



[DOI] 10.3969/j.issn.1001-9057.2024.04.006

<http://www.lcnkzz.com/CN/10.3969/j.issn.1001-9057.2024.04.006>

· 综述与讲座 ·

# 先天性肝纤维化现状和研究进展

张一博 李新华

**[摘要]** 先天性肝纤维化 (CHF) 是一种罕见的疾病,其遗传学特征及发病机制尚不明确。CHF 临床表现缺乏特异性且往往合并有其他器官系统的损害,在临床上诊断率低、误诊率高。该病临床目前缺乏有效的治疗药物,病理损伤过程难以逆转,治疗主要集中在并发症的管理方面,患者往往最终发展至终末期肝病,肝移植为该病唯一治愈方法。本文拟总结 CHF 的最新研究进展,以期全面综述并为临床提供参考。

**[关键词]** PKHD1; 先天性肝纤维化; 胆管发育异常; 致病基因

**[中图分类号]** R575 **[文献标识码]** A

先天性肝纤维化 (CHF) 是一种罕见肝病,该病的诊断目前主要是基于病理形态的一种临床综合征,其致病基因及临床表型均复杂多变,不论是在机制研究还是临床研究方面均存在不足。CHF 病理生理学机制主要为胆管板畸形继发的胆道发育不良,胆管板重塑缺陷是其常见组织学特征。1856 年, Parker 在尸检报告中首次提及肝脏异常纤维化改变,1961 年 Kerr 首次将其命名为“先天性肝纤维化”<sup>[1]</sup>。CHF 发病率和患病率尚不明确,有文献统计患病率约为 1/10 000 ~ 1/20 000<sup>[2]</sup>,患者无明显性别差异。CHF 临床表现多样但缺乏特异性,常合并多囊肾病及其他器官系统疾病,又因其罕见性,临床医师对其普遍认识不足,临床诊断率较低、误诊率高。目前针对该病尚缺乏有效的治疗手段,患者一旦进展到终末期肝病,病情无法逆转,因此提高认识,早发现、早治疗或可延缓病情的进展。近年来,随着超声、CT 和 MRI 胰胆管成像 (MRCP) 等无创诊断技术及病理学的发展,CHF 的临床诊断率正不断提高,正确认识该病的临床需求在逐步增加。国外大量研究结果显示纤维包裹蛋白/多囊蛋白 (PKHD1) 基因为该病最常见致病基因,我国的相关研究比较缺乏,据本院几十例患者基因检测的结果显示,大部分患者并不存在 PKHD1 基因的致病突变,因此探索新的致病基因及致病机制、发现新的治疗靶点是我国 CHF 研究亟需解决的问题。

## 一、CHF 的致病机制

1. 胆管发育异常:妊娠第 8 周左右,胎儿门静脉周围的原始肝母细胞像袖套一样包绕门静脉形成肝内胆管的胚胎前体——胆管板。第 12 周左右,胆管板逐渐开始重塑为各级胆管,胆管上皮细胞与门静脉间质组织的正常相互作用是诱导小胆管重塑的关键。第 20 周左右,肝内各级胆管完全成熟。不同的成熟停滞阶段可导致不同类型的疾病,一般认为晚期的胆管板成熟异常是 CHF 的发病机制之一,而中期的胆管板成熟异常更多导致先天性肝内胆管囊性扩张症 (Caroli 病) 的发生,两种发育异常同时存在时可共同表现为 Caroli 综合征,但往往 Caroli 病的临床表现更为突出,以至于共存的 CHF 易被忽视。因此,所有疑似 Caroli 病的患者均需行肝脏组织病理活检,以确认是否存在 CHF<sup>[2-3]</sup>。

门静脉高压是 CHF 的主要临床综合征之一,从胚胎学上讲,胆管的发育与肝脏血管的发育密切相关。门静脉海绵样变性 (CTPV) 是指当门静脉压力增高时,机体为减轻门静脉高压在门静脉周围形成侧支循环或阻塞后的再通,其病因尚未完全明确,主要可分为原发性和继发性。许多学者认为 CTPV 可出现在 CHF 的发病初期,是 CHF 的先天性组成部分,而不是随着疾病进程逐步进展所致<sup>[4]</sup>。

2. 肝纤维化:CHF 导致肝纤维化的病理生理机制尚不明确。肝星状细胞 (HSC) 活化被认为是肝纤维化形成的中心环节,HSC 的活化主要由 Kupffer 细胞分泌的转化生长因子 (TGF)- $\beta_1$  诱导。TGF- $\beta_1$  通过刺激成纤维细胞和相关细胞类型 (包括肝内的 HSC) 分泌广泛的细胞外基质蛋白来介导其促纤维化作用<sup>[5]</sup>。同时,

基金项目:广东省援疆农村科技 (特派员) 项目 (KTPYJ2022012);  
中山大学临床医学研究 5010 计划培育项目 (2018024)

作者单位:510630 广州,中山大学附属第三医院感染性疾病科

通讯作者:李新华, E-mail:lixinh8@mail.sysu.edu.cn

TGF-β<sub>1</sub> 可促进胆管上皮细胞发生转化,起到类似于成纤维细胞的作用,推测这些转化细胞产生过多的细胞外基质分子也可能导致进行性肝纤维化<sup>[6]</sup>。既往研究也表明,TGF-β<sub>1</sub> 可调节骨桥蛋白(OPN)过度表达,刺激纤维炎症的发生,参与 CHF 纤维化的进展<sup>[7]</sup>。

3. 肾囊肿:CHF 患者常伴有多囊肾改变,肾囊肿生成机制尚不清楚,有研究认为可能与 *PKHD1* 基因突变引起肾小管上皮纤毛功能障碍有关,但这无法完全解释多囊肾患者的病理改变。Cordido 等<sup>[8]</sup> 在动物模型中发现,从囊肿形成到不断进展这个复杂的过程中,可存在多种分子通路的改变,如细胞异常增殖信号通路[哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)、RAS-RAF-ERK、丝氨酸/苏氨酸激酶(AKT)等],蛋白激酶 A(PKA)及腺苷酸环化酶 6(AC6)调节的环磷酸腺苷(cAMP)生成等。

二、CHF 相关致病基因

CHF 的发病机制尚不明确,国外临床病例多见 *PKHD1* 基因突变。*PKHD1* 位于染色体 6p12,拥有至少 86 个外显子,是人类最大的基因之一。*PKHD1* 基因最长的转录本由 66 个外显子(外显子 2-67)组成,编码一个分子量为 447 kD 的蛋白——纤维囊蛋白/聚导管蛋白(FC/PD),该蛋白是一个大的类受体蛋白,大部分蛋白位于胞外,具有单个跨膜区和一个位于细胞质的尾巴。该蛋白主要位于胆管和肾小管上皮细胞的初级纤毛和顶端表面,可调节胆管上皮分泌胆汁及肾小管的代谢功能,*PKHD1* 基因突变导致 FC/PD 蛋白异常,进而影响胆管及集合管发育,出现 CHF 及常染色体隐性遗传多囊肾病(ARPKD)表型<sup>[9]</sup>。*PKHD1* 基因编码蛋白涉及纤毛发育异常,肝脏中存在多种具有初级纤毛的细胞类型,包括门静脉成纤维细胞(PF)和肝星状细胞(HSC),二者是肝损伤时引起纤维化的主要前体细胞类型<sup>[10]</sup>。

除 *PKHD1* 基因突变外,目前已知还有多种基因突变可导致 CHF 的病理改变:位于常染色体上的跨膜蛋白 67(*TMEM67*)基因隐性突变可引起细胞纤毛生成受损、纤毛细长,在肝内导致胆汁排放受阻,引起进行性胆汁淤积伴 γ-谷氨酰转肽酶(GGT)升高,最终患者肝脏病理可显示 CHF<sup>[11-12]</sup>。ATP 结合盒亚家族 B 成员 4(*ABCB4*)基因突变引起多药耐药 3(MDR3)蛋白缺陷通常引起遗传性胆汁淤积症,其组织学特征为胆管增生、门脉炎症和纤维化,但其肝脏病理特征亦可表现为 CHF。卷曲螺旋及含 2A 的 C2 结构域蛋白(*CC2D2A*)基因突变相关的 COACH 综合征、编码肾囊素(*NPHP*)基因突变相关的肾小管实质性肾病-视神

经盘缺损综合征(Senior-Loken 综合征)及中心体和基底体相关蛋白(*ALMS1*)基因突变相关的 Alstrom 综合征均可表现出 CHF 的病理改变。随着研究不断进展,更多基因可能被发现,目前报道的 CHF 相关致病基因及临床表型总结见表 1。

表 1 CHF 相关致病基因及临床表型

疾病名称	致病基因	主要临床表现
ARPKD	<i>PKHD1</i>	双侧多囊肾、CHF
Joubert 综合征	<i>CC2D24</i> 、 <i>CPLANE1</i> 、 <i>AHH</i> 、 <i>CSPP1</i> 等 40 余个基因	共济失调、发育迟缓、眼动、呼吸异常、视网膜异常、面部形态异常、多囊肾、CHF <sup>[13]</sup>
COACH 综合征(Joubert 综合征亚型)	<i>TMEM67</i> 、 <i>CC2D24</i>	小脑发育不全、CHF <sup>[14]</sup>
Senior-Loken 综合征	<i>NPHP</i> 、 <i>PAX2</i>	儿童慢性肾衰竭、视网膜色素变性、CHF <sup>[15]</sup>
Alstrom 综合征	<i>ALMS1</i>	肥胖、黑棘皮、高胰岛素血症、糖尿病、高脂血症、多器官纤维化 <sup>[16]</sup>
Bardet-Biedl 综合征	<i>BBS1</i> 、 <i>BBS2</i> 、 <i>ARL6</i> 等 20 余个基因	视网膜色素变性、肥胖、多指(趾)畸形、认知障碍、性腺发育不良、CHF <sup>[17]</sup>
Meckel-Gruber 综合征(MKS)	<i>TMEM216</i> 、 <i>TMEM67</i> 、 <i>MKS1</i> 等 14 个基因	大脑畸形(多表现为枕部脑膨出)、多囊肾、多指(趾)畸形、唇腭裂、CHF <sup>[18]</sup>

三、CHF 的病理改变

CHF 患者的肝脏大体标本或腔镜下可观察到肝脏萎缩,并且表面有大小不等的灰白色或灰黄色结节。显微镜下主要可观察到以下改变:(1)汇管区之间不同宽度的致密纤维间隔将肝实质分隔成肝岛,形成类似假小叶的结构——包含正常的脉管系统及完整的肝小叶,中央静脉位于中间;(2)胆管板重塑不良是该病的特征性病理改变,即胆管板畸形,表现为汇管区形态异常的未成熟小胆管——大量形态不规则的胆管增生或囊性扩张胆管结构;(3)肝内门静脉分支存在潜在异常或纤维化改变;(4)肝细胞坏死及变性不明显,少见炎细胞浸润。

在 CHF 合并胆管炎的患者中,病理切片可观察到胆汁淤积;在混合型患者中则同时具有上述两种病理特征。若 CHF 合并 Caroli 病,肝脏病理可观察到典型的交通性海绵状胆管扩张<sup>[19]</sup>。若合并多囊肾,可观察到患者双肾异常增大,肾实质见大量囊性结构,但肾小球数量一般正常;肾集合管增生、扩张、伸长呈放射状向肾门集中,从皮质蔓延至髓质,致皮髓质分界不清。

四、临床表现

CHF 患者的临床表现复杂多变(可表现为肝脏、泌

尿系统、中枢神经系统等异常),与肝脏相关的表型主要有发热、腹痛、黄疸等胆管炎表现及呕血、黑便、脾脏肿大(简称脾大)、脾功能亢进(简称脾亢)等门静脉高压表现。因此根据其临床表现,CHF 可分为门脉高压型(最常见)、胆管炎型、混合型(兼具门静脉高压及胆管炎型表现)及隐匿型<sup>[20]</sup>。

国内外报道均显示门脉高压型 CHF 是最常见的类型,此类型患者以门静脉高压表现为主。儿童患者可早期出现明显临床症状,并常因反复呕血或黑便至医院首诊;成人患者则症状较轻或无明显症状,常因体检出现肝功能异常或其他疾病入院检查发现 CHF,这表明不同年龄发病的 CHF 患者其临床表现可能存在差异。在脾亢患者中可观察到贫血和血小板减少,亦可见全血细胞减少<sup>[21]</sup>。胆管炎型 CHF 的主要表现为胆汁淤积和反复发作的胆管炎,此类患者可表现为发热和腹痛。混合型 CHF 患者合并有门静脉高压的表现和反复发作的胆管炎。隐匿型 CHF 一般无明显临床症状,患者在成年后常表现为不明原因的肝脾肿大,确诊主要依赖肝脏组织病理活检(简称肝活检)。

CHF 可单独发生或与其他纤毛病合并发生,最常合并 Caroli 病和 ARPKD。CHF 患者合并 Caroli 病的临床表现取决于病变主要为肝内胆管扩张还是肝纤维化。前者临床可表现为胆管结石形成、胆管炎甚至肝脓肿,后者临床则主要表现为门静脉高压相关症状。约一半 ARPKD 患者在新生儿期出现肾脏增大、囊性变和肺发育不全<sup>[22]</sup>,30%~50% 的患病新生儿有严重的肺功能不全,甚者导致死亡。若 ARPKD 患者在新生儿期存活,则大多数最终将发展为系统性高血压,部分患者可有慢性肾功能不全,最终需要肾移植。在 ARPKD 患者中 29%~68% 的患者可表现为门静脉高压,临床上多囊肾患者应重视其肝脏检查,早期诊断及干预 CHF<sup>[23]</sup>。

CHF 其他可合并疾病还有 Bardet-Biedl 综合征<sup>[24]</sup>、Joubert 综合征<sup>[25]</sup>、先天性糖基化异常(CDG)、Meckel-Gruber 综合征<sup>[18]</sup>、常染色体显性遗传多囊肾病(ADPKD)等,临床应重视其肝外表现。

## 五、临床诊断

CHF 的临床诊断主要依赖临床表现、影像、病理及基因检测的综合判断。任何不明原因门静脉高压患者临床均应考虑 CHF 的诊断。近年来随着门-窦血管病(PSVD)概念的提出<sup>[26]</sup>,CHF 是该类疾病中首先要鉴别的疾病。临床上出现门静脉高压相关临床症状突出而肝脏合成能力及排泄能力等功能基本正常或轻度异常时,应进行 CHF 及 PSVD 的排查。CHF 门静脉高

压型患者转氨酶轻度升高,在成人中转氨酶少有超过正常值上限(ULN)的 3 倍。临床上以胆管炎为主的患者可出现碱性磷酸酶(ALP)、GGT 和胆红素明显升高,要注意与其他胆汁淤积性疾病相鉴别。

### 1. CHF 的影像学诊断

放射学超声检查(US)是 CHF 诊断过程中的一线检查方法。CHF 患者超声检查可见以下改变:肝叶比例欠协调(有患者表现为左叶异常肥大、右叶萎缩),肝实质回声增粗;肝内小胆管僵直扩张,可伴局灶性囊性或实性病变;肝门处胆管迂曲增厚;门静脉主干及左右支管腔内均可见低回声,周围见侧支循环(门静脉海绵样变性);肝动脉系统增宽等。合并 ARPKD 患者肾脏超声可见肿大的肾脏呈弥漫性高回声,皮质可表现为边缘较薄的低回声环,无法显示正常的皮髓质分界;随着疾病进展,肾小管不断扩张形成囊肿,肾实质内可见弥漫分布、大小不等的无回声区,肾实质内亦可出现大量的不显示声影的强回声灶<sup>[27]</sup>。

CT 通过精确的体积测量和肝脏血管成像,相对 US 可更好地显示肝脏的大体形态,但是在诊断 CHF 方面的临床价值不如 MRI 肝脏成像(MR)并 MRCP。CHF MR 影像特点是胆管并非正常情况下向肝脏外周逐渐变细,相反,其在整个肝实质中扩张,常常在肝脏的边缘形成水池和小囊肿<sup>[28]</sup>。MRCP 则可显示胆道树的异常分布——周围胆管轻度、均匀扩张,中央胆管相对细长——可发现 US 漏诊的病变,若出现明显的胆管扩张通常表明合并 Caroli's 病。但 MRCP 也存在一定的局限性,其依赖 T2 加权序列将胆管内的液体显示为高信号结构,因此易受运动伪影的影响。有学者认为,半傅里叶采集单扫描涡轮棘波(HASTE)序列——一种超快的 T2 加权序列可彻底克服伪影问题,但由于其昂贵的价格在临床上并未取得广泛应用<sup>[29]</sup>。

### 2. CHF 的病理学诊断

穿刺组织病理活检是诊断 CHF 的金标准,胆管板重塑不良为其特征性表现,若伴有汇管区粗大疏松纤维间隔而无典型假小叶形成,可高度提示 CHF 的诊断。CHF 早期肝小叶通常正常,肝细胞形态也多为正常,有助于和肝硬化相鉴别,但在晚期 CHF 患者中,其病理改变与肝硬化难以区分,此时需结合病史、临床症状、实验室检查及影像学检查来综合诊断。

## 六、治疗

迄今为止,尚未有研究表明哪种药物治疗能够真正阻止甚至逆转 CHF 的病理过程,在动物实验中有一定疗效的抗肝纤维化的药物如秋水仙碱、血管紧张素 II 受体阻断剂、干扰素- $\gamma$  和吡非尼酮在临床中并未取得



预期疗效<sup>[30]</sup>。CHF 为胆管发育异常性疾病,对于胆管炎型 CHF 尤其伴有胆汁淤积的患者,熊去氧胆酸可能通过保护受损的胆管细胞免受胆汁酸的毒性作用、抑制肝细胞的凋亡从而在治疗中取得部分疗效<sup>[31]</sup>。临床上 CHF 患者的治疗主要为针对其并发症门静脉高压的处理,外科治疗主要为分流术和断流术,内科治疗主要包括内镜治疗食管胃底静脉曲张、口服  $\beta$  受体阻滞剂(如普萘洛尔、卡维地洛)降低门静脉高压等。肝移植是目前已知唯一治愈终末期 CHF 的方法<sup>[32]</sup>,但供体和受体数量不平衡成为了目前肝移植面临的重要问题。因此,评估患者肝移植术后的风险与获益十分重要<sup>[33]</sup>。

## 七、总结及展望

CHF 是一种罕见肝病,其相关基因的研究仍在不断发现中,临床上 CHF 除肝脏表现外,常伴发肾脏纤维及多囊肾病或其他多器官系统疾病表现。因此,在确定 CHF 的诊断后应注意排查其他器官系统,特别是肾脏或神经系统是否受累。肝活检在 CHF 的诊断和鉴别诊断中具有决定性价值,基因检测对于 CHF 的诊断及认识也有着重要意义<sup>[34]</sup>。目前对于 CHF 的治疗非常有限,亟需加强 CHF 致病机制及治疗靶点的研究,以期未来能有更多治疗手段来解决这类患者的病痛。

## 参 考 文 献

- [1] Kerr DN, Harrison CV, Sherlock S, et al. Congenital hepatic fibrosis [J]. Q J Med, 1961, 30: 91-117.
- [2] Shorbagi A, Bayraktar Y. Experience of a single center with congenital hepatic fibrosis; a review of the literature [J]. World J Gastroenterol, 2010, 16(6): 683-690.
- [3] Yonem O, Bayraktar Y. Clinical characteristics of Caroli's syndrome [J]. World J Gastroenterol, 2007, 13(13): 1934-1937.
- [4] Yonem O, Bayraktar Y. Is portal vein cavernous transformation a component of congenital hepatic fibrosis? [J]. World J Gastroenterol, 2007, 13(13): 1928-1929.
- [5] Zhang M, Serna-Salas S, Damba T, et al. Hepatic stellate cell senescence in liver fibrosis: Characteristics, mechanisms and perspectives [J]. Mech Ageing Dev, 2021, 199: 111572.
- [6] Sato Y, Harada K, Ozaki S, et al. Cholangiocytes with mesenchymal features contribute to progressive hepatic fibrosis of the polycystic kidney rat [J]. Am J Pathol, 2007, 171(6): 1859-1871.
- [7] Icer MA, Gezmen-Karadag M. The multiple functions and mechanisms of osteopontin [J]. Clin Biochem, 2018, 59: 17-24.
- [8] Cordido A, Vizoso-Gonzalez M, Garcia-Gonzalez MA. Molecular Pathophysiology of Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(12): 6523.
- [9] Goggolidou P, Richards T. The genetics of Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease (ARPKD) [J]. Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis, 2022, 1868(4): 166348.
- [10] Wen J. Congenital hepatic fibrosis in autosomal recessive polycystic kidney disease [J]. Clin Transl Sci, 2011, 4(6): 460-465.
- [11] Qiu YL, Wang L, Huang M, et al. Association of novel TMEM67 variants with mild phenotypes of high gamma-glutamyl transpeptidase cholestasis and congenital hepatic fibrosis [J]. J Cell Physiol, 2022, 237(6): 2713-2723.
- [12] Yinsheng Z, Miyoshi K, Qin Y, et al. TMEM67 is required for the gating function of the transition zone that controls entry of membrane-associated proteins ARL13B and INPP5E into primary cilia [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2022, 636(Pt 1): 162-169.
- [13] Spahiu L, Behluli E, Grajevci-Uka V, et al. Joubert syndrome: Molecular basis and treatment [J]. J Mother Child, 2023, 26(1): 118-123.
- [14] Lee SH, Nam TS, Li W, et al. Functional validation of novel MKS3/TMEM67 mutations in COACH syndrome [J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 10222.
- [15] Yahalom C, Volovelsky O, Macarov M, et al. SENIOR-LØKEN SYNDROME: A Case Series and Review of the Renoretinal Phenotype and Advances of Molecular Diagnosis [J]. Retina, 2021, 41(10): 2179-2187.
- [16] Choudhury AR, Munonye I, Sanu KP, et al. A review of Alström syndrome: a rare monogenic ciliopathy [J]. Intractable Rare Dis Res, 2021, 10(4): 257-262.
- [17] Florea L, Caba L, Gorduza EV. Bardet-Biedl Syndrome-Multiple Kaleidoscope Images: Insight into Mechanisms of Genotype-Phenotype Correlations [J]. Genes (Basel), 2021, 12(9): 1353.
- [18] Hartill V, Szymanska K, Sharif SM, et al. Meckel-Gruber Syndrome: An Update on Diagnosis, Clinical Management, and Research Advances [J]. Front Pediatr, 2017, 5: 244.
- [19] 李菲菲, 傅兆庆, 任万华. 先天性肝纤维化伴 Caroli 病一例 [J]. 中华肝脏病杂志, 2019, 27(6): 463-465.
- [20] Loeb L, Lewis J, Peng Z, et al. A clinical review of congenital hepatic fibrosis diagnosed in adulthood: presentation, complications, and outcomes [J]. Ann Hepatol, 2024, 29(1): 101164.
- [21] Mankala VM, Davis JL, Patel CV, et al. Congenital Hepatic Fibrosis Presenting With Pancytopenia [J]. JPCN Rep, 2021, 2(1): e043.
- [22] Gunay-Aygun M, Tuchman M, Font-Montgomery E, et al. PKHD1 sequence variations in 78 children and adults with autosomal recessive polycystic kidney disease and congenital hepatic fibrosis [J]. Mol Genet Metab, 2010, 99(2): 160-173.
- [23] Burgmaier K, Broekaert IJ, Liebau MC. Autosomal Recessive Polycystic Kidney Disease: Diagnosis, Prognosis, and Management [J]. Adv Kidney Dis Health, 2023, 30(5): 468-476.
- [24] Forsythe E, Beales PL. Bardet-Biedl syndrome [J]. Eur J Hum Genet, 2013, 21(1): 8-13.
- [25] Harion M, Qebibo L, Riquet A, et al. New insights into CC2D2A-related Joubert syndrome [J]. J Med Genet, 2023, 60(6): 578-586.
- [26] De Gottardi A, Sempoux C, Berzigotti A. Porto-sinusoidal vascular disorder [J]. J Hepatol, 2022, 77(4): 1124-1135.
- [27] Büscher R, Büscher AK, Weber S, et al. Clinical manifestations of autosomal recessive polycystic kidney disease (ARPKD): kidney-related and non-kidney-related phenotypes [J]. Pediatr Nephrol, 2014, 29(10): 1915-1925.
- [28] Turkbey B, Ocak I, Daryanani K, et al. Autosomal recessive polycystic kidney disease and congenital hepatic fibrosis (ARPKD/CHF) [J]. Pediatr Radiol, 2009, 39(2): 100-111.
- [29] Weltert LP, Di Mauro M. Commentary: More haste, less speed [J]. JTCVS Tech, 2020, 3: 91.
- [30] Hasbaoui BE, Rifai Z, Saghir S, et al. Congenital hepatic fibrosis: case report and review of literature [J]. Pan Afr Med J, 2021, 38: 188.
- [31] Paumgartner G, Beuers U. Mechanisms of action and therapeutic efficacy of ursodeoxycholic acid in cholestatic liver disease [J]. Clin Liver Dis, 2004, 8(1): 67-81.
- [32] Rawal N, Yazigi N. Pediatric Liver Transplantation [J]. Pediatr Clin North Am, 2017, 64(3): 677-684.
- [33] Meirelles Júnior RF, Salvalaggio P, Rezende MB, et al. Liver transplantation: history, outcomes and perspectives [J]. Einstein (Sao Paulo), 2015, 13(1): 149-152.
- [34] Parkash A, Cheema HA, Malik HS, et al. Congenital hepatic fibrosis: clinical presentation, laboratory features and management at a tertiary care hospital of Lahore [J]. J Pak Med Assoc, 2016, 66(8): 984-988.

(收稿日期: 2024-03-16)

(本文编辑: 高婷)