研究的热点,在 BA 的诊断及预后方面体现出一定的价值,可通过测定其水平来预测肝纤维化程度^[33]。

此外,LncRNA 参与 BA 发病机制的研究也在不断深入。近年来,Xiao 等^[34]研究指出,LncRNA H19 可通过调控 S1PR2/SphK2 和 let-7/HMGA2 轴在 BA 胆管细胞增殖及淤胆性肝损伤中发挥关键作用,LncRNA H19 可能是 BA 非侵入性诊断的生物标志物和潜在治疗靶点。Nuerzhati 等^[35]研究发现,LncRNA ANXA2P3 和 ANXA2 可能对肝损伤有保护作用,被认为是 BA 患者的生物标志物。然而,由于缺乏临床大样本验证,RNAs 目前仍停留在 BA 病因研究层面,极少应用于临床诊断。基于 MicroRNAs 在血液循环中的稳定性,未来有望成为 BA 早期筛查项目之一。

二、影像学早期诊断

(一) 超声检查

超声作为一种无创、简便的诊断方法,广泛应

用于 BA 患者的早期诊断。肝门三角形条索征(triangular cord sign, TCS)和胆囊畸形为超声诊断 BA 的两个重要特征,其中胆囊畸形主要指胆囊缺如、体积小、形态不规则、胆囊壁异常、胆囊空虚等^[36]。Takamizawa 等^[37]研究也发现,结合肝门三角形条索征、胆囊长径及胆囊收缩率可较准确地诊断 BA,该研究团队将具有 TCS ≥ 3 mm、胆囊长径 < 15 mm、胆囊收缩率 $< 68\%$ (< 12 周)或 $< 25\%$ (≥ 12 周)特征者判定为阳性;并指出当 TCS 及胆囊长径均为阳性时,诊断 BA 的阳性预测值可达 98%,而当三者均为阴性时,可完全排除 BA。但也有研究指出,超声三角条索征象无法提示 BA 病情的进展^[38]。近年来,有研究提出肝门增大淋巴结的存在是无创诊断 BA 的另一个高度敏感征象,通过肝门部增大的淋巴结、胆囊分型及肝门三角形纤维块,多数 BA 可被识别^[39]。此外,Wu 等^[40]报告了瞬时弹性成像在 BA 和胆汁淤积患者鉴别诊断及随访中的应用,与其他胆汁淤积患者相比,BA 患者 METAVIR 肝组织学评分和肝脏硬度(liver stiffness measurement, LSM)值明显偏高,建议可以采取瞬时弹性成像这种非侵入性方法进行鉴别诊断^[41]。随着研究的深入,实时剪切波弹性成像(ultrasound shear wave elastography, SWE)辅助超声也被证明可用于 BA 与其他胆汁淤积性疾病的鉴别^[42,43]。

Jonathan 等^[44]对 28 例 3 月龄以下婴儿胆汁淤积症(直接胆红素 > 2 mg/dL)和 13 例可能的 BA 患者进行前瞻性研究,比较二维超声、点超声横波弹性成像及实验室检测之间的诊断效能。该研究增加了肝脏横波速度测量,以探究超声 SWE 对 BA 及其他胆汁淤积症患者间的鉴别能力,超声弹性成像时的中位年龄为 37 天(24~52 天),在 BA 及非 BA 患者之间无差异($P = 0.19$),而在 BA 阳性和阴性受试者之间有显著差异。BA 患者的肝纤维化程度可通过实时剪切波弹性成像(shear wave elastography, SWE)辅助超声来反映,表现出较高的灵敏度及特异度,值得进一步推广^[45]。Wang 等^[46]通过建立大鼠胆管结扎模型,发现定量超声造影不仅能反映肝动脉增生,还能反映 Kupffer 细胞的增加。该研究团队猜测,定量超声造影可能是诊断 BA 的一种有价值的非侵入性检查方法。

(二)肝胆核素显像

以往研究表明,放射性肝胆核素显像诊断 BA 具有较高的灵敏度(98.7%),但特异度较低(33%~80%)^[47]。患者检查前需口服苯巴比妥肝酶诱导

剂、使用^{99m}Tc 标记的亚氨基二乙酸衍生物行肠道内显影或肠道、胆囊显影。据报道,苯巴比妥增强肝胆显像在 BA 诊断中具有较高的准确性(灵敏度 100%,特异度 93%,准确性 94.6%),但此检查所需时间较长,且具有一定的放射性风险,同时检查结果的判读影响因素较多,在临床工作中应用受限。

(三)MRCP 和 MRI

MRCP 是一种无创伤的胆胰管成像方法,具有安全、简便、无需造影剂等优点。MRCP 能清楚显示患者扩张的肝内、肝外胆道系统,可进行多方位、多角度的观测。MRCP 对于 BA 的诊断价值并不大,但是对先天性胆管扩张症具有较高的诊断准确性。近年来,有报道基于 MRI 的 BA 诊断决策树模型使 BA 与其他婴幼儿胆汁淤积症的鉴别诊断准确率得到提高,灵敏度为 97.3%,特异度为 94.8%,准确率为 96.2%。目前,将 MRCP 及 MRI 联合应用于 BA 的诊断得到一定的发展,但部分导致胆汁分泌异常的因素可致肝外胆道树识别不佳,对 BA 的诊断造成一定的干扰。同时该检查较为昂贵,相比超声其应用有一定的局限性。

参考文献

- 1 Wang J, Xu Y, Chen Z, et al. Liver immune profiling reveals pathogenesis and therapeutics for biliary atresia [J]. *Cell*, 2020, 183(7):1867-1883. e26. DOI:10.1016/j.cell.2020.10.048.
- 2 Wang KS, Section S, Committee F, et al. Newborn screening for biliary atresia [J]. *Pediatrics*, 2015, 136(6):e1663-e1669. DOI:10.1542/peds.2015-3570.
- 3 Matsui A, Ishikawa T. Identification of infants with biliary atresia in Japan [J]. *Lancet*, 1994, 343(8902):925. DOI:10.1016/S0140-6736(94)90052-3.
- 4 Chen SM, Chang MH, Du JC, et al. Screening for biliary atresia by infant stool color card in Taiwan [J]. *Pediatrics*, 2006, 117(4):1147-1154. DOI:10.1542/peds.2005-1267.
- 5 Zheng J, Ye Y, Wang B, et al. Biliary atresia screening in Shenzhen: implementation and achievements [J]. *Arch Dis Child*, 2020, 105(8):720-723. DOI:10.1136/archdischild-2019-317787.
- 6 Franciscovich A, Vaidya D, Doyle J, et al. PoopMD, a mobile health application, accurately identifies infant acholic stools [J]. *Plos One*, 2015, 10(7):e0132270. DOI:10.1371/journal.pone.0132270.
- 7 Hoshino E, Hayashi K, Suzuki M, et al. An iPhone application using a novel stool color detection algorithm for biliary

- atresia screening[J]. *Pediatric Surgery International*, 2017, 33(10):1115-1121. DOI:10.1007/s00383-017-4146-8.
- 8 Gu YH, Yokoyama K, Mizuta K, et al. Stool color card screening for early detection of biliary atresia and long-term native liver survival;a 19-year cohort study in Japan[J]. *J Pediatr*, 2015, 166(4):897-902. e891. DOI:10.1016/j.jpeds.2014.12.063.
 - 9 Molinaro A, Wahlstrom A, Marshall HU. Role of bile acids in metabolic control[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2018, 29(1):31-41. DOI:10.1016/j.tem.2017.11.002.
 - 10 Kakiyama G, Pandak WM, Gillevet PM, et al. Modulation of the fecal bile acid profile by gut microbiota in cirrhosis[J]. *J Hepatol*, 2013, 58(5):949-955. DOI:10.1016/j.jhep.2013.01.003.
 - 11 Wang J, Qian T, Jiang J, et al. Gut microbial profile in biliary atresia;a case-control study[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2020, 35(2):334-342. DOI:10.1111/jgh.14777.
 - 12 Shinka T, Inoue Y, Ohse M, et al. Simple and quantitative analysis of urinary sulfated tauro-and glycodihydroxycholeic acids in infant with cholestasis by electrospray ionization mass spectrometry[J]. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*, 2007, 855(1):104-108. DOI:10.1016/j.jchromb.2007.04.010.
 - 13 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.
 - 14 Suzuki M, Muraji T, Obatake M, et al. Urinary sulfated bile acid analysis for the early detection of biliary atresia in infants[J]. *Pediatr Int*, 2011, 53(4):497-500. DOI:10.1111/j.1442-200X.2010.03268.x.
 - 15 Li WW, Yang Y, Dai QG, et al. Non-invasive urinary metabolomic profiles discriminate biliary atresia from infantile hepatitis syndrome [J]. *Metabolomics*, 2018, 14(7):90. DOI:10.1007/s11306-018-1387-z.
 - 16 Powell JE, Keffler S, Kelly DA, et al. Population screening for neonatal liver disease: potential for a community-based programme[J]. *J Med Screen*, 2003, 10(3):112-116. DOI:10.1177/096914130301000303.
 - 17 沈中阳, 夏强, 詹江华. 胆道闭锁诊断及治疗指南(2018版)[J]. *中华小儿外科杂志*, 2019, 35(11):2435-2440. DOI:10.3969/j.issn.1001-5256.2019.11.009.
Shen ZY, Xia Q, Zhan JH. Guidelines for Diagnosing and Treating Biliary Atresia (2018 Edition) [J]. *Chin J Ped Surg*, 2019, 35(11):2435-2440. DOI:10.3969/j.issn.1001-5256.2019.11.009.
 - 18 Harpavat S, Garcia-Prats JA, Anaya C, et al. Diagnostic yield of newborn screening for biliary atresia using direct or conjugated bilirubin measurements[J]. *JAMA*, 2020, 323(12):1141-1150. DOI:10.1001/jama.2020.0837.
 - 19 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.
 - 20 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.
 - 21 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.
 - 22 Russo P, Magee JC, Anders RA, et al. Key histopathologic features of liver biopsies that distinguish biliary atresia from other causes of infantile cholestasis and their correlation with outcome;a multicenter study[J]. *Am J Surg Pathol*, 2016, 40(12):1601-1615. DOI:10.1097/PAS.0000000000000755.
 - 23 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.
 - 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):eaan8462. DOI:10.1126/scitranslmed.aan8462.
 - 25 Wu JF, Jeng YM, Chen HL, et al. Quantification of serum matrix metalloproteinase 7 levels may assist in the diagnosis and predict the outcome for patients with biliary atresia [J]. *J Pediatr*, 2019, 208:30-37. e1. DOI:10.1016/j.jpeds.2018.12.006.
 - 26 Jiang J, Wang J, 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.
 - 27 Honsawek S, Praianantathavorn K, Chongsrisawat V, et al. High serum matrix metalloproteinase-3 and liver stiffness in postoperative biliary atresia[J]. *Pediatr Surg Int*, 2011, 27(7):681-687. DOI:10.1007/s00383-010-2816-x.
 - 28 Nadler EP, Patterson D, Violette S, et al. Integrin alphavbeta6 and mediators of extracellular matrix deposition are up-regulated in experimental biliary atresia[J]. *J Surg Res*, 2009, 154(1):21-29. DOI:10.1016/j.jss.2008.05.023.
 - 29 Zahm AM, Hand NJ, Boateng LA, et al. Circulating microRNA is a biomarker of biliary atresia[J]. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 2012, 55(4):366-369. DOI:10.1097/MPG.0b013e318264e648.
 - 30 Dong R, Shen Z, Zheng C, et al. Serum microRNA microar-

- ray analysis identifies miR-4429 and miR-4689 are potential diagnostic biomarkers for biliary atresia[J]. *Sci Rep*, 2016,6;21084. DOI:10.1038/srep21084.
- 31 Peng X, Yang L, Liu H, et al. Identification of circulating MicroRNAs in biliary atresia by next-generation sequencing[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2016, 63(5):518-523. DOI:10.1097/MPG.0000000000001194.
 - 32 Olaizola P, Lee-Law PY, Arbelaz A, et al. MicroRNAs and extracellular vesicles in cholangiopathies[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2018, 1864(4 Pt B):1293-1307. DOI:10.1016/j.bbdis.2017.06.026.
 - 33 Esparza-Baquer A, Labiano I, Bujanda L, et al. MicroRNAs in cholangiopathies: Potential diagnostic and therapeutic tools[J]. *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, 2016, 40(1):15-27. DOI:10.1016/j.clinre.2015.10.001.
 - 34 Xiao Y, Liu R, Li X, et al. Long noncoding RNA H19 contributes to cholangiocyte proliferation and cholestatic liver fibrosis in biliary atresia[J]. *Hepatology*, 2019, 70(5):1658-1673. DOI:10.1002/hep.30698.
 - 35 Nuerzhati Y, Dong R, Song Z, et al. Role of the long non-coding RNA Annexin A2 pseudogene 3/Annexin A2 signaling pathway in biliary atresia associated hepatic injury[J]. *Int J Mol Med*, 2019, 43(2):739-748. DOI:10.3892/ijmm.2018.4023.
 - 36 Zhou L, Shan Q, Tian W, et al. Ultrasound for the diagnosis of biliary atresia: a Meta-analysis[J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2016, 206(5):W73-W82. DOI:10.2214/AJR.15.15336.
 - 37 Takamizawa S, Zaima A, Muraji T, et al. Can biliary atresia be diagnosed by ultrasonography alone? [J]. *J Pediatr Surg*, 2007, 42(12):2093-2096. DOI:10.1016/j.jpedsurg.2007.08.032.
 - 38 Endo K, Yoshida M, Yokoi A. Triangular cord sign on ultrasonography does not indicate disease progression of biliary atresia[J]. *Indian J Pediatr*, 2019, 86(7):656-657. DOI:10.1007/s12098-019-02967-8.
 - 39 Weng Z, Zhou L, Wu Q, et al. Enlarged hepatic hilar lymph node: an additional ultrasonographic feature that may be helpful in the diagnosis of biliary atresia[J]. *Eur Radiol*, 2019, 29(12):6699-6707. DOI:10.1007/s00330-019-06339-w.
 - 40 Wu JF, Lee CS, Lin WH, et al. Transient elastography is useful in diagnosing biliary atresia and predicting prognosis after hepatopuertoenterostomy [J]. *Hepatology*, 2018, 68(2):616-624. DOI:10.1002/hep.29856.
 - 41 沈秋龙, 陈亚军, 彭春辉, 等. 肝脏硬度测量值预测胆道闭锁术后五年自体肝生存的价值研究[J]. *临床小儿外科杂志*, 2020, 19(6):486-490, 512. DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2020.06.005.
 - Shen QL, Chen YJ, Peng CH, et al. Value of liver hardness measurement in predicting 5-year survival of autogenous liver after biliary atresia[J]. *J Clin Ped Sur*, 2020, 19(6):486-490, 512. DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2020.06.005.
 - 42 Hanquinet S, Courvoisier DS, Rougemont AL, et al. Acoustic radiation force impulse sonography in assessing children with biliary atresia for liver transplantation[J]. *Pediatr Radiol*, 2016, 46(7):1011-1016. DOI:10.1007/s00247-016-3565-3.
 - 43 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. e63. DOI:10.1016/j.jpeds.2019.05.048.
 - 44 Duan X, Peng Y, Liu W, et al. Does Supersonic shear wave elastography help differentiate biliary atresia from other causes of cholestatic hepatitis in infants less than 90 days old? compared with grey-scale US[J]. *Biomed Res Int*, 2019, 2019:9036362. DOI:10.1155/2019/9036362.
 - 45 李娜, 盛长青. SWE 辅助超声诊断胆道闭锁患者的应用价值[J]. *现代消化及介入诊疗*, 2019, 24(11):1351-1353, 1357. DOI:10.3969/j.issn.1672-2159.2019.11.034.
 - Li N, Sheng CQ. Application value of SWE assisted ultrasound in the diagnosis of children with biliary atresia[J]. *Modern Digestion & Intervention*, 2019, 24(11):1351-1353, 1357. DOI:10.3969/j.issn.1672-2159.2019.11.034.
 - 46 Wang Y, Xie X, Cao Q, et al. Quantitative contrast-enhanced ultrasound by sonazoid in the early diagnosis of biliary atresia: an experimental study of rats with bile duct ligation[J]. *Ultrasound Med Biol*, 2019, 45(10):2767-2776. DOI:10.1016/j.ultrasmedbio.2019.06.409.
 - 47 Feldman AG, Mack CL. Biliary atresia: clinical lessons learned[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2015, 61(2):167-175. DOI:10.1097/MPG.0000000000000755.

(收稿日期:2020-07-25)

本文引用格式:程珍, 吴宙光, 叶泳钦. 胆道闭锁无创诊断现状与研究进展[J]. *临床小儿外科杂志*, 2021, 20(8):785-790. DOI:10.12260/lcexwkzz.2021.08.015.

Citing this article as: Cheng Z, Wu ZG, Ye YQ. Recent advances in noninvasive diagnosis of biliary atresia in early stage[J]. *J Clin Ped Sur*, 2021, 20(8):785-790. DOI:10.12260/lcexwkzz.2021.08.015.