

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2019.12.001

· 男科与性医学 ·

RigiScan 勃起功能障碍诊治临床应用中国专家共识

张炎¹ 张海涛² 王忠³ 周辉良⁴ 姜涛⁵ 彭靖⁶ 姚海军³ 王涛⁷ 张立元⁸
张亚东⁹ 王飞翔¹⁰ 邹子君¹ 林浩成² 戴玉田^{11△} 姜辉^{2△} 王润¹²

- 1 中山大学附属第三医院不育与性医学科, 广州 510630
- 2 北京大学第三医院泌尿外科, 北京 100191
- 3 上海交通大学医学院附属第九人民医院泌尿外科, 上海 200011
- 4 福建医科大学附属第一医院泌尿外科, 福州 350005
- 5 大连医科大学附属第一医院, 辽宁 大连 116011
- 6 北京大学第一医院男科中心, 北京 100034
- 7 华中科技大学同济医学院附属同济医院泌尿外科, 武汉 430030
- 8 兰州大学第一医院男科, 兰州 730000
- 9 中山大学附属第一医院泌尿外科, 广州 510080
- 10 司法部司法鉴定科学技术研究所, 上海 200063
- 11 南京大学医学院附属鼓楼医院泌尿外科, 南京 210008
- 12 德克萨斯大学医学院外科, 美国 德克萨斯 休斯顿 77030

【摘要】 阴茎勃起功能障碍(erecile dysfunction, ED)是成年男性的常见病和多发病,不仅影响患者及其伴侣的生活质量,也是心血管疾病的早期症状和危险指标。RigiScan问世以来,夜间阴茎勃起硬度检测和视听性性刺激检测在泌尿外科及男科学领域中得到了广泛的应用。然而,临床上仍存在RigiScan的使用适应证不明确、使用方法不规范、判断标准不统一等问题。因此,需要更权威的指导性文件来规范其在ED诊治领域及司法鉴定中的应用,以使更多的ED患者受益。因此,中国性学会组织相关临床专家根据现有的循证医学证据共同研究并制定本共识,旨在为临床医生提供规范的ED诊治指导和参考。

【关键词】 RigiScan; 勃起功能障碍; 夜间阴茎勃起硬度检测; 视听性性刺激检测; 司法鉴定

Chinese expert consensus on the clinical application of RigiScan in the diagnosis and treatment of erectile dysfunction ZHANG Yan¹, ZHANG Haitao², WANG Zhong³, ZHOU Huiliang⁴, JIANG Tao⁵, PENG Jing⁶, YAO Haijun³, WANG Tao⁷, ZHANG Liyuan⁸, ZHANG Yadong⁹, WANG Feixiang¹⁰, ZOU Zijun¹, LIN Haocheng², DAI Yutian^{11△}, JIANG Hui^{2△}, WANG Run¹². 1. Department of Infertility and Sexual Medicine, the Third Affiliated Hospital, Sun Yat-Sen University, Guangzhou 510630, Guangdong, China; 2. Department of Urology, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China; 3. Department of Urology, Shanghai Ninth People Hospital, School of Medicine, Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200011, China; 4. Department of Urology, the First Affiliated Hospitals of Fujian Medical University, Fuzhou 350005, Fujian, China; 5. Department of Andrology, the First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116011, Liaoning, China; 6. Male Center, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China; 7. Department of Urology, Tongji Hospital of Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430030, Hubei, China; 8. Department of Andrology, the First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu, China; 9. Department of Urology, the First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, Guangdong, China; 10. Shanghai Key Laboratory of Forensic Medicine, Institute of Forensic Science, Ministry of Justice, Shanghai 200063, China; 11. Department of Urology, Nanjing Drum Tower Hospital, the Affiliated Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, Jiangsu, China; 12. Department of Surgery, University of Texas McGovern Medical School at Houston, Houston 77030, Texas, USA

【Abstract】 Penile erectile dysfunction (ED) is a common and frequently-occurring disease in adult men, which not only affects the quality of life of patients and their partners, but also is an early symptom and risk index of

△【通讯作者】戴玉田, E-mail: 13913957628@163.com; 姜辉, E-mail: jianghui55@163.com

张炎和张海涛对本文有同等贡献,为共同第一作者

cardiovascular disease. Since the advent of RigiScan, nocturnal penile tumescence and rigidity test and audio-visual sexual stimulation test have been widely used in urology and andrology. However, there are still some problems in clinic, such as unclear indication of RigiScan, irregular use method, different judgment standards and so on. Therefore, more authoritative guidance documents are needed to regulate its application in the field of ED diagnosis, treatment and judicial identification in order to benefit more ED patients. Therefore, the Chinese Sexology Association assembled relevant clinical experts to jointly study and formulate this consensus according to the existing evidence-based medical evidence, in order to provide clinicians with standardized guidance and reference for the diagnosis and treatment of ED.

【Key words】 RigiScan; Erectile dysfunction (ED); Nocturnal penile tumescence and rigidity test; Audio-visual sexual stimulation test; Judicial identification

【中图分类号】 R698 **【文献标识码】** A

阴茎勃起功能障碍 (erectile dysfunction, ED) 是指男性不能持续获得和/或维持足够的阴茎勃起以完成满意的性生活^[1-2]。根据病因可分为心理性 ED、器质性 ED 和混合性 ED。其中, 器质性 ED 又具体分为血管性、神经性、创伤性和内分泌性 ED 等。ED 是成年男性的常见病和多发病, 不仅影响患者及其伴侣的生活质量^[3], 也是心血管疾病的早期症状和危险指标^[4]。以往对于阴茎勃起功能的评价较多采用主观量表评分 (如国际勃起功能指数 IIEF, 男性性健康量表 SHIM, 勃起质量问卷 QEQ 等), 虽然有较高的诊断价值, 但其客观性受到质疑, 也无法区分器质性与心理性病因。因此, 阴茎勃起功能的客观、定量检测迫在眉睫。自 1985 年 Bradley 和 Timm 发明 RigiScan 阴茎硬度测量仪^[5]以来, 夜间阴茎勃起硬度 (nocturnal penile tumescence and rigidity, NPTR) 检测和视听性性刺激 (audio-visual sexual stimulation, AVSS) 检测在泌尿外科及男科学领域中得到了广泛的应用。

目前医学界多采用美国 GOTOPI 公司生产的 RigiScan 阴茎硬度测量仪评价 ED 患者的病因和严重程度, 能够客观有效地鉴别心理性和器质性 ED^[6], 已被美国及欧洲泌尿外科协会写入官方的 ED 诊疗指南。在 ED 的临床研究方面, 约 90% 的临床研究采用 RigiScan 的临床检测数据作为阴茎勃起功能的客观指标。同时, RigiScan 评估勃起功能也是男性功能障碍司法鉴定的重要手段之一。目前国内外多采用欧洲 2015 年提出来的诊断标准。近期, 基于我国成年男性的勃起硬度及膨胀度大数据的勃起功能评价标准即将发表, 相信该标准可进一步提高我国 ED 病人诊断的准确性。然而, 临床上仍存在 RigiScan 的使用适应证不明确、使用方法不规范、判断标准不统一等问题。因此, 需要更权威的指导性文件来规范其在 ED 诊治领域及司法鉴定中的应用, 以使更多的 ED 患者受益。据此, 中国性学会组织相关临床专家根据现有的循证医学证据共同研究并制定本共识, 旨在为临床医生提供规范的 ED 诊治指导和参考。本共识内容包括 RigiScan Plus 阴茎硬度测量仪的简介及其在心理性 ED、器质性 ED、临床研究、围手术期和司法鉴定中的临床应用等 6 个方面。

1 RigiScan 简介

1.1 RigiScan 的工作机理

20 世纪 40 年代, Halverson 和 Ohlmeyer 相继描述了婴儿与成人在睡眠状态下可发生阴茎勃起的现象, 认为该现象是人体潜意识的阴茎活动的客观表现, 受主观因素影响相对较小。

在睡眠状态下, 除非勃起生理结构 (包括血管、神经和海绵体组织等) 出现病患, 否则阴茎均会间断性地自发勃起。通常每晚会发生 4 次, 累计勃起时间近 1 个多小时。这就是 RigiScan 的 NPTR (nocturnal penile tumescence and rigidity, 夜间阴茎硬度和膨胀度) 检测的生理学基础。

RigiScan 阴茎硬度测量仪主要通过检测并记录阴茎的径向硬度和胀大程度以评估阴茎的勃起功能。主要的工作部件包括根部和头部阴茎套圈内的伸缩钢丝和控制钢丝伸缩的微型电动马达。阴茎套圈每 15s 测试 1 次。检测时, 阴茎套圈以 4 盎司 (114g) 的线性拉力轻柔地绕住阴茎, 然后突然放松, 恢复到无负载状态, 以实现胀大程度测试。胀大程度测试值与之前的基线比较, 当胀大程度较基线增加 6 mm 及以上时, 表示能够勃起。胀大程度测试后, 通过控制器每隔 30s 阴茎套圈以 10 盎司 (283.5g) 的线性拉力围住阴茎 1s, 此时拉力能够记录特定的反应, 实现硬度测试。

1.2 NPTR 正常参考标准

目前国内多数医院参考国外的相关标准来指导日常临床工作, 其中 2015 年欧洲泌尿外科协会男性功能障碍诊疗指南 (欧洲标准)^[7] 最为推崇, 也被应用最多和最广, 而判定 NPT 检查结果缺乏亚洲人, 尤其是中国人的 NPT 正常值, 所以一直参照欧美的正常值标准。

正常勃起功能 NPT 标准有以下几种: ① 2015 年 EAU 性功能障碍诊疗指南 (欧洲标准)^[7]: NPT 检测至少 2 晚, 在至少 1 次勃起事件中, 阴茎头部硬度 $\geq 60\%$, 且持续时间 $\geq 10\text{min}$ 。② Levine (1995 年) NPT 诊断标准 (北美标准)^[8]: NPT 检测显示, 至少 1 次勃起事件阴茎头部和根部硬度 $\geq 70\%$, 且持续时间 $\geq 10\text{min}$ 。③ 《中国男科疾病诊断治疗指南》(2013 版)^[9]: 正常人夜间 8h 睡眠过程中, 阴茎勃起 3 次 ~ 6 次, 每次持续 15min 以上, 勃起硬度 $> 70\%$ 为正常勃起。④ 《男性功能障碍法医学鉴定》(GA/T 1188-2014) 阴茎勃起正常判定标准^[10-11]: 阴茎硬度监测 (RigiScan) 示阴茎最大勃起时平均硬度大于或等于 60%, 且持续时间大于或等于 10min。此标准中, 阴茎勃起时平均硬度是指用便携式阴茎硬度测量仪 (RigiScan) 对受试者连续监测 3 个夜晚所记录到的阴茎勃起最大时头部和根部的平均硬度。⑤ 国内 8 家多家中心数据: 由于以往我们在工作中判定 NPT 检查结果缺乏亚洲人, 尤其是中国人的 NPT 正常值, 所以一直参照欧美的正常值标准。为了了解中国男性功能正常的成年人 NPT 状态, 制定中国人 RigiScan 检查正常标准, 2015 年 8

月,中华医学会男科学分会组织国内8家三甲医院男科中心,由南京大学医学院附属鼓楼医院牵头开展了“中国男性夜间勃起RigiScan检测正常值的多中心研究”。2015年8月至2017年12月,共有482例性功能正常的中国男性人群接受了至少2次以上的NPT检测。年龄范围20岁~50岁之间。有效勃起的判定标准按照《男性功能障碍法医学鉴定》(GA/T 1188-2014)阴茎勃起正常判定标准^[10-11]:阴茎硬度监测(RigiScan)示阴茎最大勃起时平均硬度大于或等于60%,且持续时间大于或等于10min。根据482例研究检测结果,得出中国男性夜间勃起(NPT)Rigiscan检查正常值:正常中国人夜间8h睡眠过程中,阴茎发生有效勃起2次以上,每次持续10min以上,勃起硬度>60%为正常勃起。

1.3 NPTR和AVSS相关介绍

RigiScan阴茎硬度测量仪有2种检测模式,分别为夜间模式(NPTR)和日间刺激模式(AVSS)。前者主要用于夜间睡眠状态下连续监测,检测患者睡眠状态下快速动眼期时的阴茎勃起状况。一般需要受试者有连续6h以上睡眠(建议保持8h睡眠),且应避免饮酒和服用药物(如安眠药和苯二氮卓类)以排除可能的干扰因素。后者主要用于清醒状态下患者在视听性刺激下的勃起功能检测。视听性刺激可诱发受试者大脑的性兴奋从而产生意识性勃起。AVSS检查方法要求患者接受性的视听刺激时产生性兴奋,也就是AVSS检测不仅反映阴茎的勃起状况,而且受性欲程度,环境和心理等因素的影响。

NPTR和AVSS两种检查方法所反映的阴茎勃起生理过程不完全相同,因此,其结果显示不同类型的勃起功能。对于正常人而言,勃起相关的神经、血管以及阴茎局部结构健全的情况下通常可以NPTR模式检测到受试者阴茎的夜间勃起。但是,当其中某一环节出现器质性损害时,阴茎夜间勃起会受到影响。因此,NPTR异常提示可能存在器质性ED。因睡眠状态下可排除心理因素的干扰,NPTR检测可用于器质性和心理性ED的鉴别诊断。AVSS检测则受制于性刺激程度、性欲程度、环境和心理等因素,因此可能会受到相关因素干扰。2003年,Mizuno等^[12]研究表明AVSS监测诊断ED的准确性与NPT相当,是ED病因诊断的基础筛查手段。虽然AVSS的阳性结果可以确诊受试者有正常的性欲和阴茎勃起功能,但AVSS检测阴性并不能确诊受试者存在ED,除非同时检测受试者脑活动状况,证实大脑处于性兴奋状态而无勃起时才能诊断为器质性ED。综上所述,AVSS结果正常提示勃起功能正常,但是AVSS结果异常不能诊断患者为ED,此结果需向患者及性伴侣做充分解释和说明,必要时进行进一步的检查。

1.4 与其他阴茎硬度测量设备的比较

鉴于Rigiscan可以同时记录阴茎头部及根部的硬度及周径变化值,持续时间和勃起次数等参数,评估比较全面;而NEVA(夜间生物电阻抗容积测定)仅能反应阴茎容积变化(即胀大),而无法评估阴茎硬度,且影响因素多,误差较大,因此司法鉴定标准中推荐使用Rigiscan^[13]。

2 RigiScan在心理性ED诊治中的应用

心理性勃起功能障碍(psychogenic erectile dysfunction, pED)又称为原发性心因性ED,指因心理问题导致的持续不能获得或维持足够的勃起以完成满意的性生活。因诊断标准不同,不同文献报道的心理性ED的发病率相差较大。国内学

者Li等研究发现ED患者中最常见的类型是心理性ED,占56.1%,随着年龄的增长,心理性ED患者数量逐渐减少^[14]。心理性ED主要被分为两型,分别为一般型和境遇型^[15]。前者表现为性唤起能力和性亲密障碍;后者表现为性伴侣、性表现或环境相关的勃起功能障碍。其诊断除了依据病史、体格检查、勃起评分量表外,精神病学评估和勃起功能的客观测定至关重要。

RigiScan Plus可连续监测视听性刺激下阴茎勃起和夜间自发性勃起的膨胀度和径向硬度,是现今最为常用的客观评估阴茎勃起功能的检测设备。临床上主要通过AVSS和NPTR检测对心理性和器质性ED进行鉴别诊断。AVSS检测具有耗时短、效率高等优势,如果结果显示勃起功能正常,则提示临床确诊具有ED症状的患者为心理性ED。因此AVSS可以作为心理性ED的初筛检查。然而,陌生的检查环境、对视频内容的接受度及自身的心理问题(如焦虑、紧张等)均会影响患者在检查时的心理生理状态,从而造成假阴性结果。因此,如果AVSS检测未见正常勃起,假如要明确诊断,则还需要进一步的NPTR检查。

夜间阴茎勃起是男性正常的生理现象,每晚发生3次~6次,与快速动眼睡眠相关。虽然仍有争议,但是较多学者认为,夜间勃起不受患者心理因素的影响,可以用来鉴别诊断心理性ED和器质性ED。如果NPTR检测结果正常,则提示阴茎的局部组织,血管和神经功能均正常,其为心理性ED的可能性大;如果NPTR检测结果异常,则提示为器质性ED。然而,心理性ED和器质性ED的夜间勃起功能间有广泛的重叠,因此有学者认为不能单凭NPTR检测结果来区分心理性ED与器质性ED^[16]。相比于联合多学科诊断,NPTR检测诊断心理性ED的敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值和准确性分别为81%,82%,89%,69%和81%^[9],明确诊断有利于改善ED治疗效果^[17-18]。

3 RigiScan在器质性ED诊治中的应用

根据ED病因可将器质性ED分为血管性、神经性、创伤性、解剖性、内分泌、药物诱导性ED等^[15],这节我们重点介绍RigiScan在血管性和创伤性ED诊治中的应用价值。

3.1 RigiScan在血管性ED诊治中的应用

血管性ED是病因分类中最常见类型,具体又可分为动脉供血不足和/或静脉漏。RigiScan检测的硬度值与阴茎海绵体动脉的收缩期峰速度(PSV)和阻力指数(RI)密切相关^[19]。严重的阴茎血管病变可造成AVSS和NPTR检测结果的异常,可与心因性ED相鉴别。但是正常的NPTR检测结果并不能完全排除血管内皮功能的损伤^[20]。Huang等^[20]发现73.1%的心因性ED病人伴有血管内皮功能障碍。McMahon等也认为正常的NPT和正常的阴茎海绵体动脉的PSV、RI和维持流速密切相关,但是并不能排除器质性勃起功能障碍^[21]。

除用于鉴别器质性和心因性ED外,有学者探索使用RigiScan监测NPTR以鉴别血管性ED的具体病因,然而研究结果尚有争议。Basar等^[22]的研究提示动脉性ED和静脉关闭功能障碍性ED患者的阴茎顶部和基底TAU、RAU和勃起时间在统计学上无显著性差异($P>0.001$),而前者的勃起次数显著少于后者($P<0.001$)。Wylie等^[23]的研究数据提示:当以夜间勃起时间超过3分钟为标准时,夜间RigiScan检测和超声海绵体血管检测在排除动脉性ED的准确性上是相当的(88%,95%CI:76%~95% vs. 74%;CI:60%~85%),但是在排除静脉性

ED 的诊断上则有不足。D Jamilian 等则认为 RigiScan 实时监测和海绵体造影等检测在临床上无显著的相关性,因此其在预测特定病因的准确性上并不能令人满意^[24]。最近的研究发现,当 NPTR 检测的最好勃起事件的持续时间短于 11.5 分钟时,其预测静脉关闭障碍性 ED 的准确性可以达到 83.7%,但是不能排除同时存在的动脉异常^[25]

3.2 RigiScan 在创伤性 ED 诊治中的应用

创伤性 ED 定义为由于外伤或手术损伤与阴茎勃起相关的神经及血管,导致阴茎勃起功能障碍。常见的导致 ED 的创伤包括盆腔手术或放射治疗(如前列腺癌根治术、膀胱癌根治术、结直肠癌根治术及术后放疗),脑外伤、脊髓外伤、骨盆外伤和阴茎外伤等。

创伤导致阴茎勃起调控通路中的神经损伤,可分为中枢水平、脊髓水平、盆神经水平及海绵体神经水平神经损伤。勃起相关神经通路的损伤可导致阴茎勃起功能受损,同时或继发地引起局部血管功能的降低(包括动脉供血减少和静脉闭塞功能下降)。神经性、动脉性和静脉性因素可交互作用,互为因果,从而进一步损害阴茎勃起功能,最终导致创伤性 ED^[26-27]。此外,心理创伤也是外伤后 ED 发生的原因之一。骨盆骨折患者由于恢复期较长,常常出现心理问题。10% 以上的机动车辆交通事故的伤者,可出现创伤后应激障碍^[28]。80% 的创伤后应激障碍患者可出现性功能障碍^[29]。创伤后焦虑症在药物治疗停止后,也常常出现 ED 症状。

创伤性 ED 的诊断主要依靠病史、体检、神经系统检查确定脊髓损伤的平面,实验室检查除外其他原因造成的勃起功能障碍。如患者脊髓损伤无法恢复,患者不能完成阴道性交可确立诊断。多数创伤性 ED 属于器质性 ED,PDE5 抑制剂的治疗效果差。研究发现 NPTR 的检测结果可以指导治疗方案的选择^[6]。因此,RigiScan 可用于创伤性 ED 的病因诊断,并对严重程度进行分级,有助于治疗方案的制定及疗效的评估等。

4 RigiScan 在临床研究中的应用

目前,临床上针对 ED 患者的病因和严重程度评估主要应用 RigiScan 的阴茎硬度及膨胀度检测。在 ED 相关的临床研究中,90% 的勃起功能评估都是以 RigiScan 的测试数据为主要依据之一,表明 RigiScan 可为阴茎勃起功能相关的临床研究提供客观且有说服力的测试数据。

4.1 区分心理性 ED 和器质性 ED,指导治疗方式

对于 NPTR 检查正常的患者,基本可以排除器质性原因或器质性原因只占次要地位,通过心理辅导和/或口服药物治疗可以获得满意疗效。对于 NPTR 检查异常的患者,则可口服药物治疗一个疗程后再复查 NPTR,观察勃起反应的变化。

4.2 客观评估药物疗效

Kim J 等学者^[30]用 RigiScan 和 IIEF 量表评估 PDE5 抑制剂在前列腺癌根治术后阴茎康复的作用。研究结果提示,实验组和安慰剂对照组均有 40% 的前列腺癌病人术后 1 年可检测到 RigiScan 正常勃起值(头部硬度大于 60%、勃起持续大于等于 10 分钟),两组间 IIEF 评分也无统计学差异。依据 RigiScan 的 NPTR 评估数据表明每晚服用西地那非无明显治疗作用。

4.3 指导用药

Michael J 等学者^[31]通过对固定小剂量 PDE5 抑制剂方案

和 RigiScan 检测结果指导下的 PDE5 抑制剂个体化治疗方案进行比较研究发现,应用 RigiScan 指导用药剂量治疗 ED 的效果更佳(有效率为 35% vs. 62%, $P < 0.05$)。此外,Werner 教授在阴茎海绵体注射治疗中,用 NPTR 实时监测硬度值变化,从而找出个体化适用药量,避免异常勃起^[32]。

4.4 预测疗效

Samir M 等学者回顾性研究 RigiScan 参数预测 ED 患者对西地那非治疗的反应性。研究结果提示,西地那非有反应者与无反应者相比,Rigiscan 的 NPTR 参数最大的差别在于根部硬度(AUC 为 0.860),其次为头部硬度(AUC 为 0.831)。根部和头部硬度最准确的诊断 cut-off 值为 42.5%,当患者根部或头部的硬度小于 42% 时,其对西地那非反应可能较差^[33]。Peng J 等学者^[34]对 38 名盆腔骨折伴尿道损伤且无夜间勃起的 ED 患者进行研究,西地那非诱导的夜间勃起可以作为每日口服西地那非治疗有反应的预测因子,NPTR > 40% 的患者予每晚西地那非 50mg 治疗的有效率为 76%, NPTR < 20% 的有效率为 22% ($P < 0.05$)。该研究提示 NPTR 可用于评估尿道损伤性 ED 术后的勃起潜能,并预测药物疗效。

这些研究分别对 NPTR 在 ED 中的鉴别诊断、评估药效、评估手术方式、指导用药和预测疗效等方面的作用进行了探索,为临床应用提供依据。未来 RigiScan 在临床研究的应用可能还包括阴茎手术前后的勃起功能的评估(阴茎硬结症矫形术,阴茎背神经选择性切断术等),药物治疗阶段性评估、物理治疗的阶段性评估、根据夜间勃起程度指导治疗策略的制定等。

5 RigiScan 在围手术期的应用

目前,围手术期对阴茎勃起功能的评价尚无统一的方法。以往较多采用主观量表评分法进行评价。虽然该方法有较高的诊断价值,但其客观性受到质疑。随着 RigiScan 阴茎硬度测量仪在泌尿外科、男科学领域中的应用,NPTR 和 AVSS 是目前临床上评估围手术期阴茎勃起功能的重要方法。现已有大量研究探索了 RigiScan 在手术前后勃起功能评估^[35-38]等方面中的应用价值。

ED 是腹盆腔手术术后常见的并发症。盆腔恶性肿瘤(前列腺癌、膀胱癌、直肠癌等)根治手术、血管手术及经尿道前列腺手术等均可能造成 ED。造成这类 ED 的原因主要是神经血管性损伤,但也不能排除心理性因素。结合以往的评价手段,目前更多的研究将 RigiScan 应用于临床,主要用于心理性和器质性 ED 鉴别诊断^[39,40]、术前排除心理性 ED^[35-36,41]、术后勃起功能评价(主要包括前列腺增生 TURP 术后^[42]、前列腺癌根治术后^[43])、ED 疗效预测及评价^[36,44-48]、骨盆骨折尿道损伤后勃起功能康复效果等^[38,49]。

因此,在围手术期评价阴茎勃起功能的推荐流程^[33,50]中,可根据需要在手术或治疗方案变更前后考虑按照以下流程进行检测:首先进行相应主观量表评价^[51]、相关实验室检查等项目^[52],随后酌情进行 AVSS 检测,然后根据检测结果以及医患对结果的判定来选择是否进行连续两夜的 NPTR 检测^[53-54]。

6 RigiScan 在司法鉴定中的应用

在司法鉴定领域,损伤程度、伤残等级、强奸、离婚等案件均涉及男性性功能鉴定^[55]。鉴定意见作为一种法律证据,务求比一般的临床诊断更为严谨,因此,实验室检测结果是支撑鉴定意见的重要依据。ED 司法鉴定主要解决是否存在器质性 ED 以

及ED的严重程度问题,并进一步判断损伤或疾病与ED之间的因果关系。而RigiScan是目前世界上公认的鉴别心理性ED和器质性ED的金标准。因此,RigiScan在性功能司法鉴定中起到了关键性作用,同时推动了性功能司法鉴定的规范化和标准化,RigiScan也是目前开展性功能司法鉴定的必备仪器^[39]。RigiScan在司法鉴定中的应用可提高ED诊断的准确性,在法医鉴定过程中发挥积极作用。

1990年司法鉴定科学研究院(原司法部司法鉴定科学研究所)引入了第一台Rigiscan,并结合阴部神经诱发电位、阴茎多普勒血流等检查开始ED司法鉴定应用研究,并主持制定了性功能司法鉴定的首个部颁技术规范(SF/Z JD0103002—2010)、行业标准(GA 1188-2014)和国家标准(GB/T 37237-2018)。

司法鉴定中,AVSS监测只能作为筛查试验,一旦记录到正常勃起反应则充分说明其勃起功能完全正常。由于受试者的害羞、紧张和焦虑等,正常人在视听性刺激条件下也可能不能出现勃起反应,故AVSS测试结果没有记录到受试者阴茎勃起反应时,并不能说明受试者存在ED,此时应采用NPT模式监测。司法鉴定要求连续监测3晚,每晚记录10小时,并建议联合动态睡眠同期监测,同时排除药物等对睡眠及勃起功能的影响,以确保检测结果的可靠性^[39]。

7 结语

临床上明确ED的分类、病因及严重程度分级对ED治疗至关重要,国内外普遍认可RigiScan在ED诊断及疗效评估中的价值,但只有正确掌握RigiScan的适用人群、使用方法和结果解读等,才能更好地指导临床。

参 考 文 献

[1] 朱积川,男子勃起功能障碍诊治指南[J]. 中国男科学杂志,2004(1):68-72.

[2] Babaev A, Jhaveri RR. Angiography and endovascular revascularization of pudendal artery atherosclerotic disease in patients with medically refractory erectile dysfunction[J]. J Invasive Cardiol, 2012, 24(5):236-240.

[3] Esposito K, Giugliano D. Lifestyle/dietary recommendations for erectile dysfunction and female sexual dysfunction[J]. Urol Clin North Am, 2011, 38(3):293-301.

[4] Burnett AL. Erectile dysfunction management for the future[J]. J Androl, 2009, 30(4):391-396.

[5] Bradley WE, Timm GW, Gallagher JM, et al. New method for continuous measurement of nocturnal penile tumescence and rigidity[J]. Urology, 1985, 26(1):4-9.

[6] Jannini EA, Granata AM, Hatzimouratidis K, et al. Use and abuse of Rigiscan in the diagnosis of erectile dysfunction[J]. J Sex Med, 2009, 6(7):1820-1829.

[7] Hatzichristou DG, Hatzimouratidis K, Ioannides E, et al. Nocturnal penile tumescence and rigidity monitoring in young potent volunteers: Reproducibility, evaluation criteria and the effect of sexual intercourse[J]. J Urol, 1998, 159(6):1921-1926.

[8] Levine LA, Lenting EL. Use of nocturnal penile tumescence and rigidity in the evaluation of male erectile dysfunction[J]. Urol Clin North Am, 1995, 22(4):775-788.

[9] 王晓峰,朱积川,邓春华. 中国男科疾病诊断治疗指南[M]. 北京:人民卫生出版社,2013.

[10] 陈业权,章如光,张忠林,等. RigiScan 阴茎硬度测量仪在男性性功能障碍法医学鉴定中的应用[J]. 中国性科学,2017,26(10):155-160.

[11] 中华人民共和国公安部. GA/T 1188-2014 中华人民共和国公共安全行业标准:男性性功能障碍法医学鉴定[S]//全国文献工作标准化技术委员会. 文献工作国家标准汇编. 北京:中国标准出版社,2014:4-10.

[12] Mizuno I, Fuse H, Fujiuchi Y, et al. Comparative study between audio-visual sexual stimulation test and nocturnal penile tumescence test using RigiScan Plus in the evaluation of erectile dysfunction[J]. Urol Int, 2004, 72(3):221-224.

[13] 朱广友,吴军. 男性性功能障碍法医学鉴定标准(讨论稿)[J]. 法医学杂志,1996(4):236-242.

[14] Li D, Jiang X, Zhang X, et al. Multicenter pathophysiologic investigation of erectile dysfunction in clinic outpatients in China[J]. Urology, 2012, 79(3):601-606.

[15] Hatzimouratidis K, Giuliano F, Moncada I, et al. EAU guidelines on male sexual dysfunction[M]. Arnhem:EAU Guidelines Office, 2018.

[16] Morales A, Condra M, Reid K. The role of nocturnal penile tumescence monitoring in the diagnosis of impotence: A review[J]. J Urol, 1990, 143(3):441-446.

[17] Karadeniz T, Topsakal M, Aydogmus A, et al. Role of RigiScan in the etiologic differential diagnosis of erectile dysfunction[J]. Urol Int, 1997, 59(1):41-45.

[18] Cavallini G. Resolution of erectile dysfunction after an andrological visit in a selected population of patients affected by psychogenic erectile dysfunction[J]. Asian J Androl, 2017, 19(2):219-222.

[19] Mizuno I, Fuse H, Fujiuchi Y, et al. Relationship between penile hemodynamic parameters assessed by color Doppler ultrasonography and penile rigidity recorded by the RigiScan Plus[J]. Urol Int, 2004, 73(4):310-312.

[20] Huang YP, Zhang YD, Gao Y, et al. Abnormal endothelial function in ED patients with normal nocturnal penile tumescence and rigidity: Is it the role of psychogenic factors? [J]. Int J Impot Res, 2012, 24(6):p. 247-50.

[21] McMahon CG, Touma K. Predictive value of patient history and correlation of nocturnal penile tumescence, colour duplex Doppler ultrasonography and dynamic cavernosometry and cavernosography in the evaluation of erectile dysfunction[J]. Int J Impot Res, 1999, 11(1):47-51.

[22] Basar MM, Atan A, Tekdogan UY. New concept parameters of RigiScan in differentiation of vascular erectile dysfunction: Is it a useful test? [J]. Int J Urol, 2001, 8(12):686-691.

[23] Wylie KR, Davies South D, Steward D, et al. A comparison between portable ultrasound (MIDUS) and nocturnal RigiScan when confirming the diagnosis of vascular organic erectile disorder[J]. Int J Impot Res, 2006, 18(4):354-358.

[24] Djamilian M, Stief CG, Hartmann U, et al. Predictive value of real-time RigiScan monitoring for the etiology of organogenic impotence[J]. J Urol, 1993, 149(2):1269-1271.

[25] Elhanbly S, Elkholy A. Nocturnal penile erections: The role of RigiScan in the diagnosis of vascular erectile dysfunction[J]. J Sex Med, 2012, 9(12):3219-3226.

[26] Armenakas NA1, McAninch JW, Lue TF, et al. Posttraumatic impotence: Magnetic resonance imaging and duplex ultrasound in diagnosis

- and management[J]. *J Urol*,1993,149(2):1272-1275.
- [27] Corriere JN. 1-Stage delayed bulboprostatic anastomotic repair of posterior urethral rupture:60 patients with 1-year followup[J]. *J Urol*, 2001,165(2):404-407.
- [28] Brom D, Kleber RJ, Hofman MC. Victims of traffic accidents: Incidence and prevention of post-traumatic stress disorder[J]. *J Clin Psychol*,1993,49(2):131-140.
- [29] Reznik I, Zemishlany Z, Kotler M, et al. Sildenafil citrate for the sexual dysfunction in antidepressant-treated male patients with posttraumatic stress disorder. A preliminary pilot open-label study[J]. *Psychother Psychosom*,2002,71(3):173-176.
- [30] Jeon SW, YooKH, Kim TH, et al. Correlation of the erectile dysfunction with lesions of cerebrovascular accidents[J]. *J Sex Med*,2009,6(1):251-256.
- [31] Berner MM, Kriston L, Harms A. Efficacy of PDE-5-inhibitors for erectile dysfunction. A comparative meta-analysis of fixed-dose regimen randomized controlled trials administering the International Index of Erectile Function in broad-spectrum populations[J]. *Int J Impot Res*, 2006,18(3):229-235.
- [32] Kunelius P, Lukkarinen O. Intracavernous self-injection of prostaglandin E1 in the treatment of erectile dysfunction[J]. *Int J Impot Res*, 1999,11(1):21-24.
- [33] Elhanby SM, Abdel-gawad MM, Elkholy AA, et al. Nocturnal penile erections; A retrospective study of the role of RigiScan in predicting the response to sildenafil in erectile dysfunction patients[J]. *J Adv Res*,2018,14:93-96.
- [34] Peng J, Zhang Z, Cui W, et al. Role of nocturnal penile erection test on response to daily sildenafil in patients with erectile dysfunction due to pelvic fracture urethral disruption: A single-center experience[J]. *Urology*,2014,84(6):1389-1394.
- [35] Lacono F, Giannella R, Somma P, et al. Histological alterations in cavernous tissue after radical prostatectomy[J]. *J Urol*,2005,173(5):1673-1676.
- [36] Bannowsky A, Schulze H, van der Horst, C, et al. Nocturnal tumescence: A parameter for postoperative erectile integrity after nerve sparing radical prostatectomy[J]. *J Urol*,2006,175(6):2214-2217.
- [37] Soleimani M, Hosseini S, Aliasgari M, et al. Erectile dysfunction after prostatectomy: An evaluation of the risk factors[J]. *Scand J Urol Nephrol*,2009,43(4):277-281.
- [38] Peng J, Zhang Z, Gao, B, et al. Effect of daily sildenafil on patients with absent nocturnal erections due to pelvic fracture urethral disruption: A single-centre experience[J]. *Andrologia*, 2016, 48(10):1120-1124.
- [39] Greenstein A, Chen J, Salonia A, et al. Does sildenafil enhance quality of nocturnal erections in healthy young men? A NPT-RigiScan study[J]. *J Sex Med*,2004,1(3):314-317.
- [40] Licht MR, Lewis RW, Wollan PC, et al. Comparison of RigiScan and sleep laboratory nocturnal penile tumescence in the diagnosis of organic impotence[J]. *J Urol*,1995,154(5):1740-1743.
- [41] Zou Z, Lin H, Zhang Y, et al. The Role of nocturnal penile tumescence and rigidity (NPTR) monitoring in the diagnosis of psychogenic erectile dysfunction; A review[J]. *Sex Med Rev*,2019,7(3):442-454.
- [42] Poulakis V, Ferakis N, Witzsch U, et al. Erectile dysfunction after transurethral prostatectomy for lower urinary tract symptoms: Results from a center with over 500 patients[J]. *Asian J Androl*,2006,8(1):69-74.
- [43] Mathers MJ, Klotz T, Alexander S, et al. Long-term treatment of erectile dysfunction with a phosphodiesterase-5 inhibitor and dose optimization based on nocturnal penile tumescence[J]. *BJU Int*,2008,101(9):1129-1134.
- [44] Taher A. Erectile dysfunction after transurethral resection of the prostate; Incidence and risk factors[J]. *World J Urol*,2004,22(6):457-460.
- [45] Andersson DP, Ekstrom U, Lehtihet M. Rigiscan evaluation of men with diabetes mellitus and erectile dysfunction and correlation with diabetes duration, age, BMI, lipids and HbA1c[J]. *PLoS One*,2015,10(7):e0133121.
- [46] Yaman O, Tokatli Z, Akand M, et al. Characteristics of sildenafil erections in healthy young men[J]. *Asian J Androl*,2005,7(4):395-398.
- [47] Gokce A, Demirtas A, Halis F, et al. The effects of phosphodiesterase type 5 inhibitors on penile rigidity variables during a period with no sexual stimulation: A laboratory setting double-blind study[J]. *BJU Int*,2011,107(2):264-267.
- [48] 肖飞, 闫志安, 谷现恩, 等. 夜间勃起功能监测结果与他达拉非治疗勃起功能障碍疗效的相关性研究. *中华男科学杂志*,2010,16(10):954-958.
- [49] Feng C, Xu Y, Yu J, et al. Risk factors for erectile dysfunction in patients with urethral strictures secondary to blunt trauma[J]. *J Sex Med*,2008,5(11):2656-2661.
- [50] Hatzichristou D, Rosen RC, Derogatis LR, et al. Recommendations for the clinical evaluation of men and women with sexual dysfunction[J]. *J Sex Med*,2010,7(2):337-348.
- [51] Yang CC, Porter MP, Penson DF. Comparison of the International Index of Erectile Function erectile domain scores and nocturnal penile tumescence and rigidity measurements: Does one predict the other? [J]. *BJU Int*,2006,98(1):105-109.
- [52] Hisanori T, Gen K, Hidefumi K, et al. Recovery of erectile function after nerve-sparing laparoscopic radical prostatectomy in Japanese patients undergoing both subjective and objective assessments[J]. *J Sex Med*,2012,9(7):1931-1936.
- [53] Qin F, Gao L, Qian S, et al. Advantages and limitations of sleep-related erection and rigidity monitoring: A review[J]. *Int J Impot Res*, 2018,30(4):192-201.
- [54] Zou ZJ, Chen ST, Ma GC, et al. Consecutive nightly measurements are needed for accurate evaluation of nocturnal erectile capacity when the first-night laboratory recording is abnormal[EB/OL]. [2019-10-14]. https://www.researchgate.net/publication/333422212_Consecutive_nightly_measurements_are_needed_for_accurate_evaluation_of_nocturnal_erectile_capacity_when_the_first-night_laboratory_recording_is_abnormal.
- [55] 王飞翔, 朱广友, 我国法医男科学的现状与展望[J]. *中国男科学杂志*,2015,24(7):3-13.

(收稿日期:2019-10-14)

显微镜下外环下精索静脉曲张结扎术中提出睾丸结扎引带静脉与否的临床疗效比较

刘鲁城 王晓彬 殷波[△]

中国医科大学附属盛京医院泌尿外科, 沈阳 110000

【摘要】 目的 探讨显微镜下外环下精索静脉曲张结扎术(microsurgical subinguinal varicocelectomy, MSV)中提出睾丸结扎引带静脉的必要性。方法 采用前瞻性研究,从2016年1月至2018年8月在中国医科大学附属盛京医院泌尿外科诊治的因精索静脉曲张导致不育的286例患者中,选取仅患有左侧精索静脉曲张的135例患者为研究对象,将其随机分为观察组和对照组。观察组64例患者,MSV术中未提出睾丸结扎引带静脉;对照组71例患者,MSV术中提出睾丸结扎引带静脉。比较两组患者的手术时间、住院时间、切口疼痛评分、切口长度、手术前后精子质量指标、术后并发症发生率和复发率。结果 观察组患者手术时间、住院时间、切口疼痛评分和切口长度均显著低于对照组患者,其差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。两组患者术后的精子密度、精子活力、精子活动率与术前相比均有显著改善,其差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$);其中两组Ⅲ度曲张患者术后的上述精子质量指标相比较,其差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。观察组患者术后无任何并发症发生,对照组8例患者术后伴有阴囊水肿,1例患者伴有睾丸鞘膜积液。观察组患者术后并发症的发生率(0%)低于对照组患者(12.7%),其差异具有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者术后均无复发情况出现。结论 MSV术中提出睾丸结扎引带静脉与不提出睾丸结扎引带静脉相比并不能更好地提高精液质量,不提出睾丸结扎引带静脉也没有增加精索静脉曲张的复发率,而且提出睾丸结扎引带静脉延长了手术时间和住院时间,扩大了手术切口的长度,增加了患者的病痛以及引起阴囊水肿等术后并发症的发生。

【关键词】 显微镜下外环下精索静脉曲张结扎术;精索静脉曲张;引带静脉

Clinical comparison between microsurgical subinguinal varicocelectomy with and without testicular delivery and ligation of gubernacular veins for the treatment of varicocele LIU Lucheng, WANG Xiaobin, YIN Bo[△].

Department of Urology, Shengjing Hospital Affiliated to China Medical University, Shenyang 110000, Liaoning, China

【Abstract】 Objective To investigate whether it is necessary to delivery testicle and ligation of gubernacularveins during microsurgical subinguinal varicocelectomy (MSV). **Methods** The prospective study method was adopted. 286 infertility patients caused by varicocele in the Department of Urinary Surgery of Shengjing Hospital Affiliated to China Medical University from January 2016 to August 2018 were selected, and 135 patients with left varicocele were randomly divided into 2 groups. The control group ($n = 71$) was given MSV with testicular delivery and ligation of gubernacular veins, and the observation group ($n = 64$) was given MSV without testicular delivery and ligation of gubernacular veins. The operation time, hospitalization time, incision pain score, the length of incisions, the quality of sperm before and after operation, postoperative complications and recurrence rate of the two groups were observed and compared. **Results** The operation time, hospitalization time, incision pain score and the length of incisions of observation group were significantly lower than those of control group, all with statistically significant differences (all $P < 0.05$). The sperm concentration, sperm motility and sperm activate rate of the two groups after operation were significantly improved (all $P < 0.05$). There were no statistically significant differences in the above semen parameters between the two groups of patients with grade III varicocele after surgery (all $P > 0.05$). There were 8 scrotal edema cases and a hydrocele case in control group after MSV, but no any postoperative complications in observation group. The postoperative complication rate of observation group was 0%, which was lower than that of control group of 12.68% ($P < 0.05$). There was no recurrence in the two groups after operation. **Conclusions**

【基金项目】 国家自然科学基金:“MAGE-A3对膀胱癌干细胞的调控及其在针对膀胱癌干细胞的免疫治疗中的应用”(81372725);辽宁省重点研发计划攻关项目:“CK18调控前列腺癌干细胞参与前列腺癌化疗抵抗的机制研究”(2017225038)

[△]**【通讯作者】** 殷波, E-mail: yinb@sj-hospital.org

MSV with testicular delivery and ligation of gubernacular veins can not provide extra benefit over that without in improving semen parameters and reducing the risk of recurrence, what is more, it involves longer operation time and hospitalization time, longer incisions, more pain and a higher risk of postoperative complications.

【Key words】 Microsurgical subinguinal varicocelectomy (MSV); Varicocele; Gubernacular vein

【中图分类号】 R698 【文献标识码】 A

精索静脉曲张(varicocele, VC)是指由于精索静脉回流受阻或瓣膜功能丧失等各种因素导致的精索内蔓状静脉丛伸长、扩张和迂曲^[1],发病率占青春后期男性的15%~20%,在原发性男性不育中占比达30%~40%,在继发性男性不育中占比达69%~81%^[2-3],是导致男性不育和精液质量异常的主要原因之一,也是男性不育症中最宜手术矫正的病因^[4]。精索静脉结扎术可以显著提高患者的精液质量,从而提高患者配偶的怀孕率。但是,传统开放式手术创伤大,术后复发率高,对精子质量的改善效果不佳,已经逐渐被临床所淘汰^[5-7]。近年来,随着显微技术在男科的应用,显微镜下外环下精索静脉结扎术(microsurgical subinguinal varicocelectomy, MSV)逐渐体现出了治疗精索静脉曲张的优势,并逐渐成为治疗此病的首选术式^[2,8-9]。长期以来,VC复发是困扰泌尿外科医师的一个难题,有关研究指出,这可能与术中未提出睾丸结扎引带静脉有关^[10],然而该做法目前仍然存在争议。本研究采用随机对照实验设计,前瞻性地评估MSV术中睾丸提出结扎引带静脉的必要性。

1 对象与方法

1.1 研究对象

从2016年1月至2018年8月在中国医科大学附属盛京医院泌尿外科诊治的因精索静脉曲张导致不育的286例患者中,选取仅患有左侧精索静脉曲张的135例患者为研究对象。入选标准:①经过Valsalva试验和阴囊彩色多普勒超声检查(精索静脉管径>2 mm)明确存在II度及以上的VC;②均为左侧且均为原发性VC;③妇产科评估其配偶无不孕疾病;④术前做精液一般检查,均有不同程度的异常,而生殖激素6项检测均未见异常;⑤无严重的心、脑、肺部等疾病,可以耐受手术。排除标准:①继发性VC;②性腺激素异常者;③患有泌尿生殖畸形、感染、创伤等其他可能导致精液异常的疾病;④患者不能耐受手术或存在手术禁忌证;⑤不同意参加本研究。本研究所有程序经过医院伦理委员会审核批准,并在患者及家属知情、签署手术同意书的情况下实施。

1.2 研究方法

本研究采用随机对照实验设计方法。将患有左侧静脉曲张的135例患者随机分为观察组和对照组。观察组64例患者(III度36例),MSV术中未提出睾丸结扎引带静脉;对照组71例患者(III度39例),MSV术中提出睾丸结扎引带静脉。观察组患者年龄范围22岁~36岁,年龄(27.95±2.96)岁;对照组患者年龄范围21岁~38岁,年龄(28.82±3.68)岁。两组患者术前的一般资料(年龄、患病时间、性激素水平、精液参数及精索静脉曲张分度等)比较,其差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),具有可比性。具体结果详见表1。

表1 两组患者一般资料比较(Mean±SD)

指标	观察组 (n=64)	对照组 (n=71)	t/χ^2 值	P值
平均年龄(岁)	27.95±2.96	28.82±3.68	-1.49	0.14
患病时间(月)	13.88±3.51	14.56±3.49	-1.14	0.26
雌二醇(pg/mL)	18.11±5.36	18.38±5.49	-0.29	0.77
卵泡刺激素(mIU/mL)	9.42±2.78	9.44±3.14	-0.03	0.98
黄体生成素(mIU/mL)	4.58±1.15	5.01±1.43	-1.90	0.06
催乳素(ng/mL)	7.35±1.67	6.87±1.90	1.55	0.12
孕激素(ng/mL)	0.47±0.11	0.45±0.15	0.91	0.37
睾酮(ng/mL)	5.33±1.39	5.06±1.42	1.14	0.26
精子浓度(10^6 /mL)	26.05±3.78	24.67±4.99	1.80	0.07
精子活力(a+b,%)	25.11±4.60	23.86±4.26	1.64	0.10
精子活动率(%)	23.23±3.47	22.20±4.08	1.58	0.12
II度精索静脉曲张(个)	28	32		
III度精索静脉曲张(个)	36	39	0.02	0.88

注:精子活力是判断精子质量的一项重要指标,通常可以将精子的活力分为a、b、c、d 4个等级。a级的精子通常在显微镜下呈快速的前进运动,是活性比较强的精子;b级的精子呈缓慢的前进运动,活动力相对较弱,本次研究精子活力只统计a级和b级

1.3 手术方法

两组患者不同手术方式均由同一位具有10余年资深临床经验的医师熟练完成。

1.3.1 观察组手术方式 观察组患者于MSV术中未提出睾丸,其手术步骤是:在腹股沟外环口下方1 cm处垂直精索方向做一长约2 cm的斜切口,逐层切开皮肤、皮下,分离浅筋膜,打开腹外斜肌腱膜,拉钩牵拉切口,显露术野,寻找精索并用阑尾钳提出切口,在下面垫一橡胶管固定,钝性分离提睾肌,显露精索,置入显微镜进行操作,余手术步骤同对照组。

1.3.2 对照组手术方式 对照组患者于MSV术中提出睾丸,其手术步骤:①静吸复合全麻后,患者取平卧位,常规消毒铺巾。②在腹股沟外环口下方1 cm处做一长约3 cm~4 cm的横切口,依次切开相应各层,拉钩牵拉切口,显露术野,寻找精索并提出切口,同时将睾丸挤出,辨认引带静脉以及精索外静脉穿支,结扎并切断^[9],之后将睾丸还纳入阴囊。在精索下面垫一橡胶管固定,钝性分离提睾肌,显露精索。③在放大倍数为10倍的手术显微镜下打开精索的外筋膜和内筋膜,调整放大倍率至10倍~15倍,辨认睾丸动脉并牵开保护。如睾丸动脉辨别困难,可以在血管丛表面滴加1%罂粟碱注射液^[8],使其搏动更加明显。④用3-0丝线结扎并切断精索内所有静脉属支,注意保护淋巴管,在同一平面检查2次~3次以防漏扎静脉。手术完成后精索仅保留睾丸动脉、提睾肌动脉、提睾肌、淋巴管、输精管及其动静脉,伴随的输精管静脉如曲张超过3 mm,可以予以游离结扎并切断,但一般要求保留一支以保证充分静脉回流。⑤术

毕,检查无出血后,逐层关闭切口。

1.4 评价指标

观察两组患者的手术时间、住院时间、切口疼痛评分、手术前后精子质量指标、术后并发症发生率和复发率。观察过程中注意以下几点:①住院时间以手术日为第1天,不足1天按照1天计算;②切口疼痛的程度用0~10共11个数字表示,让病人根据自身疼痛程度在这11个数字中挑选1个数字代表疼痛程度;③切口长度为切口愈合后的最终长度,精确到“mm”;④精液相关参数参照《世界卫生组织男性不育标准化检查与诊疗手册》标准^[11]。所有患者分别在术前、术后3个月行精液常规检查,且每次取精前都必须禁欲≥3d;⑤术后6个月行彩色多普勒超声测量其睾丸体积,体积较术前<3mL则为萎缩;⑥复发标准:术后6个月行彩色多普勒超声复查,平静呼吸时精索静脉最大内径≥0.18cm,或Valsalva动作时精索静脉最大内径≥0.20cm,返流信号持续时间>1s视为复发。

1.5 统计学处理

采用SPSS 20.0软件对相关数据进行统计处理。计量资料以均数±标准差(Mean±SD)表示,采用t检验;计数资料以频数(百分数)[n(%)]表示,采用χ²检验;P<0.05表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者手术时间、住院时间、切口疼痛评分和切口长度比较

观察组患者的手术时间、住院时间、切口疼痛评分和切口长度均显著低于对照组患者,其差异均具有统计学意义(均P<

0.05)。具体结果详见表2。

表2 两组患者手术时间、住院时间、切口疼痛评分和切口长度比较(Mean±SD)

指标	观察组 (n=64)	对照组 (n=71)	t值	P值
手术时间(分)	35.02±3.27	45.58±3.59	-17.80	0.000
住院时间(天)	2.02±0.67	3.82±1.03	-11.51	0.000
切口疼痛评分	1.02±0.33	2.65±0.87	-10.27	0.000
切口长度(毫米)	20.03±1.46	33.94±2.83	-35.34	0.000

2.2 两组患者手术前后精液相关参数比较

两组患者术后3个月的精子浓度、精子活力、精子活动率与术前相比均有显著改善,其差异均具有统计学意义(均P<0.05)。具体结果详见表3。其中,两组间Ⅲ度曲张患者术后的上述精子质量指标相比,其差异均无统计学意义(均P>0.05)。具体结果详见表4。

2.3 两组患者术后并发症比较

观察组患者术后无任何并发症发生,对照组患者术后8例伴有阴囊水肿,1例伴有睾丸鞘膜积液;两组患者均无睾丸炎、附睾炎、睾丸萎缩、伤口感染等其他并发症发生。术后随访6个月,两组患者均无复发病例。总体来看,观察组患者的术后并发症发生率低于对照组,其差异具有统计学意义(P<0.05)。具体结果详见表5。

表3 两组患者手术前后精液相关参数比较(Mean±SD)

组别	例数	精子浓度(10 ⁶ /mL)		精子活力(a+b,%)		精子活动率(%)	
		术前	术后	术前	术后	术前	术后
观察组	64	26.05±3.78	55.25±5.56 ^a	25.11±4.60	58.82±5.67 ^a	23.23±3.47	55.19±6.23 ^a
对照组	71	24.67±4.99	53.55±8.98 ^a	23.86±4.26	56.65±8.17 ^a	22.20±4.08	55.32±9.22 ^a

注:标有“^a”项表示,与同组术前相比,P<0.05

表4 两组Ⅲ度曲张患者术前和术后3个月精液质量比较(Mean±SD)

组别	例数	精子浓度(10 ⁶ /mL)		精子活力(a+b,%)		精子活动率(%)	
		术前	术后	术前	术后	术前	术后
观察组	36	24.46±3.78	54.04±4.92 ^{ab}	23.53±3.76	52.95±4.61 ^{ab}	22.54±3.80	53.44±4.64 ^{ab}
对照组	39	25.01±4.36	54.47±5.18 ^a	24.29±4.20	53.45±5.04 ^a	23.15±4.50	54.12±5.31 ^a

注:标有“^a”项表示,与同组术前相比,P<0.05;标有“^b”表示,与对照组相比,P>0.05

表5 两组患者术后并发症比较[n(%)]

并发症	观察组 (n=64)	对照组 (n=71)	χ ² 值	P值
阴囊水肿	0(0)	8(11.3)	5.778	0.007
鞘膜积液	0(0)	1(1.4)	0.000	1.000
睾丸炎	0(0)	0(0)	—	—
附睾炎	0(0)	0(0)	—	—
睾丸萎缩	0(0)	0(0)	—	—
伤口感染	0(0)	0(0)	—	—
复发	0(0)	0(0)	—	—
合计	0(0)	9(12.68)	6.774	0.003

3 讨论

VC是指精索静脉血液回流受阻或静脉瓣膜功能失效,血液反流导致精索蔓状静脉丛的伸长、扩张和迂曲,可以导致患者疼痛不适及进行性睾丸功能减退,是男性不育的常见原因之一^[12]。在VC造成睾丸损伤的众多理论中,较为盛行的是睾丸高温理论。该理论认为,精索静脉血液瘀滞影响睾丸局部温度,静脉反流导致肾脏、肾上腺局部代谢废物集聚影响睾丸生殖细胞代谢,造成具有睾丸保护功能的热休克蛋白基因表达下调,最终导致睾丸生精障碍,从而导致不育症^[13-16]。有关研究表明^[17],MSV可以改善患者的精液质量,包括精子浓度、精子活力和精子活动率,甚至可以逆转精子DNA损伤。术中显微镜

下放大 10 倍,很容易结扎精索内除输精管静脉外的所有引流静脉,保留动脉、神经、淋巴管,有利于降低阴囊水肿或鞘膜积液的发生,且可以在局部浸润麻醉下完成手术,手术效果优于其他术式而受到泌尿外科医师和患者的青睐^[17-19]。但是,MSV 术中是否有必要提出睾丸仍然存在争议。一些观点认为,通过术中提出睾丸能够结扎睾丸引带静脉,从而降低精索静脉曲张复发率,提高术后精液质量^[10];同时也有研究指出,MSV 术中提出睾丸对术后复发并无影响,且不能提高术后精液质量^[20]。

为了探讨何种手术方式效果更优,本研究采用随机对照实验设计方法,前瞻性地评估 MSV 术中提出睾丸结扎引带静脉的必要性。结果显示,两组患者术后的精子密度、精子活力、精子活动率与各自术前相比均有显著改善,其差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$),但两组患者术后的上述精子质量指标相互比较,其差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),且两组患者术后也无 1 例复发,这说明 MSV 术中提出睾丸结扎引带静脉并不能更好地提高精液质量,不提出睾丸结扎引带静脉也没有增加 VC 的复发率。本研究中,对照组患者术中后有 8 例伴有阴囊水肿、1 例伴有睾丸鞘膜积液,而观察组患者术后无任何并发症发生,观察组患者术后并发症发生率(0%) 低于对照组患者(12.7%),其差异具有统计学意义($P < 0.05$),这进一步说明 MSV 术中没有必要提出睾丸结扎引带静脉。况且观察组患者的手术时间、住院时间、切口疼痛评分和切口长度均显著低于对照组患者,其差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。笔者认为,MSV 术中不提出睾丸结扎引带静脉的效果更优,其理由如下:①MSV 术中不提出睾丸结扎引带静脉是在保证疗效的大前提下对手术进行的改进,没有违反手术原则;②术中若将睾丸挤出会引起术后短暂的阴囊水肿和睾丸充血等不良表现,虽然这些表现可能是一过性的,但也增加了患者的担忧和不适感;③手术时间短、住院时间短、疼痛小、切口小既符合微创手术的要求,也符合广大患者的愿望。

综上所述,MSV 术中提出睾丸结扎引带静脉与不提出睾丸结扎引带静脉相比并不能更好地提高精液质量,不提出睾丸结扎引带静脉也没有增加 VC 复发率,而且提出睾丸结扎引带静脉延长了手术时间和住院时间,扩大了手术切口的长度,增加了患者的病痛以及引起阴囊水肿等术后并发症的发生。权衡利弊,本研究认为 MSV 术中没有必要提出睾丸结扎引带静脉。

参 考 文 献

[1] 张溪,侯垒,崔功静,等.腹腔镜下精索静脉高位结扎术对精液质量影响的临床观察[J]. 国际外科学杂志,2016,43(3):181-185.

[2] 中华医学会男科学分会《精索静脉曲张诊断与治疗中国专家共识》编写组. 精索静脉曲张诊断与治疗中国专家共识[J]. 中华男科学杂志,2015,21(11):1035-1042.

[3] 牛吉瑞,严肃,李宏军,等. 男性不育伴精索静脉曲张患者的心理

状况调查[J]. 中华男科学杂志,2013,19(2):132-136.

[4] 吴阶平. 泌尿外科学[M]. 济南:山东科学技术出版社,2007:1951-1953.

[5] Mechlin CW, Frankel J, McCullough A, et al. Coadministration of anastrozole sustains therapeutic testosterone levels in hypogonadal men undergoing testosterone pellet insertion[J]. The Journal of Sexual Medicine,2014,11(1):254-261.

[6] 朱喜平,于世超,何惠斌,等. 保留精索内动脉的精索血管束束结扎术对精索静脉曲张患者性功能及精液质量的影响[J]. 中国性科学,2017,26(5):36-39.

[7] 刘伟军,於信. 显微镜下精索内静脉低位结扎与传统 Palomo 术式治疗精索静脉曲张的疗效观察[J]. 中国性科学,2017,26(7):35-37.

[8] 叶章群,周利群,吴斌,等. 外科学·泌尿外科学分册[M]. 北京:人民卫生出版社,2016:359.

[9] 那彦群,叶章群,孙颖浩,等. 中国泌尿外科疾病诊断治疗指南(2014 版)[M]. 北京:人民卫生出版社,2013:596-597.

[10] Nourparvar P, Herrel L, Hsiao W. Microsurgical subinguinalvaricocelectomy with testicular delivery[J]. Fertil Steril,2013,100(6):e42.

[11] Patrick J, FrankH, Timothy B,等著. 世界卫生组织男性不育标准化检查与诊疗手册[M]. 李铮,张忠平,黄翼然,等译. 北京:人民卫生出版社,2007:19.

[12] 梁燊,张海波,赵善超. 抑制素 B 与精索静脉曲张关系的研究进展[J]. 中华男科学杂志,2018,24(2):168-171.

[13] Pastuszak AW, Wang R. Varicocele and testicular function[J]. Asian J Androl,2015,17(4):659-667.

[14] 朱少明,程帆. 精索静脉曲张致男性不育的研究进展[J]. 疑难病杂志,2017,16(6):634-639.

[15] Sheehan MM, Ramasamy R, Lamb DJ. Molecular mechanisms involved in varicocele-associated infertility[J]. Journal of Assisted Reproduction & Genetics,2014,31(5):521-526.

[16] Ozturk MI, Koca O, Keles MO, et al. The impact of unilateral experimental rat varicocele model on testicular histopathology, Leydig cell counts, and intratesticular testosterone levels of both testes[J]. Urol J,2013,10(3):973-980.

[17] Choi WS, Kim SW. Current issues in varicocele management: A review[J]. World Journal of Mens Health,2013,31(1):12-20.

[18] 李虎,文艳玲,董超雄,等. 精索静脉曲张 4 种手术方式临床疗效比较[J]. 中华男科学杂志,2016,22(4):311-314.

[19] Sofikitis N, Stavrou S, Skouros S, et al. Mysteries, facts and fiction in varicocele pathophysiology and treatment [J]. Eur Urol, 2014, 13(4):89-99.

[20] Ramasamy R, Schlegel PN. Microsurgical inguinal varicocelectomy with and without testicular delivery[J]. Urology,2006,68(6):1323-1326.

(收稿日期:2018-11-28)

精囊腺炎患者临床症状汇总与诊疗分析

胡晓哲 梁冰冰 李海露 王瑞[△] 张卫星

郑州大学第一附属医院泌尿外科, 郑州 450052

【摘要】 目的 探讨精囊腺炎的临床表现、发病机理与治疗方法。**方法** 选择2013年4月至2018年5月郑州大学第一附属医院诊治的150例精囊腺炎患者为研究对象, 回顾性分析其临床症状、经直肠超声下腺体大小和不同治疗方案的治疗效果。采用实验对照方法, 按照疾病类型, 将150例患者分为单纯精囊腺炎组(1组)和精囊腺炎合并前列腺炎组(2组), 每组均为75例患者。**结果** 单纯精囊腺炎组患者主要临床症状: 单纯血精9例(12.0%); 单纯精液不液化7例(9.3%), 频繁遗精6例(8.0%)。阴囊潮湿6例(8.0%); 合并前列腺炎组患者主要临床症状: 会阴部疼痛不适15例(20.0%), 血精11例(14.7%), 睾丸疼痛10例(13.3%)。两组患者之间精囊和前列腺的大小比较, 其差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$), 合并前列腺炎组患者腺体扩张更为明显; 进行精囊液细菌培养的单纯精囊腺炎组38例患者均为阴性结果; 64例患者进行核酸检测, 仅有3例合并前列腺炎患者(4.7%)呈现阳性结果; 应用抗生素药物治疗精囊腺炎耗时长, 症状容易反复; 精囊腺引流术后恢复快, 症状缓解明显。**结论** 单纯性精囊腺炎组患者多因血精就诊, 合并前列腺炎组患者则倾向于疼痛症状; 两组患者精囊腺和前列腺大小存在差异, 合并前列腺炎组患者腺体扩张更为明显; 相对抗生素药物治疗精囊腺炎, 精囊镜手术效果明显, 值得推广应用。

【关键词】 精囊腺炎; 前列腺炎; 经直肠超声; 临床症状; 精囊镜

Summary of the clinical symptoms of patients with seminal vesiculitis and the diagnosis and treatment experience HU Xiaozhe, LIANG Bingbing, LI Hailu, WANG Rui[△], ZHANG Weixing. Department of Urology, the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450052, Henan, China

【Abstract】 Objective To investigate the clinical manifestations, pathogenesis and treatment of seminal vesiculitis. **Methods** 150 patients with seminal vesiculitis who were treated in the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University from April 2013 to May 2018 were selected. Retrospective analysis of the clinical symptoms, gland size under rectal ultrasound and the treatment effects of different treatment options was conducted. **Results** Among the 150 patients, there were 75 patients with simple seminal vesiculitis and 75 patients combined with prostatitis. The main clinical symptoms of patients with simple seminal vesiculitis included 9 cases of hemospermia (12.0%), 7 cases of nonliquefaction of semen (9.3%), 6 cases of frequent nocturnal emission (8.0%) and 6 cases with scrotal wetness (8.0%). The main clinical symptoms of patients combined with prostatitis included 15 cases of perineal pain (20.0%), 11 cases of hemospermia (14.7%), and 10 cases of testicular pain (13.3%). There were statistically significant differences in the size of the seminal vesicle and the size of the prostate between the two groups (all $P < 0.05$). The glandular expansion of patients with prostatitis was more obvious. All 38 patients with seminal vesicular adenitis who underwent bacterial culture of seminal vesicles had negative results; 64 patients were tested for nucleic acids, and only 3 patients with prostatitis (4.7%) presented positive results; the application of antibiotics to the treatment of seminal vesicle adenitis took a long time and the symptoms were easy to repeat; the postoperative recovery of seminal vesicle gland drainage was rapid and the symptoms were relieved significantly.

Conclusions Patients with simple seminal vesiculitis often have a diagnosis of blood essence. When combined with prostatitis, they tend to have pain symptoms. There are differences in the size of seminal vesicles and prostate between the two groups, the glandular expansion of patients with prostatitis is more obvious; Compared with antibiotic drugs for seminal vesicular adenitis, seminal cystoscopy has obvious effects and is worthy of popularization and application.

【Key words】 Seminal vesiculitis; Prostatitis; Transrectal ultrasound; Clinical symptoms; Seminal cystoscopy

【中图分类号】 R698

【文献标识码】 A

精囊腺是一对长椭圆形的囊状腺体, 位于前列腺底的后上方, 输精管壶腹的后外侧, 前贴膀胱, 后临直肠。由于精囊腺解

[△]【通讯作者】王瑞, E-mail: huzi918@hotmail.com

剖学位置较深,其发生炎性病变时常合并慢性前列腺炎,临床上容易漏诊和误诊。本研究收集2013年4月至2018年5月就诊于郑州大学第一附属医院的精囊腺炎患者,通过对就诊时的临床症状的询问和不同治疗方案的随访,就精囊腺炎的临床症状、发病机理和治疗方法进行总结,现将有关情况报告如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择2013年4月至2018年5月郑州大学第一附属医院诊治的150例精囊腺炎患者为研究对象,其年龄范围为16岁~64岁,平均年龄30.6岁,病史范围2月~9年;询问患者就诊时的临床表现,统计主诉症状;所有患者均行经直肠超声、精液和前列腺液常规检查,部分患者进行了精囊液和前列腺液的细菌培养。纳入标准:①精囊腺炎患者:经直肠超声精囊腺壁增厚伴回声不均匀,前列腺形态、回声均正常,前列腺液常规正常;②合并前列腺炎患者:超声提示前列腺、精囊腺均有回声不均,前列腺液提示白细胞异常。排除标准:精囊淀粉样变性、精囊恶性肿瘤、副中肾管囊肿、移位前列腺组织引起的血精;全身性疾病如肝硬化、血吸虫病、高血压、肾结核等引起的血精;精囊腺结石、精囊腺结核、单纯前列腺增生等其他附属性腺疾病。所有患者对本研究均已知情同意。本研究已经郑州大学第一附属医院伦理委员会批准实施。

1.2 研究方法

本研究采用实验对照方法。按照疾病类型,将150例患者分为单纯精囊腺炎组(1组75例),年龄范围16岁~54岁,年龄(31.28±9.43)岁;精囊腺炎合并前列腺炎组(2组75例),年龄范围17岁~64岁,年龄(32.60±9.23)岁。两组患者年龄差异无统计学意义($P=0.075$),具有可比性。

1.3 检查方法

两组患者超声检查采用PREILUS超声诊断仪,应用凸弧形经直肠探头,频率8.0MHZ;检查由同1位医师完成。检查前禁

欲3~5天,排空大便并清洗肛门和会阴;受检者取左侧卧位体位,使髋、膝关节半屈曲,适度充盈膀胱,查看前列腺、精囊腺壶腹,仔细观察其形态和内部回声及其邻近器官组织的图像,并测量大小(不同径线)。

1.4 统计学处理

采用软件SPSS 22.0建立数据库,由于两组数据不满足正态分布和方差齐性,数据描述应用中位数和四分位间距[$M(P_{25}, P_{75})$]表示,采用两组独立样本的秩和检验方法, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床症状比较

1组75例患者就诊原因中,疼痛症状27例(36.0%),精液异常22例(29.3%),频繁遗精、阴囊潮湿各6例(8.0%),尿频、射精无力各1例(1.3%),合并2种者症状11例(14.7%),合并3种症状者1例(1.3%)。2组75例患者就诊原因中,疼痛症状40例(53.3%),精液异常14例(18.7%),尿频、频繁遗精各5例(6.7%),阴囊潮湿4例(5.3%),性生活后症状2例(2.7%),射精无力1例(1.3%),合并2种症状者8例(10.7%),合并3种症状者1例(1.3%)。1组75例患者主要临床症状:单纯血精9例(12.0%);单纯精液不液化7例(9.3%),频繁遗精6例(8.0%),阴囊潮湿6例(8.0%)。2组75例患者主要临床症状:会阴部疼痛不适15例(20.0%),血精11例(14.7%),睾丸疼痛10例(13.3%)。

2.2 两组患者腺体大小比较

两组患者年龄差异无统计学意义($P=0.075$);精囊腺大小(左侧精囊腺长径 $P=0.003$ 、横径 $P=0.004$;右侧精囊腺长径 $P=0.010$ 、横径 $P=0.027$)和前列腺大小比较(左右径 $P=0.024$ 、前后径 $P=0.005$ 和上下径 $P=0.032$),其差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。具体结果详见表1。

表1 两组患者精囊腺和前列腺大小比较 [$M(P_{25}, P_{75})$]

组别	年龄(岁)	前列腺(mm)			左侧精囊腺(mm)		右侧精囊腺(mm)	
		左右径	前后径	上下径	长径	横径	长径	横径
1组	29(25,36)	41(38,44)	28(26,32)	24(22,26)	34(32,38)	14(11,15)	34(32,38)	14(11,15)
2组	32(27,39)	42(40,45)	30(28,33)	26(23,27)	36(34,39)	15(13,16)	37(34,41)	15(13,16)
Z值	-1.781	-2.262	-2.796	-2.144	-2.949	-2.860	-2.583	-2.218
P值	0.075	0.024	0.005	0.032	0.003	0.004	0.010	0.027

2.3 两组患者治疗效果比较

本研究中,1组38例患者进行了精囊腺液的细菌培养,结果均为阴性,常规培养基中未发现细菌生长;64例患者(其中1组28例,2组36例)进行了支原体、衣原体RNA检测,其中3例合并前列腺炎患者呈现阳性结果(2例解脲脲原体阳性,1例沙眼衣原体阳性)。不同分组患者中,134例患者(1组68例,2组66例)采用了左氧氟沙星针剂(0.6g, ivgtt, QD)治疗2周,然后换用不同的喹诺酮类抗生素治疗,疗程为3~6月,平均治疗时间4.6月,随访发现持续用药4~6月后患者病情有所缓解,停药后症状容易反复;有49例精囊腺炎患者最终采用精囊镜治疗,术中精囊灌注抗生素(左旋氧氟沙星)冲洗,后期配合规律

口服药物治疗,1个月后有39例(79.6%)患者达到临床治愈。

3 讨论

精囊腺为男性生殖器的附属腺。精囊液是精浆的主要组成部分,为精子提供载体和营养物质,有利于精子的运输和贮藏。发生精囊腺炎时,炎症因子的存在会影响精子存活的环境,致使精子活力下降或数量减少,严重时会导致男性不育。

早期识别诊断精囊腺炎尤为重要。无创性的超声显像以其公认的优点成为精囊腺形态学观察的主要方法,正常健康男性经前列腺上横断面精囊腺长径不超过39mm,横径不超过30mm^[1]。精囊腺炎经直肠超声(TURS)下的特征性图像是精囊腺扩张和囊性改变,同时在穿刺抽出的精囊腺液中发现大量炎

症细胞^[2]；既往与健康人群的对比中发现,精囊腺体前后径具有统计学意义,当测量值大于1.00cm时,可以考虑精囊腺炎诊断^[3]。本研究观察了单纯精囊腺炎患者与合并前列腺炎患者之间精囊腺的大小,发现两者差异具有统计学意义,合并前列腺炎患者腺体扩张更为明显。冯银波等^[4]通过对153例中老年男性进行CT检查,认为男性精囊腺大小与年龄、精囊腺形态和前列腺增生程度有一定关系;另外一项52例正常人的研究中,不同年龄组精囊腺横径和磁共振检查T2WI信号强度下各组间差异并无统计学意义^[5];而本次150例患者中未进行年龄分组比较,且仅有13例超声报告为单侧精囊腺炎,不能区分单侧和双侧精囊腺炎的组内影响,因此仍然需要进一步的临床观测。

目前,精囊腺炎的发病机制尚未明确,普遍认为其炎症病变继发于其他附属腺,为尿道炎或前列腺炎直接蔓延所致;致病菌以大肠埃希菌、葡萄球菌多见。先前报道精囊腺炎的发生与急性衣原体附睾炎密切相关,沙眼衣原体经常从精囊中分离出来^[6];Xu B等^[7]对26例精囊腺炎患者的精液进行了细菌培养和药物敏感分析,全部呈现阳性结果(15例大肠杆菌,7例表皮葡萄球菌,2例假单胞菌,1例淋病奈瑟菌,1例沙门氏菌)。另一项研究中发现,60例精囊腺炎患者精液细菌培养阳性者7例(1例粪肠球菌,3例表皮葡萄球菌,2例人葡萄球菌,1例沃氏葡萄球菌),前列腺液细菌培养阳性者3例(1例粪肠球菌,1例表皮葡萄球菌,1例头葡萄球菌),UU、MH、CT培养均为阴性^[8]。本研究中,38例精囊腺液的培养中均未发现细菌生长,3例核酸检测呈现阳性结果(2例解脲脲原体阳性,1例沙眼衣原体阳性)。多项研究发现,男性沙眼衣原体的潜伏或未识别感染率与女性几乎相同,该生物可以作为精囊腺炎潜在感染的来源^[9-10]。由于术中标本常规培养细菌阳性率较低,而既往研究并未有明确的定论,所以对于引起精囊腺炎的细菌微生物仍然需要更多的研究探索。

慢性精囊腺炎患者多有血精或表现为射精时疼痛,疼痛可以放射至下腹部、腹股沟和会阴部,合并其他附属腺炎症时可以出现尿频、尿急、尿痛、排尿困难、血尿和尿道异常分泌物等症状;慢性前列腺炎的临床症状多为排尿异常和局部疼痛。本研究发现,单纯精囊腺炎患者偏向于血精问题,合并前列腺炎患者则倾向于疼痛症状;而前者疼痛症状主要为腹股沟疼痛(5.3%)、睾丸疼痛(5.3%)、会阴部疼痛(4.0%)和腹部疼痛(4.0%),后者则为会阴部疼痛不适(20.0%)、血精(14.7%)和睾丸疼痛(13.3%)。前列腺和精囊腺均由盆腔神经支配,目前认为疼痛属于牵涉性,由腰、骶部后根神经节(dorsal root ganglia, DRG)细胞周围突分支中的“轴突”发射所引起^[11-12]。值得注意的是,单纯精囊腺炎患者并无性生活后疼痛不适症状,合并前列腺炎患者中则有2例(2.7%)出现了性生活后疼痛不适症状。既往研究发现,慢性前列腺炎患者性交疼痛等症状的数量和比例高于健康人群,其原因可能与腺体支配的具体神经节有关^[13]。男性生殖器官的炎症反应可以引起精液参数的异常,与单纯前列腺炎相比,所有性附属腺炎症会导致精液参数的更多变化^[14],双侧炎症的存在对生育影响更为严重^[15]。

传统精囊腺炎的治疗方式为中药、抗生素和物理治疗,抗生素治疗为首选治疗。有关研究表明,应用大环内酯类抗生素(克拉霉素)与前列舒通胶囊联合治疗精囊腺炎,临床疗效显

著,副作用小^[16]。本研究中应用喹诺酮类药物,随访中发现,应用药物治疗存在疗程较长、病情容易反复等问题。我们认为,其难于治愈的原因可能是:①部分组织炎症反应纤维化,使其引流不畅;②腺体血供来自膀胱下动脉的细小分支,血液循环较差,全身用药在精囊局部的药物浓度偏低。随着内窥镜技术的不断发展,精囊疾病的腔内诊疗技术成为迫切需要解决的问题;赵军等^[17]报道输尿管镜下处理血精和射精管梗阻疾病;王进等^[18]总结精囊镜技术对精囊疾病的诊断和治疗是安全和可行的。精囊镜手术主要有2种方式:经精阜小囊内开窗引流术和经自然腔道(射精管开口)引流术。本研究中采用第二种手术方式,经尿道进镜观察后尿道精阜,在精阜列腺小囊开口两侧仔细寻找射精管开口,缓慢经射精管开口进入精囊腺内,取样、冲洗、套取结石或钬激光碎石,精囊腺内留置抗生素;操作符合生理,创伤小,术后疗效显著,进一步证实了精囊镜临床的可靠性;同时,我们也发现,精囊镜对于部分精囊腺炎的治疗也是无效的,这可能与灌注药物、感染机制不明有关。

综上所述,单纯性精囊腺炎患者多因血精就诊,而合并前列腺炎时则倾向于疼痛症状;两组患者经直肠超声下精囊腺和前列腺大小存在差异,合并前列腺炎患者腺体扩张更为明显;抗生素联合中药改善精囊腺炎病情容易反复、效果欠佳;经自然腔道精囊腺引流术符合生理,创伤小,术后疗效明显,适于临床应用。

参 考 文 献

- [1] 周庭永,韩景茹,余勇,等. 前列腺和精囊腺的断层解剖学研究[J]. 重庆医科大学学报,1993,18(2):118-121.
- [2] Furuya R, Takahashi S, Furuya S, et al. Is seminal vesiculitis a discrete disease entity? Clinical and microbiological study of seminal vesiculitis in patients with acute epididymitis[J]. Journal of Urology, 2004, 171(4):1550-1553.
- [3] 老兆航,谢纯平,廖森成,等. 经直肠彩色多普勒超声对精囊腺炎诊断的探讨[J]. 中国超声医学杂志,2015,31(9):857-859.
- [4] 冯银波,赵江民,俞同福,等. 江苏地区中老年男性精囊腺CT特征[J]. 江苏医药,2012,38(17):2058-2060.
- [5] 来止元,李玉清,赵静品,等. 正常人不同年龄段前列腺及精囊腺的研究[J]. 河北医药,2011,33(16):2444-2446.
- [6] Furuya R, Takahashi S, Furuya S, et al. Chlamydial seminal vesiculitis without symptomatic urethritis and epididymitis[J]. International Journal of Urology, 2010, 13(4):466-467.
- [7] Xu B, Li P, Niu X, et al. A new method of chronic and recurrent seminal vesiculitis treatment[J]. Journal of Endourology, 2011, 25(11):1815-1818.
- [8] 王瑞,张卫星,张天标,等. 精囊镜治疗以血精为表现的精囊炎64例报告[J]. 中华男科学杂志,2016,22(4):335-338.
- [9] 龙彦,刘畅,孙媛媛,等. 泌尿生殖道感染患者淋病奈瑟菌、沙眼衣原体和解脲脲原体感染临床分析[J]. 中国妇产科临床杂志, 2014, 15(4):322-325.
- [10] Ford GA, Handcock MS, Schmitz MWJL, et al. Prevalence of chlamydial and gonococcal infections among young adults in the United States[J]. The Journal of the American Medical Association, 2004, 291(18):2229-2236.
- [11] 罗建辉,熊恩庆,宋波,等. 慢性前列腺炎膀胱功能异常神经机制

的初步探讨[J]. 临床泌尿外科杂志, 2007, 22(12): 935-936.

[12] 王大川. 精囊的神经生理学效应[J]. 中华男科学杂志, 2018, 24(4): 360-363.

[13] 叶铿, 沈利杨, 高岑, 等. 慢性前列腺炎患者性功能及性生活质量影响研究[J]. 中国性科学, 2018, 27(2): 19-21.

[14] Vicari E. Effectiveness and limits of antimicrobial treatment on seminal leukocyte concentration and related reactive oxygen species production in patients with male accessory gland infection[J]. Human Reproduction, 2000, 15(12): 2536-2544.

[15] Vicari E, Vignera SL, Castiglione R, et al. Sperm parameter abnormalities, low seminal fructose and reactive oxygen species overproduction

do not discriminate patients with unilateral or bilateral post-infectious inflammatory prostatic-vesiculo-epididymitis[J]. Journal of Endocrinological Investigation, 2006, 29(1): 18-25.

[16] 覃吉高. 克拉霉素前列舒通联合治疗慢性非淋菌性前列腺炎、精囊炎 89 例临床疗效观察[J]. 中国性科学, 2012, 21(4): 28-30.

[17] 赵军, 翟小强, 李和程, 等. 精囊镜治疗顽固性血精及射精管梗阻的经验初探[J]. 中华男科学杂志, 2016, 22(7): 630-634.

[18] 王进, 曾汉青, 范民, 等. 经尿道精囊镜技术在精囊疾病诊断治疗中的临床应用(附 52 例报告)[J]. 临床泌尿外科杂志, 2014, 29(11): 960-962, 966.

(收稿日期: 2019-03-18)

DOI: 10.3969/j.issn.1672-1993.2019.12.004

· 男科与性医学 ·

携带 MTHFR 基因多态性男性对精液参数和血清同型半胱氨酸水平的影响

王志强¹ 曾广启² 刘春辉¹ 杨杰³ 陕文生^{1△}

1 甘肃省妇幼保健院男科, 兰州 730050

2 青海省妇幼保健中心, 西宁 810000

3 甘肃省妇幼保健院生殖医学中心, 兰州 730050

【摘要】 目的 亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)基因是叶酸代谢中的重要酶。MTHFR 基因多态性对男性生育能力的影响尚不明确,且存在争议。我们评估携带 MTHFR 基因多态性的男性,对精液参数和血清同型半胱氨酸(Hcy)水平的影响。**方法** 检测 280 例生精障碍(分为弱精子症组,少精子症组,严重少精子症组和无精子症组,各组均为 70 例)男性,与 70 例精子正常的对照组男性 MTHFR 基因型频率和 Hcy 浓度进行对比。**结果** 研究发现,在少精子症、严重少精子症和无精子症男性患者中,C677T 基因多态性的 CT 或 TT 基因型频率显著增高。A1298C 基因多态性的 CC 基因型频率仅在无精子症男性患者中显著增高。研究还发现,C677T 基因多态性 TT 和 CT 基因型样本的 Hcy 水平显著高于 CC 基因型样本。此外,在 A1298C 的不同基因型中,AC 和 CC 基因型样本的 Hcy 含量显著高于 AA 基因型样本。在合并基因型中,CT/AC、CT/CC 和 TT/AC 基因型样本的 Hcy 水平高于 CC/AA 基因型样本。**结论** 存在 MTHFR C677T 的 T 等位基因时,最易发生不育,且 Hcy 水平升高。

【关键词】 男性不育; MTHFR 基因多态性; 同型半胱氨酸

Effects of MTHFR gene polymorphisms on semen parameters and serum homocysteine levels WANG Zhiqiang¹, ZENG Guangqi², LIU Chunhui¹, YANG Jie³, SHAN Wensheng^{1△}. 1. Department of Andrology, Gansu Provincial Maternal and Children Health Care Hospital, Lanzhou 730050, Gansu, China; 2. Qinghai Provincial Maternal and Children Health Care Hospital, Xining 810000, Qinghai, China; 3. Reproductive Medicine Center, Gansu Provincial Maternal and Children Health Care Hospital, Lanzhou 730050, Gansu, China

【Abstract】 Objective The methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene codes a crucial enzyme which involve in folate metabolism. The effect of MTHFR gene polymorphisms on male fertility is uncertain and controversial. This paper is to study the impact of MTHFR gene polymorphisms on semen parameters and serum homocysteine (Hcy) levels. **Methods** MTHFR genotypes frequency and serum homocysteine concentration were measured among 280 men with impaired spermatogenesis (asthenospermia group, oligozoospermia group, severe oligozo-

【基金项目】 中国疾病预防控制中心妇幼保健中心项目(FY-ZX-ZD-0006); 甘肃省自然科学基金(1606RJZA167); 甘肃省自然科学基金(17JR5RA027)

[△]**【通讯作者】** 陕文生, E-mail: swsgsfy@163.com

ospermia group and azoospermia group, 70 cases in each group) and 70 control participants. **Results** Significantly higher frequency of TC or TT genotypes in C677T polymorphism was observed among oligospermic, severe oligospermic and azoospermic men. CC genotype of A1298C polymorphism was significantly higher only in azoospermic men. It was observed that the Hcy level was significantly higher compared with the CC genotype in C677T polymorphism. Moreover, regarding different genotypes of A1298C, the quantity of Hcy was significantly higher in AC and CC genotypes in comparison to the AA genotype. Among the combined genotypes, a high level of Hcy in men with CT/AC, CT/CC and TT/AC genotypes was observed in comparison to the CC/AA genotype. **Conclusions** The T allele of MTHFR C677T is accompanied by the highest susceptibility to infertility and increased serum homocysteine levels.

【Key words】 Male infertility; Methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphism; Homocysteine (Hcy)

【中图分类号】 R697 **【文献标识码】** A

男性不育症是由多种疾病或因素造成的结果,在涉及的不同因素中,其中遗传因素,特别是Y染色体微缺失和染色体畸变,是导致生精障碍的重要病因^[1]。除了上述因素,关键基因的基因多态性也参与了生精障碍的发生。

亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)基因是参与男性不育的候选基因之一。该基因编码的蛋白质为酶性质,参与叶酸代谢。MTHFR可催化5,10-亚甲基四氢叶酸还原为5-甲基四氢叶酸,而5-甲基四氢叶酸是甲硫氨酸合成中同型半胱氨酸的甲基供体。甲硫氨酸的活化型(S-腺苷甲硫氨酸)是多种底物的甲基供体,如DNA、RNA、蛋白质和脂质^[2]。降低酶活性可引起DNA甲基化异常和一些疾病的发生,如不同类型的癌症^[3]、神经管缺陷^[4]、认知障碍^[5]、心血管疾病^[6]和男性不育^[7]。研究表明,内外因素如饮食以及酶和蛋白质发挥正确功能,在甲基化过程中非常重要^[7]。MTHFR基因多态性的发生是酶活性下降的原因之一。C677T和A1298C是该基因常见的两种多态性。这些基因多态性与男性不育风险具有相关性^[8,9],而其他研究发现风险的增加并不显著^[10]。

许多研究表明,C677T基因多态性的TT和CT基因型以及C677T和A1298C基因多态性CT/AC基因型的双杂合子是精子数量、精子活力重要的影响因素^[8,9]。血清同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)是人体内一种含硫氨基酸,由于MTHFR存在基因突变,其突变降低酶的活性,使同型半胱氨酸的转硫基过程和甲基化过程均出现异常,使血清同型半胱氨酸浓度升高,继而出现高同型半胱氨酸血症,而高同型半胱氨酸血症,可进一步影响精子的正常功能,使精子活力降低,降低其受精能力,最终导致生育力的下降^[11]。本研究以存在不同程度精子异常的甘肃男性不育为研究对象,评估MTHFR基因多态性的不同基因型、血清同型半胱氨酸水平与男性不育之间的关系。

1 对象和方法

1.1 研究对象

选取2016年至2017年甘肃省妇幼保健院男科和生殖中心

诊治的280例生精障碍患者精液样本作为研究对象。纳入标准:将这280患者按照《WHO人类精液处理检查与实验室手册》第五版标准,分为精子活力低(<32%)的弱精子症男性组、精子浓度低(<15×10⁶/mL)的少精子症男性组、精子浓度低于5×10⁶/mL的严重少精子症男性组以及精液中无精子的非梗阻性无精子症男性组共四组,每组各70例;另选取因配偶不孕问题在甘肃省妇幼保健院男科和生殖中心就诊且精子正常的70例男性为对照组。排除标准:内分泌疾病、生殖道感染、患有隐睾史、睾丸炎、染色体异常、精索静脉曲张、Y染色体微缺失等或其他已知男性不育症的病因,此外,我们排除了吸烟和饮酒的男性。本研究已获患者及家属签署知情同意,并获甘肃省妇幼保健院伦理委员会批准。

1.2 研究方法

所有研究对象均在禁欲2d~7d后用无菌容器通过手淫采集精液样本,射精后立即将样本送入实验室检查。

MTHFR基因多态性评估:收集患者的口腔黏膜上皮细胞,通过柱式抽提试剂盒抽提样本DNA。利用Taqman—MGB技术,检测MTHFR C677T、A1298C和MTRR A66G的基因多态性。相关仪器、试剂均购自美国ABI公司。对3个位点分别进行荧光定量PCR反应。每个反应体系总体积10μl,包含浓度为20ng/μl的DNA模板1μl,2×Taqman Universal MasterMix 5μl,20×Taqman—MGB探针0.5μl,去离子水3.5μl。反应条件为95℃ 10min,随后进行20个循环的扩增(92℃ 15s,60℃ 1min),再进行30个循环的扩增(89℃ 15s,60℃ 90s)。反应结束后在ABI 7900型荧光定量PCR仪上读取样品孔中的终点荧光,利用分析软件确定各个样本的基因分型结果。所用Taqman—MGB探针信息详见表1。

表1 Taqman—MGB探针所在位置

基因多态位点	检测探针所在的位置
MTHFR C677T	GAAAGCTGCGTGATGATGAAATCG[G/A]CTCCCGCAGACACCTTCTCCTTCAA
MTHFR A1298C	AAGAACGAAGACTTCAAAGACACTT[G/T]CTTCACTGGTCAGCTCCTCCCCCA
MTRR A66G	AGGCAAAGCCATCGCAGAAGAAAT[A/G]TGTGAGCAAGCTGTGTACATGGAT

1.3 观察指标

血清同型半胱氨酸评估:患者空腹,采集血液样本,评估血

清同型半胱氨酸(Hcy)。使用血清分离胶管(SST)进行30min离心,分离细胞和血清。检测仪器为山东博迈达生物科技有限

公司的同型半胱氨酸 POCT 检测仪,试剂为山东博迈达生物科技有限公司的同型半胱氨酸定量试剂盒测定患者血清样本中的 Hcy。该试剂盒测定成年男性血清 Hcy 的正常范围为 $0\mu\text{mol/L} \sim 15\mu\text{mol/L}$ 。

1.4 统计学处理

采用 SPSS19.0 软件对相关数据进行统计分析。计量资料采用 t 检验,以均数 \pm 标准差 ($Mean \pm SD$) 表示;计数资料采用 χ^2 检验,以频数(百分数) [$n(\%)$] 表示; $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 五组研究对象不同程度生精障碍的精液参数比较

在年龄、禁欲时间、射精量及精子浓度、前进运动精子数相比,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。具体结果详见表 2。

2.2 五组研究对象 MTHFR 基因多态性的基因型频率比较

本研究评估了 MTHFR 基因多态性的携带率。这些基因多

态性为 rs1801133C > T 和 rs8069531A > C。二者均发生了氨基酸的改变;rs1801133C > T 中甘氨酸(Gly)变为缬氨酸(Val),rs8069531A > C 中脯氨酸(Pro)被丝氨酸(Ser)替代。研究结果,我们发现,严重少精子症和无精子症男性中的 CT 基因型频率与对照组相比差异具有统计学意义 ($P = 0.015, P = 0.013$)。少精子症 ($P = 0.019$)、严重少精子症 ($P = 0.026$) 和无精子症 ($P = 0.026$) 男性中的 TT 基因型频率与对照组相比差异亦具有统计学意义。A1298C 基因多态性仅 CC 基因型频率在无精子症男性和正常男性之间差异具有统计学意义 ($P = 0.026$)。CT 基因型频率在其他组差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。等位基因频率分析显示,少精子症 ($P = 0.04$)、严重少精子症 ($P = 0.036$) 和无精子症 ($P = 0.036$) 男性中 C677T 基因多态性的 T 等位基因频率显著高于对照组差异具有统计学意义。具体结果详见表 3。

表 2 五组研究对象不同程度生精障碍男性的精液参数比较 ($Mean \pm SD$)

组别	例数	年龄(岁)	禁欲时间(d)	射精量(mL)	精子浓度($10^6/\text{mL}$)	前进运动精子数
弱精症	70	28.1 \pm 3.2	3.8 \pm 0.5	3.7 \pm 0.9	92 \pm 3.7	21 \pm 3.2
少精症	70	32 \pm 4.4	4 \pm 0.35	2.7 \pm 1.2	13.2 \pm 2.3	33 \pm 2.7
严重少精症	70	33.2 \pm 2.7	3.1 \pm 0.3	2.5 \pm 1.2	2.6 \pm 1.2	26 \pm 1.5
无精症	70	31.4 \pm 4.6	4.2 \pm 0.6	2.3 \pm 1.3	0.0	0.0
对照组	70	31 \pm 3.4	4.1 \pm 0.6	3.6 \pm 1.1	108 \pm 4.4	40 \pm 3.5
t 值		1.133	0.965	1.02	1.12	0.980
P 值		0.058	0.084	0.133	0.062	0.073

表 3 五组研究对象 MTHFR 基因多态性的基因型频率 [$n(\%)$]

组别	MTHFR					A1298C				
	CC	CT	TT	C 等位基因	T 等位基因	AA	AC	CC	A 等位基因	C 等位基因
弱精症	34(49.1)	28(29.2)	8(11.7)	48(68.5)	22(31.5)	34(49.2)	29(40.8)	7(10.0)	48(69.2)	22(30.8)
对照组	38(54.2)	26(37.1)	6(8.6)	51(72.8)	19(27.1)	33(47.7)	29(41.2)	7(10.0)	48(68.3)	22(31.7)
χ^2 值	1.209	1.122	1.331	0.945	1.034	1.421	0.977	1.521	0.938	1.232
P 值	0.071	0.402	0.405	0.125	0.063	0.172	0.313	0.088	0.064	0.412
少精症	29(41.7)	27(39.1)	14(19.3)	43(61.2)	27(39.1)	35(50.2)	28(40.0)	7(10.0)	49(70.0)	21(30.0)
对照组	38(54.2)	26(37.1)	6(8.6)	51(72.8)	19(27.1)	33(47.7)	29(41.2)	7(10.0)	48(68.3)	22(31.7)
χ^2 值	1.433	1.264	0.951	0.991	1.013	1.274	1.341	1.285	1.128	0.958
P 值	0.058	0.092	0.019	0.274	0.045	0.429	0.073	0.053	0.223	0.467
严重少精症	25(36.1)	34(48.2)	11(15.8)	48(68.5)	28(40.0)	33(47.1)	29(41.2)	8(11.9)	47(68.1)	22(32.2)
对照组	38(54.2)	26(37.1)	6(8.6)	51(72.8)	19(27.1)	33(47.1)	29(41.2)	7(10.0)	48(68.3)	22(31.7)
χ^2 值	1.131	1.462	1.332	1.298	1.073	1.036	0.964	1.131	1.201	0.96
P 值	0.099	0.015	0.026	0.177	0.036	0.066	0.232	0.195	0.058	0.406
无精症	25(36.1)	34(47.9)	11(15.8)	48(68.5)	28(40.0)	27(38.5)	30(42.2)	13(19.8)	48(68.5)	28(40.0)
对照组	38(54.2)	26(37.1)	6(8.6)	51(72.8)	19(27.1)	33(47.1)	29(41.2)	7(10.0)	48(68.3)	22(31.7)
χ^2 值	0.961	1.027	1.141	1.185	1.338	1.481	1.394	0.927	1.078	1.253
P 值	0.256	0.013	0.026	0.079	0.036	0.163	0.091	0.157	0.052	0.415

2.3 五组研究对象 MTHFR 677CT 与 1298AC 合并基因型频率对比

在 280 例不育组中随机抽取 70 例患者与对照组 70 例精子正常男性比较,研究评估两组之间 MTHFR C677T/A1298C 基因多态性合并基因型的分布,并以 677CC/1298AA 作为参照基因

型。数据分析结果显示,在不同的基因型组合中,CT/AC ($P = 0.02$) 和 TT/AC ($P = 0.01$) 与不育差异具有统计学意义。尽管不育组的 CT/CC 基因型频率较高,但是与对照组相比差异无统计学意义。此外,在研究的各组中均未发现 TT/CC 合并基因型。具体结果详见表 4。

表4 五组研究对象 MTHFR 677CT 与 1298AC 合并基因型频率[n(%)]

基因型	不育组(n=70)	对照组(n=70)	χ^2 值	P 值
CC/AA	17(24.2)	23(32.8)	1.127	0.175
CC/AC	13(18.5)	8(11.4)	1.047	0.421
CC/CC	28(4.0)	7(10.0)	1.321	0.273
CT/AA	10(14.2)	16(23.5)	0.994	0.441
CT/AC	15(21.5)	7(10.0)	1.095	0.02
CT/CC	5(7.8)	2(2.5)	1.243	0.064
TT/AA	4(6.7)	4(6.7)	1.194	0.327
TT/AC	9(12.8)	3(4.2)	1.225	0.01
TT/CC	0(0)	0(0)	—	—

注:在研究的各组中均未发现 TT/CC 合并基因型,故 TT/CC 型没有统计值

2.4 五组研究对象 MTHFR 基因多态性不同基因型的各组之间血清同型半胱氨酸水平的比较

在 280 例不育组中随机抽取 70 例患者与对照组 70 例精子正常男性比较,对 MTHFR 基因多态性不同基因型的两组进行血清样本 Hcy 含量的测定。C677T 基因多态性 TT(P=0.00)和 CT(P=0.00)基因型样本的 Hcy 水平显著高于 CC 基因型样本。此外,在 A1298C 的不同基因型中,AC(P=0.00)和 CC(P=0.00)基因型样本的 Hcy 含量显著高于 AA 基因型样本,差异具有统计学意义。在合并基因型中,CT/AC(P=0.00)、CT/CC(P=0.00)和 TT/AC(P=0.00)基因型样本的 Hcy 水平高于 CC/AA 基因型样本,差异具有统计学意义。在所有研究的基因型中,有相同基因型的不育男性和对照男性在 Hcy 水平上差异无统计学意义(P>0.05)。具体结果详见表 5。

表5 五组研究对象 MTHFR 基因多态性不同基因型之间血清同型半胱氨酸水平的比较(Mean ± SD)

MTHFR 基因型	同型半胱氨酸(μmol/L)		t 值	P 值
	不育组(n=70)	对照组(n=70)		
C677T				
CC	7.2 ± 1.8	7.89 ± 2.21	1.343	>0.05
CT	10.4 ± 1.3 ^a	10.8 ± 1.1	1.424	>0.05
TT	13.2 ± 2.2 ^b	13.8 ± 1.2	0.966	>0.05
A1298C				
AA	7.7 ± 2.1	7.2 ± 1.7	1.082	>0.05
AC	10.8 ± 1.4 ^c	10.3 ± 2.1	1.169	>0.05
CC	10.9 ± 1.6 ^d	11.1 ± 1.14	1.039	>0.05
合并基因型				
CC/AA	8.8 ± 1.9	8.8 ± 1.6	1.226	>0.05
CT/AA	6.1 ± 1.34	7.8 ± 2.3	0.994	>0.05
CT/AC	13.6 ± 2.1 ^e	13.9 ± 1.2	1.148	>0.05
CT/CC	11.9 ± 1.3 ^f	12.8 ± 2.1	1.003	>0.05
TT/AA	9.4 ± 1.4	9.2 ± 1.9	1.264	>0.05
TT/AC	13.9 ± 1.4 ^g	14.2 ± 2.1	0.976	>0.05

注:标有“a”项表示,677CT 与 677CC 相比,P=0.00;标有“b”项表示,677TT 与 677CC 相比,P=0.00;标有“c”项表示,1298 AC 与 1298 AA 相比,P=0.00;标有“d”项表示,1298 CC 与 1298 AA 相比,P=0.00;标有“e”项表示,CT/AC 与 CC/AA 相比,P=0.00;标有“f”项表示,CT/CC 与 CC/AA 相比,P=0.00;标有“g”项表示,TT/AC 与 CC/AA 相比,P=0.00

3 讨论

对甘肃地区的不育男性进行 MTHFR 基因多态性分析的结果显示,含 T 等位基因的 C677T 以及 C677T 和 A1298C 的部分合并基因型对男性不育的影响最大。亚洲人群的不同研究显示,T 等位基因和不同类型的男性不育具有相关性^[12-13]。其他欧洲人群的研究,两项研究^[14-15]显示 C677T 基因多态性的 T 等位基因与男性不育具有相关性,其他研究均未发现男性不育与 MTHFR 单核苷酸多态性(SNPs)具有相关性^[16-17]。

我国宁夏地区研究显示^[18],对汉族人群 C677T 多态性与男性不育患者无精和严重少弱精的相关性研究,发现 MTHFR C677T 多态性可能是宁夏汉族男性不育的易感性风险因素。

与上述研究一致的是,本研究发现 C677T 基因多态性与严重少精子症和无精子症具有显著相关性,但是 A1298C 基因多态性仅与无精子症具有相关性。此外,我们研究发现,在合并基因型中,T 等位基因与男性不育具有相关性。

有研究表明,同型半胱氨酸增加可引起氧化应激和精子 DNA 损伤^[19]。本研究对携带不同类型 MTHFR 基因多态性的男性进行了 Hcy 浓度评估,与 Safarinejad 等^[20]的研究一致,我们发现,在携带一些基因型(CT, TT, AC, CC, CT/AC, CT/CC, TT/AC)的男性中,血清样本 Hcy 水平显著高于野生基因型,但是有相同基因型的不育男性和对照男性在 Hcy 水平上无显著差异。MTHFR C677T 突变影响生育力可能的机制为,MTHFR C677T 突变使同型半胱氨酸的转硫基过程和甲基化过程均出现异常,使血清同型半胱氨酸浓度升高,从而出现高同型半胱氨酸血症,同型半胱氨酸增加能使大量氧自由基在细胞内聚集,影响精子线粒体正常的功能,同时引起精子核 DNA 损伤,破坏细胞膜的稳定性,进一步影响精子的正常功能,降低其受精能力。同时,还有研究发现^[21],同型半胱氨酸水平增加会影响人体血流动力学。人体睾丸组织的血流供应极其丰富,高同型半胱氨酸血症会影响睾丸组织的血流,进而使睾丸组织的能量代谢受到影响,使精子活力降低,最终影响男性的生育能力。戈一峰等^[22]观察少精子症或弱精子症患者血浆同型半胱氨酸水平,发现血浆 Hcy 水平升高可能会直接或间接地影响精子发生,与少弱精子症密切相关。同时建议,通过对叶酸和维生素 B12 的补充可以显著降低高 Hcy 血症患者的 Hcy 水平,也为少弱精子症的临床治疗提供了新的思路。

本研究评估了在甘肃地区两种 MTHFR 基因多态性对男性不育和血清同型半胱氨酸水平的影响。由于 MTHFR 基因在不同地区和不同种族人群中存在着较大差异,其与男性不育的关系及相互作用的机制仍有待进一步研究。

参 考 文 献

[1] Hammami W, Kilani O, Ben KM, et al. Prevalence of Y chromosome microdeletions in infertile Tunisian men [J]. Ann Biol Clin, 2014, 72 (3): 331-336.

[2] Goyette P, Pai A, Milos R, et al. Gene structure of human and mouse methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) [J]. Mammalian Genome, 1998, 9(8): 652-656.

[3] Najafipour R, Rashvand Z, Alizadeh A, et al. Association of G/T (rs222859) polymorphism in Exon 1 of YBX2 gene with azoospermia, among Iranian infertile males [J]. Andrologia, 2016, 48(9):

1044-1048.

- [4] Anne R, Raf W, Griet L, et al. Methylome analysis for spina bifida shows SOX18 hypomethylation as a risk factor with evidence for a complex (epi) genetic interplay to affect neural tube development [J]. *Clinical Epigenetics*, 2016, 8(1): 108.
- [5] Li X, Bao X, Wang R. Neurogenesis-based epigenetic therapeutics for Alzheimer's disease (Review) [J]. *Molecular Medicine Reports*, 2016, 14(2): 1043-1053.
- [6] Swann AC, Geller B, Post RM, et al. Practical clues to early recognition of bipolar disorder: A primary care approach [J]. *Primary Care Companion to the Journal of Clinical Psychiatry*, 2005, 7(1): 15-21.
- [7] Safarinejad MR, Shafiei N, Safarinejad S. Relationship between genetic polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase (C677T, A1298C, and G1793A) as risk factors for idiopathic male infertility [J]. *Urology*, 2011, 78(3): S76-S76.
- [8] Singh K, Singh SK, Sah R, et al. Mutation C677T in the methylenetetrahydrofolate reductase gene is associated with male infertility in an Indian population [J]. *Int J Androl* 28, 115-119.
- [9] Lee HC, Jeong YM, Lee SH, et al. Association study of four polymorphisms in three folate-related enzyme genes with non-obstructive male infertility [J]. *Human Reproduction*, 2006, 21(12): 3162-3170.
- [10] Ravel C, Chantotbastaraud S, Chalmeley C, et al. Lack of association between genetic polymorphisms in enzymes associated with folate metabolism and unexplained reduced sperm counts [J]. *Plos One*, 2009, 4(8): e6540.
- [11] 庞湘力, 杨菁. 亚甲基四氢叶酸还原酶基因 C677T 多态性与男性不育相关性的研究进展 [J]. *中国优生与遗传杂志*, 2016(5): 6-8.
- [12] Park JH, Han CL, Jeong YM, et al. MTHFR C677T polymorphism associates with unexplained infertile male factors [J]. *J Assist Reprod Genet*, 2005, 22(9-10): 361-368.
- [13] Lee HC, Jeong YM, Lee SH, et al. Association study of four polymorphisms in three folate-related enzyme genes with non-obstructive male infertility [J]. *Human Reproduction*, 2006, 21(12): 3162-3170.
- [14] Mills J. Homozygous methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutation and male infertility [J]. *New England Journal of Medicine*, 2001, 344(15): 1172-1173.
- [15] Paracchini V, Garte S, Taioli E. MTHFR C677T polymorphism, GSTM1 deletion and male infertility: A possible suggestion of a gene-gene interaction? [J]. *Biomarkers*, 2006, 11(1): 53-60.
- [16] Ebisch IM, van Heerde WL, Thomas CM, et al. C677T methylenetetrahydrofolate reductase polymorphism interferes with the effects of folic acid and zinc sulfate on sperm concentration [J]. *Fertility & Sterility*, 2003, 80(5): 1190-1194.
- [17] Ravel C, Chantotbastaraud S, Chalmeley C, et al. Lack of association between genetic polymorphisms in enzymes associated with folate metabolism and unexplained reduced sperm counts [J]. *Plos One*, 2009, 4(8): e6540.
- [18] 邱晓峰, 胡小平, 李元杰, 等. 宁夏地区汉族 MTHFR 基因 C677T 多态性与男性无精和严重少弱精的相关性分析 [J]. *宁夏医科大学学报*, 2011, 33(7): 625-628.
- [19] Sibani S, Christensen B, O'Ferrall E, et al. Characterization of six novel mutations in the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene in patients with homocystinuria [J]. *Human Mutation*, 2000, 15(3): 280-287.
- [20] Safarinejad MR, Shafiei N, Safarinejad S. Relationship between genetic polymorphisms of methylenetetrahydrofolate reductase (C677T, A1298C, and G1793A) as risk factors for idiopathic male infertility [J]. *Urology*, 2011, 78(3): S76-S76.
- [21] Rossato M. A genetic polymorphism and male fertility [J]. *Fertility & Sterility*, 2004, 81(5): 1430-1431.
- [22] 戈一峰, 汪春晖, 欧阳罗璇, 等. 少和/或弱精子症患者血浆同型半胱氨酸的测定及意义 [J]. *中华男科学杂志*, 2008, 14(12): 1112-1114.

(收稿日期: 2018-08-08)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2019.12.005

· 男科与性医学 ·

组蛋白泛素化修饰在精子发生中的作用

曹梦阳^{1,2} 林浩成^{1,2Δ} 姜辉^{1,2Δ}

1 北京大学第三医院泌尿外科, 北京 100191

2 北京大学第三医院生殖医学中心, 北京 100191

【摘要】 泛素-蛋白酶体系统作为真核生物中的一条重要的蛋白降解途径,在精子发生过程中起到重要的调控作用。组蛋白的泛素化与甲基化、乙酰化等翻译后修饰组成组蛋白密码,参与了在精子发生过程中精原干细胞的维持和分化、减数分裂过程中同源染色体重组和联会、减数分裂性染色体失活以及组蛋白-鱼精蛋白转换等重要过程。泛素化通路中关键酶的缺失会导致精子发生过程停滞在不同时期。本文中综述了近年来组蛋白泛素化修饰方向的研究进展及其在精子发生各阶段的作用。

【关键词】 泛素-蛋白酶体系统;组蛋白;翻译后修饰;精子发生;减数分裂

Δ【通讯作者】姜辉, E-mail: jianghui55@163.com; 林浩成, E-mail: haochenglin292@163.com

The role of histoneubiquitination during spermatogenesis CAO Mengyang^{1,2}, LIN Haocheng^{1,2,Δ}, JIANG Hui^{1,2,Δ}. 1. Department of Urology, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China; 2. Reproductive Medicine Center, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China

【Abstract】 Ubiquitin-proteasome system (UPS) is the major mechanism responsible for protein degradation in eukaryotic cell. Histone ubiquitination plays critical roles in several aspects of spermatogenesis, such as the maintenance and differentiation of spermatogonia, combination, meiotic sex chromosome inactivation (MSCI), and spermiogenesis. Loss of key enzymes in UPS could lead to deficient development and then result in mature arrest in corresponding stages during spermatogenesis. This paper highlights recent progress in the discovery of histone ubiquitination and its roles in different stages of spermatogenesis.

【Key words】 Ubiquitination-proteasome system (UPS); Histone; Post-translational modification; Spermatogenesis; Meiosis

【中图分类号】 R697

【文献标识码】 A

1 泛素-蛋白酶体系统与组蛋白的翻译后修饰

泛素-蛋白酶体系统 (ubiquitination-proteasome system, UPS) 是真核生物中一条重要的蛋白质降解途径,该系统主要由泛素 (ubiquitin, Ub), 泛素激活酶 (ubiquitin-activating enzymes, E1), 泛素结合酶 (ubiquitin-conjugating enzymes, E2), 泛素连接酶 (ubiquitin-protein ligases, E3), 去泛素化酶 (deubiquitinating enzymes, DUBs) 和 26S 蛋白酶体组成。泛素首先通过其 C 端的甘氨酸残基与 E1 形成高能硫酯键,随后通过硫酯键与 E2 结合生成 E2-泛素中间体;E3 招募靶蛋白并与 E2-泛素中间体相互作用,最终将泛素转移到靶蛋白的赖氨酸残基上,使靶蛋白泛素化。UPS 不仅是一条重要的蛋白降解途径,而且广泛参与细胞凋亡, DNA 损伤应答, 细胞周期调控, 细胞分裂等众多生命过程。

组蛋白包括 H1、H2A、H2B、H3 和 H4 共 5 种类型,与 DNA 一起组成了染色体的基本单元——核小体。每一个核小体包含一个组蛋白八聚体,包括核心的两个 H3-H4 二聚体和外围的两个 H2A-H2B 二聚体。组蛋白的 N 端从核小体中伸展出来,成为各种翻译后修饰的作用位点。组蛋白的泛素化修饰作用大致可以分为三种:①改变染色体的构象;②招募并活化下游蛋白;③作为降解信号降解蛋白。目前的研究多集中于 H2A 和 H2B 的泛素化上。一般来说,泛素化的 H2A 多出现于沉默的染色质中,而泛素化的 H2B 多存在于活化的染色质中。泛素化的组蛋白一方面改变染色质的结构,促进或抑制下游蛋白与染色质的结合,另一方面与甲基化/乙酰化等翻译后修饰发生交互作用 (crosstalk),一起作为表观遗传密码,协同调控着各种生命活动^[1-2]。

精子发生过程起源于胚胎时期原始生殖细胞 (primordial germ cells, PGCs) 的迁移,经历精原干细胞 (spermatogonial stem cells, SSCs) 分化、精母细胞减数分裂及精子细胞的变形三个阶段,最终发育为成熟的精子。在精子发生过程中,组蛋白的泛素化参与了精原干细胞的维持和分化、减数分裂过程中同源染色体重组和联会、减数分裂性染色体失活 (meiotic sex chromosome inactivation, MSCI) 以及组蛋白-鱼精蛋白转换等重要过程,泛素化通路中关键酶的缺失会导致相应的生命活动无法完成,从而使精子发生过程停滞在不同时期,导致雄性不育^[3]。

2 组蛋白泛素化与精原干细胞分化

原始生殖细胞迁移后,逐渐在基底膜发育为精原干细胞。

一方面,精原干细胞通过有丝分裂维持精原干细胞群体的更新和稳定;另一方面,精原干细胞分化为精母细胞进入减数分裂过程,完成精子发生。精原干细胞通过这种有丝分裂与分化的平衡,使生精过程得以延续,精原干细胞库的破坏会导致生精过程无法维持而造成唯支持细胞综合征 (sertoli cells only syndrome, SCOS)。Huwel 已被发现具有体内泛素化组蛋白功能,并在细胞增殖、细胞分化及 DNA 损伤应答等多方面起到重要作用^[4]。Huwel 基因敲除小鼠的精原干细胞自我更新与分化的平衡被打破,其第一波生精过程便受到严重影响并表现出 SCOS 的表型。Huwel 基因敲除后,小鼠精原干细胞的自我更新受到阻碍,原始生殖细胞向精原干细胞的分化减少以及精原干细胞的有丝分裂过程停滞造成精原干细胞总数减少,精原干细胞向精母细胞的分化过程同样受到阻滞。此外,Huwel 基因敲除小鼠精原细胞 DNA 损伤应答水平上调并导致细胞凋亡增加,而抑制 H2AX 的增加则可以挽救这种表型,提示 Huwel 可能通过抑制 DNA 损伤应答通路而发挥作用^[5-6]。

3 组蛋白泛素化与减数分裂

3.1 组蛋白泛素化与同源染色体重组

染色体的重组起始于程序性的 DNA 双链断裂 (double strand breaks, DSBs),随着 DSBs 的加工和修复,部分同源染色体之间形成物理连接并交换遗传信息,即同源染色体的交叉 (chiasmata)。同源染色体的重组过程是有性生殖产生遗传多样性的原因之一。在重组过程中,组蛋白的泛素化修饰一方面作为 DSBs 修复蛋白招募和活化的信号,另一方面与甲基化、乙酰化等修饰一起协同调控重组过程^[7]。DSBs 发生后,H2A 的 S139 首先发生磷酸化,形成 γ H2AX 并标记到损伤位点,随后泛素连接酶 RNF8 识别 γ H2AX,使 H1 发生多泛素化并招募 RNF168。RNF168 首先使 H2A/H2AX 的 K13/15 发生单泛素化,RNF8 延伸并最终在 K13/15 位点形成 K63 链接的泛素链^[8-9]。损伤位点的 K63 链接的泛素链是招募下游蛋白如 BRCA1 和 53BP1 的重要信号,通过同源重组 (homologous recombination, HR) 方式修复 DSBs^[10]。RNF8 与 RNF168 基因敲除小鼠均表现为雄性不育,不同的是 RNF168 基因敲除小鼠随着年龄的增长生育力不断丧失,而 RNF8 基因敲除小鼠可以完成减数分裂,但因为成熟精子缺失而导致不育^[11-12]。

泛素化的 H2B (uH2B) 可能是 DSBs 的起始信号之一,uH2B 多在基因活化区域的启动子附近富集,uH2B 的形成促进 DSBs

位点组蛋白的去除了,这种作用可能与诱导其它组蛋白修饰的协同作用有关。H2BK120的泛素化可以诱导H3K4和H3K79的三甲基化以及H4K16的乙酰化,这些修饰使组蛋白与DNA的结合变的松散,继而促进下游蛋白如53BP1的招募^[13-15]。对酵母的研究表明,泛素结合酶Rad6与泛素连接酶Bre1一起介导H2B的泛素化,Rad6或者Bre1的突变导致uH2B的水平下调及DSBs形成的频率减少,导致减数分裂停滞^[16-17]。HR6B是Rad6在哺乳动物中的同源基因,HR6B基因敲除小鼠重组过程及联会复合体的形成受到影响,从而导致雄性不育^[18]。HR6B与众多的E3一起参与了重组过程,尤其是在蛋白的N端规则信号通路(N-end rule pathway)起到重要作用的UBR家族。UBR2基因敲除小鼠,联会复合体的形成受到抑制,减数分裂停滞在粗线期并被诱导细胞凋亡,这种表型提示了UBR2在维持基因组稳定以及DSBs修复中的作用,但其具体机制尚不清楚^[19]。在临床上,UBR2也被认为与生精阻滞导致的非梗阻性无精子症(non-obstructive azoospermia, NOA)有关^[20]。

3.2 组蛋白泛素化减数分裂性染色体失活

在精原细胞减数分裂过程中,X染色体和Y染色体在拟常染色体区联会形成XY小体,XY小体具有转录沉默现象,称为减数分裂性染色体失活(meiotic sex chromosome inactivation, MSCI)。富含单泛素化的H2A是XY小体的重要标志,哺乳动物中约有5%~15%的H2A处于单泛素化修饰状态,其水平在减数分裂粗线期达到峰值^[21]。泛素化的H2A(uH2A)是重要的基因沉默信号,uH2A抑制RNA聚合酶II的延申并造成转录中止,从而造成性染色体拟常染色体区域基因转录沉默^[22]。性染色体沉默伴随着二甲甲基化的H3K4(H3K4me2)水平下调,H3K4me2主要在精子的后期塑型期间发挥基因沉默的作用,其水平同样依赖于H2A的泛素化^[22-23]。泛素化过程中关键酶的缺失会造成H2A的泛素化受到干扰,导致性染色体基因活化,从而激活粗线期的细胞周期检查点,最终引起减数分裂过程停滞。泛素连接酶RAD18诱导了H2A的泛素化,对小鼠的研究表明,RAD18功能的缺失造成uH2A水平下调,继而导致H3K4me2水平上调造成性染色体不联会,最终引起雄性小鼠生育力受损^[24]。但近年来有观点认为,uH2A对MSCI并不是不可或缺的,如RNF8基因敲除的小鼠尽管粗线期XY小体上的uH2A水平下调,但性染色体可以正常完成联会过程并完成减数分裂,故uH2A在MSCI中的作用机制还有待于进一步的研究^[11, 25]。

4 组蛋白泛素化与精子形成

减数分裂结束后,圆形的单倍体精子细胞将经历一系列的变形过程,最终形成成熟精子。精子形成过程中,组蛋白先被过渡核蛋白替代,然后又被鱼精蛋白所取代。组蛋白的翻译后修饰通过调节组蛋白的构象进而影响染色质的结构,调节精子形成的过程。在精子细胞延长的过程中,H2A,H2B,H3及其变体TH3均存在着不同程度的单泛素化及多聚泛素化,组蛋白的这种修饰使染色质的构象变得松散,有利于组蛋白从染色质中去除及随后的降解^[26-27]。泛素连接酶RNF8在精子的后期塑型中发挥重要作用,RNF8基因缺失的小鼠尽管能完成减数分裂过程,但大量经典的组蛋白滞留在异常的精子细胞中,造成鱼精蛋白的装入失败,正常的成熟精子缺失而导致不育。此外,RNF8敲除小鼠精子细胞组蛋白泛素化修饰和乙酰化修饰水平

均有下降,表明组蛋白的泛素化和乙酰化修饰在组蛋白-鱼精蛋白替代过程中具有协同作用^[28-29]。H4的高度乙酰化是精子细胞变形的起始事件之一,乙酰化改变了组蛋白的带电状态,降低了组蛋白与DNA的亲合程度,有利于组蛋白的装入及鱼精蛋白的装入^[30]。uH2A和uH2B是启动H4乙酰化的关键上游信号,与组蛋白乙酰化酶MOF(males absent of the first)协同诱导H4K16的乙酰化^[28]。RNF8的活性同样受到上游蛋白的调节,这些调节蛋白的突变会影响组蛋白的泛素化过程,从而导致雄性不育。PIWI基因是近年来新发现的不育症基因之一,PIWI蛋白的D-box结构域突变会导致该蛋白无法正常通过泛素化途径降解,在精子细胞变形期PIWI与RNF8结合成蛋白复合体并将其滞留于胞质中,使其无法入核发挥泛素化功能,导致精子成熟缺陷,而使用人工合成的RNF8类似物多肽可以竞争性结合PIWI蛋白并部分挽救精子成熟缺陷的表型^[31-32]。

5 结语与展望

组蛋白的泛素化修饰是表观遗传学研究的重要内容。近年来,人们对于组蛋白泛素化修饰在精子发生中的作用有了更加深入的了解,组蛋白的泛素化修饰本身作为活化或者抑制信号招募下游的蛋白,并串扰甲基化、乙酰化等修饰共同组成调节网络,在精子发生过程中发挥作用。目前,对组蛋白泛素化修饰的研究还有很多问题有待解决:组蛋白的泛素化修饰如何影响甲基化、乙酰化等修饰的水平;下游蛋白如何识别并结合组蛋白的泛素化位点;去泛素化酶在精子发生中的作用以及如何保持组蛋白泛素化-去泛素化平衡。此外,如何利用基因敲除动物模型筛选新的不育症候选基因并明确其机制,也是从基础研究到临床应用急需解决的问题。对这些问题的深入探索,一方面为阐明组蛋白密码在表观遗传中的作用奠定基础,另一方面可以为临床上男性不育的诊断和治疗提供新的靶点。

致谢 本研究得到国家自然科学基金(81601272)和北京大学临床医学+X青年专项基金(2102018237)资助,谨致谢忱

参考文献

- [1] Swatek KN, Komander D. Ubiquitin modifications [J]. Cell Res, 2016, 26(4): 399-422.
- [2] Wang J, Qiu Z, Wu Y. Ubiquitin Regulation: The histone modifying enzyme's story [J]. Cells, 2018, 7(9): 118.
- [3] Bose R, Manku G, Culty M, et al. Ubiquitin-proteasome system in spermatogenesis [J]. Adv Exp Med Biol, 2014, 759: 181-213.
- [4] Liu Z, Oughtred R, Wing SS. Characterization of E3Histone, a novel testis ubiquitin protein ligase which ubiquitinates histones [J]. Mol Cell Biol, 2005, 25(7): 2819-2831.
- [5] Bose R, Sheng K, Moawad AR, et al. Ubiquitin ligase huw1 modulates spermatogenesis by regulating spermatogonial differentiation and entry into meiosis [J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 17759.
- [6] Fok KL, Bose R, Sheng K, et al. Huw1 regulates the establishment and maintenance of spermatogonia by suppressing DNA damage response [J]. Endocrinology, 2017, 158(11): 4000-4016.
- [7] Sheng K, Liang X, Huang S, et al. The role of histone ubiquitination during spermatogenesis [J]. Biomed Res Int, 2014, 2014: 870695.
- [8] Mattioli F, Vissers JH, van Dijk WJ, et al. RNF168 ubiquitinates K13-15 on H2A/H2AX to drive DNA damage signaling [J]. Cell, 2012, 150(6): 1182-1195.
- [9] Mandemaker IK, van Cuijk L, Janssens RC, et al. DNA damage-in-

duced histone H1 ubiquitylation is mediated by HUWE1 and stimulates the RNF8-RNF168 pathway[J]. *Sci Rep-Uk*,2017,7.

[10] Wilson MD, Benlekbir S, Fradet-Turcotte A, et al. The structural basis of modified nucleosome recognition by 53BP1 [J]. *Nature*,2016,536(7614):100-103.

[11] Guo Y, Song Y, Guo Z, et al. Function of RAD6B and RNF8 in spermatogenesis[J]. *Cell Cycle*,2018,17(2):162-173.

[12] Bohgaki T, Bohgaki M, Cardoso R, et al. Genomic instability, defective spermatogenesis, immunodeficiency, and cancer in a mouse model of the RIDDLE syndrome[J]. *PLoS Genet*,2011,7(4):e1001381.

[13] Wang L, Cao C, Wang F, et al. H2B ubiquitination: conserved molecular mechanism, diverse physiologic functions of the E3 ligase during meiosis[J]. *Nucleus*,2017,8(5):461-468.

[14] Worden EJ, Hoffmann NA, Hicks CW, et al. Mechanism of cross-talk between H2B ubiquitination and H3 methylation by Dot1L[J]. *Cell*,2019,176(6):1490-1501.

[15] Zhou L, Holt MT, Ohashi N, et al. Evidence that ubiquitylated H2B corrals hDot1L on the nucleosomal surface to induce H3K79 methylation[J]. *Nat Commun*,2016,7:10589.

[16] Zheng S, Li D, Lu Z, Liu G, Wang M, Xing P, et al. Bre1-dependent H2B ubiquitination promotes homologous recombination by stimulating histone eviction at DNA breaks[J]. *Nucleic Acids Res*,2018,46(21):11326-39.

[17] Turco E, Gallego LD, Schneider M, et al. Monoubiquitination of histone H2B is intrinsic to the Bre1 RING domain-Rad6 interaction and augmented by a second Rad6-binding site on Bre1[J]. *J Biol Chem*,2015,290(9):5298-5310.

[18] Baarends WM, Wassenaar E, Hoogerbrugge JW, et al. Loss of HR6B ubiquitin-conjugating activity results in damaged synaptonemal complex structure and increased crossing-over frequency during the male meiotic prophase[J]. *Molecular and Cellular Biology*,2003,23(4):1151-1162.

[19] An JY, Kim E, Zakrzewska A, et al. UBR2 of the N-end rule pathway is required for chromosome stability via histone ubiquitylation in spermatocytes and somatic cells[J]. *PLoS One*,2012,7(5):e37414.

[20] Ma TJ, Zhang XJ, Ding XP, et al. Association of single nucleotide polymorphisms in UBR2 gene with idiopathic aspermia or oligospermia in Sichuan, China[J]. *Andrologia*,2016,48(10):1253-60.

[21] Wang L, Xu Z, Khawar MB, et al. The histone codes for meiosis[J]. *Reproduction*.2017,154(3):R65-R79.

[22] Piquet S, Le Parc F, Bai SK, et al. The histone chaperone fact coordinates H2A. X-Dependent signaling and repair of DNA damage[J]. *Mol Cell*,2018,72(5):888-901.

[23] Lambrot R, Siklenka K, Lafleur C, et al. The genomic distribution of histone H3K4me2 in spermatogonia is highly conserved in sperm[J]. *Biol Reprod*,2019,100(6):1661-1672.

[24] Inagaki A, Sleddens-Linkels E, Wassenaar E, et al. Meiotic functions of RAD18[J]. *J Cell Sci*,2011,124(16):2837-2850.

[25] Santos MA, Huen MS, Jankovic M, et al. Class switching and meiotic defects in mice lacking the E3 ubiquitin ligase RNF8 [J]. *J Exp Med*,2010,207(5):973-981.

[26] Chen HY, Sun JM, Zhang Y, et al. Ubiquitination of histone H3 in elongating spermatids of rat testes[J]. *J Biol Chem*,1998,273(21):13165-13169.

[27] Bao J, Bedford MT. Epigenetic regulation of the histone-to-protamine transition during spermiogenesis [J]. *Reproduction*,2016,151(5):R55-R70.

[28] Lu LY, Wu J, Ye L, et al. RNF8-dependent histone modifications regulate nucleosome removal during spermatogenesis [J]. *Dev Cell*,2010,18(3):371-384.

[29] Li L, Halaby MJ, Hakem A, et al. Rnf8 deficiency impairs class switch recombination, spermatogenesis, and genomic integrity and predisposes for cancer[J]. *J Exp Med*,2010,207(5):983-997.

[30] Ketchum CC, Larsen CD, McNeil A, et al. Early histone H4 acetylation during chromatin remodeling in equine spermatogenesis[J]. *Biol Reprod*,2018,98(1):115-129.

[31] Gou LT, Kang JY, Dai P, et al. Ubiquitination-deficient mutations in human piwi cause male infertility by impairing histone-to-protamine exchange during spermiogenesis[J]. *Cell*,2017,169(6):1090-1104.

[32] Yan WE-I-CBOR. piRNA-independent PIWI function in spermatogenesis and male fertility[J]. *Biol Reprod*,2017,96(6):1121-1123.

(收稿日期:2019-07-07)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2019.12.006

• 男科与性医学 •

十一酸睾酮-他莫西芬-卵磷脂-维生素 A 联合治疗顶体功能低下的临床报告

宋博 侯震晖 刘群龙 孙洪梅 钱卫平[△]

北京大学深圳医院生殖医学中心,广东 深圳 518036

【摘要】目的 评估顶体功能低下的药物治疗方案的应用效果。方法 选择2013年5月至2015年5月北京大学深圳医院生殖医学中心诊治的顶体功能低下的78例男性患者为研究对象,其年龄范围23岁~

【基金项目】深圳市医疗卫生三名工程项目“北京大学第三医院乔杰教授女性生殖健康团队”(深卫计科教[2017]28号)

[△]【通讯作者】钱卫平,E-mail:qianweipingsz@126.com

49岁,不育时间范围2年~4年。采用改良 kenedy 法检测顶体酶活性。使用十一酸睾酮-他莫西芬-维生素 A-卵磷脂联合药物治疗方案进行治疗,治疗时间1个月~4个月。**结果** 与治疗前比较,治疗后患者精子密度增加($t = -5.05, P = 0.000$),前向运动精子比例($t = -2.14, P = 0.036$)其差异均具有统计学意义;精液体积($t = -1.93, P = 0.057$)、正常精子形态($t = 0.24, P = 0.811$),差异无统计学意义。治疗前顶体酶活性为 $[40.3(31.1, 44.2)] \mu\text{IU}/10^6$ 精子,治疗后增加至 $[49.9(43.4, 62.0)] \mu\text{IU}/10^6$ 精子,其差异具有统计学意义($t = -8.18, P = 0.00$)。78例患者中,7例(9.0%)顶体活性下降,71例(91.0%)顶体活性上升,18例(23.1%)顶体活性未达到正常。治疗后,10例(12.8%)自然受孕,2例(2.6%)流产。**结论** 十一酸睾酮-他莫西芬-维生素 A-卵磷脂联合药物治疗方案可以有效改善顶体功能。

【关键词】 顶体酶;睾酮;他莫西芬;不育症;男性

Effect of andriol with tamoxifen vitamin A and lecithin on low acrosome SONG Bo, HOU Zhenhui, LIU Qunlong, SUN Hongmei, QIAN Weiping[△]. Reproductive Center, Peking University Shenzhen Hospital, Shenzhen 518036, Guangdong, China

【Abstract】 **Objective** To assess the effectiveness of andriol, tamoxifen, vitamin A and lecithin on low acrosome. **Methods** 78 infertile males with low acrosome in our hospital from May 2013 to May 2015 were enrolled, aged ranging from 23 to 49 years old. Modified Kenedy test was used to test acrosome function. Andriol, tamoxifen, vitamin A and lecithin were used for 1 to 4 months. **Results** Sperm concentration ($t = -5.05, P = 0.000$), progressive sperm ($t = -2.14, P = 0.036$) raised while seminal volume ($t = -1.93, P = 0.057$), normal morphology ($t = 0.24, P = 0.811$) did not show statistically significant difference after treatment. Acrosin was $[40.3(31.1, 44.2)] \mu\text{IU}/10^6$ sperm before treatment and raised to $[49.9(43.4, 62.0)] \mu\text{IU}/10^6$ sperm after treatment, with statistically significant difference ($t = -8.18, P = 0.00$). In all the 78 males, the acrosin of 7 men (9.0%) decreased after treatment while the acrosin of 71 males (91.0%) raised and 10 couples (12.8%) got pregnant with 2 cases of miscarriage (2.6%). **Conclusions** The treatment of andriol, tamoxifen, vitamin A and lecithin is effective on low acrosin.

【Key words】 Acrosin; Andriol; Tamoxifen; Infertility; Male

【中图分类号】 R698 【文献标识码】 A

顶体酶是受精过程中最重要的蛋白水解酶。顶体酶通常以无活性的顶体酶原存在,当精子进入卵子的透明带,顶体酶原被活化,使得精子得以穿过透明带与卵子结合^[1]。顶体功能低下会影响受精且引起不育。目前,对于顶体功能低下的患者多采用试管婴儿助孕^[2-4],尚无理想的药物治疗方案^[5]。本研究对2013年5月至2015年5月于北京大学深圳医院生殖医学中心治疗的78例顶体功能低下患者进行分析,探讨药物对于顶体活性改善的治疗方案。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择2013年5月至2015年5月北京大学深圳医院生殖医学中心诊治的顶体功能低下的78例男性患者为研究对象,其年龄范围23岁~49岁,不育时间范围2~4年,其中继发不育1例。入选标准:精液体积 $\geq 1.5\text{ml}$,精液密度 $\geq 10 \times 10^6/\text{ml}$ 。顶体酶检测低于正常范围(正常范围:48.2~218.7 $\mu\text{IU}/10^6$ 精子)。患者中5例超声检查证实单侧或者双侧精索静脉曲张,且拒绝手术治疗。排除标准:所有患者无生殖道感染等因素。所有患者对本研究均已知情同意。

1.2 治疗方法

采用十一酸睾酮(40mg, bid, 美国默沙东)、他莫西芬(10mg, bid, 浙江扬子药业)、维生素A(2.5万u, bid, 广州珠江制药厂)、卵磷脂(100mg, bid, 酒泉大得利制药有限公司)进行联合治疗,治疗时间1个月~4个月,每月检测精液。本研究已经北京大学深圳医院伦理委员会批准实施。

1.3 检测方法

根据《WHO人类精液检测与处理实验手册》第5版(人民卫生出版社,2011年),采用手工法检测精液常规参数。

采用改良 kenedy 法检测顶体酶活性(精子顶体酶活性定量检测试剂盒,深圳华康生物医学工程有限公司)。患者禁欲3~7d,采集新鲜精液完全液化后,测定精子密度,根据精子密度计算检测所需精液量。将精液加入测定管后,2000r/min离心20min,弃去精浆,加入抑制剂100ul、反应液1000ul,混匀后于24℃孵育1h,倒入0.5cm比色皿,分光光度计波长410nm下读取数值,计算顶体酶活性数值。

1.4 检查参数

每月检测精液。精液检测参数包括:精液体积、精子密度、向前移动精子比例、正常精子比例、顶体酶活性。

1.5 统计学处理

采用SPSS13.0软件对相关数据进行统计分析。测量数据均为计量资料,对于非正态分布参数采用中位数和四分位数 $[Md(P_{25}, P_{75})]$ 表示整体情况;配对样本采用配对t检验,对治疗前后数据进行统计学处理。因为患者每月检测精液,检测参数取首次检测数据和末次检测数据。

2 结果

78例患者中,10例(12.8%)性伴侣自然受孕,2例(2.6%)流产;22例(28.2%)因各种原因转行ART助孕,46例(59.0%)失访。

78例患者中,治疗后1个月,65例(83.3%)顶体酶活性出

现改善;治疗后2个月,复有5例(6.4%)顶体酶改善;治疗后3个月,复有1例(1.3%)顶体酶活性提高。所有患者治疗后,7例(9.0%)顶体酶活性下降;71例(91.0%)顶体酶活性上升,其中18例(23.1%)顶体酶活性改善,但是未达到正常值范围。具体结果详见图1。治疗前顶体酶活性为[40.3(31.1,44.2)] $\mu\text{IU}/10^6$ 精子,治疗后顶体酶活性提高为[49.9(43.4,62.0)] $\mu\text{IU}/10^6$ 精子,其差异具有统计学意义($t = -8.18, P = 0.000$)。

具体结果详见表1。

与治疗前比较,治疗后精子密度增加,其差异具有统计学意义($t = -5.05, P = 0.000$);前向精子运动比例略有提高,其差异具有统计学意义($t = -2.14, P = 0.036$);精液体积($t = -1.93, P = 0.057$)、正常精子形态($t = 0.24, P = 0.811$)差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。具体结果详见表1和图2。

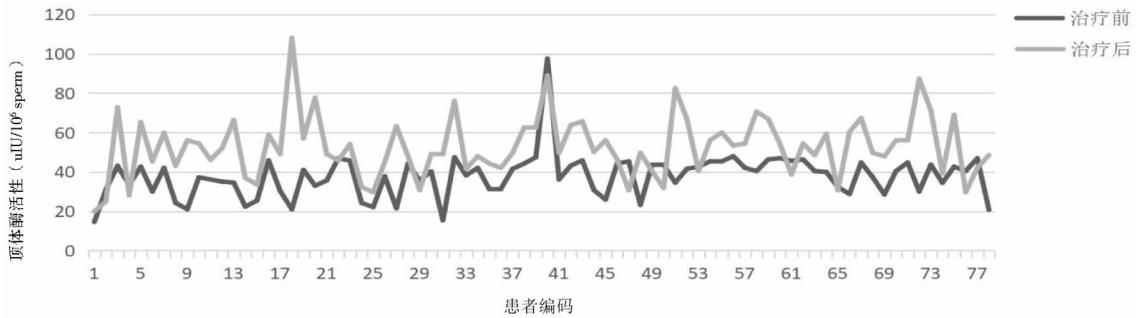


图1 78例患者治疗前后顶体酶活性变化曲线

表1 78例患者治疗前后精液参数变化[M(P₂₅, P₇₅)]

时间	精液体积 (ml)	精子密度 ($\times 10^6/\text{ml}$)	前向精子运动比例 (%)	顶体酶活性 ($\mu\text{IU}/10^6$ sperm)	正常精子形态 (%)
治疗前	3.5(2.5,5.0)	30.8(21.0,40.0)	41.0(32.5,53.0)	40.3(31.1,44.2)	1.9(1.0,3.3)
治疗后	3.8(3.0,5.0)	43.5(31.8,60.3)	47.5(38.1,59.7)	49.9(43.4,62.0)	1.8(0.8,3.2)
<i>t</i> 值	-1.93	-5.05	-2.14	-8.18	0.24
<i>P</i> 值	0.057	0.000	0.036	0.000	0.811

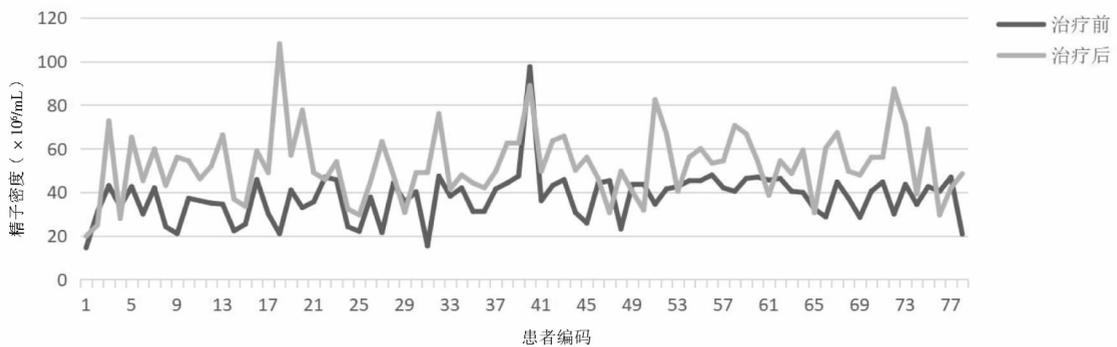


图2 78例患者治疗前后精子密度曲线

3 讨论

本研究目的在于讨论他莫西芬-睾酮等药物联合治疗顶体功能低下的临床效果。

从实验结果来看,治疗前顶体酶活性为[40.3(31.1,44.2)] $\mu\text{IU}/10^6$ 精子,治疗后增加至[49.9(43.4,62.0)] $\mu\text{IU}/10^6$ 精子,其差异具有统计学意义($t = -8.18, P = 0.00$)。

从其他检测结果来看,治疗后精子密度较治疗前提高($t = -5.05, P = 0.000$),前向精子运动比例比治疗前有所提高($t = -2.14, P = 0.036$);精液体积($t = -1.93, P = 0.057$)、正常精子形态($t = 0.24, P = 0.811$)差异无统计学意义,此与既往研究结

果基本一致^[6-8]。

从治疗结局上看,78例患者治疗后,临床妊娠10例(12.8%);妊娠人群中流产2例(2.6%);22例因各种原因转行ART助孕(28.2%);其余46例(59.0%)患者失访。因患者均为门诊病人,随访调查不够完善,治疗结果均依靠患者复诊得知,推测实际妊娠率应该高于本次统计。

顶体是精子与卵子结合的重要工具,但是查询文献发现对于顶体酶的研究并不多见,对于顶体功能低下治疗的报道更是少有。1997年,Adamopoulos DA等^[6]研究采用十一酸睾酮-他莫西芬联合治疗少(弱)精子症,相关数据提示,治疗组患者顶

体功能有所改善。2013年,彭宇洪等^[9]研究克罗米芬对顶体酶的作用,用药后发现观察组患者精子顶体酶(59.2 ± 28.3) $\mu\text{IU}/10^6$,对照组患者精子顶体酶(36.2 ± 16.9) $\mu\text{IU}/10^6$,两者差异无统计学意义,推测其作用途径可能是通过调节性激素或者钙离子内流介导,认为克罗米芬通过改变雌激素和雄激素的合成分泌,影响精子顶体酶的活性。相关研究提示,克罗米芬可以增加钙离子内流^[10];而钙离子可以诱发和促进顶体反应^[11],有人推测克罗米芬可能通过增加细胞钙离子浓度改善顶体酶活性^[12]。克罗米芬与他莫西芬作用机制类似。加用十一酸睾酮的原因在于,单纯采用克罗米芬类药物,精液质量虽然得到改善,但是受孕率变化不大,推测原因可能与前向运动精子没有改变有关^[6]。加用雄激素类药物可以提高附睾功能,提高患者受孕率^[6,12-13]。加用维生素A原因在于,维生素A缺乏是引起生精阻滞的原因之一^[14]。基础研究显示,维生素A在体内转化成活性产物视黄醇,进而诱导精原细胞分化并进入减数分裂^[15-16]。

本研究中,患者中低渗膨胀试验(hypo-osmotic swelling test, HOST)异常比例较高。78例患者中,30例(38.5%)HOST降低[(44.1 ± 9.3)%]。目前,尚未见到治疗HOST降低的报道。在临床中,我们采用卵磷脂和磷脂酰胆碱治疗HOST降低,效果明显。但是,考虑到磷脂酰胆碱费用较高,目前主要采用卵磷脂治疗HOST异常患者,效果比较理想。鉴于顶体酶异常患者中,HOST异常的发生率比较高,因此针对顶体酶异常的治疗方案中,加入了卵磷脂。从治疗效果来看,用药后1个月~2个月,HOST均可以达到正常范围。从相关文献来看,基础研究和体外实验均提示卵磷脂促发顶体反应^[17-19]。

本研究中并没有对激素水平进行分析。从Adamopoulos DA等^[17]和我们以往的研究报道^[18],采用他莫西芬-十一酸睾酮可以提高血清FSH浓度,推测其可能是通过激素水平的改变影响精子发生^[12]。至于药物是否通过钙通道改善顶体功能,还需要进一步研究。

从治疗周期上看,78例患者中,治疗后1个月,65例(83.3%)顶体酶活性出现改善;治疗后2个月,复有5例(6.4%)顶体酶改善;治疗后3个月,复有1例(1.3%)顶体酶活性出现改善。顶体酶活性改善的高峰出现在治疗后2个月~3个月;用药4个月后,患者顶体酶活性变化趋于平台期,不再出现明显改变,其原因尚不清楚,推测可能与长期用药后,药物生物利用度达到饱和所致。正常从精子发生到精子成熟一般需要90天时间。治疗后第1个月,多数患者顶体酶已经有所改变,从侧面反映出该类患者精子发生障碍并非停留在精原干细胞阶段,可能是精子细胞阶段出现调控障碍。所以,在药物治疗早期,顶体酶活性已经有所改善。

顶体在精卵结合中起到主要作用,顶体功能缺乏会引起男性生育障碍。采用十一酸睾酮-他莫西芬-卵磷脂-维生素A联合药物治疗方案,可以有效提高患者顶体功能,治疗因精子数量、顶体功能低下引起的男性不育症。

参 考 文 献

- [1] 熊承良,吴明章,刘继红,等. 人类精子学[M]. 武汉:湖北科技出版社,2002:78-80.
- [2] 郭海彬,殷宝莉,张翠莲,等. 精子质量与短时受精后受精结局关系的研究[J]. 中华检验医学杂志,2012,35(2):150-153.
- [3] 赵淑芹. 精子顶体酶活性与体外受精受精率的相关性研究[J]. 泰山医学院学报,2009,30(4):261-263.
- [4] 李冬梅,李素云,黎平. 精子顶体酶活性与受精方式的选择[J]. 华北煤炭医学院学报,2011,13(1):1-2.
- [5] 张俊,丘勇超,张春光,等. 顶体酶的研究现状及临床应用价值[J]. 临床医学工程,2009,16(9):105-107.
- [6] Adamopoulos DA, Nicopoulou S, Kapolla N, et al. The combination of testosterone undecanoate with tamoxifen citrate enhances the effects of each agent given independently on seminal parameters in men with idiopathic oligozoospermia[J]. Fertil Steril, 1997, 67(4):756-762.
- [7] Adamopoulos DA, Pappa A, Billa E, et al. Effectiveness of combined tamoxifen citrate and testosterone undecanoate treatment in men with idiopathic oligozoospermia[J]. Fertil Steril, 2003, 80(4):914-920.
- [8] 宋博,蔡志明. 采用他莫西芬-十一酸睾酮联合治疗生精阻滞报道[J]. 现代泌尿外科杂志,2011,16(5):426-428.
- [9] 彭宇洪,刘志刚,王彬,等. 枸橼酸克罗米芬治疗精子顶体酶异常的疗效观察[J]. 中国医药科学,2013,3(1):89,138.
- [10] Jiann BP, Lu YC, Chang HT, et al. Effect of clomiphene oil Ca^{2+} movement in human prostate cancer cells[J]. Life Sci, 2002, 70(26):3167-3178.
- [11] Ikawa M, Inoue N, Benham A, et al. Fertilization: A sperm's journey to and interaction with the oocyte[J]. J Clin Invest, 2012, 120(4):984-994.
- [12] 宋博,蔡志明. 雄激素与精子发生关系的分析与讨论[J]. 临床泌尿外科杂志,2008,23(7):553-555.
- [13] 宋博,朱辉,龙云,等. 小剂量十一酸睾酮治疗弱精子症41例报告[J]. 临床泌尿外科杂志,2009,24(6):408-410.
- [14] Meistrich ML, Shetty G. Inhibition of spermatogonial differentiation by testosterone[J]. J Androl, 2003, 24(2):135-148.
- [15] 王珂,吴应积. 视黄酸在精子发生过程中引发减数分裂的信号通路[J]. 中华男科学杂志,2013,19(2):173-177.
- [16] 金波,刘洋,岳占碰,等. 精原干细胞自我更新和分化的调控[J]. 生命科学,2011,29(3):244-248.
- [17] 刘德玉,王英群,何复明,等. 饲料中溶血卵磷脂对河流型种公牛精液品质和生产性能的影响研究[J]. 广西畜牧兽医,2013,29(2):78-82.
- [18] 陆今春,张福泉. 精子获能的研究进展[J]. 中华男科学杂志,2002,8(4):295-296.
- [19] 贺亚南,朱化彬,陈晓丽,等. 哺乳动物精子获能前后的理化变化及获能机制研究进展[J]. 畜牧兽医学报,2013,44(12):1867-1873.

(收稿日期:2019-01-24)

血清 CA125、HE4 联合 ROMA 指数在早期卵巢癌及卵巢子宫内膜异位囊肿中的鉴别诊断价值

包媛媛 洛若愚[△]

武汉大学人民医院妇科, 武汉 430060

【摘要】 **目的** 探讨癌抗原 125 (CA125)、血清人附睾分泌蛋白 4 (HE4)、卵巢癌风险预测模型 (ROMA) 在卵巢癌和卵巢子宫内膜异位囊肿疾病中的鉴别诊断价值。**方法** 测定 123 例卵巢癌患者、121 例卵巢子宫内膜异位囊肿患者以及同期 120 例体检健康患者的血清 HE4、CA125 值。依据绝经状态分层, 计算 ROMA 指数、灵敏度、特异度等指标, 绘制受试者工作特征 (ROC) 曲线并计算曲线下面积 (AUC), 分析比较 CA125、HE4、ROMA 指数及三者联合检测时的诊断效能。**结果** ①三组患者血清 CA125、HE4、ROMA 指数水平比较, 卵巢癌组 > 卵巢子宫内膜异位囊肿组 > 体检健康组, 其差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。②依据 ROC 曲线中最大约登指数确定 CA125、HE4、ROMA 指数及联合指标的临界值, 此时对应卵巢癌诊断灵敏度为 61.7%、85.5%、65.2%、86.2%, 特异度为 87.7%、93.9%、95.7%、95.9%。③CA125、HE4、ROMA 指数及联合指标对卵巢癌诊断的 ROC-AUC 分别为 0.792、0.931、0.847、0.948。**结论** 不同指标预测卵巢癌患病风险的灵敏度比较: 联合指标 > HE4 > ROMA 指数 > CA125; 特异度比较: 联合指标 > ROMA 指数 > HE4 > CA125。在诊断效能评价中比较各指标相应曲线下面积 (ROC-AUC) 可得: 联合指标 > HE4 > ROMA 指数 > CA125。综上所述, 联合指标比单项指标在鉴别诊断早期卵巢癌和卵巢子宫内膜异位囊肿疾病中的应用价值更高。

【关键词】 癌胚抗原 125; 人附睾蛋白 4; ROMA 指数; 卵巢癌; 卵巢子宫内膜异位囊肿

The value of serum CA125, HE4 combined with ROMA index in the differential diagnosis of early ovarian cancer and ovarian endometriotic cyst BAO Yuanyuan, LUO Ruoyu[△]. Department of Gynecology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei, China

【Abstract】 **Objective** To investigate the differential diagnostic value of cancer antigen 125 (CA125), serum human epididymal secretory protein 4 (HE4) and ROMA index in ovarian cancer and ovarian endometriosis cyst diseases. **Methods** The serum HE4 and CA125 values of 123 ovarian cancer patients, 121 ovarian endometriosis cyst patients and 120 healthy patients were measured. Based on menopause stratification, ROMA index, sensitivity, specificity and other indicators were calculated. ROC curve was drawn and area under curve (AUC) was calculated to analyze and compare the diagnostic efficacy of CA125, HE4, ROMA index and the combined detection of the three. **Results** ① The serum levels of CA125, HE4 and ROMA in the ovarian cancer group were the highest, followed by the ovarian endometriosis cyst group and the healthy control group accordingly, with statistically significant differences ($P < 0.05$). ② According to the largest Youden index in the ROC curve, the critical value of CA125, HE4, ROMA index and joint index was determined, and the corresponding ovarian cancer diagnostic sensitivity was 61.7%, 85.5%, 65.2%, 86.2% respectively, and the specificity was 87.7%, 93.9%, 95.7%, 95.9% accordingly. ③ The ROC-AUC of CA125, HE4, ROMA index and joint index for the diagnosis of ovarian cancer was 0.792, 0.931, 0.847 and 0.948 respectively. **Conclusions** The sensitivity of different indexes to predict the risk of ovarian cancer was compared: joint index > HE4 > ROMA index > CA125; The specificity: joint index > ROMA index > HE4 > CA125. The ROC-AUC of various index was compared in the evaluation of diagnostic efficacy: joint index > HE4 > ROMA index > CA125. In conclusion, joint index is of higher value than single index in the differential diagnosis of early-stage ovarian cancer and ovarian endometriosis cyst diseases.

【Key words】 Carcinoembryonic antigen 125 (CA125); Human epididymal protein 4 (HE4); ROMA index; Ovarian cancer; Ovarian endometriosis cyst

【中图分类号】 R714

【文献标识码】 A

卵巢癌基于卵巢组织解剖、内分泌功能等方面的复杂特

性, 早期症状不典型, 发现时多为晚期, 治疗后复发和转移率极高^[1]。卵巢子宫内膜异位囊肿临床症状主要表现为慢性盆腔痛、不孕、盆腔包块等, 具有广泛种植、多处转移等类恶性肿瘤特

[△]【通讯作者】洛若愚, E-mail: luory1018@126.com

性,与早期卵巢癌鉴别存在一定困难。近年来,寻找针对卵巢癌疾病特异性的肿瘤标志物是临床的研究热点^[2]。癌抗原 125 (carbohydrate antigen 125,CA125)是目前临床应用最广的卵巢癌相关肿瘤标志物,但在早期诊断中的敏感度和特异度均较低,存在一定的假阳性率。人附睾蛋白 4 (Human epididymal protein 4,HE4)在正常卵巢和卵巢良性肿瘤组织中不表达或低表达,但在卵巢癌组织中高表达,具有较高的敏感度和特异度。卵巢癌风险预测模型(ROMA index,ROMA)是由 Moore 等^[3]于 2009 年首次提出,联合 CA125、HE4 依据绝经情况分层建模计算预测指数,评估女性罹患卵巢癌的风险。本研究通过检测卵巢癌和卵巢子宫内位囊肿患者血清 CA125 和 HE4 水平,计算 ROMA 指数,综合评估上述指标单独及联合检测在早期卵巢癌和卵巢子宫内位囊肿疾病中的鉴别诊断价值。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2017 年 10 月至 2018 年 10 月于武汉大学人民医院妇科初次手术确诊的 123 例卵巢癌患者、121 例卵巢子宫内位囊肿患者和同期进行健康体检的 120 例女性为研究对象。纳入标准:①手术患者均经术后病理结果证实;②无心、肝、肺、肾等重要脏器疾病;③经武汉大学人民医院医学伦理委员会批准,所有手术患者和健康体检妇女均知情同意并自愿参与本次研究。排除标准:①非首发病例,有药物治疗和放疗化疗史;②有肿瘤家族史或其他恶性肿瘤病史;③合并其他严重系统疾病;④处于妊娠或生理期者。

1.2 研究方法

本研究采用实验对照方法。将 123 例卵巢癌患者设为卵巢癌组,其年龄范围 23 岁~65 岁,年龄(45.43 ± 1.37)岁;其中,浆液性囊腺癌 76 例,黏液性囊腺癌 17 例,子宫内位癌 15 例,透明细胞癌 12 例,卵巢生殖细胞肿瘤 3 例。将 121 例卵巢子宫内位囊肿患者设为卵巢子宫内位囊肿组,其年龄范围 19 岁~52 岁,年龄(41.31 ± 1.62)岁。将 120 例健康体检女性

设为体检健康组,其年龄范围 21 岁~55 岁,年龄(43.12 ± 1.54)岁。三组研究对象的年龄、性别等一般资料比较,其差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),具有可比性。

1.3 样本采集与测定

清晨同一时间,采取三组患者空腹血 5mL/人。罗氏 E601 免疫分析仪和化学发光法检测血清 CA125 水平,正常值范围为 <35U/L。酶联免疫吸附试验法(ELISA)测量血清标本中 HE4 水平,绝经前正常值范围为 <70pmol/L,绝经后正常值范围 <140pmol/L。ROMA 预测指数(predictive index,PI)用于评估绝经前后妇女患卵巢上皮性癌的风险。计算公式^[3]:绝经前预测指数(PI) = -12.0 + 2.38 × LN(HE4) + 0.0626 × LN(CA125);绝经后预测指数(PI) = -8.09 + 1.04 × LN(HE4) + 0.732 × LN(CA125)。ROMA 预测概率%(predicted probability,PP) = [exp(PI) × 100]/[1 + exp(PI)]。绝经前 PP ≥ 11.4% 或绝经后 PP ≥ 29.9% 提示疾病高风险。

绝经标准:①年龄 ≥ 60 岁;②年龄 < 60 岁,闭经 ≥ 1 年且雌激素水平处于绝经期范畴。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 23.0 软件对相关数据进行统计分析。计量资料符合正态分布者,以均值 ± 标准差(Mean ± SD)表示,两样本均数比较采用 t 检验;不符合正态分布者,以中位数和四分位间距[Md(P_{25} , P_{75})]表示,组间比较采用秩和检验;计数资料采用频数(百分比)[$n(\%)$]表示,率的比较采用 χ^2 检验。依据绝经状态进行分层,绘制受试者工作特征曲线(receiver operating characteristic,ROC),计算曲线下面积(area under the curve,AUC)并确立最佳诊断临界值,得出灵敏度、特异度等指标。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 三组患者血清 CA125、HE4 和 ROMA 指数水平比较

三组患者血清 CA125、HE4 和 ROMA 指数水平比较,卵巢癌组 > 卵巢子宫内位囊肿组 > 体检健康组,其差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。具体结果详见表 1。

表 1 三组患者血清 CA125、HE4 和 ROMA 指数水平比较[Md(P_{25} , P_{75})]

组别	例数	CA125 (U/ml)	HE4 (pmol/L)	ROMA
卵巢癌组	123	167.50(44.5,440.8)	194.06(89.79,502.8)	74.88(40.05,93.66)
卵巢子宫内位囊肿组	121	29.20(20.2,57.5)	48.06(41.98,55.96)	7.77(5.43,11.13)
体检健康组	120	18.27(13.2,22.5)	45.25(38.25,49.18)	6.91(4.50,10.50)
Z1 值	7.873	11.631	12.275	—
Z2 值	7.476	3.475	2.035	—
Z3 值	11.553	12.278	12.752	—
P 值	<0.05	<0.05	<0.05	—

注:Z1 值表示卵巢癌组与卵巢内位囊肿组比较;Z2 值表示卵巢内位囊肿组与体检健康组比较;Z3 值表示卵巢癌组与体检健康组比较

2.2 血清 CA125、HE4、ROMA 指数单独及三者联合检测对卵巢癌的预测价值

采用 ROC 曲线分析 CA125、HE4、ROMA 指数单独及联合检测在鉴别卵巢癌及卵巢子宫内位囊肿疾病的灵敏度、特异度、约登指数、诊断临界值(cut-off 值)以及曲线下面积(AUC)。具体结果详见表 2。

2.3 血清 CA125、HE4、ROMA 指数及联合指标诊断卵巢癌的 ROC 曲线分析

以卵巢子宫内位囊肿组为参照时,CA125、HE4、ROMA 指数及联合指标对卵巢癌诊断的 ROC-AUC 分别为 0.792、0.931、0.847、0.948。具体结果详见表 2 和图 1。

表2 血清 CA125、HE4、ROMA 指数及联合指标对卵巢癌的检测效能评价

指标	灵敏度	特异度	约登指数	cutoff 值	AUC
CA125	61.7%	87.7%	49.4%	102.35	0.792
HE4	85.5%	93.9%	79.4%	122.75	0.931
ROMA	65.2%	95.7%	60.9%	44.65	0.847
联合指标	86.2%	95.9%	82.1%	-0.65	0.948

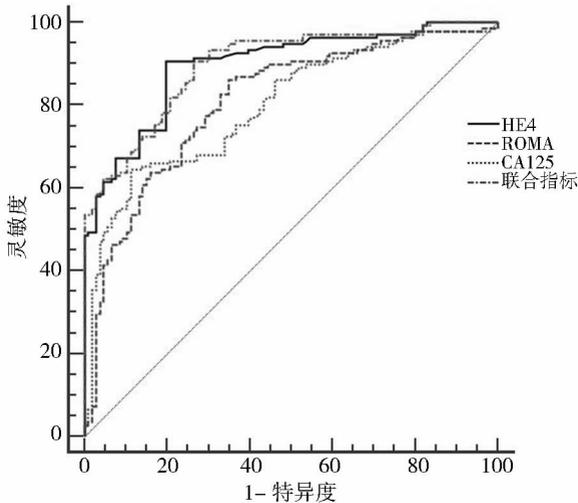


图1 CA125、HE4 和 ROMA 指数及联合指标判断卵巢癌风险性的 ROC 曲线

3 讨论

卵巢癌现居妇科恶性肿瘤死亡率之首^[1], 5 年生存率仅有 30% 左右, 发展为 III 期和 IV 期者直降为 10% ~ 30%^[4]。但若能早期发现、及时治疗, 则可以大幅提高生存率至 92.7%^[5]。卵巢子宫内膜异位囊肿是子宫内膜异位症常见类型, 因功能性子宫内膜异位位于卵巢组织周期性出血形成包块, 具有广泛的种植性和高复发性, 严重危害患者健康和生命。有关研究表明, 子宫内膜异位性疾病可以增加罹患某些卵巢癌亚型的风险, 即子宫内膜异位相关性卵巢癌, 如子宫内膜样和透明细胞癌^[6]。据 Sato N 等^[7]报道, 有 40% 的子宫内膜样卵巢癌和 50% 的透明细胞性卵巢癌与子宫内膜异位症相关联, 其恶性转化总频率估计在 0.3% ~ 0.8% 之间, 在以不孕症妇女为主的人群中, 相对风险增加至 2.7%^[8]。

目前临床多采用阴道超声筛查早期盆腔病变, 但由于卵巢位置较深、肿瘤性卵巢囊肿与子宫内膜异位囊肿超声表达相似等特点, 测定受到限制; 同时, 组织活检亦不同于宫颈活检或子宫内膜诊刮等方便易行。因此, 一种无创性的体外检测即血清肿瘤标志物检测越来越受到关注, 部分标志物在影像学或临床症状前数周甚至数月就有显著升高^[9]。

CA125 作为妇科疾病经典肿瘤标志物, 不仅在子宫内膜异位症、部分卵巢囊肿、盆腔炎性疾病等良性疾病中水平升高, 而且在卵巢癌、子宫内膜癌等恶性肿瘤中更是处于高表达状态, 同时还会受到月经周期的影响, 敏感度和特异度均较低。卵巢子宫内膜异位囊肿患者异位子宫内膜植入盆腔产生大量

CA125, 进入血液循环后可以造成血清 CA125 水平的升高, 但升高程度不及卵巢癌。FIGO 分期法将 CA125 异常临界值设定为 35U/L, 该值对 III/IV 期卵巢癌诊断敏感度可达 100%, 但对 I 期卵巢癌敏感度仅有 66%^[10]。因此, CA125 单独检测在早期卵巢癌和卵巢子宫内膜异位囊肿的鉴别诊断中应用受限, 多用于评估治疗效果及预后^[11]。

近年来, 一些新的标志物被提出并研究用于卵巢癌的早期检测。HE4 基因于人附睾上皮细胞中发现, 作为附睾蛋白前体可以编码 HE4 蛋白。HE4 在正常卵巢组织、子宫内膜异位症等多数良性病变中呈低表达水平, 在卵巢癌中常过度表达, 对卵巢癌诊断的敏感度和特异度均优于 CA125^[12], 尤其适用于 I 期卵巢癌^[13]。但其在某些类型肺、子宫内膜和乳腺癌中也可以出现表达水平的升高^[14], 诊断时需要排除上述因素。2011 年, 美国国家卫生与临床优化研究指南推荐, 将 HE4 作为卵巢癌诊断的辅助手段^[15]。同时, 有关研究建议, 将 HE4 结合症状指数联合 CA125 作为卵巢癌年度一线筛查方法^[16]。

Moore 等^[3]于 2009 年提出 ROMA, 是依据患者 CA125、HE4 水平和绝经情况分层计算卵巢癌风险的预测指数。通过大量研究, 将绝经前和绝经后 ROMA 阈值设定为 11.4% 和 29.9%, 超过则为疾病高风险^[17]。ROMA 指数在保持 HE4 高特异性的同时加入了 CA125^[18], 基于 HE4 在绝经前女性中特异性更高, 因此在绝经前计算公式中 HE4 权重更高, 而绝经后两者权重相当, 对卵巢包块疾病的风险分层更为科学和理想^[3]。据 Winarto H 等^[19]的研究报道, ROMA 指数对早期及中晚期卵巢癌的敏感度分别可达 76.7%、97.2%。

本研究比较三组血清 CA125、HE4 和 ROMA 指数水平, 结果显示, 卵巢癌组 > 卵巢子宫内膜异位囊肿组 > 体检健康组 ($P < 0.05$)。依据 ROC 曲线最大约登指数确定 CA125、HE4、ROMA 指数及联合指标的临界值, 计算诊断卵巢癌时相应的灵敏度和特异度, 可以得出在灵敏度方面: 联合指标 (86.2%) > HE4 (85.5%) > ROMA 指数 (65.2%) > CA125 (61.7%), 其中 HE4 在单项指标中整体敏感度最佳, 与 Anton C 等^[20]研究结果一致; 在特异度方面: 联合指标 (95.9%) > ROMA 指数 (95.7%) > HE4 (93.9%) > CA125 (87.7%)。诊断效能评价比较相应曲线下面积得出, 联合指标 (0.948) > HE4 (0.931) > ROMA 指数 (0.847) > CA125 (0.792)。联合指标在鉴别诊断中更具优势。

既往国内外大量临床研究提示, 在卵巢癌诊断效能方面, ROMA 指数优于单测 HE4 或 CA125^[12], 但多是与良性卵巢囊肿疾病的组间研究, 不伴有 CA125 水平的升高。本研究纳入本身会影响 CA125 水平的卵巢子宫内膜异位囊肿疾病。结果显示, HE4 诊断效能优于 ROMA 指数, 推测可能由于 CA125 指标参与了 ROMA 指数的计算, 影响了最终结果。Anita Chudecka-Glaz 等^[21]报道, ROMA 指数在诊断年轻患者卵巢子宫内膜变化时可能有用, 但用于鉴别诊断早期卵巢癌和卵巢子宫内膜异位囊肿方面研究尚少; 同时, ROMA 模型为国外学者以当地患者资料为基础建立, 对我国而言尚需要结合实际研究其适用性。

综上所述, 联合血清 CA125、HE4 和 ROMA 指数检测可以协助鉴别卵巢癌与卵巢子宫内膜异位囊肿疾病, 提高早期卵巢癌检出率、改善预后。但是, 临床肿瘤标志物出现早晚和血清浓度高低同时与肿瘤病理特征、组织分化特点、临床分期等诸多因素相关, 诊断时应当全面、综合考虑。

参 考 文 献

[1] 张爽爽,夏庆民,郑荣寿,等. 中国2010年卵巢癌发病与死亡分析[J]. 中国肿瘤,2016,25(3):169-173.

[2] 王素萍,郑平燕. 肿瘤标志物联合检测对早期卵巢癌的诊断价值研究[J]. 中国妇幼保健,2016,31(21):4427-4429.

[3] Moore RG, McMeekin DS, Brown AK, et al. A novel multiple marker bioassay utilizing HE4 and CA125 for the prediction of ovarian cancer in patients with a pelvic mass[J]. Gynecologic Oncology, 2009, 112(1):40-44.

[4] Bakkum-Gamez JM, Langstraat CL, Martin JR, et al. Incidence of and risk factors for postoperative ileus in women undergoing primary staging and debulking for epithelial ovarian carcinoma[J]. Gynecol Oncol, 2012, 125(3):614-620.

[5] Edgell T, Martin-Roussety G, Barker G, et al. Phase II biomarker trial of a multimarker diagnostic for ovarian cancer[J]. J Cancer Res Clin Oncol, 2010, 136(7):1079-1088.

[6] Nagle C, Olsen C, Webb P, et al. Endometrioid and clear cell ovarian cancers: A comparative analysis of risk factors[J]. Eur J Cancer, 2008, 44:2477-2484.

[7] Sato N, Tsunoda H, Nishida M, et al. Loss of heterozygosity on 10q23.3 and mutation of the tumor suppressor gene PTEN in benign endometrial cyst of the ovary: Possible sequence progression from benign endometrial cyst to endometrioid carcinoma and clear cell carcinoma of the ovary[J]. Cancer Res, 2000, 60:7052-7056.

[8] Somigliana E, Viganò P, Parazzini F, et al. Association between endometriosis and cancer: A comprehensive review and a critical analysis of clinical and epidemiological evidence[J]. Gynecol Oncol, 2006, 101(2):331-341.

[9] 黄建林,张震宇,赵双玉,等. 肿瘤筛查与肿瘤标志物[J]. 实用医技杂志,2014,21(2):174-175.

[10] Chen WT, Gao X, Han XD, et al. HE4 as a serum biomarker for ROMA prediction and prognosis of epithelial ovarian cancer[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15(1):101-105.

[11] Anastasi E, Marchei GG, Viggiani V, et al. HE4: A new potential early biomarker for the recurrence of ovarian cancer[J]. Tumour Biol, 2010, 31(2):113-119.

[12] Molina R, Escudero JM, Augé JM, et al. HE4 a novel tumour marker for ovarian cancer: Comparison with CA125 and ROMA algorithm in patients with gynaecological diseases[J]. Tumour Biol, 2011, 32(6):1087-1095.

[13] Havrilesky LJ, Whitehead CM, Rubatt JM, et al. Evaluation of biomarker panels for early stage ovarian cancer detection and monitoring for disease recurrence[J]. Gynecol Oncol, 2008, 110(3):374-382.

[14] Galgano M, Hampton G, Frierson HJ. Comprehensive analysis of HE4 expression in normal and malignant human tissues[J]. Mod Pathol, 2006, 19(6):847-853.

[15] Redman C, Duffy S, Bromham N. Recognition and initial management of ovarian cancer; Summary of NICE guidance[J]. BMJ, 2011, 342:d2073.

[16] Andersen MR, Goff BA, Lowe KA, et al. Use of a symptom index, CA125, and HE4 to predict ovarian cancer[J]. Gynecol Oncol, 2010, 116(3):378-383.

[17] 刘康生,陈娟,孙二虎,等. 血清人附睾上皮分泌蛋白4, CA125和卵巢恶性肿瘤风险模型在卵巢癌疾病中的诊断价值[J]. 中国临床保健杂志,2016,19(1):58-60.

[18] Yen ML, Yen BL, Bai CH, et al. Risk factors for ovarian cancer in Taiwan: A case-control study in a low-incidence population[J]. Gynecol Oncol, 2003, 89(2):318-324.

[19] Winarto H, Laihad BJ, Nuranna L. Modification of cutoff values for HE4, CA125, the risk of malignancy index, and the risk of malignancy algorithm for ovarian cancer detection in Jakarta, Indonesia[J]. Asian Pac J Cancer Prev, 2014, 15(5):1949-1953.

[20] Anton C, Carvalho FM, Oliveira EI, et al. A comparison of CA125, HE4, risk ovarian malignancy algorithm (ROMA), and risk malignancy index (RMI) for the classification of ovarian masses[J]. Clinics (Sao Paulo), 2012, 67(5):437-441.

[21] Chudecka-Głaz A, Cymbaluk-Płoska A, Luterek-Puszyńska K, et al. Diagnostic usefulness of the risk of ovarian malignancy algorithm using the electrochemiluminescence immunoassay for HE4 and the chemiluminescence microparticle immunoassay for CA125[J]. Oncol Lett, 2016, 12(5):3101-3114.

(收稿日期:2019-01-04)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2019.12.008

· 妇科与生殖医学 ·

miR-203-5p 靶向调控 ERBB4 基因参与子宫内膜癌细胞凋亡

高金利¹ 虎永兰^{2△} 瓦迎芳³

1 青海卫生职业技术学院护理系, 西宁 810000

2 青海卫生职业技术学院病原生物与免疫学教研室, 西宁 810000

3 青海省妇幼保健院功能科, 西宁 810007

【摘要】目的 探究 microRNA-203-5p(miR-203-5p)靶向调控 H 编码人表皮生长因子受体 4 的癌基因

△【通讯作者】虎永兰, E-mail:469964912@qq.com

(oncogene encoding human epidermal growth factor receptor 4, ERBB4) 对子宫内腺癌小鼠细胞凋亡的影响和作用机制。方法 随机选取 18 只 SPF 级雌性 C57/BL6 小鼠, 依据随机数字表法将其分为常规组和模型组, 构建子宫内腺癌小鼠模型; TargetScan 预测 miR-203-5p 靶基因; 构建 ERBB4 的 siRNA 表达载体; 免疫组化检测 ERBB4 表达情况; 将传代培养后取对数期细胞用于实验, 将细胞分为 Blank 组、Negative control (NC) 组、miR-203-5p mimic 组、miR-203-5p inhibitor 组、si-ERBB4 组、miR-203-5p mimic + si-ERBB4 组; 采用 MTT 法测定各组细胞的增殖情况; 采用流式细胞术检测各组细胞凋亡情况; 采用 RT-PCR 法和 western blot 法测定相关 mRNA 和蛋白表达量。结果 miR-203-5p 靶向 ERBB4; miR-203-5p 在子宫内腺癌小鼠子宫内腺组织为低表达, ERBB4 为高表达; 与 Blank 组相比, miR-203-5p mimic + si-ERBB4 组细胞凋亡率上升且增殖明显抑制, miR-203-5p inhibitor 组结果相反; 与 Blank 组相比, miR-203-5p 表达在 miR-203-5p mimic 组和 miR-203-5p mimic + si-ERBB4 组中上升, 在 miR-203-5p inhibitor 组中结果相反; 与 Blank 组相比, 在 miR-203-5p inhibitor 组中 bcl-2 表达上升而 bax、Caspase-3 下降, 在 miR-203-5p mimic 组、si-ERBB4 组和 miR-203-5p mimic + si-ERBB4 组中结果相反; 与 Blank 组相比, ERBB4 mRNA 及蛋白表达在 miR-203-5p mimic 组、si-ERBB4 组和 miR-203-5p mimic + si-ERBB4 组下降。结论 miR-203-5p 在子宫内腺癌小鼠子宫内腺组织中低表达, ERBB4 高表达。诱导 miR-203-5p 表达, 可以通过靶向下调 ERBB4 基因, 上调 bax、Caspase-3 表达并下调 bcl-2 表达, 从而抑制其细胞侵袭, 诱导其发生凋亡。

【关键词】 microRNA-203-5p; H 编码人表皮生长因子受体 4 的癌基因; 增殖; 凋亡

Role of miR-203-5p in the apoptosis of endometrial carcinoma cells by targeting ERBB4 gene GAO Jinli¹, HU Yonglan^{2Δ}, WA Yingfang³. 1. Nursing Department, Qinghai Health Vocational and Technical College, Xining 810000, Qinghai, China; 2. Department of Pathogen Biology and Immunology, Qinghai Health Vocational and Technical College, Xining 810000, Qinghai, China; 3. Functional Division, Qinghai Maternal and Child Health Hospital, Xining 810007, Qinghai, China

【Abstract】 **Objective** To investigate the effect and mechanism of microRNA-203-5p (miR-203-5p) on the apoptosis of endometrial cancer mice by targeting oncogene encoding human epidermal growth factor receptor 4 (ERBB4) gene. **Methods** 18 SPF male C57 / BL6 mice were randomly selected and divided into Normal group and Model group according to the randomly table method, to construct a mouse model of endometrial cancer. TargetScan predicted the target gene of miR-203-5p and constructed the siRNA expression vector of ERBB4. ERBB4 expression was detected by immunohistochemistry. Logarithmic phase cells were cultured and used in the experiment. The cells were divided into Blank group, Negative control (NC) group, miR-203-5p mimic group, miR-203-5p inhibitor group, si-ERBB4 group, miR-203-5p mimic + si-ERBB4 group. The proliferation of cells was measured by MTT, and the apoptosis of cells was detected by flow cytometry. Related mRNA and protein expression were detected by qRT-PCR and western blot, respectively. **Results** MiR-203-5p targeted ERBB4; miR-203-5p was low-expressed in endometrial tissues of mice with endometrial cancer, while ERBB4 was high-expressed. Compared with Blank group, apoptosis rate increased and proliferation was inhibited in miR-203-5p mimic + si-ERBB4 group, but decreased in miR-203-5p inhibitor group. Compared with Blank group, the expression of miR-203-5p was increased in miR-203-5p mimic group and miR-203-5p mimic + si-ERBB4 group, and decreased in miR-203-5p inhibitor group. Furthermore, compared with Blank group, the expression of Bcl-2 increased while that of bax and Caspase-3 decreased in miR-203-5p inhibitor group, which exhibited the opposite results in miR-203-5p mic group, si-ERBB4 group and miR-203-5p mimic + si-ERBB4 group. The expression of ERBB4 was decreased in miR-203-5p mimic group, si-ERBB4 group and miR-203-5p mimic + si-ERBB4 group. **Conclusions** The expression of miR-203-5p is low and that of ERBB4 is high in endometrial tissues of mice with endometrial cancer. Inducing the expression of miR-203-5p can inhibit cell invasion and induce apoptosis by targeting down-regulation of ERBB4 gene, up-regulating bax and Caspase-3 but down-regulating bcl-2.

【Key words】 miR-203-5p; Oncogene encoding human epidermal growth factor receptor 4(ERBB4); Proliferation; Apoptosis

【中图分类号】 R714

【文献标识码】 A

子宫内腺癌是女性人群中最常见的生殖道恶性病变之一^[1], 该病症发病率呈逐年上升且年轻化趋势^[2], 其致病机理复杂。随着微小 RNA 的深入研究发现, 其可以通过调节生物体

不同基因表达, 参与生物进程, 为肿瘤靶向治疗提供新途径^[3]。miR-203 是一种上皮特异性微小 RNA, 且被报道在宫颈癌细胞侵袭和凋亡中作用显著^[4]。H 编码人表皮生长因子受体 4 的

癌基因 (oncogene encoding human epidermal growth factor receptor, ERBB4) 是一种癌基因, 在乳腺癌组织中存在过度表达^[5]。因此, 本文提出假设, miR-203-5p 可以靶向调控 ERBB4 影响子宫内 膜癌小鼠细胞凋亡。本研究期望通过小鼠子宫内 膜癌模型构建和细胞培养质粒转染, 探究 miR-203-5p 在子宫内 膜癌发生发展的病因学机制和靶向治疗潜能。

1 材料与方 法

1.1 材料与试剂

本研究所选用的材料与试剂是 SPF 级雄性小鼠 (省医学实验动物中心提供); 子宫内 膜癌 Ishikawa 细胞 (购于中国科学院细胞库); 兔抗人 ERBB4 一抗、山羊抗兔酶标二抗及其他抗体 (Abcam, UK); 逆转录试剂盒 (Fermentas 公司, USA); 酶标仪 (Thermo 公司, USA); 流式细胞仪 (BD 公司, USA); BCA 试剂盒 (碧云天, 中国)。

1.2 研究方法

随机选取 18 只 SPF 级雄性 C57/BL6 小鼠为研究对象, 其状态良好, 饲养环境无特殊病原, 自由进食水。本项研究青海省妇幼保健院伦理委员会审核批准后实施。

1.2.1 模型构建 子宫内 膜癌小鼠模型构建与 HE 染色: 培养子宫内 膜癌 Ishikawa 细胞于 MEM 培养基中, 行常规传代培养。将小鼠分为常规组和模型组。正常组小鼠不建模 ($n=6$); 模型组小鼠皮下注射子宫内 膜癌 Ishikawa 细胞建模 ($n=6$)。第 58 天处死。取子宫内 膜组织, 部分组织立刻冰冻用于制备 $4\mu\text{m}$ 厚的冰冻切片, 其他部分迅速置于 2mL 冻存管中经液氮处理后, -70°C 冻存。通过 HE 染色观察各组小鼠子宫内 膜组织病理学改变。

1.2.2 免疫组化 对两组小鼠进行常规免疫组化步骤后, 滴加兔抗人 ERBB4 一抗, 4°C 孵育过夜。次日滴加山羊抗兔酶标二抗, 室温孵育。计数阳性细胞数。

1.2.3 ERBB4si-RNA 表达载体构建及生物信息学预测靶基因 根据 ERBB4 基因, 在美国国立生物技术信息中心 (National Center for Biotechnology Information, NCBI) 寻找 ERBB4 编码序列, 获得重组质粒。采用在线预测软件 Targetscan 预测 miR-203-5p 的潜在靶向基因, 提示 miR-203-5p 靶基因为 ERBB4。

1.2.4 细胞分组 常规培养, 取对数生长期细胞, 分为如下 6 组: Blank 组、Negative control (NC) 组、miR-203-5p mimic 组、miR-203-5p inhibitor 组、si-ERBB4 组、miR-203-5p mimic + si-ERBB4 组。其中: ①空白组 (Blank 组): 基础培养液 (0.4% 血清浓度 DMEM) 孵育细胞; ②阻性对照组 (negative control, NC) 组: 基础培养条件下, 转染阴性对照物; ③miR-203-5p mimic 组: 基础培养条件下, 转染 miR-203-5p 模拟物; ④miR-203-5p inhibitor 组: 基础培养条件下, 转染 miR-203-5p 抑制剂; ⑤si-ERBB4 组: 基础培养条件下, 转染 si-ERBB4; ⑥miR-203-5p mimic + si-ERBB4 组: 基础培养条件下, 共转染 miR-203-5p 抑制剂和 si-ERBB4。

1.2.5 实时定量 PCR (qRT-PCR) 取冻存小鼠子宫内 膜组织样本行液氮预冷处理及匀浆处理, 离心 (12000rpm , 20min)、清洗、并重复前一步骤。取总 RNA, 按照逆转录试剂盒方法合成 cDNA, 行 PCR 反应。采用 ΔCt 值法, 以 U6 为内参照定量 miR-203-5p 表达水平; 以 $\beta\text{-actin}$ 为内参照定量 ERBB4 mRNA 的表达水平。

1.2.6 3-(4,5-二甲基噻唑-2)-2,5-二苯基四氮唑溴盐 (MTT)

取对数生长期细胞, 接种于 96 孔板中, 检测加入 MTT, 37°C 孵育 4h, 弃液加 DMSO, 室温孵育。在酶标仪上 492nm 波长处测定每空吸光值 (OD)。实验重复 3 次。

1.2.7 流式细胞术 按照 Annexin-V-FITC/PI 凋亡检测试剂盒操作步骤进行。用流式细胞仪进行检测。

1.2.8 蛋白质免疫印迹 (western blot) 对两组小鼠进行常规操作后, 吸上清液采用 BCA 试剂盒测定总蛋白含量。凝胶电泳后, 转膜、室温封闭, 加入 ERBB4、bcl-2、bax、Caspase-3、 $\beta\text{-actin}$ 相应抗体并孵育过夜。加二抗, 洗膜, 显影。应用凝胶图像分析系统处理吸光度值扫描。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 21.0 软件对相关数据进行统计学处理。计量资料以均数 \pm 标准差 ($Mean \pm SD$) 表示, 采用 t 检验。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 HE 染色结果

常规组小鼠子宫内 膜组织正常组织外观, 未出现明显的病理变化。模型组小鼠于造模第 7 天表现为明显的肿瘤生长、瘤体界限清晰、切面灰白似鱼肉状。由此可见, 实验建模成功。具体结果详见图 1。

2.2 miR-203-5p 在两组小鼠子宫内 膜组织中的表达情况

通过荧光实时定量 PCR 检测模型组小鼠子宫内 膜癌形成过程中, 第 7、14、28 天 miR-203-5p 表达水平持续下降 (0.58 ± 0.03 ; 0.49 ± 0.04 ; 0.27 ± 0.02), 第 56 天 miR-203-5p 表达水平 (0.41 ± 0.04) 较第 28 天显著上升, 与常规组 (0.76 ± 0.07) 相比, 其差异均具有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。第 3 天 miR-203-5p 表达水平 (0.74 ± 0.06) 与常规组相比, 其差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。第 28 天 miR-203-5p 表达水平明显低于其他时间点 ($P < 0.05$)。

2.3 ERBB4 在子宫内 膜组织中的表达情况

模型组小鼠第 3 天子宫内 膜组织中 ERBB4 免疫染色 (阳性率) 与常规组小鼠比较, 其差异无统计学意义 (4.00 ± 0.24 vs 4.08 ± 0.18 , $P > 0.05$); 模型组小鼠第 28 天子宫内 膜组织中 ERBB4 的免疫染色 (27.33 ± 3.54) 显著高于常规组小鼠, 其差异均具有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。模型组小鼠第 7、14、56 天免疫染色 (11.60 ± 2.00 ; 15.41 ± 2.74 ; 21.88 ± 2.65) 与常规组相比显著提高, 其差异均具有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。由此可见, ERBB4 在子宫内 膜癌小鼠子宫内 膜组织中高表达。

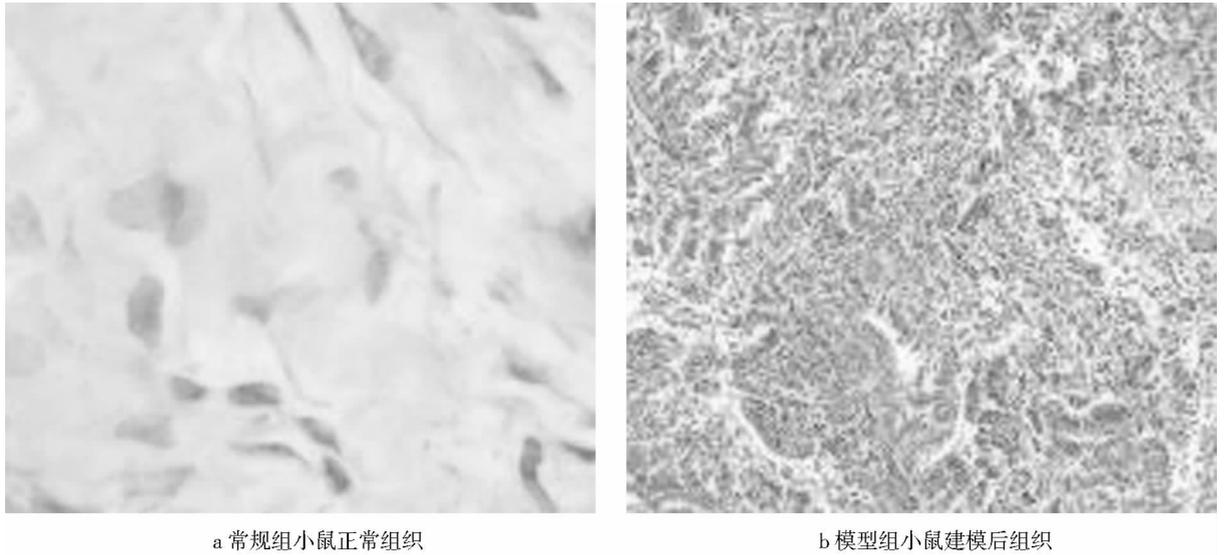


图1 两组小鼠 HE 染色结果 (×200)

2.4 各组细胞增殖测定结果

MTT 增殖测定结果显示,与 Blank 组相比,NC 组细胞增殖无明显差异 ($P > 0.05$), miR-203-5p mimic 组和 si-ERBB4 组细胞增殖减少, miR-203-5p mimic + si-ERBB4 组明显减少 ($P < 0.05$), miR-203-5p inhibitor 组细胞增殖明显增多 ($P < 0.05$)。具体结果详见表 1。

2.5 各组细胞凋亡率测定结果

由凋亡测定结果可知,NC 组与 Blank 组细胞凋亡率比较,

其差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 与 Blank 组相比, miR-203-5p mimic 组和 si-ERBB4 组细胞凋亡率增加, miR-203-5p mimic + si-ERBB4 组细胞凋亡率明显增加, 其差异均具有统计学意义 (均 $P < 0.05$); 与 Blank 组相比, miR-203-5p inhibitor 组细胞凋亡率显著降低, 其差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。具体结果详见表 2。

表1 6组 MTT 检测细胞增殖检测结果 (492nm, Mean ± SD)

组别	OD 值			
	1d	3d	7d	14d
Blank 组	0.35 ± 0.08	0.39 ± 0.10	0.61 ± 0.11	0.87 ± 0.12
NC 组	0.40 ± 0.09	0.42 ± 0.07	0.60 ± 0.07	0.84 ± 0.13
miR-203-5p mimic 组	0.28 ± 0.04 ^a	0.34 ± 0.08 ^a	0.47 ± 0.10 ^a	0.60 ± 0.15 ^a
miR-203-5p inhibitor 组	0.67 ± 0.14 ^a	0.89 ± 0.15 ^a	1.23 ± 0.12 ^a	1.77 ± 0.12 ^a
si-ERBB4 组	0.26 ± 0.05 ^a	0.38 ± 0.12 ^a	0.50 ± 0.09 ^a	0.64 ± 0.09 ^a
miR-203-5p mimic + si-ERBB4 组	0.14 ± 0.03 ^a	0.26 ± 0.06 ^a	0.38 ± 0.10 ^a	0.49 ± 0.11 ^a

注: 标有“^a”项表示, 与 Blank 组相比, $P < 0.05$

表2 6组流式细胞术检测细胞凋亡率比较 (Mean ± SD)

组别	凋亡率			
	1d	3d	7d	14d
Blank 组	2.45 ± 0.20	5.33 ± 0.37	9.62 ± 0.49	15.25 ± 0.61
NC 组	2.49 ± 0.31	5.41 ± 0.29	9.70 ± 0.42	15.71 ± 0.58
miR-203-5p mimic 组	6.20 ± 0.42 ^a	11.52 ± 0.50 ^a	19.28 ± 0.77 ^a	24.02 ± 0.62 ^a
miR-203-5p inhibitor 组	4.16 ± 0.34 ^a	8.20 ± 0.38 ^a	12.36 ± 0.50 ^a	17.00 ± 0.47 ^a
si-ERBB4 组	6.17 ± 0.36 ^a	12.00 ± 0.42 ^a	21.03 ± 0.56 ^a	25.22 ± 0.71 ^a
miR-203-5p mimic + si-ERBB4 组	8.91 ± 0.48 ^a	17.94 ± 0.55 ^a	27.00 ± 0.80 ^a	31.88 ± 0.84 ^a

注: 标有“^a”项表示, 与 Blank 组相比, $P < 0.05$

2.6 各组细胞 miR-203-5p 和 ERBB4 表达结果

通过荧光实时定量 PCR 鉴定各组细胞 miR-203-5p 和 ERBB4 的表达水平发现:与 Blank 组相比,miR-203-5p 表达水平在 NC 组和 si-ERBB4 组差异均无统计学意义(0.50 ± 0.09 vs. 0.56 ± 0.13 和 0.61 ± 0.14 , 均 $P > 0.05$);在 miR-203-5p mimic 组和 miR-203-5p mimic + si-ERBB4 组中均明显上升,其差异均具有统计学意义(0.89 ± 0.17 和 0.93 ± 0.14 , 均 $P < 0.05$);在 miR-203-5p inhibitor 组中明显下降,其差异具有统计学意义(0.67 ± 0.12 , $P < 0.05$)。与 Blank 组相比,ERBB4 mRNA 表达水平在 NC 组差异无统计学意义(0.35 ± 0.04 vs 0.37 ± 0.03 , $P > 0.05$);在 miR-203-5p inhibitor 组中明显上升,其差异具有统计学意义(0.80 ± 0.16 , $P < 0.05$);在 miR-203-5p mimic 组、si-ERBB4 组和 miR-203-5p mimic + si-ERBB4 组中均明显下降,

其差异均具有统计学意义(0.52 ± 0.10 、 0.49 ± 0.08 和 0.44 ± 0.12 , 均 $P < 0.05$)。

2.7 各组细胞细胞凋亡相关蛋白表达结果

结果显示,与 Blank 组相比,bcl-2、bax、Caspase-3 蛋白表达在 NC 组中差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),在 miR-203-5p inhibitor 组中 bcl-2 表达上升而 bax、Caspase-3 下降,其差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$),在 miR-203-5p mimic 组、si-ERBB4 组中 bcl-2 表达下降而 bax、Caspase-3 上升,其差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$);与 Blank 组相比,ERBB4 蛋白表达在中 NC 组差异无统计学意义($P > 0.05$),在 miR-203-5p inhibitor 组中明显上升,其差异具有统计学意义($P < 0.05$),在 miR-203-5p mimic 组和 si-ERBB4 组中均明显下降,其差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。具体结果详见图 2。

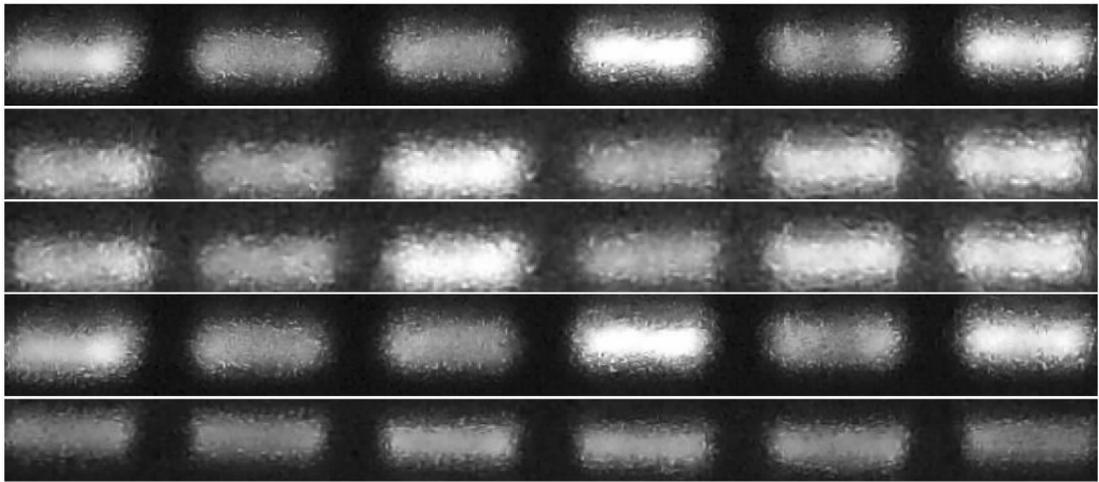


图 2 各组细胞蛋白表达电泳条带(由上至下:bcl-2、bax、Caspase-3、ERBB4、β-actin)

3 讨论

随着生物学功能检测技术的发展,我们对微小 RNA 的研究逐步深入并日益清晰。微小 RNA 作用方式特殊,以其为目标的靶向治疗可以为今后肿瘤的生物治疗提供极具潜力的研究方向。

miR-203-5p 在肿瘤研究中报道较少,与妇科肿瘤相关研究中多集中于宫颈癌的报道,与子宫内膜癌发展进程的研究罕见^[6]。因此,本文主要探究 miR-203-5p 的靶向治疗潜力。通过生物学在线预测软件发现,ERBB4 基因是其靶基因之一。其是编码人第 4 个表皮生长因子受体的癌基因^[7]。ERBB4 在正常的人体乳腺组织中有不同的表达,在乳腺癌组织中呈高表达^[8]。因此,本文假设 miR-203-5p 靶向调控 ERBB4,参与子宫内膜癌细胞凋亡机制。

本研究首先构建子宫内膜癌小鼠模型,以正常小鼠为参照。研究发现,miR-203-5p 靶向 ERBB4;miR-203-5p 在子宫内膜癌小鼠子宫内膜组织中为低表达,ERBB4 为高表达。miR-203 位染色体不稳定区域(14q32.33),在多种肿瘤细胞中异常表达,如宫颈癌^[9]、食道癌^[10]等。本研究进一步确认 miR-203-5p 可以在子宫内膜癌中低表达。而作为癌基因的 ERBB4^[11]为 miR-203-5p 靶基因之一,呈高表达。为验证本文前述假设确认两者关联及相关机制,进一步进行质粒转染后的细胞实验提示:与 Blank 组相

比,miR-203-5p mimic 组、si-ERBB4 组细胞凋亡率上升且增殖受到抑制,miR-203-5p mimic + si-ERBB4 组尤为显著,miR-203-5p inhibitor 组细胞增殖促进、凋亡率下降,这提示诱导 miR-203-5p 表达靶向抑制 ERBB4 可以抑制细胞增殖,促进细胞凋亡。进一步 PCR 和 western blot 试验均提示,与 Blank 组相比,miR-203-5p 在 miR-203-5p mimic 组和 miR-203-5p mimic + si-ERBB4 组中上升(miR-203-5p mimic + si-ERBB4 组尤为显著),在 miR-203-5p inhibitor 组中下降,ERBB4 表达与其相反。此外,凋亡相关蛋白的 western blot 结果提示:与 Blank 组相比,在 miR-203-5p inhibitor 组中 bcl-2 表达上升而 bax、Caspase-3 下降,在 miR-203-5p mimic 组、si-ERBB4 组和 miR-203-5p mimic + si-ERBB4 组中 bcl-2 表达下降而 bax、Caspase-3 上升。因此,本文推测,诱导 miR-203-5p 靶向 ERBB4,影响癌基因 ERBB4 的翻译和表达,上调促凋亡 bax、Caspase-3 表达,下调抑凋亡 bcl-2 表达,从而影响子宫内膜癌细胞的生物学行为。本研究 MTT 增殖测定和流式细胞凋亡测定进一步佐证了这一猜想。

综上所述,miR-203-5p 在子宫内膜癌小鼠子宫内膜组织中呈低表达,ERBB4 呈高表达。诱导 miR-203-5p 表达,可以通过靶向下调 ERBB4 基因,上调 bax、Caspase-3 表达并下调 bcl-2 表达,从而抑制其细胞侵袭,诱导其发生凋亡。

参 考 文 献

[1] Mota A, Colós E, Garcíasanz P, et al. Genetic analysis of uterine aspirates improves the diagnostic value and captures the intra-tumor heterogeneity of endometrial cancers[J]. *Mod Pathol*, 2017, 30(1):134-145.

[2] 李小毛, 叶辉霞, 叶敏娟, 等. 广东省部分医院 10081 例子宫内膜癌流行趋势分析[J]. *中国医师杂志*, 2018, 20(3):367-370.

[3] 樊璠, 封冰, 韩思奇. miR-199a 在消化系统肿瘤中的相关研究进展[J]. *临床肿瘤学杂志*, 2017, 22(1):81-83.

[4] Hao M, Zhao WH, Zhang LL, et al. Low folate levels are associated with methylation-mediated transcriptional repression of miR-203 and miR-375 during cervical carcinogenesis[J]. *Oncology Letters*, 2016, 11(6):3863-3869.

[5] Sahu A, Patra PK, Yadav MK, et al. Identification and characterization of ErbB4 kinase inhibitors for effective breast cancer therapy [J]. *Journal of Receptor & Signal Transduction Research*, 2017, 37(5):470-480.

[6] 杨春兰, 申娟娟, 鞠少卿, 等. 荧光定量 PCR 检测宫颈癌患者血清中 miR-203 表达水平及意义[J]. *国际检验医学杂志*, 2015, 36(24):3552-3553.

[7] 孙艳花, 潘悦, 杨雅洁, 等. 雄激素受体和胚胎干细胞相关转录因子 4 在人表皮生长因子受体 2 过表达型乳腺癌中的表达及其临床意义[J]. *肿瘤研究与临床*, 2017, 29(6):382-385, 393.

[8] Kim JY, Jung HH, Do IG, et al. Prognostic value of ERBB4 expression in patients with triple negative breast cancer[J]. *BMC Cancer*, 2016, 16(1):138.

[9] Mao L, Zhang Y, Mo W, et al. BANF1 is downregulated by IRF1-regulated microRNA-203 in cervical cancer[J]. *Plos One*, 2015, 10(2):e0117035.

[10] Zhang K, Dai L, Zhang B, et al. miR-203 is a direct transcriptional target of E2F1 and causes G1 arrest in esophageal cancer cells[J]. *Journal of Cellular Physiology*, 2015, 230(4):903-910.

[11] 谭永辉, 吕品, 聂威丹, 等. 肝内胆管癌中 ErbB4 的表达及临床意义[J]. *中国普通外科杂志*, 2015, 24(2):180-184.

(收稿日期:2019-03-15)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2019.12.009

· 妇科与生殖医学 ·

HPV、CA125、CA153、CA199 联合检测对宫颈癌的诊断价值

印海娟 胡金璉 张林光 张荣业 董涛[△]
秦皇岛市第一医院体检中心, 河北 秦皇岛 066100

【摘要】 **目的** 探讨人乳头状瘤病毒(HPV)、癌抗原 125(CA125)、CA153、CA199 联合检测用于诊断宫颈癌的价值。**方法** 选取 2014 年 2 月至 2018 年 2 月秦皇岛市第一医院诊治的 50 例经手术病理诊断确诊为宫颈癌的患者作为研究对象。采用分层整群抽样回顾性分析的方法,抽取本院经病理诊断确诊为宫颈癌患者为宫颈癌组,宫颈良性肿瘤患者为良性肿瘤组,抽取同期在本院接受常规体检的健康女性为健康对照组,每组各 50 例。检测并对比各组血清肿瘤标志物表达及阳性检出率,对比各组 HPV 各亚型阳性检出率,分析各标志物单独与联合检测用于诊断宫颈癌的价值。**结果** 三组一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);宫颈癌组 HPV16、HPV18、联合检测阳性检出率最高,其次为良性肿瘤组、健康对照组,组间比较,差异具有统计学意义($P < 0.05$);三组 HPV31、HPV58 阳性检出率比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);宫颈癌组患者 CA125、CA153、CA199 表达最高,其次为良性肿瘤组、健康对照组,组间比较,差异具有统计学意义($P < 0.05$);宫颈癌组各血清肿瘤标志物阳性检出率最高,其次为良性肿瘤组、健康对照组,组间比较,差异具有统计学意义($P < 0.05$);HPV16 与各血清肿瘤标志物联合检测诊断宫颈癌、良性肿瘤的阳性率分别为 94.00%、18.00%;特异度方面,联合检测低于 CA199;灵敏度与准确度方面,联合检测明显高于各指标单独检测;差异具有统计学意义($P < 0.05$)。各指标单独检测与联合检测阳性预测值比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** HPV 与血清肿瘤标志物联合检测用于宫颈癌诊断具有很高的应用价值,联合检测具有一定的临床应用优势,较单独检测灵敏度、准确性更好,值得推广应用。

【关键词】 宫颈癌;灵敏度;准确性;诊断价值

Diagnostic value of combined detection of HPV, CA125, CA153 and CA199 for cervical cancer YIN Haijuan, HU Jinjin, ZHANG Linguang, ZHANG Rongye, DONG Tao[△]. Physical Examination Center, The First Hospital of Qinhuangdao, Qinhuangdao 066100, Hebei, China

【Abstract】 Objective To explore the value of combined detection of human papillomavirus (HPV), can-

[△]【通讯作者】董涛, E-mail: 13833535606@163.com

er antigen 125 (CA125), CA153 and CA199 in the diagnosis of cervical cancer. **Methods** Based on stratified cluster sampling retrospective analysis, the patients diagnosed as cervical cancer by pathological diagnosis were selected as the cervical cancer group and patients with benign cervical cancer as the benign cancer group; healthy women who had received routine physical examination during the same period were taken as healthy control group, with 50 cases in each group. The level of serum tumor marker expression and the positive detection rate were observed and compared; the positive detection rate of HPV subtypes, the value of each individual marker and combined markers for the diagnosis of cervical cancer was analyzed. **Results** There were no significant differences in the general data among the three groups ($P > 0.05$). The positive rate of HPV16, HPV18 and combined detection was the highest in the cervical cancer group, followed by the benign tumor group and the control group, with statistically significant difference among the three groups ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference in the positive detection rate of HPV31 and HPV58 among the three groups ($P > 0.05$). The level of expression of CA125, CA153 and CA199 was the highest in the cervical cancer group, followed by the benign tumor group and the control group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). The positive detection rate of serum tumor markers was the highest in the cervical cancer group, followed by the benign tumor group and the control group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). The positive detection rates of HPV16 combined with serum tumor markers in the diagnosis of cervical cancer and benign tumor were 94.00% and 18.00%, respectively. The specificity of combined markers was lower than that of CA199 and the sensitivity and accuracy of the combined detection was significantly higher than that of detection for each individual marker, all with statistically significant differences ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference in the positive predictive rate between the individual marker and the combined markers ($P > 0.05$). **Conclusions** The detection of HPV combined with serum tumor markers is of high value in the diagnosis of cervical cancer, with higher sensitivity and accuracy than individual detection, which is worthy of promotion in clinical.

【Key words】 Cervical cancer; Sensitivity; Accuracy; Diagnostic value

【中图分类号】 R711 **【文献标识码】** A

宫颈癌的演变常经历宫颈糜烂、上皮内瘤变、早期宫颈癌、浸润癌等阶段,因疾病早期缺乏典型症状与表现,误诊漏诊率极高^[1]。现有的研究已证实,宫颈癌的发生与人乳头状瘤病毒(human papilloma virus, HPV)持续感染密切相关,故早期诊断宫颈癌常给予患者 HPV 检测,现已被发现的 HPV 分型多样,不同分型导致的感染引起的病情结果有着很大差异,因此早期检测 HPV 对诊断与鉴别宫颈癌及癌前病变意义重大^[2-3]。随着临床检验医学的不断发展,大量研究指出,在为宫颈癌患者检测 HPV 的同时,联合检测其他肿瘤标志物表达,对提高早期宫颈癌筛查及癌前病变鉴别有着重要价值^[4-5]。基于此背景,本研究回顾了秦皇岛市第一医院近 2 年接受 HPV 及肿瘤标志物检测的宫颈癌、癌前病变及健康患者的临床资料,旨在探讨 HPV、癌抗原 125 (cancer antigen125, CA125)、癌抗原 153 (CA153)、癌抗原 199 (CA199)联合检测用于宫颈癌的诊断价值。

1 对象与方法

1.1 研究对象

采用分层整群抽样回顾性分析的方法,选取 2014 年 2 月至 2018 年 2 月秦皇岛市第一医院诊治的 50 例经手术病理诊断确诊为宫颈癌的患者作为研究对象。这 50 例患者设为宫颈癌组,抽取同期在秦皇岛市第一医院接受治疗的宫颈良性肿瘤疾病患者 50 例作为良性肿瘤组,再抽取同期在秦皇岛市第一医院接受常规体检的 50 例健康女性作为健康对照组。纳入标准:①全部入组女性临床资料均完整;②宫颈癌组患者均经宫颈活检及病理诊断结果确诊;③全部入组女性年龄均 > 18 岁。排除标准:①近期内阴道用药治疗对研究结果有影响者;②妊娠期或

哺乳期女性;③合并心、肝、肾等重要脏器功能不全者;④下生殖道等其他部位的癌变或癌前病变者。本研究已获患者及家属签署知情同意,并获秦皇岛市第一医院伦理委员会批准。

1.2 研究方法

全部入组女性均接受 HPV 亚型检查及血清学肿瘤标志物表达检测,包括以下 2 方面内容:

1.2.1 HPV 亚型 取入组女性宫颈组织进行活检,使用中国广东凯普生物科技股份有限公司提供的 DNA 试剂盒提取基因组的 DNA 样本,并参照相关标准设计 HPV 各亚型特异性 DNA 引物,使用德国 Biometra 公司提供的聚合酶链式反应仪实施聚合酶链式反应扩增,扩增后取样本进行凝胶电泳,进行紫外线显影并对不同分型 HPV 阳性检查情况给予详细记录。高危的 HPV 亚型包括 16、18、31、58,若测定 HPV-DNA $\geq 1\text{pg/mL}$ 则判定为阳性。

1.2.2 血清肿瘤标志物 全部入组女性均在晨起后早餐前抽取外周静脉血 5mL,静置 30min 后经 3000r/min 转速离心 15min,使用贝克曼公司提供的 DXI800 型全自动电化学免疫分析仪及其配套试剂盒,利用电化学发光免疫分析法检测患者血清 CA125、CA153、CA199 等肿瘤标志物表达。其中血清 CA125 表达 $> 35\text{U/mL}$ 则定义为阳性,CA153 表达 $> 31.3\text{U/mL}$ 则定义为阳性,血清 CA199 $> 35\text{U/mL}$ 则定义为阳性。

1.3 统计学处理

采用 SPSS20.0 软件对相关数据进行统计分析。组间比较采用单因素方差分析检验,两两比较采用 LSD 检验;计量资料采用 t 检验,以均数 \pm 标准差 ($Mean \pm SD$) 表示;计数资料采用

χ^2 检验,以频数(百分数)[$n(\%)$]表示; $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 三组研究对象基线资料比较

三组基线资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。具体结果详见表1。

2.2 三组研究对象 HPV 阳性结果

宫颈癌组患者 HPV16、HPV18、联合检测阳性检出率最高,

其次为良性肿瘤组患者、健康对照组健康女性,组间比较,差异具有统计学意义($P < 0.05$);三组研究对象 HPV31、HPV58 阳性检出率比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。具体结果详见表1。

2.3 三组研究对象血清肿瘤标志物表达

宫颈癌组患者 CA125、CA153、CA199 表达最高,其次为良性肿瘤组患者、健康对照组健康女性。组间比较,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见表3。

表1 三组研究对象基线资料比较[$Mean \pm SD/n(\%)$]

组别	例数	年龄(岁)	体重(kg)	受教育程度		孕次(次)	产次(次)
				初中及以下	高中及以上		
宫颈癌组	50	37.02 ± 5.24	62.14 ± 10.11	21(42.00)	29(58.00)	3.45 ± 1.21	2.02 ± 0.45
良性肿瘤组	50	37.17 ± 6.12	62.35 ± 10.21	24(48.00)	26(52.00)	3.51 ± 1.32	2.11 ± 0.47
健康对照组	50	36.68 ± 6.09	62.21 ± 9.96	22(44.00)	28(56.00)	3.49 ± 1.28	1.96 ± 0.51
F/χ^2 值		0.909	0.005		0.378	0.027	1.042
P 值		0.914	0.995		0.828	0.974	0.355

表2 三组研究对象 HPV 阳性结果比较 [$n(\%)$]

组别	例数	HPV16	HPV18	HPV31	HPV58	联合
宫颈癌组	50	36(72.00)	22(44.00)	3(6.00)	2(4.00)	36(72.00)
良性肿瘤组	50	21(42.00) ^a	12(24.00) ^a	2(4.00)	1(2.00)	7(14.00)
健康对照组	50	3(6.00) ^b	2(4.00) ^b	2(4.00)	1(2.00)	4(8.00)
χ^2 值		45.478	21.930	0.289	0.485	150.000
P 值		<0.001	<0.001	0.866	0.785	<0.001

注:标有“^a”项表示,与宫颈癌组比较, $P < 0.05$;标有“^b”项表示,与良性肿瘤组比较, $P < 0.05$

表3 三组研究对象血清肿瘤标志物表达比较(U/mL, $Mean \pm SD$)

组别	例数	CA125	CA153	CA199
宫颈癌组	50	313.02 ± 45.17	320.12 ± 60.11	96.02 ± 20.45
良性肿瘤组	50	65.49 ± 14.12 ^a	20.79 ± 15.12 ^a	23.56 ± 11.45 ^a
健康对照组	50	17.14 ± 4.58 ^b	9.65 ± 5.11 ^b	12.37 ± 5.59 ^b
F 值		121.474	161.241	78.467
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

注:标有“^a”项表示,与宫颈癌组比较, $P < 0.05$;标有“^b”项表示,与良性肿瘤组比较, $P < 0.05$

表4 三组研究对象血清肿瘤标志物阳性检出率比较 [$n(\%)$]

组别	例数	CA125	CA153	CA199
宫颈癌组	50	33(66.00)	21(42.00)	16(32.00)
良性肿瘤组	50	7(14.00) ^a	5(10.00) ^a	2(4.00) ^a
健康对照组	50	2(4.00) ^b	2(4.00) ^b	1(2.00) ^b
χ^2 值		54.960	27.488	25.432
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

注:标有“^a”项表示,与宫颈癌组比较, $P < 0.05$;标有“^b”项表示,与良性肿瘤组比较, $P < 0.05$

2.4 三组研究对象血清肿瘤标志物阳性率

三组研究对象中,宫颈癌组患者各血清肿瘤标志物阳性检出率最高,其次为良性肿瘤组患者、健康对照组健康女性,组间比较,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见表4。

2.5 三组研究对象联合检测阳性率

三组研究对象 HPV16、CA125、CA153、CA199 联合检测诊断宫颈癌、良性肿瘤的阳性率分别为 94.00% (47/50)、18.00% (9/50)。

2.6 三组研究对象诊断价值

特异度方面,联合检测低于 CA199;灵敏度与准确度方面,联合检测明显高于各指标单独检测。具体结果详见表5。

3 讨论

宫颈癌在全部女性恶性肿瘤中患病率居第三位,但其病死率在全中国妇科恶性肿瘤中居首位^[6]。在我国每年大约有 8 万名女性被诊断为宫颈癌,主要集中在 40 岁 ~ 60 岁的围绝经期中老年女性,因宫颈癌早期无典型表现与症状,多数患者多在常规体检中发现疑似病变后确诊,此时肿瘤已经发展至较恶性阶段,治疗难度增加^[7-8]。由此可见,对年龄 ≥ 30 岁的已生育女性尽早展开宫颈癌筛查、诊断与治疗,对降低疾病患病率、死亡率有着积极意义。

表5 三组研究对象各指标单独检测及联合检测诊断价值分析

指标	特异度	灵敏度	准确度	阳性预测值
HPV	86.00(43/50)	72.00(36/50)	79.00(79/100)	83.72(36/43)
CA125	86.00(43/50)	66.00(33/50)	76.00(76/100)	82.50(33/40)
CA153	90.00(45/50)	42.00(21/50)	66.00(66/100)	80.77(21/26)
CA199	96.00(48/50)	32.00(16/50)	64.00(64/100)	88.89(16/18)
联合	82.00(41/50)	94.00(47/50)	88.00(88/100)	83.93(47/56)

目前,主要认为宫颈癌的发病与 HPV 感染有关,已被发现的 HPV 亚型共有 100 多种,其中有超过 30 种与生殖道感染相关,超过 20 种与生殖道肿瘤疾病相关^[9]。我国主要的 HPV 感染亚型分布主要包括 HPV16、HPV18、HPV31、HPV58 等,因这几类亚型属于高危 HPV,故本研究仅对其进行检测,结果显示,三组入组者中宫颈癌组 HPV 各亚型单独检测及联合检测阳性率最高,其次为良性肿瘤组、健康对照组,但组间比较仅有 HPV16、HPV18 有统计学差异,这可能与 HPV16 与 HPV18 是宫颈癌及癌前病变独立危险因素有关,因其具有的致病力极强,故随着患者病变程度加重,其感染情况加剧,阳性检出率随之升高^[10-11]。在宫颈癌的早期诊断方面,除 HPV 各亚型外,血清肿瘤标志物阳性表达也是重要判定指标,近几年来,血清肿瘤标志物的生成与释放被临床作为恶性肿瘤诊断标志,是判断患者患病情况及预后的主要参考指标^[12]。如血清 CA125、CA153、CA199 等,其中 CA125 是主要用于生殖系统恶性肿瘤血清学标志物,在宫颈癌患者血清内可发现 CA125 表达显著升高,但该指标特异性较差,在其他良性生殖系统肿瘤疾病中也有很大程度升高,故单独检测可能会造成误诊漏诊等情况,还应联合其他标志物诊断^[13-14]。CA153 主要用于乳腺癌的诊断,但该指标在结肠癌、宫颈癌及卵巢癌等恶性肿瘤中表达也有一定程度升高;CA199 则是由消化道肿瘤细胞合成分泌的糖链抗原,其在卵巢癌中也有高表达,且该标志物特异性高,若将其与 CA125 联合用于诊断宫颈癌,可弥补 CA125 的表达范围,提高诊断准确率^[15-16]。本研究结果显示,三组受检者中,宫颈癌组各血清肿瘤标志物表达及阳性检出了最高,其次为良性肿瘤组,健康对照组最低,提示 CA125、CA153、CA199 等血清肿瘤标志物在宫颈癌中均较高表达,均可作为宫颈癌辅助诊断标志物。为进一步提高宫颈癌诊断准确率,本研究对比分析了 HPV 与各肿瘤标志物表达诊断宫颈癌的价值发现,联合检测的特异性虽不及 CA199,各检测结果间阳性预测值比较虽无统计学差异,但联合检测诊断灵敏度与准确率明显高于各指标单独检测,表明 HPV、CA125、CA153、CA199 联合诊断宫颈癌可提高诊断的灵敏度与准确性,有一定临床应用优势。但值得注意的是,本研究因样本量较少,故对于联合检测是否会降低宫颈癌早期诊断特异度,还应在未来开展大样本量的研究加以证实。

综上所述,HPV 与血清肿瘤标志物联合检测用于宫颈癌诊断具有很高的应用价值,较单独检测灵敏度、准确性更好,值得推广应用。

参 考 文 献

- [1] 王立侠,刘佩芳,叶兆祥. DWI 在宫颈癌诊断和放疗后疗效评价中的价值[J]. 放射学实践,2014,29(2):136-139.
- [2] 余莹莹,文智. CT 及 MRI 诊断宫颈淋巴瘤结转移的价值[J]. 海南医学,2014,25(4):541-543.
- [3] 姚有娣,程易凡,王丹凤,等. 宫颈液基薄层细胞学检测与人乳头瘤病毒检测对宫颈癌诊断的效用评价[J]. 中国性科学,2016,25(2):44-47.
- [4] 颜萍,龚旭华. 多种血清肿瘤标志物检测在早期宫颈癌诊断中的意义[J]. 实用癌症杂志,2014,29(7):741-743.
- [5] 张艳明,姜昭敏,赵静. 宫颈癌患者外周血 Th17、Th22、Treg 及相关细胞因子变化[J]. 国际检验医学杂志,2018,39(9):1056-1058.
- [6] 陈婷,张晶,张玉东,等. MR 动态增强扫描对早期宫颈癌的诊断及分期价值的研究[J]. 临床放射学杂志,2014,33(9):1376-1380.
- [7] 马亚琪,刘爱军. 宫颈癌及癌前病变病理诊断及研究进展[J]. 实用妇产科杂志,2015,31(11):803-805.
- [8] 张燕茹,王月云. 宫颈癌防治研究进展[J]. 中国肿瘤,2015,24(12):998-1002.
- [9] 季万里. TCT 联合 HPV 亚型检测在 CIN 患者临床诊疗中的价值[J]. 热带医学杂志,2016,16(12):1530-1532.
- [10] 张倩,曹頔,魏星,等. 评估 HPV16/18 阳性直接转诊阴道镜在宫颈癌筛查中的价值[J]. 中国妇幼健康研究,2016,27(2):237-240.
- [11] 王霞,李霞斌,李宗恒. HPV 16/18 在宫颈上皮内瘤变及宫颈癌中表达[J]. 中国病原生物学杂志,2017,12(2):182-184.
- [12] 汪晓峰,魏仙凤,唐春妍. 宫颈癌患者血清中肿瘤标志物检测的临床分析[J]. 中国卫生检验杂志,2017,27(1):63-65.
- [13] 周逸琴,张杰,郑玉平. CA153、CA199、CA125 和 FER 在乳腺癌诊断中的价值[J]. 临床和实验医学杂志,2014,13(1):53-55.
- [14] 应卫,李玉艳. 肿瘤标志物在卵巢肿瘤的诊断及良、恶性鉴别中的作用分析[J]. 中国性科学,2014,23(1):21-24.
- [15] 傅文洁,王海霞,梁爽. CA125、CA199、CA153 和 CA724 在卵巢癌中的表达及临床病理分析[J]. 中国妇幼保健,2014,29(36):5989-5991.
- [16] 王若琪,韩菲菲. CA125、CA153、CA199 和 SCC 联合检测对宫颈癌的诊断价值[J]. 实用癌症杂志,2016,31(11):1744-1746.

(收稿日期:2019-01-29)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2019.12.010

· 妇科与生殖医学 ·

二甲双胍联合胰岛素对妊娠期糖尿病患者 YKL-40、Irisin、胎盘钙化、脐动脉血流动力学及分娩结局影响

杨瑞霞 杜喜维[△]

西安医学院第二附属医院药剂科,西安 710000

【摘要】 目的 探讨二甲双胍联合胰岛素对妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus,GDM)患者血清人软骨糖蛋白-39(YKL-40)、鸢尾素(Irisin)、胎盘钙化、脐动脉血流动力学及分娩结局影响。**方法** 选取2018年3月至2019年5月西安医学院第二附属医院诊治的106例GDM患者作为研究对象。随机数表法分为观察组和对照组各53例。观察组给予二甲双胍联合胰岛素治疗,对照组给予胰岛素治疗,观察两组患者治疗前后血糖情况、血清YKL-40和Irisin水平变化、胎盘钙化情况、脐动脉血流动力学水平及分娩结局。**结果** 治疗后,观察组血糖水平均低于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$),观察组YKL-40水平低于对照组,Irisin水平高于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$),观察组胎盘钙化率7.55%低于对照组22.64%,差异具有统计学意义($P < 0.05$),观察组脐动脉血流动力学指标均低于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$);观察组产妇产孕周(39.27 ± 1.01)周高于对照组(38.51 ± 0.53)周,观察组早产率5.66%低于对照组20.75%,差异具有统计学意义($P < 0.05$);观察组新生儿血糖低于对照组新生儿,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 二甲双胍联合胰岛素治疗GDM患者可有效改善血糖和脐带血流动力学水平,提高Irisin水平,降低YKL-40水平、胎盘钙化率、早产率和降低新生儿血糖水平,改善分娩结局。

【关键词】 妊娠期糖尿病;二甲双胍;胰岛素;脐动脉血流动力学;分娩结局

Effects of metformin combined with insulin on the YKL-40, Irisin, placental calcification, umbilical arterial hemodynamics and delivery outcomes of patients with gestational diabetes mellitus YANG Ruixia, DU Xiwei[△]. Department of Endocrinology, the Second Affiliated Hospital of Xi'an Medical College, Xi'an 710000, Shaanxi, China

【Abstract】 Objective To explore the effects of metformin combined with insulin on the serum human cartilage glycoprotein-39 (YKL-40), Irisin, placental calcification, umbilical arterial hemodynamics and delivery outcomes of patients with gestational diabetes mellitus (GDM). **Methods** 106 GDM patients who were admitted to the hospital from March 2018 to May 2019 were enrolled and divided into observation group and control group by random number table method, 53 cases in each group. The control group was treated with insulin, while observation group was treated with metformin and insulin. The changes in levels of blood glucose, serum YKL-40 and Irisin before and after treatment, as well as the placental calcification, umbilical arterial hemodynamics and delivery outcomes in both groups were observed. **Results** After treatment, the blood glucose level and the level of YKL-40 in the observation group were lower than those of the control group, while level of Irisin was higher than that in control group, all with statistically significant differences (all $P < 0.05$). After treatment, the placental calcification rate in the observation group was lower than that in the control group (7.55% vs 22.64%), and the levels of hemodynamics indexes in the observation group were lower than those in the control group, all with statistically significant differences (all $P < 0.05$). The gestational week of the observation group was higher than that of control group [(39.27 ± 1.01) weeks vs (38.51 ± 0.53) weeks], while premature birth rate was lower than of control group (5.66% vs 20.75%), all with statistically significant differences (all $P < 0.05$). The neonatal blood glucose of observation group was lower than that of control group ($P < 0.05$). **Conclusions** Metformin combined with insulin in treatment of GDM patients can effectively reduce levels of blood glucose, hemodynamics and YKL-40, increase Irisin level, reduce placental calcification rate and premature birth rate and level of neonatal blood glucose, thus improving delivery outcomes.

【Key words】 Gestational diabetes mellitus (GDM); Metformin; Insulin; Umbilical arterial hemodynamics; Delivery outcome

【中图分类号】 R714

【文献标识码】 A

[△]【通讯作者】杜喜维,E-mail:duxivei1210@163.com

妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)是指在产妇产过程中首次出现的耐糖量异常疾病,是妊娠期常见并发症之一,我国发病率约10%~15%且有升高趋势,严重威胁产妇和胎儿的健康^[1]。GDM首选饮食运动疗法,达不到临床预期效果的患者,给予药物治疗。药物治疗首选胰岛素,然而,随着孕周的增加,孕妇对胰岛素的敏感性降低,而过量使用胰岛素易致产妇低血糖^[2]。二甲双胍是当前较为成熟的治疗GDM的降糖药物,对胎儿影响小且安全性高^[3],但单独服用降糖药效果并不显著。据报道,二甲双胍联合胰岛素治疗GDM在降低产妇血糖的同时改善分娩结局^[4]。本文分析了二甲双胍联合胰岛素对GDM患者血清人软骨糖蛋白-39(YKL-40)、鸢尾素(Irisin)、胎盘钙化、脐动脉血流动力学及分娩结局影响。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2018年3月至2019年5月西安医学院第二附属医院诊治的106例GDM患者作为研究对象。根据随机数表法分为观察组和对照组各53例,纳入标准:①符合《妇产科学》第八版GDM诊断标准^[5];②孕前无糖尿病史;③单胎;④本研究经西安医学院第二附属医院伦理委员会审批,患者或家属签署知情同意书。排除标准:①非初次妊娠者;②合并高血压、心脏病者;③合并肝肾功能代谢障碍者;④对本研究用药过敏者;⑤合并自身免疫性疾病者;⑥患高血压、高血脂者;⑦合并甲状腺功能异常者。

1.2 治疗方法

所有孕妇治疗期间均进行饮食控制和运动指导:少食多餐,每日控制在5餐~6餐,食物应以高纤维为主,减少摄入淀粉和蛋白质,禁食生冷刺激食物;坚持晚餐后运动,每次45 min,每周>3次,主要以散步、慢跑、上下楼梯等运动为主,以微汗、略乏、不引起宫缩为宜。两组患者均于28孕周进行治疗,对照组患者注射胰岛素治疗,晚餐前皮下注射,初始剂量为0.2IU/kg,1次/d,此后根据血糖控制水平加减剂量,胎儿出生后停药;观察组在对照组基础上口服二甲双胍,0.5g/次,2次/d,胎儿出生后停药。

1.3 观察指标

1.3.1 两组患者治疗前后血糖情况 采集两组患者入组时和治疗后肘静脉血,采用拜尔糖化血红蛋白仪对糖化血红蛋白(hemoglobin alc, HbA1c)进行测定,包括空腹血糖(fasting blood glucose, FPG)、餐后1h血糖(1 h postprandial plasma glucose, 1h PPG)、餐后2h血糖(2 h postprandial plasma glucose, 2h PPG)水平。

1.3.2 两组患者治疗前后血清YKL-40、Irisin水平 两组患者均于产前隔夜禁食10h,抽血前12h否认使用任何药物,次日清晨采静脉血15mL,离心机分离后取上层血清,-80℃保存,采用酶联免疫吸附法(ELISA)对血清YKL-40、Irisin测定,YKL-40试剂盒由武汉默沙克生物科技有限公司提供,Irisin试剂盒由美国Phoenix Pharmaceutical, Inc公司提供,实验步骤严格按照试

剂盒说明书操作。

1.3.3 两组患者胎盘钙化情况 采用飞利浦多普勒彩色超声于32孕周检测,超声检查,观察到胎盘绒毛板呈起伏亮线、出现切迹,实质颗粒变粗,回声增强甚至内部出现无回声小池和钙化灶即为胎盘钙化^[6]。

1.3.4 两组治疗前后脐动脉血流动力学水平 采用多普勒超声检测脐动脉血流,产妇取仰卧位,由脐动脉胎儿端与脐静脉胎盘端取样,获取连续去峰值一致且稳定的波形与舒张末期最大血流速频图谱,自动测量脐动脉收缩末期和舒张末期血流速度峰值的比值(peak systolic and diastolic blood flow velocity of blood flow velocity ratio, S/D)、搏动指数(pulsatility index, PI)与阻力指数(resistance index, RI)。

1.3.5 两组产妇产周和妊娠并发症情况 对产妇随访至分娩结束,记录产妇产周以及胎膜早破、产程延长、羊水过多的妊娠并发症情况。

1.3.6 两组新生儿情况比较 记录新生儿体重、1分钟及5分钟的Apgar评分、血糖情况。出生后1分钟Apgar评分:8分~10分为正常,4分~7分为轻度窒息,0分~3分为重度窒息。

1.4 统计学处理

采用SPSS18.0软件对相关数据进行统计分析。计量资料采用 t 检验,以均数±标准差($Mean \pm SD$)表示;计数资料采用 χ^2 检验,以频数(百分数)[$n(\%)$]表示; $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基线资料比较

观察组年龄范围21岁~36岁,年龄(28.94 ± 2.36)岁;体重指数(BMI)范围 $20.54 \text{ kg/m}^2 \sim 23.27 \text{ kg/m}^2$, BMI(21.62 ± 0.53) kg/m^2 ;孕周范围24周~38周,孕周(32.58 ± 2.65)周;对照组年龄范围22岁~37岁,年龄(29.25 ± 2.28)岁;BMI范围 $20.67 \text{ kg/m}^2 \sim 23.85 \text{ kg/m}^2$, BMI(21.75 ± 0.51) kg/m^2 ;孕周范围24周~38周,孕周(31.64 ± 2.83)周,两组患者年龄、BMI、孕周等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),可比较。

2.2 两组患者治疗前后血糖情况比较

治疗前,两组患者FPG、1h PPG、2h PPG水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);两组患者治疗后FPG、1h PPG、2h PPG水平明显低于治疗前,差异具有统计学意义($P < 0.05$);治疗后观察组患者上述指标水平均低于对照组患者,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见表1。

2.3 两组患者治疗前后血清YKL-40、Irisin水平比较

治疗前,两组患者血清YKL-40、Irisin水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后两组患者血清YKL-40水平低于治疗前,Irisin水平高于治疗前,差异具有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,观察组患者YKL-40水平低于对照组患者,Irisin水平高于对照组患者,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见表2。

表1 两组患者治疗前后血糖情况 (Mean ± SD)

组别	例数	FPG (mmol/L)		1h PPG (mmol/L)		2h PPG (mmol/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	53	7.14 ± 0.65	4.79 ± 0.37 ^a	10.31 ± 1.63	6.23 ± 0.83 ^a	8.31 ± 1.63	6.31 ± 0.67 ^a
对照组	53	7.10 ± 0.62	5.38 ± 0.32 ^a	10.24 ± 1.58	8.59 ± 0.76 ^a	8.24 ± 1.58	7.07 ± 0.61 ^a
<i>t</i> 值		0.324	8.780	0.224	15.267	0.224	6.106
<i>P</i> 值		0.747	0.000	0.823	0.000	0.823	0.000

注: 标有“^a”项表示, 与同组治疗前比较, *P* < 0.05

表2 两组患者治疗前后血清 YKL-40、Irisin 水平 (Mean ± SD)

组别	例数	YKL-40 (ng/mL)				Irisin (ng/mL)			
		治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
观察组	53	79.13 ± 11.07	60.36 ± 5.81	10.930	0.000	5.73 ± 1.55	7.29 ± 1.62	5.065	0.000
对照组	53	81.65 ± 11.28	70.42 ± 6.85	6.145	0.000	5.78 ± 1.52	6.54 ± 1.75	2.387	0.019
<i>t</i> 值		1.119	10.930			0.168	5.065		
<i>P</i> 值		0.266	0.000			0.867	0.000		

2.4 两组患者治疗后胎盘钙化发生情况比较

治疗后, 观察组患者胎盘钙化率 7.55% (5/53); 对照组患者胎盘钙化率 22.64% (12/53) 例, 观察组患者胎盘钙化率低于对照组患者, 差异具有统计学意义 ($\chi^2 = 4.711, P = 0.030$)。

2.5 两组治疗前后脐动脉血流动力学水平比较

治疗前, 两组患者 S/D、PI、RI 比较, 差异无统计学意义 (*P*

> 0.05); 两组患者治疗后 S/D、PI、RI 值均低于治疗前, 差异具有统计学意义 (*P* < 0.05); 治疗后, 观察组患者 S/D、PI、RI 水平低于对照组患者, 差异具有统计学意义 (*P* < 0.05)。具体结果详见表 3。

表3 两组患者治疗前后 S/D、PI、RI 比较 (Mean ± SD)

组别	例数	S/D		PI		RI	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	53	2.61 ± 0.37	2.21 ± 0.30 ^a	1.30 ± 0.42	1.03 ± 0.26 ^a	0.68 ± 0.22	0.53 ± 0.15 ^a
对照组	53	2.59 ± 0.35	2.37 ± 0.32 ^a	1.29 ± 0.37	1.15 ± 0.31 ^a	0.69 ± 0.21	0.60 ± 0.17 ^a
<i>t</i> 值		0.286	2.656	0.130	2.159	0.239	2.248
<i>P</i> 值		0.776	0.009	0.897	0.033	0.811	0.027

注: 标有“^a”项表示, 与同组治疗前比较, *P* < 0.05

2.6 两组患者孕周和妊娠并发症情况比较

观察组患者孕周长于对照组, 差异具有统计学意义 (*P* < 0.05); 观察组患者发生包括胎膜早破、产程延长、羊水过多的

概率与对照组患者比较, 差异无统计学意义 (*P* > 0.05); 观察组患者的早产率 5.66% 低于对照组患者 20.75%, 差异具有统计学意义 (*P* < 0.05)。具体结果详见表 4。

表4 两组产妇孕周和妊娠并发症情况 [Mean ± SD/n (%)]

组别	例数	孕周	妊娠并发症			
			胎膜早破	产程延长	羊水异常	早产
观察组	53	39.27 ± 1.01	1 (1.89)	2 (3.77)	2 (3.77)	3 (5.66)
对照组	53	38.51 ± 0.53	2 (3.77)	3 (5.66)	4 (7.54)	11 (20.75)
χ^2/t 值		4.851	0.343	0.210	0.707	5.010
<i>P</i> 值		0.000	0.558	0.647	0.400	0.025

2.7 两组新生儿情况比较

观察组的新生儿体重、1 分钟及 5 分钟的 Apgar 评分与对照组相比, 差异无统计学意义 (*P* > 0.05); 观察组新生儿血糖低于

对照组新生儿, 差异具有统计学意义 (*P* < 0.05)。具体结果详见表 5。

表5 两组新生儿情况比较(Mean ± SD)

组别	例数	新生儿体重(g)	1min Apgar 评分(分)	5min Apgar 评分(分)	新生儿血糖(mmol/L)
对照组	53	3178.23 ± 286.55	8.51 ± 0.53	9.44 ± 0.68	3.17 ± 0.18
观察组	53	3117.24 ± 260.56	8.48 ± 0.48	9.35 ± 0.53	3.62 ± 0.36
t 值		1.146	0.305	0.760	8.139
P 值		0.254	0.761	0.449	0.000

3 讨论

GMD 是临床常见产科疾病,常发生于妊娠中、晚期,近年来发病率呈逐年升高趋势。GMD 其典型症状为高糖血成长发育^[7]。因此,寻找合理有效的 GMD 治疗方案极其重要。治疗 GDM 首选饮食运动疗法,无法达到临床预期效果的患者,需给予药物治疗^[8]。

胰岛素是治疗糖尿病首选药物,随着孕期增加,产妇对胰岛素敏感度降低,胰岛素的过量使用会造成产妇低血糖^[9]。因此,联合口服降糖药物加以治疗成为 GMD 新的治疗趋势。二甲双胍属于双胍类降糖药,也是胰岛素增敏剂,有效改善患者胰岛素抵抗^[10]。张书梅等^[11]研究说明了二甲双胍联合胰岛素治疗 GDM 患者的疗效。

研究发现,两组患者治疗后血糖水平明显低于治疗前,其中观察组治疗后的血糖水平均低于对照组($P < 0.05$),说明二甲双胍联合胰岛素可有效降低 GDM 患者血糖,且降血糖效果优于胰岛素,与陆静波等^[12]研究相似。Gybelbrask 等^[13]指出 YKL-40 在 GMD 患者血清中的过表达,与胰岛素抵抗有一定关联。Irisin 能诱导白色脂肪棕色化,增加机体氧耗、能耗,减轻体重,改善糖脂代谢及饮食,降低胰岛素抵抗^[14]。本研究显示,治疗后,观察组 YKL-40 水平低于对照组,Irisin 水平高于对照组($P < 0.05$),提示二甲双胍联合胰岛素治疗 GDM 患者可降低 YKL-40 水平、提高 Irisin 水平,推测与二甲双胍可以降低胰岛素抵抗的功效有关,与张琳等^[15]研究相似。

胎盘和脐带均为母婴间物质交换的重要纽带,而 GMD 患者由于胎盘血流过度充盈,血流阻力增加,胎盘组织细胞因缺氧坏死,导致胎盘钙化^[16]。脐动脉血流改变和胎盘钙化情况常用于评估胎盘功能及胎儿宫内状况^[17]。本研究中,观察组胎盘钙化率 7.55% 低于对照组胎盘钙化率 22.64%,观察组治疗后脐动脉血流动力学指数均低于对照组($P < 0.05$)。提示二甲双胍联合胰岛素治疗 GDM 患者可降低胎盘钙化率、脐带血流动力学水平,与宋鸿碧等^[18]研究相似。本研究中,观察组发生包括胎膜早破、产程延长、羊水过多的概率与对照组比较无差异($P > 0.05$);观察组产妇产周长于对照组,早产率 5.66% 低于对照组 20.75%,观察组新生儿血糖低于对照组新生儿($P < 0.05$),说明与单纯胰岛素治疗的对照组产妇相比,利用二甲双胍联合胰岛素治疗可以延长产妇产周时间、降低早产率和新生儿血糖水平,与李海燕等^[19]研究一致。

综上所述,二甲双胍联合胰岛素治疗 GMD 患者可有效降低血糖、血流动力学和 YKL-40 水平,提高 Irisin 水平,降低胎盘钙化率和早产率,降低新生儿血糖水平,从而改善分娩结局。

参 考 文 献

[1] Wang C, Wei Y, Zhang X, et al. A randomized clinical trial of exercise during pregnancy to prevent gestational diabetes mellitus and improve

pregnancy outcome in overweight and obese pregnant women. [J]. American Journal of Obstetrics & Gynecology, 2017, 216(4): 340-345.

[2] Lekva T, Michelsen AE, Aukrust P, et al. Leptin and adiponectin as predictors of cardiovascular risk after gestational diabetes mellitus [J]. Cardiovascular Diabetology, 2017, 16(1): 5-8.

[3] Wang Z, Zou Z, Yang Z, et al. The association between fetal-stage exposure to the China famine and risk of diabetes mellitus in adulthood: results from the China health and retirement longitudinal study [J]. BMC Public Health, 2018, 18(1): 1205-1209.

[4] Ijäs H, Väärämäki M, Saarela T, et al. A follow-up of a randomised study of metformin and insulin in gestational diabetes mellitus: growth and development of the children at the age of 18 months [J]. Bjog An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 2015, 122(7): 994-1000.

[5] 谢幸, 苟文丽. 妇产科学. 第 8 版 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 3743-3928.

[6] 李富元, 佟爱华, 刘少德, 等. 不同血糖控制水平的妊娠期糖尿病患者胎盘钙化、脐动脉血流动力学及分娩结局比较 [J]. 山东医药, 2018, 58(26): 87-89.

[7] Rodrigo N, Glasstas SJ. The emerging role of biomarkers in the diagnosis of gestational diabetes mellitus [J]. Journal of Clinical Medicine, 2018, 7(6): 120-125.

[8] Yamamoto JM, Kellett JE, Balsells M, et al. Gestational diabetes mellitus and diet: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials examining the impact of modified dietary interventions on maternal glucose control and neonatal birth weight. [J]. Diabetes Care, 2018, 41(7): 1346-1361.

[9] 王喆, 张倩, 黎曼依, 等. 血清 SHBG 水平与妊娠期糖尿病胰岛素抵抗的关系研究 [J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(2): 158-160.

[10] 冯静, 王新玲, 李红艳, 等. 胰岛素两种给药方式对高龄妊娠期糖尿病患者相关指标的影响比较 [J]. 中国药房, 2017, 28(15): 2032-2035.

[11] 张书梅, 王云飞, 李学全, 等. 胰岛素联合二甲双胍对妊娠期糖尿病孕妇妊娠结局及新生儿的影响 [J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(12): 2545-2547.

[12] 陆静波, 程海东. 二甲双胍治疗妊娠期糖尿病的研究进展 [J]. 中华围产医学杂志, 2017, 20(11): 801-804.

[13] Gybelbrask D, Johansen JS, Christiansen IJ, et al. Serum YKL-40 and gestational diabetes - an observational cohort study [J]. Apmis, 2016, 124(9): 770-775.

[14] 宋盼, 柯丽娜, 李斌, 等. 血清 Irisin 水平与妊娠期糖尿病的相关性研究 [J]. 中国糖尿病杂志, 2017, 25(4): 312-315.

[15] 张琳, 郑丽, 戴晖, 等. 二甲双胍对妊娠期糖尿病患者新生儿安全性影响的系统评价 [J]. 医药导报, 2018, 323(9): 92-99.

[16] 李富元, 佟爱华, 刘少德, 等. 不同血糖控制水平的妊娠期糖尿病患者胎盘钙化、脐动脉血流动力学及分娩结局比较 [J]. 山东医药, 2018, 58(26): 87-89.

[17] 李玲. 葛根素联合门冬胰岛素对妊娠期糖尿病孕妇生化指标及胎儿相关动脉血流参数的影响[J]. 世界中医药, 2018, 13(5): 110-114.

[18] 宋鸿碧, 徐颺, 曹婷, 王颖, 杨晓武. 二甲双胍联合胰岛素泵治疗妊娠期糖尿病及对血清 YKL-40、Irisin 水平的影响[J]. 中国现代

医学杂志, 2018, 28(34): 54-59.

[19] 李海燕, 郁金芬, 赵莹琰, 等. 妊娠期糖尿病血浆 Hcy 水平与脐动脉血流的相关性[J]. 热带医学杂志, 2018, 18(12): 38-41.

(收稿日期: 2019-05-23)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2019.12.011

· 妇科与生殖医学 ·

孕期 HPV 感染液基薄层细胞制片术检查及其不良妊娠结局的危险因素分析

赵云霞¹ 保妮娜¹ 李渊渊¹ 李辉¹ 魏向群¹ 陈美毅^{2△}

1 云南省第二人民医院妇科, 昆明 650021

2 昆明医科大学第一附属医院健康管理中心, 昆明 650032

【摘要】 目的 探讨孕期人乳头状瘤病毒(HPV)感染液基薄层细胞制片术(TCT)检查及其不良妊娠结局的相关危险因素。方法 选取2015年3月至2018年8月在云南省第二人民医院进行产检的且经HC-II检测及HPV分型检测为HPV感染的175例孕妇作为研究对象。将这175例患者设为观察组,另根据配对原则随机抽取175例无HPV感染孕妇作为对照组。均进行TCT检测,并统计检测结果,另随访至分娩,观察妊娠结局及不同孕期发生不良妊娠结局的差异,并采用多因素 Logistic 回归分析法分析影响不良妊娠结局的危险因素。结果 随访至分娩,观察组母体及围产儿不良结局发生率分别为12.00%(21/175)、6.47%(11/170),对照组母体及围产儿不良结局发生率分别为2.86%(5/175)、1.14%(2/176),差异均具有统计学意义($P < 0.05$);观察组与对照组发生不良妊娠结局孕妇在HPV检测孕早、中、晚期的构成比差异对比无统计学意义($P > 0.05$);观察组中TCT检测为NILM/正常范围阳性率明显低于对照组($P < 0.05$),观察组中TCT检测为ASC/AGC、LSIL、HSIL及SCC/ACA的阳性率均明显高于对照组($P < 0.05$),观察组与对照组中TCT检测均未发现AECFN与ACIS;经 Logistic 回归分析,孕妇年龄 > 35 岁、流产史、TCT检测为HSIL或HCC/ACA、HPV感染高危型、妊娠期高血压及妊娠期糖尿病均是母体及围产儿不良妊娠结局的独立危险因素($OR = 3.077, 3.043, 3.010, 3.111, 2.721, 3.034, 2.951, 2.721, 2.499, 2.641, 2.754, 2.724, 2.965, 2.930$, 均 $P < 0.05$)。结论 对孕期HPV感染者行TCT检测可有效筛查宫颈病变,且TCT检测为宫颈高度病变及癌变、HPV感染高危型、高龄产妇、流产史、妊娠合并症均可诱导不良妊娠结局的发生,临床工作者可据此对孕妇及早给予预防处理,以减少不良妊娠结局的发生。

【关键词】 液基薄层细胞制片术; HPV感染分型; HPV感染孕妇; 妊娠结局; 预测价值

Liquid-based thin-cytology test in pregnant women with HPV infection and risk factors analysis of adverse pregnancy outcomes ZHAO Yunxia¹, BAO Nina¹, LI Yuanyuan¹, LI Hui¹, WEI Xiangqun¹, CHEN Meiyi^{2△}.

1. Department of Gynecology, Second People's Hospital of Yunnan Province, Kunming 650021, Yunnan, China; 2. Health Management Center, First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, Yunnan, China

【Abstract】 Objective To explore the detection of human papillomavirus (HPV) infection during pregnancy by liquid-based thin-cytology test (TCT) and the risk factors of adverse pregnancy outcomes. **Methods** 175 pregnant women with HPV infection who underwent maternity examination in the Second People's Hospital of Yunnan Province from March 2015 to August 2018 detected by HC-II test and HPV infection typing were selected as A group, and 175 pregnant women without HPV infection were selected as B group according to the principle of pairing. All of them were examined by TCT and the results were statistically analyzed, then following up to delivery, and the pregnancy outcomes and differences in adverse pregnancy outcomes of different pregnancy stages were observed, and the risk factors of adverse pregnancy outcomes were analyzed by multivariate Logistic regression analysis

△【通讯作者】陈美毅, E-mail: 215040765@qq.com

method. **Results** Following up until delivery, the incidence rates of adverse outcomes of maternal and perinatal infant respectively were 12.00% (21/175) and 6.18% (11/178) of the A group, of which the B group respectively were 2.86% (5/175) and 1.14% (2/176), and the differences were statistically significant (all $P < 0.05$). There was no significant difference in the proportion of adverse pregnancy outcomes in early, middle and late pregnancy of HPV detection between A group and B group ($P > 0.05$). The positive rate of NILM / normal range by TCT test in A group was significantly lower than that in B group ($P < 0.05$), and the positive rates of ASC / AGC, LSIL, HSIL and SCC / ACA by TCT test in A group were significantly higher than those in B group ($P < 0.05$), and the AECFN and ACIS were not detected by TCT test in A group and B group. Logistic regression analysis showed that the age of pregnant women > 35 years old, history of abortion, the HSIL or HCC/ACA detected by TCT, high-risk HPV infection, gestational hypertension and gestational diabetes mellitus were independent risk factors for adverse pregnancy outcomes ($OR = 3.077, 3.043, 3.010, 3.111, 2.721, 3.034, 2.951, 2.721, 2.499, 2.641, 2.754, 2.724, 2.965, 2.930, P < 0.05$). **Conclusions** TCT test for pregnant women with HPV infection can effectively screen cervical lesions, and TCT test for high cervical lesions and canceration, HPV infection high-risk type, older pregnant women, abortion history, pregnancy complications can induce adverse pregnancy outcomes, and clinicians can accordingly give early preventive treatment to pregnant women in order to reduce the occurrence of adverse pregnancy outcomes.

【Key words】 Liquid-based thin-cytology test; HPV infection typing; Pregnant women with HPV infection; Pregnancy outcome; Predictive value

【中图分类号】 R714

【文献标识码】 A

人乳头状瘤病毒(HPV)为嗜上皮性病毒,易感染人类表皮及粘膜鳞状上皮,在育龄期妇女中发病率较高^[1]。HPV感染可分为高危型、低危型及混合型,其危险程度不一,HPV感染低危者可引发生殖器尖锐湿疣,高危者可导致宫颈癌,尤其在妊娠期发生HPV感染,其可通过母婴垂直传播传给胎儿,严重影响母婴健康^[2]。液基薄层细胞制片术(TCT)是目前临床筛查宫颈病变的常用方法,其通过对宫颈细胞进行分类检测,可早期发现异常病变,而孕期宫颈病变可影响妊娠结局^[3,4]。但目前关于TCT检测对HPV感染孕妇发生不良妊娠结局的风险评估研究尚少,鉴于此,本研究特对确诊为HPV感染的123例孕妇进行TCT检测,并随访至分娩,观察妊娠结局发生情况,并分析不良妊娠结局发生风险的相关危险因素,旨在为临床防护提供参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2015年3月至2018年8月在云南省第二人民医院进行产检且经HC-II检测及HPV分型检测为HPV感染的175例孕妇作为研究对象。将这175例患者设为观察组,另根据配对原则随机抽取175例无HPV感染的孕妇作为对照组。纳入标准:①产检妊娠期妇女;②孕妇均知情同意;③方便随访。排除标准:①有心脑血管疾病、血液系统疾病、肝肾功能障碍、肿瘤等其他内科疾病者;②有习惯性流产、前置胎盘、瘢痕子宫等孕妇;③伴有其他细菌或病毒感染者。本研究获云南省第二人民医院伦理委员会批准。

1.2 研究方法

本研究通过HC-II检测、HPV分型检测和TCT检测分析孕期HPV感染对妊娠结局的影响。

HC-II检测:产检时首先用棉签拭去宫颈与宫颈周围粘液,然后将取样器放置于宫颈外口1cm~1.5cm处,顺时针旋转3

圈收集样本,将样本转移至专用试管中,采用HC-II检测试剂盒(上海将来实业股份有限公司)进行操作,加样(标准品、样本),洗板,加酶标试剂,孵育,洗板,加显色液,孵育,加终止液,读数。

HPV分型检测:产检时采用宫颈刷收集宫颈脱落细胞,转移细胞并清洗,离心,收集目的细胞,提取细胞DNA,然后进行PCR扩增,将扩增物放置于HybriMax杂交仪行HPV分型检测,采用HPV分型检测试剂盒(广东凯普生物科技公司提供)。

TCT检测:产检时采用宫颈刷收集宫颈外口和宫颈管脱落细胞,并将细胞转移到装有细胞保存液的玻璃瓶中,振荡、离心,除去细胞碎屑、粘液、红细胞及炎细胞等,将试管底部凝集细胞重新悬浮并混匀,然后置于薄层细胞制片机上,细胞单层均匀分布在玻片上,行巴氏染色,光镜下观察结果。

1.3 观察指标

妊娠结局:随访至分娩,观察母体及围产儿妊娠结局,并统计良好妊娠结局与不良妊娠结局(自然流产、早产、过期产、死胎、死产、宫内发育迟缓、巨大儿、低出生体重儿、新生儿窒息、出生缺陷等)发生情况。观察组与对照组发生不良妊娠结局孕妇在不同孕期(孕早期、孕中期、孕晚期)的差异对比。

观察组与对照组的TCT检测结果:根据TBS2001标准分级,与鳞状上皮有关分为未见上皮内病变细胞或恶性细胞(NILM)、不典型鳞状细胞(ASC)、鳞状上皮内低度病变(LSIL)、鳞状上皮内高度病变(HSIL)、鳞状细胞癌(SCC),而与腺上皮有关分为正常范围、不典型腺细胞(AGC)、非典型颈管腺细胞倾向癌变(AECFN)、原位腺癌(ACIS)、腺癌(ACA)。

多因素Logistic回归分析:将年龄、生产史、流产史、TCT检测结果、HPV感染分型检测结果、妊娠期高血压及妊娠期糖尿病设为自变量,其中孕妇年龄 ≥ 20 岁且 ≤ 35 岁、无生产史、无流产史、TCT检测为NILM/正常范围或ASC/AGC或LSIL、HPV感染低危型、无妊娠期高血压及无妊娠期糖尿病均赋值为0,孕妇年

龄 > 35 岁、有生产史、有流产史、TCT 检测为 HSIL、HPV 感染高危型、妊娠期高血压及妊娠期糖尿病均赋值为 1, 年龄 < 20 岁、TCT 检测为 HCC/ACA、HPV 感染混合型赋值为 2; 另将母体及围产儿不良妊娠结局设为因变量, 发生赋值为 1, 未发生赋值为 0, 进行多因素 Logistic 回归分析。

1.4 统计学处理

采用 SPSS21.0 软件对相关数据进行统计分析。两样本计数资料采用 χ^2 检验, 以频数(百分数) [n(%)] 表示; 理论频数 ≤ 5 且 ≥ 1 的组间计数资料采用校正检验; 等级计数资料采用秩和检验; 多因素采用 Logistic 回归分析法分析; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组孕妇基线资料对比

观察组年龄范围 19 岁 ~ 39 岁, 年龄 (28.95 ± 3.63) 岁, 孕早期 47 例, 孕中期 76 例, 孕晚期 52 例, 孕次范围 1 次 ~ 4 次, 孕次 (2.43 ± 0.39) 次, 产次范围 0 次 ~ 2 次, 产次 (1.59 ± 0.31) 次, 单胎 172 例, 双胎 3 例, 伴妊娠期高血压 20 例, 伴妊娠期糖尿病 14 例; HPV 分型检测结果显示: 高危型 98 例 (HPV16 亚型 30 例、HPV18 亚型 22 例、HPV52 亚型 19 例、HPV58 亚型 17 例、其他 10 例)、低危型 69 例 (HPV6 亚型 37 例、HPV11 亚型 24 例、其他 8 例) 及混合型 8 例 (HPV16/6 亚型 3 例、HPV52/11 亚型 2 例, 其他 3 例)。对照组年龄范围 19 岁 ~ 40 岁, 年龄 (29.06 ± 3.71) 岁, 孕早期 51 例, 孕中期 80 例, 孕晚期 44 例, 孕次范围 1 次 ~ 4 次, 孕次 (2.39 ± 0.38) 次, 产次范围 0 次 ~ 2 次, 产次 (1.61 ± 0.35) 次, 单胎 173 例, 双胎 2 例, 伴妊娠期高血压 8 例, 伴妊娠期糖尿病 5 例。两组孕妇年龄、孕周、孕次等一般资料差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

2.2 两组孕妇妊娠结局对比

对 175 例 HPV 感染孕妇随访至分娩, 其中母体: 流产 5 例 (双胎均流产 1 例、单胎流产 4 例)、早产 5 例、死胎 2 例 (均为单胎)、产褥感染 6 例、产后出血 3 例, 母体总不良结局共计 21 例, 发生率为 12.00% (21/175); 围产儿: 胎膜早破 6 例 (均为单胎)、胎儿窘迫 3 例 (均为单胎)、新生儿窒息 2 例 (1 例为单胎、

1 例为双胎中的 1 个), 围产儿总不良结局共计 11 例, 发生率为 6.47% (11/170); 另 175 例未感染孕妇随访至分娩, 其中母体: 流产 1 例 (单胎)、早产 2 例、产褥感染 1 例、产后出血 1 例, 母体总不良结局共计 5 例, 发生率为 2.86% (5/175); 围产儿: 胎膜早破 1 例 (单胎)、胎儿窘迫 1 例 (单胎), 围产儿总不良结局共计 2 例, 发生率为 1.14% (2/176); 观察组母体及围产儿不良妊娠结局发生率均明显高于对照组 ($\chi^2 = 10.636, 6.804, P = 0.001, 0.009$)。

2.3 两组孕妇发生不良妊娠结局情况在孕妇 HPV 检测孕周的差异对比

观察组共有 24 例孕妇出现不良妊娠结局。其中: 5 例流产孕妇中: 1 例产后出血; 5 例早产孕妇中: 有 2 例产褥感染、3 例因胎膜早破、1 例胎儿窘迫、1 例新生儿窒息。对照组共有 5 例孕妇出现不良妊娠结局。其中: 2 例早产孕妇中: 有 1 例产褥感染、1 例胎儿窘迫。两组发生不良妊娠结局孕妇在 HPV 检测孕早、中、晚期的构成比差异对比无统计学意义 ($P > 0.05$)。具体结果详见表 1。

表 1 两组孕妇发生不良妊娠结局情况在孕妇 HPV 检测孕周的差异对比 [n(%)]

组别	例数	孕早期	孕中期	孕晚期
观察组	24	6(25.00)	11(45.83)	7(29.14)
对照组	5	1(20.00)	3(60.00)	1(20.00)
Z 值			0.198	
P 值			0.652	

2.4 两组孕妇的 TCT 检测结果比较

观察组孕妇中 TCT 检测为 NILM/正常范围阳性率明显低于对照组孕妇, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 观察组孕妇中 TCT 检测为 ASC/AGC、LSIL、HSIL 及 SCC/ACA 的阳性率均明显高于对照组孕妇, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 观察组与未对照组中 TCT 检测均未发现 AECFN 与 ACIS。具体结果详见表 2。

表 2 两组孕妇的 TCT 检测结果对比 [n(%)]

组别	例数	TCT 检测结果						
		NILM/正常范围	ASC/AGC	LSIL	HSIL	AECFN	ACIS	SCC/ACA
观察组	175	30(17.14)	47(26.86)	40(22.86)	49(28.00)	0(0)	0(0)	9(5.14)
对照组	175	147(84.00)	25(14.29)	3(1.71)	1(0.57)	0(0)	0(0)	0(0)
χ^2 值		156.466	8.463	36.296	53.760	—	—	9.238
P 值		0.000	0.004	0.000	0.000	—	—	0.002

2.5 母体不良妊娠结局相关危险因素的 Logistic 回归分析

经 Logistic 回归分析, 孕妇年龄 > 35 岁、流产史、CT 检测为 HSIL 或 HCC/ACA、HPV 感染高危型、妊娠期高血压及妊娠期糖尿病均是母体不良妊娠结局的独立危险因素 ($OR = 3.077, 3.043, 3.010, 3.111, 2.721, 3.034, 2.951, P < 0.05$)。具体结果详见表 3。

2.6 围产儿不良妊娠结局相关危险因素的 Logistic 回归分析

经 Logistic 回归分析, 孕妇年龄 > 35 岁、流产史、CT 检测为 HSIL 或 HCC/ACA、HPV 感染高危型、妊娠期高血压及妊娠期糖尿病均是围产儿不良妊娠结局的独立危险因素 ($OR = 2.721, 2.499, 2.641, 2.754, 2.724, 2.965, 2.930, P < 0.05$)。具体结果详见表 4。

表3 母体不良妊娠结局危险因素 Logistic 回归分析

危险因素	β 值	SE	Wald χ^2	P 值	OR 值	95% CI
孕妇年龄 >35 岁 vs 年龄 \geq 20 岁且 \leq 35 岁	1.124	0.439	6.555	0.016	3.077	2.637 ~ 3.412
孕妇年龄 <20 岁 vs 年龄 \geq 20 岁且 \leq 35 岁	0.631	0.385	2.686	0.108	1.879	1.601 ~ 2.213
有生产史 vs 无生产史	0.889	0.486	3.346	0.086	2.433	2.153 ~ 2.746
流产史 vs 无流产史	1.113	0.459	5.879	0.021	3.043	2.806 ~ 3.397
TCT 检测为 HSIL vs NILM/正常范围或 ASC/AGC 或 LSIL	1.102	0.462	5.690	0.022	3.010	2.725 ~ 3.415
TCT 检测为 SCC/ACA vs NILM/正常范围或 ASC/AGC 或 LSIL	1.135	0.436	6.777	0.014	3.111	2.856 ~ 3.465
HPV 感染高危型 vs 低危型	1.001	0.435	5.295	0.029	2.721	2.468 ~ 3.065
HPV 感染混合型 vs 低危型	0.809	0.406	3.970	0.069	2.246	2.016 ~ 2.524
有妊娠期高血压综合征 vs 无妊娠期高血压综合征	1.110	0.451	6.057	0.019	3.034	2.715 ~ 3.329
妊娠期糖尿病 vs 无妊娠期糖尿病	1.082	0.444	5.939	0.020	2.951	2.713 ~ 3.285

表4 围产儿不良妊娠结局危险因素回归分析

危险因素	β 值	SE	Wald χ^2	P 值	OR 值	95% CI
孕妇年龄 >35 岁 vs 年龄 \geq 20 岁且 \leq 35 岁	1.001	0.423	5.560	0.031	2.721	2.496 ~ 3.045
孕妇年龄 <20 岁 vs 年龄 \geq 20 岁且 \leq 35 岁	0.628	0.414	2.301	0.126	1.874	1.608 ~ 2.113
有生产史 vs 无生产史	0.719	0.452	2.530	0.105	2.052	1.764 ~ 2.362
流产史 vs 无流产史	0.916	0.413	4.919	0.043	2.499	2.201 ~ 2.786
TCT 检测为 HSIL vs NILM/正常范围或 ASC/AGC 或 LSIL	0.971	0.432	5.052	0.041	2.641	2.356 ~ 2.932
TCT 检测为 HCC/ACA vs NILM/正常范围或 ASC/AGC 或 LSIL	1.013	0.415	5.958	0.020	2.754	2.543 ~ 3.075
HPV 感染高危型 vs 低危型	1.002	0.449	4.980	0.042	2.724	2.438 ~ 3.034
HPV 感染混合型 vs 低危型	0.936	0.447	4.385	0.054	2.550	2.309 ~ 2.795
有妊娠期高血压综合征 vs 无妊娠期高血压综合征	1.087	0.436	6.246	0.015	2.965	2.682 ~ 3.294
妊娠期糖尿病 vs 无妊娠期糖尿病	1.075	0.443	5.889	0.022	2.930	2.671 ~ 3.282

3 讨论

HPV 感染是常见性传播疾病,根据不同型别 HPV(高危型、低危型、混合型)同肿瘤发生危险性的高低情况可将 HPV 分为高危感染和低危感染,其中高危感染可诱发全身多部位癌变,尤以宫颈癌最为常见^[5-6]。且近年来有研究报道^[7-8],孕期 HPV 感染可增加产后出血、产褥感染、胎膜早破、胎儿窘迫等不良妊娠结局的发生,对母体及围产儿构成严重危害。因此,需积极探讨有效的预测方案,以提高临床预警,加强对 HPV 感染孕妇的管理。

175 例 HPV 感染孕妇随访至分娩,其中母体发生不良妊娠结局的共计 21 例,发生率为 12.00%,另 170 例胎儿(除去流产及死胎)中发生不良妊娠结局的共计 11 例,发生率为 6.47%,而未感染 HPV 孕妇母体及围产儿不良妊娠结局发生率分别为 2.86%、1.14%,感染组母体及围产儿不良妊娠结局发生率均明显高于未感染组,差异具有统计学意义($P < 0.05$),表明 HPV 感染可增加孕妇不良妊娠结局的发生,此与雷钊环^[9]研究结果相符合。另本研究结果显示,观察组与对照组发生不良妊娠结局孕妇在 HPV 检测孕早、中、晚孕期的构成比差异对比无统计学意义($P > 0.05$),提示不良妊娠结局的发生与 HPV 感染检测孕周无明显相关性。本研究结果还发现,观察组中 TCT 检测为 NILM/正常范围阳性率明显低于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$),观察组中 TCT 检测为 ASC/AGC、LSIL、HSIL 及 SCC/ACA 的阳性率均明显高于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$),提示 HPV 感染可诱发宫颈病变。TCT 检测在操作

过程中去除了血液、粘液及炎性细胞,另通过薄层细胞制片机而将细胞单层且均匀的涂在玻片上,可明显提高细胞制片质量,从而极大地提高了细胞学检测结果的准确度^[10]。HPV 是宫颈癌主要病原体,对 HPV 感染孕妇进行 TCT 检测,可及早发现宫颈病变,以便于临床工作者及早给予对应处理,预防宫颈癌发生^[11-12]。

此外,本研究结果发现,孕妇年龄 >35 岁、流产史、TCT 检测为 HSIL 或 HCC/ACA、HPV 感染高危型、妊娠期高血压及妊娠期糖尿病均是母体及围产儿不良妊娠结局的独立危险因素。高龄孕妇因坐骨、耻骨等相互结合部已基本骨化,形成固定盆腔,自然生产较困难,大多采取剖宫产,另生产时易导致胎儿滞留宫内而引起胎儿窘迫症发生,则明显增加不良妊娠结局发生率^[13];既往有流产史孕妇,其子宫内膜可遭受损害,导致内分泌机制失调,可影响受精卵着床等,增加再次流产发生几率^[14];TCT 检测为 HSIL 或 HCC/ACA,则宫颈高度病变或宫颈癌,其恶病质严重影响母体健康,孕妇治疗时可增加流产的发生,且若经阴道分娩,可引起宫颈撕裂、大出血或感染等,增加母儿不良妊娠结局的发生^[15-16];HPV 是一类 DNA 病毒,其感染能力与类型密切相关^[13]。高危亚型感染能力强,持续感染极易导致孕妇发生癌前病变或宫颈癌,不利于母儿健康,则高危型 HPV 感染孕妇发生不良妊娠结局的风险增加^[17-18];伴妊娠期高血压孕妇,因小血管痉挛导致脏器血流灌注降低,器官缺血缺氧可引发母体子痫,且孕妇胎盘受损,可导致胎儿营养障碍、窘迫或胎盘早剥等^[19];伴妊娠期糖尿病孕妇,机体血糖代谢紊乱,增加先兆子

病发生风险,且可使胎儿体重过大,导致新生儿窒息等发生,另高血糖高渗状态可造成羊水增多及胎膜早破^[20]。因此,TCT检测为HSIL、HCC/ACA及高危型HPV感染的孕妇不良妊娠结局风险明显增加,且高龄、妊娠期高血压及糖尿病亦可增加不良妊娠结局发生风险。

综上所述,对HPV感染孕妇行TCT检测可及早发现宫颈病变,且高危型HPV感染、经TCT检测为高度病变或癌变、高龄及妊娠期合并症等均可增加HPV感染孕妇不良妊娠结局发生风险,临床工作者可据此及早给予防治处理,以促进妊娠结局改善。

参 考 文 献

[1] Kaufman HW, Hillborne LH, Alagia DP. Quality improvement to demonstrate the lack of reliability of the human papillomavirus mRNA Assay to identify women with latent human papillomavirus infections [J]. *Obstet Gynecol*, 2018, 132(3):778-779.

[2] 周静,欧荣英,周美茜,等. HPV感染与不良妊娠结局的关系研究[J]. *预防医学*, 2018, 30(1):12-15.

[3] 陈红球,施晓,钱立勇. 液基薄层细胞学检测技术及传统宫颈细胞涂片在宫颈癌筛查中的临床应用对比研究[J]. *中国性科学*, 2016, 25(10):39-41.

[4] 王丽萍,公小纪,张洁,等. 妊娠期宫颈微小浸润癌治疗探讨[J]. *现代仪器与医疗*, 2017, 21(2):103-104.

[5] Leeman A, Ebisch RMF, Kasius A, et al. Defining hrHPV genotypes in cervical intraepithelial neoplasia by laser capture microdissection supports reflex triage of self-samples using HPV16/18 and FAM19A4/miR124-2 methylation [J]. *Gynecol Oncol*, 2018, 151(2):311-318.

[6] 吴翠霞,张艳红,葛小花,等. 高危型HPV感染与宫颈癌前病变与宫颈癌的相关性研究[J]. *中华医院感染学杂志*, 2016, 26(11):2568-2570.

[7] 尹春花,卢丹,蒋敏,等. 妊娠期人乳头状瘤病毒感染的母婴传播的研究[J]. *实用临床医药杂志*, 2017, 21(23):57-59.

[8] Niyibizi J, Zanré N, Mayrand MH, et al. The association between adverse pregnancy outcomes and maternal human papillomavirus infection: A systematic review protocol [J]. *Syst Rev*, 2017, 6(1):53.

[9] 雷钊环. 120例HPV感染孕产妇妊娠结局临床分析[J]. *西南国防医药*, 2018, 28(4):340-343.

[10] 陶志梅,潘敏,俞美娟,等. 高危型人乳头瘤病毒感染联合液基薄层细胞检测对宫颈癌及宫颈癌前病变筛查与随访的临床意义[J]. *中华医院感染学杂志*, 2017, 27(10):2340-2343.

[11] 段娟,陈龙,范悦玲,等. 妊娠期恶性肿瘤孕产妇和新生儿结局的前瞻性队列研究[J]. *中国循证儿科杂志*, 2017, 12(5):328-332.

[12] 左玲,李顺英,邓亭月. TCT联合高危型HPV检测在社区宫颈癌筛查中的应用价值[J]. *海南医学*, 2016, 27(10):1628-1630.

[13] 唐大欣,朱芳,王珊. 高龄孕妇妊娠结局及其影响因素分析[J]. *海南医学*, 2017, 27(8):1340-1342.

[14] 王雪冰,龙取云. 人工流产和药物流产对再次妊娠发生孕产期并发症的影响[J]. *河北医药*, 2016, 38(22):3440-3442.

[15] 邹红梅,吴玫瑰,赵晖. 妊娠期并发肿瘤对孕妇产结局和新生儿的影响[J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2015, 22(8):897-899.

[16] 杨艳君. 精细化护理模式对足月妊娠合并宫颈癌患者围手术期效果及母婴的影响[J]. *中国肿瘤临床与康复*, 2016, 23(6):763-766.

[17] 王静,袁琳,赵丽春. 孕妇人乳头状瘤病毒感染与新生儿感染相关性调查[J]. *中华医院感染学杂志*, 2015, 25(16):3793-3795.

[18] 张静,范海波,张双婕,等. 南京地区妊娠期妇女高危型人乳头瘤病毒感染率及其对妊娠结局的影响[J]. *标记免疫分析与临床*, 2017, 24(1):37-40.

[19] 李瑜,王光花,曹志娟,等. 妊娠期高血压及子痫前期对妊娠及新生儿结局的影响研究[J]. *中国儿童保健杂志*, 2016, 24(5):458-461.

[20] Sunjaya AP, Sunjaya AF. Diabetes in pregnancy and infant mortality: Link with glycemic control [J]. *Diabetes Metab Syndr*, 2018, 12(6):1031-1037.

(收稿日期:2019-03-20)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2019.12.012

· 妇科与生殖医学 ·

腹腔镜高位宫骶韧带悬吊术联合子宫颈截除术治疗生育期子宫脱垂的疗效及术后性功能状况研究

郭红¹ 沈志娟¹ 覃小敏¹ 李琳¹ 周敏¹ 王丽² 张慧君^{1△}

1 湖北文理学院附属医院(襄阳市中心医院)妇产科,湖北 襄阳 441053

2 湖北文理学院附属医院(襄阳市中心医院)超声科,湖北 襄阳 441053

【摘要】目的 探究生育期子宫脱垂患者进行子宫颈截除术联合腹腔镜高位宫骶韧带悬吊术(HUS)治疗后的疗效。**方法** 选取2017年7月至2017年7月湖北文理学院附属医院诊治的104例生育期子宫脱垂患者作为研究对象。按治疗方式随机分成治疗1组与治疗2组,每组各52例。治疗1组采用HUS+子

【基金项目】 湖北优秀医学学术带头人计划和湖北省卫生计生科研项目(WJ2015MA024);湖北省自然科学基金项目(2017CFB335)

△【通讯作者】 张慧君, E-mail:116498175@qq.com

颈截除术治疗,治疗2组采用HUS治疗。比较两组患者实施不同治疗对治疗效果、并发症、生活质量及性功能的影响。**结果** 治疗1组治疗总有效率(96.15%)相比治疗2组(88.46%)治疗效果显著较高,差异具有统计学意义($\chi^2=4.163, P<0.05$),而在并发症发生率上,显著(1.92%)比治疗2组(9.62%)低,差异具有统计学意义($\chi^2=5.452, P<0.05$);除此以外,在日常生活力量表(ADL)评分上,差异显著较低,差异具有统计学意义($t=24.007, P<0.05$),治疗1组在生活质量评分(QOL)及性功能评分(PISQ-12)上,显著较高,差异具有统计学意义($t=14.792, 14.249, P<0.05$)。**结论** 将HUS+子宫颈截除术治疗应用于生育期子宫脱垂患者时,不仅能降低并发症发生率,增强治疗效果,还能提升生活质量及性功能,此方法值得应用与推广。

【关键词】 腹腔镜高位宫骶韧带悬吊术;子宫颈截除术;生育期子宫脱垂;治疗效果

Curative effect of high uterosacral ligament suspension joint cervical amputation on uterine prolapse patients of child-bearing age and the postoperative sexual activity of patients GUO Hong¹, SHEN Zhijuan¹, QIN Xiaomin¹, LI Lin¹, ZHOU Min¹, WANG Li², ZHANG Huijun^{1△}. 1. Department of Obstetrics and Gynecology, Affiliated Hospital of Hubei University of Arts and Sciences (Xiangyang Central Hospital), Xiangyang, Hubei 441053 China; 2. Department of ultrasound, Affiliated Hospital of Hubei University of Arts and Sciences (Xiangyang Central Hospital), Xiangyang, Hubei 441053 China

【Abstract】 **Objective** To study the curative effect of high uterosacral ligament suspension (HUS) joint cervical amputation on uterine prolapse patients of child-bearing age. **Methods** 104 uterine prolapse patients of child-bearing age treated from July 2016 to July 2017 in the Affiliated Hospital of Hubei University of Arts and Science were selected and randomly assigned to group 1 and group 2, 52 cases in each group. Group 1 was treated with HUS joint cervical amputation and group 2 was treated with HUS. The therapeutic effect, complications, quality of life and sexual activity in the two groups were evaluated. **Results** The total effective rate in group 1 was higher than that in group 2 (96.15% vs. 88.46%), with statistically significant difference ($\chi^2=4.163, P<0.05$); the incidence rate of complications in group 1 was lower than that in group 2 (1.92% vs. 9.62%), with statistically significant difference ($\chi^2=5.452, P<0.05$); the activity of daily living (ADL) scores in group 1 were lower than those in group 2, with statistically significant difference ($t=24.007, P<0.05$); the quality of life (QOL) and sexual function (Pelvic Organ Prolapse/Urinary Incontinence Sexual Questionnaire 12, PISQ-12) scores in group 1 were higher than those in group 2, with statistically significant difference ($t=14.792, 14.249, P<0.05$). **Conclusions** HUS joint cervical amputation can reduce the incidence of complications, and improve the therapeutic effect, quality of life and sexual activity of uterine prolapse patients of child-bearing age, which is worthy of clinical application and promotion.

【Key words】 High uterosacral ligament suspension (HUS); Cervical amputation; Uterine prolapse at child-bearing age; Curative effect

【中图分类号】 R714

【文献标识码】 A

子宫在正常情况下不会下垂,而当韧带、肌肉发生张力降低或者因损伤撕裂时,子宫及其相邻的直肠、膀胱均会发生相应的位置改变^[1-2]。临床将子宫从正常位置沿阴道下降,宫颈达坐骨棘水平以下,甚至脱出于阴道口外定义为子宫脱垂。临床表现为阴道口有物脱出,且小腹下坠隐痛,脱出物会在严重不能回纳;除此以外,还有白带异常,有秽臭甚或出血表现,常伴有尿频、失禁或排尿困难等表现^[3-4]。子宫脱垂还可表现出疼痛症状,主要是由于患者在合并感染时发生红肿溃烂疼痛。引起子宫脱垂的原因主要与分娩损伤、长时间腹压增加、盆底组织发育不良或退行性变等有关。临床在治疗时多以HUS治疗为主,但越来越多的医疗工作者正研究更高效的治疗手段^[5]。本研究采用HUS+子宫颈截除术治疗,为临床治疗方案提供借鉴。

1 对象与方法

1.1 研究对象

本研究选取2017年7月至2017年7月湖北文理学院附属

医院(襄阳市中心医院)诊治的104例生育期子宫脱垂患者作为研究对象。纳入标准^[6]:①资料健全者;②无其他脏器系统病变者;③所有患者均经过临床诊断及检查确诊为子宫脱垂。排除标准^[7-8]:①急性生殖道炎症者;②严重肝肾功能异常者;③宫颈恶性病变者。患者均已签署知情同意书,经过湖北文理学院附属医院(襄阳市中心医院)伦理委员会批准。

1.2 治疗方法

以住院号尾数单双号将其分成治疗1组与治疗2组,每组各52例。进行POP-Q评分及分期,治疗1组中Ⅱ期有28人,Ⅲ期有24人;年龄范围28岁~39岁,年龄(31.82±3.38)岁;治疗2组中Ⅱ期有27人,Ⅲ期有25人,年龄范围27岁~38岁,年龄(31.57±3.33)岁。两组患者基线资料差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

治疗1组:在全麻插管后帮助患者取膀胱截石位,举宫器在外阴、阴道、宫颈采取常规消毒后放置,于脐部作一约1cm的横行切口,腹腔内随后插入10mm套管行CO₂气腹,将腹腔镜置入

其中,再对子宫、附件情况展开观察,着重注意盆腹腔有无粘粘,行10mm、5 mm切口于两侧下腹处,并置入相应规格套管,对双侧输尿管走行进行观察后,将1:20万肾上腺素的生理盐水注射其中。待水分分离间隙后,对腹膜进行电切开,游离宫骶韧带,使用1-0可吸收线对双侧宫骶韧带进行折叠缝合。取出举宫器,检查子宫颈位置,使宫颈距阴道外口约3cm。联合子宫颈切除术,在坐骨棘中点处,缝合宫骶韧带,将宫骶韧带悬吊至宫颈周围环后侧,随后修复其他盆底部位特异性缺陷。治疗2组:采用HUS治疗,手术方法与治疗1组一致。

1.3 观察指标

①术后对其进行POP-Q评分,以评分来判断治疗效果。0度为显效, I度为有效, II度及III度均视为无效,计算总有效率:(显效+有效)/52×100%。②观察并记录两组并发症发生情况,包括出血、排尿困难、尿路感染及下腹坠胀等。③观察并记录两组性功能问卷(PISQ-12)评分,此评分包括情感、生理及性伴侣三个方面,总分为18分,分数越高代表性功能越好。④评估患者ADL、QOL评分。ADL:最高分为56分,>14分为有不同程度的功能低下,分数与生活质量呈反比,分数越高表示生活质量越低。QOL:满分为60分,分数与生活质量呈正比,分数越高表示生活质量越高。

1.4 统计学处理

采用IBM SPSS Statistics22软件对相关数据进行统计分析。计量资料采用t检验,以均数±标准差(Mean±SD)表示;计数资料采用χ²检验,以频数(百分数)[n(%)]表示;P<0.05表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者疗效比较

在总有效率上,治疗1组患者(96.15%)与治疗2组患者相比(88.46%),差异具有统计学意义(P<0.05)。具体结果详见表1。

表1 两组患者疗效比较[n(%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率
治疗1组	52	28(53.85)	22(42.31)	2(3.85)	50(96.15)
治疗2组	52	16(30.77)	30(57.69)	6(11.54)	46(88.46)
χ ² 值		—	—	—	4.163
P值		—	—	—	0.041

2.2 两组患者并发症情况比较

治疗1组患者(1.92%)在并发症发生率上显著比治疗2组患者(9.62%)低,差异具有统计学意义(P<0.05)。具体结果详见表2。

表2 两组患者并发症情况比较[n(%)]

组别	例数	出血	排尿困难	尿路感染	下腹坠胀	发生率
治疗1组	52	0(0.00)	1(1.92)	0(0.00)	0(0.00)	1(1.92)
治疗2组	52	1(1.92)	2(3.85)	1(1.92)	1(1.92)	5(9.62)
χ ² 值		—	—	—	—	5.452
P值		—	—	—	—	0.020

2.3 两组患者ADL、QOL评分对比

两组患者治疗前的ADL、QOL比较差异无统计学意义(P>0.05);治疗后在QOL评分上治疗1组显著较高,差异具有统计学意义(P<0.05),在ADL评分上显著较低,差异具有统计学意义(P<0.05)。具体结果详见表3。

2.4 两组患者PISQ-12评分对比

两组患者治疗前的PISQ-12差异无统计学意义(P>0.05),治疗后在PISQ-12评分上治疗1组患者显著较高,差异具有统计学意义(P<0.05)。具体结果详见表4。

表3 两组患者ADL、QOL评分(Mean±SD)

组别	例数	ADL		QOL	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗1组	52	41.77±4.26	15.85±1.94	22.31±2.53	52.53±5.61
治疗2组	52	41.64±4.45	26.73±2.63	22.48±2.42	38.48±3.93
t值		0.152	24.007	0.350	14.792
P值		0.440	0.000	0.363	0.000

表4 两组患者PISQ-12评分(Mean±SD)

组别	例数	PISQ-12	
		治疗前	治疗后
治疗1组	52	4.25±0.46	16.89±1.53
治疗2组	52	4.16±0.41	12.67±1.49
t值		1.053	14.249
P值		0.147	0.000

3 讨论

子宫脱垂是中老年妇女的常见疾病,50%以上的经产妇均可遭受此病困扰,严重影响患者生活质量^[9-10]。其病因是多方

面的,但确切的患病率及发病因素尚不明确,其发病机制尚不明确,可由多种因素共同形成,其中阴道分娩是导致该病最主要的因素^[11]。

子宫脱垂患者在日常活动时,腹压上升,阴道会有肿物排出,不仅会使阴道壁长期摩擦引起溃疡,易出现继发感染及尿潴留,严重者可发生张力性尿失禁^[12-13]。随着年龄的增大,POP发病率逐年升高,可引起一系列心理问题、社会和卫生问题,但常临床被低估,既往重视少^[14]。HUS治疗是临床针对生育期子宫脱垂患者采取的常用治疗方案,虽然有一定效果,但随后临床发现,该术后部分患者会有持续性的坠胀感,并发症较多,治疗效果不佳。张娅、张娟、李爱华等人研究表示^[15],在常规HUS

的基础上采用子宫颈切除术能有效并发症发生率较多情况,尤其是避免患者出现持续性的坠胀感,能显著提升治疗效果,可将并发症发生率降低至2.00%。本次研究结果表明,治疗1组在治疗总有效率上显著较高,差异具有统计学意义($P < 0.05$),在ADL评分上显著较低,差异具有统计学意义($P < 0.05$),在并发症发生率上显著较低,差异具有统计学意义($P < 0.05$),在PISQ-12、QOL评分上显著较高,差异具有统计学意义($P < 0.05$),高位宫骶韧带悬吊术是目前临床常用手术,具有创伤小、恢复快、视野清晰等特点,可以保持正常阴道生理位置,重新达到坐骨棘水平,在配合子宫颈切除术,不仅能改善临床症状,减少持续性的坠胀感,还能提升性生活。从常规高位宫骶韧带悬吊术术后常出现坠胀感的原因我们发现,引起患者术后发生此情况的原因在于生育期的患者普遍存在子宫颈较长的情况,临床可配合子宫颈切除术,即可减少此情况发生,改善性功能,提升生活质量。

综上所述,生育期子宫脱垂患者在使用HUS+子宫颈切除术治疗时,不仅治疗效果显著,改善性功能,还可减少并发症的产生,提升生活质量,此方法值得临床借鉴推广。

参 考 文 献

[1] 孙之星,朱兰,胡惠英,等.腹腔镜高位宫骶韧带悬吊术联合子宫颈切除术治疗生育期子宫脱垂的长期疗效及性功能评价[J].中华妇产科杂志,2014,49(3):167-171.

[2] 陈晓霞.腹腔镜下子宫颈韧带高位悬吊术治疗子宫脱垂临床效果分析[J].山西医药杂志,2016,45(6):663-665.

[3] 张青冬,汪萍萍.腹腔镜下不同手术方式治疗年轻子宫脱垂患者的有效性和安全性研究[J].海南医学,2016,27(22):3675-3677,3678.

[4] 杨莉.腹腔镜高位骶韧带悬吊术治疗子宫脱垂40例的疗效[J].

江苏医药,2016,42(13):1480-1482.

[5] 李欢,张顺仓.经阴道骶棘韧带悬吊术治疗年轻子宫脱垂疗效观察[J].陕西医学杂志,2017,46(11):1568-1570.

[6] 李继红,张震,郭广林,等.120例子宫脱垂患者的影响因素及临床治疗情况分析[J].中国性科学,2015,24(7):20-22.

[7] Jiajia L, Tovia M, Smith JA, Ashton-Miller et al. In vivo properties of uterine suspensory tissue in pelvic organ prolapse[J]. Journal of Biomechanical Engineering, 2014, 136(2):21016-21016.

[8] Fayyad AM, Siozos CS. Safety and one year outcomes following vaginally assisted laparoscopic uterine sacropexy (VALUES) for advanced uterine prolapse[J]. Neurourology and urodynamics, 2014, 33(3):345-349.

[9] Tsikouras P, Dafopoulos A, Vrachnis N. et al. Uterine prolapse in pregnancy: Risk factors, complications and management [J]. The journal of maternal-fetal, 2014, 27(3):297-302.

[10] 张小红,刘志红,洪莉,等. TGF- β 1、MMP-2、TIMP-2与子宫脱垂发生的相关性[J].中国性科学,2016,25(7):35-38.

[11] 程艳香,陈干涛,杨潇,等. LncRNA在子宫脱垂组织中表达谱的变化[J].中国计划生育和妇产科,2016,8(3):52-57.

[12] 刘华,刘义.育龄子宫脱垂妇女微创高位宫骶韧带悬吊联合宫颈切除术的效果研究[J].重庆医学,2016,45(34):4766-4768,4771.

[13] 田荣.经腹腔镜下腹膜外子宫悬吊术联合子宫颈韧带缩短术治疗子宫脱垂的效果评价[J].实用临床医药杂志,2016,20(11):139-140.

[14] 张岩,柳友清.两种手术方式治疗子宫脱垂的临床分析[J].中国临床保健杂志,2015,18(3):284-286.

[15] 张娅,张娴,李爱华,等.三种阴式手术治疗子宫脱垂的疗效对比[J].中华临床医师杂志(电子版),2015,9(10):199-202.

(收稿日期:2019-01-18)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2019.12.013

· 妇科与生殖医学 ·

不同麻醉方式治疗高危剖宫产妇女的疗效观察

丰陈[△]

南京市溧水区人民医院麻醉科,南京 211200

【摘要】 目的 为了提高高危剖宫产产妇的麻醉效果,探讨和研究应用不同麻醉方式的价值和意义。**方法** 根据随机数字表方法的要求从2018年1月至2019年1月南京市溧水区人民医院接收的120例剖宫产产妇作为研究对象。其中接受腰-硬膜外联合麻醉方式的设为观察组($n = 60$),接受硬膜外麻醉方式的设为对照组($n = 60$),比较不同的麻醉方式疗效差异。**结果** 研究数据表明,观察组和对照组均能取得一定的麻醉效果,但和对照组相比观察组患者各评估指标(阻滞起效时间、最大感觉阻滞时间、最大感觉阻滞平面、感觉阻滞持续时间)以及麻醉效果明显占据优势,两组比较,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 高危产妇的剖宫产术中选择硬膜外麻醉方式,既能够提高麻醉效果,又能够减少术中疼痛,效果显著,值得推广。

【关键词】 剖宫产术;高危产妇;麻醉;效果

【基金项目】 江苏大学临床医学科技发展中心项目资助(JLY20180218)

[△]**【通讯作者】** 丰陈, E-mail: 1046285644@qq.com

Observation on the anesthesia effect of different anesthesia ways on high-risk cesarean section FENGChen[△]. Department of Anesthesiology, Lishui District People's Hospital, Nanjing 211200, Jiangsu, China

【Abstract】 Objective To improve the anesthesia effect of high-risk cesarean section, and to explore and study the value and significance of different anesthesia ways. **Methods** According to the requirements of the random number table method, 120 cases of cesarean section were selected from January 2016 to January 2017 and grouped into the control group (epidural anesthesia) and the observation group (lumbar-epidural anesthesia), 60 cases in each group. The anesthesia effect of different anesthesia ways was compared. **Results** There was a certain degree of anesthesia in both groups, but the indicators (delayed onset time, the maximum sensory block time, the maximum sensory block, sensory block duration) and anesthesia effect in the observation group was significantly superior to those in the control group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). **Conclusions** Epidural anesthesia is of remarkable effect in high-risk cesarean section, which can not only improve the anesthesia effect, but also reduce the intraoperative pain, thusly worthy of promotion.

【Key words】 Cesarean section; High-risk puerpera; Anesthesia; Effect

【中图分类号】 R714 **【文献标识码】** A

剖宫产手术目前已经在临床得到推广和普及,其较高的安全性和较短的手术时间得到广大医患的普遍认可,在临床的应用率越来越高,其对麻醉的要求也随之提高^[1-2]。剖宫产术不仅要求有较快的麻醉诱导,而且要能够让患者在术中保持较好的肌肉松弛,最大限度的保证术中母婴安全^[3]。高危剖宫产产妇是现阶段我国产妇或围产儿死亡的主要原因,适时终止妊娠是常用的治疗手段,而适宜的麻醉方式则是保证产妇病情稳定,手术成功的关键^[4]。为了提高高危剖宫产产妇的麻醉效果,南京市溧水区人民医院对2018年1月至2019年1月接诊的120例高危剖宫产产妇分别采取不同的麻醉方式,取得了一定的研究结果。

1 对象与方法

1.1 研究对象

根据随机数字表方法对2018年1月至2019年1月来我院行剖宫产产妇中挑选120例作为研究对象,并对其进行分组。其中接受腰-硬膜外联合麻醉方式的设为观察组($n = 60$),接受硬膜外麻醉方式的设为对照组($n = 60$),入组产妇均满足中华医学会产科分会最新拟定的高危剖宫产诊断标准且并行剖宫产手术。研究通过南京市溧水区人民医院伦理委员会讨论且患者及家属对此次研究表示理解并签订知情同意书。

1.2 治疗方法

对照组产妇在术中麻醉方式选择硬膜外麻醉,具体为:体位选择侧卧位,应用18号硬膜外穿刺针从腰间隙进行穿刺,向头方向置管3 cm ~ 4 cm,从硬膜外注射2%利多卡因注射液(5 mL/支 国药准字 H14023559 晋城海斯制药有限公司)3 mL,观察5分钟内是否出现脊麻表现,如果无则继续给予2%利多卡因注射液6 mL ~ 10 mL注射,直至出现脊麻表现。调整患者术中体位,保持麻醉平面在T6平面以下,对于术中平均动脉压低于常规15%的患者要及时给予盐酸麻黄碱注射液(30 mg/支 国药准字 H21022142 东北制药集团沈阳第一制药有限公司)15 mg 静脉推注。而观察组患者术中则选择腰-硬膜外联合麻醉方式,具体为:术前0.5小时给予硫酸阿托品注射液(1 mg/支 国药准字 H41021256 遂成药业股份有限公司)0.5 mg + 咪达唑

仑注射液(5 mg/支 国药准字 H10980025 江苏恩华药业股份有限公司)10 mg 肌肉注射,进入到手术室后给予乳酸格林液静脉滴注。体位选择侧卧位并保持头高脚低状态,穿刺间隙选择腰2-3间隙或者腰3-4间隙,穿刺针选择26G/16G,当硬膜外穿刺针进至硬膜外腔并有脑脊液流出时将腰麻针刺入至蛛网膜下腔并给予麻醉药物注入,注入0.75%盐酸布比卡因注射液(5 mL/支 国药准字 H37022107 山东华鲁制药有限公司)0.8 mL ~ 1.8 mL,且每间隔50分钟从硬膜外给予0.75%盐酸罗哌卡因注射液(10 mL/支 国药准字 H20050325 广东华润顺峰药业有限公司)5 mL注射。手术完成后取出穿刺针,同时将直接为3.0 cm左右的导管留置于头侧,将麻醉平面控制在T6平面以下。

1.3 观察指标^[5]

详细记录观察组和对照组患者各评估指标(阻滞起效时间、最大感觉阻滞时间、最大感觉阻滞平面、感觉阻滞持续时间)并应用统计学软件比较其差异。

麻醉效果分为3个级别,其中优是指肌肉松弛效果好,术中配合度高;良是指术中肌肉较紧,能够保证手术进行;差是指患者肌肉处于紧张状态,无法开展手术。

1.4 统计学处理

采用SPSS17.0软件对相关数据进行统计分析。计量资料采用 t 检验,以均数 \pm 标准差($Mean \pm SD$)表示;计数资料采用 χ^2 检验,以频数(百分数)[$n(\%)$]表示; $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 观察组产妇和对照组产妇各评估指标对比

观察组产妇年龄范围21岁~35岁,年龄(34.6 ± 6.5)岁;怀孕时间范围35周~41周,怀孕时间(37.5 ± 2.5)周;首次和再次分娩产妇分别为32例和28例。对照组产妇年龄范围20岁~36岁,年龄(34.5 ± 6.4)岁;怀孕时间范围36周~40周,怀孕时间(37.4 ± 2.4)周;其中首次和再次分娩产妇分别为31例和29例。对照组和试验产妇一般资料(年龄、怀孕时间、分娩次数等)比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。本研究具有可比

性。

研究数据表明,观察组产妇和对照组产妇均能取得一定的麻醉效果,但和对照组产妇相比观察组产妇患者各评估指标(阻滞起效时间、最大感觉阻滞时间、最大感觉阻滞平面、感觉阻滞持续时间)明显占据优势,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见表1。

表1 两组产妇各评估指标对比 (Mean ± SD)

组别	例数	阻滞起效时间(min)	最大感觉阻滞时间(min)	最大感觉阻滞平面(T)	感觉阻滞持续时间(min)
观察组	60	14.22 ± 4.16	21.65 ± 1.72	9.52 ± 3.13	281.56 ± 14.35
对照组	60	17.24 ± 4.76	26.96 ± 1.96	6.73 ± 3.87	237.89 ± 14.75
t 值		2.660	11.338	3.121	11.815
P 值		0.010	0.000	0.003	0.000

表2 两组产妇麻醉效果对比分析[n(%)]

组别	例数	优	良	差	总优良率
观察组	60	48(80.00)	10(16.67)	2(3.33)	58(96.67)
对照组	60	24(40.00)	24(40.00)	12(20.00)	48(80.00)
χ ² 值		—	—	—	8.086
P 值		—	—	—	0.004

3 讨论

近年来随着我国医疗水平的提高,产科中剖宫产手术的临床应用水平逐年提高,目前已成为挽救高危产妇、围产儿生命的重要手段^[6-7]。虽然剖宫产手术具有较高的临床应用价值,但是其在临床的实际应用中存在一定的风险性,包括术中出血、术后血栓形成、再次妊娠形成前置胎盘、再次妊娠子宫破裂等,同时临床研究发现,剖宫产新生儿的抵抗力和阴道产新生儿相比其抵抗力有所降低,容易出现呼吸系统疾病和弱势^[8-9]。这就要求在术前必须正确评估产妇病情并完善相关辅助检查,明确产妇是否能够耐受手术,既往是否有药物过敏史,胎儿发育情况等^[10]。

剖宫产是近年来临床常用的手术方式,其麻醉方式很多,但各有利弊^[11]。全身麻醉虽然能够取得一定的麻醉效果,但是术中麻醉药用量较大,容易引发新生儿神经系统毒性,限制了其在剖宫产中的应用^[12]。硬膜外麻醉和腰-硬膜外联合麻醉是目前临床上常用的剖宫产麻醉方法。硬膜外麻醉是指硬膜外间隙的阻滞麻醉,麻醉师将局麻药注入硬膜外腔,起到阻滞脊神经根的作用,暂时导致其所支配区域麻痹。根据手术的需要,可选择高位、中位、低位以及脊管进行阻滞麻醉。硬膜外麻醉是临床公认的安全有效的麻醉方法,其镇痛效果可靠,分娩时产妇可以参与全程,可进食水,有助于分娩过程的进行。但是由于产妇的个体差异等原因,部分患者的镇痛效果不理想,而且其存在麻醉诱导时间和有效镇痛时间较长、阻滞效果差的缺点,导致产妇在术中容易出现自觉疼痛,影响手术顺利进行。腰硬联合麻醉师硬膜外麻醉和蛛网膜下腔麻醉联合应用的一种麻醉方法,具有起效快,效果确切的优势,此外,联合麻醉的麻醉时间不受限制,局麻药用量小,药物中毒发生率,便于术后硬膜外镇痛,因此在临床工作中具有明显的优势。黄金波等对180

2.2 观察组和对照组产妇麻醉效果对比分析

研究表明,观察组产妇和对照组产妇均能取得一定的麻醉效果,但和对照组相比观察组产妇患者麻醉效果明显占据优势,两组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见表2。

例长进行研究,结果发现联合麻醉的产妇宫缩时疼痛VAS评分明显降低。

此次研究显示,观察组和对照组均能取得一定的麻醉效果,但和对照组相比观察组患者各评估指标(阻滞起效时间、最大感觉阻滞时间、最大感觉阻滞平面、感觉阻滞持续时间)以及麻醉效果明显占据优势($P < 0.05$),这说明腰硬联合麻醉在高危产妇剖宫产术中具有一定的应用价值,也和绝大多数研究报道相一致^[13]。腰硬联合麻醉具有硬膜外麻醉和腰麻的优点,术中神经阻滞效果完全,能够明显减轻术中产妇的疼痛,而且由于放置了硬膜外导管,方便术中临时增加局麻药,和其他麻醉方式相比其蛛网膜下腔用药量明显减少,有利于减少各种不良事件的发生^[14-15]。

总之,将硬膜外麻醉方式应用于高危产妇的剖宫产术中,能够起到较好的麻醉效果,减少产妇术中疼痛,效果显著,值得推广。

参 考 文 献

- [1] 梁永新,古妙宁,王世端,等.右美托咪定和丙泊酚用于硬膜外麻醉下妇科手术患者镇静的比较[J].临床麻醉学杂志,2011,27(4):376-378.
- [2] Shen MK, Wu ZF, Zhu AB, et al. Remifentanyl for labour analgesia: A double-blinded, randomised controlled trial of maternal and neonatal effects of patient-controlled analgesia versus [J]. Infusion. Anaesth-Sthesia, 2013, 68(3):236-244.
- [3] 芦相玉,王宏涛,王世端,等.比较右美托咪定、丙泊酚、咪达唑仑辅助硬膜外麻醉镇静的效果[J].中国新药与临床杂志,2011,30(11):873-877.
- [4] 艾长良,陈晓芳,范学峰.咪达唑仑、丙泊酚、右美托咪定辅助硬膜外麻醉的镇静效果比较[J].当代医学,2015,21(3):129-130.
- [5] Marwah R, Hassan S, Carvalho JC, et al. Remifentanyl versus fentanyl for intravenous patient-controlled labour analgesia: an observational study[J]. Can J Anaesth, 2012, 59(3):246-254.
- [6] 王亮.右美托咪定和丙泊酚用于硬膜外麻醉下妇科手术患者的镇静效果比较研究[J].中国现代医生,2014,52(21):64-66.
- [7] 孙延波.腰硬联合麻醉与硬膜外麻醉用于剖宫产临床比较研究[J].中国实用医药,2012,7(2):10-11.
- [8] Ismail MT, Hassanin MZ. Neuraxial analgesia versus intravenous

remifentanyl for pain relief in early labor in nulliparous women[J]. Arch Gynecol Obstet, 2012, 286(6):1375-1381.

[9] 李云祥, 殷朝新, 揭红英. 剖宫产术中腰硬联合麻醉与硬膜外麻醉的对比研究[J]. 中国实用医药, 2012, 7(2):29-32.

[10] 张秀珍, 李彦杰. 剖宫产术中腰硬联合麻醉与硬膜外麻醉的比较[J]. 中国社区医师(医学专业), 2012, 14(2):7-8.

[11] 夏松云, 许笑彬, 张兰梅, 等. 腰硬联合麻醉与硬膜外麻醉剖宫产术对子宫收缩的影响[J]. 中国临床医生, 2011, 39(9):36-37.

[12] Shen MK, Wu ZF, Zhu AB, et al. Remifentanyl for labour analgesia: A double-blinded, randomised controlled trial of maternal and neonatal effects of patient-controlled analgesia versus continuous infusion[J].

Anaesthesia, 2013, 68(3):236-244.

[13] 吕建新. 腰硬联合麻醉与硬膜外麻醉在子宫切除术中麻醉效果观察[J]. 河北医药, 2010, 32(19):11-12.

[14] 王月秀. 浅谈腰硬联合麻醉在剖宫产术中的应用[J]. 当代医学, 2012, 18(15):94-98.

[15] Schwarz GL, Volmanen P, Albrechtsen S, et al. Remifentanyl target-controlled infusion during second stage labour in high-risk parturients: A case series[J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2013, 57(6):802-808.

(收稿日期:2019-06-28)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2019.12.014

• 妇科与生殖医学 •

补肾祛瘀汤联合孕三烯酮对子宫内膜异位症伴不孕症患者腹腔镜术后疗效及妊娠率的影响

王秀贤^{1△} 王素贤² 许永芳¹ 孟红霞¹ 吕淑娴¹ 王胜敬¹

1 邢台县中心医院妇产科, 河北 邢台 054001

2 邢台县中心医院超声科, 河北 邢台 054001

【摘要】 目的 研究补肾祛瘀汤联合孕三烯酮对子宫内膜异位症伴不孕症患者腹腔镜术后的疗效及妊娠率的影响。方法 选取2014年2月至2017年1月在该县中心医院诊治的120例子宫内膜异位症伴不孕症患者作为研究对象, 将其随机分为对照组和观察组, 每组60例患者。观察组患者在对照组患者治疗的基础上联合补肾祛瘀汤, 治疗6个月经周期。对照组患者行腹腔镜手术治疗, 术后予以孕三烯酮治疗, 治疗6个月经周期。检测两组患者血清促卵泡刺激素(FSH)、雌二醇(E₂)、促黄体生成素(LH)水平, 观察记录症状缓解情况、复发情况、妊娠情况和不良反应发生情况。**结果** 观察组患者治疗总有效率(98.3%)显著高于对照组患者(83.3%), 其差异具有统计学意义($P < 0.05$); 观察组患者复发率(1.7%)显著低于对照组患者(15.0%), 其差异具有统计学意义($P < 0.05$)。观察组患者2年妊娠率(68.3%)高于对照组患者(43.3%), 其差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后, 两组患者FSH、LH和E₂水平均有所降低, 观察组患者各项指标水平均低于对照组患者, 其差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。对照组患者不良反应发生率(33.3%)高于观察组患者(15.0%), 其差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 对子宫内膜异位症伴不孕症患者实施腹腔镜手术, 术后给予补肾祛瘀汤联合孕三烯酮治疗, 能够有效调节患者性激素水平, 缓解各种症状, 降低复发率, 提高2年妊娠率, 并且不良反应较少。

【关键词】 子宫内膜异位症; 不孕症; 补肾祛瘀汤; 孕三烯酮; 腹腔镜手术

Effect of Bushen Quyu Decoction combined with gestrinone on the curative effect and pregnancy rate of infertile patients with endometriosis after laparoscopic surgery WANG Xiuxian^{1△}, WANG Suxian², XU Yongfang¹, MENG Hongxia¹, LYU Shuxian¹, WANG Shengjing¹. 1. Department of Gynecology and Obstetrics, Central Hospital of Xingtai County, Xingtai 054001, Hebei, China; 2. Ultrasound Department, Central Hospital of Xingtai County, Xingtai 054001, Hebei, China

【Abstract】 Objective To study the effect of Bushen Quyu Decoction combined with gestrinone on the efficacy and pregnancy rate of infertile patients with endometriosis after laparoscopic surgery. **Methods** 120 infertile patients with endometriosis treated in Xingtai Central Hospital from February 2014 to January 2017 were randomly divided into control group and observation group with 60 patients in each group. The patients in the observation

【基金项目】 河北省邢台市科技支撑计划项目(2017ZC173)

△【通讯作者】 王秀贤, E-mail: xiuxian_wang@126.com

group were treated with Bushen Quyu Decoction on the basis of the treatment of the control group for 6-month menstrual cycle. The patients in the control group received laparoscopic surgery and gestrinone after operation for 6-month menstrual cycle. Serum levels of follicle stimulating hormone (FSH), estradiol (E₂) and luteinizing hormone (LH) were measured in the two groups. Symptom relief, recurrence, pregnancy and adverse reactions were observed and recorded. **Results** The total effective rate in the observation group (98.33%) was significantly higher than that in the control group (83.3%), with statistically significant difference (P<0.05). The recurrence rate in the observation group (1.7%) was lower than that in the control group (15.0%), with statistically significant difference (P<0.05). The 2-year pregnancy rate in the observation group (68.3%) was higher than that in the control group (43.3%), with statistically significant difference (P<0.05). After treatment, the levels of FSH, LH and E₂ decreased in the two groups, and those in the observation group were lower than those in the control group, with statistically significant differences (all P<0.05). The incidence of adverse reactions in the control group (33.33%) was higher than that of the observation group (15.0%), with statistically significant difference (P<0.05). **Conclusions** Bushen Quyu Decoction joint with gestrinone can effectively regulate the level of sex hormones, alleviate symptoms, reduce recurrence rate and improve the 2-year pregnancy rate of infertile patients with endometriosis after laparoscopic surgery, with few adverse reactions.

【Key words】 Endometriosis; Infertility; Bushen Quyu Decoction; Gestrinone; Laparoscopy

【中图分类号】 R714 **【文献标识码】** A

子宫内膜异位症是妇科常见疾病,患者由于雌激素水平明显变化,引起月经异常、痛经等表现^[1];同时,由于异位的内膜组织容易侵犯卵巢组织,这不仅影响卵巢功能,还会影响子宫、输卵管位置,使生殖系统粘连,故患者经常伴有不孕症。这不仅影响患者的身心健康,也降低了患者的生活质量^[2]。有关文献报道^[3],30%~50%的子宫内膜异位症患者伴有不孕症,而35%的不孕症患者患有子宫内膜异位症,两者相互影响、密切相关。近年来,腹腔镜手术已经成为治疗子宫内膜异位症的金标准,而且术后结合药物加强治疗也逐渐成为共识。中医治疗不孕经验丰富,认为肾虚血瘀是其主要病机,治疗以补肾化瘀为主。本研究对我院诊治的子宫内膜异位症患者采用腹腔镜手术结合补肾祛瘀汤与孕三烯酮进行治疗,观察疗效及对妊娠率的影响。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2014年2月至2017年1月邢台县中心医院诊治的120例子宫内膜异位症伴不孕症患者为研究对象,其年龄范围22岁~41岁,年龄(28.65±6.23)岁。纳入标准:①符合子宫内膜异位症的诊断标准^[4]。有痛经、月经紊乱、盆腔包块等症状或体征;血清CA125>35U/ml;腹腔镜手术后病理确诊为子宫内膜异位症。②符合不孕症的诊断标准^[5]。正常性生活1年以上,未采取任何避孕措施,输卵管畅通而未怀孕,且配偶精液相关检查无异常。③中医辨证为肾虚血瘀证^[6]。主证:经期不定,经来腹痛;次证:月经量少,血稀色暗,阴部空坠,头晕失眠,性欲减退,形体消瘦,潮热盗汗,腰膝酸软,口干舌燥;舌脉象:舌黯淡,舌苔薄白,脉沉细。④无腹腔镜手术禁忌证。排除标准:①严重心肝肾功能不全。②合并输卵管、卵巢器质病变。③既往有腹部手术史。④合并恶性肿瘤者。⑤近4周内有关激素类药物应用史。⑥因配偶原因所致的不孕症。本研究报经邢台县中心医院医学伦理委员会审核批准,所有患者及家属均已签署知情同意书。

1.2 研究方法

本研究采用实验对照方法。将120例患者随机分为观察组和对照组,每组60例患者。观察组60例患者:年龄范围22岁~41岁,年龄(28.74±6.22)岁,不孕年限(3.25±0.90)年;美国生育协会修正分期^[5](r-AFS):I期17例,II期23例,III期11例,IV期9例;盆腔腹膜异位症17例,卵巢子宫内膜异位囊肿22例,输卵管伞端黏连21例,体质量指数(22.49±2.55)kg/m²。对照组60例患者:年龄范围21岁~40岁,年龄(28.25±6.30)岁,不孕年限(3.22±0.87)年;美国生育协会修正分期^[5](r-AFS):I期18例,II期21例,III期13例,IV期8例;盆腔腹膜异位症18例,卵巢子宫内膜异位囊肿22例,输卵管伞端黏连20例,体质量指数(22.60±2.59)kg/m²。比较两组患者年龄、不孕时间、分期、病型等一般病历资料,其差异均无统计学意义(均P>0.05),具有可比性。

1.3 治疗方法

两组患者均在月经结束后7d行腹腔镜手术治疗,消除病灶,松懈盆腔黏连,恢复正常解剖关系。盆腔腹膜异位症患者,予以烧灼及切除术;卵巢子宫内膜异位囊肿患者,给予囊肿剔除术,输卵管伞端黏连患者,给予黏连松懈术,术中检查输卵管通畅情况,术后注射透明质酸7.5mL防止黏连,并常规抗感染处理。

观察组患者在对照组患者治疗基础上联合补肾祛瘀汤治疗,药方:黄精15g,何首乌15g,山药12g,淫羊藿12g,熟地黄10g,川芎10g,菟丝子10g,陈皮10g,牡丹皮10g,紫河车10g,鹿角片10g。补肾祛瘀汤由邢台县中心医院煎药室煎制,400mL/剂,1剂/d,分早、晚餐后服用,月经期停药,连续治疗6个月经周期。对照组患者给予孕三烯酮片(华润紫竹药化有限公司,生产批号:201501232)2.5mg/次,口服,2次/周,术后月经来潮第1天开始服药,每次服用均在相同时间点,连续治疗6个月经周期。两组患者治疗结束后,定期复查并开始试孕,随访至2017年6月。

1.4 观察指标

观察指标共有3项:①治疗后症状改善情况、复发情况、妊娠情况,计算复发率和妊娠率。②治疗前后性激素变化,包括促卵泡刺激素(FSH)、雌二醇(E₂)、促黄体生成素(LH)。③药物不良反应发生情况。

1.5 疗效评定标准

根据《中药新药临床研究指导原则》^[7]评定治疗效果:①完全缓解:患者痛经、月经不调等临床症状消失,囊肿及包块消失,或成功受孕;②缓解:患者症状消失,囊肿或包块明显缩小;③无效:患者随访期间复发,包块增大,囊肿存在超过2个月。总有效率=(完全缓解+部分缓解)/例数×100%。

1.6 统计学处理

采用SPSS 21.0软件对相关数据进行统计分析。计量资料以均数±标准差(Mean±SD)表示,采用t检验;计数资料以频数(百分数)[n(%)]表示,采用χ²检验。P<0.05表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者症状缓解和复发情况比较

观察组患者症状缓解总有效率(98.3%)显著高于对照组患者(83.3%),其差异具有统计学意义(P<0.05);观察组患者复发率(1.7%)显著低于对照组患者(15.0%),其差异具有统计学意义(P<0.05)。具体结果详见表1。

2.2 两组患者2年妊娠率比较

观察组患者2年妊娠率(68.3%)高于对照组患者(43.3%),其差异具有统计学意义(P<0.05)。具体结果详见表2。

表1 两组患者症状缓解有效率和复发率比较[n(%)]

组别	例数	完全缓解	部分缓解	无效	总有效率	复发率
观察组	60	45(75.0)	14(23.3)	1(1.7)	59(98.3)	1(1.7)
对照组	60	29(48.3)	21(35.0)	10(6.7)	50(83.3)	9(15.0)
χ ² 值		—	—	—	8.107	6.982
P值		—	—	—	0.004	0.008

2.3 两组患者性激素水平比较

治疗前,两组患者FSH、LH和E₂水平比较,其差异均无统计学意义(均P>0.05);治疗后,两组患者FSH、LH和E₂水平均有所降低,观察组患者性激素水平低于对照组患者,其差异均具有统计学意义(均P<0.05)。具体结果详见表3。

表2 两组患者2年妊娠率比较[n(%)]

组别	例数	受孕	流产	未孕	妊娠率
观察组	60	41(68.3)	1(1.7)	18(30.0)	41(68.3)
对照组	60	26(43.3)	4(6.7)	30(50.0)	26(43.3)
χ ² 值		—	—	—	7.604
P值		—	—	—	0.006

2.4 两组患者不良反应发生情况比较

对照组不良反应发生率(33.3%)高于观察组患者(15.0%),其差异具有统计学意义(P<0.05)。具体结果详见表4。

表3 两组患者性激素水平比较(Mean±SD)

组别	例数	时间	FSH(U/L)	LH(U/L)	E ₂ (ng/L)
对照组	60	治疗前	5.71±1.47	6.77±1.55	185.26±42.65
		治疗后	3.92±1.42 ^a	4.26±1.33 ^a	122.54±35.26 ^a
观察组	60	治疗前	5.66±1.52	6.75±1.53	182.63±41.33
		治疗后	2.47±1.22 ^b	2.55±1.13 ^b	98.45±20.19 ^b

注:标有“^a”项表示,与本组治疗前比较,P<0.05;标有“^b”项表示,与治疗对照组比较,P<0.05

表4 两组患者不良反应发生情况的比较[n(%)]

组别	例数	阴道出血	转氨酶升高	潮热	痤疮	其他	不良反应发生
观察组	60	1(1.7)	7(11.7)	1(1.7)	0(0)	0(0)	9(15.0)
对照组	60	5(8.3)	6(10.0)	3(5.0)	4(6.7)	2(3.3)	20(33.3)
χ ² 值		—	—	—	—	—	5.502
P值		—	—	—	—	—	0.019

3 讨论

近年来,子宫内膜异位症的发病率逐年升高。国内临床研究显示^[8],30%~50%的患者伴发不孕症。目前,子宫内膜异位症导致不孕的发病机制还不明确,认为其可能与卵巢功能异常、盆腔结构改变、子宫内膜容受性改变等因素有关^[9]。子宫内膜异位症合并不孕症的首选治疗方案是腹腔镜手术治疗,其

目的是切除病灶并恢复正常的解剖结构。Surrey ES^[10]的meta分析结果显示,腹腔镜手术能够提高患者术后妊娠率和活产率,但无法完全恢复患者的生育能力,患者尽早手术并给予足够的时间(12个月以上)有利于术后自然妊娠。孕三烯酮是甾酮类衍生物^[11],不仅具有雌孕激素功效,还具有抗性激素功效,能够有效抑制患者体内性激素的产生与分泌,应用于腹腔镜术后患

者,能够抑制消除手术未清除的微小病灶,从而预防复发和提高妊娠率^[12]。

中医认为,子宫内膜异位症合并不孕症的主要病机是肾虚血瘀^[13],患者冲任受损,胞宫藏泻失调,经血外溢成为离经之血,蓄积于胞宫外,形成瘀血,长此以往血瘀不通,引发盆腔痛、痛经、结节等症状^[14]。瘀血的发生与肾虚、寒凝、气滞和痰湿等因素密切相关,其中肾虚最为常见。肾在女性正常生殖活动中起主导作用,主要是控制肾-天葵-冲任-胞宫轴的功能稳定^[15]。当患者肾阳不足时,则导致阴寒内盛,而冲任虚寒,血失温煦;且胞宫瘀血凝滞,加重肾虚,肾虚血瘀是本病的病因病机,其中肾虚是本,血瘀是标^[16],治法以补肾活血、调经助孕为主,本次采用补肾祛瘀汤。方中黄精健脾益肾、补气养阴。何首乌有养血滋阴、补肝肾的功效,现代药理研究显示^[17];何首乌会引起肝功能损害,本研究中患者转氨酶升高较为多见,停药后可以自行缓解;山药健脾益肾,含有丰富的黏蛋白、皂苷,有很强的滋补作用;淫羊藿是补肾益精之要药;熟地黄补血滋阴、益精填髓,与川芎活血止痛、行气开郁搭配,可以治疗月经不调^[18];陈皮理气健脾;菟丝子、牡丹皮补肝益肾、活血化瘀;紫河车补气益精;鹿角片可以补肾阳、益精血、行血消肿^[19]。

本研究表明,治疗后两组患者 FSH、LH 和 E₂ 水平均有所降低,观察组患者各项指标水平均低于对照组患者(均 $P < 0.05$),这说明中西医结合治疗降低性激素水平的作用更为明显。观察组患者症状缓解率明显优于对照组患者,复发率低于对照组患者,此与文献报道^[20]结果一致。这说明采用本方案治疗子宫内膜异位症效果值得肯定,这是因为补肾祛瘀汤能够从根本上纠正患者病理状态,从而提高了疗效。观察组患者 2 年妊娠率也明显高于对照组患者,这可能是随着术后时间的增长,患者卵巢功能逐渐降低,增加了子宫内膜异位症复发的风险,也降低了妊娠率。通过中药治疗,调节患者气血状态,提高了患者妊娠率。也有研究^[21]称,中药治疗可能与调节患者免疫功能有关,这为今后研究提供了方向。

综上所述,对子宫内膜异位症伴不孕症患者实施腹腔镜手术,术后给予补肾祛瘀汤联合孕三烯酮治疗,能够有效调节患者性激素水平,缓解各种症状,降低疾病复发率,提高 2 年妊娠率,并且不良反应较少,值得临床推广应用。

参 考 文 献

[1] 何丽霞,陈正勤,李曼,等.腹腔镜联合药物治疗子宫内膜异位症伴不孕症患者的疗效分析[J].吉林医学,2017,38(10):1833-1835.

[2] Rossi AC, Prefumo F. The effects of surgery for endometriosis on pregnancy outcomes following in vitro fertilization and embryo transfer: A systematic review and meta-analysis[J]. Arch Gynecol Obstet, 2016,

294(3):647-655.

[3] 倪志林.腹腔镜联合药物治疗子宫内膜异位症合并不孕症效果分析[J].深圳中西医结合杂志,2017,27(2):106-107.

[4] 乐杰,谢幸.妇产科学[M].7版.北京:人民卫生出版社,2008:331.

[5] 郎景和.子宫内膜异位症的诊治指南[J].中华妇产科杂志,2015,50(3):161-169.

[6] 张玉珍.中医妇科学[M].北京:中国中医药出版社,2002:121-124.

[7] 中华人民共和国卫生部.中药新药临床研究指导原则[M].北京:中国医药科技出版社,2002:239-240.

[8] Hamdan M, Dunselman G, Li TC, et al. The impact of endometrioma on IVF/ICSI outcomes: A systematic review and meta-analysis[J]. Hum Reprod Update, 2015, 21(6):809-825.

[9] 徐献丽,时燕萍.中医治疗子宫内膜异位症性不孕症[J].长春中医药大学学报,2015,31(4):741-743.

[10] Surrey ES. Endometriosis-related infertility: The role of the assisted reproductive technologies[J]. Biomed Res Int, 2015:482959.

[11] 曹瑞勤.腹腔镜手术联合孕三烯酮治疗子宫内膜异位症伴不孕症的疗效及其对卵巢功能的影响[J].广西医学,2014,36(3):318-321.

[12] 郭森,齐素云,牛高丽,等.补肾祛瘀汤联合去氧孕烯炔雌醇片治疗腹腔镜术后子宫内膜异位症不孕 48 例[J].中医研究,2013,26(8):26-28.

[13] 司守娜,柳书勤.腹腔镜手术联合药物治疗子宫内膜异位症伴不孕临床疗效分析[J].中国妇幼保健,2012,27(24):3805-3807.

[14] 于敏,张宝文,陈晓云,等.补肾祛瘀汤对子宫内膜异位症大鼠治疗的机制研究[J].中国医科大学学报,2012,41(5):427-430.

[15] 张琴芬,郑瑛.散结镇痛胶囊对子宫内膜异位症伴不孕症患者腹腔镜术后妊娠率及复发率的影响[J].中华中医药学刊,2009,27(4):886-887.

[16] 黄坚英.腹腔镜联合孕三烯酮治疗子宫内膜异位症合并不孕症有效性探讨[J].临床医学,2017,37(6):102-104.

[17] 赵成元,喻琳麟,王华.腹腔镜联合中药定坤丹治疗子宫内膜异位症性不孕症的临床疗效分析[J].中国妇幼保健,2016,31(4):796-798.

[18] 刘昕媛,谭丽.补肾祛瘀汤治疗 PCOS 患者的疗效及对激素水平的影响[J].中药材,2016,39(4):911-913.

[19] 莫颖茵,陈道明,谭桂云,等.宫腹腔镜手术联合中医综合疗法治疗女性不孕症的效果[J].广东医学,2016,37(S1):230-232.

[20] 宋景艳,孙振高,王爱娟,等.中药复方改善子宫内膜异位症相关性不孕症妊娠率的系统评价[J].世界中西医结合杂志,2017,12(1):18-22.

[21] 陈霞.腹腔镜术后不同治疗方法对子宫内膜异位症伴不孕患者妊娠率的影响[J].现代诊断与治疗,2015,26(4):869-870.

(收稿日期:2019-02-18)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2019.12.015

• 妇科与生殖医学 •

补肾促排卵汤联合克罗米芬治疗多囊综合征不孕症的临床疗效研究

赵敏英^{1△} 何茹² 何韦川² 刘盼¹ 吴伟红³

1 石家庄市第一医院生殖医学科,石家庄 050011

2 河北省第七人民医院产二科,河北 定州 073000

3 定州市妇幼保健院产科,河北 定州 073000

【摘要】 目的 观察补肾促排卵汤联合克罗米芬对多囊卵巢综合征不孕症的疗效。方法 选取2016年1月至2017年12月石家庄市第一医院诊治的130例PCOS不孕症患者作为研究对象。将这130例患者分为两组,每组65例。对照组为克罗米芬单纯治疗,观察组在对照组治疗基础上加服补肾促排卵汤。3个月经周期为1个疗程,共1个疗程。观察临床治疗效果及对性激素和卵巢血流动力学的影响。结果 观察组妊娠率和排卵率明显高于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$),两组患者治疗后基础激素水平比较,观察组LH/FSH低于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$),两组T水平及E2水平两组差异具有统计学意义($P < 0.05$),观察组优势卵泡直径、子宫内膜厚度和PSV水平明显高于对照组,而PI和RI明显低于对照组,差异均具有统计学意义(均 $P < 0.01$),观察组总有效率为75.3%,高于对照组的46.15%,差异具有统计学意义($P < 0.05$),两组患者均未发生明显的不良反应。结论 补肾促排卵汤联合克罗米芬治疗多囊卵巢综合征不孕症临床疗效理想,不良反应轻微,值得临床推广。

【关键词】 补肾促排卵汤;克罗米芬;多囊卵巢综合征;不孕症

Clinical efficacy of Bushen Cupailuan Decoction combined with clomiphene in the treatment of infertility caused by polycystic ovary syndrome ZHAO Minying^{1△}, HE Ru², HE Weichuan², LIU Pan¹, WU Weihong³.

1. Department of Reproductive Medicine, Shijiazhuang First Hospital, Shijiazhuang 050011, Hebei, China; 2. No. 2 Department of Obstetrics, Hebei Seventh People's Hospital, Dingzhou 073000, Hebei, China; 3. Department of Obstetrics, Dingzhou Maternal and Child Health Care Hospital, Dingzhou 073000, Hebei, China

【Abstract】 Objective To observe the clinical effect of Bushen Cupailuan Decoction (BSCPLD) combined with clomiphene on the infertility caused by polycystic ovary syndrome (PCOS). **Methods** A total of 130 infertility patients with PCOS in Shijiazhuang First Hospital from January 2016 to December 2017 were selected and divided into 2 groups, each group of 65 cases. The control group was treated with clomiphene. The observation group was treated with BSCPLD on the basis of the control group. Both groups were treated for 3 menstrual cycles as a course of treatment. The treatment effect and the impact on the sex hormone and ovarian hemodynamics were recorded.

Results The pregnancy rate and the ovulation rate in the observation group were higher than those of the control group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). The LH/FSH level in the observation group was lower than that in the control group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). There were statistically significant differences between the two groups in T and E2 level ($P < 0.05$). The follicle diameter, endometrial thickness and PSV level in observation group were significantly higher than those in the control group, while PI and RI were significantly lower than those in the control group, all with statistically significant differences (all $P < 0.01$). The total effective rate in the observation group (75.3%) was higher than that in the control group (46.15%), with statistically significant difference ($P < 0.05$). No significant adverse reactions occurred in either group.

Conclusions BSCPLD combined with clomiphene are of ideal clinical effect in the treatment of infertility caused by PCOS with mild adverse reactions, which is worthy of clinical promotion.

【Key words】 Bushen Cupailuan Decoction (BSCPLD); Clomiphene; Polycystic ovary syndrome (PCOS); Infertility

【中图分类号】 R714

【文献标识码】 A

【基金项目】河北省石家庄市科学技术研究与发展计划项目(161462523)

△【通讯作者】赵敏英,E-mail:719964109@qq.com

不孕症是妇产科工作中的常见病和多发病,其中因排卵障碍导致不孕占不孕症的20%~40%^[1-2]。在排卵性障碍疾病中,多囊卵巢综合征(polycystic ovarian syndrome,PCOS)是最常见的原因之一,目前,PCOS导致的排卵功能障碍西医治疗多采用化学药物进行促排卵治疗^[3-4]。然而西医治疗PCOS患者妊娠成功率并没有明显提升,还会造成副作用如卵巢过度刺激综合征,限制了其在临床上的应用^[5]。祖国传统医学认为肾虚血瘀型是PCOS不孕症的主要症型,采用辨证施治,且疗效肯定^[6]。但中医治疗起效缓慢,不少临床研究结合中西医各自优势用于治疗PCOS不孕症,且疗效明显增加,不良反应减少^[7]。国医大师夏植成教授提出了补肾调周法,其中补肾促排卵汤在临床上广泛运用,该方通过补肾,进而促使排卵,重建月经周期^[8]。本研究采用克罗米芬联合补肾促排卵汤治疗PCOS不孕症65例,临床效果较好。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2016年1月至2017年12月石家庄市第一医院诊治的130例PCOS不孕症患者作为研究对象。根据研究对象意愿,将研究对象按照数字表随机分为观察组和对照组,每组各65例。西医诊断标准:目前全球推荐的“鹿特丹专家会议”所制定的标准^[9]。中医诊断符合《中医妇科学》中有关闭经、不孕症的诊断标准^[10]。纳入标准:①符合中西医诊断标准;②配偶外生殖器正常,勃起功能正常,精液常规正常,免疫指标正常;③夫妻性生活正常。排除标准:①其他原因导致的不孕症,②不符合研究纳入标准,未按要求进行治疗的。本研究经石家庄市第一医院伦理委员会批准,患者均签署知情同意书。

1.2 治疗方法

对照组患者于月经或黄体酮撤退性出血的第5天开始口服克罗米芬50 mg/d~100 mg/d,连服5d,第10天开始阴道B超监测子宫内膜和卵泡发育,当PCOS不孕症患者最大卵泡的平均直径≥14mm时对尿黄体生成素(LH)进行监测,当出现尿LH峰或至少有1个卵泡直径≥18mm时,肌肉注射人绒毛膜促性腺激素(hCG)5000U~10000U,指导患者同房。观察组在对照组基础上加服用补肾促排卵汤,组成为山萸肉6g,鹿角片10g,川断、熟地黄、菟丝子、炒当归、山药、赤白芍、丹皮、红花各6g,五灵脂12g,于月经第五日开始服原方去五灵脂、红花、鹿角片,加枸杞子15g、女贞子10g,优势卵泡直径长至18mm时服原方加三棱15g、莪术15g,每日1剂,早晚各煎服1次,3个月经周期为1个疗程,进行为期1个疗程的治疗。

1.3 观察指标

1.3.1 相关指标观测 月经周期第11天~第12天行经阴道B型超声监测优势卵泡大小、数目、子宫内膜厚度及卵巢血流动力学,其中卵巢血流动力学包括搏动指数(PI)、阻力指数(RI)、

最大血流速度(PV)。

1.3.2 放射免疫法测定 雌二醇(E2)、LH、FSH水平采用放射免疫法进行测定。血HCG测定在排卵2周后进行,阳性者为妊娠;排卵后30d后再行彩超检测,成功妊娠的判定标准为:彩超显示孕囊和胎心搏动。计算排卵率、妊娠率,记录治疗期间不良反应。

1.4 疗效判定

以《多囊卵巢综合征的诊断专家共识》^[11]和《新编中医妇科学》^[12]中相关标准,临床疗效判断如下:治愈:患者月经周期、经期规律,并且月经色和量无异常,或者自然怀孕;有效:治疗后患者虽未妊娠,月经周期经期不稳定,但月经色质、量较治疗前有所改善;无效:患者月经周期经期不规律,月经色质、量无明显改善。总有效率=(治愈例数+有效例数)/总例数×100%。

1.5 统计学处理

采用SPSS20.0软件对相关数据进行统计分析。计量资料采用t检验,以均数±标准差(Mean±SD)表示;计数资料采用χ²检验,以频数(百分数)[n(%)]表示;等级资料采用秩和检验;P<0.05表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基线资料比较

两组患者年龄范围21岁~35岁,年龄(25.48±3.54)岁,病程范围1年~7年,病程(3.44±1.94)年。其中观察组年龄(24.48±3.24)岁,病程(3.42±1.46)年,对照组年龄(26.44±3.66)岁,病程(3.46±1.96)年,两组病程和年龄差异无统计学意义(P>0.05),具有可比性。

2.2 两组患者妊娠情况比较

比较两组患者治疗后妊娠率和排卵率,结果表明观察组患者妊娠率和排卵率明显高于对照组患者,差异具有统计学意义(P<0.05),而早期流产和多胎妊娠发生率,两组患者比较,差异无统计学意义(P>0.05)。具体结果详见表1。

表1 两组患者妊娠情况比较[n(%)]

组别	例数	排卵	妊娠	早期流产	多胎妊娠
观察组	65	58(89.23)	25(38.46)	2(8.00)	3(12.00)
对照组	65	41(63.07)	14(21.53)	1(7.14)	2(14.28)
χ ² 值		12.2418	4.4322	0.0093	0.0419
P值		0.0000	0.0353	0.9232	0.8377

2.3 两组患者治疗后性激素水平对比

两组患者治疗后基础激素水平比较,观察组患者LH/FSH低于对照组患者,差异具有统计学意义(P<0.05),两组LH、T水平及E2水平两组患者差异无统计学意义(P>0.05)。具体结果详见表2。

表2 两组治疗后基础性激素水平(Mean±SD)

组别	例数	LH(mIU/mL)	FSH(mIU/mL)	LH/FSH(倍)	T(ng/mL)	E2(pg/mL)
观察组	65	6.46±11.93	8.46±2.93	0.76±0.12	0.89±0.13	52.62±34.05
对照组	65	9.56±12.47	6.56±2.47	1.46±0.65	0.88±0.25	62.87±28.47
t值		1.4482	3.9973	8.5381	0.2861	1.8619
P值		0.1500	0.0001	0.0000	0.7752	0.0649

2.4 两组患者优势卵泡直径、子宫内膜厚度及血流动力学
观察组患者优势卵泡直径、子宫内膜厚度和PSV水平明显

高于对照组患者,而PI和RI明显低于对照组患者,差异具有统计学意义($P < 0.01$)。具体结果详见表3。

表3 两组优势卵泡直径、子宫内膜厚度及血流动力学比较($Mean \pm SD$)

组别	例数	优势卵泡直径(mm)	子宫内膜厚度(mm)	PI	RI	PSV(cm/s)
观察组	65	20.74 ± 4.52	13.83 ± 1.83	2.02 ± 0.78	0.85 ± 0.16	13.75 ± 6.45
对照组	65	16.36 ± 2.95	9.72 ± 1.68	2.62 ± 0.94	0.69 ± 0.14	10.56 ± 4.74
<i>t</i> 值		6.5424	13.3386	4.9603	6.0675	3.2131
<i>P</i> 值		0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0017

2.5 两组患者临床疗程比较

观察组患者总有效率为75.3%,高于对照组的46.15%,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见表4。

表4 两组患者临床治疗效果比较[n(%)]

组别	例数	治愈	有效	无效	总有效率
观察组	65	(26.15)	(49.23)	(24.62)	49(75.38)
对照组	65	(12.31)	(33.85)	(53.85)	30(46.15)
$Z\chi^2$ 值				2.2914	11.6481
<i>P</i> 值				0.3453	0.0006

2.6 两组患者不良反应情况

两组患者均未发生明显的不良反应。

3 讨论

PCOS 主要病因为内分泌失调导致排卵障碍,但具体发病机制目前尚未清楚,诸多研究认为多囊卵巢综合征诱发因素包括生活方式混乱和饮食结构不合理等^[13]。西药克罗米芬是目前治疗多囊卵巢综合征不孕症的常用药物,用于促排卵治疗,但该药物可使患者子宫内膜厚度变薄,于胚胎着床不利,使受孕率降低^[14]。在祖国传统医学中,虽无PCOS的相关专门记载,但是多将PCOS归属于“闭经”“崩漏”“不孕”等疾病范畴,中医理论认为PCOS的发生与肾、肝、脾脏的功能失常密切相关,肾为先天之本,且是五脏六腑之本,机体五脏功能失调终责之于肾,无论是脾虚,或是肝郁气滞,瘦疲等病证形成多与肾虚有着密切关系,虽疾病症候兼夹多见,疾病证型亦时常演变,但PCOS发病机制仍以脾肾阳虚、痰湿阻滞胞宫等证为主^[15-16]。故对该病的治疗应以补肾健脾治其本,化痰祛瘀利湿治其标。本研究结果显示,采用补肾促排卵的观察组排卵率、妊娠率明显高于单纯西药治疗对照组,两组患者治疗后血清基础激素水平比较,观察组LH/FSH低于对照组,改善了PCOS内分泌状态。两组治疗后优势卵泡直径、子宫内膜厚度和子宫卵巢血流动力学均有明显改善,其中观察组治疗后改善更为明显,本研究提示补肾促排卵汤联合克罗米芬治疗PCOS不孕效果更加明显,克罗米芬促进排卵,再结合中药通过改善患者体质和调节机体内环境,有利于提高患者妊娠率。研究显示^[17],患者内分泌环境与多囊卵巢综合征不孕密切相关,故本研究通过性激素水平反映病情改善情况,补肾促排卵汤有助于改善患者性激素水平及子宫卵巢供血,从而有利于子宫内膜的生长发育,为患者受孕提供良好的宫内环境。补肾促排卵汤,来源于“中药人工周期”法,相关的研究显示,作用于患者的下丘脑可能是补肾

促排卵汤的作用机制,现代药理学研究结果证实补肾促排卵汤中药物,具有类激素样的作用,可在一定程度上促进下丘脑-垂体-卵巢轴分泌功能,降低LH/FSH比值及血清T的水平,从而促进排卵^[18-19]。补肾促排卵汤中山茱萸、鹿角片、川断、熟地黄、菟丝子滋阴补肾阳,以补肾阳为主,以适应疾病这一时期重阴必阳的动态变化和阳长的需要,其中鹿角片一药,既能助阳,又能提高或促进患者基础体温高温相变化,当归、赤芍、红花、五灵脂活血化瘀,可促进以气血活动为基础的排卵、且促进血分中重阴必阳的转化,山药则具有健脾补肾、温阳祛湿之功效,当优势卵泡直径长至18mm时在原方基础上加三棱、莪术能够加强破血行气、活血化瘀之功,因此诸药合用,共同体现了对本病补肾健脾,化痰祛瘀利湿的治疗原则。同时中西医结合的治疗方案并未出现明显的不良反应,表明联合应用可保证安全的前提下提高临床治疗效果。

综上所述,克罗米芬联合补肾促排卵汤物治疗PCOS不孕症疗效确切,诱导排卵,改善性激素水平,促进卵泡生长发育,无明显不良反应,具有潜在的临床推广价值。

参 考 文 献

- [1] Janitz AE, Peck JD, Craig LTB. Racial/ethnic differences in the utilization of infertility services: A focus on american indian/alaska natives[J]. Maternal & Child Health Journal, 2017, 107(3): 1-9.
- [2] Yucebilgin MS, Terek MC, Ozsaran A, et al. Effect of chemotherapy on primordial follicular reserve of rat: An animal model of premature ovarian failure and infertility. [J]. Australian & New Zealand Journal of Obstetrics & Gynaecology, 2015, 44(1): 6-9.
- [3] Giampaolino P, De RN, Della CL, et al. Operative transvaginal hydro-laparoscopy improve ovulation rate after clomiphene failure in polycystic ovary syndrome. [J]. Gynecological Endocrinology, 2017, 34(1): 1-4.
- [4] 王燕. 来曲唑与尿促性素在多囊卵巢综合征不孕患者促排卵中的应用[J]. 医学研究杂志, 2017, 46(8): 160-163.
- [5] He D, Jiang F. Meta-analysis of letrozole versus clomiphene citrate in polycystic ovary syndrome [J]. Reproductive biomedicine online, 2011, 23(1): 91-96.
- [6] 高新源, 陈旭花. 益肾活血丸改善肾虚血瘀型PCOS患者子宫内膜容受性的临床观察[J]. 山西中医, 2018, 34(5): 15-18.
- [7] 梁海莹, 聂荣军, 周雪勤. 中西医结合治疗多囊卵巢综合征不孕的临床疗效[J]. 临床合理用药杂志, 2018(3): 92-93.
- [8] 杨碧莹. 加减补肾促排卵汤治疗肾虚血瘀型排卵障碍性不孕症的疗效探讨[J]. 临床医药文献电子杂志, 2016, 3(52): 10431-10432.

[9] 乔杰,李蓉,李莉,等.多囊卵巢综合征流行病学研究[J].中国实用妇科与产科杂志,2013,29(11):849-852.

[10] 肖承棕.中医妇科学[M].北京:学苑出版社,2004:75-80.

[11] 郁琦.多囊卵巢综合征诊治标准专家共识[J].中国实用妇科与产科杂志,2007,23(6):474-474.

[12] 张玉珍.新编中医妇科学[M].北京:人民军医出版社,2001.308-313.

[13] Pan ML,Chen LR,Tsao HM, et al. Polycystic ovarian syndrome and the risk of subsequent primary ovarian insufficiency: A nationwide population-based study [J]. Menopause-the Journal of the North American Menopause Society,2017,24(7):803-809.

[14] El-Khayat W,Abdel Moety G,Al Mohammady M, et al. A randomized controlled trial of clomifene citrate, metformin, and pioglitazone versus letrozole, metformin, and pioglitazone for clomifene - citrate - resistant polycystic ovary syndrome[J]. International Journal of Gynaecology & Obstetrics,2016,132(2):206-209.

[15] 吴小玲,王小红.促排卵汤联合氯米芬治疗多囊卵巢综合征排卵障碍临床研究[J].亚太传统医药,2016,12(12):130-131.

[16] 史梅莹,丁永芬,程玲.温阳祛痰法治疗肾虚痰凝型多囊卵巢综合征的临床体会[J].河北中医药学报,2018,33(2):24-25,43.

[17] 赵阳春,吕玲,胡灵芝,等.补肾疏肝汤联合氯米芬治疗多囊卵巢综合征不孕症的临床观察[J].中国中医药科技,2015,22(6):707-708.

[18] 杜汴兴,于喜乐.补肾促排卵颗粒剂对高雄激素所致抑孕小鼠促排卵的影响[J].中医研究,2012,25(10):64-67.

[19] 郭银华,谈勇,邹奕洁.补肾促排卵汤对多囊卵巢综合征模型大鼠卵巢形态及性激素的影响[J].中国比较医学杂志,2016,26(12):27-31.

(收稿日期:2019-06-19)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2019.12.016

· 妇科与生殖医学 ·

腹腔镜辅助阴式次全子宫切除术对中年子宫肌瘤患者术后康复及性功能的影响

廖丽川 聂小芬[△]

重庆市开州区人民医院妇科 405400

【摘要】 目的 探讨腹腔镜辅助阴式次全子宫切除术治疗中年子宫肌瘤的临床效果。方法 选择2016年11月至2018年10月重庆市开州区人民医院诊治的122例中年子宫肌瘤患者为研究对象。按照手术方式将其分为观察组与对照组,每组61例患者。观察组患者行腹腔镜辅助阴式次全子宫切除术,对照组患者行经阴道全子宫切除术。比较两组患者的手术指标、术后康复情况、术后不同时间段疼痛(VAS评分)情况、并发症发生率,随访至术后3个月,比较两组患者性功能(BISF-W评分)。结果 ①手术指标:两组患者肌瘤清除数目比较,其差异无统计学意义($P>0.05$);观察组患者术中出血量、手术用时均优于对照组患者(均 $P<0.05$)。②术后康复:观察组患者术后首次排气时间、下床活动时间、住院时间均短于对照组患者(均 $P<0.05$)。③疼痛:术后两组患者VAS评分均呈下降趋势,且观察组患者下降幅度大于对照组患者,其差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$)。④并发症:观察组患者术后并发症总发生率(3.3%,2/61)低于对照组患者(14.8%,9/61),其差异具有统计学意义($P<0.05$)。⑤性功能:手术前,两组患者BISF-W各维度评分比较,其差异均无统计学意义(均 $P>0.05$);手术后3个月,观察组患者各维度评分均高于对照组患者,其差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$)。结论 腹腔镜辅助阴式次全子宫切除术治疗子宫肌瘤,更具有微创优势,且术后疼痛轻、并发症少,有利于患者早期康复,对改善中年患者性功能亦有积极作用。

【关键词】 中年子宫肌瘤;腹腔镜辅助阴式次全子宫切除术;术后康复;疼痛;并发症;性功能

Effect of laparoscopic assisted vaginal subtotal hysterectomy on the postoperative rehabilitation and sexual function in patients with middle-aged uterine fibroids LIAO Lichuan, NIE Xiaofen[△]. Department of Gynecology, People's Hospital of Kaizhou District, Chongqing 405400, China

【Abstract】 Objective To evaluate the clinical value of laparoscopic assisted vaginal subtotal hysterectomy for middle-aged uterine fibroids patients. **Methods** 122 cases of middle-aged uterine fibroids patients in our hospital from November 2016 to October 2018 were divided into observation group and control group, 61 cases in each group. The control group underwent transvaginal hysterectomy, and the observation group underwent laparoscopic assisted vaginal subtotal hysterectomy. The surgical indexes, postoperative rehabilitation, postoperative pain (VAS

[△]【通讯作者】聂小芬,E-mail:1165773942@qq.com

score), and complication rate were compared between the two groups. All the patients were followed up for 3 months after surgery and the BISF-W scores were compared between the two groups. **Results** ① Surgical index: there was no significant difference in the number of fibroids clearing between the two groups (all $P > 0.05$). The amount of intraoperative blood loss and operation time in the observation group was better than that in the control group (all $P < 0.05$). ② Postoperative rehabilitation: in observation group, the first exhaust time, the time of getting out of bed, and the hospital stay were shorter than those of the control group (all $P < 0.05$). ③ Pain: the VAS scores of the two groups showed a downward trend, and more significant decrease was found in the observation group than that of the control group (all $P < 0.05$); ④ Complications: the total incidence of postoperative complications in the observation group (3.3%, 2/61) was lower than that in the control group (14.8%, 9/61) ($P < 0.05$); ⑤ Sexual function: there were no significant differences in the scores of BISF-W between the two groups before operation (all $P > 0.05$) and the scores of each dimension in the observation group were higher than those in the control group at 3 months after operation (all $P < 0.05$). **Conclusions** Laparoscopic assisted vaginal subtotal hysterectomy for uterine fibroids is minimally invasive, with less postoperative pain and less complications, which is beneficial to early rehabilitation of patients and has a positive effect on improving the sexual function of middle-aged patients.

【Key words】 Middle-aged uterine fibroids patients; Laparoscopic assisted vaginal subtotal hysterectomy; Postoperative rehabilitation; Pain; Complications; Sexual function

【中图分类号】 R714 **【文献标识码】** A

子宫肌瘤是女性生殖系统常见的良性肿瘤疾病,近年来发病率有明显增长趋势,严重影响广大女性的身心健康和生质量。目前,经阴道全子宫切除术是临床治疗子宫肌瘤的重要术式之一,但是,经过长期临床实践发现,该术式手术视野狭窄且不清楚,术者需要极其熟悉会阴部各解剖结构毗邻关系和变异情况,对其操作技术要求相对较高,进而限制了其在临床中的广泛应用^[1-2]。随着腔镜外科技术的发展和完善,腹腔镜辅助下经阴道全子宫切除术逐渐应用于临床,且研究结果显示,经腹腔镜探查盆腹腔,可以确保手术视野清晰、开阔,便于术者辨认解剖结构,有利于手术操作和减少不必要损伤,手术效果得到临床普遍认可与支持^[3-4]。同时,临床发现,全子宫切除术可以对患者性功能产生一定影响,而中年女性患者对性生活质量尚有较高要求,故改善中年子宫肌瘤患者术后性功能,已经成为妇科和性科学研究的重点课题之一^[5]。相关研究进一步显示,次全子宫切除术不切除宫颈,不仅可以保留子宫部分生理功能,亦可以对患者心理起到一定安慰作用,故是子宫肌瘤患者术后性功能的独立保护因素,对改善患者术后性生活质量具有积极意义^[6]。因此,本研究选取我院122例中年子宫肌瘤患者,分组探讨腹腔镜辅助阴式次全子宫切除术的临床效果,现将有关情况报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2016年11月至2018年10月重庆市开州区人民医院诊治的122例中年子宫肌瘤患者为研究对象。纳入标准:①符合子宫肌瘤诊断标准^[7],经手术病理确诊;②年龄范围30岁~59岁;③无手术禁忌证;④已婚妇女且无生育要求;⑤认知和沟通能力正常,无精神疾病;⑥知情同意参与本研究。排除标准:①子宫肌瘤生长于宫颈位置;②存在生殖系统其他病变;③肝、肾功能不全,或合并严重心脑血管疾病;④合并严重免疫系统或血液系统疾病;⑤合并子宫颈或子宫内膜恶性病变。年龄范围32岁~58岁,年龄(44.76 ± 4.17)岁;病程范围9个月~4

年,病程(2.00 ± 0.41)年;肌瘤生长位置:浆膜下27例,阔韧带29例,肌壁间31例,黏膜下30例,其他5例;肌瘤直径范围3cm~7cm,肌瘤直径(5.10 ± 0.25)cm;分娩次数:1次41例,2次44例;3次及以上37例。

1.2 研究方法

本研究采用实验对照方法。按照不同手术方式,将122例中年子宫肌瘤患者分为观察组与对照组,每组61例患者。观察组患者行腹腔镜辅助阴式次全子宫切除术,对照组患者行经阴道全子宫切除术。本研究已经重庆市开州区人民医院伦理委员会批准实施。

1.3 手术方法

1.3.1 观察组手术方法 观察组患者行腹腔镜辅助阴式次全子宫切除术:气管插管全麻,取膀胱截石位,以气腹针穿刺腹腔,建立CO₂人工气腹,压力维持在10~15 mmHg;脐上缘做一1cm小切口,插入10 mm Trocar后放置腹腔镜,建立观察孔,再于双侧髂前上棘内约4 cm位置分别做0.5 cm小切口,插入5 mm Trocar后放置手术操作器械,建立操作孔;经阴道将子宫推向腹腔,双极电凝离断可能对手术产生干扰的组织,如输卵管峡部、子宫圆韧带和卵巢固有韧带等,采用金属钛夹阻断双侧子宫动静脉血流,转阴道手术;将阴道前穹隆处黏膜横行剪开,膀胱上推入盆腔,缓慢牵出子宫体,对于子宫肌瘤较大无法牵出者,可先剔除肌瘤再牵出子宫体;缝扎子宫两侧动静脉,切除子宫体后缝扎止血,确认止血完善,复位宫颈,缝合盆腔腹膜、阴道黏膜和手术创口,术毕。

1.3.2 对照组手术方法 对照组患者行经阴道全子宫切除术:取平卧位,行硬膜外联合蛛网膜下腔麻醉联合麻醉,改膀胱截石位,两侧小阴唇固定于外侧皮肤;将阴道前后壁缓慢牵开,宫颈以钳夹持,充分暴露子宫颈;阴道黏膜注入比例为1:1的肾上腺素生理盐水,扩张阴道;宫颈予以环形切开,分离膀胱宫颈间隙和直肠宫颈间隙;将膀胱宫颈韧带、宫骶韧带和主韧带离断,膀胱子宫反折腹膜予以钝性分离,并对膜中血管予以细致处理,切断圆韧带、卵巢和输卵管固有韧带;完整剥离子宫后取出,检查

确认无出血及残留,缝合切口,术毕。

表1 两组患者基线资料比较[Mean ± SD / n(%)]

基线资料	观察组 (n=61)	对照组 (n=61)	t/χ ² 值	P值
年龄(岁)	44.36 ± 4.07	45.15 ± 4.26	1.047	0.297
病程(年)	1.98 ± 0.43	2.02 ± 0.39	0.538	0.592
肌瘤生长位置			0.437	0.979
浆膜下	13(21.3)	14(23.0)		
阔韧带	15(24.6)	14(23.0)		
肌壁间	16(26.2)	15(24.6)		
黏膜下	14(23.0)	16(26.2)		
其他	3(4.9)	2(3.3)		
肌瘤直径(cm)	5.11 ± 0.24	5.08 ± 0.26	0.662	0.509
分娩次数			0.005	0.996
1次	21(34.4)	20(32.8)		
2次	21(34.4)	23(37.7)		
3次及以上	19(31.1)	18(29.5)		

1.4 观察指标

观察指标包括以下5项:①手术指标。记录比较两组患者肌瘤清除数目、术中出血量和手术用时。②术后康复。记录比较两组患者术后首次排气时间、下床活动时间和住院时间。③并发症。统计比较两组患者术后膀胱损伤、输尿管损伤、尿潴留等发生率。④疼痛。采用视觉模拟评分法(visual analogue scale, VAS)评估两组患者术后6h、术后12h和术后24h疼痛情况,分值0~10分,评分越高表示疼痛越明显^[8]。⑤性功能。于术前和术后3个月,采用国际女性性功能评估量表(BISF-W)从性欲、性心理、性高潮、性行为异常4个维度评估两组患者性功能,评分越高表示性功能越好^[9]。

1.5 统计学处理

采用SPSS 25.0软件对相关数据进行统计处理。计量资料以均数 ± 标准差(Mean ± SD)表示,采用t检验,术后不同时间点VAS评分采用重复测量方差分析;计数资料以频数(百分比)[n(%)]表示,采用χ²检验。P < 0.05表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者手术指标比较

两组患者肌瘤清除数目比较,其差异无统计学意义(P >

0.05);观察组患者术中出血量、手术用时均少于对照组患者,其差异均具有统计学意义(均P < 0.05),具有可比性。具体结果详见表2。

表2 两组患者手术指标比较(Mean ± SD)

组别	例数	肌瘤清除 数目(个)	术中出血量 (mL)	手术用时 (min)
观察组	61	4.36 ± 1.02	85.74 ± 22.35	59.32 ± 10.45
对照组	61	4.41 ± 1.04	117.63 ± 31.77	78.61 ± 14.58
t值		0.268	6.412	8.399
P值		0.789	<0.001	<0.001

2.2 两组患者术后康复情况比较

观察组患者术后首次排气时间、下床活动时间、住院时间均短于对照组患者,其差异均具有统计学意义(均P < 0.05)。具体结果详见表3。

表3 两组患者术后康复情况比较(Mean ± SD)

组别	例数	首次排气时间(h)	下床活动时间(h)	住院时间(d)
观察组	61	17.51 ± 2.33	21.62 ± 3.42	4.84 ± 1.21
对照组	61	23.14 ± 3.57	29.36 ± 5.29	6.02 ± 1.48
t值		10.315	9.597	4.281
P值		<0.001	<0.001	<0.001

2.3 两组患者疼痛比较

术后两组患者VAS评分均呈下降趋势,且观察组下降幅度大于对照组,其差异具有统计学意义(P < 0.05);两组患者VAS评分组间、不同时间点、组间·不同时间点交互作用相比,其差异均具有统计学意义(均P < 0.001)。具体结果详见表4。

2.4 两组患者并发症比较

观察组患者术后并发症总发生率(3.3%)低于对照组患者(14.8%),其差异具有统计学意义(P < 0.05)。具体结果详见表5。

2.5 两组患者性功能比较

手术前,两组患者BISF-W各维度评分比较,其差异均无统计学意义(均P > 0.05);术后3个月,观察组患者各维度评分均高于对照组患者(均P < 0.05)。具体结果详见表6。

表4 两组患者术后不同时间段VAS评分比较(分,Mean ± SD)

组别	例数	术前	术后6h	术后12h	术后24h
观察组	61	6.10 ± 1.64	2.12 ± 0.63	1.64 ± 0.25	1.59 ± 0.19
对照组	61	6.03 ± 1.71	2.98 ± 0.89	2.03 ± 0.31	1.83 ± 0.21
组间			F = 10.181, P < 0.001		
不同时间段			F = 12.406, P < 0.001		
组间·不同时间段			F = 9.188, P < 0.001		

表5 两组患者术后并发症发生率比较[n(%)]

组别	例数	膀胱损伤	输尿管损伤	尿潴留	其他	总发生
观察组	61	0(0)	0(0)	2(3.3)	0(0)	2(3.3)
对照组	61	2(3.3)	1(1.6)	4(6.6)	2(3.3)	9(14.8)
χ^2 值		—	—	—	—	4.896
P值		—	—	—	—	0.027

表6 两组患者手术前和术后3个月BISF-W评分比较(分, Mean ± SD)

组别	例数	性欲		性心理		性高潮		性行为异常	
		手术前	术后3个月	手术前	术后3个月	手术前	术后3个月	手术前	术后3个月
观察组	61	132.25 ± 14.22	163.29 ± 18.34	141.59 ± 11.47	158.93 ± 17.62	129.58 ± 11.43	158.23 ± 17.26	145.32 ± 15.21	167.25 ± 19.36
对照组	61	133.48 ± 13.67	152.33 ± 16.58	140.62 ± 12.61	151.24 ± 15.45	131.44 ± 10.56	150.42 ± 16.84	144.85 ± 16.37	159.64 ± 14.52
t值		0.487	3.462	0.444	2.563	0.934	2.530	0.164	2.456
P值		0.627	0.001	0.658	0.012	0.352	0.013	0.870	0.016

3 讨论

子宫肌瘤是妇科常见病与多发病。流行病学调查结果显示,2011年我国子宫肌瘤患病率已达11.21%,且近年来受饮食、环境和生活方式等因素影响,发病率仍呈不断上升趋势,并以中年女性为高发群体,成为威胁女性身心健康的重要疾病之一^[10-11]。目前,子宫全切术是临床治疗无生育要求中年子宫肌瘤患者的重要手段,但传统开腹手术创伤大、并发症多,且术后恢复慢,逐渐被经阴道全子宫切除术等微创术式所代替^[12]。

与传统开腹手术相比,经阴道全子宫切除术不侵入腹部,经阴道以最小切口打开腹膜,对机体损伤小,且无瘢痕遗留,在子宫肌瘤外科治疗中得以广泛应用。但该术式亦存在局限性,如手术操作空间有限,术中处理子宫附件难度相对较大,对术者操作技术要求亦相对较高,导致其临床应用受到一定限制^[13]。近年来,随着国内医疗水平的提升和腹腔镜技术的迅速发展,腹腔镜辅助下经阴道全子宫切除术已经应用于子宫肌瘤治疗^[14]。临床发现,腹腔镜辅助下进行手术,可以获得开阔视野,便于辨认解剖结构,有利于降低手术难度,且可以清晰观察盆腔重要组织及宫角组织、腹膜中血管,有利于减少手术损伤,提高手术安全性^[15-16]。同时,腹腔镜辅助下能够尽可能保护韧带及其周围组织免受损伤,有利于减轻术后疼痛,对早期下床活动、促进康复亦有积极作用。

对于子宫切除范围的选择,目前仍然存在较大争议,虽然临床普遍认为全子宫切除术可以彻底根治子宫肌瘤,但也有研究指出,次全子宫切除术亦可以达到与全子宫切除术相当的手术效果,且其保留了子宫颈,对机体损伤相对更小^[17-18]。本研究试对此进行比较,结果显示,两组患者肌瘤清除数目相同,但观察组患者术中出血量、手术时间、疼痛、并发症发生率和术后康复情况均优于对照组患者(均 $P < 0.05$)。可见,腹腔镜辅助阴式次全子宫切除术在治疗效果方面,与经阴道全子宫切除术相当,但该术式更具有微创优势,有利于减少术中出血,缩短手术时间,且可以进一步减少手术对机体造成的损伤,有利于减轻术后疼痛、降低相关并发症发生风险,故术后机体功能恢复更快。

性功能是影响患者生活质量的重要因素之一。有关研究指出,全子宫切除术对盆腔血管、韧带和神经均有不同程度损

伤,术后恢复相对较慢,且可能导致术后激素分泌异常,进而影响性欲和性生活质量^[19-20]。而次全子宫切除术对机体损伤更小,有利于术后各项指标早期恢复,且宫颈保留对患者心理起到一定安慰作用,避免了子宫全切引发的焦虑、抑郁等负性情绪和心境障碍,对改善其性过程主观感受具有积极意义。此外,也有研究显示,宫颈在性过程中具有一定生理意义,具体表现为宫颈反复摩擦、挤压可以增加局部神经兴奋性,促进宫颈黏液分泌,有利于增加阴道湿润度,同时可以促进子宫反射性收缩,刺激盆腔产生快感^[21]。本研究中,随访至术后3个月,观察组患者BISF-W各维度评分均高于对照组患者(均 $P < 0.05$),这提示腹腔镜辅助阴式次全子宫切除术有利于改善中年子宫肌瘤患者术后性功能,分析其原因可能在于,宫颈保留使手术对患者生理、心理影响有所降低,进而有利于从主客观方面改善术后性功能。

综上所述,腹腔镜辅助阴式次全子宫切除术治疗子宫肌瘤,更具有微创优势,且术后疼痛轻、并发症少,有利于患者早期康复,对改善中年患者性功能亦有积极作用。但是,本研究未进行大样本量分析探讨,且观察随访时间相对较短,可能会造成研究结果具有一定偏倚性。未来仍然需要扩大样本量、延长随访时间继续进行深入研究分析,以期为腹腔镜辅助阴式次全子宫切除术治疗中年患者子宫肌瘤可行性提供更多的临床依据。

参 考 文 献

- [1] Toub DB. A new paradigm for uterine fibroid treatment: Transcervical, intrauterine sonography-guided radiofrequency ablation of uterine fibroids with the sonata system[J]. Curr Obstet Gynecol Rep, 2017, 6(1): 67-73.
- [2] 马丽,汪崔平,李秀娟,等.两种不同方式子宫切除术的临床分析[J].中国生育健康杂志,2016,27(4):363-365.
- [3] Lai JC, Chen HH, Huang SM, et al. In-hospital complications of vaginal versus laparoscopic-assisted benign hysterectomy among older women: A propensity score-matched cohort study[J]. Menopause, 2016, 23(11): 1233-1238.
- [4] Balgobin S, Maldonado PA, Chin K, et al. Safety of manual morcellation after vaginal or laparoscopic-assisted vaginal hysterectomy[J]. J Minim Invasive Gynecol, 2016, 23(4): 542-547.
- [5] 高小峰,杨年.全子宫切除术后女性性生活质量及性功能指数的

调查分析[J]. 中国性科学, 2016, 25(9): 32-34.

[6] 徐郁, 沈兰兰. 子宫全切与次全切除术对子宫肌瘤患者性功能影响研究[J]. 中国性科学, 2016, 25(2): 35-37.

[7] 谢幸, 苟文丽. 妇产科学[M]. 8版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 310-313.

[8] 周园园, 叶梅青, 龚金芳, 等. 腹腔镜下子宫肌瘤剔除术的疗效和术后并发症及对患者免疫功能的影响[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2015, 22(8): 919-922.

[9] Mazer NA, Leiblum SR, Rosen RC. The brief index of sexual functioning for women (BISF-W): A new scoring algorithm and comparison of normative and surgically menopausal populations[J]. Menopause, 2000, 7(5): 350-363.

[10] 刘丽, 许艳瑾, 尹伶. 我国子宫肌瘤的流行病学特征[J]. 现代预防医学, 2014, 41(2): 204-207.

[11] 戚昕蕊, 龚小辉, 李冬华. 子宫肌瘤的流行病学研究进展[J]. 中国妇幼保健, 2014, 29(22): 3693-3695.

[12] 刘志宇, 李慧. 子宫肌瘤治疗新进展[J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(29): 3304-3306.

[13] 陈丽融. 腹腔镜下子宫切除术与经阴道子宫切除术的疗效及术后并发症比较[J]. 山西医药杂志, 2017, 46(7): 821-822.

[14] 阚华巍, 万敏. 腹腔镜辅助阴式子宫切除术与阴式子宫切除术的

临床比较[J]. 中华全科医学, 2016, 14(7): 1159-1162.

[15] Goolab BD. Vaginal hysterectomy and relative merits over abdominal and laparoscopically assisted hysterectomy[J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2013, 27(3): 393-413.

[16] 侯卿. 阴式与腹腔镜辅助下阴式全子宫切除术的临床比较[J]. 安徽医药, 2016, 20(11): 2114-2116.

[17] 涂皎, 肖雁冰, 曹丽, 等. 全子宫与次全子宫切除术治疗子宫肌瘤对女性卵巢功能的影响[J]. 实用妇产科杂志, 2016, 32(4): 278-281.

[18] 李斌, 赵莉, 师亚娥. 腹腔镜辅助下阴式全子宫切除、次全切除术、子宫肌瘤剔除术治疗子宫肌瘤疗效研究[J]. 陕西医学杂志, 2015, 44(5): 603-604.

[19] 蔡丽坤, 周丽梅, 魏翠英. 全子宫切除术后女性性生活质量及性功能指数分析[J]. 广东医学, 2015, 36(5): 775-777.

[20] 刘华云, 周连清, 谌永毅, 等. 子宫切除术后患者性功能与生命质量的相关性分析[J]. 中华现代护理杂志, 2015, 21(21): 2499-2501.

[21] 张丽丽, 步仰高, 高静, 等. 腹腔镜辅助下阴式全子宫切除术与经阴道全子宫切除术治疗子宫肌瘤的临床疗效观察[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(11): 2581-2584.

(收稿日期: 2019-03-15)

DOI: 10.3969/j.issn.1672-1993.2019.12.017

· 妇科与生殖医学 ·

经阴道直肠阴道隔子宫内异位症病灶部分切除术联合屈螺酮决雌醇长期维持治疗的效果观察

张慧君¹ 沈志娟¹ 覃小敏¹ 李琳¹ 周敏¹ 徐敏² 何敏² 张伟³ 王丽³ 郭红^{1△} 张燕⁴

1 湖北文理学院附属医院(襄阳市中心医院)妇产科, 湖北 襄阳 430000

2 湖北文理学院附属医院(襄阳市中心医院)手术室, 湖北 襄阳 430000

3 湖北文理学院附属医院(襄阳市中心医院)超声科, 湖北 襄阳 430000

4 武汉大学人民医院妇产科, 武汉 441053

【摘要】 目的 探析屈螺酮决雌醇长期维持和病灶部分切除术治疗经阴道直肠阴道隔子宫内异位症的临床效果观察。方法 选取2017年3月至2018年3月湖北文理学院附属医院(襄阳市中心医院)诊治的110例经阴道直肠阴道隔子宫内异位症(RVE)患者作为研究对象。110例患者均予以病灶部分切除术, 根据随机对照法分组, 分为观察组($n=56$)和对照组($n=54$), 观察组服用屈螺酮决雌醇治疗, 对照组术后放置左炔诺孕酮宫内缓释系统治疗, 两组均治疗0.5年。另选取同期经阴道直肠阴道隔子宫内异位症病灶部分切除术但不愿接受药物治疗的50例患者作为空白组。应用疼痛视觉模拟评分(VAS)评估内异症相关疼痛程度; 应用女性性功能指数(FSFI)评估性功能指标; 应用健康调查简表(SF-36)评估健康相关生命质量, 比较三组术前、术后0.5年、术后1年的内异症相关疼痛程度的视觉模拟评分(VAS); 比较三组术前、术后0.5年、术后1年的女性性功能指数(FSFI); 比较三组术前、术后半年、术后1年健康调查简表评分。结果 三组术后0.5年、术后1年的内异症相关疼痛程度的视觉模拟评分均低于术前, 但观察组术后0.5年、术后1年的大便困难、性交痛、慢性盆腔痛、痛经等内异症相关疼痛程度的视觉模拟评分与对照组、空白组相比, 显著下降, 差异具有统计学意义($P<0.05$); 三组术后0.5年、术后1年的女性性功能指数各项评分均高于术前, 观察组术后0.5年、术后1年的疼痛、满意度、性高潮、阴道润滑、性唤起、性欲等女性性功能指数(FSFI)

【基金项目】 湖北优秀医学学术带头人计划和湖北省卫生计生科研项目(WJ2015MA024); 湖北省自然科学基金项目(2017CFB335); 2017年湖北省卫生计生委重点支撑项目(WJ2017Z002)

△【通讯作者】 郭红, E-mail: 3534076492@qq.com

各项评分与对照组、空白组相比,显著增高,差异具有统计学意义($P < 0.05$);三组术后0.5年、术后1年的健康调查简表评分(SF-36)各项评分均高于术前,但观察组术后0.5年、术后1年的精神健康、躯体健康、生命活力、心理健康、社会功能、总体健康等健康调查简表评分(SF-36)与对照组、空白组相比,显著增高,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。结论 屈螺酮决雌醇长期维持治疗与经阴道RVE病灶部分切除术联合治疗,手术并发症风险低,可降低患者的疼痛程度,创伤小,可提高生命质量,值得临床推广。

【关键词】 临床观察;子宫内膜异位症;屈螺酮决雌醇;SF-36

Effect observation of transvaginal partial resection plus long-term drug medication for recto-vaginal endometriosis patients

ZHANG Huijun¹, SHEN Zhijuan¹, QIN Xiaomin¹, LI Lin¹, ZHOU Min¹, XU Min², HE Min², ZHANG Wei³, WANG Li³, GUO Hong^{1△}, ZHANG Yan⁴. 1. Department of Obstetrics and Gynecology, Affiliated Hospital of Hubei University of Arts and Sciences (Xiangyang Central Hospital), Xiangyang 430000, Hubei, China; 2. Operating Room of Affiliated Hospital of Hubei University of Arts and Sciences (Xiangyang Central Hospital), Xiangyang 430000, Hubei, China; 3. Department of Ultrasound, Affiliated Hospital of Hubei University of Arts and Sciences (Xiangyang Central Hospital), Xiangyang 430000, Hubei, China; 4. Department of Obstetrics and Gynecology, People's Hospital of Wuhan University, Wuhan 441053, Hubei, China

【Abstract】 Objective To discuss the clinical effect of transvaginal partial resection plus long-term drug medication for recto-vaginal endometriosis (RVE) patients.

Methods 110 RVE patients underwent the partial resection from March 2017 to March 2018 in our hospital were selected and randomly assigned to observation group ($n = 56$) and control group ($n = 54$). The observation group orally took Drospirenone and Ethinylestradiol Tablets; the control group was placed with Levonorgestrel-releasing intra-uterine system. The treatment course was six months. The survey was conducted with visual analogue scale (VAS), female sexual function index (FSFI) and SF-36. The pain degree, sexual function and life quality were compared between before surgery, 6m and 1y after surgery using the survey results of VAS, FSFI and SF-36. Results At 6m and 1y postoperative, the endometriosis-associated pain degree for two groups were lower than that before surgery; the VAS scores of dyschezia, dyspareunia, chronic pelvic pain and dysmenorrhea in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). At 6m and 1y after surgery, the sexual function index in the two groups were higher than those before surgery; the related scores of pain, satisfaction, orgasm, vaginal lubrication, sexual arousal and sexual desire in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). At 6m and 1y after surgery, the SF-36 scores in the two groups were higher than those before surgery; the related scores of mental health, physical health, vitality, social function and general health in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P < 0.05$). Conclusions The long-term drug medication plus partial resection can reduce the complication rate, pain degree and clinical trauma, and improve the life quality of patients, which is worthy of clinical promotion.

【Key words】 Clinical observation; Endometriosis; Drospirenone and Ethinylestradiol Tablets; SF-36

【中图分类号】 R711

【文献标识码】 A

子宫内膜异位症主要包括深部浸润型内异症、卵巢子宫内膜异位囊肿、腹膜型内异症,约有10%~15%的育龄女性发病^[1]。深部浸润型内异症是指浸润深度超过5mm的内异症病灶,大部分位于后盆腔,可侵及直肠阴道隔、直肠子宫陷凹、阴道、输尿管、膀胱、直肠、宫骶韧带等部位。深部浸润型内异症临床可出现大便痛、肛门坠胀、性交痛、慢性盆腔痛、痛经等特征,单纯药物治疗复发率较高,临床效果较差,手术切除病灶则极易出现尿潴留、输尿管穿孔、直肠阴道瘘、吻合口瘘、肠管狭窄及损伤、盆腔脓肿、腹腔内出血等风险^[2]。对于深部浸润型内异症的治疗方式选择对临床效果的影响具有重要的临床价值,本研究探析屈螺酮决雌醇长期维持与病灶部分切除术联合治疗经阴道直肠阴道隔子宫内膜异位症的临床效果。

1 对象和方法

1.1 研究对象

临床选取2017年3月至2018年3月湖北文理学院附属医

院(襄阳市中心医院)诊治的110例经阴道直肠隔子宫内膜异位症(RVE)患者作为研究对象。年龄范围25岁~39岁,年龄(35.8 ± 2.3)岁;病程范围1年~5年,病程(2.5 ± 0.4)年。体质指数(20.5 ± 1.2) kg/cm²,经期(6.5 ± 2.1)日,月经周期(28.3 ± 1.4)日;孕次(2.2 ± 1.1)次,产次(1.2 ± 0.4)次。另选取同期经阴道直肠阴道隔子宫内膜异位症病灶部分切除术但不愿接受药物治疗的50例患者作为空白组。纳入标准:①符合世界卫生组织制定的经阴道直肠阴道隔子宫内膜异位症的诊断标准^[3];②暂无生育要求;肠镜检查直肠黏膜未侵及;③MRI或超声检查发现病变向直肠壁、阴道穹隆侵袭,未发现盆腔包块及子宫腺肌病;④三合诊扪及直肠阴道隔触痛结节,阴道后穹隆蓝紫色结节;⑤临床发现大便痛、性交痛、盆腔痛、痛经等特征。排除标准:①卵巢子宫内膜异位囊肿或附件包块直径超过3cm;②肠管狭窄、尿路梗阻、严重的盆腔内异症;子宫切除术史、内异症手术史。全部研究对象均自愿参加本研究,签署知情同意书,

经湖北文理学院附属医院(襄阳市中心医院)医学伦理委员会审核通过(编号:ZS-876)。根据随机对照法分为观察组($n = 56$)和对照组($n = 54$),观察组年龄范围25岁~39岁,年龄(35.8 ± 2.2)岁;病程范围1年~5年,病程(2.5 ± 0.5)年。体质量指数(20.5 ± 1.1) kg/cm^2 ,经期(6.5 ± 2.0)日,月经周期(28.3 ± 1.3)日;孕次(2.2 ± 1.0)次,产次(1.2 ± 0.5)次。对照组年龄范围25岁~39岁,年龄(35.7 ± 2.3)岁;病程范围1年~5年,病程(2.6 ± 0.4)年。体质量指数(20.4 ± 1.2) kg/cm^2 ,经期(6.6 ± 2.1)日,月经周期(28.2 ± 1.4)日;孕次(2.1 ± 1.1)次,产次(1.3 ± 0.4)次。空白组年龄范围24岁~38岁,年龄(35.2 ± 2.1)岁;病程范围1年~5年,病程(2.4 ± 0.3)年。体质量指数(20.8 ± 1.2) kg/cm^2 ,经期(6.4 ± 1.8)日,月经周期(28.4 ± 1.5)日;孕次(2.1 ± 1.1)次,产次(1.1 ± 0.4)次。三组的产次、孕次、月经周期、经期、体质量指数、病程、年龄、手术方式等临床资料差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 研究方法

全部研究对象术前3个月均予以促性腺激素释放激素激动剂(GnRH-a),病人体位取膀胱截石位,予以常规消毒铺巾,金属导尿管导尿,阴道后穹隆予以阴道拉钩暴露充分,在结节邻近部位注射稀释后的肾上腺素盐水,在直肠内予以左手食指指示,结节予以Allis钳钳夹,将结节切除,尽可能保持直肠的完整性,防止切入肠道,观察无受损,将阴道创面连续缝合,络合碘水稀释后冲洗,当无渗血时,将1根碘仿纱条置于阴道后穹隆,阴道予以油砂卷填塞,24小时后取出。术后予以抗菌药物预防性应用。观察组:术后服用屈螺酮决雌醇,服用方法为自然月经周期第五日开始口服药物,1片/日,连续服用21日,停药7日后再服用下一盒药物。对照组:术后放置左诀诺孕酮宫内缓释系统治疗,两组均治疗0.5年,全部研究对象根据门诊规律随访,术后0.5年每3个月随访,随访时间12个月~80个月,临床评估暴露药物的不良反应、影像学检查、阴道直肠查体、填写相关量表、临床症状询问。空白组术后不服用药物,经针对临床症状进行抗炎、抗感染等相应治疗。应用疼痛视觉模拟评分(VAS)评估内异症相关疼痛程度;应用女性性功能指数(FSFI)评估性功能指标;应用健康调查简表(SF-36)评估健康相关生命质量,比较三组术前、术后0.5年、术后1年的内异症相关疼痛程度的视觉模拟评分(VAS);比较三组术前、术后0.5年、术后1年的女性性功能指数(FSFI);比较三组术前、术后0.5年、术后1年健康调查简表评分。

1.3 使用药物

屈螺酮决雌醇(商品名:优思明;国药准字:J20080085;厂家:Schering GmbH&Co. Produktions KG)。左诀诺孕酮片(国药准字:H19983072;厂家:北京利龄恒泰药业有限公司)。

1.5 评估标准^[4]

视觉模拟评分量表(VAS)为对内异症相关疼痛程度进行评估,包括大便困难、性交痛、慢性盆腔痛、痛经等。女性性功能指数(FSFI)包括疼痛、满意度、性高潮、阴道润滑、性唤起、性欲等方面的内容,分数为2分~36分,性功能随着分数的增高而增高。健康调查量表(SF-36)主要由36个条目组成,分为心理健

康(MH)、社会功能(SF)、生命活力(VT)、总体健康(GH)等维度。分数0-100分,分数越高说明生命质量越高。

1.6 统计学处理

采用SPSS19.0软件对相关数据进行统计分析。计量资料采用*t*检验,以均数±标准差($Mean \pm SD$)表示;多组间对比采用方差分析,以*F*值检验; $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 三组患者不同治疗阶段的视觉模拟评分评估比较

三组术后0.5年、术后1年的内异症相关疼痛程度的视觉模拟评分均低于术前,但观察组术后0.5年、术后1年的大便困难、性交痛、慢性盆腔痛、痛经等内异症相关疼痛程度的视觉模拟评分与对照组、空白组相比,显著下降,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见表1。

表1 三组病人不同治疗阶段的视觉模拟评分的评估比较(分, $Mean \pm SD$)

临床指标	观察组 ($n = 56$)	对照组 ($n = 54$)	空白组 ($n = 50$)	<i>F</i> 值	<i>P</i> 值
大便困难					
术前	7.2 ± 2.3	7.3 ± 2.4	7.2 ± 2.4	0.03	0.97
术后0.5年	4.3 ± 1.0	6.4 ± 1.9	6.6 ± 1.8	34.22	< 0.01
术后1年	3.1 ± 0.4	5.9 ± 1.1	6.3 ± 1.5	141.45	< 0.01
性交痛					
术前	7.1 ± 2.0	7.2 ± 2.1	7.1 ± 2.1	0.04	0.96
术后0.5年	4.6 ± 1.1	6.5 ± 1.8	6.8 ± 1.9	27.62	< 0.01
术后1年	2.9 ± 0.5	6.0 ± 1.2	6.5 ± 1.5	161.71	< 0.01
慢性盆腔痛					
术前	6.9 ± 2.4	6.8 ± 2.3	6.9 ± 2.2	0.03	0.967
术后0.5年	4.2 ± 1.3	6.3 ± 1.8	6.5 ± 1.4	38.43	< 0.01
术后1年	2.6 ± 0.5	3.6 ± 1.3	4.8 ± 1.5	47.01	< 0.01
痛经					
术前	7.0 ± 2.6	6.9 ± 2.5	7.0 ± 2.4	0.03	0.97
术后0.5年	4.3 ± 1.4	6.4 ± 1.9	6.6 ± 1.8	30.28	< 0.01
术后1年	2.4 ± 0.7	3.8 ± 1.4	4.3 ± 1.3	38.37	< 0.01

2.2 三组不同治疗阶段FSFI评分指标的评估比较

三组术后0.5年、术后1年的女性性功能指数各项评分均高于术前,观察组术后0.5年、术后1年的疼痛、满意度、性高潮、阴道润滑、性唤起、性欲等女性性功能指数(FSFI)各项评分与对照组、空白组相比,显著增高,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见表2。

2.3 三组不同治疗阶段健康调查量表的评估比较

三组术后半年、术后1年的健康调查简表评分(SF-36)各项评分均高于术前,但观察组术后半年、术后1年的心理健康、躯体健康、生命活力、心理健康、社会功能、总体健康等健康调查简表评分(SF-36)与对照组、空白组相比,显著增高,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见表3。

表2 三组不同治疗阶段 FSFI 评分指标的评估比较(分, Mean ± SD)

临床指标	观察组 (n=56)	对照组 (n=54)	空白组 (n=50)	F 值	P 值
疼痛					
术前	2.6 ± 0.3	2.5 ± 0.4	2.6 ± 0.4	1.32	0.27
术后0.5年	4.3 ± 1.4	3.4 ± 0.7	3.1 ± 0.5	22.59	<0.01
术后1年	5.1 ± 2.4	3.9 ± 1.1	3.5 ± 0.8	14.23	<0.01
满意度					
术前	2.9 ± 1.0	3.0 ± 1.1	2.9 ± 1.2	0.15	0.86
术后0.5年	4.8 ± 1.9	3.5 ± 1.4	3.2 ± 1.3	18.44	<0.01
术后1年	5.9 ± 2.5	4.0 ± 1.9	3.6 ± 1.5	19.89	<0.01
性高潮					
术前	2.5 ± 1.4	2.6 ± 1.3	2.5 ± 1.5	0.09	0.91
术后0.5年	4.2 ± 1.8	3.0 ± 1.5	2.8 ± 1.6	11.54	<0.01
术后1年	6.6 ± 2.5	4.7 ± 1.8	3.9 ± 1.9	23.42	<0.01
阴道顺滑					
术前	2.7 ± 1.6	2.5 ± 1.5	2.6 ± 1.5	0.23	0.79
术后0.5年	4.3 ± 2.4	3.4 ± 1.8	2.9 ± 1.6	6.88	<0.01
术后1年	6.4 ± 3.7	4.8 ± 2.3	4.2 ± 2.1	8.74	<0.01
性唤起					
术前	2.7 ± 1.4	2.8 ± 1.3	2.8 ± 1.4	0.10	0.91
术后0.5年	5.2 ± 2.3	3.3 ± 1.5	3.1 ± 1.5	22.03	<0.01
术后1年	6.6 ± 2.8	5.6 ± 2.3	4.6 ± 2.1	8.95	<0.01
性欲					
术前	2.0 ± 0.6	2.1 ± 0.5	2.0 ± 0.4	0.69	0.50
术后0.5年	4.3 ± 1.9	3.4 ± 1.4	3.1 ± 1.5	7.99	<0.01
术后1年	6.4 ± 2.1	4.8 ± 1.7	4.2 ± 1.6	20.96	<0.01

表3 三组治疗不同阶段的健康调查量表的评估比较(分, Mean ± SD)

临床指标	观察组 (n=56)	对照组 (n=54)	空白组 (n=50)	F 值	P 值
精神健康					
术前	40.6 ± 5.7	41.5 ± 5.5	40.8 ± 5.8	0.38	0.69
术后0.5年	62.7 ± 10.7	53.8 ± 6.7	48.9 ± 6.4	38.47	<0.01
术后1年	85.3 ± 13.6	70.3 ± 9.6	63.2 ± 8.3	58.13	<0.01
躯体健康					
术前	66.7 ± 4.5	66.8 ± 4.6	66.7 ± 4.8	0.01	0.99
术后0.5年	83.3 ± 5.7	72.3 ± 6.6	68.2 ± 6.1	87.01	<0.01
术后1年	86.8 ± 7.5	78.5 ± 8.1	74.3 ± 7.9	35.33	<0.01
生命活力					
术前	50.7 ± 4.7	50.6 ± 4.8	50.6 ± 4.9	0.01	0.99
术后0.5年	62.5 ± 5.5	53.7 ± 4.9	51.4 ± 4.6	73.28	<0.01
术后1年	93.3 ± 6.6	82.5 ± 5.7	72.1 ± 5.2	171.56	<0.01

续表3 三组治疗不同阶段的健康调查量表的评估比较(分, Mean ± SD)

临床指标	观察组 (n=56)	对照组 (n=54)	空白组 (n=50)	F 值	P 值
心理健康					
术前	57.8 ± 3.5	57.6 ± 3.6	57.6 ± 3.8	0.06	0.95
术后0.5年	65.3 ± 4.6	60.5 ± 3.9	59.1 ± 3.9	32.99	<0.01
术后1年	86.8 ± 7.5	70.3 ± 4.1	64.4 ± 4.3	232.96	<0.01
社会功能					
术前	9.3 ± 3.2	59.2 ± 3.3	59.4 ± 3.1	0.05	0.95
术后0.5年	68.3 ± 4.5	60.6 ± 3.8	60.2 ± 3.4	72.91	<0.01
术后1年	80.3 ± 5.4	72.8 ± 4.5	65.6 ± 4.3	125.31	<0.01
总体健康					
术前	46.8 ± 3.5	46.7 ± 3.4	46.5 ± 3.6	0.10	0.91
术后0.5年	62.5 ± 5.7	49.4 ± 4.1	48.3 ± 3.9	155.77	<0.01
术后1年	84.7 ± 6.5	76.8 ± 5.3	67.1 ± 5.5	121.40	<0.01

3 讨论

经阴道直肠阴道隔子宫内异症的病灶部位为直肠阴道隔深部,常向直肠壁肌阴道壁生长,是一种特殊类型的深部内异症^[5-6]。患者常常出现肛门坠痛、性交痛、盆腔痛等,在经期加重。阴道检查可观察到后穹隆息肉状结节,呈蓝紫色,三合诊可发现直肠阴道隔内多发或单发触痛结节,边界不清晰,表面不光滑,质地较硬,和邻近组织粘连,可向肠壁侵袭。核磁共振或超声检查显示直肠阴道隔内出现病变包括,经结肠镜检查排除直肠病变。因经阴道直肠阴道隔子宫内异症的范围较广,病灶位置较深,可向阴道和肠壁侵袭,邻近腹膜及韧带增厚,解剖结构不清晰,增加了手术难度^[7-8]。手术出血较多,且极易出现直肠阴道瘘、吻合口瘘、肠管狭窄及损伤等并发症情况。目前,对于经阴道直肠阴道隔子宫内异症进行手术及长期药物维持治疗的效果已成为热点医学研究课题。

本研究探析经阴道直肠阴道隔子宫内异症进行手术及屈螺酮炔雌醇长期维持治疗的临床效果观察,结果显示:三组术后0.5年、术后1年的内异症相关疼痛程度的视觉模拟评分均低于术前,但观察组术后0.5年、术后1年的大便困难、性交痛、慢性盆腔痛、痛经等内异症相关疼痛程度的视觉模拟评分与对照组、空白组相比,显著下降,差异具有统计学意义($P < 0.05$);三组术后0.5年、术后1年的女性性功能指数各项评分均高于术前,观察组术后0.5年、术后1年的疼痛、满意度、性高潮、阴道润滑、性唤起、性欲等女性性功能指数(FSFI)各项评分与对照组、空白组相比,显著增高,差异具有统计学意义($P < 0.05$);三组术后0.5年、术后1年的健康调查简表评分(SF-36)各项评分均高于术前,但观察组术后0.5年、术后1年的精神健康、躯体健康、生命活力、心理健康、社会功能、总体健康等健康调查简表评分(SF-36)与对照组、空白组相比,显著增高,差异具有统计学意义($P < 0.05$),与王秀菊等^[9]的研究结果大体一致,内异症主要为疼痛为主的非肿瘤性疾病,可对病人的生命健康产生严重影响,但单纯应用手术治疗无法完全治愈,因手术时对于腹腔镜下肉眼观察的正常腹膜病灶会有遗漏,同时无法阻止内异症的病情进展,术后极易出现复发^[10]。

术后予以屈螺酮炔雌醇,可降低产生前列腺素及月经量,抑

制子宫内膜的生长及排卵,抑制在位内膜的细胞增殖且促进其凋亡,同时可调节月经周期、避孕,对卵巢子宫内膜异位囊肿的复发率减低,有效缓解痛经。综上所述,屈螺酮决雌醇长期维持治疗与经阴道 RVE 病灶部分切除术联合治疗,手术并发症风险低,可降低患者的疼痛程度,创伤小,可提高生命质量,值得临床推广。

参 考 文 献

[1] 董静,王金辉. 深部浸润型子宫内膜异位症的临床症状和妇科检查价值评估研究[J]. 中国性科学,2018,9(2):173-174.

[2] 张玉娟,林琪,肖晓君,等. 超声诊断深部浸润型子宫内膜异位症累及盆腔组织[J]. 中国医学影像技术,2018,25(4):153-155.

[3] 李婷,徐晓璇,戴毅,等. 直肠阴道隔子宫内膜异位症部分切除联合药物治疗的效果及对生命质量的影响[J]. 中华妇产科杂志,2017,6(5):170-172.

[4] 张俊吉,冷金花,戴毅,等. 临床症状和妇科检查对术前诊断深部浸润型子宫内膜异位症的意义[J]. 中华妇产科杂志,2014,50

(8):454.

[5] 谢俊敏,王斌,魏利. 保留子宫手术治疗子宫腺肌病合并深部浸润型子宫内膜异位症 31 例临床分析[J]. 中华实用诊断与治疗杂志,2017,12(5):62-63.

[6] 韩晓彤,郭红燕,孔东丽,等. MRI 检查诊断深部浸润型子宫内膜异位症的研究进展[J]. 中华妇产科杂志,2015,2(1):454-457.

[7] 王巍,郑丽丽,王强,等. 深部浸润型子宫内膜异位症的 MRI 诊断[J]. 中国实验诊断学,2015,10(12):62-63.

[8] 赵蓉. 深部浸润型子宫内膜异位症的危险因素分析[J]. 中国妇幼保健,2016,12(21):62-63.

[9] 王秀菊,赵巍. 子宫内膜异位症的临床表现热点问题[J]. 中国实用医药,2016,2(9):454-456.

[10] 黄俊,牛刚,宋云静,等. 不孕症合并子宫内膜异位症患者的腹腔镜特点及其与临床表现的关系研究[J]. 实用医学杂志,2018,10(4):62-63.

(收稿日期:2019-01-27)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2019.12.018

· 妇科与生殖医学 ·

剖腹产对母婴双方的多器官功能、免疫水平及血糖变化的影响

龙青云[△]

湖北省妇幼保健院妇产科,武汉 430070

【摘要】 目的 研究剖腹产对母婴双方的多器官功能、免疫水平及血糖变化的影响。方法 选取 2016 年 2 月至 2017 年 4 月湖北省妇幼保健院诊治 120 例产妇作为研究对象。其中剖宫产产妇和自然分娩产妇各 60 例,分为自然分娩组和剖宫产组两组。分别对两组产妇以及新生儿的产后肝功能、肾功能、心功能相关血液指标进行比较,同时采用流式细胞术检测静脉血 T 细胞亚群分布(CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺T 细胞比例及 CD4⁺/CD8⁺),比较不同组别脐血免疫球蛋白 IgG、IgM、IgA 水平以及血糖情况。**结果** 两组产妇以及新生儿的肝功能、肾功能以及心功能指标之间的差异无统计学意义($P > 0.05$);自然分娩产妇的 IgG 水平显著高于剖宫产组产妇,差异具有统计学意义($P < 0.05$),其余指标之间的差异无统计学意义($P > 0.05$);自然分娩产妇的静脉血、母亲指血以及新生儿不同时期血糖均显著高于剖宫产组产妇。**结论** 剖宫产产妇的新生儿免疫功能以及血糖水平均显著低于自然分娩产妇,在临床工作中建议合理把握剖宫产指征,同时对新生儿血糖情况加强监测,避免不良神经系统损伤的发生。

【关键词】 新生儿;自然分娩;剖宫分娩;血糖;免疫水平

Influence of caesarean section on the multiple organ function, immune level and blood sugar changes of mothers and infants LONG Qingyun[△]. Department of Gynecologic Oncology, Hubei Maternal and Child Health Hospital, Wuhan 430070, Hubei, China

【Abstract】 Objective To study the effects of caesarean section on multiple organ function, immune level and blood sugar changes of mothers and infants. **Methods** 120 maternals treated in Hubei Maternal and Child Health Hospital from February 2016 to April 2017 were selected, including 60 caesarean section maternals and 60 natural delivery maternals. The blood indexes related to postpartum liver function, renal function and new function were compared between the two groups, and the distribution of T lymphocyte subsets (CD3⁺, CD4⁺) in cord blood was detected by flow cytometry. The ratio of CD4⁺, CD8⁺T cells and CD4⁺/CD8⁺, the levels of immunoglobulin

[△]【通讯作者】龙青云,E-mail:huanling33399@163.com

IgG, IgM, IgA and blood sugar in cord blood of different groups were compared. **Results** There was no statistically significant difference in the liver function, renal function and cardiac function between the two groups and neonates ($P > 0.05$). The IgG level of natural delivery maternal was significantly higher than that of cesarean section maternal, with statistically significant difference ($P < 0.05$), and there was no significant difference in other indicators ($P > 0.05$). However, the blood glucose in the umbilical cord blood, maternal finger blood and neonatal blood of natural delivery maternal was significantly higher than that of cesarean section maternal. **Conclusions** The neonatal immune function and blood sugar levels of cesarean section maternal are significantly lower than those of natural delivery maternal. It is suggested that the indications of cesarean section should be reasonably analyzed in clinical work, and the blood sugar of neonates should be monitored to avoid the occurrence of adverse nervous system injury.

【Key words】 Neonates; Natural delivery; Cesarean section; Blood sugar; Immune level

【中图分类号】 R714

【文献标识码】 A

随着人们法律意识的身高以及社会综合因素的影响,目前妇产科剖宫产率逐年上升趋势。有研究报道认为^[1],孕妇行剖宫产生产,新生儿低血糖发生率提高,具有较大的危害。新生儿的长时间低血糖可能会造成脑细胞坏死^[2],最终造成产妇神经系统发育以及免疫功能下降,严重影响产妇的生活和工作。而对于母亲而言^[3],剖宫产可能会造成产妇产后感染、应激反应升高以及瘢痕妊娠,对于产妇和新生儿的生命安全造成极大的影响。有研究认为^[4],孕妇在自然分娩过程中,由于母亲泌乳能力的不断提升,同时生产过程中较多的催产素,均会对产妇的泌乳能力产生积极的影响,本研究将通过剖腹产对母婴双方的多器官功能、免疫水平及血糖变化的影响,为临床治疗提供科学依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2016年2月至2017年4月湖北省妇幼保健院诊治120例产妇作为研究对象。其中剖宫产产妇和自然分娩产妇各60例,分为自然分娩组和剖宫产组两组。纳入标准①所有产妇均为足月生产;②所有产妇均为初产;③所有产妇及家属均签署知情同意;排除标准①严重心脏、肝、肾功能障碍的产妇;②入院前三个月内服用过糖皮质激素或受体拮抗剂类药物;③中途停止治疗或者转院产妇。本研究已获产妇及家属签署知情同意,并获湖北省妇幼保健院伦理委员会批准。

1.2 研究方法

分别对两组产妇以及新生儿的产后肝功能、肾功能、新功能相关血液指标进行比较,同时采用流式细胞术检测静脉血T细胞亚群分布(CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺T细胞比例及CD4⁺/CD8⁺),比较不同组别脐血免疫球蛋白IgG、IgM、IgA水平以及血糖情况。

1.3 观察指标

1.3.1 两组产妇以及新生儿的肝功能、肾功能以及心功能指标比较 分别对两组产妇生产后24小时以及新生儿生产后采集静脉血4ml,使用全自动生化仪(迈瑞)对产妇的谷丙转氨酶ALT、谷草转氨酶AST和总胆红素TBIL、血肌酐Cr、尿素氮BUN、肌酸激酶CK、肌酸激酶同工酶CK-MB水平进行比较。

1.3.2 两组产妇的静脉血T细胞亚群及免疫球蛋白水平比较 分别对产妇样品进行贝克曼CytoFLEX流式细胞仪检测其CD3⁺、CD4⁺及CD8⁺细胞水平以及IgA、IgM、IgG水平。

1.3.3 母亲和新生儿血糖比较 分别对新生儿的静脉血血糖,

即刻分娩母亲的末梢血糖以及新生儿出生后0.5h、2h、6h、12h、24h的血糖情况进行比较。

1.4 统计学处理

采用SPSS19.0软件对相关数据进行统计分析。计量资料采用t检验,以均数±标准差(Mean±SD)表示;计数资料采用 χ^2 检验,以频数(百分数)[n(%)]表示;P<0.05表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组产妇基线资料比较

两组产妇年龄范围26岁~40岁,年龄(39.72±2.37)岁;文化程度:小学及以下产妇21例,中学学历28例,大专学历及以上71例;孕周(36.18±2.13)周;所有产妇均为初产妇;选择剖宫产手术产妇中,应急剖宫产产妇39例,其中剖宫产产妇21例,剖宫产产妇和自然分娩产妇的年龄、文化程度、分娩孕周之间的差异无统计学意义(P>0.05),具有可比性。具体情况详见表1。

2.2 两组产妇以及新生儿的肝功能、肾功能以及心功能指标比较

两组产妇以及新生儿的肝功能、肾功能以及心功能指标之间的差异无统计学意义(P>0.05)。具体结果详见表2。

2.3 两组产妇的静脉血T细胞亚群及免疫球蛋白水平比较

分别对两组产妇的静脉血T细胞亚群及免疫球蛋白水平比较,自然分娩产妇的IgG水平显著高于剖宫产组产妇,差异具有统计学意义(P<0.05);其余指标之间的差异无统计学意义(P>0.05)。具体结果详见表3。

表1 两组产妇基础资料对比 [Mean±SD/n(%)]

项目	剖宫产组 (n=60)	自然分娩组 (n=60)	χ^2/t 值	P值
分娩孕周	36.23±2.21	36.13±2.65	0.224	0.823
年龄(岁)				
22~25	19(31.67)	18(30.00)	0.143	0.933
26~30	18(30.00)	17(28.33)		
31~35	23(38.33)	25(41.67)		
文化程度				
小学及以下	11(18.33)	10(16.67)	0.200	0.903
中学	13(21.67)	15(25.00)		
大专及以上	36(60.00)	35(58.33)		

表2 两组产妇以及新生儿的肝功能、肾功能以及心功能指标比较 (Mean ± SD)

指标	自然分娩组 (n = 60)	剖宫产组 (n = 60)	t 值	P 值
母亲				
ALT (U/L)	35.02 ± 4.45	35.17 ± 4.46	0.184	0.854
AST (U/L)	24.47 ± 2.24	24.61 ± 2.22	0.344	0.732
TBIL (μmol/L)	15.88 ± 4.17	15.56 ± 4.37	0.410	0.682
Cr (μmol/L)	82.27 ± 10.72	82.17 ± 10.34	0.052	0.959
BUN (mmol/L)	5.32 ± 1.56	5.29 ± 1.87	0.095	0.924
CK (U/L)	118.24 ± 13.34	120.87 ± 11.47	1.158	0.249
CK-MB (μg/L)	3.81 ± 1.27	3.69 ± 1.55	0.464	0.644
新生儿				
ALT (U/L)	35.02 ± 1.27	35.89 ± 4.36	1.484	0.142
AST (U/L)	24.25 ± 1.03	24.90 ± 4.35	1.126	0.264
TBIL (μmol/L)	15.36 ± 4.52	15.29 ± 4.37	0.086	0.931
Cr (μmol/L)	76.39 ± 4.33	77.51 ± 4.21	1.437	0.154
BUN (mmol/L)	4.89 ± 1.21	4.61 ± 1.46	1.144	0.255
CK (U/L)	426.49 ± 11.22	430.15 ± 11.44	1.769	0.079
CK-MB (μg/L)	3.32 ± 1.56	3.33 ± 1.87	0.032	0.975

表3 两组产妇静脉血 T 细胞亚群及免疫球蛋白水平比较 (Mean ± SD)

指标	自然分娩组 (n = 60)	剖宫产组 (n = 60)	t 值	P 值
CD3 + (%)	74.35 ± 10.24	74.38 ± 12.13	0.051	0.988
CD4 + (%)	46.15 ± 10.21	49.34 ± 12.21	1.522	0.123
CD8 + (%)	24.37 ± 5.25	23.44 ± 5.16	0.979	0.330
CD4 + / CD8 +	1.90 ± 0.14	1.83 ± 0.25	1.892	0.062
IgA (μmol/L)	0.70 ± 0.24	0.69 ± 0.13	0.284	0.777
IgG (μmol/L)	9.85 ± 1.21	9.04 ± 1.30	3.533	0.001
IgM (μmol/L)	0.87 ± 0.25	0.84 ± 0.16	0.783	0.436

2.4 两组产妇母亲和新生儿血糖比较

自然分娩组产妇的静脉血、母亲指血以及新生儿不同时期血糖均显著高于剖宫产组产妇,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。具体结果详见表4。

表4 两组产妇产母亲和新生儿血糖比较 (Mean ± SD)

指标	自然分娩组 (n = 60)	剖宫产组 (n = 60)	t 值	P 值
静脉血				
指血	6.04 ± 0.56	5.67 ± 0.40	4.165	0.000
新生儿				
0.5h	3.60 ± 0.75	2.85 ± 0.20	7.484	0.000
2h	2.95 ± 0.68	2.56 ± 0.34	3.974	0.000
6h	3.32 ± 0.57	3.06 ± 0.39	2.916	0.004
12h	3.63 ± 0.56	3.38 ± 0.40	2.814	0.006
24h	3.98 ± 0.75	3.67 ± 0.20	3.094	0.003

3 讨论

随着经济社会的发展以及二胎政策的不断改革,目前妇产科的剖宫产率逐年上升。但是随着剖宫产率的不断上升,新生儿低血糖以及免疫功能的缺陷问题的已经成为目前研究的热点。

本研究中通过对新生儿免疫系统的分析显示,自然分娩产妇的 IgG 水平显著高于剖宫产组产妇,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),其余指标之间的差异无统计学意义 ($P > 0.05$),分析认为,免疫系统是人体胚胎早期发育的器官之一,其发育过程较为漫长,在胎儿娩出之前尚未发育完全^[5]。新生儿不成熟的免疫系统对机体具有一定的保护作用^[6]。对于降低机体的感染性疾病以及防止早产具有积极的作用^[7]。而人体最为重要的免疫调节以及效应细胞即为 t 淋巴细胞,根据其功能可以将其分之为 CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ 细胞,三者的平衡状态对于产妇的免疫调节功能的维持具有积极的意义^[8]。其次,人体最为重要的免疫调节物质为免疫球蛋白。很多免疫球蛋白都可以通过胎盘进入机体,但是在新生儿中。由于 IgG 分子含量较小,可以通过胎盘屏障,而其他的免疫物质例如 IgA, IgM 则不能通过胎盘屏障,因此在胎儿的静脉血中检测到的 IgA, IgM 均为新生儿自身分泌。所以研究显示两者之间的差异不存在统计学意义。而 IgG 水平在一定程度上反映了把母亲对于新生儿的保护作用。有研究报道指出,在胎儿的 10 到 12 周龄即可自身合成,但是其合成量极低^[9],所以主要依赖于母体的供给。本文通过对产妇的免疫性抗体水平 IgG 检测,虽然婴儿的 IgG 均来自与母体,但是自然分娩组产妇的 IgG 水平显著高于剖宫产产妇,提示,剖宫产手术可在一定程度上降低母体 IgG 水平,进而影响胎儿的 IgG 水平,影响婴儿的免疫功能。当胎儿的胎龄为 8 个月时,其水平已经达到成人的 56%, 9 个月时可以达到成人水平的 88%,足月产的新生儿静脉血水平则可超过母亲。而在出生后,由于自身合成能力尚不完全,所以其水平逐渐成显著的消耗水平^[10],所以到 1 到 3 岁的时候,其含量又下降为成人的 60% 左右,而随着免疫功能的逐渐完善,在 10 岁 ~ 12 岁时基本达到成人的基本水平^[11]。而本研究中,相比剖宫产而言,其新生儿静脉血中的水平显著升高,分析认为剖宫产母亲具有一定的应激性的反应,其内皮细胞严重受损,肾上腺素分泌较高,对于免疫系统具有一定的抑制作用。

而通过对两组产妇静脉血、母亲指头血以及新生儿不同时间点的血糖水平的分析显示,剖宫产产妇的血糖水平均显著低于自然分娩产妇。分析认为,在剖宫产手术产妇中,由于其具有较高的咽下综合征发生风险,致使剖宫产新生儿处于饥饿状态^[12],所以其血糖水平均显著低于自然分娩产妇,在剖宫产手术过程中需要对产妇进行多次输注非糖性扩容液体,在对产妇进行输入过程中,均可以导致母体的血糖水平下降^[13],而当母亲的血糖水平下降到 3.36mmol/L 时,胎儿几乎无法在母亲身上获得葡萄糖,同时由于在母婴同室过程中,由于剖宫产产妇的乳汁分泌量较小,而新生儿在产后又不能及时有效获得奶粉和糖水,也会导致新生儿低血糖。同时在部分自然分娩孕妇中常常给予产妇催产素以及葡萄糖等进行宫缩的调整^[14]。同时在分娩整个过程当中,不需要对产妇进行禁食,禁水,产妇也没有相应的精神紧张情况产生,所以其血糖水平显著高于对照组。新生儿长期处于较低血糖状态,对于新生儿脑细胞的生长发

育具有一定的抑制作用。研究报告指出,新生儿的低血糖持续30分钟以上,则可能造成新生儿脑细胞的坏死。同时有国外资料显示^[15],新生儿的血糖水平在2.2到2.6mmol/L时,对于神经系统的损伤高于其他产妇。所以,在新生儿出生后,尤其是未开奶的3小时内,及时对新生儿进行血糖监测,对于新生儿脑细胞以及神经系统的发育具有积极的意义。

另外,通过本研究对新生儿以及母亲肝功能、肾功能和心功能各项指标的分析显示,自然分娩产妇以及剖宫产产妇,母体以及新生儿心功能,肝功能以及肾功能之间的差异不存在统计学意义,提示,不同的分娩方式对于产妇的器官发育功能的影响较小,但是从本研究来看,剖宫产产妇的新生儿免疫功能以及血糖水平平均显著低于自然分娩产妇,所以在对产妇进行妇产科手术之前,应当积极向产妇进行自然分娩教育,严格落实剖宫产指征,对于新生儿的安全具有积极的意义。

综上所述,剖宫产产妇的新生儿免疫功能以及血糖水平平均显著低于自然分娩产妇,在临床工作中建议合理把握剖宫产指征,同时对新生儿血糖情况加强监测,避免不良神经系统损伤的发生。

参 考 文 献

- [1] 汪月梅,胡洋. 自由体位对提高自然分娩与降低剖宫产的临床效果评价[J]. 中国妇幼健康研究,2017,28(S1):411-412.
- [2] 李桂莲. 拉玛泽减痛分娩法联合孕妇体操在促进初产妇自然分娩及降低剖宫产率中的作用[J]. 中国妇幼保健,2017,32(22):5739-5741.
- [3] 何苑谷. 孕妇体操联合拉玛泽减痛分娩法对初产妇自然分娩以及降低剖宫产率的影响[J]. 检验医学与临床,2018(2):206-208.
- [4] 吴雪辉. 计划性剖宫产后阴道分娩的临床应用效果观察[J]. 中国妇幼保健,2017,32(23):5874-5876.
- [5] 李友炯. 罗哌卡因复合舒芬太尼用于初产妇无痛分娩的临床效

- 果观察[J]. 中国妇幼保健,2017(32):6034-6034.
- [6] 李玲霞,苏鸿莉,王敏,等. 自然分娩和剖宫产发生后腰背痛的差异及相关因素分析[J]. 现代生物医学进展,2017(15):146-149.
- [7] 张仁琦. 剖宫产与自然分娩的产后盆底生物反馈治疗结果分析[J]. 中国妇幼保健,2017,32(18):4350-4352.
- [8] 戴丽丽,王雪芳,唐玲,等. 剖宫产与自然分娩及终止妊娠周数对早发型胎膜早破孕妇和围生儿不良结局发生的影响[J]. 中国妇幼保健,2018,33(19):57-59.
- [9] 简玉辉. 剖宫产与自然分娩产妇产后生活质量比较[J]. 中国妇幼健康研究,2019,30(1):120-123.
- [10] Cantone D, Lombardi A, Assunto DA, et al. A standardized antenatal class reduces the rate of cesarean section in southern Italy [J]. *Medicine*, 2018, 97(16):1-5.
- [11] Abdollahpour S, Mousavi SA, Motaghi Z, et al. Prevalence and risk factors for developing traumatic childbirth in Iran [J]. *Journal of Public Health*, 2017, 25(3):275-280.
- [12] Montoya-Williams D, Lemas DJ, Spirya L, et al. The neonatal microbiome and its partial role in mediating the association between birth by cesarean section and adverse pediatric outcomes [J]. *Neonatology*, 2018, 114(2):103-111.
- [13] Hansen S, Halldorsson TI, Olsen SF, et al. Birth by cesarean section in relation to adult offspring overweight and biomarkers of cardiometabolic risk [J]. *International Journal of Obesity*, 2017, 42(1):15-19.
- [14] Lehmann S, Baghestan E, Bordahl P, et al. Validation of data in the medical birth registry of Norway on delivery after a previous cesarean section [J]. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 2017, 96(7):892-897.
- [15] De Cramer KGM, Nöthling JO. Is the biparietal diameter of fetuses in late gestation too variable to predict readiness for cesarean section in dogs? [J]. *Theriogenology*, 2018, 113:50-55.

(收稿日期:2019-06-05)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2019.12.019

· 妇科与生殖医学 ·

剖腹产手术史不增加输卵管因素不孕症风险

姜群英[△]

费县中医医院生殖医学科,山东 临沂 273400

【摘要】目的 本研究旨在评估既往剖腹产手术(caesarean section, CS)病史与引起输卵管因素不孕症的风险之间的相关性。**方法** 选取2005年5月至2016年12月费县中医医院诊治的1716例不孕不育妇女作为研究对象,进行回顾性分析。采用Logistic多元回归分析,判断在此不孕人群中子宫输卵管造影(hysterosalpingography, HSG)所确定的输卵管异常的产妇是否具有既往手术史。**结果** 在所研究的不孕症人群中,有15.8%没有腹部手术史和16.3%具有既往CS的患者通过HSG发现输卵管阻塞。这些比率明显低于先前妇科手术(34.7%)或其他腹部手术(27%)的女性,差异具有统计学意义($P < 0.001$)。**结论** 研究结果显示,在不孕症人群中,既往剖腹产分娩不会增加输卵管因素不孕症的风险,而其他腹部或妇科手术的历史会使这一风险增加1倍。今后仍需要更多的研究来进一步评估两者的关系及其临床意义。

【关键词】 子宫输卵管造影;剖腹产手术;输卵管阻塞;不孕症

[△]【通讯作者】姜群英, E-mail: fxzhyyjqy@126.com

Histories of caesarean section do not increase the risk of tubal infertility in the infertile women JIANG Qunying[△]. Department of Reproductive Medicine, Feixian County Hospital of Traditional Chinese Medicine, Linyi 273400, Shandong, China

【Abstract】 Objective To evaluate the correlation between previous caesarean section (CS) history and the risk of tubal infertility. **Methods** A retrospective analysis of the 1,716 infertile women who visited Feixian County Hospital of Traditional Chinese Medicine between May 2005 and December 2016 was conducted. Logistic multivariate regression analysis was performed to identify whether the parturient with tubal abnormalities detected by hysterosalpingography (HSG) had surgical history or not. **Results** Of all the study population, tubal obstruction was identified on HSG in 15.8% of patients with no past history of abdominal surgeries and 16.3% of patients with histories of caesarean section (CS). These rates were significantly lower than those of women with a previous gynecological surgery (34.7%) or abdominal surgery (27%), all with statistically significant differences ($P < 0.001$).

Conclusions Histories of caesarean section do not increase the risk of tubal infertility, whereas history of other abdominal or gynecological surgical procedures doubles the risk. Further research is needed for further evaluation of the correlation and its clinical implications.

【Key words】 Hysterosalpingography (HSG); Caesarean section (CS); Tubal obstruction; Infertility

【中图分类号】 R714

【文献标识码】 A

众所周知,导致输卵管因素不孕症的危险因素包括盆腔炎症性疾病、异位妊娠、子宫内膜异位症和高龄^[1]。腹部手术大体分为3类:一般型、妇科型和CS,其对输卵管因素不孕症的确切影响尚不清楚。但这个分类非常重要,因为在育龄女性人群中,CS是最常见的手术^[2-3],而且要求CS的女性越来越多^[2,4]。然而,尽管有充足的关于腹部手术的数据(主要是长期的产科并发症^[5]或与腹腔粘连形成的相关性^[6]),但它与在不孕人群中出现的输卵管损伤的关系几乎没有得到解决。因此,在本研究中,我们的目的是确定既往腹部手术、妇科手术及剖宫产手术史在经HSG证实的输卵管异常的不孕人群中的发生率同时分析其相关性。

1 对象与方法

1.1 研究对象

本研究选取2005年5月至2016年12月费县中医医院诊治的1716例不孕不育妇女作为研究对象,进行回顾性分析,于2005年3月17日获得费县中医医院医学伦理审查委员会批准并获得患者及家属签署知情同意。所有2005年5月至2016年12月参与本研究的1716名女性患者的背景和临床资料通过费县中医医院门诊或住院数据库中获得。所有患者皆行不孕症基本检查,即HSG,并纳入分析。纳入标准:输卵管通畅性的初步诊断由高年资经验丰富的妇产科医生操作HSG完成。排除标准:若发现双侧近端输卵管阻塞,则需进一步评估(选择性X线下输卵管介入术),以避免假阳性结果出现而过度治疗(i.e.,试管婴儿)。怀疑子宫内膜息肉或宫腔粘连,可通过宫腔镜检查进一步评估,必要时可行手术治疗。排除标准:夫妻双方染色体核型异常、子宫先天或后天发育异常、严重慢性疾病或癌症。最终,根据手术方式将患者分为五组:非腹部手术组(对照组),妇科手术组(包括卵巢囊肿剥除术、子宫肌瘤剔除术),腹部手术组(包括阑尾切除术、胆囊切除术、胃绕道术),剖宫产手术组和异位妊娠组,每组分别是1352例、92例、137例、104例和31例。

1.2 HSG操作及阅片

患者检查前在放射科进行阴道内插管,做到有效保护患者隐私,房间温度适宜。患者术前排空膀胱,取截石位,无菌条件下将一次性双腔子宫造影管插入宫腔内合适位置后向气囊内

注入固定,使气囊封住子宫颈内口,防治造影剂溢出。造影管固定后,10mL注射器抽入水溶性造影剂10mL,经子宫导管缓慢匀速注入宫腔内,在X线下观察造影剂进入宫腔、输卵管情况,随着造影剂先后充盈宫腔、输卵管各部,择机采图,反应子宫和输卵管的位置、形态,输卵管的显影、充盈及造影剂通过情况。结果由执行HSG的放射科医生和患者的妇科主治医师共同分析。若二者意见相左,X线摄片则由第三位妇科医生检查。输卵管病理分级由受影响一侧(单侧或双侧)和梗阻部位(近端阻塞、中远端阻塞或积水)组成。

1.3 统计学处理

本研究数据通过Microsoft Excel 2010录入,并使用SPSS22.0 for Windows(Inc., Chicago, IL)进行分析。计量资料采用 t 检验,以均数 \pm 标准差($Mean \pm SD$)或中位数表示;计数资料采用 χ^2 检验,以频数(百分数) $[n(\%)]$ 表示;Student's t -test与ANOVA分析是针对连续性数据进行的。Chi-square检验用于分类变量。以HSG输卵管异常为因变量,年龄、婚姻状况、吸烟(伴侣)、原发性与继发性不孕、不孕年限、盆腔炎症性疾病、异位妊娠和不孕原因为自变量。进行多因素逐步(前向似然比)logistic回归分析, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 各组患者基线资料比较

本研究共搜集1716例患者临床资料。患者年龄(29.7 ± 5.7)岁,不孕年限(1.6 ± 0.35)年。其中原发与继发不孕所占比例分别为54.4%(934/1716)、45.6%(782/1716)。所有患者皆由笔者作为其主治医师。各组患者基线资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

2.2 输卵管因素与非输卵管因素不孕症基础资料比较

HSG阅片后产生以下结果:双侧输卵管通畅且盆腔造影剂溢出正常(80.8%);单侧输卵管异常(13.3%);双侧输卵管异常(5.9%)。结果表明输卵管异常与高龄、更长的不孕年限、继发性不孕及既往手术史差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。具体结果详见表1。

表1 输卵管因素与非输卵管因素不孕症基础资料 [Mean ± SD/ median /n(%)]

参数	所有病例(n=1716)	输卵管因素(n=330)	非输卵管因素(n=1386)	χ ² /t 值	P 值
年龄(年)	29.7 ± 5.7	30.6 ± 5.9	29.5 ± 5.6	3.17	0.002 ^a
不孕年限(年)	2(1.25,4.5)	3(2.5,5.75)	2(1.5,4.75)	20.31	<0.001 ^a
原发不孕	845 (49.2)	145 (43.9)	700 (50.5)	4.59	0.03 ^a
既往手术史 ^b	364 (21.2)	117 (35.4)	247 (17.8)	49.59	<0.001 ^a
吸烟史 Smoking	408 (23)	90 (27.2)	318 (22.9)	2.76	0.10
bFSH (IU/L)	6.6(5.2,9.3)	6.8(5.4,10.3)	6.5(4.5,8.9)	1.58	0.11
盆腔炎症性疾病	58 (3.4)	16 (4.8)	42 (3.0)	2.70	0.10

注:标有“a”项表示,输卵管因素与非输卵管因素相比,P<0.05;标有“b”项意为腹部手术、妇科手术、剖腹产术、异位妊娠;bFSH意为basal follicle-stimulating hormone

2.3 按手术种类分类的不孕患者临床特征

根据既往手术方式分成五组,当前所研究的不孕人群,有15.8%没有腹部手术史和16.3%具有既往CS的患者通过HSG发现输卵管阻塞。这些比率明显低于先前妇科手术(34.7%)或

其他腹部手术(27%)的女性(所有的比较P<0.001)。对照组与同期其他组的比较结果显示,具有既往手术史的患者有明显的高龄、更长的不孕年限、更多的孕次和产次、较高的基础FSH水平、较高的吸烟率以及较高的PID发生率。具体结果详见表2。

表2 按手术种类分类的不孕患者临床特征 [Mean ± SD/ median /n(%)]

参数	非手术组(n=1352)	妇科手术(n=92)	腹部手术(n=137)	剖腹产术(n=104)	异位妊娠(n=31)	χ ² /F 值	P 值
输卵管阻	213 (15.8)	32 (34.8)	37 (27)	17(16.3)	31 (100)	63.12	<0.001
年龄(年)	29.2 ± 5.6	31.3 ± 5.0	30.5 ± 6.1	32.5 ± 4.9	32.6 ± 4.5	14.73	<0.001
不孕年限(年)	1(1,2.5)	1(1,3.5)	2(1.25,3.75)	2(1.5,2.75)	3(2,4.25)	6.22	0.005
孕次	1(1.25,1.75)	1(1.5,2)	1(1.25,1.75)	2(1.75,2.25)	2(2.25,3.5)	25.44	<0.001
产次	1(0.25,0.95)	1(0.25,0.8)	1(0.5,0.95)	2(0.75,2.25)	2(0.75,2)	15.21	<0.001
基础FSH(IU/L)	6.5(4.2,7.25)	7.3(4.45,9.5)	7.1(4.25,8.55)	6.5(4.15,7.5)	6.9(4.35,8.5)	2.08	0.046
吸烟史	300 (22.2)	23 (25)	56 (40.9)	19(18.3)	9(29)	65.44	<0.001
原发不孕	758 (56.1)	29 (31.5)	57 (41.6)	0(0)	1(3.2)	58.95	<0.001
既往盆腔炎	35 (2.6)	7 (7.6)	10 (7.3)	6(5.8)	0(0)	25.45	0.002

2.4 以输卵管阻塞为因变量的Logistic回归模型

在排除有异位妊娠史的女性后,表3示以输卵管阻塞为因变量的Logistic回归模型(R²=0.113, P<0.001)。单因素Logistic回归分析显示,不孕年限、既往盆腔炎病史、既往异位妊娠史、既往手术史(剖腹产除外)与输卵管异常风险升高显著相关。逐步回归似然比分析结果表明,不孕人群输卵管异常的独立预测因素包括不孕年限(OR=1.13, 95% CI 1.05 - 1.22, P=0.001)、既往妇科手术史(OR=2.88, 95% CI 1.73 - 4.66, P<0.001)和既往腹部手术史(OR=1.8, 95% CI 1.18 - 2.73, P=0.006)。并未发现既往剖腹产史与升高的输卵管异常风险间的相关性。具体结果详见表3。

表3 以输卵管阻塞为因变量的Logistic回归模型

变量	P 值	OR 值	95% CI
既往盆腔炎病史	0.149	1.56	0.85 - 2.88
吸烟史	0.298	1.16	0.87 - 1.57
年龄	0.068	1.02	0.99 - 1.05
不孕年限	0.002	1.12	1.04 - 1.21
原发不孕	0.807	1.04	0.73 - 1.47
孕次	0.64	0.97	0.87 - 1.08
基础疾病	0.78	0.95	0.66 - 1.36
既往妇科手术史 ^a	<0.001	2.66	1.60 - 4.39
既往腹部手术史 ^a	0.015	1.69	1.10 - 2.58
既往剖腹产史 ^a	0.945	0.98	0.55 - 1.72

注:标有“a”项表示,以非手术组为参照

3 讨论

在本研究中,我们论证了HSG诊断的输卵管异常与具有既往手术史的不孕患者之间的相关性。研究结果表明,具有剖腹产史的不孕患者输卵管异常的发生率与非手术者相似(16.3% and 15.8%, respectively),而有腹部手术史或妇科手术史的患者更高(34.8% and 27.0%, respectively)。

CS术后感染、黏连以及瘢痕形成可能导致女性生育力受损^[7-10]。因此,研究表明,首次CS分娩的妇女比阴道分娩后续生育孩子减少^[7],不孕的比例高达13%^[8],这表明CS可能与下次妊娠等待时间延长和随后妊娠可能性显著降低有关。此结论得到了后续Murphy^[9]和Thomson等人^[10]的研究证实,他们认为既往CS的妇女自备孕起,往往会花费超过1年的时间成功妊娠。此外,不孕人群中初产妇CS的相对风险较高,这就增加了以下可能性,即认为CS使之后受孕困难可能与此前不孕的状态有关,而不是CS病史本身^[9]。然而,这些研究都没有评估自愿性和非自愿性不孕之间的关系,以及CS与一般或输卵管因素不孕症的相关性^[11]。

少数几个针对CS和经HSG证实的输卵管因素不孕症的研究并未发现之间有关联,这与我们的发现相似。Lash等^[12]报道了要求二次生育的女性继发性输卵管阻塞的可能性更大,而非CS妇女。Saraswat等人^[13]在对1464名患有继发性不孕的妇女进行了HSG或腹腔镜检查后发现,输卵管因素不孕(21.4%)和其他原因致不孕的妇女(21.6%)相比,CS的发生率相似。调整后OR=1.06

(95% CI 0.73-1.52)。此外,继发性输卵管因素不孕的妇女与正常育龄妇女相比,不太可能有CS病史(调整OR = 1.2, 95% CI 0.9-1.7)。Bider等^[14]也未能发现CS和输卵管异常之间的关系。因此,CS并不是导致输卵管因素不孕的诱发危险因素。

目前文献支持我们目前有关妇科或普通外科手术病史的输卵管因素不孕症发病率较高的发现。Lalos报道^[1],在120名输卵管因素不孕的女性中,59%有既往腹部手术史,特别是盆腔手术史,而只有23%没有。根据腹部手术类型分析,相比阑尾切除,卵巢切除是输卵管损伤更重要的危险因素。Saraswat等^[13]研究发现,在不孕人群中,与无盆腔手术史的患者相比,盆腔手术史使输卵管因素不孕的风险增加了2.7倍。Luttjeboer等^[4]进行了一项系统评价和Meta分析,探讨既往病史与输卵管病变的关系。他们报道阑尾炎使输卵管因素不孕的风险增加了2倍,盆腔手术则使此风险增加了3.6倍。与正常育龄妇女相比,输卵管因素不孕患者更可能有卵巢或盆腔手术史。

综上所述,与其他腹部或妇科手术不同,剖腹产史对增加输卵管性不孕症的风险,只有很小的影响,因此不应该影响医生对产妇阴道分娩或剖腹产的临床决策。而且生育对于女性来说是一个非常重要的生活事件,它是一个多维的涉及身体、情感、生理、文化和精神等的过程。随着“二胎”政策的放开,育龄期妇女开始更加关注生活质量的变化,即使剖腹产史不会增加输卵管性不孕症的风险,但我们仍不鼓励没有医学指征的剖腹产。

参 考 文 献

[1] Lalos O. Risk factors for tubal infertility among infertile and fertile women [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 1988, 29(2): 129-136.

[2] Barber EL, Lundsberg LS, Belanger K, et al. Indications contributing to the increasing cesarean delivery rate [J]. Obstet Gynecol, 2011, 118(1): 29-38.

[3] Menacker F, Declercq E, Macdorman MF. Cesarean delivery: Background, trends, and epidemiology [J]. Semin Perinatol, 2006, 30(5):

235-241.

[4] Luttjeboer FY, Verhoeve HR, van Dessel HJ, et al. The value of medical history taking as risk indicator for tuboperitoneal pathology: A systematic review [J]. BJOG, 2009, 116(5): 612-625.

[5] Taylor LK, Simpson JM, Roberts CL, et al. Risk of complications in a second pregnancy following caesarean section in the first pregnancy: A population-based study [J]. Med J Aust, 2005, 183(10): 515-519.

[6] Hesselman S, Hogberg U, Rassjo EB, et al. Abdominal adhesions in gynaecologic surgery after caesarean section: A longitudinal population-based register study [J]. BJOG, 2018, 125(5): 597-603.

[7] Hemminki E. Impact of caesarean section on future pregnancy—a review of cohort studies [J]. Paediatr Perinat Epidemiol, 1996, 10(4): 366-379.

[8] Jolly J, Walker J and Bhabra K. Subsequent obstetric performance related to primary mode of delivery [J]. Br J Obstet Gynaecol, 1999, 106(3): 227-232.

[9] Murphy DJ, Stirrat GM, Heron J, et al. The relationship between Caesarean section and subfertility in a population-based sample of 14 541 pregnancies [J]. Hum Reprod, 2002, 17(7): 1914-1917.

[10] Thomson F, Shanbhag S, Templeton A, et al. Obstetric outcome in women with subfertility [J]. BJOG, 2005, 112(5): 632-637.

[11] Bhattacharya S, Porter M, Harrild K, et al. Absence of conception after caesarean section: Voluntary or involuntary? [J]. BJOG, 2006, 113(3): 268-275.

[12] Lash MM, Yaghamee A, Strohsnitter W, et al. Association between secondary infertility and fallopian tube obstruction on hysterosalpingography [J]. J Reprod Med, 2008, 53(9): 677-680.

[13] Saraswat L, Porter M, Bhattacharya S, et al. Caesarean section and tubal infertility: Is there an association? [J]. Reprod Biomed Online, 2008, 17(2): 259-264.

[14] Bider D, Blankstein J, Tur-Kaspa I. Fertility in anovulatory patients after primary cesarean section [J]. J Reprod Med, 1998, 43(10): 869-871.

(收稿日期:2019-03-08)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2019.12.020

· 妇科与生殖医学 ·

电针穴位联合盆底肌肉训练治疗难治性产后尿潴留的疗效分析

李超^{1△} 李芷茹² 钟家芳³ 刘颖¹ 彭晓梅¹ 李兰¹

1 成都市第五人民医院妇产科,成都 611130

2 成都市第五人民医院肿瘤科,成都 611130

3 成都市第五人民医院康复科,成都 611130

【摘要】 目的 探讨电针穴位联合盆底肌肉训练对产后尿潴留治疗的影响。方法 选取2016年1月至2018年2月成都市第五人民医院诊治的138例分娩后尿潴留患者作为研究对象。按是否行电针及盆底

【基金项目】 四川省卫生计生委科研课题项目(17PJ252)

△【通讯作者】 李超, E-mail: 344982925@qq.com

肌肉训练,分为电针+盆底肌肉训练组(46例)、盆底肌肉训练组(45例)和对照组(47例),对照组仅保留尿管。比较三组患者产后尿潴留治疗效果差异。**结果** 治疗3天后比较,电针及盆底肌肉训练组自主排尿率为97.8%,高于盆底肌肉训练组(93.3%)及对照组(80.9%),三组比较差异具有统计学意义($\chi^2 = 18.041, P < 0.05$);三组治愈率($F = 29.511$)、有效率($F = 6.202$)及治疗后膀胱残余尿量($F = 4.377$)比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 电针穴位联合盆底肌肉训练可有效治疗PPUR,有利于产后膀胱功能恢复。

【关键词】 电针穴位;盆底肌肉训练;产后尿潴留

Effect of electroacupuncture acupoint combined with pelvic floor muscle training on postpartum urinary retention

LI Chao^{1△}, LI Zhiru², ZHONG Jiafang³, LIU Ying¹, PENG Xiaomei¹, LI Lan¹. 1. Department of Gynecology and Obstetrics, Chengdu Fifth People's Hospital, Chengdu 611130, Sichuan, China; 2. Department of Oncology, Chengdu Fifth People's Hospital, Chengdu 611130, Sichuan, China; 3. Department of Rehabilitation, Chengdu Fifth People's Hospital, Chengdu 611130, Sichuan, China

【Abstract】 **Objective** To explore the effectiveness of electroacupuncture acupoint combined with pelvic floor muscle training on postpartum urinary retention (PPUR). **Methods** 138 patients with postpartum urinary retention in Chengdu Fifth People's Hospital from January 2016 to February 2018 were selected and according to whether electroacupuncture point and pelvic floor muscle training was performed or not, they were divided into electroacupuncture and pelvic floor muscle training group ($n = 46$), pelvic floor muscle training group ($n = 45$) and control group ($n = 47$), and the control group only retained the urinary catheter. The treatment effects in the three groups were compared. **Results** After 3 days of treatment, the spontaneous urination rate of the electroacupuncture and pelvic floor muscle training group was 97.8%, which was higher than that of the pelvic floor muscle training group (93.3%) and the control group (80.9%), with statistically significant differences among the three groups ($\chi^2 = 18.041, P < 0.05$). There were statistically significant differences in the cure rate ($F = 29.511, P < 0.05$), effective rate ($F = 6.202, P < 0.05$) and bladder residual urine volume ($F = 4.377, P < 0.05$) among the three groups after treatment. **Conclusions** Electroacupuncture acupoint combined with pelvic floor muscle training can effectively treat PPUR, which is conducive to postpartum bladder function recovery.

【Key words】 Electroacupuncture acupoint; Pelvic muscle training; Postpartum urinary retention (PPUR)

【中图分类号】 R714

【文献标识码】 A

产后尿潴留(postpartum urinary retention, PPUR),临床常见,发病率高可达17%以上,指产后排尿困难或膀胱残余尿增加。其分类包括为急性与慢性两种,国外文献也分为显性尿潴留(overt postpartum urinary retention, oPUR)及隐性尿潴留(covert postpartum urinary retention, cPUR)。显性尿潴留指阴道分娩或剖宫产拔除尿管后4小时~6小时不能自主排尿;cPUR指自主排尿后膀胱残余尿 $\geq 150\text{mL}$ ^[1-3]。PPUR可影响产后膀胱功能恢复,可导致尿路感染、膀胱麻痹,甚至严重的盆腹腔积液及肾功能不全,且可影响子宫复旧,造成产后出血等^[2-3]。临床上通常采用水声诱导、热敷及按摩会阴、按压膀胱和注射新斯的明治疗PPUR,如上述方法无效,则需进行导尿或残余尿量测定。残余尿量大于100mL,则会出现膀胱失平衡,往往需要导尿或保留尿管^[4-5]。目前对PPUR,尤其是cPUR的认识及治疗存在不足,国内尚无cPUR的确切定义。本文就电针穴位联合盆底肌肉训练治疗PPUR的疗效进行报道。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2017年1月至2018年7月成都市第五人民医院诊治的138例产后尿潴留患者作为研究对象。纳入标准:患者产后6小时或剖宫产拔除尿管后6小时不能自主排尿,通过水声诱导、热敷及按摩会阴、按压膀胱和注射新斯的明治疗后仍不能自主排尿,或自主排尿后膀胱残余尿量 $> 100\text{mL}$ 的需保留尿管的患者($n = 17$)。排除标准:由尿道梗阻、损伤等其他原因导致

的尿潴留病例。按患者是否愿意行电针穴位治疗分为三组,电针+盆底肌肉训练组、盆底肌肉训练和对照组,对照组仅保留尿管。本研究已获患者及家属签署知情同意,并获成都市第五人民医院伦理委员会批准。

1.2 治疗方法

①电针穴位:电针近端中极、水道(双)、水分、关元4穴,远端阳陵泉(双)、三阴交2穴。操作方法:排空膀胱,取仰卧位,75%酒精消毒穴位,以适宜型号直刺相关穴位进行辨证可行提插、捻转的补泻手法行针得气后留针,接G6805-I型电针治疗仪(青岛鑫升实业有限公司生产)采用连续波治疗,强度以患者能够耐受、针柄轻微颤动为度,治疗时间30min,1次/d。电针仪参数:频率80Hz。②盆底肌肉训练:产妇取平卧位,双髋屈曲,吸气并收缩肛门8s~10s,在呼气并放松肛门,重复上述动作,持续10min~15min,每日至少3次~5次。③膀胱残余尿量测定:通过超声测定。④尿管拔除时间:电针及盆底肌肉训练后3天拔除尿管,并评估膀胱恢复情况及排尿情况;如拔除尿管失败,则再次留置尿管。拔除尿管失败标准:拔除尿管后6小时不能自主排尿、通过水声诱导、热敷及按摩会阴、按压膀胱和注射新斯的明治疗后仍不能自主排尿,或自主排尿后膀胱残余尿量 $> 100\text{mL}$ 。

1.3 观察指标

拔除尿管后比较三组自主排尿情况、残余尿及膀胱功能恢复情况。治疗后进行疗效评价:①治愈:能自主排尿,无排尿困

难的症状及体征;②有效:能自主排尿,存在排尿不适,但症状及体征明显缓解,膀胱残余尿量 < 100mL;③无效:不能自主排尿,症状、体征改善不明显,膀胱残余尿量测定 > 100mL。

1.4 统计学处理

采用 SPSS20.0 软件对相关数据进行统计分析。计量资料符合正态分布,采用 *t* 检验,以均数 ± 标准差 (*Mean* ± *SD*) 表示;组间采用 ANOVA 方差分析进行比较;计数资料采用 χ^2 检验,以频数(百分数)[*n*(%)]表示;如组间差异有统计学意义采用非

参数秩和检验进行两两比较;*P* < 0.05 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 三组患者一般情况比较

三组患者在年龄、孕周、体重指数、剖宫产、新生儿出生体重及膀胱残余尿量比较方面,差异无统计学意义 (*P* > 0.05)。具体情况详见表 1。

表 1 三组患者一般情况比较 [*Mean* ± *SD* / *n*(%)]

组别	例数	年龄(岁)	体重指数(kg/m ²)	孕周(周)	新生儿出生体重(kg)	剖宫产(例)	残余尿量(mL)
电针 + 肌肉训练组	46	25.5 ± 3.7	24.3 ± 1.2	38.5 ± 1.4	3.7 ± 0.2	16(34.8)	575.2 ± 219.1
肌肉训练组	45	25.6 ± 3.6	24.8 ± 1.4	38.9 ± 1.0	3.7 ± 0.3	14(31.1)	554.9 ± 233.5
对照组	47	25.8 ± 4.1	24.7 ± 1.3	38.4 ± 1.1	3.7 ± 0.1	13(27.7)	557.6 ± 216.6
<i>F</i> / χ^2 值		0.077	1.347	2.142	0.139	1.146	0.117
<i>P</i> 值		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

2.2 三组患者治疗 3 天后效果比较

三组患者治疗 3 天后比较,电针及盆底肌肉训练组患者自主排尿率为 97.8%,高于盆底肌肉训练组患者(93.3%)及对照组患者(80.9%),三组患者比较差异具有统计学意义($\chi^2 = 18.041, P < 0.05$);三组患者治愈率(*F* = 29.511, *P* < 0.05)、有

效率(*F* = 6.202, *P* < 0.05)及治疗后膀胱残余尿量(*F* = 4.377, *P* < 0.05)比较差异具有统计学意义;电针 + 肌肉训练组患者及肌肉训练治疗产后尿滞留的疗效均好于单纯保留尿管组患者,差异具有统计学意义(*P* < 0.05)。具体结果详见表 2。

表 2 三组患者治疗 3 天后效果比较 [*Mean* ± *SD* / *n*(%)]

组别	例数	尿管拔除情况(例)	膀胱残余尿量(mL)	自主排尿(例)	疗效(例)		
					治愈	有效	无效
电针 + 肌肉训练组	46	44(95.7)	67.3 ± 38.2	45(97.8)	29(63.0)	15(32.6)	2(4.4)
肌肉训练组	45	40(88.9)	88.6 ± 58.1	42(93.3)	19(42.2)	21(46.7)	5(11.1)
对照组	47	35(74.5)	98.6 ± 57.2	38(80.9)	12(25.5)	23(49.0)	12(25.5)
<i>F</i> / χ^2 值		21.064	4.377	18.041	29.511	6.202	19.788
<i>P</i> 值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

3 讨论

3.1 关于 cPUR 的定义

国外文献报道 cPUR 的发生率高可达 52%。其定义于 1961 被首次提出,指产后自主排尿后膀胱残余尿 ≥ 150mL;国内尚无 cPUR 确切定义。目前关于 cPUR 定义具有一定的争议。因为残余尿量是作为膀胱功能评估的重要指标。膀胱残余尿量增加是上尿量损害的主要原因之一。现已证实当膀胱压大于 40cmH₂O 时,将阻碍输尿管输送尿液,产生上尿路扩张和肾功能损害,当残余尿量大于膀胱生理容量的 20% (上运动神经元损伤)或 10% (下运动神经元损伤)时,则认为膀胱失平衡,故临床上在残余尿量大于 100mL 时进行留置尿管^[4,5]。国外文献将 cPUR 定于为残余尿 ≥ 150mL,但在量上仍不能区分生理性和病理性^[6,7]。Mathias 等^[7]对膀胱残余尿大于 150mL 组与小于 150mL 组比较的结果表明,92% 的 cPUR 第一次排空膀胱 4 天后可排空膀胱(残余尿小于 150mL),且两组分娩后 1 年排尿问题比较差异无统计学意义。Mulder 等的研究结果建议将 cPUR 定义为残余尿 ≥ 500mL^[3,8]。Mulder 等^[3]对 24 个研究进行

META 分析结果表明,cPUR 可能造成患者尿失禁、膀胱过度充盈等长期的、潜在的、严重的排尿困难。cPUR 临床上如拔除尿管前未测定膀胱残余尿量,则容易被忽视。本研究为非前瞻性研究,故未采用国外 cPUR 标准(膀胱残余尿 ≥ 150mL)进行研究,其中存在 17 例(12.3%)能自主排尿,但膀胱残余尿量大于 100mL 的患者。通过电针穴位、盆底肌肉训练及留置尿管 3 天后,仍有 6 例(4.3%)患者膀胱残余尿量大于 100mL,故临床工作中应提高对 cPUR 的认识,拔除尿管前建议提高超声或导尿测定膀胱残余尿,有条件的可进行膀胱压力测定,避免 cPUR 被忽视,以致对患者造成严重的影响。关于膀胱残余尿量大于多少应留置导尿这一问题需要更多的前瞻性的、基础的研究。

3.2 PPUR 的发生及治疗

研究表明分娩镇痛(药物剂量、时间长短)、产程延长、急产、阴道助产、胎儿过大及心理、精神因素的是 PPUR 的高危因素,这些因素可导致产后膀胱肌麻痹、尿道括约肌痉挛、膀胱黏膜发生充血及水肿、神经功能障碍对膀胱内压的敏感性下降,产后不习惯卧床排尿等;同时剖宫产手术时行硬膜外麻醉、腰椎

麻醉等可抑制腰骶部脊髓神经增加膀胱内括约肌张力等原因引起产后尿潴留的发生^[2,3,7,9]。目前对PPUR的治疗,临床上通常采用水声诱导、热敷及按摩会阴、按压膀胱和注射新斯的明的方法治疗PPUR,如无效则只能进行导尿或留置尿管。多个META分析结果表明针灸是治疗cPUR的有效方法,且对oPUR的治疗效果优于新斯的明,针灸治疗后PPUR患者1小时内排尿率可高达92%^[1]。本研究结果表明针灸联合盆底肌肉训练治疗产后尿潴留有效率高达95.7%,优于盆底肌肉训练、留置导尿,差异具有统计学意义($P < 0.05$),自主排尿更高达97.8%。盆底肌肉训练对产后尿潴留的治疗有效率和自主排尿率均高于单纯保留尿管,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。如无条件行电针穴位治疗,可早期盆底肌肉训练干预治疗PPUR。

3.3 PPUR的预防

产程中排尿及避免手术、麻醉对膀胱的影响,是预防PPUR的有效手段。重视产程中膀胱管理,特别是分娩镇痛的患者,当出现小便困难时,进行间歇性导尿,避免膀胱过度充盈,可有效预防PPUR^[2,10]。研究表明,即使只有1次膀胱过度充盈就可能造成排尿困难、甚至肾衰竭^[8]。对存PPUR高危因素:硬膜外麻醉时间过长(大于700分钟)、巨大儿、阴道助产等因素的患者,应警惕PPUR,特别是cPUR的发生,进行针对性的早期干预,避免出现膀胱过度充盈,提高对cPUR认识、筛查,加强产程及麻醉管理,做好产时膀胱管理,才能有效预防PPUR,避免PPUR对患者造成长期的、潜在的、严重的后果^[2,3,11]。

综上所述,电针穴位联合盆底肌肉训练是治疗PPUR的有效方法,临床上应重视提高对PPUR,特别是cPUR的认识,做好产、产后时膀胱管理,才能有效预防PPUR的发生,避免对患者造成严重的后果,目前对留置导尿的时间及尿管拔除的指征仍需进一步研究。

参 考 文 献

[1] Lauterbach R, Ferrer SC, Rozenberg J, et al. Acupuncture for the

treatment of post-partum urinary retention[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2018, 223: 35-38.

[2] Polat M, Senturk MB, Pulatoglu C, et al. Postpartum urinary retention; Evaluation of risk factors[J]. *Turk J Obstet Gynecol*, 2018, 15(2): 70-74.

[3] Mulder FE, Oude RK, van der Post JA, et al. Delivery-related risk factors for covert postpartum urinary retention after vaginal delivery[J]. *Int Urogynecol J*, 2016, 27(1): 55-60.

[4] 晓琳黄, 铁斌燕. 康复医学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 279-280.

[5] 吴阶平. 吴阶平泌尿外科学[M]. 济南: 山东科技大学出版社, 2004: 1272.

[6] Neron M, Fatton B, Monforte M, et al. Evaluation of urine postvoid residuals in post-partum period: A prospective and descriptive clinical study[J]. *Prog Urol*, 2015, 25(4): 211-216.

[7] Neron M, Allegre L, Huberlant S, et al. Impact of systematic urinary catheterization protocol in delivery room on covert postpartum urinary retention: A before-after study[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1): 17720.

[8] Mustonen S, Ala-Houhala IO, Tammela TL. Long-term renal dysfunction in patients with acute urinary retention[J]. *Scand J Urol Nephrol*, 2001, 35(1): 44-48.

[9] 杨彩霞, 唐淑稳, 兰淑海, 等. 阴道分娩97例初产妇产后尿潴留危险因素临床分析[J]. *国际妇产科学杂志*, 2018, 45(6): 700-703.

[10] Stanley AY, Conner BT. Implementing a clinical practice guideline to manage postpartum urinary retention[J]. *J Nurs Care Qual*, 2015, 30(2): 175-180.

[11] Mulder FE, Hakvoort RA, Schoffeleer MA, et al. Postpartum urinary retention: A systematic review of adverse effects and management[J]. *Int Urogynecol J*, 2014, 25(12): 1605-1612.

(收稿日期: 2019-02-24)

DOI: 10.3969/j.issn.1672-1993.2019.12.021

• 妇科与生殖医学 •

(围)绝经女性 HCY、CRP、脂质水平与睡眠质量的相关性分析

张红艳 邓妙 黄坚 刘元伟 张治芬[△]

杭州市妇产科医院(杭州市妇幼保健院)生殖医学中心, 杭州 310000

【摘要】目的 探讨围绝经期及绝经女性血浆同型半胱氨酸(HCY)、C-反应蛋白(CRP)、脂质水平与睡眠质量的相关性。**方法** 选取回顾性分析2017年1月至2019年1月于杭州市妇产科医院(杭州市妇幼保健院)妇科内分泌门诊就诊的217例(围)绝经期患者病历资料进行回顾性分析。对其进行匹兹堡睡眠质量问卷调查,根据PSQI ≥ 8 分作为判断睡眠质量的好与差,测定血浆HCY、CRP、脂质水平,比较分析HCY、

[△]【通讯作者】张治芬, E-mail: zhangzf@zju.edu.cn

CRP、脂质水平与睡眠质量的关系。结果 睡眠质量差组患者 HCY、CRP、甘油三酯(TC)、总胆固醇(TG)、低密度脂蛋白(LDL)水平显著高于睡眠质量好组,差异具有统计学意义($P < 0.05$),高密度脂蛋白(HDL)水平显著低于睡眠质量好组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。年龄、文化程度、职业、HCY、CRP、脂质水平(TC、TG、LDL、HDL)等为影响绝经女性睡眠质量的主要因素,差异具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。校正年龄、文化程度、职业等因素,HCY、脂质水平是影响绝经女性睡眠质量的独立危险因素,差异具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。结论 围绝经期及绝经女性 HCY、CRP、脂质水平与睡眠质量显著相关,HCY、脂质水平是影响女性绝经过渡期睡眠质量的独立危险因素,为临床改善睡眠质量提供理论依据。

【关键词】 绝经;睡眠质量;同型半胱氨酸;C-反应蛋白;脂质水平

Correlation analysis of HCY, CRP, lipid level and sleep quality in perimenopause and postmenopausal women ZHANG Hongyan, DENG Miao, HUANG Jian, LIU Yuanwei, ZHANG Zhifen[△]. Department of Reproductive Medicine Center, Hangzhou Women's Hospital (Hangzhou Maternity and Child Health Care Hospital), Hangzhou 310000, Zhejiang, China

【Abstract】 **Objective** To investigate the correlation between plasma homocysteine (HCY), C-reactive protein (CRP), lipid levels and sleep quality in perimenopausal and postmenopausal women. **Methods** A retrospective analysis was performed on the 217 perimenopause/postmenopausal patients who visited the gynecological endocrine outpatient in our hospital from January 2017 to January 2019. Data were collected by Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), and $PSQI \geq 8$ was named as the threshold between poor and good sleep quality. The HCY, CRP, lipid levels were detected and their relationship with sleep quality was compared and analyzed. **Results** The HCY, CRP, triglyceride (TC), total cholesterol (TG) and low density lipoprotein (LDL) levels of patients with poor sleep quality were higher than those with good sleep quality, while HDL levels were lower than those in good sleep quality group, all with statistically significant differences ($P < 0.05$). Age, education level, occupation, HCY, CRP, lipid level (TC, TG, LDL, HDL) were main influencing factors for sleep quality in perimenopause and postmenopausal women, all with statistically significant differences (all $P < 0.05$). After adjusting for age, education level, occupation and other factors, HCY and lipid levels were independent risk factors for sleep quality in perimenopause and postmenopausal women, all with statistically significant differences (all $P < 0.05$). **Conclusions** HCY, CRP and lipid levels are significantly correlated with sleep quality in perimenopausal and postmenopausal women, and HCY and lipid levels were independent risk factors for sleep quality, which provides theoretical support for the clinical improvement of sleep quality.

【Key words】 Menopause; Sleep quality; Homocysteine (HCY); C-reactive protein (CRP); Lipid level

【中图分类号】 R711 【文献标识码】 A

据估计世界范围内大约有 4.7 亿 50 岁以上的女性,每年约有 2500 万女性进入绝经过渡期^[1]。绝经过渡期被认为是女性睡眠紊乱的高风险期,40-60% 的女性以睡眠紊乱和失眠为主要症状,是围绝经期和绝经女性的主要健康问题之一,严重影响着女性的生活质量^[2]。同型半胱氨酸(HCY)是肝脏合成的一种含硫氨基酸半胱氨酸,可参与蛋氨酸的代谢。近年有研究证实了同型半胱氨酸与许多疾病有着密切的关系。绝经后女性血清同型半胱氨酸水平高于年轻女性^[3]。既往研究^[1,4]表明 C-反应蛋白(CRP)是急性炎症反应的敏感标志物,被认为是心血管疾病发生的独立危险因素。绝经女性缺少雌激素对心血管的保护作用,CRP 水平会高于年轻女性。既往研究^[5,6]发现绝经过渡期睡眠障碍与肥胖、心血管疾病、糖尿病和情绪紊乱等疾病有关。然而,对于女性绝经过渡期睡眠障碍与 HCY、CRP、脂质水平变化的相关性鲜有研究,本研究拟探讨围绝经期及绝经女性 HCY、CRP、脂质水平与睡眠质量的相关性,为改善绝经过渡期女性睡眠质量睡眠障碍问题,降低代谢综合征、心血管疾病的发生风险提供临床干预和健康指导策略。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2017 年 1 月至 2019 年 1 月杭州市妇产科医院(杭州市妇幼保健院)妇科内分泌门诊就诊的(围)绝经期女性 657 例,剔除不合格(基本信息和实验室检查结果采集不完整、PSQI 评分表填写完成率 $< 90\%$,判定为不合格)440 例,共有 217 例进入统计分析。纳入标准:①自愿参加调查,并能自行填写问卷;②年龄范围 40 岁 ~ 60 岁;③有子宫及一侧或双侧卵巢;④有月经改变或有围绝经期症状或已绝经(绝经后早期即绝经时间范围 1 年 ~ 5 年,绝经后晚期即绝经时间 > 5 年);⑤无严重的器质性疾病。排除标准:①年龄范围 40 岁 ~ 60 岁;②妊娠或哺乳状态;③已使用绝经激素治疗;④患有精神疾病服用抗精神类药物;⑤近期有外科手术史、外伤史、严重感染史;⑥夜班和不规律的睡眠时间;⑦结节性、活动性恶性肿瘤等。本研究经患者知情同意,研究方案通过杭州市妇产科医院(杭州市妇幼保健院)医学伦理学委员会审查。

1.2 研究方法

1.2.1 问卷调查由专人对研究对象进行问卷调查。内容包括:①被调查对象一般情况及可能影响睡眠的相关因素;②睡眠质

量的测量工具^[7-8]。采用匹兹堡睡眠质量指数(Pittsburgh sleep-quality index, PSQI),内容包括睡眠质量、入睡时间、睡眠效率、睡眠障碍、催眠药物及日间功能7项,每个成份按0分、1分、2分和3分共4级评定,累积各成分得分即为PSQI总分,将总分≥8分作为划分睡眠质量好与差的标准,总分越高,表示睡眠质量越差。分为睡眠质量好组(PSQI < 8, n = 112)和睡眠质量差组(PSQI > 8, n = 105)。

1.2.2 围绝经期综合征的诊断标准和严重程度按照改良Kupperman评分标准进行量化^[9]:总分≤6分为正常,6分 < 总分 ≤ 15分为轻度,15分 < 总分 ≤ 30分为中度, > 30分为重度。

1.2.3 HCY、CRP检测方法清晨空腹抽肘正中静脉血3 mL,置于非抗凝管中,1h内3000 r/min离心10 min,分离上清液置于-20℃冰箱保存待测。HCY采用酶联免疫吸附法测定(深圳迈瑞生物医疗电子股份有限公司);CRP、脂质指标采用化学发光免疫分析法测定(美国Sigma公司)。严格按照说明书操作步骤进行检测。

1.2.4 体重指数(BMI)^[10]参照WHO定义, < 18.5 kg/m²为体重偏低,18.5 kg/m² ~ 24.9 kg/m²为正常,25 kg/m² ~ 29.9 kg/m²为超重, ≥ 30 kg/m²为肥胖。

1.2.5 问卷及质量控制调查问卷均由经过统一培训的门诊医生面对面指导研究对象自行完成(征得被调查人员同意,文化程度低者采取询问方法填写调查问卷)。

1.3 统计学处理

采用SPSS19.0软件对相关数据进行统计分析。计量资料采用t检验,以均数 ± 标准差(Mean ± SD)表示;多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用SNK检验;计数资料采用χ²检验,以频数(百分数)[n(%)]表示;相关性分析采用二项分类logistic回归分析;P < 0.05表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基本资料比较

两组患者的婚姻状况和绝经状态差异无统计学意义(P > 0.05)。而年龄、文化程度、职业间差异具有统计学意义(P < 0.05);睡眠质量好(PSQI < 8)组年龄(47.02 ± 5.04)岁,睡眠质量差(PSQI > 8)组平均年龄为(49.87 ± 5.48)岁,差异具有统计学意义(P < 0.05)。结果显示在不同年龄组中睡眠质量发生概率不同。40~45岁组和46~50岁组睡眠质量差异有统计学意义(P < 0.05);51岁~55岁组和56岁~60岁组睡眠质量差异无统计学意义(P > 0.05)。具体情况详见表1。

2.2 两组患者HCY、CRP、脂质水平结果比较

结果显示,睡眠质量差组患者中,HCY、CRP、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、低密度脂蛋白(LDL)、空腹胰岛素水平显著高于睡眠质量好组患者,差异具有统计学意义(P < 0.05),高密度脂蛋白(HDL)显著低于睡眠质量好组患者,差异具有统计学意义(P < 0.05),而BMI、腰臀比(WHR)、空腹血糖、收缩压、舒张压等水平差异无统计学意义(P > 0.05)。具体结果详见表2。

表1 两组患者基本资料比较[Mean ± SD/n(%)]

项目	PSQI < 8 组 (n = 112)	PSQI > 8 组 (n = 105)	χ ² /t 值	P 值
年龄(岁)				
40~45	41.12 ± 3.63	42.69 ± 2.60	1.86	0.068
46~50	47.78 ± 1.37	48.30 ± 1.49	1.62	0.108
51~55	52.27 ± 1.20	53.06 ± 1.48	2.17	0.03
56~60	59.67 ± 0.58	57.75 ± 1.61	1.99	0.06
文化程度				
初中或以下	29(26)	41(39)	7.757	0.021
高中或中专	43(38)	43(41)		
大学或以上	40(36)	21(20)		
职业				
工作	87(78)	63(60)	10.995	0.004
无业	8(7)	23(22)		
退休	17(15)	19(18)		
婚姻状况				
已婚	110(98)	101(96)	0.244	0.621
离异或丧偶	2(2)	4(4)		
绝经状态				
围绝经期	55(49)	39(37)	3.485	0.175
绝经早期	51(46)	61(61)		
绝经晚期	6(5)	5(5)		

表2 两组患者HCY、CRP、脂质水平结果比较(Mean ± SD)

项目	PSQI < 8 (n = 112)	PSQI > 8 (n = 105)	t 值	P 值
体重指数	21.89 ± 2.63	22.46 ± 2.21	1.72	0.087
腰臀比	0.84 ± 0.06	0.85 ± 0.06	1.25	0.213
总胆固醇	4.86 ± 0.91	5.39 ± 0.98	4.13	< 0.001
甘油三酯	1.08 ± 0.74	1.36 ± 0.58	3.09	< 0.001
高密度脂蛋白	1.76 ± 0.40	1.44 ± 0.29	6.52	0.001
低密度脂蛋白	2.68 ± 0.63	3.15 ± 0.90	4.42	< 0.001
空腹血糖	4.95 ± 0.48	5.00 ± 0.45	0.74	0.463
空腹胰岛素	6.43 ± 5.26	10.02 ± 8.26	3.80	< 0.001
同型半胱氨酸	9.70 ± 2.42	11.49 ± 2.84	5.03	< 0.001
C-反应蛋白	2.31 ± 1.61	3.41 ± 2.08	4.34	< 0.001
收缩压	117.72 ± 11.74	116.99 ± 9.55	0.50	0.616
舒张压	73.59 ± 7.58	74.05 ± 7.11	0.46	0.647

2.3 (围)绝经期女性睡眠质量的影响因素分析

以睡眠质量差为应变量,年龄、文化程度、经济收入、职业、绝经状态、HCY、CRP、LDL、HDL、TC、TG、FBG、BMI、空腹胰岛素、WHR水平为自变量进行二项分类Logistic回归分析。单因素分析显示,HCY、CRP、TG、TC、LDL、空腹胰岛素、年龄、文化程度、职业等是女性发生睡眠障碍的影响因素,差异具有统计学意义(P < 0.05);在校正年龄、文化程度、职业等因素影响后,HCY、脂质水平仍是女性睡眠障碍发病的独立危险因素差异具有统计学意义(P < 0.05),而CRP不是影响女性睡眠障碍的独立危险因素差异无统计学意义(P > 0.05)。具体结果详见表3。

表3 (围)绝经其女性睡眠质量的影响因素分析

因素	单因素分析		多因素分析	
	OR(95% CI)	P 值	OR(95% CI)	P 值
年龄	1.111(1.051-1.174)	0.000	1.225(1.076-1.394)	0.002
文化程度	0.613(0.43-0.873)	0.007	0.004(0.000-0.028)	0.000
婚姻状况	2.178(0.391-12.149)	0.375	0.269(0.008-9.487)	0.470
职业	1.431(1.002-2.045)	0.049	10.061(2.927-34.579)	0.000
绝经状态	1.403(0.883-2.229)	0.151	72.423(10.876-482.254)	0.000
同型半胱氨酸	1.357(1.185-1.553)	0.000	1.494(1.19-1.876)	0.001
C-反应蛋白	1.398(1.185-1.648)	0.000	1.281(0.933-1.76)	0.126
甘油三酯	2.107(1.289-3.445)	0.003	0.895(0.356-2.253)	0.815
总胆固醇	1.802(1.337-2.427)	0.000	3.037(1.011-9.125)	0.048
高密度脂蛋白	0.069(0.026-0.179)	0.000	0.006(0.001-0.053)	0.000
低密度脂蛋白	2.155(1.492-3.114)	0.000	0.695(0.175-2.768)	0.606
空腹血糖	1.241(0.699-2.203)	0.461	1.166(0.355-3.83)	0.801
空腹胰岛素	1.085(1.036-1.135)	0.000	1.198(1.089-1.318)	0.000
收缩压	0.994(0.969-1.019)	0.614	0.943(0.88-1.011)	0.098
舒张压	1.009(0.973-1.046)	0.645	0.927(0.838-1.026)	0.143
BMI 体重指数	1.104(0.984-1.239)	0.092	1.059(0.836-1.342)	0.633
腰臀比	21.129(0.176-2543.429)	0.212	9.574(0.00-190061.97)	0.655

3 讨论

流行病学研究表明^[11]越来越多的中年女性在历经绝经过渡期时,睡眠质量逐渐恶化,睡眠障碍的发生率逐渐增高。既往研究表明^[12]HCY 是较强的炎症诱导因子,能造成内皮细胞损伤,是心血管疾病的独立危险因素。Sanchez-Espinosa 等^[13]研究首次证明了 HCY 水平升高与轻度认知障碍患者睡眠障碍之间存在相关性。CRP 是炎症过程的重要标志,是心脑血管疾病的重要危险因素,被越来越多的实验所证实^[6]。但关于绝经过渡期女性 HCY、CRP 水平变化与睡眠障碍进展之间的相关性研究甚少。

本研究通过回顾性分析探讨绝经过渡期女性 HCY、CRP、脂质代谢与睡眠障碍之间的关系。结果显示,睡眠质量好组与睡眠质量差组相比,其绝经年龄、文化程度、职业等水平有统计学差异。睡眠质量差组 HCY、CRP、脂质水平如 LDL、TG、TC 等显著高于睡眠质量好组,提示绝经过渡期女性随着睡眠障碍的发生,其 HCY、CRP 以及脂质水平显著升高。Basoglu 等^[14]研究曾发现,在阻塞性睡眠呼吸暂停综合征(OSAS)的患者中,肥胖 OSAS 患者代谢综合征发生率增加,血脂、空腹血糖、空腹胰岛素、瘦素、纤维蛋白原和 CRP 水平显著升高。Li 等^[3]Meta 分析中发现,OSA 患者血 CRP 水平高于对照组,体重指数和呼吸暂停低通气指数较高的患者 CRP 水平差异较大,支持 CRP 作为 OSA 的生物标志物。

既往研究^[15]指出绝经女性血液中的同型半胱氨酸水平高于年轻妇女。Irwin 等^[16]队列研究和荟萃分析表明,睡眠障碍与两种全身炎症标志物的增加有关:白细胞介素(IL)-6 和 CRP。睡眠障碍女性的 CRP 显著高于男性。SWAN 睡眠研究^[17]发现睡眠质量与 CRP 和纤维蛋白原之间存在相关性,睡眠时间越短,非裔美国人 CRP 和纤维蛋白原水平越高,而中国人主要表现为 PAI-1 水平越高。Nowakowski 等^[18]调查研究中年妇女在绝经过渡期间的睡眠连续性、睡眠时间与炎症生物标

志物之间的关系。结果指出绝经过渡期女性睡眠质量、睡眠持续时间与炎症生物标志物独立相关。然而 Taheri 等^[19]大型队列研究指出睡眠时间主/客观因素和 CRP 之间没有显著相关性。关于绝经过渡期女性睡眠质量和炎症标志物之间关系的调查研究很少,其相关性仍然存在争议。本研究结果指出睡眠障碍的发生受诸多因素影响。Logistic 回归分析显示,年龄、文化程度、HCY、CRP、脂质水平、空腹胰岛素等为影响绝经过渡期女性睡眠质量的主要因素,与国内外部分研究基本一致^[13,20]。本研究发现校正年龄、文化程度、绝经状态的影响后,HCY、脂质水平是影响其睡眠质量的独立危险因素。然而,CRP 与绝经过渡期女性睡眠障碍相关,但不是影响睡眠障碍的独立危险因素。

睡眠障碍作为影响绝经过渡期女性健康的主要因素得到越来越多的重视和认可。本研究证实绝经过渡期女性 HCY、CRP、脂质代谢与睡眠障碍显著相关,同时 HCY、脂质水平是影响其发生的独立危险因素。本调查研究属横断面的研究,尚不能推论证明绝经过渡期睡眠质量与 HCY、CRP 及脂质代谢的因果关系,因此,本研究需扩大样本量进一步探索其具体影响途径,为改善围绝经期及绝经女性睡眠障碍,降低代谢综合征、心血管疾病的发生风险提供理论支持。

参 考 文 献

- [1] Lakryc EM, Machado RB, Soares JJ, et al. What is the influence of hormone therapy on homocysteine and crp levels in postmenopausal women? [J]. Clinics, 2015, 70(2):107-113.
- [2] Baker FC, Willoughby AR, Sassoon SA, et al. Insomnia in women approaching menopause: Beyond perception [J]. Psychoneuroendocrinology, 2015, 60:96-104.
- [3] Li K, Zhang J, Qin Y, et al. Association between Serum Homocysteine Level and Obstructive Sleep Apnea: A Meta-Analysis [J]. BioMed Research International, 2017, 6(31):1-7.

[4] Meng H, Zhang M, Chen P, et al. Comparison of high-sensitivity C-reactive protein level between systemic and coronary circulation in patients with acute myocardial infarction[J]. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai), 2014, 46(2):161-162.

[5] Baker FC, Lampio L, Saaresranta T, et al. Sleep and Sleep Disorders in the Menopausal Transition[J]. Sleep Med Clin, 2018, 13(3):443-456.

[6] Ameratunga D, Goldin J, Hickey M. Sleep disturbance in menopause[J]. Internal Medicine Journal, 2012, 42(7):742-747.

[7] Sun D, Shao H, Li C, et al. Sleep disturbance and correlates in menopausal women in Shanghai[J]. J Psychosom Res, 2014, 76(3):237-241.

[8] Tsai PS, Wang SY, Wang MY, et al. Psychometric evaluation of the Chinese version of the pittsburghsleep quality index (CPSQI) in primary insomnia and control subjects[J]. Qual Life Res, 2005, 14(8):1943-1952.

[9] Chen Y, Yu W, Yang Y, et al. Association between overactivebladder and peri-menopause syndrome: A cross-sectional study of female physicians in China[J]. International Urology and Nephrology, 2015, 47(5):743-749.

[10] Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Obesity and Reproduction: A committee opinion[J]. Fertility and Sterility, 2015, 104(5):1116-1126.

[11] Shaver JL, Woods NF. Sleep and menopause[J]. Menopause, 2015, 22(8):899-915.

[12] Savonitto S, Morici N, Franco N, et al. Age at menopause, extent of coronary artery disease and outcome among postmenopausal women with acute coronary syndromes[J]. Int J Cardiol, 2018, 259:8-13.

[13] Sanchez-Espinosa MP, Atienza M, Cantero JL. Sleep mediates the association between homocysteine and oxidative status in mild cognitive impairment[J]. Scientific Reports, 2017, 7(1):1-9.

[14] Basoglu OK, Sarac F, Sarac S, et al. Metabolic syndrome, insulin resistance, fibrinogen, homocysteine, leptin, and C-reactive protein in obese patients with obstructive sleep apnea syndrome[J]. Ann Thorac Med, 2011, 6(3):120-125.

[15] Mijatovic V, van der Mooren MJ. Homocysteine in postmenopausal-women and the importance of hormone replacement therapy[J]. Clin Chem Lab Med, 2001, 39(8):764-767.

[16] Irwin MR, Olmstead RC, Judith E. Sleep disturbance, sleep duration, and inflammation: A systematic review and meta-analysis of cohort studies and experimental sleep deprivation[J]. Biol Psychiatry, 2016, 80(1):40-52.

[17] Matthews KA, Zheng H, Kravitz HM, et al. Are inflammatory and coagulation biomarkers related to sleep characteristics in mid-life women? Study of women's health across the nation sleep study[J]. Sleep, 2010, 33(12):1649-1655.

[18] Nowakowski S, Matthews KA, von Känel R, et al. Sleep characteristics and inflammatory biomarkers among midlife women[J]. Sleep, 2018, 41(5):1-9.

[19] Taheri S, Austin D, Lin L, et al. Correlates of serum C-reactive disordered breathing[J]. Sleep, 2007, 30(8):991-996.

[20] 陈琰. 年龄、绝经状态与同型半胱氨酸水平的关系[J]. 国际妇产科学杂志, 2015, 42(2):191-193.

(收稿日期:2019-07-08)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2019.12.022

• 妇科与生殖医学 •

应用分类树模型分析女性性功能障碍的影响因素

魏颖¹ 毛宝宏² 王剑² 王燕侠² 李致远³ 刘青^{2△}

1 甘肃中医药大学 2017 级妇产科学专业硕士研究生,兰州 730000

2 甘肃省妇幼保健院科研中心,兰州 730050

3 甘肃省妇幼保健院妇一科,兰州 730050

【摘要】 目的 采用分类树模型分析女性性功能障碍(female sexual disorders, FSD)的影响因素,探讨盆底功能障碍性疾病对女性性功能障碍的影响,为临床医师有效识别女性性功能障碍提供科学依据,改善患者的生活质量。**方法** 选择甘肃省6个地区20岁及其以上的5 073名女性为研究对象。采用问卷调查方法,收集其人口学特征等信息;采用中文版女性性功能量表(CV-FSFI)对研究对象进行FSD评估,总分小于23.45分表明存在FSD。根据是否诊断为女性性功能障碍,将5 073名女性分为病例组和对照组。采用病例对照研究,应用分类树模型的卡方自动交互检测方法,探讨女性性功能障碍的影响因素。**结果** 分类树模型共有3层、24个节点、5个终末节点,共筛选出年龄、分娩次数、职业、文化程度、高血压、UI类型6个解释变量,发现高龄、低文化程度、高血压疾病、压力性尿失禁/急迫性尿失禁、多次分娩和不同职业与FSD发生相关。分类树模型Risk统计量0.358,拟合效果尚可。**结论** 分类树模型不仅可以拟合女性性功能障碍

【基金项目】 甘肃省重点研发计划项目(17YF1FA109);甘肃省自然科学基金(18JR3RA032)

△【通讯作者】 刘青, E-mail:2305470816@qq.com

发病风险预测模型,针对不同特点人群明确不同影响因素。临床医师应当主动评估高龄、文化程度低、高血压和患有盆底功能障碍性疾病患者的性功能。

【关键词】 女性性功能障碍;女性性功能量表;分类树模型;影响因素

Application of regression tree model in the analysis of the influencing factors of female sexual dysfunction

WEI Ying¹, MAO Baohong², WANG Jian², WANG Yanxia², LI Zhiyuan³, LIU Qin^{2△}. 1. 2017 Professional Master Graduate Student Majoring in Gynaecology and Obstetrics, Gansu University of Chinese Medicine, Lanzhou 730000, Gansu, China; 2. Scientific Research Center, Gansu Provincial Maternal and Child Care Hospital, Lanzhou 730050, Gansu, China; 3. Frist Department of Gynecology, Gansu Provincial Maternal and Child Care Hospital, Lanzhou 730050, Gansu, China

【Abstract】 **Objective** To analyze the influencing factors of female sexual dysfunction (FSD) using regression tree model and explore the impact of pelvic floor dysfunctions on the FSD, in order to provide a scientific basis for clinicians to identify FSD patient efficiently and improve the life quality of patients. **Methods** A total of 5 073 (age ≥ 20) women located at 6 cities/countries of Gansu Province participated in the study. The general characteristics of the research subjects was collected by questionnaire. The Chinese version of female sexual function scale (CV-FSFI) was used to evaluate the sexual function, and the total score less than 23.45 indicated the presence of FSD. According to the diagnosis of female sexual dysfunction, two groups were defined as the FSD and the non-FSD controls. The chi-square automatic interaction detection (CHAID) of regression trees model was used to estimate the association between the factors and FSD. **Results** Six explanatory variables (i. e., age, parity, occupation, level of education, hypertension, stress/urge urinary incontinence) were screened out in the prediction model. The model revealed that advanced age, low level of education, hypertension, stress urinary incontinence/urge urinary incontinence, more parities and some kinds of occupation were associated with FSD. The risk statistic of misclassification probability of the model was 0.385, which suggested that the model was intermediate level for predicting FSD.

Conclusions Besides predicting the risk of FSD, regression tree model can also reveal the focused factors between women of different ages. Clinicians should evaluate the sexual function of female with elder age, low educational level, hypertension and pelvic floor dysfunction diseases.

【Key words】 Female sexual dysfunction (FSD); Chinese version of female sexual function scale (CV-FSFI); Regression trees model; Influencing factors

【中图分类号】 R714 【文献标识码】 A

性生活是生活质量的重要组成部分,显著影响患者的生活质量、情绪及与伴侣之间的关系,随着社会文明的进步和女性受教育水平的提升,越来越受到女性的关注。女性性功能障碍(female sexual dysfunction, FSD)所带来的相关生理、心理和社会问题,同样越来越受到医务工作者的重视^[1]。但是,受制于传统观念和文化背景的限制,多数患者羞于就医或主动咨询、寻求治疗^[2]。本研究以甘肃省女性盆底功能障碍性疾病现状调查为基础,分析性功能障碍的影响因素,探究女性性功能障碍是否与盆底功能障碍性疾病有关,从而为识别女性性功能障碍的高危人群提供科学依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

本研究源自《盆底功能障碍性疾病防治研究》的国家“十二五”科技支撑计划课题,由北京协和医院牵头实施。采取整群随机抽样方法,选取5 073名女性为研究对象。纳入标准:①来自甘肃辖区内金昌、永昌、天水、静宁、兰州、白银平川6个地区;②长期居住当地≥5年;③年龄≥20岁;④认知能力正常并愿意配合调查的女性。排除标准:①处于孕期和哺乳期者;②有生殖道畸形等特殊疾病者;③因神经系统疾病导致泌尿生殖道疾患。符合以上其中1项者即排除。所有研究对象均已签署知情同意书。

1.2 研究方法

本研究采用病例对照和问卷调查方法。根据是否诊断为女性性功能障碍,将5 073名女性分为病例组和对照组。病例组2 491名女性,对照组2 582名女性。

问卷调查方法具体采用基本人口学信息登记和中文版-女性性功能量表(CV-FSFI)。克利夫兰诊所粪便评分(cleveland clinic incontinence score),通过患者自我报告的客观症状评估粪失禁的严重程度,通常认为无需进行人群验证。CV-FSFI的效度、信度已经在中国人群中得到验证^[3]。

现场调查结合妇科查体和妇科POP-量化分期系统(pelvic organ prolapse quantification, POP-Q)分度测量,主诉盆底不适症状者由调查员行妇科查体,并填写POP-Q分期表格。由接受过统一培训且经过考核的调查员进行问卷调查,并向受访者解释调查目的和问卷中包含的调查内容。问卷由双人录入,发现不一致时,及时与原始问卷核对后纠正。剔除信息缺失的问卷。本研究应用分类树模型中的卡方自动交互检测(chi-square automatic interaction detection, CHAID),CHAID是以列联表卡方计算为基础,常用于分类变量的处理,探讨影响因素。本研究已经甘肃省妇幼保健院伦理委员会审核批准并于2014年2月~2015年10月实施。

1.3 诊断方法

女性盆底障碍性疾病包括盆腔器官脱垂、尿失禁、粪失禁。本研究采用 POP-Q 评分, 大于等于 2 级者诊断为盆腔器官脱垂, 其中 2 级者诊断为轻度脱垂, 3 级和 4 级者分别诊断为中度和重度脱垂。回答问题“您是否有咳嗽/打喷嚏/提重物漏尿”为“有”者, 诊断为压力性尿失禁; 回答问题“您是否有尿急/有尿意后来不及上厕所漏尿”为“有”者, 诊断为急迫性尿失禁; 同时, 存在有压力性尿失禁和急迫性尿失禁者, 诊断为混合型尿失禁; 有任意一型尿失禁者, 诊断为尿失禁。回答问题“您是否有不能控制的排便, 有便意后来不及上厕所就有大便溢出的经历”为“有”者, 诊断为粪失禁, 所有粪失禁患者填写克利夫兰诊所大便失禁评分系统, 评分 0~5 分为轻度失禁, 6~15 分为中度失禁, 16 分及以上为重度失禁^[4]。

采用中文版女性性功能量表 (CV-FSFI) 评估女性性功能。此量表通过 6 个维度评估女性性功能, 每个维度得分相加, 与系数相乘后的总分为总得分。参考 Ma J 等^[5] 针对中国人群设定的界限, 总分小于 23.45 分诊断为女性性功能障碍。

1.4 统计学处理

采用 Epdata 3.1 建立数据库。应用 SPSS24 软件对相关数据进行统计分析。计量资料以均数 ± 标准差 ($Mean \pm SD$) 表示, 组间比较采用 t 检验; 计数资料以频数 (百分数) [$n(\%)$] 表示, 组间比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。分类树模型的卡方自动交互检测探讨相关影响因素。设置模型拆分及合并检验水准为 $\alpha = 0.05$, 最大生长深度为 3 层。为了有效筛选影响女性性功能障碍的影响因素, 经过前期多次试验分析, 发现在父节点最小样本量为 300、子节点最小样本量为 50 时, 模型检验错分概率最小, 因此最终设置父节点最小样本量为 300, 子节点最小样本量为 50。通过收益图、索引图对分类结果进行评价, 并采用受试者工作特征 (receiver operating characteristic, ROC) 曲线下面积 (area under the curve, AUC) 评价分类树模型的拟合效果。

2 结果

2.1 两组女性性功能障碍的单因素分析结果比较

研究纳入年龄、身体质量指数 (body mass index, BMI)、职业、文化程度、家庭人均月收入 (元)、分娩次数、分娩方式、胎儿最大体重、月经状态、绝经年龄、盆腔手术史 (不包括剖宫产史)、慢性咳嗽 (大于 3 周)、吸烟、高血压、糖尿病、癌症、妇科炎症、慢性盆腔痛、子宫内膜异位症、子宫肌瘤、盆腔器官脱垂 (pelvic organ prolapse, POP)、尿失禁 (urinary incontinence, UI) 类型、克利夫兰诊所粪便评分 (cleveland clinic incontinence score)。单因素分析发现, 年龄、BMI、职业、文化程度、家庭人均月收入 (元)、分娩次数、分娩方式、胎儿最大体重、月经状态、盆腔手术史、吸烟高血压、糖尿病、癌症、盆腔器官脱垂、尿失禁在病例组和对照组组间分布比较, 其差异均具有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。具体结果详见表 1。

2.2 女性性功能障碍的分类树模型

2.2.1 分类树模型 研究共纳入上述单因素研究中有意义和文献中报道的共 17 项影响因素。根据所设定的生长和修建规则, 分类树共有 3 层, 24 个节点, 5 个终末节点, 共筛选出年龄、分娩次数、职业、文化程度、高血压、UI 类型 6 个解释变量, 具体结果详见图 1。从分类树模型可见, 年龄对 FSD 发病风险影响

最大, 随着年龄增加, FSD 发病风险增加, 小于等于 39 岁女性 FSD 患病比率为 35.4%, 40 岁~47 岁为 46.3%, 48 岁~51 岁为 59.9%, 52 岁~55 岁为 68.7%, 56 岁及以上为 84.0%, 其差异均具有统计学意义。在不同年龄段筛选出不同影响因素, 即模型第二层。56 岁以上人群中文化程度为小学及以下者, FSD 发病风险高 (90.9% 比 77.0%); 48 岁~51 岁和 52 岁~55 岁女性中, 文化程度为初中及以下者, FSD 发病风险高 (67.8% 比 49.2%; 78.1% 比 55.9%); 40 岁~47 岁女性人群中, 高血压为 FSD 的危险因素 (45.4% 比 64.8%); 年龄为 39 岁以下者中分娩次数为 1 次者, FSD 发生风险高于未生育女性及分娩次数为 2 次及以上者 (38.6% 比 28.9% 比 31.1%)。模型第三层: 在 39 岁以下且未生育女性中, 农民和教师人群中 FSD 发生风险高于其他职业 (40.1% 比 21.9%); 在 39 岁以下且分娩 1 次女性人群中, 初中及高中文化程度为 FSD 危险因素 (43.3% 比 26.2% 比 33.5%); 年龄为 40 岁~47 岁且无高血压疾病人群中, 压力性尿失禁/急迫性尿失禁患者发病风险高于无尿失禁和混合型尿失禁者 (58.3% 比 43.1%)。

表 1 甘肃省 6 个地区两组女性性功能障碍单因素分析结果比较 [$Mean \pm SD/n(\%)$]

指标和选项	病例组 (n=2 491)	对照组 (n=2 582)	χ^2/t 值	P 值
年龄 (岁)	45.51 ± 10.57	39.55 ± 8.26	-22.34	0.00
BMI (kg/m ²)	22.34 ± 2.78	21.85 ± 2.63	-6.42	0.00
职业				
工人	491(19.7)	524(20.3)	58.02	0.00
农民	1 087(43.6)	929(36.0)		
教师	92(3.7)	90(3.5)		
医护人员	143(5.7)	264(10.2)		
行政人员	142(5.7)	172(6.7)		
服务人员	167(6.7)	219(8.5)		
其他	356(14.3)	372(14.4)		
缺失	13(0.5)	12(0.5)		
文化程度				
小学及以下	698(28.0)	391(15.1)	151.32	0.00
初中	714(28.7)	772(29.9)		
高中	554(22.2)	601(23.3)		
大学及以上	521(20.9)	808(31.3)		
缺失	4(0.2)	10(0.4)		
分娩次数				
0	124(5.0)	296(11.5)	186.17	0.00
1	1 369(55.0)	1 563(60.5)		
2	620(24.9)	574(22.2)		
≥3	367(14.7)	139(5.4)		
缺失	11(0.4)	10(0.4)		
分娩方式				
自然分娩	1 934(77.6)	1 765(68.4)	16.69	0.00
阴道助产(产钳/胎吸)	39(1.6)	39(1.5)		
剖宫分娩	377(15.1)	470(18.2)		
缺失	141(5.7)	308(11.9)		
胎儿最大体重 (克)	3 253.53 ± 421.76	3 263.17 ± 460.06	0.74	0.46
月经状态				
未绝经	1 995(80.1)	2 423(93.8)	251.82	0.00
绝经	445(17.9)	104(4.0)		
缺失	51(2.0)	55(2.1)		

续表1 甘肃省6个地区两组女性性功能障碍单因素分析结果比较 [Mean ±SD/n(%)]

指标和选项	病例组 (n=2 491)	对照组 (n=2 582)	χ^2/t 值	P 值
绝经年龄	48.08 ±6.55	46.98 ±7.00	-1.50	0.14
盆腔手术史				
无	2 230(89.5)	2 435(94.3)	38.60	0.00
有	261(10.5)	147(5.7)		
慢性咳嗽大于3周				
无	2 178(87.4)	2 291(88.7)	2.25	0.13
有	313(12.6)	289(11.2)		
缺失	0(0)	2(0.1)		
吸烟				
无	2 359(94.7)	2 493(96.6)	9.82	0.00
有	128(5.1)	87(3.4)		
缺失	4(0.2)	2(0.1)		
高血压				
无	2 331(93.6)	2 498(96.7)	27.82	0.00
有	160(6.4)	84(3.3)		
糖尿病				
无	2 313(92.9)	2 529(97.9)	74.02	0.00
有	176(7.1)	53(2.1)		
缺失	2(0.1)	0(0)		
癌症				
无	2 411(96.8)	2 536(98.2)	10.21	0.00
有	79(3.2)	46(1.8)		
缺失	1(0.0)	0(0)		
妇科炎症				
无	1 446(58.0)	1 569(60.8)	3.69	0.06
有	1 040(41.8)	1 011(39.2)		
缺失	5(0.2)	2(0.1)		
POP				
0/I 度	1 950(78.3)	2 213(85.7)	48.09	0.00
II 度	513(20.6)	354(13.7)		
III 度	28(1.1)	15(0.6)		
尿失禁				
无	1 895(76.1)	2 202(85.3)	68.85	0.00
SUI	311(12.5)	190(7.4)		
UUI	95(3.8)	65(2.5)		
MUI	188(7.5)	125(4.8)		
缺失	2(0.1)	0(0)		
粪失禁				
无	2 467(99.0)	2 569(99.5)	4.71	0.095
轻度	20(0.8)	9(0.3)		
中度	4(0.2)	4(0.2)		
粪失禁者可以延迟排便	10(0.4)	7(0.3)	0.50	0.48
粪失禁者不能延迟排便	14(0.6)	6(0.2)		
合计	2 491(49.1)	2 582(50.9)		

2.2.2 模型的终末节点增益分析 节点增益表提供分类树模型中各节点汇总信息。响应百分比是各节点目标分类百分数,索引值为目标分类在该节点响应百分比除以总样本根节点响应百分比。本次研究的目标变量为病例组,索引值 >100% 表示各个终末节点目标变量百分比大于根节点目标变量百分比。具体结果详见表2。应当注重年龄、文化程度、高血压及压力性尿失禁/急迫性尿失禁对 FSD 的影响。

2.2.3 模型评价 ①增益图。从一端到另一端,累计收益图始终以 0% 开始且以 100% 结束。良好模型收益图表应当先向 100% 突增,然后趋于平稳。具体结果详见图 2。②索引图。累积索引图趋向于从 100% 以上开始,然后逐渐降到 100%。良好模型索引值应正好从高于 100% 开始,移动过程保持较高稳定水平,然后骤降至 100%。具体结果详见图 3。③分类树模型 Risk 统计量。分类树模型 Risk 统计量 0.358,表示运用该模型对 FSD 发病风险预测正确率为 64.20%。④ROC 曲线评价分类树模型。绘制 ROC 曲线,AUC 为 0.686 (95% CI 0.671 ~ 0.700),标准误为 0.007。

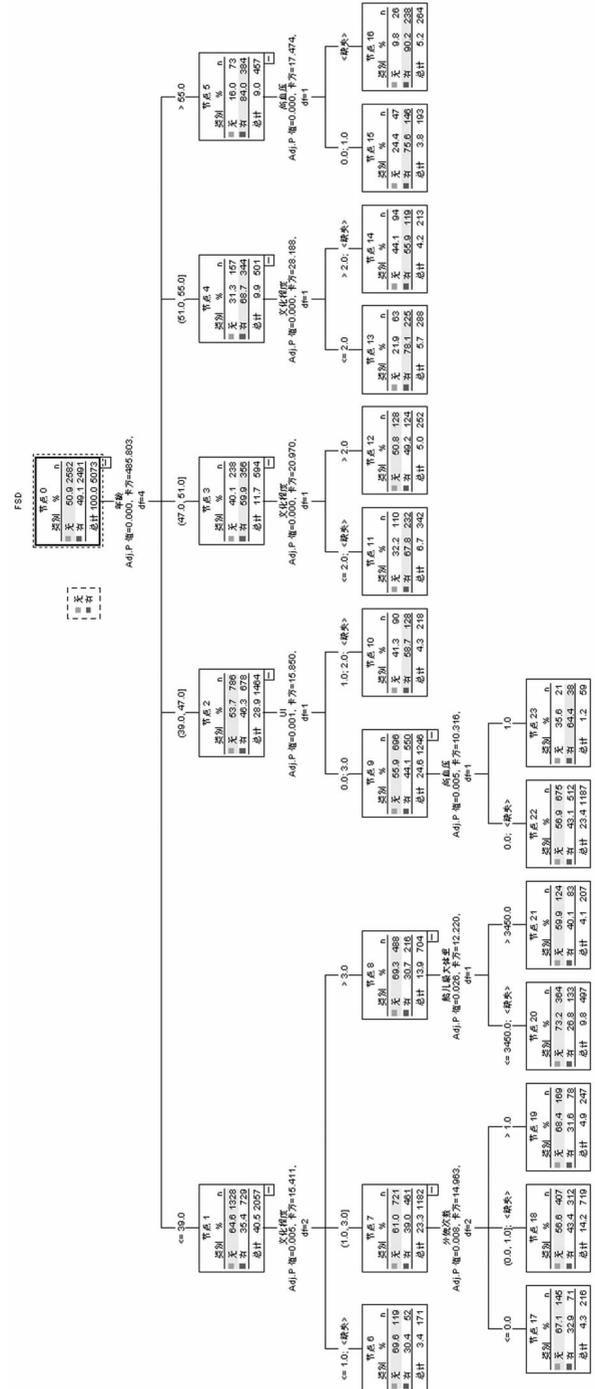


图1 甘肃省6个地区5 073例女性性功能障碍分类树模型

表2 甘肃省6个地区5073例女性性功能障碍分类树模型的终末节点增益情况[n(%)]

节点名称	节点	增益	响应百分比	索引值
5 年龄大于55岁	231(4.6)	210(8.4)	90.9%	185.1%
13 文化程度初中及以下	288(5.7)	225(9.0)	78.1%	159.1%
16 文化程度初中及以上	226(4.5)	174(7.0)	77.0%	156.8%
11 文化程度初中及以下	342(6.7)	232(9.3)	67.8%	138.2%
10 有高血压	71(1.4)	46(1.8)	64.8%	131.9%
23 压力性尿失禁或急迫性尿失禁	206(4.1)	120(4.8)	58.3%	118.6%
14 文化程度高中及以上	213(4.2)	119(4.8)	55.9%	113.8%
12 文化程度高中及以上	252(5.0)	124(5.0)	49.2%	100.2%

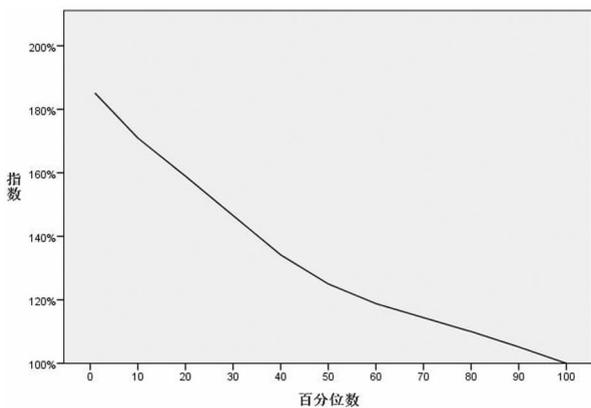


图2 FSD影响因素分类树模型增益图

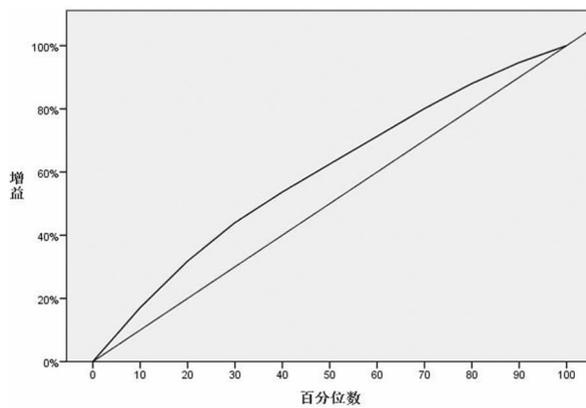


图3 FSD影响因素分类树模型索引图

3 讨论

本研究采用分类树模型探讨女性性功能障碍影响因素。近年来,分类树逐渐在多因素疾病的危险因素分析中得到应用,也可以揭示各变量对模型的重要性。树形第一层按照年龄进行拆分,所以年龄为性功能障碍的最大影响因素;亦发现不同年龄段女性性功能障碍与文化程度较低、高血压、压力性尿失禁/急迫性尿失禁有关。

既往研究多表明,年龄^[6-10]和低文化程度^[6,9-10]是FSD的危险因素。本研究认为,女性性功能障碍受到患者的文化程度影响。Lou WJ等^[6]认为,低文化程度会影响女性对“性”的态度和收入,这也使得患者有更多权力表达不满和寻求帮助。本研究认为,受教育程度影响患者的生活水平、幸福感、健康关注程度、社会地位和性观念,从而影响FSD的发病。本研究在不同年龄段发现,低文化程度界定不同,考虑与社会发展经济水平和基础教育普及程度相关。因此,临床医师在接诊此类患者时应当根据不同年龄段患者的特点,识别高危患者。

本研究发现,尿失禁为FSD的影响因素。尿失禁属于盆底功能障碍性疾病的一种,其他还包括盆腔器官脱垂及粪失禁。随着人口老龄化程度的日益加重,PFD影响了越来越多的女性的生活质量和自我评价,并造成患者沮丧等不良情绪,通过不同方面影响女性性功能。因为本研究实施时间为2014年2月至2015年10月,故仍然采用FSFI评估患者性功能,未能采用2015年修订的中文版盆腔器官脱垂——尿失禁性生活问卷国际妇科泌尿学会修正版问卷(pelvic organ prolapse incontinence sexual questionnaire international urogynecological association revised, PISQ-IR)^[11-12]。多数研究表明,盆底功能障碍性疾病患

者FSD发病率高于普通人群^[13-14],其可能与感觉受损有关;de Menezes Franco M等^[13]认为,盆底肌肉强度弱与FSD发生有关。通常认为,尿失禁显著影响患者的性功能^[15]。Handa VL等^[16]研究发现,尿失禁与低性欲、阴道干涩和性交痛显著相关,而盆腔器官脱垂与其无关。Mendez MH等^[17]认为,性交过程中的尿失禁与盆腔及阴部神经受损、盆底及外括约肌功能不全、逼尿肌过度活动有关。多数研究认为,盆腔器官脱垂显著影响患者性功能,Athanasios S等^[18]认为,POP和绝经时间会影响女性性功能,但是与POP的程度无关。Özengin N等^[19]认为,POP患者FSD患病率可能与由POP引起的低自我评价及对性的态度有关。Imhoff LR等^[20]研究发现,与无粪失禁患者相比,粪失禁患者更多报告低性欲、低满意度和因健康状况限制性行为;在性活跃女性中,粪失禁患者更多报道润滑困难、疼痛和高潮困难,排气失禁患者的性功能与无失禁女性相似。亦有研究认为,纠正混杂因素之后盆底功能障碍性疾病与女性性功能障碍无显著相关^[21-22]。本研究未发现盆腔器官脱垂和粪失禁与FSD之间的关系,此与受制于篇幅所限(FSD共分为6个维度,本研究仅针对FSD与其他盆底功能障碍性疾病的关系进行分析,若分别针对6个维度行分析则篇幅过长)未能行盆腔器官脱垂、粪失禁与女性性功能障碍各个维度之间的相互影响有关。

通常认为,绝经对女性性功能障碍为危险因素^[6,10,23]。但是,亦有文献报道绝经与FSD患病率无关^[24]。Cuerva MJ等^[2]研究发现,接诊绝经期患者主动询问其性功能时,FSD患病率由12.1%升至48.0%($P < 0.0001$),其认为妇科医师在接诊绝经期患者时应当主动关注患者是否同时存在女性性功能障碍。本研究尚未发现绝经与FSD之间的关系。本研究认为,受到传统

观念影响,部分女性心理受到“绝经”的影响,同一时期可能因内分泌原因出现“更年期综合症”,此均可能影响女性性功能,因此对于绝经女性性功能应当综合进行生理和心理评价。

本研究发现,高血压与FSD发生相关,未发现糖尿病与FSD有关。楼青青^[25]研究认为II型糖尿病患者FSD患病率高。Lunelli RP等^[26]研究发现,高血压患者的女性性功能量表得分更低(22.4±7.4 VS 26.8±5.4, $P < 0.001$),且FSD患病率高于血压正常人群(63%比39%, $P = 0.02$)。Tuncel E等^[7]研究纳入II型糖尿病患者发现,FSD患病率为55.9%,且与患病时间、胰岛素治疗和抗抑郁治疗有关,与未合并高血压者相比,合并高血压者女性性功能量表得分更低。Pontiroli AE等^[27]针对糖尿病患者进行女性性功能评价,共纳入26篇原始研究的荟萃分析表明,I型糖尿病(OR = 2.27, 95% CI = 1.23, 4.16)、II型糖尿病(OR = 2.49, 95% CI = 1.55, 3.99)和任意型糖尿病(OR = 2.02, 95% CI = 1.49, 2.72)患者FSD患病率更高;FSFI得分在I型糖尿病(OR = -0.27, 95% CI = -0.41, -0.12)、II型糖尿病(OR = -0.65, 95% CI = -0.75, -0.54)和任意型糖尿病(OR = -0.8, 95% CI = -0.88, -0.71)中均低于对照组;且与对照组相比,抑郁情绪更常见。黄青会等^[28]研究认为,糖尿病患者FSD发生率较高,且与正常人群相比,糖尿病患者卵泡刺激素、黄体生成素、睾酮升高,雌二醇降低,但是,在FSD患者和性功能正常的糖尿病患者中未见显著性差异。研究认为,糖尿病影响FSD的发生是因为糖尿病影响微小血管及神经;亦有研究认为,糖尿病对腺垂体和性腺有影响,间接影响患者体内雌激素水平,影响阴道功能。

既往研究认为,对伴侣的态度和婚姻关系均显著影响患者的性功能^[6,29],本研究中未能纳入针对患者的社会关系和家庭关系的影响因素,此亦为目前多数研究的共同不足之处。目前,多数研究未能综合考虑患者的社会关系、家庭因素等社会学因素对患者进行综合评判,若研究者本身为心理学者或者精神科医生,多数仅考虑患者情绪,如沮丧、对自身健康状况不满等因素,而未能纳入生理因素,造成此类研究的限制和局限性。现有研究表明,心理、精神疾病,包括抑郁症^[30]、多动症/注意缺陷^[31]、酒精依赖^[32]和睡眠障碍^[33]均与FSD发生相关;童年曾经遭受性侵犯者^[34]亦与FSD相关,不孕患者群体^[35]和癌症患者^[36]FSD发病率高,且与不同术后内分泌治疗^[37]有关。因此,未来应当丰富研究者的专业背景,共同设计研究,兼顾心理和生理两方面可能的影响因素。

综上所述,本研究认为,FSD发生与年龄、分娩次数、职业、文化程度、高血压、压力性尿失禁/急迫性尿失禁相关,泌尿妇科医师接诊尿失禁患者时,应当主动评估患者性功能,避免因患者羞于就诊而有所遗漏。

参 考 文 献

[1] Yount SM. The impact of pelvic floor disorders and pelvic surgery on women's sexual satisfaction and function [J]. *J Midwifery Womens Health*, 2013, 58(5):538-545.

[2] Cuerva MJ, Gonzalez D, Canals M, et al. The sexual health approach in postmenopause: The five-minutes study [J]. *Maturitas*, 2018, 108: 31-36.

[3] Sun X, Li C, Jin L, et al. Development and validation of Chinese version of female sexual function index in a Chinese population: A pilot study [J]. *J Sex Med*, 2011, 8(4):1101-1111.

[4] Jorge JM, Wexner SD. Etiology and management of fecal incontinence [J]. *Dis Colon Rectum*, 1993, 36(1):77-97.

[5] Ma J, Pan L, Lei Y, et al. Prevalence of female sexual dysfunction in urban Chinese women based on cutoff scores of the Chinese version of the female sexual function index: A preliminary study [J]. *J Sex Med*, 2014, 11(4):909-919.

[6] Lou WJ, Chen B, Zhu L, et al. Prevalence and factors associated with female sexual dysfunction in Beijing, China [J]. *Chin Med J*, 2017, 130(12):1389-1394.

[7] Tuncel E, Durgun O, Peynirci H, et al. Sexual dysfunction in female patients with type 2 diabetes mellitus: A cross-sectional single-centre study among turkish patients [J]. *Hum Fertil (Camb)*, 2017, 20(3): 192-199.

[8] Yang YQ, Xu Q, Tong WJ, et al. Sexual dysfunction among Chinese nurses: Prevalence and predictors [J]. *Biomed Environ Sci*, 2017, 30(3):229-234.

[9] Zhang C, Tong J, Zhu L, et al. A population-based epidemiologic study of female sexual dysfunction risk in mainland China: Prevalence and predictors [J]. *J Sex Med*, 2017, 14(11):1348-1356.

[10] 李致远, 党云, 王惠玲, 等. 甘肃省女性性功能障碍患病现状调查及分析 [J]. *实用妇产科杂志*, 2018, 34(12):926-929.

[11] Pauls RN, Rogers RG, Parekh M, et al. Sexual function in women with anal incontinence using a new instrument: The PISQ-IR [J]. *Int Urogynecol J*, 2014, 26(5):657-663.

[12] Wang H, Lau HH, Hung MJ, et al. Validation of a mandarin Chinese version of the pelvic organ prolapse/urinary incontinence sexual questionnaire iuga-revised (pisq-ir) [J]. *Int Urogynecol J*, 2015, 26(11):1695-1700.

[13] de Menezes Franco M, Driusso P, Bø K, et al. Relationship between pelvic floor muscle strength and sexual dysfunction in postmenopausal women: A cross-sectional study [J]. *Int Urogynecol J*, 2017, 28(6): 931-936.

[14] Kanter G, Rogers RG, Pauls RN, et al. A strong pelvic floor is associated with higher rates of sexual activity in women with pelvic floor disorders [J]. *Int Urogynecol J*, 2015, 26(7):991-996.

[15] Su CC, Sun BY, Jiann BP. Association of urinary incontinence and sexual function in women [J]. *Int J Urol*, 2015, 22(1):109-113.

[16] Handa VL, Harvey L, Cundiff GW, et al. Sexual function among women with urinary incontinence and pelvic organ prolapse [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2004, 191(3):751-756.

[17] Mendez MH, Sexton SJ, Lentz AC. Contemporary review of male and female climacturia and urinary leakage during sexual activities [J]. *Sex Med Rev*, 2018, 6(1):16-28.

[18] Athanasiou S, Grigoriadis T, Chalabalaki A, et al. Pelvic organ prolapse contributes to sexual dysfunction: A cross-sectional study [J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2012, 91(6):704-709.

[19] Özenin N, Çankaya H, Duygu E, et al. The effect of pelvic organ prolapse type on sexual function, muscle strength, and pelvic floor symptoms in women: A retrospective study [J]. *Turk J Obstet Gynecol*, 2017, 14(2):121-127.

[20] Imhoff LR, Brown JS, Creasman JM, et al. Fecal incontinence decreases sexual quality of life, but does not prevent sexual activity in women [J]. *Dis Colon Rectum*, 2012, 55(10):1059-1065.

[21] Fashokun TB, Harvie HS, Schimpf MO, et al. Sexual activity and function in women with and without pelvic floor disorders [J]. *Int Urogynecol J*, 2013, 24(1):91-97.

[22] Li-Yun-Fong RJ, Larouche M, Hyakutake M, et al. Is pelvic floor dys-

function an independent threat to sexual function? A cross-sectional study in women with pelvic floor dysfunction[J]. J Sex Med, 2017, 14(2):226-237.

[23] Wong ELY, Huang F, Cheung AWL, et al. The impact of menopause on the sexual health of Chinese cantonese women: A mixed methods study[J]. J Adv Nurs, 2018, 74(7):1672-1684.

[24] 王浅浅,阮祥燕,田玄玄,等. 298例围绝经期女性性功能障碍患病率及患病类型调查[J]. 首都医科大学学报, 2014, 35(4):397-401.

[25] 楼青青. 杭州市区三甲医院女性2型糖尿病患者性功能障碍的病例对照研究[D]. 杭州:浙江大学医学院, 2010.

[26] Lunelli RP, Irigoyen MC, Goldmeier S. Hypertension as a risk factor for female sexual dysfunction: Cross-sectional study[J]. Rev Bras Enferm, 2018, 71(5):2477-2482.

[27] Pontiroli AE, Cortelazzi D, Morabito A. Female sexual dysfunction and diabetes: A systematic review and meta-analysis[J]. J Sex Med, 2013, 10(4):1044-1051.

[28] 黄青会,蒋德琴,李静波. 2型糖尿病女性患者伴性功能障碍的特点及其危险因素分析[J]. 中国糖尿病杂志, 2017, 25(7):621-625.

[29] Terauchi M, Hirose A, Akiyoshi M, et al. Feelings of unattractiveness in peri- and postmenopausal women are associated with depressed mood, poor memory and unsatisfactory sexual relationships[J]. Climacteric, 2017, 20(3):228-232.

[30] Sreelakshmy K, Velayudhan R, Kuriakose D, et al. Sexual dysfunction in females with depression: A cross-sectional study[J]. Trends Psy-

chiatry Psychother, 2017, 39(2):106-109.

[31] Bijlenga D, Vroeghe JA, Stammen AJM, et al. Prevalence of sexual dysfunctions and other sexual disorders in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder compared to the general population[J]. Atten Defic Hyperact Disord, 2018, 10(1):87-96.

[32] Anil Kumar BN, Shalini M, Sanjay Raj J, et al. Sexual dysfunction in women with alcohol dependence syndrome: A study from india[J]. Asian J Psychiatr, 2017, 28:9-14.

[33] Kling JM, Manson JE, Naughton MJ, et al. Association of sleep disturbance and sexual function in postmenopausal women[J]. Menopause, 2017, 24(6):604-612.

[34] Pulverman CS, Kilimnik CD, Meston CM. The impact of childhood sexual abuse on women's sexual health: A comprehensive review[J]. Sex Med Rev, 2018, 6(2):188-200.

[35] Mendonça CR, Arruda JT, Noll M, et al. Sexual dysfunction in infertile women: A systematic review and meta-analysis[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2017, 215:153-163.

[36] Jing L, Zhang C, Li W, et al. Incidence and severity of sexual dysfunction among women with breast cancer: A meta-analysis based on female sexual function index[J]. Support Care Cancer, 2019, 27(4):1171-1180.

[37] Gambardella A, Esposito D, Accardo G, et al. Sexual function and sex hormones in breast cancer patients[J]. Endocrine, 2018, 60(3):510-515.

(收稿日期:2019-06-19)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2019.12.023

• 妇科与生殖医学 •

金刚藤片联合头孢西丁钠注射液对盆腔炎性疾病后遗症子宫血流动力学指标、氧化应激水平的影响

孙宏¹ 堵晓英^{1△} 王昊珏²

1 无锡市惠山区第二人民医院妇科, 江苏 无锡 214000

2 无锡市锡山人民医院妇产科, 江苏 无锡 214000

【摘要】目的 探讨金刚藤片联合头孢西丁钠注射液治疗盆腔炎性疾病后遗症的临床效果,观察其对子宫血流动力学指标、氧化应激水平的影响。**方法** 选取2017年3月至2018年9月无锡市惠山区第二人民医院诊治的140例盆腔炎性疾病后遗症患者作为研究对象。按照随机数字表法分为对照组和观察组,每组各70例。对照组患者给予头孢西丁钠注射液静脉滴注,观察组患者则加用金刚藤片治疗,连续治疗4周。通过盆腔积液量、妇科检查评分变化评价其临床效果,观察症状的恢复时间,测定子宫血流动力学指标、氧化应激指标变化,评价用药安全性。**结果** 观察组患者、对照组患者的有效率分别为91.43%(64/70)、78.57%(55/70),观察组疗效更好,差异具有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,两组患者的盆腔积液量较治疗前明显减少,妇科检查评分明显下降,差异具有统计学意义($P < 0.05$);组间比较,以观察组患者的盆腔积液量更少,妇科检查评分更低,差异具有统计学意义($P < 0.05$);观察组患者治疗后的白带、下腹痛、体温恢复正常的时间较对照组明显缩短,差异具有统计学意义($P < 0.05$);子宫血流动力学指标改善明显,其RI、PI均较对照组明显降低,PSV水平明显升高,差异具有统计学意义($P < 0.05$);氧化应激指标改善明显,其血清中SOD、T-Aoc水平较对照组明显升高,MAD水平明显降低,差异具有统计学意义($P < 0.05$);对照组服药

【基金项目】 无锡市卫生计生委科技成果和适宜技术推广项目(T201812)

△【通讯作者】 堵晓英, E-mail: dyhgcm@163.com

后不良反应率 18.57% 高于观察组的 4.29%, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论 金刚藤片联合头孢西丁钠注射液利于促进盆腔炎症性疾病后遗症患者临床症状的消退, 改善子宫血流动力学, 减轻氧化应激反应程度, 用药安全性高, 值得临床推广运用。

【关键词】 盆腔炎症性疾病后遗症; 金刚藤片; 头孢西丁钠注射液; 子宫血流动力学; 氧化应激

Research of the influence on uterine hemodynamics index and oxidative stress levels of Jinggangteng tablets combined with cefoxitin sodium injection in treating patients with sequelae of pelvic inflammatory diseases

SUN Hong¹, DU Xiaoying^{1Δ}, WANG Haojue². 1. Department of Gynecology, Second People's Hospital of Huishan District, Wuxi 214000, Jiangsu, China; 2. Department of Obstetrics and Gynecology, Wuxi Xishan People's Hospital, Wuxi 214000, Jiangsu, China

【Abstract】 **Objective** To investigate the clinical effect of Jinggangteng tablets combined with cefoxitin sodium injection in the treatment of sequelae of pelvic inflammatory diseases, and to observe its influence on uterine hemodynamics index and oxidative stress levels. **Methods** 140 patients with sequelae of pelvic inflammatory diseases in the Second People's Hospital of Huishan District from March 2017 to September 2018 were selected and randomly divided into control group and observation group, with 70 cases in each group. Patients in the control group were given cefoxitin sodium injection intravenously, while patients in the observation group were treated with Jinggangteng tablets for 4 weeks. The changes in pelvic effusion volume and gynecological examination score were observed to evaluate the clinical effect, and the recovery time of symptoms and changes in uterine hemodynamic index and oxidative stress index were measured to evaluate the drug safety. **Results** The effective rates of the observation group and the control group were 91.43% (64/70) and 78.57% (55/70) respectively, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the amount of pelvic effusion in the two groups was significantly reduced compared with that before treatment, and the scores of gynecological examination were significantly decreased, and the difference was all statistically significant ($P < 0.05$). Compared with the control group, patients in the observation group had less pelvic effusion and lower gynecological examination scores, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The recovery time of leucorrhea, lower abdominal pain and body temperature in the observation group was significantly shorter than that in the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The hemodynamic indexes of the ovary were significantly improved, where the RI and PI of the ovary were significantly decreased compared with the control group, and the level of PSV was significantly increased, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The levels of SOD and T-Aoc in serum were significantly higher than those in the control group, and the levels of MAD were significantly lower, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The incidence of adverse reaction in the control group was 18.57%, which was higher than that in the observation group of 4.29%, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusions** Jinggangteng tablets combined with cefoxitin sodium injection can promote the regression of clinical symptoms in patients with sequelae of pelvic inflammatory disease, improve uterine hemodynamics and reduce the degree of oxidative stress reaction, which is of high safety and worthy of clinical application.

【Key words】 Sequelae of pelvic inflammatory disease; Jinggangteng tablets; Cefoxitin sodium injection; Uterine hemodynamics; Oxidative stress

【中图分类号】 R711

【文献标识码】 A

盆腔炎症性疾病是病变部位在输卵管、卵巢等女性上生殖道的一组常见感染性疾病, 好发于性活跃期女性, 主要包括盆腔腹膜炎、子宫内膜炎、输卵管和卵巢脓肿、输卵管炎等, 若诊治不及时易诱发后遗症, 即盆腔炎症性疾病后遗症 (Sequelae of Pelvic inflammatory disease, SPID)^[1]。近年来, 随着盆腔手术的增多、性观念的开放, SPID 的发病率明显上升, 伴随而来的是不孕症、异位妊娠、慢性盆腔痛等并发症发生率的上升及炎症反复发作等, 严重影响患者的生活质量^[2-3]。目前, 普遍认为 SPID 的发生、发展与病原体入侵、氧化应激损伤、炎症细胞的过度浸润增殖等免疫相关的因素密切相关^[4]。因此, 如何在实践中采取有效治疗方案以改善机体氧化应激状态、减轻局部炎症反应是我院临床诊治的关键着眼点。西医临床上多采用以抗生素治疗

为基础, 辅以手术治疗, 疗效不甚满意^[5]。近年来, 部分中药被证实具有良好的抗炎、镇痛、改善子宫血液微循环等活性, 在促进 SPID 患者盆腔积液吸收、减轻盆腔疼痛等方面效果突出^[6]。有关研究表明, 以金刚藤为主要成分精制而成的中成药对 SPID 患者治疗可起到明显的抗菌消炎作用, 能改善患者的临床症状, 达到治疗的目的^[7]。因此, 本研究采用金刚藤片联合头孢西丁钠注射液治疗 SPID 患者, 观察其临床效果及可能的起效机制。

1 对象和方法

1.1 研究对象

选取 2017 年 3 月至 2018 年 9 月无锡市惠山区第二人民医院诊治的 140 例盆腔炎症性疾病后遗症患者为研究对象。纳入标准: ①患者年龄范围 20 岁 ~ 50 岁, 病程 ≥ 6 个月; ②符合上述诊

断标准,中医辨证为湿热蕴结证;③患者无严重的重要脏器功能障碍;④近1个月未有抗生素等药物治疗史;⑤签订知情同意书,本研究经医学伦理委员会批准。排除标准:①消化道出血者;②盆腔结核、子宫肌瘤症、子宫内膜异位症等其他疾病引起的下腹疼痛者;③合并心肺、肝肾功能严重异常者;④妊娠期或哺乳期妇女;⑤过敏体质或药物禁忌症者;⑥不符合上述诊断标准者;⑦慢性阑尾炎、卵巢肿瘤破裂或扭转、脏器破裂、异位妊娠等急腹症者;⑧目前接受其他实验研究治疗者。

西医参照《妇产科学》^[8]中有关盆腔炎性疾病后遗症的诊断标准确诊。妇科检查可见宫骶韧带增粗及压痛,大量脓性分泌物,穹窿有明显触痛,附件区压痛;B超检查可探及一侧或双侧附件炎性包块,子宫直肠陷窝积液。中医诊断参照《中药新药临床研究指导原则》^[9]中有关湿热蕴结证的诊断标准确诊,主症:①腰骶胀痛;②带下量多,色黄味臭;③下腹胀痛。次症:①低热;②易感疲乏;③经期延长,月经量多;④小便黄。舌质红,苔黄腻,脉弦滑或滑数。诊断须具备主症3项+次症至少2项,并参考舌象、脉象确诊。

1.2 治疗方法

对照组患者采用头孢西丁钠注射液(国药准字H20057650,上海新亚药业有限公司)2.0g/次静脉注射,每6小时1次。观察组患者在对照组治疗基础上金刚藤片(国药准字Z20030032,四川金辉药业有限公司,规格:0.52g)温开水送服,4片/次,3次/d,两组均连续治疗4周为疗程。

1.3 观察指标

①盆腔积液量:两组患者治疗前后通过超声检查观察的盆腔积液的最大深径,比较盆腔积液量变化。②妇科检查评分:两组患者均于治疗前后行常规妇科检查,根据宫骶韧带增粗及压痛、分泌物的量色气味、子宫活动度、附件区压痛的轻重程度分别记以0分、2分、4分和6分,分值越低,症状越轻。③症状恢复时间:记录用药治疗后两组患者白带、下腹痛、体温恢复正常的时间。④子宫血流动力学:分别于治疗前后非月经期采用彩色多普勒超声检测仪测定患者子宫血流动力学指标阻力指数(resistance index, RI)、搏动指数(pulsation index, PI)、子宫动脉收缩期峰值流速(peak systolic velocity, PSV)。⑤氧化应激指标:治疗前后抽取肘静脉血5mL,离心后留取血浆于-20℃冰箱保存待验,用化学比色法监测治疗前后血清超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)、丙二醛(malondialdehyde, MDA)、总抗氧化能力(Total antioxidant capacity, T-AOC)水平。⑥用药

安全性评价:观察治疗过程中患者恶心、腹泻、血栓性静脉炎、皮疹、食欲下降、胃部不适等不良反应发生率。

1.4 疗效标准^[9]

痊愈:症状、体征消失,超声显示盆腔无积液,妇科检查评分下降 $\geq 90\%$ 。显效:症状、体征及实验室指标明显改善,盆腔积液量减少 $\geq 2/3$,妇科检查评分下降75%~90%;有效:各方面观察指标有所好转,盆腔积液量减少 $\geq 1/2$,妇科检查评分下降30%~75%;无效:达不到有效标准。

1.5 统计学处理

采用SPSS20.0软件对相关数据进行统计分析。计量资料数据符合正态分布,组间对比采用独立样本t检验,以均数 \pm 标准差($Mean \pm SD$)表示;计数资料采用 χ^2 检验,以频数(百分数)[$n(\%)$]表示; $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基本资料对比

将140例患者按照随机数字表法分为对照组和观察组。对照组患者70例,年龄范围20岁~50岁,年龄(32.37 ± 3.05)岁,病程范围6个月~13年,病程(3.26 ± 1.74)年;子宫内膜炎22例,输卵管炎20例,盆腔腹膜炎9例,输卵管卵巢囊肿19例;伴继发不孕者46例,伴性交痛者37例,伴月经不调者40例;包块大小(5.35 ± 0.51)mm。观察组患者70例,年龄范围20岁~50岁,年龄(33.63 ± 2.89)岁,病程范围6个月~15年,病程(3.45 ± 1.62)年;子宫内膜炎26例,输卵管炎21例,盆腔腹膜炎7例,输卵管卵巢囊肿16例;伴继发不孕者50例,伴性交痛者35例,伴月经不调者42例;包块大小(5.27 ± 0.48)mm;两组患者一般资料经SPSS20.0分析,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

2.2 两组患者有效率对比

观察组患者、对照组患者的有效率分别为91.43%(64/70)、78.57%(55/70)。观察组患者疗效更好,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见表1。

2.3 两组患者盆腔积液量、妇科检查评分对比

治疗后,两组患者的盆腔积液量较治疗前明显减少,妇科检查评分明显下降,差异具有统计学意义($P < 0.05$);组间比较,以观察组患者的盆腔积液量更少,妇科检查评分更低,差异具有统计学意义,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见表2。

表1 两组患者有效率对比 [$n(\%)$]

组别	例数	痊愈	显效	有效	无效	有效率(%)
观察组	70	37(52.86)	16(22.86)	11(15.71)	6(10.00)	91.43 ^a
对照组	70	20(28.57)	11(15.71)	24(34.29)	15(21.43)	78.57

注:标有“^a”项表示,与对照组比较, $\chi^2 = 4.538, P = 0.033 < 0.05$

表2 两组患者盆腔积液量、妇科检查评分对比 ($Mean \pm SD$)

组别	例数	盆腔积液量(mm)				妇科检查评分(分)			
		治疗前	治疗后	t值	P值	治疗前	治疗后	t值	P值
观察组	70	27.12 \pm 3.24	8.93 \pm 1.02	11.372	<0.05	22.06 \pm 1.93	3.70 \pm 0.81	9.031	<0.05
对照组	70	26.40 \pm 3.31	19.65 \pm 1.76	4.250	<0.05	21.42 \pm 2.37	16.54 \pm 1.75	3.172	<0.05
t值		-0.772	7.238			-0.802	10.114		
P值		>0.05	<0.05			>0.05	<0.05		

2.4 两组患者主要症状消失时间比较

观察组患者治疗后的白带、下腹痛、体温恢复正常的时间较对照组明显缩短,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见表3。

2.5 两组患者子宫血流动力学指标比较

治疗后,观察组患者的子宫血流动力学指标改善明显,其RI、PI均较对照组明显降低,PSV水平明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见表4。

2.6 两组患者血清氧化应激水平对比

治疗后,观察组患者的氧化应激指标改善明显,其血清中

SOD、T-Aoc水平较对照组明显升高,MAD水平明显降低,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见表5。

表3 两组患者主要症状消失时间比较(d, Mean ± SD)

组别	例数	白带正常	下腹痛消失	体温降至正常
观察组	70	3.48 ± 1.06	4.11 ± 0.25	3.62 ± 0.28
对照组	70	6.57 ± 1.24	6.20 ± 0.37	7.35 ± 0.74
<i>t</i> 值		2.004	1.739	3.142
<i>P</i> 值		<0.05	<0.05	<0.05

表4 两组患者子宫血流动力学指标比较 (Mean ± SD)

组别	例数	时间	RI	PI	PSV (cm/s)
观察组	70	治疗前	0.96 ± 0.27	1.92 ± 0.41	11.60 ± 2.68
		治疗后	0.42 ± 0.11 ^{ab}	1.33 ± 0.07 ^{ab}	18.92 ± 3.56 ^{ab}
	<i>t</i> 值		2.036	0.610	-4.075
<i>P</i> 值		0.004	0.012	0.000	
对照组	70	治疗前	0.94 ± 0.23	1.89 ± 0.36	11.65 ± 2.74
		治疗后	0.80 ± 0.15 ^a	1.74 ± 0.20 ^a	13.85 ± 3.42 ^a
	<i>t</i> 值		1.275	0.378	-1.851
<i>P</i> 值		0.034	0.025	0.017	

注:标有“a”项表示,同组比较, $P < 0.05$;标有“b”项表示,组间比较, $P < 0.05$

表5 两组患者血清氧化应激水平对比 (Mean ± SD)

组别	例数	治疗时间	SOD(U/L)	MAD(μmol/L)	T-Aoc (U/mg)
观察组	70	治疗前	55.92 ± 11.05	9.32 ± 1.60	0.90 ± 0.22
		治疗后	93.78 ± 14.29 ^{ab}	5.07 ± 1.14 ^{ab}	1.84 ± 0.45 ^{ab}
	<i>t</i> 值		-20.015	2.009	0.175
<i>P</i> 值		0.000	0.008	0.004	
对照组	70	治疗前	56.83 ± 10.47	9.34 ± 1.65	0.92 ± 0.27
		治疗后	87.15 ± 11.76 ^a	7.20 ± 1.37 ^a	1.53 ± 0.30 ^a
	<i>t</i> 值		-17.034	1.058	0.045
<i>P</i> 值		0.000	0.016	0.023	

注:标有“a”项表示,同组比较, $P < 0.05$;标有“b”项表示,组间比较, $P < 0.05$

2.7 药物安全性评价

对照组患者服药后出现恶心5例,腹泻4例,血栓性静脉炎3例,皮疹1例,不良反应率18.57%;观察组患者出现2例食欲下降,1例恶心,1例胃部不适,不良反应率4.29%;患者症状均轻微,未经处理自行缓解,观察组患者用药安全性更高,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

3 讨论

SPID是常见的女性生殖系统感染性疾病,多因急性盆腔炎性疾病治疗不彻底迁延而成,患者多是病原菌由会阴进入阴道,沿粘膜上行,通过子宫颈、输卵管蔓延至卵巢、腹腔,导致感染的上行播散,妇检时可触及盆腔肿块^[10]。西医在临床多采取广谱抗生素治疗。头孢西丁钠是一种头霉素类的新型抗生素药物,杀菌作用极强,虽能一定程度上清除病原体,但长期治疗容易产生耐药性,甚至诱发二重感染,且容易导致恶心、腹泻、血栓性静脉炎、皮疹等多种不良反应^[11]。不仅如此,抗生素治疗的患者因炎症引起的大量渗出液吸收缓慢,导致疾病反复发作,极易引起盆腔内粘连,输卵管卵

巢炎,甚至发生积水积脓可能,症状反复、迁延不愈^[12]。无锡市惠山区第二人民医院临床研究认为,在抗生素基础上加用中药协同治疗在减轻疼痛症状、促进炎性介质的吸收、减少组织充血等方面效果良好。

中医学认为,SPID属于“妇人腹痛”“带下病”“癥瘕”“热入血室”等范畴。患者多为经行产后或宫腔手术处置后,正气未复,胞门未闭,或伤及冲任,邪毒乘虚侵袭,化生湿热,与气血、冲任相搏,蕴积于胞宫,缠绵难愈^[13]。湿热蕴结是SPID的关键病机,治之须以清热利湿、化痰消瘕为要。金刚藤片是从百合科植物金刚藤根茎中提取主要原料而制成的天然中成药,功在清热解毒、消肿散结;现代药理研究认为,金刚藤对于革兰阳性球菌、革兰阴性杆菌、白色念珠菌等均有较好的抗菌活性,具有良好的抗感染效果^[14]。本文中,治疗后观察组患者的临床疗效更好,盆腔积液量更少,妇科检查评分、不良反应发生率更低,且白带、下腹痛、体温恢复正常的时间更快,差异具有统计学意义($P < 0.05$),这说明,加用金刚藤片治疗SPID更利于促进

SPID 患者盆腔积液的吸收,利于临床症状的消退,其效果优于单纯头孢西丁钠治疗,且具有良好的用药安全性,效果满意。现代药效学的研究表明,金刚藤具有较好的抗炎、镇痛、修复子宫炎症性损伤等功能^[15]。金刚藤具有显著的抗炎及免疫调节活性,可通过抑制炎症介质的合成与释放起到抗炎镇痛作用^[16];莫培晖等^[17]最新报道证实,金刚藤治疗慢性盆腔炎可以有效改善患者体内微炎症环境,降低血清中炎症性介质因子水平,进而改善整体整理效果。齐进等^[18]研究报道证实,金刚藤多糖能够抑制炎症介质分泌及细胞凋亡、调节免疫细胞功能。

诸多临床研究证实,盆腔炎的主要病理生理机制是慢性持续炎症刺激局部炎症形成,而且反复慢性炎症可以刺激可影响患者的凝血系统与纤溶系统的平衡,进而引发血液黏度的增大,局部血液循环障碍,最终导致组织粘连的发生,又进一步加重患者病情进展^[19]。结合文中影像学数据来分析,治疗前 SPID 患者 PI、RI 值处于较高水平,PSV 则处于较低水平,说明湿热蕴结证 SPID 患者血液黏度增大,处于“黏”的状态,存在一定程度的子宫血液微循环障碍,与中医的“血瘀”理论相符。而进一步分析可知,观察组患者治疗后 PI、RI 值处于较低水平,PSV 则处于较高水平,提示加用金刚藤片治疗 SPID 在改善子宫血流动力学方面效果更为突出,可缓解局部血液微循环障碍,致子宫局部血流阻力减小,促进子宫组织的充血。考虑原因与金刚藤可“活血”的功效密不可分。向燕等^[20]报道证实,金刚藤可有效改善盆腔炎性疾病患者血液流变学指标水平,改善微循环;顾莹等^[21]最新研究证实,金刚藤片能通过改善血液流变学指标以利于血液微循环及调控因子水平以提高宫颈黏膜对病原微生物反复上行感染的防御能力、减轻免疫损伤而达到治疗湿热瘀结证慢性盆腔炎性包块的效果,与本文研究结果一致。

现代医学认为,氧化应激损伤是 SPID 重要的病理生理机制之一。SOD 是人体内清除氧自由基的主要抗氧化酶之一,反映了机体清除氧自由基的能力,当氧化应激反应发生时其可于体内被大量消耗^[22];而当 SPID 患者局部炎症瀑布形成时可以产生大量氧化应激产物 MDA,进而诱发氧化应激损伤^[23];本文中,治疗前 SPID 患者血清中 SOD 消耗量明显增加,其水平呈低表达,MDA 则大量生成,更加证实 SPID 患者长期炎症状态,氧自由基生成过多,脂质过氧化物出现过量堆积。而治疗后观察组患者血清中 SOD 水平明显升高,MDA 水平则明显降低,差异具有统计学意义($P < 0.05$),说明金刚藤片具有抗氧化能力,能增加血清 SOD 含量,减少脂质类物质的堆积,促进机体清除氧自由基能力,从而减轻盆腔内炎症损伤程度,推断这可能是观察组起效的机制之一。

综上所述,金刚藤片联合头孢西丁钠注射液方案能够促进 SPID 患者的盆腔积液的吸收,促进临床症状的消退,缩短病程,促进盆腔局部血液循环,且具有良好的抗氧化能力,协同效果明显,且用药安全性高,可放心服用。但有关金刚藤有效物质抗氧化活性的临床报道较少,后期研究可以此为切入点深化金刚藤的药理研究效果,有一定的临床应用价值。

参 考 文 献

[1] Zhou Z, Zeng F, Yuan J, et al. Pelvic inflammatory disease and the risk of ovarian cancer: A meta-analysis [J]. *Cancer Causes Control*, 2017, 28(5):415-428.
 [2] Bethan D, Katy ME, Turner TB, et al. Pelvic inflammatory disease risk following negative results from chlamydia nucleic acid amplification

tests (NAATs) versus non-NAATs in Denmark: A retrospective cohort [J]. *PLoS Med*, 2018, 15(1):e1002483.
 [3] Oh Y, Kwon YS, Jung BD. Anti-inflammatory effects of the natural compounds cortex phellodendri and humulus japonicus on pelvic inflammatory disease in mice [J]. *Int J Med Sc*, 2017, 14(8):729-734.
 [4] Cheng Y, Yuan Y, Jin Y, et al. Acupuncture for chronic pelvic inflammatory disease: A systematic review protocol [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(13):e0225.
 [5] Brandie D, Taylor X Zheng, TD, et al. Whole-exome sequencing to identify novel biological pathways associated with infertility following pelvic inflammatory disease [J]. Published in final edited form as: *Sex Transm Dis*, 2017, 44(1):35-41.
 [6] 谢凡,宋英,黄永亮. 中西医治疗盆腔炎性疾病的临床用药进展 [J]. *中国药房*, 2017, 28(30):4312-4315.
 [7] 孙燕茹,屈慧君,王晓娟,等. 千金胶囊联合金刚藤胶囊治疗慢性盆腔炎的临床效果观察 [J]. *世界中医药*, 2017, 12(12):2953-2956.
 [8] 乐杰. 妇产科学 [M]. 7 版. 北京:人民卫生出版社, 2008:246.
 [9] 中华人民共和国卫生部. 中药新药临床研究指导原则第一辑 [S]. 北京:中国医药科技出版社, 1997:251-254.
 [10] 李书景,高玉梅,师永辉. 不同方法治疗盆腔炎性疾病的效果分析 [J]. *中国妇幼保健*, 2018, 33(24):6049-6051.
 [11] 张洪峰,陈晨,王乐,等. 清开灵注射液配伍注射用头孢西丁钠的稳定性研究 [J]. *现代药物与临床*, 2014, 29(2):189-191.
 [12] 臧志华,李静文,杨晓红,等. 桂荔汤治疗寒湿凝滞型慢性盆腔炎临床疗效及对患者生存质量的影响 [J]. *现代中西医结合杂志*, 2018, 27(35):3960-3963.
 [13] 王甜甜,贾士枫,张晓旭,等. 基于现代文献对穴位敷贴治疗慢性盆腔炎选穴及用药规律分析 [J]. *吉林中医药*, 2018, 38(12):1365-1368.
 [14] 夏娟春. 金刚藤片联合康妇消炎栓治疗盆腔炎 40 例 [J]. *中国药业*, 2013, 22(12):130-131.
 [15] 李妞妞,王铁延,张丽萍. 金刚藤辅助妇科千金片治疗慢性盆腔炎的临床效果 [J]. *宁夏医科大学学报*, 2018, 40(1):65-68.
 [16] 王文霞,白文佩. 金刚藤胶囊联合阿奇霉素治疗慢性盆腔炎的临床研究 [J]. *现代药物与临床*, 2018, 33(5):1164-1167.
 [17] 莫培晖,兰代群,闫志强. 慢性盆腔炎患者辅助使用金刚藤治疗过程中体内微环境的变化及临床意义分析 [J]. *中国性科学*, 2018, 27(9):82-84.
 [18] 齐进,崔颖娜. 金刚藤多糖对慢性盆腔炎大鼠炎症介质、细胞凋亡及免疫细胞功能的影响 [J]. *海南医学院学报*, 2018, 24(13):1219-1221.
 [19] 杨眉,李雪艳,邹余粮,等. 康妇炎胶囊联合阿奇霉素对中老年盆腔炎性疾病的临床疗效研究 [J]. *中国性科学*, 2018, 27(10):105-107.
 [20] 向燕,文峰,杨秀英. 金刚藤胶囊联合妇科千金片治疗对慢性盆腔炎患者血清炎症因子、免疫功能及血液流变学指标的影响 [J]. *海南医学院学报*, 2017, 23(13):1819-1821.
 [21] 顾莹,芮宇骋,周芳,等. 金刚藤咀嚼片辨证治疗湿热蕴结证慢性盆腔炎性包块的临床效果评价 [J]. *中国性科学*, 2018, 27(10):111-114.
 [22] 周春玉. 芪竭颗粒对盆腔炎性疾病后遗症患者血清 SOD、MDA 及血清炎症因子水平影响 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2017, 19(2):169-171.
 [23] 颜钊波,李爱平,赵佳,等. 盆腔炎患者血清中白细胞分类与患者血液流变学和氧化应激反应程度的关系 [J]. *中国卫生检验杂志*, 2018, 28(13):1596-1598.

喂养困难早产儿行抚触和非营养性吸吮护理干预的应用效果观察

吴春花[△] 孙晶晶

深圳市龙华区中心医院新生儿科,广东深圳 518110

【摘要】 目的 探讨喂养困难早产儿行抚触和非营养性吸吮护理干预,对喂养改善、并发症的发生和早产儿家属护理满意度的影响。**方法** 依据纳入与排除标准,随机选取2016年1月至2017年12月深圳市龙华区中心医院产科出生的110例喂养困难早产儿为研究对象,采用随机数字法将其分为观察组和对照组,每组55例患儿。观察组患儿在对照组护理干预的基础上给予非营养性吸吮和抚触干预方案,对照组患儿行常规护理干预方案。比较两组患儿喂养困难干预效果、治疗相关指标变化、并发症发生情况和患儿家属护理满意度。**结果** 观察组与对照组患儿喂养困难干预总有效率分别为94.5%和78.2%,组间差异具有统计学意义($P < 0.05$)。观察组患儿治疗相关指标优于对照组患儿,观察组患儿并发症发生率低于对照组患儿,组间差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。观察组与对照组患儿家属护理干预满意度分别为92.7%和78.2%,组间差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 喂养困难早产儿行抚触、非营养性吸吮护理干预,可以改善患儿喂养困难相关表现,提高干预效果和减少并发症的发生,患儿家属护理满意度高,具有重要的临床应用价值。

【关键词】 喂养困难;早产儿;抚触;非营养性吸吮;护理干预;应用效果

Observation on the effect of touching and non-nutritive sucking nursing intervention on premature infants with feeding difficulties WU Chunhua[△], SUN Jingjing. Department of Neonatology, The Central Hospital of Longhua District, Shenzhen 518110, Guangdong, China

【Abstract】 Objective To explore the effect of nursing intervention of touching and non-nutritive sucking on feeding improvement, complications and nursing satisfaction of family members of premature infants with feeding difficulties. **Methods** According to inclusion and exclusion criteria, 110 children with related diseases born in obstetrics department of our hospital from January 2016 to December 2017 were randomly selected and divided into the control group and the observation group, 55 children in each group. The control group received routine nursing intervention, while the observation group received non-nutritive sucking and touching intervention on the basis of the control group. The intervention effect of feeding difficulties, the change of treatment related indicators, the occurrence of complications and the nursing satisfaction of children's family members were compared between the two groups. **Results** The total effective rates of intervention for feeding difficulties in the observation group and the control group were 94.5% and 78.2% respectively, with statistically significant difference between the two groups ($P < 0.05$). The treatment-related indicators of the observation group were better than those of the control group, and the incidence of the observation group was lower than that of the control group, with statistically significant differences between the two groups (all $P < 0.05$). The satisfaction rates of nursing intervention of the family members in the observation group and the control group were 92.7% and 78.2%, respectively, with statistically significant difference between the two groups ($P < 0.05$). **Conclusions** Touching and non-nutritive sucking nursing intervention for premature infants with feeding difficulties can improve the related performance of feeding difficulties, improve the intervention effect and reduce the incidence of complications. The nursing satisfaction of family members of children with feeding difficulties is high, which has important clinical significance.

【Key words】 Feeding difficulties; Premature infants; Touching; Non-nutritive sucking; Nursing intervention; Application effect

【中图分类号】 R714

【文献标识码】 A

早产儿是指胎龄不足37周出生的新生儿,近年来随着我国二胎政策的实施,早产儿的发生率逐年提升,目前早产儿的出

生比例接近10%^[1]。早产儿由于各组织脏器发育尚不成熟,各系统功能较足月儿差,容易出现感染、新生儿呼吸窘迫综合征、低血糖、喂养困难、病理性黄疸等并发症^[2]。早产儿胃肠道功能发育不完善、胃肠动力不足,容易出现腹胀、呕吐、便秘、奶量

[△]【通讯作者】吴春花, E-mail:353035214@qq.com

不增等喂养不耐受和喂养困难表现。新生儿科对于早产儿喂养困难的治疗以对症治疗为主,如何更好地满足患儿喂养需求是目前新生儿科研究的重点^[3]。为了进一步探讨喂养困难早产儿行抚触、非营养性吸吮护理干预,对喂养改善、并发症的发生和早产儿家属护理满意度的影响,选取110例相关早产儿进行干预研究,现将具体情况报告如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择2016年1月至2017年12月深圳市龙华区中心医院产科出生的110例喂养困难早产儿为研究对象。纳入标准:①患儿符合《实用新生儿学》^[4]中有关早产儿相关诊断标准,生后24h内即收治入新生儿科。②喂养困难诊断成立:患儿每日呕吐超过3次;患儿存在腹胀,腹围每日增加超过1.5cm;患儿存在胃潴留,潴留量超过前次奶量的1/3;患儿超过3天奶量无增加甚至减少。③本研究经医院伦理委员会批准,患儿家属对入组治疗知情,理解干预方案。④患儿无其他先天性疾病,不影响治疗的进行。排除标准:①患儿合并胃肠道畸形等先天性疾病,影响治疗的进行。②患儿合并颅内出血、呼吸窘迫综合征等严重早产儿并发症。③患儿入组干预前接受过益生菌或促胃肠动力药治疗。

1.2 研究方法

本研究采用随机对照实验研究方法。按照随机数字法,将110例患儿平均分为观察组和对照组,每组55例患儿。两组患儿一般情况比较,其差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),具有可比性。具体情况详见表1。

表1 两组患儿一般情况比较(Mean ± SD)

指标	观察组(n=55)	对照组(n=55)
性别	男22例,女33例	男23例,女32例
胎龄(周)	33.72 ± 1.59	33.61 ± 1.12
体质量(g)	2095.82 ± 368.71	2135.60 ± 373.33
5分钟apgar评分(分)	8.60 ± 0.59	8.51 ± 0.63

1.3 干预方案

1.3.1 观察组 在对照组干预基础上,对观察组患儿给予非营养性吮吸和抚触治疗。利用安抚奶嘴进行非营养性吮吸,每隔3h将消毒过的安抚奶嘴放入患儿口中,锻炼患儿的吮吸与吞咽功能,注意该过程需要保证患儿意识清醒,避免窒息等意外情况的发生。喂养后30min进行抚触治疗,抚触前需要于双手涂抹按摩膏,并首先搓热双手,治疗持续约15min。在治疗过程中箱温控制在32℃左右,首先按摩头部,利用双手拇指先后按压眉头、眼窝、人中、下巴;然后双手置于肋缘进行胸部按摩,双手滑向肩部;然后用指腹顺时针按摩患儿腹部;然后对患儿胳膊、脚踝、脚掌、手背、手掌进行按摩;最后按摩后背,指腹轻轻揉捏脊柱两侧肌肉。抚触治疗过程中注意力度,各部位可以重复按摩。

1.3.2 对照组 给予对照组患儿常规护理干预。依据新生儿营养支持临床指南进行喂养,在患儿生命体征许可的情况下,尽快解除禁食并进行微量喂养。喂养需要循序渐进,从每次1ml,每3h一次开始,逐渐增加奶量。在暖箱内要模拟胎儿宫内环境,增加患儿安全感。喂养时患儿保持右侧卧位,头肩部抬高

30°,喂养后头部抬高15°斜卧位,注意拍背以促进患儿奶量吸收。喂奶过程中和喂奶后需要注意患儿吞咽及有无呕吐、腹胀,必要时可以改为鼻饲喂养。注意患儿排便情况,若患儿超过2天未排便,可以进行通便处理。

1.4 观察指标

1.4.1 两组患儿喂养困难干预效果比较 评估标准,显效:经过5d的治疗,患儿鼻饲喂养每2~3h一次,且无胃潴留、无腹胀、无呕吐,肠鸣音正常;有效:经过7d的治疗,患儿鼻饲喂养每2~3h一次,胃潴留不超过前次奶量的1/3,且腹胀、呕吐等症状减轻,肠鸣音稍弱;无效:经过7d的治疗,患儿鼻饲喂养仍然有胃潴留超过前次奶量1/3,其余相关症状体征无改善甚至加重。依据显效和有效患儿数计算治疗总有效率。

1.4.2 两组患儿治疗相关指标比较 具体包括恢复出生体质量时间、达到胃肠道喂养时间(完全经口喂养)、平均奶量、腹胀消失时间、呕吐消失时间、胎粪消失时间。

1.4.3 两组患儿并发症发生情况比较 具体包括有无便秘、黄疸、低血糖等并发症,计算并发症发生率。

1.4.4 两组患儿家属护理干预满意度比较 利用新生儿护理满意度评估表对患儿家属满意度进行调查,包括非常满意、满意、一般、不满意和非常不满意5个级别,依据非常满意和满意患儿家属数计算总满意度。

1.5 统计学处理

采用SPSS21.0对相关数据进行统计处理。计量资料以均数±标准差(Mean ± SD)表示,采用t检验;计数资料以频数(百分数)[n(%)]表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿喂养困难干预效果比较

观察组与对照组患儿喂养困难干预总有效率分别为94.5%和78.2%,组间差异具有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见表2。

表2 两组患儿喂养困难干预效果比较[n(%)]

组别	例数	疗效分级			总有效
		显效	有效	无效	
观察组	55	32(58.2)	20(36.4)	3(5.5)	52(94.5) ^a
对照组	55	25(45.5)	18(32.7)	12(21.8)	43(78.2)
χ^2 值		—	—	—	5.02
P值		—	—	—	0.025

注:标有“^a”项表示,与对照组比较, $P < 0.05$

2.2 两组患儿治疗相关指标比较

观察组患儿治疗相关指标均优于对照组患儿,组间差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。具体结果详见表3。

2.3 两组患儿并发症发生情况比较

观察组患儿中,4例发生病理性黄疸,6例发生便秘,并发症发生率为18.2%;对照组患儿中,6例发生病理性黄疸,13例发生便秘,2例发生坏死性小肠结肠炎,3例发生低血糖,并发症发生率为43.6%。观察组患儿并发症发生率低于对照组患儿,组间差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

表3 两组患儿治疗相关指标比较 (Mean ± SD)

指标	观察组 (n = 55)	对照组 (n = 55)	t 值	P 值
恢复出生体质量时间 (d)	14.49 ± 3.64 ^a	11.89 ± 2.96	10.31	0.030
达到胃肠道喂养时间 (d)	25.72 ± 6.11 ^a	17.61 ± 3.12	8.85	0.035
平均奶量 (ml/kg · d)	90.72 ± 15.23 ^a	140.60 ± 20.33	13.81	0.023
腹胀消失时间 (d)	4.80 ± 0.52 ^a	3.51 ± 0.67	9.02	0.035
呕吐消失时间 (d)	5.29 ± 0.59 ^a	3.22 ± 0.50	7.83	0.040
胎粪消失时间 (d)	7.83 ± 1.69 ^a	5.61 ± 1.43	8.19	0.038

注:标有“^a”项表示,与对照组比较, P < 0.05

2.4 两组患儿家属护理干预满意度比较

观察组与对照组患儿家属护理干预满意度分别为 92.7%

和 78.2%, 组间差异具有统计学意义 (P < 0.05)。具体结果详见表 4。

表4 两组患儿家属护理干预满意度比较 [n (%)]

组别	例数	疗效分级					总有效
		非常满意	满意	一般	不满意	非常不满意	
观察组	55	39 (70.9)	12 (21.8)	4 (7.3)	0 (0)	0 (0)	51 (92.7) ^a
对照组	55	30 (54.5)	13 (23.6)	12 (21.8)	1 (1.8)	0 (0)	43 (78.2)
χ ² 值		—	—	—	—	—	6.83
P 值		—	—	—	—	—	0.008

注:标有“^a”项表示,与对照组比较, P < 0.05

3 讨论

早产儿喂养困难的发生与其植物神经调节功能不完善、胃肠动力弱、胃肠分泌不足、贲门括约肌松弛、胃肠耐受能力差等诸多因素相关。有关流行病学统计显示,早产儿喂养困难的发病率已经超过 8%^[5]。早产儿喂养困难与患儿出生胎龄和出生体质量密切相关,将会大大增加患儿发生病理学黄疸、坏死性肠炎等并发症的几率,严重影响患儿的生长发育与生命安全^[6]。喂养困难早产儿一般通过全静脉营养或鼻饲喂养满足患儿营养需求,但这对患儿的肝功能影响较大,如果长期不能进行经口喂养就会增加患儿住院时间甚至提高病死率^[7]。如何改善患儿喂养困难,尽快达到全胃肠道喂养是医学界关注的重点。

在对症治疗的基础上,进行抚触干预可以改善患儿皮肤血液循环,通过触觉和压力感受器影响副交感神经和迷走神经的兴奋性,增加胃肠液的分泌,有助于胃肠道消化功能的改进并促进粪便排泄^[8]。腹部的抚触干预可以加快患儿胃肠蠕动,有效改善腹胀、呕吐等喂养困难症状,可以促进尿胆原形成并改善胆红素的不良循环^[9]。而非营养性吸吮则通过患儿口腔黏膜感觉神经末梢对迷走神经产生兴奋作用,进而促进胃肠液的分泌,同时可以促进胃肠黏膜的生长发育,有利于胃动力的增加和胃排空的进行^[10-12]。抚触和非营养性吸吮干预可以提高患儿喂养耐受性,有利于尽快达到全胃肠道喂养,本研究结果证明了喂养困难早产儿行抚触、非营养性吸吮护理干预的应用效果。

综上所述,喂养困难早产儿行抚触、非营养性吸吮护理干预,可以改善患儿喂养困难相关表现,提高干预效果和减少并发症的发生,患儿家属护理满意度高,具有重要的临床应用价值。

参 考 文 献

[1] 陶亚琴, 马兰, 蒋盘华, 等. 个性化半需求喂养法改善早产儿经口

喂养效果的评价[J]. 中华护理杂志, 2016, 51(1): 49-52.
 [2] 杨凤娥, 佃东春, 唐凤蛟, 等. 强化母乳喂养对早产儿出院后追赶性生长的影响随访[J]. 广东医学, 2016, 37(7): 1026-1027.
 [3] LingHiu Tung Bonnie, Sum Fung Hou Kumoi Mineaki Howard, Zhang Linkun, et al. The association between nutritive, non-nutritive sucking habits and primary dental occlusion[J]. Bmc Oral Health, 2018, 18(1): 145.
 [4] 金汉珍, 黄德珉. 实用新生儿学[M]. 3版, 北京: 人民卫生出版社, 2006: 73.
 [5] 向希盈, 李颖, 李卓颖, 等. 中国新生儿重症监护病房中实施家长参与早产儿住院期间综合管理与常规护理平行对照研究[J]. 中国循证儿科杂志, 2016, 11(3): 177-181.
 [6] Gibbins S, Stevens B. Mechanisms of sucrose and non-nutritive sucking in procedural pain management in infants[J]. Pain Research & Management, 2016, 6(1): 21-28.
 [7] 杨园园. 住院早产儿母乳喂养的促进与阻碍因素研究进展[J]. 临床儿科杂志, 2017, 35(9): 708-712.
 [8] 傅春红. 抚触、非营养性吸吮治疗早产儿喂养困难的效果[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(4): 825-828.
 [9] 王正新, 孙娟, 董梅花, 等. 口腔运动干预对促进早产儿经口喂养的作用研究[J]. 护士进修杂志, 2017, 32(13): 1168-1170.
 [10] 王丹华. 规范早产儿喂养 提高营养管理水平[J]. 中华儿科杂志, 2016, 54(1): 1-2.
 [11] Grassi A, Cecchi F, Sgheri G, et al. Sensorized pacifier to evaluate non-nutritive sucking in newborns[J]. Medical Engineering & Physics, 2016, 38(4): 398-402.
 [12] 周优树, 齐文辉, 黄生才, 等. 非营养性吸吮干预对低体质量新生儿的观察[J]. 重庆医学, 2017, 46(34): 4796-4798.

(收稿日期: 2019-01-10)

10例女性易性症患者助孕后的妊娠结局分析

田琳琳 陈砦 刘海娟 李嘉冬 田婧婧 高选[△]

山东大学附属生殖医院国家辅助生殖与优生工程技术研究中心 生殖内分泌教育部重点实验室, 济南 250001

【摘要】 目的 分析10例女性易性症患者的临床资料和助孕结局,提高对此类患者的临床认识。方法 选取2010年至2018年山东大学附属生殖医院诊治的10例女性易性症患者的临床资料作为研究对象。分析这10例患者的一般资料、临床表现、实验室检查结果及助孕结局。结果 10例女性易性症患者中,7例患者出现性功能障碍,9例患者有胡须,8例患者喉结不明显,6例患者阴毛稀疏。8例患者FSH与LH水平均高于正常,5例患者长期行睾酮替代治疗。10例患者均行供精辅助生殖技术治疗,其中8人成功获得子代。结论 女性易性症患者在婚后可通过供精辅助生殖技术获得子代,对于维系婚姻稳定,家庭和睦和社会和谐具有重要的意义。

【关键词】 女性易性症;辅助生殖技术;助孕结局

Analysis of pregnancy outcome after assisted reproductive technology in 10 patients with female transsexualism TIAN Linlin, CHEN Tong, LIU Haijuan, LI Jiadong, TIAN Jingjing, GAO Xuan[△]. National Research Center for Assisted Reproductive Technology and Reproductive Genetics, The Key Laboratory for Reproductive Endocrinology of Ministry of Education, Shandong University, Jinan 250001, Shandong, China

【Abstract】 Objective To analyze the clinical features of 10 patients diagnosed with female transsexualism, in order to deepen our understanding of this disease. **Methods** The clinical features of 10 patients diagnosed with female transsexualism who diagnosed and treated in the Reproductive Hospital of Shandong University from 2010 to 2018 were selected as the research subjects. The baseline information, clinical presentations, laboratory results and pregnancy outcomes of 10 patients were further analyzed. **Results** Of these 10 patients with female transsexualism, 7 patients had sexual dysfunction, 9 cases had bear, 8 cases had unobvious laryngeal prominence and 6 cases had sparse pubic hair. Levels of both follicle-stimulating hormone (FSH) and luteinizing hormone (LH) were higher than the upper limit in 8 patients, and long-term therapy of testosterone replacement was performed in 5 patients. In total, all the 10 patients were treated with assisted reproductive technology (ART) using donor sperm and patients succeeded in obtaining offsprings. **Conclusions** Patients with female transsexualism can have biological offsprings through ART or in-vitro fertilization (IVF) using donor sperm which is helpful to maintain marital stability and keep the family as well as the society harmonious.

【Key words】 Female transsexualism; Assisted reproductive technology (ART); Pregnancy outcome

【中图分类号】 R714 **【文献标识码】** A

易性症又称作易性癖或变性人,患者虽能明确地知道自己的生物学性别,但在心理上认为自己为异性,并希望通过手术方式可以改变自己的性别。易性症是一种相对罕见的性身份识别障碍疾病,发病率为1:100 000~2:100 000^[1]男女比例约为3:1。在国外,易性症在古罗马与古希腊的文献中就已经有明确记载,在我国古代的正史史籍亦有记述。追溯到奴隶社会时期,就已经出现了对性别变更者的称谓,并且在甲骨文中保留有相关记载^[2]与欧洲国家“男性变女性比女性变男性多”的情况^[3-4]不同,国内报道女性变男性多于男性变女性^[5-6],这可能与东西方的文化差异有关。目前认为,该疾病的病因主要包括了以下几种:遗传因素、家庭及社会因素、精神心理因素^[7]。

在胚胎分化时期,性激素的缺乏或者过度分泌可能影响大脑中与性别分化相关的区域,从而导致不同程度的性别认同障碍^[8-9]。易性症患者在儿童时期即表现出明显的性别认同障碍,青春期进展逆变,强烈希望成为异性,并希望被看作异性。在我国,1992年7月成功完成了第一例女变男手术^[10]。目前,对已有明确诊断的易性症患者绝大多数专家已达成共识,药物和精神治疗并无持久帮助,整形外科手术是最好的治疗手段^[10]女性易性症患者作为一个特殊的群体,亦有组建家庭和寻求生育帮助的需求。伴随着辅助生殖技术(assisted reproductive technology, ART)的快速发展,法律允许男方作为女性易性症患者的夫妻通过供精人工受精(artificial insemination by donor, AID)或供精体外受精-胚胎移植(in-vitro fertilization, IVF)等方式获得其女方(普通正常女性)的生物学子代,与领养相比具有明显的优势。在本次研究中,我们选取山东大学附属生殖医院2010年至2018年诊治的10例女性易性症患者的临床资料作

[△]**【通讯作者】**高选, E-mail: gaouxuan@sduivf.com
田琳琳和陈砦对本文有同等贡献,为并列第一作者

为研究对象。收集并分析了这些患者的一般资料、临床表现、实验室检查结果及助孕结局,以期提高大家对女性易性症患者的临床认识,从而理性、宽容、务实、平等地对待易性症患者,推崇一种相互理解、相互包容的多元化社会价值观。

1 对象与方法

1.1 研究对象

在本次研究中,选取2010年至2018年山东大学附属生殖医院诊治的10例女性易性症患者的临床资料作为研究对象。分析这10例患者的一般资料、临床表现、实验室检查结果及助孕结局。这些患者均已结婚,并有助孕需求。我们收集了这些患者的入院时间(年)、年龄(岁)、配偶年龄(岁)、学历、职业、婚后时间等一般资料,查阅了这些患者的身高(cm)、体重(kg)、胡须、喉结、阴毛、阴茎长度等查体资料,搜集了卵泡刺激素(FSH, IU/L)、黄体生成素(LH, IU/L)、睾酮(T, ng/dL)、泌乳素(PRL, ng/mL)、ABO血型和RH血型的实验室检查结果,记录了ART治疗方式和助孕结局,并对助孕成功获取子代的新生儿出生体重、身高、性别、是否足月产等进行了分析。本研究已获患者及家属签署知情同意,并获山东大学附属生殖医院伦理委员会批准。

1.2 观察指标

本次研究中涉及变量的参考值范围:FSH 1.5 IU/L ~ 12.4 IU/L, LH 1.7 IU/L ~ 8.6 IU/L, T 249 ng/dL ~ 836 ng/dL, PRL 4.04 ng/mL ~ 15.2 ng/mL^[11],收缩压 < 140 mmHg,舒张压 < 90 mmHg。

2 结果

2.1 10例女性易性症患者的基本临床资料

10例易性症患者男方年龄范围28岁~40岁,女方年龄范围23岁~38岁。10例患者均维持1年以上稳定婚姻状态后来院寻求生育帮助(8号病例为再婚,其余患者皆为初婚)。具体情况详见表1。

表1 10例女性易性症患者的基本资料

病例序号	入院时间(年)	男方年龄(岁)	女方年龄(岁)	学历	职业	婚后时间(年)
1	2010	33	27	大专	待业	2
2	2011	36	38	高中	个体	4
3	2011	35	29	本科	公司职员	6
4	2011	30	36	大专	个体	2
5	2011	40	35	大专	个体	2
6	2013	38	31	中专	公司职员	1
7	2013	38	23	大专	司机	1
8	2014	32	25	中专	公司职员	1
9	2015	33	32	大专	个体	1
10	2016	28	24	高中	待业	3

2.2 10例女性易性症患者的查体情况

10例易性症患者体格检查结果较正常男性存在差异。其中,1例患者无胡须;7例患者喉结不明显,1例患者喉结小;2例患者无阴毛,6例患者阴毛稀疏。具体情况详见表2。

表2 10例女性易性症患者查体情况

病例序号	身高(cm)	体重(kg)	胡须	喉结	阴毛	阴茎长度
1	167	60	有	小	稀疏	8
2	163	70	无	不明显	稀疏	8
3	176	80	有	不明显	无阴毛	—
4	172	75	有	不明显	无阴毛	—
5	168	68	有	正常	正常	—
6	165	65	有	不明显	稀疏	5
7	160	55	有	不明显	稀疏	—
8	172	70	有	不明显	稀疏	—
9	168	65	有	不明显	稀疏	—
10	167	60	有	正常	正常	8

2.3 10例女性易性症患者的血液检查结果

10例女性易性症患者的血液检查结果,8例患者FSH与LH水平高于正常,5例患者(1号患者、4号患者、7号患者、8号患者和10号患者)长期行睾酮替代治疗。具体情况详见表3。

表3 10例女性易性症患者血液检查结果

病例序号	FSH (IU/L)	LH (IU/L)	T (ng/dL)	PRL (ng/mL)	ABO血型
1	10.19	2.73	888.20	5.85	O
2	68.06	33.84	40.22	11.53	O
3	77.21	30.67	113.80	11.55	A
4	46.95	20.35	475.10	7.15	O
5	72.83	36.07	24.20	4.88	O
6	53.99	29.19	21.24	7.97	B
7	1.71	0.45	600.30	40.56	B
8	44.23	22.03	481.50	14.47	O
9	72.63	42.43	117.30	—	B
10	81.75	44.18	454.00	—	A

2.4 10例女性易性症患者供精治疗方式

10例易性症患者采用AID(供精人工受精)或IVF(供精体外受精-胚胎移植)的助孕方式。具体情况详见表4。

表4 10例女性易性症患者供精治疗方式

病例序号	AID		供精 IVF	
	实际周期数	成功周期数	实际周期数	成功周期数
1	2	1	—	—
2	—	—	2	1
3	3	1	—	—
4	3	1	—	—
5	5	1	—	—
6	5	1	—	—
7	1	1	—	—
8	1	0	—	—
9	—	—	1	1
10	1	0	1	0

2.5 10例女性易性症患者的ART结局

ART即辅助生殖技术。1号病例夫妇获得足月产女婴1个,2号病例和9号病例夫妇均获得早产儿男婴、女婴各一个,3号病例夫妇获得足月产男婴、女婴各一个,4号病例、5号病例和7号病例夫妇各获得足月产男婴一个,6号病例夫妇获得早产儿女婴一个,8号病例和10号病例夫妇未能成功获得后代。具体情况详见表5。

表5 10例女性易性症患者ART结局

病例序号	活产数	新生儿性别	新生儿体重	新生儿身长	出生胎龄
1	1	女	3.62	50	足月产
2	2	男/女	2.55/2.15	-	早产
3	2	男/女	3.25	50	足月产
4	1	男	3.7	55	足月产
5	1	男	4.5	50	足月产
6	1	女	2.95	48	早产
7	1	男	3.4	50	足月产
8	0	—	—	—	—
9	2	男/女	1.99/1.66	—	早产
10	0	—	—	—	—

3 讨论

1949年,Cauldwell首次报道了易性症患者^[12]。我国法律规定,变性人同样享有结婚的权利和自由,变性人在更改了身份证和户籍的性别后,达到结婚的相关实质要件,允许与异性结婚^[13]。多数易性症患者均有组建家庭生儿育女的愿望,渴望像正常人一样生活。由于女性变性者在术后的精神稳定性及与伴侣的关系上要好于男性变性者^[14],加上我国禁止代孕与胚胎捐赠的伦理要求^[15],现有的助孕技术仅限于帮助女性易性症。在我国,由于传统观念和伦理道德的约束,女性易性症患者很少主动求医,很多女性易性症患者并不知道婚后可以通过ART方式助孕,目前也尚无女性易性症患者婚后行ART治疗的报道。自2010年以来,山东大学附属生殖医院共计有10例女性易性症患者婚后行助孕治疗,共有8例患者获得子代。因此,让接触到易性症的医务工作者了解到易性症患者行ART助孕的成功案例,对于他们向患者科普助孕知识,为易性症患者提供更多的选择和希望,具有启示和鼓励的作用。供精ART对于女性易性症患者组建的家庭是一种伦理关怀,给他们带来了福音,

如表3所示,在我们的研究中,10例女性易性症患者中,1号病例和7号病例的FSH和LH水平较低,其余8例患者均呈现出FSH和LH较高的女性绝经期水平,可能与这些患者的子宫附件切除后无卵巢分泌雌激素有关。2号病例、5号病例和6号病例的睾酮水平较低,呈现出女性的睾酮水平,3号病例和9号病例的睾酮水平略低于男性睾酮水平的正常范围下限,可能与睾酮的不规律治疗有关,而其余5例患者的睾酮水平均处于男性的睾酮正常范围内,是由于他们长期补充睾酮治疗导致的。

供精ART治疗主要包括AID和供精IVF两种,AID是指将供精者的精液通过非性交方式注入女性生殖道内,供精IVF是

指将供精者精子与女性的卵子通过在体外完成受精,发育成胚胎后,再移植回母体子宫内,从而达到受孕目的^[16]。在此次研究中,10例患者中有8例患者行AID治疗,累计行21个周期的AID治疗,共有6个周期获活产儿,活产率为28.57%,与以往的研究结果相似^[17],3例患者累计行4个周期的供精IVF治疗,共有2个周期获活产儿。

综上所述,女性易性症患者在婚后可通过供精ART获得子代,女性易性症患者作为一个特殊的群体,随着社会的开放和进步,受到越来越多人的理解和支持,在法律的允许下满足其生育的需求,对于维系其婚姻稳定和构建一个多元化的和谐社会具有重要意义。

参 考 文 献

- [1] Gallarda T, Amado I, Coussinoux S, et al. The transsexualism syndrome: Clinical aspects and therapeutic prospects [J]. *Encephale*, 1997, 23(5):321-6.
- [2] 刘国生. 变性人的发展历史及其现状[J]. *中国性科学*, 2006, 15(9):5-8.
- [3] Arcelus J, Bouman WP, Noortgate WVD, et al. Systematic review and meta-analysis of prevalence studies in transsexualism [J]. *Eur Psychiatry*, 2015, 30(6):807-15.
- [4] Cuypere G, Hemelrijck MV, Michel A, et al. Prevalence and demography of transsexualism in Belgium [J]. *Eur Psychiatry*, 2007, 22(3):137-141.
- [5] 崔玉华, 方明昭, 任桂英. 54例易性癖患者的SCL-90和EPQ研究[J]. *上海精神医学*, 1998(4):220-222.
- [6] 方明昭. 易性癖40例临床分析[J]. *中华神经精神科杂志*, 1994, 27(3):166-168.
- [7] 朱文庆, 朱辉. 易性症研究进展[J]. *中华整形外科杂志*, 2016, 32(3):236-240.
- [8] Bao AM, Swaab DF. Sexual differentiation of the human brain: Relation to gender identity, sexual orientation and neuropsychiatric disorders [J]. *Front Neuroendocrinol*, 2011, 32(2):214-226.
- [9] Gooren L. The biology of human psychosexual differentiation [J]. *Horm Behav*, 2006, 50(4):589-601.
- [10] 龙云, 朱辉, 蔡志明. 女性易性症[J]. *罕见疾病杂志*, 2002, 9(4):24-27.
- [11] Luján S, Ordaz G, Rogel R, et al. 365 Evaluation of European Association of Urology guidelines on male infertility: Adherence through urology residents [J]. *European Urology Supplements*, 2016, 15(3):e365.
- [12] Cauldwell DO. *Psychopathia transexualis: The transgender studies reader* [M]. New York: Routledge, 2013:56-60.
- [13] 吕彦蓉. 探析变性人及其引发的婚姻家庭法律问题[J]. *金卡工程:经济与法*, 2010, 14(12):93-94.
- [14] Baetens P, Camus M, Devroey P. Should requests for donor insemination on social grounds be expanded to transsexuals? [J]. *Reprod Biomed Online*, 2003, 6(3):281-286.
- [15] 王利红, 陈晓阳. 关于变性人助孕需求的伦理研究[J]. *中国医学伦理学*, 2009, 22(3):114-115.
- [16] 张丽珠. *临床生殖内分泌与不育症* [M]. 北京: 科学出版社, 2006:1-657.
- [17] Gerkowicz SA, Crawford SB, Hipp HS, et al. Assisted reproductive technology with donor sperm: National trends and perinatal outcomes [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2018, 218(4):421.

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2019.12.026

中药周期序贯疗法辅助治疗高龄卵巢低反应患者临床疗效观察

朱萍 何军琴[△] 李梦元

首都医科大学附属北京妇产医院中医科,北京 100026

【摘要】 目的 观察拮抗剂方案前借助中药周期序贯疗法辅助治疗对高龄卵巢低反应(POR)患者体外受精-胚胎移植(IVF-ET)的影响。**方法** 选取首都医科大学附属北京妇产医院中医科和生殖中心2016年1月至2018年12月诊治的116例年龄≥35岁POR患者作为研究对象。随机分为试验组58例、对照组58例。对照组给予促性腺激素释放激素(GnRH)拮抗剂方案促排,试验组在对照组基础上,借助中药周期序贯疗法辅助治疗3个月经周期。比较两组拮抗剂促排后,获卵数、促性腺激素(Gn)天数及用量、注射人绒毛膜促性腺激素(HCG)日雌二醇(E2)及子宫内膜厚度(Em)、受精数、可利用胚胎数、优质胚胎数、周期取消率、临床妊娠率和活产率。**结果** 中药周期序贯疗法联合拮抗剂方案较单纯拮抗剂方案获卵数、受精数明显增多,HCG日E2水平明显升高,差异具有统计学意义($P < 0.01$);HCG日子宫内膜增厚,优质胚胎数增多,Gn用量减少,差异具有统计学意义($P < 0.05$);Gn天数、可利用胚胎数、周期取消率、临床妊娠率、活产率均差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** GnRH拮抗剂方案前借助中药周期序贯疗法治疗可改善高龄POR患者低反应状态。

【关键词】 高龄卵巢低反应;中药周期序贯疗法;拮抗剂方案;体外受精-胚胎移植

Clinical effect observation of Chinese medicine sequential therapy in adjuvant treatment of senile poor ovarian response ZHU Ping, HE Junqin[△], LI Mengyuan. *Traditional Chinese Medicine Department, Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100026, China*

【Abstract】 Objective To observe the effect of Chinese medicine sequential therapy on in vitro fertilization and embryo transfer (IVF-ET) in elderly patients with poor ovarian response (POR) before antagonist regimen. **Methods** A total of 116 POR patients aged 35 years and over were included and randomly divided into the experimental group and the control group. The control group was directly given the gonadotropin releasing hormone (GnRH) antagonist scheme to promote drainage, and the experimental group, on the basis of the control group, was assisted in the treatment of 3 menstrual cycles by sequential Chinese medicine therapy. The number of eggs obtained, number of days and dosage of gonadotropin (Gn), estradiol (E2) and endometrial thickness (Em) of human chorionic gonadotropin (HCG) injection days, number of fertilization, number of available embryos, number of high-quality embryos, cycle canceling rate, clinical pregnancy rate and live birth rate were compared between the two groups. **Results** Compared with the simple antagonist regimen, the number of eggs obtained and fertilized by the TCM sequential therapy combined with antagonist regimen was significantly increased, and the amount of E2 water on HCG day was significantly increased ($P < 0.01$). The intrauterine membrane thickened on HCG days, the number of high-quality embryos increased, and the Gn dosage decreased ($P < 0.05$). There were no statistically significant differences in Gn days, number of available embryos, cycle cancellation rate, clinical pregnancy rate and live birth rate ($P > 0.05$). **Conclusions** Prior to GnRH antagonist regimen, sequential Chinese medicine therapy can improve the POR low response state in elderly patients.

【Key words】 Senile poor ovarian response (POR); Chinese medicine sequential therapy; Antagonist regimen; In vitro fertilization-embryo transfer (IVF-ET)

【中图分类号】 R275

【文献标识码】 A

随着社会的发展,新时代女性婚育观改变,加之工作竞争压力,精神、环境因素等影响,越来越多女性晚婚晚育,不孕风险增加^[1],继而求助于IVF-ET的不孕女性增多,超促排卵时常见基

础卵泡少、Gn使用量较多、E2峰值低、获卵数少、周期取消率高、临床妊娠率低,严重影响IVF-ET成功率,1983年Garcia^[2]首次提出POR的概念。此后20余年无POR的统一描述,Ferraretti AP, et al.于2011年制定POR共识^[3],为POR的研究提供了诊断依据。近年来,针对POR提出了多种治疗方案,如多种促排方案,提前使用Gn,增加Gn用量,添加孕激素,生长激素,脱

【基金项目】首都临床特色应用研究项目(Z161100000516072);北京市属医院科研培育计划项目(PZ2016030)

[△]**【通讯作者】**何军琴, E-mail: junqinhe@sina.com

氢表雄酮等,但效果仍不理想。POR可参照中医的绝经前后诸证、闭经、不孕症等,肾虚是致POR的根本病机,兼有脾虚血瘀肝郁。本研究用温肾养血方序贯培育方是北京市名老中医赵松泉先生研制的经验方,治疗IVF-RT高龄卵巢低反应疗效尤为显著。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取首都医科大学附属北京妇产医院中医科和生殖中心2016年1月至2018年12月诊治的116例年龄 ≥ 35 岁POR患者作为研究对象。随机分为试验组、对照组,每组58例。纳入标准:①患者知情同意;②符合POR诊断^[3]及肾虚血瘀分型标准^[4-5];③年龄35岁及以上;④宫腔正常,无子宫病变。排除标准:①生殖器病变者;②严重全身性疾病者;③过敏体质或已知对本药组成分过敏者。④3个月内接受过激素治疗者。本研究已获患者及家属签署知情同意,并获首都医科大学附属北京妇产医院伦理委员会批准。

1.2 治疗方法

1.2.1 对照组 直接予GnRH拮抗剂方案促排卵:月经第二天予重组人促卵泡激素(75U/支,瑞士制药厂),每天150-300IU,肌肉注射,检测卵泡及血清E2水平,适当调整Gn用量,酌情使用尿促性素(HMG,每支75IU),当主导卵泡直径大于等于14mm或血清E2大于等于300pg/mL时,予思则凯(GnRH拮抗剂,每支0.25mg,瑞士制药厂)每日皮下注射1支;当泡直径大于等于18mm,或有两个卵泡直径大于等于17mm,或三个卵泡直径大于等于16mm时,停用重组人促卵泡激素和GnRH拮抗剂,当晚予HCG10000IU肌内注射,36h之后在阴超引导下穿刺取卵,常规IVF。取卵后第2~3日胚胎ET。ET后2周检查尿或者血妊娠试验,ET后4周,阴超检查,若见孕囊及胎心胎芽为临床妊娠。

1.2.2 试验组 在对照组基础上,拮抗剂促排卵前借助中药周期序贯疗法治疗3个月经周期。温肾养血方:白芍、益母草、香附、赤芍、鸡血藤、怀牛膝、泽兰、刘寄奴、苏木、生蒲黄、女贞子、覆盆子、菟丝子、枸杞子、仙灵脾、肉苁蓉各10g,鹿角霜15g,木香、柴胡各6g,月经周期第5天服药,连续应用10天。培育方:杜仲、太子参、川断、椿根皮、石莲肉、山萸肉、熟地、苕麻根各10g,芡实、菟丝子、桑寄生各12g,升麻6g,山药15g,月经第15天开始服药,连续10-15天。均由同仁堂药店提供,每剂煎2袋,每袋150mL。

1.3 观察指标

IVF-ET周期中相关实验室及临床指标:获卵数、Gn用量及天数、HCG日E2及Em、受精数、可利用胚胎数、优质胚胎数、周期取消率、临床妊娠率、活产率。

1.4 统计学处理

采用SPSS20.0软件对相关数据进行统计分析。计量资料符合正态分布,采用两独立样本t检验,以均数标准差(Mean \pm SD)表示;不符合正态分布,采用非参数检验,用中位数(四分位数间距)[M(QR)]表示;计数资料采用 χ^2 检验,以频数(百分数)[n(%)]表示;P<0.05表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基线资料比较

两组患者基线资料比较,差异无统计学意义(P>0.05),具

有可比性。具体情况详见表1。

表1 两组患者基线资料比较 [Mean \pm SD / M(QR)]

项目	例数	试验组	对照组	P值
年龄(岁)	58	39.50 \pm 3.62	40.64 \pm 3.28	0.780
BMI(kg/m ²)	58	22.47 \pm 3.13	22.85(3.42)	0.210
不孕年限(年)	58	4.00(4.00)	4.00(5.00)	0.597
AFC(个)	58	3.50(3.00)	4.00(4.00)	0.808
AMH(ng/mL)	58	1.04(1.29)	0.86(1.24)	0.102
bFSH(IU/L)	58	10.87(7.41)	10.69(4.50)	0.189
LH(IU/L)	58	3.68(3.28)	3.63(3.39)	0.346
E2(pg/mL)	58	43.47(20.42)	44.28(26.61)	0.152
FSH/LH	58	2.87(1.20)	2.94(1.51)	0.778

2.2 两组患者IVF-ET周期中实验室及临床指标比较

中药周期序贯疗法联合拮抗剂方案较单纯拮抗剂方案获卵数、受精数增多,HCG日E2水平升高,差异均具有统计学意义(均P<0.01);HCG日子宫内膜增厚,优质胚胎数增多,Gn用量减少,差异均具有统计学意义(均P<0.05);Gn天数有减少趋势,可利用胚胎数有增多趋势,但差异均无统计学意义(均P>0.05)。具体结果详见表2。

表2 两组患者IVF-ET周期中实验室及临床指标比较 [Mean \pm SD / M(QR)]

项目	例数	试验组	对照组	P值
Gn用量	58	2025.00(1125.00)	2250.00(937.00)	0.015
Gn使用天数	58	9.00(3.00)	10.00(3.00)	0.084
HCG日E ₂ (pg/mL)	58	1637.67(1949.25)	996.27(1127.46)	0.006
HCG日Em(mm)	58	10.19 \pm 2.46	9.10 \pm 2.39	0.017
获卵数	58	5.00(6.00)	3.00(3.00)	0.004
受精数	58	4.00(4.00)	3.00(3.00)	0.003
可利用胚胎数	58	2.00(2.00)	2.00(2.00)	0.060
优质胚胎数	58	2.00(3.00)	2.00(2.00)	0.041

2.3 两组患者IVF-ET周期中周期取消率、临床妊娠率、活产率比较

两组患者治疗后,试验组患者周期取消率有降低趋势,临床妊娠率、活产率有升高趋势,但经卡方检验,差异均无统计学意义(P>0.05)。具体结果详见表3。

表3 两组周期取消率、临床妊娠率、活产率比较 [n(%)]

项目	例数	试验组	对照组	χ^2 值	P值
周期取消率	58	8.62(5/58)	12.07(7/58)	0.372	0.542
临床妊娠率	58	30.19(16/53)	21.57(11/51)	1.005	0.316
活胎生产率	58	28.30(15/53)	19.61(10/51)	1.076	0.300

3 讨论

POR是卵巢对Gn刺激反应不良的病理状态,主要表现为发育的卵泡少、血E2峰值低、Gn用量多、高周期取消率、低获卵数和临床妊娠率^[6]。女性超过35岁,卵巢功能往往不可逆降低,已

发展为POR,辅助生殖助孕后9%~24%^[7]可发生POR,其中10%~20%^[8]可成功妊娠,成为阻碍辅助生殖助孕成功的热点、难点问题。众多国内外学者进行不同方案促排比较,结论不一。Patrizio^[9]通过对45个国家的272个IVF单位网络调查发现POR患者应用最多的是GnRH拮抗剂方案占52%,其次是GnRH激动剂短方案占20%。GnRH拮抗剂可直接与GnRH受体结合,抑制垂体功能,使黄体生成素(LH)分泌减少,排卵前无LH峰出现,可人为控制排卵,但LH过少可能会影响卵泡发育,酌情使用含有LH成分的HMG,可促进卵泡发育。GnRH拮抗剂不会使FSH、LH一过性增高及卵巢去势,另外作用时间短,停药后,垂体GnRH受体可快速与自身GnRH结合,恢复促性腺激素内分泌功能。卵泡中晚期肌内注射GnRH拮抗剂,不会过度抑制卵巢,且能减少Gn用量,有研究表明,Gn大量使用,会降低卵泡质量,影响卵泡发育,增多卵母细胞非整倍体数,增加胚胎形成中单倍体和嵌合体异常染色体,可能降低子宫内腔容受性,影响胚胎着床和发育^[10-12]。因此,本研究采用GnRH拮抗剂方案。

此外,生长激素可增加LH受体及芳香化酶活性;避孕药和雌激素可抑制FSH分泌;雄激素可增多早卵泡期卵泡;芳香化酶抑制剂可使雄激素增多,上调FSH受体,可作为POR的辅助治疗,但尚无有力证据证明何种方案更有效。这使得众多中医药学者致力于探索POR的中医特色诊疗方案,为辅助生殖领域中POR患者提供一种有效的治疗方法。因女性特有的月经周期及IVF-ET助孕特点,尤昭玲^[13]提出进周期求因辨治,进周后补肾健脾为主,胚胎移植后健脾固肾安胎,取得较好临床疗效。连方^[14]提出根据月经期、经后初期、经后中期、经后末期、排卵期、经前早期、经前中期、经前晚期等8期不同生理病理变化论治POR。

《素问·上古天真论》曰:“……二七而天癸至,任脉通,太冲脉盛,月事以时下,故有子……五七阳明脉衰,面始焦,发始堕;……七七,任脉虚,太冲脉衰少,天癸竭,地道不通,故形坏而无子也。”《素问·金匱真言论》云:“夫精者,生之本也。”《灵枢·本神》曰:“生之来,谓之精;两精相搏谓之神。”《灵枢·决气》曰:“两精相搏,合而成形,常先身生,是谓精。”说明男女生殖之精能否顺利相合构精成孕,在于肾精、肾气是否充盛。年龄是影响受孕的主要因素,五七以后,生殖机能随肾精、天癸衰竭而渐衰退,不能孕育。POR患者窦卵泡少,卵泡不发育,超促排后获卵数少,正是肾精不足,肾气虚衰,始基卵泡难以启动发育,窦卵泡难以发育成成熟卵泡顺利排出。卵泡属生殖之精的范畴,精的本始含义即生殖之精,由先天之精和水谷之精构成。肾藏精,为先天之本;脾胃为后天之本,化生水谷精微;肝藏血,主疏泄,与肾共同调节卵子排出。肾为气血之根,肾虚,气血虚,血行受阻,而至血瘀;胞宫系于肾,胞宫瘀阻,肾精、肾气化生乏源,易可加重肾虚。且高龄POR患者,大多不孕年限长,IVE-ET多次失败,常情绪不佳,易肝郁气结,气血运行不畅,致气滞血瘀,IVF-ET术中可能会损伤胞脉、胞络、盆腔组织而留瘀,阻碍卵泡发育排出。可见高龄POR患者肾虚为根本病机,兼见血瘀脾虚肝郁。曾倩等应用流行病学调查方法对316例POR患者主要证型及症状分析,结果提示POR患者病机多见肾虚肝郁血瘀^[15]。

北京市名老中医赵松泉先生根据月经四期阴阳气血变化规律创立中药周期序贯疗法,由温肾养血方和培育方组成。经后期,肾气渐盛,气血渐调,血海渐充,呈现阴长的动态变化,渐至重阴状态,阴中有阳,予温肾养血方滋阴养血活血,方中滋补肝肾之阴多用女

贞子、覆盆子、菟丝子等,使肾水、天癸、阴精、血气等渐富至盛,少佐灵脾、肉苁蓉、鹿角霜温补肾阳,阳中求阴,赤芍、生蒲黄、鸡血藤、益母草养血活血,促进卵泡成熟;经前期,为阴盛阳生渐至重阳阶段,予培育方滋补阴阳,方中桑寄生、川断、杜仲、山萸肉、菟丝子滋补阴阳,石莲子、芡实、山药补任脉之虚,补脾益肾固冲,太子参、熟地益气养血。以上周期序贯疗法调整脏腑气血阴阳的动态平衡,从而调控“肾—天癸—冲任—胞宫”功能,恢复月经的周期性节律,调整卵巢储备功能,更进一步达到助孕的目的。

张晓南、江胜芳、常秀峰等人研究表明^[16-20],补肾活血药物可以通过调节卵巢动脉血流,改善卵巢形态,抑制卵巢颗粒细胞凋亡,上调白血病抑制因子、生长分化因子-9mRNA和FSH受体,治疗卵巢功能低下等问题。课题组动物实验表明^[21-24],温肾养血方可使雌鼠的卵细胞及体外受精得到的受精卵线粒体基因复制增多,有助于胚胎发育;可上调PI3K mRNA、AKT mRNA促进小鼠卵泡发育,改善卵巢功能;还可能通干预Wnt/ β -catenin信号通路使子宫内膜干细胞CD34/CD117、Oct-4、ABCG2表达下降,调节子宫内膜PI3K、HIF-1 α 信号通路,上调VEGF,提高子宫内腔容受性。综合本实验结果,中药序贯周期疗法可能帮助提高卵巢功能,从而改善卵巢的反应性,减少促性腺激素的用量,获得更多的卵子,且提高卵子质量,提高HCG日E2水平,增加体外受精成功率,获得更多优质胚胎,而Gn减少本身又可以使卵巢功能得到改善,增加卵巢反应性。中药周期序贯疗法可能使子宫内膜增厚,提高子宫内腔容受性,有利于胚胎着床。临床妊娠率、活胎率有升高趋势,Gn天数有下降趋势。也间接反映了中药周期序贯疗法辅助治疗对IVE-ET结局的影响。GnRH拮抗剂促排前借助中药周期序贯治疗可有效增加卵巢反应性,为中医药诊治POR提供了思路,值得临床推广。

参 考 文 献

- [1] 中国医师协会生殖医学专业委员会. 高龄女性不孕诊治指南[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2017, 37(2): 87-100.
- [2] Garcia JE, Jones GS, Acosta AA, et al. Human menopausal gonadotropin/human chorionic gonadotropin follicular maturation for oocyte aspiration: Phase II, 1981 [J]. Fertil Steril, 1983. 39(2): 174-179.
- [3] Ferraretti AP, La Marca A, Fauser BCJM, et al. ESHRE consensus on the definition of 'poor response' to ovarian stimulation for in vitro fertilization; The Bologna criteria [J]. Hum Reprod, 2011. 26(7): 1616-1624.
- [4] 张玉珍. 中医妇科学[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2004.
- [5] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002.
- [6] 武学清, 孔蕊, 田莉, 等. 卵巢低反应专家共识[J]. 生殖与避孕, 2015, 35(2): 71-79.
- [7] Busnelli A, Papaleo E, Del PD, et al. A retrospective evaluation of prognosis and cost-effectiveness of IVF in poor responders according to the Bologna criteria [J]. Hum Reprod, 2015. 30(2): 315-322.
- [8] Lamazou F, Fuchs F, Grynberg M, et al. Cancellation of IVF-ET cycle: Poor prognosis, poor responder, or variability of the response to controlled ovarian hyperstimulation? An analysis of 142 cancellations [J]. Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris), 2012. 41(1): 41-47.
- [9] Patrizio P, Vaiarelli A, Levi SPE, et al. How to define, diagnose and treat poor responders? Responses from a worldwide survey of IVF clinics [J]. Reprod Biomed Online, 2015. 30(6): 581-592.

- [10] Stadtmayer L, Dittkoff EC, Session D, et al. High dosages of gonadotropins are associated with poor pregnancy outcomes after in vitro fertilization-embryo transfer[J]. *Fertility and Sterility*, 1994, 61(6): 1058-1064.
- [11] Baart EB, Martini E, Eijkemans MJ, et al. Milder ovarian stimulation for in-vitro fertilization reduces aneuploidy in the human preimplantation embryo: A randomized controlled trial[J]. *Hum Reprod*, 2007, 22(4): 980-988.
- [12] Ma WG, Song H, Das SK, et al. Estrogen is a critical determinant that specifies the duration of the window of uterine receptivity for implantation[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100(5): 2963-2968.
- [13] 杨永琴, 尤昭玲, 尤昭玲. 中医辅助体外受精-胚胎移植卵巢低反应经验[J]. *中国中医基础医学杂志*, 2019, 25(2): 260-261, 267.
- [14] 张旭, 连方. 连方八期理论对治疗卵巢低反应性不孕症经验分析[J]. *世界最新医学信息文摘*, 2018, 18(80): 207-208.
- [15] 曾倩, 黄川雨, 周航, 等. 316例IVF-ET卵巢低反应患者中医证型分布规律初析[J]. *辽宁中医杂志*, 2018, 45(11): 2357-2360.
- [16] 张晓南. 补肾化痰法治疗多囊卵巢综合征不孕症患者的子宫与卵巢动脉血流动力学研究[J]. *实用医学杂志*, 2010, 26(5): 864-867.
- [17] 江胜芳, 王华, 黄晓卉, 等. 补肾活血汤对多囊卵巢大鼠卵巢形态及颗粒细胞凋亡的影响[J]. *中国医院药学杂志*, 2008, 28(21): 1835-1837.
- [18] 常秀峰, 杜惠兰, 高星, 等. 补肾调经方对输卵管性不孕症患者体外受精-胚胎移植超排卵周期GDF-9的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 2011, 31(6): 780-783.
- [19] 连方, 滕依丽, 张建伟, 等. 二至天葵颗粒对体外受精-胚胎移植周期人卵泡液白血病抑制因子和卵细胞质量的影响[J]. *中国中西医结合杂志*, 2007(11): 976-979.
- [20] 胡兴文, 王维鹏, 洪媛, 等. 补肾活血方对小鼠卵泡刺激素及其受体mRNA表达的影响[J]. *中国免疫学杂志*, 2010, 26(11): 1003-1006.
- [21] 辛明蔚, 何军琴, 贾朝霞, 等. 温肾养血方提高高龄雌鼠卵母细胞质量和胚胎发育潜能的研究[J]. *首都医科大学学报*, 2018, 39(6): 815-820.
- [22] Xin M, He J, Zhang Y, et al. Chinese herbal decoction of Wenshen Yangxue formula improved fertility and pregnancy rate in mice through PI3K/Akt signaling[J]. *J Cell Biochem*, 2018, 120(3): 3082-3090.
- [23] 尹晓丹, 薛晓鸥, 杨维, 等. 阻断Wnt/ β -catenin信号通路对补肾活血中药作用后薄型子宫内膜干细胞标志物的影响[J]. *标记免疫分析与临床*, 2018, 25(10): 1425-1430.
- [24] Xin M, He J, Yang W, et al. Wenshen Yangxue decoction improves endometrial receptivity recovery and promotes endometrial angiogenesis in a rat model[J]. *Pharmaceutical Biology*, 2018, 56(1): 573-579.

(收稿日期: 2019-08-21)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2019.12.027

• 中医性学 •

腹针联合电刺激生物反馈治疗产后女性性功能障碍的临床观察

邱少红¹ 潘碧琦¹ 郑秋萍¹ 胡桂英² 王三锋^{2Δ}

1 广东省妇幼保健院中医科, 广州 511400

2 广东省妇幼保健院妇科, 广州 511400

【摘要】 目的 观察腹针联合电刺激-生物反馈治疗产后女性性功能障碍的临床疗效。方法 选取2017年1月至2018年12月广东省妇幼保健院62例性功能障碍女患者作为研究对象。随机分组, 对照组治与疗组各31例。对照组进行电刺激-生物反馈治疗, 治疗组在对照组的基础上予腹针治疗。结果 两组盆底肌肌力均较前明显改善, 治疗组改善较对照组明显; 女性性功能各项指标评分均高于治疗前, 且与对照组比较, 治疗组评分提高明显。结论 腹针联合电刺激-生物反馈治疗能增强盆底肌纤维力, 促进产后盆底功能恢复, 改善产后性功能, 提高患者性生活质量。

【关键词】 产后性功能障碍; 腹针; 电刺激-生物反馈

Clinical observation of abdominal acupuncture combined with electrical stimulation -biofeedback in the treatment of postpartum sexual dysfunction QIU Shaohong¹, PAN Biqi¹, ZHENG Qiuping¹, HU Guiying², WANG Sanfeng^{2Δ}. 1. Department of Traditional Chinese Medicine, Guangdong Women and Children Hospital, Guangzhou 511400, Guangdong, China; 2. Department of Gynaecology, Guangdong Women and Children Hospital, Guangzhou 511400, Guangdong, China

【Abstract】 Objective To observe the effect of abdominal acupuncture combined with electrical stimulation-

【基金项目】 广东省中医药局科研项目(编号:20171029)

Δ【通讯作者】 王三锋, E-mail: 470719829@qq.com

biofeedback in the treatment of postpartum female sexual dysfunction. **Methods** 62 female patients with sexual dysfunction in Guangdong Women and Children Hospital from January 2017 to December 2018 were selected and divided into control group and treatment group, 31 cases in each group. The control group were treated with electrical stimulation-biofeedback, while the treatment group were treated with abdominal acupuncture on the basis of the control group. **Results** The pelvic floor muscle strength were significantly improved in the two groups, more significant in the treatment group. The scores of all indexes of female sexual function were higher than those before treatment in both groups, more significant in the treatment group. **Conclusions** Abdominal acupuncture combined with electrical stimulation-biofeedback can strengthen patients' pelvic floor muscle strength, facilitate the postpartum pelvic floor muscle function recovery, improve postpartum sexual function and enhance the patients' quality of sexual life.

【Key words】 Postpartum sexual dysfunction; Abdominal acupuncture; Electrical stimulation-biofeedback

【中图分类号】 R275 **【文献标识码】** A

产后女性性功能障碍是指产后妇女性生活不适、性快感缺乏,这与产后盆底肌损伤、阴道松弛以及性激素变化有关^[1]。发病率达49%~83%,以产后3-6个月发生率最高^[2-4],严重影响女性的心理、夫妻感情、工作和生活质量。产后性健康是妇女生殖健康的重要组成部分^[5],笔者运用腹针结合盆底肌电刺激及生物反馈疗法,中西医结合,为产后女性性功能障碍患者提供有效的临床新疗法,以提高妇女产后性生活质量。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2017年1月至2018年12月广东省妇幼保健院62例性功能障碍女患者作为研究对象。随机分组,对照组治与疗组各31例。纳入标准:①年龄范围22岁~40岁之间,产后42天~3个月回医院复诊,足月生产的初产妇;②根据由Rosen. R等制定的《女性性功能量表》进行评分,诊断为产后性功能障碍的妇女;③患者均签署知情同意书。排除标准:①引产、早产、妊娠合并症;②盆腔手术史、妇科炎症、子宫内异位症、妇科肿瘤史;③有影响性生活的内科疾病、神经系统疾病史等;④手术疤痕裂开,恶露未尽等影响盆底治疗者。本研究已获患者及家属签署知情同意,并获广东省妇幼保健院伦理委员会批准。

1.2 诊断标准

目前国内没有明确关于女性性功能障碍的诊断标准,根据由Rosen. R等,在2000年根据对女性性功能障碍的共识分类判定的女性性功能量表判定,评价指标有6项:包括性欲、性唤起、阴道润滑度、性高潮、性满意度以及性交痛,每项指标6分^[6],参考亚洲女性的女性性功能量表评分,总分<25分,则诊为性功能障碍。

1.3 治疗方法

1.3.1 对照组 电刺激-生物反馈治疗:应用杉山盆底治疗仪PHENIX USB4,选择性功能障碍治疗方案,第一步:连接好治疗探头,行电刺激,调整电刺激强度,以患者可以耐受,且有比较强的收缩感,无不适为度。第二步:生物反馈训练,根据治疗仪电脑屏幕上的曲线图,指导患者掌握锻炼盆底肌的正确方法。25分钟1次,每周2次。

1.3.2 治疗组 在电刺激-生物反馈的基础上,予腹针治疗。针刺取穴:引气归元4穴、中极、天枢(双)、气穴(双);操作:常规安尔碘消毒后,选取规格0.22×40mm的一次性管针,避开毛孔、血管,直刺上述穴位,轻捻转,慢提插,针刺深度约0.5-1寸。针刺中极穴,宜行针至有针感向会阴部放射。留针30分钟。每周治疗2次。

1.4 观察指标

两组均治疗2个月后统计疗效。①盆底肌肌力:根据Oxford盆底肌力分级评定^[7],将盆底肌力为0级~5级。②性功能障碍积分评价:根据由Rosen. R等于2000年根据对FSD的共识分类制定的女性性功能量表行总积分评价,并对性欲低下、阴道湿润度、性唤起、性高潮、满意度和性交痛等单项积分评价。

1.5 统计学处理

采用SPSS18.0软件对相关数据进行统计分析。计量资料采用t检验,以均数±标准差(Mean±SD)表示;P<0.05表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基线资料比较

两组患者年龄、BMI、新生儿体重、流产情况等比较,差异无统计学意义(P>0.05),具有可比性。具体情况详见表1。

表1 两组患者基线资料比较(Mean±SD)

组别	例数	年龄 (岁)	BMI (kg/m ²)	新生儿体重 (kg)	流产次数
治疗组	31	27.42±4.17	21.48±2.07	3.18±0.47	1.32±0.34
对照组	31	28.87±4.81	21.94±1.97	3.21±0.45	1.16±0.22
t值		-1.27	-0.889	-0.344	0.652
P值		0.209	0.377	0.732	0.517

2.2 两组患者治疗一个疗程后I类、II类纤维肌力比较

两组患者治疗一个疗程后,I类、II类纤维肌力高于治疗前,而治疗组患者I类、II类纤维肌力提高幅度明显高于对照组患者;两组患者性功能各项评分,及总评分高于治疗前,且治疗组患者明显高于对照组患者。具体结果详见表2和表3。

表2 两组患者盆底肌力比较(级,Mean±SD)

组别	例数	时间	盆底肌肌力	
			I类盆底肌纤维力	II类盆底肌纤维力
治疗组	31	干预前	1.05±0.246	1.23±0.293
		干预后	3.17±0.911 ^{ab}	3.74±1.020 ^{ab}
对照组	31	干预前	1.15±0.274	1.24±0.246
		干预后	2.16±0.308 ^a	2.46±0.403 ^a

注:标有“a”项表示,与同组治疗前比较P<0.05;标有“b”项表示,与对照组治疗后比较,P<0.05

表3 两组患者性功能评分对比(分, Mean ± SD)

组别	例数	时间	性欲	性唤起	润滑度	性高潮	满意度	性交痛	总分
治疗组	31	干预前	1.78 ± 0.25	1.81 ± 0.34	1.77 ± 0.23	1.59 ± 0.51	1.70 ± 0.45	1.98 ± 0.53	11.62 ± 2.06
		干预后	3.50 ± 1.06 ^{ab}	3.74 ± 1.05 ^{ab}	3.11 ± 1.01 ^{ab}	2.98 ± 0.86 ^{ab}	3.74 ± 0.60 ^{ab}	4.00 ± 1.28 ^{ab}	21.07 ± 2.48 ^{ab}
对照组	31	干预前	1.82 ± 0.31	1.89 ± 0.35	1.72 ± 0.32	1.54 ± 0.43	1.69 ± 0.22	2.01 ± 0.53	11.38 ± 1.56
		干预后	2.53 ± 0.66 ^a	2.97 ± 0.81 ^a	2.57 ± 0.75 ^a	2.02 ± 0.62 ^a	2.98 ± 0.83 ^a	2.95 ± 0.81 ^a	16.03 ± 2.15 ^a

注: 标有“a”项表示, 与同组治疗前比较 $P < 0.05$; 标有“b”项表示, 与对照组治疗后比较, $P < 0.05$

3 讨论

产后女性性功能障碍属中医学“阳痿”“阴冷”“阴病”范畴。肾藏精, 主生殖, 泌天癸, 司二阴^[8]。女性的性功能正常与否, 与天癸的分泌情况相关, 天癸至则性功能正常, 天癸绝则性功能下降或消失^[9], 天癸由藏于肾的先天之精化生, 随着肾气的盛衰而消长变化, 因此肾对女性性功能起着主导作用。《素问·痿论》^[10]: “脾主身之肌肉。”脾的运化功能正常, 水谷精微物质能很好的运转, 化生气血, 濡养肌肉筋骨, 则人体肌肉丰满健壮, 筋骨强健。“脾有病, 则肌肉痿缩不用”^[10], 产后妇女脾气虚弱, 化生气血不足, 盆底肌受损, 且肌肉力量薄弱, 容易导致性功能障碍。因此产后女性性功能障碍多为脾肾不足所致, 治以补肾益精、健脾益气为法。

现代医学临床研究显示, 针灸具有调节下丘脑-垂体-性腺轴功能的作用^[11]。薄氏腹针是在腹部施术的针灸疗法, 它以神阙调控系统为核心理论^[12]。腹针选穴中, 引气归元穴: 关元、气海、下脘、中脘, 属于任脉, 任脉起于胞中, 有疏通阴经、调和阴经气血的作用。中脘, 胃之募穴, 与下脘穴, 可以调理中焦, 调节气机升降, 具有调补后天脾胃的功能。气海穴, 能鼓动和培补元气^[13]; 关元穴, 为阳气要穴, 具有振奋元阳、温补元阳、培本固肾的作用。四穴合用是以后天养先天, 进一步培元固本补肾, 肾气充足, 则生殖系统功能增强, 性功能得以改善。天枢属于胃经穴, 有助于后天养先天。中极穴为任脉与足三阴经的交会穴, 内应胞宫、精室, 具有统调经气、通运下焦而温养冲任作用, 有效的调节生殖系统功能。气穴属于肾经穴, 有补益肾气的作用。因此以引气归元穴为主穴配合天枢、中极、气穴, 能很好的调冲任, 健脾补肾, 激发肾气, 从而加强生殖系统的气血运行, 改善性功能。

电刺激-生物反馈疗法是比较先进的治疗盆底肌障碍性疾病的方法, 在产后42天后常规进行电刺激-生物反馈治疗, 能减少盆底肌障碍性疾病的发生, 改善阴道肌肉的收缩状态, 提高性生活质量^[12]。有研究表明, 电刺激-生物反馈能通过低频电刺激, 促使盆底肌收缩, 从而起到被动锻炼的作用, 能改善局部血液循环, 激活相关细胞因子^[14], 促进盆底肌修复; 生物反馈训练模块能通过图像指引, 指导患者主动锻炼, 增强盆底肌力^[15]。生物反馈-电刺激促使盆底肌被动锻炼与主动锻炼相结合, 不但可促进产后参与性活动的组织、器官及神经损伤的修复, 增强盆底肌的整体肌力和弹性, 还可增加性激素分泌^[16]。因此对改善产后性功能有积极的意义。

综上所述, 腹针治疗从整体出发, 调冲任, 调脏腑, 补脾肾,

增强生殖系统功能; 而电刺激-生物反馈法则从局部着手, 促进产后盆底功能恢复, 治疗产后性功能障碍。两者综合治疗, 更能有效改善产后性功能, 提高性生活质量, 值得推广。

参 考 文 献

- [1] 周红, 石峥. 电刺激联合生物反馈法治疗产后女性性功能障碍的疗效观察[J]. 中国性科学, 2010, 19(11): 4-7.
- [2] 徐晓阳, 姚珍薇, 张丽伟, 等. 妇女产后性生活变化及产后性问题[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2004, 20(5): 283-285.
- [3] Khajehci M, Ziyadlou S, Safari MR, et al. A comparison of sexual outcomes in primiparous women experiencing vaginal and caesarean births[J]. Indian J Community Med, 2009, 34(2): 126.
- [4] 杨明芳, 陈磊, 赵璐, 等. 产后不同时期性功能障碍影响因素分析[J]. 中国性科学, 2017, 26(7): 107-109.
- [5] 折瑞莲, 魏晓萍, 王芳, 等. 女性产后早期性问题及产后性健康知识知晓状况分析[J]. 中华健康管理学杂志, 2011, 5(4): 218-220.
- [6] 裴利军, 姜睿. 糖尿病女性性功能障碍研究进展[J]. 中华男科学杂志, 2011(3): 76-79.
- [7] 蒋维, 韩炜, 刘维红. 生物反馈联合电刺激在盆底功能障碍性疾病中的应用效果[J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(8): 1780-1782.
- [8] 卢亦彬. 合和汤治疗女性性欲低下50例[J]. 福建中医药, 2009, 40(2): 31-32.
- [9] 朱建红, 张新军, 龚魏. 痰藜两地汤加减辨治女性2型糖尿病伴性冷淡临床观察[J]. 四川中医, 2016, 34(7): 119-121.
- [10] 佚名. 黄帝内经·素问[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2005.
- [11] 方少增, 陈天安. 针药加心理疗法治疗性功能障碍66例[J]. 中国社区医师, 2006(20): 44.
- [12] 韦莉莉, 楼国平. 腹针引气归元加开四关配合神阙艾灸在妇科疾病中运用举隅[J]. 浙江中医杂志, 2013, 48(10): 752-753.
- [13] 李玉琴, 刘志诚, 徐斌. 针灸治疗阴阳两虚型2型糖尿病疗效分析[J]. 山东中医杂志, 2014(11): 30-33.
- [14] 扈玉婷, 王青. 二至丸联合生物反馈电刺激治疗产后女性性功能障碍的临床研究[J]. 中国性科学, 2018, 27(2): 134-136.
- [15] 任佳. 盆底肌锻炼与电刺激联合生物反馈治疗对产后妇女盆底康复的效果观察[J]. 实用中西医结合临床, 2014(6): 48-49.
- [16] 李芳兵, 张丹丹, 高琴, 等. 电刺激联合生物反馈疗法在产后女性性功能障碍治疗中的疗效分析[J]. 中国性科学, 2017, 26(9): 49-52.

(收稿日期: 2019-06-11)

112例 HIV/AIDS 病人合并外科疾病的治疗分析

吴金伟¹ 邓建宁¹ 吴锋耀² 马杰³ 李志强^{3△}

1 南宁市第四人民医院感染外科, 南宁 530023

2 南宁市第四人民医院麻醉科, 南宁 530023

3 南宁市第四人民医院外科, 南宁 530023

【摘要】 目的 探讨 HIV/AIDS 合并外科疾病患者的外科手术治疗的分析。**方法** 选取 2014 年 1 月 1 日至 2016 年 12 月 31 日南宁市第四人民医院诊治的 112 例 HIV/AIDS 合并外科疾病的患者作为研究对象。将患者按照 HIV/AIDS 治疗的规范性分为两组, 规范性治疗组 56 例, 未规范性治疗组 56 例。观察患者在进行外科手术后, 其围手术期并发症及机会性感染情况; 观察患者术前的血常规情况, 比较各组患者术前术后 CD4 +、CD8 + 及 CD4 + / CD8 + 的变化。**结果** ①与未规范性治疗组相比, 规范治疗组患者的围手术期并发症的比例显著降低, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 与规范性治疗组相比, 未规范性治疗组患者手术机会性感染率显著升高, 差异具有统计学意义 ($P < 0.01$), 且两组患者均在腹部感染与肺部感染的发生率占比最高, 其次是带状疱疹与局部感染的比例较高; ②与未规范性治疗组患者相比, 规范性治疗组患者术后血常规结果是显著提升的, 更接近正常值, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); ③术前两组的 CD4 +、CD8 + T 淋巴细胞计数及 CD4 + / CD8 + 比值差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 但在术后, 与规范治疗组相比, 未规范治疗组患者术后的 CD4 +、CD8 + T 淋巴细胞计数显著下降, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 术后两组的 CD4 + / CD8 + 比值都是下降的, 但未规范治疗组其下降显著, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 规范性治疗能减少 HIV/AIDS 合并外科疾病患者外科手术时围手术期并发症的发生率, 并且可以降低 HIV/AIDS 患者外科手术的机会性感染率, 而且规范性治疗会改善术后患者的免疫力, 提升患者术后的恢复效果。

【关键词】 HIV/AIDS; 外科疾病; 规范性治疗; 机会性感染; CD4 + ; CD8 +

Analysis on the treatment of 112 patients with HIV/AIDS complicated with surgical diseases WU Jinwei¹, DENG Jianning¹, WU Fengyao², MA Jie³, LI Zhiqiang^{3△}. 1. Department of Infection Surgery, Nanning Municipal No. 4 People's Hospital, Nanning 530023, Guangxi, China; 2. Anesthesiology Department, Nanning Municipal No. 4 People's Hospital, Nanning 530023, Guangxi, China; 3. Surgery Department, Nanning Municipal No. 4 People's Hospital, Nanning 530023, Guangxi, China

【Abstract】 Objective To explore the analysis on surgical treatment for patients with HIV/AIDS complicated with surgical diseases. **Methods** 112 patients with HIV/AIDS complicated with surgical diseases in our hospital from January 1, 2014 to December 31, 2016 were selected and divided into the standard treatment group ($n = 56$) and the non-standard treatment group ($n = 56$). The perioperative complications and opportunistic infections of patients after surgery were observed. The preoperative blood routine examination results of the patients were observed, and the changes in CD4 +, CD8 + and CD4 + / CD8 + in each group were compared. **Results** ① Compared with the non-standard treatment group, the proportion of perioperative complications in the standard treatment group was significantly reduced, with statistically significant differences between the two groups ($P < 0.05$). Compared with the standard treatment group, the incidences of opportunistic infection in the non-standard treatment group significantly increased ($P < 0.05$) and both groups had the highest incidence of abdominal infection and pulmonary infection, followed by incidences of herpes zoster and local infection. ② Compared with patients in the non-standard treatment group, postoperative blood routine examination results of patients in the standard treatment group were significantly improved, closer to the normal value ($P < 0.05$). ③ There was no significant difference in preoperative CD4 +, CD8 + T lymphocyte count and CD4 + / CD8 + ratio between the non-standard treatment group and the standard treatment group ($P > 0.05$). However, compared with the standard treatment group, the postoperative CD4 + and CD8 + T lymphocyte counts of patients in the non-standard treatment group were significantly decreased after surgery ($P < 0.05$). The CD4 + / CD8 + ratio was decreased in both groups, more significant in the non-standard treatment group

【基金项目】 南宁市科技攻关计划(20143145)

△【通讯作者】 李志强, E-mail: 373049880@qq.com

with statistical significance ($P < 0.05$). **Conclusions** Standard treatment can reduce the incidence of perioperative complications in patients with HIV/AIDS complicated with surgical diseases, reduce the opportunistic infection rate, and improve the postoperative immunity of patients and the postoperative recovery effect of patients.

【Key words】 HIV/AIDS; Surgical diseases; Standard treatment; Opportunistic infection; CD4 + ; CD8 +

【中图分类号】 R759 **【文献标识码】** A

全世界有超过4000万人是艾滋病毒(human immunodeficiency virus, HIV)携带者或艾滋病(acquired immune deficiency syndrome, AIDS)患者(卫生防护署2004年)^[1]。目前, AIDS的患病率正逐年上升,对HIV阳性患者的护理及外科手术越来越多,其从诊断到治疗,外科工作量也将相应增加^[2-3]。随着艾滋病抗病毒药物的应用, HIV感染者/AIDS病人(HIV/AIDS病人)的生存时间延长,外科医生参与治疗伴有外科疾病的HIV/AIDS病人及由HIV/AIDS引起的外科疾病的机会不断增多^[4-5]。HIV抗体检测已成为一项手术前的常规检查,一旦查出HIV感染,很多医院往往会婉拒手术,其原因一是惧怕手术操作过程中感染HIV,二是HIV感染者在心、肺、肝肾等功能基本正常的情况下,免疫功能可能有不同程度受损,手术风险大。国内有关手术风险的报道很少。南宁市第四人民医院是广西诊治艾滋病相关疾病的定点医院,本研究分析了2014年1月1日至2016年12月31日期间,手术治疗HIV/AIDS感染者患外科相关疾病的112例病人的抗HIV治疗状况及手术治疗的情况。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2014年1月1日至2016年12月31日广西南宁市第四人民医院诊治的112例HIV/AIDS合并外科疾病患者的住院病历分析其临床资料。所有病人都经蛋白免疫印迹试验确证HIV抗体阳性,且符合国家卫生部艾滋病诊断标准^[6]。在112例的病人中,男性106例,女性31例;年龄范围21岁~75岁,病人的平均年龄为48.8岁。本研究已获患者及家属签署知情同意,并获南宁市第四人民医院伦理委员会批准。

1.2 研究方法

将112例病人根据其外科手术治疗的规范性分为两组,其中未规范治疗组有56例,规范治疗组有56例。相关性规范治疗的标准参照文献^[7-8]。将两组患者在术前进行相关的指标的检测,包括CD4 + 、CD8 + T淋巴细胞绝对计数及血常规检查,包括白细胞(WBC)绝对值、血红蛋白(HGB)、血小板(PLT)和白蛋白(ALB)。具体方法如下:所有患者均于清晨空腹抽取外周血5 mL,以EDTA-K2抗凝,2 h内检测上述指标,具体操作方法参考文献^[9]。

1.3 检测指标

将20 μL anti-ITC-CD3/anti-PE-CD4/anti-perCP-CD45/anti-APC-CD8混合抗体加入绝对计数管中,然后加入50 μL抗凝全血,振荡混匀,室温避光孵育20 min。加入450 μL FACS裂解液,振荡混匀,室温避光孵育10 min。采用FACS Canto II流式细胞仪(BD公司)进行检测,获得CD4 + 和CD8 + T淋巴细胞的绝对计数。当患者的CD4 + < 200个/μL时,认为会发生机会性感染,围手术并发症根据患者手术的实际情况进行统计。

1.4 统计学处理

采用SPSS22.0软件对相关数据进行统计分析。计量资料采用t检验,以均数 ± 标准差(Mean ± SD)表示;计数资料采用χ²检验,以

频数(百分数)[n(%)]表示;P < 0.05表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基本资料比较

将患者按照HIV/AIDS治疗的规范性分为两组,规范性治疗组56例,未规范性治疗组56例。两组患者中所有患者外科疾病情况,在未规范性治疗组(56例)中,男性患者48例,女性患者8例;其中泌尿系统疾病8例,急性阑尾炎及肠道其它疾病6例,腹股沟斜疝8例,消化道肿瘤5例,腹痛查因4例,骨及软组织结核6例,甲状腺腺瘤3例,骨折6例,动脉瘤2例,皮肤病及肛周疾病8例。在规范治疗组(56例)中,男性患者45例,女性患者11例,其中泌尿系统疾病10例,急性阑尾炎及肠道其它疾病8例,腹股沟斜疝7例,消化道肿瘤7例,腹痛查因5例,骨及软组织结核8例,甲状腺腺瘤5例,骨折7例,动脉瘤2例,皮肤病及肛周疾病10例。两组间的一般资料差异无统计学意义(P > 0.05),具有可比性。

2.2 两组患者之间围手术期并发症及机会性感染的情况比较

结果显示,在未规范性治疗组中,有围手术期并发症的患者25例,约占44.64%,在规范性治疗组中,有围手术期并发症的患者10例,约占17.85%,从整体上来看,规范性治疗组的患者,其围手术期并发症的比例明显较低,两组患者之间比较差异具有统计学意义(P < 0.05)。在未规范治疗组的患者的机会性感染比例为46.42%,规范性治疗组的患者的机会性感染率为23.21%,在未规范性治疗组感染率远高于规范性治疗组,差异具有统计学意义(P < 0.05);两组患者均在腹部感染与肺部感染的发生率占比最高,其次是带状疱疹与局部感染的比例较高。具体结果详见表1。

表1 两组患者围手术期并发症及机会性感染的情况[n(%)]

组别	未规范性治疗组 (n=56)	规范性治疗组 (n=56)	χ ² 值	P值
围手术期并发症				
有并发症	25(44.64)	10(17.85)	9.350	0.002
败血症	3(5.35)	0(0)		
带状疱疹	2(3.57)	1(1.78)		
脓肿感染	2(3.57)	0(0)		
坏疽	1(1.78)	0(0)		
机会性感染				
局部感染	2(3.57)	2(3.57)		
肺部感染	4(7.14)	2(3.57)		
腹腔感染	7(12.5)	4(7.14)		
尿路感染	2(3.57)	2(3.57)		
口腔真菌感染	3(5.35)	1(1.78)		
胆道感染	0(0)	1(1.78)	6.648	0.009
总计	26(46.43)	(23.21)		

2.3 两组患者之间的术后血常规的差异比较

结果显示,未规范性治疗组患者的术后血常规指标较低,而规范性治疗组患者的术后血常规指标更接近正常值,两组之间有显著性差异($P < 0.05$)。具体结果详见表2。

2.4 两组患者术前与术后 CD4+、CD8+ 及 CD4+ / CD8+ 的变化比较

结果显示,在未规范治疗组患者中,与术前相比,CD4+ 和 CD8+ T 淋巴细胞计数在术后显著降低,差异具有统计学意义($P < 0.05$);而 CD4+ / CD8+ 比值在术后有降低的趋势,但无统计学意义($P > 0.05$)。在规范性治疗组中,与术前相比,CD4+ 和 CD8+ T 淋巴细胞计数在术后显著降低,差异具有统计学意义($P < 0.05$);虽然 CD4+ / CD8+ 比值在术后也有降低的趋势,差异无统计学意义($P > 0.05$)。未规范性治疗组与规范性

治疗组相比,术前 CD4+、CD8+ T 淋巴细胞计数及 CD4+ / CD8+ 比值差异无统计学意义($P > 0.05$);术后 CD4+、CD8+ T 淋巴细胞计数差异具有统计学意义($P < 0.05$),但 CD4+ / CD8+ 比值差异无统计学意义($P > 0.05$)。

表2 患者术后血常规检测 (Mean ± SD)

项目	未规范性治疗组(n=56)	规范性治疗组(n=56)	t 值	P 值
WBC 绝对值(×10 ⁹ /L)	3.31 ± 0.84	7.52 ± 1.15	22.122	0.000
HGB(g/L)	82.36 ± 26.64	116.04 ± 28.74	6.691	0.000
PLT(×10 ⁹ /L)	156.52 ± 43.36	217.46 ± 53.27	6.639	0.000
ALB 白蛋白(g/L)	33.44 ± 6.86	37.74 ± 6.91	3.304	0.001

表3 两组患者术前与术后 CD4+、CD8+ 及 CD4+ / CD8+ 的变化 (Mean ± SD)

项目		未规范性治疗组(n=56)	规范性治疗组(n=56)	t 值	P 值
CD4+ (个/μL)	术前	268.93 ± 84.78	256.86 ± 65.05	0.845	0.399
	术后	238.96 ± 63.01	209.04 ± 62.04	5.072	0.000
	t 值	2.123	6.479		
	P 值	0.035	0.000		
CD8+ (个/μL)	术前	667.68 ± 110.63	658.73 ± 186.64	0.260	0.795
	术后	635.78 ± 108.72	613.48 ± 128.24	2.017	0.046
	t 值	2.021	2.164		
	P 值	0.045	0.032		
CD4+ / CD8+	术前	0.53 ± 0.19	0.55 ± 0.18	0.571	0.568
	术后	0.50 ± 0.16	0.51 ± 0.15	0.341	0.733
	t 值	0.903	1.277		
	P 值	0.368	0.204		

注:P₁-P₃:分别表示术前与术后相比,CD4+、CD8+ 和 CD4+ / CD8+ 的差异性。

3 讨论

2016 年全球新发 HIV 感染人数 180 万,较 2000 年的 300 万下降了 39%^[10]。然而,中国新发的 HIV 感染人数在逐年上升。2017 年中国新发 HIV 感染人数 13.5 万,较 2012 年的 8.2 万上升了 64%。截至 2017 年底,中国报告存活 HIV 感染者总数为 75.9 万,占全人群比例 0.05%^[11]。HIV 感染和 AIDS 主要是由于人体免疫功能下降所致。由于细胞免疫功能低下,HIV 感染和 AIDS 患者可出现多种病原体引起的机会性感染与肿瘤。这些感染可以侵犯人体的各器官,包括皮肤、口腔、胃肠道、呼吸、心血管、中枢神经及泌尿生殖器官。这些因各种不同病原体在各系器官所致病变的临床表现极其复杂,临床上需要明确诊断、鉴别,甚至有必要作手术探查或治疗。因此,在 HIV 感染流行地区,AIDS 也成了外科医师临床上经常遇到的问题。为此,1990 年 Baltimore 科学会在外科学杂志上特别发表了题为“外科医生了解病人的人类免疫缺陷病毒感染状态的重要性”的述评,以引起外科医生的重视^[12-13]。对于患有外科疾病的 HIV 感染者患者,若 CD4 计数正常,可以耐受各种大手术的打击,对他们应视为正常人对待,积极地给予手术治疗。近来有报道,AIDS 病人的抗病毒治疗后行心脏移植获得成功^[14]。因此,我们应该对这部分 AIDS 病人合并外科疾病的手术治疗持积极的态度。本研究针对 112 例 HIV/AIDS 病人合并外科疾病患者,进行手术治疗,发现规范性治疗组的机会性感染率显著低

于未规范性治疗组,而且围手术期有并发症的患者在规范性治疗组中有降低的趋势,说明 HIV/AIDS 病人合并外科疾病患者在进行外科手术时,一定要进行规范性的治疗。

HIV 感染可以对机体造成多方面的影响,其中相当多的变化与外科密切相关。例如 HIV 所致的免疫功能的低下,使得机会性感染成为许多 HIV 感染者的主要致死原因之一,而感染也是外科手术的主要并发症。很多 AIDS 与造血系统疾病有着密切的关系,有些患者就是在对血液病的治疗过程中因输血感染 HIV 的,因此 HIV 感染者常常合并有严重的血液病,而 HIV 感染也可造成如贫血、血小板减少、粒细胞减少等造血系统的异常^[15]。最能够体现 HIV 阳性患者免疫状态的是末梢血液中的 CD4+ T 淋巴细胞的绝对数,CD4+ T 淋巴细胞是 HIV 感染的主要靶细胞,而其本身又是免疫反应的中心细胞;CD8+ 淋巴细胞是免疫反应的效应细胞^[16-17]。CD4+ T 淋巴细胞进行性减少和免疫系统的异常激活是 HIV 感染后机体免疫系统出现的特征性病理改变,CD8+ T 淋巴细胞在 HIV 抗原刺激和 CD4+ T 淋巴细胞调控下活化为细胞毒性 T 淋巴细胞,杀伤 HIV 感染的 CD4+ 细胞,其不断活化导致的 CD4/CD8 比例倒置是 HIV 感染的重要特征^[18-19]。

本研究也针对患者术前术后的 CD4+、CD8+ 及 CD4+ / CD8+ 的变化进行分析,发现患者在未规范治疗中 CD4+ 和 CD8+ T 淋巴细胞计数在术后变化差异显著,但其 CD4+ / CD8+ 比值的变化并无差异,说明规范治疗能在一定程度上改善患

者的CD4+与CD8+T淋巴细胞水平,但也存在其他因素影响机体的免疫系统。

参 考 文 献

[1] Dua R, Wajed S, Winslet M. Impact of HIV and AIDS on surgical practice[J]. Ann R Coll Surg Engl,2007,89(4):354-358.
 [2] Dua RS, Wajed SA, Winslet MC. Impact of HIV and AIDS on surgical practice[J]. Ann R Coll Surg Engl,2007,89:354 - 358.
 [3] Deeks SG, Lewin SR, Havlir DV. The end of AIDS: HIV infection as a chronic disease[J]. Lancet ,2013,382:1525-1533.
 [4] 邓建宁,李志强,蓝智. HIV/AIDS患者并发外科疾病的治疗对策[J]. 医药前沿,2012,2(4):103-105.
 [5] 刘保池,刘立,陈辉,等. HIV/AIDS外科合并症的手术治疗[J]. 国际外科学杂志,2009,36(9):602-605.
 [6] 邵一鸣,康来仪,汪宁,等. 艾滋病和艾滋病毒感染诊断标准[J]. 中国艾滋病性病,2012,18(05):354-356.
 [7] 张磊,刘保池. 人类免疫缺陷病毒感染手术安全问题探讨[J]. 中国全科医学,2012,15(1):62-64.
 [8] 刘保池,冯铁男,李奎,等. HIV感染者手术风险评估的设计与分析[J]. 中华卫生应急电子杂志,2015,1(5):28-31.
 [9] Li N, Ji PY, Song LG, et al. The expression of molecule CD28 and CD38 on CD4⁺/CD8⁺ T lymphocytes in thymus and spleen elicited by Schistosoma japonicum infection in mice model[J]. Parasitol Res, 2015,24(15):223-227.
 [10] 新京报. 比一个季度增加4万艾滋感染病人更麻烦的问题|有理数[EB/OL]. (2018-11-01)[2018-12-10]. http://www. bjnews. com. cn/graphic/2018/11/01/516669. html.

[11] China CDC. Update on the AIDS/STD epidemic in China and main response in control and prevention in December, 2014 [J]. Chin J AIDS/STD,2015,21:87.
 [12] 路明. 快速康复外科在胃癌手术患者护理中的应用价值分析[J]. 中国现代药物应用,2018(3):131-132.
 [13] Helleberg M, Kronborg G, Ullum H, et al. Course and clinical significance of CD8⁺ T Cell counts in a large cohort of HIV-infected individuals[J]. J Infect Dis,2015,211(11):1726-1734.
 [14] Kiepiela P, Ngumbela K, Thobakgale C, et al. CD8⁺ T cell responses to different HIV proteins have discordant associations with viral load[J]. Nat Med,2007,13(1):46-53.
 [15] Li N, Ji PY, Song LG, et al. The expression of molecule CD28 and CD38 on CD4⁺/CD8⁺ T lymphocytes in thymus and spleen elicited by Schistosoma japonicum infection in mice model[J]. Parasitol Res, 2015,24(15):223-227.
 [16] Batomva A, Martinowitz U. Continuous infusion of coagulation factors: current opinion[J]. Curt Opin Hematol,2006,13(5):308-315.
 [17] 刘保池,刘立,陈辉,等. HIV/AIDS外科合并症的手术治疗[J]. 国际外科学杂志,2009,36(9):602-605.
 [18] 李世福,高良敏,蔡英,等. 未治疗 HIV/AIDS 中 CD4⁺ + T 淋巴细胞计数与机会性感染的相关性分析[J]. 中国皮肤性病学杂志,2017(3):267-272.
 [19] Chiacchio T, Petruccioli E, Vanini V, et al. Impact of antiretroviral and tuberculosis therapies on CD4⁺, and CD8⁺, HIV/M. tuberculosis-specific T-cell in co-infected subjects[J]. Immunology Letters, 2018,198:33-43.

(收稿日期:2019-01-10)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2019.12.029

· 皮肤性病学 ·

52例新生儿先天性梅毒的临床特征调查及血清学指标检测分析

李典 张华[△]

首都医科大学附属北京佑安医院妇幼中心,北京 100079

【摘要】 目的 探讨新生儿先天性梅毒的临床特征及血清学指标水平。方法 选取2015年1月至2018年6月首都医科大学附属北京佑安医院收治并确诊的52例先天性梅毒新生儿的病历资料作为研究对象。统计52例患儿的临床表现,比较早产及母体产前治疗对患儿临床表现的影响。应用快速血浆反应素环状卡片试验(RPR)和梅毒螺旋体明胶凝集试验(TPPA)进行血清学筛查。结果 52例先天性梅毒新生儿中,男性28例(53.85%),女性24例(46.15%)。早产儿为27例(51.92%)。临床表现发生率位列前5位的分别为贫血(55.77%)、肝功损害(53.85%)、早产(51.92%)、白细胞升高(50.00%)和皮损(46.15%)。足月儿组和早产儿组的多脏器功能损害、肝脾大、肝功损害和贫血具有显著差异($P < 0.05$)。母体治疗组和母体未治疗组的血尿、皮肤黄染、头MRI异常、多脏器功能损害、消化道症状、肝脾大、皮损、白细胞升高、肝功损害和贫血共10种临床表现差异具有统计学意义($P < 0.05$)。52例患儿的RPR及TPPA检测均为阳性, RPR滴度范围为1:4~1:512,其中RPR滴度为1:16的患儿例数最多,占总数23.08%。结论 新生儿

【基金项目】 国家科技重大专项“艾滋病和病毒性肝炎等重大传染病防治”(2017ZX10201201-001-009)

[△]**【通讯作者】** 张华, E-mail: 13717850635@qq.com

先天性梅毒的临床特征复杂多样,且无明显特异性,临床筛查中应结合血清学指标进行确诊。早产患儿的临床表现更为严重,产前母体接受治疗可有效降低新生儿的临床症状。

【关键词】 新生儿;先天性梅毒;血清学指标;早产;母体治疗;临床表现

Clinical characteristics of 52 cases of neonatal congenital syphilis and detection of serological indicators LI

Dian, ZHANG Hua[△]. Maternal and Childcare Centre, Beijing Youan Hospital of Capital Medical University, Beijing 100079, China

【Abstract】 Objective To investigate the clinical features and serum levels of neonatal congenital syphilis.

Methods 52 newborns diagnosed congenital syphilis in Beijing Youan Hospital of Capital Medical University from January 2015 to June 2018 were selected. The clinical manifestations of 52 newborns were recorded and the impact of preterm and maternal antenatal treatment on the clinical manifestations was compared. Serological screening was performed using the Rapid Plasma Reactive Enzyme Loop Card Test (RPR) and the Treponema Pallid Gelatin Agglutination Test (TPPA). Results Of the 52 newborns with congenital syphilis, there were 28 male (53.85%), 24 female (46.15%) and 27 preterm infants (51.92%). The top 5 clinical manifestations were anemia (55.77%), liver function damage (53.85%), premature delivery (51.92%), white blood cell elevation (50.00%), and skin lesions (46.15%). There were statistically significant differences in multiple organ dysfunction, hepatosplenomegaly, liver function damage, and anemia between the term infant group and the preterm infant group ($P < 0.05$). The differences in the following 10 clinical manifestations including hematuria, xanthochromia, abnormal MRI, multiple organ dysfunction, gastrointestinal symptoms, hepatosplenomegaly, skin lesions, elevated white blood cells, liver function damage and anemia between the two groups were statistically significant ($P < 0.05$). The RPR and TPPA tests were positive in all 52 newborns. The RPR titer ranged from 1:4 to 1:512, where the number of newborns with RPR titer of 1:16 was the highest, accounting for 23.08%. Conclusions The clinical features of congenital syphilis in neonates are complex and diverse without obvious specificity, so serological indicators should be used in clinical screening for diagnosis. The clinical manifestations of preterm children are severe, and prenatal maternal treatment can effectively reduce the clinical symptoms of newborns.

【Key words】 Newborns; Congenital syphilis; Serological indicators; Premature delivery; Maternal treatment; Clinical manifestations

【中图分类号】 R759

【文献标识码】 A

梅毒(Syphilis)是一种严重危害人类生命健康的性传播疾病,具有传染性强、危害大、发病率高的特点^[1]。梅毒主要是由机体受梅毒螺旋体感染所引起,当感染发生后,病毒可侵犯全身各个组织和器官,包括皮肤黏膜、神经系统、心血管系统等,引起机体发生一系列病变。流行病学调查显示,近年来,梅毒在我国的发病率逐年升高,自2009年开始,梅毒已经成为我国甲乙类法定传染病的第三位,已经成为一种严重的社会公共卫生问题^[2-4]。根据感染时间的不同,梅毒可分为早期和晚期梅毒,当感染时间小于等于2年时为早期梅毒,感染时间大于2年时为晚期梅毒。而根据传染途径的不同,梅毒又可分为先天性梅毒和后天性梅毒,先天性梅毒也叫胎传性梅毒,后天性梅毒也叫获得性梅毒。通常而言,先天性梅毒主要是由妊娠4个月时梅毒螺旋体经母体胎盘传给胎儿所致^[5]。先天性梅毒可引起流产、死胎等严重的不良妊娠结局,并可导致患儿出现水疱、斑丘疹、肝功能异常、肝脾肿大、血小板减少、贫血、多系统损害等^[6-7]。由于先天性梅毒具有多种临床表现,在早期诊断时容易被误诊或漏诊,本研究通过对首都医科大学附属北京佑安医院收治的52例先天性梅毒新生儿的临床特征及血清学指标进行调查,以期对先天性梅毒的诊断和治疗提供参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2015年1月至2018年6月首都医科大学附属北京佑

安医院收治并确诊的52例先天性梅毒新生儿的病历资料作为研究对象。诊断标准包括以下几个方面:①新生儿为梅毒孕妇生产,出生时快速血浆反应素环状卡片试验(RPR)检测为阳性,且滴度 ≥ 4 倍母亲。②当滴度 < 4 倍母亲时,随访半年发现滴度升高且伴有临床症状时确诊。③随访0.5年后RPR转阴则排除先天性梅毒,若未转阴则应继续随访1年。对所有新生儿及父母的住院病历进行收集,记录胎儿性别、胎龄、母亲梅毒筛查情况及治疗情况、胎儿出生体重、胎儿血常规检查及其他辅助检查、胎儿血清学检查、临床症状表现等资料。本研究已获患者及家属签署知情同意,并获首都医科大学附属北京佑安医院伦理委员会批准。

1.2 随访内容

所有新生儿的随访时间为1年,每个3个月随访一次,随访内容包括体重、头围、身长等资料,并应用Bayley婴幼儿发育量表(BSID)对新生儿的智力发育指数(MDI)和心理运动发育指数(PDI)进行评分。分级如下:超优: > 130 分,优秀:120分~129分,中上:110分~119分,中等:90分~109分,中下:80分~89分,临界:70分~79分,发育低下: < 70 分。

1.3 研究方法

根据新生儿母亲产前是否接受过治疗来进行分组,比较两组新生儿的发病情况,以及妊娠期梅毒的治疗是否对新生儿先天性梅毒具有影响。此外,根据先天性梅毒新生儿是否为早产

儿进行分组,比较两组新生儿的临床特征。

1.4 统计学处理

本研究所有数据均使用 Excel 2003 版进行整理及图表绘制,使用 SPSS18.0 统计学软件进行数据检验分析。计数资料采用 χ^2 检验,以频数(百分数)[$n(\%)$]表示; $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 先天性梅毒新生儿的一般资料

本研究纳入的 52 例先天性梅毒新生儿中,男性 28 例(53.85%),女性 24 例(46.15%)。早产儿为 27 例(51.92%)。51.92% 的患儿胎龄不足 37 周,其中 4 例 < 32 周,9 例为 32 周 ~ 34 周,14 例为 35 周 ~ 37 周。31 例(59.62%) 患儿出生体重 $\leq 2.5\text{kg}$ 。24 例(46.15%) 患儿母亲产前已确诊为梅毒或产前筛查时诊断为梅毒,且接受常规治疗,主要药物包括苄星青霉素、水剂青霉素 G、头孢曲松钠等。具体情况详见表 1。统计各患儿的确诊年龄发现,21 例(40.38%) 在年龄不足 1 个月时确诊,6 例(11.54%) 在 1 个月 ~ 2 个月确诊,7 例(13.46%) 在 2 个月 ~ 3 个月确诊,18 例(34.62%) 确诊年龄 > 3 个月。具体情况详见图 1。

表 1 先天性梅毒新生儿的一般资料 [$n(\%)$]

资料	例数	构成比
性别		
男	28	53.85
女	24	46.15
是否早产		
足月儿	25	48.08
早产儿	27	51.92
胎龄		
< 32 周	4	7.69
32 周 ~ 34 周	9	17.31
35 周 ~ 37 周	14	26.92
> 37 周	25	48.08
出生体重		
> 2.5kg	21	40.38
$\leq 2.5\text{kg}$	31	59.62
母体是否治疗		
治疗	24	46.15
未治疗	28	53.85
分娩方式		
自然分娩	29	55.77
剖宫产	23	44.23

2.2 先天性梅毒新生儿的临床表现

先天性梅毒新生儿的临床表现发生率位列前 5 位的分别为贫血(55.77%)、肝功损害(53.85%)、早产(51.92%)、白细胞升高(50.00%)和皮损(46.15%)。29 例贫血患者中有 13 例年龄不足 1 个月,其中重度贫血(血红蛋白:60 g/L ~ 90 g/L)3 例,中度贫血者(血红蛋白:90 g/L ~ 120 g/L)5 例,轻度贫血(血红蛋白:120 g/L ~ 145 g/L)5 例;年龄超过 1 个月的患儿共 16 例,其中极重度贫血(血红蛋白: < 30g/L)2 例,重度贫血(血

红蛋白:30 g/L ~ 60 g/L)3 例,中度贫血(血红蛋白:60 g/L ~ 90 g/L)5 例,轻度贫血(血红蛋白:90 g/L ~ 110 g/L)6 例。28 例肝功损害患儿中,22 例谷草转氨酶增高(51 g/L ~ 518 U/L),26 例谷丙转氨酶增高(73 U/L ~ 442 U/L),17 例总胆红素增高(44.1 mmol/L ~ 387.6 mmol/L),19 例直接胆红素增高(9.7 mmol/L ~ 276.5 mmol/L)。26 例白细胞升高的患儿中,极重度升高(大于 $40 \times 10^9/L$)者 2 例,重度升高(白细胞 $30 \times 10^9/L$ ~ $40 \times 10^9/L$)者 6 例,中度升高(白细胞 $20 \times 10^9/L$ ~ $30 \times 10^9/L$)者 9 例,轻度升高(白细胞 $10 \times 10^9/L$ ~ $20 \times 10^9/L$)者 9 例。24 例皮损患儿的主要症状表现为脓疱、蜕皮、大疱、糜烂性斑块等。其他临床表现详见图 2。

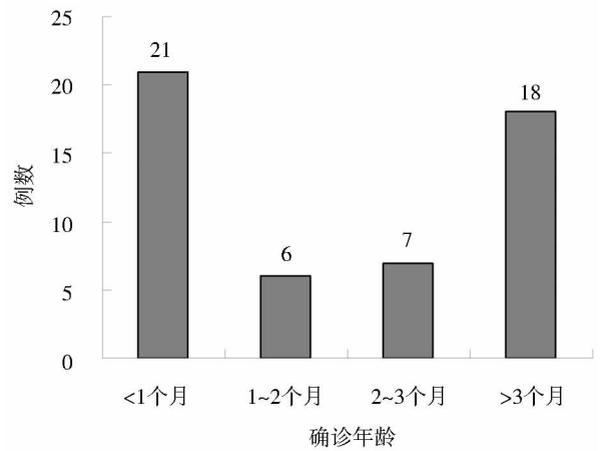


图 1 先天性梅毒新生儿的确诊年龄分布

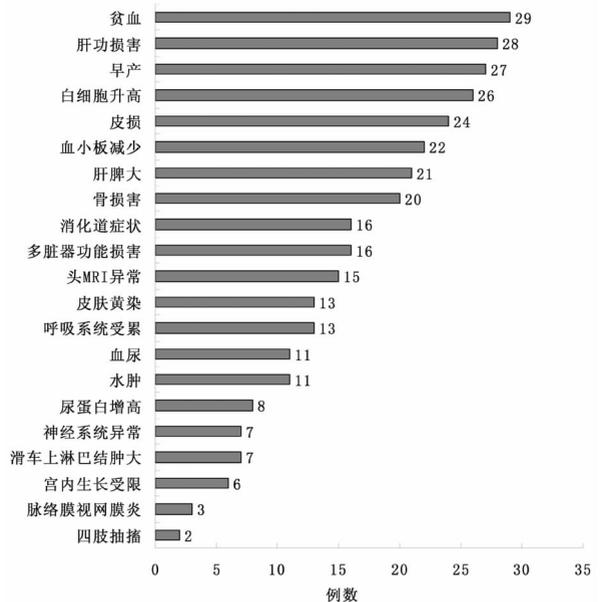


图 2 先天性梅毒新生儿的临床表现

2.3 早产对先天性梅毒新生儿的临床表现的影响

根据患儿是否早产将患儿分为足月儿组($n = 25$)和早产儿组($n = 27$),比较两组患儿四肢抽搐、脉络视网膜炎、宫内生长受限、滑车上淋巴结肿大、神经系统异常、尿蛋白增高、水肿、

血尿、呼吸系统受累、皮肤黄染、头 MRI 异常、多脏器功能损害、消化道症状、骨损害、肝脾大、血小板减少、皮损、白细胞升高、肝功损害和贫血共 21 种临床表现的差异性,结果如表 2 所示,两组间的多脏器功能损害、肝脾大、肝功损害和贫血具有显著差异($P < 0.05$),提示早产可影响上述临床症状的发生。具体结果详见表 2。

表 2 早产对先天性梅毒新生儿的临床表现的影响[n(%)]

临床表现	足月儿 (n=25)	早产儿 (n=27)	χ^2 值	P 值
四肢抽搐	1(4.00)	1(3.70)	0.003	0.956
脉络膜视网膜炎	2(8.00)	1(3.70)	0.441	0.507
宫内生长受限	3(12.00)	3(11.11)	0.010	0.920
滑车上淋巴结肿大	3(12.00)	4(14.81)	0.088	0.766
神经系统异常	4(16.00)	3(11.11)	0.266	0.606
尿蛋白增高	5(20.00)	3(11.11)	0.788	0.375
水肿	6(24.00)	5(18.52)	0.234	0.629
血尿	5(20.00)	6(22.22)	0.038	0.854
呼吸系统受累	7(28.00)	6(22.22)	0.231	0.631
皮肤黄染	5(20.00)	8(29.63)	0.642	0.423
头 MRI 异常	7(28.00)	8(29.63)	0.017	0.897
多脏器功能损害	11(44.00)	5(18.52)	3.957	0.047
消化道症状	9(36.00)	7(25.93)	0.618	0.423
骨损害	13(52.00)	7(25.93)	3.729	0.053
肝脾大	17(68.00)	4(14.81)	15.251	<0.001
血小板减少	11(44.00)	11(40.74)	0.056	0.812
皮损	13(52.00)	11(40.74)	0.662	0.416
白细胞升高	14(56.00)	12(44.44)	0.693	0.405
肝功损害	19(76.00)	9(33.33)	9.509	0.002
贫血	19(76.00)	10(37.04)	7.989	0.005

2.4 母体治疗对先天性梅毒新生儿的临床表现的影响

根据患儿母亲是否接受过青霉素等药物治疗,将患儿分为母体治疗组(n=24)和母体未治疗组(n=28),比较两组患儿的 21 种临床表现,两组间的血尿、皮肤黄染、头 MRI 异常、多脏器功能损害、消化道症状、肝脾大、皮损、白细胞升高、肝功损害和贫血共 10 种临床表现具有显著差异($P < 0.05$),提示母亲是否接受治疗可影响患儿的上述临床症状发生情况。具体结果详见表 3。

2.5 先天性梅毒新生儿的血清学结果

在本研究中,52 例患儿的 RPR 及梅毒螺旋体明胶凝集试验(TPPA)检测均为阳性,RPR 滴度情况如表 4 所示。RPR 滴度范围为 1:4~1:512,其中 RPR 滴度为 1:16 的患儿例数最多,占总数 23.08%。具体结果详见表 4。

2.6 先天性梅毒新生儿的智力发育情况

本研究共统计了 10 例患儿 1 周岁时的 Bayley 婴幼儿发育量表评分,如表 5 所示,MDI 和 PDI 评分主要集中在 90 分~109 分(中等)。具体结果详见表 5。

表 3 母体治疗对先天性梅毒新生儿的临床表现的影响[n(%)]

临床表现	母体治疗 (n=24)		母体未治疗 (n=28)	
	四肢抽搐	0(0.00)	2(7.14)	1.783
脉络膜视网膜炎	0(0.00)	3(10.71)	2.729	0.099
宫内生长受限	3(12.50)	3(10.71)	0.4	0.841
滑车上淋巴结肿大	2(8.33)	5(17.86)	1.006	0.316
神经系统异常	1(4.17)	6(21.43)	3.306	0.069
尿蛋白增高	2(8.33)	6(21.43)	1.702	0.192
水肿	3(12.50)	8(28.57)	2.001	0.157
血尿	2(8.33)	9(32.14)	4.392	0.036
呼吸系统受累	3(12.50)	10(35.71)	3.714	0.054
皮肤黄染	1(4.17)	12(42.86)	10.317	0.001
头 MRI 异常	2(8.33)	13(46.43)	9.137	0.003
多脏器功能损害	4(16.67)	12(42.86)	4.161	0.041
消化道症状	5(20.83)	11(39.29)	2.066	0.015
骨损害	6(25.00)	14(50.00)	3.414	0.065
肝脾大	4(16.67)	17(60.71)	10.414	0.001
血小板减少	7(29.17)	15(53.57)	3.153	0.076
皮损	6(25.00)	18(64.29)	8.026	0.005
白细胞升高	6(25.00)	20(71.43)	11.143	0.001
肝功损害	7(29.17)	21(75.00)	10.924	0.001
贫血	5(20.83)	24(85.71)	20.054	<0.001

表 4 先天性梅毒新生儿的血清学结果[n(%)]

RPR 滴度	例数	构成比
1:4	5	9.62
1:8	8	15.38
1:16	12	23.08
1:32	10	19.23
1:64	8	15.38
1:128	6	11.54
1:256	2	3.85
1:512	1	1.92

表 5 10 例患儿 1 周岁时的智力发育情况

Bayley 婴幼儿发育量表	超优	优秀	中上	中等	中下	临界	发育低下
智力发育指数(MDI)	0	0	1	7	1	1	0
心理运动发育指数(PDI)	0	0	1	8	0	1	0

3 讨论

先天性梅毒主要是梅毒螺旋体通过胎盘进入胎儿的血液循环,从而导致胎儿感染,引起流产、死胎等严重的不良妊娠结局及新生儿全身性感染的疾病。目前,先天性梅毒已经成为全球性的公共卫生问题,并且其发病率逐年上升。据报道,梅毒螺旋体可在妊娠各个时期穿越胎盘,可通过胎盘和脐静脉血进入胎儿体内,或者感染胎盘引起功能障碍,导致不良妊娠结局^[8]。

据报道,若母体未经治疗,则早产或低出生体重儿的发生率可达 30% 左右。患儿皮损的发病率高于 50%,肝脏和脾脏肿大的发生率则从 40% 至 90% 不等^[9-10]。本研究共纳入了 52 例先

天性梅毒新生儿,发现先天性梅毒的发病率在性别间无明显差异(男性 53.85%,女性 46.15%)。然而,早产儿的发生率则高达 51.92%,59.62%的患儿出生体重 $\leq 2.5\text{kg}$,与前人研究结果基本一致。另外,本研究发现,40.38%的患儿在年龄不足 1 个月时确诊,而 34.62%的患儿确诊年龄超过 3 个月,在年龄为 1 个月~3 个月确诊比例相对较低,推测其原因可能与新生儿是否进行早期传染病筛查有关。新生儿出生时如果进行了传染病筛查,则有助于早期确诊。相反,若患儿出生时无明显症状,则容易被医生和家庭忽视,另外,部分患者由于隐瞒病史或重视程度不高,则会导致漏诊,致使梅毒螺旋体病毒不断繁殖并在数月后变为临床显性表现^[11]。

先天性梅毒在感染早期通常无明显症状,但血清学检查的 RPR 滴度大于母体 4 倍^[12]。感染梅毒螺旋体后通常需要几个月才可发展为显性表现,因此在早期患儿容易被延误治疗^[13]。先天性梅毒新生儿的临床表现具有多样性和非特异性的特点,主要包括早产、低出生体重儿、皮损、肝脏损伤及其他脏器损伤、黄疸等。本研究中,先天性梅毒新生儿的临床表现共包括四肢抽搐、脉络膜视网膜炎、宫内生长受限、滑车上淋巴结肿大、神经系统异常、尿蛋白增高、水肿、血尿、呼吸系统受累、皮肤黄染、头 MRI 异常、多脏器功能损害、消化道症状、骨损害、肝脾大、血小板减少、皮损、白细胞升高、肝功损害和贫血共 21 种,临床表现发生率位列前 5 位的分别为贫血(55.77%)、肝功损害(53.85%)、早产(51.92%)、白细胞升高(50.00%)和皮损(46.15%),上述 5 种临床表现也在其他研究中具有较高的发病率。梅毒螺旋体可通过破坏红细胞和血小板引起贫血和出血,因而先天性梅毒也非常容易被误诊为新生儿出血症,本研究中贫血的发生率最高。

本研究还发现,早产和母亲产前是否接受治疗与患儿的临床表现密切相关。与足月儿相比,早产儿的多脏器功能损害、肝脾大、肝功损害和贫血的发生率明显升高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。与母体接受治疗的患儿相比,母体未接受治疗的患儿的血尿、皮肤黄染、头 MRI 异常、多脏器功能损害、消化道症状、肝脾大、皮损、白细胞升高、肝功损害和贫血共 10 种临床症状发生率明显升高($P < 0.05$)。提示先天性梅毒引起的早产可影响患儿的身体生长发育,从而导致机体各器官和系统发育障碍,另外母亲产前接受青霉素等治疗可有效减少先天性梅毒新生儿的多种临床症状。

临床中,梅毒螺旋体的血清学检测主要通过快速血浆反应素环状卡片试验(RPR)联合梅毒螺旋体明胶凝集试验(TPPA)来用于疾病诊断^[14-17]。RPR 主要用于疗效、复发、再感染的判定,而 TPPA 主要用于确证试验。在本研究中,52 例患儿的 RPR 及 TPPA 检测均为阳性。临床中,用于梅毒筛查的 RPR 滴度为 1:4,在本研究中,RPR 滴度范围为 1:4~1:512,其中 RPR 滴度为 1:16 的患儿例数最多,占总数 23.08%,而 RPR 滴度为 1:4 的患儿仅为 9.62%。

综上所述,新生儿先天性梅毒的临床特征复杂多样,且无明显特异性,主要症状为贫血、肝功损害、早产、白细胞升高和皮损,临床筛查中应结合血清学指标进行确诊。早产患儿的临床表现更为严重,应引起临床医师的注意,尽早做好预防措施。此外,产前母体接受治疗可有效降低新生儿的临床症状,孕妇产

前应尽量接受血清学筛查,及时治疗,从而降低新生儿先天性梅毒的发生率。

参 考 文 献

- [1] 王来栓,倪锦文,周文浩. 先天性梅毒的流行病学和诊断治疗现状[J]. 中国循证儿科杂志,2010,5(1):64-70.
- [2] 徐美凤,魏青,何婷,等. 梅毒孕妇抗梅毒治疗时机对新生儿梅毒感染的影响研究[J]. 中华医院感染学杂志,2017,27(6):1387-1390.
- [3] Michelow IC, Wendel GDJ, Norgard MV, et al. Central nervous system infection in congenital syphilis[J]. New England Journal of Medicine, 2002,346(23):1792-1798.
- [4] 林威,陈磊,沈鸿程,等. 广东省国家级性病监测点后梅毒分期正确率及影响因素分析[J]. 中国艾滋病性病,2018,24(1):99-104.
- [5] Southwick KL, Blanco S, Santander A, et al. Maternal and congenital syphilis in Bolivia, 1996: Prevalence and risk factors[J]. Bulletin of the World Health Organization, 2001,79(1):33-42.
- [6] 肖勇健,刘双全,谢亚锋,等. 梅毒螺旋体大环内酯类抗生素耐药位点的监测[J]. 实用医学杂志,2017,33(15):2580-2583.
- [7] 曾霓,陶锐,曹碧兰. FTA-ABS 和 WB 法对疑似梅毒患者血清特异性抗体检测复检结果分析[J]. 中国皮肤性病学杂志,2017(4):112-114+126.
- [8] Liu JB, Hong FC, Pan P, et al. A risk model for congenital syphilis in infants born to mothers with syphilis treated in gestation: A prospective cohort study[J]. Sexually Transmitted Infections, 2010,86(4):292-296.
- [9] 王雅洁,龚向东,岳晓丽,等. 中国 2010 年和 2015 年胎传梅毒空间分布特征[J]. 中华皮肤科杂志,2018,51(5):337-340.
- [10] Haroon S, Sithembiso V, Yasmin G, et al. The prevention and management of congenital syphilis: An overview and recommendations[J]. Bulletin of the World Health Organization, 2004,82(6):424-430.
- [11] 门杰,曾宁,张宇,等. 孕期梅毒妇女胎儿宫内感染的超声影像研究[J]. 中华医院感染学杂志,2017,27(14):3285-3287.
- [12] Cooper JM, Sánchez PJ. Congenital syphilis[J]. Seminars in Perinatology, 2018,42(3):176-184.
- [13] Ortiz-Lopez N, Diez M, Diaz O, et al. Epidemiological surveillance of congenital syphilis in Spain, 2000-2010[J]. The Pediatric Infectious Disease Journal, 2012,31(9):988-990.
- [14] Qin JB, Feng TJ, Yang TB, et al. Risk factors for congenital syphilis and adverse pregnancy outcomes in offspring of women with syphilis in Shenzhen, China: A prospective nested case-control study[J]. Sexually Transmitted Diseases, 2014,41(1):13-23.
- [15] 杨春荣,杨显春,朱华芳. 驱梅治疗时机对妊娠合并梅毒患者妊娠结局、围产儿健康及先天性梅毒发生率的影响[J]. 中国地方病防治杂志,2017(3):268-268.
- [16] Kim JK, Choi SR, Lee HJ, et al. Congenital syphilis presenting with a generalized bullous and pustular eruption in a premature newborn[J]. Annals of Dermatology, 2011,23(Suppl 1):S127-S130.
- [17] 方峰. 早期先天性梅毒诊断和鉴别诊断[J]. 中华实用儿科临床杂志,2006,21(22):1525-1526.

(收稿日期:2019-08-07)

长效西林联合头孢曲松对二期梅毒症状的临床疗效及安全性评价

刘春慧¹ 王凯波²

1 辽宁省金秋医院皮肤科,沈阳 110000

2 沈阳市第七人民医院皮肤科,沈阳 110003

【摘要】 目的 探究长效西林联合头孢曲松对二期梅毒症状的临床疗效并对治疗的安全性进行评价。**方法** 选取2016年11月至2017年11月辽宁省金秋医院和沈阳市第七人民医院诊治的140例二期梅毒患者为研究对象。按照随机数字法,将140例患者分为联合治疗组和长效西林组,每组70例患者。联合治疗组患者在长效西林组基础上使用头孢曲松注射液进行联合治疗,长效西林组患者使用长效西林进行治疗,检测两组患者TRUST转阴情况、T淋巴细胞亚群水平和皮损消退情况,比较两组患者治疗效果,统计两组患者临床症状消退时间、治愈时间和不良反应发生情况。**结果** 两组患者在治疗第1、2、3个月时间点,联合治疗组患者TRUST检查转阴率均显著高于长效西林组患者,其差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,联合治疗组患者CD3+、CD4+水平均高于长效西林组,CD8+水平低于长效西林组,其差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。治疗1周后,联合治疗组患者治疗总有效率高于长效西林组,其差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,联合治疗组患者皮损消退率高于长效西林组患者,血清固定率低于长效西林组患者,其差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。联合治疗组患者临床症状消退时间和治愈时间均短于长效西林组患者,其差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。联合治疗组患者不良反应发生率低于长效西林组患者,其差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 使用长效西林联合头孢曲松对二期梅毒患者进行治疗,能够加快患者临床症状消退时间和痊愈时间,改善患者免疫功能,治疗效果显著且更加安全。

【关键词】 长效西林;头孢曲松;梅毒;免疫功能

Clinical efficacy and safety of Benzathine Penicillin combined with ceftriaxone in the treatment of syphilis symptoms LIU Chunhui¹, WANG Kaibo². 1. Dermatological Department, Jinqiu Hospital of Liaoning Province, Shenyang 110000, Liaoning, China; 2. Dermatological Department, the Seventh People's Hospital of Shenyang, Shenyang 110000, Liaoning, China

【Abstract】 Objective To explore the clinical efficacy of Benzathine Penicillin combined with ceftriaxone in treating secondary syphilis symptoms and evaluate the safety of treatment. **Methods** 140 patients with secondary syphilis who received treatment in Jinqiu Hospital of Liaoning Province and the Seventh People's Hospital of Shenyang City from November 2016 to November 2017 were divided into Benzathine Penicillin group and combined treatment group according to random number method, 70 cases in each group. The Benzathine Penicillin group was treated with Benzathine Penicillin, while the combined treatment group was treated with ceftriaxone injection on the basis of Benzathine Penicillin group. The TRUST negative conversion ratio, T lymphocyte subsets and skin lesion subsidence of the two groups were detected. The therapeutic effects of the two groups were compared. The clinical symptoms subsidence time, cure time and adverse reactions of the two groups were counted. **Results** The negative conversion ratio of TRUST in the combined treatment group was significantly higher than that in the Benzathine Penicillin group at the first, second and third months of treatment ($P < 0.05$). The levels of CD3+ and CD4+ in the combined treatment group were higher than those in the Benzathine Penicillin group, and CD8+ was lower than that in the Benzathine Penicillin group (all $P < 0.05$). After a week of treatment, the total effective rate of the combined treatment group was higher than that of the Benzathine Penicillin group ($P < 0.05$). After treatment, the skin lesion subsidence rate of the combined treatment group was higher than that of the Benzathine Penicillin group, and the serum fixation rate was lower than that of the Benzathine Penicillin group (all $P < 0.05$). The clinical symptoms subsidence time and cure time of the combined treatment group were shorter than those of the Benzathine Penicillin group (all $P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the combined treatment group was lower than that in the

[△]【通讯作者】刘春慧, E-mail: jubwo89@163.com

Benzathine Penicillin group ($P < 0.05$). **Conclusions** Using Benzathine Penicillin combined with ceftriaxone to treat secondary syphilis patients can accelerate the time of clinical symptom resolution and recovery, improve the immune function of patients, with significant and safe treatment effect.

【Key words】 Benzathine Penicillin; Ceftriaxone; Syphilis; Immunologic function

【中图分类号】 R759 **【文献标识码】** A

梅毒具有较强的传染性,对患者的生活质量和身体健康造成严重影响^[1-2]。梅毒患者主要临床表现为生殖器皮肤受损、溃疡,若未能及时对病情进行控制,梅毒一旦在人体内扩散进入血液,会使患者出现高烧不退、皮肤受损等症状,甚至会对机体淋巴结造成威胁,出现上述症状即可判定病情进展至二期阶段。若梅毒患者病情得不到及时有效的治疗,心脑血管系统会受到一定的影响,使机体内脏组织器官功能出现异常,严重的甚至会对患者的生命安全造成威胁^[3]。头孢曲松是一种广谱的抗菌药物,能够对患者体内致病菌细胞壁的合成产生影响,起到杀菌的作用^[4];长效西林是一种临床较为常用的长效青霉素,在人体中能够保持有效浓度时间长达1周以上,较长时间的药效也适用于梅毒的临床治疗。本研究中使用长效西林联合头孢曲松对二期梅毒患者进行治疗,旨在探究两者联合应用的临床效果及其安全性。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2016年11月至2017年11月辽宁省金秋医院和沈阳市第七人民医院诊治的140例二期梅毒患者为研究对象,所有患者均符合《中华人民共和国卫生行业标准——梅毒诊断标准》(WS273-2018)对梅毒症状的诊断标准。排除标准:排除病历资料不全患者;排除对本研究所用药物过敏患者;排除一期、三期梅毒患者;排除胎传梅毒患者;排除妊娠期妇女;排除精神疾病患者。所有患者及其家属对本研究均已知情,并签署知情同意书。

1.2 研究方法

本研究采用实验对照方法。按照随机数字法,将140例患者平均分为联合治疗组和长效西林组,每组70例患者。联合治疗组患者在长效西林组患者治疗基础上使用头孢曲松注射液进行联合治疗,长效西林组患者使用长效西林进行治疗。联合治疗组70例患者中,男性患者35例,女性患者35例,年龄范围24岁~48岁,年龄(35.2±5.8)岁;长效西林组70例患者中,男性患者33例,女性患者37例,年龄范围23岁~45岁,年龄(34.5±6.2)岁。两组患者一般资料比较,其差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),具有可比性。本研究已经辽宁省金秋医院和沈阳市第七人民医院伦理委员会审核批准。

1.3 诊治方法

1.3.1 治疗方法 药物来源:长效西林[石药集团中诺药业(石家庄)有限公司,国药准字H20033291,规格:60万单位];头孢曲松(上海罗氏制药有限公司,国药准字H10983037,规格1.0g)。长效西林组患者使用肌内注射长效西林的方法进行治疗:治疗前,每60万U长效西林内加入2mL注射用水,相混合制成长效西林混悬液,使用粗针头对患者进行肌内注射,每次注射量为120U/次,每2周注射1次。联合治疗组患者在长效西林组患者治疗的基础上使用头孢曲松注射液进行联合治疗:

使用灭菌注射用水、氯化钠注射液3.6mL、5%葡萄糖注射液配制成250mg/mL的头孢曲松溶液,采用肌注的方式,1次/d,1g/次,长效西林用法用量与长效西林组保持一致。联合治疗组头孢曲松注射液连用15d。两组患者均连续使用长效西林6周。

1.3.2 甲苯胺红不加热血清实验(TRUST) 自患者接受治疗开始,定期对患者进行随访,在治疗开始后第1、2、3个月时间点,抽取两组患者清晨空腹静脉血5mL/人,在抗凝管中保存,之后使用转速为3000r/min的离心机,离心处理20min,放入洁净的EP试管中,分离上层血清,在-80℃环境中保存和待用。分别对两组患者进行TRUST实验:①定性实验:将50μL的待测标本均匀涂在圆圈卡片内(直径18mm),加入一滴经过震荡摇匀的TRUST抗原(60滴/mL),最后将卡片置于水平旋转仪上进行旋转,时间在8min左右,之后将卡片取下并立即将其置于亮光下进行观察。②定量实验:取50μL生理盐水并将其加入圆圈卡片内,取50μL的待测标本使其与生理盐水进行稀释,并在圈内进行涂布,加入一滴经过震荡摇匀的TRUST抗原,最后将卡片置于水平旋转仪上进行旋转,时间在8min左右,之后将卡片取下并立即将其放置于亮光下进行观察。

1.3.3 T淋巴细胞亚群水平检测 将待测标本传代到5孔板中,置于温度为37℃、浓度为5%的二氧化碳的饱和湿度环境下培养24h、48h和72h,加入浓度为0.25%的胰蛋白酶进行消化,用离心机以2000r/min的转速离心5min后收取细胞,然后使用PBS缓冲液洗涤3min,重复洗涤2次,再次用离心机以2000r/min的转速分离后收集细胞,加入1mL PI染液,在避光的常温环境中放置1h后,然后用特异荧光标记后,在鞘液包裹下高速流动中,流动期间会发射出光子,严格按照流式细胞仪检测,在绝对计数管内检测T细胞亚群CD3+、CD4+、CD8+水平。

1.3.4 治疗效果观察 将两组患者的治疗效果分为显效、有效和无效3个标准。显效:临床症状完全消退,TRUST检查呈阴性;有效:临床症状明显缓解,TRUST检查呈阴性;无效:临床症状未得到缓解甚至加重,TRUST检查呈阳性。总有效率=(显效数+有效数)/总例数×100%。

1.3.5 皮损消退和血清固定情况 皮损消退:患者受损部位的皮肤红肿、发热等临床症状消失或仅留有色素沉着斑,且并未出现新的皮肤受损现象,即可以认定为皮损消退。统计两组患者皮损消退率和血清固定率,并进行组间比较

1.3.6 临床症状消退时间和治愈时间统计 定期对患者进行随访,对两组患者的临床症状消退时间和治愈时间进行统计,并进行组间比较。临床症状消退时间:自患者接受治疗开始,至患者皮肤受损、高烧等临床症状完全消退或皮肤受损部位留有色素沉着斑,这一时间段记为临床症状消退时间。治愈时间:自患者接受治疗开始,至患者临床症状完全消退,TRUST检查呈阴性为止,记为治愈时间。

1.3.7 不良反应观察 对两组患者治疗过程中出现的头晕、恶心呕吐和肝功能异常等不良反应进行统计,并进行组间比较。

1.4 统计学处理

使用SPSS21.0软件对相关数据进行统计分析。计量资料以均数±标准差(Mean±SD)表示,进行重复测量的方差分析,组间比较采用t检验;计数资料以频数(百分数)[n(%)]表示,组间比较采用χ²检验。P<0.05表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者不同时间点 TRUST 转阴率比较

两组患者在治疗开始后第1、2、3个月时间点,联合治疗组患者TRUST检查转阴率均显著高于长效西林组患者,其差异具有统计学意义(均P<0.05)。具体结果详见表1。

2.2 两组患者治疗前后 T 淋巴细胞亚群水平变化情况

治疗前,两组患者T淋巴细胞亚群水平比较,其差异无统

计学意义(P>0.05);治疗后,两组患者CD3+、CD4+水平出现上升,CD8+水平出现下降,且联合治疗组患者CD3+、CD4+水平高于长效西林组患者,CD8+水平低于长效西林组患者,其差异均具有统计学意义(均P<0.05)。具体结果详见表2。

表1 两组患者不同时间点 TRUST 转阴率比较[n(%)]

组别	例数	1个月	2个月	3个月
联合治疗组	70	37(52.9)	52(74.3)	63(90.0)
长效西林组	70	25(35.7)	40(57.1)	52(74.3)
χ ² 值		4.17	4.57	5.89
P值		<0.05	<0.05	<0.05

表2 两组患者治疗前后 T 淋巴细胞亚群水平变化情况(%, Mean±SD)

组别	CD3+		CD4+		CD8+	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
联合治疗组	37.47±3.79	52.73±4.63	22.28±3.22	31.26±3.72	39.72±4.09	25.35±3.42
长效西林组	37.54±3.86	45.33±4.15	22.32±3.17	26.11±3.25	39.68±4.11	31.25±3.76
t值	0.11	9.96	0.07	8.72	0.06	9.71
P值	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

2.3 两组患者治疗总有效率比较

两组患者接受治疗1周后,联合治疗组患者治疗总有效率高达95.7%,显著高于长效西林组患者的81.4%,其差异具有统计学意义(P<0.05)。具体结果详见表3。

表3 两组患者患者治疗总有效率比较[n(%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
联合治疗组	70	42(60.0)	25(35.7)	3(4.3)	67(95.7)
长效西林组	70	31(44.3)	26(37.1)	13(18.6)	57(81.4)
χ ² 值		—	—	—	7.06
P值		—	—	—	<0.05

2.4 两组患者治疗后皮损消退率和血清固定率比较

治疗后,联合治疗组患者皮损消退率高于长效西林组患者,血清固定率低于长效西林组患者,其差异均具有统计学意义(均P<0.05)。具体结果详见表4。

表4 两组患者患者治疗后皮损消退率和血清固定率比较[n(%)]

组别	例数	皮损消退率	血清固定率
联合治疗组	70	60(85.7)	2(2.9)
长效西林组	70	47(67.1)	10(14.3)
χ ² 值		6.70	5.83
P值		<0.05	<0.05

2.5 两组患者临床症状消退时间和治愈时间比较

治疗后,联合治疗组患者临床症状消退时间和治愈时间均显著短于长效西林组患者,其差异均具有统计学意义(均P<

0.05)。具体结果详见表5。

表5 两组患者临床症状消退时间和治愈时间比较(月, Mean±SD)

组别	例数	临床症状消退时间	治愈时间
长效西林组	70	1.42±0.37	2.79±0.61
联合治疗组	70	0.85±0.28	2.25±0.30
t值		10.28	6.65
P值		<0.05	<0.05

2.6 两组患者治疗过程中不良反应发生情况比较

联合治疗组患者治疗过程中不良反应发生率(4.3%)显著低于长效西林组患者(17.1%),其差异具有统计学意义(P<0.05)。具体结果详见表6。

表6 两组患者治疗过程中不良反应发生情况比较[n(%)]

组别	例数	头晕	恶心呕吐	肝功能异常	不良反应发生
联合治疗组	70	1(1.4)	1(1.4)	1(1.4)	3(4.3)
长效西林组	70	5(7.1)	4(5.7)	3(4.3)	12(17.1)
χ ² 值		—	—	—	6.05
P值		—	—	—	<0.05

3 讨论

梅毒是一种人类特有的疾病,主要由苍白螺旋体诱发,是一种临床较为常见的慢性、系统性传染疾病^[5-7]。梅毒症状的传染途径多种多样,包括直接、间接性接触、血液输送、母婴传播等,其中,临床最为常见的传播途径是性传播^[8-9]。随着经济发展和进步,人们的生活观念和习惯日益开放,尤其是青年人

群,生活习惯比较开放,直接导致梅毒的发病率不断上升。若梅毒得不到及时有效的控制,在人体内扩散进入血液,病情进展至二期阶段,则会对患者身体健康和生活质量造成严重的威胁,所以,对梅毒症状应当尽早治疗,寻找一种及时有效的治疗方法具有重要意义^[10-12]。

头孢曲松是一种广谱的抗菌药物,能够对患者体内致病细菌细胞壁的合成产生影响,抑制病菌分裂,致使致病菌死亡,从而起到杀菌作用,以此有效缓解患者症状^[13-14]。刘宏业等^[15]的研究表明,使用头孢曲松对梅毒进行治疗,患者皮损消退率较高,且皮损消退时间更短,治疗效果较为理想。长效西林(苄星青霉素)是一种临床较为常用的长效青霉素,临床应用长效西林对梅毒患者进行治疗后,药物能够在机体中逐渐释放,其在人体血液中能够保持有效浓度时间长达1周以上,其较长时间的药效也适用于梅毒患者的治疗^[16-17]。但是,目前关于长效西林联合头孢曲松对梅毒进行治疗的研究较少。本研究结果发现,使用长效西林联合头孢曲松对二期梅毒症状进行治疗的患者临床症状消退时间和症状痊愈时间相对较短,这说明长效西林联合头孢曲松能够明显缩短患者临床症状消退时间和症状痊愈时间,帮助患者迅速恢复,临床治疗效果显著,突出了2种药物联合应用的临床价值。

有关学者通过临床研究表明,梅毒症状的出现会对患者身体免疫功能造成一定的影响,T淋巴细胞亚群水平是评价机体免疫状态的重要指标^[18]。CD3+T细胞包括所有T细胞,是主要的淋巴细胞亚群,参与机体适应性免疫应答过程。CD4+是T辅助细胞,主要作用是对体液免疫和细胞免疫功能起到辅助作用。CD8+是T抑制细胞或者细胞毒T细胞,主要作用是抑制免疫和细胞毒作用。本研究结果显示,使用长效西林联合头孢曲松对二期梅毒患者进行治疗,患者CD3+、CD4+水平出现上升,CD8+水平出现下降,这说明长效西林联合头孢曲松能够通过调控二期梅毒患者血清T淋巴细胞亚群水平而改善患者免疫功能,从而发挥治疗效果,帮助患者身体恢复。

TRUST实验是临床最为常用的一种梅毒检查和治疗效果观察手段,皮肤损害消退情况也是临床判断梅毒症状治疗效果的重要检查指标之一^[19-20]。本研究结果显示,使用长效西林联合头孢曲松对二期梅毒患者进行治疗,患者TRUST检查转阴率和皮损消退率相对较高,这说明长效西林联合头孢曲松进行治疗能够更好地控制病情,治疗效果更加理想。本研究中还对二期梅毒患者治疗过程中出现的不良反应进行统计,结果显示,联合治疗组患者的不良反应发生情况较少,这说明2种药物联合应用安全性较高。

综上所述,使用长效西林联合头孢曲松对二期梅毒患者进行治疗,能够提高患者TRUST转阴率、皮损消退率和血清固定率,加快患者临床症状消退时间和痊愈时间,调控血清T淋巴细胞亚群水平,改善患者免疫功能,疗效显著且更加安全,具有一定临床应用价值。

参 考 文 献

[1] 褚雪莲,严丽英.梅毒螺旋体抗体在诊断新生儿梅毒中的应用和

讨论[J].中国性科学,2016,25(5):87-89.

- [2] Zhang Y, Wu G, Lu R, et al. What has changed HIV and syphilis infection among men who have sex with men (MSM) in Southwest China: A comparison of prevalence and behavioural characteristics (2013-2017) [J]. BMC Public Health, 2019, 19(1): 1314.
- [3] 贾亚利,刘珏,蔡莺莲,等.梅毒治疗的系统回顾及进展[J].中国性科学,2016,25(6):93-96.
- [4] 努尔古力·阿依木汉.青霉素联合头孢曲松在梅毒患者中的治疗中的效果[J].中国保健营养,2018,28(20):235.
- [5] 韩燕,魏万惠,尹跃平,等.梅毒IgA快速检测试剂诊断早期现症梅毒的应用性评估[J].中华皮肤科杂志,2018,51(5):372-375.
- [6] 张艳梅,李长彬,郭玮,等.不同方法对进展期梅毒诊疗价值的对比分析[J].中国性科学,2018,27(3):68-72.
- [7] 邹亚明,刘凤英,陈磊,等.广东省2005-2014年梅毒流行趋势和疾病负担[J].中山大学学报(医学科学版),2016,37(1):142-147.
- [8] Wu X, Guan Y, Ye J, et al. Association between syphilis seroprevalence and age among blood donors in southern China: An observational study from 2014 to 2017 [J]. BMJ Open, 2019, 9(11): e024393.
- [9] 丁静,王泉,王庆国,等.RPR、T-P-ELISA、T-PPA 试验在梅毒诊断中的应用评价[J].国际检验医学杂志,2016,37(7):997-998.
- [10] 李瑛,李军. TP-ELISA、RPR 与 TPPA 检测诊断梅毒的临床意义 [J]. 陕西医学杂志, 2016, 45(10): 1398-1399.
- [11] Lee S, Yu HJ, Lim S, et al. Evaluation of the elecsys syphilis electrochemiluminescence immunoassay as a first-line screening test in the reverse algorithms for syphilis serodiagnosis [J]. Int J Infect Dis, 2019, 80: 98-104.
- [12] 冯维勇.苄星青霉素联合头孢三嗪治疗梅毒的疗效及安全性分析[J].西部医学,2014,26(10):1280-1282.
- [13] 邹爱玲,石炯,付曼妮,等.头孢曲松联合糖皮质激素治疗晚期梅毒血清固定的临床疗效研究[J].中国性科学,2017,26(10):75-77.
- [14] 陈放,林雪峰,张帅帅,等.头孢曲松联合匹多莫德对梅毒血清固定患者细胞免疫功能的影响分析[J].现代实用医学,2016,28(9):1225-1226,1228.
- [15] 刘宏业,韩燕,尹跃平,等.头孢曲松治疗梅毒的研究进展[J].中国麻风皮肤病杂志,2017,33(1):52-54.
- [16] 闫宁,陈斌,蒋辉丽,等.头孢曲松钠联合苄星青霉素治疗潜伏梅毒血清快速血浆反应素的转归[J].中国中西医结合皮肤性病学期杂志,2014,13(6):349-351.
- [17] 张炼,何金,江阳,等.苄星青霉素联合头孢三嗪治疗梅毒的疗效及安全性影响[J].中国性科学,2017,26(4):99-102.
- [18] 鞠小玲,杜坤,程丰,等.苄星青霉素联合头孢曲松钠对早期梅毒患者皮损及血液免疫指标的影响观察[J].中国性科学,2015,24(2):53-56.
- [19] 郑颖,任建军,王宁,等.RPR和TRUST在非特异性梅毒血清学抗体检测中的应用比较[J].检验医学与临床,2017,14(Z1):63-65.
- [20] 湛汇,胡刚.青霉素联合头孢曲松在早期梅毒患者中的治疗效果观察[J].中国性科学,2015,24(9):55-57.

(收稿日期:2019-03-14)

ELISA 与 TRUST 在妊娠合并梅毒患者筛查中的应用价值对比

庄洁伟[△] 郭辉 汪小娟

深圳市宝安区人民医院检验科,广东 深圳 518100

【摘要】 目的 对比酶联免疫吸附试验(ELISA)与甲苯胺红不加热血清试验(TRUST)在妊娠合并梅毒筛查中的应用价值。**方法** 选取2016年3月至2018年9月深圳市宝安区人民医院诊治的208例接受妊娠合并梅毒筛查高危因素孕妇作为研究对象。均行ELISA与TRUST检测,并以梅毒螺旋体抗体明胶颗粒凝集试验(TPPA)检测为金标准,观察两种方法检测阳性率、检测准确率、检测效能及检测所需费用。**结果** ELISA检测阳性率为62.50%,TRUST检测阳性率为52.40%,差异具有统计学意义($P < 0.05$);以TPPA检测为金标准,ELISA检测准确率为98.48%,TRUST检测准确率为82.58%,差异具有统计学意义($P < 0.05$);ELISA检测敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值分别为90.91%、98.68%、99.23%、96.15%,ELISA检测上述分别为78.03%、90.79%、94.50%、69.70%,差异均具有统计学意义($P < 0.05$);ELISA检测所需费用与TRUST检测所需费用对比,明显较少,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 妊娠合并梅毒患者筛查中,ELISA检测准确度及检测效能均明显优于TRUST,且ELISA检测经济性更好,更值得推广。

【关键词】 妊娠;梅毒;血清学检测;酶联免疫吸附试验;甲苯胺红不加热血清试验

Comparison of the application value of ELISA and TRUST in screening for syphilis in pregnant women

ZHUANG Jiewei[△], GUO Hui, WANG Xiaojuan. Department of Laboratory, Bao'an People's Hospital, Shenzhen 518100, Guangdong, China

【Abstract】 Objective To compare the application value of enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and toluidine red unheated serum test (TRUST) in the screening for syphilis in pregnant women. **Methods** 208 pregnant women receiving screening for high risk factors of syphilis during pregnancy from March 2016 to September 2018 were selected as the study subjects. All patients were tested by ELISA and TRUST, and the detection of *Treponema pallidum* antibody gelatin particle agglutination test (TPPA) was the gold standard. The positive rate, detection accuracy, detection efficiency and detection cost of the two methods were observed. **Results** The positive rates of ELISA and TRUST were respectively 62.50% and 52.40%, with statistically significant difference ($P < 0.05$). With TPPA as the gold standard, the detection accuracy of ELISA and TRUST was 98.48% and 82.58% respectively, with statistically significant difference ($P < 0.05$). The sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value of ELISA detection were respectively 90.91%, 98.68%, 99.23% and 96.15%, but the above-mentioned values of ELISA detection were respectively 78.03%, 90.79%, 94.50% and 69.70%, all with statistically significant differences ($P < 0.05$). Compared with the cost of TRUST detection, the cost of ELISA detection was significantly lower, with statistically significant difference ($P < 0.05$). **Conclusions** In the screening for syphilis in pregnant women, the accuracy and efficiency of ELISA detection is significantly better than that of TRUST detection with lower cost, which is worthy of promotion.

【Key words】 Pregnancy; Syphilis; Serological detection; Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA); Toluidine red unheated serum test (TRUST)

【中图分类号】 R759

【文献标识码】 A

梅毒是临床常见传染性疾病,梅毒螺旋体(苍白密螺旋体)是致病因子,其具有潜伏期长、传染性强特点,患者感染后可出现复杂临床表现^[1]。研究发现,近年来妊娠合并梅毒患者数量明显增多,对母婴健康造成了严重威胁^[2]。对于妊娠合并梅毒,

应早发现、早治疗,选择特异性强、敏感性高的检测手段对梅毒筛查、诊断及治疗指导具有重要意义,其中血清学检测是目前临床常用方法^[3]。梅毒血清学检测方法较多,在妊娠合并梅毒筛查中,何种方法最佳,尚无统一观点。本研究将ELISA与TRUST检测应用于妊娠合并梅毒筛查中。

【基金项目】 深圳市宝安区科技计划基础研究项目(2017JD029)

[△]**【通讯作者】** 庄洁伟, E-mail: 568841640@qq.com

1 对象与方法

1.1 研究方法

选取2016年3月至2018年9月接受妊娠合并梅毒筛查的高危因素孕妇208例作为研究对象。初产妇135例,经产妇73例;年龄范围21岁~38岁,年龄(26.82 ± 4.13)岁;孕周范围9周~21周,孕周(14.15 ± 1.87)周;孕次范围1次~5次,孕次(2.68 ± 0.49)次;产次范围0次~2次,产次(1.45 ± 0.31)次;文化程度:大专及以上54例,高中119例,初中及以下35例。纳入标准:①年龄 ≥ 18岁;②意识清楚,无交流障碍;③对本研究知情且同意。排除标准:①已明确梅毒感染者;②合并其他传染性疾病患者;③凝血功能障碍者;④病历资料不全者。本研究已获深圳市宝安区人民医院伦理委员会批准。

1.2 仪器与试剂

1.2.1 仪器 SM800 酶标仪(北京动力环宇电子科技有限公司)、SBWH-IV 恒温箱(北京医疗设备厂有限责任公司)、ST-36W 洗板机(上海科华实验系统有限公司)、微量加样器(深圳汇松科技有限公司)、B320A 离心机(山西华耀医疗器械有限公司)、振荡器(上海博讯医疗生物仪器股份有限公司)。

1.2.2 试剂 ELISA 试剂盒(北京万泰生物药业有限公司)、TRUST 试剂盒(上海荣盛生物药业有限公司)、TPPA 试剂盒(日本富士瑞必欧株式会社)。

1.3 检测方法

所有孕妇均抽取空腹肘静脉晨血5mL,进行离心处理,离心半径10cm,离心速度3000r/min,离心时间10min,分离血清后在4℃冰箱中保存待检。

1.3.1 ELISA 检测 检测时将血清样本放置至室温,分别在预包被板条孔中加入50μL,于恒温箱中培养1h(温度37℃);在阴性、阳性对照孔中,分别加入酶标记物50μL,混匀振荡后,恒温箱中培育0.5h(温度37℃);洗板后,于每孔加入底物缓冲液50μL,混匀振荡后,恒温箱中培育0.5h(温度37℃);于每孔加入终止液50μL,混匀,在酶标仪上读出数值。

1.3.2 TRUST 检测 检测时将血清样本放置至室温,将50μL血清样本放置于加样卡圈中,并均匀涂布;将抗原液摇匀,以针头加抗原液1滴;将卡片放于立体脱色摇床,振荡摇匀8min,速度100r/min,立即于亮光下观察结果。

1.3.3 TPPA 检测 所有样本均做9孔,将标本稀释液加入U

型反应板,第1孔100μL,其他各孔均25μL;以移液器取血清25μL至第1孔,混匀后取25μL,加入第2孔,依次稀释,直至第9孔,第3孔加入未致敏粒子D液25μL,第4孔~第9孔加入致敏粒子C液25μL,将微量反应板置于振荡器,振荡0.5min,恒温箱中培育2h(温度37℃),观察结果。

1.4 观察指标

观察两种方法检测阳性情况,以TPPA检测结果为金标准,观察两种方法检测准确率及检验效能(敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值),记录两种检测方法所需费用。

1.5 统计学处理

采用SPSS21.0(SPSS 23.0)软件对相关数据进行统计分析。计量资料采用t检验,以均数 ± 标准差(Mean ± SD)表示;计数资料采用χ²检验,以频数(百分数)[n(%)]表示;P < 0.05表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 208例孕妇检测结果对比

ELISA 检测阳性率为62.50%(130/208),TRUST 检测阳性率为52.40%(109/208)两组对比,差异具有统计学意义(χ² = 4.337, P = 0.037);以TPPA 检测为金标准,ELISA 检测准确率为98.48%(130/132),TRUST 检测准确率为82.58%(109/132),差异具有统计学意义(χ² = 19.485, P = 0.000)。具体结果详见表1。

2.2 ELISA 与 TRUST 检测效能对比

ELISA 检测敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值分别为90.91%、98.68%、99.23%、96.15%,ELISA 检测上述分别为78.03%、90.79%、94.50%、69.70%,差异均具有统计学意义(均P < 0.05)。具体结果详见表2。

表1 208例孕妇检测结果对比

检测方法	检测结果	TPPA 检测		合计
		实际阳性(132)	实际阴性(76)	
ELISA	检测阳性	129	1	130
	检测阴性	3	75	78
TRUST	检测阳性	103	6	109
	检测阴性	30	69	99

表2 两种检测方法效能对比[n(%)]

检测方法	敏感性(132例)	特异性(76例)	阳性预测值	阴性预测值
			ELISA(130例) TRUST(109例)	ELISA(78例) TRUST(109例)
ELISA	129(90.91)	98.68(75/76)	129(99.23)	75(96.15)
TRUST	103(78.03)	90.79(69/76)	103(94.50)	69(69.70)
χ ² 值	24.039	4.750	4.676	20.133
P值	0.000	0.029	0.031	0.000

2.3 ELISA 与 TRUST 检测费用对比

ELISA 检测孕妇所需费用与 TRUST 检测孕妇所需费用对

比明显较少,差异具有统计学意义(P < 0.05)。具体结果详见表3。

表3 两种检测方法所需费用对比(元, Mean ± SD)

检测方法	例数	检测所需费用
ELISA	208	41.94 ± 8.32
TRUST	208	53.18 ± 9.01
t 值		13.218
P 值		0.000

3 讨论

梅毒是由梅毒螺旋体感染所引发的系统性、慢性疾病,其主要传染途径为性行为、血液及母婴传播。妊娠合并梅毒不仅对孕妇自身各脏器组织有严重影响,且可造成胎儿宫内发育迟缓、宫内死亡及胎儿畸形、早产、流产等不良妊娠结局,同时梅毒可能通过胎盘传染,造成新生儿先天性梅毒^[4-5]。妊娠合并梅毒危险因素较多,包括忽略婚孕前检查、配偶有梅毒感染史、配偶有吸毒史及配偶有其他性病史等,近年来,由于人们生活观念、方式改变,妊娠合并梅毒发生率呈上升趋势^[6-7]。妊娠合并梅毒应当尽早筛查、诊断,及时治疗,以改善妊娠结局,实现优生优育^[8]。

研究认为,妊娠期女性由于机体免疫系统处于抑制状态,感染梅毒后无明显体征、症状,以出现漏诊,因此妊娠合并梅毒筛查方法的选择较为关键^[9]。实验室检测是当前筛查、诊断梅毒主要手段,其中血清学检测最为常见,包括 ELISA、TRUST、TPPA 等检测方法^[10]。

TRUST 是一种针对梅毒螺旋体进入机体,并刺激免疫系统产生反应素后,实施的非梅毒螺旋体抗原检验方法,其以二磷酸酰甘油衍生物为抗原,对抗心磷脂抗体(反应素)予以测定,从而实现梅毒筛查。TRUST 检测方法简单,结果检出迅速,但其对于梅毒潜伏期及晚期梅毒检出率较低,且存在敏感性较差等缺点,易受系统性红斑狼疮、风湿性关节炎等疾病影响,出现漏诊、误诊^[11-12]。ELISA 是检验科常用检验方法,其通过将已获得抗体、抗原在需检测载体上吸附,利用酶标过程,对目标物质予以记录,再以洗涤方式,去除其他成分,最后采用光谱分析酶标记反应过程,并对吸收值予以测定,最终获得量化结果。在 ELISA 检测中,抗原、抗体结合仅发生于抗原抗体结合位点及抗原决定簇中,因此具有较高特异性;同时,少量酶可引发明显催化反应,利于显色观察;另一方面,该检测方法能在亚细胞、细胞水平上,示踪抗原、抗体位置,使检测敏感性得到显著提高^[13-14]。有研究还指出,ELISA 检测具有成本低,操作简便,原始数据可长期保存,易于进行大批量检测等优势^[15]。ELISA 对于潜伏期梅毒检出率较高,有数据显示,ELISA 对潜伏期梅毒阳性检出率达到 97.78%^[16]。

本研究对 208 例存在妊娠合并梅毒高危因素孕妇进行血清学检测,结果显示 ELISA 检测阳性率为 62.50%,明显较 TRUST 检测高。TPPA 法是目前公认的梅毒感染确诊试验,但其检测步骤较多,操作复杂,价格相对较高,在基层医院筛查中难以推广,本研究仅以其作为金标准,对 ELISA、TRUST 检测准确性及效能予以对比。结果显示,ELISA 检测准确率达 98.48%,仅出现 2 例漏诊,可能与具体操作及样本中梅毒抗体浓度过低有关,而 TRUST 检测准确率为 82.58%,两者差异显著,提示 ELISA

检测在妊娠合并梅毒筛查中更为客观准确。本研究还发现,ELISA 检测敏感性、特异性、阳性预测值、阴性预测值分别达到 90.91%、98.68%、99.23%、96.15%,均显著较 TRUST 检测的 78.03%、90.79%、94.50%、69.70%高,提示 ELISA 检测效能明显优于 TRUST。同时,ELISA 检测费用相较于 TRUST 检测更低,经济性更好,更适合在大批量筛查中推广。

综上所述,ELISA 检测在妊娠合并梅毒患者筛查中,相较于 TRUST 检测有更高准确性及更良好检测效能,且前者检测费用较低,具有更高临床推广价值。

参考文献

- [1] 温洁新,杨雪梅,刘丽娟,等.梅毒血清学试验方法诊断评价[J].中华医院感染学杂志,2015,25(22):5142-5143,5151.
- [2] 朱春华.妊娠合并梅毒的临床研究[J].中西医结合心血管病电子杂志,2017,5(8):89-90.
- [3] 邓美霞.梅毒实验室检测方法的研究进展[J].微生物学免疫学进展,2016,44(1):76-82.
- [4] 章艳玲,郭俏璇,覃亦伟,等.妊娠合并梅毒的临床特点与预防方法分析[J].中国性科学,2017,26(5):138-140.
- [5] 王翠敏,王根菊,韩国荣,等.妊娠合并梅毒 192 例妊娠结局分析[J].江苏医药,2015,41(10):1153-1155.
- [6] 符琴,王咸菊,王桂,等.妊娠合并梅毒的高危因素分析[J].热带医学杂志,2016,16(7):933-936.
- [7] Aarti K, Nikhil G, Jayalakshmi B, et al. Maternal Syphilis: An Independent Risk Factor for Mother to Infant Human Immunodeficiency Virus Transmission[J]. Sexually Transmitted Diseases, 2017, 44(6): 371-375.
- [8] 李燕.妊娠合并梅毒早期诊断及干预治疗对优生优育的临床意义[J].医学信息,2017,30(3):72-73.
- [9] 谢桂容,杨林.甲苯胺红血清试验与酶联免疫吸附试验在妊娠期女性梅毒筛查中的应用对比[J].中国性科学,2015,24(10):55-57.
- [10] 严薛丹,王军荐,胡宏章.梅毒血清学检测方法的应用价值[J].检验医学与临床,2016,13(2):290-292.
- [11] 喻甫国.ELISA 法梅毒抗体检测与 TRUST 试验在梅毒诊断中的应用价值[J].现代中西医结合杂志,2015,24(16):1798-1799.
- [12] 吴晓红.酶联免疫吸附法与甲苯胺红不加热血清试验在梅毒检验中应用价值的比较[J].检验医学与临床,2016,13(1):212-213.
- [13] 孟保福,宋红林,李翠芬等.ELISA 法在诊断梅毒螺旋体感染中的临床检验价值[J].中华医院感染学杂志,2016,26(20):4611-4613.
- [14] Chen Q, An J, Rao C, et al. Performance evaluation of a novel chemiluminescence assay detecting treponema pallidum antibody as a syphilis screening method. [J]. Clinical Laboratory, 2016, 62(4): 519-526.
- [15] 马晓莉.ELISA、TRUST 法行梅毒血清学检测效果比较[J].山东医药,2015(38):62-63.
- [16] 钟小芬,毛凌哲.不同梅毒血清学试验联合运用价值分析[J].检验医学,2016,31(3):217-219.

(收稿日期:2018-12-18)

探讨 HPV 感染患者分型检测及母婴传播的关系研究

沈建平¹ 王晓梅^{1△} 朱建芬²

1 如皋市人民医院妇产科,江苏 南通 226500

2 张家港市第二人民医院妇产科,江苏 张家港 215631

【摘要】 目的 探讨患者 HPV 感染分型检测及母婴传播的关系研究。方法 选取 2013 年 1 月至 2018 年 3 月如皋市人民医院妇产科收治的 120 例妊娠合并 CIN II/III 级患者的临床资料作为研究对象。将这 120 例患者设为研究组,均实施 HPV 感染分型检测。另回顾同时间段在医院妇产科产检的 120 例健康孕妇,记为对照组。统计 HPV 感染分型检测结果,对比疾病组和健康组母体、围产儿不良妊娠结局发生率,分析影响妊娠合并 CIN II/III 级患者母体及围产儿不良妊娠结局的危险因素。结果 本组患者中共有 105 例经检测明确有 HPV 感染,其中高危型、低危型和混合型感染的构成比分别为 52.38%、40.95%、6.67%,其中高危型 HPV 感染中以 HPV16、HPV18、HPV58 构成比较高,多重感染中以 HPV16/18、HPV16/58、HPV18/58 构成比较高;低危型 HPV 感染中以 HPV6、HPV11、HPV44 构成比较高,多重感染中以 HPV6/11 构成比较高;混合感染中以 HPV6/16、HPV6/11 构成比较高;疾病组母体及围产儿不良妊娠结局发生率均低于健康组($P < 0.05$);CIN III 级、年龄 > 35 岁、妊娠期糖尿病、妊娠期高血压、HPV 混合感染和 HPV 高危感染均是母体不良妊娠结局发生的危险因素($OR = 6.110, 6.945, 4.200, 5.053, 4.797, 5.124, P < 0.05$);母体 CIN III 级、母体年龄 > 35 岁、母体妊娠期糖尿病、母体妊娠期高血压、分娩孕周 < 36 周、母体合并阴道炎、HPV 混合感染和 HPV 高危感染均是围产儿不良妊娠结局发生的危险因素($OR = 4.096, 4.323, 4.362, 4.200, 4.362, 4.341, 4.778, 4.836, P < 0.05$)。结论 妊娠合并 CIN II/III 级患者 HPV 感染率较高,以 HPV 高危型感染最为常见,均可增加母体和围产儿不良妊娠结局的风险。

【关键词】 妊娠;高级别宫颈上皮内瘤变;乳头瘤病毒;分型

Study on the relationship between HPV typing and mother-to-child transmission in patients with advanced HPV infection SHEN Jianping¹, WANG Xiaomei^{1△}, ZHU Jianfen². 1. Department of Obstetrics and Gynecology, Rugao People's Hospital, Nantong 226500, Jiangsu, China; 2. Department of Obstetrics and Gynecology, the Second People's Hospital of Zhangjiagang, Zhangjiagang 215631, Jiangsu, China

【Abstract】 Objective To study the relationship between Human papillomavirus (HPV) typing and mother-to-child transmission in patients with advanced HPV infection. **Methods** The clinical data of 120 pregnant women with high-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN II/III) in our hospital from January 2016 to March 2018 were retrospectively analyzed. HPV infection typing was performed. The clinical data of 120 healthy pregnant women examined in the obstetrics and gynecology department during the same period were also reviewed and recorded as healthy group. The results of HPV infection typing were analyzed. The incidences of adverse pregnancy outcomes of maternal and perinatal infants between the two groups were compared. The risk factors of adverse pregnancy outcomes were analyzed. **Results** A total of 105 cases of HPV infection were confirmed. The constituent ratios of high-risk, low-risk and mixed infections were 52.38%, 40.95% and 6.67% respectively. HPV16, HPV18 and HPV58 were the most common high-risk HPV infections, and HPV16/18, HPV16/58 and HPV18/58 were the most common multiple infections. HPV6, HPV11 and HPV44 were the most common among low-risk HPV infections and HPV6/11 were the most common among multiple infections. HPV6/16 and HPV6/11 were relatively high in mixed infection. The adverse pregnancy outcomes of maternal and perinatal infants in the disease group were much higher than those in the healthy group ($P < 0.05$). CIN III, age over 35 years, gestational diabetes mellitus, gestational hypertension, HPV co-infection and high-risk HPV infection were all risk factors for maternal adverse pregnancy outcomes ($OR = 6.110, 6.945, 4.200, 5.053, 4.797, 5.124, P < 0.05$). Maternal CIN III, maternal age over 35 years, maternal gestational diabetes mellitus, maternal pregnancy hypertension, gestational age less than 36 weeks, maternal vaginitis, HPV mixed infection and HPV high-risk infection were all risk factors for adverse pregnancy outcomes of perinatal infants ($OR = 4.096, 4.323, 4.362, 4.200, 4.362, 4.341, 4.778, 4.836, P < 0.05$).

△【通讯作者】王晓梅, E-mail:465383576@qq.com

Conclusions Pregnant women with CIN II/III have higher HPV infection rates, the most common being high-risk infections, which can increase the risk of adverse pregnancy outcomes in puerperae and perinatal infants.

【Key words】 Pregnancy; High-grade cervical intraepithelial neoplasia (CIN II/III); Human papillomavirus (HPV); Typing

【中图分类号】 R759

【文献标识码】 A

高级别宫颈上皮内瘤变(CIN II/III级)是常见的宫颈癌前病变。据统计^[1],低级别宫颈上皮内瘤变(CIN I级)发展为宫颈浸润癌的风险较低,大多数患者的病变可自然消退,而未经治疗的CIN II患者中将有43%自然消退,35%持续存在,剩余22%将会发展为宫颈原位癌或浸润癌,在未经治疗的CIN III级患者中将有32%自然消退,56%持续存在,剩余14%将会发展为宫颈浸润癌。目前妊娠合并CIN II/III级的临床治疗及预后是近年来研究的热点^[2-4]。研究显示^[5],妊娠合并CIN II/III级患者中高危型HPV感染的风险较高,而母体与围产儿不良妊娠结局的发生率也明显高于正常孕产妇。因此探讨妊娠合并CIN II/III级患者中HPV感染情况并分析其临床意义迫切紧要。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取如皋市人民医院妇产科收治的120例妊娠合并CIN II/III级患者的临床资料作为研究对象。将这120患者记为疾病组;另选取同时间段在医院妇产科产检的120例健康孕妇的临床资料,记为健康组。纳入标准:①均实施HPV感染及分型检测;②均为单胎妊娠;③且均接受跟踪随访明确妊娠结局。排除标准:①非自然妊娠而人工授精或其他辅助生殖技术治疗受孕者;②胎儿生长发育畸形实施人工流产或引产者;③存在其他类型病毒感染者;④营养不良者;⑤合并梅毒或艾滋病者。本研究已获患者及家属签署知情同意,并获如皋市人民医院伦理委员会批准。

1.2 研究方法

所有患者均在避免清洗阴道和性生活48h后采集宫颈细胞,对外阴进行严格消毒,借助扩阴器暴露宫颈口,分泌物擦掉后采用宫颈刷取宫颈口内1.0cm~1.5cm部位的宫颈细胞。将所得样本置于EP管中,在4℃恒温条件下保存备用,注意在24h内进行检测。采用导流杂交基因芯片技术对HPV感染的分型进行检测,首先采用试剂盒(购自美国Bio-Rad公司)提取宫颈细胞的DNA,然后利用聚合酶链反应(PCR)扩增仪(购自美国ABI公司, Gene Amp9700型)进行扩增反应,将扩增产物利用杂交仪(购自北京嘉源兴业科技有限公司, JY-I型)进行HPV分型检测,分型检测结果参照《现代妇产科学》中标准进行判断^[6]。统计母体和围产儿不良妊娠结局的发生情况,其中母体不良妊娠结局包括早产、胎膜早破、难产等;围产儿不良妊娠结局包括胎儿生长受限、新生儿高胆红素血症、新生儿HPV感染、死胎等。影响妊娠合并CIN II/III级患者母体不良妊娠结局的因素分析:将CIN分级、年龄>35岁、妊娠期糖尿病、妊娠期高血压、HPV感染情况等作为自变量,其中CIN III级、年龄>35岁、妊娠期糖尿病、妊娠期高血压均赋值为1, CIN II级、年龄≤35岁、无妊娠期糖尿病、无妊娠期高血压均赋值为0, HPV未感染、HPV低危型感染、HPV混合感染、HPV高危型感染分别赋值为0、1、2、3,将母体不良妊娠结局是否发生作为因变量,进行多因素分析。影响妊娠合并CIN II/III级患者围产儿不良妊娠结局的因素分析:将母体CIN分级、母体年龄>35岁、母体妊娠期糖尿病、母体妊娠期高血压、分娩孕周<36周、母体合并阴道

炎、HPV感染作为自变量^[7-9],其中母体CIN III级、母体年龄>35岁、母体妊娠期糖尿病、母体妊娠期高血压、分娩孕周<36周、母体合并阴道炎均赋值为1,母体CIN II级、母体年龄≤35岁、母体无妊娠期糖尿病、母体无妊娠期高血压、母体无阴道炎均赋值为0, HPV未感染、HPV低危型感染、HPV混合感染、HPV高危型感染分别赋值为0、1、2、3,将围产儿不良妊娠结局是否发生作为因变量,进行多因素分析。

1.3 统计学处理

采用SPSS25.0软件对相关数据进行统计分析。计数资料采用 χ^2 检验,以频数(百分数)[n(%)]表示;若理论频数≤5,则需要行校正;采用Logistic多元回归分析明确危险因素、OR及95%可信区间(95% CI); $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 研究组患者与对照组健康孕妇一般资料比较

研究组患者年龄范围22岁~41岁,年龄(29.7±2.2)岁,孕周范围18周~30周,孕周(22.8±2.5)周,初产妇95例、经产妇25例,妊娠期高血压21例、妊娠期糖尿病16例,孕次:1次者43例、2次者38例、≥3次者39例, CIN II级患者79例、CIN III级患者41例;对照组健康孕妇年龄范围22岁~40岁,年龄(29.2±2.2)岁,孕周范围22岁~41岁,年龄(22.7±2.4)周,初产妇80例、经产妇40例,孕次:1次者44例、2次者31例、≥3次者45例。研究组患者与对照组健康孕妇一般资料差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),具有可比性。

2.2 研究组患者感染分型检测结果

研究组患者中共有105例经检测明确有HPV感染,其中高危型、低危型和混合型感染的构成比分别为52.38%、40.95%和6.67%,其中高危型HPV感染中以HPV16、HPV18、HPV58构成比较高,多重感染中以HPV16/18、HPV16/58、HPV18/58构成比较高;低危型HPV感染中以HPV6、HPV11、HPV44构成比较高,多重感染中以HPV6/11构成比较高;混合感染中以HPV6/16、HPV6/11构成比较高。具体结果详见表1。

表1 研究组患者HPV感染分型检测结果

HPV分型	例数	构成比
高危型	55	52.38
HPV16	11	10.48
HPV18	9	8.57
HPV33	4	3.81
HPV45	3	2.86
HPV52	2	1.90
HPV56	1	0.95
HPV58	8	7.62
其他单一高危感染	2	1.90
HPV16/18	5	4.76
HPV16/58	3	2.86
HPV18/58	3	2.86
HPV16/18/58	2	1.90
其他多重高危感染	2	1.90

续表 1 研究组患者 HPV 感染分型检测结果

HPV 分型	例数	构成比
低危型	43	40.95
HPV6	9	8.57
HPV11	7	6.67
HPV42	5	4.76
HPV44	5	4.76
HPV54	4	3.81
HPV61	3	2.86
其他单一低危感染	2	1.90
HPV6/11	2	1.90
HPV6/42	2	1.90
HPV6/11/42	3	2.86
其他多重低危感染	1	0.95
混合感染	7	6.67
HPV6/16	2	1.90
HPV6/11	1	0.95
HPV11/18	1	0.95
HPV6/18	1	0.95
HPV6/16/18	1	0.95
其他多重混合感染	1	0.95

2.3 研究组患者与对照组健康孕妇母体及围产儿不良妊娠结局对比

研究组患者与对照组健康孕妇母体不良妊娠结局发生率为 9.17% (11/120)、1.67% (2/120), 差异具有统计学意义 ($\chi^2 = 6.588, P = 0.010$)。研究组患者与对照组健康孕妇围产儿不良妊娠结局发生率分别为 6.67% (8/120)、0.83% (1/120), 差异具有统计学意义 ($\chi^2 = 5.657, P = 0.017$)。具体结果详见表 2。

表 2 研究组患者与对照组健康孕妇母体及围产儿不良妊娠结局对比 [n(%)]

项目	疾病组 (n = 120)	健康组 (n = 120)	χ^2 值	P 值
母体不良妊娠	11(9.17)	2(1.67)	6.588	0.010
早产	6(5.00)	1(0.83)		
胎膜早破	3(2.50)	1(0.83)		
难产	2(1.67)	0(0.00)		
围产儿不良妊娠	8(6.67)	1(0.83)	5.657	0.017
胎儿生长受限	2(1.67)	0(0.00)		
新生儿高胆红素血症	3(2.50)	1(0.83)		
新生儿 HPV 感染	2(1.67)	0(0.00)		
死胎	1(0.83)	0(0.00)		

2.4 影响妊娠合并 CIN II/III 级患者母体不良妊娠结局的危险因素分析

CIN III 级、年龄 > 35 岁、妊娠期糖尿病、妊娠期高血压、HPV 混合感染和 HPV 高危感染均是母体不良妊娠结局发生的危险因素, 差异具有统计学意义 (OR = 6.110、6.945、4.200、5.053、4.797、5.124, $P < 0.05$)。具体结果详见表 3。

2.5 影响妊娠合并 CIN II/III 级患者围产儿不良妊娠结局的危险因素分析

母体 CIN III 级、母体年龄 > 35 岁、母体妊娠期糖尿病、母体妊娠期高血压、分娩孕周 < 36 周、母体合并阴道炎、HPV 混合感染和 HPV 高危感染均是围产儿不良妊娠结局发生的危险因素, 差异具有统计学意义 (OR = 4.096、4.323、4.362、4.200、4.362、4.341、4.778、4.836, $P < 0.05$)。具体结果详见表 4。

表 3 影响妊娠合并 CIN II/III 级患者母体不良妊娠结局的危险因素分析

影响因素	β 值	SE 值	Wald χ^2 值	P 值	OR 值	95% CI 值
CIN III 级	1.810	0.651	7.730	0.006	6.110	1.706 ~ 21.888
年龄 > 35 岁	1.938	0.865	5.020	0.026	6.945	1.275 ~ 37.841
妊娠期糖尿病	1.435	0.682	4.427	0.036	4.200	1.103 ~ 15.986
妊娠期高血压	1.620	0.477	11.534	0.001	5.053	1.984 ~ 12.870
HPV 低危型感染	1.063	0.861	1.524	0.218	2.895	0.535 ~ 15.651
HPV 混合感染	1.568	0.685	5.240	0.022	4.797	1.253 ~ 18.368
HPV 高危型感染	1.634	0.484	11.398	0.001	5.124	1.984 ~ 13.232

表 4 影响妊娠合并 CIN II/III 级患者围产儿不良妊娠结局的危险因素分析

影响因素	β 值	SE 值	Wald χ^2 值	P 值	OR 值	95% CI 值
母体 CIN III 级	1.410	0.453	9.688	0.002	4.096	1.686 ~ 9.953
母体年龄 > 35 岁	1.464	0.527	7.717	0.006	4.323	1.539 ~ 12.145
母体妊娠期糖尿病	1.473	0.549	7.199	0.007	4.362	1.487 ~ 12.795
母体妊娠期高血压	1.435	0.462	9.648	0.002	4.200	1.698 ~ 10.387
分娩孕周 < 36 周	1.473	0.455	10.481	0.001	4.362	1.788 ~ 10.642
母体合并阴道炎	1.468	0.430	11.655	0.001	4.341	1.869 ~ 10.082
HPV 低危型感染	1.073	0.915	1.375	0.241	2.924	0.487 ~ 17.574
HPV 混合感染	1.564	0.473	10.933	0.001	4.778	1.891 ~ 4.289
HPV 高危型感染	1.576	0.638	6.102	0.014	4.836	1.385 ~ 16.886

3 讨论

3.1 本研究结果及分析

本研究显示 HPV 高危型、低危型和混合感染的构成比分别为 52.38%、40.95%、6.67%，可知妊娠合并 CIN II/III 级患者中 HPV 高危型感染的构成比最高。HPV 高危型感染中 HPV16、HPV18、HPV58，多重感染中 HPV16/18、HPV16/58、HPV18/58，HPV 低危型感染中 HPV6、HPV11、HPV44，多重感染中 HPV6/11，混合感染中 HPV6/16、HPV6/11 的构成比均较高，提示应探讨针对性的控制 HPV 感染的措施。疾病组母体和围产儿不良妊娠结局发生率均高于健康组，推测 HPV 感染可增加母体及围产儿不良妊娠结局的发生风险。本研究中 Logistic 分析结果表明，HPV 混合感染和 HPV 高危感染均是妊娠合并 CIN II/III 级患者母体不良妊娠结局发生的危险因素，差异具有统计学意义 (OR = 5.071、6.796, $P < 0.05$)，且母体 HPV 混合感染和 HPV 高危感染均是妊娠合并 CINII/III 级患者围产儿不良妊娠结局发生的危险因素，差异具有统计学意义 (OR = 4.875、5.977, $P < 0.05$)。

3.2 本研究的意义及重要性

有资料显示^[10]，妊娠合并 CIN II/III 级的发生率约为 7%。在妊娠合并 CIN II/III 级患者中，高危型 HPV 持续性感染作为宫颈癌发生的必要条件。妊娠妇女作为一组特殊人群，大多均处于性活跃阶段^[11-12]，进行子宫颈细胞 HPV 分型检测能够了解 HPV 感染分型的流行病学，可为 HPV 感染的防控、妊娠结局的改善提供依据。HPV 混合感染和 HPV 高危感染均含有高危型，均可在妊娠合并 CIN II/III 级患者中直接侵犯胎膜，并且随着宿主 DNA 复制和增殖过程对胎膜细胞造成损害，且 HPV 混合感染和高危感染还可增加炎症反应的风险，为其他类型致病微生物感染和滋生创造条件，加剧了胎膜早破，并且还会增加自然流产、早产等不良妊娠结局的发生风险^[13-14]；此外，HPV 混合感染和 HPV 高危型感染可对 CINII/III 级病灶造成一定损坏，加剧病情的同时也会增加不良妊娠结局的发生率^[15]；最后，HPV 混合感染和 HPV 高危型感染孕妇妊娠期出现母婴传播的风险较高，也是造成不良妊娠结局的重要原因。

3.3 国内外相关研究比较及本研究的创新性

既往有研究显示^[16]，CIN II/III 级患者中 HPV 高危型、低危型、混合感染的构成比分别为 25.00%、62.45%、12.55%，可知妊娠合并 CIN II/III 级患者中 HPV 高危型感染的构成比明显较高，而 HPV 低危型感染的构成比明显较低，混合感染的构成比与未妊娠的 CIN II/III 级患者相近。由此说明妊娠合并 CINII/III 级患者中 HPV 高危型感染的风险较高。国外报道发现^[17]，HPV 高危感染是母体不良妊娠结局发生的危险因素，与本研究报告相符，证实 HPV 高危感染的可增加此类患者的发生风险。国内外相关报道也证实母体年龄 > 35 岁、母体妊娠期糖尿病、母体妊娠期高血压等均可增加不良妊娠结局的发生率^[18-19]，与本研究相一致，分析其中原因为：年龄 > 35 岁意味着患者整体机能较差，抗 HPV 感染的能力较弱；妊娠期糖尿病和妊娠期高血压均可增加母体早产、胎膜早破、难产等不良妊娠结局的风险。本研究的创新之处在于对妊娠合并 CIN II/III 级患者 HPV 感染及分型检测进行针对性的分析，并探讨了不良妊娠结局的危险因素，为此类患者的临床干预提供了参考。

综上所述，本研究中受工作量、病例失访率高的影响，所选样本量稍少，可能会导致结果出现一定偏差，且在对其患者不良妊娠结局的危险因素分析时影响因素可能总结不够全面，患者信息统计不

准确，也可导致结果出现误差。而如何进行改进，避免上述误差，并针对研究结果对妊娠合并 CIN II/III 级患者实施规范化的、针对性的干预以改善妊娠结局应作为进一步的研究方向。

参 考 文 献

- [1] 朱雨,郭瑞霞,李留霞,等. 宫颈锥切术后病理由 CIN III 升级为宫颈癌的相关预测因素分析[J]. 现代妇产科进展, 2017, 26(1): 49-51.
- [2] 夏亚莉. 中晚期妊娠合并 CIN 者高危型 HPV 感染及与免疫细胞功能情况分析[J]. 中国计划生育学杂志, 2018, 26(2): 177-179.
- [3] 王彤,张为远,吴玉梅,等. 妊娠期 CIN 及早期宫颈癌的孕期观察和产后转归[C]//第十二次全国妇科肿瘤学术会议论文集. 成都:中华医学会四川省医学会, 2011: 100-101.
- [4] Valença JE, Gonçalves AK, Guerreiro da Silva ID, et al. High risk HPV E6/E7 oncoprotein expression in women with high grade squamous intraepithelial lesion [J]. Rev Bras Ginecol Obstet, 2016, 38(3): 154-9.
- [5] 何玥,吴玉梅,王彤,等. 妊娠合并子宫颈上皮内瘤变患者高危型 HPV 感染的临床研究[J]. 中华妇产科杂志, 2012, 47(8): 598-602.
- [6] 张敏,李彦霞,葛彦欣,等. 现代妇产科学[M]. 天津科学技术出版社, 2010: 189-193.
- [7] 廖燕,张淑珍,赵红艳,等. 妊娠晚期 HPV 感染孕产妇阴道炎发生率及妊娠结局的影响分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(23): 5460-5463.
- [8] Foster L, Robson SJ. Association between a national quality improvement program and excisional treatment of cervical dysplasia in Australia [J]. J Obstet Gynaecol Res, 2018, 44(11): 2085-2090.
- [9] 廖琪. 妊娠期孕妇 HPV 病毒感染的分型及母婴妊娠结局的影响 [J]. 中国性科学, 2017, 26(6): 127-129.
- [10] 宋学红. 妊娠妇女合并 CIN2、3 的临床决策——2006 ASCCP 循证医学指南相关内容解读 [C]. 2010 中国-FIGO 妇科肿瘤学术会议, 2010.
- [11] 王晶,赖薇. 200 例孕妇的孕期性观念及性生活现状调查 [J]. 预防医学情报杂志, 2017, 33(2): 195-197.
- [12] 李东燕,郝敏. 阴道微生态平衡与高危型 HPV 感染分析 [J]. 中国微生态学杂志, 2016, 28(5): 594-597.
- [13] Polman NJ, Uijterwaal MH, Witte BI, et al. Good performance of p16/ki-67 dual-stained cytology for surveillance of women treated for high-grade CIN [J]. Int J Cancer, 2017, 140(2): 423-430.
- [14] 张冠群,张森,周秀春,等. 新会区妊娠期妇女高危型人乳头瘤病毒感染流行病学现状及自然转归研究 [J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(13): 155-158.
- [15] 张玉萍,董燕,赵艳,等. 妊娠期人乳头状瘤病毒感染状况分析 [J]. 中国药物与临床, 2016, 16(7): 1045-1047.
- [16] 陈煜岳,陈静,杨岚,等. 宫颈上皮内瘤变相关影响因素病例对照研究 [J]. 中华肿瘤防治杂志, 2016, 23(3): 186-189.
- [17] Frega A, Verrone A, Manzara F, et al. Expression of E6/E7 HPV-DNA, HPV-mRNA and colposcopic features in management of CIN2/3 during pregnancy [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2016, 20(20): 4236-4242.
- [18] 张伟,刘文静,陈琳琳. 妊娠期宫颈上皮内瘤变与高危型人乳头瘤病毒感染的相关性研究 [J]. 中国肿瘤临床与康复, 2017, 24(2): 178-181.
- [19] Deshmukh U, Oliveira CR, Griggs S, et al. Impact of a clinical interventions bundle on uptake of HPV vaccine at an OB/GYN clinic [J]. Vaccine, 2018, 36(25): 3599-3605.

膦甲酸钠联合重组人干扰素用于高级别宫颈上皮内瘤变伴高危型 HPV 感染患者宫颈环形电切术后临床研究

弋文娟 蒋洪昆 陈煜岳[△] 杨岚 张柳红 陈静 兰丽芳
柳州市人民医院妇科,广西柳州 545006

【摘要】 **目的** 观察膦甲酸钠联合重组人干扰素用于高级别宫颈上皮内瘤变(CIN)伴高危型 HPV (HR-HPV)感染患者宫颈环形电切术(LEEP)后的临床疗效及安全性。**方法** 选取2015年9月至2016年9月柳州市人民医院收治的138例高级别CIN伴HR-HPV感染LEEP术后患者作为研究对象。将138例高级别CIN伴HR-HPV感染的患者随机为对照组和试验组,每组各69例。对照组予以重组人干扰素 α -2b凝胶,1g/次,qod,共用10次;试验组在对照组的基础上予以静滴膦甲酸钠,3g/次,qd。两组患者均治疗10d。对比两组患者的临床疗效、白介素-2(IL-2)、白介素-4(IL-4)、白介素-10(IL-10)、白介素-12(IL-12)、HR-HPV转阴率及病毒载量、高级别CIN复发情况及药物不良反应的发生情况。**结果** 治疗后,试验组和对照组的总有效率分别为92.75%(64/69)和75.36%(52/69),HR-HPV转阴率分别为89.86%(62/69)和76.81%(53/69),差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。治疗后,试验组和对照组的L-2分别为 (45.19 ± 4.01) 和 (37.88 ± 3.72) ng · L⁻¹,IL-4分别为 (26.41 ± 7.25) 和 (37.45 ± 10.33) ng · L⁻¹,IL-10分别为 (9.75 ± 1.38) 和 (11.25 ± 2.31) ng · L⁻¹,IL-12分别为 (3.68 ± 0.65) 和 (3.19 ± 0.74) ng · L⁻¹,HR-HPV未转阴病毒载量分别为 (12.39 ± 4.57) 和 (31.27 ± 3.01) RLU/CO,差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。治疗后,试验组与对照组高级别CIN复发率分别为1.45%(1/69)和10.14%(7/69),对照组发生复发风险显著高于试验组(HR=7.356,95%CI[1.839,29.430], $P=0.028$),差异具有统计学意义($P < 0.05$)。试验组的药物不良反应主要有局部瘙痒、局部刺痛,对照组的药物不良反应主要有局部瘙痒,试验组和对照组总药物不良反应发生率分别为8.70%和5.80%,差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 膦甲酸钠联合重组人干扰素对于LEEP后伴HR-HPV感染的高级别CIN患者的疗效确切,可有效改善炎症水平及复发率,且不增加药物不良反应的发生率。

【关键词】 膦甲酸钠;重组人干扰素;宫颈上皮内瘤变;高危型HPV;安全性

The clinical study of foscarnet sodium joint with recombinant human interferon for patients with high-grade cervical intraepithelial neoplasia and high-risk HPV infection after receiving LEEP YI Wenjuan, JIANG Hongkun, CHEN Yujie[△], YANG Lan, ZHANG Liuhong, CHEN Jing, LAN Lifang. Department of Gynecology, Liuzhou People's Hospital, Liuzhou 545006, Guangxi, China

【Abstract】 Objective To observe the efficacy and safty of foscarnet sodium combined with recombinant human interferon in the treatment of patients with high-grade intraepithelial neoplasitis (CIN) and high-risk HPV (HR-HPV) infection after receiving loop electrosurgical excision procedure (LEEP). **Methods** 138 patients with high-grade CIN and HR-HPV infection after LEEP were divided into the control group and the treatment group by random number table method, each of 69 cases. The control group was given recombinant human interferon α -2b gel, 1g/time, qod, 10 times. On the basis of the control group, the treatment group was treated with intravenous drip of sodium phosphonate, ivgtt, 3g/time, qd, 10 days. The therapeutic efficacy, interleukin-2 (IL-2), IL-4, IL-10, IL-12, negative conversion ratio and viral load of HR-HPV, high-grade CIN recurrence and adverse reactions during follow-up were compared. **Results** In treatment group and control group, the total effective rate was 92.75% (64/69) and 75.36% (52/69), and the negative conversion ratio of HR-HPV was 89.86% (62/69) and 76.81% (53/69), all with statistically significant differences ($P < 0.05$). After treatment, IL-2, IL-4, IL-10 and IL-12 in the treatment group and control group was [(45.19 ± 4.01) vs. (37.88 ± 3.72)] ng · L⁻¹, [(26.41 ± 7.25) vs. (37.45 ± 10.33)] ng · L⁻¹, [(9.75 ± 1.38) vs. (11.25 ± 2.31)] ng · L⁻¹ and [$(3.68$

± 0.65) vs. (3.19 ± 0.74)] $\text{ng} \cdot \text{L}^{-1}$, and the viral load of HR-HPV patients who were not negative was (12.39 ± 4.57) and (31.27 ± 3.01) RLU/CO respectively, all with statistically significant differences (all $P < 0.05$). The recurrence rate of high-grade CIN in the treatment group and control group was 1.45% (1/69) and 10.14% (7/69) respectively (HR = 7.356, 95% CI [1.839, 29.430], $P = 0.028$), with statistically significant difference ($P < 0.05$). The main adverse drug reactions in the treatment group were local itching and local tingling, and that in the control group was local itching. The total incidence of adverse drug reactions in the treatment group and control group was 8.70% and 5.80%, without statistically significant differences ($P > 0.05$). **Conclusions** Foscarnet sodium combined with recombinant human interferon has a significant effect on patients with high-grade CIN and HR-HPV infection after LEEP surgery, which can effectively improve the level of inflammation and recurrence rate, without increasing the incidence of adverse drug reactions.

【Key words】 Foscarnet sodium; Recombinant human interferon; Cervical intraepithelial neoplasia (CIN); High-risk HPV (HR-HPV); Safty

【中图分类号】 R759

【文献标识码】 A

宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasias, CIN)属于宫颈癌前病变,而高危型人乳头瘤病毒(high-risk human papillomavirus, HR-HPV)与CIN的发生及发展具有显著联系^[1],研究显示HR-HPV感染2年后均会出现CIN病变,且最终发展为宫颈癌的比例也高达50%^[2]。目前对于高级别CIN(Ⅱ~Ⅲ)度且合并HR-HPV感染的患者首选治疗方案为宫颈环形电切术(loop electro-surgical excision procedure, LEEP)^[3],其可有效切除癌前病变组织,但对于HR-HPV的感染无显著作用,这可能导致患者术后发生残留与复发,影响患者远期预后。重组人干扰素是临床常用的LEEP术后抗HR-HPV药物^[4],可一定程度清除HR-HPV,但单药使用的清除效果不够理想,膦甲酸钠^[5]作为新型广谱抗病毒药物,已被用于抗HPV治疗,然而其与重组人干扰素对于CIN伴HR-HPV感染的LEEP术后的效果尚不明确,本研究主要观察联合治疗的疗效。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2015年9月至2016年9月柳州市人民医院诊治的138例高级别CIN伴HR-HPV感染LEEP术后患者作为研究对象。使用随机数表法将患者分为对照组及试验组,两组均为69例。纳入标准:①CIN诊断标准符合《宫颈癌及癌前病变规范化诊疗指南》^[6]且术后病理证实为CINⅡ~Ⅲ度,HR-HPV阳性;②LEEP手术指征明确,手术过程顺利;③无明显术中及术后并发症发生;④LEEP手术相关资料完整且年龄 > 18 岁。排除标准:①既往存在宫颈疾病或HPV治疗史,合并影响免疫功能或使用影响免疫功能药物;②妊娠、哺乳;③对本研究使用药物过敏。方案经柳州市人民医院伦理委员会批准。受试者均签署知情同意书。

1.2 药品、试剂与仪器

膦甲酸钠,规格:250mL/30g,生产批号:151012116,江苏正大天晴药业股份有限公司;重组人干扰素 α -2b凝胶,规格:5g/支,生产批号:20150907A,兆科药业(合肥)有限公司。IL-2、IL-4、IL-10、IL-12的ELISA试剂盒,北京中杉金桥生物科技有限公司生产。人乳头瘤病毒分型基因芯片,深圳亚能生物技术有限公司生产。

酶标仪,型号:SAF-680T,上海巴玖实业有限公司。

1.3 治疗方法

对照组患者于LEEP术后予以重组人干扰素 α -2b凝胶,用法:睡前置阴道后穹隆宫颈处,1g/次, qod,共用10次,经期停

药。试验组在对照组的基础上予以静滴膦甲酸钠,用法:LEEP术后立即静滴膦甲酸钠,3g/次, qd, 10d,鼓励多喝水(补液量 $> 50\text{mL}$)并监测肾功,治疗期间均避免性生活。两组患者均治疗10d。

1.4 观察指标与疗效判定

于患者治疗前后搜集患者宫颈灌洗液,收集前使用无菌生理盐水冲洗宫颈口及宫颈表面,于后穹窿吸出灌洗液4mL,装于无菌EP管中,3000r/min离心5min,取上清液后于 -80°C 保存,使用酶联免疫吸附法测定其中炎症因子水平,并使用人乳头瘤病毒分型基因芯片对高危HPV检测,样本RLU/CO ≥ 1.0 即为HPV阳性^[7],使用第二代杂交捕获法检测HR-HPV病毒载量,具体检测送至上海丹利生物科技有限公司。

于治疗结束后3个月、6个月进行疗效评价,疗效判定按文献《妇科疾病诊断与疗效标准》^[8]的方法进行评价,分为治愈、好转、无效。治愈:6个月内临床症状与病变均消失,高危型HPV及液基薄层细胞学(Thinprep cytology test, TCT)均为阴性;好转:6个月内临床症状与病变减轻,HPV阴性或TCT级别下降;无效:6个月内临床症状与病变无变化或加重,TCT级别升高,HPV仍为阳性。总有效率 = 治愈 + 好转。

治疗结束后每3月于门诊对患者进行随访,内容包括:常规妇科检查,不良反应发生情况,宫颈灌洗液基薄层细胞学检查(Liquid-based cytology, LBC),若发现肉眼可见病变或LBC结果阳性,进一步使用阴道镜下宫颈活检或宫颈搔刮术进行病理检测,复发定义为治疗结束半年后发生的细胞学异常且经组织学证实^[9],预计随访时间2年,随访截止日期2018年10月1日。

1.5 统计学处理

采用SPSS 22.0软件对相关数据进行统计分析。计数资料用频数(百分数)[$n(\%)$]表示,使用 χ^2 检验进行比较;计量资料首先进行正态分布检验,不服从正态分布的计量资料采用中位数(取值范围)的形式表示,Kruskal-Wallis秩和检验比较组间差异,服从正态分布的计量资料用均数 \pm 标准差($Mean \pm SD$)表示,使用 t 检验比较;多组间比较采用方差分析,两组比较使用SNK- t 检验。使用Kaplan - Meier法绘制生存曲线,应用Log rank检验计算风险比(Hazard ratio, HR)。

2 结果

2.1 两组患者基线资料比较

两组患者的基线资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$),

组间具有可比性。具体结果详见表1。

表1 两组患者的一般资料比较[Mean ± SD/n(%)]

项目	试验组 (n=69)	对照组 (n=69)	χ ² /t 值	P 值
年龄(year)	26.19 ± 2.87	26.91 ± 2.34	1.615	0.109
体重(kg)	65.19 ± 5.33	63.81 ± 4.74	1.607	0.110
BMI(kg · m ⁻²)	20.74 ± 2.19	21.07 ± 2.33	0.857	0.393
心率(次 · min ⁻¹)	59.77 ± 5.01	61.33 ± 4.33	1.706	0.090
收缩压(mmHg)	117.42 ± 5.71	118.74 ± 6.31	1.269	0.207
舒张压(mmHg)	5.18 ± 2.19	65.33 ± 2.74	-0.683	0.496
LEEP 术前 CIN 级别				
II	30(43.48)	34(49.28)	0.466	0.495
III	39(56.52)	35(50.72)		
HPV 亚型				
16	22(31.88)	24(34.78)	1.477	0.966
18	22(31.88)	17(24.64)		
31	10(14.49)	11(15.94)		
52	8(11.59)	9(13.04)		
53	4(5.80)	3(4.35)		
58	3(4.35)	5(7.25)		

2.2 两组患者的临床疗效及 HR-HPV 转阴率评价

治疗后,试验组患者和对照组患者的治疗总有效率(治愈率+好转率)分别为 92.75% (64/69 例)和 75.36% (52/69 例),差异具有统计学意义(P < 0.05)。治疗后,试验组患者和对照组患者的 HR-HPV 转阴率分别为 89.86% (62/69 例)和 76.81% (53/69 例),差异具有统计学意义(P < 0.05)。具体结果详见表2。

表2 两组患者的临床疗效及 HR-HPV 转阴率比较 [n(%)]

项目	试验组 (n=69)	对照组 (n=69)	χ ² 值	P 值
治愈	34(49.28)	21(30.43)		
好转	30(43.78)	30(43.78)		
无效	5(7.25)	17(24.64)		
总有效率	64(92.75)	52(75.36)	7.787	0.005
HR-HPV 转阴率	62(89.86)	53(76.81)	4.226	0.040

2.3 两组患者宫颈灌洗液中炎症因子对比

治疗前与治疗后,两组患者宫颈灌洗液中 IL-2、IL-4、IL-10 和 IL-12 比较,差异均具有统计学意义(均 P < 0.05)。且试验组患者与对照组患者的上述指标比较,差异均具有统计学意义(均 P < 0.05)。具体结果详见表3。

2.4 两组 HPV 未转阴患者宫颈灌洗液中病毒载量对比

治疗前与治疗后,两组 HPV 未转阴患者宫颈灌洗液中病毒载量比较,差异均具有统计学意义(均 P < 0.05)。且试验组患者与对照组患者的上述指标比较,差异均具有统计学意义(均 P < 0.05)。具体结果详见表4。

2.5 两组患者治疗后复发情况

本研究随访期间共丢失患者 9 例,其中试验组 4 例,对照组

5 例,平均随访时间 16 个月。治疗后试验组患者与对照组患者复发率分别为 1.45% (1/69)和 10.14% (7/69),对照组患者发生复发风险显著高于试验组患者[HR = 7.356, 95% CI (1.839, 29.430), P = 0.028],差异具有统计学意义(P < 0.05)。

表3 两组患者宫颈灌洗液中炎症因子对比(Mean ± SD)

项目	对照组 (n=69)	试验组 (n=69)	t 值	P 值	
IL-2 (ng · L ⁻¹)	治疗前	33.85 ± 4.78	34.01 ± 6.78	0.160	0.441
	治疗后	37.88 ± 3.72	45.19 ± 4.01	11.100	<0.001
	t 值	4.764	13.220		
P 值	<0.001	<0.001			
IL-4 (ng · L ⁻¹)	治疗前	39.18 ± 7.11	40.11 ± 9.27	0.661	0.257
	治疗后	37.45 ± 10.33	26.41 ± 7.25	5.292	<0.001
	t 值	3.231	9.358		
P 值	0.003	<0.001			
IL-10 (ng · L ⁻¹)	治疗前	16.33 ± 2.87	16.91 ± 2.46	1.275	0.103
	治疗后	11.25 ± 2.31	9.75 ± 1.38	4.631	<0.001
	t 值	12.860	18.130		
P 值	<0.001	<0.001			
IL-12 (ng · L ⁻¹)	治疗前	2.75 ± 0.59	2.91 ± 0.47	1.362	0.071
	治疗后	3.19 ± 0.74	3.68 ± 0.65	4.132	<0.001
	t 值	4.166	7.291		
P 值	<0.001	<0.001			

表4 两组 HPV 未转阴患者宫颈灌洗液中病毒载量对比(Mean ± SD)

项目	对照组 (n=7)	试验组 (n=16)	t 值	P 值	
HR-HPV (RLU/CO)	治疗前	81.54 ± 9.31	79.33 ± 10.14	0.597	0.563
	治疗后	31.27 ± 3.01	12.39 ± 3.19	9.535	<0.001
t 值	44.307	59.171			
P 值	<0.001	<0.001			

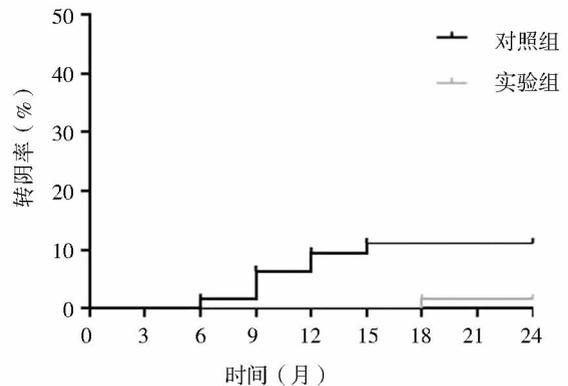


图1 两组患者治疗后复发情况

2.6 治疗安全性评价

试验组出现的药物不良反应有局部瘙痒 4 例,局部刺痛 2 例;对照组发生的药物不良反应有局部瘙痒 4 例,两组不良反应均程度较轻且均未影响治疗,试验组和对照组总药物不良反应

发生率为 8.70% (6/69) 和 5.80% (4/69), 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。

3 讨论

CIN 是发生宫颈癌的必然阶段, 而 HPV 感染是发生 CIN 进一步发展为宫颈癌的重要原因^[10]。研究^[11]证实, 在所有 HPV 亚型中, HR-HPV 与宫颈上皮病变程度及宫颈癌的发生相关程度最高。当前治疗共识为, 对于合并 HR-HPV 感染的高级别 CIN 患者应尽早进行病变切除, 其中 LEEP 是最常用的方案, 手术可有效切除病变组织从而避免宫颈癌的发生, 但对于 HR-HPV 的感染无明显作用, 因此其远期复发率不够理想^[12], 目前多采用重组人干扰素进行局部免疫治疗, 由于局部给药途径导致药物浓度分布不均及耐药性, 因此病毒清除效果不够理想, 膦甲酸钠作为新型用于抗 HPV 感染的药物, 静脉使用能更好的提高患者体内组织浓度, 然而其与重组人干扰素对于高级别 CIN 伴 HR-HPV 感染的 LEEP 术后的效果尚不明确。

本研究结果显示试验组治疗总有效率及 HR-HPV 转阴率显著高于对照组, 表明加用 30g, ivgtt, qd, 10d, 能有效提高重组人干扰素对于 LEEP 术后伴随 HR-HPV 感染的高级别 CIN 患者的治疗效果。LEEP 由于其具有微创、操作简单、并发症少的特点, 已成为高级别 CIN 临床治疗的首选方案^[13], 但由于切除的病变有限, 因此对于清除 HR-HPV 的感染效果有限, 甚至可能由于 LEEP 刀对组织的损伤作用而降低局部免疫力, 加重病毒的感染; 重组人干扰素作为广谱抗病毒药物, 可激活人体内多种抗病毒基因, 包括: 抗病毒蛋白寡腺苷合成酶、磷酸二酯酶等, 同时还可提升巨噬细胞吞噬功能, 进而达到增强免疫及抗病毒效果^[14], 此外其还具有抑制抑制宫颈上皮瘤变细胞增殖的作用。但临床研究表明单纯使用重组人干扰素治疗 HR-HPV 感染的效果并不显著, 其发生原因与 HR-HPV 自身蛋白及高级别 CIN 分级较高的宫颈细胞对于干扰素的抗性较高有关^[15]。

宫颈灌洗液中 IL-2、IL-4、IL-10、IL-12 已被证实与宫颈疾病炎症具有显著相关性^[16], 本研究结果表明, 两组治疗后 IL-4、IL-10 均显著下降, IL-2、IL-12 显著提高, 其中试验组 IL-4、IL-10 显著小于对照组, 而 IL-2、IL-12 显著高于对照组, 此外, 试验组 HPV 转阴率显著高于对照组, 未转阴患者病毒载量显著低于对照组, 表明加用膦甲酸钠能更好的控制 LEEP 术后伴 HR-HPV 感染的高级别 CIN 患者的宫颈炎症水平。近年来宫颈病变中“Th1/Th2 漂移”逐渐成为研究热点^[17], 研究显示, 肿瘤细胞的发生过程中可直接促进 Th1 向 Th2 转化, 而 Th2 可通过 IL-4、IL-10 的分泌而进一步抑制 Th1 细胞, 导致其分泌的 IL-2、IL-12 水平下降, 最终使原有 Th1/Th2 平衡遭到破坏, 免疫功能的失调诱发多种疾病的发生, 洪慧^[18]等研究也发现 HR-HPV 感染后宫颈组织中 IL-12 水平显著降低而 IL-4 显著升高。

本研究结果还显示, 试验组复发发生率及复发风险均显著低于对照组。LEEP 术后 HPV 持续感染是 CIN 复发及影响患者远期预后的重要因素, 此外研究^[19]显示 HP-HPV 持续感染率在所有 HPV 亚型中最高, 可达 82.4%, 因此抗病毒治疗对于 LEEP 术后伴 HR-HPV 感染的高级别 CIN 患者显得尤为重要。膦甲酸钠^[20]作为特异性病毒 DNA 聚合酶的抑制剂, 可与聚合酶中的焦磷酸结合, 进而通过阻止焦磷酸盐的分离而抑制病毒的复制, 同时由于其本身不涉及依赖胸腺嘧啶激酶的磷酸化或激活酶的激活, 因此对于无环鸟苷及碘苷等耐药病毒株也具有抑制

作用。膦甲酸钠的代谢主要通过肾脏, 其不良反应主要为肾功能损伤^[21], 由于本研究使用膦甲酸钠的同时鼓励患者大量饮水, 因此未出现严重肾功能损伤, 本研究结果显示, 两组不良反应发生率无明显差异, 这可能与样本量较小有关。

综上所述, 膦甲酸钠联合重组人干扰素对于 LEEP 术后伴 HR-HPV 感染的高级别 CIN 患者效果显著, 可有效降低炎症水平及复发率。

参 考 文 献

- [1] Mittal S, Basu P, Muwonge R, et al. Risk of high-grade precancerous lesions and invasive cancers in high-risk HPV-positive women with normal cervix or CIN 1 at baseline-A population-based cohort study [J]. *Int J Cancer*, 2017, 140(8): 1850-1859.
- [2] 张倩, 胡尚英, 冯瑞梅, 等. 高危型人乳头瘤病毒感染变化与宫颈癌及癌前病变发病风险的 15 年前前瞻性随访研究 [J]. *中华肿瘤杂志*, 2016, 38(10): 792-797.
- [3] D'Alessandro P, Arduino B, Borgo M, et al. Loop electrosurgical excision procedure versus cryotherapy in the treatment of cervical intraepithelial neoplasia: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials [J]. *Gynecol Minim Invasive Ther*, 2018, 7(4): 145-151.
- [4] Habiger C, Jäger G, Walter M, et al. Interferon kappa inhibits human papillomavirus 31 transcription by inducing Sp100 proteins [J]. *J Virol*, 2016, 90(2): 694-704.
- [5] Qu Y, Pu X, Kang X, et al. A comparison study on the clinical effects of foscarnet sodium injection and interferon on human immunodeficiency virus-infected patients complicated with herpes zoster [J]. *Pak J Med Sci*, 2015, 31(2): 309-313.
- [6] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 宫颈癌及癌前病变规范化诊疗指南(试行) [J]. *慢性病学杂志*, 2013, 5(8): 37-46.
- [7] 高危型 HPV 阴性子宫颈癌患者的临床病理特点 [J]. *中华妇产科杂志*, 2016, 51(9): 683-687.
- [8] 吕佩瑾, 鲁永鲜. 妇科疾病诊断与疗效标准 [M]. 上海: 上海浦江教育出版社有限公司, 2006: 124-126.
- [9] 刘燕, 蒋润, 任睿, 等. 妊娠期妇女应用液基细胞学对宫颈病变筛查的临床分析 [J]. *中国妇幼保健*, 2014, 29(11): 1665-1667.
- [10] Mazarico E, Gómez-Roig MD, Guirado L, et al. Relationship between smoking, HPV infection, and risk of Cervical cancer [J]. *Eur J Gynaecol Oncol*, 2015, 36(6): 677-680.
- [11] Kelly H, Ngou J, Sawadogo B, et al. P3. 223 HPV Genotype distribution in HIV-Positive African women and associations with high grade histological lesions by CD4 + count [J]. *Sex Transm Infect*, 2013, 89 (Suppl 1): A218-A218.
- [12] Kelly H, Ngou J, Sawadogo B. Early human papillomavirus testing predicts residual/recurrent disease after LEEP risk factors for predicting residual disease in high-grade squamous cervical intraepithelial neoplasia following LEEP conization [J]. *Journal of Sichuan University*, 2015, 46(2): 321-325.
- [13] Frega A, Santomauro M, Sesti F, et al. Preterm birth after loop electrosurgical excision procedure (LEEP): How cone features and microbiota could influence the pregnancy outcome [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(20): 7039-7044.
- [14] 胡莉琴, 赖晓莉, 李梅, 等. 重组人干扰素 α -2b 凝胶对慢性宫颈炎

合并 HPV 感染患者炎症因子及免疫功能的影响[J]. 中国地方病防治杂志, 2016, (9):1068-1068.

[15] Paolo C, Eugenio V, Rayan M, et al. Awareness and knowledge of human papillomavirus-related diseases are still dramatically insufficient in the era of high-coverage vaccination programs [J]. *World J Urol*, 2015, 33(6):873-880.

[16] Flor G P, Vicente MM, Asencio MO, et al. The relationship between the antitumor effect of the IL-12 gene therapy and the expression of Th1 cytokines in an HPV16-Positive murine tumor model [J]. *Mediators Inflamm*, 2015, 2014(5):510846.

[17] Buonaguro FM, Tornesello ML, Buonaguro L. Virus-like particle vaccines and adjuvants: The HPV paradigm [J]. *Expert Rev Vaccines*, 2016, 8(10):1379-1398.

[18] 洪慧, 王鹤. HPV16、58 型感染导致宫颈微环境中免疫因子变化

及宫颈细胞中病毒整合的初步研究[J]. 中国免疫学杂志, 2014, (10):1378-1382.

[19] Gosvig C, Huusom L, Deltour I, et al. Role of human papillomavirus testing and cytology in follow-up after conization [J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2015, 94(4):405-411.

[20] Uwai Y, Kawasaki T, Nabekura T. Foscarnet, an inhibitor of the sodium-phosphate cotransporter NaPi-IIa, inhibits phosphorylation of glycogen synthase kinase-3 β by lithium in the rat kidney cortex [J]. *Drug Metabolism & Pharmacokinetics*, 2016, 31(3):256-259.

[21] Marzal-Alfaro MB, Manrique-Rodríguez S, Alcaraz RA, et al. Systemic cytomegalovirus infection: Changes in serum calcium and magnesium levels with foscarnet treatment [J]. *An Pediatr (Barc)*, 2015, 82(1):170-174.

(收稿日期:2019-08-15)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2019.12.034

· 皮肤性病学 ·

CO₂ 激光联合 5-ALA 光动力治疗尖锐湿疣及对 Th1/Th2 细胞因子水平的影响

张丽¹ 张安方¹ 吴爱萍¹ 李强^{2Δ} 魏姝玥³

1 兰州市第一人民医院皮肤科, 兰州 730050

2 空军特色医学中心皮肤科, 北京 100142

3 东营市人民医院皮肤性病科, 山东 东营 257091

【摘要】 **目的** 采用 CO₂ 激光与氨基乙酸乙酯光动力疗法 (ALA-PDT) 联合治疗尖锐湿疣 (CA), 了解其疗效、复发情况、不良反应等, 比较外周血中 Th1/Th2 细胞因子水平。**方法** 选取 2017 年 12 月至 2019 年 6 月兰州市第一人民医院皮肤性病门诊诊治的 216 例尖锐湿疣患者作为研究对象。将这 216 例患者随机分为联合治疗组和激光治疗组, 每组各 108 例。联合治疗组患者应用 CO₂ 激光联合 5-ALA 光动力治疗, 激光组患者仅使用 CO₂ 激光治疗。比较两组患者的总有效率、复发率和不良反应发生率, 并在治疗后 6 个月测定外周血细胞因子 Th1/Th2。**结果** 两组患者的年龄和性别差异无统计学意义。联合治疗组患者与激光组患者相比, 联合治疗组患者的痊愈率、显效率、有效率、总有效率均高于激光组患者, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 联合治疗组患者的复发率明显低于激光组患者, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 联合治疗组患者的不良反应发生率与激光组患者比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 联合治疗组患者 IL-2 和 IFN- γ 水平显著高于激光组患者, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 而联合治疗组患者 IL-4、10 水平明显低于激光组患者, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** CO₂ 激光联合 5-ALA 光动力疗法治疗尖锐湿疣不增加不良反应发生率, 是安全有效的, 值得临床推广。

【关键词】 尖锐湿疣; Th1/Th2; CO₂ 激光治疗; 光动力疗法

CO₂ laser combined with 5-ALA photodynamic therapy for condyloma acuminatum and its effect on Th1/Th2 cytokine levels ZHANG Li¹, ZHANG Anfang¹, WU Aiping¹, LI Qiang^{2Δ}, WEI Shuyue³. 1. Department of Dermatology, Lanzhou First People's Hospital, Lanzhou 730050, Gansu, China; 2. Department of Dermatology, Air Force Characteristic Medical Center, Beijing 100142, China; 3. Department of Dermatology and Venereal Diseases, Dongying People's Hospital, Dongying 257091, Shandong, China

【Abstract】 Objective To study the combination of CO₂ laser and photodynamic therapy (ALA-PDT) in the treatment of condyloma acuminatum (CA) its efficacy, recurrence and adverse reactions and to compare the

Δ【通讯作者】李强, E-mail: 16585260@qq.com

level of Th1/Th2 cytokines in peripheral blood. **Methods** Total of 216 patients with condyloma acuminatum treated in the dermatology and venereal disease clinic of Lanzhou First People's Hospital from December 2017 to June 2019 were selected as the research subjects. These 216 patients were randomly divided into a combination treatment group and a laser treatment group, with 108 cases in each group. Patients in the combined treatment group were treated with CO₂ laser combined with 5-ALA photodynamic therapy. Patients in the laser group were treated with CO₂ laser only. The total effective rate, relapse rate and incidence of adverse reactions were compared between the two groups of patients, and the peripheral blood cytokines Th1/Th2 were measured 6 months after treatment. **Results** There was no significant difference in age and gender between the two groups. Compared with the patients in the laser group, the patients in the combination treatment group had higher recovery rates, marked efficiency, effective rates, and total effective rates than the patients in the laser group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The recurrence rate was significantly lower than that in the laser group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions in the combined treatment group was not statistically significant compared with the laser group ($P > 0.05$). The levels of IL-2 and IFN- γ in patients were significantly higher than those in the laser group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The levels of IL-4 and IL-10 in the combined treatment group were significantly lower than those in the laser group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusions** CO₂ laser combined with 5-ALA photodynamic therapy is safe and effective for the treatment of CA, which does not increase the incidence of adverse reactions and worthy of clinical promotion.

【Key words】 Condyloma acuminatum (CA); Th1/Th2; CO₂ laser treatment; Photodynamic therapy

【中图分类号】 R759 **【文献标识码】** A

尖锐湿疣(CA)是由人类乳头瘤病毒(HPV)感染皮肤或黏膜而导致的一种顽固的性传播疾病^[1],可在性交的过程中被传播,也可通过其他特殊方式被感染。皮损多见于外生殖器、会阴处、肛门周围、包皮系带等常见部位,少数可发生在口腔、乳头等不常见部位。基本病变为红、灰白色或浅棕色^[2],通常是软增生,表面有一些角质化^[3]。CA复发率高、传染性强、危害性极大,容易导致患者抑郁、自卑,一定程度上影响正常夫妻生活,降低患者身心健康水平。

目前,治疗方法多集中在电灼术、化学灼烧、冷冻疗法或免疫介质破坏病变组织^[4]。光动力治疗是一种治疗新技术,具有的显著优势是选择性杀伤靶细胞,对潜在和亚临床皮肤病变有靶向杀伤作用,对周围正常组织无明显的伤害,具有效率高、伤害低和高度满意高等特点^[5]。本研究通过研究CO₂激光联合5-ALA光动力治疗,观察治疗后起效情况,复诊期间是否出现皮损复发,以及治疗区域是否有红斑、瘙痒、化脓等不适反应发生,比较两组病人血清Th1/Th2细胞因子的含量。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2017年12月至2019年6月兰州市第一人民医院皮肤科门诊就诊的216例尖锐湿疣患者作为研究对象。将这216例患者随机分为联合治疗组和激光治疗组,每组各108例。纳入标准:①2017年版《尖锐湿疣治疗专家共识》^[6]对CA的诊断标准;②充分理解并签署治疗知情同意书;③1个月内未接受其他治疗的;④治疗后可随访者;⑤病人资料完善。排除标准^[7]:①同时患有梅毒、生殖器疱疹等其他性传播疾病;②在2周时间内接受其他治疗;③合并重大心、脑、肾疾病、内分泌疾病或其他不适宜手术患者;④在孕期或者哺乳期。根据上述标准最终纳入216例尖锐湿疣患者。

1.2 治疗方法

激光组:仅CO₂激光烧灼治疗,在病变部位常规碘伏清洁消

毒和局部利多卡因注射浸润麻醉后,采用CO₂激光烧灼治疗,直至损害基底部位2mm左右后即可停止治疗。联合治疗组:在激光组的基础上使用光动力治疗:先将光敏剂均匀涂抹于患处,封包3h后,采用LED光动力治疗仪进行治疗(能量密度80 J/cm²~100J/cm²,治疗时间15 min~20min)。7d~10d治疗1次,共3次^[7-8]。治疗结束后嘱患者如皮损复发需要立即复诊,如无复发则治疗6个月时再次行门诊复诊。

1.3 观察指标

1.3.1 疗效标准 ①疣体完全消失,未复发为痊愈;②疣体完全消失,复发但复发面积小于1/4为显效;③疣体基本消失,复发面积为原皮损面积的1/4~1/2为有效;④疣体复发,且面积>1/2为无效。前3者相加为总有效率^[9]。

1.3.2 复发率以及不良反应 复发表现为:随访期间无不洁性生活,但皮损处可见新生疣体,特殊检查醋酸白试验(+);治疗后不良反应表现为:包括皮肤糜烂、严重瘙痒、治疗创面感染、化脓等不适症状。

1.3.3 外周血Th1/Th2细胞因子的测定 治疗6个月后收集外周静脉血6ml,离心机速度为2500 r/min,离心10 min,分离的血清在冰箱中储存在-70℃。采用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定IL-2、IFN- γ 、IL-4和IL-10的水平。

1.4 统计学处理

采用SPSS20.0软件对相关数据进行统计分析。计量资料采用t检验,以均数标准差($Mean \pm SD$)表示符合正态分布的测量数据;计数资料采用 χ^2 检验,以频数(百分数)[$n(\%)$]表示;采用方差分析检验方差的均匀性;检验水准为 $\alpha = 0.05$; $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料比较

样本总数为216例(112例男性,104例女性),随机分为联

合治疗组和激光治疗组,每组各 108 例。比较两组患者的年龄和性别,其差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。具体结果详见表 1。

2.2 两组患者临床疗效对比

比较两组患者痊愈、显效、有效等指标,联合治疗组患者明显高于激光组患者,差异具有统计学意义($P < 0.05$);就无效率而言,激光组患者无效率为 8.33%,联合治疗组患者为 2.78%,前者高于后者,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见表 2。

表 2 治疗后两组整体临床疗效对比 [$n(\%)$]

组别	例数	痊愈	显效	有效	无效	总有效率
联合治疗组	108	78 (72.22)	21 (19.44)	6 (5.55)	3 (2.78)	105 (97.22)
激光组	108	41 (37.96)	34 (31.48)	24 (22.22)	9 (8.33)	99 (91.67)
χ^2 值		10.21	9.27	9.49	2.41	2.41
P 值		0.001	0.021	0.029	0.040	0.040

2.3 两组患者疣体复发率和不良反应率

治疗 6 个月后,联合治疗组患者皮肤病变复发率(2.78%)明显低于激光治疗组患者(23.15%),差异具有统计学意义($P < 0.05$)。术后不良反应发生率,联合治疗组患者为 13.89%,激光组患者为 12.96%,前者高于后者,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。具体结果详见表 3。

2.4 两组患者血清 Th1/Th2 细胞因子含量变化比较

两组患者治疗后 6 个月后就细胞因子检测结果而言,联合治疗组患者的 IL-2 和 IFN- γ 水平明显高于激光组患者,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。联合治疗组患者的 IL-4 和 IL-10 水平明显低于激光组患者,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。具

表 1 两组患者一般资料比较 [$Mean \pm SD/n(\%)$]

项目	联合治疗组 ($n=108$)	激光组 ($n=108$)	t/χ^2 值	P 值
年龄	35.23 \pm 7.30	34.74 \pm 8.13	-0.723	0.470
性别				
男	57 (52.78)	55 (50.93)	0.457	0.651
女	51 (48.22)	53 (49.07)		

体结果详见表 4。

表 3 治疗后疣体复发率和治疗后不良反应率比较 [$n(\%)$]

组别	例数	复发率	不良反应率
联合治疗组	108	3 (2.78) ^a	15 (13.89) ^b
激光组	108	25 (23.15)	14 (12.96)
χ^2 值		9.460	2.063
P 值		0.024	0.158

注:标有“a”项表示,联合治疗组与激光组比较, $P < 0.05$;标有“b”项表示,联合治疗组与激光组比较, $P > 0.05$

表 4 两组患者治疗后细胞因子含量变化对比 (pg/mL, $Mean \pm SD$)

组别	例数	Th1 细胞因子		Th2 细胞因子	
		IL-2	IFN- γ	IL-4	IL-10
联合治疗组	108	89.21 \pm 3.91 ^a	2.01 \pm 0.72 ^a	50.49 \pm 8.15 ^a	29.57 \pm 5.12 ^a
激光组	108	65.30 \pm 4.31	1.59 \pm 0.14	53.28 \pm 6.37	33.55 \pm 2.19
t^2 值		2.120	1.942	1.736	1.685
P 值		0.015	0.026	0.032	0.044

注:标有“a”项表示,联合治疗组与激光组比较, $P < 0.05$

3 讨论

CA 的传统治疗效率低,复发率高,因此,如何控制 CA 复发成为临床医师研究的重点及难点。我们知道,一些异常增殖的组织,如 HPV 感染的生长活跃的组织,在外用光敏剂后使用一定波长的光照射皮损,可产生具有杀伤细胞作用的毒性物质,即单线态氧及其他自由基等,这些物质能快速杀灭靶细胞,因而达到快速治疗疾病的目的,这就是光动力治疗^[10]。与传统疗法相比,光动力疗法具有以下优点:①病灶周围正常组织未见明显损伤,选择性杀伤病变组织中的细胞,具有靶向性,安全性高、复发率极低^[11];②不易遗留疤痕,可维持机体器官形态和生理功能不受治疗影响,并且具有良好的美容功能;③能显示隐性的潜在的感染部位,具有精确定位诊治的功能;④可局部给

药,使用方法简单,易于操作^[12-13]。本研究将传统 CO₂ 激光治疗与光动力联合治疗 CA,疣体清除情况较好,治疗有效率明显上升,治疗后 6 个月复查疣体复发明显减少,这可能与光动力治疗高选择性有关。

研究发现,机体细胞免疫功能在极大程度上决定了疣体复发、HPV 清除、持续感染等病理状况,在尖锐湿疣初次发病、疣体生长、再次复发的过程之中起到至关重要的作用^[14]。T 淋巴细胞是人体免疫系统最重要的免疫活性细胞之一,其作用不仅可以直接参与介导人体细胞免疫功能,还在调节免疫应答过程,与巨噬细胞、NK 细胞等一起组成了机体免疫防御的主体。近年来辅助性 Th1/Th2 亚群失衡现象在尖锐湿疣患者血清学检查中逐渐被发现。CD4⁺ T 细胞有两个重要的亚型 Th1 和

Th2^[15]。前者分泌 IL-2、TFN- γ 等细胞因子,增强机体对微生物感染的免疫防御功能;后者分泌 IL-4、IL-5、IL-6、IL-10 等,含量升高表明机体处于持续感染或慢性感染状态^[16]。CA 复发的重要原因之一可能是辅助 T 细胞 Th1/Th2 亚群平衡打破^[17-18]。研究表明,联合治疗组的 Th1 细胞因子 IL-2 和 IFN- γ 水平高于激光治疗组,而激光治疗组的 Th2 细胞因子 IL-4 和 IL-10 水平高于联合治疗组,前者的 Th1/Th2 比值高于后组者。这可能与患者体内存在一定的免疫抑制有关,光动力治疗后患者皮损减少或消退,间接影响外周血 Th1/Th2 细胞因子水平。

综上所述,CO₂激光联合 5-ALA 光动力疗法治疗尖锐湿疣疗效显著,副作用并未明显增加,治疗安全有效,也有助于维持血清中 Th1/Th2 细胞因子的水平,值得临床进行推广。

参 考 文 献

[1] 方文字,吴昊,王茜,等.尖锐湿疣的治疗现状及进展[J].北京医学,2016,38(12):1315-1317.

[2] 刘莉,田梅梅,方丹灵,等.尖锐湿疣患者生活质量及其影响因素的研究进展[J].护士进修杂志,2018,33(20):1845-1849.

[3] 杨飞翔,江俊青,罗克错,等.鳞状上皮细胞癌抗原联合人乳头瘤病毒 DNA 检测对非典型鳞状上皮细胞的诊断意义[J].安徽医药,2019,23(7):1346-1350.

[4] 肖卫棉,周杰,廖志中.黄芪祛瘀汤对尖锐湿疣患者外周血 Treg/Th17 细胞免疫的影响[J].中国中西医结合皮肤性病杂志,2019,18(3):219-222.

[5] Sayanagi K, Hara C, Fukushima Y, et al. Time course of swept-source optical coherence tomography angiography findings after photodynamic therapy and aflibercept in eyes with age-related macular degeneration [J]. American Journal of Ophthalmology Case Reports, 2019, 15(6): 2451-2456.

[6] 陆小年,徐金华.尖锐湿疣治疗专家共识(2017)[J].临床皮肤科杂志,2018,47(2):125-127.

[7] 王焰,房慧,杨和荣,等.不同剂量 20% 盐酸氨基酮戊酸光动力治

疗外阴尖锐湿疣患者有效性和安全性比较[J].中国性科学,2019,28(6):142-144.

[8] 曾华东,杨忠萍.局部注射干扰素结合 CO₂激光治疗尖锐湿疣效果分析[J].皮肤病与性病,2019,41(3):366-367.

[9] 宣晓梅,靳慧,林琳,等.光动力治疗对尖锐湿疣患者外周血 CD4⁺CD25⁺CD127^{dim}调节性 T 细胞的影响[J].中国艾滋病性病,2019,25(5):492-495.

[10] 余兵,高君,肖文.5-氨基酮戊酸光动力疗法在皮肤性病科的应用进展[J].中国皮肤性病杂志,2016,30(10):1070-1072.

[11] 张鑫,郝玉琴.5-氨基酮戊酸光动力疗法在皮肤科治疗的研究进展[J].中华临床医师杂志(电子版),2016,10(20):3103-3106.

[12] 解方,赵华,李恒进.5-氨基酮戊酸光动力疗法的原理、应用及不良反应研究进展[J].中国药物应用与监测,2015,12(2):111-115.

[13] 赵卫红.5-氨基酮戊酸光动力疗法在非肿瘤性皮肤病中的应用进展[J].山东医药,2014,54(16):96-98.

[14] 潘慧仙,诸靖宇,李军华,等.5-氨基酮戊酸光动力疗法治疗高危型 HPV 感染尖锐湿疣的疗效及局部细胞免疫活性分析[J].中华男科学杂志,2019,25(1):50-54.

[15] 李静,柯锦,刘琴.益气利湿解毒法联合复方黄白颗粒治疗尖锐湿疣疗效及对 Th1/Th2 细胞因子水平的影响[J].现代中西医结合杂志,2019,28(9):955-958.

[16] 石庆,赵静,孙毅,等.重组人干扰素凝胶联合光动力治疗尖锐湿疣疗效及对血清 Th1/Th2 细胞因子水平影响研究[J].中国性科学,2017,26(12):57-59.

[17] 陈华,熊琦,陈永艳.尖锐湿疣患者外周血 Treg/Th17 细胞平衡及相关转录因子的表达[J].中国感染控制杂志,2017,16(12):1120-1125.

[18] Shi Y, Yang J, Yang W. Mechanistic investigation of immunosuppression in patients with condyloma acuminata. [J]. Molecular Medicine Reports, 2013, 8(2)480-486.

(收稿日期:2019-07-12)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2019.12.035

· 皮肤性病学 ·

分析生殖器疱疹应用泛昔洛韦联合胸腺肽治疗效果及对 T 淋巴细胞亚群和 sIL-2R 水平的影响

赵洁 刘雪山[△] 刘霞 马嘉敏

青海省人民医院皮肤科,西宁 810000

【摘要】 目的 探究泛昔洛韦联合胸腺肽对生殖器疱疹患者的 T 淋巴细胞亚群及 sIL-2R 水平的具体影响。**方法** 选取 2017 年 11 月至 2018 年 5 月青海省人民医院诊治的 124 例生殖器疱疹患者作为研究对象。采用随机分组法,分成两组。62 例患者仅予以泛昔洛韦治疗,为对照组;另外 62 例患者予以泛昔洛韦与胸腺肽联合治疗生殖器疱疹,为观察组。比较两组的临床疗效、T 淋巴细胞亚群改变、sIL-2R 水平改变、复发频次及不良反应。**结果** 治疗后,观察组的自觉症状消失时间、止疱时间、结痂时间、皮损愈合时间及痊

[△]【通讯作者】刘雪山,E-mail:uyex01@163.com

愈时间均明显短于对照组($P < 0.05$);观察组的 CD_{3+} 、 CD_{4+} 、 CD_{4+}/CD_{8+} 均明显高于对照组;观察组的 CD_{8+} 明显低于对照组($P < 0.05$);观察组的 sIL-2R 水平显著低于对照组($P < 0.05$);观察组的复发频次显著少于对照组($P < 0.05$)。观察组的不良反应发生率(3.23%)明显低于对照组(12.90%, $P < 0.05$)。结论 对生殖器疱疹患者予以泛昔洛韦、胸腺肽联合治疗,可显著改善患者的 T 淋巴细胞亚群、sIL-2R 水平,帮助患者快速消失临床症状,减少复发频次,临床应用安全性较高,值得生殖器疱疹临床治疗中大力推广。

【关键词】 泛昔洛韦;胸腺肽;生殖器疱疹;T 淋巴细胞亚群;sIL-2R

Effect of famciclovir combined with thymosin in the treatment of genital herpes and its effect on T Lymphocyte subsets and sIL-2R levels ZHAO Jie, LIU Xueshan[△], LIU Xia, MA Jiamin. Department of Dermatology, Qinghai People's Hospital, Xining 810000, Qinghai, China

【Abstract】 **Objective** To investigate the specific effects of famciclovir combined with thymosin on T lymphocyte subsets and sIL-2R levels in patients with genital herpes. **Methods** A total of 124 patients with genital herpes admitted to our hospital from November 2017 to May 2018 were randomly divided into two groups. 62 patients were treated with famciclovir alone, and the other 62 patients were treated with famciclovir and thymosin. The clinical efficacy, T lymphocyte subsets, sIL-2R levels and recurrence rates were compared between the two groups. **Results** After treatment, the disappearance time of subjective symptoms, blistering time, scarring time, skin healing time and healing time of the observation group were significantly shorter than those of the control group ($P < 0.05$). The CD_{3+} , CD_{4+} , CD_{4+}/CD_{8+} levels were significantly higher and the CD_{8+} level was significantly lower in the observation group than those in the control group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). The level of sIL-2R in the observation group was significantly lower than that of the control group ($P < 0.05$); the frequency of recurrence in the observation group was significantly less than that of the control group ($P < 0.05$). The incidence of adverse reaction in the observation group (3.23%) was significantly lower than that of the control group (12.90%) ($P < 0.05$). **Conclusions** The combined treatment of famciclovir and thymosin can significantly improve the level of T lymphocyte subsets and sIL-2R in patients with genital herpes, accelerate the disappearance of clinical symptoms and reduce recurrence rate. With high clinical safety, it is worthy of vigorous promotion in clinical.

【Key words】 Famciclovir; Thymosin; Genital herpes; T lymphocyte Subsets; sIL-2R

【中图分类号】 R759

【文献标识码】 A

生殖器疱疹主要指一种由单纯疱疹病毒导致的性传播疾病,包括初发生与复发性生殖器疱疹。单纯疱疹病毒主要寄生于人的体内,病损处的局部渗出液、水疱疱液、皮肤黏膜表面均可存在的病毒,主要经性行为进行传播^[1]。HSV-2 属于生殖器疱疹最为主要的一种病原体,经传染后可诱发初发生生殖器疱疹,临床表现以生殖器、肛门周围存在小水疱、腹股沟淋巴结存在重大或压痛感、发热、乏力等症状为主,病程 2 周~3 周^[2]。而复发生殖器疱疹临床表现以局部烧灼感、针刺感、外生殖器和肛门周围存在小水疱为主,病程 7 天~10 天^[3]。生殖器疱疹需要经细胞学检查、检测病毒抗原、病毒培养、核酸检测等方法进行确诊,再确定临床诊疗方法^[4]。本次研究,主要对生殖器疱疹患者分别行单纯泛昔洛韦治疗、泛昔洛韦与胸腺肽联合治疗,旨在探究泛昔洛韦联合胸腺肽治疗的临床效果,并探究该治疗方案对患者 T 淋巴细胞亚群及 sIL-2R 水平的具体影响。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2017 年 11 月至 2018 年 5 月青海省人民医院诊治的 124 例生殖器疱疹患者作为研究对象。采用随机分组法,分成两组。入选标准:①全部患者均经细胞学检查、检测病毒抗原、病毒培养等方法确诊为复发性生殖器疱疹。②血清学检查发现 HSV II-DNA、HSV III-IgM 呈阳性;③年龄范围 24 岁~40 岁;④沟通能力正常、意识清晰的患者;⑤存在不良性生活史、不良

性接触史的患者;⑥无长期应用免疫抑制剂、糖皮质激素治疗史的患者。⑦知晓本研究目的,并同意签订知情同意书的患者。排除标准:①初发生疱疹患者;②血清学检查发现 HSV II-DNA、HSV III-IgM 呈阴性;③妇女、哺乳期妇女;④严重肝肾功能不全者、患有全身性疾病患者、免疫功能低下者;⑤患有精神障碍、意识障碍的患者;⑥拒绝签订知情同意书的患者。本研究获青海省人民医院伦理委员会批准。

1.2 治疗方法

两组生殖器疱疹患者均口服泛昔洛韦片(厂家:丽珠集团丽珠制药厂批号:国药准字 H19991075 规格:0.25g),0.25g/次,2 次/d,持续服用 10d,之后逐渐改为 0.125g/次(厂家:丽珠集团丽珠制药厂批号:国药准字 H19991145 规格:0.125g),2 次/d,共持续治疗 3 个月。观察组在以上基础予以胸腺肽肠溶片(厂家:西安迪赛生物药业有限责任公司批号:国药准字 H19991178 规格:5mg×15s)治疗,口服 10mg/次,3 次/d,持续治疗 14d,持续治疗 4 个月。两组患者的治疗效果均采用盲态观察法,均接受随访 4 个月,观察患者的复发频率,督促患者在临床治疗期间、随访 0.5 年中戒烟、戒酒,禁食辛辣、生冷等刺激性食物,避免长期精神紧张、疲劳过度,保持生殖器卫生清洁,尽可能地减少性生活频次,性生活过程中戴避孕套,做好安全措施。

1.3 观察指标

观察比较两组生殖器疱疹患者的临床疗效、外周血 T 细胞亚群改变、sIL-2R 水平改变、复发频次及不良反应情况。①临床疗效主要从自觉症状消失时间、止疱时间、结痂时间、皮损愈合时间及痊愈时间 4 个指标进行评定。②外周血 T 细胞亚群检测:治疗前、治疗后 4 个月后分别收集两组患者的清晨空腹 6mL 外周静脉血,其中 3mL 抗凝对 T 淋巴细胞亚群进行检测;剩余 3mL 经分离处理后获取血清,保存至 -30℃,备检。应用间接免疫荧光法对 T 淋巴细胞亚群水平(CD3+、CD4+、CD8+),选择北京科瑞美科技有限公司提供的 T 细胞亚群检测试剂盒进行检测,同时计算 CD4+/CD8+。③sIL-2R 水平检测:治疗前、治疗后 4 个月后,选择 start-2000 酶标仪,选择深圳市博卡生物技术有限公司提供的 sIL-2R 定量试剂盒进行检测,严格按照试剂说明书操作,详细记录 sIL-2R 水平。

1.4 统计学处理

采用 SPSS21.0 软件对相关数据进行统计分析。计量资料采用 *t* 检验,以均数 ± 标准差 (*Mean* ± *SD*) 表示;计数资料采用 χ^2 检验,以频数(百分数) [*n*(%)] 表示; *P* < 0.05 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般情况比较

对照组(62例):男32例(51.61%)、女30例(48.39%);年龄范围40岁~24岁,年龄(26.13 ± 5.42)岁;病程范围2年~5个月,病程(1.08 ± 0.35)年。观察组:男33例(53.23%)、女29例(46.77%);年龄范围40岁~24岁,年龄(26.43 ± 5.41)岁;病程范围2年~5个月,病程(1.28 ± 0.45)年。组间基础性资料差异无统计学意义(*P* > 0.05),具有可比性。具体情况详见表1。

表1 两组患者一般资料 [*n*(%) / *Mean* ± *SD*]

组别	例数	性别		平均年龄(岁)	平均病程(年)
		男	女		
观察组	62	32(51.61)	30(48.39)	26.13 ± 5.42	1.08 ± 0.35
对照组	62	33(53.23)	29(46.77)	26.43 ± 5.41	1.18 ± 0.45
χ^2/t 值		0.052	0.052	0.308	1.381
<i>P</i> 值		0.818	0.818	0.758	0.169

2.2 两组患者临床疗效对比

观察组患者的自觉症状消失时间(3.21 ± 1.02)d、止疱时间(1.22 ± 0.89)d、结痂时间(2.14 ± 0.47)d、皮损愈合时间(4.21 ± 0.51)d及痊愈时间(4.11 ± 0.95)d均明显短于对照组

(4.48 ± 1.12)d、(1.82 ± 0.83)d、(2.86 ± 0.83)d、(5.23 ± 0.57)d、(4.62 ± 0.51)d,差异具有统计学意义(*P* < 0.05)。具体结果详见表2。

表2 两组患者临床疗效对比 (*d*, *Mean* ± *SD*)

组别	例数	自觉症状消失时间	止疱时间	结痂时间	皮损愈合时间	痊愈时间
观察组	62	3.21 ± 1.02	1.22 ± 0.36	2.14 ± 0.47	4.21 ± 0.51	4.11 ± 0.95
对照组	62	4.48 ± 1.12	1.82 ± 0.43	2.86 ± 0.83	5.23 ± 0.57	4.62 ± 0.51
<i>t</i> 值		6.601	8.424	5.943	10.500	3.724
<i>P</i> 值		0.000	0.001	0.000	0.000	0.000

2.3 两组患者外周血 T 细胞亚群对比

治疗后,观察组患者的 CD3+ (51.42 ± 5.46)%、CD4+ (32.15 ± 4.25)%、CD4+/CD8+ (1.67 ± 0.24)% 均明显高于对照组患者 (48.12 ± 4.82)%、(30.51 ± 3.41)%、(1.31 ±

0.22)% ;观察组患者的 CD8+ (21.52 ± 3.17)% 明显低于对照组患者,差异具有统计学意义(25.16 ± 2.75%, *P* < 0.05)。具体结果详见表3。

表3 两组患者外周血 T 细胞亚群对比 (% , *Mean* ± *SD*)

组别	例数	时间	CD3+	CD4+	CD8+	CD4+/CD8+
观察组	62	治疗前	38.42 ± 4.32	25.43 ± 2.51	28.31 ± 2.15	1.22 ± 0.12
		治疗后	51.42 ± 5.46	32.15 ± 4.25	21.52 ± 3.17	1.67 ± 0.24
对照组	62	治疗前	38.45 ± 4.52	25.46 ± 2.48	28.32 ± 2.22	1.22 ± 0.23
		治疗后*	48.12 ± 4.82	30.51 ± 3.41	25.16 ± 2.75	1.31 ± 0.22
<i>t</i> 值			3.567	2.369	6.829	8.706
<i>P</i> 值			0.000	0.019	0.000	0.000

2.4 两组患者 sIL-2R 水平对比

治疗前,两组患者的 sIL-2R 水平差异无统计学意义 ($P > 0.05$);治疗后,观察组患者的 sIL-2R 水平 (182.32 ± 98.42) u/mL 显著低于对照组患者,差异具有统计学意义 (223.41 ± 92.15 u/mL, $P < 0.05$)。具体结果详见表 4。

表 4 两组患者 sIL-2R 水平对比 (u/mL, Mean \pm SD)

组别	例数	治疗前	治疗后
观察组	62	257.41 \pm 132.45	182.32 \pm 98.42
对照组	62	256.45 \pm 132.52	223.41 \pm 92.15
<i>t</i> 值		0.040	2.399
<i>P</i> 值		0.967	0.017

2.5 两组患者治疗前后的复发频次对比

治疗前,两组患者的复发频次,差异无统计学意义 ($P > 0.05$);治疗后,观察组患者的复发频次 (1.28 ± 0.34) 次显著少于对照组患者 (2.53 ± 0.35) 次,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。具体结果详见表 5。

表 5 两组患者治疗前后的复发频次对比 (次, Mean \pm SD)

组别	例数	治疗前	治疗后
观察组	62	3.75 \pm 0.45	1.28 \pm 0.34
对照组	62	3.72 \pm 0.46	2.53 \pm 0.35
<i>t</i> 值		0.367	20.170
<i>P</i> 值		0.714	0.000

2.6 两组患者不良反应对比

观察组患者的不良反应发生率 (3.23%) 明显低于对照组患者,差异具有统计学意义 (12.90%, $P < 0.05$)。具体结果详见表 6。

表 6 两组患者不良反应对比 [*n*(%)]

组别	例数	头晕	乏力	肠胃不适	血压升高	发生率
观察组	62	1(1.61)	1(1.61)	0(0.00)	0(0.00)	3.23
对照组	62	2(3.23)	2(3.23)	2(3.23)	2(3.23)	12.90
χ^2 值		0.555	0.555	3.283	3.283	6.305
<i>P</i> 值		0.456	0.456	0.069	0.069	0.012

3 讨论

生殖器疱疹是当前临床上最为常见的一种性传播疾病,专指人单纯疱疹病毒-2(herpes simplex virus-2, HSV-2)感染所致,临床表现以生殖器炎性病变为主,具有多样性、反复性的特点,最终可诱发生殖器癌变,对人体健康威胁极大^[5]。HSV-2 经性接触后可造成机体感染,快速进入机体生长繁殖,经神经轴索和血行快速传播,造成皮肤表皮产生局灶性炎症与坏死症状,临床表现以生殖器水疱、皮肤表皮出现轻度糜烂等症状为主。HSV-2 病毒潜伏于患者的神经节内,需予以抗病毒治疗措施及时清除病毒,控制感染。若患者处于过度疲劳状态、机体免疫力低下时,可显著增加临床症状复发风险,甚至发生二次感染现象^[6]。病情复发后,患者需长期接受抗病毒治疗,致使病毒的耐药性逐渐提升,长期用药可诱发多种不良反应,逐渐提高治

疗难度,对患者的生活质量造成严重影响。

临床研究资料显示,生殖器疱疹患者的外周 T 淋巴细胞亚群比例失衡是造成生殖器疱疹反复发作的重要原因之一,即 CD3 + 细胞、CD4 + 细胞减少,CD4 + 细胞明显增多,CD4 + /CD8 + 比值明显下降,可增加生殖器疱疹复发的风险^[7]。此外,sIL-2R 属于活化淋巴细胞膜 IL-2 受体 α 链成份,需要由细胞膜释放至循环、培养制成^[8]。sIL-2R 不必借助辅助因子便可与膜白介素 2 受体竞争结合成 IL-2,还可中和 IL-2 受体,从而削弱患者的自分泌效应,可充分发挥其封闭因子的作用,促使活化细胞快速恢复至休止期的细胞作用,不利于膜白介素 2 受体的正常表达。也有学者表示,sIL-2R 明显增高,表示抑制性 T 细胞明显升高,可抑制细胞免疫。临床上以泛昔洛韦、胸腺肽为主要治疗药物,均可有效改善患者的临床症状和平衡外周 T 淋巴细胞亚群比例,降低 sIL-2R 水平和复发频次。本研究表明,对照组仅予以泛昔洛韦治疗,观察组予以泛昔洛韦联合胸腺肽治疗,发现观察组治疗后的自觉症状消失时间、止疱时间、结痂时间、皮损愈合时间及痊愈时间均明显短于对照组;观察组的 CD3 + 、CD4 + 、CD4 + /CD8 + 均明显高于对照组;观察组的 CD8 + 明显低于对照组;观察组的 sIL-2R 水平显著低于对照组;观察组的复发频次显著少于对照组。观察组的不良反应发生率 (3.23%) 明显低于对照组 (12.90%)。提示泛昔洛韦联合胸腺肽可显著增强临床治疗效果,可明显缩短患者的自觉症状消失时间、止疱时间、结痂时间、皮损愈合时间及痊愈时间,改善 T 细胞亚群及 sIL-2R 水平,显著降低复发频次,临床治疗效果比单纯应用泛昔洛韦更佳,临床应用安全性更高,可作为当前治疗生殖器疱疹的首选治疗方案。泛昔洛韦属于喷昔洛韦的一种二乙酰酯,生物利用度为 77% 左右,是一种新型的抗病毒药物,治疗生殖器疱疹的效果显著。本品的作用机制为:经口服后可在肠壁内快速被吸收,逐渐转换为喷昔洛韦,同时喷昔洛韦可在 HSV-2 细胞内转换为单磷酸喷昔洛韦,在细胞激酶作用下形成三磷酸喷昔洛韦,对 HSV-2 的多聚酶产生抑制作用,促进 HSV-2 DNA 合成、复制活性,但单纯应用本品生殖器疱疹的复发频次较高。在此基础上应用胸腺肽肠溶片属于一种免疫调节剂,用于治疗生殖器疱疹患者,可明显促进患者的外周 T 淋巴细胞快速成熟,增加白介素-2、干扰素及其他淋巴因子分泌,逐渐增强机体的免疫功能^[9]。胸腺肽还可在甲状腺素的辅助下激活淋巴细胞的反应能力,对自然杀伤细胞的前体细胞的趋化性产生较大的影响。该药物还可有效调节患者的免疫功能,充分发挥其较强的抑制病毒作用和杀灭病毒的作用,其协调治疗效果的能力较强。胸腺肽与泛昔洛韦联合应用,可显著增强泛昔洛韦的免疫功能,缩短治疗病程,故联合应用的效果更为显著^[10]。

综上所述,对生殖器疱疹患者予以泛昔洛韦、胸腺肽联合治疗,可显著改善患者的 T 淋巴细胞亚群、sIL-2R 水平,帮助患者快速消失临床症状,减少复发频次,临床应用安全性较高,值得生殖器疱疹临床治疗中大力推广。

参 考 文 献

[1] Basta-Juzbašić A, Čević R. Chancroid, lymphogranuloma venereum, granuloma inguinale, genital herpes simplex infection, and molluscum contagiosum [J]. Clinics in Dermatology, 2014, 32(2):290-298.
 [2] Luo YH, Liang ZP, Jie-Xing LI. Effects of early application of thymo-

sin peptide alpha 1 on T lymphocyte subsets after hepatectomy in patients with hepatocellular carcinoma [J]. Chinese Journal of Pathophysiology, 2009, 25(6):1117-1121.

- [3] 王天生,王盛琴,王东红,等. 终末期肾病维持血液透析患者应用左卡尼汀治疗对T淋巴细胞亚群和可溶性白细胞介素2受体的影响[J]. 中国慢性病预防与控制, 2016, 24(2):144-146.
- [4] 杨洪,吴志宇. 聚乙二醇干扰素联合胸腺肽肠溶片对慢性肝炎患者CXCR3、CCR6及血清IL-2及其可溶性配体水平的影响[J]. 中国生化药物杂志, 2017, 37(3):81-83.
- [5] 范飞军. 泛昔洛韦联合卡介菌多糖核酸对复发性生殖器疱疹167例的临床治疗[J]. 中国医师进修杂志, 2014, 37(6):58-59.

- [6] 齐铁军. 泛昔洛韦联合卡介菌治疗复发性生殖器疱疹临床效果观察[J]. 中国现代药物应用, 2017, 11(2):112-113.
- [7] 唐沛,邹敏,李超,等. 胸腺肽与伐昔洛韦治疗生殖器疱疹的临床随机对照研究[J]. 中国性科学, 2016, 25(7):84-86.
- [8] 涂吉林,闫光华. 泛昔洛韦与转移因子治疗复发性生殖器疱疹100例疗效观察[J]. 现代医药卫生, 2014, 30(2):254-255.
- [9] 汪洁,宋恩峰. 复方虎杖散颗粒联合胸腺肽对复发性生殖器疱疹的临床观察[J]. 中国性科学, 2016, 25(9):80-83.
- [10] 黄奕辉,温丽娥,戚良友,等. 胸腺肽与伐昔洛韦治疗生殖器疱疹的临床疗效比较分析[J]. 中国实用医药, 2017, 12(7):155-156.

(收稿日期:2019-01-09)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2019.12.036

· 皮肤性病学 ·

依巴斯汀联合糠酸莫米松治疗外阴湿疹的效果及对患者不良反应发生的影响

张丽超 杨秀敏

首都医科大学附属北京同仁医院皮肤科,北京 100730

【摘要】 目的 探讨依巴斯汀联合糠酸莫米松治疗外阴湿疹(eczemaofvulva)的临床疗效和安全性。方法 选取2016年8月至2017年9月就诊于首都医科大学附属北京同仁医院皮肤科的106例外阴湿疹患者作为研究对象,采用随机数表法将其分为治疗组和对照组,每组53例患者。两组患者入院后接受常规对症处理,治疗组患者在此基础上采用糠酸莫米松联合依巴斯汀治疗,对照组患者在此基础上加用糠酸莫米松外搽治疗,观察两组患者治疗效果。结果 治疗前,两组患者瘙痒程度、皮损面积、皮损颜色和肥厚程度评分结果比较,其差异均无统计学意义(均 $P>0.05$);治疗后,两组患者各项指标均比治疗前有明显改善,治疗组患者改善效果显著优于对照组患者,其差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$);治疗组患者总有效率(96.2%)明显高于对照组患者(86.8%),其差异具有统计学意义($P<0.05$);治疗期间,两组患者烧灼感、瘙痒刺痛感、嗜睡、眩晕等不良反应发生率比较,其差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。结论 依巴斯汀联合糠酸莫米松治疗外阴湿疹效果显著,能够迅速缓解患者临床症状,不良反应少,治疗安全性高,具有推广应用价值。

【关键词】 依巴斯汀;糠酸莫米松;外阴湿疹;不良反应

Effect of ebastine combined with mometasone furoate on the treatment of vulvar eczema and its effect on adverse reactions ZHANG Lichao, YANG Xiumin. Department of Dermatology, Beijing Tongren Hospital, Capital Medical University, Beijing 100730, China

【Abstract】 Objective To investigate the clinical efficacy and safety of ebastine combined with mometasone furoate in the treatment of vulvar eczema. **Methods** 106 patients with vulvar eczema from August 2016 to September 2017 were divided into treatment group (53 cases) and control group (53 cases) by random number table method. All patients received routine symptomatic treatment after admission. The control group was treated with external application of mometasone furoate and the treatment group were treated with the combination of furamate and obrasin. The therapeutic effects of the two groups were observed. **Results** Before treatment, there were no significant differences in the scores of pruritus, lesion area, skin color and hypertrophy between the two groups (all $P > 0.05$). The scores of each index after treatment were significantly lower than those before treatment, more significant in the treatment group, with statistically significant differences (all $P < 0.05$). The total effective rate in the treatment group (96.2%) was significantly higher than that in the control group (86.8%), with statistically significant difference (all $P < 0.05$). During the treatment period, the incidence of adverse reactions such as burning sensation, itching tingling, lethargy, and dizziness between the two groups was not significantly different ($P > 0.05$). **Conclusions** Ebastine combined with mometasone furoate is effective in the treatment of vulvar eczema, which can quickly relieve the clinical symptoms of patients, with few adverse reactions and high therapeutic safety

and worthy of clinical application.

【Key words】 Ebastine; Mometasone furoate; Vulvar eczema; Adverse reactions

【中图分类号】 R759 【文献标识码】 A

外阴湿疹是一种常见的过敏性、炎症性外阴皮肤病,一般认为是由第IV型变态反应引发,患者主要临床特征有:多形性皮肤损害、反复发作、对称发生、瘙痒剧烈等^[1]。外阴湿疹属于急性或慢性皮肤炎症,致病因素多且复杂,最常见的即过敏,过敏源可以来自外界或机体内部^[2]。外阴湿疹发病时经常伴有剧烈瘙痒现象,大多数患者无法耐受而随意搔抓,从而导致病情反复,不仅影响患者心理和精神状态,而且还会导致其工作和生活效率和质量下降^[3];若发展为慢性湿疹,治疗周期较长甚至会损伤其生殖健康,因此尽早治疗是治愈的关键^[4]。糠酸莫米松是目前临床治疗慢性皮炎湿疹最常用的药物之一。近年来,有关研究指出,糠酸莫米松外用搽剂联合依巴斯汀口服应用于多种急慢性湿疹治疗中均能够取得较为显著的效果。基于此,本次研究将106例外阴湿疹患者随机分为两组,分别给予糠酸莫米松和糠酸莫米松+依巴斯汀治疗,并对两组患者治疗效果和安全性进行分析评估,以期为后续研究提供参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择2016年8月至2017年9月首都医科大学附属北京同仁医院皮肤科诊治的106例外阴湿疹患者为研究对象。106例患者中,男性34例,年龄范围18岁~76岁,年龄(46.66±7.55)岁;女性72例,年龄范围18岁~79岁,年龄(45.98±7.60)岁。诊断标准:参照人民军医出版社2013版《湿疹中西医结合诊疗指南》中外阴湿疹相关诊断标准确定^[5]。纳入标准:①经病理等检查确诊为外阴湿疹者;②患者及其家属知情且同意并在实验授权书上签字者;③肝肾、心肺等实质性脏器功能无异常;④未伴有其他严重传染性、血液性和恶性肿瘤疾病;⑤免疫功能、凝血功能无异常;⑥无精神障碍和智力障碍。本研究已获得首都医科大学附属北京同仁医院伦理委员会批准实施。

1.2 治疗方法

治疗组患者联合使用糠酸莫米松+依巴斯汀治疗,糠酸莫米松用法用量同对照组,餐后口服依巴斯汀片(生产厂家:西班牙

牙艾美罗医用药物工业有限公司 Industrias Farmaceuticas Almirall,S,L,批准文号:H20140855),10mg/次,1次/d。

对照组患者采用糠酸莫米松凝胶(生产厂家:华润三九(南昌)药业有限公司,国药准字:H20080010)治疗,均匀涂抹于病灶皮肤,1次/d。

治疗7d为一个疗程,两组患者均治疗2个疗程。

1.3 观察指标

1.3.1 疗效判定标准 ①康复:瘙痒、红肿等临床症状完全消失,疗效指数比治疗前改善>95%;②显效:瘙痒、红肿等临床症状明显缓解,疗效指数比治疗前改善60%~95%;③有效:瘙痒、红肿等临床症状有所缓解,疗效指数比治疗前改善20%~59%;④无效:瘙痒、红肿等临床症状比治疗前无明显改善甚至有所加重,疗效指数改善<20%。治疗总有效率=康复+显效+有效。

1.3.2 临床症状评分 使用症状评分表于治疗前后分别评估患者症状改善情况,包括:瘙痒程度、皮损面积、皮损颜色和肥厚程度4项,每项指标总分10分,评分越高表示症状体征越严重,0分为完全治愈。

1.3.3 不良反应 记录两组患者治疗期间烧灼感、瘙痒刺痛感、嗜睡、眩晕等不良反应发生率。

1.4 统计学处理

采用SPSS19.0软件对相关数据进行统计处理。计数资料以频数(百分数)[n(%)]表示,采用 χ^2 检验;计量资料以均数±标准差(Mean±SD)表示,满足正态分布数据组间行独立样本t检验;P<0.05表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料比较

本研究采用实验对照方法。采用随机数表法将106例患者分为治疗组和对照组,每组53例患者。两组患者一般资料比较,其差异均无统计学意义(均P>0.05),具有可比性。具体结果详见表1。

表1 两组患者一般资料比较 [n(%)/Mean±SD]

组别	例数	性别		年龄 (岁)	病程 (年)	BMI (kg/m ²)
		男	女			
治疗组	53	18(34.0)	35(66.0)	44.20±5.22	0.42±0.10	20.97±1.33
对照组	53	16(30.2)	37(69.8)	44.29±5.46	0.46±0.12	20.93±1.34
χ^2/t 值		0.326	0.326	0.087	1.864	0.154
P值		0.568	0.568	0.931	0.065	0.878

2.2 两组患者治疗前后症状体征评分结果比较

治疗前,两组患者瘙痒程度、皮损面积、皮损颜色和肥厚程度评分结果比较,其差异均无统计学意义(均P>0.05);治疗后,两组患者各项指标评分结果均明显低于治疗前,其差异均

具有统计学意义(均P<0.05);两组比较,治疗组患者各项症状改善情况均优于对照组患者(均P<0.05)。具体结果详见表2。

表2 两组患者治疗前后症状体征评分比较(分, Mean ± SD)

指标类型	时间	治疗组 (n = 53)	对照组 (n = 53)	t 值	P 值
瘙痒程度	治疗前	9.01 ± 0.50	8.94 ± 0.61	0.646	0.520
	治疗后	1.20 ± 0.44	3.15 ± 0.97	13.329	0.000
皮损面积	治疗前	9.11 ± 0.46	9.05 ± 0.51	0.636	0.526
	治疗后	1.52 ± 0.40	3.20 ± 0.95	-11.865	0.000
皮损颜色	治疗前	8.49 ± 0.94	8.53 ± 0.89	0.225	0.826
	治疗后	0.96 ± 0.31	3.27 ± 1.02	-15.775	0.000
肥厚程度	治疗前	7.50 ± 1.10	7.48 ± 1.11	0.093	0.926
	治疗后	1.89 ± 0.38	3.89 ± 1.15	-12.022	0.000

2.3 两组患者治疗总有效率比较

两组患者治疗总有效率比较,治疗组患者明显高于对照组

表4 两组患者不良反应发生率比较 [n(%)]

组别	例数	烧灼感	瘙痒刺痛感	嗜睡	眩晕	其他	不良反应
治疗组	53	2(3.8)	1(1.9)	1(1.9)	0(0)	1(1.9)	5(9.4)
对照组	53	3(5.7)	2(3.8)	0(0)	0(0)	1(1.9)	6(11.3)
χ ² 值		—	—	—	—	—	0.192
P 值		—	—	—	—	—	0.661

3 讨论

外阴湿疹是一种具有明显皮肤损害的疾病,发病初期可能为单一部位皮损,随着病情的进展甚至会迁徙至多个部位,女性发病率明显高于男性^[6]。外阴湿疹最为主要的症状表现为瘙痒难耐,且具有容易复发、经久不愈的特点,多数患者对该病认知不足误以为无法根治,导致其出现精神萎靡、烦躁等情绪,长期的负面情绪会增加抑郁、焦虑症等并发症的风险。因此,应当提醒患者对该疾病引起重视^[7]。

湿疹、皮炎等疾病多由不良生活习惯引起,如不注意日常卫生、过频使用香皂等会损伤或改变皮肤的屏障以及血管调节功能导致发病^[8]。及时接受治疗能够迅速修复皮肤屏障,恢复血管调节能力,因此临床效果较佳^[9]。糠酸莫米松是临床治疗皮肤炎症较为广泛应用的糖皮质激素类药物,其具有较强的抗炎抗变态反应效果^[10-11]。糠酸莫米松属于糖皮质激素中的甾体激素类,主要由肾上腺皮质中束状带分泌,皮质醇构成,进入机体后能够调节糖代谢、脂肪和蛋白质的生物合成,还具有抑制免疫应答、抗炎、抗毒和抗休克的作用^[12]。此外,糠酸莫米松还会对细菌的蛋白质合成产生阻碍,对多数革兰氏阴性和某些革兰氏阳性菌,以及沙眼衣原体和立克次体等都具有较为显著的抗菌作用,用于神经性皮炎、异位性皮炎、湿疹和皮肤瘙痒症治疗中效果良好^[13]。外阴湿疹患者应用糠酸莫米松治疗相对于其他强效激素,实际疗效无明显差异,但糠酸莫米松本身不含氟,因此发生皮肤萎缩、痤疮、血管扩张等不良反应的概率明显更低,治疗安全性更高^[14]。

依巴斯汀是一种组织胺抑制剂,对组胺 H1 受体的超强亲和力和,可以选择性阻断组胺 H1 受体相结合,从而调节人体的痛痒效应,缓解瘙痒症状。口服给药方式所产生的代谢产物具有更强的抗组胺作用且不会穿过血脑屏障,又无中枢抑制作用,

患者,其差异具有统计学意义(P < 0.05)。具体结果详见表3。

表3 两组患者治疗总有效率比较[n(%)]

组别	例数	康复	显效	有效	无效	总有效
治疗组	53	39(73.6)	8(15.1)	4(7.5)	2(3.8)	51(96.2)
对照组	53	28(52.8)	10(18.9)	8(15.1)	7(13.2)	46(86.8)
χ ² 值		9.257	0.507	2.832	5.735	5.735
P 值		0.002	0.476	0.092	0.017	0.017

2.4 两组患者不良反应发生率比较

治疗期间,两组患者烧灼感、瘙痒刺痛感、嗜睡、眩晕等不良反应发生率比较,其差异均无统计学意义(均 P > 0.05)。具体结果详见表4。

临床应用的安全性较高。有关研究发现,联合西咪替丁和依巴斯汀治疗的观察患者治疗总有效率明显优于单纯行西咪替丁治疗的对照组患者。由此推测,依巴斯汀与西咪替丁的协同作用在缓解外因瘙痒、修复皮损方面更具优势,这与本次研究结果基本一致。在以往的临床研究发现,依巴斯汀无明显抗胆碱和抗 5-羟色胺作用,临床常见不良反应是口干,停药后便可以自行缓解^[15]。体外受体结合研究证明,本品与其他 H1 受体无显著的亲和作用。比较两组患者治疗安全性情况,发现其不良反应发生率无显著差异,进一步说明依巴斯汀安全性较高。

综上所述,依巴斯汀联合糠酸莫米松治疗外阴湿疹效果显著,能够迅速缓解患者临床症状,不良反应少,治疗安全性高,具有临床推广价值。

参 考 文 献

- [1] 孙国强,王宏雷,郑树茂. 盐酸左西替利嗪片联合白芍苈苈胶囊治疗皮炎湿疹的临床疗效[J]. 中华中医药学刊, 2017, 5(11): 2915-2917.
- [2] 李强,殷现鹏,张如锦,等. 慢性湿疹和神经性皮炎 120 例复方氟米松软膏治疗的效果分析[J]. 中国急救医学, 2016, 36(z2): 20-26.
- [3] 陈媛,于晓虹,杨国玲,等. 以外阴湿疹样皮损为首表现的成人朗格汉斯组织细胞增生症[J]. 临床皮肤科杂志, 2018, 47(1): 25-28.
- [4] 张虎生. 龙珠软膏联合曲安奈德益康唑乳膏治疗湿疹临床效果观察[J]. 中华皮肤科杂志, 2016, 49(2): 131-132.
- [5] 杨志波,周小勇. 湿疹中西医诊疗指南[M]. 北京:人民军医出版社, 2013:11-16.
- [6] 许文,周红,吴恒兰. 多磺酸粘多糖乳膏联合丁酸氢化可的松乳膏治疗婴儿湿疹的效果及对细胞因子水平的影响[J]. 中国妇幼

保健,2016,31(22):4774-4776.

[7] 朱利利,陈睿. 苦参三黄汤联合夫西地酸软膏治疗湿疹并感染疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志,2017,26(21):2355-2357.

[8] 李雅琴,杨帆,刘孝兵. 卤米松乳膏联合青鹏软膏治疗局限性湿疹的近远期疗效分析[J]. 药物评价研究,2016,39(2):286-288.

[9] 高英,梁小芳,和义敏,等. 青鹏软膏联合修护滋润霜治疗乏脂性湿疹的临床观察[J]. 中国皮肤性病学杂志,2016,30(8):877-878,880.

[10] 张文娟,张西洲. 青鹏软膏治疗双下肢慢性对称性湿疹疗效及其对皮肤屏障功能的影响[J]. 中国皮肤性病学杂志,2017,31(1):115-117.

[11] 张蕾,张洁,李雪,等. 皮肤止痒脱敏膜治疗皮炎和湿疹的 Meta 分

析[J]. 实用皮肤病学杂志,2016,9(2):89-94.

[12] Nakamura M, Lee K, Singh R, et al. Eczema as an adverse effect of anti-TNF α therapy in psoriasis and other Th1-mediated diseases: A review[J]. Journal of Dermatological Treatment, 2016, 28(3):5-7.

[13] Hillmann BR, Pereira AA, Sommacal LF. Extramammary paget disease of the vulva-case report[J]. Rev Bras Ginecol Obstet, 2016, 38(10):524-528.

[14] 陈天柱,潘晓雯,贾天剑. 地奈德乳膏联合多润皮肤护理剂治疗慢性湿疹的疗效观察[J]. 中华全科医学, 2016, 14(7):1127-1128,1168.

(收稿日期:2018-12-17)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2019.12.037

· 性心理学 ·

不同社会支持程度对前列腺增生患者术后性功能状态及性生活质量的影响

仇玉萍[△]

江苏省人民医院手术室,南京 210029

【摘要】 目的 探讨前列腺增生患者术后性功能状态及性生活质量与其社会支持程度的相关性。**方法** 选取2017年10月至2018年8月间江苏省人民医院行前列腺增生手术治疗的78例患者临床资料作为研究对象。采用肖水源编制的社会支持评定量表(social support rating scale, SSRS)评估患者的社会支持程度,分析不同等级下的社会支持度对其术后性功能状态及性生活质量的影响。**结果** 不同社会支持程度的SSRS评分之间差异具有统计学意义($P < 0.05$),术前两组患者的勃起功能障碍、射精异常、早泄发生率以及SLQQ-QOL量表评分结果对比差异无统计学意义($P > 0.05$),术后3个月、6个月高社会支持组勃起功能障碍、射精异常及早泄发生率明显低于中社会支持与低社会支持组,且高社会支持组SLQQ-QOL评分结果明显更高,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 前列腺增生患者术后性功能障碍与其社会支持程度密切相关,即社会支持程度越低,其性生活质量越差。这需要看临床医护人员加以重视,采取积极对策提高患者的治疗信心,保持乐观心态。

【关键词】 社会支持程度;前列腺增生;手术;性功能状态;性生活质量

Influence of different degrees of social support on the postoperative sexual function and quality of sexual life of patients with benign prostatic hyperplasia QIU Yuping[△]. Operating Room, Jiangsu People's Hospital, Nanjing 210029, Jiangsu, China

【Abstract】 Objective To discuss the influence of different degrees of social support on the postoperative sexual function and quality of sexual life of patients with benign prostatic hyperplasia (BPH). **Methods** The clinical data of 78 BPH patients treated from October 2017 to August 2018 in our hospital was analyzed. Social support rating scale (SSRS) was used to evaluate the social support degree. The influence of different degrees of social support on the postoperative sexual function and quality of sexual life of patients was analyzed. **Results** SSRS scores among groups were significantly different ($P < 0.05$). Before surgery, there was no statistically significant difference in the incidence rate of erectile dysfunction, ejaculation abnormality and premature ejaculation and Sexual Life Quality Questionnaire-Quality of Life (SLQQ-QOL) scores among groups ($P > 0.05$). At 3m and 6m postoperative, the incidence rate of erectile dysfunction, ejaculation abnormality and premature ejaculation in high support group was significantly lower than that of moderate and low support group while SLQQ-QOL scores were higher, all with

[△]【通讯作者】仇玉萍, E-mail:2358726433@qq.com

statistically significant differences ($P < 0.05$). **Conclusions** The incidence of postoperative sexual dysfunction has a close correlation with social support degree, namely, low social support may result in poor life quality. Therefore, positive measures should be taken to improve patient's treatment confidence and optimistic attitude.

【Key words】 Social support degree; Benign prostatic hyperplasia (BPH); Surgery; Sexual function; Quality of sexual life

【中图分类号】 G479

【文献标识码】 A

前列腺增生是目前临床上十分常见的一种男科疾病,是中老年男性下尿路症状最重要的原因之一,对患者的生活质量造成直接影响。目前手术虽可以有效缓解患者的病情症状,但研究发现术后有部分患者可能存在一定程度的性功能障碍^[1-2]。尽管近年来关于前列腺增生患者性生活方面的研究逐渐增多,但大多是围绕手术类型以及护理模式的不同对患者性功能的影响,而关于不同社会支持程度对患者性生活质量的影响却极为少见^[3]。因此,这一课题的可研究性较高,值得我们去深入探讨。本文选取78名前列腺增生行手术治疗的患者,评估其社会支持现状,分析不同支持程度与患者术后性生活质量之间的相关性。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2017年10月至2018年8月间江苏省人民医院行前列腺增生手术治疗的78例患者临床资料作为研究对象。根据社会支持程度(SSRS)将其分为高社会支持组、中等社会支持组与低社会支持组分别为26例、26例、26例。纳入标准^[4]:①相关临床症状及影像学检查符合良性前列腺增生诊断标准;②激素检查在正常范围内;③有明确的手术指征,无明显手术禁忌症;④年龄 ≥ 20 岁,均为男性;⑤知情同意。排除标准:①合并其他心肝肾等脏器功能异常及神经系统病变患者;②精神障碍、智力异常者;③拒绝配合治疗,听力、智力障碍患者;④受其他疾病影响性功能者;⑤临床资料不全者。本研究已获江苏省人民医院伦理委员会批准。

1.2 调查方法

使用问卷调查方法,研究者使用统一的指导语言向合格的患者当场解释如何填写调查问卷和调查目的。问卷填写完成后,当场完成,匿名填写,以确保问卷的真实性和客观性,及时检查问卷填写完成时的问卷,如果没有填写遗漏和空白,他们会立即通知他们自己的回报。本次发放78份,回收78份,有效回收率为100%。

1.3 观察指标

1.3.1 社会支持水平 采用社会支持评定量表(social support rating scale, SSRS)^[5]进行评测。量表包括:3个社会支持利用度项目,4个主观支持项目,3个客观支持项目,以及基于第2

个、第6个和第7个分数总和的客观支持分数。主观支持通过第一条、第三条、第四条和第五条目的得分的总和来计算,并且社会支持利用度通过第八条、第九条和第十条目的得分的总和来计算。总社会支持得分基于10个条目的得分总和。最终得分与其社会支持度呈正比。该规模已在中国得到广泛应用,具有良好的信度和效度。

1.3.2 性功能勃起障碍 采用CIEF量表包括5个问题,分数为1分~5分共5个等级作为评估标准。该等级的总分为5分~25分,其中 ≥ 22 分及以上是正常的,17分~21分为轻度障碍。8至16属于中度疾病,7分或更少是严重障碍^[6]。

1.3.3 CISFP量表 CISFP量表中10个问题,每个问题均采用5级评分制,其中 > 13 分为轻度早泄,10分~13分为中度早泄,5分~9分为重度早泄^[7]。

1.3.4 SLQQ-QOL量表 SLQQ-QOL量表共10个问题,每个问题采用4级评分制,分别表示非常不满意、不满意、一般满意与非常满意,当总分达到 > 20 分时,表示其性生活质量良好,反之则表示质量较差^[8]。

1.4 统计学处理

采用SPSS19.0软件对相关数据进行统计分析。计量资料采用 t 检验,以均数 \pm 标准差($Mean \pm SD$)表示;计数资料采用 χ^2 检验,以频数(百分数)[$n(\%)$]表示; $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 三组患者基线资料对比

根据总分,将社会支持得分 $\geq 66\%$ 为高社会支持组,得分33%~66%为中社会支持组, $\leq 33\%$ 为低社会支持组。高社会支持组患者年龄范围49岁~87岁,中位年龄68.0岁,病程(4.2 \pm 1.3)a;中等社会支持组患者年龄范围47岁~88岁,中位年龄67.5岁,病程(3.9 \pm 1.5)a。低社会支持组患者年龄范围46岁~85岁,中位年龄67.5岁,病程(4.3 \pm 1.2)a。两组对象的一般资料对比均无统计学意义(均 $P > 0.05$),存在可比性。

2.2 三组患者不同社会支持程度的SSRS评分对比

三组患者不同社会支持程度的SSRS评分之间差异具有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见表1。

表1 三组患者不同社会支持程度的SSRS评分对比(分, $Mean \pm SD$)

组别	例数	客观支持	主观支持	社会支持利用度	总分
高社会支持	26	9.67 \pm 1.38	28.10 \pm 1.82	9.81 \pm 1.21	47.65 \pm 2.32
中社会支持	26	9.38 \pm 1.32	24.60 \pm 2.27	7.65 \pm 1.46	40.14 \pm 3.78
低社会支持	26	9.21 \pm 1.33	19.41 \pm 4.32	6.81 \pm 1.32	36.58 \pm 5.54
F值		10.87	5.63	7.11	6.37
P值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

2.3 三组患者不同社会支持程度患者的勃起功能障碍发生率对比

术前三组患者的勃起功能障碍发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);术后3个月、6个月高社会支持组患者勃起功能障碍明显低于中社会支持组患者与低社会支持组患者,差异具有意义($P < 0.05$)。具体结果详见表2。

2.4 三组患者不同社会支持程度的患者性功能状态障碍事件发生率对比

术前三组患者的射精异常及早泄发生率对比,差异无统计学意义($P > 0.05$);术后3个月、6个月高社会支持组患者的射精异常及早泄明显低于中社会支持组患者与低社会支持组患

者,差异具有意义($P < 0.05$)。具体结果详见表3。

表2 三组患者不同社会支持程度患者的勃起功能障碍发生率对比[n(%)]

组别	例数	术前	术后3个月	术后6个月
高社会支持	26	13(50.00)	4(15.38)	1(3.85)
中社会支持	26	12(46.15)	7(26.92)	4(15.38)
低社会支持	26	13(50.00)	8(30.77)	7(26.92)
χ^2 值		0.121	6.161	7.212
P值		>0.05	<0.05	<0.05

表3 三组患者不同社会支持程度的患者性功能状态障碍事件发生率对比[n(%)]

组别	例数	射精异常			早泄		
		术前	术后3个月	术后6个月	术前	术后3个月	术后6个月
高社会支持	26	15(57.69)	7(26.92)	2(7.69)	14(53.85)	6(23.08)	1(3.85)
中社会支持	26	14(53.85)	9(34.62)	6(23.08)	13(50.00)	8(30.77)	4(15.38)
低社会支持	26	15(57.69)	11(42.31)	7(26.92)	13(50.00)	9(34.62)	7(26.92)
χ^2 值		1.279	8.347	5.479	1.215	6.510	8.517
P值		>0.05	<0.05	<0.05	>0.05	<0.05	<0.05

2.5 三组患者不同社会支持程度的患者性生活质量评价对比

术前三组患者的SLQQ-QOL量表评分结果差异无统计学意义($P > 0.05$);术后3个月、6个月时,高社会支持组患者SLQQ-QOL评分结果明显更高,差异具有意义($P < 0.05$)。具体结果详见表4。

表4 三组患者不同社会支持程度的患者性生活质量评价对比(分, Mean ± SD)

组别	例数	术前	术后3个月	术后6个月
高社会支持	26	15.67 ± 1.38	26.10 ± 1.46	28.85 ± 1.20
中社会支持	26	14.26 ± 1.39	20.70 ± 2.81	22.62 ± 2.11
低社会支持	26	14.38 ± 1.31	16.16 ± 2.31	18.72 ± 1.25
F值		0.83	10.25	12.61
P值		>0.05	<0.05	<0.05

3 讨论

3.1 社会支持程度与前列腺增生患者术后性生活之间的关系

前列腺增生是临床高发病,据有关研究对60岁以上老年人进行前列腺组织学检查得出,90%以上均伴有前列腺增生的现象^[9]。受中国人口老龄化的大环境影响,前列腺增生患者逐年增加,使得医疗资源浪费的现象加剧。同时也因此,临床对前列腺增生的重视程度加大,相关研究增多。目前手术是治疗这种疾病的常用有效方法,但无论是基于开放性或微创手术的综合治疗方法,在缓解患者症状及体征的同时,也会对患者和家属产生负面影响,如术后并发症、心理焦虑、担忧、家庭关系变化、家庭经济负担等等,其中亦有多项关于患者术后生活质量的研究讨论,尤其是性生活方面也是患者更加关注的方面^[10]。

近年来,临床患者社会支持的价值逐渐受到关注,社会支持度作为患者心理状态的保护因素,与人类健康密不可分,是

影响患者心理反应的重要因素之一^[11]。临床研究表明^[12],良好的社会支持可以减少患者的精神刺激,消除其负面情绪,从而间接保护人体健康。鉴于此,笔者推测患者的社会支持程度是影响良性前列腺增生患者生活质量的因素之一。为此本研究分析了江苏省人民医院前列腺增生患者的社会支持程度,发现普遍集中于中低等级,这也反映了我国前列腺增生患者的社会支持程度有待提高。我们进一步对比分析了不同等级的社会支持度对患者术后性功能水平的影响,结果显示在术后3个月及6个月时的三组不同社会支持程度患者术后性功能差异极大,主要表现在勃起功能障碍、射精异常以及早泄等方面,高社会支持组患者的性功能状态明显最优,上述症状显著降低。换句话说,前列腺增生患者术后性功能的恢复与其社会支持度密切相关。分析原因^[13]:患者的社会支持水平受到患者家庭和社会生活的影响。手术后,接收到外来鼓励的频率越高,其治疗信心越强,使性功能恢复效果更加明显;而社会支持水平相对较低的术后患者对功能恢复的各个方面缺乏信心,缺乏相关科学和足够的外部支持。因此,他们的康复疗效和其他基本因素相对较差;除了患者其他方面的心理因素外,患者的性功能障碍恢复得很慢且缓慢,因此表现出相对较差的状态。因此,临床治疗应了解并重视提高患者的社会支持程度。

3.2 提高前列腺增生患者社会支持程度的相关对策

目前已有多项研究证实社会支持是患者应对疾病、战胜疾病的重要因素之一。可以改善患者的自我负担,学会调整心理状态,并在最佳状态下接受治疗,采取积极面对的应对方式,这也是人们采取的缓解心理压力,消除或减弱压力的行为策略^[14]。因此,针对前列腺增生患者需要积极采取相应护理对策,提高其社会支持程度,改善其术后性生活质量,主要措施有^[15]:①帮助患者营造良好的家庭氛围,与家人沟通,了解患者的经济背景以及对疾病的态度,主动提供科学合理的指导和干

预,并在有条件的情况下为患者争取社会保障,建立一套完整的社会支持系统,取得患者的信任,使其感受到爱和温暖,配合治疗。②帮助患者建立网络信息平台。该部门的工作计算机为良性前列腺增生患者建立了QQ群通信平台,并邀请患者及其家属参加群聊。使患者及其家人更容易,更快地获得有关前列腺疾病维护的知识,并及时提供有关其现状的反馈。专家和护士将及时提供反馈和指导。③加强心理干预。前列腺增生患者的生活质量并不只是取决于病情的严重程度,同时也与患者的心理反应密切相关,尤其是焦虑(或抑郁)心理严重影响到患者生活状态。护理人员应根据患者的文化背景给予个体化心理干预,指导如何自我调节不良情绪,建立健康乐观的态度。④给予术后性知识指导。由专业泌尿科医生针对前列腺增生患者术后心理特点及性生活习惯提出正确的泌尿学指导。帮助他们树立正确的性心理和纠正性生活习惯,逐步提高他们的性生活质量。

综上所述,前列腺增生患者术后性功能障碍与其社会支持程度密切相关,即社会支持程度越低,其性生活质量越差。这需要看临床医护人员对社会支持程度较低者加以重视,尤其是性功能方面的干预,采取积极对策提高患者的治疗信心,保持乐观心态。

参 考 文 献

[1] Lin-Tsai O, Clark PE, Miller NL, et al. Surgical intervention for symptomatic benign prostatic hyperplasia is correlated with expression of the AP-1 transcription factor network[J]. *The Prostate*, 2014, 74(6): 669-679.

[2] 余家俊,郭永连,李国灏,等.不同社会支持程度前列腺增生患者术后性功能状态对比研究[J]. *中国性科学*, 2017, 26(7): 5-7.

[3] 王丹.重度前列腺增生症患者不良情绪和社会支持及针对性干预效果[J]. *中国健康心理学杂志*, 2017, 25(11): 1661-1665.

[4] Xu D, Wang L, Mei X, et al. Protective effects of seahorse extracts in a rat castration and testosterone-induced benign prostatic hyperplasia model and mouse oligospermism model[J]. *Environmental toxicology and pharmacology*, 2014, 37(2): 679-688.

[5] 茅锡芳,诸冷凌,马丹,等.前列腺增生患者反刍思维现状及其影响因素分析[J]. *中华现代护理杂志*, 2018, 24(23): 2757-2761.

[6] 苏计,梁伟,丁全民等.前列腺增生手术患者术后性生活质量及其影响因素研究[J]. *中国性科学*, 2017, 26(11): 16-18.

[7] 刘一梅,余琦,顾冬生,等.重度前列腺增生症患者情绪、社会支持和应对方式的调查[J]. *中国健康心理学杂志*, 2015, 23(3): 441-443, 444.

[8] 李淑霞,黄俊.老年良性前列腺增生症患者自我护理能力与抑郁及社会支持的相关性[J]. *重庆医学*, 2013, 42(10): 1192-1194.

[9] 李淑霞,黄俊.老年良性前列腺增生症患者的自我护理能力及其影响因素[J]. *解放军护理杂志*, 2013, 30(1): 19-22.

[10] 王海燕,黄济云,朱玉杰,等.前列腺增生术后患者的健康相关生活质量、心理健康状况和性功能的相关性[J]. *临床与病理杂志*, 2019, 39(1): 126-133.

[11] 陆鸿海,王晖,李爱华,等.经尿道前列腺电汽化切除术治疗高龄大体积前列腺增生患者的疗效观察[J]. *中国男科学杂志*, 2016, 30(6): 52-54.

[12] 徐文仙,许建伟,刘水英,等.自制宣教视频在老年前列腺增生手术期患者宣教中的干预效果评价[J]. *中国慢性病预防与控制*, 2017, 25(4): 283-286.

[13] 严博泉,李燕玲,刘少青,等.经尿道等离子前列腺切除术对老年良性大体积前列腺增生患者前列腺症状评分和生活质量的影响[J]. *国际泌尿系统杂志*, 2018, 38(2): 220-224.

[14] Torshizi AD, Zarandi MHF, Torshizi GD, et al. A hybrid fuzzy-ontology based intelligent system to determine level of severity and treatment recommendation for benign prostatic hyperplasia[J]. *Computer Methods and Programs in Biomedicine*, 2014, 113(1): 301-313.

[15] Cantwell AL, Bogache WK, Richardson SF, et al. Multicentre prospective crossover study of the 'prostatic urethral lift' for the treatment of lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia[J]. *BJU international*, 2014, 113(4): 615-622.

(收稿日期:2019-07-02)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2019.12.038

· 性心理学 ·

共情干预对女性不孕症患者负性情绪、希望水平及应对方式的影响

赵晏[△]

大连市妇女儿童医疗中心生殖与遗传医学中心,辽宁 大连 116033

【摘要】 目的 探讨共情干预对女性不孕症患者负性情绪、希望水平及应对方式的影响。方法 选择2016年7月至2017年10月大连市妇女儿童医疗中心诊治的132例女性不孕症患者作为研究对象。采用随机数字表法分为干预组和对照组各66例。对照组给予包括健康宣教、心理干预、用药指导、并发症预防等在内的常规护理干预,干预组联合应用共情护理。随访3个月,比较两组患者负性情绪、希望水平、应对方式等

[△]【通讯作者】赵晏, E-mail: yanguaisitan69@163.com

指标。结果 干预组患者焦虑(SAS)(40.12 ± 6.12)、抑郁(SDS)(41.25 ± 6.20)评分明显低于对照组,差异具有统计学意义($t=5.652, 6.072, P<0.05$);对现实和未来的态度(12.32 ± 1.56)、与他们保持亲密关系(13.12 ± 1.45)、采用积极行动(13.24 ± 1.52)评分明显高于对照组,差异具有统计学意义($t=7.654, 7.468, 6.774, P<0.05$);解决问题(0.81 ± 0.14)、求助(0.75 ± 0.18)、明显高于对照组,逃避评分(0.51 ± 0.15)明显低于对照组,差异具有统计学意义($t=2.498, 3.702, 2.630, P<0.05$)。结论 共情护理有助于缓解女性不孕症患者焦虑、抑郁等负性情绪,增强希望水平,促进积极应对行为能力的养成。

【关键词】 女性;不孕症;共情干预;负性情绪;希望水平;应对方式

Influence of empathy intervention on the negative emotion, hope level and coping style of female infertility patients ZHAO Yan[△]. Center for Reproductive and Genetic Medicine, Reproductive and Genetic Medicine Center, Dalian Women and Children Medical Center, Dalian 116033, Liaoning, China

【Abstract】 **Objective** To investigate the effects of empathy intervention on negative emotion, hope level and coping style in female infertility patients. **Methods** 132 female infertility patients admitted from July 2016 to October 2017 were enrolled in the study. They were divided into treatment group and control group by 66 patients in each group. The control group received routine nursing interventions including health education, psychological intervention, medication guidance, and prevention of complications, while the treatment group was combined with empathy care. After 3 months of follow-up, the indicators of negative emotion, hope level and coping style were compared between the two groups. **Results** The scores of Self-rating Anxiety Scale (SAS) and Self-Rating Depression Scale (SDS) in the treatment group [$(40.12 \pm 6.12), (41.25 \pm 6.20)$] were significantly lower than those in the control group ($t=5.652, 6.072, P<0.05$). The attitude towards reality and the future (12.32 ± 1.56), maintaining close relationship (13.12 ± 1.45), and using positive action (13.24 ± 1.52) were significantly higher than the control group ($t=7.654, 7.468, 6.774, P<0.05$). The scores of solving problem (0.81 ± 0.14) and seeking help (0.75 ± 0.18) were significantly higher than those of the control group, and the avoidance score (0.51 ± 0.15) was significantly lower than that of the control group ($t=2.498, 3.702, 2.630, P<0.05$). **Conclusions** Empathy care can help alleviate the negative emotions such as anxiety and depression in female infertility patients, enhance the level of hope, and promote the development of positive response behavior.

【Key words】 Female; Infertility; Empathy intervention; Negative emotion; Hope level; Coping style

【中图分类号】 G479

【文献标识码】 A

不孕症是指有正常夫妻性生活、1年未采取任何避孕措施而没有成功妊娠者。我国不孕人数超过4000万,约占育龄人口的12.5%^[1]。不孕症发病原因众多,除了明确的病理与生理因素外,心理变化、希望水平、应对方式也是影响不孕症发病率及预后的重要因素^[2]。相关研究表明,不孕症患者均伴有严重的焦虑抑郁情绪,希望水平低下,易产生应对方式偏移^[3,4]。共情是一种情绪、情感状态的感知与体验,共情护理是一种基于共情理论的护理模式,采用耐心倾听、换位思考、信息整理与反馈、共情体验等方法,站在患者角度实现理解帮助患者目的^[5,6]。本文以负性情绪、希望水平、应对方式为切入点,分析共情干预在不孕症患者中的应用效果。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择2016年7月至2017年10月大连市妇女儿童医疗中心诊治的132例女性不孕症患者作为研究对象。采用随机数字表法分为干预组和对照组,每组各66例。其中干预组中途退出1例,随访脱落1例,对照组中途退出2例,随访脱落3例,最终实际纳入病例125例。纳入标准:①均符合世界卫生组织《不育夫妇标准检查与诊断手册》^[7]不孕症诊断标准;②具有正常的沟通交流理解能力;③经医院伦理委员会批准,患者或家属均签署知情同意书。排除标准:①合并精神疾病或认知功能障碍者;②合并严重心、肝、肾等脏器功能障碍者;③男方不孕者;

④中途退出或随访脱落者。本研究已获患者及家属签署知情同意,并获大连市妇女儿童医疗中心伦理委员会批准。

1.2 调查工具

①负性情绪:采用焦虑自评量表(SAS)、抑郁自评量表(SDS)^[8]测评焦虑、抑郁程度,两表均由20个条目组成,每个条目采用1-4分4级评分法,分值越高,焦虑、抑郁程度越强烈。②希望水平:采用王艳华^[9]中文版Herth希望量表进行测评,包括对现实和未来的态度(4条目)、与他人保持亲密关系(4条目)、采用积极行动(4条目)等3个维度共12个条目,每个条目采用1-4分4级评分法,分值越高,希望水平越高。量表经检验具有良好的内部一致性:Cronbach's $\alpha=0.856$ 。③应对方式:采用肖计划等^[10]应付方式问卷进行测评,包括解决问题(12条目)、自责(10条目)、求助(10条目)、幻想(10条目)、逃避(10条目)、合理化(10条目)等共6维度共62个条目,每个条目采用“是”计1分、“否”计0分的方法,每个维度取各条目平均值,分值越高,对应维度越强烈。量表经检验具有良好的内部一致性:Cronbach's $\alpha=0.843$ 。

1.3 干预方法

1.3.1 干预方法 对照组给予女性不孕症患者常规护理干预,包括健康宣教、心理干预、用药指导、并发症预防、出院指导等。干预组联合应用共情护理干预。

1.3.2 组建共情护理干预小组 包括主治医师、专科护士、患

者家属等,组织学习女性不孕、共情理论、人性关怀等相关知识,查寻国内外文献资料,搜寻循证医学支持的女性不孕症患者共情护理证据,编制《女性不孕症患者共情护理手册》。

1.3.3 评估方法 围绕本次研究重点,采用“一对一”交流的方式,评估患者焦虑/抑郁程度、希望水平、应对方式,分析不同年龄、文化程度、家庭经济状况患者接受共情护理的能力,制定个性化、多元化的共情护理方法。

1.3.4 共情护理 ①耐心倾听:与患者建立良好的护患关系,采用面部表情、眼神暗示或鼓励性的放言,鼓励患者诉说自己内心最真实的想法,如不孕症给家庭/夫妻双方带来的影响、曾经为助孕付出的努力、希望得到什么样的帮助等等。交流过程中不轻易打断患者的诉说、不作价值判断,增强对患者情感、希望、应对等方面的体验程度。②换位思考:站在患者角度,仔细感知女性不孕症患者内心世界,如不孕症所致情感失落、希望拥有孩子的迫切、急病乱投医的无奈,与患者形成共情反应。③信息整理与反馈:及时收集整理患者信息诉求,采用角色置换的方法,分析患者焦虑抑郁、希望水平与应对方式低下的内在原因及外部因素,结合共情悟及专业知识,给予患者建设性的意见。告知患者排解焦虑抑郁情绪的方法,积极寻求家庭及社会支持,增强配合治疗与护理干预的信心,提高积极应对不孕症的能力。④共情检验:分析患者对反馈信息的接受程度,评估患者是否就不孕症情感变化、希望水平、应对方式对不孕症治疗及转归影响等产生共情,是否认同护士的建议并愿意付诸实施。

1.3.5 多模式干预 包括发放健康教育手册、集中讲座(不少于3次,60min/次~90min/次)、个体指导、微信支持(组建“不孕症之友”微信群,开放时间:上午8:00~10:00,下午18:00~20:00)、随访(门诊随访、电话随访、微信随访、家庭访视)。

1.4 观察指标

干预前、随访3个月,比较两组负性情绪、希望水平、应对方式等。

1.5 统计学处理

采用SPSS20.0软件对相关数据进行统计分析。计量资料采用 t 检验,以均数±标准差($Mean \pm SD$)表示;计数资料采用 χ^2 检验,以频数(百分数)[$n(\%)$]表示; $P < 0.05$ 表示差异具有

统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料比较

两组患者年龄范围25岁~44岁,年龄(29.79 ± 4.30)岁;不孕时间范围6个月~5年,不孕时间(3.28 ± 0.72)年;不孕症类型:原发性不孕79例,继发性不孕46例;文化程度:初中及以下25例,高中(含中专)60例,大专及以上40例;家庭经济状况(每月人均): ≥ 3000 元77例, < 3000 元48例。两组女性不孕症患者年龄、不孕时间、不孕类型、文化程度、家庭经济状况等资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。具体情况详见表1。

表1 两组患者一般资料比较[$Mean \pm SD/n(\%)$]

一般资料	干预组 ($n=64$)	对照组 ($n=61$)	t/χ^2 值	P 值
年龄(岁)	30.12 ± 4.24	29.45 ± 5.36	0.777	0.164
不孕时间(年)	3.35 ± 0.75	3.21 ± 0.78	1.096	0.084
不孕类型(例)			0.825	0.095
原发性不孕	38(59.38)	41(67.21)		
继发性不孕	26(40.62)	20(32.79)		
文化程度(例)			0.955	0.088
初中及以下	14(21.88)	11(18.03)		
高中(含中专)	32(50.0)	28(45.90)		
大专及以上	18(28.13)	22(36.07)		
家庭经济状况(每月人均)			0.795	0.143
≥ 3000 元	37(57.81)	40(65.57)		
< 3000 元	27(42.19)	21(34.43)		

2.2 两组患者负性情绪比较

干预前,两组患者SAS、SDS评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);随访3个月,两组SAS、SDS评分明显低于同组干预前,差异具有统计学意义($P < 0.05$, $P < 0.01$),干预组患者SAS、SDS评分明显低于对照组患者,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见表2。

表2 两组患者干预前后SAS、SDS评分比较(分, $Mean \pm SD$)

指标	干预前				随访3个月			
	干预组($n=64$)	对照组($n=61$)	t 值	P 值	干预组($n=64$)	对照组($n=61$)	t 值	P 值
SAS评分	52.32 ± 7.24	51.45 ± 6.74	0.695	0.245	40.12 ± 6.12^b	46.52 ± 6.54^a	5.652	0.011
SDS评分	54.32 ± 7.36	53.65 ± 7.42	0.507	0.422	41.25 ± 6.20^b	48.12 ± 6.45^a	6.072	0.010

注:标有“^a”表示,对照组干预前、随访3个月比较, $t = 4.100, 4.393, P < 0.05$;标有“^b”表示,干预组干预前、随访3个月比较, $t = 10.295, 10.865, P < 0.01$

2.3 两组患者希望水平比较

干预前,两组患者对现实和未来的态度等希望水平评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);随访3个月,两组患者对刺现实和未来的态度等评分明显高于同组干预前,差异具有统计

学意义($P < 0.05, P < 0.01$),干预组患者对现实和未来的态度、与他们保持亲密关系、采用积极行动等评分明显高于对照组患者,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见表3。

表3 两组患者干预前后希望水平评分比较比较 (Mean ± SD)

指标	干预前				随访3个月			
	干预组(n=64)	对照组(n=61)	t值	P值	干预组(n=64)	对照组(n=61)	t值	P值
对现实和未来的态度	8.35 ± 1.24	8.62 ± 1.35	1.165	0.084	12.32 ± 1.56 ^b	10.21 ± 1.52 ^a	7.654	0.002
与他人保持亲密关系	9.12 ± 1.35	9.36 ± 1.42	0.969	0.088	13.12 ± 1.45 ^b	11.24 ± 1.36 ^a	7.468	0.003
采用积极行动	8.54 ± 1.26	8.82 ± 1.44	1.158	0.083	13.24 ± 1.52 ^b	11.45 ± 1.43 ^b	6.774	0.005

注:标有“^a”表示,对照组干预前、随访3个月比较, $t = 6.109, 7.468, 10.122, P < 0.05$; ;标有“^b”表示,干预组干预前、随访3个月比较, $t = 15.937, 16.152, 19.044, P < 0.01$

2.4 两组患者应对方式比较

干预前,两组患者解决问题等应对方式评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);干预后,两组解决问题、求助明显高于同组干预前,自责、幻想、退避评分明显低于同组干预前,差异具

有统计学意义($P < 0.05, P < 0.01$),干预组解决问题、求助评分明显高于对照组,退避评分明显低于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见表4。

表4 两组女性不孕症患者干预前后希望水平评分比较比较 (Mean ± SD)

指标	干预前				随访3个月			
	干预组(n=64)	对照组(n=61)	t值	P值	干预组(n=64)	对照组(n=61)	t值	P值
解决问题	0.54 ± 0.21	0.57 ± 0.24	0.745	0.186	0.81 ± 0.14 ^b	0.72 ± 0.25 ^a	2.498	0.036
自责	0.72 ± 0.24	0.70 ± 0.18	0.525	0.402	0.45 ± 0.16 ^a	0.49 ± 0.20 ^a	1.238	0.082
求助	0.52 ± 0.23	0.56 ± 0.24	0.952	0.088	0.75 ± 0.18 ^a	0.64 ± 0.15 ^a	3.702	0.032
幻想	0.65 ± 0.18	0.62 ± 0.21	0.859	0.092	0.52 ± 0.16 ^a	0.55 ± 0.21 ^a	0.901	0.090
退避	0.75 ± 0.16	0.72 ± 0.18	0.986	0.085	0.51 ± 0.15 ^a	0.64 ± 0.21 ^a	3.997	0.030
合理化	0.64 ± 0.15	0.62 ± 0.20	0.634	0.08	0.58 ± 0.12 ^a	0.60 ± 0.21	0.658	0.034

注:标有“^a”表示,干预组干预前、随访3个月比较, $t = 8.558, 7.488, 6.300, 4.318, 7.170, 2.499, P < 0.05$; ;标有“^b”项表示,对照组干预前、随访3个月比较, $t = 3.381, 6.096, 2.208, 1.841, 2.259, 0.539, P < 0.01$

3 讨论

生育被视为女性基本社会职能,生育与养育能力也是女性成功标志之一。随着环境污染、性传播疾病、婚育年龄推迟等因素的共同影响,我国不孕症发病率呈逐年上升的趋势。罹患不孕作为一个重要的负生活事件,不可避免地会对患者心理、生理造成应激反应,长期的焦虑抑郁情绪也会诱发多种躯体疾病,造成下丘脑-垂体-性腺等神经内分泌功能紊乱,影响治疗效果及生活质量^[11]。如何在实施治疗的同时寻找有效的心理干预措施,一直是临床医护工作者关注的焦点。

女性不孕症患者心理特点非常复杂,焦虑、抑郁、内疚、自卑、失望混杂其中,更为重要的是,面对社会与家庭的压力,更多的女性不孕患者不愿意被更多的人知道,即便是诊断、治疗、护理有良好的私密性,这也是常规护理效果欠佳的原因^[12]。共情护理作为人本主义心理治疗的核心技术,“穿上病人的鞋子来感受与观察病人的体验”,这是对共情概念最通俗的诠释。共情护理包括借助经验理解问题实质、深入对方内心体验情感与思维、运用技巧传达共情^[13],这也非常契合现代“生物-心理-社会”整体护理模式。董彩霞等^[14]研究认为,共情护理能够化解不孕症腹腔镜手术治疗患者(43例)抑郁情绪,本研究,在准确评估女性不孕症患者焦虑、抑郁程度的基础上,通过耐心倾听患者心理诉求、站在患者角度感知患者的内心世界、分析患者焦虑/抑郁产生的内外部原因、给予患者专业的化解方案。通过比较两组女性不孕症患者 SAS、SDS 评分,所得结论也支持上述文献观点。

持程度相关^[15];在应对方式,患者多选择自责、退避、幻想等不成熟的应对方式,主动寻求解决问题动机与能力不足^[16]。焦虑、抑郁等负性情绪作为一个中介因子,在个体疾病管理与希望水平、应对方式之间发挥着消极的作用^[17]。共情护理以评估为基础、共性护理为手段,在缓解患者焦虑抑郁情绪的同时,也从专业角度给予患者有效应对方式的建议,增强战胜疾病的信心^[18-19]。本文研究中,随访3个月,干预组对现实和未来的态度希望水平评分以及解决问题、求助评分明显高于对照组,退避评分明显低于对照组,姚爱英等^[20]将共情护理应用于食管癌手术患者(55例)、谢晓颖等^[21]将共情护理应用于抑郁症(50例)中也有类似的文献报道。

本文研究结果表明,共情干预应用于女性不孕症患者护理干预中,能够化解患者焦虑、抑郁等负性情绪,增强患者希望水平,促进积极应对行为方式的养成。需要指出是,不孕症心理干预是一个长期的过程,共情护理只是其中一个有效的方式,并不能完全缓解不孕症患者负性情绪,如何构建包括共情干预在内的综合干预模式,仍是一个需要探讨的课题。

参 考 文 献

[1] 张妍,贾博钦,常丽媛,等. 天津地区育龄期女性不孕症流行病学调查[J]. 中国计划生育杂志,2016,24(5):301-305.
 [2] 李志杰,张卓然,毛东伟,等. 不孕症患者疾病不确定感与应对方式的相关性研究[J]. 中国性科学,2015,24(8):79-81.
 [3] 唐楠,赵延慧,张宸晨,等. 221名不孕症患者治疗期间希望水平现状及影响因素分析[J]. 护理学报,2018,25(6):28-32.

相关研究表明,不孕症患者希望水平整体不高,与社会支

- [4] 张玉新,黄少娥,胡琴琴,等.行宫腔内人人授精助孕患者心理韧性 with 应对方式、社会支持的相关性研究[J].中国计划生育和妇产科,2018,10(10):88-91.
- [5] Hajibabae F, A Farahani M, Ameri Z, et al. The relationship between empathy and emotional intelligence among Iranian nursing students [J]. *Int J Med Educ*, 2018, 9:239-243.
- [6] 沈荷红.“共情护理”模式在抑郁症患者临床护理中的开展效果分析[J].中医药管理杂志,2015,23(17):53-55.
- [7] 世界卫生组织.不育夫妇标准检查与诊断手册[M].北京:科学出版社,1994:19.
- [8] 汪向东,王希林,马弘.心理卫生评定量表手册[J].中国心理卫生杂志,1999,12(增刊):253-256.
- [9] 王艳华.中文版 Herth 希望量表用于癌症病人的可行性研究[J].护理研究,2010,24(1):20-21.
- [10] 肖计划,许秀峰.“应付方式问卷”信度与效度研究[J].中国心理卫生杂志,1996,10(4):164-168.
- [11] Aarts JW, van Oers AM, Faber MJ, et al. Communication at an online infertility expert forum: Provider responses to patients' emotional and informational cues [J]. *J Psychosom Obstet Gynaecol*, 2015, 36(2): 66-74.
- [12] 郭启云,颜丹,梁翠,等.体外受精胚胎移植患者焦虑、抑郁情绪与生育生命质量的相关性分析[J].中国实用护理杂志,2017,33(27):2081-2086.
- [13] 汪红英,刘茜茜,张国娟,等.肿瘤科护士对患者提供共情护理体验的质性研究[J].中华现代护理杂志,2017,23(20):2653-2657.
- [14] 董彩霞,郭春杏,刘婵娣.共情护理对腹腔镜手术治疗不孕症患者抑郁的影响[J].护理实践与研究,2016,13(18):142-143.
- [15] 唐楠,杨蕊.137例不孕症患者希望水平与领悟社会支持相关性研究[J].中国妇幼保健,2016,31(11):2359-2362.
- [16] 卢凤笛,罗家有.不孕年限与患者焦虑、抑郁、应对方式的相关性[J].中国妇幼健康研究,2017,28(2):137-139.
- [17] 陈玉梅,闫树英,赵娟,等.肠造口患者希望水平、应对方式及焦虑抑郁的相关性[J].中国老年学杂志,2018,38(13):3270-3272.
- [18] 郑丽媛,杨晓红.共情护理对恶性肿瘤患者手术希望水平及健康行为的影响[J].实用临床医药杂志,2015,19(4):153-155.
- [19] Yang CP, Hargreaves WA, Bostrom A. Association of empathy of nursing staff with reduction of seclusion and restraint in psychiatric inpatient care [J]. *Psychiatric Services*, 2014, 65(2):251-254.
- [20] 姚爱英,徐贞珍.共情护理对食管癌手术患者希望水平及主观幸福感的影响[J].中华现代护理杂志,2015,21(4):397-399,400.
- [21] 谢晓颖,蒋荣泉,凌迎春,等.“共情护理”模式在抑郁症患者护理中的应用及其对患者生活质量的影响研究[J].中国医药导报,2013,10(33):122-125.

(收稿日期:2019-01-11)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2019.12.039

· 性教育与性健康 ·

思维导图在乳腺癌 PICC 带管患者早期健康宣教中的应用价值

胡汉美 李一桔[△] 陆萍 陈云霞 高燕红

南通大学附属医院甲乳外科,江苏 南通 226001

【摘要】 目的 探讨思维导图在乳腺癌 PICC 带管患者早期健康宣教中的应用价值。方法 选取 2017 年 10 月至 2018 年 10 月南通大学附属医院诊治的 158 例乳腺癌患者作为研究对象。患者按入院顺序随机数字法分为观察组和对照组,每组各 79 例。对照组患者接受常规健康宣教,观察组患者在对照组的基础上辅以思维导图健康宣教护理干预。对比和评估两组患者 PICC 相关知识掌握情况、自我管理能力和健康教育满意度和 PICC 导管并发症发生情况等指标。结果 干预后,观察组患者 PICC 导管知识了解来源及程度($t=6.718, P=0.000$)、PICC 导管使用过程的熟悉程度($t=20.898, P=0.000$)及维护 PICC 导管相关要求($t=12.204, P=0.000$)等方面评分与对照组相比显著上升;观察组患者在导管自我监测($t=15.826, P=0.000$)、日常活动管理($t=10.419, P=0.000$)、维护依从性($t=8.764, P=0.000$)和应急处理($t=45.547, P=0.000$)等方面评分与对照组显著上调;观察组患者健康教育($t=7.971, P=0.000$)、病房环境($t=6.753, P=0.000$)、护理人员服务态度($t=15.608, P=0.000$)及其宣教熟练程度($t=16.636, P=0.000$)和早期宣教效果($t=7.846, P=0.000$)等维度评分显著高于对照组患者;化疗期间,观察组患者 PICC 导管并发症发生率为 8.86%,显著低于对照组发生率 27.85% ($\chi^2=9.503, P=0.002$)。结论 思维导图早期健康宣教护理干预,能有效提高患者 PICC 知识掌握程度,改善患者导管自我管理能力,优化患者满意度,减少并发症发生,值得临床推广。

【关键词】 思维导图;早期健康宣教;乳腺癌;PICC 带管

【基金项目】 南通大学附属医院科研课题“基于思维导图的乳腺癌 PICC 置管患者健康教育模式的应用研究”(Tfh1716)

[△]**【通讯作者】** 李一桔, E-mail: wowo9110@126.com

Application value of mind mapping in the early health education of patients with breast cancer with PICC

HU Hanmei, LI Yiju[△], LU Ping, CHEN Yunxia, GAO Yanhong. Department of Thyroid and Breast Surgery, the Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu, China

【Abstract】 Objective To explore the application value of mind mapping in early health education of patients with breast cancer with peripherally inserted central catheter (PICC). **Methods** 158 breast cancer patients with PICC from October 2017 to October 2018 in our hospital were selected and randomly divided into control group and observation group. The control group (79 cases) received traditional health education and the observation group (79 cases) received mind mapping health education on the basis of the control group. PICC related knowledge, self-management ability, health education satisfaction and PICC catheter complications between the two groups were compared and analyzed. **Results** After the intervention, the score of the knowledge sources and extent of PICC catheter ($t=6.718, P=0.000$), the familiarity with the PICC catheter use process ($t=20.898, P=0.000$) and the requirements for maintaining the PICC catheter ($t=12.204, P=0.000$) in the observation group were significantly higher than those in the control group; the self-monitoring ($t=15.826, P=0.000$), daily activity management ($t=10.419, P=0.000$), maintenance compliance ($t=8.764, P=0.000$) and emergency treatment ($t=45.547, P=0.000$) of patients in the observation group were significantly higher than those in the control group; the scores of health education ($t=7.971, P=0.000$), ward environment ($t=6.753, P=0.000$), nursing staff attitude ($t=15.608, P=0.000$), education proficiency ($t=16.636, P=0.000$) and effects of early education ($t=7.846, P=0.000$) in the observation group were significantly higher than those in the control group during hospitalization; the incidence of PICC catheter complications in the observation group was 8.86%, significantly lower than the control group of 27.85% ($\chi^2=9.503, P=0.002$). **Conclusions** Mind mapping in early health education nursing intervention can effectively improve the knowledge mastery of PICC, increase the self-management ability of patients, optimize the satisfaction of patients and reduce the occurrence of complications, which is worth promotion.

【Key words】 Mind mapping; Early health education; Breast cancer; Peripherally inserted central catheter (PICC) catheter

【中图分类号】 G479

【文献标识码】 A

外周置入中心静脉导管(peripherally inserted central catheter, PICC)是指从外周静脉血管导入,其尖端置于上腔静脉的用于输液的导管。PICC 广泛应用于乳腺癌等恶性肿瘤化疗输液中,其与传统方法相比,能显著缓解患者因反复穿刺所致的疼痛,保护静脉血管,避免乳腺癌化疗药物对外周静脉和局部组织的刺激,进而改善患者治疗效果^[1-2],但 PICC 置管化疗并发症高达 30%~40%,严重影响化疗效果^[3]。思维导图利用文字和图像把 PICC 置管重要性、相关知识、维护及并发症应急处理等内容直观形象地表现出来,增强患者 PICC 知识掌握和理解程度^[4-5]。目前已有临床研究证实思维导图早期宣教的有效性^[6],但其具体应用于乳腺癌 PICC 带管患者研究相对较少,因而本文探讨思维导图在乳腺癌 PICC 带管患者早期健康宣教中的应用价值,旨在为临床提供依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

本研究选取 2017 年 10 月至 2018 年 10 月间南通大学附属医院收治的 158 例乳腺癌患者作为研究对象。患者按入院顺序,随机数字法分为观察组和对照组,每组各 79 例。纳入标准:①经影像学、病理等临床确诊为乳腺癌;②行根治术,术后恢复良好,能耐受化疗;③首次放置 PICC 带管;④学历小学以上,可正常沟通交流;⑤患者知情同意并签署同意书。排除标准:①妊娠期或哺乳期女性;②静脉血栓;③血管破裂;④中途退出或不配合者;⑤对导管材质过敏。本研究获南通大学附属医院伦理委员会批准。

1.2 研究方法

对照组患者采用传统宣教方式,参照“PICC 宣教手册”为首次 PICC 置管的患者口头宣教,普及 PICC 管的优势及重要性。成功留置 PICC 导管后强调使用注意事项及简单应急处理措施,并于出院前发放维护手册,告诫患者保持穿刺部位清洁干燥、不可拎重物等注意事项,若有异常及时与医护人员沟通。观察组在对照组基础上采用思维导图对患者进行健康宣教。首先由护士长牵头成立专业护理小组,小组成员包括乳腺癌肿瘤专科高年资护士、精通 PICC 穿刺维护等知识的高年资护士及制作思维导图的护士等。其次,护理小组以 PICC 宣传手册及相应文献报道,根据患者实际理解及实际情况,运用 MindV Mind Map 软件,设计乳腺癌 PICC 思维导图。思维导图主标题为“乳腺癌 PICC 带管自我管理思维导图”,子标题分为“禁忌、查看、异常返回医院、每周维护、活动范围”等 6 个方向,具体详见图 1。思维导图设计后,将其彩打、塑封。由护士长给全体护理人员培训 PICC 思维导图相关知识^[7],并考察通过,确保护理人员能熟练掌握相关知识。培训结束后给每名护理人员及观察组患者派发一张思维导图,便于护理人员及患者翻阅查看,加深各自印象。在患者置管前和置管后第 2 天、第 7 天、第 14 天及出院前分别应用思维导图对患者进行知识普及和宣传教育,实时解答并处理患者置管期间出现的任何问题。在患者住院期间全面评估置管状态,适时讲解并示范如何正确解决和处理已出现的导管并发症。待患者出院时,护理人员给予每名患者一份思维导图,以方便患者在家中查看使用。同时组建相应的微信群,及

时沟通交流,并适时为患者答疑解惑。PICC 置管重要性、相关知识、维护及并发症应急处理等内容直观形象地表现出来。

1.3 观察指标

1.3.1 患者 PICC 相关知识掌握情况 出院时对两组患者进行 PICC 知识掌握情况问卷调查。该问卷由研究人员参照主治医师建议及文献报道^[8]设计而来。问卷涵盖患者年龄、受教育程度、费用支付方式及病情等一般资料,主要内容为乳腺癌患者 PICC 相关知识掌握情况的考察,具体为:①PICC 导管知识了解来源及程度;②PICC 导管使用过程的熟悉程度;③维护 PICC 导管相关要求。共 22 条目,每个条目 0 分~2 分,总分 44。分值越高,患者掌握情况越好。该量表 Cronbach α 为 0.873,一致性较高。

1.3.2 患者自我管理能力 于出院时采用“乳腺癌患者 PICC 导管自我管理研究测试表”评估两组患者自我管理能力的。本量

表结合文献^[9]、医师建议等综合设计,内容涉及导管自我监测、导管日常活动的管理、导管维护的依从性及导管的应急处理能力等 4 个方面。共 20 个条目,每个条目 0 分~5 分,分值越高,提示患者自我管理能力越强,该量表 Cronbach's α 为 0.901,一致性较高。

1.3.3 患者健康教育满意度 于出院时采用“患者满意度问卷”测试和评估两组患者早期健康宣教的满意程度。本文结合文献^[10]、医师建议和医院实际情况设计问卷调查表,问卷内容包括健康教育、病房环境、护理人员服务态度及其宣教熟练程度和早期宣教效果等方面对患者进行健康教育满意度的测评。共 20 个条目,总分值 100,分值越高,提示患者满意程度越好。该量表 Cronbach's α 为 0.963,一致性较高。

1.3.4 PICC 导管并发症发生情况 记录患者化疗期间静脉炎、置管外移、导管感染及导管堵塞等并发症发生情况。



图1 乳腺癌 PICC 带管自我管理思维导图

1.4 统计学处理

采用 SPSS18.0 软件对相关数据进行统计分析。计量资料采用 t 检验,以均数 \pm 标准差 ($Mean \pm SD$) 表示;计数资料采用 χ^2 检验,以频数(百分数) [$n(\%)$] 表示; $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基本资料

对照组患者接受常规健康宣教,观察组患者在对照组的基础上辅以思维导图护理干预。两组患者年龄、性别、婚姻及受教育程度、费用支付方式、病理分期及患病部位等基本资料比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。具体结果详见表 1。

2.2 两组患者 PICC 相关知识掌握情况

干预后,观察组患者 PICC 导管知识了解来源及程度 ($t = 6.718, P = 0.000$)、PICC 导管使用过程的熟悉程度 ($t = 20.898,$

$P = 0.000$) 及维护 PICC 导管相关要求 ($t = 12.204, P = 0.000$) 等方面评分与对照组相比显著上升,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。具体结果详见表 2。

表1 两组患者基本资料 [$Mean \pm SD/n(\%)$]

一般资料	观察组 ($n = 79$)	对照组 ($n = 79$)	t/χ^2 值	P 值
年龄(岁)	49.2 \pm 3.4	48.9 \pm 3.6	0.538	0.591
受教育程度				
小学	8(10.12)	7(8.86)	0.147	0.929
中学	43(54.43)	42(53.16)		
大专及以上	28(35.44)	30(37.97)		
婚姻状况				
已婚	60(75.95)	59(74.68)	0.034	0.854
离婚	19(24.05)	20(25.32)		

续表1 两组患者基本资料 [Mean ± SD/n(%)]

一般资料	观察组 (n = 79)	对照组 (n = 79)	t/χ^2 值	P值
病理分期				
I ~ II	21(26.58)	23(29.11)	0.126	0.723
III ~ IV	58(73.42)	56(70.89)		
患病部位				
左侧	33(41.77)	31(39.24)	0.105	0.746
右侧	46(58.23)	48(60.76)		
费用支付方式				
医保	38(48.10)	39(49.37)	0.035	0.982
自费	23(29.11)	22(27.85)		
商业保险	18(22.78)	18(22.78)		

表2 两组患者 PICC 相关知识掌握情况(分, Mean ± SD)

组别	例数	导管知识了解来源及程度	导管使用过程的熟悉程度	维护 PICC 导管相关要求
观察组	79	2.51 ± 0.67	31.14 ± 5.09	5.13 ± 1.00
对照组	79	1.90 ± 0.45	17.14 ± 3.09	3.31 ± 0.87
<i>t</i> 值		6.718	20.898	12.204
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000

表3 两组患者导管自我管理能力的(分, Mean ± SD)

组别	例数	导管自我监测	导管日常活动管理	导管维护依从性	导管应急处理
观察组	79	15.88 ± 1.09	17.66 ± 3.09	16.05 ± 3.00	6.99 ± 0.29
对照组	79	12.65 ± 1.45	12.78 ± 2.79	12.09 ± 2.67	4.70 ± 0.34
<i>t</i> 值		15.826	10.419	8.764	45.547
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000	0.000

表4 两组患者健康教育满意程度(分, Mean ± SD)

组别	例数	健康教育	病房环境	服务态度	宣教熟练度	宣教效果
观察组	79	18.19 ± 3.09	19.45 ± 4.01	18.43 ± 2.11	19.45 ± 1.94	19.01 ± 1.78
对照组	79	14.34 ± 2.98	15.12 ± 4.05	13.14 ± 2.15	14.14 ± 2.07	15.77 ± 3.21
<i>t</i> 值		7.971	6.753	15.608	16.636	7.846
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

表5 两组患者 PICC 导管并发症发生情况[n(%)]

组别	例数	静脉炎	导管外移	导管感染	导管堵塞	总发生率
观察组	79	2(2.53)	1(1.27)	1(1.27)	3(3.80)	7(8.86)
对照组	79	5(6.32)	3(3.80)	5(6.32)	9(11.39)	22(27.85)
χ^2 值		—	—	—	—	9.503
<i>P</i> 值		—	—	—	—	0.002

3 讨论

乳腺癌化疗药物经 PICC 置管直接作用于中心静脉,降低高浓度药物对血管的损伤,保护患者外周静脉免受药液刺激,缓解化疗痛苦程度,提高治疗依从性^[11]。而患者因专业知识局限,对 PICC 导管使用知识及注意事项缺乏全面认知,尤其是出

2.3 两组患者自我管理能力的

干预后观察组,患者在导管自我监测($t = 15.826, P = 0.000$)、日常活动管理($t = 10.419, P = 0.000$)、维护依从性($t = 8.764, P = 0.000$)和应急处理($t = 45.547, P = 0.000$)等方面评分与对照组显著上调,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见表3。

2.4 两组患者健康教育满意度的

干预后,观察组患者健康教育($t = 7.971, P = 0.000$)、病房环境($t = 6.753, P = 0.000$)、护理人员服务态度($t = 15.608, P = 0.000$)及其宣教熟练程度($t = 16.636, P = 0.000$)和早期宣教效果($t = 7.846, P = 0.000$)等维度评分显著高于对照组患者,差异有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见表4。

2.5 两组患者 PICC 导管并发症发生情况的

治疗期间,观察组患者 PICC 导管并发症发生率为 8.86%,显著低于对照组发生率 27.85% ($\chi^2 = 9.503, P = 0.002$),差异有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见表5。

院后维护导管重视程度和自我管理能力低,易出现静脉炎、导管堵塞和导管外移等并发症^[12]。常规 PICC 宣教模式内容死板、流程形式化,护理人员参照“PICC 宣教手册”为患者行知识宣教,并普及 PICC 管的优势及重要性等,因其文字枯燥、宣教无针对性无法达到目标护理效果。思维导图以发散和收敛的方式

将 PICC 导管相关知识及维护措施等归纳成一张图,突出重点和层次^[4]。本研究思维导图以“查看、禁忌、异常回医院、每周维护、活动范围”等为6个模块详细介绍 PICC 导管维护和应急措施处理方法,层次清晰、生动形象地加深患者理解和记忆 PICC 知识的能力。韦艳萍等研究证实^[7],思维导图可有效提高 PICC 带管患者自我管理能力和增加患者 PICC 相关知识的理解程度。

本文研究结果显示,观察组患者 PICC 相关知识掌握程度合早期宣教满意度均明显高于对照组,提示思维导图护理可有效提高患者 PICC 知识掌握程度,优化患者健康宣教满意程度。分析认为,PICC 置管可为乳腺癌患者建立安全有效的化疗静脉通路,但因医院资源紧缺,患者对 PICC 相关知识掌握水平较低。思维导图可利用文字和树状图等直观将大脑内容显示出来,并可将 PICC 相关知识点与人的隐性思维建立联系,加深患者记忆水平^[7]。思维导图可将 PICC 繁琐知识点清晰明了罗列成知识点框架,有效纠正传统宣教的随意性和针对性弱等缺点。一方面,思维导图可通过文字、图像等协助患者发现、梳理和巩固 PICC 相关知识,增强其 PICC 掌握程度;另一方面,护理人员可根据思维导图有侧重点地宣教 PICC 相关知识,提升护理人员专业程度,进而改善患者健康宣教满意程度。Walker D 等^[13]研究表明,思维导图健康宣教可有效提高患者知识掌握程度,进而改善患者对医护人员满意度,提高治疗依从性。

干预后,观察组患者在导管自我监测、日常活动管理、维护依从性和应急处理等方面评分与对照组显著上调。进一步分析患者化疗期间 PICC 导管并发症情况,观察组患者 PICC 导管并发症发生率为 8.86%,显著低于对照组发生率 27.85%。提示思维导图可显著提升患者 PICC 导管自我管理能力,降低并发症,改善患者生活质量。分析认为,乳腺癌患者化疗需要 8 个疗程,在化疗间歇期需带管出院,若 PICC 管维护不恰当,会出现感染、导管脱落及堵塞等不良事件而干扰疗效,因此需提升 PICC 患者自我管理能力。自我管理能力是指机体为保证生存、维持健康与安宁水平而创造和实施的措施^[14]。PICC 导管自我管理能力与化疗进程、预后康复、心理状态及生活质量有紧密联系,且提高患者 PICC 导管自我管理能力可有效降低相关并发症发生概率^[15]。而思维导图以 PICC 手册为蓝本采用文字和图像将其关键点描绘出来,将 PICC 导管知识元素按其内在联系建立成一种可视化、具体化和显性化的框架图形。应用思维导图进行早期健康宣教,将关键知识要点可视化,便于患者加强记忆。PICC 置管患者在护理人员的指导下,经过日常生活中 PICC 导管维护、管理、查看及应急处理等事件,将复杂的 PICC 科学知识进行提炼和总结,激发患者求知欲,充分发挥患者主观能动性和自我效能,建立 PICC 导管自我管理信心,舒缓焦虑抑郁等负面情绪,减少相关并发症发生,延长导管使用寿命。

综上所述,思维导图早期健康宣教护理干预,能有效提高患者 PICC 知识掌握程度,改善患者导管自我管理能力,优化患

者满意度,减少并发症发生,值得临床推广。

参 考 文 献

- [1] Debled M, Tunon DLC, Macgrogran G. A 21-Gene expression assay in breast cancer[J]. *New England Journal of Medicine*, 2016, 374(14): 1385-1386.
- [2] Lefebvre L, Noyon E, Georgescu D, et al. Port catheter versus peripherally inserted central catheter for postoperative chemotherapy in early breast cancer: A retrospective analysis of 448 patients[J]. *Supportive Care in Cancer*, 2016, 24(3): 1397-1403.
- [3] Sergio BMD, Beatrice FRN, Scd LL, et al. Peripherally inserted central catheters (PICCs) in cancer patients under chemotherapy: A prospective study on the incidence of complications and overall failures[J]. *Journal of Surgical Oncology*, 2016, 113(6): 708-714.
- [4] Booker SQ, Peterson N. Use of the knowledge tree as a mind map in a gerontological course for undergraduate nursing students[J]. *Journal of Nursing Education*, 2016, 55(3): 184.
- [5] Walker D, Adebajo A, Heslop P, et al. Patient education in rheumatoid arthritis: The effectiveness of the ARC booklet and the mind map[J]. *Rheumatology*, 2007, 46(10): 1593-1596.
- [6] 夏丽敏, 詹健, 李雪艳, 等. 思维导图在结直肠癌 PICC 带管早期患者健康教育中的应用研究[J]. *护士进修杂志*, 2017, 32(4): 308-311.
- [7] 韦燕萍, 高铭云, 刘柳芳, 等. 基于思维导图的肿瘤患者 PICC 围置管期健康教育模式探讨[J]. *实用医学杂志*, 2015, 31(8): 1343-1345.
- [8] 肖文艺, 王群如, 徐利容, 等. 阶段性健康教育对 PICC 置管化疗患者健康知识及并发症的影响[J]. *实用临床医药杂志*, 2016, 20(14): 52-55.
- [9] 郝萍, 刘建红, 孟爱凤, 等. 肿瘤患者 PICC 留置初期自我管理能力及其影响因素研究[J]. *中国护理管理*, 2015, 15(12): 1509-1513.
- [10] 牛巧红, 沈晶晶, 李明子. 住院癌症病人满意度调查研究[J]. *护理研究*, 2018, 32(7): 1116-1119.
- [11] Smazal AL, Kavars AB, Carlson SJ, et al. Peripherally inserted central catheters optimize nutrient intake in moderately preterm infants[J]. *Pediatric Research*, 2016, 80(2): 185-189.
- [12] 江文, 何海燕, 彭娜, 等. 置管前经外周静脉穿刺置入中心静脉导管并发症风险评估指标体系的构建[J]. *第三军医大学学报*, 2016, 38(12): 1466-1470.
- [13] Walker D, Adebajo A, Heslop P, et al. Patient education in rheumatoid arthritis: The effectiveness of the ARC booklet and the mind map[J]. *Rheumatology*, 2007, 46(10): 1593-1596.
- [14] 朱学慧, 韩俊莹, 于新, 等. 糖尿病视网膜病变患者自我管理水平和生存质量相关性[J]. *中国老年学杂志*, 2016, 36(10): 2492-2493.
- [15] 严凌花, 朱霆, 陈星, 等. 延续性自我管理教育对 PICC 置管肿瘤患者自护能力和健康行为的影响[J]. *重庆医学*, 2018, 47(19): 2617-2620.

(收稿日期: 2019-04-20)

不同层次学生性健康教育课程的主要内容与教学方法研究

夏卉芳[△]

贵州师范学院教育科学学院, 贵阳 550018

【摘要】 目的 为了规范不同层次学生的性健康教育课程主要内容与教学技能。**方法** 根据教育部、国家卫生健康委及联合国教科文组织等部门对性教育相关规定,结合资料考证、文献整理、交流法、经验总结法分析目前学龄前儿童、中小学学生、大学生的性健康教育需求。**结果** 将性教育课程体系依据不同年龄、不同教育层次学生自拟主要分为:学前性健康教育、学龄期性健康教育、青春性健康教育、大学生性健康教育共4门课程。**结论** 将性健康教育分为4门课程,有利于针对不同层次学生对性知识的学习需求使用不同课程体系与教学方法,从而提升性教育效果。

【关键词】 不同层次学生;性健康教育;学前性教育;青春性教育;大学生性教育

Study on the main contents and teaching methods of sexual health education courses for students of different levels XIA Huifang[△]. School of Education Science, Guizhou Education University, Guiyang 550018, Guizhou, China

【Abstract】 Objective To standardize the main contents and teaching skills of sexual health education courses for students of different levels. **Methods** The sexual health education needs of preschool children, primary and secondary school students and college students were analyzed by means of data research, literature collation, communication method and experience summarization method, binding the relevant sexual education provisions of the Ministry of Education and the National Health Commission of China, and United Nations Educational Scientific and Cultural Organization (UNESCO). **Results** The sexual health education courses were divided into four kinds of curriculum: preschool sexual health education curriculum, sexual health education curriculum for school-age children, sexual health education curriculum for adolescent, and sexual health education curriculum for university students according to different ages and educational levels. **Conclusions** It is conducive to meeting the sexual knowledge needs of students of different levels by dividing it into four kinds of curriculum, hereby enhancing the sexual education effectiveness.

【Key words】 Students of different levels; Sexual health education; Preschool sexual education; Adolescent sexual education; Sexual education for university students

【中图分类号】 G479

【文献标识码】 A

性伴随人的一生,与个人幸福、家庭和睦、社会安定和谐都密切相关。性尤其与儿童、青少年身心健康发育相关,现代性心理学研究证明人的性心理学形成从一出生的口腔期就开始,到学前期的男孩阴茎与女孩外阴、学龄期的生殖器结构与功能、青春期的女性月经或男性遗精性生理现象等性生理结构(或性生理功能)性教育。尤其是系统的校园性健康课程教育对人的性健康至关重要。性教育课程对人的性格发展、身心健康、社会关系建立等全面发展都起着决定性作用。

对于校园性教育,早在1979年国家教育部、卫生部《中小学卫生工作的暂行规定》学校教师“要加强青春期卫生教育”。近年来,教育部、国家卫生健康委先后印发了《关于进一步加强学校预防艾滋病教育工作的意见》《中学生预防艾滋病专题教育大纲》《中等职业学校体育与健康教学指导纲要》及其联合国教科文组织在2018

年1月发布《国际性教育技术指导纲要》(修订版),对学校要求采取一系列措施推进预防艾滋病教育,含性教育。明确规定初中、高中阶段和中等职业学校应开展一定学时的性教育,包含艾滋病性病专题教育。规定大学开设预防艾滋病教育与性教育方面,开设方式分定期讲座、性教育课程和防艾宣传等。

本研究依据年龄、受教育阶段不同,并参照联合国教科文组织的《国际性教育技术指导纲要》等性教育文件精神,将性教育分为针对3岁~6岁儿童的学前性教育、针对6岁~12岁人群的学龄期性教育、针对10岁~18岁人群的青春性教育和针对大学生的大学生性教育共4门课程,以加强我国精准性教育,由于儿童个体及性别发育的差异,特设置各个年龄阶段中有1岁~2岁交叉^[1]。本论文旨在分析不同年龄层次学生的性健康教育课程主要内容建设,就性健康教育课程合理建设问题加以论证,以探寻性健康教育的教学目标,主要知识体系结构,教学方法等^[2]。

1 性健康教育课程的层次

目前,根据我国儿童及青少年性相关身心发育现状,将性健康教育课程体系归纳分为学前性健康教育、学龄期性健康教育、青春性健康教育、大学生性健康教育共4门课程。

【基金项目】 贵州省防艾与青春健康教育基地建设项目(601004005);国家自然科学基金项目(21464005);贵州省教育厅青年科技人才成长项目(黔教合KY[2016]222);贵州省一流师资队伍建设项目(黔教高发[2017]158号)

△【通讯作者】 夏卉芳, E-mail: xiahuifanggy@163.com

2 性健康教育课程大纲的主要内容知识体系

然后妈妈怀孕到婴儿出生,及其学前性安全教育等知识^[3-4]。

2.1 学前性健康教育

具体知识体系见表1。

主要内容为从儿童来源于母亲的卵细胞和父亲精子结合,

表1 学前性健康教育课程主要内容

章节	主要内容
第一章 性与社会	先介绍自然的性,然后讲解爸妈恋爱、结婚到婴儿出生,目的是让儿童知道性与婚姻家庭社会关系。艾滋病人群同样享有平等公民权利。
第二章 性别教育	介绍男性与女性区别教育,例如能够辨别外部性别生殖结构、男生上男厕、女生上女厕等性别教育。
第三章 儿童发展性心理学教育	幼儿园可以设立不同性别角色的游戏。同时指导教育家长给婴儿穿适合自己性别的衣服;理解并正确看待婴儿自慰、对异性器官好奇、触摸自己性器官等性蕾欲期儿童行为。
第四章 儿童性安全教育	懂得不暴露和保护自己的性器官;不触摸和不看别人的性器官;要喜欢自己的性别。

2.2 学龄期性健康教育

经、男性遗精、健康性心理到性安全、个人卫生指导教育等知识

主要内容为从男女生殖器官结构功能、青春期发育女性月

体系^[5-6]。具体内容详见表2。

表2 学龄期性健康教育课程主要内容

章节	主要内容
第一章 性与婴儿的出生	从生物学角度介绍婴儿的出生由妈妈的卵子细胞和爸爸的精子细胞结合形成受精卵,受精卵在妈妈子宫里发育成胚胎,胚胎成熟婴儿就降生了等。目的是让学龄期儿童知道性与婚姻家庭社会关系。
第二章 生殖器官教育	介绍男女生殖器官的外部 and 内部构造。
第三章 学龄期儿童性安全教育	懂得不暴露和保护自己的外生殖器;不触摸和不看别人的外生殖器。性虐待、性骚扰和欺凌(包括网络欺凌)是错误的,如自己或身边的人遇到,要寻求帮助。
第四章 第二性征	针对9周岁以上的学龄期学生讲解性激素对男孩女孩发育到青春期作用,及会出现遗精、月经等生理现象。
第五章 性与健康行为	指导学龄期学生保持健康的性心理、个人卫生。艾滋病是获得性的,并且可以通过医学检测查出是否患病。

2.3 青春性健康教育

理、异性交往、意外怀孕等到艾滋病性病防治教育等知识内

主要内容为从第二性征的出现、青春期逆反心理、经期护

容^[7-8]。具体内容详见表3。

表3 青春性健康教育课程主要内容

章节	主要内容
第一章 青春期常见现象	第二性征的出现、青春期逆反心理。
第二章 月经与护理	月经生理周期,经期护理。
第三章 性欲与遗精	青春性欲望原因、遗精、男性生殖护理。
第四章 性与人际交往	处于青春性发育的学生如何与父母、老师、异性同学、同性同学交往等。
第五章 意外妊娠	性行为的许可原则教育。性行为可能导致怀孕、避孕、妊娠原理、早孕诊断、早孕处理、怀孕导致女性身体一系列的变化及其介绍不孕症。
第六章 艾滋病性病防治	艾滋病防治、淋病、尖锐湿疣等性病防治。

2.4 大学生性健康教育

的调适、婚恋观教育、意外怀孕处理、艾滋病性病防治教育等性

主要内容为现阶段国内外大学生性行为现状、异常性心理

健康知识体系。具体内容详见表4。

表4 大学生性健康教育课程主要内容

章节	主要内容
第一章 大学生性行为现状	国内外大学生性行为现状、安全性、防护措施、MSM、多伴侣性行为、无套性行为等行为与艾滋病的关系。
第二章 性生理	男、女大学生生殖生理。
第三章 大学生性心理	大学生性心理影响因素、特点与异常性心理的调适。
第四章 大学生婚恋教育	大学生恋爱、婚姻关系。
第五章 非意愿性妊娠处理	早孕表现、早孕诊断与处理。
第六章 艾滋病性病防治	艾滋病防治、淋病、尖锐湿疣等性病防治。

3 教学目标与授课方法

3.1 学前性健康教育

开展儿童“性教育”的主要教学目标有以下4点:①让学前儿童对自己生命来源有正确科学的认识,引导幼儿感受“生命的诞生”,引导儿童融入家庭、社会生活中。让儿童尊重甚至关心艾滋病人。②儿童生来虽有性别之分,但性别意识和性别平等的观念却并非天生。儿童性别教育对儿童性别角色的发展起决定作用。帮助幼儿提高性别角色意识,引导学前儿童理解“男孩女孩的不同之处”。③教育学前儿童对身体进行探索。④虽然有《最高人民法院、最高人民检察院、公安部、司法部关于依法惩治性侵害未成年人犯罪的意见》对猥亵儿童行为进行了规定,但由于儿童是弱势群体,加之缺乏性健康教育,甚至有的儿童都不知道自己被猥亵。近年来,猥亵儿童案件呈增多趋势,教育儿童如何保护自身安全显得尤其重要。入园儿童对上述①和④教学目标均需要在教师及家长教育下学习;其中上述①和②点入园前儿童也需要在家长引导儿童看性健康教育相关图、公益儿童性健康教育视频及听家长简单讲述。

授课方法因大多儿童识字数量非常有限,常采用让儿童看图片和听语音方法。例如用视频、图画法教育儿童出生来历、家庭社会角色、性安全保护教育。还可用儿童幼儿角色游戏法,引导幼儿参与符合自己性别的角色行为^[9]。同时利用家校共同教育方法,教师先对家长进行性与社会教育培训,然后家长在生活中共同帮儿童树立性别、性安全防护意识等学前性教育知识,促进家校共同教育效果与质量。

3.2 学龄期性健康教育

学龄期性健康教育主要目标是:教育学龄期学生自己的生物基因来源;了解男女生殖器官结构功能、青春期发育女性月经、男性遗精、健康性心理的生理现象^[10-11]。指导学龄期儿童懂得保护自己的性安全。了解自己或身边的人遇到性虐待、性骚扰和欺凌(包括网络欺凌)时,要懂得向亲人或身边人群寻求帮助。并指导女学生如何处理月经,及指导男生处理遗精时期的个人卫生。教育学龄期儿童了解艾滋病是获得性的,并且可以通过医学检测查出是否患病。

授课方法常采用预案演练教学法、视频、图画。例如使用预案演练教学法教导学生正确处理经期或遗精时的个人卫生、视频播放一些儿童发育宣传片就可以让学生简单了解发育或第二性征相关知识。

3.3 青春期性健康教育

青春期性健康教育主要目标是:教育青春期学生了解青春现象是人体发育过程的生理现象。当今时代是各种伦理道德思想交流、交融和交锋的网络时代,处于青春期的学生早早接触网络各种平台,致使早恋、与老师家长沟通障碍等的青春问题尤为突出^[12-14]。指导青春学生如何与异性安全相处、如何调整青春期逆反心理,与老师家长正确沟通;并指导女学生如何处理月经,及指导男生处理遗精时期的个人卫生。一定要教育青春的人群掌握性行为的许可原则。以及性行为可能导致怀孕、如何避孕、早孕诊断、早孕处理,以及怀孕导致女性身体一系列的变化及其介绍一定不孕症等相关知识。

授课方法常采用案例教学法、视频、图画。例如使用月经理视频、早恋危害案例就可以让学生简单了解相关知识。

3.4 大学生性健康教育

大学生性教育主要目标是:由于随着时代的发展大学生恋

爱、婚前性行为、结婚现象已经步入校园。由此带来的校园婚恋、艾滋病性病预防、意外怀孕等问题近年来越来越严重^[15-17]。所以教育大学生了解大学校园婚恋现状、当今大学生的常见性心理状况、早孕与正确处理、艾滋病性病防治等^[18-19]。以及讲解MSM、多伴侣性行为、无套性行为等高危性行为会增加艾滋病的患病率^[20]。让学生了解艾滋病的母婴、血液和性3大传播途径及高危行为、检测、艾滋病防治等。

授课方法常采用案例教学法、视频、图画、课堂讨论、同伴教育法。由于大学生有一定的知识与判断力,所以在对大学生进行性教育时,让学生自己将经历或熟悉的案例分享或同伴之间互相交流,起到的教学效果会很好。

不同层次学生性健康教育课程的主要内容与教学方法均有所不同。“学前性健康教育、学龄期性健康教育、青春期性健康教育、大学生性健康教育”共4门课程内容的设立具有衔接连贯性,前一个课程是下一个课程的基础,下一个课程是上一个课程的延伸。每个课程内容主要依据各年龄阶层学生的身体与心理发育需求,并结合学生自身在家庭、学校、社会不同环境中遇到两性问题需求而决定。同时,“学前性健康教育、学龄期性健康教育、青春期性健康教育、大学生性健康教育”共4门课程教学方法的设立是依据不同阶层学生对两性知识的接受理解力、学习能力特点差异,采用不同教学方法以提升教学效果。

总之,随着时代、网络传媒的发展,为了促进精神文明和谐、全民大健康的建设,“性健康教育”也越来越成为校园、社会、家庭的重视。作为学校,根据学生的各年龄阶层认知发展水平差异,合理的设置课堂教学内容,教学目标和教学方法。尽可能选择适合学生自身层次的、通俗易懂的、生动的、形象的教学方式对学生进行性教育。另外,家庭性健康教育对学生性健康教育也是不可替代的,学校、社会和家长一起推动“性健康教育”,从而进一步加强性健康教育而保护学生身心健康发展和性安全,向“零艾滋”迈进,从而促进建设和谐健康的社会。

参 考 文 献

- [1] 刘献君.论“以学生为中心”[J].高等教育研究,2012,33(8):1-6.
- [2] 潘希武.学校课程体系构建的基础性框架[J].教育学术月刊,2018,(3):97-103.
- [3] 陈宛娥.学前性教育目标与内容的研究[J].成才之路,2019,(4):73.
- [4] 郭雪如,程东亚,李玉,等.近年来中国学前儿童性教育研究状况评析[J].陕西学前师范学院学报,2019,35(1):75-78.
- [5] 刘文利.珍爱生命:小学生性健康教育读本[M].北京:北京师范大学出版社,2010.
- [6] 张庭浩,余小鸣,石琰琴.我国义务教育阶段课程中性教育内容框架分析[J].中国学校卫生,2017,38(8):1127-1130.
- [7] 教育部.中小学健康教育指导纲要[M].北京:人民教育出版社,2009.
- [8] 联合国教科文组织.国际性教育技术指导纲要[S].巴黎:联合国教科文组织,2018.
- [9] 孙妮妮.当前学前儿童性教育的现状与对策研究[J].潍坊工程职业学院学报,2016,29(3):49-51.
- [10] 张耀东,谭利娜,罗淑颖,等.郑州地区6~13岁男童性发育现状调查[J].医学研究生学报,2015,28(1):41-44.
- [11] 罗映光,李向前,范志英.农村中小学性安全教育的缺失及对策研究[J].医学与法学,2013,28(3):73-75.
- [12] 潘星月,许曙光,张幸福.哈尔滨市中职学生青春期健康知识与需求现状调查[J].中国性科学,2012,21(11):75-77.

[13] 戴晶晶,汪玲,谭晖,等. 上海长宁区初中男生青春期生理卫生保健认知行为及需求[J]. 中国学校卫生, 2010, 30(12): 1447-1449.

[14] 丁玉萍. 怀柔区初中学生青春期性知识态度行为[J]. 中国学校卫生, 2007, 28(8): 692-693.

[15] 夏卉芳. 在校大学生性教育现状调研与对策 [J]. 中国性科学杂志, 2016, 25(7): 143-144.

[16] 彭明芳,谢华. 近十年我国大学生性教育研究综述[J]. 四川理工学院学报(社会科学版), 2014, 29(4): 86-94.

[17] 余红梅,刘延金,李金平. 四川省大学生性心理健康现状及其影响因素

素的实证研究[J]. 成都师范学院学报, 2014, 30(12): 85-89.

[18] 夏卉芳. 大学生性健康教育模式与内容调查 [J]. 中国校医杂志, 2016, 30(5): 324-325.

[19] 代玉文. 女大学生性知识与性健康综合调查报告 [J]. 中国性科学, 2012, 21(2): 37-38, 42.

[20] 宋兴怡,徐选国,苏天照,等. 山西省3所高校大学生艾滋病及性健康教育现状调查分析 [J]. 中国社会医学杂志, 2013, 30(2): 101-103.

(收稿日期:2019-02-28)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2019.12.041

· 性人文社会科学 ·

互联网对北京高校大学生性行为的影响

丁园 钱聿 姚锦仙[△] 周昱

北京大学生命科学学院,北京 100871

【摘要】 随着移动端互联网的飞速发展,大学生获取性信息的渠道发生了变化,并对自身性行为产生了影响。本文通过对北京4所高校在校生以无记名方式在线填写调查问卷的方式,研究网络对在校大学生性行为的影响,共回收有效问卷4801份。结果显示,网络对大学生性行为的发生有重要影响:当代本科生和研究生上网时间长,上网频率高,网络是获取性信息首要来源,网上性动机行为多样化;看过成人电影(Adult Video)的人寻求性行为更主动,观看成人电影的频率与自慰频率呈正相关关系;不良网络信息更易对青少年造成负面影响,使性行为年龄提前。因此,在互联网上建立专业的性知识科普平台很有必要。本研究结果为互联网性教育相关政策制定提供依据。

【关键词】 互联网;大学生;性教育;性行为

Influence of Internet on the sex behaviour of college students in Beijing DING Yuan, QIAN Chong, YAO Jinxian[△], ZHOU Yu. School of Life Science, Peking University, Beijing 100871, China

【Abstract】 With the rapid development of the mobile Internet, the channels for acquiring sexual knowledge have also changed, which exerts impact on sexual behavior. With the purpose of obtaining the effect of Internet on the sexual behavior of college students, anonymous online questionnaires were issued among college students in four Beijing universities, with 4801 valid ones retrieved. The result showed that Internet had an important influence on the college students' sexual behaviors: the current undergraduates and postgraduates spent a lot of time on the Internet and had high Internet access; Internet was the primary source of acquiring knowledge, and online sexually motivated behaviors were diversified; those who watched the Adult Video were more active in seeking sex behaviours and the frequency of watching Adult Video was positively related to the frequency of masturbation. Internet has made it easier for young people to access adverse information and advance the age of sexual behavior. Therefore, it is necessary to establish a professional science platform for sexual knowledge on the Internet and the result of this study provides a significant basis for the formulation of online sexuality education policy in China.

【Key words】 Internet; College students; Sexual education; Sex behaviour

【中图分类号】 R-05

【文献标识码】 A

当今社会移动端互联网已经成为大众的一种主要休闲方式,并在持续改变人们的沟通交流方式。美国最大范围的性研究项目得出的结论是:社会群体成员间的持续互动会对性态度和性行为产生巨大影响^[1]。在中国,随着移动端互联网日益普

及,当代大学生可以从更多渠道接触到“性”相关的内容。他们的性观念和性行为越来越开放,但与发达国家相比,在发生性行为前接受过正规性教育的比例却较低^[2-4]。

1 调查背景

随着智能手机的普及和其他便携智能设备的发展,中国网民数量不断增多且总体呈现低龄化趋势。截至2017年12月,我国互联网普及率达55.8%,手机网民规模达7.53亿,其中20

[△]【通讯作者】姚锦仙, E-mail: jxyao@pku.edu.cn

岁~29岁年龄段网民占比最高,达30.0%;10岁~19岁群体占比为19.6%。网民中学生群体的规模最大,占比25.4%^[5]。

网络上会发生很多性动机相关行为(sexually motivated behavior),包括搜索性知识、寻找用于休闲或自慰的性素材、网购性生活所需的物品、通过交友寻找潜在性伴侣、寻找治疗性相关疾病的专家和医疗机构等^[6]。大学生网上性行为(cybersex),又称电爱(phonesex)或文爱(textsex)^[7]增多。网上性行为指在互不见面且无身体接触的情况下,只依赖声音或文字模拟性交过程,通过臆想的快感达到精神上性愉悦乃至生理性高潮的过程。虽然网上性行为的方式安全又不失互动性,受到虚拟世界的保护,没有意外怀孕或感染疾病的危险,但仍受到社会争议。对于由此可能带来的风险,我们尚不清楚。此外考虑到以性为动机的行为(Sexual-motived behavior)的发生常常与性犯罪、网络欺凌等高危行为的发生有强烈的相关性^[8],因此网上行为的安全值得关注。

与此同时,网络发展为性教育工作的开展提供了便利。2006年,上海计划生育研究协会联合WHO进行的一项研究显示:实验组的中学生与大学生在定期浏览中国计划生育协会设计制作的性教育网站后,相较于对照组在生殖、避孕、HIV、性传播疾病(STIs)等性知识掌握方面能获得更高的分数,性观念与对待性的态度也更为积极健康,自我保护意识也更强。但实验组和对照组在过程性性行为与实际性行为的发生率上却未发现有显著差异^[9]。说明互联网性教育是一种卓有成效的性教育方式,不但不会提高性行为发生率,而且会帮助提升青年的性知识掌握水平,树立积极健康的性观念和性态度^[10-12]。本研究通过对北京4所高校大学生的性行为状况调查,了解移动网络对中国大学生性行为的影响,为中国青少年性教育政策制定提供依据。

2 调查对象与方法

本次调查对象包括北京4所高校在校生。99%的调查对象年龄分布在14岁~28岁之间,以本科生为主,也有部分硕士和博士生。在“问卷星”平台在线发布问卷,内容包括基础人口学信息、性教育情况、性信息、性行为、性观念和网上性相关行为等6个方面,重点聚焦互联网对大学生性行为的影响,共回收问卷4832份,有效问卷4801份,有效率99.36%。在4801人中有2434名男生(50.7%)和2367名女生(49.3%)。数据分析采用SPSS Statistics 20和GraphPad Prism 5进行。

3 调查结果

3.1 网络是性知识首要来源

调查结果显示,网络是大学生性知识最主要来源,遇到生理问题70%的人会上网搜索相关信息。问卷中选出3项性知识的主要来源并排序。“网络与新媒体”占据当代大学生性知识来源的首位,其次是同学朋友和学校教育,这表明互联网对青少年获取性知识的途径产生了较大影响。“因为生理问题(如女性痛经、月经不规律和男生包皮过长、自慰频率过高等问题)受到困扰时”,73.5%的大学生倾向于上网查找信息,分别有28.6%、24.8%和18.2%选择“询问父母”“找同龄人了解”和“找正规医院”。但仅有2.1%会选择“网上寻找医疗机构”,说明大学生虽然倾向于上网查找疾病相关信息,但实际寻求医疗方案时还是保持谨慎态度。本研究对本科生和研究生主要的性知识来源平均权重进行了统计,计算方法为:选项平均权重=(\sum 频数 \times 权值)/本题填写人次。具体结果详见表1。

表1 本科生和研究生主要的性知识来源(2017年至2018年)

选项	平均权重
网络及新媒体	6.65
学校教育	4.32
同学朋友	3.63
家长	1.91
性教育读本	1.73
其他书籍	1.30
传统媒体(报刊广播电视等)	1.03
其他	0.07

3.2 上网时间长、上网频率高,网上性动机行为多样化

调查结果显示,中国大学生的上网习惯为:92%大多数时间用手机上网;上网时间较长(2小时~4小时/天为43.5%,4~6小时/天27.4%,6小时以上/天为17.3%);上网频率高(99.9%每天都要上网,68%每小时要刷好几次手机)。大学生的网上性动机行为分析,行为可分为3类:①偏应用的行为:发生频率最高的一类行为。为获取性知识或解决生理问题,如搜索性知识或名词(69.3%)、解决生理发育困惑(61.8%);②偏娱乐的行为:发生频率较高,为满足欲望、获得内心愉悦,如寻找/下载/观看成人电影或情色视频(38.1%)、浏览小说/漫画/动漫/游戏中的性行为描写(53.3%);③社交行为:如交友寻觅潜在性伴侣(8.0%)、在网上的两性社区互动交流(9.1%)。

与网友发生的行为中,9.2%与网友线下见面,5.6%与网友建立了恋爱关系,7.8%曾与网友线上发送文字或声音以满足性幻想。仅3.4%的本科生和研究生与网友发生过性行为;84.2%未发生以上行为。

3.3 看过成人电影的本科生和研究生寻求性行为更主动

26.3%的大学生第一次接触成人电影是上网时通过弹窗、广告无意看到的。男生生看过成人电影的人数有显著差异($\chi^2 = 470.2$, $df = 1$; $n = 2829$),男生看过成人电影的比例(83%)明显高于女生(43%)。看过成人电影与是否会影响第一次性行为的主动性统计结果,看过成人电影的人第一次性行为时更加主动,有显著差异($\chi^2 = 6.137$, $df = 3$; $n = 405$)。主动寻求比例(62.0%)明显高于没看过成人电影的人(54.0%)。具体结果详见表2。

表2 是否看过成人电影与第一次性行为是否主动的关系

选项	是(%)	否(%)
非常好奇,主动寻求	62.0	54.0
非主动,但完全自愿	30.5	43.4
不情愿,但不好意思拒绝对方	5.5	2.7
被强迫	1.0	0.0

在观看成人电影的习惯上,约30%的大学生只看过1次~2次成人电影,其余约70%有看成人电影的习惯,频率从天天看到每月1次不等,大多数集中在每月1次到每周1次。观看成人电影的频率与自慰频率呈正相关,自慰频率随着成人电影频率升高而升高($r^2 = 0.3869$)。

大学生第一次看成人电影的年龄段从初中到大学分布不等,较为分散,但也有7.2%的人小学就接触过成人电影,看过

成人电影的人群中 60.8% 在未成年阶段就看过成人电影。第一次看成人电影的场景排首位的是熟人影响(33.0%), 主要是受家中兄长或同学的影响; 其次是上网时无意看到的(26.3%), 近 30% 看过成人电影的本科生和研究生第一次看成人电影是在网上无意且被动的情境下; 之后是自己主动寻找(20.8%) 与在家里无意发现(11.0%)。

第一次看到成人电影时, 分别有 69.4%、49.5% 和 31.8% 的大学生感到好奇、兴奋刺激和羞涩, 比例较高的均为较正面的情绪, 而分别有 16.4%、9.0% 与 7.0% 感到厌恶、惊吓与害怕等负面情绪。有 15.6% 的大学生并不知道, 成人电影所展示的性行为过程和真实生活有差异, 这会产生一定程度的误导。

3.4 大学生对互联网的认知

97.8% 的大学生在正常浏览信息, 遇到过不合时宜跳出的色情诱导内容, 37.2% 曾点开这些内容, 而 43.5% 认为目前网络上“性”相关的内容偏多。74% 认为互联网更易让青少年接触有害信息, 83% 认为互联网使性行为发生提前, 96.5% 认为有必要在互联网上建立专业的性知识科普平台。

75.7% 的大学生认为在互联网上建立科学的性知识科普平台非常重要, 选择“重要”和“非常重要”的比例超过 95%, 说明绝大部分本科生和研究生认为在互联网上建立性知识科普平台非常必要。具体结果详见表 3。

表 3 关于网络上的色情诱导内容

选项	比例(%)
你在网上正常浏览信息时, 是否跳出过色情诱导内容	
经常	49.5
出现过几次	48.3
没有遇到过	2.2
看到上述内容时, 你是否会主动点击查看	
几乎每次都点开	0.9
点开过几次	36.3
从来没看过	62.7
你认为现在网络中有关“性”的内容	
偏多	43.5
正常	34.2
偏少	7.2
没有特意关注	15.2

4 讨论

4.1 网络对青少年获取性知识和性行为的影响

本研究的结果显示: 网络对青少年获取性知识、发生性行为影响很大。网络是青少年主要的性知识来源, 超过 60% 的大学生曾经上网搜索性知识或者解决自己的生理发育困扰。行为上, 以单人的性知识获取、娱乐行为为主, 互动行为(如寻觅潜在性伴侣、和网友发生性行为)的发生率目前不高(不足 10%), 但预计还会持续增长。

本研究还显示, 73.6% 的大学生认为青少年在网上更易接触到有害信息, 而非科学性知识。认同率较高的观点为, 当代大学生认为开放互联的网络使性行为更自由开放, 青少年第一次发生性行为的时间提前, 同时危险性行为也会增多, 53.8% 认为感染性传播疾病的风险也升高了, 这进一步印证了在互联网高

速发展的情况下, 为更好适应青少年性行为与性观念变化, 普及性教育势在必行。

4.2 色情内容对大学生的影响

在对荷兰 1132 名 11 岁 ~ 17 岁的青少年与性有关的网上行为研究中发现^[13], 随着网络上色情材料(use of sexually explicit Internet material, SEIM) 在男孩中接触的增多, 以及随着主社交网站(use of social networking sites, SNS) 在男孩和女孩中使用的增多, 青少年群体对性行为的认可程度会加深, 预计性活跃的同龄人数量也会增多。青少年性行为经验也会增加。同时研究表明男性频繁使用社交网站会直接导致性行为经验的增加。

本研究结果显示, 观看成人电影的行为在大学生尤其是男大学生中仍十分普遍。本次研究我们设置了许多与观看成人电影这一行为相关的十分细致的问题, 旨在研究观看成人电影对大学生的性行为 and 性认知有怎样的影响。结果表明, 至少有 57.6% 看过成人电影的人群在未成年阶段就看过成人电影, 近 30% 看过成人电影的群体第一次接触成人电影是上网时被动、无意看到的, 足见互联网的影响。而看过成人电影的大学生寻求性行为会更主动, 看成人电影的频率与自慰频率呈现正相关。有 71% 的人群第一次看到成人电影感到好奇, 但在好奇心的驱使下又会做出哪些其他行为, 以及未成年接触到成人电影时如何疏导对不良事物的好奇心, 恐怕都是值得思考的问题。

如今互联网上的内容庞杂, 网上正常浏览信息时有 98% 的人遇到过突然跳出的色情诱导内容, 如果不对网络上的信息加以控制, 青少年无意间接触到色情内容, 就可能使其产生发生性行为的动机, 而性冲动找不到合理途径释放时就可能引起一系列高危行为的发生。Griffiths 的研究同时表明频繁接触色情相关的内容与性攻击行为(sexual aggression) 有极高的关联性^[14], 而由于互联网获取信息(图片与视频) 的方便与快捷, 性侵、性暴力等行为频发与某些不良网站上夸张、涉及暴力的情色内容的关联密不可分。在网络性成瘾(Internet sex addict) 人群中会发生性骚扰、性暴力、性犯罪相关的行为。网上行为安全值得全社会关注。

因此, 加强中国互联网信息的监管, 尤其是借鉴发达国家的做法, 对视频推行“分级观看”制度(一些含色情、暴力内容的视频未满 18 岁不得观看) 是非常必要的。

4.3 对网上性信息的认识

本次调查中, 80% 的大学生认为相比科学性知识, 青少年更易在互联网上接触到有害信息, 78.4% 的大学生认为互联网会使得青少年危险的性行为增多。而互联网的发展趋势不可逆转, 有必要加强与互联网微平台搭建性知识科普平台, 让青少年在遇到生理发育困惑或者对性知识产生好奇时, 能够有一个权威的渠道获取性知识、得到正确的性教育, 而不是只能参考互联网上无从分辨真假的信息^[15]。95% 的大学生认为在互联网上建立性知识科普平台是重要的。2006 年上海计划生育协会所做的教育实验证明, 利用互联网向青少年普及科学性知识的做法是具有很大的可行性的。

互联网的优点在于信息量大、更新频率高, 而且获取信息的速度快。在学校性教育不足, 父母和同龄人也不能提供正确性知识的现状下, 利用互联网获取性知识不失为一个很好的补充。我们要理性地看待网络, 并且利用网络帮助青少年和大学生“对抗”不良信息的冲击。

志谢 本项研究得到北京大学本科教改项目《人类的性、生育与健康》课程建设(20173011) 提供的帮助与支持, 得到朱

子云、张晓川、唐晨晨、陶怡乐、刘铭玉、郭潇、商玉冰等同学的帮助,谨致谢忱

参 考 文 献

[1] Laumann EO. The social organization of sexuality; Sexual practices in the United States [D]. Chicago ;University of Chicago Press,1994.

[2] Montgomery V,McFaul S. Teenage pregnancy report hastings and prince edward counties [EB/OL]. (2017-03-01) [2019-04-06]. <http://hpepublichealth.ca/community-reports/teenage-pregnancy-report>.

[3] 郑晓瑛,陈功,韩优莉,等. 中国青少年生殖健康可及性调查基础数据报告[J]. 人口与发展,2010,16(3):2-16,60-62.

[4] 中国计划生育协会.《大学生性与生殖健康现状调查报告》发布[J]. 性教育与生殖健康,2016(4):62-64.

[5] CNNIC 中国互联网络信息中心. 第41次《中国互联网络发展状况统计报告》. [EB/OL] (2018-01-31) [2018-12-22]. <http://www.cac.gov.cn/2018zt/cnnic41/index.htm>.

[6] Griffiths M. Internet addiction-time to be taken seriously? [J]. Addiction Research,2000,8(5):413-418.

[7] Daneback K ,Cooper A ,Sven-Axel M . An internet study of cybersex participants[J]. Archives of Sexual Behavior,2005,34(3):321-328.

[8] Hong Y, Li X, Mao R, et al. Internet use among Chinese college students: Implications for sex education and HIV prevention [J]. Cy-

ber Psychology & behavior,2006,10(2):161-169.

[9] Lou C,Zhao Q ,Gao ES,et al. Can the Internet be used effectively to provide sex education to young people in China? [J]. Journal of Adolescent Health,2006,39(5):720-728.

[10] World Health Organization. Reproductive health. Medical eligibility criteria for contraceptive use [EB/OL]. (2015-08-01) [2016-09-01]. https://www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/Ex-Summ-MEC-5/en/.

[11] 罗刚,当代大学生性健康教育情况综述及其教育模式探索[J]. 中国性科学,2014,23(1):71-74.

[12] 阿尔弗雷德·C·金赛. 金赛性学报告[M]. 北京:中国青年出版社,2013:60-62.

[13] Doornwaard SM, ter Bogt TFM, Reitz E, et al. Sex-related online behaviors, perceived peer norms and adolescents' experience with sexual behavior: Testing an integrative model [J]. PLoS ONE,2015,10(6):e0127787.

[14] Malamuth NM, Addison T, Koss M. Pornography and sexual aggression: Are there reliable effects and can we understand them? [J]. Annu Rev Sex Res,2000,11(1):26-91.

[15] 郭俊良,国内大学生性状况的网络调查分析与性教育对策研究[J]. 中国性科学,2018,27(4):140-143.

(收稿日期:2018-12-22)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2019.12.042

· 性人文社会科学 ·

社交媒体在艾滋病研究领域中的应用进展

宗胜蓝[△] 朱芬芬 张迪 苏春娟 沈思媚

苏州卫生职业技术学院内科教研室,江苏 苏州 215000

【摘要】 本文综述了参与艾滋病研究领域的社交媒体用户特征、应用于艾滋病领域的社交媒体平台、社交媒体在艾滋病领域中的应用范围及挑战,为利用社交媒体开展艾滋病服务提供指导。

【关键词】 社交媒体;艾滋病;综述

The application progress of social media in the field of AIDS ZONG Shenglan[△], ZHU Fenfen, ZHANG Di, SU Chunjuan, SHEN Simei. Teaching and Research Section of Medicine, Department of Nursing, Suzhou Vocational Health College, Suzhou 215000, Jiangsu, China

【Abstract】 This paper summarizes the characteristics of users of the social media platforms for Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS), and the application scope and challenges of social media in the field of AIDS, in order to provide guidance for carrying out AIDS services on social media.

【Key words】 Social media; Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS); Review

【中图分类号】 R-05

【文献标识码】 A

社交媒体是指“允许用户创建和共享内容或参与社交网络的网站和应用程序”^[1]。国外有 Facebook、Twitter、YouTube 等,我国有微信、QQ 等。2017 年,Facebook 拥有的月活跃用户突破 20 亿,YouTube 约 15 亿, Twitter 约 3.28 亿;2016 年,微信拥有月活跃用户 8.89 亿^[2]。随着社交媒体在全球范围内的广泛使用,

社交媒体平台正日益成为艾滋病预防和治疗工作的重要组成部分。2017 年全球有 94 万人死于艾滋病,有 3690 万 HIV 感染者^[3],艾滋病仍然是世界上严重的公共卫生问题。社交媒体突破时空限制,用户可随时随地获取信息;社交媒体鼓励参与和互动,为用户提供了接收、生成和分享信息的机会;社交媒体还提供匿名机会,减少用户的身份暴露^[4]。现将社交媒体在艾滋病研究方面发挥的作用进行综述。

[△]【通讯作者】宗胜蓝,E-mail:158490921@qq.com

1 参与艾滋病研究的社交媒体用户特征

①地理分布:用户来自美国、加拿大、英国、德国、西班牙、澳大利亚、秘鲁、巴西、泰国、南非、中国等国家,其中以美国的报道最多^[5-40]。Garrett等^[41]也发现,77%的用户来自北美和欧洲等高收入国家。②用户年龄:用户的年龄跨度自青少年至60岁及以上老年人,以18岁~40岁的青年人为主^[5-40]。③性别和性取向:用户的性别构成分为3种情况^[6-40]:单一的男性用户,多数为男同性恋或男男性接触者(men who have sex with men, MSM),也包括双性恋男性和异性恋男性;男、女性用户共存;变性人,主要是男性经变性手术后成为女性。④HIV感染情况:用户的HIV感染包括3种情况,即单一的艾滋病病毒(human immunodeficiency virus, HIV)阳性者、HIV阳性和阴性者共存以及未知的HIV感染状态^[5-40]。

2 应用于艾滋病领域的社交媒体平台

多数研究是利用现有的一种或多种社交媒体网站或应用程序,其中一类为服务于大众的社交媒体平台,如Facebook、Twitter、YouTube、Instagram、Craigslist、Tumblr、Myspace、Badoo、LinkedIn、Blog、Snapchat、MXit、QQ、微信等,其中以Facebook使用频率最高;另一类为迎合男同性恋的交友平台,如A4A Radar、Grindr、Jack'd、Scruff、Blued等。少数研究在整合现有的社交媒体平台基础上,另创建独立网站。相对于开发新平台,使用现有的社交媒体可节约成本,减少用户学习新社交媒体技术的障碍,用户对平台的熟悉程度和与其他现有用户的联系有助于更加开放的沟通^[1-40]。

3 社交媒体在艾滋病领域中的应用范围

3.1 招募和保留研究样本

社交媒体在招募参与者进行艾滋病研究时,避免了传统的面对面形式存在的诸多障碍,如地理障碍、交通成本、时间不充足、污名和歧视等。Cao等^[40]为研究我国MSM社交媒体平台使用行为与性行为、HIV检测之间的关系,利用男同性恋交友软件Blued将包含调查链接的私人信息发送至8个城市的Blued注册用户,最终2015名MSM参与其中。Arayasirikul等^[19]采用在线社交网络和基于调查对象驱动取样(respondent-driven sampling, RDS)的同伴推荐技术招募变性人,在最初采用RDS的9个月内,平均每周招募2名~3名参与者,共产生79名参与者;实施与RDS结合的在线社交网络策略之后,每周的报名人数增加到了4名~5名,在12个月内共产生221名参与者。Yuan等^[15]为了解美国HIV阳性人群接受逆转录病毒治疗的促进、阻碍因素,通过4种方法在Facebook上招募HIV阳性参与者,包括付费广告、建立粉丝專頁、向用户发送私人信息和邀请用户加入群组,并结合Twitter、LinkedIn、Craigslist、Tumblr平台,最终有2034人点击了调查网站链接,在点击者中1977人同意接受调查。

基于社交媒体的艾滋病干预研究可以提高参与者的保留率,如Young等^[21]开展了一项为期12周、基于社交媒体的艾滋病预防干预研究,使用线上和线下两种方法招募MSM,参与者被要求完成一次基线调查和两次随访调查(干预结束时和干预后1年),结果显示,线上参与者完成所有调查的几率几乎翻了一番。Nelson等^[20]对美国14岁~18岁的MSM进行了访谈,参与者认为,招募广告应使用彩色或明亮的图片、熟悉的词语和有关薪酬的信息来描述;调查长度应少于20分钟;适度的薪酬;应在研究期间发送提醒参与者调查长度和内容及薪酬的信息,以增加保留率。

3.2 信息监控

社交媒体提供的大数据已被尝试用于提取、分析和远程监控

艾滋病危险行为、艾滋病预防和检测行为等。Young等^[22]在线收集并过滤Twitter信息中与艾滋病危险行为有关的关键词(如性行为 and 毒品使用等),共提取9800多个地理定位Twitter信息,并绘制艾滋病危险通信位置图,然后与美国艾滋病分布图中的艾滋病病例数据合并,结果表明艾滋病危险信息数量与艾滋病病例呈显著正相关,差异具有统计学意义($P < 0.01$)。Nielsen等^[33]于2014年2月至2015年3月收集了来自巴西的Twitter信息,并通过4类关键词进行过滤,包括歧视、艾滋病预防、HIV检测和艾滋病活动,结果显示在整个时期内负面的歧视信息随着时间的推移没有太大的变化;艾滋病预防信息的数量在巴西国际足联世界杯期间(2014年6月至7月)保持稳定,9月至10月的预防信息活跃度较高,直至12月1日即世界艾滋病日达到最高峰;每月的HIV诊断测试次数和每月的有关HIV检测的Twitter信息数量之间存在中度正相关($r = 0.39$);在HIV流行率较高的地区,与HIV有关的Twitter信息数量也更高。

3.3 艾滋病预防

社交媒体有助于提高艾滋病预防工作的成效,特别是在安全套使用方面具有较大的优势。Sun等^[37]在香港大学生中开展了一项由同龄人主导的社交媒体干预,干预材料是由一群经过培训的同伴教育者按照信息-动机-行为技巧模型开发,结果显示,与传统社交方式相比,参与者报告了更令人满意的在线体验和更高水平的在线访问频率,差异具有统计学意义($P < 0.001$);安全套使用态度对比,具有统计学意义($P < 0.05$);行为技能对比,差异具有统计学意义($P < 0.001$)显著改善。Bull等^[5]开展了一组随机对照试验,干预组通过网络、报纸广告和面对面的方式找到个体(种子),个体被要求招募3个朋友,这些朋友又招募到新的朋友,1颗种子和3波朋友组成友谊网,然后每个友谊网络被随机分配到1个Facebook群组,接受与性健康有关的主题教育,每周1个主题,包括性经历的沟通、对健康关系的期望、安全套使用协商技能和使用技能等,对照组浏览与性健康无关的时事新闻,均持续8周,结束时干预组使用避孕套的比例显著高于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。Lelutiu-Weinberger C等^[11]测试了在Facebook上提供在线聊天干预以减少高危青年MSM无套肛交和物质使用的效果,参与者完成了长达8个1小时的基于信息-动机-行为技巧模型的在线聊天干预课程,在3个月的随访中,参与者减少了使用毒品和饮酒的天数、无套肛交(包括在毒品和酒精的影响下)的次数以及增加了艾滋病相关知识。

3.4 HIV检测

社交媒体可用于开发促进HIV检测的干预材料或方法,如Zhang等^[42]通过社交媒体采用创造性贡献竞赛(creative contributory contests, CCC)的形式让公众参与制作宣传HIV检测的短视频;Tang等^[43]开展了一项随机对照试验,将从三个大型中文MSM社交网站招募的721名MSM和变性人随机分入两种视频干预方法中的一种,众包视频是通过CCC开发的,循证健康营销视频则是由专家设计的,结果显示,众包视频(37%)和循证健康营销视频(35%)带来的HIV检测率相似,且众包视频成本更低。

社交媒体可用于建立同伴领导的、促进HIV检测的虚拟交流社区,如Young等^[7,32]开展HOPE(Harnessing Online Peer Education)项目,首先利用Facebook培训同伴教育者,然后将同伴教育者随机分配至Facebook群组传递HIV相关信息,干预时间为12周,研究显示HOPE项目有效地增加了秘鲁和美国MSM

人群的 HIV 检测率;一项基于互联网舆论领袖(internet popular opinion leader, iPOL)的干预研究^[36]与 Young 等类似, iPOL 组通过互联网舆论领袖和社交媒体平台传播 HIV 相关信息, 并对 MSM 提出的问题进行讨论和回复, 对照组采用网站教育, 在 6 个月的随访中, 干预组的 HIV 检测率高于对照组 1, 差异具有统计学意义(43.89% :22.31%, $P < 0.001$)。

社交媒体可用于提供 HIV 检测服务, 如英国开展了一项在线服务, 通过多家同性恋社交网站上的宣传横幅, 邀请用户匿名评估 HIV 感染风险, 并提供免费的 HIV 口腔唾液或血液自检试剂盒, 结果 17 361 名受试者完成风险自评, 其中 50% 有 HIV 感染风险; 返回的 5 696 个测试试剂盒中, 121 人有反应性样本, 82 人被确诊, 14 人已经知道他们的诊断^[26]。澳大利亚新南威尔士州利用社交媒体来推进一种弹出式快速 HIV 检测模式, 即将检测信息和服务提供给目标人群, 该运动提高了 MSM 对 HIV 检测的接受^[31]。美国纽约利用社交媒体提供 HIV 阳性者性伴侣告知服务, 即通知新近被诊断为 HIV 阳性者的性伴侣并告知其接触情况, 在被通知者中有 34% 进行了 HIV 检测^[23]。

3.5 HIV 阳性者的照护和支持

社交媒体有助于提高 HIV 阳性者的抗逆转录病毒治疗(antiretroviral therapy, ART)依从性和社会支持。Horvath 等^[6]描述了一项名为“与我一起成长”(thrive with me, TWM)的在线同伴互助干预项目, 将过去一个月中自我报告 ART 依从性不佳的 HIV 阳性的同性恋或双性恋男性随机分成两组, 对照组接受常规护理, TWM 组在线接收和分享关于艾滋病和服用抗逆转录病毒药物的信息, TWM 组中吸毒者报告的总体 ART 依从性显著高于对照组。Tanner 等^[13]开发了基于社交媒体的 weCare 干预项目, weCare 利用了年轻 MSM 常用的社交媒体, 包括 Facebook 和男同性恋交友软件, 并针对每个参与者的社交媒体偏好进行调整, 同时针对每个参与者的具体情况(如年龄、病程、照护方面的挑战等)、基于社会认知理论和赋权理论与每个参与者进行单独沟通, 改善了 MSM 的护理联系和保留, 提高了 HIV 阳性者的 ART 治疗依从性和病毒抑制率。Gaysynsky 等^[8]将 Facebook 小组整合到一个为 HIV 阳性年轻人提供治疗的项目中, 对 15 个月内出现在 Facebook 小组页面上的 3838 篇帖子和评论中可观察到的互动类型和频率进行内容分析, 发现积极的互动经常被观察到, 特别是社会化(24.8%)、善意的玩笑(20.2%)和提供社会支持(15.1%), 情感支持是最常见的支持寻求类型, 而自尊支持是最常见的支持提供形式, 研究表明 Facebook 小组可为 HIV 阳性者提供积极的社会支持和社会互动。

4 艾滋病领域应用社交媒体的挑战

在实施社交媒体干预方面仍然存在许多挑战, 主要涉及伦理问题, 如参与者的隐私和保密^[1,41,44]。社交媒体招募过程涉及研究者、参与者和服务提供商 3 方参与, 如果参与者对招募感兴趣的话, 点击招募广告的行为可在服务平台上留下可识别的信息, 并可能被第 3 方公司用于其他目的, 这些都是发生在研究者发起正式知情同意程序之前。因此, Curtis^[45]对研究人员提出了最佳的实践建议来保护招募和干预过程中参与者的隐私权, 主要包括: ①数据收集应通过社交媒体平台之外的安全互联网网站进行, 数据只能供研究团队访问; ②随时了解社交媒体平台和广告商的隐私和保密政策及服务条款, 以及第 3 方公司在招募过程中计划使用的功能, 研究人员应联系这些公司, 要求删除与研究有关的任何信息; ③根据国际和国家要求收集

和储存健康信息; ④如果允许参与者将信息发布到研究平台, 每日多次审查发布内容, 及时删除可识别或不适当的信息; ⑤可使用离线技术来实现年龄验证和用户认证。

5 结语

社交媒体被越来越多地应用于艾滋病领域, 参与者超越了地理位置、年龄、性别、性取向、HIV 感染状态的限制, 且社交媒体在艾滋病研究领域发挥着日益重要的作用, 有助于招募和保留研究对象、开展艾滋病监控、提高艾滋病预防、检测、治疗和护理成效, 未来的研究可侧重于这种方法的长期有效性和成本效益并积极探索和扩大社交媒体干预在中低收入国家和其他关键人群中的应用。

参考文献

- [1] Tso LS, Tang W, Li H, et al. Social media interventions to prevent HIV: A review of interventions and methodological considerations [J]. *Current Opinion in Psychology*, 2016(9):6-10.
- [2] Constine J. Facebook now has 2 billion monthly users and responsibility[EB/OL]. (2017-06-27). <https://techcrunch.com/2017/06/27/facebook-2-billion-users>.
- [3] WHO. HIV/AIDS[EB/OL]. (2018-07-19) <https://www.who.int/zh/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>.
- [4] Taggart T. Social media and HIV: A systematic review of uses of social media in HIV communication [J]. *Journal of Medical Internet Research*, 2015, 17(11):1-13.
- [5] Bull SS, Levine DK, Black SR, et al. Social media-delivered sexual health intervention a cluster randomized controlled trial [J]. *American journal of preventive medicine*, 2012, 43(5):467-474.
- [6] Horvath KJ, Oakes JM, Rosser BR, et al. Feasibility, acceptability and preliminary efficacy of an online peer-to-peer social support ART adherence intervention [J]. *AIDS and Behavior*, 2013, 17(6):2031-2044.
- [7] Young SD, Cumberland WG, Lee SJ, et al. Social networking technologies as an emerging tool for HIV prevention [J]. *Annals of Internal Medicine*, 2013, 159(5):318-324.
- [8] Gaysynsky A, Romanskypoulina K, Arpad S. "My YAP Family": Analysis of a facebook group for young adults living with HIV [J]. *AIDS and Behavior*, 2015, 19(6):947-962.
- [9] Dowshen N, Lee S, Lehman BM, et al. IknowUshould2: Feasibility of a youth-driven social media campaign to promote STI and HIV testing among adolescents in philadelphia [J]. *AIDS and Behavior*, 2015, 19(2):106-111.
- [10] Sun CJ, Stowers J, Miller C, et al. Acceptability and feasibility of using established geosocial and sexual networking mobile applications to promote HIV and STD testing among men who have sex with men [J]. *AIDS and Behavior*, 2015, 19(3):1-10.
- [11] Lelutiu-Weinberger C, Pachankis JE, Gamarel KE, et al. Feasibility, acceptability, and preliminary efficacy of a live-chat social media intervention to reduce HIV risk among young men who have sex with men [J]. *AIDS and Behavior*, 2015, 19(7):1214-1227.
- [12] Rhodes SD, McCoy TP, Tanner AE, et al. Using social media to increase HIV testing among gay and bisexual men, other MSM, and transgender persons: Outcomes from a randomized community trial [J]. *Clinical Infectious Diseases*, 2016, 62(11):1450-1453.
- [13] Tanner AE, Mann L, Song E, et al. weCARE: A social media-based intervention designed to increase HIV care linkage, retention, and health outcomes for racially and ethnically diverse young MSM [J]. *Aids Education and Prevention*, 2016, 28(3):216-230.

- [14] Huang E, Marlin RW, Young SD, et al. Using Grindr, a smartphone social-networking application, to increase HIV self-testing among black and Latino men who have sex with men in Los Angeles, 2014 [J]. *AIDS Education and Prevention*, 2016, 28(4):341-350.
- [15] Yuan P, Bare MG, Johnson MO, et al. Using online social media for recruitment of human immunodeficiency virus-positive participants: A cross-sectional survey [J]. *Journal of Medical Internet Research*, 2014, 16(5):1-9.
- [16] Hightow-weidman LB, Muessig KE, Pike EC, et al. Healthpowerment.org: Building community through a mobile-optimized, online health promotion intervention [J]. *Health Education & Behavior*, 2015, 42(4):493.
- [17] Bauermeister JA, Pingel ES, Jadwin-Cakmak L, et al. Acceptability and preliminary efficacy of a tailored online HIV/STI testing intervention for young men who have sex with men: The "get connected!" program [J]. *AIDS and Behavior*, 2015, 19(10):1860-1874.
- [18] Martinez O, Wu E, Shultz AZ, et al. Still a hard-to-reach population? Using social media to recruit Latino gay couples for an HIV intervention adaptation study [J]. *Journal of Medical Internet Research*, 2014, 16(4):1-14.
- [19] Arayasirikul S, Chen YH, Jin H, et al. A web 2.0 and epidemiology mash-up: using respondent-driven sampling in combination with social network site recruitment to reach young transwomen [J]. *AIDS and Behavior*, 2016, 20(6):1265-1274.
- [20] Nelson KM, Ramirez JJ, Carey MP. Developing online recruitment and retention methods for HIV prevention research among adolescent males who are interested in sex with males: Interviews with adolescent males [J]. *Journal of Medical Internet Research*, 2017, 19(12):1-6.
- [21] Young SD. Social media technologies for HIV prevention study retention among minority men who have sex with men (MSM) [J]. *AIDS and Behavior*, 2014, 18(9):1625-1629.
- [22] Young SD, Rivers C, Lewis B. Methods of using real-time social media technologies for detection and remote monitoring of HIV outcomes [J]. *Preventive Medicine*, 2014, 63(3):112-115.
- [23] Udeagu CCN, Bocour A, Shah S, et al. Bringing HIV partner services into the age of social media and mobile connectivity [J]. *Sexually Transmitted Diseases*, 2014, 41(10):631-636.
- [24] Miranda J, Côté José, Godin G, et al. An internet-based intervention (condom-him) to increase condom use among HIV-positive men who have sex with men: Protocol for a randomized controlled trial [J]. *JMIR Research Protocols*, 2013, 2(2):1-8.
- [25] West R, Okecha E, Forbes K. Keeping "app" to date: Using geolocation apps to signpost to local sexual health services [J]. *Sexually Transmitted Infections*, 2015, 91(1):A32-A33.
- [26] Elliot E, Rossi M, McCormack S, et al. Identifying undiagnosed HIV in men who have sex with men (MSM) by offering HIV home sampling via online gay social media: A service evaluation [J]. *Sexually Transmitted Infections*, 2016, 92(6):470-473.
- [27] Neubaum G, Nicole CK. Let's blog about health! Exploring the persuasiveness of a personal HIV blog compared to an institutional HIV website [J]. *Health Communication*, 2015, 30(9):872-883.
- [28] Gutiérrez AM, Quevedo FM, Valle MS, et al. Acceptability and effectiveness of using mobile applications to promote HIV and other STI testing among men who have sex with men in Barcelona, Spain [J]. *Sexually Transmitted Infections*, 2018:1-6.
- [29] Pedrana A, Hellard M, Gold J, et al. Queer as f * * k: Reaching and engaging gay men in sexual health promotion through social networking sites [J]. *Journal of Medical Internet Research*, 2013, 15(2):1-16.
- [30] Nguyen P, Gold J, Pedrana A, et al. Sexual health promotion on social networking sites: A process evaluation of the face space project [J]. *Journal of Adolescent Health*, 2013, 53(1):98-104.
- [31] Roberts N, Holden J, Duck T, Kitchener S. Health promotion 'on steroids': The value of an experiential approach to promote rapid HIV testing in NSW, Australia [J]. *Public Health Research & Practice*, 2015, 25(2):1-5.
- [32] Young SD, Cumberland WG, Nianogo R, et al. The HOPE social media intervention for global HIV prevention in Peru: A cluster randomised controlled trial [J]. *Lancet HIV*, 2015, 2(1):27-32.
- [33] Nielsen RC, Luengo-Oroz M, Mello MB, et al. Social media monitoring of discrimination and HIV testing in Brazil, 2014-2015 [J]. *AIDS and Behavior*, 2017(21):S114-S120.
- [34] Anand T, Nitpolprasert C, Ananworanich J, et al. Innovative strategies using communications technologies to engage gay men and other men who have sex with men into early HIV testing and treatment in Thailand [J]. *Journal of Virus Eradication*, 2015, 1(2):111-115.
- [35] Kaufman ZA, Braunschweig EN, Feenry J, et al. Sexual risk behavior, alcohol use, and social media use among secondary school students in informal settlements in cape town and port elizabeth, south Africa [J]. *AIDS and Behavior*, 2014, 18(9):1661-1674.
- [36] Ko NY, Hsieh CH, Wang MC, et al. Effects of internet popular opinion leaders (iPOL) among internet-using men who have sex with men [J]. *Journal of Medical Internet Research*, 2013, 15(2):1-9.
- [37] Sun WH, Wong CKH, Wong WCW. A peer-led, social media-delivered, safer sex intervention for Chinese college students: Randomized controlled trial [J]. *Journal of Medical Internet Research*, 2017, 19(8):1-13.
- [38] Zou H, Wu Z, Yu J, et al. Internet-facilitated, voluntary counseling and testing (VCT) clinic-based HIV testing among men who have sex with men in China [J]. *PLOS One*, 2013, 8(2):1-9.
- [39] 张冬, 韩孟杰, 陈清峰, 等. 利用微信平台对大学生开展艾滋病知识健康教育的效果 [J]. *中国艾滋病性病*, 2016(7):550-552.
- [40] Cao B, Liu C, Durvasula M, et al. Social media engagement and HIV testing among men who have sex with men in China: A nationwide cross-sectional survey [J]. *Journal of Medical Internet Research*, 2017, 19(7):1-13.
- [41] Garrett R, Smith J, Young SD. A review of social media technologies across the global HIV care continuum [J]. *Current Opinion in Psychology*, 2016(9):56-66.
- [42] Zhang Y, Kim JA, Liu F, et al. Creative contributory contests (CCC) to spur innovation in sexual health: Two cases and a guide for implementation [J]. *Sexually Transmitted Diseases*, 2015, 42(11):625.
- [43] Tang W, Han L, Best J, et al. Crowdsourcing HIV test promotion videos: A noninferiority randomized controlled trial in China [J]. *Clinical Infectious Diseases*, 2016, 62(11):1436-1442.
- [44] Chiu CJ, Menacho L, Fisher C, et al. Ethics issues in social media-based HIV prevention in low- and middle-income countries [J]. *Cambridge Quarterly of Healthcare Ethics*, 2015, 24(3):303-310.
- [45] Curtis BL. Social networking and online recruiting for HIV research: Ethical challenges [J]. *Journal of Empirical Research on Human Research Ethics*, 2014, 9(1):58-70.