

临床研究

DOI:10.3969/j.issn.0253-3626.2012.07.017

缩宫素对子宫肌瘤血管作用的量效关系研究

刘 政¹, 陈文直², 陈锦云¹, 胡 亮¹, 邹建中¹, 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, 重庆 400016;

2. 重庆医科大学附属第二医院肿瘤中心, 重庆 400010)

【摘 要】目的:比较不同剂量缩宫素对子宫肌瘤血管作用的量效关系。方法:对拟行超声消融治疗的 120 名子宫肌瘤患者,随机分成 3 组,分别以 0.12、0.24、0.36 U/min 缩宫素剂量持续静滴,通过彩色多普勒超声观察肌瘤供血动脉在静滴缩宫素前后的变化,比较 3 组患者静滴缩宫素前后肌瘤供血动脉血流量变化的差异。静滴中监测患者生命体征,随访患者 3 个月内的血压等指标及不良反应。结果:不同缩宫素剂量的 3 组患者肌瘤供血动脉均出现收缩期峰值流速、平均血流速度、直径和血流量的减小,而阻力指数增大,与静滴前比较差异有统计学意义($P<0.05$);但 3 组患者缩宫素作用前后肌瘤供血动脉血流量变化量的比较差异无统计学意义($P>0.05$)。3 组患者均无不良反应出现。结论:缩宫素可以有效的减少肌瘤血供,0.12 U/min 持续静滴可能是超声消融子宫肌瘤治疗中的合适剂量。

【关键词】超声消融;子宫肌瘤;缩宫素;彩色多普勒

【中国图书分类法分类号】R737.33

【文献标志码】A

【收稿日期】2012-02-29

Dose-effect research on the effect of Oxytocin on vessels of uterine fibroids

LIU Zheng¹, CHEN Wenzhi², CHEN Jinyun¹, HU Liang¹, Zou Jianzhong¹, Wang Zhibiao¹

(1. College of Biomedical Engineering, State Key Laboratory of Ultrasound Engineering, Co-founded by Provincial Government and Ministry of Education, Chongqing Medical University; 2. Cancer Center, the Second Affiliated Hospital, Chongqing Medical University)

【Abstract】Objective: To compare the effectiveness of different dosages of Oxytocin on uterine fibroids vessels. Methods: Totally 120 patients with uterine leiomyomas were randomly divided into three groups. Oxytocin at concentrations of 0.12, 0.24 U/min and 0.36 U/min were infused respectively into patients in the three groups. Fibroid feeding arteries changes before and after the intravenous infusion of Oxytocin were observed by using color doppler ultrasound. The differences of arterial changes responding to the use of Oxytocin in all three groups were analyzed. Indicators of blood pressure, pulse, respiration and adverse events were recorded during the procedure and within 3 months of follow-up. Results: Peak systolic velocity, mean blood flow velocity, diameter and blood flow of the fibroid feeding arteries of patients in all three group were decreased, but resistance index was increased with statistical differences compared with that before the infusion ($P<0.05$). But there was no significant statistical difference of arterial changes before and after the intravenous infusion of Oxytocin among the three groups ($P>0.05$). No adverse event was observed in all patients. Conclusions: Oxytocin can reduce blood supply of the fibroids. 0.12 U/min Oxytocin intravenous infusion could be the most favorable dosage for ultrasound ablation in the treatment of uterine fibroids.

【Key words】ultrasound ablation; uterine fibroid; Oxytocin; color doppler

高强度聚焦超声消融技术是近些年发展起来的一项新技术,因其适形性好、创伤性小等优势,在子宫肌瘤临床治疗方面得到了快速的推广和发展^[1]。提高超声消融效率一直是临床研究的热点,因此缩宫素作为动态改变组织声环境的方法开始在超声消融子宫肌瘤治疗中应用^[2]。本研究比较不同剂量

缩宫素减少子宫肌瘤血供的差异,目的是为超声消融子宫肌瘤治疗中的缩宫素的剂量选择提供依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

自 2010 年 3 月至 2011 年 5 月在重庆医科大学附属第一医院经增强 MRI 确诊拟行超声消融治疗的子宫肌瘤患者 120 名。病人纳入标准:(1)诊断明确的单发肌壁间子宫肌瘤患者;(2)彩色多普勒超声可以清楚显示肌瘤者;(3)无高血压等心脑血管病史者。患者年龄 24~50 岁,平均(36 ± 5)岁。

作者介绍:刘 政(1980-),男,主治医师,硕士,

研究方向:肿瘤治疗学。

通信作者:陈文直,男,教授,Email:chenwz@cqmu.edu.cn。

基金项目:国家重点基础研究发展计划(973 计划)资助项目(编号:2011CB707901)。

肌瘤平均直径 6.1 cm(3.0~11.4 cm)。患者按照随机化区组方法分为 3 组;每组 40 名患者,病人年龄、肌瘤大小及位置均无组间差异。

1.2 仪器与药品

超声仪器使用 Philips HD3 彩色多普勒超声诊断仪,腹部凸阵探头,探头频率 3.5 MHz,深度范围 15 cm,灰阶增益 0 dB,动态范围 50 dB。彩色多普勒增益调节到 50 dB,脉冲多普勒增益 4~5 dB,取样容积 2~3 mm,声束与血流夹角小于 60°,缩宫素 10 U/支。

1.3 方法

二维超声清晰显示子宫肌瘤病变后,能量多普勒全面仔细观察肌瘤周边及内部血流信号,分别找到肌瘤周边、内部管径最粗大的供血动脉,测量管径,将取样容积置于动脉中央,采用脉冲多普勒测量相关血流参数,包括收缩期峰值(Peak systolic velocity,PSV)、平均血流速度(Mean velocity,Vmean)、阻力指数(Resistance index,RI)。静滴缩宫素,调节滴速为 30 滴/min,A 组、B 组、C 组剂量分别为:0.12、0.24、0.36 U/min。20 min 后在相同条件下测量以上所取周边、内部供血动脉管径及血流相关参数,整个超声测量过程中参数设定保持一致。整个研究过程中采用电子心电监护仪动态观察患者生命体征,每例患者均在静滴缩宫素前 1 min、静滴缩宫素后 10 min 和 20 min 分别记录收缩压、舒张压、平均动脉压、心率。并记录患者出现的不适反应。随访 3 个月,监测远期不良反应。通过血流量变化比较不同剂量缩宫素对血管作用的量效关系,血流量计算公式如下: $Q=\pi r^2 \times V$ 计算得出,其中 r 为血管半径,V 为平均血流速度。

1.4 统计学分析

采用 SAS 9.2 软件进行数据分析,经检验正态分布计量资料用均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示;非正态分布计量资料($M \pm Q$)表示,采用方差分析或 Wilcoxon 秩和检验等。 $P<0.05$ 有统计学意义。

2 结 果

2.1 静滴缩宫素后肌瘤能量多普勒变化情况

静脉滴注前:肌壁间肌瘤周边呈环状、半环状及短线状血流,内部可见点状、短线状、管状血流(图 1)。静脉滴注后:16%(19/120)肌瘤周边血供完全消失,84%(101/120)肌瘤周边血供减少;57%(68/120)肌瘤内部血供完全消失(图 2),43%(52/120)肌瘤内部血流减少。



图 1 静滴缩宫素前能量多普勒血流图
Fig.1 Power doppler flow imaging before intravenous infusion of Oxytocin

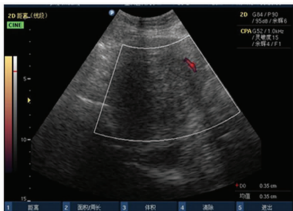


图 2 静滴缩宫素后能量多普勒血流图
Fig.2 Power doppler flow imaging after intravenous infusion of Oxytocin

2.2 3 组患者静滴缩宫素后肌瘤供血动脉的血流参数变化情况

在静滴缩宫素后,3 组患者肌瘤周边及内部供血动脉血流参数变化显著($P<0.05$),其中管径变小、阻力指数增大、血流速度降低和血流量减少。见表 1、2。

2.3 不同剂量组肌瘤供血动脉血流量变化量的比较

血流量变化随剂量大小不同而有差异,周边动脉血流量变化最大的是 B 组(0.24 U/min),内部动脉血流量变化最大的是 A 组(0.12 U/min);但 3 组患者肌瘤周边及内部供血动脉在静滴缩宫素前后血流量变化差异采用 Kruskal-Wallis 检验

表 1 周边动脉静滴缩宫素前后血流参数变化情况($M \pm Q$)

Tab.1 Changes in peripheral arterial blood flow parameters before and after intravenous infusion of Oxytocin($M \pm Q$)					
分组	PSV (cm/s)	Vmean (cm/s)	RI	管径 (cm)	血流量 (ml/s)
静滴前 A 组	37.96 ± 11.49	19.32 ± 8.43	0.62 ± 0.20	0.38 ± 0.12	1.98 ± 0.70
B 组	34.71 ± 10.45	20.31 ± 5.42	0.60 ± 0.16	0.38 ± 0.11	2.31 ± 0.88
C 组	37.94 ± 12.48	19.43 ± 7.42	0.62 ± 0.18	0.38 ± 0.12	2.07 ± 0.60
静滴后 A 组	27.20 ± 8.60	10.04 ± 5.08	0.98 ± 0.02	0.28 ± 0.14	0.57 ± 0.14
B 组	22.29 ± 9.62	8.96 ± 5.37	0.98 ± 0.01	0.27 ± 0.11	0.55 ± 0.12
C 组	28.86 ± 9.78	9.18 ± 5.74	0.98 ± 0.02	0.26 ± 0.13	0.53 ± 0.13

注:与静滴前血流量比较,A、B、C 组统计量 S 分别为:406、425.5、632.5,静滴后周边供血动脉血流量变化显著, $P<0.05$

表 2 内部动脉静滴缩宫素前后血流参数变化情况($M \pm Q$)

Tab.2 Changes in internal arterial blood flow parameters before and after intravenous infusion of Oxytocin($M \pm Q$)					
分组	PSV (cm/s)	Vmean (cm/s)	RI	管径 (cm)	血流量 (ml/s)
静滴前 A 组	22.98 ± 6.24	13.97 ± 3.06	0.55 ± 0.18	0.32 ± 0.10	1.12 ± 0.35
B 组	21.12 ± 5.28	13.43 ± 4.45	0.56 ± 0.17	0.31 ± 0.09	1.00 ± 0.20
C 组	21.98 ± 5.30	13.77 ± 3.65	0.56 ± 0.18	0.32 ± 0.09	1.10 ± 0.35
静滴后 A 组	5.60 ± 1.21	3.06 ± 0.56	0.99 ± 0.01	0.10 ± 0.03	0.28 ± 0.13
B 组	5.78 ± 1.35	3.14 ± 0.62	0.98 ± 0.02	0.12 ± 0.02	0.26 ± 0.11
C 组	5.14 ± 1.42	3.21 ± 0.65	0.98 ± 0.01	0.13 ± 0.02	0.29 ± 0.14

注:与静滴前血流量比较,A、B、C 组统计量 S 分别为:430.5、412、600.5,静滴后内部供血动脉血流量变化显著, $P<0.05$

分析,结果显示变化量差异 $P > 0.05$,统计学无意义,见图 3。

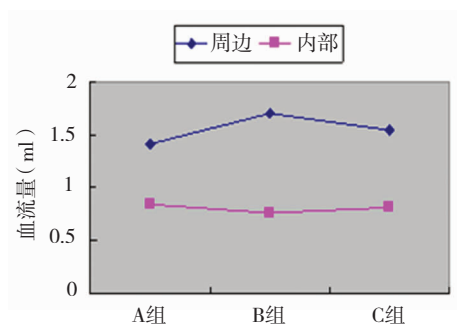


图 3 血流量变化与剂量关系

Fig.3 Relationship between blood supply changes and dosage changes

2.4 不良反应

监测患者收缩压、舒张压、平均动脉压、心率均稳定在正常范围。所有患者静滴缩宫素后 3 个月随访均未出现头晕、胸闷、恶心、呕吐及下腹部疼痛等不良反应。

3 讨论

缩宫素是一种含二硫键九肽的垂体后叶激素,自发现有促进子宫收缩的作用以来,主要被用于催产、引产、防止产后出血等产科领域中^[3]。自 1992 年缩宫素受体序列被报道,Richer 等^[4]学者证实缩宫素受体亦存在于非妊娠子宫,缩宫素在非妊娠时期也得到了运用。Wang 等^[5]学者在肌瘤剔除手术中以 0.04 U/min 静滴缩宫素,证明可以减少术中出血、缩短手术时间、减少并发症。孙立群等^[6]观察到缩宫素能引起子宫良性病变滋养血管频谱的变化。黄秀等^[2]证实缩宫素能明显降低超声消融治疗子宫肌瘤所需的能量,缩短治疗时间。

孙立群^[7]前期研究发现:子宫肌瘤滋养血管彩色像素面积减少率 0.12 U/min 剂量组明显高于 0.04 U/min 剂量组,因此在本文中缩宫素剂量在此基础上研究了更大剂量的量效关系。通过彩色多普勒超声可以测量肌瘤血供血流参数的优势,可以量化缩宫素使用前后子宫肌瘤血供血流量的变化。研究结果表明:静滴缩宫素后子宫肌瘤周边及内部供血动脉 RI 明显增大,管径变小,血流量减少;但 3 组之间血流量变化量并无明显差异,即以 0.12 U/min 缩宫素剂量持续静滴时已经能最大程度减少肌瘤血供,增加缩宫素剂量并不能进一步减少肌瘤血供。分析肌瘤血供减少的原因:一是缩宫素与子宫肌层中的受体结合,引起肌层收缩,机械性压迫肌瘤的滋养血管,使其发生形变、狭窄或痉挛甚至闭塞,造成肌瘤周边及内部血流减少。二是缩宫素与

肌瘤中的缩宫素受体结合,造成肌瘤血管被挤压或血管自身收缩。关于 3 组之间并无明显差异,我们认为主要原因是:缩宫素受体数量是有限的,当缩宫素达到一定剂量时,受体已经处于饱和状态。因此进一步增加缩宫素剂量,子宫肌瘤血供没有出现差异性变化。此前不少学者研究认为静滴使用缩宫素是比较安全的^[8],本试验不同剂量组均未观察到缩宫素存在不良反应,说明上述剂量范围内缩宫素使用是安全的。

总之,静滴缩宫素可以有效的减少肌瘤血供,以 0.12 U/min 静滴缩宫素就可以最大程度的减少肌瘤血供,因此它可能是超声消融子宫肌瘤中一种比较合适的剂量。但因缩宫素受体因受体内激素水平变化的影响,因此其剂量-效应关系仍需深入研究。

参 考 文 献

- [1] 黄晓云,李富梅,王虹,等.高强度聚焦超声治疗子宫肌瘤临床研究[J].中国实用医药,2009,4(2):90-91.
- [2] 黄秀,何敏,王智彪,等.缩宫素对超声消融治疗子宫肌瘤效果的影响[J].中华妇产科杂志,2011,46(6):412-415.
- [3] Huang X, He M, Wang Z B, et al. Effect of oxytocin on uterine fibroids treated by ultrasound ablation[J]. Chin J Obstet Gynecol, 2011, 46(6): 412-415.
- [4] Gimpl G, Fahrenholz F. The oxytocin receptor system: structure, function, and regulation[J]. Physiol Rev, 2001, 81(2): 629-683.
- [5] Richer O, Wardelmann E, Schneider C, et al. Extracorporeal perfusion of the Human uterus as an experimental model in gynaecology and reproductive medicine[J]. Hum Reprod, 2000, 15(6): 1235-1240.
- [6] Wang C J, Lee C L, Yuen L T, et al. Oxytocin infusion in laparoscopic myomectomy may decrease operative blood loss[J]. J Minim Invasive Gynecol, 2007, 14(2): 184-188.
- [7] 孙立群,邹建中,陈文直,等.缩宫素对子宫良性病变滋养血管频谱变化的超声观察[J].第三军医大学学报,2008,30(22):2100-2102.
- [8] Sun L Q, Zou J Z, Chen W Z, et al. Oxytocin caused nutrient artery wavement changes of myometrial lesions by ultrasound [J]. Acta Academiæ Medicinæ Militaris Tertiæ, 2008, 30(22): 2100-2102.
- [9] 孙立群.超声评价 HIFU 治疗子宫肌瘤相关血流灌注变化研究[D].重庆:重庆医科大学,2008.
- [10] Sun L Q. Ultrasound evaluation of HIFU in the treatment of uterine fibroids related changes in blood perfusion clinical study[D]. Chongqing: Chongqing Medical University, 2008.
- [11] Tita A T, Szychowski J M, Rouse D J, et al. Higher-dose oxytocin and hemorrhage after vaginal delivery: a randomized controlled trial[J]. Obstet Gynecol, 2012, 119(Pt2): 293-300.

(责任编辑:关蕴良)