

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2020.21.007

胆道闭锁患儿肝组织 TGF- β 1、CD34 在肝纤维化中的作用 及血清 TGF- β 1 的诊断价值研究*

张强¹ 侯丹杰² 张爱辉³ 张生⁴ 潘伟康^{5 Δ}

(1 西安市儿童医院综合外科 陕西 西安 710003; 2 西安市儿童医院泌尿外科一病区 陕西 西安 710003;

3 西安市儿童医院胸外科 陕西 西安 710003; 4 西安市儿童医院普外科一病区 陕西 西安 710003;

5 西安交通大学第二附属医院小儿外科 陕西 西安 710004)

摘要 目的:探讨转化生长因子- β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)和白细胞分化抗原 34(Cluster of Differentiation, CD34)在胆道闭锁患儿肝组织中的表达及在肝纤维化中的作用,验证血清 TGF- β 1 浓度对该病患儿肝纤维化的诊断价值。**方法:**选取 2016 年 4 月-2019 年 1 月我院收治的胆道闭锁(Biliary atresia, BA)患儿 66 例作为研究组、胆管扩张症患儿 30 例作为对照组,比较两组肝组织中 TGF- β 1 及 CD34 因子的免疫组化检测结果,以及研究组不同肝纤维化分级患儿的 TGF- β 1 及 CD34 因子表达情况及其与肝纤维化分级的相关性。比较两组血清 TGF- β 1 浓度,以及研究组不同肝纤维化分级患儿血清 TGF- β 1 浓度情况及其与肝纤维化分级的相关性,最后绘制 ROC 曲线检测血清 TGF- β 1 浓度对该病患儿肝纤维化的诊断价值。**结果:**研究组肝组织 TGF- β 1 IOD 值及 CD34 因子表达面积均高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);随着研究组患儿的肝纤维化程度不断加重, TGF- β 1 及 CD34 因子的阳性表达率均不断增加,差异有统计学意义($P < 0.05$),且分别与肝纤维化程度呈正相关($\rho = 0.594, P < 0.05$; $\rho = 0.616, P < 0.05$)。研究组血清 TGF- β 1 浓度高于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);随着研究组患儿肝纤维化程度不断加重,血清 TGF- β 1 浓度不断增加,差异有统计学意义($P < 0.05$),且与肝纤维化程度呈正相关($\rho = 0.944, P < 0.05$)。血清 TGF- β 1 对胆道闭锁患儿肝纤维化有诊断意义($AUC = 0.917, P < 0.001$),诊断的最佳界值为 436.4 ng/L(敏感度为 0.879,特异度为 0.867)。**结论:**TGF- β 1 及 CD34 在胆道闭锁患儿肝组织的表达显著升高,提示可能通过抑制患儿 TGF- β 1 及 CD34 表达进而阻止或延缓胆道闭锁所致肝纤维化进展;血清 TGF- β 1 可用于诊断患儿胆道闭锁所致肝纤维化。

关键词:胆道闭锁;转化生长因子- β 1;白细胞分化抗原 34;肝纤维化

中图分类号:R726.1;R725.7 **文献标识码:**A **文章编号:**1673-6273(2020)21-4037-05

The Role of TGF- β 1 and CD34 in Liver Tissues on Liver Fibrosis and the Diagnostic Value of Serum TGF- β 1 in Children with Biliary Atresia*

ZHANG Qiang¹, HOU Dan-jie², ZHANG Ai-hui³, ZHANG Sheng⁴, PAN Wei-kang^{5 Δ}

(1 Complex Surgery Department, Xi'an Children's Hospital, Xi'an, Shaanxi, 710003, China;

2 Section 1 of Urology Surgery Department, Xi'an Children's Hospital, Xi'an, Shaanxi, 710003, China;

3 Thoracic Surgery Department, Xi'an Children's Hospital, Xi'an, Shaanxi, 710003, China;

4 Section 1 of General Surgery Department, Xi'an Children's Hospital, Xi'an, Shaanxi, 710003, China;

5 Department of Pediatric Surgery, 2nd Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi, 710004, China)

ABSTRACT Objective: To investigate the expression of transforming growth factor-1 (transforming growth factor- β 1, TGF- β 1) and leukocyte differentiation antigen 34 (cluster of differentiation, CD34) in the liver tissues of children with biliary atresia and the effect of TGF- β 1 and CD34 in liver fibrosis, and to verify the diagnostic value of serum concentration of TGF- β 1 in liver fibrosis. **Method (s):** 66 children with biliary atresia admitted to our hospital from April 2016 to January 2019 were selected as the research group, and 30 children with biliary dilatation as the control group. The immunohistochemical detection results of TGF- β 1 and CD34 in liver tissues of the two groups were then compared, the expression of TGF- β 1 and CD34 in children with different grades of liver fibrosis in research group and the correlation between TGF- β 1 or CD34 with the grade of liver fibrosis were respectively detected. The serum TGF- β 1 concentration of the two groups were compared, the serum TGF- β 1 concentration in children with different grades of liver fibrosis in research group and the correlation between it with the grade of liver fibrosis were detected, and at last the diagnostic value of serum TGF- β 1 concentration in children with liver fibrosis caused by biliary atresia were measured by ROC curve. **Result(s):** The TGF- β 1 IOD

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81701501)

作者简介:张强(1979-),男,硕士,主治医师,主要研究方向:小儿普外、小儿肿瘤,E-mail: zhangqiang_xb@yeah.net

Δ 通讯作者:潘伟康(1982-),男,博士,副主任医师,主要研究方向:肠神经系统疾病的干细胞移植;肠神经嵴干细胞;肠神经系统发育,

E-mail: weikang915@mail.xjtu.edu.cn

(收稿日期:2020-04-27 接受日期:2020-05-23)

and expression area of CD34 in liver tissues of the research group were significantly higher than those of the control group ($P < 0.05$). The positive expression rates of TGF- β 1 or CD34 increased with the aggravation of liver fibrosis in the research group ($P < 0.05$), and respectively had positive correlation with the degree of liver fibrosis ($\rho = 0.594$ and $P < 0.05$, $\rho = 0.616$ and $P < 0.05$). The serum concentration of TGF- β 1 in the research group was significantly higher than that of the control group ($P < 0.05$), increased with the aggravation of liver fibrosis in the research group ($P < 0.05$), and had positive correlation with the degree of liver fibrosis ($\rho = 0.944$ and $P < 0.05$). The serum concentration of TGF- β 1 had diagnostic significance for liver fibrosis in children with biliary atresia (AUC=0.917, $P < 0.001$), and the best diagnostic threshold is 436.4 ng/L, of which the sensitivity is 0.879 and the specificity is 0.867. **Conclusion(s):** The expression of TGF- β 1 and CD34 is significantly increased in liver tissues of children with biliary atresia, which suggest that inhibiting the expression of TGF- β 1 or CD34 may prevent or delay the further development of liver fibrosis induced by biliary atresia. The serum concentration of TGF- β 1 can be used to diagnose the liver fibrosis caused by biliary atresia in children.

Key words: Biliary atresia; TGF- β 1; CD34; Liver fibrosis

Chinese Library Classification(CLC): R726.1; R725.7 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2020)21-4037-05

前言

胆道闭锁(Biliary atresia, BA)发病率约 0.1%左右^[1,2],却是新生儿时期导致梗阻性黄疸的最常见病因。BA 会对患儿肝脏内外的胆道系统产生直接影响,可引发进行性胆管受损及肝脏纤维化,如不及时治疗,可出现胆汁淤积性肝脏疾病、进行性加重的肝脏纤维化以及门静脉高压等,后期甚至可能需要接受肝脏移植以挽救生命^[3,4],严重影响生存质量。

目前治疗 BA 的主要方式是外科手术,常用的为肝门肠吻合术(简称 Kasai 手术)^[5]。该手术可使患儿体内的胆汁通畅引流进而减轻肝胆系统受损,但是,由于该手术仅能暂时性缓解患儿肝外胆道梗阻,无法缓解肝内胆道闭锁、梗阻及其所致肝内胆管纤维化,因此肝功能仍会持续恶化,患儿的远期有效生存率并不理想^[6,7]。所以,寻找一种可以阻止或抑制患儿进行性肝纤维化进程、作为 Kasai 手术的补充以提高临床疗效进而提高患儿预后及生活质量的方法,有重要的临床意义。

由于肝纤维化的主要原因是细胞外基质(extracellular matrix, ECM)的合成远高于降解,而目前公认最强的促进器官纤维化的因子之一是转化生长因子(transforming growth factor beta1, TGF- β 1)^[8];另外,白细胞分化抗原 34(Cluster of Differentiation, CD34)作为细胞膜糖蛋白,既能作为表面标志物用于细胞分离及鉴定,同时还在细胞的激活、迁移、发育、分化、成熟及生长过程中发挥诸多作用^[9],因此,本研究选取 66 例胆道闭锁患儿,与 30 例胆管扩张症患儿进行对比,观察 TGF- β 1 和 CD34 在其肝组织中的表达及在肝纤维化中的作用以及血清 TGF- β 1 浓度情况,以进一步探索通过抑制患儿体内的 TGF- β 1 及 CD34 因子表达来缓解或阻止胆道闭锁患儿肝纤维化的可行性,并验证血清 TGF- β 1 浓度对该病患儿肝纤维化的诊断价值。

1 资料与方法

1.1 对象和分组

选取 2016 年 4 月 -2019 年 1 月我院收治的胆道闭锁患儿 66 例,作为研究组;胆管扩张症患儿 30 例,作为对照组。

纳入标准:① 均确诊胆道闭锁或胆管扩张症;② 年龄 60~80d;③ 患儿家属均知情,且签署知情同意书;④ 未合并其他先天性疾病。

排除标准:① 拒绝研究;② 合并其他胆道疾病;③ 不符合手术指征。

对照组 30 例,其中男性患儿 16 例,女性患儿 14 例;研究组 66 例,其中男性患儿 36 例,女性患儿 30 例。两组的一般资料如年龄、体重等比较,无统计学差异($P > 0.05$),具有可比性。本研究已获院伦理委员会审批。

1.2 研究方法

1.2.1 肝组织样本采集 两组均在手术过程中取肝右叶前缘部组织样本;甲醛固定后常规进行石蜡包埋、病理切片、脱蜡及染色,制作肝组织病理切片,使用显微镜进行观察。

1.2.2 TGF- β 1 及 CD34 的免疫组化检测 采用 TGF- β 1、CD34 因子的单克隆抗体(鼠抗人单克隆抗体,艾康生物技术(杭州)有限公司),应用 SP 法进行 TGF- β 1 及 CD34 检测,并采用 PBS 作为阴性对照、DAB 法显色。使用 Image-Pro-Plus 图像分析软件判定 TGF- β 1 在组织样本中的分光密度(IOD)、CD34 阳性表达面积。比较两组肝组织中 TGF- β 1 及 CD34 因子的上述免疫组化检测结果。

1.2.3 TGF- β 1 及 CD34 的阳性标记强度特征 首先按免疫组化染色强度计分:胞浆未着色计 0 分,胞浆染色呈淡棕黄色计 1 分,胞浆染色呈棕黄色计 2 分,胞浆染色呈深棕黄色计 3 分。然后根据免疫组化染色阳性细胞占同类细胞百分比计分:样本组织中阳性细胞数占 ≤ 5 计 0 分,5%~25%计 1 分,26%~50%计 2 分, > 51 %计 3 分。随后根据两项分值的乘积进行判定: < 3 分为阴性(-), ≥ 3 分为弱阳性反应(+), ≥ 4 分为中阳性反应(++), ≥ 6 分为强阳性反应(+++)。

1.2.4 肝脏纤维化分级与 TGF- β 1 及 CD34 的关系 依据 Ohkuma's 纤维化分级标准,共分为 I 级~IV 级,具体分级标准如下:I 级,肝门管部位出现轻微的纤维化现象;II 级,邻近门管部位存在轻微的桥接纤维化表现;III 级,伸往邻近门管区的位置存在严重的桥接纤维化表现;IV 级,形成假小叶、肝硬化。随后分析肝纤维程度与 TGF- β 1 及 CD34 阳性(中阳性反应+强阳性反应)表达的相关性。

1.2.5 血清 TGF- β 1 Elisa 检测及其与肝脏纤维化分级的关系 术前禁饮食 8h 后,抽 5 mL 外周静脉血,室温静置 2h 后 4℃ 离心,取上清,随后使用 TGF- β 1 试剂盒(上海恒远生物科技有限公司)按照说明行 ELISA 检测。然后分析肝纤维程度与血清

TGF-β1 浓度的相关性。

1.2.6 血清 TGF-β1 对肝纤维化的诊断价值 绘制 ROC 曲线检测血清 TGF-β1 对肝纤维化的诊断价值。

1.3 统计学方法

数据使用 SPSS 21.0 进行分析, 计量资料采用 表示, 两组间行 t 检验检测、方差齐行 t' 检验, 多组间行单因素方差分析、两两比较行 LSD-t 检验; 计数资料行多组多因素卡方检验; 多组等级数据比较采用 Kruskal-Wallis 秩和检验; 相关分析采用 Spearman 秩相关分析; 绘制 ROC 曲线进行诊断价值验证并计算 AUC, 计算尤登指数以获取最佳界值。P<0.05 时, 提示差

异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组肝组织中 TGF-β1、CD34 的免疫组化及血清 TGF-β1 浓度检测

经免疫组化检测, 可见研究组肝组织当中的 TGF-β1 IOD 值及 CD34 表达面积显著高于对照组, 差异有统计学意义(P<0.05)。经 Elisa 检测, 研究组血清 TGF-β1 浓度显著高于对照组, 差异有统计学意义(P<0.05)。见表 1。

表 1 两组肝组织中 TGF-β1 及 CD34 因子免疫组化检测及血清 TGF-β1 浓度比较($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Comparison on immunohistochemical detection of TGF-β1 and CD34 in liver tissues and serum concentration of TGF-β1 of the two groups

Groups	Amount(n)	TGF-β1 IOD	Expression area of CD34	Serum TGF-β1(ng/L)
Control group	30	4977.3±115.8	10686.3±544.4	400.7±31.6
Research group	66	15519.8±730.0	15328.3±1055.6	581.7±145.4
t	/	70.241	28.005	9.250
P	/	<0.001	<0.001	<0.001

2.2 研究组中不同肝纤维化分级患儿的 TGF-β1 表达情况

随着研究组患儿的肝纤维化程度不断加重, 肝组织 TGF-β1 的阳性表达率不断增加, 差异有统计学意义 (P<

0.05); 血清 TGF-β1 浓度也逐渐增加, 差异有统计学意义(P<0.05)。见表 2。

表 2 研究组中不同肝纤维化分级患儿的 TGF-β1 表达情况(例)

Table 2 The expression of TGF-β1 in children with different grades of liver fibrosis in the research group(n)

Grade of liver fibrosis	Amount(n)	Expression of TGF-β1				TGF-β1 IOD	Serum TGF-β1(ng/L)
		-	+	++	+++		
Grade I	18	7	6	3	2	15113.2±701.2 ^c	420.8±48.8 ^{bc}
Grade II	20	4	4	8	4	15246.6±556.3 ^c	531.7±52.9 ^{ac}
Grade III	16	1	1	4	10	15772.8±616.3 ^{ab}	656.1±48.7 ^{ab}
Grade IV	12	0	0	2	10	16247.7±509.4 ^{abc}	807.1±52.5 ^{abc}
$\chi^2/H/F$			$\chi^2=9.431/H=25.502$			10.746	157.114
P			P=0.024/P<0.001			P<0.001	P<0.001

Note: a, compared with Grade I group, P<0.05; b, compared with Grade II group, P<0.05; c, compared with Grade III group, P<0.05.

2.3 研究组中不同肝纤维化分级患儿的 CD34 阳性标记强度特征

随着研究组患儿肝纤维化程度的不断加重, CD34 因子的阳性表达率不断增加, 差异有统计学意义(P<0.05)。见表 3。

表 3 研究组中不同肝纤维化分级患儿的 CD34 因子表达情况(例)

Table 3 The expression of CD34 in children with different grades of liver fibrosis in the research group(n)

Grade of liver fibrosis	Amount(n)	Expression of CD34				Expression area of CD34
		-	+	++	+++	
Grade I	18	6	5	4	3	14772.6±1093.2 ^c
Grade II	20	3	2	13	2	14863.4±707.5 ^c
Grade III	16	0	2	4	10	15590.1±584.4 ^{ab}
Grade IV	12	0	0	4	8	16587.8±824.2 ^{abc}
$\chi^2/H/F$			$\chi^2=10.382/H=21.455$			14.622
P			P=0.016/P<0.001			P<0.001

Note: a, compared with Grade I group, P<0.05; b, compared with Grade II group, P<0.05; c, compared with Grade III group, P<0.05.

2.4 研究组肝纤维化程度与肝组织 TGF-β1、CD34 阳性表达率及血清 TGF-β1 浓度的关系

经 Spearman 秩相关性分析得知, 肝纤维化程度与肝组织

TGF-β1 的阳性表达率、血清 TGF-β1 浓度、肝组织 CD34 因子的阳性表达率均分别呈正相关性 ($\rho=0.594, P<0.05; \rho=0.944, P<0.05; \rho=0.616, P<0.05$)。见图 1。

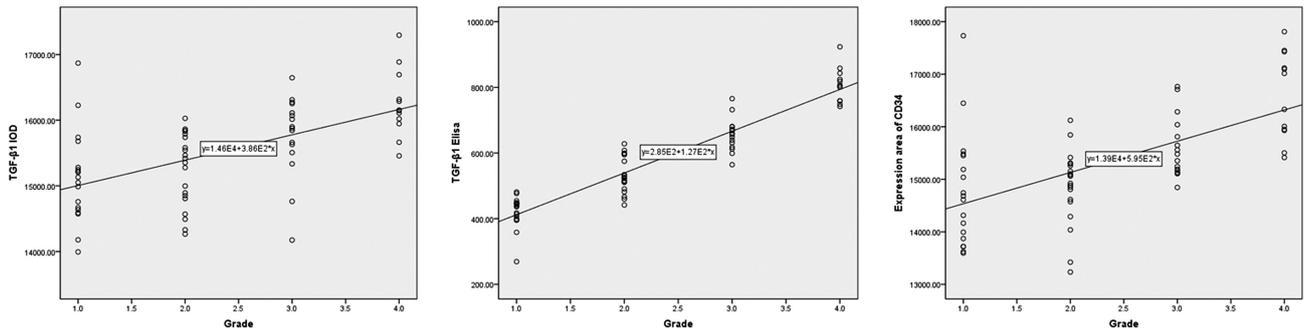


图 1 肝组织 TGF-β1、CD34 阳性表达率及血清 TGF-β1 与肝纤维化程度相关性

Fig. 1 Correlation between the positive expression rate of TGF - β 1 and CD34 in liver tissue and the serum concentration of TGF-β1 with the degree of liver fibrosis

A 肝组织 TGF-β1 阳性表达率与肝纤维化程度相关性

B 血清 TGF-β1 浓度与肝纤维化程度相关性

C 肝组织 CD34 因子阳性表达率与肝纤维化程度相关性

A Correlation between the positive expression rate of TGF - β 1 in liver tissue with the degree of liver fibrosis

B Correlation between the serum concentration of TGF-β1 with the degree of liver fibrosis

C Correlation between the positive expression rate of CD34 in liver tissue with the degree of liver fibrosis

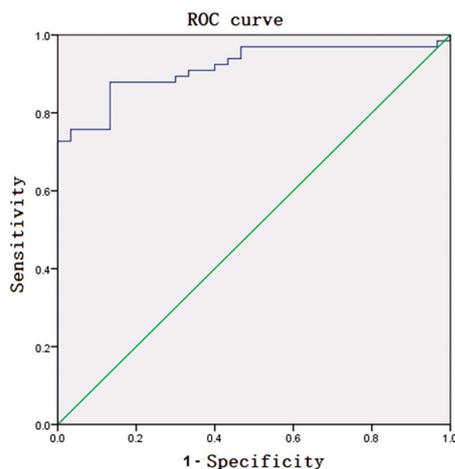


图 2 血清 TGF-β1 浓度对肝纤维化的诊断价值 ROC 曲线

Fig. 2 ROC curve of the diagnostic value of serum concentration of TGF-β1 in liver fibrosis

2.5 血清 TGF-β1 对肝纤维化的诊断价值

绘制 ROC 曲线, 可见血清 TGF-β1 浓度对胆道闭锁患儿肝纤维化有诊断意义 ($AUC=0.917, P<0.001$); 诊断的最佳界值为 436.4 ng/L, 此时的敏感度为 0.879、特异度为 0.867。见图 2。

3 讨论

BA 是儿科的一种严重消化系统疾病, 临床上依据胆管闭塞范围将其分为三种类型: I 型, 患儿的胆总管出现约 5%~10% 的闭锁, 但是肝管并没有出现闭锁现象; II 型, 患儿的肝管出现闭锁, 且少部分患儿存在胆总管及胆囊闭锁; III 型, 患儿的肝门部出现胆管闭锁; 其中 II 型及 III 型胆道闭锁的患儿占绝大

部分, 约超过 90%^[10]。BA 主要临床特征为患儿的肝外、肝内部分胆道闭锁或者全部闭锁^[6], 导致进行性梗阻和炎症, 进而出现肝脏内胆淤积并可进一步发展为肝纤维化^[11, 12]。

肝纤维化是多种致病因子导致的肝部纤维性结缔组织不正常增生的一种病理现象, 同时还伴随机体内对慢性损伤进行修复愈合的过程^[13]。与 BA 这一生理及病理过程相关的肝纤维化机制包括: ① 患儿在围生期感染巨细胞病毒, 活动性感染导致 BA 患儿肝纤维化及胆汁淤积加重, 对患儿接受 Kasai 术后的黄疸消退产生直接不良影响^[14]; ② BA 患儿接受 Kasai 术后, 常并发胆管炎, 约占 45%~80%, 会进一步导致瘢痕及炎症水肿等, 加重胆汁淤积, 对术后肝纤维化进程产生促进作用。因此, Kasai 手术仅能使患儿肝外梗阻现象得到暂时性缓解, 但是肝内胆管梗阻以及由此引发的纤维化不会得到改善且会持续进展, 并可最终发展为继发性胆汁性肝硬化 (secondary biliary cirrhosis, SBC), 甚至导致肝功能衰竭^[12]。有流行病学研究显示, 近年来 BA 的临床发病率逐年增加, 导致患儿接受 Kasai 手术治疗时的年龄显著变低^[15], 但是患儿的远期有效生存率却并不理想^[7], 因此, 需要探索一种可以阻止或抑制患儿进行性肝纤维化进程、作为 Kasai 手术补充以提高临床疗效的方法。

BA 导致的肝纤维化病理生理过程复杂, 以肝星状细胞 (Hepatic Stellate Cells, HSCs) 激活、活化最为重要, 但是其具体发生、发展机制尚未明确^[16]。患儿体内的 HSCs 被激活活化后, 会进一步转化为肌纤维母细胞 (myofibroblastoma of breast, MFB), MFB 可表达多种细胞因子, 导致机体内富含胶原蛋白的 ECM 合成增加、降解减少^[17], 使原有 ECM 平衡被打破, ECM 沉积增加并最终导致肝纤维化。

TGF-β1 是肝纤维化全程中的关键物质, 是 TGF-β 超家族成员的一种, 属于蛋白多肽, 包含多种生物学功能, 在多种细胞

的相互反应过程如细胞的分化、生长、黏附、凋亡、ECM 的沉积、蛋白物质的降解及生成中具有十分重要的作用^[18]。相关研究指出,胆汁淤积时,TGF- β 1 被激活,可与细胞膜的特异性受体结合,使 Smads 家族蛋白被激活并形成复合物,进而诱导 HSCs 激活、活化^[19]。本次研究结果提示,研究组肝组织中 TGF- β 1 IOD 值及血清 TGF- β 1 浓度显著高于对照组 ($P < 0.05$),且随研究组患儿肝纤维化程度不断加重,TGF- β 1 因子的阳性表达率和血清 TGF- β 1 浓度也不断增加,二者均与肝纤维化程度呈正相关性($P < 0.05$)。

因有研究发现,在 BA 的纤维化进程中,肝脏血管增生与纤维化存在相互作用,可共同导致肝纤维化进展^[20];由于 CD34 不仅在细胞的激活、迁移、发育、分化、成熟及生长过程中发挥诸多作用^[9],同时还是机体毛细血管发生的标记物之一,其表达量可间接提示血管增生情况;且有研究发现,不同肝纤维化程度时 CD34 表达不同^[21],因此,本研究针对 BA 患儿肝组织的 CD34 表达情况进行研究,结果发现:研究组肝组织中 CD34 表达面积显著高于对照组($P < 0.05$),且随研究组患儿肝纤维化程度不断加重,CD34 因子的阳性表达率不断增加并呈正相关性($P < 0.05$)。提示 BA 患儿在疾病的整个发展过程中,随着肝纤维化及血管增生的不断发展,CD34 的表达不断增加,分析其原因可能为:肝脏发生纤维化后激活 HSCs,对血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)产生诱导作用,促使血管发生增生,随后增生的血管又可进一步加重肝纤维化所致。

由于行肝活检判定肝纤维化不易于临床常规开展,因此探索无创检测方法有重要意义。通过绘制 ROC 曲线,我们发现血清 TGF- β 1 浓度对于 BA 患儿肝纤维化有诊断意义,且血清 TGF- β 1 浓度与患儿肝纤维化程度呈正相关,因此对于 BA 患儿,可通过监测其血清 TGF- β 1 用以预测肝纤维化发生及进展情况。

综上所述,TGF- β 1 及 CD34 在 BA 患儿肝脏中的表达显著升高,提示可能通过抑制患儿体内的 TGF- β 1 及 CD34 表达来阻止或者延缓 BA 患儿肝纤维化的进一步发展;且血清 TGF- β 1 浓度可用于诊断肝纤维化。

参考文献(References)

- [1] 姚桃月, 陈文娟, 段星星, 等. 超声弹性成像在胆道闭锁患儿中的应用进展[J]. 中国医学影像技术, 2018, 34(07): 1110-1113
- [2] Zhang RZ, Zeng XH, Lin ZF, et al. Downregulation of Hes1 expression in experimental biliary atresia and its effects on bile duct structure[J]. World J Gastroenterol, 2018, 24(29): 3260-3272
- [3] Björnland K, Hinna M, Aksnes G, et al. Outcome for biliary atresia patients treated at a low-volume centre [J]. Scandinavian Journal of Gastroenterology, 2018, 53(4): 1-4
- [4] 王早宇, 张惠箴, 刘强, 等. IL-32、MMP-2 在胆道闭锁患儿肝组织中

- 的检测意义[J]. 川北医学院学报, 2019, 34(02): 280-283
- [5] 李英存, 张明满, 蒲从伦, 等. 132 例胆道闭锁 Kasai 术后患儿生存率及影响因素分析[J]. 重庆医科大学学报, 2018, 11(1): 72-76
- [6] 张致远, 金龙, 陈广, 等. 胆道闭锁患儿肝移植术后门静脉狭窄的血管腔内治疗[J]. 中国介入影像与治疗学, 2017, 14(11): 655-658
- [7] 李晓娣, 杨合英, 李延安, 等. Kasai 手术的精准操作对胆道闭锁患儿近期疗效的影响及预后相关影响因素分析 [J]. 中国实用医刊, 2018, 45(8): 36-38
- [8] 毛忠懿, 吴雄健, 陶立刚. ILK 和 TGF- β 1 在实验性大鼠肝纤维化中的表达和意义[J]. 安徽医药, 2014, 18(09): 1630-1633
- [9] 吴成稳, 周志强, 马连佳, 等. 血管生长抑制因子与血小板内皮黏附分子 34 在肝细胞癌组织的表达及其临床意义 [J]. 中华实验外科杂志, 2017, 34(1): 127-129
- [10] Mohanty SK, Donnelly B, Lobeck I, et al. The SRL peptide of rhesus rotavirus VP4 protein governs cholangiocyte infection and the murine model of biliary atresia[J]. Hepatology, 2017, 65(4): 1278-1292
- [11] Yamazaki T, Wakai M, Enosawa S, et al. Analysis of soluble factors in conditioned media derived from primary cultures of cirrhotic liver of biliary atresia [J]. In Vitro Cellular & Developmental Biology - Animal, 2017, 53(6): 1-10
- [12] 吴炜霖, 林德伟, 陈曲波, 等. TGF- β 1 在原发性胆汁性肝硬化患者血清中的表达及与肝脏功能的关系[J]. 实用医学杂志, 2017, 33(8): 1334-1336
- [13] Zhou LY, Jiang H, Shan QY, et al. Liver stiffness measurements with supersonic shear wave elastography in the diagnosis of biliary atresia: a comparative study with grey-scale US [J]. European Radiology, 2017, 27(8): 1-11
- [14] 李胜, 郑珊. 胆道闭锁 Kasai 术后长期生存并发症的诊治现状和进展[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2017, 32(23): 1829-1832
- [15] 孙雪, 任红霞, 吴晓霞, 等. 胆道闭锁 Kasai 术后相关预后因素分析和对策[J]. 中华小儿外科杂志, 2017, 38(3): 201-206
- [16] 徐靖宇, 帅张丽, 谢远, 等. TGF- β 1、BMP-7 及 Gremlin 在小鼠肝纤维化组织中的表达[J]. 中国现代医学杂志, 2017, (26): 19-23
- [17] 王慧, 陈真. PDGF 及 TGF 信号转导通路与肝星状细胞活化增殖的研究进展[J]. 安徽医药, 2011, 15(07): 799-801
- [18] Yu YX, Xiu YL, Chen X, et al. Transforming Growth Factor-beta 1 Involved in the Pathogenesis of Endometriosis through Regulating Expression of Vascular Endothelial Growth Factor under Hypoxia[J]. Chin Med J, 2017, 130(8): 950-956
- [19] 刘国菊, 李丛丛, 李睿坤, 等. 转化生长因子 β 1 在纤维化疾病发病中作用的研究进展[J]. 山东医药, 2018, 10(3): 106-109
- [20] 卫园园. 血管生成相关因子在胆道闭锁肝组织中的表达及意义 [D]. 天津医科大学, 2017
- [21] 孟令平, 王国光, 胡明秀, 等. 大鼠肝纤维化和肝硬化 MR-PWI 参数与 CD34 和 α -SMA 的相关性 [J]. 放射学实践, 2016, 31(07): 580-585