·综述·

纳米炭在结直肠癌手术中的应用进展

计宏立，严　俊
(南方医科大学南方医院普通外科，广东 广州 510515)

摘　要：结直肠癌是目前发病率和死亡率最高的恶性肿瘤之一，术后检出足够多的淋巴结对获得准确的结直肠癌分期至关重要。纳米炭是一种新型淋巴示踪剂，具有淋巴系统趋向性、安全性、长效性等优势，能够准确定位肿瘤、示踪区域淋巴结，协助确定淋巴清扫范围，降低手术难度，保留更多肠管，提高术后淋巴结检出数目，减少手术时间及住院时间，因此在结直肠癌手术中得到了广泛应用。本文介绍了纳米炭示踪淋巴结的原理、优势及其在结直肠手术中的应用效果，并进一步探讨其未来的研究方向。

关键词：纳米炭；结直肠癌；手术治疗；淋巴结
中图分类号：R735.3　　**文献标志码**：A　　**文章编号**：1672-3554(2023)03-0504-07
DOI：10.13471/j.cnki.j.sun.yat-sen.univ(med.sci).2023.0319

The Application and Progress of Carbon Nanoparticles in Colorectal Cancer Surgery

JI Hong-li, YAN Jun
(Department of General Surgery, Nanfang Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510515, China)
Correspondence to: YAN Jun; E-mail: yanjunfudan@163.com

Abstract: Colorectal cancer is one of the most common cancer types with the highest morbidity and mortality. It is necessary to harvest sufficient lymph nodes to perform an accurate postoperative pathologic assessment. Carbon nanoparticles have been widely used as a new kind of tracer in colorectal cancer due to its lymphotropic property, safety and long effectiveness. Carbon nanoparticles were reported to be able to help locate the primary tumor, trace regional lymph nodes, determine the extent of lymph node excision, reduce surgical difficulty, preserve more intestines, increase the number of postoperative lymph node detection, and reduce the operation time and hospital stay. In this article, the mechanism of carbon nanoparticles will be introduced. The effect in colorectal surgery and further research direction will be reviewed.

Key words: carbon nanoparticles; colorectal cancer; surgery; lymph node
[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2023, 44(3): 504-510]

随着人口老龄化的到来及居民生活方式的转变，我国结直肠癌(colorectal cancer，CRC)的发病率和死亡率均呈现上升趋势[1]，国家癌症中心统计数据显示，当前我国 CRC 的发病率和死亡率均居所有恶性肿瘤的前五位[2-3]。目前，根治性手术治疗仍是 CRC 患者最重要的治疗方式[4]。为了获得准确的病理分期，从手术标本中检出足够数目的淋巴结非常重要[5-6]，当前包括美国国立综合癌症网络(National Comprehensive Cancer Network，NCCN)指南在内的众多临床指南均指出至少需要检出 12 个淋巴结才能得到有意义的术后病理分期[7-8]。此外，有研究表明术后检出的淋巴结数目越多，获得的病理分期越准确，而准确的病理分期对患者后续治疗方式的选择有着积极影响[9-10]。但是许多情况

收稿日期：2023-02-23
基金项目：国家自然科学基金(82273360)；广州市科技计划项目(202206010085)
作者简介：计宏立，博士生，研究方向：结直肠癌相关临床研究，E-mail：jihl1997@163.com；严俊，通信作者，博士，主任医师，教授，研究方向：胃肠道肿瘤精准诊疗，E-mail：yanjunfudan@163.com

下，特别是对于术前接受过新辅助放化疗的患者，术后从肿瘤周围的脂肪组织中检出足够数目的淋巴结是困难而费时的[11]。目前针对如何简化术后淋巴结检出这一过程尚无定论。

伴随着纳米科技和交叉学科的发展，纳米材料在生命科学领域得到了广泛应用[12-13]。其中，纳米炭（carbon nanoparticles）作为第三代淋巴示踪剂，为简化CRC术后淋巴结检出提供了新方法。纳米炭于2007年获得了我国食品药品监督管理局的批准，开始应用于临床。得益于其淋巴系统趋向性、安全性和长效性等优势，纳米炭已在包括CRC、胃癌、乳腺癌和甲状腺癌在内的多种肿瘤中得到应用，均显示出较好的淋巴结示踪效果[14-17]。在本文中，我们主要讨论纳米炭在CRC手术方面的应用、研究进展及未来展望。

1　纳米炭示踪在CRC手术中的应用

1.1　纳米炭示踪淋巴结的原理

纳米炭是通过特殊技术将活性炭制成直径为150 nm，可溶于生理盐水的炭团粒。之所以能够高效示踪淋巴结是因为人体毛细淋巴管单层内皮细胞的间隙在120~500 nm，可允许纳米炭自由通过；同时，由于毛细血管内皮细胞的间隙仅为20~50 nm，纳米炭很难进入血液系统，从而避免了相关并发症的发生，保证其应用的安全性。因此当纳米炭注射至肿瘤周围后，其会被人体的巨噬细胞吞噬，然后通过毛细淋巴管进入淋巴回流系统，最终沉积在淋巴结中，并将淋巴结染成黑色[18]。

1.2　纳米炭的注射方法总结

目前关于纳米炭内镜注射方法尚无共识或指南，本研究针对临床常用的方法进行归纳总结[16,19-24]：应用纳米炭的时间一般为术前1~3 d，也有研究报道可于术前6~8 h进行；注射位置一般在距肿瘤边缘约1 cm处，根据肿瘤大小均匀选择4~6个点进行环周注射，若肿瘤太大占据整个肠腔，导致肠镜难以到达肿瘤口侧时，可仅在肿瘤肛侧选择注射点。采用“三明治注射法”，即确认注射点后，先将排气后的内镜注射针以45°刺入黏膜并在黏膜下层滑行约0.5 cm后，注入1~2 mL生理盐水，待黏膜隆起形成小丘后（确认未穿透肠壁），再更换为提前稀释好的纳米炭混悬液，每个点注入约0.1 mL，边注射边退针，过程中须保证针头不滑脱，最后再次更换生理盐水并注入1~2 mL至黏膜下层。

1.3　纳米炭示踪对术后淋巴结检出的影响

1.3.1　*纳米炭示踪对淋巴结数目的影响*　术前应用纳米炭可以帮助外科医生在术中发现淋巴结，同时也便于病理科医生术后从标本中检出淋巴结。大量研究表明，术前应用纳米炭可以显著增加术后淋巴结的检出数目，也可以显著提高捕获至少12枚淋巴结的患者占比[11,20,25-30]。上述结果在针对新辅助治疗后的病例研究中同样得到验证[31-32]。是否存在淋巴结转移对CRC患者的分期至关重要，即使仅检出1个阳性淋巴结（有转移的淋巴结）也可以将肿瘤分期从Ⅰ/Ⅱ期提升至Ⅲ期。然而，纳米炭能否提高阳性淋巴结的检出数目前尚未达成共识：一些研究提示术前应用纳米炭可以提高阳性淋巴结的检出数目，获得更准确的术后分期[11,31,33]；另有研究指出上述趋势存在但不够显著[25,28,34]。

1.3.2　*纳米炭示踪对术后检出小淋巴结的影响*　直径<5 mm的淋巴结被称为小淋巴结，有研究显示淋巴结转移中约有50%发生在小淋巴结，然而小淋巴结却最容易被传统检出方法所忽视[35]。纳米炭的应用可以从术中切除到术后检出两个环节帮助临床医生提高小淋巴结的检出数目[11,27,36]。刘诚聪等[21]纳入80例CRC患者进行相关研究，其中40例患者术前应用纳米炭，结果提示纳米炭可以显著提高小淋巴结检出数目及阳性数量。邹则南等[37]的研究则发现术前应用纳米炭不仅可以提高检出小淋巴结的总数和占比，而且在肠周、中间两站的小淋巴结检出中也显示出独特优势。另两项研究表明大部分阳性小淋巴结均为黑染淋巴结[31,36]。综上，应用纳米炭可以帮助临床医生检出更多的小淋巴结以获得更为准确的病理分期。

1.4　纳米炭示踪对结直肠癌手术及治疗的影响

纳米炭越来越受到结直肠外科医生的喜爱[19]，其原因大致可以概括为以下三点：第一，纳米炭及其注射方法的安全性高，对患者的毒副作用鲜有报道；第二，纳米炭可以显著提高术后淋巴结检出数目，有助于获得更准确的病理分期；第三，纳米炭定位肿瘤、显影淋巴结的作用可以降低手术难度，帮助外科医生在手术进程中及时、准确地确定手术范围。

1.4.1　*纳米炭的安全性*　在行肠镜下纳米炭注射前，病人会提前一天进行口服泻药或清洁洗肠等肠道准备，保证肠道清洁。相关前瞻性研究和回顾性研究均显示[38-39]，在肠镜下行包括黏膜下层注射、

活检等有创干预的患者中,术后发生感染的概率很低;相关纳米炭的研究同样证实,术前行纳米炭黏膜下注射不会导致CRC患者出现感染[20,25-26,30,33]。

另外,纳米炭的注射位置选择在肿瘤边缘外1 cm的正常组织的黏膜下层,注射过程遵循"无瘤原则",不接触肿瘤,并且纳米炭注射区域在手术切除范围内,因此纳米炭注射不会导致CRC肿瘤种植。

1.4.2 纳米炭示踪辅助肿瘤定位 伴随着人们对生活质量要求的不断提高,微创的观念深入人心,应用腹腔镜技术行CRC根治术现已成为许多患者的优先选择。然而,腹腔镜手术因为缺少直接的触感反馈,所以不可避免地存在定位困难的问题,这在肿瘤体积小、肿瘤未侵犯浆膜层的情况下尤为困扰外科医生,国内外都有因定位不准确导致手术误切或术中改为开腹手术方式的案例报道[23,40]。因此,避免腹腔镜手术中定位不准或定位错误的关键即为术前对原发肿瘤进行准确定位。术前在内镜下于肿瘤周围黏膜下注射纳米炭可以更为准确地定位肿瘤位置。余硕等[24]回顾分析了100例CRC患者的临床数据(50例纳米炭组和50例对照组),结果发现:术前应用纳米炭定位肿瘤可显著减少术中寻找病灶的时间和总的手术时间;同时还能有效避免因切除过多肠管而导致的吻合口张力增大的问题。此外,纳米炭组患者的术中出血量、术后住院时间以及住院费用均有所下降。以上优势在未侵犯浆膜面的结直肠癌(T1-3期)病例中更为显著。Zhang等[27]对87例中低位直肠癌患者进行研究,其中35例术前应用纳米炭定位,结果发现术前应用纳米炭定位肿瘤可以提高直肠系膜完整切除比例,同时缩小阴性切缘与肿瘤之间的距离,即保留了更多肠管,或可对患者的远期生存质量产生积极影响。综上,术前应用纳米炭可以帮助外科医生在即便不能直接触碰的情况下,也能准确定位原发肿瘤位置,进一步可以达到简化手术、降低风险的目的,这在早中期或新辅助治疗后出现肿瘤退缩的CRC患者的手术治疗中至关重要。

1.4.3 纳米炭示踪辅助确定淋巴结清扫范围 淋巴结清扫是CRC根治术中不可或缺的步骤,对患者的预后有着重要影响。然而,目前对于淋巴结清扫的范围尚有争议,利用纳米炭明确区域淋巴引流范围或许有助于解决上述争议。一项纳入66例直肠癌患者的研究显示,术前应用纳米炭有助于外科医师术中发现更多决策淋巴结(decision-making lymph nodes, DLNs),研究者将DLNs定义为肠系膜下动脉周围黑染的253站淋巴结,对DLNs进行术中快速冰冻病理检查,如未见转移,则可以保留253站淋巴结[20]。Li等[19]的研究结果显示术前应用纳米炭可以在术中显影253站淋巴结,并个体化地确定D3淋巴结清扫范围。同时该研究也指出术后253站淋巴结检出数目能否≥4枚是253站淋巴结转移的独立危险因素。

1.4.4 纳米炭定位辅助内镜治疗 相关指南推荐对于早期结直肠癌进行内镜下切除并在术后定期进行规律复查[41-42]。在复查肠镜时,有时很难准确定位疤痕的位置,而应用纳米炭示踪技术可以很好地解决上述问题。在一项针对结肠癌前病变及早癌的研究中,研究者对12例患者应用纳米炭进行治疗前定位,然后在内镜下切除肿瘤,术后定期复查肠镜,结果证实内镜治疗前纳米炭定位可以显著降低复查时定位疤痕所花费的时间;同时,纳米炭的黑染效果持续至少6个月,在10例患者中持续超过12个月,且均未造成明显的并发症[43]。上述结果证实了纳米炭的持久性和安全性。

2 纳米炭示踪的优势及局限性

2.1 纳米炭示踪的优势

目前临床常用的肿瘤定位方法包括结肠镜、CT结肠成像、金属钛夹、内镜注射法等。其中,术前结肠镜仅能大概判断肿瘤和肛门的距离,定位准确度较差;CT结肠成像不适用于定位小、扁平CRC;金属钛夹容易脱落;而内镜注射法具有精准、安全、直观等优点[23]。

20世纪90年代以来,临床医生开始应用内镜注射标记法来对CRC进行术前定位和淋巴结示踪[44]。目前常见的染料包括亚甲蓝、印度墨水、吲哚菁绿、纳米炭等。其中,亚甲蓝的直径<10 nm,故其既可以通过毛细淋巴管单层内皮细胞的间隙,也可以通过毛细血管内皮细胞之间的间隙,这导致其特异性较差[45];同时,作为一种氧化还原剂,亚甲蓝有可能导致腹泻,甚至呼吸困难等严重不良反应[18]。另一种染色剂为印墨墨水,虽然其对CRC的定位标记作用持久,但因其示踪淋巴结的作用效果差,且制备复杂,需要严格的灭菌处理,有致敏风险等缺点,难以广泛应用于临床[46]。吲哚菁绿是一种新型示踪剂,但研究发现其假阴性率相对较高,而且其不能通过肉眼直接观察,必须配合使用较为昂贵的红外线电子内窥镜系统才能使用,以上因素限制了它的应用[45]。相

较之下，纳米炭的黑染效果可以直接通过肉眼观察发现，不仅具有良好的肿瘤定位和淋巴结示踪效果，而且其安全性高，组织渗透性强，滞留时间久，无法侵入血液系统，是更为理想的示踪剂[18,23,33]。

2.2　纳米炭示踪的局限性

目前，纳米炭的应用和相关研究尚存在一定的局限性。首先，现有的报道均为一些小样本的临床研究，尚缺乏大型、前瞻性、多中心的临床研究证实纳米炭示踪淋巴结的效率。同时，纳米炭对CRC患者的远期预后有无影响尚未见明确报道，需要进一步跟踪研究。其次，有研究发现完全黑染的淋巴结的肿瘤转移率显著低于未染色和部分黑染的淋巴结[47]，分析原因考虑是受肿瘤侵犯的淋巴结常因供血不足而坏死，导致结构破坏。当转移的肿瘤组织阻塞淋巴管道，使纳米炭的淋巴回流受阻时，淋巴结便不能被染成黑色或只能部分黑染[48-49]，因此过度依赖纳米炭示踪淋巴结存在漏检阳性淋巴结的风险，需要在手术中和术后病理中加以注意。第三，术前在内镜下注射纳米炭的方法尚缺乏统一的标准，其最佳注射时间和剂量有待进一步研究确认。第四，部分CRC患者不适合行术前内镜下纳米炭定位，比如肿瘤位于系膜侧的肥胖患者，如果纳米碳注射在系膜侧，在肥厚的脂肪中不易被发现，甚至有弥散黑染的风险。第五，应用内镜注射纳米炭不可避免地存在着发生渗漏的可能，在我们课题组前期的研究中[16]，发现有1例患者在内镜下行纳米炭定位过程中注射器插入过深，穿透肠壁导致腹腔内黑染。余硕等[24]对50例患者进行术前纳米炭定位，其中5例术中发现腹膜有点状小黑斑，虽未影响手术视野及定位效果，无须改变手术方式，但也提示我们，内镜注射法注射纳米炭在建立统一标准的同时还需充分的准备和练习。

3　结论与展望

纳米炭示踪技术的高安全性、稳定性和准确性决定了其在CRC根治术中的应用价值，如表1所示，CRC术前应用纳米炭定位具有提高淋巴结检出数目、降低手术难度、减少手术时间和住院时间等独特优势，未来有望得到进一步推广。

此外，目前仍需要相关研究进一步证实纳米炭的示踪效果，明确其优劣势，特别是对于患者远期预后的影响。同时，还需制定细致统一的操作标准并对施术者进行规范化应用的培训和考核。

表1　纳米炭在结直肠癌根治术中的应用价值

Table 1　Effects of using carbon nanoparticles in colorectal cancer surgery

Effects	CN	Control
Harvesting more LNs	☑	☐
Harvesting more metastatic LNs	Not clear	
Reducing the number of patients	☑	☐
Harvesting more micro LNs	☑	☐
Determining tumor location	Rapid	Slow
Determining the extent of lymph node excision	Rapid	Slow
Saving operation time	☑	☐
Reducing blood loss during surgery	☑	☐
Preserving more intestines	☑	☐
Anastomosis with lower tension	☑	☐
Rate of negative surgical margins	No difference	
Reducing hospital stay	☑	☐
Complications	No difference	
Effect on long-term survival	Unknown	

CN: carbon nanoparticles; LNs: lymph nodes; micro LNs: lymph nodes with diameter less than 5 mm.

参考文献

[1] 中国抗癌协会, 中国抗癌协会大肠癌专业委员会. 中国恶性肿瘤整合诊治指南-结肠癌部分[J]. 中华结直肠疾病电子杂志, 2022, 11(1): 1-12.
China Anti-Cancer Association, Colorectal Cancer Professional Committee, Chinese Anti-Cancer Association. Chinese Guidelines for Diagnosis and Treatment of Malignancies - Colon Cancer[J]. Chin J Colorect Dis (Electronic Edition), 2022, 11(1): 1-12.

[2] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. CA Cancer J Clin, 2016, 66(2): 115-132.

[3] 吴春晓, 顾凯, 龚杨明, 等. 2015年中国结直肠癌发病和死亡情况分析[J]. 中国癌症杂志, 2020, 30(4): 241-245.
Wu CX, Gu K, Gong YM, et al. Analysis of incidence and mortality of colorectal cancer in China, 2015[J]. Chin Oncol, 2020, 30(4): 241-245.

[4] Siegel RL, Miller KD, Goding Sauer A, et al. Colorectal cancer statistics, 2020[J]. CA Cancer J Clin, 2020, 70(3): 145-164.

[5] Kanemitsu Y, Komori K, Ishiguro S, et al. The relationship of lymph node evaluation and colorectal cancer survival after curative resection: a multi-institutional study[J]. Ann Surg Oncol, 2012, 19(7): 2169-2177.

[6] Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, et al. Colon cancer, version 2.2021, nccn clinical practice guidelines in oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2021, 19(3): 329-359.

[7] Edge SB, Compton CC. The American Joint Committee on Cancer: the 7th edition of the AJCC cancer staging manual and the future of TNM[J]. Ann Surg Oncol, 2010, 17(6): 1471-1474.

[8] Labianca R, Nordlinger B, Beretta GD, et al. Early colon cancer: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up[J]. Ann Oncol, 2013, 24 Suppl 6: vi64-72.

[9] Lykke J, Roikjaer O, Jess P. The relation between lymph node status and survival in stage Ⅰ-Ⅲ colon cancer: results from a prospective nationwide cohort study[J]. Colorectal Dis, 2013, 15(5): 559-565.

[10] 张兴茂, 周志祥, 梁建伟, 等. Ⅱ期结直肠癌根治术淋巴结检出数目与患者预后的关系[J]. 中华胃肠外科杂志, 2010, 13(4): 260-262.
Zhang XM, Zhou ZX, Liang JW, et al. Association between the number of retrieved lymph nodes in stage Ⅱ colorectal cancer radical resection and its prognosis [J]. Chin J Gastroint Surg, 2010, 13(4): 260-262.

[11] Tang L, Sun L, Zhao P, et al. Effect of activated carbon nanoparticles on lymph node harvest in patients with colorectal cancer[J]. Colorectal Dis, 2019, 21(4): 427-431.

[12] Peng F, Su Y, Zhong Y, et al. Silicon nanomaterials platform for bioimaging, biosensing, and cancer therapy[J]. Acc Chem Res, 2014, 47(2): 612-623.

[13] 仇旭童, 饶晨煜, 李婷, 等. 骨组织工程中纳米羟基磷灰石的仿生合成研究进展[J]. 四川大学学报(医学版), 2021, 52(5): 740-746.
Qiu XT, Rao CY, Li T, et al. Research progress in biomimetic synthesis of nano-hydroxyapatite in bone tissue engineering [J]. J Sichuan Univ Med Sci, 2021, 52(5): 740-746.

[14] Yang Q, Wang XD, Chen J, et al. A clinical study on regional lymphatic chemotherapy using an activated carbon nanoparticle-epirubicin in patients with breast cancer[J]. Tumour Biol, 2012, 33(6): 2341-2348.

[15] Wu X, Lin Q, Chen G, et al. Sentinel lymph node detection using carbon nanoparticles in patients with early breast cancer [J]. PloS One, 2015, 10 (8): e0135714.

[16] Yan J, Xue F, Chen H, et al. A multi-center study of using carbon nanoparticles to track lymph node metastasis in T1-2 colorectal cancer [J]. Surg Endos, 2014, 28(12): 3315-3321.

[17] Tian Y, Yang P, Lin Y, et al. Assessment of carbon nanoparticle suspension lymphography-guided distal gastrectomy for gastric cancer [J]. JAMA Network Open, 2022, 5(4): e227739.

[18] Li J, Deng X, Wang L, et al. Clinical application of carbon nanoparticles in lymphatic mapping during colorectal cancer surgeries: a systematic review and meta-analysis[J]. Digest Liver Dis, 2020, 52(12): 1445-1454.

[19] Li K, Li Z, Yan B, et al. Preoperative carbon nanoparticle injection improves inferior mesenteric artery lymph node retrieval in patients with rectal cancer [J]. Surgery, 2022, 171(5): 1177-1184.

[20] Li K, Chen D, Chen W, et al. A case-control study of using carbon nanoparticles to trace decision-making lymph nodes around inferior mesenteric artery in rectal cancer [J]. Surg Endosc, 2019, 33(3): 904-910.

[21] 薛芳沁, 李国新. 纳米碳淋巴示踪剂在胃肠肿瘤手术中的应用研究[D]. 南方医科大学, 2016.
Xue FQ, Li GX. Application of carbon nanoparticles in the surgeries of gastrointestinal tumors[D]. Southern Medical University, 2016.

[22] 刘诚聪, 赵彩红, 杨健, 等. 纳米炭淋巴结示踪技术在腹腔镜结直肠癌根治术中的临床研究[J]. 临床普外科电子杂志, 2017, 5(3): 31-36.
Liu CC, Zhao CH, Yang J, et al. Application of carbon nanoparticles technology on the detection of lymph nodes in laparoscopic radical resection for colorectal cancer[J]. J Gener Surg Clins (ElecVers), 2017, 5(3): 31-36.

[23] 夏鸣, 王雯. 结直肠癌腹腔镜术前定位的研究进展[J]. 临床消化病杂志, 2017, 29(3): 180-184.
Xia M, Wang W. Preoperative localization in laparoscopic surgery for colorectal cancer[J]. Chin J Clin Gastroenterol, 2017, 29(3): 180-184.

[24] 余砾, 王雯. 纳米炭标记法对结直肠癌腹腔镜手术的辅助价值[D]. 福建医科大学, 2015.
Yu S, Wang W. The value of carbon nanoparticles tattooing in laparoscopic surgery for colorectal carcinoma [D]. Fujian Medical University, 2015.

[25] Cai HK, He HF, Tian W, et al. Colorectal cancer lymph node staining by activated carbon nanoparticles suspension in vivo or methylene blue in vitro [J]. World J Gastroenterol, 2012, 18(42): 6148-6154.

[26] Wang Q, Chen E, Cai Y, et al. Preoperative endoscopic localization of colorectal cancer and tracing lymph nodes by using carbon nanoparticles in laparoscopy[J]. World J Surg Oncol, 2016, 14(1): 231.

[27] Zhang XM, Liang JW, Wang Z, et al. Effect of preoperative injection of carbon nanoparticle suspension on the outcomes of selected patients with mid-low rectal cancer[J]. Chin J Cancer, 2016, 35: 33.

[28] Pan L, Ye F, Liu JJ, et al. A study of using carbon nanoparticles to improve lymph nodes staging for laparoscopic-assisted radical right hemicolectomy in colon cancer[J]. Internat J Color Dis, 2018, 33(8): 1131-1134.

[29] 王蓉, 詹红丽, 李达周, 等. 内镜下注射标记纳米碳在进展期结直肠癌治疗中的应用研究[J]. 中华胃肠外科杂志, 2020, 23(1): 56-64.
Wang R, Zhan HL, Li DZ, et al. Application of endoscopic tattooing with carbon nanopartics in the treatment for advanced colorectal cancer[J]. Chin J Gastroint Surg, 2020, 23(1): 56-64.

[30] Wang R, Mo S, Liu Q, et al. The safety and effectiveness of carbon nanoparticles suspension in tracking lymph node metastases of colorectal cancer: a prospective randomized controlled trial[J]. Jpn J Clin Oncol, 2020, 50(5): 535-542.

[31] Wang Y, Deng H, Chen H, et al. Preoperative submucosal injection of carbon nanoparticles improves lymph node staging accuracy in rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy [J]. J Am Coll Surg, 2015, 221(5): 923-930.

[32] 金鑫, 谭皓, 吴潇烁, 等. 直肠黏膜下层注射纳米炭混悬注射液对中低位直肠癌新辅助治疗后淋巴结检出情况及吻合口安全性的影响分析[J]. 结直肠肛门外科, 2021, 27(4): 334-337.
Jin X, Tan H, Wu XS, et al. Effect of submucosal injection of carbon nanoparticles on lymph node yield and anastomosis safety after neoadjuvant therapy for mid- and low rectal cancer[J]. J Color Anal Surg, 2021, 27(4): 334-337.

[33] Liu P, Tan J, Tan Q, et al. Application of carbon nanoparticles in tracing lymph nodes and locating tumors in colorectal cancer: a concise review[J]. Internat J Nanomed, 2020, 15: 9671-9681.

[34] 蔡嘉伟, 李小兰, 陈曦, 等. 纳米碳淋巴结示踪剂在结直肠癌根治术中的应用[J]. 中华胃肠外科杂志, 2020, 23(10): 990-995.
Cai JW, Li XL, Chen X, et al. Application of carbon nanoparticles mapping lymph nodes in curative resection for colorectal carcinoma [J]. Chin J Gastroint Surg, 2020, 23(10): 990-995.

[35] Farinella E, Viganò L, Fava MC, et al. In vivo lymph node mapping and pattern of metastasis spread in locally advanced mid/low rectal cancer after neoadjuvant chemoradiotherapy [J]. Internat J Color Dis, 2013, 28(11): 1523-1529.

[36] Sun J, Zhang J. Assessment of lymph node metastasis in elderly patients with colorectal cancer by sentinel lymph node identification using carbon nanoparticles

[J]. J BUON, 2018, 23(2): 312-316.

[37] 邹泽南, 历周. 纳米炭淋巴结示踪技术在腹腔镜结直肠癌根治手术中的应用[D]. 南方医科大学, 2020.
Zou ZN, Li Z. The application of carbon node tracing technique in laparoscopic radical resection of colorectal cancer[D]. Southern Medical University, 2020.

[38] Wang L, Mannalithara A, Singh G, et al. Low rates of gastrointestinal and non-gastrointestinal complications for screening or surveillance colonoscopies in a population-based study[J]. Gastroenterology, 2018, 154(3): 540-555.e548.

[39] Min BH, Chang DK, Kim DU, et al. Low frequency of bacteremia after an endoscopic resection for large colorectal tumors in spite of extensive submucosal exposure [J]. Gastrointest Endosc, 2008, 68(1): 105-110.

[40] Piscatelli N, Hyman N, Osler T. Localizing colorectal cancer by colonoscopy [J]. Arch Surg, 2005, 140(10): 932-935.

[41] Gupta S, Lieberman D, Anderson JC, et al. Recommendations for follow-up after colonoscopy and polypectomy: a consensus update by the US multi-society task force on colorectal cancer[J]. Am J Gastroenterol, 2020, 115(3): 415-434.

[42] 国家消化系统疾病临床医学研究中心(上海), 国家消化道早癌防治中心联盟, 中华医学会消化内镜学分会, 等. 中国早期结直肠癌筛查流程专家共识意见(2019,上海)[J]. 中华消化内镜杂志, 2019, 36(10): 709-719.
National Clinical Research Center for Digestive Diseases (Shanghai), Gastrointestinal Early Cancer Prevention & Treatment Alliance of China, Chinese Society of Digestive Endoscopy, et al. Clinical consensus statement: screening of early colorectal cancer (2019, Shanghai)[J]. Chin J Digest Endosc, 2019, 36(10): 709-719.

[43] Wang R, Wang Y, Li D, et al. Application of carbon nanoparticles to mark locations for re-inspection after colonic polypectomy[J]. Surg Endosc, 2016, 30(4): 1530-1533.

[44] Kim SH, Milsom JW, Church JM, et al. Perioperative tumor localization for laparoscopic colorectal surgery [J]. Surg Endosc, 1997, 11(10): 1013-1016.

[45] Yan J, Zheng X, Liu Z, et al. A multicenter study of using carbon nanoparticles to show sentinel lymph nodes in early gastric cancer[J]. Surg Endosc, 2016, 30(4): 1294-1300.

[46] Hammond DC, Lane FR, Mackeigan JM, et al. Endoscopic tattooing of the colon: clinical experience[J]. Am Surg, 1993, 59(3): 205-210.

[47] 张宜, 张宏宇. 术前纳米炭染色结直肠癌手术标本淋巴结分类对比的研究[D]. 重庆医科大学, 2022.
Zhang Y, Zhang HY. A study on the classification and comparison of lymph nodes preoperative staging by carbon nanoparticles in postoperative specimens of colorectal cancer[D]. Chongqing Medical University, 2022.

[48] 许健, 章远江, 金科. 乳腺癌前哨淋巴结活检术中不同染色淋巴结与肿瘤转移的关系[J]. 局解手术学杂志, 2020, 29(01): 79-82.
Xu J, Zhang YJ, Jin K. Relationship between lymph node staining and tumor metastasis in sentinel lymph node biopsy of breast cancer[J]. J Region Anat Operat Surg, 2020, 29(01): 79-82.

[49] Rubaltelli L, Khadivi Y, Tregnaghi A, et al. Evaluation of lymph node perfusion using continuous mode harmonic ultrasonography with a second-generation contrast agent[J]. J Ultrasound Med, 2004, 23(6): 829-836.

(编辑 余 菁)