

- mal residual disease (MRD) in childhood acute lymphoblastic leukaemia by flow cytometry and real-time PCR[J]. *Br J Haematol*, 2005, 128(6): 774 - 782.
- 10 Hoelzer D, Gkbuget N, Ottmann O, et al. Acute lymphoblastic leukemia[J]. *Hematology*, 2002, 11(6): 162 - 169.
- 11 Yeoh AE, Ariffin H, Chai EL, et al. Minimal residual disease-guided treatment deintensification for children with acute lymphoblastic leukemia; results from the malaysia-singapore acute lymphoblastic leukemia 2003 study[J]. *J Clin Oncol*, 2012, 30(19): 2384 - 2392.
- 12 Bassan R, Spinelli O, Oldani E, et al. Improved risk classification for risk-specific therapy based on the molecular study of minimal residual disease (MRD) in adult acute lymphoblastic leukemia (ALL) [J]. *Blood*, 2009, 113(18): 4153 - 4162.
- 13 Coustan-Smith E, Sancho J, Hancock ML, et al. Clinical importance of minimal residual disease in childhood acute lymphoblastic leukemia[J]. *Blood*, 2000, 96(8): 2691 - 2696.
- 14 San Miguel JF, Vidriales MB, Lopez-Berges C, et al. Early immunophenotypic evaluation of minimal residual disease in acute myeloid leukemia identifies different patient risk groups and may contribute to postinduction treatment stratification[J]. *Blood*, 2001, 98(6): 1746 - 1751.
- 15 徐燕丽, 张学忠, 张 磊, 等. 急性髓系白血病完全缓解患者残留白血病细胞检测研究[J]. *中国实验血液学杂志*, 2004, 12(6): 858 - 860.
- 16 万岁桂, 赵 弘, 孙雪静, 等. 多参数流式细胞术对急性髓系白血病微小残留病变与疾病复发的监测[J]. *中国实验血液学杂志*, 2009, 17(3): 557 - 562.
- 17 Venditti A, Buccisano F, Del Poeta G. Level of minimal residual disease after consolidation therapy predicts outcome in acute myeloid leukemia[J]. *Blood*, 2000, 96(12): 3948 - 3952.
- 18 Kern W, Voskova D, Schoch C, et al. Determination of relapse risk based on assessment of minimal residual disease during complete remission by multiparameter flow cytometry in unselected patients with acute myeloid leukemia[J]. *Blood*, 2004, 104(10): 3078 - 3085.
- 19 Elorza I, Palacio C, Dapena JL, et al. Relationship between minimal residual disease measured by multiparametric flow cytometry prior to allogeneic hematopoietic stem cell transplantation and outcome in children with acute lymphoblastic leukemia[J]. *Haematologica*, 2010, 95(6): 936 - 941.
- 20 施晓兰, 唐晓文, 魏孝艾, 等. 微小残留病变检测在急性高危及白血病异基因造血干细胞移植中的意义[J]. *中华医学杂志*, 2011, 91(38): 2692 - 2696.
- 21 Rossi G, Carella AM, Minervini MM, et al. Minimal residual disease after allogeneic stem cell transplant: a comparison among multiparametric flow cytometry, *wilms tumor 1* expression and chimerism status (complete chimerism versus low level mixed chimerism) in acute leukemia[J]. *Leuk Lymphoma*, 2013, 54(12): 2660 - 2666.

[收稿日期 2014-05-19][本文编辑 谭毅 吕文娟]

## 新进展综述

# 子宫肌瘤治疗的研究进展

韦海棠, 刘妮平(综述), 陈昌益(审校)

作者单位: 530021 南宁, 广西壮族自治区人民医院妇产科

作者简介: 韦海棠(1985-), 女, 医学硕士, 住院医师, 研究方向: 妇科肿瘤的诊治。E-mail: 292598496@qq.com

通讯作者: 刘妮平(1976-), 女, 医学硕士, 副主任医师, 研究方向: 妇科肿瘤的诊治。E-mail: nizi007@163.com

**[摘要]** 子宫肌瘤是女性生殖器最常见的良性肿瘤。它好发于生育年龄, 严重影响育龄期妇女的身心健康。近年来子宫肌瘤的治疗越来越受到重视。该文就子宫肌瘤治疗的研究进展作一综述。

**[关键词]** 子宫肌瘤; 治疗; 病因学

**[中图分类号]** R 711 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674 - 3806(2014)12 - 1180 - 04

doi: 10.3969/j.issn.1674 - 3806.2014.12.30

**Research on treatment of uterine myomas** WEI Hai-tang, LIU Ni-ping, CHEN Chang-yi. Department of Obstetrics and Gynaecology, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, China

**[Abstract]** Uterine myomas are the most common benign tumors of female genital, they occur commonly in the child-bearing age, and seriously affect the physical and mental health of women of childbearing age. Recently, more and more attention is paid to treatment of uterine myomas. Here a review is made on the reasearch progress of treatment of uterine myomas.

**[Key words]** Uterine myomas; Treatment; Etiology

子宫肌瘤是女性生殖器最常见的良性肿瘤,易多发。它好发于生育年龄,整体发病主要是在30~50岁年龄段,发病率为30%~40%,严重影响育龄期妇女的身心健康,尤其是对有生育要求的妇女。子宫肌瘤通过改变子宫解剖及功能方面可影响生育能力,甚至造成不孕;另外妊娠合并子宫肌瘤可能造成相关产科并发症。目前子宫肌瘤的治疗仍以手术为主,并逐渐向更微创、保留子宫方向发展。对有生育要求子宫肌瘤患者的治疗,国内外学者研究主要集中在不同治疗方法及方式对生育的利弊。现对近年来子宫肌瘤治疗的研究进展予以综述。

## 1 子宫肌瘤病因学研究概述

子宫肌瘤确切病因尚未明了,因肌瘤好发于生育年龄,青春期前少见,绝经后萎缩或消退,提示其发生可能与生殖激素及代谢相关。结合相关的一些基础研究,主要表现:(1)在肌瘤当中,E2的发生率比正常的肌层组织增高,E2的水平也是增高的,另外激素的受体也是高于周边的肌层组织,同时肌瘤组织E2向雌酮的转化浓度还是低于正常的肌肉组织。(2)孕激素有促进肌瘤有丝分裂活动,刺激肌瘤生长作用。(3)更深层次研究发现,受雌激素调控及影响雌激素代谢的一些因子、酶类亦与子宫肌瘤生长相关,如表皮生长因子、胰岛素样的生长因子可刺激子宫肌瘤生长。生长激素协同雌二醇促进肌瘤生长,尤其是妊娠期子宫肌瘤的高增长率可能与雌二醇及胎盘催乳素协同作用有关<sup>[1]</sup>。有研究显示维甲酸受体、肾上腺受体及过氧化物酶体增生激活受体 $\alpha$ 等免疫因素与子宫肌瘤发生有一定关系<sup>[2]</sup>。流行病学研究也发现子宫肌瘤发病与遗传相关,子宫肌瘤患者的近代患子宫肌瘤的发病率比正常人群高<sup>[3]</sup>。在芬兰,双胞胎姐妹中一方有子宫肌瘤病史,另一方的患病率可高达67%<sup>[4]</sup>。相关研究还发现子宫肌瘤存在与t(12,14),q(13-15),q(24),7q(31-32)染色体重排、基因突变畸变相关<sup>[1]</sup>。近年来研究也认为子宫肌瘤的发生、发展过程与细胞凋亡关系密切,相关的细胞凋亡因子有Bcl-2、Bax、P53等<sup>[5]</sup>。

## 2 子宫肌瘤治疗方法的研究

子宫肌瘤的治疗目前仍以手术为主且逐渐向微创及保留子宫方向发展,药物治疗虽然不能根治子宫肌瘤,但可以明显改善症状及缩小肌瘤,目前促性腺激素释放激素激动剂(GnRHa)及米非司酮(RU486)的应用逐渐增多。手术有子宫切除术、次全子宫切除、筋膜内子宫切除、保留子宫的子宫肌瘤剔除术,

各种术式相应指征及利弊不过多阐述;若是行子宫肌瘤剔除术,可以通过开腹或腹腔镜进行,也可通过宫腔镜进行或通过阴式手术进行。

**2.1 腹腔镜手术** 腹腔镜技术是近20年来逐渐流行的一种手术方式,它是通过在腹壁上打上3~4个直径0.5~2 cm的切口,采用手术器械把子宫肌瘤切除的一种手术方法。由于腹壁手术瘢痕小,术后恢复快,对盆腔环境干扰小、术后引起盆腔粘连几率相对小,因此得到了患者的欢迎<sup>[6]</sup>。由于腹腔镜手术与医生的经验和医院的条件关系大,及腹腔镜手术缺少触觉,因此目前得到较多认可的观点认为如果术前超声提示肌瘤超过5个,肌瘤太大,>10 cm,以及阔韧带及宫颈部的肌瘤均不考虑首选腹腔镜手术,应考虑开腹手术较好。如果患者肌瘤>10 cm,又想要坚持腹腔镜手术,术前也可考虑应用一些药物来缩小肌瘤的体积后再进行腹腔镜手术。腹腔镜下子宫肌瘤剔除术已经大量研究表明其是一种安全有效的手术方法,较开腹手术损伤小、出血量少、恢复快、术后引起盆腔粘连几率较小,值得临床推广,并且现在临床上应用非常普遍<sup>[7]</sup>。

**2.2 宫腔镜手术** 宫腔镜手术主要是适合于位于子宫腔内部的肌瘤(宫腔内和部分宫腔内肌瘤,只要直径 $\leq 5$  cm,突在宫颈管或宫口外的指征适当放宽),手术当中特别需要注意的是对未生育患者子宫内膜的保护及手术出血量、手术时间的控制。子宫内膜保护措施就是开窗挖除肌瘤,方法为用针状电极开窗以后,再沿着肌瘤突出来的表面逐渐分离肌瘤,尽可能减少对子宫内膜的破坏。近年来特别重视子宫肌瘤的预处理,尤其是对较大的黏膜下肌瘤,术前药物缩小体积,降低手术的难度,术中B超监护可降低手术的出血量、提供清楚的手术视野、缩短手术时间、减少介质的吸收、减少灌流液超负荷,避免心肺功能障碍<sup>[8]</sup>。因此,行宫腔镜电切治疗子宫肌瘤,可保留患者子宫,改善其生育功能,缓解月经过多症状并纠正贫血,很大程度上提高患者的生活质量,只要严格掌握适应证,进行术前预处理,术中B超严密监护,配合熟练的手术操作技巧,宫腔镜治疗子宫黏膜下肌瘤安全可靠,疗效确切<sup>[9]</sup>。

**2.3 阴式手术** 阴式手术针对两种肌瘤,一种是完全从子宫腔内脱出到阴道内的黏膜下肌瘤,从阴道途径可完整摘除;另外一种是指位于子宫浆膜下的肌瘤,因这种手术从后穹窿的阴道壁切入腹腔进行,因此要求手术医生技术较高<sup>[10]</sup>,一般也要求肌瘤不能太大,个数最好不超过2个,肌瘤比较靠近子宫下

段<sup>[11]</sup>。阴式手术损伤小、疼痛较轻、经济,但是相对而言,由于阴道是有菌的环境,因此术后发生感染的风险略高。

**2.4 射频消融术** 为了达到更加微创及保留子宫的目的,消融手术、子宫动脉栓塞术及药物治疗越来越受到重视;射频消融治疗子宫肌瘤已有 10 年以上的历史,特别是近年来的探索,使该技术日臻规范化并得到医学界的认可。子宫肌瘤消融主要是通过不同的电能使高频电变射频,利用超声的组织穿透性和可聚焦性,在靶区利用超声波的空化效应、热效应、机械效应等原理对病灶进行瞬间毁损,使靶区的肿瘤组织细胞凝固、坏死,并在体内逐渐被清除,从而消除症状,达到治疗目的,射频消融治疗完全避免了常规手术带来的切口疼痛、瘢痕、粘连和误损伤。术后的并发症中,有疼痛、血尿及阴道血性分泌物等<sup>[12]</sup>。需特别提出的是这种术式刚开始应用时,以它能够保持子宫肌壁的完整性、操作简单、容易实施且并发症少的特点,主要是用于有生育要求的患者,但后续的临床研究发现实际上这种方法处理的子宫肌瘤会面临着非常严峻的问题,如凝固面的粘连和大网膜及肠管、腹壁的粘连,以及大面积凝固以后肌壁弹性和伸展性降低影响子宫容量<sup>[13]</sup>,射频消融术治疗子宫肌瘤后子宫对妊娠的安全性有待进一步研究来明确。因此射频消融术在选择患者上需谨慎,不仅要考虑肌瘤的大小、位置,还要考虑患者的年龄及怀孕计划。总的来说,射频消融术治疗子宫肌瘤是安全、有效、微创的治疗方法,值得在临床上推广<sup>[14]</sup>。

**2.5 子宫动脉栓塞术** 子宫动脉栓塞(uterine arterial embolization, UAE)治疗子宫肌瘤的机制主要是通过选择性地对子宫动脉的栓塞,造成子宫肌瘤血供的降低,最后致肌瘤坏死、萎缩,它的优势是子宫的完整性不遭到破坏,是一种微创的手术。它的问题是存在栓塞不彻底远期复发的的问题,另外问题就是栓塞以后对于卵巢功能及子宫内膜的影响<sup>[15]</sup>。治疗中不能完全避免对于卵巢支的影响,减少卵巢功能损害的措施之一是提高插管技术,尽可能避免对卵巢支的栓塞,再有就是尽量减少小颗粒栓塞剂的运用。栓塞治疗以后对子宫内膜的影响是不可逆的,临床表现主要是月经量的减少,甚至有宫腔粘连造成闭经的现象,因此对有生育要求子宫肌瘤患者进行栓塞治疗也是需要考虑。UAE 治疗子宫肌瘤特别是对有生育要求的子宫肌瘤患者在美国妇产科学会已经有非常明确的指南,把有生育要求的子宫肌瘤患者作为 UAE 的相对禁忌证。但是随着栓塞

技术的日益成熟,大量研究表明 UAE 以其明显缩小子宫及肌瘤体积、改善临床症状、提高生活质量、并发症少等优点值得临床推广应用<sup>[15]</sup>。

**2.6 药物治疗** 近年来对子宫肌瘤病因学的研究进展,针对病因学的药物治疗手段越来越受到重视,尤其适用于围绝经期有症状子宫肌瘤患者的保守治疗和生育期妇女的术前准备。目前临床上主要用激素类药物,如 GnRHa、Ru486、丹那唑、三苯氧胺(TMX)和雄激素类药物。根据疗效及副作用,应用最广的是 GnRHa 制剂和 Ru486。

**2.6.1 GnRHa 制剂** GnRHa 制剂目前常用的有戈舍瑞林、诺雷德、丙氨瑞林、抑那通等。GnRHa 具有强有力的 GnRH 作用,应用后与 GnRH 受体(GnRH-R)结合力强,使得血清中黄体生成素(luteinizing hormone, LH)、卵泡刺激素(follicle stimulating hormone, FSH)水平下降,最终达到血清中 E、P 水平下降,达到“去势”水平,肌瘤缩小,症状消失。此外, GnRHa 可使表皮生长因子受体减少,使子宫和肌瘤的血流量减少,细胞凋亡增加,导致肌瘤缩小<sup>[16]</sup>。由于肌瘤中 GnRH-R 的存在也不能排除 GnRHa 的直接作用。但是停药后逐渐增加,约 4 个月后恢复至用药前水平,停药 4 个月左右肌瘤即恢复至用药前大小<sup>[17]</sup>。故 GnRHa 治疗肌瘤完全取代手术目前看来还不现实。用 GnRHa 治疗后的副作用主要是由于 E 水平降低所引起的类似更年期综合征及骨矿含量降低。

**2.6.2 Ru486** Ru486 是化学合成的类似 P 和糖皮质激素的化合物,是炔诺酮的衍生物,与炔诺酮相似,但有更强的与 PR 相结合的能力。Ru486 的作用机制如下:(1)通过与 P 相似的结构竞争 PR,抑制 P 活性,因而使黄体溶解,体内 P 水平也随之降低。(2)抑制 PR 基因的转录和翻译过程使靶组织中 PR 含量降低,使肌瘤缩小。(3) Ru486 抑制肌瘤细胞表皮生长因子 mRNA 的基因表达,可能是该药治疗子宫肌瘤的作用机制之一<sup>[18]</sup>。(4)长期服用 Ru486 通过非竞争性抗 E 作用于丘脑下部-脑垂体-卵巢轴,引起无排卵, P 呈低水平,使肌瘤缩小<sup>[19]</sup>。近年来由于 Ru486 的临床效果不比 GnRHa 差,且其经济、副作用相对小而越来越受到青睐<sup>[20]</sup>。因此根据目前各种子宫肌瘤治疗方法的技术发展水平,建议对于有生育要求的子宫肌瘤患者首选还是子宫肌瘤剔除手术。

### 3 结语

子宫肌瘤是常见的妇科疾病,也是生殖道最常

见的良性肿瘤,严重影响育龄期妇女的健康。随着社会进步和人民生活质量的提高,以及伦理、人文医学的影响,子宫肌瘤越来越受到社会的关注,子宫肌瘤的患者对于疾病治疗的要求趋向于更安全、微创、有效的方向。因此如何选择合适的子宫肌瘤的治疗方法在临床研究中越来越受到重视,对现有的治疗方法需加以完善,对不同治疗方式相关的并发症、副作用,尤其是对有生育要求的患者的影响有待以后的研究去明确。

#### 参考文献

- 李青,王敏. 子宫肌瘤的病因学研究进展[J]. 现代医药卫生, 2007, 23(11): 1655-1656.
- 刘新华,董子启. 子宫肌瘤发病机制的研究进展[J]. 中国医疗前沿, 2008, 3(6): 20-21, 10.
- Vikhlyaeva EM, Khodzhaeva ZS, Fantschenko ND. Familial predisposition to uterine leiomyomas[J]. Int J Gynaecol Obstet, 1995, 51(2): 127-131.
- Laughlin SK, Schroeder JC, Baird DD. New directions in the epidemiology of uterine fibroids[J]. Semin Reprod Med, 2010, 28(3): 204-217.
- 许苗. 子宫肌瘤中细胞凋亡基因表达及其药物治疗的研究进展[J]. 医学综述, 2012, 18(7): 973-976.
- 庞悦平,赵亚冰. 腹腔镜与经腹开放手术治疗子宫肌瘤疗效分析[J]. 中国社区医师(医学专业), 2012, 15(4): 148.
- 张爱银,张勇. 腹腔镜下子宫肌瘤切除术60例临床分析[J]. 医学综述, 2012, 18(11): 1768-1769.
- 谭训清. B超引导下腹腔镜电切术治疗子宫肌瘤136例临床分析[J]. 中外医学研究, 2011, 9(9): 5-6.
- 张耀华. 宫腔镜治疗子宫黏膜下肌瘤的疗效观察[J]. 吉林医学, 2012, 33(10): 2158-2159.
- 冷金花. 子宫肌瘤诊治的热点问题[J]. 现代妇产科进展, 2007, 16(5): 321-333.
- 宋磊. 阴式子宫肌瘤手术方法及其局限性[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2012, 28(12): 901-902.
- 张彦,杨武威,李静,等. 高强度聚焦超声单次治疗子宫肌瘤的临床研究[J]. 中华医学超声杂志(电子版), 2009, 6(1): 66-72.
- 尹格平. 射频消融治疗子宫肌瘤疗效评价[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2012, 28(12): 908-911.
- Kim CH, Kim SR, Lee HA, et al. Transvaginal ultrasound-guided radiofrequency myolysis for uterine myomas[J]. Hum Reprod, 2011, 26(3): 559-563.
- 姚莉,许博. 子宫动脉栓塞术治疗子宫肌瘤100例临床分析[J]. 中国实用医药, 2012, 7(22): 54-55.
- Leone M, Cucuccio S, Venturini PL, et al. Immunohistochemical localization of epidermal growth factor receptor in leiomyomas from women treated with goserelin depot[J]. Horm Metab Res, 1991, 23(9): 442-445.
- Donnez J, Gillerot S, Bourgonjon D, et al. Neodymium: YAG laser hysteroscopy in large submucous fibroids[J]. Fertil Steril, 1990, 54(6): 999-1003.
- 戴钟英. 子宫肌瘤的保守及药物治疗[J]. 实用妇产科杂志, 1999, 15(2): 6-8.
- 宋清萍,周惠,孙宝治. RU486在妇产科临床应用的进展[J]. 现代妇产科进展, 1997, 6(1): 62-65.
- 王兴和. 米非司酮治疗子宫肌瘤临床效果观察与分析[J]. 吉林医学, 2011, 32(12): 353-354.

[收稿日期 2014-03-04][本文编辑 谭毅 韦所芬]

## 新进展综述

# 直肠癌诊疗模式转变的研究进展

龙仁平(综述), 刘贺(审校)

作者单位: 530005 广西,南宁市第三人民医院外二科

作者简介: 龙仁平(1961-),男,大学本科,医学学士,副主任医师,研究方向:胃肠肿瘤的诊治。E-mail: l1961lpr@126.com

**[摘要]** 直肠癌是普外科常见的疾病之一,居恶性肿瘤发病率及病死率前三位。近年来,随着临床研究和诊断技术的发展,发现距离肛门12 cm内的直肠癌与上段结直肠癌的解剖学、疾病发展、诊疗手段及治疗效果均有明显差异。直肠癌概念已经重新定义为传统中的中低位直肠癌,即距离肛门12 cm内的直肠癌。该文就直肠癌的诊疗模式发生变化的一些临床研究进行综述。

**[关键词]** 直肠癌; 中低位直肠癌; 诊疗模式

**[中图分类号]** R 735.3+7 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1674-3806(2014)12-1183-05

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2014.12.31