

近红外荧光成像辅助判断放射性肠损伤手术切除范围的可行性

毛琦¹ 姚丹华² 李幼生^{1,2} 黎介寿¹

¹南京大学医学院附属金陵医院(东部战区总医院)普通外科 210002; ²上海交通大学医学院附属第九人民医院普通外科 200011

通信作者:李幼生, Email:gisurgery@qq.com



扫码阅读电子版

【摘要】 目的 目前尚无可以准确判断放射性肠损伤肠管活性的客观标准,如何选择最佳的切除部位是放射性肠损伤手术的最大难题。本研究首次尝试应用近红外荧光成像技术(NIRFI)术中定位放射性肠损伤病变肠管部位及切除范围,并评估其可行性。**方法** 本研究采用描述性病例系列研究方法。回顾性总结南京大学医学院附属金陵医院(东部战区总医院)普通外科2014年10月至2015年1月期间,10例因放射性肠损伤引起肠梗阻住院行手术治疗、小肠切除范围>100 cm且术中应用SPY成像系统(加拿大Novadaq科技公司)进行实时成像的患者的临床资料。首先,在腹腔镜下分离致密粘连,充分游离梗阻部位肠管后取相应切口进腹。手术医生根据病变肠管浆膜层颜色、肠壁厚度、肠系膜肿胀程度等确定切除范围后标记。随后,静脉推注2 ml吲哚菁绿(ICG)行术中NIRFI,观察并记录病变肠管动脉期成像结果,最终切除范围主要评估标准以肠系膜动脉显影期的系膜血管纹路改变为准。放射性肠损伤病变肠管处,肠系膜动脉显影期系膜血管纹路紊乱,正常肠系膜血管的“梳样”分布完全消失,仅可见肠壁内云雾状表现。病变肠管组织显影期及肠系膜静脉显影期成像结果与正常肠管无显著差别。记录患者在NIRFI辅助定位下的手术及术后情况(包括手术切除范围、吻合部位、手术相关并发症、住院时间及费用);收集患者随访5年的腹部增强CT及消化道造影检查资料,评估是否存在吻合口狭窄或病变肠管切除不足等情况。**结果** 在NIRFI肠系膜动脉显影期成像结果的提示下,本组患者切除小肠中位长度为185(120~260) cm;6例患者在NIRFI成像后决定仅切除局部病变回肠,行空肠-回肠吻合,从而保留回盲瓣。所有患者术后均未发生吻合口漏、吻合口出血等严重并发症,无患者出现短肠综合征等慢性肠功能衰竭表现。中位住院时间为32(22~51) d,中位住院费用为14.2(9.0~17.5)万元,住院时间及费用主要用于患者围手术期肠内肠外营养支持治疗。出院后均正常经口进食和(或)口服肠内营养液。随访5年,全组未出现复发情况,腹部增强CT及消化道造影检查均未见肠壁增厚、管腔狭窄等情况。**结论** NIRFI肠系膜动脉期成像可辅助手术医生确定放射性肠损伤病变肠管切除部位及范围。

【关键词】 放射性肠损伤; 近红外荧光成像; 吲哚菁绿

基金项目:上海市自然科学基金(19ZR1429700)

DOI:10.3760/cma.j.cn.441530-20200517-00284

Feasibility of near - infrared fluorescence imaging in assisting with the determination of the resection range of radiation intestinal injury

Mao Qi¹, Yao Danhua², Li Yousheng^{1,2}, Li Jieshou¹

¹Department of General Surgery, Jinling Hospital, Nanjing University Medical School, Nanjing, Jiangsu 210002, China; ²Department of General Surgery, Shanghai Ninth People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200011, China

Corresponding author: Li Yousheng, Email:gisurgery@qq.com

【Abstract】 Objective To investigate the feasibility of near - infrared fluorescence imaging (NIRFI) to assist in determining the resection range of radiation intestinal injury (RII). **Methods** A descriptive cohort study was conducted. Clinical data of 10 RII patients who presented intestinal obstruction and received operation with more than 100 cm of small intestine had been resected at

General Department of Jinling Hospital from October 2014 to January 2015 were retrospectively analyzed. The Novadaq SPY Intra-operative Imaging System was used in capturing and viewing fluorescent images. Firstly, the dense adhesion was mobilized and the obstructive intestine was fully freed under laparoscopy, then entering into abdomen from the corresponding incision. The surgeon determined the resection range according to the color of the intestinal serous layer of the diseased intestinal wall, the thickness of the intestinal wall, and the degree of swelling of the mesentery. Afterwards, intra-operative NIRFI was performed by intravenous injection of 2 ml indocyanine green (ICG) and the imaging results of the diseased intestinal arteriovenous phase were observed and recorded. The evaluation criteria for the final resection range were mainly based on the changes in mesenteric arterial phase imaging. In RII lesions, mesenteric vessels in mesenteric artery phase were disordered, and the comb-like distribution of normal mesenteric vessels completely disappeared. Only the clouded appearance in the intestinal wall was observed. Imaging results of the diseased intestinal tissue during the development phase and mesenteric vein phase were not significantly different from normal intestinal tissue. Intraoperative and postoperative conditions under NIRFI-assisted positioning, including the resection range, anastomosis site, operation-related complications, hospitalization time and cost were recorded. Data of abdominal contrast-enhanced CT and gastrointestinal angiography during 5 years of follow-up were collected to evaluate whether there was anastomotic stenosis or insufficient resection of diseased bowel. **Results** Based on the imaging of mesenteric arterial phase of NIRFI, the median resection length of the small intestine was 185 (120-260) cm. After NIRFI imaging, only local lesion of ileum was excised in 6 patients, and jejunum-ileum anastomosis was performed to preserve ileocecal flap. No serious complications such as anastomotic leakage and anastomotic hemorrhage, or chronic intestinal failure such as short bowel syndrome occurred. The median hospitalization time was 32 (22-51) days, and the median hospitalization cost was 142 000 (90 000-175 000) RMB. The hospitalization time and cost were mainly used for the enteral and parenteral nutrition support treatment during the perioperative period. All the patients had normal oral diet and/or oral enteral nutrient. After 5 years of follow-up, no recurrence was found. Abdominal contrast-enhanced CT and gastrointestinal angiography showed no thickening of the intestinal wall or stenosis of the lumen. **Conclusion** Mesenteric arterial phase imaging of NIRFI can help surgeons to determine the site and range of resection of RII lesions.

【Key words】 Radiation intestinal injury; Near-infrared Fluorescence Imaging; Indocyanine Green

Found program: Natural Science Foundation of Shanghai (19ZR1429700)

DOI:10.3760/cma.j.cn.441530-20200517-00284

对于出现肠梗阻、肠穿孔和消化道出血等并发症的放射性肠损伤患者,手术切除病变部位肠管是首选的治疗方式。部分放射性肠损伤由于小肠损伤范围广,术中需切除大量受损小肠。然而,如何准确把握肠管的切除范围,是一个棘手的问题。作者团队结合本中心多年治疗经验,已发现大量放射性肠损伤患者因小肠切除范围较大、剩余肠道过短,而出现短肠综合征、肠功能衰竭等严重并发症,短期或终身需要肠外营养支持治疗^[1-3]。但如果切除范围太小,保留的肠道血供及活性较差,会出现术后吻合口漏或吻合口狭窄等严重并发症,甚至存在病变肠管切除不完全和复发的风险^[4]。目前,尚无报道提出一种可辅助手术医生判断放射性肠损

伤肠管血供及活性的有效方法,手术医生完全凭个人经验决定切除范围及吻合部位。近红外荧光成像技术(near-infrared fluorescence imaging, NIRFI)具有实时、无创、安全、高分辨率、短时间内可多次成像等优点,其应用范围逐渐从眼科手术扩展至心血管手术、胃肠肿瘤手术、整形重建手术等领域。除可对血管及淋巴管成像外,NIRFI还可通过检测组织荧光信号强度评估组织活性,降低术后吻合口漏或吻合口狭窄的发生率^[5-7]。因此,本项研究在国际范围内,首次尝试应用NIRFI准确评估放射性肠损伤病变肠管范围,以避免放射性肠损伤术后短肠综合征及吻合口漏等严重并发症发生,总结术中操作经验,并初步探讨术中图像的临床意义。

资料与方法

一、研究对象

本研究采用描述性病例系列研究方法。病例纳入标准:(1)因放射性肠损伤引起肠梗阻住院行手术;(2)小肠切除范围>100 cm;(3)术中应用 SPY 成像系统(加拿大 Novadaq 科技公司)进行实时成像。根据上述标准,回顾性分析 2014 年 10 月至 2015 年 1 月间,南京大学医学院附属金陵医院(东部战区总医院)普通外科短肠综合征治疗中心收治的 10 例放射性肠损伤患者。其中男性患者 3 例,女性 7 例,中位年龄为 56.5 (47~68) 岁。原发病包括宫颈癌 5 例、直肠癌 4 例和前列腺癌 1 例,中位放疗剂量为 50 (45~55) Gy,中位放疗后发病时间为 18 (12~32) 个月。本组患者术前均签署手术及术中成像知情同意书。本研究通过医院伦理委员会审批(审批号:20140946782243562210)。

二、手术方法

所有患者均先在腹腔镜下分离肠袢间、肠袢与腹壁及盆腔间致密粘连,完全游离病变部位及周围肠管后,根据病变肠管部位选择相应切口进腹,并将预备成像部位肠管置于 SPY 成像系统探头下。同一组手术医生仔细观察病变肠管浆膜层颜色、肠壁厚度和肠系膜肿胀程度等,相互讨论后确定切除范围并进行标记,随后以 SPY 成像系统进行术中 NIRFI,并记录相关图像及视频资料。

三、术中 NIRFI 成像及病变肠管的定位

以 10 ml 生理盐水复溶 25 mg 吲哚菁绿(indocyanine green, ICG)冻干粉剂(丹东医创药业有限责任公司),随后经外周静脉通路推注 ICG 溶液 2 ml, 30 s 后即可开始术中实时成像,成像前对视野进行拍照,成像全程录像以供数据分析。如有需要,15 min 后可再次推注相同剂量 ICG,但总剂量不可超过 1 mg/kg。

静脉推注 ICG 后,成像顺序分别为肠系膜动脉显影期、肠壁组织显影期和肠系膜静脉显影期。通过观察总结发现,各阶段病变部位的特征如下:(1)肠系膜动脉显影期:放射性肠损伤病变肠管处,肠系膜动脉显影期系膜血管纹路紊乱,正常肠系膜血管的“梳样”分布完全消失,仅可见肠壁内云雾状表现,见图 1A。(2)肠壁组织显影期和肠系膜静脉显影期:病变肠管组织血供减少,但静脉系膜血管纹路与周围正常肠管表现相近,见图 1B。因此,本组 10 例患

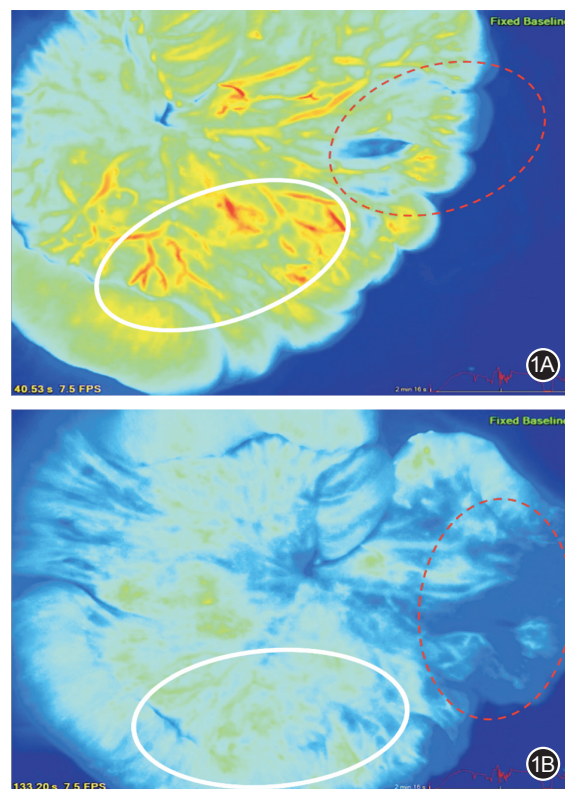


图1 放射性肠损伤患者术中近红外荧光成像技术(NIRFI)定位图(红色虚线圈为病变肠管;白色实线圈内为正常肠管) 1A.NIRFI 动脉期图像;1B.NIRFI 静脉期图像

者病变肠管的手术切除范围,均以肠系膜动脉显影期系膜血管纹路改变为主要评估标准。观察并记录病变肠管动脉期成像结果,最终根据成像结果讨论后确定肠管切除范围。

四、观察指标与随访

记录患者在 NIRFI 成像辅助定位下的手术及术后情况(包括手术切除范围、吻合部位、手术相关并发症、住院时间及费用)。在术后 6 个月、12 个月、3 年和 5 年进行 4 次门诊随访,通过腹部增强 CT 及消化道造影检查,评估是否存在吻合口狭窄或病变肠管切除不足等情况。

五、统计学方法

本研究采用描述性统计学方法,计量资料采用 M (范围)表示,计数资料采用例(%)表示。

结 果

一、手术及术后情况

10 例小肠切除范围>100 cm 的放射性肠损伤患者均接受术中 NIRFI,在肠系膜动脉显影期成像结果的提示下,切除小肠中位长度为 185 (120~260) cm;6 例患者在 NIRFI 成像后决定仅切除局部病变回肠,

表 1 10 例接受近红外荧光成像技术辅助定位手术的放射性肠损伤患者一般情况

病例 编号	性别	年龄 (岁)	放疗原 发病	放疗剂量 (Gy)	放疗后首次梗 阻时间(个月)	病变 部位	手术切除 范围(cm)	吻合部位	手术并发 症(例)	住院时间 (d)	住院费用 (万元)
1	女	59	宫颈癌	50	22	回肠	160	空肠-回肠	0	33	13.5
2	女	47	宫颈癌	45	13	回盲部	220	空肠-横结肠	0	45	15.0
3	男	53	直肠癌	55	19	回盲部	250	空肠-升结肠	0	31	11.0
4	男	66	直肠癌	50	15	回盲部	260	空肠-横结肠	0	35	16.0
5	女	61	宫颈癌	45	19	回肠	190	空肠-回肠	0	23	11.0
6	女	54	直肠癌	50	32	回肠	120	空肠-回肠	0	27	15.0
7	男	68	前列腺癌	55	21	回肠	150	空肠-回肠	0	33	12.5
8	女	51	宫颈癌	45	17	回盲部	200	空肠-升结肠	0	51	17.5
9	女	59	直肠癌	50	12	回肠	150	空肠-回肠	0	22	9.0
10	女	50	宫颈癌	45	15	回肠	180	空肠-回肠	0	29	16.0

行空肠-回肠吻合,从而保留回盲瓣。所有患者术后均无吻合口漏、吻合口出血等严重并发症,无出现短肠综合征等慢性肠功能衰竭表现。中位住院时间为 32(22~51) d,中位住院费用为 14.2(9.0~17.5)万元,住院时间及费用主要用于患者围手术期肠内、肠外营养支持治疗。见表 1。

二、术后随访情况

本项研究中,10 例患者均完成术后 5 年门诊随访,无病例脱落。截至末次随访,全组未出现复发情况。在术后 6 个月、12 个月、3 年和 5 年的 4 次随访均提示,所有患者均正常经口进食和(或)口服肠内营养液,血常规、血生化等各项实验室指标正常;腹部增强 CT 及消化道造影检查均未见肠壁增厚、管腔狭窄等情况。

讨 论

放射性肠损伤是由于盆腔放疗造成肠管被电离辐射损伤,受损部位肠管出现进行性闭塞性血管炎、胶原沉积及纤维化等病理生理改变,严重时可能引发肠梗阻或肠穿孔^[8]。本研究中涉及放射性肠损伤患者均为慢性放射性小肠炎,起病时间均在放疗结束后 1 年以上,主要表现为因肠壁增厚、肠腔缩窄而引起的不全性肠梗阻。由于大部分放射性肠损伤患者均为术后放疗,因此小肠可能粘连盘曲于原下腹部切口下,盆腔放疗时无法通过体位改变等方法将小肠游离出放疗区域,往往造成大部分小肠被电离辐射损伤。由于放射性肠损伤患者肠管活性无准确判断标准,如何选择最佳的切除部位始终是放射性肠损伤手术的最大难题^[9]。既往,外科医生仅能通过观察肠管浆膜面色泽、病变肠管厚度与肠

系膜血管搏动情况来判断肠管活性,从而决定手术切除范围。但以上主观判断仅根据手术医生个人经验而定,无任何具体标准可供参考,因此术后并发症发生率极高^[10-11]。

NIRFI 具有实时、无创、安全、高分辨率和短时间内可多次成像等优点,早已常规应用于各类眼科手术操作^[12]。近年来,以 Novadaq 公司的 SPY 荧光成像系统为主的各类商品化术中荧光成像系统,在神经系统手术、肿瘤淋巴结示踪和整形外科皮瓣选择等领域也得到了广泛应用^[13-15]。多项临床研究已证实,SPY 荧光成像系统可有助于主动脉、冠状动脉等大中型血管手术操作,也可通过评估穿支动脉等小血管及相应组织灌注情况,准确判断乳房重建手术游离皮瓣供血范围,从而显著降低皮瓣坏死等术后严重并发症^[16]。此外,近年来 NIRFI 在胃肠外科领域的应用更是引起了业界的广泛关注,通过 NIRFI 观察手术医生传统视野下的胃肠吻合口,可发现有约 10% 的吻合口存在缺血情况,NIRFI 组与传统视野组的吻合口漏发生率分别为 3.5% 和 7.4%,提示 NIRFI 可显著减少胃肠手术后吻合口漏发生率^[17-21]。基于上述领域的应用,我们设想通过 NIRFI 对放射性肠损伤受损部位肠系膜血管及肠壁组织成像,以评估肠管活性,从而准确判断切除范围,减少术后并发症的发生。

我们在前期的临床观察中发现,在 NIRFI 肠壁组织显影期和肠系膜静脉显影期,病变肠管与周围正常肠管的表现区别并不明显。这可能是由于与以往通过组织显影期荧光成像强度来评估组织血供的方法不同,放射性肠损伤病变肠管仅是微血栓形成引起的慢性缺血,但并不是血供完全缺失。然而,我们

通过术后反复观看 NIRFI 成像视频发现,在肠系膜动脉显影期,放射性肠损伤病变肠管处系膜血管纹路紊乱,正常肠系膜血管的“梳样”分布完全消失。结合放射性肠损伤的病理生理改变,我们预估可能因为病变部位微血栓形成,原有的正常系膜血管分布被再通的新生系膜血管所取代,因此在 NIRFI 成像时表现为紊乱的血管网分布。根据上述观察,在判定本研究 10 例患者病变肠管的手术切除范围时,我们均以肠系膜动脉显影期系膜血管纹路改变为主要评估标准。本组所有患者术后及远期均未出现相关并发症,也证实了这一评估标准的安全性。

综上所述,NIRFI 的肠系膜动脉显影期成像结果在放射性肠损伤患者病变肠管切除范围的判定中可起到重要作用,可有效减少手术相关并发症,改善患者预后。由于本研究为 NIRFI 首次应用于放射性肠损伤术中成像,病例数过少以致不能完成统计学分析,期待进一步大样本对照研究证实本研究结论。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参 考 文 献

- [1] Yao D, Zheng L, Wang J, et al. Perioperative alanyl-glutamine-supplemented parenteral nutrition in chronic radiation enteritis patients with surgical intestinal obstruction: a prospective, randomized, controlled study [J]. *Nutr Clin Pract*, 2016, 31(2): 250-256. DOI: 10.1177/0884533615591601.
- [2] Fan S, Ni X, Wang J, et al. Low triiodothyronine syndrome in patients with radiation enteritis: risk factors and clinical outcomes an observational study [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2016, 95(6): e2640. DOI: 10.1097/MD.0000000000002640.
- [3] Cai Z, Cai D, Yao D, et al. Associations between body composition and nutritional assessments and biochemical markers in patients with chronic radiation enteritis: a case-control study [J]. *Nutr J*, 2016, 15(1): 57. DOI: 10.1186/s12937-016-0177-6.
- [4] Hale MF. Radiation enteritis: from diagnosis to management [J]. *Curr Opin Gastroenterol*, 2020, 36(3): 208-214. DOI: 10.1097/MOG.0000000000000632.
- [5] Tsang YP, Leung LA, Lau CW, et al. Indocyanine green fluorescence angiography to evaluate anastomotic perfusion in colorectal surgery [J]. *Int J Colorectal Dis*, 2020, 35(6): 1133-1139. DOI: 10.1007/s00384-020-03592-0.
- [6] Mori M, Shuto K, Hirano A, et al. A novel parameter identified using indocyanine green fluorescence angiography may contribute to predicting anastomotic leakage in gastric cancer surgery [J]. *World J Surg*, 2020, In press. DOI: 10.1007/s00268-020-05488-0.
- [7] 曹键, 申占龙, 叶颖江, 等. 吲哚菁绿荧光显像技术在结直肠癌手术中的应用 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2019, 22(10): 997-1000. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1671-0274.2019.10.017.
- [8] Hauer - Jensen M, Denham JW, Andreyev HJ. Radiation enteropathy -- pathogenesis, treatment and prevention [J]. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*, 2014, 11(8): 470-479. DOI: 10.1038/nrgastro.2014.46.
- [9] Andreyev HJ, Benton BE, Lalji A, et al. Algorithm - based management of patients with gastrointestinal symptoms in patients after pelvic radiation treatment (ORBIT): a randomised controlled trial [J]. *Lancet*, 2013, 382(9910): 2084-2092. DOI: 10.1016/S0140-6736(13)61648-7.
- [10] Wang J, Yao D, Zhang S, et al. Laparoscopic surgery for radiation enteritis [J]. *J Surg Res*, 2015, 194(2): 415-419. DOI: 10.1016/j.jss.2014.11.026.
- [11] Huang Y, Guo F, Yao D, et al. Surgery for chronic radiation enteritis: outcome and risk factors [J]. *J Surg Res*, 2016, 204(2): 335-343. DOI: 10.1016/j.jss.2016.05.014.
- [12] Van Daele E, Van Nieuwenhove Y, Ceelen W, et al. Near-infrared fluorescence guided esophageal reconstructive surgery: a systematic review [J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2019, 11(3): 250-263. DOI: 10.4251/wjgo.v11.i3.250.
- [13] Frumovitz M, Plante M, Lee PS, et al. Near - infrared fluorescence for detection of sentinel lymph nodes in women with cervical and uterine cancers (FILM): a randomised, phase 3, multicentre, non - inferiority trial [J]. *Lancet Oncol*, 2018, 19(10): 1394-1403. DOI: 10.1016/S1470-2045(18)30448-0.
- [14] Dijkstra BM, HJR J, Kruijff S, et al. The application of fluorescence techniques in meningioma surgery - a review [J]. *Neurosurg Rev*, 2019, 42(4): 799-809. DOI: 10.1007/s10143-018-01062-4.
- [15] da SNE, PHM F, Moro MG, et al. Use of laser - assisted indocyanine green angiography in breast reconstruction: systematic review and meta-analysis [J]. *J Surg Oncol*, 2020, 121(5): 759-765. DOI: 10.1002/jso.25782.
- [16] Pruimboom T, Schols RM, Van Kuijk SM, et al. Indocyanine green angiography for preventing postoperative mastectomy skin flap necrosis in immediate breast reconstruction [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020, 4: CD013280. DOI: 10.1002/14651858.CD013280.pub2.
- [17] Kin C, Vo H, Welton L, et al. Equivocal effect of intraoperative fluorescence angiography on colorectal anastomotic leaks [J]. *Dis Colon Rectum*, 2015, 58(6): 582-587. DOI: 10.1097/DCR.0000000000000320.
- [18] Jafari MD, Wexner SD, Martz JE, et al. Perfusion assessment in laparoscopic left-sided/anterior resection (PILLAR II): a multi-institutional study [J]. *J Am Coll Surg*, 2015, 220(1): 82-92.e1. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2014.09.015.
- [19] Wada T, Kawada K, Takahashi R, et al. ICG fluorescence imaging for quantitative evaluation of colonic perfusion in laparoscopic colorectal surgery [J]. *Surg Endosc*, 2017, 31(10): 4184-4193. DOI: 10.1007/s00464-017-5475-3.
- [20] Boni L, Fingerhut A, Marzorati A, et al. Indocyanine green fluorescence angiography during laparoscopic low anterior resection: results of a case - matched study [J]. *Surg Endosc*, 2017, 31(4): 1836-1840. DOI: 10.1007/s00464-016-5181-6.
- [21] van den Bos J, Al-Tajer M, Schols RM, et al. Near-infrared fluorescence imaging for real - time intraoperative guidance in anastomotic colorectal surgery: a systematic review of literature [J]. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*, 2018, 28(2): 157-167. DOI: 10.1089/lap.2017.0231.

(收稿日期: 2020-05-17)

(本文编辑: 朱雯洁)

本文引用格式

毛琦, 姚丹华, 李幼生, 等. 近红外荧光成像辅助判断放射性肠损伤手术切除范围的可行性 [J]. *中华胃肠外科杂志*, 2020, 23(8): 752-756. DOI: 10.3760/cma.j.cn.441530-20200517-00284.