

• 标准 • 方案 • 指南 •

阿拉杰里综合征相关肝病诊治共识(2024)

中国罕见病联盟遗传性肝病分会

中华医学会儿科学分会感染学组

中华儿科杂志编辑委员会

通信作者:王建设,复旦大学附属儿科医院感染传染科,上海 201102, Email:

jshwang@shmu.edu.cn

【摘要】 阿拉杰里综合征是儿科胆汁淤积性肝病的重要遗传病因,也是伴有多系统受累的最常见的胆汁淤积症病因。因为相对罕见,且临床表现多变,造成误诊和漏诊相当常见,进而延误治疗。为改进对阿拉杰里综合征相关肝病的管理,中国罕见病联盟遗传性肝病分会等组织了儿科肝病相关专家经过证据筛查和反复讨论共同制订了“阿拉杰里综合征相关肝病诊治共识(2024)”,旨在更好地指导临床实践,帮助儿科医生尽早识别该病,并通过科学管理以改善患儿预后。

基金项目:国家重点研发计划(2021YFC2700800)

Expert consensus on diagnosis and treatment of Alagille syndrome associated liver disease (2024)

The Society of Genetic Liver Disease, China Alliance for Rare Diseases; the Subspecialty Group of Infectious Diseases, the Society of Pediatrics, Chinese Medical Association; the Editorial Board, Chinese Journal of Pediatrics

Corresponding author: Wang Jianshe, Department of Infectious Diseases, Children's Hospital of Fudan University, Shanghai 201102, China, Email: jshwang@shmu.edu.cn

阿拉杰里综合征(Alagille syndrome, ALGS)(OMIM #118450)是由 NOTCH 信号通路中的 JAG1 基因或 NOTCH2 基因变异引起的常染色体显性遗传的多系统疾病。随着分子诊断的普及,全球 ALGS 的估算发病率由最初的 1/7 万提升为 1/5 万至 1/3 万^[1],国内仍缺乏相关流行病学资料。ALGS 患儿可表现多系统、器官异常,肝内小叶间胆管缺乏引发的胆汁淤积是常见的临床表现^[2-3],其他表现包括特殊面容、心血管系统、骨骼、肾脏、眼睛等异常。一些生化或临床指标可一定程度预测患儿的肝脏结局,早期对这些风险因素进行干预,有望改善患儿的临床预后。国内外尚无针对 ALGS 的专病共识或指南,在中国罕见病联盟遗传性肝病分会

支持下,相关专家基于 ALGS 相关证据进行了系统检索和评价,并结合临床诊治经验进行反复讨论,制订了“阿拉杰里综合征相关肝病诊治共识(2024)”(以下简称本共识),以促进对 ALGS 的精准诊治。

一、共识制订过程

1. 组建共识专家组:2023 年 10 月由中国罕见病联盟遗传性肝病分会、中华医学会儿科学分会感染学组和中华儿科杂志编辑委员会共同发起,由 5 位专家执笔,并另外邀请了 15 位儿科肝病领域具有丰富临床和基础研究经验的专家共同制订。

2. 文献综述:工作组成员根据国内外 ALGS 的研究现状,结合临床工作经验,选定 5 个临床问题

DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20240330-00229

收稿日期 2024-03-30 本文编辑 刘瑾

引用本文:中国罕见病联盟遗传性肝病分会,中华医学会儿科学分会感染学组,中华儿科杂志编辑委员会.阿拉杰里综合征相关肝病诊治共识(2024)[J].中华儿科杂志,2024,62(8):706-714. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20240330-00229.



并进行文献检索:(1)如何定义和识别 ALGS;(2)如何诊断与鉴别 ALGS;(3)如何治疗和管理 ALGS;(4)ALGS 的肝脏临床结局;(5)可用于临床实践的 ALGS 肝脏相关预后因素。计算机检索中国知网、万方全文数据库、维普数据库、中国生物医学文献服务系统、Pubmed、Embase、The Cochrane Library、Web of Science,检索式由“Alagille 病”“Alagille 综合征”“Alagille disease”“Alagille syndrome”等相关词汇以逻辑符号组成,检索时间为建库至 2024 年 1 月,语种限定为中文或英文。根据临床问题,首先通过阅读文献题目及摘要排除不相关文献。对符合纳入标准的文献,通读全文提取文献证据。文献检索发现病例报告、病例系列研究和有限数量的队列研究是主要的证据基础,但其循证医学证据等级较低,因此采用专家会议法制订本共识。根据共识工作组的证据综述,由 5 位执笔人拟定了初稿和需要讨论的内容,主要包括 17 条专家共识,涉及 ALGS 的临床特征、诊断、预后和治疗等方面。

3. 共识会议:2024 年 1 至 3 月进行了 2 轮专家会议。第 1 轮专家会议以线下方式开展,会前将工作组拟定的推荐意见、证据综述和依据的证据文献以邮件形式发送至专家组成员。专家组成员结合文献证据及临床经验,充分讨论后对每条意见进行投票(选择同意与否),并填写补充意见。专家填写同意的比例 $\geq 75\%$ 认为该条目达成共识推荐。共识工作组总结首轮专家会议调查结果,共收回 18 份有效问卷。17 条推荐意见中共 13 条投票达成共识,4 条未通过。共识工作组根据讨论结果,对首轮通过的条目进行优化,对未达成共识的条目进行修改,其中 1 条修改后通过。第 2 轮专家会议以线上方式开展,全部 20 位工作组及专家组成员参与。专家组对共识中仍存在的争议进行充分讨论,并对每条推荐意见按照 5 级进行投票,1 分为强烈反对,2 分为反对,3 分为中立,4 分为赞成,5 分为强烈赞成。推荐意见“共识水平”取所有专家打分的平均值,以 5 分制(100%)计算得分占比,作为每条意见的共识水平。

二、ALGS 的临床表现

(一)肝脏特征

肝脏受累是 ALGS 最主要的临床特征,见于 95% 以上的 ALGS 患儿^[3]。胆汁淤积是最常见的肝病表现,多在生后不久即出现。生后早期出现胆汁淤积的患儿肝病表现常更严重,且更易出现肝脏并发症。瘙痒是胆汁淤积的重要表现。胆汁淤积性

瘙痒可见于 74% 的 ALGS 患儿,首次出现的年龄 12(6.2, 25.9)月龄^[3]。胆汁淤积性瘙痒和黄瘤可严重影响生活质量^[4-5]。

实验室检查常发现血清总胆红素、直接胆红素、丙氨酸转氨酶、天冬氨酸转氨酶、 γ -谷氨酰转氨酶和总胆汁酸升高,可伴有胆固醇和甘油三酯升高^[6]。全球 ALGS 联盟(global Alagille alliance, GALA)收集的患儿首次确诊时总胆红素 40.2(9.9, 180) $\mu\text{mol/L}$,其中在新生儿期发生胆汁淤积的患儿 6 月龄内的总胆红素 136.8(99.2, 177.8) $\mu\text{mol/L}$ 。血胆固醇过高可形成黄瘤,黄瘤首次出现时血清总胆固醇 16.7(10.3, 26.4) mmol/L ^[3]。当出现门静脉高压合并脾肿大时,血常规可能显示白细胞和血小板减少,但白蛋白和国际标准化比值大多正常^[7]。

ALGS 典型的病理表现是小叶间胆管减少或缺乏。准确的病理诊断要求肝活检标本必须包含 6~10 个汇管区,小叶间胆管与汇管区的数量比 <0.5 定义为胆管减少或缺乏^[8-9]。胆管减少或缺乏和肝纤维化的发生率随年龄增长而显著增加。GALA 研究中,ALGS 患儿 <6 、6~24 和 >24 月龄接受肝活检发现胆管减少或缺乏的比例分别为 0.64、0.73 和 0.87($P<0.001$),发现肝纤维化的比例分别为 0.22、0.37 和 0.45($P<0.001$);311 例 ALGS 患儿在新生儿期发生胆汁淤积并在出生后 3 个月内进行了肝活检,其中仅 65% 的患儿表现为小胆管减少或缺乏,22% 小胆管增生和(或)小胆管内胆栓^[3]。小胆管增生和小胆管内胆栓类似于胆道闭锁的病理表现^[3, 10],所以不能仅凭病理表现和胆道闭锁作出鉴别。

专家共识 1:胆汁淤积是 ALGS 常见的肝脏表现,血清总胆红素、直接胆红素、总胆汁酸、转氨酶、 γ -谷氨酰转氨酶常升高。胆汁淤积性瘙痒可严重影响患儿生活质量。共识水平 97%。

专家共识 2:小叶间胆管减少或缺乏是 ALGS 典型的病理表现,但部分患儿可不出现,部分小婴儿甚至可有胆管增生。因此,小叶间胆管减少或缺乏并非诊断所必需。共识水平 94%。

(二)其他脏器受累的临床特征

1. 心血管:80%~97% ALGS 患儿存在心血管受累,尤其是右心受累^[11-17]。肺动脉分支狭窄或发育不全是 ALGS 最常见的心脏异常(76%),其次为法洛四联症(12%)。相比于 JAG1 基因变异患儿,NOTCH2 基因变异患儿心脏受累较少^[18]。综合征型胆道闭锁也可有心脏畸形,但该病在我国发生率

非常低,因此胆汁淤积同时有心脏病理性杂音的中国患儿更大可能是 ALGS。

30%~40% 的患儿可有周围血管受累^[19-20],是导致死亡的重要原因。需要特别注意颅内血管异常,因为颅内出血会增加致死或致残风险。其他周围血管异常可包括颈动脉单侧或双侧狭窄、基底动脉瘤、大脑中动脉瘤、内脏动脉狭窄等。

2. 骨骼:蝶形椎骨是 ALGS 中最常见的骨骼异常^[17, 21-22],主要见于胸椎,有助于区分 ALGS 和其他胆汁淤积性疾病^[23]。ALGS 患儿非外伤性长骨骨折风险增加^[24],其病因主要是慢性胆汁淤积所致维生素 D 缺乏和 NOTCH 通路异常所致成骨细胞活性降低^[25],从而导致骨量不足^[24]。研究发现骨密度和骨矿物质含量与血胆红素和胆汁酸水平呈负相关^[25-26]。具有诊断价值的椎骨异常包括蝶形椎骨(椎骨发育不完全),隐性脊柱裂,腰椎椎弓根间隙异常狭窄,相邻椎体、半椎体融合。NOTCH2 基因变异所致的椎体异常发生率低于 JAG1 基因变异患儿(10% 比 64%)^[18]。

3. 面容:特征性面容表现为前额宽阔突出、眼窝凹陷,有时可见睑裂上斜、耳廓突出、鼻梁挺直而鼻尖呈蒜头状,尖下巴,脸部轮廓呈倒三角形,可见于 77%~96% 的患儿^[17, 22, 27-30]。不同人种面容特征可有不同,但有经验的专家可通过面容识别多数的 ALGS 患儿^[31]。NOTCH2 基因变异所致的特征性面容发生率低于 JAG1 基因变异患儿(20% 比 97%)^[18]。

4. 眼部:最常见的是角膜后胚胎环,常出现在角膜内皮和色素层小梁组织的交界处,可见于 61%~70% 的 ALGS 患儿^[15, 21-22, 32],是该病诊断的主要特征之一,但也见于 8%~15% 的正常人^[15]。其他有诊断价值的眼科异常有视网膜病变、虹膜发育不全、视盘异常。

5. 肾脏:39%~85% 的 ALGS 患儿在超声检查中发现肾脏异常和(或)通过血清生化检测诊断为肾脏疾病^[22, 33-34],其中肾发育不良最常见,其次是肾小管酸中毒、膀胱输尿管反流和尿路梗阻^[34]。

(三)生长发育特征

大多数的 ALGS 患儿存在生长受限^[1]。1~12 岁的 ALGS 患儿的生长受限相比胆道闭锁更明显,包括矮小症、营养不良、脂肪和肌肉量不足等^[35]。

专家共识 3:心血管受累是 ALGS 的重要临床特征,可严重影响 ALGS 预后,需要特别关注心脏杂音或心血管疾病的表现。中国胆汁淤积患儿合

并心脏杂音应考虑 ALGS 的可能。共识水平 92%。

专家共识 4:蝶形椎骨和特殊面容可作为鉴别 ALGS 和其他胆汁淤积症患儿的重要依据。共识水平 93%。

三、诊断和鉴别诊断

作为一种累及多系统的常染色体显性遗传病,ALGS 的诊断需综合考虑临床表现、家族史、肝脏病理改变和基因变异等依据。

1. 病史采集和体格检查:询问现病史、既往史、家族史。关注 ALGS 的面容特征、是否存在皮肤黄瘤;心脏听诊是否存在杂音;腹部检查关注肝脾大小、质地以及有无腹腔积液和腹壁静脉曲张等;眼科检查是否存在角膜后胚胎环。

2. 辅助检查:(1)实验室检查:血常规和网织红细胞计数、尿常规、肝肾功能、空腹血脂和凝血功能,脂溶性维生素等。(2)影像学检查:腹部超声可用于评价肝脏大小、质地、硬度,有无占位、血管异常,有无脾脏、肾脏异常等。ALGS 常见胆囊形状异常(如小胆囊、裂隙状胆囊),但肝门三角征和肝动脉增宽少见^[36-37]。ALGS 患儿门静脉附近常出现较大的良性结节样改变,可依靠磁共振成像与肝细胞癌区分^[38],以避免非必要的手术干预^[39]。同位素肝胆显像检查可能将 ALGS 误诊为胆道闭锁^[22]。超声心动图可用于评价心脏结构异常。脊柱 X 线可发现蝶形椎骨等异常^[40]。

3. 基因检测:JAG1 基因和 NOTCH2 基因变异在不同地区人群均有报道^[18, 41-48]。JAG1 基因变异大多数(83%)为导致蛋白截短的变异,约 15% 为错义变异^[49]。大型队列研究未发现 JAG1 基因变异基因型与 ALGS 表型的相关性:具有相同基因变异的家庭成员可能具有截然不同的临床表型^[50];错义、无义、移码变异的患儿,轻、重临床表型的患儿占比也没有差异^[50-51]。NOTCH2 基因致病变异发生率很低,在正常人数据库中常无记载,因此可将正常人数据库中无记载作为预测 NOTCH2 基因变异致病性的初筛标准^[52]。临床通常使用二代测序进行致病变异检测,同时检测 JAG1 基因和 NOTCH2 基因的序列和拷贝数变异。若未发现致病变异,但仍高度怀疑 ALGS 的病例,可考虑结构变异检测^[53]。

4. 组织学检查:如基因检查未能发现 ALGS 的致病变异,可考虑肝活检病理检查,判断是否存在小叶间胆管减少或缺乏。需要注意的是胆管缺乏并非 ALGS 的特有病理特征,亦可见于其他遗传性、代谢性、感染、免疫性疾病,或继发于药物引起

的胆管消失综合征等。此外,≤6 月龄的患儿中约 21% 存在小胆管增生^[3],需结合临床表现和分子生物学特征进一步甄别。

5. 诊断标准:胆汁淤积性肝病患儿中 ALGS 的诊断标准包括家族史、其他临床表现、基因变异和病理改变 4 个维度。无明确 ALGS 家族史的胆汁淤积患儿,5 项临床标准(特殊面容、心脏杂音、脊柱异常、肾脏异常、眼部特征)中满足 4 项及以上;或 5 项临床标准满足 3 项,同时病理上存在小叶间胆管缺乏;或 5 项临床标准中满足 1 项及以上,同时检测到 JAG1 基因或 NOTCH2 基因致病性变异,均可诊断为 ALGS。有明确 ALGS 家族史的胆汁淤积患儿,5 项临床标准中满足 1 项及以上,或检测到 JAG1 基因或 NOTCH2 基因致病性变异可诊断为 ALGS^[54-55]。

6. 诊断路径:由于生化、组织学、影像学特征和临床症状与胆道闭锁有重叠,仍有一定比例 ALGS 被误诊为胆道闭锁并进行 Kasai 手术。相关家族史、特征面容、听诊心脏杂音和 X 线检查蝶形椎骨有助于鉴别诊断^[40]。如时间允许,可选择行 JAG1 基因和 NOTCH2 基因检测。推荐 ALGS 的诊断路径见图 1。

专家共识 5:ALGS 诊断需综合考虑临床表现、家族史、基因变异和病理改变等依据。共识水平 97%。

专家共识 6:对于临床表现和家族史疑似 ALGS 的患儿,推荐行基因检测。绝大多数 ALGS 患儿可检测到 JAG1 基因或 NOTCH2 基因致病变异。共识水平 95%。

专家共识 7:如基因检测未能发现致病变异,推荐进行肝活检。满足至少 3 个 ALGS 临床特征,同时肝脏病理发现小叶间胆管减少或缺乏,可诊断 ALGS。共识水平 93%。

四、临床结局与预后风险因素

(一)临床结局

ALGS 患儿的结局主要取决于肝脏和心脏疾病的严重程度。ALGS 肝脏相关不良事件包括临床门静脉高压表现、移植或死亡。GALA 研究显示 51.5% 的 ALGS 患儿到 10 岁时,66.0% 到 18 岁时,经历至少 1 次肝脏相关不良事件;导致死亡的主要原因分别为:肝脏(包括肝移植)相关并发症(22%),年龄 2.8(1.6, 6.7)岁;心脏相关并发症(18%),年龄 1.1(0.5, 4.5)岁;多器官功能衰竭(15%),年龄 3.9(3.0, 7.0)岁;非心脏血管并发症(15%),年龄

2.2(1.5, 3.2)岁;不同地区患儿的自体肝生存率(native liver survival, NLS)存在显著性差异,在出现过新生儿胆汁淤积的 ALGS 患儿中,到 18 岁时亚洲人群的 NLS 最高,约为 68%^[3]。

专家共识 8:肝脏和心脏疾病的严重程度是影响 ALGS 患儿预后的主要因素。共识水平 97%。

(二)与肝脏临床结局相关的单因素和多因素证据

探索可靠的风险预测因素有助于对 ALGS 患儿进行风险分层,并指导有效的卫生资源分配和及时转诊进行必要的肝移植治疗。

1. 新生儿胆汁淤积:常预示更差的预后^[3, 5]。伴和不伴新生儿胆汁淤积的 ALGS 患儿的 10 年生存率分别为 89% 比 100%, 18 年生存率为 86% 比 97%($P<0.001$)^[3]。

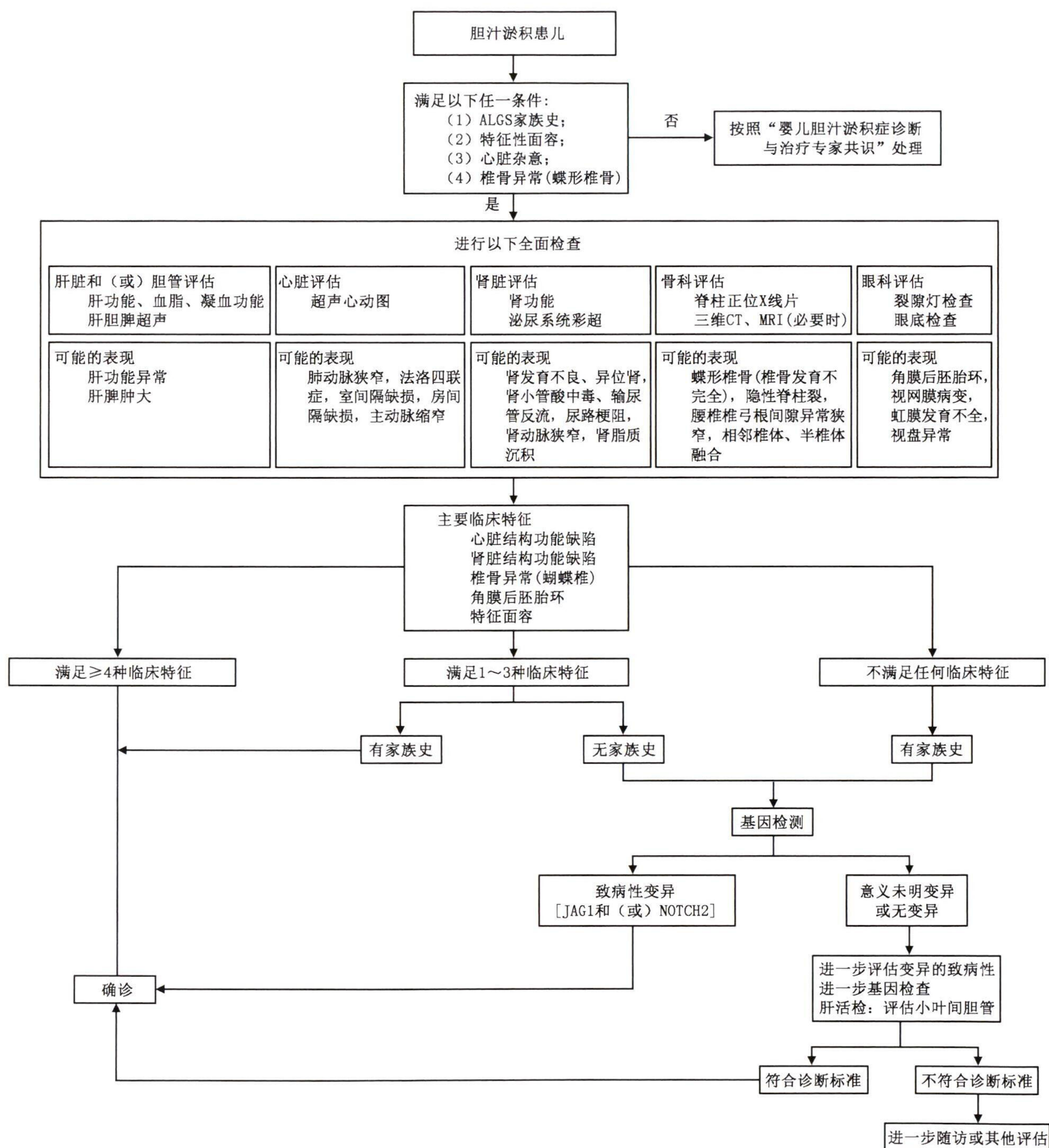
2. 胆红素水平:总胆红素、直接胆红素水平等与 ALGS 患儿肝移植或死亡显著相关^[3, 56]。6~12 月龄,总胆红素 $<85.5 \mu\text{mol/L}$ 的患儿 18 岁 NLS 达 79.0%,总胆红素水平在 $85.5\sim 171.1 \mu\text{mol/L}$ 及 $\geq 171.1 \mu\text{mol/L}$ 的患儿 18 岁时 NLS 分别为 31.6% 和 18.2%($P<0.001$)^[3]。出生 1 年后,大多数轻度肝病表型患儿的总胆红素低于 $65.0 \mu\text{mol/L}$,且在 12~24 月龄迅速下降;总胆红素高于 $65.0 \mu\text{mol/L}$,远期发生肝脏严重表型的风险增高 9.9 倍(95%CI 3.5~28)^[56]。总胆红素将随着时间推移而下降,预后好的患儿下降幅度更大。

3. 胆汁酸水平:3 岁前的总胆汁酸也是肝脏临床结局的重要预测因子。即使 1 年内总胆红素下降至 $34.2 \mu\text{mol/L}$ 以下,总胆汁酸 $>102.0 \mu\text{mol/L}$ 的患儿肝脏相关临床事件(如死亡、肝移植和门静脉高压表现)的风险仍显著升高^[57]。

4. 多羟基胆汁酸:如牛磺四羟基胆汁酸和甘氨酸猪胆酸的浓度在预后良好的患儿中显著高于预后不良的患儿(曲线下面积分别为 0.836 和 0.782)。其中,牛磺四羟基胆汁酸的预测准确率 88.00%(灵敏度 92.31%,特异度 83.33%);甘氨酸猪胆酸 $>607.7 \text{ nmol/L}$ 与 NLS 相关($OR=13.03$, 95%CI 2.662~63.753, $P=0.002$)^[58]。

5. 肝纤维化:5 岁以前肝活检发现肝纤维化的患儿发生严重的长期肝脏表型风险增加 3.3 倍(95%CI 1.4~7.9)^[56]。

6. Kasai 手术:由于生化、组织学和影像学特征的显著重叠,ALGS 常被误诊为胆道闭锁。ALGS 患儿接受 Kasai 手术可能导致预后更差,肝移植和死



注:ALGS为阿拉杰里综合征;MRI为磁共振成像

图1 胆汁淤积性肝病中ALGS诊断路径

亡风险增加^[3, 10, 16, 59]。

7. 瘙痒: 回肠胆汁酸转运体(ileal bile acid transporter, IBAT)抑制剂临床试验中,治疗48周时瘙痒的改善程度是无事件(包括胆汁转流手术、失代偿、肝移植或死亡)生存的显著预测因素。瘙痒评分下降>1分的患儿4年无事件生存率高于下降≤1分的患儿(88%比57%, $P=0.0046$)^[60]。多因素分析显示在满足总胆红素<111.2 μmol/L、总胆汁酸<

200.0 μmol/L、瘙痒评分下降>1分的患儿中6年无事件生存率为91%,在不满足上述任一项的患儿中仅为33%^[60]。肝纤维化、黄瘤合并血清总胆红素高于65.0 μmol/L的Logistic回归模型显示3种变量结合将受试者工作特征曲线下面积提高到0.792^[56]。

专家共识9:早期胆红素水平具有重要预后判断价值。ALGS患儿6~12月龄总胆红素>85.5 μmol/L, >12~24月龄总胆红素>65.0 μmol/L,

提示不良的肝脏结局。共识水平 91%。

专家共识 10:血清总胆汁酸水平和胆汁酸组分也是肝脏临床结局的重要预测因子。3 岁前总胆汁酸 $>102.0 \mu\text{mol/L}$ 的 ALGS 患儿发生肝脏相关不良事件的风险增加;血多羟基胆汁酸的浓度升高提示预后良好。共识水平 91%。

五、ALGS 肝病的治疗和管理

(一) 营养支持

ALGS 慢性胆汁淤积儿童能量需求是同年龄正常儿童的 130%~150%。鉴于普通脂肪吸收差^[61],建议饮食中添加中链甘油三酯,占总脂肪的 30%~50%。对于婴儿,可使用特殊配方,或在标准配方或母乳中添加中链甘油三酯,对仍不能满足热量需求的患儿,可考虑鼻饲喂养^[62]。受腹腔积液影响,终末期肝病患儿的体重不能正确反映营养状态,需密切监测中上臂围评估营养状况^[63]。

根据病情每 1~6 个月检测血清维生素 A、D 和 E 水平以及凝血酶原时间(反映维生素 K 营养状态)^[6]。如提示脂溶性维生素缺乏,应及时进行个性化补充,并观察 1 个月以上,判断是否达到正常水平。

专家共识 11:ALGS 患儿需进行个性化营养支持。胆汁淤积的患儿应补充中链甘油三酯和脂溶性维生素,并定期监测营养状态和脂溶性维生素水平。共识水平 96%。

(二) 针对胆汁淤积及瘙痒的药物治疗

传统药物包括熊去氧胆酸、考来烯胺、利福平等。熊去氧胆酸通常作为胆汁淤积和相关瘙痒的基础治疗,可根据病情增加其他药物^[64]。

IBAT 抑制剂可通过抑制胆汁酸的肠肝循环来减轻高负荷的胆汁酸对肝脏的毒性作用以改善胆汁淤积。已有两种 IBAT 抑制剂先后(氯马昔巴特 2021 年 9 月 23 日,奥维昔巴特 2023 年 6 月 13 日)获美国食品药品监督管理局批准用于治疗 ALGS 患儿的胆汁淤积性瘙痒^[65-68]。氯马昔巴特于 2023 年 5 月在我国获批。

氯马昔巴特可用于 ≥ 3 月龄 ALGS 患儿的治疗。GALA 真实世界数据发现使用氯马昔巴特治疗可使 ALGS 患儿 6 年临床事件(胆汁转流手术、肝硬化失代偿、肝移植或死亡)风险降低 70%^[69]。

专家共识 12:熊去氧胆酸、考来烯胺、利福平是治疗 ALGS 患儿胆汁淤积及瘙痒的经验用药。共识水平 96%。

专家共识 13:回肠胆汁酸转运体抑制剂获批

用于治疗 ALGS 患儿的胆汁淤积性瘙痒。氯马昔巴特的长期治疗有望降低肝脏相关不良事件风险。共识水平 92%。

(三) 肝脏移植

肝移植手术是 ALGS 终末期肝病患儿的有效治疗措施。等待肝移植的患儿病情迅速恶化是 ALGS 死亡的重要原因之一^[70]。

1. 适应证:进行性胆汁淤积引起的终末期肝病和(或)门静脉高压症并发症(如腹腔积液和静脉曲张出血)。移植对患儿生长发育方面的获益仍不明确,现有证据不足以支持生长受限作为移植适应证^[63]。

2. 受体评估:在确定为 ALGS 患儿肝移植前,应对患儿进行多系统综合评估。(1)心脏:由于严重的心脏表型,一些 ALGS 患儿存在肝移植的禁忌证。约 1/4 的 ALGS 患儿在肝移植前后需通过介入或手术对心脏异常进行干预^[13]。在肝移植前需对患儿心血管系统进行详细的评估,以保证患儿的安全^[70-71]。(2)血管:评估腹部血管,以便对手术操作的影响和风险做好预案^[72]。评估中枢神经血管以避免全身麻醉时脑血容量和血压的改变增加脑缺血或出血损伤的风险^[70]。(3)骨骼:ALGS 患儿存在肝移植后骨折的风险。由于肝移植后维生素 D 缺乏和全身类固醇激素的使用,患儿术后 3 个月内骨密度下降,可能增加骨折风险;可在钙和维生素 D 补充的基础上增加双膦酸盐治疗,来降低骨折风险^[73]。(4)肾脏:许多免疫抑制药物会加重肾脏负担,需在移植前评估肾脏异常,肝移植后需尽量避免使用肾脏损伤性免疫抑制剂。肝移植后的长期随访中有发生慢性肾病和终末期肾病的风险。肾病高危患儿肝移植后 14 年的肾功能保存率为 79.3%。肝移植后新发高血压是与慢性肾病进展相关的独立风险因素。此外,环孢素的使用也是重要风险因素^[74]。

相比胆道闭锁患儿,ALGS 患儿因移植物衰竭、神经系统和心脏并发症导致的早期病死率更高^[75-76]。GALA 研究中统计的 345 例接受了肝移植的 ALGS 患儿,5、10 和 20 年移植物存活率分别为 88.0%、86.3% 和 83.4%,而 5、10 和 20 年患儿生存率分别为 92.0%、91.0% 和 88.0%^[3]。

3. 供体评估:在考虑亲体肝移植时,为避免潜在的肝病,应排除具有 JAG1 基因和(或)NOTCH2 基因致病性变异的供体。所有潜在的相关捐献者都应该进行全面的临床评估,对先证者的

已知变异进行基因筛查,对血管异常进行腹部成像,必要时进行肝活检^[70]。

专家共识 14:肝移植是 ALGS 患儿终末期肝病的挽救性治疗措施,应对移植受者进行多系统综合评估,并做好术后长期随访管理。共识水平 97%。

本共识基于现有最好的医学证据,以期有助于提高我国 ALGS 的诊断和治疗水平,做到尽早诊断、精准个性化治疗,控制 ALGS 患儿的预后风险因素,降低其肝脏相关临床事件风险。未来在儿内外科医生和肝移植科医生中进行宣传。同时,共识专家组将持续关注诊断方法、治疗措施等方面的研究进展并针对性开展高质量的多中心临床研究,根据证据进行适时更新。

(库尔班江·阿布都西库尔 舒赛男
谢新宝 许玲芬 王建设 执笔)

参与本共识制订的专家组名单(按单位及姓名拼音排序):重庆医科大学附属儿童医院(许红梅);复旦大学附属儿科医院(库尔班江·阿布都西库尔、王建设、谢新宝);广西医科大学第一附属医院(单庆文);广州医科大学附属妇女儿童医疗中心(徐翼);海南省妇女儿童医学中心(林道炯);河北省儿童医院(付海燕);河南省儿童医院(李小芹);华中科技大学同济医学院附属同济医院(何嘉怡、舒赛男);暨南大学附属第一医院(宋元宗);解放军总医院第五医学中心(张敏、朱世殊);昆明市儿童医院(昆明医科大学附属儿童医院)(王美芬);南京医科大学附属儿童医院(郭红梅);深圳市儿童医院(王朝霞);西安市儿童医院(刘小乖);中国医科大学附属盛京医院(滕旭、许玲芬);中南大学湘雅医学院附属儿童医院(湖南省儿童医院)(欧阳文献)

共识专家组秘书:佛山市妇幼保健院(李丽)

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

参 考 文 献

- [1] Kamath BM, Baker A, Houwen R, et al. Systematic review: the epidemiology, natural history, and burden of Alagille syndrome[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2018, 67(2): 148-156. DOI: 10.1097/MPG.0000000000001958.
- [2] Kohut TJ, Gilbert MA, Loomes KM. Alagille syndrome: a focused review on clinical features, genetics, and treatment[J]. *Semin Liver Dis*, 2021, 41(4):525-537. DOI: 10.1055/s-0041-1730951.
- [3] Vandriel SM, Li LT, She H, et al. Natural history of liver disease in a large international cohort of children with Alagille syndrome: results from the GALA study[J]. *Hepatology*, 2023, 77(2): 512-529. DOI: 10.1002/hep.32761.
- [4] Kamath BM, Chen Z, Romero R, et al. Quality of life and its determinants in a multicenter cohort of children with Alagille syndrome[J]. *J Pediatr*, 2015, 167(2):390-396.e3. DOI: 10.1016/j.jpeds.2015.04.077.
- [5] Lykavieris P, Hadchouel M, Chardot C, et al. Outcome of liver disease in children with Alagille syndrome: a study of 163 patients[J]. *Gut*, 2001, 49(3): 431-435. DOI: 10.1136/gut.49.3.431.
- [6] Halma J, Lin HC. Alagille syndrome: understanding the genotype-phenotype relationship and its potential therapeutic impact[J]. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2023, 17(9): 883-892. DOI: 10.1080/17474124.2023.2255518.
- [7] Kamath BM, Ye W, Goodrich NP, et al. Outcomes of childhood cholestasis in Alagille syndrome: results of a multicenter observational study[J]. *Hepatol Commun*, 2020, 4(3):387-398. DOI: 10.1002/hep4.1468.
- [8] Treem WR, Krzymowski GA, Cartun RW, et al. Cytokeratin immunohistochemical examination of liver biopsies in infants with Alagille syndrome and biliary atresia[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 1992, 15(1): 73-80. DOI: 10.1097/00005176-199207000-00011.
- [9] Alagille D, Estrada A, Hadchouel M, et al. Syndromic paucity of interlobular bile ducts (Alagille syndrome or arteriohepatic dysplasia): review of 80 cases[J]. *J Pediatr*, 1987, 110(2): 195-200. DOI: 10.1016/s0022-3476(87)80153-1.
- [10] Fujishiro J, Suzuki K, Watanabe M, et al. Outcomes of Alagille syndrome following the Kasai operation: a systematic review and meta-analysis[J]. *Pediatr Surg Int*, 2018, 34(10): 1073-1077. DOI: 10.1007/s00383-018-4316-3.
- [11] McElhinney DB, Krantz ID, Bason L, et al. Analysis of cardiovascular phenotype and genotype-phenotype correlation in individuals with a JAG1 mutation and/or Alagille syndrome[J]. *Circulation*, 2002, 106(20): 2567-2574. DOI: 10.1161/01.cir.0000037221.45902.69.
- [12] Mainwaring RD, Felmly LM, Collins RT, et al. Impact of liver dysfunction on outcomes in children with Alagille syndrome undergoing congenital heart surgery[J]. *Eur J Cardiothorac Surg*, 2022, 63(1): ezac553. DOI: 10.1093/ejcts/ezac553.
- [13] Black K, Ziogas IA, Thurm C, et al. Pediatric liver transplant survival in Alagille syndrome is comparable to biliary atresia-A linked database analysis[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2022, 75(3):257-263. DOI: 10.1097/MPG.0000000000003522.
- [14] Kamath BM, Bason L, Piccoli DA, et al. Consequences of JAG1 mutations[J]. *J Med Genet*, 2003, 40(12): 891-895. DOI: 10.1136/jmg.40.12.891.
- [15] da Palma MM, Igelman AD, Ku C, et al. Characterization of the spectrum of ophthalmic changes in patients with Alagille syndrome[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2021, 62(7):27. DOI: 10.1167/iovs.62.7.27.
- [16] Gunadi, Kaneshiro M, Okamoto T, et al. Outcomes of liver transplantation for Alagille syndrome after Kasai portoenterostomy: Alagille syndrome with agenesis of extrahepatic bile ducts at porta hepatis[J]. *J Pediatr Surg*, 2019, 54(11):2387-2391. DOI: 10.1016/j.jpedsurg.2019.04.022.
- [17] Garcia MA, Ramonet M, Ciocca M, et al. Alagille syndrome: cutaneous manifestations in 38 children[J]. *Pediatr Dermatol*, 2005, 22(1): 11-14. DOI: 10.1111/j.1525-1470.2005.22102.x.
- [18] Kamath BM, Bauer RC, Loomes KM, et al. NOTCH2 mutations in Alagille syndrome[J]. *J Med Genet*, 2012, 49(2):138-144. DOI: 10.1136/jmedgenet-2011-100544.
- [19] Emerick KM, Krantz ID, Kamath BM, et al. Intracranial vascular abnormalities in patients with Alagille syndrome [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2005, 41(1):99-107. DOI:

- 10.1097/01.mpg.0000162776.67758.2f.
- [20] Carpenter CD, Linscott LL, Leach JL, et al. Spectrum of cerebral arterial and venous abnormalities in Alagille syndrome[J]. *Pediatr Radiol*, 2018, 48(4): 602-608. DOI: 10.1007/s00247-017-4043-2.
- [21] Guegan K, Stals K, Day M, et al. JAG1 mutations are found in approximately one third of patients presenting with only one or two clinical features of Alagille syndrome[J]. *Clin Genet*, 2012, 82(1): 33-40. DOI: 10.1111/j.1399-0004.2011.01749.x.
- [22] Subramaniam P, Knisely A, Portmann B, et al. Diagnosis of Alagille syndrome-25 years of experience at King's College Hospital[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2011, 52(1):84-89. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181f1572d.
- [23] Sanderson E, Newman V, Haigh SF, et al. Vertebral anomalies in children with Alagille syndrome: an analysis of 50 consecutive patients[J]. *Pediatr Radiol*, 2002, 32(2): 114-119. DOI: 10.1007/s00247-001-0599-x.
- [24] Olsen IE, Ittenbach RF, Rovner AJ, et al. Deficits in size-adjusted bone mass in children with Alagille syndrome[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2005, 40(1): 76-82. DOI: 10.1097/00005176-200501000-00014.
- [25] Kindler JM, Mitchell EL, Piccoli DA, et al. Bone geometry and microarchitecture deficits in children with Alagille syndrome[J]. *Bone*, 2020, 141: 115576. DOI: 10.1016/j.bone.2020.115576.
- [26] Loomes KM, Spino C, Goodrich NP, et al. Bone density in children with chronic liver disease correlates with growth and cholestasis[J]. *Hepatology*, 2019, 69(1):245-257. DOI: 10.1002/hep.30196.
- [27] Emerick KM, Rand EB, Goldmuntz E, et al. Features of Alagille syndrome in 92 patients: frequency and relation to prognosis[J]. *Hepatology*, 1999, 29(3): 822-829. DOI: 10.1002/hep.510290331.
- [28] Cho JM, Oh SH, Kim HJ, et al. Clinical features, outcomes, and genetic analysis in Korean children with Alagille syndrome. *Pediatr Int*[J]. 2015, 57(4): 552-557. DOI: 10.1111/ped.12602.
- [29] Li D, Mao K, Sun J, et al. Clinical and laboratory characteristics in children with Alagille syndrome: experience of a single center[J]. *Int J Gen Med*, 2023, 16: 77-83. DOI: 10.2147/IJGM.S382430.
- [30] Semenova N, Kamenets E, Annenkova E, et al. Clinical characterization of Alagille syndrome in patients with cholestatic liver disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(14): 11758. DOI: 10.3390/ijms241411758.
- [31] Kamath BM, Loomes KM, Oakey RJ, et al. Facial features in Alagille syndrome: specific or cholestasis facies? [J] *Am J Med Genet*, 2002, 112(2): 163-170. DOI: 10.1002/ajmg.10579.
- [32] El-Koofy NM, El-Mahdy R, Fahmy ME, et al. Alagille syndrome: clinical and ocular pathognomonic features[J]. *Eur J Ophthalmol*, 2011, 21(2): 199-206. DOI: 10.5301/ejo.2010.5675.
- [33] Di Pinto D, Adragna M. Renal manifestations in children with Alagille syndrome[J]. *Arch Argent Pediatr*, 2018, 116(2):149-153. DOI: 10.5546/aap.2018.eng.149.
- [34] Kamath BM, Podkameni G, Hutchinson AL, et al. Renal anomalies in Alagille syndrome: a disease-defining feature [J]. *Am J Med Genet A*, 2012, 158A(1): 85-89. DOI: 10.1002/ajmg.a.34369.
- [35] Arvay JL, Zemel BS, Gallagher PR, et al. Body composition of children aged 1 to 12 years with biliary atresia or Alagille syndrome[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2005, 40(2): 146-150. DOI: 10.1097/00005176-200502000-00012.
- [36] Cho HH, Kim WS, Choi YH, et al. Ultrasonography evaluation of infants with Alagille syndrome: in comparison with biliary atresia and neonatal hepatitis[J]. *Eur J Radiol*, 2016, 85(6): 1045-1052. DOI: 10.1016/j.ejrad.2016.03.023.
- [37] Han S, Jeon TY, Hwang SM, et al. Imaging findings of Alagille syndrome in young infants: differentiation from biliary atresia[J]. *Br J Radiol*, 2017, 90(1077): 20170406. DOI: 10.1259/bjr.20170406.
- [38] Alhammad A, Kamath BM, Chami R, et al. Solitary hepatic nodule adjacent to the right portal vein: a common finding of Alagille syndrome? [J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2016, 62(2):226-232. DOI: 10.1097/MPG.0000000000000945.
- [39] Rapp JB, Bellah RD, Maya C, et al. Giant hepatic regenerative nodules in Alagille syndrome[J]. *Pediatr Radiol*, 2017, 47(2): 197-204. DOI: 10.1007/s00247-016-3728-2.
- [40] Wang JS, Wang XH, Zhu QR, et al. Clinical and pathological characteristics of Alagille syndrome in Chinese children [J]. *World J Pediatr*, 2008, 4(4): 283-288. DOI: 10.1007/s12519-008-0051-5.
- [41] Vázquez-Martínez ER, Varela-Fascinetto G, García-Delgado C, et al. Polymorphism analysis and new JAG1 gene mutations of Alagille syndrome in Mexican population[J]. *Meta Gene*, 2014, 2: 32-40. DOI: 10.1016/j.mgene.2013.10.002.
- [42] Wang H, Wang X, Li Q, et al. Analysis of JAG1 gene variant in Chinese patients with Alagille syndrome[J]. *Gene*, 2012, 499(1): 191-193. DOI: 10.1016/j.gene.2012.02.038.
- [43] Liu Y, Wang H, Dong C, et al. Clinical Features and genetic analysis of pediatric patients with Alagille syndrome presenting initially with liver function abnormalities[J]. *Curr Med Sci*, 2018, 38(2): 304-309. DOI: 10.1007/s11596-018-1879-0.
- [44] Chen Y, Sun M, Teng X. Clinical and genetic analysis in Chinese children with Alagille syndrome[J]. *BMC Pediatr*, 2022, 22(1):688. DOI: 10.1186/s12887-022-03750-z.
- [45] Lin HC, Le Hoang P, Hutchinson A, et al. Alagille syndrome in a Vietnamese cohort: mutation analysis and assessment of facial features[J]. *Am J Med Genet A*, 2012, 158A(5):1005-1013. DOI: 10.1002/ajmg.a.35255.
- [46] Li L, Dong J, Wang X, et al. JAG1 mutation spectrum and origin in Chinese children with clinical features of Alagille syndrome[J]. *PLoS One*, 2015, 10(6): e0130355. DOI: 10.1371/journal.pone.0130355.
- [47] Heritage ML, MacMillan JC, Colliton RP, et al. Jagged1 (JAG1) mutation detection in an Australian Alagille syndrome population[J]. *Hum Mutat*, 2000, 16(5): 408-416. DOI: 10.1002/1098-1004(200011)16: 5<408::AID-HUMU5>3.0.CO;2-9.
- [48] Jurkiewicz D, Popowska E, Gläser C, et al. Twelve novel JAG1 gene mutations in Polish Alagille syndrome patients [J]. *Hum Mutat*, 2005, 25(3): 321. DOI: 10.1002/humu.9313.
- [49] Gilbert MA, Bauer RC, Rajagopalan R, et al. Alagille syndrome mutation update: comprehensive overview of JAG1 and NOTCH2 mutation frequencies and insight into missense variant classification[J]. *Hum Mutat*, 2019,

- 40(12):2197-2220. DOI: 10.1002/humu.23879.
- [50] Tada M, Itoh S, Ishii-Watabe A, et al. Functional analysis of the Notch ligand Jagged1 missense mutant proteins underlying Alagille syndrome[J]. *FEBS J*, 2012, 279(12): 2096-2107. DOI: 10.1111/j.1742-4658.2012.08595.x.
- [51] Tsai EA, Gilbert MA, Grochowski CM, et al. THBS2 is a candidate modifier of liver disease severity in Alagille syndrome[J]. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2016, 2(5): 663-675.e2. DOI: 10.1016/j.jcmgh.2016.05.013.
- [52] Li ZD, Abuduxikuer K, Wang L, et al. Defining pathogenicity of NOTCH2 variants for diagnosis of Alagille syndrome type 2 using a large cohort of patients [J]. *Liver Int*, 2022, 42(8): 1836-1848. DOI: 10.1111/liv.15292.
- [53] Rajagopalan R, Gilbert MA, McEldrew DA, et al. Genome sequencing increases diagnostic yield in clinically diagnosed Alagille syndrome patients with previously negative test results[J]. *Genet Med*, 2021, 23(2):323-330. DOI: 10.1038/s41436-020-00989-8.
- [54] Kamath BM, Spinner NB, Piccoli DA, et al. Alagille syndrome[M]//Suchy FJ, Sokol RJ, Balistreri WF, et al. Liver disease in children. Britain: Cambridge University Press, 2021:222-241.
- [55] Ayoub MD, Bakhsh AA, Vandriel SM, et al. Management of adults with Alagille syndrome[J]. *Hepatol Int*, 2023, 17(5): 1098-1112. DOI: 10.1007/s12072-023-10578-x.
- [56] Mouzaki M, Bass LM, Sokol RJ, et al. Early life predictive markers of liver disease outcome in an International, multicentre cohort of children with Alagille syndrome[J]. *Liver Int*, 2016, 36(5):755-760. DOI: 10.1111/liv.12920.
- [57] Perez, CF, Carla, SM, Wang JS, et al. Serum bile acids are associated with native liver survival in patients with Alagille syndrome: results from the GALA study group[J]. *J Hepatol*, 2023, 78: S971-S973. DOI: 10.1016/S0168-8278(23)03024-6.
- [58] Wang MX, Han J, Liu T, et al. Poly-hydroxylated bile acids and their prognostic roles in Alagille syndrome[J]. *World J Pediatr*, 2023, 19(7): 652-662. DOI: 10.1007/s12519-022-00676-5.
- [59] Kaye AJ, Rand EB, Munoz PS, et al. Effect of Kasai procedure on hepatic outcome in Alagille syndrome[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2010, 51(3): 319-321. DOI: 10.1097/MPG.0b013e3181df5fd8.
- [60] Sokol RJ, Gonzales EM, Kamath BM, et al. Predictors of 6-year event-free survival in Alagille syndrome patients treated with Maralixibat, an ileal bile acid transporter inhibitor[J]. *Hepatology*, 2023, 78(6): 1698-1710. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000502.
- [61] Rovner AJ, Schall JL, Jawad AF, et al. Rethinking growth failure in Alagille syndrome: the role of dietary intake and steatorrhea[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2002, 35(4): 495-502. DOI: 10.1097/00005176-200210000-00007.
- [62] Mouzaki M, Bronsky J, Gupte G, et al. Nutrition support of children with chronic liver diseases: a joint position paper of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2019, 69(4): 498-511. DOI: 10.1097/MPG.0000000000002443.
- [63] Quiros-Tejeira RE, Ament ME, Heyman MB, et al. Does liver transplantation affect growth pattern in Alagille syndrome? [J]. *Liver Transpl*, 2000, 6(5): 582-587. DOI: 10.1053/jlts.2000.9739.
- [64] Kronsten V, Fitzpatrick E, Baker A. Management of cholestatic pruritus in paediatric patients with Alagille syndrome: the King's College Hospital experience[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2013, 57(2): 149-154. DOI: 10.1097/MPG.0b013e318297e384.
- [65] Muntaha H, Munir M, Sajid SH, et al. Ileal bile acid transporter blockers for cholestatic liver disease in pediatric patients with Alagille syndrome: a systematic review and meta-analysis[J]. *J Clin Med*, 2022, 11(24): 7526. DOI: 10.3390/jcm11247526.
- [66] Gonzales E, Hardikar W, Stormon M, et al. Efficacy and safety of maralixibat treatment in patients with Alagille syndrome and cholestatic pruritus (ICONIC): a randomised phase 2 study[J]. *Lancet*, 2021, 398(10311): 1581-1592. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01256-3.
- [67] Kamath BM, Goldstein A, Howard R, et al. Maralixibat treatment response in Alagille syndrome is associated with improved health-related quality of life[J]. *J Pediatr*, 2023, 252:68-75.e5. DOI: 10.1016/j.jpeds.2022.09.001.
- [68] Karpen SJ, Kelly D, Mack C, et al. Ileal bile acid transporter inhibition as an anticholestatic therapeutic target in biliary atresia and other cholestatic disorders[J]. *Hepatol Int*, 2020, 14(5):677-689. DOI: 10.1007/s12072-020-10070-w.
- [69] Hansen BE, Vandriel SM, Vig P, et al. Event-free survival of Maralixibat-treated patients with Alagille syndrome compared to a real-world cohort from GALA[J]. *Hepatology*, 2024, 79(6): 1279-1292. DOI: 10.1097/HEP.0000000000000727.
- [70] Hsu E, Rand, E. Transplant considerations in Alagille syndrome [M]//Kamath B, Loomes K. Alagille syndrome. Germany: Springer Cham, 2018:67-76.
- [71] Krowka MJ, Fallon MB, Kawut SM, et al. International liver transplant society practice guidelines: diagnosis and management of hepatopulmonary syndrome and horthopulmonary hypertension[J]. *Transplantation*, 2016, 100(7):1440-1452. DOI: 10.1097/TP.0000000000001229.
- [72] Mitchell E, Gilbert M, Loomes KM. Alagille syndrome[J]. *Clin Liver Dis*, 2018, 22(4): 625-641. DOI: 10.1016/j.cld.2018.06.001.
- [73] Ho OTW, Ng WCA, Ow ZGW, et al. Bisphosphonate therapy after liver transplant improves bone mineral density and reduces fracture rates: an updated systematic review and Meta - Analysis[J]. *Transpl Int*, 2021, 34(8): 1386-1396. DOI: 10.1111/tri.13887.
- [74] Son R, Suh SY, Cho YS, et al. Long-term survival and kidney function in pediatric patients following liver transplantation: a 15-year retrospective cohort study[J]. *Children (Basel)*, 2022, 9(10): 1544. DOI: 10.3390/children9101544.
- [75] Kamath BM, Yin W, Miller H, et al. Outcomes of liver transplantation for patients with Alagille syndrome: the studies of pediatric liver transplantation experience[J]. *Liver Transpl*, 2012, 18(8): 940-948. DOI: 10.1002/lt.23437.
- [76] Arnon R, Annunziato R, Miloh T, et al. Orthotopic liver transplantation for children with Alagille syndrome[J]. *Pediatr Transplant*, 2010, 14(5):622-628. DOI: 10.1111/j.1399-3046.2009.01286.x.