

· 基础研究 ·

基于磁示踪技术标记定位结直肠肿瘤的实验研究

吝怡^{1,2,3} 樊茜^{2,3} 马佳^{3,4} 邓博^{3,5} 牟星宜^{3,5} 朱森林^{2,3} 吴玉伟^{2,3} 康诗然^{3,5}
马锋³ 吕毅^{1,3} 严小鹏^{1,3}

¹西安交通大学第一附属医院肝胆外科 710061; ²西安交通大学启德书院 710061; ³西安交通大学第一附属医院精准外科与再生医学国家地方联合工程研究中心 710061; ⁴陕西省人民医院肿瘤外科, 西安 710068; ⁵西安交通大学宗谦书院 710061

通信作者: 严小鹏, Email: yanxiaopeng99@163.com

【摘要】 目的 设计基于磁示踪技术、用于结直肠肿瘤标记定位的磁体, 通过动物实验验证其可行性和安全性。**方法** 用于结直肠肿瘤标记定位的磁体包括示踪磁体和寻踪磁体两部分, 均为圆环状钕铁硼磁体。以 8 只健康 Beagle 犬为动物模型, 结肠镜下假定结直肠不同部位为肿瘤位置, 利用内镜下软组织夹将示踪磁体送至假定的肿瘤附近, 并钳夹固定于肿瘤附近的肠壁。24 h 后行腹腔镜手术, 经主操作孔置入寻踪磁体于待切除的结直肠附近, 寻踪磁体与示踪磁体相吸, 从而完成腹腔镜下手术时对肿瘤位置的定位和识别。**结果** 成功设计并加工了示踪磁体与寻踪磁体, 均采用 N45 烧结钕铁硼加工而成, 表面镍镀层, 示踪磁体与寻踪磁体在零距离时的吸力为 16 N。8 只 Beagle 犬均顺利接受结肠镜下示踪磁体的留置, 24 h 后均未出现示踪磁体脱落、移位等。腹腔镜下置入寻踪磁体后, 两个磁体迅速精准相吸, 顺利完成对肿瘤所在部位的定位, 术中未出现任何副损伤。**结论** 基于磁示踪技术的结肠镜联合腹腔镜结直肠肿瘤定位操作简单、定位准确、安全可行。

【关键词】 结直肠肿瘤; 结肠镜检查; 腹腔镜检查; 磁示踪技术

基金项目: 国家自然科学基金(81700545); 陕西省自然科学基金基础研究计划(2017JQ8021); 中央高校基本科研业务费专项资金(xjj2018jchz14)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20200128-00380

Study of colorectal neoplasms localization based on magnetic tracer technique in an animal model

Lin Yi^{1,2,3}, Fan Qian^{2,3}, Ma Jia^{3,4}, Deng Bo^{3,5}, Mou Xingyi^{3,5}, Zhu Senlin^{2,3}, Wu Yuwei^{2,3}, Kang Shiran^{3,5}, Ma Feng³, Lyu Yi^{1,3}, Yan Xiaopeng^{1,3}

¹Department of Hepatobiliary Surgery, The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China; ²Qide College, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China; ³National Local Joint Engineering Research Center for Precision Surgery & Regenerative Medicine, The First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China; ⁴Department of Surgical Oncology, Shaanxi Provincial People's Hospital, Xi'an 710068, China; ⁵Zonglian College, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, China

Corresponding author: Yan Xiaopeng, Email: yanxiaopeng99@163.com

【Abstract】 Objective To design magnets to locate colorectal neoplasms based on magnetic tracer technology, and to test its feasibility and safety by animal experiments. **Methods** The magnets used for endoscopic localization of colorectal tumors consist of a tracer magnet and a pursuit magnet, both of which are ring-shaped Nd-Fe-B magnets. Eight healthy Beagle dogs were used as animal models. Tumor locations were assumed in the different parts of the colon and rectum under colonoscopy. The tracer magnet was sent to the hypothetical tumors by endoscopic soft tissue clamp and fixed near the tumors. After 24 hours, laparoscopic surgery was performed under general anesthesia. The pursuit magnet was inserted near the resected colon or rectum through the main operating hole. The tracer magnet was absorbed to the pursuit magnet to identify the location of tumors. **Results** The tracer magnet and pursuit magnet were successfully designed and processed.

The suction force between the tracer magnet and the pursuit magnet at zero distance was 16 N. All the 8 Beagle dogs successfully received indwelling of magnets under colonoscopy, and no magnets fell off after 24 hours. After the placement of pursuit magnet under laparoscopy, the two magnets attracted each other rapidly and accurately, and successfully completed localization of tumor site without any damage during the operation. **Conclusion** Colonoscopy combined with laparoscopy for colorectal neoplasms localization based on magnetic tracer technique is simple, accurate, safe and feasible.

【Key words】 Colorectal neoplasms; Colonoscopy; Laparoscopy; Magnetic tracer technique

Fund program: National Natural Science Foundation of China (81700545); Natural Science Basic Research Plan of Shaanxi Province (2017JQ8021); Fundamental Scientific Research Fund for Central Universities (xjj2018jchz14)

DOI: 10.3760/cma.j.cn321463-20200128-00380

结直肠癌是我国常见恶性肿瘤,发病率呈上升趋势,每年新发病例和死亡病例数居第五位,其诊断和治疗仍强调以早期诊断和手术为主的综合治疗^[1]。结直肠原位癌可行内镜黏膜下剥离术(ESD)^[2]。针对 ESD 不能切除的结直肠肿瘤,患者可行腹腔镜下肠段及相应系膜切除^[3]。但结直肠肿瘤早期往往病灶较小,腹腔镜下手术切除时依靠腔镜器械探查确定肿瘤位置时难度极大。腹腔镜手术前结肠镜下肿瘤定位常用的方法有金属钛夹标记法^[4]、黏膜下染色剂注射法^[5]等。金属钛夹标记法优点是操作简单,缺点是难以快速在术中找到钛夹位置。黏膜下染色剂注射较金属钛夹标记法难度增加,其优点是着色部位易识别,缺点是并发症较多,包括局灶性腹膜炎、注射部位血肿或脓肿形成等^[5]。磁示踪技术是利用磁体间特殊的磁力和磁场,通过寻踪装置对示踪磁体的位置进行定位,以实现疾病诊断和治疗目的^[6]。磁示踪技术目前在临床上主要用于乳腺癌前哨淋巴结示踪^[7]。根据磁示踪技术的基本原理,我们创新性地提出了将磁示踪技术用于内镜下结直肠肿瘤标记定位,并通过动物实验对其可行性和安全性进行验证,现介绍如下。

材料与方法

1.材料:健康 Beagle 犬 8 只,体重 8~12 kg,雌雄不限,由西安交通大学实验动物中心提供。电子胃镜系统(西安西川医疗器械有限公司),可旋转重复开闭软组织夹(南微医学科技股份有限公司)。示踪磁体(tracer magnet, TM)设计为圆环形,外径 6 mm,高 7 mm,中央孔直径 2.2 mm;寻踪磁体(pursuit magnet, PM)也为圆环形,外径 10 mm,高 5 mm,中央孔直径 3.5 mm。示踪磁体和寻踪磁体均由 N48 烧结钕铁硼经机械加工而成,表面镍镀层处理,磁体委托咸阳金山电气有限公司加工。该实验符

合实验动物伦理要求,经西安交通大学动物实验伦理委员会批准,批准号:NO. XJTULAC2019-1002。

2.方法:(1)术前准备:实验犬适应性喂养 1 周后,术前 48 h 开始予流食喂养,术前 12 h 予进饮聚乙二醇电解质散剂水溶液进行肠道准备。(2)结肠镜下留置示踪磁体:3%戊巴比妥钠(1 mL/kg)腹腔注射麻醉满意后仰卧位固定,心电监测生命体征。经肛门进结肠镜扫查结直肠,分别于乙状结肠、降结肠、横结肠、升结肠各选 2 处为假定肿瘤病灶所在部位,然后退出结肠镜;经内镜活检孔进和谐夹,和谐夹钳头出活检孔后将示踪磁体的束缚线固定于和谐夹夹口部位。经肛进结肠镜将和谐夹与示踪磁体一起送至拟定病灶附近,张开钳口钳夹于肠壁,释放夹头,此时示踪磁体通过和谐夹和束缚线固定于肿瘤病灶附近,退出结肠镜。(3)腹腔镜下放置寻踪磁体:结肠镜下留置示踪磁体 24 h 后行腹腔镜手术。术前常规禁食 12 h,禁饮 4 h。实验犬全身麻醉满意后仰卧位固定,建立气腹及戳孔,进镜探查腹腔后,于主操作孔送入寻踪磁体至病变节段肠管附近,寻踪磁体可与示踪磁体隔着肠壁自动相吸,此时腹腔镜下所见结肠浆膜面的磁体所在位置即为病变所在位置。

3.观察及评价指标:结肠镜及腹腔镜手术操作者评价示踪磁体和寻踪磁体置入的可行性和便捷性;观察示踪磁体和寻踪磁体留置后有无脱落、移位;观察结肠镜和腹腔镜放置磁体过程中有无副损伤发生等。

4.统计分析:使用描述性统计学方法对数据进行汇总整理。

结 果

1.磁性定位装置:示踪磁体质量 1.226 g,表面

场 0.17 T; 寻踪磁体质量 2.514 g, 表面场 0.18 T。示踪磁体和寻踪磁体实物见图 1。两者磁体零距离时吸力 16 N。内镜下软组织夹与示踪磁体的推送方法见图 2 所示。

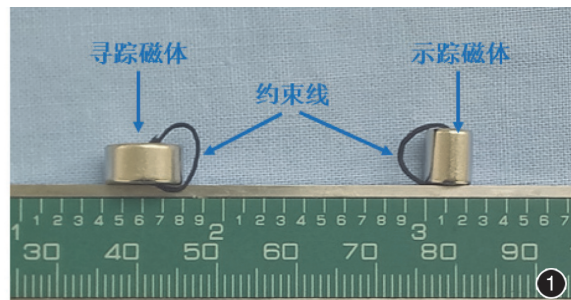


图 1 示踪磁体及寻踪磁体实物图

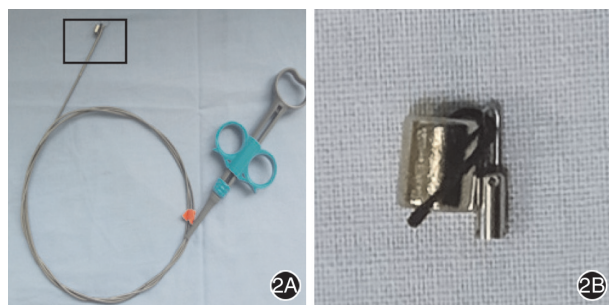


图 2 示踪磁体与内镜下软组织夹 2A: 示踪磁体与内镜下软组织夹整体外观图; 2B: 软组织夹释放后状态

2. 手术操作: 8 只 Beagle 犬均成功进行了假定结肠肿瘤定位标记, 其中乙状结肠、降结肠、横结肠、升结肠各 2 处。术中实验犬生命体征平稳, 磁体放置过程顺利, 未见出血、脱落、意外相吸等现象, 无副损伤发生。其中结肠镜下留置示踪磁体的时间为 1~2 min, 腹腔镜下放置寻踪磁体到与示踪磁体相吸的时间为 1~1.5 min。结肠镜及腹腔镜下操作过程见图 3。

讨 论

ESD 无法切除的部分早期结直肠肿瘤由于病灶较小, 腹腔镜术中难以扪及定位, 加之结肠迂曲冗长、腹腔游离度大、肠管本身伸缩范围也较大, 造成结肠镜检查时定位的镜身长度与实际病灶距肛门距离存在着较大不一致性。另外外科解剖结构与结肠镜下定位标志有所不同, 因此增加了实际手术中对病变的定位难度^[8]。术前结肠镜下金属钛夹定位标记是目前常用方法之一, 操作简单、临床安全性确切, 但缺点是金属钛夹自身体积较小, 术

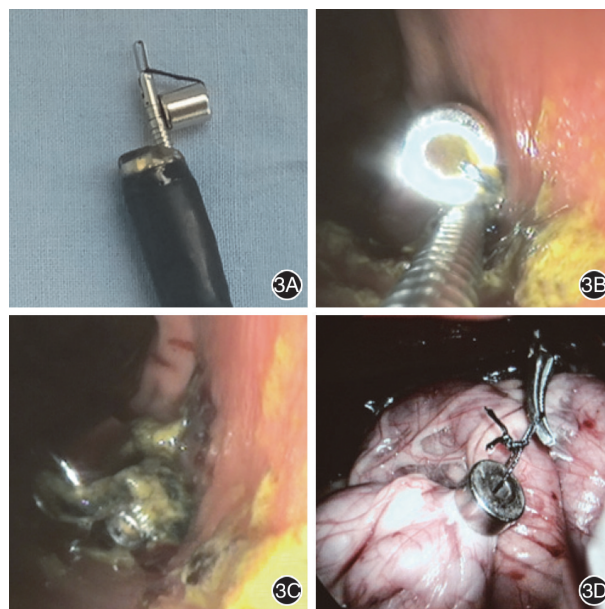


图 3 手术操作过程 3A: 软组织夹穿过胃镜活检孔并加载示踪磁体; 3B: 示踪磁体送至结肠; 3C: 软组织夹钳夹肠壁后释放, 示踪磁体留置肠腔内; 3D: 腹腔镜放置寻踪磁体后, 寻踪磁体与结肠内示踪磁体相吸

中不易扪及, 有时甚至需要借助术中腹部 X 线检查来协助定位。

磁外科作为一种新兴的临床诊疗新技术, 历经 40 余年的发展, 经历了实验验证阶段、自由探索阶段, 业已进入学科建设阶段^[6], 其特殊形式的磁场力特点赋予其诸多应用领域, 包括磁压榨血管吻合^[9-11]、磁压榨胆肠吻合^[12-13]、磁压榨胃肠吻合^[14-15]、磁压迫血流阻断^[16]、先天性食管闭锁磁压榨吻合^[17]、良性胆道狭窄磁压榨疏通^[18-19]、磁锚定技术辅助胆囊切除^[20]等。磁示踪技术是借助磁体间特殊的磁力和磁场, 通过寻踪装置(包括磁体、顺磁性非磁材料、磁场监测装置等)对示踪磁体(可以为液态磁性材料、固态磁体或顺磁性材料)的位置进行定位的临床诊疗技术, 目前还未见将磁示踪技术用于消化道肿瘤定位的相关报道。本实验首次将磁示踪技术用于结直肠肿瘤标记定位, 显示出良好的定位效果。示踪磁体和寻踪磁体最终相吸压迫结直肠肠壁, 磁体借此固定牢靠。本实验中, 采用圆环状结构设计, 满足了磁体设计“西安原则”中的功能性原则、可加工原则、可操作性原则、风险最小化原则, 并且符合磁力学基本规律的原则^[21]。示踪磁体和寻踪磁体采用环状结构设计可方便绑线, 利于磁体经结肠镜和腹腔镜置入。磁体采用轴向充磁, 磁体吸合时可获得最大稳定性。

在磁性材料方面,本实验选用了目前磁力学性能最佳的钕铁硼永磁材料。钕铁硼具有很高的磁能积,在提供相同吸力的情况下,与其他磁性材料相比其体积可以做到最小,质量也可大大降低,这样极大方便了示踪磁体的置入。根据磁外科中磁体留置时间的划分,在消化道磁示踪技术中寻踪磁体属于暂时留置,示踪磁体属于短期留置^[22]。因此对磁体的表面改性要求不高,现有表面改性工艺可满足基本需求。

本实验中借助内镜下钛夹来完成示踪磁体的留置,无需特殊器械、操作简单、留置效果可靠,未出现脱落、移位等意外事件发生。寻踪磁体绑线后,利用腹腔镜下分离钳钳夹后经腹壁戳卡可顺利置入,置入后寻踪磁体即可与结直肠内的示踪磁体自动相吸,完成定位功能。实验结果显示,本方法与现有的钛夹标记法、染料注射法相比,不但未增加操作难度,而且极大地提高了定位效率。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] 中华医学会外科学分会腹腔镜与内镜外科学组,中华医学会外科学分会结直肠外科学组,中国医师协会外科医师分会结直肠外科医师委员会,等. 腹腔镜结直肠癌根治术操作指南(2018 版)[J]. 中华消化外科杂志, 2018, 17(9): 877-885. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752. 2018. 09. 001.
- [2] 赵青川, 李纪鹏, 洪流. 结直肠手术中微创技术和理念的进展[J]. 中华结直肠疾病电子杂志, 2014, 3(5): 4-7. DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-3224. 2014. 05. 02.
- [3] 刘健培, 黄品婕, 陈图锋, 等. 内镜无法切除的结直肠息肉腹腔镜手术前定位方法对比研究[J]. 中华消化外科杂志, 2014, 13(8): 621-624. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1673-9752. 2014. 08. 008.
- [4] 蔡正昊, 郑民华, 马君俊, 等. 腹腔镜结直肠手术前钛夹标记定位的指征探讨[J]. 腹腔镜外科杂志, 2015, 20(3): 161-166.
- [5] 刘立刚, 刘务华, 姚鹏飞, 等. 结肠肿瘤术前经内镜注射染色剂定位的临床应用进展[J]. 中华消化内镜杂志, 2016, 33(12): 894-896. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232. 2016. 12. 026.
- [6] 严小鹏, 商澎, 史爱华, 等. 磁外科学体系的探索与建立[J]. 科学通报, 2019, 64(8): 815-826.
- [7] Douek M, Klaase J, Monypenny I, et al. Sentinel node biopsy using a magnetic tracer versus standard technique: the SentiMAG Multicentre Trial [J]. Ann Surg Oncol, 2014, 21(4): 1237-1245. DOI: 10.1245/s10434-013-3379-6.
- [8] 孙彩龙, 王成, 贾国盈. 内镜下钛夹定位在胃肠疾病手术前准备中的应用[J]. 中华消化内镜杂志, 2006, 23(6): 453. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-5232. 2006. 06. 020.
- [9] Yan X, Fan C, Ma J, et al. Portacaval shunt established in six dogs using magnetic compression technique [J]. PLoS One, 2013, 8(9): e76873. DOI: 10.1371/journal.pone.0076873.
- [10] Wang HH, Ma J, Wang SP, et al. Magnetic Anastomosis Rings to Create Portacaval Shunt in a Canine Model of Portal Hypertension [J]. J Gastrointest Surg, 2019, 23(11): 2184-2192. DOI: 10.1007/s11605-018-3888-5.
- [11] Yan XP, Liu WY, Ma J, et al. Extrahepatic portacaval shunt via a magnetic compression technique: a cadaveric feasibility study [J]. World J Gastroenterol, 2015, 21(26): 8073-8080. DOI: 10.3748/wjg.v21.i26.8073.
- [12] Fan C, Yan XP, Liu SQ, et al. Roux-en-Y choledochojunostomy using novel magnetic compressive anastomats in canine model of obstructive jaundice [J]. Hepatobiliary Pancreat Dis Int, 2012, 11(1): 81-88. DOI: 10.1016/s1499-3872(11)60129-x.
- [13] Liu XM, Yan XP, Zhang HK, et al. Magnetic Anastomosis for Biliojunostomy: First Prospective Clinical Trial [J]. World J Surg, 2018, 42(12): 4039-4045. DOI: 10.1007/s00268-018-4710-y.
- [14] Ma F, Ma J, Ma S, et al. A novel magnetic compression technique for small intestinal end-to-side anastomosis in rats [J]. J Pediatr Surg, 2019, 54(4): 744-749. DOI: 10.1016/j.jpedsurg. 2018. 07. 011.
- [15] An Y, Zhang Y, Liu H, et al. Gastrojejunal anastomosis in rats using the magnetic compression technique [J]. Sci Rep, 2018, 8(1): 11620. DOI: 10.1038/s41598-018-30075-8.
- [16] 严小鹏, 吕毅, 马锋, 等. 磁性压迫腹部大血管血流阻断系统的研制 [J]. 中国医疗器械杂志, 2014, 38(2): 107-109. DOI: 10.3969/j.issn.1671-7104. 2014. 02. 007.
- [17] MBB E, Qvist N, Rasmussen L. Magnetic Compression Anastomosis in Long-Gap Esophageal Atresia Gross Type A: A Case Report [J]. European J Pediatr Surg Rep, 2018, 6(1): e37-37e39. DOI: 10.1055/s-0038-1649489.
- [18] 严小鹏, 史爱华, 王善佩, 等. 磁压榨技术治疗复杂性胆道狭窄的临床应用探索 [J]. 中华肝胆外科杂志, 2019, 25(3): 237-240. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1007-8118. 2019. 03. 021.
- [19] 李宇, 孙昊, 严小鹏, 等. 磁压榨吻合治疗六例良性胆管狭窄 [J]. 中华消化杂志, 2018, 38(12): 848-851. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1432. 2018. 12. 012.
- [20] Rivas H, Robles I, Riquelme F, et al. Magnetic surgery: results from first prospective clinical trial in 50 patients [J]. Ann Surg, 2018, 267(1): 88-93. DOI: 10.1097/SLA.0000000000002045.
- [21] 邱明龙, 高慧敏, 叶丹, 等. 磁体差异性结构设计在磁压榨技术中的应用分析 [J]. 中国医疗设备, 2019, 34(3): 1-4, 8. DOI: 10.3969/j.issn.1674-1633. 2019. 03. 001.
- [22] 刘豪, 付珊, 付琴琴, 等. 医用钕铁硼体内置入表面改性研究现状 [J]. 现代生物医学进展, 2019, 19(1): 175-179. DOI: 10.13241/j.cnki.pmb. 2019. 01. 038.

(收稿日期: 2020-01-28)

(本文编辑: 朱悦)