

老龄大鼠自发性肝胆管增生的病理学研究

张蕊, 易月娥, 杜牧, 赵蕾, 张惠铭, 左从林*

(北京昭衍新药研究中心, 北京 100176)

【摘要】 目的 为相关科研及新药安全评价工作积累大鼠肝胆管增生有价值的研究资料。方法 大鼠共分为3组,第1组雌雄各30只动物(进口SD大鼠);第2组雌雄各60只(国产SD大鼠);第3组雌雄各60只(国产Wistar大鼠)。实验末期,对所有实验动物进行安乐死,进行系统解剖,对肝进行制片,进行组织病理学检查和免疫组织化学研究。结果 各组大鼠均发生了不同程度的肝汇管区胆管增生,总发病率是32.33%。其中国产SD大鼠发病率明显高于进口SD大鼠(26.67%:1.67%);国产Wistar大鼠的发病率明显高于国产SD大鼠(53.33%:26.67%);雄性动物的发病率明显高于雌性动物(20%:12.33%)。病理学观察显示多样化的胆管增生和纤维化改变,病变在I级和II级的大鼠发病率是84.5%,III级病变的发病率仅占15.5%。卵圆细胞的增生与胆管增生病变情况相一致,并呈现向胆管上皮方向分化。结论 不同种系、不同性别的大鼠间肝胆管增生的发生率存在差异。本研究结果为动物和人类在增龄情况下肝胆管增生的研究提供了参考资料。

【关键词】 老龄大鼠;自发性胆管增生;病理学;肝;卵圆细胞;SD大鼠;Wistar大鼠

【中图分类号】 Q95-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1005-4847(2018)05-0561-06

Doi:10.3969/j.issn.1005-4847.2018.05.004

Pathological examination of spontaneous liver bile duct hyperplasia in aging rats

ZHANG Rui, YI Yuee, DU Mu, ZHAO Lei, ZHANG Huiming, ZUO Conglin*

(JOINN Laboratories, Beijing 100176, China)

Corresponding author: ZUO Conglin. E-mail: zuocl@joinn-lab.com

【Abstract】 Objective To examine the incidence and pathological characteristics of spontaneous liver bile duct hyperplasia in aging rats. **Methods** Rats were divided into three groups: Group 1, 30 imported Sprague Dawley (SD) male rats and 30 imported SD females; Group 2, 60 domestic SD males and 60 domestic SD females; and Group 3, 60 domestic Wistar males and 60 domestic Wistar females. The animals were euthanized after feeding for 104 weeks. The livers were collected for conventional histopathological and immunohistochemical analyses. **Results** Bile duct hyperplasia was observed in all groups, with an overall incidence rate of 32.33%. However, the incidence rate of bile duct hyperplasia in domestic SD rats was higher than that in the imported SD rats (26.67% vs 1.67%, respectively), the incidence rate was higher in domestic Wistar rats than that in domestic SD rats (53.33% vs 26.67%, respectively), and the incidence rate was higher in the male rats than that in the female rats (20% vs 12.33%, respectively). Multiple morphological bile duct hyperplasia findings with fibrosis were seen by pathological examination. We defined three hyperplasia grades to evaluate the pathological lesions. The incidence rate of lesions in grade I and grade II was 84.5%, while the incidence of lesions in grade III was 15.5%. Hyperplasia of oval cells was observed in cases with bile duct hyperplasia, with differentiation to bile duct epithelium. **Conclusions** The incidence rate of liver bile duct hyperplasia in aging rats varies

[基金项目]“十二五”国家科技重大专项重大新药创制专项项目(2011ZX09301-004)。

Funded by "Twelfth Five-Year" National Science and Technology and Major Projects Major Drug Development Special Project (2011ZX09301-004).

[作者简介]张蕊,女,硕士研究生。研究方向:毒性病理学,免疫病理学。Email: zhangrui@joinn-lab.com

[通信作者]左从林,男,硕士,研究员。Email: zuocl@joinn-lab.com

by species and sex. These data provide a reference for studies on liver bile duct hyperplasia in ageing animals and humans.

[Keywords] aging rat; spontaneous bile duct hyperplasia; pathologist; liver; oval cell; Sprague Dawley rats; Wistar rats

Conflict of interest statement: We declare that we have no conflict of interest statement.

很多动物包括大鼠、小鼠、仓鼠和犬等都可以肝内胆管增生,特别是大鼠更易发生病变。文献报道老龄大鼠胆管增生的发病率很高,在不同种属、不同性别大鼠中,其发生率有较大的差异^[1-3]。胆管细胞正常状态下是处于分裂静止期的,但其具备分裂潜能,在受到外界刺激、损伤和其他因素作用时可以发生增生。在毒性病理学研究当中,实验动物也可见到与药物毒性相关的胆管增生病变^[1]。胆管细胞增生病变在病理形态上呈现多样化,其病因和发病机制尚不明确。本研究通过观察不同种属和性别老龄大鼠自发性胆管增生性病变,以求进一步探索大鼠自发性胆管增生的发病规律和病理学特点,旨在为相关科研及新药安全评价工作积累大鼠肝胆管增生的有价值的研究资料。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物

进口无特定病原体 (specific pathogen free, SPF) 级 SD 大鼠 60 只,购自日本 CLEA 公司;国产 SPF 级 SD 大鼠 120 只,国产 SPF/无病毒抗体 VAF (virus antibodies free, VAF) 级 Wistar 大鼠 120 只,购自北京维通利华实验动物技术有限公司【SCXK (京)2006-0009】。实验动物均雌雄各半,周龄 4~5 周,体重 50~70 g。

1.1.2 饲养条件

动物饲养于本中心 SPF 级动物房【SYXK (京)2009-0024】,动物房室温 20~25℃,湿度 40%~70%,光照 12 h 明暗交替。动物给予进口饲料,辐照灭菌实验动物鼠用饲料美福 18 (MF18) 购自东醇 (上海) 商贸有限公司。动物自由摄食饮水。

1.1.3 仪器和试剂

全封闭式组织脱水机 (Asp300, LAICA, 美国)、组织包埋机 (EG1150H, LAICA, 美国)、半自动轮转切片机 (RM2235, LAICA, 美国)、摊片烤片一体机 (CS-VI, LAICA, 美国)、全自动染色封片一体机 (CV5030, LAICA, 美国)、恒温烤箱 (DRP-9082, 中国)、生物显微镜 (CX31, 奥林巴斯, 日本)、二甲苯、乙醇 (北京化工厂, 中国)、苏木素、伊红 (北京世济

合力生物科技有限公司, 中国)。

1.2 动物分组及方法

将 300 只大鼠分为 3 组,第 1 组雌雄各 30 只,其余各组雌雄各 60 只。分别为进口 SD 大鼠 (组 1); 国产 SD 大鼠 (组 2); 国产 Wistar 大鼠 (组 3)。

动物自由摄食、水。实验第 104 周对存活动物实行安乐死。对所有发现死亡、濒死安乐死及 104 周安乐死动物进行系统尸检,并对所有动物肝进行病理学检查。

所有动物肝经 4% 甲醛固定后,进行取材、脱水、石蜡包埋、切片、HE 染色和显微镜观察。另外,对胆管增生病变实行 Masson 染色以观察纤维增生。对胆管增生细胞进行免疫组织化学染色:选用兔抗大鼠细胞角蛋白 (CK19, 博士德生物);兔抗大鼠波形蛋白 (Vimentin, 博士德生物);二抗是辣根过氧化物酶标记的山羊抗兔 IgG (康为世纪)。

1.3 统计学方法

所得数据采用 SPSS 20.0 软件进行数据处理,利用卡方检验比较各项指标间差异, $P < 0.05$ 认为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 组织学检查结果

2.1.1 实验动物肝胆管增生的发生

本实验结果显示,发生胆管增生的动物有 35 只为实验 104 周安乐死动物,其他发生胆管增生的动物除 12 只大鼠为实验 56~75 周发生死亡,另 50 只动物均为实验 76~104 周发生死亡。死亡原因多为肿瘤或慢性肾病导致。开放饲养条件下,大鼠寿命为 2.5~3 年,无菌大鼠寿命可达 4 年,以人 60 岁为老年年龄,大鼠进入老年的相应时间为 1.7 年,即 20 个月。本实验于大鼠 4~5 周龄进入观察期。而发生髓外造血的动物有 89 只动物为实验 76~103 周发生死亡或实验 104 周安乐死动物。上述结果可以看出,发生肝胆管增生的大鼠 87.63% 为老龄大鼠。

2.1.2 胆管增生病变的分级

通过对老龄大鼠肝组织进行 HE 染色显微镜下观察,根据肝胆管增生的病变范围和程度,将病变

分成三个级别,即 I 级、II 级和 III 级。I 级病变特征是:在取材的两片长约 1.5~2.0 cm 的肝组织中,选择其中一片胆管增生较明显的进行观察记录,胆管增生病灶 ≤ 15 个即判为 I 级;II 级病变其胆管增生病灶在 15~25 个之间;III 级病变其胆管增生病灶 ≥ 25 个。结果显示病变 I 级的发病动物数为 61 例,占 62.9%;病变 II 级的发病动物数为 21 例,占 21.6%;病变 III 级的发病动物数为 15 例,占 15.5%。从上述结果中可以看出,存活两年左右的大鼠的胆管增生,多数是处在 I 级和 II 级的状况,少数发展到第 III 级病变阶段。

2.1.3 胆管增生病变的组织学分类

根据胆管增生病变特点,将胆管增生病理改变总结为 6 个种类:第一类:汇管区内或附近灶状胆管增生,胆管数量增多,增生的胆管上皮细胞胞核/胞质比例增大,胆管管腔扩张,很少见到纤维组织增生,视为早期增生性病变(见图 1B 和 C);第二类:汇管区内或附近灶状胆管增生,胆管数量增多,增生的上皮细胞胞核/胞质比例减小,胞核和胞质均呈半透明状(空泡化),胆管周围可见轻度纤维组织增生和炎细胞浸润(见图 1D 和 E);第三类病变:汇管区胆管增生伴胆管周围显著纤维组织增生,残留的胆管上皮肥大,胆管呈半月形或分支状吻合的腺管结构被向心层状结缔组织包绕,内腔衬以单层细胞,这些细胞大小不一,似有异型性,类似一个小肠型的腺癌组织(见图 1F 和 G);第四类病变:严重的纤维组织增生区发生玻璃样变,增生的腺管消失(见图 1H 和 I);第五类病变:胆管增生病变较多,纤维组织增生扩大,并与附近增生的胆管区相连接,形成早期肝硬化的趋势(见图 1J 和 K)。上述五种增生病变,有时候在 I、II、III 级分类的切片中均可以观察到,说明三种病变的过程可以在肝反复发生;第六类病变:汇管区有细胞向肝实质长入,细胞呈卵圆形、单排或双排或团集状增生,或形成不完整管腔样结构,这些细胞胞质少,嗜碱性染色增加,核呈卵圆形,被称为卵圆形细胞(见图 1L)。

卵圆形细胞的增生范围和程度基本上与病变范围和程度一致,且常常位于各种类型病变周围(见图 2 A、B 和 C)。另外还观察卵圆细胞常常伴随着肝内炎症灶而明显增生(见图 2D)。免疫组织化学检测证明,这些增生的卵圆细胞呈角蛋白阳性(CK19),但是对波形蛋白(vimentin)阴性(见图 2E 和 F)。

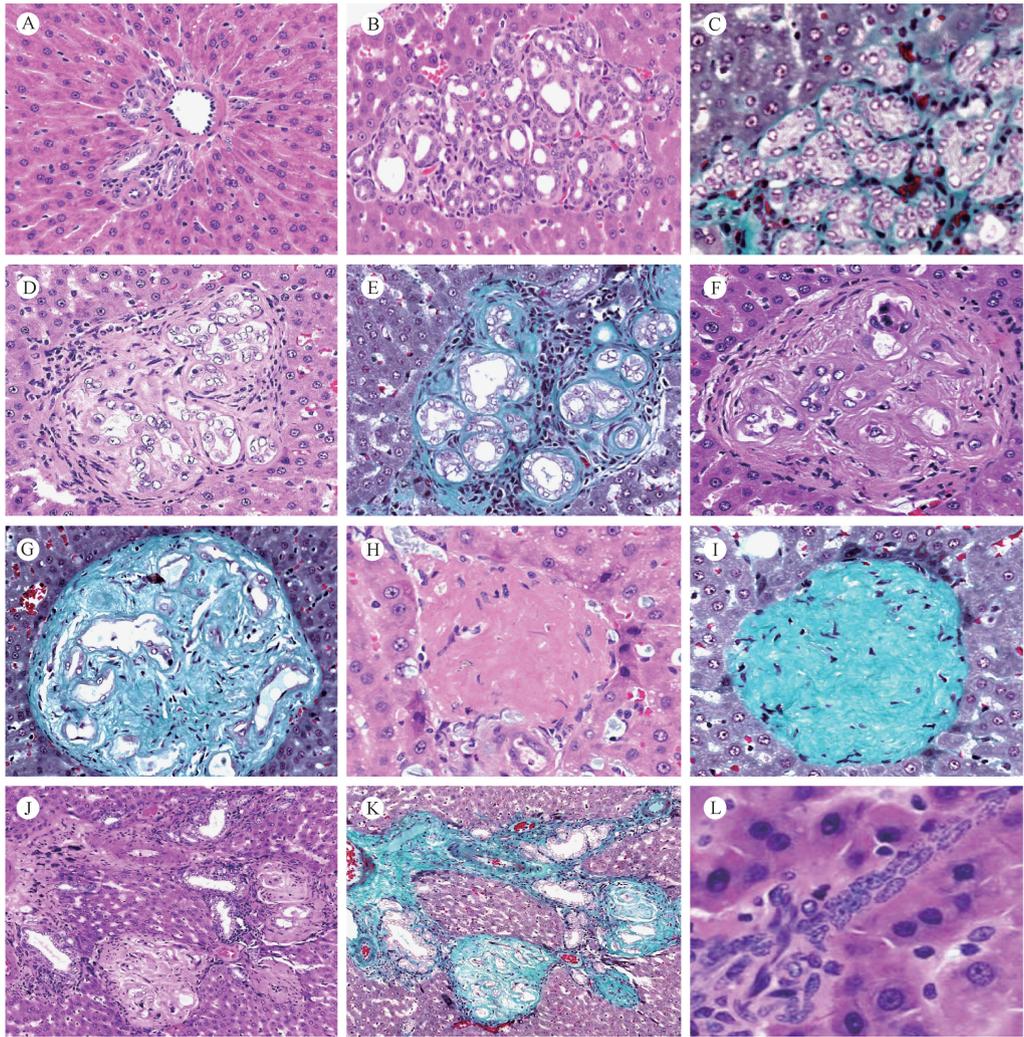
2.2 各组大鼠及不同性别大鼠胆管增生的发生率

在相同种属的大鼠中,雄性动物自发性胆管增生的发生率高于雌性动物。对进口 SD 大鼠不同性别动物的自发性胆管增生的发生数量进行卡方检验,结果表明该种属 SD 大鼠雌性及雄性的自发性胆管增生的发生数量差异无显著性($df = 1, \chi^2 = 1.017, P = 0.313$);对国产 SD 大鼠不同性别动物的自发性胆管增生的发生数量进行卡方检验,结果表明该种属 SD 大鼠雌性及雄性的自发性胆管增生的发生数量差异有显著性($df = 1, \chi^2 = 6.136, P = 0.013$)。国产 Wistar 大鼠不同性别动物的自发性胆管增生的发生数量进行卡方检验,结果表明该种属 Wistar 大鼠雌性及雄性的自发性胆管增生的发生数量差异有显著性($df = 1, \chi^2 = 4.821, P = 0.028$);对雌性大鼠、雄性大鼠总发生数量进行卡方检验,结果表明雄性大鼠与雌性大鼠的自发性胆管增生的发生数量差异有极显著性($df = 1, \chi^2 = 8.060, P < 0.01$)。从上表中的结果可以看出,国产 Wistar 大鼠的自发性胆管增生发生率最高(53.33%)。分别对不同种属大鼠胆管增生发生数量进行卡方统计,结果表明不同种属大鼠胆管增生发生数量差异有极显著性($df = 2, \chi^2 = 51.74, P < 0.01$)。见表 1、2。

3 讨论

Iwata 和 Hirouchi 曾经观察分析了 750 例老龄 F344/Ducrj 大鼠自发胆管增生情况,其中雄性发病率为 94.5%,雌性发病率为 32.4%,总发病率为 63.4%^[3]。本研究结果显示 300 例老龄 SD 和 Wistar 大鼠也有较高的胆管增生发生率,其中雄性为 40%,雌性为 24.66%,总发病率为 32.33%。尽管实验的大鼠种属不同,但本实验结果再一次证明了老龄大鼠有较高的胆管增生发病率。至于两个研究之间发病率的差异,可能与种属、饲料以及饲养和实验环境等因素相关。本研究还观察到国产 SD 大鼠的发病明显高于进口 SD 大鼠,国产 Wistar 大鼠的胆管增生发病率也明显高于国产 SD 大鼠,考虑这可能与动物种属基因型差异的内在规律相关。

老龄大鼠胆管增生的病理呈多样化,可以观察到胆管细胞增生、增生细胞空泡化、纤维组织增生、胆管上皮细胞肥大、异型、萎缩、消失和肝硬化形成趋势以及卵圆细胞增生,这些病变被认为是不可逆



注:A. 正常大鼠肝汇管区,可见汇管区内的小叶间动脉、小叶间静脉和小叶间胆管,一般可见 1~3 个小叶间胆管,×100; B. 汇管区内大量胆管增生,汇管区增宽,胆管上皮细胞胞核/胞质比例增大,管腔扩张,×100; C. 图 B 的 Masson 染色,无明显纤维组织增生,×100; D. 汇管区胆管增生,上皮细胞胞核/胞质比例减小,胞核和胞质均呈半透明状,胆管周围可见轻度纤维组织增生和炎细胞浸润,×100; E. 图 D 的 Masson 染色,显示纤维组织增生,×100; F. 汇管区胆管增生伴胆管周围显著纤维组织增生,残留的胆管上皮肥大,胆管呈半月形或分支吻合状,腺管被向心层状结缔组织包绕,内腔衬以单层细胞,大小不一,类似于小肠腺癌,×400; G. 图 F 的 Masson 染色,×400; H. 纤维组织增生区发生玻璃样变,腺管消失,×400; I. 图 H 的 Masson 染色,×400; J. 汇管区的纤维组织增生扩大,并与附近增生的汇管区接近和连接,形成肝硬化趋势,×100; K. 图 J 的 Masson 染色,×100; L. 卵圆细胞增生并向跟小叶内伸延,单排或双排,细胞核卵圆形,染色深,胞质少,×600。

图 1 老龄大鼠胆管增生的组织病理学类型

Note. (A). Normal portal area, with small arteries and vein and only three small bile ducts (×100). (B). Bile duct hyperplasia in the portal area, an enlarged portal area, and an increased ratio of epithelial nuclear and cytoplasm (x100). (C). No evidence of increased fibrosis from (B) Masson staining (x100). (D). Decreased bile duct hyperplasia, and decreased epithelial nuclear/cytoplasm ratio. Note the nuclear and cytoplasmic vacuolation, hyperplasia of fibrous tissues, and infiltration of inflammatory cells (×100). (E). Some fibrous tissues show proliferative changes compared with (D). Masson staining (×100). (F). Bile duct hyperplasia and a significant increase in fibrous tissues. Evidence of epithelial hypertrophy in the left bile duct, with a crescent or branch anastomosis shape. A glandular tube surrounded by concentric lamellar connective tissue, and monolayer cells lining the lumen (which varied in size), similar to that observed in the small intestines (×400). (G). Masson staining of (F) (×400); (H). Hyaline degeneration in portal area, and disappearance of the bile duct (×400). (I). Masson staining of (H) (×400). (J). Enlargement of the region of fibrous tissue proliferation in portal area, with connections to each other, indicating an early stage of liver cirrhosis (×100). (K). Masson staining of (J) (×100). (L). Hyperplasia of oval cells (single or double rows) from portal area to liver lobes. The nucleus of oval cells was oval, with deep staining and reduced cytoplasm (×600).

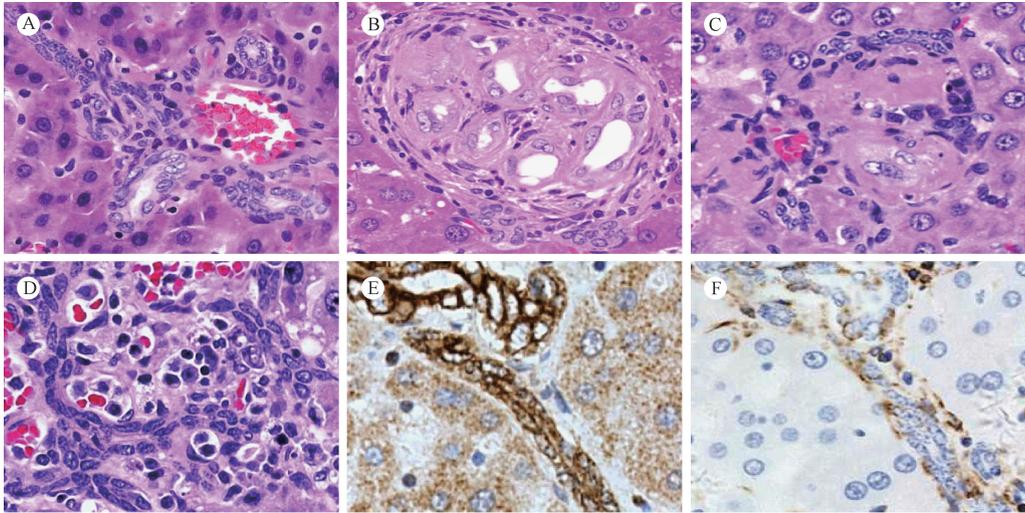
Figure 1 Histopathological types of bile duct hyperplasia in the aging rats

性改变^[1,2,4]。根据对这些形态改变的观察,我们发现上述病变的多样化和进展过程,呈现出一定的规律性,即早期胆管上皮细胞增生,其后发生胆管周

围纤维组织增生,纤维组织增生又刺激胆管细胞形态发生了肥大、化生、萎缩、消失的改变,很多在汇管区的增生和纤维化病灶逐渐连接起来,形成早期

肝硬化的病变趋势。本文对胆管增生性病变进行了分级观察,发现老龄大鼠的胆管增生,多数处在 I 级和 II 级的增生阶段,仅少数病例处于 III 级的增

生阶段,这个分级方式与 Hailey 描述的病变程度大致方向一致^[4],对今后继续研究老龄大鼠胆管增生乃至药物所致的胆管增生不无参考价值。



注: A. 早期胆管增生伴卵圆细胞增生, ×400; B. 胆管增生和纤维组织增生伴卵圆细胞增生, ×400; C. 胆管增生和纤维玻璃样变伴卵圆细胞增生, ×400; D. 肝组织内炎症区有明显的卵圆细胞增生, ×400; E. 增生的胆管上皮、卵圆细胞和肝细胞对细胞角蛋白呈阳性反应, ×600; F. 增生的胆管上皮、卵圆细胞和肝细胞对波形蛋白呈阴性反应, ×600。

图 2 卵圆形细胞增生的分布特点

Note. (A) Early stage hyperloasia of the bile duct and oval cells (×400). (B) Hyperlasia of bile duct and fibrous tissues with oval cells (×400). (C) Hyperlasia of the bile duct and hyaline fibrous tissues with oval cells (×400); (D) Evidence of oval cell hyperplasia accompanied with inflammation (×400); (E) The bile duct epithelia and oval cells (but not liver cells) showed a positive cytokeratin staining (×600); (F) The bile duct epithilium, oval cells, and liver cells showed a negative vimentin staining (×600).

Figure 2 Characteristics of oval cells hyperplasia

表 1 不同性别大鼠自发性胆管增生发生率比较

Table 1 Comparison of spontaneous liver bile duct hyperplasia between the male and female rats

动物种属 Species	雌性发病动物数 Diseased female rats	雌性发生率 Incidence of females (%)	雄性发病动物数 Diseased male rats	雄性发生率 Incidence of males (%)
进口 SD 大鼠 (n = 60) Export SD rats (n = 60)	1	3.33	0	0
国产 SD 大鼠 (n = 120) Domestic SD rats (n = 120)	10	16.66	22	36.67
国产 Wistar 大鼠 (n = 120) Domestic Wistar rats (n = 120)	26	43.33	38	63.33
大鼠总数 (n = 300) Total of rats (n = 300)	37	24.66	60	40

表 2 SD 大鼠和 Wistar 大鼠自发性胆管增生发生率比较

Table 2 Comparison of spontaneous liver bile duct hyperplasia in the Sprague Dawley rats and Wistar rats

动物种属 Species	发病动物数 Case	发生率 Incidence (%)
进口 SD 大鼠 (n = 60) Imported SD rats (n = 60)	1	1.67
国产 SD 大鼠 (n = 120) Domestic SD rats (n = 120)	32	26.67
国产 Wistar 大鼠 (n = 120) Domestic Wistar rats (n = 120)	64	53.33

在实验动物毒性研究中,也有发现大鼠胆管上皮增生的现象,并认为实验物质的毒性加重上述的病变^[1,2,4]。值得提出的是,在大鼠的致癌实验中,由于应用了强烈的致癌剂或肝毒性因子,如多氯化联苯、呋喃、氯仿等也可以引起与大鼠自发性胆管增生相类似的上述改变或加重增生性病变,但在毒性研究中,胆管的增生往往伴有肝细胞的变性坏死,而老龄大鼠的这些病变不伴有肝细胞损伤,这一点是两者的重要区别^[5-7]。在毒性实验工作中,

在遇到有些胆管增生病变类似小肠癌病变时,需要和致癌因子引起的胆管腺癌进行鉴别,这些增生的类似小肠腺癌的改变,其实质是一种对炎症和纤维化刺激的适应性的化生^[1,4]。

关于卵圆细胞增生,很多文献认为这些细胞是啮齿类肝的干细胞,其增生是一种对损伤的修复反应,但在某些致癌实验中出现卵圆细胞增生,被认为是一种癌前病变^[1,2,4,8-10]。我们观察到卵圆细胞的增生往往与不同类型的胆管增生相伴随出现,且增生程度也相一致,细胞角蛋白阳性表达。另外,卵圆细胞增生往往出现在肝内炎症病变区域,说明炎症和肝细胞损伤可以刺激卵圆细胞的增生,并向胆管上皮或肝细胞方向分化。

关于老龄大鼠胆管增生的病因和发病机制较为复杂,长期以来没有明确定论。体内外研究报道雌激素有明显刺激胆管增生的作用,主要是通过活化雌激素受体共活化物 St8 (steroid-receptor coactivator, Src)、Src 同源蛋白和细胞外信号调节激酶(ERK1/2)等信号途径^[11-12]。本研究老龄大鼠的雌激素水平应属于低下状态,却仍然有明显的胆管增生病例发生;在另一方面,老龄雄性大鼠的高发病率,也很难单纯用激素水平来解释,值得进一步研究探讨。

总之,胆管增生被看做是一种炎性的、化生性和修复性的反应^[4],其实质是作为对胆管损伤的适应性反应,是在多种刺激及损伤因素下产生的。本实验中发现的不同种属、不同性别大鼠的病变差异,除了不能排除激素的影响外,还可能与体内的其他具有生物活性的生长因子相关。如有些研究报道,胆酸可刺激体外培养的胆管细胞增生,正常大鼠慢性摄入牛黄胆酸(TCH)和牛黄石胆酸(TLCH)引起血清胆酸积累也可诱导胆管增生,增生的机制是通过表皮生长因子受体介导的途径诱导胆管细胞增生^[13];还有研究谈到炎症作用和神经调节作用^[14]。总之,胆管增生,特别是啮齿类动物的胆管增生的发生和发展受到多种因素的影响和调控。本研究使用了较多的动物样本,较长的饲养周期,细致的病理学观察,获得了老龄大鼠胆管增生的可信的实验结果,可为相关领域的科研及新药安全评价工作积累丰富的实验动物的临床和病理学背景数据和资料。

(注:本实验开始于 2010 年,实验周期为 2 年,2013 年进行病理阅片,2014 试验完成。由于实验涉密问题,于 2018 年 4 月完成撰写投稿)

参 考 文 献(References)

[1] Greaves P. Histopathology of Preclinical Toxicity Studies [M].

The Bile duct, biliary system. In: Chapter 9-Liver and Pancreas. Forth edition. Holland: Elsevier, 2012: 483-487.

- [2] 今井清,榎本真,任进. 图解毒性病理学[M]. 第一版. 昆明: 云南科技出版社, 2006, 160-161.
(日)今井清, (日)榎本真, Ren J. Diagrammatic toxicity pathology [M]. First edition. Kunming: Yunnan Science and Technology Press, 2006: 160-161.
- [3] Iwata H, Hirouchi Y, Koike Y, et al. Historical control data of nonneoplastic and neoplastic lesions in F344/DuCrj Rats [J]. J Toxicol Pathol, 1991, 4(1): 1-24.
- [4] Hailey JR, Nold JB, Brown RH, et al. Biliary proliferative lesions in the Sprague-Dawley rat: adverse/non-adverse [J]. Toxicol Pathol, 2017, 42(5): 844-854.
- [5] Kimbrough RD, Linder RE, Burse VW, et al. Adenofibrosis in the rat liver with persistence of polychlorinated biphenyls in adipose tissue [J]. Arch Environ Health, 1973, 27(6): 390-395.
- [6] Maronpot RR, Giles HD, Dykes DJ, et al. Furon-induced hepatic cholangiocarcinoma in Fischer 344 rats [J]. Toxicol Pathol, 1991, 19(4 Pt 2): 561-570.
- [7] Jamison KC, Lason JL, Butterworth BE, et al. A non-bile duct origin for intesynal crybt-like duct with periductular fibrosis induced in liver of F344 rats by chloroform inhalation [J]. Carconogenesis, 1996, 17(4): 675-682.
- [8] 樊李, 李海民. 肝脏卵圆细胞研究进展及存在问题 [J]. 西北国防医学杂志. 2003, 24(6): 445-447.
Fan J, Li HM. Progress and problems in the study of oval cells in the liver [J]. Med J NDFNC, 2003, 24(6): 445-447.
- [9] 赵雨娟, 余娇, 李影, 等. 不同品系大鼠肝脏卵圆细胞增殖模型的比较研究 [J]. 上海交通大学学报(医学版), 2010, 30(4): 381-385.
Zhao LJ, She J, Li Y, et al. Comparative study on the proliferation model of oval cells in liver of different strains of rat [J]. J Shanghai Jiao Tong Univ (Med Ed), 2010, 30(4): 381-385.
- [10] Fausto N. liver regeneration and repair: hepatocytes, progenitor cells and stem cell [J]. Hepatology. 2004, 39(6): 1477-1487.
- [11] 李崇辉, 陈明易, 黄志强. 胆管细胞增生与凋亡的研究进展 [J]. 中华肝病杂志, 2005, 13(5): 399-400.
Li CH, Chen MY, Huang ZQ. Progress in the study of proliferation and apoptosis of bile duct cells [J]. Chin J Hepatol, 2005, 13(5): 399-400.
- [12] Alvaro D, Onori P, Metalli VD, et al. Intracellular pathways mediating estrogen-induced cholangiocyte proliferation in the rat [J]. Hepatology, 2002, 36(2): 297-304.
- [13] Alpini G, Glaser S, Avaro D, et al. Bile acid depletion and repletion regulate cholangiocyte growth and secretion by a phosphatidylinositol 3-kinase-dependent pathway in rats [J]. Gastroenterology, 2002, 123(4): 1226-1237.
- [14] LeSagE G, Alvaro D, Benedetti A, et al. Cholinergic system modulates growth, apoptosis and secretion of cholangiocyte from bile duct-ligated rats [J]. Gastroenterology, 1999, 117(1): 191-199.