

· 循证医学 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.21.024

网络首发 [https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220725.1020.004.html\(2022-07-25\)](https://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20220725.1020.004.html(2022-07-25))

聚焦超声治疗外阴上皮内非瘤样病变的系统评价*

郑越,常淑芳[△]

(重庆医科大学附属第二医院妇产科 400010)

[摘要] **目的** 系统评价聚焦超声治疗外阴上皮内非瘤样病变的疗效和安全性,为临床聚焦超声治疗提供依据。**方法** 计算机检索 PubMed、CNKI、万方和维普数据库,检索时限为 2012 年 9 月至 2021 年 12 月。由 2 名研究者根据纳入及排除标准独立筛选文献、提取资料 and 评价研究质量,数据分析采用 RevMan5.4 软件。**结果** 纳入 10 篇中文文献,共 1 210 例外阴上皮内非瘤样变患者,随访时间为 3~12 个月,其中 7 篇文献对照组为药物治疗,3 篇文献对照组为微波治疗,试验组均为聚焦超声治疗。有效性分析显示:和传统治疗方式(药物和微波)比较,聚焦超声治疗该疾病的有效率更高($RR=1.20$);分别和药物、微波治疗比较,聚焦超声治疗有效率更高($RR=1.27,1.12$)。复发率分析显示:聚焦超声治疗复发率低于药物($RR=0.08$)。安全性分析显示:聚焦超声治疗相关不良反应发生率低于药物($RR=0.15$)。**结论** 聚焦超声治疗外阴上皮内非瘤样病变值得临床进一步推广使用和研究。

[关键词] 外阴上皮内非瘤样病变;聚焦超声;药物;微波;meta 分析

[中图分类号] R711.72 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2022)21-3721-05

Systematic evaluation on focused ultrasound in treating non-neoplastic epithelial disorders of vulva*

ZHENG Yue, CHANG Shufang[△]

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

[Abstract] **Objective** To systematically evaluate the efficacy and safety of focused ultrasound in treating non-neoplastic intraepithelial lesions of vulva to provide a basis for clinical treatment of focused ultrasound. **Methods** The databases of PubMed, CNKI, WANFANG and VIP were retrieved by computer. The retrieval period was from September 2012 to December 2021. Two reviewers independently screened the literatures, extracted the data and evaluated the study quality. Then the data analysis adopted by using RevMan5.4 software. **Results** A total of 10 Chinese articles were included involving 1 210 cases of non-neoplastic intraepithelial lesions of the vulva, the follow-up period was 3–12 months, in which the control group in 7 articles used the medication treatment and the control group in the other 3 articles used the microwave treatment, the experimental group in every article was treated by the focused ultrasound. The effectiveness analysis showed that compared with the traditional treatment mode (medication and microwave treatments, the effective rate of focused ultrasound for treating this disease had higher effective rates ($RR=1.20$). Compared with the medication treatment and microwave treatment, the focused ultrasound treatment had higher effective rates ($RR=1.27,1.12$). The recurrence rate analysis showed that the recurrence rate of the focused ultrasound treatment was lower than that of the medication treatment ($RR=0.08$). The safety analysis showed that the occurrence rate of focused ultrasound related adverse reactions was lower than that of the medication treatment ($RR=0.15$). **Conclusion** Focused ultrasound in treating non-neoplastic intraepithelial lesions of vulva is worthy of further clinical promotion and research.

[Key words] non-neoplastic epithelial disorders of vulva; focused ultrasound; drug; microwave; meta-analysis

* 基金项目:国家自然科学基金项目(81972439)。 作者简介:郑越(1999—),在读硕士研究生,主要从事外阴及宫颈病变的研究。

[△] 通信作者, E-mail: shfch2005@163.com。

治疗,284 例接受微波治疗。3 篇文献报道了治疗后复发的具体情况,2 篇文献报道了治疗后不良反应发生的具体情况。

表 1 纳入研究基本特征

文献作者及发表年	患者数(n)		治疗方案		患者基线情况 是否可比	随访时间 (月)
	试验组	对照组	试验组	对照组		
李鲜风等 2013 ^[10]	106	106	超声治疗仪;功率:3.5~4.5 W;频率:9~10 MHz;时间:10~30 min	SHV 患者:雌三醇+氢化可的松,tid,疗程 1 个月 VLS 患者:丙酸睾丸酮,bid,疗程 1 个月	是	6
石琳等 2013 ^[11]	30	30	超声治疗仪;功率:3.5~4.5 W;频率:8~12 MHz;时间:10~30 min	2.5% 氢化可的松或丙酸睾丸酮,qd,疗程 3 个月	是	6
杨毅等 2013 ^[12]	29	30	超声治疗仪;功率:3.5 W;频率:9.05 MHz;速度:4 mm/s;时间:5~10 min	哈西奈德,bid 或 tid,疗程 3 个月	未报告	3
陈斌 2014 ^[13]	50	50	超声治疗仪;功率:4~5 W;速度:3.5 mm/s;时间:30 min	倍他米松或氢化可的松	是	未报告
屈海蓉等 2014 ^[14]	41	40	超声治疗仪;功率:3.5~4.5 W;频率:8~12 MHz;速度:5~10 mm/s;时间:10~30 min	SHV 患者:1%~2% 氢化可的松;bid 或 tid,疗程 6 周;VLS 患者:200 mg 丙酸睾丸酮+10 g 凡士林,bid 或 tid,疗程 3 个月	未报告	6
王雪英等 2014 ^[15]	30	15	超声治疗仪;功率;疗程 7 d	丙酸睾丸酮或糖皮质激素,tid,疗程 6 周	未报告	6
张胜莲等 2014 ^[16]	47	42	超声治疗仪;功率:3.5~4.5 W;频率:10.35 MHz;速度:3~5 mm/s;时间:20~50 min	微波治疗仪;功率:30 W;时间:20~30 min;qd,10 d 1 个疗程,共 3 个疗程	是	6
盖红燕 2017 ^[17]	195	195	超声治疗仪;功率:5 MHz	微波治疗仪;功率:30 W;时间:20 min;qd,10 d 1 个疗程,共 5 个疗程	是	6
杨红 2017 ^[18]	47	47	超声治疗仪;功率:4.1~4.3 W;频率:10.04 MHz;时间:30 min	微波治疗仪;功率:30 W;时间:20 min;qd,10 d 1 个疗程,共 5 个疗程	是	6
汪钰清等 2019 ^[19]	40	40	超声治疗仪;	SHV 患者:2% 氢化可的松,tid,疗程 3 个月 VLS 患者:丙酸睾丸酮+凡士林,tid,疗程 3 个月	是	12

qd:1 d 1 次;bid:1 d 2 次;tid:1 d 3 次。

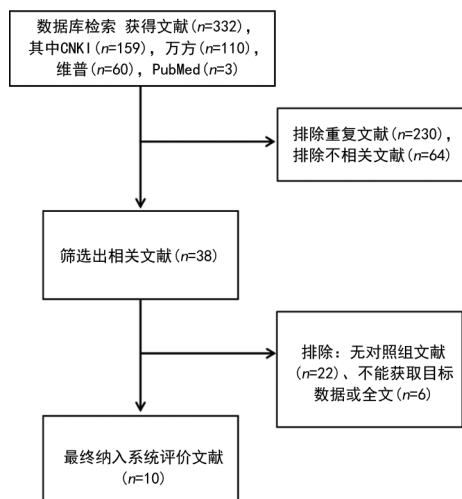


图 1 文献筛选流程图

2.3 纳入研究质量评价

10 项纳入的研究均为随机对照试验。根据 Cochrane 系统评价员手册 5.1.0 对纳入研究进行偏倚风险评估,有 1 篇文献^[15]的偏倚风险高,其余试验偏倚风险低。发表偏倚方面,通过漏斗图进行分析后发现,除 1 篇文献^[15]由于试验设计时,2 组患者基线资料不可比导致偏倚较大外,其余文献数据在漏斗图中集中沿中线两侧分布,说明出现偏倚的风险小。见表 2、图 2。

2.4 Meta 分析结果

2.4.1 有效性评估

本文将各文献中的治愈、有效合并为治疗有效,进行有效分析。纳入的 10 篇文献中,1 210 例患者中

615 例接受聚焦超声治疗,595 例接受传统治疗(药物或微波治疗)。异质性检验 $I^2 = 69\%$, $P = 0.0008$, meta 分析采用随机效应模型,分析结果表明,与传统治疗比较,聚焦超声治疗的有效率更高,差异有统计学意义[94.96% vs. 79.16%, $RR = 1.20$, 95% $CI (1.10, 1.30)$, $P < 0.0001$]。有 7 篇研究文献分组为聚焦超声治疗和药物治疗,其中 326 例接受聚焦超声治疗,311 例接受药物治疗。异质性检验 $I^2 = 80\%$, $P < 0.0001$, meta 分析采用随机效应模型,结果表明

聚焦超声治疗有效率更高,差异有统计学意义[94.48% vs. 73.31%, $RR = 1.27$, 95% $CI (1.09, 1.48)$, $P = 0.002$]。有 3 篇研究文献分组为聚焦超声和微波治疗,其中 289 例接受聚焦超声治疗,284 例治疗接受微波治疗。异质性检验 $I^2 = 0$, $P = 0.7200$, meta 分析采用固定效应模型进行,分析结果表明聚焦超声治疗有效率更高,差异有统计学意义[95.50% vs. 85.56%, $RR = 1.12$, 95% $CI (1.06, 1.18)$, $P < 0.0001$]。见表 3。

表 2 纳入研究的质量评价表

文献作者及发表年	随机方法	分配隐藏	盲法	数据完整性	选择性报告	其他
李鲜风等 2013 ^[10]	低风险	不清楚	不清楚	低风险	低风险	低风险
石琳等 2013 ^[11]	不清楚	不清楚	不清楚	低风险	低风险	低风险
杨毅等 2013 ^[12]	不清楚	不清楚	不清楚	低风险	低风险	低风险
陈斌 2014 ^[13]	不清楚	不清楚	不清楚	低风险	低风险	低风险
屈海蓉等 2014 ^[14]	不清楚	不清楚	不清楚	低风险	低风险	低风险
王雪英等 2014 ^[15]	不清楚	不清楚	不清楚	低风险	低风险	高风险
张胜莲等 2014 ^[16]	不清楚	不清楚	不清楚	低风险	低风险	低风险
盖红燕 2017 ^[17]	不清楚	不清楚	不清楚	低风险	低风险	低风险
杨红 2017 ^[18]	不清楚	不清楚	不清楚	低风险	低风险	低风险
汪钰清等 2019 ^[19]	低风险	不清楚	不清楚	低风险	低风险	低风险

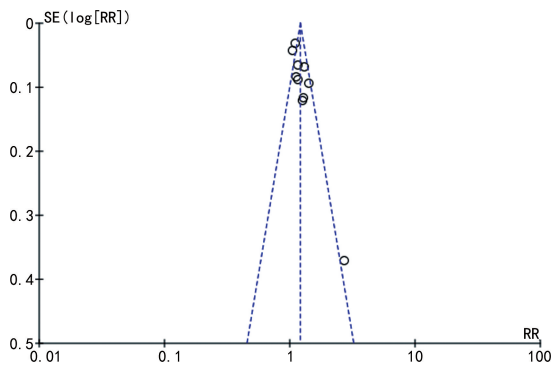


图 2 纳入研究的发表偏倚

2.4.2 复发率评估

纳入的文献中,3 篇文献描述了聚焦超声治疗和药物治疗患者的复发情况。异质性检验 $I^2 = 33\%$,

$P = 0.2300$ 。meta 分析使用固定效应模型进行,分析结果表明,聚焦超声治疗复发率更低,差异有统计学意义[3.82% vs. 47.69%, $RR = 0.08$, 95% $CI (0.03, 0.19)$, $P < 0.0001$]。见表 3。

2.4.3 安全性评估

纳入的文献中,2 篇文献提到了聚焦超声治疗和药物治疗相关不良反应发生情况。聚焦超声和药物治疗 2 组患者出现治疗相关不良反应的比例分别是 4/81 和 26/80,异质性检验 $I^2 = 0$, $P = 0.0003$, meta 分析采用固定效应模型,分析结果表明聚焦超声治疗相关不良反应发生率更低,差异有统计学意义[4.94% vs. 32.50%, $RR = 0.15$, 95% $CI (0.06, 0.42)$, $P < 0.05$]。见表 3。

表 3 聚焦超声、传统治疗对外阴上皮内非瘤样病变患者有效性、复发率、安全性评价

结局指标及文献	聚焦超声	传统治疗	随访时间(月)	异质性检验(I^2 , %)	效应值[$RR(95\%CI)$]
治疗有效率 ^[10-19]	聚焦超声	药物/微波	3~12	69	1.20(1.10,1.30)
治疗有效率 ^[10-15,19]	聚焦超声	药物	3~12	80	1.27(1.09,1.48)
治疗有效率 ^[16-18]	聚焦超声	微波	6	0	1.12(1.06,1.18)
复发率 ^[13-14,19]	聚焦超声	药物	6~12	33	0.08(0.03,0.19)
不良反应发生率 ^[14,19]	聚焦超声	药物	6~12	0	0.15(0.06,0.42)

3 讨 论

外阴上皮内非瘤样病变以外阴及肛周的皮肤和黏膜萎缩变薄为主要特征,呈慢性进展伴反复发作,本病具有诊断容易但治疗困难的特点^[2]。目前临床多用激素局部治疗该疾病,治疗后 50% 以上的患者临床症状得到明显改善^[20],但需长期甚至终生维持治疗,降低了患者依从性。聚焦超声通过物理方式破坏病灶,缓解患者的临床症状。本研究通过检索聚焦超声和传统治疗方式治疗外阴上皮内非瘤样病变的相关文献,旨在系统评价聚焦超声治疗该疾病的优势,为临床推广该治疗方式建立充分的理论基础。

本文对 2012 年 9 月以后发表的聚焦超声治疗外阴上皮内非瘤样病变的 10 项临床研究进行了 meta 分析。分析结果显示,聚焦超声治疗有效率高于传统治疗,且分别比药物和微波治疗有效率更高;复发率方面,聚焦超声治疗低于药物治疗;安全性方面,聚焦超声治疗不良反应发生率低于药物治疗。本文关于聚焦超声和药物治疗外阴上皮内非瘤样病变的有效率和复发率系统评价结果与郭菊芳等^[6] 2013 年发表的研究中的结论相一致。裴娇娇等^[21] 的研究发现聚焦超声短期内巩固治疗该疾病可增加疗效且不增加不良反应发生率。但本文纳入文献中出现复发和治疗相关不良反应的研究患者较少,关于聚焦超声治疗相较传统治疗是否更不易复发且安全性更好,这仍需进一步大样本量的高质量临床研究证实。

本系统性评价结果也存在一定的局限性和偏倚可能性:(1)试验设计方面,仅 2 篇文献提及使用随机数字表法随机分组,剩余文献提及随机分组但未报道具体方法,10 篇文献均未报道是否使用盲法,增加了偏倚的风险;(2)作者按随访时间及纳入研究对象的基线资料这 2 种特征分别进行亚组分析,结果不能证明该 2 种特征为聚焦超声和传统治疗、聚焦超声和药物治疗数据分析异质性较大的原因。故异质性可能来自不同研究中对研究对象的具体治疗方式及时间长短的差异;(3)纳入的文献数量较少,大部分文献样本量较小,无多中心的随机对照试验,缺乏其他国家或区域文献,影响本文的可靠性。

根据目前的研究,聚焦超声在治疗外阴上皮内非瘤样病变方面较药物治疗和微波治疗更有效、复发风险更低、安全性更好,值得临床更大范围进一步推广使用和研究该种治疗方式。

参考文献

[1] HART W R. Vulvar intraepithelial neoplasia:

historical aspects and current status[J]. *Int J Gynecol Pathol*, 2001, 20(1): 16-30.

- [2] 中国医疗保健国际交流促进会妇儿医疗保健分会外阴阴道疾病项目专家委员会. 女性外阴硬化性苔藓临床诊治专家共识(2021 年版)[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2021, 37(1): 70-74.
- [3] 古星, 孙江川. 外阴非上皮内瘤变的病因病机、病理分型及治疗进展[J]. *科学咨询(科技·管理)*, 2016(4): 66-68.
- [4] 徐素君, 汤荣光. 微波治疗慢性宫颈炎的有关问题及处理[J]. *实用妇产科杂志*, 2002, 18(5): 298-299.
- [5] IZADIFAR Z, IZADIFAR Z, CHAPMAN D, et al. An introduction to high intensity focused ultrasound: systematic review on principles, devices, and clinical applications[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(2): 460.
- [6] 郭菊芳, 李幼平, 李成志, 等. 聚焦超声治疗外阴上皮内非瘤样病变的系统评价[J]. *中国医科大学学报*, 2013, 42(7): 631-635.
- [7] CHEUNG V Y T. High-intensity focused ultrasound therapy[J]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2018, 46: 74-83.
- [8] ZHANG L, ZHANG W, ORSI F, et al. Ultrasound-guided high intensity focused ultrasound for the treatment of gynaecological diseases: a review of safety and efficacy[J]. *Int J Hyperthermia*, 2015, 31(3): 280-284.
- [9] 王丹, 翟俊霞, 牟振云, 等. Meta 分析中的异质性及其处理方法[J]. *中国循证医学杂志*, 2009, 9(10): 1115-1118.
- [10] 李鲜风, 李煜. 聚焦超声与药物治疗外阴上皮非瘤样病变的疗效比较[J]. *海南医学*, 2013, 24(21): 3220-3222.
- [11] 石琳, 祁晓芳. 超声聚焦治疗外阴白斑 60 例疗效分析[J]. *新疆医学*, 2013, 43(8): 69-71.
- [12] 杨毅, 王真, 史宏晖, 等. 高强度聚焦超声治疗外阴上皮内非瘤样病变的随机对照研究[J]. *生殖医学杂志*, 2013, 22(2): 87-91.
- [13] 陈斌. 聚焦超声治疗在外阴上皮内非瘤样病变中的应用研究[J]. *实用临床医药杂志*, 2014, 18(13): 91-93.
- [14] 屈海蓉, 范岫洁, 窦雪艳, 等. 聚焦超声治疗外阴白色病变的效果观察[J]. *宁夏医科大学学报*, 2014, 36(7): 803-805. (下转第 3733 页)

- 2020,10(1):520.
- [7] ZENG X, HUNT A, JIN S C, et al. EphrinB2-EphB4-RASA1 signaling in human cerebrovascular development and disease[J]. Trends Mol Med, 2019, 25(4):265-286.
- [8] SASABE E, TOMOMURA A, TOMITA R, et al. Ephrin-B2 reverse signaling regulates progression and lymph node metastasis of oral squamous cell carcinoma[J]. PLoS One, 2017, 12(11):e0188965.
- [9] OWEIDA A, BHATIA S, HIRSCH K, et al. Ephrin-B2 overexpression predicts for poor prognosis and response to therapy in solid tumors[J]. Mol Carcinog, 2017, 56(3):1189-1196.
- [10] KRUSCHE B, OTTONE C, CLEMENTS M P, et al. EphrinB2 drives perivascular invasion and proliferation of glioblastoma stem-like cells[J]. Elife, 2016, 5:e14845.
- [11] CHEN I I, CAPRIOLI A, OHNUKI H, et al. EphrinB2 regulates the emergence of a hemogenic endothelium from the aorta[J]. Sci Rep, 2016, 6:27195.
- [12] DAVIDSON B A, RUBATT J M, CORCORAN D L, et al. Differential angiogenic gene expression in tp53 wild-type and mutant ovarian cancer cell Lines[J]. Front Oncol, 2014, 4:163.
- [13] HUNKAPILLER N M, GASPEROWICZ M, KAPIDZIC M, et al. A role for Notch signaling in trophoblast endovascular invasion and in the pathogenesis of pre-eclampsia [J]. Development, 2011, 138(14):2987-2998.
- [14] NI Q, CHEN P, ZHU B, et al. Expression levels of EPHB4, EFNB2 and caspase-8 are associated with clinicopathological features and progression of esophageal squamous cell cancer[J]. Oncol Lett, 2020, 19(1):917-929.
- [15] BHATIA S, SHARMA J, BUKKAPATNAM S, et al. Inhibition of EphB4-Ephrin-B2 signaling enhances response to cetuximab-radiation therapy in head and neck cancers [J]. Clin Cancer Res, 2018, 24(18):4539-4550.
- [16] DOPESO H, MATEO-LOZANO S, MAZZOLINI R, et al. The receptor tyrosine kinase EPHB4 has tumor suppressor activities in intestinal tumorigenesis[J]. Cancer Res, 2009, 69(18):7430-7438.
- [17] NEELAKANTAN D, ZHOU H, OLIPHANT M, et al. Publisher correction: EMT cells increase breast cancer metastasis via paracrine GLI activation in neighbouring tumour cells [J]. Nat Commun, 2018, 9(1):4720.

(收稿日期:2022-06-18 修回日期:2022-08-08)

(上接第 3725 页)

- [15] 王雪英, 张英, 闫燕. 超声聚焦治疗外阴白色病变[J]. 四川医学, 2014, 35(1):56-57.
- [16] 张胜莲, 蒋芝蓉. 聚焦超声治疗外阴上皮内非瘤样病变效果及临床意义的探讨[J]. 中国计划生育和妇产科, 2014, 6(2):50-52.
- [17] 盖红燕. 聚焦超声治疗外阴上皮内非瘤样病变临床疗效分析[J]. 世界最新医学信息文摘, 2017, 17(73):123-126.
- [18] 杨红. 聚焦超声在治疗外阴白斑中的临床价值研究[J]. 内蒙古医学杂志, 2017, 49(10):1208-1209.
- [19] 汪钰清, 石晓燕, 邱成丽. CZF 型超声波治疗仪治疗妇科外阴白色病变的临床观察[J]. 中国性科学, 2019, 28(5):114-117.
- [20] 李静然, 魏丽惠. 外阴苔藓类疾病的局部糖皮质激素治疗[J]. 中华妇产科杂志, 2018, 53(9):651-653.
- [21] 裴娇娇, 常淑芳, 孙江川, 等. 聚焦超声治疗 583 例外阴上皮内非瘤样病变的临床疗效分析[J]. 解放军医学杂志, 2015, 40(6):463-466.

(收稿日期:2022-06-27 修回日期:2022-08-23)