

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2019.05.028

◇临床医学◇

高强度聚焦超声子宫肌瘤消融术对子宫内膜容受性、性激素水平及妊娠结局的影响

赵巧霞¹, 王宝金²作者单位:¹中国人民解放军联勤保障部队第九八八医院妇产科, 河南 郑州 450000;²河南省妇幼保健院, 河南 郑州 450000

通信作者: 王宝金, 女, 医学博士, 副教授, 副主任医师, 研究方向为妇科, E-mail: 307797362@qq.com

摘要:目的 探讨高强度聚焦超声(HIFU)子宫肌瘤消融术对子宫肌瘤病人子宫内膜容受性、性激素水平及妊娠结局的影响。方法 选取2013年6月至2015年8月中国人民解放军联勤保障部队第九八八医院收治的有生育要求的80例子宫肌瘤病人根据病人自愿选择的治疗方式分为HIFU组($n=48$)、对照组($n=32$),分别行HIFU子宫肌瘤消融术和腹腔镜(或宫腔镜)子宫肌瘤切除术治疗。比较两组子宫内膜容受性、性激素水平及妊娠结局。结果 两组术前子宫内膜容受性、性激素水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$),术后3个月子宫内膜容受性均明显改善,但HIFU组子宫内膜厚度,内膜容积,内膜与内膜下血管化指数(VI)、血流指数(FI, 0~100)、血管化血流指数(VFI, 0~100)增加或升高幅度明显大于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$);与术前相比,对照组术后3个月促卵泡生长激素(FSH)、促黄体生长素(LH)水平显著升高($P<0.05$),而HIFU组与术前相比差异无统计学意义($P>0.05$),且HIFU组术后3个月FSH、LH、雌二醇(E_2)水平明显低于对照组($P<0.05$)。HIFU组术后18个月内有23例妊娠,对照组有8例妊娠,比较其妊娠结局,发现HIFU组妊娠者剖宫产率为26.09%,明显低于对照组的62.50%,差异有统计学意义($P<0.05$),两组妊娠后胚胎停育、人工流产率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 HIFU子宫肌瘤消融术可有效改善子宫肌瘤病人子宫内膜容受性,对性激素水平影响小,并对妊娠和生育结局的改善有积极作用。关键词: 子宫肿瘤; 高强聚焦超声消融; 腹腔镜检查; 妊娠结局; 卵泡刺激素; 促黄体激素; 子宫内膜容受性

Effect of high-intensity focused ultrasound ablation of uterine fibroids on the endometrial receptivity, sex hormone levels and pregnancy outcomes in patients with uterine fibroids

ZHAO Qiaoxia¹, WANG Baojin²Author Affiliations: ¹Department of Gynaecology and Obstetrics, The 988 Hospital of the Joint Logistics Support Force of the Chinese People's Liberation Army, Zhengzhou, Henan 450000, China;²Henan Maternal and Child Health Hospital, Zhengzhou, Henan 450000, China

Abstract: Objective To investigate the effect of high-intensity focused ultrasound (HIFU) ablation of uterine fibroids on the endometrial receptivity, sex hormone levels and pregnancy outcomes in patients with uterine fibroids. **Methods** 80 patients with uterine fibroids and fertility requirements who were admitted to the 988 Hospital of the Joint Logistics Support Force of the Chinese People's Liberation Army from June 2013 to August 2015 were divided into HIFU group ($n=48$) and control group ($n=32$) according to the treatment chosen by patients voluntarily. The two groups were treated with HIFU ablation of uterine fibroids, laparoscopic or hysteroscopic hysteromyectomy, respectively. The endometrial receptivity, sex hormone levels and pregnancy outcomes were compared between the two groups. **Results** There was no significant difference between the two groups in the endometrial receptivity or sex hormone levels before operation ($P>0.05$). Three months after operation, the endometrial receptivity was significantly improved. Changes of the endometrial thickness, endometrial volume, endometrial and sub-endometrial vascularization index (VI), flow index (FI, 0~100) and vascularization flow index (VFI, 0~100) in HIFU group were significantly greater than those in the control group ($P<0.05$). Levels of follicle stimulating hormone (FSH) and luteinizing hormone (LH) in the control group were significantly increased at 3 months after operation ($P<0.05$), while there was no statistical significance in HIFU group ($P>0.05$). The levels of FSH, LH and estradiol (E_2) in HIFU group at 3 months after operation were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$). There were 23 and 8 pregnant cases in HIFU group and the control group within 18 months after operation. Comparison of pregnancy outcomes found that the cesarean section rate of HIFU group was significantly lower than that of the control group (26.09% vs. 62.50%) ($P<0.05$). There was no significant difference in abortion rate between the two groups after pregnancy ($P<0.05$). **Conclusion** The HIFU ablation of uterine fibroids can effectively improve the endometrial receptivity. It has little effect on sex hormone levels, and plays a positive role in the improvement of pregnancy and fertility outcomes.

Key words: Uterine neoplasms; High-intensity focused ultrasound ablation; Laparoscopy; Pregnancy outcome; Follicle stimulating hormone; Luteinizing hormone; Endometrial receptivity

子宫肌瘤是女性生殖器官中发病率最高的一种良性肿瘤,发病率可达30%^[1],并且呈继续升高趋势^[2]。此病的临床症状主要为子宫出血、腹部包块或者压迫症状、疼痛、月经量增多、痛经或出现邻近器官压迫导致便秘、尿频、白带增多等,并可通过改变子宫内膜容受性而影响妊娠及其结局,导致不孕与流产^[3]。药物治疗仅对肿瘤的生长有抑制作用,而无法使子宫肌瘤得以根治,因此,目前手术仍是最为理想的治疗方法。作为一种可保留器官的无创热消融微创技术,目前已有研究^[4]证实高强度聚焦超声(high-intensity focused ultrasound, HIFU)子宫肌瘤消融术治疗子宫肌瘤安全、有效。本研究回顾性分析80例HIFU子宫肌瘤消融术的应用效果,以期进一步充实临床经验。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性收集2013年6月至2015年8月期间中国人民解放军联勤保障部队第九八八医院妇科收治的80例子宫肌瘤病人的临床资料,根据病人自愿选择的治疗方式分为HIFU组($n=48$)、对照组($n=32$)。其中HIFU组年龄范围22~40岁,年龄(30.22 ± 5.75)岁,体质量范围42~62 kg,体质量(54.11 ± 3.31) kg,肌瘤直径范围2~8 cm,肌瘤直径(5.22 ± 1.10) cm;临床分型^[5]包括0型10例、I型24例、II型14例;单发肌瘤25例、多发肌瘤23例。对照组年龄范围22~40岁,年龄(30.91 ± 5.28)岁,体质量范围42~64 kg,体质量(54.67 ± 5.47) kg,肌瘤直径范围2~8 cm,肌瘤直径(5.19 ± 1.08) cm;其中0型5例、I型20例、II型7例;单发肌瘤18例、多发肌瘤14例。两组上述各项基线资料比较差异无统计学意义($P>0.05$),认为具有可比性与均衡性。

入选标准:年龄 >18 岁;为子宫黏膜下肌瘤;要求保留子宫和生育能力;以月经量多、经期延长、阴道出现断续流血、尿频或排尿困难、脓血性白带等症状为临床主要表现;B超检查符合《中华妇产科学》^[6]中子宫肌瘤的诊断标准,子宫增大且形状不规则,等或强回声、紊乱,且经术后病理证实;均接受手术治疗,且术前经腹超声、阴道超声检查资料完整清晰;临床病历资料与随访资料完善。排除标准:宫体肌瘤;绝经期病人;宫内或输卵管植入节育器;伴有盆腔器官疾病;阴道镜检查或宫颈细胞学检查诊断为宫颈恶性病变;伴发内分泌疾病,心脏、肾脏和消化道等疾病,血常规和肝肾功能异常;合并糖尿病及其他严重的脑血管疾病;有下腹部手术史;术前3个月至术后6个月内接受过激素类药物干

预。所有病人均签署手术知情同意书,本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

1.2 治疗方法

1.2.1 HIFU组 行HIFU子宫肌瘤消融术,常规检查后进行靶区脱脂脱气,应用超声聚焦肿瘤消融仪器(重庆海扶科技有限公司生产的JC-200型聚焦超声肿瘤治疗系统)。病人取俯卧位,超声定位后依据肿瘤大小、位置设定治疗参数:频率为0.9 MHz,直径为200 mm,焦距为150 mm,连接心电监护仪,静脉注射咪达唑仑、芬太尼镇静镇痛,超声实时监控下确定肌瘤范围,以点照射法(1~2秒/次),能量输出功率为300~400 W。对超声照射引起的感觉反应、超声显像实时灰度变化适度调整不同病人的治疗剂量,实时评价治疗有效为团块样变化灰度覆盖治疗区且病灶无血流信号,治疗终点为六氟化硫微泡超声造影达到治疗范围。其中5例0型病人治疗后肌瘤体积显著缩小并自行排出,其余病人肌瘤体积均有所缩小,根据实际情况进行宫腔镜下切除。

1.2.2 对照组 0型病人行宫腔镜子宫肌瘤切除, I型、II型病人行腹腔镜下子宫肌瘤剔除术,病人取膀胱截石位,保持头低脚高姿势(脚略微抬高约30°);常规消毒铺巾后,实施气管内插管全身麻醉。0型病人直接采用灌注宫腔电切镜实行电切术。I型、II型病人在脐孔下方进行切口后用气腹针制造人工气腹,气腹压控制在10~13 mmHg,腹腔镜下明确肌瘤与病变位置、数量及大小;然后将手术器械分别作切口后置入,对肌瘤进行常规钝性剥离假包膜后剔除,若病人为黏膜下肌瘤,直接进行肌瘤蒂部切除止血缝合。

1.3 观察指标 (1)子宫内膜容受性:分别在术前、术后3个月于月经黄体期采用美国ALOKA-1000彩色多普勒超声诊断仪阴道超声检查子宫内膜厚度及内膜容积,并经阴道三维超声测量所有病人子宫内膜及内膜下动脉血流参数,包括血管化指数(Vascularization index, VI)、血流指数(Blood flow index, FI, 0~100)、血管化血流指数(Vascularized blood flow index, VFI, 0~100)。(2)性激素水平:分别在术前、术后3个月于在月经周期第7~11天(卵泡晚期)采静脉血2 mL,离心后取血清,采用全自动化学发光免疫分析仪测定血清中促卵泡生长激素(FSH)、促黄体生长素(LH)、雌二醇(E_2)水平,具体操作均严格遵照试剂盒说明书;正常参考值:FSH ≤ 15 IU/L, LH 2.0~12.6 IU/L, $LE_2\leq 293$ pmol/L^[7]。(3)妊娠结局:统计两组术后18个月内妊娠者剖宫产、胚胎停育等不良妊娠情况。

1.4 统计学方法 研究数据选用统计学软件SPSS 19.0分析和处理,计数资料采取例(%)表示,组间妊娠结局等对比进行 χ^2 检验或Fisher确切概率法;计量资料采取 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间子宫内膜及内膜下动脉血流参数、性激素水平等对比进行两独立样本 t 检验,组内对比采用配对样本 t 检验。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 比较两组子宫内膜容受性改善效果 两组术前子宫内膜厚度,内膜容积,子宫内膜、内膜下动脉血流参数比较差异无统计学意义($P > 0.05$),术后3个月均明显增加或升高,但HIFU组子宫内膜厚度,内膜容积,内膜与内膜下VI、FI、VFI增加或升高幅度明显大于对照组($P < 0.05$)。见表1,2。

表1 宫腔镜子宫肌瘤切除(对照组)与高强度聚焦超声子宫肌瘤消融术(HIFU组)术前、术后子宫内膜厚度及内膜容积比较 $\bar{x} \pm s$

组别	例数	内膜厚度/mm	内膜容积/cm ³
对照组	32		
术前		5.68±1.30	2.90±0.47
术后3个月		7.52±1.47	4.07±0.60
组内 t 值, P 值		5.304,0.000	8.684,0.000
HIFU组	48		
术前		5.65±1.25	2.94±0.49
术后3个月		8.38±1.38	4.79±0.81
组内 t 值, P 值		10.158,0.000	13.539,0.000
术后3个月组间 t 值, P 值		2.660,0.010	4.300,0.000

2.2 比较两组性激素水平改善效果 两组术前FSH、LH、E₂水平比较差异无统计学意义($P > 0.05$);与术前相比,对照组术后3个月FSH、LH水平显著升高,E₂水平无明显变化($P < 0.05$),而HIFU组术后FSH、LH、E₂水平与术前相比差异无统计学意义($P > 0.05$),且HIFU组术后3个月FSH、LH、E₂水平明显低于对照组($P < 0.05$)。见表3。

2.3 比较两组妊娠结局 HIFU组术后18个月内有23例妊娠,对照组有8例妊娠。比较其妊娠结局,发

表3 宫腔镜子宫肌瘤切除(对照组)与高强度聚焦超声子宫肌瘤消融术(HIFU组)术前、术后性激素水平比较 $\bar{x} \pm s$

组别	例数	FSH/(IU/L)	LH/(IU/L)	E ₂ /(pmol/L)
对照组	32			
术前		9.68±3.23	12.77±3.04	282.46±25.70
术后3个月		12.99±4.04	15.50±3.39	288.19±18.60
组内 t 值, P 值		3.620,0.001	3.392,0.001	1.022,0.311
HIFU组	48			
术前		9.63±2.74	12.63±2.92	285.22±21.56
术后3个月		10.66±3.86	13.15±3.38	276.78±21.51
组内 t 值, P 值		1.508,0.135	0.807,0.422	1.920,0.058
术后3个月组间 t 值, P 值		2.596,0.011	3.043,0.003	2.450,0.017

现HIFU组妊娠者剖宫产率为26.09%,明显低于对照组的62.50%,差异有统计学意义($P < 0.05$),两组妊娠后胚胎停育、人工流产率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表4。

表4 宫腔镜子宫肌瘤切除(对照组)与高强度聚焦超声子宫肌瘤消融术(HIFU组)妊娠后活胎及术后剖宫产率比较/例(%)

组别	妊娠例数	胚胎停育	人工流产	剖宫产
对照组	8	1(12.50)	1(12.50)	5(62.50)
HIFU组	23	3(13.04)	2(8.70)	6(26.09)
χ^2 值		0.022	0.098	4.511
P 值		0.882	0.754	0.034

3 讨论

子宫不仅是雌、孕激素的靶器官,还可产生胰岛素生长因子等多种生物活性物质;且子宫内膜有丰富的受体参与生理活动。子宫肌瘤是育龄妇女最常见的良性肿瘤,药物治疗仅可一定程度缩小肿瘤体积,复发率较高,且难以根治,手术是常用方法^[8]。尤其对于有生育要求的子宫肌瘤病人,保留及腹腔镜、宫腔镜技术的成熟与应用,临床多以腹腔镜子宫肌瘤剔除术替代子宫切除术,其创伤小、安全性高^[9]。但临床报道^[10]显示,腹腔镜子宫肌瘤剔除术治疗对子宫创伤仍较大,不利于性激素水平

表2 宫腔镜子宫肌瘤切除(对照组)与高强度聚焦超声子宫肌瘤消融术(HIFU组)术前、术后子宫内膜及内膜下动脉血流参数比较 $\bar{x} \pm s$

组别	例数	子宫内 膜			子宫内 膜下		
		VI/%	FI	VFI	VI/%	FI	VFI
对照组	32						
术前		15.53±2.54	23.95±4.29	4.49±0.85	27.72±4.50	20.56±4.72	7.47±1.47
术后3个月		19.47±3.51	28.72±4.25	5.43±0.96	41.89±5.09	30.74±4.15	11.30±1.90
组内 t 值, P 值		5.144,0.000	4.468,0.000	4.147,0.000	11.798,0.000	9.163,0.000	9.019,0.000
HIFU组	48						
术前		15.50±2.57	23.97±4.27	4.63±0.88	28.70±4.64	20.53±5.13	7.64±1.49
术后3个月		21.63±3.65	31.32±5.21	6.54±1.09	44.68±5.20	33.69±4.11	14.71±1.72
组内 t 值, P 值		9.514,0.000	7.559,0.000	9.446,0.000	15.886,0.000	13.870,0.000	21.525,0.000
术后3个月组间 t 值, P 值		2.633,0.010	2.349,0.021	4.675,0.000	2.371,0.020	3.133,0.002	8.33,0.000

注:VI示血管化指数,FI示血流指数,VFI示血管化血流指数

的稳定,且术后通常需1年以上的恢复时间再备孕。目前,随着医疗技术的不断提高而术后发生妊娠中晚期子宫破裂的概率甚至高达1%,而子宫瘢痕的存在更是极大增加了孕期流产率、剖宫产率及产后出血率。

HIFU是近年来兴起的一种微创技术,其主要是通过将超声波的能量集中在治疗区域,短时间内可使局部温度升高至60~100℃,继而对肌瘤内的病变组织进行破坏,与此同时,周围的正常组织却不会受到伤害,其属于为非侵入性治疗,期间可通过超声声影的变化情况来对治疗效果进行监控。目前,此项技术主要用于治疗子宫肌瘤、子宫腺肌病。国外Parsons等^[11]总结HIFU子宫肌瘤消融术治疗子宫肌瘤,可实现破坏肿瘤组织细胞、清除相关肿瘤组织、提高相应的体液免疫功能等目的,可达到与腹腔镜子宫肌瘤剔除术同等甚至更突出的治疗效果。国内王淑芳^[12]的近期研究也证实HIFU消融术治疗子宫肌瘤能够有效改善子宫肌瘤病人的临床症状,保留病人生育功能,且无严重并发症,创伤、痛苦小,术后恢复快,安全性高。

本研究对HIFU组48例病人和对照组32例病人分别给予HIFU子宫肌瘤消融术和腹腔镜(或宫腔镜)子宫肌瘤切除术治疗。发现两组术前子宫内膜容受性,性激素水平比较差异无统计学意义,但HIFU组子宫内膜厚度,内膜容积,内膜与内膜下VI、FI、VFI增加或升高幅度明显大于对照组;同时,与术前相比,对照组术后3个月FSH、LH水平显著升高,而HIFU组与术前相比无明显变化,且HIFU组术后3个月FSH、LH、E₂水平明显低于对照组。提示相比于子宫肌瘤剔除术,HIFU子宫肌瘤消融术对改善病人子宫内膜容受性方面效果更突出,而且HIFU产生的超声波能量对子宫肌瘤病人的卵巢内分泌功能无不良影响。与刘凌云和段华^[13]、Guido等^[14]的观点一致。此外,妊娠结局方面,本研究HIFU组术后18个月内有23例妊娠,对照组有8例妊娠,比较其妊娠结局,发现HIFU组妊娠者剖宫产率为26.09%,明显低于对照组的62.50%,差异有统计学意义,两组妊娠后胚胎停育、人工流产率比较差异无统计学意义,证实HIFU消融术对有生育需求者生育结局的改善有积极作用,推测原因与其对病人卵巢内分泌功能影响小、子宫内膜容受性改善明显有关。Keltz等^[15]认为,与腹腔镜、开腹剔除治疗子宫肌瘤相比,HIFU消融术在不增加肌瘤复发、不影响生育功能的基础上还可有效提高病人受孕率,减少不良妊娠结局。牟秦巍等^[16]亦持类似观点,并认为HIFU子宫肌瘤消融术可显著降低终止妊娠、人工流产率等不良

结局,本研究两组妊娠后胚胎停育、人工流产率比较差异无统计学意义,可能与研究例数较少有关,因此,本研究结论还需进一步扩大样本量进行论证。

参考文献

- [1] DONNEZ J, DOLMANS MM. Uterine fibroid management: from the present to the future[J]. Hum Reprod Update, 2016, 22(6): 665-686.
- [2] HWANG JL, SEOW KM, TSAI YL, et al. Comparative study of vaginal, laparoscopically assisted vaginal and abdominal hysterectomies for uterine myoma larger than 6 cm in diameter or uterus weighing at least 450 g: a prospective randomized study[J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2002, 81(12): 1132-1138.
- [3] KIL K, CHUNG JE, PAK HJ, et al. Usefulness of CA125 in the differential diagnosis of uterine adenomyosis and myoma[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2015, 185: 131-135.
- [4] BRINDHA D, KANDASWAMY A, LAKSHMIDEEPIKA C. Digital image analysis of uterine ultrasound for classification of uterine myoma and adenomyoma[J]. J Med Imag Health In, 2015, 5(8): 1603-1606.
- [5] 李俊书, 陈文直, 胡亮, 等. 子宫肌瘤超声消融术后妊娠对靶肌瘤的影响及妊娠结局[J]. 中国介入影像与治疗学, 2017, 14(5): 278-282.
- [6] 曹泽毅. 中华妇产科学[M]. 2版. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 1454.
- [7] 高香丽, 沈金凤. 三种不同术式对子宫肌瘤患者卵巢储备功能、妊娠结局的影响比较[J]. 中国妇幼保健研究, 2016, 27(3): 361-363.
- [8] 施长皋, 季德林, 朱先海, 等. 子宫腺肌病与子宫肌瘤的血管影像及栓塞术后并发症比较[J]. 安徽医药, 2016, 20(11): 2071-2073.
- [9] SHIN DG, YOO HJ, LEE YA, et al. Recurrence factors and reproductive outcomes of laparoscopic myomectomy and minilaparotomic myomectomy for uterine leiomyomas[J]. Obstet Gynecol Sci, 2017, 60(2): 193-199.
- [10] PERROT D, FERNANDEZ H, LEVAILLANT JM, et al. Quality assessment of pelvic ultrasound for uterine myoma according to the CNGOF guidelines[J]. J Gynecol Obstet Hum Reprod, 2017, 46(4): 317-321.
- [11] PARSONS JE, MPH L, MARTIN PJ, et al. Pilot study of the mirabilis system prototype for rapid noninvasive uterine myoma treatment using an ultrasound-guided volumetric shell ablation technique[J]. J Minim Invasive Gynecol, 2017, 24(4): 579-591.
- [12] 王淑芳. 高强度聚焦超声消融术治疗子宫肌瘤的疗效及组织转归情况分析[J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(16): 3988-3989.
- [13] 刘凌云, 段华. 子宫肌瘤对子宫内膜容受性影响的研究进展[J]. 中国微创外科杂志, 2016, 16(1): 84-87.
- [14] GUIDO R, MAKAI G, ROY K, et al. The SONATA Study: sonography-guided transcervical ablation of uterine fibroids[J]. J Minim Invasive Gynecol, 2015, 22(6S): S41.
- [15] KELTZ J, LEVIE M, CHUDNOFF S. Pregnancy outcomes after direct uterine myoma thermal ablation: review of the literature[J]. J Minim Invasive Gynecol, 2017, 24(4): 538-545.
- [16] 牟秦巍, 党蓉芳, 王明霞, 等. 超声引导下子宫肌瘤射频热消融术与腹腔镜下子宫肌瘤剔除术的临床效果分析[J]. 腹腔镜外科杂志, 2017, 22(6): 463-467.

(收稿日期: 2018-01-17, 修回日期: 2019-01-12)