

## ·综述·

## 超声引导下射频消融治疗子宫肌瘤的研究进展

游芳,何春妮<sup>△</sup>,洪新如<sup>△</sup>

**【摘要】** 子宫肌瘤又称平滑肌瘤或肌瘤,是女性生殖器官最常见的良性肿瘤,由平滑肌和结缔组织组成,常见于 30~50 岁妇女,发病率约 20%。子宫肌瘤的治疗包括保守治疗及手术治疗,其中射频消融(RFA)是一种微创治疗手段,目前已应用于多种疾病,在治疗妇科良性疾病方面的价值也得到了充分的认可。理想的 RFA 是运用热能以微创的方式、不损伤邻近正常组织的前提下,使靶组织遭受到彻底的破坏。现从作用机制、超声造影技术的临床应用、疗效评价、对生育功能的影响、安全性和有效性、影响因素等方面对 RFA 治疗子宫肌瘤进行简要概述。

**【关键词】** 子宫;肌瘤;导管消融术;超声检查;超声检查,介入性

**Progress of Ultrasound-guided Radiofrequency Ablation for Uterine Fibroids** YOU Fang, HE Chun-ni, HONG Xin-ru. Fuzong Clinical Medical College of Fujian Medical University, Fuzhou 350025, China (YOU Fang, HONG Xin-ru); Department of Obstetrics and Gynecology, Fuzhou General Hospital of Nanjing Military Command, Fuzhou 350025, China (HE Chun-ni)  
Corresponding authors: HE Chun-ni, E-mail: liao772002@163.com; HONG Xin-ru; E-mail: hxr0812@163.com

**【Abstract】** Uterine fibroids (UFs), also known as leiomyomas or myomas commonly seen at women of age of 30~50 years old, are the most prevalent benign tumors in female reproductive organs. UF's are composed of smooth muscle and connective tissue, reportedly occurring in 20% of this population. The treatment of UF's include conservative treatment and surgical treatment, of which radiofrequency ablation (RFA) is a minimally invasive treatment for the latter, and has been applied to a variety of diseases. Its value in the treatment of benign gynecological diseases has also been fully recognized. The ideal RFA is to use heat energy in a minimally invasive manner without damaging the adjacent normal tissue and to destroy the target tissue completely. This article shows a brief overview of RFA for uterine fibroids in the mechanisms, clinical application of ultrasonography, the evaluation of the curative effects, influence on fertility function, safety and effectiveness and the influencing factors of RFA of uterine fibroids.

**【Keywords】** Uterus; Myoma; Catheter ablation; Ultrasonography; Ultrasonography, interventional

(J Int Obstet Gynecol, 2018, 45:306-309)

子宫肌瘤(uterine fibroids)是女性生殖器官最常见的良性肿瘤,由平滑肌和结缔组织组成,常见于 30~50 岁妇女,发病率约 20%,40~50 岁妇女的发病率为 51.2%~60.0%<sup>[1]</sup>。子宫肌瘤的临床表现为月经过多、下腹包块、白带增多、不孕、盆腔疼痛及压迫周围脏器导致排尿或排便功能障碍等。子宫肌瘤的发生、发展与瘤组织局部雌、孕激素受体密度增高有密切联系<sup>[2]</sup>。子宫肌瘤还可能与肌瘤细胞凋亡被抑制、肿瘤相关基因表达异常、细胞外基质过度堆积、机体免疫力功能异常、染色体异常<sup>[3]</sup>及遗传等多因素、多环节有关。

作者单位:350025 福州,福建医科大学福总临床医学院(游芳,洪新如);南京军区福州总医院妇产科(何春妮)

通信作者:何春妮, E-mail: liao772002@163.com; 洪新如, E-mail: hxr0812@163.com

<sup>△</sup>审校者

子宫肌瘤的治疗应根据患者的症状、年龄和生育要求,以及肌瘤的类型、大小、数目全面考虑。药物治疗包括短效避孕药、左炔诺孕酮宫内节育器、促性腺激素释放激素类似物等。然而,有些药物可能只是暂时缓解症状且不良反应大,一般对全身症状影响甚微;另一些药物虽然可缩小肌瘤、减轻症状,但停药后肌瘤可能迅速生长。外科治疗包括子宫动脉栓塞、宫腔镜电切术,腹式或腹腔镜子宫肌瘤切除术及子宫切除术。子宫肌瘤传统的治疗方法是子宫切除术,该方法不仅丢失了子宫,改变了盆腔解剖结构,丧失了生育能力、创伤大。因此,越来越多的育龄患者采用微创、保留子宫的治疗方法保留生育功能。

近年来,治疗子宫肌瘤的新技术层出不穷。容积式射频消融(radiofrequency ablation, RFA)和高强度聚焦超声是子宫肌瘤的微创治疗方法,尽管所用的技术和能量不同,但都能为子宫肌瘤体积缩小和症

状改善提供有针对性的体积热消融<sup>[4]</sup>。RFA 可以很好地控制热处理区而不影响周围组织或器官,可应用于大肌瘤、多发肌瘤和深肌壁间肌瘤<sup>[5]</sup>。相对保守治疗方法及手术治疗,超声引导下子宫肌瘤 RFA 以其微创、操作简便、高效及保留子宫和生理功能等优点成为治疗子宫肌瘤的新技术之一,并逐渐广泛应用于临床。

## 1 RFA 的作用机制

RFA 是一种热毁损技术,已应用于治疗肝、肾、肺、乳腺、肾上腺、前列腺肿瘤等多种疾病<sup>[6]</sup>。RFA 在治疗妇科良性疾病中的价值也得到了公认,并已广泛应用于功能失调性子宫出血和子宫肌瘤的治疗<sup>[6]</sup>。理想的 RFA 是运用热能以微创的方式、不损伤邻近正常组织的前提下,使靶组织彻底破坏。

**1.1 RFA 的基本原理** RFA 是利用高频电磁波,由交变电场和磁场组成,通过射频刀(治疗电极)穿刺到靶组织,凝固性坏死和消融。RFA 是基于电流密度与接触面积成反比的原理。治疗电极周围的正负离子高速振动,电流将机械能转化为热能。同时传导电流通过电损耗将电能转换为热能,使局部组织温度达到 80℃~100℃,造成凝固性坏死和目标组织的原位灭活,但对周围组织的损伤很小。有研究证实 100℃是子宫肌瘤治疗的最佳温度<sup>[7]</sup>。

**1.2 RFA 对子宫肌瘤性激素受体的影响** 子宫肌瘤为性激素依赖性肿瘤,雌孕激素已被证实存在于子宫肌瘤的产生、发展过程中起到促进作用。研究证实子宫肌瘤中雌激素及雌激素受体含量高于正常肌组织,雌激素在其生长中具有重要意义<sup>[8]</sup>;孕激素及孕激素受体调节着子宫肌瘤肿瘤细胞的分裂活动,促进子宫肌瘤的增殖<sup>[9]</sup>。RFA 治疗后子宫肌瘤局部雌、孕激素受体及表皮生长因子受体表达水平明显下降或消失,细胞凋亡明显增加,从而控制肌瘤生长、促进瘤体变小,达到外科治疗实体瘤的目的。

**1.3 RFA 后子宫肌瘤的病理变化** RFA 治疗后肌瘤或病变组织的血管壁损伤,血管聚集闭塞、血栓形成、终止血供,成纤维细胞及毛细血管细胞增生显著减少,瘤体缩小变硬、呈淡黄色,局部组织细胞发生改变,包括细胞核基膜不完整,胞质内肌丝溶解消失、线粒体变性消失,细胞核水肿变性、钙化,细胞核固缩、核周隙增宽、核膜消失、核碎裂,最终发生凝固性坏死,同时发生局部炎症反应及免疫功能变化,组织逐渐机化、吸收,使子宫肌瘤缩小或消失,从而起到治疗的作用。

**1.4 RFA 对存活素(Survivin)表达的影响** 存活素属于凋亡抑制蛋白家族,有抑制细胞凋亡、保护肿瘤血管、促进细胞增殖的作用。RFA 产生的热能可以有效地降低存活素的表达,减轻其抑制细胞凋亡的作用,有助于杀伤肿瘤细胞<sup>[10]</sup>。

**1.5 RFA 对细胞凋亡的影响** *bcl-2* 蛋白或 *bax* 蛋白主要均匀分布于细胞质中,有时呈颗粒状聚集于核周,热诱导细胞凋亡可能通过下调抑凋亡基因 *bcl-2* 表达和(或)上调促凋亡蛋白 *bax* 表达而实现<sup>[11]</sup>。

## 2 超声影像技术在 RFA 治疗子宫肌瘤中的临床应用

超声起着术前诊断、术中引导、术后判断疗效的重要作用。应用超声造影技术在治疗前可以进行病灶定位、明确病灶大小、获得肿瘤的血供信息,从而制定相应的治疗方案。在超声引导过程中,借助超声影像实时引导、监控,对子宫肌瘤进行靶向定位,明确肿块与子宫肌层的关系、与内膜的距离,以及肿瘤的深度及方向,在治疗的全过程中起着动态监测的作用,随时调整凝固刀的位置,提高精确性及准确度、减少子宫及周边脏器的损伤。超声造影剂可进入毛细血管,超声造影技术特异度、敏感度高,灌注水平空间分辨率高<sup>[12]</sup>。根据以往的研究,超声造影可以直接评估 RFA 结果,达到了与增强 CT 和增强磁共振成像(MRI)相同的诊断价值<sup>[13]</sup>,已成为目前评价子宫肌瘤 RFA 疗效的“金标准”。

## 3 RFA 治疗子宫肌瘤的疗效评价

Spies 等<sup>[14]</sup>提出的子宫肌瘤症状及与健康相关生活质量(UFS-QOL)评分体系是目前国际公认的评价子宫肌瘤患者临床症状及生活质量的方法,现已广泛应用于子宫肌瘤治疗后的临床疗效评估。UFS-QOL 评分的问卷调查表由 37 个问题组成,分为肌瘤相关症状严重程度评分(SSS)和健康相关生活质量评分(HRQOL)两个评分量表。SSS 和 HRQOL 评分均采用 100 分量表。症状较少时 SSS 较低,生活质量越高 HRQOL 评分越高。

子宫肌瘤疼痛程度评价用视觉模拟疼痛评分法(VAS)和数字分级法(NRS)相结合的方法,0 分、1~3 分、4~6 分、7~10 分分别为无痛、轻度、中度、重度疼痛。

采用超声测量靶肌瘤无灌注区体积(*V*),计算公式为  $V=0.5233 \times D1 \times D2 \times D3$  (公式中 *D1* 为长径、*D2* 为前后径、*D3* 为横径,单位为 mm)。<sup>①</sup>靶肌瘤体积消

融率=靶肌瘤无灌注区体积/靶肌瘤体积 $\times$ 100%;②靶肌瘤体积缩小率=(治疗前肌瘤的体积-随访时肌瘤的体积)/治疗前肌瘤的体积 $\times$ 100%。为减少误差,最好由同一个医生检查。

Lukes 等<sup>[15]</sup>指出月经血量减少 36 mL 或 22%以上才算有意义。

#### 4 RFA 治疗子宫肌瘤对生育功能的影响

RFA 治疗子宫肌瘤为瘤体内局部治疗,具有高度选择性,可使肌瘤细胞发生不可逆性坏死,而坏死区域与周围组织边界清楚,避免了传统的子宫切除术引发的盆底结构的功能障碍,子宫卵巢动脉血流灌注、卵巢性激素及垂体促性腺激素水平与治疗前相比无明显变化,故对子宫、卵巢和垂体的功能无不良影响。戴良图等<sup>[16]</sup>对子宫肌瘤 RFA 治疗后卵巢功能的研究也表明 RFA 治疗不损伤周围组织及卵巢血供,因此对卵巢功能不产生影响。虽然子宫肌瘤 RFA 术后报道的妊娠数有限,但在妊娠或分娩过程中未发现并发症。与子宫肌瘤切除术后的妊娠结局相比,RFA 术后似乎没有子宫破裂的风险<sup>[17]</sup>。

#### 5 RFA 治疗子宫肌瘤的有效性及其安全性

自 20 世纪 90 年代初,RFA 已被用作子宫肌瘤治疗方法,经过多次临床研究证实了其安全性和有效性,并发症发生率低,患者不适感轻微<sup>[17]</sup>。2007 年罗新等<sup>[18]</sup>对 RFA 靶位治疗子宫肌瘤临床疗效研究中指出,肌瘤 RFA 术后 6 个月及 12 个月的有效率分别为 95.38%、97.69%。表明 RFA 靶位治疗子宫肌瘤临床疗效好、创伤小,安全性高,是治疗子宫肌瘤的新途径。RFA 为瘤体内局部治疗手段,选择性高,治疗后凝固坏死区域与周围组织边界清晰<sup>[19]</sup>,应用磁共振影像学监测热凝固消融发现损伤组织周围有清晰界限,进一步支持该技术的安全性<sup>[6]</sup>。RFA 对靶组织定位损伤的同时对周边正常组织影响较小,RFA 不会导致肿瘤转移<sup>[20]</sup>。有研究观察 RFA 术后肌瘤组织结构的变化,证实 RFA 术后超微结构发生不可逆转的改变,也进一步证实 RFA 治疗子宫肌瘤的有效性及其安全性<sup>[10]</sup>。

#### 6 RFA 治疗子宫肌瘤的适应证及禁忌证

适应证:①绝经前有症状的子宫肌瘤患者,拒绝子宫切除术或子宫肌瘤剔除;②单发或肌瘤数目 $\leq$ 3 个的肌壁间、黏膜下子宫肌瘤;③不带蒂的浆膜下子宫肌瘤,且浆膜下部分与壁间部分之比 $<$ 1:2。禁忌

证:①带蒂的浆膜下肌瘤;②生殖系统有明显急性炎症或恶性肿瘤;③妊娠期或哺乳期;④血液系统疾病,如凝血功能障碍、重度贫血等;⑤严重子宫内膜异位症或腹腔感染;⑥怀疑腹腔粘连;⑦严重慢性疾病或心脏病;⑧体内装有心脏起搏器及体内有金属假体;⑨有麻醉或腹部手术禁忌。

#### 7 RFA 治疗子宫肌瘤的影响因素

肌瘤体积、类型与手术前后肌瘤体积变化有关,带蒂黏膜下肌瘤及黏膜下肌瘤的治愈率明显高于浆膜下肌瘤和肌壁间肌瘤,所以 RFA 治疗黏膜下肌瘤疗效最好。RFA 破坏平滑肌瘤的能量是热量,热聚焦和传导是破坏肿瘤的关键。组织沸腾和汽化可极大地抑制热传导,因气体形成增加组织阻抗,防止热的沉积,因此在暴露电极尖端周围的组织中热沉积最大,远端组织热沉积逐步减少。影响 RFA 效果的另一个因素是一些较大血管的存在,这可能带走 RFA 的热量,从而降低凝固性坏死的程度。较小暴露电极尖端可能受血管的影响比较大暴露尖端更大<sup>[21]</sup>。当然,术者的操作技巧及手术经验也是 RFA 治疗子宫肌瘤疗效不可忽视的影响因素。

#### 8 RFA 治疗子宫肌瘤的局限性

目前 RFA 治疗子宫肌瘤暂无危及患者生命和导致永久性后遗症的报道。文献报道的不良反如下腹痛、阴道排液等多在两周内有所改善<sup>[22]</sup>,并发症如子宫内膜损伤、损伤周边脏器、子宫破裂等则需临床对症治疗。射频针插入子宫内膜可引起子宫内膜损伤,RFA 对子宫内膜的传导性热损伤可能导致宫腔粘连。不应鼓励正在考虑妊娠的妇女使用这种方法。也存在个别肌瘤较大患者术后体积减小不满意而二次手术,术后出现肌瘤再发,可能肌瘤较小未能在术中超声下显像,可再次评估肌瘤状态酌情治疗。射频消融治疗需要建立消融边缘、消融时间和射频电极针部署的标准化,以优化治疗效果。RFA 的挑战是在对周围健康组织产生极少或没有损伤的情况下达到最大程度的肌瘤凝固性坏死以减少不良影响<sup>[23]</sup>。

#### 9 结语

综上所述,在超声引导下 RFA 子宫肌瘤治疗定位精确、出血少、不干扰内分泌功能,疗效确切,其操作方便、安全、省时、效果好、住院时间短。子宫肌瘤 RFA 治疗患者耐受性良好,恢复迅速,症状得到有效缓解,生活质量得到改善,满意度高,适合在统

一规范化技术及操作流程的基础上临床推广。

### 参 考 文 献

- [1] 乐杰. 妇产科学[M]. 6 版. 北京:人民卫生出版社, 2003:289-295.
- [2] Veronica M, Ali A, Venkateshwari A, et al. Association of estrogen and progesterone receptor gene polymorphisms and their respective hormones in uterine leiomyomas [J]. *Tumour Biol*, 2016, 37 (6): 8067-8074.
- [3] Laganù AS, Vergara D, Favilli A, et al. Epigenetic and genetic landscape of uterine leiomyomas: a current view over a common gynecological disease[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2017, 296(5):855-867.
- [4] Keltz J, Levie M, Chudnoff S. Pregnancy Outcomes After Direct Uterine Myoma Thermal Ablation: Review of the Literature [J]. *J Minim Invasive Gynecol*, 2017, 24(4):538-545.
- [5] Krämer B, Hahn M, Taran FA, et al. Interim analysis of a randomized controlled trial comparing laparoscopic radiofrequency volumetric thermal ablation of uterine fibroids with laparoscopic myomectomy [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2016, 133(2):206-211.
- [6] Yin G, Chen M, Yang S, et al. Treatment of uterine myomas by radiofrequency thermal ablation: a 10-year retrospective cohort study[J]. *Reprod Sci*, 2015, 22(5):609-614.
- [7] Luo X, Shu SR, Ma XF, et al. The Research of Feasibility and Efficacy of Radiofrequency Ablation in Treating Uterine Fibroids[J]. *Medicine(Baltimore)*, 2015, 94(47):e1956.
- [8] Kulkarni MR, Dutta I, Dutta DK. Clinicopathological Study of Uterine Leiomyomas: A Multicentric Study in Rural Population [J]. *J Obstet Gynaecol India*, 2016, 66(Suppl 1):412-416.
- [9] Chill HH, Safrai M, Reuveni Salzman A, et al. The Rising Phoenix-Progesterone as the Main Target of the Medical Therapy for Leiomyoma[J]. *Biomed Res Int*, 2017, 2017:4705164.
- [10] Shu SR, Luo X, Song WX, et al. Ultra-structure changes and survivin expression in uterine fibroids after radiofrequency ablation [J]. *Int J Hyperthermia*, 2015, 31(8):896-899.
- [11] 胡同秀, 单秀玲, 申素芳. 探讨射频消融对子宫肌瘤的治疗机制 [J]. *临床医学*, 2009, 29(11):61-63.
- [12] Chan AK, Hegarty C, Klass D, et al. The Role of Contrast-enhanced Ultrasound in Guiding Radiofrequency Ablation of Hepatocellular Carcinoma: A Retrospective Study [J]. *Can Assoc Radiol J*, 2015, 66(2):171-178.
- [13] Hai N, Hou Q, Ding X, et al. Ultrasound-guided transcervical radiofrequency ablation for symptomatic uterine adenomyosis[J]. *Br J Radiol*, 2017, 90(1069):20160119.
- [14] Spies JB, Coyne K, Guaou G, 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.
- [15] Lukes AS, Moore KA, Muse KN, et al. Tranexamic acid treatment for heavy menstrual bleeding: a randomized controlled trial [J]. *Obstet Gynecol*, 2010, 116(4):865-875.
- [16] 戴良图, 曾敏华, 许恒. 子宫肌瘤射频治疗对卵巢功能的影响[J]. *海军医学杂志*, 2003, 24(4):309-311.
- [17] Iversen H, Dueholm M. Radiofrequency Thermal Ablation for Uterine Myomas: Long-term Clinical Outcomes and Reinterventions [J]. *J Minim Invasive Gynecol*, 2017, 24(6):1020-1028.
- [18] 罗新, 沈媛, 宋雯霞, 等. 射频消融术靶位治疗子宫肌瘤临床疗效研究[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2007, 23(8):605-608.
- [19] 栾艳, 汪秀芹, 苗风英. 射频消融微创技术治疗子宫肌瘤的安全性研究[J]. *中国全科医学*, 2004, 7(11):789-791.
- [20] 罗新, 宋雯霞. 射频消融微创技术的进展及其在妇科领域的应用 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2003, 19(4):247-249.
- [21] Wu XJ, Guo Q, Cao BS, et al. Uterine Leiomyomas: Safety and Efficacy of US-guided Suprapubic Transvaginal Radiofrequency Ablation at 1-year Follow-up [J]. *Radiology*, 2016, 279(3):952-960.
- [22] Kim CH, Kim SR, Lee HA, et al. Transvaginal ultrasound-guided radiofrequency myolysis for uterine myomas [J]. *Hum Reprod*, 2011, 26(3):559-563.
- [23] Jeong HJ, Kwon BS, Choi YJ, et al. Rectouterine fistula after laparoscopic ultrasound-guided radiofrequency ablation of a uterine fibroid[J]. *Obstet Gynecol Sci*, 2014, 57(6):553-556.

(收稿日期:2018-03-12)

[本文编辑 王琳]