

高强度聚焦超声联合 GnRHa 治疗子宫腺肌病的长期疗效分析

张楠¹, 苏敏君¹, 周剑国², 张振霖^{2*}

作者单位: 1. 201600 上海, 1. 上海市松江区妇幼保健院妇科; 2. 上海市松江区泗泾医院外科

作者简介: 张楠, 毕业于哈尔滨医科大学, 本科, 副主任医师, 主要研究方向为普通妇科

* 通信作者, E-mail: zzl1974@163.com

【摘要】目的 比较高强度聚焦超声 (high-intensity focused ultrasound, HIFU) 联合促性腺激素释放激素类似物 (gonadotropin releasing hormone analogue, GnRHa) 方案和 GnRHa 单药方案治疗子宫腺肌病 (adenomyosis, AD) 的长期疗效和安全性。**方法** 回顾性分析 2013 年 1 月至 2016 年 12 月上海市松江区妇幼保健院确诊为 AD 并进行治疗的患者共 202 例的病例资料和临床随访结果, 其中接受 HIFU 联合 GnRHa 治疗的患者 104 例 (联合组), 接受 GnRHa 单独治疗的患者 98 例 (单药组)。所有患者在治疗后完成 3 年随访。测量记录患者的子宫体积、病灶体积以及痛经评分; 并观察患者的痛经缓解率、复发率和并发症发生情况。**结果** 联合组和单药组在治疗后均能较好地控制患者的痛经症状, 治疗 1 年内总体缓解率分别达到 93.23% 和 79.59%; 1 年以后少数患者发生痛经症状复发, 两组复发率分别为 5.77% 和 13.27%; 联合组在缓解率和控制复发率方面均显著优于单药组。在治疗后两组患者的子宫体积和、病灶体积及 PBAC 评分均降低, 联合组在子宫体积和病灶体积上显著低于单药组 ($P < 0.05$)。治疗后未发现严重的并发症或不良事件。**结论** GnRHa 方案前增加 HIFU 消融可显著改善 AD 患者的疗效, 且无严重并发症。

【关键词】 高强度聚焦超声 (HIFU); GnRHa; 子宫腺肌病; 痛经; 子宫体积

【中图分类号】 R 711.74

【文献标志码】 A

【文章编号】 1674-4020(2021)06-076-05

doi:10.3969/j.issn.1674-4020.2021.06.17

Analysis of long-term curative effect of high intensity focused ultrasound combined with GnRHa in the treatment of adenomyosis

ZHANG Nan¹, SU Minjun¹, ZHOU Jianguo², ZHANG Zhenlin^{2*}

1. Department of Gynecology, Maternal and Child Health Hospital of Songjiang District; 2. Department of Surgery, Sijing Hospital of Songjiang District, 201600 Shanghai, P. R. China

* Corresponding author, E-mail: zzl1974@163.com

【Abstract】Objective To compare the long-term efficacy and safety of high-intensity focused ultrasound (HIFU) combined with gonadotropin releasing hormone analogue (GnRHa) regimen and GnRHa single-drug regimen in the treatment of adenomyosis (AD).

Methods A retrospective analysis of the case data and clinical follow-up results of a total of 202 patients who were diagnosed with AD and treated at Maternal and Child Health Hospital of Songjiang District from January 2013 to December 2016. Among them, 104 patients received HIFU combined with GnRHa (combined group), and 98 patients received GnRHa alone (single-drug group). All patients completed a 3-year follow-up after treatment. Measured and recorded the patients' uterine volume, lesion volume, and dysmenorrhea score; and observed the patients' dysmenorrhea remission rate, recurrence rate and complications. **Results** The symptoms of dysmenorrhea could be well controlled in both combined group and single-drug group. The overall remission rate within 1 year of treatment reached 93.23% and 79.59%; a few patients had recurrence of dysmenorrhea symptoms, and the recurrence rates of the two

groups were 5.77% and 13.27% respectively; the combined group was significantly better than the remission rate and control recurrence rate. After treatment, the uterine volume, lesion volume and PBAC score of the two groups of patients were reduced, and the combined group was significantly lower than the single-drug group in terms of uterine volume and lesion volume ($P < 0.05$). No serious complications or adverse events were found after treatment. **Conclusion** Adding HIFU ablation before GnRHa could significantly improve the efficacy of patients with AD without serious complications.

[Key words] high-intensity focused ultrasound (HIFU); GnRHa; adenomyosis; dysmenorrhea; uterine volume

子宫腺肌病 (adenomyosis, AD) 是育龄妇女常见的良性妇科疾病,常可检测到子宫内膜浸润或扩散至肌层。AD 的发病率为 10% ~ 30%, 常见于 30 ~ 50 岁妇女,但近年来,年轻女性的比例在逐渐增加。患病妇女的主要体征和症状包括月经过多、痛经和异常子宫出血,严重影响生活质量。此外,据报道 AD 还会显著增加子宫内膜癌和甲状腺癌的风险^[1]。

我院自 2013 年 1 月至 2016 年 12 月对 104 例 AD 患者应用高强度聚焦超声 (high-intensity focused ultrasound, HIFU) 联合促性腺激素释放激素类似物 (gonadotropin releasing hormone analogue, GnRHa) 进行治疗,随访 36 个月,疗效满意,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性分析 2013 年 1 月至 2016 年 12 月在上海市松江区妇幼保健院经超声及造影确诊为 AD、不愿意行手术治疗已采用 HIFU 联合 GnRHa 治疗 (联合组, 104 例) 或单独 GnRHa 治疗 (单药组, 98 例) 患者的临床资料,患者在被告知不同治疗方案详细情况后自行选择具体的治疗方案。纳入标准:① 经阴道二维超声确诊为 AD;② 18 岁以上,未绝经;③ 拒绝子宫切除术或子宫腺肌病灶切除术,或希望保留生育能力;④ 有痛经症状;⑤ 治疗病灶与表皮之间厚度的不小于 11 cm;⑥ 患者子宫体积小于孕 3 月大小。

排除标准:① 怀孕或哺乳期妇女;② 疑似恶性肿瘤;③ 急性盆腔炎患者;④ 未完成 3 年随访期的患者。

1.2 仪器

超声聚焦肿瘤消融机为上海爱申 HIFU NIT9000 型,超声频率为 1 MHz \pm 50 KHz,焦域区声强 $> 3\,000\text{ W/cm}^2$,焦域范围 ($3 \times 3 \times 8$) mm³,焦域区温度范围:65℃ ~ 100℃;彩色多普勒超声诊断仪为美国 GE 公司 LOGIQ5Expert 型;超声造影剂为 SonoVue 声诺维 (六氟化硫微泡)。

1.3 方法

1.3.1 HIFU 治疗要求 ① 超声诊断及治疗定位、监控均采用 LOGIQ5 Expert 型超声诊断仪,保证检查条件治疗前后一致,观察病灶内部回声强弱及血流分布情况并摄片记录;② 所有患者治疗前均进行血、尿、便、肝功能和心电图常规检查,明确有无禁忌证,签署治疗同意书,治疗前取出宫内节育器,月经干净后开始治疗;③ 治

疗前 1 d 要求清淡饮食,治疗时要求备皮、适度膀胱充盈及镇痛。

1.3.2 HIFU 治疗过程 患者取仰卧位,根据腺肌病病灶的位置、范围及周边脏器等情况进行外置超声探头初步定位,经激光灯标识指定使治疗头水囊与患者皮肤密切接触,利用内置超声探头完成对治疗区域的再次定位后,开始计算机辅助下的沟边治疗。根据腺肌病累及范围选择治疗区域和次数。采用点累及方式,每 3 mm 做一个切面,从点、线、面到体逐渐扫描方式,发射时间 150 ~ 300 ms,间隔时间 200 ~ 400 ms,每点阵发次数 8 ~ 10 次,每次治疗时间 40 min 左右,治疗过程中根据患者耐受力调整上述参数,同时观察患者反应并记录。治疗后嘱患者大量饮水及局部冰袋冷敷,无怀孕要求者讲解治疗后避孕。

1.3.3 GnRHa 用药 联合组患者在最后一次 HIFU 消融后 1 周内,肌注 GnRHa (曲普瑞林) 3.75 mg,每 4 周 1 次,共 6 次。单独 GnRHa 组患者未接受 HIFU 治疗,直接按上述方案给药。

1.4 观察指标和测量方法

1.4.1 痛经及月经量 以视觉模拟评分 (visual analogue scale, VAS) 标准进行评估:0 分:无痛;3 分以下:有轻微的疼痛,能忍受;4 ~ 6 分:患者疼痛并影响睡眠,尚能忍受;7 ~ 10 分:患者有渐强烈的疼痛,疼痛难忍,影响食欲和睡眠。缓解情况判断标准:完全缓解 (complete remission, CR):VAS 分数与基线水平相比减少了 80% 以上。显著缓解 (minor remission, MR):VAS 相比治疗前水平减少 50% ~ 80%。部分缓解 (partial response, PR):VAS 相比治疗前水平下降 20% ~ 50%。未缓解 (no response, NR):VAS 有轻微的减少 ($< 20\%$),甚至高于基线。痛经复发判断标准:治疗 1 年以后,VAS 在随后的任一时间点回复到治疗前 80% 及以上的患者。患者治疗前及治疗后的月经量均采取月经量 PBAC 评分法进行评估。

1.4.2 子宫大小的判断标准 患者子宫大小的测量通常选择在月经的第 5 ~ 7 d 进行;正常的子宫大小 B 超下参考范围:纵径为 5.5 ~ 7.5 cm,前后径 3.0 ~ 4.0 cm,横径 4.5 ~ 5.5 cm。分别测量子宫及其所含病灶的长度、宽度及厚度,子宫大小计算方法为:① 长度:子宫颈内口至子宫底的距离;② 厚度:子宫底部最大的前后径;③ 宽度:子宫底部最大的前后径处的宽度。子宫按椭圆球计算:体积 (cm³) = 长度 \times 宽度 \times 厚度 $\times 0.5236$;体积

缩小百分比(%)=(治疗前体积-治疗后随访体积)/治疗前体积×100%。

1.5 统计学分析

所有数据分析应用 SPSS 13.0 统计软件进行。对于正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,非正态分布的结果以中位数(范围)来表示。对于治疗前后的指标差异,正态分布数据的差异性检验采用独立 Students' t 检验进行分析,非正态分布数据采用 Wilcoxon 检验进行分析,计数资料以例(%)表示,采用 χ^2 检验比较组间差异。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基本情况比较

两组患者在年龄、孕产史、子宫及病灶大小和位置等方面比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),详见表 1。

表 1 两组基本情况比较 [例(%)]

变量	联合组 (n=104)	单药组 (n=98)	t/χ^2 值	P 值
年龄(岁)	39(27~46)	40(28~49)	1.524	0.79
孕次			0.424	0.62
0	5(4.81)	4(4.08)		
1	40(38.46)	36(36.73)		
2	45(45.92)	43(43.88)		
3	14(13.46)	15(15.31)		
流产次数			0.989	0.31
0	55(52.88)	45(45.91)		
1	32(30.77)	35(35.71)		
2	17(16.34)	18(18.37)		
产次			0.249	0.82
0	25(24.04)	28(28.57)		
1	71(68.27)	65(66.32)		
2	8(7.69)	5(5.10)		
子宫位置			0.675	0.44
前位	69(66.34)	66(67.35)		
后位	9(8.65)	10(10.20)		
中位	26(25.00)	22(22.45)		
子宫体积($\text{cm}^3, \bar{x} \pm s$)	221.72 ± 77.59	217.72 ± 82.72	3.574	0.29
AD 部位			2.178	0.19
前壁	38(36.54)	35(35.71)		
后壁	54(51.92)	55(56.12)		
基底	10(9.62)	8(8.16)		
侧壁	2(1.92)	0		
病灶体积($\text{cm}^3, \bar{x} \pm s$)	122.19 ± 18.72	116.85 ± 22.33	1.652	0.53

2.2 治疗前后痛经缓解情况

联合组治疗痛经总有效率高于单药组,差异有统计学意义($\chi^2 = 13.153, P = 0.001$),详见表 2。治疗 1 年以后,联合组累积 6 例患者痛经复发,累积复发率为 5.77%,显

著低于单药组 13 例复发(13.27%),差异有统计学意义($\chi^2 = 3.97, P < 0.05$)。

表 2 治疗 1 年后痛经症状缓解情况 [例(%)]

	CR	MR	PR	NR	总有效率
联合组	21(20.19)	65(62.50)	11(10.58)	7(6.73)	97(93.23)
单药组	11(11.22)	49(50.00)	18(18.37)	20(20.41)	78(79.59)

2.3 治疗前后子宫和病灶体积以及月经量的变化

联合组治疗后 1 年内子宫体积和 AD 病灶体积均逐渐缩小(见下页图 1),随访第 2 年和第 3 年略微上升。单药组在治疗后的下降趋势与联合组类似,但在治疗后各时间点的子宫体积及病灶体积均显著高于联合组(P 均 < 0.05)。两组患者月经量 PBAC 评分均在治疗后 1 年达到最低水平,第 2、第 3 年略微上升。随访各时间点的观察值均显著低于治疗前月经量(P 均 < 0.05),联合组在治疗后的各时间点月经量 PBAC 评分均显著低于单药组(P 均 < 0.05)。详见下页表 3。

2.4 治疗不良反应

在 HIFU 消融过程中,有 2 例患者发生轻微的血尿;在对症治疗均改善。HIFU 治疗期间无严重并发症发生。最常见的不良事件为术后轻微的下腹部疼痛(35 例)和少量阴道血流(26 例)。1 例患者臀部疼痛,1 例腹胀,未进行对症治疗,1 周内均自发缓解。

3 讨论

AD 保守性治疗后的复发一直是临床上十分棘手的问题,因此,对于 AD 的长期管理在临床上越来越受到重视。

传统上,有症状的 AD 患者通常选择的治疗方法是子宫切除术。然而,这并不适合那些希望保留生育能力的女性。目前,对有症状的 AD 患者药物治疗显示出更好的疗效^[2]。但是,目前仍然没有可治愈 AD 的药物,尚无标准治疗手段。

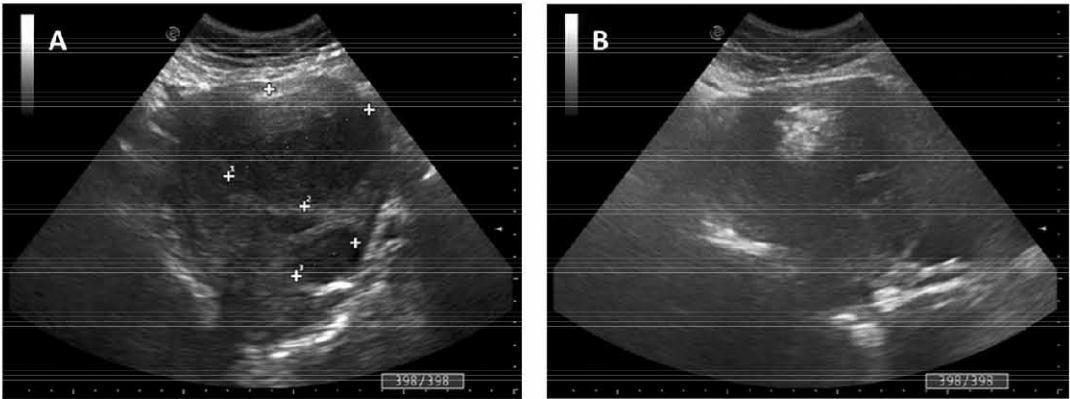
GnRHa 是与天然促性腺激素释放激素(GnRH)结构相似的合成肽类化合物。应用 GnRHa 通过立即拮抗剂作用于垂体 GnRH 受体,阻断促性腺激素的分泌,从而抑制卵巢功能,并在接下来的几周内导致严重的雌激素减少和一过性闭经状态^[2-3]。闭经可适当缓解痛经症状,减少月经血量。此外,GnRHa 通过与 GnRH 受体的相互作用在子宫肌层内具有直接的抗增殖活性^[4]。因此,GnRHa 可能参与了 AD 的消退和随后的症状缓解^[5]。然而,GnRHa 仅能缓解短期临床体征,停止治疗后症状会复发^[6-7]。

HIFU 消融是一种新兴的无创技术,用于治疗各种恶性肿瘤和良性病变^[8-10]。最近,HIFU 被认为是 AD 患者理想的子宫保留术之一^[11]。少数研究检验了 HIFU 治疗症状性 AD 患者的有效性和安全性^[12-15]。在一项

表3 治疗前后子宫和AD病灶体积变化($\bar{x} \pm s$)

随访月份	子宫体积 (cm ³)		病灶体积 (cm ³)		月经量 PBAC 评分	
	联合组	单药组	联合组	单药组	联合组	单药组
治疗前	221.72 ± 77.59	217.72 ± 82.72	122.19 ± 18.72	116.85 ± 22.33	87.66 ± 20.27	83.68 ± 21.78
1个月	176.66 ± 65.82 [#]	198.77 ± 69.49 ^{#*}	79.71 ± 16.39 [#]	85.07 ± 11.39 ^{#*}	58.42 ± 18.62 [#]	64.67 ± 22.51 ^{#*}
3个月	149.34 ± 52.63 [#]	189.21 ± 51.15 ^{#*}	49.33 ± 12.55 [#]	69.13 ± 16.41 ^{#*}	51.28 ± 17.94 [#]	67.72 ± 20.57 ^{#*}
6个月	125.05 ± 46.72 [#]	188.24 ± 53.43 ^{#*}	19.85 ± 8.22 [#]	45.33 ± 11.27 ^{#*}	47.82 ± 17.62 [#]	59.23 ± 19.77 ^{#*}
12个月	121.07 ± 45.32 [#]	169.02 ± 49.53 ^{#*}	23.86 ± 8.38 [#]	35.74 ± 10.39 ^{#*}	43.45 ± 16.93 [#]	53.77 ± 17.42 ^{#*}
24个月	125.31 ± 48.98 [#]	182.28 ± 52.29 ^{#*}	27.82 ± 7.98 [#]	42.26 ± 9.21 ^{#*}	46.92 ± 18.45 [#]	55.83 ± 18.73 ^{#*}
36个月	131.28 ± 47.67 [#]	194.92 ± 67.78 ^{#*}	31.72 ± 8.42 [#]	52.67 ± 12.98 ^{#*}	48.04 ± 19.36 [#]	58.78 ± 19.41 ^{#*}

注: [#]与治疗前相比 $P < 0.05$; *与联合组相比 $P < 0.05$ 。



注:A:治疗前,AD病灶7 cm×5.5 cm;B:治疗3个月后,AD病灶缩小至5 cm×4 cm,灰度明显增加,显示热敏增加,治疗效果良好。

图1 联合组某患者治疗前后病灶变化图

Meta 分析中,669 例患者中有 88% 在 12 个月症状缓解后获得持续有效^[16]。此外,HIFU 的临床益处包括症状严重程度评分降低 25%~65%,生活质量评分从 39% 提高到 85%,痛经减少高达 86%,子宫体积平均减少 22%~54%^[17]。两项研究报告了 HIFU 单一治疗后一年 AD 复发率为 5.4%~10.3%^[14,17]。

HIFU 和 GnRHa 联合治疗 AD 也被报道可以减少子宫体积、AD 病灶体积和月经血量^[17]。不过,后续随访时间相对较短。因此,HIFU 消融和 GnRHa 治疗女性 AD 的长期疗效和安全性仍有待评估。

先前也有研究表明,与单一的 HIFU 治疗相比,HIFU 和二甲双胍联合治疗 AD 的效果更好,尽管 HIFU 单一治疗可以显著减少月经量和疼痛^[18]。Guo Y 等^[19]的一篇报道提示 GnRHa 与 HIFU 联合治疗也可提高 HIFU 消融的近期临床疗效。提示 HIFU 消融对 AD 有积极作用,与其他药物有协同作用,可提高疗效。

在本研究中,对于接受 HIFU 联合 GnRHa 治疗的 AD 患者,治疗后子宫和病灶体积明显缩小。HIFU 联合 GnRHa 治疗后 6 个月,子宫平均体积缩小 45%,子宫腺肌瘤体积缩小 85%。经 HIFU 治疗后,痛经、月经过多也明显缓解。这些结果与单独应用 HIFU 消融的先前研究一致^[20]。在一项对比研究中,单纯 HIFU 和 HIFU 联合 GnRHa 的一年子宫体积缩小率分别为 30% 和 40%,

AD 病变缩小率分别为 44% 和 54%^[21]。

之前有两项研究评估了 AD 的复发率,其中单独应用了 HIFU^[14,17]。复发率为 5.4%~10.25%。本研究结果揭示了 5.8% 的复发率;作为对比,GnRHa 单药组复发率为 13.3%。这也在一定程度上肯定了 HIFU 治疗对于痛经症状长期控制方面具有良好的效果。

目前的研究大都为检测 HIFU 联合 GnRHa 治疗 AD 的远期疗效。这些研究中的大多数随访时间在 1 年内^[21-23]。一项随访 2 年的研究显示,HIFU 单药治疗月经不调和月经过多的应答率分别为 82% 和 79%^[20],似乎低于我们在 HIFU 治疗后两年的结果 97% 和 97%。在另一项中位随访时间为 40 个月的研究中,83% 的患者观察到痛经的缓解^[24],这也低于本研究在消融后 48 个月的结果 93.5%。基于以上比较,我们推论 HIFU 联合治疗可能比单纯 HIFU 消融提供更好的远期疗效。

本研究存在的局限性:首先,不是前瞻性随机对照试验,不能被认为是 HIFU 消融治疗 AD 患者的最高水平的证据。第二,样本量不够大,这可能会引起一定程度的偏倚。此外,没有评估 AD 厚度和结果之间的关系,这可能是一个关键的结论^[25]。第三,没有选取 HIFU 消融单独治疗组作为对比组,这主要是由于在我们的临床实践中采用单独 HIFU 消融治疗 AD 的患者样本较少(<15 例),这和本研究中选择两个观察组在样本量

上不匹配,故而我们放弃该组的对比分析。但本研究对于 HIFU、GnRHa 联合治疗的疗效和安全性进行了较为长期(3 年)的随访报道,这在临床实践中可能有一定的价值。

综上所述,HIFU 治疗联合 GnRHa 辅助治疗可以明显缓解 AD 患者的长期痛经症状,缩小子宫和病灶体积,能有效控制 AD 的远期复发率,相比 GnRHa 单药治疗是更加优效的治疗策略之一。但还需要更多的大样本和设计良好的随机对照研究来进一步验证。

【参考文献】

- [1] Kim MD, Won JW, Lee DY, et al. Uterine artery embolization for adenomyosis without fibroids [J]. *Clinical Radiology*, 2004, 59(6): 520-526.
- [2] Vannuccini S, Luisi S, Tosti C, et al. Role of medical therapy in the management of uterine adenomyosis [J]. *Fertility and Sterility*, 2018, 109(3): 398-405.
- [3] Morelli M, Rocca ML, Venturella R, et al. Improvement in chronic pelvic pain after gonadotropin releasing hormone analogue (GnRH-a) administration in premenopausal women suffering from adenomyosis or endometriosis: a retrospective study [J]. *Gynecological Endocrinology*, 2013, 29(4): 305-308.
- [4] Khan KN, Kitajima M, Hiraki K, et al. Cell proliferation effect of GnRH agonist on pathological lesions of women with endometriosis, adenomyosis and uterine myoma [J]. *Human Reproduction*, 2010, 25(11): 2878-2890.
- [5] Grow DR, Filer RB. Treatment of adenomyosis with long-term GnRH analogues; a case report [J]. *Obstetrics and Gynecology*, 1991, 78(9): 538-539.
- [6] Akira S, Mine K, Kuwabara Y, et al. Efficacy of long-term, low-dose gonadotropin-releasing hormone agonist therapy (draw-back therapy) for adenomyosis [J]. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, 2009, 15(1): CR1-4.
- [7] Zhang P, Song K, Li L, et al. Efficacy of combined levonorgestrel-releasing intrauterine system with gonadotropin-releasing hormone analog for the treatment of adenomyosis [J]. *Medical principles and practice; international journal of the Kuwait University, Health Science Centre*, 2013, 22(5): 480-483.
- [8] Sequeiros RB, Joronen K, Komar G, et al. High intensity focused ultrasound (HIFU) in tumor therapy [J]. *Duodecim; Laaketieteellinen Aikakauskirja*, 2017, 133(2): 143-149.
- [9] Ji Y, Hu K, Zhang Y, et al. High-intensity focused ultrasound (HIFU) treatment for uterine fibroids: a meta-analysis [J]. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 2017, 296(12): 1181-1188.
- [10] Lang BHH, Woo YC, Chiu KW. Sequential high intensity focused ultrasound (HIFU) ablation in the treatment of benign multinodular goitre: an observational retrospective study [J]. *European Radiology*, 2018, 28(8): 3237-3244.
- [11] Cheung VY. Current status of high-intensity focused ultrasound for the management of uterine adenomyosis [J]. *Ultrasonography*, 2017, 36(4): 95-102.
- [12] Yoon SW, Kim KA, Cha SH, et al. Successful use of magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery to relieve symptoms in a patient with symptomatic focal adenomyosis [J]. *Fertility and Sterility*, 2008, 90(5): 2018. e13-5.
- [13] Fukunishi H, Funaki K, Sawada K, et al. Early results of magnetic resonance-guided focused ultrasound surgery of adenomyosis: analysis of 20 cases [J]. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*, 2008, 15(5): 571-579.
- [14] Zhou M, Chen JY, Tang LD, et al. Ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound ablation for adenomyosis; the clinical experience of a single center [J]. *Fertility and Sterility*, 2011, 95(3): 900-905.
- [15] Fan TY, Zhang L, Chen W, et al. Feasibility of MRI-guided high intensity focused ultrasound treatment for adenomyosis [J]. *European Journal of Radiology*, 2012, 81(11): 3624-3630.
- [16] Dueholm M. Minimally invasive treatment of adenomyosis [J]. *Best Practice & Research Clinical Obstetrics & Gynaecology*, 2018, 51(8): 119-137.
- [17] Lee JS, Hong GY, Park BJ, et al. Ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound treatment for uterine fibroid & adenomyosis: A single center experience from the Republic of Korea [J]. *Ultrasonics Sonochemistry*, 2015, 27(11): 682-687.
- [18] Hou Y, Qin Z, Fan K, et al. Combination therapeutic effects of high intensity focused ultrasound and Metformin for the treatment of adenomyosis [J]. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2018, 15(2): 2104-2108.
- [19] Guo Y, Duan H, Cheng J, et al. Gonadotrophin-releasing hormone agonist combined with high-intensity focused ultrasound ablation for adenomyosis; a clinical study [J]. *BJOG: an International Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2017, 124 (Suppl 3): 7-11.
- [20] Shui L, Mao S, Wu Q, et al. High-intensity focused ultrasound (HIFU) for adenomyosis: Two-year follow-up results [J]. *Ultrasonics Sonochemistry*, 2015, 27(11): 677-681.
- [21] Guo Q, Xu F, Ding Z, et al. High intensity focused ultrasound treatment of adenomyosis: a comparative study [J]. *International journal of hyperthermia; the official journal of European Society for Hyperthermic Oncology, North American Hyperthermia Group*, 2018, 35: 505-509.
- [22] Yang X, Zhang X, Lin B, et al. Combined therapeutic effects of HIFU, GnRH-a and LNG-IUS for the treatment of severe adenomyosis [J]. *International Journal of Hyperthermia*, 2019, 36(1): 486-492.
- [23] Feng Y, Hu L, Chen W, et al. Safety of ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound ablation for diffuse adenomyosis: A retrospective cohort study [J]. *Ultrasonics Sonochemistry*, 2017, 36(5): 139-145.
- [24] Liu X, Wang W, Wang Y, et al. Clinical predictors of long-term success in ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound ablation treatment for adenomyosis: A retrospective study [J]. *Medicine*, 2016, 95(1): e2443.
- [25] Krentel H, Cezar C, Becker S, et al. From clinical symptoms to MR imaging; Diagnostic steps in adenomyosis [J]. *BioMed Research International*, 2017, 2017: 1514029.