

- [19] Zhen W, Li P, He B, et al. The novel epididymis-specific beta-galactosidase-like gene *Glb114* is essential in epididymal development and sperm maturation in rats [J]. *Biol Reprod*, 2009, 80(4):696-706.
- [20] Salzberg Y, Eldar T, Karminsky OD, et al. *Meig1* deficiency causes a severe defect in mouse spermatogenesis [J]. *Dev Biol*, 2010, 338(2):158-167.
- [21] Jaroszynski L, Dev A, Li M, et al. Asthenoteratozoospermia in mice lacking testis expressed gene 18 (*Tex18*) [J]. *Mol Hum Reprod*, 2007, 13(3):155-163.
- [22] Takahashi Y, Yasuhiko Y, Takahashi J, et al. Metameric pattern of intervertebral disc/vertebral body is generated independently of *Mesp2*/Ripply-mediated rostro-caudal

patterning of somites in the mouse embryo [J]. *Dev Biol*, 2013, 380(2):172-184.

- [23] Zhuang T, Hess RA, Kolla V, et al. *CHD5* is required for spermiogenesis and chromatin condensation [J]. *Mech Dev*, 2014, 131(2):35-46.
- [24] Terns MP, Terns RM. CRISPR-based adaptive immune systems [J]. *Curr Opin Microbiol*, 2011, 14(3):321-327.
- [25] Wiedenheft B, Sternberg SH, Doudna JA. RNA-guided genetic silencing systems in bacteria and archaea [J]. *Nature*, 2012, 482(7385):331-338.

(收稿日期:2016-02-23 修回日期:2016-04-11)

• 综 述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2016.29.044

内镜下全层切除术切口闭合及全层切除装置的研究进展

杨勇致 综述, 杨庆军 审校

(重庆市人民医院中山院区消化内科 400013)

[关键词] 内镜下全层切除术;全层切除装置;切口闭合

[中图分类号] R574

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2016)29-4159-03

软式内镜最初用于单纯的诊断,随着内镜技术深入研究和进展,内镜治疗已成为一种重要的治疗手段,具有更微创,比外科手术更少不良事件,无放射线暴露等优点。但是,传统的内镜切除术技术如内镜黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)、内镜黏膜下剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)、黏膜下隧道切除术(submucosal tunneling endoscopic resection, STER)等技术虽已进展为治疗胃肠道肿瘤的有力工具,然而这些技术局限于消化道壁的浅层,即黏膜层(M)和黏膜下层浅层(SM1),无法处理如起源于肌层的黏膜下较深层的病变,对于这些病变临床需要更彻底的全层切除技术。内镜下全层切除术(endoscopic full-thickness resection, EFTR)近年来已取得较大进展,并已经进入临床治疗,它不仅可提供更全面的组织学诊断,同时也是外科治疗的另一选择,保证了高完全切除率。EFTR有两个关键点:(1)病变的根治:包括病变部位的完全切除、切除后无腹腔播散;(2)对切除后胃肠壁切口闭合^[1]。在近年来涌现出的众多EFTR技术中,全层切除装置(full thickness resection device, FTDR)切除术较好地解决了这两个关键点,应用前景广阔,是德国等欧洲国家研究热点,但在国内尚无相关文献报道。

1 EFTR 切口闭合研究进展

全层切除的自然结果是胃肠道壁切口缺损,由此切口闭合成为主要问题。迄今为止,缺损闭合有两类方法,一类在腹腔镜辅助下行切口闭合,另一类,在非腹腔镜辅助下切口闭合,此种闭合方式是大多数学者研究的方向,而在此类闭合方式中,主要分两种闭合方式:一种切除后闭合,另一种是切除前闭合。

1.1 全层切除后闭合切口 徐佳昕等^[1]报道的尼龙绳联合钛夹技术闭合法,采用双钳道内镜,先通过1个钳道用钛夹将尼龙绳一端固定在缺损边缘的胃壁全层,再经另一通道用数枚钛夹将尼龙绳固定在其余边缘的胃壁全层,然后收紧尼龙绳将创面闭合。20例临床应用结果显示,无1例发生迟发型出血、穿

孔等严重并发症,仅4例出现腹痛、发热症状,但经保守治疗1~3d后均好转。Kirschniak等^[2]报道采用内镜下外置内镜夹(over-the-scope clip, OTSC)修补缺损方法,其原理与金属夹修补方法类似,但局限于缺损直径小于2.5cm的创面。Kantsevov等^[3-4]报道的Apollo Endosurgery Inc, Austin, Tex装置闭合法,于内镜尖端装上单点缝合针,成功闭合黏膜切口缺损。Chiu等^[5]报道的Master and slave装置闭合法,经腔内内镜机器人闭合切口缺损,报道此装置初步在活体猪实验成功应用,但仍存在诸多问题,如操作不够灵活、不具备缝合功能,尚需进一步研究^[1]。有研究^[6-8]报道的Eagle Claw suturing装置闭合法,成功闭合胃切口。Von Renteln等^[9]报道了The Plicator™, Suturing device(NDO Surgical, Inc, Mansfield, Mass)装置闭合法。Ikeda等^[10]报道了T-Tags (TAS, Ethicon, Blue Ash, Ohio, United States)装置闭合法,有T针,打结缝合,此装置已广泛用于结肠、食管、胃、十二指肠切口的闭合。Mori等^[11]报道的Double-arm-bar Suturing System (DBSS)系统闭合法,装置在内镜尖端,可行单针缝合,且该团队试验证明,与OTSC相比较,测漏试验其破裂压力明显高于OTSC组。值得注意的是所有DBSS均未使用空气或CO₂注入,以机械对抗牵引保持视野。DBSS和对抗牵引技术尚处于初始研究阶段,尚需要临床验证。由此,先EFTR再行切口闭合,被很多学者认为是可行有效的。但是,对于大于2cm的胃肠道壁切口缺损,缝合可能是困难的,而且潜在漏的问题,同时,操作中肠壁缺损,可导致肠壁腔崩塌,影响操作视野。

1.2 先闭合病变基底黏膜再切除 即先固定胃肠道壁层,拉起病变,使黏膜对合黏膜后,于切除安全范围基底闭合肠壁,再行切除。此种术式因其不导致肠壁腔的崩塌,不影响操作视野,无切除标本落入腹腔风险,无肠内容暴露于腹膜腔的风险,故该技术近年来也得到了深入研究,FTDR技术便是其中的一支奇葩。2008年Von Renteln等^[9]团队报道了胃黏膜下肿瘤

先缝合再 EFTR,使用的装置是抗反流的 NDO 装置(Plicator™, NDO Surgical, Inc, Mansfield, Mass),放 2 个不吸收的棉垫,在肿瘤下缝合,由此建立浆膜层对合浆膜层,实现全层对合,再用电圈套器切除缝合器上得“假息肉”。2011 年又报道 4 例患者用可吸收线缝合后成功切除^[6]。最近该团队报到了 31 例先缝合再切除技术^[6],平均肿瘤大小 20.5 mm(范围 8~48 mm),100%肉眼整块切除,中位时间 60 min,其中,3 例穿孔,均经再次缝合所有穿孔成功闭合。手术切除标本大小增至 4 cm。此设备为抗反流治疗设计,更适用于近端贲门、胃底病变,与夹子相比,不仅可以全层切除,而且可以形成浆膜层对合浆膜层闭合的效果,达到了外科闭合要求,效果更可靠,尤其对于较大病变。主要的局限在于需要特殊的内镜设备,还有此装置较大,可以广泛地用于胃,另外内镜反转位操作,操控需要一定的经验。

2 FTRD 装置介绍及操作过程

然而,EFTR 欲广泛应用于临床有哪些要求:(1)安全可靠的切口闭合;(2)好的腔内操作性,理想的装置不仅仅可被专家使用。OTSC 是一主要的创新,基于此闭合技术,FTRD 得以诞生。Schurr 等^[12]报道了一种新的软式内镜全层切除装置,该内镜装置配有一软式茎身,以及兼有缝合、闭合、切割的多功能透明帽头端,备有专用组织牵引器,牵引、缝合、闭合、切除操作可“一步式”完成,并将其命名为 FTRD。尽管在动物实验中,应用此装置成功切除结肠左侧病变,但局限于其较大的体积,较困难的操作性,此后仍能未应用于临床。这就是 FTRD 的雏形。近年来,FTRD 得以改良,临床试验报道增加。德国 Ovesco 产的 FTRD 装置(FTRD, Ovesco Endoscopy, Tübingen, Germany)体积较小,闭合可靠,操作稍容易,切除范围得以扩大,可用于全结肠、十二指肠,有广泛应用于临床的趋势。这种新奇 FTRD 装置适用于标准胃肠镜,配有一长的透明帽,与传统的 OTSC 系统相比,帽的长度更长(23 mm vs. 6 mm),帽外带有改良的 14 mm 的 OTSC,可术前预先装载。圈套器行走于内镜外,塑料套管之下,固定于透明帽尖端。改进的组织抓钳从内镜工作通道进入,将病变抓入帽内,建立肠壁全层对吻后,立即打开释放 OTSC 夹子,再用电圈套器切除夹子之上的组织,随后将标本置于透明帽内取出。牵引、缝合、闭合、切除,取出标本操作可“一步式”完成。

3 FTRD 的实验研究

3.1 动物实验 FTRD 装置在 2011 年 11 月由德国学者 Von Renteln 等^[14]报道于猪模型动物实验。该团队 2011 年分别报道 8 头、6 头雌性猪结肠 FTRD 动物实验,2012 年又报道 6 例猪模型胃 FTRD 动物实验,得出结论:此装置切除 2 cm 结肠病变,切除及切口闭合可靠^[13-15]。Schurr 等^[12]报道了 11 头猪模型实验,分为两组,分别在结肠全层切除 1~2 个部位,分别于 7、28 d 后安乐死处置动物,切除组织的直径大小为 3.1、3.6 cm,7 d 组发现有粪便附着,病理提示肠壁炎症。28 d 组黏膜初步愈合,有粪便附着,但病理学未见炎症,组织学未见疤痕区裂开、缺血、感染如化脓性炎症等。结论此装置切除局限性的结肠病变较为简易,肠道壁闭合可靠,无穿孔或迟发性穿孔。

3.2 临床试验 2011 年 5 月德国学者 Schurr 等^[16]报道应用 FTRD 装置成功切除 2 例结肠 3 cm×3 cm 大小肿瘤。Sarker 等^[17]报道 8 例不同位置黏膜下神经内分泌肿瘤临床切除试验,平均肿瘤大小 13.4 mm,位于十二指肠,食道,胃和直肠。所有病变均成功切除,除 1 例外其余均实现完全切除。

Valli 等^[18]报道了应用 FTRD 技术成功切除憩室内腺瘤 1 例。在临床试验方面,德国学者做了较多工作。2014 年 7 月

Schmidt 等^[19]报道了使用该技术成功切除 3 例复发性抬举试验阴性的结肠腺瘤。2015 年 8 月又报道了 25 例结肠 FTRD 的临床试验。25 例患者:复发及不完全切、抬举征阴性的腺瘤患者 11 例,未治疗抬举征阴性腺瘤患者 2 例,腺瘤侵及阑尾 5 例,扁平肿瘤伴有凝血障碍 1 例,T1 癌切除不完全再次切除 2 例,腺瘤侵及十二指肠憩室 1 例。黏膜下肿瘤 1 例,诊断性切除先天性巨结肠 1 例。其中,1 例因乙状结肠狭窄,未到达病变,其他均成功切除,操作成功率 83.3%,切除标本平均直径 24 cm,12~40 cm,完全切除率(R0)75%,术前后无穿孔、大出血,2 例患者发展为息肉切除术后综合征,用抗生素治疗后缓解。2015 年 10 月再次报道了 FTRD 切除十二指肠抬举征阴性的腺瘤患者 4 例,平均年龄 60 岁,抬举征阴性 2 例,黏膜下肿瘤 2 例,全部成功切除,平均手术时间 67.5 min(50~85 min),2 例大出血,未输血,未见急性及延迟穿孔,切除标本平均直径 2.83 cm(22.00~40.00 mm),组织学判断完全切除 3 例。3 例 2 月后随访,内镜夹仍然存在,可去除,且未见不良反应,未见病变复发等。

Richter-Schrag 等^[20]进行了 1 项回顾性分析,按照指征纳入自 2014 年 11 月 11 日至 2015 年 6 月共 20 例结肠 FTRD 术患者,结肠 9 例,直肠 11 例。其中,T1 期肿瘤 9 例,神经内分泌肿瘤 6 例,未治疗抬举征阴性腺瘤 3 例,不完全切低高级别瘤变 9 例。用技术完成率、完全切除率及组织学来评价其效果。结果,手术成功率 75%,3 例失败,2 例行传统息肉切除,1 例外科手术。1 例传统息肉切除因穿孔行部分结肠切除,1 例到达盲肠后因技术原因未治疗,2 例患者转外科手术。中位平均切除标本大小为 5 cm×5 cm,组织学完全切除率为 80%,全层切除率为 60%。10 例患者中期随访 61.5 d,7 例患者第 1 随访夹子脱落。结果显示 FTRD 在下消化道应用中是一种安全有效的设备,其局限性在于疤痕形成、纤维化,肠壁的厚度的影响,尤其是直肠肠壁厚度。2015 年德国学者 Fährndrich 等^[21]报道一组 17 例下消化道临床病例,包括恶化、RI 切除结肠腺瘤和癌,技术成功率 94%,完全切除率 100%。

4 FTRD 的不足

此技术的缺点是前端透明帽的尺寸,限制切除肿瘤的大小。此外,欲切除组织能否满意拉入帽内很大程度上还依赖于结肠壁的移动性,肠壁移动性好,牵拉满意,切除即完整,若肠壁移动性不好,牵拉不满意,很难完成完全切除操作。至今,最大切除样本直径是 5.4 cm,已在健康猪结肠报道,临床中位直径 24 mm(12~40 mm)^[20]。再者,长帽限制了内镜的视野和尖端的灵活性,以致于内镜通过乙状结肠和结肠弯曲时较为困难。装置外径 21 mm、边缘尖,限制了经口进入,欲用于上消化道尚需改良。尽管它已被用于十二指肠切除,有学者强调现在它没有批准用于上消化道^[6]。胃壁较厚,移动性差,此装置可能不适用于胃。

5 FTRD 指征

截止今日,FTRD 文献报道非常有限,相关学者尚未提出有关指征建议,但德国学者 Schmidt 等^[6]提出 EFTR 的指征,做为 EFTR 的一种优化方法,FTRD 需参考这些建议之外,还需要虑病变大小,目前报道切除肿瘤大小中位值 24 mm,直径在 12~40 mm。另因胃壁较厚,胃壁较厚,将全层胃壁拉入前端透明帽帽较为困难,FTRD 可能不适用于胃。

Schmidt 等^[6]提出 EFTR 的指征如下。上消化道:起源于肌层的黏膜下病变。下消化道:(1)抬举征阴性的复发腺瘤。(2)未完全切除术的抬举征阴性的腺瘤。(3)未治疗的抬举征阴性的腺瘤。(4)次全切除术的 T1 期癌。(5)困难部位的腺

瘤不适合做传统的内镜切除。如憩室中的腺瘤,侵及阑尾开口的腺瘤,这些病变可能是外科手术之外的选择。(6)黏膜下深层肿瘤。如神经内分泌肿瘤,尤其当肿瘤起源于或者侵犯肌层。(7)可疑动力紊乱病变诊断性切除。如怀疑是神经节细胞缺乏症,如希施斯普龙病等。

6 展 望

随着内镜闭合技术的发展,主要的进步在于将实验技术转向临床。最好的例子就是基于 OTSC 系统的 FTRD 装置,将真正转向结肠抬举征阴性病变的临床治疗,对于部分患者的确避免了外科手术。FTRD 装置表现优秀,将已有的内镜技术组合成一个安全,高效率,操作相对简便,精于“一步式”切除装置,应用发展前景广泛。用 FTRD 行十二指肠 EFTR,是有希望的技术,是外科手术的备选。另此装置需改良,以便容易经口引入。同时,其有效性和安全性尚需更多前瞻性研究。

然而,更广泛的复杂的切除术,FTRD、OTSC 和其他复杂的缝合装置均不能达到腹腔镜或者开腹手术的精确度。为此,开发更精确和小型化的吻合器是必需的,同时操作的简便性也是至关重要的。

本综述动物实验和临床回顾性分析资料很有限,笔者在德国杜塞尔多夫 EVANGELISCHES 医院学习期间,参观了数例结肠、十二指肠 FTRD,认为其前景广阔,希望国内同仁能尽快于开展相关实验研究。

参考文献

- [1] 徐佳昕,丁岩冰. 内镜下全层切除术治疗胃黏膜下肿瘤的技术进展[J]. 中华消化内镜杂志, 2015, 32(1): 63-65.
- [2] Kirschniak A, Kratt T, Stüker D, et al. A new endoscopic over-the-scope clip system for treatment of lesions and bleeding in the GI tract: first clinical experiences[J]. *Gastrointest Endosc*, 2007, 66(1): 162-167.
- [3] Kantsevoy SV, Bitner M, Mittrakov AA, Thuluvath PJ. Endoscopic suturing closure of large mucosal defects after endoscopic submucosal dissection is technically feasible, fast, and eliminates the need for hospitalization (with videos)[J]. *Gastrointest Endosc*, 2014, 79(3): 503-507.
- [4] Kantsevoy SV, Thuluvath PJ. Successful closure of a chronic refractory gastrocutaneous fistula with a new endoscopic suturing device (with video)[J]. *Gastrointest Endosc*, 2012, 75(3): 688-690.
- [5] Chiu PW, Phee SJ, et al. Feasibility of full-thickness gastric resection using master and slave transluminal endoscopic robot and closure by Overstitch: a preclinical study [J]. *Surg Endosc*, 2014, 28(1): 319-324.
- [6] Schmidt A, Meier B, Caca K. Endoscopic full-thickness resection: Current status[J]. *World J Gastroenterol*, 2015, 21(31): 9273-9285.
- [7] Chiu PW, Lau JY, Ng EK, et al. Closure of a gastrotomy after transgastric tubal ligation by using the Eagle Claw \mathbb{N} : a survival experiment in a porcine model (with video) [J]. *Gastrointest Endosc*, 2008, 68(3): 554-559.
- [8] Liu L, Chiu PW, Teoh AY, et al. Endoscopic suturing is superior to endoclips for closure of gastrotomy after natu-

ral orifices transluminal endoscopic surgery (NOTES): an ex vivo study[J]. *Surg Endosc*, 2014, 28(4): 1342-1347.

- [9] Von Renteln D, Schmidt A. Gastric fullthickness suturing during EMR and for treatment of gastric-wall defects (with video)[J]. *Gastrointest Endosc*, 2008, 67(4): 738-744.
- [10] Ikeda K, Fritscher-Ravens A, Mosse CA, et al. Endoscopic full-thickness resection with sutured closure in a porcine model[J]. *Gastrointest Endosc*, 2005, 62(1): 122-129.
- [11] Mori H, Rafiq K, Kobara H, et al. Innovative noninsufflation EFTR: sufficient endoscopic operative field by mechanical counter traction device[J]. *Surg Endosc*, 2013, 27(8): 3028-3034.
- [12] Schurr MO, Baur FE, Krautwald M, et al. Endoscopic full-thickness resection and clip defect closure in the colon with the new FTRD system; experimental study[J]. *Surg Endosc*, 2015, 29(8): 2434-2441.
- [13] von Renteln DK. Endoscopic full-thickness resection in the colon by using a clip-and-cut technique; an animal study[J]. *Gastrointest endosc*, 2011, 74(5): 1108-1114.
- [14] von Renteln D, Kratt T, Rösch T, et al. Endoscopic full-thickness resection in the colon by using a clip-and-cut technique; an animal study [J]. *Gastrointest Endosc*, 2011, 74(5): 1108-1114.
- [15] von Renteln D, Rösch T, Kratt T, et al. Endoscopic full-thickness resection of submucosal gastric tumors[J]. *Dig Dis Sci*, 2012, 57(5): 1298-1303.
- [16] Schurr MO, Baur F, Ho CN, et al. Endoluminal full-thickness resection of GI lesions: a new device and technique [J]. *Minim Invasive Ther Allied Technol*, 2011, 20(3): 189-192.
- [17] Sarker S, Gutierrez JP, Council L, et al. Over-the-scope clip-assisted method for resection of full-thickness submucosal lesions of the gastrointestinal tract[J]. *Endoscopy*, 2014, 46(9): 758-761.
- [18] Valli PV, Kaufmann M, Vrugt B, et al. Endoscopic resection of a diverticulum-arisen colonic adenoma using a full-thickness resection device[J]. *Gastroenterology*, 2014, 147(5): 969-971.
- [19] Schmidt A, Damm M, Caca K. Endoscopic full-thickness resection using a novel over-the-scope device[J]. *Gastroenterology*, 2014, 147(4): 740-742.
- [20] Richter-Schrag HJ, Walker C, Thimme R, et al. Full thickness resection device (FTRD): Experience and outcome for benign neoplasms of the rectum and colon[J]. *Chirurg*, 2015(27): 3028-3034.
- [21] Fähndrich M, Sandmann M. Endoscopic full-thickness resection for gastrointestinal lesions using the over-the-scope clip system; a case series[J]. *Endoscopy*, 2015, 47(1): 76-79.