

· 临床研究 ·

缩宫素在超声消融治疗子宫腺肌症时的作用评价*

张 昕, 何 佳, 毛世华, 王 健, 何 敏, 吴庆蓉, 张瑞涛, 张 炼[△]

(重庆医科大学生物医学工程学院超声医学研究所 400016)

摘要:目的 评价缩宫素对超声消融子宫腺肌症治疗剂量的影响及在超声消融治疗过程中使用的安全性。方法 86 例确诊的子宫腺肌症患者随机分为缩宫素组和对照组进行超声消融治疗, 比较两组间的消融效果及相关不良反应。结果 缩宫素组病灶体积消融率为 $(80.7 \pm 11.6)\%$, 能效因子(EEF)为 $(8.1 \pm 9.8) \text{J}/\text{mm}^3$, 消融单位体积所需时间为 $(30.0 \pm 36.0) \text{s}/\text{cm}^3$; 对照组病灶体积消融率为 $(70.8 \pm 16.6)\%$, EEF 为 $(15.7 \pm 19.5) \text{J}/\text{mm}^3$, 消融单位体积所需时间为 $(58.1 \pm 72.7) \text{s}/\text{cm}^3$ 。两组以上指标比较, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。两组均无严重不良反应。结论 缩宫素能降低超声消融子宫腺肌症所需的能量, 提高治疗效率, 具有很好的临床应用价值。

关键词:催产素; 超声消融; 子宫腺肌症

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2012.36.010

文献标识码: A

文章编号: 1671-8348(2012)36-3825-03

Effects of oxytocin on high intensity focused ultrasound ablation of adenomyosis*

Zhang Xin, He Jia, Mao Shihua, Wang Jian, He Min, Wu Qingrong, Zhang Ruitao, Zhang Lian[△]

(Institute of Ultrasound Medicine, College of Biomedical Engineering,

Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

Abstract: Objective To explore the effects of oxytocin on the dosage of high intensity focused ultrasound (HIFU) ablation of adenomyosis and safety during the treatment. **Methods** 86 patients with adenomyosis from three hospitals were treated with ultrasound guided HIFU. The patients were randomly assigned in oxytocin group or control group. Then compare the ablation effect and related adverse reactions between two groups. **Results** In the oxytocin group, the non perfused volume (NPV) ratio was $(80.7 \pm 11.6)\%$; the EEF was $(8.1 \pm 9.8) \text{J}/\text{mm}^3$, sonication time required to ablate 1cm^3 was $(30.0 \pm 36.0) \text{s}/\text{cm}^3$. In the control group, the non perfused volume ratio was $(70.8 \pm 16.6)\%$, EEF was $(15.7 \pm 19.5) \text{J}/\text{mm}^3$, sonication time required to ablate 1cm^3 was $(58.1 \pm 72.7) \text{s}/\text{cm}^3$. Significant difference in NPV ratio, EEF, sonication time required to ablate 1cm^3 between the two groups were observed ($P < 0.05$). No severe adverse reactions were found in both groups. **Conclusion** Oxytocin could significantly decrease the energy for ablating adenomyosis with HIFU and enhance the treatment efficiency. It has a good clinical application value.

Key words: oxytocin; high intensity focused ultrasound; adenomyosis

子宫腺肌症是育龄期女性的常见疾病, 传统的治疗方式主要为子宫切除或药物治疗^[1]。手术切除创伤大, 而药物治疗仅能暂时控制症状, 且需长期服药, 不良反应较大。因此, 探索新的治疗方法是十分必要的。

超声消融, 即高强度聚焦超声(HIFU)是近年发展起来的一项新的非侵入性肿瘤治疗技术, 目前已用于子宫腺肌症的治疗^[2-3]。超声消融通过热效应、空化效应和机械效应使靶区组织发生凝固性坏死, 从而使异位内膜失去生长和出血功能, 达到治疗目的^[4]。但在临床上常遇到治疗时间长, 患者耐受差等问题。如何安全地提高治疗效率, 缩短治疗时间是目前面临的问题。已有研究表明, 缩宫素能提高 HIFU 治疗子宫肌瘤的效率^[5]。本研究拟通过随机对照研究探讨缩宫素在 HIFU 治疗子宫腺肌症中的作用。

1 资料与方法

1.1 一般资料 收集 2010 年 11 月至 2012 年 6 月, 86 例于四川省遂宁市中心医院、重庆市涪陵中心医院、重庆三峡中心医院经临床及磁共振成像(MRI)检查确诊的子宫腺肌症患者纳入本研究。其中四川省遂宁市中心医院 58 例, 重庆三峡中心

医院 18 例, 重庆市涪陵中心医院 10 例。所有患者均自愿接受超声消融治疗, 治疗前签署知情同意书并随机分为缩宫素组和对照组。患者年龄 26~52 岁, 平均 (41.1 ± 4.7) 岁。两组患者各基本指标比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 设备 采用重庆海扶技术有限公司生产的 JC200 型 HIFU 肿瘤治疗系统。

1.2.2 治疗前准备 入选病例随机进入缩宫素组和对照组。完成相关术前常规检查, 包括盆腔 MRI, 除外盆腔内其他病变。治疗前行肠道清洁, 常规包皮、导尿并留置导尿管。

1.2.3 超声消融治疗 缩宫素组治疗前 20 min 静脉滴注缩宫素(500 mL 葡萄糖溶液联合 80 U 缩宫素, 以 40~50 滴/分钟静脉滴注, 即 $0.32 \text{U}/\text{min}$); 对照组仅静脉滴注葡萄糖溶液。治疗在镇静镇痛方式下进行, 镇静镇痛药物为芬太尼加咪达唑仑, 根据患者质量计算药物用量。治疗在超声实时监控下进行。采用分层治疗, 从病灶中心以点辐照方式开始治疗, 辐照功率 350~400 W, 根据病灶内部超声灰度变化及患者耐受情况调整治疗区域、治疗强度及治疗剂量。术中心电监护记录患

* 基金项目: 国家自然科学基金重点项目(30830040); 国家“十一五”科技支撑计划资助项目(2006BAI03A02); 重庆市科委攻关项目[(2007)11CSTC, 2007AA502]。 [△] 通讯作者, Tel: 13637893738; E-mail: lianwzhang@yahoo.com。

者生命体征及治疗相关不良反应。

1.2.4 超声消融疗效评价 术后第 2 天行增强 MRI 检查评价消融效果,测定肌瘤及非灌注区长径(D1)、左右径(D2)、前后径(D3)。肌瘤及非灌注区体积即病灶消融体积采用公式: $V=0.5233 \times D1 \times D2 \times D3$ 。能效因子(EEF)为消融单位体积病灶组织所需的超声能量, $EEF = \eta Pt / V (J/mm^3)$, η 表示 HIFU 换能器聚焦系数,它反映 HIFU 换能器对超声能量汇聚的能力,取 $\eta=0.7$, P 为声功率(W), t 为辐照总时间, V 为非灌注体积(mm^3)。

1.3 统计学处理 所有数据采用 SPSS19.0 统计软件进行分析,计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,缩宫素组和对照组 EEF、超声消融单位体积所需时间、消融率、平均功率、治疗强度的比较均采用秩和检验分析,不良反应发生率比较采用 χ^2 检验,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 缩宫素组和对照组治疗结果比较 缩宫素组与对照组比较,治疗时所用辐照功率、治疗总剂量、治疗时间、辐照时间及治疗强度(每小时超声辐照的时间)差异均无统计学意义($P > 0.05$)。术后第 2 天增强 MRI 显示缩宫素组病灶体积消融率为 $(80.7 \pm 11.6)\%$,对照组病灶体积消融率为 $(70.8 \pm 16.6)\%$,两组比较差异有统计学意义($P=0.003$)。治疗前后 MRI 对比(图 1)。缩宫素组 EEF 为 $(8.1 \pm 9.8) J/mm^3$,对照组 EEF 为 $(15.7 \pm 19.5) J/mm^3$,两组比较差异有统计学意义($P=0.023$)。缩宫素组消融单位体积所需时间为 $(30.0 \pm 36.0) s/cm^3$,对照组消融单位体积所需时间为 $(58.1 \pm 72.7) s/cm^3$,两组比较差异有统计学意义($P=0.019$)。

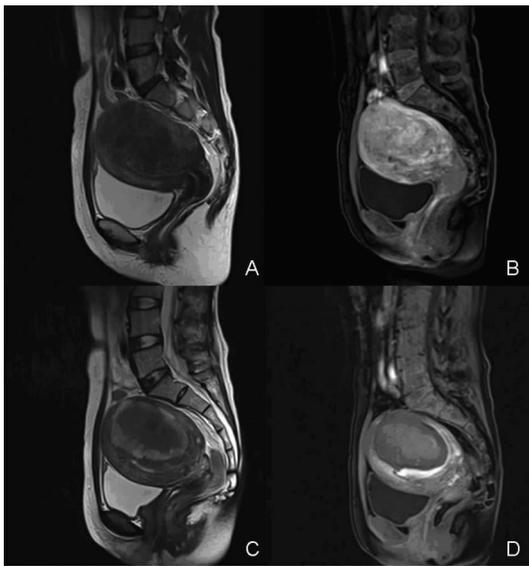


图 1 子宫腺肌病超声消融治疗前、后 MRI 对比
A: 治疗前 MRI T₂WI 图像显示子宫后壁腺肌病灶;B: 治疗前增强 MRI 显示病灶强化明显;C: 治疗后 MRI T₂WI 显示消融范围,周边信号增高;D: 治疗后增强 MRI 显示后壁腺肌病灶无灌注,消融范围达 95%。

图 1 子宫腺肌病超声消融治疗前、后 MRI 对比

2.2 缩宫素组与对照组不良反应比较

2.2.1 缩宫素相关不良反应 缩宫素组所有患者均未出现心前区疼痛、胸闷、胃部不适、颜面潮红、头晕、头痛、焦虑等可能与缩宫素有关的不良反应。

2.2.2 缩宫素组与对照组治疗中及治疗后相关不良反应比较

两组间超声消融治疗相关不良反应发生情况比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),见表 1。

表 1 术中及术后治疗相关不良反应发生情况[n(%)]

项目	实验组	对照组
放射痛	2(4.6)	6(13.9)
骶尾部痛	26(60.4)	26(60.4)
皮肤烫伤	25(58.1)	26(60.4)
治疗区痛	33(76.7)	29(67.4)
发热	0(0.0)	0(0.0)
下肢感觉运动功能异常	0(0.0)	0(0.0)
阴道排液	12(27.9)	9(20.9)
皮肤损伤	0(0)	0(0)

3 讨论

3.1 缩宫素对超声消融治疗子宫腺肌症的影响 缩宫素为多肽类激素,主要作用是刺激子宫平滑肌收缩,临床主要用于引产、催产、控制子宫出血^[6]。传统观点认为缩宫素主要对孕时子宫有收缩作用,足月妊娠子宫内缩宫素受体含量为正常的几千倍。Richer 等^[7]证实缩宫素受体亦存在于非妊娠子宫,缩宫素在非妊娠时期也得到了运用。孙立群等^[8]研究发现缩宫素使子宫肌瘤和局限性子宫腺肌病病灶内出现异型频谱,表明缩宫素作用于非妊娠子宫肌层使滋养血管发生了狭窄或痉挛。缩宫素受体在子宫腺肌病灶中明显高于正常子宫内膜^[10]。缩宫素与缩宫素受体结合,可能使子宫肌层收缩^[11],压迫血管,减少靶区血流灌注,从而达到改善声环境的目的,使超声能量更容易沉积,以提高治疗效率。本研究结果表明,两组患者基本情况、治疗功率、治疗时间、辐照时间、治疗剂量及治疗强度差异均无统计学意义,但缩宫素组消融单位体积所需能量和消融单位体积所需时间均显著低于对照组,病灶体积消融率显著高于对照组。HIFU 是一种安全有效的治疗子宫腺肌症的方式,治疗后症状缓解率达 89%^[12]。早期研究发现子宫腺肌症患者症状缓解率及症状缓解持续时间与病灶消融体积呈线性相关。因此,缩宫素的使用不仅降低了治疗时间长及治疗剂量大所致皮肤烫伤及靶区周围结构损伤的风险,还可以增加病灶体积消融率,从而取得更高症状缓解率及更长症状缓解时间。

3.2 缩宫素对子宫肌瘤与子宫腺肌症的作用 孙立群等^[8]研究已表明缩宫素可使子宫肌瘤和子宫腺肌病灶均出现异型频谱,而刘政等^[13]对拟行超声消融治疗的 118 例子宫肌瘤患者,通过彩色多普勒超声观察比较使用缩宫素前后肌瘤血供的差异,发现非常规剂量缩宫素可以安全且有效地减少肌瘤的血供。Viero 等^[5]研究表明,缩宫素能明显降低超声消融子宫肌瘤所需的能量,缩短治疗时间。而本研究也表明缩宫素可减少超声消融治疗子宫腺肌症所需能量。可见由于缩宫素作用于子宫平滑肌,在超声消融治疗中,对于子宫肌瘤和子宫腺肌症的治疗效率均有一定的影响。而缩宫素对于子宫肌瘤和子宫腺肌症的作用差异有待进一步研究。

3.3 缩宫素组与对照组超声消融治疗不良反应评价 此前不少学者研究认为静脉滴注使用缩宫素是比较安全的^[14]。非孕子宫的缩宫素受体和雌激素较妊娠子宫少,较大剂量使用缩宫素产生子宫破裂等风险相对较低。本研究中未出现与缩宫素相关的严重的不良反应。治疗时出现的与超声消融相关的不良

不良反应经调整辐照时间、辐照功率、控制治疗强度、改变治疗区域后消失或缓解,停止治疗后以上反应消失;部分患者术后出现阴道排液,大部分患者 7 d 内阴道排液消失,少部分至治疗后第 1 次月经后消失。两组间比较,以上不良反应发生率无显著性差异。表明缩宫素的使用既无缩宫素本身所致不良反应,也未增加超声消融本身的不良反应。

研究表明缩宫素能安全有效提高子宫腺肌症的消融效率,降低超声消融子宫腺肌症病灶所需的超声能量,且无明显不良反应,具有很好的临床应用前景。

参考文献:

[1] Levгур M. Therapeutic options for adenomyosis; a review [J]. Arch Gynecol Obstet, 2007, 276(1): 1-15.

[2] Zhou M, Chen JY, Tang LD, et al. Ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound ablation for adenomyosis; the clinical experience of a single center [J]. Fertil Steril, 2011, 95(3): 900-905.

[3] Fan TY, Zhang L, Chen W, et al. Feasibility of MRI-guided high intensity focused ultrasound treatment for adenomyosis [J]. Eur J Radiol, 2012, 81(11): 3624-3630.

[4] Dong X, Yang Z. High-intensity focused ultrasound ablation of uterine localized adenomyosis [J]. Curr Opin Obstet Gynecol, 2010, 22(4): 326-330.

[5] Viero C, Shibuya I, Kitamura N. REVIEW: Oxytocin: Crossing the bridge between basic science and pharmacotherapy [J]. CNS Neurosci Ther, 2010, 16(5): 138-156.

[6] Dyer RA, Butwick AJ, Carvalho B. Oxytocin for labour and caesarean delivery; implications for the anaesthesiolo-

gist [J]. Curr Opin Anaesthesiol, 2011, 24(3): 255-261.

- [7] Richer O, Wardelmann E, Schneider C, et al. Extracorporeal perfusion of the Human uterus as an experimental model in gynaecology and reproductive medicine [J]. Hum Reprod, 2000, 15(6): 1235-1240.
- [8] 孙立群, 邹建中, 陈文直, 等. 缩宫素对子宫良性病变滋养血管频谱变化的超声观察 [J]. 第三军医大学学报, 2008, 30(22): 2100-2102.
- [9] 张卓梅. 子宫腺肌症中缩宫素受体的分布及其与痛经间的关系研究 [J]. 中国妇产科临床杂志, 2008, 9(4): 262-264.
- [10] Chen YL, Shepherd C, Spinelli W, et al. Oxytocin and vasopressin constrict rat isolated uterine resistance arteries by activating vasopressin V1A receptors [J]. Eur J Pharmacol, 1999, 376(1/2): 45-51.
- [11] Mariam M. Magnetic Resonance-Guided Focused [J]. Semin Reprod Med, 2010, 28: 242-249.
- [12] 张奕, 邹建中. 改变组织声环境增强 HIFU 能量沉积的研究现状 [J]. 中国医学影像学杂志, 2010, 19(2): 191-192.
- [13] 刘政, 陈文直, 陈锦云, 等. 非常规剂量缩宫素对子宫肌瘤血供影响的超声研究 [J]. 中国超声医学杂志, 2012, 22(7): 645-647.
- [14] Tita AT, Szychowski JM, Rouse DJ, et al. Higher-dose oxytocin and hemorrhage after vaginal delivery: a randomized controlled trial [J]. Obstet Gynecol, 2012, 119(2): 293-300.

(收稿日期: 2012-07-26 修回日期: 2012-11-16)

(上接第 3824 页)

[4] Higashiyama M, Ito T, Tanaka E, et al. Prognostic significance of osteopontin expression in human gastric carcinoma [J]. Ann Surg Oncol, 2007, 14(12): 3419-3427.

[5] 解华, 郑荣生, 葛霞, 等. OPN 和 NF-KB/P65 在乳腺癌中的表达及临床意义 [J]. 临床肿瘤学杂志, 2010, 15(12): 1078-1082.

[6] Cho H, Hong SW, Oh YJ, et al. Clinical significance of osteopontin expression in cervical [J]. Cancer Res Clin Oncol, 2008, 134(8): 909-917.

[7] Zhang LL, Shao SL, Wu Y. Expression of osteopontin and B7-H4 in epithelial ovarian neoplasm and their significance [J]. Chin J Cancer, 2010, 9(1): 25-29.

[8] Hotte ST, Winqvist EW, Stitt L, et al. Plasma osteopontin associations with survival and metastasis to bone in men with Hormonerefractory prostate carcinoma [J]. Cancer, 2002, 95(3): 506-512.

[9] Birchmeier C, Birchmeier W, Gherardi E, et al. Met, metastasis, motility and more [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2003, 4(12): 915-925.

[10] Puri N, Salaria R. Synergism of EGFR and c-met pathways, cross-talk and inhibition, in non-small cell lung cancer [J]. J Carcing, 2008, 7: 9.

- [11] Ketterer K, Kong B, Frank D, et al. Neuromedin U is overexpressed in pancreatic cancer and increases invasiveness via the hepatocyte growth factor c-met pathway [J]. Cancer Lett, 2009, 277(1): 72-81.
- [12] Takami T, Novak KP, Uchida K, et al. Loss of hepatocyte growth factor/c-met signaling pathway accelerates early stages of N-nitrosodiethylamine induced hepatocarcinogenesis [J]. Cancer Res, 2007, 67(20): 9844-9851.
- [13] Uen YH, Lin SR, Wu CH, et al. Clinical significance of MUC1 and c-Met RT-PCR detection of circulating tumor cells in patients with gastric carcinoma [J]. Clin Chim Acta, 2006, 367(1/2): 55-61.
- [14] 俞维. C-Met 和 MMP-2 在卵巢癌中的表达及相关研究 [J]. 中国妇产科临床杂志, 2010, 11(6): 440-442.
- [15] Bramwell VH, Tuck AB, Wilson SM, et al. Expression of osteopontin and HGF/met in adult soft tissue tumors [J]. Cancer Biol Ther, 2005, 4(12): 1336-1341.
- [16] Medico E, Gnetile A, Locelso C, et al. Osteopontin is an autocrine mediator of hepatocyte growth factor-induced invasive growth [J]. Cancer Res, 2001, 61(15): 5861-5868.

(收稿日期: 2012-07-09 修回日期: 2012-09-22)