

## • 综述 •

## 先天性胆总管囊肿病因及病理研究进展

张金山 刁 美 综述 李 龙 审校

先天性胆总管囊肿(Choledochal cyst, CC)是儿科最常见的胆道畸形,高发于亚洲人群,以女性高发,男女之比为 1:3~4。病变主要包括胆总管囊状扩张或梭状扩张,可伴肝内胆管扩张和胰胆合流异常。该病病因尚不完全清楚。为了更进一步认识该病的发生和发展变化,现就近年来在 CC 病因和病理方面的研究进展综述如下。

## 一、病因研究

通常认为胰胆合流异常伴胰酶向胆总管反流,胆总管远端梗阻和胆管壁薄弱是胆总管囊肿的主要发病机制。然而临床观察结果各有不同,且单一模仿其中一种发病机制制作的动物模型并不能复制出所有类型的胆总管囊肿。这些争议引导临床医生和研究人员进一步探索本病的病因。

1. 胰胆合流异常:胰胆管合流异常即胆总管与胰管汇合于十二指肠壁外,形成过长的胰胆共同通道<sup>[1]</sup>。约 80%~100% 的胆总管囊肿患者合并胰胆合流异常<sup>[2,3]</sup>。通常认为胰液与胆汁在胰胆共同通道内混合,在 Oddi 氏括约肌于共同通道远端形成的高压带作用下,向胆总管和胰管内形成双向反流。反流入胆管的胰酶导致胆管管壁损伤,薄弱,进而发生胆道扩张。反流入胰管的胆汁激活胰酶从而导致胰腺炎。

然而近年来大量证据表明,胰胆合流异常可能不是胆总管囊肿的病因,而是其病理改变的一个方面:①临床观察显示,并非全部胰胆合流异常和胆囊胰酶含量高者都发展成为胆总管囊肿,且相当多的胰胆合流异常患儿胆总管直径在正常范围<sup>[4,5]</sup>;②日本学者制作犬的胰管与胆管/胆囊吻合的胰胆合流异常动物模型证实,反流胰液在胆管内所发生的化学反应极其轻微,仅引发胆总管梭形而非囊形扩张<sup>[6]</sup>。术中测定胆总管囊形扩张患儿的胆总管内胆汁淀粉酶含量明显低于胆总管梭形扩张患儿<sup>[7]</sup>;③胆总管囊肿最早可在胎儿 15 周时通过产

前超声检查确诊<sup>[8]</sup>,据此推断胆道扩张在胚胎 15 周前已经开始发生。而此时,甚至到新生儿阶段,胰腺尚未发育成熟到能够产生具有分解消化功能的胰酶。由此可见,胰胆合流异常所致胰酶反流在胎儿时期对胆管造成严重损伤的可能很小,而胆总管囊肿在此期间已经开始发生甚至形成,故胰胆合流异常可能是促使胆道扩张在生后不断加重的重要因素而非胆总管囊肿的病因。

2. 胆总管远端梗阻:对胆总管囊肿患者进行的影像学及组织学研究发现胆总管远端存在梗阻以致近端扩张,且近端扩张的程度与远端狭窄的严重程度成负相关<sup>[7,9-11]</sup>。动物实验显示,结扎胆总管远端可在新生儿期而非生长发育后期引发胆总管囊状扩张,据此推测胆总管发育早期胆管壁薄弱和胆总管远端梗阻所导致管腔内压力升高可能引发胆总管近端囊状扩张。关于胆总管远端狭窄梗阻的成因一直存在争议。Babbitt 认为胰液反流是引起胆总管远端水肿继而纤维化以及胆管壁薄弱的根本原因<sup>[1]</sup>。

3. 肝外胆管和胰腺发育异常:由于胆总管和胰腺起源于胚胎时期的肝憩室,且胆总管和胰管汇合的发生早于胆总管囊肿形成时期,近年来很多研究关注肝憩室的发育和胰胆管汇合的早期形成过程。Jona 提出胆总管囊肿形成与胰腺早期发育缺陷有关,胰腺发芽时远离肝憩室开口导致共同通道过长,进而形成胰胆管合流异常及胆总管囊肿<sup>[12]</sup>。Oyachi<sup>[13]</sup>研究亦支持该观点。由此可见,共同通道过长可能是胰胆合流异常及胆总管囊肿的成因<sup>[14-16]</sup>。

由于胰胆管共同通道开口,即十二指肠乳头开口位置代表了胚胎时期肝憩室开口位置,作者对此进行了多年的临床观察和影像学分析,发现十二指肠乳头异位和胰胆共同通道延长,胆道扩张程度及伴发的胰腺发育异常之间密切相关<sup>[16-18]</sup>。余世耀等<sup>[19]</sup>研究亦证实胰胆管共同通道的长度在胆总管囊状扩张组长于胆总管梭状扩张组。可见胰胆共同通道开口越向十二指肠远端异常移位,共同通道越长,胆管扩张越严重。进一步研究显示在胆总管囊肿合并胰胆合流异常的患儿中,胰腺发育异常的发

生率在十二指肠乳头异位组明显高于其在十二指肠乳头位置正常组及对照组,同时胰管扩张的严重程度在十二指肠乳头异位组明显大于其在十二指肠乳头位置正常组及对照组<sup>[20, 21]</sup>。十二指肠乳头异位表明胚胎期肝憩室开口向十二指肠远端异常移位,导致腹胰与背胰之间距离增加,引发胰管、原始胆总管和胰胆共同通道牵拉延长,形成胰胆合流异常,胆道远端狭窄近端扩张,胰管扩张以及发育异常。

## 二、病理研究

1. 胆总管病理:胆总管的病理改变主要表现为胆管管壁增厚,结缔组织增生,内层黏膜上皮组织消失,由结缔组织取代,表面被覆一层胆色素沉淀物,有时伴有溃疡面及胆色素结石。胆管炎反复发作胆汁浑浊,可见黄绿色脓苔附着于囊壁内层,囊壁水肿,表面血管增粗增多,病理显示炎性细胞浸润,个别患儿囊肿壁内有钙化沉积。

胆总管的病理改变与病程长短及远端梗阻的严重程度有关:①病程早期,胆管内炎症不重时胆管壁的组织结构接近正常。随着病程进展,远端梗阻引发胆汁淤积逐渐加重并发反复感染,及反流入胆道的胰酶被胆汁激活后对胆管壁产生长期慢性损伤均使得病理改变不断加重;②一般来说,囊状扩张型远端狭窄梗阻较梭状扩张型为重,腔内压力较后者为高<sup>[7]</sup>。因此胆管病理改变较后者严重<sup>[22]</sup>,临床症状出现时间较后者早。此外,囊肿周围炎性反应及其与周围组织的粘连程度也随之加重。病理改变严重的胆管壁脆弱易碎,与周围组织之间粘连严重,使得术中剥离囊肿难度加大,进而对周围组织造成更大损伤。因此尽早确诊及手术根治是十分必要的。

2. 肝内胆管病理:胆总管囊肿伴肝内胆管扩张的发生率约为 30%~46%。主要表现为两种形式:自扩张的肝总管向肝内胆管起始端逐渐变细的锥形扩张;肝内胆管在汇入肝总管的开口处存在瓣膜状、隔膜状或细短管状狭窄导致肝内肝管囊样扩张呈“葫芦”状,约占 53%,以肝左叶更为明显和常见<sup>[23]</sup>。后者对胆总管囊肿术中处理原则和避免术后相关并发症的发生具有重要意义。Ando 报道在 80.6% (75/93) 的胆总管囊肿患者中,肝内胆管在汇入肝总管的开口处存在膜状狭窄或桥样中隔,其中 10.6% (8/75) 在单纯施行胆总管囊肿切除术后出现肝内结石<sup>[24]</sup>。Tsuchida 亦发现此型患者在单纯囊肿切除术后 40% 发生肝内胆管结石,30% 发生胆管炎<sup>[25]</sup>。可见单纯施行囊肿切除术未能解除肝

内胆管在汇入肝总管开口处的狭窄是导致术后胆汁在肝内胆管淤积形成结石并引发胆管炎的重要原因之一。因此术中必需仔细探查肝内胆管,如存在狭窄必需行肝管扩大成形术解除梗阻以避免术后相应并发症的发生<sup>[26]</sup>。

3. 共同管病理:胰胆合流异常胰胆共同通道延长使得胰蛋白酶在未入十二指肠前就被胆汁激活,将可溶性胰腺结石蛋白(PSP)转化为非可溶性的胰腺结石蛋白,随病程延长形成蛋白栓和结石。大量研究显示 10.8%~27.3% 的胆总管囊肿患儿在胰胆共同通道远端存在蛋白栓或结石,这些患儿常合并有胰胆共同通道过长<sup>[27-30]</sup>。蛋白栓和结石可引发胰胆共同通道远端梗阻,胆道近端和胰管扩张。临床上可出现反复腹痛、胰腺炎、胆管炎,完全梗阻时会发生自发性穿孔<sup>[28, 31, 32]</sup>。因此,术中必需仔细探查胰胆共同通道,如有蛋白栓或结石形成,必需反复冲洗直至造影显示共同通道内无充盈缺损,胆管直径缩小,造影剂进入十二指肠顺畅及胰管不再显影或内镜直视下证实清除干净,方可有效避免因残留的蛋白栓或结石引发术后反复发作的胆管炎和胰腺炎<sup>[28]</sup>。

4. 肝脏病理:胆总管囊肿患者由于胆管长期梗阻,胆汁淤积,反复感染可导致肝硬化,肝功能受损。对胆总管囊肿患者进行肝活检显示 40.5% (15/37) 出现肝硬化,54.1% (20/37) 出现肝硬化前期改变,说明其导致肝脏损伤的发生率很高<sup>[33]</sup>。一般认为,肝功能受损程度与病程长短和梗阻严重程度相关。出现症状越早、梗阻越重、梗阻时间越长,对肝脏损伤越重,越易形成肝硬化<sup>[34]</sup>。值得注意的是,有研究发现即使在胆总管囊肿术中肉眼观察正常的肝组织亦有明显的肝脏病理改变,肝活检均显示不同程度胆管增生、胆汁淤积、肝实质损伤、炎性细胞浸润和中心周围的纤维化<sup>[35]</sup>。所幸胆总管囊肿行胆道引流术的患者术后随访发现肝纤维化均得到不同程度改善,提示胆总管囊肿引发的肝功能受损在梗阻解除后存在逆转的可能<sup>[36]</sup>。故尽早手术根治可有效避免肝脏功能发生不可逆损伤,提高术后生活质量。

5. 胰腺病理:胆总管囊肿合并胰胆合流异常所致胰胆双向反流可引发胰腺炎,在胰胆共同通道内蛋白栓或结石形成远端梗阻时会导致急性发作。病理表现为胰腺充血、水肿、变硬,重者出现红褐色坏死灶,坏死周围的肠系膜或大网膜出现大量灰白色皂化点。慢性胰腺炎表现为胰腺变硬,苍白,纤维

化,白细胞浸润,胰管扩张,蛋白栓形成等。光镜下可见胰腺内炎性细胞浸润,纤维结缔组织增生等改变。早期手术可减轻对胰腺的损伤。

研究发现胰管扩张和胰管内蛋白栓可能与胆总管囊肿术后胰腺炎的发生有密切的关系,胆总管囊肿根治术中如得不到彻底治疗,术后发生胰腺炎的几率较高<sup>[37]</sup>。胆总管囊肿合并胰管内结石的病例并不少见,但不都有症状出现<sup>[38]</sup>。

6. 恶变:大多数人认为胆总管囊肿是一种癌前病变,其总恶变率是 10%~15%,并随年龄增长而增加,10 岁以内恶变率为 0.4%~0.7%,20 岁以内为 5%~6%,大于 20 岁为 14.3%,年龄越大胆管不典型增生越重,可见彻底切除囊肿是预防癌变的必要手段。胆总管囊肿患者癌变的类型及分布比例为:腺瘤 73%~84%,未分化瘤 10%,未分化癌 5%~7%,鳞状细胞癌 5%,其他癌 1.5%。肝外胆管癌占 50%~62%,胆囊癌占 38%~46%,肝内胆管癌占 2.5%,肝和胰腺癌各占 0.7%<sup>[39]</sup>。根据 Todani 分型,68%的癌变发生在 I 型,II 型占 5%,III 型占 1.6%,IV 型占 21%,V 型占 6%。伴或不伴胆管扩张的胰胆合流异常者癌变率为 16%~55%。胆总管囊肿的癌变机制主要有<sup>[40]</sup>:①胰胆反流致胰酶激活产生破坏作用,黏膜反复被破坏和修复,导致 *K-ras* 和 *P53* 基因点突变率升高,*P53* 基因产物过度表达,核蛋白核心蛋白 1 (MUC1) 持续表达;②胰液反流入胆道,使被肝脏解毒而失去致突变或癌变性的物质重新恢复致突变性或癌变性;③先天性胆总管囊肿的胆汁中,次级胆汁酸和自由胆酸浓度升高,而这种次级胆汁酸可促进胆管上皮化生,具有潜在致癌作用。胆酸可激活表皮生长因子受体磷酸化,通过丝裂原激活的蛋白激酶 (MAPK) 信号传导系统诱导前列腺素 E2 和环氧合酶-2 (COX-2) 表达,从而促进胆管癌的发生与发展。尽管大多数胆总管囊肿恶变者存在腹痛,体重下降和梗阻性黄疸,但有些是以无症状出现的,因此儿童期实施完全性囊肿切除是预防胆管囊肿癌变的最有效方法。

综上,胆总管囊肿可能是胚胎时期腹胰和背胰发育异常所致先天性胆道畸形,其后胆管远端狭窄梗阻和胰胆双向反流相互作用加重了病情发展。长期胆汁淤积和胰胆双向反流可造成反复胆道感染和胰腺炎,胆道黏膜破坏化生癌变,肝硬化肝功能受损。尽早确诊并施行囊肿及胆囊切除和 Roux-Y 胆道重建胰胆分流手术是根治本病并减小并发症对相关脏器造成不可逆损伤的原则。同时,术中应仔细

探查:①肝内胆管狭窄存在与否及其部位,并行肝管扩大成形术;②胰胆共同通道内是否有蛋白栓和(或)结石形成,如存在需反复冲洗直至内镜直视下或造影证实完全清除干净,从而有效避免术后相应并发症给患者带来的痛苦及二次手术的可能。此外,对肝外胆管扩张不明显伴胰胆合流异常的胆总管囊肿患者需密切观察,及早手术,术后密切随访。

## 参考文献

- Babbitt DP. Congenital choledochal cyst: new etiological concept based on anomalous relationships of common bile duct and pancreatic bulb[J]. *Ann Radiol*, 1969, 12: 231-241.
- Iwai N, Yanagihara J, Tokiwa K, et al. Congenital choledochal dilatation with emphasis on pathophysiology of the biliary tract[J]. *Ann Surg*, 1992, 215(1): 27-30.
- Komi N, Tamura T, Miyoshi Y, et al. Nationwide survey of cases of choledochal cyst. Analysis of coexistent anomalies, complications and surgical treatment in 645 cases[J]. *Surg Gastroenterol*, 1984, 3(2): 69-73.
- Nagi B, Kochhar R, Bhasin D, et al. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in the evaluation of anomalous junction of the pancreaticobiliary duct and related disorders [J]. *Abdom imaging*, 2003, 28(6): 847-852.
- Ono Y, Kaneko K, Tainaka T, et al. Pancreaticobiliary maljunction without bile duct dilatation in children: distinction from choledochal cyst[J]. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 2008, 46(5): 555-560.
- Miyano T, Suruga K, Kuda K. "The choledochal - pancreatic long common channel disorders" in relation to the etiology of congenital biliary dilatation and other biliary tract disease[J]. *Ann Acad Med*, 1981, 10: 419-426.
- 李龙,王大勇,陈以晨,等. 胆总管囊肿形态与囊内压力及胆总管远端病变关系探讨[J]. *中华小儿外科杂志*, 2000, 21(4): 214-216.
- Dewbury Kc, Aluwihare APR, Birch SJ. Prenatal Ultrasound demonstration of a choledochal cyst[J]. *Br J Rad*, 1980, 53: 906-907.
- Ito T, Ando H, Nagaya M, et al. Congenital dilatation of the common bile duct in children-the etiologic significance of the narrow segment distal to the dilated common bile duct [J]. *Z Kinderchir*, 1984, 39: 40-45.
- 李龙,王燕霞,王大勇,等. 胆总管囊肿形态与囊内压力及胆总管远端病变关系的探讨[J]. *中华小儿外科杂志*, 2000, 21: 214-216.
- Nomura T, Shirai Y, Wakai T, et al. Narrow portion of the

- terminal choledochus is a cause of upstream biliary dilatation in patients with anomalous union of the pancreatic and biliary ducts [J]. *World Journal of Gastroenterology*, 2005, 11(41): 6503-6507.
- 12 Jona JZ, Babbitt DP, Starshak RJ, et al. Anatomic observations and etiologic and surgical considerations in choledochal cyst[J]. *J Pediatr Surg*, 1979, 14: 315-320.
  - 13 Oyachi N, Ohhama Y, Taka H, et al. Aplasia of the dorsal pancreas and choledochal cyst[J]. *Pediatr Surg Int*, 2006, 22(6): 557-559.
  - 14 Tanaka T. Embryological development of the duodenal papilla and related diseases: primitive ampulla theory[J]. *Am J Gastroenterol*, 1993, 88: 1980-1981.
  - 15 Wong KC, Lister J. Human fetal development of the hepato-pancreatic duct junction: a possible explanation of congenital dilatation of the biliary tract[J]. *J Pediatr Surg*, 1981, 16: 139-145.
  - 16 Li L, Yamataka A, Wang YX, et al. Ectopic distal location of the papilla of Vater in congenital biliary dilatation: implications for pathogenesis[J]. *J Pediatr Surg*, 2001, 36: 1617-1622.
  - 17 李龙, 张金哲, 王燕霞, 等. 胰胆合流共同管开口异位与先天性胆总管囊肿形态关系的探讨[J]. *中华小儿外科杂志*, 2002, 23: 122-123.
  - 18 邢茂青, 李龙, 张金哲, 等. 先天性胆总管囊肿胰胆合流共同管开口位置及其相关因素的分析研究[J]. *中华肝胆外科杂志*, 2003, 9(7): 396-398.
  - 19 余世耀, 施诚仁, 张弛, 等. 先天性胆总管扩张症囊内压力与囊肿形态关系探讨[J]. *临床儿科杂志*, 2004, 22(5): 314-315.
  - 20 Li L, Yamataka A, Wang YX, et al. Anomalous pancreatic duct anatomy, ectopic distal location of the papilla of Vater and congenital biliary dilatation: a new developmental triad[J]. *Pediatr Surg Int*, 2003, 19(3): 180-5.
  - 21 李龙, 刘雪来, 付京波, 等. 先天性胆总管囊肿胰管发育与十二指肠乳头异位的关系[J]. *中华小儿外科杂志*, 2005, 26(6): 293-296.
  - 22 王燕霞. 先天性胆总管囊肿的病因、病理及诊断研究现状[J]. *中国实用儿科杂志*, 1999, 14(9): 518-519.
  - 23 董倩, 江布先, 张虹, 等. 先天性胆管扩张症合并肝内胆管扩张及复杂胆道畸形的诊断与治疗对策[J]. *中华小儿外科杂志*, 2005, 26(6): 285-288.
  - 24 Ando H, Ito T, Kaneko K, et al. Congenital stenosis of the intrahepatic bile duct associated with choledochal cysts[J]. *J Am Coll Surg*, 1995, 181(5): 426-430.
  - 25 Tsuchida Y, Takahashi A, Suzuki N, et al. Development of intrahepatic biliary stones after excision of choledochal cysts[J]. *J Pediatr Surg*, 2002, 37(2): 165-167.
  - 26 Li L, Liu SL, Hou WY, et al. Laparoscopic correction of biliary duct stenosis in choledochal cyst[J]. *J Pediatr Surg*, 2008, 43(4): 644-6.
  - 27 Yamataka A, Segawa O, Kobayashi H, et al. Intraoperative pancreatoscopy for pancreatic duct stone debris distal to the common channel in choledochal cyst[J]. *J Pediatr Surg*, 2000, 35: 1-4.
  - 28 李龙, 张金山, 孙海林, 等. 先天性胆管扩张症合并共同管蛋白栓诊断和处理的探讨[J]. *中华小儿外科杂志*, 2009, 30(10): 664-667.
  - 29 M Diao, L Li, JS Zhang, et al. Laparoscopic - assisted clearance of protein plugs in the common channel in children with choledochal cysts[J]. *J Pediatr Surg*, 2010, 45(10): 2099-2102.
  - 30 Kaneko K, Ando H, Ito T, et al. Protein plugs cause symptoms in patients with choledochal cysts[J]. *Am J Gastroenterol*, 1997, 92(6): 1018-1121.
  - 31 Kaneko K, Ando H, Seo T, et al. Proteomic analysis of protein plugs: causative agent of symptoms in patients with choledochal cyst[J]. *Dig Dis Sci*, 2007, 52: 1979-1986.
  - 32 Ando H, Ito T, Watanabe Y, et al. Spontaneous perforation of choledochal cyst[J]. *J Am Coll Surg*, 1995, 181(2): 125-128.
  - 33 吴晔明, 余世耀, 徐明山, 等. 先天性胆总管囊肿致肝脏病损的临床分析及转归[J]. *中华小儿外科杂志*, 1996, 17: 270-272.
  - 34 王长福, 张和平, 靳海英, 等. 先天性胆总管囊肿并发肝脏损害的磁共振诊断及病理分析[J]. *中国实用医刊*, 2008, 35(19): 3-5.
  - 35 Nambirajan L, Taneja P, Singh MK, et al. The liver in choledochal cyst[J]. *Trop Gastroenterol*, 2000, 21(3): 135-139.
  - 36 吴晔明, 施诚仁, 洪莉, 等. 88 例儿童胆总管囊肿肝脏病理临床分析[J]. *肝胆外科杂志*, 2001, 9(4): 264-265.
  - 37 Koshinaga T, Wakabayashi K, Inoue M, et al. Pancreatitis after a primary and secondary excision of congenital choledochal cysts[J]. *Surg Today*, 2006, 36(8): 686-691.
  - 38 Taneja S, Nagi B, Kochhar R, et al. Intraductal pancreatic calculi in patients with choledochal cyst[J]. *Australas Radiol*, 2004, 48(3): 302-305.
  - 39 Todani T, Watanabe Y, Fujii M, et al. Carcinoma arising from the bile duct in choledochal cyst and anomalous arrangement of the pancreatobiliary ductal union[J]. *Biliary Tract Pancreas*, 1985, 6: 525-535.
  - 40 魏明发. 先天性胆总管囊肿的诊治现状与进展[J]. *临床外科杂志*, 2004, 12(5): 269-271.