

doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.12.007

View this article at: <http://dx.doi.org/10.3978/j.issn.2095-6959.2017.12.007>

血清 ACE2 在评估胆道闭锁肝纤维化及其预后中的应用价值

吴一波, 吕志宝, 徐伟珏, 刘江斌, 郑露露

(上海交通大学附属儿童医院普外科, 上海 200062)

[摘要] 目的: 研究血管紧张素转化酶2(angiotensin converting enzyme 2, ACE2)的表达在评估胆道闭锁(biliary atresia, BA)患儿肝纤维化和预后中的应用价值。方法: 收集35例BA患者(BA组), 14例胆总管囊肿患者(对照组), 分别取肝组织及外周血, 通过PCR, ELISA以及病理切片评估ACE2表达情况及其与肝纤维化和预后的相关性。结果: 1)BA组患儿术前血清中ACE2基因在mRNA(0.42 ± 0.3 vs 1.0 ± 0.2 , $P=0.03$)及蛋白[(3.4 ± 0.8) $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ vs (4.8 ± 0.5) $\mu\text{g}/\mu\text{L}$, $P=0.04$]的表达水平均明显低于对照组, 差异均有统计学意义。2)BA组内, 术前轻度肝纤维化(Fa)组患儿血清ACE2蛋白的表达水平显著高于严重纤维化组[(3.8 ± 0.94) $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ vs (2.5 ± 0.39) $\mu\text{g}/\mu\text{L}$], 差异有统计学意义($P < 0.01$)。3)BA组内, Fa组患儿术后血清ACE2蛋白表达水平高于术前[(5.09 ± 0.96) $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ vs (3.8 ± 0.94) $\mu\text{g}/\mu\text{L}$], 差异有统计学意义($P < 0.01$); Fb组患儿术后和术前血清ACE2蛋白表达水平无明显差异[(2.57 ± 1) $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ vs (2.52 ± 0.39) $\mu\text{g}/\mu\text{L}$, $P=0.87$]。4)BA Kasai术后, 非黄疸组(No-Jaun组)患儿血清ACE2蛋白的表达水平明显高于黄疸组(Jaun组), 差异有统计学意义[(5.3 ± 0.7) $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ vs (2.9 ± 0.9) $\mu\text{g}/\mu\text{L}$, $P=0.003$]。结论: 血清ACE2的表达水平与肝纤维化程度呈负相关, 在评估BA患儿肝纤维化程度和预后中具有较好的临床应用价值。

[关键词] 胆道闭锁; 血管紧张素转化酶2; 肝纤维化

Value of serum ACE2 in assessing liver fibrosis and prognosis for biliary atresia

WU Yibo, LÜ Zhibao, XU Weijue, LIU Jiangbin, ZHENG Lulu

(Department of General Surgery, Shanghai Children's Hospital, Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200062, China)

Abstract **Objective:** To understand the influence factors for liver fibrosis, to explore the expression and serum concentration of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) and liver fibrosis in biliary atresia (BA), and to determine the relationship between serum ACE2 and prognosis in children suffering from postoperative BA. **Methods:** A total of 35 BA infants (the BA group) and 14 choledochocyst ones (the control group) who donated the blood and liver tissue were enrolled in this study to figure out the ACE2 by real time polymerase chain reaction and ELISA methods. The extent of fibrosis in liver samples was blindly evaluated by two experienced pathologists depending on Ishak system. Then the BA liver samples were divided into a mild liver fibrosis group (grade I to

收稿日期 (Date of reception): 2017-11-01

通信作者 (Corresponding author): 吕志宝, Email: lvzb@shchildren.com.cn

IV, Fa) and a severe liver fibrosis group (grade V to VI, Fb). **Results:** 1) Compared to the control group, ACE2 gene (0.42 ± 0.3 vs 1.0 ± 0.2 , $P=0.03$) and ACE2 protein [(3.4 ± 0.8) $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ vs (4.8 ± 0.5) $\mu\text{g}/\mu\text{L}$, $P=0.04$] decreased significantly in BA group. 2) Compared to severe liver fibrosis group, ACE2 relative protein increased significantly [(3.8 ± 0.94) $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ vs (2.5 ± 0.39) $\mu\text{g}/\mu\text{L}$, $P<0.01$]. 3) In mild liver fibrosis, ACE2 relative protein increased significantly when compared to pre-operative [(5.09 ± 0.96) $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ vs (3.80 ± 0.94) $\mu\text{g}/\mu\text{L}$, $P<0.01$]. In severe liver fibrosis group, there were no difference between post- and pre-operative [(2.57 ± 1) $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ vs (2.52 ± 0.39) $\mu\text{g}/\mu\text{L}$, $P=0.87$]. ACE2 protein in the Jaun group was significantly higher than that in the No-Jaun group (5.3 ± 0.7 vs 2.9 ± 0.9 , $P=0.003$). **Conclusion:** ACE2 decreases in BA group, and is associated with liver fibrosis, which may be used for evaluation of prognosis.

Keywords biliary atresia; angiotensin-converting enzyme 2; liver fibrosis

胆道闭锁(biliary atresia, BA)是导致婴幼儿终末期肝病的最常见病因,其发病机制尚不清楚,主要表现为进行性肝内外胆道炎症性纤维化闭锁,并最终导致胆汁性肝硬化^[1]。BA在东亚地区发病率较高,约为1/5 000,一旦明确诊断需尽早行Kasai手术(肝门空肠吻合术),且预后与肝纤维化程度密切相关^[2-3]。血管紧张素转化酶2(angiotensin-converting enzyme 2, ACE2)是ACE的同源蛋白,作为专一的单羧基肽酶,可高效催化Ang II转化为Ang(1-7)^[4]。近期研究^[5-7]表明Ang(1-7)在动物肝硬化模型中具有抗纤维化作用,并且ACE2基因敲除促进了肝纤维化过程,而在这些小鼠中通过每日注射重组蛋白rhACE2可以阻遏肝纤维化的进程,提示ACE2是调控肝纤维化发生发展的一个关键基因,但其在BA中的研究目前尚未见报道。本研究通过检测BA患儿血清中ACE2基因的表达水平及其与肝纤维化和预后的相关性,评价ACE2在BA肝纤维化及预后中的应用价值。

1 资料与方法

1.1 一般资料

回顾性分析上海交通大学附属儿童医院2016年1月至2017年1月收治的35例BA患儿(BA组)、14例胆总管囊肿患儿(对照组)的临床资料,包括性别、年龄、术前及术后肝功能指标如ALT, AST, 总胆红素等。

1.2 方法

1.2.1 血清中ACE2含量的检测

收集静脉血液后,静置30 min, 3 000 r/min离心10 min, -20 $^{\circ}\text{C}$ 保存。采用双抗体一步夹心法ELISA在450 nm波长下检测吸光度,计算样品

浓度。ACE2 ELISA试剂盒购自美国R&D公司,ELISA分析仪为德国BMG Labtech公司的FLUOstar OPTIMA。

1.2.2 qRT-PCR 检测

按照PAXgene血液RNA提取试剂盒和Qiacube提取血液中的RNA。利用Bioanalyzer和NanoDrop来检测提取的RNA浓度、纯度和完整度。PCR引物由生工生物工程(上海)股份有限公司合成。引物序列如下: β -actin,上游5'-GCGTCCACCCGCGAGTACAA-3',下游5'-CGACGACGAGCGCAGCGATA-3'; ACE2,上游5'-CATTGGAGCAAGTGTGGATCTT-3',下游5'-GAGCTAATGCATGCCATTCTCA-3'。PCR反应在10 μL 的体系中进行,其中包含2 μL 稀释10倍的cDNA溶液,0.33 U Platinum DNA聚合酶,0.2 mmol/L dNTPs, 5 mmol/L MgCl_2 , 0.5 μL 的ResoLight Dye荧光染料,1 μL 10 \times PCR缓冲液,及37.5 ng引物。反应条件设置为50 $^{\circ}\text{C}$ 2 min, 95 $^{\circ}\text{C}$ 10 min, 40个循环,循环内设置95 $^{\circ}\text{C}$ 15 s,退火温度72 $^{\circ}\text{C}$, 15 s。最后以0.05 $^{\circ}\text{C}/\text{s}$ 的速度将温度从60 $^{\circ}\text{C}$ 缓慢升到95 $^{\circ}\text{C}$ 以做出熔解曲线。每个样本重复3次。反应的仪器为LightCyclerR 96(罗氏公司)。

1.3 肝纤维化的评估

术中收集BA患儿的肝组织,经福尔马林固定、石蜡包埋、组织切片及HE染色,由病理科医师独立进行病理评分。通过Ishak分级标准判定肝纤维化:0级为无纤维化;I级为有些汇管区纤维化,和短的纤维间隔;II级为汇管区纤维化,纤维间隔形成;III级为多数汇管区纤维化,偶尔有汇管与汇管的桥接纤维化;IV级为汇管区纤维化伴明显的汇管区与汇管区桥接纤维化,和汇管与中央桥接纤维化;V级为明显的汇管与汇管桥接

纤维化, 和汇管与中央桥接纤维化, 偶有结节; VI级为假小叶, 可能或肯定肝硬化。无纤维化(F0): 正常肝组织; 轻度肝纤维化(Fa): Ishak分级I级到IV级; 重度肝纤维化(Fb): Ishak分级V级到VI级。

以上所有标本应用取得上海市儿童医院伦理委员会的同意并且家属签署知情同意。

1.4 统计学处理

应用SPSS22.0统计软件进行统计学分析, 计量资料数据以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示, 采用 t 检验或 χ^2 检验, 样本量较小时采用Fisher确切概率法, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 临床结果

两组一般资料见表1, 对照组年龄明显大于BA组, 符合临床实际情况。BA组中肝功能指标AST, ALT, TB明显高于对照组, 并且差异有统计学意义($P < 0.05$)。HE染色(图1)显示BA组肝有不同程度的纤维化, 21例Fa, 14例Fb; 而胆总管囊肿患儿6例F0, 8例Fa, 无Fb, 差异具有统计学意义($P < 0.001$)。此外, 还可清楚观察到, Fa组(Ishak分级I~IV级), 多数的汇管区纤维化偶尔伴有汇管区和汇管区的桥接纤维化; Fb组(Ishak分级V~VI级), 出现明显假小叶, 可能存在肝硬化。

表1 BA与胆总管囊肿患儿的临床资料

Table 1 Clinical data of biliary atresia and choledochal cyst in children

项目	BA组	Control组	P
性别			0.775
男	15	10	
女	20	4	
年龄/d	69 ± 30	186 ± 50	<0.01
ALT/(U·L ⁻¹)	195.7 ± 11.7	34.1 ± 13.6	<0.01
AST/(U·L ⁻¹)	238.9 ± 26.0	34.7 ± 12.9	<0.01
TB/(mg·dL ⁻¹)	8.7 ± 0.7	1.5 ± 0.6	<0.01
肝纤维化(Ishak)			<0.001
F0	0	6	
Fa	21	8	
Fb	14	0	

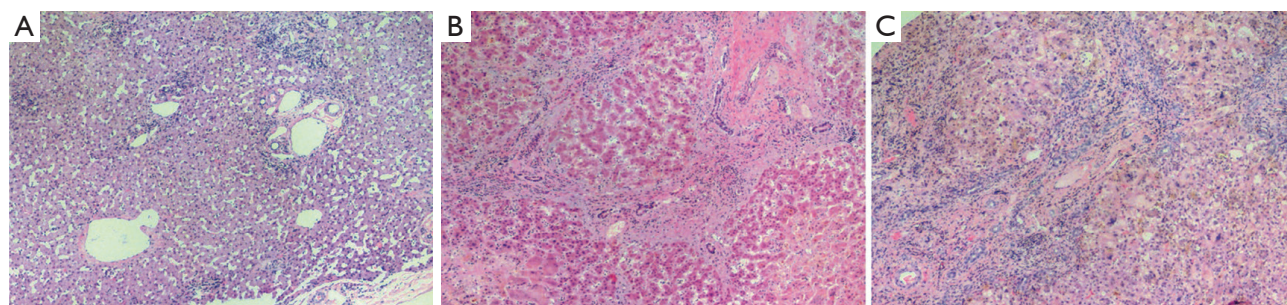


图1 肝组织H&E染色

Figure 1 H&E staining showing the normal liver and liver fibrosis

(A)Control: 正常肝组织胆总管囊肿F0($\times 200$); (B)BA1: 轻度肝纤维化III级, 多数汇管区纤维化, 偶尔有汇管与汇管的桥接纤维化($\times 200$); (C)BA2: 严重肝纤维化VI级, 肝内见广泛的假小叶的形成, 可能或肯定肝硬化($\times 200$)。

(A) Control group: Normal liver was obtained from choledochocyst ($\times 200$); (B) BA1: mild liver fibrosis grade III, majority of portal areas are fibrosis, and some portal areas join together with fibre rod ($\times 200$); (C) BA2: severe liver fibrosis grade VI, extended formation of pseudolobule, or liver cirrhosis ($\times 200$).

2.2 术前血清中 ACE2 在 mRNA 和蛋白水平的表达情况

BA组中ACE2在mRNA水平的表达较对照组显著降低(0.42 ± 0.3 vs 1.00 ± 0.2), 差异具有统计学意义($P=0.03$, 图2); 同时ACE2蛋白在BA组中的表达水平也比对照组显著降低[(3.4 ± 0.8) $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ vs (4.8 ± 0.5) $\mu\text{g}/\mu\text{L}$], 差异具有统计学意义($P=0.04$, 图3)。说明BA患儿ACE2基因在转录和翻译水平均明显降低。

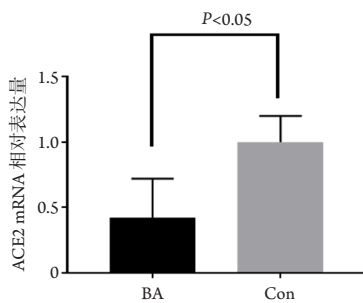


图2 ACE2基因相对表达量

Figure 2 Relative expression of ACE2 gene

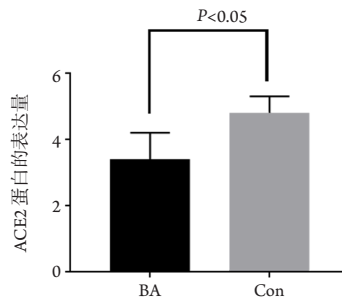


图3 ACE2蛋白的表达情况

Figure 3 Expression of ACE2 protein

另外, 在BA组中, Fa患儿血清中ACE2蛋白的表达水平远远高于Fb患儿[(3.8 ± 0.94) $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ vs (2.5 ± 0.39) $\mu\text{g}/\mu\text{L}$], 差异具有统计学意义($P < 0.01$, 图4)。

2.3 BA 患儿术前与术后血清中 ACE2 蛋白表达水平的比较

在Fa组中术后ACE2蛋白表达高于术前[(5.09 ± 0.96) $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ vs (3.80 ± 0.94) $\mu\text{g}/\mu\text{L}$], 差异具有统计学意义($P < 0.01$)。在Fb组中术后ACE2蛋白表达与术前表达量[(2.57 ± 1.00) $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ vs (2.52 ± 0.39) $\mu\text{g}/\mu\text{L}$]基本相同, 差异无统计学意义($P=0.87$, 图5)。

术后根据黄疸情况分为非黄疸组(No-Jaun组, $\text{TB} < 2 \text{ mg/dL}$)和黄疸组(Jaun组, $\text{TB} \geq 2 \text{ mg/dL}$)。ACE2蛋白在术后No-Jaun组中的表达水平较Jaun组显著升高[(5.3 ± 0.7) $\mu\text{g}/\mu\text{L}$ vs (2.9 ± 0.9) $\mu\text{g}/\mu\text{L}$], 差异具有明显的统计学意义($P=0.003$, 图6)。同时发现术后Jaun组术中肝纤维化程度明显高于No-Jaun组(表2)。

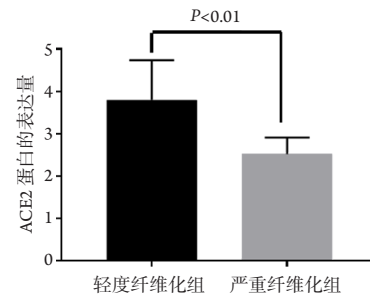


图4 轻度和严重肝纤维化BA患儿术前血清中ACE2蛋白的表达量

Figure 4 Expression of serum ACE2 protein between Fa and Fb in BA group

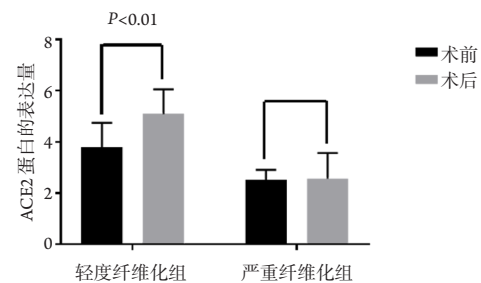


图5 BA患儿术前与术后ACE2蛋白表达变化

Figure 5 Changes of expression of ACE2 protein between pre- and post-operation in BA

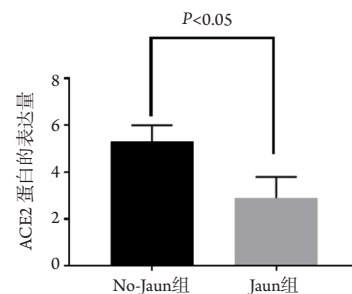


图6 BA患儿术后黄疸组和非黄疸组中ACE2蛋白表达情况

Figure 6 Expression of ACE2 protein in post-operation in BA between the Jaun and No-jaun groups

表2 BA患儿术后Jaun组与No-Jaun组的临床资料

Table 2 Clinical data of jaundice and no-jaundice groups in BA post-operation

项目	Jaun组	No-Jaun组	P
性别			0.565
男	8	9	
女	8	10	
年龄/d	162 ± 32	158 ± 35	0.729
ALT/(U·L ⁻¹)	225.7 ± 23.7	84.1 ± 11.5	<0.01
AST/(U·L ⁻¹)	279.9 ± 46.2	94.7 ± 33.9	<0.01
TB/(mg·dL ⁻¹)	6.9 ± 0.8	1.5 ± 0.5	<0.01
肝纤维化(Ishak)			<0.001
F0	0	0	
Fa	7	14	
Fb	9	5	

3 讨论

在BA中, 由于肝外胆道系统完全梗阻, 即使进行Kasai术引流胆汁, 患儿术后的肝纤维化仍会持续进行。BA的病因很多, 至今为止没有一种能完全解释该疾病, 但Kasai术仍然是目前延缓肝纤维化的最有效手段。如果不进行Kasai手术治疗, BA患儿多在1岁至1岁半死于肝硬化或肝衰竭^[8]。本研究首次发现ACE2基因及蛋白在BA患儿外周血中的表达低于胆总管囊肿患儿, 且差异具有统计学意义。同时通过病理切片证实BA患儿的肝纤维化程度明显高于胆总管囊肿, 差异具有统计学意义。该实验结果与之前的假设一致, 提示ACE2作为关键因子, 在肝内调控致纤维化ACE-Ang II-AT1R和抗纤维化ACE2-Ang(1-7)-Mas两条信号通路之间的动态平衡。这一发现为早期发现、防治BA术后肝纤维化的研究提供了新的思路和靶点。

Kasai术虽然引流了胆汁, 但大部分BA患儿会发展为持续性肝纤维化直至肝硬化或肝衰竭, 约60%的患儿需要行肝移植。手术时肝硬化程度是评估患儿预后的一个有效指标, 肝硬化程度越高, 患儿的预后越差。术后持续性肝硬化的病因不明, 可能包括持续性的自身免疫损害, 导致肝胶原蛋白持续性堆积及肝小叶形成, 从而释放某些蛋白入血^[9]。研究^[10]表明: 血管紧张素原(angiotensinogen, AGT), 肾素, Ang I, ACE, Ang II以及Ang II受体等传统肾素-血管紧张素系统(renin angiotensin system, RAS)成分均存在于肝

中, Ang II可引起激活的人肝星状细胞内钙明显快速的增加, 细胞收缩、增生以及胶原的合成; Ang II能上调TGFβ1mRNA及HSC I型胶原的表达, 也能激活的人肝星状细胞, 从而增加胶原合成、细胞外基质沉积。同时联合应用Ang II与CCL4可加速肝纤维化的进程, 4周即可达到原先单独使用CCL4 8周的纤维化程度^[11]。近年来ACE2及ACE2-Ang-(1-7)-Mas轴的发现补充了经典RAS系统, 其作用原理为: 主要活性物ACE2催化Ang II转化为Ang-(1-7), 另一辅助通路为Ang I在ACE2的作用下生成Ang-(1-9), 后在ACE作用下生成Ang-(1-7)。大量研究^[12-13]发现: 机体有肝疾病时, ACE2无论在基因还是蛋白水平表达都明显增加, 且活性也显著升高, 并在肝局部有调节RAS的作用。Huang等^[14]对胆管结扎大鼠模型的研究结果显示: 在一些慢性病中, Ang II的存在可加剧组织损伤及纤维化, 而ACE2在RAS系统中起着重要拮抗作用, 它可以通过抑制及降解Ang II, 同时促进Ang-(1-7)的生成来保护组织免受损伤。ACE2作用下生成的Ang-(1-7), 能抑制ACE活性, 从而减少Ang II的生成, 并阻断AT1受体, 降低Ang II的促炎、升血压、缩血管作用。Herath等^[10]的研究发现: 在人和大鼠的肝中, ACE2的高表达、高活性可促进Ang II降解与Ang-(1-7)的产生。所以肝的Ang-(1-7)主要由ACE2催化生成, 而ACE催化Ang I生成Ang II为主, 生成Ang-(1-7)却很少^[15-16]。这就很好地解释了BA患儿ACE2表达低于对照组, 提示ACE2低表达对于肝纤维化的拮抗作用在BA患儿中可能低

于胆总管囊肿患儿, 从而符合并部分解释了BA患儿的肝组织肝纤维化程度明显高于胆总管囊肿患儿的现象。

然而本研究还存在一些不足: 1) 样本量相对不足会降低数据的统计说服力。2) 仅仅是由数据推算出来的相关性, 是否存在因果关系不得而知。3) 本研究所考量的多种指标可能受到复杂并发症的影响而产生偏差, 进而影响评估的效果。4) 本研究仅限于在上海交通大学附属儿童医院接收并随访的病患。因此, 研究结果可能不适用于各种人群。5) 本研究采用的是循环ACE2基因的表达, 而没有探讨肝ACE2的表达, 故缺乏直接的作用关系。在BA中诱导ACE2通路是否发生变化, 及通过何种途径诱导, 还没有报道, 这仍需要进一步研究。未来的研究可以在本研究的基础上, 拓展思路, 进一步阐明ACE2在BA中的作用机制。

总之, 本研究表明: 与胆总管囊肿的患儿相比, BA患儿血清ACE2基因表达和酶浓度明显降低。BA术后有黄疸的患儿血清中ACE2浓度低于术后无黄疸的患儿, Fb患儿血清中ACE2浓度低于Fa患儿。此外, ACE2的表达受限与预后和肝功能障碍相关。血清中ACE2的表达水平与血清浓度可作为BA患儿肝纤维化预后的预测指标。尽管还不能确认ACE2与BA的肝纤维化发生的因果关系, 但ACE2在BA患儿肝纤维化发病中起着重要作用。

参考文献

- Hartley JL, Davenport M, Kelly DA. Biliary atresia[J]. *Lancet*, 2009, 374(9702): 1704-1713.
- Bassett MD, Murray KF. Biliary atresia: recent progress[J]. *J Clin Gastroenterol*, 2008, 42(6): 720-729.
- Hussain MH, Alizai N, Patel B. Outcomes of laparoscopic Kasai portoenterostomy for biliary atresia: a systematic review[J]. *J Pediatr Surg*, 2017, 52(2): 264-267.
- Donoghue M, Hsieh F, Baronas E, et al. A novel angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase (ACE2) converts angiotensin I to angiotensin 1-9[J]. *Circ Res*, 2000, 87(5): E1-E9.
- Lubel JS, Herath CB, Tchongue J, et al. Angiotensin-(1-7), an alternative metabolite of the renin-angiotensin system, is up-regulated in human liver disease and has antifibrotic activity in the bile-duct-ligated rat[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2009, 117(11): 375-386.
- Osterreicher CH, Taura K, De Minicis S, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 inhibits liver fibrosis in mice[J]. *Hepatology*, 2009, 50(3): 929-938.
- Grace JA, Klein S, Herath CB, et al. Activation of the MAS receptor by angiotensin-(1-7) in the renin-angiotensin system mediates mesenteric vasodilatation in cirrhosis[J]. *Gastroenterology*, 2013, 145(4): 874-884.
- Serinet MO, Wildhaber BE, Broué P, et al. Impact of age at Kasai operation on its results in late childhood and adolescence: a rational basis for biliary atresia screening[J]. *Pediatrics*, 2009, 123(5): 1280-1286.
- Weerasooriya VS, White FV, Shepherd RW. Hepatic fibrosis and survival in biliary atresia[J]. *J Pediatr*, 2004, 144(1): 123-125.
- Herath CB, Mak KY, Angus PW. Role of the alternate RAS in liver disease and the GI tract[M]//Unger T, Steckelings UM, dos Santos RS. The protective arm of the renin angiotensin system (RAS): functional aspects and therapeutic implications. Atlanta: Elsevier Inc., 2015: 239-247.
- Reza HM, Tabassum N, Sagor MA, et al. Angiotensin-converting enzyme inhibitor prevents oxidative stress, inflammation, and fibrosis in carbon tetrachloride-treated rat liver[J]. *Toxicol Mech Methods*, 2016, 26(1): 46-53.
- Mak KY, Chin R, Cunningham SC, et al. ACE2 therapy using adeno-associated viral vector inhibits liver fibrosis in mice[J]. *Mol Ther*, 2015, 23(9): 1434-1443.
- Schrom E, Huber M, Aneja M, et al. Translation of angiotensin-converting enzyme 2 upon liver- and lung-targeted delivery of optimized chemically modified mRNA[J]. *Mol Ther Nucleic Acids*, 2017, 7: 350-365.
- Huang H, Zhou J, Cui Z, et al. Angiotensin II type 1 receptor-associated protein plays a role in regulating the local renin-angiotensin system in HSC-T6 cells[J]. *Mol Med Rep*, 2015, 12(3): 3763-3768.
- Stokkeland K, Lageborn CT, Ekbom A, et al. Statins and angiotensin-converting enzyme inhibitors are associated with reduced mortality and morbidity in chronic liver disease[J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2018, 122(1): 104-110.
- Yoshiji H, Kuriyama S, Fukui H. Blockade of renin-angiotensin system in antifibrotic therapy[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2007, 22(Suppl 1): S93-S95.

本文引用: 吴一波, 吕志宝, 徐伟珏, 刘江斌, 郑露露. 血清ACE2在评估胆道闭锁肝纤维化及其预后中的应用价值[J]. 临床与病理杂志, 2017, 37(12): 2555-2560. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.12.007
Cite this article as: WU Yibo, LÜ Zhibao, XU Weijue, LIU Jiangbin, ZHENG Lulu. Value of serum ACE2 in assessing liver fibrosis and prognosis for biliary atresia[J]. *Journal of Clinical and Pathological Research*, 2017, 37(12): 2555-2560. doi: 10.3978/j.issn.2095-6959.2017.12.007