

胆管癌的基础与临床

主编：廖彩仙 杨家丁



第二军医大学出版社

胆管癌的基础与临床

主 编	廖彩仙	杨家丁
副主编	于晓园	邹衍泰
	蹇 涵	王孟龙
编 者	(按姓氏笔画为序)	
	于晓园	王孟龙
	方学军	邓小康
	邹衍泰	杨家丁
	林智琪	贾随旺
	廖彩仙	蹇 涵

第二军医大学出版社

内 容 提 要

本书是目前国内系统地论述胆管癌基础与临床问题方面的专著。全书分为八章,全面而系统地介绍了胆管癌的病因学、病生理学、病理学、诊断学、治疗学和预后学等内容,对胆管癌的基础研究和临床问题,特别是近年来发展迅速的分子生物学技术和临床新技术都作了较为充分地介绍,因而本书不仅可供普通外科和消化内科的临床医师阅读,也可供相关的基础研究人员参考。

图书在版编目(CIP)数据

胆管癌的基础与临床/廖彩仙,杨家丁主编. —上海:第二军医大学出版社,1999.7

ISBN 7-81060-045-1

I. 胆… II. ①廖…②杨… III. 胆管癌-诊疗 IV. R735.8

中国版本图书馆 CIP 数据核字(1999)第 33574 号

胆管癌的基础与临床

主 编:廖彩仙 杨家丁

责任编辑:胡加飞 石进英

第二军医大学出版社出版发行

(上海市翔殷路 800 号 邮编:200433)

全国各地新华书店经销

第二军医大学出版社排版 上海竟成印刷厂印刷

开本:850×1168 1/32 印张:4.25 字数:118 320

1999 年 7 月第 1 版 1999 年 7 月第 1 次印刷

印数 1~2 000

ISBN 7-81060-045-1/R·037

定价:8.00 元

前 言

胆管癌在临床上并不少见,而且近年来有增多的趋势。胆管癌的研究进展相对缓慢,在基础研究方面,胆管癌的病因和发病机制仍未阐明;在临床研究方面,胆管癌的早期诊断还有困难,癌性胆管梗阻的处理仍然是一个非常棘手的问题,尚未找到确切有效的方法。近年来,由于分子生物学研究快速发展,加上外科学技术的不断进步,对胆管癌的许多基础和临床问题都有较为深入的认识,但这些进展资料比较分散,不便于查找。鉴于目前国内还没有系统论述胆管癌方面的专著,因此,我们组织编写了本书。

本书分为八章,系统地介绍了胆管癌的病因学、病生学、病理学、诊断学、治疗学、预后学,但各章节之间的篇幅并不平衡。对于在近年内容有新发展的章节,不论是基础理论或临床技术,都予以详细阐述。反之,只作简要介绍。

本书的读者对象主要是肝胆外科专业的临床医师和研究生。对其他相关专业的临床医师和基础研究人员,本书亦具有参考价值。

囿于编者才学疏浅,经验所限,书中疏漏和错误在所难免,恳切希望读者和同道们多加批评指正。

廖彩仙 杨家丁

1999年3月于广州

目 录

第一章 概 述	(1)
第一节 历史回顾.....	(2)
第二节 研究现状.....	(3)
第二章 应用解剖学	(5)
第一节 肝外胆管.....	(5)
第二节 肝外胆管的血液供应	(11)
第三节 肝外胆管的淋巴回流	(12)
第四节 肝外胆管的神经支配	(13)
第三章 病因学	(16)
第一节 人群分布	(16)
第二节 地域分布	(18)
第三节 致病因素	(19)
第四章 病 生 学	(25)
第一节 细胞癌变的分子机制	(25)
第二节 胆管癌的发展规律	(51)
第三节 胆管癌对机体的影响	(53)
第五章 病理学	(58)
第一节 胆管癌的临床病理学特征	(58)
第二节 胆管癌的分子生物学简介	(61)
第三节 胆管癌的浸润与转移	(64)
第六章 诊 断 学	(69)
第一节 临床表现	(69)
第二节 影像学检查	(71)
第三节 实验室检查	(81)
第四节 诊断新技术	(86)
第七章 治 疗 学	(92)

第一节	手术治疗	(92)
第二节	介入治疗	(105)
第三节	化学治疗	(108)
第四节	放射治疗	(110)
第五节	基因治疗	(113)
第八章	预后学	(122)
第一节	胆管癌的自然病程	(122)
第二节	影响预后的主要因素	(122)
第三节	改善预后的方法与途径	(127)

第一章 概 述

胆管癌是指来源于胆管系统上皮组织的恶性肿瘤,包括肝内胆管癌和肝外胆管癌。但在一般情况下,胆管癌仅指肝外胆管癌,肝内胆管癌通常被看成是原发性肝癌的一种病理类型。在日本胆道外科学会制定的胆管癌处理规范中,乳头部或壶腹部肿瘤被看成是一种独立的疾病,不属于肝外胆管癌。关于肝内胆管癌与肝外胆管癌的解剖学界限,一些文献将其定位于二级肝管汇合部,另一些文献则将其定位于左、右肝管汇合部。在本书中,胆管癌是指二级肝管汇合部以下、肝胰壶腹括约肌上缘以上,包括左、右肝管及其汇合部;肝总管、胆囊管及其汇合部(胆囊管、肝总管和胆总管三管汇合部);和胆总管等部位的原发性癌症。但不包括胆囊癌,也不包括壶腹部癌。肝门部胆管癌也称为上段胆管癌,指左、右肝管及其汇合部和肝总管等部位的癌症。中段胆管癌是指胆囊管、肝总管及其汇合部和胆总管十二指肠上段等部位的癌症。下段胆管癌是指十二指肠上缘至肝胰壶腹括约肌上缘之间的癌症。如果有迷走肝管或副肝管存在并有癌肿时,也应属于上段胆管癌。

胆管癌是一种相对少见的疾病。在美国,年发生率约1/10万。在日本,年发生率约5.5/10万。在国内,胆管癌年发生率的确切数据尚待调查,但估计不会低,因为国内的胆管癌手术已占到胆管手术的0.5%~2.5%。在大宗系列的尸检资料中,国内资料的肝外胆管癌占4.8%,国外资料的肝外胆管癌占0.5%~2%。这也从一个侧面说明我国的胆管癌发生率不低。近年来,国内外的胆管癌的发生率似乎都有增多的趋势,但也有可能是因为诊断技术水平在

不断提高的缘故。

第一节 历史回顾

人们认识胆管癌已经有 100 多年的历史。1840 年, Durant 就发现了胆总管癌。1878 年, Schluppel 又发现了肝总管癌。1965 年, Klatskin 报道了 13 例肝管汇合部癌的临床与病理特征。在治疗方面, Cotte(1909) 是第一个主张对胆管癌病人实施胆肠吻合处理的学者。在 60 年代, 文献中开始出现胆管癌局部切除的零星报道。到了 70 年代, 局部切除成为胆管癌切除手术的主要术式, 但在当时的切除率很低。进入 80 年代以来, 切除术式更加多样, 切除率也有了较大的提高, 并出现肝移植治疗胆管癌的报道。在姑息性手术方面, Turblanche 积极主张对不能切除的胆管癌病人实施 U 管引流, 他曾在 70 年代 3 次撰文介绍 U 管引流的优点。经皮肝穿刺胆道置管引流术是 Molnar 等在 1974 年首先介绍的方法, 也常用于缓解胆管癌所致的胆道梗阻。在 70 年代末期到 80 年代初期, 文献中又陆续出现了内镜下放置胆管内支架治疗胆管癌的方法。胆管癌的放疗和化疗, 虽然已有 40 多年的历史, 但没有取得好的经验, 治疗结果也令人失望。

在 70 年代以前, 在国内胆管癌被认为是一种罕见病。近 20 年来, 由于影像诊断技术的进步, 发现此病在我国并不少见。1991 年在广州举行的第五届全国胆道外科学术会议上, 国内六家大医院总结报告了 447 例胆管癌。中华外科学会胆道外科学组曾对 14 个省市的 40 多家医院在 1977 年至 1989 年收治的胆道病人情况进行调查, 收集到胆管癌 826 例, 平均每家医院每年收治 20 余例胆管癌病人。

第二节 研究现状

胆管癌的病因至今仍未明了。Pitt 等认为,胆管结石和胆管囊性病变是胆管癌的二个重要诱因,尤其胆管囊性病变的癌变率高达 2.5%~28%。若囊性病变的首发症状在 10 岁内出现,囊肿癌变的危险性为 0.7%;首发症状在 11~20 岁出现,囊肿癌变的危险性升高到 6.8%;20 岁以后出现症状者,囊肿癌变的危险性高达 14.3%。

胆管癌的发生机制也未阐明清楚。目前认为有一定说服力的理论或假说包括:基因突变理论,基因表达失常理论,原癌基因与抑癌基因失衡理论。随着分子生物学研究的不断深入,相信在不久的将来会阐明癌变的发生机制。

在临床病理方面,法国著名胆道外科学者 Bismuth 提出的四型分类方法已被广泛接受;我国著名的胆道外科学家黄志强提出的四型分类法也具有很高的实用价值。但鉴别硬化性胆管癌与硬化性胆管炎的病理指标仍需进一步总结。在分子病理学方面,关于胆管癌侵袭与转移的研究已取得一定进展。

在胆管癌的诊断方面,充分应用超声显像、经皮肝穿刺胆道造影或逆行胰胆管造影、胆道核素扫描、CT 和 MRI 等影像学检查技术,可以使绝大多数病人得以明确诊断。借助细针穿刺、胆道镜或剖腹手术,还可以获得病理学或细胞学诊断资料。需要指出的是,硬化性胆管癌与硬化性胆管炎的鉴别仍需特别小心,有时甚至病理切片也难以明确诊断。

手术切除仍是目前治疗胆管癌最有效的方法。1962 年~1983 年在美国 Labey 医疗中心作了根治性切除的 25 例胆管癌病人,1,3,5 年的生存率分别是 84%,44%,36%。而 1973 年~1989 年在美国 Johns Hopkins 医院接受各种治疗的 96 例胆管癌病人,1,3,5 年的生存率分别是 49%,20%,5%。肝移植是最彻底的胆管癌手

术方式,但胆管癌病人的肝移植效果也不理想。1980年~1986年在德国汉诺威肝移植中心接受肝移植的16例胆管癌病人,1年生存率仅51%。

胆管癌病人的预后很差,多数病人在临床诊断后的生存期只有6~12个月,比“癌中之王”的原发性肝癌的生存期还要短。病人死亡的主要原因是癌性胆道梗阻引起的肝功能衰竭。

(廖彩仙 杨家丁)

参 考 文 献

- 1 Pitt HA, Dooley WC, Yeo CJ *et al.* Malignancies of the biliary tract. *Curr Probl Surg*, 1995; 32: 36
- 2 Blumgart LH ed. *Surgery of the Liver and Biliary Tract*. 1st ed. Vol 2. New York: Churchill Livingstone, 1988; 829
- 3 Waterhouse JC, Muir P, Coorrea S. Cancer incidence in five countries. Lyon. VO3 TARC Scientific Publishers, International Agency for Research in Cancer, 1976
- 4 Edmondson HA ed. *Tumors of the gallbladder and extrahepatic bile ducts*. Washington: Armed Forces Institute of Pathology, 1967; 8
- 5 曹绣虎,周正端,陈国忠 主编.胆道肿瘤的诊断和治疗.广州:广东科学技术出版社, 1994; 85
- 6 Wanebo HJ ed. *Hepatic and biliary cancer*. 1st ed. New York: Marcel Dekker, Inc, 1987; 281
- 7 Klatskin G. Adenocarcinoma of the hepatic duct at its bifurcation within the porta hepatis: an unusual tumor with distinctive clinical and pathologic features. *Am J Med*, 1965; 38: 241
- 8 Bismuth H, Nakache R, Diamond T. Management strategies in resection for bilar cholangiocarcinoma. *Ann Surg*, 1992; 215: 31

第二章 应用解剖学

胆道系是指肝分泌的胆汁输送到十二指肠的管道,始于肝内毛细胆管,向下止于 Vater 壶腹。胆道系包括输胆管和胆囊两部分,前者可分肝内胆管和肝外胆管。肝外胆管包括左、右肝管和肝总管、胆总管,其解剖结构是本章叙述的重点。另外由于胆囊、尾状叶和胰腺与肝外胆管癌的发展和手术过程有着非常密切的关系,因此也一并加以介绍。

第一节 肝 外 胆 管

一、肝管

左右半肝的肝内胆管逐渐汇合成左、右肝管,经肝门出肝。左、右肝管在不同平面汇合成肝总管,80%以上的汇合点位于肝门下方,只有少数位于肝门内(图 2-1)。

(一)左肝管

主要收集左半肝(Ⅱ,Ⅲ和Ⅳ段)和尾状叶左段的胆汁,位于肝门横沟,紧贴左内叶下缘几近横行,其后下方是门静脉左支,再浅面则是肝左动脉干及其分支。左肝管长约 1.6 cm,内径约 0.34 cm。

(二)右肝管

收集右半肝(V,Ⅵ,Ⅶ和Ⅷ段)、尾状叶右段和尾状突的胆汁,比较粗短,长约 0.84 cm,内径约 0.35 cm。通常沿肝方叶后缘向上向右行走,位于门静脉右支前方,而肝右动脉则穿行于右肝管和门

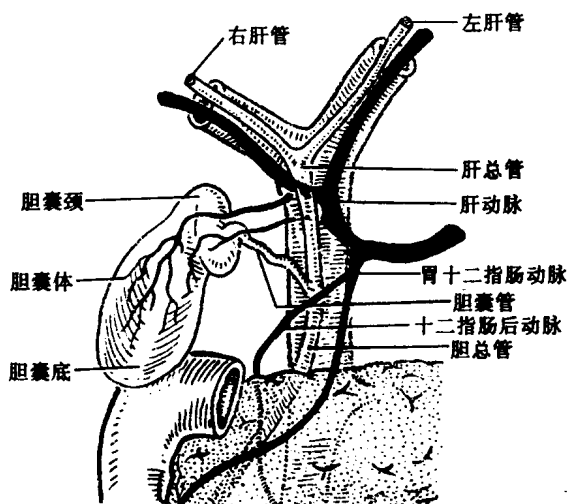


图 2-1 肝外胆管结构关系图

静脉右支之间。

(三)副肝管

指在肝门区除左、右肝管外,从某叶肝实质中独立发出,并直接与肝外胆道的某一段相汇合的肝管。多见于右侧,偶见于左侧,数目不等,但多为一条。副肝管绝大多数位于肝胆三角内,与胆囊管,胆囊动脉及肝右动脉关系密切。

(四)肝总管

由左、右肝管汇合而成,然后在肝十二指肠韧带中向下方走行一段距离后与胆囊管汇合成胆总管。肝总管的长度差异很大,除取决于左、右肝管汇合点位置外,还与胆囊管与肝总管汇合点的高度有关。肝总管长为1.5~3.5 cm,管径约0.5 cm,儿童长为1.1~2.5 cm。在肝门处,肝总管一般位于门静脉的前外方,肝右动脉的右侧;在肝门下方,肝右动脉常位于肝总管后方,起自肝右动脉的胆囊动脉亦位于肝总管后方,但也有肝右动脉经肝总管前方交叉

或在其左侧伴行的。肝门板是包绕胆管和血管成分的结缔组织及其与 Glisson 鞘的联合体,其本身没有血管参与。肝门板在左内叶的后方将左、右肝管的汇合点与左内叶分开。因此在左内叶下缘切开组成肝门板的结缔组织,将 Glisson 鞘切开后,向上牵拉肝左内叶即可显露左、右肝管汇合部及左肝管。

二、胆总管

胆总管由胆囊管和肝总管汇合而成,因此也可视为肝总管的直接延续。其长度取决于胆囊管汇合点的高低,一般约长 4~8 cm,内径为 0.6~0.8 cm。

(一)胆总管的位置与走行

胆总管位于肝十二指肠韧带右侧缘内,肝右动脉右侧,门静脉的前右方。经十二指肠上部后方下行,沿胃十二指肠动脉的右侧斜向右下方,在胰头后面的上外侧弯向右,然后在下腔静脉的前方进入胰头和十二指肠降部之间的胆总管沟内,也有埋于胰腺实质内或移行于胰头和十二指肠降部之后方的,一般在十二指肠降部中 1/3 的后内侧与胰管相遇,然后两者或并行或先汇合后斜穿于十二指肠降部后内侧,开口于十二指肠大乳头。胆总管与胰管汇合后形成膨大的 Vater 壶腹,并为 Oddi 括约肌环绕。

(二)胆总管的分部

一般将胆总管分成四段(图 2-2):

1. 十二指肠上段 是胆总管起始点至十二指肠上部上缘之间部分,长约 2 cm。此段位于肝十二指肠韧带中,即小网膜的游离缘,左邻肝固有动脉,后为门静脉,肝十二指肠韧带后方为网膜孔(Winslow 孔),这是胆道手术的重要标志。

在十二指肠上段,胆总管和胃十二指肠动脉及其分支关系密切,胃十二指肠动脉或紧贴胆总管左壁行走,有时十二指肠上动脉也可从胆总管前面跨过。肝固有动脉及肝右动脉与胆总管的位置变化也较大,手术时应避免损伤。

2. 十二指肠后段 位于十二指肠上部后方,长约 1.5 cm,后

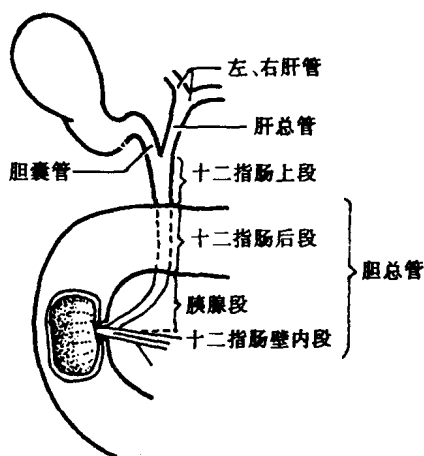


图 2-2 肝外胆管的组成

方为下腔静脉,左侧为门静脉和胃十二指肠动脉。

3. 胰腺段 位于胰头和十二指肠降部之间的沟内或完全埋藏在胰头的实质内,部分位于胰头的后方或十二指肠降部的后方。胆总管在胰后下行,在穿入十二指肠壁前,有长约1~2 cm一段与十二指肠壁紧贴,中间没有胰腺组织。此段胆总管与其后方的下腔静脉之间也只隔以少量结缔组织或薄层胰腺组织。门静脉在此段胆总管左上方上行,其左侧则为胃十二指肠动脉。由胃十二指肠动脉在不同平面分出的胰十二指肠后上动脉,可经其前方、后方或螺旋状缠绕胆总管。

4. 十二指肠壁内段 约长1.1 cm,一般与主胰管一起斜穿十二指肠降部后内侧壁,开口于十二指肠大乳头。通常十二指肠大乳头位于十二指肠降部中1/3的后内侧壁,距幽门约7~10 cm,距切牙约75 cm。

胆总管在斜穿十二指肠壁内时,与胰管汇合,形成Vater壶腹。胆总管和胰管的终末部以及Vater壶腹均被Oddi括约肌环绕,此肌由三部分组成:①胆总管括约肌;②胰管括约肌;③胆胰壶

腹括约肌。Oddi 括约肌控制和调节胆汁和胰液的排出。

胆总管和胰腺开口一般有以下类型：①胆总管与胰管汇合成 Vater 壶腹并开口于十二指肠大乳头；②胆总管与胰管并行而无共同通道，但共同开口于十二指肠大乳头；③胆总管和胰管分别开口于十二指肠，胆总管开口于大乳头，胰管开口于小乳头。小乳头一般位于大乳头上方。

三、相关解剖结构

(一)胆囊

胆囊位于肝右前叶(V段)与左内叶(IV段)交界处下方的胆囊窝内，在体部与肝之间由结缔组织相连，其中有胆囊至肝脏的静脉和淋巴管，有时还有迷走胆管。胆囊分为底、颈及体部。胆囊颈与胆囊管连接处呈袋状，称为 Hartmann 囊。胆囊管以平行、成角或螺旋型等方式与肝总管汇合成胆总管。肝右动脉多在胆囊管左上方，少数位于前方，也有与胆囊管并行的。

胆囊变异有以下几种类型：①先天性胆囊缺如；②双胆囊；③胆囊异位；④胆囊结构异常等。

Calot 三角或胆囊三角通常是指胆囊管、肝总管和肝脏的脏面构成的三角区。绝大部分胆囊动脉、肝右动脉、迷走肝右动脉和副肝管行经此区，但变异也非常多，手术时需仔细分辨。

(二)尾状叶

尾状叶是一独立的肝叶，既不属左叶也不属于右叶。一般分为三部分，即尾状叶左、右部和尾状突。左界为静脉导管窝，右界为腔静脉窝，前方是肝门部血管，后方是下腔静脉。大部分尾状叶位于下腔静脉左前方，部分沿下腔静脉左侧向后延伸。从肝门和下腔静脉之间的突出部分，在下腔静脉的右侧缘形成尾状突。尾状叶血液供应来自肝左、右动脉和门静脉左、右支，胆汁引流入左、右肝管，有 1~3 条以上的肝静脉分支分别从左、右侧直接注入下腔静脉。也有研究证实，尾状突的血供主要来自肝右后叶的肝动脉和门静脉分支，且胆汁也主要引入右后叶胆管。表明尾状突与右后叶关系

密切,在肉眼上难以辨别。

(三)胰腺

胰腺位于腹腔后壁,是一狭长器官,可分为头、颈、体和尾四部分,从右至左横跨第1~2腰椎体前方。胰头位于脊柱右侧,被十二指肠从上、下、右三面包绕,而胆总管则经其背面进入十二指肠降部后内侧壁。胰头下缘形成钩状突,从前、后、右三面包绕肠系膜血管。胰腺颈部最狭窄,其后有肠系膜上动、静脉经过。在此处肠系膜上静脉与脾静脉汇合成门静脉,并接受来自胰头和钩状突的小静脉,但其前面与胰颈部背面间没有血管支。

胰腺的血供极为丰富,主要接受来自胃十二指肠动脉、肠系膜上动脉及脾动脉的血流。由于胰头和十二指肠的血供常常相同,因此在外科上常把它们视为一个整体。

四、肝外胆管的结构

胆囊壁分为粘膜、肌层和外膜三层。粘膜层上皮由单层高柱状上皮细胞组成,这类细胞具有吸收功能,使胆汁在胆囊内浓缩。粘膜固有层较薄,内含丰富的毛细血管和大量弹力纤维。粘膜有许多高而分支的皱襞,向腔内突起,皱襞之间的上皮常陷入固有层浅肌层,形成 Aschoff 窝。肌层较薄,由内纵、外环二层平滑肌组成,肌纤维之间有大量弹力纤维和神经丛。外膜层较厚,相当于胆囊壁全层的一半。胆囊与肝相连部分的外膜是纤维结缔组织,游离部分有由肝浆膜延续的浆膜,在肌层和浆膜之间,有一层很厚的疏松结缔组织,内含丰富的血管、淋巴管和神经丛。

肝外胆管的基本结构与胆囊相似,内层为粘膜层,含有许多管状腺分泌的粘液。当胆总管下部完全阻塞,肝细胞逐渐失去分泌作用时,粘液腺仍在分泌。中层由大量弹力纤维组成,而平滑肌主要位于胆总管下部,其他部位较少。在胆囊管、肝总管和胆总管的上1/3段,肌层的结缔组织成分逐渐增多,至肝管时肌层中平滑肌含量更少,接近肝脏时甚至会消失。胆总管中1/3以下的平滑肌数量增多,在胆总管下1/3形成内环外纵的肌层,构成 Oddi 括约肌的

胆总管上部括约肌。外膜层较厚,相当于管壁 1/3 的厚度,主要为结缔组织层,含有许多神经纤维和血管分支所构成的髓样结构。

第二节 肝外胆管的血液供应

一、动脉血供

胆道血液供应来自肝右动脉、胆囊动脉、肝动脉、十二指肠动脉、胃十二指肠动脉、胰十二指肠动脉等细小分支,其中最重要的是肝右动脉、十二指肠后动脉及门静脉后动脉(retroportal artery)。

(一)肝门部胆管的血供

左、右肝管分别接受左、右肝动脉分支供血,但主要是右肝动脉,包括胆囊动脉及其分支。这些细小动脉分支构成胆囊和胆管表面的丰富血管网,并与其下方的胆管周围血管相吻合(图 2-3)。

(二)十二指肠上部胆管的血供

这里是指肝总管和胆总管十二指肠上段,主要接受来自肝右动脉和十二指肠后动脉分支的血供,此外还有来自胃十二指肠动脉和门静脉后动脉的血供,来自肝总动脉的血供仅有 2%。所有这些血管沿胆管两侧走行,形成两条与胆管纵轴平行的胆管边缘吻合动脉,分别称为 3 点钟和 9 点钟动脉,对此段胆管来说,这两条动脉是唯一的血供来源,手术时应予以注意。

门静脉后动脉来自腹腔动脉或肠系膜上动脉的起始部,向右行经门静脉后方和胰头背侧抵达十二指肠上部胆管的下端。有一部分分支与十二指肠后动脉汇合后发出细小分支进入胆总管中上段,另一部分沿胆管上行与肝右动脉汇合,沿途发出小分支形成胆管周围血管丛。

(三)胰部胆管的血供

此段指胆总管下段,其血供最为丰富。主要来自十二指肠后动脉和胰十二指肠后上动脉。胆总管周围动脉丛发出细小分支可进