

doi: 10.3969/j.issn.1009-6469.2020.07.028

◇临床医学◇

高强度聚焦超声联合亮丙瑞林治疗子宫腺肌病 30 例分析

任娟,桑学梅,刘艳,吴霞,闫井正

作者单位:皖北煤电集团总医院妇科,安徽 宿州 234000

摘要:目的 分析高强度聚焦超声(High Intensity Focused Ultrasound, HIFU)联合促性腺激素释放激素激动剂(Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist, GnRH- α)对子宫腺肌病的治疗及预后影响分析。**方法** 选取2017年6月至2019年4月在皖北煤电集团总医院行HIFU治疗的60例子宫腺肌病患者,采用随机数字表法分为研究组和对照组各30例,研究组行HIFU联合亮丙瑞林皮下注射治疗,对照组行HIFU联合米非司酮口服治疗。分别于治疗前、治疗后第3个月和第6个月测定视觉模拟评分(visual analogue scale, VAS)、月经量、血清CA125水平、血红蛋白含量及子宫体积值。**结果** 两组病人的痛经评分、月经量、子宫体积、血清CA125水平均较治疗前下降,血红蛋白含量高于治疗前,差异有统计学意义($P < 0.05$)。研究组与对照组相比,月经量减少和血红蛋白上升差异无统计学意义($P > 0.05$),但VAS评分[(4.87 \pm 1.01)比(5.43 \pm 0.97)分,(3.63 \pm 1.03)比(4.20 \pm 0.93)分]、子宫体积缩小[(159.47 \pm 48.23)比(198.30 \pm 51.33) cm^3 , (118.83 \pm 34.29)比(142.63 \pm 38.21) cm^3]和CA125水平下降[(53.03 \pm 14.88)比(62.03 \pm 16.14)U/mL, (34.47 \pm 10.74)比(43.03 \pm 10.57)U/mL]均优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。在复发率方面,两组比较差异无统计学意义($P > 0.05$),在治疗费用方面,研究组高于对照组。**结论** HIFU联合GnRH-a治疗子宫腺肌病的短期疗效优于HIFU联合米非司酮治疗,是一种临床值得推广的治疗方案。

关键词:子宫疾病; 高强聚焦超声消融; 亮丙瑞林; 促性腺激素释放激素(GnRH-a); 子宫腺肌病; 米非司酮

Analysis of 30 cases of adenomyosis treated with high-intensity focused ultrasound combined with leuprolide

REN Juan, SANG Xuemei, LIU Yan, WU Xia, YAN Jingzheng

Author Affiliation: Department of Gynecology, General Hospital of Wanbei Coal and Electricity Group, Suzhou, Anhui 234000, China

Abstract: Objective To analyze the effects of high intensity focused ultrasound (HIFU) combined with gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRH- α) on the treatment and prognosis of adenomyosis. **Methods** A total of 60 patients with adenomyosis were treated with HIFU at the General Hospital of Wanbei Coal and Electricity Group from June 2017 to April 2019 and were divided into a study group and a control group with 30 patients in each group by random number table method. The study group received HIFU combined with GnRH- α , and the control group was treated with HIFU combined with mifepristone. The visual analogue scale (VAS), menstrual volume, serum CA125 level, hemoglobin content and uterine volume values before treatment, at 3 months and 6 months after treatment of the study group and the control group were measured and compared. **Results** The dysmenorrhea score, menstrual volume, uterine volume, and serum CA125 levels of both groups after treatment were lower than those before treatment, while hemoglobin content was increased, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Compared with the control group, there was no significant difference in the reduction of menstrual flow and the increase of hemoglobin in the study group ($P > 0.05$), but the VAS score [(4.87 \pm 1.01) vs. (5.43 \pm 0.97), (0.63 \pm 1.03) vs. (4.20 \pm 0.93)], uterine volume reduction [(159.47 \pm 48.23) vs. (198.30 \pm 51.33) cm^3 , (118.83 \pm 34.29) vs. (142.63 \pm 38.21) cm^3], and CA125 level [(53.03 \pm 14.88) vs. (62.03 \pm 16.14) U/mL, (34.47 \pm 10.74) vs. (43.03 \pm 10.57) U/mL] were all higher than those of the control group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). In terms of recurrence rate, there was no significant difference between the two groups ($P > 0.05$), while of treatment costs, the study group was higher than the control group. **Conclusion** The short-term efficacy of HIFU combined with GnRH- α in the treatment of adenomyosis is superior to HIFU combined with mifepristone. Therefore, it is a clinically worthwhile treatment plan.

Key words: Uterine diseases; High-intensity focused ultrasound ablation; Leuprolide; Gonadotropin-releasing hormone (GnRH- α); Adenomyosis; Mifepristone

子宫腺肌病是激素依赖性疾病,由于子宫内膜的腺体及间质组织深入生长于子宫肌层中从而导

致子宫肌层增生、肥大,并出现一系列症状,主要表现为痛经、月经过多和不孕^[1],是一种常见的妇科良

性疾病。常见保守治疗的方法有:单纯皮下注射促性腺激素释放激素激动剂(Gonadotropin-Releasing Hormone Agonist, GnRH- α)、口服米非司酮、聚焦超声消融(High Intensity Focused Ultrasound, HIFU)及子宫动脉栓塞术等^[2-4]。上述治疗方式多为单独研究,而未涉及不同治疗方案联合治疗的疗效比较。因此,本研究采取HIFU联合GnRH-a、HIFU联合米非司酮的综合方法治疗子宫腺肌病,比较两种不同方案治疗子宫腺肌病病人的有效率及复发率,旨在为临床上治疗子宫腺肌病提供治疗参考。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2017年6月至2019年4月在宿州市皖北煤电集团总医院妇科行HIFU治疗的子宫腺肌病病人60例,均根据中华医学会子宫内膜异位症的诊疗指南(2015)^[5],综合临床症状、子宫附件超声及盆腔磁共振诊断为子宫腺肌病的病人。病人年龄27~55岁,病程1~10年。按照随机数字表法分为HIFU联合米非司酮治疗组(对照组)和HIFU联合GnRH-a治疗组(研究组),各30例。病人或其近亲属知情同意,本研究符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》相关要求。

入选标准:①主要症状为痛经,痛经程度为4~10分[基于视觉模拟评分法(visual analogue scale, VAS)评估];②拒绝手术治疗;③均行子宫磁共振平扫检查确诊为子宫腺肌病,病灶直径 ≥ 3 cm,子宫小于如孕4个月大小;④声通道安全;⑤子宫内膜活检病理排除子宫内膜恶性病变;⑥治疗前3个月无激素类药物服用史。排除标准:①月经期、孕妇及哺乳期妇女;②合并肝脏、肾脏和心脏等全身性疾病无法耐受治疗;③不能耐受膀胱充盈40 min以上;④近期服用过激素类药物;⑤有急性盆腔炎症。两组病人治疗前的年龄、病程、子宫体积、VAS评分、月经量、血清CA125及血红蛋白水平比较,均差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表1。

1.2 方法

1.2.1 HIFU治疗 两组均采用上海爱申科技有限公司生产的HIFU治疗仪。治疗参数:治疗时间150~200 ms,间隔时间300~400 ms,功率80%~100%,

单点发射8~16次。从病灶边缘起,逐层移动,每层3 mm,直至覆盖整个腺肌病病灶。月经干净后3~7 d开始HIFU治疗,每天治疗1次,共治疗5~7 d。术前常规备皮,使用酮咯酸氨丁三醇注射液或帕瑞昔布钠进行术前镇痛。在实时超声引导监护和电脑控制下,使HIFU的焦点由点-线-面-体对病灶进行全面扫描,使之发生凝固性坏死,随后被机体逐渐吸收,从而起到治疗病灶的作用。

1.2.2 GnRH-a注射方法 在HIFU治疗后第1次月经来潮的第1天皮下注射醋酸亮丙瑞林(上海丽珠制药有限公司,生产批号H20093852)3.75 mg,此后每28天注射1次,共3个疗程。

1.2.3 米非司酮服用方法 在HIFU治疗后的第1次月经来潮第3天开始口服米非司酮(华润紫竹药业有限公司,生产批号H10950003)治疗,25毫克/次,每周1次,连续服药3个月^[6]。

1.2.4 治疗后随访 两组病人均以HIFU治疗前作为对照依据,均以HIFU治疗结束后第一次月经来潮第1天开始计算时间,于第3、6个月进行随访。

1.3 观察指标

1.3.1 痛经评分 基于VAS评分法(0~10分)确定痛经程度:无痛为0分;有轻微疼痛,能忍受为3分以下;疼痛并影响睡眠为4~6分;病人疼痛渐增强、难忍,严重影响食欲和睡眠为7~10分。

1.3.2 月经量 采用相同的卫生巾完全浸湿的片数,观察期内病人需使用统一卫生巾。月经出血模式的确定:月经过多(每个月经周期月经量 > 80 mL),即一个月经周期所用卫生巾多于20片。以每日平均使用卫生巾片数确定经量,轻度:5~6片/天,中度:7~9片/天,重度: > 9 片/天^[7-8]。

1.3.3 子宫体积 两组病人治疗后第3、6个月分别行经阴道子宫附件超声检查测算子宫体积大小,子宫体积按椭圆体计算公式: $V = 0.5233 \times D1 \times D2 \times D3$ 计算(D1:长径,D2:左右径,D3:前后径)。

1.3.4 血清CA125值及血红蛋白值 两组病人分别于治疗后第3、6个月测定血清CA125值和血红蛋白值。

表1 子宫腺肌病病人60例HIFU治疗前一般情况分析表($\bar{x} \pm s$)

| 组别 | 例数 | 年龄/岁 | 病程/年 | 子宫体积/cm ³ | VAS评分/分 | 月经量/(片/天) | 血清CA125/(U/mL) | 血红蛋白含量/(g/L) |
|------------|----|------------------|-----------------|----------------------|-----------------|-----------------|-------------------|--------------------|
| 对照组 | 30 | 44.80 \pm 4.99 | 5.00 \pm 1.89 | 236.30 \pm 38.59 | 8.27 \pm 1.08 | 7.60 \pm 0.97 | 84.13 \pm 26.39 | 100.30 \pm 16.46 |
| 研究组 | 30 | 42.33 \pm 5.79 | 4.67 \pm 2.09 | 238.20 \pm 56.59 | 8.10 \pm 1.24 | 7.97 \pm 1.03 | 79.50 \pm 27.07 | 101.23 \pm 16.09 |
| <i>t</i> 值 | | 1.767 | 0.647 | -0.152 | 0.555 | -1.418 | 0.671 | -0.222 |
| <i>P</i> 值 | | 0.082 | 0.520 | 0.880 | 0.581 | 0.162 | 0.505 | 0.825 |

注:HIFU为高强度聚焦超声,VAS为视觉模拟评分

1.3.5 疗效评价 有下列情况之一者,认为子宫腺肌病复发:①月经量减少不明显甚至增加;②血红蛋白值较治疗前下降;③子宫体积较治疗前减少不明显甚至增加;④术后痛经无缓解甚至继续加重^[8]。

1.4 统计学方法 采用SPSS 22.0统计软件对数据进行统计学分析,计量资料采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组计量资料的比较采用成组 t 检验,计数资料采用例表示,计数资料之间的比较采用连续性校正 χ^2 检验。重复测量资料采用重复测量方差分析。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 月经量和血红蛋白指标变化分析 两组病人随着治疗时间的延长,月经量水平明显下降,血红蛋白含量明显上升($P < 0.05$);但术后同时间点时上述指标的改善程度,两组之间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表2。

2.2 子宫体积、CA125水平和VAS评分指标变化分析 两组病人随着治疗时间的延长,子宫体积、CA125水平和VAS评分均明显下降($P < 0.05$);且术后同时间点时上述指标的改善程度研究组优于对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表3。

2.3 子宫腺肌病术后复发情况对比 对照组共有4例病人于治疗后3~6月复发,2例行全子宫切除术,另2例行第2次HIFU治疗,复发率为13.33%。研究组共有2例病人于治疗后3~6个月复发,1例病人行全子宫切除术,另1例行第2次HIFU治疗,复发率为6.67%。但两组病人治疗后复发情况比较

差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.4 联合药物治疗费用对比 HIFU联合GnRH-a治疗,使用醋酸亮丙瑞林,合计3个疗程(即3支),药物费用约5 000元。目前仍属于自费药物,普通医保不能报销。HIFU联合米非司酮治疗,使用米非司酮每周1次,连续服药治疗3个月,药物费用约60元。

3 讨论

子宫腺肌病是一种常见的妇科激素依赖性疾病,通常病灶呈弥漫性分布与子宫肌层界限不清,是子宫切除的重要原因。HIFU是一种有效的“微创”治疗方法,国内多名学者报告了临床使用HIFU治疗子宫腺肌病的安全性和有效性^[9-10]。但超声监控下的消融范围需要覆盖全部病灶,由于子宫腺肌病的病灶边界一般较模糊,形态不一,有时可能与其他部位病灶合并,易出现治疗不彻底、残存病灶易复发等治疗难题^[11-13]。同时,HIFU治疗主要依靠对治疗区域的高温消融来抑制病灶发展,无法改变病人体内的激素水平,因此HIFU治疗后联合药物治疗有待尝试。

米非司酮属于人工合成的甾体激素,为受体水平抗孕激素类药物,通过拮抗孕激素和影响子宫内膜的血供,使异位的内膜萎缩,减少病人的月经量并降低痛经程度。唐仕蓉^[2]发现单一使用米非司酮治疗子宫腺肌病,虽然可起到一定的治疗效果,但由于无法清除子宫腺肌病病灶,疗效不显著且容易复发。但本研究结果显示,对照组HIFU联合米非

表2 两组子宫腺肌病病人治疗前后月经量及血红蛋白水平比较 $\bar{x} \pm s$

| 组别 | 例数 | 血红蛋白(g/L) | | | 月经量(片/天) | | |
|-------------|----|--------------|---------------------------|--------------------------|-----------|------------------------|------------------------|
| | | 治疗前 | 治疗后3个月 | 治疗后6个月 | 治疗前 | 治疗后3个月 | 治疗后6个月 |
| 对照组 | 30 | 100.30±16.46 | 107.47±11.59 ^a | 123.33±6.28 ^a | 7.60±0.97 | 5.97±0.81 ^a | 4.13±0.86 ^a |
| 研究组 | 30 | 101.23±16.09 | 111.23±10.27 ^a | 126.17±5.84 ^a | 7.97±1.03 | 5.63±0.93 ^a | 3.87±0.97 ^a |
| 组间 F, P 值 | | | 1.028, 0.315 | | | 0.296, 0.588 | |
| 时间 F, P 值 | | | 121.574, 0.000 | | | 254.917, 0.000 | |
| 交互 F, P 值 | | | 0.429, 0.652 | | | 2.656, 0.074 | |

注:与同组治疗前相比较,^a $P < 0.05$

表3 两组子宫腺肌病病人治疗前后VAS评分、子宫体积和血清CA125比较 $\bar{x} \pm s$

| 组别 | 例数 | VAS评分/分 | | | 子宫体积/cm ³ | | | 血清CA125(U/mL) | | |
|-------------|----|-----------|-------------------------|-------------------------|----------------------|----------------------------|----------------------------|---------------|---------------------------|---------------------------|
| | | 治疗前 | 治疗后3个月 | 治疗后6个月 | 治疗前 | 治疗后3个月 | 治疗后6个月 | 治疗前 | 治疗后3个月 | 治疗后6个月 |
| 对照组 | 30 | 8.27±1.08 | 5.43±0.97 ^a | 4.20±0.93 ^a | 236.30±38.59 | 198.30±51.33 ^a | 142.63±38.21 ^a | 84.13±26.39 | 62.03±16.14 ^a | 43.03±10.57 ^a |
| 研究组 | 30 | 8.10±1.24 | 4.87±1.01 ^{ab} | 3.63±1.03 ^{ab} | 238.20±56.59 | 159.47±48.23 ^{ab} | 118.83±34.29 ^{ab} | 79.50±27.07 | 53.03±14.88 ^{ab} | 34.47±10.74 ^{ab} |
| 组间 F, P 值 | | | 4.568, 0.037 | | | 4.774, 0.033 | | | 4.470, 0.039 | |
| 时间 F, P 值 | | | 400.099, 0.000 | | | 149.662, 0.000 | | | 108.062, 0.000 | |
| 交互 F, P 值 | | | 1.107, 0.334 | | | 5.580, 0.005 | | | 0.335, 0.716 | |

注:与同组治疗前相比较,^a $P < 0.05$;与同时间点对照组相比较,^b $P < 0.05$

司酮治疗后第3、6个月的月经量、VAS评分、血清CA125、血红蛋白水平及子宫体积缩小均优于治疗前。其结果分析如下:通过HIFU联合米非司酮对子宫腺肌病病灶高温消融治疗的同时也抑制了病人体内孕激素的水平,从而达到逐渐缩小子宫体积、降低VAS评分及血清CA125水平,并减少月经量提高病人体内血红蛋白水平。该研究结果与邓云(2016)^[12]的结论一致。米非司酮为受体水平抗孕激素药物,且药物价格低廉,HIFU联合米非司酮治疗方案尤其适用于经济比较困难和无生育要求的病人。

GnRH-a是一种长效促性腺激素释放激素激动剂,通过抑制垂体及卵巢功能,使机体雌孕激素处于低水平状态,达到缩小病灶及子宫体积、防止和延缓复发的目的^[14]。目前临床单独使用GnRH-a治疗子宫腺肌病总剂量需要4~6针,治疗周期较长,费用较高,副反应明显,不宜长期高剂量使用^[15-16],故本研究尝试HIFU联合GnRH-a三个周期(3针)治疗方案。本研究结果显示,研究组治疗后第3、6个月的VAS评分、血清CA125下降和子宫体积缩小均优于对照组,差异有统计学意义。但在月经量减少、血红蛋白上升和复发率方面,两组比较差异无统计学意义。其结果分析如下:GnRH-a通过抑制垂体及卵巢功能,使机体雌孕激素处于低水平状态,导致闭经和病灶萎缩,达到减轻痛经和缩小子宫体积的目的;米非司酮为受体水平抗孕激素药物,对孕激素作用强,而对雌激素作用弱,而子宫腺肌病病情的发展与雌孕激素密切相关,从而导致研究组VAS评分、血清CA125和子宫体积均优于对照组。GnRH-a通过抑制卵巢功能,降低卵巢分泌雌孕激素,减少月经量甚至闭经而提高血红蛋白水平,米非司酮则通过拮抗孕激素和影响子宫内膜的血供,使异位的内膜萎缩,减少月经量提高血红蛋白,两组病人在月经量减少和血红蛋白上升比较差异无统计学意义,说明两组治疗方案均有效且疗效相当。在复发率方面,研究组治疗后复发率低于对照组,但两组比较差异无统计学意义,可能是因为我院随访时间相对较短且样本量少,后续研究将在延长随访时间并增加样本量的基础上进一步统计复发率。HIFU联合GnRH-a方案(3针)虽然病人需

要承担一定的治疗费用,但是治疗时间短、效果好,治疗结束即可备孕,是一种临床值得推广的治疗方案。

综上所述,HIFU联合GnRH-a短期治疗效果相对较好,为临床治疗提供参考。鉴于本研究随访时间相对较短,后续研究将继续跟踪随访并增加样本量,对远期疗效进一步验证。

参考文献

- [1] 郎景和.子宫腺肌病的若干问题[J].中国实用妇科与产科杂志,2017,33(2):129-133.
- [2] 唐仕蓉.米非司酮治疗子宫腺肌病疗效分析[J].现代诊断与治疗,2015,25(6):1219-1220.
- [3] 张迪.GnRH激动剂在子宫腺肌病治疗中自噬现象与作用机制研究[J].中国生育健康杂志,2019,30(4):342-347,362.
- [4] 张信美,徐萍.子宫腺肌病分层治疗及管理[J].浙江大学学报(医学版),2019,48(2):123-129.
- [5] 中华医学会妇产科学分会子宫内膜异位症协作组.子宫内膜异位症的诊治指南[J].中华妇产科杂志,2015,50(3):161-169.
- [6] 陈舒宜,孙文婷,朱丽波,等.不同低剂量米非司酮治疗子宫腺肌病伴痛经患者的疗效研究[J].现代妇产科进展,2016,25(12):881-885.
- [7] 中华医学会妇产科学分会妇科内分泌学组.异常子宫出血诊断与治疗指南[J].中华妇产科杂志,2014,49(11):801-806.
- [8] 郎景和,陈春林,向阳,等.子宫肌瘤及子宫腺肌病子宫动脉栓塞术治疗专家共识[J].中华妇产科杂志,2018,53(5):289-293.
- [9] 刘欣,汪伟,王旸等.聚焦超声消融治疗子宫腺肌病的中远期疗效观察[J].中华妇产科杂志,2015,50(12):944-946.
- [10] 王智彪,郎景和.高强度聚焦超声消融与子宫腺肌病[J].中华妇产科杂志,2016,51(9):708-709.
- [11] 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.
- [12] 邓云,居真静,丁惠.高强度聚焦超声联合米非司酮治疗子宫腺肌病疗效研究[J].东南国防医药,2016,18(3):271-274.
- [13] 张信美,黄秀峰.子宫腺肌病手术治疗策略[J].中国实用妇科与产科杂志,2017,33(2):145-148.
- [14] 王瑞歌,王世进.促性腺激素释放激素激动剂联合高强度聚焦超声治疗子宫腺肌病疗效观察[J].新乡医学院学报,2017,34(6):529-531.
- [15] 郭静,杨丹,陈英超,等.磁共振引导高强度聚焦超声对比GnRH-a联合LNG-IUS治疗难治性子宫腺肌病的临床疗效分析[J].中国医师杂志,2019,21(2):224-226,231.
- [16] 曹正珺,艾星子·艾里.HIFU联合GnRH-a治疗子宫腺肌病剂量学研究[J].同济大学学报(医学版),2017,38(2):56-59.

(收稿日期:2020-01-15,修回日期:2020-02-14)