

高强度聚焦超声联合无水乙醇局部注射治疗 子宫腺肌病的临床价值

丁桂升 陈 圣 李建卫 郭 薇 唐 力 吴松松 陈锦云

摘要 **目的** 探讨高强度聚焦超声(HIFU)联合无水乙醇注射(PEI)在子宫腺肌病治疗中的临床价值。**方法** 选取我院确诊为子宫腺肌病的患者78例,其中31例单纯行HIFU治疗(HIFU组),47例行PEI后再进行HIFU治疗(联合组),比较两组消融的辐照时间、治疗时间、治疗能量、能效因子、术中反应等,术后1周内行盆腔增强MRI检查判断消融的效果。**结果** 两组患者均顺利完成治疗,均未出现严重不良反应。联合组的辐照时间、治疗时间、治疗能量、能效因子均明显低于HIFU组,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。HIFU组病灶消融率为 $(47.11\pm 11.20)\%$,低于联合组 $(74.64\pm 16.30)\%$,差异有统计学意义($P<0.05$)。**结论** HIFU联合PEI治疗子宫腺肌病安全、有效,较单独HIFU治疗具有更好的消融效果,值得临床推广应用。

关键词 高强度聚焦超声;无水乙醇;子宫腺肌病

[中图分类号]R445.1;R711.74

[文献标识码]A

Clinical value of high intensity focused ultrasound combined with percutaneous ethanol injection in treatment of adenomyosis

DING Guisheng, CHEN Shen, LI Jianwei, GUO Wei, TANG Li, WU Songsong, CHEN Jinyun

Department of Ultrasound, Provincial College of Clinical Medicine, Fujian Medical

University, Fujian Provincial Hospital, Fuzhou 350001, China

ABSTRACT **Objective** To explore the clinical value of high intensity focused ultrasound (HIFU) combined with percutaneous ethanol injection (PEI) in the treatment of adenomyosis. **Methods** Seventy-eight patients with adenomyosis diagnosed in our hospital were selected, 31 patients were treated with HIFU alone (HIFU group), and 47 patients were treated with PEI and then treated with HIFU (combined group). The treatment outcomes and adverse effects between the two groups were evaluated. The irradiation time, treatment energy, energy efficiency factor and intraoperative response between the two groups were compared. An enhanced pelvic MRI examination was performed one week after surgery to determine the effect of ablation. **Results** Both groups of patients have successfully completed the treatment without serious adverse effects. The lesion ablation rate in the HIFU group was $(47.11 \pm 11.2)\%$, which was lower than that in the combined group $(74.64 \pm 16.3)\%$, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The irradiation time, treatment time, treatment energy and energy efficiency factor of the combined group were significantly lower than those of the HIFU group, and the differences were statistically significant (all $P<0.05$). **Conclusion** HIFU combined with PEI in the treatment of adenomyosis is safe and effective, and has better ablation effect than HIFU alone. It is worthy of clinical application.

KEY WORDS High intensity focused ultrasound; Percutaneous ethanol injection; Adenomyosis

子宫腺肌病是子宫内膜的腺体和间质侵入子宫肌层内生长所引起的良性疾病。临床以进行性痛经、经量增多为主要表现,严重者可引起不孕,目前尚无有效的治疗方法^[1]。高强度聚焦超声(high intensity focused ultrasound, HIFU)作为一种无创治疗技术,通过改变组织声环境提高消融的效率、缩短手术时间^[2],近年在治疗子宫腺肌病方面取得了良好的疗效^[3]。经

皮无水乙醇注射(percutaneous ethanol injection, PEI)作为肝癌HIFU消融中的联合治疗措施,临床应用较为广泛^[4]。研究^[5]表明HIFU联合PEI治疗子宫肌瘤可以提高疗效。本研究通过应用HIFU联合PEI治疗子宫腺肌病患者,并与单独HIFU治疗患者比较,旨在探讨HIFU联合PEI治疗子宫腺肌病的可行性、有效性和安全性。

资料与方法

一、临床资料

选取 2013 年 4 月至 2016 年 8 月于我院治疗的子宫腺肌病患者 78 例, 年龄 30~51 岁, 平均(40.88±3.21)岁。按治疗日期单双号, 分为单独 HIFU 治疗组(HIFU 组)31 例和 HIFU 联合 PEI 治疗组(联合组)47 例。纳入标准^[6]: ①术前均经临床、超声及 MRI 确诊; ②病灶>3 cm; ③安置节育器者应先取出, 且取出后无阴道流血; ④交流沟通无障碍; ⑤已婚、已育, 无再生育要求。排除标准: ①处于月经期、哺乳期或早孕试验阳性; ②子宫及宫颈的恶性疾病; ③急性盆腔炎未得到控制; ④有手术史且术前检查提示盆腔有明显的器官粘连; ⑤严重的重要器官器质性病变; ⑥不能耐受俯卧 1 h; ⑦有酒精过敏史。两组患者的年龄、体质量指数、腹壁厚度、病灶位置、病灶体积、子宫体积及术前痛经评分比较, 差异均无统计学意义。本研究经我院医学伦理委员会批准, 患者均签署知情同意书。

二、仪器与方法

1. 仪器: 超声检查使用 Phillip iU 22 彩色多普勒超声诊断仪, 经腹探头, 频率 3.5~5.0 MHz; 经阴道探头, 频率 8~10 MHz。HIFU 治疗使用 JC-200 聚焦超声肿瘤治疗系统(重庆海扶医疗科技股份有限公司), 频率 0.9 MHz, 功率 350~400 W。超声造影剂使用 SonoVue(意大利博莱科公司), 使用前注入 5.0 ml 0.9% 生理盐水充分振荡, 制备成混悬液备用。

2. PEI 治疗: 患者排空膀胱, 取仰卧位, 先于常规超声引导下选择合适的穿刺点, 常规消毒、铺巾, 2% 利多卡因局部麻醉, 选择病灶最大切面, 避开大血管及子宫内膜, 经腹或经阴道将 21 G 穿刺针快速进入病灶的深面, 取出针芯后, 将 99% 无水乙醇缓慢注入病灶内, 并根据注射无水乙醇后病灶声像图灰度扩散的程度调整针尖的位置。无水乙醇注入量根据 MRI 测算的病灶体积大小而定^[7], 最大剂量不超过 10 ml, 根据无水乙醇弥散的程度、患者的反应情况适当增减。穿刺针拔出前予以 2% 利多卡因 1~2 ml 冲洗针道, 穿刺后压迫穿刺点 5 min 后移动患者到 HIFU 治疗体位。

3. HIFU 治疗: HIFU 组行单独 HIFU 治疗, 联合组于 PEI 后即行 HIFU 治疗。患者俯卧于治疗床上, 腹壁与脱气水紧密接触, 根据常规超声引导所见调整患者的位置使病灶在治疗超声焦点的移动范围内, 随后封水。根据病灶的位置和大小进行分层、布点计划及治疗, 根据病灶声像图灰度扩散的范围及患者的反应调整治疗的位置和强度, 灰度明显增加为治疗有效。治疗后根据灰度扩散的程度及超声造影显示无灌注区的范围来决定是否结束治疗。超声造影时抽取 2.4 ml 制备好的混悬液经肘正中静脉快速推注后并计时, 随后推注 5.0 ml 0.9% 生理盐水冲管。

三、疗效评价

1. 剂量学评价: 记录 HIFU 消融的辐照时间、治疗时间、治疗能量, 计算消融单位体积所需要的辐照能量, 即能效因子, 公式为: 能效因子=辐照能量/病灶体积。术后 1 周行盆腔增强 MRI 检查评估消融效果, 计算消融率, 公式为: 消融率=无灌注区体积/术前病灶体积×100%; 病灶体积=0.5233×长径×前后径×横径。

2. 症状评价: 根据 WHO 对疼痛的分级, 痛经采用患者口述模糊 5 级评分^[8]: 1 分, 一点也不痛; 2 分, 有一点痛; 3 分, 比较痛; 4 分, 非常痛; 5 分, 极重度痛。痛经缓解标准^[8]: ①完全缓解, 痛经完全消失; ②明显缓解, 疼痛评分降低 2 分及以上, 痛经未完全消失; ③部分缓解, 疼痛评分降低 1 分, 但痛经未消失; ④无效, 疼痛评分无变化; ⑤加重, 疼痛评分升高。完全缓解、明显缓解和部分缓解记为临床有效。治疗后 3、6、9 个月随访评价痛经改善情况, 随访截止时间为 2017 年 7 月。

四、统计学处理

应用 SPSS 17.0 统计软件, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 组间比较行配对 *t* 检验; 计数资料以例或百分比表示, 比较行 χ^2 检验。 *P* < 0.05 为差异有统计学意义。

结 果

两组均顺利完成治疗, 均未出现严重不良反应。HIFU 组与联合组总并发症发生率(32.2% vs. 46.8%)比较, 差异无统计学意义。联合组术后下腹痛及骶尾部痛发生率略高于 HIFU 组(19.2% vs. 12.9%), 出现阴道血性分泌物比例略高于 HIFU 组(23.4% vs. 9.7%), 但差异均无统计学意义。HIFU 组出现 2 例皮肤浅 II 度灼伤, 经术后 24 h 内反复冰敷处理, 24 h 后保持干燥, 1 周后恢复; 联合组 1 例皮肤 I 度灼伤, 术后保持干燥, 术后 3 d 自行恢复。见表 1。

表 1 联合组与 HIFU 组治疗后副反应比较 例(%)

组别	下腹或腰骶部疼痛	阴道血性分泌物	腹壁皮肤损伤	下肢感觉异常	合计
HIFU 组(31)	4(12.9%)	3(9.7%)	2(6.5%)	1(3.2%)	10(32.2%)
联合组(47)	9(19.2%)	11(23.4%)	1(2.1%)	1(2.1%)	22(46.8%)
<i>P</i> 值	0.469	0.213	0.711	0.414	0.201

HIFU 组与联合组消融治疗参数比较情况见表 2。联合组辐照时间、治疗时间、治疗能量、能效因子均明显低于 HIFU 组, 病灶消融率高于 HIFU 组, 差异均有统计学意义(均 *P* < 0.05)。两组治疗前后声像图见图 1, 2。

HIFU 组与联合组治疗前后痛经改善情况见表 3。经治疗后 3、6、9 个月随访, 痛经症状总改善率 93.59%, HIFU 组(93.54%)与联合组(93.61%)比较差异无统计学意义; 联合组痛经评分较 HIFU 组略低, 但差异无统计学意义。

表 2 联合组与 HIFU 组消融治疗参数比较($\bar{x} \pm s$)

组别	辐照时间(s)	治疗时间(min)	治疗能量(KJ)	能效因子(J/mm ³)	消融率(%)
HIFU 组(31)	1492.7±412.0	130±35	597.1±129.0	8.65±3.21	47.11±11.20
联合组(47)	1227.9±334.0	86±26	364.1±101.0	5.87±2.54	74.64±16.30
<i>P</i> 值	0.048	0.003	0.048	0.023	0.019

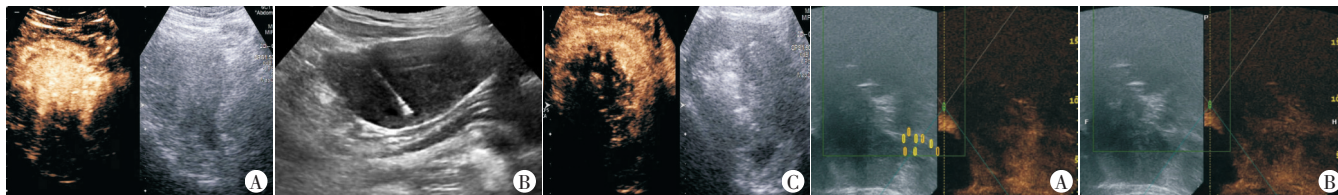


图1 联合组PEI治疗前后超声图像
A: PEI治疗前, 超声造影示病灶位于后壁, 可见造影剂充填; B: 超声引导下避开子宫内
膜在病灶内注射无水乙醇; C: PEI治疗后, 超声造影示病灶内呈无灌注状态

图1 联合组PEI治疗前后超声图像

表3 联合组与HIFU组治疗前后痛经评分比较($\bar{x} \pm s$)分

组别	术前	术后3个月	术后6个月	术后9个月
HIFU组	3.93±0.90	1.23±0.63 [*]	1.25±0.58 [*]	1.34±0.61 [*]
联合组	3.63±1.10	1.05±0.67 [#]	1.08±0.64 [#]	1.22±0.58 [#]
P值	0.690	0.601	0.598	0.501

与HIFU组术前比较, * $P < 0.05$; 与联合组术前比较, # $P < 0.05$

讨 论

目前临床子宫腺肌病缺乏安全、有效的治疗方法^[1], 子宫切除虽能够根治子宫腺肌病, 但不适合有生育要求或其他有保留子宫愿望的女性, 同时因切除子宫动脉的卵巢支, 会造成内分泌功能紊乱, 严重者导致早衰, 从而增加心血管病、骨质疏松等相关疾病的发生。HIFU用于治疗子宫腺肌病主要有两方面的作用^[2]: 首先, 通过热效应使异位的子宫内膜热凝固性坏死, 阻断了其对卵巢激素的周期性刺激, 减少出血和炎症介质的释放, 改善痛经及月经增多的临床症状; 其次, 病灶营养血管因热效应发生完全栓塞, 从而改善临床症状。因此, 在确保安全的前提下, 消融范围越大, 治疗效果越好。本研究中HIFU组与联合组的所有病例均完成了消融, 联合组的消融率高于HIFU组, 由此可见, HIFU联合PEI治疗有助于提高HIFU消融的效果。本研究中联合组并未出现注射及酒精渗漏等相关不良反应, 两组也均未出现肠道及神经损伤等的严重并发症, 表现出良好的安全性。但增加医疗操作可能引起的穿刺点出血、感染及酒精渗漏等仍需注意预防^[5]。

无水乙醇通过破坏病灶滋养血管内皮细胞、血管栓塞, 使异位的内膜细胞发生脱水, 超声能量更容易沉积、热效应更佳, 病灶区更易发生凝固性坏死^[7]。研究^[9]报道PEI联合米非司酮治疗围绝经期子宫内膜异位取得了一定的效果, 但是单纯应用PEI治疗子宫腺肌病尚无临床报道, 原因可能为子宫腺肌病病灶无包膜, 无水乙醇易弥散至正常子宫肌层被血液吸收带走, 此外, 无水乙醇只能使病灶内小血管形成血栓, 病灶内及周边的大血管仅发生痉挛, 有可能出现血管再通, 病灶容易复发, 因此单纯PEI不适用于子宫腺肌病的治疗。本研究中联合组治疗时间明显短于单纯的HIFU组, 消融治疗的能效因子也明显低于

图2 HIFU组消融前后超声造影图
A: HIFU治疗前, 超声造影示病灶位于后壁, 可见造影剂充填;
B: HIFU治疗后, 超声造影示病灶仅有小面积呈无灌注状态

图2 HIFU组消融前后超声造影图

HIFU(均 $P < 0.05$), 表明HIFU联合PEI可以提高消融治疗的效率。

HIFU联合PEI治疗子宫腺肌病也存在一定局限性: ①PEI涉及超声介入技术, 具有一定的难度, 对相关技术人员和仪器要求较高; ②理论上存在无水乙醇渗漏的风险; ③部分患者可能出现醉酒反应和乙醇过敏; ④增大了对子宫及子宫内膜损伤的风险, 因此对于有再生育要求的患者, 其安全性仍需进一步研究。

综上所述, HIFU联合PEI治疗子宫腺肌病安全、有效, 较单独HIFU治疗具有更好的消融效果, 但两者联合消融的机制可能不仅是二者简单的叠加, 也可能与PEI后声场分布改变、细胞膜对声压及温度的耐受改变有关, 尚需要进一步研究。

参考文献

- [1] Struble J, Reid S, Bedaiwy MA. Adenomyosis: a clinical review of a challenging gynecologic condition [J]. J Minim Invasive Gynecol, 2016, 23(2): 164-185.
- [2] 郎景和, 石一复, 王智彪, 等. 微创医学丛书: 子宫肌瘤[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 230-235.
- [3] Chen J, Chen W, Zhang L, et al. Safety of ultrasound-guided ultrasound ablation for uterine fibroids and adenomyosis: A review of 9988 cases [J]. Ultrason Sonochem, 2015, 27(11): 671-676.
- [4] 吴光平, 蒲元芳, 田阆, 等. PEI联合HIFU治疗不能手术切除的中晚期原发性肝癌的临床研究[J]. 重庆医学, 2015, 44(10): 1367-1369.
- [5] 陈圣, 唐力, 吴松松, 等. 高强度聚焦超声联合无水乙醇消融子宫肌瘤的研究[J]. 重庆医学, 2014, 43(34): 4581-4583.
- [6] 张苗, 周洪贵, 田小兵. 高强度聚焦超声在妇产科的临床应用[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2015, 9(16): 3096-3099.
- [7] 王克锋, 欧亚非, 陆萍, 等. 肝癌射频消融术后超声造影引导下无水乙醇治疗残留灶的临床价值[J]. 临床超声医学杂志, 2017, 19(5): 354-355.
- [8] 刘君, 苏园园. 高强度聚焦超声消融治疗子宫腺肌症的临床研究[J]. 分子影像学杂志, 2016, 39(2): 100-102.
- [9] 林明. 超声引导下穿刺注射无水乙醇联合米非司酮治疗围绝经期子宫内膜异位症的疗效评价[J]. 中国实用医药, 2015, 10(13): 167-168.

(收稿日期: 2018-02-24)