

## 子宫腺肌病的非手术治疗研究进展

陈燕 周洪贵

**【摘要】** 子宫腺肌病是妇科常见的一种良性病变, 传统的治疗方法为手术为主、药物为辅。手术切除子宫创伤大、不能保留子宫, 给患者带来身体及心理的极大创伤。随着医疗技术进步, 非手术治疗方式逐渐成为首选治疗方式, 包括药物治疗、子宫动脉栓塞、高强度聚焦超声等。每种治疗方式各有优缺点, 而高强度聚焦超声是一种科学、无创、安全有效的治疗方法, 近期疗效显著, 有望成为子宫腺肌病的首选治疗方法。

**【关键词】** 子宫内异症; 子宫动脉栓塞; 高强度聚焦超声

**Non-surgical treatment of adenomyosis** CHEN Yan, ZHOU Hong-gui. Department of Obstetrics and Gynecology, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, China

Corresponding author: ZHOU Hong-gui, Email: 2383365376@qq.com

**【Abstract】** The adenomyosis is a common kind of benign lesions of department of gynecology, surgery is traditional treatment, drug supplemented. But injure of hysterectomy was great, that brought psychological distress to patients. As medical technology advances, non-surgical treatment gradually has become the preferred treatment, including medication, uterine artery embolization, high intensity focused ultrasound and so on, each have advantages and disadvantages. The high intensity focused ultrasound, which is a kind of scientific, noninvasive, safe and effective treatment method, and no severe complications, is expected to become the first choice treatment of uterine adenomyosis.

**【Key words】** Adenomyosis; Uterine artery embolization; High intensity focused ultrasound

子宫腺肌病<sup>[1]</sup> (adenomyosis, AM) 是子宫内腺体及间质侵入肌层生长所引起的一种良性疾病, 病因尚未完全明确, 一般认为子宫内层受到创伤, 基底层内层直接侵入子宫肌层生长是子宫腺肌病的主要原因。本文旨在总结子宫腺肌病的非手术治疗进展。

### 一、药物治疗

1. 雄激素类衍生物: 达那唑: 是一种 17 $\alpha$ -炔孕酮衍生物, 可抑制垂体促性腺激素 (FSH 和 LH) 的合成和释放, 使子宫内层萎缩而导致患者短暂闭经, 故又称假绝经疗法。亦有研究报道其能阻止子宫内层种植于子宫肌层及降低芳香化酶细胞色素 p450 的表达从而介导细胞凋亡<sup>[2]</sup>。达那唑治疗期间痛经虽然消失, 但停药后常很快复发。另外达那唑有蛋白同化作用及抑制肾上腺功能, 可出现体重增加、皮质增厚、痤疮、潮热、性欲减退等副反应, 严重者可致肝毛细胆管中胆汁淤积, 发生肝功能受损, 随着剂量增加, 副反应亦增多, 临床上已较少应用。

孕三烯酮: 是 19-去甲睾酮的衍生物, 有抗雌激素、抗孕激素作用, 可通过与异位灶的孕激素受体结合, 抑制 FSH 和 LH 峰值, 使体内雌激素水平下降, 从而使异位的子宫内层病灶萎缩、消失, 停药后不会立即复发, 不良反应和达那唑相近。张永萍等<sup>[3]</sup>用其治疗 83 例子宫腺肌病, 6 个月时疼痛消失占 95%;

不规则阴道流血 17%, 肝功能异常占 14.6%。如果长期治疗, 患者依从性差, 且费用较高, 所以不宜长期使用。

2. 宫内节育器 (IUDs): 左旋 18-炔诺孕酮宫内缓释系统 (LNG-IUS) 是用于避孕的一种方法, 研究证实左旋 18-炔诺孕酮直接作用于异位内膜, 导致雌激素受体下调, 使病灶体积萎缩, 增加子宫收缩性及缩小子宫体积, 减少出血及前列腺素分泌, 缓解痛经, 而不影响卵巢功能。该系统每天缓释 20  $\mu$ g 炔诺孕酮, 使局部激素含量明显高于血浆, 对于有生育要求或不接受子宫切除的患者, 是一个可行的治疗方法。林瑶琴等<sup>[4]</sup>治疗 50 例子宫腺肌病, 放置 6 个月后 38 例治愈, 12 例显效, 血红蛋白含量升高, CA-125 不同程度下降。Ekin 等<sup>[5]</sup>探讨 LNG-IUS 治疗子宫内层移位引起的泌尿系症状, 发现排尿困难、尿痛等症状均有改善。Ozdegirmenci 等<sup>[6]</sup>对比子宫切除术, 结果表明改善血红蛋白水平及月经过多效果相当, 但是在改善患者社会心理方面, 具有明显优势。LNG-IUS 一般用于直径小于 9 cm 的宫腔, 否则易脱落。主要不良反应为阴道点滴出血, 发生率为 92.85%; 部分患者可出现卵巢囊肿、痤疮、乳腺增生等, 常在治疗后 3 个月缓解<sup>[7]</sup>。

释放达那唑的宫内节育器是一种包含 300~400 mg 达那唑的椭圆形避孕环, 由于治疗期间血浆达那唑水平明显低于口服途径, 故无口服达那唑典型副反应, 主要缺点有子宫出血和节育器自动脱出。但是由于其潜在性致畸性作用, 缺乏长期观察和对比性研究。Zhang 等<sup>[8]</sup>通过将其用于治疗大白鼠子宫腺肌症模型, 发现效果明确。Igarashi 等<sup>[9]</sup>将其用于 14 例 GnRHa 或达

那唑口服治疗后复发的子宫腺肌病患者, 结果9例患者痛经完全消失, 4例缓解, 1例无效。其中4例不孕症患者, 治疗后有3例成功受孕。目前尚需进一步研究。

3. 促性腺激素释放激素激动剂(GnRHa): 为天然促性腺激素释放激素的类似物, 可抑制促性腺激素的分泌, 从而抑制卵巢分泌雌、孕激素。另外通过降低外周GnRH受体的敏感性产生直接性腺抑制作用, 从而使异位的子宫内膜组织处于休息状态。Grow等<sup>[10]</sup>于1991年首先用于子宫腺肌病, 发现用后子宫缩小及症状改善。GnRHa用于手术前, 使子宫缩小, 可减少手术出血及组织创伤, 用于术后可降低复发率; 同时由于GnRHa抑制促性腺激素的分泌, 即可抑制LH峰值, 从而提高卵泡生成的质量, 增加卵泡数量, 可增加受孕概率。Huang等<sup>[11]</sup>总结9例子宫腺肌病不孕者GnRHa治疗后, 其中3例成功受孕。GnRHa长期应用, 可引起低雌激素症状, 如多汗、潮热、阴道干燥, 尤其可使骨密度降低, 故连续用药3~6个月时应检测骨密度。为克服上述副作用, 治疗3个月时可采用反向添加疗法, 使雌激素水平维持在安全范围, 既不影响GnRHa的疗效, 又可最大限度地减少低雌激素的不良反<sup>[12]</sup>。

4. 米非司酮: 为孕激素受体拮抗剂, 起到阻断黄体酮的作用, 从而抑制卵巢功能, 诱发闭经, 使异位的内膜萎缩。甏小红<sup>[13]</sup>用其治疗80例子宫腺肌病, 每日服25 mg, 大部分患者出现不同程度闭经, 使周期性出血减少, 痛经症状得以缓解, 超声示病灶范围有所缩小。米非司酮价格便宜, 但是患者漏服现象出现率为5%, 直接影响治疗效果, 相对GnRHa组, 患者依从性较差。

5. 其他: 环氧合酶-2(COX-2)抑制剂: COX-2是人体前列腺素合成过程中的重要限速酶。已有研究表明, 子宫腺肌病病灶COX-2表达异常增多。因此, COX-2选择性抑制剂可能是子宫腺肌病治疗的新方向。

芳香化酶抑制剂: 芳香化酶是调节雌激素的关键酶, 在正常的子宫内膜中阴性或弱阳性, 而在异位内膜均有强表达, 而致子宫腺肌病局部雌激素合成异常, 为临床上应用芳香化酶抑制剂治疗子宫腺肌病提供了理论依据<sup>[14]</sup>。

血管生成抑制剂: Zhou等<sup>[14]</sup>通过动物实验发现血管生成抑制剂TNP-470能降低子宫内膜血管的形成, 从而降低子宫腺肌病发生, 尚无用于临床的报道。

中药治疗: 中药治疗子宫腺肌病以活血行气、消癥化瘀止痛为主, 由于中药制剂无激素, 易被患者所接受, 但目前尚无统一的公认有效的中药方案, 有待进一步研究观察。

## 二、子宫动脉栓塞术(uterine artery embolization, UAE)

从1995年法国学者Ravina等<sup>[15]</sup>将UAE应用于16例症状性子宫肌瘤获得成功, 被广泛应用临床。治疗子宫腺肌病的主要原理是在X线透视下, 寻找子宫腺肌病病灶的主要供血动脉, 通过栓塞物质阻断病灶的血供, 使异位的内膜病灶缺血、缺氧而发生坏死, 而后溶解、吸收。子宫腺肌病病灶缩小后, 子宫体积及内膜面积减小, 月经量就相应减少。病灶萎缩后, 其释放的刺激性物质如前列腺素等减少, 从而缓解痛经。虽然正常的子宫内膜也会受累, 但由于侧支循环的建立而逐渐恢复

其功能。张孝等<sup>[16]</sup>研究32例子宫腺肌病患者术后半年复查, 痛经消失占87.5%, 明显缓解占9.3%; 25例经量正常, 1例绝经; 6个月后宫体平均缩小55.8%。Froeling等<sup>[17]</sup>回顾10年间共511例子宫腺肌病的UAE治疗效果, 平均随访26.9个月, 症状改善总有效率达75.7%, 指出UAE治疗子宫腺肌病效果显著。Froeling等<sup>[18]</sup>对有无合并子宫肌瘤的共51例子宫腺肌病行UAE, 随访40个月, 有效40例, 效果不佳11例, 并得出子宫腺肌病合并子宫肌瘤与单纯子宫腺肌病效果相当。可见UAE治疗子宫腺肌病效果肯定, 但是亦有其局限性, 往往栓塞不易彻底, 导致复发, 故要求栓塞颗粒较细, 程度要高。术后并发症亦需注意: (1) 栓塞后综合征, 如下腹部疼痛、发热、恶心呕吐; (2) 卵巢功能早衰; (3) 提前绝经; (4) 盆腔脏器误栓; (5) 感染; (6) 短期阴道流血; (7) 妊娠并发症及异位胎盘等。

## 三、高强度聚焦超声(high intensity focused ultrasound, HIFU)

HIFU利用超声波的可视性、组织穿透性、方向性和聚焦性, 通过一定形式的超声聚焦换能器, 将体外低能量超声波聚焦于体内某靶区, 利用其热效应, 导致靶区组织温度瞬时达到60~100℃而发生凝固性坏死, 同时伴细胞的变性和凋亡, 以达到原位灭活肿瘤的目的, 而周围组织基本不受损害<sup>[19-20]</sup>。目前HIFU已广泛应用于各种肿瘤的治疗, 包括子宫肌瘤, 并取得较高安全性及有效性<sup>[21]</sup>。随着临床研究的深入, HIFU逐渐运用于子宫腺肌病的治疗, 临床研究证明其有效性值得肯定, Wang等<sup>[22]</sup>采用不同超声强度治疗12例子宫腺肌病, 随访3个月疼痛缓解率三组分别为58.3%, 66.7%, 83.3%。Fan等<sup>[23]</sup>采用核磁介导高强度聚焦超声(MRIGHIFU)治疗10例子宫腺肌病, 治疗后病灶体积缩小至治疗前的(62.5±21.6)%, 随访1年症状评分明显降低, 无严重并发症。Zhou等<sup>[24]</sup>报道超声介导HIFU治疗78例子宫腺肌病患者, 结果显示89.9%的患者症状不同程度改善, 其中39.1%的患者完全缓解, 复发率为8%, 22例发生相关并发症, 占28.6%, 经治疗均康复。Kim等<sup>[25]</sup>报道MRIGHIFU治疗35例子宫腺肌病, 随访6个月时, 89%症状得到改善, 无严重并发症发生。HIFU作为一种新的无创无侵袭性的治疗手段, 为不愿手术、希望保留子宫的患者提供了新的选择, 但HIFU不仅能杀死肿瘤组织, 而且也能损害正常的组织结构, 因此采用高质量的影像学技术进行有效的术前定位、术中实时监控和术后疗效评价极为重要, 目前应用最广的是超声引导技术和磁共振成像引导技术。HIFU的不良反<sup>[26]</sup>及并发症主要包括: 皮肤损伤; 发热, 一般为肿瘤坏死后吸收所致; 神经及骨膜损伤, 主要是对骶丛、坐骨神经及骶骨膜的损伤, 表现为骶尾部疼痛及下肢放射痛; 膀胱损伤, 表现为血尿; 子宫内膜的损伤, 常出现异常阴道出血或阴道内血性分泌物; 亦可导致病灶周围肠穿孔、肠坏死等严重并发症, 但极少发生。HIFU治疗子宫腺肌病历史较短, 作为一种新型无创治疗技术显示了其优越性。然而, 也因为它是新型技术, 缺乏长期疗效观察及临床前瞻性随机对照实验, 其对妊娠的影响, 包括对卵巢功能的影响, 都需要大量更深入的研究。因此, HIFU治疗还需要在临床中不断的观察和探索。

子宫腺肌病的非手术治疗已经从单一的药物治, 逐渐转变为结合药物、介入、HIFU等的综合治疗方式。HIFU治疗作为一种新的无创治疗, 值得研究推广。随着科技发展, 相信会有越来越多的治疗手段, 个体化及综合性治疗, 是取得良好疗效的基础。

### 参 考 文 献

- [1] Benagiano G, Habiba M, Brosens I. The pathophysiology of uterine adenomyosis: an update. *Fertility and Sterility*, 2012, 98: 572-579.
- [2] Yang JH, Chen MJ, Wu MY, et al. Decreased suppression of interleukin-6 after treatment with medroxyprogesterone acetate and danazol in endometrial stromal cells of women with adenomyosis. *Fertility and Sterility*, 2006, 11: 1459-1465.
- [3] 张永萍, 刘晓鹏, 白继红. 左炔诺孕酮宫内节育器与孕三烯酮用于子宫腺肌病治疗的临床观察. *山西医药杂志*, 2013, 42: 552-553.
- [4] 林瑶琴, 罗岳西. 曼月乐治疗子宫腺肌症的临床疗效观察. *西部医学*, 2011, 23: 1307-1308.
- [5] Ekin M, Cengiz H, Ayağ ME, et al. Effects of the levonorgestrel-releasing intrauterine system on urinary symptoms in patients with adenomyosis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2013, 170: 517-520.
- [6] Ozdegimenci O, Kayikcioglu F, Akgul MA, et al. Comparison of levonorgestrel intrauterine system versus hysterectomy on efficacy and quality of life in patients with adenomyosis. *Fertility and Sterility*, 2011, 95: 497-502.
- [7] 张信美, 许泓, 黄秀峰, 等. 左炔诺孕酮宫内缓释系统治疗子宫腺肌病的长期疗效观察. *中华妇产科杂志*, 2009, 44: 694-696.
- [8] Zhang X, Yuan H, Deng L, et al. Evaluation of the efficacy of a danazol-loaded intrauterine contraceptive device on adenomyosis in an ICR mouse model. *Human Reproduction*, 2012, 23: 2024-2030.
- [9] Igarashi M, Abe Y, Fukuda M, et al. Novel conservative medical therapy for uterine adenomyosis with a danazol-loaded intrauterine device. *Fertility and Sterility*, 2000, 8: 412-413.
- [10] Grow DR, Filer RB. Treatment of adenomyosis with long-term GnRH analogues: a case report. *Obstet Gynecol*, 1991, 78: 538-539.
- [11] Huang BS, Seow KM, Tsui KH, et al. Fertility outcome of infertile women with adenomyosis treated with the combination of a conservative microsurgical technique and GnRH agonist: Long-term follow-up in a series of nine patients. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2012, 51: 212-216.
- [12] Khan KN, Kitajima M, Hiraki K, et al. Cell proliferation effect of GnRH agonist on pathological lesions of Women with endometriosis, adenomyosis and uterine myoma. *Human Reproduction*, 2010, 25: 2878-2890.
- [13] 甄小红. 小剂量米非司酮、LNG-IUS系统及GnRHa对子宫腺肌症的治疗观察. *中国实用期刊*, 2012, 39: 18-21.
- [14] Zhou YF, Mori T, Kudo H, et al. Effects of angiogenesis inhibitor TNP-470 on the development of uterine adenomyosis in mice. *Fertility and Sterility*, 2003, 11: 788-794.
- [15] Ravina JH, Herbretau D, Ciraru-Vigeneron N, et al. Arterial embolisation to treat uterine myomata. *Lancet*, 1995, 346: 671-672.
- [16] 张孝, 赵丽萍, 刘建学. 双侧子宫动脉栓塞治疗子宫腺肌症32例疗效分析. *当代医学*, 2011, 17: 53-54.
- [17] Froeling V, Scheurig-Muenkler C, Hamm B, et al. Uterine artery embolization for the treatment of adenomyosis: a review. *J Vasc Interv Radiol*, 2011, 22: 901-909.
- [18] Froeling V, Scheurig-Muenkler C, Hamm B, et al. Uterine artery embolization to treat uterine adenomyosis with or without uterine leiomyomata: results of symptom control and health-related quality of life 40 months after treatment. *Cardio Vascular and Interventional Radiology*, 2012, 353: 523-529.
- [19] 李绍军, 徐静, 康小伟, 等. 高强度聚焦超声的原理及其在肿瘤治疗领域的应用. *实用心脑血管血管杂志*, 2009, 17: 532-533.
- [20] 熊六林. 高强度聚焦超声(HIFU)治疗肿瘤原理及临床应用现状. *中国医疗器械信息*, 2009, 15: 17-21.
- [21] Kim HS, Baik JH, Pham LD, et al. MR-guided high intensity focused ultrasound treatment for symptomatic uterine leiomyomata: long-term outcomes. *Acad Radiol*, 2011, 18: 970-976.
- [22] Wang W, Wang Y, Tang J. Safety and efficacy of high intensity focused ultrasound ablation therapy for adenomyosis. *Academic Radiology*, 2009, 11: 1416-1423.
- [23] Fan TY, Zhang L, Chen W, et al. Feasibility of MRI-guided high intensity focused ultrasound treatment for adenomyosis. *European Journal of Radiology*, 2012, 81: 3624-3630.
- [24] Zhou M, Chen JY, Tang LD, et al. Ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound ablation for adenomyosis: the clinical experience of a single center. *Fertility and Sterility*, 2011, 95: 900-905.
- [25] Kim KA, Yoon SW, Lee C, et al. Short-term results of magnetic resonance imaging-guided focused ultrasound surgery for patients with adenomyosis: symptomatic relief and pain reduction. *Fertility and Sterility*, 2011, 95: 1152-1155.

(收稿日期: 2013-10-17)

(本文编辑: 戚红丹)