

·综述·

胆道闭锁发生与肝纤维化的分子机制研究进展

孙 雪 任红霞

【摘要】 胆道闭锁(biliary atresia, BA)的典型表现为肝内外胆管持续性炎症和迅速进展的肝纤维化,目前国内外对于胆道闭锁的病因尚无定论。因此,本文通过查阅、分析、总结近10年来的胆道闭锁相关文献,对胆道闭锁发生及其致肝纤维化的分子机制研究进展作一综述。

【关键词】 胆道闭锁/病因学; 纤维化,肝/病因学

【中图分类号】 R722.17 R393

Advances in molecular mechanisms of biliary atresia and hepatic fibrosis. Sun Xue, Ren Hongxia.

Children's Hospital of Shanxi Province, Taiyuan 030000, China. Corresponding author: Ren Hongxia, Email: renhongxia100@sina.com

【Abstract】 Biliary atresia (BA) is characterized by persistent internal and external inflammation of bile duct of liver with a rapid progress of liver fibrosis. Today the cause of BS has remained elusive. The occurrence of BS is so complex that various factors play important roles. This review has summarized the relevant literature reports over the last decade. The occurring mechanism, its relationship with various factors and development trends are thoroughly reviewed.

【Key words】 Biliary Atresia/ET; Fibrosis, Liver /ET

胆道闭锁是造成新生儿胆汁淤积最常见的原因,其主要病理特点为胆管增生、汇管区纤维化、汇管区炎症细胞浸润、肝细胞坏死以及胆栓形成。存活的新生儿中,胆道闭锁的发病率为1:8 000~1:12 000,我国及日本的发病率略高于欧美地区,一般无种族差异,且尚未发现遗传因素对发病率的影响。但女性发病率略高于男性,男女发病人数比例约为1:1.56。

在胆道闭锁的形成过程中,婴幼儿肝组织内胆管上皮细胞的损伤通常是导致BA和肝纤维化的源头。因围生期患儿日龄小,免疫力差,病毒入侵容易导致胆道上皮细胞损伤,大量淋巴细胞和巨噬细胞堆积于肝内汇管区。淋巴细胞和巨噬细胞堆积分化,其分泌的细胞因子进一步诱导胆管上皮细胞发生自身免疫反应,形成恶性循环,造成大量肝内外胆管上皮细胞出现进行性凋亡和坏死^[1]。

在胚胎性胆道闭锁发病的过程中,IL-18可诱导INF- γ 加重炎症程度;而围生期胆道闭锁发病过程中,趋化因子及粘附因子起主要作用,并由T细胞

产生免疫应答,病毒则诱导干扰素、肿瘤坏死因子的分泌,继而对胆道结构造成破坏;肝纤维化作为胚胎性胆道闭锁和围生期胆道闭锁发展的共同转归,在此过程中转化生长因子会分泌基质金属蛋白酶,而不同的基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMPs)可通过相互作用造成胆道闭锁患儿肝脏组织纤维化。

一、胚胎性胆道闭锁发病机制

BA一向被认为是胆管发育异常所致的先天性胆管畸形^[2],从胚胎发生学层面研究胆道闭锁已成为目前的研究热点,其中胆管板(ductal plate, DP)异常是被大多数学者认可的主流学说之一^[3]。胆管从胚胎期第4周左右开始形成,需要经过DP形成和DP重塑两个重要阶段,其中任意一个阶段出现异常皆会引起DP异常。DP形成后,很快可经细胞增殖、分化形成结构简单的胆管上皮,并有管腔的雏形出现。管腔初级结构形成后需经过DP重塑发育成为成熟DP,此过程起始于胚胎期第13周左右,DP重塑的机制尚不清楚,但重塑过程复杂且影响因素较多^[4]。若DP重塑过程发生障碍,将引起DP畸形重塑,此时胆道闭锁会导致残留DP不能充分重塑,形成DP异常^[5]。有研究通过对比肝外BA及非胆管疾病患儿的肝脏标本发现,肝外BA患儿

肝活检标本中有 26.3% 发生 DP 异常,主要表现为异常胆管在肝门区出现显著增生、正常组织结构被囊性结构替代以及组织中 CK8、CK18、CK19、CK7 表达阳性等,这提示胚胎时期是胆管形成的重要时期,肝外 BA 的发生可追溯至胚胎时期 DP 发育异常阶段。胚胎期 DP 重塑障碍造成 BA 的可能机制包括:①DP 发育过程异常导致肝门部 DP 重塑不全,间质细胞无法形成胆管;②围生期肝门部 DP 重塑不全,导致胆汁外渗,引起炎症反应,形成闭锁。有报道显示,在胆管发育和分化过程中,*Onecut1* 家族基因和锌指转录因子 *Sall4* 起着非常重要的作用^[6]。其中 *Onecut1* 基因的缺失可致胆道发育障碍,而锌指转录因子 *Sall4* 只在胚胎期表达,围生期 *Sall4* 的异常表达可导致肝内胆管细胞的分化异常^[7]。因此,在胆道的胚胎发育分化过程中,任何环节出现异常,均可能导致 BA 的发生,而 *Onecut1* 家族基因和锌指转录因子 *Sall4* 在胚胎发育分化过程中起重要作用^[8]。潜在的感染或免疫异常都可能是导致 DP 重塑障碍的原因,但目前为止 DP 重塑的机制尚不完全清楚。

二、围生期胆道闭锁发病机制

抗原呈递细胞(antigen-presenting cells, APC)在免疫炎症反应过程发挥重要作用,按功能可将其分为特异性 APC 和非特异性 APC。前者包括巨噬细胞(肝内即为 Kupffer 细胞)、B 细胞等,而内皮或上皮细胞(胆道上皮细胞)则属于后者,这些细胞随之引起效应 Th1 细胞的分化和增殖,诱导免疫应答。

胆管细胞中,上皮细胞通过分泌细胞因子和前列腺炎症介质参与了许多生物过程。据报道 MCP-1 及 ICAM-1 是 T 细胞免疫机制中至关重要的因子,处于上游调控单核细胞和淋巴细胞聚集^[42]。而 BA 主要 APC 当中的 Kupffer 细胞和胆管上皮细胞所携带的抗原信息呈递给 T 细胞^[9-12]。有研究者曾收集 21 例行 Kasai 根治术的 BA 患儿肝门纤维块、肝脏组织标本和 15 例非 BA 患儿的肝脏组织标本,通过免疫组化染色测量抗体阳性细胞面积百分比和平均光密度并对结果进行对比,发现:①BA 组中 CD8、MCP-1、ICAM-1、CD68 抗体阳性细胞面积百分比和平均光密度均高于对照组肝活检标本;②BA 组 MCP-1 和 ICAM-1 肝脏阳性表达面积百分比和表达平均光密度均明显高于对照组,其中 ICAM-1 水平在两组间的差异更为显著。而 ICAM-1 可使 APC 与 T 细胞粘附,造成单核细胞和淋巴细胞聚集,进一步促进胆管上皮细胞的损伤及纤维化。因此,

CD8、MCP-1、ICAM-1、CD68 在肝组织小叶间胆管上的表达皆被认为是胆汁性肝硬化和硬化性胆管炎发生、发展过程中的重要环节。

除了炎症因素,某些病原体对胆管上皮的损伤(比如嗜胆管病毒)也可启动 CD4⁺T 细胞的免疫应答,随之引起效应 Th1 细胞的分化和增殖,并在局部分泌相关细胞因子,其中 IFN- γ 启动巨噬细胞释放 TNF- α 和 iNOS,进而引起胆管上皮细胞的凋亡和坏死,造成胆管阻塞甚至纤维化^[13]。CD68 是一种高度糖基化的溶酶体膜蛋白,该抗体可标记巨噬细胞,将 BA 患者和非胆道疾病患者的肝脏标本进行对比可发现 BA 患者肝门处巨噬细胞数量往往显著增多。研究表明:①BA 患儿肝脏内 CD68 表达成阳性,而对照组亦有表达,这与 Mack 等^[14,15]研究结果一致;②CD68 在 BA 患儿肝组织的表达面积及表达强度均显著高于对照组,这提示 BA 患儿肝组织内抗原呈递细胞较为活跃。

根据 Brindley 等^[16]报道,CBA 患儿外周血中调节性 T 细胞(regulatory cell, Treg)数量明显低于非胆道疾病患者,主要是由于巨细胞病毒感染可诱发自身免疫^[17]。但轮状病毒感染后,肝脏胆管的纤维化程度并不会随着病毒感染的治愈而减轻。之前已有文献从免疫应答角度阐述病毒感染后免疫炎症反应对胆管系统的损伤作用^[18],发现胆管上皮细胞被轮状病毒感染后,其 Toll 样受体的表达量增加^[19,20],激活细胞内信号通路,导致胆管上皮细胞损伤,造成 BA 的发生;胆管上皮细胞 TLR3 对 poly(I:C)缺乏天然免疫耐受,可造成 BA 进行性发展,同时病毒感染刺激免疫细胞分泌 γ -干扰素、肿瘤坏死因子- α 等细胞因子介导胆管损伤^[21],再次证明外界环境刺激免疫反应过程中的一个重要机制就是损伤胆管细胞^[21,22]。

顾晓成等人^[23]收集了 32 例 BA 患儿与 15 例非胆道疾病患儿的肝脏和外周血标本^[18],对比后得到如下结论:①BA 患儿 Th17 比 CD4⁺T 细胞数量的增加幅度更大,且 IL-17 的高水平表达可能在进行性炎症过程中起重要作用^[24]。②胆管上皮细胞凋亡指数在 BA 患儿肝内比非胆道疾病患儿肝内升高明显,说明细胞因子介导胆管上皮细胞发生凋亡、坏死是 BA 的发生机制之一。现阶段有研究显示,受到病毒感染的幼鼠免疫功能与正常幼鼠不同,幼鼠在感染病毒后,细胞因子的持续分泌和免疫系统的功能变化是胆管炎性损伤的重要机制之一^[2],现已证实许多细胞因子共同参与胆道闭锁的发生,同

时它们之间存在复杂的交叉效应,且免疫炎症反应很有可能是胆管损伤的始动因素^[25,26]。另有研究证实,在CBA后期,肝纤维化、门静脉高压二者是细胞、体液免疫共同参与的过程^[27]。

三、胆道闭锁肝纤维化机制

肝纤维化是指肝脏内弥漫性细胞外基质(extracellular matrix, ECM)发生过度沉积,是机体对慢性损伤的一种修复反应,肝纤维化是胆道闭锁患者出现肝损害时典型的病理改变之一。在此过程中,肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)为肝脏纤维化细胞外基质的重要来源,亦为促纤维化过程中各因素的靶细胞。激活HSC需要大量的细胞因子参与,细胞因子促进肝脏细胞的凋亡、坏死,通过释放脂质、凋亡小体等引起肝纤维化。正常肝脏中HSC合成的胶原以I、III、IV型为主;而胆道闭锁患儿III型胶原明显增多,且I型和III型胶原的含量与肝纤维化程度大致呈正相关^[28]。

基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMPs)是一类需 Ca^{2+} 、 Zn^{2+} 等金属离子作为辅助因子的酶,其主要作用为水解组织蛋白。此类酶的催化活性区和前肽区具有高度保守性。MMPs成员虽具有相似的结构,但功能上各有特点。一种MMP可降解多种细胞外基质成份,但各个MMP的降解效率有所不同^[1]。目前对MMP-1的研究较全面,主要作用底物为纤维性胶原,可降解ECM中的胶原纤维和明胶,同时其表达量增高可改变细胞微环境,破坏ECM和基底膜(basement membrane, BM),不利于损伤细胞的修复。相比于I、II、III型胶原酶,目前对于IV型胶原酶的研究较为透彻,主要有MMP-9和MMP-2两种形式。MMP-9分子量较大,对肝纤维化的影响尚不清楚;而MMP-2分子量较小,活化的MMP-2定位于细胞穿透基质的突出部位,在酶解细胞间基质成分及基底膜过程中起到“钻头”的作用。

MMP-1作为一种间质性胶原酶,可以降解肝脏中沉积的I、II和III型胶原,在BA患儿中,MMP-1可延缓其肝脏纤维化的过程^[29]。但是,BA患儿肝组织中MMP-1并无明显升高,在已发生纤维化的肝脏组织中,该酶活性被抑制,对细胞外基质中胶原纤维的降解能力降低,这有可能导致胆道闭锁患儿肝组织发生纤维化。因此,提高MMP-1的活性,将改变胆道闭锁患儿肝脏组织的细胞微环境,并有可能成为新的治疗方向。

MMP-1和MMP-2的作用有明显差异。MMP-2作为一种明胶酶,主要作用是酶解细胞间基质成

分和基底膜^[30,31]。相比于MMP-1的抗肝纤维化作用,MMP-2的作用方向则基本相反(对细胞正常结构进行降解,破坏肝脏细胞的细胞间基质成分和基底膜,激活HSC,使肝脏组织发生纤维化)。MMP-2蛋白表达量在BA患儿肝脏组织中明显增高,但随着纤维化加重,肝脏细胞不断被破坏、出现凋亡,因此后期表达量降低^[32]。BA患儿肝组织中发生了MMP-2大量沉积,说明其对肝脏纤维化发挥重要作用^[30,31]。MMP-2在肝脏纤维化过程中,一方面基质发生沉积,疾病进一步发展;另一方面基质发生降解,使疾病症状减轻,可以看出二者作用相互矛盾^[1,33,34]。MMP-2表达量升高的机制可能是^[35-37]: ①TGF- β 1可由多种肝脏细胞分泌^[38],其本质是一种促肝纤维化因子,而TGF- β 1可促进合成MMP-2^[39]。②由于MMP-2的高表达,过度沉积的IV型胶原可反馈性促使MMP-2表达量增加,造成肝纤维化^[40]。

有研究者曾比较胆道闭锁和非胆道闭锁患儿肝脏组织中的MMP-1和MMP-2的表达量,并进行免疫组化检测^[23],发现肝纤维化I~IV级组织中,随着BA肝纤维化由I~IV级严重程度不断加重,MMP-2蛋白的表达呈下降趋势。MMP-1和MMP-2集中表达于门管区,促进肝纤维化^[41]。因此有理由认为:①BA患儿肝组织纤维化早期发生MMP-2表达量的升高,随着肝纤维化程度的加重表达量逐渐下降,这与前述肝脏破坏导致MMP-2后期量表达降低的观点一致。②MMP-2和CD14之间可能存在协同作用,二者共同促使肝纤维化的发生。③MMP-2与MMP-1虽同属MMPs,但其由于生物学作用不同,因此二者间并没有直接的相关性,仅在表达区域上一致。

综上所述,虽然目前对胆道闭锁的研究资料较为丰富,但BA发生的分子生物学机制仍未研究透彻,胆管及肝组织发生病理改变的机制仍需要进一步研究。

参考文献

- 1 陈小爱,杨继鑫,冯杰雄.胆道闭锁病因及其发病机制研究进展[J].中华实用儿科临床杂志,2015,30(19):1516-1518. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2015.19.021. Chen XA, Yang JX, Feng JX. Recent advances of etiology and mechanism of biliary atresia[J]. Chin J Appl Clin pediatric, 2015, 30(19):1516-1518. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2015.19.021.
- 2 孟庆娅,詹江华.胆道闭锁病因学研究进展[J].天津医

- 药,2008,36(10):826-827. DOI:10.3969/j.issn.0253-9896.2008.10.033.
- Meng QY, Zhan JH. Progress in etiology of biliary atresia [J]. Tianjin Med J, 2008, 36(10):826-827. DOI:10.3969/j.issn.0253-9896.2008.10.033.
- 3 Keplinger KM, Bloomston M. Anatomy and embryology of the biliary tract [J]. Surg Clin North Am, 2014, 94(2):203-217. DOI:10.1016/j.suc.2014.01.001
 - 4 Mukhopadhyay SG, Roy P, Chatterjee U, et al. A histopathological study of liver and biliary remnants in the long-term survivors (>10 years) of cases of biliary atresia [J]. Indian J Pathol Microbiol, 2014, 57(3):380-385. DOI:10.4103/0377-4929.138722.
 - 5 冯杰雄, 郑珊. 小儿外科学 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014:125-128.
 - Feng JX, Zheng S. Pediatric Surgery [M]. Beijing: People's Medical Publishing House, 2014:125-128.
 - 6 林海伟, 李龙, 刁美, 等. 胆道闭锁 Kasai 术后近中期疗效及部分影响因素分析 [J]. 中华小儿外科杂志, 2013, 34(5):388-390. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3006.2012.01.005.
 - Lin HW, Li L, Diao M, et al. Impact of age at Kasai operation on short/mid-term outcomes of biliary atresia at a single institution [J]. Chin J Pediatr Surg, 2013, 34(5):388-390. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3006.2012.01.005.
 - 7 Nakamura K, Tanoue A. Etiology of biliary atresia as a developmental anomaly recent advances [J]. J Hepatobiliary Pancreat Sci, 2013, 20(5):459-464. DOI:10.1007/s00534-013-0604-4.
 - 8 金祝. 胆道闭锁的基因研究进展 [J]. 中华小儿外科杂志, 2015, 36(8):634-637. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3006.2015.08.019.
 - Jin Z. Advances in gene research of biliary atresia [J]. Chin J Pediatr Surg, 2015, 36(8):634-637. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3006.2015.08.019.
 - 9 Bezerra JA, Tiao G, Ryckman FC, et al. Genetic induction of proinflammatory immunity in children with biliary atresia [J]. Lancet, 2002, 360(9346):1653-1659. DOI:10.1016/S0140-6736(02)11603-5.
 - 10 Shinkai M, Shinkai T, Puri P, et al. Increased CXCR3 expression associated with CD3-positively lymphocytes in the liver and biliary Remnant in biliary atresia [J]. J Pediatr Surg, 2006, 41(5):950-954. DOI:10.1016/j.jpedsurg.2006.01.060.
 - 11 Kong YY, Zhao JQ, Wang J, et al. Modified stool color card with digital images was efficient and feasible for early detection of biliary atresia—a pilot study in Beijing, China [J]. World Journal of Pediatrics, 2016, 12(4):415-420. DOI:10.1007/s12519-016-0061-7.
 - 12 Mack CL, Tucker RM, Sokol RJ, et al. Biliary atresia is associated with CD4⁺ Th1 cell-mediated portal tract inflammation [J]. Pediatr Res, 2004, 56(1):79-87. DOI:10.1203/01.PDR.0000130480.51066.FB.
 - 13 Takagi K, Yagi T, Shinoura S, et al. Syndrome of Inappropriate Antidiuretic Hormone Secretion Following Liver Transplantation [J]. Acta Medica Okayama, 2017, 71(1):85-89. DOI:10.18926/AMO/54830.
 - 14 Mack CL, Tucker RM, Sokol, et al. Armed CD4⁺ Th1 effector cells and activated macrophages participate in bile duct injury in murine biliary atresia [J]. Clin Immunol, 2005, 15(2):200-209.
 - 15 Mack CL, Tucker RM, Lu BR, et al. Cellular and humoral autoimmunity directed at bile duct epithelium in murine biliary atresia [J]. Hepatology, 2006, 44(5):1231-1239.
 - 16 Brindley SM, Lanham AM, Karrer FM, et al. Cytomegalovirus-specific T-cell reactivity in biliary atresia at the time of diagnosis is associated with deficits in regulatory T cells [J]. Hepatology, 2012, 55(4):1130-1138.
 - 17 Coots A, Donnelly B, Mohanty SK, et al. Rotavirus infection of human cholangiocytes parallels the murine.
 - 18 Saito T, Hishiki T, Terui K, et al. Toll-like receptor mRNA expression in liver tissue from patients with biliary atresia [J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2011, 53(6):620-626.
 - 19 Huang YH, Chou MH, Du YY, et al. Expression of toll-like receptors and type 1 interferon specific protein MxA in biliary atresia [J]. Lab Invest, 2007, 87(1):66-74.
 - 20 陈功, 郑珊. 新生儿胆道闭锁治疗过程中的常见临床问题 [J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(8):1226-1229. DOI:10.3969/j.issn.1001-5256.2015.08.011.
 - Chen G, Zheng S. Common clinical problems during treatment of neonatal biliary atresia [J]. J Clin Hepatol, 2015, 31(8):1226-1229. DOI:10.3969/j.issn.1001-5256.2015.08.011.
 - 21 Harada K, Sato Y, Isse K, et al. Induction of innate immune response and absence of subsequent tolerance to dsRNA in biliary epithelial cells relate to the pathogenesis of biliary atresia [J]. Liver Int, 2008, 28(5):614-621.
 - 22 Feldman AG, Tucker RM, Tenner EK, et al. B cell deficient mice are protected from biliary obstruction in the rotavirus-induced mouse model of biliary atresia [J]. PLoS One, 2013, 8(8):663-644.
 - 23 朱晓敏. 小儿胆道闭锁肝组织 MMP-1、MMP-2、内毒素和 CD14 的表达研究 [D]. 苏州大学, 2013.
 - Zhu XM. Expression of MMP-1, MMP-2, endotoxin and CD14 in biliary atresia in children [D]. Suzhou University, 2013.

- 24 杨瑛,汤绍涛,刘勇军. 调节性 T 细胞、Th17 和树突状细胞在胆道闭锁患儿免疫致病机制中的作用[J]. 中华小儿外科杂志 2011, 3(10): 731-736. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3006.2011.10.004.
Yang Y, Tang ST, Liu YJ, et al. Role of regulation T cells, effect or Th17 and dendritic cells in the progressive inflammatory of biliary atresia[J]. Chin J Pediatr Surg, 2011, 3(10): 731-736. DOI:10.3760/cma.j.issn.0253-3006.2011.10.004.
- 25 王江,郑珊. 胆道闭锁免疫失调机制的研究进展[J]. 中华实用儿科临床杂志, 2014, 29(17): 1342-1345. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2014.17.016.
Wang J, Zheng S. Advances of immunologic dysregulation mechanism in biliary atresia[J]. J Chin J Appl Clin pediatric, 2014, 29(17): 1342-1345. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-428X.2014.17.016.
- 26 彭飞,段翔飞. 胆道闭锁发病机制研究进展. [J]. 临床小儿外科杂志 2015, 14(1): 62-64. DOI: 10.3969/j.issn, 171-6353, 2015.01.018.
Peng F, Duan XF. Research advances on the pathogenesis of congenital biliary atresia[J] Clin Ped Sur, 2015, 14(1): 62-64. DOI:10.3969/j.issn, 171-6353, 2015.01.018.
- 27 Muraj LT, Mate. Maimicro chimerism in biliary atresia: are maternal cells effector cells, targets or just bystanders[J]. Chimerism, 2014, 5(1): 1-5.
- 28 Taylor AW, Kitaichi N. The diminishment of experimental autoimmune encephalomyelitis (EAE) by neuropeptide alpha-melanocyte stimulating hormone (alpha-MSH) therapy. Brain Behav Immun, 2008, 22(7): 639-646.
- 29 Murata, K Kamata, Y Munakata, H Sugai, M Sasaki, M. Hepato-gastroenterology, 2008, 55(81): 179-183.
- 30 王玮,郑珊,沈淳,等. 新生儿巨细胞病毒感染与胆道闭锁肝脏纤维化的相关研究[J]. 中华小儿外科杂志, 2005, 26(9): 464-466.
Wang W, Zheng S, Shen C, et al. Relationship between infection of cytomegalovirns and liver fibrosis in biliary atresia [J]. Chin J Pediatr Surg, 2005, 26(9): 464-466.
- 31 Yong T, Xiao J, Wang YW, Chen KJ, Zhou J, Wen Y, Wang Y, Zhou WH, Pan W, Cai Cellular signaling, 2014, 26(5): 925-932.
- 32 Shivakumar P, Mourya R, Bezerra JA. Perforin and granzyme work in synergy to mediate cholangiocyte injury in experimental biliary atresia[J]. J Hepatol, 2014, 60(2): 370-376.
- 33 Banales JM, Masyuk TV, Gradilone SA, et al. The c AMP effectors Epac and protein kinase a (PKA) are involved in the hepatic cystogenesis of an animal model of autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD). Hepatology, 2009, 49(2): 160-174.
- 34 Caspary T, Larkins CE, Anderson KV. Graded response to Sonic Hedgehog depends on cilia architecture. Dev Cell, 2007, 12(10): 767-778.
- 35 Kobayashi H, Horikoshi K, Yamataka A, et al. Are stable postoperative biliary atresia patients really stable[J]. Pediatr Surg LNT. 2001. 17(2): 104-107.
- 36 Overall CM, Wrana JL, Sodek J. Transcriptional and posttranscriptional regulation 72-KDa gelatinase/type IV collagenase by transforming growth factor-beta1 in human fibroblasts: comparisons with collagenase and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase gene expression[M]. J Biol chem, 1991, 266(11): 14064-14071.
- 37 毛永忠,汤绍涛,阮庆兰. 胆道闭锁肝脏组织 MMP-2、TGF-β1 的表达及意义[J]. 临床小儿外科杂志 2007, 6(3): 6-9.
Mao YZ, Tang ST, Ruan QL, et al. Expressions of MMP-2 and TGF-β1 in liver of biliary atresia and their relations with hepatic fibrosis[J]. Clin Ped Sur, 2007, 17(3): 6-9.
- 38 明安晓,王海斌,林海伟,等. 胆道闭锁血清抗 α-enolase 自身抗体检测及临床意义[J]. 中华小儿外科杂志, 2012, 33(4): 263-267. DOI: 10.3760/cma. J. issn. 0253-3006. 2012. 04. 006.
Ming AX, Wang HB, Ling HW, et al. Examination of α-enolase autoantibodies in patients with biliary atresia[J]. Chin J Pediatr Surg, 2012, 33(4): 263-267. DOI: 10.3760/cma. J. issn. 0253-3006. 2012. 04. 006.
- 39 Markovics JAI, Araya J, Cambier S. Showing results for increased transcriptional activation of the transforming growth factor-beta-activating integrin subunit beta through altering chromatin architecture[J]. J Biol Chem. 2011 Oct 21, 286(42): 64-74.
- 40 Omenetti A, Diehl AM. Hedgehog signaling in cholangiocytes. Curr Opin Gastroenterol, 2011, 27: 268-275.
- 41 Chou MH, Chuang JH, Eng HL, et al. Endotoxin and CD14 in the progression of biliary atresia [J]. J Transl Med, 2010, 8(2): 138.
- 42 方燕彬,李索林,徐伟立,等. 先天性胆道闭锁发病机制的研究进展[J]. 中华肝胆外科杂志, 2014, 20(8): 612-616. DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2014.08.01.
Fang YB, Li SL, Xu WL, et al. Research advances in the pathogenesis of congenital biliary atresia[J]. Chin J Hepatobiliary Surg, 2014, 20(8): 612-616. DOI:10.3760/cma.j.issn.1007-8118.2014.08.01.

(收稿日期:2017-12-02)

本文引用格式:孙雪,任红霞. 胆道闭锁发生与肝纤维化的分子机制研究进展[J]. 临床小儿外科杂志, 2019, 18(5): 432-436. DOI:10.3969/j.issn.1671-6353.2019.05.019.

Citing this article as: Sun X, Ren HX. Advances in molecular mechanisms of biliary atresia and hepatic fibrosis. [J]. J Clin Ped Sur, 2019, 18(5): 432-436. DOI: 10.3969/j.issn.1671-6353.2019.05.019.