

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2018.02.008

高强度聚焦超声消融联合孕三烯酮治疗子宫腺肌病的疗效评价*

罗爽,王艳,何佳[△]
(四川省遂宁市中心医院妇产科 629000)

[摘要] **目的** 观察高强度聚焦超声(HIFU)消融联合孕三烯酮治疗子宫腺肌病的疗效。**方法** 将60例子宫腺肌病患者分为HIFU组和HIFU联合药物组,每组30例,比较两组患者治疗前后痛经、经量、子宫及病灶体积变化等情况。**结果** 两组患者治疗后6、12个月经量、痛经评分比较,差异均有统计学意义($P<0.05$);联合药物组患者治疗后病灶体积、子宫体积低于HIFU组,但差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后6个月联合药物组血红蛋白水平与HIFU组比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。随访期联合药物组有5例妊娠,无复发病例,8例患者肝功能转氨酶轻度异常,停药后1个月复查正常;HIFU组1例妊娠,4例复发。**结论** HIFU消融联合孕三烯酮治疗能有效缓解子宫腺肌病患者的临床症状。

[关键词] 子宫内异位症;孕三烯酮;高强度聚焦超声
[中图法分类号] R711.74 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2018)02-0170-03

Efficacy of high-intensity focused ultrasound ablation combined with gestrinone for treating adenomyosis*

LUO Shuang, WANG Yan, HE Jia[△]
(Department of Gynecology and Obstetrics, Suining Central Hospital, Suining, Sichuan 629000, China)

[Abstract] **Objective** To investigate the efficacy of high-intensity focused ultrasound(HIFU) ablation combined with gestrinone for treating adenomyosis. **Methods** Sixty patients with adenomyosis were divided into the HIFU group($n=30$) and HIFU combined medication group($n=30$). The change of dysmenorrhea, menstrual volume, volumes of uterus and lesion in the two group were compared between before and after treatment. **Results** The menstrual volume and dysmenorrhea scores at 6,12 months after treatment showed a statistical difference between the two groups($P<0.05$); the volumes of and adenomyotic lesion and uterus after treatment in the combined medication group were lower than those in the HIFU group, but the difference was not statistically significant($P>0.05$). The hemoglobin level after 6-month treatment had statistical difference between the combined medication group and HIFU group($P<0.05$). During the follow-up period, there were 5 cases of pregnancy without recurrence cases in the combine medication group, 8 cases had slight abnormality in the liver function transaminase and recovered to normal in re-examination at 1 month after drug withdrawal; 1 case had pregnancy and 4 cases had recurrence in the HIFU group. **Conclusion** HIFU ablation combined with gestrinone can effectively alleviate the clinical symptoms in the patients with adenomyosis.

[Key words] adenomyosis; gestrinone; high-intensity focused ultrasound

子宫腺肌病是子宫内膜腺体和间质在激素的影响下侵入子宫肌层而发生周期性出血、肌纤维结缔组织增生的疾病,好发于30~50岁患者,约70%表现为进行性加重的痛经、月经过多、子宫增大、不孕等。子宫腺肌病的治疗包括药物、子宫切除及微无创治疗^[1-2],药物治疗可暂时缓解患者临床症状,子宫切除仅适用于年老无生育需求或同意切除子宫的患者。高强度聚焦超声(high intensity focused ultrasound, HIFU)消融术是近年来的一种新的非侵入性技术,术后第1年复发率约20.6%,第2年约32.0%,HIFU联合GnRH-a和(或)曼月乐治疗能改善临床症状并减少复发^[3]。有研究发现孕三烯酮与曼月乐治疗子宫腺肌病在月经改善率、不规则阴道流血不良反应发病率等方面的疗效一致^[4],因此本研究采用HIFU联合孕三烯酮治疗子宫腺肌病,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2013年1月至2015年12月在本院经核磁共振明确诊断的子宫腺肌病且接受了HIFU治疗的60例

患者,分为HIFU组、联合药物组,每组30例。入选标准:(1)有痛经、经期延长、月经量大等明显临床症状;(2)子宫肌壁单侧增厚为主,如前壁型、后壁型或局限性病灶(腺肌瘤);(3)子宫肌壁厚度大于30 mm;(4)在1年内局部病灶未接受过其他特殊治疗,如射频、介入等。排除标准:(1)合并阴道炎、盆腔炎、肿瘤等妇科或其他疾病者;(2)月经期妇女、孕妇及哺乳期妇女;(3)有磁共振及麻醉禁忌证者;(4)既往有结缔组织疾病者;(5)患者不能配合治疗。本研究经医院伦理委员会批准,所有研究对象均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 治疗前准备 治疗前3 d摄入软食、半流质、流质饮食,术前一晚行复方聚乙二醇电解质散导泻;HIFU治疗当天清晨行清洁灌肠。术前常规备皮、脱脂、脱气、导尿并留置导尿管。

1.2.2 HIFU治疗 所有患者采用JC200型聚焦超声肿瘤治疗系统在镇静镇痛下进行,患者取俯卧位,以点辐照方式治疗

* 基金项目:四川省遂宁市级科研计划项目(2014s21)。 作者简介:罗爽(1979—),副主任医师,博士,主要从事内分泌及妇科良恶性肿瘤的微无创治疗研究。[△] 通信作者,E-mail:hejia0820@sina.com。

腺肌病灶靶区,根据患者的反应调整辐照节奏,当计划治疗区出现满意灰度变化,彩超监测病灶内部未见血流信号时结束治疗并行超声造影评价消融范围。联合药物组患者 HIFU 消融治疗后第 1 天开始服用孕三烯酮 2.5 mg/次,2 次/周,连续服用 3 个月。

1.2.3 疗效评价

1.2.3.1 子宫、病灶体积及消融率评价 通过治疗前后磁共振图像或超声造影图像计算子宫腺肌病灶的消融体积及消融率。腺肌病灶消融体积=0.523×纵径×横径×前后径,消融率=无造影剂灌注区体积/腺肌病灶体积×100%。

1.2.3.2 经量、痛经评分 治疗前及治疗后 6、12 个月使用视觉评分法(VSA)评价痛经,由患者在坐标轴标定治疗前后痛经评分值。0 分代表无痛,10 分代表剧烈的疼痛,根据患者标出的位置为其评出分数。经量由“无至非常多”分 5 种程度,分别为无(1 分)、极少量(2 分)、少量(3 分)、大量(4 分)、非常多(5 分)^[5-6]。

1.2.3.3 贫血评估 治疗前及治疗后 6、12 个月行血常规了解血红蛋白水平。

1.2.3.4 不良反应及并发症 在 HIFU 治疗后采用国际介入放射治疗协会并发症分级(SIR)标准,见表 1。联合药物组观察服药后恶心、呕吐等胃肠道症状及肝功能情况等。联合药物组患者口服药物后每月需要检查肝功能情况,如果肝功能转氨酶增高同时给予保肝治疗,必要时停止药物治疗。随访中患者妊娠,需要追踪至患者分娩结束。

表 1 国际介入放射治疗协会并发症分级标准	
分级	并发症程度
A	无需治疗,无不良后果
B	有简单治疗、观察,无不良后果
C	有必要的住院治疗,住院时间不长(<48 h)
D	有重要的治疗,护理等级提高,住院时间延长(>48 h)
E	永久性后遗症
F	死亡

1.3 统计学处理 采用 SPSS17.0 软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,比较采用独立样本或配对样本 t 检验,计数

资料以频数或率表示,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 两组患者治疗前一般情况比较 两组平均年龄、病程、BMI、子宫体积、病灶体积及痛经程度、经量等比较,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 2。

2.2 两组治疗后痛经、经量、贫血情况及子宫、病灶体积比较 HIFU 组与联合药物组治疗结束后即刻的消融率分别为(72.03±12.75)%和(73.42±10.16)%。联合药物组患者在服用药物期间,出现闭经者 15 例,阴道流血者 10 例,5 例患者经量减少及周期缩短,闭经患者停药(1~2 个月内)月经来潮。HIFU 组患者治疗后经期、周期无明显改变。随访期 HIFU 组子宫体积在治疗后 12 个月较前缩小 20%,病灶体积平均缩小 26%,联合药物组治疗后 12 个月子宫体积较前缩小 29%,病灶体积较前缩小 30%,分别与治疗前比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。两组患者子宫体积、病灶体积在治疗后 6、12 个月比较,差异无统计学意义($P>0.05$);联合药物组患者在治疗后 6、12 个月与 HIFU 组比较,经量、痛经评分差异均有统计学意义($P<0.05$);在治疗后 6 个月,联合药物组患者的贫血纠正明显好于 HIFU 组,差异有统计学意义($P<0.05$),而在治疗 12 个月后,两组患者的贫血均得到纠正,差异无统计学意义($P>0.05$),见表 3。

表 2 两组患者治疗前一般资料		
项目	HIFU 组($n=30$)	联合药物组($n=30$)
年龄($\bar{x}\pm s$,岁)	35.50±4.11	36.32±3.21
病程($\bar{x}\pm s$,年)	4.49±2.81	3.67±2.53
BMI($\bar{x}\pm s$,kg/m ²)	21.88±3.22	22.10±3.52
经量评分($\bar{x}\pm s$,分)	3.49±1.81	3.64±1.67
痛经评分($\bar{x}\pm s$,分)	7.49±1.80	7.52±1.73
子宫体积($\bar{x}\pm s$,cm ³)	202.74±16.77	215.5±13.63
病灶体积($\bar{x}\pm s$,cm ³)	69.96±13.54	71.43±17.48
局灶型(n)	11	9
弥漫型(n)	19	21

表 3 两组患者治疗后第 6、12 个月随访情况($\bar{x}\pm s$)						
组别	n	子宫体积(cm ³)	病灶体积(cm ³)	血红蛋白水平(g/L)	经量评分(分)	痛经评分(分)
联合药物组						
治疗后 6 个月	28	174.71±9.24	52.21±13.71	124.82±13.35 ^a	2.18±1.52 ^a	2.63±1.36 ^a
治疗后 12 个月	25	152.10±11.26	49.26±8.43	127.64±11.86	2.81±1.43 ^b	1.76±0.52 ^b
HIFU 组						
治疗后 6 个月	30	175.85±12.92	69.91±13.35	103.47±16.19	4.12±1.34	4.02±1.75
治疗后 12 个月	25	160.64±8.19	51.71±10.62	120.52±9.53	3.49±1.61	3.94±0.54

^a: $P<0.05$,与治疗后 6 个月 HIFU 组比较;^b: $P<0.05$,与治疗后 12 个月 HIFU 组比较

2.3 两组不良反应发生情况 60 例患者在 HIFU 治疗后,均有可忍受的下腹部疼痛,HIFU 治疗后 8 例患者(HIFU 组、联合用药组各 4 例)出现阴道少许流血,未予特殊处理,3~7 d 自

行消失;15 例患者出现骶骨尾部疼痛(HIFU 组 8 例,联合用药组 7 例),给予口服止痛药物 3~5 d 后好转;3 例患者术后下肢感觉运动功能障碍,动态观察,术后第 3 天逐渐缓解,术后 1 周

症状消失;所有患者无肠道损伤及神经损伤等并发症发生,按照 SIR 评分标准,60 例患者无 C 级及以上并发症发生。联合药物组患者在治疗期间 15 例患者出现恶心、轻微呕吐、轻微腹痛等胃肠道症状,均可忍受,8 例在治疗第 3 个月复查肝功能出现转氨酶轻度升高,与患者沟通后继续服用孕三烯酮及联苯双脂保肝治疗,停药后 1 个月复查肝功能正常。

2.4 两组患者治疗后妊娠及复发情况 随访期 HIFU 组患者复发 4 人次,患者因难以忍受的痛经和(或)经量增多而退出观察,其中 2 例选择放置曼月乐及口服止痛药,2 例选择手术治疗;联合药物组未见复发者。HIFU 组 1 例患者妊娠,妊娠期、分娩期均未见明显异常,联合药物组 5 例患者妊娠,对其随访,妊娠及分娩顺利。

3 讨 论

子宫腺肌病是生育期常见疾病,20%患者系 40 岁以下,这些患者有强烈保留子宫或再次生育的意愿,HIFU 消融治疗子宫腺肌病的安全性和有效性已在临床得到验证。有研究提示患者的年龄越大其效果越佳,可能与患者的激素水平有一定的相关性,更多研究提示联合治疗如 HIFU 联合 GnRH-a、HIFU 联合曼月乐等疗效更佳^[7-8],但 GnRH-a 价格较贵且可能需要反向添加,而曼月乐则不适宜宫腔过大或近期有生育需求的患者。孕三烯酮与达那唑是治疗子宫内膜异位症与子宫腺肌病的有效药物,但前者对肝功能的影响远远低于后者,孕三烯酮为 19-去甲睾酮衍生物,具有较强的抗孕激素和中度抗雌激素活性,能有效地降低游离的雄激素水平,能降低血中性激素结合球蛋白,抑制促卵泡激素(FSH)和促黄体生成素(LH)水平,减少血中雌激素水平^[6]。在 HIFU 治疗过程中,要求在保护内膜的前提下,尽量提高病灶的消融率,术后使异位的病灶发生凝固性坏死,经过机体自我吸收代谢逐渐缩小,在本研究中治疗后第 6、12 个月两组患者的子宫体积、病灶体积显著下降,而联合用药组患者子宫与病灶体积小于 HIFU 组,但差异无统计学意义($P>0.05$)。联合用药组患者在治疗结束后第 1 天口服孕三烯酮,笔者推测术后孕三烯酮在 HIFU 术后直接作用于肌层残余腺体病灶、细胞,抗孕激素、抗雌激素作用可以导致其凋亡、坏死,这可解释为 HIFU 联合药物治疗的“破坏破坏再干扰效应”^[9]。

研究报道孕三烯酮能明显改善子宫内膜病变患者的痛经症状且能提高患者的妊娠率^[10],本研究中两组患者痛经评分、经量评分在术后第 6、12 个月均降低,且两组间比较,差异有统计学意义($P<0.05$)。有研究证实孕三烯酮可直接抑制异位子宫内膜增长,使之萎缩、退化,从而减轻痛经;但同时也抑制正常内膜,使经量减少、甚至闭经,因而有利患者贫血的纠正^[10-11]。因此,现在更多临床中心将 HIFU 联合药物治疗作为生育期患者保留生育功能的首选治疗方案之一。子宫腺肌病患者因不规则阴道流血、痛经等导致生活质量降低,不利于受孕^[9],在本研究中笔者发现,联合药物组患者贫血纠正情况明显优于 HIFU 组($P<0.05$),所有妊娠患者未见严重并发症。目前子宫腺肌病发病以生育期为主,且有年轻化趋势,本研究中心对 68 例有生育需求的子宫腺肌病患者进行回顾性分析发现 HIFU 治疗能有效改善其临床症状,而不增加妊娠及分娩的并发症发生率^[12]。通过研究发现 HIFU 联合治疗临床

症状缓解及受孕优于单一治疗,联合治疗患者耐受好。本课题组后续将进行大样本量、长期随访研究,特别是进一步观察联合治疗患者妊娠最佳时机、分娩及对新生儿的影响等情况。

总之,HIFU 联合孕三烯酮治疗子宫腺肌病比单一 HIFU 治疗在缓解痛经、月经量、纠正贫血效果更明显,不良反应小,可应用于保留子宫特别是有强烈生育需求的患者。

参考文献

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

[2] STREULI L, DUBUISSON J, SANTULLI P, et al. An update on the pharmacological management of adenomyosis[J]. Expert Opin Pharmacother, 2014, 15(16): 2347-2360.

[3] ZHANG X, LI K Q, 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.

[4] 谭红, 沈宗姬, 沈月平. 曼月乐与孕三烯酮治疗子宫腺肌病疗效的 Meta 分析[J]. 生殖医学杂志, 2016, 25(3): 219-225.

[5] 盛洁, 卢丹, 张建萍, 等. 左炔诺酮宫内释放系统治疗子宫腺肌病痛经的临床观察[J]. 中华妇产科杂志, 2006, 41(4): 467-470.

[6] XUE H L, YU N, WANG J, et al. Therapeutic effects of mifepristone combined with Gestrinone on patients with endometriosis[J]. Pak J Med Sci, 2016, 32(5): 1268-1272.

[7] LIU X, WANG W, WANG Y, et al. Clinical predictors of long-term success in ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound ablation treatment for adenomyosis: a retrospective study[J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(3): e2443.

[8] 叶明珠, 邓新粮, 朱小刚, 等. 高强度聚焦超声消融技术联合 GnRH-a 及 LNG-IUS 治疗子宫腺肌病痛经的临床研究[J]. 中华妇产科杂志, 2016, 51(9): 643-649.

[9] GONG C M, YANG B, SHI Y R, et al. Factors influencing the ablative efficiency of high intensity focused ultrasound (HIFU) treatment for adenomyosis: A retrospective study[J]. Int J Hyperthermia, 2016, 32(5): 496-503.

[10] SURREY E S. The role of progestins in treating the pain of endometriosis[J]. J Minim Invasive Gynecol, 2006, 13(6): 528-534.

[11] 马佳佳, 陈必良, 马向东, 等. 孕三烯酮对体外培养异位子宫内膜细胞生长及凋亡的影响[J]. 中华妇产科杂志, 2005, 40(5): 327-330.

[12] 周春艳, 徐小娟, 何佳. 高强度聚焦超声消融技术治疗子宫腺肌症的疗效及妊娠结局的观察[J]. 中华妇产科杂志, 2016, 51(11): 845-849.