

DOI: 10.12235/E20210175

文章编号: 1007-1989 (2021) 11-0001-05

论 著

磁性水凝胶黏膜下注射辅助离体猪食管内镜黏膜下剥离术的可行性研究*

张苗苗¹, 张涵芷², 刘培楠², 任炳屹³, 史爱华⁴, 马锋⁴, 吕毅¹, 严小鹏¹

(1. 西安交通大学第一附属医院 肝胆外科, 陕西 西安 710061; 2. 西安交通大学启德书院, 陕西 西安 710061; 3. 西安交通大学宗濂书院, 陕西 西安 710061; 4. 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)

摘要: **目的** 探讨基于磁锚定技术的磁性水凝胶辅助内镜黏膜下剥离术(ESD)的可行性。**方法** 以新鲜离体猪食管为模型, 在黏膜下注射自行配置的海藻酸钠-四氧化三铁微粒溶液和交联剂, 使两者发生反应形成磁性水凝胶。在食管外放置锚定磁体后, 黏膜下的磁性水凝胶被吸引, 连同病变黏膜一起被抬起, 可辅助完成ESD。**结果** 在锚定磁体的磁场力作用下, 磁性水凝胶被锚定磁体吸引, 可充分显露黏膜剥离面术野并形成足够的组织张力, 改善术者操作体验, 提高整块黏膜切除率。**结论** 黏膜下注射磁性水凝胶在食管ESD中具有可行性, 后续将进一步优化磁性水凝胶性能并进行验证。该技术有望应用于临床。

关键词: 磁锚定技术; 磁性水凝胶; 内镜黏膜下剥离术; 食管早癌

中图分类号: R608

Feasibility study of submucosal injection of magnetic hydrogel to assist esophageal endoscopic submucosal dissection*

Miao-miao Zhang¹, Han-zhi Zhang², Pei-nan Liu², Bing-yi Ren³, Ai-hua Shi⁴,
Feng Ma⁴, Yi Lü¹, Xiao-peng Yan¹

(1. Department of Hepatobiliary Surgery, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi 710061, China; 2. Qide College, Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi 710061, China; 3. Zonglian College, Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi 710061, China; 4. National Local Joint Engineering Research Center for Precision Surgery & Regenerative Medicine, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an, Shaanxi 710061, China)

Abstract: **Objective** To investigate the feasibility of magnetic hydrogel based on magnetic anchor technique in the application of assisted endoscopic mucosal dissection. **Methods** Using fresh pig esophagus as model, the magnetic hydrogel was formed by submucosal injection of self-configured sodium alginate ferric oxide microparticle solution and crosslinking agent. After the anchor magnet was placed outside the esophagus, the submucosal magnetic hydrogel was attracted and the diseased mucosa was lifted to assist the completion of endoscopic submucosal dissection. **Results** Under the magnetic force of the anchor magnet, the magnetic hydrogel is attracted by the anchor magnet, which can fully expose the mucosal dissection field, form sufficient tissue tension, improve

收稿日期: 2021-04-01

* 基金项目: 国家自然科学基金 (No: 81700545); 陕西省创新能力支撑计划 (No: 2020KJXX-022); 中央高校基本科研业务费专项资金 (No: xjj2018jchz14); 陕西省重点研发计划 (No: 2021SF-163)

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

the operator's operation experience and the resection rate of the whole mucosa. **Conclusion** Magnetic hydrogel submucosal injection is feasible in esophageal endoscopic submucosal dissection and further optimizes the performance of magnetic hydrogel, this technique is expected to be used clinically.

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

随着内镜技术的发展，内镜黏膜下剥离术（endoscopic submucosal dissection, ESD）已成为治疗消化道早癌的重要方法，并在临床广泛应用^[1]。常规ESD通过在黏膜下注射生理盐水、甘油果糖、透明质酸钠等液体，在黏膜下层和肌层组织之间获得清晰的组织间隙，以便于病变黏膜的剥离操作。由于内镜操作下缺乏“第三只手”的辅助牵拉，剥离面术野暴露往往较为困难，无法为组织间隙提供足够的组织张力，这正是ESD操作难度较大的根本原因。因此，一些内镜医生提出了辅助ESD操作的黏膜牵拉技术，如：经皮穿刺牵引法^[2]、橡皮筋牵引法^[3]、牙线牵引法^[4]、S-O夹牵引法^[5]、磁锚定牵引法^[6]等，提升了术者的ESD操作体验。其中，磁锚定牵引法通过在病变黏膜上固定靶磁体，借助体外锚定磁体的磁场力可吸引牵拉靶磁体，从而对病变黏膜发挥牵拉作用。与其他辅助牵拉技术相比，磁锚定牵引法操作相对简单，牵拉力大小和牵拉方向可灵活调整，该方法已用于临床，虽然报道的临床病例有限，但其优越性已凸显^[7]。目前，在应用这些辅助技术时，仍需要在黏膜下注射液体。当在黏膜下注射海藻酸钠-四氧化三铁微粒溶液和交联剂时，可一次性完成黏膜下液体注射，且两者凝胶化反应形成的磁性水凝胶又可以作为磁锚定辅助ESD操作的靶磁体，进一步改良和优化了磁锚定技术在ESD中的应用。本研究以新鲜离体猪食管为模型，探讨了该技术应用的可性。现报道如下：

1 材料与方法

1.1 磁性水凝胶的制备

磁性水凝胶可通过磁性溶液与交联剂的凝胶化反应来形成。本实验中，磁性溶液采用微米级四氧化三铁微粒与2.5%的海藻酸钠溶液按质量分数1:1配置而成，使用前通过振荡器充分混匀。交联剂选用10%的葡萄糖酸钙溶液。使用时，借助同轴双通道注射装置同时匀速注射上述溶液，磁性溶液中海藻酸钠与钙

离子结合后可迅速形成磁性水凝胶。当磁溶液与葡萄糖酸钙的体积比为1:1时，所形成的磁性水凝胶状态最好。2 g磁性水凝胶的最大吸水量为2.53 g。利用同轴双通道注射装置，将磁溶液和葡萄糖酸钙按照体积比1:1注射到活体实验猪皮下脂肪组织中，8 h后获取注射部位组织，肉眼观察未见水凝胶向周围皮下脂肪组织扩散，HE染色后光镜下观察磁性水凝胶周围组织未见明显的炎症细胞浸润及组织坏死，提示凝胶化反应和组织相容性良好。见图1。

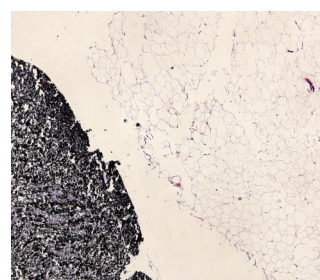


图1 磁性水凝胶及周围组织HE染色 (HE×4)

Fig.1 The HE staining of magnetic hydrogel and surrounding tissue (HE×4)

1.2 锚定磁体

锚定磁体采用N48烧结钕铁硼为原料，经机械加工成直径50 mm、高140 mm的圆柱体，磁体表面电镀镍，轴向饱和充磁。锚定磁体嵌入壁厚5 mm的U形树脂壳内，U形的裸露面为锚定磁体的工作面。锚定磁体磁场表面强度为0.65 T。锚定磁体实物见图2。

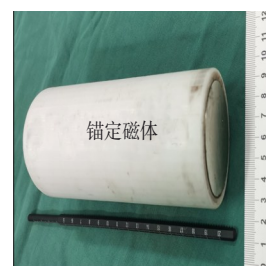


图2 锚定磁体实物图

Fig.2 Physical drawing of anchor magnet

1.3 新鲜离体猪食管

新鲜离体猪食管 8 个, 取自本团队其他实验项目结束后处以安乐死的猪, 食管长度约 20 cm。

1.4 实验操作方法

血管钳夹闭远端食管, 经食管上段进胃镜并充气, 使食管处于扩张状态。探查食管黏膜状况, 假定病变黏膜。利用同轴双通道注射装置在假定的病变黏膜下匀速缓慢注射海藻酸钠磁性溶液和 10% 葡萄糖酸钙溶液共 1.5 mL, 两者溶液体积比为 1 : 1, 观察病变黏膜隆起情况。电刀沿隆起的病变黏膜边缘切开黏膜层, 将锚定磁体置于食管外, 病变黏膜下的磁性水凝胶在锚定磁体磁场力作用下被吸起, 从而显露黏膜剥离面。调整锚定磁体与食管的距离, 在黏膜下层和肌层之间形成适宜的组织张力, 可辅助内镜下病变黏膜的完整切除。实验操作过程见图 3。

本实验在西安交通大学第一附属医院外科梦工场实验室完成, 研究经实验伦理委员会批准 (No. XJTULAC2019-1006), 实验操作符合实验动物伦理要求。因本研究为创新性实验的可行性验证, 所以未设立对照组。

2 结果

在 8 个离体猪食管上成功实施了磁性水凝胶辅助

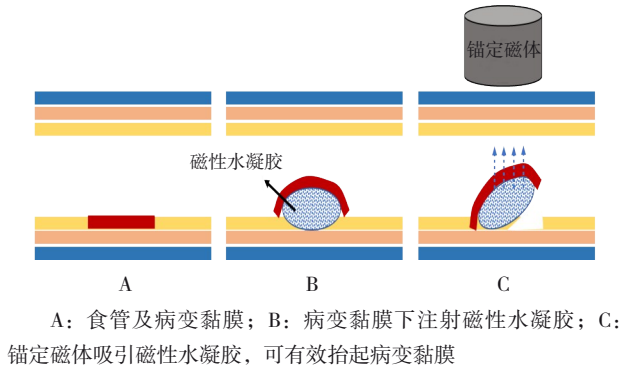


图 3 基于磁锚定技术的磁性水凝胶辅助 ESD 术示意图
Fig.3 Schematic diagram of magnetic hydrogel-assisted ESD based on magnetic anchor technique

ESD 操作。实验中, 利用同轴双通道注射装置顺利注射海藻酸钠磁性溶液及钙剂, 凝胶化反应良好。锚定磁体靠近食管后, 在锚定磁体磁场力的作用下, 黏膜下磁性水凝胶被吸引, 同时病变黏膜被抬起, 黏膜下剥离面术野显露充分, 极大地改善了 ESD 操作体验。术中通过调整锚定磁体的位置, 可灵活改变锚定磁体对磁性水凝胶的吸引方向和牵拉力大小。在磁性水凝胶的吸引牵拉下, 黏膜剥离过程顺利, 8 个食管均未出现穿孔, 剥离的黏膜无肉眼可见的肌层组织。ESD 操作过程见图 4。

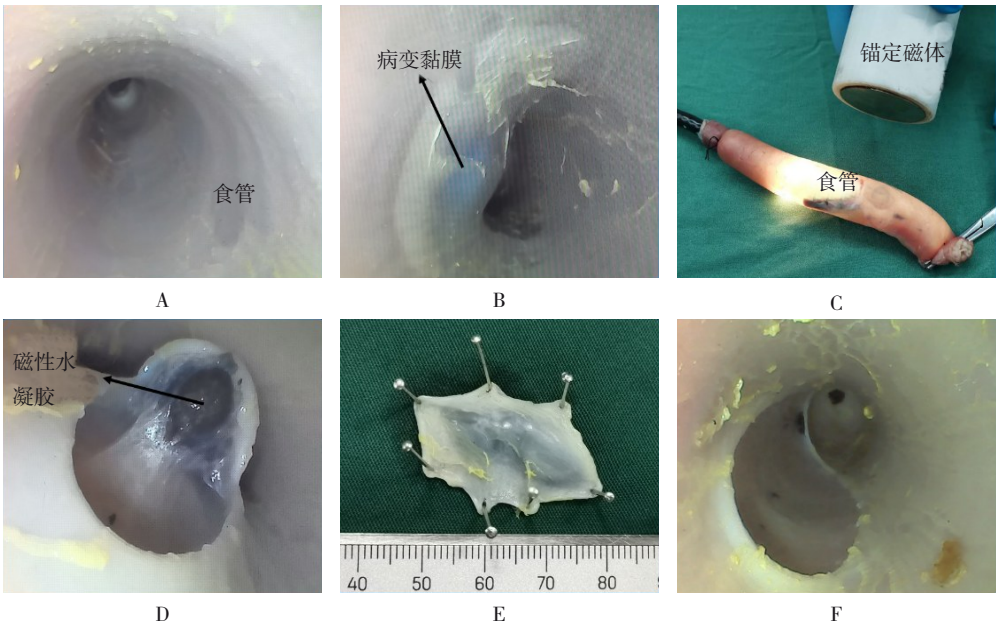


图 4 基于磁锚定技术的磁性水凝胶辅助 ESD 操作过程
Fig.4 Magnetic hydrogels assist the ESD operation process based on magnetic anchor technique

3 讨论

ESD在食管早癌中的治疗价值已被诸多临床研究肯定。如何改善内镜医生的ESD操作体验、提高病变黏膜的完整切除率以及降低并发症(出血、穿孔、狭窄)发生率是后续的研究重点。ESD的3种主要并发症均与病变黏膜缺乏灵活有效的牵拉有关,只要解决了病变黏膜的牵拉问题,就能改善术者ESD操作体验,为病变黏膜的整块切除创造条件,同时也能降低并发症发生率。

磁外科是近些年新兴的临床新技术,该技术利用磁场力可完成器官吻合、组织牵拉、病变示踪和定向驱动等。磁外科临床应用技术包括磁压榨技术、磁锚定技术、磁示踪技术、磁悬浮技术、磁导航技术、磁驱动技术等六大类^[7-8]。磁锚定技术作为磁外科的核心临床技术,主要用于减戳孔腔镜手术^[9-13]、辅助ESD手术^[14-16]以及磁锚定技术与磁压榨技术的联合应用^[17]。磁性物体间的非接触性力是磁锚定技术用于ESD的本质。在既往使用磁锚定的ESD中,牵拉病变黏膜的靶磁体均为固体磁性材料。本团队在前期研究的基础上,提出将磁性水凝胶作为ESD靶磁体以替代固态磁体的设计^[18],实现黏膜下注射和靶磁体置入一次完成。

直接注射磁性水凝胶会增加注射难度。本研究采用海藻酸钠和四氧化三铁的悬浮液作为磁性溶液,无细胞毒性,以钙离子作为交联剂,两者同时注射到黏膜下层,即可发生凝胶化反应。本研究显示,海藻酸钠磁性溶液与钙剂凝胶化反应良好,未出现磁性溶液在组织间隙内扩散的现象。在磁锚定技术中,锚定磁体与靶磁体之间的磁场力大小除了与两者之间的距离密切相关外,还与锚定磁体和靶磁体的基本属性有关。一般而言,磁性水凝胶的磁力学性能远远低于固体磁体,利用磁性水凝胶来代替固体磁体,磁力能否满足要求是一个关键问题。本实验中,当锚定磁体靠近食管后,磁性水凝胶被吸起,为黏膜下剥离面提供了清晰的术野和足够的组织张力。

综上所述,基于磁锚定技术的磁性水凝胶辅助ESD是可行的,后续将进一步优化磁性水凝胶配比、进行组织相容性评价和大量动物实验验证。该方法有望用于临床。

参 考 文 献 :

- [1] 陈晨,刘小玉,成翠娥,等.羧甲基淀粉钠溶液作为黏膜下注射液在猪内镜黏膜下剥离术中的效果和安全性初探[J].中华消化杂志,2020,40(7):487-490.
- [1] CHEN C, LIU X Y, CHENG C E, et al. Effect and safety of sodium carboxymethyl starch solution as submucosal injection for endoscopic submucosal dissection in pigs[J]. Chinese Journal of Digestion, 2020, 40(7): 487-490. Chinese
- [2] KONDO H, GOTODA T, ONO H, et al. Percutaneous traction-assisted EMR by using an insulation-tipped electrosurgical knife for early stage gastric cancer[J]. Gastrointest Endosc, 2004, 59(2): 284-288.
- [3] PARRA-BLANCO A, NICOLAS D, ARNAU M R, 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.
- [4] 蔡世伦,钟芸诗,周平红,等.牙线牵引辅助在上消化道黏膜病变切除中的应用[J].中华消化内镜杂志,2015,32(2):99-102.
- [4] CAI S L, ZHONG Y S, ZHOU P H, et al. Endoscopic resection assisted by dental floss traction in treating upper gastrointestinal mucosal lesions[J]. Chinese Journal of Digestive Endoscopy, 2015, 32(2): 99-102. Chinese
- [5] 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.
- [6] 番敏,张玫,刘欢毅,等.磁锚定技术辅助内镜下胃黏膜剥离术的实验研究[J].中国内镜杂志,2020,26(9):6-10.
- [6] PAN M, ZHANG W, LIU H Y, et al. Experimental study on magnetic anchoring technique for endoscopic gastric mucosal dissection[J]. China Journal of Endoscopy, 2020, 26(9): 6-10. Chinese
- [7] 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.
- [7] REN S Y, ZHANG J H, LI Y X, et al. Research status and clinical application analysis of magnetic anchor technique[J]. Chinese Journal of General Surgery, 2020, 35(4): 343-345. Chinese
- [8] 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.
- [8] YAN X P, SHANG P, SHI A H, et al. Exploration and establishment of magnetic surgery[J]. Chinese Science Bulletin, 2019, 64(8): 815-826. Chinese
- [9] 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.
- [9] BAI J G, LIN Y, LI Y, et al. Clinical application of magnetic anchor technique in laparoscopic cholecystectomy[J]. Journal of

- Laparoscopic Surgery, 2019, 24(10): 782-785. Chinese
- [10] 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.
- [10] YAN X P, LI Y X, FU J K, et al. Three cases of thoracoscopic wedge lung resection assisted by magnetic anchor technique[J]. Chinese Journal of Clinical Thoracic and Cardiovascular Surgery, 2020, 27(2): 228-229. Chinese
- [11] 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.
- [11] JI L, KANG S R, CHANG K X, et al. Experimental study of laparoscopic colectomy assisted by internal magnetic anchoring technique[J]. Chinese Medical Equipment Journal, 2020, 41(5): 16-19. Chinese
- [12] 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.
- [12] FAN Q, LIN Y, CHANG K X, et al. Experimental study of magnetic anchoring technique assisted reducedport laparoscopic cholecystectomy[J]. Chinese Medical Equipment Journal, 2020, 41(5): 24-27. Chinese
- [13] 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.
- [13] KANG S R, LIU B, WU J Y, et al. Experimental study on magnetic anchor device in assisting trocar-less laparoscopic hysterectomy[J]. China Medical Devices, 2020, 35(5): 56-58. Chinese
- [14] 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.
- [15] 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.
- [16] RODRÍGUEZ SÁNCHEZ J, RODRÍGUEZ SÁNCHEZ E, DE LA SANTA BELDA E, et al. Electromagnetic assisted endoscopic submucosal dissection is more efficient than water-jet assisted and conventional ESD in experimental model[J]. Endosc Int Open, 2018, 6(4): E498-E504.
- [17] 严小鹏, 任冯刚, 刘雯雁, 等. 磁锚定技术联合磁压榨技术实现超微创胃造瘘[J]. 中华实验外科杂志, 2016, 33(2): 291-294.
- [17] YAN X P, REN F G, LIU W Y, et al. Application of magnetic anchor combining magnetic compression technique in ultra minimal invasive gastrotomy: an experimental study[J]. Chinese Journal of Experimental Surgery, 2016, 33(2): 291-294. Chinese
- [18] 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): 19-22.
- [18] LIU H, ZHAO G B, ZHANG Y, et al. Magnetic hydrogel assisted endoscopic submucosal dissection operation based on magnetic anchor technique[J]. China Medical Devices, 2019, 34(3): 19-22. Chinese
- (曾文军 编辑)

本文引用格式:

张苗苗, 张涵芷, 刘培楠, 等. 磁性水凝胶黏膜下注射辅助离体猪食管内镜黏膜下剥离术的可行性研究[J]. 中国内镜杂志, 2021, 27(11): 1-5.

ZHANG M M, ZHANG H Z, LIU P N, et al. Feasibility study of submucosal injection of magnetic hydrogel to assist esophageal endoscopic submucosal dissection[J]. China Journal of Endoscopy, 2021, 27(11): 1-5. Chinese