

· 综 述 ·

基于吲哚菁绿荧光造影的 FLOW800 技术在神经外科手术中的应用

王 浩 章剑剑 综述 陈劲草 审校

【关键词】吲哚菁绿; FLOW800 技术; 神经外科手术; 血流动力学; 脑组织灌注

【文章编号】1009-153X(2021)01-0046-04 【文献标志码】A 【中国图书资料分类号】R 651.1⁺1

在传统神经外科手术中,术前及术后需借助一系列血管检查,诸如 CTA、MRA、DSA,获得血管信息,从而制定手术方案,判断手术效果。然而,术中动态获取实时脑血管解剖及血流动力学信息,根据术中情况及时调整手术方案,评估手术效果,仍较为困难。目前,术中获取血管情况的技术包括 DSA、经颅多普勒超声(transcranial doppler, TCD)以及吲哚菁绿荧光造影(indocyanine green video angiography, ICGVA)等^[1]。2003 年, Raabe 等^[2]首次报道 ICGVA 评估神经血管血流的初步临床经验。与常规血管造影相比, ICGVA 被认为是一种微创、简单、实时、可重复的技术。FLOW800 技术是在原有 ICGVA 的基础上,通过收集术中目标区域血管造影剂荧光强度及血管中造影剂的通过时间等参数,运用计算机软件进行数据处理及分析,将血流动力学信息和解剖影像进行整合,生成二维彩色编码图像,实时直观地显示术中血管结构和血流情况;同时,能在术野影像上选取感兴趣区(regions of interest, ROIs),并对区域的血流动力学参数进行分析,对判断手术视野的血管及组织血流情况起到巨大帮助。Faber 等^[3]率先报道 FLOW800 彩色荧光造影技术在神经外科,特别是神经血管外科手术中的早期应用经验。本文总结目前临床上 FLOW800 技术在神经外科手术中的应用及存在的局限性,展望其发展前景。

1 FLOW800 技术在颅内动脉瘤夹闭术中的应用

ICGVA 由 Raabe 等^[2]于 2003 年首次应用于颅内动脉瘤夹闭术,已成为一种较为成熟的技术,在颅内

动脉瘤夹闭术中得到广泛应用。而基于 ICGVA 的 FLOW800 技术可直观对比动脉瘤夹闭前后相关血管局部血流变化,结果快速、准确,特别是在细小穿支血管或局部血流状态多变时,对判断是否有误夹穿支血管或发生血管痉挛,有明显优势^[4]。术中也可以选择载瘤动脉及动脉瘤本身作为 ROIs,对比术前及术后的血流彩色编码图和血流动力学参数,术中判断动脉瘤是否夹闭完全、载瘤动脉是否发生痉挛,并根据结果增加动脉瘤夹数量或者调整动脉瘤夹位置,从而降低动脉瘤复发和相关供血区域梗死的发生率。但 FLOW800 技术仍存在一定的局限性,在一些情况,如动脉瘤位置较深、动脉瘤周围血管较为密集、夹闭动脉瘤所用动脉瘤夹较多,或者术野止血比较困难无法保持术野清晰时, FLOW800 成像及分析效果较差,无法作为术中参考。

2 FLOW800 技术在脑或脊髓血管畸形切除术中的应用

在脑或脊髓动静脉畸形(arteriovenous malformation, AVM)及硬脑(脊)膜动静脉瘘(arteriovenous fistula, AVF)切除术中, FLOW800 技术术前能够帮助辨别病灶主要供血动脉、动脉化静脉,引流静脉及周围未参与病变循环地正常组织血管信息,判断病灶范围,制定手术计划;术中通过多次造影及分析来判断病灶切除程度,不断根据结果调整手术策略,直至最后安全切除病灶。在脑 AVM 及硬脑膜 AVF 切除术中,如何判断静脉能否被切除至关重要,直接影响到手术效果及病人预后。Arcebi 等^[5]术中使用 FLOW800 技术找到清晰可辨静脉结构,并通过软件分析获得其流向和流速,通过临时阻断试验识别潜在的侧支循环,预测静脉切除的影响,认为 ICGVA 和 FLOW800 分析可以提供静脉引流模式特异的、实时的、完整的术中信息,并可指导

切除静脉的决策,减少手术并发症,改善病人预后。同样,在软脑膜或硬脑膜 AVF 中,FLOW800 技术也被证实术中能更好地帮助辨认病变血管,提供关于引流静脉和组织灌注血流动力学信息,有助于 AVF 的手术治疗^[6]。

Jhawar 等^[7]研究认为荧光造影存在穿透性差、深部显影不佳等缺陷。因此,ICGVA 在脑 AVM 中的应用更多局限于表浅性的病灶,而对于深部病变,则可能需要更好地暴露病变以及采用其他技术方法进行辅助。术中将 FLOW800 技术与 TCD 技术结合,在清晰显示脑表面病变及其供血动脉、引流静脉的同时,良好地分辨深部血管的供血情况,能有效弥补 ICGVA 的缺陷,有利于提高手术的成功率和疗效。

3 FLOW800 技术在颅内血管分流术中的应用

在颅内血管分流术中,无论是烟雾病病人颞浅动脉-大脑中动脉分流术,还是复杂动脉瘤分流术,FLOW800 技术都具有重要的价值。在颅内血管分流术中,潜在的受体动脉往往形态变异明显,载流量难以确定。FLOW800 技术能在分流术前分析潜在的受体血管,通过解剖学信息及血流动力学信息,判断并选择合适的受体血管。术中可以立即通过 ICGVA 判断吻合口通畅情况,通过 FLOW800 分析供体血管及受体血管的血流动力学参数,判断是否发生阻塞或血管痉挛,能够及时进行调整,以防止相关供血区域发生梗死^[8]。另外,通过手术视野 ROIs 的血流动力学分析,FLOW800 技术还可以判断分流术后区域灌注改善情况^[9],但是与其他脑灌注检查方法的一致性较差,不能作为单独评价血流动力学改变的方法。有学者尝试将术中 FLOW800 技术分析数据与灌注成像进行对比分析,在一定程度上预测术后过度灌注综合征,但 FLOW800 技术在脑组织灌注及血流动力学评估中的作用仍不甚明确,需要进一步研究验证^[10]。

4 FLOW800 技术在颈内动脉内膜斑块剥脱术(carotid endarterectomy,CEA)中的应用

Haga 等^[11]首先在 2011 年报道,将 ICGVA 应用于 CEA 中,发现 ICGVA 能够清晰地显示术中颈内动脉斑块的位置,并且可以反映狭窄的颈内动脉内血流通畅情况;术中使用 FLOW800 软件分析 ICGVA 的原始图像,能够更加准确地得到斑块的位置信息,以及其与相关血管的关系,特别是在颈内动脉严重狭窄伴血管内塌陷的情况下,提供实时的、半定量的信

息,更好地判断手术效果。对于 CEA,过渡灌注综合征是一个更早被关注到的术后并发症。虽然 FLOW800 技术理论上可检测手术前后颈内动脉血流量,通过对比分析,可预测术后过渡灌注综合征,并决定是否立即给予干预措施;但目前尚无研究证实,也无相关的数据支持 FLOW800 数据变化与术后过渡灌注综合征之间的关系。所以,这仍需进一步研究。

5 FLOW800 技术在脑及脊髓肿瘤切除术中的应用

目前,ICGVA 仍主要应用于脑血管病手术中,但在脑及脊髓肿瘤切除术中,ICGVA 也具有重要作用。使用 FLOW800 技术分析手术区域,特别是在富血供的血管母细胞瘤及被认为是无血供区域的海绵状血管瘤,其呈现的彩色编码图像能够清晰地显示肿瘤边界,并帮助定位组织的正常循环及肿瘤的供血动脉和引流静脉,从而进一步确定手术区域,制定手术方案,从而尽可能地完全切除肿瘤,保留完整的正常组织动静脉及小穿支血管。而在诸如窦旁脑膜瘤等临近重要血管的手术中,Della 等^[12]术中使用 FLOW800 技术清晰显示肿瘤和桥静脉及矢状窦的位置关系,进一步确定肿瘤切除策略,最终达到满意临床结局,并保护了血管的完整性及通畅性。Sandow 等^[13]在进行垂体腺瘤切除时,使用 FLOW800 技术作为直接标记肿瘤的手段,通过荧光分析直接观察与通过与周围组织相比较低 ICG 荧光间接观察腺瘤,认为这是一种方便、有效的诊断工具。Acerbi 等^[14]总结了 ICGVA 和 FLOW800 技术在中枢神经系统肿瘤手术中的四种作用:硬膜外检查可以在硬膜开放前探查窦的通畅性和静脉走向;术前检查有助于识别病理性血管的形成(动静脉瘘和新生血管)和局部静脉引流,并在必要时进行临时静脉夹闭试验;肿瘤切除后,对周围动脉和静脉通畅性以及实质灌注的评价;在髓内肿瘤切除术前,明确后中央沟的解剖。所以,在中枢神经系统肿瘤切除术中,FLOW800 技术能够有效监测暴露于术野的血管和组织的灌注,能够术前了解与肿瘤及其周围组织相关的血管系统病理生理变化信息,并针对不同病人的解剖情况制定个体化的手术方案。同时术后随访中,也显示其有助于预防与肿瘤切除术后相关的潜在并发症(如局部灌注不足或静脉梗死)。

6 FLOW800 技术局限性

FLOW800 技术是基于 ICGVA 所得到的原始数

据,进行再处理分析得到的连续编码的彩色图像及对图像中 ROIs 血流动力学特性的半定量信息,所以 FLOW800 技术有 ICGVA 共有的局限性,即在深部病变中的作用有限,同时在造影时,必须保证术野内术者感兴趣的区域血管暴露完全且不被脑组织或血凝块等所遮挡。而脑血管病变内的斑块及血栓等也会使分析结果出现偏差,影响术中判断及手术效果。荧光造影的显示范围仅限于显微镜所能直视的范围,在观察角度、观察范围等方面均有限制,对周围组织及整体的观察存在不足。但随着 ICGVA 相关的多种半定量、定量分析软件的开发,内镜下 ICGVA 及其他辅助技术的应用,可以在一定程度上弥补这些缺陷。

另外,对于 FLOW800 软件所得到的数据,很难与我们现有在临床上已知的标准数据建立联系。在手术过程中,往往会发现手术前后的数据在一定程度上可做对比分析,但如果把不同病人的数据进行对比,就会发现这些数据之间差异非常大,不具有统计学上可参考性。虽然,有学者已经做出了一些尝试,建立其原始数据与其他临床标准数据之间的联系,但是目前这些还远远没有应用到实践中^[15]。其原因在于, FLOW800 技术的数据收集不同于传统的临床标准数据的建立,它所得到的数据是根据术中具体需要选择的是一个局部的高度自由区域,并对区域中的血管进行分析,所以无法制定统一的测量标准。而且,目前仍没有找到一个公认的、标准的术中测量脑血流动力学的工具,能通过软件分析的结果与标准结果相对比,从而得到其中的规律。另外,手术过程中血压的变化、ICG 用量、注射速率等因素也会影响最终结果。所导致的结果就是无法通过单一的数据得到有效的信息,只能通过以往的经验,及手术前后 ROI 血管或组织的血流动力学状态进行对比,从而得到一个半定量的数据。

综上所述, FLOW800 作为建立在 ICGVA 基础上的分析技术,可以通过分析原始 ICGVA 图像,得到 ROIs 的血管的血流动力学参数。通过这些参数,能够帮助判断病灶位置及血流动力学改变,进而能最优化手术效果。作为一种血管显影方法,与 DSA 相比,具有方便实施、过程简单、显影迅速、创伤小、成本低等多种优点,同时其高质量、高分辨率的图像能提供准确可靠的信息^[16]。但同时 ICGVA 也存在一些局限:首先,对于深部的病变以及被遮挡的区域,荧光造影显示效果差,影响判断及手术效果;同时, FLOW800 所得到的血流动力学数据很难与现在临

床上已知的标准数据建立联系,仅能用于半定量分析,仍需要更精确设计的实验,更规范的操作流程,来验证所得到数据的临床意义。未来 FLOW800 的发展方向包括局部脑血流定量分析功能的拓展和与神经内镜技术的整合应用。在朝着更加微创、安全的神经外科发展大趋势下, FLOW800 技术作为一种简便、经济、安全、有效的术中实时血流动力学及脑组织灌注评价工具,拥有良好的应用前景。而与经颅多普勒超声、神经电生理及其他辅助技术的结合应用,相信 FLOW800 技术在未来神经外科手术中能够发挥出更大的作用。

【参考文献】

- [1] 钱明禹,刘青林,李 刚. 吲哚菁绿荧光造影在神经外科手术中应用的研究进展[J]. 中华神经外科杂志, 2015, 31(9):970-972.
- [2] Raabe A, Beck J, Gerlach R, *et al.* Near-infrared indocyanine green video angiography: a new method for intraoperative assessment of vascular flow [J]. *Neurosurgery*, 2003, 52(1): 132-139.
- [3] Faber F, Thon N, Fesl G, *et al.* Enhanced analysis of intracerebral arteriovenous malformations by the intraoperative use of analytical indocyanine green video-angiography: technical note [J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2011, 153(11): 2181-2187.
- [4] Kamp M A, Slotty P, Turowski B, *et al.* Microscope-integrated quantitative analysis of intraoperative indocyanine green fluorescence angiography for blood flow assessment: first experience in 30 patients [J]. *Neurosurgery*, 2012, 70(1 Suppl Operative): 65-73, 73-74.
- [5] Acerbi F, Vetrano I G, Sattin T, *et al.* Use of ICG videoangiography and FLOW 800 analysis to identify the patient-specific venous circulation and predict the effect of venous sacrifice: a retrospective study of 172 patients [J]. *Neurosurg Focus*, 2018, 45(1): E7.
- [6] Holling M, Brokinkel B, Ewelt C, *et al.* Dynamic ICG fluorescence provides better intraoperative understanding of arteriovenous fistulae [J]. *Neurosurgery*, 2013, 73(1 Suppl Operative): s93-s98, s99.
- [7] Jhawar SS, Kato Y, Oda J, *et al.* FLOW 800-assisted surgery for arteriovenous malformation [J]. *J Clin Neurosci*, 2011, 18(11): 1556-1557.
- [8] Januszewski J, Beecher JS, Chalif DJ, *et al.* Flow-based

evaluation of cerebral revascularization using near-infrared indocyanine green videoangiography [J]. *Neurosurg Focus*, 2014, 36(2): E14.

[9] Prinz V, Hecht N, Kato N, *et al.* FLOW 800 allows visualization of hemodynamic changes after extracranial-to-intracranial bypass surgery but not assessment of quantitative perfusion or flow [J]. *Neurosurgery*, 2014, 10 Suppl 2: 231-239.

[10] Yang T, Higashino Y, Kataoka H, *et al.* Correlation between reduction in microvascular transit time after superficial temporal artery-middle cerebral artery bypass surgery for moyamoya disease and the development of postoperative hyperperfusion syndrome [J]. *J Neurosurg*, 2018, 128(5): 1304-1310.

[11] Haga S, Nagata S, Uka A, *et al.* Near-infrared indocyanine green videoangiography for assessment of carotid endarterectomy [J]. *Acta Neurochir (Wien)*, 2011, 153(8): 1641-1644.

[12] Della PA, Rustemi O, Gioffre G, *et al.* Application of indocyanine green video angiography in parasagittal meningioma surgery [J]. *Neurosurg Focus*, 2014, 36(2): E13.

[13] Sandow N, Klene W, Elbelt U, *et al.* Intraoperative indocyanine green videoangiography for identification of pituitary adenomas using a microscopic transsphenoidal approach [J]. *Pituitary*, 2015, 18(5): 613-620.

[14] Acerbi F, Vetrano I G, Sattin T, *et al.* The role of indocyanine green videoangiography with FLOW 800 analysis for the surgical management of central nervous system tumors: an update [J]. *Neurosurg Focus*, 2018, 44(6): E6.

[15] Mucke T, Reeps C, Wolff KD, *et al.* Objective qualitative and quantitative assessment of blood flow with near-infrared angiography in microvascular anastomoses in the rat model [J]. *Microsurgery*, 2013, 33(4): 287-296.

[16] 师 炜,孙振兴,王 劲,等. 术中吲哚菁绿荧光造影在神经血管外科手术中的应用进展[J]. *转化医学电子杂志*, 2018,5(4):29-33.

(2019-01-30 收稿,2019-03-09 修回)

(上接第 45 页)

[15] Felsberg J, Hentschel B, Kaulich K, *et al.* Epidermal growth factor receptor variant III (EGFRV III) positivity in egframp-lified glioblastomas: prognostic role and comparison between primary and recurrent tumors [J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(22): 6846-6855.

[16] Rui Liu, Qu YP, Chen LH, *et al.* Genomic copy number gains of ErbB family members predict poor clinical outcomes in glioma patients [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(54): 92275-92288.

[17] Morgan RA, Yang JC, Kitano M, *et al.* Case report of a serious adverse event following the administration of T cells transduced with a chimeric antigen receptor recognizing ERBB2 [J]. *Mol Ther*, 2010, 18: 843-851.

[18] Ahmed N, Salsman VS, Kew Y, *et al.* HER2-specific T cells target primary glioblastoma stem cells and induce regression of autologous experimental tumors [J]. *Clin Cancer Res*, 2010, 16(2): 474-485.

[19] Ahmed N, Brawley V, Hegde M, *et al.* HER2-specific chimeric antigen receptor-modified virus-specific T cells for progressive glioblastoma: a phase 1 dose-escalation trial [J]. *JAMA Oncol*, 2017, 3(8): 1094-1101.

[20] Hui M, Nickolas W, Hong G, *et al.* EphA2 promotes infiltrative invasion of glioma stem cells in vivo through cross-talk with akt and regulates stem properties [J]. *Oncogene*, 2015, 34(5): 558-567.

[21] Chow KK, Naik S, Kakarla S, *et al.* T cells redirected to EphA2 for the immunotherapy of glioblastoma[J]. *Mol Ther*, 2013, 21(3): 629-637.

[22] Yi ZZ, Prinzing BL, Cao F, *et al.* Optimizing EphA2-CAR T Cells for the adoptive immunotherapy of glioma [J]. *Mol Ther Methods Clin Dev*, 2018, 9: 70-80.

[23] Hegde M, Mukherjee M, Grada Z, *et al.* Tandem CAR T cells targeting HER2 and IL13R α 2 mitigate tumor antigen escape [J]. *J Clin Invest*, 2016, 126(8): 3036-3052.

[24] Bielamowicz K, Fousek K, Byrd TT, *et al.* Trivalent CAR T cells overcome interpatient antigenic variability in glioblastoma [J]. *Neuro-Oncology*, 2018, 20(4): 506-518.

[25] 赵炜熠,初 明. 胶质瘤免疫抑制与治疗的研究进展[J]. *中国临床神经外科杂志*, 2018,23(3):212-214.

[26] Zheng Y, Gao N, Fu YL, *et al.* Generation of regulable EGFRV III targeted chimeric antigen receptor T cells for adoptive cell therapy of glioblastoma [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 507(1-4): 59-66.

(2019-01-03 收稿,2019-01-31 修回)