

项目来源与编号：

# 缩宫素联合高强度聚焦超声及超声引导下 瘤内无水乙醇注射治疗子宫肌瘤的安全性 有效性研究

## 研究方案

项目单位：大庆油田总医院超声科

项目负责人：张睿

承担科室：超声科

联系电话：13936756283

研究年限：2020年12-2021年12月

版本号：V1.0

版本日期：2020年12月20日

## 方 案 摘 要

项目名称	高强度聚焦超声结合超声引导下瘤内无水乙醇注射联合缩宫素治疗子宫肌瘤的安全性、有效性研究
研究目的	本项目拟通过对照研究，评价HIFU结合超声引导下瘤内无水乙醇注射治疗子宫肌瘤时，联合应用缩宫素的安全性和有效性。
研究设计	本研究为回顾性队列研究，研究对象为在我院超声科接受高强度聚焦超声（HIFU）结合瘤内无水乙醇注射治疗的子宫肌瘤患者。根据是否联合使用缩宫素分为治疗组和对照组。采集患者基线资料包括：年龄、肌瘤病灶体积、肌瘤位置及病灶血供分级。主要研究终点为肌瘤体积消融率。次要研究终点包括术后疼痛评分、手术并发症发生率以及术后1年内肿瘤体积变化情况。
病例总数	60
病例选择	<p>入选标准：① 病理检查确诊为子宫肌瘤，均为单发病灶；② 年龄≥18岁；③ 患者知情同意参与并签署知情同意书</p> <p>排除标准：① 意识不清或无法进行语言交流者；② 存在HIFU治疗及超声引导下瘤内无水乙醇注射治疗禁忌症。</p>
治疗方案	<p>对照组：首先行超声引导下瘤内无水乙醇注射治疗，次日行 HIFU 治疗。</p> <p>治疗组：在对照组基础上，HIFU 治疗前 15 分钟静脉滴注，剂量 0.12U/min。</p>
	肿瘤体积变化：肌瘤体积消融率，术后 1 年内肿瘤体积变化值

疗效评定	手术副作用：治疗区轻度疼痛、阴道排液、下肢神经刺激症状
统计方法	符合正态分布连续变量采用均数±标准差 (Mean±SD) 表示，否则采用中位数 (四分位间距) (median [IQR]) 表示，组间比较分别采用独立样本 <i>t</i> 检验或非参数 Mann-Whitney U 秩和检验。分类变量采用数值和百分比表示，组间比较采用卡方检验或 Fisher 精确概率检验。采用双侧检验， <i>P</i> 值 < 0.05 为有统计学意义。所有统计分析均使用 SPSS 18.0 软件。
研究期限	2020年12月-2021年12月

## 一、研究背景

子宫肌瘤是女性生殖系统最常见的良性肿瘤，育龄期妇女发病率可达 70%~80%。高强度聚焦超声 (High intensity focused ultrasound, HIFU) 治疗是一种非侵入性实体肿瘤治疗技术，目前已广泛应用于子宫肌瘤的治疗。与传统手术治疗相比，HIFU 具有创伤小，可保留子宫等优势。但也存在治疗时间长、患者耐受性差等问题。既往研究表明，进行 HIFU 治疗时，子宫肌瘤内注射无水乙醇和静脉滴注缩宫素可增强疗效。

## 二、研究目的

1. 主要目的：本项目拟通过对照研究，评价 HIFU 结合超声引导下瘤内无水乙醇注射治疗子宫肌瘤时，联合应用缩宫素的安全性和有效性。

## 三、研究设计类型、原则与研究步骤

### 1. 研究设计

本研究为回顾性队列研究。遵循赫尔辛基声明，并通过大庆油田总医院伦理委员会批准。

### 2. 研究步骤

1) 制定研究方向。检索相关文献，分析本领域研究热点及存在争议问题；

2) 拟定研究题目；

3) 制定研究方案：确定研究对象、干预措施、主要次要研究终点和评价方法，以及统计分析方法；

4) 数据收集。包括患者基线特征、重要实验室检查、影像学检查以及结局指标评价结果。从电子病历系统收集以下数据：年龄、肌瘤体积、肌瘤距尾骨距离、肌瘤血供分级、肌瘤体积消融率、团块状灰度增强出现时间、治疗总能量、治疗总时长、疼痛评分、手术并发症，以及术后复查情况（第 1、3、6、12 个月肿瘤体积变化）。

5) 数据整理和统计分析，明确统计软件名称及版本。

6) 解释统计分析结果，撰写论文。

## 四、病例选择

### 1. 纳入标准：

1) 病理检查确诊为子宫肌瘤患者，均为单发病灶；2) 年龄 $\geq 18$  岁者；3) 患者知

情同意并签署知情同意书。

## 2. 排除标准（满足之一）

1) 意识不清或无法进行语言交流者；或 2) 存在 HIFU 治疗及超声引导下瘤内无水乙醇注射治疗禁忌症。

## 3. 剔除标准

无

## 4. 终止研究标准

1) 患者出现严重不良反应；2) 患者签署知情同意书后要求退出试验

## 五、研究方法与技术路线

### 1. 研究用器械/药名称和规格：

聚焦超声肿瘤治疗系统：JC 型（重庆海扶(HIFU)技术有限公司）。性能参数：超声换能器频率 0.8MHz，功率 400W，物理学焦域 1.5mm×1.5mm×10mm。

缩宫素注射液：上海禾丰制药有限公司

### 2. 治疗方案

对照组：首先行超声引导下子宫肌瘤内无水乙醇注射治疗，次日行 HIFU 治疗

研究组：在对照组基础上，HIFU 治疗前 15 分钟开始静脉滴注缩宫素

具体治疗方案：

无水乙醇注射术：采用 GE LOGIQ9 彩色多普勒超声诊断仪腹部凸阵探头进行引导，局部浸润麻醉后，在超声引导下经腹或经阴道用 18G 超声治疗导管针插入肌瘤内部深面，根据无水乙醇在肌瘤内的弥散范围，注入肌瘤体积×1/12 至 1/20 量的无水乙醇，最大量不超过 30mL，拔针止血完成治疗。

HIFU 治疗：治疗在超声实时监控下进行，以点辐照方式采用分层治疗，辐照功率 400W，根据病灶内超声灰度变化及患者耐受情况调整治疗区域、治疗强度及剂量。治疗过程中心电监护患者生命体征及记录相关不良反应。

缩宫素治疗：HIFU 治疗前 15min 静脉滴注缩宫素注射液，调节滴速为 30 滴/min，剂量为 0.12U/min。

合并用药：无用药

## 六、主要研究终点

1. 主要研究终点：肌瘤体积消融率
2. 次要研究终点：术后疼痛评分、手术副作用发生率以及术后 1 年内肿瘤体积变化情况

## 七、疗效评定标准

1. 肿瘤体积/位置测量：采用 Philips 3.0T 超导磁共振仪行盆腔增强 MRI 检查，在 T2 加权项测量肌瘤长径（D1）、左右径（D2）、前后径（D3），并计算肌瘤体积（V），体积计算公式  $V=0.5233 \times D1 \times D2 \times D3$ ；同时测定肌瘤距尾骨距离，以评价肌瘤病灶相对位置。

2. 术后疼痛评分：范围为 0-10 分，0 分为无痛，10 分为最痛。患者根据自己疼痛程度评分。

## 八、不良事件的观察

术后不良事件主要为手术相关并发症，采用国际介入放射治疗协会 SIR 分类法进行评价，分为 A-F 级：

- A：无需治疗，无不良后果
- B：有简单治疗，观察，无不良后果
- C：有必要的住院治疗，住院时间不长（<48h）
- D：有重要的治疗，护理等级增加，住院时间延长（>48h）
- E：永久性后遗症
- F：死亡

## 九、研究的质量控制与质量保证

1. 所有参与研究的人员需要对研究内容进行严格培训学习及考核
2. 制定严密的设计方案，尽量减少偏倚和混杂因素
3. 选用科学的统计学方法，实现最大统计学效能
4. 重要数据安排双人采集，遇有争论问题经讨论协商解决

## 十、数据安全监查

临床研究将根据风险大小制定相应的数据安全监察计划。所有不良事件均详细记录，

恰当处理并追踪直到妥善解决或病情稳定，按照规定及时向伦理委员会、主管部门、申办者和药品监督管理部门报告严重不良事件与非预期事件等；主要研究者定期对所有不良事件进行累积性回顾，必要时召开研究者会议评估研究的风险与受益；双盲试验必要时可以进行紧急揭盲，以确保受试者安全与权益；大于最小风险的研究将安排独立的数据监查员对研究数据进行监查，高风险研究将建立独立的数据安全监察委员会对累积的安全性数据以及有效性数据进行监查，以做出研究是否继续进行的建议。

### 十一、统计学处理

符合正态分布连续变量采用均数±标准差（Mean ± SD）表示，否则采用中位数（四分位间距）（median [IQR]）表示，两组间比较分别采用独立样本 t 检验和非参数 Mann-Whitney U 秩和检验。分类变量采用数值和百分比表示，组间比较采用卡方检验或 Fisher 精确概率检验。缺失数据处理采用多重插补法（Multiple imputation）进行处理。采用双侧检验，P 值 < 0.05 为有统计学意义。所有统计分析均使用 SPSS 18.0 软件。

### 十二、临床研究的伦理学

临床研究将遵循世界医学大会《赫尔辛基宣言》等相关规定。在研究开始之前，由伦理委员会批准该研究方案后才实施临床研究。每一位受试者入选本研究前，研究者有责任向受试者或其代理人完整、全面地介绍本研究的目的、程序和可能的风险，并签署书面知情同意书，应让受试者知道他们有权随时退出本研究，知情同意中应作为临床研究文件保留备查。研究过程中将保护受试者的个人隐私与数据机密性。

### 十三、研究进度

2020 年 12 月-2021 年 03 月：参与研究人员学习培训研究内容并考核

2021 年 04 月-2021 年 06 月：数据采集

2021 年 07 月-2021 年 12 月：数据整理后进行统计分析，解释结果，撰写论文

### 十四、参加人员

姓名	职称/专业	任务	GCP 培训时间
张睿	副主任医师/超声医学	科研设计/统计分析	4 个月
张义彬	副主任医师/肿瘤内科	数据采集	4 个月

杨志伟	主任医师/超声医学	数据采集	4 个月
陈金玉	副主任医师/超声医学	数据整理	4 个月
王琦	副主任医师/超声医学	数据整理	4 个月
马纪江	主任医师/普通外科	统计分析	4 个月
张镔	主任医师/超声医学	统计分析/结果解释	4 个月
张宏宇	主任医师/超声医学	行政支持/结果解释	4 个月

GCP: Good clinical practice (药物临床试验质量管理规范)

### 十五、参考文献

- [1]林巧稚.妇科肿瘤学[M].北京:人民卫生出版社,2000:317-319.
- [2]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/CD]. 中华医学超声杂志: 电子版, 2009, 6( 1): 66-72.
- [3]彭松, 周崑, 张炼, 等.高强度聚焦超声治疗子宫腺肌瘤的初步研究[J].重庆医科大学学报,2008;33(5): 634-637.
- [4]Sacks D, McClenny TE, Cardella JF, et al. Society of Interventional Radiology Clinical practice guidelines. J Vasc Interv Radiol, 2003, 14: S199-202.
- [5] Dyer RA, Butwick AJ, Carvalho B. Oxytocin for labour and caesarean delivery: implications for the anaesthesiologist[J]. Curr Opin Anaesthesiol, 2011,24(3): 255-261.
- [6]国家药典委员会.中华人民共和国药典[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005: 78.
- [7]陈新谦, 金有豫. 新编药理学[M]. 第 15 版. 北京: 人民卫生出版社, 2003: 293-510.
- [8]贾公孚, 李涛. 药物毒副反应防治手册[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2004: 660-661.
- [9]任明爱, 秦贞英, 李晓云. 缩宫素致过敏性休克 1 例[J]. 解放军护理杂志, 2004, (12).
- [10]李国建, 陈建江. 缩宫素致心跳骤停 1 例[J]. 中国医药导报, 2008, (06).
- [11] Richer O, Wardelmann E, Schneider C, et al. Extracorporeal perfusion of the Human aterus as an experimental model in gynaecology and reproductive medicine[J]. Hum Reprod, 2002 15 (6): 1235-1240.
- [12]Wang C J, Lee C L, Yuen L T, et al. Oxytocin infusion in laparoscopic myomectomy may



decrease operative blood loss[J]. J Minim Invasive Gynecol, 2007, 14 (2): 184-188.

[13]孙立群, 邹建中, 陈文直, 等. 缩宫素对子宫良性病变滋养血管频谱变化的超声观察 [J]. 第三军医大学学报, 2008, 30 (22): 2100-2102.

[14]刘政, 陈文直, 陈锦云, 等. 非常规剂量缩宫素对子宫肌瘤血供影响的超声研究[J]. 中国超声医学杂志, 2012 22 (7): 645-647.

[15]黄秀, 何敏, 王智彪, 等. 缩宫素对超声消融治疗子宫肌瘤效果的影响[J]. 中华妇产科杂志, 2011, 46 (6): 412-415.

[16]王锡斌. 超声引导穿刺注射无水乙醇治疗子宫肌瘤 [J]. 中国介入影像与治疗学, 2009, 6(4): 356-358.

[17]谢红宁, 车艳玲, 刘杰, 等. 超声引导下瘤内无水酒精注射治疗子宫肌瘤的初步研究 [J]. 中国实用妇科与产科杂志. 2000, 16(4): 225-226.

[18] C Chen, Y Liu, S Maruvada, et al. Effect of ethanol injection on cavitation and heating of tissues exposed to high-intensity focused ultrasound[J]. Physics in Medicine and Biology, 2012, 57: 937-961.

Article information: <https://dx.doi.org/10.21037/apm-22-602>