

论著·临床研究 doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.16.028

网络首发 http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20190614.0906.010.html(2019-06-14)

高强度聚焦超声治疗子宫肌瘤患者对肾功能的临床观察

岳燕¹,张炼¹,陈樑^{2△}

(1. 重庆医科大学超声医疗国家工程研究中心 401121;2. 四川省德阳市人民医院妇科 618000)

[摘要] **目的** 观察子宫肌瘤患者在接受高强度聚焦超声(HIFU)治疗后肾功能的变化情况。**方法** 选择确诊的 400 例子宫肌瘤患者,利用超声引导的 HIFU 肿瘤治疗系统对其进行治疗,比较患者治疗前 1 d 和治疗后第 1 天清晨血尿素、血肌酐的变化。**结果** 400 例子宫肌瘤患者 HIFU 治疗后复查血肌酐未提示急性肾损伤的发生,较治疗前未见明显差异;血尿素较治疗前明显降低($P=0.000$),考虑与 HIFU 治疗前的肠道准备所致的摄入量减少有关。**结论** 通过对子宫肌瘤患者 HIFU 治疗前、后肾功能的监测表明,HIFU 治疗子宫肌瘤对患者的肾功能无明显损害,是一种安全的治疗方法。

[关键词] 子宫肌瘤切除术;高强度聚焦超声;超声检查,多普勒,彩色;急性肾损伤**[中图分类号]** R711.74 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2019)16-2811-03

Clinical observation of high intensity focused ultrasound in the treatment of renal function in patients with uterine fibroids

YUE Yan¹,ZHANG Lian¹,CHEN Liang^{2△}

(1. National Engineering Research Center of Ultrasound Medical, Chongqing Medical University, Chongqing 401121, China; 2. Department of Gynecology, Deyang People's Hospital, Deyang, Sichuan 618000, China)

[Abstract] **Objective** To observe the changes of renal function in patients with uterine fibroids after receiving high-intensity focused ultrasound (HIFU). **Methods** A total of 400 patients with uterine fibroids treated with HIFU were retrospectively reviewed. The values of blood urea and serum creatinine 1 day before treatment and 1 day after treatment were compared. **Results** All patients with uterine fibroids after HIFU treatment did not show the occurrence of acute kidney injury. No patients developed symptoms such as dysuria and oliguria. There was no significant difference in serum creatinine between before and after HIFU treatment. Blood urea was significantly lower than before treatment ($P=0.000$), which was related to the decrease of intake of intestinal preparation before HIFU treatment. **Conclusion** HIFU treatment of uterine fibroids has no obvious damage to the renal function of patients, and it is of safe treatment.

[Key words] uterine myomectomy; high intensity focused ultrasound; ultrasonography, doppler, color; acute kidney injury

高强度聚焦超声(HIFU)消融是一种新的非侵入性治疗子宫肌瘤的方法。其原理是利用超声波在人体组织中的良好穿透性,将体外发射的超声波聚焦于体内靶点,通过热效应、空化效应、机械效应作用,使子宫肌瘤坏死,坏死的子宫肌瘤经周围组织吸收,逐渐缩小,甚至消失^[1]。由于 HIFU 治疗具有创伤小、无放射性、治疗后患者恢复快及可重复性治疗等优势,已经越来越广泛地用于子宫肌瘤的治疗^[2-3]。尽管 HIFU 治疗后,坏死的子宫肌瘤组织被周围组织缓慢吸收,不会加重肾脏的负担,但由于 HIFU 治疗前患者需要进行饮食及肠道准备,患者摄入量减少,可能导致肾血流量不足;HIFU 治疗前、后使用的药物,尤其非甾体抗炎药的使用,以及 HIFU 治疗前、后超声造影剂的使用均可能引起肾功能的改变,但目前有

关 HIFU 治疗后患者肾功能变化的研究尚不多。本研究拟通过监测子宫肌瘤患者 HIFU 治疗前、后血尿素、血肌酐的变化,观察 HIFU 治疗对子宫肌瘤患者肾功能的影响。

1 资料与方法

1.1 一般资料 本研究回顾性分析了 2017 年 1 月至 2018 年 10 月经病史、实验室及影像学检查确诊为子宫肌瘤并在四川省德阳市人民医院妇科接受了 HIFU 治疗的 400 例患者。HIFU 治疗纳入标准:(1)诊断明确的子宫肌瘤患者;(2)均有子宫肌瘤相关症状;(3)自愿接受 HIFU 治疗并同意接受核磁共振(MRI)检查;(4)术中能和医护人员流畅地交流。排除标准:有长期高血压、糖尿病、严重贫血、结缔组织疾病、肾小球肾炎、肾病综合征等病史的患者及治疗前肾功能

明显异常的患者、对超声造影剂过敏的患者。患者平均年龄(42.7±5.8)岁。400 例子宫肌瘤患者中单发性子宫肌瘤患者 277 例,多发性子宫肌瘤患者 123 例。肌瘤总数 591 个,其中黏膜下肌瘤 82 个,肌壁间肌瘤 218 个,浆膜下肌瘤 291 个;前壁肌瘤 231 个,后壁肌瘤 170 个,侧壁肌瘤 143 个,宫底肌瘤 47 个。肌瘤直径中位数为 4.7 cm。所有患者在 HIFU 治疗前均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 治疗前准备 HIFU 治疗前常规行盆腔 MRI 检查以明确肌瘤个数、位置及大小。治疗前 3 天行肠道准备,包括饮食、导泻及灌肠。具体如下:治疗前 3 d 进清淡少渣饮食,治疗前 2 d 进流食,治疗前 1 d 进食汤水。治疗前 1 d 下午 17:00 将 150 g 复方聚乙二醇电解质散兑于 2 000 mL 温水中导泻。治疗前 1 d 晚上及治疗当天清晨行清洁灌肠各 2 次。治疗前常规腹部皮肤备皮、乙醇脱脂、脱气,导尿并留置尿管。

1.2.2 HIFU 治疗 采用重庆海扶医疗科技股份有限公司生产的 JC200D 型 HIFU 肿瘤治疗系统。超声换能器频率 1.035 MHz,直径 220 mm,焦距 150 mm,焦域形态呈椭球体,长轴 8 mm,短轴 3 mm。机载定位及监控超声设备采用 Esaote Mylab70 彩色多普勒超声诊断仪,探头型号 CA430,频率 3.5 MHz。患者取俯卧位,治疗区皮肤浸泡在脱气水中,根据声通道需要适度充盈膀胱,在治疗头与皮肤之间置脱气水囊将肠管推出声通道。治疗在镇静、镇痛条件下进行,根据患者体质量计算药物推注剂量,芬太尼 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 缓慢静脉推注,5 min 后给予咪达唑仑 0.03 mg/kg 缓慢静脉推注。30~40 min 追加 1 次芬太尼和咪达唑仑,其中咪达唑仑 1 次治疗的最大用量不超过 0.15 mg/kg。治疗中患者理想的镇静深度为 3~4 级,即保持安静入睡状态,但对口头指令和轻微触摸反应灵敏,能及时准确地表达治疗中的不适。术中需要密切观察患者的呼吸频率、心率、血压及血氧饱和度,避免呼吸抑制的发生。术中辅助 80 U 缩宫素加入 500 mL 的 0.9% 生理盐水中,滴速为 30~40 滴/min。

1.2.3 血尿素、血肌酐的测定 HIFU 治疗前 1 d 及治疗后第 1 天清晨采集空腹静脉血清(0.1 mg 肝素抗凝 1 mL 血液)测定血尿素、血肌酐值。血尿素采用迈克生物股份有限公司的尿素测定试剂盒(尿素酶-谷氨酸脱氢酶法)测定;血肌酐采用日本和光纯药工业株式会社的肌酐(酶法)测定试剂盒测定。

1.2.4 超声造影 HIFU 治疗前、后均行超声造影检查。将 25 mg 瓶装的造影剂冻干粉(SonoVue, Bracco Suisse SA)加入 5 mL 的 0.9% 生理盐水,用力振摇 20 s 后形成乳白色微泡混悬液。静脉推注超声造影剂前,先静脉推注 5 mg 地塞米松,以预防超声造影剂可能引起的过敏反应^[4]。超声造影剂每次用量 1.5~2.0 mL,快速推注造影剂后,立即给予 5 mL 0.9% 生理盐水冲管。连续、动态观察肌瘤病灶内造

影剂的灌注及变化情况。通过术后超声造影明确子宫肌瘤的消融效果以结束治疗^[5]。术后第 1 天常规复查增强 MRI 测量子宫肌瘤的消融率(消融率=术后肌瘤无强化体积/术后肌瘤体积)。

1.3 统计学处理 采用 SPSS22.0 软件分析数据。非正态分布的计量资料用中位数(四分位间距)[$M(P_{25}, P_{75})$]表示,正态分布的计量资料用 $\bar{x}\pm s$ 表示。HIFU 治疗前、后血尿素、血肌酐值的比较,采用 Mann-Whitney 检验进行分析。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HIFU 治疗结果 HIFU 辐照功率 400.0 W,治疗时间中位数为 71.5(48.0,98.0)min,辐照时间中位数为 536.5(350.0,850.8)s,治疗强度中位数为 479.5(410.0,573.8)s/h,辐照总剂量中位数为 213 000.0(140 000.0,340 187.5)J。术后 MRI 肌瘤体积中位数为 37.4(13.2,74.1) cm^3 ,术后 MRI 显示肌瘤无强化体积中位数为 31.9(11.2,66.1) cm^3 ,子宫肌瘤消融率中位数为 93.2%(86.2%,96.7%)。

2.2 HIFU 治疗前、后血尿素、血肌酐的比较 HIFU 治疗前、后血尿素均值分别为(4.31±1.13)、(3.33±1.14)mmol/L,血尿素术后较术前显著降低($P=0.000$)。HIFU 治疗前、后血肌酐分别为(53.32±8.03)、(54.37±8.15) $\mu\text{mol}/\text{L}$,血肌酐术前术后差异无统计学意义($P>0.05$)。

2.3 不良反应 HIFU 治疗过程中有 51 例(12.8%)患者出现下肢放射痛,255 例(63.8%)患者出现骶尾部胀痛,236 例(59.0%)患者出现下腹部皮肤烫,252 例(63.0%)患者出现治疗区疼痛,术中通过调整治疗焦点的位置,控制治疗节奏,定时休息皮肤,上述各种不良反应均可得到缓解。HIFU 治疗后 2 例患者出现腹壁水泡,18 例患者出现下肢放射痛,1 例患者出现尿潴留,1 例患者出现发热。按美国介入放射学会(SIR)不良反应分级^[6],均为 A、B 级。所有患者经过积极对症处理后,无严重不良后果发生。无 1 例患者出现少尿、排尿困难等症状。

3 讨论

许多研究证实 HIFU 能安全有效地用于子宫肌瘤的治疗,在肌瘤体积消融率大于 70% 时,肌瘤 2 年平均缩小率达 78%^[7-9]。本研究比较了 400 例子宫肌瘤患者 HIFU 治疗前、后的血尿素、血肌酐值,400 例子宫肌瘤患者 HIFU 治疗后血肌酐值均未超过正常范围,患者无少尿、排尿困难等不适。根据 2012 年改善全球肾脏病预后组织(KDIGO)提出的成人急性肾损伤(AKI)诊断标准^[10]:48 h 内血肌酐水平增加大于或等于 26 $\mu\text{mol}/\text{L}$ 或 7 d 内血肌酐水平增加超过基线值 1.5 倍;或超过 6 h 以上尿量 $<0.5 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 。本研究中所有患者 HIFU 治疗后均未出现血肌酐值的明显升高,表明子宫肌瘤经 HIFU 治疗后出现凝固性坏死,坏死的肌瘤组织吸收缓慢,不会加重肾脏负

担,肾功能未出现明显损害。

HIFU 治疗前患者血尿素尽管在正常范围,但显著高于治疗后,可能因 HIFU 治疗前的肠道准备导致患者摄入量减少,血容量不足,影响肾脏血流灌注。HIFU 治疗后患者很快恢复正常饮食,补足血容量,因此出现血尿素下降。

HIFU 治疗后,坏死的肌瘤组织逐渐被周围组织吸收,不会出现因大量坏死组织入血,导致肾功能衰竭。CHENG 等^[11]报道了 2 例子宫肌瘤患者分别于 HIFU 治疗后的第 2 天和第 5 天出现 AKI,表现为腹胀、少尿及全身水肿,血肌酐明显升高。其中 1 例患者有长达 10 年以上的高血压病史;另 1 例患者有长达 6 年的头痛病史,长期口服非甾体抗炎药。2 例患者术后血肌酐分别升高至 525.4 $\mu\text{mol/L}$ 、520 $\mu\text{mol/L}$ 。该 2 例患者经过 2 周的肾脏替代治疗(CRRT)后,肾功能及尿量恢复正常出院。笔者认为过去的 10 年时间里,HIFU 治疗在未使用超声造影剂的情况下,从未发生过急性肾损伤的病例。该 2 例子宫肌瘤患者术中均使用了超声造影剂,故考虑急性肾损伤的发生可能与超声造影剂有关。结合病史分析,该 2 例子宫肌瘤患者均有发生急性肾损伤性的潜在危险因素,其中高血压可因肾小动脉血管收缩、肾内炎症反应、局部氧化应激和肾素-血管紧张素系统肾内激活^[12]进而引起肾脏损害。非甾体抗炎药对环氧合酶的抑制使肾脏前列腺素合成减少,削弱了其扩张肾血管、调节肾血流量及肾小球滤过率的作用,是其发生 AKI 性的主要机制^[13]。LIPWORTH 等^[14]报道了在 AKI 的幸存者中非甾体抗炎药的使用率较高。1 项针对亚洲人群的研究表明非甾体抗炎药的近期服用者较既往服用者发生 AKI 的风险增加,而且非甾体抗炎药服用时间越长,服用剂量越大,发生 AKI 的风险越高^[15]。

本研究中 400 例子宫肌瘤患者 HIFU 治疗后均无 AKI 的发生。所有患者 HIFU 治疗前肠道准备时均注意静脉补液,保证血容量充足及肾脏的有效血流灌注;术前积极纠正贫血,减少肾脏损害的危险因素;HIFU 治疗后不再给予非甾体抗炎药常规止痛,尽量避免使用肾毒性药物。但本研究的样本量较小,且将长期高血压、糖尿病、严重贫血及术中未使用超声造影剂的患者排除在外;同时只比较了 HIFU 治疗后第 1 天清晨的血尿素及血肌酐值,无术后更长时间的肾功能数据。

AKI 是可逆的,及时发现,去除病因,积极治疗,患者可以痊愈。综上所述 HIFU 治疗子宫肌瘤对患者的肾功能无明显损害,治疗前、后应避免肾损伤的危险因素,积极预防 AKI 的发生,HIFU 是一种安全的子宫肌瘤治疗方法。

参考文献

[1] 苏海兵,邹建中,王智彪.高强度聚焦超声肿瘤治疗技术

原理[J].中华肝胆外科杂志,2011,17(3):271-272.

- [2] CHEN J, LI Y, WANG Z, et al. Evaluation of high-intensity focused ultrasound ablation for uterine fibroids: an IDEAL prospective exploration study[J]. BJOG, 2018, 125(3):354-364.
- [3] PARK J, LEE J S, CHO J H, et al. Effects of High-Intensity-Focused Ultrasound Treatment on Benign Uterine Tumor[J]. J Korean Med Sci, 2016, 31(8):1279-1283.
- [4] GELEIJNSE M L, NEMES A, VLETTER W B, et al. Adverse reactions after the use of sulphur hexafluoride (SonoVue) echo contrast agent[J]. J Cardiovasc Med, 2009, 10(1):75-77.
- [5] PENG S, HU L, CHEN W, et al. Intraprocedure contrast enhanced ultrasound: The value in assessing the effect of ultrasound-guided high intensity focused ultrasound ablation for uterine fibroids[J]. Ultrasonics, 2015, 58:123-128.
- [6] KIM M D, WON J W, LEE D Y, et al. Uterine artery embolization for adenomyosis without fibroids[J]. Clin Radiol, 2004, 59(6):520-526.
- [7] WANG W, WANG Y, WANG T, et al. Safety and efficacy of US-guided high-intensity focused ultrasound for treatment of submucosal fibroids [J]. Eur Radiol, 2012, 22(11):2553-2558.
- [8] ZHANG L, ZHANG W, ORSI F, et al. Ultrasound-guided high intensity focused ultrasound for the treatment of gynaecological diseases: a review of safety and efficacy [J]. Int J of Hyperthermia, 2015, 31(3):280-284.
- [9] CHEN J, CHEN W, ZHANG L, et al. Safety of ultrasound-guided ultrasound ablation for uterine fibroids and adenomyosis: a review of 9988 cases[J]. Ultrason Sonochem, 2015, 27:671-676.
- [10] KHWAJA A. KDIGO clinical practice guidelines for acute kidney injury[J]. Nephron Clin Pract, 2012, 120(4):c179-184.
- [11] CHENG C Q, ZHANG R T, XIONG Y, et al. Contrast-enhanced ultrasound for evaluation of high-intensity focused ultrasound treatment of benign uterine diseases: retrospective analysis of contrast safety [J]. Medicine (Baltimore), 2015, 94(16):e729.
- [12] JOHNSON R J, LANASPA M A, GABRIELA SANCHEZ-LOZADA L, et al. The discovery of hypertension: evolving views on the role of the kidneys, and current hot topics[J]. Am J Physiol Renal Physiol, 2015, 308(3):F167-178.
- [13] WETZ A J, RICHARDT E M. NSAIDs and Acute Kidney Injury[J]. Nat Rev Nephrol, 2013, 34(2):14-15.
- [14] LIPWORTH L, ABDEL-KADER K, MORSE J, et al. High prevalence of non-steroidal anti-inflammatory drug use among acute kidney injury survivors in the southern community cohort study[J]. BMC Nephrol, 2016, 17(1):189.
- [15] CHOU C I, SHIH C J, CHEN Y T, et al. Adverse Effects of oral nonselective and cyclooxygenase-2-selective NSAIDs on hospitalization for acute kidney injury [J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(9):e2645.