

HIFU 消融与药物 (GnRH-a) 联合疗法在子宫腺肌病患者中的应用研究

王霞 张志英 刘莉

新疆昌吉市人民医院妇科 新疆昌吉 831100

【摘要】目的 将高强度聚焦超声 (HIFU) 消融与药物 (GnRH-a) 联合疗法用于子宫腺肌病患者的治疗, 总结相关病例资料并结合临床实际探讨其应用价值。**方法** 将昌吉市人民医院妇科 2018 年 5 月至 2019 年 4 月期间诊治的子宫腺肌病患者纳入本研究。采用回顾性分析方法, 将研究对象分为两组, 观察组 (n=33) 采用 HIFU 消融与 GnRH-a 药物联合疗法, 对照组 (n=39) 仅采用 HIFU 消融疗法。**结果** 两组病例年龄、子宫体积大小、病灶体积大小、血红蛋白值、CA125 水平以及痛经评分情况比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 两组 HIFU 治疗功率比较差异亦无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后 1 个月: 两组子宫体积缩小率和病灶体积缩小率比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后 3 个月: 观察组子宫体积缩小率和病灶体积缩小率均优于对照组 [(28.7±3.4)% vs (23.1±3.7)% & (39.2±6.1)% vs (31.8±5.7)%], $P < 0.001$; 治疗后 6 个月: 观察组子宫体积缩小率和病灶体积缩小率均优于对照组 [(37.4±4.5)% vs (30.2±5.1)% & (55.8±6.9)% vs (46.3±7.4)%], $P < 0.001$ 。观察组治疗后血红蛋白值高于对照组 [(116.2±13.9)g/L vs (109.5±11.6)g/L, $P=0.029$], 痛经评分改善情况优于对照组 ($P=0.023$); 两组治疗后 CA125 水平和不良反应发生情况比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。**结论** HIFU 消融与药物 (GnRH-a) 联合疗法相较仅采用前者治疗子宫腺肌病患者有更好的病灶体积缩小率和子宫体积缩小率, 同时血红蛋白水平和痛经症状改善更优。

【关键词】 子宫腺肌病; 痛经; 高强度聚焦超声; GnRH-a; 子宫体积缩小率

【中图分类号】 R711.3

【文献标识码】 A

【文章编号】 2095-7165 (2020) 05-001-03

【基金项目】 昌吉州科学研究与技术开发计划项目, 2018S05

子宫腺肌病 (Adenomyosis) 是妇科最常见的良性病之一, 其发病机理为子宫内膜组织 (含腺体和间质成分) 侵入子宫肌层, 并随着一次次月经来潮导致病情一步步加重, 痛经、月经量增多、贫血以及合并不孕是相关患者就诊的主要原因^[1]。由于该病多发于育龄期女性, 手术 (子宫切除) 治疗并非首选方法, 为了减少创伤以及治疗对生育能力和生活质量的影响, 采用药物疗法、宫内放置左炔诺孕酮宫内缓释系统 (Levonorgestrel-releasing in uterine system, LNG-IUS)、子宫动脉栓塞等子宫腺肌病的非手术疗法成为当今研究热点^[2]。近年来, 高强度聚焦超声 (High intensity focused ultrasound, HIFU) 消融治疗子宫腺肌病的报道逐渐增多^[3], HIFU 消融能够通过使子宫腺肌病病灶消融而缩小病灶体积、改善临床症状, 该疗法以其“无创”性和对生育功能影响较小而逐步推广^[4]。本研究将 HIFU 消融与药物 (Gonadotropin-Releasing Hormone agonist, GnRH-a) 联合疗法用于子宫腺肌病患者的治疗, 总结相关病例资料并结合临床实际探讨其应用价值, 报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

将昌吉市人民医院妇科 2018 年 5 月至 2019 年 4 月期间诊治的子宫腺肌病患者纳入本研究。具体标准如下: 纳入标准: ①临床体征结合子宫附件超声、磁共振成像 (MRI) 确诊的子宫腺肌病患者; ②有痛经、月经量增多、贫血以及合并不孕相关症状或心理影响渴望得到治疗, 拒绝手术, 要求保留子宫; ③子宫腺肌病病灶处子宫肌壁厚度大于 3cm; ④意识清晰, 治疗过程中能准确的和医护人员交流感受; ⑤无严重的内科、肿瘤以及凝血功能不全等系统性疾病; ⑥近半年内无生育要求。排除标准: ①超声下显示不清楚或术前评估聚焦超声焦点达不到的病灶; ②急性盆腔炎或慢性盆腔炎急性发作者; ③月经期妇女、孕妇及哺乳期妇女; ④缔结组织病或接受过腹部大剂量放疗者; ⑤有核磁检查及超声

造影禁忌者。采用回顾性分析方法, 将研究对象分为两组, 观察组采用 HIFU 消融与 GnRH-a 药物联合疗法, 对照组仅采用 HIFU 消融疗法。

本研究已申请昌吉回族自治州科技立项, 获得基金支持, 并经伦理委员会批准实施。

1.2 方法

对照组仅采用 HIFU 消融疗法; 观察组在 HIFU 消融治疗后初次月经第 1 天给予 GnRH-a (促性腺激素释放激素激动剂) 皮下注射, 后间隔 28 天用药 1 次, 共 6 次。

1.2.1 HIFU 消融治疗前准备

按妇科手术前准备原则做好术前常规检查, 根据患者临床检查, 影像学检查结果, 确定肿瘤位置、大小、形态及邻近器官、血管神经的关系, 设计和制定治疗方案。患者治疗前 1-2h 饮水 800-1000ml、自然憋尿。

1.2.2 HIFU 消融治疗方式及过程

采用深圳普罗超声聚焦子宫肌瘤治疗系统 (PRO2008) 实施治疗。步骤: ①治疗过程患者采用仰卧位, 体位固定后, 根据拟定的高强度聚焦超声治疗方案再次以诊断超声探头确定病变部位、大小, 确定治疗层面数量和每个层面的治疗范围; ②治疗探头从体外依层面顺序由线到面适形治疗每个层面的病变组织, 直至完全覆盖预定靶区; ③彩色多普勒显示该层面肿瘤病灶回声明显增强, 六氟化硫微泡造影局部血供消失, 说明肿瘤组织已被破坏, 即结束该层面的治疗。若回声没有增强或仍存在血供, 可重复或加大治疗剂量再次治疗该层面, 到回声增强或血供消失; ④整个治疗过程在彩色多普勒超声实时定位和监控下实施, 通过破坏每个层面的肿瘤病灶实现完全覆盖治疗三维立体靶区的过程; ⑤线与线之间, 面与面之间坏死区域均相互重叠, 避免肿瘤组织残留。

1.2.3 HIFU 消融治疗后注意事项

观察有无全身发热、阴道流血流液、血尿、里急后重、腰骶酸困、骶前神经刺激等症状, 对症处理。治疗当天多饮水, 进软食, 保持大便通畅。治疗后 1 月、3 月、6 月随访, 了解月经、痛经情况, 复查超声估计子宫和病灶体积缩小情况。治疗后 1 月禁性生活。

通信作者: 王霞, 女, 学士学位, 主治医师, 研究方向: HIFU 消融治疗子宫良性肿瘤的相关研究。

活，3 月严禁宫腔操作，半年严格避孕。

1.3 观察指标

①记录两组病例病情和治疗一般情况：年龄、子宫和病灶体积大小（采用椭球形体积计算公式： $V=0.5233 \times \text{长径} \times \text{左右径} \times \text{前后径}$ ）、血红蛋白值、CA125 水平、痛经 VRS 评分（标准见参考文献^[5]）以及 HIFU 消融治疗功率。②记录两组治疗后子宫及病灶缩小率情况：随访病例治疗后 1 个月、3 个月及 6 个月子宫及病灶体积缩小率 = (术前体积 - 术后体积) ÷ 术前体积 × 100%。③记录两组疗效指标：治疗后随访 1 年的血红蛋白值、CA125 水平、痛经 VRS 评分以及不良反应发生情况。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 20.0 软件进行数据处理与统计分析，计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示，两组间比较采用独立样本的 t 检验；计数资料采用百分比表示，两组间比较采用 χ^2 检验，当 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组病例病情和治疗一般情况

观察组纳入 33 例、平均年龄 39.6 ± 4.4 岁，对照组纳入 39 例、平均年龄 41.3 ± 5.0 岁。两组年龄、子宫体积大小、病灶体积大小、血红蛋白值、CA125 水平以及痛经评分情况比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)；两组 HIFU 治疗功率比较差异亦无统计学意义 ($P > 0.05$)。见表 1，两组病例资料具有可比性。

表 1：观察组与对照组病情和治疗一般情况比较

项目	观察组	对照组	t/ χ^2	P
n	33	39		
年龄 (岁)	39.6 ± 4.4	41.3 ± 5.0	1.518	0.133
子宫体积大小 (cm ³)	354.0 ± 55.1	328.2 ± 67.7	1.752	0.084
病灶体积大小 (cm ³)	116.8 ± 27.0	103.1 ± 29.5	1.193	0.612
血红蛋白 (g/L)	83.6 ± 10.2	81.3 ± 9.7	0.979	0.330
CA125 (U/ml)	71.5 ± 24.3	78.2 ± 26.9	1.100	0.275
痛经评分 (n%)			1.669	0.434
≤ 3	1 (3.0)	0 (0.0)		
4-6	6 (18.2)	5 (12.8)		
≥ 7	26 (78.8)	34 (87.2)		
HIFU 治疗功率 (W)	281.1 ± 8.5	279.0 ± 10.7	0.910	0.365

2.2 两组治疗后子宫及病灶缩小率情况

治疗后 1 个月：两组子宫体积缩小率和病灶体积缩小率比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)；治疗后 3 个月：观察组子宫体积缩小率和病灶体积缩小率均优于对照组 [(28.7 ± 3.4) % vs (23.1 ± 3.7) % & (39.2 ± 6.1) % vs (31.8 ± 5.7) %], $P < 0.001$ ；治疗后 6 个月：观察组子宫体积缩小率和病灶体积缩小率均优于对照组 [(37.4 ± 4.5) % vs (30.2 ± 5.1) % & (55.8 ± 6.9) % vs (46.3 ± 7.4) %], $P < 0.001$ 。见表 2。

表 2：观察组与对照组治疗后子宫及病灶缩小率情况比较 (%)

项目	观察组	对照组	t	P
n	33	39		
子宫体积				
治疗后 1 个月	14.0 ± 3.1	13.7 ± 3.5	0.381	0.704
治疗后 3 个月	28.7 ± 3.4	23.1 ± 3.7	6.639	< 0.001
治疗后 6 个月	37.4 ± 4.5	30.2 ± 5.1	6.519	< 0.001
病灶体积				
治疗后 1 个月	24.7 ± 4.5	22.9 ± 4.3	1.732	0.088
治疗后 3 个月	39.2 ± 6.1	31.8 ± 5.7	5.315	< 0.001
治疗后 6 个月	55.8 ± 6.9	46.3 ± 7.4	5.597	< 0.001

2.3 两组疗效指标比较结果

观察组治疗后血红蛋白值高于对照组 [(116.2 ± 13.9) g/L vs (109.5 ± 11.6) g/L, $P=0.029$]，痛经评分改善情况优于对照组 ($P=0.023$)；两组治疗后 CA125 水平和不良反应发生情况比较差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

表 3：观察组与对照组子宫腺肌病患者疗效指标比较结果

项目	观察组	对照组	t/ χ^2	P
n	33	39		
血红蛋白 (g/L)	116.2 ± 13.9	109.5 ± 11.6	2.230	0.029
CA125 (U/ml)	36.4 ± 7.3	38.9 ± 8.4	1.335	0.186
痛经评分 (n%)			7.506	0.023
≤ 3	21 (63.6)	13 (33.3)		
4-6	9 (27.3)	15 (38.5)		
≥ 7	3 (9.1)	11 (28.2)		
不良反应 (n%)	12 (36.4)	9 (23.1)	1.527	0.217

3 讨论

子宫腺肌病患者的症状通常随子宫体积的增大而加重，包括进行性加重的痛经、腹胀、腹部包块、压迫泌尿系统而导致输尿管扩张以及肾盂积水，甚至发生深静脉血栓 (Deep vein thrombosis, DVT) 等^[6]。目前学界对子宫腺肌病患者的治疗尚无标准方案或特效药物；由于该病灶往往与子宫肌层分界不清，故无法像外科手术剔除肌瘤那样将其剥除，而实施子宫切除虽然能够治愈疾病，但大多数子宫腺肌病患者治疗目的为缓解症状、保留生育功能而拒绝切除子宫^[8]。近年来，随着 HIFU 消融技术的发展，该疗法用于子宫腺肌病等妇科良性疾病的报道愈来愈多^[9, 10]。Dueholm 等的研究总结了 669 例接受 HIFU 消融治疗的子宫腺肌病病例资料，随访一年后有效率为 88%，且痛经、月经量多症状显著改善，平均子宫体积缩小率为 22%~54%。我院近年来将高强度聚焦超声消融疗法用于子宫腺肌病患者的治疗并积累了大量临床经验，本研究探索 HIFU 消融联合药物治疗以增强疗效、改善症状，从而避免了相关患者实施子宫切除等手术带来的创伤。本研究结果显示：与对照组仅采用 HIFU 消融疗法相比，观察组联合 GnRH-a 治疗的子宫腺肌病患者治疗后 3 个月和 6 个月子宫体积缩小率和病灶体积缩小率均有显著改善；并且通过辅助 GnRH-a 药物治疗，HIFU 消融治疗效果得到巩固，观察组患者的痛经症状缓解更加明显，贫血 (血红蛋白) 改善效果也更明显；同时不良反应发生率并无显著增加。

Chen 等的研究分析了 2549 例接受 HIFU 消融治疗的子宫腺肌病患者病例资料，对其有效性和安全性做出肯定，其结果与本研究符合。分析原因，子宫腺肌病的发病机制与月经周期密切相关，HIFU 消融虽然能够利用高温 (60~100 摄氏度) 能量使得病灶区域发生变性坏死，并阻断周围血流供应、抑制病灶进展。因此联合使用其他方法巩固 HIFU 消融治疗效果是一种合理选择。笔者结合临床实践体会，宫内节育器仅能在局部发挥作用，对患者整体激素水平影响较小，并且无法阻止月经来潮 (或会引起异常子宫出血)、缩小子宫体积效果亦不确切，且一些宫腔过大 (宫腔深度 > 9cm) 者常存在节育器脱落问题。GnRH-a 通过作用于女性下丘脑-垂体-卵巢内分泌轴而抑制雌孕激素分泌、造成人为闭经效果，从而达到减少子宫血运、降低残余病灶活性以及巩固 HIFU 消融疗效之目的。Matsushima 等对比了 GnRH-a 和宫内节育器等保守方法治疗子宫腺肌病的疗效，结果显示：GnRH-a 能够显著减小子宫腺肌病患者的子宫体积，与置入宫内节育器 (54.5%) 相比，其有效率高达 96.2%。需要指出的是，有文献报道 GnRH-a 治疗子宫腺肌病 (3-6 周期) 能够显著改善贫血、缩减瘤体、减少手术时间和出血 (术前使用) 并增加疗效；但本研究总结在 HIFU 消融前使用 GnRH-a 治疗一定程度上影响病灶血流和治疗计划的制定。此外，在药物治疗前应向患者详细交代 GnRH-a 带来的潮热、出汗、失眠等副作用。

[参考文献]

[1] Benetti-Pinto CL, Mira T, Yela DA, et al. Pharmacological Treatment for Symptomatic Adenomyosis: A Systematic Review [J]. Rev Bras Ginecol Obstet, 2019, 41(9): 564-574.

[2] Kim MD. Uterine Artery Embolization for Leiomyomas and (下转第 5 页)

表 3: 两组产妇的护理满意度与不良反应发生率比较 (n, %)

组别	n	不良反应				发生率	满意度
		低血压	心动过缓	神经瘙痒	恶心呕吐		
观察组	56	1 (1.79)	0 (0.00)	3 (5.36)	2 (3.57)	10.72%	54 (96.43)
对照组	56	2 (3.57)	1 (1.79)	17 (30.36)	8 (14.29)	50.01%	49 (87.50)
χ^2						26.82	2.76
P						< 0.05	> 0.05

3 讨论

妊娠晚期, 随着胎儿体重和体积的增大, 子宫会对产妇的下腔静脉产生压迫, 造成血液流通不畅, 继而引起恶心呕吐、心悸、出汗等症状, 临床称之为仰卧位低血压综合征 (SHS), 严重者甚至会出现休克。剖宫产能够极大的缓解分娩过程中孕妇的痛苦, 提高分娩效率^[3]。罗哌卡因是剖宫产手术的常用药物, 药效机制是通过提高产妇的神经电位阈值来增加神经冲动的扩布时间, 延缓动作电位提高的速度, 从而有效阻断机体的神经冲动极传导。剖宫产手术中, 除了要最大程度的减轻产妇的疼痛之外, 更重要的是保障母婴的平安, 所以对麻醉方式、麻醉药物剂量的选择就要格外慎重, 要让产妇的肌肉松弛达到最理想的程度^[4]。腰硬联合麻醉是剖宫产手术中最常应用的麻醉方式, 小剂量的罗哌卡因经过胎盘, 能够对胎儿的影响降到最低, 所以更加具有安全性。但与此同时, 腰硬联合麻醉起效后, 产妇的腰部肌肉在充分松弛的情况下, 无法进行有力的支撑, 会进一步增加 SHS 的发生风险, 甚至还会导致不可逆的剖宫产后遗症。

罗哌卡因的麻醉效果理想, 能够有效的将患者的运动系统、感觉系统分离开来, 还可以减轻患者血流动力学指标的波动程度, 脂溶性很低, 不会对心脏产生较大毒性, 因此术后患者可以在短时间内恢复运动功能, 避免形成下肢深静脉血栓, 更利于患者下肢肌肉功能的恢复, 加速康复进程。

本次研究结果显示: 观察组患者的阻滞起效时间、阻滞持续时间与达到最大阻滞平面的时间均长于对照组; 阻滞恢复时间短

于对照组。同时, 观察组在胎儿娩出时、剖宫产手术结束后两个时间点的血流动力学指标比对照组更加稳定, 不良反应发生率比对照组更低, 差异有统计学意义 (P < 0.05)。分析原因, 罗哌卡因是畅销酰胺类局部麻醉药物, 对产妇和胎儿循环、呼吸系统抑制作用较小。且经硬膜外注入罗哌卡因, 能够降低药效的发挥速度, 促进机体的代谢, 提高麻醉的安全性和有效性^[5]。

综上所述: 小剂量的罗哌卡因在剖宫产腰硬联合麻醉中的安全性更高、麻醉质量更好, 具备临床推广价值。

[参考文献]

[1] 刘湘琳. 不同剂量罗哌卡因腰-硬联合麻醉对剖宫产孕妇血流动力学及效果的作用分析[J]. 按摩与康复医学, 2019, 10(11):46-47.
 [2] 梁楠. 小剂量盐酸罗哌卡因腰-硬联合麻醉对剖宫产孕妇血流动力学及麻醉质量的影响[J]. 航空航天医学杂志, 2017, 28(9):1092-1094.
 [3] 文瑞华, 郭斌, 刘美跃. 小剂量盐酸罗哌卡因腰-硬联合麻醉对剖宫产患者麻醉质量及血流动力学的影响[J]. 心理医生, 2018, 24(7):144-145.
 [4] 廖小宜, 何文华, 伍梅珍, 等. 个性化麻醉护理对罗哌卡因腰硬联合麻醉剖宫产镇痛中的应用[J]. 中国医药科学, 2017, 7(2):110-112, 181.
 [5] 周华民. 舒芬太尼腰硬联合阻滞麻醉在剖宫产中的应用及对血流动力学、术后牵拉痛与寒战发生率的影响[J]. 罕少疾病杂志, 2018, 25(6):45-47.

(上接第 2 页)

Adenomyosis: A Pictorial Essay Based on Our Experience from 1300 Cases [J]. Korean J Radiol, 2019, 20(10): 1462-1473.

[3] Lee JS, Hong GY, Lee KH, et al. Safety and Efficacy of Ultrasound-Guided High-Intensity Focused Ultrasound Treatment for Uterine Fibroids and Adenomyosis [J]. Ultrasound Med Biol, 2019, Dec;45(12):3214-3221.

[4] Marques A, Andres MP, Kho RM, Abrão MS. Is High-intensity

Focused Ultrasound Effective for the Treatment of Adenomyosis? A Systematic Review and Meta-analysis [J]. J Minim Invasive Gynecol, 2020, Feb;27(2):332-343.

[5] 林晓燕, 丛培红. 89 例子官腺肌病放置左炔诺孕酮节育器疗效观察 [J]. 实用妇科内分泌杂志 (电子版), 2019, 6(02):83+88.

[6] 蒋静, 周洪贵, 陈燕, 等. 高强度聚焦超声联合促性腺激素释放激素激动剂治疗子宫腺肌症的前瞻性研究 [J]. 重庆医学, 2019, 48(10):1705-1708.

(上接第 3 页)

更为准确, 尤其是钆塞酸二钠增强磁共振, 还可以提供肝胆期病灶对造影剂摄取图像, 对于鉴别肝内病灶性质具有突出优势, 并可从侧面评估患者预保留肝脏功能, 一步完成术前肝癌精确诊断、预保留肝脏功能评估及模拟肝切除, 因而可能在肝癌术前诊断及评估上相对于 CT 更加具有优势^[5]。

在本研究中我们发现, 以术中实际切除肝体积为参考, CT 及磁共振均可精确完成肝体积测算, 但测算体积均略高于实际切除肝体积, 可能与切除肝脏离体失血后体积缩小有关, 但差异不具有统计学显著性。而磁共振测算体积略高于 CT 测算体积, 可能与患者磁共振检测过程中, 患者呼吸导致的运动伪影有关, 但差异也不具有统计学显著性。本研究中所有患者术后均顺利恢复出院, 无小肝综合征及肝功能衰竭并发症出现, 提示 CT、MRI 均可精确评估肝癌患者预切除肝体积及预保留肝脏体积, 对于原发性肝癌患者术前规划具有重要的参考价值。

综上所述, CT 与 MRI 增强评估肝癌患者预切除肝体积的准

确率均较高, 可以为肝癌患者手术提供重要的安全保障。而 MRI 对于 CT 可以提供更多的诊断信息, 并可进行预保留肝脏功能评估, 在肝癌患者术前诊断及手术规划中可能具有更好应用前景。

[参考文献]

[1] 季顾惟, 朱飞鹏, 李相成. 三维影像学技术在复杂肝胆外科中的应用进展 [J]. 中华外科杂志, 2017, 55(4):316-320.
 [2] 中华人民共和国国家卫生健康委员会. 中国原发性肝癌诊断和治疗指南 [J]. Liver Cancer, 2017, 7(3):235-260.
 [3] 周占文. CT 扫描联合磁共振诊断原发性肝癌及评估其介入治疗术后的临床效果 [J]. 胃肠病学和肝病杂志, 2017, 26(8):926-929.
 [4] 陈孝平, 项帅, 黄志勇. 肝癌合并肝硬化肝切除范围的探讨 [J]. 中华消化外科杂志, 2019, 18(4):303-306.
 [5] 金腊梅, 吴建伟, 瞿献莉, 等. 磁共振钆塞酸二钠增强评价肝脏功能可行性研究 [J]. 中国临床医学影像杂志, 2013, 24(9):630-634.