

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2021.01.034

胆道闭锁患儿血清 GPC3、TGF- β 1 和 VEGF 水平与肝硬度值和肝功能的关系研究*

宫颖新 王 萍[△] 白玉坤 张桂枝 焦晗亮 刘伟栋 李 杨 祁艳卫

(河北省儿童医院普外二科 河北 石家庄 050031)

摘要 目的: 研究胆道闭锁(BA)患儿血清磷脂酰肌醇蛋白聚糖3(GPC3)、转化生长因子 β 1(TGF- β 1)和血管内皮生长因子(VEGF)水平与肝硬度值和肝功能的关系。**方法:** 选择2016年3月-2019年3月期间在我院接受Kasai手术治疗的62例BA患儿作为研究对象(BA组),并根据总胆红素水平分为黄疸患儿(总胆红素 $\geq 34.2 \mu\text{mol/L}$)、无黄疸患儿(总胆红素 $<34.2 \mu\text{mol/L}$);另取同期在本院体检的50例健康儿童作为对照组。检测BA组患儿术后2个月、对照组儿童体检时的血清GPC3、TGF- β 1、VEGF及肝功能指标白蛋白(ALB)、丙氨酸转氨酶(ALT)、天冬氨酸转氨酶(AST)、 γ -谷氨酰转肽酶(GGT)的水平及肝硬度值,采用Pearson相关分析血清GPC3、TGF- β 1和VEGF水平与肝硬度值和肝功能的相关性。**结果:** BA组患儿的血清GPC3、TGF- β 1、VEGF、ALT、AST、GGT水平及肝硬度值均明显高于对照组($P<0.05$),血清ALB水平与对照组比较无统计学差异($P>0.05$);BA组中黄疸患儿的血清GPC3、TGF- β 1、VEGF、ALT、AST、GGT水平及肝硬度值均明显高于无黄疸患儿,血清ALB水平明显低于无黄疸患儿($P<0.05$);BA组中血清GPC3、TGF- β 1、VEGF水平与血清ALT、AST、GGT水平及肝硬度值呈正相关($P<0.05$),与血清ALB水平呈负相关($P<0.05$)。**结论:** BA患儿术后GPC3、TGF- β 1和VEGF的升高与肝纤维化进程、肝功能破坏有关,未来可能成为研究BA术后肝纤维化发生机制的靶点。

关键词: 胆道闭锁;肝纤维化;磷脂酰肌醇蛋白聚糖3;转化生长因子 β 1;血管内皮生长因子

中图分类号: R722 **文献标识码:** A **文章编号:** 1673-6273(2021)01-154-04

Study on the Relationship between Serum GPC3, TGF- β 1, VEGF Levels and Liver Stiffness, Liver Function in Children with Biliary Atresia*

GONG Ying-xin, WANG Ping[△], BAI Yu-kun, ZHANG Gui-zhi, JIAO Han-liang, LIU Wei-dong, LI Yang, QI Yan-wei

(Second Department of General Surgery, Children's Hospital of Hebei Province, Shijiazhuang, Hebei, 050031, China)

ABSTRACT Objective: To study the relationship between serum glypican-3 (GPC3), transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) and vascular endothelial growth factor (VEGF) levels and liver hardness, liver function in children with biliary atresia (BA). **Methods:** 62 children with BA who underwent Kasai operation in our hospital from March 2016 to March 2019 were selected as research objects (BA group), and they were divided into jaundiced children (total bilirubin $\geq 34.2 \mu\text{mol/L}$) and non-jaundiced children (total bilirubin $<34.2 \mu\text{mol/L}$) according to the level of total bilirubin. Another 50 healthy children who underwent physical examination in our hospital during the same period were selected as control group. Serum levels of GPC3, TGF- β 1, VEGF and liver function indicators including albumin (ALB), alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), gamma-glutamyl transpeptidase (GGT) and liver hardness were measured in BA group 2 months after operation and in control group during physical examination. Pearson correlation analysis was used to analyze the correlation between serum GPC3, TGF- β 1 and VEGF levels and liver hardness and liver function. **Results:** The levels of serum GPC3, TGF- β 1, VEGF, ALT, AST, GGT and liver hardness in BA group were significantly higher than those in control group ($P<0.05$), and there was no difference between the two groups of ALB level ($P>0.05$). The levels of serum GPC3, TGF- β 1, VEGF, ALT, AST, GGT and liver hardness of jaundice children in BA group were significantly higher than those of non-jaundice children, and the levels of serum ALB were significantly lower than those in non-jaundice children ($P<0.05$). The serum levels of GPC3, TGF- β 1 and VEGF in BA group positively correlated with serum ALT, AST, GGT and liver hardness ($P<0.05$), negatively correlated with serum ALB ($P<0.05$). **Conclusion:** The increase of GPC3, TGF- β 1 and VEGF after operation in children with BA is related to the progression of liver fibrosis and the damage of liver function. In the future, it may be a target to study the mechanism of liver fibrosis after BA operation.

Key words: Biliary atresia; Liver fibrosis; Glypican-3; Transforming growth factor- β 1; Vascular endothelial growth factor

Chinese Library Classification(CLC): R722 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2021)01-154-04

* 基金项目:河北省医学科学研究重点科研计划项目(20180640)

作者简介:宫颖新(1974-),女,硕士,副主任医师,研究方向:胆道及肿瘤,E-mail:13831197661@139.com

[△] 通讯作者:王萍(1966-),女,硕士,主任医师,研究方向:小儿肝胆及肿瘤,E-mail:myseige88@126.com

(收稿日期:2020-05-13 接受日期:2020-06-10)

前言

胆道闭锁(Biliary atresia, BA)是发生于妊娠末期、出生时或出生后的肝内外胆道部分或完全阻塞、胆汁排泄障碍,最终可引起肝衰竭并危及患儿生命。目前,BA的发病机制尚不明确,遗传因素、免疫炎症因素、感染因素等均可能与疾病的发生有关^[1-3]。Kasai手术是临床上治疗BA的首选方案,虽然通过肝门空肠吻合的手术操作能够改善胆道闭锁的症状,但无法完全治愈疾病,术后70%的患儿会发展为肝纤维化、肝硬化^[4,5]。因此,术后肝纤维化、肝硬化也成为了BA相关研究的热点。细胞外基质合成增多、降解减少是肝纤维化过程的基本病理特征,磷脂酰肌醇蛋白聚糖3(glypican-3, GPC3)、转化生长因子 β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)是目前已知在肝纤维化及肝硬化过程中发挥重要作用的分子,血清GPC3、TGF- β 1和VEGF也被用于肝硬化患者肝纤维化程度的评价^[6,7],但上述分子在BA发病过程中所起作用的相关研究较少。为此,本研究以BA患儿为研究对象,具体分析了BA患儿血清GPC3、TGF- β 1和VEGF水平与肝硬度值和肝功能的关系,旨在阐明GPC3、TGF- β 1和VEGF在BA患儿肝纤维化中的作用,进而为将来研究BA肝纤维化的发病机制提供参考。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选择2016年3月-2019年3月期间在我院接受Kasai手术治疗的62例BA患儿作为研究的BA组,纳入标准:(1)经临床及病理切片诊断为BA;(2)临床资料及样本完整;(3)经肝脏HE染色判断为轻度肝纤维化;(4)手术后恢复良好、未发生术后并发症;(5)取得患儿家属的知情同意。排除标准:(1)合并其他肝胆实质性疾病;(2)合并其他先天性疾病;(3)术后2个月内接受肝移植。根据总胆红素水平将BA组分为黄疸患儿(总胆红素 $\geq 34.2 \mu\text{mol/L}$)、无黄疸患儿(总胆红素 $<34.2 \mu\text{mol/L}$)。另取同期在我院体检的50例健康儿童作为对照组。BA组男性

35例、女性27例,年龄5-18个月、平均 (12.47 ± 2.28) 个月;对照组男性28例、女性22例,年龄5-20个月、平均 (13.11 ± 2.94) 个月。BA组与对照组性别、年龄的比较无显著性差异($P>0.05$),具有可比性。本研究经我院医学伦理委员会批准开展实施。

1.2 血清指标的检测

BA组患儿在手术后2个月时采集空腹静脉血3 mL,对照组儿童在体检时采集空腹静脉血3 mL,静置30分钟后3000转/分离心10分钟,分离血清。采用全自动生化分析仪检测白蛋白(albumin, ALB)、丙氨酸转氨酶(alanine aminotransferase, ALT)、天冬氨酸转氨酶(aspartate aminotransferase, AST)、 γ -谷氨酰转肽酶(γ -glutamyl transpeptidase, GGT)的水平;采用酶联免疫吸附试剂盒检测GPC3、TGF- β 1和VEGF的水平,酶联免疫吸附试剂盒购自上海西唐公司,操作按照试剂盒说明书进行。

1.3 肝硬度值的检测

BA组患儿在手术后2个月时进行肝硬度值检测、对照组儿童在体检时进行肝硬度值检测,检测方法为瞬时弹性成像,将弹性超声探头放置在身体右侧腋中线并进行连续记录,成功检测10次并取中位数作为肝硬度值。

1.4 统计学方法

采用SPSS20.0软件录入数据,计数资料以率表示,采用 χ^2 检验。计量资料经正态性检验符合正态分布,以均数 $\pm$ 标准差表示,两组间计量资料的比较采用t检验,采用Pearson相关分析GPC3、TGF- β 1、VEGF与肝功能、肝硬度值的相关性, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 BA组与对照组血清指标及肝硬度值的比较

与对照组比较,BA组的血清GPC3、TGF- β 1、VEGF、ALT、AST、GGT水平及肝硬度值均明显升高,差异有统计学意义($P<0.05$),血清ALB水平的差异无统计学意义($P>0.05$),见表1。

表1 BA组与对照组血清指标及肝硬度值的比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of serum indexes and liver hardness between BA group and Control group($\bar{x} \pm s$)

Indexes	BA group(n=62)	Control group(n=50)	t	P
GPC3(ng/L)	3.86 $\pm$ 0.78	2.31 $\pm$ 0.66	11.186	0.000
TGF- β 1($\mu\text{g/L}$)	7.23 $\pm$ 1.31	5.02 $\pm$ 0.93	10.056	0.000
VEGF(ng/L)	126.91 $\pm$ 23.72	70.38 $\pm$ 12.58	15.207	0.000
ALB(g/L)	35.66 $\pm$ 7.12	37.12 $\pm$ 9.28	0.942	0.942
ALT(U/L)	84.23 $\pm$ 13.74	23.48 $\pm$ 7.19	28.281	0.000
AST(U/L)	79.07 $\pm$ 11.83	26.61 $\pm$ 5.58	28.856	0.000
GGT(U/L)	114.86 $\pm$ 19.14	52.39 $\pm$ 9.38	21.112	0.000
Liver hardness(KPa)	33.93 $\pm$ 7.25	5.72 $\pm$ 0.94	27.306	0.000

2.2 BA组中黄疸患儿和无黄疸患儿血清指标及肝硬度值的比较

BA组中黄疸患儿24例,无黄疸患儿38例。与无黄疸患儿比较,黄疸患儿的血清GPC3、TGF- β 1、VEGF、ALT、AST、GGT

水平及肝硬度值均明显升高,ALB水平明显降低,差异有统计学意义($P<0.05$)。见表2。

表 2 BA 组中黄疸患儿和无黄疸患儿血清指标及肝硬度值的比较($\bar{x} \pm s$)Table 2 Comparison of serum indexes and liver hardness between jaundiced children and non- jaundiced children in BA group($\bar{x} \pm s$)

Indexes	Jaundiced children(n=24)	non-jaundiced children(n=38)	t	P
GPC3(ng/L)	4.77±0.93	3.28±0.61	7.630	0.000
TGF-β1(μg/L)	8.93±1.48	6.15±1.15	8.297	0.000
VEGF(ng/L)	150.29±30.19	112.14±18.58	6.171	0.000
ALB(g/L)	31.19±5.86	38.48±8.68	3.621	0.001
ALT(U/L)	101.39±14.84	73.39±12.31	8.952	0.000
AST(U/L)	93.25±12.77	70.12±10.38	7.812	0.000
GGT(U/L)	131.29±21.28	104.48±16.58	5.551	0.000
Liver hardness(KPa)	44.29±7.93	27.38±6.85	8.905	0.000

2.3 BA 组中血清 GPC3、TGF-β1、VEGF 与肝硬度值、肝功能的相关性

经 Pearson 相关分析显示,BA 组中血清 GPC3、TGF-β1、

VEGF 水平与肝硬度值呈正相关 ($P<0.05$), 血清 GPC3、TGF-β1、VEGF 水平与 ALT、AST、GGT 水平呈正相关, 与 ALB 水平呈负相关($P<0.05$)。见表 3。

表 3 BA 组中血清 GPC3、TGF-β1、VEGF 与肝硬度值、肝功能的相关性

Table 3 Correlation between serum GPC3, TGF-β1, VEGF and liver hardness, liver function in BA group

Indexes	Liver hardness		ALB		ALT		AST		GGT	
	r	P	r	P	r	P	r	P	r	P
GPC3	0.312	0.007	-0.373	0.003	0.412	0.000	0.318	0.007	0.192	0.031
TGF-β1	0.377	0.003	-0.238	0.014	0.275	0.011	0.294	0.009	0.274	0.011
VEGF	0.291	0.009	-0.334	0.005	0.209	0.020	0.389	0.002	0.245	0.013

3 讨论

BA 的发病机制复杂且未完全阐明, 目前临床上关于 BA 的研究多集中在 Kasai 手术后肝纤维化及肝硬化, 因为术后肝纤维化及肝硬化是影响手术预后的关键因素, 肝纤维化的持续发展会引起肝功能损害、最终出现肝硬化及肝衰竭^[8-10]。在肝纤维化的进程中, 细胞外基质合成增多、降解减少是关键环节, 过多的细胞外基质沉积在肝脏可引起肝纤维化的发生^[11-13]。GPC3、TGF-β1、VEGF 是三种在肝硬化病程中参与肝纤维化的分子, 已有研究报道, 在肝硬化患者的血清中 GPC3、TGF-β1、VEGF 的含量均明显增多^[14-16], 提示 GPC3、TGF-β1、VEGF 对肝硬化及肝纤维化具有评估价值。

本研究对 BA 患儿 Kasai 手术后 2 个月时的血清 GPC3、TGF-β1、VEGF 水平进行了分析, 与对照组比较, BA 组的血清 GPC3、TGF-β1、VEGF 水平均明显增加, 说明在 Kasai 手术后 BA 患儿体内 GPC3、TGF-β1、VEGF 的分泌增多, 结合三种分子参与肝纤维化的生物学功能推测, GPC3、TGF-β1、VEGF 的增多可能参与了 BA 患儿 Kasai 手术后的肝纤维化及肝硬化。为了验证这一推测, 本研究采用瞬时弹性成像评价了 BA 患儿手术后的肝硬度值, 与对照组比较, BA 组的肝硬度值明显增加且与血清 GPC3、TGF-β1、VEGF 水平呈正相关, 说明 BA 患儿在 Kasai 手术后出现了肝脏硬度的增加且肝脏硬度的变化与 GPC3、TGF-β1、VEGF 有关, 进而提示 GPC3、TGF-β1、VEGF 的增多参与了 BA 患儿在 Kasai 手术后的肝纤维化、引起了肝

脏硬度的增加。根据已有研究的报道, BA 患儿血清中 GPC3、TGF-β1、VEGF 的增加可能具有以下生物学功能: (1) GPC3 是一类分泌蛋白, 与 IGF-1 受体结合后能够促进细胞外基质异常的合成及降解^[17,18]; (2) TGF-β1 是具有多功能的细胞因子, 在肝纤维化过程中由肝星状细胞大量分泌, 不仅能够调节细胞外基质的合成及降解, 还能刺激成纤维细胞的增殖并加重肝纤维化进程^[19-21]; (3) VEGF 具有强大的促血管新生作用, 在肝脏中能够刺激肝窦毛细血管瘤、引起肝脏微循环改变, 进而加剧了细胞外基质的重构、参与肝纤维化的发生^[24-26]。本研究的分析结果证实 BA 患儿的血清 GPC3、TGF-β1、VEGF 水平与肝硬度值呈正相关, 这一结果符合 GPC3、TGF-β1、VEGF 三种分子在肝纤维化过程中的生物学作用, 提示三种分子参与了 BA 手术后的肝纤维化, 但三种分子在 BA 患儿肝纤维化中的直接作用仍有待后续研究进一步证实。在 BA 患儿术后肝纤维化的过程中, 肝功能也会发生相应的异常, 胆红素及转氨酶均出现升高^[27-29]。本研究对黄疸及非黄疸患儿血清 GPC3、TGF-β1、VEGF 的分析证实, 黄疸患儿血清中 GPC3、TGF-β1、VEGF 的水平明显高于非黄疸患儿, 说明 GPC3、TGF-β1、VEGF 的增多不仅与肝纤维化的发生有关, 还会影响胆红素的代谢、与胆红素的升高有关。肝纤维化过程中肝功能的异常还表现为肝细胞破坏后转氨酶的释放、ALB 合成的减少^[30], 本研究中的黄疸患儿血清 ALT、AST、GGT 水平均高于非黄疸患儿且与 GPC3、TGF-β1、VEGF 呈正相关, ALB 水平均低于非黄疸患儿且与 GPC3、TGF-β1、VEGF 呈负相关, 说明 GPC3、TGF-β1、VEGF 的增多还与肝细

胞破坏后转氨酶的释放、ALB合成的减少有关。

综上所述,BA患儿术后GPC3、TGF- β 1和VEGF的增多与肝纤维化进程、肝功能破坏有关,未来GPC3、TGF- β 1和VEGF可能可以作为评价BA患儿术后肝纤维化及肝硬化的预测及评价指标,也可能成为探寻BA术后肝纤维化及肝硬化发病机制的靶点。本研究仍具有一定的局限性,一方面,研究的样本量较小且样本均来自一个中心,需要在今后的研究中扩大样本量、增加研究中心、延长随访时间来确认研究结果;另一方面,临床研究只能通过相关性来阐明GPC3、TGF- β 1、VEGF与肝纤维化、肝功能的关系,具体的直接调控作用仍需通过动物实验来证实。

参考文献(References)

- [1] Petersen C, Madadi-Sanjani O. Role of viruses in biliary atresia: news from mice and men[J]. *Innov Surg Sci*, 2018, 3(2): 101-106
- [2] 张丽莎, 张丹, 万小梅, 等. 彩色多普勒超声对新生儿肝炎综合征和胆道闭锁的临床鉴别价值 [J]. *现代生物医学进展*, 2017, 17(29): 5748-5752
- [3] Wang J, Xu J, Xia M, et al. Correlation between hepatic oxidative damage and clinical severity and mitochondrial gene sequencing results in biliary atresia[J]. *Hepatol Res*, 2019, 49(6): 695-704
- [4] Tamgal J, Damrongmanee A, Khorana J, et al. Clearance of jaundice after the modified Kasai's operation predicts survival outcomes in patients with biliary atresia[J]. *Turk J Pediatr*, 2019, 61(1): 7-12
- [5] Medappil N, Jacob M, Lochan R, et al. Kasai portoenterostomy for biliary atresia - Surgical precautions for better outcomes [J]. *J Pediatr Surg*, 2019, 54(4): 868-869
- [6] Cabibi D, Bisanti A, Lanza D, et al. Glypican-3 and Hep Par-1 are Useful Biomarkers in the Cytologic Assessment of Ascites [J]. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2019, 27(1): 65-69
- [7] Wilson RB. Hypoxia, cytokines and stromal recruitment: parallels between pathophysiology of encapsulating peritoneal sclerosis, endometriosis and peritoneal metastasis[J]. *Pleura Peritoneum*, 2018, 3(1): 20180103
- [8] Shen WJ, Chen G, Wang M, et al. Liver fibrosis in biliary atresia[J]. *World J Pediatr*, 2019, 15(2): 117-123
- [9] Bove KE, Thrasher AD, Anders R, et al. Inflammation, Active Fibroplasia, and End-stage Fibrosis in 172 Biliary Atresia Remnants Correlate Poorly With Age at Kasai Portoenterostomy, Visceral Heterotaxy, and Outcome[J]. *Am J Surg Pathol*, 2018, 42(12): 1625-1635
- [10] Bezerra JA, Wells RG, Mack CL, et al. Biliary Atresia: Clinical and Research Challenges for the Twenty-First Century [J]. *Hepatology*, 2018, 68(3): 1163-1173
- [11] Ezhilarasan D, Sokal E, Najimi M. Hepatic fibrosis: It is time to go with hepatic stellate cell-specific therapeutic targets[J]. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*, 2018, 17(3): 192-197
- [12] Ying HZ, Chen Q, Zhang WY, et al. PDGF signaling pathway in hepatic fibrosis pathogenesis and therapeutics (Review)[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(6): 7879-7889
- [13] Huang Y, Deng X, Liang J. Modulation of hepatic stellate cells and reversibility of hepatic fibrosis[J]. *Exp Cell Res*, 2017, 352(2): 420-426
- [14] Xu D, Su C, Sun L, et al. Performance of Serum Glypican 3 in Diagnosis of Hepatocellular Carcinoma: A meta-analysis [J]. *Ann Hepatol*, 2019, 18(1): 58-67
- [15] Feili X, Wu S, Ye W, et al. MicroRNA-34a-5p inhibits liver fibrosis by regulating TGF- β 1/Smad3 pathway in hepatic stellate cells[J]. *Cell Biol Int*, 2018, 42(10): 1370-1376
- [16] Liu HL, Lv J, Zhao ZM, et al. Fuzhenghuayu Decoction ameliorates hepatic fibrosis by attenuating experimental sinusoidal capillarization and liver angiogenesis[J]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 18719
- [17] Hagag NA, Ali YBM, Elsharawy AA, et al. Clinical Impact of Circulated miR-1291 in Plasma of Patients with Liver Cirrhosis (LC) and Hepatocellular Carcinoma (HCC): Implication on Glypican-3 Expression[J]. *J Gastrointest Cancer*, 2020, 51(1): 234-241
- [18] Sirisomboonlarp K, Udomsinprasert W, McConachie E, et al. Increased serum glypican-3 is associated with liver stiffness and hepatic dysfunction in children with biliary atresia [J]. *Clin Exp Hepatol*, 2019, 5(1): 48-54
- [19] Tang RZ, Gu SS, Chen XT, et al. Immobilized Transforming Growth Factor-Beta 1 in a Stiffness-Tunable Artificial Extracellular Matrix Enhances Mechanotransduction in the Epithelial Mesenchymal Transition of Hepatocellular Carcinoma [J]. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2019, 11(16): 14660-14671
- [20] Yang W, Li X, Qi S, et al. lncRNA H19 is involved in TGF- β 1-induced epithelial to mesenchymal transition in bovine epithelial cells through PI3K/AKT Signaling Pathway[J]. *Peer J*, 2017, 17(5): e3950
- [21] Chi C, Liu XY, Hou F, et al. Herbal compound 861 prevents hepatic fibrosis by inhibiting the TGF- β 1/Smad/SnoN pathway in bile duct-ligated rats[J]. *BMC Complement Altern Med*, 2018, 18(1): 52
- [24] 段佳悦, 史清峰, 王明光, 等. 血管内皮生长因子、碱性成纤维细胞生长因子和 内皮抑素在肝硬化中的表达及意义 [J]. *临床荟萃*, 2018, 33(5): 427-430
- [25] Zheng L, Lv Z, Gong Z, et al. Fn14 hepatic progenitor cells are associated with liver fibrosis in biliary atresia [J]. *Pediatr Surg Int*, 2017, 33(5): 593-599
- [26] Elzamy S, Agina HA, Elbalshy AE, et al. Integration of VEGF and α -SMA Expression Improves the Prediction Accuracy of Fibrosis in Chronic Hepatitis C Liver Biopsy [J]. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*, 2017, 25(4): 261-270
- [27] Yamazaki T, Enosawa S, Tokiwa T. Effect of cryopreservation on the appearance and liver function of hepatocyte-like cells in cultures of cirrhotic liver of biliary atresia[J]. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*, 2018, 54(6): 401-405
- [28] Sun S, Zheng S, Lu X, et al. Clinical and pathological features of patients with biliary atresia who survived for more than 5 years with native liver[J]. *Pediatr Surg Int*, 2018, 34(4): 381-386
- [29] Wen J, Zhou Y, Wang J, et al. Interactions between Th1 cells and Tregs affect regulation of hepatic fibrosis in biliary atresia through the IFN- γ /STAT1 pathway[J]. *Cell Death Differ*, 2017, 24(6): 997-1006
- [30] 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