

· 论 著 ·

高强度聚焦超声联合米非司酮治疗子宫腺肌病疗效研究

邓 云, 居真静, 丁 惠

[摘要] 目的 探讨高强度聚焦超声(high intensity focused ultrasound, HIFU)、米非司酮联合治疗子宫腺肌病的方法和效果。方法 60 例子宫腺肌病患者被随机分成两组, A 组:联合组(HIFU 联合米非司酮治疗); B 组:单纯组(单纯 HIFU 治疗)。将两组治疗前后的临床症状、子宫及腺肌症病灶体积及血清糖类抗原 CA125 的水平进行了比较。结果 两组病例治疗后症状及体征均明显缓解。治疗后 12 个月随访, 发现月经量及痛经症状均明显减少减轻; 子宫体积及增厚腺肌均明显缩小, 血清糖类抗原 CA125 明显下降, 其中联合组各项指标效果更为明显。结论 采用 HIFU、米非司酮联合治疗子宫腺肌病, 既能得到消融、微创、无痛苦的目的, 又能得到有效的疗效, 是值得临床推广应用的一种好方法。

[关键词] 高强度聚焦超声; 米非司酮; 子宫腺肌病

[中图分类号] R711.71 [文献标志码] A doi:10.3969/j.issn.1672-271X.2016.03.015

Clinical study of high intensity focused ultrasound combine with mifepristone in treating adenomyosis

DENG Yun, JU Zhen-jing, DING Hui. Department of Obstetrics and Gynecology, 100 Clinical Branch of 101 Hospital, PLA, Suzhou, Jiangsu 215007, China

[Abstract] Objective To evaluate the therapeutic methods and effects of high intensity focused ultrasound (HIFU) with Mifepristone on adenomyosis. Methods 60 patients with symptomatic adenomyosis were randomly divided into combined group (Group A) using HIFU combined with Mifepristone and single group (Group B) only using HIFU. The clinical symptoms, uterus and adenomyosis lesion size, and serum CA125 index were compared between two groups. Results Dysmenorrhea and hypermenorrhea were relieved obviously. Both the size of uterine and lesion and serum CA125 index reduced after 12 months of treatment. The relief rate of Group A was significantly higher than Group B. Conclusion HIFU ablation combined with Mifepristone is a safe and effective minimally invasive alternative for the treatment of symptomatic adenomyosis. This therapy deserved to be spread.

[Key words] high intensity focused ultrasound; mifepristone; adenomyosis

子宫腺肌病是妇科常见病, 主要表现为经量过多、经期延长和进行性痛经, 多发生于 30~50 岁经产妇, 发病率在不同人群中存在差异, 总体发病率为 8%~62%^[1]。高强度聚焦超声(high intensity focused ultrasound, HIFU)治疗是一种新的治疗手段, 可用于实体脏器肿瘤的治疗^[2-3]。近年有文献报道, 应用 HIFU 治疗子宫腺肌病取得较好疗效^[4-5]。我们于 2014 年 5 月-2016 年 2 月采用 HIFU、米非司酮联合治疗子宫腺肌病 60 例, 取得较满意效果, 现报告如下。

1 临床资料

1.1 一般资料 60 例患者, 年龄 28~49 (37±1.3)

作者单位: 215007 江苏苏州, 解放军 101 医院 100 临床部 妇产科

通讯作者: 丁 惠, E-mail: 809566639@qq.com

引用格式: 邓 云, 居真静, 丁 惠. 高强度聚焦超声联合米非司酮治疗子宫腺肌病疗效研究[J]. 东南国防医药, 2016, 18(3): 271-274.

岁。根据典型的进行性痛经和月经过多史、妇科检查子宫均匀增大或局限性隆起、质硬且有压痛作出初步临床诊断。结合超声^[6]和磁共振成像^[7]诊断为子宫腺肌病, 无 HIFU 治疗和米非司酮药物使用禁忌证, 随机分两组进行治疗, A 组(联合组)30 例, 其中合并不孕者 9 例, 有剖宫产史者 7 例; B 组(单纯组)30 例, 合并不孕者 9 例, 有剖宫产史者 6 例。经一般资料统计学处理, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。

1.2 纳入与排除标准 纳入标准: ①有痛经、经期延长、月经量大等明显症状者; ②子宫肌壁单侧增厚 >30 mm 或局限性病灶(腺肌瘤); ③局部病灶在 1 年内未接受过其他治疗, 如射频、介入等; ④有阴道炎、盆腔炎者炎症已控制或治愈后; ⑤取出节育器后阴道无出血者; 排除标准: ①可疑的恶性肿瘤, 短期内子宫生长快, 血乳酸脱氢酶异常增高或核磁共振异常信号者; ②合并严重心、脑、肺等疾患者; ③下腹部恶性肿瘤有放疗史, 而放射剂量大于 45 Gy 者^[8]。

2 治疗方法与仪器

2.1 仪器和试剂 HIFU 治疗仪器采用重庆海扶技术有限公司生产的 JC200 型聚焦超声肿瘤治疗系统治疗仪。CA125 检测试剂采用西门子公司的 Versacell X3 系列。

2.2 术前检查及准备 ①术前检查三大常规、肝肾功能、凝血系列、人绒毛膜促性腺激素(HCG)、心电图、全胸片、腹部超声、MRI 等,了解子宫及病灶的位置、大小、形态等情况;②术前准备:包括饮食准备和皮肤准备,在治疗前 3 d 进无渣半流质,避免易产气的食物。治疗前 1 d 服导泻药,当日早晨常规清洁灌肠,避免气体对超声图像的干扰及防止肠道损伤。治疗前脐部及下腹部皮肤脱脂脱气处理。

2.3 HIFU 治疗 治疗在非月经期进行。治疗时取俯卧位,适当充盈膀胱并留置导尿。在治疗全过程中患者在镇静镇痛(咪达唑仑+芬太尼)下进行。然后在超声实时监控下按照由点到线由面到体的方式,由深到浅逐层进行治疗,一般辐射功率为 400 W,治疗时根据病灶内超声灰度变化和患者的反应调整治疗时间、剂量和部位。完成治疗后排空膀胱并向膀胱内注入 300 mL 左右 4~6 ℃生理盐水 2 次进行冲洗,俯卧 2 h 后再进流质饮食。

2.4 两组患者治疗方法 ①联合组:行 HIFU 治疗前 2 月的末次月经 1~5 d 内开始口服米非司酮 12.5 mg 1/d,2 个月后行 HIFU 治疗,治疗方法同上,治疗后再服 3 个月米非司酮,每日 12.5 mg,共连服 5 个月;②单纯组:单行 HIFU 治疗。

2.5 评价指标 比较患者治疗前和治疗后 12 个月的月经量变化、痛经的程度、子宫体积和病灶体积情况以及糖类抗原 CA125 水平。磁共振及实验室检查选择在月经净后 2~3 d。

2.5.1 月经量 使用月经失血图评分(pictorial blood loss assessment chart, PBAC)^[9]估计月经量,根据月经期每张卫生巾的血染程度分为轻度、中度和重度,分别记 1 分、5 分和 20 分。评分>100 判断为月经量>80 mL,称为月经过多。

2.5.2 痛经情况 根据临床疼痛分级标准^[10],Ⅰ级:无疼痛;Ⅱ级:有疼痛,但可被轻易忽视;Ⅲ级:有疼痛,无法忽视,不干扰日常生活;Ⅳ级:有疼痛,无法忽视,干扰注意力;Ⅴ级:有疼痛,无法忽视,所有日常活动都受影响,但能完成基本生理需要,如进食和排便等;Ⅵ级:有剧烈疼痛,无法忽视,需休息或卧床休息。所有研究对象治疗前后均行疼痛程度分级。

2.5.3 子宫体积大小、病灶情况 治疗后 12 个月使用核磁共振进行检测观察其效果。子宫及子宫病灶大小的评估使用体积公式(体积 = $A \times B \times M \times 0.523$),其中 A、B、M 是子宫或病灶的长、宽、厚三条经线的长度,单位是厘米。多个病灶体积相加。

2.5.4 CA125 检测 于术后 12 个月抽取静脉血查血清 CA125 水平。采用化学发光法。

2.6 统计学处理 应用 SPSS 19.0 统计软件包进行数据处理。记录痛经程度的等级定性资料以例(*n*)表示,组间比较采用秩和检验;计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 *t* 检验。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

3 结果

3.1 两组治疗前后月经量及痛经分级比较 治疗前两组的月经量比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后两组月经量均较治疗前减少,联合组较单纯组减少更为明显,差异有统计学意义($P < 0.05$,表 1)。治疗前,两组不同级别痛经程度比较,差异无统计学意义($P > 0.05$,表 2)。治疗 12 个月,两组痛经程度较治疗前均有所改善,联合组患者痛经改善程度显著高于单纯组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后 12 个月两组痛经程度Ⅵ级者均为 0。

表 1 两组患者治疗前后月经量比较(mL, $\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	治疗前	治疗后
单纯组	30	120±56.3	62±20.5*
联合组	30	125±50.6	50±22.7*

注:与同组治疗前比较,* $P < 0.05$

表 2 两组患者治疗前后痛经分级比较(*n*)

组别	<i>n</i>	时间	Ⅰ~Ⅱ	Ⅲ~Ⅳ	Ⅴ~Ⅵ
单纯组	30	治疗前	5	17	8
		治疗后	14	12	4
联合组	30	治疗前	6	16	8
		治疗后	19*	9*	2*

注:与单纯组治疗后比较,* $P < 0.05$

3.2 两组子宫及病灶体积治疗后比较 治疗前两组的子宫体积及病灶体积比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),治疗后两组子宫体积及病灶体积均较治疗前减少,联合组较单纯组减少更为明显,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 3。

表 3 两组患者治疗前后子宫肌病灶体积比较 ($\text{cm}^3, \bar{x} \pm s$)

组别	n	子宫体积		病灶体积	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
单纯组	30	225.7±15.1	185.4±10.2	60.6±5.3	45.5±4.7
联合组	30	230.8±13.5	172.2±11.4*	61.3±6.4	42.0±4.1*

注:与单纯组治疗后比较,* $P<0.05$

3.3 两组部分患者治疗前后血 CA125 比较 治疗前两组的血 CA125 浓度比较,差异无统计学意义($P>0.05$,表 4),治疗后两组 CA125 水平均较治疗前降低($P<0.05$),联合组较单纯组降低更为明显,但差异无统计学意义($P>0.05$),可能与样本量小有关,可以今后积累更多病例数后再行比较。

表 4 两组患者治疗前后血清 CA125 水平 ($\text{U/ml}, \bar{x} \pm s$)

组别	n	治疗前	治疗后
单纯组	30	125.65±42.32	50.34±25.65*
联合组	30	130.50±44.67	45.26±28.43*

注:与同组治疗前比较,* $P<0.05$

3.4 不良反应的处理及转归 60 例患者经 HIFU 治疗后,有 18 例出现阴道少量血性分泌物,10 例(后壁增厚者)骶尾部有隐痛,患者能接受,1 例下腹皮肤小水泡。其中联合组仅有 4 例出现轻度恶心,其余无明显并发症。

4 讨论

4.1 子宫腺肌病的发病原因及临床表现 子宫腺肌病是妇科常见的良性疾病,其发病率近年有明显上升趋势。病因并不十分明确。有学者们研究认为其发生发展与体内雌孕激素的水平有关^[11-14]。它的特点为子宫内膜腺体和基质侵入子宫平滑肌层,表现出与正常子宫平滑肌明显不同,为肉眼可见的无包膜的结节,且大部分病灶位于子宫后壁。临床表现主要为经量增多、经期延长以及进行性痛经症状。超声检查多表现为子宫体积呈球形增大,增生的肌层回声增强,前后壁不对称,内膜不居中,合并腺肌瘤者可见局限性回声异常,似瘤样回声,无包膜。

4.2 HIFU 治疗子宫腺肌病的优势 目前,子宫腺肌症的治疗方式包括手术和药物治疗。药物治疗不良反应较多,常使患者难以长期坚持治疗。对于药物治疗无效的子宫腺肌症较多采用子宫切除术,但对于有生育要求的年轻患者是无法接受的,而手术切除子宫本身也存在着风险性,对患者的体质有较大的影响,影响患者生活质量。为保留子宫,维

持女性正常内分泌功能,我们在临床对子宫腺肌病患者采用 HIFU 联合米非司酮治疗。其优点是: HIFU 为子宫腺肌症患者提供了一种保留子宫的新治疗途径。它利用超声具有生物组织内可穿透性及能量可聚集性的特点,在体内肿瘤局部瞬间产生高温及空化效应,使肿瘤组织凝固坏死,从而达到肿瘤根治的目的。HIFU 治疗子宫腺肌病^[15-17]是安全有效的,具有聚焦和定位均有较高的准确性、治疗剂量可控等优势。而且治疗是在超声引导下进行,不会损伤靶区以外的正常组织。

4.3 HIFU 联合米非司酮治疗子宫腺肌病的优势 米非司酮是一种人工合成甾体激素,具有抗孕激素和抗糖皮质激素的作用,通过竞争受体而达到抗孕激素的药理作用。米非司酮可直接或间接作用于下丘脑-垂体-卵巢轴,通过抑制 FSH 和 LH 分泌而抑制卵泡发育,也可促进卵泡颗粒细胞凋亡,进一步诱发闭经;米非司酮也能直接作用于子宫内膜,促进子宫内膜腺上皮细胞的凋亡,对抗孕激素作用的同时,拮抗雌激素,抑制子宫内膜增生,使子宫内膜减少。近年来有学者报道^[12-13],米非司酮能够有效地抑制子宫内膜异位症的发生、发展,而且具有价格低、副作用小、能长期使用、对月经的抑制可逆等优点。但单纯药物治疗也不能消除病灶,停药后症状复发率高。故在子宫腺肌病中采用 HIFU 和米非司酮联合治疗效果更显著,既可微创安全保留子宫,又有消融腺肌瘤、使月经量减少、缓解临床痛经症状作用,是治疗子宫腺肌病较好的一种新方法。

【参考文献】

- [1] Bulun SE. Endometriosis [J]. N Engl J Med, 2009, 360 (3): 268-279.
- [2] 耿兰溪,秦叔逵,王琳,等. 高强度聚焦超声在治疗晚期复发转移浅表肿瘤中的应用[J]. 东南国防医药, 2004, 6(3): 186-187.
- [3] 郑维斌,张江灵,毛荆平,等. 高能聚焦超声治疗晚期原发性肝癌[J]. 东南国防医药, 2002, 4(5): 36-37.
- [4] Yang Z, Cao YD, Hu LN, et al. Feasibility of laparoscopic high intensity focused ultrasound treatment for patients with uterine localized adenomyosis [J]. Fertil Steril, 2009, 91(6): 2338-2343.
- [5] Wang W, Wang Y, Tang J. Safety and efficacy of high intensity focused ultrasound ablation therapy for adenomyosis [J]. Acad Radiol, 2009, 16(11): 1416-1423.
- [6] 陈淑金,肖雪琼. 子宫腺肌症的超声诊断[J]. 赣南医学院学报, 2010, 30(2): 11-13.
- [7] 杜龙庭,陈辉,陈小伟,等. 子宫腺肌病的 MRI 诊断[J]. 放射学实践, 2011, 26(2): 202-204.
- [8] 魏佑荣. 高强度聚焦超声治疗子宫肌瘤及子宫腺肌病临床研究[J]. 滨州医学院报, 2010, 33(5): 362-364.

- [9] Higham JM, Brien PM, Shaw RW. Assessment of menstrual blood loss using a pictorial chart[J]. Br J Obstetr Gynecol, 1990, (97): 734-739.
- [10] 李仲廉. 临床疼痛治疗学[M]. 天津: 天津科学技术出版社, 1994: 263-264.
- [11] Akira S, Mine K, Kuwabara Y, et al. Efficacy of longterm, low-dose gonadotropin releasing hormone agonist therapy (draw-back therapy) for adenomyosis [J]. Med Sci Monit, 2009, 15(1): 1-4.
- [12] 毛世华, 谭晓燕, 范玲, 等. 高强度聚焦超声联合米非司酮治疗子宫腺肌病的疗效观察[J]. 中国计划生育和妇产科, 2014, 6(5): 29-32.
- [13] 史晓莹, 范雪梅, 徐晓兰. 米非司酮治疗子宫腺肌病 50 例临床分析[J]. 医学理论与实践, 2012, 25(20): 2532-2533.
- [14] Wang Y, Jiang X, Wang S. The influence of mifepristone to caspase 3 expression in adenomyosis [J]. Clin Exp Obstet Gynecol, 2014, 41(2): 154-157.
- [15] 徐涛, 秦秀朵, 司园园, 等. 高强度聚焦超声治疗子宫肌瘤临床研究[J]. 东南国防医药, 2012, 14(4): 325-327.
- [16] Zhang X, Li K, Xie B, et al. Effective ablation therapy of adenomyosis with ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound [J]. Int J Gynaecol Obstet, 2014, 124(3): 207-211.
- [17] 魏佑荣, 黎克全. 高强度聚焦超声消融子宫肌瘤及子宫腺肌病的临床疗效分析[J]. 中国超声医学杂志, 2010, 26(12): 1133-1136.
- (收稿日期: 2016-01-14; 修回日期: 2016-04-03)
(本文编辑: 张仲书; 英文编辑: 王建东)

(上接第 249 页)

4 体 会

平战结合创伤急救体系平台的建设是一项长期的系统工程, 还有待我们不断解放思想、拓展思路、深入思考、创新发展, 在军民融合和深度融入方面还要解决和克服一些体制机制及安全保密方面的障碍, 我们还要把创新性、先进性、融合性作为目标定位, 努力实现社会、经济、军事、科技效益的共同提高。一是急救体系一体化程度需提升。由市急救中心主导, 我院主建、完善和提高各急救分站网络和急救体系硬件建设水平。二是院内急救信息分享能力需提升。应用大数据物流互联网等信息手段研发新的信息系统, 形成院前急救—急诊科—重症医学科—创伤外科的一体化无缝链接体系。三是平战转换功能需提升。适时将指挥、信息、通讯等系统改版升级, 提高网络运行的先进性和安全保密性, 一旦战时出现战斗伤员或平民伤亡, 急救中心及各个分站所配属的救护车及院前急救队伍可轮次上阵, 参加院前急救和伤员的前接后送, 指挥体系由地方国防动员委员会与驻地行政最高指挥机构共同组成。四是创新团队能力需提升。与急救中心、科研院所、企业高校联合课题立项、专利申报、技术创新、科技攻关。五是人才联合培养需加强。自主培养、选送培养相结合, 充分发挥院

士工作站、研究生培养点、在职继续教育平台、卫勤培训与考核平台、学术交流平台、重点实验室平台、重点学科平台、重大课题项目研发平台, 落实人才互动、资源共享、基金统管、重点支持, 努力构建平战结合创伤急救体系服务平台, 提高急救医疗体系的整体快速反应和救治能力^[9]。

【参考文献】

- [1] 朱捷, 谢秋娟, 章福彬, 等. 某军队医院创伤急救体系建设探讨[J]. 解放军医院管理杂志, 2015, 22(6): 521-523.
- [2] 孙海晨. 创伤急救体系: 我们的差距[J]. 中华创伤杂志, 2013, 29(1): 1-2.
- [3] 都定元. 加强卫生应急与急救能力建设 努力发挥急救先锋作用[J/CD]. 中华卫生应急电子杂志, 2015, 1(1): 12-14.
- [4] 武秀昆. 从战略高度科学构建我国的急救医疗体系[J]. 中国急救医学, 2012, 32(1): 85-87.
- [5] 谢钢, 宁晔, 桑宝珍, 等. 构建急救信息化体系 提高医疗救治水平[J]. 中华急诊医学杂志, 2007, 16(1): 101-103.
- [6] 张文武, 冯旭明, 田方, 等. 深圳市区域性急救医疗网络体系[J]. 中华急诊医学杂志, 2006, 15(5): 390-392.
- [7] 丁兆刚, 杨丽丽. 搭建社会大急救体系 提高院外急救成功率[J]. 中国急救复苏与灾害医学杂志, 2013, 8(11): 1031-1032.
- [8] 杨桂梅, 胡玉霞, 吴广星. 加强急诊急救管理 健全急诊急救管理体系[J]. 医学信息, 2014, 27(16): 30.
- [9] Pitt E, Pusponero A. Prehospital care in Indonesia [J]. Emerg Med J, 2005, 22(2): 144-147.

(收稿日期: 2016-03-12; 修回日期: 2016-04-14)

(本文编辑: 张仲书; 英文编辑: 王建东)