

## 活体猪模型在内镜黏膜下剥离术培训及推广中的应用

李剑 钟芸诗 周平红 陈涛 姚礼庆

复旦大学附属中山医院内镜中心 复旦大学内镜诊疗研究所

上海消化内镜诊疗工程技术研究中心 200032

通信作者:姚礼庆, Email: yao.liqing@zs-hospital.sh.cn, 电话: 021-64041990



扫码阅读电子版

**【摘要】** 内镜黏膜下剥离术(ESD)是消化道浅表病变完整剥离的一项金标准技术,最早于2006年从日本引进中国。ESD术有较高的操作难度和并发症发生风险,这使其发展受到了限制。因此,本中心不断探索并逐步建立了一套符合我国国情的基于活体猪模型的培训模式,2009—2013年期间,我们累计共开展23届,培养消化内镜医师550名。我们采用问卷调查方式,了解应用活体猪模拟ESD手术操作的学员达460名。其中,超过50%学员能够完整剥离“病变”,术中出血率和穿孔率,胃部较结肠部位高;超过90%的医师参加完培训,在当地开展ESD手术,他们大多数是来自三甲医院的医师,开展地区几乎覆盖了全国各大省市。应用活体猪模型培训模式安全有效,使学员能够在短期内掌握ESD术,达到了国内普及推广的效果。

**【关键词】** 内镜黏膜下剥离术; 培训; 动物模型, 活体猪

**基金项目:** 上海消化内镜诊疗工程技术研究中心(16DZ2280900、19DZ2280100)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.07.019

### The animal models using live pigs in the application and development of endoscopic submucosal dissection training

Li Jian, Zhong Yunshi, Zhou Pinghong, Chen Tao, Yao Liqing  
Endoscopy Center and Endoscopy Research Institute,  
Zhongshan Hospital, Fudan University, Shanghai Engineering  
and Research Center of Diagnostic and Therapeutic Endoscopy,  
Shanghai 200032, China

Corresponding author: Yao Liqing, Email: yao.liqing@zs-hospital.sh.cn, Tel: 021-64041990

**【Abstract】** Endoscopic submucosal dissection (ESD) is the gold standard technique for performing *en bloc* resection of large superficial tumors in the upper and lower gastrointestinal tract. It has not started in China until early 2006, when it was introduced at Endoscopy Center of Zhongshan Hospital. However, ESD is technically more difficult and can result in more complications, limiting its development in China. At present, reports about ESD training system in China are still not available. Therefore, our center continuously explored and gradually established structured training courses relied on the

live pig model. Between 2009 and 2013, we held 23 hands-on ESD training workshops with 550 endoscopists. Questionnaires were distributed via e-mail, and there were 460 participants performing ESD in a step-up approach on the live pigs. More than one half of trainees could perform ESD with *en bloc* resection in the imaginary "lesion" of colon and stomach, and there were higher rates of hemorrhage and perforation occurring in colorectal ESD as compared to gastric ESD. After graduating from our hands-on workshop, up to over 90% of participants started ESD practice in their home hospitals. It was mostly provided by high-grade hospitals (IIIA) which played a major role as tertiary referral centers, covering almost all provinces and major cities in China. The training on live pig model revealed to be safe and effective as a prior step to its application in humans. It may enable novice endoscopists to acquire ESD skills and start performing ESD as soon as possible. The role of adequate training is of course to influence the spread of this technique and promote ESD development around China.

**【Key words】** Endoscopic submucosal dissection; Training; Animal models, live pigs

**Fund program:** Shanghai Engineering and Research Center of Diagnostic and Therapeutic Endoscopy (16DZ2280900, 19DZ2280100)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.07.019

内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)是一种内镜微创切除技术,实现了对>2 cm的病变进行黏膜下剥离,成功地克服了内镜下黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)的局限性,成为消化道早癌及癌前病变的首选治疗方法。由于ESD技术难度较大,各地开展水平参差不齐,因此,急需探索并建立一套成熟的ESD培训体系。为满足这一需求,2009年,复旦大学附属中山医院内镜中心首次在国内为无ESD经验的消化内镜医师及初学者开展ESD手把手学习班,包括理论教学、动物实验训练及临床实践培训的规范化内镜培训模式<sup>[1]</sup>。2009—2013年期间,我们累计共开展23届培训班,培养消化内镜医师550名。以下分享本中心关于活体猪模型应用于ESD培训和推广的心得,

并为 ESD 初学者提供建议。

### 一、建立活体猪模型的意义

与 EMR 相比,ESD 主要的优点是完整剥离和 R<sub>0</sub> 切除率高,局部复发率低,一般情况下,病变大小没有限制<sup>[2,4]</sup>。虽然 ESD 优势明显,但更难操作、更容易出现严重并发症,学习曲线初期穿孔率高达 20%<sup>[5]</sup>;即使有一定的经验的内镜专家进行 ESD 操作也会有并发症发生,有报道出血率可达 1.8%~6.2%,穿孔率可达 4.0%~9.7%<sup>[6]</sup>。为了克服这样的学习曲线,内镜医师需要在有 ESD 经验的内镜医师监督下进行 30 次胃早癌 ESD 手术<sup>[7]</sup>。然而,对于初学者而言,直接在患者身上培训 ESD 有较大风险。因此,寻找合适的动物模型进行培训成为内镜医师关注的问题。

活体动物模型、机械设备等其他类型的内镜模拟器、计算机生成的仿真器和离体组织的动物模型等模型,均能在教学和实践操作新的内镜技术中起到一定的作用<sup>[8]</sup>。离体动物模型的实践培训可以帮助新手学习如何切除较小曲率的病变<sup>[9]</sup>。然而,由于离体动物模型在手术过程中不会发生出血,无法帮助学员学习止血技术。活体动物模型应用于内镜培训,可以很好地模拟人体内镜检查,比如,蠕动、腔内分泌物的存在以及可能引起的穿孔或出血等并发症<sup>[10]</sup>。日本专家报道了活体动物模型在缩短 ESD 学习曲线方面的实用性和用于教学的可行性研究<sup>[9,11]</sup>。目前,猪模型是最广泛用于内镜相关方面的教学,因为不同品种之间的差异很小,维护成本低,且具有抗病能力。Parra-Blanco 等<sup>[5]</sup>提出,大多数西方国家,在没有专家的情况下,使用活猪进行 ESD 培训的策略,在疗效和安全性方面取得了良好的效果<sup>[9]</sup>。因此,为提高学员的实际操作能力,在上海爱尔博医疗器械公司的支持和帮助下,复旦大学附属中山医院内镜中心,建立了活体猪模型,安排有 ESD 操作经验的医师监督和手把手带教学员。

### 二、基于活体猪模型的培训系统的建立

ESD 是一种复杂的介入手术,涉及多种风险和医疗器械。经过越完善的培训模式,学习曲线接近陡峭。荷兰 Jelle Haringsma 博士提出结构化培训体系,步骤如下:(1)学习基础专业知识;(2)观摩专家手术;(3)协助 ESD 手术操作;(4)参加动物模拟培训-离体猪和活体猪;(5)对患者行 ESD 术;(6)进修学习。

参考上述标准,我们基于活体猪模型建立了培训系统。培训前,我们先向学员讲授基础知识,包括消化道疾病知识、介绍医疗器械和电外科系统的使用、以及 ESD 的指征、禁忌证、风险和预后。每期学习班举办 3 d,每天动物模拟培训时间为 4.5 h。所有学员分为 3 组,每组安排 1 位有多年 ESD 手术操作经验的医师现场指导,每天平均有 6~7 位学员参与 ESD 手把手操作,每人有 2~3 次实际操作机会。每次实际操作时间 20~30 min,结束后换另一个手术部位。

#### (一)实验动物

家养猪 3 头,3~4 个月龄,体质量 30 kg 左右,均为雌性,由复旦大学附属中山医院动物实验中心提供并负责饲养,饲

养环境符合普通级动物实验室规定。研究获伦理委员会审批通过(审批号:2009-135),手术操作过程遵循相关实验室相关规定。

#### (二)设备与器械

应用活体猪模型培训模式,需要匹配的内镜设备和器械,胃镜(GIF-Q-260J,日本 Olympus 公司),肠镜(CV-260-SL,日本 Olympus 公司),海博刀系统[VIO200D,APC2,ERBE JET2 爱尔博(上海)公司],配件是 T 型、O 型、I 型海博刀。

#### (三)培训方法

1. 术前准备:实验动物禁食 48 h,术前 24 h 喂泻药(每只猪喂 2~3 包和爽)。手术之前,对猪进行麻醉后,开始 ESD 手术操作。

2. ESD 手术操作过程:每位进行 ESD 手术操作的学员,严格参照《消化道黏膜病变内镜黏膜下剥离术治疗专家共识》展开操作<sup>[12]</sup>。(1)标记:在胃或结直肠选取拟行操作的“病变”2.5 cm,先从胃窦开始,接着胃体后壁,胃体前壁,胃角小弯侧等,或距猪肛缘 40 cm 的结直肠部位,选取“病变”;(2)黏膜下注射生理盐水加靛胭脂:包含少量肾上腺素(浓度约 0.005%)和靛胭脂,将“病灶”抬起,与肌层分开;(3)切开:使用海博刀沿着标记及外侧的边缘切开“病变”周围的黏膜,以及黏膜下层的全部黏膜;(4)黏膜下剥离;(5)创面处理:创面上所有可见血管进行预防性止血,可能发生渗血部位以止血钳或氩离子凝固术等治疗,必要时金属夹夹闭;(6)取出“病变”标本:取出标本后,立即用软木板上的针固定并使用标准宏观系统量化。

在整个内镜培训操作的 4.5 h 期间,持续监测生命参数(包括脉搏,呼吸速率,眼睛和肌肉反射,口腔黏膜和毛细血管充盈时间<sup>[13]</sup>)。操作期间,指导老师根据实际经验,推荐学员对猪胃部及结直肠部位分别使用 T 型、I 型的海博刀进行手术,学员可以边进行 ESD 术,边与指导老师交流自己的内镜治疗经验和并发症处理等问题。

我们了解到,有些学员所在的单位没有配备海博刀这类器械,也可用以下器械代替:IT 刀(KD-610L,日本 Olympus 公司)、TT 刀(KD-640L,日本 Olympus 公司)、Flex 刀(KD-630L,日本 Olympus 公司)、Hook 刀(KD-620LR,日本 Olympus 公司)、Needle 刀(KD-1L-1,日本 Olympus 公司)。使用不同的器械可能会影响活体猪 ESD 术的穿孔率;理论上,在剥离过程中非绝缘刀与黏膜下组织直接接触,可能诱发更多的组织损伤和热量渗透到肌层,不仅增加了穿孔的风险,同时误判了组织深度<sup>[9]</sup>。我们在实践中发现,IT 刀侧向剥离病灶比较困难,可能与结肠的圆柱形管状结构有关,会导致结直肠 ESD 的穿孔风险增加<sup>[14]</sup>。

3. 总结整理:操作结束后,学员需要记录本次操作的相关参数,包括病变的大小、手术时间、切除标本的大小、切除位置的损伤程度、出血、穿孔率、位置和原因(如果有的话)。需要注意的是,由于动物与人胃部结构的差异,技术上存在以下区别:(1)猪的胃出血更为少见;(2)在实际操作中,猪的黏膜层很厚,很难在猪的胃部进行黏膜下注射,需要改变不

同的电凝设置;(3)在活体猪模型中,行内镜下剥离的是猪的正常黏膜,一般不会发生纤维化;而在临床操作中可能频繁遇见纤维化,使ESD术更具挑战性;(4)如果活体猪在术中发生了大的穿孔,一般不用予以处理;但若发生在患者身上,肯定需要立即进行内镜下缝合或急诊手术。

有研究表明,在动物模型中也一样存在ESD学习曲线<sup>[5]</sup>。在模拟培训中,建议至少进行30次完整剥离,以30 min的速度切除最大直径为5 cm的病变,以及学习并发症的处理<sup>[15]</sup>。本中心累计培训学员550名,因内镜技术基础水平不一,进行活体猪模拟ESD手术操作的学员仅460名。其中,能够完整剥离“病变”的人数超过50%(胃部,319/460;结直肠,279/460);术中出血率,胃部低于50%(165/460),结直肠部位超过50%(250/460);胃部268例次术中穿孔,胃部明显低于结直肠部位(302/460);没有出现术中猪死亡情况。

### 三、活体猪模型的推广作用

学习班结束后,邀请每位学员填一份关于活体猪模型在培训中作用的调查表格,反馈其学术价值、个人ESD术模拟操作技能的提升、以及本次培训对学员未来开展ESD术的价值。

此外,我们利用邮件,对在2009—2013年期间于本中心参加ESD手把手培训的550位内镜医师进行了问卷回访调查,了解他们的ESD手术开展情况。460接受培训的医师提供了反馈信息。约80%(371/460)进行模拟猪实验医师为副高级及以上的职称,他们在当地医院有多年内镜诊断经验,具备了开展高难度治疗的基础;超过90%(450/460)的医师参加培训回院后开展ESD手术,开展地区几乎覆盖了全国各大省市。我们注意到,75%(345/460)来自三甲医院的医师能够开展ESD,而来自基层医院(二甲及以下)的医师几乎很难在当地发展,这可能与以下因素有关:(1)没有一定ESD经验的上级医师监督指导;(2)所在单位经费有限,不具备ESD治疗系统条件;(3)合适的患者数量有限;(4)缺乏跟其他科室合作等。

本中心通过开设ESD手把手培训班,建立活体猪模型,较逼真地模拟了患者实际操作情况。实践表明,以猪为模型行ESD操作是对初学者可行的培训方法之一,虽然培训过程中穿孔率高,但已有研究证实,在随后的临床学习曲线中,这种穿孔率可大大降低<sup>[16]</sup>。相信通过活体猪模型培训,能达到帮助消化内镜医师改善ESD学习曲线。目前,在我们的培训模式中,参加培训的学员人数多,猪的提供数量偏少,学员操作次数有限,未能充分体现活体猪模型在ESD培训中的价值。因此,本中心正努力在国内建立推广本培训模式,以帮助内镜医师达到在人体行ESD术的最低技能水准。

综上,通过我们的经验总结,使用活体猪模型进行ESD培训是一种安全有效的方法,既可以对学习ESD治疗的新内镜医师进行培训,同时也能加快经验不足的内镜医师学习ESD术的速度,但是需要注意的是,其仍然不能完全取代以患者为基础的培训<sup>[17-18]</sup>。目前,由本中心培训的消化内镜医师已遍及国内各大省市,他们大多数已在当地开展ESD技

术,从而实现了ESD术的普及推广,推动国内ESD治疗消化道疾病的发展。

### 参 考 文 献

- [1] Yoshida N, Fernandopulle N, Inada Y, et al. Training methods and models for colonoscopic insertion, endoscopic mucosal resection, and endoscopic submucosal dissection [J]. *Dig Dis Sci*, 2014, 59(9): 2081-2090. DOI: 10.1007/s10620-014-3308-y.
- [2] Terasaki M, Tanaka S, Oka S, et al. Clinical outcomes of endoscopic submucosal dissection and endoscopic mucosal resection for laterally spreading tumors larger than 20 mm [J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2012, 27(4): 734-740. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2011.06977.x.
- [3] Lee EJ, Lee JB, Lee SH, et al. Endoscopic treatment of large colorectal tumors: comparison of endoscopic mucosal resection, endoscopic mucosal resection - precutting, and endoscopic submucosal dissection [J]. *Surg Endosc*, 2012, 26(8): 2220-2230. DOI: 10.1007/s00464-012-2164-0.
- [4] Saito Y, Fukuzawa M, Matsuda T, et al. Clinical outcome of endoscopic submucosal dissection versus endoscopic mucosal resection of large colorectal tumors as determined by curative resection [J]. *Surg Endosc*, 2010, 24(2): 343-352. DOI: 10.1007/s00464-009-0562-8.
- [5] Parra-Blanco A, Arnau MR, Nicolás-Pérez D, et al. Endoscopic submucosal dissection training with pig models in a Western country [J]. *World J Gastroenterol*, 2010, 16(23): 2895-2900.
- [6] Isomoto H, Shikuwa S, Yamaguchi N, et al. Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer: a large-scale feasibility study [J]. *Gut*, 2009, 58(3): 331-336. DOI: 10.1136/gut.2008.165381.
- [7] Gotoda T. Endoscopic resection for premalignant and malignant lesions of the gastrointestinal tract from the esophagus to the colon [J]. *Gastrointest Endosc Clin N Am*, 2008, 18(3): 435-450, viii. DOI: 10.1016/j.giec.2008.05.008.
- [8] Fried GM, Derossis AM, Bothwell J, et al. Comparison of laparoscopic performance in vivo with performance measured in a laparoscopic simulator [J]. *Surg Endosc*, 1999, 13(11): 1077-1082.
- [9] Teoh AY, Chiu PW, Wong SK, et al. Difficulties and outcomes in starting endoscopic submucosal dissection [J]. *Surg Endosc*, 2010, 24(5): 1049-1054. DOI: 10.1007/s00464-009-0724-8.
- [10] Hochberger J, Maiss J, Magdeburg B, et al. Training simulators and education in gastrointestinal endoscopy: current status and perspectives in 2001 [J]. *Endoscopy*, 2001, 33(6): 541-549. DOI: 10.1055/s-2001-14972.
- [11] Tanimoto MA, Torres-Villalobos G, Fujita R, et al. Endoscopic submucosal dissection in dogs in a World Gastroenterology Organisation training center [J]. *World J Gastroenterol*, 2010, 16(14): 1759-1764. DOI: 10.3748/wjg.v16.i14.1759.
- [12] 内镜黏膜下剥离术专家协作组. 消化道黏膜病变内镜黏膜下

- 剥离术治疗专家共识[J]. 中华胃肠外科杂志, 2012, 15(10): 1083-1086. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2012.10.028.
- [13] Swindle MM. Swine in the Laboratory: Surgery, Anesthesia, Imaging, and Experimental Techniques [M]. Boca Raton: CRC Press, 2007.
- [14] Tanaka S, Oka S, Kaneko I, et al. Endoscopic submucosal dissection for colorectal neoplasia: possibility of standardization [J]. Gastrointest Endosc, 2007, 66: 100-107. DOI: 10.1016/j.gie.2007.02.032.
- [15] Deprez PH, Bergman JJ, Meisner S, et al. Current practice with endoscopic submucosal dissection in Europe: position statement from a panel of experts [J]. Endoscopy, 2010, 42(10): 853-858. DOI: 10.1055/s-0030-1255563.
- [16] Berr F, Ponchon T, Neureiter D, et al. Experimental endoscopic submucosal dissection training in a porcine model: learning experience of skilled Western endoscopists [J]. Dig Endosc, 2011, 23(4): 281-289. DOI: 10.1111/j.1443-1661.2011.01129.x.
- [17] Gotoda T, Friedland S, Hamanaka H, et al. A learning curve for advanced endoscopic resection [J]. Gastrointest Endosc, 2005, 62(6): 866-867. DOI: 10.1016/j.gie.2005.07.055.
- [18] Yamamoto S, Uedo N, Ishihara R, et al. Endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer performed by supervised residents: assessment of feasibility and learning curve [J]. Endoscopy, 2009, 41(11): 923-928. DOI: 10.1055/s-0029-1215129.

(收稿日期: 2019-04-17)

(本文编辑: 朱雯洁)

## 2019 年第 4 期继续教育题目 (单项选择题)

- 目前, ESD 动物模拟培训中, 主要依赖于以下哪种: ( )
  - 狗
  - 兔
  - 猪
  - 老鼠
- ESD 剥离过程中, 不可用来替换的内镜器械是: ( )
  - IT 刀
  - 活检钳
  - Hybrid 刀
  - TT 刀
- 完善的培训体系, 不包括以下哪一部分: ( )
  - 学习基础专业知识, 参加动物模拟培训-离体猪和活体猪
  - 观摩专家手术, 协助 ESD 手术操作, 独立给患者行 ESD 术
  - 进修学习
  - 参加国内外学术会议
- 动物模拟培训中, ESD 操作步骤, 建议按照以下哪个指南共识: ( )
  - 《消化道黏膜病变内镜黏膜下剥离术治疗专家共识》
  - 《中国消化道黏膜下肿瘤内镜诊治专家共识(2018 版)》
  - 《胃肠间质瘤规范化外科治疗中国专家共识(2018 版)》
  - 《结直肠癌肝转移诊断和综合治疗指南(2018 版)》
- 我们使用的动物培训模式, 其应用价值是: ( )
  - 对学习 ESD 治疗的新内镜医师进行培训
  - 同时也能加快经验不足的内镜医师学习 ESD 术
  - 能够完全取代以患者为基础的培训
  - 实现了 ESD 术的普及推广, 推动国内 ESD 治疗消化道疾病的发展

## · 名词解析 ·

### 规范胃肠间质瘤中文命名的建议

胃肠间质瘤(gastrointestinal stromal tumors, GIST)作为独立的一类疾病, 近半个世纪以来受到国外学者的重视。作为一个较新的概念, 近 10 年来, 国内学者也加大了对研究的力度。然而, 目前国内学术界对于该疾病的命名仍存在不统一的现象, 规范此类疾病的命名, 有利于日后临床诊断及国内外的学术交流。

早在 1983 年, Mazur 等通过对 28 例生物学行为与起源不明的胃梭形细胞肿瘤的研究, 首次提出胃间质瘤(stromal tumor)的概念(间质瘤的准确定义是来源于间叶结缔组织的肿瘤)。1996 年, Rosai 结合大量临床病理资料, 系统地阐述了此类肿瘤的分类: 平滑肌型、神经型、平滑肌神经混合型 and 未定型, 并将胃肠道间叶来源的一大类梭形细胞肿瘤总称为胃肠道间质瘤(gastrointestinal tract stromal tumor, GITST)。1998 年, Hirota 等和 Kindblom 等先后研究发现, 此类肿瘤可能源自小肠 Cajal 细胞(interstitial cells of Cajal, ICCs), 同时, 免疫组织化学检测 CD117 和 CD34 表达阳性, c-kit 基因突变阳性。因为 ICCs 被认为是胃肠起搏细胞, 故自此有学者又将此类肿瘤命名为胃肠起搏细胞肿瘤 gastrointestinal pacemaker cell tumor, GIPACT)。然而, 随后的研究发现, 此类肿瘤亦可发生于胃肠道外, 如大网膜、肠系膜等, 又名胃肠外间质瘤(extra-gastrointestinal stromal tumor, EGIST), 且肿瘤细胞无 ICCs 功能, 其可能不是起源于 ICCs, 而可能与 ICCs 同源的前体细胞相关。

间质瘤、胃肠道间质瘤、胃肠起搏细胞肿瘤作为不同时代命名的产物, 有其标志性的意义。但间质瘤的命名过于宽泛; 胃肠道间质瘤的命名有一定局限性; 胃肠起搏细胞肿瘤又有一定的误导性。随着对此类肿瘤认识的提高, 对此类疾病的命名也最终进行了统一, 即胃肠间质瘤(gastrointestinal stromal tumors, GIST)。2000 年版世界卫生组织在消化系统肿瘤分类中更进一步将胃肠间质瘤作为一种独立的疾病确立出来。按肿瘤命名的原则, 对发生于不同部位的胃肠间质瘤, 应在胃肠间质瘤前惯以该部位的名字, 如胃胃间质瘤、小肠胃间质瘤、结肠胃间质瘤、直肠胃间质瘤等。

(叶颖江、沈琳、王杉)