

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.10.020

网络首发 http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20190319.1458.002.html(2019-03-20)

## 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\*

蒋静,周洪贵<sup>△</sup>,陈燕,张苗,吴宏

(川北医学院附属医院妇产科,四川南充 637000)

**[摘要]** **目的** 评价高强度聚焦超声(HIFU)联合促性腺激素释放激素激动剂(GnRHa)治疗子宫腺肌症的临床疗效。**方法** 收集2015年1月至2016年7月在该院确诊的子宫腺肌病患者250例,根据患者病情及意愿选择下列治疗方法之一,共分为5组,A组为单纯GnRHa治疗组,B组为全子宫切除术组,C组为全子宫切除术+GnRHa治疗组,D组为HIFU治疗组,E组为HIFU+GnRHa治疗组;观察各组患者治疗前后内分泌激素(FSH、LH、E<sub>2</sub>)的变化情况,初步分析对卵巢功能的影响;同时观察患者治疗前后痛经评分、月经量的变化情况、治疗后的复发率及患者自测健康评定量表(SRHMS),进一步分析HIFU联合GnRHa治疗子宫腺肌症的有效性和安全性。**结果** D组患者治疗前、后3个月FSH、LH和E<sub>2</sub>水平无明显变化( $P>0.05$ );B组治疗后3个月与治疗前比较,FSH和LH水平升高,E<sub>2</sub>水平下降,差异有统计学意义( $P<0.05$ );其余各组治疗后3个月的FSH、LH和E<sub>2</sub>水平较治疗前明显下降( $P<0.05$ )。A、D、E组治疗后3个月患者痛经评分、月经量均少于治疗前,而E组患者的变化幅度均大于其余各组,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );治疗1年后A、D、E组患者SRHMS与治疗前3个月无明显变化( $P>0.05$ ),而存在子宫全切术的B、C组患者治疗的1年SRHMS明显低于治疗后3个月( $P<0.05$ )。**结论** HIFU联合GnRHa治疗子宫腺肌症安全有效,对患者治疗后社会活动、人际交流无明显影响,同时对患者卵巢功能影响甚微。

**[关键词]** 高强度聚焦超声;子宫腺肌症;促性腺激素释放激素激动剂;前瞻性研究**[中图分类号]** R711.74**[文献标识码]** A**[文章编号]** 1671-8348(2019)10-1705-04

### Prospective study of high intensity focused ultrasound combined with gonadotropin releasing hormone agonist in treating adenomyosis\*

JIANG Jing, ZHOU Honggui<sup>△</sup>, CHEN Yan, ZHANG Miao, WU Hong

(Department of Obstetrics and Gynecology, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong, Sichuan 637000, China)

**[Abstract]** **Objective** To explore the the clinical effect of high intensity focused ultrasound(HIFU) combined with gonadotropin releasing hormone agonist (GnRHa) for treating adenomyosis. **Methods** 250 patients with definitely diagnosed adenomyosis in this hospital from January 2015 to July 2016 were collected. One of following treatment methods was selected according to the disease condition and patient's wish. All patients were divided into group A: simple GnRHa treatment, group B: total hysterectomy, group C: total hysterectomy+GnRHa treatment, group D: HIFU treatment, group E: HIFU+GnRHa treatment. The levels of FSH, LH and E<sub>2</sub> before and after treatment in each group were tested. Their effect on ovarian function was preliminarily analyzed, meanwhile the changes of dysmenorrhea score and menstrual blood volume, recurrence rate after treatment and Self-rated Health Measurement Scale(SRHMS) score were observed. Then the effectiveness and safety of HIFU combined with GnRHa for treating adenomyosis were further analyzed. **Results** The level of FSH, LH and E<sub>2</sub> in group D did not change significantly before and after treatment. In group B, FSH level and LH level increased and E<sub>2</sub> level decreased with significant changes when compared to before treatment ( $P>0.05$ ). In other groups, FSH, LH and E<sub>2</sub> levels in 3 months after treatment significantly decreased than before treatment ( $P<0.05$ ). The dysmenorrhea score and menstrual blood volume in group A, D, E were less than before treatment, and the rangeability of change in group E was higher than other groups ( $P<0.05$ ). After 1 year of treatment, SRHMS had no significant change in group A, D and E compared with 3 months after treatment, which decreased significantly in group B and C ( $P<0.05$ ). **Conclusion** HIFU combined

with GnRHa is safe and effective for treating adenomyosis with no significant effect on the social activities and interpersonal communication, meanwhile has little effect on the ovarian function of patients.

**[Key words]** high intensity focused ultrasound; adenomyosis; gonadotropin releasing hormone agonist; prospective study

子宫腺肌症主要由子宫内膜腺体及间质侵入子宫肌层引起,常导致经量增多、经期延长及进行性加重的痛经等症状,严重影响患者生活质量,其传统治疗方式包括药物治疗及手术治疗<sup>[1-2]</sup>。口服药物为全身治疗,治疗作用有限且不良反应大,目前临床上常以注射促性腺激素释放激素激动剂(GnRHa)为主,药物治疗短期效果明显,但长期应用,可引起低雌激素症状,且停药后易复发<sup>[3]</sup>;手术治疗主要是全子宫切除术,是循证医学证明可以根治子宫腺肌症的方法,主要适用于无生育要求、年龄大的患者,给患者带来身体及心理的极大创伤<sup>[4]</sup>;高强度聚焦超声(HIFU)是一种科学、无创无侵袭性的治疗方法,为不愿手术、有生育要求、希望保留子宫的患者提供了新的选择<sup>[5-8]</sup>。但 HIFU 亦有其不足之处,如存在一定不良反应及并发症,包括:皮肤毒性、神经、骨膜损伤及肠道损伤等,并且存在一定的复发性,还需要在临床中不断的观察和探索<sup>[9-10]</sup>。目前临床研究主要集中在回顾性研究,总结经验为主,缺乏临床前瞻性对照试验,HIFU 的远期效果及复发率,对卵巢功能的影响,都需要长期观察及深入研究<sup>[11-12]</sup>。故本研究采用前瞻性、非随机的对照研究方法评价 HIFU 联合药物中不良反应较小的 GnRHa 治疗子宫腺肌症的有效性、复发率、并发症及对卵巢功能和生活质量的影响等,综合该方法在子宫腺肌症中应用价值,以期进一步提高子宫腺肌症患者生活质量。

## 1 资料与方法

**1.1 一般资料** 选取 2015 年 1 月至 2016 年 7 月在本院住院的子宫腺肌病患者 250 例,年龄 25~53 岁,

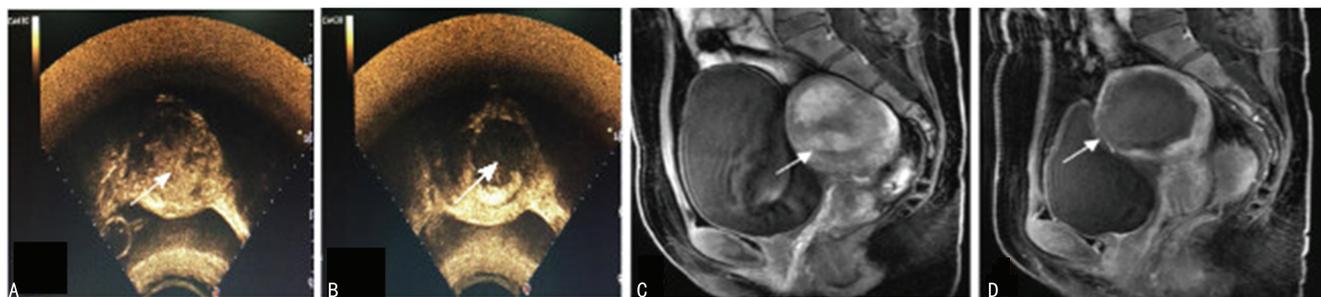
平均(41.56±6.11)岁;术前均经临床、超声、MRI 检查等确诊,诊断标准根据《临床诊疗指南——妇产科分册》。单纯子宫腺肌病 224 例,合并子宫肌瘤 26 例;前位子宫 201 例,中位子宫 21 例,后位子宫 28 例;前壁病灶 34 例,后壁病灶 188 例,宫底病灶 54 例。所有患者根据其病情及意愿选择治疗方法,共分为 5 组,每组 50 例。A 组为单纯 GnRHa 治疗组,B 组为全子宫切除术组,C 组为全子宫切除术+GnRHa 治疗组,D 组为 HIFU 治疗组,E 组为 HIFU+GnRHa 治疗组。5 组患者的一般资料比较差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。见表 1。本研究经伦理委员会审核并通过。

**1.2 方法** D、E 组均采用重庆海扶技术有限公司生产的 JC 型聚焦超声肿瘤治疗系统。术前完善相关检查,排除子宫恶性病变。所有患者均于术前经超声定位,治疗前 3 d 食半流质或流质食物,治疗前、晚患者禁食、导泻,治疗当天术前给患者常规备皮、灌肠、留置尿管,在镇痛条件下对病灶实施消融治疗(图 1)。患者取俯卧位,治疗区皮肤浸泡在脱气水中,通过机载超声系统定位,以点辐照方式进行消融治疗。E 组患者在 D 组相同条件下加用 GnRHa 治疗,第 1 针即在接受消融治疗后第 1 次经期的第 1~5 天(3.75 mg)肌肉注射,之后每 28 天 1 针,疗程共 3~6 个月;B、C 组均采用全子宫切除术切除病灶,具体操作标准流程参照刘新民主编《妇产科手术学》,C 组患者在 B 组相同情况下加用 GnRHa 治疗,第 1 针于术后第 1~5 天肌肉注射;A 组为单纯注射 GnRHa 治疗,A 组和 C 组患者 GnRHa 的具体用量及疗程同 E 组。

表 1 患者基本情况表

项目	A 组(n=50)	B 组(n=50)	C 组(n=50)	D 组(n=50)	E 组(n=50)	P
年龄( $\bar{x}\pm s$ ,岁)	40.21±4.68	42.36±5.04	41.56±5.19	39.98±4.22	40.96±4.42	>0.05
单发(n)	46	44	43	46	45	>0.05
多发(n)	4	6	7	4	5	>0.05
子宫位置(前/中/后,n)	40/4/6	41/4/5	39/5/6	41/3/6	40/5/5	>0.05
病灶位置(前壁/后壁/宫底,n)	7/35/13	8/36/9	7/38/11	5/41/9	7/38/12	>0.05
病灶体积( $\bar{x}\pm s$ ,mm <sup>3</sup> )	45 423.08±6 987.21	51 130.28±7 118.55	50 024.00±6891.78	49 972.06±6 385.72	48 632.41±70 114.66	>0.05
子宫体积( $\bar{x}\pm s$ ,mm <sup>3</sup> )	164 224.22±13 214.17	182 286.54±15 472.36	180 143.57±15 021.12	179 065.34±15 336.78	169 096.44±14 882.23	>0.05
痛经评分( $\bar{x}\pm s$ ,分)	7.66±1.96	8.21±2.32	8.08±2.54	7.93±2.04	8.12±2.45	>0.05
月经量增多( $\bar{x}\pm s$ ,分)	4.52±0.82	4.20±0.53	4.76±0.62	4.33±0.70	4.50±0.39	>0.05
SRHMS( $\bar{x}\pm s$ ,分)	320.38±58.86	318.84±65.89	325.23±60.78	322.46±54.67	319.61±59.04	>0.05
HIFU 平均功率( $\bar{x}\pm s$ ,W)	—	—	—	286.54±13.66	294.32±19.07	>0.05
HIFU 治疗总能量( $\bar{x}\pm s$ ,J)	—	—	—	301 886.68±25 323.43	298 905.24±24 784.77	>0.05

—:表示无数据;SRHMS:自评健康评定量表



A,B:HIFU 术前、术后超声图;C,D:HIFU 术前、术后 MRI

图 1 HIFU 治疗前后影像学图片

**1.3 观察指标** (1)痛经评分。(2)月经变化:观察所有患者月经恢复后月经量及月经周期,月经量根据月经失血图(PBAC 评分表)记录并给出月经量评分,轻度 1 分,中度 5 分,重度 8 分。所有患者采用同一品牌、统一规格卫生巾。(3)观察各组治疗前后内分泌激素促卵泡生成素(FSH),黄体生成素(LH),雌二醇(E2)改变。(4)自测健康评定量表(SRHMS)总分。(5)复发情况。(6)妊娠情况。

**1.4 统计学处理** 应用 SPSS20.0 统计软件进行数据处理,计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用 *t* 检验,以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

**2 结 果**

**2.1 HIFU 联合激素治疗子宫腺肌病的疗效评价**

A、D、E 组患者治疗后 3 个月痛经评分、月经量评分均低于治疗前,差异有统计学意义( $P < 0.05$ ),E 组患者痛经评分、月经量评分较 A、D 组明显降低( $P < 0.05$ ),见表 2。

表 2 A、D、E 组治疗前与治疗后 3 个月痛经评分、月经量变化( $\bar{x} \pm s$ ,分, $n=50$ )

组别	时间	痛经评分	月经量评分
A 组	治疗前	7.66 ± 1.96	4.52 ± 0.82
	治疗后	4.56 ± 1.42 <sup>ab</sup>	3.32 ± 0.47 <sup>ab</sup>
D 组	治疗前	7.93 ± 2.04	4.33 ± 0.70
	治疗后	3.23 ± 0.51 <sup>ab</sup>	3.28 ± 0.44 <sup>ab</sup>
E 组	治疗前	8.12 ± 2.45	4.50 ± 0.39
	治疗后	2.12 ± 0.56 <sup>a</sup>	2.46 ± 0.37 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>:  $P < 0.05$ , 与治疗前比较; <sup>b</sup>:  $P < 0.05$ , 与 E 组治疗后比较

**2.2 HIFU 联合激素治疗子宫腺肌病对卵巢功能的影响** D 组患者治疗前后 FSH、LH 和 E2 水平无明显变化( $P > 0.05$ );与治疗前比较,B 组 FSH 和 LH 水平升高,E2 水平下降,差异有统计学意义( $P < 0.05$ );其余各组治疗后的 FSH、LH 和 E2 水平较治疗前明显下降( $P < 0.05$ ),见表 3。

**2.3 患者 SRHMS 变化** A、D、E 组治疗后 SRHMS 较治疗前有所增加( $P < 0.05$ ),而有子宫全切术的 B、C 组患者 SRHMS 较治疗前下降明显( $P < 0.05$ ),见表 3;增加随访时间,分别得到患者治疗后 3 个月、1 年后的 SRHMS 情况,见图 2。

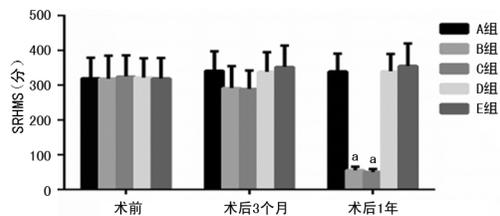
**2.4 复发情况** A 组治疗后有 8 例复发,D、E 组治疗后分别复发 3、1 例,A 组复发患者有 3 例行子宫全切术,3 例行 HIFU 治疗,1 例再次复发后行子宫全切,D、E 组患者全部行 HIFU 联合激素治疗,未再复发。

**2.5 妊娠情况** D 组治疗后 6 个月内妊娠 4 例,其中人工流产 2 例,意外流产 1 例,自然分娩 1 例。E 组治疗后 6 个月妊娠 5 例,其中人工流产 2 例,自然分娩 3 例。A 组妊娠 1 例,行人工流产术。

表 3 治疗前与治疗后 3 个月血清激素及 SRHMS 变化( $\bar{x} \pm s$ , $n=50$ )

组别	时间	FSH(U/L)	LH(U/L)	E2(pmol/L)	SRHMS(分)
A 组	治疗前	8.5 ± 2.5	5.7 ± 1.6	416 ± 55	320.38 ± 58.86
	治疗后	6.6 ± 1.4 <sup>a</sup>	4.3 ± 1.2 <sup>a</sup>	361 ± 52 <sup>a</sup>	341.73 ± 56.07 <sup>a</sup>
B 组	治疗前	9.1 ± 2.4	5.9 ± 1.4	432 ± 59	318.84 ± 65.89
	治疗后	7.2 ± 1.8 <sup>a</sup>	4.2 ± 1.1 <sup>a</sup>	399 ± 37 <sup>a</sup>	291.71 ± 63.19 <sup>a</sup>
C 组	治疗前	8.8 ± 2.1	6.1 ± 1.7	421 ± 56	325.23 ± 60.78
	治疗后	5.7 ± 1.8 <sup>a</sup>	4.3 ± 1.3 <sup>a</sup>	302 ± 52 <sup>a</sup>	289.36 ± 53.55 <sup>a</sup>
D 组	治疗前	8.2 ± 2.8	5.5 ± 0.9	434 ± 43	322.46 ± 54.67
	治疗后	10.1 ± 3.2	6.2 ± 1.1	442 ± 35	338.93 ± 56.24 <sup>a</sup>
E 组	治疗前	8.5 ± 2.4	5.7 ± 1.2	446 ± 68	319.61 ± 59.04
	治疗后	6.4 ± 1.2 <sup>2</sup>	4.6 ± 1.3 <sup>a</sup>	298 ± 46 <sup>a</sup>	352.77 ± 61.40 <sup>a</sup>

<sup>a</sup>:  $P < 0.05$ , 与治疗前比较



<sup>a</sup>:  $P < 0.05$ , 与术后 3 个月比较

图 2 术后 3 个月、1 年 SRHMS 变化情况

**3 讨 论**

近年来,肿瘤的发病率呈逐年上升趋势,严重影响人类的身体和心理健康,甚至危及人类的生命。随着医学影像技术水平的不断改善以及人类对生活质量的不断追求,治疗肿瘤的基本方向也从传统的手术切除转向为尽可能地保留功能和器官的微创或无创手术<sup>[13-14]</sup>。HIFU 通过一定形式的超声聚焦换能器,将体外低能量超声波聚焦于体内某靶区,利用其热效

应,导致靶区组织温度瞬时达到 60~100 °C 而发生凝固性坏死,同时伴细胞的变性和凋亡,以达到原位灭活肿瘤的目的<sup>[5]</sup>。至今,全世界有超过 10 万肿瘤患者接受 HIFU 技术治疗并取得了良好的疗效,现已成功应用于肝癌、乳腺癌、骨肿瘤、肾癌、子宫肌瘤、前列腺癌等良恶性实性肿瘤的治疗,并取得较好的临床疗效<sup>[15]</sup>。HIFU 治疗子宫腺肌症历史较短,但是作为一种新型无创治疗技术显示了其优越性。而 HIFU 亦有其不足之处,如存在一定不良反应及并发症包括:皮肤毒性、神经及骨膜损伤及肠道损伤等,并且存在一定的复发性,还需要在临床中不断的观察和探索。

既往多数关于子宫腺肌症的 HIFU 治疗效果研究集中在回顾性分析,缺乏前瞻性对比分析。回顾性临床研究是对以往临床工作积累的临床资料进行整理、分析,以从中总结经验、找出规律、指导实践的研究。这类研究样本量小,对照分析欠佳,导致结果偏倚的因素较多。而前瞻性临床研究是研究者根据选题和设计的要求而进行的研究。其特点是有明确的研究目的,周密的研究计划,合理的观察指标,并严格按照设计要求详细记录临床资料,通过对这些资料的整理、归纳、统计、分析,得出某一结论。本研究采用前瞻性对照研究,结果更可靠,数据代表性更强。

本研究通过对照 HIFU 联合 GnRHa 与单纯 HIFU、单纯 GnRHa、子宫全切术及 GnRHa 联合子宫全切术治疗子宫腺肌病的疗效、安全性及复发率等指标,发现 HIFU 联合 GnRHa 治疗后痛经评分及月经量评分均低于单纯 HIFU、单纯 GnRHa 治疗组,说明 HIFU 联合 GnRHa 治疗子宫腺肌病有更好的疗效;而对比 5 组治疗后血清激素水平发现,HIFU 对激素水平影响甚微,联合 GnRHa 可有效降低 FSH、LH 和 E2 水平;通过随访患者治疗后 SRHMS 发现,子宫全切患者在治疗后 1 年里,总分随时间变化降低明显,HIFU 联合 GnRHa 组患者几乎没有变化,说明相对于传统子宫全切手术,HIFU 联合 GnRHa 并未影响患者康复后的日常生活功能、心理情绪、社会接触度,相较于传统手术,有更好的社会适应性。

综上所述,HIFU 联合 GnRHa 治疗子宫腺肌病,可以有效缓解患者痛经、月经过多等症状,且比传统子宫全切手术在社会层面有更好的效果。但受限于样本数量,加之随访时间较短,对于远期复发率及治疗并发症等方面有待进一步研究验证。

## 参考文献

[1] BENAGIANO G, HABIBA M, BROSENS I. The pathophysiology of uterine adenomyosis: An update [J]. *Fertility and sterility*, 2012, 98(3): 572-579.

[2] ZHANG J, SHI W. Treatment of adenomyosis by hysteroscopy [J]. *J Minim Invasive Gynecol*, 2015, 22(6S): S123.

[3] 孟祥凯,姜晓凤,郭科军. GnRha 治疗子宫肌瘤患者的疗效观察 [J]. *当代医学*, 2013, 19(27): 78-79.

[4] SOAVE I, WENGER J M, PLUCHINO N, et al. Treatment options and reproductive outcome for adenomyosis-associated infertility [J]. *Curr Med Res Opin*, 2018, 34(5): 839-849.

[5] ZHANG L, RAO F, SETZEN R. High intensity focused ultrasound for the treatment of adenomyosis: selection criteria, efficacy, safety and fertility [J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2017, 96(6): 707-714.

[6] FAN T Y, 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.

[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] GONG C, YANG B, SHI Y, 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.

[9] GANZER R, HADASCHIK B, PAHERNIK S, et al. Prospective multicenter phase II study on focal therapy (Hemablation) of the prostate with high intensity focused ultrasound [J]. *J Urol*, 2018, 199(4): 983-989.

[10] MOBASHERI S, BEHNAM H, RANGRAZ P, et al. Radio frequency ultrasound time series signal analysis to evaluate high-intensity focused ultrasound lesion formation status in tissue [J]. *J Med Signals Sens*, 2016, 6(2): 91-98.

[11] ZHOU Y. Noninvasive thermometry in high-intensity focused ultrasound ablation [J]. *Ultrasound Q*, 2017, 33(4): 253-260.

[12] Kuru TH, van Essen J, Pfister D, et al. Role of focal therapy with high-intensity focused ultrasound in the management of clinically localized prostate cancer [J]. *Oncol Res Treat*, 2015, 38(12): 634-638.

[13] Strunk HM, Henseler J, Rauch M, et al. Clinical use of high-intensity focused ultrasound (HIFU) for tumor and pain reduction in advanced pancreatic cancer [J]. *Rofo*, 2016, 188(7): 662-670.

[14] SOFUNI A, MORIYASU F, SANO T, et al. Safety trial of high-intensity focused ultrasound therapy for pancreatic cancer [J]. *World J Gastroenterol*, 2014, 20(28): 9570-9577.

[15] YUTKIN V, AHMED HU, DONALDSON I, et al. Salvage high-intensity focused ultrasound for patients with recurrent prostate cancer after brachytherapy [J]. *Urology*, 2014, 84(5): 1157-1162.