

· 论 著 ·

动物模型在内镜下肠道黏膜剥离术操作培训中的探讨

陈 钟, 关 富, 唐庆林, 韩忠政, 钟 玲, 肖尧生, 张华玉, 张鸣青

[摘要] **目的** 探讨临床见习联合离体猪肠和活体猪肠道作为进行肠道内镜下黏膜剥离术(ESD)培训的可行性。**方法** 方案为期6个月的培训学习,共操作30例肠道ESD,平均每周1.25例。分为三个阶段,第一阶段为临床见习阶段,第二阶段为体外操作学习,2人共完成15例;第三阶段为猪体内直肠ESD手术。此培训均在解放军第175医院消化内镜中心完成。此次共有2个医师进行学习操作,用靛胭脂联合生理盐水注射制造黏膜隆起灶,再按照标准ESD手术流程进行操作,术后将标本平整展开在泡沫板上,用大头针固定边缘,计量创面大小同时对实验要求、ESD创面大小、操作时间和速度进行记录。同时利用微格教学法,对培训学员的每次操作进行视频录像。数据分析采用SPSS16.0统计软件。**结果** 为期6个月的培训学习,共操作30例肠道ESD,前后15例操作速度明显提高。**结论** 临床见习联合离体猪肠和活体猪肠道模型对进行肠道ESD培训具有较高参考价值。

[关键词] 内镜下黏膜剥离术;操作培训;微格教学;猪肠

[中图分类号] R735;G643 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1672-271X(2017)01-0001-04

[DOI] 10.3969/j.issn.1672-271X.2017.01.001

Discussion on the training of the intestinal ESD operation in the animal models

CHEN Zhong, GUAN Fu, TANG Qing-lin, HAN Zhong-zheng, ZHONG Ling, XIAO Yao-sheng, ZHANG Hua-yu, ZHANG Ming-qing
(Department of Gastroenterology, the 175th Hospital of PLA/the Affiliated Southeast Hospital of Xiamen University, Zhangzhou 363000, Fujian, China)

[Abstract] **Objective** To discuss the feasibility of using pigs as animal models in the training of intestinal ESD, and evaluate the safety, efficiency and feasibility of the animal model of ESD operation in the intestine of pigs. **Methods** For about 6 months in training and learning, a total of 30 intestinal ESDs were operated, with an average of 1.5 cases per week. After the intestinal ESDs, specimens were made flat on a foam board, with pins fixed in the edge of the specimens, measuring the size of the ulcers. There were 2 doctors learning operations, our programs were divided into three periods, the first period for the study was theory learning and the second period for the study was in ex vitro operation; the second stage of the operation were 15 ESD operation cases learning in pigs; the third stage there were 5 ESD operation cases in pigs. These operations were completed in the 175th hospital of PLA, digestive endoscopy center of Nanjing military area command. At the same time, the experimental requirements, the size of ESD ulcers, operation time, and speed were recorded. **Results** With 6 months of training and learning, a total of 30 cases of intestinal ESD were completed, the speed of last 15 operations significantly improved than the pervious 15 cases. **Conclusion** Clinical probation combined with pig intestinal model in vitro and in vivo was of high reference value to the intestinal ESD training.

[Key words] Endoscopic submucosal dissection (ESD); Operation training; Microteaching; Pig intestine

基金项目: 南京军区医学科技创新重点课题(15ZD026);南京军区医学科技创新面上项目(15MS109);吴阶平医学基金会临床科研专项资助项目(320.6750.15231);第175医院院内课题资助项目(14YLG002)

作者单位: 363000 漳州,解放军第175医院(厦门大学附属东南医院)消化内科

通讯作者: 张鸣青, E-mail: zmqing8084@sina.com

引用格式: 陈 钟, 关 富, 唐庆林, 等. 动物模型在内镜下肠道黏膜剥离术操作培训中的探讨[J]. 东南国防医药, 2017, 19(1): 1-4.

内镜下黏膜剥离术(endoscopic submucosal dissection, ESD)是一个比较成熟的治疗胃肠道早癌技术,尤其是ESD整块切除比较明显。虽然ESD手术比内镜下黏膜切除术(endoscopic mucosal resection, EMR)要有很大优势,但是ESD技术上难操作,更容易出现严重并发症。ESD手术在我国开展已经十余年,能够完整切除浅表较大、各个黏膜层的胃肠道肿瘤,随着技术和设备的发展,尽管操作步骤复杂,取得的良好治疗效果得到肯定。总之,ESD手术在世界范围内将会成为胃肠道早癌治疗的最佳选择^[1-4]。目前ESD在体内或者体外动物模型标准

培训模式已经建立,但是大多建立在动物胃和食管的基础之上,没有针对肠道 ESD 手术的培训。另外一方面,在治疗肿瘤方面,肠道 ESD 出血和穿孔风险高,技术操作难,操作时间长,没有胃部 ESD 的广泛培训。文献检索未检出以猪为活体肠道 ESD 动物模型,猪的胃肠道结构与人体比较接近,因此我们探讨用家猪作为动物模型进行肠道 ESD 的培训的可行性,通过记录手术成功率、操作时间、创面大小和并发症发生率等数据检验临床操作培训效果。

1 材料与方法

1.1 设备 肠镜(Olympus CV-260SL),视频录像设备。

1.2 方法

1.2.1 培训阶段 采用微格教学法^[5-6]:整个操作阶段进行视频录像,以方便课后交流及带教老师对操作进行点评。分为见习阶段和操作学习两个阶段。见习阶段由我科室 1 名资深内镜医师带教,要求具有丰富的内镜诊断经验,急诊胃肠镜操作经验和丰富的内镜下 ESD 手术治疗经验。见习阶段,由内镜带教医师操作,见习在动物模型上观察 10 例,15 例离体猪肠道 ESD 手术,15 例猪(2 月龄,体重 10 ± 2.5 kg)活体 ESD 手术,于此同时,额外增加 6 例在猪尸体的肠道 ESD 手术。动物模型见习结束后,于内镜中心开始见习临床操作 20 例。然后进入操作学习阶段:按照离体猪肠—活体猪—患者的三个步骤进行^[7]。

1.2.2 体外实验操作 选取 15 头猪的离体肠道,来自于体重 20~150 kg 的猪,保存在 -16°C 的冰箱里。为了保持肠壁的弹性,在操作前 12 h 取出,室温 16°C 左右融化,取长约 40 cm。体外总共 30 例,2 名培训医师每人操作 15 例体外 ESD,口端用橡皮筋结扎预防漏气,操作时由 2 人辅助。一人负责固定肠道,另外一人负责固定肠镜,以及相关治疗操作配合。

1.2.3 体内动物实验模型 健康实验动物家猪 15 头,2 个月月龄,体重(10 ± 2.5)kg。由福建医科大学医院动物实验中心提供,饲养在解放军第 175 医院动物中心,饲养室环境符合普通级动物实验室规定。本研究得到解放军第 175 医院动物实验伦理委员会批准,动物的管理与研究均严格遵照《医学实验动物管理实施细则》。饲养室安静卫生,室内温度控制在 $25.0 \sim 30.0^{\circ}\text{C}$,相对湿度调节在 50%~60%,通风换气 10~15 次/h,圈养,购进后适应性喂

养 1 周后手术,充分猪粮和清洁水。动物术前禁食 48 h,禁水 12 h,采用长透明帽掏取粪便加冲洗法进行肠道准备。氯胺酮由上海第一生化药业有限公司生产,批号 140901;速眠新由吉林省敦化市圣达动物药品有限公司生产,批号(2015)070031582;将氯胺酮与速眠新等容积混合,小型猪肌肉注射 0.28 mL/kg 体重^[8-9]。根据心率、呼吸、有无睫毛反射判断动物是否进入麻醉状态。心率 70~100 次/min、呼吸 15~20 次/min、无睫毛反射,提示猪已进入麻醉稳定状态,监测血氧饱和度维持在 97%~100%^[10]。猪的正常心率大约 60 次/min,收缩压 140~160 mmHg($1 \text{ mmHg} = 0.133 \text{ kPa}$),舒张压 95~110 mmHg。在猪相关体征合格后行肠道 ESD 手术。术后给予 24 h 流质饮食,预防性使用抗生素。静脉注射 50 mL 空气栓塞法处死,取相关标本后,由实验动物中心对动物进行处置。

1.3 统计学分析 数据分析采用 SPSS16.0 统计软件,计量数据用均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,前后 15 例创面直径大小(mm)、操作时间(min)和操作速度(mm^2/min)行 t 检验, $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 动物模型 ESD 手术数据及术后并发症 15 例离体肠道 ESD 中,80%($n=12$)的 ESD 是在冷冻后解冻的肠道完成,20%($n=3$)的 ESD 在新鲜的肠道完成。关于手术部位,15 例活体肠道 ESD 操作中,40%($n=6$)的 ESD 在距离肛门 15~20 cm 直肠处进行,60%($n=9$)的 ESD 在结肠内操作。术后并发症:活体动物出现 3 例穿孔,给予止血夹夹闭,术后观察未出现出血、感染等并发症。见表 1。

2.2 创面大小情况 前 15 例离体猪肠道创面直径大小是(27 ± 5)mm(范围:20~42 mm);后 15 例活体猪肠道创面直径大小是(30 ± 5.2)mm(范围:20~45 mm)。两者创面大小比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.3 操作时间 前 15 例操作时间是(47 ± 9)min(范围:32~71 min);后 15 例操作时间是(50 ± 11)min(范围:35~80 min);两者操作时间比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

2.4 操作速度 用创面面积/时间得到操作速度。前 15 例操作速度是(14.9 ± 3.8) mm^2/min ,后 15 例操作速度是(18.5 ± 1.9) mm^2/min ;两者操作速度比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

表 1 猪肠模型操作数据统计

编号	部位	创面大小 (mm)	操作时间 (min)	整体/分块 切除	并发症 (出血或穿孔)	猪肠状况 (新鲜/解冻/活体)	猪的重量(kg)
1	直肠	22	43	整体	无	新鲜	70
2	结肠	24	53	整体	无	新鲜	70
3	直肠	30	43	整体	无	解冻	70
4	直肠	20	44	整体	无	解冻	150
5	直肠	20	32	整体	无	解冻	150
6	结肠	25	45	整体	无	解冻	150
7	结肠	42	71	整体	无	解冻	90
8	直肠	21	37	整体	无	新鲜	90
9	直肠	25	36	整体	无	解冻	90
10	结肠	30	56	整体	无	解冻	146
11	结肠	25	52	整体	无	解冻	146
12	直肠	26	43	整体	无	解冻	146
13	直肠	26	46	整体	无	解冻	175
14	结肠	25	45	整体	无	解冻	175
15	结肠	27	39	整体	无	解冻	175
16	直肠	30	35	整体	无	活体	11.2
17	结肠	35	60	整体	无	活体	11.2
18	直肠	25	55	整体	无	活体	11.2
19	结肠	45	80	整体	穿孔	活体	10.5
20	直肠	30	59	整体	无	活体	10.5
21	直肠	35	45	整体	无	活体	10.5
22	直肠	30	52	整体	无	活体	9.0
23	结肠	35	61	整体	穿孔	活体	9.0
24	结肠	35	55	整体	无	活体	9.0
25	直肠	30	45	整体	无	活体	11.5
26	结肠	20	40	整体	穿孔	活体	11.5
27	结肠	25	36	整体	无	活体	11.5
28	结肠	25	39	整体	无	活体	9.7
29	直肠	30	47	整体	无	活体	9.7
30	结肠	30	52	整体	无	活体	9.7

3 讨 论

此次培训我们采用了在有限的培训时间,利用现代内镜摄录像设备,帮助被培训者在短期内掌握技能技巧的“微格教学”法^[11],在课后的点评上,带教老师可以有针对性的对每个学员的情况进行点评,极大提高了培训效率。ESD 治疗的主要并发症是穿孔和出血,由于肠道壁比较薄,大多数内镜医师对穿孔的担心和恐惧而不敢大胆操作,因此制约了肠道 ESD 的开展。随着内镜技术和设备的发展,穿孔率大大的降低,由于活体操作例数相对较少,所以出血、穿孔率,出现的概率很低,准确有意义的统计分析还需要进性大量病例样本来支持。通过我们的探索,随着内镜治

疗技术发展,小的穿孔可以通过止血夹夹闭处理,同时我们在治疗前都会进行充分的肠道准备,一般情况不会造成腹腔感染。术前进行肠道准备,ESD 过程中发生的穿孔一般较小,穿孔所致的腹膜炎体征往往较轻;术中也能及时发现和进行处理,应用止血夹往往能夹闭小的穿孔;结合术后禁食、静脉使用抗生素,患者一般可以避免外科修补手术治疗^[12]。通过培训,发现猪是一种很好的肠镜 ESD 手术学习的动物模型,但是也存在不足之处,比如实验猪肠道准备不理想一直是实验需要解决的难题,实验通过禁食,配合聚乙二醇和水进行肠道准备^[13],肠道仍达不到手术治疗的标准,Hung 等^[14]分别在术前 18 h、4 h 给猪灌喂磷酸钠,结果肠道准备效果较好,但是操作

步骤复杂,给猪灌喂磷酸钠也比较复杂,因此我采用在肠镜直视下配合长透明帽加生理盐水交换,冲洗,达到理想的肠道准备,但是手术准备时间较长,较长时间的麻醉对实验动物本身就是一个不利因素,因此探讨一个简单方便快捷的肠道准备方法很有必要。

在进行离体手术培训时,我们总结得到,离体肠道操作时需要按照在活体及患者身上的标准进行要求,同时要注意制造一个轻松的氛围,避免学员在学习操作中由于过度紧张而达不到培训计划的要求。为了确保培训任务的顺利完成,所有参与培训指导的内镜医师,必须有过急诊内镜治疗的相关经验,从而有遇到突发事件能够及时妥善处理,此次初步培训的 2 名内镜医师,分别具有 5 年和 4 年的内镜操作经验以及急诊内镜操作经验,均为主治医师,因此学习进程较快,穿孔率较低,根据内镜手术培训的现状,一般只有具备丰富内镜操作经验的内镜医师才可以进行内镜手术学习阶段,因此我们需求探索一种更好的方法,可以更加直观的模拟体内环境来扩大 ESD 手术的培训学习范围。在培训过程中,我们也注重对学员心理素质的培训,一个良好的心理素质是学习成功的重要因素,通过比较前后 15 例手术操作速度,我们发现前后速度差别具有统计学意义,因此我们的方法取得良好的效果,通过我们的经验和数据分析得到使用体外和体内模型相结合,进行 ESD 培训是一种安全有效的方法,既可以对学习治疗的新内镜医师进行培训,同时也可以加快经验不足的内镜医师学习 ESD。在我们的内镜中心学习,参照日本类似的培训项目,然后制定 ESD 培训计划,在经验丰富的内镜医师的监督下,执行 ESD 系统的培训后降低并发症发生率以及增加 R₀ 切除率^[15],随着内镜技术的发展,文献^[16]报道内镜的微创治疗作用及范围也将会更加广泛,因此,临床见习联合离体猪肠和活体猪肠道模型具有较高运用参考价值。

【参考文献】

- [1] Yamamoto H. Endoscopic submucosal dissection--current success and future directions[J]. Nat Rev Gastro Hepat, 2012,9(9): 519-529.
- [2] Saito Y, Uraoka T, Matsuda T, *et al.* Endoscopic treatment of large superficial colorectal tumors: a case series of 200 endoscopic submucosal dissections (with video)[J]. Gastrointest Endosc, 2007,66(5):966-973.
- [3] Tanaka S, Oka S, Kaneko I, *et al.* Endoscopic submucosal dissection for colorectal neoplasia: possibility of standardization[J]. Gastrointest Endosc, 2007,66(1):100-107.
- [4] 王海,冷冬妮,周晓军. 胃肠道间质瘤临床病理研究进展[J]. 东南国防医药, 2008,10(1):32-34.
- [5] Fayed R, Feldman LS, Kaneva P, *et al.* Testing the construct validity of the Simbionix GI Mentor II virtual reality colonoscopy simulator metrics: module matters[J]. Surg Endosc, 2010,24(5):1060-1065.
- [6] Luursema JM, Buzink SN, Verwey WB, *et al.* Visuo-spatial ability in colonoscopy simulator training[J]. Adv Health Sci Educ, 2010,15(5):685-694.
- [7] González N, Parra-Blanco A, Villa-Gómez M, *et al.* Gastric endoscopic submucosal dissection: From animal model to patient[J]. World J Gastroentero, 2013,19(45):8326-8334.
- [8] 孙同柱,付小兵,方利君,等. 两种麻醉方法对小型猪麻醉效果的比较[J]. 上海实验动物科学, 2003,23(4):238-239.
- [9] 颜克松,牛春,王英召,等. 氯胺酮与速眠新 II 复合应用对小型猪麻醉的观察[J]. 中国畜牧兽医, 2010,37(5):206-208.
- [10] 崔梅花,牟方宏,刘海芹,等. 猪内镜黏膜下剥离术的模拟培训研究[J]. 胃肠病学和肝病学杂志, 2015,24(3):344-347.
- [11] 李尧英. 微格教学摄像理论与实践研究[J]. 中国有线电视, 2004(1):14-16.
- [12] Gotoda T, Yamamoto H, Soetikno RM. Endoscopic submucosal dissection of early gastric cancer[J]. J Gastroenterol Gastroenterol, 2006,41(10):929-942.
- [13] Ryan L, Deters JL, Miller CA, *et al.* Endoscopic band ligation for closure of GI perforations in a porcine animal model (with video)[J]. Gastrointest Endosc, 2014,80(4):717-722.
- [14] Hung CY, Chen MJ, Chen CJ, *et al.* Oral sodium phosphate for bowel preparation in endoscopic submucosal dissection training in a pig model: A pilot study[J]. Adv Digestive Med 2015,2:6-11.
- [15] Bok GH, Cho JY. ESD Hands-on course using *ex vivo* and *in vivo* models in South Korea[J]. Clin Endosc, 2012,45(4):358-361.
- [16] 朱人敏. 消化内镜微创技术的应用进展[J]. 医学研究生学报, 2006,19(7):577-578.

(收稿日期:2016-06-05; 修回日期:2016-12-06)

(本文编辑:叶华珍; 英文编辑:王建东)