

高强度聚焦超声消融治疗子宫腺肌病的临床研究进展[▲]

李泞珊 综述 邹建中 审校

(重庆医科大学生物医学工程学院; 省部共建超声医学工程国家重点实验室; 超声医学工程重庆市重点实验室, 重庆市 400016)

【摘要】 子宫腺肌病的传统的治疗方式包括药物及手术治疗, 其中手术治疗给女性尤其是育龄期的女性带来了生理及心理的伤害, 而药物治疗又难以从根本上解决问题。本文就高强度聚焦超声 (high intensity focused ultrasound, HIFU) 消融技术的发展、原理及监控技术, HIFU 消融子宫腺肌病的适应证、禁忌证、安全性、有效性及剂量学研究作一综述。

【关键词】 高强度聚焦超声; 消融; 子宫腺肌病; 综述

【中图分类号】 R 711.74 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1673-6575(2014)02-0125-04

DOI: 10.11864/j.issn.1673.2014.02.01

Clinical study progress in high intensity focused ultrasound ablation for adenomyosis

LI Ningshan, ZOU Jianzhong

(Department of Biomedical Engineering, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, P. R. China)

【Abstract】 The conventional treatment for adenomyosis including surgery and drugs are not the desired choices, for the surgery might result in both physical and psychological injury in women, especially in the childbearing aged women, while the drug therapy mostly can not treat the disease basically. This article aims to introduce the development, principle, and monitoring of high intensity focused ultrasound (HIFU) ablation technique as well as its indications, contraindications, safety, effectiveness, and dosimetry for adenomyosis.

【Key words】 High intensity focused ultrasound; Ablation; Adenomyosis; Review

随着医疗模式的转变、医疗理念的不断趋向人性化以及各种医疗器械的飞速发展, 微创或无创医学成为未来医学发展的趋势。高强度聚焦超声 (high intensity focused ultrasound, HIFU) 消融技术作为具有微创理念的新兴治疗技术之一, 近十年来已广泛用于各种良恶性实体肿瘤的局部消融治疗。以往子宫腺肌病缺乏行之有效且容易被患者所接受的治疗方法, HIFU 作为新的微创(无)创治疗方式逐步运用于临床。

1 子宫腺肌病的传统治疗方法

药物治疗子宫腺肌病的基础为该疾病的激素依耐性。目前治疗的药物包括促性腺激素释放激素激动剂 (GnRHa)、口服避孕药、雄激素类衍生物、孕激素类、米

非司酮、芳香化酶抑制剂、环氧化酶 2 抑制剂、细胞因子调控、受体干预和基因治疗^[1]。对于近绝经期、不接受手术或保守性手术治疗者, 可考虑药物治疗。术前为控制症状、缩小病灶体积; 术中控制血流; 术后进一步缓解症状者也考虑使用药物治疗。但药物治疗的缺点在药物本身的副作用以及停药后易复发。如长期 GnRHa 治疗会出现低雌激素相关的不良反应, 如面部潮红、情绪波动、阴道干燥、骨质脱钙等^[2]。曼月乐为左旋 18 甲基炔诺酮宫内节育器, 其治疗原理是基于在子宫内膜局部释放高剂量的孕酮, 从而引起子宫内膜的蜕模样变、上皮萎缩以及产生直接的血管改变, 使得月经量减少, 甚至闭经。

子宫切除术也是目前较为常用的治疗子宫腺肌病的方法^[3], 甚至被很多学者认为是唯一的治愈方法。但由于患者的生育要求以及人们对子宫的更深认识 and 人体器官完整性的精神需求, 同时, 随着影像技术及微创医学的发展, 出现了各种损伤相对较小的治疗方法, 如腹腔镜子宫腺肌病灶切除术、腹腔镜子宫动脉阻断术、

▲基金项目: 973 项目 (2011CB707902); 十二五国家科技支撑计划项目 (2011BAI14B01); 2011 年高等学校博士学科点专项科研基金联合资助课题 (20115503110014)。
作者简介: 李泞珊 (1988 ~), 女, 研究生, 研究方向: 肿瘤学。

子宫动脉栓塞术、盆腔去神经支配手术、宫腔镜子宫内
膜切除术。以上术式在维护患者内分泌和盆底解剖结
构上虽不失为一种治疗选择,但依然会带给患者身体上
的手术创伤。由于疾病本身复发率较高,手术不适宜重
复治疗。

2 HIFU 治疗的发展

HIFU 的治疗研究始于 20 世纪 40 年代,1942 年美
国哥伦比亚大学的 Lynn 等^[4]首次用石英晶体凹球壳聚
焦换能器对活体动物(猫和狗)脑部进行试验;1955 年
美国依利诺大学的 Fry 等^[5]首次研究 HIFU 对动物(猫
和狗)神经组织的选择性损伤作用;1997 年,我国王智
彪等^[6]提出用生物学焦域(biological focal field, BFF)来
描述组织内凝固性坏死形成的范围,以此与理想声场中
测试的声学焦域(acoustic focal region, AFR)进行对应性
的定量研究,并率先采用 JC 型聚焦超声肿瘤治疗系
统^[7](重庆海扶)用于恶性骨肿瘤的治疗并取得成功,从
而开辟了 HIFU 治疗肿瘤的先河。在全球,超声引导的
高强度超声消融技术已逐步应用于肝癌、胰腺癌、乳腺
癌、肾癌、子宫肌瘤、多部位软组织肿瘤等的治疗,展
示了其广泛的应用前景^[8]。HIFU 治疗经历了从早期的热
疗,逐步发展到能够按照外科手术原则,从体外完整“切
除”体内病灶的聚焦超声消融(热切除)技术。超声热
消融技术和超声热疗技术的原理有相似之处,即将低能
量的超声波进行聚焦,形成一个高能量的焦点,对靶组
织(通常为肿瘤组织)进行加热,以达到治疗的目的。但
二者在治疗的病理学机制上有本质的区别:超声消融的
目的是将靶组织热凝固,通常靶组织的温度达 60℃ 以
上,在病理学上所见为凝固性坏死。而超声热疗是将靶
组织加温到 42℃ ~ 45℃,增加细胞对其他损伤因子(放
疗、化疗等)的敏感性,即使单纯延长加热时间也不能完
全杀死肿瘤细胞。因此,超声消融作为一种主要的局部
治疗手段,可以单独用于肿瘤的治疗,获得根治或肿瘤
组织毁损;而超声热疗是化疗和放疗的增敏措施,即辅
助治疗手段,需要多次治疗。

3 HIFU 消融治疗原理及监控技术

HIFU 消融治疗子宫腺肌病是通过利用超声波的可
聚焦性、穿透性和能量沉积性,把换能器所发出的超声
波从体外聚焦到靶组织内,因此而产生的机械效应、热
效应和空化效应等,让组织温度升至 65℃ 或以上,蛋白
质瞬间(数秒)变性,使靶组织凝固性坏死,从而达到治
疗目的^[9]。高工程技术的治疗系统及实时影像监控系统
使得高强度聚焦超声能够从体外聚焦并精确杀灭肿
瘤。其中治疗系统包括以下性能:换能器聚焦性好,焦

点小(直径 ≤ 1 mm),能精确消融靶组织;焦点处能量高
且分布均匀,并可移动,能三维实形破坏靶区组织;能量
集中于焦点,使邻近组织不受损伤^[10]。

目前,超声和磁共振两种影像监控技术可用于引导
定位、治疗计划的制定、治疗过程的实时监控以及治疗
效果的实时评价^[11]。研究表明,二维超声所产生的稳定
性灰度增加能客观反映被消融的组织发生了凝固性坏
死^[11]。但由于子宫腺肌病病灶本身的病理组织特征、血
供情况和位置、出血点多少的差异,以及患者的年龄、腹
壁厚度、腹壁有无瘢痕、治疗方案等因素的影响,治疗中
可能会出现不同程度及范围的灰度变化。鄢利梅等^[12]
观察到在治疗过程中,无论出现团块灰度还是整体灰度
增加,治疗后 1 d 通过增强 MRI 证实,二者均达到满意
的消融效果,且在治疗强度、治疗后消融体积、消融率、
浆膜及内膜突破率和不良反应方面无差异。但在治疗
时间及治疗剂量上,团块状灰度变化组明显低于整体灰
度变化组。因此,在治疗过程中应尽量追求团块状灰度
变化。对于有明显彩色多普勒血流信号的组织在消融
后血流信号完全消失也能在一定程度上反映治疗效果。
当然,超声造影能更好地反映病灶的消融情况,及时、准
确评价治疗效果,但对于有高血压或肾功能不全的患者
需要谨慎使用,以免发生急性肾功能衰竭。MRI 介导的
超声消融治疗是通过半实时温度图测定治疗热剂量,反
馈局部能量沉积信息,并以此作为治疗剂量调整的依据。
治疗后 T2 加权像显示的低信号, T1 加权像显示的高信号,
以及动态增强 T1 加权像显示的无强化证实为消融后发
生凝固性坏死的靶组织^[13]。但是目前 MRI 成像速度较
慢、价格昂贵、存在一定的禁忌证,因此在治疗中的监
控应用受到一定限制。

4 HIFU 消融治疗子宫腺肌病的适应证与禁忌证

20 世纪 90 年代,王智彪教授首次提出 BFR 这一概
念,取得了聚焦超声技术在理论和应用方面的重大突
破,解决了超声波在复杂组织中非线性传播的困扰,并
成功应用于临床。HIFU 消融技术作为新兴的微创技
术,其用于治疗子宫腺肌病的适应证为:机载超声能显
示清楚并且可临床确诊,有足够声通道、以痛经症状为
主,且单层子宫壁厚度 ≥ 30 mm 的子宫腺肌病患者。其
禁忌证包括:合并有严重的重要器官器质性病变;不能
控制的高血压、有脑血管意外的病史、心肌梗死病史、严
重的心律失常、心力衰竭、肾功能衰竭和肝功能衰竭等;
伴有胶原结缔组织病史和下腹部放疗史;合并盆腔或生
殖道的急性炎症;合并宫颈的非良性病变;腹壁瘢痕严
重;曾接受过腹壁抽脂术;声通道上有异物置入;不能俯

卧 2 h 者。然而, HIFU 消融治疗子宫腺肌病的发展还会随着技术本身的进步和临床方案的进一步完善而拓宽其适应证。

5 HIFU 消融治疗子宫腺肌病的安全性及有效性

进行性痛经为子宫腺肌病的特征性症状。痛经原因存在于子宫肌层内有功能的子宫内膜间质和腺体, 随着卵巢激素水平的变化, 出现周期性出血及局部炎症介质的释放。通常认为病变越广泛, 痛经症状也愈严重。因此, 缓解痛经为该疾病的主要治疗目的。HIFU 消融通过对病灶的局部“热切除”, 使异位的子宫内膜丧失功能, 从而阻断其对卵巢激素的周期性反应引起的出血和炎症介质的释放。Yang 等^[14]研究表明, 超声消融子宫腺肌病后, 辐照区域内的病灶组织出现了凝固性坏死以及细胞活性丧失的表现。2004 年, 磁共振引导的聚焦超声消融 (MRgFUS) 有症状子宫肌瘤获得 FDA 认证。70% ~ 80% 的有症状的子宫肌瘤患者在 MRgFUS 治疗后, 症状得到明显缓解^[15-17]。Fukunishi 等^[18]采用 MRgFUS 治疗 20 例子宫腺肌病患者, 随访 6 个月, 子宫体积平均缩小 12.7%, 临床症状明显缓解, 生活质量评分明显升高。术后 3 d, 15 例患者恢复正常生活; 术后 1 周, 2 例患者恢复正常生活; 2 例患者术后出现持续下腹部的轻微疼痛, 1 个月内疼痛消失; 1 例患者术后出现中度大腿疼痛, 1 个月内疼痛消失。10 例患者有持续数天的阴道流血或分泌物增加, 并且出现术后第一次月经期延长。研究表明, MRgFUS 治疗子宫腺肌病是安全、有效的。彭松等^[19]进行了 HIFU 消融治疗子宫腺肌症的初步临床研究, 结果显示, HIFU 消融后子宫腺肌病患者子宫体积缩小, 病灶血供明显减少甚至消失, 50% 的患者月经量减少, 所有的患者痛经症状均得到缓解。Wang 等^[20]对 12 例症状性子宫腺肌病患者进行 HIFU 治疗并随访 3 个月, 结果表明该治疗方式安全有效, 消融范围越大, 症状缓解越明显。魏佑荣等^[21]采用 HIFU 治疗子宫腺肌病患者 34 例, 治疗后 60% 以上症状完全缓解, 30% 以上部分缓解, 无变化的低于 10%, 无严重并发症发生。陈锦云等^[22]对 78 例以痛经为主、或不伴有经量增多的子宫腺肌病患者行 HIFU 治疗。每例患者至少随访 18 个月, 平均 24.2 个月, 62 例痛经症状得到不同程度改善, 总有效率 89.9%, 且症状持续缓解。治疗后痛经评分较治疗前明显降低。60 例增强 MRI 可见无灌注区域, 消融发生率为 87.0%。有效病例中有 8 例患者复发。相对于传统的病灶切除术, HIFU 的优势在于安全、可重复性; 尤其对于有生育要求的女性, 可尽量维持子宫的生理结构。

6 HIFU 消融治疗子宫腺肌病的剂量学研究

超声治疗的剂量学研究是指将超声生物学效应量化, 并确立损伤范围与治疗剂量之间的关系即超声消融的能效关系。能效因子 (energy efficiency factor, EEF) 为超声与生物组织相互作用的剂量学量化指标, 即损伤单位体积的肿瘤组织所需的超声能量。李发琪等^[23]通过计算 EEF 的研究表明, 影响 EEF 的因素除了声功率、照射时间、治疗深度、组织结构和功能状态外, 另一个重要的因素是 HIFU 照射过程中声环境的改变。陈敏等^[24]以 EEF 作为因变量, 以年龄、体质量指数、子宫位置、病灶位置、病灶最大径、病灶体积、病灶强化程度、腹壁厚度、病灶背侧面到骶尾骨距离及腹侧面到皮肤的距离为自变量进行多重线性回归分析。结果显示, EEF 与病灶腹侧面到皮肤的距离明显的正相关, 病灶腹侧面到皮肤的距离越大, 需要投放的剂量就越高。病灶最大径和 EEF 间存在负相关关系, 病灶直径越大, 需要投放的剂量反而越低。增强 MRI 早期病灶的强化程度与病灶的动脉血供有直接关系, 显著强化预示着腺肌病灶的血供丰富。因此显著强化的病灶消融比较困难, 投放的剂量明显高于轻度强化者, 强化程度与 EEF 呈明显负相关。这是由于组织内能量的沉积受血流冷却效应的影响, 动脉血流可迅速将部分热量带走致局部温度下降, 导致能量沉积障碍, 消融所需投放的能量增加^[25]。关于年龄与 EEF 的负相关性, 可能因为年轻患者腺肌病灶的组织结构存在变性或循环障碍的可能性较小, 不利于超声能量的沉积; 而年老患者由于病程较长, 月经周期病灶内会反复出血, 导致组织结构发生变化, 有利于能量沉积。年轻患者由于未经历生育或者生活环境优越, 对治疗过程中的不适感耐受较差, 导致消融受阻, 单位组织消融所需的投放剂量增加; 相反, 年老患者由于耐受性较好, 剂量投放的效率较高, 相对就容易消融。

7 存在的问题及展望

子宫腺肌病病灶呈弥漫性生长且多数边界不明确, 在治疗过程中常因灰度突破内膜或浆膜而导致不同程度的内膜或浆膜损伤。这体现了在其 HIFU 治疗的可控性方面较子宫肌瘤差。若内膜损伤后可引起阴道流血、出血, 增加治疗后宫腔感染的几率, 并延长腹痛时间, 也可能出现月经延后, 月经期延长, 甚至使患者产生焦虑情绪。对于有生育要求的女性, 应该注意保护内膜, 使焦点距离内膜大于 15 mm, 甚至放弃治疗靠近内膜的病灶。若浆膜损伤后, 局部无菌性炎症反应刺激腹膜可导致并加剧腹痛; 而对于靠近骶尾部的病灶, 由于炎症刺激骶尾神经丛导致骶尾部胀痛明显, 甚至出现双下肢的

感觉、运动异常;坏死的腺肌病灶可能贴近肠道,从而增加肠道损伤风险。因此,治疗中应严格控制灰度扩散方向及范围,治疗焦点与子宫内膜及浆膜保持一定的安全距离,从而减少上述风险。对于子宫腺肌病患者,常常合并卵巢及盆腔其他部位的子宫内膜病灶,因此 HIFU 在治疗子宫腺肌病病灶后,以痛经为主的临床症状可能未得到明显缓解甚至有加重的可能,因此术前病人的筛选及沟通尤为重要。

超声消融技术基于微创理念,为子宫腺肌病患者提供了人性化、个性化的治疗方式,且安全有效,能明显缓解患者临床症状,提高患者生活质量,但需进一步改进消融技术,完善临床方案以及进行多中心的临床研究。

参 考 文 献

- [1] 江小香. 子宫腺肌病的治疗现状 [J]. 国际妇产科学杂志, 2010, 37(5): 355 - 358.
- [2] Akira S, Mine K, Kuwabara Y, et al. Efficacy of long-term, low-dose gonadotropin-releasing hormone agonist therapy (draw-back therapy) for adenomyosis [J]. Med Sci Monit, 2009, 15(1): CR1 - 4.
- [3] 彭超, 周应芳. 子宫腺肌病的药物治疗 [J]. 实用妇产科杂志, 2006, 22(1): 8 - 9.
- [4] Lynn JG, Zwemer RL, Chick AJ, et al. A new method for the generation and use of focused ultrasound in experimental biology [J]. J Gen Physiol, 1942, 26(2): 179 - 193.
- [5] Fry WJ, Barnard JW, Fry EJ, et al. Ultrasonic lesions in the mammalian central nervous system [J]. Science, 1955, 122(3168): 517 - 518.
- [6] 王智彪, 伍烽. 高强度聚焦超声对香猪肝组织定位损伤的研究 [J]. 中国超声医学杂志, 1997, 13(2): 1 - 3.
- [7] 孙志航. JC 型聚焦超声肿瘤治疗系统的原理分析 [J]. 医疗设备, 2003, 13(9): 13 - 14.
- [8] 王欣, 段华. 子宫腺肌病微创手术治疗现状与进展 [J]. 中国微创外科杂志, 2009, 9(12): 1095 - 1096.
- [9] Wu F, Wang ZB, Chen WZ, et al. Extracorporeal focused ultrasound surgery for treatment of human solid carcinomas: early Chinese clinical experience [J]. Ultrasound Med Biol, 2004, 30(2): 245 - 260.
- [10] 陈锦云, 王智彪. 子宫肌瘤的消融与介入 [J]. 中国计划生育和妇产科, 2012, 4(3): 23 - 27.
- [11] 高强度聚焦超声肿瘤治疗系统临床应用指南(试行) [J]. 中华医学杂志, 2005, 85(12): 796 - 797.
- [12] 鄢利梅, 王文亮, 何佳. 团块与整体灰度变化在超声消融治疗子宫腺肌病的意义 [J]. 国际妇产科学杂志, 2012, 39(3): 288 - 289.
- [13] 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.
- [14] Yang Z, Cao YD, Hu LN, et al. Feasibility of laparoscopic high intensity focused ultrasound treatment for patients with uterine localized adenomyosis [J]. Fertil Steril, 2009, 91(6): 2338 - 2343.
- [15] Hindley J, Gedroyc WM, 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.
- [16] Stewart EA, Rabinovici J, Tempny CMC, et al. Clinical outcomes of focused ultrasound surgery for the treatment of uterine fibroids [J]. Fertil Steril, 2006, 85(1): 22 - 29.
- [17] Fennessy FM, Tempny CM, McDannold NJ, et al. Uterine leiomyomas: MR imaging-guided focused ultrasound surgery—results of different treatment protocols [J]. Radiology, 2007, 243(3): 885 - 893.
- [18] 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.
- [19] 彭松, 周崑, 张炼, 等. 高强度聚焦超声治疗子宫肌瘤的初步研究 [J]. 重庆医科大学学报, 2008, 33(5): 634 - 637.
- [20] 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.
- [21] 魏佑荣, 黎克全, 黄国华. 高强度聚焦超声消融子宫肌瘤及子宫腺肌病的临床疗效分析 [J]. 中国超声医学杂志, 2010, 26(12): 1133 - 1136.
- [22] 陈锦云, 周敏, 陈文直. 超声消融子宫腺肌病中期临床疗效 [J]. 中国超声医学杂志, 2011, 27(8): 733 - 736.
- [23] 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]. 生物医学工程学报, 2006, 23(4): 839 - 843.
- [24] 陈敏, 李铁军, 陈强, 等. 高强度聚焦超声消融子宫肌瘤的临床剂量学研究 [J]. 重庆医学, 2013, 42(20): 2369 - 2375.
- [25] Goldberg SN, Grassi CJ, Cardella JF, et al. Image-guided tumor ablation: standardization of terminology and reporting criteria [J]. Radiology, 2005, 235(3): 728 - 739.

(收稿日期: 2014-01-21 修回日期: 2014-03-10)