

高强度聚焦超声联合 GnRH-a 治疗 ≥ 4 cm 子宫腺肌瘤的疗效及安全性分析

黄修菊¹, 郭春风¹, 刘强², 马俊旗^{1*}

基金项目:新疆维吾尔自治区自然科学基金资助项目(项目编号:2020D01C227)

作者单位:1. 830011 新疆 乌鲁木齐, 新疆医科大学第一附属医院妇科中心妇科门诊; 2. 830001 新疆 乌鲁木齐, 新疆维吾尔自治区人民医院药剂科

作者简介:黄修菊, 毕业于新疆医科大学, 硕士研究生, 主治医师, 主要研究方向为子宫内膜异位症、宫腔疾病及计划生育相关疾病

* 通信作者, E-mail: xjmjq@163. com

【摘要】目的 探讨高强度聚焦超声联合促性腺激素释放激素激动剂(gonadotropin releasing hormone-agonist, GnRH-a)治疗 ≥ 4 cm 子宫腺肌瘤的疗效及安全性。**方法** 选取2020年6月至2022年6月新疆医科大学第一附属医院与新疆维吾尔自治区人民医院 ≥ 4 cm 子宫腺肌瘤患者96例为研究对象, 根据随机数字表法分为A组、B组、联合组, 每组各32例。A组采用高强度聚焦超声治疗, B组采用GnRH-a治疗, 联合组采用高强度聚焦超声联合GnRH-a治疗。比较3组治疗前及治疗后3个月、6个月和12个月病灶体积、月经量评分、痛经评分、血清CA125、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、金属基质蛋白酶9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)水平, 并统计并发症情况。**结果** 治疗前, 3组病灶体积、月经量评分、痛经评分, 血清CA125、VEGF、MMP-9水平比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后3个月、6个月、12个月, 3组病灶体积、月经量评分、痛经评分, 血清CA125、VEGF、MMP-9水平均降低, 且联合组低于A组、B组, 差异有统计学意义($P < 0.05$); 所有患者均未出现严重的治疗相关并发症。**结论** 高强度聚焦超声联合GnRH-a治疗 ≥ 4 cm 子宫腺肌瘤患者, 可有效减小病灶体积, 减轻临床症状, 降低血清VEGF、MMP-9水平, 提高治疗效率, 且安全性高。

【关键词】 高强度聚焦超声; 促性腺激素释放激素激动剂; 子宫腺肌瘤

【中图分类号】 R 711. 74 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-4020(2024)04-098-05

doi:10. 3969/j. issn. 1674-4020. 2024. 04. 19

Efficacy and safety analysis of high intensity focused ultrasound combined with GnRH-a in the treatment of ≥ 4 cm adenomyoma

Huang Xiuju¹, Guo Chunfeng¹, Liu Qiang², Ma Junqi^{1*}

1. Gynecology Clinic of Gynecology Center, the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi Xinjiang 830011;

2. Department of Pharmacy, Xinjiang Uygur Autonomous Region People's Hospital, Urumqi Xinjiang 830001, P. R. China

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

【Abstract】Objective To investigate the efficacy and safety of high intensity focused ultrasound combined with gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRH-a) in the treatment of ≥ 4 cm adenomyoma. **Methods** 96 patients with adenomyoma ≥ 4 cm from the First Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University and Xinjiang Uygur Autonomous Region People's Hospital from June 2020 to June 2022 were selected as the study objects, and were divided into group A, group B and combination group according to random number table method, with 32 cases in each group. Group A was treated with high intensity focused ultrasound, group B was treated with GnRH-a, and the combined group was treated with high intensity focused ultrasound combined with GnRH-a. The lesion volume, matrix menstrual volume score, dysmenorrhea score, serum tumor antigen 125 (CA125), vascular endothelial growth factor (VEGF) and metalloproteinase-9 (MMP-9) levels were compared before treatment and 3, 6 and 12 months after treatment in 3 groups, and the complications were statistically analyzed. **Results** Before treatment, there was no statistically significant difference in lesion volume, menstrual volume score, dysmenorrhea score, serum CA125, VEGF and MMP-9 levels among the three groups ($P > 0.05$). After 3 months, 6 months, and 12 months of treatment, lesion volume, menstrual volume score, dysmenorrhea score, serum CA125, VEGF and MMP-9 levels in the three groups decreased, and the combined group was lower than group A and group B, with statistically significant differences ($P < 0.05$). None of the patients had serious treatment-related complications. **Conclusion** In the treatment of

patients with ≥ 4 cm adenomyoma, high intensity focused ultrasound combined with GnRH-a can more effectively reduce lesion volume, alleviate clinical symptoms, reduce serum VEGF and MMP-9 levels, improve treatment efficiency and with high safety.

【Key words】high intensity focused ultrasound; gonadotropin releasing hormone-agonists; adenomyoma

子宫腺肌瘤是妇科常见良性病变,好发于 30 ~ 50 岁育龄女性,临床主要表现为月经量增多、痛经、贫血、不孕等,严重影响患者身心健康^[1]。目前,子宫腺肌瘤主要治疗方式为手术及药物治疗^[2]。手术治疗包括子宫切除或病灶切除术,子宫切除可导致患者丧失生育能力,病灶切除术虽保留器官完整性,但存在较大创伤,机体修复时间较长^[3]。保守治疗多采用促性腺激素释放激素激动剂(gonadotropin releasing hormone-agonist, GnRH-a)药物治疗,可通过降低卵巢激素释放、减少子宫腺肌瘤血供达到缩小病灶、改善症状的目的,但存在不良作用较大、停药后易复发的不足^[4]。近年来,高强度聚焦超声作为一种无创治疗方式已在子宫腺肌瘤治疗中应用,因效果确切、无创伤、痛苦少及恢复快的特点被广大患者所接受^[5]。研究发现,高强度聚焦超声对于直径 < 4 cm 腺肌瘤具有确切疗效,但若病灶直径较大,消融率则与病灶直径呈负相关^[6]。基于此,本研究尝试探讨高强度聚焦超声联合 GnRH-a 治疗 ≥ 4 cm 子宫腺肌瘤的疗效及安全性,旨在为 ≥ 4 cm 子宫腺肌瘤提供更合适的治疗方式。现报道如下。

1 资料和方法

1.1 研究对象

选取 2020 年 6 月至 2022 年 6 月新疆医科大学第一附属医院与新疆维吾尔自治区人民医院 ≥ 4 cm 子宫腺肌瘤患者 96 例为研究对象,根据随机数字表法分为 A 组、B 组和联合组,每组各 32 例。

1.2 纳入排除标准

纳入标准:① 经临床表现、盆腔彩超确诊为子宫腺肌瘤;② 单发腺肌瘤;③ 年龄 30 ~ 50 岁,要求保守治疗;④ 病灶直径 4 ~ 7 cm;⑤ 未进行过子宫腺肌瘤相关治疗;⑥ 知情同意。排除标准:① 子宫内膜病变及宫颈病变;② 妊娠、哺乳期妇女;③ 6 个月内患生殖道或盆腔急慢性炎症;④ 弥漫性子宫腺肌病;⑤ 下腹部放疗史。

1.3 方法

① A 组采用高强度聚焦超声治疗:采用 PRO2008 型高强度聚焦超声治疗系统(深圳普罗医学科技有限公司),焦域范围 < 2.5 mm \times 2.5 mm \times 22.0 mm。取仰卧位,建立静脉通路,超声引导下定位,掌握病灶位置及大小。以定位点为中心,涂抹耦合剂(半径 10 cm 范围),超声外探头垂直定位子宫病灶,治疗头水囊与皮肤充分贴合,进行逐层扫描消融,功率:280 ~ 300 W,打击次数 10 ~ 20 次,打击时间 0.1 ~ 0.15 s,间隔时间 0.1 ~ 0.2 s,打击层面 5 ~ 20 层。根据超声图像上灰度变化调整消融区域,灰度增高或出现团块状回声,超声造影评估结束治疗。② B 组采用 GnRH-a(上海丽珠制药有限公司)治疗,月经周期第 1 天注射 GnRH-a 3.75 mg,4 周 1 次,治疗 3 个月。③ 联合组采用高强度聚焦超声联合 GnRH-a 治疗,具体方法同 A 组、B 组。

1.4 观察指标

① 治疗前及治疗后 3 个月、6 个月、12 个月病灶体积:行阴道超声检查,测定病灶长径、前后径、左右径,病

灶体积 = $0.5233 \times$ 长径 \times 前后径 \times 左右径。② 治疗前及治疗后 3 个月、6 个月、12 个月月经量评分:根据月经失血图(PBAC)^[7]记录月经量评分,评分数值 < 80 、80 ~ 100、100 ~ 120、120 ~ 140、140 ~ 160、 > 160 分别记 1、2、3、4、5、6 分。③ 治疗前及治疗后 3 个月、6 个月、12 个月痛经评分:采用视觉模拟评分法(VAS)评估,0 ~ 10 分,评分越高,疼痛越严重。④ 治疗前及治疗后 3 个月、6 个月、12 个月血清肿瘤抗原 125(CA125)水平:取晨起空腹静脉血 3 mL,以 3 500 r/min 转速,8 cm 离心半径持续离心 15 min,分离血清,采用电化学发光法检测 CA125。⑤ 治疗前及治疗后 3 个月、6 个月、12 个月血清血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、金属基质蛋白酶 9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)水平:采用酶联免疫吸附法检测 VEGF、MMP-9。⑥ 并发症。

1.5 统计学方法

采用 SPSS 25.0 统计学软件进行分析,符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 描述,两组间比较采用 t 检验,多组间比较采用单因素方差分析,进一步组间两两比较采用 SNK-q 检验。计数资料以例(%)描述,采用 χ^2 检验,均采用双侧检验, $\alpha = 0.05$ 。 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 3 组一般资料比较

3 组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。详见表 1。

表 1 3 组一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄(岁)	体质量指数 (kg/m ²)	病灶直径 (cm)	病程 (月)
联合组	32	40.74 \pm 4.42	21.89 \pm 1.38	5.46 \pm 0.59	9.26 \pm 0.68
A 组	32	41.09 \pm 4.71	22.05 \pm 1.56	5.51 \pm 0.62	9.31 \pm 0.72
B 组	32	40.93 \pm 4.38	21.93 \pm 1.46	5.48 \pm 0.65	9.29 \pm 0.66
F 值		0.048	0.103	0.053	0.043
P 值		0.953	0.902	0.949	0.958

2.2 3 组病灶体积比较

治疗前 3 组病灶体积比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后 3 个月、6 个月、12 个月 3 组病灶体积均低于治疗前,且联合组低于 A 组、B 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。详见下页表 2。

2.3 3 组月经量评分比较

治疗前 3 组月经量评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后 3 个月、6 个月、12 个月 3 组月经量评分均低于治疗前,且联合组低于 A 组、B 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。详见下页表 3。

2.4 3 组痛经评分比较

治疗前 3 组痛经评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后 3 个月、6 个月、12 个月 3 组痛经评分均低于治疗前,且联合组低于 A 组、B 组,差异有统计学意义

义($P < 0.05$)。详见下页表4。

2.5 3组血清CA125水平比较

治疗前3组血清CA125水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后3个月、6个月、12个月3组血清CA125水平均低于治疗前,且联合组低于A组、B组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。详见表5。

2.6 3组血清VEGF、MMP-9水平比较

治疗前3组血清VEGF、MMP-9水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后3个月、6个月、12个月3组血清VEGF、MMP-9水平均低于治疗前,且联合组低于A组、B组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。详见表6。

表2 3组病灶体积比较($\bar{x} \pm s, \text{cm}^3$)

组别	例数	治疗前	治疗后3个月	治疗后6个月	治疗后12个月
联合组	32	94.28 ± 15.62	52.38 ± 10.61 ^b	47.51 ± 9.53 ^b	36.58 ± 8.72 ^b
A组	32	98.09 ± 17.42	63.89 ± 13.42 ^{ab}	58.72 ± 12.55 ^{ab}	47.09 ± 9.25 ^{ab}
B组	32	95.32 ± 14.74	64.51 ± 14.09 ^{ab}	60.21 ± 13.14 ^{ab}	47.82 ± 10.16 ^{ab}
F值		0.487	9.121	10.990	14.497
P值		0.616	<0.001	<0.001	<0.001

注:与联合组比较,^a $P < 0.05$;与本组治疗前比较,^b $P < 0.05$

表3 3组月经量评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	例数	治疗前	治疗后3个月	治疗后6个月	治疗后12个月
联合组	32	4.09 ± 0.69	2.39 ± 0.58 ^b	1.62 ± 0.55 ^b	1.43 ± 0.49 ^b
A组	32	4.13 ± 0.74	2.99 ± 0.52 ^{ab}	2.31 ± 0.54 ^{ab}	1.87 ± 0.52 ^{ab}
B组	32	4.18 ± 0.72	3.05 ± 0.56 ^{ab}	2.19 ± 0.60 ^{ab}	1.84 ± 0.53 ^{ab}
F值		0.127	13.893	13.674	7.331
P值		0.881	<0.001	<0.001	<0.001

注:与联合组比较,^a $P < 0.05$;与本组治疗前比较,^b $P < 0.05$

表4 3组痛经评分比较($\bar{x} \pm s$,分)

组别	例数	治疗前	治疗后3个月	治疗后6个月	治疗后12个月
联合组	32	6.62 ± 1.15	3.06 ± 0.72 ^b	1.68 ± 0.65 ^b	1.09 ± 0.51 ^b
A组	32	6.48 ± 1.26	3.78 ± 0.97 ^{ab}	2.55 ± 0.71 ^{ab}	1.73 ± 0.60 ^{ab}
B组	32	6.55 ± 1.19	3.85 ± 0.96 ^{ab}	2.63 ± 0.74 ^{ab}	1.69 ± 0.58 ^{ab}
F值		0.109	7.711	18.080	12.900
P值		0.897	<0.001	<0.001	<0.001

注:与联合组比较,^a $P < 0.05$;与本组治疗前比较,^b $P < 0.05$

表5 3组血清CA125水平比较($\bar{x} \pm s$,U/mL)

组别	例数	治疗前	治疗后3个月	治疗后6个月	治疗后12个月
联合组	32	103.82 ± 31.54	55.71 ± 19.63 ^b	41.26 ± 12.07 ^b	34.26 ± 8.75 ^b
A组	32	105.61 ± 33.74	69.28 ± 15.62 ^{ab}	56.89 ± 13.16 ^{ab}	46.39 ± 11.25 ^{ab}
B组	32	106.09 ± 34.63	70.19 ± 16.08 ^{ab}	55.91 ± 12.87 ^{ab}	48.05 ± 13.16 ^{ab}
F值		0.041	7.112	15.187	14.459
P值		0.960	<0.001	<0.001	<0.001

注:与联合组比较,^a $P < 0.05$;与本组治疗前比较,^b $P < 0.05$

表6 3组血清VEGF、MMP-9水平比较($\bar{x} \pm s$)

指标	组别	例数	治疗前	治疗后3个月	治疗后6个月	治疗后12个月
VEGF(ng/L)	联合组	32	118.75 ± 12.76	89.06 ± 11.49 ^b	84.85 ± 9.08 ^b	77.93 ± 7.15 ^b
	A组	32	120.86 ± 13.09	94.26 ± 12.53 ^{ab}	91.17 ± 9.42 ^{ab}	84.29 ± 8.09 ^{ab}
	B组	32	119.92 ± 11.84	96.87 ± 11.96 ^{ab}	92.28 ± 8.75 ^{ab}	83.97 ± 7.61 ^{ab}
	F值		0.226	3.512	6.224	7.064
	P值		0.798	0.034	<0.001	<0.001
MMP-9(mg/L)	联合组	32	101.73 ± 15.24	74.37 ± 10.08 ^b	65.74 ± 9.16 ^b	59.87 ± 8.62 ^b
	A组	32	99.75 ± 13.91	85.08 ± 9.39 ^{ab}	73.75 ± 8.72 ^{ab}	67.62 ± 7.96 ^{ab}
	B组	32	102.08 ± 14.27	88.17 ± 10.25 ^{ab}	75.09 ± 8.43 ^{ab}	66.38 ± 8.09 ^{ab}
	F值		0.241	17.077	10.623	8.191
	P值		0.787	<0.001	<0.001	<0.001

注:与联合组比较,^a $P < 0.05$;与本组治疗前比较,^b $P < 0.05$

注:与联合组比较,^a $P < 0.05$;与本组治疗前比较,^b $P < 0.05$

2.7 3 组并发症情况

所有患者均未出现严重的治疗相关并发症,64 例接受高强度聚焦超声治疗患者中,21 例出现治疗后腹痛下坠感,其中 11 例疼痛感明显,应用镇痛药物后缓解;1 例治疗后出现腹部皮肤局部水泡,涂抹烧伤药膏后症状消失。64 例接受 GnRH-a 治疗患者中,19 例患者出现轻微潮热盗汗症状,口服激素药物调理后症状消失。

3 讨论

子宫腺肌瘤是一种雌激素依赖性疾病,近年来,其发病率呈升高趋势,且日趋年轻化^[8]。子宫腺肌瘤治疗主要目的是减少月经量、减轻疼痛、减少并发症、提高妊娠率。目前,手术及药物治疗是子宫腺肌瘤主要治疗方案,病灶切除与全子宫切除虽已取得良好临床疗效,但对于希望保留子宫及有生育要求的患者,手术仍存在较大风险^[9]。随着科学技术的发展,现代女性对生活质量的要求日益增长,更渴望选择无创且疗效确切的治疗方式。

高强度聚焦超声是我国自主研发的新兴技术,主要机制为超声波聚焦于病变组织,形成高温环境,使靶向病变组织变性、坏死、吸收,已在肝脏、乳腺、前列腺等恶性肿瘤治疗中取得良好疗效^[10]。近年来,高强度聚焦超声逐步用于子宫腺肌瘤治疗中,疗效也已得到初步证实^[11]。高强度聚焦超声治疗子宫腺肌瘤主要利用热效应,使高能量聚焦于靶向病变组织,产生高热效应,使病变组织凝固性坏死,且具有精准治疗的优点^[12]。多项研究报告,高强度聚焦超声治疗子宫腺肌瘤安全可靠^[13-14],但对直径较大的子宫腺肌瘤疗效尚不明确。子宫腺肌瘤药物治疗多采用 GnRH-a。GnRH-a 通过消耗垂体前叶 GnRH 受体,抑制促性腺激素释放,降低卵巢雌激素释放,同时能减少病灶血供,以达到缩小病灶、缓解痛经等症状的目的^[15]。但 GnRH-a 长期用药不良反应较大,且单纯 GnRH-a 治疗停药后容易复发^[16]。本研究尝试探讨高强度聚焦超声联合 GnRH-a 治疗 ≥ 4 cm 子宫腺肌瘤的疗效,结果表明,高强度聚焦超声联合 GnRH-a 的治疗效果优于单独高强度聚焦超声及单独 GnRH-a 治疗。对于 ≥ 4 cm 子宫腺肌瘤,单纯高强度聚焦超声疗效欠佳可能与病灶直径较大、高强度聚焦超声焦域有限、病灶血流丰富有关,高强度聚焦超声不能使病灶完全凝固坏死,异位子宫内膜尚存一定活性,同时,高强度聚焦超声未从雌激素水平产生治疗作用,雌激素作用下可能出现新的病灶;单纯 GnRH-a 治疗对激素水平及病灶血液供给产生影响,病灶缩小较缓慢,且停药后易复发。而高强度聚焦超声联合 GnRH-a 治疗 ≥ 4 cm 子宫腺肌瘤,可使病灶在低血流供给、低雌激素的作用下彻底凝固坏死,全面提高治疗效果。

子宫腺肌瘤虽是良性病变,但具有侵袭生长的生物

学行为,异常血管增殖及细胞外基质降解在其发生及发展中发挥重要作用^[17]。VEGF 是目前已知特异性最高、作用最强的促血管生成因子,在血管生成过程中起到核心作用;MMP-9 是基质金属蛋白酶家族一员,主要功能是降解细胞外基质中 IV、V 型胶原和明胶^[18]。研究报告,VEGF、MMP-9 过度表达可能是子宫腺肌病具有与侵袭生长生物学行为的重要原因^[19-20]。本研究进一步探讨高强度聚焦超声及 GnRH-a 对子宫腺肌瘤患者血清 VEGF、MMP-9 表达的影响,结果显示,治疗后 3 个月、6 个月、12 个月 3 组血清 CA125 水平均低于治疗前,且联合组低于 A 组、B 组,提示高强度聚焦超声及 GnRH-a 可能通过抑制 VEGF、MMP-9 分泌发挥治疗作用,且二者联合作用更强。高强度聚焦超声抑制 VEGF、MMP-9 表达可能与其对营养血管的破坏作用有关。黄清南^[21]在 高强度聚焦超声治疗肝癌患者中的研究发现,治疗后患者血清 VEGF、MMP-9 显著降低,可作为疗效监测指标,与本研究结论相似。GnRH-a 治疗子宫腺肌病的作用机制研究中,有学者发现,GnRH-a 不仅通过对下丘脑-垂体-性腺轴的调节发挥作用,还可直接作用于子宫内膜细胞,抑制在位内膜分泌 VEGF,调节血管生成活性,进而抑制子宫内膜异位生长^[22]。目前,高强度聚焦超声及 GnRH-a 调节 VEGF、MMP-9 表达更为确切的机制仍未明确,有待进一步研究。

综上所述,高强度聚焦超声联合 GnRH-a 治疗 ≥ 4 cm 子宫腺肌瘤患者,可更有效减小病灶体积,减轻临床症状,降低血清 VEGF、MMP-9 水平,提高治疗效率,且安全性高。

【参考文献】

- [1] 于冬,朱江. 子宫外腺肌瘤超声表现及误诊分析 [J]. 中国超声医学杂志,2023,39(1):109-111.
- [2] Chiyoda T, Lin BL, Saotome K, et al. Hysteroscopic transcervical resection for atypical polypoid adenomyoma of the uterus: a valid, fertility-preserving option [J]. J Minim Invasive Gynecol, 2018, 25(1):163-169.
- [3] 王艺,王世进,郭会敏. 高强度聚焦超声技术和促性腺激素释放激素激动剂单独或联合治疗子宫腺肌瘤的临床疗效 [J]. 新乡医学院学报,2021,38(3):285-288.
- [4] 郭宇. GnRH-a 及曼月乐对 HIFU 治疗子宫腺肌病的疗效及复发率的影响 [D]. 乌鲁木齐:新疆医科大学,2019.
- [5] 李肖肖,张逸群,陈锦云,等. 高强度聚焦超声联合 GnRH-a 及 LNG-IUS 治疗子宫腺肌瘤的临床疗效 [J]. 医学临床研究, 2023,40(2):168-172.
- [6] Du CC, Wang YQ, Qu DC, et al. Magnetic resonance imaging T2WI hyperintense foci number and the prognosis of adenomyosis after high-intensity focused ultrasound treatment [J]. Int J Gynecol Obstet, 2021, 154(2):241-247.
- [7] 冯力民,夏恩兰,黄晓武,等. 应用月经失血图评估月经血量 [J]. 中华妇产科杂志,2001,36(1):51.
- [8] Ma B, Zhu Y, Liu Y. Management of atypical polypoid adenomyoma

- of the uterus: a single center's experience [J]. *Medicine*, 2018, 97(12): e0135.
- [9] Strunk HM, Henseler J, Rauch M, et al. Clinical use of high-intensity focused ultrasound (HIFU) for tumor and pain reduction in advanced pancreatic cancer [J]. *Rofo*, 2016, 188(7): 662-670.
- [10] 朱元媛, 张磊, 杨一君. GnRH-a 联合优思明对子宫腺肌症行宫腔镜子宫内电切术治疗疗效影响和安全性评价 [J]. *河北医学*, 2022, 28(8): 1303-1306.
- [11] 安沛兴, 马晓红, 颜红丽, 等. 射频消融和高强度聚焦超声治疗子宫腺肌瘤的临床疗效及安全性比较 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2022, 21(24): 2631-2635.
- [12] 马斯, 吕发金, 郑伊能, 等. T2WI 联合 DWI 序列预测子宫腺肌症 HIFU 治疗非灌注体积比的价值 [J]. *中国临床医学影像杂志*, 2023, 34(1): 46-50.
- [13] 李外星, 邓新粮, 朱小刚, 等. 海扶治疗子宫腺肌瘤的远期再干预情况及其影响因素 [J]. *现代妇产科进展*, 2018, 27(11): 851-853, 856.
- [14] Marques ALS, Andres MP, Kho RM, et al. Is high-intensity focused ultrasound effective for the treatment of adenomyosis? a systematic review and Meta-analysis [J]. *J Minim Invasive Gynecol*, 2020, 27(2): 332-343.
- [15] 杜洁贤, 秦姝, 张新景, 等. GnRH-a 与 LNG-IUS 联合应用在宫腔镜下内突型子宫腺肌瘤病灶切除术中的价值 [J]. *河北医科大学学报*, 2019, 40(8): 902-906.
- [16] 李娟, 刘翀, 宴红, 等. GnRHa 联合 LNG-IUS 治疗生育期子宫腺肌症的临床疗效及对患者卵巢功能的影响 [J]. *中国妇幼保健*, 2018, 33(19): 4470-4473.
- [17] 邓薇, 程颖. 实时超声弹性成像技术用于子宫肌瘤、子宫腺肌瘤的鉴别诊断 [J]. *中国计划生育学杂志*, 2018, 26(7): 630-632.
- [18] 迪丽拜尔·依马木, 阿尔孜古丽·库尔班, 托鲁尼阿依·吐尔逊, 沉默 HMGB1 对子宫内腺癌细胞生物活性和 MMP-9、VEGF 表达的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2023, 43(7): 1749-1753.
- [19] 田瑞, 徐斌. 散结镇痛胶囊联合左炔诺孕酮宫内缓释系统治疗子宫腺肌症患者的疗效及对血清 MMP-9、MMP-2、VEGF 的影响研究 [J]. *中国性科学*, 2023, 32(4): 112-115.
- [20] 刘秋红, 邹颖, 王博, 等. VEGF 与 MMP-2 在子宫腺肌病子宫内层-肌层界面的表达及意义 [J]. *湖南师范大学学报(医学版)*, 2017, 14(1): 4-7.
- [21] 黄清南. 高强度聚焦超声对肝癌患者血清血管内皮生长因子和金属基质蛋白酶-9 的影响及其意义 [D]. 湛江: 广东医学院, 2010.
- [22] 棚坚艳. GnRHa 对子宫腺肌病在位内膜细胞 VEGF、TNF- α 分泌的影响 [D]. 广州: 广州医科大学, 2009.

(收稿日期: 2023-11-28 编辑: 吕永胜)

(上接第 76 页)

- [15] Pieralli A, Bianchi C, Auzzi N, et al. Indication of prophylactic vaccines as a tool for secondary prevention in HPV-linked disease [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2018, 298(6): 1205-1210.
- [16] Kang WD, Choi HS, Kim SM. Is vaccination with quadrivalent HPV vaccine after loop electrosurgical excision procedure effective in preventing recurrence in patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN2-3)? [J]. *Gynecol Oncol*, 2013, 130(2): 264-268.
- [17] Ghelardi A, Parazzini F, Martella F, et al. SPERANZA project: HPV vaccination after treatment for CIN2 [J]. *Gynecol Oncol*, 2018, 151(2): 229-234.
- [18] Hildesheim A, Gonzalez P, Kreimer AR, et al. Impact of human papillomavirus (HPV) 16 and 18 vaccination on prevalent infections and rates of cervical lesions after excisional treatment [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2016, 215(2): 212. e1-212. e15.
- [19] Zhao S, Hu S, Xu X, et al. Impact of HPV-16/18 AS04-adjuvanted vaccine on preventing subsequent infection and disease after excision treatment: post-hoc analysis from a randomized controlled trial [J]. *BMC Infect Dis*, 2020, 20(1): 846.
- [20] Robinson CL, Romero JR, Kempe A, et al. Advisory committee on immunization practices recommended immunization schedule for children and adolescents aged 18 years or younger - United States, 2017 [J]. *MMWR: Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2017, 66(5): 134-135.
- [21] Petrosky E, Bocchini JA, Hariri S, et al. Use of 9-valent human papillomavirus (HPV) vaccine: updated HPV vaccination recommendations of the advisory committee on immunization practices [J]. *MMWR: Morbidity and Mortality Weekly Report*, 2015, 64(11): 300-304.
- [22] Kim DK, Riley LE, Harriman KH, et al. Recommended immunization schedule for adults aged 19 years or older, United States, 2017 [J]. *Ann Intern Med*, 2017, 166(3): 209-219.
- [23] 李双, 李明珠, 丛青, 等. 人乳头瘤病毒疫苗临床应用中国专家共识 [J]. *现代妇产科进展*, 2021, 30(2): 81-91.
- [24] Sand FL, Kjaer SK, Frederiksen K, et al. Risk of cervical intraepithelial neoplasia grade 2 or worse after conization in relation to HPV vaccination status [J]. *Int J Cancer*, 2020, 147(3): 641-647.
- [25] de Sanjose S, Quint WG, Alemany L, et al. Human papillomavirus genotype attribution in invasive cervical cancer: a retrospective cross-sectional worldwide study [J]. *The Lancet Oncology*, 2010, 11(11): 1048-1056.
- [26] Qiao YL, Wu T, Li RC, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of an escherichia coli-produced bivalent human papillomavirus vaccine: an interim analysis of a randomized clinical trial [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2020, 112(2): 145-153.
- [27] Siddiqui MA, Perry CM. Human papillomavirus quadrivalent (types 6, 11, 16, 18) recombinant vaccine (Gardasil) [J]. *Drugs*, 2006, 66(9): 1263-1271.

(收稿日期: 2023-09-09 编辑: 杨叶)