



[DOI] 10.3969/j.issn.1005-6483.2019.08.029

http://www.lcwzz.com/CN/10.3969/j.issn.1005-6483.2019.08.029

Journal of Clinical Surgery, 2019, 27(8): 718-720

· 综述与讲座 ·

吲哚菁绿荧光融合影像技术在腹腔镜肝癌切除中的应用及展望

卢远响 陶连元 马家豪 肖二卫 李德宇

[摘要] 腹腔镜下手术治疗是原发性肝癌的重要治疗方式,随着精准肝切除理念的推广,吲哚菁绿荧光融合影像技术在肝癌手术应用中得到了广泛认可。作为一种新兴技术,其在肝癌切除中显示出巨大的临床价值与推广前景。

[关键词] 吲哚菁绿; 腹腔镜; 肝癌切除术; 荧光融合影像技术

Application and prospect of fusion indocyanine green fluorescence imaging in laparoscopic liver cancer resection LU Yuanxiang, TAO Lianyuan, MA Jiahao, et al. (Department of Hepatobiliary Surgery, People's Hospital of Zhengzhou University, Henan Provincial People's Hospital, Zhengzhou 450000, China)

[Abstract] Laparoscopic surgery plays an essential role in the treatment for primary liver cancer. With the dissemination of the concept of precise hepatectomy, indocyanine green fluorescence fusion imaging technology has been widely recognized in the application of hepatectomy. As an emerging technology which shows great clinical value and promotion prospects.

[Key words] indocyanine green; laparoscope; hepatectomy; indocyanine green fluorescence imaging

目前,肝癌的治疗以手术治疗为主,腹腔镜下手术逐渐成为主流,但腹腔镜手术中对肝癌大小及边界判定仍然有较大困难,且术前 CT、MRI 难以发现微小肿瘤,一些病变易遗漏。依据术前 CT、MRI 以及其基础进行的 3D 结构重建,可以初步评估肿瘤位置和预设肝切除断面,但是由于肝段间是一凹凸不平的三维层面,依靠肝脏表面缺血线切除往往难以达到精准切除。吲哚菁绿荧光融合影像技术(indocyanine green fluorescence imaging, ICG-FI)可以使肝脏表面和肝段三维立体染色^[1],在腹腔镜手术中实现实时立体导航,为手术的精准性及安全性提供一种有力保障。本文就 ICG-FI 在腹腔镜肝癌切除中的应用进行综述。

一、吲哚菁绿

1. 代谢机制:吲哚菁绿(indocyanine green, ICG)是一种近红外荧光染料,经静脉注入人体后 98%~99% 与血清蛋

白结合,进入肝血窦后,主要由肝细胞中的有机阴离子转运体 1B3 和钠离子-牛磺胆酸共转运蛋白完成摄取,通过毛细胆管排入胆道,无淋巴回流,不参与肠肝循环^[2]。

2. 荧光机制:ICG 被波长为 750~810 nm 的外来光激发后发射出波长为 850 nm 左右的近红外光^[3],它被荧光采集系统摄取后清晰地呈现在显像设备上。ICG 经门静脉入肝后被肝细胞快速摄取,在正常肝组织中几个小时内便会完全排入胆道。但 ICG 在肝癌组织中代谢缓慢而滞留,故可通过其荧光效应得到与周围正常肝组织对比较清晰的荧光显像。由于胆汁内含有 ICG 结合蛋白,经胆管注射后胆道亦会显影,也可检测有无胆漏^[4]。但波长为 850 nm 近红外光穿透力弱,深部的(距离肝脏表面>10 mm)的荧光无法被采集^[5],通常需劈开肿块表面肝脏实质来实现深部肿瘤组织显影。

3. ICG 的临床应用发展:1959 年被美国食品和药物管理局(Food and Drug Administration, FDA)批准用于评估心脏

搏出量和肝功能;20 世纪 90 年代,ICG 用于眼底血管造影;21 世纪初,ICG 荧光成像已经广泛用于检测人体浅表部淋巴流动及前列腺癌、胃癌、乳腺癌等多种肿瘤淋巴结清扫的实时定位和术中血管灌注显影。ICG 早期在肝脏外科的应用主要来自评估肝脏的储备功能。2006 年,日本学者应用 ICG 观察肝脏及胆道形态;2009 年, Ishizawa 研究组率先将 ICG-FI 用于肝癌的研究中^[6],他们通过荧光采集系统使滞留在肿瘤组织中的 ICG 显影。自此,ICG-FI 在肝胆外科中迅速发展,但由于技术限制,ICG 荧光显像起初主要应用于开腹肝切除术,术者需在术野与荧光视野间反复切换。随着技术改进,腹腔镜荧光融合显像技术能将术野和 ICG 荧光信号同步到同一屏幕上^[7]。

二、ICG-FI 的操作方法

1. ICG 液体的配制:ICG 的溶媒为无菌注射用水,禁止使用生理盐水,它会促进 ICG 分子聚集沉淀^[8]。ICG 溶液稳定性较差,应在 6~10 小时内使用^[9],或现用现配。

2. ICG 注射时间和剂量:目前国际

作者单位:450000 郑州大学人民医院肝胆胰腺外科

上 ICG 给药时间和给药剂量尚在探索阶段,无确切的指导方案。我国《计算机辅助联合吲哚菁绿分子荧光影像技术在肝脏肿瘤诊断和手术导航中的应用专家共识》中根据使用目的不同,将注射时间、注射途径及注射剂量总结如下:(1)术前肿瘤的定位及边界的识别:术前 > 48 小时经肘静脉注射 ICG 溶液,剂量为 0.25 ~ 0.50 mg/kg。(2)术中显示肝段:a、正显影法:术中由目标门静脉静脉注射 ICG 溶液,注射剂量为 0.1 ml (2.5 g/L) ICG。b、负显影法:术中由外周静脉注射 ICG 溶液,注射剂量为 1.0 ml (2.5 g/L)。

3. ICG 荧光的捕获方法:(1)荧光成像系统(以加拿大 Pinpoint Novadaq 腹腔镜荧光成像系统为例)有高清白光、黑白荧光和绿色荧光 3 种模式,可通过手柄按钮自由切换。(2)红外摄像机探头应距离探测部位 10 ~ 15 cm 进行探测。(3)肝脏表面肿瘤可直接探测。(4)近红外光的穿透力弱,肝脏深部肿瘤应先充分剥离周围正常肝组织。

4. ICG 的不良反应:对 ICG 不良反应报道较少,但对个体差异导致的不良反应仍需警惕,使用时应严格按照药品说明书。皮试确认无过敏现象后再行注射。

三、ICG-FI 在腹腔镜肝癌切除术中的应用

目前,ICG-FI 在腹腔镜肝癌切除术中的应用主要有以下几个方面:(1)识别肿瘤并标记肿瘤位置;(2)肝段标记切除;(3)确定断面有无胆漏。ICG 的使用根据腹腔镜肝癌切除术式及使用目的来确定 ICG 的给药时间、剂量及部位。具体如下。

1. 肝癌显影:目前临床上肝癌定位主要应用 CT、MRI、超声等影像学检查。但上述检查对直径 < 10 mm 的肝癌检出率较低,对于肝癌子灶或转移灶的检出较少,影响手术方案制定。肝癌组织内存在分化不完整的假性腺体结构或假小叶,ICG 分泌入胆管后滞留在假性腺体及畸形梗阻的假小叶胆管内,构成肿瘤组织荧光显像的基础。通过术前 ICG 静脉注射,荧光影像采集系统可以识别出直径 2 mm 的微小肝癌及直径 1.5 mm 的肝转移瘤^[10],也可使肉眼难以发现的肝脏表面微小肝癌及腹腔内转移性肝

癌清晰显影。术中荧光模式下肿瘤的实时显影,对于寻找肿瘤边界及保证切缘阴性具有重大意义。该方法通常于术前 48 小时,通过外周静脉给予 0.25 ~ 0.50 mg/kg 的 ICG^[11]。部分病人可将术前评估肝储备功能试验残余的 ICG 用于术中探查。对于浅表部位微小肿瘤,术中注射 ICG 更有优势,肝癌组织分化程度低于周围正常组织,摄取 ICG 速度较周围肝组织慢,正常肝组织在注射 ICG 2 ~ 3 分钟内显影而在荧光模式下呈现出绿色的肝脏;肝癌组织由于摄取较慢而不显影,其在荧光模式下为灰白色影像团块,因此,可检测到肝脏表浅直径 2 mm 的微小肿瘤。

2. 初步评估肿瘤恶性程度:不同分化程度癌细胞对 ICG 摄取能力不同,Ishizawa 等学者将肿瘤荧光模式分为三种类型:(1)总荧光:荧光分布均匀一致,高亮度显影,见于高分化型肝癌;(2)部分荧光:肿瘤内不均匀荧光,常见于中分化 HCC;(3)周围荧光:癌组织不显影,肿块周围肝脏组织环状显影。多见于低分化肝癌、胆管细胞性肝癌或转移性肝癌^[12]。

3. 术中 ICG 染色引导解剖性肝切除:解剖性肝切除是在切除可见病灶的同时,切除可能沿门静脉分支血流进入瘤体以外的肝段内微转移灶,在理论上可减少非解剖性肝切除残留肝段内的微小转移灶而减少术后复发^[7],对延长生存期有重要意义,同时由于其阻断了目标肝段血供,可有效减少术中出血。采用 ICG-FI 引导的腹腔镜解剖性肝切除术,在染色成功后可以获得显色持久,边界清晰的肝段^[13]。传统解剖性肝切除术依靠阻断目标肝段肝蒂,可以在预切肝段表面很好的显示预切线,实际上肝段断面是凹凸不平的立体结构,传统模式下切缘的不准确性加大了切缘阳性的风险^[14]。2008 年日本学者 Aoki 等首次将 ICG 经门静脉注射用于肝段显影。多数研究表明,ICG 荧光与腹腔镜超声、表面缺血线三者结合用于显示肝段,解决了沿缺血线断肝时,肝实质内缺乏明确标志的问题,使各肝段间的分界在肝实质内部能够清晰显现^[15-16]。

依据肝段显影模式不同,主要有以下两种染色方法:(1)正染法:结合术前

影像,明确目标肝段肝蒂位置,以及有无解剖变异,术中超声引导下穿刺目标肝蒂门静脉,或术中劈开肝段,找寻门静脉,将 ICG 稀释至 2.5 mg/ml,取 0.1 ml 与 5 ml 靛蓝胭脂红混合后经目标肝段门静脉推注。与靛蓝胭脂红组合注射可以提高肝段鉴别的成功率。且正染法穿刺失败后可以反复穿刺。正染法一般适用于由 1 ~ 2 支肝蒂供应的单一肝段或亚肝段染色,注射后 0.5 ~ 1.0 min,可见肝段荧光显像。(2)反染法:术中解剖第一肝门或劈开肝实质,依肝内管道走行,找到目标肝蒂后阻断,经外周静脉注入 ICG 2.5 mg。注射后 2 ~ 3 分钟可见荧光,该方法较易操作,适合于腹腔镜肝切除或机器人肝切除术。反染法一般适用于目标肝段体积较大的联合肝段或半肝切除。反染法操作简单,但结扎肝蒂不完全情况下会使目标肝段显影,导致染色失败。染色失败后不能重复染色且 ICG 的量不能太多(暂无个体化给药剂量公式),否则会造成复染,染色效果较差。

4. 术中确定有无胆道损伤及胆漏:由于 ICG 荧光显影检测深度较小,目前只能观察肝外胆道和肝切除后是否有胆漏。通过临时阻断胆总管,向胆囊管注入 ICG 5.0 ~ 10.0 ml (0.025 mg/L) 检测有无胆漏并及时处理。且可以观察胆道走形,有无大胆道狭窄畸形,并获得肝外胆道较为清晰的图像^[17]。此方式检测胆道较传统术中造影副作用小。

四、ICG-FI 存在的问题

1. 目前国际上 ICG 的使用剂量并无统一标准,术前经肘静脉途径给药,多数文献的经验性使用剂量为 0.5 mg/kg,亦有 0.25 mg/kg,有文献报道,术前 < 48 小时注射 ICG 的肝癌伴肝硬化病人,染色失败率较高,不同肝硬化程度对染色效应影响较大^[16]。

2. 术中肝段反染模式无需进行血管穿刺,操作相对简单,但是由于部分目标肝段血管丰富不易完全结扎,以及与非目标肝段之间的交通支,导致染色失败。由于外周循环血流丰富以及个人肝功能状态、目标肝段体积不同,术中给药剂量未能做到个体化,被摄取到未阻断血流肝脏的 ICG 很快被代谢掉,使得荧光边界很快模糊,有效维持时间短。

3. ICG 荧光在发现肝脏结节上有较高的假阳性率,例如肝硬化结节内局部微胆管扩张并局限性胆汁淤积,肝脏表面微小囊肿、FNH 等也可在术中荧光影像^[18],尤其是肝硬化程度较重的病人。

五、ICG 荧光腹腔镜的展望

ICG-FI 在腹腔镜肝癌切除术中体现出巨大的优势,对于肿瘤定位,解剖性肝切除、术中胆道检查及胆漏识别有着重大作用。但 ICG 的应用正处于发展阶段,个体化给药剂量及给药方式的选择,有待进一步探索。随着腹腔镜 ICG 荧光融合影像技术的进一步发展,这将成为一种基本的术中导航工具,使肝癌切除手术更加精准。

参考文献

[1] Zhang YM, Shi R, Hou JC, et al. Liver tumor boundaries identified intraoperatively using real-time indocyanine green fluorescence imaging [J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2017, 143 (1) : 51-58.

[2] 赵松凌, 张小文. 吽噪菁绿荧光影像技术在肝胆外科中的发展及应用 [J]. 医学信息, 2018, 31 (19) : 44-47.

[3] Leung K. 1-Methyl-methionine-indocyanine green derivative 02 [J]. National Center for Biotechnology Information (US), Bethesda (MD), 2004-2013.

[4] Luciano MP, Namgoong JM, Nani RR, et al. A Biliary Tract-Specific Near-Infrared Fluorescent Dye for Image-Guided Hepatobiliary Surgery [J]. Mol Pharm, 2019, 16 (7) : 3253-3260.

[5] Majlesara A, Golriz M, Hafezi M, et al. Indocyanine green fluorescence imaging in hepatobiliary surgery [J]. Photodiagnosis Photodyn Ther, 2017, 17 : 208-215.

[6] Ishizawa T, Fukushima N, Shibahara J, et al. Real-time identification of liver cancers by using indocyanine green fluorescent imaging [J]. Cancer, 2009, 115 (11) : 2491-2504.

[7] Aoki T, Yasuda D, Shimizu Y, et al. Image-guided liver mapping using fluorescence navigation system with indocyanine green for anatomical hepatic resection [J]. World J Surg, 2008, 32 (8) : 1763-1767.

[8] Desmettre T, Devoisselle JM, Mordon S. Fluorescence properties and metabolic features of fluorescein [J]. J Fr Ophthalmol, 2000, 23 (9) : 821-833.

[9] Yokoyama N, Otani T, Hashidate H, et al. Real-time detection of hepatic micrometastases from pancreatic cancer by intraoperative fluorescence imaging: preliminary results of a prospective study [J]. Cancer, 2012, 118 (11) : 2813-2819.

[10] Guan T, Shang W, Li H, et al. From Detection to Resection: Photoacoustic Tomography and Surgery Guidance with Indocyanine Green Loaded Gold Nanorod@liposome Core-Shell Nanoparticles in Liver Cancer [J]. Bioconjugate chemistry, 2017, 28 (4) : 1221-1228.

[11] Ishizawa T, Saiura A, Kokudo N. Clinical application of indocyanine green-fluorescence imaging during hepatectomy [J]. Hepatobiliary surgery and nutrition, 2016, 5 (4) : 322-328.

[12] Peloso A, Franchi E, Canepa MC, et al. Combined use of intraoperative ultrasound and indocyanine green fluorescence ima-

ging to detect liver metastases from colorectal cancer [J]. HPB (Oxford), 2013, 15 (12) : 928-934.

[13] Kim YS, Choi SH. Pure Laparoscopic Living Donor Right Hepatectomy Using Real-Time Indocyanine Green Fluorescence Imaging [J]. J Gastrointest Surg, 2019, 23 (8) : 1711-1712.

[14] Yang J, Tao HS, Cai W, et al. Accuracy of actual resected liver volume in anatomical liver resections guided by 3-dimensional parenchymal staining using fusion indocyanine green fluorescence imaging [J]. J Surg Oncol, 2018, 118 (7) : 1081-1087.

[15] Nomi T, Hokuto D, Yoshikawa T, et al. A Novel Navigation for Laparoscopic Anatomic Liver Resection Using Indocyanine Green Fluorescence [J]. Ann Surg Oncol, 2018, 25 (13) : 3982.

[16] Miyata A, Ishizawa T, Tani K, et al. Reappraisal of a Dye-Staining Technique for Anatomic Hepatectomy by the Concomitant Use of Indocyanine Green Fluorescence Imaging [J]. J Am Coll Surg, 2015, 221 (2) : e27-36.

[17] Kawaguchi Y, Velayutham V, Fuks D, et al. Usefulness of Indocyanine Green-Fluorescence Imaging for Visualization of the Bile Duct During Laparoscopic Liver Resection [J]. J Am Coll Surg, 2015, 221 (6) : e113-117.

[18] Tanaka T, Takatsuki M, Hidaka M, et al. Is a fluorescence navigation system with indocyanine green effective enough to detect liver malignancies [J]? J Hepatobiliary Pancreat Sci, 2014, 21 (3) : 199-204.

(收稿日期:2019-07-08)

(本文编辑:文艺)

读者 · 作者 · 编者

欢迎订阅《临床外科杂志》

《临床外科杂志》是由湖北省医学会主办,全国公开发行的临床外科专业性学术类期刊,为国家科学技术部中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)。并荣获首届《CAJ-CD 规范》执行优秀期刊奖。国际标准刊号:ISSN1005-6483,国内统一刊号:CN42-1334/R。本刊以“面向临床,指导临床,服务临床”为宗旨,报道外科领域中最新的科研成果和临床诊治经验,密切结合临床实践,对外科临床和科研工作有很强的指导作用。辟有述评、专家笔谈、论著、术式介绍、技术革新、讲座、综述、会议(座谈)纪要、临床病例讨论、教学查房、学术争鸣、国内外学术动态、基层医院经验、病例报告、问题解答、新期刊文献、书评等栏目。

《临床外科杂志》为月刊。欢迎广大读者及时到当地邮局订阅(邮发代号 38-184),每册定价 10.00 元。如错过邮局订阅时间,可随时向本刊编辑部邮购。编辑部地址:湖北省武汉市武昌区东湖路 165 号,邮政编码:430071,联系电话:027-87893476, Email: whlewk@126.com, http://www.lcwkkz.com。

《临床外科杂志》编辑部