

## 胆管替代物研究进展\*

杨丽萍<sup>1</sup>, 林圯昕<sup>2</sup>, 冯莉<sup>1</sup>, 蒋霞<sup>1△</sup>

1. 四川大学华西医院 再生医学研究中心(成都 610041); 2. 四川大学华西医院 胆道外科(成都 610041)

**【摘要】** 胆管替代物的研发是现代胆道外科不可或缺的组成部分,是恢复胆道系统正常功能的途径,具有重大的临床意义。胆管替代物植入体内后,导致移植部位出现的胆道堵塞或狭窄是人工胆管研究中最迫切需要解决的问题,其根本原因是胆道替代物慢性炎性刺激导致的组织增生,促进移植部位新生胆管组织的形成可解决这一问题。本文通过总结国内外的文献,对非降解型人工胆管、降解型人工胆管,以及组织工程化人工胆管的研究与开发进行综述,以期胆道替代物的进一步发展提供参考。未来的研究应重点关注如何快速在组织工程化人工胆管壁形成胆道上皮层、促进新生胆道组织形成、调控人工胆管降解性能和力学性能等方面,从根本上解决人工胆管研究中面临的问题,推进人工胆管研发的进程。

**【关键词】** 胆管替代物 修复与再生 人工胆管

**Review of Research Progress in Biliary Substitutes** YANG Li-ping<sup>1</sup>, LIN Yi-xin<sup>2</sup>, FENG Li<sup>1</sup>, JIANG Xia<sup>1△</sup>. 1. Regenerative Medicine Research Center, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China; 2. Department of Biliary Surgery, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, China

△ Corresponding author, E-mail: jiangxia@wchscu.cn

**【Abstract】** Research and development of artificial biliary substitutes is an indispensable part of modern biliary surgery, bearing great clinical significance on the recovery of the normal functions of the biliary system. The implantation of artificial biliary substitutes may cause the blockage or stenosis of the biliary duct at the transplantation site, which is the most urgent problem in the research of artificial biliary substitutes. The fundamental cause of the problem is tissue hyperplasia caused by chronic inflammatory stimulation of artificial biliary substitutes. The regeneration of new bile duct tissue at the transplantation site can provide a solution to this problem. By looking at the literature from China and abroad, this paper reviewed the research and development of non-degradable artificial bile duct, degradable artificial bile duct and tissue-engineered artificial bile duct in order to provide reference for the further development of biliary replacements. Future studies should focus on the rapid formation of biliary epithelial layer on the tissue-engineered artificial biliary wall, the promotion of new biliary tissue formation, and the regulation of the degradation performance and mechanical properties of artificial biliary duct in order to fundamentally solve the problems encountered in the research of artificial biliary substitutes and accelerate the development of artificial biliary duct.

**【Key words】** Biliary substitutes Repair and regeneration Artificial bile duct

先天性胆道闭锁、医源性的胆道损伤,以及胆管结石梗阻、疤痕狭窄、肿瘤等肝外胆管疾病具有不同的发病率和死亡率<sup>[1-2]</sup>。肝外胆管疾病往往造成肝外胆管损伤或缺失,而肝外胆道是胆囊中胆汁下行的唯一通道,胆道的缺失必然威胁到患者的生命。由于缺乏健康的供体组织用于重建和替换病变胆管,当胆汁下行通道因疾病被阻断时,通常采用胆肠吻合手术将胆囊与肠道直接吻合,使胆汁可直接进入肠道,发挥其功能。然而,胆肠吻合术在重建胆汁通道的同时也改变了胆道系统的正常生理途径,使得Oddi括约肌的功能丧失,从而导致胆汁逆行感染引起反复发作的胆管炎症、胆肠吻合口狭窄和胆管结

石等并发症,往往导致二次甚至多次手术处理,并最终发展成胆汁性肝硬化。如何彻底解决胆道缺损与狭窄问题,完全恢复胆道系统的正常功能是胆道外科的主要难题之一。

迄今为止,仍没有一种胆道重建手术方式可以确保构建的胆汁排泄通路接近正常组织,长期保持吻合口通畅无狭窄、无返流,少并发症且手术简单易行。所以,可用于临床的人工胆管是胆道外科亟需的产品,是胆道修复研究中备受关注的热点之一,也是恢复胆道系统正常功能的有效途径,具有迫切的临床需求和重大的研究意义。本文通过总结国内外的文献,对非降解型人工胆管、降解型人工胆管、组织工程化人工胆管的研究与开发及存在的问题进行综述,以期胆道替代物的进一步研发提供参考。

\* 国家自然科学基金(No. 51203100)和中国博士后科学基金面上资助(No. 2013M531967)资助

△ 通信作者, E-mail: jiangxia@wchscu.cn

## 1 非降解型人工胆管的研究进展

从上世纪50年代开始,人工胆管的研究与开发引起国内外学者的持续关注。最初的人工胆管由生物相容性良好的非降解的生物医用材料制备,用于体内胆管病变或缺损部位组织和功能的替代。由于非降解型人工胆管需在体内长期替代胆道结构与功能,因此要求制备人工胆管的材料在体内仍具有良好的生物相容性、长期的稳定性能、耐腐蚀性、无生物毒性、无致敏性、无致癌性,并不干扰机体免疫机制等特性。用于人工胆管制作的非降解生物医用材料主要有聚四氟乙烯(polytetrafluoroethylene, PTFE)、涤纶、真丝、钴铬铝合金、氟橡胶、非降解型聚氨酯等材料。

### 1.1 钴铬铝合金人工胆管

1941年7月,PEARSE<sup>[3]</sup>报道了一组3例患者使用钴铬铝合金人工胆管来缓解胆总管狭窄的应用研究,是最早的人工胆管研究报道。在该研究中,胆总管末端与钴铬铝合金人工胆管相吻合,结果表明,该人工胆管体内植入过程中未见结石或沉积物,且与人工胆管接触的胆总管未发生病理性改变,患者临床表现良好。然而,钴铬铝合金材料的软硬度以及力学性质与正常胆道组织相距甚远,顺应性较差,因此该人工胆管难以在后续的研究中形成产品广泛应用于临床。

### 1.2 涤纶-丝绒人工胆管

1983年,GULATI等<sup>[4]</sup>在犬体内进行了实验性胆道缺损和环形狭窄的修补胆道成形术和涤纶-丝绒置换胆道成形术,最长随访485 d;实验动物补片胆总管成形术及置换胆总管成形术后,未见肝功能紊乱;胆囊成形术后观察到血清胆红素和碱性磷酸酶水平恢复正常;胆总管修补成形术后胆总管扁平直径明显增大,说明有胆道扩张;胆总管置换术后吻合口胆总管无明显扩张;移植物与胆总管完全融合,移植物上观察到胆道和腺体的再生,且人工胆道植入体内后未观察到胆道收缩或纤维化。但涤纶材料本身的疏水性不适合细胞的黏附与生长,且易引起细菌感染。

### 1.3 PTFE人工胆管

PTFE是四氟乙烯单体经聚合反应制备得到的聚合物。具有良好的抗酸碱性、耐热性和耐寒性,几乎不溶于任何有机溶剂,可在-180~260℃长期使用。PTFE生物相容性良好,已被用于直径不低于6 mm的人工血管的制备并广泛应用于临床。PTFE同样被广泛应用于人工胆管制备的探索与研究中。早在1964年,HUGHES等<sup>[5]</sup>就用PTFE制作了人工胆管并用于胆道梗阻时的胆道重建。

1978年HARTUNG等<sup>[6]</sup>用PTFE在狗的胆总管狭窄部分作PTFE贴片加宽和PTFE人工胆管假体替代实验,进行胆管替代物修复狗胆总管的实验,修复6、12和24个月后的X线检查均未发现胆总管狭窄。MENDELOWITZ等<sup>[7]</sup>于1982年用膨体聚四氟乙烯(ePTFE)制作胆管移植物,在犬体内进行胆管损伤和狭窄修补实验,结果发现该ePTFE移植物出现胆汁染色、扭结和挤压,部分(或完全)被吻合口排斥。其原因可能是硬质ePTFE的顺应性较差,导致了胆汁淤滞。1987年RUKA等<sup>[8]</sup>将ePTFE用于实验性胆总管狭窄的狗,进行了ePTFE移植恢复胆汁引流的实验研究。在植入过程中,ePTFE移植物用聚乙烯环加固并固定在十二指肠韧带附近的组织上,确保在12个月内不能被压缩或移位,该ePTFE移植物表现出了令人满意的胆汁引流效果,并在植入过程中在移植体外表面观察到了胆总管上皮的局灶性再生,但同时也观察到部分移植物脱落,以及因周围增生的纤维组织挤压导致的胆汁淤滞。2002年GOMEZ等<sup>[9]</sup>用聚氟化乙丙烯改性增强Gore-Tex制备了管状移植物,在犬体内进行常规胆囊切除术后结扎胆总管中段,建立胆道损伤模型;然后用管状移植物进行肠道和胆总管吻合;移植物植入初期,血清胆红素和碱性磷酸酶水平升高,两周后恢复正常;结果表明薄壁fep环型Gore-Tex在修复胆管损伤,特别是胆总管完全横断中是有用的。2010年,皋岚雅等<sup>[10]</sup>用PTFE生料管制备管状支架作为内层,外层采用尼龙纤维编织和氟橡胶加固,制备得到复合型人工胆管,将其植入猪体内90 d后取材发现,人工胆管通畅,管内壁光洁、无沉淀物附着、无胆漏及胆管狭窄。但该ePTFE人工胆管无法实现直径小于4 mm的胆管的置换。

### 1.4 真丝人工胆管

真丝是一种由高分子蛋白质组成的天然蛋白纤维材料,具有优异的机械性能、细胞相容性和生物可降解性。用真丝材料制备的管腔支架质地柔韧,内壁光滑,具有良好的耐碱性能,但真丝管腔会导致液体渗漏。1999年,黄华新等<sup>[11]</sup>用聚氨酯涂布防水处理真丝胆管得到不漏水、管径2~3 mm的真丝人工胆管,在狗体内切除部分胆总管建立胆管缺损模型,并用真丝人工胆管植入修复,12~24个月对动物实施安乐死;解剖取出人工胆管发现其通畅无堵塞,未见胆总管扩张;光镜下观察到真丝人工胆管内壁与胆总管吻合处有少量胆道上皮细胞覆盖,外壁观察到较多的胆道上皮组织增生。

### 1.5 非降解型聚氨酯人工胆管

2000年,许建衡等<sup>[12]</sup>报道了一种聚氨酯人工胆道系统,该人工胆管系统由聚醚型聚氨酯弹性体TPE-80B和

TPE-95B两种材料制备而成,TPE-80B用于胆管、气囊、套管和挤出管材的制备,TPE-95B用于球形瓣膜的制备。该人工胆道系统中,人工胆管两端连接的涤纶与胆管组织相缝合,体内植入时将一个气囊固定在右膈下,利用正常呼吸带动气囊运动并对胆管产生挤压作用形成胆道蠕动排空,防止胆汁逆行,在犬体内植入6个月后仍能保持良好的弹性和张力。该人工胆管系统可维持胆汁单向流动,但系统中的气囊占据了较大空间,而且实验动物的体位变化可能影响气囊的压力,从而影响胆道系统的正常运行。

### 1.6 氟橡胶人工胆管

2009年,刘凯等<sup>[13]</sup>报道了氟橡胶246B制成直管人工胆管、带瓣膜直管人工胆管和带活瓣直管人工胆管,将这3种人工胆管植入犬体内替代胆管,术后30 d取材并行病理染色,结果显示,直管人工胆管管壁出现大量黄绿色沉淀导致胆道半瘀塞,黏膜上皮有缺失,也有腺体增生;带瓣膜直管人工胆管内有少量沉淀和絮状物附着,瓣膜上未见沉淀物,黏膜上皮基本完整,无明显腺体增生;带活瓣直管人工胆管内有少量沉淀物和白色絮状物,黏膜上皮完好,无腺体增生。

为了解决胆道缺损的问题,国内外学者尝试了多种生物相容性材料制备的非降解型人工胆管以替代原有胆管组织的功能,但非降解型人工胆管在体内长期植入会不可避免地引起移植部位周围纤维组织增生,并导致内膜增生和胆道狭窄,引起胆汁淤滞和反复的胆道感染,不能长时间用于体内。促进组织缺损部位的胆管再生从而形成新生的胆管组织,才是真正解决胆道缺损问题的有效方法。所以,非降解型人工胆管难以支持细胞生长和促进胆管组织再生与重建,无法根本解决胆道反流与胆管狭窄的问题。

## 2 降解型人工胆管的研究进展

随着生物医用材料研究和组织工程技术的开发与进步,可降解型人工胆管的研发受到越来越多的关注,被用于胆管的修复与重建研究之中。可降解型人工胆管由可降解材料制备而成,用于体内胆管缺损部位组织和功能的短期替代,且人工胆管材料植入体内后逐渐降解并促进机体形成具有正常胆道结构与功能的新生胆道组织。

### 2.1 人工合成可降解聚合物人工胆管

近年来,聚乳酸在可降解人工胆管的制备与应用中的研究屡见报道。2003年,GINSBERG等<sup>[14]</sup>用生物可吸收聚乳酸制备了可降解人工胆道支架,对猪的良、恶性胆道狭窄进行治疗。结果表明胆道支架放置方便,支架即刻扩张良好,影像学显示良好。植入的所有支架都完全扩

张,血清胆红素水平保持在正常范围内。体内植入2、4、6和12个月后进行组织病理学检查,未见胆管整合或增生性改变,但在胆道造影中观察到充盈缺损。王敬等<sup>[15]</sup>在2004年报道了可降解聚乳酸人工胆管在犬体内进行胆管损伤治疗的应用研究。他们在胆管缺损部位植入聚乳酸人工胆管,在植入后第10、11、13和15周进行胆道造影观察,然后取材切片分析。结果显示实验动物体内人工胆管通畅无狭窄,胆管黏膜正常,无明显炎症和上皮增生。2005年,MIYAZAWA等<sup>[16]</sup>用聚乳酸/聚己内酯共聚物制备了人工胆管补片并在动物体内进行胆道修复研究。其团队于2008年和2009年用聚乳酸、聚己内酯和聚乙醇酸纤维制备了可降解人工胆管<sup>[17-18]</sup>,在猪体内植入10周后,取材观察到植入的人工胆管完全降解,植入部位无胆盐沉积,人工胆管内壁形成了尚不完全的胆管上皮层覆盖。TASHIRO等<sup>[19]</sup>在2009年报道了乳酸乙醇酸和ε-己内酯共聚物构建的人工胆管,并在猪体内进行胆道重建实验研究:人工胆管在体内植入180 d后,胆道支架完全吸收,新生胆道已经形成。2017年,PARK等<sup>[20]</sup>用聚乙烯醇作为支撑材料,用3D打印制作了聚己内酯人工胆管,通过在兔体内进行人工胆管植入手术,证明了这种新型3D打印制作的组织工程结构的可行性,证实了这种支架制造方法在胆管再生方面具有潜在的应用性。2020年,LI等<sup>[21]</sup>通过3D打印法用聚己内酯制备出管状支架作为胆管器官样细胞增殖、迁移和分化的基质,在聚己内酯支架的外层构建了一层适当厚度的明胶甲基丙烯酸酯(GelMA)水凝胶,用以保护和支持支架和提高打印胆管的生物相容性;将超小超顺磁氧化铁纳米颗粒作为造影剂分散在外层的GelMA中,可通过MRI实时监测病变部位的修复和胆管的降解情况,由此构建了一种用于重建胆管功能并具有实时MRI性能的管状复合人工胆管支架;在体外细胞实验中,骨髓源性干细胞与复合人工胆管共培养13 d后,细胞存活率大于95%。这种支架构建的方式有望为胆管细胞的增殖分化提供良好的基质,并为人工胆管体内植入提供一个可动态检测体内状态的模型,但仍需要进一步的突破来解决胆管上皮细胞化的问题。

### 2.2 天然脱细胞基质人工胆管

脱细胞基质材料是机体组织经脱细胞处理后得到的细胞外基质,在组织修复和再生研究中得到广泛的应用。小肠黏膜下层(SIS)富含I、III型胶原及纤维连接蛋白,具有良好的生物相容性并含有多种生长因子,可诱导组织再生。2002年,ROSEN等<sup>[22]</sup>应用猪SIS修复了胆道肠吻合位置静脉曲张出血导致的胆管缺失。SIS植入动物体内5个月后实现完全降解,并在人工胆管植入部位出现

了新生的胆管组织,周围纤维增生极少。但是GOMEZ等<sup>[23]</sup>对其研究结果提出质疑,认为SIS用于修复胆管缺损,会产生胆汁渗漏引起组织粘连,强烈的免疫反应引发的炎症,以及其他复杂的问题。2015年,陈刚等<sup>[24]</sup>用脱细胞真皮基质对猪胆道缺损进行修补实验。修补后6周和24周取胆管补片及其周围组织,进行免疫组织化学与逆转录PCR检测,结果显示脱细胞基质修复胆道损伤可促进血管及胆管上皮的再生,且不增加瘢痕的形成。2020年,SHANG等<sup>[25]</sup>用牛的输尿管经脱细胞处理后得到输尿管脱细胞基质支架,然后用质量分数0.2%~2.0%的戊二醛溶液处理后得到输尿管脱细胞基质人工胆管,并在广西巴马小型猪体内植入并修复猪的胆总管上约2 cm的节段性缺损;术后所有实验动物均存活至观察终点,术后6或12个月对动物实施安乐死。检测结果显示动物肝功能基本正常,人工胆管表面有明显的胆管上皮层,黏膜下结缔组织和平滑肌再生,无明显免疫排斥反应。

### 2.3 复合可降解人工胆管

胶原是哺乳动物体内含量最多的一类蛋白质,由于具有优越的生物相容性和安全性,胶原被认为是最有用的生物材料之一。胶原被广泛用于药物-基因递送系统和组织工程学应用研究中。2007年,NAKASHIMA等<sup>[26]</sup>设计了一种由聚丙烯和网状胶原复合得到的新型人工胆管。并在比格犬的胆总管中部进行胆道移植并评估了这种人工胆管作为胆管组织再生支架的可行性。一只犬在手术后8个月死于胆道狭窄,其他犬在胆管造影中显示长期通畅,具有良好的胆汁引流效果。2012年,LI等<sup>[27]</sup>将人碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)连接在胶原结合域(CBD)形成复合物,并在猪肝外胆管损伤模型中证实胶原/CBD-bFGF复合生物材料在短期和长期观察中均能显著促进损伤部位的肝外胆管再生,且不会引起结构变形或肝功能障碍,对肝外胆管损伤有修复作用。2013年,ALONSO等<sup>[28]</sup>研制了一种内径4 mm、壁厚1 mm的管状三维胶原支架,并在胶原支架的外壁涂覆2%的琼脂糖水凝胶以防止胆汁渗漏,在豚鼠体内替代肝外胆管,分别于移植后1、3和6个月进行组织学和生理学检测,观察到了再生的类似正常胆道组织。

由人工合成的聚合物材料、天然脱细胞基质材料及其复合物构建的可降解人工胆管研发大大促进了胆管修复与再生研究的发展,但仍未达到可应用于临床的要求,人工胆管的研究还需要新的突破。

## 3 种植细胞的组织工程化人工胆管

为了使人工胆管支架植入体内后快速上皮细胞化,

种植了细胞的人工胆管支架被应用于胆道修复的研究中。2012年,MIYAZAWA等<sup>[29]</sup>报道了用聚糖酸纤维增强的聚乳酸和聚丙烯的共聚物制备得到可吸收人工胆管,将从猪胸膜中提取的自体骨髓细胞种植到生物吸收聚合物的管状支架的内部,在杂交猪体内进行可吸收人工胆管的植入和胆管修复实验。结果显示,体内植入6个月后,观察到新生胆管的形态与原生普通胆管的形态几乎相同,而新胆管与原生导管的CK19的染色相同。同时,实验结果也表明,自体骨髓细胞的种植与否对胆管修复无明显促进作用。原因可能是胆汁中的胆汁酸对细胞有明显的毒性作用<sup>[30-31]</sup>,导致在支架上直接种植的自体骨髓细胞难以存活,无法扩增实现人工胆管支架内壁内皮细胞化。

用传统二维培养难以实现原代胆道上皮细胞的培养与扩增,因此,用细胞培养基质材料和原代胆道上皮细胞构建胆道上皮类器官成为了新的研究方向<sup>[32-33]</sup>。类器官是在体外用3D培养技术对干细胞或器官祖细胞进行诱导分化,形成在结构和功能上都类似目标器官或组织的三维细胞复合体,是近年来干细胞研究领域取得的最关键的进展之一。2017年,SAMPAZIOTIS等<sup>[32]</sup>报道了一种从肝外胆道中分离培养原代胆道上皮细胞的方法,构建了肝外胆道上皮类器官(ECOs),这种ECOs能表达关键的胆道标记物,如细胞角蛋白CK7,细胞角蛋白CK19, $\gamma$ -谷氨酰转氨酶(GGT)与囊性纤维化的跨膜传导调节剂(CFTR)。并在体外维持碱性磷酸酶和GGT的活性。用这种ECOs与生物可降解高密度胶原支架构建组织工程化人工胆管,并在小鼠胆道缺损模型中进行修复研究,结果表明这种人工胆管在小鼠体内可形成具有胆道特征的组织样结构。该研究表明,胆道上皮细胞可以在体外进行培养和扩增,同时保持其胆道细胞的转录特征和功能特征,胆道上皮类器官在胆管组织修复与再生应用中具有独特的潜力。2021年,SAMPAZIOTIS等<sup>[34]</sup>的研究报道表明,肝外胆道上皮类器官中培养的原代人胆管细胞丢失了转录多样性。然而,将ECOs移植回肝内胆道时,胆管细胞的类器官仍然可恢复其体内特征,并在移植后修复人肝内胆管。该研究为胆管细胞类器官可用于修复人胆管上皮提供了实验依据。将人工胆管的研究推向了一个新的高度,为开发出新型人工胆管提供了新的参考依据。

## 4 总结和展望

综上所述,非降解型人工胆管由于其材料不可降解,在植入体内替代天然胆管的过程中必然会引起移植部位周围组织增生、内膜增生和胆道狭窄,进而导致胆汁淤滞

和反复的胆道感染,无法长时间应用于体内。不含细胞的可降解人工胆管可在植入体内后逐渐发生降解,减少植入部位对机体的异物刺激,但由于其不含生物活性物质,胆道上皮层的重建缓慢,往往导致新生胆管组织过度增生并在移植部位形成疤痕组织,并导致胆管狭窄。促进胆道上皮层和新生胆管组织的快速形成有望解决胆管狭窄这一棘手问题。

胆道上皮类器官用于小鼠胆道重建的研究已经展现出其在胆管组织修复与再生应用中的巨大潜力,并在人肝内胆管的修复研究中展现出独特的潜能。将胆道上皮类器官与可降解支架复合制备新型人工胆管有望构建出新型可用于大动物的组织工程化人工胆管。但其中仍有多方面的问题亟需解决,包括:促进胆道上皮类器官中的细胞分化形成胆道上皮层、促进胆道上皮类器官中的细胞分化形成新生胆道组织、调控人工胆管材料的降解速度与新生组织形成速度匹配、调控人工胆管材料的力学性能以防组织修复过程中的胆汁淤积等。在组织工程化人工胆管的构建中,细胞因子等生物活性物质的添加,有利于促进胆道上皮层和新生胆管组织的形成。具有可控降解速度和良好顺应性的人工胆管支架材料的开发是确保组织再生过程中维持胆道系统正常生理功能的必要条件。

\* \* \*

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参 考 文 献

- [1] BIJL E J, BHARWANI K D, HOUWEN R H J, *et al.* The long-term outcome of the Kasai operation in patients with biliary atresia: A systematic review. *Neth J Med*, 2013, 71(4):170-173.
- [2] HOPKINS P C, YAZIGI N, NYLUND C M. Incidence of biliary atresia and timing of hepatopertoenterostomy in the United States. *J Pediatr*, 2017, 187: 253-257[2021-01-17]. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.05.006>.
- [3] PEARSE H E. Vitallium tubes in biliary surgery. *Ann Surg*, 1942, 115(6): 1031-1042.
- [4] GULATI S M, IYENGAR B, THUSOO T K, *et al.* Use of dacron velour in choledochoplasty—An experimental-study. *Am Surgeon*, 1983, 49(8): 440-445.
- [5] HUGHES J F, LONTZ J F. Correction of biliary obstruction using a novel polytetrafluoroethylene artificial bile duct. *Del Med J*, 1964, 36(7): 150-159.
- [6] HARTUNG H, KIRCHNER R, BABA N, *et al.* Histological, laboratory, and X-ray findings after repair of the common bile duct with a Teflon graft. *World J Surg*, 1978, 2(5): 639-642.
- [7] MENDELOWITZ D S, BEAL J M. Expanded polytetrafluoroethylene in reconstruction of the canine biliary system. *Am J Surg*, 1982, 143(2): 221-224.
- [8] RUKA M, ROWINSKI W A, LIPSKI M, *et al.* Expanded polytetrafluoroethylene grafts in restoring bile drainage in dogs. *Z Exp Chir Transplant Kunstliche Organe*, 1987, 20(6): 317-323.
- [9] GOMEZ N A, ALVAREZ L R, MITE A, *et al.* Repair of bile duct injuries with Gore-Tex vascular grafts: experimental study in dogs. *J Gastrointest Surg*, 2002, 6(1): 116-120.
- [10] 皋岚雅, 焦成文, 王坚, 等. 复合型人工胆管实验研究. *肝胆胰外科杂志*, 2010, 22(6): 450-452.
- [11] 黄华新, 王琛, 裴芳君, 等. 真丝人造胆管替代胆总管的实验研究. *兰州医学院学报*, 1999, 25(1): 36-38.
- [12] 许建衡, 郭光华, 张津, 等. 聚氨酯胆管假体的制作. *世界华人消化杂志*, 2000, 8(7): 817-818.
- [13] 刘凯, 王广义, 刘松阳, 等. 氟橡胶246B制成仿生阀门人工胆管植入犬体内的生物学效应. *中国组织工程研究与临床康复*, 2009, 13(21): 4113-4117.
- [14] GINSBERG G, COPE C, SHAH J, *et al.* In vivo evaluation of a new bioabsorbable self-expanding biliary stent. *Gastrointest Endosc*, 2003, 58(5): 777-784.
- [15] 王敬, 孟波, 周宁新, 等. 可降解聚乳酸支架在胆管损伤治疗中作用的实验研究. *中华肝胆外科杂志*, 2004, 10(12): 841-843.
- [16] MIYAZAWA M, TORII T, TOSHIMITSU Y, *et al.* A tissue-engineered artificial bile duct grown to resemble the native bile duct. *Am J Transplant*, 2005, 5(6): 1541-1547.
- [17] AIKAWA M, MIYAZAWA M, OKADA K, *et al.* Regeneration of extrahepatic bile duct—Possibility to clinical application by recognition of the regenerative process. *J Smooth Muscle Res*, 2007, 43(6): 211-218.
- [18] AIKAWA M, MIYAZAWA M, OKADA K, *et al.* M1894 Development of an artificial bile duct made of bioabsorbable polymer to be used for treatment of biliary stenosis. *Gastroenterology*, 2008, 134(4): A-805.
- [19] TASHIRO H, OGAWA T, ITAMOTO T, *et al.* Synthetic bioabsorbable stent material for duct-to-duct biliary reconstruction. *J Surg Res*, 2009, 151(1): 85-88.
- [20] PARK S H, KANG B K, LEE J E, *et al.* Design and fabrication of a thin-walled free-form scaffold on the basis of medical image data and a 3D printed template: Its potential use in bile duct regeneration. *ACS Appl Mater Interfaces*, 2017, 9(14): 12290-12298.
- [21] LI H H, YIN Y X, XIANG Y, *et al.* A novel 3D printing PCL/GelMA scaffold containing USPIO for MRI-guided bile duct repair. *Biomed Mater*, 2020, 15(4): 045004[2021-01-17]. <https://doi.org/10.1088/1748-605X/ab797a>.
- [22] ROSEN M. Small intestinal submucosa as a bioscaffold for biliary tract regeneration. *Surgery*, 2002, 132(3): 480-486.
- [23] GOMEZ N A, ZAPATIER J A, VARGAS P E. Re: "Small intestinal submucosa as a bioscaffold for biliary tract regeneration". *Surgery*, 2004, 135(4): 460.
- [24] 陈刚, 白建华, 朱新锋等. 脱细胞真皮基质修复猪胆管缺损: 促进血管及胆管上皮再生. *中国组织工程研究与临床康复*, 2015, 19(43): 6940-6945.

- [25] SHANG H, ZENG J P, WANG S Y, *et al.* Extrahepatic bile duct reconstruction in pigs with heterogenous animal-derived artificial bile ducts: A preliminary experience. *World J Gastroenterol*, 2020, 26(46): 7312–7324.
- [26] NAKASHIMA S, NAKAMURA T, MIYAGAWA K, *et al.* *In situ* tissue engineering of the bile duct using polypropylene mesh-collagen tubes. *Int J Artif Organs*, 2007, 30(1): 75–85.
- [27] LI Q, TAO L, CHEN B, *et al.* Extrahepatic bile duct regeneration in pigs using collagen scaffolds loaded with human collagen-binding bFGF. *Biomaterials*, 2012, 33(17): 4298–4308.
- [28] ALONSO A J P, RIVAS C D, ROMERO I M, *et al.* Tissue-engineering repair of extrahepatic bile ducts. *J Surg Res*, 2013, 179(1): 18–21.
- [29] MIYAZAWA M, AIKAWA M, OKADA K, *et al.* Regeneration of extrahepatic bile ducts by tissue engineering with a bioabsorbable polymer. *J Artif Organs*, 2012, 15(1): 26–31.
- [30] SCHIER F, SCHIER C, GEHRKE I, *et al.* Biliary atresia—Bile-acids and prostaglandin-E2 in cell-cultures of bile-duct epithelia. *Eur J Pediatr Surg*, 1993, 3(4): 213–216.
- [31] NAKAJIMA T, OKUDA Y, CHISAKI K, *et al.* Bile acids increase intracellular Ca<sup>2+</sup> concentration and nitric oxide production in vascular endothelial cells. *Br J Pharmacol*, 2000, 130(7): 1457–1467.
- [32] SAMPAZIOTIS F, JUSTIN A W, TYSOE O C, *et al.* Reconstruction of the mouse extrahepatic biliary tree using primary human extrahepatic cholangiocyte organoids. *Nat Med*, 2017, 23(8): 954–963.
- [33] ZHANG Y, SHARMA A, JOO D J, *et al.* Autologous adipose tissue-derived mesenchymal stem cells introduced by biliary stents or local immersion in porcine bile duct anastomoses. *Liver Transplant*, 2020, 26(1): 100–112.
- [34] SAMPAZIOTIS F, MURARO D, TYSOE O C, *et al.* Cholangiocyte organoids can repair bile ducts after transplantation in the human liver. *Science*, 2021, 371(6531): 839–846.

(2021-03-19收稿, 2021-10-09修回)

编辑 吕熙