

子宫肌瘤介入治疗的现状及进展

刘圣烜 综述 漆剑频 审核

【中图分类号】R815 【文献标识码】A 【文章编号】1000-0313(2006)06-0637-03

子宫肌瘤又称子宫平滑肌瘤,是女性生殖器官中最常见的良性肿瘤^[1],育龄期妇女发病率达到 20%~25%,是导致妇科非急症出血的常见原因,并有 0.4%~1.0%的恶变率^[2]。该病临床表现为下腹部疼痛和不适、肿瘤压迫症状以及严重贫血等许多异常症状和体征。子宫肌瘤的传统治疗方法包括药物治疗和手术治疗,两种方法有各自的效果,但也存在一定的弊端。子宫动脉栓塞术(uterine arterial embolization, UAE)在临床应用已二十余年,既往主要用于治疗盆腔急性出血及妇科肿瘤。法国学者 Ravina 等^[3]于 1995 年首次报道将 UAE 用于治疗子宫肌瘤,取得了与手术切除相当的效果。由于 UAE 方法简单,创伤小,因而近年来在国内外应用均较为广泛。本文主要讨论子宫肌瘤介入治疗的机制、方法、疗效、并发症、栓塞剂等问题。

机制

UAE 通过阻断子宫肌瘤的供血而使肌瘤萎缩、变性、坏死从而达到治疗的目的。根据 Sampson 通过体外灌注、手术标本及动脉造影研究发现,子宫肌瘤主要由双侧子宫动脉供血,根据肌瘤在子宫内的位置,其供血动脉可分为 2 类:一是扩张、弯曲而发育良好的血管组成肿瘤的主要供血来源,它向肿瘤中心供血;二是肿瘤外周小的血管网中少量的细小动脉向肿瘤外周供应血液^[4]。两类血管在瘤体内形成丰富的肿瘤血管床。当子宫血管床和双侧子宫动脉被栓塞后,肿瘤的血供与肿瘤血管床均被永久性阻塞,从而使肌瘤缩小达到治疗目的,患者的临床症状因此得以消除。通过病理研究发现,栓塞后肌瘤出现纤维化,瘤细胞液化,纤维细胞进入肌瘤内形成瘢痕组织,肌瘤逐渐收缩变小。而栓塞两侧子宫动脉时,由于虹吸现象,使大部分栓塞剂沉积于瘤区,正常子宫组织可通过丰富的盆腔侧支血管获得血供而不致坏死,从而使正常子宫的功能不受影响^[5]。

适应证和禁忌证

适应证:经专科或影像学检查,确诊为肌瘤的患者,有月经过多、经期延长、痛经、不规则阴道流血、慢性下腹部疼痛及膀胱、输尿管压迫等症状,年龄 25~55 岁,出凝血功能正常;肌瘤大小可为 1~10 cm;肌瘤数目可为单个或多个;部位可为黏膜下、肌层或浆膜下肌瘤。另外,对激素治疗无效、肌瘤术后复发、不愿手术或手术困难的患者也可行 UAE 治疗^[6-8]。

禁忌证:患有子宫的恶性肿瘤、带蒂浆膜下肌瘤、附件肿块、妊娠、盆腔炎性疾病、动静脉畸形、肾功能不全、凝血障碍等

病变的患者和对对比剂过敏的患者,应为 UAE 的禁忌^[6-8]。

方法

UAE 手术时,先行局麻,然后以 Seldinger 法从右侧股动脉穿刺,以 5F Cobra 导管行双侧髂内动脉选择性插管造影,以明确双侧子宫动脉的开口和走行,进而超选择插入子宫动脉再次造影,可明确肌瘤的数目、大小及血供情况等,对于少数子宫动脉纤细、纡曲者可使用同轴微导管插管。造影可见子宫动脉主干增粗、纡曲延长;动脉期血管成弧形包绕区,末梢血管增多、增粗、紊乱并聚集成毛线团状,呈“毛线团”征;实质期肿瘤呈球形染色。然后栓塞双侧子宫动脉至肿瘤染色完全消失。

栓塞剂的选择

子宫动脉栓塞剂的选择较为重要,其原则应为不宜吸收的材料。目前国内外常用的栓塞剂主要分为颗粒型栓塞剂和液态型栓塞剂两类。颗粒型栓塞剂包括聚乙烯醇(polyvinylalcohol, PVA)颗粒、葡聚糖颗粒、白芨粉末、明胶海绵粉及真丝线段等;液态型栓塞剂包括无水酒精和超液化碘油。

颗粒型栓塞剂:PVA 颗粒是目前国外应用最广泛的栓塞剂,属于永久性栓塞剂,颗粒制作精细、均匀,有多种规格,其中应用最广泛的是 300~500 μm ,可停留的最小动脉直径为 0.3 mm,使肌瘤毛细血管网长期闭塞,其缺点是价格昂贵,明显高于其他栓塞材料,不适合于在我国广泛使用^[9]。去年,美国学者 Chiesa 等^[10]报道用三聚糖凝胶(trisacryl gelatin microspheres, TGM)颗粒作为 UAE 栓塞剂,效果更优于 PVA 颗粒,他们通过病检证实 TGM 颗粒不仅可以栓塞末梢血管床,还可以通过局部血管壁分解扩散至肿瘤组织,造成肿瘤的缺血性坏死。近年来国内则有人先后使用葡聚糖颗粒、白芨粉末及真丝线段作为 UAE 的栓塞剂,据报道疗效均与 PVA 颗粒相近。葡聚糖微球是一种长效微动脉栓塞剂,能引起均一的末梢性微动脉栓塞,栓塞水平在 100 μm 左右直径的微动脉,微球与血液等比重,保持悬液时间长,栓子不易结块,因而能阻断肌瘤微动脉血管网的血流,栓子无抗原性,无局部组织及全身毒性反应,无栓塞血管及其周围组织炎症改变^[11]。白芨粉末作为 UAE 栓塞剂能均匀地分布于肌瘤的供血动脉内,对瘤体小血管具有机械阻塞作用,并增强血小板Ⅲ因子活性,抑制纤维蛋白溶解酶活性,使血管表面粗糙以促进血栓形成,从而完全栓塞肌瘤供血动脉,避免吻合支的形成。另外白芨所含黏液质(霹雳果多糖),是一种广谱的抗肿瘤成分,对子宫肌瘤具有良好的抗肿瘤作用^[12]。真丝线段颗粒用作动脉栓塞剂,具有取材方便、制备简单、价格低廉、生物相容性好、栓塞永久等优点。线段颗粒大小的选择应遵循肌瘤血供完全阻断、正常子宫组织无坏死的血

作者单位:430030 武汉,华中科技大学同济医学院附属同济医院放射科

作者简介:刘圣烜(1979—),男,湖北人,硕士,主要从事医学影像诊断工作。

管栓塞水平的原则,将 7 号丝线剪成 1 mm 的线段颗粒,能很好满足这一要求^[13]。但上述几种颗粒型栓塞剂均为我国各医院自行制作,颗粒大小无法保障,无法保证其对末梢毛细血管的有效栓塞,因此会增加复发几率,故其远期疗效有待进一步观察。

液态型栓塞剂:无水乙醇和碘油等液态型栓塞剂均可随血流到达瘤体末梢毛细血管床,使瘤体血管闭塞,从而防止因侧支循环建立而使肌瘤复发。国内陈军辉等^[14]首次报道了利用无水乙醇栓塞治疗子宫肌瘤,无水乙醇具有强烈的蛋白凝固作用,可造成靶血管的永久性闭塞。但临床应用过程中技术要求较高,栓塞剂量要掌握准确,若发生返流误栓可造成较严重的并发症,且由于其强烈的蛋白凝固作用可使患者产生剧烈疼痛的症状。而碘油是一种较温和的栓塞剂,通常与平阳霉素配制成混合乳剂进行栓塞^[15],平阳霉素可起到促进瘤体机化的作用。栓塞时还需加入明胶海绵颗粒或者 PVA 颗粒,以防止血流对碘油的冲刷作用^[16]。这样的混合性栓塞与国外单纯应用 PVA 颗粒栓塞的方法相比,既能达到同样的效果,又可以节约费用,是目前在国内较为推广的一种方法^[17]。

临床疗效

UAE 的临床疗效主要从患者临床症状的改善情况和肌瘤体积的缩小程度两个方面来评估,而肌瘤的缩小程度则可通过影像学检查如超声、CT 或 MRI 来观察肌瘤大小和血供的变化情况。国内外很多学者研究了 UAE 手术后的疗效。国外 Ravina 等^[18]报道 286 例 21~53 岁症状性子宫肌瘤患者进行 UAE(PVA 颗粒栓塞双侧子宫动脉),术后 6 个月肌瘤体积缩小 60%,术后即刻出血缓解率为 80%,13 例妊娠,没有出现复发。Messina 等^[19]报道 UAE 术后月经过多和盆腔疼痛缓解率分别为 87.5%和 84.2%,子宫体积在术后 3 个月和 1 年平均减小 29%和 41%。Broder 等^[20]对症状性子宫肌瘤妇女进行 UAE 和经腹子宫肌瘤切除术两种治疗方法的治疗结局进行 3 年以上(37~59 个月)观察,发现 UAE 和子宫肌瘤切除妇女平均年龄为 44 岁和 38 岁,两种方法需进一步对肌瘤行侵入性治疗(包括手术和再次 UAE)者分别为 29%和 3%,对于不需进一步手术治疗者,两种方法总的症状改善率分别为 92%和 90%,患者对两种治疗方法治疗的满意度分别为 94%和 79%。谭伟等^[21]对 632 例子宫肌瘤患者 UAE 治疗后随访,对其中 546 例进行了较完整的 6~48 个月追踪随访,治愈者(栓塞后 6 个月,肌瘤消失,症状消失)占 12.82%;显效者(栓塞后 6 个月,肌瘤体积缩小>50%,症状消失)占 67.21%;有效者(栓塞后 6 个月,肌瘤体积缩小 25%~50%,经期及经量正常)占 13.5%;无效者(肌瘤体积缩小<25%,症状无改善)占 6.41%。以上资料均表明,UAE 的近期及中期疗效非常肯定,术后子宫和肌瘤的体积可明显缩小,患者各种临床症状均有明显改善。有关 UAE 远期疗效的报道相对较少,从国外 Broder 和国内谭伟等人的报道来看,其疗效与手术相比依旧令人满意,但仍需进一步观察。UAE 治疗效果较差甚至治疗失败者所占比例非常少。

UAE 疗效的高低与许多因素有关,包括栓塞剂的选择、子

宫动脉的直径和部位、肌瘤缺血坏死的速度、程度及持续时间等,疗效不佳者只占全部病例的 4%~19%。所谓疗效不佳是指 UAE 后需改行子宫切除术、UAE 后肌瘤体积缩小<10%以及症状较治疗前加重^[22]。疗效不佳可能与血管变异(如由卵巢动脉供血等)、UAE 手术后管腔再通、肌瘤过大、子宫内膜异位以及合并子宫腺肌症等原因有关^[6,8]。治疗失败的患者可以再行手术治疗,因栓塞治疗后肌瘤的血供减少、体积缩小,手术会更加安全和有效。

不良反应和并发症及处理

子宫动脉栓塞后最主要的并发症是疼痛,几乎所有的患者术后都会发生,可于栓塞开始就出现,持续时间及疼痛程度因人而异。疼痛与子宫大小、肌瘤大小、肌瘤数目和操作过程无关,可能是子宫缺血性痉挛,肿瘤组织缺血坏死或累及部分正常组织所致。疼痛程度还与栓塞剂颗粒大小有关,颗粒越小,对末梢血管床的栓塞越彻底,从而引起的疼痛也越剧烈。目前常用的止痛方法为患者术后口服非甾体类解热镇痛药或肌注阿片类镇痛药,但用药不规范,亦不符合临床药代动力学给药原则,难以维持有效镇痛药物浓度。患者静脉自控注射麻醉药物(patient-controlled intravenous analgesia, PCIA)、患者硬膜外自控镇痛(epidural patient-controlled analgesia, PCEA)^[23]以及宫腔内注入利多卡因或吗啡浸润麻醉等止痛方法^[24]并发症少,镇痛效果均较好。另外,约 6%的患者会出现栓塞后综合征,表现为弥漫性腹痛、发热、疲乏、恶心等症状,经过对症处理均可缓解。部分患者可于术后 1~2 周开始出现阴道分泌物增多,呈血性或黄白色,这是由于肿瘤组织反复坏死脱落至宫腔内排出所致,多为黏膜下肌瘤或带蒂的肌瘤,一般不需特殊处理,但若脱落的肿瘤组织过大以至于不能正常排出则需要行清宫术。极少数患者在 UAE 术后出现败血症、子宫感染、血肿和其它脏器栓塞等并发症。并发症的促发因素还不明确,可能与术前子宫炎症未及时治疗或 UAE 治疗后所出现的大量坏死组织易滋生细菌并促进其繁殖有关。败血症发生几率非常低,一旦发生往往需要行急诊子宫切除术。

尚需继续关注 and 解决的问题

UAE 对月经和卵巢功能的影响:这是个有争议而又十分重要的问题。近年来,随着 UAE 开展的增多,发生闭经的报道也逐渐增多。近几年的研究认为,UAE 术后少数患者确实可以引起闭经,原因主要与 UAE 术后卵巢功能下降或衰竭有关^[25-28]。闭经发生率为 1%~15%^[25,26]。发生率高低的可能与患者的年龄有关,年龄较大者闭经出现率高,而 UAE 对年轻肌瘤患者卵巢功能影响不大^[26]。Ahmad 等^[27]对 32 例 26~45 岁(平均 34 岁)妇女 UAE 术后卵巢功能进行评价,发现 UAE 术前及术后 3 个月卵泡刺激素(follicle stimulating hormone, FSH)分别为(6.83±1.8) IU/l 和(6.99±1.67) IU/l,改变无显著意义,术后平均 2~3 个月恢复正常月经。仅 2 例围绝经期妇女术后 FSH 分别从 22 和 30 IU/l 升高到 40 和 48 IU/l,并出现了暂时性闭经,再次提示 UAE 对卵巢功能的影响与年

龄有关。Payne 等^[25]通过病理观察证实, UAE 手术时栓塞剂通过子宫动脉与卵巢动脉的侧支循环流入卵巢动脉,引起卵巢的血流受阻、缺血性损伤导致了卵巢功能的下降或衰竭。Razavi 等^[28]则通过血管造影对卵巢动脉与子宫动脉之间的吻合支直接进行了研究,发现在所有子宫肌瘤的患者中约有 6.6% 的患者子宫动脉血流通过子宫动脉与卵巢动脉的吻合支流向卵巢动脉并成为卵巢动脉的主要血供;前瞻性观察还发现,在 UAE 术后发生闭经的 5 例中 3 例有这种吻合支存在,因此认为这种吻合支是 UAE 术后发生闭经的高危因素。如何有效地预防卵巢功能的衰竭目前尚无较好的方法,有待进一步解决。

UAE 对生育功能的影响, Ravina 等^[18]报道 286 例行 UAE 治疗症状性子宫肌瘤的患者, 年龄为 21~53 岁, 其中 13 例术后希望生育者已妊娠, 并认为妊娠后的流产和早产与 UAE 无关。Goldberg 等^[29]报道 2 例 UAE 术后妊娠病例, 并复习 48 例已报道的 UAE 术后妊娠病例, 胎位异常发生率为 17%, 小于胎龄儿为 7%, 早产为 28%, 剖宫产率为 58%, 产后出血发生率为 13%。行 UAE 治疗妇女常年龄较大, 会使剖宫产率、自然流产率以及其他合并症发生率增加, 引起上述现象发生的原因目前尚未完全明了, 有人认为与 UAE 术后子宫缺血, 子宫收缩乏力有关^[29]。因此很难对 UAE 对妊娠结局产生的影响做出结论。有鉴于此, 对于那些有生育要求的肌瘤患者, 是否应行 UAE 治疗仍需认真考虑。

参考文献:

- [1] 乐杰. 妇产科学(第 5 版)[M]. 北京:人民卫生出版社, 2001. 323.
- [2] Hutchins FL. Abdominal Myomectomy as a Treatment for Symptomatic Uterine Fibroids[J]. Obstet Gynecol Clin North Am, 1995, 22(4):781-789.
- [3] Ravina JJ, Herbretreau D, Ciraru Vignerone N, et al. Arterial Embolization to Treat Uterine Myomata[J]. Lancet, 1995, 346(8976): 671-672.
- [4] Fairer-Brown G, Beilby JO, Tarbit MH. The Vascular Patterns in Myomatous Uteri[J]. Obstet Gynaecol Br Commonwealth, 1970, 77(11):967-975.
- [5] 刘晋波, 王文新, 高平, 等. 子宫动脉栓塞术治疗子宫肌瘤的技术应用[J]. 中国医学影像技术, 2003, 19(1):95-97.
- [6] Worthington-Kirsch RL, Popky GL, Hutchins FL. Uterine Arterial Embolization for the Management of Leiomyomas: Quality-of Life as Assessment and Clinical Response[J]. Radiology, 1998, 208(3): 625-629.
- [7] Pelage JP, le Dref O, Soyer P, et al. Fibroid Related Menorrhagia: Treatment with Superselective Embolization of the Uterine Arteries and Midterm Follow up[J]. Radiology, 2000, 215(2): 428-431.
- [8] Bradlev EA, Reidy JF, Forman RG, et al. Transcatheter Uterine Artery Embolization to Treat Large Uterine Fibroid[J]. Br Obstet Gynaecol, 1998, 105(2):235-240.
- [9] Hurst BS, Stackhouse DJ, Matthews ML, et al. Uterine Artery Embolization for Symptomatic Uterine Myomas[J]. Vasc Interv Radiol, 2000, 74(5):855.
- [10] Chiesa AG, Hart WR. Uterine Artery Embolization of Leiomyo-

mas with Trisacryl Gelatin Microspheres (TGM): Pathologic Features and Comparison with Polyvinyl Alcohol Emboli[J]. Int Gynecol Pathol, 2004, 23(4):386-392.

- [11] 王杰, 张国英, 施海彬, 等. 葡聚糖微粒栓塞治疗子宫肌瘤疗效的初步观察[J]. 介入放射学杂志, 2003, 12(6):417-419.
- [12] 牛惠敏. 白芨混合微粒栓塞子宫肌瘤的临床研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2000, 28(2):46.
- [13] 柯要军, 谭伟, 姜陵, 等. 真丝线段颗粒栓塞双侧子宫动脉治疗子宫肌瘤[J]. 放射学实践, 2001, 16(3):159-162.
- [14] 陈君辉, 胡大武, 段天红, 等. 子宫肌瘤介入治疗临床疗效观察[J]. 中华放射学杂志, 2001, 35(5):334.
- [15] 李彦豪, 刘彪, 曾庆乐, 等. 平阳霉素碘油乳剂子宫动脉栓塞治疗症状性子宫肌瘤[J]. 中华放射学杂志, 2000, 34(12):827-830.
- [16] 李高文, 刘素云, 郭成月, 等. 综合应用碘油、PVA、明胶海绵颗粒介入治疗子宫肌瘤的临床研究[J]. 实用放射学杂志, 2001, 17(12):915-917.
- [17] 王义清, 王执民, 郭卫平, 等. 不同栓塞剂栓塞了子宫肌瘤的对比研究[J]. 临床放射学杂志, 2002, 21(4):310-312.
- [18] Ravina JH, Ledreff O. Arterial Embolization of Uterine Myoma: Results Apropos of 286 Cases[J]. Gynecol Obstet Biol Reprod, 2000, 29(3):372-275.
- [19] Messina ML, Bozzini N, Halbe HW, et al. Uterine Artery Embolization for the Treatment of Uterine Leiomyomata[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2002, 79(1):11-16.
- [20] Broder MS, Goodwin S, Chen G, et al. Comparison of Long-term Outcomes of Myomectomy and Uterine Artery Embolization[J]. Obstet Gynecol, 2002, 100(5Pt 1):864-868.
- [21] 谭伟, 柯要军, 姜陵, 等. 子宫动脉栓塞治疗了子宫肌瘤的中远期随访研究[J]. 中华放射学杂志, 2003, 37(7):648-653.
- [22] McLucas B, Adler L, Perrella R. Uterine Fibroid Embolization: Nonsurgical Treatment for Symptomatic Fibroids[J]. J Am Coll Surg, 2001(1), 192:95-105.
- [23] 雷蔚华, 陈春林, 刘萍, 等. 患者自控镇痛在动脉栓塞治疗子宫肌瘤围手术期中的应用[J]. 现代妇产科进展, 2001, 10(2):102-104.
- [24] 陈俊, 吴大哲, 刘裕恒. 不同镇痛方法在子宫肌瘤介入治疗中的效果分析[J]. 放射学实践, 2003, 18(10):787-788.
- [25] Payne JF, Robboy SJ, Haney AF. Embolic Micro Spheres within Ovarian Arterial Vasculature after Uterine Artery Embolization[J]. Obstet Gynecol, 2002, 100(5Pt 1):883-886.
- [26] Chrisman HB, Saker MB, Ryu RK, et al. The Impact of Uterine Fibroid Embolization on Resumption of Menses and Ovarian Function[J]. J Vasc Interv Radiol, 2000, 11(6):699-703.
- [27] Ahmad A, Qadan L, Hassan N, et al. Uterine Artery Embolization Treatment of Uterine Fibroids: Effect on Ovarian Function in Younger Women[J]. J Vasc Interv Radiol, 2002, 13(10):1017-1020.
- [28] Razavi MK, Wolanske KA, Hwang GL, et al. Angiographic Classification of Ovarian Artery-to-uterine Artery Anastomoses: Initial Observation in Uterine Fibroid Embolization[J]. Radiology, 2002, 224(3):707-712.
- [29] Goldberg J, Pereira L, Berghella V. Pregnancy after Uterine Artery Embolization[J]. Obstet Gynecol, 2002, 100(5Pt 1):869-872.

(收稿日期:2005-05-17)