

吲哚菁绿荧光成像技术在鼻内镜肿瘤手术中的初步应用

李亮¹ 荆建军¹ 王瑾² 张龙芳¹ 郑亮¹ 陈雷²

[摘要] 目的:初步探讨吲哚菁绿(indocyanine green, ICG)分子荧光成像技术在鼻内镜下肿瘤手术中的应用价值。方法:以 2022 年 12 月—2023 年 4 月间新疆军区总医院耳鼻咽喉头颈外科 5 例鼻腔鼻窦、眶壁、颅底相关肿瘤患者作为研究对象,其中良性肿瘤 3 例,恶性肿瘤 2 例。所有患者皆在 ICG 分子荧光成像技术指导下完成手术。术前 12~24 h 按 0.5 mg/kg 剂量经肘静脉静推 ICG;术中通过荧光成像对肿瘤进行标记,术者严格按标记范围、深度清除肿瘤组织,恶性肿瘤根据病检结果做进一步扩大清理。结果:5 例患者在荧光成像技术辅助下,均实现了精准的肿瘤定位;参照荧光标记界限进行切除,对患者均做到了肿瘤的彻底清理或切缘阴性。结论:针对鼻内镜下肿瘤相关手术,ICG 分子荧光成像技术不仅能做到实时精准定位,而且能为术者判断肿瘤边界提供依据。因此认为该项技术在鼻内镜肿瘤手术中应具有一定的应用价值。

[关键词] 颅底肿瘤;荧光染料;吲哚菁绿;诊断显像;鼻腔;内镜外科手术

DOI:10.13201/j.issn.2096-7993.2024.04.004

[中图分类号] R739.62 [文献标志码] A

Preliminary application of indocyanine green fluorescence imaging technology in nasal endoscopic tumor surgery

LI Liang¹ JING Jianjun¹ WANG Jin² ZHANG Longfang¹
ZHENG Liang¹ CHEN Lei²

(¹Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, General Hospital of Xinjiang Military Command, Urumqi, 830000, China; ²Department of Otolaryngology Head and Neck Surgery, General Hospital of PLA)

Corresponding author: CHEN Lei, E-mail:chen301@aliyun.com

Abstract Objective: To preliminarily study the practical value of Indocyanine green(ICG) molecular fluorescence imaging technology in nasal endoscopic tumor surgery. **Methods:** Five patients with tumors related to nasal sinuses, orbital wall and skull base in the Department of Otolaryngology head and Neck Surgery, General Hospital of Xinjiang Military Command from December 2022 to April 2023 were enrolled. Among them, 3 were benign tumors and 2 were malignant tumors. All patients underwent surgery under the guidance of ICG molecular fluorescence imaging. ICG was administered intravenously through cubital vein at a dose of 0.5 mg/kg 12 to 24 h before surgery. Tumors were labeled by fluorescence imaging during the operation. surgeons cleared the tumor tissue strictly according to the labeled range and depth, malignant tumors were further expanded and cleaned according to pathology results. **Results:** All 5 patients achieved accurate tumor localization with the aid of fluorescence imaging technology. Resections were performed with reference to fluorescent labeling boundaries, all patients achieved complete tumor cleanup or negative margins. **Conclusion:** For tumor-related surgery under nasal endoscopy, ICG molecular fluorescence imaging technology can not only achieve accurate real-time positioning, but also provide evidence for surgeons to judge tumor boundaries. Therefore, we believe that the technology should have certain practical value in nasal endoscopic tumor surgery.

Key words skull base tumor; fluorescent dye; indocyanine green; diagnostic imaging; nasal cavity; endoscopic surgery

近 20 年来,随着精准医疗及微创外科的飞速发展,吲哚菁绿(indocyanine green, ICG)分子荧光

成像技术被广泛应用于外科手术引导,从细胞水平实现病变组织结构的实时成像,从而达到精准治疗的目的^[1-5]。目前 ICG 荧光染色技术在外科领域中主要应用在眼科、肝胆外科、胃肠外科、胸外科、泌尿外科等,在鼻内镜肿瘤手术领域中的使用则在国内未见报道。以往在鼻内镜下行鼻腔、鼻窦、颅底、

¹中国人民解放军新疆军区总医院耳鼻咽喉头颈外科(乌鲁木齐,830000)

²中国人民解放军总医院耳鼻咽喉头颈外科

通信作者:陈雷, E-mail:chen301@aliyun.com

眼眶肿瘤切除手术中,病灶的定位及边界的大致判定主要依靠术者对影像资料及术区所见的理解和辨识,这一主观思维过程对于绝大部分术者来说并非易事^[6-7]。因此,本研究考虑将 ICG 分子荧光成像技术应用在鼻内镜肿瘤手术中,可对术者提供一定帮助。

1 资料与方法

1.1 临床资料

回顾性分析 2022 年 12 月—2023 年 4 月在新疆军区总医院耳鼻咽喉头颈外科应用 ICG 分子荧光成像技术引导鼻内镜肿瘤切除手术的 5 例患者的临床资料,其中男 2 例,女 3 例;年龄 29~67 岁,平均(48.6±13.7)岁;病变范围涉及鼻窦、翼腭窝、前颅底、眼眶、垂体等解剖结构,见表 1。术前患者均完善鼻窦 CT、MRI 等影像学检查明确病变位置。所有患者术前均行胸部 X 线片(或胸部 CT)、心电图、血常规、生化、凝血功能等常规检查,排除手术禁忌及 ICG 使用禁忌(肝肾功能异常等)。长期服用拜阿司匹林者 1 例嘱术前停药 1 周。上述患者均签署了知情同意书,同意在手术中使用荧光成像技术,并将此次治疗期间及复查过程中与健康相关的信息应用于研究。本院伦理委员会评估了

本研究的设计与执行过程,符合医学伦理规范准则。

1.2 方法

上述患者注射用 ICG 单支剂量为 25 mg,使用时按 0.5 mg/kg 剂量用所配灭菌注射用水溶解,自肘静脉推注。术前用药时间参照相关文献定为 12~24 h^[8]。术中全程使用 φ4 mm、30°内窥镜近红外荧光成像系统(Optomedic CAM2100)监视操作并观察病灶荧光反射。对于内镜可视区域外或器械难以抵达的区域,则采用更换 70°内窥镜或改变入路的方法,以获得肿物的彻底切除。

2 结果

除例 4 患者垂体瘤病灶荧光成像稍差以外,其他患者病灶在内镜下均获得良好的荧光反射,病变与正常组织分界肉眼可辨,荧光标记范围与术前影像资料一致。术者严格按标记的部位、范围、深度寻找并清除肿物组织,直至术区内再无绿色荧光。恶性肿瘤(例 2、例 3 患者)切除后复测切缘,结果均为阴性,但仍按常规做进一步扩大清理,见表 1。手术过程中由于病灶目标明确、边界清晰,免除了对周边组织的干扰与误伤,故无一例出现严重出血及重要结构损伤。

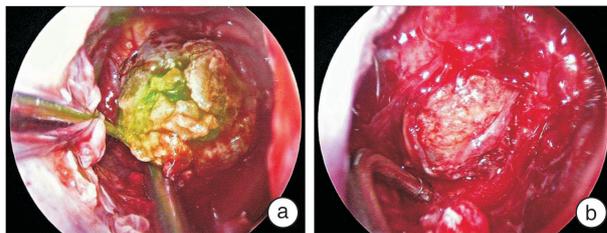
表 1 术中 ICG 荧光成像病例的一般资料、用药方法、显像情况、病理类型及不良反应情况

病例	性别	年龄 /岁	伴发疾病	ICG 剂量 /mg/kg	ICG 术前注射时间/h	肿瘤部位	显像效果	病理类型	ICG 不良反应
1	女	29	无	0.5	24	左上颌窦、翼腭窝	良好	出血坏死性息肉	无
2	女	45	糖尿病	0.5	12	右额窦、筛窦、眼眶、前颅底	良好	孤立性纤维瘤	无
3	女	53	高血压	0.5	24	左蝶窦、鼻腔	良好	恶性黑色素瘤	无
4	男	67	高血压	0.5	24	垂体	正常组织与病灶对比度稍差,但仍能分辨	垂体瘤	无
5	男	49	无	0.5	24	左上颌窦、鼻腔	良好	内翻性乳头状瘤	无

3 典型病例报告

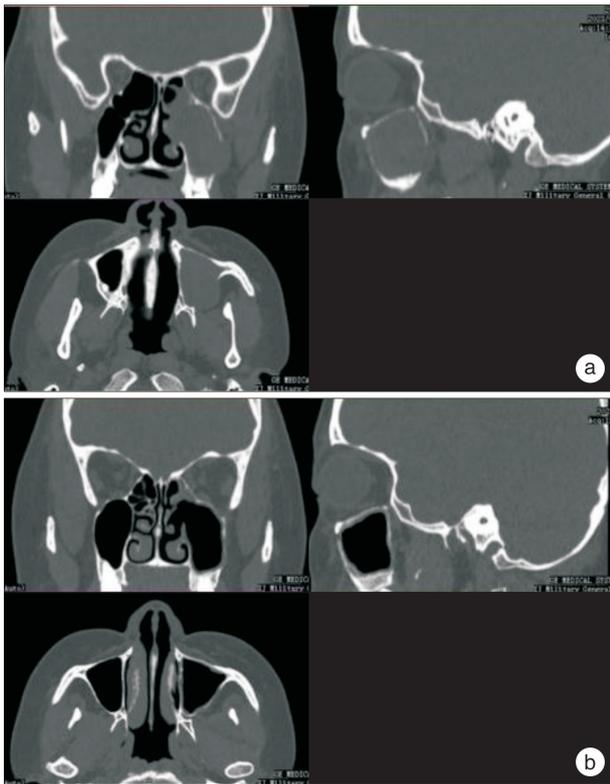
例 1,女,29 岁。2021 年 2 月开始出现间断性左侧鼻出血。2022 年 11 月起鼻出血频次增加,并出现左面部麻木、疼痛。12 月 27 日就诊于我科,体检见左侧中鼻道内有少量血块,余未见异常,左侧面部轻压痛。鼻窦 CT 显示左上颌窦内软组织密度影,窦腔形态呈膨胀性改变,上颌窦后壁局部骨质吸收,病变由此凸向翼腭窝。遂以“左上颌窦占位”收住。12 月 30 日在全身麻醉下行“左上颌窦肿物切除术”,术中使用 ICG 荧光成像技术。手术采取泪前隐窝入路。进入上颌窦后见较多陈旧性凝血块,清理干净后发现后壁有一荧光染色病灶。取部分组织送快速病理检查,结果提示:鼻窦黏膜慢性炎症伴坏死。遂用吸切器按荧光染色范围彻底清理病灶,直至术区内再无可见荧光染色组

织(图 1)。术后常规病检结果为“左上颌窦黏膜重度慢性炎症伴大量胆固醇结晶,肉芽肿形成伴出血、坏死”。最终诊断“左上颌窦出血坏死性息肉”。术后要求患者每 2 周来院行鼻内镜术后检查处理,术后 3 个月达到临床治愈。复查 CT 示左上颌窦内未见软组织影(图 2)。



a:左上颌窦病灶 ICG 荧光显像;b:按照荧光染色范围彻底清理病灶。

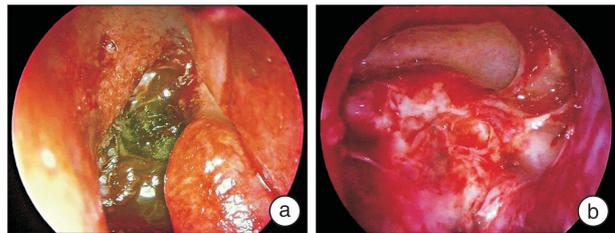
图 1 例 1 患者肿瘤切除前后内镜图像比较



a:术前鼻窦 CT 三视图;b:术后鼻窦 CT 三视图。

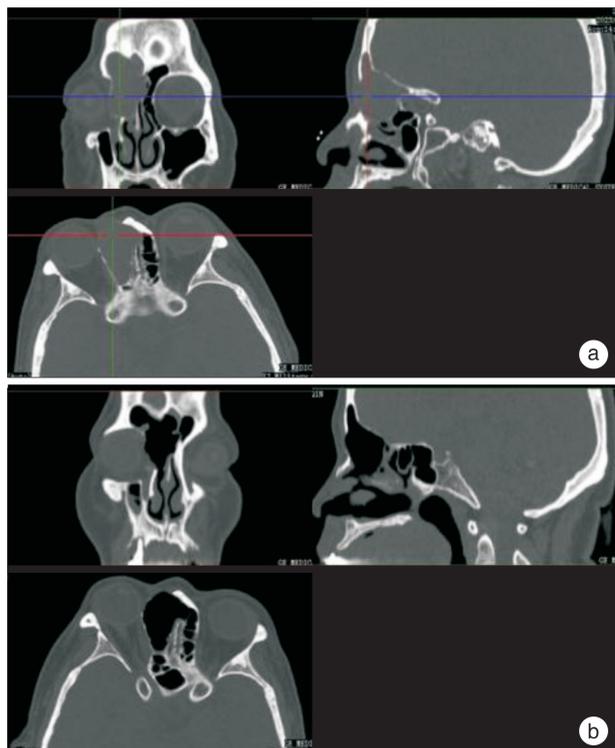
图 2 例 1 患者肿瘤切除前后 CT 图像比较

例 2,女,45 岁。2021 年 1 月初发现右眉弓内侧局部渐进性隆起,无鼻塞、流涕等症状。2023 年 1 月初开始出现右眼胀痛,无复视及视力下降。2 月 7 日就诊于我科,体检见右眉弓内侧有一椭圆形隆起,大小为 1.0 cm(长)×0.8 cm(宽)×0.5 cm(高),局部压痛明显;鼻腔内无异常发现。鼻窦 CT 显示右额窦及筛窦内不规则软组织密度影,右侧筛窦腔扩大,右眼眶内壁及内直肌受压,眶纸样板菲薄,前颅底局部骨质吸收,双侧眼球形态、位置正常。遂以“右侧额筛占位”收住。2 月 18 日在全身麻醉下行“右侧额窦、筛窦肿物切除术”,术中使用 ICG 荧光成像技术。鼻内镜下切除右侧钩突、筛泡后于额筛区域见一荧光染色病灶。取部分组织送快速病理检查,结果提示:间叶源性肿瘤。遂用低温等离子刀按荧光标记范围切除病灶之大部,再用刮匙彻底清理前颅底、眶内壁及眉弓皮下残余病灶,直至术区内再无可见荧光染色组织。再送切缘多点组织行快速病理检查,结果均为阴性。为确保边缘安全,进一步用低温等离子刀扩大切除肿瘤周边黏膜组织(图 3)。术后常规病理结果为“额筛区鼻窦黏膜下间叶源性肿瘤,符合孤立性纤维性肿瘤”。最终诊断“右侧额筛孤立性纤维瘤”。术后要求患者每 2 周来院行鼻内镜术后检查处理,术后 2 个月达到临床治愈。复查 CT 示右侧额窦、筛窦内未见软组织影(图 4)。



a:右侧额筛区域病灶 ICG 荧光显像(30°内镜);b:按荧光染色范围彻底清理病灶(70°内镜)。

图 3 例 2 患者肿瘤切除前后内镜图像比较



a:术前鼻窦 CT 三视图;b:术后鼻窦 CT 三视图。

图 4 例 2 患者肿瘤切除前后 CT 图像比较

4 讨论

随着外科微创技术的进步,鼻内镜手术不仅能胜任绝大部分鼻腔鼻窦范围内的肿瘤,还将手术适应证逐渐扩大至眼眶、前颅底、中颅底、后颅底及侧颅底占位性病变^[9]。毋庸置疑,经鼻内镜入路行上述区域肿瘤切除手术具有入路短、创伤小、显像清、照明好等方面的优势,但作为一项极具技术含量的工作,它需要术者在操作中利用自身经验反复“阅读”影像资料和鼻内镜图像来进行病灶定位和界限评估。而这一过程对多数专科医生来说并非易事,因此也成为了延长手术时间甚至增加手术风险的重要因素之一。

Ogata 等^[10]于本世纪初报道在手术中运用 ICG 进行乳腺前哨淋巴结的定位,成为荧光成像技术在肿瘤外科治疗中的首次应用。发展至今,该技术已在外科领域广泛开展,成为肿瘤标记的有力武

器。在相关报道的启发下,我团队在国内率先尝试在鼻内镜肿瘤手术中应用 ICG 荧光成像技术进行病灶定位,取得了良好效果。

ICG 是目前临床上最成熟、应用最广的非特异性近红外荧光探针,也是唯一被批准用于临床的荧光探针^[1]。在浓度低于 2.0 mg/kg 时无明显毒副作用和过敏反应。ICG 静脉注射后能迅速地与血浆蛋白结合,随血液循环到达全身。它主要由肝脏分解代谢并经胆道系统排出体外,大多数人可在 20 min 内将 ICG 从血液中排出。当其流经肿瘤时,由于肿瘤组织无法正常将其排泄而被滞留,在近红外光装置的激发下反射近红外荧光,并由体外装置(近红外荧光鼻内镜系统)接收后处理成像,成为实现“点亮肿瘤”的基础^[11-12]。

本研究团队尝试将这一成熟技术应用于鼻内镜肿瘤手术,体会如下:①在荧光成像鼻内镜下,患者鼻腔、鼻窦、颅底、眼眶肿瘤均得到显像,绿色荧光标记组织与正常组织形成明显反差,直观地向术者提示肿瘤的位置和边界。缩短了手术探查时间,避免了正常组织的过度损伤,也减轻了术者因反复判断、纠错而产生的精神负荷^[13]。②良恶性肿瘤均可显像。本组 5 例患者中,良性肿瘤 3 例,恶性 2 例,按推荐剂量及时间给药,手术中全部实现了病灶的荧光标记。③对于恶性肿瘤,荧光标记范围与病理学安全边界一致性较高。由于 ICG 在体内代谢与排出过程的组织特异性较强,我们发现即使极少量的肿瘤残留,亦可显示出肉眼可见的荧光反射。本组 2 例恶性肿瘤手术中严格参照荧光标记范围及深度进行切除,直至术区再无可见荧光。再用快速病理学检查复测切缘,结果均为阴性,有力地印证了这一规律。尽管如此,该技术也只能作为判断肿瘤边界的参考依据,只有病理学检查才是诊断的“金指标”。④肿瘤荧光反射的强度可能与瘤体血供有关。如垂体瘤患者,瘤体组织中荧光反射较弱,虽尚能与正常组织相辨别,但显像效果远不如其他病例。考虑可能与垂体瘤血供相对较不丰富有关。

经过前期的初步应用,我们认为 ICG 荧光成像技术在鼻科专业领域也应具有重要价值。在此基础上,本团队拟在下一步工作中开展如下研究:①进一步积累荧光成像鼻内镜下各类肿瘤手术病例,通过不同时间给药、安全合理范围内不同剂量给药,总结出更适合鼻腔、鼻窦、颅底、眼眶肿瘤的给药模式。并明确荧光成像效果与不同肿瘤血供之间的关系。②通过更多鼻内镜下恶性肿瘤手术病例进一步明确荧光标记边界与病理学肿瘤边界之间符合率。③对荧光成像鼻内镜肿瘤手术操作时间、出血量、并发症等指标进行统计,通过与常规

手术方式比较提出该项技术在本领域体现出的优势与价值。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] Egloff-Juras C, Bezdetsnaya L, Dolivet G, et al. NIR fluorescence-guided tumor surgery: new strategies for the use of indocyanine green[J]. *Int J Nanomedicine*, 2019, 14: 7823-7838.
- [2] Haritoglou C, Gandorfer A, Gass CA, et al. The effect of indocyanine-green on functional outcome of macular pucker surgery[J]. *Am J Ophthalmol*, 2003, 135(3): 328-337.
- [3] Son GM, Ahn HM, Lee IY, et al. Clinical effect and standardization of indocyanine green angiography in the laparoscopic colorectal surgery[J]. *J Minim Invasive Surg*, 2021, 24(3): 113-122.
- [4] Wakabayashi T, Cacciaguerra AB, Abe Y, et al. Indocyanine Green Fluorescence Navigation in Liver Surgery: A Systematic Review on Dose and Timing of Administration[J]. *Ann Surg*, 2022, 275(6): 1025-1034.
- [5] 季春宜,尹强,袁妙贤,等. 吲哚菁绿荧光成像技术在腹腔镜下肠隔膜手术中的应用研究[J]. *临床小儿外科杂志*, 2021, 20(10): 911-915.
- [6] 郭涛,孙敬武,汪银凤,等. 鼻内镜下鼻咽扩大切除术在鼻咽部肿瘤治疗中的应用[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2022, 36(2): 115-119.
- [7] 谭平清,黄文孝,陈杰,等. 鼻内镜辅助联合经口入路切除侵犯鼻腔鼻窦的上颌恶性肿瘤[J]. *临床耳鼻咽喉头颈外科杂志*, 2022, 36(3): 194-197.
- [8] De Ravin E, Venkatesh S, Harmsen S, et al. Indocyanine green fluorescence-guided surgery in head and neck cancer: A systematic review[J]. *Am J Otolaryngol*, 2022, 43(5): 103570.
- [9] 吴建,范静平,刘环海,等. 3D 技术在鼻内镜手术精准治疗鼻前颅底恶性肿瘤中的应用[J]. *山东大学耳鼻喉眼学报*, 2016, 30(6): 24-28.
- [10] Ogata F, Azuma R, Kikuchi M, et al. Novel lymphography using indocyanine green dye for near-infrared fluorescence labeling[J]. *Ann Plast Surg*, 2007, 58(6): 652-655.
- [11] 许勇,袁松林,陈铭涛. 吲哚菁绿荧光显影技术在乳腺癌手术中的应用[J]. *临床与病理杂志*, 2022, 42(10): 2582-2586.
- [12] Jing B, Gai Y, Qian R, et al. Hydrophobic insertion-based engineering of tumor cell-derived exosomes for SPECT/NIRF imaging of colon cancer[J]. *J Nanobiotechnology*, 2021, 19(1): 7.
- [13] Cao A, Chintamani KK, Pandya AK, et al. NASA TLX: software for assessing subjective mental workload[J]. *Behav Res Methods*, 2009, 41(1): 113-117.

(收稿日期:2023-09-08)