doi:10.11659/jjssx.09E024089

·基础研究·

磁示踪技术在犬肺结节定位中的实验研究

沙焕臣[1],张苗苗[1,2],万嘉辉[2],钟秋烨[3],龚瑞敏[3],吕 毅[1,2],严小鹏[1,2] (1.西安交通大学第一附属医院肝胆外科,陕西 西安 710061;2.西安交通大学第一附属医院陕西省磁医学重点实验室,陕西 西安 710061;3.西安交通大学宗濂书院,陕西 西安 710061)

[摘 要] **目的** 探讨磁示踪技术用于肺结节定位的可行性。**方法** 自行设计用于肺结节定位的示踪磁体及配套穿刺器械。在离体肺中初步验证操作的可行性后,以4只比格犬为动物模型,在X射线引导下对右肺上叶假定病灶利用自行设计的示踪磁体和穿刺器械进行穿刺定位,随后开胸对定位效果进行观察和评估。记录示踪磁体置入所需的操作时间、穿刺部位有无出血、示踪磁体有无移位、开胸后病灶定位时间等指标。**结果** 4只比格犬均成功在X射线引导下于右肺上叶假定病灶旁穿刺置入2枚示踪磁体,磁体顺利相吸固定。示踪磁体中位置入操作时间5 min(4~7 min),置入过程顺利,穿刺部位无出血。开胸后利用卵圆钳便捷地探寻到示踪磁体所在位置,实现了对肺小结节的精准定位,中位定位时间13 s(10~17 s),整个过程中示踪磁体无移位。**结论** 磁示踪技术用于肺结节定位操作简单、定位精准可靠,进一步优化操作流程,该技术有望用于临床。

[关键词] 磁示踪技术;磁外科;肺结节;比格犬;磁体

[中图分类号] R574.6 [文献标志码] A [收稿日期] 2024-09-13

Experimental study of magnetic tracer technique in the localization of pulmonary nodules in dogs

SHA Huan-chen[1], ZHANG Miao-miao[1,2], WAN Jia-hui[2], ZHONG Qiu-ye[3], GONG Rui-min[3], LYU Yi[1,2], YAN Xiao-peng[1,2] (1.Department of Hepatobiliary Surgery, the First Affiliated Hospital of Xi′an Jiaotong University, Xi′an Shaanxi 710061, China; 2.Shaanxi Provincial Key Laboratory of Magnetic Medicine, the First Affiliated Hospital of Xi′an Jiaotong University, Xi′an Shaanxi 710061, China; 3. Zonglian College, Xi′an Jiaotong University, Xi′an Shaanxi 710061, China)

Abstract: Objective To investigate the feasibility of magnetic tracer technique for locating pulmonary nodules. **Methods** A tracer magnet and a matching puncture instrument were designed by ourselves for locating pulmonary nodules. After preliminarily verifying the feasibility of the operation in the isolated lung, four beagle dogs were used as animal models to perform puncture localization of the assumed lesions in the upper lobe of the right lung under the guidance of X-ray by using self-designed tracer magnets and puncture instruments, and the positioning effect was observed and evaluated after thorax opening. The operation time required for the tracer magnet implantation, whether there is bleeding at the puncture site, whether the tracer magnet is displaced, and the positioning time of pulmonary nodules after thorax opening were recorded. **Results** Two tracer magnets were successfully inserted into the upper lobe of the right lung under X-ray guidance in four beagle dogs, and the magnets were successfully attracted and fixed. The median insertion time of the tracer magnet was 5 minutes (4 to 7 minutes), and the insertion process was smooth without bleeding at the puncture site. After thorax opening, oval forceps were used to conveniently locate the location of the tracer magnet, achieving accurate positioning of pulmonary nodules with a median positioning time of 13 seconds (10 to 17 seconds), and the tracer magnet did not shift during the whole process. **Conclusion** The magnetic tracer technique is simple to operate and pricise for localization of pulmonary nodules. With further optimization of the operation process, this technique is expected to be applied in clinic.

Keywords: magnetic tracer technique; magnetic surgery; pulmonary nodule; beagle; magnet

肺结节是指影像学表现为最大径≤3 cm的局灶性、类圆形、较肺实质密度增高的实性或亚实性阴影,可为孤立性或多发性,不伴肺不张、肺门淋巴结肿大和胸腔积液[1]。为了对肺结节患者进行精准管理,根据结节大小将肺结节中最大径≤5 mm者定义为微小结节,最大径为5~10 mm者定义为小结节[1]。肺结节病灶大小与恶性概率具有明显的相关性[2-3]。随着低剂量螺旋CT的普及,越来越多的亚厘米(直径≤1 cm)肺

[基金项目] 陕西省重点研发计划(2022SF-400、2024SF-YBXM-447);西安交通大学第一附属医院科研发展基金(2022MS-07);陕西省医工融合高端医疗装备共性技术研发平台(2023GXJS-01)

[通信作者] 严小鹏,E-mail:yanxiaopeng99@163.com

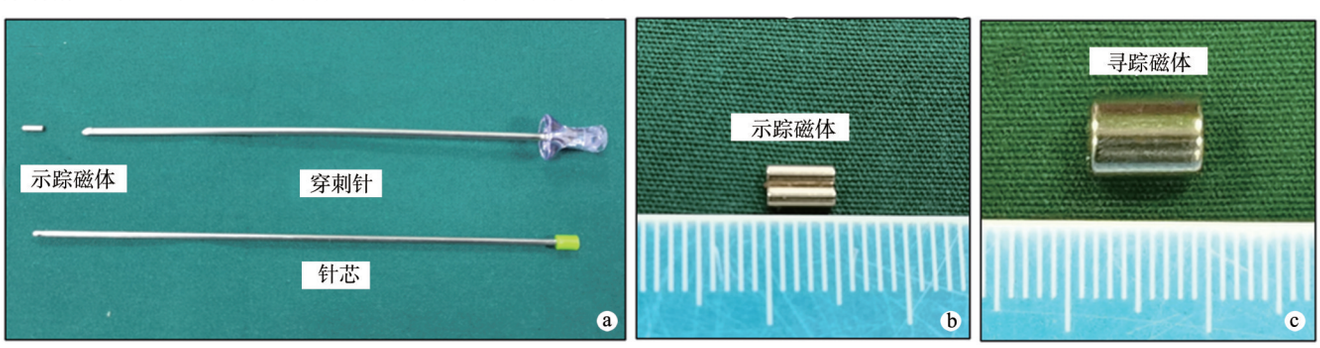
结节被发现[4]。胸腔镜技术作为肺结节诊疗的重要技术手段之一,因具有创伤小、术后恢复快、手术并发症少等优势而在临床广泛开展[5-6]。然而,对于胸膜下深度超过5 mm的亚厘米肺结节,胸腔镜下难以通过视觉、器械触诊等常规方法来对其定位,从而给手术操作带来一定困难[7],甚至影响中转开胸率及手术成功率[8-9]。因此,肺结节的精准定位对于胸腔镜手术至关重要。目前临床上常用的肺结节定位方法有Hook-wire定位法、微弹簧定位法、有色染料注射定位、支气管镜定位、术中超声定位等[10],这些方法各有利弊。

磁外科是利用特殊设计的磁性医疗器械或设备,将磁性物质间"非接触性"磁场力转化为临床诊疗中能够发挥特定功能的力,从而实现组织压榨、器官锚定、管腔导航、间隙扩张、可控示踪、定向驱动等功能的新兴综合性技术学科[11-12]。磁示踪技术作为重要的磁外科学临床应用技术之一,主要用于对病灶进行标记和示踪定位[12]。磁示踪技术可用于消化道微小肿瘤标记定位[13-15]、触诊阴性乳腺结节标记定位[16]、乳腺癌前哨淋巴结示踪[17-18]等领域,显示出良好的应用效果。本研究基于磁外科基本原理,提出将磁示踪技术用于肺结节标记定位的研究假设,并通过离体和在体动物实验对其可行性进行了探索,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 肺结节磁示踪定位装置

肺结节磁示踪定位装置包括穿刺组件、示踪磁体和寻踪磁体三部分。本实验中穿刺组件采用腹腔镜手术中的气腹穿刺针改造而成,包括穿刺针和针芯。示踪磁体为直径1.5 mm、高5 mm的圆柱形磁体,由N50烧结钕铁硼永磁材料加工而成,径向充磁,表面电镀镍。寻踪磁体为直径5 mm、高8 mm的圆柱形磁体,一般在示踪磁体标记的病灶部位距离肺表面较远时使用。当示踪磁体距离肺表面较近时,术中可用卵圆钳替代寻踪磁体。本实验中由于假定病灶较表浅,将卵圆钳置于肺表面时示踪磁体即可与卵圆钳相吸,因此我们使用卵圆钳替代寻踪磁体。肺结节磁示踪定位装置见图1。



a:改造而成的穿刺针和针芯;b:示踪磁体;c:寻踪磁体

图1 肺结节磁示踪定位装置

1.2 肺结节磁示踪定位装置使用过程

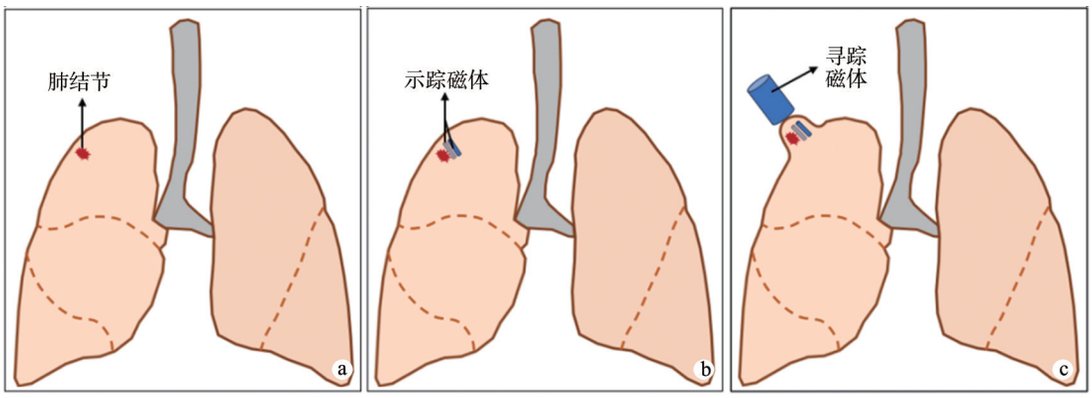
肺结节磁示踪定位装置需要在CT等影像技术引导下进行。将穿刺针插入肺结节病灶附近,将1枚示踪磁体经穿刺针针管置入,针芯推送磁体至肺结节病灶附近。同样的方法将另1枚示踪磁体置于肺结节病灶附近,2枚示踪磁体侧侧相吸。在手术中,将寻踪磁体置于肺结节附近的肺组织表面,此时在寻踪磁体磁场力的作用下,示踪磁体及其周围肺组织被吸引凸起,从而完成对肺结节的定位。磁示踪装置对肺结节进行标记定位的工作原理见图2。

1.3 离体肺组织模拟操作

取新鲜离体比格犬肺(来源于本实验室完成其他实验后安乐死的动物),气管插管并使肺处于膨胀状态。假定肺结节病灶位于右肺上叶,利用穿刺针及针芯将1枚示踪磁体置于肺结节附近。相同的方法再次穿刺将另1枚示踪磁体置于肺结节附近,2枚示踪磁体侧侧相吸。卵圆钳置于肺结节病灶附近的肺表面后卵圆钳与示踪磁体相吸,根据磁示踪定位装置显示的病灶位置确定切除的肺组织范围,完成病灶切除,见图3。

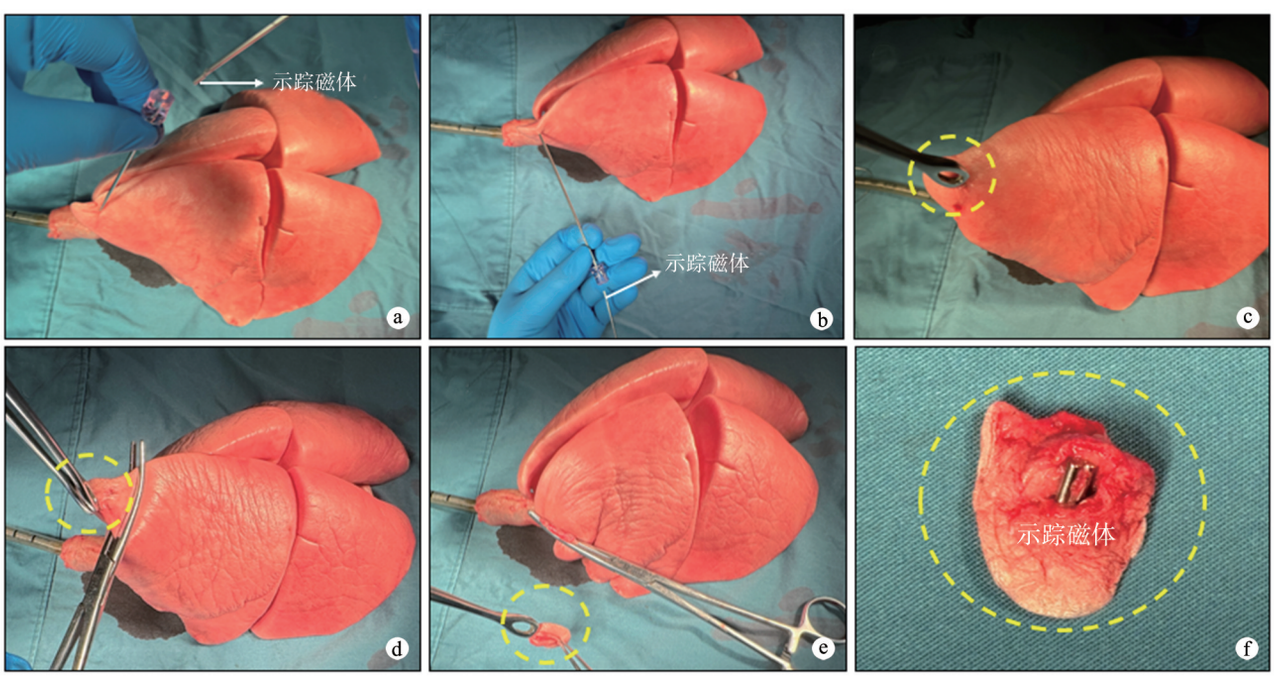
1.4 在体动物实验

在成功完成离体肺组织模拟操作后,进一步开展在体动物实验。4只比格犬,雌雄各2只,体质量10~13 kg,年龄1~6岁,来自本实验室完成其他实验后即将安乐死的实验犬。本实验在西安交通大学第一附属医院陕西省磁医学重点实验室完成,本研究经西安



a:肺结节病灶;b:在肺结节附近肺组织内置入2枚示踪磁体;c:寻踪磁体吸引示踪磁体从而实现肺结节定位

图2 肺结节磁示踪定位装置工作原理示意图



a:右肺上叶穿刺置入示踪磁体;b:右肺上叶穿刺置入另1枚示踪磁体;c:卵圆钳与示踪磁体相吸;d:根据磁示踪技术显示的病灶位置确定切除范围;e:完成病灶切除;f:切除的病灶内可见示踪磁体

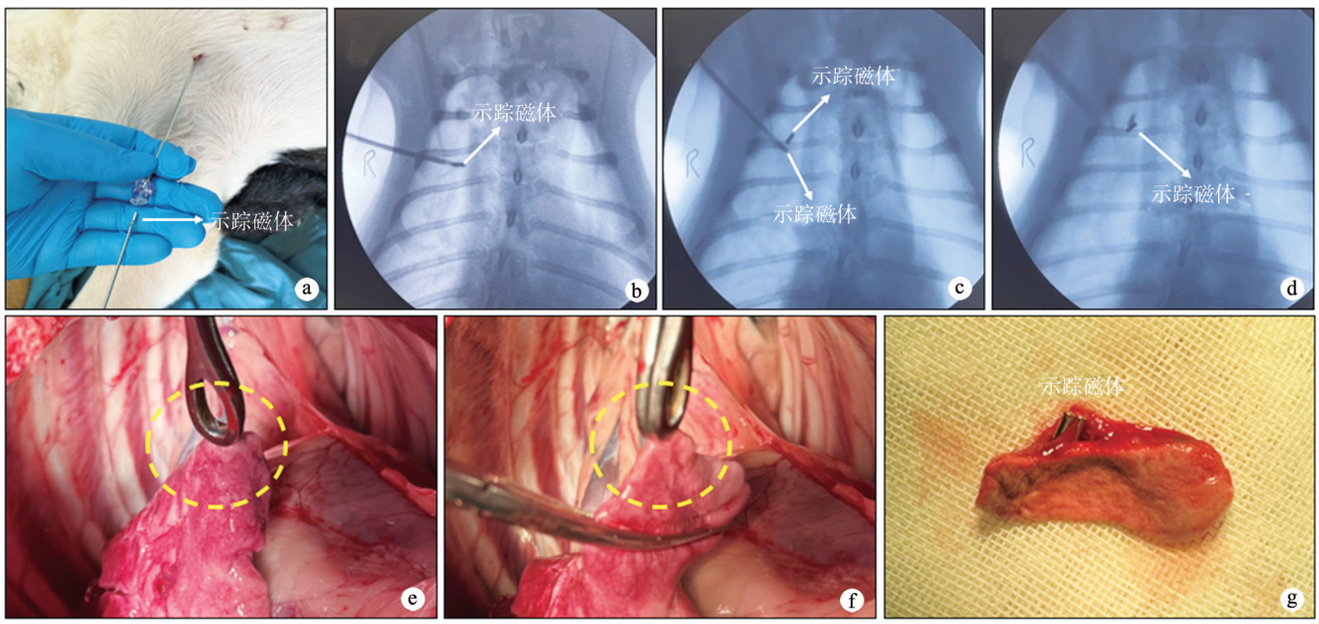
图3 离体肺组织肺结节磁示踪定位装置模拟操作

交通大学动物实验伦理委员会批准(批准号:NO. XJTULAC2019-1000),实验过程符合实验动物伦理要求。本实验不设对照组,4只比格犬均进行肺结节磁示踪标记定位。

实验犬静脉注射3%戊巴比妥钠溶液(1 mL/kg),麻醉起效后仰卧位固定四肢。假定肺结节病灶位于右肺上叶,在X射线引导下利用自行改造的穿刺针将2枚示踪磁体置于肺结节病灶附近。打开胸腔,将卵圆钳在右肺上叶肺表面缓慢滑动,当卵圆钳与示踪磁体相吸时即提示肺结节病灶所在位置,完成肺结节病灶切除。记录示踪磁体置入的操作时间、穿刺部位有无出血、示踪磁体有无移位、病灶定位时间。

2 结果

4只比格犬均顺利完成了肺结节磁示踪定位操作。示踪磁体中位置入操作时间5 min(4~7 min),置入过程顺利,穿刺部位无出血。X射线显示肺结节病灶附近2枚示踪磁体置入后相互吸引在一起,未出现移位。开胸后卵圆钳与示踪磁体相吸顺利,有效实现了对肺结节病灶的快速精准定位,中位定位时间13 s(10~17 s)。手术操作过程见图4。观察切除的肺组织标本可见2枚示踪磁体在假定的肺结节病灶旁侧侧相吸,并且磁体间夹有少量肺组织。



a:穿刺右肺上叶;b:右肺上叶置入1枚示踪磁体;c:右肺上叶置入第2枚示踪磁体;d:2枚示踪磁体相吸在一起;e:示踪磁体与卵圆钳相吸;f:确定切除范围;g:肺组织内的示踪磁体

图4 肺结节磁示踪定位在体实验过程

3 讨论

尽管肺结节标记定位方法很多,但都存在着不同方面的缺陷。Hook-wire成功率可达90%,操作时间短,但胸痛、脱钩、移位等并发症发生率较高。有研究显示,Hook-wire肺结节定位的总并发症发生率高达40.9%,而微弹簧圈定位后的气胸、肺出血发生率相对较低,但与Hook-wire相比定位更复杂,耗时更长[19]。亚甲蓝注射操作简单,价格便宜,但存在着因染料扩散而引起定位不清晰导致失败的可能[20]。其他的肺结节定位方法如电磁导航支气管引导下定位[21]、虚拟支气管镜导航定位[22]、机器人支气管导航定位[23]因设备昂贵、操作更为复杂,难以在临床中普及应用。

本实验结果初步表明,磁示踪技术在肺结节定位中具有操作简单、定位迅速精准的特点,这得益于磁性物质非接触性相吸的性质。磁体间非接触性相吸的性质在磁外科学中有重要的应用价值。磁锚定减戳孔腹腔镜手术[24-25]、消化道管腔狭窄磁力再通[26-28]就是该性质在临床中应用的典型代表。在消化道微小肿瘤磁示踪定位中,我们借助内镜技术将示踪磁体固定于肿瘤旁边,寻踪磁体沿着消化道外对示踪磁体进行搜寻[13-15]。而在肺结节磁示踪定位中我们采用了双磁体置入方案,其原因在于肺是组织结构较为疏松的器官,并且示踪磁体本身体积较小,单个示踪磁体置入后容易出现磁体移位。当2枚示踪磁体置入后,二者相吸并且将少量肺组织夹在磁体之间,这样就可有效地避免示踪磁体移位。

尽管本研究通过体外、体内实验初步探索了磁示踪技术在肺结节定位中的可行性,但研究中也存在着以下不足:①从理论上讲,2枚示踪磁体置入肺组织后侧侧相吸,磁体间夹着部分肺组织,这样可确保磁体不移位,但在本研究中示踪磁体置入后,立即开胸观察磁示踪技术的定位效果,示踪磁体在肺组织内留置时间较短,因此尚不能得出示踪磁体是否会在肺组织内移位的客观评价,这需要延长磁体置入后的观察时间才能获得进一步的数据支撑。②研究期间观察时间较短,有关出血、气胸等可能延迟出现的并发症未能观察到。③本研究的目的是探讨磁示踪技术用于肺结节标记定位的可行性,因此未设立对照组,尽管实验结果能够充分支持研究目的,但因为缺少对照组,导致该技术的优劣评价缺乏对比性。因此,这也是该研究进一步需要完成的工作。

综上所述,本研究通过离体肺组织和在体动物实验初步证实磁示踪技术用于肺结节定位标记具有操作简单、定位精准、病灶搜寻简单迅速等优点。进一步优化磁体设计和操作方法,磁示踪肺结节标记定位技术有望被用于临床。

[参考文献]

[1] 中华医学会呼吸病学分会,中国肺癌防治联盟专家组. 肺结节诊治中国专家共识(2024年版)[J]. 中华结核和呼吸杂志,2024,47(8):716-729. doi:10.3760/cma.j.cn112147-20231109-00300.

[2] Gould MK, Donington J, Lynch WR, et al. Evaluation of individuals

with pulmonary nodules: when is it lung cancer? Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines [J]. Chest, 2013,143(5 Suppl):e93S-e120S. doi:10.1378/chest.12-2351.

[3] MacMahon H, Naidich DP, Goo JM, et al. Guidelines for management of incidental pulmonary nodules detected on CT images: from the fleischnersociety 2017[J]. Radiology, 2017, 284(1):228-243. doi:10.1148/radiol.2017161659.

[4] 李承成,李光剑,陈小波,等. 亚厘米肺结节定位研究进展[J]. 中国肿瘤, 2020, 29(7): 532-536. doi: 10.11735/j. issn. 1004-0242.2020.07.A010.

[5] Yan TD, Black D, Bannon PG, et al. Systematic review and meta-analysis of randomized and nonrandomized trials on safety and efficacy of video-assisted thoracic surgery lobectomy for early-stage non-small-cell lung cancer[J]. J Clin Oncol, 2009, 27(15):2553-2562. doi:10.1200/JCO.2008.18.2733.

[6] Callister ME, Baldwin DR, Akram AR, et al. British thoracic society guidelines for the investigation and management of pulmonary nodules [J]. Thorax, 2015, 70(S2): ii1-ii54. doi: 10.1136/thoraxjnl-2015-207168.

[7] 崔晓海,慕 凡,覃亚周,等. 磁锚定肺结节定位装置的研制[J]. 中国医疗器械杂志,2021,45(1):32-36. doi:10.3969/j. issn. 1671-7104.2021.01.007.

[8] 曾小飞,吴鹏举,伍治强,等. CT引导下肺结节定位针定位在肺结节中的应用研究[J]. 局解手术学杂志,2022,31(9):804-808. doi:10.11659/jjssx.03E022041.

[9] 薛星星,田 锋,汤继征,等. 四钩定位针和记忆合金弹簧圈在肺结节定位中的应用比较[J]. 中国肺癌杂志,2021,24(10):690-697. doi:10.3779/j. issn. 1009-3419.2021.102.30.

[10] 王江南,严卫亚,丁学兵. 肺结节定位方式研究进展[J]. 中国医疗器械杂志, 2024, 48(2): 192-198. doi: 10.12455/j. issn. 1671-7104.230226.

[11] 任斯宇,张家辉,李益行,等. 磁锚定技术的研究现状及临床应用分析[J]. 中华普通外科杂志, 2020, 35(4): 343-345. doi: 10.3760/cma.j.cn113855-20190517-00267.

[12] 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. doi:10.1360/N972018-00638.

[13] 马 佳,李 江,樊 茜,等. 磁示踪技术在食道肿瘤标记定位中的应用[J]. 中国内镜杂志,2020,26(3):69-72. doi:10.3969/j.issn.1007-1989.2020.03.012.

[14] 樊 茜,吝 怡,马 佳,等. 磁示踪技术用于胃肿瘤标记定位的实验研究[J]. 中华普通外科杂志, 2020, 35(1): 49-51. doi: 10.3760/cma.j.issn.1007-631X.2020.01.014.

[15] 吝 怡,樊 茜,马 佳,等. 基于磁示踪技术标记定位结直肠肿瘤的实验研究[J]. 中华消化内镜杂志,2020,37(7):499-502. doi:10.3760/cma.j.cn321463-20200128-00380.

[16] 张苗苗,闫昕宇,任炳屹,等. 磁示踪技术用于触诊阴性乳腺结节标记定位的实验研究[J]. 中国医疗设备,2021,36(5):31-33. doi:10.3969/j.issn.1674-1633.2021.05.007.

[17] Sekino M, Kuwahata A, Ookubo T, et al. Handheld magnetic probe with permanent magnet and Hall sensor for identifying sentinel lymph nodes in breast cancer patients[J]. Sci Rep, 2018, 8(1):1195. doi:10.1038/s41598-018-19480-1.

[18] 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.

[19] Wang JL, Xia FF, Dong AH, et al. Comparison between coil and Hook-wire localization before video-assisted thoracoscopic surgery for lung nodules: a systematic review and meta-analysis[J]. Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne, 2022, 17(3):441-449. doi:10.5114/wiitm.2022.116396.

[20] Lin CY, Chang CC, Huang LT, et al. Computed tomography-guided methylene blue localization: single *vs*. multiple lung nodules [J]. Front Med (Lausanne), 2021, 8:661956. doi:10.3389/fmed.2021.661956.

[21] Kuo SW, Tseng YF, Dai KY, et al. Electromagnetic navigation bronchoscopy localization versus percutaneous CT-guided localization for lung resection via video-assisted thoracoscopic surgery: apropensity-matched study[J]. J Clin Med, 2019, 8(3):379. doi:10.3390/jcm8030379.

[22] Sun J, Criner GJ, Dibardino D, et al. Efficacy and safety of virtual bronchoscopic navigation with fused fluoroscopy and vessel mapping for access of pulmonary lesions[J]. Respirology, 2022, 27(5):357-365. doi:10.1111/resp.14224.

[23] Akulian JA, Molena D, Wahidi MM, et al. A direct comparative study of bronchoscopic navigation planning platforms for peripheral lung navigation: the ATLAS study[J]. J Bronchology Interv Pulmonol, 2022,29(3):171-178. doi:10.1097/LBR.000000000000 0806.

[24] 严小鹏,张苗苗,张 东,等. 磁锚定经脐单孔腹腔镜胆囊切除术的临床应用研究[J]. 中华外科杂志,2022,60(6):618-621. doi:10.3760/cma.j.cn112139-20210903-00421.

[25] 严小鹏,吝 怡,李益行,等. 磁锚定技术辅助减戳孔腹腔镜胆囊切除的临床效果研究[J]. 中华肝胆外科杂志,2020,26(12):912-915. doi:10.3760/cma.j.cn113884-20200114-00031.

[26] 张苗苗,高 义,沙焕臣,等. 磁压榨技术治疗直肠狭窄1例并文献回顾[J]. 中国普通外科杂志, 2022, 31(9): 1229-1236. doi: 10.759/j. issn. 1005-6947.2022.09.012.

[27] Zhang M, Sha H, Lu G, et al. Treatment of refractory esophageal stenosis after endoscopic submucosal dissection with magnetic compression anastomosis[J]. Endoscopy, 2024, 56(S 01): E280-E282. doi:10.1055/a-2279-6910.

[28] Zhang MM, Sha HC, Qin YF, et al. Y-Z deformable magnetic ring for the treatment of rectal stricture: a case report and review of literature [J]. World J Gastroenterol, 2024, 30(6): 599-606. doi: 10.3748/wjg.v30.i6.599.

(编辑:杨 颖)