



胆道闭锁患者肝脏组织病理改变的综合评价

杨文萍¹ 吴 艳¹ 张守华² 刘智文² 曾松涛¹ 肖 强¹ 徐红艳¹

黄 慧¹ 邹 音¹ 黄金狮²

【摘要】 目的 探讨胆道闭锁(Biliary atresia, BA)患者肝脏病理形态学特征,初步建立反映肝脏病理改变程度的综合性评价方法。**方法** 收集2010年9月至2013年8月江西省儿童医院收治的81例胆道闭锁患儿临床资料、常规组织学、免疫组化以及术中冰冻病理检查资料,进行回顾性分析。81例患儿中,男性41例,女性40例,年龄35~150 d。**结果** 患儿血清总胆红素(TBIL)、直接胆红素(DBIL)、谷丙转氨酶(ALT)、谷草转氨酶(AST)均增高。汇管区细小胆管增生、畸形、萎缩,伴纤维组织增生,肝纤维化程度(F1~F4):1例(1.23%)、11例(13.58%)、51例(62.96%)、18例(22.22%);小胆管增生程度(B1~B3):21例(25.93%)、41例(50.62%)、19例(23.46%);BA炎症程度分级(G1~G3):40例(49.40%)、41例(50.60%)、0例(0%)。炎症程度与肝纤维化($r_s = -0.07, P = 0.952$)、与小胆管增生程度($r_s = -0.07, P = 0.533$)无相关性。81例(100%)均出现不同程度肝细胞、毛细胆管淤胆,72例(88.90%)汇管区可见胆栓,其中轻度45例(62.50%)、中度26例(36.10%)、重度1例(1.39%)。64例(79.00%)有多核巨肝细胞,11例(13.60%)可见脂肪变性。术中冰冻切片病理诊断与术后石蜡切片病理诊断符合率为97.50%。术中冰冻与石蜡切片在肝纤维化、小胆管增生、炎症程度与胆栓方面一致性较好。**结论** 术中冰冻肝活检对BA的诊断和病变程度的判断具有明显优势,建立BA病变程度的病理综合评价系统,有助于提高病理诊断的准确率和术中、术后对疾病预后的评估。

【关键词】 胆道闭锁;肝;组织/病理学

Comprehensive evaluation on pathological changes in liver tissue of biliary atresia. YANG Wen-ping¹, WU Yan¹, ZHANG Shou-hua², et al. Jiangxi Children's Hospital, Nanchang 330006, China, Corresponding author: Huang jin-shi, E-mail: jsdr2002@126.com

【Abstract】 Objective The process of disease in biliary atresia (BA) has its unique pathological characteristics, but the degree of pathological damage in BA has no consensus. The purpose of this article is to investigate the clinicopathological characteristics of BA and establish a new comprehensive evaluation method which could be reflected the degree of process in BA. **Methods** Clinical data, routine histology, immunohistochemistry, and intraoperative frozen pathology sections of 81 patients with biliary atresia (diagnosed and treated in our hospital from Sep. 2010 to Aug. 2013) were analyzed. Patient age ranged from 35 to 150 days. The group included 41 males and 40 females. **Results** Laboratory review revealed elevated serum total bilirubin (TBIL), direct bilirubin (DBIL), alanine aminotransferase (ALT), and gamma-glutamyl transpeptidase (GGT). The morphological changes observed in the periportal small bile ducts include ductal hyperplasia, deformity, and atrophy with fibrous tissue formation. Degree of liver fibrosis were F1 (1 case), F2 (11 cases), F3 (51 cases), F4 (18 cases). The degree of small bile duct hyperplasia ranged from B1 to B3, with the distribution as follows: B1: 21 cases, B2: 41 cases, B3: 19 cases. Liver inflammation severity level: G1 40 cases (49.40%), G2 41 cases (50.60%), G3 0 case. There was no correlation between extent of inflammation and degree of liver fibrosis ($r_s = -0.07, P = 0.952$) and no correlation between extent of inflammation and degree of small bile duct proliferation ($r_s = -0.07, P = 0.533$). There was a varying degree of liver cell and bile canaliculi cholestasis in 100% of cases of BA. 72 of 81 (88.90%) cases exhibited small bile ducts in the portal area with visible bile plugs: mild in 45 cases (62.50%), moderate in 26 cases (36.10%), severe in 1 case (1.39%). 64 cases

(79.00%) had multinucleated giant liver cells and 11 cases (13.60%) in fatty degeneration of liver cell. The concordance rate of diagnosis of BA by either intraoperative frozen section versus postoperative paraffin section was 97.50%. There was good consistency between intraoperative frozen sections and paraffin sections when comparing degree of small bile duct hyperplasia, liver fibrosis staging, extent of inflammation and bile plugs.

Conclusion Intraoperative frozen liver tissue biopsy in the diagnosis of BA and judgment of lesion degree has obvious advantages. To establish a comprehensive pathologic grading system in BA might be useful for judgment of BA pathological diagnosis and prognosis.

【Key words】 Biliary Atresia; Liver; Tissues/PA

胆道闭锁(Biliary atresia, BA)是新生儿、小婴儿期常见的临床持续性黄疸和进行性肝纤维化,最终导致胆汁性肝硬化的主要原因之一^[1]。病理改变为进行性破坏性胆道炎症性病变,肝内外胆道不同程度纤维化闭锁,最终导致肝硬化。与其他肝脏疾病不一样,BA有其特有的病变过程,表现为特征性的病理组织形态:肝内胆汁淤积及胆栓形成、汇管区纤维化、小胆管反应性增生,汇管区炎症细胞浸润等。目前专家尚未就BA病变程度的分级达成共识。Kasai 肝门肠吻合术仍是首选治疗方法^[2]。腹腔镜胆道探查手术在腹腔镜下观察肝脏、肝外胆道及胆囊外形,同时进行腹腔镜胆道造影,其对梗阻性黄疸的诊断和治疗价值已被广大小儿外科医师认可,但对胆管发育不良与下部胆总管开放型胆道闭锁,术中造影显示欠佳^[3]。仅依靠外科医生肉眼观察,对肝脏病变程度的判断价值有限,因此术中取小块肝组织进行快速冰冻切片病理检查,可使术前诊断明确或不明确的病人得到进一步诊断,同时可在术中和术后对肝脏病变程度进行初步和进一步评估。我们收集近期胆道闭锁患儿肝脏组织进行术中冰冻病理检查并结合术后石蜡切片病理形态学特征,进行对比分析,旨在建立一种新的BA患儿肝脏病理病变程度的综合性评价方法。

材料与方法

一、临床资料

收集2010年9月至2013年8月江西省儿童医院81例术前拟诊为肝外胆道闭锁或阻塞性黄疸原因待查的病例。所有病例术前均经肝功能检查、MRI和(或)彩色超声检查诊断为BA,均经腹腔镜探查取小块肝组织进行病理学检查,进行胆道造影后确诊为胆道闭锁。术中取小块肝组织进行病理检查。所有病人均表现为出生后持续性梗阻性黄疸,大便呈白色陶土样。手术年龄35~150 d,其中35~60 d 25例、61~90 d 35例、≥91 d 21例。男性

41例,女性40例。血清总胆红素(TBIL)为85~471.9(194.8±63.0)μmol/L;血清直接胆红素(DBIL)为77~382.8(155.9±48.1)μmol/L;ALT为15~782(158.7±109.9)IU/L;AST为54~744(277.9±127.5)IU/L;γ-谷氨酰转肽酶(GGT)为40~1446 IU/L,CMV IgG 阳性32例,CMV IgM 阳性27例。标本采集均告知家属,并在术前签署知情同意书。所有病例均纳入研究,排除甲、乙型病毒性肝炎患者。临床资料来源于病历记录。

二、方法

1. 所有肝脏活检标本经冰冻切片后剩余的肝组织标本,用10%中性福尔马林溶液固定,常规脱水,石蜡包埋,10 μm厚连续切片,经HE、Masson、网状纤维和免疫组化染色,光镜观察,所取肝组织含7~12个汇管区不等,平均10个汇管区;组织深度约3~5 mm。病理诊断由两个高年资病理医师完成。

2. 免疫组织化学检查采用S-P法,所用抗体分别针对CK19、CD68、SMA、CMV、α-AT、EBV、HBsAg、HBcAg的抗体。一抗购自Dako公司。用已知的阳性对照片作为阳性对照,用PBS代替一抗作为阴性对照,实验室操作按照说明书进行,DAB显色。

三、病理组织形态学诊断标准

BA肝纤维化病理诊断分级标准参照Metavir等^[4]BA肝脏纤维化程度分级标准:F0:无纤维化;F1:肝汇管区轻度纤维化;F2:邻近汇管区轻度桥接纤维化;F3:伸向邻近汇管区重度桥接纤维化;F4:肝硬化、假小叶形成。

根据BA汇管区及汇管区周围小胆管增生程度分为:轻度(B1):汇管区及小叶边缘细小胆管轻度增生或萎缩,间断分布,形态异常。中度(B2):汇管区及小叶边缘细小胆管明显增生,呈连续分布,向小叶间延伸,形成2~3层结构,形态异常。重度(B3):汇管区及小叶边缘细小胆管明显增生,呈连续分布,向小叶间延伸,形成超过3层结构,且形态异常。

肝组织炎症:轻度:肝细胞点状坏死,和(或)小

叶内/汇管区少量炎症细胞浸润。中度:肝细胞点灶状坏死,和(或)小叶内/汇管区易见炎症细胞浸润。重度:肝细胞微脓肿形成,和(或)小叶内/汇管区弥漫性炎症细胞浸润。

汇管区胆栓:汇管区偶见胆栓为轻度(+):汇管区易见胆栓为中度(++),汇管区弥漫性胆栓为重度(+++)。

四、统计学处理

运用 SPSS 17.0 软件进行统计学分析,相关性采用 Spearman 等级相关分析,等级资料比较采用 Kruskal-Wallis H 检验。采用 Kappa 一致性检验进行数据比较,Kappa 值≥0.75,两者一致性较好;0.75>Kappa 值≥0.4,两者一致性一般;Kappa 值<0.4,两者一致性较差。

结 果

一、石蜡切片病理观察结果

1. 肝纤维化:81 例患儿汇管区均显示不同程度纤维组织增生,增生的纤维组织穿插于增生的小胆管中,纤维间隔通常较宽泛并向小叶间延伸,或假

小叶形成(图 1、图 2);纤维化程度 F1~F4 分别为 1 例(1.23%,1/81)、11 例(13.58%,11/81)、51 例(62.96%,51/81)、18 例(22.22%,18/81)。纤维化程度与各年龄组比较差异无统计学意义($r=0.057$, $P=0.520$)。

2. 小胆管病变:81 例中,80 例(98.8%)汇管区及小叶间显示不同程度细小胆管增生,并伴随增生的纤维组织向小叶间延伸,细小胆管分布在汇管区纤维组织中及肝组织界板的边缘,呈不同形态变异的细小胆管,并表达 CK19、CK7(图 3、图 4);小胆管还可出现炎性改变甚至萎缩(图 5),小胆管增生在各年龄组间比较,差异无统计学意义,见表 1。

3. 炎症病变:汇管区以淋巴单核细胞浸润为主,少数可见嗜酸性粒细胞、浆细胞及巨噬细胞。小叶内有少量淋巴细胞、单核细胞浸润,也可见中性粒细胞浸润灶,形成微脓肿(图 6)。汇管区炎症细胞可侵犯胆管,导致胆管炎、胆管萎缩。BA 炎症程度分级 G1~G3 分别为 40 例(49.40%)、41 例(50.60%)、0(0%)。炎症程度与肝纤维化无相关性($r_s=0.07$, $P=0.952$);炎症程度与小胆管增生的程度无相关性($r_s=0.07$, $P=0.533$),见表 1。

表 1 81 例胆道闭锁患儿肝病理改变程度与临床参数的关系

Table 1 Relationship between biliary atresia pathological stage and bioclinical parameters											
项目	n	炎症程度			小胆管增生			肝纤维化			
		轻度	中度	重度	B1	B2	B3	F1	F2	F3	F4
		41	40	0	21	41	19	1	11	51	18
年龄											
35~60 d	25	15	10		7	12	6	1	3	16	5
61~90 d	35	17	18		11	16	8	0	6	22	7
≥91 d	21	8	13		3	13	5	0	2	15	6
TBIL (μmol/L)											
<100	2	1	1		0	2	0	0	1	1	0
≥100, ≤200	45	28	17		12	21	12	1	8	24	12
>200	34	11	23		9	18	7	0	2	26	6
DBIL (μmol/L)											
<100	9	4	5		1	7	1	1	2	4	2
≥100, ≤200	57	31	26		16	25	16	0	7	36	14
>200	15	6	9		4	9	2	0	2	11	2
ALT (IU/L)											
<150	49	28	21		12	26	11	1	9	28	11
≥150	32	12	20		9	15	8	0	2	21	7
GGT (IU/L)											
<500	41	19	22		10	22	9	1	8	27	5
≥500, ≤1 000	27	15	12		8	13	6	0	2	18	7
≥1 000	13	6	7		3	6	4	0	1	6	6

4. 淤胆：81 例肝细胞内和毛细胆管内均见淤胆。72 例(88.90%) 汇管区可见胆栓,其中轻度 45 例(62.50% ,45/72),中度 26 例(36.10% ,26/72),重度 1 例(1.39% ,1/72),见图 7。

5. 肝细胞病变：81 例均显示不同程度肝细胞浊肿、气球样变性;19 例(23.50%) 可见点状及小灶状坏死灶及微脓肿形成。64 例(79.00%) 可见多核巨肝细胞。11 例(13.60%) 可见脂肪变性,脂肪变性以小泡型为主。

6. 肝血管改变：68 例(占 83.9%) 显示小叶间静脉结构不清楚、管腔变小或呈裂隙状;小叶间动脉管壁增厚、管腔狭窄。

二、术中冰冻切片病理观察结果

1. 肝纤维化：81 例汇管区显示不同程度肝纤维化病理改变：①纤维化程度 F1 ~ F4 分别为 0 例、

11 例、59 例、11 例。②汇管区小胆管增生：81 例门管区可较清楚显示不同程度的小胆管增生、变形、萎缩,小胆管增生程度 1 ~ 3 级分别是:6 例、54 例、21 例。③淤胆：81 例均有肝细胞和毛细胆管淤胆;67 例在小叶间胆管、汇管区小胆管中见不同程度胆栓形成,14 例未见胆栓；④汇管区及肝小叶内炎性细胞浸润:81 例均显示轻中度单个核细胞及分叶核细胞浸润,分别是 G1 48 例、G2 33 例(图 8)；⑤52 例(64.20%) 可见至少至中等量多核巨肝细胞;3 例可见轻度脂肪变性。术中冰冻切片病理检查结果诊断为胆道闭锁 79 例;2 例术中未诊断为胆道闭锁,经手术探查和造影确诊为胆道闭锁。

2. 术中冰冻和术后石蜡切片检查结果比较(表 2);81 例术中进行了快速冰冻切片病理检查,其中 2 例术中未明确诊断为胆道闭锁,诊断正确率为

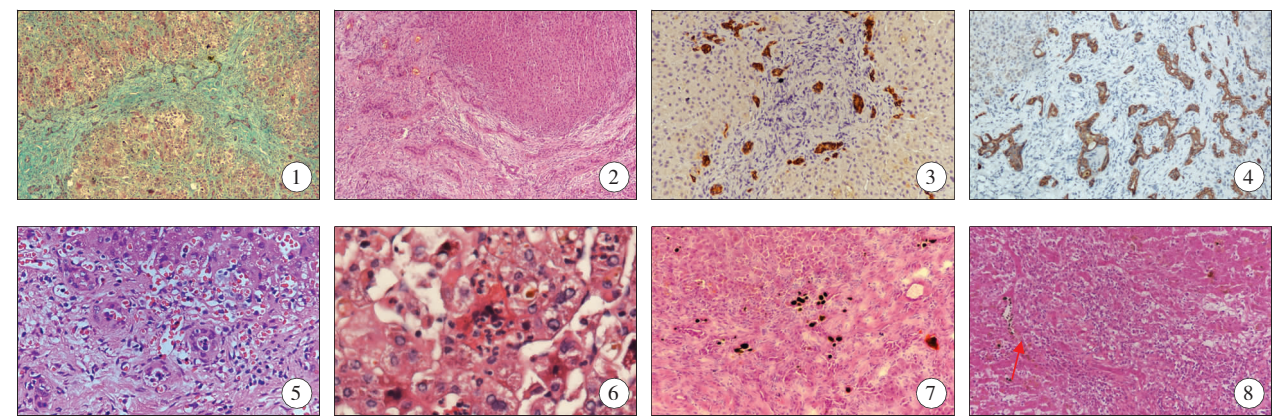


图 1 汇管区轻度炎症细胞浸润、中度小胆管增生、纤维组织增生,综合病变程度 G1、B2、F3(Masson ×100); 图 2 汇管区轻度炎症细胞浸润、中度小胆管增生、纤维组织增生明显、假小叶形成,综合病变程度 G1、B2、F4(HE ×100); 图 3 汇管区轻度小胆管增生,呈不连续状,综合病变程度 G1、B1、F2(CK19 ×200); 图 4 汇管区重度小胆管增生,形态变异不规则,综合病变程度 G2、B3、F4(S-P 法 CK19 ×100); 图 5 小胆管萎缩、上皮脱落,管腔内及管腔外均见炎症细胞浸润(HE ×200); 图 6 多核巨肝细胞及微脓肿形成(HE ×400); 图 7 冰冻切片,汇管区及肝组织内可见多数胆栓沉积(HE ×100); 图 8 冰冻切片,汇管区可见较多炎症细胞浸润,综合病变程度 G2、B2、F3(HE ×100)

Fig. 1 Mild inflammatory cells infiltration and moderate Small bile duct hyperplasia with fibrous tissue hyperplasia in the portal area; BA stage G1B2F3, (Masson staining, ×100 magnification); **Fig. 2** Mild inflammatory cells infiltration and moderate Small bile duct hyperplasia with severe fibrous tissue hyperplasia in the portal area BA stage. G1B2F4 (HE staining, ×100 magnification); **Fig. 3** Immunohistochemistry experiments with the CK19 antibody showing small bile duct mild hyperplasia in the portal area. BA Stage of G1B1F2(S-P staining, ×200 magnification); **Fig. 4** Immunohistochemistry experiments with the CK19 antibody showing small bile duct Severe hyperplasia and deformity with fibrous tissue hyperplasia in the portal area. BA Stage of G2B3F4 (S-P staining, ×100 magnification); **Fig. 5** Small bile duct atrophy, epithelial shedding with inflammatory cells infiltration (HE staining ×100); **Fig. 6** Multinucleated giant liver cells and microabscess formation (HE staining, ×400 magnification); **Fig. 7** Frozen section showing bile plugs in the interlobular bile duct(HE staining ×100 magnification); **Fig. 8** Frozen section showing more inflammatory cells infiltration in the portal area. BA stage: G2B2F3, (HE staining ×100 magnification).

表 2 术中冰冻切片和术后肝组织活检病理组织形态比较(n)

Table 2 Comparisons of intraoperative frozen and postoperative paraffin - embedded liver tissue pathology data		肝纤维化				小胆管增生			多核巨肝细胞				炎症			胆栓	
		F ₁	F ₂	F ₃	F ₄	B ₁	B ₂	B ₃	-	+	++	+++	C ₁	C ₂	C ₃	-	+
冰冻切片	81	0	11	59	11	6	54	21	29	36	13	3	48	33	0	14	67
石蜡切片	81	1	11	51	18	21	41	19	17	36	21	7	40	41	0	18	63
Kappa 值				0.574				0.555				0.186		0.635			0.737
P 值				<0.001				<0.001				0.007		<0.001			<0.001

97.5%。术中冰冻与石蜡切片在肝纤维化、小胆管增生、炎症程度、胆栓方面比较,有较好的一致性($Kappa = 0.574, P < 0.001$; $0.555, P < 0.001$; $0.655, P < 0.001$; $0.767, P < 0.001$),在多核巨肝细胞的观察上,一致性较差($Kappa = 0.186, P = 0.007$)。

讨 论

关于 BA 的确切病因目前仍不清楚,多因素导致胆管进行性破坏、炎症、梗阻,最终导致胆汁性肝硬化。其肝脏组织病理形态学特征可表现为界板和汇管区小胆管增生、胆管炎、淤胆,汇管区及小叶间隔进行性纤维化^[5]。Cocjin 等^[6]对 BA 进行 PCNA 及 AE1/AE3 双重染色,认为 BA 肝损伤导致界板肝细胞胆管化生,类似于胚胎时期肝细胞化生形成小胆管及小胆管的增殖。Yamaguti 等^[7]对 35 例 BA 患儿进行病理形态学观察及免疫组化标记 CK7、CK19、CK8 及双标记 PCNA,所有病例在界板及汇管区均存在明显的胆管增生,小叶内胆管表达 CK7 和 CK19,证实这些增生的胆管来源于肝细胞化生;42.86% 具有阻塞性胆管病;20% 小叶内胆管减少,并认为这是一种继发肝纤维化的结果;28.57% 发生胆管板畸形;8.57% 胆管板畸形伴随小叶内胆管减少。Low 等^[8]报道 38% 的 BA 胆管板畸形,提示 BA 发生于胚胎时期,并预示预后较差。也有文献报道 BA 中汇管区胆小管的增生诱导肝纤维化^[9]。

在致病因素的作用下,小胆管上皮及肝细胞可分泌大量 TGF- β (transforming growth factor-beta1, TGF- β),激活肝星状细胞 (Hepatic stellate cell, HSC) 合成胶原纤维增加,产生 I 和 IV 胶原,导致进行性肝纤维化^[10-11]。HSC 的活化在肝纤维化中起重要作用,HSC 活化后向肌成纤维细胞和成纤维细胞转化,导致大量细胞外基质合成增加及降解减少,引起肝纤维化。最近研究报道 TGF- β 能促使体外培养的成体肝细胞和胆管上皮细胞发生上皮间质转化 (epithelial-mesenchymal transition, EMT) 特征性的形态和基因表型的改变^[12]。进一步研究发现,活体组织内胆管上皮细胞还可通过 EMT 参与汇管区纤维化的发生^[13]。EMT 引起 BA 纤维化的发病机制逐渐被大家认识^[14]。也有研究报道在 BA 肝门区见胆管上皮被覆鳞状上皮或透明软骨,可能和 BA 对炎症持续反应的异常化生或胚胎发育异常有关^[15]。因此 BA 中小胆管增生、畸形、萎缩伴随进

行性肝纤维化是其较突出的形态特征。BA 进行性肝纤维化常是 Kasai 术后失败的重要原因,也是肝移植的主要指征。

Zhou Li 等^[9]认为,BA 小胆管的增生和肝纤维化分级具有相关性。目前对 BA 的诊断通常对肝纤维化及小胆管增生分别进行分期和分级^[4,9]。我们通常应用的病毒性肝炎纤维化分级系统或 Ohkuma's 分级均是以汇管区纤维组织增生为观察指标,而没有将 BA 较有特征性的小胆管异常变化纳入分级中。尽管 BA 中小胆管的增生和纤维化呈正相关性,但在疾病晚期,由于上皮间质转化,小胆管可能出现变性、萎缩,甚至消失,而此时肝纤维组织增生明显,分期可能达到 F4;因此综合本组病理形态特征,将小胆管异常变化和肝纤维化建立一个综合的病理评价系统,并将我们的应用体会进行总结分析,可较全面反映 BA 的病理形态特征和疾病发展状况。

多项研究证明,BA 的发生发展与嗜肝病毒感染相关,有巨细胞病毒、呼肠孤病毒、轮状病毒、乳头状病毒等^[17],其中 CMV 感染检出率较高,CMV 感染位于肝细胞和胆管上皮中,因此在肝细胞病理形态中可出现变性、点灶状坏死、微脓肿及多核巨肝细胞,在肝组织中及汇管区小胆管周围显示炎症细胞不同程度浸润。因此评价肝组织及汇管区炎症程度,有利于反映肝组织炎症活动程度。

对 BA 患儿采取术中冰冻切片病理检查具有快速诊断的特点,常在 15 min 内就有诊断结果,在时间方面优于术中胆道造影。本组资料显示术中冰冻切片与石蜡切片病理诊断符合率为 97.50%,在纤维化、小胆管增生和炎症的判断中,与石蜡切片具有较好的一致性,这为 BA 在术中作出正确诊断和病变程度的判断奠定了基础,利于术中手术医生对疾病诊断和病变程度的判断,便于后续手术方案的实施。冰冻切片中胆栓及肝细胞、毛细胆管淤胆可清晰显现,甚至比石蜡切片还清晰,特别是汇管区胆栓对 BA 的诊断有较特征的诊断价值。但冰冻切片中多核巨肝细胞显示和石蜡切片一致性差,对 BA 伴 CMV 感染的诊断,还需谨慎或待石蜡切片及后续其他相关检查完善后明确诊断。总之术中冰冻切片对 BA 诊断和病变程度的判断具有一定的优势。本研究拟建立一系列综合观察和评价指标,目的是能全面反映 BA 的病理病变程度,有助于术中和术后对疾病的预后进行较全面的评估。

参考文献

- 1 Fischler B, Haglund B, Hjern A. A population-based study on the incidence and possible pre-and perinatal etiologic risk factors of biliary atresia[J]. J Pediatr, 2002, 141(2): 217-222.
- 2 Wildhaber BE. Biliary Atresia: 50 Years after the First Kasai[J]. ISRN Surg, 2012, 2012: 132089.
- 3 Esteves E, Clemente Neto E, Ottaiano Neto M, et al. Laparoscopic Kasai portoenterostomy for biliary atresia[J]. Pediatr Surg Int, 2002, 18(8): 737-740.
- 4 Bedossa P, Poynard T. An algorithm for the grading of activity in chronic hepatitis C. The METAVIR Cooperative Study Group[J]. Hepatology, 1996, 24: 289-293.
- 5 Sebire JN, Malone M, Ashworth M, et al. Diagnostic Pediatric Surgical Pathology[J]. Churchill Livingstone, 2009: 281-282.
- 6 Cocjin J, Rosenthal P, Buslon V, et al. Bile ductile formation in fetal, neonatal, and infant livers compared with extrahepatic biliary atresia[J]. Hepatology, 1996, 24(3): 568-574.
- 7 Yamaguti DC, Patrício FR. Morphometrical and immunohistochemical study of intrahepatic bile ducts in biliary atresia[J]. Eur J Gastroenterol Hepatol, 2011, 23(9): 759-765.
- 8 Low Y, Vijayan V, Tan CE. The prognostic value of ductal plate malformation and other histologic parameters in biliary atresia: an immunohistochemical study[J]. J Pediatr, 2001, 139(2): 320-322.
- 9 Zhou Li, Jin Long, Li Gui-sheng, et al. Ductal proliferation induces liver fibrosis in the early stage of biliary atresia[J]. Chinese Journal of pediatric surgery, 2005, 26(6): 281-284.
- 10 Lamireau T, Le Bail B, Bollssarie L, et al. Expression of collagens type I and IV, osteonectin and transforming growth factor beta-1 (TGF beta1) in biliary atresia and paucity of intrahepatic bile ducts during infancy[J]. J Hepatol, 1999, 31: 248-255.
- 11 毛永忠, 汤绍涛, 阮庆兰, 等. 胆道闭锁肝组织 MMP-1、MMP-2、TIMP-1 的表达与预后研究[J]. 临床小儿外科杂志, 2007, 6(01): 4.
- 12 Kaimori A, Potter J, Kaimori JY, et al. Transforming growth factor-beta1 induces an epithelial-to-mesenchymal transition state in mouse hepatocytes in vitro[J]. J Biol Chem, 2007, 282: 22089-22101.
- 13 Rygiel KA, Robertson H, Marshall HL, et al. Epithelial-mesenchymal transition contributes to portal tract fibrogenesis during human chronic liver disease[J]. Lab Invest, 2008, 88: 112-123.
- 14 Harada K, Sato Y, Ikeda H, et al. Epithelial-mesenchymal transition induced by biliary innate immunity contributes to the sclerosing cholangiopathy of biliary atresia[J]. J Pathol, 2009, 217(5): 654-664.
- 15 Stahlschmidt J, Stringer MD, Wyatt J, et al. Histologic oddities at the porta hepatis in biliary atresia[J]. J Pediatr Surg[J]. 2008, 43(7): 1328-1332.
- 16 Roy P, Chatterjee U, Galluli M, et al. A histopathological study of liver and biliary remnants with clinical outcome in cases of extrahepatic biliary atresia[J]. Indian Journal of Pathology & Microbiology, 2010, 53(1): 101-105.
- 17 Rauschenfels S, Krassmann M, Al-Masri AN, et al. Incidence of hepatotropic viruses in biliary atresia[J]. Eur J Pediatr, 2009, 168(4): 469-476.

· 消息 ·

内地—香港小儿微创外科学习班通知

湖南省儿童医院和香港大学玛丽医院受 SK Yee Medical Foundation 资助, 定于 2015 年 5 月 7 日至 10 日在湖南省儿童医院举办“内地—香港小儿微创外科学习班”。我们将邀请国际著名小儿外科专家香港大学副校长谭广亨教授以及国内著名小儿微创外科专家授课, 对小儿微创领域的新技术、新进展作专题报告并进行手术演示, 欢迎广大对小儿微创外科有兴趣的学员参加。

一、授课内容

小儿微创外科的发展现状及发展前景; 腹腔镜胸腔镜在小儿肝胆、肛肠、普胸、泌尿外科疾病的临床应用; 微创外科病人的围术期管理。

二、报名相关事宜

① 联系人: 周崇高, 电话 13974859501, E-mail: zhouchonggao@sina.com; 周小渔, 电话: 13308498510; 夏仁鹏, 电话: 13808487945, 0731-85356310。② 地址: 湖南省儿童医院小儿外科, 长沙市梓园路 82 号, 邮编: 410007。③ 具体课程安排及授课专家以课程通知为准