doi:10.11659/jjssx.08E021136

·技术方法·

磁性水凝胶作为靶磁体辅助结肠内镜黏膜下剥离术的可行性分析

张苗苗[1,2],刘培楠[3],张涵芷[3],徐庶钦[4],雷凤萍[4],闫昕宇[3],史爱华[2],马 佳[5],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精准外科与再生医学国家地方联合工程研究中心,陕西 西安 710061;3.西安交通大学启德书院,陕西 西安 710061;4.西安交通大学宗濂书院,陕西 西安 710061;5.陕西省人民医院肿瘤外科,陕西 西安 710068)

[摘 要] **目的** 探讨在磁锚定技术辅助内镜黏膜下剥离术(ESD)中将磁性水凝胶作为靶磁体的可行性。**方法** 以6个新鲜离体猪结肠为模型,将自行配制的海藻酸钠四氧化三铁混悬液与钙剂同时注射到拟定的结肠病变黏膜下,使其发生凝胶化反应,形成磁性水凝胶作为靶磁体。锚定磁体靠近结肠,使磁性水凝胶在锚定磁体磁场力作用下被吸引,从而抬起结肠病变黏膜,辅助完成ESD。**结果** 6个离体猪结肠均成功完成ESD。结肠黏膜下海藻酸钠四氧化三铁混悬液和钙剂注射顺利,二者在黏膜下组织内凝胶化反应良好。锚定磁体靠近结肠后,磁性水凝胶被锚定磁体吸引,可清晰显露术野并提供足够的组织张力,便于ESD的操作。**结论** 利用海藻酸钠四氧化三铁混悬液与钙剂生成磁性水凝胶作为靶磁体完成磁锚定技术辅助ESD具备可行性,进一步优化配比和操作流程后,该技术可用于临床。

[关键词] 磁锚定技术;磁外科;磁性水凝胶;内镜黏膜下剥离术;结肠早癌

[中图分类号] R574.6 [文献标识码] A [收稿日期] 2021-08-26

Feasibility analysis of using magnetic hydrogel as target magnet to assist colon endoscopic submucosal dissection

ZHANG Miao-miao[1,2],LIU Pei-nan[3],ZHANG Han-zhi[3],XU Shu-qin[4],LEI Feng-ping[4],YAN Xin-yu[3],SHI Ai-hua[2],MA Jia[5],LYU Yi[1,2],YAN Xiao-peng[1,2] (1.Department of Hepatobiliary Surgery,First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University,Xi'an Shaanxi 710061,China;2.National Local Joint Engineering Research Center for Precision Surgery & Regenerative Medicine,First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University,Xi'an Shaanxi 710061,China;3.Qide College,Xi'an Jiaotong University,Xi'an Shaanxi 710061,China;4.Zonglian College,Xi'an Jiaotong University,Xi'an Shaanxi 710061,China;5.Department of Surgical Oncology,Shaanxi Provincial People's Hospital,Xi'an Shaanxi 710068,China)

Abstract: Objective To investigate the feasibility of using magnetic hydrogel as target magnet during magnetic anchor technique assisted endoscopic submucosal dissection (ESD). **Methods** Six fresh isolated pig colons were used as models,self-prepared sodium alginate ferric oxide suspension and calcium agent were injected simultaneously into the submucosal layer of the presumed colonic lesion,so that the gelation reaction occurred to form a magnetic hydrogel as the target magnet. When the anchor magnet was close to the colon,the magnetic hydrogel was attracted by the magnetic force of the anchor magnet,thus lifting the pathological mucosa of the colon and assisting the ESD. **Results** ESD was successfully performed on six isolated pig colons. The colonic submucous injection of sodium alginate ferric oxide suspension and calcium agent was smooth,and the gelation reaction between them was good in submucosal tissue. When the anchor magnet was close to the colon,the magnetic hydrogel was sucked up by the anchor magnet,which can clearly reveal the operation field and provide sufficient tissue tension for the operation of ESD. **Conclusion** It is feasible to use sodium alginate ferric oxide suspension and calcium agent to form magnetic hydrogel as the target magnet to complete magnetic anchor technique assisted ESD. After further optimization of the preparation ratio and operation process,this technique can be used in clinical practice.

Keywords: magnetic anchor technique;magnetic surgery;magnetic hydrogel;endoscopic submucosal dissection;early colorectal cancer

内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection,ESD)作为消化道早期病变的微创治疗手段日趋成熟,临床普及程度不断提高,已被国内外多项指南和共识推荐为早期胃癌、食管癌及其癌前病变、扁平/凹陷/侧向发育型结直肠病变的首选治疗方式[1]。与食管及胃相比,结肠肠壁菲薄、肌层较疏松、肠腔迂曲,因此结肠的ESD操作难度较大,病变整块切除率较低,手术时间较长[2]。黏膜剥离面的充分显露及黏膜下组织张力的维持是降低ESD操作难度、提高整块切除率、缩短手术时间的有效措施。目前研究报道的辅助

[基金项目] 国家自然科学基金(81700545);陕西省创新能力支撑计划青年科技新星项目(2020KJXX-022);陕西省重点研发计划一般项目—社会发展领域(2021SF-163;2020SF-221)

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

ESD 黏膜牵拉的方法有 S-O 夹牵引法[3]、磁锚定法[4]、点胶法[5]、橡皮筋牵引法[6]等。

磁锚定技术是利用磁体与磁体,或磁体与顺磁性物质之间的磁场吸引力,使锚定磁体对靶磁体进行非接触性空间锚定的技术[7]。磁锚定技术作为磁外科临床应用的重要技术之一,与内窥镜技术结合可辅助 ESD,与胸腔镜技术结合可辅助单操作孔胸腔镜手术完成肺楔形切除[8-9],与腹腔镜技术结合可实现减戳孔腹腔镜手术[10-14]。本团队在前期利用自行设计的磁锚定装置进行了胃 ESD 的实验研究,并取得了良好的效果,同时也首次提出了利用磁性水凝胶替代固体磁体作为靶磁体来辅助 ESD 的设想,并初步进行了磁力学模拟实验[15-16]。本研究在前期实验基础上,通过黏膜下注射海藻酸钠四氧化三铁混悬液和钙剂,使二者发生凝胶化反应生成磁性水凝胶,并在新鲜离体猪结肠上成功完成了 ESD,现报告如下。

1 材料与方法

1.1 磁性水凝胶

磁性水凝胶呈半固体的凝胶状态,难以直接注射。本实验中磁性水凝胶由 2.5% 的海藻酸钠溶液与微米级四氧化三铁混悬液及钙剂(1% 葡萄糖酸钙溶液)发生凝胶化反应而成。四氧化三铁与海藻酸钠按 1∶1 比例配制成海藻酸钠四氧化三铁混悬液,与钙剂(体积比 1∶1)同时注射到黏膜下后可立即发生凝胶化反应,形成磁性水凝胶。

1.2 锚定磁体

锚定磁体采用 N48 烧结钕铁硼经机械加工而成,为直径 50 mm、高 140 mm 的圆柱状磁体,表面电镀镍,外套为厚 5 mm 的 U 形树脂壳。锚定磁体表面场强为 0.65 T。锚定磁体实物见图 1。

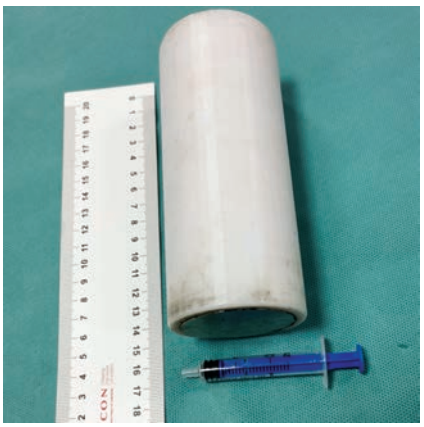
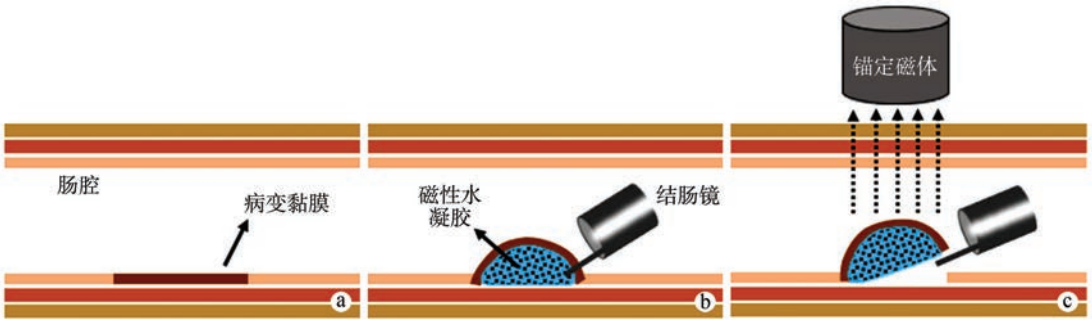


图 1 锚定磁体实物图

1.3 磁性水凝胶辅助 ESD 的实验设计

以磁性水凝胶作为靶磁体辅助结肠 ESD 的基本原理与现有的磁锚定技术辅助 ESD 相同,均是利用磁性物质间的非接触性磁场力作用。在内镜下确认病变黏膜范围,经结肠镜活检孔插入注射装置,注射海藻酸钠四氧化三铁混悬液和钙剂,二者发生凝胶化反应形成磁性水凝胶。将锚定磁体靠近结肠,在锚定磁体磁场力的作用下,磁性水凝胶被吸引,抬起欲剥离的病变黏膜,可充分显露术野并为黏膜下层组织提供足够的组织张力,有利于 ESD 操作,见图 2。



a:结肠肠腔及病变黏膜;b:黏膜下注射海藻酸钠四氧化三铁混悬液和钙剂后形成磁性水凝胶;c:在锚定磁体作用下磁性水凝胶被吸引,显露黏膜剥离面

图 2 黏膜下注射磁性水凝胶辅助 ESD 操作示意图

1.4 离体猪结肠 ESD 操作过程

6 个新鲜离体猪结肠来自本团队其他实验结束后处死的实验猪。本实验在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完成,该研究经西安交通大学动物实验伦理委员会批准(批准号:NO. XJTULAC2019-1006),实验过程符合实验动物伦理要求。本实验不设对照组,6 个离体猪结肠均实施磁性水凝胶辅助 ESD。操作过程如下:血管钳夹闭结肠近端,经肛门置入内窥镜,适量注气扩张结肠,在拟定的病变黏膜下利用 18G 注射针以 12 ~ 18 N 的推注力注射海藻酸钠四氧化三铁混悬液和钙剂约 1.5 mL,病变黏膜呈隆起状态;将锚定磁体靠近结肠,高频电刀切开病变黏膜边缘,可见磁性水凝胶被锚定磁体吸引,带动并牵拉病变黏膜,可清晰显露黏膜剥离

面,并在黏膜下层和基层之间形成组织张力,高频电刀沿剥离面完成病变黏膜切除,见图3。

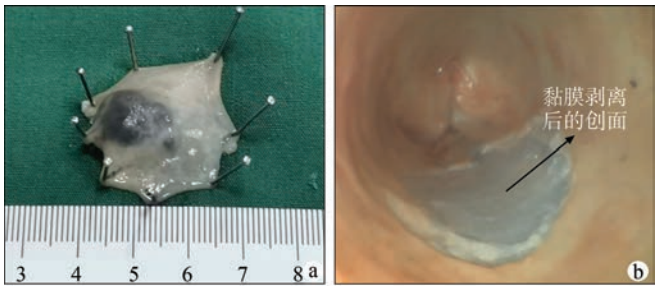


a:经肛门置入内窥镜;b:注射海藻酸钠四氧化三铁混悬液和钙剂后的病变黏膜;c:锚定磁体靠近结肠;d:黏膜下磁性水凝胶被锚定磁体吸引

图3 离体猪结肠ESD操作过程

2 结果

6个离体结肠模型均顺利完成上述操作,操作过程中海藻酸钠四氧化三铁混悬液及钙剂注射顺利,凝胶化反应良好,未见海藻酸钠四氧化三铁混悬液向周围组织弥散,病变黏膜剥离顺利,结肠未出现穿孔,见图4。



a:成功剥离的病变黏膜,磁性水凝胶完全位于黏膜下组织内;b:病变黏膜剥离后的结肠创面未见磁性水凝胶残留

图4 磁性水凝胶辅助结肠ESD手术效果

3 讨论

磁锚定技术辅助ESD在国外已有不少临床研究报道[17-19],西安交通大学第一附属医院磁外科团队与消化内科合作,成功开展了国内首例磁锚定技术辅助胃ESD[20],磁锚定技术辅助ESD的优越性已经充分体现。在现有的磁锚定技术中,包括磁锚定减戳孔腹腔镜胆囊切除术,靶磁体均使用的是固体磁体[21],在磁锚定技术辅助ESD中利用内镜下软组织夹将靶磁体固定于病变黏膜,体外锚定磁体吸引牵拉靶磁体,从而辅助术野的暴露和黏膜下组织张力的维持。靶磁体的主要作用是在锚定磁体的吸引下对病变黏膜进行牵拉,根据磁锚定技术概念和原理,靶磁体和锚定磁体只要能实现非接触性的磁场力吸引锚定即可。随着磁性材料的不断研究和发展,功能性磁性材料和顺磁性物质均可设计为磁锚定技术中的靶磁体,而锚定磁体也不局限于永磁体,电磁亦可作为锚定磁体。

本实验将磁性水凝胶作为靶磁体,并对其辅助ESD的可行性进行了研究。磁流体兼备液体属性和磁材料的特性,且磁流体的液体属性使得其应用更加灵活。海藻酸钠是一种天然多糖,无毒性,已作为药物制剂的辅料被广泛应用,其另一个特性是遇到钙离子后可迅速发生离子交换,从而形成凝胶状物质。本实验以海藻酸钠作为四氧化三铁混悬液的载体,当其与钙离子发生凝胶化反应后,就形成了含有四氧化三铁的磁性水凝胶,通过调整合适配比,可形成不同硬度和黏度等物理特性的磁性水凝胶。本实验中海藻酸钠四氧化三铁混悬液与钙剂被同时注射到黏膜下,使其在黏膜下层间隙发生凝胶化反应而形成磁性水凝胶。与以固体磁体作为靶磁体辅助ESD相比,磁性水凝胶作为靶磁体辅助ESD的优点在于通过一次注射就同时完成了靶磁体的留置和黏膜下液体垫的建立。同时,本实验结果显示,海藻酸钠四氧化三铁混悬液与钙剂在黏膜下凝胶化反应良好,未出现磁性液体的弥散,且注射磁性水凝胶后对手术过程并无干扰,充分的凝胶化反应也不会导致剥离组织中水分潴留,因此也不会出现起雾等现象。

在磁外科相关技术中,大部分情况下使用的永磁材料是经机械加工而成的特定形状的磁体,如用于消化道吻合重建的磁环[22],这些磁体在使用时会短期留置在体内,因此需要考虑磁体的抗腐蚀性能[23-25]。而本实验用于ESD的磁性水凝胶虽然也进入组织内,但接触时间短、术后体内不残留,因此重点关注的是磁性水凝胶的弥散性和组织相容性等。本实验结果显示,操作过程中海藻酸钠四氧化三铁混悬液及钙剂注射顺利,凝胶化反应良好,未见海藻酸钠四氧化三铁混悬液向周围组织弥散,提示磁性水凝胶具有良好的聚集性和组织相容性。同时,本实验中病变黏膜剥离顺利,结肠未出现穿孔,提示磁性水凝胶与锚定磁体之间的磁力可完全满足对病变黏膜的牵拉需求,术野显露充分,组织张力维持良好。

由于锚定磁体具有较大的磁感应强度,因此在使

用过程中应当远离铁磁性手术器械,以避免相互吸引干扰。在实验过程中,我们发现虽然内窥镜镜身含有铁成分,但锚定磁体并未对内窥镜的转向调节及 IT 刀的正常工作产生干扰。

本实验为创新医疗技术的初步可行性研究,因此以离体结肠为模型,这是其不足之处。今后仍需进一步优化磁性水凝胶的配制和操作流程,通过在体动物实验验证其安全性。综上所述,本研究为磁性水凝胶的临床转化应用开辟了新的思路,良好的实验效果显示了磁性水凝胶在辅助 ESD 中的优越性,以磁性水凝胶作为靶磁体辅助 ESD 具备可行性,进一步优化后该技术可在临床进行初步试用。

[参考文献]

[1] 国家消化内镜专业质控中心,国家消化系统疾病临床医学研究中心(上海),国家消化道早癌防治中心联盟,等. 中国内镜黏膜下剥离术相关不良事件防治专家共识意见(2020,无锡)[J]. 中华消化内镜杂志,2020,37(6):390 - 403. doi:10.3760/cma.j.cn321463 - 20200429 - 00372.

[2] 韩 梅,李 莹,詹 婧,等. 结直肠肿瘤内镜黏膜下剥离术完整切除及手术时间的影响因素分析[J]. 中华消化内镜杂志,2017,34(2):122 - 126. doi:10.3760/cma.j.issn.1007 - 5232.2017.02.011.

[3] Ritsuno H, Sakamoto N, Osada T, et al. Prospective clinical trial of traction device-assisted endoscopic submucosal dissection of large superficial colorectal tumors using the S-O clip[J]. Surg Endosc, 2014, 28(11):3143 - 3149. doi:10.1007/s00464 - 014 - 3572 - 0.

[4] 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.

[5] 张建国,许 晶,祖 宏,等. 点胶法在内镜结直肠黏膜下剥离术中的应用[J/CD]. 中华胃肠内镜电子杂志,2017,4(2):67 - 69. doi:10.3877/cma.j.issn.2095 - 7157.2017.02.006.

[6] Parra-Blanco A, Nicolas D, Arnau MR, et al. Gastric endoscopic submucosal dissection assisted by a new traction method: the clip-band technique: a feasibility study in a porcine model (with video)[J]. Gastrointest Endosc, 2011, 74(5):1137 - 1141. doi:10.1016/j.gie.2011.07.037.

[7] 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.

[8] 李益行,张 勇,吉 琳,等. 一种肺表面磁锚定装置的动物实验[J]. 中华胸心血管外科杂志,2020,36(6):366 - 369. doi:10.3760/cma.j.cn112434 - 20190903 - 00295.

[9] 严小鹏,李益行,付军科,等. 磁锚定技术辅助胸腔镜肺楔形切除术三例[J]. 中国胸心血管外科临床杂志,2020,27(2):228 - 229. doi:10.7507/1007 - 4848.201909048.

[10] 白纪刚,吝 怡,刘 博,等. 磁锚定技术辅助减 Trocar 腹腔镜胆囊切除术的实验研究[J]. 中华肝脏外科手术学电子杂志,2020,9(5):484 - 487. doi:10.3877/cma.j.issn.2095 - 3232.2020.05.020.

[11] 白纪刚,吝 怡,李 宇,等. 磁锚定技术在腹腔镜胆囊切除术中的临床应用[J]. 腹腔镜外科杂志,2019,24(10):782 - 785. doi:10.13499/j.cnki.fqjwkzz.2019.10.782.

[12] 吉 琳,康诗然,常凯曦,等. 内磁锚定技术辅助腹腔镜下结肠切除的实验研究[J]. 医疗卫生装备,2020,41(5):16 - 19. doi:10.19745/j.1003 - 8868.2020102.

[13] 樊 茜,吝 怡,常凯曦,等. 磁锚定技术辅助腹腔镜阑尾切除术的实验研究[J]. 医疗卫生装备,2020,41(5):24 - 27. doi:10.19745/j.1003 - 8868.2020104.

[14] 康诗然,刘 博,武佳宜,等. 磁锚定设备辅助减戳孔腹腔镜子宫切除的实验研究[J]. 中国医疗设备,2020,35(5):56 - 58. doi:10.3969/j.issn.1674 - 1633.2020.05.012.

[15] 番 敏,张 玟,刘欢毅,等. 磁锚定技术辅助内镜下胃粘膜剥离术的实验研究[J]. 中国内镜杂志,2020,26(9):6 - 10. doi:10.3969/j.issn.1007 - 1989.2020.09.002.

[16] 刘 豪,赵广宾,张 勇,等. 基于磁锚定技术的磁性水凝胶辅助内镜黏膜下剥离术[J]. 中国医疗设备,2019,34(3):19 - 21. doi:10.3969/j.issn.1674 - 1633.2019.03.006.

[17] Gotoda T, Oda I, Tamakawa K, et al. Prospective clinical trial of magnetic-anchor-guided endoscopic submucosal dissection for large early gastric cancer (with videos)[J]. Gastrointest Endosc, 2009, 69(1):10 - 15. doi:10.1016/j.gie.2008.03.1127.

[18] Matsuzaki I, Isobe S, Hirose K, et al. Magnetic anchor-guided endoscopic submucosal dissection for colonic tumor[J]. Gastrointest Endosc, 2017, 85(5):1111 - 1112. doi:10.1016/j.gie.2017.03.1522.

[19] Matsuzaki I, Hattori M, Hirose K, et al. Magnetic anchor-guided endoscopic submucosal dissection for gastric lesions (with video)[J]. Gastrointest Endosc, 2018, 87(6):1576 - 1580. doi:10.1016/j.gie.2018.01.015.

[20] 卢桂芳,任牡丹,严小鹏,等. 磁牵引技术辅助早期胃癌内镜黏膜下剥离术[J/CD]. 中华胃肠内镜电子杂志,2021,8(1):29 - 32. doi:10.3877/cma.issn.2095 - 7157.2021.01.005.

[21] 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.

[22] 张小宾,吝 怡,樊 茜,等. 磁压榨技术建立大鼠胃肠吻合模型的实验研究[J]. 现代生物医学进展,2019,19(23):4429 - 4433. doi:10.13241/j.cnki.pmb.2019.23.007.

[23] 刘 豪,付 珊,付琴琴,等. 医用钕铁硼体内植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.

[24] 田波彦,刘 豪,付 珊,等. 不同镀层钕铁硼磁体抗胆汁腐蚀的体外研究[J]. 现代生物医学进展,2019,19(6):1006 - 1010. doi:10.13241/j.cnki.pmb.2019.06.002.

[25] 田波彦,刘 豪,付 珊,等. 不同表面改性钕铁硼磁体抗胃液附属的体外研究[J]. 中国医疗设备,2019,34(3):5 - 8. doi:10.3969/j.issn.1674 - 1633.2019.03.002.

(编辑:魏 源)