doi:10.11659/jjssx.03E020001

·临床研究·

仿生物电刺激治疗外阴上皮内非瘤样病变的疗效研究

李珊珊[1],郑 萍[1],卢 丹[1],张宇迪[1],孙如意[1],赵 馨[1],吴 静[1],李 婷[1],刘 霞[2] (1.首都医科大学附属北京妇产医院妇科,北京 100026;2.福建省立医院妇科,福建 福州 350001)

[摘 要] **目的** 评价仿生物电刺激治疗外阴上皮内非瘤样病变的疗效。**方法** 收集2016年3月至2018年1月首都医科大学附属北京妇产医院妇科门诊收治的74例外阴上皮内非瘤样病变患者的临床资料,所有患者均采取仿生物电刺激治疗,每天1次,15次为1个疗程,共2个疗程。比较患者治疗前后的瘙痒症状评分、病变部位体征评分(包括皮肤弹性、颜色、病变范围占外阴比例及溃疡占单侧大阴唇比例)以及随访2年的总有效率,并比较不同病理类型患者的总有效率。**结果** 患者治疗后的瘙痒症状评分、病变部位体征评分较治疗前降低,差异均有统计学意义($P<0.05$)。随访2年共67例患者完成随访,7例失访,总有效率92.54%(62/67)。鳞状上皮增生和硬化性苔藓患者总有效率分别为100%、90.9%,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 仿生物电刺激治疗外阴上皮内非瘤样病变疗效良好,可有效改善患者症状与体征,且属于物理治疗,易被患者接受。

[关键词] 仿生物电刺激;外阴上皮内非瘤样病变;物理治疗

[中图分类号] R711.72 [文献标识码] A [收稿日期] 2020-03-01

Efficacy of biomimetic electrical stimulation in treatment of vulvar epithelial non-neoplastic lesions

LI Shan-shan[1], ZHENG Ping[1], LU Dan[1], ZHANG Yu-di[1], SUN Ru-yi[1], ZHAO Xin[1], WU Jing[1], LI Ting[1], LIU Xia[2] (1. Department of Gynecology, Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital, Capital Medical University, Beijing 100026, China; 2. Department of Gynecology, Fujian Provincial Hospital, Fuzhou Fujian 350001, China)

Abstract: Objective To evaluate the efficacy of biomimetic electrical stimulation for vulvar epithelial non-neoplastic lesions. **Methods** Clinical data of 74 patients with vulvar epithelial non-neoplastic lesions who were admitted into the gynecology department of Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital Affiliated to Capital Medical University from March 2016 to January 2018 were collected. All the patients were treated with biomimetic electrical stimulation, once per day, 15 times as one course, 2 courses in total. The itching symptom score, sign

[基金项目] 国家自然科学基金青年科学基金(81801406);首都医科大学附属北京妇产医院中青年学科骨干培养专项(fcyy201521)

[通信作者] 郑 萍,E-mail:13552993993@163.com

[7] 张 辉,唐 毅,赖国超,等.双束带袢钢板原位重建治疗Rockwood Ⅲ-Ⅳ型肩锁关节脱位的效果[J].局解手术学杂志,2020,29(2):130-134.doi:10.11659/jjssx.06E019147.

[8] Luis GE, Yong CK, Singh DA, et al. Biomechanical study of the ligamentous system of the acromioclavicular joint[J]. J Bone Joint Surg Am, 1986,68(3):434-440. doi:10.2106/00004623-198668030-00019.

[9] Xu D, Luo P, Chen J, et al. Outcomes of surgery for acromioclavicular joint dislocation using different angled hook plates: a prospective study[J]. Int Orthop, 2017,41(12):2605-2611. doi:10.1007/s00264-017-3611-2.

[10] Struhl S. Double endobutton technique for repair of complete acromioclavicular joint dislocations[J]. Tech Shoulder Elb Surg, 2007,8(4):175-179. doi:10.1016/S0304-4017(00)00426-X.

[11] Grantham C, Heckmann N, Wang L, et al. A biomechanical assessment of a novel double Endobutton technique versus a coracoid cerclage sling for acromioclavicular and coracoclavicular injuries[J]. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc, 2016,24(6):1918-1924. doi:10.1007/s00167-014-3198-8.

[12] Maziak N, Audige L, Hann C, et al. Factors predicting the outcome after arthroscopically assisted stabilization of acute high-grade acromioclavicular joint dislocations[J]. Am J Sports Med, 2019,47(11):2670-2677. doi:10.1177/0363546519862850.

[13] Rios CG, Arciero RA, Mazz occa AD. Anatomy of the clavicle and coracoid process for reconstruction of the coracoclavicular ligaments[J]. Am J Sports Med, 2007, 35(5): 811-817. doi: 10.1177/0363546506297536.

[14] Xue C, Song LJ, Zhang M, et al. Coracoclavicular ligament attachment regions of the Chinese population: a quantitative anatomic study[J]. Anat Sci Int, 2013,88(4):189-194. doi:10.1007/s12565-013-0179-9.

[15] Mori D, Yamashita F, Kizaki K, et al. Anatomic coracoclavicular ligament reconstruction for the treatment of acute acromioclavicular joint dislocation: minimum 10-year follow-up[J]. J Bone Joint Surg, 2017, 2(3):e0007. doi:10.2106/JBJS.OA.16.00007.

[16] Yu XB, Li T, Hu W, et al. Position of coracoid button predicts loss of reduction in acromioclavicular joint dislocation patients treated with the Suture-Button[J]. J Invest Surg, 2019:1-6. doi:10.1080/08941939.2019.1593557.

[17] Peeters I, Herregodts S, De Wilde L, et al. Biomechanical evaluation of a new technique for acromioclavicular stabilization[J]. Orthop Traumatol Surg Res, 2020,106(2):247-254. doi:10.1016/j.otsr.2019.11.016.

(编辑:左艳芳)

score of the lesion region (including skin elasticity, color, the proportion of lesion region in the vulva and the proportion of ulcer area in the unilateral labium majus pudendi), the total effective rate of 2 years' follow-up, and the total effective rate of patients with different pathological types were compared before and after treatment. **Results** The patient's itching symptom score, sign score of the lesion region, and the proportion of lesion region after treatment were lower than those before treatment, and the differences were statistically significant ($P<0.05$). A total of 67 patients were followed up for 2 years, and 7 patients were lost to follow-up, with the total effective rate of 92.54% (62/67). The total effective rates of patients with squamous epithelium and lichen sclerosus were 100% and 90.9%, respectively, with no statistically significant difference ($P>0.05$). **Conclusion** Biomimetic electrical stimulation has a good curative effect on the vulvar epithelial non-neoplastic lesions, which can effectively improve the symptoms and signs of patients. And it is easy to be accepted by patients since it belongs to physical therapy.

Keywords: biomimetic electrical stimulation; vulvar epithelial non-neoplastic lesions; physical therapy

外阴上皮内非瘤样病变是妇科难治病之一,主要表现为顽固性外阴瘙痒和黏膜色素脱失,发病率为0.1%~0.3%,其发病机制尚不明确,目前考虑与遗传、感染、免疫、局部刺激、代谢等因素有关[1-2]。外阴上皮内非瘤样病变的治疗手段包括局部外用药物(如糖皮质激素、局部免疫抑制剂)、聚焦超声、激光电灼或局部病灶切除等,其中局部药物治疗停药后易复发,而聚焦超声、激光电灼及手术切除治疗期间患者疼痛明显,且治疗后易出现局部创面感染和瘢痕,不易被患者接受[3]。已有的治疗方案均存在不足之处,故寻求一种疗效好、复发率低、副作用少的治疗方法已成为当前亟待解决的问题。有研究发现,仿生物电刺激疗法可通过电流刺激促进局部细胞代谢,改善微循环,有利于局部组织的修复和肌群的强化,用于妇科盆底疾病具有良好的效果,且无明显不良反应[4],但其用于外阴上皮内非瘤样病变的临床疗效尚不明确。本研究以74例外阴上皮内非瘤样病变患者为例,探讨仿生物电刺激疗法的疗效,现报告如下。

1 资料与方法

1.1 临床资料

选取2016年3月至2018年1月首都医科大学附属北京妇产医院妇科收治的74例外阴上皮内非瘤样病变患者,年龄12~70岁,平均(47.57±12.64)岁;病程0.5~30年,平均(6.73±6.75)年;其中行病理检查52例,病理类型:鳞状上皮增生35例(67.3%)、硬化性苔藓11例(21.2%)、混合型2例(3.8%),其他类型4例(7.7%)。

纳入标准:①参照《中华妇产科学》[5]中外阴上皮内非瘤样病变的诊断标准,出现外阴瘙痒症状,且伴随外阴粗糙、增厚和皮肤色素减退,大小阴唇融合,阴蒂萎缩,阴道口挛缩;②经外阴多点活检排除外阴恶性病变;③入组前3个月内无相关治疗史。排除标准:①伴急性期妇科疾病;②合并严重内外科疾病;③伴严重糖尿病、高血压、肝肾功能障碍;④安装有心脏起搏器;⑤处于妊娠期。本研究经首都医科大学附属北京妇产医院伦理委员会批准,所有入组患者均签署手术知情同意书。

1.2 方法

所有患者均使用PHENIX 4神经肌肉刺激治疗仪进行治疗,每次40 min,包括大循环20 min(电极片贴于双足背远端、双侧股动脉及腹主动脉对应体表位置)和小循环20 min(电极片贴于双足背远端、双侧股动脉对应体表位置),有性生活史的患者同时阴道内置探头。根据患者的舒适度和耐受程度,双足背远端电极片可以双侧外阴部或双侧腓肠肌位置替代。工作电流5~25 mA,每天1次,15次为1个疗程,治疗过程中避开月经期,连续治疗2个疗程。

1.3 观察指标及评价标准

1.3.1 症状评分 分别于治疗前后对瘙痒症状进行评分:无瘙痒为0分;有间歇性或一过性瘙痒为1分;明显瘙痒,对睡眠和工作造成一定影响为2分;严重瘙痒,对睡眠和工作造成较大影响为3分。

1.3.2 病变部位体征评分 分别于治疗前后拍摄外阴照片,专人进行体征评分:①皮肤弹性:正常,0分;稍差,1分;菲薄,2分;皲裂,3分。②皮肤颜色:正常,0分;红色,1分;粉红,2分;白色,3分。③病变皮肤范围占外阴比例:无,0分;30%以下,1分;30%~50%,2分;50%以上,3分;④溃疡占单侧大阴唇比例:无,0分;33%以下,1分;33%~66%,2分;66%以上,3分。4项相加为体征评分。

1.3.3 疗效标准 所有患者均于治疗结束后通过电话及门诊复查的形式进行随访,时间为2年,随访结束后对患者进行疗效评价,并比较不同病理类型患者的总有效率。治愈:瘙痒症状评分和体征评分的总分较治疗前减少90%以上;显效:症状与体征总分减少60%~89%;有效:症状与体征总分减少20%~59%;无效:症状与体征总分减小不足20%。总有效率=(治愈+显效+有效)/总例数×100%。

1.4 统计学分析

采用 SPSS 22.0 统计软件对数据进行处理,计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示,比较采用配对样本 t 检验;计数资料用率(%)表示,比较采用 χ^2 检验,$P<0.05$表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 症状与体征评分

患者治疗后的瘙痒症状评分、体征总评分较治疗前降低,治疗后皮肤弹性、皮肤颜色、病变皮肤范围占外阴比例、溃疡占单侧大阴唇比例评分均较治疗前降低,差异均具有统计学意义($P<0.05$),见表1、2。

表1 患者治疗前后瘙痒症状与体征总评分($\bar{x}\pm s$,$n=74$,分)

时间	瘙痒症状评分	体征总评分
治疗前	2.78±0.73	7.45±2.43
治疗后	0.73±1.00	3.58±2.71
t	12.578	14.558
P	0.000	0.000

表2 患者治疗前后体征各项评分($\bar{x}\pm s$,$n=74$,分)

时间	皮肤弹性	皮肤颜色	病变范围占外阴比例	溃疡占单侧大阴唇比例
治疗前	2.16±0.77	2.43±0.74	2.30±0.76	0.55±0.84
治疗后	1.03±0.60	1.37±0.81	1.54±0.86	0.09±0.34
t	14.309	12.917	8.923	5.557
P	0.000	0.000	0.000	0.000

2.2 随访结果

随访2年,74例患者中失访7例,共67例患者完成随访。其中治愈9例、显效27例、有效26例、无效5例,总有效率92.54%(62/67)。由于混合型及其他类型病例数较少,不具有代表性意义,因此本研究仅比较了鳞状上皮增生和硬化性苔藓患者的总有效率和治愈率,结果显示差异均无统计学意义($P>0.05$),见表3。

表3 不同病理类型患者总有效率比较[例(%)]

病理类型	n	治愈	显效	有效	无效	总有效
鳞状上皮增生	35	4(11.4)	17(48.6)	14(40.0)	0(0)	35(100)
硬化性苔藓	11	0(0)	3(27.3)	7(63.6)	1(9.1)	10(90.9)
χ^2						2.933
P		0.559				0.087

2.3 不同病理类型患者恢复情况

硬化性苔藓患者瘙痒症状和黏膜色素脱失经治疗后均获得明显缓解,但皮肤弹性恢复不理想(图1)。鳞状上皮增生患者瘙痒症状和黏膜色素脱失经治疗后均获得明显缓解,且皮肤弹性恢复情况理想(图2)。

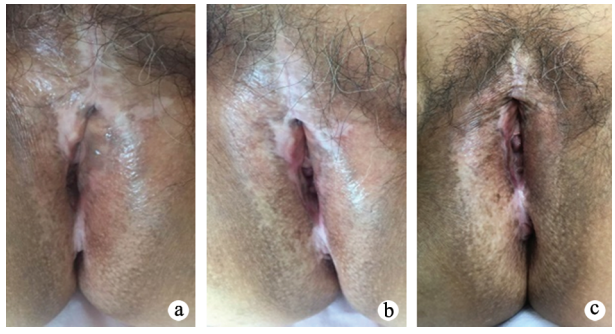
3 讨论

外阴上皮内非瘤样病变顽固难治,严重影响患者身心健康,且3%~6%的患者可能发生癌变,其中硬



a:治疗前;b:治疗后;c:随访2年

图1 硬化性苔藓患者资料



a:治疗前;b:治疗后;c:随访2年

图2 鳞状上皮增生患者资料

化性苔藓患者的恶变率为2%~5%[6]。有研究发现,感染、免疫、细胞增殖等与外阴上皮内非瘤样病变的发病有关,亦有研究显示阴道微生态失衡也是其发病机制之一[7-10]。

外阴上皮内非瘤样病变的传统治疗方法是外阴局部应用糖皮质激素,但治疗过程中药物使用剂量有限制,增加用药剂量易引起不良反应,效果并不理想,治疗有效率不足80%[11-12]。仿生物电刺激是一种新型治疗手段,目前已经用于治疗盆腔脏器脱垂、压力性尿失禁、性生活障碍、卵巢储备下降、薄型子宫内膜等多种疾病,并取得了良好效果[13]。仿生物电刺激治疗可以选择性地对血管平滑肌产生电刺激,调整小动脉和小静脉的舒缩状态,改善血运[14]。此外,仿生物电刺激还可促进淋巴管有规律地收缩,加速淋巴网络的排空与肌肉的微小抖动,打开毛细淋巴管的细胞间隙,使组织间液中的蛋白质重新分布,最终改善外阴局部淋巴循环回流[15]。因此,仿生物电刺激可改善外阴上皮内非瘤样病变的局部微循环,改善患者症状与体征,使患者获得良好治疗效果。还有研究发现,仿生物电刺激可对盆腔血管平滑肌产生电信号,改善局部微循环,从而改善卵巢功能,间接促进外阴上皮内非瘤样病变患者的康复[16]。也有研究认为,仿生物电刺激的治疗机制可能与提高外阴局部血管内皮生长因子的表达和微血管密度有关[17]。

在前期临床工作中,本课题组采用仿生物电刺激治疗了32例外阴上皮内非瘤样病变患者,总有效率为93.8%,初步证实了仿生物电刺激可作为治疗外阴上皮内非瘤样病变的一种无创且有效的新方法[18]。本研究在前期研究的基础上做了一些改进,以期更加严谨和科学地观察仿生物电刺激治疗外阴上皮内非瘤样病变的效果。首先,将样本量扩大到74例,以减少病例数不足带来的结果偏倚;其次,延长了观察时间,前期报道病例均在治疗结束后即刻进行了疗效评估,这样就无法衡量患者后期复发带来的影响,因此本次研究完成了2年随访,并于随访结束后评估疗效。本研究结果显示,患者治疗后的瘙痒症状评分、皮肤弹性评分均较治疗前降低,病变皮肤范围占比较治疗前减小;随访2年后,其总有效率仍然达到了92.54%,该有效率与其他学者随访1年的报道[19]相似,说明采用该疗法治疗后不易复发。另外,有研究认为病理类型是影响外阴上皮内非瘤样病变治疗效果的因素之一[20]。因此,本研究对不同病理类型患者的总有效率进行了对比,结果显示鳞状上皮增生、硬化性苔藓患者的总有效率分别为100%、90.9%;虽然鳞状上皮增生与硬化性苔藓患者总有效率及治愈率差异无统计学意义,但硬化性苔藓患者无治愈患者,提示外阴上皮内非瘤样病变的病理类型会在一定程度上影响仿生物电刺激疗法的效果。硬化性苔藓患者中无治愈患者的主要原因可能是与鳞状上皮增生患者相比,硬化性苔藓患者局部微循环状况相对更差,且通常伴免疫异常,而短期电刺激治疗可能无法有效纠正免疫状态。

综上所述,仿生物电刺激疗法治疗外阴上皮内非瘤样病变患者疗效良好,可有效改善患者症状与体征,且属于物理治疗,无副作用,易被患者接受,值得推广。但本研究样本量仍较少,病理类型对仿生物电刺激疗法治疗效果的影响仍有待进一步扩大样本量后进行验证。

[参考文献]

[1] 何小丽,肖松舒,邓新粮,等. VEGF、AR在外阴上皮内非瘤样病变HIFU治疗前后的表达变化及其意义[J]. 医学临床研究,2018,35(2):305-308. doi:10.3969/j.issn.1671-7171.2018.02.031.

[2] 谢 兰,常淑芳,孙江川,等. 435例外阴上皮内非瘤样病变患者阴道微生态状况分析[J]. 解放军医学杂志,2016,41(2):136-139. doi:10.11855/j.issn.0577-7402.2016.02.10.

[3] 麻 莉,程 波,魏会珍,等. 中药辅助聚焦超声治疗外阴上皮非瘤样病变疗效观察[J]. 世界中医药,2016,11(7):1290-1293. doi:10.3969/j.issn.1673-7202.2016.07.036.

[4] 胡 寒,刘晓芳,卢宗杰. 新斯的明联合电刺激对产后盆底功能障碍性疾病患者盆底功能和肌收缩力的疗效[J]. 中国临床研究,2020,33(7):984-987. doi:10.13429/j.cnki.cjcr.2020.07.028.

[5] 曹泽毅. 中华妇产科学[M]. 第3版. 北京:人民卫生出版社,2014:1256-1257.

[6] Milian-Ciesielska K,Chmura L,Dyduch G,et al. Intraepidermal nerve fiber density in vulvar lichen sclerosus and normal vulvar tissues[J]. J Physiol Pharmacol,2017,68(3):453-458.

[7] Pounds R,Tahir S,Dawson C,et al. A survey on the use of topical steroids in patients treated for lichen sclerosus-associated vulval squamous cell carcinoma[J]. J Obstet Gynaecol,2018,38(2):265-269. doi:10.1080/01443615.2017.1352572.

[8] Xiao X,Meng YB,Bai P,et al. Vulvar cancer in China:epidemiological features and risk analysis[J]. J Cancer,2017,8(15):2950-2958. doi:10.7150/jca.20496.

[9] Nair PA. Vulvar lichen sclerosus et atrophicus[J]. J Midlife Health,2017,8(2):55-62. doi:10.4103/jmh.JMH_13_17.

[10] 张宪军,陈志红,李 明,等. 聚焦超声联合竹红菌素治疗外阴上皮非瘤样病变临床研究[J]. 中国妇幼保健,2018,33(17):4035-4038. doi:10.7620/zgfybj.j.issn.1001-4411.2018.17.63.

[11] 张宪军,陈志红,李 明,等. 高强度聚焦超声联合竹红菌素软膏对外阴上皮非瘤样病变组织中P16、CD34的影响[J]. 中国现代医学杂志,2018,28(33):71-75. doi:10.3969/j.issn.1005-8982.2018.33.013.

[12] 常江霞,董 燕,冯素霞,等. 聚焦超声治疗外阴上皮内非瘤样病变疗效观察[J]. 河北医药,2015,37(15):2288-2290. doi:10.3969/j.issn.1002-7386.2015.15.015.

[13] Hald AK,Blaakaer J. The possible role of human papillomavirus infection in the development of lichen sclerosus[J]. Int J Dermatol,2018,57(2):139-146. doi:10.1111/ijd.13697.

[14] Fruchter R,Melnick L,Pomeranz MK. Lichenoid vulvar disease:a review[J]. Int J Womens Dermatol,2017,3(1):58-64. doi:10.1016/j.ijwd.2017.02.017.

[15] van der Meijden WI,Boffa MJ,Ter Harmsel WA,et al. 2016 European guideline for the management of vulval conditions[J]. J Eur Acad Dermatol Venereol,2017,31(6):925-941. doi:10.1111/jdv.14096.

[16] 孟炎涛,刘晓燕. 高能聚焦超声治疗女性外阴上皮内非瘤样病变的疗效分析[J]. 中国药物与临床,2017,17(5):718-720. doi:10.11655/zgywylc2017.05.043.

[17] 谢 谨,吴明秀,黄素然. PHENIX-8 PLUS仿生物电刺激治疗外阴上皮非瘤样病变的效果及其作用机制[J]. 广西医科大学学报,2019,36(6):909-914. doi:10.16190/j.cnki.45-1211/r.2019.06.011.

[18] 李珊珊,郑 萍,卢 丹,等. 仿生物电刺激治疗外阴上皮内非瘤样病变的临床观察[J]. 中国妇产科临床,2017,18(5):410-412. doi:10.13390/j.issn.1672-1861.2017.05.009.

[19] 张 洁,王 影,冯艳霞,等. 血管平滑肌电刺激技术治疗外阴上皮内非瘤样病变疗效观察[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2017,33(1),125-128 doi:10.19538/j.fk2017010130.

[20] 冯同富,李雨雷,朱道静,等. 影响高强度聚焦超声治疗外阴上皮内非瘤样病变临床疗效的因素分析[J]. 实用医学杂志,2019,35(22):3468-3472. doi:10.3969/j.issn.1006-5725.2019.22.009.

(编辑:魏 源)