

整合素 $\alpha\text{v}\beta 8$ 、p38 及 ERK1/2 在胆道闭锁患儿肝脏中的表达及意义

高婷¹, 詹江华^{2△}, 丁美云¹, 卫园园¹

摘要: **目的** 研究转化生长因子(TGF)- $\beta 1$ 通路相关调节蛋白整合素 $\alpha\text{v}\beta 8$ 、p38 及细胞外调节蛋白激酶 1/2 (ERK1/2) 蛋白在胆道闭锁(BA)患儿肝脏中的表达情况及在肝纤维化进程中的作用。**方法** 选取天津市儿童医院普外科收治的 BA 患儿 15 例为 Kasai 组, 胆管扩张症患儿 10 例为胆扩组; 天津市第一中心医院小儿器官移植科行 Kasai 手术后因肝功能衰竭行肝移植的 BA 患儿 10 例为肝移植组。取患儿肝右叶前缘标本, 行 HE 染色观察肝纤维化程度, 行免疫组化染色检测 $\alpha\text{v}\beta 8$ 、p38 及 ERK1/2 在肝组织中的表达情况。**结果** HE 染色示, 胆扩组偶见纤维细胞增生; Kasai 组汇管区增宽, 纤维组织增生、桥接纤维化现象普遍, 可见假小叶形成; 移植组汇管区明显增宽, 纤维组织增生较重, 广泛桥接纤维组织形成, 假小叶明显。免疫组化染色示, 胆扩组 $\alpha\text{v}\beta 8$ 和 ERK1/2 表达为弱阳性, p38 为阴性表达; Kasai 组 $\alpha\text{v}\beta 8$ 、p38 及 ERK1/2 蛋白均在肝细胞胞质、汇管区胆管上皮细胞胞质及血管内皮细胞胞质中强阳性表达; 肝移植组 $\alpha\text{v}\beta 8$ 、p38 及 ERK1/2 蛋白皆为强阳性表达。Kasai 组和肝移植组 $\alpha\text{v}\beta 8$ 、p38 及 ERK1/2 表达水平明显高于胆扩组(均 $P < 0.05$), Kasai 组与肝移植组比较差异无统计学意义。**结论** $\alpha\text{v}\beta 8$ 、p38 及 ERK1/2 表达在 BA 肝纤维化过程中明显增高, $\alpha\text{v}\beta 8$ 、p38 及 ERK1/2 可能参与并促进 BA 肝纤维化进程。

关键词: 胆道闭锁; 肝硬化; p38 丝裂原活化蛋白激酶类; 丝裂原活化蛋白激酶 1; 肝纤维化; $\alpha\text{v}\beta 8$; p38; ERK1/2
中图分类号: R726.1 **文献标志码:** A **DOI:** 10.11958/20160362

The expression and significance of integrin $\alpha\text{v}\beta 8$, p38 and ERK1/2 in the liver of children with biliary atresia

GAO Ting¹, ZHAN Jianghua^{2△}, DING Meiyun¹, Wei Yuanyuan¹

¹ The Graduate School of Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China;

² Tianjin Children's Hospital, Tianjin Pediatrics Institute

[△]Corresponding Author E-mail: zhanjianghuatj@163.com

Abstract: Objective To investigate the expression and significance of integrin $\alpha\text{v}\beta 8$, p38 and extracellular signal-regulated protein kinase 1/2 (ERK1/2) proteins, which are TGF- $\beta 1$ pathway related regulatory protein, in liver fibrosis of children with biliary atresia (BA). **Methods** Fifteen cases of BA (Kasai group) and 10 cases of congenital biliary dilatation (CBD group) were collected in Tianjin Children's Hospital. And liver biopsy specimens were collected in Tianjin first central hospital, including 10 cases of BA children who underwent liver transplantation due to liver failure after Kasai operation (liver transplantation group). The specimens of front part of the right lobe of the liver were taken for HE and immunohistochemistry (IHC) staining. The expressions of $\alpha\text{v}\beta 8$, p38 and ERK1/2 in liver were observed by IHC staining in three groups of liver tissues. **Results** HE staining showed fibroblast hyperplasia occasionally in CBD group, portal area expansion, fibrous tissue proliferation and wide spread bridging fibrosis with few pseudo lobules in Kasai group. In transplantation group, portal area was widened, the degree of fibrosis was severe and bridging fibrosis generally formed resulted in pseudo lobules widely. Immunohistochemistry showed that the expressions of $\alpha\text{v}\beta 8$ and ERK1/2 were weakly positive, and the expression of p38 was negative in CBD group. In Kasai group, the expressions of $\alpha\text{v}\beta 8$, p38 and ERK1/2 proteins were all strongly positive in liver cytoplasm, biliary epithelial cells and vascular endothelial cell cytoplasm. In liver transplantation group the expressions of $\alpha\text{v}\beta 8$, p38 and ERK1/2 proteins were all strongly positive. The semi-quantitative analysis showed that the expressions levels of $\alpha\text{v}\beta 8$, p38 and ERK1/2 were significantly higher in Kasai and liver transplantation groups than those of CBD group ($P < 0.05$). There were no significant differences in expression levels of $\alpha\text{v}\beta 8$, p38 and ERK1/2 between Kasai group and transplantation group ($P > 0.05$). **Conclusion** The expressions of $\alpha\text{v}\beta 8$, p38 and ERK1/2 are gradually increased in liver of BA with the process of fibrosis, which indicate that they may be involved in

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(81570471); 天津市卫生行业重点攻关项目(14KJ129); 天津市卫生局科技基金资助项目(2014KR09)

作者单位: 1 天津医科大学研究生院(邮编 300070); 2 天津市儿童医院, 天津市儿科研究所

作者简介: 高婷(1989), 女, 硕士在读, 主要从事小儿普外、胆道闭锁方面的研究

[△]通讯作者 E-mail: zhanjianghuatj@163.com

the process of BA liver fibrosis.

Key words: biliary atresia; liver cirrhosis; p38 mitogen-activated protein kinases; mitogen-activated protein kinase 1; liver fibrosis; α v β 8; p38; ERK1/2

胆道闭锁(biliary atresia, BA)是婴幼儿期最严重的肝胆系统疾病之一,主要以肝内外胆管进行性炎症、纤维性梗阻及胆汁淤积为特点,导致进行性肝纤维化和肝硬化,如不及时治疗,常在1岁左右死亡^[1]。目前BA的主要治疗方法为早期行肝门-空肠吻合术(Kasai手术),但肝纤维化进程并不随着Kasai手术而停止。转化生长因子- β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)通路及肝纤维化进程密切相关,而整合素 α v β 8、p38及细胞外调节蛋白激酶1/2(extracellular regulated protein kinases1/2, ERK1/2)对TGF- β 1通路的激活及Smad2/3蛋白磷酸化等起重要作用^[2-4]。但以上3种蛋白在BA肝组织中的表达情况尚不明确,本文旨在检测 α v β 8、p38及ERK1/2在BA肝组织中的表达情况,并探讨其在BA肝纤维化中的作用机制。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2014年1月—2016年3月间天津市儿童医院普外科收治的BA患儿15例为Kasai组,男4例,女11例,日龄19~112 d,平均(63 $\pm$ 28)d;胆管扩张症患儿10例为胆扩组,男3例,女7例,日龄350~1 720 d,平均(820 $\pm$ 681)d;胆扩组及Kasai组均行肝脏活检分别确诊为胆管扩张症及BA患儿,且均行Kasai手术。另收集2013年1月—2014年3月天津市第一中心医院小儿器官移植科行Kasai手术后因肝功能衰竭行肝移植的BA患儿10例为肝移植组,男6例,女4例,日龄215~2 150 d,平均(1 030 $\pm$ 499)d。实验用标本取自患儿肝右叶前缘,用10%福尔马林溶液固定8~24 h后,经石蜡包埋储存。本研究经天津市儿童医院及天津市第一中心医院伦理委员会审查通过。

1.2 主要试剂与仪器 α v β 8抗体购自北京博奥生物技术有限公司;p38、ERK1抗体、二抗(辣根过氧化物酶标记的羊抗兔聚合物)、3,3'-二氨基联苯胺(3,3'-diaminobenzidine, DAB)显色试剂盒均购自北京中杉金桥生物技术有限公司;ERK2抗体购自Santa Cruz Biotechnology, Inc。定量分析所采用的Image Pro Plus 5.0自动分析系统购自美国Media Cybernetics公司。

1.3 组织学检测 将蜡块标本连续4 μ m切片,分别进行HE染色及免疫组化染色。(1)HE染色。病理切片经二甲苯脱蜡,梯度乙醇水洗,浸染苏木素5 min,酸化伊红乙醇液浸染2 min,常规梯度乙醇脱水,透明剂浸泡至透明,中性树脂胶封片,光学显微镜下观察肝组织细胞发育、肝纤维化程度。(2)免疫组化染色。病理切片常规脱蜡至水,经枸橼酸盐缓冲液进行抗原修复15 min,冷却至室温,PBS冲洗5 min $\times$ 3次,于3% H_2O_2 、37 $^{\circ}C$ 中孵育10 min,PBS冲洗5 min $\times$ 3次,滴加一抗(α v β 8、p38、ERK1、ERK2均为1:200),于冰箱中4 $^{\circ}C$

过夜,取出置于室温,PBS洗5 min $\times$ 3次,加辣根过氧化物酶标记的二抗于37 $^{\circ}C$ 下孵育30 min,PBS洗5 min $\times$ 3次,DAB显色5 min,充分水洗,苏木素液染核,常规脱水、透明、中性树脂胶封片,在低倍镜($\times$ 100)下观察切片染色(棕色)区域,高倍镜($\times$ 400)下辨别不同阳性细胞及其表达情况。

1.4 免疫组化结果判断 参照文献[5]免疫组化阳性判断标准。(1)定性分析。高倍镜下计算100个细胞中阳性细胞所占百分比,无阳性细胞为0分, $\leq$ 10%为1分,11%~50%为2分, $>$ 50%为3分。再根据染色强度定为无棕黄色0分、淡棕黄色1分、棕黄色2分、棕褐色3分。两项评分相加判定结果:0分为阴性,1~2分为弱阳性,3~4分为阳性,5~6分为强阳性。(2)半定量分析。于每张切片阳性部位处读取任意5个视野,用同一计算机成像系统留取100倍显微镜下图片,Image pro-plus 5.0分析图片计算 α v β 8、p38、ERK1/2蛋白的平均光密度值(AOD),AOD=肝组织阳性细胞光密度总和/阳性细胞所占面积。

1.5 统计学方法 采用SPSS 17.0软件包进行统计处理,正态分布的计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示,多组间比较采用单因素方差分析,组间多重比较满足方差齐性采用Bonferroni法,方差非齐性采用Tamhane's法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HE染色结果 胆扩组偶见纤维细胞增生;Kasai组汇管区增宽,纤维组织增生、桥接纤维化现象普遍,可见假小叶形成;肝移植组汇管区增宽,纤维组织增生较重,广泛桥接纤维组织较重,假小叶明显,见图1。

2.2 免疫组化定性分析结果 (1) α v β 8蛋白。在3组肝细胞、汇管区胆管上皮细胞及血管内皮细胞细胞质中均有表达,在胆扩组呈弱阳性表达,在Kasai组和肝移植组呈强阳性表达,见图2A~C。(2)p38蛋白。在胆扩组汇管区胆管上皮细胞及血管内皮细胞呈阴性表达,在Kasai组及肝移植组肝细胞、汇管区胆管上皮细胞及血管内皮细胞细胞质中强阳性表达,见图2D~F。(3)ERK1/2蛋白。在胆扩组仅在血管内皮细胞、肝窦周围细胞细胞质中有弱阳性表达,在Kasai组及肝移植组不仅在血管内皮细胞、肝窦周围细胞细胞质中强阳性表达,还在胆管上皮细胞及肝细胞中呈强阳性表达,见图3。

2.3 免疫组化半定量分析结果 Kasai组和肝移植组 α v β 8、p38和ERK1/2蛋白表达水平均高于胆扩组(均 $P < 0.05$),Kasai组与肝移植组比较差异无统计学意义,见表1。

Tab. 1 Comparison of $\alpha\text{v}\beta 8$, p38 protein and ERK1/2 expressions in liver in three groups

表 1 3 组肝组织 $\alpha\text{v}\beta 8$ 、p38 和 ERK1/2 蛋白表达水平的比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	n	$\alpha\text{v}\beta 8$	p38	ERK1	ERK2
胆扩组	10	0.106 $\pm$ 0.009	0.103 $\pm$ 0.005	0.113 $\pm$ 0.011	0.118 $\pm$ 0.018
Kasai 组	15	0.147 $\pm$ 0.023 ^a	0.134 $\pm$ 0.018 ^a	0.133 $\pm$ 0.019 ^a	0.147 $\pm$ 0.017 ^a
肝移植组	10	0.147 $\pm$ 0.012 ^a	0.151 $\pm$ 0.016 ^a	0.143 $\pm$ 0.018 ^a	0.156 $\pm$ 0.009 ^a
F		21.397 [*]	23.121 [*]	5.633 [*]	10.412 [*]

^{*} $P < 0.05$; ^a与胆扩组比较, $P < 0.05$

3 讨论

BA 患儿肝脏以肝内、外胆管梗阻, 进行性炎症及肝纤维化为主要病理特征, 早期行 Kasai 手术虽可以改善胆汁淤积, 但不能使肝纤维化进程终止^[6]。在 BA 肝纤维化进程中, TGF- $\beta 1$ 信号通路蛋白在 BA 肝纤维化过程中起重要作用, TGF- $\beta 1$ 信号通路激活后, 诱导肝细胞胞质内 Smad2/3 磷酸化生成磷酸化-Smad2/3(p-Smad2/3), p-Smad2/3 与 Smad4 形成络合物, 并移向细胞核, 启动细胞外基质蛋白的基因转录, 从而促进肝纤维化进程^[2,5]。 $\alpha\text{v}\beta 8$ 及相关激酶作为 TGF- $\beta 1$ 信号通路的调节蛋白, 在肝纤维化中的作用已有较多研究^[3,7], 但其在 BA 患儿肝脏中的表达情况尚少见报道。

3.1 $\alpha\text{v}\beta 8$ 参与激活 TGF- $\beta 1$ 通路来促进 BA 肝纤维化进展 $\alpha\text{v}\beta 8$ 作为一种细胞黏附分子, 通过与 TGF- $\beta 1$ 上特定的潜在相关肽-1(latency associated peptide-1, LAP-1)区域相结合, 然后促进膜型 1-基质金属蛋白酶(membrane-type 1 matrix metalloproteinase, MT1-MMP)与 TGF- $\beta 1$ 上的 LAP-1 结合, 进而使 MT1-MMP 与 $\alpha\text{v}\beta 8$ -TGF- $\beta 1$ 形成复合物, 通过其相互作用, 激活 TGF- $\beta 1$ 信号通路^[8-9]。本研究 $\alpha\text{v}\beta 8$ 蛋白在 3 组中均有阳性表达, 主要在肝细胞、汇管区胆管上皮细胞及血管内皮细胞胞质中表达, 但在胆扩组呈弱阳性表达, 在 Kasai 组及肝移植组呈强阳性表达; Kasai 组及肝移植组 $\alpha\text{v}\beta 8$ 蛋白表达水平较胆扩组高。另外, 胆扩组偶见纤维细胞增生, 而 Kasai 组和肝移植组纤维组织增生较重, 提示 $\alpha\text{v}\beta 8$ 在肝纤维化过程中表达增多, 可能参与 BA 肝纤维化进程。本研究与 Iordanskaia 等^[10-11]的研究结果一致。本研究中 Kasai 组 $\alpha\text{v}\beta 8$ 蛋白表达水平与肝移植组无明显差异, 这可能与肝移植组选材时所处的肝纤维化分级情况及样本量有关。

3.2 p38、ERK1/2 通过参与 TGF- $\beta 1$ 信号通路相关蛋白磷酸化及核易位过程促进肝纤维化进程 p38、ERK1/2 是丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)信号通路中的不同亚型, Jiang

等^[12]研究结果显示 p38、ERK1/2 抑制剂通过阻断 Smad2/3 磷酸化及 p-Smad2/3 与 Smad4 核易位, 进而阻断 Smad2/3/4 复合物形成, 导致 PAI-1 蛋白及 mRNA 表达降低, 提示 MAPK 信号蛋白参与并促进肝纤维化进程, 目前 MAPK 信号通路在 BA 患儿肝脏中的表达属于较新的研究领域。本研究结果显示, p38、ERK1/2 在 BA 患儿肝脏中肝细胞胞质、汇管区胆管上皮细胞及血管内皮细胞胞质等中强阳性表达, 且其表达水平较对照组明显增高, 提示其可能在 BA 肝纤维化进程中起重要作用; 而 Kasai 组与肝移植组比较差异虽无统计学意义, 但在数值上较 Kasai 组高, 提示 p38、ERK1/2 可能与肝纤维化严重程度有关, 但尚需进一步研究验证。

综上所述, $\alpha\text{v}\beta 8$ 、p38 和 ERK1/2 表达在 BA 肝纤维化过程中明显增高, $\alpha\text{v}\beta 8$ 通过激活 TGF- $\beta 1$ 信号通路, 进而促进肝纤维化进程; p38、ERK1/2 通过影响 TGF- $\beta 1$ 信号通路蛋白磷酸化及核易位来促进肝纤维化进程。

(图 1~3 见插页)

参考文献

- [1] Neto JS, Feier FH, Bierrenbach AL, et al. Impact of Kasai portoenterostomy on liver transplantation outcomes: a retrospective cohort study of 347 children with biliary atresia [J]. Liver Transpl, 2015, 21(7):922-927. doi:10.1002/lt.24132.
- [2] Ding MY, Zhan JH, Zhao L, et al. The function of TGF- $\beta 1$ and Smad2 in liver fibrosis of biliary atresia [J]. Tianjin Med J, 2016, 44(7):810-813. [丁美云, 詹江华, 赵丽, 等. TGF- $\beta 1$ 、Smad2 在胆道闭锁肝纤维化中的作用[J]. 天津医药, 2016, 44(7):810-813]. doi:10.11958/20150242.
- [3] Farrington C, Novak D, Liu C, et al. Immunohistochemical localization of transforming growth factor β -1 and its relationship with collagen expression in advanced liver fibrosis due to biliary atresia [J]. Clin Exp Gastroenterol, 2010, 3:185-191. doi:10.2147/CEG.S14220.
- [4] Jafri M, Donnelly B, McNeal M, et al. MAPK signaling contributes to rotaviral-induced cholangiocyte injury and viral replication [J]. Surgery, 2007, 142(2):192-201. doi:10.1016/j.surg.2007.03.008.
- [5] Kamato D, Burch ML, Piva TJ, et al. Transforming growth factor- β signaling: role and consequences of Smad linker region phosphorylation [J]. Cell Signal, 2013, 25(10):2017-2024. doi:10.1016/j.cellsig.2013.06.001.
- [6] Zhan JH. The early screening and countermeasures of biliary atresia [J]. Tianjin Med J, 2015, 43(1):1-3. [詹江华. 胆道闭锁早期筛查现状及对策[J]. 天津医药, 2015, 43(1):1-3]. doi:10.3969/j.issn.0253-9896.2015.01.001.
- [7] Mu D, Cambier S, Fjellbirkeland L, et al. The integrin $\alpha(v)\beta 8$ mediates epithelial homeostasis through MT1-MMP-dependent activation of TGF- β 1 [J]. J Cell Biol, 2002, 157(3):493-507. doi:10.1083/jcb.200109100.
- [8] van der Flier A, Sonnenberg A. Function and interactions of

胆道闭锁患儿肝移植术后 EB 病毒感染的危险因素分析

王天成¹, 朱志军^{2△}, 孙丽莹², 魏林², 曲伟², 曾志贵², 刘颖², 何恩辉³, 张梁⁴, 王永翠¹, 王玥¹

摘要:目的 探讨胆道闭锁患儿肝移植术后 EB 病毒(EBV)感染的发生情况及危险因素。方法 回顾性分析因胆道闭锁致肝硬化接受肝脏移植的 65 例患儿的临床资料, 据 EBV 感染情况分成感染组 30 例与非感染组 35 例, 对所有患儿的肝移植术前、术中及术后等资料进行单因素分析, 并将组间比较 $P < 0.1$ 的变量纳入多因素 Logistic 回归分析中, 筛选胆道闭锁患儿肝移植术后 EBV 感染的危险因素。结果 在 65 例肝移植受者中, 共有 30 例(46.15%)出现 EBV 感染, 其中 23 例(76.67%)发生于术后 3 个月内。单因素分析显示, 2 组间手术时年龄 < 1 岁、供者 EBV 血清学阳性而受者 EBV 血清学阴性、术后发生排斥反应、术后联合应用骁悉抗排斥的比例以及术后他克莫司药物谷值浓度超过目标浓度的次数差异有统计学意义($P < 0.05$); 将上述变量及采用亲体供肝($P = 0.060$)、术中红细胞输入量($P = 0.063$)同时纳入多因素 Logistic 回归分析, 结果显示, 供者 EBV 血清学阳性而受者 EBV 血清学阴性、术后发生急性排斥反应、术后他克莫司药物浓度超过目标浓度次数多是胆道闭锁患儿肝移植术后发生 EBV 感染的危险因素。结论 供者 EBV 血清学阳性而受者 EBV 血清学阴性、术后发生急性排斥反应及术后他克莫司药物谷值浓度多次超过目标浓度与胆道闭锁患儿肝移植术后发生 EBV 感染密切相关, 对此类患儿应给予适当的抗病毒药物预防 EBV 感染。

关键词:胆道闭锁; 肝移植; 疱疹病毒 4 型; 人; 危险因素; 儿童

中图分类号:R657.4+4 **文献标志码:**A **DOI:**10.11958/20160450

Risk factor analysis of EB virus infection after liver transplantation in children with biliary atresia

WANG Tiancheng¹, ZHU Zhijun^{2△}, SUN Liying², WEI Lin², QU Wei², ZENG Zhigui², LIU Ying², HE Enhui³, ZHANG Liang⁴, WANG Yongcui¹, WANG Yue¹

1 Graduate School of Tianjin Medical University, Tianjin 300070, China; 2 Department of General Surgery, Beijing Friendship Hospital Affiliated to Capital Medical University, National Clinical Research Center for Digestive Diseases, Beijing Key Laboratory of Tolerance and Organ Protection in Transplantation; 3 Department of Ultrasound, 4 Department of Anesthesia, Beijing Friendship Hospital Affiliated to Capital Medical University

[△]Corresponding Author E-mail: zhu-zhijun@outlook.com

Abstract: Objective To determine the prevalence and risk factors of Epstein-Barr virus (EBV) infection after pediatric liver transplantation for patients with biliary atresia. **Methods** Clinical data of 65 pediatric patients with biliary atresia, who underwent liver transplantation, were retrospectively analyzed. Patients were divided into EBV infection group

基金项目:北京市卫生系统高层次卫生技术人才培养计划项目(2014-2-002)

作者单位:1 天津医科大学研究生院(邮编 300070); 2 首都医科大学附属北京友谊医院普外科, 国家消化系统疾病临床医学研究中心, 移植耐受与器官保护北京市重点实验室; 3 首都医科大学附属北京友谊医院超声科, 4 麻醉科

作者简介:王天成(1988), 男, 硕士研究生在读, 主要从事肝移植及肝胆外科研究

[△]通讯作者 E-mail: zhu-zhijun@outlook.com

integrins[J]. Cell Tissue Res, 2001, 305(3):285-298.

[9] Holmbeck K, Bianco P, Caterina J, et al. MT1-MMP-deficient mice develop dwarfism, osteopenia, arthritis, and connective tissue disease due to inadequate collagen turnover[J]. Cell, 1999, 99(1): 81-92. doi:10.1016/S0092-8674(00)80064-1.

[10] Iordanskaia T, Koeck E, Rossi C, et al. Integrin β -8, but not β -5 or-6, protein expression is increased in livers of children with biliary atresia[J]. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2014, 59(6):679-683. doi: 10.1097/MPG.0000000000000518.

[11] Iordanskaia T, Hubal MJ, Koeck E, et al. Dysregulation of

upstream and downstream transforming growth factor- β transcripts in livers of children with biliary atresia and fibrogenic gene signatures[J]. J Pediatr Surg, 2013, 48(10):2047-2053. doi: 10.1016/j.jpedsurg.2013.03.047.

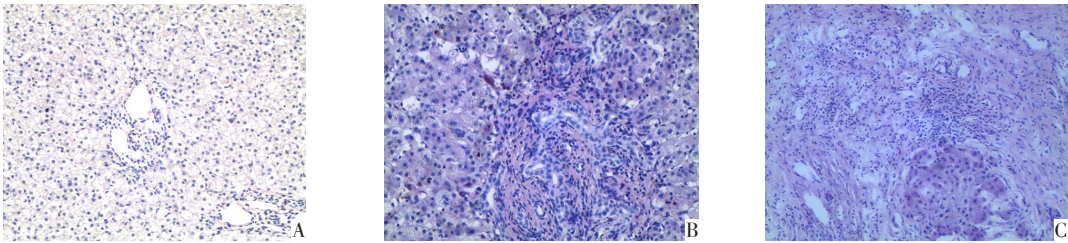
[12] Jiang Y, Wu C, Boye A, et al. MAPK inhibitors modulate Smad2/3/4 complex cyto-nuclear translocation in myofibroblasts via Imp7/8 mediation[J]. Mol Cell Biochem, 2015, 406(1/2):255-262. doi: 10.1007/s11010-015-2443-x.

(2016-04-27 收稿 2016-05-12 修回)

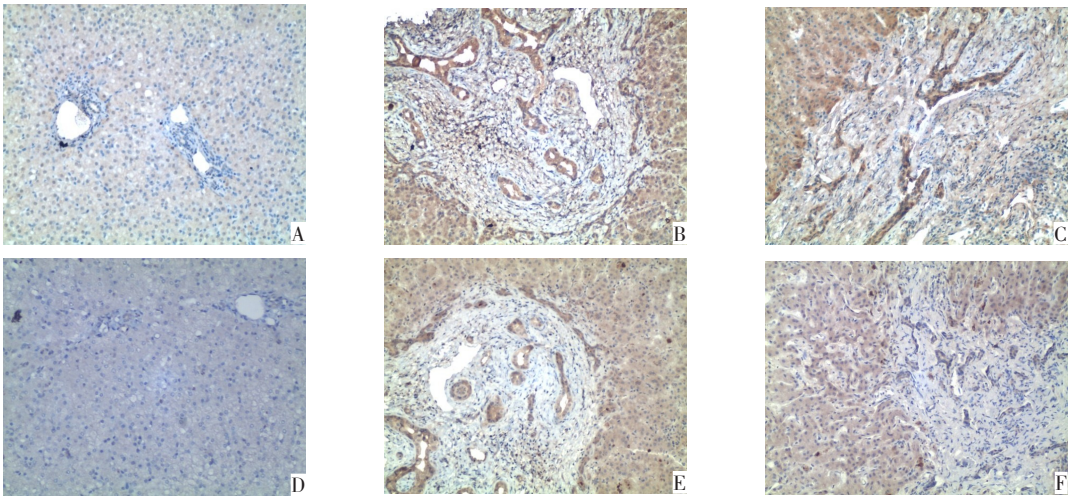
(本文编辑 陈丽洁)

整合素 $\alpha_v\beta_8$ 、p38 及 ERK1/2 在胆道闭锁患儿肝脏中的表达及意义

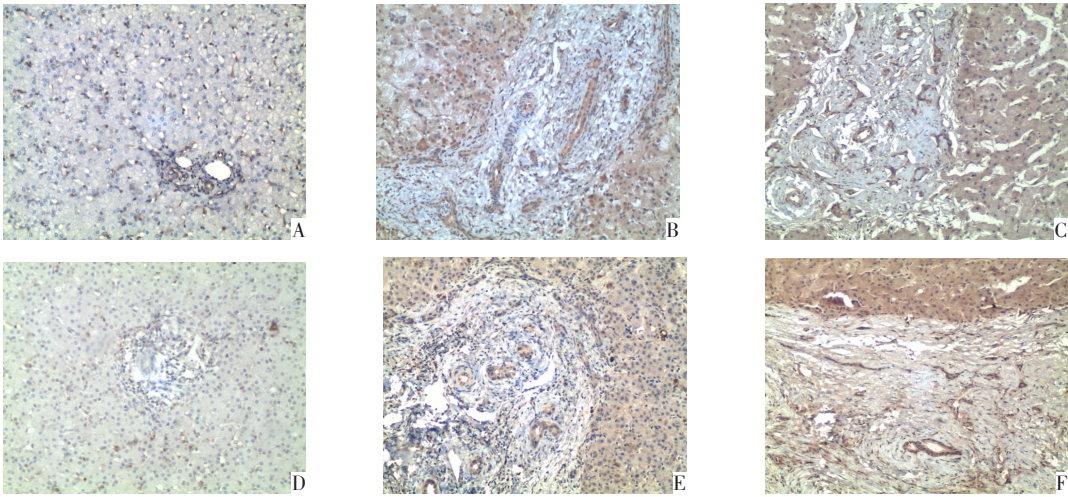
(正文见 821 页)



A:胆扩组;B:Kasai 组;C:肝移植组
Fig. 1 Comparison of hepatic fibrosis between three groups(HE,×100)
图 1 各组肝纤维化程度比较(HE,×100)



A: $\alpha_v\beta_8$ 在胆扩组中的表达;B: $\alpha_v\beta_8$ 在 Kasai 组的表达;C: $\alpha_v\beta_8$ 在肝移植组的表达;D:p38 在胆扩组的表达;E:p38 在 Kasai 组的表达;F:p38 在肝移植组的表达
Fig. 2 The expressions of $\alpha_v\beta_8$ and p38 in the liver of three groups(IHC,×100)
图 2 $\alpha_v\beta_8$ 及 p38 在 3 组肝组织中的表达情况(IHC,×100)



A:ERK1 在胆扩组的表达;B:ERK1 在 Kasai 组的表达;C:ERK1 在肝移植组的表达;D:ERK2 在胆扩组的表达;E:ERK2 在 Kasai 组的表达;F:ERK2 在肝移植组的表达
Fig.3 The expressions of ERK1 and ERK2 in the liver of three groups(IHC,×100)
图 3 ERK1 及 ERK2 在 3 组肝组织中的表达情况(IHC,×100)