《中华消化内镜杂志》校样

·短篇论著·

活检胆管上皮内瘤变对肝外胆管癌诊断的启示和早筛模型的构想

吴昭逸[1,2]　宋田成[1,2]　王斌[1,2]　王蕾[1,2]　王文静[1,2]　丛羽晨[1,2]　王佳[1,2]　黄伊宁[2]
张心怡[3]　张月娟[3]　邵世宏[3]　于海洋[4]　毛庆东[2]　薛魁金[2]　綦鹏[2]　刘力宾[2]
刘俊衡[2]　谭军英[2]　鞠辉[2]　何宝国[2]　毛涛[2]　田宇彬[2]　曹彬[2]
[1]青岛大学青岛医学院，青岛 266000；[2]青岛大学附属医院消化内科，青岛 266000；[3]青岛大学附属医院病理科，青岛 266000；[4]青岛大学附属医院影像科，青岛 266000
通信作者：曹彬，Email：qycaobin@126.com

【提要】 探讨胆管上皮内瘤变（biliary intraepithelial neoplasia，BilIN）在胆管癌（cholangiocarcinoma，CCA）诊断中的临床价值，重点分析其提示潜在浸润性癌变的临床警示意义，并提出构建CCA早筛模型的初步设想。回顾2025年1月至6月青岛大学附属医院收治的4例术前活检病理诊断为BilIN的不明原因胆管狭窄患者资料，结合临床表现、血清CA19-9水平、影像学（CT/MRI/MRCP）、胆道子镜、ERCP、EUS表现及病理特征进行综合分析。4例患者影像学及内镜检查均提示胆管狭窄伴上游扩张。患者中，低级别异型增生（BilIN-1）3例，术后病理证实为浸润性胆管腺癌（其中2例为T4分期），而非单纯的癌前病变；高级别异型增生（BilIN-3）1例，CA19-9持续>1 000 U/mL，高度怀疑癌变，因高龄而未手术。本研究结果揭示了表浅活检存在局限性，即使是低级别BilIN，也可能存在浸润性癌，需综合CA19-9动态变化、影像学特征及内镜下表现，提高CCA的早期诊断率。未来希望构建融合检验、影像、内镜及病理多维信息的早筛模型，以克服活检局限性。

【关键词】 胆管肿瘤；　胆管上皮癌；　早期诊断；　影像引导活检；　多相筛查
基金项目：青岛大学临床医学+X科研项目（QDFY+X2023114）

Clinical insights into the diagnosis of extrahepatic cholangiocarcinoma from biopsy-confirmed biliary intraepithelial neoplasia and a conceptual framework for early detection modeling

Wu Zhaoyi[1,2], Song Tiancheng[1,2], Wang Bin[1,2], Wang Lei[1,2], Wang Wenjing[1,2], Cong Yuchen[1,2], Wang Jia[1,2], Huang Yining[2], Zhang Xinyi[3], Zhang Yuejuan[3], Shao Shihong[3], Yu Haiyang[4], Mao Qingdong[2], Xue Kuijin[2], Qi Peng[2], Liu Libin[2], Liu Junheng[2], Tan Junying[2], Ju Hui[2], He Baoguo[2], Mao Tao[2], Tian Zibin[2], Cao Bin[2]
[1]Qingdao Medical College, Qingdao University, Qingdao 266000, China; [2]Department of Gastroenterology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266000, China; [3]Department of Pathology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266000, China; [4]Department of Radiology, The Affiliated Hospital of Qingdao University, Qingdao 266000, China
Corresponding author: Cao Bin, Email:qycaobin@126.com

【Abstract】 To explore the clinical value of biliary intraepithelial neoplasia (BilIN) in the diagnosis of cholangiocarcinoma (CCA), with a focus on its warning significance for potential invasive carcinoma, and to propose a preliminary concept for establishing an early screening model for CCA. Data of four patients with unexplained biliary strictures who were diagnosed as having BilIN based on preoperative biopsy in the Affiliated Hospital of Qingdao University from January to June 2025 were retrospectively reviewed. Comprehensive analyses were conducted based on clinical manifestations, serum CA19-9 levels, imaging findings (CT/MRI/MRCP), cholangioscopy, performance of endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP) and endoscopic ultrasonography (EUS), and pathological features. Imaging and endoscopic examinations revealed biliary strictures with upstream dilation in all four patients. Among them, three cases

DOI：10.3760/cma.j.cn321463-20251222-00361
收稿日期　2025-12-22　　**本文编辑**　周昊
引用本文：吴昭逸，宋田成，王斌，等. 活检胆管上皮内瘤变对肝外胆管癌诊断的启示和早筛模型的构想[J]. 中华消化内镜杂志，XXXX，XX(XX)：1-7. DOI：10.3760/cma.j.cn321463-20251222-00361.

《中华消化内镜杂志》校样

of low-grade dysplasia (BilIN-1) were confirmed as invasive CCA based on postoperative pathology (including two cases staged as T4), rather than isolated precancerous lesions. The remaining patient, who had high-grade dysplasia (BilIN-3), presented with persistently elevated CA19-9 exceeding 1 000 U/mL, highly suspected of malignancy; however, surgery was not performed due to advanced age. This finding revealed the limitations of superficial biopsy, suggesting that even low-grade BilIN may harbor invasive carcinoma. To improve early diagnosis of CCA, a comprehensive evaluation combining dynamic changes in CA19-9 levels, imaging characteristics, and endoscopic findings is necessary. Future efforts aim to develop an early screening model integrating multidimensional information from testing, imaging, endoscopy, and pathology to overcome the limitations of biopsies.

【**Key words**】 Bile duct neoplasms; Cholangiocarcinoma; Early diagnosis; Image-guided biopsy; Multiphasic screening

Fund program: Clinical Medicine+X Scientific Research Project of Qingdao University (QDFY+X2023114)

胆管癌(cholangiocarcinoma,CCA)起源于胆管上皮细胞和胆管周围腺体,根据解剖部位,CCA被分为肝内胆管癌(intrahepatic cholangiocarcinoma, iCCA)和肝外胆管癌(extrahepatic cholangiocarcinoma,eCCA)[1-2]。CCA是一种具有高度侵袭性和预后差的恶性肿瘤,五年生存率仅22%[3]。近年来,尽管对于CCA生物学行为和病理学特征的研究逐渐深入,早期CCA的概念仍无可被广泛接受的定义。对于eCCA,由于局限于肝外胆管纤维肌层患者的术后生存率显著优于侵达或超过外膜层患者,部分学者仍沿用“侵犯局限于胆管纤维肌层的癌”这一概念[4-6]。CCA早期仅表现为腹痛、不适等非特异性症状,血清学、影像学、内镜下检查敏感度和特异度均有限,活检是确诊的唯一方法[7],导致许多患者在确诊时已失去早期干预的机会[8]。

在CCA的病理学研究中,胆管上皮内瘤变(biliary intraepithelial neoplasia,BilIN)被认为是CCA发生过程中的一个重要病理阶段[9]。BilIN可根据细胞和核异型的程度及上皮内范围分为3个等级,即BilIN-1(低级别异型增生)、BilIN-2(中级别异型增生)、BilIN-3(高级别异型增生),而BilIN-3被认为是原位癌[10-11]。一项对55例胆管腺癌患者肿瘤切除边缘的分析研究显示,53%的边缘检测到BilIN,提示二者之间可能存在密切联系[12]。本研究拟通过回顾不明原因胆管狭窄患者的病例资料,探讨BilIN在eCCA诊断中的临床价值,阐述eCCA的胆道镜活检病的临床启示,并结合其实验室检查、影像学检查、镜下表现、内镜逆行胰胆管造影(endoscopic retrograde cholangiopancreatography,ERCP)特征、超声内镜(endoscopic ultrasonography,EUS)以及病理特征简要提出构建CCA早筛模型的设想和方向。

一、资料与方法

1.病例资料

选择2025年1月至2025年6月青岛大学附属医院接诊的不明原因胆管狭窄患者,纳入标准:(1)术前接受ERCP和(或)胆道子镜检查,并通过活检病理明确诊断为BilIN;(2)患者临床资料(包括病史、影像学检查、实验室检查等)完整;(3)签署知情同意书者。排除标准:(1)既往或同时患有其他部位恶性肿瘤者;(2)合并其他胆道疾病(如胆管炎、胆管良性狭窄等)者;(3)术前接受过其他非标准治疗(如化疗、放疗等)可能影响病理诊断或疾病进程者。

2.检查及治疗方法

(1)胆道子镜联合ERCP X线辅助活检技术:切开刀和导丝进行选择性胆管插管成功后,通过胆道子镜光学系统直视观察胆管内部情况,同时结合X线透视,进一步明确病变位置、范围及形态,精确获取组织样本。

(2)腹腔镜下病损切除术:通过腹腔镜全面探查腹腔,明确胆管病损的范围及与周围组织的关系。分离并保护门静脉、肝动脉,解剖胆总管,了解胆管受侵犯的情况,切除相应病损部位。

二、结果

本研究共纳入不明原因胆管狭窄患者4例。

患者A,男,59岁,因腹痛半月,于2025年2月1日入院。患者既往体健,初诊为胆总管结石合并胆管炎、胆囊结石合并胆囊炎,次日查糖类抗原19-9(carbohydrate antigen 19-9,CA19-9)36.4 U/mL。2月4日超声内镜检查示胆总管上段扩张,直径约11.4 mm,中上段管腔内可见多发等回声偏高回声团块影,后方无声影,胆囊壁增厚,胆囊内可见多发点状及小片状团块影(图1A)。2月5日行ERCP取石术,术中发现胆总管下段稍狭窄(图1B)。因合并胆囊结石于2月25日行腹腔镜下胆囊切除术(图1C),术后恢复良好,出院前拔除胆管塑料支架。3月10日因腹痛、黄疸再次入院,复查CA19-9>1000 U/mL,较上次入院明显升高。3月11日MRCP示胆总管上端扩张,下端显示欠清,肝内外胆管、主胰管轻度扩张(图1D)。3月20日行ERCP造影示胆总管上段扩张直径15 mm,下端细线样狭窄,其内未见充盈缺损,肝内胆管轻度扩张,胆囊未显影,于胆总管末端X线辅助下活检(图1E、1F)。病理示胆总管末端黏膜组织呈慢性炎,周边炎性渗出组织内见低级别异型增生胆管上皮(图1G)。遂于3月25日行腹腔镜下胰十二指肠+胆囊切除术,术后病理诊断为胆管下段低分化腺癌(图1H),肿瘤大小2.5 cm×1.5 cm,浸润胆管壁,深度>1.2 cm,侵达十二指肠浅肌层及胰腺组织,累及胰腺组织周边脂肪组织;周围器官切缘(-),脉管侵犯(-),神经侵犯(+),周围淋巴结未见癌转移。患者

《中华消化内镜杂志》校样

术后无治疗相关并发症，于4月10日出院。

患者B，男，71岁，因上腹胀2个月余、腹痛1个月，于2025年2月16日入院。患者既往体健，2月17日查CA19-9为28.36 U/mL，行MRCP示胆总管上段-肝门区胆管移行区节段性狭窄（图2A）。2月20日行超声内镜检查示于胆总管上段及肝门部胆管可见管壁偏心性增厚、管腔狭窄，

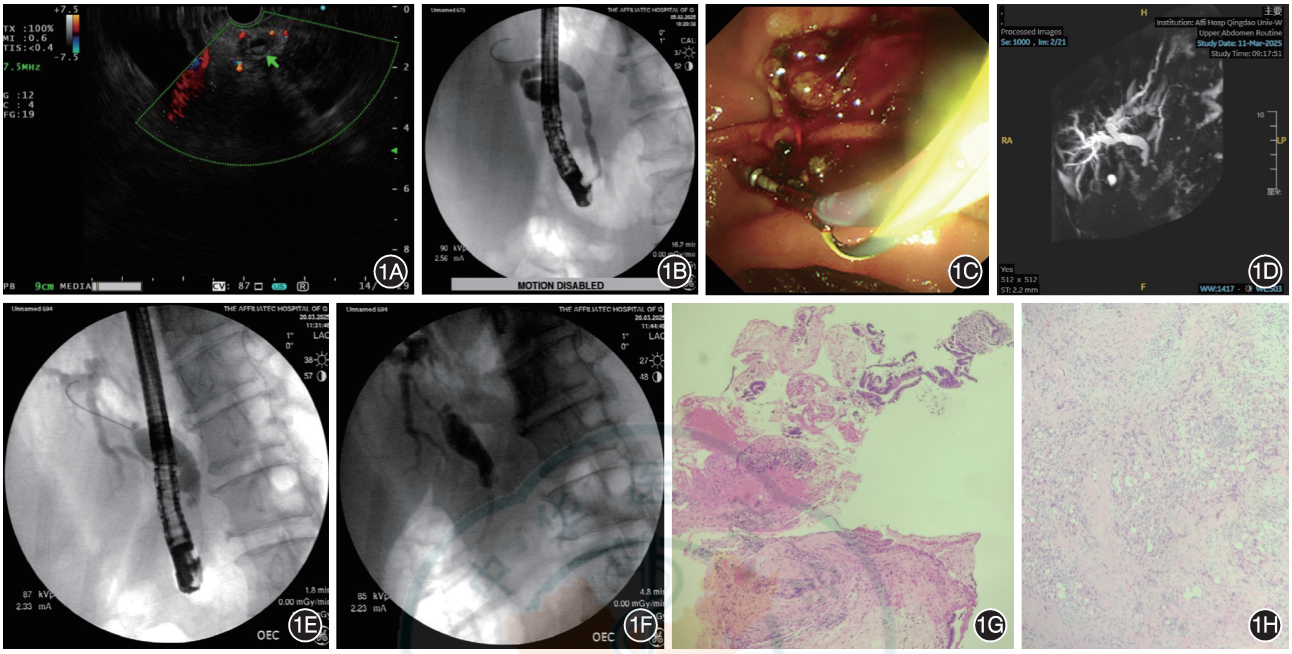


图1　患者A诊治过程　1A：超声内镜检查示胆总管上段扩张，中上段管腔内可见多发等回声偏高回声团块影；1B：第1次ERCP造影示胆总管多发结石及胆总管下段稍狭窄；1C：ERCP取石术；1D：MRCP示胆总管上端扩张，下端显示欠清；1E：第2次ERCP造影示胆总管上段扩张直径15 mm，下端细线样狭窄，肝内胆管轻度扩张；1F：支架位置适当，胆汁引流通畅；1G：ERCP联合X线活检标本　HE　×100；1H：腹腔镜术后标本　HE　×100

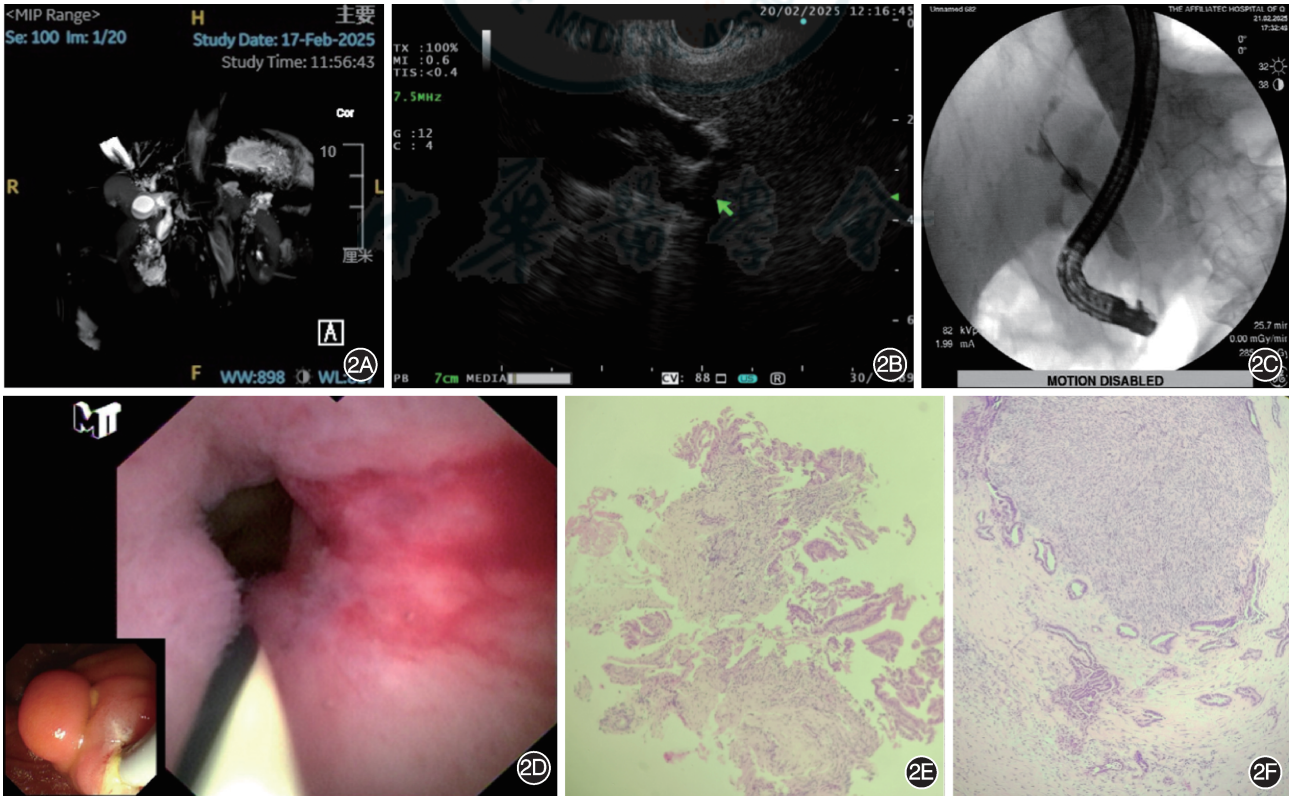


图2　患者B诊治过程　2A：MRCP示胆总管上段-肝门区胆管移行区节段性狭窄，肝内胆管扩张；2B：超声内镜检查示胆总管上段及肝门部胆管可见管壁偏心性增厚、管腔狭窄，狭窄处可见一低回声病变，内部回声欠均匀；2C：ERCP示肝总管近端细线样狭窄，狭窄段长约10 mm，远侧肝内胆管略扩张；2D：胆道子镜示肝总管环周狭窄，黏膜充血水肿糜烂；2E：胆道子镜活检标本　HE　×100；2F：腹腔镜术后标本　HE　×100

《中华消化内镜杂志》校样

狭窄处可见一低回声病变，内部回声欠均匀，部分病变似进入左肝内胆管，近端胆管明显扩张，肝内胆管扩张（图2B）。2月21日行ERCP造影示胆总管及肝总管下段未见异常，肝总管近端细线样狭窄，狭窄段长约10 mm，远侧肝内胆管略扩张（图2C）。进入胆道子镜，见肝总管环周狭窄，黏膜充血水肿糜烂，左右肝管开口未见异常，狭窄远端胆总管黏膜光滑，直视下用活检钳于狭窄部取组织4块（图2D）。病理示肝总管黏膜组织呈慢性炎，局灶上皮呈低级别上皮内瘤变（图2E）。遂于3月11日行腹腔镜探查中转开腹术+胆囊切除术+胆管病损切除术，术后病理诊断为胆管中分化腺癌（图2F），肿瘤大小为2.5 cm×2.0 cm×1.0cm，浸润深度约8 mm，周围器官切缘（-），脉管侵犯（-），神经侵犯（+），周围淋巴结未见癌转移。患者术后无治疗相关并发症，于3月20日出院。

患者C，男，67岁，因上腹痛2个月余，于2025年4月9日入院。患者既往糖尿病10余年，查CA19-9为61.09 U/mL，4月10日行MRCP、ERCP造影示胆总管下段狭窄，狭窄段长约2.5 cm，细线样，近侧胆总管、肝总管及肝内胆管扩张，肝总管直径约13 mm（图3A、3B）。沿导丝行乳头小切开，扩张狭窄段，子镜位于入口处，无法继续进入，远眺似可见绒毛样物，遂于狭窄处上中下部取病理组织3块，于胆总管放置塑料胆道支架1根。病理示胆总管下段狭窄处少许黏膜组织，可见几个腺体有异型，可疑为异型增生（图3C）。4月17日行腹腔镜下胰十二指肠切除术+胆囊切除术，术后病理诊断为胆管中分化腺癌（图3D），肿瘤大小为2.5*0.8cm，侵透胆管壁达周围胰腺组织，深度5mm，周围器官切缘（-），脉管侵犯（-），神经侵犯（+），周围淋巴结未见癌转移。术后患者无治疗相关并发症。4月29日患者出院。

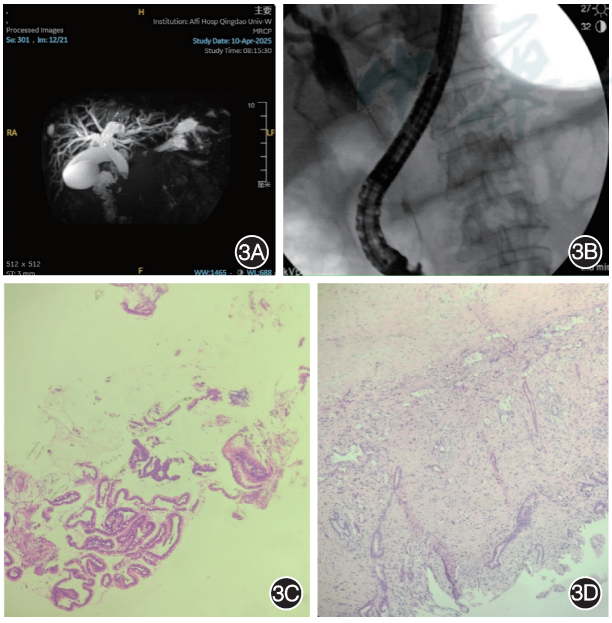


图3　患者C诊治过程　3A：MRCP示胆总管胰腺段锥状闭塞伴其以上胆系梗阻扩张；3B：ERCP造影示胆总管下段狭窄，狭窄段长约2.5 cm，近侧胆总管、肝总管及肝内胆管扩张；3C：胆道子镜活检标本　HE　×100；3D：腹腔镜术后标本　HE　×100

患者D，女，92岁，因反复上腹痛10 d，于2025年4月15日入院。患者既往体健，曾于4月14日行MRCP示部分胆管扩张，走行迂曲，胆囊轮廓显示不清（图4A）。于4月15日行ERCP示胆总管扩张直径约11 mm，其内可见多枚充盈缺损，大者大小约9 mm×10 mm（图4B）。肝内胆管呈软藤状，胆囊未显影，取石成功后，留置支架于胆总管，胆汁引流通畅。术后患者病情稳定，一般情况可，4月17日出院。之后患者因上腹痛伴发热再次入住我院，查CA19-9>1 000 U/mL，于5月22日再次行ERCP，胆道子镜进入胆管，于肝门部胆管其中一个分支见结石嵌顿，胆道子镜直视下反复液电碎石取石后，见此支胆管壁结节样增生，活检1块（图4C）。造影及胆道子镜均示胆总管未见明显充盈缺损。病理示肝内胆管见少量高级别异型增生腺体及细胞（图4D）。术后患者腹痛缓解，一般情况可。因患者高龄，家属拒绝外科手术，目前随访中。

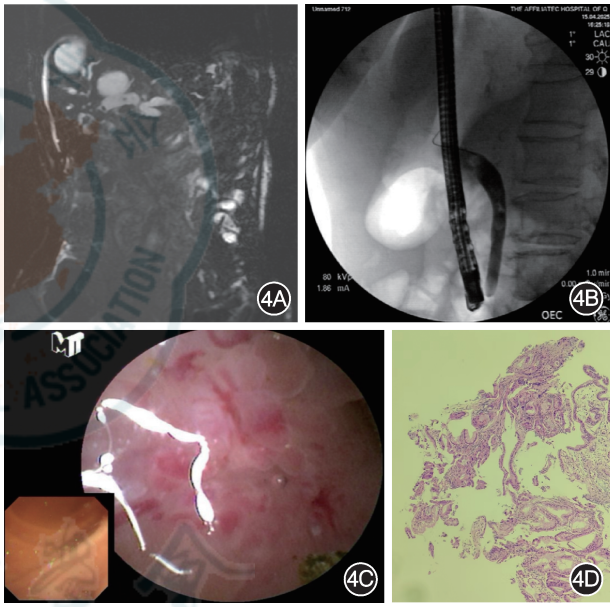


图4　患者D诊治过程　4A：MRCP示部分胆管扩张，走行迂曲，胆囊轮廓显示不清；4B：ERCP造影示胆总管扩张，其内可见多枚充盈缺损，肝内胆管呈软藤状，胆囊未显影；4C：胆道子镜直视下见胆管壁结节样增生，活检1块；4D：胆道子镜活检标本　HE　×100

4例患者相关指标对比，见表1。

讨论　本研究中4例术前活检诊断为BilIN的患者，3例为低级别病变（BilIN-1），术后病理均证实为浸润性腺癌，其中2例为T4分期；1例高级别病变（BilIN-3），因高龄而拒绝手术，仅随访。可见，BilIN不仅是CCA的癌前病变，在某些情况下可能已存在CCA。该发现凸显了胆道活检技术的局限性：由于表浅活检在深度和范围上的限制，难以准确反映病变的全貌，极易低估肿瘤浸润深度。病例A的CA19-9在短期内从36.4 U/mL升至>1 000 U/mL，以及病例D的持续性异常高水平，均为我们提供了重要的恶性提示。此外，影像学检查提示的胆管壁增厚、明确狭窄及上游胆管扩张等特征，以及胆道子镜下观察到的黏膜异常（如充血水

《中华消化内镜杂志》校样

表1　各病例相关指标对比

编号	临床表现	CA19-9	影像学	胆道子镜表现	子镜活检	术后病理
患者A	腹痛半月	初次入院36.4 U/mL，再次入院>1 000 U/mL	胆总管上端扩张，下端细线样狭窄，肝内外胆管、主胰管轻度扩张	未行子镜	胆总管末端黏膜组织呈慢性炎症，周边炎性渗出组织内见低级别异型增生胆管上皮	胆管下段低分化腺癌，肿瘤大小25 mm×15 mm，浸润胆管壁，深度>12 mm，侵达十二指肠浅肌层及胰腺组织，累及胰腺组织周边脂肪组织；神经侵犯(+)
患者B	上腹胀2个月余，腹痛1个月	28.36 U/mL	胆总管上段-肝门区胆管移行区节段性狭窄，狭窄段长约10 mm，管壁偏心性增厚，近端胆管明显扩张，肝内胆管扩张	肝总管环周狭窄，黏膜充血水肿糜烂，左右肝管开口未见异常，狭窄远端胆总管黏膜光滑	肝总管黏膜组织呈慢性炎，局灶上皮呈低级别上皮内瘤变	胆管中分化腺癌，肿瘤大小为25 mm×20 mm×10 mm，浸润深度约8 mm，神经侵犯(+)
患者C	上腹痛2个月余	61.09 U/mL	胆总管下段狭窄，狭窄段长约25 mm，细线样，近侧胆总管、肝总管及肝内胆管扩张，肝总管直径约13 mm	子镜于入口处远眺似可见绒毛样物	胆总管下段狭窄处有少许黏膜组织，可见几个腺体有异型，可疑为异型增生	胆管中分化腺癌，肿瘤大小为25 mm×8 mm，侵透胆管壁达周围胰腺组织，深度5 mm，神经侵犯(+)
患者D	反复上腹痛10 d	>1 000 U/mL	胆总管扩张直径约11 mm，其内可见多枚充盈缺损，大者大小约9 mm×10 mm。肝内胆管呈软藤状	胆管壁结节样增生	肝内胆管见少量高级别异型增生腺体及细胞	家属拒绝外科手术

肿、结节或乳头样隆起、血管迂曲扩张及组织脆性增加），共同构成了需要高度警惕的恶性特征。这些结果强烈表明，胆管活检发现的BilIN，即便是低级别，其临床意义也可能远不止于癌前病变，也应被视为一个关键的“危险信号”，提示其深部可能已经存在浸润性癌灶，临床决策需保持高度警惕，而绝不能仅依赖于活检的病理分级。

基于本组病例的诊疗经验，我们认为当前单一诊断模式（尤其是依赖表浅活检病理分级），在准确评估胆管病变性质及分期方面存在显著局限性。要突破这一诊断瓶颈，未来对胆管癌前病变及早期癌的鉴别势必依赖于多维度信息的交叉验证与整合。据此，我们尝试提出一个胆管癌早筛模型的初步构想，旨在融合检验学、影像学、内镜学及病理学等多维度特征，通过系统整合提高早期诊断准确性。

在检验学方面，研究发现CA19-9敏感度和特异度相比于新标志物有限[13]。因此，除动态监测CA19-9外，还应纳入新兴生物标志物如miR-150、miR-9等microRNA指标，以及CRP/PIGR/VWF等蛋白质组合[14-16]。这些标志物在既往研究中显示出优异的诊断性能，如血清样本中，miR-150与CA19-9联合后灵敏度提升至93.33%，特异度96.88%[14]，CRP/PIGR/VWF组合在区分CCA与健康对照组时AUC可达0.992[16]；胆汁样本中，miR-9表达显著升高，诊断CCA的灵敏度88.9%，特异度100%，是目前表现较优的miRNA[15]。通过建立多标志物联合评分系统，可显著提高诊断的敏感度和特异度。

影像学评估层面，有类似病例报道BillN的影像学表现。如CT表现为胆管扩张，胆管壁增厚，增厚程度各病例有所不同，可伴周围淋巴结轻度肿胀；ERCP或MRCP表现为胆管扩张和病变处充盈缺损，提示狭窄存在[17-19]。最终早筛模型的构建需要超越传统的形态学观察，深入挖掘定量影像特征。重点关注CT/MRI/MRCP中的胆管壁厚度、异常强化模式、上游胆管扩张程度等特征[20-22]。近年来，影像组学分析技术的兴起使得从医学图像中提取大量人眼难以识别的定量特征成为可能，机器学习算法构建预测模型在肝外胆管癌的术前分期预测中展现出良好的应用潜力，有望显著提升CCA早期筛查的诊断准确性[23-24]。

胆道子镜、ERCP和超声内镜（EUS）共同构成了评估胆管病变的多维内镜体系，各自具有不可替代的诊断价值。胆道子镜提供腔内直接可视化观察，能够精确识别黏膜形态特征、异常血管模式以及组织脆性等细微改变[25-26]；ERCP则可动态展示胆道解剖结构和狭窄部位，辅助病变定位及引导靶向活检[27]；而EUS能够清晰显示胆管壁层次结构、浸润深度及周围淋巴结情况，可在超声引导下完成细针穿刺抽吸，实现组织学诊断与分期[28]。本研究中，病例胆道镜下BilIN表现为黏膜充血水肿糜烂，发生颗粒状、乳头状、结节状、增生性等改变，伴或不伴胆管狭窄或者镜下可见触之易出血，病变表面微血管结构呈现血管扩张、不规则血管出现等异常变化。文献报道显示，BilIN在内镜下可表现为大致正常黏膜、细微颗粒感或局部增厚充血，也可呈平坦、微乳头状或假乳头状结构，部分可见扩张迂曲的血管[17-19]。而CCA在内镜下视觉表现常为菜花样的肿物、不规则的结节样变或乳头状隆起，黏膜表面常见扭曲扩张的血管、溃烂及自发性出血，常伴有坏死渗出物。其中，血管迂曲扩张、腔内隆起性病变及黏膜脆性增加与恶性病变更为相关[29]。既往研究显示，BillN在ERCP中可表现为胆囊管短暂不规则狭窄，可伴填充缺陷和胆总管扩张[17,19]。相比之下，CCA多表现为长段、不规则、不对称的狭窄[30]，与BilIN的局限性或轻度狭窄有所不同，本研究病例多表现为病变段狭窄，伴或不伴充盈缺损，病变近端胆管扩张。EUS检查中，本研究中有2例患者显示管壁增厚、管腔狭窄，可伴异常回声及近端胆管扩张。既往研究也指出，BilIN在EUS中可表现为管壁增厚或接近正常，伴管腔狭窄和回声异常[17-18]。而CCA则通常表现为低回声或不均匀回声的胆管壁增厚或肿块，可能伴有胆管狭窄或梗阻上游胆管扩张[28]。为有效整合上述多模态内镜信息，可借鉴“Mendoza分类”理念[29]，构建一套

《中华消化内镜杂志》校样

视觉评估与量化评分体系，从而将传统依赖经验的主观内镜观察转化为客观、可重复的诊断指标，提升对早期癌变和浸润风险判读的准确性与一致性。根据以上病例并结合相关过去报道我们目前将CCA的早期镜下表现总结为：(1)胆管黏膜颜色改变，表面不规则，但边界相对清晰；(2)小的结节样、乳头样隆起，表面可能呈现细颗粒状或分叶状等；(3)血管迂曲扩张，脆性增加；(4)可能伴有胆管狭窄或阻塞等。

病理学诊断方面，需要在现有BilIN分级系统基础上，进一步探索深度学习辅助诊断的潜力[10]。通过数字病理切片分析，提取细胞核形态、排列方式、核质比等微观特征，建立客观、可重复的病理评估体系[31]。

所有上述多维指标应通过机器学习算法进行有机整合，建立风险预测模型。该模型需能输出个体化的风险评分，用于区分需密切随访的高危病变和需立即手术干预的高度可疑病变，为临床决策提供量化支持。但要强调的是，上述模型仅为基于现有证据和本组病例经验的初步设想，其验证与优化有赖于大规模前瞻性研究的支持。

利益冲突　所有作者声明不存在利益冲突

作者贡献声明　吴昭逸：研究实施，资料收集，数据整理，统计学分析，论文撰写；宋田成，王斌，王蕾，王文静，丛羽晨，王佳，黄伊宁，张心怡：同等贡献，研究实施，资料收集，文献整理；张月娟，邵世宏，于海洋，毛庆东，薛魁金，綦鹏，刘力宾，刘俊衡，谭军英，鞠辉，何宝国，毛涛，田字彬：资料搜集，文献指导，数据整理；曹彬：研究设计与指导，论文审阅与修改，经费支持

参　考　文　献

[1] Brindley PJ, Bachini M, Ilyas SI, et al. Cholangiocarcinoma[J]. Nat Rev Dis Primers, 2021, 7(1): 65. DOI: 10.1038/s41572-021-00300-2.

[2] Banales JM, Marin J, Lamarca A, et al. Cholangiocarcinoma 2020: the next horizon in mechanisms and management[J]. Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 2020, 17(9): 557-588. DOI: 10.1038/s41575-020-0310-z.

[3] Siegel RL, Kratzer TB, Giaquinto AN, et al. Cancer statistics, 2025[J]. CA Cancer J Clin, 2025, 75(1):10-45. DOI: 10.3322/caac.21871.

[4] Cha JM, Kim MH, Lee SK, et al. Clinicopathological review of 61 patients with early bile duct cancer[J]. Clin Oncol (R Coll Radiol), 2006, 18(9): 669-677. DOI: 10.1016/j. clon. 2006. 07.005.

[5] Cha JM, Kim MH, Jang SJ. Early bile duct cancer[J]. World J Gastroenterol, 2007, 13(25): 3409-3416. DOI: 10.3748/wjg.v13.i25.3409.

[6] Kijima H, Wu Y, Yosizawa T, et al. Pathological characteristics of early to advanced gallbladder carcinoma and extrahepatic cholangiocarcinoma[J]. J Hepatobiliary Pancreat Sci, 2014, 21(7):453-458. DOI: 10.1002/jhbp.72.

[7] Selvaggi F, Lopetuso LR, Delli Pizzi A, et al. Diagnosis of Cholangiocarcinoma: The New Biological and Technological Horizons[J]. Diagnostics (Basel), 2025, 15(8): 1011. DOI: 10.3390/diagnostics15081011.

[8] Caragut RL, Ilie M, Cabel T, et al. Updates in Diagnosis and Endoscopic Management of Cholangiocarcinoma[J]. Diagnostics (Basel), 2024, 14(5):490. DOI: 10.3390/diagnostics14050490.

[9] Desjonqueres E, Campani C, Marra F, et al. Preneoplastic lesions in the liver: Molecular insights and relevance for clinical practice[J]. Liver Int, 2022, 42(3): 492-506. DOI: 10.1111/liv.15152.

[10] Zen Y, Adsay NV, Bardadin K, et al. Biliary intraepithelial neoplasia: an international interobserver agreement study and proposal for diagnostic criteria[J]. Mod Pathol, 2007, 20(6): 701-709. DOI: 10.1038/modpathol.3800788.

[11] Zen Y, Aishima S, Ajioka Y, et al. Proposal of histological criteria for intraepithelial atypical/proliferative biliary epithelial lesions of the bile duct in hepatolithiasis with respect to cholangiocarcinoma: preliminary report based on interobserver agreement[J]. Pathol Int, 2005, 55(4): 180-188. DOI: 10.1111/j.1440-1827.2005.01816.x.

[12] Matthaei H, Lingohr P, Strässer A, et al. Biliary intraepithelial neoplasia (BilIN) is frequently found in surgical margins of biliary tract cancer resection specimens but has no clinical implications[J]. Virchows Arch, 2015, 466(2): 133-141. DOI: 10.1007/s00428-014-1689-0.

[13] Macias R, Kanzaki H, Berasain C, et al. The Search for Risk, Diagnostic, and Prognostic Biomarkers of Cholangiocarcinoma and Their Biological and Clinicopathologic Significance[J]. Am J Pathol, 2025, 195(3): 422-436. DOI: 10.1016/j.ajpath.2024.06.013.

[14] Salem P, Ghazala RA, El Gendi AM, et al. The association between circulating MicroRNA-150 level and cholangiocarcinoma[J]. J Clin Lab Anal, 2020, 34(11):e23397. DOI: 10.1002/jcla.23397.

[15] Shigehara K, Yokomuro S, Ishibashi O, et al. Real-time PCR-based analysis of the human bile microRNAome identifies miR-9 as a potential diagnostic biomarker for biliary tract cancer[J]. PLoS One, 2011, 6(8):e23584. DOI: 10.1371/journal.pone.0023584.

[16] Lapitz A, Azkargorta M, Milkiewicz P, et al. Liquid biopsy-based protein biomarkers for risk prediction, early diagnosis, and prognostication of cholangiocarcinoma[J]. J Hepatol, 2023, 79(1):93-108. DOI: 10.1016/j.jhep.2023.02.027.

[17] Miyabe K, Notohara K, Asano G, et al. Early Detection of High-grade Biliary Intraepithelial Neoplasia (BilIN-3) in the Cystic Duct Visualized by SpyGlass DS Cholangioscopy[J]. Intern Med, 2021, 60(1):47-52. DOI: 10.2169/internalmedicine.5072-20.

[18] Kato N, Yamaguchi A, Kamada H, et al. High-grade biliary intraepithelial neoplasia localized in the distal bile duct diagnosed via peroral cholangioscopy: A rare case report[J]. Medicine (Baltimore), 2024, 103(51): e40993. DOI: 10.1097/MD.0000000000040993.

[19] Yoshida N, Aoyagi T, Kimura Y, et al. A rare case of symptomatic grossly-visible biliary intraepithelial neoplasia mimicking cholangiocarcinoma[J]. World J Surg Oncol, 2019, 17(1):191. DOI: 10.1186/s12957-019-1737-y.

[20] Dooms GC, Kerlan RK, Hricak H, et al. Cholangiocarcinoma: imaging by MR[J]. Radiology, 1986, 159(1): 89-94. DOI: 10.1148/radiology.159.1.3006122.

[21] Maetani Y, Itoh K, Watanabe C, et al. MR imaging of intrahepatic cholangiocarcinoma with pathologic correlation [J]. AJR Am J Roentgenol, 2001, 176(6): 1499-1507. DOI: 10.2214/ajr.176.6.1761499.

[22] Vanderveen KA, Hussain HK. Magnetic Resonance Imaging of cholangiocarcinoma[J]. Cancer Imaging, 2004, 4(2): 104-115. DOI: 10.1102/1470-7330.2004.0018.

《中华消化内镜杂志》校样

[23] Yang C, Huang M, Li S, et al. Radiomics model of magnetic resonance imaging for predicting pathological grading and lymph node metastases of extrahepatic cholangiocarcinoma[J]. Cancer Lett, 2020, 470: 1-7. DOI: 10.1016/j. canlet. 2019. 11.036.

[24] Huang X, Shu J, Yan Y, et al. Feasibility of magnetic resonance imaging-based radiomics features for preoperative prediction of extrahepatic cholangiocarcinoma stage[J]. Eur J Cancer, 2021, 155:227-235. DOI: 10.1016/j.ejca.2021.06.053.

[25] Tanisaka Y, Hawes R. Peroral cholangioscopy: past, present and future[J]. Clin Endosc, 2025, 58(3): 360-369. DOI: 10.5946/ce.2024.306.

[26] Chin MW, Byrne MF. Update of cholangioscopy and biliary strictures[J]. World J Gastroenterol, 2011, 17(34): 3864-3869. DOI: 10.3748/wjg.v17.i34.3864.

[27] Adler DG, Baron TH, Davila RE, et al. ASGE guideline: the role of ERCP in diseases of the biliary tract and the pancreas [J]. Gastrointest Endosc, 2005, 62(1): 1-8. DOI: 10.1016/j. gie.2005.04.015.

[28] Strongin A, Singh H, Eloubeidi MA, et al. Role of endoscopic ultrasonography in the evaluation of extrahepatic cholangiocarcinoma[J]. Endosc Ultrasound, 2013, 2(2): 71-76. DOI: 10.4103/2303-9027.117690.

[29] Kahaleh M, Gaidhane M, Shahid HM, et al. Digital single-operator cholangioscopy interobserver study using a new classification: the Mendoza Classification (with video)[J]. Gastrointest Endosc, 2022, 95(2): 319-326. DOI: 10.1016/j. gie.2021.08.015.

[30] Park MS, Kim TK, Kim KW, et al. Differentiation of extrahepatic bile duct cholangiocarcinoma from benign stricture: findings at MRCP versus ERCP[J]. Radiology, 2004, 233(1):234-240. DOI: 10.1148/radiol.2331031446.

[31] Chakrabarti S, Rao US. Lightweight neural network for smart diagnosis of cholangiocarcinoma using histopathological images[J]. Sci Rep, 2023, 13(1): 18854. DOI: 10.1038/ s41598-023-46152-6.