



doi:10.7659/j.issn.1005-6947.2024.08.013
http://dx.doi.org/10.7659/j.issn.1005-6947.2024.08.013
China Journal of General Surgery, 2024, 33(8):1320-1329.

· 文献综述 ·

胆道纤维化狭窄的机制及其治疗研究进展

张潇予¹, 向杨^{1,2}, 张剑权^{1,2}

(1. 中南大学湘雅医学院附属海口医院肝胆胰外科, 海南海口 570208; 2. 海口市消化病临床研究与转化重点实验室, 海南海口 570208)

摘要

胆道狭窄, 特别是腹腔镜胆囊切除及肝移植术引起的纤维化狭窄, 是临床面临的难题之一。各种原因(如损伤、缺血、炎症和免疫疾病等)所致的细胞外基质过度沉积和上皮-间充质转化均可引起胆道纤维化, 随后胆管上皮细胞增生、管壁变厚、胆道内腔逐渐纤维化狭窄。胆道狭窄后胆汁流通不畅、淤积, 可致化脓性胆管炎、胆道硬化, 甚至肝衰竭, 影响患者生活质量以及总体生存率。TGF- β 、Wnt及Notch信号通路等是引起胆道纤维化的重要机制, 其中非经典Wnt信号通路的Wnt/PCP信号通路在胆管上皮细胞增殖和纤维化进程中的作用最显著。成纤维细胞生长因子(FGF)可通过促进或抑制上述信号通路调控纤维化进程, 且不同量的FGF对于纤维化过程的作用截然相反, 然而其具体作用机制研究较少。经内镜逆行胰胆管造影及经皮经肝胆道造影下支架植入是胆道狭窄的首选治疗方法, 内镜下支架植入受限及难治性胆道狭窄的患者则选择手术治疗, 其他治疗方式还包括磁压榨吻合、胆管内射频消融、光动力疗法等。基于3D打印的组织工程支架具有仿生结构及良好的机械性能, 可部分恢复或替代受损组织, 实现胆道的再生修复, 具有巨大应用前景。此外, 胆道类器官在疾病建模、药物筛选和机制研究等方面也为胆道纤维修复提供了新途径。然而, 尽管研究者使用不同活性材料制备的“人工胆管”在动物体内获得了较好的治疗效果, 但目前均停留在实验阶段, 而且未充分探索合成材料及支架上负载生物活性因子对胆道纤维化分子机制的影响。本文主要就胆道纤维化狭窄的可能机制, 及其治疗方法进行综述, 为临床胆道狭窄研究和诊疗提供借鉴。

关键词

胆道疾病; 狭窄, 病理性; 纤维化; 综述
中图分类号: R657.4

Research progress on the mechanism and treatment of fibrotic biliary stricture

ZHANG Xiaoyu¹, XIANG Yang^{1,2}, ZHANG Jianquan^{1,2}

(1. Department of Hepatobiliary and Pancreatic Surgery, Affiliated Haikou Hospital of Xiangya Medical College, Central South University, Haikou 570208, China; 2. Haikou Key Laboratory of Clinical Research and Transformation of Digestive Diseases, Haikou 570208, China)

Abstract

Biliary stricture, particularly fibrotic stricture caused by laparoscopic cholecystectomy and liver

基金项目: 海南省科技计划基金资助项目 (ZDYF2021SHFZ053, YSPTZX202027); 国家自然科学基金资助项目 (82260136); 海口市重点科技计划基金资助项目 (2022-032)。

收稿日期: 2023-12-11; **修订日期:** 2024-03-20。

作者简介: 张潇予, 中南大学湘雅医学院附属海口医院硕士研究生, 主要从事肝胆疾病基础和临床方面的研究。

通信作者: 向杨, Email: xiangyang200611@126.com

transplantation, is one of the clinical challenges. Excessive deposition of extracellular matrix and epithelial-mesenchymal transition resulting from various causes (such as injury, ischemia, inflammation, and immune diseases) can lead to biliary fibrosis. This fibrosis subsequently causes biliary epithelial cell proliferation, thickening of the duct wall, and gradual fibrotic narrowing of the bile duct lumen. Biliary stricture leads to poor bile flow and stasis, which can result in conditions such as suppurative cholangitis, biliary sclerosis, and even liver failure, affecting patients' quality of life and overall survival rate. The TGF- β , Wnt, and Notch signaling pathways are important mechanisms leading to biliary fibrosis, with the Wnt/PCP signaling pathway of the non-canonical Wnt pathway playing a significant role in biliary epithelial cell proliferation and the fibrosis process. Fibroblast growth factors (FGF) can regulate the fibrosis process by promoting or inhibiting these signaling pathways, and different amounts of FGF have opposing effects on fibrosis; however, the specific mechanisms of their action are not well studied. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography and percutaneous transhepatic cholangiography with stent placement are the first-line treatments for biliary stricture. Surgical treatment is reserved for patients with refractory biliary strictures or those where endoscopic stent placement is limited. Other treatment options include magnetic compression anastomosis, intraductal radiofrequency ablation, and photodynamic therapy. Tissue-engineered stents based on 3D printing, which have a biomimetic structure and good mechanical properties, show promise in partially restoring or replacing damaged tissue, enabling the regeneration and repair of the bile ducts, and thus have significant potential for clinical application. Additionally, bile duct organoids offer new avenues for biliary fibrosis repair in disease modeling, drug screening, and mechanism studies. However, these studies are still experimental despite the promising therapeutic outcomes of "artificial bile ducts" made from different active materials in animal models. Moreover, the impact of synthetic materials and bioactive factor-coated stents on the molecular mechanisms of biliary fibrosis has not been fully explored. This review focuses on the potential mechanisms of fibrotic biliary stricture and its treatment options to provide insights for clinical research and treatment of biliary stricture.

Key words

Biliary Tract Diseases; Constriction, Pathologic; Fibrosis; Review

CLC number: R657.4

腹腔镜胆囊切除、胆管吻合、肝脏移植术后的医源性胆道损伤导致的胆道狭窄是肝胆外科医师无法回避的问题,其中,肝移植术后因胆道并发症死亡的患者中,由胆道狭窄引起的概率高达5%~15%^[1]。此外,各种缺血、炎症和免疫疾病也是引起胆道损伤纤维化狭窄的常见原因。胆道损伤后,胆管上皮细胞增生、管壁变厚、细胞外基质(extracellular matrix, ECM)过度沉积和上皮-间充质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)^[2],胆道内腔逐渐纤维化最终导致胆管狭窄甚至闭塞^[3],引发化脓性胆管炎、胆道硬化,甚至肝衰竭,影响患者生活质量以及总体生存率^[4]。Smad/非Smad TGF- β 信号通路、经典/非经典Wnt及Notch信号通路等是引起胆道纤维化的重要机制,

其中非经典Wnt信号通路中的Wnt/PCP信号通路在胆管上皮细胞增殖和纤维化进程中的作用最显著。成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)、肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)等可通过促进或抑制上述信号通路调控纤维化进程,且不同量的FGF对于纤维化的作用截然相反,然而其具体作用机制的研究较少。

解决术后胆道狭窄对于提高患者总体生存率具有重要意义。经内镜逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP)及经皮经肝胆道造影(percutaneous transhepatic cholangiography, PTC)下支架植入是胆道狭窄的一线治疗方法,内镜下支架植入受限及难治性胆道狭窄的患者则选择手术治疗,无法耐

受手术的患者可选择磁压榨吻合、胆管内射频消融、光动力等其他治疗方式。但现有诊疗技术仍存在一些缺陷,尚不能完全解决胆道狭窄难题。

基于3D打印的组织工程支架具有仿生结构及良好的机械性能,可部分恢复或替代受损组织,实现胆道的再生修复,具有巨大的应用前景。此外,胆道类器官在疾病建模、药物筛选和机制研究等方面也为胆道纤维修复提供了新途径。本文主要就胆道纤维化狭窄的可能机制、一般及其他治疗方法、组织工程胆管支架和胆管类器官的研究现状进行综述,以期为临床胆道狭窄研究和诊疗提供更多选择。

1 胆道损伤纤维化狭窄的常见原因

各种原因,如腹腔镜胆囊切除、胆管吻合、肝脏移植术等造成的医源性损伤,以及缺血、胆道炎症、自身免疫疾病等,均可引起胆道纤维化狭窄。胆道狭窄后胆汁流通不畅、淤积,可导致化脓性胆管炎、胆道硬化,甚至肝衰竭,影响患者生活质量以及总体生存率^[4]。

临床上最常见的是医源性损伤,根据发生原因可分为解剖因素、病理因素和手术因素^[5]。解剖因素主要为胆道系统的解剖变异,如胆囊三角变异、肝动脉及门静脉的异常分支等,术中辨认不清易造成胆道损伤;病理因素主要是由于胆囊及周围组织水肿、充血、粘连等,手术难度增加,胆道损伤的概率也会增加;手术因素主要是由于术中切割、撕裂、钳夹、电热力、化学试剂等导致的损伤以及术者经验不足或操作失误等造成胆道血运障碍,常在术后数月甚至数年出现胆道狭窄^[5]。

缺血是肝移植术后胆道损伤纤维化狭窄的常见因素^[1]。一项纳入93例肝移植术后胆道狭窄患者的研究^[6]中,患者接受SpyGlass检查后发现胆道吻合口狭窄主要表现为纤维瘢痕性缩窄,非胆道吻合口狭窄主要为胆管壁损伤坏死、炎性增生、纤维素渗出,狭窄的形成可能与供肝胆道黏膜下血管丛损伤致胆道缺血及免疫损伤有关^[1]。亦有研究^[7]报道,肝移植术后抗体介导的排斥反应引发严重的叶间小动脉破坏和闭塞,也可能是造成胆道狭窄的重要原因。

胆道炎症疾病,特别是胆道及周围组织的慢

性炎症,也能引起胆道损伤后纤维化狭窄^[8]。炎症反应中巨噬细胞产生广泛的趋化因子和活性氧,加重组织损伤,炎症细胞聚集到损伤部位,激活中性粒细胞和T细胞,巨噬细胞侵入受损组织并释放致纤维化细胞因子,如TGF- β ,进而激活纤维化^[8]。

自身免疫疾病造成的胆道损伤,如自身免疫性胆汁淤积性肝病中的原发性硬化性胆管炎。胆管细胞被T细胞免疫攻击,进而肝内外胆道进行性炎症和纤维化,导致多灶性胆道狭窄,最终可发展为肝硬化^[9]。研究^[10]表明,原发性硬化性胆管炎受损的胆管细胞可诱导辅助性T细胞17分泌IL-17A激活肝星状细胞(hepatic stellate cell, HSC)或通过释放TGF- β 信号直接激活HSC,引起纤维化。

除上述原因之外,间接因素也可造成胆道损伤狭窄,最常见的是周围组织压迫,例如胰头癌、慢性胰腺炎。有研究^[11]显示,3%~23%慢性胰腺炎患者在晚期可发展为胆总管狭窄,原因可能为胰腺实质纤维化压迫胆管。总之,各种因素引起的胆道损伤均可造成胆管组织水肿、充血、粘连等,若无有效干预,ECM过度沉积和EMT^[2],最终胆管上皮细胞增生、管壁变厚、内腔逐渐纤维化狭窄^[3]。

2 胆道纤维化相关信号通路

参与纤维化的常见机制为TGF- β 、Wnt、Notch等信号通路,且不同信号通路之前可通过TGF- β 1、Smad、Wnt7等各种细胞信号分子相互影响,最终导致损伤胆管组织的纤维修复,甚至再狭窄。

2.1 TGF- β 信号通路

TGF- β 是参与肝纤维化的潜在细胞因子,可募集肌成纤维细胞和巨噬细胞,导致ECM沉积,引起纤维化^[12]。TGF- β 有6种亚型,其中TGF- β 1在肝脏中活性最高,对肝纤维化进展有重要作用^[12]。HSC是参与肝纤维化过程的中心细胞,过表达的TGF- β 1可以结合HSC表面受体,刺激HSC转化为肌成纤维细胞,从而增加ECM合成,诱导纤维形成;而活化HSC又可分泌TGF- β 1,正反馈纤维化的进展^[13]。TGF- β 信号通路主要分为Smad信号通路和非Smad信号通路。Smad信号通路是指TGF- β 相关因子诱导的信号反应通路,从II型到I型受体激酶再到Smad激活的线性信号通路^[14]。非Smad信

号通路是指 TGF- β 通过磷酸化、乙酰化、泛素化等相互作用激活的所有通路和下游级联反应^[14]。

胆管上皮细胞具有显著的再生能力。肝脏损伤后,首先是成熟肝脏细胞再生,然后出现胆管上皮细胞和窦状细胞再生,形成新的管状网络,最终恢复血流,维持正常生理功能^[15]。TGF- β 信号通路不仅控制纤维化,而且可诱导肝母细胞向胆管上皮细胞分化,产生完全由胆管上皮细胞排列的径向对称导管。Antoniou 等^[16]在小鼠胆道发育的研究中证实了 TGF- β 1、TGF- β 2 和 TGF- β 3 均可诱导胆管标记物的表达。Wang 等^[17]在妊娠小鼠模型研究中观察到,抑制 TGF- β 信号通路可导致外周静脉胆管上皮细胞减少和门静脉胆管形成缺陷,表明 TGF- β 信号通路在调节肝内胆管发育中具有关键作用。总之,不论是 Smad 信号通路或非 Smad 信号通路,均可通过 TGF- β 相关因子诱导的蛋白相互作用,激活下游级联反应,调控纤维化进展。

2.2 Wnt 信号通路

Wnt 信号通路的主要功能是在胚胎发育过程中调控细胞的增殖、迁移、转分化,以及成熟肝脏的稳态和修复^[18], β -连环蛋白则可介导细胞膜、细胞质和细胞核中的各种成分相互作用^[18]。根据是否有 β -连环蛋白的参与,Wnt 信号通路可分为经典通路和非经典通路。在经典途径中, β -连环蛋白被磷酸化和泛素化,激活 Wnt 下游与纤维化相关的基因,如 Snail1、Twist、PAI-1 等^[3]。非经典 Wnt/Ca²⁺通路,Dishevelled 蛋白(DVL)诱导细胞内 Ca²⁺释放,激活磷脂酶 C、钙敏感酶钙调素激酶 II 和蛋白激酶 C,进一步激活非依赖活化 T 细胞核因子,促进各种趋化因子和炎性细胞因子的基因编码^[15]。非经典的 Wnt/PCP 通路中,可使 Wnt5a、Wnt7 和 Wnt11 等配体与 Frizzled 蛋白(FZD)受体结合,DVL 介导 Rho 蛋白家族中的 Rho 激酶(ROCK)和 Rac 家族中的 c-Jun N 端激酶(JNK)激活,从而诱导下游的 JNK 以及激活转录因子 2(activating transcription factor 2, ATF2)的表达,参与细胞的生长、分化^[15]。

Cui 等^[19]在敲除斑马鱼 PCP 基因后发现胆道发育异常,表明非经典的 Wnt/PCP 信号通路可能参与调控胆道的增殖和纤维化。Okabe 等^[20]发现,胆管上皮细胞的增殖依赖于 Wnt 配体,而且这一过程并没有 β -连环蛋白的参与。Pepe-Mooney 等^[21]在模拟硬化性胆管炎小鼠模型研究中,发现胆管上皮细

胞的 Wnt7a、Wnt7b 和 Wnt10a 表达上调,表明疾病进展也与非经典的 Wnt/PCP 信号通路有关。Wilson 等^[15]在胆管再生过程的研究中也未发现 β -连环蛋白的核易位或经典 Wnt 信号通路受体的激活。以上研究表明非经典 Wnt 信号通路(特别是 Wnt/PCP)在胆管上皮细胞增殖和纤维化的调控中发挥重要作用。然而 Planas-Paz 等^[22]在诱导小鼠肝损伤模型的研究中,发现 Axis 抑制蛋白 2 在肝细胞中表达,却在胆管上皮细胞中不表达,表明经典 Wnt 信号通路调控胆管上皮细胞增殖和纤维化的作用有限,Wnt 信号通路十分复杂性,日后还需进一步研究。

2.3 Notch 信号通路

Notch 信号通路是一个高度保守的信号网络,参与调控细胞的增殖、存活、凋亡和分化,对于肝纤维化的病理生理过程有很大影响^[23]。哺乳动物中,Notch 信号通路可分为经典和非经典通路。经典通路中,Notch 受体前体在反式高尔基网络中被 Furin 样蛋白酶水解(作用于 S1 位点),并以异二聚体的形式在细胞表面呈现,形成成熟的跨膜蛋白受体^[23-24]。相邻两细胞表面的配体与受体结合,导致 S2 位点暴露,并依次触发去整合素-金属蛋白酶(ADAM)以及 γ -分泌酶复合物的蛋白水解过程^[23-24]。ADAM 水解后 Notch 胞内结构域(Notch intracellular domain, NICD)易位到细胞核,与转录共激活因子 CBF1/RBP-J κ 结合,参与调控 EMT 相关转录因子的表达^[23-24]。非经典 Notch 信号通路中激活的 Notch 无须 CBF1/RBP-J κ 的参与,可与经典 Notch 信号通路相互作用共同影响纤维化过程^[25]。

Zhang 等^[26]表明 HSC 转分化成肌成纤维细胞时伴有 Notch 信号通路的激活及 EMT,抑制 Notch 信号通路后纤维化过程可被逆转。Fu 等^[27]在 CCL4 诱导小鼠肝纤维化模型的研究中发现 Notch 信号通路蛋白表达的显著上调,且可通过调控 Notch 信号通路来抑制 TGF- β 1,进而抑制纤维化过程。此外,Notch 信号通路在胆道发育中起重要的调控作用,Martinez 等^[28]在胆汁淤积性肝纤维化小鼠模型的研究中发现,抑制 Notch 信号通路可导致胆道分化的减少,而激活 Notch 信号通路可诱导肝母细胞分化为胆管上皮细胞。

TGF- β 、Wnt 和 Notch 信号通路中的特异性靶点及相互作用过程中的多种调控分子,如 TGF- β 1、Smad、Wnt7、NICD 等,是影响胆道纤维化进展的

重要因素,然而这种相互作用在肝脏和胆道纤维化过程中的具体发生机制仍有待进一步研究。

3 胆道纤维化相关细胞因子

3.1 FGF

FGF主要参与调控组织、器官稳态及损伤修复,可促进肝脏再生^[29]。哺乳动物中FGF家族由22种相关成员组成,可分为7个亚家族^[29]。TGF- β 1刺激活化HSC后,可促进 α -SMA和纤维连接蛋白(FN-EDA)的表达,而Peterová等^[30]在研究中发现FGF1可显著降低 α -SMA和FN-EDA水平,这表明FGF1可能拮抗TGF- β 1来抑制纤维化。Xu等^[31]在FGF1对糖尿病肝纤维化小鼠影响的研究中发现,FGF1可通过减少肝脏中胶原蛋白的沉积,抑制小鼠的肝纤维化。曾有研究认为FGF2是一种促纤维化因子^[32],然而Pan等^[33]在CCL4诱导的小鼠肝纤维化模型中发现低浓度和高浓度FGF2之间的作用相反,低浓度FGF2可有效逆转肝纤维化。HSC中由胆汁酸激活的胆汁酸受体(FXR)可抑制肝纤维化,Schumacher等^[34]研究表明,FGF15可使胆汁酸减少而使FXR失活,进而导致纤维化。Mavila等^[35]在罗斯河病毒诱导的小鼠胆道闭锁模型中发现门脉周围胆道的纤维化,并检测到FGF10的表达增加。选择性地干扰FGF信号可作为治疗胆道纤维化的一种方式,然而FGF在纤维化过程中的作用十分复杂,未来需要更多相关研究来加深对胆道纤维化的理解。

3.2 HGF

HGF是一种促进肝细胞再生的组织生长因子,在预防组织纤维化和细胞凋亡中起着重要作用^[36]。Wu等^[37]在人近端肾小管上皮细胞和骨髓源性间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSC)共培养模型的研究中,发现HGF是MSC抗纤维化作用的主要效应因子。Usunier等^[38]研究发现,MSC可通过释放HGF来限制肌成纤维细胞、平滑肌细胞和巨噬细胞的激活,过表达HGF的MSC对肺和肝纤维化能产生更好的抗纤维化作用。Yin等^[39]在转染HGF治疗CCL4诱导大鼠肝纤维化的研究中,以及Gharbia等^[36]在HGF与HSC体外共培养和体内补充HGF的糖尿病肝纤维化小鼠的研究中,均发现HGF可通过减少I型胶原、III型胶原、TGF- β 1、Smad2和 α -SMA的产生,上调促纤维化信号抑制剂

Smad7,逆转纤维化过程。Wang等^[40]研究发现,当肌成纤维细胞与肝细胞共培养时,肌成纤维细胞可通过下调HGF的表达来抑制肝细胞增殖,以及上调TGF- β 1的表达诱导肝细胞分化为胆管上皮细胞。上述研究均表明HGF作为纤维化的负调控因子,可通过抑制TGF- β /Smad信号通路来发挥作用。

FGF、HGF是治疗纤维化疾病的潜力靶点,然而具体在胆管组织损伤、再生、修复及纤维化的报道较少。此外,根据以往报道,白细胞介素、结缔组织生长因子、肿瘤坏死因子 α -刺激基因-6蛋白等也是影响肝胆系统纤维化的重要细胞因子^[38,41]。总之,不同细胞因子在TGF- β 、Wnt和Notch等信号通路中的作用相互关联,最终均可导致ECM过度沉积和EMT进而引起胆道纤维化。

4 胆道纤维化狭窄的治疗

胆道纤维化狭窄治疗的主要目的是引流胆汁、保持胆道通畅、防止再狭窄。针对不同患者应进行个体化选择不同的治疗方法,常用的一般治疗方式包括ERCP、PTC、外科手术治疗。对于ERCP、PTC技术受限且无法耐受外科手术的患者,可选择磁压榨吻合、胆管内射频消融、光动力等其他治疗方式。此外,组织工程胆管支架—“人工胆管”、胆管类器官等新型治疗方式在胆道损伤治疗中有巨大的应用前景。

4.1 一般治疗方式

ERCP下支架植入是胆道狭窄的一线治疗方式。目前临床常见的植入支架可分为塑料支架和金属支架。一项针对53例肝移植术后吻合口狭窄患者的前瞻性研究^[42]显示,ERCP下塑料支架植入的治疗成功率为69%。塑料支架操作简单、价格低廉、易于更换,然而支架内易发生胆汁淤积导致阻塞,约每3个月就需更换1次^[11],给患者造成身体负担。金属支架可分为未覆盖、部分覆盖和完全覆盖金属支架。欧洲胃肠内镜学会现已不推荐使用未覆盖金属支架^[43]。部分覆盖金属支架远端易出现上皮增生而导致支架难以移除的情况,完全覆盖金属支架解决了这一问题,然而在体内脱落的风险又随之提高^[11]。Malette等^[44]在一项纳入31例患者的回顾性病例研究中显示,植入的43枚全覆盖金属支架中有9枚支架发生脱落,概率为20.9%,支架脱落现已是支架植入后最常见的并发症。

针对内镜治疗失败的患者,可采用PTC治疗,与外科手术相比,侵入性小,风险低。Rasekhi等^[45]在一项纳入34例肝移植术后胆道狭窄患者的研究中,使用经皮肝内放射介入(percutaneous transhepatic radiological interventions, PTRI)治疗后12、24、36个月的通畅率分别为90.1%、84.5%、76.8%,显示治疗效果良好。然而该治疗方式有胆汁漏、出血及胆道感染的风险,且仍需植入胆道支架^[46]。

难治性胆道狭窄及无法通过内镜治疗的患者需外科手术治疗。有研究^[46]显示,对于因慢性胰腺炎引起的胰头钙化而导致的胆道狭窄,内镜下植入支架治疗的失败率是手术治疗的17倍。手术治疗方式包括切除狭窄后胆管端端吻合、Roux-en-Y肝肠吻合及胆肠吻合,术者需要根据不同的狭窄情况,选择合适的胆道重建方法。由于狭窄部位的纤维化,胆道长度变短,以及术后狭窄复发率高,端端吻合现已很少使用^[47]。

4.2 其他治疗方式

磁压榨吻合技术是一种针对完全性胆道狭窄再通的新技术,常应用于肝移植术后的胆道狭窄,有研究^[48]报道该技术的成功率为77.7%~89.7%。磁压榨吻合技术大多取得了良好的治疗效果,但也出现了磁铁进入胆管后难以从ERCP路径取出等问题^[49]。还需更严格的操作规范和标准来优化磁压榨吻合治疗的安全性和有效性。

胆管内射频消融适用于无法通过手术治疗的恶性胆道狭窄^[50]。在一项纳入9例恶性胆道狭窄患者的研究^[51]显示,接受治疗后有6例患者在21个月的随访中无复发,成功率为67%。然而单独使用胆管内射频消融易发生再胆道狭窄,需联合支架植入治疗^[50]。胆管内射频消融治疗方式的长期预后仍不确定,且目前关于胆管内射频消融的治疗缺乏统一的标准,还需更多相关研究对该技术的临床疗效和安全性进行长期评估。

光动力疗法也同样适用于无法耐受手术的恶性胆道狭窄患者^[52]。有研究^[53]报道,接受光动力疗法的患者30 d总病死率为3.3%,而接受胆管内射频消融的患者为7%。与胆管内射频消融相比,光动力疗法具有较低的病死率,实为一种有效的治疗方式。然而光动力疗法操作起来更复杂,技术

要求更高,且还需额外预防光过敏这种疗法特有的并发症^[53]。

4.3 组织工程胆管支架—“人工胆管”

基于3D打印的组织工程支架具有仿生结构及良好的机械性能,可部分恢复或替代受损组织,实现胆道的再生修复,具有巨大的应用前景^[54]。传统的生物支架制造技术,在构建管状组织/器官时机械性能不稳定,且不能精细控制胆道的厚度和长度。3D打印可以弥补传统技术的缺陷,实现多层结构的自由组合及精细结构的快速制造,而不影响细胞的活性^[55]。Sampaziotis等^[56]将人多能干细胞体外诱导为胆管上皮细胞,制备一种胆管上皮细胞包裹的PGA支架,移植入小鼠观察到胆管再生。Struecker等^[57]制备了一种猪血管脱细胞基质支架,然后负载胆管上皮细胞并进行自体移植,术后14 d所有实验猪均存活,且观察到血管再生。Zong等^[58]使用PCL/PLGA组织工程胆管支架与人MSC复合支架,移植入猪后观察到修复损伤胆管的作用。Jiang等^[59]以可生物降解聚氨酯(BPU)和输尿管脱细胞基质(UAM)为基础制备人工胆管支架,将其移植入胆管缺陷猪体内,在第70天时观察到胆管上皮细胞。Uemoto等^[60]制备了一种由明胶水凝胶非织造布(GHNF)制成的人工胆管支架,将其移植入大鼠体内,术后12周观察到胆管上皮细胞几乎完全覆盖胆管腔,大鼠胆管成功再生。

尽管上述研究发现了组织工程胆管支架的治疗潜力,但大多未进行深入的机制探索。Li等^[61]利用3D打印及医学成像技术成功制备了一种MSC负载,由聚乳酸共乙醇酸(PLGA)和甲基丙烯酸明胶(GelMA)组成的多功能胆管支架,并使用IKVAV层粘连蛋白肽(Ile-Lys-Val-Ala-Val)和超小超顺磁性氧化铁(USPIO)调控支架细胞黏附,以及MRI检测。该支架具有良好的力学性能,可满足在体内植入的相关要求。之后在此基础上,该团队将支架移植入实验动物猪体内14 d^[62],通过免疫组化染色检测发现吻合口及复合管状支架内可见CK19阳性细胞,提示胆管上皮细胞的形成,初步实现了胆道纤维化狭窄的“精准治疗”。然而迄今为止,尚未开发出完全成功的组织工程胆管支架(表1)。

表 1 组织工程胆管支架

Table 1 Tissue-engineered biliary stents

研究者	支架类型	动物	主要结果	缺点
Sampaziotis, 等 ^[56]	人多能干细胞诱导为胆道上皮细胞、PGA 支架	鼠	观察到胆管再生	还需在大型动物体内进行进一步实验
Struecker, 等 ^[57]	胆管上皮细胞、血管脱细胞基质支架	猪	观察到胆管血管再生	是否能够替换人胆管, 还需要进一步实验
Zong, 等 ^[58]	人 MSC、PCL/PLGA 支架	猪	观察到修复损伤胆管作用	人 MSC 的免疫调节和抗炎作用是否作用于胆管损伤修复机制尚不明确
de Abreu, 等 ^[63]	细菌纤维素膜支架	猪	观察到炎症强度、肉芽肿反应、纤维化、血管密度均有增加, 是一种良好的生物相容性材料	当用于修复严重的胆道损伤时, 容易被受损的胆道组织吸收
Li, 等 ^[61]	3D 打印、USPIO、骨髓 MSC、PLGA/GelMA 混合支架	猪	观察到吻合口及复合管状支架内胆道上皮细胞的形成	术后观察时间较短, 支架作用于胆管修复机制尚不明确
Jiang, 等 ^[59]	BPU-UAM 为基础制备的人工胆管支架	猪	观察到胆道上皮层形成	100 d 后才观察到胆道上皮再生, 所用时间较长
Uemoto, 等 ^[60]	GHNF 胆管支架	鼠	观察到 ECM 合成、血管生成和上皮形成, 大鼠胆管成功再生	在应用到临床之前, 还需在大型动物体内进行进一步实验

4.4 胆管类器官

除上述治疗之外, 胆管类器官作为再生医学的一种治疗方法, 在疾病建模、药物筛选和机制研究等方面也为胆道纤维修复提供了新途径。Sampaziotis 等^[64]研究出一种 26 d 诱导人多能干细胞分化为胆管上皮细胞样细胞的方法, 这为胆道疾病建模、验证治疗化合物和筛选治疗药物提供了一种新途径。之后该团队发现, 将肝外胆管类器官移植入免疫缺陷小鼠模型, 其可自主形成表达胆道标记物的胆管样管道, 重建小鼠肝外胆道树, 且 1 个月后观察到管道的增殖和少量的凋亡, 证实重建的胆道上皮具有稳定性和完整性^[65]。在此基础上, 该团队利用胆道损伤小鼠模型和离体常温灌注的人肝脏细胞移植模型, 证明来自胆道树中的一个区域 (肝内胆管、胆总管以及胆囊) 的胆管细胞上皮细胞可修复另一个区域的损伤, 并可用于自体细胞治疗, 修复人类肝内胆管^[66]。这项研究结果为人体器官类器官移植提供了理论依据, 然而目前胆管类器官研究较少, 且尚未应用于人类, 其有效性、安全性以及致癌可能性仍未知^[67]。

5 总结

多种原因可导致胆道受损, 其中腹腔镜胆囊切除、胆管吻合、肝脏移植术后的医源性胆道损伤导致的胆道狭窄是肝胆外科医师面临的难题。TGF- β 、Wnt、Notch 是常见调控纤维化的信号通

路, 其中非经典 Wnt/PCP 信号通路在胆管上皮细胞增殖和纤维化进程中的作用最显著。上述信号通路的特异性靶点及相互作用过程中的多种调控分子, 如 TGF- β 1、Smad、Wnt7、NICD 等, 是影响胆道纤维化进展的重要因素。以及 FGF、HGF 等因子也可通过促进或抑制上述信号通路来影响纤维化的进程。然而上述信号通路和细胞因子在胆道纤维化中的具体作用机制仍需更多实验研究来阐明。

目前 ERCP 或 PTC 下支架植入仍是术后胆道狭窄的首选治疗方法, 但也存在着一定缺陷, 如术后胆道再狭窄易复发, 支架脱落迁移率高, 易出现胆汁漏、感染等并发症^[44,46]。磁压榨吻合、胆管内射频消融、光动力疗法等技术适用于 ERCP、PTC 技术受限以及无法耐受外科手术的患者, 但仍需要更多临床数据来评估其疗效和安全性。

组织工程胆管支架—“人工胆管”显示出巨大的应用前景, 然而现阶段的研究均停留在实验阶段, 未应用于临床, 且未充分探索合成材料及支架负载的生物活性因子对胆道纤维化分子机制的影响^[54]。此外, 胆管类器官作为再生医学的一种治疗方法, 在疾病建模、药物筛选和机制研究等方面也为胆道纤维修复提供了新途径, 但对于人体的有效性和副作用仍未知。未来还需更多基于胆道纤维化信号通路和细胞因子调控机制的“人工胆管”的研究, 以及相关的临床研究数据, 这将有助于解决胆道损伤纤维化狭窄这一困扰临床医生的难题。

利益冲突:所有作者均声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:张潇予负责对本文进行选题、构思、撰写和修改;向杨负责本文选题、指导、修改和资金支持;张剑权对本文指导、辅助修改和资金支持。

参考文献

- [1] Boeva I, Karagoyozov PI, Tishkov I. Post-liver transplant biliary complications: current knowledge and therapeutic advances[J]. *World J Hepatol*, 2021, 13(1):66–79. doi:10.4254/wjh.v13.i1.66.
- [2] Feng YL, Chen DQ, Vaziri ND, et al. Small molecule inhibitors of epithelial-mesenchymal transition for the treatment of cancer and fibrosis[J]. *Med Res Rev*, 2020, 40(1): 54–78. doi: 10.1002/med.21596.
- [3] Tian LP, Wang YC, Jang YY. Wnt signaling in biliary development, proliferation, and fibrosis[J]. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2022, 247(4):360–367. doi:10.1177/15353702211061376.
- [4] Kalayarasan R, Sai Krishna P. Minimally invasive surgery for post cholecystectomy biliary stricture: current evidence and future perspectives[J]. *World J Gastrointest Surg*, 2023, 15(10): 2098–2107. doi:10.4240/wjgs.v15.i10.2098.
- [5] 李敬东, 黄徐建. 腹腔镜肝切除术中医源性胆道损伤的病因及防治策略[J]. *中华肝脏外科手术学电子杂志*, 2022, 11(4):335–337. doi:10.3877/cma.j.issn.2095–3232.2022.04.002.
- Li JD, Huang XJ. Causes and prophylaxis for iatrogenic bile duct injury in laparoscopic hepatectomy[J]. *Chinese Journal of Hepatic Surgery(Electronic Edition)*, 2022, 11(4): 335–337. doi: 10.3877/cma.j.issn.2095–3232.2022.04.002.
- [6] 李宇, 郝杰, 刘学民, 等. SpyGlass经口胆道镜在肝移植术后胆道狭窄诊治中的应用[J]. *中华消化内镜杂志*, 2022, 39(12):998–1003. doi:10.3760/cma.j.cn321463–20211109–00612.
- Li Y, Hao J, Liu XM, et al. Application of SpyGlass peroral choledochoscopy to the diagnosis and treatment of biliary stricture after liver transplantation[J]. *Chinese Journal of Digestive Endoscopy*, 2022, 39(12):998–1003. doi:10.3760/cma.j.cn321463–20211109–00612.
- [7] 莽源祎, 杨彦, 高杨, 等. 肝移植术后抗体介导的排斥反应与胆道狭窄的关系及诊疗策略分析[J]. *中国普通外科杂志*, 2024, 33(1): 9–17. doi:10.7659/j.issn.1005–6947.2024.01.002.
- Mang YY, Yang Y, Gao Y, et al. Analysis of the relationship between antibody-mediated rejection and biliary strictures following liver transplantation and its diagnosis and treatment strategies[J]. *China Journal of General Surgery*, 2024, 33(1):9–17. doi:10.7659/j.issn.1005–6947.2024.01.002.
- [8] Antar SA, Ashour NA, Marawan ME, et al. Fibrosis: types, effects, markers, mechanisms for disease progression, and its relation with oxidative stress, immunity, and inflammation[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(4):4004. doi:10.3390/ijms24044004.
- [9] Sarcognato S, Sacchi D, Grillo F, et al. Autoimmune biliary diseases: primary biliary cholangitis and primary sclerosing cholangitis[J]. *Pathologica*, 2021, 113(3): 170–184. doi: 10.32074/1591–951X–245.
- [10] Chen WY, Lin FY, Feng XD, et al. MSC-derived exosomes attenuate hepatic fibrosis in primary sclerosing cholangitis through inhibition of Th17 differentiation[J]. *Asian J Pharm Sci*, 2024, 19(1):100889. doi:10.1016/j.ajps.2024.100889.
- [11] Colombo M, Forcignanò E, Da Rio L, et al. Endoscopic management of benign biliary strictures: looking for the best stent to place[J]. *World J Clin Cases*, 2023, 11(31): 7521–7529. doi: 10.12998/wjcc.v11.i31.7521.
- [12] Ahmed H, Umar MI, Imran S, et al. TGF- β 1 signaling can worsen NAFLD with liver fibrosis backdrop[J]. *Exp Mol Pathol*, 2022, 124: 104733. doi:10.1016/j.yexmp.2021.104733.
- [13] Wang C, Zhang SL, Li YZ, et al. Phillygenin inhibits TGF- β 1-induced hepatic stellate cell activation and inflammation: regulation of the bax/bcl-2 and Wnt/ β -catenin pathways[J]. *Inflammation*, 2024. doi:10.1007/s10753–024–01984–w.[Online ahead of print]
- [14] Aashaq S, Batool A, Mir SA, et al. TGF- β signaling: a recap of SMAD-independent and SMAD-dependent pathways[J]. *J Cell Physiol*, 2022, 237(1):59–85. doi:10.1002/jcp.30529.
- [15] Wilson DH, Jarman EJ, Mellin RP, et al. Non-canonical Wnt signalling regulates scarring in biliary disease via the planar cell polarity receptors[J]. *Nat Commun*, 2020, 11(1):445. doi:10.1038/s41467–020–14283–3.
- [16] Antoniou A, Raynaud P, Cordi S, et al. Intrahepatic bile ducts develop according to a new mode of tubulogenesis regulated by the transcription factor SOX9[J]. *Gastroenterology*, 2009, 136(7):2325–2333. doi:10.1053/j.gastro.2009.02.051.
- [17] Wang W, Feng Y, Aimaiti Y, et al. TGF β signaling controls intrahepatic bile duct development may through regulating the Jagged1-Notch-Sox9 signaling axis[J]. *J Cell Physiol*, 2018, 233(8): 5780–5791. doi:10.1002/jcp.26304.
- [18] Duspara K, Bojanic K, Pejic JI, et al. Targeting the Wnt signaling pathway in liver fibrosis for drug options: an update[J]. *J Clin Transl Hepatol*, 2021, 9(6): 960–971. doi: 10.14218/JCTH.2021.00065.
- [19] Cui S, Capecci LM, Matthews RP. Disruption of planar cell polarity activity leads to developmental biliary defects[J]. *Dev Biol*, 2011, 351(2):229–241. doi:10.1016/j.ydbio.2010.12.041.
- [20] Okabe H, Yang J, Sylakowski K, et al. Wnt signaling regulates hepatobiliary repair following cholestatic liver injury in mice[J]. *Hepatology*, 2016, 64(5):1652–1666. doi:10.1002/hep.28774.
- [21] Pepe-Mooney BJ, Dill MT, Alemany A, et al. Single-cell analysis of the liver epithelium reveals dynamic heterogeneity and an essential role for YAP in homeostasis and regeneration[J]. *Cell Stem Cell*, 2019, 25(1):23–38. doi:10.1016/j.stem.2019.04.004.

- [22] Planas-Paz L, Sun TL, Pikiólek M, et al. YAP, but not RSPO-LGR4/5, signaling in biliary epithelial cells promotes a ductular reaction in response to liver injury[J]. *Cell Stem Cell*, 2019, 25(1):39–53. doi:10.1016/j.stem.2019.04.005.
- [23] Chen WY, Liu YN, Chen J, et al. The Notch signaling pathway regulates macrophage polarization in liver diseases[J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 99: 107938. doi: 10.1016/j.intimp.2021.107938.
- [24] Condorelli AG, El Hachem M, Zambruno G, et al. Notch-ing up knowledge on molecular mechanisms of skin fibrosis: focus on the multifaceted Notch signalling pathway[J]. *J Biomed Sci*, 2021, 28(1):36. doi:10.1186/s12929-021-00732-8.
- [25] Katoh M, Katoh M. Precision medicine for human cancers with Notch signaling dysregulation (Review)[J]. *Int J Mol Med*, 2020, 45(2):279–297. doi:10.3892/ijmm.2019.4418.
- [26] Zhang QD, Xu MY, Cai XB, et al. Myofibroblastic transformation of rat hepatic stellate cells: the role of Notch signaling and epithelial-mesenchymal transition regulation[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2015, 19(21):4130–4138.
- [27] Fu YD, Xiao Z, Tian XT, et al. The novel Chinese medicine JY5 formula alleviates hepatic fibrosis by inhibiting the Notch signaling pathway[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 671152. doi: 10.3389/fphar.2021.671152.
- [28] Martinez Lyons A, Boulter L. NOTCH signalling-a core regulator of bile duct disease? [J]. *Dis Model Mech*, 2023, 16(9): dmm050231. doi:10.1242/dmm.050231.
- [29] Seitz T, Hellerbrand C. Role of fibroblast growth factor signalling in hepatic fibrosis[J]. *Liver Int*, 2021, 41(6): 1201–1215. doi: 10.1111/liv.14863.
- [30] Peterová E, Podmolíková L, Řezáčová M, et al. Fibroblast growth factor-1 suppresses TGF- β -mediated myofibroblastic differentiation of rat hepatic stellate cells[J]. *Acta Medica (Hradec Kralove)*, 2016, 59(4):124–132. doi:10.14712/18059694.2017.39.
- [31] Xu ZP, Wu YQ, Wang F, et al. Fibroblast growth factor 1 ameliorates diabetes-induced liver injury by reducing cellular stress and restoring autophagy[J]. *Front Pharmacol*, 2020, 11: 52. doi: 10.3389/fphar.2020.00052.
- [32] Sandhu DS, Baichoo E, Roberts LR. Fibroblast growth factor signaling in liver carcinogenesis[J]. *Hepatology*, 2014, 59(3):1166–1173. doi:10.1002/hep.26679.
- [33] Pan RL, Xiang LX, Wang P, et al. Low-molecular-weight fibroblast growth factor 2 attenuates hepatic fibrosis by epigenetic down-regulation of Delta-like1[J]. *Hepatology*, 2015, 61(5): 1708–1720. doi:10.1002/hep.27649.
- [34] Schumacher JD, Kong B, Wu J, et al. Direct and indirect effects of fibroblast growth factor (FGF) 15 and FGF19 on liver fibrosis development[J]. *Hepatology*, 2020, 71(2): 670–685. doi: 10.1002/hep.30810.
- [35] Mavila N, James D, Shivakumar P, et al. Expansion of prominin-1-expressing cells in association with fibrosis of biliary atresia[J]. *Hepatology*, 2014, 60(3):941–953. doi:10.1002/hep.27203.
- [36] Gharbia S, Nazarie SR, Dinescu S, et al. Adipose-derived stem cells (ADSCs) supplemented with hepatocyte growth factor (HGF) attenuate hepatic stellate cell activation and liver fibrosis by inhibiting the TGF- β /smad signaling pathway in chemical-induced liver fibrosis associated with diabetes[J]. *Cells*, 2022, 11(21):3338. doi:10.3390/cells11213338.
- [37] Wu HJ, Yiu WH, Li RX, et al. Mesenchymal stem cells modulate albumin-induced renal tubular inflammation and fibrosis[J]. *PLoS One*, 2014, 9(3):e90883. doi:10.1371/journal.pone.0090883.
- [38] Usunier B, Brossard C, L'Homme B, et al. HGF and TSG-6 released by mesenchymal stem cells attenuate colon radiation-induced fibrosis[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(4):1790. doi: 10.3390/ijms22041790.
- [39] Yin F, Wang WY, Mao LC, et al. Effect of human umbilical cord mesenchymal stem cells transfected with HGF on TGF- β 1/smad signaling pathway in carbon tetrachloride-induced liver fibrosis rats[J]. *Stem Cells Dev*, 2020, 29(21): 1395–1406. doi: 10.1089/scd.2020.0060.
- [40] Wang W, Wan L, Chen ZX, et al. Myofibroblasts control the proliferation of fetal hepatoblasts and their differentiated cholangiocytes during the hepatoblast-to-cholangiocyte transition[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2020, 522(4): 845–851. doi:10.1016/j.bbrc.2019.11.174.
- [41] Barkin JM, Jin-Smith B, Torok K, et al. Significance of CCNs in liver regeneration[J]. *J Cell Commun Signal*, 2023, 17(2):321–332. doi:10.1007/s12079-023-00762-x.
- [42] Tang FF, Song JT, Cai TX, et al. Feasibility and safety of ERCP in the treatment of biliary strictures after liver transplantation: with a report of 37 cases[J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2022, 2022:4498443. doi:10.1155/2022/4498443.
- [43] Dumonceau JM, Tringali A, Papanikolaou IS, et al. Endoscopic biliary stenting: indications, choice of stents, and results: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Clinical Guideline-Updated October 2017[J]. *Endoscopy*, 2018, 50(9):910–930. doi: 10.1055/a-0659-9864.
- [44] Mallette K, Hawel J, Elnahas A, et al. The utility of self-expanding metal stents in benign biliary strictures-a retrospective case series[J]. *BMC Gastroenterol*, 2023, 23(1): 361. doi: 10.1186/s12876-023-02998-8.
- [45] Rasekhi A, Gholami Z, Azizi M, et al. Percutaneous Transhepatic Radiologic Intervention of Biliary Complications following Liver Transplantation: a Single-center Experience[J]. *Int J Organ Transplant Med*, 2022, 13(2):38–47.
- [46] 吴黎雳, 乐金全, 刘志恒, 等. 良性胆道狭窄的病因诊断策略和治疗方式选择[J]. *中国普通外科杂志*, 2023, 32(2):296–308. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2023.02.016.
- Wu LL, Yue JQ, Liu ZH, et al. Strategy for etiological diagnosis

- and treatment choice of benign biliary stricture[J]. *China Journal of General Surgery*, 2023, 32(2): 296–308. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2023.02.016.
- [47] Ma MX, Jayasekaran V, Chong AK. Benign biliary strictures: prevalence, impact, and management strategies[J]. *Clin Exp Gastroenterol*, 2019, 12:83–92. doi: 10.2147/CEG.S165016.
- [48] Li Y, Sun H, Yan XP, et al. Magnetic compression anastomosis for the treatment of benign biliary strictures: a clinical study from China[J]. *Surg Endosc*, 2020, 34(6): 2541–2550. doi: 10.1007/s00464-019-07063-8.
- [49] Kobori I, Noro T, Takada M, et al. Recanalization by magnetic compression anastomosis for complete bile duct obstruction and retrieval of a migrated magnet[J]. *Endoscopy*, 2023, 55(S 01): E993–E995. doi: 10.1055/a-2134-7324.
- [50] Xia MX, Qin WH, Hu B. Endobiliary radiofrequency ablation for unresectable malignant biliary strictures: survival benefit perspective[J]. *Dig Endosc*, 2023, 35(5): 584–591. doi: 10.1111/den.14542.
- [51] Tringali A, Matteo MV, Orlandini B, et al. Radiofrequency ablation for intraductal extension of ampullary adenomatous lesions: proposal for a standardized protocol[J]. *Endosc Int Open*, 2021, 9(5): E749–E755. doi: 10.1055/a-1387-7880.
- [52] 中华医学会外科学分会外科学术学组, 中华医学会外科学分会胆道外科学组, 中国医师协会外科医师分会胆道外科医师委员会. 胆管癌光动力治疗临床应用技术规范专家共识[J]. *中国普通外科杂志*, 2023, 32(4): 475–487. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2023.04.001.
- Surgical Operation Group of Chinese Surgical Society, Biliary Surgery Group of Chinese Surgical Society, Chinese Committee of Biliary Surgeons. Expert consensus on technical specifications for clinical application of photodynamic therapy for cholangiocarcinoma[J]. *China Journal of General Surgery*, 2023, 32(4): 475–487. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2023.04.001.
- [53] Mohammad T, Kahaleh M. Comparing palliative treatment options for cholangiocarcinoma: photodynamic therapy vs. radiofrequency ablation[J]. *Clin Endosc*, 2022, 55(3): 347–354. doi: 10.5946/ce.2021.274.
- [54] Sun Q, Shen Z, Liang X, et al. Progress and current limitations of materials for artificial bile duct engineering[J]. *Materials (Basel)*, 2021, 14(23): 7468. doi: 10.3390/ma14237468.
- [55] Wang X, Wang X, Xiang Z, et al. The clinical application of 3D-printed boluses in superficial tumor radiotherapy[J]. *Front Oncol*, 2021, 11: 698773. doi: 10.3389/fonc.2021.698773.
- [56] Sampaziotis F, de Brito MC, Madrigal P, et al. Cholangiocytes derived from human induced pluripotent stem cells for disease modeling and drug validation[J]. *Nat Biotechnol*, 2015, 33(8): 845–852. doi: 10.1038/nbt.3275.
- [57] Struecker B, Hillebrandt KH, Raschzok N, et al. Implantation of a tissue-engineered neo-bile duct in domestic pigs[J]. *Eur Surg Res*, 2016, 56(1/2): 61–75. doi: 10.1159/000441720.
- [58] Zong C, Wang MC, Yang FC, et al. A novel therapy strategy for bile duct repair using tissue engineering technique: PCL/PLGA bilayered scaffold with hMSCs[J]. *J Tissue Eng Regen Med*, 2017, 11(4): 966–976. doi: 10.1002/term.1996.
- [59] Jiang X, Xiong X, Lin Y, et al. A composite scaffold fabricated with an acellular matrix and biodegradable polyurethane for the in vivo regeneration of pig bile duct defects[J]. *Acta Biomater*, 2022, 150: 238–253. doi: 10.1016/j.actbio.2022.07.032.
- [60] Uemoto Y, Taura K, Nakamura D, et al. Bile duct regeneration with an artificial bile duct made of gelatin hydrogel nonwoven fabrics[J]. *Tissue Eng Part A*, 2022, 28(17/18): 737–748. doi: 10.1089/ten.TEA.2021.0209.
- [61] Li H, Yin Y, Xiang Y, et al. A novel 3D printing PCL/GelMA scaffold containing USPIO for MRI-guided bile duct repair[J]. *Biomed Mater*, 2020, 15(4): 045004. doi: 10.1088/1748-605X/ab797a.
- [62] Xiang Y, Wang WJ, Gao YH, et al. Production and characterization of an integrated multi-layer 3D printed PLGA/GelMA scaffold aimed for bile duct restoration and detection[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2020, 8: 971. doi: 10.3389/fbioe.2020.00971.
- [63] de Abreu GF, Batista LL, Adeodato DC, et al. Use of bacterial cellulose film for repair of bile duct injury in pigs[J]. *J Biomater Appl*, 2020, 35(3): 331–341. doi: 10.1177/0885328220928221.
- [64] Sampaziotis F, de Brito MC, Getti I, et al. Directed differentiation of human induced pluripotent stem cells into functional cholangiocyte-like cells[J]. *Nat Protoc*, 2017, 12(4): 814–827. doi: 10.1038/nprot.2017.011.
- [65] Sampaziotis F, Justin AW, Tysoe OC, et al. Reconstruction of the mouse extrahepatic biliary tree using primary human extrahepatic cholangiocyte organoids[J]. *Nat Med*, 2017, 23(8): 954–963. doi: 10.1038/nm.4360.
- [66] Sampaziotis F, Muraro D, Tysoe OC, et al. Cholangiocyte organoids can repair bile ducts after transplantation in the human liver[J]. *Science*, 2021, 371(6531): 839–846. doi: 10.1126/science.aaz6964.
- [67] Jalan-Sakrikar N, Brevini T, Huebert RC, et al. Organoids and regenerative hepatology[J]. *Hepatology*, 2023, 77(1): 305–322. doi: 10.1002/hep.32583.

(本文编辑 熊杨)

本文引用格式: 张潇予, 向杨, 张剑权. 胆道纤维化狭窄的机制及其治疗研究进展[J]. *中国普通外科杂志*, 2024, 33(8): 1320–1329. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2024.08.013

Cite this article as: Zhang XY, Xiang Y, Zhang JQ. Research progress on the mechanism and treatment of fibrotic biliary stricture[J]. *Chin J Gen Surg*, 2024, 33(8): 1320–1329. doi: 10.7659/j.issn.1005-6947.2024.08.013