

## 临床研究

DOI:10.13406/j.cnki.cyx.003165

# 团块状灰度变化减轻子宫良性疾病聚焦超声消融术中的远场不良反应

江 南, 陈 星, 周 崑, 马玉虹, 张 俊, 程 翔, 朱 辉

(重庆医科大学附属第二医院肿瘤治疗中心, 重庆 400030)

**【摘要】目的:**评估团块状灰度变化能否减轻子宫良性疾病聚焦超声消融术中的远场不良反应。**方法:**开展单中心回顾性临床观察研究, 纳入重庆医科大学附属第二医院行聚焦超声消融术的 40 例子宫良性疾病。比较团块状灰度变化出现前后, 在相同能量水平(最小不可耐受能量)下, 术中即刻骶尾部或臀部疼痛、放射痛、会阴部痛、肛门胀痛的发生率及不良反应程度。**结果:**在相同能量水平(最小不可耐受能量)下, 团块状灰度变化出现后术中即刻骶尾部或臀部疼痛、放射痛、会阴部痛、肛门胀痛的发生率及不良反应程度明显低于团块状灰度变化出现前( $P<0.05$ )。**结论:**团块状灰度变化能减轻子宫良性疾病聚焦超声消融术中的远场不良反应。

**【关键词】**聚焦超声消融术; 子宫良性疾病; 团块状灰度变化; 超声远场不良反应

**【中图分类号】**R737.33

**【文献标志码】**A

**【收稿日期】**2021-09-12

## Massive gray scale change benefits far-field adverse effects during focused ultrasound ablation in the treatment of benign uterine diseases

Jiang Nan, Chen Xing, Zhou Kun, Ma Yuhong, Zhang Jun, Cheng Xiang, Zhu Hui

(Clinical Center for Tumor Therapy, The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University)

**【Abstract】Objective:** To explore whether the massive gray scale change (MGSC) can benefit far-field adverse effects during focused ultrasound ablation (FUA) in the treatment of benign uterine diseases. **Methods:** In a single-center retrospective clinical observation study, 40 patients with benign uterine diseases were treated with FUA in The Second Affiliated Hospital of Chongqing Medical University. Before and after the occurrence of MGSC, the incidence of far-field adverse effects such as sacrococcygeal or hip pain, radiation pain, perineal pain, anal distension pain and the levels of adverse effects were compared under the same energy level (the lowest intolerant energy). **Results:** Under the same energy level (the lowest intolerant energy), the incidence of sacrococcygeal or hip pain, radiation pain, perineal pain, anal distension pain and the levels of adverse effects immediately after the occurrence of MGSC were significantly lower than those before the occurrence ( $P<0.05$ ). **Conclusion:** The MGSC can reduce far-field adverse effects during FUA in the treatment of benign uterine diseases.

**【Key words】**focused ultrasound ablation; benign uterine disease; massive gray scale change; ultrasonic far-field adverse effect

聚焦超声消融术能安全有效地消融子宫良性疾病<sup>[1-3]</sup>。聚焦超声消融术的远场不良反应包括骶尾部/臀部痛、下肢放射痛、会阴痛、肛门胀痛等<sup>[4-6]</sup>。

这些远场不良反应与肌瘤-骶尾骨界面声阻抗大, 超声在经过肌瘤-骶尾骨时, 声波发生反射、折射和散射, 刺激骶尾骨、骶筋膜和骶丛神经有关。肌瘤出现团块状灰度变化意味着肌瘤出现凝固性坏死, 能加大该处的软组织声阻抗, 导致通过的超声波反射、折射、散射增加, 到达骶尾骨的治疗超声衰减, 理论上能减轻此类远场不良反应。

作者介绍: 江 南, Email: yingxin9394@126.com,

研究方向: 肿瘤学。

通信作者: 陈 星, Email: 414385997@qq.com。

优先出版: <https://kns.cnki.net/kcms/detail//50.1046.R.20230218.1850.004.html>

(2023-02-21)

## 1 资料与方法

### 1.1 研究对象

回顾性分析 2017 年 10 月至 2018 年 12 月在重庆医科大学附属第二医院接受聚焦超声消融的 84 例子宫良性疾病, 纳入 40 例, 其中子宫肌瘤 30 例, 子宫腺肌病 10 例, 见表 1。纳入标准: 年龄  $\geq 18$  岁, 且绝经前; 子宫良性疾病; 术中能正常交流; 术中有团块状灰度变化; 术中有聚焦超声消融相关远场不良反应。排除标准: 怀疑或确诊为子宫恶性肿瘤; 盆腔炎急性发作期; 有腹部放疗史; 有语言交流障碍; 术中无团块状灰度变化; 术中无聚焦超声消融相关远场不良反应。所有纳入患者均签署知情同意书。

表 1 患者及病灶基线指标表

基线指标	数据
病例总数	40
年龄/岁	39.05 $\pm$ 6.32
子宫位置(前位/中位/后位)	22/9/9
病灶位置(前壁/后壁/侧壁/宫底)	18/11/4/7
病灶体积/cm <sup>3</sup>	88.56(52.46, 144.81)
病种(子宫肌瘤/子宫腺肌病)	30/10

### 1.2 镇静镇痛方案

本研究中所有的治疗均在镇静镇痛方式下进行。镇静效果按 Ramsy 标准评估(表 2), 3~4 级符合聚焦超声消融术的要求<sup>[7]</sup>。根据患者主观感觉进行疼痛 NRS 评分<sup>[8]</sup>, NRS 评分为 0~3 分为可耐受不良反应,  $\geq 4$  分为不可耐受的不良反应(下肢放射痛除外, 任何下肢放射痛均视为不可耐受的不良反应), 见表 3。

表 2 Ramsy 标准表

分级	镇静程度
1	个别患者焦虑不安
2	清醒, 安静合作
3	安静, 仅对指令有反应
4	入睡, 对高声反应活跃, 对轻扣眉间和声反应灵敏
5	入睡, 对轻扣眉间和声反应迟钝
6	深睡或意识消失, 处于麻醉状态

表 3 不良反应分级表

NRS 评分	疼痛程度	不良反应分级
0	无痛	可耐受不良反应
1~3	轻度疼痛	可耐受不良反应
4~6	中度疼痛, 不能忍受	不可耐受不良反应
7~10	重度疼痛, 不能忍受	不可耐受不良反应

### 1.3 治疗过程

治疗前患者皮肤准备, 脱脂脱气, 留置尿管, 俯卧位于治疗床上, 患者腹壁皮肤接触脱气水, 适度充盈膀胱, 在治疗头和腹壁间调整推挤水囊大小及位置, 术中采取  $\theta=90^\circ$ , 在病灶中心层面安全区域单点进行治疗, 从 100 W/2 s(定义为  $W_1$ : 初始能量)开始, 如患者能耐受, 将能量逐渐上调(50 W/次), 直至患者出现不可耐受的不良反应, 记录此时的不良反应及其评分、能量(定义为  $W_n$ : 最小不可耐受能量), 随即将能量降至前一水平, 即  $W_{n-1}$ (定义为可耐受的最大限度)进行治疗。

如果以  $W_{n-1}$  治疗后出现团块状灰度变化, 则将能量再次上调至  $W_n$ , 记录患者此时的不良反应及评分。此时, 如未发生不可耐受的不良反应, 则以  $W_n$  继续治疗; 如果再次发生不可耐受的不良反应, 则重新调整为  $W_{n-1}$  治疗, 直至灰度变化覆盖整个肌瘤后结束治疗。治疗过程中, 如出现下肢放射痛, 则立即停止该处治疗, 并更换治疗靶点。

### 1.4 统计学处理

采用 SPSS 28.0 软件进行数据整理和统计分析。正态分布的计量资料以均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示, 非正态分布的计量资料以  $M_d(P_{25}, P_{75})$  表示, 计数资料以率表示。采用卡方检验。检验水准  $\alpha=0.05$ 。

## 2 结果

### 2.1 相同能量水平( $W_n$ )照射下, 团块状灰度变化前后不良反应发生率

团块状灰度变化出现后的术中即刻骶尾或臀部疼痛、放射痛、会阴痛、肛门胀痛发生率明显低于团块状灰度变化出现前( $P<0.05$ ), 见表 4。

表 4 团块状灰度变化前后不良反应发生率(n, %)

研究对象	团块状灰度变化出现前 (n=40)	团块状灰度变化出现后 (n=40)	P 值	$\chi^2$ 值
骶尾部或臀部痛	12(30.0)	4(10.0)	0.025	5.000
下肢放射痛	10(25.0)	3(7.5)	0.034	4.501
会阴痛	10(25.0)	2(5.0)	0.012	6.275
肛门胀痛	8(20.0)	1(2.5)	0.029 <sup>a</sup>	
治疗区疼痛	0(0.0)	0(0.0)		
皮肤烫伤	0(0.0)	0(0.0)		

注: a, Fisher 确切概率法

## 2.2 相同能量水平( $W_n$ )辐照下,团块状灰度变化前后不良反应程度

团块状灰度变化出现前术中骶尾或臀部疼痛 NRS 评分 4~6 分占 25.0% (10/40), 7 分及以上占 5.0% (2/40), 团块状灰度变化出现后术中骶尾或臀部疼痛 NRS 评分 1~3 分占 7.5% (3/40), 4~6 分占 2.5% (1/40), 无 7 分及以上不良反应; 团块状灰度变化出现前术中放射痛 NRS 评分 1~3 分占 20.0% (8/40), 4~6 分占 5.0% (2/40), 团块状灰度变化出现后术中放射痛 NRS 评分 1~3 分占 7.5% (3/40), 无 4 分及以上不良反应; 团块状灰度变化出现前术中会阴痛 NRS 评分 4~6 分占 2.5% (10/40), 团块状灰度变化出现后, 术中会阴痛有 2 例, NRS 评分均为 2 分; 团块状灰度变化出现前肛门胀痛 NRS 评分 4~6 分占 20.0% (8/40), 团块状灰度变化出现后有 1 例肛门胀痛, NRS 评分为 3 分。团块状灰度变化后, 即刻不良反应程度明显低于团块状灰度变化前, 见表 5。

表 5 团块状灰度变化前后不良反应程度(n, %)

研究对象	团块状灰度变化 出现前(n=40)	团块状灰度变化 出现后(n=40)	P 值	$\chi^2$ 值
可耐受的不良 反应	0(0.0)	6(15.0)	0.026 <sup>a</sup>	
不可耐受的不良 反应	40(100.0)	4(10.0)	<0.001	65.455

注: a, Fisher 确切概率法

## 2.3 术后 1 d 及术后 1 个月不良反应

术后 1 d 不良反应发生率依次为: 骶尾部或臀部痛 (15.0%)、治疗区疼痛 (10.0%)、阴道流血 (2.5%), 其 SIR 分级均为 A 级, 无下肢放射痛、会阴痛、肛门胀痛、皮肤损伤、肠道损伤等不良反应; 术后 1 个月随访, 40 例患者均无骶尾部或臀部痛、治疗区痛等不良反应, 见表 6。

表 6 术后 1 d 及术后 1 个月不良反应发生率(n, %)

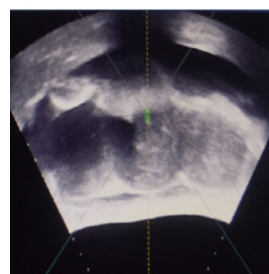
不良反应	术后 1 d(n=40)	术后 1 个月(n=40)
骶尾部或臀部痛	6(15.0)	0(0.0)
放射痛	0(0.0)	0(0.0)
会阴疼痛	0(0.0)	0(0.0)
肛门胀痛	0(0.0)	0(0.0)
治疗区疼痛	4(10.0)	0(0.0)
皮肤损伤	0(0.0)	0(0.0)
肠道损伤	0(0.0)	0(0.0)
阴道流血	1(2.5)	0(0.0)

## 2.4 术中参数及疗效

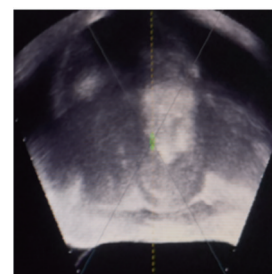
40 例患者中位即刻消融体积为 63.45 cm<sup>3</sup>, 即刻消融率超过 70%, 见表 7、图 1、图 2。

表 7 术中参数及疗效

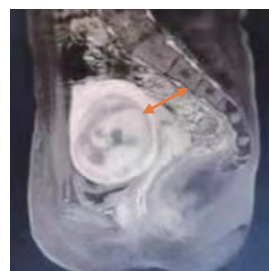
治疗参数	数据
平均能量/W	330.48 ± 38.32
最小不可耐受能量/W	400(350, 400)
治疗时间/s	462.50(281.25, 663.00)
总能量/kJ	154.89(90.35, 236.82)
EEF/(kJ·cm <sup>-3</sup> )	1.69(1.19, 2.95)
消融体积/cm <sup>3</sup>	63.45(35.88, 105.33)
消融率/%	83.25(59.65, 94.28)



A. HIFU 术中团块状灰度变化



B. HIFU 术中团块状灰度变化



C. HIFU 术前盆腔 MRI 增强



D. HIFU 术后 1 d 盆腔 MRI 增强

显示肌瘤血供丰富

显示肌瘤消融满意

注: 箭头显示肌瘤深面距骶尾部距离 4 cm

图 1 肌壁间子宫肌瘤



A. HIFU 术前盆腔 MRI 增强显

示肌瘤血供丰富



B. HIFU 术后 1 d 盆腔 MRI 增强

显示肌瘤消融满意

注: 箭头显示肌瘤深面距骶尾部距离 2 cm

图 2 肌壁间肌瘤

## 3 讨论

目前涉及减轻聚焦超声远场不良反应的研究

有:①增加子宫肌瘤内的声阻抗,如肌瘤内注射碘油或无水酒精<sup>[9]</sup>,但局部注射碘油、无水酒精有过敏、感染、疼痛、出血等风险。②增加治疗超声波到达骶尾骨的距离,如倾斜式声束投照<sup>[10]</sup>,但倾斜式声束投照可能导致超声焦距不足以消融深面肌瘤。采用有效方法既能减轻超声远场不良反应,又不增加患者痛苦和影响深面肌瘤的消融,是研究者们一直探寻的目标。

本研究中,在  $W_n$  辐照下,团块状灰度变化出现前即刻超声远场不良反应的发生率为 100%,团块状灰度变化后即刻超声远场不良反应发生率为 25.0%,有明显差异,分析其原因:团块状灰度变化的出现意味着肌瘤出现凝固性坏死,肌瘤内的声阻抗增加,超声波在经过高声阻抗肌瘤-子宫界面时,其反射、折射、散射明显增加,导致到达骶尾部的超声减少,从而导致对骶尾骨、骶丛神经刺激减少。本研究中,在团块状灰度变化出现前,所有不良反应均为不可耐受不良反应,按治疗方案,随即降低治疗能量,使患者能够耐受聚焦超声消融治疗;在团块状灰度变化出现后,再次升高治疗能量恢复为  $W_n$ ,有 1 例患者仍有 NRS 评分 4 分的骶尾部或臀部疼痛,有 3 例患者仍有放射痛,其余患者均无不可耐受不良反应,发生不可耐受聚焦超声远场不良反应的患者显著减少,说明团块状灰度变化能够减少到达骶尾部的治疗超声波,有利于减轻聚焦超声远场不良反应。分析仍然发生 4 例不可耐受的不良反应的病例,此 4 例患者焦点距离骶尾部的距离均  $<3 \text{ cm}^{[11-14]}$ ,导致聚集超声远场能量在骶尾部沉积仍然较多,对于此类患者,是否有可能通过某种方法快速增加团块状灰度变化的体积进一步增加声衰减,以达到减轻超声远场不良反应的目的,值得进一步研究。

本研究排除了 HIFU 术中有团块状灰度变化但无聚焦超声远场不良反应的患者。本研究使用的聚焦超声消融设备的治疗能量参数范围为 100~400 W,存在输出能量上限。这部分患者在现有治疗能量范围内没有出现远场不良反应,说明这些患者在术中的治疗超声波能量不足以引起聚焦超声远场不良反应。如果聚焦超声消融设备有更高的

能量输出水平,则有可能产生可观察的远场不良反应,但在本研究中并不适合纳入观察评估。

本研究结果证实,团块状灰度变化能减轻聚焦超声消融子宫良性疾病的远场不良反应,且不会增加治疗区疼痛、皮肤烫痛等近场不良反应。根据本研究的结果,临床上通过改变声环境<sup>[15-16]</sup>,加快团块状灰度变化的出现,减轻远场不良反应可能是可行的临床新策略。超声造影剂的应用也许是加快团块状灰度变化出现最优方案,其原因有:①出现团块状灰度变化的时间最短:Cheng C 等<sup>[17]</sup>的研究中,声诺维出现团块状灰度变化的时间为  $6(1\sim 713)\text{s}$ ;张睿等<sup>[18]</sup>的研究中,无水酒精出现团块状灰度变化的时间为  $(165.77 \pm 77.10) \text{ s}$ ,缩宫素联合无水酒精出现团块状灰度变化的时间为  $(150.70 \pm 57.51) \text{ s}$ 。②超声造影剂虽然也有可能提高声通道内皮肤等组织损伤的风险,但根据既往多项研究,超声造影剂组较对照组术中、术后不良反应无明显差异<sup>[19]</sup>。局部注射无水酒精或碘化油有感染、疼痛、出血、损伤邻近组织器官等相关风险,缩宫素可能导致患者出现心前区疼痛、胸闷、胃部不适、颜面潮红、头晕、头痛、焦虑。

综上所述,团块状灰度变化的出现能减轻聚焦超声消融子宫良性疾病的远场不良反应,随访 1 个月无不良反应。超声造影剂的应用也许是加快团块状灰度变化、减轻远场不良反应的优选方案。本研究的不足在于:单中心回顾性研究,纳入病例较少;有待深入研究评估发生团块状灰度变化的规律性及影响因素。

## 参 考 文 献

- [1] Chang CT, Jeng CJ, Long CY, et al. High-intensity focused ultrasound treatment for large and small solitary uterine fibroids[J]. Int J Hyperther, 2022, 39(1): 485-489.
- [2] Yan L, Huang HM, Lin JW, et al. High-intensity focused ultrasound treatment for symptomatic uterine fibroids: a systematic review and meta-analysis[J]. Int J Hyperther, 2022, 39(1): 230-238.
- [3] Li XL, Zhu XG, He SL, et al. High-intensity focused ultrasound in the management of adenomyosis: long-term results from a single center [J]. Int J Hyperther, 2021, 38(1): 241-247.
- [4] 何玉春, 罗 爽, 黄国华, 等. 聚焦超声消融治疗子宫良性疾病

- 不良反应分析[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2020, 36(3): 272-275.
- He YC, Luo S, Huang GH, et al. Adverse effect analysis of focused ultrasound ablation in the treatment of benign uterine diseases[J]. Chin J Pract Gynecol Obstet, 2020, 36(3): 272-275.
- [5] Wang JQ, Zhang L, Zhang J, et al. Clinical usefulness of the microbubble contrast agent SonoVue in enhancing the effects of high-intensity focused ultrasound for the treatment of adenomyosis[J]. J Ultrasound Med, 2018, 37(12): 2811-2819.
- [6] Liu Y, Zhang WW, He M, et al. Adverse effect analysis of high-intensity focused ultrasound in the treatment of benign uterine diseases[J]. Int J Hyperthermia, 2018, 35(1): 56-61.
- [7] 冉隆青, 魏安宁, 刘怀清, 等. 镇静镇痛方案用于高强度聚焦超声治疗子宫肌瘤的临床研究[J]. 中国医刊, 2013, 48(12): 45-47.
- Ran LQ, Wei AN, Liu HQ, et al. The protocol for sedation and analgesia in treatment of uterine fibroids by HIFU: a clinical study[J]. Chin J Med, 2013, 48(12): 45-47.
- [8] 万丽, 赵晴, 陈军, 等. 疼痛评估量表应用的中国专家共识(2020版)[J]. 中华疼痛学杂志, 2020, 16(3): 177-187.
- Wan L, Zhao Q, Chen J, et al. Expert consensus on the application of pain evaluation questionnaires in China (2020)[J]. Chin J Painol, 2020, 16(3): 177-187.
- [9] 祝宝让, 李静, 盖绿华, 等. 经皮无水乙醇+碘油注射联合超声消融治疗子宫肌瘤[J]. 中国介入影像与治疗学, 2015, 12(7): 395-398.
- Zhu BR, Li J, Gai LH, et al. Percutaneous ethanol + lipiodol injection combined with high intensity focused ultrasound in treatment of uterine fibroids[J]. Chin J Interv Imaging Ther, 2015, 12(7): 395-398.
- [10] 胡亮, 陈文直, 陈锦云, 等. 超声消融邻近骶尾部子宫肌瘤的临床策略及其安全性的随机对照研究[J]. 重庆医科大学学报, 2012, 37(1): 75-78.
- Hu L, Chen WZ, Chen JY, et al. Clinical strategy on ultrasound ablation for uterine fibroids close to sacrococcyx and its safety: a randomized controlled trial[J]. J Chongqing Med Univ, 2012, 37(1): 75-78.
- [11] Li DD, Gong CM, Bai J, et al. Analysis of magnetic resonance signal intensity changes in the sacrococcygeal region of patients with uterine fibroids treated with high intensity focused ultrasound ablation[J]. Int J Hyperthermia, 2020, 37(1): 404-413.
- [12] Zhang YJ, Xiao ZB, Lv FR, et al. MRI evaluation of endopelvic fascial swelling and analysis of influencing factors in patients with uterine fibroids after high-intensity focused ultrasound ablation[J]. Int J Hyperthermia, 2020, 37(1): 175-181.
- [13] 张雅姣, 肖智博, 吕富荣, 等. 子宫肌瘤 HIFU 术后骶骨 MR 异常信号的影响因素研究[J]. 介入放射学杂志, 2019, 28(11): 1066-1070.
- Zhang YJ, Xiao ZB, Lü FR, et al. The influencing factors of sacrum abnormal MR signal occurring after HIFU for uterine fibroids[J]. J Interv Radiol, 2019, 28(11): 1066-1070.
- [14] 郑安琪, 陈锦云, 肖智博, 等. 邻近骶尾部子宫肌瘤超声消融后周围组织损伤的 MRI 评价[J]. 中国医学影像学杂志, 2021, 29(5): 493-497, 502.
- Zheng AQ, Chen JY, Xiao ZB, et al. MRI evaluation of surrounding tissue damages after ultrasonic ablation of uterine fibroids adjacent to the sacrococcyx[J]. Chin J Med Imaging, 2021, 29(5): 493-497, 502.
- [15] 唐瑞遥, 陈锦云. 改变组织声环境增效高强度聚焦超声方法研究进展[J]. 现代医药卫生, 2015, 31(11): 1635-1637.
- Tang RY, Chen JY. Research of improving tissue acoustic environment to enhance effect of high intensity focused ultrasound[J]. J Mod Med Heal, 2015, 31(11): 1635-1637.
- [16] Huang LH, Zhou K, Zhang J, et al. Efficacy and safety of high-intensity focused ultrasound ablation for hepatocellular carcinoma by changing the acoustic environment: microbubble contrast agent (SonoVue) and transcatheter arterial chemoembolization[J]. Int J Hyperthermia, 2019, 36(1): 244-252.
- [17] Cheng C, Xiao Z, Huang G, et al. Enhancing ablation effects of a microbubble contrast agent on high-intensity focused ultrasound: an experimental and clinical study[J]. BJOG, 2017, 124(Suppl 3): 78-86.
- [18] 张睿, 张义彬, 马纪江, 等. 探讨缩宫素在高强度聚焦超声结合超声引导下瘤内无水乙醇注射治疗子宫肌瘤时的应用价值[C]//中国超声医学工程学会第三届全国介入超声医学学术会议论文集, 2015: 153-154.
- Zhang R, Zhang YB, Ma JJ, et al. To explore the application value of oxytocin in the treatment of hystero myoma by high intensity focused ultrasound combined with ultrasound-guided intratumoral absolute ethanol injection[C]//Proceedings of the third National Academic Conference on interventional ultrasound medicine of Chinese society of ultrasonic medical engineering, 2015: 153-154.
- [19] Chen Y, Jiang J, Zeng YH, et al. Effects of a microbubble ultrasound contrast agent on high-intensity focused ultrasound for uterine fibroids: a randomised controlled trial[J]. Int J Hyperth, 2018, 34(8): 1311-1315.

(责任编辑:唐秋姗)