

先天性胆总管囊肿癌变及其治疗的研究进展

吴越, 许馨文, 周群燕, 吴屹豪, 陈中霞, 孙静, 占强

南京医科大学附属无锡人民医院消化内科, 江苏 无锡 214023

摘要: 先天性胆总管囊肿是临床上常见的一种先天性胆道畸形,其恶性风险较大。多种因素包括患者年龄、囊肿类型、组织学和发生部位可影响疾病预后。无论是儿童还是成人患者,胆总管囊肿的主要治疗手段均为手术治疗。术前癌变的预测、手术时机及方式的选择、术后并发症及癌变的监测及处理对患者的预后有重要的影响。本文回顾相关文献对先天性胆总管囊肿癌变的预测、治疗及监测作一综述。

关键词: 胆总管囊肿; 胆管癌; 胆囊癌; 囊肿切除; 超声内镜

中图分类号: R735.8 **文献标识码:** A **文章编号:** 1674-8182(2023)09-1352-05

Research progress on the canceration and treatment of congenital choledochal cyst

WU Yue, XU Xinwen, ZHOU Qunyan, WU Yihao, CHEN Zhongxia, SUN Jing, ZHAN Qiang

Department of Gastroenterology, Wuxi People's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University, Wuxi, Jiangsu 214023, China

Corresponding authors: ZHAN Qiang, E-mail: zhanq33@163.com; SUN Jing, E-mail: jingdianjing99@126.com

Abstract: Congenital choledochal cyst (CCC) is the most common congenital biliary malformation clinically with a higher risk of malignancy. Multiple factors, including the age of the patient, cyst type, histological finding and localization, have the impacts on the prognosis. Whether in children or in adults, surgery is the first choice for CCC. The preoperative prediction of canceration, the timing and method of surgery, postoperative complications and the monitoring and management of CCC canceration have the important influences on the prognosis of patients. This article reviews the relevant literature with regards to the prediction, treatment and monitoring of malignant transformation of CCC.

Keywords: Choledochal cyst; Cholangiocarcinoma; Carcinoma of gallbladder; Resection of cyst; Endoscopic ultrasound

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81800490); Wuxi Medical Youth Talent Fund(syxqnr-sj)

先天性胆总管囊肿(congenital choledochal cyst, CCC),又称先天性胆总管扩张症(congenital biliary dilatation, CBD),是临床上常见的一种先天性胆道畸形,其主要表现为胆总管的一部分呈囊状或梭状扩张,肝内胆管扩张也可伴随出现^[1]。部分患者成年后才出现症状,但约80%的CCC患者在童年时确诊^[2]。其主要临床表现为腹痛、腹上区包块和黄疸,但在不同年龄段的患者中可能出现差异^[3],婴幼儿及儿童患者一般以梗阻性黄疸为主要临床表现,且体格检查中能发现明显的腹部包块,成人患者则常以腹痛为主诉^[1,4]。

CCC可并发胆道结石、感染、胰腺炎等并发症,甚至发生胆道癌变。其中胆道癌变是患者最严重的并发症,其发生率约为6%~30%,显著高于正常人群^[5]。学界对于CCC患者胆道癌变的机制众说纷纭,以如下几种学说为主:胰液逆流破坏学说、胆汁所含致突变物质致癌学说、胆汁酸致癌学说和炎症

刺激学说^[6-9]。对于较为主流的胰液逆流破坏学说,研究发现CCC患者往往合并异常胰胆管合流(pancreaticobiliary maljunction, PBM),占30%~96%^[1-2,10],这种胰胆管的结构异常可根据二者合流方式分为胆总管垂直汇入主胰管(C-P)型、主胰管呈锐角汇入胆总管(P-C)型、复杂型^[11]。基于癌变风险,无论是青少年还是成人患者,CCC的主要治疗手段为手术治疗,术前癌变的预测、手术时机及方式的选择、术后并发症及癌变的监测及处理对患者的预后有重要的影响。

1 CCC癌变相关预测因素

CCC患者胆道癌变在手术治疗前后均可能发生,其长期恶变风险除遗传因素外,与年龄、发病部位等因素相关。一项来自首尔国立大学医院的回顾性研究中,纳入了2003—2020年因CCC接受手术治疗的153例患者,结果显示患者最常见

的分型为 Todani 分型的 I c 型 (36.6%) 及胰胆管合流异常 C-P 型 (43.8%), 有 14 例患者 (9.2%) 出现胆总管囊肿相关胆道肿瘤, 分析显示肿瘤发生与囊肿直径相对小有关, 并且合并 P-C 型胰胆管合流异常的患者肿瘤恶性程度更高^[12]。另一项纳入 808 例 CCC 患者的多中心研究结果显示, 80 例 (9.9%) 出现胆道恶性肿瘤的患者中, Todani 分型 I 型最常见 (68.2%), 其次为 IV a 型 28.4%, 80 例患者中有 40 例罹患胆管癌 (50.0%), 35 例罹患胆囊癌 (43.8%), 3 例罹患壶腹周围癌, 2 例同时罹患胆囊和胆管癌。单因素分析结果显示年龄超过 40 岁、胆结石阴性、癌胚抗原或 CA199 水平升高、合并异常胰胆管合流为肿瘤的危险因素^[13]。

1.1 年龄 CCC 癌变的发病率随年龄增大而递增, 据统计, 年龄 < 10 岁约为 1%, 10~20 岁为 6.8%, 21~40 岁为 15.0%, 41~70 岁为 26.0%, > 70 岁时癌变发病率可高达 45.5%^[14]。Ronkeleiv-Kelly 等^[1]也发现了类似的结果, 50 岁以上的 CCC 患者有 30%~40% 发展为癌变。一项纳入 5 780 例 CCC 患者的研究显示, 18 岁以下的患者癌变发生率只有 0.4%, 远远低于成年人的 11.4%^[15]。近几十年间也有零星个案报道, 1990 年日本报道了一例罕见的 12 岁女性 CCC 患者的腺癌案例^[16], 而 Todani 等^[17]也报道过发生于 15 岁、17 岁的 CCC 患者的鳞状细胞癌案例。

1.2 发病部位 恶性肿瘤的发生率与 CCC 的类型有关, Todani 分型 I 型和 IV 型癌变的发生率高于 II、III 和 V 型^[1, 12]。早在 1979 年, Todani 等^[17]就阐述了癌变与囊肿分型的联系, 其中 I 型 CCC 的癌变率为 68%, IV 型为 21%。近几年的研究结果仍与其较为一致, I 型癌变率 (65%) 显著高于 IV a 型 (24.8%) 及 V 型 (7.9%)^[18]。CCC 的癌变在不同部位发生率也存在差异, 研究结果显示, 与 CCC 相关的癌变以肝外胆管肿瘤 (50.0%~62.0%) 与胆囊肿瘤 (38.0%~46.0%) 为主, 肝内胆管肿瘤 (2.5%) 及肝、胰肿瘤 (分别为 0.7%) 较少发生^[19]。

1.3 病理类型 病理类型上, 约 73.0%~84.0% 的 CCC 癌变患者诊断为腺癌, 10.0% 为间变性癌, 而未分化癌 (5.0%~7.0%)、鳞状细胞癌 (5.0%) 和其他罕见类型 (1.5%) 相对较少^[20]。2020 年, Prabhu 等^[21]报道一例罕见的病理类型, 术后病理提示乳头状瘤合并印戒细胞癌。此前, 也有 CCC 并发神经内分泌肿瘤^[22]、腺癌合并印戒细胞癌^[23]等相关案例的报道。

2 手术时机及方式的选择

CCC 癌变发生率高, 早期的外科干预大大提升切除率, 改善疾病预后。对于手术治疗时机的选择, 目前国内外仍无统一的循证医学依据, 但鉴于 CCC 随年龄增加而上升的恶变风险, 推荐确诊后尽早手术治疗, 如因各种原因无法及时手术者, 应以 6 个月为间期积极进行随访观察^[24]。治疗上, 我国 2017 年发表的《胆管扩张症诊断与治疗指南》建议 CCC 的治疗以“切除病变胆管, 处理继发病变, 重建胆肠通路”为治疗原则^[24]。个体化手术方式的选择对减少手术并发症、促进早期康复具有重要意义。

手术范围的选择首先基于胆管扩张的部位和范围, 其次

应考虑到并发症的情况。国内外最常应用的术式主要是对扩张的胆总管、胆囊进行切除, 并行肝总管-空肠 Roux-Y 吻合术。对于特殊的病变类型或合并有严重并发症, 手术方式需作相应调整: 病变累及肝内胆管时需行肝段或肝叶切除术; 合并胆总管下段癌变或合并肿块慢性胰腺炎导致梗阻性黄疸的患者需行胰十二指肠切除术; 累及全肝且有严重肝纤维化、门静脉高压等其他治疗效果不佳、或并发胆道肿瘤常规手术无法治愈的患者需行肝移植术^[25]。胰胆管合流情况同样影响手术方案的制定^[24], 对 C-P 型胰胆管合流异常, 手术应完整切除至病变胆管末端, 而 P-C 型可保留胰管汇入点远端胆管。

CCC 的手术方式有腹腔镜手术、达芬奇机器人手术与传统开腹手术。三种手术方式比较, 前两者的优势主要体现在创面小、术中出血少、术后早期进食及缩短术后住院时间, 但对术者的临床技能水平要求高, 手术时间显著延长, 且机器人手术费用高昂, 对手术设备也有很高要求^[26-27]。随着腹腔镜技术在小儿外科的普及, 儿童胆总管囊肿的腹腔镜根治术亦成为一项常规手术, 国内各大中心均有开展并逐步成熟。由于儿童生理条件的限制, CCC 的腹腔镜手术难度远高于开腹手术, 可能导致手术时间延长、并发症增加等不良后果。因此, 为避免对患者造成不必要的损害, 手术方式的选择应基于患者实际情况与术者本身的能力, 当镜下手术有困难时应及时中转开放, 各中心提高手术技术的同时也需重视术前准备及对术后并发症的随访。

对伴有并发症的胆总管囊肿, 保守治疗效果不佳的情况下可选择内镜治疗或手术干预。但对于不能耐受复杂手术或存在严重肝功能受损或合并急性化脓性炎症等的患者, 尤其是对难以承受麻醉和手术的婴幼儿患者而言, 紧急情况下行经皮囊肿外引流是更加简便安全的选择。经内镜逆行胰胆管造影术 (endoscopic retrograde cholangiopancreatography, ERCP) 作为一项临床微创技术, 已在国内外各大中心开展, ERCP 兼具诊断性和治疗性, 可通过注入造影剂使囊肿膨胀, 诊断 CCC 的类型, 同时评估是否合并 PBM, 也可进一步进行治疗操作, 解除胆道堵塞, 降低胆道压力, 而为后续手术方式及其时机的选择创造条件^[28-29]。ERCP 在儿童中的应用也是安全的。美国 Holtz 儿童医院回顾分析 184 例胆胰管疾病患儿进行的 215 次 ERCP 手术, 术后并发症的发生率约 10%, 与成年人相当^[30]。近些年, 国内外均有 ERCP 及内镜下十二指肠乳头括约肌切开术 (endoscopic sphincterotomy, EST)、内镜下鼻胆管引流 (endoscopic nasal biliary drainage, ENBD)、内镜下胆道支架引流 (endoscopic retrograde biliary drainage, ERBD) 等应用于儿童胆胰疾病治疗的报道^[31-32]。一项国内的回顾性研究分析 45 例合并胆胰并发症的 CCC 患儿, 其中 20 例患儿分别因胆源性胰腺炎 (9 例) 及伴梗阻性黄疸 (11 例) 行 ERCP 治疗, 均于 ERCP 引流术后临床症状得到缓解, 为后续的囊肿根治术创造了条件^[33]。

对于胰腺段合并囊肿的患者, 早在 1996 年就有观点指出, 术中应尽可能将胆总管囊肿全部切除, 尤其是囊肿的胰内

部分^[34]。胰腺段囊肿完全切除并进行 Roux-en-Y 肝空肠吻合术是理想的手术策略^[12]。迄今为止的临床实践中,仍有部分患者尤其是儿童因手术风险或保护胰腺等考虑,采取部分切除胆总管囊肿、保留扩张的胰胆管部分的手术方式^[10]。手术切除不完全引起术后并发症及癌变的发生率明显增高。一项国内的研究回顾性分析接受胆总管囊肿手术的 350 例患者,胆总管囊肿部分切除(保留胰内胆总管囊肿)患者与全切患者进行比较,结果显示部分切除患者术后出现腹痛或发热等症状的发生率明显升高,且新发囊肿、胆管结石(65.4%)、残余胰内胆管癌变(14.1%)等并发症的发生率亦明显高于全切患者,其中患者在术后出现继发性结石形成的最短时间为初次手术后 1 年^[35],因此建议胰内胆总管囊肿完全切除,对于术后胰腺内残留胆总管囊肿的患者,无论伴随的临床症状如何,均应考虑再次手术切除。对于术后胰腺炎等的发生,来自日本的个案报道了胆总管囊肿术后胰腺炎合并残余胰头胆总管明显扩张的 3 例病例,分析其原因因为初次手术时未完全切除囊肿而导致的蛋白栓形成或胰腺结石阻塞^[36]。

CCC 术中应考虑到因发现癌变而改变手术方式的可能,因为癌变的术前诊断难度大,即使是术中也可能发生漏诊。肝胆胰系统的任何部位,包括胰腺、胆囊、肝胆管残端,都有可能发生 CCC 相关癌变,甚至存在合并多部位癌变的可能。术中发现任何疑似癌变的组织增厚、肉芽肿、包块、坏死组织等,都应予以重视,及时完善术中快速病理活检明确病变性质,以便调整手术方式。术中胆道镜检查也可用于进一步排查恶性病变,在探查胆道内情况的同时行活组织病理学检查,明确可疑癌变部位的性质。已经确诊癌变者,下一步治疗方案的制定可直接参照胆管癌的治疗原则。

3 术后并发症及癌变的监测及处理

CCC 术后仍可出现新发囊肿、胆管结石、癌变等并发症。胆总管囊肿的术后并发症很大一部分是由于手术的不完全切除,尤其是对于累及胰内胆管的 CCC,完整切除病变可显著改善手术预后,对于避免术后胰内胆管结石及恶变均有较好的疗效^[35]。此外,术后的定期监测有助于早期识别并发症的发生,尽早进行干预。

3.1 术后并发症 CCC 患者接受手术治疗后仍可出现肿瘤复发或新发肿瘤,手术是否完全切除在其中产生很大的影响。Watanabe 等^[37]的研究显示,1 353 例 CCC 患者术后残余囊肿或胆管中出现肿瘤的患者占 0.7%,而其中近一半为部分切除,术后肿瘤发生部位为吻合口 35%,肝内 26%,胰内胆管 26%,肝残留囊肿 13%。Lee^[13]的多中心研究结果显示,808 例 CCC 患者中有 80 例(9.9%)患者出现胆道恶性肿瘤,其中 78 例患者接受手术治疗,术后中位随访时间为 51.8 个月,其中 22 例(26.3%)患者出现了肿瘤复发。对于累及胰腺段胆总管的胆总管囊肿,部分切除术及 Roux-en-Y 术后有发生残余胰内胆管癌和胰腺癌的风险。一项来自日本的研究中,4 例患者在术后发生恶变,其中 1 例发生于胰内胆管^[38]。首尔国立

大学医院的研究中亦随访到胰内残余胆管附近新发肿瘤 1 例^[12]。同时,各国均有胆总管囊肿切除及 Roux-en-Y 术后发生胰内胆管恶性肿瘤及胰腺癌的个案报道,诊断时间为术后 3~17 年不等^[39]。

对于术后其他并发症,如胆管结石、急性胰腺炎等,内镜治疗可作为外科手术之外的另一种选择,也可缓解症状,改善患者整体情况,以便再次外科手术。胆总管囊肿术后出现胰内胆管栓塞或结石,尤其是并发急性胰腺炎时,可选择经 ERCP 去除胆道内阻塞的蛋白栓或结石。但对于手术未完全切除患者,ERCP 治疗疗效有一定争议,且必须以 6~12 个月为间期进行密切随访以及及时发现复发或新发肿瘤^[40]。

3.2 术后癌变的监测及预防 长期密切的随访对于早期发现恶性胆道肿瘤来说很重要,国外有文献建议胆总管囊肿术后随访复查的频率为前半年每月 1 次,随后放宽至 3~6 个月 1 次,3 年后每年 1 次,直至终生随访^[5,41]。我国《胆管扩张症诊断与治疗指南》推荐患者于手术治疗后的半年内每 3 个月、半年后每 6 个月进行随访,密切关注血常规、肝功能、血清淀粉酶、肿瘤标志物(CA19-9、CEA 等)等实验室检查结果,同时完善腹部超声、CT、MRI 等影像学检查^[24]。超声内镜(endoscopic ultrasound, EUS)成像和传统的经腹超声类似,可显示囊肿壁的层次,同时发现结石、泥沙或肿物,在 CCC 随访中的意义日益显现。EUS 相较于经腹超声,EUS 免于受肋骨遮盖、肠道气体干扰及超声切面方位等限制,可直接内镜下观察壶腹周围区域,同时超声评估肝外胆道,胰腺和十二指肠壁。有研究发现,对于较小的胆道结石和壶腹部肿瘤的诊断,EUS 可能优于 MRCP^[42]。EUS 发现壁结节可能有助于识别恶性肿瘤,尤其是把囊性肿瘤和假性囊肿区别开来^[43]。此外,如果在 EUS 特征中发现壁结节>10 mm,这有助于区分胆管内乳头状黏液性肿瘤和其他囊肿^[44]。除 CA19-9、CEA 等临床常用的肿瘤标志物以外,国内外也有研究发现,CYFRA21-1、MMP7 等血清学标志物^[45],以及 p53、Ki-67、 β -catenin 等蛋白标志物对 CCC 癌变的监测亦有重要意义^[46],但未广泛应用于临床。此外,KRAS、DPC-4、p53 等基因突变也与 CCC 的癌变密切相关^[47]。

4 总结

胆总管囊肿可在各年龄段明确诊断,但其最初常常起病于儿童时期。基于早发现、早诊断、早治疗的疾病管理原则,儿童时期早期诊断 CCC 有重要意义,而鉴于儿童群体的特殊性,对儿童胆总管囊肿的诊治需要多学科协作,包括小儿肝胆外科、消化内科、影像科、成人消化内科等,各学科应发挥各自优势,协同合作,以明确诊断,选择最优治疗方案。

先天性胆总管囊肿癌变风险高,且随年龄增大而上升,因此诊断后需要尽早治疗。其治疗以手术切除为主,手术方式的选择应考虑到病变部位、范围、并发症等多种因素。但迄今为止,许多医院仍继续使用部分切除囊肿及胆肠吻合术的方法以治疗 I 型胆总管囊肿,未来并发症的潜在风险很大,应强调胆总管囊肿全切除的概念,而摒弃原有的部分切除的方法。

胆总管囊肿术前的评估,术中的完全切除可有效减少术后并发症及恶变风险,同时,术后的定期随访有助于及时发现并发症及复发或新发肿瘤,对患者预后具有重要意义。

利益冲突 无

参考文献

- [1] Ronnekleiv-Kelly SM, Soares KC, Ejaz A, et al. Management of choledochal cysts [J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2016, 32(3): 225-231.
- [2] Soares KC, Arnaoutakis DJ, Kamel I, et al. Choledochal cysts: presentation, clinical differentiation, and management [J]. *J Am Coll Surg*, 2014, 219(6): 1167-1180.
- [3] Gadelhak N, Shehta A, Hamed H. Diagnosis and management of choledochal cyst: 20 years of single center experience [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(22): 7061-7066.
- [4] Soares KC, Kim Y, Spolverato G, et al. Presentation and clinical outcomes of choledochal cysts in children and adults [J]. *JAMA Surg*, 2015, 150(6): 577.
- [5] Madadi-Sanjani O, Wirth TC, Kuebler JF, et al. Choledochal cyst and malignancy: a plea for lifelong follow-up [J]. *Eur J Pediatr Surg*, 2019, 29(2): 143-149.
- [6] Tanno S, Obara T, Fujii T, et al. Proliferative potential and K-ras mutation in epithelial hyperplasia of the gallbladder in patients with anomalous pancreaticobiliary ductal union [J]. *Cancer*, 1998, 83(2): 267-275.
- [7] Todani T, Tabuchi K, Watanabe Y, et al. Carcinoma arising in the wall of congenital bile duct cysts [J]. *Cancer*, 1979, 44(3): 1134-1141.
- [8] Bridgewater J, Galle PR, Khan SA, et al. Guidelines for the diagnosis and management of intrahepatic cholangiocarcinoma [J]. *J Hepatol*, 2014, 60(6): 1268-1289.
- [9] Søreide K, Körner H, Havnen J, et al. Bile duct cysts in adults [J]. *British J Surg*, 2004, 91(12): 1538.
- [10] Park SW, Koh H, Oh JT, et al. Relationship between anomalous pancreaticobiliary ductal union and pathologic inflammation of bile duct in choledochal cyst [J]. *Pediatr Gastroenterol Hepatol Nutr*, 2014, 17(3): 170-177.
- [11] Kamisawa T, Ando H, Hamada Y, et al. Diagnostic criteria for pancreaticobiliary maljunction 2013 [J]. *J Hepatobiliary Pancreat Sci*, 2014, 21(3): 159-161.
- [12] Han WS, Kim H, Sohn HJ, et al. Clinical characteristics of patients with malignancy and long-term outcomes of surgical treatment of patients with choledochal cyst [J]. *Ann Surg Treat Res*, 2021, 101(6): 332.
- [13] Lee SE. Choledochal cyst and associated malignant tumors in adults [J]. *Arch Surg*, 2011, 146(10): 1178.
- [14] Machado NO, Chopra PJ, Al-Zadjali A, et al. Choledochal cyst in adults: etiopathogenesis, presentation, management, and outcome-case series and review [J]. *Gastroenterol Res Pract*, 2015, 2015: 602591.
- [15] Sastry AV, Abbadessa B, Wayne MG, et al. What is the incidence of biliary carcinoma in choledochal cysts, when do they develop, and how should it affect management? [J]. *World J Surg*, 2015, 39(2): 487-492.
- [16] Iwai N, Deguchi E, Yanagihara J, et al. Cancer arising in a choledochal cyst in a 12-year-old girl [J]. *J Pediatr Surg*, 1990, 25(12): 1261-1263.
- [17] Todani T, Tabuchi K, Watanabe Y, et al. Carcinoma arising in the wall of congenital bile duct cysts [J]. *Cancer*, 1979, 44(3): 1134-1141.
- [18] He XD, Wang L, Liu W, et al. The risk of carcinogenesis in congenital choledochal cyst patients; an analysis of 214 cases [J]. *Ann Hepatol*, 2014, 13(6): 819-826.
- [19] Singham J, Yoshida E, Scudamore C. Choledochal cysts; part 2 of 3: diagnosis [J]. *Can J Surg*, 2009, 52(6): 506-511.
- [20] Jabłońska B. Biliary cysts: etiology, diagnosis and management [J]. *World J Gastroenterol*, 2012, 18(35): 4801-4810.
- [21] Prabhu A, Brandl A, Satoshi W, et al. Dual cancer: papillary and signet ring cell carcinoma, arising in a patient operated for choledochal cyst: an unusual histological finding [J]. *Indian J Surg Oncol*, 2020, 11(1): 143-147.
- [22] Peng S, Cheng Y, Cheng NS, et al. Neuroendocrine carcinoma developing in a choledochal cyst [J]. *Dig Liver Dis*, 2015, 47(5): e7.
- [23] Hua R, Zhang JF, Liu W, et al. Signet-ring cell carcinoma coexisting with adenocarcinoma arising in a choledochal cyst: report of a case [J]. *Surg Today*, 2015, 45(8): 1049-1052.
- [24] 中华医学会外科学分会胆道外科学组.胆管扩张症诊断与治疗指南(2017版)[J].*中华消化外科杂志*,2017,16(8):767-774. Section of Biliary Surgery, Branch of Surgery, Chinese Medical Association. Guideline for the diagnosis and treatment for biliary dilatation(2017 edition)[J]. *Chin J Dig Surg*, 2017,16(8):767-774.
- [25] Serin KR, Ercan LD, Ibis C, et al. Choledochal cysts: management and long-term follow-up [J]. *Surgeon*, 2021, 19(4): 200-206.
- [26] Xie XL, Li KW, Wang JX, et al. Comparison of pediatric choledochal cyst excisions with open procedures, laparoscopic procedures and robot-assisted procedures: a retrospective study [J]. *Surg Endosc*, 2020, 34(7): 3223-3231.
- [27] Chi SQ, Cao GQ, Li S, et al. Outcomes in robotic versus laparoscopic-assisted choledochal cyst excision and hepaticojejunostomy in children [J]. *Surg Endosc*, 2021, 35(9): 5009-5014.
- [28] De Angelis P, Foschia F, Romeo E, et al. Role of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in diagnosis and management of congenital choledochal cysts: 28 pediatric cases [J]. *J Pediatr Surg*, 2012, 47(5): 885-888.
- [29] Law R, Topazian M. Diagnosis and treatment of choledochoceles [J]. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2014, 12(2): 196-203.
- [30] Rosen JD, Lane RS, Martinez JM, et al. Success and safety of endoscopic retrograde cholangiopancreatography in children [J]. *J Pediatr Surg*, 2017, 52(7): 1148-1151.
- [31] Sun B, Yu DH, Chen J, et al. Endoscopic biliary drainage management for children with serious cholangitis caused by congenital biliary dilatation [J]. *Pediatr Surg Int*, 2018, 34(8): 897-901.

- [32] 张堤,汤小伟,徐聪,等.经内镜逆行胰胆管造影术应用于儿童胆胰疾病的大样本研究[J].中华消化内镜杂志,2019,36(1):31-35.
Zhang D, Tang XW, Xu Cong, et al. Endoscopic retrograde cholangiopancreatography for children with pancreaticobiliary diseases: a large-scale study[J]. Chin J Dig Endosc, 2019,36(1):31-35.
- [33] 张君硕,吴晔明,周莹,等.伴有并发症的儿童胆总管囊肿的临床处理[J].中华小儿外科杂志,2017,38(6):459-462.
Zhang JQ, Wu YM, Zhou Y, et al. Clinical management of complicated choledochal cysts in children[J]. Chin J Pediatr Surg, 2017, 38(6): 459-462.
- [34] Ando H, Kaneko K, Ito T, et al. Complete excision of the intrapancreatic portion of choledochal cysts[J]. J Am Coll Surg, 1996, 183(4):317-321.
- [35] Fan F, Xu DP, Xiong ZX, et al. Clinical significance of intrapancreatic choledochal cyst excision in surgical management of type I choledochal cyst[J]. J Int Med Res, 2018,46(3): 1221-1229.
- [36] Koshinaga T, Hoshino M, Inoue M, et al. Pancreatitis complicated with dilated choledochal remnant after congenital choledochal cyst excision[J]. Ped Surgery Int, 2005, 21(11): 936-938.
- [37] Watanabe Y, Toki A, Todani T. Bile duct cancer developed after cyst excision for choledochal cyst[J]. J Hep Bil Paner Surg, 1999, 6(3): 207-212.
- [38] Ohashi T, Wakai T, Kubota M, et al. Risk of subsequent biliary malignancy in patients undergoing cyst excision for congenital choledochal cysts[J]. J Gastroenterol Hepatol, 2013, 28(2): 243-247.
- [39] Park SW, Lee SH, Eum YO, et al. One case of common bile duct cancer mimicking cystic neoplasm of the pancreas, arising 9 years after excision of a choledochal cyst[J]. Clin Endosc, 2012, 45(4): 435.
- [40] Kim E, Kang MH, Lee JS, et al. Two cases of plug or stone in remnant intrapancreatic choledochal cysts treated with endoscopic retrograde cholangiopancreatography[J]. Clin Endosc, 2017, 50(5): 504-507.
- [41] Song GX, Jiang XY, Wang JA, et al. Comparative clinical study of laparoscopic and open surgery in children with choledochal cysts[J]. Saudi Med J, 2017, 38(5): 476-481.
- [42] Sousa M, Fernandes S, Proença L, et al. Diagnostic yield of endoscopic ultrasonography for a dilation of the common bile duct of an indeterminate cause[J]. Rev Esp Enferm Dig, 2019, 111(10): 757-759.
- [43] Song MH, Lee SK, Kim MH, et al. EUS in the evaluation of pancreatic cystic lesions[J]. Gastrointest Endosc, 2003, 57(7): 891-896.
- [44] Kubo H, Chijiwa Y, Akahoshi K, et al. Intraductal papillary-mucinous tumors of the pancreas: differential diagnosis between benign and malignant tumors by endoscopic ultrasonography[J]. Am J Gastroenterol, 2001, 96(5): 1429-1434.
- [45] Franco L, Giovanni LR, Renato T, et al. Measurement of serum carcinoembryonic antigen, carbohydrate antigen 19-9, cytokeratin-19 fragment and matrix metalloproteinase-7 for detecting cholangiocarcinoma: a preliminary case-control study[J]. Anticancer Res, 2014, 34(11): 6663-6667.
- [46] La Pergola E, Zen Y, Davenport M. Congenital choledochal malformation: search for a marker of epithelial instability[J]. J Pediatr Surg, 2016, 51(9): 1445-1449.
- [47] Funabiki T, Matsubara T, Miyakawa S, et al. Pancreaticobiliary maljunction and carcinogenesis to biliary and pancreatic malignancy[J]. Langenbecks Arch Surg, 2009, 394(1): 159-169.

收稿日期: 2022-11-25 修回日期: 2023-03-03 编辑: 李方

· 读者 · 作者 · 编者 ·

对关键词的要求

每篇文稿需标引 2~8 个关键词。尽量从美国国立医学图书馆编辑的最新版 *Index Medicus* 中选取,中文译名可参照中国医学科学院信息研究所编著译的《医学主题词注释字顺表》。未被词表收录的新的专业术语(自由词)可直接作为关键词使用,排在最后。关键词中的缩写词应按《医学主题词注释字顺表》还原为全称。关键词之间用“;”分隔。每个英文关键词首字母大写。

《中国临床研究》编辑部