

吲哚菁绿联合医用胶在胸腔镜下肺小结节手术定位中的应用^{*}

钱 坤 张 毅^{**} 魏博华 刘幸生 刘禹良 张颖贞

(首都医科大学宣武医院胸外科, 北京 100053)

【摘要】 目的 探讨吲哚菁绿(indocyanine green, ICG)联合医用胶在胸腔镜下肺小结节手术定位中的应用价值。 **方法** 回顾性分析 2018 年 2 月~2019 年 2 月 68 例术前定位并接受胸腔镜下肺小结节(直径 0.7~2 cm)切除术的病例资料, 2 个手术组分别采用联合注射 ICG 加医用胶(A 组, 30 例)或单纯注射医用胶定位(B 组, 38 例), 2 组性别、年龄、病灶直径、结节距胸膜距离和结节密度无统计学差异, 比较 2 组定位成功率、定位时间、结节切除时间、并发症发生率和病理结果。 **结果** A 组定位成功率[100% (30/30)]高于 B 组[84.2% (32/38)](Fisher 精确检验, $P=0.031$), 胸腔镜肺结节切除时间 A 组[(19.5±3.8)min]短于 B 组[(44.3±15.2)min]($t=-9.655, P=0.000$), 2 组病灶定位时间[(19.7±4.3)min vs. (18.7±2.8)min], 气胸发生率[6.7% (2/30) vs. 10.5% (4/38)], 定位后胸痛视觉模拟评分(Visual Analogue Score, VAS)[(1.4±1.2)分 vs. (1.3±1.3)分], 术后病理恶性占比[73.3% (22/30) vs. 63.2% (24/38)]无统计学差异($P>0.05$), 无严重并发症发生。 **结论** 与医用胶定位相比, ICG 联合医用胶在胸腔镜下肺小结节手术定位中能提高定位成功率, 缩短手术时间, 安全性良好。

【关键词】 肺结节; 定位; 胸腔镜; 楔形切除

文献标识:A 文章编号:1009-6604(2020)09-0818-04

doi:10.3969/j.issn.1009-6604.2020.09.011

Application of Indocyanine Green Combined With Medical Glue in the Localization of Small Pulmonary Nodules in Video-assisted Thoracoscopic Surgery Qian Kun, Zhang Yi, Wei Bohua, et al. Department of Thoracic Surgery, Xuanwu Hospital, Capital Medical University, Beijing 100053, China

Corresponding author: Zhang Yi, E-mail: steven9130@sina.com

【Abstract】 Objective To assess the clinical value of indocyanine green (ICG) combined with medical glue in the localization of small pulmonary nodules in video-assisted thoracoscopic surgery (VATS). **Methods** We retrospectively analyzed clinical data of 68 patients with small nodules (diameter, 0.7–2 cm) who received preoperative localization and underwent VATS wedge resection from February 2018 to February 2019. The patients were divided into two groups receiving different localization methods; ICG combined with medical glue (group A) in 30 cases and medical glue only (group B) in 38 cases. There was no significant difference in gender, age, nodule diameter, distance from the visceral pleura and nodule density between the two groups. The success rate of localization, time of localization and nodule resection, incidence of complications, and pathological findings of the two groups were compared. **Results** The success rate of localization in the group A [100% (30/30)] was significantly higher than that in the group B [84.2% (32/38)] (Fisher's exact test, $P=0.031$). The time of nodule resection in the group A [(19.5±3.8) min] was significantly shorter than that in the group B [(44.3±15.2) min] ($t=-9.655, P=0.000$). There were no statistical differences ($P>0.05$) in time of localization [(19.7±4.3) min vs. (18.7±2.8) min], incidence of pneumothorax [6.7% (2/30) vs. 10.5% (4/38)], Visual Analogue Score (VAS) of chest pain after localization [(1.4±1.2) points vs. (1.3±1.3) points] and the ratio of malignant lesions [73.3% (22/30) vs. 63.2% (24/38)]. No serious complications occurred in all the patients. **Conclusion** ICG combined with medical glue is a safe method of localization which can improve the success rate of localization and shorten the operation time for small pulmonary nodules in video-assisted thoracoscopic surgery.

【Key Words】 Pulmonary nodule; Localization; Video-assisted thoracoscopic surgery; Wedge resection

^{*} 基金项目:北京市医院管理局临床技术创新项目(XMLX201702)

^{**} 通讯作者, E-mail: steven9130@sina.com

胸腔镜下肺小结节的定位已成为近年来胸外科的热点问题^[1~3]。医用胶可以增加结节附近肺组织的密度,帮助确定结节的位置。我科自 2013 年起开始在术前应用 CT 引导下注射医用胶辅助定位肺部小结节。由于刺激性咳嗽等原因,个别定位胶偏离预定位置或术中无法识别定位胶,增加手术难度^[2,3]。穿刺注射亚甲蓝染料或吲哚菁绿(ICG)等显色剂是一种简单的方法,但这些材料在组织中扩散速度较快,穿刺后需尽快手术^[1]。将两种定位方法结合取长补短成为一种新的思路,我科一个手术组自 2018 年起在部分肺小结节手术前 24 小时内注射医用胶联合 ICG,经荧光腔镜行结节切除术,取得了良好的临床效果。现回顾性分析 2018 年 2 月~2019 年 2 月采用联合注射 ICG 加医用胶进行肺结节术前定位 30 例的病例资料,与另一手

术组单纯注射医用胶定位 38 例进行比较,探讨其应用效果。

1 临床资料与方法

1.1 一般资料

病例选择标准:参照肺结节诊治中国专家共识(2018 年版)^[4]等相关指南确定有手术适应证的单发肺结节,直径≤2 cm,距离胸膜≥1 cm,无明显胸膜皱缩,病变部位可行肺楔形切除,心肺功能正常可以耐受肺叶切除手术,无手术禁忌。

2018 年 2 月~2019 年 2 月因单发肺小结节行胸腔镜肺结节切除术 68 例,不同手术组采用联合注射 ICG 加医用胶(A 组)30 例或单纯注射医用胶(B 组)38 例,定位后 24 h 内手术。2 组一般资料差异无显著性($P>0.05$),有可比性,见表 1。

表 1 2 组一般资料比较

组别	年龄(岁)	性别		结节直径 (cm)	近端距离 胸膜(cm)	部位					结节性质	
		男	女			左上	左下	右上	右中	右下	磨玻璃	实性
A($n=30$)	64.6±9.4	20	10	1.50±0.38	2.33±0.66	6	6	10	1	7	24	6
B($n=38$)	63.0±7.4	22	16	1.36±0.41	2.34±0.52	9	8	10	2	9	31	7
$t(\chi^2)$ 值	$t=0.755$	$\chi^2=0.546$		$t=1.542$	$t=-0.066$	$\chi^2=0.535$					$\chi^2=0.027$	
P 值	0.453	0.460		0.128	0.947	0.970					0.869	

A 组:联合注射 ICG、医用胶;B 组:单纯注射医用胶

1.2 方法

1.2.1 穿刺设备、药物、耗材和设备 德国西门子 64 排螺旋 CT;ICG 商品名瑞度(25 mg/支,丹东医创药业有限责任公司,国药准字 H20055881);福爱乐医用胶(1 ml/支,北京福爱乐科技发展有限公司,国械注准 20153651282);一次性神经阻滞穿刺针(上海埃斯埃医械塑料制品有限公司);荧光腔镜(广东欧谱曼迪科技有限公司,腔镜直径 1 cm,角度 30°,粤械注准 20192060153)。

1.2.2 穿刺定位方法 2 组均于术前 24 小时内定位。A 组将 25 mg ICG 溶于 10 ml 注射用水,用 1 ml 注射器抽取 0.2 ml(0.5 mg)待用,另一支 1 ml 注射器抽取 0.1 ml 医用胶。在 CT 引导下根据结节位置采用“垂直就近”的原则穿刺。患者仰卧、俯卧或侧卧,避开肩胛骨和叶间裂。常规消毒铺单,以 2%利多卡因 5~10 ml 胸壁局部浸润麻醉,确定方向后改用一次性神经阻滞穿刺针穿刺至肺结节附近,复查 CT 确认针尖距离结节 5~10 mm。先注射 0.2 ml ICG,再以大于 2 秒的时间缓慢注射 0.1 ml 医用胶。B 组仅注射 0.1 ml 医用胶。整个注射过程中嘱患者尽可能长时间屏气,避免由于

定位胶的刺激性气味引起患者剧烈咳嗽医用胶吸入支气管导致定位失败。复查 CT 确认定位医用胶位置满意(图 1),无大量气胸、血胸等并发症,穿刺点覆盖无菌敷料,将患者送至手术室或返回病房等待手术。

1.2.3 手术方法 双腔气管插管静吸复合麻醉,单肺通气,健侧侧卧,常规消毒铺巾。经患侧第 4 肋间腋前线切口 3 cm 左右实施单孔胸腔镜手术。进入胸腔后 A 组开启腔镜荧光模式(图 2),确定病变部位后通过器械触摸医用胶颗粒二次确认定位,根据定位胶粒与肿瘤的相对关系使用直线切割缝合器行肺楔形切除术(图 3),距离结节 2 cm 以上切除结节和定位医用胶颗粒。B 组在腔镜下采用普通模式观察,通过手术器械触摸医用胶颗粒,确定位置后使用同样的直线切割缝合器行肺楔形切除术,切除范围同 A 组。取出标本,沿定位胶剖开找到肺内病变送冰冻病理(图 4)。若冰冻病理结果提示浸润性肺癌,继续行肺叶切除术。如果术中未触及定位胶不能确定结节位置,根据术者经验依据解剖定位行肺段切除。

1.2.4 观察指标 术者在手术中不能触及定位医

用胶同时也无法通过其他方法确定肺结节位置,或楔形切除标本内未发现病灶,判定为定位失败。定位时间为 CT 第一次开始扫描到最后一次扫描结束的时间,精确到分钟,由放射科技师记录。结节切除时间以麻醉记录单上皮肤切开为开始,楔形切除或肺段切除标本取出时结束,麻醉医生记录;穿刺并发症包括 CT 上可见的气胸、胸腔积液,术后并发症如

大出血、支气管胸膜瘘、肺栓塞、肺部感染;穿刺定位后胸痛程度采用视觉模拟评分法 (Visual Analogue Score, VAS), 由护士记录。

1.2.5 统计学方法 采用 SPSS24.0 进行统计学处理, 计量资料用 $\bar{x} \pm s$ 表示, 2 组比较采用独立样本 t 检验, 计数资料比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

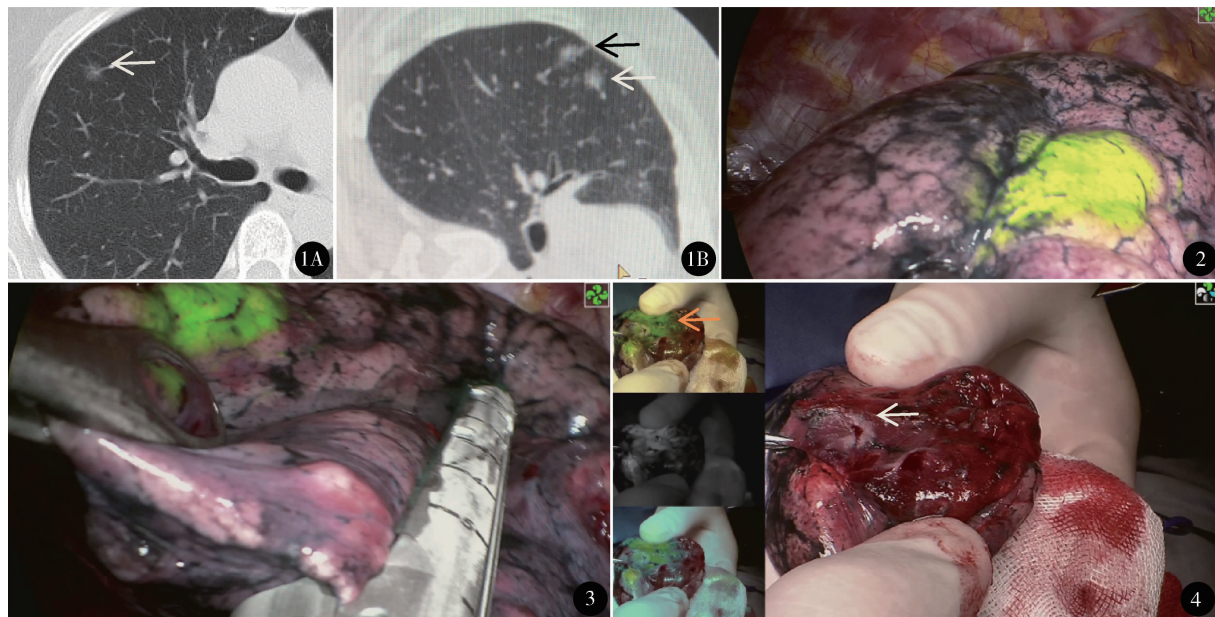


图1 术前 CT 肺窗影像(A)提示右肺上叶前段直径 8.9 mm 磨玻璃结节(白色箭头), 注射 0.2 ml ICG 和 0.1 ml 医用胶定位后肺窗影像(B)肺结节(白色箭头)外侧 8 mm 处新出现一直径 10 mm 的高密度定位结节(黑色箭头) 图2 荧光腔镜下见右肺上叶前段荧光染色直径约 2.5 cm 荧光范围内可触及质硬医用胶颗粒 图3 用直线切割缝合器行肺楔形切除术 图4 剖开标本见直径约 9 mm 的灰白色肿瘤区域(白色箭头)(左侧 3 个小图自上而下分别为标准荧光、原始荧光和彩色荧光模式, 黄色箭头所指绿色区域为荧光区域)

2 结果

A 组 30 个及 B 组 32 个小结节病灶定位成功, 均于腔镜下行肺楔形切除, B 组 6 个小结节定位失败, 其中 4 例楔形切除标本内未发现结节, 按照解剖部位行肺段切除, 2 例由于肺萎陷不良定位胶较深术中未触及直接行肺段切除术, 无中转开胸手术。A 组定位成功率明显高于 B 组, 胸腔镜肺结节切除时间明显短于 B 组, 去掉 B 组 6 例定位失败病例, A 组肺结节切除时间仍短于 B 组 $[(40.1 \pm 8.6) \text{ min}, t = -12.276, P = 0.000]$ 。2 组病灶定位时间、气胸和胸痛 VAS、病理恶性占比差异无显著性 ($P > 0.05$), 见表 2。穿刺后气胸 6 例(A 组 2 例, B 组 4 例), 均为少量, 未放置胸腔闭式引流。胸痛 VAS ≥ 4 分 5 例(A 组 2 例, B 组 3 例), 其中 A 组 2 例、B 组 1 例肌注曲马多 50 mg, B 组 2 例口服芬必得 0.2 g。

2 组胸腔镜手术中及术后未发生大出血、支气管胸膜瘘、肺栓塞、肺部感染等并发症。术后病理良性 22 例, 包括错构瘤 6 例, 肉芽肿性炎 9 例, 支气管腺瘤 3 例, 肺结核 2 例, 炎性结节 2 例; 恶性 46 例, 包括原位癌 9 例, 浸润性肺腺癌 26 例, 鳞癌 5 例, 转移癌 6 例。

3 讨论

胸腔镜为肺小结节的诊断和治疗提供了一种微创的方法, 但有时确定小结节的位置比手术切除更困难。定位方法有很多^[1-3, 5-7]。亚甲蓝是最简单的染色方法, 但其弥散能力强, 导致定位范围扩大, 尤其是肺的本底颜色较深时更不易观察, 而且仅凭视觉很难确定结节的深度。ICG 是无毒的近红外荧光显影剂, 与组织或血液中的蛋白结合产生荧光, 不受肺本底颜色影响^[6], 吸收峰峰值 805 nm, 可用该

表 2 2 组观察指标比较

组别	定位成功	定位时间 (min)	结节切除时间 (min)	气胸	定位后胸痛 VAS(分)	病理	
						良性	恶性
A (n = 30)	30 (100%)	19.7 ± 4.3	19.5 ± 3.8	2 (6.7%)	1.4 ± 1.2	8	22
B (n = 38)	32 (84.2%)	18.7 ± 2.8	44.3 ± 15.2	4 (10.5%)	1.3 ± 1.3	14	24
$t(\chi^2)$ 值		$t = 1.025$	$t = -9.655$	$\chi^2 = 0.016$	$t = 0.170$	$\chi^2 = 0.793$	
P 值	0.031 *	0.310	0.000	0.899	0.866	0.373	

A 组:联合注射 ICG、医用胶;B 组:单纯注射医用胶

* Fisher 精确检验

范围光源来激发荧光,探测深度可达 20 mm,药物价格低廉,但同样存在易弥散的缺点。弹簧圈和 Hook-wire 倒钩针都是将金属材料植入体内,虽然较少产生位移,但一旦植入需要尽快手术,有一定气胸和出血的风险^[6,7]。注射医用胶的方法虽然相比染色法不易扩散和位移,相比金属植入物无残留风险,而且医用胶能够封闭穿刺针道,减少气胸和出血的风险,且价格较低,但是也有以下缺点^[2,3]:①由于医用胶主要成分为 α -氰基丙烯酸正丁酯,具有强烈的刺激性气味,一旦患者吸入支气管可引起刺激性咳嗽,剧烈咳嗽会使医用胶产生位移。本研究 B 组 6 例定位失败中 4 例与此有关,切除标本内未发现明确医用胶颗粒和病灶,继续行肺段切除直至发现肺结节。②为减少吸入医用胶产生刺激性咳嗽,可以让患者屏气,尽可能减少注射医用胶的量,并减慢注射速度,但是医用胶颗粒较小,对于深部结节术中触觉不明显,特别是肺气肿等患者术中肺萎陷不佳时难以定位,本研究 B 组另 2 例定位失败为此情况。

在现有条件下,联合多种定位方法取长补短是肺小结节定位的新思路。ICG 具有容易扩散的缺点,医用胶凝固后可以限制它的弥散,目前荧光腔镜可以观察到肺脏层胸膜下 2 cm 的荧光,弥补了单纯依靠触觉医用胶颗粒定位的短板,提高定位成功率。由于 ICG 为水溶性阴离子化合物,医用胶(α -氰基丙烯酸正丁酯)为脂溶性,两者互不相溶,无法一起注射,因此先注射 ICG,再注射医用胶,既能封堵穿刺点防止 ICG 外渗,又能限制其在肺内的扩散速度。此外,ICG 代谢速度较快,即使弥散到结节内部也不会影响病理 HE 染色。本研究 2 组定位时间无明显差异,但 A 组定位成功率高,且切除结节所需时间短。一旦定位失败,需要采用其他方法反复确认结节位置或扩大切除范围,增加创伤和手术时间,因此,将 ICG 和医用胶联合,采用荧光腔镜手术的方法简便易行,不增加创伤,经济负担较少。由于 ICG 血浆半衰期仅 3~4 min,20 min 代谢率 97%,代谢速度快,在组织中的代谢速度尚无文献报道,因此注射 ICG 后能够等待手术的时间还有待进一步验

证。Anayama 等^[8]报道术中在电磁导航支气管镜指引下,经支气管向肺结节注射 ICG 与碘帕醇混合物,即使在肺组织膨胀情况下,仍可以观察到胸膜下 24 mm 的肺结节荧光定位点。这种技术不需要经皮穿刺,可避免气胸,尤其适合多个结节或深部靠近支气管结节的复杂定位,但电磁导航支气管镜系统成本高,且无法像 CT 引导下定位一样在定位后直观地看到定位标志物。

综上,本研究结果表明,与医用胶定位相比,ICG 联合医用胶在胸腔镜下肺小结节手术定位中能提高定位成功率,缩短手术时间,安全性良好。但本研究属于回顾性非随机对照研究,例数较少,未来可以通过大样本随机对照研究进一步确定其安全性和有效性。

参考文献

1 张磊,谢冬,陈昶.肺磨玻璃结节术中定位方法的应用进展.中国胸心血管外科临床杂志,2018,25(12):1080-1084.

2 钱坤,支修益,张毅,等.CT 引导下注射医用胶在肺部小结节胸腔镜术前定位中的应用.首都医科大学学报,2015,36(4):529-532.

3 李元博,苏雷,钱坤,等.肺小结节胸腔镜术前 CT 引导下注射医用胶定位的临床体会.中国微创外科杂志,2019,19(12):1125-1128.

4 中华医学会呼吸病学分会肺癌学组,中国肺癌防治联盟专家组.肺结节诊治中国专家共识(2018 年版).中华结核和呼吸杂志,2018,41(10):763-771.

5 隋锡朝,赵辉,王俊.肺微小结节和肺内磨玻璃影的定位方法.中华胸心血管外科杂志,2013,29(9):555-557.

6 黄亚男,赵振华,王挺,等.对比医用胶与 Hook-wire 在肺小结节胸腔镜下肺组织切除术前定位中的应用.中国介入影像与治疗学,2019,16(2):18-23.

7 岑浩锋,毛勇,申文明,等.微弹簧圈双重定位法在肺部微小结变中的应用.现代实用医学,2018,30(4):38-40.

8 Anayama T, Hirohashi K, Miyazaki R, et al. Near-infrared dye marking for thoracoscopic resection of small-sized pulmonary nodules: comparison of percutaneous and bronchoscopic injection techniques. J Cardiothorac Surg, 2018, 13(1):5.

(收稿日期:2020-07-09)

(修回日期:2020-08-01)

(责任编辑:王惠群)