

纳米炭示踪剂在腹腔镜辅助近端进展期胃癌根治术中应用

杨帅帅¹, 李海玲¹, 崔景利², 郭英英¹, 赵春武¹, 孙作成²

[摘要] **目的:** 比较在腹腔镜下近端进展期胃癌根治术中应用纳米炭示踪剂的优势与不足, 探讨纳米炭示踪剂应用的可行性。**方法:** 选取接受纳米炭引导下腹腔镜辅助近端进展期胃癌根治术治疗的病人 40 例(纳米炭组), 并选择同时期未用纳米炭示踪剂的病人 40 例(对照组), 比较 2 组病人手术时间、术中出血量、术后排气时间、术后住院时间、术后并发症、清扫淋巴结数目、淋巴结黑染数目、淋巴结转移数目、 $<5\text{ mm}$ 淋巴结数目、淋巴结直径等指标。**结果:** 2 组在手术时间、术中出血量、术后排气时间、术后住院时间、围手术期并发症发生率差异均无统计学意义($P > 0.05$)。纳米炭组在淋巴结平均检出数、黑染淋巴结转移率、直径 $<5\text{ mm}$ 淋巴结数、最小淋巴结直径均高于对照组($P < 0.01$), 纳米炭组黑染淋巴结转移率高于未黑染淋巴结转移率($P < 0.01$)。**结论:** 在腹腔镜辅助近端进展期胃癌根治术中, 纳米炭示踪剂安全有效, 可提高淋巴结检出数目及淋巴结转移率。

[关键词] 胃肿瘤; 胃癌根治术; 腹腔镜; 纳米炭示踪剂

[中图分类号] R 735 **[文献标志码]** A **DOI:** 10.13898/j.cnki.issn.1000-2200.2017.05.023

Application of the nanocarbon tracer assisted by laparoscopy in radical gastrectomy of advanced proximal gastric cancer

YANG Shuai-shuai¹, LI Hai-ling¹, CUI Jing-li², GUO Ying-ying¹, ZHAO Chun-wu¹, SUN Zuo-cheng²

(1. Clinical Medical College, Weifang Medical University, Weifang Shandong 261053; 2. Department of General Surgery, The People's Hospital of Weifang, Weifang Shandong 261000, China)

[Abstract] **Objective:** To compare the advantages and disadvantages of the application of nanocarbon tracer assisted by laparoscopy in radical gastrectomy of advanced proximal gastric cancer, and explore the feasibility of the nanocarbon tracer application. **Methods:** Forty advanced proximal gastric cancer patients treated with nanocarbon tracer assisted by laparoscopy and 40 patients treated without nanocarbon tracer were divided into the nanocarbon group and control group, respectively. The operation time, peroperative bleeding, postoperative exhaust time and hospital stay, postoperative complications, number of the dissecting, black-dyed and metastasis of lymph nodes, and number of lymph nodes with less than 5 mm in diameter between two groups were compared. **Results:** There were not significant differences in the operation time, intraoperative blood loss, postoperative exhaust time and hospital stay, and incidence rate of postoperative complications between two groups ($P > 0.05$). The average number of the positive lymph nodes, metastasis rate of the black-dyed lymph nodes, number of lymph nodes with less than 5 mm in diameter, and minimum diameter of lymph nodes in nanocarbon group were significantly higher than those in control group ($P < 0.01$). The metastasis rate of the black-dyed lymph nodes was higher than that of nonblack-dyed lymph nodes in nanocarbon group ($P < 0.01$). **Conclusions:** In the radical gastrectomy of advanced proximal gastric cancer assisted by laparoscopy, the nanocarbon tracer is safe and effective, which can enhance the detecting number of lymph nodes and metastasis rate of lymph nodes.

[Key words] stomach neoplasms; radical gastrectomy; laparoscopy; nanocarbon tracer

随着微创外科的发展, 腹腔镜胃癌根治术其微创优势和短期安全性已获得了认可^[1], 同时当前证据亦提示其远期生存效果与开腹胃癌根治术相当^[2-3]。纳米炭为粒径在纳米范围内的超微炭颗粒, 具有高度的淋巴趋附性, 注射后可以将所属淋巴

结染成黑色。纳米炭因具有安全、有效, 显色时间短, 染色持续时间长等优点, 在临床上得到应用。本研究通过分析腹腔镜下近端进展期胃癌根治术中应用纳米炭示踪剂的优势与不足, 探讨纳米炭示踪剂应用的可行性。现作报道。

1 资料与方法

1.1 纳入标准 (1) 所有病人术前均经胃镜及病理诊断为胃底贲门癌, 且根据影像学检查排除远处转移, 均为进展期胃癌; (2) 所有病人术前均未行放、化学及生物药物疗; (3) 不合并其他恶性肿瘤,

[收稿日期] 2016-04-30

[作者单位] 1. 潍坊医学院 临床医学院, 山东 潍坊 261053; 2. 山东省潍坊市人民医院 普外科, 261000

[作者简介] 杨帅帅 (1990 -), 男, 硕士研究生。

[通信作者] 孙作成, 硕士研究生导师, 主任医师, 教授。E-mail: szewfsmmy@163.com

且不伴随其他严重影响围手术期恢复疾病;(4)既往无胃、肝胆、胰腺等上腹部手术史;(5)配合医生治疗,未中途放弃治疗。

1.2 一般资料 选取2014年2月至2016年2月于潍坊市人民医院胃肠外科接受腹腔镜下胃癌根治术治疗的近端进展期胃癌病人80例,其中男51例,

女29例;年龄45~75岁。分为纳米炭组 and 对照组各40例。2组病人年龄、性别、分化程度、肿瘤直径、TNM分期差异均无统计学意义($P > 0.05$) (见表1)。有关治疗方法均向病人家属表明,做到知情同意,且病人均签署手术同意书。

1.3 纳米炭示踪剂及给药方法 纳米炭混悬注射

表1 2组病人一般资料比较

分组	n	年龄/岁	男	女	分化程度			肿瘤直径/cm		TNM分期		
					中分化	中-低分化	低分化	磷癌	<3	≥3	II	III
纳米炭组	40	56.7±4.1	27	13	7	18	11	4	16	24	25	15
对照组	40	55.3±3.5	24	16	6	16	12	6	13	27	23	17
合计	80	—	51	29	13	34	23	10	29	51	48	32
χ^2	—	1.64*	0.49		0.72			0.49		0.21		
P	—	>0.05	>0.05		>0.05			>0.05		>0.05		

*示t值

液采用50毫克/剂(重庆莱美药业生产)。给药方法:术前1天于胃镜下在距肿瘤病灶边缘黏膜层下,多点进行缓慢注射(4~6个注射点),每点注射量0.1~0.3 mL,共50 mg试剂在3 min内注射完毕。

1.4 手术方法及标本处理 80例病人手术均由同一组胃肠手术经验丰富的医生按照同一标准施行腹腔镜胃癌根治术(D2式全胃切除术),均行Roux-en-Y吻合,纳米炭组于术前1天在胃镜下注射纳米炭示踪剂,对照组则不注射。

标本离体后由本科室专业医生协助病理科医生解剖离体组织,寻找淋巴结,并记录检获淋巴结数目、直径;纳米炭组记录淋巴结黑染数目、未黑染数目,并标明是否黑染,分组送病理检查并统计淋巴结转移数目。

1.5 观察指标 观察2组病人手术时间、术中出血量、术后排气时间、术后住院时间、术后并发症(腹腔出血、腹腔感染、吻合口瘘、刀口感染、肺部感染等)、清扫淋巴结数目、淋巴结黑染数目、淋巴结转移数目、<5 mm淋巴结数目、淋巴结直径。

1.6 统计学方法 采用t检验、 χ^2 检验和四格表确切概率法。

2 结果

2.1 2组病人手术时间等及术后并发症比较 纳米炭组和对照组的手术时间、术中出血量、术后排气时间、术后住院时间和术后并发症差异均无统计学意义($P > 0.05$) (见表2,3)。

2.2 2组病人检获淋巴结数目比较 纳米炭组共检获淋巴结1436个,黑染淋巴结总数1078个,黑

表2 2组病人手术时间比较

分组	n	手术时间/h	术中出血量/mL	术后排气时间/d	术后住院时间/d
纳米炭组	40	205.3±27.2	187.7±41.3	2.9±0.7	8.9±1.5
对照组	40	212.3±29.3	203.4±35.4	3.1±0.6	9.5±1.7
t	—	1.11	1.83	1.37	1.67
P	—	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

表3 2组病人术后并发症比较(n)

分组	n	腹腔出血	腹腔感染	吻合口瘘	切口感染	肺部感染	围手术期死亡
纳米炭组	40	1	5	4	1	7	0
对照组	40	1	7	3	3	6	1
χ^2	—	0.51	0.39	0.00	0.26	0.09	—
P	—	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	1.000 [△]

△示四格表确切概率

染率75.1%;黑染淋巴结转移个数413个,黑染淋巴结转移率38.3%;未黑染淋巴结转移数47个,未黑染淋巴结转移率13.1%;纳米炭组转移率32.0%,对照组共检获淋巴结1028个,转移数151个,对照组转移率14.7%。

2.3 2组病人清扫淋巴结数比较 纳米炭组病人清扫淋巴结数(35.9±4.3)个,对照组为(25.7±5.1)个,术中应用纳米炭较对照组能明显增加淋巴结清扫数目($t=9.67, P < 0.01$)。

2.4 2组淋巴结转移率比较 纳米炭组淋巴结转移数460个,未转移淋巴结数976个,对照组淋巴结转移数151个,未转移数877个,纳米炭组淋巴结转移率明显高于对照组($\chi^2=96.65, P < 0.01$)。

2.5 纳米炭组黑染淋巴结转移率与对照组淋巴结

转移率比较 纳米炭组黑染淋巴结转移数 413 个,黑染淋巴结未转移数 665 个,对照组淋巴结转移数 151 个,对照组未转移数 877 个,纳米炭组黑染淋巴结转移率明显高于对照组淋巴结转移率($\chi^2 = 149.75, P < 0.01$)。

2.6 纳米炭组黑染淋巴结转移率和未黑染淋巴结转移率比较 黑染淋巴结转移个数 413 个,黑染淋巴结未转移个数 665 个,未黑染转移数 47 个,未黑染未转移数 311 个,黑染淋巴结转移率明显高于未黑染淋巴结转移率($\chi^2 = 78.28, P < 0.01$)。

2.7 2 组病人检获直径 < 5 mm 淋巴结率和最小淋巴结直径比较 纳米炭组检获直径 < 5 mm 淋巴结率 55.1% (791/1 436),明显高于对照组的 35.3% (363/1 028),2 组差异有统计学意义($\chi^2 = 94.06, P < 0.01$)。纳米炭组检获黑染最小淋巴结直径为 (1.8 ± 0.7) mm,明显小于对照组的 (2.3 ± 0.9) mm。

3 讨论

胃癌在我国各种恶性肿瘤中居首位,淋巴转移是胃癌的主要转移途径,进展期胃癌的淋巴转移率高达 70% 左右,早期胃癌也可有淋巴转移。切除包括原发灶和周围组织及清扫周围淋巴结的根治性手术是目前普遍认可的胃癌最有效的治疗手段,也是可能彻底治愈胃癌的唯一方法。PAN 等^[4]研究认为淋巴结的转移情况是胃癌术后复发的决定性因素。术中淋巴结的彻底清扫是提高手术质量、减少术后复发、改善预后的关键。

胃的淋巴非常丰富,胃壁各层中都分布着丰富的毛细淋巴管,通常胃癌淋巴结转移是循序逐步渐进,但也可以发生跳跃式淋巴转移,即第一站无转移而第二站有转移。此外肿瘤的大小、深度、向四周浸润的范围以及胃的大小、运动异常等均可影响淋巴结转移,因此肿瘤的淋巴结转移情况术前往往往不能确定,术者在当前的医疗技术下无法确定术中淋巴结转移的数目及范围,且仅有少数较大淋巴结肉眼可以看到,因此常规手术时不可避免地会遗漏转移阳性的淋巴结或清扫不到跳跃式转移的淋巴结。

纳米炭混悬液粒径为 150 nm,当局部组织注射活性炭纳米颗粒后,其沿着淋巴管行走,可以将所属淋巴结染成黑色,具有高度的淋巴趋附性,并不会进入毛细血管。同时纳米炭混悬液也具有较好的染色效果^[5-6],可以让术者在手术过程中清晰地看到黑染的淋巴结,避免在清扫淋巴结时,遗漏淋巴结。官

国先等^[7]在对 878 例胃癌病人研究发现:随着淋巴结转移数目的增多,3 年、5 年累积生存率明显下降,因此术中应尽可能多清除胃周淋巴结,清除 15 或 30 个以上淋巴结的病人其 3 年、5 年累积生存率明显高于少于 15 个淋巴结的病人。美国国立癌症研究院在对 15 738 例胃癌手术病例研究^[8]显示,淋巴结清扫范围越大,越有利于改善病人预后,淋巴结清扫不足 10 枚的病人 5 年生存率仅 61%,而超过 40 枚者可达到 90%。本研究示注射纳米炭后,淋巴结检出数目,纳米炭组高于对照组,可以明显提高淋巴结检出数目,这对于淋巴结彻底清扫,减少残留,改善病人预后大有益处。CSERNI 等^[9]研究表明,在小淋巴结中存在较高的转移情况,有些直径在 2~3 mm 的淋巴结已有转移。这些淋巴结是术中肉眼无法看到的,在常规的胃癌根治手术中易被忽略,即使手术已清除也不易从标本中取出,影响预后的判断^[10]。纳米炭有很好的染色效果,注射纳米炭淋巴结黑染率可达 75.1%,术者在手术过程中清晰地看到黑染的淋巴结,甚至较小的淋巴结也可以看到,尤其在术野有较多出血,腹腔干、脾门局部解剖结构复杂,难以辨认淋巴结时,而不会遗漏该清扫的淋巴结,黑染的淋巴结转移率高于未黑染的淋巴结转移率,对于黑染的淋巴结彻底清扫,这有利于指导外科医生在重点部位进行更精细、更彻底地淋巴结清扫,不增加手术时间及术后并发症。国内外研究将直径 < 5 mm 的淋巴结命名为小淋巴结,目前最常用的淋巴结检测方法仍是眼观和手触,对于直径 < 5 mm 的淋巴结极有可能漏检^[11],在 < 5 mm 的淋巴结检出数目上,试验组和对照组差异有统计学意义,在检出的最小淋巴结直径上,差异有统计学意义,说明注射纳米炭可以明显提高小淋巴结的检出率。同时在胃癌根治术后淋巴结的分检工作中,黑染的淋巴结更加便于从胃周网膜、脂肪结缔组织中分检出来,进行准确的淋巴结计数、病理学检查有无癌转移,不仅可以节省淋巴结检出的时间,也可以提高淋巴结检出数目。BOUVIER 等^[12]一项以人群为基础的研究发现,如果将淋巴结检出数目少于 10 枚者与 15 枚以上者按相同的 TNM 分期标准进行病理分期,失误率达 47.1%,故认为胃癌手术检出淋巴结数目少于 10 枚者进行病理分期是不可靠的。最新第 7 版国际抗癌联合会制定的胃癌 TNM 分期中,虽然没有明确规定淋巴结清扫的具体数目,但 N 分期中 N3b 定义明确指出,转移淋巴结数目不低于 16 枚,因此,应当力争胃癌术中淋巴结清扫数目不低于 16 枚,以确保术

后淋巴结转移分期的相对准确性^[13]。本研究示注射纳米炭后在检出淋巴结数目及淋巴结转移率上均明显高于对照组,这对术后精确病理分期及进一步的治疗,具有重大意义。

综上所述,在腹腔镜辅助近端进展期胃癌根治术中,纳米炭淋巴结示踪剂安全有效,取得了良好的淋巴示踪效果,提高了淋巴结检出数目,对于淋巴结彻底清扫,减少残留,精确病理分期,改善病人预后大有益处。

[参 考 文 献]

- [1] HAVERKAMP L, RUURDA JP, OFFERHAUS GJ, *et al.* Laparoscopic gastrectomy in Western European patients with advanced gastric cancer[J]. *Eur J Surg Oncol*, 2016, 42(1): 110.
- [2] VINUELA EF, GONEN M, BRENNAN MF, *et al.* Laparoscopic versus open distal gastrectomy for gastric cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials and high-quality nonrandomized studies[J]. *Ann Surg*, 2012, 255(3): 446.
- [3] CHEN XZ, WEN L, RUI YY, *et al.* Long-term survival outcomes of laparoscopic versus open gastrectomy for gastric cancer: a systematic review and meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(4): 454.
- [4] PAN W, ISHII H, EBIHARA Y, *et al.* Prognostic use of growth characteristics of early gastric cancer and expression patterns of

apoptotic, cell proliferation, and cell adhesion proteins[J]. *Surg Oncol*, 2003, 82(2): 104.

- [5] 陈海宁. 纳米炭在胃癌根治术中的临床应用研究[J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2011, 18(2): 149.
- [6] 张波, 陈佳平, 胡建昆. 纳米炭混悬注射液检测胃癌前哨淋巴结的临床研[J]. *华西医学*, 2006, 21(3): 514.
- [7] 官国先, 张祥福. 根治性全胃切除术治疗进展期贲门癌的疗效评价[J]. *普通外科杂志*, 2006, 8(21): 564.
- [8] SUSMAN ED. 胃癌淋巴结清扫范围越广预后越好[J]. *肿瘤时讯*, 2004, 8(3): 40.
- [9] CSERNI G. The influence of nodal size on the staging of colorectal carcinomas[J]. *J Clin Pathol*, 2002, 55(5): 386.
- [10] 陈海宁. 纳米炭在胃癌根治术中的临床应用研究[J]. *中国普外基础与临床杂志*, 2011, 18(2): 149.
- [11] CAROLYN C. Pathologic staging of colorectal cancer an advanced users guide[J]. *Pathol Case Rev*, 2004, 9(4): 150.
- [12] BOUVIER AM, HAAS O, PIARD F, *et al.* How many nodes must be examined to accurately stage gastric carcinomas? Results from a population based study[J]. *Cancer*, 2002, 94(11): 2862.
- [13] JUN KH, LEE JS, KIM JH, *et al.* The rationality of N3 classification in the 7th edition of the International Union Against Cancer TNM staging system for gastric adenocarcinomas: a case-control study[J]. *Int J Surg*, 2014, 12(9): 893.

(本文编辑 刘畅)

(上接第 636 页)

[参 考 文 献]

- [1] ANDERSEN AN, GIANAROLI L, FELBERBAUM R, *et al.* Assisted reproductive technology in Europe, 2001. Results generated from European registers by ESHRE[J]. *Hum Reprod*, 2005, 20(5): 1158.
- [2] SILADITYA B, ABHA M, JILL M, *et al.* Factors associated with failed treatment: an analysis of 121 744 women embarking on their first IVF cycles[J]. *PLoS One*, 2013, 8(12): 1.
- [3] REVELLI A, BIASONI V, GENNARELLI G, *et al.* IVF results in patients with very low serum AMH are significantly affected by chronological age[J]. *J Assist Reprod Genet*, 2016, 33(5): 603.
- [4] ZIEBE S, LOFF A, PETERSEN JH, *et al.* Embryo quality and development potential is compromised by age[J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2001, 80(2): 169.
- [5] KUPESIC S, KURJAK A, BJELOS D, *et al.* Three-dimensional ultrasonographic ovarian measurements and *in vitro* fertilization outcome are related to age[J]. *Fertil Steril*, 2003, 79(1): 190.
- [6] GOTO S, KADOWAKI T, TANAKA S, *et al.* Prediction of pregnancy rate by blastocyst morphological score and age, based on 1 488 single frozen-thawed blastocyst transfer cycles[J]. *Fertil Steril*, 2011, 95(3): 948.

- [7] 杜海燕, 孙然, 刘莉, 等. 不孕症患者子宫内膜容受性相关因素的研究[J]. *中国计划生育学杂志*, 2013(2): 141.
- [8] LY KD, AGARWAL A, NAGY ZP. Preimplantation genetic screening: does it help or hinder IVF treatment and what is the role of the embryo? [J]. *J Assist Reprod Genet*, 2011, 28(9): 833.
- [9] SINGH N, LATA K, NAHA M, *et al.* Effect of endometriosis on implantation rates when compared to tubal factor in fresh non donor *in vitro* fertilization cycles[J]. *J Hum Reprod Sci*, 2014, 7(2): 143.
- [10] XU B, GUO N, ZHANG XM, *et al.* Oocyte quality is decreased in women with minimal or mild endometriosis[J]. *Sci Rep*, 2015, 5: 10779.
- [11] 宋英伟, 徐艳霞, 李学荣, 等. 促性腺激素释放激素激动剂长、短方案在体外受精-胚胎移植中的比较性研究[J]. *中国现代药学应用*, 2016, 10(20): 7.
- [12] 黄青, 龙晓林, 陈元本, 等. 两种控制下超排卵方案对 IVF-ET 结果的影响[J]. *实用医学杂志*, 2002, 18(3): 237.
- [13] BORINI A, GAMBARELLA A, BONU MA, *et al.* Comparison of IVF and ICSI when only few oocytes are available for insemination [J]. *Reprod Biomed Online*, 2009, 19(2): 270.

(本文编辑 姚仁斌)