

临床研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.000533

低功率聚焦超声在乳腺增生症治疗中的作用

杨 炜¹, 冉立峰¹, 周 崑², 金成兵², 朱 辉², 王智彪¹

(1. 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培育基地、超声医学工程重庆市重点实验室, 重庆 400016; 2. 重庆医科大学附属第二医院 HIFU 肿瘤治疗中心, 重庆 400010)

【摘要】目的:探讨低功率聚焦超声治疗乳腺增生的可行性。**方法:**21 例乳腺增生患者接受低功率聚焦超声治疗, 治疗后 1 月、3、6、12 个月进行临床随访和彩超检查, 对随访 1 年以上的患者进行临床症状和超声影像学资料分析。**结果:**与术前相比, 21 例患者治疗后 1 个月、治疗后 3 个月、6 个月和 12 个月疼痛评分和术前比较具有统计学差异 ($F=133.45, P=0.00$); 治疗后 1 个月增生腺体层厚度和术前比较差异无统计学意义 ($P=0.06$), 与随访时间短有关, 治疗后 3 个月、6 个月和 12 个月临床随访均有统计学意义 ($F=10.9, P=0.00$); 13 例 (13/21, 62%) 患者的乳腺影像报告数据系统分级下降。**结论:**低功率聚焦超声辐照乳腺增生组织患者止痛效果较好, 为形成一种简易高效的疗法提供新途径。

【关键词】低功率; 聚焦超声; 乳腺增生**【中图分类号】**R655.8**【文献标志码】**A**【收稿日期】**2014-05-25

Role of low power focused ultrasound in the treatment of hyperplasia of mammary

Yang Wei¹, Ran Lifeng¹, Zhou Kun², Jin Chengbing², Zhu Hui², Wang Zhibiao¹

(1. State Key Laboratory of Ultrasound Engineering in Medicine Co-Founded by Chongqing and the Ministry of Science and Technology, College of Biomedical Engineering, Chongqing Medical University; 2. HIFU Clinical Center for Tumor Therapy, the Second Affiliated Hospital, Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To explore the feasibility of low power focused ultrasound in the treatment of hyperplasia of mammary glands. **Methods:** Twenty-one patients diagnosed as hyperplasia of mammary glands accepted low power focused ultrasound treatment, and received examination of breast ultrasonography or mammography. All patients were followed up separately for 1, 3, 6, 12 months after the treatment. **Results:** Pain score of twenty-one patients was collected at 1, 3, 6, 12 months after treatment. There were statistical differences in pain score before and after the treatment ($F=133.45, P=0.00$). There was no statistical difference in thickness of hyperplasia gland between one month after the treatment and before the treatment ($P=0.06$) due to short time of follow-up. There were statistical differences in thickness of hyperplasia gland between 3, 6, 12 months after the treatment and before the treatment ($F=10.9, P=0.00$). Data system grading of breast image reports decline in 13 patients (13-21, 62%). **Conclusion:** It is effective to treat hyperplasia of mammary gland with low power focused ultrasound.

【Key words】low power; focused ultrasound; hyperplasia of mammary glands

乳腺增生症是目前女性的常见和多发病^[1], 主要表现为乳房包块和乳房疼痛, 目前的治疗手段较多且复杂, 但均存在着治疗周期长, 停用容易反弹或副作用大等^[1], 在前期本课题组利用快速建立

兔乳腺增生模型^[2], 通过动物实验明确了聚焦超声治疗兔乳腺增生的机制, 经重庆医科大学附属第二医院伦理委员会批准, 对乳腺增生患者进行了低功率聚焦超声治疗, 现将初步结果报告如下。

作者介绍: 杨 炜, Email: 617949832@qq.com,

研究方向: 肿瘤学和超声治疗学。

通信作者: 杨 炜, Email: 617949832@qq.com。

基金项目: 重庆自然科学基金资助项目 (编号: cstc2012jjA10083)。

优先出版: <http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20150309.0948.030.html>

(2015-03-09)

1 材料和方法

1.1 一般资料

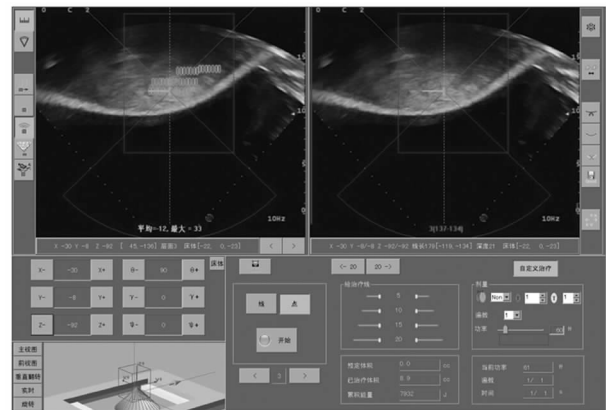
患者入选标准: ①患者已婚已育或 1 年内无生育要求; ②有中度以上疼痛, 平时需要止痛药物控制者; ③可触及乳

房多个结节或条索状大小不等的增生结节;④超声提示腺体结构排列紊乱并增厚,可见多个形状不一的片状低回声,回声分布不均匀。

排除标准:①3 个月内乳腺接受过外科手术或者物理治疗;②语言交流障碍,不能配合治疗者;③有孤立包块或者钼靶有可疑钙化者,临床不能除外乳腺癌者;④随访结束前接受其他局部治疗,如手术、中药外敷、针刺或穴位插针者。自 2010 年 1 月到 2012 年 2 月重庆医科大学附属第二医院海扶肿瘤中心对符合入选标准的 21 位患者进行治疗,均为已生育女性,年龄 30~48 岁(中位年龄 40.4 岁),伴有中度以上的疼痛,已签署志愿治疗同意书。

1.2 方法

患者术前准备后,取俯卧位,用海扶®JC 型聚焦超声肿瘤治疗系统进行治疗(图 1),麻醉方式采用镇静镇痛,具体药物为(吗啡 10 mg+异丙嗪 25 mg,肌肉注射),具体参数如下:治疗头参数为频率 0.8 MHz,曲面直径 200 mm,焦距 125 mm,治疗功率:30~70 W;治疗时间为:1 534~2 684 s,治疗方式为点打扫描。所有患者均为 1 次治疗,治疗不要求灰度变化,以完全覆盖整个乳腺腺体组织为标准,所有机载超声所示增生部位均受到了超声辐照。增生部位的超声图像较治疗前有所增强,通过机载灰度处理功能软件判断有效为准,治疗过程患者表示有轻度不适感,但是能够忍受。



图左侧为聚焦超声辐照范围,以点扫描为主;
图右侧为聚焦超声辐照后,回声略增强

图 1 聚焦超声治疗乳腺增生图像

Fig.1 HIFU treatment for hyperplasia of mammary glands

1.3 疗效观察和随访情况

所有患者通过临床症状和彩超检查来评估疗效,完成三大常规(血、尿、大便常规)、胸片、心电图、乳腺彩超等检查,随访时间均超过 1 年以上。所有乳腺增生患者治疗前和治疗后 1 月、3、6、12 个月(月经周期结束后 1 周内)详细记录患者疼痛评分及患者增生结节情况,使用《疼痛程度数字评估量表》对患者疼痛程度进行评估,随访中记录疼痛持续时间变化及改善程度;患者增生结节情况主要是乳腺彩超检查,每 3 个月进行 1 次乳腺彩超检查,由同一名医师进行检查,选择同样的检查参数,详细描典型部位乳腺腺体层厚度变化

情况,乳腺增生内结节变化情况以及乳腺影像报告数据系统(breast imaging-reporting and data system,BI-RADS)分级情况等。

1.4 统计学方法

数据采用 SPSS 17.0 软件进行统计学处理,采集的数据计量资料用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示。统计学分析方法采用单因素方差分析,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 治疗后随访情况

全部 21 例患者一共接受了 21 次聚焦超声治疗,所有患者在 1 年内完成至少 1 次随访,3~6 月随访期间,全部 21 例进行了超声影像学评估,6~12 月随访期间,有 20 例进行超声影像学评估,占 95.2%;治疗后 2 年内有 11 例病人完成随访,其中有 5 人完成超声影像学评估,占 23.8%,最长 1 例患者随访 30 个月。

2.2 治疗后临床随访情况

按照《疼痛程度数字评估量表》对患者的疼痛程度进行评估,其中治疗后 1 个月疼痛评分和术前比较具有统计学差异(见表 1),治疗后 1 个月疼痛缓解明显,治疗后 3 个月、6 个月和 12 个月临床随访中疼痛评分进一步下降,生活质量得到明显改善。

治疗前后用彩超检查事先所标记增生乳腺层厚度变化,其中治疗后 1 个月增生腺体层厚度和术前比较差异无统计学意义(表 1),与随访时间短有关,治疗后 3、6、12 个月临床随访均有统计学意义,并且增生腺体厚度进一步下降,但总体变化未超过 1 cm,未影响乳腺整体外观变化。

表 1 乳腺增生患者临床随访转归表($\bar{x} \pm s, n=21$)

Tab.1 Follow-up results of patients with hyperplasia of mammary glands ($\bar{x} \pm s, n=21$)

时间	平均疼痛评分	增生腺体厚度 (cm)
治疗前	6.81 ± 1.29	2.42 ± 0.21
治疗 1 月后	3.80 ± 0.75 ^a	2.29 ± 0.17 ^b
治疗 3 月后	2.57 ± 0.68 ^a	2.15 ± 0.20 ^a
治疗 6 月后	1.67 ± 0.80 ^a	2.09 ± 0.22 ^a
治疗 12 月后	1.60 ± 0.60 ^a	2.07 ± 0.21 ^a
F 值(与治疗前比较)	133.45	10.90

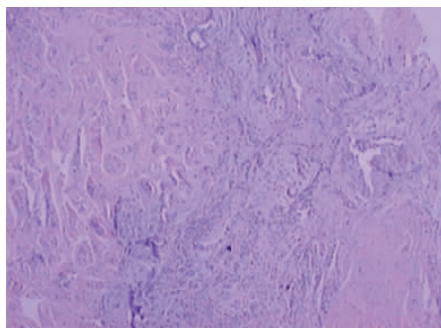
注:a:P<0.01;b:P>0.05

2.3 治疗后 BI-RADS 分级变化

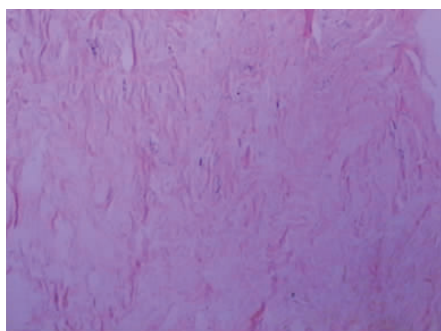
在随访彩超检查中,21 例患者均进行 RADS 分级分析,治疗后 1 月有 13 例患者的分级下降(13/21,62%),有 8 例患者的分级无变化(8/21,38%),无患者的分级升高。

2.4 治疗前和治疗后乳腺组织免疫组化结果

由于部分患者不能配合,仅有 10 名患者术前和治疗后治疗 1 个月在乳腺同一个部位行穿刺活检,行病理学检查,乳腺组织增生的细胞数目减少(图 2)。



A. 聚焦超声辐照前,可见小簇状、腺管状及蜂巢状排列规则平铺的导管上皮细胞团片



B. 聚焦超声辐照后管上皮细胞数量较少,分化良好,核无异型性 (HE, 100 ×)

图2 乳腺组织免疫组化

Fig.2 Immunohistochemistry of breast tissue

2.5 手术安全性分析

纳入的 21 例患者一共接受了 21 次聚焦超声治疗,所有患者治疗后未诉特殊不适,有 4 例患者在治疗后出现乳房有轻度的肿胀,第 2 天消失,乳腺的大小、形状、弹性均未见异常。所有患者治疗后复查胸片和心电图未见异常,未见心肺功能损害。

3 讨论

乳腺增生症发生的主要原因是内分泌功能紊乱^[4],也会受到外界环境、生活习惯、工作压力等因素的影响。内分泌障碍,主要是雌、孕激素及其受体和(或)量的异常,导致乳腺组织增生过度 and 修复不全,从而引起乳腺结构增生的异常;而感觉神经纤维在发病中尤其是疼痛的传导方面,起着重要的作用。有文献报道乳腺增生伴有乳腺癌的,或在乳腺癌组织旁边发现乳腺增生组织;乳腺癌的发生,从一般性增生到不典型增生,再到原位癌,逐渐过渡^[5]。鉴别一般性增生、非典型增生和乳腺癌前病变,实际上是一个非常复杂困难的任务,目前尚无可能应

用于病理实践,亦无必要放弃原来实用的病理和临床标准。乳腺增生目前治疗方式非常多,有中医、西医、物理治疗等,中医^[6]从多方面、多角度起到调整内分泌、增强机体免疫功能作用,治疗时间较长,不利于推广。西医则主要是他莫西芬、托瑞米芬^[7]等激素类制剂,见效快,能迅速的缓解雌激素过高引起的刺激性疼痛,但服药时间需要数个周期,而且有潜在的子宫内膜和肝脏恶性病变风险,应用较为局限。其它的物理治疗方式和仪器还有美迪克治疗仪^[8]和红外线治疗仪等,这些物理治疗共同的缺点是总的治疗周期较长,疗效不甚确切。

高强度聚焦超声已广泛应用于恶性实体肿瘤和良性肿瘤^[9],但是上述均属于细胞发生凝固性坏死效应,而低功率的聚焦超声能量较低,不会引起组织的坏死,更不会引起周围脏器的损害,本研究认为治疗乳腺增生的作用机制有两点:(1)神经纤维对热损伤极为敏感,而低功率超声对浅层的髓神经纤维^[10],迅速阻断了痛觉传导而有效的缓解疼痛;(2)聚焦超声作用于乳腺增生部位,损伤线粒体,诱发增生乳腺组织凋亡^[2],雌激素受体和孕激素受体存在于胞浆和核内,主要位于核内,导致雌激素和孕激素的受体调节发生了变化,从而降低乳腺组织对雌二醇的敏感性,使增生的乳腺组织逐渐恢复平衡。所有患者治疗以完全覆盖整个乳腺腺体组织为标准,所有增生部位均受到了超声辐照,尤其是超声图像提示增生明显区域给予重点治疗,辐照后声图像较治疗前比较有所增强,患者感到局部治疗区轻度不适。本篇主要通过患者的临床症状和超声影像学评估来判断治疗疗效,此次筛选的病例均为疼痛较重的患者,治疗后 1 个月患者的疼痛缓解明显,增生的腺体层厚度也有所下降,3 个月、6 个月和 12 个月疼痛评分较前进一步下降,没有出现反弹的现象,13 例(13/21, 62%)患者的 BI-RADS 分级下降,良性疾病症状的改善、患者的生活质量改善明显,说明聚焦超声在乳腺增生的治疗中产生了积极的作用,治疗后乳腺外观,大小,弹性均与治疗前没有明显的变化,结合前期的动物实验^[2]说明聚焦超声对正常的乳腺组织具有良好的安全性。

低功率聚焦超声治疗乳腺增生为 1 次治疗,止痛效果明显,疗效长达 1 年以上,对邻近组织没有损伤,无相关副作用;患者未再服药或以其它方式治疗乳腺增生,为形成一种简易高效的疗法提供新

临床研究

DOI: 10.13406/j.cnki.cyx.000470

靶控输注瑞芬太尼用于老年患者全麻苏醒期平稳拔管的半数有效剂量

姚颖¹, 郁葱¹, 李勇²

(重庆医科大学附属口腔医院 1. 麻醉科; 2. 颌面外科, 重庆 401147)

【摘要】目的:确定靶控输注瑞芬太尼用于老年患者全凭静脉麻醉(total intravenous anaesthesia, TIVA)后苏醒期安全平稳拔管的半数有效剂量。**方法:**择期全麻下行颌骨囊肿手术的老年女性患者 24 例, ASA I~II 级, 采用 Dixon 序贯法进行试验, 开始缝合伤口时第 1 例患者以效应室靶浓度 1 ng/ml 输注瑞芬太尼, 若拔管不平稳, 则下一位预设靶浓度增加 0.5 ng/ml。若拔管平稳, 下一位预设靶浓度减少 0.5 ng/ml。通过 Dixon 法计算瑞芬太尼用于平稳拔管的半数有效剂量(median effective concentration, EC50), 利用 logistic 回归模型进行概率单位转换, 分析瑞芬太尼 EC50 及其 95%可信区间。比较平稳拔管组与不平稳拔管组平均动脉压和心率。**结果:**采用 Dixon 序贯法算出瑞芬太尼用于老年患者术后平稳拔管的 EC50 0.94 ng/ml, 概率单位换算法计算 EC50 0.99 ng/ml (95%CI=0.52~1.51 ng/ml)。拔管期间, 平稳拔管组平均动脉压、心率明显低于不平稳拔管组 ($P<0.05$)。**结论:**靶控输注 0.94 ng/ml 瑞芬太尼可以减少 50% 的老年患者拔管相关的咳嗽反应, 抑制苏醒期心血管反应, 不导致全麻苏醒延迟, 确保了苏醒期的平稳拔管。

【关键词】阿片类镇痛药; 瑞芬太尼; 老年患者; 剂量; 并发症; 气管拔管

【中图分类号】R614.2

【文献标志码】A

【收稿日期】2014-02-17

作者介绍: 姚颖, Email: yaoying777@yeah.net,
研究方向: 老年临床麻醉。

优先出版: <http://www.cnki.net/kcms/detail/50.1046.r.20150202.2020.001.html>
(2015-02-02)

途径。由于前期临床研究病例数的限制, 未设置对照组的比较, 观察时间较短, 超声剂量学和中远期疗效评估等问题都需要在下一步的临床研究中进行进一步探讨和解决, 同时对于不同程度及类型的增生及相关肿瘤基因、分子转归等问题需要进一步研究。

参 考 文 献

- [1] 赵建英, 胡惠珍. 1357 例妇女乳腺超声检查结果分析[J]. 中国医学创新, 2012, 9(18): 85-87.
- [2] 黎升, 朱辉. 聚焦超声辐照兔增生性乳腺的病理变化[J]. 中国超声医学杂志, 2009, 25(5): 433-435.
- [3] 王小燕, 凌冰, 韦海明, 等. 乳腺增生超声造影特征表现及诊断[J]. 中国超声医学杂志, 2013, 29(7): 615-618.
- [4] Macon MB, Fenton SE. Endocrine disruptors and the breast: early life effects and later life disease[J]. J Mammary Gland Biol Neoplasia,

2013, 18(1): 43-61.

- [5] Scheider HP, Bocker W. Hormones and progeny of breast cells[J]. Climacteric, 2006, 9(2): 88-107.

- [6] 刘东平. 中医治疗乳腺增生病的进展[J]. 贵阳中医学院学报, 2011, 33(4): 132-134.

- [7] 杜果城, 张茂春, 等. 小剂量托瑞米芬联合甲羟孕酮治疗乳腺增生病的疗效评价[J]. 重庆医学, 2011, 40(13): 1287-1288.

- [8] 古凤仪, 刘玉英. 美迪克乳腺治疗仪对不同类型乳腺增生的疗效评价[J]. 中国现代医学杂志, 2008, 18(11): 1588-1590.

- [9] Cho JY, Kim SH, Kim SY, et al. Efficacy and safety of daily repeated sonographically guided high-intensity focused ultrasound treatment of uterine fibroids: preliminary study [J]. J Ultrasound Med, 2013, 32(3): 397-406.

- [10] Wu F, Wang ZB, Zhu H, et al. Feasibility of US-guided high-intensity focused ultrasound treatment in patients with advanced pancreatic cancer: initial experience[J]. Radiology, 2005, 236(3): 1034-1040.

(责任编辑: 冉明会)