

# 硬化治疗在良性卵巢囊肿中的应用进展

易小宇(综述), 余 雷(审校)

基金项目: 广西卫生厅科研课题(编号:Z2013321)

作者单位: 530021 南宁, 广西壮族自治区人民医院普通介入诊疗病区

作者简介: 易小宇(1978-), 男, 医学硕士, 主治医师, 研究方向: 血管介入与非血管介入治疗。E-mail: 109100023@qq.com

通讯作者: 余 雷(1970-), 男, 医学博士, 主任医师, 研究方向: 血管介入与非血管介入治疗。E-mail: yl95417@163.com

**[摘要]** 硬化治疗以其微创、安全、有效等优点在良性卵巢囊肿中广泛应用, 硬化剂在硬化治疗中起到关键性作用。无水乙醇作为经典的硬化剂在临床使用中仍存在诸多问题。乙氧硬化醇作为国内新研发并得到药物使用批准文号的硬化剂逐步得到推广和使用, 有望成为无水乙醇的替代物, 具有良好的应用前景和发展价值。该文就硬化剂在良性卵巢囊肿中的应用进展进行综述。

**[关键词]** 硬化治疗; 卵巢囊肿; 乙氧硬化醇; 无水乙醇

**[中图分类号]** R 711 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2014)03-0264-04

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2014.03.29

**The general application of sclerotherapy in the benign ovarian cysts** *YI Xiao-yu, YU Lei. Department of General Interventional Radiology, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China*

**[Abstract]** Sclerotherapy have been used widely in the treatment of benign ovarian cysts with its advantages of minimal invasiveness, safety, effectiveness, hardening agent play a crucial role in the sclerotherapy. As classical hardening agent, anhydrous ethanol had many problems in the clinical practice. Lauromacrogol is a new medicine, which having obtained drug approval numbers in China, it may become an optimal substitute to anhydrous ethanol in sclerotherapy. It has wide application value and development prospect. In this article, the application of hardening agent in benign ovarian cysts was reviewed.

**[Key words]** Sclerotherapy; Ovarian cysts; Lauromacrogol; Anhydrous ethanol

卵巢囊肿是妇科常见疾病之一, 以生育期妇女多见。良性的卵巢囊肿包括功能性囊肿、巧克力囊肿、浆液性或黏液性上皮囊肿, 治疗上主要以外科手术、腹腔镜、硬化治疗为主。良性卵巢囊肿病理特征为囊肿内壁具有分泌功能的内皮细胞, 使囊腔内液体分泌增多、体积增大等。临床表现为局部占位、腹痛、破裂或扭转出血、压迫膀胱导致尿频和排尿困难、月经不调或者不孕等。本文就良性卵巢囊肿的硬化治疗进行综述。

## 1 卵巢囊肿的诊断及治疗

**1.1 诊断** 随着影像检查手段的普及, 卵巢囊肿的检出率较前明显提高。对于良恶性卵巢囊肿, 鉴别诊断非常重要, 它决定了具体的治疗方式和预后。国际上比较通用的为英国皇家妇产科学院提出的恶性风险指数(risk of malignancy index, RMI), 该指数由超声检查评分、绝经状态评分及血清糖类抗原

(CA125)测定值组成。计算公式  $RMI = U \times M \times CA125$ , U 代表超声检查评分, M 代表绝经状态评分, CA125 (U/ml) 为直接值。超声检查为 5 项指标: (1) 有无分隔; (2) 有无乳头或实性区域(最大径  $\geq 3$  mm); (3) 是否双侧; (4) 有无腹水; (5) 有无转移灶。每项超声结果阳性为 1 分, 各项指标之和为超声评分得分。绝经状态评分具体为绝经前状态 1 分, 绝经后状态 3 分。CA125 则采用术前最后 1 次的检查结果。通过指数分析可将附件肿块区分为恶性高危、中危及低危,  $RMI > 250$  被认为是恶性高危, 在最近 16 个系统性回顾性分析中发现, RMI 敏感性为 78% (95% 可信区间 71% ~ 85%), 特异性为 87% (95% 可信区间 83% ~ 91%)<sup>[1]</sup>。2008 年国际卵巢肿瘤分析组还推出一项更加简便的评价指数为超声扫描的“简单规则”<sup>[2]</sup>, 通过 10 个指标进行分析评估附件肿瘤的良好性, 不需进行肿瘤标记物的测定。

预测恶性肿瘤的(M-规则)5种指标为(1)不规则的实体肿瘤;(2)腹水;(3)至少有4个乳突状结构;(4)不规则、多房的实体肿瘤,其中最大房腔的直径至少为100 mm;(5)多普勒超声提示丰富的血流信号(彩超评分4分)。预测良性肿瘤的(B-规则)5种指标为(1)单房性囊肿;(2)实体肿瘤中实体的最大直径<7 mm;(3)声影;(4)光滑囊壁的实体肿瘤中最大肿块直径<100 mm;(5)彩色多普勒超声未探及血流信号(彩超评分1分)。在分析上认为在无B-规则中指标的情况下,如果符合一个或多个M-规则中的指标,附件肿瘤评价为恶性,在无M-规则中指标的情况下,如果符合一个或多个B-规则中的指标,附件肿瘤评价为良性。如果均不符合M-规则和B-规则的指标时,附件肿瘤评价为不确定。该方法比较简单,但易受到超声诊断医师水平的影响。

**1.2 治疗** 良性卵巢囊肿治疗方式包括开腹卵巢囊肿剥除术、腹腔镜下卵巢囊肿剥除术、穿刺引流硬化治疗等。开腹卵巢囊肿剥除术存在手术创伤大、并发症多、容易复发等缺点,给患者带来极大痛苦。腹腔镜下卵巢囊肿剥除术在良性卵巢囊肿应用最广泛<sup>[3]</sup>,手术疗效受术者手术经验和熟练程度的影响,对于粘连较重的囊肿可能剥离不干净而出现复发、损伤到肠管、输尿管等,甚至导致卵巢组织不同程度的损伤及丢失、剩余卵巢缩小,严重者出现卵巢早衰<sup>[4,5]</sup>。随着影像技术及设备的发展,超声及CT引导下进行穿刺引流为卵巢囊肿提供了全新的微创治疗技术,缺点是容易复发。伴随硬化治疗的发展及硬化剂的研发及应用,穿刺引流基础上结合硬化治疗很大程度上达到了治疗囊肿的目的。其具有微创和安全的优点,尤其适用于未婚或未孕、不愿接受手术、无法耐受手术或者多次手术后复发并盆腔粘连的患者。

## 2 硬化治疗在卵巢囊肿中的临床应用

**2.1 硬化治疗的原理及硬化剂应用范围** 硬化技术是通过各种途径将硬化剂注射到病灶局部,通过其物理、化学和生物学特性破坏目标组织并导致可控的炎症反应,出现细胞损伤、成纤维细胞的增生、组织结构的硬化,达到治疗目的的一种医疗技术。1853年Cassaigue首先使用石碳酸用于静脉曲张的治疗,由于石碳酸具有强烈的腐蚀性,可造成皮肤坏死、化脓性感染、异位血栓形成,导致临床应用发展缓慢<sup>[6]</sup>。随着肿瘤药物的使用和对部分化学试剂的研究,发现某些药物及化学试剂具有硬化作用,且毒副作用较小,从而使硬化治疗得到迅速发展。目

前常用的硬化剂有石碳酸、平阳霉素、无水乙醇、5%鱼肝油酸钠、环磷酰胺、氮芥、1%乙氧硬化醇、十四烷基硫酸钠、高渗溶液、乙醇胺、OK432等<sup>[7]</sup>,广泛应用于下肢静脉曲张、内痔、食管胃底静脉曲张、血管瘤等疾病。针对囊肿的硬化剂除上述外还有四环素、米诺环素、多西环素、聚维酮、碘苯酯、醋酸等<sup>[7-9]</sup>,国内还有使用消痔灵、CO<sub>2</sub>、金葡液进行囊肿治疗。

**2.2 无水乙醇硬化治疗** 1981年Bean首次报道了无水乙醇硬化治疗肾囊肿29例,发现是一种非常有效的硬化方法,也是目前国内外较经典的硬化剂,常常用作其他硬化剂的对比研究对象,目前研究尚未证明哪种药物硬化效果比无水乙醇更有效且更安全<sup>[7]</sup>。其作用机制包括细胞毒性作用、血栓形成、蛋白质变性、细胞内脱水、蛋白凝固等,在囊肿的治疗上能成功定向地破坏真性囊肿的上皮细胞、毛细血管床、淋巴结构等,达到减少或阻断囊液产生的效果。相对于传统的卵巢囊肿剥除术,王健<sup>[10]</sup>认为无水乙醇硬化治疗可以减少外科术后盆腔粘连而致不孕症和卵巢切除引起的卵巢功能缺如综合征,同时还适用于卵巢囊肿婚后不孕的患者。谢静燕等<sup>[11]</sup>在上述基础上还分别观察术前、术后激素水平的变化,得出无水乙醇组手术时间短、术中出血量少、术后使用镇痛剂比率低、住院周期短、手术费用明显低于剖腹组、术后短期不影响卵巢功能、在基层医院也可开展等结论。在硬化治疗的具体疗效上,王文革等<sup>[12]</sup>认为卵巢囊肿的固化效果与无水乙醇的浓度、囊液抽吸彻底与否、囊肿性质、囊肿形态等有关。针对子宫内异位所致巧克力囊肿的硬化治疗,复发率高于单纯囊肿者,配合米非司酮口服能够使残留的异位内膜进一步萎缩坏死,减少巧克力囊肿的复发<sup>[13]</sup>。综上所述,无水乙醇硬化治疗卵巢囊肿疗效显著。虽然无水乙醇应用广泛,但具体操作上也存在一些问题,包括无水乙醇的总量、保留时间及治疗次数等尚未形成共识。目前认为无水乙醇硬化效果取决于其在囊肿内的浓度、停留时间、与组织的接触面等。通常认为乙醇的最大使用量为1 ml/kg、注入20%~40%囊肿容量进行灌洗、至少保留20 min、术毕保留5~10 ml、变换体位充分接触囊壁等因素才能起到硬化效果<sup>[7]</sup>。无水乙醇最常见的副作用是乙醇中毒,因此术中单次使用剂量往往不超过1 ml/kg。对于体积较大或多房囊肿的患者,由于受到剂量限制,导致无水乙醇在囊内存留时间不够、无法与囊壁充分接触等,成为复发的主要原因。无水乙醇注射

时还可出现囊内压力增高、随针道外溢、刺激腹膜等造成剧痛,导致患者无法耐受及完成手术。在对卵巢功能影响方面,无水乙醇所具有的渗透功能<sup>[14]</sup>、注入量较多导致穿刺通道逸出、回抽不彻底等因素,可能造成同侧卵巢及周围组织的坏死,甚至影响卵巢功能。国内曾有学者对无水乙醇硬化治疗巧克力囊肿前后行卵巢激素测定和卵巢血流及滤泡等超声的监测,显示其短期内能够改善患者卵巢的血液供应,并调整卵巢性激素水平维持在正常范围,但缺乏长期的随访及观察<sup>[15]</sup>。目前使用的无水乙醇为非药用的化学制剂,未能以药品的名义进入临床,虽然疗效明显但在临床应用中存在潜在的医疗纠纷及法律风险等,均成为阻碍无水乙醇硬化治疗的核心原因。

**2.3 乙氧硬化醇治疗** 1%乙氧硬化醇是国际公认的、目前应用最为广泛的硬化治疗药物。最初于1931年作为局部麻醉药物进行使用<sup>[16]</sup>,1960年开始发现其硬化效果后作为泡沫硬化剂使用,1990年中期开始普及<sup>[17]</sup>。临床上主要适用于食管-胃曲张静脉的急诊止血及曲张静脉的硬化治疗,也少部分用于血管畸形、血管瘤、鞘膜积液、内痔和囊肿等疾病的硬化治疗。其治疗囊肿的作用机理为药物的化学作用刺激囊壁,使囊壁上皮细胞变性、脱水、坏死,并产生无菌性炎症,纤维组织增生,从而使囊腔粘连、缩小,逐步吸收并消失。国外应用比较成熟,在多个国家获得批准。国内则由陕西天宇制药有限公司研发并于2008年取得国家食品药品监督管理局(SFDA)批准文号正式面市,国内通用名为“聚桂醇”。由于面市时间短,国内文献的报道较多集中于下肢静脉曲张、肝肾囊肿、内镜下食管胃底静脉曲张治疗,治疗良性卵巢囊肿尚无相关报道。其使用方法分为两种:(1)穿刺引流后给以囊腔内原液注射;(2)与空气混合后形成泡沫硬化剂进行注射。国内相关报道在治疗肝肾囊肿方面聚桂醇与无水乙醇疗效一致,相比之下,聚桂醇具有局部麻醉功效、保留乙醇的硬化作用、留置体内无刺激性剧痛、无醉酒样症状、操作简单、不需要多次冲洗、不良反应少、患者耐受性好等优点,有望在囊肿治疗中成为无水乙醇的替代物<sup>[18]</sup>。在使用的禁忌证方面,不管是原液还是泡沫方式的使用都具有良好的耐受性。绝对禁忌证包括过敏、急性浅静脉和深静脉血栓形成、周围动脉硬化闭塞症、怀孕3个月及36周、脑积水等,相对禁忌证为长期水肿、晚期糖尿病合并症等。并发症方面常见但发作短暂的有荨麻疹、色素沉着、局

部毛细血管扩张,少见但具有自限性的为短暂的胸部紧缩感、视觉障碍,少见但比较严重的为皮肤坏死、深静脉血栓形成、全身过敏反应。

**3 硬化剂使用存在的问题及展望**

作为经典的硬化药物,无水乙醇在治疗良性囊肿疾病中具有较好的效果,但同时也存在上述容易复发、需多次治疗、潜在的卵巢功能影响、周围脏器坏死穿孔、无药物批准文号等较多问题。随着聚桂醇的研发和在国内已获得药物批准文号,临床上逐步应用在静脉曲张、内痔、肝肾囊肿的硬化治疗方面,在肝肾囊肿的初步使用中也获得与无水乙醇相同的疗效,且并发症轻微。在卵巢囊肿的治疗方面也将具有临床应用价值。尤其在副作用及剂量限制方面,由于聚桂醇可采用与空气混合形成泡沫进行囊腔内注射,理论上泡沫的体积增大增加了药物的弥散面积,并减少原液剂量,可能获得硬化充分、并发症少、经济的多重作用。综合看来,聚桂醇在卵巢囊肿硬化治疗方面具有良好的应用前景及发展价值。

**参考文献**

- 1 Geomini P, Kruitwagen R, Bremer GL, et al. The accuracy of risk scores in predicting ovarian malignancy: a systematic review[J]. *Obstet Gynecol*,2009,113(2 Pt 1):384-394.
- 2 Timmerman D, Testa AC, Bourne T, et al. Simple ultrasoundbased rules for the diagnosis of ovarian cancer[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*,2008,31(6):681-690.
- 3 刘露,黄丽蓉,何雯.腹腔镜卵巢囊肿剥除术180例临床分析[J]. *西南军医*,2012,14(6):825-827.
- 4 李光仪.实用妇科腹腔镜手术学[M].北京:人民卫生出版社,2006:205.
- 5 Alborzi S, Momatahan M, Parsanezhad ME, et al. Aprospective, randomized study comparing laparoscopic ovarian eystectomy versus fenestration and coagulation in patients with endometriomas[J]. *Fertil Steril*,2004,82(6):1633-1637.
- 6 王永光.聚桂醇:新型的微创硬化治疗技术[J]. *微创医学*,2011,6(1):1-3.
- 7 Albanese G, Kondo KL. Pharmacology of sclerotherapy[J]. *Semin Intervent Radiol*,2010,27(4):391-399.
- 8 Kilicoglu B, Kismet K, Kilicoglu SS, et al. Effects of honey as a sclerocidal agent on the hepatobiliary system[J]. *World J Gastroenterol*,2008,14(13):2085-2088.
- 9 Wible BC, Mitchell SJ. Review Doxycycline sclerotherapy of an intraosseous femoral lymphatic malformation: case report and literature review[J]. *Vasc Interv Radiol*,2009,20(5):660-663.
- 10 王健.两种方法治疗卵巢囊肿的比较研究[J]. *中国现代妇产科学杂志*,2005,2(3):230-231.
- 11 谢静燕,陈媛,张坚. B超引导下穿刺囊内无水乙醇注射对卵巢良性囊肿的临床疗效[J]. *现代医学*,2005,33(6):399-

- 400.
- 12 王文革, 焦健, 高慧. 超声引导下经皮穿刺硬化治疗单纯性卵巢囊肿疗效观察[J]. 临床误诊误治, 2009, 22(7): 31 - 32.
- 13 赵霞, 王英红, 郭晓青, 等. B超引导下穿刺配合米非司酮治疗复发性卵巢子宫内异位囊肿[J]. 中国基层医药, 2003, 10(1): 58.
- 14 Ohnishi K, Yoshioka H, Ito S, et al. Treatment of nodular hepatocellular carcinoma larger than 3cm with ultrasound-guided percutaneous acetic acid injection[J]. Hepatology, 1996, 24(6): 1379 - 1385.
- 15 董晓秋, 王璐璐, 毕伟, 等. 卵巢巧克力囊肿无水乙醇硬化治疗前后卵巢功能的变化[J]. 中国超声医学杂志, 2007, 23(12): 939 - 942.
- 16 Eckmann DM. Polidocanol for endovenous microfoam sclerosant therapy[J]. Expert Opin Investig Drugs, 2009, 18(12): 1919 - 1927.
- 17 Wollmann JC. The history of sclerosing foams[J]. Dermatol Surg, 2004, 30(5): 694 - 703.
- 18 余松远. 2种硬化剂在单纯性肝肾囊肿硬化治疗中的对比研究[J]. 中国中西医结合影像学杂志, 2011, 9(3): 233 - 235.
- [收稿日期 2013-06-24][本文编辑 谭毅 韦颖]

### 新进展综述

## Nampt 与糖尿病并发血管病变相关性的研究进展

胡亚军, 郭慧佳, 张黎明(综述), 冯乐平(审校)

作者单位: 541004 广西, 桂林医学院(胡亚军, 郭慧佳, 张黎明); 541001 广西, 桂林医学院基础医学院(冯乐平)

作者简介: 胡亚军(1983-), 男, 在读硕士研究生, 研究方向: 病理与病理生理学. E-mail: huyajun711@163.com

[摘要] 尼克酰胺磷酸核糖转移酶(Nampt)是生物合成烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD)的关键限速酶, Nampt通过调节NAD的生成从而调控Sirt1的活性, 参与细胞的分化、增殖及凋亡等过程。该文对Nampt与糖尿病并发血管病变相关性的研究进展作一综述。

[关键词] 尼克酰胺磷酸核糖转移酶(Nampt); 烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(NAD); 糖尿病; 血管病变

[中图分类号] R 58; R 54 [文献标识码] A [文章编号] 1674-3806(2014)03-0267-05

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2014.03.30

Research progress on relationship between Nampt and diabetes-associated vascular diseases HU Ya-jun, GUO Hui-jia, ZHANG Li-ming, et al. Guilin Medical College, Guangxi 541004, China

[Abstract] Nicotinamide phosphoribosyl transferase(Nampt) is a key limiting enzyme of nicotinamide adenine dinucleotide(NAD) biosynthesis. Nampt adjusts the regulation of Sirt1 activity by adjusting NAD biosynthesis and thus participates in cell differentiation, proliferation and apoptosis and other processes. In this paper the research progress on relationship between Nampt and diabetes-associated vascular diseases was reviewed.

[Key words] Nicotinamide phosphoribosyl transferase(Nampt); Nicotinamide adenine dinucleotide(NAD); Diabetes; Vascular disease

脂肪组织被公认为是一个内分泌器官,能释放被称之为脂肪因子的生物活性因子。内脂素/尼克酰胺磷酸核糖转移酶(Nampt)的循环水平与全身炎症反应标志物有关。在心血管疾病中,内脂素/Nampt的最初提出是在动脉粥样硬化、血管内皮功能障碍、血管损伤方面。然而,内脂素/Nampt除了作为一个替代的临床标记物之外,同时也是促进血

管炎症和动脉粥样硬化的一个积极参与者。内脂素/Nampt直接影响细胞因子、趋化因子、巨噬细胞存活、白细胞在内皮细胞的聚集、血管平滑肌炎症以及斑块不稳定的脂肪因子等诸多活跃因素在动脉粥样硬化过程中的发生和发展。

### 1 Nampt 的生物学特性

1.1 Nampt 的来源与基因结构 Nampt 是 2005 年