

of early thrombus formation using a bimodal alpha2-anti-plasmin-based contrast agent[J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2009, 2(8): 987-996.

[26] Tung CH, Gerszten RE, Jaffer FA, et al. A novel near-infrared fluorescence sensor for detection of thrombin activation in blood[J]. Chembiochem, 2002, 3(2/3): 207-11.

[27] Hara T, Bhayana B, Thompson B, et al. Molecular imaging of fibrin deposition in deep vein thrombosis using fibrin-targeted near-infrared fluorescence[J]. JACC Cardiovasc Imaging, 2012, 5(6): 607-15.

[28] Liu Y, Chen Z, Liu C, et al. Gadolinium-loaded polymeric nanoparticles modified with Anti-VEGF as multifunction-

• 综 述 •

al MRI contrast agents for the diagnosis of liver cancer [J]. Biomaterials, 2011, 32(22): 5167-5176.

[29] Doiron AL, Chu K, Ali A, et al. Preparation and initial characterization of biodegradable particles containing gadolinium-DTPA contrast agent for enhanced MRI[J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2008, 105(45): 17232-17237.

[30] Liao AH, Wu SY, Wang HE, et al. Evaluation of (18)F-labeled targeted perfluorocarbon-filled albumin microbubbles as a probe for microUS and microPET in tumor-bearing mice[J]. Ultrasonics, 2013, 53(2): 320-327.

(收稿日期: 2013-10-24 修回日期: 2013-12-28)

肝门部胆管癌的诊治研究进展*

董祖海 综述, 杨景红[△] 审校

(桂林医学院附属医院肝胆胰外科, 广西桂林 541001)

关键词: 肝门部胆管肿瘤; 诊断; 治疗; 进展
doi: 10. 3969/j. issn. 1671-8348. 2014. 05. 043 文献标识码: A 文章编号: 1671-8348(2014)05-0620-03

肝门部胆管癌(hilar cholangiocarcinoma, HC)是指起源于肝外左右胆管交汇处附近的胆管细胞癌。在胆管癌中, 它比肝内胆管癌或远端胆管癌所占比例更大。手术仍是该疾病首选治疗方式。由于 HC 诊断及手术方式的发展, HC 术后效果及生存率大有提高。本文就 HC 诊断及治疗的进展及相关的观点作一综述。

1.1 病理特征 HC 的形态特征可分为硬化型(70%), 结节型(20%), 乳头型(<5%)。乳头型是质软而脆的组织占据胆管腔, 此类型预后较好, 硬化性则为胆管壁向内或向周围环形增厚, 结节型是突入胆管腔的致密肿块, 常伴浸润。腺癌是 HC 最常见组织学亚型, 其他少见的类型包括肠型透明细胞腺癌、黏液癌、鳞状细胞癌、腺鳞癌、小细胞癌未分化癌、乳头状癌、浸润性癌等。肿瘤长期梗阻胆管可导致肝实质缓慢萎缩, 当门静脉累及时则会导致相应肝段迅速而剧烈的萎缩。淋巴转移及神经转移是 HC 常见的转移方式, 有研究表明胆总管周围淋巴结最常累及, 其次为门静脉周围淋巴结, 肝动脉及胰十二指肠后淋巴结。神经转移独立于淋巴转移, 肿瘤侵犯胆管壁全层后直接浸润神经, 而不是经过血管和淋巴管途径^[1]。

1.2 诊断 引起 HC 的危险因素包括: 原发性硬化性胆管炎、胆道结石、麝猫后睾吸虫感染、胆总管囊肿、二氧化钍暴露、丙型肝炎病毒感染等。该疾病早期缺乏特异性症状, 绝大多数患者因黄疸而来就诊。诊断 HC 的困难之一就是辨别出良性疾病引起的肝门部狭窄。CT 作为目前诊断 HC 的常用筛查方式, 可以提供如肿瘤位置、大小、是否合并胆管扩张和血管侵犯, 以及有无腹腔淋巴结转移及远隔器官转移等有利的诊断信息。磁共振胰胆管成像(magnetic resonance cholangiopancreatography, MRCP)可显示胆管是否通畅, 肿瘤扩张的程度, 及血管周围淋巴结是否有累及, MRCP 在评价浸润型胆管癌纵

向生长程度有独特的价值。国外有研究表明正电子断层显像术(PET)对于大于 1 cm 的结节状胆管癌敏感性为 85%, PET 可因原发性胆管硬化或支架植入而出现假阳性, 检查结果应仔细分析。国内有研究表明, PET 显像在诊断 HC 及检测淋巴结转移和远处转移方面具有重要价值, 可作为肿瘤术前可切除性判断的重要依据^[2]。有学者运用计算机辅助手术规划系统对复杂 HC 行术前评估, 对提高手术的安全性和准确性有重要临床意义^[3]。

1.3 分期 美国癌症协会 TNM 分期是常用于 HC 分期的方式之一。但 TNM 分期以病理学为基础对 HC 是否可切除缺乏指导意义。Bismuth-Corlette 分类为: I 型肿瘤位于左右肝管交汇以下; II 型肿瘤累及左右肝管交汇处, 未累及肝内胆管; III a 型肿瘤位于汇合部并累及右肝管; III b 型肿瘤位于汇合部并累及左肝管。IV 型肿瘤位于左右肝管交汇处同时累及左肝管和右肝管。Bismuth-Corlette 分类充分描述肿瘤沿胆管生长的位置, 但其缺乏对肿瘤径向浸润的描述。纪念斯隆-凯特琳癌症中心(Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, MSKCC)的 T 分期反映了肿瘤的可切除性, T₁ 期最高(59%), T₃ 期为 0, T 分期强调门静脉受侵及肝叶萎缩的重要性。尽管如此, 仍然有人对 T 分期提出质疑, 原因在于 T 分期制定于一个单一的癌症研究机构^[4]。众多专家最近推荐一种新的分期方式^[4], 这种新的分期融合了 HC 的解剖、病理及手术特点, 它包含肿瘤沿胆管侵犯的范围、肿瘤直径、肿瘤宏观分型、门静脉侵犯范围、肝动脉侵犯、预期剩余肝脏体积、淋巴结侵犯程度及是否发生转移。这种新方式由 TNM、Bismuth 及日本胆道外科分级综合而来, 但仍需被临床接纳。

2 治 疗

2.1.1 术前减黄 HC 术前是否需要减黄目前存在争议, 支

* 基金项目: 广西区卫生厅医疗卫生重点科研课题(重 2011010)。
[△] 通讯作者, Tel: 15296819392; E-mail: 603341859@qq. com。 作者简介: 董祖海(1986—), 硕士, 从事胆道疾病基础研究和临床诊断。

持者认为减黄的好处在于增加术后残肝的再生能力,提高患者手术耐受力。黄志强^[5]认为当总胆红素 $\geq 400 \mu\text{mol/L}$ 而患者情况较差时,手术前应先行减黄。国外倾向于用鼻胆管引流(endoscopic naso-biliary drainage, ENBD)代替经皮肝穿刺引流术(percutaneous transhepatic biliary drainage, PTBD)^[6]。日本研究机构对 445 例胆管癌患者行 PTBD, 结果发现穿刺窦道癌肿复发率为 5.2%^[7]。而韩国的一所研究机对 231 例患者行 PTBD, 结果发现穿刺窦道癌肿复发率 1.7%^[8], 两组报道中复发率的差异可能由引流管留置的时间及每个患者所置引流管的数量不同导致。Kawakami 等^[9]对 PTBD、内镜胆道支架植入(EBS)及 ENBD 3 种方式做出比较, 发现 10% 的 PTBD 患者出现并发症, 60% EBS 患者出现因胆管炎导致支架阻塞, 而 ENBD 患者出现并发症则较少。国外文献多推荐使用 ENBD 方式引流, PTBD 在 ENBD 无法开展的情况下使用, 而自膨式支架只在患者失去手术机会时作为姑息性治疗^[10]。

2.1.2 门静脉栓塞 1986 年国外学者描述使用术前门静脉栓塞增加残余肝脏的体积及提高术后肝功能。众多文献指出门静脉栓塞可提高非栓塞肝脏细胞线粒体功能从而加速肝细胞增生, 其机制和部分肝切除后类似。目前没有证据要求 HC 术前例行使用门静脉栓塞。国外推荐在患者肝功能正常且预期剩余肝小于总肝的 20% 时, 或者患者有肝功能损害时预期余肝小于总肝 40% 时术前行门静脉栓塞^[11]。国外报道门静脉栓塞降低肝切除术后肝衰竭风险及并发症。也有文献称当肝切除量大于肝实质总量的 60% 时应考虑行术前一侧门静脉栓塞术^[12]。

2.2 手术治疗 手术是 HC 最有效的治疗方式。手术应尽可能获得 R0 切缘, 以及恢复胆肠通畅, 解除梗阻。大量文献指出 R0 切缘是影响患者预后的一个重要因素。阴性切缘的患者长期生存时间明显高于阳性切缘的患者。Natsume 等^[13]报道当 HC 处于左侧生长时, 左三叶切除比左半肝切除能获得更高的 R0 切除率, 从而提高长期生存率。扩大性肝切除是否包括尾状叶切除仍是一个话题, Kow 等^[14]对 127 位分型为 Bismuth IIIa 或 IIIb 的患者观察发现: 尾状叶切除组生存时间明显高于未切除组(64.3 个月 vs. 34.6 个月)。由于肝门部特殊的解剖位置, 肿瘤侵犯门静脉时有发生, 有学者分析发现行门静脉切除能达到更高的 R0 切除率。比较发现门静脉切除组 5 年生存率较非切除组明显升高(65% vs. 28%)。为了追求更高的 R0 切除, 术者往往行扩大性切除, 但并非切除的范围越大越好, 过多的切除将导致更高的并发症, 从而增加病死率。除此之外, 是否有淋巴结转移、肿瘤的分级和分化及肿瘤的病理学类型也是影响患者预后的重要因素。目前, HC 手术切除基本包括肝外胆道切除、肝十二指肠韧带上血管“骨骼化”及广泛切除肝十二指肠韧带上纤维脂肪、神经、淋巴组织, 选择性肝叶切除, 选择性切除主动脉旁淋巴结^[15]。术者尽量达到 R0 切除, 而行 R1 切除时通过辅助化疗和(或)放疗后患者的中位生存时间比非手术患者时间要长^[16]。术后并发症包括肝衰竭、出血、感染、胆瘘。国外报道术后病死率从 0%~15% 不等。死亡的原因多为爆发性肝衰竭和(或)败血症。术后复发是 HC 的一大特征, 复发率可达 65%, 中位复发时间从 12~43 个月不等。复发包括局部再发, 腹膜、肝、肺转移性复发等。

2.3 辅助治疗 由于 HC 起病隐匿, 部分患者在就诊时已失去手术机会。化疗成为改变这部分患者预后的重要方式之一。选择何种敏感的化疗药物是关键。目前认为吉西他滨联合顺铂或奥沙利铂是最有效的治疗方案。随机对照试验对 400 例

非切除胆管癌患者观察发现: 吉西他滨联合顺铂组的中位生存时间明显高于单独使用吉西他滨组(11.7 个月 vs. 8.3 个月)^[17]。一项回顾性研究发现手术联合吉西他滨辅助治疗的患者 5 年生存率高于单接受手术治疗的患者(57% vs. 23%)^[18]。分子生物靶向治疗作为一种新技术在 HC 治疗中有很大的潜力, 国外一项研究显示西妥昔单抗联合吉西他滨及奥沙利铂对 10% 患者有完全缓解作用, 对 63% 患者有部分缓解作用^[19]。但目前仍需要大量数据来证实分子生物靶向治疗的安全性及有效性。局部外放射治疗在 HC 治疗中的作用仍存争议。有学者回顾性分析了 69 例 HC 患者, 结果发现行手术治疗联合放射辅助治疗组与单行手术治疗组生存时间没有显著差异。也有数据显示, 手术联合术中放疗及术后放疗的患者 5 年生存率高于单手术的患者。立体定向放射治疗(stereotactic body radiotherapy, SBRT)与传统放疗方法相比有精确定位、精确计划、精确治疗的特点, SBRT 可将射线精确聚焦于肝门部病灶区, 周围正常组织仅受到可以耐受的小剂量照射, 而病灶区可得到根治剂量的照射, 这为失去手术机会的患者减轻疼痛, 缓解梗阻症状, 改善生活质量提供途径。而国外有报道称行 SBRT 联合化疗的非手术患者中位生存时间高达 33.5 个月^[20], 即便这些患者同时接受化疗, SBRT 在非手术治疗中的作用仍不可忽视。光动力学治疗(PDT)已有 30 余年, 其机制为光敏剂药物在癌组织中浓度高, 光敏剂被激活后通过单线态氧直接杀死肿瘤细胞和激活机体抗肿瘤免疫, 及损伤肿瘤相关脉管。已有报道 PDT 能增加非手术 HC 患者植入支架通畅时间及患者生存时间, 提高生活质量^[21]。PDT 的不良反应为皮肤光毒性, 发生率约为 30%, 建议接受 PDT 的患者 4 周内避免阳光直射。

2.4 肝移植 由于供肝匮乏, 肝移植治疗 HC 需要对患者严格筛查。早期报道 HC 患者行肝移植后 5 年生存率仅 10%, 术后复发率高。进一步分析认为肿瘤小无其他器官侵犯和淋巴转移阴性的肝移植患者生存期更长。美国梅奥医疗中心曾建议肝移植术前行 45 Gy 体外照射及静脉注射 5-氟尿嘧啶和口服卡培他滨, 严格排除有转移的患者行移植治疗。结果显示, 采取该建议后行移植治疗的患者 5 年生存率达 73%^[22]。有研究机构对 199 例行肝移植的 HC 患者分析发现, 与患者术后复发相关的因素包括: CA199 $>500 \text{ U/mL}$, 门静脉受累, 肝外存在残余肿瘤^[23], 这为术前筛选患者提供一定的依据。

3 结 语

手术仍是 HC 最主要的治疗方式, 在争取达到根治性手术的同时力争将姑息手术后并发症及病死率降到最低。肝移植与其他辅助治疗方式给人们带来了希望但仍需探索和佐证。

参考文献:

- [1] 李成刚, 黄志强, 韦立新, 等. HC 神经浸润特征的临床病理学分析[J]. 世界华人消化杂志, 2008, 16(4): 379-384.
- [2] 谷鑫金, 王保富, 刘荣. 18F-FDG PET/CT 在 HC 术前评估中的应用[J]. 中华医学杂志, 2012, 92(20): 1409-1412.
- [3] 杨世忠, 顾万清, 段伟东, 等. 计算机辅助手术规划系统在复杂 HC 根治性切除术中的应用[J]. 中华消化外科杂志, 2012, 11(2): 124-128.
- [4] Deoliveira ML, Schulick RD, Nimura Y, et al. New staging system and a registry for Perihilar Cholangiocarcinoma perihilar cholangiocarcinoma[J]. Hepatology, 2011, 53(4): 1363-1371.

基因 HSCT 移植成功的主要障碍^[19]。尽管在移植后使用免疫抑制剂预防 GVHD,甚至供体是 HLA 相合的供者, GVHD 仍可发生。GVHD 的发生主要是由于供受者间抗原不合,供者 T 淋巴细胞识别受者同种异型抗原后活化增殖分化为效应 T 淋巴细胞,对受者组织器官发动免疫攻击。临床 GVHD 主要分为急性和慢性 GVHD。现在临床对 GVHD 的预防及治疗主要是免疫抑制剂的使用以及去除移植物中的 T 淋巴细胞,现在也有报道使用 CD4⁺ CD25⁺ Foxp3⁺ 调节性 T 细胞预防 GVHD^[20-22]。

研究发现,接受造血干细胞移植的受者在接受移植之前如果体内外周血单核细胞(peripheral blood monocyte cell, PBMC)能够自发生成大量 IL-10,那么在其接受骨髓移植后发生急性 GVHD 以及移植的相关病死率就比较低^[23]。而供体细胞在受者同种异体抗原刺激后分化为生成 IL-10 的细胞的数量越多,那么受者发生急性 GVHD 的机会越小,反之亦然^[24]。同时对人 IL-10 启动子核苷酸多态性的研究发现,体内 IL-10 的高转录水平对造血干细胞移植后受者急性 GVHD 的发生是一个保护因素^[25]。IL-10 是 Tr1 细胞发挥免疫负调节功能的主要效应分子,因此可以将 Tr1 细胞作为临床预防 GVHD 的治疗手段。

HLA 半相合 HSCT 为临床需要进行干细胞移植而未找到相合供者的患者带来了希望。但 GVHD 的高发生率仍使患者的病死率未改善。为了减轻移植后 GVHD 的发生,现临床除了使用免疫抑制剂外还采用了去除成熟 T 淋巴细胞的大剂量 CD34⁺ 造血干细胞移植,去除移植物中的 T 淋巴细胞对改善移植后 GVHD 的发生有很大作用,但移植后由于缺乏有效的移植物抗白血病(graft versus leukemia, GVL)效应而导致的肿瘤复发率增加以及增加了患者致命感染的发生。为了提高临床 HLA 半相合 HSCT 的成功率,研究者将体外诱导得到的同种异体抗原特异性 Tr1 细胞作为 HSCT 的辅助治疗手段^[28]。该方法是在体外将供者 T 淋巴细胞与受者 PBMC 与 IL-10 共培养,然后将诱导分化得到的 T 淋巴细胞输注到接受 HLA 半相合 HSCT 患者体内。应用该方法诱导分化得到的 T 细胞中除了有大量同种异体抗原特异性 Tr1 细胞,还包含了初始以及记忆性 T 细胞,所以与单纯接受移植治疗的患者比较急性 GVHD 的程度较轻,而且未发生慢性 GVHD。

基于这些研究基础,笔者的实验设计将研究经 galectin-1 处理的小鼠 DC 诱导初始 CD4⁺ T 细胞向 Tr1 细胞分化的可能机制,并尝试应用 galectin-1 诱导分化得到的小鼠 DC 来预防小鼠急性以及慢性 GVHD 的发生。如果该实验成功,就可在不降低免疫功能及不影响 GVL 效应的情况下为解决异基因 HSCT 成功的障碍提供一定的实验基础,为临床 GVHD 的预防和治疗提供新的方向。

综上所述,Tr1 细胞免疫负调控作用对减轻 HSCT 后 GVHD 的发生有重要意义,而且 Tr1 细胞是一种诱导型的调节性 T 细胞,我们可以通过体外诱导得到一定数量的 Tr1 细胞用于临床。但体内 Tr1 细胞的存在会导致慢性感染以及抗肿瘤免疫不能有效发挥。现在对 Tr1 细胞治疗人类疾病的临床试验还较少,对其治疗可能的相关不良反应还不是很清楚,因此还需要对这一领域进行更多的实验研究。

参考文献:

[1] Niedzwiedzka -Rystwej P, Tokarz-Deptula B, Deptula W. Characteristics of T lymphocyte subpopulations[J]. Pos-

repy Hig Med Dosw(Online), 2013, 67: 371-379.

[2] Buchner JH. Mechanisms of impaired regulation by CD4⁺ CD25⁺ FOXP3⁺ regulatory T cells in human autoimmune diseases[J]. Nat Rev Immunol, 2010, 10(12): 849-859.

[3] Gregori S, Roncarolo MG, Bacchetta R. Methods for in vitro generation of human type 1 regulatory T cells[J]. Methods Mol Biol, 2011, 677: 31-46.

[4] Fujio K, Okamura T, Yamamoto K. The Family of IL-10-secreting CD4⁺ T cells[J]. Adv Immunol, 2010, 105: 99-130.

[5] Passerini L, Di Nunzio S, Gregori S, et al. Functional type 1 regulatory T cells develop regardless of FOXP3 mutations in patients with IPEX syndrome[J]. Eur J Immunol, 2011, 41(4): 1120-1131.

[6] Serafini G, Andreani M, Testi M, et al. Type 1 regulatory T cells are associated with persistent split erythroid/lymphoid chimerism after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation for thalassemia[J]. Haematologica, 2009, 94(10): 1415-1426.

[7] Battaglia M, Gregori S, Bacchetta R, et al. Tr1 cells: from discovery to their clinical application[J]. Semin Immunol, 2006, 18(2): 120-127.

[8] Bacchetta R, Sartirana C, Levings MK, et al. Growth and expansion of human T regulatory type 1 cells are independent from TCR activation but require exogenous cytokines[J]. Eur J Immunol, 2002, 32(8): 2237-2245.

[9] Sabat R, Grütz G, Warszawska K, et al. Biology of interleukin-10[J]. Cytokine Growth Factor Rev, 2010, 21(5): 331-44.

[10] Magnani CF, Alberigo G, Bacchetta R, et al. Killing of myeloid APCs via HLA class I, CD2 and CD226 defines a novel mechanism of suppression by human Tr1 cells[J]. Eur J Immunol, 2011, 41(6): 1652-1662.

[11] Cobbold SP, Nolan KF, Graca L, et al. Regulatory T cells and dendritic cells in transplantation tolerance: molecular markers and mechanisms[J]. Immunol Rev, 2003, 196: 109-124.

[12] Iltis JM, Croci DO, Bianco GA, et al. Tolerogenic signals delivered by dendritic cells to T cells through a galectin-1-driven immunoregulatory circuit involving interleukin 27 and interleukin 10[J]. Nat Immunol, 2009, 10(9): 981-991.

[13] Wang H, Meng R, Li Z, et al. IL-27 induces the differentiation of Tr1-like cells from human naive CD4⁺ T cells via the phosphorylation of STAT1 and STAT3[J]. Immunology Letters, 2011, 136(1): 21-28.

[14] Pot C, Apetoh L, Awasthi A, et al. Induction of regulatory Tr1 cells and inhibition of TH17 cells by IL-27[J]. Semin Immunol, 2011, 23(6): 438-445.

[15] Kemper C, Chan AC, Green JM, et al. Activation of human CD4⁺ cells with CD3 and CD46 induces a T-regulatory cell 1 phenotype[J]. Nature, 2003, 421(6921): 388-392.

[16] Kushwah R, Hu J. Role of dendritic cells in the induction