文章编号:1000-5404(2010)10-1079-04

论著

子宫腺肌病超声消融有效性及安全性研究

周 敏[1],陈锦云[2],唐良茜[1],张 蓉[3],陈文直[2],王智彪[2] (400016 重庆,重庆医科大学附属第一医院妇产科[1];400016 重庆,重庆医科大学生物医学工程系、超声医学工程省部共建国家重点实验室[2];401121 重庆,超声医疗国家工程研究中心[3])

[摘要] **目的** 探讨超声消融子宫腺肌病的有效性和安全性。**方法** 对重庆医科大学附属第一医院 2007 年 3 月至 2008 年 9 月期间 78 例以痛经为主伴有或不伴有经量增多的子宫腺肌病患者行超声消融治疗,评价患者对治疗的耐受性,定期随访治疗后症状变化,记录治疗后 6 个月内不良反应发生情况,增强 MRI 评价治疗前后病灶凝固性坏死情况。**结果** 78 例患者中疼痛评分 4 分以下者占 84.6%,其中 1 例因血压升高不能缓解而终止治疗;具有完整随访资料的患者 69 例,随访时间(11.9±6.4)个月。治疗前后月经量评分和痛经评分降低,差异具有显著性($P<0.05$);62 例痛经症状得到不同程度缓解,总有效率 89.9%;69 例患者中 22 例(32%)发生不良反应,其中 4 例发生 2 种以上。27 例次数不良反应中 23 例(85.1%)为 SIR A 类;4 例(14.8%)SIR B 类不良反应对症处理后均恢复;全部病例均无严重的不良事件发生,亦无住院时间延长或再次入院。60 例增强 MRI 可见无灌注区域,凝固性坏死发生率为 87.0%,无灌注区大小和病灶部位与不良反应发生均无相关性($P>0.05$)。**结论** 超声消融是一种安全有效的治疗方式,可成为子宫腺肌病可供选择的一种新型无创治疗方式。

[关键词] 子宫腺肌病;超声消融;有效性;安全性
[中图法分类号] R454.3; R711.74; R713 **[文献标志码]** A

Safety and efficacy of ultrasound ablation for adenomyosis: report of 78 cases

Zhou Min[1], Chen Jinyun[2], Tang Liangdan[1], Zhang Rong[3], Chen Wenzhi[2], Wang Zhibiao[2] ([1]Department of Obstetrics and Gynecology, First Affiliated Hospital, [2]Faculty of Biomedical Engineering, State Key Laboratory of Ultrasound Engineering in Medicine Co-founded by Chongqing and MOST, Chongqing Medical University, Chongqing, 400016; [3]National Engineering Research Center of Ultrasound Medicine, Chongqing, 401121, China)

[Abstract] Objective To identify the safety and efficacy of high intensity focused ultrasound (HIFU) ablation in treatment of adenomyosis. Methods Ultrasound ablation (Frequency 0.8 MHz, focal region 1.5 mm×1.5 mm×10 mm, circulating degassed water as acoustic couplant 3×10^{-6} g/L) was performed in 78 adenomyosis patients suffering from dysmenorrhea with or without increase of menstrual quantity in our department from March 2007 to October 2008. All patients were surveyed regarding their pain levels ranging from 0 to 10 after the treatment immediately evaluated by numeric rating scale (NRS). Enhanced magnetic resonance imaging (MRI) was performed in 0 to 3 months after the treatment according to imaging parameters pre-treatment to assess coagulative necrosis. Clinical evaluation using a standardized questionnaire was carried out at regular intervals after ultrasound ablation to assess patient outcome. Each complication was categorized and graded as to severity and outcome using the complication classification developed by the Society of Cardiovascular and Interventional Radiology (SIR). Results In all 78 patients, 84.6% patients tolerated the treatment procedure well with 0 to 4 pain scores. Only one ablation was terminated because the patient had elevated blood pressure steadily. The number of the cases completely follow-up was 69, and the mean follow-up time was (11.9±6.4) months. The scores of menorrhea and dysmenorrhea after the treatment were lower than those pre-treatment significantly ($P<0.05$). Clinical effectiveness was observed in 62 (89.9%) of the 69 women with variety relief of dysmenorrheal. Complications were observed in 22 (87.0%) of the 69 women, more than 2 events occurred in 4 women. Twenty-three (85.1%) of 27 events are SIR A. Four (14.8%) women who experienced SIR B events recovered after symptomatic therapy. There was no serious complication,

[基金项目] 国家自然科学基金重点项目(30830040);国家青年科学基金(30901234)
[通信作者] 唐良茜,电话:(023)89011092,E-mail: ldtang2002@yahoo.com.cn

including death and major permanent injuries. And there was no prolonged hospitalization and readmission. Coagulative necrosis was observed in 60 (87.0%) of the 69 women with non-perfusion region by enhanced MRI. There was no correlation of non-perfusion region and lesion location with complication ($P > 0.05$). **Conclusion** HIFU ablation has safety and efficacy for adenomyosis treatment. Ultrasound ablation may be an option of new non-invasive treatment for symptomatic adenomyosis.

[Key words] adenomyosis; ultrasound ablation; high intensity focused ultrasound; safety; efficacy

Supported by the National Natural Science Foundation of China (30830040) and the National Science Foundation for Young Scholars of China (30901234).
Corresponding author: Tang Liangdan, Tel: 86-23-89011092, E-mail: ldtang2002@yahoo.com.cn

子宫腺肌病以进行性加重的痛经为主要临床表现,严重影响妇女的生活质量,发病率据文献报道为8.8%~31%[1]。子宫切除术是子宫腺肌病最常用的也是根治性的治疗方法,但对于生育年龄的患者切除子宫,不但丧失生育能力、导致内分泌失调,而且在心理上产生不良影响。子宫内膜切除术、局部病灶切除术以及子宫动脉阻断术[2]有一定的疗效,但仍对部分患者效果欠佳或无效。对子宫腺肌病年轻患者的保守性治疗,一直是临床医生面临的难题。以促性腺激素释放激素类似物(GnRHa)、达那唑或孕三烯酮等药物治疗对缓解临床症状具有一定作用,但药物治疗子宫腺肌病的疗效只是暂时性的。近年来有报道[3-5]用子宫动脉栓塞法治疗子宫腺肌病取得了较满意的疗效,但其治疗还有一些并发症尚未解决,远期疗效的评价尚待观察。超声消融作为一种新型的实体肿瘤无创治疗技术对子宫肌瘤治疗已近10年历史[6,7],通过聚焦超声的热效应及空化效应使病灶局部凝固性坏死从而达到治疗目的[8]。我院自2007年始率先应用高强聚焦超声对子宫腺肌病进行治疗并定期随访安全性和有效性的指标,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

2007年3月至2008年9月期间在重庆医科大学附属第一医院临床诊断为子宫腺肌病的患者,纳入标准:年龄大于18周岁;无再生育要求;临床症状以痛经为主,经临床体格检查及B超初步排除盆腔子宫内膜异位症;MRI检查显示单层子宫壁增厚≥30 mm;无实施镇静镇痛的禁忌证;同意超声消融治疗。有下腹部瘢痕导致明显声衰减或有放射治疗病史者除外,合并子宫肌瘤者未纳入本研究。

共78例患者入选,年龄26~48(37.7±4.9)岁。患者均有不同程度的痛经,合并经量增多者46例。其中病灶位于前壁18例,后壁53例,前、后壁均有病灶5例,病灶位于宫底2例。子宫壁厚度(45.89±9.46)mm,结合带宽度(43.32±9.54)mm。

1.2 超声消融

采用重庆海扶(HIFU)技术有限公司生产的JC型聚焦超声肿瘤治疗系统,治疗超声换能器中心组合有超声显像探头。治疗参数:频率0.8 MHz,物理学焦域1.5 mm×1.5 mm×10 mm,循环脱气水(3×10^{-6} g/L)耦合。选取非月经期进行超声消融治疗,以俯卧位为治疗体位,在镇静镇痛下实施治疗。根据患者对声照射引起的感觉反应和超声显像的实时灰度变化调整治疗剂量,点、线、面组合扫描完成治疗。治疗范围:对称弥漫型,若前壁和后壁的厚度均超过30 mm,前后壁均需要进行消融;非对称弥漫型,仅消融厚度超过30 mm的子宫壁;局限型,仅消融局部病灶。治疗后患者在观察室休息2 h,由家属陪同离院。

1.3 随访指标

用疼痛语言量表 评价治疗过程中的疼痛情况;治疗后3个月内根据增强MRI评价凝固性坏死发生情况;治疗后3、6、12、18、24个月根据5级评分法评价症状改善情况;治疗后1、2、3、7 d、1、3、6个月随访不良反应发生情况,采用国际介入放射治疗协会并发症分类标准(SIR)[9]进行评价。随访截止时间为2009年3月。对有完整随访资料的病例进行有效性分析;对所有完成治疗的病例进行安全性分析。

疼痛语言评价量表 0分,无痛;1~2分,轻度痛;3~4分,中度痛;5~6分,重度痛;7~8分,极重度痛;9~10分,难以忍受的痛。评价方法:治疗后即刻由患者对治疗过程中感觉最痛的一次进行疼痛评分。

症状5级评分[10] 痛经: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。月经量:1分,一点也不多;2分,有一点多;3分,比较多;4分,非常多;5分,极大量。

痛经疗效判定标准[3] 因症状缓解需要一个过程,故治疗后观察3个月可进行疗效判定。完全缓解:治疗后痛经完全消失;明显缓解:治疗后疼痛评分降低2个分值或以上,痛经未完全消失;部分缓解:治疗后疼痛评级分降低1个分值,但痛经未消失;无效:治疗后疼痛评分无变化;加重:治疗后疼痛评分分值升高。

将完全缓解、明显缓解和部分缓解确定为临床有效;将临床有效治疗后超过3个月再次出现临床症状或评分比缓解后升高确定为临床复发。

1.3.4 凝固性坏死发生情况

凝固性坏死发生率:治疗区域出现凝固性坏死例数/治疗例数。凝固性坏死发生范围:增强MRI显示无灌注宽度/结合带宽度。

1.4 统计学方法

应用SPSS 11.5统计软件进行分析。正态分布的定量资料以$\bar{x}\pm s$描述,组间比较用t检验;定性资料以率描述,组间比较用χ^2检验。

2 结果

78 例患者中 77 例完成消融治疗,1 例在治疗过程中血压增高不能缓解,终止治疗。1 例治疗后 2 个月,痛经无缓解,未按医嘱继续观察至 3 个月,坚持要求下行子宫切除术。随访至 2009 年 3 个月,76 例患者中 7 例失访,失访率 9.21%;69 例患者随访时间 6 ~ 24(11.9 ± 6.4)个月。

2.1 对治疗的耐受性及满意度

78 例患者中疼痛评分 1 ~ 2 分者 23 例(29.4%),3 ~ 4 分者 43 例(55.1%),5 ~ 6 分者 12 例(15.4%),评分 0 分、7 ~ 8 分、9 ~ 10 分者均为 0 例。4 分以下者占治疗例数 84.6%。

2.2 治疗后症状随访及疗效判定

对 69 例具有完整随访资料的患者,治疗前后月经量评分和痛经评分比较,差异具有统计学意义($P < 0.05$),见表 1。据痛经缓解程度进行疗效判定,7 例(10.1%)患者无效,采用口服止痛药治疗。62 例痛经症状得到不同程度缓解,总有效率 89.9%,其中完全缓解 27 例(39.1%),明显缓解 26 例(37.7%),部分缓解 9 例(13.0%),加重 0 例。62 例临床有效的患者中 7 例复发,5 例在治疗后 6 个月复发,2 例治疗后 12 个月复发,累计临床复发率 11.3%。

表 1 症状随访结果($n = 69$, $\bar{x} \pm s$)

评价时间	月经量评分	痛经评分
治疗前	2.5 ± 1.6	4.8 ± 0.4
治疗后	1.4 ± 0.8[a]	2.2 ± 1.2[a]

a:$P < 0.05$,与治疗前比较

2.3 不良反应发生情况

尽管 7 例患者在治疗后 1 ~ 2 个月失访,但在此期间无不良反应发生,但可认为他们若在此之后出现并发症则会主动来院咨询。按 SIR 标准分类,77 例患者中 22 例(28.6%)发生了 27 次不良反应,其中 4 例发生 2 次以上。27 次不良反应中 23 例为 SIR A 类,占 85.1%,该 23 例均无需对症等医疗处理。SIR B 类不良反应的处理情况:1 例皮肤水泡、1 例红斑,局部换药处理;1 例腹痛,镇痛药对症治疗 2 次;1 例会阴部麻木,维生素类用药 1 个月,均恢复。全部病例均无严重的不良事件发生,亦无住院时间延长或再次入院。不良反应具体情况见表 2。

2.4 病灶部位与不良反应发生情况分析

77 例患者中病灶位于前壁 18 例,出现不良反应 4 例;后壁 52 例,出现不良反应 14 例;前、后壁均有病灶 5 例,出现不良反应 3 例;病灶位于宫底 2 例,出现不良反应 1 例。将单纯前壁病灶治疗后出现不良反应例数与非单纯前壁病灶总 59 例中发生 18 例不良反应进行统计学分析,差异无显著性($\chi^2 = 0.464$, $P > 0.05$)。

2.5 无灌注区范围与不良反应发生情况分析

69 例患者经过增强 MRI 检查,60 例治疗区可见无灌注区域,凝固性坏死发生率为 87.0%。无灌注区≥50% 者 47 例,出现不良反应 15 例;无灌注区 < 50% 者 13 例,出现不良反应 6 例;未见无灌注区者 9 例,出现不良反应 1 例。不同的无灌注区范围情况下,其不良反应发生的差异无显著性($\chi^2 = 3.007$, $P > 0.05$)。

表 2 SIR 并发症分类

分类(及定义)	发生率[例数(%)]	不良反应	发生率(%)
A(未治疗并且无不良结局)	23(29.9%)	阴道分泌物异常	10(13.0%)
		下腹部痛	4(5.2%)
		尿痛	4(5.2%)
		肛门胀痛	2(2.6%)
		血尿	2(2.6%)
		下肢乏力	2(2.6%)
		呕吐	1(1.3%)
B(一般治疗,观察,且无不良结局)	4(5.2%)	声通道皮肤水泡及红斑	2(2.6%)
			1(1.3%)
		会阴部麻木	1(1.3%)
		下腹部痛	
C(需要治疗,住院时间少于 48 h)			0
D(需要更多治疗、更高级护理、住院时间超过 48 h)			0
E(发生永久不可逆的后遗症)			
F(死亡)	0		
合计[a]	22(28.6%)		

a:22 例患者共发生了 27 次不良反应,其中 4 例发生 2 次以上

3 讨论

痛经是子宫腺肌病的主要症状,故可认为对该良性疾病,治疗后痛经的缓解程度可作为评价一种治疗方法是否有效的重要指标[3]。Yoon 等[11]采用磁共振监控的高强聚焦超声(MRgFUS)治疗了 1 例严重痛经的子宫腺肌病患者,随访 1 年,痛经得到持续缓解。Fukunishi 等[12]治疗了 20 例患者,随访 6 个月,同样临床症状得到明显缓解。本研究表明超声消融能有效的缓解临床症状,治疗前后痛经评分和经量评分均明显降低,在平均随访 1 年的时间内,痛经缓解的总有效率为 89.9%。尚有 7 例患者治疗后痛经症状未获得改善,可能有临床尚未发现的盆腔子宫内膜异位症存在。本研究提示,在治疗前应严格筛选病例,尽可能排除同时存在盆腔子宫内膜异位症的患者。本研究结果中临床复发为 7 例患者,5 例在治疗后 6 个月复发,2 例在治疗后 12 个月复发。截止随访时间,6 例患者症状复发达 2 个月,1 例为近 1 个月经周期有痛经症状,但所有复发患者症状评分均低于治疗前,也未采取其他治疗方式,尚在进一步观察中。

超声消融治疗在静脉镇静镇痛下进行,镇痛效果以控制患者疼痛评分在 4 分以内为佳,本研究 78 例患者中疼痛评分 4 分以下者占 84.6%,说明多数患者可以耐受治疗过程中的疼痛。因血压升高而终止治疗的 1 例患者,疼痛评分为 5 ~ 6 分,经调整治疗方案血压不能恢复,故终止治疗。血压升高一方面可能是因为治疗所致的疼痛,另一方面可能因情绪紧张。故治疗前应充分与患者沟通,消除患者的紧张情绪。同时,治疗过程中应密切观察患者的各种反应包括生命体征,随时保持和患者的可交流状态。需要注意,对良性疾病的治疗,安全性是第 1 位。

在超声消融子宫肌瘤的研究中,以声通道组织损

伤为最常见的不良反应,1 例严重的皮肤 度烧伤曾被报道[13]。So 等[14]报道皮下脂肪和前腹壁肌肉的热损伤(即以治疗区发热为表现的炎症反应使患者感到局部不适)发生率为 11%。Stewart 等[15]的研究报道皮肤烧伤的发生率为5%,这与下腹部毛发残留有关,可通过皮肤准备和皮肤清洁避免此不良反应。本研究出现 2 例皮肤红斑或水泡,发生率为 2.9%(2/69)。此外,还因为聚焦超声的热效应可能波及神经纤维导致可逆性损伤,Hindley 等[16]曾报道了 1 例患者治疗后出现下肢感觉异常现象并在 12 个月后消失,在本研究中出现 2 例下肢乏力和 1 例会阴麻木,考虑为可逆性神经损伤,均在短期内恢复。

超声消融是将高强度的超声波聚焦于局部组织内,通过其热效应及空化效应使病灶局部凝固性坏死,使异位的子宫内膜功能丧失达到治疗目的。病理可见聚焦区域内病灶组织出现凝固性坏死、细胞活性丧失的典型表现[1]。本研究凝固性坏死发生率为 87.0%,本研究虽未展示凝固性坏死发生与临床效果的关系,但结果与 Wang 等[17]的研究一致,消融范围越大,临床效果越好。然而,相同情况下消融范围越大意味着接受聚焦超声的能量越多,更可能导致不良反应发生。故从理论上来说单纯前壁病灶接受超声能量相对其他部位更少,是因为在浅部形成的单位体积损伤所需的超声能量更低[18],而后壁或其他病灶消融时所需超声能量更多,这是因为一方面因声通道子宫肌壁使声波能量衰减[19]需增加超声剂量;另一方面后壁病灶机载超声灰度变化不及前壁敏感,在治疗中根据超声灰度调节剂量时需追加超声剂量。本研究发现,其他部位病灶治疗后发生不良反应的患者比单纯前壁病灶者更多,但差异无统计学意义,同时无灌注区大小与不良反应的关系也无统计学意义,这是因为超声能量的多少不仅仅只与声通道子宫肌层有关,而且还与声通道腹壁厚度有关,此外,病灶大小、血供以及 MRI 所显示的病灶信号强度均与超声剂量有一定关系[19]。所以,如何能更准确的评估不良反应的发生可能,需进一步进行超声消融剂量学以及更大样本量的研究。尽管本研究中 MRI 未见无灌注区的 9 例患者中仍有个别患者临床症状能获得完全缓解,但因疗效不确切,故认为,超声消融子宫腺肌病应在确保安全的前提下,尽可能消融较大的范围以获得更佳临床疗效。

超声消融子宫腺肌病是一种全新的无创治疗方法,具有良好的安全性和有效性。今后本研究小组将进一步进行更大样本量的对比研究,评估其治疗价值以及确定最佳适应证和适用范围。

参考文献:

[1] Yang Z, Cao Y D, Hu L N, *et al*. Feasibility of laparoscopic high-intensity focused ultrasound treatment for patients with uterine localized adenomyosis[J]. Fertil Steril, 2009, 91(6): 2338-2343.

[2] 徐惠成, 梁志清, 陈勇, 等. 腹腔镜下子宫动脉阻断术治疗子宫腺肌病的疗效分析[J]. 第三军医大学学报, 2004, 26(22): 2009-2011.

[3] 陈春林, 刘萍, 曾北蓝, 等. 子宫动脉栓塞术治疗子宫腺肌病的中远期临床疗效观察[J]. 中华妇产科杂志, 2006, 41(10): 660-663.

[4] Edwards R D, Moss J G, Lumsden M A, *et al*. Uterine-artery embolization versus surgery for symptomatic uterine fibroids[J]. N Engl J Med, 2007, 356(4): 360-370.

[5] Goodwin S C, Spies J B, Worthington-Kirsch R, *et al*. Uterine artery embolization for treatment of leiomyomata: long-term outcomes from the FIBROID Registry[J]. Obstet Gynecol, 2008, 111(1): 22-33.

[6] 汪伟, 刘文英, 周洁敏, 等. 高强度聚焦超声治疗症状性子宫肌瘤的初步临床研究[J]. 中华超声影像学杂志, 2002, 11(3): 161-163.

[7] 朱丽,陈文直,陈锦云,等. 子宫肌瘤超声消融与 MRI 信号特征关系的研究[J]. 第三军医大学学报, 2009, 31(14): 1370-1373.

[8] 杨竹, 胡丽娜, 王智彪, 等. 高强度聚焦超声治疗子宫肌瘤的病理学研究[J]. 中华超声影像学杂志, 2003, 12(11): 674-676.

[9] Spies J B, Spector A, Roth A R, *et al*. Complications after uterine artery embolization for leiomyomas[J]. Obstet Gynecol, 2002, 100(5 Pt 1): 873-880.

[10] Spies J B, Coyne K, Guaou-Guaou N, *et al*. The UFS-QOL, a new disease-specific symptom and health-related quality of life questionnaire for leiomyomata[J]. Obstet Gynecol, 2002, 99(2): 290-300.

[11] Yoon S W, Kim K A, Cha S H, *et al*. Successful use of magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery to relieve symptoms in a patient with symptomatic focal adenomyosis[J]. Fertil Steril, 2008, 90(5): 2018. e13-2018. e15.

[12] Fukunishi H, Funaki K, Sawada K, *et al*. Early results of magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery of adenomyosis: analysis of 20 cases[J]. J Minim Invasive Gynecol, 2008, 15(5): 571-579.

[13] Leon-Villapalos J, Kaniorou-Larai M, Dziewulski P. Full thickness abdominal burn following magnetic resonance guided focused ultrasound therapy[J]. Burns, 2005, 31(8): 1054-1055.

[14] So M J, McDannold N, Fennessy F M, *et al*. Evaluation of the impact of body mass and abdominal fat on MR-guided focused ultrasound surgery for uterine fibroids[J]. Proc Int Soc Magn Reson Med, 2005, 13: 2141-2145.

[15] Stewart E A, Rabinovici J, Tempany C M, *et al*. Clinical outcomes of focused ultrasound surgery for the treatment of uterine fibroids[J]. Fertil Steril, 2006, 85(1): 22-29.

[16] Hindley J, Gedroyc W M, Regan L, *et al*. MRI guidance of focused ultrasound therapy of uterine fibroids: early results[J]. AJR Am J Roentgenol, 2004, 183(6): 1713-1719.

[17] Wang W, Wang Y, Tang J. Safety and efficacy of high intensity focused ultrasound ablation therapy for adenomyosis[J]. Acad Radiol, 2009, 16(11): 1416-1423.

[18] 李发琪, 王智彪, 杜永洪, 等. 高强度聚焦超声"切除"组织的剂量学研究[J]. 生物医学工程学杂志, 2006, 23(4): 839-843.

[19] 王智彪, 李发琪, 冯若. 治疗超声原理与应用[M]. 南京: 南京大学出版社, 2008: 112-126.

(**收稿**:2009-10-30;**修回**:2009-11-26)

(编辑 王 红)