

纳米炭示踪在结直肠癌根治术淋巴结检出中的应用

薛芳沁, 陈鸿源, 许超, 郑羽, 郑晓玲, 黄良祥

福建医科大学省立临床医学院/福建省立医院胃肠外科, 福建 福州 350001

【摘要】目的:探讨纳米炭示踪在结直肠癌根治术淋巴结检出中的应用价值。**方法:**随机将70例结直肠癌患者分为试验组和对照组:试验组术前一天在肠镜引导下于肿瘤周围黏膜下层注射纳米炭再行根治术;对照组直接行根治术。比较两组淋巴结检出及转移情况。**结果:**试验组检出淋巴结(21.6 ± 6.8)枚/例,淋巴结黑染率为72%,多于对照组的(12.4 ± 3.3)枚/例($P < 0.05$);检出 < 5 mm淋巴结(12.5 ± 6.3)枚/例,多于对照组的(3.7 ± 3.0)枚/例($P < 0.05$)。黑染淋巴结的转移率为19.9%,高于未黑染淋巴结的7.1%和对照组的14.5%($P < 0.05$)。试验组 < 5 mm转移淋巴结检出率高于对照组($P < 0.05$)。**结论:**纳米炭淋巴结示踪可增加结直肠癌术后淋巴结检出率,尤其是微小淋巴结(< 5 mm)检出,有利于提高病理分期准确性。

【关键词】纳米炭;结直肠癌;淋巴结;根治术

【中图分类号】R656.9;R657.1

【文献标识码】A

【文章编号】1005-202X(2015)04-0490-03

Application of carbon nanoparticles on the detection of lymph nodes in radical resection for colorectal cancer

XUE Fang-qin, CHEN Hong-yuan, XU Chao, ZHENG Yu, ZHENG Xiao-ling, HUANG Liang-xiang

Department of Gastrointestinal Surgery, Fujian Provincial Hospital/Provincial Clinical College, Fujian Medical University, Fuzhou 350001, China

Abstract: Objective To evaluate the application value of carbon nanoparticles on the detection of lymph nodes in radical resection for colorectal cancer. **Methods** Seventy patients with colorectal cancer were randomly divided into trail group and control group. One day before surgery, with the guidance of colonoscopy, carbon nanoparticles were injected into the submucosa around the primary tumor in trail group, while the patients in control group routinely underwent radical resection. The detection and metastasis of lymph nodes were compared between these two groups. **Results** The average number of detected lymph nodes in trail group was (21.6 ± 6.8), higher than that in control group, (12.4 ± 3.3), ($P < 0.05$). The dyed rate of lymph nodes was 72% in trail group. And the average number of tiny lymph nodes (< 5 mm) was (12.5 ± 6.3) in trail group, higher than that in control group, (3.7 ± 3.0), ($P < 0.05$). The metastasis rate of dyed nodes was 19.9%, significantly higher than that of non-dyed nodes (7.1%), and that of control group (14.5%), ($P < 0.05$). The metastasis rate of tiny lymph nodes in the trail group was also significantly higher than that in control group ($P < 0.05$). **Conclusion** Carbon nanoparticles could effectively trace the lymph node of colorectal cancer, especially the tiny lymph node, improving the detection rate of lymph nodes, which can improve the accuracy of pathological staging.

Key words: carbon nanoparticles; colorectal cancer; lymph node; radical resection

前言

结直肠癌淋巴结转移与否是患者预后判断的重

要因素,也是决定术后辅助化疗的重要依据^[1-2]。而淋巴结转移状况的准确评估有赖于足够数量的淋巴结检出,AJCC指南推荐结直肠癌术后至少需检出12枚淋巴结纳入病理检查^[3],更有研究报道术后淋巴结检出数目与患者预后关系密切相关^[4-6]。因此,提高术后标本淋巴结检出率具有重要意义。近年来随着

【收稿日期】2015-03-17

【基金项目】福建省卫生系统中青年骨干人才培养项目(2014-ZQN-JC)

【作者简介】薛芳沁(1973-),男,硕士,副教授,副主任医师,主要从事胃肠外科工作。E-mail: xuefangqingsl@sina.com。

纳米技术的不断发展与完善,纳米材料在医药中的应用越来越广泛;纳米碳混悬注射液(纳米碳)就是应用纳米技术将活性炭研制成的黑色混悬液,其大小均匀,理化特性稳定,表面积大,有较强的吸附能力,对淋巴组织有较好的亲合力^[7]。本研究通过术前一天在肠镜引导下于结直肠肿瘤周围黏膜下层注射纳米炭,以探讨纳米炭淋巴示踪在结直肠癌根治术淋巴结检出中的应用价值。

1 资料与方法

表1 两组患者的一般资料

Tab.1 General information of the patients in these two groups

Group	Age (years)	Gender		Tumor location		Tumor differentiation			cTNM		
		Male	Female	Colon	Rectum	Well	Moderate	Low	I	II	III
Trail	53.5±10.4	16	19	14	21	6	16	13	6	13	11
Control	52.5±11.8	20	15	15	20	5	14	16	4	14	12
P value	0.720	0.339		0.808		0.765			0.786		

1.2 方法

1.2.1 纳米炭的注射方法 试验组患者术前一天在肠镜的引导下于癌灶周缘1 cm~2 cm处选取4~5个点,用内镜注射针刺入黏膜并在黏膜下层潜行0.5 cm后缓慢注入纳米炭混悬注射液(重庆莱美药业生产,1 mL/50 mg),每点0.20 mL~0.25 mL,见图1。



图1 黏膜下纳米炭注射

Fig.1 Submucosal injection of carbon nanoparticles

1.2.2 手术方法 70例手术由同一组腹腔镜胃肠手术经验丰富医师完成,遵循结直肠癌根治术原则。

1.2.3 术后淋巴结检出 术后由手术组的医生对标本进行解剖,采用视觉辨认与挤压触摸相结合方法寻找淋巴结,并记录淋巴结检出数量、淋巴结大小;试验组还需记录淋巴结是否黑染,黑染淋巴结如图2。标本送病理检查,常规行HE染色明确淋巴结转移情况。

1.1 一般资料

选取2013年12月~2014年11月我院收治的70例行腹腔镜结直肠癌根治术的病例纳入研究,病例的选取标准为:(1)术前结直肠镜检查及病理活检示结、直肠癌,且CT、胸片等影像学检查排除远处转移;(2)单发肿瘤;(3)术前无放疗或化疗病史;(4)既往无腹部手术史。将这些患者随机分成试验组和对照组,各35例。两组患者一般资料无统计学差异,见表1。

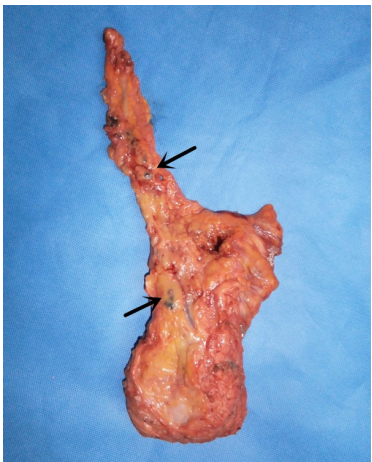


图2 标本中黑染淋巴结

Fig.2 Dyed nodes in the specimen

1.3 统计学方法

用SPSS 13.0统计软件包对数据进行分析,计量资料以均数±标准差表示,比较采用t检验;计量资料以频数表示,比较采用 χ^2 检验和Fisher确切概率法。检验水准取 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 淋巴结检出情况

试验组检出756枚淋巴结,平均21.6枚/例;其中黑染淋巴结544枚,黑染率为72.0%(544/756)。对照组检出434枚淋巴结,平均12.4枚/例。两组比较,差

异有统计学意义($P<0.01$)。试验组检出 $<5\text{ mm}$ 淋巴结平均12.5枚/例,多于对照组的4.5枚/例($P<0.01$)。

两组淋巴结检出情况见表2。

2.2 转移淋巴结检出率

表2 试验组与对照组淋巴结检出情况

Tab.2 The detection of lymph node in the trail group and the control group

Group	n	Total number	Node diameter		Node number	
			$<5\text{ mm}$	$\geq 5\text{ mm}$	<12	≥ 12
Trail	35	21.6 \pm 6.8	12.5 \pm 6.3	9.1 \pm 2.7	1	34
Control	35	12.4 \pm 3.3	3.7 \pm 3.0	8.7 \pm 2.1	8	27
P value		<0.010	<0.010	0.230		0.028

试验组检出转移淋巴结122枚,转移率为16.1%(122/756),其中黑染的转移淋巴结108枚,转移率为19.9%(108/544)。对照组检出63枚转移淋巴结,转移率为14.5%(63/434)。两组总的淋巴结转移率比较,差异无统计学意义;但试验组中黑染淋巴结转移率19.9%高于未黑染淋巴结的7.1%和对照组的14.5%,差异均有统计学意义($P<0.05$)。

2.3 小于5 mm转移淋巴结检出率

试验组共检出小于5 mm转移淋巴结27枚,占试验组转移淋巴结的22.1%,其中黑染淋巴结23枚。对照组共检出小于5 mm转移淋巴结6枚,占对照组转移淋巴结的9.5%,差异有统计学意义($P<0.05$)。

2.4 两组手术时间、术后并发症和药物不良反应情况

试验组和对照组手术时间分别(131.4 \pm 30.0) min和(127.1 \pm 28.6) min,差异无统计学意义($P>0.05$)。两组共有7例发生术后并发症:试验组术后出现吻合口瘘2例、吻合口出血1例、切口感染1例;对照组出现吻合口瘘1例,切口脂肪液化1例,尿路感染1例,两组比较差异无统计学意义($P>0.05$)。围手术期未见有纳米炭注射引发的不良反应。

3 讨论

结直肠癌是我国常见的恶性肿瘤之一,手术仍然是其主要的治疗方式。而淋巴结转移是影响结直肠癌患者预后的一个独立因素,5年生存率随着转移淋巴结数目的增多而呈现下降趋势^[8-9]。因此,尽量多的淋巴结检出有利于准确病理分期和术后辅助治疗方案的制定,从而达到最佳治疗效果,延长患者生存时间^[10]。纳米炭混悬注射液是一种较为理想的淋巴示踪剂,有较高的淋巴趋向性,其直径为150 nm,而毛细血管内皮间隙为30 nm~50 nm,毛细淋巴管内皮间隙为500 nm左右,且基膜发育不全,所以肿瘤周围局部注射后纳米炭不进入血管而迅速进入毛细淋巴管,并滞留、集聚于淋巴组织中,使淋巴结染成黑

色,达到示踪效果^[11-12]。本研究试验组淋巴结黑染率为72%,黑染淋巴结在术野中清晰可见,不影响手术操作,没有增加手术并发症,说明肿瘤周围黏膜下层注射纳米炭能有效实现结直肠癌淋巴结示踪,其应用是安全可行的。

本研究结果显示:试验组平均每例患者检出的淋巴结数目多于对照组,主要体现在微小淋巴结($<5\text{ mm}$)检出数目明显多于对照组;试验组检出大于或等于12枚淋巴结的病例数也显著多于对照组,原因为试验组中染色淋巴结在结直肠系膜中呈现为黑点状,提高了淋巴结与周围组织的对比度,使肉眼更容易识别,从而让医生更多、更快地检出标本中淋巴结,特别是小淋巴结的检出。另外,试验组中黑染淋巴结转移率比未黑染及对照组淋巴结转移率高,提示淋巴结黑染与转移可能存在有一定关联性,纳米炭淋巴示踪的应用可提高转移性淋巴结的检出。

传统的淋巴结检出主要靠肉眼观察与手工触摸,对微小淋巴结的挑拣若不够仔细或者经验不足,容易出现疏忽或遗漏;并且由于颜色及质地的相似性,很多隐藏在结直肠系膜或脂肪组织中的微小淋巴结难以检出,然而这些微小淋巴结仍存在有转移的可能。Rodriguez-Bigas等^[13]研究发现转移淋巴结中45.4%为直径小于5 mm的微小淋巴结;另有研究认为:15%~25%接受了根治性手术的I/II期结直肠癌患者,术后5年内出现复发、转移与转移的微小淋巴结漏检而导致病理分期降低有关^[14-15]。本研究结果也显示试验组及对照组均出现微小淋巴结转移,试验组小于5 mm转移淋巴结的检出率比对照组高,表明纳米炭淋巴示踪在提高微小淋巴结检出率的同时也提高了转移微小淋巴结的检出。

综上所述,纳米炭能有效实现结直肠癌淋巴结示踪,增加术后标本淋巴结检出率,尤其是微小淋巴结检出,进而提高病理分期准确性。

(下转502页)