DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2019.07.001

· 男科与性医学 ·

枸橼酸西地那非(万艾可)20 周年临床应用中国专家共识

姜辉[1] 戴玉田[2] 邓春华[3] 周辉良[4△] 张志超[5] 邓军洪[6] 孙祥宙[7] 彭靖[8] 赵善超[9]
孙中义[10] 林浩成[11△] 王丽娜[12] 刘锦铭[13] 张曹进[14]

1 北京大学第三医院泌尿外科,北京 100191
2 南京大学医学院附属鼓楼医院泌尿外科, 南京 210008
3 中山大学附属第一医院泌尿外科,广州 510080
4 福建医科大学附属第一医院泌尿外科,福州 350005
5 北京大学第一医院男科中心,北京 100034
6 广州市第一人民医院男科,广州 510180
7 中山大学附属第一医院泌尿外科,广州 510080
8 北京大学第一医院男科中心,北京 100034
9 南方医科大学第一临床医学院(南方医院)泌尿外科,广州 510515
10 北京大学深圳医院泌尿外科,广东 深圳 518036
11 北京大学第三医院男科,北京 100191
12 北京大学第三医院生殖医学中心,北京 100191
13 上海市肺科医院呼吸科,上海 200433
14 广东省人民医院心内科,广州 510080

编者按语:枸橼酸西地那非(万艾可)上市至今已经 20 年。这 20 年来,万艾可救治过无数患者,换来了患者的康复,换来了家庭幸福。为了使广大医生对万艾可临床应用有更清晰的认识,同时也为了更好地总结临床应用经验,中国性学会、中华医学会男科学分会组织相关学科的一线专家,结合国内外文献及国内专家的临床经验,共同讨论、制定《枸橼酸西地那非(万艾可)20 周年临床应用中国专家共识》,旨在为临床医生提供用药指导和参考。中国性学会联合中华医学会男科学分会于 2018 年 8 月在宁夏银川组成了《枸橼酸西地那非(万艾可)20 周年临床应用中国专家共识》编写组,编写组成员包括性医学、男科学、心血管病学和生殖医学的专家,并启动了《枸橼酸西地那非(万艾可)20 周年临床应用中国专家共识》的编写工作。中国性学会会长姜辉教授担任了编写组组长。初稿进行过反复讨论和修改,并分别于 2019 年 1 月在北京、2019 年 3 月在陕西西安召开了《枸橼酸西地那非(万艾可)20 周年临床应用中国专家共识》编写中期会和定稿会,最终于 2019 年 6 月在内蒙古呼和浩特市举行的"中国性学会第五届性与生殖大会"上正式发布。

【摘要】 枸橼酸西地那非(万艾可)自研发出以来,从心绞痛到勃起功能障碍,再到肺动脉高压以及生殖医学等领域,在临床中发挥了重要作用,使无数患者获益。为了使广大医生对万艾可临床应用有更清晰的认识,同时也为了更好地总结临床应用经验,中国性学会、中华医学会男科学分会组织相关学科的一线专家,结合国内外文献及国内专家的临床经验,共同讨论、制定本共识,旨在为临床医生提供用药指导和参考。

【关键词】 枸橼酸西地那非;勃起功能障碍; 肺动脉高压; 女性不孕; 男性生殖功能

Chinese expert consensus on 20 years clinical application of sildenafil citrate (Viagra)

JIANG Hui[1], *DAI Yutian*[3], *DENG Chunhua*[2], *ZHOU Huiliang*[4△], *ZHANG Zhichao*[5], *DENG Junhong*[6], *SUN Xiangzhou*[7], *PENG Jing*[8], *ZHAO Shanchao*[9], *SUN Zhongyi*[10], *LIN Haocheng*[11△], *WANG Lina*[12], *LIU Jinming*[13], *ZHANG Caojin*[14]. *1. Department of Urology, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China; 2. Department of Urology, Nanjing Drum Tower Hospital, The Affiliated Hospital of Nanjing University Medical School, Nanjing 210008, Jiangsu, China; 3. Department of Urology, First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, Guangdong, China; 4. Department of Urology, First Affiliated Hospital of Fujian Medical University, Fuzhou 350005, Fujian, China; 5. Male Center, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China; 6. Department of Andrology, Guangzhou*

△【通讯作者】周辉良,E-mail:zhllq@sina.com;林浩成,E-mail:haochenglin292@163.com

First People's Hospital, Guangzhou 510180, Guangdong, China; 7. Department of Urology, First Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, Guangdong, China; 8. Male Center, Peking University First Hospital, Beijing, 100034, China; 9. Department of Urology, Nanfang Hospital, Guangzhou 510515, Guangdong, China; 10. Department of Urology, Peking University Shenzhen Hospital, Shenzhen 518036, Guangdong, China; 11. Department of Andrology, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China; 12. Reproductive Medicine Center, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China; 13. Department of Respiratory, Shanghai Pulmonary Hospital, Shanghai 200433, China; 14. Department of Cardiovascular Medicine, Guangdong Provincial People's Hospital, Guangzhou 510080, Guangdong, China

【Abstract】 Since the development of sildenafil citrate (Viagra), it has played an important role in the clinical field of angina, erectile dysfunction, pulmonary hypertension and reproductive medicine, bringing giant benefits to patients. In order to enable doctors to have a clearer understanding of the clinical application of Viagra, and to have a better summary of the clinical application, the China Sexology Association and the Chinese Society of Andriatrics assembled the first-line experts in related therapeutic areas, combining domestic and foreign literature and the clinical experience of domestic experts to jointly discuss and developthis consensus, aiming to provide medication guidance and reference for clinicians.

【Key words】 Sildenafil citrate; Erectile dysfunction; Pulmonary hypertension; Female sterility; Male reproductive function

【中图分类号】 R698 **【文献标识码】** A

1 前言

上世纪 80 年代,辉瑞制药公司欧洲研究中心的科研人员一直致力于寻找用于治疗包括心绞痛在内的几种心血管疾病的新药物。磷酸二酯酶抑制剂——枸橼酸西地那非正是在那时被研发出来的。

枸橼酸西地那非,商品名为万艾可,是口服 5 型磷酸二酯酶(PDE5)抑制剂,其药理作用主要是抑制血管平滑肌上的 PDE5,从而起到扩张血管的作用。回顾枸橼酸西地那非的早期研究,理清其全面临床研究的历史脉络,我们不难看出,从心绞痛到勃起功能障碍(erectile dysfunction,ED),再到肺动脉高压以及生殖医学等领域[1],针对枸橼酸西地那非的研究多偏向临床应用学科。

2 枸橼酸西地那非(万艾可)的药理与药代动力学特点

磷酸二酯酶(phosphodiesterase,PDE)包括 PDE1 至 PDE11 共 11 种各具特性的同工酶,其中,PDE5 在血管平滑肌、呼吸道平滑肌、血小板、小脑 Purkinje 细胞、胃肠道上皮细胞、内皮细胞等中含量丰富[1],通过特异性水解细胞内第二信使 cGMP,参与多种生理、病理过程的调控,是良好的药理学靶标[2]。

枸橼酸西地那非分子式为 $C_{22}H_{30}N_6O_4S \cdot C_6H_8O_7$,是选择性 PDE5 抑制剂,通过抑制血管平滑肌上的 PDE5,提高局部 cGMP 水平,松弛、扩张血管平滑肌和呼吸道平滑肌,广泛用于勃起功能障碍(ED)和肺动脉高压的治疗[1-2]。近年来的研究发现,选择性 PDE5 抑制剂可在泌尿生殖系统、呼吸系统、心脏、血小板、免疫应答、胃肠道、视觉、神经系统中发挥作用[2],并能产生抗肿瘤效应[3]。这些发现拓展了枸橼酸西地那非等选择性 PDE5i 的应用范围。

枸橼酸西地那非[4]口服后吸收迅速,平均绝对生物利用度为 41%。空腹状态下,口服 30 分钟 ~ 120 分钟(中位值 60 分钟)后达到血浆峰浓度(C_{max})。与高脂肪饮食同服时,达峰时间(T_{max})平均延迟 60 分钟,C_{max} 平均下降 29%,但吸收程度未受显著影响(AUC 下降 11%)。枸橼酸西地那非主要通过肝脏细胞色素 P450(CYC)3A4(主要途径)和细胞色素 P450(CYC)2C9(次要途径)消除,消除半衰期约 3 小时 ~ 5 小时。消除过程中生成的与枸橼酸西地那非近似的活性代谢产物,主要经粪便排泄(约为口服剂量的 80%),小部分经尿液排泄(约为口服剂量的 13%)。动物实验未见生殖毒性、致畸性、胚胎毒性或胎儿毒性,但尚未对妊娠或哺乳期妇女进行充分、严格的对照研究。

应当注意的是[5],年龄 65 岁以上、肝功能受损、肾功能严重受损的患者,P450(CYC)3A4 和 2C9 的抑制剂及诱导剂、HIV 蛋白酶抑制剂 retonavir 等会影响血浆内枸橼酸西地那非的水平和消除率,同时还要注意枸橼酸西地那非的降压效应,与 α 受体阻滞剂合用应间隔 4 小时以上,且严禁与硝酸酯类药物合用。此外,枸橼酸西地那非对存在于视网膜中的 PDE6 亦有选择性,在高剂量或高血浆浓度的情况下,会出现一过性的蓝/绿颜色辨别异常。如果患者有非动脉性前部缺血性视神经病(non-arteritic anterior ischaemic optic neuropathy,NAION)[5]或有该病解剖或血管方面的基础或危险因素,使用枸橼酸西地那非可能导致视力突然丧失,因此,该类患者亦不能使用此药。

3 橼酸西地那非与阴茎勃起功能障碍

3.1 概述

勃起功能障碍(ED)是指男性持续不能达到或维持足够的阴茎勃起以完成满意的性生活[6-7]。ED 是男性最常见的性功能障碍之一,是一种影响身心健康的慢性疾病,不仅影响患者及其伴侣的生活质量[8],越来越多的证据显示,ED 也是心血管疾病的早期症状和危险信号[9]。

ED 是成年男性的常见病和多发病。美国的马萨诸塞州男性老龄化研究发现,ED 的总患病率为 52%,其中轻度、中度和重度 ED 的患病率分别为 17.2%、25.2% 和 9.6%[10]。一项针对我国北京、重庆和广州的调查显示,40 岁以上 ED 的患病率为 40.2%[11]。

ED 和心血管疾病有相同的危险因素,如肥胖、糖尿病、血脂异常、代谢综合症、缺乏锻炼、吸烟和内皮功能障碍[9,12]。轻度 ED 是发现潜在心血管疾病的一个重要指标[13]。

ED 是一种同时影响患者及其性伴侣生理和心理状况的慢性疾病,其治疗需综合考虑患者的受教育程度、社会背景、家庭

状况等社会因素[14-15],以及疗效、安全性、费用、患者及其配偶的偏好等。治疗原则是通过个体化的综合治疗,让患者获得满意的性生活。

口服 PDE5 抑制剂因使用方便、安全有效,是目前治疗 ED 的首选方式[16]。服药方法有按需使用和规律使用两种。由于 ED 可能是各种全身性疾病的局部表现,且和心血管疾病、糖尿病等慢性病关系密切,规律使用 PDE5 抑制剂不仅能改善血管内皮功能,有效治疗 ED,对患者全身性疾病的防治也有一定帮助[17-19]。因此,规律使用 PDE5 是目前使用较多的治疗方式。国内外越来越多的循证医学证据显示,规律治疗 ED 有其独特的疗效特点,可改善血管内皮功能、保护心血管系统[20]。

3.2 疗效特点

枸橼酸西地那非作为全球第一个 PDE5 抑制剂,临床应用广泛、安全耐受性好、起效迅速、药物吸收及达峰浓度稳定,可显著改善内皮细胞功能,显著提升伴侣双方的性生活满意度。临床上不管是按需、长期或者规律使用,其疗效都非常确切。

3.2.1 适用人群广 全球共有 6600 万人使用过枸橼酸西地那非[21]。枸橼酸西地那非不仅对一般 ED 患者疗效显著,而且在对特殊人群的研究中也显示出了良好的疗效,如合并高血压、糖尿病、心功能不全、肾功能不全的 ED 患者,或前列腺术后、存在脊髓损伤、骨盆骨折等外伤的 ED 患者。另外如伴帕金森病或多发性硬化等特殊人群的成功治疗亦有报道[22]。

3.2.2 多次按需使用 多次按需使用可增强疗效并提升患者的勃起硬度 ED 治疗最基本的目标是让患者达到第 4 级勃起,而患者性满意度与勃起硬度成正相关。使用 50mg 枸橼酸西地那非即能达成这一目标,但对于大多数的患者,初始足剂量 100mg 可能更合适,因为初始足剂量可以降低增加药物用量的需求,也可以改善由于用药不足导致患者自信心下降从而终止药物治疗的情况。相较于灵活剂量,约有 1/3 以上的男性对 100mg 的初始剂量和固定剂量表示满意[23]。长期多次按需使用 50mg 或 100mg 枸橼酸西地那非,达到 4 级硬度的患者比例较治疗前分别增加 5 倍和 8 倍[24]。

3.2.3 长期使用 长期使用疗效稳定国内外多个临床研究所都已证实枸橼酸西地那非长期疗效的稳定性。如 McMurray 等人对 979 名 ED 患者进行了长达 4 年的研究,结果显示,对枸橼酸西地那非治疗效果感到满意的患者比例在第 1 年~第 4 年分别为 98.1%、96.6%、94.8% 和 96.3%;而认为勃起功能改善的患者比例第 1 年~第 4 年分别为 96.6%、99.9%、99.6% 和 100%[25]。

3.2.4 规律使用 规律使用可显著改善患者的内皮功能,部分患者可达到康复标准 2013 年的《亚太性行为和性满意度调研报告》显示,每周使用 2 次枸橼酸西地那非能显著改善阴茎动脉收缩期峰值流速和动脉直径。使用枸橼酸西地那非 100mg 可显著增加患者每月平均性交频率,且给药频率越高改善越明显[26]。

研究表明,持续规律使用枸橼酸西地那非 50mg 10 周后能有效改善勃起硬度,同时可显著改善内皮功能。部分 ED 患者使用枸橼酸西地那非规律治疗一段时间后可达到康复标准[27]。

3.3 临床研究现状

3.3.1 按需使用 按需使用的研究现状目前已经有无数临床研究证实了按需使用枸橼酸西地那非在疗效、安全性以及耐受性方面的优势,并且各种 ED 指南里均将其作为 ED 治疗的一线治疗方案[28-30]。在一项剂量反应研究中,ED 人群分别使用 25mg、50mg 和 100 mg 枸橼酸西地那非 24 周,勃起改善率分别为 56%、77% 和 84%,而使用安慰剂的勃起改善率为 25%[31]。

3.3.2 规律使用的研究现状 Mathers 等[32]研究发现,不同剂量的枸橼酸西地那非或伐地那非每日使用或规律使用 1 年后,NPTR 及 IIEF 评分均有显著改善,且停药 4 周后仍有效果。小样本的临床研究显示,每日连续枸橼酸西地那非 50mg,4 周可改善海绵体动脉血流及血管内皮功能[33],且停药后血管内皮功能仍有改善[17]。一项 Meta 分析比较了按需使用和规律使用在保留神经的前列腺癌根治术(nerve-sparing radical prostatectomy, NSRP.)后的有效性和安全性,根据 IIEF 评分,规律使用的效果明显优于按需使用,且规律使用与按需使用相比,并不会引起更大的副作用[34]。

3.3.3 特殊人群的研究现状 ①糖尿病性 ED:根据已有的研究,糖尿病患者的 ED 患病率为 35%~90%,患者的年龄、患病时长和 HbA1c > 6.5% 与 ED 的发生和严重程度独立相关[35]。糖尿病性 ED 的病因通常与多种因素相关,因此与正常 ED 相比更为难治。2018 年一项纳入 8 个 RCTs 研究,共 1172 名患者的 Meta 分析提示,枸橼酸西地那非仍是糖尿病性 ED 的一种有效治疗方式[36]。此外,一项回归性队列研究结果表明,使用 PDE5 抑制剂治疗的男性 T2DM 患者全因死亡风险较非使用者降低了 31%[37]。②心血管疾病相关性 ED:心血管疾病(cardiovascular disease, CVD)是男性主要的死亡原因,坚实的证据已经将 ED 与 CVD 联系起来[38]。一项 Meta 分析指出,ED 患者出现心肌梗死、总心血管事件和全因死亡的风险更高[39]。研究证实,服用枸橼酸西地那非治疗 CVD 相关性 ED 可多维度受益。一项研究表明,ED 合并血管风险因素患者接受枸橼酸西地那非治疗,可能通过加快肱动脉血流调控舒张功能,改善内皮功能和勃起硬度。另一项研究表明,CVD 相关性 ED 患者接受 PDE5 抑制剂治疗,可降低心血管事件的发生风险,同时降低患者死亡率和心衰住院率[37]。③前列腺癌根治术后 ED:多项研究表明,RP 术后患者接受任何 ED 药物治疗,患者勃起功能恢复率较高[40-42]。尽管目前缺乏支持某种具体阴茎康复治疗方案的数据,但早期对勃起功能进行治疗似乎会对自然恢复时间产生影响[29]。在不同试验中,枸橼酸西地那非治疗保留神经的前列腺癌根治术(nerve-sparing radical prostatectomy, NSRP)术后 ED 的反应率在 35%~75%,治疗非 NSRP 术后 ED 的反应率为 0%~15%[29]。

3.4 使用方法和适用人群

枸橼酸西地那非的使用方法分为按需使用和规律使用两种[28]。

3.4.1 按需使用①按需使用方法:按需使用只是要求患者在性交前 0.5 小时~1 小时内使用枸橼酸西地那非。该方法的推荐剂量分别是 50mg 和 100mg[31],治疗过程中可根据疗效与不良反应调整剂量。②按需使用适用人群:第一是心因性 ED 患者的辅助治疗,如新婚性或排卵期 ED 患者。第二还适用于偶发性 ED 患者的治疗。第三是性生活频率较低的 ED 人群,如身体健康的老年 ED 患者,用于改善性生活时的勃起功能。

3.4.2 规律使用[16] ①规律使用方法:规律使用枸橼酸西地那非是另一种可供选择的治疗方式,对使用的剂量和使用频次提出推荐性要求:起始足剂量和多次使用。50 mg 和 100 mg 枸橼酸西地那非治疗 ED 8 周,可显著改善阴茎血流阻力指数,其

中 ED 患者每周推荐用药 2 次,共用药 16 次[43]。②规律使用适用人群:第一是性交频率要求比较高的 ED 患者,要求自然随意的性生活,按需使用效果不佳或副作用较大的 ED 患者。第二是尿路症状(lower urinary tract symptom,LUTS)的 ED 患者。第三是神经损伤性 ED 患者的康复治疗,如骨盆骨折、全膀胱切除术或前列腺癌根治术后的 ED 患者。第四是合并慢性疾病(糖尿病、心血管疾病、性腺功能低下等)的 ED 患者。

3.4.3 特殊 ED 人群的使用方法(根据文献报道的有效使用方法) ①2 型糖尿病(type 2 diabetes mellitus,T2DM)致 ED 的患者:枸橼酸西地那非 100 mg,每周 2 次~3 次,持续 3 个月,有效率可达 55.8%[44]。②由良性前列腺增生(benign prostatic hyperplasia,BPH)引起 LUTS 的 ED 患者:枸橼酸西地那非 50 mg,规律使用,持续 4 个月,IIEF-5 评分改善率达 42.36%[45]。③前列腺癌根治术后的 ED 患者:3 个月内开始枸橼酸西地那非 100mg,每周 2 次,持续 12 个月,勃起功能完全恢复率达 41.2%[46]。④骨盆骨折尿道断裂后 ED 的患者:枸橼酸西地那非 50mg,规律使用,持续 3 个月,有效率可达 54.8%[47]。

3.5 *临床疗效判定*

3.5.1 判定方法众多临床研究已验证枸橼酸西地那非治疗 ED 的有效性,疗效判定的具体方法包括通过相关量表从患者及配偶的主观感觉方面进行判定,以及通过特殊检查从客观评价方面进行判定。

3.5.2 常用量表①国际勃起功能问卷-5(IIEF-5):国际勃起功能问卷(IIEF)是临床 ED 研究中评估男性性功能时经常使用的已验证的工具。IIEF 问卷 15 个问题中的第 1 问~第 5 问被称为国际勃起功能问卷-5(IIEF-5,详见附录 1),在临床实践中更加常用。在 IIEF-5 中,各项得分之和在 22 分~25 分范围内为勃起功能正常;12 分~21 分为轻度 ED;8 分~11 分为中度 ED;小于 8 分为重度 ED[28]。②国际勃起功能专项评分(IIEF-EF):IIEF 问卷 15 个问题中的第 1 问~第 5 问加上第 15 问被称为国际勃起功能专项评分(IIEF-EF,详见附录 2)。各项得分之和在 26 分~30 分范围内为勃起功能正常;22 分~25 分为轻度 ED;17 分~21 分为轻至中度 ED;11 分~16 分为中度 ED;小于 11 分为重度 ED。一般认为,治疗后 IIEF-EF 评分提高≥4 分说明治疗有效[48-49]。③勃起硬度评级(EHS):勃起硬度评级(EHS)也是推荐的简要评估方法[28](详见附录 3)。I 级:阴茎只胀大但不硬为重度 ED;II 级:硬度不足以插入阴道为中度 ED;III 级:能插入阴道但不坚挺为轻度 ED;IV 级:阴茎勃起坚挺为勃起功能正常。

3.5.3 特殊检查与评估①夜间阴茎胀大和硬度试夜间阴茎胀大和硬度试验(nocturnal penile tumescence and rigidity,NPTR)需要在医院的睡眠实验室中进行[50]。其判断标准是:在两个晚上的检测中,单次阴茎头部勃起硬度超过 60% 的时间≥10 分钟,即认为是正常勃起[30]。②阴茎彩色多普勒超声检查:该检查用于评价阴茎内血管的指标,包括海绵体动脉直径、收缩期峰值流速(PSV)、舒张末期流速(EDV)和阻力指数(RI)。一般认为,注射血管活性药物以后,PS≥30cm/s,EDV≤5cm/s,RI≥0.8 为正常[28]。

3.5.4 注意事项疗效判定要结合患者年龄、病因、受教育程度、就诊期望值等因素综合考虑,同时要注意评估性伴侣的满意度,以便及时调整治疗策略。

3.5.5 随访建议在治疗的过程中,无论采用按需使用还是规律使用的方式,一般建议患者至少每月复诊 1 次。对于按需使用的患者,建议用药 6 次~8 次后复诊。对于规律使用的患者,建议保持适度频率的性生活,如每周 1 次~2 次。两种治疗方式均应连续复诊至少 3 个月,以便了解患者用药的效果及不良反应的情况,必要时应适当调整用药方式及剂量。此后根据情况按医嘱进行一定频率的长期随访。

3.5.6 不良反应及注意事项枸橼酸西地那非的不良反应多为轻中度,持线时间短,多为一过性,发生率低。在一项长达 4 年的开放性研究中[51],灵活剂量枸橼酸西地那非(25mg/50mg/100mg),按需和规律使用所产生的不良反应相似,主要表现为头痛(1.0%)、面部潮红(0.5%)、鼻炎(0.6%)、消化不良(1.0%),所有与治疗相关的不良事件的发生率为 3.8%。另一项对枸橼酸西地那非安全性进行分析的研究显示[52],实验组因不良事件中断治疗的发生率(1.5%)较安慰剂组(1.2%)差异无统计学意义,不良反应平均持续时间仅为 3.9 个小时[53]。健康志愿者单次剂量到 800mg,不良事件与低剂量时相似,但发生率和严重程度有所增加[54-55]。

枸橼酸西地那非对于绝大多数人群来说是安全的,其中包括患有活跃心血管疾病的人群[56]。在 ED 领域报告的极少数不良反应,包括[4]:①心血管及脑血管系统:心肌梗死/心源性猝死/心律失常/脑出血等;②神经系统:癫痫发作/癫痫复发/焦虑/短暂性全面遗忘症;③泌尿生殖系统:勃起时间延长/异常勃起/血尿;④特殊感觉:复视/红眼或眼部充血等;⑤血管淋巴系统:血管阻塞危象与接受枸橼酸西地那非治疗的男性 ED 的临床相关性尚不清楚。

3.6 *使用枸橼酸西地那非的注意事项*

①硝酸酯类药物:绝对禁忌。②过敏反应:已知对枸橼酸西地那非严重过敏的患者不得服用枸橼酸西地那非片。③

心血管疾病:枸橼酸西地那非片不得用于因原有心血管状况不适于进行性行为的男性;在性行为开始时出现心脏异常症状的患者,建议其避免性行为,并立即求治。④应用枸橼酸西地那非之前,须注意以下重要问题:枸橼酸西地那非与 α 受体阻滞剂合用时需谨慎。PDE5 抑制剂(包括本品)与 α 受体阻滞剂同为血管扩张剂,都具有降低血压的作用。合并使用时,两者的降血压作用可能累加造成严重低血压。⑤患有易引起阴茎异常勃起疾病(如镰状细胞性贫血、多发性骨髓瘤、白血病)的患者须慎用枸橼酸西地那非。

3.7 *患者教育*

3.7.1 提高患者对 ED 的认识及慢病管理的理念男性中最常见的性功能问题是 ED,许多横断面研究和纵向研究提示,一般人群中有较高的 ED 患病率[57]。虽然 ED 的病因涉及神经、血管、内分泌、药物及精神心理等多方面因素,但经过系统评估以及综合治疗,治疗 ED 是可以取得一定疗效的,甚至部分人群是可以治愈的。ED 与心脑血管疾病、代谢性疾病等全身性疾病密切相关,其潜在共同发病机制是血管内皮功能障碍,因此长期、规律治疗与随访,以及生活方式、饮食习惯的调整,不但对 ED 的治疗有益,同时也有助于防治潜在的原发疾病,有益于整体健康,符合慢病管理原则[28,30]。

3.7.2 加强对药物使用方法及注意事项的教育枸橼酸西地那非的使用应当在医生指导下进行,这样才更加安全有效。枸橼酸西地那非不是“春药”,只有通过充分的性唤起和刺激启动阴茎内生理变化,枸橼酸西地那非才能发挥改善勃起功能的效应,

而药物本身不引发或提高性欲。枸橼酸西地那非不具成瘾性，不依赖神经系统发挥作用，世界卫生组织的药物不良反应数据也未报道过枸橼酸西地那非的药物成瘾性。

使用枸橼酸西地那非时，禁止与硝酸酯类药物联用（如硝酸甘油、硝酸异山梨酯等），以避免发生严重低血压及晕厥等情况。出现下列情况时应慎用：严重肾功能或肝功能受损、低血压、进展期心血管疾病以及患有视网膜疾病。

3.7.3 患者和性伴侣的期望值教育 ED 涉及的病因众多，与包括神经、血管、内分泌、药物及精神心理等多方面因素相关。因此，治疗 ED 需要系统评估及综合运用多种治疗手段[30]，包括口服 PDE5 抑制剂（如枸橼酸西地那非）、负压装置、阴茎内注射药物、阴茎假体植入、低能量冲击波治疗、心理治疗，以及针对全身性疾病的治疗等。因此，患者及其性伴侣要了解枸橼酸西地那非并非万能，必要时需采用或联合其他治疗手段。另一方面也需帮助患者树立信心，明确通过综合治疗手段治疗 ED 是可以取得一定疗效的，部分患者是有可能治愈的。

4 枸橼酸西地那非与肺动脉高压

4.1 概述

目前作用于 PDE 的药物（如磷酸二酯酶抑制剂）已在临床上应用，用于治疗心血管疾病、哮喘、勃起功能障碍和肺动脉高压等。磷酸二酯酶抑制剂根据其作用于 PDE 的特性可分为相对非选择性的和选择性的两大类。非选择性抑制剂有兴奋药咖啡碱和支气管扩张药茶碱，它们能同时抑制多种 PDE 的催化活性，因此特异性不强。选择性抑制剂又可分为 PDE3、PDE4、PDE5 抑制剂等，如米力农可特异性阻抑 PDE3，曾用于治疗高血压和心功能衰竭；还有 PDE4 抑制剂 rolipram，PDE4A 抑制剂 roflumilast 和 cilomilast，三者都是潜在的有待开发的非甾体气道消炎药；PDE5 抑制剂主要用于 ED 和肺动脉高压（pulmonary hypertension，PH）的治疗，目前已经上市的有枸橼酸西地那非（Sildenafil，Viagra，Pfizer，1998）、他达拉非（Tadalafil，Cialis，Lilly，2003）和伐地那非（Vardenafil，Levitra，Bayer，2003）等[58]。

4.2 疗效特点

PDE 的主要功能在于切割水解细胞内的第二信使 cAMP 和/或 eGMP，导致其水平下降，继而使其下游蛋白激酶 G（PKG）活性减弱，从而调控各种生物学效应。多数细胞内含有众多不同的 PDE 酶亚型，但各种 PDE 表达的量以及在亚细胞空间分布不同，因此，功能也各异[59]。PDE5 专一性作用于 cGMP，主要产生自血管的平滑肌细胞和血小板中。PDE5 抑制剂枸橼酸西地那非在肺组织中通过 NO/cGMP 信号通路发挥作用：①肺组织中 NOS 衍生的 NO 来源于肺血管内皮细胞和气管上皮细胞，其最显著的刺激为吸气期肺泡扩张所引起的牵拉作用，这有利于扩张有效通气部位的血管，并增加该部位的血流，从而维持相对正常的通气/血流比值。②与其他组织如心肌相比，PDE5 在肺组织中的表达和活性明显增高。因此针对 PDE5 的药物治疗将有助于改善肺循环阻力，同时对心肌影响较小。③与体循环血管相比，肺循环血管 PDE5 表达显著增高，因此，PDE5 抑制剂枸橼酸西地那非能选择性作用于肺循环血管。口服枸橼酸西地那非的生物利用度为 40%，达峰浓度时间为 30 分钟～120 分钟，平均为 60 分钟。高脂肪饮食可降低枸橼酸西地那非吸收率、延迟达峰浓度时间以及降低峰浓度，因此建议提前 30 分钟～60 分钟使用，并且尤其不要在暴食暴饮后使用。枸橼酸西地那非的消除以肝代谢为主，主要通过细胞色素 P450 3A4（主要途径）和 2C9（次要途径）两条途径，生成一种有活性的代谢产物 N-去甲基化物，后者被进一步的代谢消除。

4.3 临床研究现状

枸橼酸西地那非为 FDA 批准的治疗 ED 的一线用药，也被批准用于 PAH 的治疗。

2005 年 Galie 等开展了一项双盲安慰剂对照研究，评估枸橼酸西地那非（20 mg、40 mg 或 80 mg）治疗 12 周对有症状肺动脉高压的疗效。研究发现，枸橼酸西地那非可以改善 PAH 患者的运动耐力、WHO 心功能分级和血流动力学[60]。

2017 年，Unegbu 等开展了一项评估枸橼酸西地那非对儿童 PAH 患者的疗效及安全性的 Meta 分析。证据显示，枸橼酸西地那非可改善 PAH 患者的超声心动图指标、血流动力学参数及血氧饱和度。低等或中等剂量枸橼酸西地那非治疗儿童肺动脉高压是安全的[61]。

2015 年发表了一项左心疾病相关性肺高压（pulmonary hypertension，PH）的 Meta 分析[62]，证据支持急性期枸橼酸西地那非可改善射血分数，降低心衰患者肺动脉收缩压，此效果可维持 6 个月；治疗 3 个月时可显著降低肺动脉平均压及肺血管阻力；治疗 3 个月、6 个月及 12 个月时峰值氧耗量及 VE/VCO2 斜率均显著改善；治疗 6 个月时患者左心射血分数及生活质量评分显著改善。尽管结果令人鼓舞，但应谨慎对待入选的 RCT 结果，因为这些临床试验为单中心，且枸橼酸西地那非剂量为 25 mg tid ～75mg tid，高于批准治疗 PAH 的剂量。

2011 年 Circulation 杂志发表了一项枸橼酸西地那非治疗射血分数保留心衰（HFpEF）相关 PH 患者的安慰剂对照研究，枸橼酸西地那非 50mg tid 治疗 6 个月后能够改善运动耐量和血流动力学状态，且疗效可维持长达 1 年。然而，2013 年 JAMA 一篇枸橼酸西地那非治疗 HFpEF 的 RCT 研究结果显示，枸橼酸西地那非组开始每日 3 次，每次 20mg，使用 12 周后改为每日 3 次，每次 60mg，使用 12 周。经过 24 周的治疗，枸橼酸西地那非组与安慰机组在主要及次要终点事件和峰值氧耗量上的差异无统计学意义[63]。

2008 年 Eur Respir J 发表文章证实，短期使用枸橼酸西地那非治疗慢性阻塞性肺病（chronicobstructive pulmonarydisease，COPD）相关 PH，患者的血流动力学改善。[64] 2010 年 N Engl J Med 发表的一项小型开放试验显示口服枸橼酸西地那非能改善 IPF 相关性 PH 患者的动脉血氧合、弥散功能、呼吸困难和生活质量[65]。2013 年 Eur Respir J 发表的一项随机对照试验显示对进行肺部康复治疗的 COPD 相关 PH 患者联合使用枸橼酸西地那非未能改善患者的运动耐量[66]。目前，有关枸橼酸西地那非治疗呼吸疾病相关 PH 的文献主要以急性血流动力学评价和小样本的非对照研究为主，因临床试验多缺乏对照，且以回顾性研究为主，研究多存在患者选择上的偏倚等问题，所以，尽管研究提示枸橼酸西地那非能够改善血流动力学指标或运动耐力，但仍缺乏足够的说服力。枸橼酸西地那非治疗例如结节病、呼吸睡眠暂停综合征等其他因素所致的呼吸疾病相关 PH 还缺乏询证依据高的临床研究。

2013 年第五届 WSPH 会议上将呼吸疾病相关性 PH 根据右心导管测量的血流动力学标准分成两类[67]，轻度 PH（mPAP≥25 mm Hg）和严重性 PH mPAP≥35 mm Hg 或 mPAP≥25 mm Hg 合并低心排量 CI < 2.0 L/min/m^2）。“严重性 PH 组”通常被认为存在肺血管重塑伴随有肺实质病变，故建议在充分治疗原发肺部

疾病基础上可尝试枸橼酸西地那非靶向药物治疗,而并不推荐对“轻度 PH”的慢性肺部疾病患者进行靶向药物治疗。

2003 年 Ghofrani HA 等在 Am J Respir Crit Care Med 发表了枸橼酸西地那非长期治疗非手术性慢性血栓栓塞性 PH 的研究结果,12 名患者使用枸橼酸西地那非 6 个月后,肺血管阻力指数、心脏指数及 6 分钟步行距离显著改善[68]。2007 年 Eur Respir J 发表了一项枸橼酸西地那非(50mg tid)治疗非手术性慢性血栓栓塞性 PH 的开放标签非对照临床试验结果[69],104 名患者治疗 3 个月后肺血管阻力显著下降,6 分钟步行距离改善维持至治疗 12 个月后。然而,2008 年 CHEST 发表了枸橼酸西地那非治疗非手术性慢性血栓栓塞性 PH 患者的双盲安慰剂对照的研究结果,研究结果表明,治疗 12 周后,相对于安慰剂组,枸橼酸西地那非组的主要终点事件 6 分钟步行距离未达到统计学意义的改善[70];该研究为小样本量研究,需要大规模样本研究去进一步证实。

4.4 适用人群和使用方法

4.4.1 第一大类 PH 患者(即 PAH 患者) ①成人 PAH 患者:欧洲和美国已批准枸橼酸西地那非用于成人 PAH 的治疗。我国暂无 5 型磷酸二酯酶抑制剂治疗 PAH 的适应证,但是由于其疗效可靠、价格便宜,已成为我国 PAH 的一线治疗药物。根据 PAH 患者 WHO 心功能分级,建议可单药用于心功能Ⅱ级(I-A)、Ⅲ级(I-A)和Ⅳ级(Ⅲb-C)或与其他靶向药物联合应用。②儿童和青少年 PAH 患者:儿童 PAH 患者的靶向治疗缺乏随机临床试验支持,多数国家和地区均是参照成人 PAH 用药。欧洲支持枸橼酸西地那非用于 1 岁 ~17 岁患者,但是使用高剂量枸橼酸西地那非可能会增高死亡率。因此,儿童和青少年不推荐使用高剂量枸橼酸西地那非(不建议每天 3 次大剂量使用枸橼酸西地那非:体重为 8 公斤 ~20 公斤的儿童 >10 毫克/次,体重 >20 公斤的儿童 >20 毫克/次或者婴幼儿 >1 毫克/千克/次)。

4.4.2 以下 PH 患者谨慎使用 ①左心疾病相关性 PH:的治疗立足于原发病的控制,暂缺乏充分的临床证据支持使用 PAH 靶向治疗药物。仅在经过血流动力学评估证实混合性 PH-LHD,即合并有毛细血管前和毛细血管后 PAH(即 DPG > 7mmHg 和/或 PVR 增高)时,才建议在控制原发病的基础上、在有经验的 PH 诊治中心谨慎使用枸橼酸西地那非,同时需严密监测血流动力学状况,警惕诱发急性肺水肿而导致严重的不良事件发生。②呼吸系统疾病和/或缺氧所致 PH:有关 PAH 靶向药物治疗此类 PH 的疗效和预后,目前尚缺乏大量充分的数据。多项研究发现枸橼酸西地那非也可显著改善高原性 PH 的症状和血流动力学参数。对存在与原发肺部疾病不匹配的严重 PH 患者,建议到肺血管疾病区域医疗中心进行个体化评估,可在充分治疗原发疾病基础上给予枸橼酸西地那非靶向药物治疗。③慢性血栓栓塞性 PH(chronic thromboembolic pulmonary hypertension,CTEPH):无法手术治疗的患者/为适当改善血流动力学状态而行术前准备治疗;肺动脉内膜血栓剥脱术后症状性残余/复发的 PH。此类患者可进行枸橼酸西地那非等靶向药物治疗。④不明原因或多种发病机制所致 PH(pulmonary hypertension with unclear and/or multifactorial mechanisms):此类 PH 的治疗依赖诊断。肺血管阻力增高的患者,在处理原发病的基础上,口服枸橼酸西地那非可能会改善血流动力学和临床症状。

4.4.3 使用方法 口服:成人 20 mg ~80 mg,每日 3 次。儿童,年龄 <1 岁 0.5mg/kg/d ~1.0mg/kg/d,分 3 次口服;体重 < 20 kg,10 mg,每日 3 次;体重 >20mg,20mg,每日 3 次[71-72]。

4.5 临床疗效判定

肺高压患者治疗方案的制订以目标为导向,建议对 PAH 患者病情严重程度进行评估,包括心功能、运动耐量、血清生化标志物、超声心动图及血流动学指标。病情稳定的患者维持原有治疗方案,并且每 3 个月 ~6 个月临床随访一次。如患者经靶向药物治疗后维持在中危状态或者病情仍进展,则考虑调整治疗方案。建议给与患者充分的靶向药物治疗,使 PAH 患者病情达到或维持在低危状态[71-72]。成人 PAH 患者危险简化分层具体结果详见表 1[72-73]。

表 1 成人 PAH 患者危险简化分层表

指标	低风险(年死亡率 <5%)	中等风险(年死亡率 5% ~10%)	高风险(年死亡率 >10%)
WHO 心功能分级	Ⅰ级、Ⅱ级	Ⅲ级	Ⅳ级
6 分钟步行距离(m)	>440	165 ~440	<165
NT-proBNP(ng/L)	<300	300 ~1400	>1400
RAP(mmHg)	<8	8 ~14	>14
CI($L \cdot min^{-1} \cdot m^{-2}$)	≥2.5	2.1 ~2.4	≤2.0
SvO2(%)	>65	60 ~65	<60
危险分层标准	至少 3 种低风险指标且无高风险指标	介于低风险和高风险之间	至少 2 个高风险指标,其中必须包括 CI 或 SvO2

4.6 不良反应及注意事项

枸橼酸西地那非治疗 PAH 患者的临床试验均显示其有良好的耐受性,少见患者因严重不良反应而停止用药的报道[59]。文献报道其最常见的不良反应有头痛、恶心、轻微腹部不适、面红、眩晕、后背痛、指/趾端麻木、暂时性视觉障碍、严重的低血压、面部水肿并气促、寒颤和肢端水肿(同时合并周身不适和鼻粘膜充血)等[59-60]。而在枸橼酸西地那非治疗勃起功能异常的患者中较常见的不良反应,如阴茎异常勃起、中风、其他心血管事件等,均未在枸橼酸西地那非治疗 PAH 的患者中出现,迄今未见报道枸橼酸西地那非治疗 PAH 而出现死亡的病例。

尽管临床试验中未见报道枸橼酸西地那非治疗 PAH 患者会出现呼吸功能的失代偿,但动物实验结果显示西地那非治疗 PAH 有可能使通气/血流比值进一步失调。因此,PAH 合并严重肺部疾病的患者在接受西地那非治疗时需慎重。

4.7 患者教育

枸橼酸西地那非有潜在的扩张血管效应,可增强硝酸酯类药的降压作用。使用硝酸甘油、硝酸山梨酯、硝普钠或其他有机硝酸盐药物的 PH 患者需谨慎。

枸橼酸西地那非与 CYP450 抑制剂克拉霉素、伊曲康唑、酮康唑等药物及柚子汁等同时使用,可增加血浆浓度和药—时曲线下面积,PH 患者感染时合并用药因此需要酌减剂量。

康复训练有助于增强枸橼酸西地那非等靶向药物的疗效,建议病情相对稳定的患者在有经验的心脏或呼吸病中心接受康复训练,在康复治疗师的指导下,以不引起明显气促、眩晕、胸痛等不适为宜。

动物生殖研究证明枸橼酸西地那非对胎儿无风险,但暂无孕妇对照研究证据,如果 PH 患者服药期间发现怀孕,应及时咨询产科专家,并建议及时终止妊娠[74]。

5 橼酸西地那非与女性不孕

5.1 枸橼酸西地那非改善不孕女性子宫内膜状态

子宫内膜血流灌注差可能是导致妊娠率低下的原因之一。枸橼酸西地那非通过抑制细胞内 cAMP 的水解,促进一氧化氮(NO)的合成和释放,从而引起血管扩张、血流增加。人类的子宫内膜血管内皮被证实具有 NO 合酶,且动物实验证实 NO 可以增加子宫的血流。近年来有学者研究枸橼酸西地那非在辅助生殖领域的应用。

研究提示,枸橼酸西地那非对子宫内膜厚度、形态及血流有改善作用,枸橼酸西地那非阴道凝胶可以显著增加子宫内膜厚度[75],对于子宫内膜过薄或者子宫内膜血流不良而致反复胚胎着床失败的患者可以尝试使用枸橼酸西地那非[76],但此药物在临床中的应用仍存争议。一些临床试验提示,应用枸橼酸西地那非未明显改善子宫内膜厚度,对提高胚胎种植率及临床妊娠率的有效性尚缺乏明确的证据支持[77]。

5.2 枸橼酸西地那非使用说明

国外文献报道多为枸橼酸西地那非阴道栓剂 25mg,一天 4 次,用于改善辅助生殖过程中的子宫内膜状态[78]。目前国内均为片剂,无阴道栓剂剂型。国内文献报道多为枸橼酸西地那非 50 mg ~ 100mg,口服或阴道用药,用于改善宫腔粘连患者的子宫内膜厚度及反复胚胎种植失败者的子宫内膜血流[79-80]。

在枸橼酸西地那非药物说明中,其适应症没有涉及生殖领域,药品说明书注明不适用于妇女。现有文献也均为较小样本文献,无大样本随机对照研究,是否用于辅助生殖领域需慎重考虑。如确定需要使用,使用前需进行详细的谈话及签署知情同意书。

6 橼酸西地那非与育龄期男性生殖功能

关于 PDE5 抑制剂枸橼酸西地那非对育龄期男性生殖功能的影响,多数研究的结果是积极或正向的[81]。育龄健康志愿者单次使用枸橼酸西地那非 100mg 后 1.5 小时,枸橼酸西地那非及其代谢产物在射出精液中的量不足服药剂量的 0.0002%[82];枸橼酸西地那非不会改变育龄健康男性的精液参数[82-83]。在针对少精子症不育男性的随机研究[84]发现,枸橼酸西地那非等 PDE5i 可通过增强患者 Leydig 细胞分泌功能,改善患者的精子浓度和精子活力。系统评价和 Meta 分析显示[85],枸橼酸西地那非等 PDE5i 对精液量及精子浓度没有影响,但可适度增强不育男性的精子活力和正常形态精子的比例。

近期的一项大宗流行病学调查[86]发现,我国不育男性的 ED 发生率高达 57.8%,其中轻度 ED 男性占 34.9%。根据现有临床研究结果,枸橼酸西地那非等 PDE5i 在改善或治疗不育患者 ED 的同时,可能对不育患者的精液参数产生积极的影响。

枸橼酸西地那非在勃起功能障碍、肺动脉高压以及生殖医学等领域均取得了一定的研究进展,本共识结合国内外文献及国内专家的临床经验制定,希望为临床医生提供用药指导和参考,同时使枸橼酸西地那非更好地体现临床价值。

参 考 文 献

[1] Francis SH, Blount MA, Corbin JD. Mammalian cyclic nucleotide phosphodiesterases: Molecular mechanisms and physiological functions [J]. Physiol Rev, 2011, 91(2): 651-690.

[2] Kouvelas D, Goulas A, Papazisis G, et al. PDE5 inhibitors: In vitro and in vivo pharmacological profile [J]. Curr Pharm Des, 2009, 15(30): 3464-3475.

[3] Pantziarka P, Sukhatme V, Crispino S, et al. Repurposing drugs in oncology (ReDO)-selective PDE5 inhibitors as anti-cancer agents [J]. Ecancermedicalscience, 2018, 12: 1-22.

[4] 百度文库. 伟哥(万艾可)说明书. [EB/OL]. (2018-11-13) [2019-6-29-]. https://wenku. baidu. com/view/16409be2ccbff121dc3683a9. html

[5] Liu B, Zhu L, Zhong J, et al. The association between phosphodiesterasetype 5 inhibitor use and risk of non-arteritic anterior ischemic optic neuropathy: A systematic review and meta-analysis [J]. Sex Med, 2018, 6(3): 185-192.

[6] Gratzke C, Angulo J, Chitaley K, et al. Anatomy, physiology, and pathophysiology of erectile dysfunction [J]. J Sex Med, 2010, 7: 445-475.

[7] Hatzimouratidis K, GiulianoF, MoncadaI, et al. Guidelines on male sexual dysfunction: rectile dysfunction and premature ejaculation [EB/OL]. (2015-1-31) [2019-7-5]. https://uroweb. org/guideline/male-sexual-dysfunction/.

[8] Fisher WA, Eardley I, McCabe M, et al. Erectile dysfunction (ED) is a shared sexual concern of couples I: Couple conceptions of ED [J]. J Sex Med, 2009, 6(10): 2746-2760.

[9] Gandaglia G, Briganti A, Jackson G, et al. A systematic review of the association between erectile dysfunction and cardiovascular disease [J]. Eur Urol, 2014, 65(5): 968-978.

[10] Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, et al. Impotence and its medical and psychosocial correlates: Results of the Massachusettsmale aging study [J]. J Urol, 1994, 151(1): 54-61.

[11] 张庆江, 朱积川, 许清泉, 等. 三城市 2226 例男性勃起功能流行病学调查 [J]. 中国男科学杂志, 2003, 17(3): 191-193.

[12] Jackson G, Montorsi P, Adams MA, et al. Cardiovascular aspects of sexual medicine [J]. J Sex Med, 2010, 7: 1608-1626.

[13] Lee JC, Benard F, Carrier S, et al. Do men with mild erectile dysfunction have the same risk factors as the general erectile dysfunction clinical trial population? [J]. BJU Int, 2011, 107(6): 956-960.

[14] 朱积川. 男子勃起功能障碍诊治指南 [J]. 中国男科学杂志, 2004, 18(1): 68-72.

[15] Hatzichristou D, Rosen RC, Broderick G, et al. Clinical evaluation and management strategy for sexual dysfunction in men and women [J]. J Sex Med, 2004, 1(1): 49-57.

[16] Hatzimouratidis K, Amar E, Eardley I, et al. Guidelines on male sexual dysfunction: Erectile dysfunction and premature ejaculation [J]. Eur Urol, 2010, 57(5): 804-814.

[17] Burnett AL, Strong TD, Trock BJ, et al. Serum biomarker measurements of endothelial function and oxidative stress after daily dosing of sildenafil in type 2 diabetic men with erectile dysfunction [J]. J Urol, 2009, 181(1): 245-251.

[18] Liu G, Sun X, Dai Y, et al. Chronic administration of Sildenafil modified the impaired VEGF system and improved the erectile function in rats with diabetic erectile dysfunction [J]. J Sex Med, 2010, 7(12): 3868-3878.

[19] Behr-Roussel D, Gorny D, Mevel K, et al. ChronicSildenafil improves erectile function and endothelium-dependent cavernosal relaxations in rats: Lack of tachyphylaxis [J]. Eur Urol, 2005, 47(1): 87-91.

[20] Schwartz BG, Jackson G, Stecher VJ, et al. Phosphodiesterase type 5

inhibitors improve endothelial function and may benefit cardiovascular conditions[J]. Am J Med,2013,126(3):192-199.

[21] Jannini EA, Isidori AM, Gravina GL, et al. The ENDOTRIAL Study: A spontaneous, open-Label, randomized, multicenter, crossover study on the efficacy of Sildenafil, Tadalafil, and Vardenafil in the treatment of erectile dysfunction[J]. Journal of Sexual Medicine, 2009, 6(9): 2547-2560.

[22] 张志超,辛钟成. 西地那非药代动力学特点和临床安全性有效性研究[J]. 中国男科学杂志,2006,20(9):66-69

[23] Yang Y, Liu R, Jiang H, et al. Association between dosage frequency and the treatment outcomes of Sildenafil in young and middle-aged men with erectile dysfunction: A Chinese, multicenter, observational study[J]. Urology,2015,86(1):62-67.

[24] Ströberg P, Kaminetsky JC, Park NC, et al. Hardness, function, emotional well-being, satisfaction and the overall sexual experience in men using 100-mg fixed-dose or flexible-dose Sildenafil citrate[J]. International Journal of Impotence Research,2010,22(4):284-289.

[25] Mcmurray JG, Feldman RA, Auerbach SM, et al. Long-term safety and effectiveness of Sildenafil citrate in men with erectile dysfunction[J]. Therapeutics & Clinical Risk Management,2007,3(6):975-981.

[26] 苏魏明. 2013 亚太性行为和性满意度调研报告[EB/OL]. (2013-05-28)[2013-05-28]. https://wenku. baidu. com/view/c46acbbafab069dc50220141. html

[27] Deyoung L, Chung E, Kovac JR, et al. Daily use of sildenafil improves endothelial function in men with type 2 diabetes[J]. Journal of Andrology,2012,33(2):176-180.

[28] 中华医学会男科学分会. 中国男科疾病诊断治疗指南与专家共识(2016 版)[M]. 北京:人民卫生出版社,2017.

[29] Hatzimouratidis K, Giuliano F, Moncada I, et al. EAU guideline on erectile dysfunction, premature ejaculation, penile curvature and priapism[EB/OL]. (2017-3-1)[2019-7-5]. https://uroweb. org/wp-content/uploads/16-Male-Sexual-Dysfunction_2017_web. pdf.

[30] Burnett AL, Nehra A, Breau RH, et al. Erectile ysfunction: AUA guideline[J]. J Urol,2018,200(3):633-641.

[31] Goldstein I, Lue TF, Padma-Nathan H, et al. Oral Sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. Sildenafil Study Group[J]. N Engl J Med,1998,338(20):1397-1404.

[32] Mathers MJ, Klotz T, Brandt AS 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.

[33] Vardi Y, Appel B, Ofer Y, et al. Effect of chronic Sildenafil treatment on penile endothelial function: A randomized, double-blind, placebo controlled study[J]. J Urol,2009,182(6):2850-2855.

[34] Qiu S, Tang Z, Deng L, et al. Comparisons of regular and on-demand regimen of PED5-Is in the treatment of ED after nerve-sparing radical prostatectomy for Prostate Cancer[J]. Sci Rep,2016,6:1-10.

[35] Yang G, Pan C, Lu J. Prevalence of erectile dysfunction among Chinese men with type 2 diabetes mellitus[J]. Int J Impot Res,2010,22(5):310-317.

[36] Shah PC, Trivedi NA. A meta-analysis on efficacy and tolerability of sildenafil for erectile dysfunction in patients with diabetes mellitus[J]. Indian J Sex Transm Dis AIDS,2018,39(1):1-6.

[37] Anderson SG, Hutchings DC, Woodward M, et al. Phosphodiesterase type-5 inhibitor use in type 2 diabetes is associated with a reduction in all-cause mortality[J]. Heart,2016,102(21):1750-1756.

[38] Shamloul R, Ghanem H. Erectile dysfunction[J]. Lancet,2013,381(9861):153-165.

[39] Vlachopoulos CV, Terentes-Printzios DG, Ioakeimidis NK, et al. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with erectile dysfunction: A systematic review and meta-analysis of cohort studies[J]. Circ Cardiovasc Qual Outcomes,2013,6(1):99-109.

[40] Padma-Nathan H, McCullough AR, Levine LA, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled study of postoperative nightly sildenafil citrate for the prevention of erectile dysfunction after bilateral nerve-sparing radical prostatectomy[J]. Int J Impot Res, 2008, 20(5):479-486.

[41] Padma-Nathan H, McCullough AR, Levine LA, et al. Nightly vs on-demand sildenafil for penile rehabilitation after minimally invasive nerve-sparing radical prostatectomy: Results of a randomized double-blind trial with placebo[J]. BJU Int,2013,112(6):844-851.

[42] Pace G, Del Rosso A, Vicentini C. Penile rehabilitation therapy following radical prostatectomy[J]. Disability and Rehabilitation,2010, 32(14):1204-1208.

[43] Loran OB, Ströberg P, Lee SW, et al. Sildenafil citrate 100 mg starting dose in men with erectile dysfunction in an international, double-blind, placebo-controlled study: Effect on the sexual experience and reducing feelings of anxiety about the next intercourse attempt[J]. J Sex Med,2009,6(10):2826-2835.

[44] Kirilmaz U, Guzel O, Aslan Y, et al. The effect of lifestyle modification and glycemic control on the efficiency of sildenafil citrate in patients with erectile dysfunction due to type-2 diabetes mellitus[J]. Aging Male,2015,18(4):244-248.

[45] Abolyosr A, Elsagheer, GA, Abdel-Kader MS, et al. Evaluation of the effect of Sildenafil and/or doxazosin on Benign prostatic hyperplasia-related lower urinary tract symptoms and erectile dysfunction[J]. Urol Ann,2013,5(4):237-240.

[46] Jo JK, Jeong SJ, Oh JJ, et al. Effect of starting penile rehabilitation with Sildenafil immediately after robot-assisted laparoscopic radical prostatectomy on erectile function recovery: A prospective randomized trial[J]. J Urol,2018,199(6):1600-1606.

[47] 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.

[48] Rosen RC, Althof SE, Giuliano F. Research instruments for the diagnosis and treatment of patients with erectile dysfunction[J]. Urology, 2006,68(Suppl):6-16.

[49] Rosen RC, Allen KR, Ni X, et al. Minimal clinically important differences in the erectile function domain of theinternational index of erectile function scale[J]. European Urology,2011,60(5):1010-1016.

[50] Bain CL, Guay AT. Reproducibility in monitoring nocturnal penile tumescence and rigidity[J]. J Urol,1992,148(3):811-814.

[51] Mcmurray JG, Feldman RA, Auerbach SM, et al. Long-term safety and effectiveness ofSildenafil citrate in men with erectile dysfunction[J]. Ther Clin Risk Manag,2007,3(6):975-981.

[52] Giuliano F, Jackson G, Montorsi F, et al. Safety ofSildenafil citrate: Review of 67 double-blind placebo-controlled trials and the postmarketing safety database[J]. Int J Clin Pract,2010,64(2):240-255.

[53] Taylor J, Baldo OB, Storey A, et al. Differences in side-effect duration

and related bother levels between phosphodiesterase type 5 inhibitors [J]. BJU Int,2009,103(10):1392-1395.

[54] Carson CC, Burnett AL, Levine LA, et al. The efficacy of Sildenafil citrate (Viagra) in clinical populations: An update [J]. Urology, 2002,60(2):12-27.

[55] Salonia A, Rigatti P, Montorsi F, et al. Sildenafil in erectile dysfunction: A critical review [J]. Curr Med Res Opin, 2003, 19(4): 241-262.

[56] Montorsi F, Salonia A, Deho F, et al. Pharmacological management of erectile dysfunction [J]. BJU Int, 2003, 91(5): 446-454.

[57] Rosen RC, Fisher WA, Eardley I, et al. The multinational men's attitudes to life events and sexuality (MALES) study: I. Prevalence of erectile dysfunction and related health concerns in the general population [J]. Curr Med Res Opin, 2004, 20(5): 607-617.

[58] Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) [J]. EuropeanHeart Journal, 2016, 37(1): 67-119.

[59] Hemnes AR, Champion HC. Sildenafil, a PDE5 inhibitor, in the treatment of pulmonary hypertension [J]. Expert Review of Cardiovascular Therapy, 2006, 4(3): 293-300.

[60] Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension [J]. The New England Journal of Medicine, 2005, 353(20): 2148-2157.

[61] Unegbu C, Noje C, Coulson JD, et al. Pulmonary hypertension therapy and a systematicreview of efficacy and safety of PDE-5 inhibitors [J]. Pediatrics, 2017, 139(3): 1-23.

[62] Jiang R, Wang L, Zhu CT, et al. Comparative effectiveness of Sildenafil for pulmonary hypertension due to left heart disease with HFrEF [J]. Hypertension Research: Official Journal of the Japanese Society of Hypertension, 2015, 38(12): 829-839.

[63] Zile MR, Gottdiener JS, Hetzel SJ, et al. Prevalence and significance of alterations in cardiac structure and function in patients with heart failure and a preserved ejection fraction [J]. Circulation, 2011, 124(23): 2491-2501.

[64] Rietema H, Holverda S, Bogaard HJ, et al. Sildenafil treatment in COPD does not affect stroke volume or exercise capacity [J]. The EuropeanRespiratory Journal, 2008, 31(4): 759-764.

[65] Maher TM. Sildenafil in idiopathic pulmonary fibrosis [J]. The New EnglandJournal of Medicine, 2010, 363(22): 2169.

[66] Blanco I, Santos S, Gea J, et al. Sildenafil to improve respiratory rehabilitation outcomes in COPD: A controlled trial [J]. The European Respiratory Journal, 2013, 42(4): 982-992.

[67] Seeger W, Adir Y, Barbera JA, et al. Pulmonary hypertension in chronic lung diseases [J]. Journal of the American College of Cardiology, 2013, 62(Suppl): D109- D116.

[68] Schermuly RT, Kreisselmeier KP, Ghofrani HA, et al. Chronic Sildenafil treatment inhibits monocrotaline-induced pulmonary hypertension in rats [J]. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 2004, 169(1): 39-45.

[69] Reichenberger F, Voswinckel R, Enke B, et al. Long-term treatment with Sildenafil in chronic thromboembolic pulmonary hypertension [J]. The European Respiratory Journal, 2007, 30(5): 922-927.

[70] Hill NS, Preston IR, Roberts KE. Inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: treatable with medical therapy [J]. Chest, 2008, 134(2): 221-223.

[71] Klinger JR, Elliott CG, Levine DJ, et al. Therapy for Pulmonary Arterial Hypertension in Adults 2018: Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report [J]. Chest, 2019, 155(3): 565-586.

[72] Humbert M, Farber HW, Ghofrani HA, et al. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension [J]. Eur Respir J, 2019, 53(6).

[73] 中华医学会心血管病学分会肺血管病学组,中华心血管病杂志编辑委员会. 中国肺高血压诊断和治疗指南 2018 [J]. 中华心血管病杂志,2018,46 (12):933-964.

[74] Regitz-Zagrosek V, Roos-Hesselink JW, Bauersachs J, et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy [J]. Eur Heart J, 2018, 39(34): 3165-3241.

[75] Fetih AN, Habib DM, AbdelaalII, et al. Adding Sildenafil vaginal gel to clomiphene citrate in infertile women with prior clomiphene citrate failure due to thin endometrium: A prospective self-controlled clinical trial [J]. Facts Views Vis Obgyn, 2017, 9(1): 21-27.

[76] Dehghani-Firouzabadi R, Davar R, Hojjat F, et al. Effect of Sildenafil citrate on endometrial preparation and outcome of frozen-thawed embryo transfer cycles: A randomized clinical trial [J]. Iran J Reprod Med, 2013, 11(2): 151-158.

[77] Simon A, Laufer N. Assessment and treatment of repeated implantation failure (RIF) [J]. Journal of Assisted Reproduction and Genetics, 2012, 29(11): 1227-1239.

[78] Sher G, Fisch JD. Effect of vaginal Sildenafil on the outcome of in vitro fertilization (IVF) after multiple IVF failures attributed to poor endometrial development [J]. Fertil Steril, 2002, 78(5): 1073-1076.

[79] 李欣,凌秀凤,赵纯,等. 枸橼酸西地那非对宫腔粘连术后冻融胚胎移植妊娠结局的影响 [J]. 国际生殖健康/计划生育杂志,2018,37(4):277-280.

[80] 李华,李蓉,王丽娜,等. 西地那非改善反复移植失败患者子宫内膜血流的研究 [J]. 中国妇产科临床杂志,2015,16(2):115-118.

[81] Drobnis EZ, Nangia AK. Phosphodiesterase inhibitors (PDE Inhibitors) and male reproduction [J]. Adv Exp Med Biol, 2017, 1034: 29-38.

[82] Purvis K, Muirhead GJ, Harness JA. The effects of Sildenafil on human sperm function in healthy volunteers [J]. Br J Clin Pharmacol, 2002, 53(Suppl 1): 53S-60S.

[83] du Plessis SS, de Jongh PS, Franken DR. Effect of acute in vivoSildenafil citrate and in vitro 8-bromo-cGMP treatments on semen parameters and sperm function [J]. Fertil Steril, 2004, 81(4): 1026-1033.

[84] Dimitriadis F, Tsambalas S, Tsounapi P, et al. Effects of phosphodiesterase-5 inhibitors on Leydig cell secretory function in oligoasthenospermic infertile men: A randomized trial [J]. BJU Int, 2010, 106(8): 1181-1185.

[85] Tan P, Liu L, Wei S, et al. The effect of oral phosphodiesterase-5 inhibitors on sperm parameters: A meta-analysis and systematic review [J]. Urology, 2017, 105: 54-61.

[86] Yang B, Xu P, Shi Y, et al. Erectile dysfunction and associated risk factors in Chinese males of infertilecouples [J]. J Sex Med, 2018, 15(5): 671-677.

(收稿日期:2019-06-22)

附录 1 国际勃起功能问卷-5(IIEF-5)

	0	1	2	3	4	5	得分
请根据您过去 3 个月的性生活实际情况回答一下问题,选择适当评分。							
1. 对阴茎勃起及维持勃起有多少信心?		很低	低	中等	高	很高	
2. 受到性刺激后有多少次阴茎能够坚挺地插入阴道?	无性活动	几乎没有或完全没有	只有几次	有时或大约一半时候	大多数时候	几乎每次或每次	
3. 性交时有多少次能在进入阴道后维持阴茎勃起?	没有尝试性交	几乎没有或完全没有	只有几次	有时或大约一半时候	大多数时候	几乎每次或每次	
4. 性交时保持勃起至性交完毕有多大的困难?	没有尝试性交	非常困难	很困难	有困难	有点困难	不困难	
5. 尝试性交时是否感到满足?	没有尝试性交	几乎没有或完全没有	只有几次	有时或大约一半时候	大多数时候	几乎每次或每次	
IIEF-5 评分:							

附录 2 国际勃起功能专项评分(IIEF-EF)

下列问题是有关最近 4 周内您的阴茎勃起方面的问题对您的性生活的影响。请尽可能如实和楚地回答,并在每个问题的选项前“□”内打“√”(单选)。如果您没有把握如何回答,也请选出您认为最好的答案。

1. 近 4 周内您在性活动中有多少时候阴茎能达到勃起?
□几乎总是能达成或总是能达到勃起
□多数时候能达到勃起(远多于一半时候)
□有时能达到勃起(约一半时候)
□少数几次能达到勃起(远少于一半时候)
□几乎没有或没有达到勃起
□没有性活动

2. 最近四周内您因性刺激而有阴茎勃起时有多少时候感到阴茎强度足够插入配偶的体内?
□几乎总是或总是感到硬度足够
□多数时候感到硬度足够(远多于一半时候)
□有时感到硬度足够(约一半时候)
□少数几次感到硬度足够(远少于一半时候)
□几乎没有感到或没有感到硬度足够
□没有性刺激

3. 近四周内您尝试性交时阴茎有多少能够插入(进入)您配偶的体内?
□几乎总是能够或总是插入
□多数时候能够插入(远多于一半时候)
□有时能够插入(约一半时候)
□少数几次能够插入(远少于一半时候)
□几乎不能够或不能够插入
□没有尝试性活动

4. 最近四周内您性交时阴茎插入(进入)配偶体内后,有多少时候能够维持勃起状态?
□几乎总是能够或总是能够维持勃起
□多数时候能够维持勃起(远多于一半时候)
□有时能够维持勃起(约一半时候)
□少数几次能够维持勃起(远少于一半时候)
□几乎不能够或不能够维持勃起
□没有尝试性活动

5. 最近四周您性交时维持阴茎勃起直到性交完毕有多大困难?
□困难极大
□困难很大
□困难
□有点困难
□不困难
□没有尝试性活动

6. 在过去 4 周,你会怎么评价你得到和维持勃起的信心?
□很低
□低
□中等
□高
□非常高

附录 3 勃起硬度评级

勃起硬度评级			
Ⅰ级	Ⅱ级	Ⅲ级	Ⅳ级
阴茎充血增大,但不能勃起,无法插入	阴茎轻微勃起,但还未能达到足以插入的程度	阴茎达到足以插入的硬度,但不够坚挺或持久	完全勃起而且很坚挺,也够持久

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2019.07.002

· 男科与性医学 ·

卵黄囊瘤的 CT、MRI 诊断与误诊分析

谢紫东 王成名 卢绍路
梧州市红十字会医院影像科,广西 梧州 543002

【摘要】 **目的** 探讨卵黄囊瘤(YST)的 CT、MRI 表现,提高对 YST 的认识和诊断。**方法** 选取 2012 年 5 月至 2018 年 5 月梧州市红十字会医院经手术病理证实的 10 例 YST 病例作为回顾性分析对象。10 例术前均行 CT 或 MR 平扫及增强。结合相关实验室检查分析 CT 与 MRI 表现及误诊原因。**结果** 10 例均位于中线,其中 7 例性腺内 YST(4 例位于盆腔,3 例位于睾丸),3 例性腺外 YST(2 例位于纵隔,1 例位于鼻腔);8 例 AFP 值升高;肿块大小范围为 2.9 cm ~ 27.1cm,其中 6 例 > 10cm;7 例性腺内 YST 呈卵圆形且边缘平滑,3 例性腺外 YST 呈不规则分叶状;10 例 YST 均见囊变坏死,其中盆腔及纵隔囊变坏死较大,鼻腔肿块呈微囊样改变;1 例见钙化和脂肪;9 例见积液,其中 4 例腹腔积液,3 例阴囊积液,2 例心包积液;增强扫描:10 例均呈不均匀强化,并见扩张血管呈"亮点征";9 例见包膜强化;5 例 CT 增强均呈延迟强化。**结论** YST 影像征象具有一定特异性,但不同部位的 YST 存在差异,AFP 有助于诊断;性腺外 YST 易误诊。

【关键词】 卵黄囊瘤;磁共振成像;计算机体层摄影;甲胎蛋白;误诊

CT and MRI diagnosis and misdiagnosis of yolk sac tumor *XIE Zidong, WANG Chengming, LU Shaolu. Department of Imaging, Wuzhou Red Cross Hospital, Wuzhou 543002, Guangxi, China*

【**Abstract**】 **Objective** To investigate the computed tomography (CT) and magnetic resonance imaging (MRI) features of yolk sac tumors (YST) and to improve the understanding and diagnosis of YST. **Methods** A retrospective analysis was performed on 10 patients with YST confirmed by operation and pathology in our hospital from May 2012 to May 2018. CT or MRI plain scan and enhancement were performed in all the 10 cases before operation. CT and MRI manifestations and causes of misdiagnosis were analyzed in combination with relevant laboratory examinations. **Results** All the 10 cases were located in the midline, including 7 cases of intragonadal YST (4 cases in pelvic cavity, 3 cases in testis) with oval and smooth margin and 3 cases of extragonadal YST (2 cases in mediastinum and 1 case in nasal cavity) irregularrly lobulated. There were 8 cases of increased AFP value and the size of tumors ranged from 2.9 cm to 27.1 cm, of which 6 cases were larger than 10 cm. Cystic necrosis was seen in all the 10 YST cases, including pelvic and mediastinal cysts with large necrosis and nasal mass with microcapsule-like changes. Calcification and fat were seen in one case and effusion was seen in 9 cases, including 4 cases of peritoneal effusion, 3 cases of scrotal effusion and 2 cases of pericardial effusion. According to the contrast-enhanced scan, all the 10 cases showed uneven enhancement and "bright spot sign" in dilated blood vessels; 9 cases showed capsular enhancement; 5 cases showed delayed enhancement on CT. **Conclusions** YST imaging features are specific, with differences in different parts of YST. AFP is helpful in diagnosis, and extragonadal YST is easy to be misdiagnosed.

【**Key words**】 Yolk sac tumors (YST); Magnetic resonance imaging (MRI); Computed tomography; Alpha-fetoprotein; Misdiagnosis

【中图分类号】 R698 【文献标识码】 A

卵黄囊瘤(yolk sac tumor,YST)又称内胚窦瘤,性腺内与性腺外 YST 所占比例约为 4∶1,该病儿童和成人均可发生,是一种恶性程度极高的肿瘤,90% 患者 2 年内死亡[1]。有关该病的 CT 与 MR 表现文献报道较少,本文收集 2012 年 5 月至 2018 年 5 月 10 例经手术病理证实的 YST 影像资料并结合实验室检查进行分析,以提高对 YST 的诊断。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2012 年 5 月至 2018 年 5 月梧州市红十字会医院经手术病理证实的 10 例 YST 病例作为回顾性分析对象。男 6 例,女 4 例,男女比率约为 1.5∶1。年龄范围 16 岁 ~ 42 岁,平均年龄 27 岁。4 例以腹部胀痛就诊,2 例以胸痛、胸闷就诊,3 例以发现阴囊肿大就诊,1 例以反复鼻腔出血就诊。经实验室检查,10 例均检查血甲胎蛋白(AFP),其中 8 例不同程度升高(71.3 ng/ml ~ 1210 ng/ml);5 例 CA125 升高(51.8 U/ml ~ 476.1 U/ml);2 例 CA199 升高(78.6 U/ml ~ 320.5 U/ml)。具体结果详见表 1。

△【通讯作者】谢紫东,E-mail:sdsqdzxwbg@163.com

表 1 YST 临床特征及 CT、MRI 表现

设备/年龄/性别	临床表现	部位	AFP（0～7 ng/ml）	CA125/CA199［(0～35U/ml)/(0～27U/ml)］	最大径（cm）	形态	边界	内部	强化方式
MR/38/男	反复鼻出血 1 周	鼻腔	4.15	11.6/9.74	1.4×2.9	不规则分叶	不清、未见包膜	微囊	明显强化
MR/40/男	反复咳嗽、胸闷 3 月	纵隔	>830	103.1/78.6	7.9×13.5	不规则分叶	不光整、见包膜	坏死囊变+“亮点征”	不均匀明显强化
MR CT/22/男	胸痛 2 个月	纵隔	71.3	51.8/7.2	10.9×14.2	不规则分叶	不光整、见包膜	坏死囊变+“亮点征”	轻度延迟强化
MR/17/女	腹胀痛 0.5 月余	盆腔	1.05	5/7.7	20.3×27.1	卵圆形	平滑、局部欠清、见包膜	坏死囊变+“亮点征”	包膜、分隔不均匀明显强化
MR/18 女	下腹部痛数天	盆腔	>830	110.3/4.8	17.4×14.3	卵圆形	平滑、见包膜	坏死囊变+“亮点征”	包膜、分隔不均匀明显强化
MR/18/女	下腹痛 1 天，加重半天	盆腔	>830	145.1/0.8	12.3×14.5	卵圆形	平滑、局部欠清、见包膜	坏死囊变+“亮点征”	包膜、实性部分不均匀明显强化
CT/37/女	发现腹腔肿物 3 月余，上腹部疼痛 3 天	盆腔	1210	476.1/320.5	22.4×13.7	卵圆形	平滑、见包膜	不均质钙化脂肪+囊变坏死+“亮点征”	轻中度延迟强化
CT/16/男	发现阴囊肿大 1 月余	右睾丸	1134	18.1/24.9	7.1×7.1	卵圆形	平滑、见不完整包膜	坏死+“亮点征”	轻度延迟强化
CT/42/男	左侧阴囊肿大 1 月	左睾丸	324	9.8/30.6	5.3×3.2	卵圆形	边清、见包膜	坏死+“亮点征”	轻度延迟强化
CT/22/男	右侧阴囊肿大 0.5 月余	右睾丸	159.7	-/1.12	4.0×3.0	卵圆形	欠清、见不完整包膜	坏死+“亮点征”	轻度延迟强化

1.2 CT 与 MRI 检查方法

MRI 采用 SIEMENS 公司超导型（1.5T Novus2000）磁共振成像系统。取仰卧位，定位扫描完成后行常规、增强扫描及 DWI 扫描。扫描参数：矩阵 256×256，行 TSE-T2WI（TR 4000ms，TE 99ms）、SE-T1WI（TR 500ms，TE8ms）、DWI（TR6000ms，TE86.7ms）及 FLAIR（TR 5460ms，TE 103ms）序列扫描，平扫后经前臂静脉或头皮留置针手推对比剂 Gd-DTPA（0.2mmol/kg），行冠状面、矢状面和横截面扫描。

CT 采用德国西门子 SOMATOM Definition As 64 层螺旋 CT 进行扫描，管电压 120kv，管电流 200 mA～300mA，层厚：1.5mm；增强扫描：采用碘佛醇对比剂，分别于 30s、65s 进行动脉期及静脉期双期扫描。

1.3 图像分析评估

由 2 名高年资的放射诊断专科医师回顾性阅片，评价病变的部位、大小、影像特点，若出现结果不一致时，与第三位放射诊断专科医师协商达成一致。

1.4 病理检查方法

术后大体标本均行病理取材、制片，HE 染色及免疫组化检查。

2 结果

2.1 患者发病部位统计

本组病例中 4 例位于盆腔，3 例位于单侧睾丸，2 例位于纵隔，1 例位于鼻腔内。

2.2 患者 CT、MRI 表现

肿块大小和形态：肿块最大径约 2.9 cm～27.1cm，平均 12.8±7.6cm。7 例呈卵圆形；3 例呈不规则分叶状。肿块边界：本组 10 例中 9 例肿块表现为局部边界不清，1 例肿块边界清楚。9 例肿块可见包膜，局部包膜不完整，侵犯邻近组织。肿瘤内部：10 例均为不均质肿块，可见不同程度坏死和囊变，3 例少量出血，1 例见脂肪和钙化。肿块与周围组织关系：4 例盆腔肿

块与子宫附件关系密切,推移相邻子宫、膀胱及肠管,肿块较大者向后压迫胰腺;3 例睾丸肿块中 1 例引起同侧精索静脉增粗。2 例纵隔肿块累及相邻心包并见心包积液,其中 1 例包绕升主动脉。1 例鼻腔肿块累及鼻中隔及左侧眼眶内侧壁。肿块 CT 表现:本组病例中 5 例患者行常规 CT 平扫及双期增强扫描,实性部分平扫 CT 值约 33 HU ~47HU,平均 38.2 ±5.6HU,增强扫描动脉期 CT 值约 40 HU ~57HU,平均 50.6 ±6.1HU,静脉期 CT 值约 45 HU ~76HU,平均 60.8 ±9.9HU,呈轻中度不均匀延迟强化。肿块 MR 表现:本组病例中 6 例行 MR 平扫及增强检查, T1WI 呈等、稍低信号,T2WI 呈稍高、高信号,增强扫描明显不均匀强化,其中 5 例盆腔及纵隔肿块内见间隔呈多房样改变,并见包膜强化,1 例鼻腔肿块内见未强化的微囊,未见包膜。

2.3 患者病理检验结果

10 例肿瘤均行手术切除,肿块送病理检查示肿块局部包膜不完整,内见坏死囊变,均行 HE 染色,病理诊断为 YST。免疫组织化学检查 CKP、AFP、PLAP 灶、Ki67 不同程度显示阳性。①图 1a ~ 图 1c 为男性,38 岁,反复鼻腔出血。图 1a 、图 1b 病灶 T1WI 呈等低信号,T2WI 呈稍高、高信号,1c 增强不均匀明显强化,内无强化微囊及裂隙。②图 2a ~ 图 2d 亦为男性,40 岁,胸痛就诊。前中纵隔巨大不规则分叶肿块,T1WI、T2WI 信号混杂,图 2c 增强见肿块包绕主动脉弓,内见“亮点征”(白箭头),图 2d 冠状位见强化的实性部分主要位于外周部。③图 3a ~ 图 3c 为女性,37 岁,腹痛就诊。盆腔见巨大卵圆形肿块,边缘平滑,内部囊变坏死明显,可见钙化(粗白箭头)和脂肪(黑箭头),图 3b、图 3c 增强见实性部分延迟强化,内见“亮点征”(细白箭头)。④图 4a ~ 图 4c 为男性,22 岁,右侧阴囊肿大就诊。肿块呈卵圆形,边缘平滑,内小斑片状低密度坏死灶,图 4b、图 4c 增强见肿块轻度延迟强化,并见“亮点征”(细白箭头)。⑤图 5 HE 染色镜下图。具体结果详见图 1 至图 5。

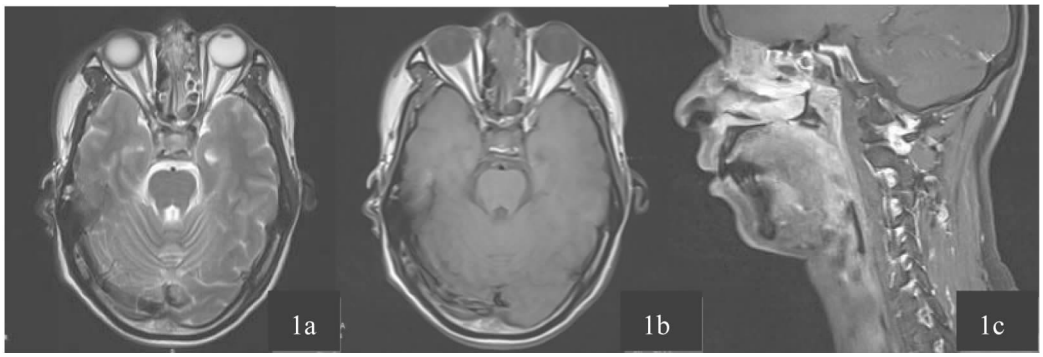


图 1 38 岁男性患者影像检查结果

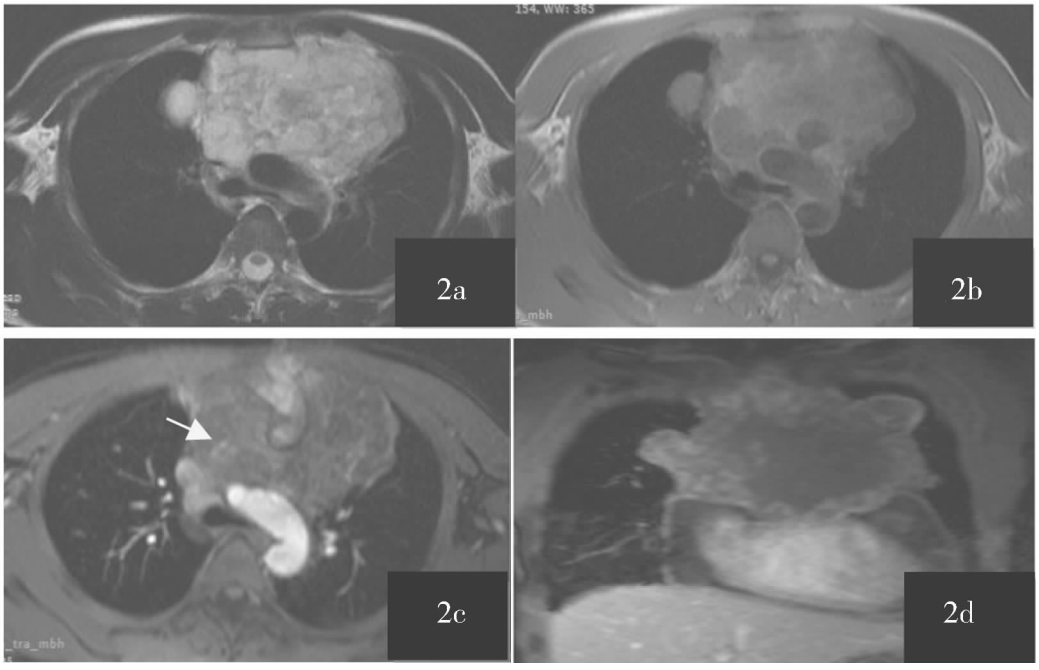


图 2 40 岁男性患者影像检查结果

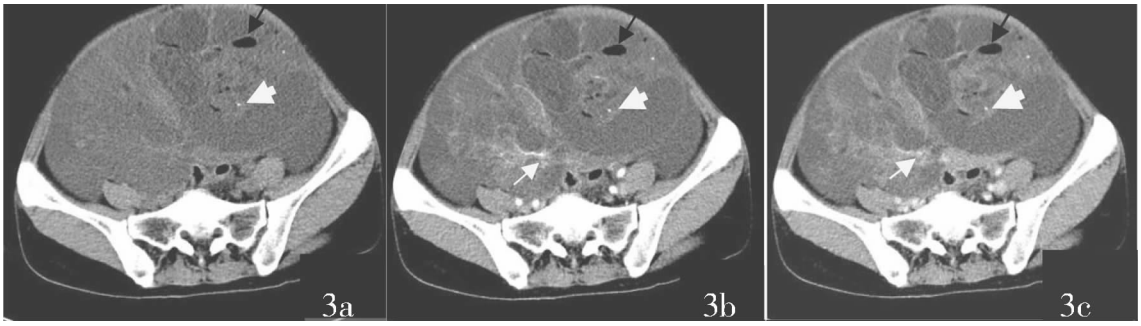


图 3 37 岁女性患者影像检查结果

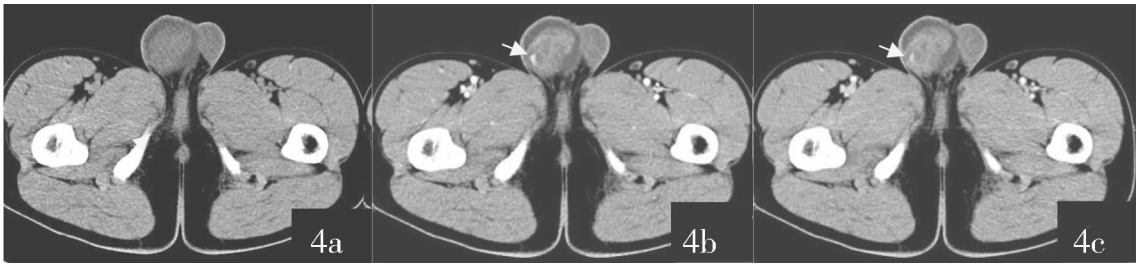


图 4 22 岁男性患者影像检查结果

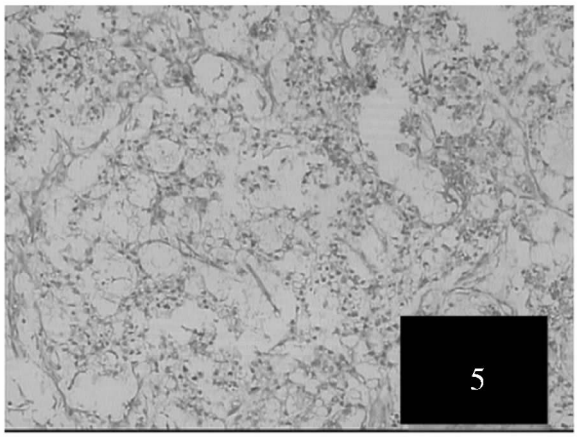


图 5 HE 染色镜下图

3 讨论

3.1 YST 概述

YST 分为单纯型和混合型,由 Teilum 于 1959 年首次发现于大鼠胎盘的内胚窦相似而命名为内胚窦瘤,后因与人胚胎时期的卵黄囊相似命名为卵黄囊瘤,是第二常见的恶性生殖细胞肿瘤,发病年龄呈双峰分布,4 岁左右和 12 岁 ~40 岁是该病的高峰期[2-4]。但在青春期后的成年人中,几乎所有恶性的纵隔生殖细胞肿瘤均为男性[5]。Jay P. Shah 等[9]统计了 788 例 YST 病例,其中男性占 57%。本组病例 60% 为男性,2 例纵隔 YST 均为男性,与文献报道相符。YST 好发于中线部位,性腺发病(80%)明显多于性腺外器官,其次是前纵隔,占性腺外生殖细胞瘤的 50% ~70%,其他包括骶尾部、颅底等,个别案例报道见于腮腺、胃[6-7]。本组病例均位于中线部位,70% 来源于性腺,2 例位于纵隔,1 例位于鼻腔,与文献报道相符。近些年来,一些学者认为肿瘤标志物 AFP 有助于 YST 的诊断及对治疗效果进行评估[8-10]。本组病例中大部分(80%)AFP 不同程度升高,最高 1210 ng/ml(0ng/ml ~6.7ng/ml)。

3.2 CT 与 MR 征象分析

不同部位的 YST 其影像征象存在一定差异。本组大部分(70%)起源于性腺,其中卵巢 YST 影像征象具有一定的特异性:①肿块较大且边缘平滑:由于肿瘤肿块起源于生殖细胞,其生长方式呈膨胀性生长而并非浸润性生长,因此边缘较平滑,邻近组织呈受推移改变[11]。本组病例 CT、MRI 均表现为巨大囊实性卵圆形肿块,最大径均大于 10cm,边缘平滑(图 3)。MRI 能更好地显示病灶的边界和范围,肿块局部边缘模糊,提示侵犯邻近组织。②坏死、囊变常见,钙化脂肪少见:CT 呈等低混杂密度,内见粗细不均间隔,实性部分呈不规则结节状、斑片状;MRI 在囊变坏死方面的显示优于 CT,但对钙化显示不佳。此外,CT 和 MRI 均可显示肿瘤内部出血,但 CT 对亚急性出血、细小出血显示欠佳。③增强扫描见不完整包膜强化,实性部分呈不均匀强化,内可见扩张血管:CT、MRI 表现较具特异性,可见扩张血管呈“亮点征”(图 3b、图 3c);此外,MRI 在判断子宫及对侧附件有无受累方面明显优于 CT,可为术前提供准确的诊断,这对于育龄期女性至关重要。这些征象均与国内外学者报道一致。3 例睾丸 YST 患者均行 CT 检查,与精原细胞瘤、畸胎瘤相比,其征象特点为:①未见钙化及脂肪;②内部间隔不明显,增强扫描呈轻度延迟强化,但仍可见“亮点征”(图 4b)。

有关纵隔 YST 的影像报道较少。本组 2 例纵隔 YST 均行 MRI 检查,结合少数文献[12-13],总结其征象为①肿块较大并呈不规则分叶状:由于纵隔空间较局限,使肿瘤膨胀生长受限,从而导致肿瘤局部生长不平衡。2 例纵隔肿块最大径均大于 10cm,内见坏死囊变,MRI 冠状位重建图像见肿块边缘结节状或半圆形凸起,边缘不光整。②肿块紧贴主动脉弓、肺动脉干及心包,具有侵袭性:2 例肿块均与主动脉、肺动脉干关系密切,其中 1 例包绕升主动脉(图 2c)。肿块易累及心包引起心包积液,1 例肿块向前侵犯左侧前胸壁。③增强实性部分主要位于肿瘤

的外周部,可见扩张血管:增强扫描见实性部分不均匀明显强化,并且大部分位于肿瘤外周部,通过 MRI 多平面重建图可清晰显示该征象(图 2d),扩张血管呈“亮点征”(图 2c)。

鼻腔 YST 较纵隔 YST 更加罕见,国外仅见个别案例报道。本文病例 MRI 表现为鼻腔内不规则分叶状肿块,信号不均匀,增强扫描实性部分明显不均匀强化,且内见多个无强化小囊腔(图 1c)。该征象与病理表现相符,微观镜检表现为“筛孔样”微囊及“迷宫样”裂隙构成的网状结构。

3.3 误诊分析

本组病例中 60% 出现误诊,其中 1 例卵巢 YST 误诊为恶性畸胎瘤,3 例睾丸 YST 误诊为精原细胞瘤或睾丸癌,2 例纵隔 YST 误诊为胸腺瘤、淋巴瘤。鼻腔 YST 术前诊断为鼻腔恶性肿瘤,未能作出进一步定性诊断。误诊原因总结如下:①YST 发病较少,医师对本病认识不足。②纵隔 YST 常位于前中纵隔且具有侵袭性,肿块可包绕血管,易误诊为侵袭性胸腺瘤和淋巴瘤。前者亦可表现为不规则分叶肿块,可沿血管间隙延伸,但常呈“灌注型”改变[14];后者表现为多个肿大淋巴结融合,密度或信号均匀,增强扫描轻度均匀强化,可包绕血管但并不侵犯血管。③鼻腔 YST 表现非特异性,且本例鼻腔 YST AFP 值正常,与文献报道有差别,更易误诊。需与鳞状细胞癌、腺癌、横纹肌肉瘤和其他软组织肉瘤鉴别,微囊及裂隙样改变对诊断 YST 有一定提示作用。④肿块内部成分混杂。当肿块含钙化或脂肪成分时需与恶性畸胎瘤鉴别,后者为不均质的分叶状肿块,可见钙化,但脂肪、骨骼成分罕见[15]。5 未结合 AFP 进行综合分析。为减少误诊,我们应充分认识 YST 及相关疾病,同时结合 AFP 值进行综合判断。

综上所述,YST 发病年龄呈双峰分布,男性患者稍多,好发于中线部位,其中又以性腺居多,呈膨胀性生长,肿块较大且边缘平滑,内部囊变坏死常见,增强扫描不均匀延迟强化并见“亮点征”,结合升高的 AFP 值,可以作出正确诊断。性腺外 YST 影像征象有差异,肿块多呈不规则分叶状,易误诊,需同时结合发病年龄、部位及 AFP 值。纵隔 YST 几乎为男性患者,肿块实性部分主要位于外周部,呈不均匀延迟强化,且伴有 AFP 值明显升高。鼻腔 YST 亦呈不规则分叶状,增强明显不均匀强化,内见无强化微囊及裂隙,当 AFP 值明显升高时,更有助于诊断。

参 考 文 献

[1] 刘衡,史军丽,王永涛,等. 卵巢卵黄囊瘤的 CT、MRI 表现及其病理基础[J]. 临床放射学杂志,2014,33(9):1395-1398.

[2] Wang Y, Yang JX, Yu M, et al. Ovarian yolk sac tumor in postmenopausal females: A case series and a literature review[J]. Medicine, 2018, 97(33): e11838.

[3] Choi HJ, Moon MH, Kim SH, et al. Yolk sac tumor of the ovary: CT findings[J]. Abdom Imaging, 2008, 33(6): 736-739.

[4] Shah JP, Kumar S, Bryant CS, et al. A population-based analysis of 788 cases of yolk sac tumors: A comparison of males and females[J]. Int. J. Cancer, 2008, 123(11): 2671-2675.

[5] Bremmer F, Ströbel P. Mediastinal germ cell tumors[J]. Pathologe, 2016, 37(5: 441-448.

[6] Sredni ST, da Cunha IW, de Carvalho filho NP, et al. Endodermal sinus tumor of the parotid gland in a child[J]. Pediatr-Dev-Pathol, 2004, 7(1): 77-80.

[7] Magni E, Sonzogni A , Zampino MG. Primary pure gastric yolk sac tumor[J]. Italy Rare Tumors, 2010, 2(1): e10.

[8] Li L, Luo Q, Liu YF, et al. Long non-coding RNA expression profiles predict clinical phenotypes of seminoma and yolk sac tumor[J]. RSC Adv, 2017, 7(89): 56271-56279.

[9] Silva LL, Vergilio FS, Yamaguti DCC, et al. Yolk sac primary tumor of mediastino: A rare case in a young adult[J]. einstein, 2017, 15(4): 496-499.

[10] Chuang HC, Kang CJ , Lee L . Sinonasal Pure Yolk Sac Tumor: A Case Report and Literature Review[J]. Fetal and Pediatric Pathology, 2014, 33(3): 127-134.

[11] Li YK, ZhengY , Lin JB , et al. Radiological-pathological correlation of yolk sac tumor in 20 patients[J]. Acta Radiologica, 2014, 57(1): 1-9.

[12] 丁伟. 前纵隔卵黄囊瘤 CT 误诊 1 例[J]. 中国医学影像学杂志,2013,21(2):94-94.

[13] Nakhla SG, Sundararajan S. A rare case of primary anterior mediastinal yolk Sac tumor in an elderly adult male[J]. 2016(4): 1-4.

[14] 吴元魁,杨慧,许乙凯,等. 胸腺瘤的 CT 诊断分析[J]. 实用放射学杂志,2008,12(24):1610-1613.

[15] 陈文,吴健. 纵隔畸胎瘤的 CT 诊断[J]. 实用放射学杂志,2006,22(6):675-678.

(收稿日期:2019-03-08)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2019.07.003

· 男科与性医学 ·

沙巴棕辅助治疗对良性前列腺增生患者 EGF 和 PGE2 的影响

张刚[1] 李航[1] 韩湘[1] 王建强[1] 陶伟[2]

1 汉中市人民医院泌尿外科,陕西 汉中 723000

2 苏州大学附属第二医院泌尿外科,江苏 苏州 215000

【摘要】 **目的** 研究沙巴棕软胶囊联合坦索罗辛治疗良性前列腺增生对 EGF、PGE2 和 PSA 的影响及

其临床疗效。**方法** 选取 2017 年 9 月至 2018 年 3 月汉中市人民医院泌尿外科诊治的 94 例良性前列腺增生(benign prostatic hyperplasia,BPH)患者为研究对象。将其随机平均分为观察组和对照组,每组 47 例患者。观察组患者在对照组基础上加服沙巴棕软胶囊 160mg/次,Bid;对照组患者口服盐酸坦索罗辛 0.2mg/次,Qd;两组患者均治疗 12 周。比较两组患者治疗有效率及治疗前后前列腺体积、残余尿量、最大尿流率(Qmax)、血清表皮生长因子(EGF)、前列腺特异抗原(PSA)、前列腺素 E2(PGE2)水平和治疗过程中的不良反应。**结果** 治疗后,观察组患者总有效率(93.6%)显著高于对照组患者(78.7%),其差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗后,两组患者前列腺体积、残余尿量均比治疗前有所降低,观察组患者显著低于对照组患者(均 $P<0.05$);两组患者 Qmax 均比治疗前有所升高,观察组患者显著高于对照组患者($P<0.05$);观察组患者治疗前血清 EGF、PSA、PGE2 水平分别为(43.59 ± 6.53)pg/ml、(20.21 ± 0.71)mg/L、(3.58 ± 0.75)ng/ml,治疗后显著降低至(21.58 ± 7.41)pg/ml、(1.59 ± 0.23)mg/L、(0.94 ± 0.89)ng/ml;对照组患者治疗前血清 EGF、PSA、PGE2 水平为(45.37 ± 7.51)pg/ml、(20.13 ± 0.74)mg/L、(3.71 ± 0.59)ng/ml,治疗后降至(29.46 ± 10.59)pg/ml、(1.91 ± 0.48)mg/L、(1.24 ± 0.41)ng/ml,两组患者血清 EGF、PGE2、PSA 水平均比治疗前有所降低(均 $P<0.05$),观察组患者显著低于对照组患者(均 $P<0.05$),治疗过程中未见明显不良反应。**结论** 沙巴棕软胶囊联合坦索罗辛治疗良前列腺增生可以缩小前列腺体积,改善尿路症状,降低血清 EGF、PGE2、PSA 水平,且无明显不良反应。

【**关键词**】 沙巴棕软胶囊;坦索罗辛;良性前列腺增生;表皮生长因子;前列腺特异性抗原;前列腺素 E2

Clinical efficacy of Sabale-assisted treatment for patients with benign prostatic hyperplasia and its influence on serum EGF and PGE2 levels

ZHANG Gang[1], *LI Hang*[1], *HAN Xiang*[1], *WANG Jianqiang*[1], *TAO Wei*[2]. *1. Department of Urology, Hanzhong People's Hospital, Hanzhong 723000, Shaanxi, China; 2. Department of Urology, the Second Affiliated Hospital, Soochow University, Suzhou 215000, Jiangsu, China*

【**Abstract**】 **Objective** To investigate the effect of Sabale Soft Capsules combined with tamsulosin in treating patients with benign prostatic hyperplasia (BPH) and its influence on serum EGF, PGE2 and PSA. **Methods** 94 elderly patients with BPH in Hanzhong People's Hospital between September 2017 and March 2018 were randomly divided into control group and treatment group, each of 47 cases. Patients in the control group were orally administered with tamsulosin tablets, 2 mg/time, once daily. Patients in the treatment group were orally administered with Sabale Soft Capsules on the basis of the control group, 160 mg/time, twice daily. All the patients in the two groups were treated for 12 weeks. After treatment, the clinical efficacy was evaluated, and the prostatic volume, residual urine volume, Qmax, serum epidermal growth factor (EGF), prostaglandin E2 (PGE2), prostate-specific antigen (PSA) levels in the two groups before and after treatment were compared. **Results** The therapeutic efficiency of the observation group (93.6%) was higher than that of the control group (78.7%), with statistically significant difference ($P<0.05$). After treatment, the prostatic volume and residual urine volume in the two groups were significantly reduced and that in the observation group was significantly lower than that in the control group (all $P<0.05$). Qmax in the two groups were significantly increased and that in the observation group was significantly higher than that in the control group ($P<0.05$). The levels of serum EGF, PGE2 and PSA in observation group were (43.59 ± 6.53) pg/ml, (20.21 ± 0.71) mg/L and (3.58 ± 0.75) ng/ml respectively before treatment, which were significantly decreased to (21.58 ± 7.41) pg/ml, (1.59 ± 0.23) mg/L and (0.94 ± 0.89) ng/ml accordingly after treatment (all $P<0.05$), and those in control group were (45.37 ± 7.51) pg/ml, (20.13 ± 0.74) mg/L and (3.71 ± 0.59) ng/ml before treatment, which were significantly decreased to (29.46 ± 10.59) pg/ml, (1.91 ± 0.48) mg/L and (1.24 ± 0.41) ng/ml after treatment (all $P<0.05$). After treatment, the serum EGF, PGE2, PSA levels in the two groups were significantly decreased, and those in the observation group were significantly lower than those in the control group (all $P<0.05$). No obvious adverse reactions were observed during the treatment. **Conclusions** Sabale Soft Capsules combined with tamsulosin can reduce prostate volume, improve urinary tract symptoms and reduce serum EGF, PGE2 and PSA levels of patients with BPH without obvious adverse reactions.

【**Key words**】 Sabale Soft Capsules; Harold; Benign prostate hyperplasia (BPH); Epidermal growth factor (EGF); Prostate-specific antigen (PSA); Prostaglandin E2 (PGE2)

【**中图分类号**】 R698 【**文献标识码**】 A

良性前列腺增生(benign prostatic hyperplasia BPH)是一种常见的老年男性疾病,表现为尿急、尿频、尿踌躇等下尿路症状,严重影响了患者的生活质量[1]。前列腺增生的具体发病机制尚未明确,可能与性激素水平、年龄、饮酒等因素相关[2]。近年来,研究发现表皮生长因子(epidermal grouth factor,EGF)参与了 BPH 的发生发展,EGF 与腺上皮基底细胞膜上的 EGFR 结合,引起受体磷酸化,促进上皮细胞和基质增生,维持前列腺细胞正常生长,EGF 水平异常升高则引起前列腺细胞过度增殖[3];前列腺特异性抗原(prostate-specific antigen,PSA)由前列腺腺管上皮细胞分泌,血清前列腺特异性抗原(prostate-specific antigen,PSA)水平与前列腺体积成正比;随着 BPH 的进展,增大的前列腺压迫尿道引起尿道阻力增大,导致逼尿肌张力代偿性增高[4];血清前列腺素 E2(prostaglandin E2,PGE2)水平与逼尿肌张力成正比,与 BPH 尿路症状的严重程度相关[5]。目前,使用保列治等抗雄激素药物是 BPH 的主要治疗手段,虽然能够达到缩小前列腺体积、缓解患者尿路症状的目的,但容易引起性欲减退、性功能障碍及其他不可逆损伤[6]。有关研究报道,沙巴棕软胶囊具有抗炎、抗雄激素和松弛平滑肌等作用,可以明显缓解 BPH 病情[7];坦索罗辛阻断前列腺及尿道 α 受体,降低平滑肌张力以减轻尿路梗阻[8]。本研究拟通过观察沙巴棕软胶囊联合坦索罗辛对良性前列腺增生患者尿路症状和膀胱功能的改善程度,并研究此种治疗对于血清 EGF、PGE2 及 PSA 水平的影响,评价两者对于 BPH 的疗效,为临床应用提供依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2017 年 9 月至 2018 年 3 月汉中市人民医院泌尿外科诊治的 94 例 BPH 患者为研究对象。所有患者均符合《2011 版中国泌尿外科疾病诊断治疗指南》[9] 诊断标准。随机将 94 例患者平均分为观察组和对照组,每组 47 例患者。观察组患者,年龄范围 60 岁 ~76 岁,年龄(68.4 ±7.93)岁,病程范围 1.5 ~9 年,病程(4.1 ±2.9)年;对照组患者,年龄范围 60 岁 ~74 岁,年龄(69.0 ±8.52)岁,病程范围 2 ~8.4 年,病程(3.2 ±1.6)年。两组患者一般资料比较,其差异无统计学意义($P>0.05$)。

纳入标准:①符合《2011 版中国泌尿外科疾病诊断治疗指南》中良性前列腺增生的诊断标准;②年龄≥60 岁;③患者知情同意。排除标准:①前列腺良性、恶性肿瘤患者;②严重心、肺、肝、肾功能不全;③尿路狭窄、尿道梗阻;④其他原因引起的膀胱功能减退;⑤既往前列腺手术史;⑥药物过敏或不能配合治疗;⑦近 1 月内进行过相关治疗。

1.2 治疗方法

观察组患者:在对照组基础上加服沙巴棕软胶囊[Swiss Caps AG,160 mg/粒,产品批号 170107] 160mg/次,Bid。对照组患者:口服盐酸坦索罗辛缓释胶囊(哈乐胶囊)[安斯泰来制药(中国)有限公司,0.2mg/粒,生产批号:170824],0.2mg/次,Qd,两组患者均治疗 12 周。

1.3 观察指标

1.3.1 治疗总有效率 比较治疗前和治疗 12 周后患者 IPSS 评分[10]。痊愈:尿急、尿频等症状完全消失,IPSS 评分降低≥90%;明显好转:症状基本消失,60%≤评分降低百分比 <90%;好转:30%≤评分降低百分比 <60%;无效:评分降低百分比 <30%;总有效率 = 痊愈率 + 明显好转率 + 好转率。

1.3.2 临床症状评估 采用腹部 B 型超声仪于治疗前和治疗 12 周后测定前列腺体积及残余尿量,采用尿动力分析仪于治疗前和治疗 12 周后测定 Qmax。前列腺体积 = 上下径 × 左右径 × 前后径 ×0.52

1.3.3 血清 EGF、PSA、PGE2 水平检测 治疗前和治疗 12 周后,于清晨采空腹静脉血 9ml,以 3000r/min 离心 15min,取上清液于-20℃保存,放射免疫分析法检测血清 EGF、PSA 水平,全自动化学发光免疫仪和试剂盒产于美国 Beckman 公司;酶联免疫吸附法检测 PGE2 水平,试剂盒产于美国 R&D 公司,严格按照说明书操作。

1.3.4 不良反应 观察患者治疗期间出现皮疹、恶心呕吐、勃起功能障碍和性欲减退等不良反应例数。

1.4 统计学处理

采用 SPSS19.0 软件对相关数据进行统计分析。计数资料以频数和率[n(%)]表示,采用 χ^2 检验;等级资料采用秩和 u 检验;计量资料以均数 ± 标准差($Mean \pm SD$)表示,组内比较采用配对资料 t 检验,组间比较采用成组 t 检验;$P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者总有效率比较

治疗后,观察组患者总有效率(93.6%)显著高于对照组患者总有效率(78.7%),其差异具有统计学意义($P<0.05$)。具体结果详见表 1。

表 1 两组患者总有效率比较[n(%)]

组别	例数	疗效				总有效
		痊愈	显效	好转	无效	
观察组	47	13(27.7)	28(59.6)	3(6.4)	3(6.4)	44(93.6)
对照组	47	11(23.4)	14(29.8)	12(25.6)	10(21.3)	37(78.7)
u/χ^2 值		2.480				2.070
P 值		0.013				0.038

2.2 两组患者前列腺体积、残余尿量和 Qmax 比较

治疗后,两组患者前列腺体积、残余尿量比治疗前均有所降低,且观察组患者显著低于对照组患者,其差异具有统计学意义($P<0.05$);治疗后,两组患者 Qmax 比治疗前有所升高,且观察组患者显著高于对照组患者,其差异具有统计学意义($P<0.05$)。具体结果详见表 2。

表 2 两组患者前列腺体积、残余尿量和 Qmax 比较(*Mean* ± *SD*)

组别	例数	前列腺体积(ml)		*t* 值	*P* 值	残余尿量(ml)		*t* 值	*P* 值	Qmax(ml/s)		*t* 值	*P* 值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
观察组	47	47.81 ± 9.04	36.46 ± 1.47	8.496	< 0.01	47.94 ± 11.57	23.21 ± 5.39	13.283	< 0.01	7.49 ± 3.41	17.68 ± 2.49	16.545	< 0.01
对照组	47	46.38 ± 8.57	38.05 ± 1.29	6.589	< 0.01	49.25 ± 10.83	31.58 ± 3.46	10.655	< 0.01	8.52 ± 3.02	15.06 ± 1.52	13.261	< 0.01
t 值		0.787	5.574			0.567	8.959			1.550	6.157		
P 值		0.433	< 0.01			0.572	< 0.01			0.125	< 0.01		

2.3 两组患者血清 EGF、PSA、PGE2 水平比较

治疗后,两组患者血清 EGF、PSA、PGE2 水平比治疗前均有所降低,观察组患者血清 EGF、PSA、PGE2 水平显著低于对照组患者,其差异具有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见表 3。

表 3 两组患者血清 EGF、PSA、PGE2 水平比较(*Mean* ± *SD*)

组别	例数	EGF(pg/ml)		*t* 值	*P* 值	PSA(mg/L)		*t* 值	*P* 值	PGE2(ng/ml)		*t* 值	*P* 值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
观察组	47	43.59 ± 6.53	21.58 ± 7.41	15.27	< 0.01	20.21 ± 0.71	1.59 ± 0.23	171.041	< 0.01	3.58 ± 0.75	0.94 ± 0.89	15.551	< 0.01
对照组	47	45.37 ± 7.51	29.46 ± 10.59	8.402	< 0.01	20.13 ± 0.74	1.91 ± 0.48	141.614	< 0.01	3.71 ± 0.59	1.24 ± 0.41	23.569	< 0.01
t 值		1.226	4.180			0.535	4.122			0.934	2.099		
P 值		0.223	< 0.01			0.594	P < 0.01			0.353	0.04		

2.4 两组患者不良反应比较

两组患者均未出现恶心呕吐、性欲减退等不良反应。

3 讨论

BPH 是一种多发生于老年男性的泌尿系统疾病。有关研究报道,近年来我国该病患病率逐渐升高,患者群体出现低龄化趋势[11]。BPH 是由于前列腺体积增大,压迫膀胱颈和尿道引起逼尿肌代偿性肥大、不稳定收缩,表现为尿频、尿急等症状,并且严重的下尿路梗阻能够引起肾积水、继发性肾功能衰竭等不良结局,严重影响患者的生活质量[12]。

BPH 治疗的关键在于缩小前列腺体积和改善膀胱及尿道平滑肌功能,抗雄激素药物通过抑制双氢睾酮生成,缩小前列腺体积,改善尿路症状,但是,患者多难以耐受药物引起的不良反应。本研究应用沙巴棕软胶囊联合坦索罗辛治疗 BPH,结果显示,观察组患者总有效率(93.6%)显著高于对照组患者(78.7%),其差异具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,两组患者前列腺体积比治疗前均有所降低,且观察组患者显著低于对照组患者,其差异具有统计学意义($P < 0.05$),这说明沙巴棕软胶囊联合坦索罗辛能够有效改善 BPH 患者的临床症状。有关研究表明,前列腺增生压迫膀胱颈和尿道,引起膀胱流出道梗阻,导致排尿期膀胱内压差减小,逼尿肌张力无法有效对抗排尿阻力,引起残余尿量增加和 Qmax 降低,且残余尿量与 Qmax 呈负相关[13]。进一步比较两组患者的残余尿量和 Qmax,对患者临床症状和膀胱功能的改善程度进行分析,结果显示,治疗后两组患者残余尿量均比治疗前有所降低,且观察组患者显著低于对照组患者,其差异具有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,两组患者 Qmax 均比治疗前有所升高,且观察组患者显著高于对照组患者,其差异具有统计学意义($P < 0.05$)。此与刘彦军等[7]运用沙巴棕软胶囊联治疗良性前列腺增生结论相近,推测原因可能是,沙巴棕软胶囊主要成分为 B 谷固醇和脂肪酸,抑制磷脂酶 A2 及白三烯,抑制前列腺炎症反应,减轻水肿,降低前列腺体积;且沙巴棕软胶囊能够缓解尿道痉挛,改善尿道梗阻症状[7]。坦索罗辛选择性抑制前列腺及尿道平滑肌的 α 受体,松弛尿道平滑肌,降低尿道阻力,改善逼尿肌功能,维持膀胱内压力阶差,改善膀胱功能[8]。

EGF 是一种能够促进细胞增殖和有丝分裂的多肽,通过与受体结合引起受体酪氨酸残基磷酸化诱导有丝分裂,参与前列腺细胞的正常增殖。增生的前列腺组织中雄激素受体与表皮生长因子受体水平呈正相关,雄激素通过 EGF 促使前列腺组织增生。有关文献报道,BPH 组织内 EGF 及其受体水平显著高于正常前列腺组织,随着 EGF 表达水平降低,患者前列腺体积随之降低[14];PSA 由前列腺上皮细胞分泌,具有组织特异性,正常情况下,由于前列腺上皮细胞、基底膜和基底细胞等生理屏障的作用,血清 PSA 水平较低,随着 BPH 进展,生理屏障受到破坏,PSA 入血引起血清 PSA 水平升高,血清 PSA 水平与前列腺体积呈正相关[15];PGE2 能够控制逼尿肌收缩,生理状态下,膀胱上皮生成 PGE2 调节下尿路功能,PGE2 通过诱导平滑肌去极化调节逼尿肌张力,逼尿肌张力增高引起 PGE2 生成增加,BPH 患者膀胱组织中 PGE2 浓度相对正常者明显增高,且血清 PGE2 水平与尿路梗阻症状严重程度呈正相关[16]。本研究中,治疗后两组患者血清 EGF、PSA、PGE2 水平均比治疗前有所降低,观察组患者血清 EGF、PSA、PGE2 水平显著低于对照组患者,其差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。这表明沙巴棕软胶囊联合坦索罗辛治疗 BPH 能够缩小前列腺体积,降低逼尿肌张力,改善尿路梗阻症状。推测其原因可能是:沙巴棕软胶囊联合坦索罗辛治疗 BPH 缩小前列腺体积、抑制 α 受体,降低逼尿肌张力引起血清 PSA、PGE2 水平降低,沙巴棕软胶囊竞争性抑制雄激素受体功能,降低 EGF 对前列腺组织的促增殖作用,抑制前列腺上皮细胞增殖,缩小前列腺体积,减轻尿道梗阻,改善膀胱功能,进一步降低血清 PSA、PGE2 水平[7-8]。沙巴棕软胶囊联合坦索罗辛引起血清 EGF 水平降低的机制尚需进一步研究。

综上所述,沙巴棕软胶囊联合坦索罗辛治疗 BPH 效果显著,可以明显缩小前列腺体积,降低尿道阻力,引起血清 EGF、PSA、PGE2 水平降低,无明显不良反应。由于本研究样本量较小,且尚未进行随访研究,因而后续将扩大样本容量并进行随访,以便得到更为可靠的结果。

参 考 文 献

[1] Albisinni S, Biaou I, Marcelis Q, et al. New medical treatments for lower urinary tract symptoms due to benign prostatic hyperplasia and future perspectives[J]. BMC Urol, 2016, 16: 58.

[2] 葛梦颖,张程达,侯全亮,等. 良性前列腺增生主要影响因素的 Meta 分析[J]. 现代预防医学,2017,44(10):1902-1907.

[3] Kim SK, Park HK, Choi HS, et al. Association study of polymorphisms of epidermal growth factor and epidermal growth factor receptor with benign prostatic hyperplasia in a Korean population[J]. International Neurourology Journal, 2016, 20(4): 363-370.

[4] 王国政,方捷,邹永平,等. 通癃软结汤治疗良性前列腺增生症效果及对前列腺功能和血清 EGF、PSA、PGE2 水平的影响[J]. 四川中医,2018,36(5):117-119.

[5] Putra IB, Hamid AR, Mochtar CA, et al. Relationship of age, prostate-specific antigen, and prostate volume in Indonesian men with benign prostatic hyperplasia[J]. Prostate International, 2016, 4 (2): 43-48.

[6] 魏东,柴攀,吴鹏杰,等. 度他雄胺治疗大体积良性前列腺增生症中短期效果的初步研究[J]. 中华泌尿外科杂志,2016,37(2):114-117.

[7] 刘彦军,景治安,毛长青,等. 沙巴棕软胶囊联合特拉唑嗪治疗良性前列腺增生的临床研究[J]. 现代药物与临床,2018,33(4):930-933.

[8] 于洋,汪清. 度他雄胺联合坦索罗辛治疗老年良性前列腺增生的临床研究[J]. 现代药物与临床,2015,30(3):271-274.

[9] 《泌尿外科杂志(电子版)》编辑部. 2011 版《中国泌尿外科疾病诊断治疗指南》出版发行[J]. 泌尿外科杂志(电子版),2011,3(3):54-54.

[10] 麦海星,陈彪,陈立军,等. 尿流动力学检查结合 IPSS 评分在分析 BPH 患者 PVP 术后疗效作用[J]. 微创泌尿外科杂志,2015,4(1):23-26.

[11] 葛梦颖,张程达,侯全亮,等. 良性前列腺增生主要影响因素的 Meta 分析[J]. 现代预防医学,2017,44(10):1902-1907.

[12] Zou C, Gong D, Fang N, et al. Meta-analysis of metabolic syndrome and benign prostatic hyperplasia in Chinese patients[J]. World J. Urol, 2016, 34(2): 281-289.

[13] 吴清国,黄向华,覃斌,等. 良性前列腺增生患者前列腺体积与最大尿流率 IPSS 的相关性研究[J]. 右江医学,2015,43(3):283-286.

[14] 王国政,方捷,邹永平,等. 通癃软结汤治疗良性前列腺增生症效果及对前列腺功能和血清 EGF、PSA、PGE2 水平的影响[J]. 四川中医,2018,36(5):117-119.

[15] Hsiao CJ, Tzai TS, Chen CH, et al. Analysis of urinary prostate-specific antigen glycoforms in samples of prostate cancer and benign prostate hyperplasia[J]. Disease Markers, 2016, 2016(2): 1-12.

[16] 张宇坚,白强. 尿液前列腺素 E2 与良性前列腺增生伴有膀胱过度活动症相关性研究[J]. 中华男科学杂志,2014,20(3):244-248.

(收稿日期:2018-11-20)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2019.07.004

· 男科与性医学 ·

保留部分前列腺前叶等离子剜除术治疗 60ml 以上前列腺增生症的尿控策略

张斌斌[1] 杜玲玲[2] 汪峰[1] 强亚勇[1] 贺晓龙[1] 高继学[1△]

1 延安大学附属医院泌尿外科,陕西 延安 716000

2 延安市人民医院心内科,陕西 延安 716000

【摘要】 目的 探讨保留部分前列腺前叶等离子剜除术治疗 60ml 以上前列腺增生症的尿控策略和技巧。**方法** 选择 2015 年 6 月至 2016 年 12 月延安大学附属医院泌尿外科诊治、因 60ml 以上前列腺增生症行住院前列腺剜除治疗的 112 例患者为研究对象并进行回顾性分析。根据选择的手术方式将 112 例患者分为改良组和剜除组,改良组 62 例患者,行经尿道保留部分前列腺前叶等离子剜除术;剜除组 50 例患者,行经尿道等离子前列腺剜除术。随访并比较两组患者术后 1 天、术后 1 周、术后 2 周、术后 1 个月和术后 3 个月尿失禁发生情况。**结果** 两组患者均顺利完成手术,术后 1 天拔除尿管,改良组和剜除组尿失禁发生率为 16.0% 和 34.0%;术后尿管拔除后 1 周尿失禁分别为 8.0% 和 24.0%;术后尿管拔除后 2 周尿失禁分别为 6.0% 和 14.0%;术后尿管拔除后 1 月尿失禁分别为 4.0% 和 10.0%,两组间差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。术后尿管拔除后 3 月尿失禁分别为 0% 和 2.0%,两组间差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。两组患者均未出现永久性尿失禁。术后 3 个月,两组患者最大尿流率均有明显改善:改良组[术前(6.18 ±

△【通讯作者】高继学,E-mail:gjxsnowmo@126.com

1. 32)、术后(23. 91 ± 7. 31)]和剜除组[术前(6. 13 ± 1. 41)、术后(23. 89 ± 3. 39),均 $P < 0.05$]。**结论** 保留部分前列腺前叶等离子剜除术治疗 60ml 以上前列腺增生症,有助于术后控尿功能的快速恢复,值得临床应用推广。

【关键词】 良性前列腺增生;经尿道前列腺等离子剜除术;尿失禁

Urinary control strategy for the treatment of prostate hyperplasia with over 60ml by plasma enucleation with partial anterior prostate preserved

ZHANG Binbin[1], *DU Lingling*[2], *WANG Feng*[1], *QIANG Yayong*[1], *HE Xiaolong*[1], *GAO Jixue*[1△]. *1. Department of Urology, Yan'an University Affiliated Hospital, Yan'an, Shaanxi 716000, China; 2. Department of Cardiology, Yan'an People's Hospital, Yan'an, Shaanxi 716000, China*

【**Abstract**】 **Objective** To explore the urinary control strategies and techniques for the treatment of prostate hyperplasia over 60ml by plasma enucleation with partial anterior prostate preserved. **Methods** 112 patients who were diagnosed with prostate hyperplasia over 60ml and treated by plasma enucleation in the Urology Department of the Affiliated Hospital of Yan'an University from June 2015 to December 2016 were selected and the clinical data was retrospectively analyzed. According to the surgical methods received, the 112 patients were divided into the modified group and the enucleation group. The 62 patients in the modified group underwent plasma enucleation with partial anterior prostate preserved and the 50 patients in the enucleation group underwent transurethral resection of prostate by plasma enucleation. The incidence of urinary incontinence was compared between the two groups at a day, a week, 2 weeks, a month and 3 months after operation. **Results** The operation was successfully completed in both groups. The incidence of urinary incontinence in the modified group and the enucleated group was 16. 0% and 34. 0% respectively at a day after removal of the catheter, was 8. 0% and 24. 0% at a week after removal of the catheter, was 6. 0% and 14. 0% at 2 weeks after removal of the catheter and was 4. 0% and 10. 0% at a month after removal of the catheter, all with statistically significant differences (all $P < 0.05$). The incidence of urinary incontinence was 0% and 2. 0% in the modified group and the enucleated group at 3 months after removal of the catheter, without statistically significant difference between the two groups (all $P > 0.05$). No permanent incontinence occurred in either group. At 3 months after surgery, the largest urine flow rates were significantly improved in the two groups, the modified group [preoperative (6. 18 ± 1. 32) vs. postoperative (23. 91 ± 7. 31)] and the enucleation group [preoperative (6. 13 ± 1. 41) vs. postoperative (23. 89 ± 3. 39), all $P < 0.05$]. **Conclusions** Plasma enucleation with partial anterior prostate preserved is effective in the treatment of prostate hyperplasia over 60ml, which is conductive to the rapid recovery of urinary control function and is worthy of clinical application.

【**Key words**】 Benign prostatic hyperplasia (BPH); Transurethral resection of prostate by plasma enucleation; Urinary incontinence

【中图分类号】 R698 【文献标识码】 A

良性前列腺增生(BPH)是引起男性下尿路症状(LUTS)的主要原因,这是影响 50 岁以上男性患者的泌尿生殖系统的常见问题[1]。对于下尿路症状长期保守治疗无效,或者有反复性尿潴留、血尿和膀胱结石等并发症的患者,则应当考虑手术[2]。尽管经尿道前列腺切除术(TURP)被认为是外科治疗的黄金标准,但对于 60ml 以上前列腺增生症患者而言,TURP 具有容易残留增生腺体和并发症多等特点,人们尝试对 TURP 技术的改进,微创手术因而变得流行[3]。近年来,前列腺摘除术已经成为 TURP 治疗良性前列腺增生症的有效方法[4],具有切除彻底、症状缓解迅速、恢复快、术后并发症少等优点[5]。但是,它仍然存在术后暂时性尿失禁发生率高的并发症,给患者的生活带来不便,增加了手术医师的精神压力[6]。为了提高患者的控尿功能,保留部分前列腺前叶剜除术引起了临床医生的重视。本研究回顾性分析延安大学附属医院泌尿外科在 2015 年 6 月至 2016 年 12 月期间,因 60ml 以上前列腺增生症者,住院应用经尿道保留部分前列腺前叶等离子剜除术和经尿道等离子前列腺剜除术,探讨经尿道保留部分前列腺前叶等离子剜除术的疗效和安全性。

1 对象与方法

1. 1 研究对象

选择 2015 年 6 月至 2016 年 12 月延安大学附属医院泌尿外科诊治、因 60ml 以上前列腺增生症行住院前列腺剜除治疗的 112 例患者为研究对象并进行回顾性分析。其年龄范围 65 岁 ~ 86 岁,年龄(75. 7 ± 6. 3)岁,其中,年龄超过 80 岁者 6 例。术前经直肠 B 超测量前列腺体积均超过 60ml,平均达到(83. 9 ± 20. 3)ml。所有患者均需要手术治疗,才能解决排尿困难症状。根据选择的手术方式将 112 例患者分为改良组和剜除组,改良组 62 例患者,随机选取 50 例患者行经尿道保留部分前列腺前叶等离子剜除术;剜除组 50 例患者,行经尿道等离子前列腺剜除术。改良组患者,年龄范围 65 岁 ~ 80 岁,年龄(74. 8 ± 5. 7)岁,病程范围半年 ~ 15 年,病程(11. 6 ± 0. 3)年,前列腺体积(83. 6 ± 20. 4)ml,合并尿潴留 14 例,尿路感染 9 例,冠心病 1 例,高血压病 14 例,陈旧性脑梗塞者 4 例,糖尿病 3 例,术前血清前列腺特异性抗体(rostate-specific antibody,PSA)升高或肛门指诊异常,而穿刺活检阴性者 6 例。剜除组患者,年龄范围 66 岁 ~ 86 岁,年龄(76. 3 ± 4. 2)岁,病程范围 5 月 ~ 14 年,病程

(10.8 ± 0.6)年,前列腺体积(84.7 ± 19.3) ml,合并尿潴留 21 例,尿路感染 10 例,冠心病 1 例,高血压病 8 例,陈旧性脑梗塞者 3 例,糖尿病 2 例,术前血 PSA 升高或肛门指诊异常,而穿刺活检阴性者 4 例。两组患者一般资料比较,其差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:①所有患者年龄超过 60 岁,有明显排尿障碍的中度和重度前列腺增生;②患者均具有持续进行性加重的下尿路症状、国际前列腺症状评分表(IPSS) >7 分、生活质量评分表(QOL) >3 分、最大尿流率测量 Qmax < 15ml/s、直肠指诊、血 PSA <4ng/ml 等检查诊断为良性前列腺增生症;③经直肠 B 超精确测定前列腺体积为 60ml 以上(计算公式为 0.52 × 前后径 × 左右径 × 上下径);④所有入选患者均符合良性前列腺增生症诊疗指南的手术指征。

排除标准:①有尿道狭窄、膀胱过度活动症、神经源性膀胱及前列腺炎等患者;②术前经直肠前列腺穿刺活检证实为恶性病变者;③因严重内科疾病而不能手术者;④患有凝血功能障碍和 2 周内服用抗凝药物者。

1.3 手术方法

1.3.1 改良组患者 实施硬膜外腰麻,取膀胱截石位,使用德国 WOLF 等离子电切镜,电切功率 160W,电凝功率 80W,生理盐水灌洗压 60 ~ 80cmH_2O,于精阜近端两侧先用电切镜鞘撕裂或切推法,达外科包膜,再逆向沿外科包膜游离两侧增生腺体至膀胱颈部,中叶增生腺体顺行切除,到 12 点处再次观察外括约肌、尿道黏膜和尖部腺体组织,距尿道外括约肌约 2cm 处用电切环,切断腺体,最后依次切除增生腺体。将已游离的组织切碎,用艾里克吸出,无需修整尖部,剥离面除明显出血外,不必电凝止血。

1.3.2 剜除组患者 硬腰联合麻醉满意,使用德国 WOLF 等离子电切镜,电切功率 160W,电凝功率 80W,生理盐水灌洗压 60 ~ 80cmH_2O,于精阜近端两侧先用电切镜鞘撕裂或切推法,达外科包膜,再逆向沿外科包膜游离两侧增生腺体至膀胱颈部,中叶增生腺体顺行切除,到 12 点处用沿外括约肌内口电切环,切断腺体,最后依次切除增生腺体。将已游离的组织切碎,用艾里克吸出,无需修整尖部,剥离面除明显出血外,不必电凝止血。

1.4 观察指标

根据临床尿失禁症状的判定分为轻度、中度和重度。轻度尿失禁:增加腹压偶尔会发生,不需要垫尿不湿;中度尿失禁:增加腹压或起立活动时会频繁发生,需要垫尿不湿;重度尿失禁:起立活动或卧位体位即可发生,严重影响患者生活质量和社交活动。

随访并比较两组患者术后 1 天、术后 1 周、术后 2 周、术后 1 个月和术后 3 个月尿失禁发生情况。

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 $Mean \pm SD$ 表示,采用 t 检验;计数资料以 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 两组患者术前、术后随访排尿情况比较

两组患者术前各项指标比较,其差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$);两组患者术后随访 3 个月,IPSS、QOL、Qmax 和 RUV 比术前均有明显改善,其差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$);两组患者术后随访 3 个月,在 IPSS、QOL、Qmax 和 RUV 组间比较,其差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),改良组患者治疗效果优于剜除组患者。具体结果详见表 1。

2.2 两组患者术后尿控情况比较

尿管拔除后 1 天:改良组患者尿失禁 8 例,其中轻度 6 例、中度和重度各 1 例;剜除组患者尿失禁 15 例,其中轻度 8 例、中度 5 例、重度 2 例:两组差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

尿管拔除后 1 周:改良组患者尿失禁 4 例,其中轻度 3 例、中度 1 例;剜除组患者尿失禁 9 例,其中轻度 6 例、中度 2 例、重度 1 例:两组差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

尿管拔除后 2 周:改良组患者尿失禁 3 例,其中轻度 2 例、中度 1 例;剜除组患者尿失禁 7 例,其中轻度 5 例、中度 2 例:两组差异比较有统计学意义($P < 0.05$)。

尿管拔除后 1 月:改良组患者尿失禁 2 例,其中轻度 2 例;剜除组患者尿失禁 5 例,其中轻度 4 例、中度 1 例:两组差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

尿管拔除后 3 月:改良组患者无尿失禁患者;剜除组患者尿失禁 1 例,其中轻度 1 例:两组差异无统计学意义($P > 0.05$)。具体结果详见表 2。

表 1 两组患者术前和术后随访排尿情况比较($Mean \pm SD$)

组别及时间	IPSS(分)	Qmax(ml · s^{-1})	RUV(ml)
改良组			
术前	21.67 ± 3.51	6.18 ± 1.32	73.57 ± 14.52
术后 3 个月	5.43 ± 1.32^{ab}	23.91 ± 7.31^{ab}	9.13 ± 1.43^{ab}
剜除组			
术前	22.71 ± 4.21	6.13 ± 1.41	71.97 ± 14.24
术后 3 个月	5.86 ± 1.42^{a}	23.89 ± 3.39^{a}	9.12 ± 1.53^{a}

注:标有“a”项表示,与术前比较,$P < 0.05$;标有“b”项表示,与剜除组术后 3 个月比较,$P < 0.05$

表 2 两组患者术后不同时间段尿失禁变化情况[n(%)]

组别	例数	尿管拔除后 1 天	尿管拔除后 1 周	尿管拔除后 2 周	尿管拔除后 1 月	尿管拔除后 3 月
改良组	50	8(16.0)	4(8.0)	3(6.0)	2(4.0)	0(0)
剜除组	50	17(34.0)	12(24.0)	10(14.0)	5(10.0)	1(2.0)
χ^2 值		4.32	4.76	4.33	4.00	1.010
P 值		0.038	0.029	0.037	0.046	0.315

3 讨论

BPH 手术的目标是通过减轻排尿症状和减少手术并发症的风险来改善生活质量[7]。长期以来,TURP 一直是 BPH 的标准治疗方法,但无法达到开放手术的效果并伴有高发的术后并发症。随着剜除手术方式的出现,前列腺剜除术已被证实是 BPH 外科治疗的一种有效、微创的手术方法[8]。前列腺剜除术结合了经尿道手术和开放性前列腺摘除术的优点,采用等离子体生成技术代替传统的前列腺切除术,目前已经得到世界泌尿外科学专家的认可[9]。但是,对于 60ml 以上前列腺,剜除术需要积累相当的手术经验才能完成。有关文献报道发现,一个大的前列腺体积,尤其超过 90 毫升,与尿失禁的发生显著相关。这是因为一个大的前列腺需要更长的手术时间,同时前列腺等离子电切镜跨越尿道外括约肌需要更多的操作,导致短暂的括约肌功能障碍。例如,手术中前列腺等离子电切镜对外括约肌的压迫、拉展和撕裂以及彻底切除增生的前列腺组织,可能导致外括约肌的减弱或拉展[10];同时,发生术后暂时性尿失禁。有关文献统计,剜除术后暂时性尿失禁发生率为 1.3% ~ 44%[11]。也有文献报道,尿道括约肌功能不全是 70 岁以上 BPH 患者术后出现尿失禁的主要原因。因为随着年龄的增加,括约肌功能也会下降,与年轻患者相比,括约肌组织可能更脆弱、更稀疏,这可能会增加因前列腺电切镜长时间压迫括约肌组织而引起的手术损伤的易感性。所以,年龄越大,前列腺体积越大,术后尿失禁的发生率越高,恢复也越慢[12]。

本研究发现,大多数患者术后 3 个月通过盆底功能训练尿失禁想象都能够消除,但在术后 3 个月恢复的时间里,给患者造成了心理伤害。因此,在实施前列腺剜除过程中,保留部分前列腺前叶,可以有效预防术后暂时尿失禁的发生,尤其是术后尿管拔除后 1 天,改良组患者暂时尿失禁发生率比剜除组明显减少。尿管拔除后 1 周,改良组患者尿失禁发生率与剜除组患者尿管拔除后 1 月发生率相当。术后随访 3 个月,两组患者 IPSS 和 Qmax 排尿明显改善,这说明剜除术中保留部分前列腺前叶可以有效控制尿失禁的发生。分析其原因,可能是因为改良组患者术中有效保护了前列腺侧面的血管神经束,减少了出血,避免了神经的损伤,保护了后尿道功能,同时半月形括约肌得到有效保护,减少了直接刺激和热损伤,最大限度保护了尿道括约肌,从而降低了尿失禁发生[13]。

因此,如何有效降低前列腺剜除术后尿失禁的发生率,有许多处理细节需要注意:①处理前列腺尖部组织时需要谨慎,此部位处理极为重要。为了避免损伤尿道外括约肌,也可以残留少许腺体。②手术过程中,动作要轻柔,特别是剥离腺体时动作需要尽量轻柔。③对于不稳定膀胱的患者,术前就要嘱咐患者进行盆底肌肉锻炼,有助于降低尿失禁的发生率。④对于小体积前列腺来说,有关报道指出,增生的纤维组织与外科包膜界面不清楚,剥离困难,可以采取电切[14]。所以,本研究只探讨 60ml 以上前列腺。⑤对于前列腺剜除后的尿失禁现象,本研究发现,一般术后 3 个月可以通过锻炼恢复,只有极少患者可能因损伤尿道外括约肌而不能恢复,成为永久性尿失禁。而暂时性尿失禁的原因很多,主要原因考虑是术中后尿道外括约肌出现炎性水肿,而导致括约肌关闭功能障碍。⑥前列腺增生好发于移行带,也就是中叶及两侧叶。有关学者指出前列腺前叶很薄,仅有少许或无腺体覆盖,在前列腺剜除中,没有必要处理前叶。因为处理前叶时电切环距离半月形括约肌太近,可能刺激或热损伤或直接损伤到括约肌。保留部分前叶,可以避免尿道括约肌损伤,同时有效保护了后尿道的长度,这也是避免尿失禁的有效原因。⑦男性尿道外括约肌结构复杂,在精阜水平以上呈半月形并紧贴前列腺前方较厚的组织,在精阜水平以下远端至尿道球部是比较单薄的 Ω 形,它包绕分布尿道两侧,后方没有肌纤维,最后与会阴联合腱回合。所以,尿道括约肌在精阜分为上下两部分,那么两部分都需要保护。

综上所述,实施等离子剜除术治疗 60ml 以上前列腺增生症时,保留部分前列腺前叶,有助于术后控尿功能的迅速恢复,值得临床应用推广。

参 考 文 献

[1] El-Shaer W, Abou-Taleb A, Kandeel W. Transurethral bipolar plasmakinetic vapo-enucleation of the prostate: Is it safe for patients on chronic oral anticoagulants and/or platelet aggregation inhibitors? [J]. Arab J Urol, 2017, 15(4): 347-354.

[2] Park S, Kwon T, Park S, et al. Efficacy of holmium laser enucleation of the prostate in patients with a small prostate (≤30 mL) [J]. World J Mens Health, 2017, 35(3): 163-169.

[3] Lee YJ, Oh SA, Kim SH, et al. Patientsatisfaction after holmium laser enucleation of the prostate (HoLEP): A prospective cohort study[J]. Plos One, 2017, 12(8): e0182230.

[4] Lwin A, Hynes K, Tzou D, et al. Management of suspected bladder injury and capsular perforation after holmium laser enucleation of the prostate[J]. J Endourol Case Rep, 2018, 4(1): 87-90.

[5] Oh JK, Ko KP, Oh SJ. Measuring change in prostate size after holmium laser enucleation: A prospective study [J]. Investig Clin Urol, 2017, 58(3): 200- 204.

[6] 王旭刚,莫乃新,袁晓亮,等. 保留部分尿道粘膜钬激光前列腺剜除术的临床观察和手术技巧探讨[J]. 中华男科学杂志,2017,23(10):954-956.

[7] Gilling P. TURP remains a safe and effective alternative for benign prostatic hyperplasia (BPH) surgery[J]. BJU International, 2014, 113(1): 5-6.

[8] Alkan I, Ozveri H, Akin Y, et al. Holmium laser enucleation of the prostate: Surgical, functional, and quality-of-life outcomes upon extended follow-up[J]. Int Braz J Urol, 2016, 42(2): 293-301.

[9] 左维,王振中,薛珺. 剥离式经尿道前列腺切除术与经尿道前列腺电切术治疗良性前列腺增生的比较研究[J]. 中华男科学杂志,2014,20(9):812-815.

[10] Nam JK, Kim HW, Lee DH, et al. Risk factors for transient urinary incontinence after holmium laser enucleation of the prostate[J]. The World Journal of Men's Health, 2015, 33(2): 88-94.

[11] 陈俊毅,陈东,王加良,等. 经尿道前列腺等离子剜除术中保留尿控的策略[J]. 中华男科学杂志,2018,24(2):138-141.

[12] Xu N, Chen SH, Xue XY, et al. Older age and larger prostate volume are associated with stress urinary incontinence afterplasmakinetic enucleation of the prostate[J]. Biomed Res Int, 2017, 2017: 6923290.

[13] 柯昌兴,王剑松,左毅刚,等. 提高安全性的经尿道等离子前列腺剜除术[J]. 中华男科学杂志,2016,22(8):758-760.

[14] 王世先,杨水法,杨恩明,等. 不同前列腺体积采用经尿道双极等离子电切术与剜除术治疗的前瞻性对比研究(附 521 例报告)[J]. 微创泌尿外科杂志,2016,5(3):145-149.

(收稿日期:2018-09-10)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2019.07.005

· 男科与性医学 ·

经尿道前列腺等离子电切术与经尿道前列腺电切术对良性前列腺增生患者治疗效果及预后性生活质量观察

章尹岗[1] 刘文[2△]

1 天门市第一人民医院泌尿外科,湖北 天门 431700

2 天门市第一人民医院内分泌科,湖北 天门 431700

【摘要】 **目的** 探讨经尿道前列腺电切术和经尿道前列腺等离子电切术对治疗良性前列腺增生的近期临床疗效,以及术后对患者的性生活质量带来的影响。**方法** 选取 2016 年 8 月至 2017 年 8 月天门市第一人民医院诊治的 60 例良性前列腺增生患者作为研究对象。根据手术类型分为两组,观察组应用经尿道前列腺等离子电切术进行治疗,对照组应用经尿道前列腺电切术进行治疗。**结果** 观察组患者的各项手术指标显著优于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$);观察组并发症发生率显著低于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$);治疗前两组患者前列腺症状评分方无明显区别,差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后观察组显著低于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$);治疗前两组患者勃起功能无明显区别($P>0.05$),治疗后观察组显著低于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 良性前列腺增生的治疗过程中,观察组采用的经尿道等离子电切术的治疗效果理想,较对照组的经尿道前列腺电切术来说,观察组的治疗方法对人体产生的伤害较小,应该在临床上进一步推广经尿道前列腺等离子电切术使用。

【关键词】 良性前列腺增生;经尿道前列腺等离子电切术;经尿道前列腺电切术;预后性生活质量

Effect of transurethral plasmakinetic resection of prostate and transurethral resection of prostate on benign prostatic hyperplasia and its influence on the quality ofsexual life

ZHANG Yingang[1], LIU Wen[2△]. 1. Department of Urology, Tianmen First People's Hospital, Tianmen 431700, Hubei, China; 2. Department of Endocrinology, Tianmen First People's Hospital, Tianmen 431700, Hubei, China

【**Abstract**】 **Objective** To investigate the short-term clinical efficacy of transurethral resection of prostate (TURP) and transurethral plasmakinetic resection of prostate (TUPKRP) in the treatment of benign prostatic hyperplasia (BPH) and the influence on the quality of sexual life of the patients. **Methods** A total of 60 patients with BPH in our hospital from August 2016 to August 2017 were randomly divided into two groups. The control group was treated with TURP, and the study group was treated with TUPKRP. **Results** The operation indexes of patients in the study group were significantly better than those of the control group, with statistically significant differences ($P<0.05$). The incidence of complications was significantly lower than that of the control group, with statistically significant differences ($P<0.05$). There were no statistically significant differences in prostate symptom scores between the two groups before treatment, but those of the study group were significantly lower than those of control group after treatment, with statistically significant differences ($P<0.05$). There were no statistically significant differences in erectile function between the two groups before treatment, while those of the study group were lower than those in the control group, with statistically significant differences ($P<0.05$). **Conclusions** TUPKRP is of ideal effect in the treatment of BPH, with less harm to human body compared with TURP, which should be further promoted in clinical.

【**Key words**】 Benign prostatic hyperplasia (BPH); Transurethral plasmakinetic resection of prostate (TUPKRP); Transurethral resection of the prostate (TURP); Quality of prognostic sexual life

【中图分类号】 R698 【文献标识码】 A

随着生活水平的提高,疾病也随之而来,特别是随着人口老龄化越来越严重,使得良性前列腺增生的发病率也呈现出不断增加的趋势[1]。因为良性前列腺增生是一种慢性疾病,而且属于良性疾病,所以一般情况下,患者都会选择外科手术来进行治疗。不过手术治疗往往会影响到患者的勃起功能,从而给患者的性功能带来不良影响。在临床治疗过程中,采用了两种治疗手术来治疗良性前列腺增生这一疾病,一种是经尿道前列腺

△【通讯作者】刘文,E-mail:shaoyaohuay@126.com

等离子电切术,另一种是经尿道前列腺电切术[2]。本次研究具体探讨分析了经尿道前列腺等离子电切术和经尿道前列腺电切术对良性前列腺增生的治疗效果。

1 对象与方法

1.1 研究对象

天门市第一人民医院诊治的 60 例良性前列腺增长患者作为研究对象。随机分为两组,观察组应用经尿道前列腺等离子电切术进行治疗,对照组应用经尿道前列腺电切术进行治疗。根据手术类型分为两组,每组各 30 例。观察组应用经尿道前列腺等离子电切术进行治疗,对照组应用经尿道前列腺电切术进行治疗。观察组患者,年龄范围 53 岁 ~ 73 岁,年龄(63.50 ± 1.89)岁;病程(6.89 ± 1.14)年,前列腺重量范围 32.00g ~ 124.34g,前列腺重量(78.17 ± 0.78)g;合并膀胱结石 14 例,术前带尿管 16 例。TURP 组患者,年龄范围 50 岁 ~ 70 岁,年龄(60.50 ± 1.10)岁,病程(5.56 ± 2.67)年,前列腺重量范围 30.89g ~ 120.10g,前列腺重量(75.50 ± 0.45)g;术前带尿管 12 例,合并膀胱结石 18 例。患者均知情同意本研究,一般资料具有可比性($P > 0.05$),同时经过医院伦理委员会批准。纳入标准:①病人存在尿频、尿多、排尿困难;②经检查诊断为良性前列腺增生;③有明显手术适应症;④术后表现出良性前列腺增生症状;⑤同意该研究并签署同意书;⑥没有精神病史[3]。排除标准:①心、肺、肝、肾等脏器功能不全;②合并严重尿路感染。

1.2 研究方法

对照组经尿道前列腺电切术采用的是德国卡尔史托斯 YKD-9003 的内镜电切系统,这种系统的功率是 120w,电凝功率 80W,采用 5% 的甘露醇溶液作为灌洗液;观察组经尿道前列腺等离子电切术采用的是英国佳乐 GYRUS 等离子电切镜,等离子电切镜的双极电切功率为 160W,双极电凝功率 70W,采用等渗盐水作为灌洗液,注意灌洗液在用于手术之前先要先进行等温加热到接近人体温度的 36.5℃,才能用于冲洗[4]。观察组和对照组要同时采用联合腰麻,截取石位,在经尿道插入电切镜,然后注意观察膀胱内和输尿管口、径口以及腺体增生程度、精阜的位置[3]。两组患者采用相同的方法进行手术,首先在膀胱颈 6 点处切一个标志沟,从包膜到精阜,如果手术主要是解决侧叶增生问题,就要用腔内分割术进行切除,如果前列腺较小就采用两段切除法,如果较大就采用三段切除法。注意不要连续切除,一定要在切除一个区域后,在保证外科包膜充分止血后再进行下一个区域的切除[5]。如果手术是进行中叶增生切除手术,就要从 5 点、7 点入手,先切除动脉血供,再切除突入膀胱的部分。手术要注意止血,避免损伤外括约肌。在手术的最后,进行前列腺尖部不平整的尿道黏膜断端的处理。手术完成以后,观察组和对照组都要留在 Foley's 三腔气囊导尿管内,往气囊里注水 30ml ~ 40ml,对膀胱进行冲洗[6]。

1.3 观察指标

统计对比两组患者手术指标以及并发症情况。同时在手术前及手术后的 6 个月、9 个月采用国际前列腺症状评分表对患者的前列腺症状情况进行评价,采用国际勃起功能指数评分简表对患者的勃起情况进行评价,如果总分≤21 则评断患者为阴茎勃起功能障碍[7]。

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 $Mean \pm SD$ 表示;计数资料采用 χ^2 检验,以 $n(\%)$ 表示;$P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者手术指标对比

两组患者手术指标对比方面,观察组患者的各项手术指标显著优于对照组患者,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见表 1。

表 1 两组患者的手术指标对比($Mean \pm SD$)

组别	例数	手术时间 (min)	术后 3h 血清钠 (mmol/L)	术后 3h 血红蛋白 (g/L)	术后冲洗时间 (h)	留置尿管时间 (d)
观察组	30	64.8 ± 8.3	152.6 ± 4.7	148.5 ± 4.38	6.3 ± 2.4	7.4 ± 4.5
对照组	30	81.6 ± 16.3	131.5 ± 5.3	126.6 ± 9.37	8.0 ± 2.3	9.4 ± 3.4
t 值		17.394	19.391	15.125	11.935	16.356
P 值		< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05	< 0.05

2.2 两组患者并发症情况对比

两组患者并发症情况方面,观察组患者并发症发生率显著低于对照组患者,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见表 2。

表 2 两组患者并发症发生情况对比[$n(\%)$]

组别	包膜穿孔	假性尿失禁	继发性出血	尿道狭窄	发生率
观察组	1	1	0	1	10.0%
对照组	3	2	3	2	33.3%
χ^2 值	5.294	3.391	5.861	3.391	5.589
P 值	< 0.05	> 0.05	< 0.05	> 0.05	< 0.05

2.3 两组患者治疗前后前列腺症状评分对比

治疗前两组患者前列腺症状评分方无明显区别($P > 0.05$),治疗后观察组患者显著低于对照组患者,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见表 3。

表 3 两组患者手术前后的前列腺症状评分表($Mean \pm SD$)

组别	例数	术前	术后 6 个月	术后 9 个月
观察组	30	16.7 ± 7.9	6.4 ± 2.6	4.9 ± 2.3
对照组	30	14.3 ± 8.4	8.3 ± 2.7	6.1 ± 1.9
t 值		14.394	16.391	15.125
P 值		> 0.05	< 0.05	< 0.05

2.4 两组患者治疗前后勃起功能对比

治疗前两组患者勃起功能无明显区别,差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后观察组患者勃起功能显著高于对照组患者,差异具有统计学意义($P<0.05$)。具体结果详见表 4。

表 4 两组患者手术前后的勃起功能评分表(*Mean* ± *SD*)

组别	例数	术前	术后 6 个月	术后 9 个月
观察组	30	22.5 ± 1.9	20.6 ± 1.5	20.5 ± 2.1
对照组	30	22.6 ± 2.2	18.6 ± 1.9	17.9 ± 1.7
t 值		16.394	13.391	14.125
P 值		>0.05	<0.05	<0.05

3 讨论

良性前列腺增生症是发生在中老年人群的一种疾病,一般男性 50 岁以后都会出现良性前列腺增生的临床症状。一般患者会出现尿频、尿急、尿不尽等症状。如果不及时治疗将会影响患者的生活,甚至还会出现并发症[8]。重度良性前列腺增生患者可以通过手术进行治疗,如果药物治疗效果不明显或者不想通过药物进行治疗,可以通过外科治疗。经尿道前列腺电切术是目前来说,治疗良性前列腺增生最好的方法。经尿道前列腺等离子电切术和经尿道前列腺电切术是不同的两种技术,经尿道前列腺等离子电切术普遍用于临床经尿道前列腺切除术[9]。本研究结果提示,两组患者手术指标对比方面,观察组患者的各项手术指标显著优于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。

前列腺切除术会带来很多的并发症,其中主要包括包膜穿孔、假性尿失禁、继发性出血以及尿道狭窄,甚至会死亡[10]。在本次研究中,对照组经尿道前列腺电切术的总的并发症发生率是 30%,而观察组经尿道前列腺等离子电切术的发病率只有 10%。对照组经尿道前列腺电切术在术后出现前尿道炎性狭窄的有 3 例,这 3 例患者在经过门诊尿道扩张后都得到了良好的治愈[11]。本研究并发症情况方面,观察组并发症发生率显著低于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。在对照组经尿道前列腺电切术手术中,出现了 1 个患者出血,在手术后出现了 3 例出血,术后的 4 天 ~ 10 天里,其中出血的两例通过手术成功止血,另外 2 例接受了冲洗膀胱血凝块治疗,在多次冲洗后,情况也明显好转。要想减少术后出血,就要在手术过程中完善止血,在术后要注意冲洗畅通,避免出现膀胱痉挛,尽量不要活动[12]。出现膀胱痉挛缩一般是因为电切过深的原因,导致了术后膀胱癌瘢痕疙瘩痕挛缩狭窄,可以通过电切瘢痕组织治疗。在切除颈部手术的过程中,要保证膀胱颈和三角区的平坦[13]。观察组经尿道前列腺等离子电切术在手术后出现了 1 例死亡患者,原因是在术后的第 3 天,停止膀胱冲洗、引流管尿液无浑浊现象的情况下,患者自己去厕所排便,突发心脏疾患,造成患者死亡。这次意外情况引起了很大轰动,虽然手术成功了,但是患者还是要注意控制自己的活动,要一点点加大运动量,减少死亡率[14]。

治疗前两组患者症状评分、勃起功能无明显区别,差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后观察组症状评分低于对照组同时勃起功能高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。经尿道前列腺电切术和经尿道前列腺等离子电切术都可以治疗良性前列腺增生,两种手术在疗效上相差无几,但是并发症的发生率有明显对比,观察组经尿道前列腺等离子电切术的并发症发生率要大大低于经尿道前列腺电切术的并发症发生率,经尿道前列腺等离子电切术增加了手术的安全指数。虽然微创手术比传统手术先进了很多,但是仍然存在一些问题[15]。通过分析患者的临床治疗效果,发现经尿道前列腺等离子电切术可以很好地改善患者的性功能障碍问题,说明经尿道前列腺等离子电切术较经尿道前列腺电切术对患者的危害更小,勃起功能障碍发生率也较低[16]。所以,相比之下,经尿道前列腺等离子电切术比经尿道前列腺电切术给患者性功能带来的伤害小[17-18]。

综上所述,相比经尿道前列腺电切术来说,经尿道前列腺等离子电切术对患者机体的损伤更小一些,而且经尿道前列腺等离子电切术还能够减少勃起障碍情况的发生,应当推广应用。

参 考 文 献

[1] 张孝雄,吴健,罗德毅,等. 经尿道双极等离子电切术治疗良性前列腺增生的疗效分析[J]. 西部医学,2015,27(2):200-202.

[2] 王健,艾星,滕竞飞,等. 绿激光汽化切除术与经尿道双极等离子电切术治疗前列腺增生的 Meta 分析[J]. 临床泌尿外科杂志,2015,3(9):776-782.

[3] O'Leary MP, Roehrborn C, Andriole G, et al. Improvements in benign prostatic hyperplasia-specific quality of life with dutasteride, the novel dual 5α-reductase inhibitor[J]. Bju International, 2015, 92(3): 262-266.

[4] 张小德,周红庆,许陈祥,等. 腔内分部剜切术与经尿道前列腺等离子双极电切术治疗前列腺增生症的疗效分析[J]. 临床外科杂志,2015,1(2):107-109.

[5] 刘宏伟,左玲,柳建军,等. 经尿道等离子前列腺剜除术与电切术治疗大体积前列腺增生疗效比较[J]. 中国男科学杂志,2015,29(11):45-48.

[6] Blanker MH, Groeneveld FP, Prins A, et al. Strong effects of definition and nonresponse bias on prevalence rates of clinical benign prostatic hyperplasia: The Krimpen study of male urogenital tract problems and general health status[J]. Bju International, 2015, 85(6): 665-671.

[7] 曾杨军,胡万里,程龙,等. 经尿道前列腺等离子双极电切术和电切术治疗良性前列腺增生对性功能影响的 Meta 分析[J]. 临床外科杂志,2016,24(5):386-389.

[8] 张建,阿卜力孜·阿塔伍拉,成文杰,等. 经尿道等离子前列腺剜除术与经尿道前列腺电切术治疗重度良性前列腺增生症的疗效及安全性比较[J]. 中国男科学杂志,2015,29(7):37-40.

[9] 邓助朋,陈宁,李辉华,等. 经尿道前列腺等离子双极电切术治疗高危良性前列腺增生 53 例[J]. 海南医学,2015(13):1990-1992.

[10] 玉海,梁建波,胡斌,等. 经尿道前列腺等离子双极电切和前列腺电切治疗良性前列腺增生的疗效对比研究[J]. 河北医学,2015,3(1):100-103.

[11] Boyle P, Robertson C, Vaughan ED, et al. A meta-analysis of trials of transurethral needle ablation for treating symptomatic benign prostatic hyperplasia[J]. Bju International, 2015, 94(1): 83-88.

[12] 程庆水,黄后宝,姜书传,等. 经尿道前列腺电切术与等离子电切术对前列腺增生术后性功能影响的研究[J]. 中国男科学杂志,2015,29(8):37-39.

[13] 周亚,林长丰,李永,等. 经尿道前列腺等离子双极电切治疗良性前列腺增生症[J]. 河北医药,2016,38(10):1533-1534.
[14] Signorello LB, Tzonou A, Lagiou P, et al. The epidemiology of benign prostatic hyperplasia: A study in Greece[J]. Bju International, 2015, 84(3):286-291.
[15] 王子锋,张宏,杨群,等. 钬激光前列腺剜除术与经尿道等离子前列腺剜除电切术治疗良性前列腺增生的效果对比[J]. 中国综合临床,2015,31(9):831-834.
[16] 刘勇刚,孙毅海,陶卫琦,等. 经尿道前列腺等离子电切术治疗良性前列腺增生症合并Ⅲ型前列腺炎患者 41 例临床分析[J]. 广西医学,2015,2(12):1817-1818.
[17] Ramon J, Lynch TH, Eardley I, et al. Transurethral needle ablation of the prostate for the treatment of benign prostatic hyperplasia: A collaborative multicentre study[J]. Bju International, 2015, 80(1):128-135.
[18] 熊文清,万建,付明. 经尿道前列腺等离子双极电切术治疗大体积良性前列腺增生症疗效观察[J]. 临床外科杂志,2015,23(10):789-791.

(收稿日期:2017-10-13)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2019.07.006

· 男科与性医学 ·

不育症患者精子 DNA 碎片指数与精液参数关系分析

马莉莉 刘鹏△
上海中医药大学附属第七人民医院男性病科,上海 200137

【摘要】 **目的** 分析探讨男性不育症患者精子 DNA 碎片指数(DNA fragmentation index, DFI)与精液多项参数的相关性,以及精子 DFI 在评估男性生育力中的诊断价值。**方法** 对 146 例不育症患者精液标本进行精液常规分析、精子形态学分析(Diff-Quik 法)及 DFI 检测(精子染色质扩散法)。**结果** 不育症患者精子 DFI 水平分为三组(A 组:DFI≤15%;B 组:15% < DFI < 30%;C 组:DFI≥30%)。A 组与 B 组比较,年龄、精子存活率和前向运动(progressive,PR)比较有统计学意义(Z 为 −2.036,P<0.05;−2.910、−3.155,P<0.01);B 组与 C 组比较,两组精子存活率和 PR 比较差异有统计学意义(Z 分别为 −4.602、−4.900,P<0.01);其余各组及参数比较均无统计学意义(P>0.05)。精子 DFI 与精子存活率、PR 呈显著负相关(r 分别为 −0.558、−0.561,P<0.01);与年龄、禁欲天数、精液体积、精子密度、正常形态精子百分率不存在相关性(P>0.05)。**结论** 精子 DFI 水平与精子存活率、前向运动精子百分率呈显著负相关;精子形态学和精子 DNA 碎片指数应作为评估精子结构和功能的常用实验室指标,指导临床药物干预和辅助生殖实验室技术开展。

【关键词】 不育;DNA 碎片指数;精子;形态学;辅助生殖

Correlation between sperm DNA fragmentation index and semen parameters in infertile patients *MA Lili, LIU Peng△. Department of Andrology, Affiliated Seventh People's Hospital, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200137, China*

【**Abstract**】 **Objective** To investigate the correlation between sperm DNA fragmentation index (DFI) and semen parameters in male infertile patients, and the diagnostic value of sperm DFI in evaluating male fertility. **Methods** Routine semen analysis, sperm morphology analysis (Diff-Quik method) and DFI test (sperm chromatin diffusion) were performed in 146 infertile patients. **Results** According to the levels of sperm DFI, the 146 infertile patients were divided into three groups (group A: DFI < 15%; group B: 15% < DFI < 30%; group C: DFI < 30%). There were significant differences in age, sperm survival rate and progressive rate (PR) between group A and group B (Z = −2.036, P<0.05; −2.910, −3.155, P<0.01). There were significant differences in sperm survival rate and PR between group B and group C (Z = −4.602, −4.900, P<0.01), and no significant differences were found among other groups and in other parameters (P>0.05). Sperm DFI was negatively correlated with sperm survival rate and PR (r = −0.558, −0.561, P<0.01), but not correlated with age, days of abstinence, semen volume, sperm concentration and percentage of normal sperm morphology (P>0.05). **Conclusions** Sperm DFI level is negatively correlated with sperm survival rate and PR, so sperm morphology and

【基金项目】上海市浦东新区卫生系统重点学科建设资助(PWZxk2017-12);上海中医药大学附属第七人民医院人才培养计划资助(XX2016-15)
△【通讯作者】刘鹏,E-mail:qylp163@163.com

DFI should be used as common laboratory indexes to evaluate sperm structure and function, hereby guiding the implementation of clinical intervention and assisted reproductive laboratory technology.

【Key words】 Infertility; DNA fragmentation index (DFI); Sperm; Morphology; Assisted reproduction

【中图分类号】 R697 【文献标识码】 A

据 2010 年世界卫生组织(WHO)报道,近年来已婚夫妇不孕不育发病率呈递增趋势[1]。随着我国人口老龄化以及二胎政策的开放,社会对人类生育力的关注和研究也越来越重视。目前临床上,评估男性生育力最常见的指标是精液常规分析,包括精子密度、精子活力、精子形态等,这些传统指标主要是从精子外在形态和数量分析精子质量,缺乏对精子内部结构功能和受精能力的评估。而精子 DNA 碎片指数(DNA fragmentation index,DFI)能反映精子 DNA 的完整程度,可以反映核内遗传物质的缺陷程度及精子 DNA 成熟状况,对评估男性生育力具有重要临床指导意义。本文研究分析男性不育症患者精子 DFI 与精液多项参数的相关性及其在评估男性生育力中的诊断价值。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择 2018 年 1 月至 7 月上海中医药大学附属第七人民医院男性病科和生殖专病门诊诊治的 146 例不育症患者作为研究对象。其年龄范围 21 岁 ~53 岁,年龄(30.44 ±5.38)岁,临床诊断符合不育症标准:婚后未采取避孕措施,性生活正常,超过 1 年不育。所有患者体格检查无泌尿生殖道外伤、无器质性病变,超声检查提示睾丸、附睾、精索静脉、输精管、前列腺未见明显异常,血清性激素正常,血清抗精子总抗体、精液衣原体和支原体均为阴性。精液分析为无精子症、白细胞精液症患者均排除。本研究已经过上海中医药大学附属第七人民医院伦理委员会批准。

1.2 研究方法

1.2.1 精液常规参数分析 根据 WHO《人类精液检查与处理实验室手册》[1](以下简称“手册”)要求,禁欲 2 天 ~7 天,以手淫法采集精液,37℃恒温金属浴保温,采用清华同方计算机辅助精子分析系统(CASA)分析精子浓度、前向运动(progressive,PR)精子百分率,并检测精液体积、精子存活率等指标。

1.2.2 精子形态学分析 根据 WHO 手册推荐,采取 Diff-Quik 染色法,精子(细胞)形态学快速染色液(珠海贝索生物公司)进行精子形态学分析,油镜下计数 200 个精子。正常形态精子百分率参考值:≥4%。

1.2.3 精子 DFI 检测 采用南京欣迪公司提供的精子 DNA 碎片检测试剂盒(精子染色质扩散法,sperm chromatin dispersion,SCD)检测 DFI。200 倍光学显微镜下根据精子头部光晕的有无和大小判断精子是否存在 DNA 碎片。精子 DNA 碎片判定标准:精子头部无光晕或产生较小光晕,单侧光晕厚度不超过精子头部最小直径的 1/3。至少计数 500 条精子,计算精子 DFI。临床实验室参考范围:DFI≤15%,精子 DNA 完整性好;15% < DFI < 30%,精子 DNA 完整性一般;DFI≥30%,精子 DNA 完整性较差。

1.3 统计学处理

采用 SPSS18.0 软件分析处理相关数据,符合正态分布及方差齐性检验,采用独立样本 t 检验,不符合正态分布采用 Mann-Whitney 检验,数据资料描述符合正态分布以 $Mean \pm SD$ 表示,偏态分布用 $Md(P_{25}, P_{75})$ 表示,$P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 不同精子 DFI 组与精液常规参数之间的关系

根据不育症患者精子 DFI 水平分为三组。其中,A 组:DFI ≤15%;B 组:15% < DFI < 30%;C 组:DFI≥30%。具体结果详见表 1。

表 1 不同精子 DFI 组与精液常规参数的比较[$Mean \pm SD$ /$Md(P_{25}, P_{75})$]

组别	DFI		
	A 组(n=31)	B 组(n=77)	C 组(n=38)
年龄(岁)	27.00(25.00,32.00)[a]	30.00(28.00,33.50)	30.00(27.00,34.00)
禁欲天数(天)	4.00(3.00,7.00)	4.00(3.00,6.50)	6.00(3.00,7.00)
精液体积(ml)	3.00(2.20,4.00)	3.00(2.00,4.00)	3.75(2.93,4.50)
精子浓度(10^6/ml)	109.22(67.39,154.93)	92.49(54.23,193.27)	83.95(24.05,197.34)
精子存活率(%)	43.89 ±11.28[b]	36.28(30.45,43.28)	25.52 ±13.32[b]
PR(%)	39.38 ±11.70[b]	30.42(24.77,38.16)	19.76 ±12.75[b]
正常形态精子(%)	2.00(1.00,3.00)	2.00(1.00,3.75)	2.00(0.50,2.63)

注:标有“[a]”项表示,与 B 组比较,$P < 0.05$;标有“[b]”项表示,与 B 组比较,$P < 0.01$

A 组与 B 组比较,禁欲天数、精液体积、精子浓度、正常形态精子百分率间差异均无统计学意义(Z 分别为 -0.097、-0.014、-0.024、-0.127,均 $P > 0.05$);两组患者年龄、精子存活率和 PR 比较,其差异均具有统计学意义(Z 为 -2.036,$P < 0.05$;-2.910、-3.155,均 $P < 0.01$)。

A 组与 C 组比较,年龄、禁欲天数、精液体积、精子浓度、正常形态精子百分率间差异均无统计学意义(Z 分别为 -1.640、-1.407、-1.636、-0.929、-1.414,均 $P > 0.05$);两组精子存活率和 PR 比较,其差异均无统计学意义(t 为 0.358、0.002,均 $P > 0.05$)。

B 组与 C 组比较,年龄、禁欲天数、精液体积、精子浓度、正常形态精子百分率间差异均无统计学意义(Z 分别为 -0.012、

-1.917、-1.810、-1.177、-1.822,均 $P>0.05$);两组精子存活率和PR比较,其差异均具有统计学意义(Z 分别为 -4.602、-4.900,均 $P<0.01$)。

2.2 精子DFI与精液常规参数相关性分析

研究结果显示:精子DFI与精子存活率、PR呈显著负相关(r 分别为 -0.558、-0.561,均 $P<0.01$);与年龄、禁欲天数、精液体积、精子浓度、正常形态精子百分率不存在相关性(r 分别为0.064、0.150、0.097、0.032、-0.121,均 $P>0.05$)。

3 讨论

精子DNA完整性是人类繁殖成功的关键,精子DFI检测可以用于评估不育男性生殖能力[2]。精子DNA损伤对男性生育力有负面影响,可能会导致流产、出生缺陷、不育等不良后果。其损伤机制主要为DNA双链变性或裂解为单链,与精子发生过程中细胞凋亡异常、精子DNA缺口修复失败、成熟精子氧化应激导致DNA缺口产生有关[3-7]。

本研究结果显示,精子DFI水平在30%正常参考范围内,年龄越大DFI水平越高,这说明DFI与年龄有一定的正相关性,此与相关报道一致[8-9]。有关研究认为,这可能是年龄增长导致睾丸生精过程中DNA修复功能以及在附睾储存成熟中抗氧自由基降低所致[10]。但是,本研究并未发现DFI水平异常(≥30%)与DFI水平正常(<30%)患者年龄差异存在统计学意义,考虑可能与样本量、年龄范围有关。精子染色质结构分析(SCSA)检测精子DFI与SCD法检测具有较好的一致性,但是在DFI≤15%标本中,SCD检测结果比SCSA偏高[11]。本研究中,15%<DFI<30%标本77例(52.7%)远高于DFI≤15%标本31例(21.2%),这可能与检测方法学有关,不排除影响DFI与年龄的结果分析,尚有待大样本量结合多种方法学深入评价DFI与年龄的相关性。本研究对146例患者标本结果相关性分析提示,DFI与精子存活率和前向运动精子百分率具有负相关性,此与相关报道一致[8,12]。从表1数据可见,DFI水平升高,精子存活率和PR降低,DFI≥30%与DFI<30%两组比较,其差异无统计学意义;其余两组比较,其差异具有统计学意义,影响因素可能如上所述。本研究未发现DFI与禁欲天数、精液体积、精子密度、正常形态精子百分率有相关性。考虑本研究对象均按照WHO手册要求禁欲2~7天留取精液标本,所以不能完全反映禁欲天数对DFI的影响。有关研究认为,DFI与禁欲天数有相关性[13]。其认为精子储存附睾中时间越长,精子细胞凋亡、氧化损伤越严重。笔者认为,可以考虑延长禁欲天数深入探讨分析。精液体积主要是由前列腺液和精囊腺液组成,少量来自附睾和尿道球腺分泌液,主要是通过射精过程与精子一起排出体外,附属性腺无炎症感染、内分泌功能正常,对DFI影响较小。精子密度是精子总数除以精液体积而来,本研究尚未发现其与DFI具有相关性。精子发生在睾丸,由单倍体精子细胞转化为高度分化精子,并从生精上皮顶端表面脱离,经过睾丸网和输出小管排放进入附睾储存,在附睾中获得前向运动能力。本研究未发现DFI与精子形态之间的相关性,此与相关报道不同[14],较好的精子形态和结构是完成受精功能的前提[15]。精子形态反映的是精子外在特征,而DFI反映的是精子核内遗传物质的完整性,两者之间是否具有明显相关性,虽然尚有待进一步研究确认,但至少精子形态学分析和DFI检测是目前可以较好地反映精子结构和功能的常用实验室指标,可以指导临床药物干预和辅助生殖技术开展。

4 结语

精子DFI水平与精子存活率、前向运动精子百分率呈显著负相关;除传统精液常规参数分析外,应该将精子形态学和精子DNA碎片指数作为评估精子结构和功能的常用实验室指标,这不仅可以从精子外在形态分析精子质量,还可以评估精子内部结构功能和受精能力,更加深入地了解精子质量,有助于临床医师治疗方案的优化。

参 考 文 献

[1] World Health Organization. WHO laboratory manual for the examination and processing of human semen [M]. 5ed. Geneva: WHO, 2010: 1-2.

[2] Agarwal A, Cho CL, Majzoub A, et al. The society for translational medicine: Clinical practice guidelines for sperm DNA fragmentation testing in male infertility[J]. Transl Androl Urol, 2017, 6(4): S720-S733.

[3] Marcon L, Boissonneault G. Transient DNA strand breaks during mouse and human spermiogenesis new insights in stage specificity and link to chromatin remodeling[J]. Biol Reprod, 2003, 70(4): 910-918.

[4] Sakkas D, Manicardi GC, Bizzaro D. Sperm nuclear DNA damage in the human[J]. Adv Exp Med Biol, 2003, 518: 73-84.

[5] Gomes M, Goncalves A, Rocha E, et al. Effect of in vitro exposure to lead chloride on semen quality and sperm DNA fragmentation[J]. Zygote, 2015, 23 (3): 384-393.

[6] Mahfouz R, Sharma R, Thiyagarajan A, et al. Semen characteristics and sperm DNA ragmentation in infertile men with low and high levels of seminal reactive oxygen species[J]. Fertil Steril, 2010, 94(6): 2141-2146.

[7] 赖春林,钟毅,丁冶春,等. 精子DNA损伤因素的研究进展[J]. 赣南医学院学报,2018,38(6):608-617.

[8] 张宁锋,刘彩霞,郑灵燕,等. 精子DNA碎片率及顶体酶活性对男性不育的诊断价值[J]. 中山大学学报(医学版),2018,39(1):93-100.

[9] 辜秀丽,李红钢,熊承良. 不育男性精子DNA碎片指数与年龄和精液参数相关性分析[J]. 中华男科学杂志,2018,24(7):608-612.

[10] Bungum M, Spano M, Humaidan P, et al. Sperm chromatin structure assay parameters measured after density gradient centrifugation are not predictive for the outcome of ART[J]. Hum Reprod, 2008, 23(1): 4-10.

[11] 倪吴花,金建远,杨旭,等. 精子染色质结构分析和染色质扩散试验检测精子DNA碎片的比较研究[J]. 实用医学杂志,2014,30(5):821-823.

[12] 李非凡,杨昊,肖佳云,等. 精子DNA碎片指数与精液参数相关性的初步研究[J]. 中国男科学杂志,2018,32(1):33-36.

[13] 季兴哲,杨杰,宋娟,等. 334例男性不育症患者精子DNA完整性与精液常规参数间的相关性分析[J]. 生殖医学杂志,2017,26(12):1233-1237.

[14] 胡丽丽,牛学英,卞晶晶,等. 畸形精子症患者精子DNA碎片与MTHFR C677T基因多态性的相关性研究[J]. 中国优生与遗传杂志,2018,26(6):140-142.

[15] 刘鹏,孙建明,迟令侃,等. 特发性少弱精患者精浆α-葡糖苷酶、锌与精子形态学参数相关分析[J]. 国际检验医学杂志,2017,38(16):2185-2187.

(收稿日期:2018-09-23)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2019.07.007

· 男科与性医学 ·

精子的顶体酶活性与受精能力的临床研究

马征兵[1] 薛力[2]
1 安阳市妇幼保健院生殖科,河南 安阳 455000
2 西安交通大学第二附属医院泌尿外科,西安 710004

【摘要】 **目的** 评价精子顶体酶活性和精子-透明质酸结合率在精子受精能力中的作用,查找不明原因性不育症的病因。**方法** 选择 2015 年 7 月至 2017 年 8 月安阳市妇幼保健院诊治的符合不明原因性不育症的 385 例患者为研究对象。在进行精子动态学(密度、活率、前向运动率)和形态学检查的基础上,检测精子顶体酶活性和精子-透明质酸结合率,比较各项参数的相关性,对其中 162 例患者在知情同意情况下行精液优化和人工授精治疗,随访治疗结果。**结果** 精子顶体酶活性与精子动态学(密度、活率、前向运动率)和形态学等各参数呈正相关($P<0.05$),精子顶体酶活性和精子-透明质酸结合率均正常者的人工授精妊娠率显著高于均异常者($P<0.05$)。**结论** 精子顶体酶活性和精子-透明质酸结合率异常是不明原因性不育症的潜在病因,对这些患者检测精子顶体酶活性尤为重要。

【关键词】 精子顶体酶活性;不明原因不育;精子-透明质酸结合试验;人工授精;临床妊娠

Clinical study on the relationship between sperm acrosin activity and fertilization ability

MA Zhengbing[1], *XUE Li*[2]. *1. Department of Reproductive Medicine, Anyang Women and Children's Health Hospital, Anyang 455000, Henan, China; 2. Department of Urology, The Second Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710004, Shaanxi, China*

【**Abstract**】 **Objective** To evaluate the role of sperm acrosin activity and sperm-hyaluronic acid binding rate in sperm fertilization ability, in order to find the cause of unexplained infertility. **Methods** A total of 385 patients with unexplained infertility from July 2015 to August 2017 visiting in Anyang Women and Children Health Hospital were screened for sperm dynamics (concentration, survival rate, forward movement rate) and morphological examination. The sperm acrosin activity and sperm-hyaluronic acid binding rate were measured, and the correlations between the parameters were compared. 162 patients in the 385 cases were treated with semen optimization and artificial insemination in the context of informed consent, and the treatment outcomes were investigated. **Results** The sperm acrosin activity was positively correlated with sperm dynamics (concentration, viability, forward movement rate) and morphological parameters ($P<0.05$). The pregnancy rate of artificial insemination with normal sperm acrosin activity and sperm-hyaluronic acid binding rate was significantly higher than that of abnormal ones ($P<0.05$). **Conclusions** The abnormality of sperm acrosin activity and sperm-hyaluronic acid binding rate is a potential cause of unexplained infertility. Therefore, it is particularly important to detect sperm acrosin activity in these patients.

【**Key words**】 Sperm acrosin activity; Unexplained infertility; Sperm-hyaluronic acid binding test; Artificial insemination; Clinical pregnancy

【中图分类号】 R697 【文献标识码】 A

精子与卵子结合形成受精卵、发育成胚胎与精子的功能密不可分。临床实践中,不难发现男性精子动态学、形态学检查各项参数均正常,仍然不能使健康的配偶妊娠,我们将其统称为不明原因性不育症[1-2]。为此,有必要对精子的受精能力做进一步的探讨[3]。精子顶体酶(sperm acrosin,SA)是精子完成受精过程中一种重要的蛋白水解酶,精子-透明质酸结合率(hyaluronan binding assay,HBA)既可以评价精子成熟度状况,也可以反映精子的受精功能。我们在综合精子动态学、形态学检查的基础上,进一步采用底物酶法对男性不育症的患者进行精子顶体酶的活性(sperm acrosin activity,SAA)定量检测,以及采用固相捕获法进行精子-透明质酸结合试验,结合宫腔内人工授精技术治疗的结局来评价精子顶体酶活性和精子-透明质酸结合率在精子受精功能中的地位和作用,旨在深入查找男性不育症的病因,为临床诊疗提供依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

针对 2015 年 7 月至 2017 年 8 月在安阳市妇幼保健院生殖

【基金项目】河南省安阳市科技攻关项目(2015-31)

科就诊、参照不孕症的诊断标准[4]，经过体格检查和各项辅助检查明确为不孕不育症的患者，从中筛选出符合不明原因性不育症的 385 例男性患者为研究对象。385 例患者不育年限为 2 年 ~5 年，年龄范围 21 岁 ~45 岁；患者配偶年龄范围 20 岁 ~43 岁，妇科 B 超及专科检查均为正常，月经规律，经量正常，无痛经，无排卵障碍，子宫输卵管碘油造影提示双侧输卵管通畅，内分泌检查正常，相关免疫抗体检查均为阴性。根据上述检查情况结合患者意愿，我们对诊断明确的 385 例患者进行了精子顶体酶的活性定量检测和精子-透明质酸结合试验，对其中的 162 例患者配偶实施了宫腔内夫精人工授精治疗，并追踪随访治疗结果。

1.2 诊治方法

1.2.1 精子动态学、形态学检查 嘱患者禁欲 3 天 ~5 天后手淫留取完整精液于一干净容器，置 37℃ 水浴箱内，待精液充分液化后按照 WHO 关于精液处理标准（第五版）的具体要求和操作步骤进行分析[5]。其中，精子动态学主要参数（密度、活率、前向运动率）采用 WLJY-9000 型北京伟力彩色精子质量检测系统软件进行计算；精子形态学主要参数（正常形态精子百分率）采用人工计数方法计算。将精液滴片制片后，按照 WHO 推荐的 Diff-Quik 法进行染色，在光学显微镜油镜（×l000）下，每张片至少读取 200 个精子，用严格判断标准进行判别，人工计数正常形态和畸形精子数，最后取 2 张片子结果的均数。

1.2.2 精子顶体酶活性测定 选用临床上应用的精子顶体酶活性检测试剂盒（底物酶法，BAPNA 法），购自天津瑞爱金生物科技有限公司（津械注准 20172400007），在精液动态学检查结束后的 3 小时内即刻进行取样测定，严格按照试剂盒使用说明书的步骤进行操作，结果判定为在 24℃ 反应温度下，每水解 1.0μmolBAPNA/min 的底物量定义为 1 IU 顶体酶活性。计算公式：顶体酶活性（μIU/10^6 精子）=（测定管 OD − 空白管 OD）× 10^6/247.5 × 10。正常参考值为：48.2 ~218.7 μIU/ 106 精子。

1.2.3 精子-透明质酸结合试验 购买深圳市博锐德生物科技有限公司生产的精子-透明质酸结合试验试剂盒（固相捕获法），按照试剂盒使用说明书的步骤进行操作。其主要步骤为：取液化后的精液 10 μl 置于预包被有透明质酸的载玻片上，盖上盖玻片，静置 10 分钟后镜下观察头部被结合的精子和未结合的精子情况。判断标准：被结合的精子表现为尾部鞭打活跃，头部贴壁难以前行；未结合的精子表现为活动不受限，呈自由运动状态。计算公式：精子-透明质酸结合率（%）= 与透明质酸结合精子数/计数的活动精子总数 × 100%。参照有关文献，将精子-透明质酸结合率是否正常的分界点定为 65%[6]。

1.2.4 精液优化处理及宫腔内夫精人工授精 385 例患者中，有 162 例患者在知情同意的情况下采取了精液优化处理及配偶宫腔内夫精人工授精治疗，精液处理全部采用标准的精子上游法，具体操作参照文献[7]。配偶均采用自然周期，B 超动态监测卵泡发育以及子宫内膜的厚度，查看宫颈粘液情况，当优势卵泡直径达 18mm 以上、子宫内膜出现三线征、尿促黄体生成素呈阳性时，适时将收集、优化好的精子进行宫腔内夫精人工授精，术毕抬高臀部仰卧 0.5h 以上。

1.3 统计学处理

采用 SPSS11.5 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，采用方差齐的配对样本 t 检验；计数资料采用 χ^2 检验；$P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者精子顶体酶活性与精子的密度、活率、前向运动率、形态等参数的比较

精子顶体酶活性的检测值以 48.2μIU/10^6 精子为分界点，依此将 385 例患者分为两组，≥48.2μIU/10^6 精子的患者为正常组，<48.2μIU/10^6 精子的患者为异常组，两组患者年龄差异无统计学意义（$P > 0.05$），两组间精子的浓度、活率、前向运动率、形态等参数两两比较，其差异无统计学意义（$P > 0.05$），精子顶体酶活性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 两组患者精子顶体酶活性与精子的浓度、活率、前向运动率、形态等参数的比较（*Mean ± SD*）

组别	例数	年龄（y）	顶体酶活性（μIU/10^6精子）	浓度（×10^6/mL）	存活率（%）	前向运动率（%）	正常形态率（%）
异常组	103	38.3 ± 4.5	42.3 ± 10.1	38.3 ± 10.1	61.9 ± 9.8	36.6 ± 9.4	13.4 ± 2.2
正常组	282	31.4 ± 5.8[b]	90.3 ± 12.7[a]	58.0 ± 11.9[b]	79.9 ± 11.8[b]	49.4 ± 10.2[b]	18.3 ± 3.5[b]

注：标有“[a]”项表示，与异常组比较，$P < 0.05$；标有“[b]”项表示，与异常组比较，$P > 0.05$

2.2 两组患者精子-透明质酸结合率与精子的密度、活率、前向运动率、形态等参数的比较

精子-透明质酸结合率以 65% 为分界点，依此将 385 例患者分为两组，结合率 >65% 的患者为正常组，结合率 <65% 的患者为异常组，两组患者年龄差异无统计学意义（$P > 0.05$），两组间精子的密度、活率、前向运动率、形态等参数两两比较，其差异无统计学意义（$P > 0.05$），精子-透明质酸结合率两组比较差异具有统计学意义（$P < 0.05$）。具体结果详见表 2。

表 2 两组患者精子-透明质酸结合率与精子的浓度、活率、前向运动率、形态等参数的比较（*Mean ± SD*）

组别	例数	年龄（y）	精子-透明质酸结合率（%）	浓度（×10^6/mL）	存活率（%）	前向运动率（%）	正常形态率（%）
异常组	134	36.3 ± 7.1	48.3 ± 10.4	36.3 ± 9.1	67.9 ± 5.3	39.6 ± 4.7	12.0 ± 5.2
正常组	251	34.4 ± 8.0[b]	80.3 ± 12.7[a]	48.0 ± 7.9[b]	85.3 ± 8.1[b]	45.4 ± 8.2[b]	16.3 ± 4.5[b]

注：标有“[a]”项表示，与异常组比较，$P < 0.05$；标有“[b]”项表示，与异常组比较，$P > 0.05$

2.3 精子顶体酶活性、精子-透明质酸结合率测定与夫精人工授精治疗结局的比较

385 例患者中,有 162 例患者自愿采取了精液优化处理及配偶宫腔内夫精人工授精治疗。根据精子顶体酶活性、精子-透明质酸结合率测定正常与否,结合人工授精治疗后是否妊娠的结果,判断精子顶体酶活性与精子-透明质酸结合率与人工授精成功率的关系。结果显示,精子顶体酶活性、精子-透明质酸结合率测定均正常者与均异常者比较,其差异具有统计学意义($P<0.05$);与仅精子顶体酶活性异常者比较,其差异具有统计学意义($P<0.05$);与仅精子-透明质酸结合率异常者比较,其差异无统计学意义($P>0.05$)。具体结果详见表 3。

表 3 162 例患者精子顶体酶活性(SAA)、精子-透明质酸结合率测定(HBA)与夫精人工授精(AIH)治疗结果的比较

检测指标及结果	检测例数	AIH 成功例数
SAA 及 HBA 均正常	76	12
SAA 及 HBA 均异常	19[a]	1[a]
仅 SAA 异常	32[b]	2
仅 HBA 异常	35	6[c]

注:与 SAA 及 HBA 均正常组相比,标有"[a]"项表示,$P<0.05$;标有"[b]"项表示,$P<0.05$;标有"[c]"项表示,$P>0.05$

3 讨论

精子的动态学、形态学检查是否正常与男性不育症密切相关。然而,仅仅了解精子的密度、活率、前向运动率、形态等参数已经不能完全查找出男性不育的病因,因而有必要对精子的受精能力做深入的探讨。已知在成熟精子头部前 2/3 呈帽状结构的区域称为顶体,内含有多种水解酶,如顶体蛋白酶、透明质酸酶、酸性磷酸酶等。顶体实为一种特殊的溶酶体,其内含的酶总称为顶体酶系[8]。在受精时,精子释放这些顶体酶,分解卵子外周的放射冠与透明带,协助精子突破此屏障,并形成一条入卵通道。在形成入卵通道之前,精子头部需要结合在透明带表面以形成一种牢固的状态,这种状态对于精子随后溶解坚硬的透明带十分必要[9]。精子顶体酶活性测定和精子-透明质酸结合试验直接反映了精子的这 2 项重要功能[10],这也正是我们研究的理论基础和切入点。

本研究结果显示,在 385 例不明原因性不育症患者中,精子的密度、活率、前向运动率、形态等各项参数均正常,但仍然无法正常生育。我们对 385 例患者全部进行了精子顶体酶活性测定和精子-透明质酸结合试验,结果表明,有 103 例患者精子顶体酶活性低于正常参考值的最下线(48.2μIU/10^6 精子),有 134 例患者精子-透明质酸结合率低于推荐的最低值(65%)。数据表明,按照 WHO 判断标准,385 例精液样本在精子密度、活率、前向运动率、形态等各项参数均正常的情况下,仍然有 237 例患者精子 2 项受精功能指标之一存在异常,并且统计表明,精子顶体酶活性与精子密度、活率、前向运动率、形态等各项参数密切相关($P<0.05$),精子-透明质酸结合率与之则关系不密切($P>0.05$)。这可能是这些患者不育的潜在原因,提示我们对于不明原因男性不育症患者,要考虑是否存在精子顶体酶活性、精子-透明质酸结合率低下,这与国内外的研究结论相一致[6,11]。

为了进一步验证此点,在符合医学伦理并且夫妇及医院三方知情同意的情况下,我们对 385 例患者中的 162 例患者采取了精液优化处理及配偶宫腔内夫精人工授精治疗。随访结果表明,精子顶体酶活性与精子-透明质酸结合率均正常者,夫精人工授精治疗的成功率显著高于精子顶体酶活性与精子-透明质酸结合率均异常者($P<0.05$),也高于单纯精子顶体酶活性异常者($P<0.05$),与单纯精子-透明质酸结合率异常者相比较,其差异则无统计学意义($P>0.05$)。临床研究结果表明,精子顶体酶活性、精子-透明质酸结合率与精子的密度、活率、前向运动率、形态等各项参数呈正相关,是导致不明原因男性不育症的独立因素之一,尤其是精子顶体酶活性,而精子-透明质酸结合率影响因素作用相对有限,此与国外的研究相符合[12]。

精子与卵子结合完成受精的机制复杂,精子首先需要与卵子透明带上精子受体糖蛋白分子 ZP2、ZP3 相互识别[13-14],在多种机制如钙离子等作用下,促使精子释放顶体酶,便于精子进入卵子内。由于目前尚没有商业可购买的具有生物活性的基因重组人 ZP3(rhuZP3),因而本研究中采用精子-透明质酸结合试验来间接反映精子与卵子识别并结合的功能。对于探讨精子顶体酶的活性则不受此条件的限制,精子顶体酶的活性有望成为男性不育症的一个很好的预测指标[15]。此外,有关研究表明,某些影响精子顶体酶活性的因素,如高原低氧环境等所造成的影响也具有可逆性[16],而当脊神经损伤后,会影响精子顶体酶活性与精子-透明质酸结合率,导致男性生育能力下降[17]。至于影响精子顶体酶活性的各种因素,将是我们未来研究的重点。

总之,本研究结果表明,精子顶体酶活性与精子-透明质酸结合率异常是不明原因性不育症患者的一个潜在原因,对这些患者查找精子顶体酶活性意义更大。

参 考 文 献

[1] Mansour R, El-Faissal Y, Kamel A, et al. Increased insulin resistance in men with unexplained infertility[J]. Reprod Biomed Online, 2017, 35(5): 571-575.

[2] 孙琴,李鸿儒,梁元姣,等. 精子顶体酶检测对不明原因不孕夫妇助孕治疗方案选择的临床意义[J]. 中华男科学杂志, 2017, 23(2): 152-156.

[3] Lamb DJ. Semen analysis in 21st century medicine: The need for sperm function testing[J]. Asian J Androl, 2010, 12(1): 64-70.

[4] 陈子江. 不孕症诊断标准及其解读[G]//中华医学会妇产科学分会妇科内分泌学组编. 第七次全国妇科内分泌学术会议论文汇编, 济南, 2013: 24-27.

[5] WHO 编. 世界卫生组织人类精液检查与处理实验室手册[M]. 谷翊群,陈振文,卢文红,等译. 5 版. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 191-193.

[6] 王金香,邱孙全,叶英辉,等. 人精子-透明质结合试验与 IVF-ET 结局相关性研究[J]. 生殖与避孕, 2015, 35(4): 247-251.

[7] Saylan A, Duman S. Efficacy of hyaluronic acid in the selection of human spermatozoa with intact DNA by the swim-up method[J]. Cell J, 2016, 18(1): 83-88.

[8] 李力,乔杰,主编. 实用生殖医学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2012: 80-87.

[9] 陈志林,冯美莹,陈预明,等. 精子功能相关的蛋白质调控受精过程的研究进展[J]. 遗传, 2014, 36(8): 747-755.

[10] Kızılay F, Altay B. Sperm function tests in clinical practice[J]. Turk J Urol, 2017, 43(4): 393-400.
[11] Chaudhury K, Das T, Chakravarty B, et al. Acrosin activity as a potential marker for sperm membrane characteristics in unexplained male infertility[J]. Fertil Steril, 2005, 83(1): 104-109.
[12] Nijs M, Creemers E, Cox A, et al. Relationship between hyaluronic acid binding assay and outcome in art: A pilot study[J]. Andrologia, 2010, 42(5): 291-296.
[13] Maldera JA, Weigel Muñoz M, Chirinos M, et al. Human fertilization: Epididymal hCRISP1 mediates sperm-zona pellucida binding through its interaction with ZP3[J]. Mol Hum Reprod, 2014, 20(4): 341-349.
[14] Avella MA, Baibakov B, DeanJ. A single domain of the ZP2 zona pellucida protein mediates gamete recognition in mice and humans[J]. J Cell Biol, 2014, 205(6): 801-809.
[15] Pinart E, Yeste M, Puigmulé M, et al. Acrosin activity is a suitable indicator of boar semen preservation at 17 ℃ when increasing environmental temperature and radiation[J]. Theriogenology, 2013, 80(3): 234-247.
[16] 余伍忠, 何江崔, 建华, 等. 高原低氧环境中男性精子顶体酶活性分析[J]. 中华临床医师杂志(电子版), 2012, 6(8): 2237-2239.
[17] Iremashvili V, Brackett NL, Ibrahim E, et al. Hyaluronic acid binding and acrosin activity are decreased in sperm from men with spinal cord injury[J]. Fertil Steril, 2010, 94(5): 1925-1927.

(收稿日期:2018-08-06)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2019.07.008

· 男科与性医学 ·

规律性真空负压吸引联合他达拉非 OAD 方案治疗 ED 的临床效果观察

吴畏[1] 齐伟[1] 王伟[1] 席俊华[1] 陈运[1] 张艳斌[1△] 姜辉[2]
1 合肥市第二人民医院泌尿外科,安徽 合肥 230001
2 北京大学第三医院泌尿外科,北京 100089

【摘要】 目的 探讨规律性真空负压吸引联合他达拉非每日小剂量(OAD)方案治疗勃起功能障碍(ED)的安全性和有效性。**方法** 选取 2017 年 1 月至 2018 年 1 月合肥市第二人民医院泌尿外科门诊诊治的 60 例 ED 患者为研究对象。其年龄范围 20 岁~60 岁,根据不同治疗方案将其随机分为联合治疗组和单药治疗组,每组 30 例患者。联合治疗组患者在他达拉非 OAD 方案基础上,联合规律性真空负压吸引(第 1 个月每日 1 次,第 2 个月每周 3 次,第 3 个月每周 1 次)。单药治疗组患者组采用他达拉非 OAD 方案:5mg,每晚 1 次,治疗期为 3 个月。分别在治疗前、治疗 3 个月结束时、停止治疗 3 个月后,记录和比较两组患者的国际勃起功能评分(IIEF-5)、视频刺激勃起检测(AVSS)、性生活日记(SEP-2、SEP-3)指标变化,评估联合治疗的安全性和有效性。**结果** 两组患者治疗前的 IIEF-5 评分、阴茎头端、根部硬度≥60% 维持时间、插入成功率和性交成功率的差异均无统计学意义(均 $P>0.05$);两组患者治疗 3 个月结束时 IIEF-5 评分、阴茎头端、根部硬度≥60% 维持时间、插入成功率和性交成功率均比治疗前有所提高(均 $P<0.05$);在治疗 3 个月结束时,两组患者随访 IIEF-5 评分、阴茎头端、根部硬度≥60% 维持时间的差异均无统计学意义(均 $P>0.05$);在治疗停止 3 个月后,两组患者随访 IIEF-5 评分、阴茎头端、根部硬度≥60% 维持时间的差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$),联合治疗组疗效优于单药治疗组;在停止治疗 3 个月时,两组患者插入成功率和性交成功率均比治疗前有所提高(均 $P<0.05$);两组患者安全性差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 规律性真空负压吸引联合他达拉 OAD 方案治疗 ED 安全有效,联合治疗组与单药治疗组相比,其长期疗效更为显著,联合治疗有望成为 ED 治疗的新选择。

【关键词】 规律性真空负压吸引;他达拉非;勃起功能障碍

The safety and efficacy of regular vacuum aspiration combined with orally administration daily of Tadalafil in the treatment of erectile dysfunction *WU Wei[1], QI Wei[1], WANG Wei[1], XI Junhua[1], CHEN Yun[1], ZHANG Yanbin[1△], JIANG Hui[2]. 1. Department of Urology, the Second People's Hospital of Hefei, Anhui 230001, China; 2. Department of Urology, Peking University Third Hospital, Beijing 100089, China*

【Abstract】 Objective To investigate the safety and efficacy of vacuum aspiration combined with orally ad-

【基金项目】 合肥市卫计委应用医学研究项目(hwk2018zd003)

△**【通讯作者】** 张艳斌,E-mail:doczyb@sina.com

ministration daily (OAD) of Tadalafil in the treatment of erectile dysfunction (ED). **Methods** 60 patients with ED diagnosed and treated in the Second People's Hospital of Hefei from January 2017 to January 2018 were enrolled. The age ranged from 20 to 60 years old, and they were randomly divided into two groups according to different treatment options, 30 cases in each group. Group A was given Tadalafil OAD regimen:5 mg once every night for a treatment period of 3 months; Group B was combined with regular vacuum aspiration on the basis of the Tadalafil OAD regimen (Once a day in the first month, 3 times a week in the second month, once a week in the third month). Changes in International Index of Erectile Function (IIEF-5), Audio Visual Sexual Stimulation (AVSS), and Sexual Encounter Profile (SEP-2, SEP-3) were compared between the two groups before treatment, at the end of 3 months of treatment and 3 months after treatment, in order to assess the safety and efficacy of combination therapy. **Results** Before treatment, there was no significant difference in the IIEF-5 score, the penile tip /base hardness ≥60% maintenance time, the insertion success rate and the sexual success rate between the two groups (all $P>0.05$). At the end of 3 months of treatment, the IIEF-5 score, penile tip /base hardness ≥60% maintenance time, insertion success rate and sexual intercourse success rate were higher than those before treatment in both groups (all $P<0.05$). At the end of 3 months of treatment, there was no significant difference in the IIEF-5 score and penile tip /base hardness≥60% (all $P>0.05$). At 3 months after treatment, there was significant differences in the IIEF-5 score and penile tip /base hardness ≥60% between the two groups (all $P<0.05$). The success rate of insertion and sexual success rate of the two groups were higher than those before treatment (all $P<0.05$). There was no statistically significant difference in safety between the two groups ($P>0.05$). **Conclusions** Regular vacuum aspiration combined with OAD of Tadalafil is safe and effective in treating ED with better long-term efficacy, which is expected to become a new option for ED treatment.

【Key words】 Regular vacuum aspiration; Tadalafil; Erectile dysfunction (ED)

【中图分类号】 R698 **【文献标识码】** A

勃起功能障碍(erectile dysfunction,ED)是临床常见的男性性功能疾病之一,磷酸二酯酶-5 抑制剂(phosphodiesterase type-5 inhibitor,PDE5i)因为具有有效性高、安全性好和便捷等特点,已经成为临床治疗 ED 的一线用药[1]。他达拉非作为长效 PDE5i 代表药物,因为具有没有时间顾虑、性生活更自然等特点,目前在临床推荐每日小剂量(OAD)方案应用[2-3]。真空负压吸引装置(vacuum erectile device,VED)是通过血液被动抽吸进入阴茎海绵体内从而诱导阴茎勃起。为了进一步探究规律性真空负压吸引与他达拉非 OAD 方案联合治疗 ED 的临床有效性和安全性,我们采用随机对照试验对联合治疗与单药治疗的安全性和有效性进行了比较研究。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2017 年 1 月至 2018 年 1 月在合肥市第二人民医院泌尿外科门诊就诊的 60 例 20 岁~60 岁的 ED 患者为研究对象。本研究经过合肥市第二人民医院伦理委员会批准,所有患者均在知情同意情况下自愿选择参加研究并签署知情同意书。

入选标准:ED 病史至少 3 个月,IIEF-5 量表评分 <22 分;身体总体健康,有稳定的异性性伴侣 3 个月以上;无生殖器和第二性征异常;无服用抗凝药物;有条件保证每周至少 1 次的性生活;患者自愿参加本研究,并签署知情同意书,依从性好,可以按时完成随访。

排除标准:先天性生殖器畸形和解剖学异常者;患有严重的心理和精神异常,无法依从临床研究者;既往接受过根治性前列腺切除术、盆腔手术或前列腺癌根治术等任何影响勃起功能的手术者;骨盆区域放疗术后;具有出血倾向者;已经证实为阴茎海绵体静脉瘘者;高血压病血压控制不良者(治疗后收缩压 >160mmHg 且舒张压 >100mmHg 者);具有自发性阴茎异常勃起(勃起持续 4h 以上)病史者;过去 3 个月内参加过其他临床试验者;无法配合研究完成试验者。

1.2 研究方法

按照随机数表法将 60 例患者随机分为联合治疗组和单药治疗组。联合治疗组患者采用规律性真空负压吸引联合他达拉非 OAD 方案,给予患者他达拉非 5mg,口服,每晚 1 次;同时配合规律性真空负压吸引治疗(SW-3502 型男性性功能康复治疗仪,三维医疗科技股份有限公司):选取合适大小的负压瓶,瓶口与皮肤涂上耦合剂,密闭以防止漏气。治疗压强设为 16 档,每次治疗时间 30min,第 1 个月每日 1 次,第 2 个月每周 3 次,第 3 个月每周 1 次,共治疗 3 个月。单药治疗组患者采用他达拉非 OAD 方案,给予患者他达拉非 5mg,口服,每晚 1 次,治疗 3 个月。

1.3 观察指标

比较治疗前、治疗 3 个月结束时、停止治疗 3 个月后两组患者的 IIEF-5,AVSS,SEP-2、SEP-3 指标,进行评估并记录不良反应。IIEF-5 中各项评分越高反映其勃起功能越好,评分小于 22 分定为 ED[4]。一般认为,IIEF-5 评估治疗后增加 4 分及以上可以视为具有临床疗效[5]。同时,对患者出现的不良反应进行记录与追踪,评估治疗安全性。

1.4 统计学处理

采用 SPSS22.0 软件对相关数据进行统计分析。计量资料以均数 ± 标准差(*Mean* ± *SD*)表示,组内治疗前后比较采用配对 t 检验,组间比较采用成组 t 检验;计数资料以频数和率[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

按照上述入组条件,共有 60 例 ED 患者进入本次试验,2 例

患者被剔除或者终止本次试验,58 例患者完成实验。其中,联合治疗组 29 例患者,年龄(43.1 ± 5.9)岁;单药治疗组 29 例患者,年龄(45.1 ± 5.4)岁。

2.1 两组患者治疗前后 IIEF-5,AVSS,SEP-2、SEP-3 评分比较

两组 ED 患者治疗前、治疗 3 个月结束时、停止治疗 3 个月后 IIEF-5、AVSS、SEP-2、SEP-3 评分结果详见表 1 ~ 表 4.

表 1 两组患者不同时间点 IIEF-5 评分比较(分,*Mean* ± *SD*)

组别	例数	治疗前	治疗 3 个月结束时	停止治疗 3 个月后
联合治疗组	29	14.5 ± 4.9	21.7 ± 2.8[a]	20.1 ± 3.5[ab]
单药治疗组	29	15.2 ± 5.3	20.9 ± 3.8[a]	18.1 ± 3.7[a]

注:标有“[a]”项表示,与基线期比较,$P < 0.05$;标有“[b]”项表示,与单药组比较,$P < 0.05$

表 2 两组患者不同时间点 AVSS 中阴茎头端/根部硬度≥60% 的维持时间比较(min,*Mean* ± *SD*)

组别	例数	治疗前		治疗 3 个月结束时	
		头端	根部	头端	根部
联合治疗组	29	2.21 ± 0.76	2.08 ± 0.79	12.35 ± 4.07[a]	12.32 ± 4.13[a]
单药治疗组	29	2.32 ± 0.78	2.10 ± 0.73	11.82 ± 3.27[a]	11.52 ± 3.51[a]

注:标有“[a]”项表示,与基线期比较,$P < 0.05$

表 3 两组患者不同时间点插入成功率(SEP-2)比较 [*n*(%)]

组别	例数	治疗前	治疗 3 个月结束时	治疗停止 3 个月后
单药治疗组	29	5(17.2)	23(79.3)[a]	18(62.1)[a]
联合治疗组	29	4(13.8)	26(89.7)[a]	25(86.2)[ab]

注:标有“[a]”项表示,与基线期比较,$P < 0.05$;标有“[b]”项表示,与单药组比较,$P < 0.05$

表 4 两组患者不同时间点性交成功率(SEP-3)评分比较[*n*(%)]

组别	例数	治疗前	治疗 3 个月结束时	治疗停止 3 个月后
单药治疗组	29	4(13.8)	22(75.9)[a]	17(58.6)[a]
联合治疗组	29	4(13.8)	26(89.7)[a]	24(82.8)[ab]

注:标有“[a]”项表示,与基线期比较,$P < 0.05$;标有“[b]”项表示,与单药组比较,$P < 0.05$

实施治疗前,两组患者的 IIEF-5 评分、阴茎头端和根部硬度≥60% 维持时间比较,其差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$);治疗 3 个月随访时,两组患者的 IIEF-5 评分、阴茎头端和根部硬度≥60% 维持时间与同组治疗前比较,其差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$),勃起功能明显改善;治疗 3 个月随访时,两组患者 IIEF-5 评分、阴茎头端及根部硬度≥60% 维持时间,其差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),联合治疗组患者疗效不优于单药治疗组;治疗停止 3 个月随访时,两组患者 IIEF-5 评分比较,其差异具有统计学意义($P < 0.05$),联合治疗组患者疗效优于单药治疗组;治疗前,两组患者的插入成功率、性交成功率比较,其差异均无明显统计学意义(均 $P > 0.05$);治疗 3 个月和停止治疗 3 个月随访时,两组患者的评分与同组治疗前相比,其差异均具有统计学意义($P < 0.05$),即治疗后患者性生活满意度明显改善;停止治疗 3 个月随访时,两组患者的插入成功率、性交成功率比较,其差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$),联合治疗组患者的性生活满意度明显优于单药治疗组患者。

2.2 两组患者治疗的安全性

两组患者的不良反应与既往文献报道相类似[6-7]。单药治疗组中,共有 2 例患者出现不良反应,表现为服用他达拉非治疗后出现后腰部酸痛不适,其中 1 例患者终止治疗。联合治疗组中,共有 2 例患者出现不良反应,1 例患者治疗时出现阴茎皮肤轻度淤血,予以热敷后自行缓解,未终止治疗;1 例患者口服他达拉非后出现面部潮红,予以停止治疗后好转。两组患者安全性比较,其差异无统计学意义($P > 0.05$)。

3 讨论

ED 是指在过去 3 个月阴茎不能勃起或勃起不坚导致不能成功插入女性阴道完成性生活的病理现象[8]。它是临床上男性最常见的性功能障碍之一,不仅影响患者的身体、心理健康,同时还影响患者及其性伴侣和家庭的生活质量[9]。近年来,随着肥胖症、糖尿病、高血脂、高血压等慢性疾病发病率的不断增加,ED 患者的发病率呈逐渐增加趋势[10]。有关研究报道,在美国马萨诸州 40 岁 ~ 70 岁男性 ED 的患病率高达 52%[11],在我国 40 岁以上男性 ED 患病率为 40.6%[12],预计到 2025 年全世界 ED 的患者将超过 3.2 亿[13]。

目前公认治疗 ED 的一线药物是磷酸二酯酶抑制-5(PDE5i),主要包括西地拉非、他达拉非和伐地拉非 3 种。PDE5i 主要通过抑制 PDE 对 cGMP 的降解,增加一氧化氮(NO)的作用,使得 NO 作为第二信使在阴茎动脉和海绵体平滑肌细胞中发挥作用,进而长时间维持阴茎勃起[14]。他达拉非是长效代表药物,基于其半衰期长达 17.5 h 的药代动力学特点,具有没有时间顾虑、性生活更自然,改善性交以外的勃起以及改善内皮功能的疗效特点,目前我国已经批准他达拉非 OAD 作为治疗 ED 一线药物[15]。VED 是一种非侵入性、非药物治疗 ED 物理方法之一,通过机械泵抽吸负压瓶内的空气,使得负压瓶内的阴茎被动充血肿大,从而完成性交[16]。主要针对无法从口服药物中获益的患者。目前,中华医学会男科学分会、美国泌尿协会和欧洲泌尿外科学会指南皆推荐 VED 作为可供选择的替代治疗方案[17-19]。其主要作用是使血液被动抽吸进入阴茎海绵体内从而诱导阴茎勃起,无神经、血管、内分泌系统间的相互作用,仅能短时间维持,无法在根本上改变患者勃起功能障碍。这就使得治疗与性生活之间产生关联性,一些患者及其伴侣认为治疗后计划性的性生活对他们来说是一种沉重的负担。规律性真空负压吸引是在原有基础上进行改进优化,采取规律、连续多次阴茎负压吸引,利用负压吸引增加动脉血进入阴茎海绵体,增加海绵体组织供血、供氧,促进海绵体自身组织损伤的修复,同时患者在治疗过程中可以直视阴茎的勃起状态,增强了自信心,缓解了失落、担心、苦恼的情绪,从而达到改善患者勃起功能状态,摆脱对 VED 器械的依赖,使得性生活更加自然,在前期临床应用中取得了一定疗效。

我们在临床上发现,ED 患者单纯口服每日小剂量他达拉非仍然不能达到满意的勃起功能和完整自然的性生活,到目前为止尚无任何一种治疗方法的有效性和耐受性能够满足并治疗所有 ED 患者。刘涛等[20]通过研究真空负压吸引联合他达拉非治疗前列腺癌根治术后阴茎勃起功能障碍的临床疗效,结果显示,患者在应用西地那非的基础上联用负压勃起装置,不仅可以有效改善患者的阴茎长度、周径与硬度,还可以提高患者 IIEF-5 评分。李涛等[21]探究了阴茎负压吸引联合小剂量他达拉非在治疗糖尿病性勃起功能障碍的有效性,结果显示,两组患者治疗后 IIEF-5 评分、插入成功率和性交成功率均比治疗前有所提高。Sun L 等[22]进一步对西地拉非治疗失败的糖尿病性勃起功能障碍患者使用真空负压吸引联合西地拉非治疗,结果显示患者仍然可以获益。有鉴于此,联合治疗无疑是一种有价值的尝试,不仅可以避免单药治疗的局限性,而且还可以协同增加阴茎动脉血流量以改善海绵组织和微血管的含氧量,有效地缓解了组织缺氧损伤和避免海绵体组织纤维化,以最大程度维持勃起状态。我们尝试采用规律性真空负压吸引联合他达拉非每日小剂量方案治疗 ED,在以往真空负压吸引基础上,予以规律性真空负压吸引,以期达到满意的勃起功能、恢复完整自然的性生活,达到更好的治疗效果。

本研究采用 IIEF-5,AVSS,SEP-2、SEP-3 量表分别于治疗前、治疗 3 个月结束时、停止治疗 3 个月后对患者病情进行评估。IIEF-5 是目前最常用评价 ED 病情的量表,容易受患者主观因素影响。NPTR 是目前国际公认的评估 ED 严重程度的检测方式,有关研究表明,NPTR 与 AVSS 检测结果基本一致,因为 AVSS 检测快捷、方便,国外学者认为 AVSS 检测可以替代 NPTR 检测[23]。我们采用 AVSS 检测技术可以对 ED 治疗的疗效进行客观评估,并且结合 SEP-2、SEP-3 指标对患者性生活满意度进行主观评估,主观联合客观更好地全面评估治疗的效果。本研究发现,联合治疗与单药治疗后均可以改善患者的 IIEF-5 的评分,在治疗 3 个月时两组疗效未见明显差异;但在停药 3 个月随访时,联合治疗组患者的 IIEF-5、SEP-2、SEP-3 均明显优于单药治疗组。其原因可能是规律性真空负压联合他达拉非 OAD 方案治疗 ED 时,在短期增加疗效不显著,但可以改善患者长期的勃起功能。这可能是长时间规律真空负压吸引,不仅通过负压吸引血流进入阴茎海绵体,从而促使勃起并完成性交,而且还可以通过负压的吸引和刺激阴茎海绵体神经、血管、肌肉,导致增加神经递质 NO 释放,促进阴茎海绵体的舒张,从而维持阴茎的勃起。目前,具体相关分子机制尚不明确,还需要进一步探究。

在治疗安全性方面,他达拉非服用的主要副反应为头痛、肌肉酸痛等不适,真空负压吸引并发症较少,一般症状较轻,主要包括麻木、疼痛、阴茎擦伤以及瘀点。在进行负压吸引之前,我们对患者进行凝血功能检测,并且充分告知患者操作时注意事项,在取得患者的配合下可以更好地避免不良反应的发生,提高治疗的成功率。本研究治疗期间,他达拉非单药组共有 2 例患者出现不良反应,表现为服用他达拉非后出现后腰部酸痛不适,其中 1 例患者终止治疗后自行缓解。联合治疗组中共有 2 例患者出现不良反应,1 例患者治疗时出现阴茎皮肤轻度淤血,予以热敷后自行缓解,未终止治疗,治疗前告知患者操作流程和注意事项可以减少此类不良反应;1 例患者口服他达拉非后出现面部潮红,予以停止治疗后好转。2 种治疗均是安全的治疗方案,其安全性无明显差异,出现的不良反应多为暂时性的,一般停止治疗后均可以耐受和恢复。

综上所述,规律性真空负压吸引联合他达拉非 OAD 方案与单用他达拉非 OAD 方案均能够有效治疗 ED,可以改善性功能和提高性生活满意度。2 种治疗方案均有较好的安全性,其安全性无明显差异。与单药治疗组相比,联合治疗组在治疗 ED 的长期效果上更为显著,规律性真空负压吸引联合他达拉非 OAD 方案可以作为治疗 ED 的新策略。

参 考 文 献

[1] Kang DH, Lee JY, Chung JH, et al. Comparison of efficacy for erectile function and lower urinary tract symptoms of tadalafil 20 mg on-demand and 5 mg once daily in patients with erectile dysfunction [J]. International Journal of Clinical Practice, 2012, 66(8): 813-820.

[2] Post H, Gacci M, Büttner H, et al. Tadalafil once daily in men with erectile dysfunction: An integrated analysis of data obtained from 1913 patients from six randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical studies[J]. European Urology, 2014, 65(2): 455-464.

[3] MONTORSI F, BROCK G, STOLZENBURG JU, et al. Effects of tadalafil treatment on erectile function recovery following bilateral nerve-sparing radical prostatectomy: A randomised placebo-controlled study (REACTT) [J]. European Urology, 2014, 65(3): 587-596.

[4] Rosen RC, Cappelleri JC, Smith MD, et al. Development and evaluation of an abridged, 5-item version of the International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool for erectile dysfunction[J]. International Journal of Impotence Research, 1999, 11(6): 319-326.

[5] Mulhall JP. Deciphering erectile dysfunction drug trials [J]. Journal of Urology, 2003, 170(2): 353-358.

[6] 朱选文,李方印,方家杰. 他达拉非治疗勃起功能障碍的疗效和安全性临床观察(附 80 例报告) [J]. 中华男科学杂志, 2006, 12(5): 421-423.

[7] 安琪,梁小薇,卢文红,等. 真空负压勃起装置联合 PDE5 抑制剂治疗勃起功能障碍患者的疗效和安全性 Meta 分析[J]. 生殖与避孕, 2017, 37(4): 311-319.

[8] Lue T. Erectile dysfunction[J]. N Engl J Med, 2000, 348(24): 1802-1813.

[9] Costa P, Grivel T, Giuliano F, et al. Erectile dysfunction: A sentinel symptom? [J]. Progrès En Urologie Journal De Lassociation Française Durologie Et De La Société Française Durologie, 2005, 15(2): 203-207.

[10] Gandaglia G, Briganti A, Jackson G, et al. A systematic review of the association between erectile dysfunction and cardiovascular disease [J]. European Urology, 2014, 65(5): 968-978.

[11] Caretta N, Kreutzenberg SVD, Valente U, et al. Hypovitaminosis D is associated with erectile dysfunction in type 2 diabetes[J]. Endocrine, 2016, 53(3): 1-8.

[12] 张庆江,朱积川,许清泉,等. 三城市 2226 例男性勃起功能流行病学调查[J]. 中国男科学杂志, 2003, 17(3): 191-193.

[13] Ayta IA, Mckinlay JB, Krane RJ. The likely worldwide increase in erectile dysfunction between 1995 and 2025 and some possible policy consequences[J]. BJU International, 1999, 84(1): 50-56.

[14] Mas M. Molecular mechanisms of penile erection[J]. Archivos Espaoles De Urología, 2010, 63(8): 589-598.

[15] 姜辉,邓春华,商学军,等. "他达拉非 5mg 每日一次治疗勃起功能障碍"中国专家共识[J]. 中国男科学杂志, 2018, 32(1): 57-62, 72.

[16] Yuan J, Hoang AN, Romero CA, et al. Vacuum therapy in erectile

dysfunction——science and clinical evidence [J]. International Journal of Impotence Research, 2010, 22(4): 211-219.
[17] 邓春华. 中国男科疾病诊断治疗指南与专家共识(2016 版)[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2016: 14-15.
[18] Burnett AL, Nehra A, Breau RH, et al. Erectile dysfunction: AUA guideline[J]. Journal of Urology, 2018, 200(3): 633-641.
[19] Hatzimouratidis K, Amar E, Eardley I, et al. Guidelines on male sexualdys function: Erectile dysfunction and premature ejaculation [J]. European Urology, 2010, 57(5): 804-814.
[20] 刘涛, 陈先国. 负压勃起装置联合西地那非治疗前列腺癌根治术后阴茎勃起功能障碍的临床研究[J]. 中国性科学, 2016, 25(12): 10-13.
[21] 李韬, 谢子平, 谭艳, 等. 阴茎负压吸引联合小剂量他达拉非治疗糖尿病性勃起功能障碍的临床观察[J]. 中国性科学, 2016, 25(11): 8-10.
[22] Sun L, Peng FL, Yu ZL, et al. Combined sildenafil with vacuum erection device therapy in the management of diabetic men with erectile dysfunction after failure of first-line sildenafil monotherapy[J]. International Journal of Urology, 2015, 21(12): 1263-1267.
[23] Mizuno I, Fuse H, Fujiuchi Y, et al. Comparative study between audiovisual sexual stimulation test and nocturnal penile tumescence test using RigiScan Plus in the evaluation of erectile dysfunction[J]. Urologia International is, 2004, 72(3): 221-224.

(收稿日期: 2018-09-06)

DOI: 10.3969/j.issn.1672-1993.2019.07.009

· 男科与性医学 ·

以小儿隐匿阴茎成形术谈日间手术医疗质量管理

王小成[1] 黄鲁刚[2] 马洪升[1△] 李志超[1] 刘洋[1] 戴燕[1]
1 四川大学华西医院日间服务中心, 成都 610041
2 四川大学华西医院小儿外科, 成都 610041

【摘要】 由于日间手术缓解了看病难、住院难、患者及家属等待手术时间长、治病费用高等社会问题, 因而得到了国家卫生主管部门的认可, 并在全国大力推广。2016 年, 国家卫生计生委医疗管理服务指导中心颁布的《日间手术管理导则(征求意见稿)》, 规范了日间手术的准入标准, 明确给出了手术流程、病历规范和术式应用范围。患者 24 小时内完成入院、手术和出院, 但出院时并未达到完全康复, 特别是小儿外科日间手术家长更是担心, 这就需要建立一整套合理的就医流程和完整的医疗质量管理体系, 以保障手术质量和患者安全。

【关键词】 隐匿阴茎; 日间手术; 医疗质量; 医疗安全

Discussion on the quality management of pediatric concealed penis phalloplasty in day surgery *WANG Xiaocheng[1], HUANG Lugang[2], MA Hongsheng[1△], LI Zhichao[1], LIU Yang[1], DAI Yan[1]. 1. Day Surgery Center, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan, China; 2. Department of Pediatric Surgery, West China Hospital, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan, China*

【**Abstract**】 Day surgery has been recognized by the national health authorities and promoted across the country because it has eased the social problems of difficulty in seeing a doctor, difficulty in staying in hospital, long waiting time for surgery for patients and high treatment costs. In 2016, the Guidelines for the Management of Ambulatory Surgery issued by the medical management service guidance center of the National Health and Family Planning Commission standardized the admission standards for ambulatory surgery, and clearly defined the operation process, medical record standards and the application scope of surgical methods. However, the patient was admitted, operated and discharged within 24 hours, but did not fully recover when discharged, about which the parents of inpatient children were especially worried. Thus, the establishment of a set of reasonable medical procedures and a complete medical quality management system is required to ensure the quality of surgery and patient safety.

【**Key words**】 Concealed penis; Day surgery; Medical quality; Medical safety

【中图分类号】 R698 【文献标识码】 A

日间手术的英文全称是 day surgery, 指医院对在本院接受手术治疗的患者, 从入院前术前检查→麻醉评估→预约手术时间→手术完成→患者出院, 力求达到当日住院、当日手术, 所用时间不超过 24h, 就让患者出院的一种手术模式[1]。最早的日间手术模式的文献出自一位苏格兰的小儿外科医生 Nicoll 的报道, 他报告了在近 9000 例小儿外科手术中应用了日间手术模式, 取得了很好的效果。实际上, 这种手术模式的开展已经有 100 多年的历史[2]。但是, 受当时的医疗条件所限, 该手术模式被医学界质疑,

【基金项目】 四川省科技厅项目(2018ZR0129); 国家自然科学基金(71704119)

△【通讯作者】 马洪升, E-mail: mahongsheng63@163.com

因此发展缓慢[3]。20 世纪 80 年代,日间手术在欧美国家迅速发展。据文献报道,以美国为首的一些发达欧美国家应用日间手术模式的占比高达 80% 以上;到 2011 年,丹麦为 89%、西班牙为 87%、瑞典为 80%[4]。在欧美发达国家通过大量的临床实践证实,小儿外科日间手术是安全有效的[5-7]。

直到 20 世纪 90 年代,日间手术才在香港特区首先开展[8],而内地直到 2005 年后,才在武汉、上海、天津、成都等大城市开始陆续推广日间手术[9]。四川大学华西医院自 2009 年 10 月建立日间手术中心以来,小儿隐匿阴茎成形术相继在日间手术中心开展,取得了良好效果且无重大并发症发生。采用日间手术模式的患儿与同期住院采取常规模式的患儿相比,减少了 77.8% 的住院时间。由于住院时间的缩短,患儿的医院获得性感染被有效控制;平均医疗费用下降了 20.4%,其中西药费下降 62.9%,其他费用(治疗费、护理费、床位费等)下降 40.2%,手术、麻醉和术前检查费用则无明显变化。这样,既降低了患儿医疗费用,又减轻了医疗保险费用的支出负担,同时也增加了医院床位周转率,使医院、患者、保险三方达到共赢。

在小儿隐匿阴茎成形术中应用日间手术模式,手术的对象均为小儿,而小儿身体的各器官的结构和功能都处于生长发育的状态,因此,其对病毒、疾病、外来伤害的抵抗力与成年人相比是很弱的,特别是手术过程中的麻醉,以及手术造成的创伤,均有较高的安全隐患[10]。采用日间手术模式的患儿,因其整个治疗过程时间很短,故在手术后受到的专业医疗护理时间也相应地减少,因此,严密科学的流程设置以及医疗安全质量管理体系的建立是关键所在。现将我院小儿隐匿阴茎成形术在日间手术的实践及具体医疗安全管理方法介绍如下。

1 日间手术管理模式无缝化

开展日间手术模式的主要目标就是优化医院的医疗资源配置,简化患者的就医流程,在提高治疗效率的同时降低患者整体就医的费用,取得医院患者双赢的结果[11]。目前,有 3 种日间手术运营管理模式被国外的医院普遍采用,包括由医院主管的日间手术中心、设立高度独立的日间手术中心、以诊所为主管的日间手术室[12]。以日间手术中心模式组建而成的日间手术医疗团队来开展日间手术,是国外医疗机构的常用模式,国内的日间手术模式还处于起步阶段,手术量也很少,模式也没有统一,发展模式与国外有较大差异[13]。目前,在日间手术模式的应用中,还是以学习借鉴国外经验为主,但要结合医院的实际情况,努力做好日间手术模式的本土化应用,从而更好地为国人提供更加优秀的医疗服务[14]。我国目前采用的主要模式为医院内的日间手术中心,在实际的应用中又可以细分为集中管理与分散管理,以及集中分散并行这 3 种日间手术的管理模式。我院日间手术中心于 2009 年 10 月 28 日正式成立,设有 5 个独立手术间和 24 张住院病床;并将日间手术分为院前、院内和出院后 3 个服务流程,在日间手术中心相应地设置了接待预约中心负责院前服务、日间手术部负责院内服务、术后随访服务部负责出院后的服务[15]。为了明确责任保证服务质量,还建立了与日间手术配套的医疗质量与安全的保证措施,制定了严格并容易执行的准入制度,分别对应病人、医生和手术 3 个方面的准入制度;还制定了患者的麻醉评估标准,包括入院前→出复苏室→出院的评估标准;为患者准备了 2 个应急预案以应对患儿在住院期间和出院后出现的突发事件,并且由专人负责患儿出院后的随访。设立的日间手术中心涉及了麻醉科、小儿外科、手术室以及与之相关的职能部门,均共同参与管理日间手术。定期召开联席会议,排查问题并解决问题,最大限度为患者服务,确保对接高效无缝[16]。

2 手术医生的准入

主刀日间手术的医生,首先有技术上的要求,其必须具备独立手术的资格,并且是高年资、主治医师以上职称,具有极其娴熟的专科手术技术,且临床经验丰富。其次是医德上的要求,医生要有良好的医德和医患沟通能力。达到以上 2 项要求后,首先由个人申请,然后由科室推荐,再经过日间手术中心审查同意,上报医务部批准,最后由医院授权委员会授权后,主刀医生才可以开展日间手术。获得批准的日间手术医生服从和参与日间手术的管理,定期参加日间手术中心主持召开的联席会议,这样才能最大限度地保证手术质量,降低术后并发症。

3 日间患儿的准入

3.1 疾病分类准入

小儿隐匿阴茎分为完全性和不完全性 2 类,不完全性隐匿阴茎因术中不需要转移皮瓣,出血少、恢复快,比较适合在日间手术模式下开展。

3.2 患儿身体条件准入

患儿应当一般情况良好,无严重合并症,近日无感冒发烧等,重要脏器没有明显的功能性异常;采用美国麻醉医师协会分级的标准,患儿麻醉评级要小于 III 级,从而降低患儿在手术中的麻醉风险,有利于快速康复和术后 24h 内出院。

3.3 患儿家长意愿准入

手术医生在门诊收治患儿时要注重与患儿家长的沟通交流,详细介绍日间手术流程及其特点,对于患儿家长的问题要进行耐心细致的解答,解除患儿家长的顾虑,使患儿家长了解日间手术后自愿接受日间手术并配合术后随访。

4 术前麻醉评估

患儿家长愿意患儿接受日间手术后,需要在门诊完成术前的相关检查事项,然后要对患儿进行全面的麻醉评估,保证患儿在日间手术中的麻醉安全。因为它关系到从术前准备到术后离院恢复的全过程,特别是术后恢复情况直接影响到能否按时离院,因此术前麻醉评估非常关键。如果麻醉师认为该患儿身体条件不适合行日间手术,就会将信息反馈给手术医生,终止该患儿日间手术流程转入小儿外科普通病房实行住院手术。

5 术后观察和绿色通道

日间手术病房设置住院总医师 1 名、24 小时值班医师 1 名和白班高年资医师 1 名至 2 名,以全天候保障日间手术患者术前和术后的医疗质量安全。日间手术病房护士实行分床管理制度,每名外科护士都要经过严格培训,具有丰富经验,并不定期巡视病房。当患儿出现异常后,首先要立即通知病房的值班医生,如果不是值班医生能够处理的异常情况,可以汇报给病房高年资医师;如果高年资医师不能处理,则可以直接联系主刀医生;最后由主刀医师判断患儿的问题,确定日间病房能否处理,如果不能处理的话,就要及时转送到普通住院病房进行观察治疗。在这里,要求各部门尽力配合,实现无缝化的观察与转移。

6 出院时评估

患儿在完成日间手术后,其神志清楚,生命体征平稳,状态良好且切口没有明显的肿胀、渗血、渗液等症状,即可以在其家属的陪伴下出院回家。为了更好地完成出院的管理,患儿要进行出院评分,达标者就可以出院。评分包括以下几项内容:(1)患儿的生命体征(主要是血压和脉搏);(2)患儿的活动能力;(3)患儿的疼痛评分;

(4)患儿的恶心呕吐(PONV)状态;(5)患儿的伤口出血情况。这5个项目中每项评分为0~2分,总分为10分,只要总分≥9分就可以出院,否则予以转入普通病房继续观察治疗[17]。

7 术后随访

7.1 电话随访

日间手术中专门设置了术后随访岗位,术后1天、2天、3天、7天、28天对日间手术出院患者进行电话跟踪随访,及时了解患儿术后恢复情况并指导患儿家长进行术后简单护理。

7.2 社区随访

目前,我院与成都市所在的三大行政区及其下属的39个社区医院都建立了紧密联系,推行了双向转诊。每日利用QQ、微信以及我院自主开发的随访APP等互联网手段,及时更新传送社区日间手术患者的相关信息,实现了医院-社区医院之间的日间手术患者信息共享平台,从而做到了患者出院当日就可以进行电话随访,有问题可以随时上门服务。

7.3 门诊随访

患儿出院时要向其详细交代出院注意事项,特别强调术后第三天开始使用2.5%~3%温盐水泡浴阴茎,每天2~3次,以利于肿胀消退、伤口愈合。多饮食易消化含粗纤维丰富的食物,以保证大便通畅、避免术后出血等等。术后半月必须到主刀医师门诊随访,以利于医生及时了解患儿伤口恢复情况,解答疑问指导患儿家属帮助患儿康复[18]。

总之,与传统手术模式相比,日间手术模式具有显著的优点,对患者来说既治得好还治得快,对医院来说也节约了巨大的医疗资源,这亦符合当前的时代要求[19]。通过9年的医疗实践表明,将小儿隐匿阴茎成形术应用于日间手术之中是安全可行的。

参 考 文 献

[1] 安焱,王振军. 日间手术的概念和基本问题[J]. 中国实用外科杂志,2007,27(1):38-40.

[2] Burns LA, Ferber MS. Ambulatory surgery in the United States: Development and prospects[J]. J Ambul Care Manage, 1981, 4(3): 1-13.

[3] Jarrett PEM, Staniszewski A. The development of ambulatory surgery and future challenges[C]. International Association for Ambulatory Surgery, London, 2006: 89-124.

[4] Kjeld MP. The nordic health care model[C]. The Nordic Health Care Model 9th International Congress on Ambulatory Surgery, Copenhagen, 2011.

[5] Saint-Maurice C, Kong-Ky BH, Hamza J, et al. Pediatric surgery and anesthesia in a day hospital[J]. Cah Anesthesiol, 1992, 41(4): 407-411.

[6] Letts M, Davidson D, Splinter W, et al. Analysis of the efficacy of pediatric day surgery[J]. Can J Surg, 2001, 44(3): 193-198.

[7] Farooq M, Tan KR, Crowe S. Fasting times in caregivers of children presenting for ambulatory surgery[J]. Pediatric Anesthesia, 2008, 18(9): 820-822.

[8] 陆志聪. 日间手术在香港的发展[J]. 中国医院管理,1997,17(7):31-31.

[9] 马洪升,戴燕. 日间手术治疗模式国内外发展简述[J]. 中国医院管理,2012,32(1):47-48.

[10] 于布为. 积极开展小儿麻醉的临床研究[J]. 上海医学,2012,35(2):93-94.

[11] 李茜,刘思,马洪升. 收益管理理论在日间手术运营模式中的运用[J]. 华西医学,2013,28(8):1293-1295.

[12] 白雪,马洪升,戴燕. 日间手术流程再造及管理模式优化研究[J]. 华西医学,2015,30(5):842-845.

[13] 白雪,马洪升,罗利. 中外日间手术发展对比研究及展望[J]. 中国医院管理,2014,34(5):35-37.

[14] 税章林,石应康,马洪升,等. 日间手术诊疗模式的实践与本土化的思考[J]. 中国医院,2012,16(4):38-40.

[15] 戴燕,李继平,刘素珍,等. 华西医院日间手术服务模式的构建[J]. 四川医学,2013,34(7):1124-1126.

[16] 黄培,钱红英. 精细化视角下医院一体化日间手术的实践与思考[J]. 中国医院管理,2017,37(2):35-36.

[17] 李志超,单伟,戴燕,等. 儿外科日间手术临床应用分析[J]. 华西医学,2015,30(2):279-280.

[18] 方艳丽,赖洲惠,王睿,等. 小儿日间腹腔镜下腹股沟疝修补术后的近期随访分析[J]. 华西医学,2013,28(11):1740-1741.

[19] 王小成,马洪升,李志超,等. 日间手术患者术后非计划再入院原因分析[J]. 四川医学,2016,37(2):121-123.

(收稿日期:2018-06-07)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2019.07.010

·妇科与生殖医学·

miR-200b-5p靶向ATAD2调控P13K/AKT信号通路参与宫颈癌血管生成的作用机制

朱晓志[1△] 王冬梅[1] 王丽蓉[2]

1 日照市妇幼保健院产科,山东 日照 276826

2 中国人民解放军火箭军特色医学中心妇产科,北京 100088

【摘要】 目的 探究miR-200b-5p靶向调控ATAD2基因介导P13K/AKT信号通路对宫颈癌血管生成的作用机制。**方法** 采集2016年3月至2018年3月间日照市妇幼保健院诊治的90例宫颈癌手术切除患者的术中标本作为研究对象。将采集到的标本行免疫组化检测,qRT-PCR检测组织miR-200b-5p、ATAD2表

△【通讯作者】朱晓志,E-mail:xuguijuzxz@163.com

达,Western blot 检测组织中 ATAD2 蛋白表达。细胞转染并分组,qRT-PCR 检测各组细胞中 miR-200b-5p、ATAD2、PI3K、AKT mRNA 表达水平;Western blot 检测 ATAD2、PI3K、AKT、VEGF 蛋白表达水平。体外管腔形成实验比较各组管腔数目。**结果** 宫颈癌组织中 miR-200b-5pmRNA 低表达,ATAD2 mRNA 表达水平及蛋白表达均呈高表达,差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$);并伴随高 VEGF 阳性表达率和 MVD。细胞转染实验提示与 Blank 组和 NC 组相比,miR-200b-5p mimic 组 miR-200b-5p 表达量显著升高,ATAD2、PI3K、AKT 表达显著下降,差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$);miR-200b-5p mimic 组和 ATAD2siRNA 组 VEGF、ATAD2、PI3K、AKT 蛋白表达水平均显著下降,差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$);且 miR-200b-5p mimic + ATAD2siRNA 组表达趋势相比 miR-200b-5p mimic 组更显著,差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$);而 miR-200b-5p inhibitor 组差异与之相反,差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$)。体外管腔形成实验提示管腔数目变化 miR-200b-5p inhibitor 组显著上升,miR-200b-5p mimic + ATAD2siRNA 组显著下降,差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$)。**结论** 促进 miR-200b-5p 表达,抑制 ATAD2 基因,抑制 PI3K、AKT 表达,从而抑制 P13K/AKT 信号通路,最终实现对人宫颈癌细胞血管生成的抑制。

【关键词】 miR-200b-5p;ATAD2;P13K/AKT 信号通路;宫颈癌;血管生成

Role of miR-200b-5p targeting ATAD2 in angiogenesis of cervical cancer by regulating P13K/AKT signaling pathway

ZHU Xiaozhi[1△], *WANG Dongmei*[1], *WANG Lirong*[2]. *1. Department of Obstetrics, Rizhao Maternal and Child Care Hospital, Rizhao 276826, Shandong, China; 2. Department of Obstetrics and Gynecology of Rocket Army Characteristic Medical Center, Beijing 100088, China*

【**Abstract**】 **Objective** To explore the mechanism of miR-200b-5p targeting ATAD2 gene mediated P13K/AKT signaling pathway on angiogenesis in cervical cancer. **Methods** Tissue samples were collected for immunohistochemical detection. The expression of miR-200b-5p and ATAD2 in tissues was detected by qRT-PCR, and the expression of ATAD2 in tissues was detected by western blot. Cells were transfected and grouped. The expression levels of miR-200b-5p, ATAD2, PI3K and AKT were detected by qRT-PCR. The expression levels of ATAD2, PI3K, AKT and VEGF were detected by western blot. The number of lumen formation in each group was compared by using in vitro lumen formation experiment. **Results** The mRNA expression of miR-200b-5p was low, while the mRNA and protein expression of ATAD2 was high in cervical cancer tissues (all $P<0.05$), accompanied by high VEGF positive expression rate and MVD. Cell transfection assay showed that the expression of miR-200b-5p in miR-200b-5p mimic group was significantly higher than that in Blank group and NC group, while the expression of ATAD2, PI3K and AKT was significantly lower than that in miR-200b-5p mimic group (all $P<0.05$); the expression levels of VEGF, ATAD2, PI3K and AKT in miR-200b-5p mimic group and ATAD2siRNA decreased significantly (all $P<0.05$). Moreover, the expression trend of miR-200b-5p mimic + ATAD2siRNA group was more significant than that of miR-200b-5p mimic group (all $P<0.05$); while the opposites results were found in miR-200b-5p inhibitor group (all $P<0.05$). In vitro lumen formation experiment showed that the number of lumen increased significantly in tmiR-200b-5p inhibitor group and decreased significantly in miR-200b-5p mimic + ATAD2siRNA group (all $P<0.05$). **Conclusions** Promoting the expression of miR-200b-5p and inhibiting ATAD2 gene inhibits the expression of PI3K and AKT, thus inhibiting P13K/AKT signaling pathway, and ultimately achieving the inhibition of angiogenesis in human cervical cancer cells.

【**Key words**】 MiR-200b-5p; ATAD2; P13K/AKT signaling pathway; Cervical cancer; Angiogenesis

【中图分类号】 R711 【文献标识码】 A

宫颈癌病死率仅次于乳腺癌[1]。就肿瘤发病机制而言,肿瘤的生长归因于细胞生物学进程的失控,生理性血管发生及生成发生病理性变化的结果[2]。因此,近年来的抗肿瘤治疗将抗血管生成作为一种极具潜力的治疗策略[3]。同时针对微小 RNA[4]这一肿瘤研究的热点方向,本研究假设微小 RNA 可通过特定靶基因,介导宫颈癌细胞血管生成,从而影响宫颈癌的发生发展。通过生物学软件,本研究确认 ATAD2 这一与宫颈癌密切相关的癌基因并查询其相关信号通路 P13K/AKT,并通过生物学预测软件,以 miR-200b-5p 为分子研究对象,探究 miR-200b-5p 靶向调控 ATAD2 基因介导 P13K/AKT 信号通路对宫颈癌血管生成的作用机制,以期为人宫颈癌靶向治疗提供实验证据。

1 材料与方法

1.1 实验材料与标本收集

免疫组化和 western blot 抗体均购于福州迈新公司(福建,中国);人宫颈癌细胞 Hela 来源于中国科学院细胞库;细胞转染质粒均购自上海吉玛制药公司(上海,中国)。

本研究采集 2016 年 3 月至 2018 年 3 月日照市妇幼保健院 90 例行宫颈癌手术切除患者的术中标本作为研究对象。同时,采集同一患者癌旁组织作为对照。常规清洗后分装并置于液氮罐冻存。本研究获得日照市妇幼保健院伦理审核并均取得患者家属同意。

1.2 免疫组化

按照常规免疫组化操作步骤进行样本处理。其中一抗为人源化兔抗 VEGF,二抗为 HRP 标记的山羊抗鼠 IgG 抗体。阳性

染色细胞/全部细胞 >252% 计为阳性,阳性染色细胞/全部细胞 ≤ 25% 为阴性。MVD 计数:观察是否有管腔形成以及管腔内是否有红细胞出现,并进行血管计数。选取 3 个最高密度区内的 MVD 进行计数,并统计其平均值,供后续统计分析。

1.3 miR-200b-5p 靶基因预测

使用生物学预测网站进行 miR-200b-5p 的靶基因分析,确认 ATAD2 为 miR-200b-5p 的直接靶基因。

1.4 细胞转染与分组

转染前,取对数生长期人宫颈癌细胞 Hela 接种 6 孔板中。将配好转染试剂加入 6 孔板中,孵育 4 小时 ~6 小时后更换含有血清的培养基(更换培养基在于确保培养细胞的正常生长,避免死亡)继续培养细胞。培养 48h 后收取细胞进行后续实验。细胞分组详见表 1。

表 1 90 例宫颈癌手术切除患者的术中标本和癌旁组织细胞转染分组

组别	转染
Blank 组	未转染任何质粒
阴性对照(NC)组	转染阴性对照质粒
miR-200b-5p mimic 组	转染 miR-200b-5p 过表达质粒
miR-200b-5p inhibitor 组	转染 miR-200b-5p 抑制表达质粒
ATAD2siRNA 组	转染 ATAD2 干扰质粒
miR-200b-5p mimic + ATAD2siRNA 组	共转染 miR-200b-5p 抑制表达质粒和 ATAD2 干扰质粒

1.5 qRT-PCR 检测

通过 Invitrogen 公司合成 PCR 实验所需引物序列,包括 miR-200b-5p、ATAD2、PI3K、AKT;各表达水平以以 U6 为内参(除 miR-200b-5p 表达水平以 U6 为内参)。检测步骤包括:①提取细胞总 RNA;②RNA 逆转录合成 cDNA;③参照荧光定量 PCR 试剂盒说明书要求进行荧光定量 PCR 操作。

1.6 Western blot 检测转染后各组细胞中 ATAD2、PI3K、AKT、VEGF 蛋白表达水平

Western blot 检测所需一抗为人源性兔抗 ATAD2、PI3K、AKT、VEGF 抗体,二抗为 HRP 标记的山羊抗兔 IgG 抗体。检测步骤包括:①提取细胞总蛋白;②测定蛋白浓度;③10% SDS-PAGE 电泳分离蛋白;④电转并脱脂奶粉封闭;⑤加入一抗、二抗,孵育过夜。

1.7 体外管腔形成实验

体外管腔形成实验步骤如下所述:①混匀培养液加入 96 孔板,培养箱过夜;②将细胞按照不同转染组别分别接种已加入混合培养液的 96 孔板中;②细胞培养过程中观察细胞管状排列情况及完整程度。24h 后终止细胞培养,显微镜下取清晰高密度视野拍照,计数管状结构。

1.8 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 $Mean \pm SD$ 表示; $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 qRT-PCR 和 Western blot 检测组织表达水平

qRT-PCR 结果显示,miR-200b-5p 在宫颈癌癌组织中的 mRNA 表达明显低于癌旁组织,差异具有统计学意义($P<0.05$),ATAD2 在宫颈癌组织中的 mRNA 表达水平明显高于癌旁组织,差异具有统计学意义($P<0.05$)。Western blot 结果显示:ATAD2 在宫颈癌组织中的蛋白表达水平明显高于癌旁组织,差异具有统计学意义($P<0.05$)。具体结果详见表 2。

表 2 miR-200b-5p、ATAD2 在宫颈癌组织、癌旁组织中表达($Mean \pm SD$)

项目	mRNA 表达		蛋白表达	
	癌组织	癌旁组织	癌组织	癌旁组织
miR-200b-5p	1.02 ± 0.19^{a}	0.48 ± 0.15	—	—
ATAD2	0.98 ± 0.21^{a}	1.66 ± 0.32	$0.82 \pm 0.25^{*}$	0.55 ± 0.20

注:标有“a”项表示,与癌旁组织表达水平相比,$P<0.05$

2.2 免疫组化检测

免疫组化染色数据统计提示:宫颈癌组织和癌旁组织中 VEGF 蛋白表达阳性率分别为 84.28% 和 20.68%,前组表达率显著高于后组,差异具有统计学意义;同时宫颈癌组织和癌旁组织中的 MVD 分别为 50.72 ± 6.28 和 18.26 ± 3.14,前组亦高于后组,差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$)。

2.3 qRT-PCR 检测转染后各组细胞中 mRNA 表达水平

qRT-PCR 结果显示,Blank 组、NC 组间差异无统计学意义($P>0.05$)。与 Blank 组和 NC 组相比,miR-200b-5p mimic 组 miR-200b-5p 表达量显著升高,且 miR-200b-5p mimic + ATAD2siRNA 组 miR-200b-5p 表达水平显著升高,差异具有统计学意义($P<0.05$),miR-200b-5p inhibitor 组 miR-200b-5p 表达水平显著下降,差异具有统计学意义($P<0.05$),而 ATAD2siRNA 组 miR-200b-5p 表达无明显变化,差异无统计学意义($P>0.05$)。具体结果详见图 1。

同时,与 Blank 组和 NC 组相比,miR-200b-5p mimic 组和 ATAD2 siRNA 组 ATAD2mRNA 表达水平明显下降,且 miR-200b-5p mimic + ATAD2siRNA 组下降趋势更为显著,差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$);而 miR-200b-5p inhibitor 组 ATAD2mRNA 表达水平显著升高,差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$)。

此外,与 Blank 组和 NC 组相比,miR-200b-5p mimic 组和 ATAD2 siRNA 组 PI3K 和 AKT mRNA 表达水平明显下降,且 miR-200b-5p mimic + ATAD2siRNA 组下降趋势更为显著,差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$);而 miR-200b-5p inhibitor 组 PI3K 和 AKTmRNA 表达水平呈显著上升趋势,差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$)。具体结果详见图 1。

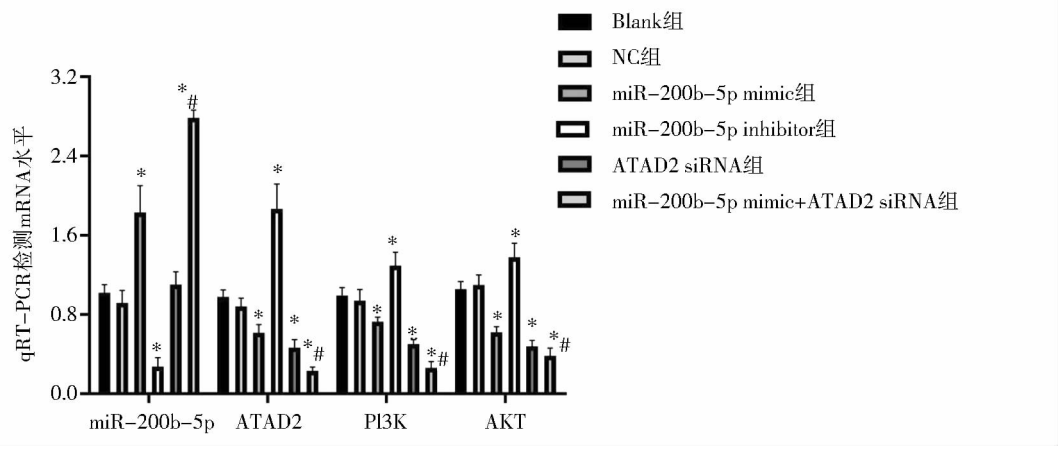


图 1 qRT-PCR 检测各组细胞中 miR-200b-5p、ATAD2、PI3K、AKT mRNA 的表达水平

注:图 1 中的“ * ”表示,与 Blank 组和 NC 组相比,$P < 0.05$;图 1 中的“#”表示,与 miR-200b-5p mimic 组相比,$P < 0.05$

2.4 Western blot 检测转染后各组细胞中蛋白表达水平

Western blot 结果显示,Blank 组、NC 组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。与 Blank 组和 NC 组相比,miR-200b-5p mimic 组和 ATAD2siRNA 组 VEGF 蛋白表达水平明显下降,且 miR-200b-5p mimic + ATAD2siRNA 组 miR-200b-5p 表达水平下降趋势更显著,差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$);而 miR-200b-5p inhibitor 组 VEGF 蛋白表达水平明显上升,差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见图 2。

同时,与 Blank 组和 NC 组相比,miR-200b-5p mimic 组和 ATAD2 siRNA 组 ATAD2、PI3K、AKT 蛋白表达水平明显下降,且 miR-200b-5p mimic + ATAD2siRNA 组下降趋势更为显著,差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$);而 miR-200b-5p inhibitor 组 ATAD2、PI3K、AKT 蛋白表达水平明显升高,差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。具体结果详见图 2。

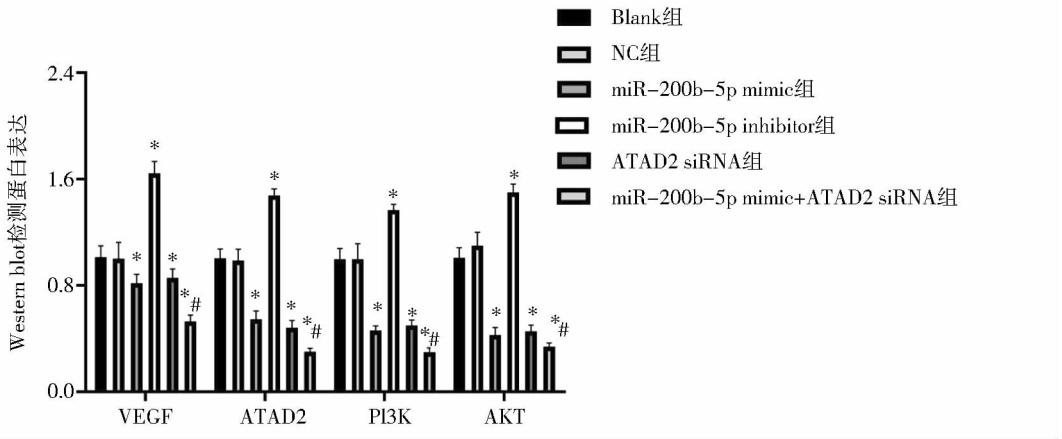


图 2 Western blot 检测各组细胞中 miR-200b-5p、ATAD2、PI3K、AKT mRNA 的表达水平

注:图 2 中的“ * ”表示,与 Blank 组和 NC 组相比,$P < 0.05$;图 2 中的“#”表示,与 miR-200b-5p mimic 组相比,$P < 0.05$

2.5 体外管腔形成实验

体外管腔形成实验结果显示:Blank 组和 NC 组间管腔数目差异无统计学意义($P > 0.05$)。与 Blank 组和 NC 组相比,miR-200b-5p inhibitor 组管腔数目明显增多,差异具有统计学意义($P < 0.05$);miR-200b-5p mimic 组、ATAD2siRNA 组及 miR-200b-5p mimic + ATAD2siRNA 组管腔数目减少,但差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),而 miR-200b-5p mimic + ATAD2siRNA 降幅尤为显著,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见表 3。

表 3 体外管腔形成实验检测转染后各组管腔形成数目($Mean \pm SD$)

组别	管腔数目
Blank 组	26.82 ± 2.77
NC 组	25.45 ± 3.18
miR-200b-5p mimic 组	22.14 ± 4.83
miR-200b-5p inhibitor 组	52.71 ± 6.15[a]
ATAD2siRNA 组	23.08 ± 3.36
miR-200b-5p mimic + ATAD2siRNA 组	15.62 ± 2.32[a]

注:标有“[a]”项表示,与 Blank 组和 NC 组相比,$P < 0.05$

3 讨论

鉴于宫颈癌的恶性程度、年轻化趋势、广泛发生率、以及其可早期预防特性[5],本研究重点探究其分子机制。现代社会医学技术日新月异,研究学者在肿瘤形成机制的深入研究极大地促进了肿瘤靶向治疗的发展。且随着肿瘤血管形成这一机制在肿瘤发展过程中神秘面纱的揭开,中外学者均认识到抗肿瘤血管形成必将极大促进人类肿瘤治疗的发展[6]。肿瘤新生血管形成的机制相当复杂,其中涉及血管内皮因子 VEGF 这一重要因子的参与过程[7]。肿瘤形成过程中血管生成失控,可导致新生血管成为肿瘤细胞营养供应的助动力,导致肿瘤的快速进展和侵袭转移等行为[8]。既往研究已提示抑制 VEGF 表达,或阻断其功能,可用于宫颈癌抗血管形成的重要调控机制,从而改善血管形成因子与抑制因子的内在平衡[9]。

本研究前期通过生物学查询网址确认 ATAD2 为宫颈癌发展过程中的一大促癌基因。且确认 ATAD2 为 miR-200b-5p 的靶基因之一。本实验首先发现,宫颈癌组织中 miR-200b-5pmRNA 低表达,而 ATAD2 mRNA 表达水平及蛋白表达均呈高表达,并伴随高 VEGF 阳性表达率和 MVD。ATAD2 可促进肿瘤发展,其与多种基因活化和信号通路的调节均有密切关联,从而加速肿瘤细胞的增殖转移,并抑制其分化[8]。与此同时,微小 RNA 在肿瘤治疗中的关键作用得到不断深入研究,且既往研究发现 miR-200 在众多肿瘤进程中的调控机制[10-11]。miR-200 家族具有高度上皮组织分布特征,是上皮细胞的重要标志分子。其表达于上皮间质转换、细胞凋亡、肿瘤转移密切关联[12]。本研究首先确认 miR-200b-5p 和 ATAD2 的靶向关联并验证两者在宫颈癌的异常表达及其与血管形成的潜在关联,为后续细胞研究奠定基础。

细胞转染实验通过构建不同质粒转染组别,发现与 Blank 组和 NC 组相比,miR-200b-5p mimic 组 miR-200b-5p 表达量显著升高,ATAD2 表达明显下降;且 VEGF、ATAD2 蛋白表达水平亦显著下降,而 miR-200b-5p inhibitor 组检测结果与之相反,进一步验证了组织检测结果。与此同时,本实验发现 miR-200b-5p mimic 组和 ATAD2siRNA 组 PI3K、AKT mRNA 和蛋白表达水平均显著下降,且 miR-200b-5p mimic + ATAD2siRNA 组表达趋势相比 miR-200b-5p mimic 组更显著;而 miR-200b-5p inhibitor 组表达水平成上升趋势,差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。我们推测,miR-200b-5p 表达的促进作用并 ATAD2 表达的抑制,可抑制 VEGF 表达水平,抑制 PI3K、AKT 表达,从而抑制肿瘤细胞的血管形成,抑制 P13K/AKT 信号通路。体外管腔形成实验证实了笔者上述推测,管腔数目变化 miR-200b-5p inhibitor 组显著上升,miR-200b-5p mimic + ATAD2siRNA 组显著下降,实现了人宫颈癌细胞血管生成的抑制。众所周知,P13K/AKT 信号通路及其关键因子 PI3K、AKT 与血管生成密切关联[13]。既往实验已证实该通路的激活可诱导 VEGF 表达,诱导内皮细胞迁移[14];且 AKT 基因敲除的小鼠其新生血管较多,促进血管生成进程和肿瘤细胞迁移[15]。

综上所述,本研究初步推测促进 miR-200b-5p 表达,抑制 ATAD2 基因,抑制 PI3K、AKT 表达,从而抑制 P13K/AKT 信号通路,最终实现对人宫颈癌细胞血管生成的抑制。本研究实验发现将有助于支撑现有抗血管生成治疗在人类肿瘤尤其是宫颈癌中的作用,为开发肿瘤血管生成拮抗剂提供分子生物学依据,有待于未来开展更全面的实验加以佐证。

参 考 文 献

[1] Yuan Z, Chen D, Chen X, et al. Overexpression of trefoil factor 3 (TFF3) contributes to the malignant progression in cervical cancer cells[J]. Cancer Cell International, 2017, 17(1): 7-19.

[2] Liang L, Gao C, Li Y, et al. miR-125a-3p/FUT5-FUT6 axis mediates colorectal cancer cell proliferation, migration, invasion and pathological angiogenesis via PI3K-Akt pathway[J]. Cell Death & Disease, 2017, 8(8): e2968-e2977.

[3] 李龙,姚亚楠,焦作义,等. 抗血管生成药物治疗晚期胃癌的 Meta 分析[J]. 中华普通外科学文献(电子版),2017,11(1):65-72.

[4] 赵靓,吴堂兵,夏春军,等. 微小 RNA-92a 靶向 PTEN/Akt 信号通路对鼻咽癌细胞增殖与凋亡的影响[J]. 临床肿瘤学杂志,2017,22(8):7-11.

[5] Zieleckadębska D, Blaszczyk D, Blaszczyk J, et al. EP-1676: Impact of Population-Based cervical cancer prevention and early detection program in lower silesia[J]. Radiotherapy and Oncology, 2018, 127: S899-S900.

[6] Hu J, Frömel T, Fleming I. Angiogenesis and vascular stability in eicosanoids and cancer[J]. Cancer Metastasis Rev, 2018, 37(2-3): 1-14.

[7] 陈丹,王凯冰,李加桩,等. 原发性肝癌的抗血管生成靶向治疗现状与挑战[J]. 中国肿瘤,2017,26(3):203-209.

[8] Chai SH, Noor SM, Nagoor NH. MiR-378 and MiR-1827 Regulate tumor invasion, migration and angiogenesis in human lung adenocarcinoma by Targeting RBX1 and CRKL, respectively[J]. Journal of Cancer, 2018, 9(2): 331-345.

[9] Miles KM, Seshadri M, Ciamporcero E, et al. Dll4 blockade potentiates the Anti-Tumor effects of VEGFinhibition in renal cell carcinoma Patient-Derived xenografts[J]. Plos One, 2016, 9(11): e112371-e112381.

[10] Pan Q, Meng L, Ye J, et al. Transcriptional repression of miR-200 family members by Nanog in colon cancer cells induces epithelial-mesenchymal transition (EMT).[J]. Cancer Letters, 2017, 392: 26-38.

[11] 赵润生. miR-200 家族在非小细胞肺癌中的研究进展[J]. 中国综合临床,2016,32(6):573-576.

[12] Ladak S, Ward C, Ali S. S119 MicroRNA-200b represses TGF-β1 induced EMT in BEAS-2B and primary bronchial epithelial cells[J]. Cell Biochemistry\s&\sbiophysics, 2015, 70(Suppl 3): 199-207.

[13] Deng X, Chen B, Wang B, et al. TNF-α mediates the intrinsic and extrinsic pathway in Propofol-Induced neuronal apoptosis Via PI3K/Akt signaling pathway in rat prefrontal cortical neurons[J]. Neurotoxicity Research, 2017, 32(3): 1-11.

[14] Liu GL, Yang HJ, Liu B, et al. Effects of Microrna-19b on the Proliferation, Apoptosis and Migration of Wilms' Tumor Cells via the PTEN/PI3K/AKT Signaling Pathway[J]. Journal of Cellular Biochemistry, 2017, 118(10): 3424-3434.

[15] 何泉,张雯,张锦娟,等. 基于内质网应激介导高糖条件下血管生成素 2 敲减对大鼠血管内皮细胞凋亡的影响及 PI3K/Akt 信号通路的作用机制[J]. 中国糖尿病杂志,2018,26(11):73-80.

(收稿日期:2019-04-21)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2019.07.011

· 妇科与生殖医学 ·

腹腔镜结肠切除术治疗高危结肠癌预后观察

万里鹏[1] 覃艳琼[2△] 吴安定[1]
1 湖北省黄冈市中心医院急诊科,湖北 黄冈 438000
2 华中科技大学同济医学院附属梨园医院老年病科,武汉 430077

【摘要】 **目的** 研究探讨腹腔镜结肠切除术治疗高危结肠癌的临床效果及对其预后的影响。**方法** 选取 2013 年 1 月至 2014 年 12 月湖北省黄冈市中心医院诊治的 60 例高危结肠癌患者作为研究对象。应用数字随机表法将 60 例高危结肠癌患者随机分为两组,每组 30 例。对照组实施传统开腹结肠切除术治疗,观察组实施腹腔镜结肠切除术治疗,比较两组患者的手术情况、术后恢复情况、术后并发症、术后疼痛评分、免疫细胞功能指标、中远期生存情况以及术后 1 年的性欲评分情况。**结果** 在手术情况方面,观察组的术中出血量、手术切口均小于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$),其手术时间短于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$),其淋巴结清扫数量则多于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。在术后恢复情况方面,观察组的排气恢复时间、胃肠功能恢复时间、住院时间均短于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。在术后并发症方面,观察组的总发生率低于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。在术后疼痛评分方面,观察组术后 8h、12h、24h 和 48h 的疼痛评分均低于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。在免疫细胞功能方面,术后 3 天两组的免疫细胞功能指标均较术前降低,差异具有统计学意义($P<0.05$);术后 3 天和 7 天观察组的免疫细胞功能指标均高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。观察组患者术后 1 年的性欲低下评分与性厌恶评分显著低于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。在中远期生存情况方面,两组的 1 年生存率和 3 年生存率比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。**结论** 在高危结肠癌患者中采用腹腔镜结肠切除术,不仅可有效减轻手术创伤和术后疼痛,减少术后并发症,加快术后恢复,有利于减轻手术对免疫细胞功能的影响,还可有效清扫淋巴结,促进性功能恢复,保证患者中远期预后。同时,由于观察组患者术后 1 年的性欲低下评分与性厌恶评分显著低于对照组,更凸显腹腔镜结肠切除术的优势。

【关键词】 高危结肠癌;腹腔镜结肠切除术;传统开腹手术;性欲评分

Prognostic observation of laparoscopic colectomy for high risk colon cancer

WAN Lipeng[1], *Qin Yanqiong*[2△], *WU Anding*[1]. *1. Emergency Department, Huanggang Central Hospital, Huanggang 438000, Hubei, China; 2. Department of Geriatrics, Liyuan Hospital, Tongji Medical College, Huazhong University of Science and Technology, Wuhan 430077, Hubei, China*

【**Abstract**】 **Objective** To investigate the clinical effect and prognosis of laparoscopic colectomy in the treatment of high-risk colon cancer. **Methods** 60 patients with high risk colon cancer treated in Huanggang Central Hospital from January 2013 to December 2014 were randomly divided into 2 groups, with 30 patients in each group. The control group was treated with traditional open colon resection, while the observation group was treated with laparoscopic colectomy. The operation condition, postoperative recovery, postoperative complications, postoperative pain score, immune cell function index, mid-and long-term survival and sex desire scores obtained 1 year after the operation were compared between the two groups. **Results** The amount of intraoperative bleeding and the size of incisions in the observation group were statistically less than those in the control group ($P<0.05$). The operative time was statistically shorter than that of the control group ($P<0.05$). The number of dissected lymph nodes in the observation group was more than that of the control group ($P<0.05$). In terms of postoperative recovery, the recovery time of exhaust, gastrointestinal function and hospitalization in the observation group were statistically shorter than those of the control group ($P<0.05$). The total incidence of postoperative complications in the observation group was statistically lower than that of the control group ($P<0.05$). In terms of postoperative pain score, the pain scores of the observation group obtained 8h, 12h, 24h and 48h after the operation were statistically lower than those of the control group ($P<0.05$). On the 3rd day after the operation, the immunocyte function indexes of the two groups were statistically lower than preoperative indexes ($P<0.05$). On the 3rd day and 7th day after operation, the immunocyte function indexes of the observation group were statistically higher than those of the control group ($P<0.05$). The scores

△【通讯作者】覃艳琼,E-mail:penghongfa@gmail.com

of low sexual desire and sexual aversion in the observation group were significantly lower than those of the control group one year after operation ($P < 0.05$). There was no significant difference in 1 year survival rate and 3 year survival rate between the two groups (all $P > 0.05$). **Conclusions** Laparoscopic colectomy for patients with high risk colon cancer can not only effectively reduce surgical trauma and postoperative pain, reduce postoperative complications, accelerate postoperative recovery, but also reduce the effect of surgery on immune cell function, effectively dissect lymph nodes, promot sexual function recovery and ensure the mid-and long-term prognosis of the patients. Since the scores of low sexual desire and sexual aversion in the observation group were significantly lower than those of the control group 1 year after operation, the advantage of laparoscopic colectomy is thus more prominent.

【Keywords】 High risk colon cancer; Laparoscopic colectomy; Traditional laparotomy; Sex desire score

【中图分类号】 R711 **【文献标识码】** A

结肠癌是一种常见的恶性肿瘤,临床上多采取结肠切除术对结肠癌予以切除,近年来,腹腔镜技术被逐渐用于结肠癌治疗中,而关于腹腔镜结肠切除术的应用尚存在一定的争议,如腹腔镜结肠切除术对淋巴结的清扫效果、中远期预后等问题[1-3],本研究旨在探讨腹腔镜结肠切除术治疗高危结肠癌的临床效果及对其预后的影响,为此,针对 60 例高危结肠癌患者开展研究。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2013 年 1 月至 2014 年 12 月湖北省黄冈市中心医院诊治的 60 例女性高危结肠癌患者作为研究对象。应用数字随机表法将 60 例高危结肠癌患者随机分为两组,每组 30 例。其中,对照组年龄范围 30 岁 ~ 75 岁,年龄(52.04 ± 16.51)岁,肿瘤 TNM 分期为 II 期 10 例、III 期 15 例和 IV 期 5 例;观察组年龄范围 30 岁 ~ 76 岁,年龄(52.71 ± 15.42)岁,肿瘤 TNM 分期为 II 期 9 例、III 期 17 例和 IV 期 4 例。两组患者的一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

两组研究对象均符合本研究纳入标准和排除标准。纳入标准:①经病理诊断为高危结肠癌;②具有结肠切除术指征;③对研究知情,签署手术知情同意书。排除标准:①既往有腹部手术史、伴结肠梗阻、结肠癌远处转移、结肠癌复发、合并其他原发性恶性肿瘤;②伴有严重代谢或内分泌疾病等。本研究获湖北省黄冈市中心医院伦理学委员会批准,患者及家属均签署知情同意。

1.2 研究方法

对照组实施传统开腹结肠切除术治疗,行气管插管全身麻醉,采取仰卧位,常规开腹探查,打开结肠系膜,对回结肠血管根部淋巴结进行清扫,将回结肠血管予以夹闭处理,从上到下切开右结肠系膜后叶,分离右结肠系膜后叶无血管区,完整切除结肠系膜前叶和后叶,清扫肠系膜内淋巴结,向上分离结肠系膜上静脉,对右结肠血管及血管根部夹闭各主干动静脉予以夹闭,对中央淋巴结进行清扫,再将胃结肠韧带打开,对右膈结肠韧带、肝结肠韧带予以离断,对升结肠、结肠肝曲进行游离,切除右半结肠存在肿瘤的肠段及系膜,最后吻合回肠-结肠,关闭切口。

观察组实施腹腔镜结肠切除术治疗,行气管插管全身麻醉,采取仰卧体位,采用 5 孔法,在患者脐孔下方 10cm 处作 1.0cm 观察孔,将直径为 10mm 的 Trocar、腹腔镜依次置入,建立二氧化碳人工气腹(气腹压力为 13mmHg ~ 15mmHg),再于患者左锁骨中线肋缘下方、反麦氏点分别作 1.2cm、0.5cm 的主操作孔、副操作孔,再于右侧对应位置作 2 个 0.5cm 的助手操作孔,主刀医师站在患者左侧,助手站在患者右侧,持镜师站在患者两腿之间,手术入路、结肠切除操作同对照组,吻合回肠-结肠后,关闭气腹,撤出腹腔镜相关手术器械,关闭切口。

1.3 观察指标

比较两组的手术情况(术中出血量、手术切口长度、手术时间、淋巴结清扫数量)、术后恢复情况(排气恢复时间、胃肠功能恢复时间、住院时间)、术后并发症、术后疼痛评分、免疫细胞功能指标、中远期生存情况(随访 3 年,统计两组 1 年生存率、3 年生存率),同时比较两组患者术后 1 年的性欲低下评分与性厌恶评分。疼痛评分采用数字疼痛评估法(NRS)于术后 8h、12h、24h、48h 评估,利用数字 0 ~ 10 表示疼痛程度,对应 0 分 ~ 10 分,疼痛感越剧烈,则得分越高[4]。免疫细胞功能指标包括 CD3 +、CD4/CD8、NK 细胞,分别于术前、术后 3 天及 7 天才有流式细胞仪测定。

1.4 统计学处理

采用 SPSS19.0 软件对相关数据进行统计分析。组间及组内计量资料采用两独立样本 t 检验、配对 t 检验,以 $Mean \pm SD$ 表示;计数资料采用 χ^2 检验,以 n(%)表示; $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者手术情况的比较

在手术情况方面,观察组患者的术中出血量、手术切口均小于对照组患者,差异具有统计学意义($P < 0.05$),其手术时间短于对照组患者,差异具有统计学意义($P < 0.05$),其淋巴结清扫数量则多于对照组患者,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见表 1。

表 1 两组患者手术情况的比较($Mean \pm SD$)

组别	例数	术中出血量(ml)	手术切口长度(cm)	手术时间(min)	淋巴结清扫数量(枚)
观察组	30	94.32 ± 21.45[a]	1.87 ± 0.94[a]	66.87 ± 12.91[a]	23.15 ± 8.54[a]
对照组	30	156.85 ± 57.39	5.94 ± 2.46	84.53 ± 17.68	14.58 ± 5.69

注:标有"[a]"项表示,与对照组相比,$P < 0.05$

2.2 两组患者术后恢复情况的比较

在术后恢复情况方面,观察组患者的排气恢复时间、胃肠功能恢复时间、住院时间均短于对照组患者,差异具有统计学意义($P<0.05$)。具体结果详见表 2。

表 2 两组患者术后恢复情况的比较(*Mean* ± *SD*,d)

组别	例数	排气恢复时间	胃肠功能恢复时间	住院时间
观察组	30	2.34 ± 0.86[a]	4.36 ± 1.52[a]	12.05 ± 2.73[a]
对照组	30	3.29 ± 1.05	6.17 ± 1.84	15.76 ± 3.69

注:标有"[a]"项表示,与对照组相比,$P<0.05$

2.3 两组患者术后并发症的比较

在术后并发症方面,观察组患者的总发生率低于对照组患者($P<0.05$),差异具有统计学意义($P<0.05$)。具体结果详见表 3。

表 3 两组患者术后并发症的比较[*n*(%)]

组别	例数	切口感染	吻合口漏	总发生率
观察组	30	0(0)	1(3.33)	1(3.33)[a]
对照组	30	3(10.00)	3(10.00)	6(20.00)

注:标有"[a]"项表示,与对照组相比,$P<0.05$

2.4 两组患者术后疼痛评分的比较

在术后疼痛评分方面,观察组患者术后 8h、12h、24h 和 48h 的疼痛评分均低于对照组患者,差异具有统计学意义($P<0.05$)。具体结果详见表 4。

表 4 两组患者术后疼痛评分的比较(*Mean* ± *SD*)

组别	例数	术后 8h	术后 12h	术后 24h	术后 48h
观察组	30	3.46 ± 0.97[a]	2.96 ± 0.95[a]	2.67 ± 0.92[a]	2.36 ± 0.84[a]
对照组	30	4.52 ± 1.08	4.07 ± 1.14	3.82 ± 1.18	3.45 ± 1.09

注:标有"[a]"项表示,与对照组相比,$P<0.05$

2.5 两组患者免疫细胞功能指标的比较

在免疫细胞功能方面,术后 3 天,两组患者的免疫细胞功能指标均较术前降低($P<0.05$);术后 3 天和 7 天,观察组患者的免疫细胞功能指标均高于对照组患者,差异具有统计学意义($P<0.05$)。具体结果详见表 5。

2.6 两组患者中远期生存情况的比较

在中远期生存情况方面,两组患者的 1 年生存率和 3 年生存率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。具体结果详见表 6。

表 5 两组患者免疫细胞功能指标的比较(*Mean* ± *SD*)

组别	例数	时间	CD3 +(%)	CD4/CD8	NK 细胞(%)
观察组	30	术前	52.08 ± 8.16	1.32 ± 0.39	35.47 ± 4.35
		术后 3 天	44.15 ± 6.39[ab]	1.04 ± 0.27[ab]	31.26 ± 3.29[ab]
		术后 7 天	51.84 ± 7.65[b]	1.30 ± 0.28[b]	35.18 ± 3.91[b]
对照组	30	术前	52.43 ± 7.93	1.35 ± 0.42	35.29 ± 4.58
		术后 3 天	36.72 ± 6.45[a]	0.76 ± 0.31[a]	28.54 ± 2.97[a]
		术后 7 天	45.12 ± 7.08[a]	1.05 ± 0.29[a]	32.07 ± 3.20[a]

注:标有"[a]"项表示,与术前相比,$P<0.05$;标有"[b]"项表示,表示与对照组相比,$P<0.05$

表 6 两组患者中远期生存情况的比较[*n*(%)]

组别	例数	1 年生存率	3 年生存率
观察组	30	22(73.33)	14(46.67)
对照组	30	20(66.67)	13(43.33)

2.7 两组患者手术前后性功能评分比较

两组患者手术前的性欲低下评分和性厌恶评分比较无明显差异($P>0.05$)。手术后 1 年,观察组患者的性欲低下评分和性厌恶评分均明显低于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。具体结果详见表 7。

表 7 两组患者手术前后性功能评分比较(*Mean* ± *SD*)

组别	例数	性欲低下评分		性厌恶评分	
		手术前	手术后 1 年	手术前	手术后 1 年
观察组	30	14.47 ± 2.51	7.02 ± 1.45[ab]	15.42 ± 2.49	9.47 ± 2.06[ab]
对照组	30	14.29 ± 2.48	9.44 ± 1.96[a]	15.51 ± 2.58	12.43 ± 2.94[a]

注:标有"[a]"项表示,与术前相比,$P<0.05$;标有"[b]"项表示,表示与对照组相比,$P<0.05$

3 讨论

结肠癌是一种常见的消化道恶性肿瘤,其发病率较高,发病年龄逐渐呈现出向中老年人群发展趋势,该种恶性肿瘤的早期临床症状不明显,随着肿瘤的进展,其症状从局部症状发展为全身,侵及周围组织和器官,致死风险较高,尤其是高危结肠癌,其病情较凶险[5-8],因此,临床上应针对高危结肠癌予以积极有效治疗。

现阶段,临床上治疗结肠癌的手段较多,手术是根治结肠癌的唯一手段,临床上多采取结肠切除术对其治疗,通过手术操作,可有效切除肿瘤病变,清扫淋巴结,延缓肿瘤进展[9-10]。以往,结肠癌患者手术多为传统开腹结肠切除术,该术式主要是通过打开患者腹腔,在肉眼下对其肿瘤肠段予以切除,但传统开放手术对患者机体造成的创伤较严重,对其胃肠产生严重刺激,术后患者胃肠功能恢复缓慢,还易出现并发症[11-12]。

近年来,腹腔镜技术被逐渐用于结肠癌患者结肠切除术中,主要是通过作操作孔或观察孔,利用腹腔镜对患者腹腔进行探查,再在腹腔镜下采用手术器械对结肠肿瘤肠段及系膜予以切除,对淋巴结进行清扫,该手术方式实现了结肠癌手术的微创性操作,可有效减轻对患者机体造成的创伤,术中出血量减少,且相比于开放手术,腹腔镜手术视野并未受到限制,在术中反而可通过腹腔镜对腹腔进行广泛探查,可对部分位置隐匿的淋巴结予以发现和清扫,淋巴结清扫效果显著[13-15]。

本研究发现,观察组的术中出血量、手术切口均小于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$),其手术时间短于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$),其淋巴结清扫数量多于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$),其排气恢复时间、胃肠功能恢复时间、住院时间均短于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$),其术后并发症总发生率低于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$),其术后 8h、12h、24h 和 48h 的疼痛评分均低于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$),且观察组术后 3 天、7 天的免疫细胞功能指标均高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$),其 1 年生存率、3 年生存率与对照组比较均无统计学意义(均 $P>0.05$),观察组患者术后 1 年的性欲低下评分与性厌恶评分显著低于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。这说明腹腔镜结肠切除术不仅可实现结肠癌患者手术治疗的微创性,减轻其手术创伤和术后疼痛,使其术后恢复速度加快,还可有效清扫其淋巴结,促进性功能恢复,保证患者中远期预后。

综上所述,在高危结肠癌患者中采用腹腔镜结肠切除术,不仅可有效减轻手术创伤和术后疼痛,减少术后并发症,加快术后恢复,有利于减轻手术对免疫细胞功能的影响,还可有效清扫淋巴结,保证患者中远期预后。同时,由于观察组患者术后 1 年的性欲低下评分与性厌恶评分显著低于对照组,更凸显腹腔镜结肠切除术的优势。

参 考 文 献

[1] Schietroma M, Pessia B, Carlei F, et al. Intestinal permeability, systemic endotoxemia, and bacterial translocation after open or laparoscopic resection for colon cancer: A prospective randomized study [J]. International Journal of Colorectal Disease, 2013, 28 (12): 1651-1660.

[2] Chen CW, Hsiao KH, Chang YJ, et al. Single-incision laparoscopic surgery using a homemade transumbilical port for synchronous colon and hepatic lesions: A case report [J]. Surgical Laparoscopy, Endoscopy and Percutaneous Techniques, 2013, 23(4): e164-e167.

[3] 陈卓林,龚时文,王金林,等. 腹腔镜下结肠癌切除术应用于高危结肠癌患者治疗的价值[J]. 中国医药科学,2015,5(14):119-122.

[4] 宋吉才,王靖博. 探讨腹腔镜下结肠癌根治术治疗高危结肠癌的临床疗效[J]. 中国卫生标准管理,2015,6(27):76-77.

[5] 尹林,蔡尚坤. 腹腔镜下结肠癌切除术治疗高危结肠癌的随机对照研究[J]. 当代医学,2016,22(16):45-46.

[6] 胡侃,张裕桂,向德雨,等. 腹腔镜下结肠癌切除术治疗高危结肠癌的疗效评价[J]. 当代医学,2016,22(34):65-66.

[7] 曾维根,周志祥. 腹腔镜结直肠癌手术术中并发症的防范及处理[J]. 实用肿瘤杂志,2015,30(3):214-216.

[8] 史延江,赵娜. 腹腔镜下结肠癌切除术治疗高危结肠癌的临床意义探析[J]. 中外医疗,2015,34(26):70-71.

[9] 白洪祥,刘现立. 腹腔镜下结肠癌根治术安全性及对患者术后胃肠道功能的影响[J]. 中国老年学杂志,2014,34(14):4039-4040.

[10] 赵丽瑛,王亚楠,余江,等. 腹腔镜结肠癌切除术对比开腹手术的安全性和长期生存分析[J]. 中华外科杂志,2013,51(4):314-319.

[11] 史经汉,谷振光,李永传,等. 腹腔镜及传统结肠癌根治术术中指标及预后的比较[J]. 中国普通外科杂志,2013,22(10):1367-1369.

[12] 吕海栋,刘国庆. 腹腔镜、开腹手术治疗的右半结肠癌患者术后炎症状态及 T 细胞亚群分布比较[J]. 山东医药,2017,57(40):69-71.

[13] 莫波,马娟,郝志楠,等. 结肠癌应用腹腔镜以及开腹手术治疗对机体免疫功能的影响比较[J]. 中国内镜杂志,2016,22(6):24-26.

[14] 向春华. 腹腔镜与传统开腹手术治疗结肠癌的临床效果分析[J]. 中国医药导刊,2014,16(5):800-801,803.

[15] Kanemura T, Takeno A, Tamura S, et al. Elective laparoscopic surgery for sigmoid colon carcinoma incarcerated within an inguinal hernia: Report of a case[J]. Surgery today, 2014, 44(7): 1375-1379.

(收稿日期:2018-06-03)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2019.07.012

· 妇科与生殖医学 ·

短效长方案中 GnRH-a 使用时长对体外受精-胚胎移植结局的影响

牟珍妮[1] 孙振高[2△] 宋景艳[3] 刘红根[1] 乔岩[3] 夏庆昌[3]

1 山东中医药大学中医学院中医妇科学专业 2017 级,济南 250014

2 山东中医药大学附属医院生殖与遗传中心,济南 250014

3 山东中医药大学第一临床学院中医妇科学专业 2017 级,济南 250014

【摘要】 **目的** 探讨在短效长方案超促排卵(controlled ovarian hyperstimulation,COH)周期中,促性腺激素释放激素激动剂(gonadrotropinreleasing hormone agonist,GnRH-a)使用时长对体外受精-胚胎移植(in vitrofertilization and embryo transfer, IVF-ET)助孕结局的影响。**方法** 选取 2015 年 1 月至 2018 年 1 月山东中医药大学附属医院中西医结合生殖与遗传中心采用短效长方案行 IVF/ICSI-ET 助孕的 776 例患者作为研究对象。回顾性分析 776 例患者接受短效长方案降调节后超促排卵患者的临床资料,根据 GnRH-a 的使用时长为分组依据,分为三组:A 组:GnRH-a 的使用天数为 14d;B 组:GnRH-a 的使用天数为 15d ~ 17d;C 组:GnRH-a 的使用天数≥18d。比较各组之间临床资料、治疗情况及临床结局。**结果** 三组患者平均年龄、体质量指数(BMI)、基础内分泌、原发性不孕比例、助孕方式、促性腺激素(Gonadotropin, Gn)使用总量、Gn 使用时间、添加尿促性素(HMG,珠海丽珠制药)总量组间比较差异无统计学意义($P>0.05$);三组患者降调节天数、Gn 启动日及 HCG 日内分泌、HMG 使用时间、降调节费用、总费用、获卵数、优质胚胎数组间比较差异有统计学意义($P<0.05$);三组患者 2PN 受精率、新鲜胚胎移植率、移植胚胎数、胚胎种植率、临床妊娠率、流产率、卵巢过度刺激综合征(ovarian hyperstimulation syndrome, OHSS)发生率比较差异均无统计学意义。**结论** 短效长方案降调节中,在达到降调节标准的前提下,GnRH-a 使用 14 天,即可获得满意的 IVF-ET 妊娠结局,GnRH-a 使用时间过长反而会影响获卵数及胚胎质量,增加医疗费用。

【关键词】 短效长方案;垂体降调节;促性腺激素释放激素激动剂;临床妊娠率

Effect of duration of gonadotropin-releasing hormone agonist on the outcome of in vitro fertilization-embryo transfer in a short-acting regimen

MU Zhenni[1], SUN Zhengao[2△], SONG Jingyan[3], LIU Honggen[1], QIAO Yan[3], XIA Qingchang[3]. 1. Class 2017 of Gynecology Major in Traditional Chinese Medicine, College of Traditional Chinese Medicine, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, Shandong, China; 2. Center for Reproduction and Genetics, Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, Shandong, China; 3. Class 2017 of Gynecology Major in Traditional Chinese Medicine, First Clinical College of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, Shandong, China

【**Abstract**】 **Objective** To investigate the effect of gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRH-a) duration on the outcome of in vitro fertilization-embryo transfer (IVF-ET) in the short-acting regimen controlled ovarian hyperstimulation (COH). **Methods** Theclinical data of 776 patients received COH in our hospital from January 2015 to January 2018 were seleced and divided into three groups, according to the duration of GnRH-awere, group A (14 days), group B (15 ~ 17d) and group C (≥18d). The clinical data, treatment status and clinical outcomes between the three groups were compared. **Results** There were no statistically significant differences in the mean age, body mass index(BMI), basalendocrine, proportion of primary infertility, methods of assisted pregnancy,total dosage of gonadotropin (Gn), duration of Gn used and total dosage ofurotrophin (HMG, Zhuhai Lizhu Pharmaceutical) among the threegroups ($P>0.05$). There were statistically significant differences in endocrine, HMG utility time, down-regulationcost, total cost, number of retrieved oocytes and high quality embryo among the three groups ($P<0.05$). There were no statitcially significant differences in the 2PN fertilization rate, fresh embryo transfer rate,number of embryo transfer, embryo implantation rate, clinical pregnancy rate, abortion rate and incidence of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS). **Conclusions** In the short-acting regimen, 14 days′ application of Gn-

【基金项目】国家自然科学基金(81674018 ,81874484);山东省重点研发计划(2017G006016)

△【通讯作者】孙振高,sunzhengao77@163.com

RH-a can achieve satisfactory pregnancy outcome of IVF-ET and longer application will affect the number of eggs and the quality of embryos and increase the medicalcosts.

【Key words】 Short-acting regimen; Pituitarydown-regulation; Gonadrotropin releasing hormone agonist (GnRH-a); Clinical pregnancy rate

【中图分类号】 R714 【文献标识码】 A

自 1984 年促性腺激素释放激素激动剂(gonadrotropinreleasing hormone agonist,GnRH-a)应用于 COH 以来,GnRH-a 长方案已发展为体外受精-胚胎移植(in vitrofertilization and embryo transfer, IVF-ET)中最成熟且最常用的 COH 方案[1]。GnRH-a 可竞争性占据垂体 GnRH 受体,使垂体不能对内源性和外源性的 GnRH 进一步发生反应,抑制内源性的 LH 峰,避免患者提早排卵,提高获卵率和临床妊娠率[2-3]。但是,随着临床应用的不断推进,GnRH-a 的使用仍有许多问题需要讨论,如 GnRH-a 的使用剂量、持续使用时间、Gn 的启动时机等。目前,传统的短效长方案认为,GnRH-a 应使用至 HCG 日,GnRH-a 使用时间和剂量的不足可能无法抑制早发 LH 峰而导致患者提前排卵和卵子质量下降,从而影响 IVF 的临床结局[4]。在临床实践中我们发现,短效 GnRH-a 使用 14d 后即可达到垂体降调节标准,但达到降调标准启动 Gn 后,是否该继续使用 GnRH-a 及其使用时间的长短,目前临床尚无明确的研究结果。本研究通过回顾性分析在本中心接受短效长方案超促排卵的人群的临床结局,比较短效长方案不同用药天数与临床结局的关系,以探讨最佳的短效长方案的用药天数。

1 资料与方法

1.1 研究对象

选取 2015 年 1 月至 2018 年 1 月山东中医药大学附属医院中西医结合生殖与遗传中心采用短效长方案行 IVF/ICSI-ET 助孕的 776 例患者作为研究对象。纳入标准:①年龄 <40 岁;②基础促卵泡激素(FSH) <10IU/L。排除标准:①年龄≥40 岁;②多囊卵巢综合征(PCOS);③卵巢功能减退;④合并中重度子宫内膜异位症;⑤子宫畸形或合并输卵管积水未处理者等。

所有患者 GnRH-a 的使用时间(降调节天数)范围 14d ~ 26d。以 GnRH-a 的使用时间为分组依据,分为三组:A 组:GnRH-a 的使用天数为 14d;B 组:GnRH-a 的使用天数为 15 d ~ 17d;C 组:GnRH-a 的使用天数≥18d。三组均于降调节 14 d ~ 16d 达到降调节标准(血 E_2 ≤50pg/mL、内膜厚度 <5.8mm)行 Gn 启动。

1.2 治疗方法

所有患者均于治疗前月经周期的黄体中期开始,每天使用短效 GnRH-a(达菲林,法国益普生;或达必佳,瑞士辉凌)0.1mg 降调节,根据降调节后卵泡的大小及血 FSH、LH、E_2 的水平适时启动 COH,Gn 启动剂量根据患者年龄、体重指数(BMI)、窦卵泡数、降调节后激素水平决定,给予重组人促卵泡素(rFSH,果纳芬,瑞士默克雪兰诺;或普丽康,美国默沙东)75IU ~ 150IU,4d ~ 7d 后根据患者卵泡发育情况及激素水平适时调整 Gn 剂量,适时添加 r-LH(乐芮,瑞士默克雪兰诺)或尿促性素(hMG,珠海丽珠制药),当 2 个卵泡直径达 18mm 或 3 个卵泡直径达 17mm 时给予 HCG(绒促性素,珠海丽珠制药)10000IU 诱发卵母细胞成熟,于注射后 36h 行阴道 B 超引导下穿刺取卵术,行 IVF/ICSI 授精,于取卵后 72h 移植胚胎,移植胚胎数严格按照国家卫生部规定的标准执行。剩余的胚胎于第 3 日或囊胚期冷冻,有 OHSS 风险的患者(即获卵 >15 枚,取卵日 E_2 >3000pg/mL 且移植日自觉腹胀或者双侧卵巢直径均 >70mm)进行全胚冷冻,择期行冻融胚胎移植(frozen embryo transfer, FET)。自取卵日当日起给予黄体酮(黄体酮注射液,浙江仙琚制药)60mg/d,取卵后 7 日加用戊酸雌二醇(补佳乐,德国拜耳)6mg qd po 持续用药。移植后 14d 查血 β-HCG >10IU/L 确定生化妊娠,移植后 31d B 超检查见胎心搏动确诊临床妊娠。

1.3 观察指标

主要观察指标包括:HCG 日 LH 水平,临床妊娠率;次要观察指标:Gn 启动日 E_2、LH、FSH 水平,Gn 启动剂量,Gn 使用总量,Gn 使用时间,添加 HMG 天数及总量,HCG 日 E_2、P 水平,获卵数,2PN 受精率,胚胎种植率,流产率,OHSS 发生率。卫生经济学指标:降调节费用,用药总费用。

1.4 统计学处理

采用 SPSS23.0 软件对相关数据进行统计分析。计量资料采用 t 检验,以 $Mean \pm SD$ 表示,进行正态性检验,不符合正态性者采用非参数检验,有统计学差异者采用多个独立样本非参数检验进行两两比较;计数资料采用 χ^2 检验,以 n(%)表示; $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般情况

各组患者的年龄、不孕年限、原发性不孕比例、体重指数、基础性激素水平及助孕方式的选择,组间差异均无统计学意义($P > 0.05$)。具体结果详见表 1。

2.2 三组患者降调节后临床数据及治疗费用比较

三组患者均没有因为卵巢低反应而取消周期,且无 1 例患者出现提前 LH 峰及卵泡黄素化且无一例患者出现提前排卵。三组患者 Gn 启动日的血清 E_2 水平组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$),LH、FSH 水平 A 组 > B 组 > C 组,A 组与 B、C 组比较差异具有统计学意义($P < 0.05$),B、C 组之间差异无统计学意义($P > 0.05$);Gn 使用总量、时间及添加 HMG 总量组间比较均无统计学差异。HCG 日血清激素水平 LH(A 组 > C 组 > B 组),E_2(A 组 > B 组 > C 组),P(A 组 > C 组 > B 组),三组之间差异具有统计学意义($P < 0.05$);降调节费用及总费用 C 组 > B 组 > A 组,三组比较差异具有统计学意义($P = 0.000$)。具体结果详见表 2。

表 1 三组患者一般情况(*Mean* ± *SD*)

指标	A 组	B 组	C 组	*t* 值	*P* 值
周期数	288	315	173		
年龄(岁)	31.2 ± 4.6	31.1 ± 4.4	31.8 ± 4.8	3.784	0.192
不孕年限(年)	3.15 ± 2.24	3.38 ± 2.23	3.31 ± 2.54	2.833	0.243
原发性不孕比例(%)	46.9(135/288)	49.5(156/315)	42.8(74/173)	2.153	0.359
体重指数(kg/m^2)	23.82 ± 3.78	23.28 ± 3.65	23.25 ± 3.86	4.739	0.094
基础 FSH (mIU/mL)	6.79 ± 1.67	6.68 ± 1.59	6.80 ± 1.47	1.169	0.557
基础 LH (mIU/mL)	5.47 ± 2.36	5.33 ± 2.15	5.22 ± 2.23	0.584	0.584
基础 E_2(pg/mL)	39.43 ± 16.89	38.92 ± 15.71	42.62 ± 18.18	1.077	0.079
基础 P (ng/mL)	0.44 ± 0.25	0.43 ± 0.28	0.42 ± 0.28	2.403	0.301
助孕方式					
IVF(%) ICSI(%)	79.9(230/288) 20.1(58/288)	70.8(223/315) 29.2(92/315)	72.3(125/173) 27.7(48/173)	2.047	0.567

表 2 三组患者降调节后临床数据及治疗费用(*Mean* ± *SD*)

指标	A 组	B 组	C 组	*t* 值	*P* 值
周期数	288	315	173		
降调节天数(天)	14.00 ± 0.00	15.01 ± 0.59	15.00 ± 0.59	19.426	< 0.001
GnRH-a 使用总天数(天)	14.0 ± 0.0	16.3 ± 0.8	20.4 ± 2.2	719.976	< 0.001
Gn 启动日					
E_2(pg/mL)	26.53 ± 10.87	26.27 ± 10.92	25.64 ± 11.68	7.020	0.701
LH (mIU/mL)	2.07 ± 0.84	1.94 ± 0.84	1.87 ± 0.60	31.567	0.020
FSH(mIU/mL)	3.94 ± 1.08	3.76 ± 1.01	3.67 ± 1.35	14.395	0.022
Gn 使用总量(IU)	2577.04 ± 1084.78	2389.52 ± 1039.62	2501.52 ± 1067.11	7.156	0.094
Gn 使用时间(d)	11.64 ± 2.14	11.92 ± 2.40	11.13 ± 2.54	1.130	0.052
添加 HMG 时间(d)	6.17 ± 3.71	7.16 ± 3.92	6.66 ± 3.89	10.654	0.007
添加 HMG 总量 (IU)	1263.98 ± 1110.38	1067.26 ± 1005.09	1137.79 ± 986.40	6.904	0.067
hCG 注射日					
E_2(pg/mL)	3537.2 ± 1425.20	3121.44 ± 1376.06	3115.87 ± 1381.38	16.085	< 0.001
P (ng/mL)	1.19 ± 0.60	1.52 ± 1.67	1.32 ± 0.71	17.095	< 0.001
LH (mIU/mL)	1.86 ± 2.75	1.17 ± 1.15	1.38 ± 1.29	47.511	0.003
降调节费用(元)	(884.8 ± 135.3)	(1284.8 ± 223.5)	(1804.2 ± 4405.3)	498.956	< 0.001
用药总费用(元)	(4340.4 ± 965.8)	(4701.0 ± 857.9)	(5338.9 ± 4534.6)	64.059	< 0.001

2.3 三组患者实验室指标及妊娠结局

三组之间获卵数及优质胚胎率 A 组 > B 组 > C 组,组间差异具有统计学意义($P < 0.05$);2PN 受精率、新鲜胚胎移植率、移植胚胎数、胚胎种植率、临床妊娠率、流产率、OHSS 发生率等组间比较均无统计学差异(均 $P > 0.05$)。具体结果详见表 3。

表 3 三组患者实验室指标及妊娠结局(*Mean* ± *SD*)

指标 Indes	A 组 GroupA	B 组 GroupB	C 组 GroupC	χ^2 值	*P* 值
周期数	288	315	173		
获卵数	14.05 ± 8.00	13.54 ± 7.40	12.12 ± 7.76	8.518	0.014
2PN 受精率(%)					
IVF	62.8	64.3	65.1	2.970	0.227
ICSI	78.4	80.1	82.8	3.148	0.207
总优质胚胎率(%)	52.1 (976 + 187/1820 + 413)	49.0 (889 + 304/1684 + 751)	46.6 (449 + 133/877 + 373)	190.281	0.005
新鲜胚胎移植率(%)	41.7(120/288)	42.2(133/315)	39.9(69/173)	0.257	0.892
移植胚胎数	1.7 ± 0.5	1.8 ± 0.4	1.8 ± 0.5	1.496	0.496
胚胎种植率(%)	39.1(186/476)	41.2(222/539)	36.2(112/197)	2.023	0.364
临床妊娠率 (%)	47.2(136/288)	53.0(167/315)	45.1(78/173)	3.454	0.178
流产率(%)	3.7(5/136)	2.4(4/167)	6.4(5/78)	2.421	0.298
OHSS 发生率(%)	5.6(16/288)	3.8(12/315)	3.5(6/173)	1.538	0.463

3 讨论

1984 年 Porter 首先报道了 Gn 联合 GnRH-a 应用于超促排卵[5],经过 30 多年的应用与改进,短效长方案因其较高的获卵数[6]获得了广泛的临床应用,也已逐渐发展成为 IVF-ET 中最常用的超促排卵方案之一。GnRH-a 是在天然 GnRH 十肽基础上的第 6 位和第 10 位以不同的氨基酸、酰胺取代原来氨基酸的结构,这种改变可使其在体内不易被肽链内切酶裂解,其稳定性增强,半衰期延长,且与 GnRH 受体的亲和力也大为增加。给药初期,会出现短促的激发作用,而后,当 GnRH-a 持续存在时,大部分受体被占据并移至细胞内,使垂体细胞表面 GnRH 受体明显丢失不能得到补充,从而不能对内源或外源性 GnRH 进一步发生反应,达到垂体降调节的作用[2,7]。

传统的短效长方案认为,GnRH-a 应从治疗前月经周期的黄体中期使用至 HCG 日停用[2]。但目前临床上对于短效长方案 GnRH-a 使用时间仍存在争议。短效 GnRH-a 使用时间短或用量少,可能造成垂体降调节不彻底,提前出现早发性 LH 峰,导致周期取消率增加;但 GnRH-a 使用时间过长或用量过大,可能对 LH 抑制过度从而降低卵巢反应性,降低卵子的质量,影响黄体的功能,甚至影响卵巢激素的分泌[8]。本中心根据患者情况,GnRH-a 使用剂量一般为 0.05mg 或 0.1mg,使用时间为 14 天 ~ 26 天不等,且均于 GnRH-a 使用 14 天 ~ 16 天之间达降调标准行 Gn 启动。

研究结果显示,三组患者均获得满意的降调节效果,且均无早发性 LH 峰及提前排卵。其中 Gn 使用总量三组之间差别无统计学意义($P = 0.094$)。A 组患者 Gn 启动日及 HCG 日 FSH、LH 水平高于 B 组和 C 组,差异具有统计学意义,说明较长时间应用 GnRH-a 对垂体的抑制作用更强,而在卵泡生长过程中,LH 起着两方面作用:一是直接作用于卵泡膜细胞,使其产生雄激素,雄激素作为底物增强芳香化酶的活性,刺激颗粒细胞产生雌激素;二是在卵泡生长中期,诱导卵巢的旁分泌功能,促使卵泡膜细胞生长发育,从而促进卵子成熟[9-10]。本研究中 A 组的获卵率和优质胚胎率明显高于 B、C 组,差别有统计学意义。在卵泡的发育过程中需要 LH 达到一定的阈值[11],若 GnRH-a 使用时间过长,可过度抑制 LH 分泌,降低卵巢反应性、卵子质量及胚胎质量。这与 Balasch 和 Fabregues 提出 LH“阈值”的概念不谋而合。虽然 Gn 启动日 A 组 LH 水平高于 B 组和 C 组,但 HCG 日 A 组的孕酮却低于 B 组和 C 组,这与大部分研究不一致[12]。在卵泡发育过程中,LH 作用于卵泡膜细胞及颗粒细胞促进胆固醇转化为孕酮,本研究中 Gn 启动日 B 组和 C 组 LH 水平低,但后期添加 HMG(75IU FSH,75IU LH)剂量较 A 组高,这可能是导致 B 组和 C 组 P 水平偏高的原因。另外,多卵泡发育颗粒细胞活性增强也会促进 P 的生成[13]。

尽管 GnRH-a 使用时间长短不同,对垂体的抑制程度不同,导致了 Gn 启动日及 HCG 日血清激素水平存在差异,但三组患者均未出现早发的 LH 峰及提前排卵的情况,且三组患者的胚胎种植率、临床妊娠率、流产率、OHSS 发生率均无统计学差异。在费用方面,无论是降调节费用还是总费用,A 组均低于 B 组和 C 组,且差别有统计学意义($P < 0.001$)。

综上所述,在使用短效方案进行超促排卵的过程中,在达到降调节的前提下,GnRH-a 使用 14 天即可获得满意的妊娠结局。过度的降调节可能会影响获卵数及胚胎的质量,且能增加患者在超促排卵过程中的花费。目前,在国内辅助生育尚未列入政府医疗补贴范围之内,选择有效的促排卵方案的同时降低患者的花费、节省医疗资源是每个医务工作者的责任。使用 GnRH-a14 天降调节并于 Gn 启动后停用,既能保证患者的临床结局又能减轻患者的经济负担,是一种可供选用的灵活的超促排卵方案。该结论仍需要大样本、前瞻性的临床研究进一步验证。

参 考 文 献

[1] Pirard C, Donnez J, Loumaye E. GnRH agonist as luteal phasesupport in assisted reproduction technique cycles Results of a pilot study[J]. Hum Reprod, 2006, 21(7): 1894-900.

[2] Ranta T, Knecht M, Baukal AJ et al. GnRH agonist-induced inhibitory and stimulatory effects during ovarian follicular maturation[J]. Mol. Cell. Endocrinol., 1984, 35(1): 55-63.

[3] Naor Z, Zilberstein M, Zakut H et al. Dissociation between the direct stimulatory and inhibitory effects of a gonadotropin-releasing hormone analog on ovarian functions[J]. Mol. Cell. Endocrinol., 1983, 31(2-3): 261-270.
[4] Janssens RMJ. Dose-finding study of triptorelin acetate for prevention of a premature LH surge in IVF: A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. Human Reproduction, 2000, 15(11): 2333-2340.
[5] Porter RN, Smith W, Craft I, et al. Induction of ovulation for in-vitro fertilization using buserelin and gonadotrophins[J]. Lancet, 1984, 2(1): 1 284-5.
[6] Loendersloot LLV, Wely MV, Limpens J, et al. Predictive factors in in vitro fertilization (IVF): A systematic review and meta-analysis[J]. Human Reproduction Update, 2010, 16(6): 577-589.
[7] Casper, RF, Sheehan KL, Yen, SSC. Gonadotropin-estradiol responses to a superactive luteinizing hormone-releasing hormone agonist in women[J]. J Clin Endocrinol Metab, 1980, 50: 179-181.
[8] Brus L, Lambalk CB, de Koning J, et al. Specific gonadotro-pin-releasing hormone analogue binding predominantly in human luteinized follicular aspirates and not in human pre-ovulatory follicles[J]. Hum Reprod, 1997, 12 (4) 769-773.
[9] Nielsen ME, Rasmussen IA, Kristensen SG, et al. In human granulosa cells from small antral follicles, androgen receptor mRNA and androgen levels in follicular fluid correlate with FSH receptor mRNA[J]. Molecular Human Reproduction, 2011, 17(1): 63-70.
[10] Zeleznik AJ. Follicle selection in primates: "many are called but few are chosen"[J]. Biology of Reproduction, 2001, 65(3): 655-659.
[11] Balasch J, Fabregues F. Is luteinizing hormone needed for optimal ovulation induction[J]. Curr Opin Obstet Gynecol, 2002, 14: 265-274.
[12] Duan L, Bao S, Li K, et al. Comparing the long-acting and short-acting forms of gonadotropin-releasing hormone agonists in the long protocol of IVF/ICSI Cycles: A retrospective study[J]. Journal of Obstetrics & Gynaecology Research, 2017, 43(Suppl 1): 1037-1042.
[13] Fleming R, Jenkins J. The source and implications of progesterone rise during the follicular phase of assisted reproduction cycles[J]. Reproductive Biomedicine Online, 2010, 21(4): 446-449.

(收稿日期:2019-03-25)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2019.07.013

· 妇科与生殖医学 ·

精浆对自然受孕与 IVF/ICSI-ET 助孕的影响

郝天羽 张宁宁△
济南军区总医院生殖医学中心,济南 250031

【摘要】 在辅助生殖技术 IVF/ICSI-ET 中,种植率和持续妊娠率低一直是研究的热点,其中的限制因素之一为子宫内膜功能异常。相较于自然妊娠,精浆是否参与是重要的区别之一。越来越多的研究都证实了精浆具有免疫活性,与子宫内膜存在着相互作用从而有助于胚胎的种植和发育。而对于行 IVF/ICSI-ET 的患者,应用精浆是否能够改善其妊娠结局,始终尚未明确。本文就精浆在自然妊娠中对母体免疫、子宫内膜、胚胎种植方面的作用以及精浆在 IVF-ET 中的应用进行综述。

【关键词】 辅助生殖技术;精浆;母体免疫;子宫内膜;胚胎种植

Effect of seminal plasma on natural conception and IVF/ICSI-ET *HAO Tianyu, ZHANG Ningning△. Reproductive Medicine Center, Jinan Military General Hospital, Jinan 250031, Shandong, China*

【**Abstract**】 Low planting rate and low pregnancy rate have always been a hotspot in the research of assisted reproductive technology IVF/ICSI-ET. One of the limiting factors is endometrial dysfunction. Compared with natural conception, a significant difference is the use of seminal plasma in IVF/ICSI-ET. A growing number of studies have confirmed that seminal plasma has immunocompetence and interacts with the endometrium to help the embryo implantation and development. However, it is not clear whether the application of seminal plasma can improve the pregnancy outcome in patients undergoing IVF/ICSI-ET. In this paper, the role of seminal plasma in natural conception in maternal immunity, endometrium, embryo implantation and the application of seminal plasma in IVF-ET is reviewed.

【**Key words**】 Assisted reproductive technology; Seminal plasma; Maternal immunity; Endometrium; Embryo implantation

【中图分类号】 R714 【文献标识码】 A

△【通讯作者】张宁宁,E-mail:hty-8688@163.com

如今,受精的过程不再被简单地看作是运输精子至女性生殖道,研究证实了精浆能够直接作用于女性生殖道组织从而产生一系列的免疫反应,最终有利于妊娠结局。对比使用工具避孕和定期同房的夫妇,发现长期接触精浆将有助于成功妊娠。然而,上述作用仅发生于自然妊娠的过程中,在体外受精-胚胎移植(IVF-ET)中是缺失的。事实上,在 IVF/ICSI-ET 中,精浆和精子并不回到宫腔,而且在移植前后禁止患者发生性交。所以,宫腔内无精液的作用是 IVF/ICSI-ET 与自然妊娠的重要区别。因此,许多学者进一步推测在 IVF/ICSI-ET 中保留精浆的作用,或许可以改善妊娠结局。

1 精浆与母体免疫

胚胎、子宫内膜和免疫细胞共同参与胚胎着床过程。“主动”耐受是反应性 T 淋巴细胞的主动“无反应”或抑制过程,是胚胎的一种免疫保护机制[1],这个过程是由精液所诱导实现的。受精过程被认为是初次接触抗原激活免疫细胞,引起母体对父系移植抗原的免疫耐受,这些抗原既存在于精液也表达于胚胎。因此,多次接触精液会加强生殖系统接受胚胎的能力[2]。精浆中含有高浓度的信号因子,它们能够与子宫颈及子宫腔上皮细胞相互作用,诱导性交后的炎性反应,刺激多种促炎性细胞因子和趋化因子激增,包括 GM-CS(粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子)、IL-1β,IL-6 和白血病抑制因子(LIF)等[3],并将抗原提呈细胞(包括巨噬细胞、树突状细胞、粒细胞)由血液募集到子宫内膜基质和子宫腔内。抗原提呈细胞在摄取、提呈精液抗原后,子宫内膜中的调节性 T 淋巴细胞(Tr)被激活、扩增或者效应性 T 淋巴细胞(Te)变为“无能”状态,母体对父系同种异体抗原产生暂时的低反应,当抗原再次出现时,这些细胞又募集到蜕膜组织,进而辅助胎盘形成[4]。调节性 T 细胞有助于形成母体免疫耐受,从而避免胚胎种植后所产生的炎症反应及同种半抗原孕体的识别障碍[5]。对鼠类研究证实,缺乏调节性 T 细胞将导致种植失败和流产[6]。以上这些生理进程均由接触精浆后而启动,并且这些进程对于建立并维护健康的妊娠来讲是至关重要的,因此精浆可以被看作是男性与女性生殖组织相互作用的一种媒介。

2 精浆与子宫内膜

精浆能够与子宫内膜上皮细胞和间质成纤维细胞相互作用并诱导免疫应答,促进与其增殖、迁移和成活所相关的基因和分泌性蛋白的表达。体外实验明确的证实了,精浆可剂量依赖性的改变子宫内膜上皮细胞中编码 IL-1β、IL-6、LIF 及 TGFβ 基因的表达[7]。与上皮细胞的应答相似,子宫内膜组织碎片与精浆共培养,能够诱导巨噬细胞炎症蛋白 1β(MIP-1β)、GM-CSF、IL-1β、巨噬细胞源性趋化因子(MDC)、IL-10 以及生长调节致癌基因的合成,将这些因子转移到免疫缺陷的小鼠体内,能够促进基质细胞的存活和子宫内膜组织的增生[8]。Doyle U 等人[9]的体外实验同样也证实了精浆能够促进人子宫内膜基质细胞的蜕膜化反应。微阵列实验研究发现[10],精浆与子宫内膜上皮细胞的相互作用,可诱导与白细胞募集和内皮细胞迁移有关的基因表达路径,该路径也与子宫内膜上皮细胞和基质成纤维细胞的增殖和存活密切相关。这与促炎性细胞因子和趋化因子蛋白(CCL2,CSF2,CSF3,IL6,CXCL8[IL8],VEGFA)的改变以及 T 细胞和巨噬细胞的趋化活性相匹配,从而进一步佐证了子宫内膜接触精浆能够诱导白细胞的募集。Sharkey 等人认为,由精液诱导而产生的白细胞募集和细胞因子环境改变似乎是为了引起母体的免疫耐受从而更有利于妊娠[11]。尽管子宫内膜细胞因子对精浆的应答并未在体内研究中得到证实,但有研究观察到了精浆能够影响子宫内自然杀伤细胞(uNK)的数量,提示精浆能够影响到子宫内膜免疫细胞[12]。

3 精浆与胚胎种植

接触精浆可诱导免疫细胞在子宫内膜的募集,这些免疫细胞参与子宫内膜环境的重构使其有利于胚胎的种植并支持胎盘发育的第一阶段[13]。性交后出现在女性生殖道的巨噬细胞在组织重建的进程中发挥着重要的作用。巨噬细胞是血管内皮生长因子(VEGF)、其他一些关键的血管生成因子以及血管通透剂的有效来源。在动情周期和早期妊娠中这些血管生成因子的表达被严格的调控[14]。Chow 等人对仓鼠的研究中发现,与附腺缺失的雄性交配使得精液所介导的信号被中断,会导致 VEGF 的 mRNA 表达下调[15]。精液在血管再生上的作用也在马和猪的研究中的得到证实,这些研究显示性交后将增加子宫血管的舒张和水肿[16]。巨噬细胞分泌的基质金属蛋白酶(MMPs)和 MMPs 的组织抑制剂(TIMPs)协同表达从而致力于重构的进程。Robertson 等人指出,巨噬细胞是传递精液与子宫内膜容受性相互作用的细胞介质。它们分泌的分子靶向定位于上皮细胞,诱导与胚胎附着相关的蛋白修饰[17]。Jasper[18]等人在小鼠实验中进行了佐证,发现巨噬细胞源性的 LIF 和 IL1β 能够诱导岩藻糖基转移酶 Fut2 和 Fut4,它们是胚胎附着和种植所必需的,并且当雌性与缺乏精液的雄性交配时,岩藻糖基转移酶的活性将受损。

此外,精浆所诱导的子宫树突状细胞在蜕膜形成和母体容受性方面发挥着重要的作用。在种植期减少树突状细胞,则通过干扰血管的生成而导致破坏蜕膜的形成。这一过程则被树突状细胞可溶性 fms 样酪氨酸激酶(sFlt1)和 TGF-β 所调控[19]。Jasper 等人[18]的研究指出,手术切除储精囊中断精浆所介导的信号,则导致岩藻糖基转移酶的缺乏,而它调控着参与胚胎附着和植入的岩藻糖基化物质的表达,提示精浆的参与在这一过程中是必不可少的。

4 精浆与辅助生殖

动物实验研究最早观察到了应用精浆可改善胚胎移植后的妊娠结局。Flowers[20]等人对猪的研究发现,通过人工授精或 IVF-ET 可以获得妊娠,但是着床过程中接触精浆组得到的种植率要高于不接触精浆组(39% 和 21%)。对鼠的研究发现,在囊胚移植前进行人工授精组和不进行人工授精组相比,前者得到更高的种植率(42% 和 29%)[21]。类似的研究在国内也有所涉及,王瑞玲等人在小鼠的实验中发现,接触精浆的雌鼠的囊胚种植率显著高于空白组(62.9% 和 37.3,$P<0.01$),且子宫内膜表明胞饮突的表达更丰富,子宫内膜中 IL-6 的含量显著增加,IL-6 是子宫内膜容受性的分子学指标之一,因此作者推断精浆具有增强子宫内膜容受性从而改善胚胎着床的作用[22]。

而对人类的相关临床研究,至今在国内尚属空白,国外也仅有少量的报道,最早始于 1986 年,Bellinge 等人提出了在 IVF-ET 胚胎移植后于阴道上端应用精浆能够改善 IVF-ET 妊娠结局[23]。Tremellen KP 等人[24]的研究显示了行 IVF-ET 夫妇于移植前后各性交一次则提高了最终活产率。近年,一项纳入 7 项 RCT 研究的荟萃分析证实了在 IVF-ET 周期中阴道性交或于阴

道内、宫颈内或宫内应用精浆,能够显著的改善临床结局。结果显示,临床妊娠率提高 23%([RR],1.23;95%[CI],1.06-1.42;P=0.006);在 7 项 RCT 研究中只有 2 项报道了活产率,尽管相比对照组,应用精浆组的活产率有增加的趋势,但无显著的统计学差异([RR],1.11;95%[CI],0.82-1.52;P=0.11)[3]。这些数据似乎倾向于精浆对 IVF-ET 结局的获益,然而,未来还需要大样本、双盲的随机对照研究来进一步佐证应用精浆对 IVF-ET 活产率的影响。通过对该荟萃分析中所涵盖的 7 项 RCT 分析,我们发现此类实验的研究方法并不统一:①有的研究对比的是性交与否对结局的影响,而有的则是对比注射精浆与不作任何干预或使用安慰剂之间的不同;②接触精浆的具体方法也各有差异,包括无保护的正常阴道性交及阴道内、宫颈内或宫内注射精浆。然而,目前我们并没有办法区分哪种实验方法在临床和生物学上是更有效的,因此期待未来的研究能够制定一个规范化的实验方法并阐明依据。同时,精浆制备方法、应用剂量和接触时机也也需要进一步探讨。

近几年,从基因分子学水平对精浆与 IVF/ICSI-ET 妊娠结局关系的研究也已开始启动,包括精浆纠正 IVF/ICSI-ET 中由 COH 所致失调基因的表达,以及定量研究精浆中的细胞因子对 IVF/ICSI-ET 结局的影响。Mota Pinheiro R[25] 等人用子宫内膜癌细胞系(Ishikawa)建立人类子宫内膜上皮细胞应答的研究模型,应用实时荧光定量 PCR 检测法分析在 IVF -ET 周期中精浆对于由 COH 引起的多种失调基因的 mRNA 表达的影响,结果发现,精浆能够显著上调胎盘蛋白(99.85 倍,$P<0.001$)、DKK1(7.16 倍,$P<0.005$)、IL-6(27.85 倍,$P<0.01$)的 mRNA,并下调 SQUE(3.14 倍,$P<0.001$)、15-PGDH(3.92 倍,$P<0.01$)以及 MMP7(2.65 倍,$P<0.001$)的 mRNA 表达。提示,精浆能够显著上调在种植窗内因 COH 下调的一些基因,同时,还能够显著的下调由 COH 而被上调的基因。这与之前提到的精浆改善 IVF/ICSI-ET 临床结局的实验研究相吻合,使我们推测精浆可能是通过纠正由 COH 所致的子宫内膜组织失调的基因而提高 IVF/ICSI-ET 成功率。

另外,如前所述,精液中所含有的许多细胞因子均与女性生殖组织存在着相互作用并诱导女性对父系抗原的免疫耐受从而有利于种植[26]。Nikolaeva 等人[27]首次定量研究了精浆中的两个关键的细胞因子 TGF-β1 和 IL-18 对 IVF-ET 妊娠结局的影响,结果显示,精浆中高浓度的 IL-18 与 IVF/ICSI-ET 中妊娠失败密切相关,这与 Lédée-Bataille 等人[28]的研究相吻合:尽管 IL-18 在子宫内膜血管再生和种植方面发挥着重要的作用,但过量的 IL-18 有可能导致种植失败。而精浆中 TGF-β1 对 IVF/ICSI-ET 结局的影响很大程度上是依赖于精浆中的 IL-18,TGF-β1 水平远远超过 IL-18(TGF-β1/IL-18 >454)是 IVF/ICSI-ET 成功所需的条件之一,TGF-β1 能够抑制过量的 IL-18 对种植产生的不利影响。这与 Koutoulaki 等人[29]之前的报道相一致,TGF-β1 通过降低细胞膜上 IL-18 受体的水平来阻断 IFN-γ 和合成。另外 Nikolaeva[27] 等人进一步研究了每次射精中这些细胞因子的总量对 IVF/ICSI-ET 结局的影响,每射精中高浓度的 TGF-β1(≥358.9ng)将有可能导致妊娠失败。

5 总结与展望

受精可被看作是一个“导火索”,它可以诱导适于半异体胚胎存活的母体免疫耐受。由精浆接触而引起的输卵管及子宫内膜细胞因子环境的改变,将有助于提高植入前胚胎的发育并改善子宫内膜上皮和基质而为胚胎附着和着床做必要的准备。这些早期的工作对于妊娠的建立以及持续妊娠至关重要。基于精浆在自然妊娠中的不可或缺的作用,人们开展了关于精浆对改善 IVF/ICSI-ET 临床结局的临床研究,并针对精浆中关键的细胞因子对妊娠结局的作用机制进行了讨论。许多研究结果均指出,精浆有提高 IVF/ICSI-ET 临床妊娠率、种植率及活产率的趋势,具有改善 IVF/ICSI-ET 结局的可能性,这与之前所提到的精浆能够引起母体对胚胎的免疫耐受而增加子宫内膜容受性并有助于胚胎种植和发育这一理论相吻合。尽管多数倾向于精浆的数据并没有达到显著的统计学差异,各项研究结论及观念尚不统一,但不可忽视的是,精浆的参与或将成为进一步提高 IVF/ICSI-ET 成功率的关键。如果未来有大样本的随机对照研究能够进一步证实精浆在改善 IVF/ICSI-ET 临床结局的作用,那么相信精浆作为一种“免费制剂”,更易于被医患所接受,并使更多不孕不育患者获益。

参 考 文 献

[1] Nancy P, Tagliani E, Tay CS, et al. Chemokine gene silencing in decidual stromal cells limitsT cell access to the maternal-fetalinterface [J]. Science, 2012, 336(6086): 1317-1321.

[2] O'Leary S, Armstrong DT, Robertson SA, et al. Transforming growth factor-β (TGF-β) in porcine seminal plasma[J]. Reprod Fertil Dev, 2011, 23(6): 748-758.

[3] Von Wolff M, Germeyer A, Jauckus J, et al. Intrauterine instillation of diluted seminal plasma at oocyte pick-up does not increase the IVF pregnancy rate a double-blind, placebo controlled, randomized study [J]. Hum Reprod, 2013, 28(12): 3247-3252.

[4] Robertson SA, Sharkey DJ. Seminal fluid and fertility in women[J]. Fertil Steril, 2016, 106(3): 511-519.

[5] Crawford G, Ray A, Gudi A, et al. The role of seminal plasma for improved outcomes during in vitro fertilization treatment: Review of the literature and meta-analysis[J]. Hum Reprod Update, 2015, 21(2): 275-284.

[6] Shima T, Sasaki Y, Itoh M, et al. Regulatory T cells are necessary for implantation and maintenance of early pregnancy but not late pregnancy in allogeneic mice[J]. J Reprod Immunol, 2010, 85(2): 121-129.

[7] Ochsenkuhn R, Toth B, Nieschlag E, et al. Seminal plasma stimulates cytokine production in endometrial epithelial cell cultures independently of the presence of leucocytes[J]. Andrologia, 2008, 40(6): 364-369.

[8] McGuane JT, Watson KM, Zhang J, et al. Seminal plasma promotes lesion development in a xenograft model of endometriosis[J]. Am J Pathol, 2015, 185(5): 1409-1422.

[9] Doyle U, Sampson N, Zenzmaier C, et al. Seminal plasma enhances and accelerates progesterone-induced decidualisation of human endometrial stromal cells[J]. Reprod Fertil Dev, 2012, 24(3): 517-522.

[10] Chen JC, Johnson BA, Erikson DW, et al. Seminal plasma induces global transcriptomic changes associated with cell migration, proliferation and viability in endometrial epithelial cells and stromal fibroblasts [J]. Hum Reprod, 2014, 29(6): 1255-1270.

[11] Sharkey DJ, Jasper MJ, Tremellen KP, et al. Pro-inflammatory cytokine mRNA expression is induced within the human cervix following

insemination. Proceedings from the 37th Annual meeting, August 1-4, Vancouver, British Columbia, Canada [J]. Biol Reprod, 2004, 70 (special issue): 221-225.
[12] Kimura H, Fukui A, Fujii S, et al. Timed sexual intercourse facilitates the recruitment of uterine CD56(bright) natural killer cells in women with infertility[J]. Am J Reprod Immunol, 2009, 62(2): 118-124.
[13] Schjenken JE. The male role in pregnancy loss and embryo implantation failure[J]. Advances in Experimental Medicine and Biology, 2015, 868: 127-167.
[14] Ma W, Tan J, Matsumoto H, et al. Adult tissue angiogenesis: Evidence for negative regulation by estrogen in the uterus[J]. Mol Endocrinol, 2001, 15(11): 1983-1992.
[15] Chow PH, Jiang HY, Poon HK, et al. Embryos sired by males without accessory sex glands induce failure of uterine support: A study of VEGF, MMP and TGF expression in the golden hamster[J]. Anat Embryol(Berl), 2003, 206(3): 203-213.
[16] O'Leary S, Jasper MJ, Warnes GM, et al. Seminal plasma regulates endometrial cytokine expression, leukocyte recruitment and embryo development in the pig[J]. Reproduction, 2004, 128(2): 237-247.
[17] Robertson SA. Seminal plasma and male factor signalling in the female reproductive tract[J]. Cell Tissue Res, 2005, 322(1): 43-52.
[18] Jasper MJ, Care AS, Sullivan B, et al. Macrophage-derived LIF and IL1B regulate alpha(1, 2) fucosyltransferase 2 (Fut2) expression in mouse uterine epithelial cells during early pregnancy[J]. Biol Reprod, 2011, 84(1): 179-188.
[19] Plaks V, Birnberg T, Berkutzki T, et al. Uterine DCs are crucial for decidua formation during embryo implantation in mice[J]. J Clin Invest, 2008, 118(12): 3954-3965.
[20] Flowers WL, Esbenshade KL. Optimizing management of natural and artificial matings in swine[J]. J Reprod Fertil Suppl, 1993, 48: 217-228.
[21] Carp HJ, Serr DM, Mashiach S, et al. Influence of insemination on the implantation of transferred rat blastocysts[J]. Gynecol Obstet Invest, 1984, 18(4): 194-198.
[22] 王瑞玲, 石红, 张慧, 等. 小鼠精浆对子宫内膜容受性和胚胎着床的影响[J]. 中国计划生育杂志, 2013, 21(8): 518-523.
[23] Bellinge BS, Copeland CM, Thomas TD, et al. The influence of patient insemination on the implantation rate in an in vitro fertilization and embryo transfer program[J]. Fertil Steril, 1986, 46(2): 252-256.
[24] Tremellen KP, Valbuena D, Landeras J, et al. The effect of intercourse on pregnancy rates during assisted human reproduction[J]. Hum Reprod, 2000, 15(12): 2653-2658.
[25] Mota PR. The effect of selected genes involved in implantation[J]. Hum Reprod, 2007, 122(Suppl 1): 493-497.
[26] Robertson SA, Ingman WV, O'Leary S, et al. Transforming growth factor beta-a mediator of immune deviation in seminal plasma[J]. J Reprod Immunol, 2002, 57(1-2): 109-128.
[27] Nikolaeva MA, Babayan AA, Stepanova EO, et al. The relationship of seminal transforming growth factor-β1 and interleukin-18with reproductive success in women exposed to seminal plasma during IVF/ICSI treatment[J]. J Reprod Immunol, 2016, 117: 45-51.
[28] Lédée-Bataille N, Bonnet-Chea K, Hosny G, et al. Role of the endometrial tripod interleukin-18, -15, and -12 in inadequate uterine receptivity in patients with a history of repeated in vitro fertilization-embryo transfer failure[J]. Fertil Steril, 2005, 83(3): 598-605.
[29] Koutoulaki A, Langley, M, Sloan AJ, et al. TNF-alpha and TGF-beta1 influence IL-18-induced IFN-gamma production through regulation of IL-18 receptor and T-bet expression[J]. Cytokine, 2010, 49(2): 177-184.

(收稿日期: 2018-02-07)

DOI: 10.3969/j.issn.1672-1993.2019.07.014

· 妇科与生殖医学 ·

探讨米非司酮配伍米索前列醇治疗瘢痕子宫早孕的安全性及价值

魏娜△ 张晶 朱丽萍 朱颖 宋伟夫
河北省秦皇岛市妇幼保健院产科, 河北 秦皇岛 066000

【摘要】 目的 探讨对瘢痕子宫早孕患者应用米非司酮配伍米索前列醇治疗的安全性及临床价值。**方法** 选取 2017 年 8 月至 2018 年 8 月期间河北省秦皇岛市妇幼保健院诊治的 110 例瘢痕子宫早孕患者作为研究对象。采用随机数字表法分为对照组(人工流产手术治疗)和观察组(米非司酮配伍米索前列醇药物治疗), 每组各 55 例。对比治疗后患者的治疗疗效、孕囊排除时间、术中出血情况、宫颈损伤、宫腔残留率、术后腹痛发生率、不良反应及完全流产率等情况。**结果** 经治疗后, 观察组患者的临床总疗效为(96.36%)显著高于对照组患者的临床总疗效(72.73%); 观察组患者的孕囊排除时间、术中出血情况、宫颈损伤等指标显著低于对照组患者的相关指标; 观察组患者的宫腔残留发生率、术后腹痛发生率显著低于对照组患者的宫腔残留发生率、术后腹痛发生率; 观察组患者的肠道反应、过敏反应、手术疼痛感发生率均小于对照组,

△【通讯作者】魏娜, E-mail: 3477366872@qq.com

且观察组完全流产率高于对照组,差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$)。**结论** 对于瘢痕子宫早孕患者,采取米非司酮配伍米索前列醇治疗,可有效降低不良反应,且安全性较高,有较高临床应用价值。

【关键词】 瘢痕子宫早孕;米非司酮;米索前列醇;安全性

To explore the safety and value of mifepristone combined with misoprostol in the treatment of scarred uterine early pregnancy

WEI Na△, *ZHANG Jing*, *ZHU Liping*, *ZHU Ying*, *SONG Weifu*. *Department of Obstetrics, Qinhuangdao Maternal and Child Health Hospital of Hebei Province, Qinhuangdao 066000, Hebei, China*

【**Abstract**】 **Objective** To investigate the safety and clinical value of mifepristone combined with misoprostol in the treatment of early pregnancy with scarred uterus. **Methods** 110 cases of early pregnancy with scar uterus admitted to our hospital from August 2017 to August 2018 were divided into control group (artificial abortion surgery) and observation group (mifepristone combined with misoprostol drug treatment), 55 cases in each group. After treatment, the curative effect, the time of excluding gestational sac, intraoperative bleeding, cervical injury, residual rate of uterine cavity, incidence of abdominal pain, adverse reactions and complete abortion rate were compared. **Results** After treatment, the total clinical efficacy of the observation group (96.36%) was significantly higher than that of the control group (72.73%); the pregnant sac exclusion time, intraoperative bleeding and cervical injury of the observation group were significantly lower than those of the control group; the incidence of residual uterine cavity and abdominal pain of the observation group were significantly lower than those of the control group. The incidence of residual uterine cavity and abdominal pain after operation was lower in the observation group than in the control group, and the rate of complete abortion in the observation group was higher than that in the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusions** Mifepristone combined with misoprostol can effectively reduce adverse reactions in patients with scarred uterine early pregnancy, and has high safety and clinical application value.

【**Key words**】 Scarred uterine early pregnancy; Mifepristone; Wumisoprostol; Safety

【中图分类号】 R714 【文献标识码】 A

剖宫产是解决难产及母婴危险状态最常见的方法,随着其剖宫产率不断的升高,子宫疤痕妊娠也逐年增加,此类情况发生应及时终止妊娠。如未及时给予终止,会对母婴生命安全均造成极大威胁[1]。瘢痕子宫早孕患者流产风险较高,临床上对其治疗方法多以提高安全性和完全流产率为主[2]。目前,临床对瘢痕子宫早孕患者的主要治疗原则为单纯流产或药物流产[3]。为探究将何种治疗方式应用于此类疾病患者可取得较佳的治疗效果。特选取 2017 年 8 月至 2018 年 8 月期间河北省秦皇岛市妇幼保健院收治的 110 例瘢痕子宫早孕患者作为研究对象行对比分析。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2017 年 8 月至 2018 年 8 月期间河北省秦皇岛市妇幼保健院诊治的 110 例瘢痕子宫早孕患者作为研究对象。采用随机数字表法将研究对象分为两组,其中对照组患者年龄范围 20 岁~41 岁,年龄(28.17±2.82)岁,妊娠时间范围 6 周~11 周,妊娠时间(7.61±0.72)周,妊娠和上次剖宫产术后时间范围 0.6 年~10 年,妊娠和上次剖宫产术后时间(5.17±1.65)年;观察组患者年龄范围 21 岁~42 岁,年龄(29.29±2.11)岁,妊娠时间范围 6 周~12 周,妊娠时间(7.93±0.29)周,妊娠和上次剖宫产术后时间范围 0.6 年~11 年,妊娠和上次剖宫产术后时间(5.39±1.93)年,确保两组患者的临床资料(年龄、平均妊娠时间)比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 研究方法

给予对照组患者行人工流产手术治疗,即传统的人工钳刮流产手术方式。以下几点在术中需注意:①手术过程中,患者破羊水后注意孕妇的面色和情绪,及时沟通,防止羊水栓塞;②医生应在手术过程中稳、准、轻,禁止过于用力导致子宫穿孔或造成宫颈损伤等现象。③若遇到大出血状况,尽快找到病因并及时止血。

给予观察组进行米非司酮配伍米索前列醇药物引流治疗。服用药物可分为分开服用(第 1 天早上服用米非司酮药物,药量为 50mg,第 1 天晚上服用米非司酮药物,药量为 25mg,按此药量连续服用 2 天,第 3 天早晨 8 点至 9 点到医院服用米索前列醇 600μg,并在医院停留观察 6 小时。)和顿服(在第 1 天早上顿服用米非司酮药物 75mg,按此药量连续服用 2 天,第 3 天早晨 8 点至 9 点到医院服用米索前列醇 600μg,并在医院停留观察 6 小时。)无论患者应用何种服用方式,都应遵守规定,即在空腹或饭后 2 小时温水服药,且药物服用后 2 小时内不得进食。

用药后,孕囊会排出,患者腹痛症状减缓,再持续观察 1h~2h,若无明显出血症状,患者可以备些常规抗生素、生化汤丸等药品回家观察,1 周后需回院复诊;如果患者在观察期间并无孕囊排出,且出血量不多,也可以暂时安全回家观察,1 周后需回院复诊;若出现孕囊排出现象,必须返回医院并保留至见到医生,检查具体情况并安全确认后即可。如果出血量较大且反复出血的患者,必须联系主治医生并及时来院清宫。

1.3 观察指标[4]

观察比较两组患者临床总有效率,显效:胚囊均排净,手术过程中疼痛感较低,术后无残留;有效:胚囊均排净,手术过程中有轻微疼痛感,术后轻微残留;无效:胚囊未排净,且疼痛感较强烈,残留物较多,总有效 = 显效 + 有效;根据患者孕囊排除时间、出血量、宫颈损伤、宫腔残留、术后腹痛等指标作比较;根据患者的完全流产率进行对比。

完全流产:术后 12 小时内,肉眼可见绒毛、胎膜完全排除,且阴道内出血逐渐减少至出血量无,宫颈没有受到损伤;不完全流产:胎儿排除体外,胎膜有部分或是全部留在阴道内,需要再次清宫才能清除干净,流产结果失败,术后 72h 也未见绒毛、胎膜排除干净,对子宫造成损伤。

1.4 统计学处理

采用 SPSS20.0 软件对相关数据进行统计分析。计量资料组间比较采用 t 检验,以 $Mean \pm SD$ 表示;计数资料样本率的比较采用 χ^2 检验,以 $n(\%)$ 表示;$P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗临床疗效对比

治疗后,观察组患者的临床总疗效为(96.36%)显著高于对照组患者的临床总疗效(72.73%),差异具有统计学意义($P<0.05$)。具体结果详见表 1。

表 1 治疗临床疗效情况 [n(%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率
观察组	55	36(65.45)[a]	17(30.91)[a]	2(3.64)	53(96.36)[a]
[a]对照组	55	18(32.73)	22(40.00)	15(27.27)	40(72.73)

注:标有“[a]”项表示,与对照组相比,$P<0.05$

2.2 两组患者孕囊排出时间、出血量、宫颈损伤等指标对比

治疗后,观察组患者的孕囊排出时间(3.16 ± 0.28)、术中出血情况(11.59 ± 1.50)、宫颈损伤等指标显著低于对照组患者的孕囊排出时间(4.72 ± 2.39)、术中出血情况(21.59 ± 2.04)、宫颈损伤,差异具有统计学意义($P<0.05$)。具体结果详见表 2。

表 2 两组患者孕囊排除时间、术中出血情况、宫颈损伤等情况($Mean \pm SD$)

组别	例数	孕囊排出时间(h)	出血量(mL)	宫颈损伤 [n(%)]
观察组	55	3.16 ± 0.28[a]	11.59 ± 1.50[a]	0(0)[a]
对照组	55	4.72 ± 2.39	21.59 ± 2.04	7(12.73)

注:标有“[a]”项表示,与对照组相比,$P<0.05$

2.3 两组患者宫腔残留及术后腹痛发生率对比

治疗后,观察组患者的宫腔残留发生率、术后腹痛发生率显著低于对照组患者的宫腔残留发生率、术后腹痛发生率,其中观察组总发生率为(7.27%)显著低于对照组总发生率为(30.91%),差异具有统计学意义($P<0.05$)。具体结果详见表 3。

表 3 两组患者宫腔残留率、术后腹痛发生率对比[n(%)]

组别	例数	宫腔残留情况	术后腹痛情况	总发生率
观察组	55	1(1.82)[a]	3(5.45)[a]	4(7.27)[a]
对照组	55	8(14.55)	9(16.36)	17(30.91)

注:标有“[a]”项表示,与对照组相比,$P<0.05$

2.4 两组患者完全流产率及相关反应效果对比

治疗后,观察组患者的肠道反应(恶心,肠道不适)、过敏反应(胸闷,皮肤瘙痒、出现皮疹)、手术疼痛感发生率均小于对照组,且观察组完全流产率(100%)高于对照组完全流产率(81.82%),差异具有统计学意义($P<0.05$)。具体结果详见表 4。

表 4 两组患者完全流产率及相关反应对比 [n(%)]

组别	例数	肠道反应	过敏反应	手术疼痛感	终止早孕	完全流产率
观察组	55	0(0)[a]	0(0)[a]	0(0)[a]	55[a]	100[a]
对照组	55	2(3.64)	4(7.27)	7(12.73)	45	81.82

注:标有“[a]”项表示,与对照组相比,$P<0.05$

3 讨论

瘢痕子宫即子宫有大的瘢痕,此种疾病子宫不易怀孕,且即使怀孕了也会出现子宫破裂、宫外孕等情况,是一种临床常见的且危险性较大的疾病,其主要临床表现为再次妊娠发生子宫破裂概率增加[5-6]。其发病的主要诱因多为剖宫产手术所致。对于瘢痕子宫早孕患者,传统方式多为人工流产手术治疗,但在以往的治疗过程中,经常出现子宫损伤、出血量较大、感染率增加的现象,且对主治医生手法要求较高,甚至还会出现子宫穿孔状况,所以在手术前扩张患者宫颈是提高手术成功率的重中之重,及时有效的治疗方式尤为重要[7-8],为探究何种治疗方法治疗效果更佳,特做此研究分析。

米非司酮,目前在临床上是一种较为新型的抗孕激素药物,其特点为没有孕激素、雌性激素、雄性激素等[9]。能与孕酮受体及糖皮质激素受体相结合,对受孕动物各个时期妊娠均有引产作用,是临床上常见的非手术性抗早孕药品[10]。在终止妊娠过程中,此药物对扩张宫颈口和流产方面安全性极高,副作用小,对患者子宫的损伤值也降到最低[11]。米索前列醇是一种合成前列素 E1 类似物,其药物在保护胃粘膜方面更为突出,且此药物价格合理、保质期长,在临床上使用较为广泛[12-14]。

本研究表明,经治疗后,观察组患者的临床总疗效为(96.36%)显著高于对照组患者的临床总疗效(72.73%),差异具有统计学意义($P<0.05$)。这提示,将米非司酮配伍米索前列醇药物治疗应用于该疾病患者的治疗中可有效改善患者疼痛感、降低残留率,且临床治疗效果极佳。究其原因,应用米非司酮配伍米索前列醇药物治疗,可在软化宫颈、加速子宫壁扩张等方面有显著疗效,进而避免子宫穿孔现象,显著减少出血量。本文探究的两种药物相结合治疗该疾病,能够促进早孕期子宫绒毛变性,让其凋亡[15-16]。

本研究表明,经治疗后,观察组患者的孕囊排除时间、术中出血情况、宫颈损伤等指标显著低于对照组患者的相关指标,差异均具有统计学意义($P<0.05$)。表明米非司酮配伍米索前列醇治疗提高了完全流产率,且相关文献显示,仅单独使用其中一种药物均会降低完全流产率,还需要患者入院再次进行清宫手术,会给患者带来二次损伤,增加术后相关并发症发生的概率[17]。本研究表明,治疗后观察组患者的宫腔残留发生率、术后腹痛发生率显著低于对照组患者的宫腔残留发生率、术后腹痛发生率,其中观察组总发生率为(7.27%),显著低于对照组

总发生率为(30.91%),差异具有统计学意义($P<0.05$)。结果表明,对照组患者行传统人工手术治疗,其手术过程中对患者子宫创伤损伤较大,且术后患者腹痛感明显。随着医疗水平的不断提高,药物流产治疗方式也逐渐被大多数患者所接受,不完全流产着一大弊端已经被克服,药物治疗也减缓了患者精神上的压力,将创伤降到最低。本研究还表明,经治疗后,观察组患者的肠道反应、过敏反应、手术疼痛感发生率均小于对照组,且观察组完全流产率(100%)高于对照组完全流产率(81.82%),差异具有统计学意义($P<0.05$)。结果提示了米非司酮配伍米索前列醇两种药物相配伍治疗此疾病,药效更强,显著提高了治疗效果,且药物引流并发症发生概率较低,过敏现象较少,但仅针对此两种药物不过敏者来说。药物引流远远比传统的手工钳刮流疼痛感要低,同时也减轻妇女对手术的恐惧,提高了患者的依从率[18-20]。

综上所述,给予瘢痕子宫早孕患者行米非司酮配伍米索前列醇药物引产治疗,具有较高的临床应用价值,值得广泛推广应用于临床,还需特别注意,药物流产必须在正规医疗单位进行,且有相应的急救措施及相关的刮宫设备,药物流产之前需做试敏,掌握正确的药物用量,确保妊娠妇女的生命安全。

参 考 文 献

[1] 王淑婵. 米非司酮配合米索前列醇终止瘢痕子宫早孕的临床效果[J]. 临床合理用药杂志,2017,10(31):105-107.

[2] 宋栋荣. 瘢痕子宫早孕采用米非司酮配伍米索前列醇治疗效果观察 [J]. 临床医药文献电子杂志 ,2017,4(73):14400-14401.

[3] Fiaschetti V, Massaccesi M, Fornari M, et al. Isthmocele in a retroflexed uterus: A report of an unrecognized case[J]. Clinical and Experimental Obstetrics and Gynecology,2015,42(5):705-707.

[4] 徐凤伟. 分析米非司酮配伍米索前列醇治疗瘢痕性子宫早孕[J]. 当代医学,2017,23(09):74-75.

[5] 李玄. 米非司酮配伍米索前列醇终止疤痕子宫合并早孕疗效[J]. 医疗装备,2016,29(20):122.

[6] 林秀钦. 米非司酮配伍米索前列醇抗早孕药物流产的护理体会[J]. 海峡药学,2015,27(09):194-196.

[7] 郑鹏芳. 米非司酮配伍米索前列醇联合清宫术终止瘢痕子宫妊娠的临床效果与安全性分析[J]. 海峡药学,2015,27(6):130-131.

[8] 刘永平. 米非司酮联合米索前列醇对瘢痕子宫妊娠引产的效果及安全性分析[J]. 中国妇幼保健,2015,30(8):1215-1217.

[9] 何琴侠. 米索前列醇联合米非司酮在瘢痕子宫早孕流产 68 例中的疗效分析[J]. 当代医学,2015,21 (16) :121-122.

[10] 卢素芳. 瘢痕性子宫早孕采用米非司酮配伍米索前列醇治疗的效果观察 [J]. 中国生化药物杂志 ,2017,37(6):297-298.

[11] 冯春霞. 米非司酮配伍米索前列醇联合清宫术终止瘢痕子宫妊娠的疗效分析 [J]. 北方药学 ,2017,14(5):181-181.

[12] 蔡敏丹. 联合使用复方米非司酮和米索前列醇终止瘢痕子宫女性早期妊娠的临床应用效果[J]. 当代医药论丛,2014,27(15):189-190.

[13] 邱静. 药物联合吸宫术终止瘢痕子宫早孕的效果观察[J]. 中国卫生产业,2013,16(28):133,135.

[14] 陆显颖 . 不同剂量米非司酮配伍米索前列醇在早孕药物流产中的效果比较 [J]. 北方药学 ,2017,14(9):99-99.

[15] 王之珺. 米非司酮联合米索前列醇在不同特征瘢痕子宫中期引产中的疗效及安全性分析[J]. 国际妇产科学杂志,2016,43(4):471.

[16] 钱金凤,黄紫蓉. 米非司酮配伍米索前列醇终止瘢痕子宫中期妊娠的临床研究[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志,2014,33(2):92-94.

[17] 陈学智,张晓燕,何智妹,等. 米非司酮片的不同用法在瘢痕子宫妊娠无痛人流中的临床观察[J]. 中国现代药物应用,2017,11(3):26-28.

[18] 吴景翠. 米非司酮配伍米索前列醇用于终止疤痕子宫合并早孕 108 例临床效果分析[J]. 中国农村卫生事业管理,2013,33(8):941-942.

[19] 仰少君. 药物联合无痛人工流产终止疤痕子宫早期妊娠的临床观察[J]. 检验医学与临床,2016,13(z2):62-63.

[20] 张海林. 米索前列醇片用于高危因素人工流产临床观察[J]. 实用临床医药杂志,2015,19(18):178-180.

(收稿日期:2019-01-07)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2019.07.015

· 妇科与生殖医学 ·

舒芬太尼复合不同浓度罗哌卡因硬膜外阻滞在产程潜伏期阶梯式分娩镇痛中的效果观察

王润[1△] 黄立锋[2] 刘文胜[1] 蒋祖莲[3]

1 成都市金牛区人民医院(成都市脑外伤抢救中心)麻醉科,成都 610036

2 首都医科大学附属北京朝阳医院麻醉科,北京 100020

3 泸州市妇幼保健院麻醉科,四川 泸州 646100

【摘要】 **目的** 探讨舒芬太尼复合不同浓度罗哌卡因硬膜外阻滞在产程潜伏期阶梯式分娩镇痛中的

△【通讯作者】王润,E-mail:406265632@qq.com

效果观察。**方法** 选取 2015 年 4 月 5 日至 2016 年 4 月 5 日在成都市金牛区人民医(成都市脑外伤抢救中心)分娩的 92 例初产妇作为研究对象。采用随机数表法将患者分为两个组,每组各 46 例。对照组给予 0.125% 罗哌卡因加上 0.45μg/ml 舒芬太尼进行镇痛;观察组根据产妇宫口扩张情况进行相应镇痛:≥3cm 时用药方案同对照组,<3cm 时给予 0.075% 罗哌卡因 + 0.45μg/ml 舒芬太尼。观察对比两组产妇镇痛前后视觉模拟评分(VAS)、下肢运动阻滞评分(Bromage 评分)以及新生儿评分(Apgar 评分);比较两组产妇潜伏期、活跃期时间以及产后出血量;比较两组产妇不良反应发生率情况。**结果** 痛前,两组患者的 VAS 比较,差异无统计学意义($P>0.05$);镇痛后,两组患者的 VAS 与镇痛前相比均有显著下降,差异具有统计学意义($P<0.05$),两组镇痛后比较差异无统计学意义($P>0.05$)。观察组潜伏期(368.8±79.3)min 明显少于对照组(409.3±80.9)min,两组差异比较具有统计学意义($P<0.05$);两组活跃期、第一产程、第二产程时间比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);观察组出血量(146.5±38.3)ml 明显低于对照组(178.5±45.3)ml,两组差异比较具有统计学意义($P<0.05$)。观察组 Bromage 评分 0 分占(21.7%)高于对照组(6.5%),观察组 Bromage 评分 2 分占(8.7%)低于对照组(32.6%),两组比较差异具有统计学意义($P<0.05$);两组 Bromage 评分中 1 分的比例差异无统计学意义($P>0.05$)。两组新生儿的 Apgar 评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。两组产妇不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 产程潜伏期应用 0.075% +0.45μg / ml 舒芬太尼,活跃期应用 0.125% 罗哌卡因 +0.45μg/ml 舒芬太尼,镇痛效果良好,产程影响小,产后的出血量相对较少,对产妇运动阻滞以及新生儿影响都很小,是比较理想的分娩镇痛方式,值得临床推广应用。

【关键词】 舒芬太尼;罗哌卡因;硬膜外阻滞;潜伏期;分娩镇痛

Effect of sufentanil combined with different dosage of ropivacaine in epidural anesthesia for labor analgesia

WANG Run[1△], *HUANG Lifeng*[2], *LIU Wensheng*[1], *JIANG Zulian*[3]. *1. Department of Anesthesiology, Chengdu Brain Trauma Rescue Center, Chengdu Jinniu District People's Hospital, Chengdu 610036, Sichuan, China; 2. Department of Anesthesiology, Beijing Chaoyang Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100020, China; 3. Anesthesiology Department, Luzhou Maternal and Child Health Hospital, Luzhou 646100, Sichuan, China*

【**Abstract**】 **Objective** To investigate the effect of sufentanil combined with different dosage of ropivacaine in epidural anesthesia for labor analgesia. **Methods** 92 primiparous women from April 5, 2015 to April 5, 2016 in our hospital were divided into two groups by random number table method, 46 cases in each group. The control group was given 0.125% ropivacaine plus 0.45 μg/ml sufentanil for analgesia and in the observation group same treatment was given when the maternal cervix is not less than 3cm and 0.075% ropivacaine plus 0.45 μg/ml sufentanil was given for analgesia when the maternal cervix was less than 3cm. The pain visual analogue scale (VAS), modified Bromage score and Apgar score, incubation period, active period of time and the amount of postpartum hemorrhage and the occurrence rate of adverse reactions were compared between the two groups. **Results** Before analgesia, there was no statistically significant differences in the VAS between the two groups ($P>0.05$), whilethe VAS were decreased after analgesia in the two groups, with statistically significant difference compared with that before analgesia ($P<0.05$) and no statistically significant difference between two groups ($P>0.05$). The latent period in the observation group was significantly shorter than that in the control group [(368.8 ± 79.3) min vs. (409.3 ± 80.9) min], with statistically significant differences ($P<0.05$). There were no statistically significant differences in the duration of active phase, the first stage of labor and the second stage of labor between the two groups ($P>0.05$). The blood loss in the observation group (146.5±38.3) ml was significantly lower than that of the control group (178.5 ± 45.3) ml, with statistically significant differences ($P<0.05$). The proportion of Bromage score of 0 in the observation group (21.7%) was higher than that of the control group (6.5%), and that of Bromage score of 2 in the observation group (8.7%) was lower than that of the control group (32.6%), with statsitically significant differences ($P<0.05$); there was no statsitically significant difference in the Bromage scores of 1 between the two groups($P>0.05$). There was no significant difference in Apgar score between the two groups ($P>0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P>0.05$). **Conclusions** Application of 0.075% +0.45μg / ml sufentanil in the latent period and 0.125% ropivacaine +0.45μg/ml sufentanil in the active phase is of good analgesic effect, little impact on the labor process and relatively little postpartum blood loss, which has little impact on maternal motor block and newborns and is worthy of clinical application as an ideal method of labor analgesia.

【**Key words**】 Sufentanil; Ropivacaine; Epidural block; Latent period; Labor analgesia

【中图分类号】 R714 【文献标识码】 A

分娩过程中产妇都伴有十分强烈的疼痛感,导致许多产妇产生害怕、紧张、焦虑等心理,从而可能会引起产妇宫缩缺乏力量、产程的时间延长甚至导致胎儿缺氧、产后大出血等严重后果,直接影响母婴的生命安全[1]。相关研究表明,在产妇潜伏期给予镇痛药可以有效减轻产妇的疼痛感,也能降低后期的不良反应发生率[2]。大量临床研究表明,给予产妇运用相同浓度的罗哌卡因联合舒芬太尼进行产妇硬膜外分娩镇痛,临床效果良好,对产妇的下肢运动神经阻滞影响较少[3]。本次成都市金牛区人民医院(成都市脑外伤抢救中心)旨在观察在产程潜伏期阶梯式分娩镇痛中运用舒芬太尼复合不同浓度罗哌卡因硬膜外阻滞的研究。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2015 年 4 月 5 日至 2016 年 4 月 5 日在成都市金牛区人民医(成都市脑外伤抢救中心)生产的 92 例初产妇作为研究对象。根据随机数表法将其分为对照组与观察组,每组 46 例。观察组产妇年龄范围 22 岁 ~30 岁,年龄(26.3 ±5.2)岁。对照组产妇年龄范围 23 岁 ~30 岁,年龄(26.4 ±5.3)岁。纳入标准[4]:①首先产妇已经足月妊娠单胎的初产妇;②产前按照医生的嘱咐经过产科和 B 超检查的产妇;③没有妊娠合并症的产妇;④适于自然分娩的产妇⑤患者和家属都完全知情而且同意接受此次研究的。排除标准:对椎管内进行麻醉有禁忌症的产妇。两组年龄、孕次、产次等一般资料情况比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

1.2 研究方法

当产妇的宫口张开到达 2.2cm,出现规律的宫缩时,安排专人护送产妇入产房。随即开放上肢静脉通道,对产妇的心率和呼吸以及胎儿心率等进行常规监测。随后对产妇进行硬膜外穿刺,穿刺点为 L2 ~L3 间隙,于产妇的头侧置管 3.5cm ,根据分组,分别将之前配置好的镇痛药液 4.5ml 作为首次试验剂量,6min 后没有腰麻征象就再次按照组别给予相同镇痛药液 9.8ml,紧接着连接镇痛泵让产妇进行自控镇痛。

对照组:药液的配方为 0.125% 罗哌卡因加上 0.45μg/ml 舒芬太尼。观察组:当在产妇宫口 <3cm 时,药液的配方为 0.075% 罗哌卡因加上 0.5μg/ml 舒芬太尼,当产妇宫口≥3cm 时,药液的配方为 0.125% 罗哌卡因加上 0.45μg/ml 舒芬太尼。整个分娩过程由助产士陪伴,时常注意检查产妇宫口扩张的情况,如果发现宫口开全则即刻停药。最后产妇出产房时将硬膜外的导管拔除。

1.3 观察指标

观察对比两组产妇镇痛前后 VAS 评分、Bromage 评分以及 Apgar 评分;比较两组产妇各个产程时间以及产后出血量;比较两组产妇不良反应发生情况。

疼痛程度评价标准:采用视觉模拟评分法(VAS) 评分进行评判,分值 0 分 ~10 分,0 分则为无痛,1 分 ~9 分疼痛剧烈程度依次增加,10 分为最痛,超出忍受范围。

产妇下肢运动阻滞的程度采用 Bromage 评分: 0 分说明双下肢活动不受任何限制,可自由活动; 1 分则表示虽然可以双下肢可以自由活动,但是有一定的麻木感; 2 分则表示只能弯曲膝盖和活动双脚; 3 分则表示只能双脚可以活动; 4 分则表示产妇的双下肢活动完全受限。

1.4 统计学处理

采用 SPSS18.0 软件对相关数据进行统计分析。计量资料组间差异比较采用 t 检验,以 $Mean \pm SD$ 表示;计数资料组间差异比较采用 χ^2 检验,以 $n(\%)$ 表示; $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组产妇治疗前后 VAS 比较

两组产妇镇痛前的 VAS 差异无统计学意义($P>0.05$);两组产妇镇痛后的 VAS 都较镇痛前有显著降低,差异具有统计学意义($P<0.05$),两组产妇镇痛后比较无差异($P>0.05$)。具体结果详见表 1。

表 1 两组产妇治疗前后 VAS 比较(分,$Mean \pm SD$)

组别	例数	VAS		t 值	P 值
		镇痛前	镇痛后		
观察组	46	9.6 ±2.1	3.7 ±0.8	17.8068	0.0000
对照组	46	9.5 ±2.2	3.6 ±0.9	16.8348	0.0000
t 值		0.2230	0.45632	—	—
P 值		0.8235	0.45733	—	—

2.2 两组产妇各个产程的时间及产后的出血量比较

观察组产妇潜伏期(368.8 ±79.3) min 少于对照组产妇(409.3 ±80.9) min,两组产妇差异比较具有统计学意义($P<0.05$);两组产妇活跃期、第一产程、第二产程时间比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。出血量的统计结果详见表 2。

表 2 两组产妇各个产程时间及产后出血量比较($Mean \pm SD$)

组别	例数	潜伏期 (min)	活跃期 (min)	第二产程 (min)	第三产程 (min)	出血量 (ml)
观察组	46	368.8 ±79.3	158.6 ±40.3	42.3 ±7.6	12.3 ±2.5	146.5 ±38.3
对照组	46	409.3 ±80.9	159.3 ±40.45	42.6 ±7.4	12.5 ±2.4	178.5 ±45.3
t 值		2.4247	0.0831	0.1918	0.3914	3.6586
P 值		0.0153	0.9338	0.8483	0.6955	0.0003

2.3 两组产妇 Bromage 评分以及 Apgar 评分比较

如表 3 所示,观察组产妇 Bromage 评分 0 分占(21.7%)高于对照组产妇(6.5%),Bromage 评分 2 分者,观察组产妇和对照组产妇分别为 8.7%,和 32.6%,两组产妇比较差异具有统计学意义($P<0.05$);Bromage 评分 1 分的比例两组差异无统计学意义($P>0.05$)。Apgar 评分比较,两组产妇差异无统计学意义($P>0.05$)。具体结果详见表 3。

2.4 两组产妇不良反应发生率情况比较

两组产妇不良反应发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。具体结果详见表 4。

表 3 两组产妇 Bromage 评分以及 Apgar 评分比较[n(%)]

组别	例数	Bromage[n(%)]			Apgar (Mean ± SD,分)	
		0 分	1 分	2 分	1min	5min
观察组	46	10(21.7)	32(69.6)	4(8.7)	9.3 ± 1.2	9.9 ± 1.2
对照组	46	3(6.5)	28(60.9)	15(32.6)	9.4 ± 1.3	9.8 ± 1.3
χ^2/t 值		4.3895	0.7667	8.0260	0.3834	0.3834
P 值		0.0362	0.3813	0.0046	0.7015	0.7015

表 4 两组产妇不良反应发生情况比较 [n(%)]

组别	病例数	尿潴留	恶心呕吐	低血压	不良反应发生率
观察组	46	2(4.3)	1(2.2)	1(2.2)	4(8.7)
对照组	46	3(6.6)	2(4.3)	2(4.3)	7(15.2)
χ^2 值		0.2115	0.3446	0.3446	0.9293
P 值		0.6456	0.45572	0.45572	0.3350

3 讨论

新生命的诞生母亲难免会承受巨大的痛苦,相关数据表明,分娩的痛苦仅仅低于烧灼所带来的伤痛[5]。分娩时的疼痛会致使产妇产生紧张、害怕、焦虑等,给产妇们无论是生理上还是心理上都造成了极大的消极影响,从而直接导致产妇在一种应激的状态完成整个分娩过程[6]。相关研究表明,强烈的应激反应会造成产妇的肾上腺素释放量不断上升,从而导致血压直线升高、心率加速[7]。有关研究显示,应激反应会导致产妇通气过度、耗氧量急剧上升从而引发低氧血症甚至是胎儿酸中毒等[8]。而且也会抑制产妇宫缩,直接导致分娩时间加长,产后更有可能大出血等一系列严重并发症。因此提高整个生产期的医疗质量,寻找一个合适的分娩镇痛方案成为医学研究的重点之一。

目前临床上主要通过硬膜外应用舒芬太尼复合低浓度罗哌卡因的方法进行分娩镇痛。有研究表明,当罗哌卡因的浓度较低时,具有阻滞分离人体运动感觉神经的作用[9]。而当麻醉时,联合使用舒芬太尼,罗哌卡因的使用剂量可以一定程度上减少,人体运动神经的分离阻滞由此会相应减少。因此舒芬太尼与罗哌卡因配伍药液成为产妇分娩镇痛的主要方式[10]。在临床医学上,通常在活跃期时开始使用椎管内分娩镇痛。虽然潜伏期疼痛程度没有活跃期强烈,但潜伏期时间相对较长,很多产妇往往都很难忍受[11]。因此,在潜伏期开始对产妇使用分娩镇痛药物成为近年来国内外研究的重点之一。

以往相关研究显示,对产妇和新生儿均不产生影响的椎管内的舒芬太尼有效量为 0.5μg/ ml 以内[12]。国内相关学者建议,在硬膜外分娩镇痛药液的配方中,罗哌卡因药物的浓度控制在 0.075% 到 0.2% 之间[13]。因此在此次研究中从潜伏期到活跃期我们选取了 0.125% 和 0.075% 两个浓度配合 0.45μg/ ml 的舒芬太尼进行阶梯式的分娩镇痛。本研究发现,给予药物镇痛后,无论是单一运用 0.125% 罗哌卡因复合 0.45μg/ ml 的舒芬太尼还是进行阶梯式的分娩镇痛,VAS 评分均快速下降,镇痛效果良好。有数据表明,相对于活跃期,潜伏期产妇子宫收缩的强度比较弱,而且子宫收缩的时间间隔相对较长。本次研究所有产妇都是从潜伏期就开始进行分娩镇痛。通过研究我们发现:采取阶梯式镇痛的产妇的潜伏期时间明显短于单一运用 0.125% 罗哌卡因复合 0.45μg/ ml 的舒芬太尼进行镇痛的产妇。由此说明,采取阶梯式镇痛能有效缩短产妇的潜伏期。

有研究表明,阶梯式镇痛浓度不仅能根据宫缩强度来调节罗哌卡因的浓度从而达到满意的镇痛效果,并且这种方式对产妇运动神经的阻滞相对比较轻微[14]。此次研究我们发现,采用阶梯式镇痛的方法产妇的 Bromage 评分 0 分占(21.7%)高于运用传统的潜伏期分娩镇痛(6.5%),应用阶梯式镇痛产妇 Bromage 评分 2 分占(8.7%)低于运用传统的潜伏期分娩镇痛(32.6%),由此我们可以推测,如果在潜伏期就开始选择较高浓度的罗哌卡因对产妇子宫体的运动神经阻滞较大,从而导致产妇乏力、宫缩减弱,促使了潜伏期时间延长。如果在临床工作中,在镇痛效果相同的情况下,应当首选最小浓度的罗哌卡因,以此减少运动神经的阻滞。有关研究表明,局麻药能通过阻滞子宫体的运动神经来延长产妇的产程,同时也潜在地增加了产妇产后大出血的概率[15]。此次研究表明:采用阶梯式镇痛方法产后的出血量显著低于运用传统的潜伏期分娩镇痛,说明阶梯式镇痛方案可以减少产妇的出血量。在 Apgar 评分和产妇后期不良反应上看,两种方案的 Apgar 评分都很高,不良反应都较低,由此可以说明,两种方案多新生儿以及产妇后期的影响较

小。

综上所述,阶梯式镇痛具有镇痛效果好,对产妇潜伏期干扰较小,产后出血量少,而且对产妇的下肢活动影响很小,对母婴的安全也没有影响,后期不良反应低,是分娩镇痛的理想方案,在临床上值得广泛推广。

参 考 文 献

[1] 幸吉娟,刘秀芬,黄鹂,等. 椎管内阻滞用于分娩镇痛对产后早期盆底功能的影响[J]. 临床麻醉学杂志,2015,31(3):267-269.

[2] 蒋焕伟,徐世元,方曼菁,等. 硬膜外罗哌卡因复合舒芬太尼或芬太尼用于潜伏期分娩镇痛[J]. 临床麻醉学杂志,2015,31(3):221-223.

[3] 李井柱,张丽娜,亢林萍,等. 双管法与单管法硬膜外分娩镇痛对胎头位置异常初产妇分娩结局影响的比较[J]. 中华麻醉学杂志,2014,34(4):405-408.

[4] 王大伟,孙杨,马若瑾,等. 不同剂量舒芬太尼复合罗哌卡因腰-硬联合阻滞在产程潜伏期分娩镇痛中的效果[J]. 中国医药导报,2014,12(26):69-73.

[5] 肖欢,汪建胜,孔建强,等. 经皮神经电刺激联合硬膜外分娩镇痛的临床研究[J]. 临床麻醉学杂志,2014,30(8):745-747.

[6] 韩斌,徐铭军,白云波,等. 全产程分娩镇痛与第一产程分娩镇痛对妊娠高血压综合征产妇产程的影响[J]. 临床麻醉学杂志,2017,33(2):109-112.

[7] Chaput KH, Vinturache A. Methodologic concerns regarding a study concluding that epidural labor analgesia is associated with a decreased risk of postpartum depression[J]. Anesthesia and Analgesia, 2015, 121 (6):1682-1683.

[8] 贾瑞喆,樊晟,袁红梅,等. 椎管内分娩镇痛致阴道分娩产时发热的临床分析[J]. 实用妇产科杂志,2015,31(9):662-664.

[9] 徐晓义,褚国强,季永,等. 腰-硬联合阻滞腰麻后硬膜外镇痛时机对分娩镇痛的影响[J]. 临床麻醉学杂志,2015,31(2):154-157.

[10] Patel SK, Toledo P. Readability, content, and quality assessment of web-based patient education materials addressing neuraxial labor analgesia[J]. Anesthesia and Analgesia, 2015, 121 (5):1295-1300.

[11] 冯善武,徐世琴,王娴,等. 规律间断给药用于硬膜外分娩镇痛对产妇产间发热的影响[J]. 临床麻醉学杂志,2015,31(9):858-861.

[12] 马马丽,李彩娟,冯善武,等. 0.15% 罗哌卡因硬膜外给药用于分娩镇痛中爆发痛的治疗效果[J]. 临床麻醉学杂志,2017,33(2):148-151.

[13] Flood P, Dutton RP. Large heterogeneity in mean durations of Labor analgesia among hospitals reporting to the American society of anesthesiologists' anesthesia quality institute[J]. Anesthesia and Analgesia, 2015, 121(5):1283-1289.

[14] 李平,罗林丽,林雪梅,等. 不同浓度布比卡因复合舒芬太尼或芬太尼用于硬膜外分娩镇痛的 Meta 分析[J]. 临床麻醉学杂志,2015,31(8):737-742.

[15] 潘东军,李春晖,王宏宇,等. 全产程分娩镇痛对产妇泌乳素的影响[J]. 临床麻醉学杂志,2015,31(3):264-266.

(收稿日期:2019-04-25)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2019.07.016

· 妇科与生殖医学 ·

长沙地区 254 例初产妇分娩方式选择及对产后性功能的影响研究

陈琰 段哲琳△

长沙市妇幼保健院产科,长沙 410007

【摘要】 **目的** 探讨长沙地区 254 例初产妇分娩方式的选择及对产后性功能的影响。**方法** 选取 2015 年 12 月至 2016 年 12 月长沙市妇幼保健院接诊的 254 例长沙地区初产妇作为研究对象,对这 254 例长沙地区初产妇的临床资料进行回顾性分析。根据产妇选择分娩方式的不同分为 A(顺产,54 例)、B(会阴侧切,93 例)、C(剖宫产,107 例)三组,比较三组产后 3 个月、6 个月和 9 个月性功能情况。**结果** 三组产后 3 个月、6 个月 FSFI 总分差异具有统计学意义($P<0.05$);三组产后 9 个月 FSFI 总分及各维度评分比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$);三组产后 3 个月内性生活恢复率 A 组 > C 组 > B 组,差异具有统计学意义($P<0.05$);三组产后 6 个月内性生活恢复率差异无统计学意义($P>0.05$);产后 6 个月后,三组均恢复性生活;三组产后 3 个月性生活频率 A 组 > C 组 > B 组,差异具有统计学意义($P<0.05$);三组产后 3 个月和 6 个月 FSD 发生率差异具有统计学意义($P<0.05$);产后 9 个月,三组间 FSD 发生率差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 不同分娩方式对初产妇产后性功能造成的影响存在差异,会阴侧切 FSD 发生率最高,顺产 FSD 发生率最低,产后恢复最快,建议顺产作为初产妇首选的分娩方式。

【关键词】 初产妇;分娩方式;性功能

△【通讯作者】段哲琳,E-mail:16170673@qq.com

Study on the delivery modes choice and its effects on postpartum sexual function in 254 **primiparas in Changsha area**

CHEN Yan, DUAN Zhelin△. Department of Obstetrics and Gynecology, ChangshaMaternal and Child Health Care Hospital, Changsha 41000, Hunan, China

【**Abstract**】 **Objective** To explore the delivery modes choice and its effects on postpartum sexual function in 254 primiparas in Changsha area. **Methods** The clinical data of 254 primiparas in Changsha area were retrospectively analyzed. According to the different choice of delivery modes, they were divided into A (natural labour, $n = 54$), group B (episiotomy, $n = 93$) and group C (cesarean section, $n = 107$). The sexual function was compared at 3, 6 and 9 months after delivery. **Results** There were significant differences in total score of Female Sexual Function Index (FSFI) at 3 and 6 months after delivery among the three groups ($P < 0.05$). There was no significant difference in the FSFI total score and each dimensions score among the three groups at 9 months after delivery (all $P > 0.05$). Among the three groups, the recovery rate of sexual life within 3 months after delivery was the higheset in group A, followed by group C and group B accordingly ($P < 0.05$). There was no significant difference among the three groups in the recovery rate of sexual life within 6 months after delivery ($P > 0.05$). At 6 months after delivery, sexual life was recovered in all the three groups. The frequency of sexual life at 3 months after delivery was significantly higher in group A than that in group C ($P < 0.05$). There were significant differences in the incidence rate of female sexual dysfunction (FSD) at 3 and 6 months after delivery among the groups ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence rate of FSD among the three groups at 9 months after delivery ($P > 0.05$). **Conclusions** Different delivery modes have varying effects on postpartum sexual function of primiparas. And the incidence rate of FSD is the highest in episiotomy, and is the lowest and the postpartum recovery is the fastest in natural labour. Therefore natural labour is suggested to be the first choice for primiparas.

【**Key words**】 Primiparas; Delivery modes; Sexual function

【**中图分类号**】 R714 【**文献标识码**】 A

女性产后性功能障碍(female sexual dysfunction,FSD)是指产妇产前性功能正常,产后性生活恢复后,因参与性生活的神经、激素水平等异常所致的性功能障碍[1]。产妇的分娩方式有阴道分娩和剖宫产,阴道分娩易造成盆底肌肉损伤、阴道撕裂伤等,影响产后性功能;剖宫产虽避免了阴道分娩对盆底肌的损伤,但也给产后性功能造成一定影响[2]。与国外相比,国内由于受传统文化的限制,对女性产后性健康不够重视,临床医务人员及家人关注的重点都放在产妇和胎儿的安全和健康上,忽视了分娩方式对产后性功能的影响[3]。本研究回顾性分析长沙地区 254 例初产妇的临床资料,对产妇顺产、会阴侧切及剖宫产后的性功能进行比较,旨在为该地区初产妇分娩方式的选择提供有价值的建议。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2015 年 12 月至 2016 年 12 月长沙市妇幼保健院接诊的 254 例长沙地区初产妇作为研究对象,对这 254 例长沙地区初产妇的临床资料进行回顾性分析。纳入标准:①年龄 22 岁 ~ 35 岁;②单胎、足月妊娠;③初次分娩,分娩方式为顺产且会阴完整或Ⅰ度裂伤、会阴侧切或剖宫产;④无妊娠期糖尿病、高血压、胎盘早剥等;⑤产后恢复良好,无伤口感染;⑥夫妻双方均无心理或精神疾患史;⑦文化水平中专或高中及以上;⑧经长沙市妇幼保健院伦理委员会批准。排除标准:①双胎或多胎妊娠;②既往有性功能障碍或盆底功能障碍;③合并其他内科或外科疾病;④患有盆腔炎、盆腔痛等影响性生活疾病;⑤产后出现压力性尿失禁、盆腔脱垂等疾病;⑥产后夫妻分居;⑦依从性较差。根据产妇选择分娩方式的不同分为 A(顺产,54 例)、B(会阴侧切,93 例)、C(剖宫产,107 例)三组;三组年龄、新生儿性别、哺乳方式等一般资料比较,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 顺产组、会阴侧切组和剖宫产组三组产妇一般资料[*Mean* ± *SD*/*n*(%)]

组别	A 组($n = 54$)	B 组($n = 93$)	C 组($n = 107$)	χ^2/F 值	P 值
年龄(岁)	27.50 ± 5.16	27.64 ± 5.21	28.13 ± 5.32	0.342	0.711
BMI(kg/m^2)	25.32 ± 4.28	24.93 ± 4.31	25.84 ± 4.55	1.071	0.344
文化水平					
中专/高中	14(25.93)	25(26.88)	26(24.30)	0.207	0.649
大专	17(31.48)	30(32.26)	35(32.71)		
本科及以上	23(42.59)	38(40.86)	46(42.99)		
新生儿性别(男/女)	28/24	47/46	56/51	0.156	0.925
新生儿健康状况(好/一般)	45/9	79/14	92/15	0.199	0.905
哺乳方式(母乳/人工/混合喂养)	46/5/3	76/15/6	85/16/6	1.341	0.247

1.2 研究方法

产后性功能调查：专门建立调查小组，分别于 254 例初产妇产后 3 个月、6 个月和 9 个月进行产后性功能状况调查，采用女性性功能指数（female sexual function index，FSFI）调查问卷，包含性唤起（4 个条目）、阴道润滑（4 个条目）、性欲（2 个条目）、性交疼痛（3 个条目）、性高潮（4 个条目）、性满意度（3 个条目），6 个维度，共 20 个条目，采用 0-5 分的 6 级评分制[4]。产后性生活恢复和性生活频率调查：①性生活恢复情况，包括产后 1 个月内、3 个月内、3 个月～6 个月内、6 个月后 4 个选项[5]。②性生活频率，近 4 周内的性生活次数，包含 0 次、1 次～2 次、3 次～4 次、5 次～6 次、6 次以上共 5 个选项；近 4 周内性生活次数与孕前相比，包含远不及孕前、略不及孕前、相当、多于孕前、远多于孕前共 5 个选项[6]。产后性功能障碍调查：收回全部调查问卷后，对所有初产妇产后性功能分别进行评分，评分越高表示性功能越好，评分越低表示性功能越差，总分低于 31 分者判定为产后性功能障碍（female sexual dysfunction，FSD）[7]。

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 检验或单因素方差分析，以 $Mean \pm SD$ 表示；计数资料采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率检验，以 n（%）表示；$P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 三组产妇产后 3 个月、6 个月和 9 个月 FSFI 评分比较

产后 3 个月和 6 个月三组产妇间 FSFI 总分差异具有统计学意义（$P<0.05$），产后 3 个月三组产妇间性高潮、性唤起评分差异具有统计学意义（$P<0.05$），其余 4 个维度评分差异无统计学意义（$P>0.05$）；产后 6 个月性交痛、性高潮、性满意度评分差异具有统计学意义（$P<0.05$），其余 3 个维度评分差异无统计学意义（$P>0.05$）；产后 9 个月三组产妇间 FSFI 总分及各维度评分比较，差异均无统计学意义（均 $P>0.05$）。具体结果详见表 2。

2.2 三组产妇产后性生活恢复情况比较

三组产妇间产后 3 个月内性生活恢复率差异具有统计学意义（$P<0.05$），A 组产妇 > C 组产妇 > B 组产妇（$P<0.05$）；三组产妇间产后 6 个月内性生活恢复率差异无统计学意义（$P>0.05$），A 组产妇已全部恢复；产后 6 个月后，三组产妇均恢复性生活。具体结果详见表 3。

2.3 三组产妇产后性生活频率比较

三组产妇产后 3 个月性生活频率 A 组产妇 > C 组产妇 > B 组产妇，差异具有统计学意义（$P<0.05$）。具体结果详见表 4。

2.4 三组产妇产后 FSD 发生率比较

三组产妇产后 3 个月和 6 个月 FSD 发生率差异具有统计学意义（$P<0.05$）；产后 9 个月，三组产妇间 FSD 发生率差异无统计学意义（$P>0.05$）。具体结果详见表 5。

表 2 三组产妇产后 3 个月、6 个月和 9 个月 FSFI 评分比较（$Mean \pm SD$）

维度	时间	A 组（$n=54$）	B 组（$n=93$）	C 组（$n=107$）	F 值	P 值
性唤起	产后 3 个月	4.22 ± 0.48	4.16 ± 0.44	4.29 ± 0.50	1.876	0.155
	产后 6 个月	4.95 ± 0.54	4.82 ± 0.48	4.87 ± 0.51	1.129	0.325
	产后 9 个月	5.32 ± 0.65	5.18 ± 0.59	5.35 ± 0.67	1.895	0.152
阴道润滑	产后 3 个月	3.47 ± 0.52	3.65 ± 0.55	3.41 ± 0.49	5.530	0.004
	产后 6 个月	4.04 ± 0.63	3.90 ± 0.58	3.87 ± 0.54	1.635	0.197
	产后 9 个月	4.51 ± 0.46	4.48 ± 0.40	4.62 ± 0.49	2.591	0.077
性欲	产后 3 个月	4.53 ± 0.48	4.29 ± 0.38	4.36 ± 0.42	5.646	0.004
	产后 6 个月	5.13 ± 0.62	5.06 ± 0.59	5.20 ± 0.64	1.279	0.280
	产后 9 个月	6.03 ± 0.73	5.85 ± 0.62	5.92 ± 0.69	1.219	0.297
性交痛	产后 3 个月	5.36 ± 0.65	4.87 ± 0.59	5.18 ± 0.63	12.030	<0.01
	产后 6 个月	5.63 ± 0.72	4.93 ± 0.69	5.74 ± 0.78	32.97	0.000
	产后 9 个月	6.18 ± 0.71	6.09 ± 0.68	5.99 ± 0.62	1.567	0.211
性高潮	产后 3 个月	4.62 ± 0.73	4.69 ± 0.70	4.75 ± 0.76	0.581	0.560
	产后 6 个月	4.98 ± 0.68	5.02 ± 0.75	5.27 ± 0.79	3.872	0.022
	产后 9 个月	5.98 ± 0.73	5.81 ± 0.61	5.93 ± 0.66	1.377	0.254
性满意度	产后 3 个月	5.25 ± 0.66	4.91 ± 0.58	5.03 ± 0.62	5.231	0.006
	产后 6 个月	5.51 ± 0.61	5.28 ± 0.47	5.41 ± 0.53	3.479	0.032
	产后 9 个月	5.90 ± 0.75	5.86 ± 0.66	6.07 ± 0.79	2.229	0.110
总分	产后 3 个月	28.63 ± 3.19	26.18 ± 3.04	28.46 ± 3.10	16.832	<0.01
	产后 6 个月	32.36 ± 3.34	30.27 ± 3.15	31.92 ± 3.26	10.827	<0.01
	产后 9 个月	35.91 ± 3.47	34.78 ± 3.31	35.29 ± 3.42	1.921	0.149

表 3 三组产妇产后性生活恢复情况比较[n(%)]

性生活恢复时间	A 组(n=54)	B 组(n=93)	C 组(n=107)	χ^2 值	P 值
产后 3 个月内	45(83.33)	58(62.37)	77(71.96)	7.383	0.025
产后 6 个月内	54(100.00)	90(96.77)	102(95.33)	2.572	0.276
产后 6 个月后	54(100.00)	93(100.00)	107(100.00)	—	—

表 4 三组产妇产后性生活频率比较[n(%)]

与孕前比较	时间	A 组(n=54)	B 组(n=93)	C 组(n=107)	χ^2 值	P 值
远不及	产后 3 个月	22(40.74)	66(70.97)	59(55.14)	13.370	0.001
	产后 6 个月	10(18.52)	32(34.41)	25(23.36)	5.31	0.070
	产后 9 个月	4(7.40)	16(17.20)	8(7.48)	5.803	0.055
略不及	产后 3 个月	23(42.59)	17(18.28)	30(28.04)	10.137	0.006
	产后 6 个月	25(46.30)	34(36.56)	45(42.06)	1.434	0.488
	产后 9 个月	11(20.37)	24(25.81)	21(19.62)	1.218	0.544
相当或多于	产后 3 个月	9(16.67)	10(10.75)	18(16.82)	1.716	0.424
	产后 6 个月	19(35.19)	27(29.03)	37(34.58)	0.892	0.641
	产后 9 个月	41(75.93)	53(56.99)	78(72.90)	7.874	0.020

表 5 三组产妇产后 FSD 发生率比较[n(%)]

时间	A 组(n=54)	B 组(n=93)	C 组(n=107)	χ^2 值	P 值
产后 3 个月	22(40.74)	63(67.74)	48(44.86)	14.157	0.001
产后 6 个月	14(25.93)	42(45.16)	32(29.91)	7.417	0.025
产后 9 个月	7(12.96)	20(21.51)	20(18.69)	1.658	0.437

3 讨论

女性产后性健康下降是长沙地区普遍存在的问题,产后 3 个月出现阴道干涩、性交痛等的概率高达 83%,随着时间的延长慢慢恢复,但与孕前相比仍存在差距[8-9]。初产妇子宫体积和重量随着孕周的延长不断增加,使子宫呈垂直位,导致盆底支持组织长期处于松弛状态,同时,妊娠期激素水平的变化也可使盘底支持组织出现张力性松弛[10-11]。因此,分娩时,无论产妇选择哪种分娩方式都会给盆底结构造成一定损伤,阴道分娩对盆底结构的损伤大于剖宫产,而会阴侧切对盆底结构损伤最大,造成盆底肌功能和盆底支持结构异常,引发 FSD[12-13]。本研究回顾性分析长沙地区 254 例初产妇的临床资料,采用问卷调查的方式,了解顺产、会阴侧切及剖宫产产妇产后的性功能情况,并进行比较,发现会阴侧切 FSD 发生率最高,顺产 FSD 发生率最低、产后恢复最快,顺产与剖宫产产后 FSFI 评分差异不大。

关于初产妇产后性功能,众多学者认为由于阴道分娩中胎儿是自产道娩出,其对盘底支持组织的损伤要大于剖宫产,而对于顺产和剖宫产对性功能影响的说法不一,有学者认为剖宫产对产后性功能的影响小于阴道分娩,但亦有学者主张会阴的完整性才是影响产后性功能的主要因素,顺产和剖宫产都做到了维持会阴部的完整性,两者对初产妇产后性功能的影响无显著差异[14-15]。本研究采用信效度较好的 FSFI 调查问卷对三组产妇产后 3 个月、6 个月和 9 个月的性功能进行了对比研究,并从性唤起、阴道润滑、性欲、性交疼痛、性高潮、性满意度 6 个方面入手[16],发现产后 3 个月和 6 个月三组间 FSFI 总分存在显著差异,产后 3 个月三组间性高潮、性唤起评分存在显著差异,其余 4 个维度评分无显著差异;产后 6 个月性交痛、性高潮、性满意度评分存在显著差异,其余 3 个维度评分无显著差异;产后 9 个月三组间 FSFI 总分及各维度评分比较,均无显著差异。另外,A、C 两组产后 3 个月 FSFI 总分均显著高于 B 组,A 组和 C 两组间 FSFI 总分无显著差异;说明会阴侧切是初产妇产后发生性问题的危险因素,顺产和剖宫产对性功能的影响无显著差异。

本研究结果显示,三组产妇间产后 3 个月内性生活恢复率 A 组 > C 组 > B 组;三组产妇间产后 6 个月内性生活恢复率无显著差异,A 组产妇已全部恢复;产后 6 个月后,三组产妇均恢复性生活;说明顺产产后性生活恢复最快,其次为剖宫产,会阴侧切排最末。三组产妇产后 3 个月性生活频率 A 组产妇 > C 组产妇 > B 组产妇,说明产后早期性生活频率与分娩方式密切相关,顺产产后性生活频率恢复至孕前水平的可能性最大。B 组产妇产后 3 个月和 6 个月 FSD 发生率明显高于 A、B 组;产后 9 个月,三组产妇间 FSD 发生率无显著差异;说明会阴完整性与产后 FSD 的发生密切相关,会阴侧切是产后发生 FSD 的重要原因,因此,在临床工作中,可在产妇产前坚持 4 周以上的会阴按摩以降低分娩对会阴的损伤和会阴侧切率[17]。

综上所述,不同分娩方式对初产妇产后性功能造成的影响存在差异,会阴侧切 FSD 发生率最高,顺产 FSD 发生率最低,产后恢复最快,建议顺产作为初产妇首选的分娩方式,尽量减少会

阴侧切,必要时可考虑小切口会阴侧切术。

参 考 文 献

[1] 胡开卉. 盆底肌电刺激联合生物反馈治疗产后性功能障碍的疗效观察[J]. 医学临床研究,2017,34(4)792-794.

[2] 闫志强,于春玲,莫培晖,等. 分娩对产后早期盆底功能及盆底功能障碍性疾病发生的影响[J]. 蚌埠医学院学报,2016,41(2):205-207.

[3] 倪娟娟,吴勤爱,秦双梅,等. 初产妇分娩方式影响因素病例对照研究[J]. 护理学报,2015,22(12):59-63.

[4] 李青,远丽,徐青. 女性性功能指数的使用现状[J]. 中国康复理论与实践,2014,20(11):1081-1082.

[5] 祖丽菲娅·阿布力克木,米热阿依·尕依提. 不同分娩方式对初产妇产后性功能影响的临床对比研究[J]. 中国性科学,2015,24(8):74-76.

[6] 蔡文智,邹芳亮,黄舒蓉,等. 孕中期女性性生活状况及影响因素的调查研究[J]. 中国实用护理杂志,2015,31(16):1209-1211.

[7] 李晓,冯琼. 绵阳地区产后性功能障碍的流行病学和相关发病因素研究[J]. 中国性科学,2015,24(11):25-28.

[8] 张紫琪,廖碧珍,李明慧. 盆底功能重建对女性产后性功能障碍的研究进展[J]. 中华现代护理杂志,2015,21(26):3215-3216.

[9] 孙文娟,洪海洁,李苏,等. 分娩方式对初产妇性功能的影响[J]. 中华围产医学杂志,2015,18(12):932-935.

[10] 刘敏,刘刚. 剖宫产与阴道分娩对女性产后性功能影响观察[J]. 中国性科学,2017,26(7):110-112.

[11] 杜玉玲. 产后早期盆底肌康复治疗对不同分娩方式产妇盆底康复效果与性功能的影响[J]. 中国妇幼保健,2016,31(12):2452-2455.

[12] 耿鹏姝,沈伟,陈海清. 探究阴道分娩与剖宫产对产后盆底功能及产后性功能的影响[J]. 中国性科学,2016,25(5):123-126.

[13] De TR, Letouzey V. Methods of pushing during vaginal delivery and pelvic floor and perineal outcomes: A review[J]. Current Opinion in Obstetrics & Gynecology,2016,28(6):470-476.

[14] 朱琳,李代霞,杨红艳,等. 顺产、会阴侧切与剖宫产对初产妇产后性功能的影响[J]. 中国性科学,2017,26(10):116-119.

[15] 阿斯叶·阿布拉,米娜瓦尔·阿布力孜. 不同分娩方式结合产后电刺激对盆底功能及盆底肌康复效果的影响[J]. 河北医学,2017,23(8):1268-1272.

[16] 吉文倩,何涓,陈微微. 三种不同分娩方式对产妇产后性功能和盆底功能的影响[J]. 中国性科学,2017,26(9):52-56.

[17] Meriwether KV, Rogers RG, Dunivan GC, et al. Perineal body stretchduring labor does not predict perineal laceration, postpartum incontinence, or postpartum sexual function: A cohort study[J]. International Urogynecology Journal,2016,27(8):1193-1200.

(收稿日期:2017-12-06)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2019.07.017

· 妇科与生殖医学 ·

卵泡液中 AMH 水平与卵巢反应性及妊娠结局关系的探讨

张阳阳 邹艳荣 王晟 薛晴 尚鹃 徐阳△

北京大学第一医院妇产科,北京 100034

【摘要】 目的 研究卵泡液中抗苗勒氏管激素(follicular fluid anti-müllerian hormone,FFAMH)水平与控制性超促排卵(controlled ovarian hyper-stimulation,COH)过程中卵巢反应性与妊娠结局的关系。**方法** 选择在北京大学第一医院妇产科生殖与遗传医疗中心行 COH 治疗的 137 例不孕症女性为研究对象,依据卵巢反应性将其分为三组。采用酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunosorbent assay,ELISA)方法检测各组 FFAMH 浓度。**结果** 卵巢低反应组、正常反应组和高反应组卵泡液中 AMH 水平比较,其差异具有统计学意义($P<0.001$);进行组间比较后,卵巢低反应组与正常反应组、高反应组之间的 FFAMH 水平差异,均具有统计学意义(均 $P<0.001$);而卵巢正常反应组与高反应组之间的 FFAMH 水平差异无统计学意义($P=0.399$)。113 例实行新鲜周期移植的不孕症女性中,妊娠组与未妊娠组的 FFAMH 水平比较,其差异具有统计学意义($P<0.001$)。FFAMH 水平对妊娠结局有一定的预测效能,但预测价值较低(AUC = 0.688)。**结论** 在 COH 治疗过程中,FFAMH 水平与卵巢反应性和临床妊娠结局相关。FFAMH 水平对妊娠结局有一定的预测效能,但预测价值较低。

【关键词】 抗苗勒氏管激素;体外受精-胚胎移植;卵巢反应性;妊娠结局

【基金项目】 北京大学第一医院科研基金资助项目(2015QN029)

△**【通讯作者】** 徐阳,E-mail: xuyangm@126.com

Discussion on relationship between anti-müllerian hormone in follicular fluid with ovarian response and pregnancy outcomes

ZHANG Yangyang, KUAI Yanrong, WANG Sheng, XUE Qing, SHANG Jing, XU Yang△. *Department of Obstetrics & Gynecology, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China*

【**Abstract**】 **Objective** To study the relationship between follicular fluid anti-müllerian hormone (FFAMH) level and ovarian response and clinical pregnancy outcomes in the procedure of controlled ovarian hyper-stimulation (COH). **Methods** A total of 137 infertile women undergoing IVF/ICSI were included in this study at the Reproductive and Genetic Medical Center of Peking University First Hospital. Patients were divided into three groups according to the number of retrieved oocytes: poor ovarian responders, normal ovarian responders, and high ovarian responders. The FFAMH levels were detected by ELISA. **Results** There were statistically significant differences in FFAMH level among three groups. The FFAMH level in the poor ovarian responders group was statistically much lower than that of normal responders group or high responders group (both $P < 0.001$). There was no statistically significant difference in FFAMH level between normal responders group and high responders group ($P = 0.399$). Among 113 infertile women undergoing fresh embryo transfer, the FFAMH level in non-pregnant women was statistically lower than that of pregnant ones ($P < 0.001$). FFAMH had some association with predicting clinical pregnancy outcomes, but its predictive value was poor. **Conclusions** In the procedure of IVF/ICST treatment, FFAMH level is associated with ovarian response and pregnancy outcomes. FFAMH has some association with predicting clinical pregnancy outcome, but its predictive value was poor.

【**Key words**】 Anti-müllerian hormone; In vitro fertilization-embryo transfer; Ovarian response; Pregnancy outcomes

【**中图分类号**】 R714 【**文献标识码**】 A

女性抗苗勒氏管激素(anti-müllerian hormone,AMH)主要由初级卵泡、次级卵泡、窦前卵泡和小窦状卵泡(直径小于 2mm)周围的颗粒细胞分泌[1],其水平不受外源性性激素和月经周期的影响[2],因此 AMH 水平可以比较稳定地体现卵泡池中卵泡的数量,从而更方便地用于评估女性的卵巢储备功能[3]。在体外受精-胚胎移植(in vitro fertilization-embryo transfer,IVF-ET)/卵胞浆内单精子注射(intracytoplasmic sperm injection,ICSI)过程中,获得适量优质卵母细胞、提高临床累积妊娠率的关键之一,在于制定个体化控制性超促排卵(controlled ovarian hyperstimulation,COH)方案,而这依赖于临床医师对卵巢储备功能的准确评估以及对卵巢反应性的精准预测。有关研究表明,血清 AMH 水平与卵巢反应性密切相关,而与妊娠结局的关系尚不明确[4]。卵泡液中 AMH(follicular fluid AMH, FFAMH)水平与卵巢反应性及妊娠结局的相关性研究目前较少,且研究结果并不一致[5-6]。因此,我们设计了这项实验,观察 IVF/ICSI 周期中 FFAMH 水平与卵巢反应性和临床妊娠结局的相关性,探讨 FFAMH 对妊娠结局的预测价值。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择在北京大学第一医院妇产科生殖与遗传医疗中心行 IVF/ICSI 治疗,且选择长效/短效长方案或拮抗剂方案进行超促排卵的 137 例不孕症患者作为研究对象。排除标准为子宫内膜异位症、多囊卵巢综合征、卵巢手术史、糖尿病和甲状腺功能障碍等其他内分泌疾病患者。

依据患者年龄、窦卵泡数和基础激素水平等指标选择合适的促排方案进行超促排卵,于月经第 2 天 ~3 天开始予促性腺激素刺激卵巢,定期监测卵泡发育情况,根据卵泡数量、大小和激素水平调整促排卵药物用量。当主导卵泡直径生长至 18mm ~20mm 左右时,当晚皮下注射重组人绒毛膜促性腺激素 250μg,36 小时后在超声引导下经阴道穿刺取卵。实验室常规行 IVF 或 ICSI 治疗并每日观察胚胎情况,在取卵后 2 天 ~3 天行胚胎移植,并开始进行黄体支持。移植后 2 周抽血行 HCG 检查,确认生化妊娠后继续黄体支持;同时,在移植后 4 周行阴道彩超检查,宫内发现孕囊则确认为获得临床妊娠。

将 137 例患者依据获卵个数分为三组:低反应组(获卵数小于 4 个);正常反应组(获卵数大于等于 4 个且小于等于 15 个);高反应组(获卵数大于 15 个)[7]。

1.2 检测方法

在行阴道超声引导下取卵术的同时,收集每位患者第一管清亮的卵泡液,分离上清液(2000rpm/min 离心 10 分钟),收集上清液冻存于-80℃ 冰箱中。标本采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测 FFAMH 的浓度。

1.3 统计学处理

采用 SPSS10.0 软件对相关数据进行统计分析。符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准差(*Mean* ± *SD*)表示,两独立样本比较采用 t 检验,多样本比较采用方差分析,组间多重比较采用 Bonferroni 方法进行检验。计数资料以频数和百分数[n(%)]表示,采用 χ^2 检验。构建患者工作曲线(ROC)以评估 FFAMH 水平对妊娠结局的预测价值。$P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 三组患者基本临床资料分析

纳入研究的 137 例不孕症患者中,卵巢低反应组 21 例(15.3%),正常反应组 97 例(70.8%),高反应组 19 例(13.9%)。具体结果详见表 1。

表 1 三组患者基本资料比较(*Mean* ± *SD*/*Md*(P_{25},P_{75}))

项目	低反应组(n=21 例)	正常反应组(n=97 例)	高反应组(n=19 例)	P 值
年龄(岁)	38.38 ± 4.42	32.58 ± 4.58	30.32 ± 5.59	17.67
	0.99 ± 0.33	2.83 ± 0.56	2.63 ± 0.55	102.49
卵泡液中 AMH(ng/ml)	4.00(1.50,5.50)	3.00(2.00,4.00)	3.00(2.00,5.00)	0.660
不孕年限(年)				
bFSH 值(mIU/ml)	9.74(7.34,13.03)	7.45(6.28,9.27)	6.24(5.42,7.94)	<0.001[a]
bLH 值(mIU/ml)	3.82(2.33,4.62)	3.83(2.84,5.41)	4.30(3.10,5.37)	0.355
窦卵泡数(个)	5.00(3.50,7.00)	10.00(7.00,14.00)	14.00(10.00,16.00)	<0.001[*]
Gn 用量(支)	35.00(25.50,40.00)	34.00(27.50,43.00)	25.00(17.00,41.00)	0.105
获卵个数(个)	2.00(1.00,3.00)	9.00(7.00,12.00)	18.00(17.00,19.00)	<0.001[a]
MⅡ卵数(个)	1.00(1.00,2.00)	7.00(5.00,10.00)	15.00(13.00,16.00)	<0.001[a]
优质胚胎数(个)	0.00(0.00,1.00)	2.00(1.00,4.00)	3.00(2.00,6.00)	<0.001[a]

注:标有"[a]"项表示,三组之间比较,P<0.05

2.2 卵泡液中 AMH 水平与卵巢反应性的关系

纳入研究的 137 例不孕症患者中,三组卵泡液中 AMH 水平比较,其差异具有统计学意义(P<0.001);进行组间比较后,低反应组与正常反应组、高反应组之间 AMH 水平比较,其差异均具有统计学意义(均 P<0.001);而正常反应组与高反应组之间 AMH 水平比较,其差异无统计学意义(P=0.399)。

2.3 卵泡液中 AMH 水平与妊娠结局的关系

2.3.1 三组患者临床妊娠率比较 纳入研究的 137 例不孕症患者中,24 例(17.5%)患者因预防卵巢过度刺激的发生、为累积胚胎、未获得可移植胚胎或 HCG 日孕酮升高等情况而放弃新鲜周期移植。进行新鲜周期移植的 113 例患者中,51 例获得临床妊娠,新鲜周期临床妊娠率为 45.1%(51/113)。其中,卵巢低反应组为 0%(0/15);正常反应组为 50.6%(43/85);高反应组为 61.5%(8/13)。三组患者的新鲜周期临床妊娠率比较,其差异具有统计学意义(P=0.001)。低反应组与正常反应组、高反应组之间比较,其差异均具有统计学意义(均 P<0.001);正常反应组与高反应组比较,其差异无统计学意义(P=0.464)。15 例行新鲜周期移植的卵巢低反应患者中,有 6 例患者仅移植 1 枚Ⅲ级胚胎,2 例患者移植 1 枚Ⅱ级胚胎,7 例患者移植 2 枚Ⅲ级胚胎。

2.3.2 卵泡液中 AMH 水平与妊娠结局的关系 进行新鲜周期移植的 113 例不孕症患者中,未妊娠组卵泡液中 AMH[(2.28 ± 0.87) ng/ml]与妊娠组卵泡液中 AMH[(2.91 ± 0.66) ng/ml)]水平比较,其差异具有统计学意义(P<0.001)。

2.3.3 卵泡液中 AMH 水平对临床妊娠的预测价值 卵泡液中 AMH 水平对临床妊娠结局有一定的预测效能,但预测价值较低。ROC 曲线下面积(area under the curve,AUC)为 0.688。

3 讨论

IVF/ICSI 超促排卵过程中,制定个体化的超促排卵方案是提高临床妊娠率的关键步骤之一,而这依赖于临床医师对卵巢反应性的准确预测。目前,临床上用于预测卵巢反应性的指标很多,包括年龄、基础 FSH、卵巢体积和窦卵泡数等[8]。但是,由于以上指标在测量过程中均存在着一定的可变性和测量误差,如 FSH 受月经周期、口服避孕药物的影响,AFC 受测量人员及测量仪器的影响,其预测效能在不同的研究中存在着很大的差异[9-10]。AMH 水平反映了原始卵泡池的数量,其水平不受外源性性激素和月经周期的影响[2],因此 AMH 在辅助生殖领域评估卵巢储备功能和预测卵巢反应性方面受到了极大的关注[11]。已有研究表明,血清 AMH 水平在预测卵巢反应性方面优于基础 FSH、雌激素和抑制素 B;而与妊娠结局的关系尚不明确。部分研究指出,血清 AMH 水平与临床妊娠率、持续妊娠率和活产率呈正相关[12];而另有一些研究则持反对意见[13]。FFAMH 水平与卵巢反应性和妊娠结局的相关性研究目前较少,且现有结果并不一致,需要进一步深入研究。

本研究结果提示,卵巢低反应组 FFAMH 水平明显低于卵巢正常反应组和高反应组,而卵巢正常反应组和高反应组之间 FFAMH 水平差异无统计学意义。Jamil 等[14]的研究结果表明,年龄<35 岁的患者血清 AMH 水平与卵巢反应性和获卵数相关。近期,Zheng 等[4]的研究结果表明,血清 AMH 水平与卵巢低反应、卵巢高反应呈高度相关。而血清 AMH 预测卵巢反应性的界值尚不一致,研究报道其预测卵巢低反应的界值为 0.1~2.97ng/ml[15],这可能是因为不同研究中促排卵方案和研究人群的不同所导致。上述研究结果均为血清 AMH 水平与卵巢反应性的关系,而 FFAMH 与卵巢反应性的研究还比较少。Wunder 等[16]的研究结果显示,FFAMH 水平与获卵数、MII 卵数密切相关。这说明血清和 FFAMH 水平均与卵巢低反应相关,而与卵巢高反应之间的关系尚需要进一步探讨。AMH 由颗粒细胞分泌,主要作用为调控卵泡的生长。因此我们推测,成熟卵泡中卵泡液的 AMH 可能是卵泡处于小窦状卵泡时颗粒细胞分泌的,FFAMH 水平低反映了卵母细胞中颗粒细胞功能较差,因

此在 COH 过程中对 Gn 反应不良,从而出现卵巢低反应,但这一推测还需要进一步研究加以证实。

本研究结果提示,临床妊娠组 FFAMH 水平明显高于未妊娠组,FFAMH 对临床妊娠结局有一定的预测效能,但预测价值较低。现有研究表明,FFAMH 与妊娠结局的关系尚存在争议。Lin 等[6]的一项前瞻性研究结果显示,FFAMH 对临床妊娠率有预测价值,AUC = 0.893,且其与活产率相关。一些研究者指出,当卵泡液 AMH 水平较高时,卵子受精率更高,受精卵子的卵泡液中 AMH 水平是未受精卵子的 3 倍[17]。在 PCOS 患者中,FFAMH 水平与胚胎质量密切相关[18]。而近期一项荟萃分析结果显示,在辅助生殖技术中,血清中的 AMH 可以作为一个独立参数预测妊娠结局;而因为现有研究较少、样本量较小,FFAMH 对妊娠结局的预测价值尚不清楚[13]。本研究证实了 FFAMH 与临床妊娠结局之间的相关性,其机制可能是因为 FFAMH 水平高,反映了卵母细胞的颗粒细胞功能较好,也间接反映了卵母细胞的质量较好,能够获得较高的临床妊娠率。但是,FFAMH 的预测价值较低,不能单独用其预测妊娠结局。

综上所述,在 IVF/ICSI 治疗过程中,成熟卵泡中 FFAMH 水平低,反映了卵母细胞的颗粒细胞功能较差,因此在 COH 过程中对 Gn 反应欠佳,从而出现卵巢低反应;而 FFAMH 水平高,反映了卵母细胞的颗粒细胞功能较好,也间接反映了卵母细胞的质量较好,因此能够获得较高的临床妊娠率。由于本研究中,FFAMH 不是来自单个卵泡,所以无法对其所获卵母细胞进行后续追踪观察,FFAMH 水平与临床妊娠结局的关系还需要大样本且设计精良的研究来验证。

参 考 文 献

[1] Weenen C, Laven JS, Von Bergh AR, et al. Anti-müllerian hormone expression pattern in the human ovary: Potential implications for initial and cyclic follicle recruitment[J]. Mol Hum Reprod, 2004, 10(2): 77-83.

[2] 叶虹. 血清抗苗勒管激素检测在 IVF 中的意义[J]. 生殖医学杂志, 2015, 24(1): 1-4.

[3] 黄佳语, 高颖. AMH 与卵巢储备功能及体外胚胎发育潜能的关系[J]. 生殖医学杂志, 2017, 26(1): 82-86.

[4] Zheng H, Chen S, Du H, et al. Ovarian response prediction in controlled ovarian stimulation for IVF using anti-müllerian hormone in Chinese women: A retrospective cohort study[J]. Medicine (Baltimore), 2017, 96(13): e6495.

[5] Hattori Y, Sato T, Okada H, et al. Comparison of follicular fluid and serum anti-müllerian hormone levels as predictors of the outcome of assisted reproductive treatment[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2013, 169(2): 252-256.

[6] Lin WQ, Yao LN, Zhang DX, et al. The predictive value of anti-müllerian hormone on embryo quality, blastocyst development, and pregnancy rate following in vitro fertilization-embryo transfer (IVF-ET)[J]. J Assist Reprod Genet, 2013, 30(5): 649-655.

[7] Satwik R, Kochhar M, Gupta SM, et al. Anti-müllerian hormone cut-off values for predicting poor ovarian response to exogenous ovarian stimulation in in-vitro fertilization[J]. J Hum Reprod Sci, 2012, 5(2): 206-212.

[8] Nelson SM. Biomarkers of ovarian response: Current and future applications[J]. Fertil Steril, 2013, 99(4): 963-969.

[9] Gleicher N, Weghofer A, Barad DH. Defining ovarian reserve to better understand ovarian aging[J]. Reprod Biol Endocrinol, 2011, 9: 23.

[10] Al-Azemi M, Killick SR, Duffy S, et al. Multi-marker assessment of ovarian reserve predicts oocyte yield after ovulation induction[J]. Hum Reprod, 2011, 26(2): 414-422.

[11] Seifer DB, Maclaughlin DT, Christian BP, et al. Early follicular serum mullerian-inhibiting substance levels are associated with ovarian response during assisted reproductive technology cycles[J]. Fertil Steril, 2002, 77(3): 468-471.

[12] Borges E, Braga D, Setti A, et al. The predictive value of serum concentrations of anti-müllerian hormone for oocyte quality, fertilization, and implantation[J]. JBRA Assist Reprod, 2017, 21(3): 176-182.

[13] Yao L, Zhang W, Li H, et al. The role of serum AMH and FF AMH in predicting pregnancy outcome in the fresh cycle of IVF/ICSI: A meta-analysis[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(2): 1755-1767.

[14] Jamil Z, Fatima SS, Rehman R, et al. Anti-müllerian hormone: Ovarian response indicator in young patients receiving long GnRH agonist protocol for ovarian stimulation[J]. Pak J Med Sci, 2016, 32(4): 944-949.

[15] La Marca A, Sunkara SK. Individualization of controlled ovarian stimulation in IVF using ovarian reserve markers: From theory to practice[J]. Hum Reprod Update, 2014, 20(1): 124-140.

[16] Wunder DM, Guibourdenche J, Birkhauser MH, et al. Anti-müllerian hormone and inhibin B as predictors of pregnancy after treatment by in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection[J]. Fertil Steril, 2008, 90(6): 2203-2210.

[17] Takahashi C, Fujito A, Kazuka M, et al. Anti-müllerian hormone substance from follicular fluid is positively associated with success in oocyte fertilization during in vitro fertilization[J]. Fertil Steril, 2008, 89(3): 586-591.

[18] Mashiach R, Amit A, Hasson J, et al. Follicular fluid levels of anti-müllerian hormone as a predictor of oocyte maturation, fertilization rate, and embryonic development in patients with polycystic ovary syndrome[J]. Fertil Steril, 2010, 93(7): 2299-2302.

(收稿日期:2018-08-28)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2019.07.018

· 妇科与生殖医学 ·

助产士干预对瘢痕子宫再次妊娠分娩结局影响研究

王灿辉[1] 罗丽琼[1△] 郭悦慈[2] 王香华[1] 刘征[1]
1 深圳市龙华区人民医院妇产科,广东 深圳 518109
2 深圳市龙华区妇幼保健院妇产科,广东 深圳 518109

【摘要】 **目的** 研究探讨助产士干预对瘢痕子宫再次妊娠产妇分娩结局的影响。**方法** 选取 2017 年 1 月至 2018 年 9 月深圳市龙华区人民医院妇产科门诊就诊且经阴道试产的 100 例瘢痕子宫再次妊娠产妇作为研究对象。随机分为两组,每组各 50 例。对照组施行常规健康宣教,观察组实施以助产士为主导的责任制助产护理干预。比较分娩方式、产程时间、产后出血情况、新生儿 Apgar 评分、不良情绪评分、母亲角色适应能力评分和护理满意度。**结果** ①观察组的阴道自然分娩率较对照组更高,差异具有统计学意义($P<0.05$),其剖宫产率较对照组更低,差异具有统计学意义($P<0.05$),而两组间阴道助产率比较差异无统计学意义($P>0.05$)。②观察组的第一产程、第二产程及总产程时间均较对照组缩短,差异具有统计学意义($P<0.05$)。③观察组的产后 2h 出血量、产后 24h 出血量均较对照组更少,其产后出血发生率较对照组更低,差异具有统计学意义($P<0.05$)。④新生儿娩出 1min、5min 时,观察组的 Apgar 评分均较对照组更高,差异具有统计学意义($P<0.05$)。⑤两组护理后的 SAS、SDS 评分均较护理前降低,差异具有统计学意义($P<0.05$),而护理后观察组的各项评分均较对照组更低,差异具有统计学意义($P<0.05$)。⑥产后第 1 天、第 2 天和第 3 天,观察组的母亲角色适应能力评分均较对照组更高,差异具有统计学意义($P<0.05$)。⑦护理总满意率分别为 98%(观察组)、84%(对照组),观察组较对照组更高,差异具有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 由助产士对瘢痕子宫再次妊娠产妇实施护理干预,可有效减少剖宫产,提高阴道试产成功率,有利于减少产后出血,降低新生儿窒息风险,改善母婴结局,还可有效减轻产妇不良情绪,使其在产后更好地适应母亲角色。

【关键词】 产科;瘢痕子宫再次妊娠;助产士;护理

Study on the effect of midwifery intervention on parturient outcome of repregnancy in cicatricial uterus

WANG Canhui[1], LUO Liqiong[1△], GUO Yueci[2], WANG Xianghua[1], LIU Zheng[1]. 1. Department of Obstetrics and Gynecology, Longhua District People's Hospital, Shenzhen 518109, Guangdong, China; 2. Department of Obstetrics and Gynecology, Longhua District Maternal and Child Health Hospital, Shenzhen518109, Guangdong, China

【**Abstract**】 **Objective** To investigate the effect of midwifery intervention on the parturient outcome of repregnancy in cicatricial uterus. **Methods** 100 parturient women of cicatricial uterus repregnancy in Longhua District People's Hospital from January 2017 to September 2018 were selected and randomly divided into 2 groups, each of 50 cases. The control group received routine health education, and the observation group received accountability midwifery care intervention dominated by midwives. The delivery way, labor time, postpartum hemorrhage and neonatal Apgar score, bad mood score, maternal role adaptability and nursing satisfaction were compared between the two groups. **Results** ①The spontaneous vaginal delivery rate in the observation group was higher than that in the control group and the cesarean section rate in the observation group was lower than that in the control group, all with statistically significant differences ($P<0.05$). There was no statistically significant difference between the two groupsin the vaginal midwifery rate ($P>0.05$). ②The duration of the first stage of labor and the second stage and the total duration of labor in the observation group was shorter than that in the control group, with statistically significant differences ($P<0.05$). ③The volume of 2 hours and 24 hours postpartum hemorrhage in the observation group was significantly less than that in the control group, and the incidence of postpartum hemorrhage was lower than that of the control group, with statistically signifant differences ($P<0.05$). ④At 1 minute and 5 minute after delivery, the Apgar score of the observation group was higher than that of the control group, with statistically significant differences ($P<0.05$). ⑤The SAS and SDS scores in the two groups after nursing were lower than those before nursing, with statistically significant differences ($P<0.05$). The scores in the observation group after nursing were lower than those in the control group, with statistically significant differences ($P<0.05$). ⑥On the first day, the second

【基金项目】深圳市龙华区科技创新资金项目(2017065)

△【通讯作者】罗丽琼,E-mail:13480959618@163.com

day and the third day after delivery, the scores of maternal role adaptability in the observation group were higher than those in the control group ($P < 0.05$). ⑦The total satisfaction rate of nursing care was 98% (observation group) and 84% (control group) respectively, with statistically significant differences between the two groups ($P < 0.05$). **Conclusions** The midwifery intervention on parturient women of cicatricial uterus repregnancy can effectively reduce cesarean section, improve the success rate of vaginal trial delivery, reduce postpartum hemorrhage, reduce the risk of neonatal asphyxia, and improve the outcome of mother and infant. It can also effectively alleviate the maternal negative mood and improve the maternal role adaptability.

【**Key words**】 Obstetrics; Repregnancy of cicatricial uterus; Midwife; Nursing

【**中图分类号**】 R714 【**文献标识码**】 A

瘢痕子宫通常是指前次子宫手术遗留瘢痕组织,这类女性再次妊娠时具有较高的分娩风险,易发生子宫破裂、出血,威胁到母婴安全[1-3],故需对瘢痕子宫再次妊娠产妇实施适当的产科干预。助产士是一种特殊护理专业人士,主要是为孕产妇提供护理服务,本研究为探讨助产士干预对瘢痕子宫再次妊娠产妇分娩结局的影响,针对 100 例瘢痕子宫再次妊娠产妇开展研究。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2017 年 1 月至 2018 年 9 月深圳市龙华区人民医院妇产科门诊就诊且经阴道试产的 100 例瘢痕子宫再次妊娠产妇作为研究对象,开展前瞻性研究。根据随机数字表法随机分为两组,每组各 50 例,对照组年龄范围 21 岁~36 岁,年龄(28.67 ± 4.37)岁,孕周范围 37 周~40 周,孕周(38.72 ± 1.19)周;观察组年龄范围 20 岁~35 岁,年龄(28.15 ± 4.58)岁,孕周范围 37 周~41 周,孕周(39.05 ± 1.28)周。两组间一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),研究具有可比性。产妇与其家属知情同意,且本研究符合临床医学试验伦理学原则,通过深圳市龙华区人民医院医学伦理学委员会审批。

1.2 研究方法

对照组施行常规健康宣教,告知产妇围产期的基本事项,注意观察产妇产前状态,待产妇子宫口扩张至 3cm 后将其送入产房。

观察组实施以助产士为主导的责任制助产护理干预,组建责任制助产护理小组,明确责任范围,根据产科实际情况划分责任助产护理小组,每个责任助产护理小组设置 1 名组长、3 名责任助产士,由从事助产工作至少 5 年的护师担任组长,并实施层级管理,依次为产科护士长、责任组长、责任助产士,由责任组长负责本组的护理工作统筹安排,落实护理质控,在小组内组织小组成员进行助产护理业务学习。再针对瘢痕子宫妊娠产妇的护理特点、护理需求,制定护理方案,并落实护理方案,方案具体为:①产前护理:助产士主动与产妇进行沟通,向产妇进行自我介绍,再为产妇介绍产科及产房环境,重点为产妇讲解自然分娩的优点、剖宫产的缺陷等,同时,了解产妇的内心顾虑,对产妇的心理问题进行分析和总结,告知产妇“在分娩过程中可应用无痛分娩技术来减轻疼痛”,使产妇能够树立信心,积极配合产前准备。②产时护理:待产妇送入产房待产后,陪伴在产妇身旁,给予产妇情感支持,并为产妇快速讲解分娩时相关注意事项、配合要领,对其进行安抚;待产妇出现规律宫缩,即意味着产妇进入第一产程,指导产妇适当转换体位,放松呼吸,可采取坐位、左右侧卧位交替,如有条件,可给予产妇分娩球维持站姿或跪姿,为第二产程做准备;对产妇宫底进行按摩,以促进其子宫收缩,并指导产妇在子宫收缩期快速张口哈气,在子宫收缩间歇时屏气用力,以保存体力。③产后护理:分娩结束后,对产妇进行为期 2 小时的观察,在观察期间,告知产妇及其家属产后需要注意的事项,产妇家属可与产妇分享新生儿诞生的喜悦之情,并对产妇予以关心和安抚。

1.3 观察指标

①比较两组分娩方式、产程时间、产后出血情况,包括产后出血发生率、产后出血量;②新生儿 Apgar 评分:于新生儿出生后 1min、5min 时评估其肤色、脉搏、呼吸、刺激反应、肌张力,总分 0 分~10 分,得分随着新生儿窒息风险的增高而降低[4];③不良情绪评分,评估工具为 SAS(焦虑自评量表)、SDS(抑郁自评量表),总分均 0 分~100 分,得分随着不良情绪的减轻而降低[5];④母亲角色适应能力评分,评估工具为母亲角色适应能力调查问卷,总分 16 分~80 分,得分随着产妇对母亲角色的适应能力增强而增高;⑤护理满意度,采用自制护理调查问卷,问卷满分 100 分,调查结果分为不满意 < 60 分、满意 60 分~80 分、很满意 > 80 分,总满意率 = 满意率 + 很满意率。

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 $Mean \pm SD$ 表示;计数资料采用 χ^2 检验,以 n(%)表示;$P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组产妇分娩方式比较

观察组产妇的阴道自然分娩率较对照组产妇更高,差异具有统计学意义($P < 0.05$),其剖宫产率较对照组产妇更低,差异具有统计学意义($P < 0.05$),而两组产妇间阴道助产率比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。具体结果详见表 1。

表 1 两组产妇分娩方式比较 [n(%)]

组别	例数	阴道自然分娩	阴道助产	剖宫产
观察组	50	34(68%)[a]	6(12%)	10(20%)[a]
对照组	50	23(46%)	7(14%)	20(40%)

注:标有“[a]”项表示,与对照组比较,$P < 0.05$

2.2 两组产妇产程时间比较

观察组产妇的第一产程、第二产程及总产程时间均较对照组产妇缩短,差异具有统计学意义($P < 0.05$),而两组产妇间第三产程时间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。具体结果详见表 2。

表 2 两组产妇产程时间比较(分,*Mean* ± *SD*)

组别	例数	第一产程	第二产程	第三产程	总产程
观察组	50	376.82 ± 67.51[a]	43.09 ± 9.43[a]	8.65 ± 2.48	428.56 ± 49.25[a]
对照组	50	452.35 ± 96.87	54.17 ± 11.02	8.92 ± 2.54	515.47 ± 73.18

注:标有"[a]"项表示,与对照组比较, $P<0.05$

2.3 两组产妇产后出血情况比较

观察组产妇的产后 2h 出血量、产后 24h 出血量均较对照组产妇更少,其产后出血发生率较对照组产妇更低,差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$)。具体结果详见表 3。

表 3 两组产妇产后出血情况比较[*n*(%)/(*Mean* ± *SD*)]

组别	例数	产后出血率[例(%)]	产后出血量(ml)	
			产后 2h	产后 24h
观察组	50	1(2%)[a]	198.52 ± 37.89[a]	318.67 ± 65.19[a]
对照组	50	7(14%)	255.73 ± 57.21	403.82 ± 84.46

注:标有"[a]"项表示,与对照组比较, $P<0.05$

2.4 两组新生儿 Apgar 评分比较

新生儿娩出 1min、5min 时,观察组新生儿的 Apgar 评分均较对照组新生儿更高,差异具有统计学意义($P<0.05$)。具体结果详见表 4。

表 4 两组新生儿 Apgar 评分比较(分,*Mean* ± *SD*)

组别	例数	Apgar 评分	
		1min	5min
观察组	50	8.56 ± 0.45 *	8.91 ± 0.48 *
对照组	50	8.17 ± 0.34	8.45 ± 0.40

注:标有"[a]"项表示,与对照组比较,$P<0.05$

2.5 两组产妇护理后不良情绪评分比较

两组产妇护理后的 SAS、SDS 评分均较护理前降低,而观察组产妇的各项评分均较对照组产妇更低,差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$)。具体结果详见表 5。

表 5 两组产妇护理后不良情绪评分比较(分,*Mean* ± *SD*)

组别	例数	时间	SAS 评分	SDS 评分
观察组	50	护理前	52.64 ± 9.25	51.39 ± 6.65
		护理后	40.28 ± 4.56[ab]	38.59 ± 4.03[ab]
对照组	50	护理前	52.82 ± 7.14	51.73 ± 6.51
		护理后	45.69 ± 5.37[#]	43.25 ± 4.72[a]

注:标有"[a]"项表示,与护理前比较,$P<0.05$;标有"[b]"项表示,与对照组比较,$P<0.05$

2.6 两组产妇产后母亲角色适应能力评分比较

产后第 1 天、第 2 天和第 3 天,观察组产妇的母亲角色适应能力评分均较对照组产妇更高,差异具有统计学意义($P<0.05$)。具体结果详见表 6。

表 6 两组产妇母亲角色适应能力评分比较(分,*Mean* ± *SD*)

组别	例数	产后母亲角色适应能力评分		
		第 1 天	第 2 天	第 3 天
观察组	50	50.97 ± 9.45 *	61.49 ± 10.28[a]	67.24 ± 9.02[a]
对照组	50	41.58 ± 6.23	49.04 ± 6.19	56.87 ± 7.35

注:标有"[a]"项表示,与对照组比较,$P<0.05$

2.7 两组产妇护理满意度比较

护理总满意率分别为 98%(观察组)、84%(对照组),观察组产妇较对照组产妇更高,差异具有统计学意义($P<0.05$)。具体结果详见表 7。

表 7 两组产妇护理满意度比较[*n*(%)]

组别	例数	不满意	满意	很满意	总满意率
观察组	50	1(2%)	25(50%)	24(48%)	49(98%)[a]
对照组	50	8(16%)	23(46%)	19(38%)	42(84%)

注:标有"[a]"项表示,与对照组比较, $P<0.05$

3 讨论

瘢痕子宫主要是指因剖宫产、子宫肌瘤剔除术、子宫角切除术等子宫手术而遗留的子宫瘢痕组织,导致子宫形态及结构发生改变[6-8]。随着近年来剖宫产比例的不断增高,瘢痕子宫的形成逐渐增多,这类女性再次妊娠时存在较大的风险,其子宫肌层组织易发生分离而致子宫破裂,引发大出血,严重威胁到产妇的生命安全[9-11]。

随着医疗水平的不断提高,人们对医疗服务的要求越来越高,对产科护理服务也寄予了更高的期望。以往,产科对产妇的护理以产前宣教为主,缺乏针对性、全面性,而近年来,产科护理新模式不断涌现,如责任制助产护理,该护理模式逐渐成为产科护理服务的主要模式。责任制助产护理是一种以助产士为主导的产科护理模式,主要是先对助产士的责任范围予以明确,培养其责任意识,再根据产科围产期的风险因素制定护理方案[12-13]。相比于传统的产科护理模式,责任制助产护理模式更加能够体现出"人文关怀""人性化"的护理理念,且助产士作为产科护理专业人才,其专业技术水平较一般的产科护士更高,可为产妇提供更加细致、更加到位、更加全面的围产期照护[14-16]。

本研究结果显示:①观察组的阴道自然分娩率、新生儿 Apgar 评分均较对照组更高,其剖宫产率、产后出血发生率均较对照组更低,其第一产程、第二产程及总产程时间均较对照组缩短,充分说明由助产士对产妇实施责任制助产护理可切实改善

瘢痕子宫再次妊娠产妇的分娩结局,提高自然分娩率,减少剖宫产、产后出血,降低新生儿窒息风险,有利于确保母婴安全;②护理后,观察组的 SAS、SDS 评分均较对照组更低,其产后母亲角色适应能力评分、护理总满意率均较对照组更高,说明以助产士为主导的产科护理干预可改善产妇产后的心理状态,使其更好地完成角色转变,使其对产科护理服务更加满意。

综上所述,由助产士对瘢痕子宫再次妊娠产妇实施护理干预,可有效减少剖宫产,提高阴道试产成功率,有利于减少产后出血,降低新生儿窒息风险,改善母婴结局,还可有效减轻产妇不良情绪,使其在产后更好地适应母亲角色。

参 考 文 献

[1] 陈勇. 瘢痕子宫再次妊娠不同分娩方式对母婴影响研究[J]. 四川医学,2015,36(8):1168-1170.

[2] 杨雅兰. 瘢痕子宫再次妊娠分娩方式的选择[J]. 中国妇幼保健,2016,31(10):2066-2068.

[3] 宋佳轶. 瘢痕子宫再次妊娠早产产妇经阴道分娩的临床护理[J]. 实用临床医药杂志,2016,20(18):144-146.

[4] 林杏平,罗柳娟,谢环环,等. 孕期健康教育对瘢痕子宫再次妊娠产妇的影响[J]. 齐鲁护理杂志,2016,22(20):120-122.

[5] 何敏芝,李益民,汤阿毛,等. 瘢痕子宫再次妊娠孕产妇及其配偶围生期心理状况研究[J]. 中国妇幼健康研究,2018,29(10):1248-1251.

[6] 杨新凰,熊海燕,付朝霞,等. 瘢痕子宫再次妊娠产妇围生期的护理干预[J]. 护理实践与研究,2016,13(7):64-65.

[7] 陈丽华,曾月娥,王璐,等. 瘢痕子宫再次妊娠经阴道试产患者472 例的产程观察与护理[J]. 解放军护理杂志,2017,34(19):46-48,76.

[8] 徐芬. 孕期多元化教育支持在瘢痕子宫再次妊娠产妇中的应用[J]. 齐鲁护理杂志,2017,23(22):4-5.

[9] 谭霭谊,周立平,胡品佳,等. 瘢痕子宫再次妊娠阴道分娩的可行性及分娩效果[J]. 中国生育健康杂志,2017,28(2):158-159,177.

[10] 夏兴霞. 安全护理在瘢痕子宫再次妊娠阴道分娩中的实施效果[J]. 中外医疗,2016,35(29):159-161.

[11] 黎沛娴. 探讨瘢痕子宫再次妊娠经阴道分娩产妇相关产程的护理策略[J]. 现代诊断与治疗,2018,29(17):2830-2832.

[12] 伍咏梅,单菲,陈延龄,等. 助产士全程责任制联合无痛分娩对足月产妇分娩结局及满意度的影响[J]. 国际护理学杂志,2015,34(23):3206-3208.

[13] 王咏雪,王丽娟,卢晓宁,等. 责任制助产护理对初产妇分娩及护理满意度的影响[J]. 实用临床医药杂志,2016,20(20):208-209,217.

[14] 黄妙然,黎秋妹,朱凤娟,等. 助产士门诊干预对瘢痕子宫再次妊娠分娩结局的影响[J]. 中国医药科学,2018,8(10):98-101.

[15] Browne JL,Damale NKR,Raams TM,et al. Uterine Tonus Assessment by Midwives versus Patient self-assessment in the active management of the third stage of labor (UTAMP):Study protocol for a randomized controlled trial[J]. Trials,2015,16(1):580-580.

[16] 徐颖芬. 助产士门诊干预对首次剖宫产再次妊娠孕妇分娩结局的影响研究[J]. 中国计划生育和妇产科,2017,9(6):27-29.

(收稿日期:2019-03-07)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2019.07.019

· 妇科与生殖医学 ·

多囊卵巢综合征不孕症人工授精失败的危险因素 Logistic 回归分析

吴荣[1,2,3] 吴欢[1,2,3] 王超[1,2,3] 王影[1,2,3] 胡晶晶[1,2,3] 魏兆莲[1,2,3△]

1. 安徽医科大学第一附属医院妇产科生殖医学中心,合肥 230088

2. 安徽医科大学生殖健康与遗传安徽省重点实验室,合肥 230088

3. 安徽省生命资源保存与人工器官工程技术研究中心,合肥 230088

【摘要】 目的 应用 Logistic 回归分析法分析多囊卵巢综合征(PCOS)不孕症患者人工授精(IUI)失败的危险因素。**方法** 选取 2014 年 1 月至 2017 年 7 月安徽医科大学第一附属医院诊治的 100 例经 IUI 治疗的 PCOS 不孕症患者的临床资料进行回顾性分析。共 146 个 IUI 治疗周期,根据 IUI 成功与失败将其分为成功组(20 例)和失败组(80 例),应用单因素和多因素 Logistic 回归分析法明确影响 IUI 失败的相关因素。**结果** 100 例 PCOS 不孕症患者共接受 146 个 IUI 治疗周期,其中临床妊娠 20 例,临床妊娠率为 20.00%(20/100),周期妊娠率 15.07%(22/146);2 组女性年龄、糖尿病、促排卵方案、授精时期、宫颈糜烂,男性精液液化异常构成比差异无统计学意义($P>0.05$),失败组女性 BMI≥25 kg/m^2、高雄激素血症、1 个优势卵泡、盆腔粘连、子宫内膜厚度≤7 mm,男性异常形态精子占比≥95%、处理后精子密度 $<2\times10^6$/mL、A + B 级精子回收率 <20% 的构成比与成功组比较显著较高,差异具有统计学意义($P<0.05$),且经 Logistic 回归分

△【通讯作者】魏兆莲,E-mail:weizhaolian_1@126.com

析证实均是导致 PCOS 不孕症患者 IUI 失败的独立危险因素(*OR* = 3.259、2.808、4.579、1.370、2.423、2.112、1.935、1.256,*P* = 0.001、0.005、0.000、0.013、0.005、0.006、0.010、0.022)。**结论** 导致 POCS 不孕症患者 IUI 失败的危险因素较多,提示临床需高度重视并给予针对性预防措施提高 IUI 成功率。

【关键词】 多囊卵巢综合征;不孕症;人工授精;危险因素

Logistic regression analysis of risk factors for intrauterine insemination failure in patients with infertility due to polycystic ovary syndrome

WU Rong[1,2,3], *WU Huan*[1,2,3], *WANG Chao*[1,2,3], *WANG Ying*[1,2,3], *HU Jingjing*[1,2,3], *WEI Zhaolian*[1,2,3△]. *1. Reproductive Medicine Center, Department of Obstetrics and Gynecology, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230088, Anhui, China; 2. Anhui Province Key Laboratory of Reproductive Health and Genetics, Hefei 230088, Anhui, China; 3. Biopreservation and Artificial Organs, Anhui Provincial Engineering Research Center, Anhui Medical University, Hefei 230088, Anhui, China*

【**Abstract**】 **Objective** To analyze the risk factors of intrauterine insemination (IUI) failure in patients with-infertility due to polycystic ovary syndrome (PCOS) by logistic regression analysis. **Methods** Retrospective analysis of the clinical data of 100 IUI-treated patients with infertility due to PCOS in our hospital from January 2014 to July 2017 was performed. According to IUI success and failure, they were divided into successful group (20 cases) and failure group (80 cases). Single factor and multi-factor logistic regression analysis were performed to identify the relevant factors affecting IUI failure. **Results** 146 IUI treatment cycles were received in the 100 patients, including 20 cases (20.00%, 20/100) of clinical pregnancy, and the cycle pregnancy rate was 15.07% (22/146). There was no statistically significant difference in the composition ratio of age, diabetes, ovulation induction, insemination, cervical erosion of women and male liquefaction abnormalities ($P > 0.05$). In the failure group, the composition ratio of BMI ≥25 kg/m^2, hyperandrogenism, 1 dominant follicle, pelvic adhesion and endometrial thickness ≤7 mm in female and the composition ratio of abnormal morphology sperm ratio ≥95%, sperm density after treatment $< 2 \times 10^6$/mL and A + B sperm recovery rate <20% in male were significantly higher than those of the successful group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). All the factors mentioned above were the independent risk factors for IUI failure in patients with PCOS infertility by logistic regression analysis (*OR* = 3.259, 2.808, 4.579, 1.370, 2.423, 2.112, 1.935, 1.256, *P* = 0.001, 0.005, 0.000, 0.013, 0.005, 0.006, 0.010, 0.022). **Conclusions** There are many risk factors for IUI failure in patients with POCS infertility, which should be give more attention to in clinical and targeted preventive measures should be taken to improve the success rate of IUI.

【**Key words**】 Polycystic ovary syndrome (PCOS); Infertility; Intrauterine insemination (IUI); Risk factors

【中图分类号】 R714 【文献标识码】 A

多囊卵巢综合征(PCOS)是生育期女性常见的内分泌疾病,是导致无排卵性不孕的主要原因[1]。临床调查显示[2],PCOS 每年新发病例约占育龄女性总数的 5% ~10%,约占无排卵性不孕患者总数的 75%,PCOS 所致不孕症占所有不孕症原因第 2 位,给女性身心健康造成严重伤害。人工授精(IUI)是不孕症简单且有效的治疗手段,近年来已广泛应用于 PCOS 所致不孕症的治疗中[3]。目前,应用 IUI 治疗 PCOS 不孕症患者周期总妊娠率仍较低,其成功率受多种因素影响,但具体因素仍不明确。鉴于此,本研究特对既往收治的 100 例经 IUI 治疗的 PCOS 不孕症患者的临床资料进行回顾性分析,重点分析其临床妊娠失败的危险因素,以期为提高 PCOS 不孕症 IUI 治疗成功率指明方向。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2014 年 1 月至 2017 年 7 月安徽医科大学第一附属医院诊治的 100 例经 IUI 治疗的 PCOS 不孕症患者的临床资料进行回顾性分析。女性年龄范围 21 岁 ~40 岁,年龄(33.08 ± 2.94)岁,共 146 个 IUI 治疗周期。BMI ≥25.0 kg/m^{2}者 22 例、<25.0 kg/m^{2}者 78 例,高雄激素症者 23 例,糖尿病者 8 例,宫颈糜烂者 4 例,盆腔粘连者 21 例。回顾性分析研究获得安徽医科大学第一附属医院伦理委员会批准。

1.2 纳入标准及排除标准

纳入标准:①符合 PCOS 诊断标准[4];②未避孕性生活 1 ≥1 年;③女方输卵管造影、B 超诊断至少 1 侧输卵管正常;④男方精液检查符合 WHO 第 5 版参考值标准[5];⑤临床资料完整。排除标准:①排除严重生殖系统炎症、生殖器畸形或全身性疾病;②排除双侧输卵管堵塞;③排除卵巢手术史。

1.3 研究方法

1.3.1 治疗方案 患者均口服避孕药妈富隆或达英-35 预处理,IUI 治疗程序如下,①促排卵:克罗米芬(CC)促排卵:从月经第 5 d 用药,100 mg/d,连用 5 d 停药 3 d,B 超检测卵泡直径≥20 mm 时肌注人绒毛膜促性腺激素(HCG)10000 IU,36 h 后进行 IUI;人绝经期促性腺激素(HMG)促排卵:月经第 3 d 用药,75 IU/d,连用 5 d 后,B 超检测卵泡直径≥18 mm 时,肌注 HCG 10000 IU,36 h 后进行 IUI;来曲唑促排卵:月经第 3d ~5 d 用药,5 mg/d,B 超监测卵泡直径≥18 mm 时,肌注 HCG 10000 IU,36 h 后进行 IUI。②精液处理:男方禁欲 3 d ~7 d,按摩法收集精液,应用梯度离心法处理精液,取精液 2mL 缓慢加至 PureSperry wash 梯度离心液(瑞典 Nidacon 公司),1250 rpm 离心 15 min 后弃去上层液体,取下层沉淀至 5 mL Wash 液中重悬,1000 rpm 离心 10 min,取部分上清液,留取 0.5 mL,显微镜下观察精

子密度、运动、形态等情况。③IUI 手术:女性截石位,常规会阴清洗消毒,宫颈 COOK 管吸取上游精子悬液 0.5 mL,缓慢推注宫腔,停留 30 s 左右拔管,术后抬高臀部静卧 30 min。④术后黄体支持:所有患者术后肌注黄体酮或 HCG 支持黄体功能。

1.3.2 临床妊娠判定 IUI 术后 2 周,若尿妊娠试验阳性或血 HCG 检测阳性,且术后 6 周性 B 超检查,观察到孕囊、卵黄囊及心管搏动则判定为临床妊娠[6]。

1.3.3 分组和调查 根据临床妊娠判定结果,经 IUI 治疗后确认临床妊娠患者归为成功组,其余归为失败组。统计两组患者年龄、糖尿病、促排卵方案、授精时期、宫颈糜烂、体质量指数(BMI)、高雄激素血症、优势卵泡个数、盆腔粘连、子宫内膜厚度,并统计两组患者配偶异常形态精子占比、精液液化异常、处理后 A + B 级精子回收率及精子密度。①BMI :BMI = 体质量/身高^2,BMI≥25.0kg/m^{2}为肥胖[7];②阴道镜检查:阴道镜检查确诊是否发生宫颈糜烂,腹腔镜确诊是否发生盆腔粘连,子宫、输卵管或卵巢等发生粘连;③糖尿病[8]:空腹血糖≥6.70 mmol/L、口服糖耐量 2 h 血糖≥11.10 mmol/L;④高雄激素血症[9]:卵泡期血清睾酮 > 0.70 ng/mL;⑤精子及精液质量分析:精子涂片后,采用 Diff-Quik 法染色,参照精液质量分析标准[10],计数 200 条精子头、颈、尾、胞浆小体,均计数 3 次取平均值,以异常形态精子占比≥95% 为重度畸形精子症,射精后 1 h 仍未完全液化为精液液化异常,显微镜下分析处理后 A + B 级精子回收率及精子密度。

1.3.4 Logistic 回归分析 分别以女性年龄(< 35 岁 = 0、≥35 岁 = 1)、BMI(< 25.0 kg/m^2 = 0、≥125.0 kg/m^2 = 1)、高雄激素血症(否 = 0、是 = 1)、糖尿病(否 = 0、是 = 1)、促排卵方案(CC = 0、HMG = 1、FSH = 2)、授精时期(排卵前 = 0、排卵后 = 1)、优势卵泡数(≥2 个 = 0、1 个 = 1)、宫颈糜烂(否 = 0、是 = 1)、盆腔粘连(否 = 0、是 = 1)、子宫内膜厚度(> 7 mm = 0、≤7 mm = 1)、异常形态精子占比(< 95% = 0、≥95% = 1)、精液液化异常(不存在 = 0、存在 = 1)、处理后精子密度(< 2 × 10^6/mL = 0、≥2 × 10^6/mL = 1)、A + B 级精子回收率(≥20% = 0、< 20% = 1)为自变量,以 IUI 是否成功(成功 = 0,失败 = 1)为因变量,进行 Logistic 回归分析。

1.4 观察指标

①妊娠结果;②对比成功组和失败组可能影响因素构成比的差异;③影响 PCOS 不孕症患者 IUI 失败因素的比值比(OR)及 95% 可信区间(CI)计算。

1.5 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 n(%)表示;等级分布计数资料采用秩和检验。应用 Logistic 回归分析法分析计算 OR 及 95% CI; $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者妊娠结果

100 例 PCOS 不孕症患者共接受 146 个 IUI 治疗周期,其中临床妊娠 20 例,临床妊娠率为 20.00%(20/100),周期妊娠率 15.07%(22/146)。

2.2 对比成功组和失败组可能影响因素的差异

成功组患者和失败组患者年龄、糖尿病、促排卵方案、授精时期、宫颈糜烂,男性精液液化异常构成比比较差异无统计学意义($P > 0.05$),失败组患者 BMI≥25 kg/m^2、高雄激素血症、1 个优势卵泡、盆腔粘连、子宫内膜厚度≤7 mm,男性异常形态精子占比≥95%、处理后精子密度 < 2 × 10^6/mL、A + B 级精子回收率 < 20% 的构成比与成功组患者比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见表 1。

表 1 成功组患者和失败组患者可能影响因素的差异对比[n(%)]

可能影响因素	成功组	失败组	χ^2/Z 值	P 值
女性因素				
年龄(岁)	n = 20	n = 80	2.966	0.085
<35	15(75.00)	43(53.75)		
≥35	5(25.00)	37(46.25)		
BMI(kg/m^2)			4.720	0.030
<25.0	12(60.00)	66(82.50)		
≥25.0	8(40.00)	14(17.50)		
高雄激素血症			4.576	0.032
是	1(5.00)	22(27.50)		
否	19(95.00)	58(72.50)		
糖尿病			0.136	0.712
是	2(10.00)	6(7.50)		
否	18(90.00)	74(92.50)		
宫颈糜烂			0.065	0.799
是	1(5.00)	3(3.75)		
否	19(95.00)	77(96.25)		
盆腔粘连			3.858	0.048
是	1(5.00)	20(25.00)		
否	19(95.00)	60(75.00)		
促排卵方案	n = 22	n = 124	0.213	0.645
CC	5(22.73)	23(18.55)		
HMG	9(40.91)	51(41.13)		
FSH	8(36.36)	50(40.32)		
授精时期			1.356	0.244
排卵前	15(68.18)	68(54.84)		
排卵后	7(31.82)	56(45.16)		
优势卵泡数(个)			10.753	0.001
1	5(22.73)	75(60.48)		
≥2	17(77.27)	49(39.52)		
子宫内膜厚度(mm)			4.459	0.035
≤7	4(18.18)	52(41.94)		
>7	18(81.82)	72(58.06)		
男性因素				
异常形态精子占比(%)	n = 22	n = 124	4.063	0.044
≥95%	1(4.55)	29(23.39)		
<95%	21(95.45)	95(76.61)		
精液液化异常			0.893	0.345
存在	6(27.27)	23(18.55)		
不存在	16(72.73)	101(81.45)		
处理后精子密度(×10^6/mL)			4.063	0.044
<2	1(1.55)	30(23.39)		
≥2	21(95.45)	95(76.61)		
A + B 级精子回收率(%)			3.350	0.035
<20	3(13.64)	41(33.06)		
≥20	19(86.36)	83(66.94)		

2.3 影响 PCOS 不孕症患者 IUI 失败因素的 OR 及 95% CI 分析

经 Logistic 回归分析,女性 BMI≥25 kg/m^2、高雄激素血症、1 个优势卵泡、盆腔粘连、子宫内膜厚度≤7 mm,男性异常形态精子占比≥95%、处理后精子密度 $<2\times10^6$/mL、A + B 级精子回收率 <20% 均是导致 PCOS 不孕症患者 IUI 失败的独立危险因素(OR = 3.259、2.808、4.579、1.370、2.423、2.112、1.935、1.256,P = 0.001、0.005、0.000、0.013、0.005、0.006、0.010、0.022)。具体结果详见表 2。

3 讨论

PCOS 是一种复杂的内分泌失调性疾病,患者血清性激素水平紊乱,导致卵泡生长抑制,未发育为成熟卵泡,进而无法受孕。目前 PCOS 不孕症的药物治疗仍不理想,且长期应用可增加卵巢癌风险[11]。IUI 可通过诱发排卵,同时监测卵泡发育状况,进而选择合适的时机将精子送入女性子宫,操作方便,并发症较少且已被接受。目前针对 PCOS 不孕症患者 IUI 治疗失败风险较高,且其影响因素存在争议,对影响其妊娠失败的诸多因素报道不一[12-13],因此,明确引起 PCOS 不孕症患者经 IUI 治疗失败的危险因素,对提高妊娠成功率有重要影响。

本研究发现,女性 BMI≥25 kg/m^2、高雄激素血症、1 个优势卵泡、盆腔粘连、子宫内膜厚度≤7 mm,男性异常形态精子占比≥95%、处理后精子密度 $<2\times10^6$/mL、A + B 级精子回收率 <20% 均是导致 PCOS 不孕症患者 IUI 失败的独立危险因素,提示临床工作人员需要高度重视存在以上危险因素的 PCOS 不孕症患者及其配偶,尽早制定干预措施以降低失败率。BMI≥25 kg/m^{2}的患者已超过正常值范围,属于肥胖症,若为中心型肥胖症,脂肪主要分布在腹壁、腹腔及内脏中,增加 PCOS 患者内分泌系统负荷。研究发现[14],肥胖型 PCOS 患者血总睾酮水平与 BMI 正常 PCOS 患者相比较高,其妊娠成功率较低。高雄激素在 PCOS 患者卵泡内膜细胞及间质细胞中大量合成,其雄激素合成酶功能亢进,导致卵巢白膜胶原纤维大量增生,继而增厚,卵泡无法破裂排出,可导致授精失败[15]。研究表明[16],PCOS 患者多存在排卵障碍,促排卵过程可增加优势卵泡数量,是增加卵子受孕几率的重要措施。盆腔粘连是引起输卵管功能异常的重要因素,PCOS 合并盆腔粘连可增加 IUI 失败风险。子宫内膜厚度与内膜容受性有关[17],子宫内膜过薄可能干扰受精卵着床与蜕膜形成,增加 IUI 失败风险。精子质量是 IUI 成功与否的关键,其形态、活力均是反映精液生育能力的重要指标。有报道称,当异常形态精子占比超过 95% 时,已达到重度畸形状态,生育力低下[18]。精液处理是 IUI 生殖技术中的重要步骤,其目的是优选活力强、成熟的精子,密度离心法可根据精子密度进行优选,但其回收率低而仍是导致 IUI 失败的主要原因。IUI 技术仅将精子送入宫腔,而从宫腔至输卵管过程与精子运动能力关系密切,A + B 级精子回收率、处理后精子密度过低可增加 IUI 失败风险[19]。由此可知,导致 POCS 不孕症患者 IUI 失败的危险因素较多,应当引起高度的重视,且需要进行系统性的分析以期制定有效措施降低失败率。

结合上述分析,特制定如下降低 IUI 失败率的措施:①针对女性 BMI≥25 kg/m^{2}者,在给予避孕药、降雄激素治疗的同时,可适当给予胰岛素增敏剂、科学加强锻炼,降低 BMI。②针对高雄激素血症患者,应积极进行降雄激素药物治疗,调节机体内分泌代谢紊乱状态。③针对排卵日优势卵泡数目较少者,检查是否对应用的促排卵药物敏感性,若敏感性较低则更换药物或增加用药强度。④诊断盆腔粘连者,实施腹腔镜下松解术解除病因,保留患者生育功能,并定期检查防止再粘连发生。⑤针对子宫内膜厚度≤7 mm 者,可通过评估患者具体情况,给予激素治疗、血管活性药物如维生素 E、西地那非等针对性治疗[20]。⑥针对异常形态精子占比≥95%、处理后处理后精子密度 $<2\times10^6$/mL、A + B 级精子回收率 <20% 者,诊断其病因,给予患者配偶金荤地黄汤[21]、辅酶 Q10 等进行治疗,并改良优选方法,提高精子质量和密度;若仍质量不佳可制定个性化生殖策略,如单精子注射、体外授精-胚胎移植技术等。

表 2 影响 PCOS 不孕症患者 IUI 失败因素的 OR 及 95% CI 计算

变量	β 值	SE	$Wald\chi^2$	P 值	OR 值	95% CI
BMI≥25kg/m^2	0.957	0.335	8.161	0.001	3.259	1.203 ~ 5.786
高雄激素血症	1.023	0.376	7.402	0.005	2.808	1.157 ~ 3.894
1 个优势卵泡	0.979	0.204	23.031	0.000	4.578	2.075 ~ 6.810
盆腔粘连	0.953	0.386	6.096	0.013	1.370	1.039 ~ 3.981
子宫内膜厚度≤7 mm	0.875	0.326	7.204	0.005	2.423	1.560 ~ 4.228
异常形态精子占比≥95%	1.066	0.398	7.174	0.006	2.112	1.029 ~ 3.900
处理后精子密度 $<2\times10^6$/mL	1.310	0.502	6.810	0.010	1.935	1.083 ~ 3.286
A + B 级精子回收率 <20%	0.957	0.394	5.900	0.022	1.256	1.005 ~ 2.791

综上所述,导致 POCS 不孕症患者 IUI 失败的危险因素较多,需要根据分析结果制定针对性改善的措施,对存在高危因素 POCS 不孕症患者及其配偶需加强关注力度并给予对症支持治疗以提高 IUI 成功率。

参 考 文 献

[1] Williams T, Mortada R, Porter S. Diagnosis and treatment of polycystic ovary syndrome[J]. Am Fam Physician, 2016, 94(2): 106-113.

[2] 蒋婷婷. 多囊卵巢综合征的病因研究[J]. 中国计划生育学杂志, 2016, 24(6): 422-427.

[3] 徐雁, 梁丽笙. 不同促排卵方案用于多囊卵巢综合征患者宫腔内人

工授精的临床疗效及成本效果分析[J]. 中国妇幼保健,2016,31(20):4217-4219.
[4] 崔琳琳,陈子江. 多囊卵巢综合征诊断标准和诊疗指南介绍[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志,2011,30(5):405-408.
[5] 张云山,韦冰,陈碧,等. WHO 第 5 版精液参考值标准的临床应用对 IUI 适应证谱的影响[J]. 中华男科学杂志,2014,20(3):253-256.
[6] 林津,马炎辉,谢红斌,等. 血清 β—HCG、孕酮联合 B 超测定对早期异常妊娠诊断价值探讨[J]. 中国妇幼保健,2008,23(36):5170-5172.
[7] 李红娟,杨柳,张楠. 身体质量指数作为肥胖筛查标准的判别准确性评价[J]. 中国预防医学杂志,2014,15(6): 571-577.
[8] Giese KK. Adult diabetes mellitus: Thinking beyond type 2[J]. Nurse Pract,2016,41(5):40-45.
[9] 崔琳琳. 基于美国国立卫生研究院 1990 标准诊断的 PCOS 患者高雄激素血症的发生率[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志,2011,30(5):413-413.
[10] 陈振文,谷龙杰. 精液分析标准化和精液质量评估——WHO《人类精液检查与处理实验室手册》(第 5 版)出版[J]. 中国计划生育学杂志,2012,20(1):58-63.
[11] 冯丹,刘佳丽,许崇安. 卵巢癌危险因素的 Meta 分析[J]. 中华肿瘤防治杂志,2010,17(22):1805-1807.
[12] 刘盼,赵敏英,郭丽娜,等. 评估减重对多囊卵巢综合征患者宫腔内人工授精成功率的影响[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志,2018,37(4):5-8.
[13] Stevenson JS. Physiological predictors of ovulation and pregnancy risk in a fixed-time artificial insemination program[J]. J Dairy Sci,2016,99(12):10077-10092.
[14] 李亨利,田东梅,庄静,等. 体质量指数及肥胖对体外受精/卵胞浆内单精子注射周期助孕及结局的影响[J]. 中国计划生育和妇产科,2017,9(2):60-63.
[15] Martins WP. Metformin for women with hyperandrogenic anovulation[J]. Hum Reprod Update,2016,22(3):406-407.
[16] 程周霞,柳顺玉,阮祥燕. 98 例多囊卵巢综合征不孕症患者多阶段促排卵治疗效果[J]. 安徽医学,2016,37(4):468-470.
[17] 吴惠梅,袁华,李柳铭,等. 芬吗通不同给药方式对薄型子宫内膜患者冻融胚胎移植子宫内膜容受性的影响[J]. 广西医科大学学报,2016,33(3):446-448.
[18] 何冰,成俊萍,潘琪,等. 正常形态精子百分率与常规体外受精-胚胎移植结局的相关性[J]. 中华男科学杂志,2016,22(1):32-36.
[19] Rappa KL,Rodriguez HF,Hakkarainen GC,et al. Sperm processing for advanced reproductive technologies: Where are we today[J]. Biotechnol Adv,2016,34(5):578-587.
[20] 苏念军,邓莞鸣,张力佳,等. 维生素 E 联合达英-35 治疗多囊卵巢综合征不孕症的应用[J]. 热带医学杂志,2016,16(6):759-762.
[21] 陈小均,张志杰,宁鹏,等. 金荤地黄汤治疗男性不育症合并畸形精子症患者 81 例疗效观察[J]. 中医杂志,2018,59(5):432-236.

(收稿日期:2019-02-21)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2019.07.020

· 妇科与生殖医学 ·

辅助生殖专科门诊护理对不孕症患者周期自我管理及自我效能的影响研究

郭永新△

北京市海淀区妇幼保健院生殖医学中心,北京 100080

【摘要】 **目的** 就辅助生殖专科门诊护理干预对不孕症就诊者的影响效果加以探讨。**方法** 选取 2018 年 3 月至 2018 年 8 月北京市海淀区妇幼保健院诊治的 120 例不孕症患者作为研究对象。按照护理方式不同分为研究组和对照组(每组各 60 例),对照组接受生殖医学科门诊常规护理,研究组接受辅助生殖专科护理门诊干预,对两组干预后的各观察指标进行比较。**结果** 研究组不孕症护理对象干预后的候诊耗时与分诊评估耗时显著低于对照组,周期自我管理评定分值、自我效能感评定分值显著高于对照组,焦虑抑郁及疾病不确定感评定分值显著低于对照组,门诊护理满意率显著高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 以辅助生殖专科护理门诊形式为不孕症就诊者提供积极专科服务,可显著提升该类就诊者就诊效率,降低负性情绪与疾病不确定感,提升自我管理水准与自我效能感。

【关键词】 专科门诊护理;辅助生殖科;不孕症;自我管理;自我效能

Effect of specific nursing intervention in assisted reproductive department on the cyclical self-management and self-efficacy of infertility patients *Guo Yongxin*△. *Reproductive Medicine Centre, Beijing Haidian District Maternal and Child Health Hospital, Beijing 100080, China*

【**Abstract**】 **Objective** To explore the effect of specific nursing intervention in assisted reproductive depart-

△【通讯作者】郭永新,E-mail:3323791324@qq.com

ment on infertility patients. **Methods** 120 patients with infertility treated in our hospital from March 2018 to August 2018 were selected and divided into the control group and the experimental group, each of 60 cases. The control group received routine nursing care in the outpatient of reproductive medicine, and the experimental group received specific nursing intervention in assisted reproductive department. The observation indexes in the two groups were compared. **Results** The time consumed and triage evaluation time in the experimental group was significantly shorter than that in the control group. The scores of cyclical self-management and self-efficacy were significantly higher than those of the control group, while the scores of anxiety, depression and uncertainty was significantly lower than those of the control group; the satisfaction rate was significantly higher than that of the control group, with statistically significant differences ($P<0.05$). **Conclusions** Specific nursing intervention provided in assisted reproductive department can significantly improve the efficiency of infertility patients and reduce negative emotions and disease uncertainty, which can improve self-management and self-efficacy.

【**Key words**】 Specialist outpatient care; Assisted reproduction department; Infertility; Self-management; Self-efficacy

【**中图分类号**】 R714 【**文献标识码**】 A

不孕症在生殖专科系统中类属于常见病种范畴,指夫妻性生活处于正常状态下的一年内,虽未采用避孕手段但仍未能受孕,该病种在育龄期女性群体中发病率正日益呈现出逐年递增之势[1]。辅助生殖技术在我国的出现与不断发展,为大量不孕症女性群体带来了积极希望,就诊于辅助生殖专科的女性人数亦愈来愈多,但大量前来就诊的不孕症女性均存在认知度有限、自我效能不足等现象,对其后期治疗有效性形成严重阻碍与限制,极有必要对该类不孕症女性就诊者施加积极合理护理干预,以期提升该类群体的周期自我管理能力与自我效能感,为解决其不孕问题奠定坚定可靠基石[2-3]。本研究尝试以辅助生殖专科护理门诊形式为不孕症就诊者提供积极专科服务。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2018 年 3 月至 2018 年 8 月北京市海淀区妇幼保健院诊治的 120 例不孕症患者作为研究对象。选择辅助生殖专科护理门诊应用前(2018 年 3 月至 5 月)与应用后(2018 年 6 月至 8 月)就诊于北京市海淀区妇幼保健院的不孕症病例各 60 例为研究样本。应用前不孕症就诊者设置为对照组,年龄(29.33 ± 5.71)岁,初中及以下、高中学历、大专本科学历、研究生及以上者分别为 8 例、19 例、25 例和 8 例,应用后不孕症就诊者设置为研究组,年龄(29.71 ± 5.29)岁,初中及以下、高中学历、大专本科学历、研究生及以上者分别为 7 例、20 例、24 例和 9 例。所有研究对象均获不孕症确诊,已婚,处于夫妻性生活规律正常状态,1 年内无避孕行为但未成功受孕,知情同意并签字,排除配偶为不育症者、并存认知精神障碍者。两组不孕症女性就诊者在学历、年龄之比较差异无统计学意义,($P>0.05$),具有可比性。

1.2 实施方法

对照组接受生殖医学科门诊常规护理,包括接诊、简单宣教、遵嘱护理配合等。研究组接受辅助生殖专科护理门诊干预。

1.2.1 专业化健康教育 全面深入细致地向不孕症就诊者提供专科相关咨询服务,接诊时先对就诊者病史信息、相关检查结果信息等行详尽了解,然后对其开展全面细致的专项健康指导,科普化传授不孕症相关知识,就医嘱、用药方式、预检分诊注意事宜等行细致宣讲,引导就诊者于候诊时通过张贴于本科室门诊候诊区域显眼墙壁处的就诊流程海报、悬挂于墙壁上的 LED 宣传屏(循环播放相关诊疗视频)等进一步了解就诊流程与相关知识。

1.2.2 心理疏导与安抚 向不孕症护理对象列举同类成功获治者实例,邀请通过治疗成功孕育下一代的不孕症病例至现场行治疗喜悦分享与治疗经验传递,催生就诊者对治疗方案有效性的信心;鼓励不孕症就诊者倾吐其疑虑与担忧,针对心理症结来源施加疏导,强调良好积极心态与成功孕育之间的正向关系;对因不了解辅助生殖专科助孕流程而处于焦虑不安状态者,通过动画专题片强化认知;加强陪同家属的交流沟通力度,叮嘱家属勿向患者施加过多压力,引导家属为不孕症护理对象开展解压支持,强调经过积极有效针对性治疗具备较高生育功能恢复可能性,避免护理对象过深沉溺于自责心态下而影响治疗效果;了解并引导不孕症就诊者积极参加喜爱的文娱活动项目,一方面转移就诊者集中于不孕问题方面的注意力,另一方面使其在文娱活动中感受自身价值;对候诊时间过长者耐心行原因解释,尽最大努力赢得就诊者理解与体谅。

1.2.3 分诊后护理 预检分诊护理活动结束后,引导不孕症就诊者至相应区域进一步完成后续诊疗活动,需长期复诊者做好复诊计划告知,强调复诊必要性,发放复诊计划表。

1.3 评价方法[4]

评价方法包括以下几个方面:①统计比较两组不孕症就诊者的候诊耗时与分诊评估耗时。②以周期自我管理评价量表为工具,从按时检查、科学饮食、坚持合理运动、遵嘱完成用药任务、依从性等五个维度行周期自我管理水平评定,各维度计分范畴均在 0 分 ~ 10 分,评定分值愈高提示该不孕症护理对象自我管理能力愈高。③以自我效能评定量表为工具对两组不孕症护理对象行相关评定,合计评定条目计 31 个,单个评定条目计分范围均在 1 分 ~ 5 分,总评定分值范畴居于 31 分 ~ 155 分区间,评定分值愈高提示该不孕症护理对象自我效能感愈强。④以焦虑、抑郁自评量表工具对两组不孕症就诊者行负性情绪测定,两个量表的计分范畴均在 0 分 ~ 100 分区间,焦虑临界评分值计 50 分,抑郁临界评分值计 53 分,高于上述评分值者计为焦虑抑郁阳性,且分值愈高提示该不孕症护理对象焦虑抑郁愈显著。⑤以疾病不确定感量表为评估工具,计分范畴居于 32 分 ~ 160 分范畴,评定分值愈高提示该不孕症护理对象疾病不确定感愈处于强烈状态。⑥护理满意度评定。请不孕症就诊者于 0 ~ 10 这 11 个数字区间内选

择 1 个最能代表其护理满意度的数字,0 分 ~5 分属于不满意区间,6 分 ~8 分属于较满意区间,9 分 ~10 分为满意区间,总护理满意率以较满意率与满意率之和计。

1.4 统计学处理

采用 SPSS23.0 软件对相关数据进行统计分析。计量资料两组不孕症护理对象干预后候诊耗时与分诊评估耗时、周期自我管理评分、疾病不确定感评分、焦虑抑郁评定分值的比较采用 t 检验,以 $Mean \pm SD$ 表示;计数资料门诊护理满意率之比较采用 χ^2 检验,以 n(%)表示; $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组护理对象干预后的候诊耗时与分诊评估耗时比较

研究组不孕症护理对象干预后的候诊耗时与分诊评估耗时显著低于对照组不孕症护理对象,差异具有统计学意义($P<0.05$)。具体结果详见表 1。

表 1 两组护理对象干预后的候诊耗时与分诊评估耗时比较(分,$Mean \pm SD$)

组别	例数	候诊耗时	分诊评估耗时
研究组	60	43.97 ± 2.66	33.15 ± 1.84
对照组	60	56.60 ± 1.52	44.02 ± 2.72
t 值		−31.983	−25.624
P 值		<0.05	<0.05

2.2 两组护理对象干预后周期自我管理评定分值、自我效能感评定分值比较

研究组不孕症护理对象干预后周期自我管理评定分值、自我效能感评定分值显著高于对照组不孕症护理对象,差异具有统计学意义($P<0.05$)。具体结果详见表 2。

表 2 两组护理对象干预后周期自我管理评定分值、自我效能感评定分值比较(分,$Mean \pm SD$)

组别	例数	自我管理	自我效能感
研究组	60	89.55 ± 1.94	60.13 ± 2.19
对照组	60	79.73 ± 2.54	42.80 ± 2.01
t 值		23.793	40.006
P 值		<0.05	<0.05

2.3 两组护理对象干预后焦虑抑郁及疾病不确定感评定分值比较

研究组不孕症护理对象干预后焦虑抑郁及疾病不确定感评定分值显著低于对照组不孕症护理对象,差异具有统计学意义($P<0.05$)。具体结果详见表 3。

2.4 两组护理对象干预后门诊护理满意率比较

两组不孕症护理对象干预后门诊护理满意率比较,$\chi^2=4.227$,$P=0.040$。研究组不孕症护理对象干预后门诊护理满意率显著高于对照组不孕症护理对象,差异具有统计学意义($P<0.05$)。具体结果详见表 4。

表 3 两组护理对象干预后焦虑抑郁及疾病不确定感评定分值比较(分,$Mean \pm SD$)

组别	例数	焦虑	抑郁	疾病不确定感
研究组	60	47.75 ± 1.77	51.52 ± 1.87	80.01 ± 4.43
对照组	60	51.67 ± 1.90	54.87 ± 1.52	114.45 ± 6.16
t 值		−11.672	−10.748	−35.167
P 值		<0.05	<0.05	<0.05

表 4 两组护理对象干预后门诊护理满意率比较[n(%)]

组别	例数	不满意	较满意	满意	满意率
研究组	60	46(76.67)	11(18.33)	3(5.00)	57(95.00)
对照组	60	35(58.33)	15(25.00)	10(16.67)	50(83.33)

3 讨论

不孕症在不孕不育家庭中所占的比例约达 50% ~60%,虽然不孕症对患者生命健康并不会形成直接危害性,且患者亦不会受躯体病痛侵袭,可正常开展与完成生活工作。但是不孕所带来的心理压力却着实不容轻视,且这种心理压力具备长期性特征,在未成功受孕前会持续性长期折磨患者,而负面心境的长期化与强烈程度又会反过来进一步影响其生理功能,再加之无法孕育下一代所致的家庭不睦等问题,使不孕症患者处于虽无生理病痛折磨却生活质量不佳的状态,故需对不孕症者施以积极治疗与护理,协助其解决不孕症所致各类伤害与困扰[5-6]。

近年来,伴随我国辅助生殖领域医疗技术之进步,使大量不孕症家庭萌生了希望与憧憬,到辅助生殖专科门诊咨询就诊者络绎不绝,使该类门诊区域呈现出就诊者多、护理工作量大的特点,辅助生殖专科门诊做为不孕症群体与相关医务工作者的关键连接体,护理质量显得至关重要[7-8]。本研究以全面而精细化的辅助生殖专科护理门诊形式为不孕症就诊者提供积极专科服务,通过全面到位、多种途径并行的针对性健康教育、细致入微极具个性化特点的心理疏导安抚工作、分诊后连续性的随访指导等专科门诊护理活动,成功强化了对不孕症就诊者的专项健康教育与后续自我管理行为督导,有利于对该类就诊者的就诊态度加以纠偏,使其对不孕症与辅助生殖技术形成正确认知,了解诊疗护流程,充分认同开展良好自我管理的价值,在较高程度上主动进行不利于不孕症治疗效果的行为的转变,催生较高的自我效能感,增进对护理服务提供者的信任与信赖感,提升专科门诊护理满意度评价[9-11]。本研究结果显示,研究组不孕症护理对象干预后的候诊耗时、分诊评估耗时显著低于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$),提示专科护理门诊的存在,有利于推动不孕症患者就诊进程,护理效率较高。研究结果显示,研究组不孕症护理对象干预后的周期自我管理评定分值、自我效能感评定分值、负性情绪(抑郁焦虑)评定分值以及疾病不确定感评定分值均显著处于更优状态,差异具有统计学意义($P<0.05$),且研究组不孕症患者对门诊护理的满意率亦显著较对照组为高,差异具有统计学意义($P<0.05$),上述结果充分证实了辅助生殖专科护理门诊在不孕症护理对象中的实用性与有效性,在缩短候诊耗时的同时,还具备有效提升不孕症就诊者我管理能力水准、自我效能感水平、降低负性情绪困扰伤害程度与疾病不确定感等积极功效,是

一种深受不孕症就诊者高度认可的门诊护理模式[12-18]。

综上所述,在不孕症门诊就诊者中应用辅助生殖专科护理门诊开展干预,在有效分流就诊者、提升门诊就诊效率的同时,还可成功改善普遍存在于不孕症群体中的不良心境程度与疾病不确定感,使其周期自我管理水准及自我效能感赢得提升,在不孕症就诊者护理实践中的适用性较高,值得在不孕症门诊护理领域加以推广。

参 考 文 献

[1] Dancet EAF, D′hooghe TM, Sermeus W, et al. Patients from across Europe have similar views on patient-centred care: An international multilingual qualitative study in infertility care[J]. Human Reproduction, 2012, 27(6): 1702-1711.

[2] 文华,龚斐. 不同自我效能水平的不孕症妇女心理状态调查[J]. 中国临床护理, 2017, 9(3): 265-267.

[3] 杨小娟,高翠萍. 不孕症妇女心理状态调查以及护理干预[J]. 中国性科学, 2013, 22(4): 83-86.

[4] 曾丹,曾红. 希望疗法对不孕症患者人工授精结局及自我效能感的影响[J]. 护理学杂志, 2016, 31(24): 86-88.

[5] 付冰,汤观秀,雷俊,等. 不孕症患者自我效能感研究进展[J]. 护理学杂志, 2014, 29(8): 91-94.

[6] 莫丽平,许素莲. 心身放松疗法在不孕症患者护理中的应用[J]. 齐鲁护理杂志, 2014, 20(14): 99-100.

[7] 陈燕,尤昭玲,秦莉花,等. 不孕症妇女的心理特点及其护理进展[J]. 护理实践与研究, 2013, 10(14): 119-122.

[8] Dancet EAF, D′Hooghe TM, Spiessens C, et al. Quality indicators for all dimensions of infertility care quality: Consensus between professionals and patients[J]. Human Re-production, 2013, 28(6): 1584-1597.

[9] Aarts JWM, Huppelschoten AG, Van Empel IWH, et al. How patient-centred care relates to patients quality of life and dis-tress: A study in 427 womenexperiencing infertility[J]. Human Reproduction, 2012, 27(2): 488-495.

[10] 马桂华,邓宇,罗颖红,等. 不孕症患者心理状态调查分析[J]. 当代护士(中旬刊), 2014, 21(9): 157-158.

[11] 王云香. 心理干预对辅助生殖技术治疗的不孕症患者焦虑及受孕情况的影响[J]. 广东医学, 2015, 36(4): 653-654.

[12] Ma Guihua, Deng Yu, Li Lilin, et al. Psychological status of infertility patients at different stages of treatment and nursing strategies [J]. Chinese Journal of Practical Nursing, 2014, 30 (z1): 152-153.

[13] Li X, Sun C, Guo M, et al. The effect of assisted reproductive nursing clinic on cycle self-management and self-efficacy of infertility patients [J]. Chinese Journal of Andrology, 2017, 23 (6): 536-539.

[14] Yang Li, Yu Y. Discussion on the application of high-quality nursing service in outpatient nursing work [J]. Chinese Practical Medicine, 2016, 11 (17): 253-254.

[15] 熊健. 优质护理服务在辅助生殖技术中的应用 [J]. 临床医药文献杂志(电子版), 2015(26): 5492-5493.

[16] 李晓琴,吴鹰,郭梅. 优质护理服务在生殖中心门诊工作中的应用[J]. 江苏卫生事业管理, 2015, 26(4): 118-119.

[17] 薛志红,张红梅,朱瑞芳 . 优质护理服务在辅助生殖技术过程中的应用 [J]. 全科护理, 2013, 11(26): 2462-2463.

[18] 张丽. 优质护理在宫腔镜检查及治疗输卵管性不孕中的应用效果[J]. 山西大同大学学报(自然科学版), 2016, 32(1): 56-58.

(收稿日期:2019-01-07)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2019.07.021

· 妇科与生殖医学 ·

多囊卵巢综合征患者与输卵管性不孕患者子宫内膜 Survivin 表达的对比分析

尚丽[1] 杜二球[1] 李咏梅[1] 纪道华[2△] 李斌[3]

1 十堰市人民医院(湖北医药学院附属人民医院)产科,湖北 十堰 442000

2 十堰市郧阳区胡家营镇卫生院内科,湖北 十堰 442539

3 湖北医药学院附属东风医院妇产科,湖北 十堰 442000

【摘要】 目的 探讨与对比多囊卵巢综合征(PCOS)患者与输卵管性不孕患者子宫内膜 Survivin 的表达情况。**方法** 选取 2013 年 2 月至 2017 年 1 月十堰市人民医院(湖北医药学院附属人民医院)诊治的 120 例 PCOS 患者作为研究对象。将这 120 例 PCOS 患者设为 PCOS 组,同期选择在十堰市人民医院(湖北医药学院附属人民医院)诊治的输卵管性不孕患者 120 例作为不孕组,并选择在十堰市人民医院(湖北医药学院附属人民医院)体检的 120 例健康人作为对照组。三组都选择子宫内膜诊治进行 Survivin 表达的免疫组化分析,并进行相关临床资料的调查。**结果** PCOS 组与不孕组的 Survivin 表达阳性率分别为 35.8% 和 34.2%,都明显高于对照组的 3.3%,差异具有统计学意义($P<0.05$),PCOS 组与不孕组对比差异无统计学意义($P>0.05$)。直线相关分析显示 PCOS 组患者的 Survivin 表达阳性率与病程、体重指数、空腹血糖、瘦素

△【通讯作者】纪道华,E-mail:jidaohua08@163.com

等指标明显相关,差异具有统计学意义($P<0.05$);不孕组患者的 Survivin 表达阳性率与病程、瘦素等指标明显相关,差异具有统计学意义($P<0.05$);logistic 回归分析结果显示病程、瘦素都为影响 Survivin 表达阳性独立危险因素,差异具有统计学意义($P<0.05$)。**结论** PCOS 患者与输卵管性不孕患者中子宫内膜 Survivin 都呈现高表达状况,与患者的病程与瘦素分泌有明显相关性,可以作为评价患者病情的标志之一。

【关键词】 多囊卵巢综合征患者;输卵管性不孕;子宫内膜;Survivin

Comparative analysis of endometrial Survivin expression in patients with polycystic ovary syndrome and tubal infertility

SHANG Li[1], *DU Erqiu*[1], *LI Yongmei*[1], *JI Daohua*[2△], *LI Bin*[3]. *1. Department of Obstetrics, Renmin Hospital, Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, Hubei, China; 2. Department of Internal Medicine, Hujiaying Township Hospital of Yuyang District, Shiyan 442539, Hubei, China; 3. Department of Obstetrics and Gynecology, Dongfeng Hospital Affiliated to Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, Hubei, China*

【**Abstract**】 **Objective** To investigate and compare the expression of Survivin in endometrium of patients with polycystic ovary syndrome(PCOS) and tubal infertility. **Methods** 120 PCOS patients in Shiyan Renmin Hospital from February 2013 to January 2017 were selected as PCOS group and 120 patients with tubal infertility and other 120 healthy people for physical examination in the hospital during the same period were selected as the infertility group and the control group respectively. The endometrial Survivin expression analysis was performed and clinical data was investigated. **Results** The positive rates of Survivin expression in PCOS group and infertility group was 35.8% and 34.2% respectively, which was obviously higher than the 3.3% in control group ($P<0.05$), and there was no significant difference between PCOS group and infertility group ($P>0.05$). Linear correlation analysis showed that the positive rate of Survivin expression in PCOS patients was closely related to the course of disease, body mass index, fasting blood glucose and leptin ($P<0.05$); the positive rate of Survivin expression ininfertility patients was significantly related with the course of disease and leptin($P<0.05$). Logistic regression analysis results showed that the course of disease and leptin were all independent risk factors affecting the expressionof Survivin, with statistically significant differences($P<0.05$). **Conclusions** Endometrial Survivin are highly expressed in patients with PCOS and tubal infertility. It is closely related to the course of disease and leptin secretion, which can be used as a marker to evaluate the condition of patients.

【**Key words**】 Patients with polycystic ovary syndrome (PCOS); Tubal infertility; Endometrium; Survivin

【中图分类号】 R714 【文献标识码】 A

在临床上,对育龄妇女来说,多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome,PCOS)是相对常见的一种内分泌疾病,育龄妇女中发病率为 6%% ~10%,临床主要表现为肥胖、不孕、闭经、多毛、双侧卵巢囊性增大等症状[1]。PCOS 的发病机制尚未完全阐明,现代研究了解到 PCOS 受到免疫、遗传、代谢等多项因素影响,只要其中一个环节紊乱都可能会导致总体失去平衡状态[2-3],不过目前尚无一种有效的根治方案[4-5]。输卵管是精子和卵子结合的场所和通道,其结构与功能的正常,在妊娠过程中占有重要地位[6-7]。输卵管在外在因素的作用下,使得输卵管的管腔出现扭曲、僵硬等形态,改变管腔功能,引发不孕[8]。Survivin 基因位于染色体 17q25 的同一基因族,在终末组织中不表达,但在多数肿瘤组织中明显高表达,属凋亡抑制蛋白家族成员,与肿瘤细胞的抗凋亡和细胞恶性增殖活性密切相关[9-11]。本研究具体探讨了 PCOS 患者与输卵管性不孕患者子宫内膜 Survivin 的表达情况,为进一步明确 Survivin 的表达调控、精确诊断、输卵管性不孕、PCOS 防治提供相关依据,做出下列报道。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2013 年 2 月至 2017 年 1 月十堰市人民医院(湖北医药学院附属人民医院)诊治的 120 例 PCOS 患者作为研究对象。将这 120 例 PCOS 患者组成 PCOS 组,同期选择在十堰市人民医院(湖北医药学院附属人民医院)诊治的输卵管性不孕患者 120 例作为不孕组,并选择在十堰市人民医院体检的健康人 120 例作为对照组,纳入标准:①患者知情同意本研究;②年龄范围 20 岁 ~45 岁;③PCOS 组符合 PCOS 的诊断标准;④不孕组符合输卵管性不孕的诊断标准;⑤近 3 个月患者没有服用任何激素药物;⑥没有糖尿病史、高血压以及烟酒嗜好。排除标准:①合并生殖系统器质性病变;②合并心脑血管、肝、肾、免疫、造血系统严;③精神或智力有障碍。三组的年龄、体重指数等指标对比差异无统计学意义($P>0.05$)。具体结果详见表 1。

1.2 免疫组化分析

兔抗人 Survivin 多克隆抗体、二氨基联苯胺试剂以及免疫组织化学 SP 试剂盒都是购自北京中杉金桥生物公司。取所有入选者的子宫内膜组织,使用 PBS 将其冲洗,接着放到福尔马林溶液(10%)中,制成 5μm 厚度的石蜡切片。对切片采取脱蜡处理,并用 PBS 进行两次冲洗,每次冲洗 5min,采用柠檬酸缓冲液进行 20min 热修复,并 3 次 PBS 冲洗(每次 5min),3% 双氧水浸泡 1min,PBS 冲洗 3 次(每次 5min)。山羊血清封闭液静置 20min,加入一抗,4℃下过夜,PBS 冲洗 3 次(每次 5min),二抗 37℃孵育 20 min,PBS 冲洗 3 次(每次 5min),酶标标记 37℃孵育 20 min,PBS 冲洗 3 次(每次 5min),DAB 显色,苏木精复染,封片,镜下观察。

1.3 判断标准

安排两名病理医师在不了解病例的情况下查阅病理切片,

若对结果产生意见分歧,进行协调达到一致意见。

兔抗人 Survivin 其阳性染色结果的判定标准为细胞浆存在黄色或棕黄色的颗粒。利用显微镜查看 10 个不同的视野,按照色强度划分成 4 个等级:0 级,没有着色;1 级,发现浅棕色;2 级,发现棕黄色;3 级,发现深褐色。将细胞的着色密度划分成 5 级:0 级,没有着色;1 级,着色率为 20%;2 级,21% ~40%;3 级,41% ~60%;4 级,>60%。每例患者的组织样本免疫组化的染色强度与密度的级数和 0 级 ~1 级者为(-);2 级 ~7 级为表达阳性

表 1 两组一般资料对比(*Mean* ± *SD*)

组别	例数	年龄(岁)	体重指数(kg/m^2)	病程(年)	空腹血糖(mmol/L)	瘦素(pg/ml)
PCOS 组	120	35.22 ±4.11	22.45 ±2.19	3.02 ±1.02	6.73 ±0.78	813.74 ±100.78
不孕组	120	34.98 ±3.98	22.10 ±1.98	2.98 ±0.83	4.69 ±0.27	638.56 ±149.37
对照组	120	35.21 ±2.01	22.98 ±2.01	—	4.63 ±0.45	512.04 ±123.10
F 值		0.782	0.311		5.938	7.113
P 值		>0.05	>0.05	>0.05	<0.05	<0.05

1.4 调查方法

采用回顾性分析方法,收集所有患者的患者病历资料,其中发病年龄、病程、体重指数等均按首次确诊病历记录为准,免疫组化资料以病理报告及相关记录为依据。

1.5 统计学处理

采用 SPSS20.0 软件对相关数据进行统计分析。对比方法为卡方分析与 *t* 检验、方差分析等,相关性分析采用直线相关性分析进行,选择 Logistic 回归方法进行影响因素分析,计量资料以 *Mean* ± *SD* 表示;计数资料以 *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 Survivin 表达阳性率对比

PCOS 组研究对象与不孕组研究对象的 Survivin 表达阳性率分别为 35.8% 和 34.2%,都明显高于对照组研究对象的 3.3%,差异具有统计学意义($P<0.05$),PCOS 组研究对象与不孕组研究对象对比,差异无统计学意义($P>0.05$)。具体结果详见表 2。

表 2 三组研究对象 Survivin 表达阳性率对比[*n*(%)]

组别	例数	Survivin 阳性	Survivin 阳性率(%)
PCOS 组	120	43	(35.8)
不孕组	120	41	(34.2)
对照组	120	4	(3.3)
F 值		—	10.842
P 值		—	<0.05

2.2 多囊卵巢综合征患者、输卵管性不孕患者子宫内膜 Survivin 表达与其他指标的相关性

在 PCOS 组患者中,直线相关分析显示 Survivin 表达阳性率与病程、体重指数、空腹血糖、瘦素等指标明显相关,差异具有统计学意义($P<0.05$)。在不孕组患者中,直线相关分析显示 Survivin 表达阳性率与病程、瘦素等指标明显相关,差异具有统计学意义($P<0.05$)。具体结果详见表 3。

表 3 多囊卵巢综合征患者、输卵管性不孕患者子宫内膜 Survivin 表达与其他指标的相关性统计

指标	年龄	体重指数	病程	空腹血糖	瘦素
PCOS					
r 值	0.104	0.342	0.398	0.413	0.672
P 值	—	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05
不孕					
r 值	0.093	0.132	0.431	0.078	0.522
P 值	>0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

2.3 多囊卵巢综合征患者、输卵管性不孕患者子宫内膜 Survivin 表达的多因素分析

在 PCOS 组与不孕组患者中,以 Survivin 表达阳性作为因变量,以调查的内容作为自变量,logistic 回归分析结果显示病程、瘦素都为影响 Survivin 表达阳性独立危险因素,差异具有统计学意义($P<0.05$)。具体结果详见表 4。

表 4 多囊卵巢综合征患者、输卵管性不孕患者子宫内膜 Survivin 表达的多因素分析结果

变量	β	SE	Wald	OR	95% CI
PCOS 组-病程	3.662	0.996	4.984	1.201	1.094-4.871
瘦素	0.924	0.316	5.893	1.334	1.218-4.298
不孕组-病程	0.420	1.504	8.334	1.672	1.333-4.134
瘦素	1.004	1.130	6.333	2.873	1.944-9.113

3 讨论

PCOS 占育龄期妇女的 5% ~10% 左右,是导致女性不孕的主要原因之一。现代研究显示 PCOS 所带来的代谢异常问题比较多,特别是 PCOS 与心血管疾病的危险因素有密切的联系,易并发比较多的并发症,比如糖尿病、高血压、高脂血症、子宫内膜癌[12]。输卵管性不孕是女性不孕的最常见原因,占 80% 以上。输卵管是精子和受精卵的通道,生物学结构学认为输卵管分为间质部、峡部、壶腹部、漏斗部等,输卵管一旦阻塞必影响受孕。当前多种因素都可引起的输卵管机能障碍或阻塞,分析输卵管性不孕的成因意义重大[13]。

Survivin 是凋亡抑制蛋白家族的新成员,也是一种依赖受体在胞质和胞核来回移动的蛋白。有研究表明 Survivin 能够加快 CDK4 对 p21 的释放,同时跟线粒体中 Caspase 3 产生相互作用,进而对 Fas 参与的细胞凋亡加以抑制;若 Survivin 过度表达,通过 G2/M 期检查点细胞获得恶性增殖潜能。特别是 Survivin 的存在代表着细胞生物学转化的中间环节,因而具有早期诊断的价值[14-15]。本研究显示 PCOS 组与不孕组的 Survivin 表达阳性率分别为 35.8% 和 34.2%,都明显高于对照组的 3.3%,差异具有统计学意义($P < 0.05$),PCOS 组与不孕组对比,差异无统计学意义($P > 0.05$),也表明 PCOS 与输卵管性不孕患者都伴随有 Survivin 的高表达状况。

PCOS 与输卵管性不孕的发生及发展是多阶段、多基因的动态过程,跟很多基因的激活与失活有关。Survivin 基因是 IAP 家族中结构独特的新成员,可以特异性地跟 Caspase-3 与 Caspase-7 结合,形成优势克隆参与肿瘤的发生[16]。有研究表明 Survivin 在乳腺癌中表达阳性率在不同病理学分级、淋巴结转移与临床分期上对比差异有统计学意义,淋巴结阳性乳腺癌组织当中,关于表达的阳性率,Survivin 比淋巴结阴性者要高[17]。最新有研究表明,Survivin 在正常月经周期的生理性平衡起到关键作用,增殖期表现出无表达,而在分泌晚期的腺上皮细胞核的表达最强[18]。也有研究发现子宫内膜异位症患者的异位和在位内膜 Survivin 的表达显著高于正常的子宫内膜,异位内膜的表达也显著高于在位内膜,提示 Survivin 的过度表达说明异位内膜细胞可能逃避多种外界环境刺激诱导的细胞凋亡,有利于异位内膜细胞的存活和种植[19]。本研究直线相关分析显示 PCOS 组患者的 Survivin 表达阳性率与病程、体重指数、空腹血糖、瘦素等指标明显相关,差异具有统计学意义($P < 0.05$);不孕组患者的 Survivin 表达阳性率与病程、瘦素等指标明显相关,差异具有统计学意义($P < 0.05$);logistic 回归分析结果显示病程、瘦素都为影响 Survivin 表达阳性独立危险因素,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。通过分析机制,PCOS 患者的高浓度睾酮能够显著降低肌肉内糖原合成与葡萄糖转运,使胰岛素结合障碍,导致血糖增加。多囊卵巢综合征患者的肝脏胰岛素其清除率得到显著降低,使胰岛 β 细胞的功能亢进,并增多胰岛素的分泌[20]。肥胖基因编码产物之一是瘦素,它能够对食欲加以抑制,以及调节机体的能量代谢,同时它还跟生殖存在密切关系,可能还会参与不孕、PCOS 的发病,跟过度肥胖存在一定关联[21]。尤其是胰岛素的长期作用下能够增加人类脂肪细胞瘦素受体 mRNA 表达,以及提升血液的总瘦素浓度,但在不孕、PCOS 患者中,高瘦素血症破坏了瘦素信号的传导以及脂肪-胰岛素轴,使得机体代谢紊乱,并产生恶性循环。

总之,PCOS 患者与输卵管性不孕患者中子宫内膜 Survivin 都呈现高表达状况,与患者的病程与瘦素分泌有明显相关性,可以作为评价患者病情的标志之一。

参 考 文 献

[1] Liu HZ, Han XX, Liu J, et al. Effect of Taoren Quyu Decoction on human endometrial cells and its anti-endometriosis activity in rats[J]. Asian Pac J Trop Med, 2017, 10(7): 696-700.

[2] 吴海燕,王晓燕. Survivin 与 TSLP 在子宫腺肌病中的表达及意义[J]. 现代肿瘤医学, 2017, 25(6): 928-930.

[3] Sanchez AM, Quattrone F, Pannese M, et al. The cannabinoid receptor CB1 contributes to the development of ectopic lesions in a mouse model of endometriosis[J]. Hum Reprod, 2017, 32(1): 175-184.

[4] Wang Y, Jiang LL, Wu JF, et al. Protective effect of Honokiol against endometriosis in Rats via attenuating Survivin and Bcl-2: A mechanistic study[J]. Cell Mol Biol (Noisy-le-grand), 2016, 62(1): 1-5.

[5] Alan E, Liman N. Involution dependent changes in distribution and localization of bax, survivin, caspase-3, and calpain-1 in the rat endometrium[J]. Microsc Res Tech, 2016, 79(4): 285-297.

[6] 林诗莲. Survivin 和 Livin 在子宫内膜癌的表达及临床意义[J]. 山东医学高等专科学校学报, 2017, 39(3): 180-182.

[7] Zhang H, Liu J, Zhao X, et al. Loss of PP2A and PTEN immunoexpression coexists with survivin overexpression in adenomyosis[J]. Reprod Biol, 2014, 14(3): 200-205.

[8] Hu C, Wang Z, Pang Z, et al. Guizhi fuling capsule, an ancient Chinese formula, attenuates endometriosis in rats via induction of apoptosis[J]. Climacteric, 2014, 17(4): 410-416.

[9] 肖雪莲,韦枝红. 子宫内膜异位症相关性卵巢癌组织中 P53 和 survivin 蛋白表达水平分析[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2016, 30(3): 268-269.

[10] Nair S, Saed GM, Atta HM, et al. Towards gene therapy of postoperative adhesions: Fiber and transcriptional modifications enhance adenovirus targeting towards human adhesion cells[J]. Gynecol Obstet Invest, 2013, 76(2): 119-124.

[11] Chuffa LG, Lupi Júnior LA, da Maia Lima AF. Sex steroid receptors and apoptosis-related proteins are differentially expressed in polycystic ovaries of adult dogs[J]. Tissue Cell, 2016, 48(1): 10-17.

[12] 冯海利,侯亮. Smac、Bcl-2、Survivin 和 Bax 在早期子宫内膜癌中的表达与预后的相关性分析[J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(20): 4275-4279.

[13] Wu XQ, Wang YQ, Xu SM, et al. The WNT/β-catenin signaling pathway may be involved in granulosa cell apoptosis from patients with PCOS in North China[J]. J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris), 2015, 16(15): 218-225.

[14] Varras M, Polonifi K, Mantzourani M, et al. Expression of antiapoptosis gene survivin in luteinized ovarian granulosa cells of women undergoing IVF or ICSI and embryo transfer: Clinical correlations[J]. Reprod Biol Endocrinol, 2012, 9(7): 74.

[15] 张正娥. RLIP76 在子宫内膜癌组织中的表达变化及其对子宫内膜癌细胞凋亡的影响[J]. 山东医药, 2016, 56(19): 47-49.

[16] Sanchez AM, Viganò P, Quattrone F, et al. The WNT/β-catenin signaling pathway and expression of survival promoting genes in luteinized granulosa cells: Endometriosis as a paradigm for a dysregulated apoptosis pathway[J]. Fertil Steril, 2014, 101(6): 1688-1696.

[17] 林善群,高淑平,卢运萍,等. p53 和 survivin 蛋白水平在宫内膜异位症相关性卵巢癌组织中的表达意义研究[J]. 临床和实验医学杂志, 2017, 16(14): 1373-1376.

[18] Jiang ZZ, Hu MW, Wang ZB, et al. Survivin is essential for fertile egg production and female fertility in mice[J]. Cell Death Dis, 2014, 27(5): e1154.

[19] 李松,王运贤. Aurora-A 和 Survivin 在子宫内膜癌中的表达及意义[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(15): 3796-3797.

[20] 陈凤英,江欢,吴巧珠. 凋亡抑制基因 survivin 与稽留流产发病机制的相关性研究[J]. 中国实用医药, 2017, 12(18): 65-66.

[21] Li D, Liu J, Du W, et al. Carnitine/organic cation transporter 2 (OCTN2) contributes to rat epididymal epithelial cell growth and proliferation[J]. Biomed Pharmacother, 2017, 9(93): 444-450.

(收稿日期:2017-12-07)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2019.07.022

· 妇科与生殖医学 ·

复方利多卡因乳膏对行喉罩全身麻醉腹腔镜子宫切除手术患者的应用研究

张瑞东[1△] 陈兰凤[1] 黄飞[2]

1 舟山市妇幼保健院麻醉科,浙江舟山 316000

2 舟山市妇幼保健院妇科,浙江舟山 316000

【摘要】 **目的** 探讨复方利多卡因乳膏对行喉罩全身麻醉腹腔镜子宫切除术患者的应用效果。**方法** 选择 2011 年 11 月至 2013 年 12 月舟山市妇幼保健院择期进行腹腔镜子宫切除手术的 60 例患者的临床病例资料为研究对象,将其平均分为观察组和对照组,每组 30 例患者。观察组 30 例患者采用复方利多卡因乳膏涂抹喉罩措施,对照组 30 例患者采用石蜡油涂抹喉罩措施,比较两组患者置入喉罩前后收缩压(systolic blood pressure,SBP)、舒张压(diastolic blood pressure,DBP)、心率(heart rate,HR)的变化和不良反应发生情况。**结果** 置入喉罩即刻和置入喉罩后 3min,观察组患者的血压和心率等无明显变化,对照组患者的血压和心率指标则明显升高,两组差异具有统计学意义($P<0.05$)。观察组患者咽部不适、呛咳、恶心、术中烦躁等不良反应发生率均明显低于对照组患者,两组差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$)。**结论** 喉罩涂抹利复方多卡因乳膏通过局部麻醉,有利于减轻患者术中的应激反应,有助于患者的血压和心率保持稳定和手术的顺利进行,值得临床推广应用。

【关键词】 复方利多卡因乳膏;喉罩;全身麻醉;腹腔镜子宫切除术

Application of Compound Lidocaine Cream to laryngeal mask airway for patients undergoing laparoscopic hysterectomy under general anesthesia

ZHANG Ruidong[1△], CHEN Lanfeng[1], HUANG Fei[2]. 1. Department of Anesthesiology, Zhoushan Maternity and Infant Hospital, Zhoushan 316000, Zhejiang, China; 2. Department of Gynecology, Zhoushan Maternity and Infant Hospital, Zhoushan 316000, Zhejiang, China

【**Abstract**】 **Objective** To investigate the efficacy of Compound Lidocaine Cream to laryngeal mask airway (LMA) for patients undergoing laparoscopic hysterectomy under general anesthesia. **Methods** 60 patients who underwent laparoscopic hysterectomy in Zhoushan Maternity and Infant Hospital from November 2011 to December 2013 were enrolled as subjects and were divided into observation group and control group, with 30 patients in each group. Compound Lidocaine Cream was applied to LMA for patients in the observation group, while paraffin oil was applied in the control group. The changes of systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP) and heart rate before and after LMA insertion, as well as adverse effects after LMA insertion were compared between the two groups. **Results** There was no significant change in blood pressure and heart rate in the observation group within 3 minutes after the LMA insertion, but the blood pressure and heart rate of patients in the control group were significantly increased, with statistically significant differences between the two groups ($P<0.05$). The incidence of adverse effects, such as throat discomfort, cough, nausea and intraoperative irritability, was significantly lower in the observation group than that in the control group, with significant differences between the two groups (all $P<0.05$). **Conclusions** Through local laryngeal anesthesia, application of Compound Lidocaine Cream to LMA helps to relieve patients' stress response and stabilize patient's blood pressure and heart rate during the operation. This further ensures that the operation goes smoothly. Conclusively, this method is worthy of clinical application.

【**Key words**】 Compound Lidocaine Cream; Laryngeal mask; General anesthesia; Laparoscopic hysterectomy

【中图分类号】 R711 【文献标识码】 A

腹腔镜子宫切除术具有术中创伤小、术后疼痛轻、且恢复迅速等优点,容易被患者接受,其临床应用日益广泛。近年来,随着临床上对喉罩的使用经验不断增加,喉罩全麻措施在腹腔镜子宫切除术中也得到了广泛应用。但是,临床实践结果显示,喉罩在置入过程中,不可避免地对患者的咽部产生摩擦等,使得患者的咽部产生不适,甚至产生不良应激反应,大大增加了手术风险[1]。有关研究表明,术中对全麻患者的咽部进行充分麻醉,可以在较大程度上降低患者的咽部不适,缓解应激反应,从而提高手术成功率、降低手术风险[2]。本研究选择 2011 年 11 月至 2013 年 12 月本院接诊的择期进行腹腔镜子宫切除手术的

△【通讯作者】张瑞东,E-mail:zrd2119@sina.com

60 例患者的临床病例资料为研究对象,探讨复方利多卡因涂抹喉罩的临床效果,现将有关情况报告如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择 2011 年 11 月至 2013 年 12 月本院接诊的择期进行腹腔镜子宫切除手术的 60 例患者的临床病例资料为研究对象,所有患者均符合子宫手术切除的诊断标准[3-4]。按照随机数字表将 60 例患者平均分为观察组和对照组,每组 30 例患者。观察组 30 例患者采用复方利多卡因涂抹喉罩,年龄范围 39 岁 ~ 51 岁,年龄(45.1 ± 9.1)岁,体重(61.7 ± 5.27)kg,手术时间(89.3 ± 26.1)min。对照组 30 例患者采用石蜡油涂抹喉罩,年龄范围 41 岁 ~ 53 岁,年龄(46.3 ± 8.9)岁,体重(62.1 ± 3.24)kg,手术时间(84.3 ± 23.2)min。两组患者年龄、病程等基线资料指标比较,其差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),具有可比性。

纳入标准:①符合子宫手术切除的诊断标准;②年龄 > 18 岁;③美国麻醉医师协会(American Society of Anesthesiologists, ASA)分级标准 I ~ II 级。

排除标准:①排除治疗过程中依从性不良的患者;②排除有肝、肾功能障碍的患者;③排除有中枢系统疾病的患者。

1.2 治疗方法

观察组患者将复方利多卡因乳膏(北京清华紫光制药公司,批号 20101212)均匀涂于喉罩前端及背面尖端,对照组患者将石蜡油均匀涂于喉罩前端和背面尖端。

两组患者入院后均采取常规的护理措施,并于术前半小时肌注苯巴比妥钠和阿托品,进入手术室后,监测其心电图、血压、脉搏和心率等。其中,观察组患者将复方利多卡因乳膏(北京紫光制药有限公司生产,批号 20101212)涂在喉罩的前端与背面,对照组患者将石蜡油涂在喉罩前端以及背面。手术麻醉诱导过程采用咪唑安定 0.1mg · kg^{-1}(罗氏制药有限公司生产,批号 20101214)、丙泊酚 1.5mg · kg^{-1}(东北制药集团沈阳第一制药厂生产,批号 20101123)、维库溴铵 0.1mg · kg^{-1}(海南斯达制药有限公司生产,批号 20101209)。诱导成功后,对患者采用面罩去氧后,按照其体重选择相应喉罩(威海世创医疗科技有限公司生产),25.0kg ~ 50.0kg 的患者选用三号喉罩,大于 50.0kg 的患者选用四号喉罩,将喉罩置入后加以固定,正压通气。术中微泵输注丙泊酚、瑞芬太尼维持麻醉,使用阿曲库铵维持患者肌肉松弛。

比较两组患者置入喉罩前后收缩压(systolic blood pressure, SBP)、舒张压(diastolic blood pressure, DBP)、心率(heart rate, HR)指标的变化和不良反应发生情况。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 17.0 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;计数资料以频数和百分数[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 两组患者置入喉罩前后 SBP、DBP、HR 指标变化

在诱导后且在置入喉罩前,两组患者的血压和心率等相关指标均比置入喉罩前明显降低,其差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$);在置入喉罩即刻和置入喉罩后 3min,观察组患者的血压和心率等无明显变化,对照组患者的血压和心率指标则明显升高,两组差异具有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见表 1。

表 1 两组患者置入喉罩前后 SBP、DBP 和 HR 指标变化(*Mean* ± *SD*)

组别	指标	诱导前	置入喉罩前	置入喉罩即刻	置入喉罩后 3min
观察组	SBP(mmHg)	130.25 ± 12.36	94.62 ± 9.80	97.67 ± 10.32[a]	98.34 ± 10.56[a]
对照组		127.83 ± 11.43	96.35 ± 8.84	145.70 ± 14.56	143.65 ± 15.23
观察组	DBP(mmHg)	73.83 ± 9.45	54.23 ± 8.10	63.45 ± 6.45[a]	65.76 ± 7.34[a]
对照组		75.12 ± 12.43	56.20 ± 8.53	85.79 ± 9.32	88.23 ± 11.34
观察组	HR(次/min)	71.26 ± 12.76	64.14 ± 7.82	64.73 ± 9.21[a]	63.55 ± 8.34[a]
对照组		72.76 ± 11.89	62.81 ± 7.91	92.34 ± 12.54	93.34 ± 11.74

注:标有"[a]"项表示,与对照组相比,$P < 0.05$

2.2 两组患者术中不良事件发生情况比较

观察组患者术中咽部不适、呛咳、恶心、烦躁等不良反应发生率均明显低于对照组患者,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 两组患者术中不良事件发生情况比较 [n(%)]

组别	例数	咽喉痛	咽部异物感	烦躁	恶心	呛咳	误吸	低氧血症
观察组	30	2(6.7)[a]	1(3.3)[a]	1(3.3)[a]	2(6.7)[a]	1(3.3)[a]	0(0)	0(0)
对照组	30	9(30.0)	8(26.7)	7(23.3)	6(20.0)	5(16.7)	0(0)	0(0)

注:标有"[a]"项表示,与对照组相比,$P < 0.05$

3 讨论

随着全麻腹腔镜子宫切除术的应用越来越广泛,也对术中麻醉的安全性和舒适性提出了更高的要求[5]。但是,与气管插管类似,喉罩对患者咽部产生的刺激极容易给患者造成不适,甚至造成十分严重的后果,从而影响手术的顺利进行[6-7]。

本研究观察了复方利多卡因乳膏在全麻腹腔镜子宫切除术中的应用效果,结果显示,置入喉罩即刻和置入喉罩后 3min,观察组患者的血压和心率等无明显变化,而对照组患者的血压和心率指标则明显升高,两组差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$),此与相关的研究结果接近[8-9]。这表明喉罩涂抹复方利多卡因乳膏通过局部麻醉,有利于减轻患者术中的应激反应,保持患者的血压和心率稳定,使其手术顺利进行。复方利多卡因乳膏可以通过局部释放利多卡因和丙胺卡因,此 2 种药物均为酰胺类局麻药物,可以通过阻滞神经冲动而稳定神经细胞膜,最终产生局部麻醉作用,两者合用具有起效快、弥散广的效果,而且其不良反应少,不会出现扩张血管的副作用[10]。涂抹于喉罩上的复方利多卡因乳膏可以将局麻药物活性成分直接释放至喉罩置入的部位,一定程度上阻滞会厌部感受器的兴奋性,从而对患者的咽喉部起到较佳的局部麻醉作用[11]。

有关学者认为,复方利多卡因乳膏能够降低喉罩置入拔出时的心血管副反应和咽喉部不适感,是目前喉罩润滑剂的最佳药物[12]。这与本研究结果相似。本研究结果显示,观察组患者咽部不适、呛咳、恶心、术中烦躁等不良反应发生率均明显低于对照组患者,其差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$),这提示了复方利多卡因乳膏在腹腔镜子宫切除术全麻中具有较高的安全性。

综上所述,喉罩涂抹复方利多卡因乳膏通过局部麻醉,有利于减轻患者术中的应激反应,保持患者的血压和心率稳定,促进其手术的顺利进行,值得临床推广应用。

参 考 文 献

[1] 陆雅萍,肖纯,陈炜,等. 盐酸利多卡因胶浆在经喉罩自主通气患者中的应用[J]. 中国现代医生,2013,51(31):27-29.

[2] 张锦英,沈途. 复方利多卡因乳膏对喉罩插入不良反应的抑制作用[J]. 临床麻醉学杂志,2011,27(4):371-372.

[3] 张辉然. 子宫全切除术喉罩置入全麻与气管插管全麻效果分析[J]. 河南外科学杂志,2014,20(3):63-64.

[4] 蒯卫华,孟炜,崇秀梅,等. 喉罩通气全麻在腹式子宫全切除术中的应用研究[J]. 临床合理用药,2009,2(8):53-54.

[5] 董伟. 利多卡因气雾剂在喉罩全麻手术中的应用[J]. 中国现代医生,2013,51(27):90-93.

[6] 陈元良,王毅源,张明途,等. 利多卡因胶浆对喉罩通气患者全麻苏醒期咽喉舒适程度的影响[J]. 全科医学临床与教育,2010,8(6):671-673.

[7] Combes X, Jabre P, Margenet A, et al. Unanticipated difficult airway management in the prehospital emergency setting: Prospective validation of an algorithm[J]. Anesthesiology, 2011, 114(1): 105-110.

[8] 金学勇,尚冬梅,祁燕. 喉罩通气全麻加腰硬联合麻醉用于腹腔镜子宫全切手术[J]. 中国医疗前沿,2009,4(4):72-73.

[9] 汪海松,冯宇峰,蔡东妙,等. 复方利多卡因乳膏表面麻醉预防喉罩全麻后咽痛的临床观察[J]. 临床麻醉学杂志,2013,29(1):87-88.

[10] 卢民,赵品,黄宇光. 利多卡因胶浆用于全身麻醉喉罩通气临床观察[J]. 中华实用诊断与治疗杂志,2011,25(9):905-906.

[11] 周纲,应婷婷,陈正雯. 喉罩通气全身麻醉与腰硬联合麻醉用于腹腔镜子宫全切手术的比较[J]. 中国基层医药,2012,19(4):31-33.

[12] Bhattacharya D, Ghosh S, Chaudhuri T, et al. Presser responses following insertion of laryngeal mask airway in patients with controlled hypertension: Comparison with tracheal intubation[J]. J Indian Med Assoc, 2011, 106(12): 787-790.

(收稿日期:2018-08-28)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2019.07.023

· 妇科与生殖医学 ·

阴道超声与腹部超声对可疑子宫腺肌症的准确度、灵敏度和特异度分析

熊羽佳

浙江医院超声诊断科,浙江 杭州 310013

【摘要】 目的 分析阴道超声与腹部超声对可疑子宫腺肌症的准确度、灵敏度和特异度的影响,为临床优化诊断提供参考。**方法** 选择 2016 年 3 月至 2017 年 12 月浙江医院诊治的 100 例可疑子宫腺肌症患者为研究对象,入院后分别接受经阴道超声(transvaginal ultrasonography,TVS)和经腹部超声(transabdominal sonography,TAS)影像检查,以临床随访和手术病理证实结果为诊断金标准,比较 TVS、TAS 检查对子宫腺肌症的准确度、灵敏度和特异度。**结果** 经临床随访和手术病理证实,经 TVS 检查,52 例单纯子宫腺肌症患

者、21 例合并子宫肌瘤和 17 例合并卵巢巧克力囊肿患者、6 例单纯子宫肌瘤患者均成功被检出，诊断准确度、灵敏度和特异度分别为 96.0%（96/100）、95.7%（90/94）、100.0%（6/6）；经 TAS 检查，50 例单纯子宫腺肌症患者、18 例合并子宫肌瘤和 15 例合并卵巢巧克力囊肿患者、6 例单纯子宫肌瘤患者被成功检出，诊断准确度、灵敏度和特异度分别为 89.0%（89/100）、88.3%（83/94）、100.0%（6/6）。经统计学比较可知，TVS 对子宫腺肌症的诊断准确度、灵敏度高于 TAS，其差异具有统计学意义（$P<0.05$）。**结论** 经阴道超声对子宫腺肌症的诊断及鉴别效果优于常规经腹部超声，可以作为临床超声检查的首选，为优化临床诊疗提供参考。

【关键词】 子宫腺肌症；经阴道彩色多普勒；腹部超声；准确度；灵敏度；特异度

The accuracy, sensitivity and specificity of transvaginal ultrasonography and transabdominal ultrasonography for suspected adenomyosis *XIONG Yujia. Ultrasound Diagnosis Department, Zhejiang Hospital, Hangzhou 310013, Zhejiang, China*

【**Abstract**】 **Objective** To analyze the accuracy, sensitivity and specificity of transvaginal ultrasonography (TVS) and transabdominal ultrasonography (TAS) for suspected adenomyosis, in order to provide reference for clinical diagnosis. **Methods** 100 patients with suspected adenomyosis who were admitted to Zhejiang Hospital from March 2016 to December 2017 were selected and received TVS and TAS after admission. Taking the pathological results as the diagnostic gold standard, the accuracy, sensitivity and specificity of TVS and TAS examination for adenomyosis were compared. **Results** According to TVS, there were 52 cases of simple adenomyosis, 21 cases of adenomyosis combined with uterine fibroids, 17 cases of adenomyosis combined with ovarian chocolate cysts and 6 cases of simple uterine fibroids. The diagnostic accuracy, sensitivity, and specificity was 96.0% (96/100), 95.7% (90/94), and 100.0% (6/6), respectively. According to TAS, there were 50 cases of simple adenomyosis, 18 cases of adenomyosis combined with uterine fibroids, 15 cases of adenomyosis combined with ovarian chocolate cysts and 6 cases of simple uterine fibroids. The diagnostic accuracy, sensitivity, and specificity was 89.0% (89/100), 88.3% (83/94), and 100.0% (6/6), respectively. The accuracy and sensitivity of TVS was higher than that of the TAS, with statistically significant differences ($P<0.05$). **Conclusions** TVS is superior to conventional TAS in the diagnosis and differential diagnosis of adenomyosis, which can be used as the first choice for clinical ultrasonography examination and provides reference for optimizing clinical diagnosis and treatment.

【**Key words**】 Adenomyosis; Transvaginal ultrasonography (TVS); Transabdominal ultrasonography (TAS); Accuracy; Sensitivity; Specificity

【中图分类号】 R711 【文献标识码】 A

子宫腺肌症作为临床常见的妇科疑难病，是子宫内膜腺体和间质侵入子宫肌层形成弥漫或局限性的良性病变，好发于 30 岁～50 岁左右的经产妇，也可见于年轻未生育女性。医学上对子宫腺肌症的病因至今未明，以往认为是一种内在性的子宫内膜异位症，但随着研究的深入，人们逐渐发现它是一种独立疾病，临床主要表现为月经失调、痛经和子宫形态增大等，部分患者也可能无明显症状[1]。超声影像检查包括经阴道超声（Transvaginal Ultrasonography，TVS）和经腹部超声（transabdominal sonography，TAS），相比 MRI 检查，其具有操作简单、检查速度快、费用低廉等优点，是目前临床诊断子宫腺肌症的主要手段，通过结合患者症状体征、病史及实验室血清 CA125 检验等常规检查结果，基本能够满足临床诊断和鉴别诊断的需要[2-3]，但临床对 TAS、TVS 2 种超声诊断效果有无差异尚无明确定论。本研究对浙江医院 100 例可疑子宫腺肌症患者分别进行 TAS、TVS 检查，以临床随访和手术病理检查结果为金标准，比较两者诊断的准确度、灵敏度和特异度，为临床优化诊断提供影像学依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择 2016 年 3 月至 2017 年 12 月浙江医院诊治的 100 例可疑子宫腺肌症患者为研究对象。其年龄范围 28 岁～47 岁，年龄（39.2±4.3）岁。其中，86 例患者出现继发性痛经，且主诉痛经症状进行性加重，54 例患者出现经期延长、月经量异常增多等月经失调症状，11 例患者无明显不适症状，于浙江医院妇科体检中发现可疑症状；实验室血清 CA125 检查均异常偏高。患者均建立详细的个人诊断病历资料。

纳入标准：①均通过病史、症状体征或妇科检查等提示可疑子宫腺肌症；②均有孕产史或清宫术史；③年龄≤55 岁；④对本次研究知情并签署知情同意书。

排除标准：①患有严重的心、肝、肾等器质性疾病或合并其他恶性肿瘤者；②患有盆腔感染、阴道宫颈炎症等妇科疾病；③消极配合研究者；④精神意识障碍者。

1.2 检查方法

患者入院后均接受 TVS、TAS 影像检查，仪器选用阿罗卡 SSD-5000 型、SSD-3500 彩超仪。①经腹部超声检查：探头频率设置为 3.5～5.0MHz，检查前嘱咐患者喝水充盈膀胱，放松心情保持呼吸平稳。患者检查取仰卧位，对患者下腹部行横切、斜切、纵切多切面扫查，仔细观察子宫的形态大小、包膜、子宫内膜厚度、肌壁厚度、肌壁回声是否均匀、双附件情况以及内膜厚度等信息。②经阴道超声检查：探头频率设置为 3.5MHz～5.0MHz，

探头清洁消毒处理后套上涂抹耦合剂的一次性避孕套,将探头缓慢送入阴道内做纵、横扫查,根据检查需要进行倾斜、推拉和旋转,检查内容同腹部 B 超,并观察肌层和内膜血流分布情况。

1.3 观察指标

以 MRI 影像随访检查或手术病理检查结果为金标准,评估 TAS、TVS 的诊断准确度、灵敏度和特异度。诊断准确度 =(正确诊断真阳性、真阴性例数)/总数 ×100%;灵敏度 = 正确诊断真阳性例数/总阳性例数 ×100%;特异度 = 正确诊断为真阴性例数/总阴性例数 ×100%。重点分析 TVS 诊断子宫腺肌症的影像表现特征。

1.4 统计学处理

选用统计学软件 SPSS19.0 对相关数据进行分析处理,B 超诊断准确性、灵敏性和特异性为计数资料,以 n(%)表示,2 种 B 超检查数据比较采用 χ^2 检验,$P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 TAS、TVS 诊断结果比较

经过临床随访和手术病理结果诊断:单纯子宫腺肌症患者 54 例,占比 54.0%(54/100),子宫腺肌症合并子宫肌瘤患者 22 例,占比 22.0%(22/100),子宫腺肌症合并卵巢巧克力囊肿患者 18 例,占比 18.0%(18/100),6 例为单纯子宫肌瘤患者,占比 6.0%(6/100)。①TVS 检查:正确检出 52 例单纯子宫腺肌症患者(2 例漏诊)、21 例子宫腺肌症合并子宫肌瘤患者(1 例误诊为子宫肌瘤)和 17 例子宫腺肌症合并卵巢巧克力囊肿患者(1 例误诊为单纯卵巢囊肿),6 例单纯子宫肌瘤患者被正确鉴别检出。诊断准确度为 96.0%(96/100)、灵敏度为 95.7%(90/94)、特异度为 100.0%(6/6)。②TAS 检查:正确检出 50 例单纯子宫腺肌症患者、18 例子宫腺肌症合并子宫肌瘤患者和 15 例子宫腺肌症合并卵巢巧克力囊肿患者,6 例单纯子宫肌瘤患者被正确鉴别检出。诊断准确度为 89.0%(89/100)、灵敏度为 88.3%(83/94)、特异度为 100.0%(6/6)。经统计学检验,TVS 诊断子宫腺肌症的准确度、灵敏度分别高于 TAS,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 不同情况子宫腺肌症患者 TVS、TAS 诊断结果准确度、灵敏度和特异度比较[n(%)]

金标准	例数	TVS		TAS	
		+	−	+	−
单纯子宫腺肌症	54	52	2	50	4
合并子宫肌瘤	22	21	1	18	4
合并卵巢巧克力囊肿	18	17	1	15	3
单纯子宫肌瘤	6	6	0	6	0
合计	100	96	4	89	11

注:“+”表示正确检出,“−”表示误诊或漏诊;与 TAS 诊断相较,TVS 诊断准确度、灵敏度均显著较高,$P<0.05$

2.2 子宫腺肌症 TVS 影像分析

TVS 检出 96 例子宫腺肌症患者,均显示子宫均匀性或不规则增大,肌壁回声增粗增强或降低,内膜线前移,其中病灶后壁尤为明显(如图 1);根据子宫内膜在肌层分布不同,可以分为弥漫型(子宫呈均匀性增大,形态饱满)64 例和局灶型(子宫呈局限性低回声区或高回声区,边界模糊,形态不规则,部分患者病灶内可见分散强光点)26 例;病灶的大小和位置差异较大(如图 2 和图 3),其中病灶位于前壁 28 例,位于后壁 62 例。病灶体积 12.9cm^3 ~61.3cm^3,平均(43.7 ± 5.2)cm^3。TVS 对子宫肌瘤和囊性包块的外形规则、边界显示较为清晰,彩色多普勒血流检查可见囊性包块内为液性暗区伴细密光点,内可见分隔,隔壁可见条状血流信号(如图 4)。



图 1 子宫腺肌症 TVS 检查图像

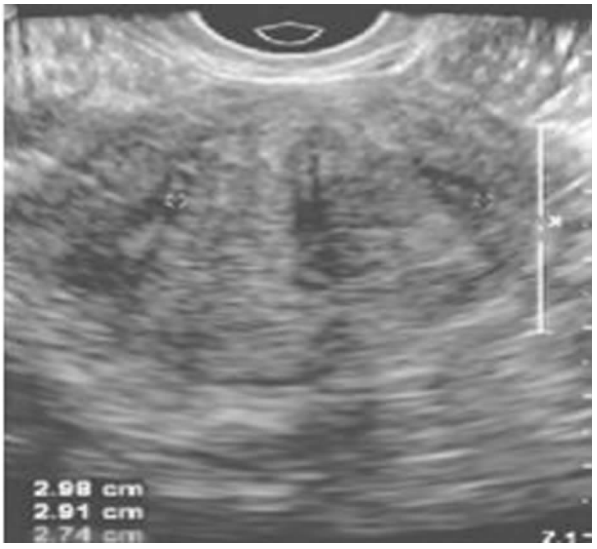


图 2 子宫前壁的小病灶图像

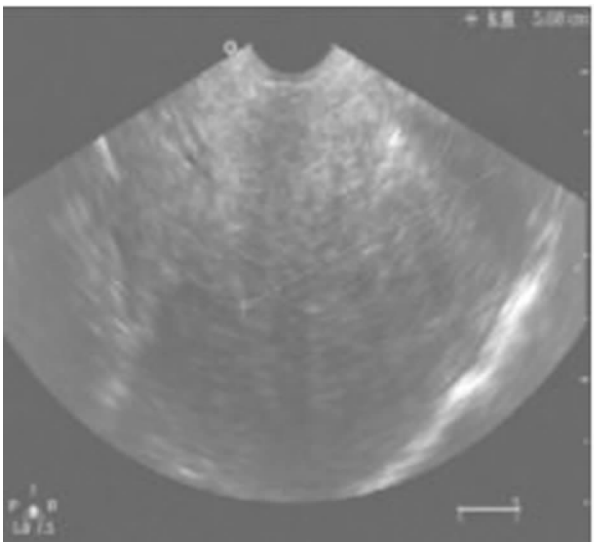


图 3 子宫后壁的大病灶图像



图 4 子宫腺肌症合并双侧卵巢囊肿 TVS 图像

注:图 1 子宫腺肌症 TVS 检查图像,女,35 岁,可见子宫前位增大,子宫肌层回声欠均匀;图 2-3 子宫腺肌症 TVS 检查病灶图,图 2 为位于子宫前壁的小病灶图像,边界较为模糊,通过测量病灶的最大上下径 D_1、前后径 D_2 和左右径 D_3,根据病灶体积公式 $V = 0.5 \times D_1 D_2 D_3$ 求出该病灶体积约为 $12cm^3$;图 3 为位于子宫后壁的大病灶图像,边界清晰,病灶体积计算约为 $54cm^3$。图 4 子宫腺肌症合并双侧卵巢囊肿 TVS 图像,囊性包块边界清晰,内为液性暗区伴细密光点,箭头处显示子宫左上方囊肿分隔可见条状血流信号

3 讨论

子宫腺肌症发病率较高,其发病机制尚无明确定论,目前主流观点认为可能是子宫内膜和子宫肌层之间缺乏黏膜下层,因此子宫内膜的基底层细胞增生、侵袭到子宫肌层,并伴以周围的肌层细胞代偿性肥大增生而形成的一种良性妇科病变[4-5]。流行病学资料显示,子宫腺肌症发病率居高不下,且有逐渐向年轻女性群体蔓延的趋势,这可能与剖宫产、人工流产及其他宫腔内操作术普及应用有关[6]。根据典型病史、症状体征和实验室生化检查能够做出初步诊断,但仍然需要相应的辅助诊断手段以减少误诊漏诊[7]。MRI 是目前公认的有效、无创伤性影像检查手段,但价格昂贵,仅在依靠其他非创伤性诊断手段无法确诊时才考虑使用,无法成为临床普及的首选辅助诊断手段[8]。此外,宫腔镜、腹腔镜等检查方法因具有一定有创性,而不易被患者接受。近年来,超声检查因其操作简单、费用低廉、诊断效果好等优点,逐渐成为临床诊断和鉴别诊断的首选[9],但 TAS 和 TVS 2 种超声诊断效果有无差异尚无明确定论,相关的研究报道也比较少见。本研究结合临床实践,对 100 例可疑子宫腺肌症患者的诊断结果进行分析,重点探讨了 TVS 的诊断效果及其影像特征。

本研究中,100 例可疑患者超声检查主要表现为子宫均匀性或不规则增大,内膜线前移等,TVS 检出 90 例子宫腺肌症患者中有弥漫型 64 例,可见增厚的粗纤维带和微囊腔,子宫前后壁不对称增厚,病灶体积较大且多位于子宫后壁,边缘清晰,与肌层有明显边界[10]。26 例局灶型显示子宫内膜在肌层中局限性生长,病灶体积较小且多位于子宫前壁,形成结节或团块,图像上边界较为模糊,形态不规则[11]。以临床随访和手术病理结果为诊断金标准,TVS 正确检出 96 例,2 例单纯子宫腺肌症漏诊,1 例合并子宫肌瘤和 1 例合并卵巢巧克力囊肿被误诊,诊断准确度、灵敏度和特异度分比为 96.0%(96/100)、95.7%(90/94)、100.0%(6/6);TAS 正确检出 89 例,4 例单纯子宫腺肌症漏诊,4 例合并子宫肌瘤和 3 例合并卵巢巧克力囊肿被误诊,诊断准确度、灵敏度和特异度分比为 89.0%(89/100)、88.3%(83/94)、100.0%(6/6):可知 TVS 诊断准确度、灵敏度显著高于 TAS($P<0.05$),此与有关文献报道相一致[12]。分析其原因可能有如下 4 点:①TVS 的探头频率、组织分辨率高于 TAS,探头在阴道内紧贴宫颈及后穹窿,视野成像大,图像质量更为清晰直观[13];②不同于 TAS,TVS 检查不受患者体型肥胖、腹部瘢痕、肠道气体等因素干扰,有助于减小外部因素导致的诊断偏差[14];③TVS 能够清晰显示子宫壁的细微病变,尤其是宫壁间的小积血暗区,对病灶、囊性包块、子宫肌瘤的形态大小能够直观显示[15-16]。TVS 检查子宫切面可见回声减低、光点分布不均匀、子宫肌壁内见低回声或强回声光团,并且通常将子宫肌层内的小囊性回声作为子宫腺肌症最明显的超声诊断特征[17];④经阴道彩色多普勒对子宫局部血流的显示更为敏感,能够准确显示肌层、腺肌瘤和内膜的血流分布情况,这为检出合并子宫肌瘤与卵巢囊肿提供了重要影像依据,降低了误诊和漏诊情况[18]。

综上所述,经阴道超声能够为诊断及鉴别子宫腺肌症提供清晰全面的影像支持,诊断准确度、灵敏度优于常规经腹部超声,其可以作为临床辅助诊断的首选,为优化诊疗方案提供依据。

参 考 文 献

[1] 沈云峰,廖予妹. 173 例子宫内膜腺癌临床资料分析[J]. 中国妇幼保健,2015,21(34):5976-5978.

[2] 李雅娟,汤旭红. 超声影像监测子宫腺肌症与子宫肌瘤的鉴别意义[J]. 中国医药指南,2017,12(20):105-106.

[3] 郑元元,钟志芳,刘敏,等. 超声造影强化在子宫肌瘤和子宫腺肌症鉴别诊断中的应用价值[J]. 医学临床研究,2016,33(12):

2368-2370.
[4] 庞天舒,李蓉,李莉,等. 经阴道超声检查对育龄女性生殖系统疾病检出情况分析[J]. 中国妇幼保健,2015,30(11):1724-1725.
[5] 江彩霞,程忠平. 子宫腺肌症痛经病理生理研究进展[J]. 医学综述,2016,22(6):1091-1094.
[6] 周文丽. 宫瘤消联合米非司酮治疗子宫腺肌症 213 例临床疗效分析[J]. 海军医学杂志,2016,37(3):264-265.
[7] 赵彩琴. 血清和腹腔液 CA125 在子宫内膜异位症和子宫腺肌症诊断中的价值[J]. 中国妇幼保健,2016,31(1):58-59.
[8] 段寿生,邝平定. 子宫腺肌症 MRI 临床表现及诊断价值分析[J]. 医学影像学杂志,2016,26(5):943-946.
[9] 郭蓉,张雯娟. 经腹联合经阴道超声诊断子宫腺肌症临床分析[J]. 浙江临床医学,2016,18(7):1329-1330.
[10] 苏尚娇. 经阴道二维及彩色多普勒超声诊断子宫肌瘤、子宫腺肌症及腺肌瘤的临床应用[J]. 中国社区医师,2016,32(28):124-125.
[11] 陈桂清,邹建中. 高强度聚焦超声治疗肌壁厚度不足 3cm 的子宫腺肌症的临床分析[J]. 中国超声医学杂志,2015,31(5):467-470.
[12] 薛瑞秀,张远芬. 阴道超声诊断子宫腺肌症的临床价值[J]. 山西医药杂志,2015,11 (6):651-651.
[13] 张喻,安培莉,王颖金,等. 腹部超声与阴道彩超对子宫内膜癌诊断的对比研究[J]. 中国医药导报,2015,31(30):165-168.
[14] 廖彩华,陈禄英,林丽,等. 子宫疤痕妊娠的经腹及经阴道彩色多普勒超声诊断价值分析[J]. 中国临床医学影像杂志,2016,27(1):42-44.
[15] 张丽霞,于冰. 经阴道二维和三维超声对子宫腔内病变的诊断价值[J]. 中华超声影像学杂志,2015,24(2):140-143.
[16] 谭文佳,王辉,轩丽丽,等. 超声检查对残角子宫、子宫腺肌症的诊断价值(附 2 例报告)[J]. 中国实验诊断学,2014,18(1):150-151.
[17] 易自生,刘一平,李华良,等. 子宫腺肌症低场 MRI、超声及分子生物学综合评价[J]. 放射学实践,2008,23(11):1245-1248.
[18] 卢峻,余志红,熊奕,等. 子宫肌瘤与子宫腺肌症超声造影强化形式的临床应用[J]. 放射学实践,2011,26(8):890-892.

(收稿日期:2018-09-12)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2019.07.024

· 妇科与生殖医学 ·

宫腔镜子宫肌瘤电切术治疗子宫粘膜下肌瘤对患者卵巢储备功能及性功能的影响

方芳 陈清冉△
十堰市妇幼保健院产科,湖北 十堰 442000

【摘要】 **目的** 探讨宫腔镜子宫肌瘤电切术治疗子宫粘膜下肌瘤对患者卵巢储备功能及性功能的影响。**方法** 选取 2015 年 1 月至 2017 年 5 月十堰市妇幼保健院诊治的 170 例子宫粘膜下肌瘤患者作为研究对象。按随机数字表法将其分为研究组与对照组,每组各 85 例。对照组患者采用腹腔镜下子宫肌瘤剜除术治疗,研究组采用宫腔镜子宫肌瘤电切术治疗,术后 3 个月时比较两组患者手术相关指标、卵巢储备功能及性功能改变情况。**结果** 研究组手术时间、术中出血量及术后镇痛率高于对照组,但差异无统计学意义($P>0.05$)。研究组术后排气时间及出院时间较对照组短,差异具有统计学意义($P<0.05$)。术前两组患者卵巢储备功能指标比较差异无统计学意义($P>0.05$)。术后研究组患者 FSH、LH、AFC 及 E2 均低于对照组,但差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者卵巢储备功能术前与术后比较差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者性功能指标术前与术后比较差异无统计学意义($P>0.05$)。术前及术后两组患者性欲望、性唤起、阴道润滑、性高潮、性交疼痛及性生活满意度比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。**结论** 宫腔镜子宫肌瘤电切术与腹腔镜下子宫肌瘤剜除术对子宫粘膜下肌瘤患者卵巢储备功能及性功能均无明显影响,但宫腔镜子宫肌瘤电切术造成的创伤较小,术后恢复快。

【关键词】 子宫肌瘤;宫腔镜;腹腔镜;卵巢储备功能;性功能

Influence of hysteroscopic hysteromyoma electromyectomy on the ovarian reserve function and sexual function in patients with submucous myoma *FANG Fang, CHEN Qingran△. Department of Obstetrics, Shiyan Maternal and Child Health Hospital, Shiyan 442000, Hubei, China*

【**Abstract**】 **Objective** To investigate the influence of hysteroscopic hysteromyoma electromyectomy on the ovarian reserve function and sexual function in patients with submucous myoma. **Methods** 170 patients with sub-

【基金项目】湖北省十堰市科学技术研究与开发项目计划(16Y81)
△【通讯作者】陈清冉,E-mail:295305176@qq.com

mucous myoma were selected and randomly divided into control group and research group, each of 85 cases. The control group was treated with laparoscopic myomectomy, and research group were treated with hysteroscopic hysteromyoma electromyectomy. The operation related indexes, ovarian reserve function and the changes in sexual function between the two groups at 3 months after the operation were compared. **Results** The time of operation, amount of intraoperative blood loss and postoperative analgesia in research group were longer and higher than these in control group, but the difference was not statistically significant ($P > 0.05$). The exhaust time and discharge time of research group was shorter than that of the control group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference in the index of ovarian reserve function between the two groups before operation ($P > 0.05$). After the operation, the levels of FSH, LH, AFC and E_2 in research group were lower than those in control group, but the difference was not statistically significant ($P > 0.05$). There was no statistically significant difference in preoperative ovarian reserve function and postoperative ovarian reserve function between the two groups ($P > 0.05$). There was no significant difference in preoperative and postoperative sexual function indexes between the two groups ($P > 0.05$). There was no significant difference in the sexual desire, sexual arousal, vaginal lubrication, orgasm, sexual intercourse pain and sexual life satisfaction between the two groups before and after operation (all $P > 0.05$). **Conclusions** Both hysteroscopic hysteromyoma electromyectomy and laparoscopic myomectomy has little influence on the ovarian reserve function and sexual function in patients with submucous myoma, but hysteroscopic hysteromyoma electromyectomy has smaller trauma with faster recovery time after operation.

【**Key words**】 Hysteromyoma; Hysteroscopy; Laparoscopy; Ovarian reserve function; Sexual function

【**中图分类号**】 R711 【**文献标识码**】 A

子宫肌瘤是女性常见的生殖系统疾病,育龄妇女患病率达 20% ~25%[1]。子宫粘膜下肌瘤是子宫肌瘤的一种,以凸向子宫腔内生长为其主要特征。凸出的肌瘤不仅增大了子宫内膜面积,较大的占位还可导致痛经、月经紊乱的发生[2]。子宫肌瘤存在恶变风险,早期治疗对改善预后有着重要意义。目前临床上主要采用手术治疗。子宫切除术是传统的治疗手段,疗效较好,但对患者生育能力影响极大[3]。近年来子宫肌瘤剜除术的应用有效保障了患者的生育功能,在临床得到了广泛开展[4]。腹腔镜下子宫肌瘤剜除术与宫腔镜子宫肌瘤电切术是子宫肌瘤剜除术在不同微创技术中的应用,均对子宫肌瘤具有良好的治疗效果。目前关于两种术式对子宫粘膜下肌瘤患者性功能及卵巢储备功能的影响研究较少,本次研究对影响作用进行探讨。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2015 年 1 月至 2017 年 5 月十堰市妇幼保健院诊治的 170 例子宫粘膜下肌瘤患者作为研究对象。年龄范围 22 岁 ~ 39 岁,病程范围 8 个月 ~27 个月,子宫肌瘤直径范围 25mm ~ 54mm,包括多发肌瘤 43 例,单发肌瘤 127 例。将患者随机分为研究组与对照组。研究组患者 85 例,年龄范围 22 岁 ~39 岁,年龄(33.07 ±4.97)岁,病程(13.68 ±5.72)个月,子宫肌瘤直径(32.48 ±8.12)mm,多发肌瘤 24 例,单发肌瘤 61 例。对照组患者 85 例,年龄范围 22 岁 ~38 岁,年龄(33.18 ±5.05)岁,病程(13.61 ±5.68)个月,子宫肌瘤直径(32.54 ±8.23)mm,多发肌瘤 19 例,单发肌瘤 66 例。两组患者一般资料比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。研究经十堰市妇幼保健院伦理委员会批准,患者均签署知情同意书。

1.2 纳入标准与排除标准

纳入标准:①术后病理检查确诊为子宫粘膜下肌瘤;②年龄范围 20 岁 ~40 岁;③双侧卵巢正常;④患者有配偶,性生活正常,且对卵巢有保留要求;⑤入组前 6 个月内无类固醇类激素药物。排除标准:①妊娠期;②合并盆腔器官疾病、内分泌及代谢性疾病;③合并恶性肿瘤或严重脏器功能障碍;④合并宫腔镜或腹腔镜手术禁忌;⑤合并围绝经期症状。

1.3 手术方法

研究组患者采用宫腔镜子宫肌瘤电切术治疗,麻醉方式为硬膜外麻醉,取截石位,消毒会阴,扩张宫颈,对有蒂粘膜下肌瘤,行表面切割,缩小瘤体后取出。无蒂粘膜下肌瘤首先切口肌瘤包膜,切碎肌瘤后取出。内凸壁间似无蒂粘膜下肌瘤,腔内表面覆盖薄层肌壁组织,分期进行手术。

对照组患者采用腹腔镜子宫肌瘤剜除术治疗,麻醉方式为全身麻醉,常规行穿刺建立气腹,压力范围 12 mmHg ~ 14 mmHg,于脐上缘作穿刺孔,置入腹腔镜,在腹腔镜引导下行穿刺作另外 3 个穿刺孔,并置入相应手术器械,将 6 μg 垂体后叶素稀释后注入肌壁,探查瘤体周围环境,采用大抓钳将瘤体分离取出,逐层缝合内膜层、子宫肌层及子宫创面,冲洗腹腔,取出手术器械,排除 CO2,缝合腹部皮肤,给予抗感染及促宫缩治疗。

1.4 观察指标

手术指标:观察并统计两组患者手术时间、术中出血量及术后镇痛率、术后排气时间及出院时间。卵巢储备功能:术前及术后 3 个月时,检测黄体生成素(LH)、雌二醇(E2)、卵泡刺激素(FSH)、窦卵泡计数(AFC)等 4 个指标。性激素采用 ELISA 法测定,按试剂盒说明书操作。AFC 采用阴道 B 超计算。性功能:术前及术后 3 个月时分别采用性功能量表进行评价,包含性欲望、性唤起、阴道润滑、性高潮、性交疼痛及性生活满意度等 6 个维度。

1.5 统计学处理

采用 SPSS20.0 软件对相关数据进行统计分析。计量资料组间比较采用独立样本 t 检验,两两比较采用配对 t 检验,均为双侧检验,以 $Mean \pm SD$ 表示;计数资料组间比较采用 χ^2 检验,

以 n(%)表示；$P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者手术指标比较

研究组患者手术时间、术中出血量及术后镇痛率高于对照组患者，但差异无统计学意义($P>0.05$)。研究组患者术后排气时间及出院时间较对照组患者短，差异具有统计学意义($P<0.05$)。具体结果详见表 1。

表 1 两组患者手术指标比较(*Mean* ± *SD*)

组别	例数	手术时间(min)	术中出血量(ml)	术后排气时间(h)	住院时间(d)	术后镇痛率(%)
研究组	85	63.42 ± 19.37	37.28 ± 21.04	11.29 ± 2.73	4.37 ± 1.18	21(24.71)
对照组	85	61.75 ± 20.16	35.79 ± 18.53	17.65 ± 3.97	6.93 ± 1.72	18(21.17)
t 值		0.551	0.490	12.170	11.315	0.299
P 值		>0.05	>0.05	<0.05	<0.05	>0.05

2.2 两组患者卵巢储备功能指标比较

术前两组患者卵巢储备功能指标比较差异无统计学意义($P>0.05$)。术后研究组患者 FSH、LH、AFC 及 E_2 均低于对照组患者，但差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者卵巢储备功能术前与术后比较差异无统计学意义($P>0.05$)。具体结果详见表 2。

2.3 两组患者性功能指标比较

两组患者性功能指标术前与术后比较差异无统计学意义($P>0.05$)。术前及术后两组患者性欲望、性唤起、阴道润滑、性高潮、性交疼痛及性生活满意度比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。具体结果详见表 3。

表 2 两组患者卵巢储备功能指标比较(*Mean* ± *SD*)

组别	例数	FSH(U/L)		LH(U/L)		E_2(pg/L)		AFC(n)	
		术前	术后	术前	术后	术前	术后	术前	术后
研究组	85	6.93 ± 0.89	7.12 ± 1.18	7.35 ± 1.09	7.38 ± 1.17	43.72 ± 8.63	42.83 ± 9.75	11.48 ± 2.57	11.27 ± 2.63
对照组	85	6.97 ± 0.92	7.41 ± 1.14	7.32 ± 1.21	7.61 ± 1.26	43.81 ± 8.24	43.97 ± 9.08	11.53 ± 2.43	11.65 ± 2.26
t 值		0.288	1.630	0.170	1.233	0.070	0.789	0.130	1.010
P 值		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

表 3 两组患者性功能指标比较(*Mean* ± *SD*)

组别	例数	性欲望		性唤起		阴道润滑		性高潮		性交疼痛		性生活满意度	
		术前	术后	术前	术后	术前	术后	术前	术后	术前	术后	术前	术后
研究组	85	5.98 ± 0.82	5.72 ± 0.97	14.25 ± 2.17	13.95 ± 1.73	15.12 ± 2.59	14.83 ± 3.76	11.67 ± 2.15	11.74 ± 2.08	11.24 ± 3.81	11.32 ± 2.75	11.16 ± 2.38	11.02 ± 1.75
对照组	85	5.87 ± 0.79	5.83 ± 1.08	14.19 ± 2.26	14.07 ± 2.05	15.19 ± 2.72	15.02 ± 3.95	11.53 ± 2.21	11.60 ± 2.32	11.09 ± 3.48	11.26 ± 2.87	11.32 ± 2.63	11.25 ± 2.07
t 值		0.891	0.699	0.177	0.412	0.172	0.321	0.419	0.414	0.268	0.139	0.416	0.782
P 值		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

3 讨论

子宫肌瘤的临床治疗，在微创技术的普及后得到显著改善。如腹腔镜手术、宫腔镜手术的应用，有效减少了手术创伤，患者术后康复速度快，且对患者性功能的影响轻微[5]。尤其是对卵巢储备功能的保护，有效维持了患者的生育能力，对改善患者生活质量也有积极意义。腹腔镜下子宫肌瘤剜除术与宫腔镜子宫肌瘤电切术是微创技术在子宫肌瘤治疗中的具体应用，研究证实对子宫肌瘤有着良好的治疗效果[6]。但对于子宫粘膜下肌瘤这种特殊的肌瘤类型，两种术式对其性功能及卵巢储备功能的影响差异，目前临床研究较少。

卵巢储备功能是女性生育潜能与生殖内分泌功能的具体体现，其功能低下可能导致面部潮红、性交疼痛、闭经、不孕、性欲低下等并发症的发生[7-8]。传统的开腹手术正是因为对卵巢储备功能影响较大，局限了其临床应用[9-10]。因此，是否能够有效保护患者卵巢储备功能对术式的选择及患者近远期生活质量具有重要意义。本次研究中，两组患者卵巢储备功能术前与术后比较差异无统计学意义($P>0.05$)。表明宫腔镜子宫肌瘤电切术与腹腔镜下子宫肌瘤剜除术均对患者卵巢储备功能影响轻微。此外，术后研究组患者 FSH、LH、AFC 及 E_2 均低于对照组，但差异无统计学意义($P>0.05$)。该结果表明，两种术式对子宫粘膜下肌瘤患者的卵巢储备功能影响作用相近。传统开腹手术对卵巢储备功能的影响，主要是对子宫卵巢动脉及卵巢动脉的血供损伤所致[11]。而宫腔镜子宫肌瘤电切术与腹腔镜下子宫肌瘤剜除术术中仅对子宫浅层肌层有一定损伤，对卵巢的血供维持影响轻微。

性功能是维持患者性生活质量的关键因素，也是患者夫妻

婚姻质量与生活质量的保障[12-13]。传统的开腹手术及子宫切除术对患者的性功能影响显著。有研究证实,子宫切除术后患者性功能明显降低,性高潮、性唤起、性欲望等多项指标均低于术前[14]。在本次研究中,两组患者性功能指标术前与术后比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。有研究发现,腹腔镜下子宫肌瘤剜除术治疗子宫肌瘤术后 6 个月时患者性生活治疗得到改善,明显优于术前[15]。本次研究结果可能与观察时间较短有关,子宫肌瘤导致的性功能低下已得到纠正,但患者夫妻双方的主观意识尚未好转。切除子宫肌瘤对患者卵巢功能影响较小,这是保证患者性功能的关键[16]。因此,两种术式对子宫粘膜下肌瘤患者性功能是否有改善作用需进一步观察。此外,术前及术后两组患者性欲望、性唤起、阴道润滑、性高潮、性交疼痛及性生活满意度比较差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。该结果表明,两种术式对患者性功能的影响作用相似,与文献结论相符。

本次研究中,研究组患者术后排气时间及出院时间较对照组患者短,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。表明宫腔镜子宫肌瘤电切术术后患者康复较快。与腹腔镜手术相比,宫腔镜手术操作在阴道内进行,操作难度较小,且对腹腔内环境影响小,这可能是术后康复较快的主要原因。有研究认为,腹腔镜手术出血量及手术时间较宫腔镜手术长[17]。但本次研究中两组患者手术时间、术中出血量比较差异均无统计学意义,这可能与医生手术技巧及熟练程度有关,也可能与瘤体大小有关。需要指出的是,瘤体较大的子宫粘膜下肌瘤,宫腔镜手术操作存在一定困难,可能发生切除不彻底的情况。但宫腔镜手术对子宫肌层的创伤相对较小,因此,术后再次妊娠时患者发生子宫破裂的可能也就较低[18]。

综上所述,宫腔镜子宫肌瘤电切术与腹腔镜下子宫肌瘤剜除术对子宫粘膜下肌瘤患者卵巢储备功能及性功能均无明显影响,但宫腔镜子宫肌瘤电切术造成的创伤较小,术后恢复快。

参 考 文 献

[1] 朱晓兰,李洁明. 米非司酮联合宫瘤消胶囊对子宫肌瘤患者细胞因子和性激素水平影响研究[J]. 中国性科学,2016,25(4):56-59.

[2] 李晶华,黄文燕,张瑞,等. Ⅱ型子宫黏膜下肌瘤术前超声评估 MFM 的临床意义[J]. 首都医科大学学报,2016,37(4):523-528.

[3] 吴美芬,陈迪文,管庆红,等. 子宫部分切除术与全子宫切除对子宫肌瘤患者术后性生活质量的影响[J]. 中国性科学,2014,23(9):27-29.

[4] 周玉珍,束长珍,黄琴芬. 腹腔镜下子宫血管阻断术联合子宫肌瘤剜除术治疗前后对内分泌激素的影响[J]. 临床和实验医学杂志,2017,16(3):246-249.

[5] 孙亚晶,张宜群. 腹腔镜下与开腹子宫肌瘤剔除术的临床效果与并发症对比分析[J]. 中国性科学,2016,25(4):50-52.

[6] 张瑛瑜,陈芳. 腹腔镜下子宫肌瘤剔除术和传统开腹手术的效果比较[J]. 实用癌症杂志,2016,31(8):1373-1375.

[7] 许小凤,范春,包广勤,等. 卵巢早衰与卵巢储备功能下降的相关发病因素探讨[J]. 中国循证医学杂志,2011,11(4):400-403.

[8] Donnez J, Dolmans MM. Uterine fibroid management: From the present to the future[J]. Human Reproduction Update, 2016, 22(6): 665-686.

[9] 袁华,赵绍杰,龚华,等. 腹腔镜下次全子宫与全子宫切除、肌瘤剔除术对子宫肌瘤患者卵巢储备功能的影响[J]. 中华全科医师杂志,2015,14(5):377-380.

[10] Liang Y, Ren Y, Wan Z, et al. Clinical evaluation of improved MyoSure hysteroscopic tissue removal system for the resection of type II submucosal myomas[J]. Medicine, 2017, 96(50): e9363.

[11] 郭曲,许希中,余进进. 不同腹腔镜子宫动脉阻断方法对卵巢储备功能的影响[J]. 海南医学,2016,27(19):3176-3178,3179.

[12] 闫冬丽. 腹腔镜下子宫动脉上行支阻断术辅助腹腔镜子宫肌瘤剔除术对患者卵巢功能和性功能的影响[J]. 临床和实验医学杂志,2016,15(1):66-69.

[13] Huang G, Basaria S, Travison TG, et al. Testosterone dose-response relationships in hysterectomized women with or without oophorectomy: Effects on sexual function, body composition, muscle performance and physical function in a randomized trial[J]. Menopause: The Journal of the North American Menopause Society, 2014, 21(6): 612-623.

[14] 毛丽伟. 子宫全切术与次全切除术对子宫肌瘤患者性生活的影响[J]. 中国性科学,2013,22(5):25-26,34.

[15] 赵明红,黄凤华,常春艳,等. 阴式与腹腔镜子宫肌瘤剔除术治疗子宫肌瘤的临床疗效及安全性评价[J]. 西部医学,2017,29(2):207-209.

[16] 杨清,王丹丹. 腹腔镜子宫肌瘤剔除术后生育问题[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志,2017,36(3):238-241.

[17] 姚秀玲,刘秀云,赵伟,等. 腹腔镜与宫腔镜治疗子宫黏膜下肌瘤对卵巢功能、免疫功能及性生活质量的影响[J]. 医学临床研究,2016,33(5): 838-841,845.

[18] 彭玲. 宫腔镜电切术治疗黏膜下子宫肌瘤的疗效分析[J]. 皖南医学院学报,2017,36(1):71-73.

(收稿日期:2018-02-20)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2019.07.025

· 妇科与生殖医学 ·

宫腔镜下电切术与刮宫术对子宫内膜息肉不孕有效性和安全性比较

杨颖[1] 李华[1] 万红丽[2△]

1 廊坊市人民医院妇科,河北 廊坊 065000

2 文安县妇幼保健院妇科,河北 廊坊 065800

【摘要】 **目的** 比较宫腔镜下电切术与刮宫术对子宫内膜息肉不孕有效性和安全性。**方法** 选取 2015 年 6 月至 2017 年 3 月廊坊市人民医院诊治的 80 例子宫内膜息肉患者作为研究对象。随机分为观察组(40 例)和对照组(40 例)。观察组采用宫腔镜下电切术治疗,对照组采用刮宫术治疗,比较两组临床指标(术中出血量、手术时间、住院时间)、复发及并发症发生情况、治疗前后月经量及妊娠结局。**结果** 两组术中出血量、手术时间、住院时间差异无统计学意义($P>0.05$);观察组复发率(5.0%)明显低于对照组(27.5%),差异具有统计学意义($P<0.05$);观察组治疗后 1 个月、0.5 年及 1 年月经量明显低于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$);观察组临床妊娠率明显高于对照组,异位妊娠率、流产率低于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$);两组均未出现子宫穿孔、宫腔粘连及感染等并发症。**结论** 相比于刮宫术,宫腔镜下电切术治疗子宫内膜息肉不孕疗效更佳,安全性高,值得在临床上推广应用。

【关键词】 子宫内膜息肉不孕;宫腔镜;电切术;刮宫术;安全性

Comparison of the efficacy and safety of hysteroscopic electrotomy and curettage for endometrial polyps infertility

YANG Ying[1], LI Hua[1], WAN Hongli[2△]. 1. Department of Gynecology, LangfangPeople's Hospital, Langfang 065000, Hebei, China; 2. Department of Gynecology, Wen'an Maternal and Child Health Care Hospital, Langfang 065800, Hebei, China

【**Abstract**】 **Objective** To compare the efficacy and safety of hysteroscopic electrotomy and curettage for endometrial polyps infertility. **Methods** 80 patients with endometrial polyps infertility in Langfang People's Hospital from June 2015 March 2017 were randomly divided into the observation group (40 cases) and the control group (40 cases). The observation group was treated with hysteroscopic electrotomy, and the control group was treated with curettage. The clinical indicators (intraoperative bleeding volume, operation time, time of hospitalization), recurrence and complications, menstrual volume before and after treatment and pregnancy outcome of the two groups were compared. **Results** There were no statistically significant difference in the amount of intraoperative blood loss, operation time and time of hospitalization between the two groups ($P>0.05$). The recurrence rate of the observation group (5.0%) was significantly lower than that of the control group (27.5%), with statistically significant difference ($P<0.05$). The amount of menstruation at a month, half and a year after treatment in the observation group was significantly lower than that in the control group accordingly, with statistically significant differences ($P<0.05$). The clinical pregnancy rate of the observation group was significantly higher than that of the control group. The rate of ectopic pregnancy and abortion was lower than that of the control group, with statistically significant difference ($P<0.05$). No complications, such as uterine perforation, intrauterine adhesion and infection were found in the two groups. **Conclusions** Compared with curettage, hysteroscopic electrotomy is of better and safer effect in the treatment of endometrial polyps, which is worthy of clinical application.

【**Key words**】 Endometrial polyps infertility; Hysteroscopy; Electrotomy; Curettage; Safety

【中图分类号】 R714 【文献标识码】 A

子宫内膜息肉属于育龄期常见妇科疾病,是指激素持续刺激子宫内膜局部导致其过度增生,进而突出于宫腔内而形成的炎性息肉[1-2]。作为一种良性子宫内膜病变,子宫内膜息肉可导致不孕,给妇女身心健康造成巨大威胁。近年来,随着宫腔镜技术的不断发展,其在诊疗子宫内膜息肉方面得到普遍应用,具有操作出血少、恢复快及复发率低等显著优势[3]。本研究比较分析宫腔镜下电切术和刮宫术对子宫内膜息肉不孕的有效性及安全性,旨在为临床提供参考。

△【通讯作者】万红丽,E-mail:xywhhhn@163.com

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2015 年 6 月至 2017 年 3 月廊坊市人民医院诊治的 80 例子宫内膜息肉患者作为研究对象。患者均在术后经病理诊断确诊，且符合《妇科内镜学》[4] 中相关诊断标准。纳入标准：年龄 >18 岁；符合宫腔镜手术指征；依从性好，可配合试验方案的实施。排除标准：伴有精神疾病及严重心、肝、肾功能不全；近 1 个月内服用激素；其他疾病导致的不孕。采用随机数表法将上述患者分为观察组(40 例)和对照组(40 例)。其中观察组年龄范围 19 岁 ~38 岁，年龄(28.5 ±5.2)岁，病程范围 1 年 ~6 年，病程(3.2 ±1.6)年，原发性不孕 18 例，继发性不孕 22 例，单发息肉 16 例，多发息肉 24 例；对照组年龄范围 20 岁 ~36 岁，年龄(28.1 ±6.3)岁，病程范围 1 年 ~7 年，病程(3.5 ±1.4)年，原发性不孕 17 例，继发性不孕 23 例，单发息肉 18 例，多发息肉 22 例，两组患者基线资料比较无统计学意义($P>0.05$)，具有可比性。廊坊市人民医院伦理委员会伦理会上讨论通过本试验方案，患者或家属签署知情同意书。

1.2 治疗方法

两组患者在月经结束后 3d ~7d 内予以治疗，膨宫液选取 5% 葡萄糖溶液，使宫内压力维持在 90mmHg ~100mmHg 范围内，嘱患者保持膀胱截石位，采用连续硬脊膜外阻滞麻醉，对外阴、阴道、宫颈进行常规消毒处理，手术钳夹住宫颈前唇，探查宫颈深度并扩张至 8 号，放入宫腔镜。观察组予以电切术治疗，在宫腔镜(厂家：徐州信达医疗电子设备有限公司，型号：XD-1000C)直视下息肉基底部采用环状电极进行切除，参照患者具体病情决定是否对息肉旁子宫内膜进行切除，再以负压吸引宫腔，对息肉进行彻底清除；对照组采用刮宫术，在宫腔镜直视下进行定点刮除，确定息肉所处部位、数量和大小，再采用对应型号刮匙刮除息肉，再采用负压吸引宫腔，彻底清除残余息肉。两组均在术毕予以黄体酮胶囊(浙江仙琚制药股份有限公司生产，规格：50mg/粒，国药准字：国药准字 H20041902)口服治疗，2 粒/次，2 次/d，连续服用半年。

1.3 观察指标

①临床指标：临床指标包括手术时间、术中出血量、住院时间，同时统计两组患者治疗 1 年后复发情况和并发症发生情况。②月经量：记录两组患者治疗前及治疗后 1 个月、半年及 1 年月经量。③妊娠结局：妊娠结局包括临床妊娠、异位妊娠及流产，比较两组患者妊娠结局。

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 $Mean \pm SD$ 表示；计数资料采用 χ^2 检验，以 n(%) 表示；$P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两临患者床指标及复发情况比较

两组患者手术时间、术中出血量、住院时间差异无统计学意义($P>0.05$)；观察组患者复发率为 5.0%(2/40)，对照组患者为 27.5%(11/40)，观察组患者复发率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 1。

表 1 两临患者床指标及复发情况比较($Mean \pm SD$)

组别	例数	术中出血量(ml)	手术时间(min)	住院时间(d)	复发率
观察组	40	18.5 ±2.1	25.6 ±3.1	3.3 ±0.4	2(5.0)[a]
对照组	40	17.5 ±1.9	27.1 ±3.6	3.6 ±0.5	11(27.5)

注：标有“[a]”项表示，与对照组比较，$P<0.05$

2.2 两组患者治疗前后月经量比较

两组患者治疗前月经量差异无统计学意义($P>0.05$)；观察组患者治疗后 1 个月、0.5 年及 1 年月经量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 两组患者治疗前后月经量比较($Mean \pm SD$)

组别	例数	治疗前	治疗后 1 个月	治疗后 0.5 年	治疗后 1 年
观察组	40	325.6 ±56.3	135.8 ±26.1[a]	156.2 ±30.6[a]	186.3 ±26.9[a]
对照组	40	327.8 ±60.5	216.7 ±23.8	249.3 ±32.8	273.6 ±25.1

注：标有“[a]”项表示，与对照组比较，$P<0.05$

2.3 两组患者妊娠结局比较

观察组患者临床妊娠率明显高于对照组患者，差异具有统计学意义($P<0.05$)；异位妊娠率、流产率低于对照组患者，差异具有统计学意义($P<0.05$)。具体结果详见表 3。

表 3 两组患者妊娠结局比较[n(%)]

组别	例数	临床妊娠率	异位妊娠率	流产率
观察组	40	31(77.5)[a]	1(2.5)[a]	2(5.0)[a]
对照组	40	19(47.5)	8(20.0)	9(22.5)

注：标有“[a]”项表示，与对照组比较，$P<0.05$

2.4 两组不良反应发生情况比较

两组均未出现子宫穿孔、宫腔粘连及感染等并发症。

3 讨论

作为一种常见的育龄期妇科疾病，子宫内膜息肉临床表现主要包括月经紊乱、月经量过多、少量阴道出血等。其多见于青春期以后，以 35 岁以上女性为主要发病群体。子宫内膜息肉会导致白带异常、腹痛、子宫不规则出血，甚至阻塞输卵管而造成不孕。既往研究[5] 指出，在我国不孕女性中，子宫内膜息肉不孕发生率约为 7.2% ~15.6%。其发生机制目前尚未明确，可能与以下因素有关[6-9]：①内膜息肉多见于输卵管与子宫结合位置，输卵管开口被阻塞，由此影响精子的移行和结合卵子而导致不孕；②子宫内膜息肉多数合并感染，宫腔内环境因内膜长时

间处于炎症环境而发生变化,不利于精子的运输和受精卵着床;③多发及巨大子宫内膜息肉可造成宫腔容积缩小或形态变化,同时在宫腔内形成占位效应,阻止精子移行和胚胎着床的同时影响子宫内膜血供而阻碍受精卵发育。因此,治疗子宫内膜息肉不孕的核心是最大限度消除内膜息肉,降低复发率,对其进行及时诊断、治疗以提高女性生活质量具有重要意义。

以往临床上常采用药物保守方法治疗子宫内膜息肉不孕,但该治疗方法临床疗效欠佳,易复发,患者预后较差。近年来,宫腔镜技术得到很大程度提高,其被广泛应用于临床诊断及治疗,充分显现出操作简单、定位准确等优势[10]。在宫腔镜直视下有助于在彻底清除子宫内膜息肉的同时保持子宫内膜结构的完整性,避免手术损伤机体,尤其适用于要求保留生殖能力而不影响卵巢功能的患者[11-13]。与此同时,宫腔镜下取组织进行活检更为便捷,防止因过度应激反应而影响机体康复。宫腔镜下手术包括刮宫术和电切术两种类型,两种治疗方法均可在宫腔镜直视下有效清除内膜息肉,同时最大限度降低对患者卵巢功能的影响,尽可能保留患者生育能力[14]。宫腔镜下电切术采用电切环切除息肉,可对深层多息肉进行有效切除。有研究[15]指出,电切术可直达子宫浅肌层以下约 2.5mm,这将有助于更为彻底清除子宫内膜息肉,复发率由此降低;另外,该治疗手段相比于刮宫术较少损伤子宫结构及功能,术后较少出现并发症。亦有研究[16]指出,子宫内膜息肉位置、大小等能为宫腔镜下刮宫术选取对应刮匙刮除息肉提供参考,刮宫术操作相对简单,但存在术后易于造成阴道出血的不足,同时对息肉的刮除不彻底而易出现术后复发。

本研究对宫腔镜下电切术和刮宫术对子宫内膜息肉不孕有效性和安全性进行比较分析,得到两组术中出血量、手术时间、住院时间差异无统计学意义($P>0.05$);但采用电切术治疗的观察组复发率显著低于采用电切术的对照组;与此同时,观察组临床妊娠率更高,与既往研究[17-18]结果一致,证实了电切术治疗可在提高临床妊娠率的同时减少术后复发,其原因可能为电切术对于切除息肉在深度和宽度上更为彻底,对于无蒂息肉一般采用环形电极切除,同时可结合患者具体病情清除息肉旁内膜,在很大程度上减少了术后复发。相比之下,刮宫术并不能彻底刮除息肉基底部和周围内膜。本结果得到观察组治疗后 1 个月、0.5 年及 1 年月经量明显低于对照组($P<0.05$),表明相比于刮宫术,电切术可明显减少月经量,提示宫腔镜电切术尤其适用于无生育要求的子宫内膜息肉患者。由此可见,宫腔镜下电切术具有以下明显优势:①可准确定位子宫内膜息肉位置,在保留内膜完整和不影响卵巢功能前提下彻底清除息肉,避免术后复发;②在对内膜息肉进行明确定位后有助于及时治疗,进而改善妊娠结局和性生活质量,避免生育能力降低。

综上所述,宫腔镜下电切术较刮宫术治疗子宫内膜息肉不孕妊娠率更高,复发率更低,疗效显著,安全性高,值得在临床上推广应用。

参 考 文 献

[1] Cravello L, Stolla V, Bretelle F, et al. Hysteroscopic resection of endometrial polyps: a study of 195 cases[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2000, 93(2): 131-133.

[2] 周虹. 宫腔镜下电切术与刮宫术治疗子宫内膜息肉不孕患者的临床效果[J]. 医疗装备, 2017, 30(22): 105-106.

[3] 潘凌云, 顾红, 袁巧玲, 等. 宫腔镜下电切术与刮宫术治疗子宫内膜息肉不孕患者的疗效对比[J]. 中国妇幼保健, 2012, 27(25): 3890-3892.

[4] 夏恩兰主编. 妇科内镜学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 71-72.

[5] 张继东, 夏恩兰. 宫腔镜电切联合刮宫术治疗子宫内膜息肉的临床应用[J]. 中国内镜杂志, 2009, 15(9): 949-950.

[6] 徐红. 宫腔镜下电切术与刮宫术治疗子宫内膜息肉不孕患者的疗效对比[J]. 中国内镜杂志, 2010, 16(6): 591-593.

[7] 王洋, 马彩虹, 乔杰, 等. 子宫内膜异位症合并内膜息肉宫、腹腔镜联合手术后的自然妊娠结局[J]. 中国微创外科杂志, 2014, 14(3): 123-124.

[8] Granot I, Gnainsky Y, Dekel N. Endometrialinflammation and effect on implantation improvement and pregnancyoutcome[J]. Reproduction, 2012, 144(6): 661-668.

[9] 李向华, 李平. 子宫内膜息肉不孕患者宫腔镜下电切术与刮宫术治疗的效果对比分析[J]. 中国医疗器械信息, 2017, 2(22): 102-103.

[10] 胡英, 李娟, 符免艾, 等. 宫腔镜下电切术与刮宫术对子宫内膜息肉不孕的疗效分析[J]. 河北医药, 2017, 39(8): 1196-1198.

[11] 王芳芳, 傅照霞, 袁庆新. 子宫内膜异位症患者腹腔镜术后应用 GnRH-a 的效果分析[J]. 中国生化药物杂志, 2014, 34(7): 345-346.

[12] 桂定清, 戚瑞红, 何玉华, 等. 宫腔镜下子宫内膜电切术联合刮宫术治疗多发性子宫内膜息肉的效果探讨[J]. 现代生物医学进展, 2016, 16(6): 1121-1123.

[13] 谢吉蓉, 潘一红, 陶俊贞. 宫腔镜下电切术与刮宫术治疗子宫内膜息肉不孕患者的疗效比较[J]. 中国现代医生, 2017, 55(34): 59-61.

[14] 王瑞静, 祁秀娟, 邪彦, 等. 子宫内膜异位症术后不同药物治疗的疗效比较[J]. 实用医学杂志, 2011, 27(3): 499-502.

[15] 朱伟华. 宫腔镜下电切术与刮宫术治疗子宫内膜息肉不孕患者的疗效对比[J]. 中国现代药物应用, 2015, 9(24): 77-78.

[16] Pampalona JR, Bastos MD, Moreno GM, et al. A comparison of hysteroscopic mechanical tissue removal with bipolar electrical resection for the management of endometrial polyps in an ambulatory care setting: Preliminary results[J]. J Minim Invasive Gyneco, 2015, 22(6): 439-445.

[17] 陈海霞, 苏迎春, 孙莹璞, 等. 不孕患者内膜息肉的宫腔镜诊治临床分析[J]. 生殖与避孕, 2013, 31(2): 110-111.

[18] 谢吉蓉, 潘一红, 陶俊贞. 宫腔镜下刮宫术与电切术对子宫内膜息肉不孕患者性生活质量及妊娠结局的影响[J]. 中国性科学, 2016, 25(11): 125-128.

(收稿日期:2017-12-04)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2019.07.026

·妇科与生殖医学·

派特灵治疗宫颈锥切术后高危型人乳头瘤病毒感染的临床观察研究

陈锐[1] 冯凌[2] 付艳[3] 王黎明[4] 谭洁[5] 廖秦平[6△]

1 清华大学附属北京清华长庚医院妇产科(现为清华大学临床医学院 2015 级妇产科学专业在职博士研究生),北京 102218

2 首都医科大学附属北京友谊医院妇产科,北京 100050

3 吉林大学第一医院妇产科,长春 130021

4 青岛大学附属医院妇产科,山东 青岛 266003

5 江阴市人民医院妇产科,江苏 江阴 214400

6 清华大学附属北京清华长庚医院妇产科,北京 102218

【摘要】 **目的** 评价中药制剂派特灵治疗宫颈锥切术后(冷刀锥切/LEEP 术)高危型人乳头瘤病毒(high-risk human papillomavirus,HR-HPV)持续感染的临床疗效。**方法** 采用多中心随机对照方法,将符合纳入标准的 77 例患者随机分为实验组和对照组。实验组 41 例患者采用派特灵治疗,对照组 36 例患者采用重组人干扰素(辛复宁)治疗。两组患者分别于入组后第 3 个月 ±7 天、第 5 个月 ±7 天进行第一次和第二次 HR-HPV 检测,以分析宫颈锥切术后 HR-HPV 感染的转阴情况。**结果** 实验组 41 例患者中,脱落 1 例,HR HPV 感染的转阴率为 77.5%(31/40);对照组 36 例患者中,脱落 0 例,HR-HPV 转阴率为 27.8%(10/36)。两组患者 HR-HPV 感染转阴率比较,其差异具有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 派特灵对宫颈锥切术后 HR HPV 持续感染的清除是安全有效的。

【关键词】 派特灵;宫颈病变;锥切术;高危型人乳头瘤病毒;持续感染

Clinical observation study of Paiteling on high-risk HPV infection clearance of cervical lesions after conization

CHEN Rui [1], FENG Ling [2], FU Yan [3], WANG Liming[4], TAN Jie [5], LIAO Qinping[6△]. 1. Department of Obstetrics and Gynecology, Beijing Tsinghua Changgung Hospital, Tsinghua University (Now she is an on-the-job doctoral candidate of Obstetrics and Gynecology in Tsinghua University, Grade 2015), Beijing 102218, China; 2. Department of Obstetrics and Gynecology, Beijing Friendship Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100050, China; 3. Department of Obstetrics and Gynecology, The First Bethune Hospital of Jilin University, Changchun 130021, Jilin, China; 4. Department of Obstetrics and Gynecology, The Hospital Affiliated to Qingdao University, Qingdao 266003, Shandong, China; 5. Department of Obstetrics and Gynecology, Jiangyin People's Hospital, Jiangyin 214400, Jiangsu, China; 6. Department of Obstetrics and Gynecology, Beijing Tsinghua Changgung Hospital, Tsinghua University, Beijing 102218, China

【**Abstract**】 **Objective** To evaluate the clinical efficacy of Paiteling on eliminating persistent HR-HPV infection after cervical conization(cold knife conization/LEEP). **Methods** A multi-center randomized method was applyed to patients who meet the inclusion and exclusion criteria of the study and were randomly assigned into two groups. One group with Paiteling treatment as experimental group, the other with recombinant human interferon (Xinfuning) therapy as the control group. The first and second HR-HPV DNA tests were performed respectively 3 months ±7 days and 5 months ±7 days after the initial treatment, to analyze the negative conversion rate of HR-HPV infection after conization of cervix. **Results** There were 41 patients enrolled in experimental group totally, 1 subject dropped out, HR-HPV infection negative rate was 77.5% (31/40); There were 36 patients enrolled in interferon control group, 0 subject dropped out, HR-HPV negative rate was 27.8% (10/36), there were statistical differences of HR-HPV negative rate ($P<0.05$) between two groups. **Conclusions** Paiteling is safe and effective on eliminating HR-HPV persistent infection after cervical conization.

【**Key words**】 Paiteling; Cervical lesion; Conization; High-risk human papillomavirus (HR-HPV); Persistent infection

【中图分类号】 R711.74 【文献标识码】 A

△【通讯作者】廖秦平,E-mail:qinping_liao@163.com

众所周知,同一高危型人乳头瘤病毒(high-risk human papillomavirus,HR-HPV)持续感染是宫颈癌和癌前病变发生的必要非充分条件[1],尤其是人乳头瘤病毒(human papillomavirus,HPV)16、18 型持续感染,其发病风险大大增加[2-3]。而宫颈病变锥切术后 HR-HPV 持续感染提示宫颈仍然暴露于主要的致癌因素之下,增加了子宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasm,CIN)残留或复发的风险[4-8]。因此,如何安全有效地祛除术后 HR-HPV 的感染,是目前临床上亟待解决的问题。

迄今为止,国内外尚无明确有效的针对 HPV 感染的药物,派特灵是由中国科学院研制的外用纯中药制剂,具有一定的清热解毒、祛腐生新的功效,同时亦有一定的抗肿瘤、抗病原微生物的作用。其最先用于治疗尖锐湿疣,对 HPV 感染也有一定的治疗效果,能够促使其 HPV 清除达到提前转阴[9-10]。本文采用多中心、随机对照方法,探讨派特灵对宫颈锥切术后 HPV 持续感染的治疗效果。现将有关情况报告如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

本研究采用多中心、随机对照方法,选择 2014 年 4 月至 2016 年 6 月于首都医科大学附属北京友谊医院、吉林大学第一医院、青岛大学附属医院、江阴人民医院共 4 家医院就诊,宫颈病变锥切术后随访中,HR-HPV 检测阳性,病理学结果除外 CIN2 及以上病变者为研究对象,将其随机分为实验组和对照组。

纳入标准:①自愿接受定期随访并能够按照方案要求予以合作者;②年龄范围 25 岁~64 岁,有性生活史的妇女;③宫颈锥切术前行 HPV DNA 检测 HR-HPV 阳性者;④活检组织病理学诊断为 CIN1、CIN2/3、行宫颈锥切术,术后病理结果与活检病理结果相符者;⑤术后 3 个月~12 个月随访中,HR-HPV DNA 检测仍然为阳性,且阴道镜下组织病理学结果除外 CIN2 及以上病变者。

排除标准:①妊娠、哺乳期妇女;②急性生殖道炎症;③肝肾功能异常者;④不具备随访条件者;⑤严重心脏病、过敏体质、高血压、糖尿病用药后不能控制在正常范围者;⑥宫颈术后 3 个月随访,细胞学检查为高级别宫颈上皮内瘤变(HSIL)者,或阴道镜指导下病理组织学检查为 CIN2 及以上病变者。

全部随访结束后,最终符合纳入排除标准的患者,实验组 41 例患者,脱落 1 例,年龄(42±8.62)岁,CIN1 13 例,CIN2/3 27 例;对照组 36 例患者,脱落 0 例,年龄(40±9.10)岁,CIN1 15 例,CIN2/3 21 例。

1.2 用药方法

实验组患者:入选患者于月经干净后,第 4 天开始使用派特灵宫颈局部上药。使用 1ml~2ml 派特灵(北京派特博恩生物技术开发有限公司,生产批号:201403)稀释 1:50(蒸馏水)清洁外阴,清理阴道分泌物后,使用派特灵原液 3ml,置于带尾线的无菌棉球上,宫颈局部上药。每天 1 次,每次 3 小时后取出。连续用药 3 天后停 4 天,7 天为一个疗程,共 5 个疗程,用药 15 次。

对照组患者:使用重组人干扰素辛复宁,每次 1 粒,每日 1 次,10 天为一个疗程,接连使用 3 个疗程。

两组患者均经期停药,嘱其治疗过程中避免性生活,治疗后至复查前,性生活使用避孕套。对两组患者均于入组后第 3 个月±7 天后、第 5 个月±7 天分别进行 HR-HPV 复查。根据复查结果,判定宫颈锥切术后 HR-HPV 转阴情况。

HPV DNA 检测:采用第 2 代杂交捕获试验(hybrid capture II,HC2)检测 13 种 HR-HPV(HPV16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、68),以 HPV DNA≥1.0 pg/ml 为阳性。

1.3 治疗结果评判标准

痊愈:出组时 HC-2 HR-HPV 检测载量<1pg/ml;无效:出组时 HC-2 HR-HPV 检测载量≥1pg/ml。

1.4 统计学处理

采用 SAS 9.4 软件对相关数据进行统计分析,计数资料采用 χ^2 检验和 *Fisher* 精确检验,多因素相关性分析采用 Logistic 回归,$P<0.05$ 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

实验组 41 例患者,脱落 1 例,年龄(42±8.62)岁,CIN1 13 例,CIN2 16 例,CIN3 11 例;对照组 36 例患者,脱落 0 例,年龄(40±9.10)岁,CIN1 15 例,CIN2 16 例,CIN3 5 例。两组患者年龄和 CIN 级别等一般情况比较,其差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。具体结果详见表 1。

表 1 两组患者一般情况比较[*Mean*±*SD* /*n*(%)]

项目	实验组 (n=40)	对照组 (n=36)	t/χ^2 值	P 值
年龄(岁)	42±8.62	40±9.10	1.36	0.18
疾病分型			2.19	0.33
CN1	13(32.5)	15(41.7)		
CN2	16(40.0)	16(44.4)		
CN3	11(27.5)	5(13.9)		

2.2 两组患者宫颈锥切术后 HR-HPV 转阴情况比较

在宫颈锥切术后 HR-HPV 持续感染患者中,实验组 41 例患者中脱落 1 例,HR-HPV 感染的转阴率为 77.5%(31/40),对照组 36 例患者中脱落 0 例,HR-HPV 转阴率为 27.8%(10/36),两组患者 HR-HPV 感染转阴率差异具有统计学意义($P<0.05$)。实验组和对照组患者中,HR-HPV 转阴率与患者年龄、锥切术前宫颈病变级别无关。具体结果详见表 2。

表 2 两组患者锥切术后 HR-HPV 转阴率比较[*n*(%)]

结果	实验组 (n=40)	对照组 (n=36)	χ^2 值	P 值
有效	31(77.5)	10 (27.8)		
无效	9(22.5)	26 (72.2)	18.885	<0.05

3 讨论

根据宫颈病变诊疗原则,目前对于 CIN1 的治疗越来越趋

向于保守,通常采用随访为主的处理策略,当 CIN1 持续 2 年可以选择宫颈锥切术;对于 CIN2/3 等 HSIL,目前国内外推荐的治疗策略为宫颈锥切术,包括 LEEP 和 CKC[11],其治疗失败率在 1% ~25% 之间,且其复发多在术后 2 年内。CIN 治疗后病变残留或复发可能与多种因素相关,包括术后 HR-HPV 感染、切缘状况、病变级别、是否累及腺体等[12]。宫颈病变及宫颈癌治疗后通常建议采用 TCT 和 HPV 进行联合随访,因为此时 HR-HPV 检测对于预测术后宫颈病变的残留与复发有较高的敏感性[3],且术后 HR-HPV 的持续阳性状态会给患者带来紧张、焦虑的情绪[13],导致机体免疫力的进一步降低。因此,寻找一种治疗措施及早打破宫颈病变术后 HR-HPV 感染的持续状态,阻断病变的复发,减轻患者紧张焦虑状态,提升机体免疫力,成为临床工作中关注的焦点。

目前,国内外尚无针对 HR HPV 感染的特异有效的药物[14],绝大多数药物是通过其广谱抗病毒、提升宫颈局部免疫力的作用,达到对病毒的提早清除。如阴道局部应用干扰素制剂,能够促使宫颈 HR HPV 感染的提前转阴,也有研究采用光动力疗法进行 HPV 病毒的清除[15],取得了一定的效果。派特灵是由中国科学院研制的外用纯中药制剂,组方包括大青叶、金银花、苦参、鸦胆子、虎杖、露蜂房等 10 余味中药制剂,诸药共奏祛风除湿、清热解毒、祛腐生新之功效;同时具有抗肿瘤、抗病原微生物的作用。最先用于治疗尖锐湿疣,针对 HPV 感染患者内有湿热下注、外有邪毒侵袭的中医病机,全方合用起到清热解毒、利湿止痒、蚀疣除赘的功效。有关研究显示,派特灵对治疗 CIN 1 级和阴道镜满意的 CIN 2 级也是安全有效的[16]。

本研究中,宫颈锥切术后 HR HPV 持续阳性者,应用派特灵后其 HR HPV 感染的转阴率(77.5%)高于对照组患者应用干扰素后 HR HPV 的转阴率(27.8%),两者差异具有统计学意义($P<0.05$);且在两组中,HR HPV 转阴率与患者年龄、锥切术前宫颈病变级别均无统计学相关性(均 $P>0.05$)。这与孙爱君[17]的研究结果一致。在使用派特灵进行治疗的过程中,少数患者出现下腹部坠胀感但可以耐受,少数患者出现阴道分泌物增多、外阴轻度瘙痒感,停药后上述症状均自行消失。

综上所述,派特灵用于宫颈锥切术后 HR-HPV 的持续感染是安全有效的,为临床工作中及早清除 HR-HPV 感染提供了一种新方法,也为传统医学在临床中的应用提供了实践依据。

参 考 文 献

[1] zur Hausen H. Papillomaviruses in the causation of human cancers: A brief historical account[J]. Virology, 2009, 384: 260-265.

[2] Plummer M, Schiffman M, Castle PE, et al. A 2-year prospective study of human papillomavirus persistence among women with a cytological diagnosis of atypical squamous cells of undetermined significance or low-grade squamous intraepithelial lesion[J]. J Infect Dis, 2007, 195(11): 1582-1589.

[3] Huh WK, Ault KA, Chelmow D, et al. Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: Interim clinical guidance[J]. Gynecol Oncol, 2015, 136(2): 178-182.

[4] Alonso I, Torné A, Puig-Tintore LM, et al. Pre- and post-conization high-risk HPV testing predicts residual/recurrent disease in patients treated for CIN2-3[J]. Gynecol Oncol, 2006, 103(2): 631-636.

[5] Verguts J, Bronselaer B, Donders G, et al. Prediction of recurrence after treatment for high-grade cervical intraepithelial neoplasia: The role of human papillomavirus testing and age at conisation[J]. J BJOG, 2006, 113(11): 1303-1307.

[6] Ryu A, Nam K, Kwak J, et al. Early human papillomavirus testing predicts residual/recurrent disease after LEEP[J]. J Gynecol Oncol, 2012, 23(4): 217-225.

[7] Kong TW, Son JH, Chang SJ, et al. Value of endocervical margin and high-risk human papillomavirus status after conization for high-grade cervical intraepithelial neoplasia, adenocarcinoma in situ, and microinvasive carcinoma of the uterine cervix[J]. Gynecol Oncol, 2014, 135(3): 468-473.

[8] Dos Santos Melli PP, Duarte G, Quintana SM. Multivariate analysis of risk factors for the persistence of high-grade squamous intraepithelial lesions following loop electrosurgical excision procedure[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2016, 133(2): 234-237.

[9] 冯凌,宋志琴,邵玉琳,等. 派特灵用于宫颈高危型人乳头瘤病毒感染清除的临床观察[J]. 中国妇产科临床杂志, 2017, 18(4): 359-360.

[10] 季春燕. 派特灵治疗宫颈持续人乳头瘤病毒感染的临床研究[J]. 东南国防医药, 2017, 19(5): 492-495.

[11] Stewart LM, Mark HE, Warner KH, et al. 2012 updated consensus guidelines for the management of abnormal cervical cancer screening test and cancer precursors[J]. J Lower Genit Tract Dis, 2013, 17(5 Suppl 1): s1-s27.

[12] 周萍,王沂峰. 宫颈上皮内瘤变锥切术后残留或复发相关因素 Meta 分析[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2014, 30(7): 546-552.

[13] 王旭,任玉香,陶雪梅,等. HPV 阳性患者心理应激特点及其与情绪体验和社会支持的关系[J]. 第三军医大学学报, 2017, 39(16): 1684-1690.

[14] 吕江涛(综述),周德平. 人乳头瘤病毒及其相关宫颈上皮内瘤变的药物治疗进展[J]. 现代妇产科进展, 2016, 25(5): 390-392.

[15] 吴秋萍,程浩,毛嘉平,等. 光动力治疗宫颈癌术后 HPV 持续感染的疗效分析[J]. 中国艾滋病性病, 2015, 21(10): 904-905.

[16] 陈锐,赵健,廖秦平. 派特灵治疗宫颈上皮内瘤变 1、2 级临床疗效观察[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2011, 9(27): 703-705.

[17] 孙爱君. 派特灵治疗宫颈病变手术后持续 HPV 感染的疗效观察[J]. 临床医学研究与实践, 2016, 1(5): 34-35.

(收稿日期:2017-11-02)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2019.07.027

·妇科与生殖医学·

卵泡期与黄体期对腹腔镜手术全身麻醉麻醉诱导效果的影响

牛世坤 陈新艳△
十堰市妇幼保健院麻醉科,湖北 十堰 442000

【摘要】 **目的** 探讨卵泡期与黄体期对腹腔镜手术全身麻醉麻醉诱导效果的影响。**方法** 选取 2015 年 7 月至 2017 年 12 月十堰市妇幼保健院诊治的 106 例腹腔镜手术行全身麻醉的患者作为研究对象。按月经周期将其分为研究组(黄体期)与对照组(卵泡期),麻醉诱导均经静脉靶控输注丙泊酚进行实施,比较两组患者各时刻点心率(HR)、平均动脉压(MAP)、脑电双频指数(BIS)、血药浓度、苏醒时间、BIS 降至 50 时丙泊酚用量。**结果** 两组患者 MAP、HR 及 BIS 呈现先降低后增高的趋势,与 T_0 时比较差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$)。但 MAP、HR 及 BIS 各时刻组间比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。T_1 及 T_2 时研究组血药浓度均低于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。T_3 时两组患者血药浓度比较差异无统计学意义($P>0.05$)。研究组 BIS 降至 50 时丙泊酚用量低于对照组,苏醒时间较对照组短,差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$)。**结论** 黄体期时腹腔镜手术全身麻醉麻醉诱导药物用量较少,且苏醒较快,麻醉效果与卵泡期相似。

【关键词】 全身麻醉;卵泡期;黄体期;腹腔镜手术;麻醉诱导

Influence of follicular phase and luteal phase on the anesthesia induction in general anesthesia of laparoscopic surgery

NIU Shikun, CHEN Xinyan△. Department of Anesthesiology, Shiyan Maternal and Child Health Care Hospital, Shiyan 442000, Hubei, China

【**Abstract**】 **Objective** To investigate the influence of follicular phase and luteal phase on the anesthesia induction in general anesthesia of laparoscopic surgery. **Methods** 106 patients receiving general anesthesia in laparoscopic surgery were chosen and divided into control group (follicular phase) and research group (luteal phase) according to menstrual cycle. Anesthesia induction was carried out by intravenous target-controlled infusion of propofol. The heart rate (HR), mean arterial pressure (MAP), bispectral index (BIS), blood concentration, awakening time and dosage of propofol when BIS reduced to 50 between the two group were compared. **Results** The MAP, HR and BIS in the two groups showed a tendency of decreasing frist and then increasing, and there was a significant difference compared with that at T_0 (all $P<0.05$), but there was no significant difference at each time point between the two groups (all $P>0.05$). The blood concentration in research group was lower than that of control group at T_1 and T_2, with statistically significant differences (all $P<0.05$). There was no significant difference in blood concentration between the two groups at T_3 (all $P>0.05$). Awakening time of research group was shorter than that of control group and dosage of propofol when BIS reduced to 50 in research group was lower than that of control group, all with statistically significant differences ($P<0.05$). **Conclusions** The anaesthesia effect in luteal phase is similar to that in follicular phase, but the dosage of propofol in follicular phase is smaller with shorter awakening time.

【**Key words**】 General anesthesia; Follicular phase; Luteal phase; Laparoscopic surgery; Anesthesia induction

【中图分类号】 R711 【文献标识码】 A

有研究指出,性别与年龄均对药效学与药代动力学有一定影响[1]。崔旭蕾等[2]的研究发现,同等剂量的异丙酚在女性患者中镇静效应低于男性患者,而其中年轻女性又低于中年女性,他们认为这可能与性激素表达水平差异有关。目前有研究证实孕酮及其代谢产物具有一定镇静作用[3-4]。女性月经周期包括黄体期与卵泡期两个阶段,不同阶段的性激素表达水平不同,因此对麻醉效果有着不同的影响。丙泊酚常用于全身麻醉的诱导与维持,进入麻醉迅速、平稳。本次研究对不同月经周期时丙泊酚在腹腔镜手术全身麻醉中的麻醉诱导效果进行观察。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2015 年 7 月至 2017 年 12 月十堰市妇幼保健院诊治的 106 例腹腔镜手术行全身麻醉的患者作为研究对象。纳入标准:①ASA 分级 I 级 ~ II 级;②年龄范围 20 岁 ~ 40 岁;③手术时

【基金项目】湖北省自然科学基金项目(ZRMS2017000986);湖北省十堰市科学技术研究与开发项目计划(16Y83)

△【通讯作者】陈新艳,E-mail:570400024@qq.com

间 >30 min。排除标准:①妊娠期;②手术时间 <30 min;③月经周期严重紊乱;④合并严重器质性病变;⑤药物过敏。按月经周期将患者分为研究组(黄体期)与对照组(卵泡期)。研究组患者 53 例,年龄范围 23 岁 ~37 岁,年龄(30.78 ±6.32)岁,体重指数(21.45 ±2.46) kg/m^2,手术时间(62.14 ±5.87) min,孕酮(13.26 ±3.49) ng/ml,雌二醇(428.59 ±221.24) pmol/L。对照组患者 53 例,年龄范围 22 岁 ~37 岁,年龄(31.02 ±6.25)岁,体重指数(21.23 ±2.38) kg/m^2,手术时间(61.57 ±5.81) min,孕酮(1.26 ±0.49) ng/ml,雌二醇(137.25 ±68.34) pmol/L。除雌二醇与孕酮外,两组患者一般资料比较差异无统计学意义(P >0.05)。患者入组前均知情同意并签署知情同意书,研究经十堰市妇幼保健院伦理委员会批准。

1.2 麻醉方法

入组后两组患者均给予围手术期处置,术前严格控制饮食,不予用药。根据 Marsh 药代动力学模型,以丙泊酚(西安力邦制药有限公司,国药准字 H20123318,规格 50ml:1.0g)血药浓度为目标,采用 TCI 泵进行麻醉诱导,初始 1.5 mg/L,每 0.5 min 增加 0.5 mg/L,直至睫毛反射消失及 BIS 降至 50。尔后给予维库溴铵 0.1 mg/kg + 芬太尼 6 μg/kg,随后实施气管插管,插管后 12 μg · kg^{-1} · h^{-1}给予瑞芬太尼,经静脉注射用药,调整 TCI 泵剂量将 BIS 维持在 40-60。腹腔镜手术在结束前 5 min 停止泵入丙泊酚,结束后给予阿托品 1 mg 与新斯的明 2 mg 拮抗肌松。

1.3 观察指标

麻醉效果:记录术前安静 10 min 后(T_0)、睫毛反射消失(T_1)、BIS 降至 50(T_2)及手术结束清醒时(T_3)心率(HR)、平均动脉压(MAP)及脑电双频指数(BIS)。血药浓度:记录 T_1、T_2、T_3时刻丙泊酚的血药浓度。其他指标:记录两组患者 BIS 降至 50 时丙泊酚用量及苏醒时间。

1.4 统计学处理

采用 SPSS20.0 软件对相关数据进行统计分析。计量资料组间比较采用独立样本 t 检验,,两两比较采用配对 t 检验,均为双侧检验,以 $Mean \pm SD$ 表示。P <0.05 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者麻醉效果比较

两组患者 MAP、HR 及 BIS 呈现先降低后增高的趋势,与 T_0 时比较差异均具有统计学意义(均 P <0.05)。但 MAP、HR 及 BIS 各时刻组间比较差异均无统计学意义(均 P >0.05)。具体结果详见表 1。

表 1 两组患者麻醉效果比较($Mean \pm SD$)

组别	例数	MAP(mmHg)				HR(次/min)				BIS			
		T_0	T_1	T_2	T_3	T_0	T_1	T_2	T_3	T_0	T_1	T_2	T_3
研究组	53	81.92 ± 12.14	78.26 ± 9.78[a]	76.53 ± 10.31[a]	84.29 ± 10.68[a]	78.04 ± 21.32	70.89 ± 18.31[a]	67.27 ± 18.29[a]	72.13 ± 21.68[a]	97.11 ± 1.25	60.49 ± 5.78[a]	47.79 ± 1.31[a]	69.09 ± 4.85[a]
对照组	53	82.03 ± 12.25	78.64 ± 10.37[a]	76.21 ± 10.05[a]	84.62 ± 9.75[a]	77.83 ± 19.52	71.43 ± 18.67[a]	67.85 ± 17.72[a]	71.04 ± 20.32[a]	97.26 ± 1.17	61.35 ± 6.06[a]	48.02 ± 1.24[a]	70.34 ± 3.68[a]
t 值		0.046	0.194	0.162	0.166	0.053	0.150	0.166	0.267	0.638	0.748	0.928	1.495
P 值		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

注:标有“[a]”项表示,与 T_0 比较,P <0.05

2.2 两组患者血药浓度比较

T_1 及 T_2 时研究组患者血药浓度均低于对照组患者,差异有统计学意义(P <0.05)。T_3 时两组患者血药浓度比较差异无统计学意义(P >0.05)。具体结果详见表 2。

表 2 两组患者血药浓度比较($Mean \pm SD$)

组别	例数	T_1	T_2	T_3
研究组	53	3.07 ±0.34	3.48 ±0.43[a]	1.81 ±0.32[a]
对照组	53	3.41 ±0.38	3.82 ±0.71[a]	1.75 ±0.36[a]
t 值		4.854	2.987	0.907
P 值		<0.05	<0.05	>0.05

注:标有“[a]”项表示,与 T_1 比较,P <0.05

2.3 两组患者其他临床指标比较

研究组患者 BIS 降至 50 时丙泊酚用量低于对照组患者,苏醒时间较对照组患者短,差异均具有统计学意义(P <0.05)。具体结果详见表 3。

表 3 两组患者其他临床指标比较($Mean \pm SD$)

组别	例数	丙泊酚用量(mg/kg)	苏醒时间(min)
研究组	53	88.23 ±12.36	10.65 ±1.77
对照组	53	104.38 ±12.97	14.36 ±2.05
t 值		6.562	9.972
P 值		<0.05	<0.05

3 讨论

全身麻醉时药物的药效学与药代动力学差异对麻醉的结局与转归有着重要影响。目前认为女性性激素水平与麻醉药物的药物效能及药代动力学直接存在一定联系[5-6]。有研究发现,女性患者在全身麻醉中苏醒较男性患者早,且对全麻意识消

失的药物浓度要求较高,认为可能与卵巢激素对中枢神经系统的影响有关[7]。孕激素、雌激素、卵泡雌激素与黄体生成素等均是女性内源性性激素,其表达水平随女性的月经周期发生相应变化[8]。特别是对于生育期女性,孕激素与雌激素在生殖周期中的波动更为显著[9]。本次研究中,两组患者 MAP、HR 及 BIS 呈现先降低后增高的趋势,但组间比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。同时,在 T_1 及 T_2 时研究组血药浓度均低于对照组,差异有统计学意义($P<0.05$)。MAP、HR 及 BIS 是评估麻醉效果的常用指标。其中 BIS 是利用计算机多变量统计方法发展出来的一种监测指标,常用于评估麻醉镇静深度。研究证实,BIS 与麻醉药物的最低肺泡有效浓度具有良好的相关性,其数值随麻醉深度的加深而降低[10-11]。该结果提示在维持相同的麻醉深度时卵泡期所需的血药浓度更高。此外,研究组 BIS 降至 50 时丙泊酚用量低于对照组,也表明卵泡期患者麻醉诱导所需的药物用量多于黄体期。

有研究证实,女性体内的孕酮水平在黄体期时明显增高[12]。孕酮作为卵巢分泌的主要孕激素,可通过影响中枢神经细胞元兴奋性起到催眠和镇静的作用[13]。有研究指出,大剂量的孕酮可产生麻醉效应,有利于减少静脉麻醉药及吸入麻醉药的用量[14-15]。动物模型试验中也发现孕激素能起到麻醉的效果,同时还具有抗焦虑、抗惊厥与镇静作用[16]。本次研究中发现,研究组患者苏醒时间较对照组患者早,与孕酮水平负相关。同时,研究组患者 BIS 降至 50 时丙泊酚用量低于对照组患者,也提示黄体期麻醉诱导时丙泊酚用量低于卵泡期,表明大剂量的孕激素确可起到麻醉镇静作用。γ-氨基丁酸 A 型受体既是静脉麻醉药物主要作用位点,也是孕激素影响大脑功能的作用位点[17]。有研究将小白鼠 γ-氨基丁酸 A 型受体敲除后实施麻醉诱导,发现此时麻醉诱导剂量无明显差异[18]。本次研究中,两组患者一般资料比较无统计学意义,但研究组患者雌二醇与孕酮水平显著高于对照组患者,表明孕激素是是通过 γ-氨基丁酸 A 型受体途径发挥麻醉效应。

综上所述,黄体期时腹腔镜手术全身麻醉麻醉诱导药物用量较少,且苏醒较快,麻醉效果与卵泡期相似。因此对于择期手术患者,选择在黄体期实施手术有利于提高麻醉效果。

参 考 文 献

[1] 马民玉,王艳萍,冉菊红,等. 年龄因素对患者硬膜外注射左旋布比卡因药效学和药代动力学的影响[J]. 中华麻醉学杂志,2009,29(7):617-620.

[2] 崔旭蕾,马满娇,王玲,等. 性别对瑞芬太尼抑制全身麻醉苏醒期呛咳反射作用的影响[J]. 中国医学科学院学报,2015,37(3):335-338.

[3] 刘震,伍天影,赵昀,等. 女性生理周期对靶控输注依托咪酯镇静效应的影响[J]. 实用妇科内分泌电子杂志,2016,3(9):85-86,88.

[4] Fu F,Chen X,Feng Y,et al. Propofol EC 50,for inducing loss of consciousness is lower in the luteal phase of the menstrual cycle[J]. British Journal of Anaesthesia,2014,112(3):506-513.

[5] 孟冬梅,张雪贞,温晓晖,等. 性别对全麻苏醒期靶控输注丙泊酚的血药浓度和药效学的影响[J]. 中国临床药理学杂志,2017,33(5):411-414.

[6] 林桦,李文志. 女性激素水平周期性波动对麻醉的影响[J]. 国际麻醉学与复苏杂志,2016,37(1):58-61.

[7] 侯丽红,吕克重. 不同性别对腹部手术全身麻醉患者单次静脉注射丙泊酚的药代动力学影响研究[J]. 中国现代医学杂志,2015,25(24):89-92.

[8] Prabhu P,Banerjee N,Anil A,et al. Role of sex hormones produced during menstrual cycle on brainstem encoding of speech stimulus[J]. European Archives of Oto-Rhino-Laryngology,2016,273(11):3647-3650.

[9] Linton L,Taylor M,Dunn S,et al. Associations of serum levels of sex hormones in follicular and luteal phases of the menstrual cycle with breast tissue characteristics in young women[J]. Plos One,2016,11(10):e0163865.

[10] 乐园,李杨,苏勋玲,等. BIS 监测下丙泊酚靶控静脉麻醉与七氟醚麻醉效果比较[J]. 现代生物医学进展,2016,16(27):5380-5382,5386.

[11] 卢增停,王立勋,李瑞钰,等. NI 和 BIS 监测在丙泊酚复合瑞芬太尼靶控输注麻醉中的作用[J]. 重庆医学,2012,41(27):2878-2880.

[12] 李树锦. 不孕妇女性激素水平与月经周期的相关性分析[J]. 中国初级卫生保健,2014,28(11):40-41.

[13] 艾冬梅. 子宫内膜息肉切除术后辅助应用左炔诺孕酮宫内缓释系统治疗后雌激素受体和孕激素受体的表达[J]. 中国妇幼保健,2016,31(7):1496-1498.

[14] 张高,傅峰. 月经周期对异丙酚麻醉半数有效剂量的影响及机制研究[J]. 中国现代医生,2015,14(22):12-15.

[15] Simurina T,Mraovic B,Skitarelic N,et al. Influence of the menstrual cycle on the incidence of nausea and vomiting after laparoscopic gynecological surgery: A pilot study[J]. Journal of Clinical Anesthesia,2012,24(3):185-192.

[16] Buchanan FF,Myles PS,Leslie K,et al. Gender and recovery after general anesthesia combined with neuromuscular blocking drugs[J]. Anesthesia & Analgesia,2006,102(1):291-297.

[17] 刘景景,李玉兰. 术后认知功能障碍治疗的新靶向-γ-氨基丁酸 A 型受体相关药物[J]. 国际麻醉学与复苏杂志,2013,34(5):474-477.

[18] Guennoun R,Labombarda F,Gonzalez DMC,et al. Progesterone and allopregnanolone in the central nervous system: Response to injury and implication for neuroprotection[J]. Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology,2015,146(6):48-61.

(收稿日期:2018-01-27)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2019.07.028

· 妇科与生殖医学 ·

不同方案治疗围绝经期功血的效果与安全性

辛路平 蒋清清
厦门市妇幼保健院妇科,福建 厦门 361000

【摘要】 **目的** 研究分析左炔诺孕酮行宫内缓释给药同米非司酮治疗围绝经期功能失调性子宫出血患者的临床效果和治疗安全性。**方法** 选择 2015 年 6 月至 2018 年 6 月厦门市妇幼保健院诊治的 268 例围绝经期功能失调性子宫出血患者为研究对象,采用数字随机表法将其平均分为研究组和对照组,每组 134 例患者。研究组患者行左炔诺孕酮宫内缓释治疗,治疗前后统计患者血红蛋白浓度(Hb)、月经量和子宫内膜厚度,同时检测患者的性激素水平;对照组给予米非司酮治疗;评价 2 种治疗方案的有效性与可行性。**结果** 治疗前,两组患者 HB 浓度、子宫内膜厚度和月经量比较,其差异均无统计学意义(均 $P>0.05$);治疗后,研究组患者相关指标均优于对照组患者,其差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$)。治疗前后,两组患者自身性激素水平比较,其差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$)。治疗后,两组患者 FSH、E_2 比较,其差异均无统计学意义(均 $P>0.05$);同时,研究组患者 P_4、LH 均高于对照组患者,其差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$);研究组患者治疗总有效率和并发症发生率均优于对照组患者,其差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$)。**结论** 围绝经期功能失调性子宫出血患者应用左炔诺孕酮行宫内缓释给药或米非司酮治疗均有一定的效果,但前者临床效果和安全性更好,对患者的出血情况和相关指标的改善效果更具优势,可以作为首选治疗方案。

【关键词】 左炔诺孕酮;米非司酮;围绝经期;子宫出血

Efficacy and safety of different regimens in the treatment of perimenopausal dysfunctional uterine bleeding

XIN Luping, JIANG Qingqing. Department of Gynaecology, Xiamen Maternal and Child Health Care Hospital, Xiamen 361000, Fujian, China

【**Abstract**】 **Objective** To study the clinical effect and safety of levonorgestrel sustained-release intrauterine administration and mifepristone in the treatment of perimenopausal dysfunctional uterine bleeding. **Methods** 268 patients with perimenopausal dysfunctional uterine bleeding were selected from Xiamen Maternal and Child Health Hospital from June 2015 to June 2018. They were divided into study group and control group with 134 patients in each group by using digital random table method. The study group received levonorgestrel intrauterine sustained-release therapy. Before and after treatment, the blood hemoglobin concentration (Hb), menstrual volume and endometrial thickness were counted, and the sex hormone levels of the patients were measured. The control group was given mifepristone treatment. The effectiveness and feasibility of the two treatment schemes were evaluated. **Results** Before treatment, there was no statistically significant difference in HB concentration, endometrial thickness and menstrual volume between the two groups (all $P>0.05$), but after treatment, the related indicators of the study group were better than those of the control group, with statistically significant differences (all $P<0.05$). Before and after treatment, there were significant differences in the levels of sex hormones between the two groups (all $P<0.05$). After treatment, there was no significant difference in FSH and E_2 between the two groups (all $P>0.05$). At the same time, levels of P_4 and LH in the study group were higher than those in the control group, with statistically significant differences (all $P<0.05$). The total effective rate and the incidence of complications in the study group were better than those in the control group, with statistically significant differences (all $P<0.05$). **Conclusions** The application of levonorgestrel or mifepristone in the treatment of perimenopausal dysfunctional uterine bleeding has certain effect, but the former has better clinical effect and safety with more advantages in improving the bleeding situation and related indicators, so it can be used as the first choice of treatment.

【**Key words**】 Levonorgestrel; Mifepristone; Perimenopausal period; Uterine bleeding

【中图分类号】 R711 【文献标识码】 A

功能性子宫出血是由机体神经内分泌失调导致异常的子宫出血,为妇科的常见疾病类型[1]。围绝经期功能性子宫出血涉及多种原因:内分泌絮乱、卵巢功能渐衰、机体孕激素和雌激素分泌失调等。围绝经期功能性子宫出血的患者体内孕激素发挥作用较低,而只有在孕激素的作用下,增生的子宫内膜才能转变为分泌期内膜,使其变样脱落,若协同雄激素共同作用能够增

加子宫收缩力和血管张力[2]。单一的雌激素发挥作用导致卵巢功能衰退,使性腺激素敏感性下降,卵子数量减少直至耗竭,失去了性激素的正反馈作用,提高了卵泡刺激素和黄体生成,导致无法排卵。左炔诺孕酮能够缓释与米非司酮具有相同的抗孕作用,近年来,临床中也将 2 种药物用于治疗功能失调性子宫出血,并获得较为理想的效果[3-4]。本研究旨在探析 2 种治疗方法对围绝经期功能失调性子宫出血患者的作用效果和安全性,以期开发新的治疗手段。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择 2015 年 6 月至 2018 年 6 月厦门市妇幼保健院诊治的 268 例围绝经期功能失调性子宫出血患者为研究对象,采用数字随机表法将其平均分为研究组与对照组,每组 134 例患者。研究组患者,年龄范围 44 岁 ~52 岁,年龄(48.0 ±4.0)岁,痛经时间范围 6 年 ~16 年,痛经时间(7.7 ±3.5)年。对照组患者,年龄范围 45 岁 ~51 岁,年龄(48.0 ±3.0)岁,痛经时间范围 5 年 ~18 年,痛经时间(7.8 ±3.4)年。告知患者及其家属本次研究的主要方法和实施过程并得到其同意,经由厦门市妇幼保健院伦理委员审批同意后实施。两组患者基线资料进行比较,其差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),具有可比性。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:①围绝经期患者;②痛经史;③功能失调性子宫出血确诊;④患者知情同意,签署同意书;⑤病例资料完整,可信度高。排除标准:①存在凝血障碍;②并发其他部位出血;③患有恶性肿瘤疾病;④合并免疫功能疾病;⑤治疗药物禁忌。

1.3 治疗方法

两组患者入院后均接受诊断性刮宫术治疗[5]。研究组患者在术后 5 ~7d 行左炔诺孕酮宫内缓释(生产厂家:德国拜耳医药保健有限公司)给药治疗,将该系统放置于患者的阴道内,治疗时间 3 个月,3 个月后将其取出。对照组患者术后 5 ~7d 时给予患者米非司酮(生产厂家:上海新华联制药有限公司;批准文号:国药准字 H10950202)治疗,送水吞服,每天 1 次,每次 10mg,连续治疗 3 个月后停止用药。

1.4 观察指标

观察指标有 3 项:①治疗结束后,常规复查患者雌激素(E_2)、孕激素(P)、黄体生成素(LH)、卵泡刺激素(FSH)等血清性激素水平;②统计治疗前后两组患者的 HB 浓度、子宫内膜厚度和月经量,观察比较治疗前后组内和治疗后组间的改善情况;③统计两组患者不良反应的发生情况,对不耐受者采取有效措施进行干预。

1.5 疗效评价

疗效评价有 3 项指标:①有效:在药物停用 7d 内出现的持续时间小于 10d 的阴道出血;②显效:患者月经周期和经期天数及出血量由不规律变为规律,月经周期第 25 ~26d 子宫内膜为分泌期内膜[6];③无效:治疗后患者月经仍旧不规律,子宫内膜组织学检查为增殖期内膜或伴增生等非分泌期表现。总有效率 =(有效 + 显效)÷ 例数 ×100%。

1.6 统计学处理

应用 SPP20.0 软件对相关数据进行统计分析,计量计数采用 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验,$P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者相关指标比较

治疗前后对两组患者的 HB 浓度、子宫内膜厚度和月经量进行统计,治疗前两组患者 3 项指标比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),治疗后两组患者 3 项指标均有明显改变,且研究组改善幅度明显优于对照组,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 两组患者 HB 浓度、子宫内膜厚度和月经量比较(*Mean ± SD*)

组别	例数	时间	Hb (g/L)	子宫内膜厚度 (mm)	月经量 (mg)
研究组	134	治疗前	85.2 ±5.9	13.2 ±2.6	170.9 ±14.9
		治疗后	121.7 ±4.1[ab]	5.9 ±1.9[ab]	29.3 ±4.8[ab]
对照组	134	治疗前	85.4 ±6.1	13.1 ±2.5	171.2 ±15.2
		治疗后	105.3 ±2.9[a]	8.3 ±1.4[a]	40.4 ±9.7[a]

注:标有“[a]”项表示,与组内治疗前比较,$P<0.05$;标有“[b]”项表示,与对照组治疗后比较,$P<0.05$

2.2 两组患者性激素水平比较

治疗前后,两组患者自身性激素水平比较,其差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$)。治疗后,两组患者 FSH、E_2 比较,其差异均无统计学意义(均 $P>0.05$);同时,研究组患者 P_4、LH 指标均高于对照组患者,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 两组患者治疗前后性激素水平比较(*Mean ± SD*)

组别	例数	时间	E_2(nmol/L)	FSH(U/L)	P_4(nmol/L)	LH(U/L)
研究组	134	治疗前	0.7 ±0.2	2.5 ±0.8	204.2 ±21.5	2.9 ±0.4
		治疗后	2.1 ±0.9[a]	2.2 ±0.2[a]	236.5 ±36.5[ab]	3.4 ±0.6[ab]
对照组	134	治疗前	1.0 ±0.2	2.5 ±0.5	214.5 ±14.5	3.1 ±0.6
		治疗后	2.4 ±0.6[a]	2.0 ±0.1[a]	268.6 ±30.5[a]	4.2 ±0.4[a]

注:标有“[a]”项表示,与组内治疗前比较,$P<0.05$;标有“[b]”项表示,与对照组治疗后比较,$P<0.05$

2.3 两组患者临床疗效比较

统计两组患者治疗效果,结果显示,研究组患者临床疗效远优于对照组患者,其差异具有统计学意义($P<0.05$)。具体结果详见表 3。

表 3 两组患者临床疗效比较[n(%)]

组别	例数	有效	显效	无效	总有效
研究组	134	74(55.2)	52(38.8)	8(6.0)	126(94.0)
对照组	134	58(43.3)	50(37.3)	26(19.4)	108(80.6)
χ^2 值		2.833	0.048	8.098	8.098
P 值		0.092	0.827	0.004	0.004

2.4 两组患者不良反应发生情况比较

两组患者治疗过程中均未出现严重不良反应,仅有腹痛、乳房胀痛等一般情况发生,统计两组患者的不良反应发生率,结果显示,研究组明显低于对照组,其差异具有统计学意义($P<0.05$)。具体结果详见表 4。

表 4 两组患者不良反应发生情况比较[n(%)]

组别	例数	乳房胀痛	腹痛	其他	发生率
研究组	134	7(5.2)	4(3.0)	4(3.0)	15(11.2)
对照组	134	13(9.7)	11(8.2)	8(6.0)	32(23.9)
χ^2 值		1.469	2.558	1.047	5.573
P 值		0.226	0.110	0.306	0.018

3 讨论

围绝经期功能失调性子宫出血已经成为妇科的常见疾病,主要临床表现为无规律性子宫出血,月经周期、经期天数和出血量均不确定,子宫内膜病理检查显示有不同程度的增生[7],经常继发贫血、盆腔感染,引起女性不育甚至引发癌变的可能,导致患者心情抑郁、焦虑甚至出现心理疾病,严重降低了患者的生活质量。功血发生的主要原因,现阶段认为与患者本身的神经内分泌机制失调有直接关系,调节生殖系统功能的神经机制发生异常后诱导子宫出血,同时该种病症仅存在于有子宫出血的情况,全身及内在脏器均无器质性病变[8]。临床上,针对围绝经期功能失调性子宫出血的治疗原则以遵循止血、纠正血运和恢复排卵功能为主。

现代医学研究认为,女性的机体通常受到内在与外在因素的双重影响,例如,环境气候、精神紧张以及营养支持所导致的代谢紊乱等均可能影响患者的机制调节[9],一旦透过大脑皮层则会引起女性发生突然性的卵巢功能失调,继而导致子宫内膜出现增厚等病变以及子宫出血的症状。朱学英等[10]认为,另一种子宫出血,即无排卵性子宫出血则是由于激素调节机制发生的变化所导致的,虽然其发病原因不同但与功能失调性子宫出血一样伴有不规则的出血情况和月经周期紊乱,因此,这 2 种表现也可以作为子宫出血的重要预判指标。鲍爱梅[11]在研究中对曼月乐与安宫黄体酮治疗围绝经期异常子宫出血的效果及对性激素水平的影响进行了分析,发现曼月乐即左炔诺孕酮宫内节育系统,与缓释系统均有避孕的作用。研究结果显示,黄体酮和曼月乐均对子宫出血有明显的抑制作用,但与曼月乐相比较,黄体酮能够更好地调节患者的性激素水平,并可以缓解子宫内膜的增生情况,临床效果更具优势和应用价值。

近几年来,在对围绝经期功能性子宫出血的治疗方法中,被认可并有良好效果的就是米非司酮和左炔诺孕酮宫内缓释系统。米非司酮是作为孕激素受体的拮抗剂来治疗更年期功能性子宫失血[12]。左炔诺孕酮宫内缓释给药系统是一种左炔诺孕酮宫内节育器,可以在体内定时释放左炔诺孕酮,以此达到减缓子宫内膜增生,降低子宫内膜对雌二醇的反应[13]。本研究对 2 种治疗方法在围绝经期子宫出血患者中设为治疗效果进行了对照分析,数据显示,两组患者经过不同方案治疗后均有明显改善,但左炔诺孕酮宫内缓释给药的治疗有效率更高;同时,治疗前后检测患者的性激素相关指标,发现左炔诺孕酮宫内缓释给药治疗的患者对于性激素水平的调节效果更好,这与冉约曼等[14]的研究结果一致,其认为在临床治疗中左炔诺孕酮宫内缓释给药治疗的效果和安全性更具优势。但是,对于左炔诺孕酮宫内缓释给药的应用部分学者也持有不同的观点,认为其可能导致患者的卵泡增大以及影响患者的月经正常周期等等[15]。因此,在给药治疗前需要对患者的具体情况进行评估,谨慎用药才能保证治疗的效果与安全性。

综上所述,左炔诺孕酮宫内缓释给药治疗比米非司酮口服更加方便,对于围绝经期功能失调性子宫出血患者的疗效显著提高,同时有效地调节了患者的性激素表达水平并纠正了子宫内膜的进一步病变,是一种安全有效的治疗方法,可以对其进行更深入的研究并应用于临床治疗中。

参 考 文 献

[1] Shanmugasundaram U, Hilton JF, Critchfield JW, et al. Effects of the levonorgestrel-releasing intrauterine device on the immune microenvironment of the human cervix and endometrium[J]. American Journal of Reproductive Immunology, 2016, 76(2): 137-148.

[2] 姜欣,曾银花. 左炔诺孕酮宫内节育系统与米非司酮治疗围绝经期功能失调性子宫出血的疗效和安全性比较[J]. 中国药房, 2016, 27(21): 2901-2903.

[3] 姜艳萍,张青冬,王楚平,等. 左炔诺孕酮宫内缓释系统与小剂量米非司酮在子宫腺肌病治疗中的疗效比较研究[J]. 中国全科医学, 2017, 20(7): 111-113.

[4] 李妮,李花繁. 固冲益肾方联合左炔诺孕酮治疗功能失调性子宫出血的疗效及对患者 性激素水平的影响[J]. 中国性科学, 2017, 26(6): 50-53.

[5] 陈媛媛,卢占斌. 伊血安颗粒联合左炔诺孕酮治疗功能失调性子宫出血的疗效及对性激素水平的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(35): 3954-3956.

[6] 蒙俊,韦静,兰晏逢,等. 诺舒阻抗控制子宫内膜切除系统与左炔诺孕酮宫内缓释系统治疗功能失调性子宫出血的疗效对比[J]. 广西医学, 2016, 38(7): 979-982.

[7] 付熙,赵骏达,丁岩. 左炔诺孕酮宫内缓释系统治疗难治性功能失调性子宫出血患者的临床观察[J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(3): 656-657.

[8] Pakrashi T, Taylor JE, Nelson A, et al. The effect of levonorgestrel on fibrinolytic factors in human endometrial endothelial cells[J]. Reproductive Sciences, 2016, 23(11): 1536-1541.

[9] Kingman CE C, Kadir RA, Lee CA, et al. The use of levonorgestrel-releasing intrauterine system for treatment of menorrhagia in women with inherited bleeding disorders[J]. BJOG An International Journal of Obstetrics & Gynaecology, 2005, 112 (10): 1455-1456.

[10] 朱学英,符孜牧. 左炔诺孕酮宫内缓释系统治疗无排卵性功能失调性子宫出血的疗效观察[J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(13):

2686-2688.
[11] 鲍爱梅. 曼月乐与安宫黄体酮治疗围绝经期异常子宫出血的疗效及对性激素水平的影响研究[J]. 中国妇幼保健,2017,32(12):2678-2681.
[12] 何晓丽. 左炔诺孕酮宫内缓释系统治疗功能失调性子宫出血的临床效果[J]. 医学综述,2016,22(15):3099-3101.
[13] 褚兆苹,李红艳,马国娟,等. 左炔诺孕酮宫内缓释系统在围绝经期子宫内膜增生(不伴非典型性)患者中的应用[J]. 中国医药,2016,11(12):1832-1835.
[14] 冉约曼,孟雪梅. 左炔诺孕酮宫内缓释系统对无排卵性子宫出血患者疗效观察[J]. 中国药师,2016,19(4):734-736.
[15] 侯宇. 米非司酮对围绝经期功能失调性子宫出血的疗效观察[J]. 中国妇幼保健,2016,31(21):4497-4499.

(收稿日期:2018-09-22)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2019.07.029

·妇科与生殖医学·

阴道哑铃盆底肌康复训练对初产妇盆底功能障碍及性功能的影响

饶云霞 陈新生△
天门市第一人民医院妇产科,湖北 天门 431700

【摘要】 **目的** 研究阴道哑铃盆底肌康复训练对初产妇盆底功能障碍(PFD)及性功能的影响。**方法** 选取 2015 年 4 月至 2017 年 4 月天门市第一人民医院接诊的 148 例 PFD 初产妇作为研究对象。将这 148 例 PFD 初产妇随机分为研究组(74 例)和对照组(74 例),对照组给予常规盆底肌肉训练 + 生物反馈盆底肌肉锻炼,在对照组基础上给予阴道哑铃盆底肌康复训练,比较两组治疗前和治疗 1 个月和 3 个月盆底肌力、疲劳度、肌电值等情况。**结果** 治疗 1 个月和 3 个月后,两组盆底肌肉Ⅰ类、Ⅱ类纤维肌力均显著改善,差异具有统计学意义($P<0.05$),研究组改善幅度大于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$);两组盆底肌肉Ⅰ、Ⅱ类纤维疲劳度和肌电值均显著改善,差异具有统计学意义($P<0.05$),且研究组改善幅度大于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$);两组性高潮、满意度评分均显著提高,差异具有统计学意义($P<0.05$),研究组性高潮、满意度评分明显高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$);治疗 1 个月,两组压力性尿失禁(SUI)、盆腔脏器脱垂(POP)情况和夜尿次数比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$);治疗 3 个月后,两组 POP-Q 分度、SUI 发生率、夜尿次数均显著下降,差异具有统计学意义($P<0.05$),研究组降低幅度大于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 阴道哑铃盆底肌康复训练可有效改善初产妇 PFD,促进盆底肌力恢复,提高患者产后性生活质量。

【关键词】 阴道哑铃;盆底肌肉;康复训练;盆底功能障碍;性功能

Effects of vaginal dumbbell pelvic floor rehabilitation training on the pelvic floor dysfunction and sexual function in primipara *RAO Yunxia, CHEN Xinsheng△. Department of Obstetrics and Gynecology, Tianmen First People's Hospital, Tianmen 431700, Hubei, China*

【**Abstract**】 **Objective** To study the effects of vaginal dumbbell pelvic floor muscle rehabilitation training on pelvic floor dysfunction (PFD) and sexual function in primipara. **Methods** 148 PFD primipara admitted to our hospital were randomly divided into the study group ($n=74$) and the control group ($n=74$). The control group was given conventional pelvic floor muscle training and biological feedback pelvic floor exercise, and the study group was given the vaginal dumbbell pelvic floor muscle rehabilitation training on the basis of the control group. The pelvic floor muscle strength, fatigue and electromyogram (EMG) were compared between the two groups before treatment and after a month and 3 months of treatment. **Results** After a month and 3 months of treatment, the muscle strength of type Ⅰ and Ⅱ fibers in pelvic floor muscles in the two groups were significantly improved and more significant in the study group than that in the control group, with statistically significant differences ($P<0.05$). The fatigue and EMG of type Ⅰ and Ⅱ fibers in pelvic floor muscles were significantly improved in the two groups and more significant in the study group than that in the control group, with statistically significant differences ($P<0.05$). The scores of orgasm and satisfaction were significantly increased in the two groups, and the scores in the

△【通讯作者】陈新生,E-mail:461776995@qq.com

study group were significantly higher than those in the control group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). After a month of treatment, there was no statistically significant difference in the stress urinary incontinence (SUI), pelvic organ prolapse (POP) and nocturnal urination frequency between the two groups ($P > 0.05$). After 3 months of treatment, the POP-Q index, the incidence RATE of SUI and the number of nocturnal urination were decreased significantly in the two groups and more significant in the study group than that in the control group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). **Conclusions** Vaginal dumbbell pelvic floor muscle rehabilitation training can effectively improve primipara PFD, and promote the recovery of pelvic floor muscle strength and improve the postpartum quality of sexual life.

【Key words】 Vaginal dumbbell; Pelvic floor muscle; Rehabilitation training; Pelvic floor dysfunction (PFD); Sexual function

【中图分类号】 R714 **【文献标识码】** A

女性盆底功能障碍(pelvic floor dysfunction,PFD)是指盆底肌肉、筋膜和结缔组织受损造成的获得性功能障碍性疾病,表现为慢性盆腔疼痛、压力性尿失禁(stress urinary incontinence,SUI)、盆腔脏器脱垂(pelvic organ prolapse,POP)等一系列症状[1]。妊娠、分娩为 PFD 的独立危险因子,随着孕周的延长,胎儿体重不断增加,造成盆底肌肉群长时间超负荷,出现肌肉疲劳甚至萎缩,临床治疗产后 PFD 主张的是康复训练及物理疗法[2-3]。本研究对天门市第一人民医院接诊的 74 例 PFD 初产妇实施阴道哑铃盆底肌康复训练,旨在探讨该训练对患者盆底肌力、性功能的影响。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2015 年 4 月至 2017 年 4 月天门市第一人民医院接诊的 148 例 PFD 初产妇作为研究对象。纳入标准:①年龄范围 21 岁~40 岁;②阴道分娩的足月产、单胎初产妇,新生儿健康;③产后 6 周确诊为 PFD[4];④既往无泌尿系统感染史或盆腔手术史;⑤无阴道炎性反应;⑥产后恶露干净,盆底肌力在Ⅲ度及以下者;⑦经天门市第一人民医院伦理委员会批准;⑧产妇及其家属均知情同意,并签署知情同意书。排除标准:①早产、急产或习惯性流产;②有精神病史;③有药物禁忌症;④有严重心脑血管疾病;⑤肾、肝功能不全;⑥有严重产科并发症;⑦认知功能障碍或交流沟通障碍;⑧依从性差。采用随机数字表法,将 148 例患者分为研究组(74 例)和对照组(74 例);研究组年龄(28.49 ± 5.36)岁,孕周(39.14 ± 7.05)周;盆底肌力Ⅰ类(1.74 ± 0.52)级,Ⅱ类(1.55 ± 0.42)级;阴道松弛 39 例;阴道壁膨出 11 例;轻微子宫脱垂 13 例。对照组年龄(28.72 ± 5.41)岁,孕周(39.53 ± 7.08)周,盆底肌力Ⅰ类(1.46 ± 0.47)级,Ⅱ类(1.39 ± 0.41)级;阴道松弛 36 例;阴道壁膨出 14 例;轻微子宫脱垂 11 例。两组年龄、孕周、盆底肌力等基线资料比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),具有可比性。

1.2 治疗方法

对照组:给予常规盆底肌肉训练 + 生物反馈盆底肌肉锻炼,常规盆底肌肉训练包括快速放松、收缩和慢速放松、收缩训练;采用 Mettler 神经肌肉电刺激仪 ME294,将与电极片相连的压力探头置入患者阴道内,另一端与治疗仪相连接,脉宽 250μs~320μs,频率由 50Hz~80Hz 逐渐递增,电流大小应视患者情况调节,以肌肉强力收缩、并伴有跳动感而不疼痛为宜;根据生物反馈仪给出的压力波型指导患者进行循序渐进的盆底肌肉Ⅰ、Ⅱ类纤维收缩锻炼,20 min/次~40min/次,2 次/周,叮嘱患者记住上述收缩模式,自行回家锻炼。

研究组:在对照组基础上给予阴道哑铃盆底肌康复训练,将不同重量的哑铃,涂抹少量润滑液后,置入患者阴道内,嘱咐患者收缩盆底肌,使阴道夹持哑铃至少 1min,逐步延长时间,30min/次,3 次/周~4 次/周。两组均治疗 3 个月。

1.3 观察指标

1.3.1 盆底肌力 分别于治疗前和治疗 1 个月和 3 个月采用会阴肌力分级测试标准(GRRUG)评估所有 PFD 的盆底肌力[5],无盆底肌肉收缩为 0 级,盆底肌肉存在颤抖、持续 1s、收缩 1 次为Ⅰ级,盆底肌肉不完全收缩、持续 2s、收缩 2 次为Ⅱ级,盆底肌肉完全收缩、无对抗、持续 3s、重复 3 次为Ⅲ级,盆底肌肉完全收缩、轻微对抗、持续 4s、充分 4 次为Ⅳ级,盆底肌肉完全收缩、持续对抗、持续 5s 以上、重复 5 次为Ⅴ级。

1.3.2 盆底肌疲劳度和肌电值 采用 M153635 肌电诱发电位仪(英国 Medelec Synergy)测定所有患者治疗前治疗前和治疗 1 个月和 3 个月盆底肌肉Ⅰ类、Ⅱ类纤维的疲劳度和肌电值。

1.3.3 产后性功能 采用女性性功能指数(FSFI)[6]评估两组患者治疗前和治疗 1 个月和 3 个月性生活质量,选取性高潮、满意度 2 个维度,实行 5 级制无记名评分,分数越高,表示性生活质量越高。

1.3.4 SUI、POP 发生率和夜尿次数 采用国际尿失禁咨询委员会尿失禁问卷表简表(ICIQ-SF)[7]调查两组患者治疗 1 个月和 3 个月 SUI 情况,采用盆腔器官脱垂定量(POP-Q)分度法[8]评估两组患者治疗 1 个月和 3 个月 POP 情况,记录两组患者治疗 1 个月和 3 个月夜尿次数。

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 检验或单因素方差分析,以 $Mean \pm SD$ 表示;计数资料采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率检验,以 n(%)表示;$P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前与治疗 1 个月和 3 个月盆底肌肉Ⅰ类、Ⅱ类纤维肌力比较

治疗前,两组患者盆底肌肉Ⅰ类、Ⅱ类纤维肌力比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗 1 个月和 3 个月后,两组患者盆底肌肉Ⅰ类、Ⅱ类纤维肌力均显著改善,差异具有统计学意义($P < 0.05$),研究组患者改善幅度大于对照组患者,差异具有统

计学意义($P<0.05$)。具体结果详见表 1。

2.2 两组患者治疗前和治疗 1 个月和 3 个月盆底肌肉Ⅰ类、Ⅱ类纤维疲劳度和肌电值比较

治疗前,两组患者盆底肌肉Ⅰ类、Ⅱ类纤维疲劳度和肌电值比较,差异局均无统计学意义(均 $P>0.05$);治疗 1 个月和 3 个月后,两组患者盆底肌肉Ⅰ类、Ⅱ类纤维疲劳度和肌电值均显著改善,差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$),且研究组患者改善幅度大于对照组患者,差异具有统计学意义($P<0.05$)。具体结果详见表 2。

2.3 两组患者治疗前和治疗 1 个月和 3 个月 FSFI 评分比较

治疗前,两组患者性高潮、满意度评分比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$);治疗 1 个月和 3 个月后,两组患者性高潮、满意度评分均显著提高,差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$),研究组患者性高潮、满意度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 1 两组患者治疗前和治疗 1 个月和 3 个月盆底肌肉Ⅰ、Ⅱ类纤维肌力比较(*Mean ± SD*)

组别	例数	时间	Ⅰ类纤维肌力		Ⅱ类纤维肌力	
			Ⅰ级~Ⅲ级	Ⅳ级~Ⅴ级	Ⅰ级~Ⅲ级	Ⅳ级~Ⅴ级
研究组	74	治疗前	74(100.00)	0(0.00)	74(100.00)	0(0.00)
		治疗 1 个月	39(52.70)	35(47.30)^{ac}	42(56.76)	32(43.24)^{ac}
		治疗 3 个月	15(20.27)	59(79.73)^{abc}	16(21.62)	58(78.38)^{abc}
对照组	74	治疗前	74(100.00)	0(0.00)	74(100.00)	0(0.00)
		治疗 1 个月	52(70.27)	22(29.73)^{a}	54(72.97)	20(27.03)^{a}
		治疗 3 个月	36(48.65)	38(51.35)^{ab}	33(44.59)	41(55.41)^{ab}

注:标有“^{a}”项表示,与治疗前比较,$P<0.05$;标有“^{b}”项表示,与治疗 1 个月比较,$P<0.05$;标有“^{c}”项表示,与对照组比较,$P<0.05$

表 2 两组患者治疗前和治疗 1 个月和 3 个月盆底肌肉Ⅰ类、Ⅱ类纤维疲劳度和肌电值比较(*Mean ± SD*)

组别	例数	时间	Ⅰ类纤维		Ⅱ类纤维	
			疲劳度(%)	肌电值(μV)	疲劳度(%)	肌电值(μV)
研究组	74	治疗前	−5.53 ± 1.62	3.58 ± 1.15	−4.63 ± 1.52	4.36 ± 1.36
		治疗 1 个月	−3.82 ± 1.25^{ac}	5.09 ± 1.37^{ac}	−2.74 ± 0.91^{ac}	5.56 ± 1.54^{ac}
		治疗 3 个月	−2.49 ± 0.81^{abc}	5.73 ± 1.46^{abc}	−1.77 ± 0.56^{abc}	6.39 ± 1.64^{abc}
对照组	74	治疗前	−5.47 ± 1.58	3.51 ± 1.14	−4.29 ± 1.42	4.22 ± 1.32
		治疗 1 个月	−4.76 ± 1.43^{a}	4.18 ± 1.26^{a}	−3.65 ± 1.20^{a}	4.85 ± 1.39^{a}
		治疗 3 个月	−3.75 ± 1.22^{ab}	5.04 ± 1.32^{ab}	−2.59 ± 0.85^{ab}	5.60 ± 1.57^{ab}

注:标有“^{a}”项表示,与治疗前比较,$P<0.05$;标有“^{b}”项表示,与治疗 1 个月比较,$P<0.05$;标有“^{c}”项表示,与对照组比较,$P<0.05$

表 3 两组患者治疗前和治疗 1 个月和 3 个月 FSFI 评分比较(*Mean ± SD*)

组别	例数	性高潮(分)			满意度(分)		
		治疗前	治疗 1 个月	治疗 3 个月	治疗前	治疗 1 个月	治疗 3 个月
研究组	74	5.27 ± 1.16	6.83 ± 1.47^{a}	8.65 ± 1.68^{ab}	4.59 ± 1.23	6.75 ± 1.55^{a}	8.74 ± 1.85^{ab}
对照组	74	5.18 ± 1.12	6.05 ± 1.28^{a}	7.24 ± 1.53^{ab}	4.76 ± 1.29	5.88 ± 1.46^{a}	7.12 ± 1.68^{ab}
t 值		0.35	2.50	3.88	0.60	2.55	4.05
P 值		>0.05	<0.05	<0.05	>0.05	<0.05	<0.05

注:标有“^{a}”项表示,与治疗前比较,$P<0.05$;标有“^{b}”项表示,与治疗 1 个月比较,$P<0.05$

2.4 两组患者治疗 1 个月和 3 个月 SUI、POP 情况和夜尿次数比较

治疗 1 个月,两组患者 SUI、POP 情况和夜尿次数比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$);治疗 3 个月后,两组患者 POP-Q 分度、SUI 发生率、夜尿次数均显著下降,差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$),研究组患者降低幅度大于对照组患者,差异具有统计学意义($P<0.05$)。具体结果详见表 4。

表 4 两组患者治疗 1 个月和 3 个月 SUI、POP 情况和夜尿次数(*Mean* ± *SD*)

组别	SUI n(%)		POP-Q($x \pm s$,度)		夜尿次数($x \pm s$)	
	治疗 1 个月	治疗 3 个月	治疗 1 个月	治疗 3 个月	治疗 1 个月	治疗 3 个月
研究组	38(51.35)	17(22.97)[a]	1.54 ± 0.31	1.14 ± 0.26[a]	3.42 ± 1.05	2.18 ± 0.71[a]
对照组	43(58.11)	30(40.54)[a]	1.60 ± 0.34	1.37 ± 0.30[a]	3.59 ± 1.07	2.86 ± 0.92[a]
t/χ^2 值	0.13	5.30	0.81	3.62	0.71	3.65
P 值	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

注:标有"[a]"项表示,与治疗 1 个月比较,$P<0.05$

3 讨论

女性盆底支持系统由神经、韧带、筋膜、肌肉等组成,其主要生理功能为膀胱、子宫等盆腔器官正常的解剖位置,参与尿控、便控和阴道紧缩度的维持,正常情况下,盆底肌肉群与腹部肌肉协调收缩,以保持盆底组织和盆腔脏器的协调,与会阴肌共同参与女性性功能和性反应[9]。根据肌肉收缩类型和作用,将盆底肌纤维分为盆底 I 类纤维肌力和 II 类肌纤维,前者为慢收缩纤维,具有强直收缩、不易疲劳、长而持久的收缩特点,承托和维持盆腔脏器的正常位置、保持阴道紧缩度为其主要功能;后者为快收缩纤维,阶段性收缩、易疲劳、快而短为其主要特点,其主要功能为维持盆腔脏器的反射和自主收缩、控制尿液和粪便的排出、辅助维持性功能[10-11]。产后 PFD 多由妊娠、分娩引起盆底肌肉群组织结构和功能异常所致,本研究对我院接诊的 148 例 PFD 初产妇给予不同的康复治疗,发现阴道哑铃盆底肌康复训练有助于改善患者盆底肌力、性功能和临床症状。

阴道分娩时的宫内高压和母体推免力均可拉伸盆底肌肉,甚至出现断裂,进而破坏盆底肌肉组织结构的完整性,造成可逆或不可逆的功能性改变,盆底深层肌肉可通过产后康复训练而逐渐恢复其功能[12]。本研究对照组 74 例患者给予的是常规盆底肌肉训练 + 生物反馈盆底肌肉锻炼,生物反馈盆底肌肉锻炼是通过电刺激、模拟视觉信号反馈给患者,使盆底肌肉被动收缩,使患者掌握正确的盆底肌肉收缩方法,同时还能降低其神经肌肉阈值,促进盆底肌力和神经恢复,大量研究表明其治疗 PFD 疗效显著[13]。研究组 74 例患者在对照组基础上实施阴道哑铃盆底肌康复训练,阴道哑铃又称为缩阴哑铃,形状类似于健身哑铃,不同的是其材质为高级医用无毒硅胶,一种简单、无创、价格低廉、方便的生物反馈仪,训练主要是在阴道内放置阴道哑铃,利用哑铃的重量下坠迫使阴道肌收缩,达到脱离生物反馈仪在家自行进行盆底肌训练的目的,同时哑铃的震荡还能反复刺激盆底肌肉和神经,从而增强盆底肌力,进一步促进神经恢复,从而提高患者触觉敏感性,增加盆底肌肉的收缩强度,巩固生物反馈治疗的疗效[14]。本研究结果显示,研究组治疗后盆底肌肉 I 类纤维肌力、II 类纤维肌力、疲劳度和肌电值均明显优于治疗前和对照组,说明阴道哑铃盆底肌康复训练辅助生物反馈盆底肌肉锻炼有助于改善患者 PFD。

女性盆底肌肉组织还与其激素分泌、性生活、性生理感知密切相关,PFD 可在一定程度上影响雌激素的分泌和女性性生理感知,使患者难以达到高潮,影响夫妻性生活质量和家庭和谐[15]。本研究中研究组治疗后性高潮、满意度评分均显著高于对照组和治疗前,提示阴道哑铃盆底肌康复训练辅助生物反馈盆底肌肉锻炼在改善患者 PFD 的同时,还能改善患者性功能,提高性生活质量。江江等[16]研究表明,电刺激可经阴部神经传至逼尿肌肉核、肛提肌和尿道横纹肌,从而抑制逼尿肌收缩,改善患者 SUI,同时肌纤维疲劳度的降低和肌电值的提高均有利于降低 SUI、POP 发生率。本研究中,研究组治疗 3 个月后 POP-Q 分度、SUI 发生率、夜尿次数显著低于对照组,说明阴道哑铃盆底肌康复训练效果显著,对于偏远地区或家庭条件不允许患者不失为一种良好的康复治疗手段。

综上所述,阴道哑铃盆底肌康复训练可有效改善初产妇 PFD,促进盆底肌力恢复,提高患者产后性生活质量,具有无创、简便、价格低廉等优势,但患者需坚持训练方可提高治疗效果。

参 考 文 献

[1] 闫志强,于春玲,莫培晖,等. 分娩对产后早期盆底功能及盆底功能障碍性疾病发生的影响[J]. 蚌埠医学院学报,2016,41(2):205-207.

[2] 王丹丽,汪向群. 产后康复治疗盆底功能障碍的疗效观察[J]. 中国基层医药,2017,24(1):126-129.

[3] 刘晓静,单雪,宋新玲,等. 女性盆底功能障碍治疗中盆底重建术应用的价值及效果分析[J]. 湖南师范大学学报(医学版),2015,12(1):132-134.

[4] 李瑞满,罗新. 产后性功能障碍常见类型及诊断量化标准[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2008,8(2):432-434.

[5] 肖霞,吕丽清,韦瑞敏,等. 不同分娩方式对产妇盆底肌力的影响[J]. 广西医学,2014,36(11):1630-1631.

[6] 李青,远丽,徐青. 女性性功能指数的使用现状[J]. 中国康复理论与实践,2014,20(11):1081-1082.

[7] 陈玉清,裴慧慧,姚书忠. 经闭孔经阴道无张力尿道中段悬吊带术治疗女性压力性尿失禁 28 例疗效分析[J]. 实用妇产科杂志,2014,30(2):120-123.

[8] 刘萍,陈若兰,陈春林,等. 静息状态下盆腔器官脱垂与非盆腔器官脱垂女性肛提肌 MRI 三维结构的对比[J]. 中华妇产科杂志,2015,30(6):428-433.

[9] 孙智晶,朱兰,郎景和,等. 产后盆底康复锻炼对女性盆底功能障碍性疾病的预防作用[J]. 中华妇产科杂志,2015,50(6):420-427.

[10] 魏玮,周桃梅,石晓敏. 产褥期盆底肌肌力筛查及相关因素分析[J]. 中国妇幼保健,2017,32(3):462-464.

[11] 陈翠兰. 产后早期盆底肌康复治疗对产妇近期盆底功能的影响[J]. 中国计划生育和妇产科,2015,7(11):46-49.

[12] 赵玉娇,崔璨,沈文,等. 基于盆底解剖学的经阴道分娩损伤与评估[J]. 中国临床解剖学杂志,2017,35(1):112-113.

[13] 张晋,李辉,白枫,等. 产后盆底肌肉生物反馈训练加电刺激治疗临床观察[J]. 中国计划生育学杂志,2015,23(11):773-774.

[14] 黄健,华克勤. 阴道哑铃与生物反馈联合电刺激治疗产后女性盆底功能障碍的疗效比较[J]. 中国临床医学,2015,22(6):801-803.

[15] 张荣玲,王秋菊,赵桂凤,等. 产后盆底康复锻炼对女性盆底功能障碍性疾病相关研究[J]. 中华保健医学杂志,2015,17(6):469-472.

[16] 江江,彭娟,董旭东. 女性盆底功能障碍性疾病高危因素及康复治疗效果研究[J]. 中国妇幼保健,2016,31(9):1835-1837.

(收稿日期:2017-11-23)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2019.07.030

·妇科与生殖医学·

司坦唑醇对克服在治疗中枢性性早熟患儿促性腺激素释放激素拟似物生长减速时的疗效研究

吴婷婷[1] 张星[2△] 常蕊[3]
1 榆林市第一医院儿科新生儿科,陕西 榆林 719000
2 榆林市第一医院核医学科,陕西 榆林 719000
3 榆林市第一医院妇产科,陕西 榆林 719000

【摘要】 **目的** 探讨司坦唑醇对克服在治疗中枢性性早熟患儿促性腺激素释放激素拟似物生长减速时的疗效。**方法** 随机选取 2015 年 5 月至 2017 年 5 月榆林市第一医院收治的 60 例中枢性性早熟患儿作为研究对象。依据治疗方法将这些患儿分为促性腺激素释放激素拟似物联合生长激素治疗组(生长激素组)和促性腺激素释放激素拟似物联合司坦唑醇治疗组(司坦唑醇组),每组各 30 例。对两组患儿的乳房 Tanner 分期、阴毛分期、生长速度、预测成年身高进行统计分析。**结果** 治疗后与生长激素组相比,司坦唑醇组患儿乳房 Tanner 分期Ⅰ期、Ⅱ期比例均显著较高,差异具有统计学意义($P<0.05$),Ⅲ期、Ⅳ期比例均显著较低,差异具有统计学意义($P<0.05$),但两组患儿的Ⅴ期比例之间的差异不显著($P>0.05$)。治疗后和生长激素组相比,司坦唑醇组患儿阴毛分期的Ⅰ期比例显著较高,差异具有统计学意($P<0.05$),但两组患儿的Ⅱ期、Ⅲ期、Ⅳ期、Ⅴ期比例之间的差异均不显著,差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后和生长激素组相比,司坦唑醇组患儿的生长速度、预测成年身高均显著较高,差异具有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 中枢性性早熟患儿促性腺激素释放激素拟似物治疗中的生长减速时司坦唑醇对克服减速的疗效较生长激素好。

【关键词】 中枢性性早熟;促性腺激素释放激素拟似物;生长减速;司坦唑醇;克服减速

Effect of gonadotropin releasing hormone analogue and stanozolol to overcome the growth retardation in the treatment of children with central precocious puberty

WU Tingting[1], *ZHANG Xing*[2△], *CHANG Rui*[3]. *1. Department of Pediatrics, Yulin First Hospital, Yulin 719000, Shaanxi, China; 2. Department of Nuclear Medicine, Yulin First Hospital, Yulin 719000, Shaanxi, China; 3. Department of Obstetrics and Gynecology, Yulin First Hospital, Yulin 719000, Shaanxi, China*

【**Abstract**】 **Objective** To investigate the effect of gonadotropin releasing hormone analogue and stanozolol to overcome the growth retardation in the treatment of children with central precocious puberty. **Methods** 60 children with central precocious puberty from May 2015 to May 2017 in our hospital were randomly selected and divided into gonadotropin releasing hormone agonist combined with growth hormone treatment group (GH group, $n=30$) and gonadotropin releasing hormone analogue combined with stanozolol treatment group (stanozolol group, $n=30$). The breast Tanner stages, pubic hair stages, growth rates, predicted adult heights of the two groups were statistically analyzed. **Results** After treatment, compared with the stanozolol group, the proportions of stage I breast Tanner and II of the GH group were significantly higher ($P<0.05$), the proportions of stage III, IV were significantly lower ($P<0.05$), but the difference in the proportion of stage V between the two groups was not significant ($P>0.05$). Compared with the GH group, the proportions of stage I pubic hair in stanozolol group was significantly higher ($P<0.05$), but the difference between the two groups in the proportions of stage II, III, IV, V were not statistically significant ($P>0.05$). Compared with the GH group, predicted adult height, growth rate were significantly higher in the stanozolol group, with statistically significant difference ($P<0.05$). **Conclusions** The effect of gonadotropin releasing hormone analogue combined with stanozolol to overcome the growth retardation in the treatment of children with central precocious puberty is better than growth hormone.

【**Key words**】 Central precocious puberty; Gonadotropin releasing hormone analogue; Growth retardation; Stanozolol; Overcome the retardation

【中图分类号】 R711 【文献标识码】 A

△【通讯作者】张星,E-mail:zhengyong212@163.com

中枢性性早熟(central precocious puberty, CPP)患儿性激素在促性腺激素释放激素拟似物治疗后受到抑制,由治疗前的青春期高速生长向青春前期生长速度回归,一些患儿具有过慢的生长速度,严重的情况下在 4cm/年以下或在正常生长速度的 P3 以下,一方面无法有效改善最终成年身高,另一方面还会比治疗开始时的预测成年身高低[1]。本研究比较了中枢性性早熟患儿促性腺激素释放激素拟似物治疗中的生长减速时司坦唑醇与生长激素对克服减速的疗效。

1 对象与方法

1.1 研究对象

随机选取 2015 年 5 月至 2017 年 5 月榆林市第一医院收治的 60 例中枢性性早熟患儿作为研究对象。纳入标准:所有患儿均为女性;均符合中枢性性早熟的诊断标准[2];均接受达菲林(曲普瑞林)治疗;均接受尿常规、肝功能、染色体等初步检查及体格检查。排除标准:将有染色体异常;骨骼异常等及其他系统性疾病等患儿排除在外。依据治疗方法将这些患儿分为促性腺激素释放激素拟似物联合生长激素治疗组(生长激素组,例数 30)和促性腺激素释放激素拟似物联合司坦唑醇治疗组(司坦唑醇组,例数 30)两组。司坦唑醇组患儿实际年龄(actual age, CA)范围 5 岁 ~9 岁,年龄(7.2 ±1.1)岁;骨龄进展年龄(age of progression of bone age, BA)范围 9 岁 15 岁,年龄(12.7 ±2.9)岁;生长速度(growth rate, GV)范围 1 cm/半年 ~2cm/半年,生长速度(1.46 ±0.48)cm/半年。生长激素组患儿 CA 范围 5 岁 ~9 岁,CA(7.4 ±1.0)岁;BA 范围 9 岁 ~15 岁,BA(12.2 ±2.3)岁;GV 范围 1 岁 cm/半年 ~2cm/半年,GV(1.40 ±0.49)cm/半年。两组患儿的一般资料比较差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),具有可比性。

1.2 研究方法

司坦唑醇组患儿接受促性腺激素释放激素拟似物联合司坦唑醇治疗,开始时对患儿应用 100μg/kg 促性腺激素释放激素拟似物(法国德福- 益普生制药有限公司),之后以 60-80μg/kg 的剂量维持,每 4 周注射 1 次。同时让患儿口服 20-35μg/kg/d 司坦唑醇(生产厂家:华中药业股份有限公司,批准文号:国药准字 H42022915),每天 1 次,3 个月为 1 个疗程;生长激素组患儿接受促性腺激素释放激素拟似物联合生长激素治疗,促性腺激素释放激素拟似物用法同上,同时给予患儿皮下注射 1U/kg/周生长激素(生产厂家:深圳科兴生物工程有限公司,批准文号:国药准字 S20020058),睡前注射,分 6 次 ~7 次,3 个月为 1 个疗程。

1.3 观察指标

治疗前后分别对两组患儿的乳房 Tanner 分期、阴毛分期进行评定[3]。同时,对两组患儿的生长速度、预测成年身高进行测量。

1.4 统计学处理

采用 SPSS21.0 软件对相关数据进行统计分析。两组患儿的生长速度、预测成年身高等计量资料采用 t 检验,以 $Mean \pm SD$ 表示;两组患儿的乳房 Tanner 分期、阴毛分期等计数资料采用 χ^2 检验,以 n(%)表示;检验水准 $\alpha=0.05$,$P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿一般资料比较

两组患儿的一般资料比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。具体结果详见表 1。

2.2 两组患儿治疗前后乳房 Tanner 分期变化情况比较

与治疗前相比,两组患儿治疗后的乳房 Tanner 分期Ⅰ期、Ⅱ期比例均显著较高,差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$),Ⅲ期、Ⅳ期、Ⅴ期比例均显著较低,差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$);治疗前两组患儿的乳房 Tanner 分期Ⅰ期、Ⅱ期、Ⅲ期、Ⅳ期、Ⅴ期比例之间的差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),治疗后和生长激素组相比,司坦唑醇组患儿乳房 Tanner 分期Ⅰ期、Ⅱ期比例均显著较高,差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$),Ⅲ期、Ⅳ期比例均显著较低,差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$),但两组患儿的Ⅴ期比例之间的差异无统计学意义($P>0.05$)。具体结果详见表 2。

表 1 两组患儿一般资料比较($Mean \pm SD$)

组别	例数	CA(岁)	BA(岁)	BA/CA	GV(cm/半年)
司坦唑醇组	30	7.2 ±1.1	12.7 ±2.9	1.12 ±0.06	1.46 ±0.48
生长激素组	30	7.4 ±1.0	12.2 ±2.3	1.16 ±0.20	1.40 ±0.49
t 值		1.886	1.638	1.533	1.476
P 值		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

表 2 两组患儿治疗前后乳房 Tanner 分期变化情况比较[n(%)]

组别	例数	时间	Ⅰ期	Ⅱ期	Ⅲ期	Ⅳ期	Ⅴ期
司坦唑醇组	30	治疗前	0(0)	0(0)	16(53.3)	10(33.3)	4(13.3)
		治疗后	12(40.0)^{ab}	8(26.7)^{ab}	9(30.0)^{ab}	1(3.3)^{ab}	0(0)^{a}
生长激素组	30	治疗前	0(0)	0(0)	15(50.0)	11(36.7)	4(13.3)
		治疗后	8(26.7)^{a}	4(13.3)^{a}	12(40.0)^{a}	7(23.3)^{a}	1(3.3)^{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,与生长激素组比较,$P<0.05$

2.3 两组患儿治疗前后阴毛分期变化情况比较

与治疗前相比,两组患儿治疗后的阴毛分期Ⅰ期、Ⅱ期比例均显著较高,差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$),Ⅲ期、Ⅳ期比例均显著较低,差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$),但治疗前后的Ⅴ期比例之间的差异无统计学意义($P>0.05$);治疗前两组患儿的阴毛分期Ⅰ期、Ⅱ期、Ⅲ期、Ⅳ期、Ⅴ期比例之间的

差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),治疗后和生长激素组相比,司坦唑醇组患儿阴毛分期的Ⅰ期比例显著较高,差异具有统计学意义($P<0.05$),但两组患儿的Ⅱ期、Ⅲ期、Ⅳ期、Ⅴ期比例之间的差异均不显著无统计学意义(均 $P>0.05$)。具体结果详见表 3。

表 3 两组患儿治疗前后阴毛分期变化情况比较[n(%)]

组别	例数	时间	Ⅰ期	Ⅱ期	Ⅲ期	Ⅳ期	Ⅴ期
司坦唑醇组	30	治疗前	11(36.7)	8(26.7)	7(23.3)	4(13.3)	0(0)
		治疗后	18(60.0)^{ab}	11(36.7)^{a}	1(3.3)^{a}	0(0)^{a}	0(0)
生长激素组	30	治疗前	12(40.0)	9(30.0)	6(20.0)	3(10.0)	0(0)
		治疗后	15(50.0)^{a}	12(40.0)^{a}	3(10.0)^{a}	0(0)$^{a\#}$	0(0)

注:标有"^{a}"项表示,与同组治疗前比较,$P<0.05$;标有"^{b}"项表示,与生长激素组比较,$P<0.05$

2.4 两组患儿治疗前后生长速度、预测成年身高变化情况比较

与治疗前相比,两组患儿治疗后的生长速度、预测成年身高均显著较高,差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$);治疗前两组患儿的生长速度、预测成年身高之间的差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),治疗后和生长激素组相比,司坦唑醇组患儿的生长速度、预测成年身高均显著较高,差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$)。具体结果详见表 4。

表 4 两组患儿治疗前后生长速度、预测成年身高变化情况比较($Mean \pm SD$)

组别	例数	时间	生长速度(cm/半年)	预测成年身高(cm)
司坦唑醇组	30	治疗前	1.46±0.48	150.3±1.8
		治疗后	3.27±0.81^{ab}	154.8±2.0^{ab}
生长激素组	30	治疗前	1.40±0.49	150.0±2.2
		治疗后	2.76±0.87^{a}	152.5±2.3^{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,与生长激素组比较,$P<0.05$

3 讨论

蛋白同化类固醇激素一方面能够将雄激素样作用发挥出来,另一方面还能够为机体蛋白合成提供良好的前提条件,促进蛋白分解的降低,为多种组织的生长及修复提供良好的前提条件[4]。司坦唑醇属于一种雄激素衍生物,由人工合成,具有较弱的雄激素作用、较强的蛋白同化作用,同时属于一种非芳香化雄激素,能够在极大程度上减轻雄激素副作用[5]。现阶段,为了将中枢性性早熟患儿促性腺激素释放激素拟似物治疗中的生长减速克服掉,临床将促性腺激素释放激素拟似物联合注射生长激素的方法充分利用了起来,虽然其具有肯定的效果,但是应用生长激素会损害患儿糖耐量,引发胰岛素抵抗,每天均需要注射,会降低患儿的依从性[6-10]。同时,临床还没有确定其在引发肿瘤方面的风险[11]。此外,其治疗费用昂贵,无法在基层医院推广应用[12]。

近年来,相关医学研究表明[13-18],在中枢性性早熟患儿的治疗中,促性腺激素释放激素拟似物联合司坦唑醇一方面能够促进患儿生长速度的极大程度提升,另一方面还能够对患儿的成年身高进行预测。本研究结果表明,治疗后和生长激素组相比,司坦唑醇组患儿乳房 Tanner 分期Ⅰ期、Ⅱ期比例均显著较高,差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$),Ⅲ期、Ⅳ期比例均显著较低,差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$),但两组患儿的Ⅴ期比例之间的差异无统计学意义($P>0.05$)。治疗后和生长激素组相比,司坦唑醇组患儿阴毛分期的Ⅰ期比例显著较高,差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$),但两组患儿的Ⅱ期、Ⅲ期、Ⅳ期、Ⅴ期比例之间的差异均不显著,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。治疗后和生长激素组相比,司坦唑醇组患儿的生长速度、预测成年身高均显著较高,差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$),和上述相关医学研究结果一致。

综上所述,中枢性性早熟患儿促性腺激素释放激素拟似物治疗中的生长减速时司坦唑醇对克服减速的疗效较生长激素好,值得推广。

参 考 文 献

[1] 胡亚美,江载芳. 诸福棠实用儿科学[M]. 7 版. 北京:人民卫生出版社,2002 :11-42.

[2] 中华医学会儿科学分会内分泌遗传代谢学组. 对中枢性(真性)性早熟诊断和治疗的建议[J]. 中华儿科杂志,2003 ,41(4):272-273.

[3] 李燕虹,朱顺叶,马华梅,等. 促性腺激素释放激素类似物联合司坦唑醇治疗改善大骨龄特发性中枢性性早熟女孩成年身高的疗效评价[J]. 中华儿科杂志,2013,51(11):807-812.

[4] 冯冰,李桂梅,曲敬师,等. 特发性中枢性性早熟女童乳房发育年龄与母亲初潮年龄及身高相关性研究[J]. 中国儿童保健杂志,2011,19(4):348-350.

[5] 张新乐,吴铁,崔燎,等. 复方司坦唑醇对 D- 半乳糖大鼠不同部位骨骼的影响[J]. 中国组织工程研究与临床康复,2010,14(28):5141-5145.

[6] 袁金娜,梁黎,蔡锡顶,等. 促性腺激素释放激素类似物对特发性中枢性性早熟女童体重指数影响的长期观察[J]. 中国当代儿科杂志,2011,13(11):896-899.

[7] 刘亚军,庞敏,黄丽敏,等. 促性腺激素释放激素类似物联合司坦唑醇对特发性中枢性性早熟女性患儿的身高影响[J]. 中国现代医学杂志,2014,24(34):86-89.

[8] 郑丕媚,苏喆,马华梅,等. 生长激素对于 GnRHa 治疗中生长过度减速的特发性中枢性性早熟女孩的远期疗效观察[J]. 中华内分泌代谢杂志,2011,27(4):287-291.

[9] 陈红珊,杜敏联. 小剂量 ST 治疗小儿部分性生长激素缺乏症 14

例综合分析[J]. 中国实用儿科杂志,2001,16(11):663-664.
[10] 马晓宇,倪继红,刘玥隽,等. 女童特发性中枢性性早熟及正常女性青春发育各期血浆 kisspeptin 水平研究[J]. 中华内分泌代谢杂志,2011,27(1):36-39.
[11] 朱顺叶,陈红珊,马华梅,等. 蛋白同化类固醇激素对 GnRHa 治疗后中枢性性早熟患儿生长的影响[J]. 中国儿童保健杂志,2009,17(1):51-53.
[12] 胡敏,潘未未. 知柏地黄丸与大补阴丸联合治疗中枢性性早熟患儿的临床效果分析[J]. 中国性科学,2015,24(3):76-78.
[13] 陈赛兰,张丹丹,高琴,等. 醋酸曲普瑞林在治疗女性中枢性性早熟中的临床疗效与安全性探讨[J]. 中国性科学,2017,26(5):43-46.
[14] 汪培欢,施弦. 曲普瑞林对特发性中枢性性早熟女童治疗作用的自身前后对照观察[J]. 中国性科学,2016,25(3):59-62.
[15] 张莉,刘俊莉,杨柳,等. 促性腺激素释放激素类似物联合生长激素治疗中枢性性早熟女童疗效观察[J]. 中国性科学,2017,26(8):54-57.
[16] Kim SW, Kim YB, Lee JE, et al. The influence of gonadotropin releasing hormone agonist treatment on the body weight and body mass index in girls with idiopathic precocious puberty and early puberty[J]. Ann Pediatr Endocrinol Metab, 2017, 22(2): 95-101.
[17] Sitticharoon C, Sukharomana M, Likitmaskul S, et al. Corrigendum to: Increased high molecular weight adiponectin, but decreased total adiponectin and kisspeptin, in central precocious puberty compared with aged-matched prepubertal girls [J]. Reprod Fertil Dev. 2017; 29(12): 2506-2507.
[18] Swaiss HH, Khawaja NM, Farahid OH, et al. Effect of gonadotropin-releasing hormone analogue on final adult height among Jordanian children with precocious puberty[J]. Saudi Med J, 2017, 38(11): 1101-1107.

(收稿日期:2017-12-02)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2019.07.031

·妇科与生殖医学·

促性腺激素释放激素类似物对停药特发性中枢性性早熟女童影响研究

张淑英[1△] 黄卫东[2]
1 四川绵阳四〇四医院儿科, 四川 绵阳 621000
2 江油市第二人民医院儿保科,四川 江油 621702

【摘要】 目的 探讨促性腺激素释放激素类似物对停药特发性中枢性性早熟女童的影响。**方法** 选取 2014 年 1 月至 2016 年 12 月四川绵阳四〇四医院和江油市第二人民医院诊治的 50 例女性 ICPP 患儿作为研究对象。其中由于特殊原因没有对患儿进行药物干预治疗的有 25 例(对照组),单独用 GnRHa 进行治疗的有 15 例(GnRHa 组),使用 GnRHa 联合基因重组人生长激素(recombinant human growth hormone,rhGH)进行治疗的有 10 例(联合组)。**结果** 三组患儿在实验研究前身高差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),三组的成年终身高分别为(151.93±3.35)cm、(151.88±4.05)cm 和(149.56±3.62)cm,实验研究后成年终身高分别为(157.06±2.01)cm、(161.35±2.43)cm 和(167.75±2.15)cm,GnRHa 组和联合组的身高净增长均显著大于对照组,但 GnRHa 组和联合组间差异无统计学意义($P>0.05$)。在实验后三组患儿的预测终身高明显大于实验研究前,且 GnRHa 组、联合组的身高增长速度更大,实验研究前差异无统计学意义($P>0.05$),而实验后差异具有统计学意义($P<0.05$);使用 GnRHa 治疗的 GnRHa 组、联合组两组的骨龄增长速度明显小于未治疗的对照组,治疗前差异无统计学意义($P>0.05$),治疗后差异具有统计学意义($P<0.05$);对照组月经初潮年龄小于 GnRHa 组和联合组,女童月经来潮距离停药的时间长短除与治疗前有无月经初潮有关外,与其他所有因素均不相关。三组在实验研究后的月经初潮年龄分别为(8.54±1.60)岁、(10.53±3.22)岁、(10.86±5.84)岁,结果显示实验研究前后差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$)。**结论** GnRHa 和 rhGH 对女童特发性中枢性性早熟有一定的治疗效果,在使用促性腺激素释放激素类似物治疗 ICPP 患儿时如果出现生长速度减慢的情况,可以用 rhGH 辅助治疗,这对成年终身高等有一定的改善作用。

【关键词】 促性腺激素释放激素类似物;特发性中枢性性早熟;终身高;骨龄;初潮年龄

△**【通讯作者】** 张淑英,E-mail:405051447@qq.com

Effect of gonadotropin releasing hormone analogue on girls with idiopathic central precocious puberty

ZHANG Shuying[1△], HUANG Weidong[2]. 1. Department of Pediatrics, No. 404 Hospital of Mianyang, Mianyang 621000, Sichuan, China; 2. Department of Children's Health Prevention, Jiangyou Second People's Hospital, Jiangyou 621702, Sichuan, China

【Abstract】 Objective To investigate the effect of gonadotropin releasing hormone analogue (GnRHa) on girls with idiopathic central precocious puberty (ICPP). **Methods** 50 female ICPP patients in our hospitals from January 2014 to December 2016 were selected, including 25 cases (control group) did not receive medication intervention due to some reasons, 15 cases (GnRHa group) receiving GnRHa alone for treatment, and 10 cases (combination group) receiving GnRHa combined with rhGH for treatment. **Results** There was no statistically significant differences in the height of patients among the three groups before treatment (all $P>0.05$). The final adult height of the three groups was (151.93 ± 3.35) cm, (151.88 ±4.05) cm and (149.56 ± 3.62) cm, which increased to (157.06 ± 2.01) cm, (161.35 ±2.43) cm and (167.75 ± 2.15) cm after treatment. The increase in GnRHa group and combination group was significant higher than that in the control group, but no statistically significant difference was found between GnRHa group and combination group ($P>0.05$). After treatment, the final height of the three groups was significantly higher than that before treatment, and the growth rate in the GnRHa group and the combination group was higher with statistically significant difference after treatment ($P<0.05$), though there was no statistically significant difference before treatment ($P>0.05$). Age of menarche in the control group was less than that in the GnRHa group and the combination group. The age of menarche in the three groups was (8.54 ± 1.60) years old, (10.53 ±3.22) years old and (10.86 ±5.84) years old after treatment. The results showed that the differences were statistically significant before and after treatment (all $P<0.05$). **Conclusions** GnRHa and rhGH is of certain effect in the treatment of girls with ICPP and rhGH adjuvant therapy can be used to improve final adult height if growth slows down during treatment.

【Key words】 Gonadotropin releasing hormone analogue (GnRHa); Idiopathic central precocious puberty (ICPP); Final adult height; Bone age; Menarche age

【中图分类号】 R711 **【文献标识码】** A

特发性中枢性性早熟(idiopathic central precocious puberty, ICPP)是指无明确病理因素所致的下丘脑-垂体-性腺轴提前启动,而引起的内分泌紊乱性疾病[1]。若未及时治疗,随着时间流逝,由于生长期过短,骨骼(bone age,BA)成熟加速,骨骺提前融合,可能造成成年身高过矮;性征发育提前,女童初潮年龄过早,但心理、智力发育水平仍低于实际年龄水平,导致未成熟女童出现心理障碍[2]。针对这种疾病,目前主要的临床治疗药物是 GnRHa 即促性腺激素释放激素类似物。促性腺激素释放激素类似物通过竞争性抑制促性腺激素释放激素与其受体的结合,从而抑制垂体性腺轴,使促黄体生成素及促卵泡刺激素及雌激素的分泌减少,可延缓患儿发病症状出现的时间,也可控制患儿身高过快增长,改善患儿的身高、骨龄增长幅度和初潮年龄,控制第二性征的进展[3]。但何时为 ICPP 女童停止促性腺激素释放激素类似物治疗的最佳时期,还有其对患儿生殖系统和最终身高的影响程度,目前的报道较少且存在争议[4]。本研究对 50 例 ICPP 女童的临床及随访资料进行分析,并提供不同治疗方案研究不同年龄的 ICPP 女童停止 GnRHa 治疗后对其自身生殖系统和最终身高的影响程度。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2014 年 1 月至 2016 年 12 月四川绵阳四〇四医院和江油市第二人民医院诊治的 50 例女性 ICPP 患儿作为研究对象。这 50 例女性 ICPP 患儿的就诊年龄范围 5.9 岁~9.0 岁,就诊年龄(7.2±0.3)岁,把这 50 例女童患儿分为 3 组,其中由于特殊原因没有进行药物干预治疗的有 25 例,设为对照组;单独用 GnRHa 进行治疗的有 15 例,为 GnRHa 组;使用 GnRHa 联合 rhGH 进行治疗的有 10 例,为联合组,本研究经四川绵阳四〇四医院和江油市第二人民医院伦理委员会审批,患者监护人签署知情同意书。

1.2 纳入标准及排除标准

纳入标准:符合特发性中枢性性早熟疾病的女童患儿,女性第二性征开始发育时的年龄超过平均年龄;身高增长速度加快且身高较高;骨龄超过实际年龄 1 年或 1 年以上;血清性激素水平不正常,升高到了青春期水平;参加此次研究的女童患儿各项病例资料均完整。排除标准:符合特发性中枢性性早熟疾病的女童患儿,患有外周性性早熟(生殖细胞肿瘤和各类性腺肿瘤)和器质性疾病(先天性肾上腺皮质增生症,肾上腺肿瘤等);患有导致性早熟的中枢神经系统疾病;服用过导致外源性性早熟的药品或激素等;参加此次研究的女童患儿各项病例资料不完整。

1.3 治疗方法

对照组不用给予相应治疗,仅仅观察身高、骨龄、体重及第二性征在研究过程中的变化即可。GnRHa 组单独用 GnRHa 进行治疗。给患者注射醋酸亮丙瑞林(Leuprorelin Acetate,厂家:上海丽珠,批准文号:国药准字:H20093852)进行治疗,首次注射的剂量为 50μg / kg,2 个月之后注射剂量改为每次 30μg/kg,每隔 4 周进行 1 次注射。3 个月后进行促性腺激素释放激素激发试验,确定下丘脑-垂体-性腺轴的功能被抑制,然后根据患儿

的身高增长速度、骨龄进展情况及第二性征等变化调整治疗，保持生长速度大于每年 4cm。在 2016 年 12 月前结束此次治疗实验研究，总疗程 1.5 年～3 年，疗程(1.67 ± 0.36)年。联合组使用 GnRHa 联合 rhGH 进行治疗。给予 GnRHa 进行治疗同 GnRHa 组一样，其中 3 例治疗的时候月经已来临，但在治疗后期结束 GnRHa 治疗时改用 rhGH 对患儿进行治疗，改变药物治疗的时机是治疗过程中生长速度减缓，每年的身高增长少于 4cm，并且成年预测身高在 6 年内无明显变化，对于联合组的其他患儿在治疗过程中同时使用 rhGH，剂量 0.14 U / kg · d ～ 0.16U / kg · d，睡前 0.5 小时注射此激素，结束治疗的时间为 2016 年 6 月，疗程(1.31 ± 0.52)年。

1.4 检测指标及评定标准

在研究前后测量并记录三组患儿的年龄、体重、身高、骨龄及初潮年龄等指标。观察各组女童患儿的预测成年期终身高(年身高增长速度 <1cm 时的身高)，其中联合组中的 3 例患儿把停用 GnRHa 后月经复潮年龄作为初潮年龄处理。在使用 GnRHa 治疗期间，每隔 3 个月测量患儿的年龄、体重、身高及初潮年龄，身高精确到 0.01cm。采用中国儿童骨龄评分法评定骨龄，每 6 个月行左手腕正位片确定骨龄；每 4 个月用盆腔 B 超检测卵巢的大小。

1.5 统计学处理

采用 SPSS14.0 软件对相关数据进行统计分析。计量资料采用 t 检验，以 $Mean \pm SD$ 表示；计数资料采用 χ^2 检验，以 n(%)表示；$P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 三组患儿在实验研究前临床资料的比较

测量调查三组女童患儿在实验研究前的年龄、身高、骨龄、预测终身高及初潮年龄等指标，并对结果进行比较，差异均无统计学意义($P > 0.05$)。具体结果详见表 1。

2.2 三组患儿研究前后预测终身高比较

三组患儿在研究后的预测终身高明显大于研究前的预测终身高，且 GnRHa 组、联合组两组患儿的增长速度更大，研究前差异无统计学意义($P > 0.05$)，研究后差异具有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见表 2。

表 1 三组患儿在研究前临床测量指标资料的比较($Mean \pm SD$)

组别	例数	年龄(岁)	身高(cm)	体重(kg)	骨龄(岁)	预测终身高(cm)	卵巢容积(ml)
GnRHa 组	15	7.84 ± 0.61	132.56 ± 3.25	27.71 ± 5.26	10.34 ± 0.83	151.88 ± 4.05	2.87 ± 0.61
联合组	10	8.21 ± 0.90	133.37 ± 3.65	30.65 ± 5.36	10.06 ± 0.6	149.56 ± 3.62	2.74 ± 0.64
对照组	25	7.91 ± 0.60	129.82 ± 3.88	29.81 ± 5.3	10.65 ± 0.83	151.93 ± 3.35	2.76 ± 0.54
F 值		0.21	0.50	0.38	0.20	0.61	0.18
P 值		> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05	> 0.05

表 2 三组患儿研究前后预测终身高比较($Mean \pm SD$)

组别	例数	治疗前	治疗后
GnRHa 组	15	151.88 ± 4.05	161.35 ± 2.43
联合组	10	149.56 ± 3.62	167.75 ± 2.15
对照组	25	151.93 ± 3.35	157.06 ± 2.01
F 值		0.61	4.48
P 值		> 0.05	< 0.05

2.3 三组患儿研究前后骨龄的比较

使用 GnRHa 治疗的 GnRHa 组、联合组两组患儿的骨龄增长速度明显小于未治疗的对照组患儿，治疗前差异无统计学意义(P > 0.05)，治疗后差异有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见表 3。

表 3 三组患儿研究前后骨龄的比较($Mean \pm SD$)

组别	例数	治疗前(岁)	治疗后(岁)
GnRHa 组	15	10.34 ± 0.83	12.53 ± 1.43
联合组	10	10.06 ± 0.63	11.84 ± 2.18
对照组	25	10.65 ± 0.65	14.97 ± 0.86
F 值		0.20	4.26
P 值		> 0.05	< 0.05

2.4 三组患儿研究前后月经初潮年龄的比较

月经来潮年龄距离停药时间的长短与治疗前有无初潮有关，与其他所有因素均不相关。结果显示，实验研究前后差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。具体结果详见表 4。

表 4 三组患儿研究前后月经初潮年龄的比较($Mean \pm SD$)

组别	例数	治疗前(岁)	治疗后(岁)
GnRHa 组	15	7.84 ± 0.61	10.53 ± 3.22
联合组	10	8.21 ± 0.90	10.86 ± 5.84
对照组	25	7.93 ± 0.60	8.54 ± 1.60
F 值		3.96	4.04
P 值		< 0.05	< 0.05

3 讨论

中枢性性早熟（central precocious puberty，CPP）是源于下丘脑提前增加了 GnRHa 的分泌量和释放量，从而激活了性腺轴的功能，导致性腺发育和分泌性激素，使第二性征过早出现[5-6]。CPP 又可称为 GnRHa 依赖性性早熟，包括 OCPP(Organic central precocious puberty)和 ICPP，会使患儿发育不同于同年龄的正常儿童，导致发育出现异常，其中 ICPP 大约占女童患儿性早熟的 90% 以上[7-8]。特发性中枢性性早熟可能会使患

儿在成长过程中生长时间比同龄儿童短,骨骼成熟加速,骨骺提前融合,从而使患儿在成年后身高过矮,预测终身高难以达到遗传靶身高;性征发育提前,女童出现初潮年龄过早,但心理、智力发育水平仍低于实际年龄水平,导致未成熟女童出现心理障碍,这对女童以后的健康成长有很大的影响[9]。20 世纪 80 年代国家就把 GnRHa 投入于性早熟患儿的治疗,大多研究资料结果及临床实验表明 GnRHa 可以有效的治疗性早熟患儿,在提升患儿的成年终身高等方面有很大的促进作用[10-11]。

此次研究结果表明,使用 GnRHa 治疗的 GnRHa 组、联合组两组的预测成年终身高大于没有使用 GnRHa 治疗的对照组,这个结论可以在过往的实验研究资料中得到验证。ICPP 患儿的生长受到生长轴和促生长素轴的共同作用,使用 GnRHa 治疗可能会对人体的生长机能产生一定的阻碍作用[12-13]。对于为什么会出现此类情况还存在疑问,但在实验过程中能够发现注射 GnRHa 后出现一定的生长速度减慢的现象,而且如果联合应用 rhGH 这种情况会得到改善,但目前 GnRHa 联合应用 rhGH 的具体疗效是否有用还没有明确的说法[14]。此次研究中联合组患儿在使用治疗 GnRHa 后,当生长速度出现减慢时联合使用 rhGH 进行治疗,可以提高患儿的身高增长速度,治疗后其预测成年终身高大于对照组,也大于治疗前自身的预测成年终身高,但结果并不明显,增长的比例不多[15-16]。这可能是因为此次研究中 GnRHa 联合应用 rhGH 治疗 ICPP 的时间有点短,而 rhGH 的药效出现需要一定的时间。与此同时,此次研究提供的人数较少,实验结果存在一定的误差,不能体现全部的患儿情况。由此,我们认为 GnRHa 和 rhGH 对女童特发性中枢性性早熟有一定的治疗效果,在使用促性腺激素释放激素类似物治疗 ICPP 患儿时,如果出现生长速度减慢的情况,可以用 rhGH 辅助治疗,这对成年终身高等有一定的改善作用[17-18]。

综上所述,促性腺激素释放激素类似物(GnRHa)对 ICPP 女童患儿的治疗是有效果的,当 GnRHa 治疗 ICPP 患儿时如果出现生长速度减慢的情况,可以用 rhGH 辅助治疗,这对成年终身高、骨龄及体质等的改善有一定作用。

参 考 文 献

[1] 曾碧荷,经纬,郭玉秀,等. 促性腺激素释放激素类似物停药后特发性中枢性性早熟女童月经来潮年龄及其相关因素分析[J]. 中华临床医师杂志,2016,10(18):2710-2714.

[2] 朱周桦,张敏. 促性腺激素释放激素类似物治疗改善真性性早熟女孩成年身高效果分析[J]. 中外医疗,2017,36(16):115-116.

[3] Bati F. Normal range of BMD in proximal tibia as a different skeletal site at women[J]. Northern Clinics of Istanbul, 2016, 3(3): 201-208.

[4] 李珍,顾承萍,陈飞,等. 重组人生长激素对促性腺激素释放激素类似物治疗特发性中枢性性早熟女孩中生长减速的改善作用[J]. 中国乡村医药,2017,24(5):21-22.

[5] 谢理玲,杨玉,胡云,等. 特发性中枢性性早熟女童干预治疗对体质量指数的影响[J]. 中华实用儿科临床杂志,2016,31(8):592-595.

[6] 马梦瑾,李志洁. 促性腺激素释放激素类似物对改善特发性中枢性性早熟患者身高的价值[J]. 数理医药学杂志,2017,30(5):661-662.

[7] Ahui B, Horo K, Kouassi B, et al. Enquête sur la prise en charge diagnostique et thérapeutique des infections respiratoires par les virus respiratoires communautaires (grippe exclue) chez les patients transplantés pulmonaires et cardiopulmonaires[J]. Revue Des Maladies Respiratoires, 2016, 33(4): A227-A227.

[8] 张莉,刘俊莉,杨柳,等. 促性腺激素释放激素类似物联合生长激素治疗中枢性性早熟女童疗效观察[J]. 中国性科学,2017,26(8):54-57.

[9] 祁荟桔,张学源,项蓉. 中西医结合治疗女童特发性中枢性性早熟36 例临床分析[J]. 天津中医药大学学报,2016,35(2):88-91.

[10] Tahmasebi H, Higgins V, Aws F, et al. Pediatric reference intervals for biochemical markers: Gaps and challenges, recent national initiatives and future perspectives[J]. Ejifcc, 2017, 28(1): 43-63.

[11] 曹科,罗小娟,金晨,等. 促性腺激素在诊断女童性早熟中的临床价值[J]. 检验医学与临床,2016,13(17):2426-2428.

[12] 林翠兰,韦婉俭,何婉懿,等. 促性腺激素释放激素类似物对特发性中枢性性早熟女童促生长素轴与生长速度的影响[J]. 中国儿童保健杂志,2016,24(1):65-67.

[13] Kelishadi R, Marateb HR, Mansourian M, et al. Pediatric-specific reference intervals in a nationally representative sample of Iranian children and adolescents: The CASPIAN-III study[J]. World Journal of Pediatrics, 2016, 12(3): 335-342.

[14] 陈秋莉,苏喆,李燕虹,等. GnRHa 治疗对中枢性性早熟和快速进展型早发育女孩体重指数的影响[J]. 中华内分泌代谢杂志,2015,31(8):690-695.

[15] Shams B, Afshari E, Tajadini M, et al. The relationship of serum vitamin D and Zinc in a nationally representative sample of Iranian children and adolescents: The CASPIAN-III study[J]. Medical Journal of the Islamic Republic of Iran, 2016, 30(1): 430-430.

[16] 刘毓,江超,高爱民,等. GnRHa 治疗女性中枢性性早熟疗效及安全性观察[J]. 中国妇幼保健,2016,31(10):2059-2061.

[17] Mirmoghtadaee P, Heshmat R, Djalalinia S, et al. The association of socioeconomic status of family and living region with self-rated health and life satisfaction in children and adolescents: The CASPIAN-IV study[J]. Medical Journal of the Islamic Republic of Iran, 2016, 30(1): 423-423.

[18] 李湘蕾,杨淑芳,张俊. 延续性护理干预在 GnRHa 治疗中枢性性早熟女童中的应用[J]. 齐鲁护理杂志,2017,23(8):33-35.

(收稿日期:2017-12-12)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2019.07.032

·妇科与生殖医学·

阻断方式对乙型肝炎病毒(HBV)感染孕妇母婴传播的影响分析

张丽萍△ 王爱 宋爽 王丽颖 杨青
秦皇岛市妇幼保健院产科,河北 秦皇岛 066000

【摘要】 **目的** 探讨给予乙型肝炎病毒(HBV)感染的孕妇阻断方式治疗对母婴传播的影响分析。**方法** 随机抽取 2016 年 2 月至 2018 年 8 月在秦皇岛市妇幼保健院生产的 70 例孕妇作为研究对象。采用随机数字表法分成观察组(在孕妇妊娠期为 28 周后给予替比夫定抗病毒阻断方式治疗,$n=35$)和对照组(在孕妇妊娠期间不予以抗病毒阻断方式治疗,$n=35$)。对比分析两组孕妇妊娠 28 周、分娩时和分娩后血清中 HBV DNA 含量以及婴儿出生时及出生 6 个月后 HBsAg 阳性及 HBV DNA 阳性的概率情况以及婴儿身高、体重、肌酸升高率和 Apgar 评分的结果分析,并且对治疗后孕妇出现的不良反应进行分析。**结果** 观察组孕妇分娩时血清中 HBV DNA 含量(3.77±0.43)lg copies /ml,分娩后血清中 HBV DNA 含量(3.16±0.38)lg copies /ml,婴儿出生时 HBsAg 阳性率(5.71%),HBV DNA 阳性(2.86%),出生后 6 个月 HBsAg 阳性率(0.00%),HBV DNA 阳性(0.00%);对照组孕妇分娩时血清中 HBV DNA 含量(7.42±0.65)lg copies /ml,分娩后血清中 HBV DNA 含量(7.41±0.46)lg copies /ml,婴儿出生时 HBsAg 阳性率(20.00%),HBV DNA 阳性(17.14%),出生后 6 个月 HBsAg 阳性率(14.29%),HBV DNA 阳性(11.43%),比较差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。**结论** 给予乙型肝炎病毒(HBV)感染的孕妇阻断方式治疗,能使乙型肝炎病毒(HBV)母婴传播被有效阻断,婴儿可正常发育,无不良反应发生,具有较高的临床价值。

【关键词】 阻断方式;乙型肝炎病毒(HBV)感染;母婴传播

Effect of blocking mode on mother-to-child transmission of hepatitis B virus (HBV) infection in pregnant women

ZHANG Liping△, *WANG Ai*, *SONG Shuang*, *WANG Liying*, *YANG Qing*. *Department of Obstetrics*, *Qinhuangdao Maternal and Child Health Hospital*, *Qinhuangdao 066000*, *Hebei*, *China*

【**Abstract**】 **Objective** To explore the influence of blocking treatment for pregnant women with hepatitis B virus (HBV) infection on mother-to-child transmission. **Methods** 70 pregnant women who were delivered in our hospital from February 2016 to August 2018 were randomly selected for clinical observation. The patients were divided into observation group (35 cases, telbivudine antiviral blocking after 28 weeks of gestation) and control group (35 cases, no antiviral blocking during pregnancy). The serum levels of HBV DNA inpregnant women at 28 weeks of gestation, at delivery and after delivery, and the probability of HBsAg and HBV DNA positive at birth and 6 months after birth, as well as the results of height, weight, creatine elevation rate and Apgar score of infants were compared and analyzed. The adverse reactions of pregnant women after treatment were also analyzed. **Results** In the observation group, the serum HBV DNA content was (3.77±0.43) lg copies/ml at delievery and (3.16±0.38) lg copies/ml after delievery; the HBsAg positive rate and HBV DNA positive rate was 5.71% and 2.86% respectively atbirth and 0.00% and 0.00% accordingly at 6 months after birth. In the control group, the serum HBV DNA content was (7.42±0.65) lg copies/mlat delievery and (7.41±0.46) lg copies/ml after delievery; the HBsAg positive rate and HBV DNA positive rate was 20.00% and 17.14% respectively atbirth and 14.29% and11.43% accordingly at 6 months after birth. There were statistically significant differences between the two groups (all $P<0.05$). **Conclusions** Blocking treatment for pregnant women with HBV infection can effectively block mother-to-child transmission without adverse reactions, which is of high clinical value.

【**Key words**】 Blocking mode; Hepatitis B virus (HBV) infection; Mother-to-child transmission

【中图分类号】 R714 【文献标识码】 A

乙型肝炎病毒(HBV)感染是一种广泛出现的传染性疾病,传播途径有血液传播、性传播和母婴垂直传播[1]。感染乙型肝炎病毒(HBV)的患者初期为慢性肝炎,中期为肝硬化,后期为肝癌,若不能得到及时有效的治疗,将严重危及患者的生命健康。因此,使 HBV 的母婴传播被有效阻断是降低婴儿被感染的主要方法。既往的阻断方式为给予婴儿乙肝疫苗和乙型肝炎免

△【通讯作者】张丽萍,E-mail:2118573033@qq.com

疫球蛋白(HBIG),但阻断不完全仍有一部分婴儿出现感染情况[2]。由于婴儿宫内感染是阻断不完全的主要原因[3],因此目前的方法是给予妊娠期为 28 周的孕妇应用替比夫定,使孕妇血清中 HBV DNA 载量有效地减低,从而进行抗病毒阻断[4]。

1 对象与方法

1.1 研究对象

为探讨给予乙型肝炎病毒(HBV)感染的孕妇阻断方式治疗对母婴传播的影响,本研究随机抽取 2016 年 2 月至 2018 年 8 月在秦皇岛市妇幼保健院生产的 70 例孕妇作为研究对象。将观察对象分成两组:观察组 35 例,年龄范围 25 岁 ~35 岁,年龄(26.41 ±10.32)岁;对照组 35 例,年龄范围 25 岁 ~35 岁,年龄(27.56 ±10.38)岁。确保两组患者的临床资料(年龄、平均病程)比较差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。纳入标准:[5]入组患者均符合乙型肝炎病毒(HBV)感染的诊断标准,并签署知情同意书。排除标准:[6]①神经类疾病;②依从性差,不配合治疗;③患有肝脏、心脏以及肾脏等方面的严重疾病。

1.2 研究方法

对照组:在孕妇妊娠期间给予常规药物治疗,未进行抗病毒阻断治疗。取静脉血 3ml,在 4000r/min 下离心 5min,取血清对孕妇肝功能各项指标进行检测。

观察组:在孕妇妊娠期间进行抗病毒阻断治疗,妊娠 28 周到婴儿出生 6 个月,孕妇口服后替比夫定(北京华科制药有限公司,国药准字 H20160028,600mg/d),连续服用。根据孕妇实际情况,由专业医师决定孕妇是否采取剖宫产的生产方式。

两组婴儿在出生后立即肌肉注射一支乙肝免疫球蛋白(上海国药股份有限公司,国药准字 S20143057, 200 U /支),肌肉注射一支乙肝疫苗(深圳立信生物制品股份有限公司,国药准字 S20140026, 50 U /支) 。婴儿的哺乳方式可采取母乳喂养。新生儿出生后即刻被接生者和固定的医生进行身高、体重、肌酸升高率测量以及 Apgar 评分 。HBsAg 的检测采用雅培 I2000 免疫定标法检测,HBV DNA 的检测采用荧光定量 PCR 法检测。肝功能各项指标检测采用全自动生化发光仪贝克曼 U5800 进行检测。

1.3 观察指标[7]

观察两组孕妇妊娠 28 周、分娩时、分娩后血清中 HBV DNA 含量以及婴儿出生时及 6 个月乙型肝炎病毒感染情况以及婴儿身高、体重、肌酸升高率、Apgar 评分的结果。同时对孕妇肝功能各项指标进行检测。观察孕妇是否有不良反应发生。

1.4 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 t 检验,正态计量数据以 $Mean \pm SD$ 表示;样本率的比较采用 χ^2 检验,以 n(%)表示; $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组孕妇入组时肝功能测定及血清中 HBV DNA 含量比较

两组孕妇入组时肝功能测定及血清中 HBV DNA 含量,比较差异均无统计学意义($P>0.05$)。具体结果详见表 1。

表 1 两组孕妇入组时肝功能测定及血清中 HBV DNA 含量比较($Mean \pm SD$)

组别	例数	TBIL(μmol/L)	ALT(U/L)	AST(U/L)	HBV DNA(lg copies /ml)
观察组	35	16.26 ±6.11	28.23 ±6.45	24.28 ±8.33	7.56 ±0.63
对照组	35	17.02 ±6.43	27.65 ±5.97	23.34 ±7.82	7.72 ±0.58
t 值		0.265	1.265	0.256	0.255
P 值		0.324	0.512	0.886	0.743

2.2 两组孕妇妊娠 28 周、分娩时、分娩后血清中 HBV DNA 含量比较

观察组孕妇分娩时、分娩后血清中 HBV DNA 含量明显低于对照组孕妇,比较差异均有统计学意义($P<0.05$);两组孕妇妊娠 28 周血清中 HBV DNA 含量,比较差异无统计学意义($P>0.05$)。具体结果详见表 2。

表 2 孕妇妊娠 28 周、分娩时、分娩后血清中 HBV DNA 含量比较($Mean \pm SD$)

组别	例数	妊娠 28 周	分娩时	分娩后
观察组	35	7.41 ±0.63	3.77 ±0.43	3.16 ±0.38
对照组	35	7.33 ±0.52	7.42 ±0.65	7.41 ±0.46
t 值		0.365	4.362	4.163
P 值		0.328	0.012	0.028

2.3 两组婴儿出生时及出生 6 个月后 HBsAg 阳性及 HBV DNA 阳性的概率比较

对照组婴儿出生时 HBsAg 阳性及 HBV DNA 阳性的概率明显高于观察组婴儿,对照组婴儿出生 6 个月后 HBsAg 阳性及 HBV DNA 阳性的概率明显高于观察组婴儿,比较差异均有统计学意义($P<0.05$)。具体结果详见表 3。

表 3 两组婴儿出生时及出生 6 个月后 HBsAg 阳性及 HBV DNA 阳性的概率比较[n(%)]

组别	例数	出生时 HBsAg 阳性	出生时 HBV DNA 阳性	出生后 6 个月 HBsAg 阳性	出生后 6 个月 HBV DNA 阳性
观察组	35	2(5.71)	1(2.86)	0(0.00)	0(0.00)
对照组	35	7(20.00)	6(17.14)	5(14.29)	4(11.43)
t 值		3.325	3.265	5.284	5.265
P 值		0.012	0.021	0.001	0.002

2.4 两组婴儿身高、体重、Apgar 评分、肌酸升高率的结果比较

两组婴儿身高、体重、Apgar 评分、肌酸升高率的结果，比较差异无统计学意义（$P>0.05$）。具体结果详见表 4。

表 4 两组婴儿身高、体重、Apgar 评分、肌酸升高率的结果比较（*Mean* ± *SD*）

组别	例数	身高（cm）	体重（kg）	Apgar 评分（分）	肌酸升高 *n*（%）
观察组	35	50.76 ± 1.38	3.27 ± 1.23	9.78 ± 0.31	1（2.86）
对照组	35	50.43 ± 1.35	3.21 ± 1.16	9.79 ± 0.33	2（5.71）
t 值		0.285	0.265	1.255	1.250
P 值		0.612	0.872	0.463	0.326

2.5 两组孕妇妊娠 28 周、分娩时、分娩后的不良反应

孕妇在妊娠 28 周到婴儿出生 6 个月后，在此期间连续服用替比夫定，小部分孕妇血清中肌酸激酶的含量有小幅度增加，肌肉未出现萎缩、骨骼未发生畸形等不良反应。无恶心、腹泻、疲劳等不良反应发生。停药后肝功能各项指标检测均恢复正常。

3 讨论

婴儿是国家的未来[8]。婴儿各部位脏器的发育主要依靠其胎儿期在母体内吸收丰富营养的供给，婴幼儿的生长发育很大程度上受到其营养供给充盈与否的影响[9]。婴儿需要的诸多营养物质主要在母亲体内摄取，乙型肝炎病毒传染的途径包括母婴垂直传播，使 HBV 的母婴传播被有效阻断是降低婴儿被感染的主要方法。既往的阻断方式为给予婴儿乙肝疫苗和乙型肝炎免疫球蛋白（HBIG），但阻断不完全，仍有一部分婴儿出现感染情况[10]。婴儿宫内感染是阻断不完全的主要原因[11]。目前可给予妊娠期为 28 周的孕妇应用替比夫定，使孕妇血清中 HBV DNA 载量有效地减低，从而进行抗病毒阻断[12]。根据孕妇实际情况，由专业医师决定孕妇是否采取剖宫产的生产方式。这样可以最大程度上缩短分娩的时长，最大程度上降低婴儿与母亲的血液及分泌物接触的机会[13]。替比夫定不会对 DNA 聚合酶活性产生抑制作用，同时替比夫定也不会影响基因序列的排序，不会增加孕妇患癌的概率，也不会对婴儿的生长发育造成负面影响[14]。合理应用替比夫定使孕妇血清中 HBV DNA 载量有效地减低，从而进行抗病毒阻断，有效改善孕妇肝功能各项指标的检测结果，最大程度上降低了宫内感染可能性，完全阻断乙型肝炎病毒（HBV）母婴传播，婴儿可正常发育，无不良反应发生。

本研究表明，两组孕妇入组时肝功能测定及血清中 HBV DNA 含量，比较差异均无统计学意义（均 $P>0.05$）；观察组孕妇分娩时、分娩后血清中 HBV DNA 含量明显低于对照组孕妇，比较差异均具有统计学意义（均 $P<0.05$）；两组孕妇妊娠 28 周血清中 HBV DNA 含量，比较差异无统计学意义（$P>0.05$）；对照组婴儿出生时 HBsAg 阳性及 HBV DNA 阳性的概率明显高于观察组婴儿，对照组婴儿出生 6 个月后 HBsAg 阳性及 HBV DNA 阳性的概率明显高于观察组婴儿，比较差异均具有统计学意义（均 $P<0.05$）；两组婴儿身高、体重、Apgar 评分、肌酸升高率的结果，比较差异无统计学意义（$P>0.05$）。究其原因，既往为阻断乙型肝炎病毒感染孕妇母婴传播，多在生产前给予孕妇拉米夫定抗病毒治疗，但口服拉米夫定后易使孕妇产生耐药性，孕妇若停止服药，病情易复发，阻断并不完全。替比夫定作为一种新型的抗乙型肝炎病毒感染的药物，其作用稳定，安全性高，使 HBV DNA 复制被安全抑制，但对其他 DNA 聚合酶的活性无抑制作用。同时替比夫定也不会影响基因序列的排序，不会增加孕妇患癌的概率，也不会对婴儿的生长发育造成负面影响。合理应用替比夫定，有效地减低孕妇血清中 HBV DNA 载量，从而进行抗病毒阻断，有效改善孕妇肝功能各项指标的检测结果，最大程度上降低了宫内感染可能性。对照组婴儿出生时 HBsAg 阳性及 HBV DNA 阳性的概率明显高于观察组婴儿，证明应用替比夫定有效阻断乙型肝炎病毒（HBV）母婴传播。两组婴儿在出生 6 个月后 HBsAg 阳性及 HBV DNA 阳性的概率都显著被控制降低，证明婴儿出生后即刻注射乙肝免疫球蛋白和乙肝疫苗可有效阻断乙型肝炎病毒的母婴传播。两组婴儿身高、体重、肌酸升高率以及 Apgar 评分无明显差距，合理应用替比夫定不会对婴儿的生长发育造成负面影响。婴儿可正常发育，不会因服用替比夫定而使婴儿畸形率增加。小部分孕妇血清中肌酸激酶的含量有小幅度增加，肌肉、骨骼未出现萎缩、畸形等不良反应。无恶心、腹泻、疲劳等不良反应发生。停药后肝功能各项指标检测均恢复正常，证明其具有较高的安全性。在孕妇妊娠 28 周到婴儿出生 6 个月后，在连续服用替比夫定的基础上，婴儿出生后即刻注射乙肝免疫球蛋白和乙肝疫苗，可在最大程度上降低婴儿乙肝病毒感染概率。目前临床上有研究表明，婴儿出生后即刻注射乙肝免疫球蛋白和乙肝疫苗，使乙型肝炎病毒（HBV）母婴传播被完全阻断，婴儿的哺乳方式可采取母乳喂养，婴儿感染的概率不会因母乳喂养而增高[15]。

综上所述，给予乙型肝炎病毒（HBV）感染的孕妇阻断方式治疗，能使乙型肝炎病毒（HBV）母婴传播被有效阻断，婴儿可正常发育，无不良反应发生，值得临床推广应用。

参 考 文 献

[1] 于秀平，于滔，王学海，等. 2012-2013 年吉林省双辽市孕产妇艾滋病梅毒乙肝病毒检测研究[J]. 中国卫生工程学，2016，15（1）：77-78.

[2] 宋莉. 预防艾滋病、梅毒和乙肝母婴传播的成效、挑战与展望[J]. 中国健康教育，2013，（8）：675-676.

[3] 陈海霞，王铁兵，唐曙明，等. 乙肝母婴阻断中婴幼儿隐匿性 hbv 感染研究[J]. 广东医学，2015，36（11）：1670-1672.

[4] 冯杏琳，申华，罗素霞，等. HBV 阳性孕产妇母婴传播及母乳喂养安全性研究[J]. 中国优生与遗传杂志，2016，24（5）：76-78.

[5] 刘沼清，张晓霞. hbv 母婴传播影响因素及乙肝高危儿免疫预防的效果观察[J]. 实用预防医学，2017，24（11）：1344-1346.

[6] 马建平. 调节性 T 细胞在乙肝病毒感染慢性化中的作用[J]. 中国卫生工程学，2017，16（6）：805-806.

[7] Shen Y，Zhang XH，Chen Y. The controversy and the problems of the current plan of mother to child blocking of hepatitis B [J]. Linchuang Gandanbing Zazhi，2015，31（3）：500-504.

[8] 田红卫，张坤，孙丽娟，等. 基于认知行为干预对孕中晚期患者乙肝病毒母婴传播阻断的长期效果影响[J]. 中国医药导报，2017，14（22）：169-172.

[9] 孙校金，王富珍，郑徽，等. 2014 年中国六省份孕产妇乙型肝炎病

毒表面抗原筛查及新生儿免疫预防调查分析[J]. 中国疫苗和免疫,2016,19(3):241-245.
[10] 廖华,朱琳燕. 拉米夫定联合乙肝免疫球蛋白阻断乙型肝炎病毒母婴传播的临床观察[J]. 中国药房,2014,25(32):3010-3012.
[11] 杨敏,刘映霞. 慢性乙型肝炎母婴传播的影响因素新进展[J]. 中华实验和临床感染病杂志,2016,10(3):265-268.
[12] 庄辉. 预防乙型肝炎病毒母婴传播中值得注意的几个问题[J]. 中华肝脏病杂志,2016,24(12):881-884.
[13] 赵燕青,邸凤林,钟彦伟. 乙型肝炎病毒宫内感染发生机制研究进展[J]. 中华临床医师杂志,2015,9(8):1143 -1145.
[14] 金美玉,全顺爱,郑世梅,等. 乙型肝炎免疫球蛋白联合乙型肝炎疫苗阻断乙型肝炎病毒母婴传播的研究[J]. 中华医院感染学杂志,2016,26(10):2354-2356.
[15] 彭美莲,刘玮,吕雯,等. 替比夫定与乙型肝炎疫苗及免疫球蛋白联合阻断乙型肝炎病毒母婴垂直传播的研究[J]. 中华医院感染学杂志,2014,24(1):15-16.

(收稿日期:2019-01-07)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2019.07.033

·妇科与生殖医学·

定量测定尿促性腺激素判断女童性发育程度的价值分析

杨期辉[1] 刘利洪[1△] 蒋炳林[1] 陈金秀[2]
1 德阳市中西医结合医院检验科,四川 德阳 618000
2 德阳市中西医结合医院妇产科,四川 德阳 618000

【摘要】 **目的** 分析定量测定女童尿促性腺激素判断性发育程度的临床价值,为女童性发育异常筛查提供简便快速的方法。**方法** 选取 2015 年 12 月至 2017 年 12 月德阳市中西医结合医院就诊的 184 例女童作为研究对象。所有女童表现出乳房发育症状,均经血清促黄体生成素、血清卵泡生成素检查或 GnRH 激发试验检查,并行尿卵泡生成素和尿促黄体生成素检查。按照《中枢性(真性)性早熟诊治指南》2007 版本中对性早熟的诊断标准诊断受试女童是否性早熟。按照是否性早熟将女童分为性早熟组(69 例)和非性早熟组(115 例)。比较两组女童的尿卵泡生成素和尿促黄体生成素差异。结合性早熟指南标准诊断结果,对所有女童进行尿卵泡生成素和尿促黄体生成素做 ROC 曲线,确定尿卵泡生成素和尿促黄体生成素的左侧拐点为诊断临界限值,分别计算尿卵泡生成素、尿促黄体生成素单独和二者结合诊断女童性早熟的特异度和敏感度。**结果** 性早熟组女童尿卵泡生成素和尿促黄体生成素均明显高于非性早熟组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。女童尿卵泡生成素和尿促黄体生成素诊断性早熟的临界限值分别为:1.60(U/mmol)、5.67(U/mmol)。尿卵泡生成素、尿促黄体生成素及尿卵泡生成素 + 尿促黄体生成素诊断性早熟的敏感度分别为:76.81%、88.41%、89.85%,特异度分别为:90.43%、95.65%、96.52%。尿卵泡生成素 + 尿促黄体生成素对女童性早熟的诊断价值高于单一指标诊断。**结论** 尿卵泡生成素和尿促黄体生成素可简便快捷地判断女童是否出现性早熟,为女童健康体检筛查性早熟提供参考,具有较高的临床价值。

【关键词】 尿促性腺激素;尿卵泡生成素;尿促黄体生成素;女童性发育;GnRH 激发试验;筛查方法

Value of quantitative determination of gonadotropin in urine in the prediction of female sexual development

YANG Qihui[1], LIU Lihong[1△], JIANG Binglin[1], CHEN Jinxiu[2]. 1. Department of Clinical Laboratory, Deyang Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital, Deyang 618000, Sichuan, China; 2. Department of Obstetrics and Gynecology, Deyang Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital, Deyang 618000, Sichuan, China

【**Abstract**】 **Objective** To analyze the clinical value of quantitative determination of gonadotropin in urine in the prediction of female sexual development, in order to provide a simple and rapid method for the screening of abnormal sexual development. **Methods** 184 girls in our hospital from February 2015 to February 2017 were selected. All the girls showed symptoms of breast development, and received examinzation of serum luteinizing hormone (LH), serum follicle-stimulating hormone (FSH) examination or GnRH stimulation test, urinary FSH and urinary luteinizing hormone test. According to the 2007 version of Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Cen-

△【通讯作者】刘利洪,E-mail:hejie197225@163.com

tral Precocious Puberty, the girls were divided into precocious puberty group (69 cases) and non precocious puberty group ($n = 115$). The differences in urinary FSH and LH between the two groups were compared. With the guide of criteria for the diagnosis of precocious results, ROC curve of urinary FSH and urinary LH was made and the inflection point onthe left side was named as the threshold value, to calculate the sensitivity and specificity of urinary FSH, urinary LH alone and the combination of the two in the diagnosis of precocious puberty. **Results** The levels of urinary FSH and urinary LH in girls with precocious puberty were significantly higher than those in non precocious group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). The threshold value of urinary FSH and urinary LH in the diagnosis of precocious puberty was 1.60 (U/mmol) and 5.67 (U/mmol) respectively. The sensitivity of urinary FSH, uninary LH and the two together was 76.81%, 88.41% and 89.85% respectively, and the specificity was 90.43%, 95.65% and 96.52% accordingly. The diagnostic value of urinary FSH and and urinary LH together in female precocious puberty is higher than that of each alone. **Conclusions** Urinary FSH and urinary LH can be used topredict female sexual development, which provides a reference for the screening of precocious puberty.

【Key words】 Urinary gonadotropin; Urinary follicle-stimulating hormone (FSH); Urinary luteinizing hormone (LH); Sexual development; GnRH provocation test; Screening method

【中图分类号】 R711 **【文献标识码】** A

随着人们生活水平的提高,饮食结构的变化,儿童性早熟成为了阻碍儿童身心健康成长的重要问题。我国于 2007 年制定了第一步关于儿童性早熟诊疗指南,对儿童性早熟的诊断和治疗方案进行了规范[1]。该诊断标准对女童性早熟的诊断需要依赖于 GnRH 激发试验,而 GnRH 激发试验需要通过激素的刺激,抽取受检者多次血液进行相关激素指标的检测[2],不但增加了受检者的痛苦,而且增加了医疗资源的负担[3-4]。鉴于此,我们拟通过定量测定女童尿促性腺激素,将结果与指南制定的女童性早熟标准进行比较,分析其作为女童性早熟诊断标准的可行性。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2015 年 12 月至 2017 年 12 月德阳市中西医结合医院就诊的 184 例女童作为研究对象。所有女童表现出乳房发育症状,年龄范围 6 岁 ~ 10 岁,平均(6.7 ± 0.5)岁。纳入标准:年龄范围 1 岁 ~ 12 岁;均出现乳房发育;女童及家长均了解参加此次研究的利弊,并愿意配合各项研究相关工作,签署知情同意书。排除标准:不符合上述纳入标准;有导致促性腺激素异常的其它疾病如肾上腺皮质和肿瘤、垂体肿瘤等;未签署知情同意书,本研究方案经医院伦理委员会审核批准实施。

1.2 研究方法

所有女童均经血清促黄体生成素、血清卵泡生成素检查或 GnRH 激发试验检查,并行尿卵泡生成素和尿促黄体生成素检查。按照《中枢性(真性)性早熟诊治指南》2007 版本中对性早熟的诊断标准诊断受试女童是否性早熟。按照是否性早熟将女童分为性早熟组(69 例)和非性早熟组(115 例)。比较两组女童的尿卵泡生成素和尿促黄体生成素差异。结合性早熟指南标准诊断结果,对所有女童进行尿卵泡生成素和尿促黄体生成素做 ROC 曲线,确定尿卵泡生成素和尿促黄体生成素的左侧拐点为诊断临界限值,分别计算尿卵泡生成素、尿促黄体生成素单独和二者结合诊断女童性早熟的特异度和敏感度。

1.3 观察指标

血清指标检查:血清促黄体生成素、血清卵泡生成素检查或 GnRH 激发试验检查按照《中枢性(真性)性早熟诊治指南》中规定的方法检查。尿促性腺激素检查:留尿前晚 8 时后禁水,当晚不排尿,留取次日晨第一次尿为检测标本,采用孕激素六项试剂盒(西门子 ADVIAcentaur xP)检测尿促黄体生成素和尿卵泡生成素。

1.4 诊断统计指标

对文中所得数据采用四格表计算尿尿卵泡生成素;尿促黄体生成素及尿卵泡生成素 + 尿促黄体生成素诊断女童性早熟的敏感度、特异度。计算公式:敏感度:a/(a + c),特异度 = d/(b + d)。a:尿促性腺激素阳性结果 & 指南标准阳性结果,b:尿促性腺激素阴性结果 & 指南标准阳性结果,c: 尿促性腺激素检查阳性结果 & 指南标准阴性结果,d: 尿促性腺激素检查阴性性结果 & 指南标准阴性结果。

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 $Mean \pm SD$ 表示;计数资料采用 χ^2 检验,以 n(%)表示,等级计数资料采用秩和检验; $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组女童尿促性腺激素和促黄体生成素比较

早熟组女童尿卵泡生成素和尿促黄体生成素均明显高于非性早熟组女童($P < 0.05$)。具体结果详见表 1。

表 1 两组女童尿促性腺激素和促黄体生成素比较($Mean \pm SD$)

组别	例数	尿卵泡生成素 (U/mmol)	尿促黄体生成素 (U/mmol)
性早熟组	69	5.78 ± 0.59	2.31 ± 0.24
非性早熟组	115	4.84 ± 0.48	1.36 ± 0.17
t 值		6.459	11.385
P 值		0.008	0.000

2.2 尿促性腺激素诊断女童性早熟临界限值

两组女童尿卵泡生成素和尿促黄体生成素诊断性早熟的临界限值分别为:1.60(U/mmol)和 5.67(U/mmol)。

2.3 尿促性腺激素诊断女童性早熟结果

指南标准诊断性早熟 69 例,尿促黄体生成素诊断两组女童性早熟 59 例,尿卵泡生成素诊断两组女童性早熟 63 例。具体结果详见表 2。

表 2 尿促性腺激素诊断女童性早熟特异度和敏感度

尿促性腺激素诊断结果		指南标准诊断结果		合计
		阳性	阴性	
尿促黄体生成素	阳性	53	11	64
	阴性	16	104	120
	合计	69	115	184
尿卵泡生成素	阳性	61	5	66
	阴性	8	110	118
	合计	69	115	184
尿促黄体生成素 + 尿卵泡生成素	阳性	62	4	66
	阴性	7	111	118
	合计	69	115	184

2.4 尿促性腺激素诊断女童性早熟特异度和敏感度

尿卵泡生成素、尿促黄体生成素及尿卵泡生成素 + 尿促黄体生成素诊断性早熟的敏感度分别为:76.81%、88.41%、89.85%,特异度分别为:90.43%、95.65%、96.52%。尿卵泡生成素 + 尿促黄体生成素对女童性早熟的诊断价值高于单一指标诊断。具体结果详见表 3。

表 3 尿促性腺激素诊断女童性早熟特异度和敏感度

评分法预测结果	敏感度	特异度	准确度
尿促黄体生成素	76.81	90.43	85.33
尿卵泡生成素	88.41	95.65	92.93
尿促黄体生成素 + 尿卵泡生成素	89.85	96.52	94.02

3 讨论

儿童时期是身心生长发育最为快速的时期。如果在生长发育过程中出现早熟或者发育迟缓,对儿童的身心将造成不利影响。目前,我国儿童性早熟呈不断上升的趋势。《中枢性(真性)性早熟诊治指南》中指出,女童 8 岁前,男童 9 岁前若出现第二性征是诊断为行早熟的必备条件[5],但不是所有第二性征提前出现的儿童都能诊断为真性性早熟,还需要通过性激素相关指标如血清促黄体激素或者 GnRH 激发试验进行进一步确诊。如果上述指标和第二性征的出现不吻合,不能诊断为真性性早熟。儿童出现第二性征的分类,是儿童获得正确治疗方案的前提[6-7]。因此,如何判断女童是否是真性的性早熟,对于提前出现第二性征的女童具有重要临床意义。目前临床对提前出现第二性征女童是否为真性性早熟的鉴别有赖于激素检测,尤其是 GnRH 激发试验。但该实验需要在刺激机体性激素产生后进行多次静脉血抽样检查性激素的增加是刺激产生还是机体自身产生,以判断是否为真性性早熟。由于该检验方法耗时长、检验繁琐、需要多次抽取静脉血等,临床实施尤其是在儿童中的实施不甚理想,致使漏诊和误诊几率较大[8-9]。

临床对于女童真性性早熟诊断的研究较为广泛,目前获得医学界认可的检测血清 IGF-1 和 IGFBP-3 水平辅助真性性早熟的诊断,真性性早熟儿童的神经内分泌功能失调,使得 HPGA 轴提前发动、功能亢进,导致类似正常青春期的生长加速和第二性征的提前出现,从而导致血清 IGF-1 和 IGFBP-3 水平显著升高[10-11]。但由于其研究范围较窄,还不能作为临床正式认可的标准[12-13]。

尿和血清两类来源标本的性激素水平之间存在较为密切的相关性,这是临床证实的[14-15]。基于此,我们推断尿促性腺激素指标可代替血清性腺激素相关指标作为诊断女童性早熟的指标。本组资料显示,性早熟组女童尿卵泡生成素和尿促黄体生成素均明显高于非性早熟组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。尿卵泡生成素 + 尿促黄体生成素对女童性早熟的诊断价值高于单一指标诊断。此数据说明,采用尿促性腺激素用于筛查女童性早熟的方法具有一定的临床意义[16-17],可进一步完善研究方法,扩大研究范围,明确诊断的临床限值标准。将获得更为便捷、快速的筛查结果[18]。

综上所述,尿卵泡生成素和尿促黄体生成素可简便快捷地判断女童是否出现性早熟,为女童健康体检筛查性早熟提供参考,具有较高的临床价值。

参 考 文 献

[1] 杨广,罗汝琼. 药物干预低促性腺激素性闭经致不孕的临床研究[J]. 中国药房,2015,(20):2813-2814,2815.

[2] Ezcurra D, Humaidan P. A review of luteinising hormone and human chorionic gonadotropin when used in assisted reproductive technology [J]. Reprod Biol Endocrinol, 2014, 3 (12): 95-98.

[3] Choi J, Smitz J. Luteinizing hormone and human chorionic gonadotropin: Origins of difference[J]. Mol Cell Endocrinol, 2014, 383(1-2): 203-213.

[4] Thackray VG. Fox tales: Regulation of gonadotropin gene expression by forkhead transcription factors[J]. Mol Cell Endocrinol, 2014, 385 (1-2): 62-70.

[5] He B, Mi Y, Zhang C. Gonadotropins regulate ovarian germ cell mitosis/meiosis decision in the embryonic chicken[J]. Mol Cell Endocrinol, 2013, 370(1-2): 32-41.

[6] 陈建玲. 低促性腺激素性闭经致不孕不育患者治疗与临床分析[J]. 中国妇幼保健,2015,30(10):1574-1575.

[7] 程立立. 卵母细胞分泌因子在人 MⅡ卵母细胞的卵丘颗粒细胞中的表达及其与卵母细胞发育潜能关系的研究[D]. 石家庄:河北医科大学,2015.

[8] Chi ML, Ni M, Li JF, et al. Molecular cloning and characterization of gonadotropin subunits (GTHα, FSHβ and LHβ) and their regulation by hCG and GnRHa in Japanese sea bass (Lateolabrax japonicas) in vivo[J]. Fish Physiol Biochem, 2015, 41(3): 587-601.

[9] 李素娟. 不同青春发育阶段儿童青少年血清 leptin、Kisspeptin 水平的变化[D]. 北京:协和医学院中国医学科学院,2015.

[10] 孟梅. 低促性腺激素性闭经致不孕不育临床治疗方法探讨[J]. 中国农村卫生,2017(4):11-12.

[11] Kim NN, Habibi HR, Lee J, et al. Effects of recombinant gonadotropin hormones on the expression of vitellogenin, gonadotropinsubunits and

gonadotropin receptors in cinnamon clownfish, Amphiprion melanopus [J]. Comp Biochem Physiol B Biochem Mol Biol, 2012, 162(4): 73-80.

[12] 王海,李宏军. 特发性低促性腺激素性性腺功能减退症的药物治疗[J]. 生殖医学杂志,2016,25(11):1035-1039.

[13] Shahed A, Young KA. Intraovarian expression of GnRH-1 and gonadotropin mRNA and protein levels in Siberian hamsters during the estrus cycle and photoperiod induced regression/recrudescence [J]. Gen Comp Endocrinol, 2011, 170(2): 356-64.

[14] 马亚萍,徐庄剑,张婷婷,等. 促性腺激素释放激素类似物激发试验尿检法对儿童促性腺激素释放激素类似物疗效的判断价值[J]. 实用儿科临床杂志,2012,27(8):599-602.

[15] 张婷婷,徐庄剑,马亚萍,等. 夜尿促性腺激素检测对女童性早熟的诊断价值[J]. 实用临床医药杂志,2012,16(3):47-49,56.

[16] 张婷婷. GnRHa 激发试验时中枢性性早熟女童尿促性腺激素动态变化[D]. 苏州:苏州大学,2012.

[17] 曾诚,尚鹃,徐阳,等. 促性腺激素释放激素拮抗剂预防中重度卵巢过度刺激综合征的疗效分析[J]. 中国性科学,2016,25(7):96-99.

[18] 白华. 促性腺激素释放激素类似物联合重组人生长激素治疗中枢性性早熟女童的疗效观察[J]. 山东医药,2013,53(9):89-90.

(收稿日期:2017-12-02)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2019.07.034

· 妇科与生殖医学 ·

肌肤接触及母乳吸吮对新生儿足跟采血时疼痛反应的影响分析

周燕莉 尹琴琴 陈骁△

南方医科大学南方医院妇产科,广州 510515

【摘要】 **目的** 探讨母乳吸吮对新生儿足跟采血时疼痛反应的影响。**方法** 选取 2017 年 1 月至 12 月南方医科大学南方医院接受足跟采血的 100 例新生儿为研究对象,按照随机数字表法将其平均分为观察组和对照组,每组 50 例新生儿。其中,观察组新生儿于采血前给予肌肤接触和母乳吸吮安抚,直至采血完成,对照组新生儿则单纯进行足跟采血。分别对两组新生儿疼痛评分量表(neonatal infant pain scale, NIPS)评分、采血情况相关指标、采血前后心率和呼吸频率进行观察和比较。**结果** 观察组新生儿 NIPS 评分明显低于对照组新生儿,其差异具有统计学意义($P<0.05$)。采血前,两组新生儿心率和呼吸频率比较,其差异无统计学意义($P>0.05$)。采血 2min 后,两组新生儿心率和呼吸频率出现不同程度变化,其中对照组明显高于观察组,其差异具有统计学意义($P<0.05$)。采血 4min 后,两组新生儿心率和呼吸频率恢复到采血前水平,其差异无统计学意义($P>0.05$)。两组间一次成功、出血及出现皮下淤肿等情况比较,其差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$)。**结论** 母乳吸吮可以有助于减少新生儿足跟采血时疼痛刺激反应,具有推广价值。

【关键词】 母乳吸吮;新生儿;足跟采血;疼痛反应

Analysis on the effect of skin contact and breast milk sucking on the pain response of newborn during heel-stick blood collection

ZHOU Yanli, YIN Qinqin, CHEN Xiao△. Department of Gynecology and Obstetrics, Southern Hospital of Southern Medical University, Guangzhou 510515, Guangdong, China

【**Abstract**】 **Objective** To explore the effect of breast milk sucking on the pain response of the newborn during heel-stick blood collection. **Methods** 100 newborns who received heel-stick blood collection in Southern Hospital of Southern Medical University from January to December 2017, were selected as the research subjects and divided into the observation group ($n=50$) and the control group ($n=50$) according to the random number table. The neonates in the observation group were comforted by skin contact and breast milk sucking before blood collection until the end of blood collection. The neonates in the control were simply received blood collection. The neonatal infant pain scale (NIPS) scores, related indexes of blood collection, heart rates and respiratory rates before and after blood collection were observed and compared between the two groups. **Results** Compared with the control group, the NIPS scores of the observation group were significantly lower than those of the control group, with statistically significant differences ($P<0.05$). Before collecting blood, the heart rate and respiratory rate of the two groups

【基金项目】2017 年广东省科技计划项目(2017ZC0077)

△【通讯作者】陈骁,E-mail:371059062@qq.com

were not significantly different ($P>0.05$). Two minutes after the blood collection, the heart rate and respiratory rate of the two groups were changed in varying degrees. The control group was significantly higher than the observation group ($P<0.05$). Four minutes after the blood collection, the heart rate and respiratory rate of the two groups recovered to pre-collection level. There was no statistically significant difference between the two groups ($P>0.05$). There were significant differences in one-time success rate, bleeding and subcutaneous congestion between the two groups ($P<0.05$). **Conclusions** Breast milk sucking can help reduce the pain response of the newborn during heel-stick blood collection, so it is worthy of popularization.

【Key words】 Breast milk sucking; Newborns; Heel-stick blood collection; Pain response

【中图分类号】 R711 **【文献标识码】** A

在产科爱婴区,所有新生儿都要做葡萄糖-6-磷酸脱氢酶(glucose-6-phosphate dehydrogenease, G6PD)、血清苯丙氨酸(phenylalanine,PHE)、促甲状腺激素(thyroid stimulating hormon, TSH)3 项筛查。我国《母婴保健法》规定,所有新生儿必须接受足跟采血对遗传代谢性疾病进行筛查[1-3]。新生儿足跟血筛查是指在新生儿出生后 72 小时采集足跟血进行的检查,主要针对发病率较高、早期无明显症状但有实验室阳性指标、能够确诊并且可以治疗的疾病[4-5]。值得注意的是,足跟采血会导致新生儿经历一次疼痛刺激,而疼痛不仅会产生短期影响,且反复疼痛刺激容易损害新生儿神经细胞发育,导致其出现一系列儿童期的行为改变,并影响其日后的运动和脑部发育[6-7]。目前,针对新生儿足跟采血导致的生理疼痛反应,一般采取搂抱式进行干预,并通过相关的各项量表进行数据评估,主要使用的量表有新生儿疼痛评分量表(neonatal infant pain scale,NIPS)。本研究通过母乳吸吮对新生儿足跟采血疼痛反应的影响分析,致力于寻找一种通过非药物干预而缓解新生儿疼痛的有效方法,现将研究结果报告如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2017 年 1 月至 2017 年 12 月在南方医科大学南方医院接受足跟采血的 100 例新生儿为研究对象。按照随机数字表方法将其平均分为观察组和对照组,每组 50 例新生儿。其中,观察组中有男性新生儿 33 例、女性新生儿 17 例,体重(3361.30 ±15.72)克。对照组中有男性新生儿 28 例、女性新生儿 22 例,体重(3403.22 ±15.09)克。比较两组新生儿的一般资料,其差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。

纳入标准:①胎龄 28 周~42 周;②体重 2500 克~4000 克;③5 分钟的 Apgar 评分均在 8 分及以上;④体温 37℃~37.5℃;⑤心率 110 次/分钟~160 次/分钟。

排除标准:①需要使用吸氧或呼吸辅助;②患有先天性心脏病及其他相关心血管疾病者;③24 小时内使用过镇静剂或止痛剂及相关药物者。

1.2 采血方法

针对需要足跟采血的新生儿,取统一的采血针刺入足跟,深度约 2mm~3mm 左右,正式进行穿刺前和穿刺完毕后,对新生儿的心率和呼吸频率等进行详细记录,并对新生儿的疼痛反应进行评估和记录。其中,观察组新生儿于采血前给予肌肤接触和母乳吸吮喂养,直至采血完成;对照组新生儿则单纯进行足跟采血,不予以其他干预措施。

1.3 观察指标

分别对两组新生儿疼痛评分量表(NIPS)评分、采血情况相关指标以及采血前后的心率和呼吸频率进行观察和比较。其中,NIPS 是根据新生儿的面部表情、哭闹形态、呼吸方式、四肢运动和觉醒状态进行评估,分值越高表明疼痛程度越严重。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 21.0 软件对相关数据进行统计处理。计数资料以频数和百分数 [n(%)]表示,采用 χ^2 检验;计量资料以均数±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 两组新生儿 NIPS 量表评分比较

观察组新生儿 NIPS 评分[(0.65 ±0.14)分]明显低于对照组新生儿 NIPS 评分[(3.11 ±1.21)分],其差异具有统计学意义($t=2.883$,$P<0.05$)。

2.2 两组新生儿采血前后心率和呼吸频率比较

采血前,两组新生儿心率和呼吸频率比较,其差异均无统计学意义(均 $P>0.05$);采血 2min 后,两组新生儿心率和呼吸频率出现不同程度的变化,其中对照组新生儿明显高于观察组新生儿,其差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$);而在采血 4min 后,两组新生儿心率和呼吸频率恢复到采血前水平。采血前后,两组组内比较差异无统计学意义($P>0.05$),两组组间比较差异亦无统计学意义($P>0.05$)。具体结果详见表 1 和表 2。

表 1 两组新生儿采血前后心率比较(次/min,$Mean \pm SD$)

组别	例数	采血前	采血 2min	采血 4min
观察组	50	130.57 ±15.29	131.11 ±17.40	131.05 ±15.88
对照组	50	130.40 ±15.11	154.20 ±20.33	132.74 ±15.20
t 值		0.402	14.213	0.635
P 值		>0.05	<0.05	>0.05

表 2 两组新生儿采血前后呼吸频率比较(次/min,$Mean \pm SD$)

组别	例数	采血前	采血 2min	采血 4min
观察组	50	44.99 ±3.19	45.30 ±4.10	45.21 ±4.82
对照组	50	45.10 ±3.47	55.18 ±5.21	46.20 ±4.15
t 值		0.784	6.234	0.722
P 值		>0.05	<0.05	>0.05

2.3 两组新生儿采血情况比较

两组新生儿采血一次成功、出血和出现皮下淤肿等情况比

较,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 两组新生儿采血情况相关指标比较[n(%)]

组别	例数	一次成功	出血	皮下淤肿
观察组	50	48(96.0)	1(2.0)	1(2.0)
对照组	50	33(66.0)	7(14.0)	10(20.0)
χ^2 值		5.010	7.293	5.277
P 值		<0.05	<0.05	<0.05

3 讨论

新生儿足跟血筛查是指在新生儿群体中,用快速、敏感的实验室方法对新生儿的遗传代谢病、先天性内分泌异常和某些危害严重的遗传性疾病进行筛查[8-9]。一般而言,通过足跟血可以有助于疾病的早期诊断和及时治疗,以此避免机体组织器官发生不可逆损伤。值得注意的是,筛查所需的足跟采血容易引起身体疼痛反应[10]。有关人员通过对疼痛神经生理学的研究发现,神经系统中负责疼痛感觉和疼痛刺激传导的解剖结构和神经内分泌物质于出生前就已然趋于发育完全的状态。7 周至 20 周的胎儿皮肤中出现感受器,6 周至 26 周时胎儿的神经传导通路已经慢慢形成。由此可以说明,新生儿完全有能力感受和记忆来自生理上的疼痛状态[11-12]。国际疼痛协会将疼痛确认为一种不愉快的感受和伴有实际或潜在组织损伤的情绪体验,即为一种主观感知。有关研究认为[13-14],新生儿虽然尚不能用言语表达自身对疼痛的主观感受,但其因具备了感受疼痛的能力,所以短暂性的疼痛感受会导致新生儿出现心率加速、血压上升、心率变异减小、颅内压增加等,足跟采血是不容忽视的有创操作,容易给新生儿造成近期或远期的负性影响。因此,在对新生儿进行足跟采血筛查的同时,亦需要考虑疼痛对其的不良影响,实施针对性的干预措施以减少疼痛反应的负面作用。

本研究通过对在我院接受足跟采血的新生儿的心率和呼吸频率进行观察和分析发现,其在采血前心率和呼吸频率均趋于正常的范围值;而在采血 2min 后,两组新生儿的心率和呼吸频率均出现了程度不一的变化,呈现上升的趋势。由此可以说明,新生儿对急性和短暂性的疼痛刺激均反应敏感,有着不容忽视的疼痛感受能力,且容易出现显著的生理反应。为了避免足跟采血时出现显著的疼痛反应,临床尝试采用不同的干预方法以降低疼痛感受,所用方法包括体位支持、抚触、袋鼠式护理、母乳喂养等,在一定程度上取得了良好的效果。本研究通过对我院接受足跟采血筛查的新生儿在穿刺前予以母乳吸吮,结果显示,实施母乳吸吮的观察组新生儿的心率和呼吸频率虽然上升,但上升幅度较小,与采血前比较差异不显著,且明显低于对照组新生儿。在行为反应方面,观察组新生儿 NIPS 量表评分亦低于对照组新生儿,且观察组一次成功采血的发生率相对更高,此与相关研究结果基本一致[14-15]。由此说明,母乳吸吮可以有助于减少新生儿足跟采血时的疼痛反应,具备了较好的止痛作用。这可能是由于新生儿吸吮乳汁是通过刺激口腔触觉和机械感觉器提升疼痛阈值,促进 5-羟色胺的释放产生镇痛作用[16],且在喂养母乳的过程中通常会伴随拥抱和抚触,而其所产生的大量温和的良好刺激会由皮肤感受器传至中枢神经系统,满足新生儿情感所需。此外,抚触可以通过 β-内啡肽的释放、迷走神经张力的变化和 5-羟色胺的影响,增强新生儿的生长发育和抵抗力,从而提高新生儿应对疼痛的能力。

综上所述,在足跟采血的实际工作中,医护人员应当综合分析疼痛刺激对新生儿的不良影响和后果,早期对其采取针对性的和有效的干预。本研究表明,肌肤接触和母乳吸吮有助于减少新生儿足跟采血时的疼痛刺激反应,具有良好的镇痛作用,可以在临床中推广应用。

参 考 文 献

[1] 李雪芬,应静君. 抚触缓解足跟采血所致新生儿疼痛的研究[J]. 中国新生儿科杂志,2012,27(2):115-116.

[2] 魏晓琼,郑显兰,冷虹瑶,等. 非营养性吸吮对缓解足跟采血所致足月新生儿疼痛效果的 meta 分析[J]. 临床儿科杂志,2013,31(3):272-276.

[3] 肖佩华,刘永琴. 吸吮乳汁下足跟采血对缓解新生儿疼痛的效果观察[J]. 现代中西医结合杂志,2013,22(2):156-157.

[4] 胡素君,贺潇影,王丹,等. 两种方式缓解早产儿足跟采血疼痛的疗效观察[J]. 中国妇幼保健,2014,29(1):72-74.

[5] 尹俊花. 仿袋鼠育儿法在新生儿疾病筛查足跟采血中的应用体会[J]. 山西医药杂志,2013,42(6):710-711.

[6] 刘毅. 非营养性吸吮配合弹簧式采血针缓解新生儿足跟采血疼痛效果观察[J]. 河北医药,2016,38(10):1596-1597.

[7] 杨晓霞. 早产儿足跟采血干预方法缓解疼痛的对比研究[J]. 临床与病理杂志,2016,36(6):742-746.

[8] 冷虹瑶,郑显兰,颜莉,等. 口服不同种类和浓度的甜味剂对新生儿足跟采血所致疼痛的影响[J]. 中华儿科杂志,2013,51(9):654-658.

[9] 卢慧,李蓉,马学华. 非营养性吸吮与口服 25% 葡萄糖溶液对缓解新生儿足跟采血疼痛的比较研究[J]. 空军医学杂志,2017,33(3):210-212.

[10] 刘敏,郭秀君,赵丽. 两种采血方法对减轻新生儿疼痛反应的效果[J]. 中国医药导报,2014,11(28):140-143.

[11] Liu M, Zhao L, Li XF. Effect of skin contact between mother and child in pain relief of full-term newborns during heel blood collection[J]. Clinical & Experimental Obstetrics & Gynecology, 2015, 42(3): 304-308.

[12] Barbosa AL, Barbosa AL. Alterations in the physiological parameters of newborns using oxygen therapy in the collection of blood gases[J]. Acta Paulista De Enfermagem, 2014, 27(4): 367-372.

[13] 郑骆颖,郑俊虎,蔡微微,等. 非营养性吸吮联合抚触对新生儿足底采血时疼痛反应的影响[J]. 中国妇幼保健,2013,28(10):1621-1623.

[14] 陈子江,陈浪,谢凤兰. 非营养性吸吮缓解新生儿疼痛的临床研究[J]. 现代中西医结合杂志,2014,23(23):2586-2587.

[15] 李雪芬,刘敏,鲍柳春,等. 袋鼠式护理减轻新生儿足跟采血疼痛的效果观察[J]. 现代临床护理,2013(6):1-5.

[16] 邵俊芳,储进,李茂盛,等. 母乳吸吮对新生儿足跟采血所致疼痛的作用[J]. 现代生物医学进展,2013,13(22):4352-4354.

(收稿日期:2018-08-16)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2019.07.035

·中医性学·

“从瘀论治”在男性不育症临床诊疗中的应用

李宪锐[1] 张耀圣[2] 何军琴[1] 王景尚[1] 丁劲[3] 盛文[2] 商建伟[2△]
1 首都医科大学附属北京妇产医院中医科,北京 100026
2 北京中医药大学东直门医院男科,北京 100700
3 广州中医药大学附属深圳市宝安中医院男科,广东 深圳 518133

【摘要】 男性不育是男科中较为复杂难治的疾病,中医辨证论治具有一定优势。目前,以补肾为基本治则,对男性不育症病因病机研究和临床观察发现,男性不育合并血瘀的患者逐渐增多,许多可能引起男性不育的疾病也多存在着血瘀。所以,中医临床在辨证施治男性不育症时,要准确把握病因病机,对男性不育伴有血瘀的情况,采取“从瘀论治”,即在补肾填精的基础上,配合活血化瘀,兼以通络,可以显著提高临床的治疗效果。

【关键词】 男性不育;从瘀论治;活血化瘀通络

Clinical application of “treatment starting from stasis” of male infertility

LI Xianrui[1], ZHANG Yaosheng[2], HE Junqin[1], WANG Jingshang[1], DING Jin[3], SHENG Wen[2], SHANG Jianwei[2△]. 1. Department of Traditional Chinese Medicine, Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100026, China; 2. Andrology Department, Dongzhimen Hospital, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100700, China; 3. Department of Andrology, Shenzhen Baoan Traditional Chinese Medicine Hospital Affiliated to Guangzhou University of Chinese Medicine, Shenzhen 518133, Guangdong, China

【Abstract】 Male infertility is a complicated and difficult disease in the andrology department. At present, with tonifying the kidney as the basic treatment principle, the studies on the etiology and pathogenesis of male infertility and clinical observation have found that the number of male infertile patients with blood stasis gradually increases, and many diseases that may cause male infertility also accompanied with blood stasis. Therefore, in the treatment of male infertility based on syndrome differentiation, it is necessary to accurately grasp the etiology and pathogenesis. For male infertility accompanied by blood stasis, “treatment starting from blood stasis” is adopted, that is, on the basis of tonifying the kidney and filling the essence, promoting blood circulation and removing blood stasis as well as dredging collaterals are also performed, which can significantly improve the clinical treatment effect.

【Key words】 Male infertility; Treatment starting from blood stasis; Promoting blood circulation and removing blood stasis as well as dredging collaterals

【中图分类号】 R275 【文献标识码】 A

男性不育症是指育龄夫妇婚后同居一年以上,性生活规律,未采取任何避孕措施,排除女方各种不孕因素,由于男方的原因而导致的不育。有关研究发现,目前世界范围内约有10%~15%的育龄夫妇出现不孕不育,其中男性因素占比大约50%[1]。目前,中医在治疗男性不育方面经验丰富。中医理论认为,肾精亏虚为男性不育的主要原因,而补肾填精是治疗男性不育症的主要治则。随着对男性不育症病因病机的深入研究,发现合并血瘀这一病机的患者逐渐增多,而引起男性不育的常见疾病如精索静脉曲张、前列腺炎、阻塞性的无精子症、以及勃起功能障碍等都有血瘀的存在,以往并不多见的睾丸微石症等也存在血瘀病机。由于现代人生活方式的改变以及工作压力的增大,气滞血瘀、湿热血瘀的患者随之增多[2]。所以,血瘀已经逐渐成为男性不育症的主要病机之一,“从瘀论治”应当引起临床男科医师的重视。本研究通过对可能引发男性不育的常见疾病的血瘀病机进行分析,探讨“从瘀论治”的重要意义和活血化瘀药在治疗男性不育症中的作用。

1 男性不育症中医病因病机探析

中医学对不育症的病机认识深刻,认为不育症与心、肝、脾、肾相关,其中与肾脏关系最为密切,大多由于精少、精弱、无精、精稠、勃起功能障碍和不射精等引起。《素问·上古天真论》有云:“丈夫八岁,肾气实,发长齿更;二八,肾气盛,天癸至,精气溢写,阴阳和,故能有子……七八,肝气衰,筋不能动,天癸竭,精少,肾藏衰,形体皆极……今五藏皆衰,筋骨解堕,天癸尽矣。故发鬓白,身体重,行步不正,而无子耳。”由此提出肾精、肾气在生育中的重要作用。肾精肾气充盛,天癸至,男性才具有生育能力,虽然与五脏相关,但无疑肾脏起关键作用,也确立了目前以补肾为核心的主要治则。但是,随着现代人的生活、工作方式和饮食结构的改变,发现不育症与其他脏器关系也密切相关,并且

【基金项目】北京市优秀人才培养资助项目(2016000020124G078)
△【通讯作者】商建伟,E-mail:sjw313@163.com

多病机、多病因者为多,工作压力的增大以及嗜食肥甘厚腻导致肝郁气滞、脾胃湿热,进而化湿生痰、湿热下注瘀阻精室,使得合并肝郁、湿热、血瘀等的患者逐渐增多,而单纯的补肾法并不能起到很好的效果,临床诊治要以多病机、多脏腑、多因素等综合考虑。

王金亮[3]认为,肝藏血,调节人体气机,肝肾精血互化,且肝主疏泄,为泄精之枢纽,肝气调达,则肾精充沛,故在补肾基础上强调从肝论治男性不育,效果显著,更符合现代患者压力大,容易肝郁气滞,气血不行,血脉瘀滞的病机特点。宣志华等[4]的研究认为,心肾同治是关键所在,心主血,思虑过多,耗伤心血,肾精枯竭,心肾相交,心神安宁,肾精宁谧,施泄有时,故能种子,提倡注重养心,心肾同求。丁劲等[5]的研究认为,在治疗男性不育时注重补脾,脾肾为先后天之本,先后天相互滋养,脾不充盛则肾精无以充养,肾精不足则无子,其认为尤其是精索静脉曲张的患者,多存在脾虚气陷,脾虚则清阳不升、浊阴不降,而出现肾虚血瘀,故其多从脾肾论治男性不育。所以,目前男性不育症与心肝脾肾密切相关,肾虚、肝郁、湿热、血瘀为基本病机,其中肾虚为本,肝郁、血瘀、湿热为标,而血瘀作为男性不育症基本病机病理的产物影响越来越大,肝郁气滞血行不畅容易出现血瘀,湿热瘀滞、阻塞气血也容易出现血瘀,脾虚导致清阳不升、浊音不降,中焦气机逆乱亦容易出现血瘀,加之不育症病程较长,瘀阻络脉,多出现"久病入络",所以,我们要善于从瘀论治,并善用活血化瘀通络药,这样在治疗男性不育时才能得心应手。

2 男性不育症伴有瘀症的临床特点

血瘀证以刺痛不移,拒按,肿块,出血,唇舌爪甲紫暗,脉涩等为辨证要点。男性不育伴有血瘀症状时,除可能出现上述症状外,还有自身的特点,最直观的表现在精液的质量上。精血同源,瘀阻不畅可出现精液不液化、畸形精子增多、少精子、精子活力降低;而精血瘀滞,阻塞精道,则会出现睾丸附睾和输精管结节以及精液囊肿、精索静脉曲张等。肝络阴器,肾主二阴,肝失疏泄,肾失开阖,精血排泄障碍瘀阻,又容易出现阴部及肝肾两经循行部的疼痛,如少腹会阴部和阴茎睾丸的疼痛不适。还有些如精索静脉曲张和睾丸微石症的患者可能无明显的症状,但有时可见其舌质紫暗,且舌边有瘀点瘀斑,舌底络脉青紫、粗大。这些都需要我们在临床诊治中详细辩证,以免漏诊。

3 从瘀论治在男性不育症诊治中的应用

通过对瘀症临床表现的认识和对男性不育症病因病机的进一步了解,发现以下几种可能引起的男性不育的疾病多出现血瘀症状,从瘀论治疗效确切,即在兼顾五脏、注重补肾的基础上,运用活血化瘀兼以通络的中药,对改善患者的精液质量和全身症状效果满意,现详述如下。

3.1 睾丸微石症的诊治

睾丸微石症(testicular microlithiasis,TM)是指弥散分布于睾丸生精小管内、直径 <3mm 的众多钙化灶形成的综合征。睾丸微石症发病比较罕见,但随着 B 超分辨率的提高和高频超声的应用,使得 TM 的检出率越来越高[6]。现代医学对于不育症与 TM 的关系尚未完全明了,但有报道发现,TM 患者的精子质量和精子活力都低于非 TM 患者,且严重程度与精子质量呈正相关[7]。邓春华等[8]的研究认为,睾丸微石症的发病原因可能是生精小管微结石形成导致生精小管的阻塞,从而导致血流减少,影响了精子的产生和精子的活力。在治疗方面,西医多针对 TM 引起的少弱精症采用辅助生殖。而我们认为,睾丸是精子生成的场所,睾丸微石症通俗地讲:"就是土地贫瘠,石头较多。"而现代医学研究的病因主要是血流减少和生精小管阻塞,这种情况导致"土地灌溉不足,水道被堵",加上"土地不肥沃",当然会出现"种子质量下降",即少精弱精子症,这些在中医来讲就是肾虚血瘀的表现。所以,临床治疗在采取补肾的前提下,配合活血化瘀通络药物,如水蛭、蜈蚣、全蝎、当归、王不留行等,则精子质量明显提高,睾丸的微结构也会明显改善。马凰富等[9]的研究认为,本病主要病机为肾虚,而血瘀、湿热、痰凝贯穿该病的全过程,治疗应在补肾基础上,兼以活血化瘀、祛湿通络,综合辩证。以此治疗 2 例 TM 引起的不育症患者,均获成功。

3.2 精索静脉曲张症的诊治

男性不育症患者中,精索静脉曲张发病率高达 30% ~ 40%。虽然精索静脉曲张是否导致男性不育还有待进一步研究确定,但其在一定程度上导致精子的活力和密度的下降,影响了受孕是可以肯定的。目前,西医研究其机制多为静脉回流不畅导致局部温度过高、缺氧阻滞、精索静脉内儿茶酚胺类物质增多和过高的氧化应激等等[10]。精索静脉曲张患者临床多表现为阴囊坠胀不适,甚至疼痛,疼痛可以向腹股沟、会阴部放射,严重者肉眼可见静脉扩张增粗或迂回弯曲的静脉丛,对于伴有明显的精索静脉曲张并出现精子质量下降的患者,可以考虑手术,但是术后精子质量改善与否还有很大争议。而中医辨证多认为其与肾虚血瘀、脾不升清有关,临床治疗可以在补肾健脾、升清降浊的基础上配合活血化瘀的中药,如以五子衍宗丸或补中益气汤配合活血通络中药,像路路通、威灵仙、水蛭、丹参、三七粉等。张耀圣等[11]研究发现,在治疗此类情况引起的不育症时,多采用健脾升清、补肾活血的方法,临床疗效显著,且可以大大缓解精索静脉曲张的症状。

3.3 勃起功能障碍的诊治

近年来,因勃起功能障碍(ED)引起的男性不育越来越多。勃起功能障碍不能完成性生活从而引起男性不育,以往多认为与心理因素有关,治疗多以疏肝补肾为主,但疗效一般。任黎刚等[12]的研究表明,器质性因素导致的勃起功能障碍也逐渐增多,其中阴茎血管内皮功能异常是勃起功能障碍发生的重要机制,其认为阴茎勃起本质上是神经血管共同起作用的结果,其中血管内皮功能障碍或损伤是 ED 发生的重要机制,而 ED 本质上是一种血管疾病状态,其血管内皮细胞功能异常与心血管疾病的特征相似。李海松等[13]的研究提出"阴茎中风"学说,其认为 ED 也就是阴茎中风,"萎废"不能用,与脑中风、心脏中风病机相似,治疗常以逍遥散为基本方配合大量活血化瘀和祛风药物,如水蛭、土鳖虫、蜈蚣、鸡内金、王不留行、当归、川芎、防风等等,疗效显著,体现了"治风先治血,血行风自灭"的治疗观点,也说明从瘀论治这一治则在 ED 治疗上的重要作用。所以,临床对于 ED 所导致的不育症患者要辨明病因,若是心理原因导致,在心理疏导的基础上,配合 PDE-5 抑制剂,如他打拉非或者西地那非或者中药逍遥散、柴胡疏肝散加减既可;对于器质性因素引起的 ED 患者,在针对病因治疗的同时,可以以 PDE-5 抑制剂为主导,在此基础上配合补肾疏肝、活血化瘀通络的中药,则事半功倍。

3.4 精道瘀阻症的诊治

精道瘀阻是男性不育的重要原因之一,也是出现无精子症的主要原因。阻塞性的无精子症多分为先天性和后天性,先天性阻塞性无精子症包括先天性射精管梗阻、先天性附睾发育不全、先天性输精管发育不良或输精管闭锁和缺如等。后天性阻塞性无精子症多由感染引起,一般有生殖道感染的病史,这种情况一般可以采取手术治疗,但有些患者由于生殖道的反复感染,精道通而不畅,出现少弱精子症,这种情况手术效果欠佳。中医辩证此症是体内离经之血或败精与湿热毒邪胶着于精道,未能消散形成瘀血,阻滞气机,影响精道正常运行输布所致。因肝经环绕阴器,经气不利,阻滞肝经络脉,临床患者可以有会阴部、小腹及睾丸的疼痛;同时,舌象脉象一般是舌暗红,脉涩,皆是一般血瘀之象。这种情况补肾为其次,主要是活血化瘀、清利毒邪,使精道通畅,故能有子。

3.5 慢性前列腺炎的诊治

中医认为,慢性前列腺炎的主要病机为肾虚、湿热、血瘀,其中肾虚为本,湿热、血瘀为标,但是单纯的湿热、血瘀不会直接引起不育,而是湿热和血瘀进一步加重了肾虚,肾精亏虚则无子。其中,血瘀所致的前列腺炎多表现为前列腺周围区的疼痛,包括小腹会阴部及睾丸疼痛不适,加之患者生活不规律,饮酒、嗜辣、久坐等导致疾病经久不愈,中医认为久病必虚,久病及肾,长期以往,又出现腰酸乏力之象。其反映在精液质量上,则出现精液不液化或者液化不全,少精弱精子症,精子活力减退等。而慢性前列腺炎又常常合并精囊、附睾等生殖道感染,引起精囊和附睾等生殖道阻塞,这些情况都存在血瘀征象。临床对于此类血瘀征象为主的患者,在补肾的基础上,加以乳香、没药、延胡索、川芎、三棱、莪术等化瘀行气的中药,可以大大缓解患者的疼痛不适症状和改善精液的质量,尤其是对于精液不液化的患者,活血祛瘀法尤为明显。王景尚等[14]研究发现,多用水蛭、鸡内金、丹参、王不留行、海藻、昆布等化瘀祛痰的中药治疗精液不液化,疗效明显。

3.6 不射精症的诊治

不射精症指性交时可以正常勃起,可以在阴道内做正常的抽插动作,但是无法达到性高潮,也无法在阴道内射精。因为不能正常地在阴道内射精,所以不射精症也是男性不育的原因之一。由于少数患者可以在手淫时射精或者不自主的遗精,目前多采取性教育、性心理咨询与治疗,以及电按摩器刺激直肠来促使患者射精,但也难以达到满意的效果。目前,不射精患者大多是手淫频繁的青年患者,多有频繁的手淫史,手淫频繁容易出现肾精亏虚,损伤肾气,使精源化生不足,而致射精不能。所以,中医认为不射精症以肾虚为本、血瘀为标,治疗以补肾为要,佐以活血化瘀,多选用水蛭、蜈蚣、土鳖虫等,这类药活血化瘀功效较强,且可以起到通络、改善血供的作用。

4 结语

男性不育症的发病率逐渐增高,西医治疗多以辅助生殖技术为主,但辅助生殖治疗对女方来说过程比较痛苦,并且花费高,成功率低,许多中产家庭亦不能承受。而中医在治疗男性不育方面经验丰富,且治疗过程中可以采取个体化的综合治疗,即结合男性不育症患者的饮食习惯、病症特点、生活方式、精液常规检查指标等进行针对性治疗,疗效显著。同时,可以针对引起男性不育的相关疾病进行中医病因病机分析。随着人们饮食结构和生活工作环境的变化,嗜食辛辣、久坐、长期精神紧张等都使得伴有血瘀、肝郁、湿热的患者越来越多,临床男性不育症也以多个证型出现,单一证型的患者很少;其中,伴有血瘀的患者比例也逐渐提高,而在引起男性不育症的许多疾病中血瘀也起着重要的作用。所以,从瘀论治男性疾病也是临床医师需要掌握的一种重要的诊疗方法,其中包括不育症中瘀症特点、临床表现以及与其他瘀症的区别。总之,只有在临床实践中勤于思考、综合辩证,在把握不育症基本病机的基础上,采用个体化综合辩证,才能逐步提高诊治水平,提升男性不育症治疗效果。

参 考 文 献

[1] 倪梦霞,郅慧杰,刘帅妹,等. TP53 基因 rs1042522 单核苷酸多态性与男性不育相关性研究[J]. 中华男科学杂志,2017,23(2):142-146.

[2] 马彦,葛春晓. 450 对不孕夫妇病因分析[J]. 实用临床医药杂志,2008,12(6):96-97.

[3] 王金亮. 男性不育从肝论治[N]. 中国中医药报,2012-06-15(004).

[4] 宣志华,王彬,李曰庆. 试论《妙一斋医学正印种子编》不育症心肾同治学术思想[J]. 环球中医药,2012,5(11):821-822.

[5] 丁劲,张耀圣,李曰庆. 益肾健脾方对少弱精子症小鼠模型睾丸生精功能和血清性激素水平的影响[J]. 环球中医药,2016,9(11):1310-1314.

[6] 张前,吴宗山,张丹. 睾丸微石症 2 例报告及文献复习[J]. 中华男科学杂志,2007,13(5):417-420.

[7] Thomas K, Wood SJ, Thompson AJ, et al. The incidence and significance of testicular microlithiasis in a subfertile population[J]. Br J Radio,2000,73(869):494-497.

[8] 邓春华,刘贵华,吕鉴尧,等. 男性不育伴睾丸微石症患者精液质量及睾丸血流分析[J]. 中华男科学杂志,2008,14(7):606-609.

[9] 马凰富,李海松,赵冰,等. 中医治疗睾丸微石症致男性不育验案 2 则[J]. 环球中医药,2015,8(6):722-724.

[10] Fabio F, Daniela P, Rita C, et al. Varicocelectomy does not impact pregnancy outcomes following intracytoplasmic sperm injection procedures[J]. J Androl,2012,33(2):239-243.

[11] 张耀圣,盛文,丁劲,等. 益肾健脾法在治疗少弱精子症中的应用[J]. 中国性科学,2016,25(10):102-104.

[12] 任黎刚,李铮. 保护阴茎血管内皮功能:勃起功能障碍治疗新途径[J]. 中华男科学杂志,2011,17(2):160-164.

[13] 李海松,马健雄,王彬,等. 阴茎中风探讨[J]. 中医杂志,2015,56(23):2064-2066.

[14] 王景尚,李海松,马健雄. 李海松教授治疗精液不液化药对浅析[J]. 中国性科学,2017,26(8):86-89.

(收稿日期:2018-10-12)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2019.07.036

· 中医性学 ·

五子衍宗方结合逍遥散治疗对男性弱精症患者精子活力、畸形率和密度的影响

黄少情[1] 易小统[1] 叶志华[2,3△]

1 大冶市中医医院外二科,湖北 黄石 435100

2 鄂东医疗集团黄石市中心医院(湖北理工学院附属医院)泌尿外科,湖北 黄石 435000

3 肾脏疾病发生与干预湖北省重点实验室,湖北 黄石 435000

【摘要】 **目的** 分析五子衍宗方结合逍遥散治疗对弱精症患者精子活力、密度和畸形率的影响。**方法** 选取 2015 年 6 月至 2017 年 6 月大冶市中医医院收治的 200 例弱精症患者作为研究对象。随机分为对照组和联合组,每组各 100 例。对照组给予五子衍宗丸进行治疗,联合组给予五子衍宗方与逍遥散进行联合治疗。两组患者均治疗 3 个月,比较两组患者治疗前和治疗后 3 个月精子活力、密度、畸形率的差异。**结果** 两组患者治疗后 3 个月 a 级、a 级 + b 级精子百分率较治疗前均显著升高,且观察组较对照组差异具有统计学意义($P<0.01$)。两组患者治疗后 3 个月精子密度较治疗前均显著升高,且观察组较对照组显著升高($P<0.01$)。两组患者治疗后 3 个月精子畸形率较治疗前均显著下降,且观察组较对照组差异具有统计学意义($P<0.01$)。**结论** 五子衍宗方结合逍遥散治疗可明显提高弱精症患者精子活力,增加精子密度,降低精子畸形率,因此具有良好的临床应用价值。

【关键词】 五子衍宗方;逍遥散;弱精症;精子

Effect of Wuziyanzong prescription combined with Xiaoyao powder on sperm motility, deformity rate and density in male asthenospermia

HUANG Shaoqing[1], YI Xiaotong[1], YE Zhihua[2,3△]. 1. Department of Urology, Daye Traditional Chinese Medicine Hospital, Huangshi 435100, Hubei, China; 2. Department of Urology, Huangshi Central Hospital, Edong Healthcare Group, The Affiliated Hospital of Hubei Polytechnic University, Huangshi 435000, Hubei, China; 3. Hubei Key Laboratory of Kidney Disease Pathogenesis and Intervention, Huangshi 435000, Huangshi, China

【**Abstract**】 **Objective** To analyze the effect of Wuziyanzong prescription combined with Xiaoyao powder on the sperm motility, density and deformity rate of asthenospermia. **Methods** 200 patients with asthenospermia in our hospital from June 2015 to June 2017 were selected and randomly divided into control group and observation group, with 100 cases in each group. Control group was given Wuziyanzong pill, and observation group was given Wuziyanzong prescription combined with Xiaoyao powder. The two groups were treated for 3 months, and the differences in sperm motility, density and deformity rate between the two groups before and 3 months after treatment were compared. **Results** The percentages of sperm on grade A and grade A + B in the two groups after 3 months of treatment were significantly higher than those before treatment, and percentages in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P<0.01$). At 3 months after treatment, the density of sperm in the two groups was significantly higher than that before treatment, and the density in the observation group was significantly higher than that in the control group ($P<0.01$). The rate of sperm malformation in the two groups after 3 months of treatment was significantly lower than that before treatment, and the rate in the observation group was significantly lower than that in the control group ($P<0.01$). **Conclusions** Wuziyanzong prescription combined with Xiaoyao powder can significantly improve sperm motility, increase sperm density and reduce sperm deformity rate in patients with asthenospermia, which is of good clinical application value.

【**Key words**】 Wuziyanzongprescription; Xiaoyao powder; Asthenospermia; Sperm

【中图分类号】 R275 【文献标识码】 A

弱精症亦称为精子活力低下,是指精液中 a 级精子百分率 < 25%,或前向运动精子(a 级与 b 级)百分率 < 50%,使得精子难以抵达输卵管壶腹部并与卵子结合形成受精卵[1]。近年来,弱精症的发生率呈现逐年升高的趋势,且随着生活节奏的加快与生活习惯的改变,其已成为男性不育症的主要原因。研究报道[2],世界范围内育龄夫妇不孕不育症的患病率为 6% ~

△【通讯作者】叶志华,E-mail:490869824@qq.com

10%,其中约有 40% 是因男性因素而致。既往传统中医常以五子衍宗方用于临床治疗弱精症患者[3],但在临床疗效上仍有待提高。本研究将本院 2015 年 6 月 ~2017 年 6 月收治的 200 例弱精症患者作为研究对象,分析五子衍宗方结合逍遥散治疗对弱精症患者精子活力、密度和畸形率的影响,旨在探讨五子衍宗方结合逍遥散用于治疗弱精症患者的应用效果,进而为临床治疗提供一定的依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2015 年 6 月至 2017 年 6 月大冶市中医医院收治的 200 例弱精症患者作为研究对象。随机分为对照组和联合组,每组各 100 例。其中,对照组年龄范围 24 岁 ~43 岁,年龄(32.57 ±5.15)岁;不育时间范围 1 年 ~6 年,不育时间(3.36 ±1.04)年。联合组年龄范围 25 岁 ~44 岁,年龄(31.99 ±4.73)岁;不育时间范围 1 年 7 年,不育时间(3.58 ±1.13)年。两组患者年龄和不育时间的比较,均无明显差异(均 $P>0.05$),具有可比性。

1.2 纳入标准与排除标准

纳入标准:①年龄范围 22 岁 ~44 岁,已婚,婚后同居时间超过 1 年,性生活正常,未采取避孕措施;②女方经临床妇科检查提示具备正常的生育能力;③患者精液量正常(2 ml ~6 ml),但精液中 a 级精子百分率 < 25%,或前向运动精子(a 级与 b 级)百分率 < 50%,精子密度较低,抗精子抗体为阴性;④患者性激素检查提示正常;⑤ 第二性征正常,无先天生殖器畸形、炎症,未出现精索静脉曲张,染色体核型分析为正常。排除标准:①伴有严重心、脑、肺、肝、肾等重要脏器功能不全;②伴有严重内分泌疾病;③伴有造血系统疾病;④既往进行五子衍宗方、逍遥散治疗;⑤近期(3 个月内)接受其他药物治疗;⑥既往服用影响精子活力、生精功能的药物;⑦伴有精神性疾病等病史;⑧中途停止治疗,临床资料不全。

1.3 治疗方法

对照组给予五子衍宗丸(北京同仁堂股份有限公司同仁堂制药厂,批准文号:国药准字 Z11020188,生产批号:20170625)进行治疗,2 次/d,1 次 6 g,连续治疗 3 个月。联合组给予五子衍宗方与逍遥散进行联合治疗。药方组成:覆盆子 20 g、菟丝子 20 g、车前子 10 g、莞蔚子 10 g、五味子 9 g、桑葚子 30 g、合欢皮 20 g、白芍 10 g、肉苁蓉 10 g、当归 10 g、枸杞子 10 g、淫羊藿 10 g、白术 10 g、茯苓 10 g、党参 10 g、陈皮 6 g、柴胡 6 g、炙甘草 5 g。其中,伴有舌质紫暗的患者加路路通 10 g、丹参 10 g;气滞明显者加荔枝核 15 g、醋制香附 10 g;伴有舌苔厚腻的患者加薏米 20 g、竹茹 10 g、半夏 9 g;小便黄者加萹蓄 10 g、黄柏 9 g;睡眠质量较差的患者加炒枣仁 20 g、夜交藤 30 g。2 次/d,于餐后 30 min 服用,早晚各 200 ml,患者均治疗 3 个月。

1.4 观察指标及检测方法

分别于治疗前和治疗后 3 个月,取患者禁欲 7 d,手淫取精液 3 ml ~5 ml,通过精液和精子质量分析系统(日本 Olympus 公司,型号为 V1.16)充分混匀液化后的精液,取 0.5 ml 置于自动检测孔,并对显微镜滤光器进行调节;随机选取 5 个视野进行观察,记录两组患者治疗前和治疗后 3 个月精子活力、密度、畸形率的情况。其中,将具前向运动精子定义为有活力精子,包括快速前向运动(a 级)和慢速前向运动(b 级),采用 a 级、a 级 + b 级精子百分率用于表示精子活力的状况;精子密度定义为每毫升精液中所含精子数量,以 $\times 10^6$/ml 为单位;精子畸形是指精子出现巨大头、双头、无定形等头、尾、体形态变异,或体部粗大、不完整、折裂,缺尾、双尾、卷尾等,精子畸形率定义为 100 个精子中所含畸形精子的数量。

1.5 统计学处理

采用 SPSS23.0 软件对相关数据进行统计分析。计量资料采用 t 检验,以 $Mean \pm SD$ 表示;计数资料采用 χ^2 检验,以 n(%)表示;$P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后精子活力的比较

统计结果显示,两组患者治疗前 a 级、a 级 + b 级精子百分率的比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$);两组患者治疗后 3 个月 a 级、a 级 + b 级精子百分率较治疗前均明显升高,且观察组患者较对照组患者明显升高($P<0.01$)。具体结果详见表 1。

表 1 两组患者治疗前后精子活力的比较(%,$Mean \pm SD$)

组别	例数	a 级		b 级	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	100	12.93 ±3.46	24.95 ±6.13[a]	30.14 ±6.69	52.05 ±6.35[a]
对照组	100	12.68 ±3.05	19.74 ±4.25[a]	29.89 ±5.73	37.63 ±5.81[a]
t 值		0.54	6.99	0.28	16.75
P 值		0.59	<0.01	0.78	<0.01

注:标有“[a]”项表示,与本组治疗前比较,$P<0.01$

2.2 两组患者治疗前后精子密度的比较

统计结果显示,两组患者治疗前精子密度的比较,并无明显差异($P>0.05$);两组患者治疗后 3 个月精子密度较治疗前均显著升高,且观察组患者较对照组患者显著升高,差异具有统计学意义($P<0.01$)。具体结果详见表 2。

2.3 两组患者治疗前后精子畸形率的比较

统计结果显示,两组患者治疗前精子畸形率的比较,差异无统计学意义($P>0.05$);两组患者治疗后 3 个月精子畸形率较治疗前均显著下降,且观察组患者较对照组患者显著下降,差异具有统计学意义($P<0.01$)。具体结果详见表 3。

表 2 两组患者治疗前后精子密度的比较($\times 10^6$/ml, *Mean* ± *SD*)

组别	例数	治疗前	治疗后	*t* 值	*P* 值
观察组	100	29.05 ± 6.17	37.96 ± 5.33	10.93	< 0.01
对照组	100	28.79 ± 6.26	33.95 ± 5.13	6.38	< 0.01
t 值		0.30	5.42	—	—
P 值		0.77	< 0.01	—	—

表 3 两组患者治疗前后精子畸形率的比较(%, *Mean* ± *SD*)

组别	例数	治疗前	治疗后	*t* 值	*P* 值
观察组	100	38.75 ± 5.24	24.96 ± 5.22	18.64	< 0.01
对照组	100	37.93 ± 5.17	30.84 ± 3.15	11.71	< 0.01
t 值		1.11	9.64	—	—
P 值		0.27	< 0.01	—	—

3 讨论

精子由睾丸产生,并于附睾中生长和成熟。哺乳动物的附睾中具有泛素-蛋白水解酶体途径,是一种泛素依赖的精子质量控制机制,其中由附睾上皮细胞释放的泛素能够与存在缺陷精子的表面进行结合,进而附睾上皮细胞能够识别和吞噬有缺陷的精子,并使之在蛋白酶体作用下进行降解[4-5]。蛋白质作为主要的遗传物质,而内质网的主要功能为加工蛋白质[6],若出现内质网应激,则会引起蛋白质折叠错误或未折叠,导致泛素-蛋白水解酶体途径不畅,进而对毒素和垃圾等造成严重影响,影响有缺陷精子的清除[7-8]。既往研究报道[9],肝气郁滞与内质网应激存在密切关系,而疏肝理气则可起到改善内质网应激的作用,进而可缓解泛素-蛋白水解酶体途径。本研究对弱精症患者采取五子衍宗方结合逍遥散治疗,即运用上述调理肝气方药进行治疗的理论依据。

传统中医学认为,肾与男子生殖相关,肾精是胚胎发育形成的物质基础[10]。并且,中医学认为,“肝肾同源”、“乙癸同源”,精血可互化;肝主疏泄,可起到调节男子排精的作用[11]。因此,基于肝、肾治疗的方法可用于治疗弱精症等男性生殖性疾病。五子衍宗方是由五味中药即覆盆子、五味子、菟丝子、车前子、枸杞子组成,具有补肾的显著作用,被认为是“古今种子第一方”,具有补肾益精和调理肾精亏虚的功效,是重要的补肾良方[12]。逍遥散具有健脾和营、疏肝解郁的作用,其中甘草、白术、茯苓具有抑肝扶脾、健脾养心之效;白芍可发挥抑肝扶脾、养血柔肝的功效;当归既可养血柔肝,亦能养心宁神;炙甘草具有益气的作用;合欢皮起到解郁安神的作用[13];薄荷助柴胡以散肝郁、疏肝解郁,煨生姜温胃和中,在治疗情志病与减轻精神压力上具有显著的功效[14]。因此,上述多种药物配伍使用,更能发挥益气健脾、养血安神、补养心血等作用。

本研究发现,两组患者治疗后 3 个月 a 级、a 级 + b 级精子百分率较治疗前均显著升高,且观察组较对照组显著升高。此外,两组患者治疗后 3 个月精子密度较治疗前均显著升高,且观察组较对照组显著升高。其次,两组患者治疗后 3 个月精子畸形率较治疗前均显著下降,且观察组较对照组显著下降,与既往研究报道相符[15]。结果表明,五子衍宗方结合逍遥散治疗可明显提高弱精症患者精子活力,增加精子密度,亦能够明显降低精子畸形率。分析其原因,可能因五子衍宗方结合逍遥散治疗可起到疏肝解郁和补益肾精的作用,进而能够有效调控附睾与睾丸的生理机能,因此可明显改善精子活力,增加精子密度,降低精子畸形率。

综上所述,五子衍宗方结合逍遥散治疗可明显提高弱精症患者精子活力,增加精子密度,亦能够明显降低精子畸形率,因此具有良好的临床应用价值。

参 考 文 献

[1] Deibert C, Zeeck KM, Sandlow J. Achieving pregnancy in men with isolated asthenospermia[J]. Fertil Steril, 2015, 104(3): e236-e236.

[2] Tirabassi G, Corona G, Biagioli A, et al. Influence of androgen receptor CAG polymorphism on sexual function recovery after testosterone therapy in late-onset hypogonadism[J]. J Sex Med, 2015, 12(2): 381-388.

[3] 索杰,罗晓辉,李涛,等. 五子衍宗软胶囊联合左卡尼丁口服液治疗男性弱精症的临床研究[J]. 中国性科学, 2017, 26(4): 105-108.

[4] 李媛,杨智. 马居里运用五子衍宗方加减治疗男科疾病[J]. 河南中医, 2013, 33(3): 401-402.

[5] 张小庆,孙丹杰. 五子衍宗丸联合复方玄驹胶囊治疗少弱精症患者 30 例疗效观察[J]. 中国性科学, 2017, 26(2): 88-90.

[6] Guo TH, Tong XH, Luo LH, et al. Value of microsurgical varicocelectomy for severe oligo-asthenospermia patients failed in fertilization assisted by in vitro fertilization[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2016, 20(9): 1669-1674.

[7] Cao X, Cui Y, Zhang X, et al. Proteomic profile of human spermatozoa in healthy and asthenozoospermic individuals[J]. Reprod Biol Endocrinol, 2018, 16(1): 16-24.

[8] Anfuso CD, Olivieri M, Bellanca S, et al. Asthenozoospermia and membrane remodeling enzymes: A new role for phospholipase A2[J]. Andrology, 2015, 3(6): 1173-1182.

[9] 赵海霞,黄威峰,宋来新,等. 五子衍宗方对环磷酰胺致小鼠睾丸细胞 DNA 损伤的影响[J]. 中成药, 2017, 39(3): 466-470.

[10] 刘静,张长城,宋来新,等. 五子衍宗方对环磷酰胺致成年雄性小鼠睾丸生殖细胞 DNA 损伤及 P53 通路的影响[J]. 中药材, 2017, 40(1): 183-187.

[11] 叶卓丁,陈栋,钟键,等. 五子衍宗汤加味治疗男性不育及对精子质量和激素水平的影响[J]. 世界中医药, 2013, 8(6): 626-629.

[12] 史亚磊,张敏建,程宛钧,等. 五子衍宗汤与五子衍宗丸治疗弱精症临床对照研究[J]. 中国性科学, 2017, 26(12): 73-75.

[13] Khan HL, Bhatti S, Abbas S, et al. Tri-nucleotide consortium of androgen receptor is associated with low serum FSH and testosterone in asthenospermic men[J]. Syst Biol Reprod Med, 2017, 30: 1-10.

[14] 黄威峰,张长城,刘静,等. 五子衍宗方对环磷酰胺致成年雄性小鼠睾丸生殖细胞凋亡的保护作用[J]. 中药材, 2016, 39(5): 1143-1147.

[15] 何仰高,陈栋,方庆华,等. 五子衍宗汤加味与六味地黄丸对男性不育症精子质量及畸型率的影响[J]. 广东医学, 2017, 38(15): 2394-2396, 2399.

(收稿日期:2018-02-12)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2019.07.037

·皮肤性病学·

以医院数据为基础探讨艾滋病与梅毒职业暴露状况与管理策略

张海霞[1] 宋歌[2] 张志云[1] 林兆霞[3] 陈利君[4] 吴焱[2,5△]

1 首都医科大学附属北京地坛医院护理部,北京 100015

2 北京大学地坛医院教学医院感染病诊疗中心,北京 100015

3 首都医科大学附属北京地坛医院肝病三科,北京 100015

4 首都医科大学附属北京地坛医院职工门诊,北京 100015

5 首都医科大学附属北京地坛医院皮肤性病科,北京 100015

【摘要】 **目的** 分析以传染病为特色的三级甲等综合医院医务人员艾滋病和梅毒职业暴露现况,对医务人员血源性职业暴露防护、暴露后处理及暴露后补偿状况和法律保护现状进行探讨。**方法** 回顾分析某传染病医院 2007 年 1 月至 2017 年 12 月医务人员职业暴露登记资料,对 123 人次发生艾滋病和梅毒职业暴露的数据进行分析,采用 SPSS 19.0 软件对相关资料进行统计分析。**结果** 123 人次暴露者中,护士是主要暴露者(68 例,55.3%),其次是医生(32 例,26.0%);暴露源分别是人类免疫缺陷病毒(HIV)(74 例,60.2%),梅毒螺旋体(30 例,24.4%),乙型肝炎病毒(HBV)、丙型肝炎病毒(HCV)、HIV、梅毒螺旋体联合暴露(19 例,15.4%);暴露方式以针刺为主(81 例,65.9%)。所有暴露者均在 2 小时内进行暴露后预防用药,并在暴露后 1 个月、2 个月、3 个月和 6 个月接受随访,无 1 例发生暴露后感染。**结论** 医务人员在从事诊疗、护理、检验等过程中,发生艾滋病、梅毒职业暴露的几率较高,规范的暴露后处理和暴露后预防用药是预防暴露后感染的关键。推广安全针的使用,建立"区域医务人员职业暴露管理中心",统一职业暴露管理体系和相关法律法规等,是亟待推进的工作。

【关键词】 医务人员;艾滋病;梅毒;职业暴露;管理策略

Discussing the occupational exposure status and management strategy of AIDS and syphilis based on hospital data

ZHANG Haixia[1], SONG Ge[2], ZHANG Zhiyun[1], LIN Zhaoxia[3], CHEN Lijun[4], WU Yan[2,5△]. 1. Department of Nursing, Beijing Ditan Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100015, China; 2. Diagnosis and Treatment Center of Infectious Disease, Ditan Teaching Hospital of Peking University, Beijing 100015, China; 3. The Third Department of Liver Disease, Beijing Ditan Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100015, China; 4. Staff Clinic, Beijing Ditan Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100015, China; 5. Department of Dermatology and Sexually Transmitted Diseases, Beijing Ditan Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100015, China

【**Abstract**】 **Objective** To analyze the occupational exposure status of AIDS and syphilis among medical staff in Grade-A tertiary general hospital specialized in treatment of infectious diseases, and to explore the status of hematogenous occupational exposure protection, post-exposure treatment, post-exposure compensation and legal protection for medical staff. **Methods** A retrospective analysis was conducted on the occupational exposure data of medical staff in an infectious disease hospital from January 2007 to December 2017. 123 cases of occupational exposure to AIDS and syphilis were analyzed, with SPSS19.0 software. **Results** Nurses were the main recipients of exposure (68 cases, 55.3%), which was followed by doctors (32 cases, 26.0%). The sources of exposure were human immunodeficiency virus (HIV) (74 cases, 60.2%), treponema pallidum (30 cases, 24.4%), hepatitis B virus (HBV), hepatitis C virus (HCV), and combination of HIV and treponema pallidum (19 cases, 15.4%). The main pathway of exposure was acupuncture (81 cases, 65.9%). All the exposure recipients were given prophylactic drugs within 2 hours after exposure, and were followed up in 1, 2, 3 and 6 months after exposure. No post-exposure infection occurred. **Conclusions** In the course of diagnosis, treatment, nursing and examination, the medical staff have a higher risk of occupational exposure to AIDS and syphilis. Standardized post-exposure treatment

△【基金项目】北京市卫生系统高层次卫生技术人才培养计划(2014-3-094)

△【通讯作者】吴焱,E-mail:ditanwuyan@163.com

and preventive medication after exposure are the keys to prevent post-exposure infection. It is necessary to popularize the use of safety needles, establish "regional center for occupational exposure management of medical staff", unify occupational exposure management system and relevant laws and regulations.

【Key words】 Medical staff; AIDS; Syphilis; Occupational exposure; Management strategy

【中图分类号】 R759 【文献标识码】 A

艾滋病和梅毒既是血源性传播疾病也是性传播疾病。职业暴露是指医护人员、实验室人员、后勤人员以及有关工作人员在职业活动中,通过眼、口、鼻及其他黏膜、破损皮肤或胃肠外途径,暴露于含病原体的血液或其他潜在传染病物质,而具有被感染可能性的状态[1]。医务人员在从事诊疗、护理、检验等过程中,发生艾滋病和梅毒职业暴露的几率较高,暴露后感染的风险也很高。职业暴露后医务人员不仅承受着身心双重压力,还面对一系列的伦理道德问题,而我国针对医务人员职业暴露预防、暴露后的管理、相关的补偿与赔偿机制与法律、法规、政策等还需要进一步完善。现以某传染病医院 10 年来艾滋病和梅毒职业暴露数据为基础,对医务人员职业暴露防护、暴露后管理和政策保护的状况进行探讨。

1 对象与方法

1.1 研究对象

回顾分析 2007 年 1 月至 2017 年 12 月某传染病医院医务人员职业暴露登记资料,以 123 例发生艾滋病和梅毒的职业暴露资料作为研究对象。

1.2 研究方法

本研究为回顾性研究。回顾调查某传染病医院艾滋病和梅毒职业暴露相关资料,资料主要包括:暴露者年龄、性别、职业、暴露时间、暴露源种类、暴露方式、暴露部位、暴露后用药、暴露后随访及暴露后补偿与赔偿的状况和感染结局等。

1.3 职业暴露管理方法

发生暴露者经过规范初步处理后,立即到本院职工门诊(白班)或感染科急诊(夜班及节假日)进行暴露后处理、评估并给予暴露后预防用药,以保证暴露者在 2 小时内接受暴露后预防,由接诊医生在医院内网填写"职业暴露登记表",之后由职工门诊医生进行 1 个月、2 个月、3 个月、6 个月暴露后随访,并登记"职业暴露登记表",每位暴露人员均有完善的暴露个人档案。

1.4 统计学处理

采用 SPSS19.0 软件对相关数据进行统计学描述分析,暴露方式、暴露部位、暴露源等计数资料以频数和百分率[n(%)]表示。

2 结果

2.1 暴露人员分布

在 123 例职业暴露中,男性 19 例,女性 104 例;护士 68 例(55.3%),医生 32 例(26.0%),实习生 10 例(8.1%),保洁员 8 例(6.5%),护理员 2 例(1.6%),检验人员 3 例(2.4%)。

2.2 暴露源种类

该院艾滋病职业暴露中,HIV 职业暴露为 74 例(60.2%),HIV 合并其他血源性传染病如 HBV、HCV、梅毒暴露为 16 例(13.0%);梅毒为 30 例(24.4%),梅毒合并 HBV、HCV、HIV 暴露为 9 例(7.3%)。具体结果详见表 1。

表 1 某传染病医院 123 例艾滋病和梅毒职业暴露者的暴露源种类分布[n(%)]

暴露源种类	暴露者
HIV	74(60.2)
梅毒	30(24.4)
HBV + HIV	3(2.4)
HCV + HIV	7(5.7)
HIV + 梅毒	5(4.1)
HBV + 梅毒	3(2.4)
HIV + HCV + 梅毒	1(0.8)
合计	123(100.0)

2.3 暴露方式

暴露方式以锐器伤为主,其中针刺伤暴露风险最高。具体结果详见表 2。

表 2 某传染病医院 123 例艾滋病和梅毒职业暴露者的暴露方式[n(%)]

暴露方式	暴露者
针刺	81(65.9)
刀割伤	4(3.3)
粘膜喷溅	8(6.5)
病人抓咬伤	1(0.8)
玻璃器皿割伤	9(7.3)
器械损伤	13(10.6)
不明原因损伤	7(5.7)
合计	123(100.0)

2.4 暴露部位

暴露部位以手部损伤为主。具体结果详见表 3。

表 3 某传染病医院 123 例艾滋病和梅毒职业暴露者的暴露部位[n(%)]

部位	暴露者
手	106(86.2)
前臂	1(0.8)
足部	1(0.8)
眼及口腔	13(10.6)
不确定	2(1.6)
合计	123(100.0)

2.5 职业暴露后的预防管理和补偿

2.5.1 艾滋病职业暴露预防 暴露后经过正确的伤口处理,明确为 HIV 职业暴露的医务人员均在暴露后 2 小时内服用替诺福韦酯 300mg 1 片/1 次/日,加拉米夫定 300mg 1 片/1 次/日,加蛋白酶抑制剂克力芝(洛匹那韦/力托那韦,200mg/50mg/片)2 片/2 次/日;或者暴露后 2 小时内服用舒发泰(含恩曲他滨 200mg,富马酸替诺福韦二吡呋酯 300mg)1 片/1 次/日,加艾生特 400mg 1 片/次,2 次/日,进行抗病毒阻断预防。暴露者服药期间均会有不同程度的药物副作用,如恶心、呕吐、低热、乏力、食欲减退、白细胞降低等,但都坚持服满 28 天,经定期随访无 1 例感染。艾滋病职业暴露者大都经历短则 3 个月、长则半年的确诊期,由于确诊时间长、暴露后服用抗病毒药物的副作用等原因,96.7%(119/123)的暴露者出现了不同程度的焦虑、恐惧、抑郁、失眠等心理症状,严重者需要进行心理疏导。

2.5.2 梅毒职业暴露预防 暴露后经过正确的伤口处理,梅毒职业暴露者给予苄星青霉素 240 万单位肌肉注射 1 次/周,疗程 3 周;青霉素过敏者给予口服多西环素 100mg/次,2 次/日,口服 1 周抗梅毒治疗,经定期随访无 1 例感染。

2.5.3 暴露后的补偿现状 现今医院已有完善的职业暴露后处理和随访制度,但缺乏相应的暴露后补偿及赔偿政策,医院对暴露后医务人员提供免费暴露后用药和暴露后随访、心理咨询、工会慰问等。而发生职业暴露后的工人与保洁人员等,由于其所属外包公司对职业暴露后处理和补偿赔偿制度不完善或接近于无规范,使得暴露工人和保洁人员除医院承担的对职业暴露的处理及预防外,无相应的补偿和赔偿。

3 讨论

该院艾滋病职业暴露中,HIV 职业暴露为 74 例(60.2%),HIV 合并其他血源性传染病如 HBV、HCV、梅毒暴露为 16 例(13.0%);梅毒 30 例(24.4%),梅毒合并 HBV、HCV、HIV 暴露为 9 例(7.3%)。暴露方式以针刺伤为主 81 例(65.9%)。暴露部位以手为主 106 例(86.2%)。从数据结果可以看出,艾滋病与梅毒职业暴露仍然以手部针刺伤为主。锐器伤是导致护士发生血源性职业暴露的最主要因素,本研究与国内相关研究结果一致[2]。美国的研究进一步认为,使用安全针具抽血能够将针刺伤发生率降低 27.0% ~76.0%。若静脉穿刺针和静脉留置针使用安全针具,则损伤率降幅最大,分别下降 59.0% 和 53.0%[3]。随着我国医保政策的不断调整,虽然安全型针具的使用推广也开始加大,但法律层面的保障仍然欠缺。2000 年,美国总统克林顿就签署了《针刺安全预防法》,使美国安全型注射针具推广使用有了法律支持。而我国现今安全针具的使用还受到很大的局限,该医院安全针具的使用仅限于住院患者的安全型留置针及部分科室的安全型动脉采血针,门诊和病房静脉采血仍然采用非安全型采血针。2017 年 4 月 8 日,北京市医改政策出台后,注射类和采血收费标准打包收费,所用的注射器和采血针均不能收取费用,甚至使成本高的安全型注射类耗材不能进入医院,如静脉采血,医改后收费标准 6 元/人次,但安全型采血针成本 10 ~20 元/支、且不能收费,医院为了降低运营成本,只能给临床医护人员提供普通非安全型采血针,成本一般 1 ~2 元,为此增加了医务人员职业暴露的风险。因此,安全型耗材的价格仍然需要与医改政策相融合,这样才会更有利于安全型耗材的推广应用,为医务人员营造安全的职业环境。

据美国疾病预防控制中心(CDC)的研究报道,经皮肤暴露的艾滋病病毒感染率为 0.3%[4]。医务人员是职业暴露的高危人群,发生艾滋病、梅毒职业暴露后,规范的暴露后处理和暴露后预防用药是预防暴露后感染的关键。该院有完善的职业暴露管理体系,包括暴露后伤口处理、暴露后上报流程、暴露后评估、暴露后预防用药、暴露后随访、暴露后心理辅导、暴露者信息登记以及隐私保护制度等等,正因为暴露管理体系完善,该院 10 年职业暴露数据显示无 1 例发生暴露后感染。

本文数据以传染病医院为基础,因此职业暴露后能够在第一时间明确感染源,确定暴露源种类,便于暴露后处理。但在许多综合医院,确定暴露源存在重重困难,甚至会超过职业暴露处理规范中规定的时限。以 HIV 为例,我国《职业暴露感染艾滋病病毒处理程序规定》中的第 15 条规定:“在暴露 24 小时内检测艾滋病病毒抗体为阴性,随访期内艾滋病病毒抗体阳转的暴露者,为艾滋病病毒职业暴露感染。”如果有异议的,还“应当根据需要进行分子流行病学检测,并根据检测结果判定暴露感染者感染的病毒是否来自本次职业暴露。”[5]而事实上,由于艾滋病等疾病的隐匿性,尤其是针对综合医院急诊等医务人员来说,患者对自身血源性疾病的未知或隐瞒,使暴露者往往在超过规定暴露上报时间后得知发生职业暴露,对职业暴露的认定造成困难,因此建议地方卫生行政部门指定有条件的医院建立“区域医务人员职业暴露管理中心”,并在区域内医院公示,对区域内职业暴露的医务人员统一规范管理,以保证医务人员发生职业暴露后能够及时得到专业的、规范的暴露后预防。

美国《针刺安全预防法》规定,“由于职业暴露感染了艾滋病或艾滋病相关疾病的劳动者,可以在规定范围内获得残疾福利和(或)经济赔偿。”[6]该院对职业暴露者有少许经济补偿,而对工作调整和休假等还处于人文关怀层次,无相应的制度和标准保障。对医务人员职业暴露后的补偿不仅仅指检查费、医疗费、康复费,还要包括误工费、伙食补助费、伤残补偿金、死亡补偿金等[7]。原国家卫计委发布的《职业暴露感染艾滋病病毒调查处置办法》和《职业病诊断通则》也指出,因职业暴露感染艾滋病者,用人单位应当保障其依法享受国家规定的职业病待遇,诊疗、康复费用以及丧失劳动能力的病人的社会保障,按照国家有关工伤保险的规定执行[5,8]。但实际上,新修的《工伤保险条例》对医务人员在执业过程中除辐射损伤外,遭受职业暴露是否属于职业病类别或工伤类别仍未确定[9]。《血源性病原体职业接触防护导则》提出,应当将医务人员针刺暴露损伤作为职业病来预防和治疗。但是,《导则》仅仅是推进性标准和部门规章,并不是法律性文件和强制性要求[9]。因此,我国针对艾滋病与梅毒职业暴露后感染者的补偿政策和法律仍然需要进一步完善。

综上所述,艾滋病与梅毒职业暴露是职业暴露中的高风险类型,需要建立“区域医务人员职业暴露管理中心”,完善医务人员职业暴露防护和暴露后补偿政策,将艾滋病与梅毒职业暴露真正纳入职业病和工伤保险,为医务人员的执业安全提供政策和法律保障。医改还有很长的路要走,呼吁新政策出台时能够考虑为医务人员创造更加安全和健康的执业环境。

参 考 文 献

[1] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. 医务人员手卫生规范

[EB/OL]. (2009-04-23) [2018-07-05]. http://www.nhc.gov.cn/cms-search/downFiles/5fe4afce5b874512a9780c724a4d5be0.pdf.

[2] 杨冰,张敏,李文捷,等. 2000-2016 年护士锐器伤发生率及防控措施落实情况汇总分析[J]. 中国护理管理,2018,18(4):476-482.

[3] Jagger J, Perry J, Gomaa A, et al. The impact of U. S. policies to protect healthcare workers from bloodborne pathogens: the critical role of safety- engineered devices[J]. J Infect Public Health, 2008, 1(2): 62-71.

[4] Kumakech E, Achora S, Berggren V, et al. Occupational exposure to HIV: A conflict situation for health workers[J]. Int Nurs Rev, 2011, 58(4): 454-462.

[5] 国家卫生计生委办公厅. 国家卫生计生委办公厅关于印发职业暴露感染艾滋病病毒处理程序规定的通知(国卫办疾控发[2015]38 号)[EB/OL]. (2015-07-23) [2018- 07-02]. http://www.nhc.gov.cn/cms-search/xxgk/getManuscriptXxgk.htm? id = 902caba665ac4d38ade13856d5b376f4.

[6] 张敏,李涛,缪剑影,等. 美国对艾滋病职业暴露的立法进展[J]. 工业卫生与职业病,2006,22(1):5-9.

[7] Frijstein G, Hortensius J, Zaaijer HL. Needlestick injuries and infectious patients in a major academic medical centre from 2003 to 2010 [J]. Netherlands Journal of Medicine, 2011, 69(10): 465-468.

[8] 国家卫生和计划生育委员会. 关于发布推荐性国家职业卫生标准《职业病诊断通则》的通告(国卫通[2014]12 号)[EB/OL]. (2014-11-13) [2018-07-02]. http://www.wjcdc.net/content/detail/546d608daf88bc330583f007.html.

[9] 秦启彤,石悦. 医务人员职业暴露的法律保护[J]. 中国卫生事业管理,2016(1):53-55.

(收稿日期:2018-07-26)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2019.07.038

· 皮肤性病学 ·

RNA 恒温扩增技术检测沙眼衣原体、生殖支原体及解脲支原体在男科门诊中的临床价值

石华 欧阳斌 黄亮亮 柳建明 邓军洪△

广州市第一人民医院(华南理工大学附属第二医院)男科,广州 510180

【摘要】 **目的** 探讨 RNA 恒温扩增技术(RNA-SAT)在男科门诊病原体检测中的临床应用价值。**方法** 选取 2017 年 1 月至 2018 年 12 月广州市第一人民医院(华南理工大学附属第二医院)采集的 844 份尿液样本进行检测。采用 RNA 扩增技术(RNA-SAT)检测沙眼衣原体(CT)、生殖支原体(MG)及解脲脲原体(UU)的感染情况,并分析结果。**结果** 844 例尿液样本中,CT 阳性率为 91/744(12.2%),MG 阳性率为 25/683(3.7%),UU 阳性率为 131/453(28.9%)。CT 阳性者集中在 17 岁~27 岁组,UU 阳性者集中在 38 岁以上组,未显示阳性率随年龄增加的趋势。分泌物(尿液、前列腺液、精液)常规检测异常者中 CT 阳性者更高,差异具有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 本地区男科门诊尿液标本中 UU 检出率最高。分泌物(尿液、前列腺液、精液)常规检测异常者中 CT 阳性者更高。建议对可疑人员进行相关微生物检测。RNA-SAT 法操作简便,灵敏度高,特异性好,取样方便,可检测尿液标本,有利于门诊筛查及疗效评估,适合男科门诊临床广泛应用。

【关键词】 沙眼衣原体;生殖支原体;解脲脲原体;核酸扩增技术;男科门诊

Clinical significance of RNA isothermal amplification in the detection of Chlamydozoa trachomatis, Mycoplasma genitalium and Ureaplasm urealyticum infections in 844 **male outpatients**

SHI Hua, OUYANG Bin, HUANG Liangliang, LIU Jianming, DENG Junhong△. Department of Andrology, Guangzhou First People's Hospital, School of Medicine, South China University of Technology, Guangzhou 510180, Guangdong, China

【**Abstract**】 **Objective** To explore the clinical significance of RNA isothermal amplification in the detection of Chlamydozoa trachomatis (CT), Mycoplasma genitalium (MG) and Ureaplasm urealyticum (UU) infections in male outpatients. **Methods** A total of 844 urine samples from outpatients of male specialist clinic were treated with RNA simultaneous amplification and testing (RNA-SAT) and analyzed statistically. **Results** The total positivity rate was 13.1% among the 844 samples. The positive rate of CT, MG and UU of urine samples was 12.2% (91/744), 3.7% (25/683) and 28.9% (131/453) respectively. CT infections were mainly clustered in 17- to 27-

【基金项目】广东省自然科学基金项目(2016A030313460);广东省中医药局科研课题(20171192)

△【通讯作者】邓军洪,E-mail:drdjh@163.com

year age group, and most of UU-positive cases were observed in 38 years old and above group. There was statistically significant difference in the positive rate of CT between abnormal and normal samples by routine detection of secretions (urine, expressed prostatic secretion, semen) ($P<0.05$). **Conclusions** The infection rate of UU was the highest in male outpatients. Outpatients of male clinic with genitourinary tract infections and infertility are recommended for CT, MG and UU testing for further treatment. RNA-SAT method is not only of high sensitivity and specificity, but also can judge the treatment effect after antibiotic therapy. Therefore, it is a user-friendly method to detect multiple pathogens causing sexually transmitted diseases(STDs).

【Key words】 Chlamydia trachomatis(CT); Mycoplasma genitalium(MG); Ureaplasma urealyticum(UU); Simultaneous amplification and testing (SAT); Male outpatient

【中图分类号】 R759 **【文献标识码】** A

我国非淋菌性尿道炎(nongonococcal urethritis,NGU)发病率逐年上升。沙眼衣原体(chlamydozoa trachomatis,CT)、解脲脲原体(ureaplasm urealyticum,UU)、生殖支原体(mycoplasma genitalium,MG)可引发尿道炎、前列腺炎、精囊炎、附睾炎、尿道狭窄、宫颈炎、盆腔炎、不孕不育等[1-2]。因此,有必要进行衣原体、支原体检测,为药物治疗提供依据,提高临床疗效。

传统的检测方法费时费力,阳性率低,而 RNA 恒温扩增技术(RNA-SAT)检测活体 RNA,灵敏度和特异度高,便于临床应用。我们运用 RNA-SAT 法检测了广州市第一人民医院(华南理工大学附属第二医院)男科门诊 2017 年 1 月至 2018 年 12 月收集的 844 例尿液样本 CT、MG 及 UU 的阳性状况进行检测。

1 资料与方法

1.1 一般资料

采集 2017 年 1 月至 2018 年 12 月广州市第一人民医院(华南理工大学附属第二医院)男科门诊初诊患者(排除淋球菌感染)的尿液样本共 844 份,患者年龄范围 17 岁 ~ 78 岁,年龄(34.2 ± 9.8)岁。

1.2 检测方法

采集男性尿液样本,立即置入一次性使用离心管中密封备检。采用 RNA 恒温扩增核酸试剂盒(SAT-CT、MG、UU)检测 CT、MGT 和 UU 三种病原体,试剂盒(批号:20170101)购于上海仁度生物科技有限公司。参照试剂盒说明书操作及判读结果。

1.3 统计学处理

采用 Excel 2003 和 SPSS22.0 软件对相关数据进行统计分析。计数资料组间比较采用 χ^2 检验,以 n(%)表示;$P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 门诊就诊者尿液样本中 CT、MG 和 UU 检测结果

门诊 844 份男性尿液样本共进行 1880 次检测,检出病原体 247 次,总阳性率为 13.1%,UU 阳性率最高。具体结果详见表 1。

表 1 844 份男性尿液样本 CT、MG 和 UU 检测结果

项目	CT	MG	UU	CT + MG	CT + UU	MG + UU	CT + MG + UU
健康查体	10/227(4.4%)	2/215(0.9%)	45/150(30.0%)	1/201(4.4%)	5/111(4.5%)	0/102(0)	0/86(0)
龟头炎	10/74(13.5%)	2/75(2.7%)	5/28(17.9%)	2/58(3.4%)	2/37(5.4%)	1/68(1.5%)	1/21(4.8%)
泌尿系感染	65/289(22.5%)	19/265(7.2%)	57/166(34.3%)	2/226(0.9%)	13/161(8.1%)	6/22(27.3%)	1/118(0.8%)
慢性前列腺炎	6/154(3.9%)	2/128(1.6%)	24/109(22.0%)	1/128(0.8%)	0/84(0)	1/125(0.8%)	0/62(0)
合计	91/744(12.2%)	25/683(3.7%)	131/453(28.9%)	6/613(1.0%)	20/393(5.1%)	8/317(2.5%)	2/287(0.7%)

2.2 男性尿液样本 CT、MG 和 UU 阳性患者年龄构成情况

结果显示,17 岁 ~ 27 岁年龄组 CT 阳性率最高,38 岁及以上年龄组 UU 阳性率最高,未显示出随年龄增加、阳性率升高的趋势,差异无统计学意义($P>0.05$)。具体结果详见表 2。

表 2 844 例男性尿液样本 CT、MG 和 UU 阳性患者年龄分布情况

年龄(岁)	例数	CT	MG	UU
17 ~ 27	287	36/256(14.1%)	7/238(2.9%)	38/133(28.6%)
28 ~ 37	376	39/328(11.9%)	13/308(4.2%)	57/213(26.8%)
38 ~ 78	181	16/160(10.0%)	5/137(3.6%)	36/107(33.6%)
合计	844	91/744(12.2%)	25/683(3.7%)	131/453(28.9%)
χ^2 值		1.577	0.623	1.653
P 值		>0.05	>0.05	>0.05

2.3 泌尿生殖系感染患者分泌物检测与尿液样本 CT、MG 和 UU 检测结果的关系

患者的尿液、精液或前列腺液检查阳性的标准:尿液白细胞超过正常值、前列腺液白细胞(+)以上、精液白细胞大于 1.0×10^6/mL 者。结果显示,分泌物常规检测异常者 CT 阳性者更高,差异具有统计学意义($P<0.05$),MG 阳性者更高,而 UU 阳性者更低,差异无统计学意义($P>0.05$)。具体结果详见表 3。

表 3 泌尿生殖系统感染患者尿液样本 CT、MG 和 UU 检测结果观察资料

分泌物检测例数	CT 检测例数			MG 检测例数			UU 检测例数		
	阳性	阴性	合计	阳性	阴性	合计	阳性	阴性	合计
阳性	30	108	138	12	166	178	26	87	113
阴性	15	211	226	10	285	295	61	141	202
合计	45	319	364	22	451	473	87	228	315
χ^2 值	18.037			2.812			1.873		
P 值	<0.05			>0.05			>0.05		

3 讨论

泌尿生殖道 UU 为主要感染源，阳性率远高于 CT 和 MG。国内彭瑛等分析 7089 例患者，不孕不育患者中 CT 及 UU 阳性率为 35.60%，泌尿生殖道炎性反应患者 CT 及 UU 阳性率 37.15%[3]。沈鸿程等调查广东性病门诊男性就诊者生殖道 CT 阳性率为 6.06%[4]。既往研究发现 MG 在普通男性人群中感染率约 1% ~4%[2]，在高危人群（不孕不育、疑似生殖道感染患者、有多个性伴侣人群、男男性行为人群）可达 4% ~26%。美国一项男性性病门诊 1493 例调查中，MG 在尿液标本及直肠标本中的阳性率分别为 6.6% 与 5.8%，而 CT 阳性率分别为 5.1% 与 6.0%[5]。Ouzounova-Raykova V 等报道保加利亚 281 例不育男性 CT 检出率为 13.9%，UU 检出率为 19.2%[6]，可能与不同地区和人种有关。近年来多种病原体的复合感染发生率也逐渐提高[7]。研究结果显示 UU、CT 单独及合并感染对男性精液参数及精子功能有影响[8]。广州市第一人民医院（华南理工大学附属第二医院）检查结果显示男科门诊以 UU 感染为主，其次为 CT 感染，CT、UU 同时阳性率较高，CT、MG、UU 同时阳性率低于国外数据。本组病例 MG 单独阳性率偏低，复合感染率也不高，可能是本地区 MG 感染的特点，也可能与病原体地区性差异、检测人群选择性偏倚以及不同的检测方法等有关。因此男科门诊可疑泌尿生殖道感染及不育患者有必要同时进行 CT、MG 及 UU 检查。

彭瑛等大样本统计结果显示 20 岁 ~49 岁组 CT 和 UU 阳性者最多[3]。乌克兰一项调查显示，用核酸扩增技术检测男性患者 CT 阳性率 6.1%，16 ~20 岁组及 21 岁 ~25 岁组最高[9]。本组不同年龄段分布情况显示，17 岁 ~27 岁年龄组 CT 阳性率最高。与国内外报道结果相似[10]。本组 38 岁以上年龄组 UU 阳性率最高，但未显示随年龄增加、阳性率升高的趋势，说明青年男性泌尿生殖道病原体阳性检出率高，可能与该年龄段为生育高峰期、人群性活跃或者累积有关。Van Der Pol B 等研究发现女性 CT 阳性率（7.1%）低于男性（21.8%）[11]，其他研究显示，女性 UU 单独阳性率远高于男性[12]，推测可能与女性生殖系统解剖结构不同、女性感染者症状轻微有关。因此，对高危人群应加强性健康教育、筛查和治疗，减少交叉感染。

本组结果还显示，分泌物常规检测异常者 CT 阳性者更高，与其他报告相似。南非男性尿液样本经 PCR 法检出 MG 阳性率为 15.7%，有症状组比无症状组 MG 负荷更高，有尿道分泌物组比仅伴有尿痛者 MG 负荷更高，认为 MG 负荷与尿道炎正相关[13]。但本组分泌物常规检测异常者，MG 阳性率更高，UU 阳性率更低，但差异无统计学意义，与国外报告不一致，可能与样本量小、地区不同及男科门诊的特殊性有关。

衣原体培养法耗时长，支原体培养法结果带有主观性，实时荧光定量 PCR 法无法区分死的病原体。RNA 恒温扩增技术（SAT）是一种 RNA 检测技术。RNA 极易降解，如检测到 RNA 就说明体内有活的病原体，假阳性少，检测周期大幅缩短，有利于临床药物治疗及治疗后疗效评估。此外，可检测尿液及多种分泌物。尿液获取无创、方便、误差小，患者容易接受，减轻了医生的工作量，可用于大规模人群筛查，适合在男科、生殖科门诊应用。临床上已应用 RNA-SAT 法检测泌尿生殖道患者尿液 UU[14]。Ling Qing 等应用 SAT 法检测门诊不育男性 2607 例尿液样本，发现 MG 及 UU 阳性者精子 DFI 更高，提示 UU 与 MG 可能通过促进精子损伤而影响生育[15]。

综上所述，对男科门诊泌尿生殖道感染及不育患者建议进行泌尿生殖道 CT、MG 及 UU 检测，以便有针对性地治疗，对保护男性泌尿生殖健康及促进优生优育有临床价值。RNA-SAT 技术直接检测病原体 RNA，具有取样方便、检测快速、结果准确、敏感性高和特异性好等优点，有利于临床治疗和疗效评估，适合男科临床广泛应用。

参 考 文 献

[1] Leli C, Mencacci A, Bombaci JC, et al. Prevalence and antimicrobial susceptibility of ureaplasma urealyticum and mycoplasma hominis in a population of Italian and immigrant outpatients[J]. Infez Med, 2012, 20(2): 82-87.

[2] Taylor-Robinson D, Jensen JS. Mycoplasma genitalium: From chrysalis to multicolored butterfly[J]. Clin Microbiol Rev, 2011, 24(3): 498-514.

[3] 彭瑛，唐敏，冯莎莎. 7089 例泌尿生殖道标本 CT 和 UU 检测结果分析[J]. 检验医学与临床，2017，14(7)：982-984.

[4] 沈鸿程，黄澍杰，覃晓琳，等. 广东省 9 个城市性病门诊男性就诊者生殖道沙眼衣原体感染危险因素分析[J]. 中华流行病学杂志，2017，38(3)：364-368.

[5] Erik M, David W, Sheila J, et al. Expansion of comprehensive screening of male sexually transmitted infection clinic attendees with mycoplasma genitalium and trichomonas vaginalis molecular assessment: A retrospective analysis[J]. Journal of Clinical Microbiology, 2016, 55(1): 321-325.

[6] Ouzounova-Raykova V, Rangelov S, Ouzounova I, et al. Detection of chlamydia trachomatis, ureaplasma urealyticum and mycoplasma hominis in infertile bulgarian men with multiplex real-time polymerase chain reaction[J]. APMIS, 2015, 123(7): 586-588.

[7] Maass V, Kern JM, Poeckl M, et al. Sequence homologies between my-

coplasma and chlamydia spp. lead to false-positive results in chlamydial cell cultures tested for mycoplasma contamination with a commercial PCR assay[J]. J Clin Microbiol, 2011, 49(10): 3681-3682.

[8] 邓国明,徐鹏,李广植. 解脲支原体、沙眼衣原体单独及合并感染对男性不育症患者精液参数的影响[J]. 右江医学,2017,45(5):572-575.

[9] Belozorov A, Fedets O, Chastii T, et al. Chlamydia trachomatis infection positivity rates determined by nucleic acid amplification test in patients of hospitals in the northeastern region of Ukraine[J]. Int J Std Aids, 2017, 28(14): 1405-1409.

[10] 吕宁,陈建波,肖颜玉,等. 5724 例泌尿生殖道感染的支原体感染状况及药物敏感结果分析[J]. 重庆医学,2013,42(22):2649-2651.

[11] Van Der Pol B, Williams JA, et al. Combined testing for chlamydia, gonorrhea, and trichomonas by use of the BD max CT/GC/TV assay with genitourinary specimen types[J]. J Clin Microbiol, 2016, 55(1): 155-164.

[12] 崔辰莹. 实时荧光定量聚合酶链反应检测泌尿生殖道感染病原体结果分析[J]. 山西医药杂志,2013,42(1): 97-98.

[13] le Roux MC, Hoosen AA. Quantitative real-time polymerase chain reaction for the diagnosis of Mycoplasma genitalium infection in South African men with and without symptoms of urethritis[J]. Sex Transm Dis, 2017, 44(1): 17-20.

[14] 王彦彬,诸靖宇,李瑞鹏,等. 实时荧光核酸恒温扩增技术在泌尿生殖道解脲脲原体感染中的应用[J]. 中华医院感染学杂志,2016,26(23):5322-5324.

[15] Qing L, Song QX, Feng JL, et al. Prevalence of chlamydia trachomatis, neisseria gonorrhoeae, mycoplasma genitalium and Ureaplasma urealyticum infections using a novel isothermal simultaneous RNA amplification testing method in infertile males[J]. Ann Clin Microbiol Antimicrob, 2017, 16(1): 45-45.

(收稿日期:2019-03-11)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2019.07.039

· 皮肤性病学 ·

5-氨基酮戊酸光动力疗法联合 CO2 激光治疗难治性尖锐湿疣的临床研究

王是 蔡光辉△

鄂东医疗集团黄石市中心医院(湖北理工学院附属医院)皮肤科,湖北 黄石 435000

【摘要】 **目的** 研究 5-氨基酮戊酸光动力疗法(ALA-PDT)联合 CO2 激光治疗难治性尖锐湿疣的价值,为临床诊治提供参考。**方法** 选取 2016 年 12 月至 2017 年 12 月鄂东医疗集团黄石市中心医院(湖北理工学院附属医院)诊治的 168 例难治性尖锐湿疣患者作为研究对象。按照随机表法平均分为 2 组。其中 84 例为对照组,采用 CO2 激光治疗;84 例为观察组,在对照组基础上结合 ALA-PDT 治疗。对比治疗后两组患者的临床疗效、总满意率及围治疗期外周 T 淋巴细胞亚群变化。**结果** 与治疗前相比,治疗后两组患者 CD3+、CD4+及 CD4+/CD8+等 T 淋巴细胞亚群增加,且观察组改善情况优于对照组,差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$)。两组间相比,观察组治愈率为 76.2% 高于对照组的 54.8%,复发率为 23.8% 低于对照组的 45.2%,差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$)。两组间相比,观察组总满意率为 95.2% 高于对照组的 76.2%),差异具有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 5-氨基酮戊酸光动力疗法联合 CO2 激光治疗难治性尖锐湿疣,可有效改善患者免疫功能,提高临床疗效,使复发率降低,且患者满意度高,值得在临床上推广。

【关键词】 5-氨基酮戊酸光动力疗法;CO2 激光;难治性尖锐湿疣

Clinical study on 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy combined with CO_2 laser in the treatment of refractory condyloma acuminatum

WANG Shi, CAI Ghuanghui△. Department of Dermatology, Huangshi CentralHospital, The Affiliated Hospital of Hubei Polytechnic University, Edong Health Care Group, Huangshi 435000, Hubei, China

【**Abstract**】 **Objective** To study the value of 5- aminolevulinic acid photodynamic therapy (ALA-PDT) combined with CO_2 laser in the treatment of refractory condyloma acuminatum (CA), so as to provide references for the clinical diagnosis and treatment. **Methods** 168 patients with refractory CA in our hospital from December 2016 to December 2017 were selected and divided into 2 groups according to the random table method, each of 84 cases. The control group was treated with CO_2 laser, on which basis the observation group was treated with ALA-PDT.

△【通讯作者】蔡光辉,E-mail:1252453434@qq.com

The clinical efficacy, total satisfaction degree and changes in peripheral T lymphocyte subsets were compared between the two groups. **Results** Compared with before treatment, the T lymphocyte subsets of CD3 +, CD4 + and CD4 +/CD8 + increased in the two groups after treatment, and the improvement in the observation group was more significant than that in the control group, with statistically significant differences (all $P < 0.05$). The cure rate of the observation group (76.2%) was higher than that of the control group (54.8%), while the recurrence rate in the observation group (23.8%) was lower than that of the control group (45.2%), all with statistically significant differences (all $P < 0.05$). The total satisfaction rate of the observation group (95.2%) was higher than that of the control group (76.2%), with statistically significant difference ($P < 0.05$). **Conclusions** ALA-PDT combined with CO_2 laser is effective in the treatment of refractory CA, which can effectively improve the immune function of patients, improve the clinical efficacy and reduce the recurrence rate, with a high degree of patient satisfaction, which is worthy of clinical promotion.

【Key words】 5- aminolevulinic acid photodynamic therapy (ALA-PDT); CO_2 laser; Refractory condyloma acuminate

【中图分类号】 R759 **【文献标识码】** A

作为目前临床最常见的性传播疾病之一,尖锐湿疣(condylomata acuminata,CA)是由人类乳头瘤病毒(HPV)感染导致的良性赘生物[1]。有研究表明,近年来随着社会流动性增强及生活方式的不断变化,CA 的发病率有逐步升高的趋势,且其主要临床特征为皮肤黏膜交界处,尤其是易在肛周、外阴出现污秽色或淡红色表皮赘生物[2]。以往传统的治疗尖锐湿疣的方案是 CO2 激光,尽管其可在一定程度上对疣体进行清除,但治疗后各研究报道均认为其复发率较高[3]。而作为近年来新兴的治疗方案,5-氨基酮戊酸光动力疗法(ALA-PDT)治疗尖锐湿疣具有创伤小、操作简单、清除率高等特点,已被越来越多的临床医师所选用[4]。因此,本研究 5-氨基酮戊酸光动力疗法(ALA-PDT)联合 CO2 激光治疗难治性尖锐湿疣的价值,为临床诊治提供参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2016 年 12 月至 2017 年 12 月鄂东医疗集团黄石市中心医院(湖北理工学院附属医院)诊治的 168 例难治性尖锐湿疣患者作为研究对象。按照随机表法平均分为两组。其中 84 例为对照组,采用 CO2 激光治疗,84 例为观察组,在对照组基础上结合 ALA-PDT 治疗。所有患者确诊依据均按照《皮肤性病学》中诊断标准进行,且主要临床表现为肛门鸡冠状或菜花状赘生物,病变部位皮损活检镜下见乳头瘤样增生,颗粒层及棘层上真皮乳头内毛细血管及凹空细胞增生,或醋酸白实验阳性。168 例患者中共有男 103 例,女例 65 例,年龄范围 19 岁 ~ 71 岁,年龄(32.7 ± 10.5)岁,病程范围 20 天 ~ 12 个月,病程(4.1 ± 0.3)月。两组受检者在年龄、性别等一般资料上对比,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。所有患者均签署知情同意书,且本研究已获鄂东医疗集团黄石市中心医院(湖北理工学院附属医院)伦理委员会通过。

1.2 治疗方法

对照组患者采用 CO2 激光治疗,即常规消毒治疗部位后选用 2% 利多卡因作为局麻药物, CO2 激光治疗仪由上海市激光技术研究所医学设备部提供,型号为 LJL35-CB。患者治疗面积为病灶附近 2cm,灼烧环节结束后局部给药用以避免感染及消炎。观察组在此基础上联合 ALA-PDT 治疗,先实施与对照组相同的 CO2 激光治疗,再将备好的艾拉溶液(上海复旦张江生物医药股份有限公司提供,国药准字 H20070027)在治疗结束位置表面均匀涂抹,涂抹面积包括附近 1.5cm,保鲜膜覆盖 4.5h。待病灶彻底清理后实施光动力治疗仪照射治疗,治疗量采用个体化设计,但原则上不低于 80J/cm2。两组患者均每周治疗 1 次,共治疗 4 次。

1.3 评价指标

对比治疗后两组患者的临床疗效、总满意率及围治疗期外周 T 淋巴细胞亚群变化。其中治愈:患者疣体完全脱离,且通过醋酸白试验阴性,以及治疗后 3 个月无复发;复发:治疗后 3 个月内原皮损处或者周围出现新的疣体。而 T 淋巴细胞亚群变化包括 CD3 +、CD4 +、CD4 +/CD8 +,采用美国 BD 公司 FACSCalibul 流式细胞仪检测。

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 $Mean \pm SD$ 表示;其中组内计量资料采用配对 t 检验,组间计量资料采用样本 t 检验;计数资料采用 χ^2 检验,以 n(%)表示;$P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后 T 淋巴细胞亚群变化对比

与治疗前相比,治疗后两组患者 CD3 +、CD4 + 及 CD4 +/CD8 + 等 T 淋巴细胞亚群增加,且观察组患者改善情况优于对照组患者,差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。具体结果详见表 1。

表 1 治疗前后两组 T 淋巴细胞亚群变化对比($Mean \pm SD$)

组别	例数	CD4 +(%)	CD3 +(%)	CD4 +/CD8 +
观察组				
治疗前	84	30.5 ± 2.2	53.3 ± 3.1	1.1 ± 0.2
治疗后	84	37.8 ± 2.9	68.4 ± 4.6	1.7 ± 0.4
对照组				
治疗前	84	30.7 ± 2.1	54.1 ± 3.3	1.1 ± 0.2
治疗后	84	34.1 ± 2.4	61.5 ± 4.2	1.3 ± 0.3

2.2 两组患者治愈率及复发率对比

两组患者组间相比,观察组患者治愈率为 76.2% 高于对照组患者的 54.8%,复发率为 23.8% 低于对照组患者的 45.2%,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。具体结果详见表 2。

表 2 两组患者治愈率及复发率对比 [n(%)]

组别	例数	治愈(%)	复发(%)
观察组	84	64(76.2)	20(23.8)
对照组	84	46(54.8)	38(45.2)
χ^2 值		4.27	
P 值		<0.05	

2.3 两组患者治疗后总满意度对比

两组患者组间相比,观察组患者总满意率为 95.2% 高于对照组患者的 76.2%,差异有统计学意义($P<0.05$)。具体结果详见表 3。

表 3 治疗后两组患者总满意度对比

组别	例数	满意	一般满意	不满意	总满意率(%)
观察组	84	68(81.0)	12(14.3)	4(4.8)	95.2
对照组	84	46(54.8)	18(21.4)	20(23.8)	76.2
χ^2 值		—	—	—	6.23
P 值		—	—	—	<0.05

3 讨论

有统计数据表明,CA 近年来在我国的患病人数呈逐步升高的趋势,且其复发率及发病率高均较高,尤其是复发率高达 30% ~70%,且集中于治疗后 3 个月 ~6 个月[5]。有研究认为,CA 复发率高可能与其免疫功能、皮损部位对病毒繁殖有利有关,但最重要的因素可能是临床治疗疗效不确切,不能能病毒完全杀灭[6-7]。因此,如何最大程度的降低 CA 患者潜伏感染或亚临床感染,已成为尖锐湿疣患者转阴治疗的关键[8]。以往传统的 CO2 激光治疗仅可对肉眼所见的醋酸白实验阳性疣体进行祛除,但其缺点较多[9]。近年来,新技术 ALA-PDT 光动力疗法的应用不断增多,其以 5-ALA 对病灶及其周围进行外敷,经光源激发后产生光动力效应,有有效治疗亚临床感染、疣体、HPVH 潜伏感染[10]。而作为新型光敏剂,ALA 是体内合成 HB 的前身物质,其自身无光敏性,且在细胞内含量较小,其可通过特定波长激光照射,对病变组织进行特异性破坏[11]。再集合 CO2 激光治疗,可对隐形病灶进行彻底清除,具有不良反应少、疗效确切、复发率低等优点[12]。

本研究中与治疗前相比,治疗后两组患者 CD3 +、CD4 + 及 CD4 +/CD8 + 等 T 淋巴细胞亚群增加,且观察组改善情况优于对照组,差异均具有统计学意义($P<0.05$)。有文献报道与本文结果类似,其认为对尖锐湿疣患者实施联合治疗后,显示患者血清免疫学指标得到显著改善,且联合治疗方案可依据患者皮损情况进行个性化设计[13-14]。而两组间相比,观察组总满意率为 95.2% 高于对照组的 76.2%,差异具有统计学意义($P<0.05$)。我们认为,联合治疗可显著提高治愈率,降低复发率,从而让患者重拾信心,因而其满意度较高。而两组间相比,观察组治愈率为 76.2% 高于对照组的 54.8%,复发率为 23.8% 低于对照组的 45.2%,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$),最终也证明了这一点。值得注意的是,有研究认为对于一些疣体组织疏松、质软的病变部位,应消毒清除分泌物至皮损干净后再外敷药物,可避免使药物浓度稀释,从而提高有效率[15]。也有研究认为,ALA 的耐药性及不良反应均较低,且具有无创的特点,因而可重复性较好[16]。当然,针对一些反复物理治疗变硬、巨大的尖锐湿疣患者,有研究建议可先采用注射器针头轻划或点刺皮损或行 CO2 激光快速去除疣体,从而使药物浓度增加,使病变局部组织吸收最大浓度药物[17-18]。

综上所述,5-氨基酮戊酸光动力疗法联合 CO2 激光治疗难治性尖锐湿疣,可有效改善患者免疫功能,提高临床疗效,使复发率降低,且患者满意度高,值得在临床上推广。

参 考 文 献

[1] 李晓晴,杨侠,孙彦,等. 120 例复发性尖锐湿疣患者心理状况及临床特征调查分析[J]. 中国性科学,2016,25(10):134-136.

[2] Kofoed K, Norrbom C, Forslund O, et al. Low prevalence of oral and nasal human papillomavirus in employees performing CO2-laser evaporation of genital warts or loop electrode excision procedure of cervical dysplasia[J]. Acta dermato-venereologica, 2015, 95(2): 173-176.

[3] 张云杰,林卉,郭晓娟,等. 136 例尿道口尖锐湿疣流行病学分析及 5-氨基酮戊酸光动力治疗疗效[J]. 传染病信息,2016,29(3):173-175.

[4] 范东兴. 5-氨基酮戊酸光动力疗法联合 CO2 激光和(或)手术治疗难治性尖锐湿疣 45 例疗效观察[J]. 中国药物与临床,2015,24(7):920-922.

[5] 王安利,冯育洁,李月梅. 5-氨基酮戊酸光动力疗法联合手术治疗巨大尖锐湿疣的疗效观察[J]. 中国药物与临床,2016,16(10):1413-1415.

[6] 李文海,贾军,蔡林,等. 男性尿道口尖锐湿疣患者人乳头瘤病毒分型与复发关系的临床研究[J]. 中国艾滋病性病,2016,23(10):813-816.

[7] 夏龙,倪育民,方和平,等. 干扰素皮损内注射联合重组人干扰素凝胶外搽治疗尖锐湿疣的临床研究[J]. 中国性科学,2015,24(9):60-62.

[8] 胡雅玉,胡恩平,任小丽,等. 钬激光联合光动力治疗尿道内尖锐湿疣临床疗效观察[J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志,2016,15(2):103-105.

[9] 敖劲松,王予屏,邱承俊. 经尿道输尿管镜光动力疗法治疗男性尿道内尖锐湿疣临床观察[J]. 实用皮肤病学杂志,2014,13(2):110-111.

[10] 张虹,向妞,张丹群. 光动力联合 C02 激光治疗尿道尖锐湿疣 54 例护理[J]. 福建医药杂志,2013,35(5):171-172.

[11] 李艳,王芳,徐春兴,等. ALA-PDT 联合 CO_2 激光治疗尿道尖锐湿疣的护理[J]. 中华全科医学,2013,11(7):198-199.

[12] 侯海静,陆小娟. ALA-PDT 联合 DL-100C 电脑多功能电离子手术治疗机治疗尿道尖锐湿疣的护理[J]. 现代诊断与治疗,2015,26(21):5033-5034.

[13] 艾斯卡·买提热木. ALA-PDT 联合中药对男性尿道口尖锐湿疣 CO2 激光术后复发的干预研究[J]. 国际病毒学杂志,2015,22

(1):49-51.
[14] 袁艳霞,徐春兴,田婷. ALA-PDT 治疗男性尿道口尖锐湿疣的疗效观察[J]. 中国现代医生,2012,50(2):141-142.
[15] 陈启红,符文好,张琼翔,等. ALA-PDT 治疗男性尿道口尖锐湿疣疗效观察[J]. 中国皮肤性病学杂志,2011,25(4):325-327.
[16] 李建,李涛. 复发性尖锐湿疣患者人乳头瘤病毒感染模式和细胞免疫功能的分析[J]. 中国性科学,2016,25(2):71-73.
[17] 王一鸣,程燕,树瑜. 尖锐湿疣患者的细胞免疫功能及其与阴茎包皮组织中 HPV DNA 水平的相关分析[J]. 山东医药,2015(25):87-89.
[18] 周艳,张志灵,韩丹,等. 尖锐湿疣患者复发因素的临床分析[J]. 中国皮肤性病学杂志,2015,13(9):936-937.

(收稿日期:2017-11-25)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2019.07.040

· 皮肤性病学 ·

阿维 A 联合 CO2 激光治疗多发性尖锐湿疣的临床疗效及对患者免疫细胞、性功能的影响

唐许△ 龚成 刘慧
武汉市汉阳医院皮肤科,武汉 430000

【摘要】 **目的** 探究阿维 A 联合 CO2 激光治疗多发性尖锐湿疣(condyloma acuminatum,CA)的临床疗效及对患者免疫细胞、性功能的影响。**方法** 选取 2016 年 3 月至 2017 年 4 月武汉市汉阳医院诊治的 96 例多发性 CA 患者为研究对象。采用随机数字表法分为 CO2 激光治疗组(对照组,$n=48$)和阿维 A 联合 CO2 激光治疗(观察组,$n=48$)。记录两组临床疗效及治疗后 6 个月内复发情况差异,并比较两组治疗前及治疗 1 个月后以下几方面的差异:免疫细胞水平,包括辅助性 T 细胞 17(Helper T cell,Th17)、调节性 T 细胞(Regulatory cell,Treg);性功能,包括男性性功能量表(Male sexual function inventory,MSFI)、女性性功能量表(Female sexual function inventory,FSFI);生活质量:包括中文版尖锐湿疣生活质量评定量表(Quality of life evaluation of condyloma acuminatum,CECA10)。**结果** 观察组临床疗效明显优于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗 1 个月后,两组外周血 Th17 水平、性功能水平及生活质量评分均较治疗前升高($P<0.05$),外周血 Treg 水平则较治疗前降低($P<0.05$),且观察组变化幅度大于对照组($P<0.05$)。治疗后 6 个月内,观察组复发率明显低于对照组($P<0.05$)。**结论** 阿维 A 联合 CO2 激光治疗可减少多发性 CA 患者复发,亦能改善患者免疫功能,并促进其性功能恢复,于提高患者生活质量也有积极意义。

【关键词】 多发性尖锐湿疣;阿维 A;CO2 激光疗法;免疫细胞;性功能

Clinical efficacy of acitretin combined with CO_2 laser on multiple condyloma acuminatum and its effects on immune cells and sexual function

TANG Xu△, *GONG Cheng*, *LIU Hui*. *Department of Dermatology*, *Hanyang Hospital of Wuhan*, *Wuhan430000*, *Hubei*, *China*

【**Abstract**】 **Objective** To explore the clinical efficacy of acitretin combined with CO_2 laser in the treatment of multiple condyloma acuminatum (CA) and its effects on immune cells and sexual function. **Methods** A total of 96 multiple CA patients treated in our hospital were selected and were divided into the CO_2 laser group (control group, $n=48$) and the acitretin combined with CO_2 laser group (observation group, $n=48$) according to the random number table method. The clinical efficacy and the recurrence within 6 months after treatment were recorded in the two groups, and the immune cells levels [helper T cell (Th17), regulatory T cells (Treg)], sexual function [Male Sexual Function Inventory (MSFI), Female Sexual Function Inventory (FSFI)] and quality of life [quality of life evaluation of condyloma acuminatum (CECA10)] were compared between the two groups before treatment and after a month of treatment. **Results** The clinical efficacy in the observation group was significantly better than that in the control group ($P<0.05$). After a month of treatment, the levels of peripheral blood Th17 and sexual function and the score of quality of life in the two groups were significantly higher than those before treatment ($P<0.05$) while the level of peripheral blood Treg was lower than that before treatment ($P<0.05$), more significant in the observation group than that in the control group ($P<0.05$). Within 6 months after treatment, the recurrence

△【通讯作者】唐许,E-mail:pi97017@163.com

rate in the observation group was significantly lower than that in the control group ($P<0.05$). **Conclusions** Acitretin combined with CO_2 laser can reduce the recurrence of multiple CA, improve immune function and promote sexual function recovery, which is of positive signifiance in improving the quality of life of patients.

【**Key words**】 Multiple condyloma acuminatum (CA); Acitretin; CO_2 laser; Immune cells; Sexual function

【**中图分类号**】 R759 【**文献标识码**】 A

尖锐湿疣(condyloma acuminatum,CA)为一种发病率较高的性传播疾病,该疾病传染性强,且易多发,甚至能引起癌变,严重威胁大众生命健康[1]。因此,及时且有效的治疗对多发性 CA 患者非常重要。CO2 激光治疗为 CA 的常用疗法,其价格低廉,患者接受度较高,但存在治疗后短期复发率较高,患者治疗负担增加等缺陷,目前临床多采用免疫调节剂等药物联合治疗以提高疗效、降低复发率[2]。阿维 A 具有免疫调节作用,且能抑制表皮细胞异常增殖,在皮肤病治疗中较为常见[3]。基于此,本研究选取我院 96 例多发性 CA 患者为研究对象,以探讨阿维 A 及 CO2 激光联合疗法对多发性 CA 的治疗效果。相关结果报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2016 年 3 月至 2017 年 4 月武汉市汉阳医院诊治的 96 例多发性 CA 患者为研究对象。纳入标准:①经临床症状及病理学检查确诊为多发性 CA;②年龄范围 18 岁~65 岁;③单个疣体直径≤1cm;④签署知情同意书且经武汉市汉阳医院医学伦理委员会审批者。排除标准:①近 3 个月内使用影响免疫抑制或增强剂;②合并心、肝、肾等重要器官功能障碍;③合并其他传染性疾病;④伴高血压、糖尿病等慢性疾病;⑤妊娠或哺乳期女性。采用随机数字表法分为 CO2 激光治疗组(对照组,$n=48$)和阿维 A 联合 CO2 激光治疗(观察组,$n=48$)。两组患者一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。具体结果详见表 1。

表 1 两组患者一般资料比较[n(%)/$Mean\pm SD$]

组别	例数	性别		年龄(岁)	病程(月)	疣体数量(个)	疣体直径(cm)
		男	女				
观察组	48	23(47.92)	25(52.08)	35.17±7.93	3.16±0.61	6.14±1.07	0.61±0.12
对照组	48	25(52.08)	23(47.92)	35.94±7.62	3.05±0.59	5.87±1.05	0.58±0.11

1.2 治疗方法

对照组:给予 CO2 激光治疗。患处常规消毒后,给予浓度为 2% 的利多卡因(生产企业:东北制药集团沈阳第一制药有限公司,规格:0.4g,批准文号:H21021148)局麻;再予以 CO2 激光祛除疣体,术后于患处涂抹夫西地酸乳膏(生产企业:上海复星朝晖药业有限公司,规格:5g,批准文号:H20073960)4d。观察组:在对照组基础上给予阿维 A(生产企业:重庆华邦制药有限公司,规格:25mg,批准文号:H20010788)治疗。25mg/次,qd,口服;并配合维生素 E(生产企业:湖北金地药业股份有限公司,规格:0.1g,批准文号:H20054856)治疗,0.1g/次,qd,口服;连续治疗 1 个月。

1.3 观察指标

①治疗前及治疗 1 个月后免疫细胞水平:常规抽取两组空腹外周静脉血,使用流式细胞仪(生产企业:美国贝克曼库尔特公司,型号:CytoFLEX)检测其辅助性 T 细胞 17(Helper T cell,Th17)、调节性 T 细胞(Regulatory cell,Treg)水平。②治疗前及治疗 1 个月后性功能:根据男性性功能量表(male sexual function inventory,MSFI))[4]和女性性功能量表(female sexual function inventory,FSFI))[5]分别评估两组男性和女性患者性功能,MSFI 量表满分为 44 分,FSFI 量表满分为 95 分,分数越高性功能越好;分别计算患者得分与量表满分的百分比,并记录其平均百分比。③治疗前及治疗 1 个月后生活质量:根据中文版尖锐湿疣生活质量评定量表(Quality of life evaluation of condyloma acuminatum,CECA10)[6]评估两组生活质量,量表总分为 10~50 分,分数越高生活质量越高。

1.4 疗效评估标准

痊愈:疣体全部消失;显效:皮损缩小 60%~99%;好转:皮损缩小 20%~59%;皮损缩小<20%。

1.5 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 $Mean\pm SD$ 表示;等级资料使用 Z 检验;$P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

两组患者临床疗效比较,观察组患者临床疗效明显优于对照组患者,差异具有统计学意义($P<0.05$)。具体结果详见表 2。

表 2 两组患者临床疗效比较[n(%)]

组别	例数	痊愈	显效	好转	无效
观察组	48	32(66.67)	11(22.92)	4(8.33)	1(2.08)
对照组	48	23(47.92)	14(29.17)	9(18.75)	2(4.17)
Z 值			3.938		
P 值			0.047		

2.2 两组患者治疗前后免疫细胞水平比较

两组患者治疗前后免疫细胞水平比较,治疗 1 个月后,两组患者外周血 Th17 水平较治疗前升高,差异具有统计学意义(P

<0.05),Treg 水平则较治疗前降低($P<0.05$),且观察组患者变化幅度大于对照组患者,差异具有统计学意义($P<0.05$)。具体结果详见表 3。

表 3 两组患者治疗前后外周血 Th17、Treg 水平比较 (*Mean* ± *SD*)

组别	例数	Th17		*t* 值	*P* 值	Treg		*t* 值	*P* 值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
观察组	48	0.52 ± 0.10	1.03 ± 0.19	16.457	0.000	13.21 ± 2.19	5.82 ± 1.13	20.776	0.000
对照组	48	0.55 ± 0.11	0.82 ± 0.16	9.634	0.000	13.03 ± 2.18	7.34 ± 1.52	14.834	0.000
t 值		1.398	5.857	—	—	0.404	5.560	—	—
P 值		0.165	0.000	—	—	0.687	0.000	—	—

2.3 *两组患者治疗前后性功能和生活质量比较*

两组患者治疗前后性功能和生活质量比较,治疗 1 个月后,两组患者性功能水平及生活质量评分均较治疗前升高,差异具有统计学意义($P<0.05$)。具体结果详见表 4。

表 4 两组治疗前后性功能和生活质量比较(*Mean* ± *SD*)

组别	例数	性功能(%)		*t* 值	*P* 值	生活质量(分)		*t* 值	*P* 值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
观察组	48	42.61 ± 8.11	72.47 ± 11.63	14.591	0.000	24.16 ± 4.72	39.15 ± 3.72	17.281	0.000
对照组	48	44.57 ± 8.16	61.39 ± 10.34	8.847	0.000	24.52 ± 4.81	34.29 ± 5.12	9.635	0.000
t 值		1.180	4.933	—	—	0.370	5.320	—	—
P 值		0.241	0.000	—	—	0.712	0.000	—	—

2.4 *两组患者复发情况比较*

两组患者复发情况比较,治疗后 6 个月内,观察组患者复发 3 例(6.25%),对照组患者复发 10 例(20.83%);观察组患者复发率明显低于对照组患者,差异具有统计学意义($\chi^2=4.360$,$P=0.037$)。

3 讨论

多发性 CA 好发于肛门生殖器等部位,患者病变处出现增生性损害,且伴不同程度瘙痒及疼痛感,可使患者性功能持续降低,严重影响患者日常生活[7]。对此,临床常使用 CO2 激光治疗等物理疗法祛除疣体,以控制增生并改善患者临床症状[8]。而据文献报道,CA 患者多伴潜伏及亚临床感染,传统治疗方法仅祛除可见疣体,难以清除感染性病灶,使得临床上 CA 复发率较高[9]。因此,在消除疣体的同时还需调节局部细胞组织代谢,改善皮肤黏膜屏障,以减少 CA 复发。阿维 A 为维甲酸类药物的一种,可调控细胞生长、分化、凋亡等生命活动,且在控制表皮细胞异常增生及恶变中也有重要意义[10]。故本研究将阿维 A 及 CO2 激光联合疗法应用于多发性 CA 治疗中,以提高疗效、降低复发率,取得较好效果。

本研究结果显示,给予阿维 A + CO2 激光联合治疗的观察组临床疗效明显优于仅予以 CO2 激光治疗的对照组,说明阿维 A 能提高治疗效果,利于改善患者生活质量。推测此结果由以下几个因素共同作用引起:①阿维 A 可调节表皮细胞终末分化阶段,抑制角质形成细胞的过度增生,而改善 CA 皮损状态[11];②阿维 A 也能抑制中性粒细胞超化和炎性递质活性而发挥抗炎作用,利于促进皮损部位生理性修复[12]。另外,既往研究表明,多发性 CA 患者可因乳头瘤病毒(HPV)感染削弱朗格汉斯细胞(LC)介导的抗原提呈作用,并减弱机体及局部免疫反应,导致出现免疫抑制现象,使机体病灶难以彻底清除,引起患者病情反复[13]。故在物理治疗清除局部病灶的同时需提高机体免疫功能,并控制局部皮损感染状态,而抑制 CA 复发。本研究也对两组治疗前后免疫功能展开分析,发现观察组治疗后外周血 Th17 水平升高及 Treg 水平下降幅度均大于对照组。而 Th17 为一种 T 细胞亚群,在感染性疾病的病理演变中具有重要作用,且 Th17 的低表达也能抑制机体的正常免疫功能[14];Treg 则具有免疫抑制作用,亦可随免疫抑制程度的升高而增多[15]。则上述结果也表示观察组治疗后免疫功能改善情况优于对照组。考虑此结果与阿维 A 中主要成分依曲替酸能刺激抗体产生,提高 LC 水平,利于提升机体抗原提呈能力有关[16]。

除上述结论外,本研究还发现,观察组治疗后复发率明显低于对照组。分析其原因可能与阿维 A 可提高患者免疫功能而控制机体感染情况,避免因潜伏及亚临床感染而导致的反复发作有关[17]。此外,阿维 A 还能抑制鸟氨酸脱羧酶活性,提高维甲酸-受体复合物水平,进而刺激该复合物靶基因表达,使正常表皮分化优先作用,达到增强表皮细胞生理功能的作用[18]。这也提示阿维 A 可发挥其调控表皮细胞组织代谢的功效,使机体局部黏膜屏障修复,而增强皮肤自我保护能力,亦利于避免 CA 复发。不仅如此,国内学者研究也发现,CA 患者可受生殖器官皮损严重不适感、病情反复发作等影响出现性功能减退、生活质量降低等情况[19]。而本研究中观察组治疗后性功能及生活质量提高幅度均大于对照组。这也说明阿维 A + CO2 激光联合疗法治疗效果明显,可缓解患者临床症状,改善 CA 导致的局部瘙痒及疼痛感,使患者对性生活的恐惧及抵触情绪减轻,进而促进患者性功能恢复;同时也能减少生殖器官等皮损部位不适感,降低 CA 对患者日常生活的影响,达到改善患者生活质量的目的。

综上所述,阿维 A + CO2 激光联合疗法应用于多发性 CA 患者治疗中效果显著,可提高患者免疫功能,并降低复发率,还能改善其性功能及生活质量,于患者预后有利。

参 考 文 献

[1] 陈思华,杨健,杨文林. 临床尖锐湿疣流行病学与复发的相关危险因素的研究[J]. 中国性科学,2015,24(7):47-50.

[2] 周利敏,王燕,李红英,等. 二氧化碳激光术结合干扰素局部封闭治疗尖锐湿疣的临床研究[J]. 中国性科学,2015,24(5):63-65.

[3] Tan J,Maari C,Nigen S,et al. Open-label exploratory study of acitretin for thetreatment of severe chronic hand dermatitis[J]. Journal of Dermatological Treatment,2015,26(4):373-375.

[4] 杨旺秋,申吉泓,刘孝东,等. 甲基苯丙胺对男性性功能的影响[J]. 中国药物依赖性杂志,2016,25(3):311-313.

[5] 王元,余进进,傅建玲,等. 生物反馈联合电刺激结合阴道哑铃治疗围绝经期女性性功能障碍的疗效观察[J]. 中国妇幼保健,2016,31(15):3082-3084.

[6] 包振宇,张云杰,邹先彪,等. 不同部位男性尖锐湿疣患者的心理健康状况与生活质量的相关性分析[J]. 实用皮肤病学杂志,2016,9(4):229-231.

[7] Fazendin EA,Crean AJ,Fazendin JM,et al. Condyloma acuminatum, Anal intraepithelial neoplasia,and Anal cancer in the setting of HIV: Do we really understand the risk[J]. Diseases of the Colon & Rectum,2017,60(10):1078-1082.

[8] 戢金砥,吴勇军. 局部注射干扰素联合 CO_2 激光治疗尖锐湿疣的临床研究[J]. 中国性科学,2016,25(3):68-70.

[9] 张钰颖,宋晓彬,郝世超,等. 尖锐湿疣患者人乳头瘤病毒感染状况及影响因素研究[J]. 中国全科医学,2017,20(4):443-447.

[10] 刘素霞,张淑宁. 阿维 A 胶囊联合银屑胶囊治疗血虚风燥型银屑病 48 例临床观察[J]. 中国皮肤性病学杂志,2017,31(4):474-476.

[11] Di LV,Neri I. Clobetasol,acitretin,and cushing's syndrome[J]. Pediatric Dermatology,2017,34(2):221.

[12] 贾宝珍,郭书萍,刘宏业. 阿维 A 胶囊联合喜炎平治疗斑块型银屑病的临床观察及血清肿瘤坏死因子-α 检测[J]. 中国药物与临床,2016,16(2):181-183.

[13] 李晔,李斌,宁玻,等. 尖锐湿疣患者人乳头状瘤病毒感染状况及免疫功能分析[J]. 中华医院感染学杂志,2016,26(14):3299-3301.

[14] Feng P,Yan R,Dai X,et al. The Alteration and clinical significance ofTh1/Th2/Th17/Treg cells in patients with multiple myeloma[J]. Inflammation,2015,38(2):705-709.

[15] 黄小庆,刘纯. IL-21 调节外周血中 Treg 细胞的表达在 Graves 病发病机制中的研究[J]. 中国免疫学杂志,2016,32(6):853-857.

[16] 李杰,刘辉. 阿维 A 治疗前后寻常性银屑病患者外周血红细胞趋化因子受体的表达变化[J]. 临床皮肤科杂志,2016,45(9):640-641.

[17] 王川颖,邵莉莉,胡芳君,等. 盐酸丁卡因胶浆联合 CO_2 激光治疗尖锐湿疣的临床疗效观察及安全性分析[J]. 中国性科学,2017,26(11):72-74.

[18] 解方,李承新. 尖锐湿疣免疫学发病机制研究进展[J]. 传染病信息,2015,28(3):175-178.

[19] 钱芳,刘园. 5-氨基酮戊酸光动力疗法对尖锐湿疣患者疗效及性生活质量的影响[J]. 中国性科学,2016,25(7):81-83.

(收稿日期:2018-02-05)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2019.07.041

· 皮肤性病学 ·

重组人干扰素 α-2b 凝胶对尖锐湿疣患者预后的影响

陈秋[1] 郭萃琴[2]

1 宿州市立医院皮肤性病科,安徽 宿州 234000

2 广州中医药大学第一附属医院医技科,广州 510405

【摘要】 目的 探究重组人干扰素 α-2b 凝胶对尖锐湿疣患者采用物理方法去除疣体后的预后复发率影响。**方法** 选取 2015 年 5 月 30 日至 2018 年 5 月 30 日宿州市立医院皮肤性病科门诊治的 52 例尖锐湿疣病症患者作为研究对象,将其随机分为试验组和对照组,每组 26 例患者。试验组患者在电灼物理法去除疣体基础上局部外用重组人干扰素 α-2b 凝胶,在避免患者创口感染的前提下于手术区域及其周围部分涂用重组人干扰素 α-2b 凝胶;对照组患者单纯运用多功能治疗仪(电灼物理法)去除疣体。比较并分析两组患者 3 个月内疗效情况、尖锐湿疣评分和复发情况。**结果** 试验组患者总有效率(92.3%)高于对照组患者(69.2%),其差异具有统计学意义($\chi^2=4.3226$,$P<0.05$)。随着时间的推移,试验组患者的复发率、疣体数目均有所减少,且疣体体积不断减小,组内差异具有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 尖锐湿疣患者采用物理方法去除疣体后,根据患者情况持续局部外涂重组人干扰素 α-2b 凝胶一段时间后,能够显著增加患者痊愈率,有效降低患者复发率。局部外用重组人干扰素 α-2b 凝胶具有有效抑制人乳头瘤病毒复制,消除炎症,促进组织再生,加速组织对于创口的修复,增强宿主免疫功能,降低患者复发率的作用,且在研究中,可以发现该制剂对于机体无明显刺激作用,治疗和预防复发效果显著。应用电灼等物理方法加上重组人干扰素 α-2b 凝胶能够取得令人满意的临床效果,值得作为治疗尖锐湿疣、降低术后复发的首选方法,具有极高的临床推广和应用价值。

【关键词】 重组人干扰素 α-2b 凝胶;尖锐湿疣;预后;复发;疗效

Effect of recombinant human interferon alpha-2b gel on prognosis of patients with condyloma acuminatum

CHEN Qiu[1], GUO Cuiqin[2]. 1. Department of Dermatology and Venereal Diseases, Suzhou Municipal Hospital, Suzhou 234000, Anhui, China; 2. Medical Technology Department, The First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine, Guangzhou 510405, Guangdong, China

【Abstract】 Objective To investigate the effect of recombinant human interferon alpha-2b gel on the recurrence rate of patients with condyloma acuminatum after removal of warts by physical methods. **Methods** 52 cases of patients with condyloma acuminatum treated by the Dermatology and Venereal Diseases Department of Suzhou Municipal Hospital from May 30, 2015, to May 30, 2018 were selected as research objects and randomly divided into experimental group and control group, with 26 patients in each group. In the experimental group, recombinant human interferon alpha-2b gel was applied locally and externally after removing warts by electrocauterization. On the premise of avoiding wound infection of patients, recombinant human interferon alpha-2b gel was applied to the surgical area and surrounding area. Patients in the control group were treated with multifunctional therapeutic apparatus (electrocautery physical method) to remove warts. The curative effect, condyloma acuminatum scores and recurrence rates of the two groups were compared and analyzed within 3 months. **Results** The total effective rate of the experimental group(92.3%) was higher than that of the control group(69.2%), and the difference was statistically significant ($\chi^2 = 4.3226$, $P < 0.05$). As time goes on, both the recurrence rate and the number of warts in the experimental group were reduced, and the volume of warts decreased continuously, with statistically significant differences ($P < 0.05$). **Conclusions** After removing warts by physical methods, continuous local application of recombinant human interferon alpha-2b gel for a period of time, according to the patient's situation, can significantly increase the recovery rate and effectively reduce the recurrence rate of patients. Local and external application of human recombinant interferon alpha-2b gel can effectively restrain the replication of human papilloma virus, eliminate inflammation, promote tissue regeneration, accelerate wound repair, enhance host immune function and reduce the recurrence rate of patients. It is found in the experiment that the application causes no obvious stimulation to the body, but has significant effect of treatment and prevention of recurrence. Combination of electrocautery or other physical methods with recombinant human interferon alpha-2b gel can achieve satisfactory clinical results, so it is worthy of clinical promotion and application as the preferred method to treat condyloma acuminatum and reduce postoperative recurrence.

【Key words】 Recombinant human interferon alpha-2b gel; Condyloma acuminatum; Prognosis; Recurrence; Curative effect

【中图分类号】 R759 **【文献标识码】** A

尖锐湿疣在临床上极为常见,具体是由于人乳头瘤病毒(HPV)感染导致的不同程度的上皮增生现象[1],为第二大性传播疾病[2]。尖锐湿疣的众多治疗方法中,通常采用 CO_2 激光、液氮冷冻、电灼、微波、手术切除等物理或者化学方法进行治疗,但治疗后 3 个月 ~6 个月间患者复发率达 30% ~70% 不等,甚至更高[3]。

现阶段,临床研究学者普遍认为,细胞免疫功能变化与尖锐湿疣的发生、进展和转归等过程有关[4]。寻找有效降低尖锐湿疣患者的复发的药物是尖锐湿疣临床研究的重要课题。为了提高临床疗效、减少疾病复发,本研究最初阶段采用随机单盲方法,使用 GX-Ⅲ型多功能电离子手术治疗机治疗尖锐湿疣,待疣体清除,辅以重组人干扰素 α-2b 凝胶外用,以了解患者临床疗效,同时对患者进行定期随访观察,由此判断患者疾病复发状况。现将有关情况汇报如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择 2015 年 5 月 30 日至 2018 年 5 月 30 日宿州市立医院皮肤性病科门诊诊治的 52 例尖锐湿疣患者为研究对象。所有患者疣体经门诊切取作 5% 冰醋酸白试验均呈阳性,近 2 个月内未使用过免疫抑制剂和皮质类固醇。52 例患者中,男性 30 例,女性 22 例;年龄范围 19 岁 ~55 岁,平均年龄 34.5 岁;男性患者皮损位于肛周、包皮、系带、尿道外口 24 例,位于阴阜 4 例,位于龟头 2 例;女性患者位于大小阴唇 19 例,位于阴阜 2 例,位于阴道口 1 例;单个疣体直径小于 0.5cm,疣体数目少于 5 个,均为首发,没有经过任何治疗。将 52 例患者随机分为试验组和对照组,每组 26 例患者。试验组疣体发生情况及部位等均与对照组相匹配。试验组 26 例患者中,男性 15 例,女性 11 例,平均年龄 35.5 岁,疣体平均数 2.92 个。对照组 26 例患者中,男性 16 例,女性 10 例,平均年龄 33.5 岁,疣体平均数 2.54 个。两组患者性别、年龄和疾病严重程度比较,其差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。此外,排除自身免疫性疾病、肝肾功能不全、过敏体质、2 周内接受抗病毒药及免疫制剂治疗、意识障碍、认知功能障碍等患者。两组患者基本情况比较,其差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),具有可比性。

1.2 治疗方法

患者经过常规消毒后,以 2% 利多卡因做局部麻醉。试验组患者采用 GX-Ⅲ型多功能电离子手术治疗机去除疣体后,外用莫匹罗星软膏预防感染,并且使用碘伏液对局部消毒泡洗。

待伤口结痂后,于手术区域及其周围部分涂用重组人干扰素 α-2b 凝胶,药物浓度 10 万单位/g,规格 5g/支,每日 4 次,每次 0.25g,每次涂药后按摩患处 2~3min,连续使用 6 周。对照组患者单用多功能电离子手术治疗机去除疣体后,外用莫匹罗星软膏预防感染,并且使用碘伏液对局部消毒泡洗。待伤口结痂后,不再作任何其他治疗操作。两组患者治疗后半个月复查 1 次,以后每月复查 1 次,共计随访 3 个月。每次复诊时,询问治疗期间患者所发生的任何不良反应并详细记录,对患者再一次做醋酸白试验并记录疣体情况如部位、大小和数目,并对其复发情况予以统计。

1.3 疗效判断

比较两组患者临床疗效,并对两组患者治疗前和治疗后不同时间点(第 1 个月、第 2 个月、第 3 个月)的疾病症状改善程度予以评估,主要通过疣体的个数、大小等指标,依照表 1 标准进行统计评分。评分越高说明尖锐湿疣越严重。

表 1 疣体评分标准

项目	0 分	1 分	2 分	3 分
疣体个数	无	1 个	2 个~3 个	4 个~5 个
疣体直径	0	1mm	2mm~3mm	4mm~5mm

疗效判定标准:①痊愈:疣体全部消失,疣体情况评为 0 分,治疗 3 个月内恢复正常皮肤粘膜且未见复发现象,5% 醋酸白试验为阴性;②显效:症状缓解,且疣体情况评分减少幅度在 70% 及以上;③有效:症状有所改善,且评分降低幅度范围为 20%~70%;④无效:病情无任何变化,疣体评分降低幅度低于 20%。总有效率 = (①+②+③)例数/总例数 × 100%。

患者疣体情况评分为其个数与直径分值之和。若 5% 醋酸白试验为阳性,3 个月内原有疣体部位及其周围有如新的赘生物等复发性损失出现,为复发。单个个体复发超过一次算一例。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 24.0 软件对相关数据进行统计处理。计数资料以频数和百分数[n(%)]表示,采用 χ^2 检验;计量资料以均数 ± 标准差($Mean \pm SD$)表示,采用 t 检验;检验标准为 $\alpha = 0.05$,$P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者临床疗效比较

治疗后,两组患者的总有效率比较,其差异具有统计学意义($\chi^2 = 4.3226$,$P < 0.05$)。具体结果详见表 2。

表 2 两组患者临床疗效比较[n(%)]

组别	例数	痊愈	显效	有效	无效	总有效
试验组	26	21(80.8)	3(11.5)	0(0)	2(7.7)	24(92.3)
对照组	26	10(38.5)	3(11.5)	5(19.2)	8(30.8)	18(69.2)
χ^2 值		9.665	0.221	5.532	4.457	4.457
P 值		0.002	0.638	0.019	0.035	0.035

2.2 两组患者尖锐湿疣评分比较

治疗前,两组患者尖锐湿疣评分比较,其差异无统计学意义($t = 0.4952$,$P > 0.05$);治疗中,两组患者不同时间点的尖锐湿疣评分呈持续降低趋势,且试验组明显低于对照组,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 两组患者治疗前和治疗中不同时间点尖锐湿疣评分比较(分,$Mean \pm SD$)

组别	例数	治疗前	治疗 1 个月	治疗 2 个月	治疗 3 个月
试验组	26	5.625 ± 0.718	2.688 ± 0.712	0.918 ± 0.214	0.512 ± 0.114
对照组	26	5.531 ± 0.693	4.256 ± 0.890	2.875 ± 0.754	2.003 ± 0.631
t 值		0.4952	6.2560	7.0288	7.4829
P 值		>0.05	<0.05	<0.05	<0.05

2.3 两组患者尖锐湿疣复发情况比较

两组患者经过 3 个月治疗后,试验组 26 例患者中,痊愈 21 例(80.8%),第 1 个月复发 2 例(7.7%);对照组 26 例患者中,痊愈 10 例(38.5%),复发 8 例(30.8%),第 1 个月复发 5 例(19.2%),第 2 个月复发 2 例(7.7%),第 3 个月复发 1 例(3.8%);两组患者临床治疗效果比较,在减少尖锐湿疣复发率方面,试验组显著优于对照组,其差异具有统计学意义($\chi^2 = 6.1257$,$P < 0.05$)。具体情况详见表 4。

2.4 两组患者不良反应发生率比较

试验组患者发生 1 例局部皮肤感觉异常,不良反应发生率为 3.8%。对照组患者发生 1 例皮肤瘙痒感并伴有轻微灼痛感,不良反应发生率为 3.8%。两组差异无统计学意义($P > 0.05$)。同时,两组患者均出现全身发热、发痛、肌肉剧烈疼痛等症状,以及局部糜烂现象,未采取任何处理后自行消失,对治疗效果无明显影响。

表 4 两组患者治疗中尖锐湿疣复发情况比较[n(%)]

组别	例数	治疗 1 个月	治疗 2 个月	治疗 3 个月
试验组	26	2(7.7)	0(0)	0(0)
对照组	26	5(19.2)	2(7.7)	1(3.8)
χ^2 值		1.486	2.080	1.020
P 值		<0.05	<0.05	<0.05

3 讨论

尖锐湿疣的发生与人乳头瘤病毒(HPV)感染有关,且病情

容易反复发作,处理比较困难[5-6]。激光、多功能电离子手术治疗机、微波等物理、化学疗法是目前去除疣体的有效方法,治疗早期通常疗效比较好,虽然均可以将湿疣体去除干净,但都有治疗后期复发率高的共同缺陷[7-8]。其发病原因主要包括亚临床感染、患者再次接触尖锐湿疣患者再次感染、患者合并局部其他病症等,严重影响了患者的正常工作和家庭生活。目前,临床虽然有许多治疗尖锐湿疣的方法,但是仍然不能很好地降低复发率这一难题,主要由于人类乳头瘤病毒侵入细胞,影响感染细胞的主要组织相容性复合体分子水平,从而逃避机体的免疫监测[9-10]。因此,在保证临床疗效的同时,有效降低患者术后复发率成为临床亟待解决的问题。考虑到 CO_2 激光法难以大面积治疗的不足,与疣体周围亚临床感染有关,若在此基础上进一步扩大激光治疗范围,即便可以减少复发现象,但是会造成更大的创面,使得治愈时间延长,并容易造成不可预估的感染,本研究中采用电灼法对尖锐湿疣患者进行疣体去除。但是,无论哪种物理方法,都只能对肉眼可见的疣体进行处理,不能有效地处理亚临床/隐性感染病灶,加上 HPV 病毒感染深,造成治疗后复发率明显增高[11-12]。结合国内外研究成果得知,疾病复发与疣体周围亚临床感染、细胞免疫功能低下有关,且以细胞免疫为主要原因,所以,积极处理湿疣体、改善机体对病毒的免疫应答对预防疾病复发显得尤为重要。总体来讲,干扰素具有多种功效,如广谱抗病毒、提高免疫功能等[13]。Gross G 等[14]对女性阴道内尖锐湿疣患者分别提供安慰剂(A 组)、白细胞来源的 α-干扰素凝胶(B 组)治疗,为期 1 个月,发现 B 组治愈率(73.3%)高于 A 组(10.0%)。但是,临床应用 α-干扰素仍然受到很大限制。一方面,因为全身应用 α-干扰素不良反应明显增大且起效较慢;另一方面,由于 α-干扰素价格昂贵且需要使用很长时间。重组人干扰素 α-2b 凝胶是由合肥兆科药业有限公司开发研制的外用干扰素凝胶,又称“尤靖安”,是一种新型制剂。同时,它也是一种小分子蛋白质,通过结合靶细胞表面受体,能够对细胞产生诱导作用,进而产生诸多抗病毒的蛋白酶,既抑制了人乳头瘤病毒增殖时核酸转录、复制,以达到抗病毒目的,也可以增强患者免疫功能,提高患者机体对于特异性病毒的识别和免疫能力[15-16]。该制剂涂于患者病患处就可以有效地增强免疫力,刺激机体产生抗病毒复制,从而抑制病变细胞增殖的抗体;同时,又能够增加单核巨噬细胞的吞噬效应,达到控制亚临床疣成熟及潜伏感染临床效果。重组人干扰素 α-2b 凝胶使用方便快捷、经济,为临床应用的广泛性提供了便利。

本研究中,我们应用电灼法联合外用重组人干扰素 α-2b 凝胶对尖锐湿疣患者进行治疗,试验组患者痊愈率(80.8%)明显高于试验组(38.5%),其复发率(7.7%)明显低于对照组(30.8%)。这表明局部外用重组人干扰素 α-2b 凝胶具有有效抑制 HPV 复制,增强宿主免疫功能,降低患者复发率的作用。在物理或者化学等治疗方法去除疣体的基础上,加上重组人干扰素 α-2b 凝胶,可以在消除炎症的同时促进组织再生,使得组织对于创口快速有效修复,显著减弱患者复发机率。同时,研究中发现,该制剂对于机体无明显刺激作用,治疗和预防复发效果显著。

综上所述,应用电灼等物理方法加上重组人干扰素 α-2b 凝胶治疗尖锐湿疣,能够取得令人满意的临床效果,并大大降低了患者远期复发率,可以作为治疗尖锐湿疣患者的首选方法,具有极高的临床推广应用价值。

参 考 文 献

[1] 龙振华,张石革. 性传播疾病诊断与药物治疗学[M]. 北京:北京科学技术出版社,1999:63.

[2] Hatch KD. Valvovaginal papillomavirus infections:Clinical implication and management[J]. Am J Obstet Gynecol, 1991, 165(4 Pt 2): 1183-1188.

[3] 张秀兴,石莹. 微波联合重组人干扰素 α-2b 凝胶治疗尖锐湿疣的疗效观察[J]. 吉林医学,2013,34(22):4475-4476.

[4] 徐永康. 重组人干扰素 α-2b 凝胶外用预防尖锐湿疣复发的临床观察[J]. 江苏卫生保健,2005,7(2):50-50.

[5] 张东红,孙建方. 尖锐湿疣的细胞免疫以及免疫治疗现状[J]. 中国麻风皮肤病杂志,2003,19(1):55-57.

[6] 车雅敏,王家碧,刘跃华,等. 尖锐湿疣患者外周血及皮损 T 淋巴细胞亚群的检测[J]. 临床皮肤科杂志,2005,34(1):23-25.

[7] 李美. 重组人干扰素 α-2b 凝胶防止尖锐湿疣复发疗效观察[J]. 齐齐哈尔医学院学报,2011,32(6):894-894.

[8] 蔡正坤,丁正龙,乔阳. 干扰素 α-2b 局封加电灼抗复发治疗尖锐湿疣 50 例[J]. 皮肤病与性病,2002,24(4):45-45.

[9] 庄杰. 应用重组人干扰素 α-2b 凝胶降低尖锐湿疣复发率的疗效观察[J]. 福建医药杂志,2010,32(4):103-104.

[10] 胡楠,倪通. 咪喹莫特乳膏联合重组人干扰素 α-2b 在尖锐湿疣患者中的临床效果观察[J]. 中国性科学,2018,27(10):124-127.

[11] Von Krogh G. Management of anogenital warts(condylom a accuminata)[J]. Eur J Dematol, 2001, 11(6): 598-603.

[12] 张春玲. 基因工程干扰素治疗带状疱疹疗效观察[J]. 中华皮肤科杂志,1997,30(3):138-139.

[13] 贺迎霞,张庆田,王冬梅,等. 重组人干扰素 α-2b 凝胶联合 ALA-PDT 疗法对尖锐湿疣患者血清 T 细胞亚群、GM-CSF 水平变化及生活质量的影响[J]. 中国性科学,2019,28(1):127-131.

[14] Gross G, Rogozinski T, Schöfer H, et al. Recombinant interferon beta gel-as an adjuvant in the treatment of recurrent genital warts: Results of a placcbo-controlled double-blind study in 120 patients[J]. Dematology, 1998, 196(3): 330-334.

[15] 田华,何荣国,张燕妮. 微波联合白细胞介素-2 治疗尖锐湿疣的临床观察[J]. 中国热带医学,2009,9(2):282-283.

[16] 傅志宜. 性传播疾病新进展[M]. 北京:中华医学电子音像出版社,2009:219-220.

(收稿日期:2018-10-18)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2019.07.042

·皮肤性病学·

冷冻联合干扰素治疗慢性宫颈炎合并人乳头状瘤病毒感染的效果观察

广维△ 王珺 王东 王凯波
沈阳市第七人民医院皮肤科,沈阳 110003

【摘要】 **目的** 探究冷冻联合干扰素在慢性宫颈炎合并人乳头状瘤病毒感染治疗中的临床效果。**方法** 选取 2016 年 10 月至 2017 年 10 月沈阳市第七人民医院诊治的 100 例慢性宫颈炎合并人乳头状瘤病毒感染患者作为研究对象。随机分为观察组和对照组,每组 50 例。两组实施对比研究,对照组给予冷冻治疗,观察组在对照组基础上联合实施干扰素治疗。观察两组患者治疗前后的宫颈炎评分和 LU/CO 比值以及平均创面愈合时间、异常分泌物持续时间等实验数据。**结果** 治疗后两组患者的 LU/CO 比值水平较本组治疗前均显著下降,且治疗后观察组的比值显著小于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗后两组患者的宫颈炎评分较本组治疗前均显著下降,且治疗后观察组的评分显著低于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。观察组患者的平均创面愈合时间、异常分泌物持续时间均显著短于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。疗效判定结果显示观察组的总有效率明显高于对照组,(96.00% VS86.00%,差异具有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 对慢性宫颈炎合并人乳头状瘤病毒感染患者实施冷冻联合干扰素治疗效果显著,可更好的改善患者的临床症状,促进其术后恢复。

【关键词】 慢性宫颈炎;人乳头状瘤病毒;感染;冷冻;干扰素

Effect of cryosurgery combined with interferon on chronic cervicitis and human papillomavirus infection

GUANG Wei△, *WANG Jun*, *WANG Dong*, *WANG Kaibo*. *Department of Dermatology*, *Shenyang Seventh People's Hospital*, *Shenyang 110003*, *Liaoning*, *China*

【**Abstract**】 **Objective** To explore the clinical effect of cryosurgery combined with interferon in the treatment of chronic cervicitis and human papillomavirus infection (HPV). **Methods** 100 patients with chronic cervicitis combined with HPV infection in our hospital from October 2016 to October 2017 were randomly divided into control group and observation group, 50 cases in each group. The control group received cryotherapy, on which basis the observation group received interferon treatment. The score of cervicitis, the ratio of LU / CO, the average wound healing time and the duration of abnormal secretion were observed before and after treatment. **Results** After treatment, the LU / CO ratio of the two groups was significantly lower than that before treatment, and the ratio of the observation group was significantly lower than that of the control group after treatment, with statistically significant differences ($P<0.05$). After treatment, the score of cervicitis in the two groups was significantly lower than that before treatment, and the score of the observation group was significantly lower than that of the control group after treatment, with statistically significant differences ($P<0.05$). The average wound healing time and abnormal secretion duration of patients in the observation group were significantly shorter than those in the control group, with statistically significant differences ($P<0.05$). The results showed that the total effective rate of the observation group was significantly higher than that of the control group (96.00% vs. 86.00%, $P<0.05$). **Conclusions** Cryotherapy combined with interferon treatment is of remarkable effect in the treatment of chronic cervicitis combined with HPV infection, which improve the clinical symptoms and promote postoperative recovery.

【**Key words**】 Chronic cervicitis; Human papillomavirus (HPV); Infection; Cryosurgery; Interferon

【中图分类号】 R759 【文献标识码】 A

各种宫颈疾病是严重危害女性身心健康的疾病类型,以往的研究已经证实,人乳头瘤病毒(HPV)与宫颈炎以及宫颈癌等之间关系密切,其持续感染是引起宫颈癌的主要原因[1]。临床针对慢性宫颈炎合并 HPV 感染患者,要引起重视,并及时的实施有效的治疗。临床治疗中,冷冻疗法是一种常用的治疗手段[2]。为提高治疗效果,本研究尝试联合实施干扰素治疗。经治疗与观察,效果确切。

【基金项目】辽宁省沈阳市卫计委科研项目(2016688)

△【通讯作者】广维,E-mail:yyllrx@163.com

1 对象和方法

1.1 研究对象

选取 2016 年 10 月至 2017 年 10 月沈阳市第七人民医院诊治的 100 例慢性宫颈炎合并人乳头状瘤病毒感染患者作为研究对象。患者年龄范围 27 岁～53 岁，中位年龄为 34 岁。试验严格遵循《渥太华工作组关于临床试验注册的声明》相关内容。纳入标准：进行了临床专业诊断和检查，均符合慢性宫颈炎合并人乳头状瘤病毒感染诊断标准[3]；签订知情同意书；均为沈阳市第七人民医院诊治的住院患者；随访资料完整并建立患者临床病历资料数据库。排除标准：严重心脏、肝脏、肾脏等疾病；精神疾病；妊娠期女性；合并恶性肿瘤；哺乳期女性；依从性差；无法获得随访。随机分为对照组和观察组两组实施对比研究，每组 50 例，对照组给予冷冻治疗，观察组在对照组基础上联合实施干扰素治疗。统计并组间比较两组患者的一般情况，资料均衡，各项指标比较均无统计学意义（均 $P>0.05$）。

1.2 治疗方法

对照组：给予冷冻治疗，针对不同的患者的情况，在其月经干净 3d～7 d 之后，利用消毒后的探头对患者病灶进行覆盖，之后通电制冷，并与患者宫颈进行接触。利用一定的二氧化碳气体对病灶处组织表面予以局部冷冻处理。每次治疗持续 3 min～4 min，间隔 5 min 后再次实施相同的治疗 1 次[4]。观察组：在对照组基础上联合实施干扰素治疗，在完成冷冻治疗之后，将 1 枚人干扰素 α-2b 栓（商品名：爽因洁，批准文号：国药准字 S20100006，生产单位：长春生物制品研究所有限责任公司）置于患者阴道后穹窿接近宫颈口处，每日睡前使用，隔日治疗 1 次[5]。两组患者均接受为期 2 个月的连续治疗。

1.3 观察指标

不同时间分别行妇科检查，观察两组患者治疗前、后的宫颈炎评分[6]。统计两组 LU/CO 比值[7]，以及平均创面愈合时间、异常分泌物持续时间等实验数据。参照文献进行疗效判定[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 $Mean \pm SD$ 表示，组间统计学比较使用方差分析中的 SNK- q 方法；计数资料采用 χ^2 检验，以 n（%）表示；计算 P 值，以第一类误差 0.05（α 值）判断统计显著性，P 值小于 0.05 即为数据之间具有显著差异。

2 结果

2.1 两组患者一般情况统计与组间比较

统计并组间比较两组患者的一般情况，资料均衡，各项指标比较差异均无统计学意义（均 $P>0.05$）。具体结果详见表 1。

表 1 两组患者一般情况统计与组间比较（$Mean \pm SD$）

组别	例数	平均年龄（岁）	平均体质量（Kg）	平均病程（月）	宫颈炎积分（分）	平均孕次（次）	平均体质指数（kg/m²）
观察组	50	35.02 ± 1.14	63.15 ± 4.06	5.15 ± 0.11	25.42 ± 2.01	1.03 ± 0.15	23.82 ± 3.15
对照组	50	34.15 ± 1.15	64.12 ± 3.25	5.12 ± 0.23	26.32 ± 1.02	2.12 ± 0.11	23.78 ± 2.31
统计值		0.918	1.015	0.997	1.010	1.027	1.103
P 值		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

2.2 两组患者治疗前后 LU/CO 比值统计与组间对比

治疗后两组患者的 LU/CO 比值水平较本组治疗前均显著下降，且治疗后观察组的比值显著小于对照组，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 LU/CO 比值比统计与组间比较（$Mean \pm SD$）

组别	例数	治疗前	治疗后	统计值	P 值
观察组	50	346.33 ± 15.01	7.21 ± 1.03	12.331	<0.05
对照组	50	345.12 ± 12.35	60.33 ± 1.34	6.017	<0.05
统计值		1.204	8.031	—	—
P 值		>0.05	<0.05	—	—

2.3 两组患者治疗前后宫颈炎积分统计与组间对比

治疗后两组患者的宫颈炎评分较本组治疗前均显著下降，且治疗后观察组的评分显著低于对照组，差异具有统计学意义（$P<0.05$）。具体结果详见表 3。

2.4 两组患者创面愈合时间、异常分泌物持续时间统计与组间对比

观察组患者的平均创面愈合时间、异常分泌物持续时间均显著短于对照组，差异具有统计学意义（$P<0.05$）。具体结果详见表 4。

表 3 两组患者治疗前后宫颈炎积分统计与组间对比（分，$Mean \pm SD$）

组别	例数	治疗前	治疗后	统计值	P 值
观察组	50	25.42 ± 2.01	4.15 ± 0.37	8.107	<0.05
对照组	50	26.32 ± 1.02	10.32 ± 1.02	5.337	<0.05
统计值		1.010	9.107	—	—
P 值		>0.05	<0.05	—	—

表 4 两组患者创面愈合时间、异常分泌物持续时间统计与组间对比（d，$Mean \pm SD$）

组别	例数	创面愈合时间	异常分泌物持续时间
观察组	50	5.12 ± 0.37	12.03 ± 2.01
对照组	50	7.45 ± 1.02	21.33 ± 1.15
统计值		0.917	10.334
P 值		>0.05	<0.05

2.5 两组患者临床治疗效果判定和组间对比

疗效判定结果显示观察组的总有效率明显高于对照组，

(96.00% VS86.00%,差异具有统计学意义($P<0.05$)。具体结果详见表 5。

表 5 两组患者临床治疗效果判定和组间对比 [n(%)]

组别	例数	显效(例)	有效(例)	无效(例)	总有效率(%)
观察组	50	40	8	2	96.00
对照组	50	30	13	7	86.00
统计值		—	—	—	12.017
P 值		—	—	—	<0.05

3 讨论

宫颈癌是一种严重威胁女性健康的疾病类型,在疾病的发生与发展过程中需要经历不同的阶段[1]。宫颈癌由宫颈炎以及宫颈癌前病变等逐步发展而成[9]。以往的研究已经证实,HPV 病毒可以参与到宫颈炎和宫颈癌前病变以及宫颈癌等的发展过程之中[10]。对于一些慢性宫颈炎患者,也极易出现合并 HPV 病毒的情况[11]。针对此类患者,冷冻治疗是常用的方法[12]。在具体的治疗过程中,利用液氮或二氧化碳干冰对患者的局部皮肤病损实施冷冻处理。进而使皮肤损害局部水肿、坏死,最终达到治疗疾病的目的[13]。以往杨莉的研究证实[14],慢性宫颈炎伴 HPV 感染的治疗中,在常规保妇康栓治疗的基础上,联合实施冷冻治疗可更好地提高治疗效果,改善患者宫颈糜烂等症状。近年来,干扰素作为一种新型的抗病毒药物,开始在宫颈疾病的临床治疗中得到日益广泛的应用[15]。以往杨雪萍的研究指出[16],对宫颈持续 HPV 感染性疾病患者在常规微波治疗的基础上联合实施重组人干扰素 α-2a 凝胶治疗可以有效改善治疗效果。本组研究中,经不同方案治疗,两组患者的 LU/CO 比值水平较本组治疗前均显著下降,且治疗后观察组的比值显著小于对照组。治疗后两组患者的宫颈炎评分较本组治疗前均显著下降,且治疗后观察组的评分显著低于对照组。另外,在术后恢复方面,观察组患者的平均创面愈合时间、异常分泌物持续时间均显著短于对照组。疗效判定结果也显示,观察组的总有效率明显高于对照组,(96.00%,86.00%)。上述结果可以证实,不同的治疗方案均能获得一定效果。但与单纯冷冻治疗进行比较,联合实施干扰素治疗可以获得更好的治疗效果,临床疗效不逊于传统治疗。分析相关原因,是因为在冷冻治疗对患者局部组织予以有效的冷冻处理,继而破坏病变组织细胞的基础上,联合实施干扰素治疗[17]。药物在经阴道黏膜吸收,进入人体之后,可以通过细胞表面受体诱导细胞,产生一定的抗病毒蛋白。进而对 HPV 病毒产生一定的影响,对其病毒复制过程予以阻断。另外,干扰素还具有增强自然杀伤细胞、巨噬细胞及 T 淋巴细胞活力等效果,有利于改善机体的免疫水平和抗病毒能力[18]。

综上所述,通过本次研究可以初步证实,对慢性宫颈炎合并人乳头状瘤病毒感染患者实施冷冻联合干扰素治疗效果显著,可更好地改善患者的临床症状,促进其术后恢复。效果确切,值得推广。

参 考 文 献

[1] Caixeta RC, Ribeiro AA, Segatti, KD, et al. Association between the human papillomavirus, bacterial vaginosis and cervicitis and the detection of abnormalities in cervical smears from teenage girls and young women[J]. Diagnostic cytopathology, 2015, 43(10): 780-785.

[2] 罗亚辉,江赛. HPV 感染对宫颈炎患者阴道微生态的影响[J]. 中国性科学,2017,26(11):46-49.

[3] 朱静,牛红梅,郑锦丽,等. 宫颈高危型人乳头瘤病毒感染与宫颈病变相关性研究[J]. 中国性科学,2017,26(2):32-34.

[4] 王艳君,张静. 高危型 HPV 联合 TCT 在宫颈癌筛查中的价值研究[J]. 中国性科学,2017,26(12):24-27.

[5] 孙丽丽. 冷冻联合干扰素治疗慢性宫颈炎合并人乳头状瘤病毒感染的效果观察[J]. 保健医学研究与实践,2017,14(6):66-68.

[6] Ribeiro J, Teixeira D, Marinho-Dias J, et al. Characterization of human papillomavirus genotypes and HPV-16 physical status in cervical neoplasias of women from northern Portugal[J]. International journal of gynecology and obstetrics, 2014, 125(2): 107-110.

[7] 张明. HPV 在宫颈炎、宫颈癌前病变、宫颈癌中的检测及意义分析[J]. 医学综述,2013,19(24):4550-4551,4554.

[8] 许运巧,张菊新. 冷冻联合干扰素治疗慢性宫颈炎合并人乳头状瘤病毒感染 60 例临床观察[J]. 中华实用诊断与治疗杂志,2013,27(6):596-597.

[9] 黄爱芳. 重组人干扰素 α-2b 凝胶联合氯喹那多-普罗雌烯阴道片治疗慢性宫颈炎并阴道高危型人乳头状瘤病毒感染的疗效评价[J]. 中国药业,2015(2):23-24,25.

[10] 刘淑珍. 家属协同健康教育对持续人乳头状瘤病毒(HPV)感染宫颈炎的临床效果[J]. 世界最新医学信息文摘(连续型电子期刊),2015,(82):163-163,164.

[11] 薛杰韬,舒欣,樊娟,等. 保妇康栓配合微波治疗宫颈持续 HPV 感染性疾病的临床疗效观察[J]. 中国妇幼保健,2013,28(22):3682-3684.

[12] LeDonne M, Giuffrè G, Caruso C, et al. Human papillomavirus types distribution in eastern sicilian females with cervical lesions. A correlation with colposcopic and histological findings[J]. Pathology Oncology Research, 2013, 19(3): 481-487.

[13] 丘金珠,刘红玉. 重组人干扰素 α-2a 栓联合保妇康栓治疗慢性宫颈炎合并人乳头状瘤病毒感染的疗效[J]. 中国当代医药,2016,23(2):71-73.

[14] 杨莉. 冷冻联合保妇康栓治疗慢性宫颈炎伴 HPV 感染的疗效分析[J]. 江苏医药,2016,42(1):82-83.

[15] Murakami I, Fujii T, Dan K, et al. Methylation of human papillomavirus-52 and -58 is a candidate biomarker in cervical neoplasia[J]. Journal of clinical virology, 2013, 58(1): 149-154.

[16] 杨雪萍. 重组人干扰素 α-2a 凝胶配合微波治疗宫颈持续 HPV 感染性疾病的临床疗效观察[J]. 中国妇幼保健,2013,28(11):1817-1819.

[17] 王娟,杨岚,王丽峰,等. 干扰素联合冷冻治疗慢性宫颈炎合并人乳头状瘤病毒的临床可行性及安全性分析[J]. 北方药学,2017,14(8):152-153.

[18] 王宏. 干扰素联合冷冻治疗慢性宫颈炎合并人乳头状瘤病毒的效果分析[J]. 系统医学,2016,1(9):109-111.

(收稿日期:2017-11-29)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2019.07.043

· 性教育与性健康 ·

信息化时代性健康教育对初产妇产后性生活质量及恢复的影响

李娟[1] 张娟[2△]

1 襄阳市中心医院心血管内科,湖北 襄阳 441021

2 襄阳市中心医院麻醉手术室,湖北 襄阳 441021

【摘要】 **目的** 探究信息化时代性健康教育对初产妇产后性生活质量及恢复的影响。**方法** 选择 2016 年 4 月至 2018 年 4 月襄阳市中心医院产科诊治的 96 例初产妇为研究对象,按照健康教育方式将其分为观察组和对照组。观察组 46 例初产妇,采取信息化时代性健康教育方式;对照组 50 例初产妇,采取常规健康宣教方式。分析和比较两组初产妇健康教育需求及获得途径、出院后性生活质量、各类性问题发生情况以及盆底肌力恢复情况。**结果** 96 例初产妇产后健康教育需求及获得途径显示,初产妇对产后性生活注意事项、产后性生活时间和产后恢复注意事项需求较高,其占比分别为 100.0%、99.0% 和 84.4%;获得知识途径主要为网上查阅和产后健康教育,其占比分别为 54.2% 和 47.9%。进行性健康教育后,观察组初产妇性生活质量各项评分均明显高于对照组初产妇评分,其差异均具有统计学意义(均 $P<0.001$);观察组初产妇各类性问题发生率(23.9%)明显低于对照组初产妇(62.0%),其差异具有统计学意义($P<0.05$);观察组初产妇盆底肌力恢复达 3 级及以上者(33 例、71.7%)明显高于对照组初产妇(23 例、46.0%),其差异具有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 信息化时代性健康教育能够有效改善初产妇产后性生活质量,加快初产妇术后盆底功能恢复,值得在临床中推广应用。

【关键词】 健康教育;初产妇;产后性生活质量;康复情况

Effect of sex education in the information age on the quality and recovery of postpartum sexual life in primiparae

LI Juan[1], *ZHANG Juan*[2△]. *1. Department of Cardiology, Xiangyang Central Hospital, Xiangyang 441021, Hubei, China; 2. Anesthesia Operating Room, Xiangyang Central Hospital, Xiangyang 441021, Hubei, China*

【**Abstract**】 **Objective** To explore the impact of sex education in the information age on the quality and recovery of postpartum sexual life in primiparae. **Methods** 96 primiparae in Xiangyang Central Hospital from April 2016 to April 2018 were selected and divided into observation group (46 cases) and control group (50 cases) according to the different health education methods received. Patients in the observation group received sex education in the information age while patients in the control group received routine health education. The health education needs and access, the quality of sexual life after discharge, the occurrence of various sexual problems and the recovery of pelvic floor muscle strength in the two groups were analyzed and compared. **Results** The survey results of the need for and access to postpartum health education of the 96 primiparae showed that maternal demand for matters needing attention, recovery time and considerations relating to recovery of postpartum sexual life was high, accounting for 100.0%, 99.0% and 84.4%, respectively. As for the access to such information, online review and postpartum health education was most commonly used, accounting for 54.2% and 47.9% respectively. After the health education, the quality of sexual life in the observation group was significantly higher than that of the control group, with statistically significant differences (all $P<0.001$). The incidence of various sexual problems in the observation group (23.9%) was significantly lower than that in the control group (62.0%) after health education, with statistically significant differences ($P<0.05$). There were 33 cases (71.7%) with pelvic floor muscle strength recovered to grade 3 and above, significantly more than the 23 cases (46.0%) in the control group, with statistically significant differences between the two groups ($P<0.05$). **Conclusions** Sex education in the information age can effectively improve the quality of postpartum sexual life, and accelerate the recovery of postoperative pelvic floor function, which is worthy of widespread promotion in clinical treatment.

【**Key words**】 Health education; Primiparae; Quality of postpartum sexual life; Rehabilitation

【中图分类号】 G479 【文献标识码】 A

△【通讯作者】张娟,E-mail:meketewa@126.com

健康的性生活是妇女产后生殖健康的重要组成部分。目前,产妇产后性保健尚未得到医护人员和产妇自身的重视[1-2]。而初产妇作为产妇中比例较高的一类人群,产后性知识更加缺乏,围产期无法得到适时的健康教育,容易出现多种心理和生理问题,导致产后性生活质量严重下降,术后康复较差[3-4]。为探究信息化时代性健康教育对初产妇产后性生活质量及恢复的影响,现回顾性分析 2016 年 4 月至 2018 年 4 月襄阳市中心医院产科诊治的 96 例初产妇的相关情况并报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择 2016 年 4 月至 2018 年 4 月襄阳市中心医院产科诊治的 96 例初产妇为研究对象,按照不同的健康宣教方式将其分为观察组和对照组。观察组 46 例初产妇,年龄范围 21 岁 ~ 35 岁,年龄(28.3 ± 3.8)岁;阴道产 25 例,剖宫产 21 例;文化程度:高中及以上 32 例,高中以下 14 例。对照组 50 例初产妇,年龄范围 22 岁 ~ 37 岁,年龄(29.1 ± 3.7)岁;阴道产 28 例,剖宫产 22 例;文化程度:高中及以上 39 例,高中以下 11 例。两组患者年龄、分娩方式和文化程度等方面相比,其差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),具有可比性。

1.2 宣教方法

观察组患者采取信息化时代性健康宣教:①在“互联网 +”的背景下,建设健康教育平台,将健康教育杂志、健康教育问答和健康教育视频等内容,通过手机或计算机接入,初产妇可以利用任何空闲时间随时随地观看产后健康教育视频和书籍;②通过下载 APP 以及微信等软件,实时监测自身健康状况,掌握产后恢复情况;③健康教育平台与大型医院和大型健康服务机构合作,初产妇可以在线寻求医生帮助,一对一进行解答,同时可以通过电话连线等方式实施产后急救或紧急问题救助;④教育平台设置信息管理系统,对用户求助问题进行分析,置顶用户常见问题及解答,同时设置医生和护士接入口,定期对产后性教育和产后康复内容进行及时更新,以应对新的病症。

对照组初产妇采取常规健康宣教,产前进行知识宣教学习,解释产后妇女常见性问题,讲解常见女性健康保健知识和首次生产后性生活所需要注意的问题,告知初产妇定期随访或复查。

1.3 观察指标

采用问卷调查方式统计初产妇健康教育需求及获得知识相关途径、产后 6 个月各类性问题发生情况,同时评价初产妇性生活质量和盆底肌力恢复情况。

性生活质量评价标准[5]:对初产妇性焦虑、性交流、性反应、性体像、性态度和性满意程度进行评估,分值与性生活质量成正比,得分越高表示性生活质量越好。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 18.0 软件对相关数据进行统计处理,计量资料以 $Mean \pm SD$ 表示,采用 t 检验,计数资料以 $n(\%)$ 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 初产妇产后健康教育需求及获得途径

96 例初产妇产后健康教育需求及获得途径显示,初产妇对产后性生活注意事项、产后性生活时间和产后恢复注意事项需求较高,其占比分别为 100.0% 、99.0% 和 84.4%;获得知识途径主要为网上查阅和产后健康教育,其占比分别为 54.2% 和 47.9%。具体结果详见表 1。

表 1 96 例初产妇产后健康教育需求及获得途径[$n(\%)$]

项目	内容	初产妇
健康教育需求	产后性生活注意事项	96(100.0)
	产后性生活时间	95(99.0)
	产后恢复可能出现的并发症	73(76.0)
	产后恢复注意事项	81(84.4)
	避孕方法	65(67.7)
获得知识相关途径	阅读书籍	19(19.8)
	网上查阅	52(54.2)
	产后健康教育	46(47.9)
	电视、新闻等	28(29.2)
	亲属、好友等告知	39(40.6)

2.1 两组初产妇产后性生活质量评分比较

观察组初产妇进行健康教育后,性生活质量评分明显高于对照组初产妇,其差异具有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见表 2。

表 2 两组产妇产后性生活质量评分比较(分,$Mean \pm SD$)

组别	例数	性焦虑	性交流	性反应	性体像	性态度	性满意程度
观察组	46	28.3 ± 2.6	23.2 ± 1.9	20.9 ± 2.4	13.3 ± 1.4	16.3 ± 1.3	27.5 ± 2.5
对照组	50	24.4 ± 2.5	18.5 ± 1.8	17.4 ± 2.1	10.6 ± 1.3	13.2 ± 1.3	22.1 ± 2.2
t 值		7.4909	12.4450	7.6187	9.7982	11.6720	11.2551
P 值		< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001

2.2 两组初产妇产后各类性问题发生情况比较

观察组初产妇进行健康教育后各类性问题的发生率(23.9%)明显低于对照组初产妇(62.0%),其差异具有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见表 3。

2.3 两组初产妇产后盆底肌力恢复情况比较

观察组初产妇进行健康教育后,其盆底肌力恢复达 3 级及以上者(33 例、71.7%)明显高于对照组初产妇(23 例、46.0%),其差异具有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见表 4。

表 3 两组初产妇产后各类性问题发生情况比较 [n(%)]

时间	例数	性交疼痛	阴道干涩	性高潮障碍	性欲低下	性厌恶	合计
观察组	46	4(8.7)	2(4.3)	4(8.7)	1(2.2)	0(0)	11(23.9)
对照组	50	7(14.0)	5(10.0)	8(16.0)	4(8.0)	7(14.0)	31(62.0)
χ^2 值		8.5128	7.5412	9.1205	4.0005	11.6884	13.2018
P 值		<0.001	0.005	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

表 4 两组初产妇产后盆底肌力恢复情况比较 [n(%)]

时间	例数	1 级	2 级	3 级	4 级	5 级
观察组	46	7(15.2)	6(13.0)	9(19.6)	14(30.4)	10(21.7)
对照组	50	12(24.0)	15(30.0)	6(12.0)	10(20.0)	7(14.0)
χ^2 值		7.5248	6.2121	3.4857	4.1882	9.1146
P 值		<0.001	<0.001	0.008	0.024	<0.001

3 讨论

性生活作为初产妇产后必不可少的生理需求,多数初产妇由于自身经验不足,性知识相对缺乏,往往会导致产后性生活不协调。同时,由于传统思想的束缚,初产妇对于性知识难以启齿,更加导致了其生理和情感上的危机。因此,对初产妇进行健康教育,满足初产妇对性的求知欲,是提高初产妇性生活质量、加快其产后康复的重要途径[6-8]。

在对初产妇进行健康教育需求及获得知识途径的调查后获知,初产妇对产后性生活注意事项、产后性生活时间和产后恢复注意事项需求较高,其占比分别为 100.0%、99.0% 和 84.4%,获得知识途径主要为网上查阅和产后健康教育,其占比分别为 54.2% 和 47.9%,这表明初产妇对于性知识的渴望,但是获得相关知识的途径较为单一。目前,网上查阅相关知识和健康教育是初产妇获得相关知识的主要途径,这是由于网上查阅知识能够保护产妇隐私,根据自身情况进行相关知识查阅的同时避免被他人知晓。而院内健康教育则是由于相关人员处于相同环境,能够避免尴尬,这说明初产妇在获取性相关知识的同时仍然羞于启齿[9-11]。

作为一种随着社会发展应运而生的新型健康教育模式,信息化时代性教育通过在线教育的方式,将教育杂志、教育视频等内容置于网上,选择了初产妇易于接受的传授方式,同时兼顾了初产妇对性知识难以启齿的因素。初产妇既可以根据自身需要进行点击浏览,也可以选择与医护人员进行一对一的问答,增加了初产妇对相关知识的掌握,提高了性生活质量[12-13]。本研究结果显示,采取信息化时代性健康教育方式对初产妇进行健康教育后,其性生活质量评分明显高于采取常规健康宣教方式的初产妇,观察组初产妇进行健康教育后各类性问题的发生率(23.9%)明显低于对照组初产妇。

信息化时代性健康教育作为一个公众教育平台,初产妇不仅可以通过从中获取性教育相关知识,同时还可以对产后恢复和产后注意事项进行学习,避免了常规单一学习途径的局限性,加快了术后的康复。同时,手机和计算机等作为年轻人乐于接受的一种教育载体,将晦涩难懂的知识转换成通俗易懂的视频、图片和文字,最大程度地方便了受众[14-15]。本研究结果显示,采取信息化时代性健康教育方式的初产妇进行健康教育后,盆底肌力恢复达 3 级及以上者(33 例、71.7%)明显高于采取常规健康宣教方式的初产妇(23 例、46.0%)。

综上所述,信息化时代性健康教育能够有效改善初产妇产后性生活质量,加快初产妇术后盆底功能恢复,值得在临床中推广应用。

参 考 文 献

[1] 田滢. 产后性生活保健干预对二次阴道分娩产妇性生活质量的影响[J]. 中国妇幼保健,2017,32(21):5279-5281.

[2] 韩炜,蒋维,刘迎军,等. 盆底功能障碍性疾病产妇的盆底肌收缩肌变化及影响因素研究[J]. 中国妇幼保健,2016,31(21):4355-4357.

[3] 崔军丽,刘艳清,吴敏,等. 不同分娩方式对产妇产后性功能的影响[J]. 中国性科学, 2018,27(4):50-52.

[4] 李旻,石婧,吕秋波,等. 再生产妇产后早期盆底肌力受损的多因素分析[J]. 中华医学杂志,2018,98(11):818-822.

[5] 吴寒冰,艾玲,曹云飞,等. 剖宫产产妇产后性生活质量及其影响因素调查研究[J]. 中国性科学,2016,25(6):100-103.

[6] 郭仁妃,吴燕,王爱宝,等. 不同分娩方式产妇产后阴道收缩力及性生活质量比较研究[J]. 重庆医学,2017,46(26):3696-3698.

[7] 沈柯炜. 产后盆底康复训练对顺产产妇盆底功能恢复及生活质量的影响[J]. 浙江临床医学,2018,20(1):112-114.

[8] 徐玉华. 产前知识培训对剖宫产产妇产后心理状态及生活质量的影响[J]. 实用临床医药杂志,2014,45(10):74-76.

[9] 杜风花. 健康教育路径在剖宫产产妇围手术期中的应用[J]. 护士进修杂志,2013, 28(10):935-936.

[10] 朱雪燕,叶笑梅,徐可,等. 以临床路径为基础的健康教育在正常分娩产妇中的应用[J]. 实用医学杂志,2013,29(2):315-316.

[11] 吴映瑛. 杭州市某医院产妇产后生殖保健健康教育干预效果分析[J]. 中国健康教育, 2016,32(5):462-464,468.

[12] 赵海浪. 按需健康教育在产后访视中的应用[J]. 护士进修杂志,2013,28(6):555- 557.

[13] 王宇. 人性化护理联合健康教育在剖宫产产妇中的应用及效果评价[J]. 河北医药, 2015,32(4):635-637.

[14] 陈华娟,孙秀娟,谢芳,等. 孕产妇“互联网 + iMedLib”平台健康教育效果评价[J]. 中国实用护理杂志,2017,33(27):2118-2121.

[15] 卢兴凤,王益平. “互联网 +”孕产妇健康教育的现状与发展[J]. 中国护理管理,2017, 17(11):1560-1563.

(收稿日期:2018-09-17)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2019.07.044

·性教育与性健康·

四川省农村小学性健康教育现状与对策研究

肖蕾[1] 陈巧玲[2] 段桂敏[3△]

1 成都中医药大学管理学院公共事业管理教研室,成都 611137

2 成都中医药大学管理学院 2017 级社会医学与卫生事业管理专业硕士研究生,成都 611137

3 成都中医药大学管理学院市场营销教研室,成都 611137

【摘要】 **目的** 了解四川省农村小学性教育资源的现状,分析其中存在的问题和困难,为农村小学科学有效地开展性教育提供参考依据。**方法** 通过文献研究了解国内外性教育现状和问题;通过分层随机整群抽样抽取四川省 8 所农村小学,对 8 位小学分管领导和 78 名班主任进行问卷调查,对 8 位小学分管领导进行访谈。**结果** 教育部门对性教育缺乏明确要求和监督;学校领导对性教育不够重视;学校性教育开展情况较差;留守儿童为性教育盲区;性教育资源匮乏;性教育协同情况较差。**结论** 教育部门应当重视学校性教育;政府应当推进协同性教育;学校应当转变观念,重视性教育,开设性教育课程,重点关注留守儿童,协同社会组织开展性教育。

【关键词】 农村小学;留守儿童;性教育;协同

Research on the current situation and countermeasures of sex education in rural primary schools in Sichuan Province *XIAO Lei[1], CHEN Qiaoling[2], DUAN Guimin[3△]. 1. Teaching and Research Section of Public Utilities Management, College of Management, Chengdu University of TCM, Chengdu 611137, Sichuan, China; 2. Master's degree in Social Medicine and Health Management, Grade 2017, College of Management, Chengdu University of TCM, Chengdu 611137, Sichuan, China; 3. Teaching and Research Section of Marketing, College of Management, Chengdu University of TCM, Chengdu 611137, Sichuan, China*

【**Abstract**】 **Objective** To understand the status quo of sex education in rural primary schools in Sichuan Province and to analyze the problems and difficulties in the process of sex education so as to provide reference for carrying out sex education in rural primary schools scientifically and effectively. **Methods** The research was conducted through literature analysis, questionnaire survey, interviews and so on. Through literature research, the status quo and problems of sex education at home and abroad were understood. Eight rural primary schools were selected by stratified random cluster sampling. Eight leaders in charge and 78 head teachers were surveyed by questionnaires. Eight leaders in charge were also and interviewed. **Results** The education department lacked the requirements and supervision on sex education. The school leaders paid insufficient attention to sex education. The sex education in schools was poorly carried out. The left-behind children were blind spots for sex education. Sex education resources was deficient and the coordination of sex education was poor. **Conclusions** The education departments should pay more attention to sex education in schools. Government should promote collaborative sex education. Leaders and teachers in schools should change their attitudes, attach importance to sex education, offer sex education courses, focus on left-behind children, and actively cooperate with various social subjects to carry out sex education.

【**Key words**】 Rural primary school; Left-behind children; Sex education; Synergistic

【中图分类号】 G479 【文献标识码】 A

儿童是祖国的未来,儿童时期是人生发展的关键时期。《中国儿童发展纲要(2011-2020 年)》在儿童与健康领域提出目标,要求提高适龄儿童性与生殖健康知识普及率。儿童的健康成长需要系统科学的生殖健康知识,具备性安全知识也是防范儿童性侵害的必要条件。我国媒体频频曝光的少女孕妇现象、儿童性侵案件[1],与儿童性教育的缺失有很大关系。因此,应当对儿童性教育给予高度重视。学校是儿童接受教育的主要场所。《中华人民共和国人口与计划生育法》规定,学校应当在学生中,以符合受教育者特征的适当方式,有计划地开展生理卫生教育、青春期教育或者性健康教育[2-4]。本课题组通过前期研究发现,四川省农村小学儿童性侵害防范意识水平偏低,学校是否开设性教育课程是农村小学儿童性侵害防范意识水平的影响因素。在此基础上,本研究进一步调查了四川省农村小学性

【基金项目】 四川省教育厅科研计划人文社科一般项目(17SB0127);四川省社会科学研究"十三五"规划基金项目(SC16C004)

△【通讯作者】 段桂敏,E-mail:1639359@qq.com

教育资源和性教育开展现状,分析其中存在的问题和困难,为农村小学性教育的推行和落实提出可行性意见和建议。

1 对象与方法

1.1 研究对象

根据经济水平并结合地理位置分布,将四川省分为三类地区。采用多阶段分层随机整群抽样方式,从三类地区中选择样本县,其中一类地区、三类地区各选取 1 个县(成都市简阳市,阿坝州松潘县),二类地区选择 2 个县(达州市渠县,内江市资中县),共计 4 个县;每个县抽取 2 个中等经济水平的乡镇,每个乡镇抽取 1 所农村小学,共计抽取 8 所农村小学。选择四川省三类地区 4 个县 8 所农村小学 8 位分管学校领导和 78 位班主任为本研究对象,所有研究对象充分了解本研究目的和研究内容并愿意参与。

1.2 研究方法

1.2.1 文献研究法 通过检索中国知网(CNKI)、维普、万方数据等电子数据库,收集、分析有关性教育的文献资料,了解国内外研究进展,把握我国学校性教育的现状和问题。

1.2.2 问卷调查法 采用自行设计的调查问卷于 2017 年 2 ~ 3 月,分别对 8 位农村小学分管领导、78 位班主任进行问卷调查,了解其基本情况、对性教育的态度、学校性教育开展情况、性教育内容和方式、性教育资源情况等。发放分管领导调查问卷 8 份、班主任调查问卷 78 份,有效问卷回收率为 100.0%。

1.2.3 访谈法 对 8 位农村小学分管领导进行访谈,了解校外组织参与学校性教育情况、学校开展性教育存在的困难和问题等。

2 结果与分析

2.1 上级主管部门对性教育的要求和监督情况

样本县的教育主管部门均要求学校开展性教育,其中 4 所农村小学的教育主管部门进行了检查。这说明各地区教育主管部门意识到了小学性教育的重要性,对学校开展性教育有所要求,但对性教育要求不明确、差异较大,存在监督检查不到位的情况。

2.2 学校性教育情况

2.2.1 性教育开展情况 8 所农村小学中,6 所农村小学的分管领导反馈学校开展了性教育。其中,1 所农村小学的性教育仅针对高年级学生,其他学校覆盖了所有年级学生。6 所开展了性教育的农村小学中,仅有 1 所农村小学开设了专门的性教育课程,课程针对所有年级学生。其性教育内容包括性生理知识、青春期心理与保健知识、良好卫生习惯、性侵害防范知识、新生命诞生知识与性别教育等方面。性教育形式主要为教师课堂讲授或学生自学,教学方式比较单一、固化[4]。承担性教育课程的教师为班主任。课时为每学期 20 学时,每周 1 学时,每学期都有开设。其余 5 所农村小学主要依托自然、心理健康或班会课来开展性教育,承担性教育的教师为各科目任课教师或校医等。

2.2.2 性教育的组织协同情况 仅有 1 所农村小学与校外组织合作在校内开展过性教育活动。与校外组织合作能够较好地解决农村小学性教育师资不足的问题。但是,双方在沟通协调过程中往往存在许多问题,导致合作难以达成和维系:一是学校对社会组织的资质、开展活动的目的等难以辨别,从而产生不信任感,导致沟通困难;二是部分社会组织注重营利和引导消费,而学校缺乏专项经费,导致双方缺乏合作基础;三是由于教育主管部门对性教育开展情况缺乏硬性要求,学校重视程度不够,合作意愿不强;四是双方缺乏沟通的渠道和平台;五是学校与社会组织的合作属于自愿选择,随意性较大,合作关系难以维持,容易出现“断线”现象[5]。

2.2.3 对留守儿童的关注情况 留守儿童缺乏父母的陪伴和关爱,应当成为学校关注的重点。尤其是在性教育这类比较私密的教育内容上,由于家庭教育的缺失,学校教育的作用显得尤为重要。然而,调查结果显示,2 所农村小学没有掌握本校留守儿童的数量;4 所农村小学无留守儿童工作专项经费;3 所农村小学没有制定关爱留守儿童的制度或措施;5 所农村小学制定了相关制度或措施,大多落实较好,成效不错,除了物质上的资助与帮扶之外,个别学校还开展了与留守儿童谈心、心理辅导、打亲情电话、学习辅导等工作;30.8%(24/78)的班主任没有统计过班上留守儿童的情况;在掌握了留守儿童情况的班主任中,50.0%(39/78)的班主任对留守儿童有格外的关注,特别关注留守儿童的心理健康、学习与安全,主要体现在更多的交流与谈话、与学生家长更多的联系与交流、在学习上提供更多的帮助与指导等。

2.3 对性教育的态度

2.3.1 小学生性教育必要性和支持情况 关于是否有必要对小学生开展性教育,12.5%(1/8)的农村小学分管领导认为无所谓,11.5%(9/78)的班主任认为没有必要。这说明仍然有部分小学领导和教师思想比较保守,没有认识到小学性教育的必要性和重要性。在开设了专门性教育课程的 1 所农村小学中,没有给任课教师发放课时费,但在绩效中有一定体现。其余 5 所农村小学依托其他课程开展性教育的小学中,则未对性教育工作量进行认定,也未发放课时费或体现在绩效中。未开展性教育的 2 所农村小学的分管领导认为,应该发放与其他课程一样的课时费或在绩效中对性教育工作量有所体现;但是,2 所农村小学的分管领导都表示,如果开设性教育课程,学校没有能力给任课教师发放课时费。

2.3.2 性教育应当覆盖的对象 在性教育的覆盖对象上,25.0%(2/8)的农村小学分管领导和 34.6%(27/78)的班主任认为应当仅针对高年级学生,而忽略了中年级和低年级学生的性教育。但是,所有调查对象都认为性教育应当同时覆盖男生和女生。

2.3.3 性教育的组织协同和配合意愿 8 所农村小学分管领导认为,学生性教育应该由政府部门、事业单位和社会公益组织共同参与、协调配合、各尽所能。政府应当提供性教育专项资金,出台相关政策;教育行政部门应当做好专业师资的规划、课程规划、教材规划;医疗卫生机构应该在性知识方面做好宣传教育,提醒家长重视孩子的性教育问题;医疗卫生机构、高等学校和社会公益组织应当积极参与小学性教育,并协助开展师资培训和家长培训;农村小学应当高度重视,通过设置专门的性教育课程系统讲授性知识。76.9%(60/78)的班主任认为校外组织与学校合作开展性教育有必要;合作内容应该包括参与学校学生性教育课程或活动、对学生家长进行培训、帮助学校进行性教育课程或活动设计等。

2.4 学校性教育的资源情况

2.4.1 性教育师资情况 调查结果显示,农村小学无专业性教育教师,班主任为承担性教育的主要后备师资。但是,88.5%(69/78)的班主任每周承担 11 学时 ~ 20 学时,教学任务比较重;46.2%(36/78)的班主任除了教学和班级工作之外,还承担着年级或学科组长、少先队或行政工作,工作内容繁多;73.1%

(57/78)的班主任完全没有接受过性教育培训,65.4%(51/78)的班主任自我评价不能很好地胜任性教育课程。繁重的工作和专业的限制使得班主任没有精力和能力来承担性教育课程。65.4%(51/78)的班主任表示在接受系统培训后,愿意承担性教育课程;但是,34.6%(27/78)的班主任表示,即使接受了系统培训,也不愿意承担性教育课程。其主要原因有:性教育内容敏感,面对学生感觉尴尬;本职工作任务已经十分繁重,没有时间和精力再承担其他教学任务;担心家长不接受,压力较大。

2.4.2 资金支持情况 调查结果显示,各级财政没有对学生性教育进行专项拨款,学校缺乏性教育经费;即使开设了性教育课程的小学,也没有性教育经费,没有给任课教师发放课时费。学校性教育严重缺乏资金支持,教师的劳动价值得不到体现,阻碍了性教育的顺利推行。

2.4.3 教材配备情况 8 所农村小学中,仅有 1 所农村小学开设了性教育课程,所使用的教材为四川省义务教育地方课程教材《生命·生态·安全》(尹团结主编,人民教育出版社,2015 年出版),但没有系统标准的性教育教学大纲。近年来,我国某些发达地区也陆续出版了一些性教育书籍,但使用情况并不理想。比如,作为《北京市中小学性健康教育大纲》阶段性成果的《成长的脚步》一书,由于其内容突破了传统性教育的藩篱,故未能在北京市小学广泛使用。2017 年,杭州市某学校发放《珍爱生命——小学生性健康教育读本》,家长认为尺度太大而予以反对,最终学校不得不收回该读本[6-7]。由此可见,缺乏权威、科学的性教育教材和性教育大纲、难以把握性教育的尺度成为制约小学性教育的重要因素;而家长的误解、反对和不配合,亦使小学性教育举步维艰。

3 讨论

3.1 教育部门对性教育缺乏明确要求和监督

教育主管部门对小学性教育缺乏明确的要求,即使有所要求,其监督检查也没有完全到位。这与我国应试教育的大环境有关,教育部门更加关注文化教育,对于农村小学更为关注基础设施建设和师资配备,对小学性教育还未引起足够的重视。同时,性教育没有明确的标准和教学大纲,在教学内容和程度上模糊不清,学校难以操作、不好把握尺度,容易引起家长的质疑甚至反对。

3.2 学校对性教育不够重视

调查发现,部分农村小学的分管领导和班主任认为没有必要开展性教育或性教育没有必要覆盖低年级学生,这说明对性问题"闭口不谈,顺其自然"的传统观念[8]在教师群体中依旧存在。教师认为性教育内容敏感,面对学生时感觉尴尬[1],甚至担心过早接触性知识会对孩子产生不好的影响。相比其他课程,教育主管部门和家长对性教育也缺乏要求和监督。对学校来说,"多一事不如少一事",性教育被边缘化也就不足为奇了。

实际上,低年级学生更需要性教育。低年级阶段的性教育对于儿童身心的健康发展有着独特的作用和意义,可以帮助儿童获得科学的性生理知识,建立正确的性别角色,以利于解决成长过程中遇到的问题、困惑和异常状况[9]。

3.3 学校性教育开展情况较差

本次调查发现,25.0%(2/8)的农村小学完全没有开展性教育,学校性教育出现缺位。62.5%(5/8)的小学自述依托于自然、心理健康等课程开展性教育,可能也以此应对教育主管部门的要求和检查。但是,这种教育方式缺乏系统性、独立性和全面性,难以引起师生双方的重视,也难于监督,很可能流于形式,达不到对小学生的引领作用和教育效果。此外,农村小学性教育内容局限,仅停留在基本性生理知识层面,未涉及性文化、性伦理、性责任的深入引导;教学形式上也较为单一和枯燥,不利于激发学生的学习兴趣和注意力,难以达到理想的教学效果。这与教师未接受系统科学的性教育培训、教学能力不足有关。学校性教育跟不上,小学生没有在课堂上获得性知识,就可能通过其他手段(如网络、电影电视、同伴等)来获取性知识。而通过这些渠道获取的性知识未经过把关和筛选,良莠不齐,且小学生辨别能力较差,很容易受到误导。

3.4 留守儿童成为性教育盲区

本次调查发现,部分学校和班主任没有掌握本校、本班留守儿童的数据和情况,没有制定关爱留守儿童的制度与措施。这部分留守儿童不仅缺少父母的关爱,也没有得到学校的特别关注,就更谈不上接受性教育。有些学校虽然掌握了留守儿童数据,在关爱留守儿童方面有所行动,但关注点多集中在生活、学习、心理健康等方面。由于农村小学性教育开展情况普遍较差,加之留守儿童本身家庭性教育的缺位,使得留守儿童成为性教育盲区[10-11]。他们在成长的过程中、在面临性方面的困惑时,无法得到及时的指导,身心健康会受到影响;同时,由于性知识的缺乏,防范意识差,还可能成为性侵害的高危人群。

3.5 性教育资源严重匮乏

首先,缺乏师资。性教育课程由班主任承担,没有专业师资。而班主任没有经过专业系统的培训,能力和水平有限,且本职工作繁重,缺乏时间和精力,不能很好地胜任性教育课程。如果能够加强专业培训,在待遇上有所保障,将班主任作为性教育教师资源也是可行的[1]。其次,学校性教育缺乏经费。政府财政部门没有性教育的专项拨款,学校没有资金为性教育任课教师发放课时费。再次,缺乏适用的性教育教材,且现有教材利用率低下。一是由于教育主管部门并未将性教育作为一门学科列入我国义务教育的课程标准中,因而也没有组织编写具有系统性、权威性和通用性的全国性教育教材;二是社会上现有的教材质量参差不齐,学校自行选用教材,其标准、尺度和质量难以把握;三是由于传统观念的影响,教师上课很少使用性教育教材,或回避不讲教材中的性教育相关内容。

3.6 性教育协同情况较差

不同的组织在性教育上各有优势和资源,比如公益组织有能力开展形式丰富、活泼有趣的性教育活动,医疗卫生机构在性生理知识方面更具权威性,医学院校、师范院校等高校拥有大量具有专业知识的教师和学生志愿者。在农村小学性教育力量比较薄弱、资源严重匮乏的情况下,可以借助校外组织的力量,协同开展性教育。本研究发现,协同合作的情况十分罕见。各类组织往往各自为阵,缺乏与农村小学的沟通联系,缺乏协同和配合,有限的资源得不到优化整合,难以发挥其应有的作用。

即使个别小学有校外组织参与性教育,双方在沟通协调上也存在许多问题。分析其原因,可能有以下几点:一是教育主管部门对小学性教育缺乏硬性要求,学校重视不足,在落实执行上不到位,也缺乏在校外寻求合作的动力;二是学校和社会组织的合作缺乏政策依据和制度规范,各类组织隶属于不同部门,相互之间难以自发协调配合;三是受经济、地域等条件限制,农村小学难以获得校外性教育资源的信息;四是社会组织和农村小学缺乏协同合作的渠道和平台[5]。

4 对策和建议

4.1 教育主管部门应当高度重视学校性教育

长期以来,我国中小学教育普遍重视语文、数学、外语等主要科目,追求更高的升学率,严重忽视了性教育,教育主管部门也没有明确的性教育要求。因此,各级教育主管部门应该充分认识到性教育对儿童身心发展的重要作用,积极推动性教育进入小学课堂。

首先,应当明确将性教育纳入义务教育的教学规划。其次,应当建立性教育专属管理部门,负责性教育政策制定和监测评估,为学校性教育的开展提供行政保障。第三,应该广泛调研,制定适应社会发展的性教育标准与教学大纲,积极规划具有权威性、规范性、分年级的性教育教材和科普读物,让学校性教育有科学的依据[12]。第四,应当严格要求学校按照性教育大纲开展性教育,教学过程中加强监管,及时监测并反馈教育效果和质量。第五,在"三支一扶"计划中增设性教育教师岗位,以县为单位公开招募相关专业的高校毕业生为性教育特岗教师。特岗教师具备性教育专业知识,在一定程度上可以弥补农村小学性教育专业师资的不足。第六,应当积极争取财政部门的支持,建立性教育的专项经费,为性教育的推行提供资金保障。第七,建立省级性教育网络平台,有条件的地区可以通过网络平台进行性教育;暂时没有条件的地区,可以依托当地的乡村少年宫,建设多媒体教室,利用平台的资源和素材开展性教育。

4.2 政府应当努力推进协同性教育

农村小学性教育资源严重不足,且这种状况短时间内难以改变,因此性教育资源的共享非常重要。政府应当鼓励学校与其他组织协同开展性教育[5]。首先,应该制定协同性教育的相关制度与政策,在推行上给予支持,在资金上给予保障,在合作模式上提出建议,引导各部门和相关单位各司其职、相互协作。其次,搭建性教育协同合作的网络平台,建立沟通渠道,实现供需"见面",促进性教育资源信息共享。第三,开发协同性教育的相关项目,整合各方优势与资源,推进性教育贯彻落实。

4.3 学校应当积极开展性教育

4.3.1 转变观念,重视性教育 性教育帮助少年儿童获得更加安全和积极的性发展、良好的沟通技能,使他们在生活中更有信心,能够做出负责任的决定,也更少涉及到危险性行为[13]。学校领导应当转变观念,充分意识到性教育的重要性和必要性,制定本校的性教育规划和计划,将性教育置于与其他课程同等重要的地位,并做好宣传、动员工作,提高本校教师的认识水平。

4.3.2 开设性教育课程 筹备开设性教育课程,学校需要在经费、师资、教材、教学方式等环节做好计划和准备。在经费上,学校应该制定科学、合理的绩效方案,保证性教育工作量在工资和绩效中有所体现,尊重性教育任课教师的劳动,充分调动其教学积极性。师资方面,充分发掘有任课意愿的农村小学在岗教师作为性教育的后备师资。以性教育特岗教师为核心,建立性教育教研组,为相关教师进行性教育观念和科学知识的培训,从而促进专业师资队伍的培养与建设[1]。此外,应当与高校、医疗卫生机构、社会公益组织建立长期稳定的合作关系。这些校外组织既能够帮助农村小学培训性教育师资,也可以培训家长,还可以直接安排专业人员进入学校开展性教育讲座或教学活动。教材方面,学校应当配备正规性教育教材和科普读物,保证小学生有正规的自学渠道,能够通过自学获得正确的性知识[14]。在教学方式上,由于性教育特殊敏感,需要结合儿童的学习特点,采取轻松活泼、简单易懂、生动有趣的教育方式。尤其对于低年级学生,可以采取采用视频、绘本、情景教学、角色扮演等形式,吸引他们的学习兴趣,增强教育效果[15-16]。

4.3.3 重点关注留守儿童性教育 在家庭性教育缺失的情况下,学校应当主动承担起留守儿童的性教育责任。首先,学校应当掌握留守儿童的数据,主动了解其家庭情况和个人情况;其次,制定并落实关爱留守儿童的制度或措施;再次,学校应当特别关注留守儿童的情绪变化与安全状况,帮助其提高防范性侵害的警觉性,强化性教育[10-11]。学校还应当加强与留守儿童家长的沟通交流,比如利用现代网络信息技术搭建家校沟通的平台,教师能够与在外务工的学生父母通过微信或 QQ 直接沟通,共同探讨儿童成长的问题。

4.3.4 积极开展协同性教育 鉴于本身性教育资源不足,农村小学应该打开校门,与校外组织加强沟通,努力整合校外资源,积极开展协同性教育[5]。此外,学校还应当加强与家长的沟通交流,一方面,增强家庭性教育的意识和能力,使家庭在儿童性教育上发挥应有的作用[13];另一方面,争取家长对学校性教育的理解、支持和配合,减少学校性教育的阻力。

参 考 文 献

[1] 王俊杰. 从儿童性侵事件分析我国儿童性教育状况[J]. 吉林省教育学院学报,2014, 30(11):14-15.

[2] 廖圣河,黄小燕. 两岸中小学性教育情况的比较及启示[J]. 基础教育研究,2012(6):56-57.

[3] 刘文利,元英. 我国中小学性教育政策回顾(1984~2016)[J]. 教育与教学研究,2017, 31(7):44-55.

[4] 吴晓晶. 欧洲性教育的改革与创新——"全人性教育"之标准、特征分析[J]. 中国性科学,2014,23(7):85-87.

[5] 崔银娜. 儿童性教育入校之难[J]. 教师博览,2014(1):15-17.

[6] 李丹青. 性教育"大方"进课堂缘何这么难[N]. 工人日报,2017-09-22(05).

[7] 吴爽. 儿童性教育:从羞于启齿到科学引导[J]. 教育家,2017(11):35-37.

[8] 梁梦娜,梁美琛,陈欣燕. 社会工作如何介入儿童性教育[J]. 中国社会工作,2018 (3):12-13.

[9] 楚超. 你嫌对孩子性教育太早 坏人不会嫌你的孩子太小[N]. 保健时报,2017-11- 30(10).

[10] 赵勇皓,李万发. 农村留守儿童发展困境分析——基于依恋理论视角[J]. 现代交际, 2016(19):150-151.

[11] 程子珍,夏文仪,张利红,等. 农村留守儿童青春期性教育--以粤西北地区为例[J]. 南方论刊,2017(1):83-85.

[12] 李碧静. 英国中小学国家性教育课程实施述评[J]. 世界教育信息,2017,30(13):48-52.

[13] 北京师范大学儿童性教育课题组刘文利,芦鸣祺. 4 岁开始接受性教育 荷兰青少年怀孕率却是全球最低[N]. 家庭医生报,2018-04-02(23).

[14] 卢梓淇. 国内性教育教材内容的时效性评估——以广东省立中山图书馆藏书为例[J]. 中国性科学,2017,26(7):147-153.

[15] 郑菊. 学校性教育的策略研究-以北京市朝阳区安慧里中心小学为例[J]. 中小学德育,2014(11):67-69.

[16] 何汇江. 河南农村留守儿童性侵害的防范意识问题与对策研究[J]. 黄河科技大学学报,2015,17(3):70-75.

(收稿日期:2018-04-25)