

· 肝纤维化及肝硬化 ·

DOI: 10.12449/JCH251118

26例先天性肝纤维化患者的临床及病理特点分析

刘诗璇^{1a}, 张玉姣^{1b}, 郑英², 宋爱平^{1a}, 王泰龄^{1a}, 王秀红^{1a}

1 中日友好医院 a. 病理科, b. 感染疾病科, 北京 100029

2 中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院消化内科, 兰州 730050

通信作者: 王秀红, doc_wang2008@126.com (ORCID: 0009-0003-0938-1313)

摘要: **目的** 总结先天性肝纤维化(CHF)患者的临床特征及病理学特点,并分析比较不同年龄段患者的临床及病理特征差异。**方法** 回顾性分析2005年8月—2023年6月在中日友好医院经病理学确诊为CHF的26例患者的临床病理资料;将这些患者进行年龄分层,分析不同年龄段患者的临床及病理学特征。**结果** 26例患者中男12例,女14例,发病年龄在4~61岁;门静脉高压型19例(73.08%),胆管炎型2例(7.69%),混合型4例(15.38%),隐匿型1例(3.85%);除4例临床症状不详外,近半数患者因门静脉高压所致的上消化道出血(10/22,45.45%)就诊。病理学表现均可见汇管区宽阔的纤维间隔分隔大致正常的肝实质,伴有异常的胆管反应性增生,在4例10岁前起病的儿童患者中可见更为致密的纤维间隔、缺乏相应口径的门静脉,且代偿性的薄壁血管显著减少,甚至消失。**结论** CHF临床上以门静脉高压型最为常见,早期起病患者的肝组织病理学具有一定特点,并可能与早期出现门静脉高压相关的严重并发症相关,因此对临床可疑的患者进行肝穿刺,必要时进行基因检测,早发现、早诊断,对改善患者预后尤为重要。

关键词: 先天性肝纤维化; 病理状态, 体征和症状; 门静脉高压**基金项目:** 中央高水平医院临床科研业务费(2024-NHLHCRF-PYII-14)

Clinical and pathological features of patients with congenital hepatic fibrosis: An analysis of 26 cases

LIU Shixuan^{1a}, ZHANG Yujiao^{1b}, ZHENG Ying², SONG Aiping^{1a}, WANG Tailong^{1a}, WANG Xiuhong^{1a}

1. a. Department of Pathology, b. Department of Infectious diseases, China-Japan Friendship Hospital, Beijing 100029, China;

2. Department of Gastroenterology, The 940 Hospital of Joint Logistic Support Force of PLA, Lanzhou 730050, China

Corresponding author: WANG Xiuhong, doc_wang2008@126.com (ORCID: 0009-0003-0938-1313)

Abstract: Objectives To summarize the clinical and pathological features of patients with congenital liver fibrosis (CHF), and to investigate the differences in clinical and pathological features between patients in different age groups. **Methods** A retrospective analysis was performed for the clinicopathological data of 26 patients with pathologically confirmed CHF in China-Japan Friendship Hospital from August 2005 to June 2023, and the patients were stratified by age to investigate the clinical and pathological features of patients in different age groups. **Results** Among the 26 patients, there were 12 male patients and 14 female patients, with an age of onset of 4—61 years. There were 19 patients with portal hypertension type (73.08%), 2 patients with cholangitis type (7.69%), 4 patients with mixed type (15.38%), and 1 patient with occult type (3.85%). Of all 26 patients, 4 had unknown clinical symptoms, and among the 22 patients with clear clinical symptoms, 10 (45.45%) attended the hospital due to upper gastrointestinal bleeding caused by portal hypertension. Pathological manifestations included roughly normal liver parenchyma separated by fibrous septa in the portal area, with the presence of abnormal reactive bile duct hyperplasia. Denser fibrous septa and a lack of portal veins with the corresponding caliber were observed in 4 pediatric patients with disease onset before the age of 10 years, with a significant reduction or even disappearance of compensatory thin-walled blood vessels. **Conclusion** Portal hypertension-type CHF is the most common type in clinical practice. Patients with an early age of onset have certain histopathological features of the liver, with the presence of serious complications associated with portal hypertension. Therefore, liver biopsy should be performed for patients suspected of CHF in clinical practice,

and genetic testing should be performed when necessary. Early identification and diagnosis are of great importance for improving the prognosis of patients.

Key words: Congenital Hepatic Fibrosis; Pathological Conditions, Signs and Symptoms; Portal Hypertension

Research funding: National High Level Hospital Clinical Research Funding (2024-NHLHCRF-PYII-14)

先天性肝纤维化(congenital hepatic fibrosis, CHF)是一种罕见的常染色体隐性遗传疾病,与胆管板畸形相关,特征为肝内胆管发育异常。有文献报道其发病率为1/20 000~1/40 000^[1],在临床中较为少见。我国目前报道的成人CHF病例不足1 000例^[2],如并发先天性胆管扩张症则更为罕见,发病率约为1/100万^[1]。根据临床表现,该病分为4种类型:门静脉高压型、胆管炎型、混合型(门静脉高压合并胆管炎型)和隐匿型。我国以门静脉高压型最为常见,主要表现为肝脾肿大、食管胃底静脉曲张、顽固性腹水,严重者会出现急性上消化道出血,该型患者一般肝功能损害程度较轻;胆管炎型在临床相对少见,主要表现为胆汁淤积及反复发作的胆管炎,临床可有发热、胆管酶异常、黄疸及腹痛等症状;混合型兼有门静脉高压型及胆管炎型两者的临床症状;隐匿型多无明显的症状,患者常因体检发现肝脾肿大而就诊,最终经肝穿刺病理组织学确诊^[3]。由于该病少见,且临床表现不特异,在临床上容易出现漏诊、误诊,导致患者晚期出现门静脉高压相关的严重并发症。本文通过回顾性分析既往病理确诊的CHF病例的临床及病理特点,对不同年龄段患者的临床病理特点进行总结、分析,旨在提高对CHF的认识。

1 资料与方法

1.1 研究对象 回顾性选取2005年8月—2023年6月在中日友好医院病理科确诊为CHF的患者共31例,排除临床资料完全缺失者5例(仅有病理组织学资料,临床症状、实验室检验及影像学资料完全缺失),最终纳入26例。

1.2 研究方法

1.2.1 一般临床资料 汇总所有患者的一般情况(性别、年龄、临床症状)、实验室检查(血常规及肝功能)、影像学检查[内镜及腹部影像学(包括腹部超声或CT或MRI)]。

1.2.2 组织学 超声引导下粗针穿刺获取肝组织,标本长度 ≥ 1.0 cm,镜下至少包括6个汇管区,进行常规石蜡包埋、切片,并分别进行HE染色、免疫组化染色(至少包括CK7、CK19、CD34)及网织+Masson染色。

1.3 统计学方法 采用SPSS 25.0统计分析软件处理数据,计数资料以例数及百分比进行描述;符合正态分布的计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}\sim P_{75})$ 表示。

2 结果

2.1 临床特点

2.1.1 性别及年龄 26例患者中男12例,女14例,最小年龄4岁,最大年龄61岁,平均年龄29岁。根据年龄段进行分组:儿童组(≤ 10 岁)4例、少年组(11~18岁)4例、青壮年组(19~40岁)11例、中老年组(>40 岁)7例。

2.1.2 实验室检查 不同年龄分组患者的实验室检查指标见表1,儿童组ALT水平较其他3组明显升高,其余实验室检测指标在不同年龄分组间未见明显差异。

2.1.3 临床症状

在26例患者中,门静脉高压型19例(73.08%),胆管炎型2例(7.69%),混合型4例(15.38%),隐匿型1例(3.85%)。除了4例临床症状不详外,其余22例中有近半数以门静脉高压所致的上消化道出血相关症状首诊(10/22,45.45%)。不同年龄患者临床症状总结见表2。

2.1.3.1 儿童组 4例患者中3例以上消化道出血为首发症状就诊,1例以黄疸为首发症状,4例患者中3例出现肝功能异常。其中1例4岁的女性患儿因呕吐、呕血就诊,肝酶水平大致正常,内镜及腹部增强CT检查提示肝硬化、食管胃底静脉曲张,后行肝穿刺诊断为CHF,并行基因检测,结果提示:位于人类20号染色体的JAG1基因突变,该基因突变导致的疾病为常染色体显性遗传病,该变异来自患儿母亲;与该基因突变相关的疾病为Alagille综合征1型、法洛四联症、先天性心脏缺陷和后胚胎毒素。因此,对于出现不明原因的门静脉高压儿童患者,一定要早期进行肝穿刺活检评估,避免漏诊。

2.1.3.2 少年组 2例患者出现上消化道出血的症状,3例影像学证实有食管胃底静脉曲张,1例出现黄疸。

2.1.3.3 青壮年组 11例中有10例患者汇报了自己的临床症状,其中5例出现上消化道出血,4例出现黄疸,4例出现腹痛、腹胀,2例出现发热。11例患者中有3例伴发Caroli病。

表1 不同年龄段患者实验室检验结果

Table 1 Laboratory test results in patients of different age groups

指标	儿童组(n=4)	少年组(n=4)	青壮年组(n=11)	中老年组(n=7)
ALT(U/L)	65.00(47.05 ~ 261.00)	55.50(21.00 ~ 187.50)	13.00(8.50 ~ 29.50)	17.00(8.18 ~ 27.33)
AST(U/L)	55.00(27.50 ~ 172.50)	62.50(5.50 ~ 145.75)	19.00(15.00 ~ 29.50)	22.05(17.88 ~ 30.75)
ALP(U/L)	206.60(103.30 ~ 403.80)	194.50(62.50 ~ 373.00)	79.00(57.00 ~ 203.00)	121.50(87.25 ~ 187.30)
GGT(U/L)	89.00(64.85 ~ 193.50)	90.00(28.00 ~ 290.00)	37.00(19.00 ~ 287.50)	103.00(46.00 ~ 163.05)
TBil(μ mol/L)	15.10 \pm 0.60	41.36 \pm 21.53	30.44 \pm 41.30	18.31 \pm 7.62
DBil(μ mol/L)	6.70 \pm 0.50	19.02 \pm 12.84	20.91 \pm 41.80	6.02 \pm 3.21
Alb(g/L)	32.10 \pm 4.10	31.02 \pm 17.11	36.50 \pm 6.49	37.37 \pm 6.48
GLO(g/L)	26.60 \pm 2.00	18.83 \pm 16.38	27.58 \pm 8.47	33.36 \pm 4.31
TBA(μ mol/L)	6.30 \pm 0.60	7.30 \pm 0.20	17.11 \pm 19.62	17.42 \pm 13.07
WBC($\times 10^9/L$)	3.35 \pm 1.35	3.30 \pm 1.50	4.59 \pm 3.59	4.96 \pm 2.27
RBC($\times 10^9/L$)	3.43 \pm 0.90	3.31 \pm 0.20	3.41 \pm 0.84	3.25 \pm 0.96
Hb(g/L)	101.00 \pm 2.10	62.00 \pm 2.40	93.67 \pm 31.31	95.86 \pm 28.76
PLT($\times 10^9/L$)	129.50 \pm 53.50	89.00 \pm 3.10	175.93 \pm 214.55	149.00 \pm 29.93

注:GLO,球蛋白;TBA,总胆汁酸;WBC,白细胞计数;RBC,红细胞计数;Hb,血红蛋白。儿童组有2例患者TBil、DBil、GLO水平及血常规结果缺失,少年组有2例患者血常规结果缺失,青壮年组及中老年组各有1例患者血常规结果缺失。

表2 不同年龄段患者的临床症状

Table 2 Clinical symptoms in patients of different age groups

症状	儿童组	少年组	青壮年组	中老年组
呕血、黑便	3/4(75.00%)	2/4(50.00%)	5/10(50.00%)	0/4(0.00%)
黄疸	1/4(25.00%)	1/4(25.00%)	4/10(40.00%)	1/4(25.00%)
腹痛、腹胀	0/4(0.00%)	1/4(25.00%)	4/10(40.00%)	0/4(0.00%)
肝/脾肿大	3/4(75.00%)	2/4(50.00%)	9/10(90.00%)	4/4(100.00%)
发热	0/4(0.00%)	0/4(0.00%)	2/10(20.00%)	1/4(25.00%)
肝功能异常	3/4(75.00%)	2/4(50.00%)	4/11(36.36%)	6/7(85.71%)
食管胃底静脉曲张	2/2(100.00%)	3/4(75.00%)	5/6(83.33%)	2/3(66.67%)

注:儿童组中仅2例进行影像学检查;青壮年组中10例汇报临床症状,其中6例进行影像学检查;中老年组中4例汇报临床症状,3例进行影像学检查。

2.1.3.4 中老年组 4例患者明确汇报其就诊的临床症状,主要包括肝功能异常及肝脾肿大,1例出现胆道感染合并菌血症,均无明确的上消化道出血症状。本组1例50岁的老年患者为隐匿型CHF,该患者并无消化道及黄疸等症状,因体检发现ALP、GGT升高及肝脏多发结节,进一步行肝穿刺,诊断为CHF。

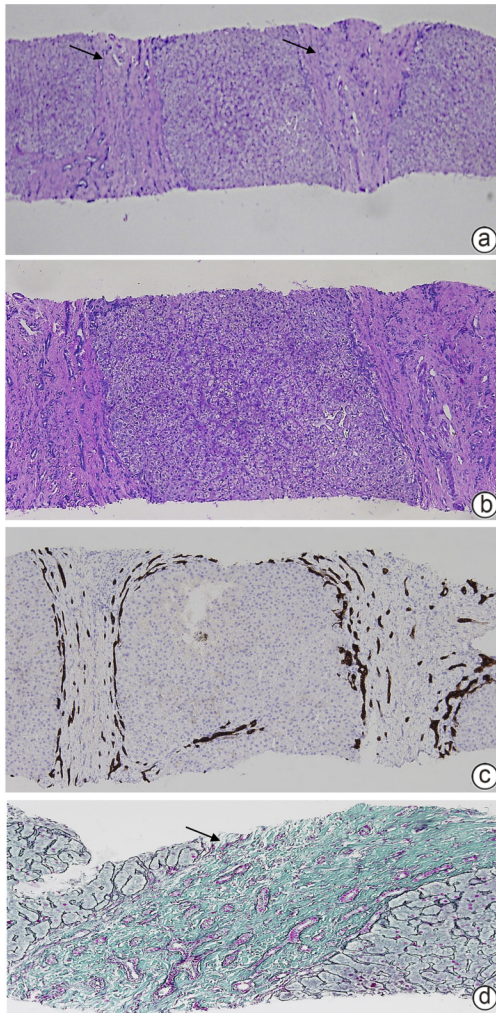
2.2 病理学特点 26例患者均经肝组织病理学检查确诊为CHF,其共同的病理学改变为:肝实质被宽阔、致密的纤维间隔不规则分隔,部分呈结节状,纤维间隔与肝实质界面齐,间隔内见多数形态不一的小胆管,可见小动脉,未见相应口径的门静脉;肝实质内肝板排列大致正常,可见中央静脉(图1)。

在2例伴有发热的患者中,镜下可见纤维间隔及肝实质内的炎细胞浸润。6例同时伴有Caroli病的患者,镜下均可见小胆管内的胆汁淤积,并见管腔囊性扩张的小胆管(图2)。对比不同年龄组患者肝穿刺组织学的镜下

差异,儿童组的纤维间隔更加致密,且纤维间隔内不仅缺乏相应口径的门静脉,薄壁小血管的数量亦显著减少,甚至消失,意味着对门静脉高压代偿的侧支循环减少(图3);在其他年龄组中纤维间隔内薄壁小血管的数量相对儿童组较多,有的还可见口径缩窄的门静脉。

3 讨论

CHF是由编码纤维囊蛋白的多囊性肾病I基因突变引起的常染色体隐性遗传病,该病发病机制是胆管细胞原生纤毛表达蛋白功能障碍,从而导致胚胎胆管发育异常,进一步造成小叶间胆管发育不全以及进行性的胆管周围纤维化,最终会导致门静脉高压及胆管炎症甚至脓毒症^[4]。在胚胎发育的第8周,胆管板于肝门区形成,胆管上皮与门静脉区间质组织正常的相互作用是诱导小胆管重塑的关键,当小胆管重塑障碍或完全终止,就会导致肝内小叶间胆管板发育异常,因此形成形态各

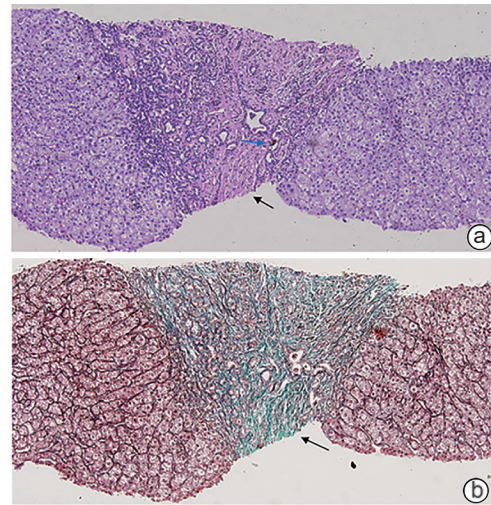


注:男性,23岁。a(HE染色,×40)、b(HE染色,×100):肝实质为宽阔的纤维间隔不规则分隔(黑色箭头示纤维间隔),间隔为纤维性,其内可见增生的、多数形状不规则的小胆管,少数呈分支状,有的轻度扩张含浓缩胆汁,间隔内可见小动脉,未见相应口径的门静脉;间隔与肝实质界清,部分交界带见细胆管反应性增生。c(CK7免疫组化染色,×100):显示交界带内增生的细胆管。d(网织+Masson染色,×100):显示宽阔的纤维间隔(黑色箭头示纤维间隔)。

图1 CHF的病理学改变

Figure 1 Pathological changes in CHF

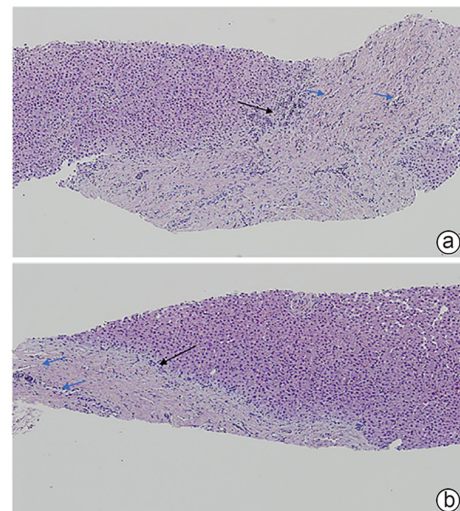
异、发育不良的胆管结构。多囊性肾病 I 基因编码纤维囊蛋白/多导管蛋白,该蛋白定位于纤毛基底和着丝粒,以及细胞与细胞的连接处,主要分布于肾脏集合管、肝及胰腺上皮中,而该基因突变会破坏平面细胞极性、刺激胆管细胞增殖、激活胆管周围的炎性细胞和肌成纤维细胞^[5],故当大胆管发育异常(管径>50 μm),还可能伴有 Caroli 病及常染色体隐性遗传性多囊性肾疾病。然而,临床中发现肾脏和肝脏疾病的临床特征及进展可以是相互独立发生的,这表明可能存在其他未知表型基因的干预^[6]。本研究中1例患者进行了基因检测,发现了



注:男性,24岁,伴 Caroli 病。a(HE染色,×100):肝实质为多条宽阔纤维带所分隔(黑色箭头示纤维间隔区域),纤维带内有的可见多数大小不一的幼稚小胆管,少数管腔内含胆汁(蓝色箭头示胆管内淤积的胆汁);有的含扩张的胆管,衬附单层立方上皮或矮柱状上皮,周围未见明显炎症。肝实质内肝板排列尚整,部分肝细胞内含脂褐素,偶见小坏死灶。b(网织+Masson染色,×100):显示宽阔的纤维间隔区域(黑色箭头示纤维间隔区域)。

图2 CHF合并 Caroli病的病理学改变

Figure 2 Pathological changes of CHF with Caroli disease



注:女性,4岁。a、b(HE染色,×100):肝穿刺组织内见宽阔而边界整齐的纤维间隔(黑色箭头示纤维间隔)。间隔内纤维玻变、胶原致密,炎症轻,门静脉消失,仅有个别裂隙样的薄壁小血管(蓝色箭头表示薄壁小血管)。

图3 儿童 CHF 患者的病理学改变

Figure 3 Pathological changes of CHF in pediatric patients

位于第20号染色体 JAG1 的基因突变,该基因为细胞膜表面蛋白,能够与 Notch1 受体结合,影响 Notch 的讯息传递,以调控细胞的分化,进而影响包括肝脏、心脏、肾脏、骨骼以及眼睛等器官的发育,在肝脏会引起胆管的发育不良并导致胆汁淤积^[7]。

此外,也有文献报道除了肝脏及肾脏疾病,CHF患者还可伴发肺气肿、肺动脉高压、先天性心脏病等其他系统疾病^[4]。有学者对CHF的发病机制提出了新的解释^[8],认为是磷酸甘露糖异构酶的活性降低,导致以转铁蛋白为代表的多种血清蛋白和细胞间信号传递物质的糖基化异常,这一过程可能影响了胆管上皮和间质相互作用的关键细胞因子,从而造成肝内小叶间胆管的发育异常。在临床研究中也发现,对这些患儿补充甘露糖后,其临床症状、血清生化指标可以得到缓解^[9],这一现象也支持该学说。

CHF可以发生在各个年龄阶段,从儿童早期至60岁不等,体征和症状在不同患者中存在很大差异,但在大多数患者中,CHF会在青少年时期发病^[10-11]。在本研究中,各年龄阶段均有发病,大多数患者在中青年发病,且各个年龄段就诊的首发症状略有不同。0~10岁的儿童往往以门静脉高压合并上消化道出血为首发症状就诊,在少年组及青壮年组中患者首诊的原因各异,包括门静脉高压、胆道感染、腹胀腹痛等;而中老年组中大部分患者症状轻微甚至没有明显的症状,多因体检发现肝功能异常或肝脾肿大而行肝穿刺,最终通过组织学确诊,其中仅1例中老年患者因胆道感染导致菌血症而就诊。

本研究26例患者的CHF临床分型,主要为门静脉高压型,且门静脉高压导致的上消化道出血、腹胀、腹痛等症状为大多数患者就诊的主要原因。在4例10岁前发病的儿童中,有3例突出表现为食管胃底静脉曲张合并呕血、脾大、脾亢,其中2例出现明显的转氨酶及胆管酶水平升高。青壮年组则门静脉高压型、胆管炎型以及混合型均可见。中老年组大部分没有明显的症状,均因各种原因发现肝功能异常或肝脾肿大而行肝穿刺检查,但其中1例出现明显的胆管炎表现。提示年龄越小,出现上消化道出血等严重并发症的概率越高,这与文献报道中儿童可早期出现相应的症状,而成人表现相对较轻相一致^[12]。

CHF的病理表现是汇管区宽阔的纤维间隔分隔大致正常的肝实质,并伴有胆管板的多发畸形,与其他嗜肝病毒感染和酒精性肝损害导致的肝炎及肝硬化引起的纤维化不同,CHF一般不伴随明显的肝细胞坏死及再生,不形成假小叶结构^[4]。在不同年龄分层中,肝穿刺组织学表现类似,但稍有区别。本研究发现,儿童组的患者镜下纤维间隔更为致密、缺乏相应口径的门静脉,并且代偿性的薄壁血管显著减少甚至消失,提示年龄越小起病,越容易出现门静脉高压,这与该组患者的临床表现相吻合。其他各组与儿童组相比,镜下纤维间隔更

加宽大,纤维更为稀疏,其内代偿性的薄壁血管相对易见。对于儿童组组织病理学与其他年龄组的差异,笔者试图从门静脉高压形成的复杂病理生理过程中分析原因。门静脉高压源于各种原因导致的肝内血管阻力增加,血管内皮细胞在各种损伤作用下出现损伤和脱落,内皮细胞表达黏附分子并释放趋化因子等,促使单核细胞与内皮细胞结合,并穿透内皮细胞侵入内膜下层,促使血管平滑肌细胞向内膜下迁移及增生,合成细胞外基质沉积于血管壁以形成新生内膜^[13-15],导致血管改建,因此,炎症因子的作用在门静脉高压的形成中发挥着重要作用,而在儿童CHF患者中,汇管区炎症较轻,由此,笔者提出猜想:是否因为儿童汇管区普遍炎症较轻,因此无法募集足够的炎症因子促进小血管增生;另一方面更加致密的纤维间隔可能也会影响血管的代偿性再生,最终导致薄壁血管的显著减少甚至消失。但受此病罕见、儿童组样本量过小的影响,目前还没有发现汇管区炎症程度与血管数量的相关性,后续将会扩大样本量,尤其是收集儿童CHF患者的相关病例,进行年龄、纤维间隔及汇管区血管改变的相关研究。

CHF目前尚无有效的治疗方法,病理损伤过程难以逆转,肝移植是治愈该病的唯一方法,目前的治疗主要是针对门静脉高压等相应并发症的对症支持治疗^[13]。CHF自1961年发现以来逐渐被认识,在临床中较为少见,截至目前文献报道仅几百例,这也导致本研究的病例总数较少,因此在年龄分层中的临床及病理特点分析有一定的局限性。对于不同年龄患者出现不明原因的门静脉高压或肝功能异常时,需考虑是否存在该病的可能,结合肝穿刺病理组织学可以明确诊断,若同时出现肾脏囊肿、胰腺囊肿等其他脏器的合并疾病,可同时进行基因检测以全面完善疾病诊断^[16]。

综上,CHF是一种临床罕见的常染色体隐性遗传病,在儿童时期常表现为上消化道出血等门静脉高压的症状,随年龄增加,患者的症状多样但缺乏特异性,中老年发病者常常无明显症状,因此该病在中青年以后发病容易被漏诊、误诊,导致疾病进展出现难以逆转的并发症。因此,提高对该病的认识,对临床可疑的患者进行肝穿刺,必要时进行基因检测,早发现、早诊断,定期随访,可以及时预防门静脉高压等相关并发症,这对改善患者预后尤为重要。

伦理学声明: 本研究方案经由中日友好医院伦理委员会审批,批号:2024-KY-327;在国家医学研究登记备案信息系统登记,登记号:250703。

利益冲突声明: 本文不存在任何利益冲突。

作者贡献声明: 刘诗璇、郑英负责论文框架,起草论文;刘诗璇、张玉姣负责研究过程实施;刘诗璇、王秀红负责数据收集,统计学分析及绘制图表;王秀红、王泰龄负责论文修改;宋爱平、王秀红负责拟定写作思路及定稿。

参考文献:

- [1] LASAGNI A, CADAMURO M, MORANA G, et al. Fibrocystic liver disease: Novel concepts and translational perspectives[J]. *Transl Gastroenterol Hepatol*, 2021, 6: 26. DOI: 10.21037/tgh-2020-04.
- [2] WU X, ZHOU C, LUO SQ. Congenital hepatic fibrosis: Clinical features of different clinical types in 75 patients[J]. *Chin Hepatol*, 2014, 19(7): 479-482, 490. DOI: 10.14000/j.cnki.issn.1008-1704.2014.07.002. 吴欣, 周超, 罗生强. 先天性肝纤维化不同分型的临床特征: 75例分析[J]. *肝脏*, 2014, 19(7): 479-482, 490. DOI: 10.14000/j.cnki.issn.1008-1704.2014.07.002.
- [3] CHEN IY, WHITNEY-MILLER CL, LIAO XY. Congenital hepatic fibrosis and its mimics: A clinicopathologic study of 19 cases at a single institution[J]. *Diagn Pathol*, 2021, 16(1): 81. DOI: 10.1186/s13000-021-01142-y.
- [4] ALSOMALI MI, YEARSLEY MM, LEVIN DM, et al. Diagnosis of congenital hepatic fibrosis in adulthood[J]. *Am J Clin Pathol*, 2020, 153(1): 119-125. DOI: 10.1093/ajcp/aqz140.
- [5] JIANG L, FANG PP, WEEMHOFF JL, et al. Evidence for a "pathogenic triumvirate" in congenital hepatic fibrosis in autosomal recessive polycystic kidney disease[J]. *BioMed Res Int*, 2016, 2016: 4918798. DOI: 10.1155/2016/4918798.
- [6] DORVAL G, BOYER O, COUDERC A, et al. Long-term kidney and liver outcome in 50 children with autosomal recessive polycystic kidney disease[J]. *Pediatr Nephrol*, 2021, 36(5): 1165-1173. DOI: 10.1007/s00467-020-04808-9.
- [7] LOOMES KM, RUSSO P, RYAN M, et al. Bile duct proliferation in liver-specific Jag1 conditional knockout mice: Effects of gene dosage[J]. *Hepatology*, 2007, 45(2): 323-330. DOI: 10.1002/hep.21460.
- [8] de KONING TJ, NIKKELS PGJ, DORLAND L, et al. Congenital hepatic fibrosis in 3 siblings with phosphomannose isomerase deficiency[J]. *Virchows Arch*, 2000, 437(1): 101-105. DOI: 10.1007/s00428000185.
- [9] HENDRIKSZ CJ. Successful treatment of carbohydrate deficient gly-

coprotein syndrome type 1b with oral mannose[J]. *Arch Dis Child*, 2001, 85(4): 339-340. DOI: 10.1136/ad.85.4.339.

- [10] EL HASBAOUI B, RIFAI Z, SAGHIR S, et al. Congenital hepatic fibrosis: Case report and review of literature[J]. *Pan Afr Med J*, 2021, 38: 27941. DOI: 10.11604/pamj.2021.38.188.27941.
- [11] SRINATH A, SHNEIDER BL. Congenital hepatic fibrosis and autosomal recessive polycystic kidney disease[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2012, 54(5): 580-587. DOI: 10.1097/mpg.0b013e31824711b7.
- [12] XIAO FF, WANG YZ, DONG F, et al. Congenital hepatic fibrosis in a young boy with congenital hypothyroidism: A case report[J]. *World J Clin Cases*, 2021, 9(6): 1475-1482. DOI: 10.12998/wjcc.v9.i6.1475.
- [13] LEUNG TM, FUNG ML, LIONG EC, et al. Role of nitric oxide in the regulation of fibrogenic factors in experimental liver fibrosis in mice[J]. *Histol Histopathol*, 2011, 26(2): 201-211. DOI: 10.14670/HH-26.201.
- [14] LEMOINNE S, CADORET A, RAUTOU PE, et al. Portal myofibroblasts promote vascular remodeling underlying cirrhosis formation through the release of microparticles[J]. *Hepatology*, 2015, 61(3): 1041-1055. DOI: 10.1002/hep.27318.
- [15] DAI WM, LU LG, CAI XB. Relationship between hepatic sinusoidal endothelial cells and hepatic fibrosis[J]. *J Clin Hepatol*, 2023, 39(2): 419-423. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.02.027. 戴伟明, 陆伦根, 蔡晓波. 肝窦内皮细胞与肝纤维化的关系[J]. *临床肝胆病杂志*, 2023, 39(2): 419-423. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2023.02.027.
- [16] TANG RJ, LIU ZW, SU HB, et al. The clinical features analysis of 48 cases of congenital hepatic fibrosis[J]. *Chin Hepatol*, 2013, 18(2): 75-76. DOI: 10.14000/j.cnki.issn.1008-1704.2013.02.011. 汤汝佳, 刘振文, 苏海滨, 等. 先天性肝纤维化48例临床特点分析[J]. *肝脏*, 2013, 18(2): 75-76. DOI: 10.14000/j.cnki.issn.1008-1704.2013.02.011.

收稿日期: 2025-05-18; 录用日期: 2025-07-29

本文编辑: 刘晓红

引证本文: LIU SX, ZHANG YJ, ZHENG Y, et al. Clinical and pathological features of patients with congenital hepatic fibrosis: An analysis of 26 cases[J]. *J Clin Hepatol*, 2025, 41(11): 2317-2322.

刘诗璇, 张玉姣, 郑英, 等. 26例先天性肝纤维化患者的临床及病理特点分析[J]. *临床肝胆病杂志*, 2025, 41(11): 2317-2322.