

高强度聚焦超声治疗子宫肌瘤的安全性分析*

曾 彪, 周 敏, 华媛媛, 胡建国, 钟 玲, 熊正爱[△]

(重庆医科大学附属第二医院妇产科 400010)

摘要:目的 探讨高强度聚焦超声(HIFU)治疗子宫肌瘤的安全性。方法 对入选 24 例患者行 HIFU 治疗,随访治疗后皮肤损伤、疼痛、阴道分泌物异常等不良反应及卵巢激素的情况,按国际介入放射治疗学会(SIR)标准评价治疗相关的不良反应。结果 对 24 例患者 27 个肌瘤进行了治疗,按 SIR 标准分类,患者中 16 例(66.7%)发生了 36 次不良反应,其中 11 例发生 2 次以上。SIR 标准中严重不良反应(SIR C~F 级)的发生率均为 0;SIR A 类不良反应 25 次,包括皮肤发红、疼痛、阴道分泌物异常、大便隐血阳性;SIR B 不良反应 11 次,包括腹部及骶部疼痛、皮肤水泡、下肢功能和(或)感觉异常,所有不良反应经观察、对症治疗后均恢复。治疗后卵巢激素水平无异常,无低雌激素相关症状。肌瘤与宫腔最短距离小于 5 mm 者比大于或等于 5 mm 者更易出现术后阴道流血($P=0.042$),镇静、镇痛麻醉较静脉麻醉更能减少下肢感觉和功能异常的发生($P=0.037$)。结论 HIFU 治疗子宫肌瘤在临床应用上安全,是子宫肌瘤的一种良好治疗方式。

关键词:平滑肌瘤;高强度聚焦超声;安全性

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2013.04.004

文献标识码:A

文章编号:1671-8348(2013)04-0370-03

The safety of high intensity focused ultrasound for treatment of uterine leiomyoma*

Zeng Biao, Zhou Min, Hua Yuanyuan, Hu Jianguo, Zhong Ling, Xiong Zhengai[△]

(Department of Obstetrics and Gynecology, the Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University, Chongqing 400010, China)

Abstract: Objective To study the safety of High Intensity Focused Ultrasound(HIFU) for treatment of uterine leiomyoma. **Methods** Twenty four cases with uterine leiomyoma were treated with HIFU. Complications include skin damage, pain, abnormal vaginal discharge and ovarian hormone were followed up and analyzed by guideline of society of international radiation (SIR). **Results** Twenty four cases with twenty seven uterine leiomyomas were treated with HIFU. 16(66.7%) in the whole 24 patients experienced 36 complications according to SIR and among them 11 cases had two or more complications. No serious complications (SIR C-F) were observed. There were 25 cases of SIR class A complications, including redness on the skin, pain, abnormal vaginal discharge and positive stool occult blood, and 11 cases of SIR class B complications, including pain in the abdomen and lumbosacral, blisters on the skin, lower extremity paresthesia, etc. All of the complications were cured after observation and symptomatic treatment. There were no abnormal ovarian hormone change and low estrogen complications after treatment. Vaginal bleeding was more likely to happen when the distance between leiomyoma and the uterine cavity was less than 5 mm($P=0.042$). Sedation anesthesia was more effective in reducing the lower extremity paresthesia than intravenous anesthesia($P=0.037$). **Conclusion** HIFU is a safe and good method for uterine leiomyoma treatment.

Key words: liomyoma; high intensity focused ultrasound; safety

子宫肌瘤是女性生殖器官最常见的良性肿瘤,发病率为 20%~30%。传统的治疗方法以手术为主,由于手术所致的创伤和相关并发症,近年来子宫肌瘤的非手术治疗越来越多。药物治疗仅能在治疗期间有短期效果,停药后易复发。高强度聚焦超声(high-intensity focused ultrasound, HIFU)技术,作为一种无创性非侵入的临床治疗方法,在子宫肌瘤的治疗中逐步得到重视。它是利用超声波的生物学效应,通过一定技术手段,将体外发射的超声波聚焦于体内病变组织,使靶区内组织温度骤升,组织出现凝固性坏死,从而靶向破坏病变,对邻近的正常组织影响较小^[1]。但其临床资料积累还是比较少,其安全性尚待进一步的观察。本研究的目的是进一步证明 HIFU 治疗子宫肌瘤的安全性,并对其进行较长期随访。

1 资料与方法

1.1 一般资料 2007 年 1 月至 2008 年 12 月在重庆医科大学附属第二医院经病史、症状、体征、超声、MRI 等依据被临床诊

断为子宫肌瘤的患者。入选标准:年龄大于 18 岁,无再生育要求,有强烈保留子宫的愿望,≤3 个的肌壁间子宫肌瘤或非带蒂的浆膜下子宫肌瘤,前壁最大径大于 3 cm 的病灶,或后壁最大径大于或等于 4 cm 的病灶,无实施镇静、镇痛的禁忌证,同意超声消融治疗。排除标准:有下腹部瘢痕导致明显声衰减;有放疗病史累积剂量大于 45 Gy;怀疑有盆腔内组织器官粘连;宫颈肌瘤、黏膜下子宫肌瘤、带蒂的浆膜下子宫肌瘤;俯卧位时,子宫肌瘤或增大的子宫仍压迫直肠者;有未被控制的其他妇科疾病或全身疾病;治疗前 3 个月曾接受过其他局部治疗。

1.2 治疗方法 采用重庆海扶(HIFU)技术有限公司生产的 JC 型聚焦超声肿瘤治疗系统,治疗超声换能器中心组合有超声显像探头。选择非月经期为治疗时机,治疗前进行肠道、皮肤准备,俯卧位,经肛门置入含吸声材料的直肠支架,以保护肠道及后方骶神经丛等组织,据情况决定是否在治疗头及患者腹

* 基金项目:国家自然科学基金资助项目(81172123,30901234)。

作者简介:曾彪(1971~),主治医师,硕士,主要从事妇科肿瘤工作。

[△] 通讯作者, Tel: (023)63693503; E-mail: xiongzhengai61@21cn.com。

部间放置水囊(水囊内盛脱气水),麻醉下(2007 年为静脉麻醉,2008 年为镇静、镇痛麻醉)进行单次治疗。

1.3 随访指标 治疗后长期随访不良反应发生情况,采用国际介入放射治疗学会(SIR)并发症分类标准^[8]进行评价。用疼痛评价量表-视觉模拟评分法(visual analogue scale, VAS)评价治疗后疼痛情况:评分为 0(无痛)~10 分(最剧烈的疼痛)。临床评定以 0~2 分为优, >2~5 分为良, >5~8 为中, >8 分为差。基本方法是使用一条长约 10 cm 的标尺,将有刻度的一面背向患者,让患者在直尺上标出能代表自己疼痛程度的相应位置,医师根据患者标出的位置为其评出分数。治疗前及治疗后 3 个月内复查血常规、雌二醇(E2)、孕激素(P)、卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH);观察低雌激素相关症状的发生。

1.4 统计学处理 应用 SPSS13.0 统计软件进行分析。计算 HIFU 治疗子宫肌瘤后不良反应事件发生率,并用四格表 Fisher 精确概率法检验相关影响因素,描述激素水平变化、月经周期,经期改变、低雌激素相关症状,评价 HIFU 治疗子宫肌瘤对卵巢功能的影响。

2 结 果

共 24 例患者完成 HIFU 治疗,年龄 32~50 岁,平均 41.42 岁。HIFU 治疗过程均顺利按计划完成,共对 24 例患者 27 个肌瘤进行了治疗,治疗时间最长 112.72 min,最短 24.53 min,平均 54.45 min。所有患者术后立即能下床活动,1 周内可恢复正常体能活动。

2.1 不良反应发生情况 HIFU 治疗后出现的不良反应包括皮肤损伤(14/24)、疼痛(10/24)、阴道分泌物异常(5/24)、下肢功能和(或)感觉异常(4/24)、大便隐血阳性(3/24)、术后低热不超过 37.8℃(18/24)。按 SIR 标准分类,患者中 16 例(66.7%)发生了 36 次不良反应,其中 11 例发生 2 次以上。36 次不良反应中无严重的不良事件发生,亦无住院时间延长或再次入院,即 SIR C~F 类均为 0。SIR A 不良反应 25 次(85.1%),阴道分泌物异常 5 例,腹部及腰骶部疼痛 6 例,声通道皮肤发红 11 例,大便隐血阳性 3 例,均无需医疗处理。SIR B 不良反应 11 次,具体情况及处理分别如下。3 例皮肤水泡局部换药处理,2 周左右愈合,未出现皮肤感染。4 例疼痛者治疗后 10 h 内达疼痛高峰,其中 2 例需使用注射止痛剂,另 2 例口服止痛剂,术后 24 h VAS 评分均在 4 分以下。4 例患者出现术后一侧下肢功能和(或)感觉异常,采用维生素类及神经营养药物治疗,其中 2 例于治疗后麻醉清醒时出现一侧小腿前外侧和足背感觉减退、足和足趾不能背屈,均于治疗后 1~2 周左右出现一侧下肢灼痛,其中 1 例于术后 2 个月恢复下肢功能和感觉,另 1 例术后 2 年步态恢复正常;另外 2 例为一侧下肢感觉异常,1 例治疗后出现一侧下肢麻木,范围为小腿外侧及足背,术后 1 周出现疼痛,经对症处理后,疼痛于治疗后 1 个月逐渐恢复,小腿麻木于治疗后 3 个月恢复,1 例治疗后 4 d 主诉一侧足部麻木,1 周后诉疼痛,对症处理后于治疗后 4 个月恢复。

2.2 HIFU 治疗对卵巢功能的影响 HIFU 治疗后复查 E2、P、FSH、LH 均无异常发现,亦无低雌激素相关症状。患者中 20 例治疗后于正常周期月经来潮,1 例于第 2 周期月经恢复,2 例于第 3 周期月经恢复,1 例于第 4 周期月经恢复。

2.3 HIFU 治疗后阴道分泌物异常的相关因素分析 阴道分泌物异常表现为阴道少量流血或血性分泌物,24 例患者中 5 例发生阴道分泌物异常,把治疗时处于月经周期的时段分为卵泡期、黄体期两组,5 例阴道分泌物异常中 2 例发生在卵泡期,3 例发生在黄体期;5 例阴道分泌物异常中 2 例发生在肌瘤与

宫腔的距离大于或等于 5 mm,3 例发生在肌瘤与宫腔的距离小于 5 mm。结果发现 HIFU 治疗时处于卵泡期或黄体期与治疗阴道分泌物异常无明显相关($P=0.126$),肌瘤与宫腔的距离小于 5 mm 者比大于或等于 5 mm 者更容易出现治疗后阴道分泌物异常($P=0.042$),见表 1。

表 1 治疗后阴道分泌物异常的相关因素分析(n)

阴道分泌物异常	n	月经周期		肌瘤与宫腔的距离	
		卵泡期	黄体期	≥5 mm	<5 mm
出现	5	2	3	2	3
未出现	19	15	4	17	2

2.4 HIFU 治疗后下肢感觉和功能异常与治疗中麻醉方式关系 2007 年在静脉麻醉下治疗 11 例患者,2008 年在镇静、镇痛麻醉下治疗 13 例患者。出现一侧下肢功能和(或)感觉异常共 4 例患者,且均为静脉麻醉下治疗,采用四格表 Fisher 精确概率法检验,发现镇静、镇痛麻醉较静脉麻醉更能减少下肢感觉和功能异常的发生($P=0.037$),见表 2。

表 2 麻醉方法与术后下肢感觉功能异常(n)

麻醉方法	无下肢感觉功能异常	下肢感觉功能异常	合计
静脉麻醉	7	4	11
镇静、镇痛麻醉	13	0	13
合计	20	4	24

3 讨 论

HIFU 技术利用超声波的穿透性,将高强度超声汇聚于体内的靶区,产生高温效应、空化效应,导致蛋白质变性,组织凝固性坏死,直接破坏靶区病灶而不损伤周围组织^[2]。目前,国内外有较多的实验研究及临床应用证明 HIFU 技术是无创性治疗子宫肌瘤的有效手段^[3-5]。在本研究中作者进一步研究 HIFU 用于子宫肌瘤治疗的安全性,探讨不良反应的相关因素。

本研究共有 24 例子子宫肌瘤患者顺利接受 HIFU 治疗,平均治疗时间为 54.45 min,最短者 24.5min,所有患者术后即能下床活动,1 周内恢复正常体力活动。有报道经腹子宫肌瘤切除术和子宫动脉栓塞术后完全恢复正常活动分别需要 36 d 和 8 d^[6]。HIFU 治疗后恢复时间明显少于其他治疗方式这一优势也正是微创外科的特点之一。

HIFU 术中及术后的常见不良反应包括术后发热、皮肤损伤、下肢功能和(或)感觉异常、腹痛、阴道流血、血便及急性胃炎等^[7-8]。本研究中术后低热共 18 例发生,但都不超过 37.8℃,且患者对发热的主观感受并不太明显,术后 48 h 内即可恢复正常。这种程度的发热在美国国立癌症研究所(NIC)常见治疗不良反应 CTC 标准 3.0 版中未被判为不良反应(其轻度即为 38~39℃)。发热的原因除了 HIFU 治疗中本身的热能量释放外,更重要的是肌瘤坏死所引起的非细菌性炎症反应^[9]。治疗前后白细胞和中性粒细胞比值均正常,证明了 HIFU 治疗对机体影响小,同时白细胞与中性粒细胞无明显变化也说明术后早期低热不是感染所致。

本研究按 SIR 标准分类,患者中 16 例(66.7%)发生了 36 次不良反应,其中 11 例发生 2 次以上,36 次不良反应中无严重的不良事件发生,即 SIR C~F 类均为 0,与陈文直等^[10]的研究结果一致。在 HIFU 用于实体肿瘤临床治疗的早期,声通道

皮肤损伤是常见的并发症。在早期的研究中一例严重的皮肤Ⅲ度烧伤曾被报道^[11]。本研究中有 14 例发生了皮肤损伤,但均程度轻微,恢复迅速,愈合良好无疤痕,其中 11 例患者仅皮肤发红,未行任何处理,3 例出现皮肤水泡,经局部换药处理 2 周愈合。

HIFU 治疗后疼痛发生的原因可能是肌瘤发生凝固性坏死、脏器组织缺血或腹壁组织的热损伤引起的。术中、术后出现骶尾部疼痛的主要原因是骶骨和子宫的特定解剖位置,骨骼对超声的吸收能力很强,在高强度超声的作用下,骨膜和骨髓因界面反射而产生局部高温,当剂量过大时可引起骨膜疼痛^[12]。VAS 用于疼痛的评估在临床使用较为广泛,可对疼痛进行较为客观的评价,本研究中有 10 例 HIFU 治疗后发生腹部及腰骶部疼痛,其中 4 例对症治疗,术后 24 h VAS 评分均在 4 分以下,患者耐受良好。

HIFU 治疗后有 5 例发生阴道分泌物异常,表现为阴道少量流血或血性分泌物,持续 4~10 d 消失。本研究发现,HIFU 治疗时处于卵泡期或黄体期与治疗前后阴道分泌物异常无明显相关,但靶区肌瘤距宫腔越近,越易引起术后阴道流血,这可能是因为宫内膜距离靶区近,容易受到热损伤效应的影响。

子宫切除术会影响卵巢的供血,可能引起卵巢储备功能下降或早衰,而子宫动脉栓塞治疗后有 5%~10% 的患者发生一过性绝经,45 岁以上的妇女有 7%~14% 的患者发生永久闭经^[13]。作者在 HIFU 治疗术前及术后随访均作了血 FSH、LH、E₂、P 的检测,结果均无异常,同时患者无潮热、情绪改变、阴道干涩等低雌激素相关症状,月经周期在短期内恢复,说明了 HIFU 治疗对卵巢功能无影响,这与既往动物研究结果相似^[14]。

下肢功能和(或)感觉异常往往出现在治疗侧。超声对神经的作用表现为在适当剂量内神经兴奋性和传导速度体现为功能性的可逆变化,超过一定剂量则导致功能和形态上的不可逆变化^[12]。作者早期使用丙泊酚静脉麻醉,后期则改进为镇静、镇痛麻醉,结果表明两种麻醉方式下肢功能和(或)感觉异常的发生率,镇静、镇痛明显低于全麻,差异有统计学意义($P < 0.05$)。可能是因为镇静、镇痛方式下患者术中处于清醒状态,可以及时将能量损伤造成的热和痛感觉反馈给操作者,从而减轻对神经的损伤,同时皮肤骨骼等易受损伤的部位也可以得到有效保护^[15]。在镇静、镇痛条件下患者也能够很好的耐受,故目前 HIFU 治疗均采用镇静、镇痛麻醉。

参考文献:

- [1] 王智彪,李发琪,冯若. 治疗超声原理与应用[M]. 南京: 南京大学出版社,2008,172-173.
- [2] 杨竹,胡丽娜,王智彪,等. 高强度聚焦超声治疗子宫肌瘤的病理学研究[J]. 中华超声影像学杂志,2003,12(11): 674-676.

(上接第 369 页)

- [13] Wakefield TW, Henke PK. The role of inflammation in early and late venous thrombosis; are there clinical implications[J]. *Semin Vasc Surg*, 2005, 18(3): 118-129.
- [14] 张利,张永川,赵渝. 深静脉血栓形成后综合征研究进展[J]. *重庆医学*, 2011, 40(11): 1123-1125.
- [15] Smits HA, Rijmsmus A, van Loon JH. Amyloid-beta-induced chemokine production in primary human macro-

- [3] Ren XL, Zhou XD, Zhang J, et al. Extracorporeal ablation of uterine fibroids with high-intensity focused ultrasound: imaging and histopathologic evaluation [J]. *J Ultrasound Med*, 2007, 26(2): 201-212
- [4] Kim YS, Kim JH, Rhim H, et al. Volumetric MR-guided high-intensity focused ultrasound ablation with a one-layer strategy to treat large uterine fibroids: initial clinical outcomes [J]. *Radiology*, 2012, 263(2): 600-609.
- [5] Stewart EA, Rabinovici J, Tempany CM, et al. Clinical outcomes of focused ultrasound surgery for the treatment of uterine fibroids [J]. *Fertil Steril*, 2006, 85(1): 22-29.
- [6] Razavi MK, Hwang G, Jahed A, et al. Abdominal myomectomy versus uterine fibroid embolization in the treatment of symptomatic uterine leiomyomas [J]. *AJR Am J Roentgenol*, 2003, 180(6): 1571-1575.
- [7] 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.
- [8] Zhang L, Wang ZB. High-intensity focused ultrasound tumor ablation; review of ten years of clinical experience [J]. *Front Med China*, 2010, 4(3): 294-302.
- [9] Zhou YF. High intensity focused ultrasound in clinical tumor ablation [J]. *World J Clin Oncol*, 2011, 2(1): 8-27.
- [10] 陈文直,唐良茗,杨武威,等. 超声消融治疗子宫肌瘤的安全性及有效性 [J]. *中华妇产科杂志*, 2010, 45(12): 909-912.
- [11] Leon-Villalpalos J, Kaniorou-Larai M, Dziejulski P. Full thickness abdominal burn following magnetic resonance guided focused ultrasound therapy [J]. *Burns*, 2005, 20(31): 1054-1055.
- [12] 冯若,王志彪. 实用超声治疗学 [M]. 北京: 北京科学技术文献出版社, 2002: 38.
- [13] Spies JB, Spector A, Roth AR, et al. Complications after uterine artery embolization for leiomyomas [J]. *Obstet Gynecol*, 2002, 100(5 Pt 1): 873-880.
- [14] 熊正爱,杜永洪,邹建中,等. 高强度聚焦超声体外照射猴子宫对卵巢功能的影响研究 [J]. *中华超声影像学杂志*, 2003, 12(11): 687-689.
- [15] 杨武威,李静,盖绿华,等. 镇静止痛条件下聚焦超声治疗实体肿瘤的初步临床研究 [J]. *解放军医学杂志*, 2008, 33(6): 767-768.

(收稿日期:2012-09-06 修回日期:2012-10-10)

phages and astrocytes [J]. *J Neuroimmunol*, 2002, 127(1/2): 160-168.

- [16] Chen YK, Jiang XM, Gong JP. Recombinant human granulocyte colony-stimulating factor enhanced the resolution of venous thrombi [J]. *J Vasc Surg*, 2008, 47(5): 1058-1065.

(收稿日期:2012-09-13 修回日期:2012-10-17)