

文章编号: 1003-6946(2024)05-0360-04

美国妇科泌尿学会《2022 年阴道能量设备疗法临床共识公告》导读

罗新¹, 牛晓宇²

(1. 暨南大学附属第一医院妇科, 广东 广州 510630; 2. 四川大学华西第二医院妇科, 四川 成都 610041)

中图分类号: R699.7

文献标志码: B

阴道能量设备 (vaginal energy-based device, EBD) 疗法用于不同适应证的同行评审水平差异巨大, 其不确定性阻碍了临床医生给患者提供恰当的诊治方案, 使患者难以做出正确的知情同意选择, 甚至可能让患者误解治疗结局所带来的潜在不良反应或副反应。2018 年 7 月, 美国食品药品监督管理局 (U.S. Food and Drug Administration, FDA) 在安全通讯中公开警告^[1], FDA 尚未批准将激光等设备用于阴道年轻化或阴道美容整形手术等任何特定的妇科适应证。2018 年 12 月, 国际泌尿妇科协会 (International Urogynecological Association, IUGA) 的观点撰文小组仅仅总结了外阴-阴道 EBD 的文件^[2], 探索性的收集了使用激光设备治疗绝经泌尿生殖综合征 (genitourinary syndrome of menopause, GSM)、阴道松弛和压力性尿失禁 (stress urinary incontinence, SUI) 的证据。2019 年 2 月, 国际尿控协会 (International Continence Society, ICS) 和国际外阴阴道疾病研究协会 (International Society for the Study of Vulvovaginal Disease, ISS-VVD) 发布的 1 份最佳实践共识公告指出, 根据当前可查阅的文献, 除非是临床研究或有特别安排的临床治疗管理、准许及审核, 否则不建议推荐激光用于阴道萎缩或尿失禁的常规治疗^[3]。但全球生殖医美领域的真实世界应用情况却截然不同! 亟需医学界做一些基于严肃医疗理论和技术实践规范的引领性工作。

鉴于此, 为帮助临床医生更便捷地让患者充分理解所选的循证治疗方案, 利于临床医生与患者的顺利沟通, 促进患者充分参与并与其医疗团队完成其知情同意的决策。美国妇科泌尿学会 (American Urogynecologic Society, AUGS) 在 2020 年首次发布的《阴道能量设备疗法临床共识公告》^[4] 基础上, 再次更新颁布了《2022 年阴道能量设备疗法临床共识公告》^[5], 该共识是 2020 年专家共识的延续, 其制定方法科学严谨, 内容承前启后, 参考文献时间更新、数量更多、质量更好。共识公告意见涉及到 AUGS-EBD 专家组所关注的特定 EBD 技术应用, 如 CO₂ 点阵激光、掺铒钇铝石榴石 (Er: YAG) 激

光、混合激光、射频 (radio frequency, RF) 和具体适应证 (如阴道干燥、性交困难、硬化性苔藓)。该共识公告从患者适用条件、医疗资质条件、临床有效性、临床安全性、治疗考量因素 5 个方面加以阐述。本文将从共识形成方法、达成共识的结果和共识公告的若干问题探讨 3 个方面对该公告进行导读。

1 共识形成方法

AUGS-EBD 专家组用以下方法形成 EBD 技术外阴-阴道疗法的共识意见声明。

1.1 文献信息采集 通过广泛的文献检索, 以结构化方式, 综合判别外阴-阴道 EBD 干预治疗技术的相关适应证、治疗考量因素和临床结局的已有证据。信息学专家检索文献从 2018 年 11 月至 2019 年 1 月, 范围包括随机对照试验 (RCT)、系统性评价、临床试验和临床实践指南。检索平台包括美国国立实践技术指南库 (National Guideline Clearinghouse, NGC)、加拿大医学会临床实践指南文库 (Canadian Medical Association: Clinical Practice Guideline, CMA Infobase)、英国 NHS Evidence、英国国家卫生与临床优化研究所 (National Institute for Health and Care Excellence, NICE)、苏格兰学院间指南网络 (Scottish Intercollegiate Guidelines Network, SIGN)、新西兰指南研究组 (New Zealand Guidelines Group, NZGG)、国际指南协作网 (Guidelines International Network, GIN)、Cochrane 临床对照试验中心注册数据库 (Cochrane Central Register of Controlled Trials, CENTRAL)、生物学信息数据库 (BIOSIS Citation Index, BCI)、美国医疗保健研究与质量局 (Agency for Healthcare Research and Quality, AHRQ)、PubMed (MEDLINE)、EMBASE、CINAHL、AMED、Web of Science、TRIP Database、CAB Abstracts。根据所设 5 个方面的临床关注, 从上述数据库中搜索到 111 篇新近研究的论文。AUGS-EBD 专家组聚焦于形成共识相关的 40 项问题研究论文, 纳入了 80 篇论文汇总分析。

基金项目: 国家重点研发计划 (编号: 2021YFC2009100); 国家重点研发计划重点专项子课题 (编号: 2021YFC2009102)

通讯作者: 罗新 E-mail: tluox@126.com

1.2 确定适应证范围 AUGS-EBD 专家组在启动德尔菲(Delphi)方法流程前,先框定了该共识撰写纲要范围,并判定以下情况为目前使用 EBD 技术干预治疗外阴-阴道病征的潜在适应证:阴道干燥/润滑度不足、阴道松弛、外阴阴道萎缩(vulvovaginal atrophy, VVA)、性交困难、膀胱过度活动(overactive bladder, OAB)(急性尿失禁、尿频和尿急)、SUI、粪失禁、排尿困难、硬化性苔藓、脱垂、尿路感染、阴唇肥大、外阴痛/阴道前庭炎/外阴疼痛、盆腔放射治疗和性功能障碍。每位 AUGS-EBD 专家组成员都选择了 1 种情况,并为该类别制定了 1 个问题列表,以备纳入 Delphi 方法流程。

1.3 归纳 EBD 治疗技术 用于治疗上述疾病的 EBD 技术参数和原理归纳如下:①非消融性 Er:YAG 激光器:固态红外光激光器,其活性激光介质为 Er:YAG,发射光波长为 2.94 μm 。②微消融 CO_2 点阵激光器:医用 CO_2 激光器能产生连续红外光束,主要波长集中在 9.4~10.6 μm 。③混合式非消融性和消融性联合作用方式。④混合式点阵激光器:激光设备在相同的微治疗区内,随意切换非消融(1.47 μm)和消融(2.94 μm)波段,同步实现消融和凝固的治疗。⑤基于电流的 EBD。⑥射频:利用射频能量加热组织并诱发真皮下胶原蛋白新生的设备,诱导组织胶原蛋白和弹性蛋白新生重塑,减少细纹和紧致皮肤、诱发治疗区域脂肪细胞凋亡、脂肪层减少。

1.4 Delphi 方法评估 由专家组进一步细化确定最终问题清单。根据问题的重要性和优先级排序, AUGS-EBD 专家组组长和联席组长发起 Delphi 调查,共包括 40 个主要观点。网站调研软件(<http://www.surveymonkey.com>)用于专家组成员的保密性问卷收集。调查问题采用李克特(Likert)量表予以评分:1 分为“强烈同意”、2 分为“同意”、3 分为“一般”、4 分为“反对”、5 分为“强烈反对”。 $\geq 80\%$ 的 AUGS-EBD 专家组成员投票“同意”则定义为“达成共识”,包括强烈同意和同意。所有 AUGS-EBD 专家组成员必须完成调查。

2 达成共识的结果

依据 Delphi 方法的圆桌会议, AUGS-EBD 专家组共审查 40 项意见声明,历经两轮调查讨论,在第 1 轮调查中 23 项达成共识,未达成共识的 17 项问题,经讨论修订后在第 2 轮调查中 5 项达成共识,最终 28 项意见声明达成共识,12 项未能达成共识。共识公告文献的具体撰文框架按以下 5 个方面表述。

2.1 患者适用条件 共有 4 项意见声明,其中 3 项达成共识。即 EBD 治疗前,应排除外阴损伤、阴道损伤或宫颈病理学改变。EBD 治疗的绝对禁忌证包括现存盆腔恶性肿瘤、近期盆腔手术史、活动性感染

或盆腔放射治疗史。EBD 治疗的预处理标准可能包括不适用阴道雌激素治疗的绝经性交困难、VVA 或阴道干燥患者。EBD 治疗的患者,治疗后 1 年内应接受妇科检查。

2.2 医疗资质条件 共有 2 项意见声明,都达成了共识。即负责 EBD 改善阴道和外阴健康的医疗专业人员资质,包括通过解剖学相关知识的培训和考核、临床合理诊治的判断力、对治疗预期临床结局的预判能力和丰富的临床经验。同时,需要为医疗专业人员制定适当的 EBD 医疗规范培训标准。

2.3 临床有效性 共有 21 项意见声明,其中 13 项达成共识,8 项未能达成共识。临床疗效分为远期(> 3 年)、中期(1~3 年)和短期(< 1 年)。

①GSM: 共识认为 CO_2 和 Er:YAG 激光在治疗 VVA、阴道干燥和绝经性交困难方面的应用前景尚未能展现。对于医源性绝经相关的阴道萎缩和性交困难患者,EBD 治疗短期的有效性达成专家共识。点阵激光治疗绝经性交困难的有效持续时间可能未能超过 1 年;与空白对照相比, CO_2 和 Er:YAG 激光治疗后 1 年,对 VVA 症状的改善未见获益。AUGS-EBD 专家组一致认为,EBD 治疗性功能障碍短期内有积极的影响,但持续有效时间未知。②体像障碍(body dysmorphic disorder, BDD): 专家组一致认为,EBD 对外阴或阴道外观影响(过分关注或担忧躯体变形)的长期客观数据尚无,被广泛认同的阴唇肥大标准定义尚无,EBD 的疗效仍缺乏证据支持。③干预措施对照分析和成本效益比:没有搜集到任何关于外阴-阴道 EBD 治疗成本效益的实质性信息。④ CO_2 点阵激光、选择性雌激素受体调节剂和阴道雌激素的成本决策分析:治疗的依从性和单次成本数据调整后, CO_2 点阵激光有临床获益。经充分文献检索和审核后,未见任何 EBD 技术治疗的成本-效益的实质性信息。⑤其他: EBD 技术干预治疗硬化性苔藓可能有效,但专家组一致认为,与盆底肌训练或尿道中段吊带相比,EBD 治疗 SUI 的总体疗效尚未充分阐明。EBD 在治疗大便失禁方面,疗效尚未知。

2.4 临床安全性 共有 6 项意见声明,全部达成共识。即 EBD 严重不良事件已有报告,但在绝经性交困难、VVA 或阴道干燥中的应用,短期内的不良事件罕见。AUGS-EBD 专家组基本同意,基于短期临床研究的数据,EBD 疗法具有良好的安全性,但 EBDs 疗法远期的外阴-阴道后遗症尚不清楚。能检索到的文献报道可归因于 EBD 治疗的潜在不良事件,可能包括阴道分泌物增多、血斑点、细菌性阴道病、泌尿道感染,而瘢痕或灼伤罕见。专家组一致认为,EBD 疗法对现有宫颈病理或宫颈狭窄进展的影响尚不清

楚 相关证据匮乏。迄今为止,尚无证据支持 EBDs 诊疗技术经阴道治疗盆腔放射性阴道炎。

2.5 治疗考量因素 共有 4 项意见声明,仅 1 项达成共识。即对于各种适应证,EBD 技术干预治疗外阴-阴道的最佳治疗次数尚未清晰阐明。尽管 EBD 疗法与阴道雌激素治疗阴道干燥和绝经性交困难可能有协同效应,但尚未见到这种协同效应在所有同类人群中的研究报道,例如盆腔放射诱发阴道炎女性,尚需更多的研究来得出进一步的结论。

2.6 尚未达成共识的观点 共有 12 项意见声明未能达成共识。将其同类问题合并归纳为 9 项:① EBD 技术治疗的相对禁忌证包括阴道补片(Mesh)或尿道中段的 Mesh 吊带或盆腔放射治疗病史。② EBD 技术治疗 GSM、VVA、绝经性交困难和阴道干燥的疗效与阴道雌激素或单纯治疗相似抑或更具优势。③ EBD 技术治疗 OAB 和 SUI 可能是有效的,且 EBD 疗法已展现出治疗 SUI 的前景。④ 非消融(non ablation) RF 已显示出治疗阴道松弛的希望。经阴道治疗 VVA,疗效维持时间长达 1 年。⑤ 对既往或正在服用抗雌激素药物癌症患者而言,EBD 是医源性绝经性交困难、GSM、VVA、外阴疼痛、阴道干燥或 SUI 经保守治疗无效者的有效治疗选择。⑥ CO₂激光经阴道疗法可改善阴道 pH 值和乳杆菌菌落数,但对阴道其他微生物菌群的影响尚不清楚。⑦ 阴道松弛量表是经验证工具,可用于评估经阴道 EBD 治疗后松弛程度的改善;对于 EBD 治疗已经有效的患者而言,维持治疗方案可延长 VVA 和阴道松弛症状的改善。⑧ 富含血小板血浆(PRP)或生长因子在盆底 EBD 治疗中的潜在辅助价值,尚无数据。⑨ CO₂激光联合阴道雌激素治疗 VVA 效果优于单用 CO₂激光或单用阴道雌激素。

3 共识公告的若干问题探讨

尽管该共识公告结果的 1 级证据匮乏,但临床医学界的学者们对 EBD 技术干预治疗各种难治性阴道疾病的有效性、安全性和微创方案兴趣日益增长。射频(460 kHz)、CO₂激光(10.6 μm)、Er: YAG 激光(2.94 μm)和混合激光(1.94 μm+1.47 μm)等不同物理技术的临床应用,均被归为 EBD 的干预治疗技术。其作用机制即便不能完全认同,但通过极其微创且独特的干预方式,其结果的有效性是显而易见的。每种设备选用了可变的参数(如组织穿透深度、能量输送量和组织作用时间的差异),导致临床结局的直接对比困难。除技术上的差异,不同研究可能是以不同的方式应用相同的技术(例如,使用 CO₂激光的研究可能并未以相同的、确切方案应用这一特定的技术)限制了对比的解析效力。EBD 疗法在基于相对

较少的数据支持的情况下,被广泛用于治疗一系列盆底疾病,导致临床问题和循证的复杂化。

3.1 关于患者适用条件 AUGS-EBD 专家组就适用女性群体 EBD 治疗的纳入或排除标准,未能检索到任何循证研究或指南的支持。然而,EBD 的临床试验通常将外阴-阴道病、肿瘤或近期活动性病变、感染或盆腔手术史定义为排除标准。专家组认为适当的病理学筛查是有必要的,即所有患者应在治疗前 1 年内重点进行妇科检查,包括外生殖器目视检查、内窥镜检查、阴道指检和直肠检查。此外,应根据指南常规行人乳头瘤病毒及子宫颈细胞学检查,并且此类评估和检查应在 EBD 治疗前遵循临床专家意见。EBD 治疗的潜在适应证也应包括不使用或不愿意使用保湿剂、润滑剂或阴道雌激素治疗绝经性交困难或阴道萎缩的患者。关于阴道雌激素应用的临床共识仅为基于短期的临床试验、较大样本量的观察性研究和系统性吸收雌激素最低剂量的专家意见,而无前瞻性研究支持阴道雌激素长期使用的安全性,故 FDA 拒绝删除阴道雌激素产品中警告标识。关于阴道雌激素安全性的相互矛盾的意见,导致许多女性寻求非激素替代治疗方案。

值得注意的是,对于尿道中段 Mesh 吊带、阴道 Mesh 或盆腔放疗史患者,EBD 治疗的疗效尚未达成共识。尽管有传闻称,使用 Mesh 患者会因本共识列举的各种适应证接受了 EBD 治疗,但未见任何证据支持或临床研究报告。

3.2 关于医疗资质条件 AUGS-EBD 专家组讨论的问题主要集中在 EBD 技术外阴-阴道治疗和操作人员所需具备的能力和资质。虽然,尚无研究报告基于医生专业或培训水平对 EBD 治疗外阴-阴道临床结局的影响,但最适合的医疗卫生人员被认为是对阴道状况更为熟悉的妇科医生。在美国,从法医学角度看,任何持有医疗许可证的医生或其受监督的护士或医生助理都可以执行 EBD 疗法的操作。尽管如此,AUGS-EBD 专家组还是认为,阴道和外阴健康的 EBD 治疗技术应由接受过相关解剖学培训,并有条件在综合治疗中表现出充分临床技能、判断力和临床经验的人员来实施。这些都是泌尿妇科医生应具备的临床素质,所以他们才是能给受疾病困扰女性提供所需治疗技术的唯一适合人选。

此外,目前尚无任何行业规范为外阴-阴道 EBD 治疗的临床专业人士提供适当的、具体的培训方案,用于女性盆底疾病治疗的其他医疗设备也是如此。64 家设备生产商根据其特定的营销产品制订了自己的培训计划,可能并不能充分考虑患者临床结局利益最大化。生产商必须在使用说明书中标注 FDA 授权标签,这是所有受监管的医疗器械标签标准要求。

AUGS-EBD 专家组基本上同意必须建立行业标准。

3.3 关于临床有效性 AUGS-EBD 专家组重点讨论了以 GSM、生殖器外观(硬化性苔藓和外阴外观)及其干预措施和成本效益比,发现医用 CO₂激光和 Er:YAG 激光在治疗 VVA、阴道干燥和绝经性交困难远期获益的治疗前景尚无文献展现,其疗效持续可能不足 1 年。EBD 或许可以有效治疗外阴-阴道硬化性苔藓,但需要严谨设计的随机空白对照试验以证明其临床获益。专家组一致认为,EBD 治疗外阴或阴道外观临床疗效尚缺远期客观数据。AUGS-EBD 专家组一致同意,应选择验证症状和(或)生活质量量表联合体格检查结果以量化 EBD 的疗效。同时,仍需要更多的随机空白对照试验和不同方案的对照试验的临床研究,以证实其治疗 SUI 的临床疗效。

3.4 关于临床安全性 AUGS-EBD 专家组虽一致同意外阴-阴道 EBD 治疗具有良好的安全性,但均为基于短期临床观察研究的数据,治疗后的远期后遗症尚不清楚。EBD 疗法对宫颈病变或宫颈狭窄的影响也不清楚,其在盆腔放射治疗继发阴道炎中的应用尚无证据支持。因此,并发症罕见。EBD 的治疗方案可能仍处于临床研究阶段,但适用范围的扩大和低水平的单纯技术应用,可能会导致更多的并发症。因此,通过严谨设计登记的监测管理采集大样本信息,才能对安全性做出最终的结论。

3.5 关于治疗考量因素 AUGS-EBD 专家组认为最佳治疗次数、协同治疗的效果(如雌激素),以及 EBD 治疗各种外阴-阴道适应证的最佳维持治疗方案,都需要通过临床观察研究阐明。

3.6 关于进一步深入研究 总而言之,AUGS-EBD 专家组认为 GSM 和 VVA 治疗证据效力仍然有限,主要归因于 EBD 模式和方案的多样性、缺乏教培和认证标准,现存疾病和严重程度也缺乏定义标准,用于症状或体格检查以及诊断检查的经验量表严重缺失。AUGS-EBD 专家组提出,EBD 治疗围绝经外阴-阴道症状可能需要大样本、随机安慰剂对照试验、空白对照试验或与阴道雌激素有效对照试验的数据支持。雌激素作为一种有效的治疗方法,可作为提供非劣效试验的伦理论证和科学依据。空白对照试验能为治疗的最低效力提供更清晰的证据。空白对照试验还可以在拒绝雌激素治疗或有相对禁忌证的女性中应用,例如芳香化酶抑制剂治疗的乳腺癌幸存者。通过更大样本和远期随访的注册临床试验,以收集足够的安全信息也是有必要的。

对于 GSM,EBD 疗法可解决阴道干燥和性交困难,但可能对复发性尿路感染无效。对于 SUI,诸多有效的治疗方案均可成为未来研究的对照组。研究

设计的科学性和伦理考虑比绝经外阴-阴道症状治疗本身更复杂。尿道中段悬吊术是有效的,但与阴道 EBD 疗法相比更具有侵入性。相反,与阴道 EBD 疗法相比,盆底肌训练的及性和无创性更具优势,但需要女性持续坚持训练,而其依从性不佳又成为医疗专业人士不得不考虑的问题。阴唇肥大和阴道松弛的状况似乎对一些女性很重要,但由于缺乏症状、体征和实际临床问题征象的定义,及其评估疗效结果的有效工具,至今这一领域的所有临床研究都很有限。

综上所述,在尚缺乏科学证据的前提下,对目前 EBD 疗法临床实践的诸多观点难以达成共识,暴露了关于 EBD 外阴-阴道疗法在临床有效性和安全性、适应证、禁忌证、维持方案和与现有治疗方案的比较,以及远期获益等方面均存在着重大的知识鸿沟。即便如此,该共识公告仍有助于临床医生教育患者,并促使其能够与医疗团队共同完成治疗决策,但更多的研究还是需要的。最终,医疗专业人士在向患者推荐治疗方案之前,需要 1 级证据,因为如果没有适当的研究明确证实治疗的远期安全性和有效性,患者将会暴露在潜在风险之下,并且无法做出正确的判断和决定。同时,该共识公告还有助于临床医生了解当前技术水平和可用证据的水平,并明白需要进一步获得深入临床研究的知识差距。

致谢: Publications Committee Reviewers: Anne Har-
dart MD, Scott W Smilen MD

参 考 文 献

- [1] Food and Drug Administration. FDA warns against use of energy-based devices to perform vaginal 'rejuvenation' or vaginal cosmetic procedures: FDA safety communication [EB/OL]. [2018-08-01]. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-warns-against-use-of-energy-based-devices-to-perform-vaginal-rejuvenation-or-vaginal-cosmetic-procedures-fda-safety-communication>.
- [2] Shobeiri SA, Kerkhof MH, Minassian VA, et al. IUGA committee opinion: laser-based vaginal devices for treatment of stress urinary incontinence, genitourinary syndrome of menopause, and vaginal laxity [J]. *Int Urogynecol J* 2019, 30(3): 371-376.
- [3] Preti M, Vieira-Baptista P, Digesu GA, et al. The clinical role of LASER for vulvar and vaginal treatments in gynecology and female urology: an ICS/ISSVD best practice consensus document [J]. *Neurourol Urodyn* 2019, 38(3): 1009-1023.
- [4] Alshiek J, Garcia B, Minassian V, et al. AUGS clinical consensus statement: vaginal energy-based devices [J]. *Female Pelvic Medicine & Reconstructive Surgery* 2020, 26(5): 287-298.
- [5] Alshiek J, Garcia B, Minassian V, et al. AUGS clinical consensus statement: vaginal energy-based devices [J]. *Urogynecology* 2022, 28(10): 633-648.

(收稿日期: 2024-01-30; 修回日期: 2024-03-09)