

doi: 10.13241/j.cnki.pmb.2024.22.051

聚焦超声联合滋阴补肾方治疗外阴上皮内非瘤样病变的 临床应用及安全性观察*

师帅¹ 李勤² 梁漫² 杨俊¹ 杨永康^{3Δ}

(陕西中医药大学第二附属医院 1 妇科门诊; 2 妇六科; 3 妇产科 陕西 咸阳 712000)

摘要 目的:探讨聚焦超声联合滋阴补肾方在外阴上皮内非瘤样病变中的治疗效果以及安全性观察。**方法:**选取 2022.5-2024.5 收治的外阴上皮内非瘤样病变患者 120 例,分为观察组、对照组,各 60 例。观察组给予聚焦超声局部治疗以及口服滋阴补肾方,对照组仅给予聚焦超声局部治疗。比较相关指标。**结果:**与对照组相比,观察组能够进一步缩小病变面积,降低外阴瘙痒评分和皮肤弹性评分,并提高总治疗有效率,降低复发率($P<0.05$)。此外,观察组治疗后 VEGF 表达升高,CD34 表达降低($P<0.05$)。**结论:**聚焦超声联合滋阴补肾方能够快速有效的治疗外阴上皮内非瘤样病变,具有较高的治疗有效率,且复发率低。且联合治疗可通过改善血管内皮生长因子和血管标志物 CD34 表达,改善病灶局部微循环,进而表现出优异的疗效。

关键词:聚焦超声;滋阴补肾方;外阴上皮内非瘤样病变

中图分类号:R711.72 文献标识码:A 文章编号:1673-6273(2024)22-4370-03

Clinical Application and Safety Observation of Focused Ultrasound Combined with Nourishing Yin and Tonifying Kidney Formula in the Treatment of non-tumor Like Lesions in the External Genitalia Epithelium*

SHI Shuai¹, LI Qin², LIANG Man², YANG Jun¹, YANG Yong-kang^{3Δ}

(1 Gynecology Clinic; 2 Gynecology Department VI; 3 Obstetrics and Gynecology Department,

The Second Affiliated Hospital of Shaanxi University of Chinese Medicine, Xiayang, Shaanxi, 712000, China)

ABSTRACT Objective: To Explore the therapeutic effect and safety observation of focused ultrasound combined with nourishing yin and kidney formula in non tumor like lesions of the external genitalia epithelium. **Methods:** A total of 120 patients with non-tumor lesions admitted to 2022.5-2024.5 were divided into observation group and control group, with 60 cases each. The observation group was given local treatment with focal ultrasound and oral nourishing Yin and tonifying kidney, while the control group was only given local treatment with focal ultrasound. Compare the relevant indicators. **Results:** Compared with the control group, the observation group was able to further reduce the lesion area, reduce the vulva pruritus score and skin elasticity score, and improve the overall treatment response rate, and reduce the recurrence rate($P<0.05$). In addition, VEGF expression was increased and CD34 expression was decreased in the observation group after treatment ($P<0.05$). **Conclusions:** Focused ultrasound combined with nourishing Yin and tonifying kidney prescription can quickly and effectively treat non-tumor lesions in the vulva epithelium, with high therapeutic effective rate and low recurrence rate. Moreover, the combination treatment can improve the local microcirculation of the lesions by improving the expression of vascular endothelial growth factor and vascular marker CD34, and then show excellent efficacy.

Key words: Focused ultrasound; Nourishing Yin and Tonifying Kidney Formula; Non tumor like lesions in the epithelium of the external genitalia

Chinese Library Classification(CLC): R711.72 **Document code:** A

Article ID: 1673-6273(2024)22-4370-03

前言

女性外阴上皮内非瘤样病变(NNEDV)以外阴瘙痒、色素减退白化、皮肤增厚粗糙为主要特征,晚期常伴有外阴萎缩、阴道狭窄等,严重影响患者的身心健康^[1]。聚焦超声治疗具有疗程短、见效快、无创等优势^[2]。然而,因 NNEDV 疾病的特殊性,接

受聚焦超声治疗后效果差异大,复发率较高,且对微循环的重建效果仍不能令人满意。因此,如何提高聚焦超声对 NNEDV 的治疗有效率、降低复发率、改善血管微环境成为妇科学领域亟待解决的难题。中医学认为 NNEDV 属于"阴痒"、"阴疮"、"阴痛"的范畴,归因于肝、肾功能失调,湿热之邪侵袭^[3]。中医治疗 NNEDV 多采用滋阴补肾方以达到濡养外阴和止痒的功

* 基金项目:西安市卫生健康委员会中医药科研项目(SZL202211);陕西省中医管理局中医药科研课题(LCMS017)

作者简介:师帅(1984-),女,硕士研究生,主治医师,研究方向:中西医结合妇科,E-mail: sssh84@163.com

Δ 通讯作者:杨永康(1982-),男,博士研究生,副主任医师,研究方向:妇产科,E-mail: yongkangyang2015@163.com

(收稿日期:2024-04-22 接受日期:2024-05-16)

效^[13]。因此,本研究通过聚焦超声联合滋阴补肾方治疗 NNEDV,探究该方法的可行性。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2022.5-2024.5 于医院就诊的 NNEDV 患者 120 例,随机将患者分为对照组(60 例)和观察组(60 例)。对照组平均年龄(49.12±11.31)岁;平均病程(5.82±3.07)年。观察组平均年龄(48.96±10.56)岁;平均病程(6.03±3.54)年。两组资料比较无差异($P>0.05$)。本研究通过医院医学伦理委员会的批准,知情同意。

1.2 纳排标准

纳入标准:临床及病理诊断符合《妇产科学》对 NNEDV 的诊断标准,中医诊断标准及辨证标准参考《中医妇科学》中肝肾阴虚型标准;肝肾、心肺等其他实质性脏器功能无异常;治疗前及治疗中未接受其他治疗手段;患者自愿加入此项目,并依从性良好。排除标准:病变组织经病理诊断为外阴癌或不典型增生;患有急性外阴阴道感染、盆腔感染等其他妇科疾病患者;存在心脏病、糖尿病、甲亢和恶性肿瘤患者;病历资料不完整者。

1.3 治疗方法

(1) 对照组给予聚焦超声治疗 协助患者调节体位至膀胱截石位,患处常规消毒后使用 0.75%利多卡因进行局部阻滞麻醉,并划定病变及治疗区域。调节聚焦超声治疗仪参数:频率为 10.5 MHz,功率为 3.5 W,脉冲 1200 HZ,速度 4 mm/s,治疗病变区域及其外 5 mm。探头对准目标治疗区域紧贴病变皮肤进行直线扫描,扫描速度为 2 mm/s,并根据病变区域大小及病变严重程度调整治疗时间,最短不少于 10 min,最长不超过 30 min。超声结束后,后续观察患部皮肤的反应,要确保皮肤和粘膜的完整性;如若出现充血、水肿、毛孔粗大或皮肤温度上升 3~5℃等情况。应在异常区域涂抹烫伤膏,并使用冰袋进行 3 分钟

的冷敷,每间隔 5 分钟重复一次。在 12 至 24 小时后停止使用冰敷。

(2) 观察组给予聚焦超声治疗当天口服滋阴补肾方(知母 15 g、熟地黄 15 g、黄柏 15 g、山茱萸(制)15 g、白芷 15 g、丹参 15 g、黄芩 15 g、甘草 9 g),每日一剂,分两次服用,10 天为 1 个疗程,共服用 3 个疗程。

1.4 观察指标

(1) 对比治疗前、治疗后随访 1 周时外阴改变情况:外阴白色病变范围、外阴瘙痒程度、外阴四周皮肤弹性恢复情况,有效率,复发率。(2) 根据武爱芳等^[14]的方法进行评估。评分标准基于瘙痒强度、皮肤的颜色和弹性,3 项总分为 9 分。计算治疗前后总分降低幅度 [(降低幅度 = 治疗前评分 - 治疗后评分)/治疗前评分 × 100%],分为有效(大于 80%)、显效(小于 80%,且大于 30%)和无效(小于 30%)。总有效率 = (有效 + 显效)/总人数 × 100%。随访 3 个月,治愈或有效病例中原有疾病发生出现或该病程度加重认为复发;复发病例率(%) = 复发/(治愈 + 有效) × 100%。(3) 对患者外阴病变部位取活检并染色。阳性得分 = 染色细胞百分比得分 + 细胞染色强度得分。染色细胞百分比 ≥ 15% 计 3 分,5% ≤ 染色细胞百分比 < 15% 计 2 分,染色细胞数百分比 < 5% 计 1 分,染色细胞数百分比为 0% 计 0 分;细胞染色为深棕色计 3 分,深黄色计 2 分,淡黄色计 1 分,蓝色计 0 分。阴阳性评判标准:得分 ≥ 3 分为阳性,得分 < 3 分为阴性。

1.5 统计学方法

使用 SPSS 23.0。计量资料用 Student t 检验。计数资料用 χ^2 检验。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 观察组与对照组治疗前、后评分结果比较

聚焦超声与滋阴补肾方联合使用能够进一步缩小病变面积,降低外阴瘙痒评分以及皮肤弹性评分($P<0.05$)。

表 1 治疗前、后评分结果比较($\bar{x} \pm s$)

Table 1 Comparison of score results before and after treatment ($\bar{x} \pm s$)

| Groups | Lesion area/cm ² | | Vulvar pruritus score | | Vulvar skin elasticity score | |
|-------------------|-----------------------------|-------------------------|-----------------------|-------------------------|------------------------------|-------------------------|
| | Before | After | Before | After | Before | After |
| Control group | 13.00±1.03 | 6.05±0.86 [#] | 2.34±0.63 | 1.65±0.43 [#] | 2.33±0.60 | 1.50±0.27 [#] |
| Observation group | 13.04±0.88 | 2.46±0.39 ^{*#} | 2.33±0.60 | 0.84±0.23 ^{*#} | 2.25±0.54 | 0.62±0.14 ^{*#} |

Note: Compared with Control group, * $P<0.05$; Compared with Before, [#] $P<0.05$, the same below.

2.2 观察组与对照组疗效评估

观察组总治疗有效率高于对照组 [80.00% (48/60) vs 63.33% (38/60)] ($P<0.05$)。

2.3 观察组与对照组治疗 3 个月后复发率比较

观察组复发率为 10.00% (6/60), 低于对照组复发率 25.00% (15/60) ($P<0.05$)。

2.4 观察组与对照组治疗前、后 VEGF、CD34 表达情况

治疗后,观察组 VEGF 表达较对照组高,CD34 表较对照组低($P<0.05$)。

3 讨论

在对 NNEDV 的治疗效果检测中,本研究在治疗前、后分别对观察组和治疗组患者的症状、体征进行评分,并计算总有效率。聚焦超声在联合滋阴补肾方能够进一步缩小外阴白色病变范围缩小、降低外阴瘙痒评分降低、降低外阴皮肤弹性评分、总治疗有效率提高。从一定程度上可以说明聚焦超声与滋阴补肾方能够明显提高 NNEDV 的疗效,此为本科课题的创新点之一,但是样本量、病理类型、年龄等一般资料因素的影响仍然需要进一步考虑。从治疗方式来看,聚焦超声物理治疗手段结合滋阴补肾方药物治疗途径,能够双管齐下,从局部和全身角度针对病变组织,改善治疗效果。聚焦超声能够通过超声波物理功效特点,透过皮肤,将能量输注至真皮层,一定程度上能够促

表 2 病变组织中 VEGF、CD34 表达情况 [例(%)]
Table 2 Expression of VEGF in diseased tissues of patients [n (%)]

| Groups | n | VEGF | | | | CD34 | | | |
|-------------------|----|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|----------|
| | | Before | | After | | Before | | After | |
| | | Negative | Positive | Negative | Positive | Negative | Positive | Negative | Positive |
| Control group | 60 | 51 | 9 | 38 | 22 | 20 | 40 | 31 | 29 |
| Observation group | 60 | 49 | 11 | 25 | 35 | 18 | 42 | 38 | 22 |

进血管内皮细胞的通透性,增强血管、神经末梢的代谢能力,进而减少白色病变范围,抑制瘙痒,逐渐恢复细胞弹性。NNEDV 与肝、肾功能失调有关,中医讲究 "治病必求于本" 的原则,故临床上也多采用口服中药从病之根本入手,NNEDV 因虚致痒,内虚是该病发病的根本原因,而阴阳两虚为内虚的具体表现。肾荣于阴器,肝经循阴器,肝肾虚亏,导致阴血不足,进而使外阴缺乏濡养,而瘙痒皴裂。因此,以内虚为本病之根本,对肝肾进行调理,可以达到溯本求源的目的。滋阴补肾方中,使用黄柏治疗疥癣瘙痒效力尤佳,甘草用于清利湿热,在此基础上知母、熟地黄、山茱萸、白芷、丹参、黄芩配伍,用以改善肝肾亏虚、益肾养阴、去除燥湿,增强疗效^[5-7]。

本研究在治疗后三个月进行随访,通过对比观察组与对照组的复发率,评估聚焦超声联合滋阴补肾方治疗策略的临床应用远期效果。结果发现,对照组复发率为 25.00%,联用策略明显降低复发率至 10.00%。国内外多个团队研究发现单纯使用聚焦超声治疗 NNEDV 时,其对于病程长的患者治疗后复发率较高,但缺乏相关的解决方案^[8,9]。由此说明,中西医治疗手段联用能够降低 NNEDV 的复发率,这是本课题的创新点之一,为治疗病程长、症状重的 NNEDV 患者,降低其复发率提供参考。

NNEDV 的发病机制不明晰,近年来 "局部微循环因素" 逐渐占据主导地位,其主要强调 NNEDV 的真皮层中细胞增殖受到抑制,以此导致血管更新和微循环的重建被削弱,这就造成了毛细血管中氧气交换减少,最终发生外阴皮肤颜色白化、皮肤瘙痒皴裂等发生^[10,11]。Hussein 等人总结发现 NNEDV 患者病灶局部血管相关标志物 VEGF、CD34 出现降低,缺氧标志物 Hif-1 明显上调^[12]。因此,靶向血管再生有望成为从机制上治疗 NNEDV 的策略。本研究使用免疫组化染色对比治疗前后,观察组与对照组中 VEGF、CD34 的表达情况,结果发现聚焦超声联合滋阴补肾方对于病灶处 VEGF 和 CD34 的表达具有明显改善作用。目前,关于治疗 NNEDV 的研究,其检测方式多集中于患者症状、体征评分,总治疗有效率,复发率,并发症发生率等,对于血管再生方面的检测较少。由此可见,本研究创新性地关注了血管再生在 NNEDV 治疗领域的重要性,为后续 NNEDV 治疗相关研究提供实验依据。

综上所述,本研究通过构建聚焦超声联合滋阴补肾方策略用于治疗 NNEDV,将其将中西医治疗理念联合,能够明显减小

病灶面积,降低外阴瘙痒程度,增加外阴皮肤弹性,且具有更高的总治疗有效率以及更低的复发率。此外,这种联用策略能够改善病灶组织中 VEGF 和 CD34 的表达,表明其能够促进微循环的重建,或成为其表现出优异治疗效果的机制所在。

参考文献 (References)

- [1] Chapel DB, Cipriani NA, Bennett JA. Mesenchymal lesions of the vulva[J]. *Semin Diagn Pathol*, 2021, 38(1): 85-98.
- [2] Feng T, Wang L, Zhu D, et al. Factors influencing the clinical efficacy of high-intensity focused ultrasound in the treatment of non-neoplastic epithelial disorders of the vulva: a retrospective observational study[J]. *Int J Hyperthermia*, 2021, 38(1): 1457-1461.
- [3] 李梦,杨正望.杨正望教授治疗外阴白斑病案举隅[J].*亚太传统医药*, 2021, 17(1): 87-89.
- [4] 武爱芳,尹格平,提松梅,等.联合疗法治疗女性外阴上皮内非瘤样病变临床观察[J].*解放军医药杂志*, 2012, 24(3): 17-20.
- [5] Liu SB, Lu SW, Sun H, et al. Deciphering the Q-markers of nourishing kidney-yin of Cortex Phellodendri amurensis from Zhibai Dihuang pill based on Chinmedomics strategy [J]. *Phytomedicine*, 2021, 91: 153690.
- [6] 张丽,张玉立,王必勤,郭志强治疗妇科疾病经验心得[J].*国际中医中药杂志*, 2021, 43(9): 920-922.
- [7] 廖朝青,钟海英,邹芳芳,等.从 "滋阴补肾论" 中药方六味地黄汤对细菌性阴道炎(阴虚内热型)疗效、阴道菌群、免疫功能影响探究[J].*中华中医药学刊*, 2022, 40(8): 248-251.
- [8] Brodrick B, Belkin ZR, Goldstein AT. Influence of treatments on prognosis for vulvar lichen sclerosis: facts and controversies [J]. *Clin Dermatol*, 2013, 31(6): 780-786.
- [9] Krapf JM, Mitchell L, Holton MA, et al. Vulvar Lichen Sclerosis: Current Perspectives[J]. *Int J Womens Health*, 2020, 12: 11-20.
- [10] Corazza M, Schettini N, Zedde P, et al. Vulvar Lichen Sclerosis from Pathophysiology to Therapeutic Approaches: Evidence and Prospects [J]. *Biomedicine*, 2021, 9(8): 950.
- [11] Singh N, Mishra N, Ghatage P. Treatment Options in Vulvar Lichen Sclerosis: A Scoping Review[J]. *Cureus*, 2021, 13(2): e13527.
- [12] Hussein MRA. Immunohistological Analysis of CD34-Positive Dermal Dendritic Cells and Microvessel Density in the Genital and Extragenital Lichen Sclerosis [J]. *Actas Dermosifiliogr (Engl Ed)*, 2021, S0001-7310(21)00114-9.