

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.23.042

子宫腺肌病的治疗进展*

朱书钰¹综述,汪 炼^{1,2△}审校

(1. 重庆医科大学生物医学工程学院/重庆市超声医学工程重点实验室/重庆市生物医学工程学重点实验室 400016; 2. 重庆海扶医院妇科, 重庆 401121)

[关键词] 子宫腺肌病; 药物治疗; 妇科外科手术; 高强度聚焦超声

[中图分类号] R713.8

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2015)23-3278-03

子宫腺肌病是由于异位的子宫内膜浸润正常的子宫肌层,引起以经量增多、经期延长、进行性痛经及不孕为主要临床症状的一种妇科常见良性疾病^[1]。该病多发生于育龄期女性,发病率 8.8%~31.0%^[2]。子宫腺肌病的病因及发病机制尚未明确,而其发病率较高,所引起的症状对患者的日常工作与生活质量造成重大影响,因而受到重视。近二十年来,随着影像诊断技术的迅猛发展,该病的诊断亦得到不断提高^[3],不再仅仅依赖于临床表现。随着新技术的发展,治疗子宫腺肌病的方法越来越多,子宫切除率也有所下降^[4]。针对子宫腺肌病的治疗进展,现做如下综述。

1 药物治疗

子宫腺肌病具有显著的雌激素依赖性,该病不会发生在女性初次月经之前,而随着雌激素水平的下降,绝经女性的腺肌病病灶会迅速消退。有研究表明,在子宫腺肌病的病灶中雌激素受体(ER)的表达较常见,而孕激素受体(PR)则较少表达。此外,雄激素受体同样存在于异位的内膜组织中。在腺肌病的病灶组织中还发现了芳香化酶,该酶能将雄激素转化为雌激素,从而与 ER 相互作用,促进病灶的生长。

1.1 促性腺激素释放激素激动剂 a(GnRH-a) 促性腺激素释放激素激动剂(GnRH)能够通过负反馈机制调节垂体对黄体生成激素(LH)和卵泡激素(FSH)的分泌。GnRH-a 是一种人工合成的十肽化合物,其活性显著高于天然 GnRH,且半衰期长,对 GnRH 受体亲和力高效、持久。该疗法又称为“药物性卵巢切除”,具体作用表现为对垂体的双重调节,初期使用时,上调垂体对 LH 和 FSH 的分泌,血清中二者水平暂时升高;继续使用,则 GnRH-a 可结合腺垂体细胞中所有的 GnRH 受体,并将其带进垂体内部分解,从而抑制垂体分泌促性腺激素,受到影响的卵巢减少分泌雌、孕激素,出现暂时性闭经。经治疗后的患者子宫缩小,异位的内膜细胞凋亡^[5],出现停经,痛经症状随之消失。GnRH-a 类药物长期应用效果明显,但其不良反应较多,长期使用可表现出潮热、多汗、阴道干燥、骨密度降低等低雌激素症状,尽管加用雌激素可能减少上述的不良反应^[6],但目前的研究较少,还需进一步深入。此外,该药价格较为昂贵,停药后症状常常复发,令其使用受到一定限制。

1.2 雄激素类衍生物

1.2.1 达那唑(danazol) 达那唑曾经广泛用于临床,是 17 α -乙炔睾酮的衍生物。其作用机制是通过抑制下丘脑 GnRH 和垂体 LH、FSH 的合成与释放,使卵巢停止排卵,雌、孕激素合成与分泌减少;并结合子宫内膜上的 ER、PR,使子宫内膜萎缩

从而达到暂时绝经的目的,因此该疗法又称为“假绝经疗法”。轻度及中度子宫腺肌病痛经患者可口服达那唑治疗,治疗期间症状消失,但即使经过 6 个月达那唑治疗,停药后痛经复发仍较多且出现较早。此外,该药不良反应较多,不仅有雄激素效应表现,还会造成肝功能损害^[7]。因其不良反应大,现在国内外都渐少用。Tamaoka 等^[8]报道了 59 例使用含达那唑的节育环(D-IUD)治疗子宫腺肌病的临床研究,其结果表明 D-IUD 可使患者血清中保持低浓度的达那唑,以减少阴道出血,达到治疗子宫腺肌病的目的,还能避免口服给药的不良反应,使月经周期保持正常。

1.2.2 孕三烯酮(gestrinone) 孕三烯酮是近年来治疗子宫腺肌病的新药,是 19-去甲基睾酮的衍生物。该药作用机制及不良反应均和达那唑类似,但其具有较强的抗孕酮作用,且雄激素作用较小,对肝功能的损害明显低于达那唑。该药的不良反应程度较轻而被国内经常选用。但其治疗过程中的仍有体质量增加、痤疮、多毛、潮热等不良反应出现,可能降低患者的依从性、增加其心理负担。

1.3 孕激素类 左炔诺孕酮局部应用于子宫内膜可引起蜕膜样变,使内膜萎缩,在不抑制垂体和卵巢的情况下减少经量,甚至闭经。目前临床上通过放置左旋 18 甲基炔诺酮宫内节育器(LNG-IUS),即曼月乐,治疗子宫腺肌病。曼月乐每日稳定释放 20 μ g 左炔诺孕酮于子宫内膜,提高靶器官局部浓度,避免了全身用药的不良反应,对生殖内分泌影响极小。尽管曼月乐在改善子宫腺肌病患者的痛经、经量增多等症状上安全有效,但中重度子宫腺肌病患者由于子宫体积明显增大,置入曼月乐后容易脱落,症状改善不明显^[9]。对于有生育要求的育龄期腺肌病患者而言,曼月乐的避孕功能较难为其接受。

1.4 米非司酮(mifepristone) 米非司酮抗孕激素的作用较强,通过与 PR 结合,抑制孕激素活性,使卵巢黄体溶解,体内雌、孕激素水平下降,降低异位的子宫内膜活性并使其萎缩。大量报道表明,米非司酮治疗子宫腺肌病不良反应少、疗效显著,安全性高,且不良反应发生率明显低于孕三烯酮。

除了上述较为常见的药物之外,药物治疗也有一些新进展。在子宫腺肌病的病灶中,检测到了环氧化酶 2、芳香化酶等的异常表达^[10],已有研究表明,二者能促进增高雌激素水平。因此,环氧化酶 2 抑制剂和芳香化酶抑制剂可能会在治疗子宫腺肌病中发挥作用,但还需要循证医学进一步证明。子宫腺肌病的药物治疗相比手术治疗具有伤害小、安全性高、接受度高等优势,但其存在着疗效欠持久、停药后易复发、价格昂贵

* 基金项目:2011 年高等学校博士学科点专项科研基金联合资助课题(20115503110014);十二五国家科技支撑计划项目(2011BAI14B01)。

作者简介:朱书钰(1988—),在读硕士,主要从事高强度聚焦超声方向研究。△ 通讯作者,E-mail:delian713@sina.com。

等缺点。因此,开发高效、价廉、不良反应不明显、疗效持久的药物将是以后工作的方向。

2 手术治疗

若患者临床症状较重,而药物治疗效果不明显,则可以选择手术治疗。因手术方式众多,故应综合考虑患者的年龄、生育要求、病灶位置、患者的意愿,以及医生的手术经验后,选择最合适的手术治疗方式^[11]。

2.1 子宫切除术(hysterectomy) 尽管目前临床上有多种治疗手段,唯一经循证医学证实有效的只有子宫切除术。该方式适用于病变广泛、保守治疗无效且年龄较大、无生育要求的患者,因为子宫不仅是产生月经、孕育胎儿的场所,还具有复杂的内分泌功能,即使保留双侧卵巢,全子宫切除后也可能导致卵巢功能衰退,影响患者的血脂代谢、全身免疫功能,并且会导致性欲下降、阴道干燥不适、性高潮频率减少等^[12]。经腹子宫切除术(TAH)是应用最广泛的手术途径,对于存在广泛致密粘连的浸润性子宫内膜异位症、肿瘤较大、恶性肿瘤或诊断不明等疾病,通常是最好的选择。近年来,经阴道子宫切除术(TVH)改良后,其适应证范围较广^[13],而并发症与经腹及腹腔镜子宫切除术相比明显较低,不失为一种较好的选择^[14]。腹腔镜子宫切除术(TLH)适用于子宫不大、无严重粘连、以良性子宫病变为主的患者,亦可替代无法行 TVH 而需行 TAH 的手术。

2.2 腺肌病病灶切除术(adenomyomectomy) 适用于诊断明确、要求保留生育功能的患者。磁共振成像(MRI)对子宫腺肌病的诊断率极高,能够准确定位病灶部位、范围^[15],通过术前 MRI 和彩超检查明确诊断并定位后,可行腺肌病病灶切除术。手术方式包括腹腔镜手术及开腹手术,目前多选择腹腔镜手术切除。腺肌病病灶切除术创伤小、恢复快,在治疗疾病的同时保留了患者生育功能。该术式对于子宫腺肌瘤即局限性子宫腺肌病治疗效果较好;对于弥漫性子宫腺肌病的患者,由于其病变广泛,病灶大部分切除术后妊娠率提高并不明显,但可显著改善痛经、经量增多等症状,仍具有治疗价值^[16]。有研究表明,在手术前 3 个月应用 GnRH-a,可使病灶体积缩小,减轻子宫充血,降低手术过程中的难度和风险。

2.3 子宫内膜及肌层切除术(resection of endometrium) 1983 年,国外有作者首先报道了宫腔镜下子宫内膜切除术(TCRE),该术式切除子宫内膜全层与其深面 2~3 mm 的肌层组织,导致月经量减少或闭经,达到缓解痛经、减少经量的目的。由于切除子宫内膜,术后可能导致患者丧失生育能力,即使能妊娠,术后妊娠期间流产、胎盘植入、胎儿生长受限、第 3 产程异常等并发症的发生率也会升高^[17]。Bratschi 等^[18]报道了对单独 TCRE 治疗的子宫腺肌病患者进行 18~90 个月的随访,表明其中 3.3% 的患者在术后仍需行子宫切除术。故而 TCRE 更倾向于无生育要求但有治疗需求的患者。

2.4 腹腔镜下子宫动脉阻断术(uterine arterial blockage, UAB) 腹腔镜下缝扎或电凝阻断双侧子宫动脉可减少子宫的血供,使异位子宫内膜缺血、缺氧而坏死,从而达到缓解痛经和月经量过多等症状的目的。由于子宫腺肌病常合并盆腔粘连,手术过程中应警惕输尿管损伤。此外,子宫动脉上行支是卵巢的部分血供来源,且有 7%~10% 的人群卵巢的血供完全依靠子宫动脉^[19],UAB 术后可能会对卵巢血供造成一定影响,降低卵巢功能,严重者导致卵巢早衰影响生育功能,故对于要求保留生育功能的年轻患者应慎重选择 UAB 治疗。

2.5 盆腔去神经支配治疗(pelvicdenervation therapy) 阻断支配子宫的交感神经与副交感神经通路可使痛觉信号无法传导至中枢,从而缓解子宫腺肌病所致的痛经等症状。目前通常采用腹腔镜下子宫神经阻断术(UNA),以及骶前神经切断术(PSN),多用于药物治疗效果差且要求保留子宫的患者。有报道表明,UNA 与 PSN 缓解中线部位疼痛的近期有效率在 80% 以上,但 1 年后的远期有效率 PSN 高于 UNA^[20]。当然,PSN 手术难度与风险均高于 UNA,对手术医生的要求更高。

3 非侵入性治疗

3.1 子宫动脉介入栓塞治疗(uterine arterial embolization, UAE) UAE 是通过双子宫动脉或双侧内动脉前干超选择插管后,向其内注入适量的栓塞剂(通常为明胶海绵),使腺肌病病灶缺血、缺氧、坏死,溶解吸收,达到治疗目的。随着侧枝循环的建立,正常肌层逐渐恢复血运,缺乏基底膜支持的异位内膜则发生不可逆性坏死,疗效的稳定性得到提高。UAE 治疗子宫腺肌病短期效果较为显著,但效果一般持续至 1 年左右,2 年后复发率通常较高,对于有生育要求的年轻患者,应在知情自愿的前提下选择该种治疗方法^[21]。

3.2 高强度聚焦超声(high intensity focused ultrasound, HIFU) HIFU 作为近年来发展较快的非侵入性肿瘤消融技术,其治疗原理是在机载超声或磁共振的实时监控下,将体外发射的高强度超声波聚焦到体内的病灶,瞬间在焦点(靶点)产生 60℃ 及以上的高温,使病灶凝固性坏死。通过移动治疗头位置,以“点-线-面”的方式逐步将病灶消融。在实时监控下可保证焦点始终处于病灶范围内,而不对周围正常组织及超声波通道上的组织产生损伤。消融后凝固性坏死的腺肌病灶逐渐被吸收,从而使子宫及腺肌病灶体积缩小,月经周期及月经量基本恢复正常,痛经症状得到缓解,达到治疗腺肌病的目的。HIFU 仅针对腺肌病病灶进行处理,对于病灶外的正常组织不产生伤害,不仅保留了子宫,也不影响其功能。目前已有大量临床研究结果表明 HIFU 治疗子宫腺肌病具有安全性及有效性。魏佑荣等^[22]报道了 HIFU 消融 34 例子宫腺肌病,随访 6 个月,其中 25 例(73.5%)痛经完全缓解,7 例(20.6%)部分缓解,2 例无变化,表明 HIFU 治疗可明显改善患者的痛经症状。HIFU 治疗所致的不良反应主要为术区疼痛、皮肤灼伤、神经损伤等^[23],但治疗前遵循严格的纳入及排除标准,做好相应术前准备工作及医患沟通后,可避免术中发生不良反应。UAE 治疗单纯子宫腺肌病与合并有子宫肌瘤的子宫腺肌病的术后疗效有显著差异,后者的长期疗效优于前者^[24],这是由于两者的血供特点不同所致。前者的血供细小、密集、弥散,而后者的血供来源于粗大的肌瘤血管网,因此受到栓塞剂的直径、栓塞力度的影响^[25]。HIFU 治疗则不受此影响,在单纯子宫腺肌病的应用上更具优势。目前已有大量临床研究结果表明 HIFU 治疗子宫腺肌病具有相对较高的安全性及有效性,有临床推广的价值,但由于其临床应用时间尚短,远期疗效有待于进一步探讨。

综上所述,子宫腺肌病因其发病率高、临床症状较重,常对患者的工作和生活造成较大影响。随着生活水平的提高,患者对切除子宫等传统治疗方式接受度越来越低,临床医生应追求降低不良反应、减少创伤、保留子宫并保持低复发率等目标,提高患者的生命质量。

参考文献

[1] Garcia L, Isaacson K. Adenomyosis; review of the litera-

- ture[J]. J Minim Invasive Gynecol, 2011, 18(4):428-437.
- [2] 陈锦云,周敏,陈文直,等. 超声消融子宫腺肌病中期临床疗效[J]. 中国超声医学杂志, 2011, 27(8):733-736.
- [3] 周应芳,白文佩. 子宫腺肌病诊断及治疗研究进展[J]. 中华妇产科杂志, 2006, 41(2):142-144.
- [4] Levгур M. Therapeutic options for adenomyosis: a review [J]. Arch Gynecol Obstet, 2007, 276(1):1-15.
- [5] 王小霞,康佳丽,邵雪飞,等. GnRHa 对子宫腺肌病在位内膜细胞凋亡及 VEGF 分泌的影响[J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2012, 28(1):72-75.
- [6] Akira S, Mine K, Kuwabara Y, et al. Efficacy of long-term, low-dose gonadotropin-releasing hormone agonist therapy (draw-back therapy) for adenomyosis[J]. Med Sci Monit, 2009, 15(1):CR1-4.
- [7] 彭超,周应芳. 子宫腺肌病的药物治疗[J]. 实用妇产科杂志, 2006, 22(1):8-10.
- [8] Tamaoka Y, Orikasa H, Sumi Y, et al. Direct effect of danazol on endometrial hyperplasia in adenomyotic women: treatment with danazol containing intrauterine device[J]. Hum Cell, 2000, 13(3):127-133.
- [9] Mehasseb MK, Taylor AH, Pringle JH, et al. Enhanced invasion of stromal cells from adenomyosis in a three-dimensional coculture model is augmented by the presence of myocytes from affected uteri[J]. Fertil Steril, 2010, 94(7):2547-2551.
- [10] Bulun SE, Zeitoun KM, Takayama K, et al. Estrogen biosynthesis in endometriosis: molecular basis and clinical relevance[J]. J Mol Endocrinol, 2000, 25(1):35-42.
- [11] 冷金花,郎景和. 子宫腺肌病的手术治疗[J]. 实用妇产科杂志, 2006, 22(1):10-12.
- [12] 范引侠,吴静,彭慧霞. 子宫切除术后远期卵巢功能变化的临床观察[J]. 陕西医学杂志, 2002, 31(5):392-394.
- [13] 孟涛,周玉梅,宋君红,等. 非脱垂子宫行改良阴式切除术 613 例分析[J]. 实用妇产科杂志, 2006, 22(3):181-182.
- [14] 王弓力,邱骏,钟蕙芳,等. 不同途径子宫切除术的临床观察[J]. 中国临床医学, 2007, 14(4):598-600.
- [15] Byun JY, Kim SE, Choi BG, et al. Diffuse and focal adenomyosis: Mr imaging findings[J]. Radiographics, 1999, 19: S161-170.
- [16] 吴伟英,谭广平. 子宫腺肌瘤病灶切除手术联合孕三烯酮药物治疗子宫腺肌病 37 例分析[J]. 中国误诊学杂志, 2007, 7(28):6882-6883.
- [17] 夏恩兰. 妇科内镜的发展及临床应用[J]. 中华妇产科杂志, 2003, 38(8):502-505.
- [18] Bratschi HU. Hysteroscopic endometrial resection[J]. Contrib Gynecol Obstet, 2000, 20:121-136.
- [19] 陈春林,刘萍. 妇产科放射介入治疗学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2003:22-27.
- [20] Proctor M, Latthe P. Surgical interruption of pelvic nerve pathways for primary and secondary dysmenorrhoea[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2000, 5(4):85-86.
- [21] 李娟,温泽清. 子宫腺肌病的治疗进展[J]. 中国现代医学杂志, 2012, 22(11):60-65.
- [22] 魏佑荣,黎克全,黄国华,等. 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.
- [23] 邓凤莲,邹建中,孙立群,等. MRI 评价高强度聚焦超声治疗子宫肌瘤对骶骨的影响[J]. 中国医学影像学杂志, 2008, 16(6):401-404.
- [24] Froeling V, Scheurig-Muenkler C, Hamm B, et al. Uterine artery embolization to treat uterine adenomyosis with or without uterine leiomyomata: results of symptom control and health-related quality of Life 40 months after treatment[J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2012, 35(3):523-529.
- [25] 陈春林,祝江红,刘萍,等. 子宫动脉栓塞治疗子宫腺肌病中长期疗效观察[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2013, 29(6):434-437.

(收稿日期:2015-03-15 修回日期:2015-07-15)

• 综述 • doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2015.23.043

血管内皮生长因子 B 与脂代谢相关性研究进展*

李瑛捷 综述, 邓华聪 审校

(重庆医科大学附属第一医院内分泌科 400016)

【关键词】 血管内皮生长因子 B; 糖尿病, 2 型; 脂类代谢; 胰岛素抵抗

【中图分类号】 R363

【文献标识码】 A

【文章编号】 1671-8348(2015)23-3280-04

脂代谢紊乱不仅和糖代谢异常、肥胖、高尿酸血症发生相关,也是心血管疾病重要的危险因素^[1]。脂代谢异常表现在循环血脂水平升高、脂类在非脂肪组织如肝脏、肌肉等过量储存,与胰岛素抵抗密切相关。脂类在骨骼肌、心肌等非脂肪组织中

异常沉积,不仅会干扰胰岛素信号通路,间接影响组织糖摄取的关键因子,从而导致机体胰岛素抵抗,还直接损害胰岛 β 细胞功能^[2]。在糖尿病前期及已确诊糖尿病患者中,早期干预脂代谢有助于改善早期胰岛素分泌受损^[3]。因此抗脂肪异位