

兔肝缺血再灌注损伤 CT 灌注参数与肝损伤关系的研究

郭成伟 沈三弟 易贤林 张忠林 刘再毅 梁长虹

【摘要】 目的 观察兔肝缺血再灌注损伤(IRI)后 CT 灌注参数演变规律及与肝脏酶学[天冬氨酸转氨酶(AST)、丙氨酸转氨酶(ALT)、碱性磷酸酶(ALP)]的相关性。方法 新西兰大白兔阻断肝左叶血供 60 min 后,恢复血供,按再灌注后行 CT 扫描的时间分为 6、12、24 h IRI 组以及假手术(sham)组(每组 6 只)。各组分别行 CT 全肝灌注成像、肝酶学和病理检查。多组均数间差异性分析采用单因素方差分析,血中肝脏酶水平与 CT 灌注参数相关性采用 *Pearson* 相关分析。结果 在 IRI 后 6 h 肝左叶开始呈现出灌注减低区;在低灌注的肝组织中,除 6 h IRI 组的肝动脉灌注量(HAP) [(25.1 ± 9.3) ml · min⁻¹ · 100 mg⁻¹] 外,其余各 IRI 组 HAP [12 h IRI 组 (19.5 ± 13.6) ml · min⁻¹ · 100 mg⁻¹、24 h IRI 组 (8.0 ± 2.7) ml · min⁻¹ · 100 mg⁻¹]、HPP [6 h IRI 组 (10.8 ± 5.5) ml · min⁻¹ · 100 mg⁻¹、12 h IRI 组 (14.4 ± 5.2) ml · min⁻¹ · 100 mg⁻¹、24 h IRI 组 (7.8 ± 3.3) ml · min⁻¹ · 100 mg⁻¹]、TLP [6 h IRI 组 (35.9 ± 14.0) ml · min⁻¹ · 100 mg⁻¹、12 h IRI 组 (33.9 ± 16.1) ml · min⁻¹ · 100 mg⁻¹、24 h IRI 组 (16.0 ± 5.5) ml · min⁻¹ · 100 mg⁻¹] 均低于 sham 组 [HAP、HPP 和 TLP 分别为 (21.2 ± 10.5)、(63.5 ± 24.0) 和 (81.4 ± 24.8) ml · min⁻¹ · 100 mg⁻¹] (*F* 值分别为 8.376、25.950、16.925, *P* 值均 < 0.01), 而肝动脉灌注指数(HPI) [6 h IRI 组、12 h IRI 组和 24 h IRI 组分别为 (65.9 ± 3.9)%、(54.2 ± 16.7)% 和 (48.9 ± 10.0)%] 则高于 sham 组 [(24.1 ± 7.5)%], (*F* = 43.664, *P* < 0.01); 而在灌注相对正常的肝组织中各灌注参数均呈下降趋势。各 IRI 组血清 AST、ALT、ALP 显著上升 (*P* < 0.05)。在 IRI 组中灌注减低肝组织 CT 灌注参数 HPP、TLP 分别与 AST、ALP 存在负相关 (*P* < 0.01), 而 AST 与 HPI 间存在正相关 (*r* = 0.751, *P* < 0.01)。结论 CT 灌注参数能够动态监测兔肝 IRI 后血流动力学,其灌注参数(HPP、TLP、HPI)与肝损伤的程度具有密切的相关性。

【关键词】 再灌注损伤; 体层摄影术, X 线计算机; 对比研究

Relations between CT perfusion parameters and degree of hepatic ischemia reperfusion injury in a rabbit model

GUO Cheng-wei*, SHEN San-di, YI Xian-lin, ZHANG Zhong-lin, LIU Zai-yi, LIANG Chang-hong. Guangdong Academy of Medical Sciences, Department of Radiology, Guangdong General Hospital, Guangzhou 510080, China * (Present address: Postgraduate Student for Doctor of Medicine of 2008 in Southern Medical University)

Corresponding author: LIANG Chang-hong, Email: dr_liang62@hotmail.com

【Abstract】 Objective To observe the changes of hepatic CT perfusion parameters and their correlation with serum aspartate transaminase (AST), alanine transaminase (ALT) and alkaline phosphatase (ALP) in a rabbit hepatic ischemia reperfusion injury (IRI) model. **Methods** Hepatic IRI was produced in rabbits by inducing left liver lobe ischemia (60 min) followed by 6 h, 12 h and 24 h reperfusion (6 rabbits were used for each reperfusion interval). Additional 6 rabbits were served as sham-operated controls. All the rabbits were scanned with a dynamic iCT protocol. Blood samples were taken from the superior mesenteric vein to measure the levels of serum amylase (ALT, AST, and ALP) in various groups, and liver samples were taken for histological examinations after scanning. One-way analysis of variance (ANOVA) was used to determine differences between groups. The correlations of CT perfusion parameters with serum levels were analyzed using *Pearson* correlation coefficient. **Results** Heterogeneity of CT perfusion patterns appeared in the 6 h groups, which presented as low enhanced area [(25.1 ± 9.3) ml ·

DOI:10.3760/cma.j.issn.1005-1201.2011.11.017

基金项目:国家自然科学基金资助项目(30800269,30970798);广东省自然科学基金资助项目(5001199)

作者单位:510080 广州,广东省医学科学院 广东省人民医院放射科(郭成伟为南方医科大学 2008 级博士)

通信作者:梁长虹,Email:dr_liang62@hotmail.com

$\text{min}^{-1} \cdot 100 \text{ mg}^{-1}$]. In reduced perfusion regions of IRI group, HAP of 12 h IRI group $[(19.5 \pm 13.6) \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 100 \text{ mg}^{-1}]$, 24 h IRI group $[(8.0 \pm 2.7) \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 100 \text{ mg}^{-1}]$, HPP of 6 h IRI group $[(10.8 \pm 5.5) \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 100 \text{ mg}^{-1}]$, 12 h IRI group $[(14.4 \pm 5.2) \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 100 \text{ mg}^{-1}]$, 24 h IRI group $[(7.8 \pm 3.3) \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 100 \text{ mg}^{-1}]$ and TLP of 6 h IRI group $[(35.9 \pm 14.0) \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 100 \text{ mg}^{-1}]$, 12 h IRI group $[(33.9 \pm 16.1) \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 100 \text{ mg}^{-1}]$, 24 h IRI group $[(16.0 \pm 5.5) \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 100 \text{ mg}^{-1}]$ were lower than those of sham group [HAP $(21.2 \pm 10.5) \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 100 \text{ mg}^{-1}$, HPP $(63.5 \pm 24.0) \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 100 \text{ mg}^{-1}$, TLP $(81.4 \pm 24.8) \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 100 \text{ mg}^{-1}$] ($F=8.376, 25.950, 16.925, P<0.01$). However, HPI of 6 h IRI group $[(65.9 \pm 3.9)\%]$, 12 h IRI group $[(54.2 \pm 16.7)\%]$, and 24 h IRI group $[(48.9 \pm 10.0)\%]$ were higher compared to sham group $[(24.1 \pm 7.5)\%]$ ($F=43.664, P<0.01$). But, the perfusion parameters in the relatively normal area of IRI groups showed decline compared with sham group. The levels of AST, ALT and ALP in IRI groups were significantly higher than those in the sham group ($P<0.05$). In poorly enhancing tissues, TLP and HPP of IRI groups were inversely correlated with AST and ALP respectively ($P<0.01$), and HPI was closely related to the increase of AST ($r=0.751, P<0.01$). **Conclusion** These results demonstrate CT perfusion is sensitive to detect the hemodynamic changes. Perfusion parameters are closely correlated to the degree of liver injury in the rabbit IRI model.

【Key words】 Reperfusion injury; Tomography, X-ray computed; Comparative study

肝缺血再灌注损伤 (ischemia reperfusion injury, IRI) 的预防和治疗一直是肝脏外科领域中的重点和难点问题。肝 IRI 是一个多因素参与、多种介质共同发挥作用的、复杂的病理过程,包括早期和晚期两个阶段^[1]。CT 灌注成像作为一种有效、无创性的检查方法,具有很高的时间和空间分辨率,能够同时在微血管的水平上直接评估组织的灌注情况和间接反映微血管形态特征^[2]。笔者于 2010 年 5 至 7 月间采用 CT 灌注成像分析兔肝 IRI 模型(6~24 h)灌注参数的变化规律,对照病理结果,结合实验室肝脏酶学[天冬氨酸转氨酶(AST)、丙氨酸转氨酶(ALT)、碱性磷酸酶(ALP)]变化特点,以探讨该动物模型 CT 灌注参数与肝酶之间是否存在相关性及其病理基础,为肝 IRI 机制的研究和诊治提供一种评价方法。

资料与方法

一、动物模型的制作及分组

健康成年、雄性新西兰大白兔 24 只,体质量 2.5~3.0 kg,由南方医科大学实验动物中心提供(SCXK2006-0015)。模型制作参照 Taha 等^[3]的方法。术前禁食 12 h,自由饮水。耳缘静脉留置三通 24 G 留置针开放输液通道,20% 乌拉坦静脉麻醉,中上腹部剪毛,消毒,取上腹正中切口 10 cm。采用无损性动脉夹夹闭入肝左叶管道结构(肝左动脉、门静脉左支及左肝管)。在阻断血流前,静脉注射肝素 100 U,以防血栓形成。阻断血供 60 min 后打开动脉夹恢复血流。按照缺血再灌注后行 CT 扫描的时间分为 6、12 和 24 h IRI 组。假手术组(sham)仅解剖肝十二指肠韧带,不阻断血供;术后

适量补液 5 ml · kg⁻¹ · h⁻¹生理盐水。各组均 6 只。

二、CT 扫描技术及图像后处理

采用 Philips Brilliance iCT 扫描仪,探测器组合为 0.625 mm × 256。各 IRI 组及 sham 组实验兔行常规腹部平扫后,确定灌注扫描范围。按照各自组再灌注后时间点行全肝灌注模式(JOG)扫描,sham 组均在术后 1~2 h 内行 CT 灌注扫描。采用双筒高压注射器经耳缘静脉由三通 24 G 留置针注入对比剂碘普胺(370 mg I/ml)5 ml 和生理盐水 8 ml,注射流率均为 1.5 ml/s,对比剂注入后延迟 2 s 开始扫描,共扫描 11 次,扫描间隔时间 3 s,扫描总时间为 50~60 s。扫描参数:探测器 0.625 mm × 128,层厚 1 mm,间距 -0.5 mm,螺距 0.915,管电压 80 kV,管电流 100 mAs。

扫描结束后,容积数据输入 iCT 自带 EBW 4.0 I Philips 后处理工作站,腹主动脉代替肝动脉被确定为输入动脉,门静脉主干或主要分支被确定为输入门静脉。划出腹主动脉、门静脉、脾脏实质 ROI,大小为 16~25 mm²,经软件自动生成时间-密度曲线(time density curve, TDC)及肝动脉灌注量(HAP)、门静脉灌注量(HPP)、总灌注量(TLP)和肝动脉灌注指数(HPI)等灌注图。肝组织 ROI 的大小为 0.5~3.0 cm²。在 CT 灌注图像梗死与未梗死区域分别测量 3 个 ROI,连续测量 3 个序列,计算出相应的平均值。

三、组织学和生化检查

各组分别于 CT 检查结束后,经下腔静脉抽取静脉血约 4 ml,置于 37 °C 水浴箱中 2 h,血液凝固后以 3500 r/min 的转速,80 mm 离心半径,4 °C 离心 5 min 分离血清, -20 °C 保存备用,测定 ALT、AST、

ALP 含量。实验兔分别于采血后,立即经空气栓塞法处死,取肝左叶,切成大小为 0.5 cm × 0.5 cm 的组织块,置于 10% 福尔马林溶液中固定 24 h,逐级脱水,常规石蜡包埋。将石蜡组织块进行 5 μm 连续切片,随机抽取病理切片分别行常规 HE 染色,显微镜下观察。

四、统计学方法

采用 SPSS 13.0 软件进行统计学分析。采用 *K-S* 法检验各均数是否服从正态分布。多组均数差异的比较采用单因素方差分析,组间均数差异的比较采用 *LSD-t* 法;对于方差不齐、组间差异有统计学意义的利用 *Dunnnett-t* 进一步两两比较;ALT、AST、ALP 与梗死及未梗死区域 CT 灌注参数采用 *Pearson* 法检验是否有相关性; $r \geq 0.7$ 表示高度相关, $r = 0.4 \sim 0.7$ 表示呈一般相关性, $r < 0.4$ 为相关性较差。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、各 IRI 组与 sham 组 CT 灌注及灌注参数的变化特点

与 sham 组相比,6 h IRI 组兔肝左叶呈现差异性灌注,即呈现强化减低区,且随着再灌注时间的延长,12 h IRI 组和 24 h IRI 组低灌注的区域逐渐扩大,强化程度也呈减低趋势(图 1 ~ 12)。sham 组和 IRI 各组的灌注参数在肝左叶灌注减低区和未减低

区不同(表 1,2)

二、血清肝脏酶学与病理表现

各 IRI 组血清 ALT、AST、ALP 较 sham 组均升高,ALT 峰值发生在再灌注损伤后 6 h,AST 与 ALP 在 6 h 显著升高后,缓慢上升,在 24 h 达到最高值(表 3)。

表 3 sham 组和 IRI 各组实验室肝脏酶学结果比较(U/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	动物数(只)	ALT	AST	ALP
sham 组	6	82.2 ± 6.3	82.3 ± 7.6	7.9 ± 1.3
6 h IRI 组	6	473.3 ± 77.3	588.8 ± 39.1	172.3 ± 11.7
12 h IRI 组	6	429.9 ± 39.4	643.6 ± 58.8	282.1 ± 19.7
24 h IRI 组	6	325.8 ± 40.6	777.4 ± 42.7	282.1 ± 19.7
<i>F</i> 值		325.531	1009.602	1430.899
<i>P</i> 值		<0.01	<0.01	<0.01

注:AST:天冬氨酸转氨酶;ALT:丙氨酸转氨酶;ALP:碱性磷酸酶。各 IRI 组血清 ALT、AST、ALP 与 sham 组比较差异均有统计学意义($P < 0.01$)

6 h IRI 组,坏死区肝窦排列紊乱,中性粒细胞在肝窦内大量聚集,部分肝细胞核固缩红染。12 h IRI 组,肝窦及肝细胞内中性粒细胞聚集进一步增多,细胞凋亡坏死明显加重。24 h IRI 组,肝窦解离、稀疏、塌陷,逐步出现局灶性坏死的特征(图 13 ~ 15)。

AST 与强化减低肝组织 HPP、TLP、HPI 之间存在高度相关(r 值分别为 -0.814、-0.750 和 0.751,

表 1 sham 组和 IRI 各组肝左叶灌注减低区 CT 灌注参数比较($\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 100 \text{mg}^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)

组别	动物数(只)	HAP	HPP	TLP	HPI(%)
sham 组	6	21.2 ± 10.5	63.5 ± 24.0	81.4 ± 24.8	24.1 ± 7.5
6 h IRI 组	6	25.1 ± 9.3	10.8 ± 5.5	35.9 ± 14.0	65.9 ± 3.9
12 h IRI 组	6	19.5 ± 13.6	14.4 ± 5.2	33.9 ± 16.1	54.2 ± 16.7
24 h IRI 组	6	8.0 ± 2.7	7.8 ± 3.3	16.0 ± 5.5	48.9 ± 10.0
<i>F</i> 值		8.376	25.950	16.925	43.664
<i>P</i> 值		<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

注:IRI:灌注再损伤;sham 组:假手术组;HAP:肝动脉灌注量;HPP:门静脉灌注量;TLP:总灌注量;HPI:肝动脉灌注指数。组内两两比较,HAP 在 24 h IRI 组与 sham 组差异有统计学意义($P < 0.05$),虽在 12 h 明显升高,与 sham 组间差异无统计学意义($P > 0.05$);各 IRI 组 HPP 与 TLP 均低于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$);各 IRI 组 HPI 均高于 sham 组($P < 0.01$)

表 2 sham 组和 IRI 各组灌注未减低肝组织 CT 灌注参数比较($\text{ml} \cdot \text{min}^{-1} \cdot 100 \text{mg}^{-1}$, $\bar{x} \pm s$)

组别	动物数(只)	HAP	HPP	TLP	HPI(%)
sham 组	6	21.2 ± 10.5	63.5 ± 24.0	81.4 ± 24.8	24.1 ± 7.5
6 h IRI 组	6	11.7 ± 5.3	63.1 ± 16.2	76.6 ± 13.8	18.2 ± 8.8
12 h IRI 组	6	7.6 ± 3.7	48.5 ± 19.0	56.0 ± 19.3	15.0 ± 8.7
24 h IRI 组	6	6.9 ± 3.2	46.7 ± 19.2	53.9 ± 19.6	13.6 ± 6.5
<i>F</i> 值		3.780	1.270	3.036	2.085
<i>P</i> 值		<0.05	>0.05	>0.05	>0.05

注:IRI:灌注再损伤;sham 组:假手术组;HAP:肝动脉灌注量;HPP:门静脉灌注量;TLP:总灌注量;HPI:肝动脉灌注指数。组内比较,各 IRI 组 HAP 与 sham 组比较差异均有统计学意义($P < 0.05$)

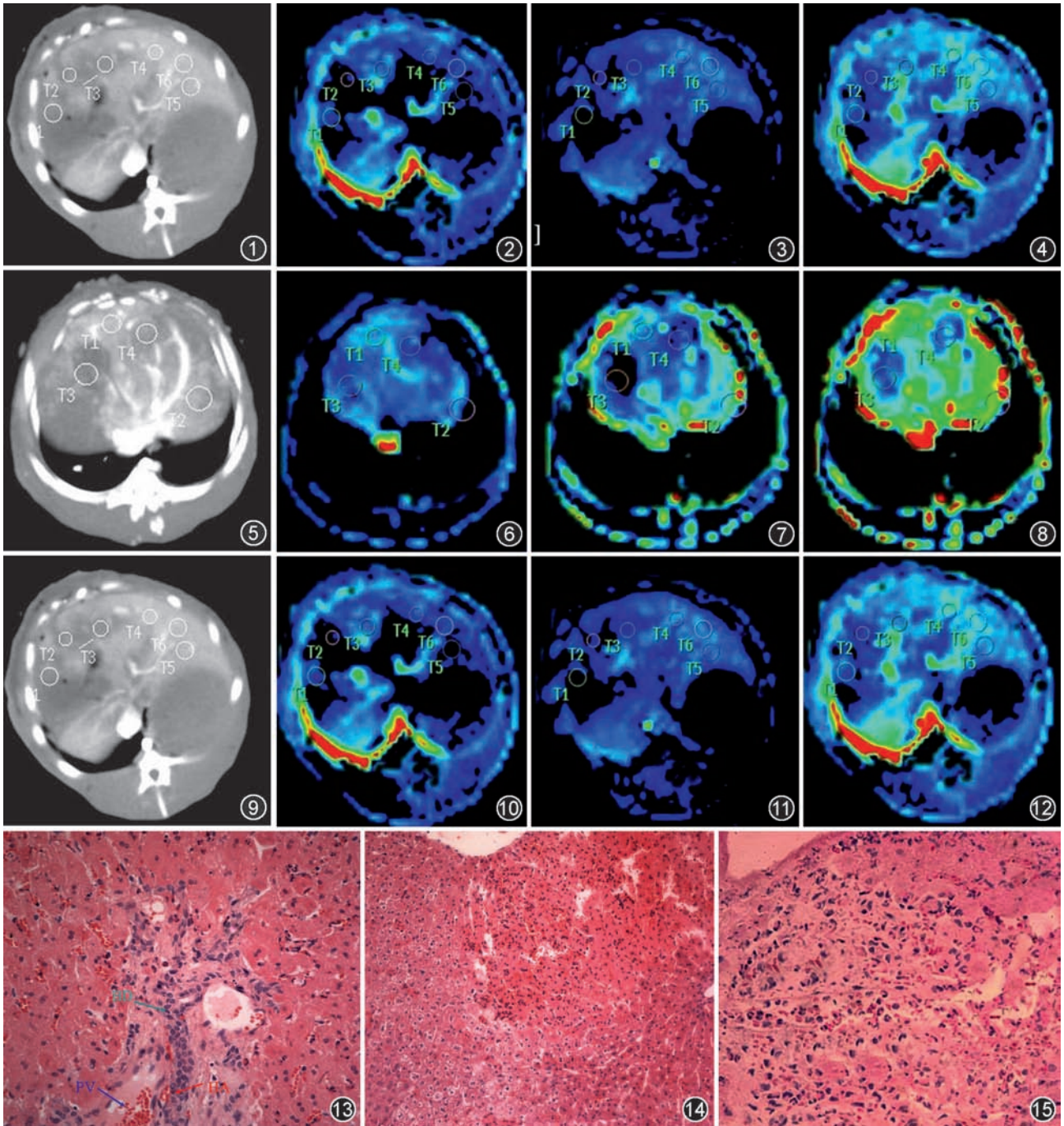


图 1~12 缺血再灌注损伤(IRI)组 CT 灌注及灌注参数图。6 h IRI 组灌注减低肝组织中感兴趣区(T1~T3)肝动脉灌注量(HAP)较灌注相对正常区域(T4~T5)显著增高,而门静脉灌注量(HPP)明显下降,而灌注未减低的区域 HPP 明显升高(图 1~4);12 h IRI 组(图 5~8)、24 h IRI 组(图 9~12)灌注减低区域 HAP 上升的幅度下降,灌注减低及未减低的肝组织中 HPP 与总灌注量(TLP)均呈下降趋势,这说明了肝动脉缓冲基础机制的存在 图 13 6 h IRI 组肝窦、门静脉(PV)、肝动脉(HA)内红细胞淤积,胆管上皮细胞肿胀(BD),肝细胞明显肿胀(HE ×400) 图 14 12 h IRI 组肝实质内中性粒细胞大量聚集,肝细胞核固缩红染(HE ×200) 图 15 24 h IRI 组肝脏边缘出现局灶性坏死特征(HE ×200)

P 值均 <0.01);ALP 与强化减低区域 HPP、TLP 呈高度负相关(r 值分别为 -0.715 和 -0.769 , P 值均 <0.01)。

讨 论

一、CT 灌注成像对肝 IRI 诊断的价值

已有学者采用 MR 灌注参数、MR 扩散加权成像、扩散张量成像参数、表观扩散系数(ADC)或各向异性(FA)等指标的变化量来评估啮齿动物肝 IRI 模型血流动力学改变和肝组织受损情况^[4-5]。CT 灌注成像能够在微血管的水平上直接评估组织的

灌注情况和间接反映微血管形态特征,计算的肝脏血流动力学参数较为准确,可用于肝脏有效血容量的定量分析。而这正是如何准确评估肝 IRI 后微循环障碍所面临的瓶颈所在。但是 CT 灌注成像是否也能准确客观评估肝 IRI 后血流动力学改变的情况以及对其最为敏感的灌注参数是什么,目前笔者尚未见详细报道。

二、肝 IRI 后不同时相灌注参数的变化规律及其机制探讨

本研究结果表明,肝 IRI 灌注减低与相对正常的肝组织中 CT 灌注参数演变规律是不尽相同的,在低灌注的肝组织中 HAP 明显高于相对正常的肝组织,而 HPP 显著下降,其原因主要为维持肝脏血流平衡的“肝动脉缓冲作用”机制的缘故^[6]。在损伤的肝组织中,肝窦前血流阻力来源于窦后,即门静脉束的收缩致使相应的中央静脉血流减低或停滞,而且二者往往并存。此外,在缺血后复氧的肝组织内,肝细胞、内皮细胞肿胀,中性粒细胞的聚集都可导致肝血窦阻力的增加。因此,逐渐增加的肝血窦阻力致使门静脉的血量显著减少。所以,注射对比剂的肝血流后通过肝内门体分流通路末端小动静脉间通路这一捷径流入肝微小静脉内绕过肝实质,而减少的门静脉血量主要通过动脉缓冲效应来增加,这就导致肝动脉灌注成分(HAP)相对于 HPP 显著增加,而 TLP 则呈不断下降的趋势。因此,在发生坏死的肝组织内,虽然部分灌注参数是升高的(HAP/HPI),但肝血流量实际上减低,进一步加剧肝实质的损害,然而,当更多的肝血量经这一通路后,动脉缓冲效应的意义随着门静脉血流量的减低而逐渐失去作用,肝小叶就面临着肝血窦灌注减少的损害,部分肝血窦会逐渐闭塞。在 IRI 组,相对正常的肝组织中 CT 灌注参数均呈逐渐下降的趋势,以及低灌注肝组织区域(即将梗死的区域)逐渐增大,这也说明肝 IRI 这一病理过程的不可逆性。

三、CT 灌注参数与肝酶之间的相关性

ALP、AST 是评价肝功能的敏感指标,其显著升高代表了肝细胞及肝细胞膜的损害或通透性增高^[7],本研究中其与 CT 灌注参数的高度负相关也说明肝 IRI 损伤的持续、加重。至于 ALP 明显升高,其主要原因是本研究中 IRI 模型的制作中不但阻断

了左半肝血液供应,同时阻断了左肝管,在一定程度上具有部分急性梗阻性黄疸模型的特点。但是由于阻断时间较急性梗阻性黄疸模型显著缩短,因而并不能用单纯的急性梗阻性黄疸来解释。在 6~12 h IRI 组,病理上出现了胆管上皮明显肿胀、增生征象,而在 24 h IRI 组肝组织的死亡方式是典型肝细胞凋亡、凝固性坏死,而不是急性梗阻性模型中典型的“胀亡”^[8],也说明笔者采用 IRI 模型与急性梗阻性黄疸模型有根本区别。ALP 明显升高应是阻断血供与胆管协同作用的效果。另外,胆汁淤积可直接导致肝细胞的坏死。坏死的肝细胞又可引起炎症细胞的集聚,促进了肝血窦内微血栓形成,这最终导致了肝脏的微循环障碍以及肝细胞“能量匮乏”,并由此引发钙稳态失调、自由基、内毒素产生等多因素机制的 IRI 发生。这些因素叠加就使血清 ALT、AST 和 ALP 逐渐上升而 CT 灌注参数逐渐下降。

参 考 文 献

- [1] Glanemann M, Vollmar B, Nussler AK, et al. Ischemic preconditioning protects from hepatic ischemia/reperfusion-injury by preservation of microcirculation and mitochondrial redox-state. *J Hepatol*, 2003, 38:59-66.
- [2] 余深平,张艳玲,江利,等. MR 灌注成像测量家猪肝脏血流动力学参数的研究. *中华放射学杂志*, 2008, 42:1080-1084.
- [3] Taha MO, Goncalves PF, Vidigal RO, et al. Protective effects of heparin on hepatic ischemia and reperfusion lesions in rabbits. *Transplant Proc*, 2009, 41:812-815.
- [4] Wu X, Wang H, Chen F, et al. Rat model of reperfused partial liver infarction; characterization with multiparametric magnetic resonance imaging, microangiography, and histomorphology. *Acta Radiol*, 2009, 50:276-287.
- [5] Zapletal C, Jahnke C, Mehrabi A, et al. Quantification of liver perfusion by dynamic magnetic resonance imaging; experimental evaluation and clinical pilot study. *Liver Transpl*, 2009, 15:693-700.
- [6] Ekataksin W. The isolated artery: an intrahepatic arterial pathway that can bypass the lobular parenchyma in mammalian livers. *Hepatology*, 2000, 31:269-279.
- [7] Ushitora M, Sakurai F, Yamaguchi T, et al. Prevention of hepatic ischemia-reperfusion injury by pre-administration of catalase-expressing adenovirus vectors. *J Control Release*, 2010, 142:431-437.
- [8] Polimeno L, Azzarone A, Zeng QH, et al. Cell proliferation and oncogene expression after bile ligation in the rat: evidence of a specific growth effect on bile duct cells. *Hepatology*, 1995, 21:1070-1078.

(收稿日期:2011-01-25)

(本文编辑:张晓冬)