

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2020.01.001

• 男科与性医学 •

血清 ApoB/ApoA-I 比值与男性不育症患者精子质量相关性分析

王涛[△]

自贡市妇幼保健院生殖健康与不孕科,四川 自贡 643000

【摘要】 目的 分析男性不育症患者血清载脂蛋白 B 与载脂蛋白 A-I 比值(ApoB/ApoA-I)和精子质量的相关性。**方法** 对46例受试者(24例男性不育患者,22名正常生育力男性)进行精子质量评估,包括精液量、pH 以及精子浓度、精子总活力、前向运动精子率和正常形态精子率;全自动生化仪检测受试者血清 ApoB 和 ApoA-I 水平;比较健康组与不育组精子质量和 ApoB/ApoA-I 水平;Spearman 法分析不育组内 ApoB/ApoA-I 与精子质量的相关性。**结果** 不育男性精子浓度、总活力、正常形态精子率和前向运动精子率均低于健康男性($P < 0.001$),但 ApoB/ApoA-I 比值高于健康男性($P < 0.05$);ApoB/ApoA-I 与精子浓度、精子总活力、前向运动精子率和正常形态精子率呈显著负相关关系。**结论** ApoB/ApoA-I 比值升高与男性不育患者的精子质量受损存在明显的相关性。

【关键词】 男性不育;精子质量;载脂蛋白 A-I;载脂蛋白 B

【中图分类号】 R697

【文献标识码】 A

Correlation of serum ApoB/ApoA-I ratio with the sperm quality in male infertile patients WANG Tao[△].
Reproductive Medicine Center, Zigong Maternal and Child Health Care Hospital, Zigong 643000, Sichuan, China

【Abstract】 Objective To analyze the correlation between the ratio of serum Apolipoprotein B to Apolipoprotein A-I (ApoB/ApoA-I) and the sperm quality in infertile male patients. **Methods** The sperm quality of 46 subjects (infertile males, $n = 24$; healthy males, $n = 22$) were assessed including the volume, pH, concentration, activate rate, progressive motility and normal morphology percentage of sperm. Serum ApoB and ApoA-I levels were detected by automatic biochemistry analyzer. Sperm quality and ApoB/ApoA-I ratio were compared between healthy and infertile males. Correlation between ApoB/ApoA-I and sperm quality in infertile males was analyzed using Spearman analysis. **Results** The concentration, activate rate, progressive motility and normal morphology percentage of sperm in infertile males were significantly lower than those in healthy males ($P < 0.001$), while the ApoB/ApoA-I ratio was higher ($P < 0.05$). Spearman analysis showed that the ApoB/ApoA-I ratio was negatively correlated with sperm density, sperm activate rate, progressive sperm motility and normal sperm morphology percentage in infertile males. **Conclusions** Higher ApoB/ApoA-I ratio is significantly correlated with the poor sperm quality in infertile males.

【Key words】 Male infertility; Sperm quality; Apolipoprotein A-I; Apolipoprotein B

男性不育指育龄期夫妇正常性生活一年以上,未采取任何避孕措施由男方因素引起的女方不孕^[1]。现代社会的飞速发展虽然改善了人们的生活质量,但受心理、环境、饮食等因素的影响,男性不育的发病率却在逐年升高。目前,约 50% 的不孕不育由男方因素引起,但男性不育的病因尚未完全明确^[2]。除性功能障碍以外,精子质量降低、生殖道感染、精索静脉曲张均与男性不育相关^[3]。其中,染色体畸变、Y 染色体微缺失、基因多态性等先天性异常、后天性睾丸损伤、生殖系统感染以及内分泌紊乱等因素引起的精子质量降低是男性不育最主要病因之一^[4]。因此,男性精液检测已成为不育症诊断和治疗的重要指标之一,分析精子质量的影响因素有助于改善和治疗解决男性因素引起的不育。Ibrahim 等^[5]发现,高脂血症与男性精子质

量降低有关。载脂蛋白 A-I(ApoA-I)是高密度脂蛋白(HDL)颗粒的主要蛋白质组件,具有逆转脂质转运、促进巨噬细胞内胆固醇外流、抑制 LDL 氧化以及抗炎等多重生物学功能^[6-7]。而载脂蛋白 B(ApoB)是低密度脂蛋白(LDL)、中间脂蛋白(IDL)、极低密度脂蛋白(VLDL)等非 HDL 相关的载脂蛋白^[8-9]。ApoB/ApoA-I 比值可有效预测动脉粥样硬化,与心血管疾病、二型糖尿病、血脂异常等代谢综合征呈现显著的相关性^[10-11]。据我们所知,ApoB/ApoA-I 比值是否影响男性不育患者的精子质量目前仍未见报道。本研究比较了健康男性与不育男性的精子质量和 ApoB/ApoA-I 水平,分析了 ApoB/ApoA-I 比值与男性不育患者的精子质量的相关性。结果表明,ApoB/ApoA-I 比值的升高可能暗示患者精子质量的降低。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择 2017 年 10 月至 2018 年 5 月自贡市妇幼保健院生殖

[△]【通讯作者】王涛,E-mail:71160250@qq.com

健康与不孕科诊治的 24 例男性不育患者(不育组)为研究对象。男性不育纳入标准:①确诊为男性不育,女方无不孕疾患;②年龄范围 22 岁~40 岁,年龄(29.6±4.2)岁,已婚且同居一年以上;③夫妻性生活和谐,婚后未采取任何避孕措施。排除标准:①吸毒、吸烟或酗酒;②生殖器官先天性畸形或患有精索静脉曲张;③原发性慢性疾病、泌尿生殖道感染、精索静脉曲张、附睾炎的患者。以同时段内陪同配偶来自贡市妇幼保健院进行产前检查、年龄与不育组相近且精液检查各指标均正常的正常生育力男性作为对照组($n=22$)。所有受试者对本次研究目的与方法知情同意。本研究经由自贡市妇幼保健院伦理委员会审核批准。

1.2 研究方法

所有受试者保持禁欲 5 天,自慰法采集精液于无菌精杯中。37℃水浴 30 min,待完全液化后,记录精液量,测量 pH 值。精子浓度、活动力、前向运动率分析采用欧霸 SQA-V 精液分析仪(以色列)。精子形态检测采用方法为涂片法,当精子计数 $<10\times 10^9/L$ 时,应将精液离心 500rpm/10min,取沉淀涂片;精子数 $>10\times 10^9/L$ 时,直接取 1 滴精液涂片。对于未稀释的精液,采用拉薄技术,将一滴精液沿成角度的载玻片背侧边缘展开,向前拖拉制成涂片;对于洗涤的精液,采用滴管法,水平持滴管推进,将一滴精子悬液沿载玻片的表面展开。空气中自然干燥后采用 diff-quick 试剂盒染色(珠海贝索生物技术有限公司)。用 1000 倍油镜亮视野下检查玻片,每张重复涂片应检查至少 200 个精子,以确定正常形态精子百分率。比较重复涂片两个数值的差异是否在可接受范围内,如果是可进行计算,否则重新读片。正常形态精子率=形态正常精子数÷精子总数 $\times 100\%$ (小数点后第 1 位采取 4 舍 6 入 5 进偶的原则取整)。空腹过夜后,于次日清晨 8:00~10:00 间采集受试者静脉血。室温静置 2 h,3000 rpm 离心 10 min。收集血清,ApoB 和 ApoA-I 采用全自动生化分析仪(迈瑞 BS-2000)检测。测量受试者的身高、体重,计算身体质量指数(BMI): $BMI=体重(kg)\div 身高(m^2)$ 。BMI $\geq 25 kg/m^2$ 为肥胖。

1.3 统计学处理

数据处理和分析采用 SPSS 21.0 统计学软件包,计量资料以均数±标准差($\bar{x}\pm s$)表示。Kolmogorov-Smirnov 检验数据的正态分布性,组间比较采用 Student's t 检验(正态分布)或 Mann-Whitney U 检验(非正态分布)。相关性系数采用 Spearman 法计算。 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 受试者情况

不育男性受试者与正常生育力男性对照年龄区间相近,平均年龄的组间差异无统计学意($P>0.05$)。两组受试者肥胖比例(不育组:54.2%、对照组:45.5%)和平均 BMI 水平无显著差异($P>0.05$)。与对照组相比,不育组患者载脂蛋白 ApoB 浓度以及 ApoB/ApoA-I 均显著升高($P<0.001$)。不育患者精子质量明显不足,精子总活力($P<0.001$)、浓度($P<0.001$)、前向运动精子百分率($P<0.001$)以及形态正常精子百分率($P<0.001$)均低于正常水平。而患者精液量和 pH 均无显著异常。具体结果详见表 1。

表 1 受试者临床参数比较($\bar{x}\pm s$)

项目	不育组 ($n=24$)	对照组 ($n=22$)	P -value
年龄(岁)	29.58±4.19	28.6±4.20	0.443
BMI(kg/m^2)	25.54±3.37	25.76±2.52	0.811
ApoB(g/L)	1.16±0.13	0.78±0.05	<0.001
ApoA-I(g/L)	1.22±0.07	1.12±0.09	<0.001
ApoB/ApoA-I	0.95±0.09	0.70±0.05	<0.001
精液量(mL)	3.47±0.69	3.37±0.71	0.624
精液 pH	7.18±0.08	7.20±0.07	0.298
精子总活力(%)	51.99±10.62	78.81±5.15	<0.001
前向运动精子率(%)	25.54±7.99	58.84±7.38	<0.001
精子浓度($\times 10^6/mL$)	45.95±14.89	88.93±13.81	<0.001
精子形态正常率(%)	4.96±7.99	9.85±1.93	<0.001

2.2 不育患者精子质量与年龄和肥胖的相关性

本研究对年龄、肥胖与不育患者精子质量的相关性进行了分析。其中,精液量以及精子总活力、存活率、浓度和形态正常率均与患者年龄无关($P>0.05$),表明在育龄期出现的男性不育与年龄无关。另一方面,BMI 指数与精液量以及精子总活力、前向运动精子率和形态正常率无显著的相关性($P>0.05$),但与精子浓度存在显著的负相关性($R=-0.358$; $P=0.012$),提示不育患者生育能力可能受到肥胖的影响。具体结果详见表 2。

表 2 不育患者精子质量与年龄、肥胖的相关性

指标	年龄		BMI	
	r 值	P 值	r 值	P 值
精液量	0.343	0.101	0.277	0.190
pH	-0.105	0.626	0.072	0.74
总活力	0.110	0.610	-0.098	0.648
前向运动精子率	0.181	0.398	-0.314	0.135
浓度	0.111	0.605	-0.518	0.009
形态正常率	-0.02	0.928	-0.328	0.118

2.3 不育患者精子质量与 ApoB/ApoA-I 的相关性

虽然血清 ApoB/ApoA-I 与患者精液量和 pH 无关($P>0.05$),但与精子总活力($R=-0.682$; $P<0.001$)、前向运动精子率($R=-0.636$; $P<0.001$)、浓度($R=-0.721$; $P<0.001$)和形态正常百分率($R=-0.589$; $P=0.002$)表现出了明显的负相关关系。偏相关性分析表明,经年龄和 BMI 校正后,血清 ApoB/ApoA-I 与精子总活力($R=-0.657$; $P=0.001$)、前向运动精子率($R=-0.660$; $P=0.001$)、浓度($R=-0.779$; $P<0.001$)和形态正常率($R=-0.591$; $P=0.004$)仍表现出极为明显的负相关关系。这表明,ApoB/ApoA-I 对不育患者精子质量的影响与肥胖和年龄无关。具体结果详见表 3。

表3 不育患者精子质量与 ApoB/ApoA-I 的相关性分析

指标	ApoB/ApoA-I		ApoB/ApoA-I (校正年龄、BMI 后)	
	r 值	P 值	r 值	P 值
精液量	0.268	0.205	0.379	0.082
pH	-0.041	0.848	-0.119	0.597
总活力	-0.682	<0.001	-0.657	0.001
前向运动率	-0.636	<0.001	-0.660	0.001
浓度	-0.721	<0.001	-0.779	<0.001
形态正常率	-0.589	0.002	-0.591	0.004

3 讨论

据世界卫生组织统计,全世界约 15% 的育龄夫妇存在不育不孕问题^[3]。其中,因男性因素引起的不孕不育高达 50%^[1]。当代男性面临巨大的工作和心理压力,加之环境污染、药物滥用、生活习惯不良等因素的影响,使得男性不育的发病率正不断升高。男性不育的病因复杂,可能受功能障碍、生殖道感染、免疫、精索静脉曲张以及特发性不育等多种因素的影响^[1,3,12]。其中,特发性不育是男性不育的最主要病因,约占患者总数的 60%~70%,临床表现主要包括弱精子症、少精症、精子畸形等精子质量异常。在本研究中,排除性功能障碍、生殖道感染、免疫性因素、精索静脉曲张等因素的影响后,我们对不育男性患者与健康男性精子质量进行了比较。结果表明,不育患者精液量和 pH 无异常变化,但精子浓度、总活力、前向运动精子百分率以及形态正常精子百分率均低于正常水平 ($P < 0.001$)。这表明,男性精子质量不足的确与不育显著相关。

精子发生和发育是一个复杂的过程,染色体异常、感染与免疫因素、基因调控以及隐睾症、精索静脉曲张等多种因素均可能影响男性精子质量^[13]。研究发现,男性不育患者中约 10%-15% 非梗阻性无精子症和 5%-10% 严重少精子症由 Y 染色体微缺失引起^[14]。GST 基因型 GSTM1 和 GSTT1 的缺失可引起不育患者精子浓度和活力下降,其机制可能与激活氧化应激和细胞凋亡相关^[15]。microRNA 调控多种精子发育相关蛋白的转录和翻译,提示 microRNA 在弱精子症中可能也扮演了重要的角色^[13]。近年来的研究发现,代谢综合征和内分泌失调对精子质量也有明显的影响。邱峰龙等^[16]比较了不育患者中不同肥胖水平患者精子质量。结果发现,体重偏轻、肥胖及超重人群精子浓度、存活率和正常形态率均显著低于体重正常人群。而张丽等^[17]比较了正常男性(有生育历史)中不同肥胖水平患者精子质量,也得到了相似的结果。肥胖可能通过扰乱男性生殖内分泌轴、诱发炎症以及增加氧化应激反应等机制对精子发育造成影响^[18]。本研究中,不育组与正常组在肥胖 BMI 指数无显著差异。但对不育患者进行相关性分析时发现,BMI 指数与精子浓度存在显著的负相关性,提示不育患者的生育能力可能受到肥胖的影响。而患者年龄与精液量以及精子总活力、存活率、浓度和形态正常率均无显著相关性,表明在育龄期出现的男性不育可能与年龄无关。

本研究发现不育患者血清 ApoB/ApoA-I 与精子总活力、前向运动精子率、浓度和形态正常百分率分别表现出了明显的负相关关系,这些相关性不受肥胖和年龄的影响。载脂蛋白是脂蛋白颗粒的重要结构蛋白,主要发挥脂质转运功能。其中,

apoA-I 是 HDL 重要组件,参与胆固醇逆转运^[6,7]。而 ApoB 是 LDL、IDL、VLDL 等非 HDL 相关的载脂蛋白主要参与肝脏胆固醇的转运^[8,9]。近年来,ApoB/ApoA-I 比值的变化被发现与动脉粥样硬化等心血管疾病以及二型糖尿病、血脂异常等代谢综合征呈现显著的相关性^[10,11]。作为一种致动脉粥样硬化脂蛋白受体的配体,高 apoB 水平可以促进脂蛋白进入血管壁,激活巨噬细胞,因此与慢性低度炎症相关^[19,20]。而 apoA-I 则可以抑制 TNF- α 和 IL-1 β 产生,具有抗炎抗氧化作用^[21]。这些研究表明,apoB/apoA-I 可作为机体炎症状态的指标。张超柱等^[22]的研究表明,不育患者精囊腺、前列腺、射精管有慢性炎症表现。而段永刚等^[23]的研究则发现精液中 IL-23 和 IL-6 水平与精子总数、存活率、活力具有显著的负相关性。

总体而言,本研究发现了血清 ApoB/ApoA-I 水平与不育患者精子质量受损存在显著的相关性,但其具体机制还有待进一步分析。其中,炎症反应是否参与了 ApoB/ApoA-I 与不育患者精子质量受损的相关性值得深入探究。

参 考 文 献

- [1] 孙雪,张蛟,桑敏,等. 男性不育症病因探讨[J]. 吉林中医药. 36(06):560-564.
- [2] Esteves SC, Hamada A, Kondray V, et al. What every gynecologist should know about male infertility: an update[J]. Arch Gynecol Obstet. 286(1):217-229.
- [3] 白志杰,张国辉. 男性不育的相关病因小结[J]. 中国性科学. 25(03):11-14.
- [4] 曹珂,刘会彩. 精子形态与男性不育关系的研究[J]. 检验医学与临床. 12(11):1570-1571+1574.
- [5] Hala Ali Mohammed Ibrahim. Effects of selenium-enriched probiotics on murine lipid metabolism abnormality pathological lesions and potential male infertility induced by feeding a high fat diet[D]. 南京: 南京农业大学. 2011.
- [6] Navab M, Reddy ST, Van Lenten BJ, et al. HDL and cardiovascular disease: atherogenic and atheroprotective mechanisms[J]. Nat Rev Cardiol. 8(4):222-232.
- [7] Shah PK. Atherosclerosis: targeting endogenous apo A-I--a new approach for raising HDL[J]. Nat Rev Cardiol. 8(4):187-188.
- [8] Sierra-Johnson J, Fisher RM, Romero-Corral A, et al. Concentration of apolipoprotein B is comparable with the apolipoprotein B/apolipoprotein A-I ratio and better than routine clinical lipid measurements in predicting coronary heart disease mortality: findings from a multi-ethnic US population[J]. Eur Heart J. 30(6):710-717.
- [9] Zhang J, Fan P, Liu H, et al. Apolipoprotein A-I and B levels, dyslipidemia and metabolic syndrome in south-west Chinese women with P-COS[J]. Hum Reprod. 27(8):2484-2493.
- [10] 梅改,李启富. apoB/apoA1 比值预测血管疾病风险的研究进展[J]. 重庆医学. 38(18):2290-2291.
- [11] 王邦琼,罗蓉,李启富,等. ApoB/ApoA1 比值和 hs-CRP 与胰岛素抵抗的相关性研究[J]. 重庆医科大学学报. 36(8):900-903.
- [12] 路兴军,李晓东,孙立宁,等. 男性不育症病因研究进展[J]. 中国生育健康杂志. 29(4):399-401.
- [13] 王欢,江莉. 微小 RNA 与弱精子症发病机制的相关研究进展[J]. 中国全科医学. 21(11):1378-1381.
- [14] 阮健,杜卫东. 男性不育与基因缺陷[J]. 遗传. 32(5):411-422.

- [15] 梁嘉颖,郑毅春,李子涛,等. 男性不育症患者 GST 基因多态性与精子质量、氧化应激、细胞凋亡的相关性研究[J]. 海南医学院学报. 24(6):719-722,726.
- [16] 邱峰龙,倪蓉,仲纪祥,等. 不育男性不同影响因素与精子质量参数的关系研究[J]. 中国性科学. 26(5):112-115.
- [17] 张丽,金虹,杨光,等. 河南省汉族人群体重指数与精子质量之间的关系[J]. 中华男科学杂志(2):174-175.
- [18] 牟珍妮,孙振高,宋景艳,等. 肥胖对精子发生机制影响的研究进展[J]. 生殖医学杂志. 27(6):591-594.
- [19] Fan J, Watanabe T. Inflammatory reactions in the pathogenesis of atherosclerosis[J]. J Atheroscler Thromb. 10(2):63-71.
- [20] Kofler S, Nickel T, Weis M. Role of cytokines in cardiovascular diseases; a focus on endothelial responses to inflammation[J]. Clin Sci (Lond). 108(3):205-213.
- [21] Chenaud C, Merlani PG, Roux-Lombard P, et al. Low apolipoprotein A-I level at intensive care unit admission and systemic inflammatory response syndrome exacerbation[J]. Crit Care Med. 32(3):632-637.
- [22] 张超柱,孙有刚. 男性不育的经直肠超声检查[J]. 临床超声医学杂志. 7(6):398-400.
- [23] 段永刚,张琼丽,刘大伟,等. 精浆弹性硬蛋白酶、IL-6、IL-23 在男性不育患者精浆中的表达及其临床意义[J]. 中华临床医师杂志(电子版). 6(24):8103-8107.

(收稿日期:2019-02-17)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2020.01.002

· 男科与性医学 ·

不育男性合并 UU 感染者抗精子抗体及不同类型分布

陈艳[△] 刘智敏 符雄 范妮

文昌市人民医院生殖科,海南 文昌 571399

【摘要】 目的 分析不育男性合并解脲脲原体(UU)感染者抗精子抗体及不同类型分布。**方法** 选取2017年1月至2019年1月文昌市人民医院诊治的331例男性不育患者作为研究对象。使用全自动精子分析仪检测患者精子参数,同时检测患者UU感染率、抗精子抗体(AsAb)及其不同类型分布状况。**结果** 331例患者UU感染人数为176例,阳性率为53.17%;将331例患者依据UU感染情况分为2组,分别为UU阳性组和UU阴性组,UU阳性组患者向前运动精子比例、精液量、活动精子浓度与精子总数均低于UU阴性组,差异有统计学意义($P < 0.05$);UU阳性组患者其精浆AsAb阳性率为41.48%(73/176),UU阴性组患者其精浆AsAb阳性率为38.06%(59/155),差异无统计学意义($P > 0.05$);UU阳性组患者血清AsAb-IgA阳性率高于UU阴性组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 临床不育男性UU感染患者其精子质量下降,这可能与患者血清内AsAb-IgA阳性率上升有关。

【关键词】 不育男性;抗精子抗体;解脲脲原体;精液参数

【中图分类号】 R697

【文献标识码】 A

Antisperm antibodies and different types of distribution in infertile men with UU infection CHEN Yan[△], LIU Zhimin, FU Xiong, FAN Ni. Department of Reproduction, Wenchang People's Hospital, Wenchang 571399, Hainan, China

【Abstract】 Objective To analyze the anti-sperm antibodies (AsAb) and different types of distribution in infertile men with Ureaplasma urealyticum (UU) infection. **Methods** A total of 331 male infertility patients treated at Wenchang People's Hospital from January 2017 to January 2019 were selected as the research subjects. The sperm parameters of the patients were detected by the automatic sperm analyzer, and the UU infection rate, AsAb, and their different types of distribution were also detected at the same time. **Results** There were 176 patients with UU infections, a positive rate of 53.17%. The 331 patients were divided into UU-positive group and UU-negative group. The proportion of sperm forward motility, semen volume, active sperm concentration, and total sperm count in the UU-positive group were all lower than those in the UU-negative group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). The positive plasma AsAb rate of the UU-positive group and UU-negative group was 41.48% (73/176) and 38.06% (59/155) accordingly, without statistically significant differences ($P > 0.05$). The positive rate of serum AsAb-IgA in the UU-positive group was higher than that in the UU-negative group, with statistically significant differences.

【基金项目】 海南省医药卫生科研项目 (1806032031A2001)

△【通讯作者】 陈艳, E-mail: cj08014538@163.com

cant difference ($P < 0.05$). **Conclusions** The sperm quality of infertile men with UU infection decreases, which may be related to the increase of serum AsAb-IgA positive rate.

【Key words】 Infertile male; Anti-sperm antibody (AsAb); Ureaplasma urealyticum (UU); Semen parameters

近些年来,伴随人们生活环境和方式改变,临床男性不育患者逐年升高。解脲脲原体(UU)为机体泌尿生殖系统中最多见病原体,近几十年来男性患者不育和UU间联系一直有争议^[1]。UU为原核生物内结构最为简单、最小微生物,有水解尿素功能,同时其生长需尿素支持^[2]。UU一般在下生殖道内定居,经性接触进行传播,特别是生育年龄夫妻中更加易感。尽管不育和UU间联系还没有准确结论,但大量的相关研究说明UU可能为导致男性不育重要因素。抗精子抗体(AsAb)能够结合不育精子,从而使精子功能与活力降低。精子为免疫隔离性抗原,经过细胞紧密连接所产生血-睾屏障间隔了免疫系统和精子。慢性阻塞、手术及创伤等将生殖道上皮暴露进而造成免疫反应^[3-4]。AsAb也为造成临床男性患者不育的因素之一。因此,本研究经过分析不育男性合并UU感染者抗精子抗体及不同类型分布,为临床患者诊疗提供一些借鉴。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2017年1月至2019年1月文昌市人民医院诊治的331例男性不育患者作为研究对象。年龄范围23岁~48岁,年龄(30.72±5.18)岁。纳入标准:夫妻正常性生活且未避孕1年内女方未怀孕者。排除标准:①由于女方因素造成不孕者;②淋病奈瑟菌、沙眼衣原体及生殖支原体感染者;③合并免疫性疾病者;④近1月内使用过抗生素者。本研究已获患者及家属签署知情同意,并获文昌市人民医院伦理委员会批准。

1.2 采集标本

离心机1000rpm将EDTA抗凝血离心10min,血浆分离保存待测抗精子抗体。叮嘱患者将外生殖器清洁,手淫取精后置入一次性无菌杯内,等全部液化以后行精液常规检测。离心机1000rpm将精液离心10min后上层精浆分离待测抗精子抗体。收集患者尿液行UU检测,尿液和首段尿混合当做检测标本。

1.3 研究方法

1.3.1 检测精液 精液完全液化并混匀,分析孔内放置10 μL,

采用上海北昂精密光电仪器公司生产的BEION S3全自动精子分析仪检测患者精子参数。每月采用标准样本质控,以观察仪器情况有无异常。

1.3.2 尿液UU检测 1mL样本和2mL尿液混匀,采用上海仁度生物科技有限公司生产的MagX全自动核酸提取仪检测,同时设置阳性、阴性对照。裂解病原体释放核酸特异性结合核酸提取液内对应磁性颗粒,采用磁场纯化UU靶标RNA。置入42℃预热SAT酶液,扩增40个循环于PCR仪(西安天隆科技公司)内,荧光标记优化探针特异性结合RNA拷贝,仪器检测所形成荧光。结果判定,阈值线和样本曲线交点循环数用dt表示,若标本dt≤35判定为阳性。在每次实验时检测标准品,当做结果准确度参照。

1.3.3 检测AsAb及其类型 微孔板采用纯化人精子膜抗原包被,每孔内置入5 μL得测样本与2滴样本稀释液,于37℃下孵育30min,采用PBS-T洗板3次,拍干。分别加入2滴辣根过氧化物酶标记羊抗人IgG、IgM或者IgA抗体,于37℃下孵育30min。使用PBS-T洗板3次。每孔在分别置入1滴显色液A、B,摇匀后避光反应8min。检测其吸光度数值,S/N≥2.1判定为阳性。

1.4 统计学处理

采用SPSS22.0软件对相关数据进行统计分析。计量资料采用t检验,以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示;计数资料采用 χ^2 检验,以频数(百分数)[$n(\%)$]表示; $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 331例患者相关精液参数情况比较

将331例患者依据UU感染情况分为两组,分别为UU阳性组和UU阴性组,UU阳性组患者向前运动精子比例、精液量、活动精子浓度与精子总数均低于UU阴性组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见表1。

表1 331例UU感染对患者精液参数影响情况对比($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄(岁)	精液量(mL)	精子总数($\times 10^6$)	活动精子浓度($\times 10^6$ /mL)	前向运动精子比例(%)
UU阳性组	176	31.18±5.32	2.68±1.04	91.75±15.30	24.29±9.05	43.18±10.27
UU阴性组	155	30.26±5.14	3.04±1.01	175.19±15.73	38.06±9.14	57.32±10.39
t值		0.518	2.963	10.864	6.208	8.492
P值		>0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

2.2 331例患者精浆AsAb情况

UU阳性组患者其AsAb阳性率为41.48%(73/176),UU阴性组患者其AsAb阳性率为38.06%(59/155),差异无统计学意义($\chi^2 = 3.174, P > 0.05$)。

2.3 331例患者UU感染和精浆AsAb类型情况

UU阳性组患者和UU阴性组患者其IgA、IgM及IgG阳性

率差异无统计学意义($P > 0.05$)。具体结果详见表2。

2.4 331例患者UU感染和血清AsAb类型情况

UU阳性组患者血清IgA阳性率高于UU阴性组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见表3。

表2 331例患者UU感染和精浆AsAb类型情况对比[n(%)]

组别	例数	IgG ⁺	IgG ⁻	IgA ⁺	IgA ⁻	IgM ⁺	IgM ⁻
UU 阳性组	176	1(0.57)	175(99.43)	11(6.25)	165(93.75)	7(3.98)	169(96.02)
UU 阴性组	155	1(0.65)	154(99.35)	6(3.87)	149(96.13)	6(3.87)	149(96.13)
χ^2 值		0.391		1.074		0.382	
P 值		>0.05		>0.05		>0.05	

表3 331例患者UU感染和血清AsAb类型情况对比[n(%)]

组别	例数	IgG ⁺	IgG ⁻	IgA ⁺	IgA ⁻	IgM ⁺	IgM ⁻
UU 阳性组	176	58(32.95)	118(67.05)	42(23.86)	134(76.14)	30(17.05)	146(82.95)
UU 阴性组	155	48(30.97)	197(69.03)	26(16.77)	129(83.23)	32(20.65)	123(79.35)
χ^2 值		0.742		4.026		1.042	
P 值		>0.05		<0.05		>0.05	

3 讨论

目前,临床男性不育患者发病率逐年升高,其主要表征是畸形精子数量增大、精子活力降低和精子总数量降低等,患者发病和精子质量的降低有紧密联系^[5-7]。UU在男女生殖道内寄生多见病原体,同时也未非淋菌性尿道炎主要病原体。本文研究显示,331例患者UU感染人数为176例,阳性率为53.17%,这和李骖^[8]、Gdoura等^[9]研究一致。同时,本文研究显示,患者精液质量降低和UU感染也有一定联系,但也有研究显示,患者精液内UU对精子质量不产生影响,精子质量的差异可能是由于检测方法、筛选患者和疾病进程等因素所造成的。全可新等^[10]研究显示UU能够分成2群14个血清类型,但仅有部分类型的UU能够致病,这也说明了为何健康人也会有UU感染。上述研究说明,患者精子质量与UU感染间联系有不确定性,UU所导致患者不育还可能会对患者DNA、ROS及AsAb等造成伤害。

临床20%左右患者不育为机体免疫因素所造成的^[11-12],人精子抗原成分非常的复杂,其种类非常多,当前已经确定的已经有上百种。尽管产生AsAb和UU感染间相互联系还没有定论,但大多数学者认为,患者生殖道内UU感染能够间接或者直接地形成AsAb。患者在感染UU后机体血-睾屏障受损,溢出精子抗原,经过粒细胞和巨噬细胞的摄取以后,形成AsAb并结合精子,造成精子的凝聚^[13-14]。另外,精子膜糖蛋白和UU间有交叉抗原,机体免疫系统所形成针对于UU抗体会结合精子,使精子相关参数下降。本研究显示,UU感染不管是对精浆的总AsAb还是不同分型都无显著影响,这可能为检测方法或者筛选患者所造成的。泌尿生殖道和病原体直接接触,由衬于管状组织内膜上皮层所构成,在免疫应答内有特殊性,为黏膜免疫系统,主要特征之一为IgA表达。机体泌尿道固有层内分布有大量分泌IgA的浆细胞,在病原体感染后血-睾屏障受损,炎症局部通透性加强,大量精子抗原得到了和机体免疫系统接触的机会,浆细胞能够分泌大量针对精子相关抗原的IgA抗体,所以黏膜免疫系统中IgA是优势抗体^[15-16]。当IgA分泌不足时,IgM可替代其成了主导型抗体。本文研究显示,患者感染UU后其精液质量受到了严重影响,同时造成血清内AsAb-IgA阳性率升高,但患者精浆内AsAb类型改变不显著,这可能是由于精浆由附睾、精囊腺和前列腺等构成,合成环境内不一定受到了UU的

影响。

综上所述,临床不育男性患者感染UU概率更高,且UU感染患者其精子质量下降,这可能和患者血清内AsAb-IgA阳性率上升有关。

参 考 文 献

- [1] 朱伟杰. 抗精子抗体介导不育的再认识[J]. 生殖与避孕, 2017, 37(1):5-9.
- [2] Huang C, Long X, Jing S, et al. Ureaplasma urealyticum and mycoplasma hominis infections and semen quality in 19,098 infertile men in China [J]. World Journal of Urology, 2016, 34(7):1-6.
- [3] 黄跃深, 蒲小勇, 闻安民, 等. 男性精液中阴道加德纳菌感染对精液质量参数影响的初步探讨[J]. 国际泌尿系统杂志, 2016, 36(2):213.
- [4] Qian L, Bian G, Li H, et al. Effects of ureaplasma urealyticum infection on sperm quality and concentrations of nitric oxide and cytokine in the semen of infertile males[J]. American Journal of Reproductive Immunology, 2016, 75(6):605-608.
- [5] 车与睿, 聂伟, 王荣兰, 等. 解脲支原体及抗精子抗体对不育男性精液参数的影响分析[J]. 中国性科学, 2014, 23(9):15-17.
- [6] Zhang L, Zhang KP, Liang CZ. Ureaplasma urealyticum in male genital tract: a hidden risk factor for male infertility [J]. Andrologia, 2016, 48(10):1077-1079.
- [7] 徐丽, 周运恒, 李骖, 等. 男性不育患者解脲支原体感染与精子质量和抗精子抗体的关系[J]. 武警医学, 2013, 24(8):686-688.
- [8] 李骖, 周运恒, 刘风华, 等. 男性不育患者解脲支原体感染对精液质量影响的研究[J]. 人民军医, 2013, 9(7):791-792.
- [9] Gdoura R, Kchaou W, Chaari C, et al. Ureaplasma urealyticum, ureaplasma parvum, mycoplasma hominis and mycoplasma genitalium infections and semen quality of infertile men[J]. Bmc Infectious Diseases, 2007, 7(1):129-129.
- [10] 全可新, 周运恒. 脲原体检测的方法学研究进展[J]. 中国男科学杂志, 2016, 30(3):67-69.
- [11] Majzoub A, Agarwal A. Systematic review of antioxidant types and doses in male infertility: benefits on semen parameters, advanced sperm function, assisted reproduction and live-birth rate[J]. Arab Journal of Urology, 2018, 16(1):113-124.
- [12] 曾健, 杨莉, 胡坚. 解脲支原体和血清抗精子抗体对精液质量的影响[J]. 检验医学与临床, 2012, 9(7):813-815.

- [13] Ahmadi MH, Mirsalehian A, Gilani MAS, et al. Antibiotic treatment of asymptomatic Ureaplasma infection improves semen parameters in infertile men[J]. Journal of Applied Biomedicine, 2016, 15(2): 630-634.
- [14] 刘雅峰, 欧建平, 钟依平, 等. 不育男性精子膜表面抗精子抗体水平与精液主要参数及精子功能的相关性[J]. 中国优生与遗传杂志, 2012, 7(11): 111-112.
- [15] Lindgren KE, Nordqvist S, Kärehed K, et al. The effect of a specific histidine-rich glycoprotein polymorphism on male infertility and semen parameters[J]. Reproductive Biomedicine Online, 2016, 33(2): 180-188.
- [16] 崔胜利, 刘春玲, 董洁. 泌尿生殖道感染不育男性与精子活率、抗精子抗体的关系研究[J]. 中国性科学, 2015, 24(8): 90-92.

(收稿日期: 2019-03-12)

DOI: 10.3969/j.issn.1672-1993.2020.01.003

• 男科与性医学 •

精原干细胞体外培养方法及应用研究进展

李彩虹^{1,2} 李春义² 许蓬^{2Δ} 庞希宁^{1Δ}

1 中国医科大学基础医学院干细胞与再生医学研究室, 沈阳 110122

2 沈阳东方菁华医院生殖中心, 沈阳 110005

【摘要】 精原干细胞(spermatogonial stem cells, SSCs)是一类存在于睾丸曲细精管中的生殖干细胞, 在整个精子发生过程中, SSCs 不断增殖、分化以保持自身数目的稳定并产生精子。SSCs 体外培养方法的不断改进对揭示精子发生机制、治疗男性不育症等具有重要意义。本文综述了近年来 SSCs 体外培养方法及应用的最新研究进展。

【关键词】 精原干细胞; 体外; 培养; 分化

【中图分类号】 R697

【文献标识码】 A

Research progress on the in vitro culture methods and application of spermatogonial stem cells LI Caihong^{1,2}, LI Chunyi², XU Peng^{2Δ}, PANG Xi'ning^{1Δ}. 1. Department of Stem Cells and Regenerative Medicine, School of Basic Medical Sciences, China Medical University, Shenyang 110122, Liaoning, China; 2. Fertility Center, Shenyang Dongfang Jinghua Hospital, Shenyang 110005, Liaoning, China

【Abstract】 Spermatogonial stem cells (SSCs) are a type of germ stem cells existed in the seminiferous epithelium in the testis. During the process of spermatogenesis, SSCs constantly differentiate to produce sperm while concomitantly proliferate to maintain a stable number of themselves. The in vitro culture methods of SSCs has been improving continuously, which is of great value in revealing the mechanism of spermatogenesis and treatment of male infertility. This article summarized the recent advances in the studies of the culture methods and application of SSCs.

【Key words】 Spermatogonial stem cells (SSCs); In vitro; Culture; Differentiation

精子发生是由精原干细胞(spermatogonial stem cells, SSCs)在睾丸曲细精管中完成, 整个过程高度协调、有序进行。SSCs 作为一种生殖干细胞, 与胚胎干细胞一样具有增殖、分化潜能, 一方面通过自我更新维持其自身数目的相对恒定; 另一方面不断分化成各种过渡型精原细胞, 最后生成精子。对成年男性来说, SSCs 是唯一可以传递遗传信息给后代的干细胞。

在体内 SSCs 增殖和分化由支持细胞、间质细胞及管周肌样细胞组成的微环境共同调控, 尤其在减数分裂过程中生殖细胞和支持细胞间形成紧密连接, 这样复杂的微环境在体外难以重

建。然而这并不能阻止研究者的不断尝试。1960 年首次培养液中添加丙酮酸盐, 实现了睾丸组织块在体外长期培养^[1]。2011 年, Sato 等采用睾丸组织块培养法, 将幼鼠睾丸组织块在气液交界处分化成有功能精子, 并通过体外受精的方式成功生育后代^[2]。不同种类哺乳动物中 SSCs 分化为成熟精子所需条件不完全相同, 因此, 在除啮齿类以外的绝大多数哺乳动物中, 并未建立 SSCs 的长期培养体系。这可能与缺乏 SSCs 增殖必要的细胞因子及培养条件有关^[3]。

睾丸组织内 SSCs 数量有限是限制其研究及应用的主要原因, 因此在体外建立稳定的培养体系具有广阔应用前景。SSCs 在体外大量增殖后可用于复杂的基因操作(包括基因定点修饰), 可作为基因分析和功能基因组学分析的工具。在培养过程中控制 SSCs 增殖和分化, 体外生成有功能配子, 可为研究雄性生殖细胞分化提供细胞生物学模型, 并为不育症治疗提供新

【基金项目】沈阳市科技局沈阳市百项重大科技成果转化项目(250039)

Δ【通讯作者】许蓬, E-mail: 2285852636@qq.com; 庞希宁, E-mail: pxining@yahoo.com

的策略。近年来,SSCs 体外培养条件不断优化,本文总结了常用的几种 SSCs 体外培养方法及其应用进展。

1 SSCs 体外培养方法

1.1 饲养层细胞培养法

饲养层细胞能为 SSCs 增殖提供多种必要的细胞因子和递质,其与 SSCs 相互作用是 SSCs 体外培养的重要条件。研究表明,使用各种类型的饲养层,已成功构建 SSCs 细胞系^[4],这为研究精子发生各阶段的关键信号通路及分子机制提供了工具。早期多以小鼠或人胚胎成纤维细胞(mouse or human embryonic fibroblast, MEF/HEF)、SIM 小鼠成纤维细胞耐硫代鸟嘌呤和耐鸟苯基亚系(STO 细胞)、睾丸支持细胞等作为饲养层与 SSCs 共培养。MEF 作为饲养层细胞在体外增殖能力差,随着传代次数增加,其生长能力下降,需不断制备新细胞进行补充。模拟胚胎干细胞的培养条件,2016 年 Maghen 等用人脐带间充质细胞作为饲养层与 SSCs 共培养,与 MEF 相比,SSCs 增殖能力显著提高(克隆形成数增加、单个克隆团中细胞数目增加)^[5]。2017 年 Chao-Hui Li 等对树鼯 SSCs 进行体外培养,发现与小鼠 SSCs 不同,除使用滋养层外,必须在培养液中额外添加 Wnt3a 重组蛋白^[6]。不断发现新的更适合 SSCs 生长的饲养层及细胞因子对 SSCs 体外增殖、分化具有重要意义。

1.2 无饲养层细胞培养法

饲养层细胞不仅为 SSCs 贴壁提供机械支持,还在与 SSCs 相互作用的过程中为其提供各种生长因子,因此饲养层细胞让 SSCs 的体外培养条件复杂且不可控。实现无饲养层培养不仅对了解 SSCs 生物学特性意义重大,而且还提供了一种无异物状态,最终将扩大其临床应用价值。

2011 年 Kanatsu-Shinohara 等在无血清和饲养层的条件下,使用层粘连蛋白包被培养皿,小鼠 SSCs 在体外培养长达 6 个月之久^[7]。2018 年 Suyatno 等用多聚赖氨酸包被培养皿并在培养液中添加血清替代物(KnockOut™ Serum Replacement, KSR),体外培养牛的 SSCs 长达 2 个月,同时还发现多聚赖氨酸能抑制睾丸组织内其他体细胞的增殖^[8]。随着体外培养条件的优化,对 SSCs 增殖相关作用机制的研究不断深入,发现支持细胞通过分泌 Wnt 作用于 SSCs 的 Wnt/ β -catenin 信号通路,对成年小鼠 SSCs 的增殖发挥重要作用^[9]。近期,Murdock 等发现用消化后的人睾丸组织细胞外基质(去除细胞成分)包被培养皿,可以有效促进人 SSCs 体外增殖^[10]。

1.3 组织块培养法

基于完整组织块内存在细胞与细胞间接触,在体外比分离出单细胞更有利于细胞增殖^[11]。睾丸组织块培养是目前 SSCs 体外培养最成功的方法^[12],常用的组织块培养法有两种,一种是悬滴培养法,另一种是气-液交界培养法^[13]。悬滴培养法主要用来研究正常睾丸组织的发育及各种化学物质的睾丸毒性^[14-15]。气-液交界系统培养法的优势在于既有利于组织块进行气体交换又能充分吸收培养液中的营养成分,主要用来研究各种幼年及成年哺乳动物精子的体外发生^[16-18]。2011 年 Sato 等^[2]采用组织块培养法在气液交界处培养幼鼠的睾丸组织,首次在体外完成整个生精过程,分化出单倍体长形精细胞,之后通过体外受精顺利生育后代。2016 年,Reda 等使用组织块培养法对新生大鼠睾丸组织进行体外培养,52 天后分化出圆形精细胞^[19]。同年 Michele 等在体外培养青春期前男性睾丸组织块长达 139 天^[20],为深入研究精子体外分化条件及 SSCs 与体细胞

间相互作用奠定基础。Komeya 等利用微流控设备模拟精子的体内生成环境,使用多孔滤膜将组织块与培养液液隔开,在体外培养小鼠睾丸组织 6 个月后完成了整个生精过程^[21]。

1.4 三维细胞培养法

为模拟 SSCs 的体内生长环境,有研究使用三维细胞培养法。SSCs 的三维培养,是把从曲细精管中分离出的各种类型细胞植入到半固体培养基中,为 SSCs 和其他体细胞的接触提供支持媒介,维持或部分维持干细胞龛(niche)的功能从而完成精子发生过程。软琼脂和甲基纤维素(methylcellulose, MC)是目前常用的三维细胞培养基。2008 年 Stukenborg 等分离出生后 7 天的小鼠 SSCs,使用软琼脂培养系统培养 14 天~28 天后,成功表达单倍体精细胞的特异性标志物^[22]。2012 年 Mahmoud 等使用双层琼脂(下层为固态,其中添加各种生长因子和支持细胞,上层为凝胶态,SSCs 悬浮于其中生长),在体外完成小鼠生殖细胞增殖、分化的全过程^[23]。2017 年,有文献报道使用细胞外基质(extracellular matrix, ECM)作为培养支架对大鼠 Sertoli 细胞、Leydig 细胞和 SSCs 进行三维共培养,建立了大鼠睾丸体外毒性测试系统^[24]。该方法有效解决了体内细胞与细胞间、细胞与细胞外基质间的相互作用问题。2018 年 Maram 等首次分离青春期前男性癌症患者的 SSCs,使用 MC 作为培养基经过体外培养成功分化出单倍体精子样细胞,经免疫荧光鉴定表达单倍体生殖细胞的特异性标志物^[25]。

三维培养法的优点:①半固体培养基为 SSCs 增殖提供了类似于体内的微环境;②有助于摸索出 SSCs 维持自我更新所需的最佳时间、空间条件;③避免组织块培养造成组织缺血的问题,同时解决二维培养缺少细胞间紧密连接的问题。SSCs 三维培养存在的主要问题:分化产生的精子数量少,且不能直接检测精子活力和受精能力,只能通过表达顶体酶来间接推测其受精能力^[26]。此外,难以从凝胶中回收所有细胞,因此不能长期培养^[27]。今后,还需要进一步优化 SSCs 的三维培养条件,从而增加分化产生的精子数量并建立直接检测精子活力的方法。

2 SSCs 的应用

SSCs 作为一种生殖干细胞,是精子生成的前体细胞,能增殖并分化产生大量精子。然而睾丸组织微环境的复杂性使人们难以对 SSCs 进行体内研究,因此建立稳定的人 SSCs 体外培养体系非常关键。随着多种 SSCs 体外培养方法的不断改良,其在非梗阻性无精子症患者的治疗、青春期前男性癌症患者的生育力保存、转分化为其他细胞类型进行细胞替代治疗等方面具有广阔的临床应用前景。

2.1 非梗阻性无精子症患者的治疗

对于睾丸活检未获得精子的非梗阻性无精子症患者,分离出 SSCs 进行体外培养并分化成单倍体精细胞后,可通过体外受精-胚胎移植技术获得自己的遗传学后代,这为非梗阻性无精子症患者的治疗提供了一种新思路。

2.2 青春期前男性癌症患者的生育力保存

对青春期前男性癌症患者,在治疗前进行睾丸组织活检并将所获睾丸组织冷冻保存,待癌症治愈后将睾丸组织解冻,分离 SSCs 并行体外扩增,之后移植回体内或在体外直接分化成单倍体精细胞后行体外受精,可以有效保存其生育力^[28]。该研究目前仍处于临床试验阶段,还面临诸多问题,但我们坚信诸多困难最终都将被攻克,更多患者可以从中受益。

2.3 SSCs 转分化为其他细胞类型进行细胞替代治疗

SSCs 除了自我更新和分化外,还具有去分化为多能干细胞

或转分化为其他类型细胞的潜力,使用 SSCs 可以避免胚胎干细胞(ES)所带来的伦理学、免疫学等方面的困扰,因此 SSCs 转分化可能是一种更可行、更容易的方法。已有研究利用体外培养系统,将 SSCs 直接转分化为功能性肝细胞^[29-30]、神经细胞^[31-32]和肾组织细胞^[33]。这些研究结果表明,通过添加特定生长因子或建立诱导环境,SSCs 可以不再按照本身的分化路线走向生殖细胞,而是根据当前微环境的要求转分化为其他类型细胞。因此,SSCs 除了用来保存生殖能力,还可利用其转分化潜能实现自体组织修复或细胞替代治疗。

3 SSCs 体外培养存在问题与努力方向

随着 SSCs 体外培养条件的改进,对研究精子发生相关分子机制、临床治疗及再生医学具有重要价值。然而 SSCs 在再生医学领域的应用还停留在实验阶段,很多问题还没有解决。目前还存在 SSCs 样本获取有限,难以体外培养、分化或转分化效率低等问题。因此,解决上述问题成为男性生殖及再生医学领域下一步研究的重点。

4 总结与展望

SSCs 体外培养的研究有助于揭示精子发生机制,对男性不育症的治疗、生育力保存及细胞替代治疗等具有重要意义。已有培养方法的不断完善,及一些新技术的涌现为 SSCs 体外培养提供了新的思路。随着体外培养技术的不断成熟,SSCs 将给生殖医学和再生医学领域注入新的活力。

参 考 文 献

- [1] Steinberger A, Steinberger E, Perloff WH. Mammalian testes in organ culture[J]. *Exp Cell Res*, 1964(36):19-27.
- [2] Sato T, Katagiri K, Gohbara A, et al. In vitro production of functional sperm in cultured neonatal mouse testes [J]. *Nature*, 2011, 471(7339):504-507.
- [3] Sahare MG, Suyatno IH. Recent advances of in vitro culture systems for spermatogonial stem cells in mammals [J]. *Reprod Med Biol*, 2018, 17(2):134-142.
- [4] Brinster RL, Nagano M. Spermatogonial stem cell transplantation, cryopreservation and culture[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 1998, 9(4):401-409.
- [5] Maghen L, Shlush E, Gat I, et al. Human umbilical perivascular cells: a novel source of MSCs to support testicular niche regeneration[J]. *Reproduction*, 2017, 153(1):85-95.
- [6] Li CH, Yan LZ, Ban WZ, et al. Long-term propagation of tree shrew spermatogonial stem cells in culture and successful generation of transgenic offspring[J]. *Cell Res*, 2017, 27(2):241-252.
- [7] Kanatsu-Shinohara M, Inoue K, Ogonuki N, et al. Serum- and feeder-free culture of mouse germline stem cells[J]. *Biol Reprod*, 2011, 84(1):97-105.
- [8] Suyatno K, Itamura Y, Ikeda S, et al. Long-term culture of undifferentiated spermatogonia isolated from immature and adult bovine testes [J]. *Mol Reprod Dev*, 2018, 85(3):236-249.
- [9] Takase HM, Nusse R. Paracrine Wnt/beta-catenin signaling mediates proliferation of undifferentiated spermatogonia in the adult mouse testis[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113(11):E1489-E1497.
- [10] Murdock MH, David S, Swinehart IT, et al. Human testis extracellular matrix enhances human spermatogonial stem cell survival in vitro[J]. *Tissue Eng Part A*, 2019, 25(7-8):663-676.
- [11] de Michele F, Poels J, Weerens L, et al. Preserved seminiferous tubule integrity with spermatogonial survival and induction of sertoli and leydig cell maturation after long-term organotypic culture of prepubertal human testicular tissue[J]. *Hum Reprod*, 2017, 32(1):32-45.
- [12] Komeya M, Sato T, Ogawa T. In vitro spermatogenesis: a century-long research journey, still half way around[J]. *Reprod Med Biol*, 2018, 17(4):407-420.
- [13] Alves-Lopes JP, Stukenborg JB. Testicular organoids: a new model to study the testicular microenvironment in vitro? [J]. *Hum Reprod Update*, 2017, 24(2):176-191.
- [14] Jorgensen A, Nielsen JE, Perlman S, et al. Ex vivo culture of human fetal gonads: Manipulation of meiosis signalling by retinoic acid treatment disrupts testis development [J]. *Hum Reprod*, 2015, 30(10):2351-2363.
- [15] Potter SJ, Defalco T. Using Ex vivo upright droplet cultures of whole fetal organs to study developmental processes during mouse organogenesis[J]. *J Vis Exp*, 2015(105):e53262.
- [16] Rondanino C, Maouche A, Dumont L, et al. Establishment, maintenance and functional integrity of the blood-testis barrier in organotypic cultures of fresh and frozen/thawed prepubertal mouse testes[J]. *Mol Hum Reprod*, 2017, 23(5):304-320.
- [17] Dumont L, Oblette A, Rondanino C, et al. Vitamin A prevents round spermatid nuclear damage and promotes the production of motile sperm during in vitro maturation of vitrified pre-pubertal mouse testicular tissue[J]. *Mol Hum Reprod*, 2016, 22(12):819-832.
- [18] Chapin RE, Winton T, Nowland W, et al. Lost in translation: the search for an in vitro screen for spermatogenic toxicity[J]. *Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol*, 2016, 107(6):225-242.
- [19] Reda A, Hou M, Winton TR, et al. In vitro differentiation of rat spermatogonia into round spermatids in tissue culture [J]. *Mol Hum Reprod*, 2016, 22(9):601-612.
- [20] de Michele F, Poels J, Weerens L, et al. Preserved seminiferous tubule integrity with spermatogonial survival and induction of Sertoli and Leydig cell maturation after long-term organotypic culture of prepubertal human testicular tissue[J]. *Hum Reprod*, 2017, 32(1):32-45.
- [21] Komeya M, Kimura H, Nakamura H, et al. Long-term ex vivo maintenance of testis tissues producing fertile sperm in a microfluidic device [J]. *Sci Rep*, 2016, 6:21472.
- [22] Stukenborg JB, Wistuba J, Luetjens CM, et al. Coculture of spermatogonia with somatic cells in a novel three-dimensional soft-agar-culture-system[J]. *J Androl*, 2008, 29(3):312-329.
- [23] Mahmoud H. Concise review: spermatogenesis in an artificial three-dimensional system[J]. *Stem Cells*, 2012, 30(11):2355-2360.
- [24] Zhang X, Wang L, Zhang X, et al. The use of KnockOut serum replacement (KSR) in three dimensional rat testicular cells co-culture model: an improved male reproductive toxicity testing system [J]. *Food Chem Toxicol*, 2017, 106:487-495.
- [25] Abofoul-Azab M, Abumadighem A, Lunenfeld E, et al. Development of postmeiotic cells in vitro from spermatogonial cells of prepubertal cancer patients[J]. *Stem Cells Dev*, 2018, 27(15):1007-1020.
- [26] Abu EM, Lunenfeld E, Schlatt S, et al. Differentiation of murine male germ cells to spermatozoa in a soft agar culture system[J]. *Asian J Androl*, 2012, 14(2):285-293.
- [27] Park JE, Park MH, Kim MS, et al. Porcine spermatogonial stem cells self-renew effectively in a three dimensional culture microenvironment [J]. *Cell Biol Int*, 2017, 41(12):1316-1324.
- [28] Zarandi NP, Galdon G, Kogan S, et al. Cryostorage of immature and mature human testis tissue to preserve spermatogonial stem cells (SSCs): a systematic review of current experiences toward clinical

applications[J]. Stem Cells Cloning, 2018, 11: 23-38.

- [29] Zhang Z, Gong Y, Guo Y, et al. Direct transdifferentiation of spermatogonial stem cells to morphological, phenotypic and functional hepatocyte-like cells via the ERK1/2 and Smad2/3 signaling pathways and the inactivation of cyclin A, cyclin B and cyclin E[J]. Cell Commun Signal, 2013, 11: 67.
- [30] Chen Z, Niu M, Sun M, et al. Transdifferentiation of human male germline stem cells to hepatocytes in vivo via the transplantation under renal capsules[J]. Oncotarget, 2017, 8(9): 14576-14592.
- [31] Yang H, Liu Y, Hai Y, et al. Efficient conversion of spermatogonial

stem cells to phenotypic and functional dopaminergic neurons via the PI3K/Akt and P21/Smurf2/Nol3 pathway [J]. Mol Neurobiol, 2015, 52(3): 1654-1669.

- [32] Yang H, Liu C, Chen B, et al. Efficient generation of functionally active spinal cord neurons from spermatogonial stem cells[J]. Mol Neurobiol, 2017, 54(1): 788-803.
- [33] Heer R, Hepburn AC, Williamson SC, et al. Renal differentiation from adult spermatogonial stem cells[J]. Ren Fail, 2013, 35(10): 1387-1391.

(收稿日期: 2019-03-13)

DOI: 10.3969/j.issn.1672-1993.2020.01.004

· 男科与性医学 ·

精原干细胞龕境调控因子的研究进展

乔斌 唐志安[△]

扬州大学医学院宜兴临床学院, 江苏 宜兴 214200

【摘要】 精原干细胞(SSCs)龕境的稳态是通过几种信号通路和调控因子的相互作用来维持的。这些调控因子由位于生精上皮内的支持细胞和位于曲细精管之间的间质细胞分泌, 其中包括胶质细胞源性神经生长因子(GDNF), 成纤维细胞生长因子(FGF2), 集落刺激因子-1(CSF1), WNT家族蛋白和视黄酸(RA)等, 对SSCs自我更新和维持至关重要。SSCs的命运(即自我更新或分化的决定)取决于其龕境内各种因子的复杂相互作用, 尽管这些因子的作用已引起广泛的研究, 但我们对其表达调控的理解仍然有限。本综述的目的是讨论这些因子怎样在支持细胞中表达和在微环境中被调节, 以及这些机制如何影响生殖细胞龕境的稳态。

【关键词】 精原干细胞; 龕境; 调控因子; 研究进展

【中图分类号】 R697

【文献标识码】 A

Advances in research on spermatogonial stem cell regulatory factors QIAO Bin, TANG Zhi'an[△]. Yixing Clinical College Affiliated to Medical College of Yangzhou University, Yixing 214200, Jiangsu, China

【Abstract】 The homeostasis of spermatogonial stem cells (SSCs) is maintained by the interaction of several signaling pathways and regulatory factors. These regulatory factors are secreted by supporting cells located in the seminiferous epithelium and interstitial cells located between the seminiferous tubules, including glial cell line derived neurotrophic factor (GDNF), fibroblast growth factor 2 (FGF2), colony-stimulating factor-1 (CSF1), WNT family proteins, retinoic acid (RA) and so on, and are essential for self-renewal and maintenance of SSCs. The fate of SSCs (the decision of self-renewal or differentiation) depends on the complex interactions of various factors in their sputum. Although the effects of these factors have led to extensive research, our understanding of their expression regulation is still limited. The purpose of this review is to discuss how these factors are expressed in supporting cells and regulated in the microenvironment, and how these mechanisms affect the homeostasis of the germ cell environment.

【Key words】 Spermatogonial stem cells (SSCs); Niche; Regulatory factor; Research progress

1 精原干细胞龕境

龕境(niche)是指通过阻止干细胞分化来维持干细胞命运的微环境, 通常由相邻的分化细胞、干细胞本身及这些细胞周

围的细胞外基质组成^[1]。“干细胞龕境”这一发现起初由 Schofield R 提出, 特指造血干细胞的特定微环境, 随后的研究发现在其他组织中存在类似的龕境结构, 如消化道、性腺和神经系统^[2,3]。在性腺中, 精原干细胞(SSCs)与其同源的龕境之间复杂的分子和细胞相互作用构成了生命周期精子产生的基础。最近的研究表明, 睾丸内许多不同类型的细胞参与了精原干细胞龕境的形成, 包括大多数体细胞群和分化生殖细胞。其中, 体细

【基金项目】 国家自然科学基金面上项目(81774314)

[△]**【通讯作者】** 唐志安, E-mail: staff617@yxph.com

胞如间质细胞(Leydig细胞)和睾丸内支持细胞(Sertoli细胞)等以及由这些细胞分泌的因子提供了调节体内平衡的微环境,并且它们调节SSCs的自我更新(未分化状态),以及在各个水平分化成生殖细胞(分化状态)的动态平衡。Sertoli细胞为SSCs提供生长因子并形成紧密连接(即血睾屏障)来隔离它们,使它们成为龕境中最重要的组成部分^[4]。因此,SSCs龕境的框架主要由基膜、管周肌样细胞和Leydig细胞、Sertoli细胞、微血管等构成。

2 构成精原干细胞龕境的细胞类型

根据目前所知,已有多种细胞可对SSCs的自我更新和分化进行调节。尽管Sertoli细胞可能算是其中最重要的细胞,但最近的研究已经扩大了SSCs细胞的成分,包括许多体细胞类型以及不同的生精细胞群,其对精子发生的旁分泌调节的重要性也正在日益受到重视^[5,6]。

2.1 支持细胞

支持细胞(Sertoli cells)作为种系的维护者,并以多种方式支持、培育和保护生殖细胞^[5]。SSCs(与所有其他生殖细胞一样)与Sertoli细胞直接接触,并且缺乏描述。仅生殖细胞管状表型的报道暗示在Sertoli细胞缺失时,SSCs和更先进的生殖细胞在体内亦不存在。Sertoli细胞分泌许多旁分泌因子,这些因子特异性地作用于非分化型精原细胞,其中最显著的是胶质细胞源性神经营养因子(glial cell line derived neurotrophic factor, GDNF)^[7]。

2.2 管周肌样细胞

曲细精管被收缩的平滑肌细胞包裹,称为管周肌样细胞(myoid peritubular cell, MPC)。除了提供结构支持和推动腔液向睾丸的流动外, MPC还分泌对SSCs重要的旁分泌因子,包括GDNF。

2.3 睾丸内皮细胞

睾丸内皮细胞(testicular endothelial cells, TECs)是SSCs细胞因子的丰富来源,包括GDNF。TECs能够在没有外源性GDNF的情况下在体外维持SSCs,并且TECs衍生因子在细胞毒性损伤后,能显著促进生精上皮细胞的再增殖^[8]。这些数据表明TECs是SSCs龕境的关键组成部分。

2.4 间质细胞

间质细胞(Leydig cells)衍生的睾酮是睾丸中的主要旁分泌因子。虽然睾酮对于精子发生是不可或缺的,但在正常条件下,它调节睾丸中不同体细胞群中数千个基因的表达。其中一些将会作用于SSCs。除睾酮外, Leydig细胞还产生直接靶向SSCs的因子^[9]。

2.5 淋巴管内皮细胞

淋巴管内皮细胞(lymphatic endothelial cells, LECs)存在于曲细精管和睾丸间质的边缘,并覆盖淋巴空间的表面。靠近脉管系统的LEC表达许多成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF),如FGF4, FGF5和FGF8,其显示出能调节GFR α 1阳性的非分化型精原细胞的密度^[10]。通过生产FGF, LEC成为SSCs种群规模的关键监管者。

3 精原干细胞龕境结构的生理特点

精原干细胞龕境是一个半开放式的隔离系统,其开放性有如下特点:在龕境中的精原干细胞能够维持自我更新功能,并能保持在未分化状态。精原干细胞会分裂成两个不对称的子

细胞,以维持不断的产生精子。一个子细胞留下,保持干细胞功能,另一个则被龕境向外输出、分化,最终形成精子。随着睾丸的发育、生长和衰老,龕境也发生着动态的变化。它的变化反映在龕境的功能和结构上。精原干细胞可以在龕境中保持自我更新,它似乎是“不朽的”,不受外部环境的干扰。只有维持精原干细胞更新的信号,才能允许通过龕结构传入,而促使分化的信号,则拒绝并被屏蔽在外。因此分离而出的子细胞,在离开龕境后立即发生分化。龕境之所以能成为这种可以与周围的组织交换信息的“不完全隔离系统”,是因为它受到一些分泌因子的调控。

4 精原干细胞龕境的调控因子

精子发生过程发生在生精上皮,这提供了特定的微环境,用来维持SSCs自我更新和驱动生殖细胞分化。在生精上皮细胞中,体细胞Sertoli细胞通过其在维持干细胞库和分化种系中的作用,被认为是龕境的关键组成部分。Sertoli细胞产生的对SSCs自我更新和维持至关重要的因子包括GDNF、成纤维细胞生长因子2(FGF2)、集落刺激因子-1(colony-stimulating factor-1, CSF1)、WNT家族蛋白和视黄酸(retinoic acid, RA)等。

4.1 胶质细胞源性神经营养因子

GDNF由睾丸体细胞产生。虽然Sertoli细胞在稳态精子发生过程中被认为是GDNF的主要来源,但TECs细胞表达的GDNF水平高于Sertoli细胞,可能是睾丸中主要的GDNF产生群体^[7,8,11]。然而, MPC细胞在雄激素刺激下分泌GDNF,并且使用在MPC特异性条件下的GDNF敲除的小鼠进行的研究表明,雄性生育力的长期维持依赖于MPC衍生的GDNF^[11]。然而由于所使用的CRE模型不是只针对MPC特异性的,也可由TEC表示^[11],因此,其研究的数据及其有效性随后受到质疑。未来的研究有必要阐明不同来源的GDNF在维持SSCs和生精上皮的正常循环功能中所发挥的作用。

GDNF对于体内和体外SSCs的维持是必不可少的^[8,12]。然而, GDNF的过表达或增加可用性会导致非分化型精原细胞的积累^[8,13,14]。GDNF通过与细胞表面上的GFR α 1/RET受体复合物结合,并随后激活磷脂酰肌醇三激酶(phosphatidylinositol-3-kinases, PI3K)/蛋白质丝氨酸苏氨酸激酶(protein-serine-threonine kinase, AKT)、大鼠肉瘤/细胞外调节蛋白激酶(rat sarcoma/extracellular regulated protein kinases, RAS/ERK)丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)和SRC家族激酶路径,从而作用于非分化型精原细胞^[15]。由Pttn11基因编码的SHP2蛋白酪氨酸磷酸酶是SSCs内GDNF信号转导的关键调节因子。GDNF受体成分的缺失会引起SSCs的快速耗尽,从而导致支持细胞表型^[7]。随着合胞体长度的增加,胶质细胞系来源神经营养因子受体 α 1(GDNF family receptor α 1, GFR α 1)在非分化型精原细胞中的表达减少。据估算, GFR α 1在单个未分化的精原细胞(Asingl, As)的表达率为90%, As型精原细胞可进行自我更新,也可分裂增殖产生2个精原细胞合胞体,称Apaired(Apr)精原细胞,或生成4、8、16个精原细胞的合胞体,称Aaligned(Aal)精原细胞。GFR α 1在Apr的表达率为75%、Aal4的表达率为40%、Aal8的表达率为15%,而Aal16完全缺乏对GFR α 1的表达。此外,对照合胞体中每个细胞的表达水平通常低于单个细胞或成对细胞。然而, GDNF已被证明通过长的非编码RNA调节GFR α 1在非分化型精原细胞中的表

达,该非编码 RNA 是 GFR α 1 的部分反转录物。

GDNF 本身通过内分泌、旁分泌和自分泌机制的组合在 Sertoli 细胞中受到调节^[16,17]。然而,由生殖细胞表达的配体 Jagged1 蛋白(JAG1)激活的 Notch 信号转导,与 Sertoli 细胞中 GDNF 表达的负调节有关^[16,17]。Sertoli 细胞中的 GDNF 表达也被 FGF2 和 RA 下调,因此其起到抗 GDNF 的作用^[13]。经常强调垂体源性卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH)在 GDNF 调节中的作用。然而,FSH 体内刺激 GDNF 表达的证据相当有限且相互矛盾^[18,19]。此外,FSH 是 Sertoli 细胞转录组的一般调节因子。因此,如果我们不知道 FSH 如何影响自我更新与促进分化促进因素的平衡,那么强调其对 GDNF 的推定刺激作用可能会产生误导。GDNF 调节非分化型精原细胞中的基因表达,其转录因子包括 Nanos2, Etv5, Lhx1, T (Brachyury), Bcl6b, Id4 和 Cxcr4,与维持自我更新状态或防止分化有关^[15,20]。

此外,GDNF 下调神经元素 3 (neurogenin3, Ngn3) 以促进自我更新状态。除此之外,还发现了许多不依赖 GDNF 的蛋白质(包括 PLZF, FOXO1, GILZ 和 TAF4B)以细胞自主方式在 SSCs 中起作用,促进 SSCs 存活和自我更新^[6]。虽然外在因素在 SSCs 调节中的作用常常被强调,但 SSCs 内在因素与维持干细胞功能也同样重要。

4.2 成纤维生长因子

FGF (至少 FGF2, 4, 5 和 8) 对非分化型精原细胞发挥促有丝分裂作用^[10,12]。FGF2 和 GDNF 协同作用以促进体外非分化型精原细胞的加速生长^[6,12]。然而,FGF2 在体内维持 SSCs 的确切意义仍然是一个需要探索的领域。在体内用 FGF2 延长刺激会导致非分化型精原细胞的积累^[13]。这些数据表明 FGF2 对非分化型精原细胞的分化具有促进作用^[6,19]。FGF2 还通过抑制 RA 降解酶 Cyp26b1 的表达来调节 RA 的可用性^[13]。

TEC 中的 GDNF 表达受 FGF2 的刺激,这提供了观察这两种因子之间协同作用的机制^[10]。睾丸中 FGF2 的来源仍然存在争议^[10,13]。有研究表明,非分化型精原细胞可以在 FGF2 存在而无 GDNF 条件下在体外维持,但在该条件下的细胞显示出生长不良和干性降低(通过移植测定判断)^[6]。

脉管系统相关的淋巴管内皮细胞(LECs)加上选择的间质细胞分泌 FGF4, FGF5 和 FGF8。KitadateY 等^[10]研究表明,非分化型精原细胞表达结合和内化 FGF 信号所需的分子,并且在 GDNF 存在下,提出 FGF 促进 SSCs 增殖和自我更新,从而调节 SSCs 密度,即 SSCs 龕境的数量。值得注意的是,LECs 在生精上皮周期的过程中提供恒定的 FGF 供应,这与 GDNF, WNT 和 RA 等信号形成对比。因此,尚不清楚 FGF 特异性调节作用如何定位于 SSCs 的某个阶段,例如增殖^[10]。KitadateY 等^[10]提出了一种最小模型,其中 SSCs 竞争有限供应的 FGF,其在基底膜上的可用性与距离源(脉管系统近端 LEC 和间质)的距离和非分化型精原细胞的数量成反比^[10]。目前尚不清楚为什么不同 FGF 配体(FGF2 与 FGF4, FGF5, FGF8)对 SSCs 的影响如此不同。然而,可以通过不同的研究设置(体外与体内),剂量和对 GDNF 信号转导的生理水平的依赖性来解释很多。

4.3 WNT 家族蛋白

对于 WNT 途径的研究,最近因涉及雄性生殖系中的分化问题而引发^[21,22]。Tokue M 等^[22]证明了从干细胞(GFR α 1 +)到祖细胞(NGN3 +)状态的转变是由 WNT/ β -连环蛋白信号转

导驱动的。此外,他们将 SHISA6(细胞自主 WNT 抑制剂)鉴定为表达 GFR α 1 的非分化型精原细胞子集的新标记。因此,SHISA6 可能在这个非分化型精原细胞子集中充当 WNT 陷阱,以维持自我更新状态并防止过早进入分化引发状态。然而,在生精上皮周期中,由支持细胞大量表达的 WNT 家族成员 GDNF 和 WNT6 的可用性不同,这表明它们具有不同的作用窗口^[21,22]。雄激素调节的支持细胞基因 WNT5A 也涉及 SSCs 自我更新的控制,但现有数据表明 WNT5A 是非分化型精原细胞的有丝分裂原^[18]。是否支持采用干细胞或祖细胞状态尚不清楚。此外,WNT5A 表达在出生后不久的小鼠睾丸中下调,并且在成年小鼠中 WNT5A 的水平相对较低,表明它可能是 SSCs 龕境的发育调节因子^[14,18]。

4.4 视黄酸

RA 是一种强效激素,在雄性生殖系统诱导分化中起着不可或缺的作用。缺乏 RA 或维生素 A(RA 是一种维生素 A 代谢物)将导致非分化型精原细胞的积累。将分化引发的非分化型精原细胞暴露于 RA 导致它们对精子发生的过程(转变为 A1 型分化精原细胞)并使它们难以控制龕境衍生因子。值得注意的是,RA 在两个不同的水平上抵消 GDNF 的功能:它下调支持细胞中 GDNF 的表达[并刺激分化支持因子的表达,如骨形态发生蛋白 4 (bone morphogenetic protein 4, BMP4) 和干细胞因子 (stem cell factor, SCF)],并拮抗 GDNF 在非分化型精原细胞中的作用。RA 主要由睾丸内的 Sertoli 细胞产生,但最近的研究表明,减数分裂和减数分裂后的生殖细胞密切参与生精上皮周期中 RA 可用性的调节。肾小管周围巨噬细胞也与 RA 介导的精原细胞分化控制有关,但这些发现的生理意义仍不清楚^[23]。

4.5 其他因子

CXC 基序趋化因子配体 12 [chemokine (C-X-C motif) ligand 12, CXCL12] 及其同源受体 CXC 基序趋化因子受体 4 [chemokine (C-X-C motif) receptor 4 (CXCR4)] 在雄性生殖系统发育过程中发挥重要作用,并且也有与 SSCs 的维持有关^[24]。CXCL12 / CXCR4 信号转导对于将 SSCs 正确归巢到其基底膜上的同源龕境是至关重要的,并且还可能使 SSCs 不能离开龕境^[20,24]。CXTL12 可能由 Sertoli 细胞产生,但缺乏明确的数据。

CSF1 不影响培养的非分化型精原细胞的增殖,但增加其干性,即移植后产生生精集落的能力^[9]。由于 CSF1 缺乏对生育能力的内分泌影响,CSF1 在体内的作用尚不清楚。值得注意的是,非分化型精原细胞显示 CSF1r 的高度富集表达,CSF1r 是 CSF1 的受体^[9]。此外,DeFalco T 等^[23]最近的一份报告(2015)表明这些罕见的 CSF1 阳性肾小管周围细胞实际上可能是管周巨噬细胞。在间质巨噬细胞和血管平滑肌细胞中也证实了 CSF1 表达^[23]。然而,这个问题需要进一步调查。

5 结语

当今科学界在对精原干细胞龕境的研究中,对参与构成龕境的细胞种类及其功能方面的探索已取得了重大进展。然而,对于这些细胞衍生因子如何调控精原干细胞龕境的稳态,其机制仍有待阐明。将来随着医学的发展,这些机制有望被我们认识。通过研究精原干细胞龕境的调控因子的基本机制,利用体外移植培养以及转基因技术,探求受到细胞毒性损伤引起 SSCs 受损或耗竭后恢复精子的方法,将有助于这类不育患者恢复生育能力。

参 考 文 献

- [1] 何红媛,夏冬. 精原干细胞的研究进展[M]. 国外医学. 遗传学分册,2003(3):144-147.
- [2] Schofield R. The relationship between the spleen colony-forming cell and the haemopoietic stem cell[J]. Blood Cells,1978,4;7-25.
- [3] Lin H. The stem-cell niche theory: lessons from flies[J]. Nat Rev Genet,2002,3:931-940.
- [4] Chen SR, Liu YX. Regulation of spermatogonial stem cell self-renewal and spermatocyte meiosis by Sertoli cell signaling[J]. Reproduction, 2015,149:R159-R167.
- [5] França LR, Hess RA, Dufour JM, et al. The Sertoli cell: one hundred fifty years of beauty and plasticity[J]. Andrology,2016,4:189-212.
- [6] La HM, Mäkelä JA, Chan AL, et al. Identification of dynamic undifferentiated cell states within the male germline[J]. Nat Commun,2018,9:2819.
- [7] Meng X, Lindahl M, Hyvönen ME, et al. Regulation of cell fate decision of undifferentiated spermatogonia by GDNF[J]. Science,2000,287:1489-1493.
- [8] Bhang DH, Kim BJ, Kim BG, et al. Testicular endothelial cells are a critical population in the germline stem cell niche[J]. Nat Commun, 2018,9:4379.
- [9] Oatley JM, Oatley MJ, Avarbock MR, et al. Colony stimulating factor 1 is an extrinsic stimulator of mouse spermatogonial stem cell self-renewal[J]. Development,2009,136:1191-1199.
- [10] Kitadate Y, Jörg DJ, Tokue M, et al. Competition for Mitogens Regulates Spermatogenic Stem Cell Homeostasis in an Open Niche[J]. Cell Stem Cell,2019,24:79-92.
- [11] Chen LY, Willis WD, Eddy EM. Targeting the Gdnf Gene in peritubular myoid cells disrupts undifferentiated spermatogonial cell development[J]. Proc Natl Acad Sci USA,2016,113:1829-1834.
- [12] Kubota H, Avarbock MR, Brinster RL. Growth factors essential for self-renewal and expansion of mouse spermatogonial stem cells[J]. Proc Natl Acad Sci USA,2004,101:16489-16494.
- [13] Masaki K, Sakai M, Kuroki S, et al. FGF2 has distinct molecular functions from GDNF in the mouse germline niche[J]. Stem Cell Reports,2018,10:1782-1792.
- [14] Faisal I, Cisneros-Montalvo S, Hamer G, et al. Transcription factor USF1 is required for maintenance of germline stem cells in male mice[J]. Endocrinology,2019,160:1119-1136.
- [15] Oatley JM, Avarbock MR, Brinster RL. Glial cell line-derived neurotrophic factor regulation of genes essential for self-renewal of mouse spermatogonial stem cells is dependent on Src family kinase signaling[J]. J Biol Chem,2007,282:25842-25851.
- [16] Garcia TX, Farmaha JK, Kow S, et al. RBPJ in mouse Sertoli cells is required for proper regulation of the testis stem cell niche[J]. Development,2014,141:4468-4478.
- [17] Garcia TX, Parekh P, Gandhi P, et al. The NOTCH ligand JAG1 regulates GDNF expression in Sertoli cells[J]. Stem Cells Dev,2017,26:585-598.
- [18] Tanaka T, Kanatsu-Shinohara M, Lei Z, et al. The luteinizing hormone-testosterone pathway regulates mouse spermatogonial stem cell self-renewal by suppressing WNT5A expression in sertoli cells[J]. Stem Cell Reports,2016,7:279-291.
- [19] Sakai M, Masaki K, Aiba S, et al. Expression dynamics of self-renewal factors for spermatogonial stem cells in the mouse testis[J]. J Reprod Dev,2018,64:267-275.
- [20] Yang QE, Kim D, Kaucher A, et al. CXCL12-CXCR4 signaling is required for the maintenance of mouse spermatogonial stem cells[J]. J Cell Sci,2013,126:1009-1020.
- [21] Takase HM, Nusse R. Paracrine Wnt/beta-catenin signaling mediates proliferation of undifferentiated spermatogonia in the adult mouse testis[J]. Proc Natl Acad Sci USA,2016,113:E1489-E1497.
- [22] Tokue M, Ikami K, Mizuno S, et al. SHISA6 confers resistance to differentiation-promoting Wnt/beta-Catenin signaling in mouse spermatogenic stem cells[J]. Stem Cell Reports,2017,8:561-575.
- [23] DeFalco T, Potter SJ, Williams AV, et al. Macrophages contribute to the spermatogonial niche in the adult testis[J]. Cell Rep,2015,12:1107-1119.
- [24] Kanatsu-Shinohara M, Inoue K, Takashima S, et al. Reconstitution of mouse spermatogonial stem cell niches in culture[J]. Cell Stem Cell, 2012,11:567-578.

(收稿日期:2019-03-03)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2020.01.005

• 男科与性医学 •

5 型磷酸二酯酶抑制剂对精液质量影响的研究进展

杨小刚¹ 李荣欣¹ 丁永强¹ 董治龙^{2△}

1 兰州大学第二医院泌尿外科研究所(甘肃省泌尿系统疾病研究重点实验室),兰州 730030

2 甘肃省泌尿系统疾病临床医学中心,兰州 730030

【摘要】 磷酸二酯酶-5 抑制剂 (phosphodiesterase-5 inhibitor, PDE5i) 常用于阴茎勃起功能障碍的治疗,也越来越多的被用于肺动脉高压、心脏移植、肿瘤、良性前列腺增生引起的下尿路症状、早泄、不孕症等

△【通讯作者】董治龙,Email:dzl1997_student@sina.com

的临床治疗。研究表明,PDE5 抑制剂可能会影响精液质量,在动物研究和人群研究中各有不同的结果。本文将结合国内外相关文献对 PDE5 抑制剂对精液参数的影响的相关研究进展进行综述。

【关键词】 磷酸二酯酶-5 抑制剂;精子;精液

【中图分类号】 R697

【文献标识码】 A

Research progress in the effect of phosphodiesterase type 5 inhibitors on semen parameters YANG Xi-aogang¹, LI Rongxin¹, DING Yongqiang¹, DONG Zhilong^{2△}. 1. Research Institute of Urology (Key Laboratory for Urinary System Diseases of Gansu Province), the Second Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730030, Gansu, China; 2. Center of Clinical Medicine for Urinary System Diseases of Gansu Province, Lanzhou 730030, Gansu, China

【Abstract】 Phosphodiesterase-5 inhibitor (PDE5i) is commonly used in the treatment of erectile dysfunction. It is more and more frequently used in the clinical treatment of pulmonary hypertension, heart transplantation, tumor, lower urinary tract symptoms caused by benign prostatic hyperplasia, premature ejaculation and sterility and etc. Studies have found that PDE5i may affect semen quality and there are different results in animal and population studies. This paper is to summarize the effects of PDE5i on semen parameters through literature review.

【Key words】 Phosphodiesterase type 5 inhibitors (PDE5i); Sperm; Semen

磷酸二酯酶(phosphodiesterase,PDE)是一种特异性水解酶,能降解环磷酸腺苷酸(cyclic adenosine monophosphate,cAMP)和环磷酸鸟苷酸(cyclic guanosine monophosphate,cGMP),后二者是细胞内重要的第二信使,在信号传导和生理调节中起重要的作用,例如:平滑肌收缩与舒张,血压的调控,神经递质的传导,血小板的粘附等。目前已知的有11种PDE,其中PDE 4、7、8在cAMP的降解中起主导作用,PDE 5、6、9作用于cGMP,而其他PDE 1、2、3、10、11同时作用于两种核苷酸^[1]。其中磷酸二酯酶-5(phosphodiesterase-5,PDE5)是在阴茎海绵体平滑肌、血管平滑肌的特异性高表达的一种酶,能够特异性水解cGMP。磷酸二酯酶-5抑制剂(phosphodiesterase-5 inhibitor,PDE5i)常用于阴茎勃起功能障碍的治疗,其通过抑制PDE5的活性,从而减少cGMP转化为GMP,使组织中cGMP的含量增高,从而使血管平滑肌松弛,具有扩张血管、改善血流的作用^[2]。1998年3月上市的枸橼酸西地那非是第一个PDE5抑制剂药物。20年来,陆续有5种PDE5抑制剂投入市场,如美国辉瑞公司的西地那非,美国礼来公司的他达拉非,德国拜耳的伐地那非,及使用范围较小的乌达那非和米罗那非^[3]。以上5种PDE5抑制剂在治疗勃起功能障碍(erectile dysfunction,ED)都有起效快速、合适药效时间以及有效率高等优点,是目前治疗勃起功能障碍的一线治疗方案^[4]。随着的PDE5抑制剂的深入研究,越来越多的被用于肺动脉高压、心脏移植、肿瘤、良性前列腺增生引起的下尿路症状、早泄、不孕症等的临床治疗。如此大量的使用,带来人们对于此药物安全性的质疑与担心,其中最具争论的话题之一就是药物对于男性病人(尤其未育男性)的精子参数是否有影响。研究表明,这些药物可能会影响生育能力。因此,本文就常见的3种PDE5抑制剂(西地那非,他达拉非和伐地那非)对精子质量影响最近相关研究进展进行综述。

1 动物试验

1.1 生殖系统器官

在动物研究中证明了PDE5抑制剂对生殖系统的影响。Mancina等^[5]的研究揭示出西地那非和他达拉非促进NO诱导的人和兔输精管的舒张,参与调节了射精过程。精子在通过附睾管的过程中逐渐成熟并获得受精能力^[6]。Mietens等^[7]研究

了PDE5抑制剂对人和大鼠附睾的影响,结果证明了PDE 5抑制剂参与调节了附睾导管收缩的精细过程,PDE5抑制剂促进NO诱导的附睾组织舒张,但不能使静息时的附睾组织舒张,因此PDE5抑制剂不太可能对附睾精子转运和成熟产生不利影响。

1.2 对精液参数的有利影响

一些研究表明服用PDE5抑制剂可能有益于精子生成和成熟。Alp等^[8]研究了枸橼酸西地那非(SC)对异烟肼(INH)和链霉素(STR)可能引起的睾丸毒性的保护作用,分组后大鼠经口给予约1HED西地那非45天后,观察结果显示SC组睾酮、FSH和LH水平升高;附睾尾部精子浓度和活力升高;与溶剂对照组相比,对曲细精管形态无影响。Saraiva等^[9]观察口服西地那非(25 mg/kg)共4周的小鼠睾丸间质细胞的超微结构,观察到睾丸间质细胞形态的显著变化,包括空泡形成、滑面内质网囊泡化和扩大的异常线粒体,这些都是活化激素分泌细胞的典型特征。其总血清睾酮水平也显著高于对照组。在糖尿病模型鼠的研究中,大鼠给予每天1次(5mg/kg)为期6周的西地那非,发现西地那非治疗组与对照组对比,大鼠的精液参数在精子活率和精子数均显著性增加。西地那非治疗组生精细胞凋亡率比对照组显著降低。西地那非治疗组的睾酮、FSH和LH水平均显著高于对照组^[10]。Gomes等^[11]经口给予小鼠西地那非(25 mg/kg)共4周治疗,通过形态学和超微结构分析证明,西地那非治疗可增强前列腺活性,并且小鼠血清睾酮水平显著升高,器官无明显损伤。Loki等^[12]研究了在离体野猪精子中PDE-5型抑制剂西地那非在体外诱导获能和顶体反应的作用,显示了较高浓度的西地那非(25和250 μ M)可显著提高精子穿透率,由于PDE-5存在于猪精子顶体区域,因此表明西地那非可能参与了环磷酸鸟苷特异的PDE-5的调节,在一定程度上能增加离体野猪精子的穿透性。

1.3 对精液参数的毒性作用

在另一些研究中观察到长期使用PDE5抑制剂对精液参数产生了不利影响。Eid等^[13]研究了不同剂量他达拉非长期给药对生精小管结构和精子发生的影响。按剂量分组(对照组、0.45、0.9、1.8mg/kg)后大鼠给药12周,观测到精子活动度和形

态学参数,第三组和第四组明显低于第一组和第二组。第四组精子计数明显低于其他各组。睾丸穿刺 johnsen 评分与 I、II 组相比 III 组和 IV 组明显降低,并 IV 组明显低于 III 组。此项研究结果提示了大鼠长期每日口服他达拉非对雄性大鼠睾丸组织学和精液参数产生了不利影响,这种影响呈剂量依赖性。Jarrar 等^[14]通过腹腔内注射给予家兔给予西地那非(0,1,3,6,9 mg/kg/d)连续 4 周,观察到暴露于过量的西地那非可引起生精小管生发上皮异常包括精母细胞核固缩、精母细胞变性、脱皮、精子细胞巨细胞和精子发生停滞,并且这些缺陷在高剂量组最为显著。在一项老年大鼠研究中,经口给予 3 或 6 个月的他达拉非(1.8mg/kg),精子计数、活动力和正常形态下降,同时伴有生精小管退化和生精小管上皮脱落,这种变化是渐进的,治疗 6 个月时比 3 个月时更明显^[15]。

2 临床研究

2.1 短期使用 PDE5 抑制剂的影响

2.1.1 健康志愿者 在一项 20 名健康志愿者年龄(32 ± 0.5)岁的双盲、随机、安慰剂对照研究中,证明有生育能力且 3 个月内未服用任何药物的受试者服用单剂量的西地那非 100mg 并在 1 小时后采集精液,治疗组和安慰剂组的任何精液参数均无差异^[16]。同样的在 17 例健康男性(年龄 19 岁~34 岁)中的研究结果显示单剂量的西地那非(100mg)对精子活动率、精子密度、精子畸形率、活精子百分率无显著影响。也不影响射精体积或粘度^[17]。

在 Plessis 等^[18]的研究中提示了西地那非可能提高精子活力和促进与卵母细胞的结合,20 名健康志愿者在服用西地那非 50mg,1 小时后采集精液样本,结果显示精液参数和顶体反应正常,后者进一步说明了 PDE5 抑制剂本身对顶体反应没有影响。但与卵巢透明带的结合是对照组的 149 倍。并且试验发现了西地那非治疗后平滑路径速度显著增加,出现了从中、慢和静态细胞群向快速细胞群的转变,从而显著增加了快速细胞的百分比(44.47 ± 4.782 vs. 50.88 ± 5.180 , $P=0.009$)。上述结果说明西地那非对 PDE5 的抑制导致一些精子运动学参数以及精子结合增加,但未发生肉眼或显微镜变化。这也表明 PDE5 抑制剂在导致人的精子顶体反应中的作用不大。

Sousa 等^[19]研究了线粒体功能(膜电位、活性氧生成和能量含量)变化是否参与了体外西地那非引起的人精子功能的改变。将健康男性精子在含 $0.03 \mu\text{M}$ 、 $0.3 \mu\text{M}$ 和 $3 \mu\text{M}$ 西地那非的培养基中孵育 2、3、12 和 24 小时,观测精子活力、线粒体功能和三磷酸腺苷(adenosine-triphosphate, ATP)含量,结果显示:精子活力下降与线粒体生成的超氧化物歧化酶水平有关,而西地那非对线粒体膜电位或活力没有明显影响;试验中西地那非中间浓度($0.3 \mu\text{M}$)对精子活力和超氧化物生成的影响较高,这表明西地那非对人精子的体外作用与药物浓度无关。

2.1.2 精液参数异常男性患者 在精液参数异常的男性患者中也进行了 PDE5 抑制剂急性效应的研究。Mostafa^[20]在 85 例弱精子症精液标本中评估了体外不同浓度的枸橼酸西地那非溶液对人类精子活力的影响。一个组作为空白对照,另五组中分别加入 5 个不同浓度(4.0 、 2.0 、 1.0 、 0.5 、 0.1 mg/mL)的西地那非溶解溶液。孵育试管,并在 0.5 、 1 、 2 和 3 小时后随访精子活力变化。结果表明,与对照组相比,使用 4 mg/mL 西地那非溶液处理的精液标本显示精子活力显著降低。用 2 mg/mL

西地那非溶液处理的标本显示精子活力最初无显著增加。用 1.0 mg/mL 西地那非溶液处理的标本显示进行性前向运动显著增加。Pomara 等^[21]在一项针对 18 例不育男性的小型交叉研究中,一次口服西地那非(50mg)增加了治疗后 1 h 显著增加了前向运动能力精子的比例,而服用他达拉非则降低了其比例。在另一项研究中,37 例男性在采集精液前接受了西地那非治疗,用于宫腔内人工授精或体外受精,以提高采集成功的可能性,结果显示精子活力有所上升^[22]。李朋等^[23]观察了 216 例特发性少弱精子症患者一次性按需口服西地那非后对精液参数的影响,观测到西地那非增加了前向运动精子总数。

Glenn 等^[24]对 57 例弱精子症男性患者精液在浓度为 450 ng/mL 的西地那非中培养 2 小时,并持续观察前向活动精子的数量和速度,并且导致顶体反应的过早激活。这一研究提示西地那非可能对男性生育力产生不良影响。在一项对 10 名健康男性和 10 名少弱精子症患者的精液进行体外他达拉非培养的随机对照试验中,研究者们分别在精液添加不同浓度的他达拉非溶液(0.2 、 0.1 、 0.05 、 $0.025 \mu\text{g/mL}$),健康男性组中,用 $0.2 \mu\text{g/mL}$ 、 $0.1 \mu\text{g/mL}$ 他达拉非在孵育 2 小时精子活动度显著增加。在弱精子症组,用 $0.2 \mu\text{g/mL}$ 、 $0.1 \mu\text{g/mL}$ 他达拉非孵育 2 小时后, A 级精子率显著增加。同时观察了短期服用他达拉非对人群精液参数的影响,结果发现在健康男性组和少弱精子症患者组,他达拉非摄入 2 小时、西地那非摄入 1 小时与基线期精液参数(精液量, PH, 精子浓度, A 级精子和精子活力)没有显著差异,顶体反应率也没有显著差异^[25]。

2.2 长期使用 PDE5 抑制剂的影响

2.2.1 健康人群 长期使用与短期使用的结果在健康男性中没有太大差异。在 307 名健康男性的 RDBPCT 中,每日服用西地那非,持续 6 个月,未检测到对精液质量或生殖激素的影响^[26]。253 例健康老年男性的随访 RDBPCT 有相同的结果^[27]。另一项大型研究将 200 名有或无勃起功能障碍的男性随机分配至每日安慰剂组、伐地那非组或西地那非组,治疗 6 个月(Jarvi et al. 2008),也未见对精液质量或激素水平的影响^[28]。这些大型的、精心设计的研究都是针对精液正常的男性,得出了无明显影响的结论。

2.2.2 精液异常患者 在精液参数异常的男性患者中,长期服用 PDE5 抑制剂(如西地那非、伐地那非)改善了精子总数和精子活力。一项针对患有少精症男性的小型 RCT,包括 25 例服用西地那非的男性和 23 例服用伐地那非的男性,发现与未处理的对照组相比,精子浓度、活力和正常形态增加^[29]。在研究男性不育患者经过伐地那非短期治疗后对精液参数的影响中,研究者将 205 例男性受试者随机分为三组: A 组(65 例),无药物治疗; B 组(73 例), 10mg 单剂量伐地那非治疗; C 组(67 例),患者接受隔天 10mg 、持续 15 天伐地那非治疗。A、B、C 组分别于治疗结束前和治疗后分别评价精液参数。结果显示: B、C 两组患者的精液参数(前向运动精子百分比)均明显高于对照组($P < 0.001$)。C 组精子平均体积增加,精子总数增加($P < 0.001$)。伐地那非单次给药后对大多数不育患者的精子活力有积极作用,并且 C 组精子浓度有所提高^[30]。在他达拉非的研究中,Corvasce 等研究了他达拉非低剂量(5mg)为期三个月服用对精神性 ED 男性精液质量的影响和安全性,比较结果显示:

该治疗方案使平均精子总数以及 a 级精子百分比增加,精液的平均体积增加了 0.41mL。他达拉非治疗精神性 ED 男性可以提高其精液参数:尤其是精子活力,a 级精子的百分比和精液的体积。同样 Vignera 等^[31]研究也表明服用他达拉非(5mg)治疗三个月对已经发生神经病变的糖尿病合并 ED 的患者,能够显著的改善精子总数,精子前向运动百分率,精液果糖水平,白细胞和精液量($P < 0.05$)。国内张琰等^[32]的研究中,西地那非剂量 50mg 治疗勃起功能障碍患者 4 周后,患者精液量、精子密度、精子活动率和前向运动精子均显著提高($P < 0.05$),液化时间均明显缩短,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

3 结语

PDE5 抑制剂在动物试验中显示了其对精子生成、精子成熟和精子运输的影响,且在不同剂量、不同用药时间的条件下使用 PDE5 抑制剂对精液质量的影响各不相同。一些研究中 PDE5 抑制剂对睾丸组织和精液参数的影响呈剂量依赖性,大剂量长期使用导致精子计数、活力的下降和睾丸支持细胞功能的减退。但另一些试验中得出了相反的结论。PDE5 抑制剂在大部分人体研究中对精液参数呈现出了有利的影响,不同程度的改善了精液参数,但也有研究表明其对精液参数无明显影响。关于 PDE5 抑制剂对精液质量影响研究中也存在争议,一方面在上面所提及的研究中,缺乏治疗结束后患者在一个生精周期后的精液质量随访数据,研究结果不能明确表明 PDE5 抑制剂对精子生成过程的影响。另一方面,几乎没有研究去观测 PDE5 抑制剂对精子遗传物质的影响。最后,上述的临床研究都没有将自然生育力作为结局,所以其对生育力的影响缺乏有效的数据。虽然存在以上争议,但以西地那非为代表的 PDE5 抑制剂已在全世界被广泛应用。因此,需要研究进一步阐明 PDE5 抑制剂对精液质量影响的具体机制和大量的循证医学的证据尤其应进行多中心临床研究证明其对精液参数和生殖能力的影响,这对于使用 PDE5 抑制剂的患者具有十分重要的意义。

参 考 文 献

- [1] Fawcett L, Baxendale R, Stacey P, et al. Molecular cloning and characterization of a distinct human phosphodiesterase gene family: PDE11A[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2000, 97(7): 3702-3707.
- [2] Mas M. Molecular mechanisms of penile erection[J]. *Archivos Espanoles De Urologia*, 2010, 63(8): 589-98.
- [3] Bruzziches R, Francomano D, Gareri P, et al. An update on pharmacological treatment of erectile dysfunction with phosphodiesterase type 5 inhibitors[J]. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 2013, 14(10): 1333-1344.
- [4] Grainger R. Erectile dysfunction[J]. *Lancet*, 2013, 381(9861): 153-165.
- [5] Mancina R. Expression and functional activity of phosphodiesterase type 5 in human and rabbit vas deferens[J]. *Molecular Human Reproduction*, 2005, 11(2): 107-115.
- [6] Cornwall GA. New insights into epididymal biology and function[J]. *Human Reproduction Update*, 2009, 15(15): 213-227.
- [7] Mietens A, Tasch S, Feuerstacke C, et al. Phosphodiesterase 5 (PDE5) inhibition, ANP and NO rapidly reduce epididymal duct contractions, but long-term PDE5 inhibition in vivo does not[J]. *Molecular & Cellular Endocrinology*, 2012, 349(2): 145-153.
- [8] Alp H, Cirit U, Tas M, et al. Effects of sildenafil citrate, isoniazid, and streptomycin on testicular tissue and epididymal semen quality in rats[J]. *Urology*, 2012, 80(4): .
- [9] Saraiva KLA, Silva AKSE, Wanderley MI, et al. Chronic treatment with sildenafil stimulates Leydig cell and testosterone secretion[J]. *International Journal of Experimental Pathology*, 2009, 90(4): 454-462.
- [10] 郑雅雅. 西地那非与左旋肉碱联合用药对改善糖尿病大鼠精子质量的研究[J]. *中国药科大学学报(中文版)*, 2013, 44(4): 357-361.
- [11] Gomes FODS, Carvalho MDC, Saraiva KLA, et al. Effect of chronic Sildenafil treatment on the prostate of C57Bl/6 mice[J]. *Tissue and Cell*, 2014, 46(6): 439-449.
- [12] Loki S, Wu QS, Takayama O, et al. A phosphodiesterase type-5 inhibitor, sildenafil, induces sperm capacitation and penetration into porcine oocytes in a chemically defined medium[J]. *Theriogenology*, 2016, 85(3): 428-433.
- [13] Eid AA, Fm BED, Nabil IM. Histopathologic and ultrastructural changes in seminiferous tubules of adult male albino rats following daily administration of different doses of tadalafil[J]. *Urology*, 2016, 90: 89-96.
- [14] Jarrar BM. Histological alterations in the testicular tissue induced by sildenafil overdoses[J]. *Drug Metabolism Letters*, 2011.
- [15] Khalaf MAM, Abbas MF, El-Fakahany HM. Effects of chronic tadalafil use on the testes and sperm parameters of old albino rats[J]. *Andrologia*, 2012, 44(Suppl 1): 370-375.
- [16] Aversa A, Mazzilli F, Rossi T, et al. Effects of sildenafil (Viagra (TM)) administration seminal parameters and post-ejaculatory refractory time in normal males[J]. *Human Reproduction*, 2000, 15(1): 131-134.
- [17] Purvis K, Muirhead GJ, Harness JA. The effects of sildenafil on human sperm function in healthy volunteers[J]. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 2002, 53 Suppl 1(Suppl 1): 53S-60S.
- [18] Plessis SSD, Jongh PSD, Franken DR. Effect of acute in vivo sildenafil citrate and in vitro 8-bromo-cGMP treatments on semen parameters and sperm function[J]. *Fertility and Sterility*, 2004, 81(4): 1026-1033.
- [19] Sousa MI, Amaral S, Tavares RS, et al. Concentration-dependent Sildenafil citrate (Viagra) effects on ROS production, energy status, and human sperm function[J]. *Systems Biology in Reproductive Medicine*, 2014, 60(2): 72-79.
- [20] Mostafa T. In vitro sildenafil citrate use as a sperm motility stimulant[J]. *Fertility & Sterility*, 2007, 88(4): 994-996.
- [21] Pomara G, Morelli G, Canale D, et al. Alterations in sperm motility after acute oral administration of sildenafil or tadalafil in young, infertile men[J]. *Fertility and Sterility*, 2007, 88(4): 860-865.
- [22] Lenzi A, Lombardo F, Salacone P, et al. Stress, sexual dysfunctions, and male infertility[J]. *Journal of Endocrinological Investigation*, 2003, 26(3 Suppl): 72-76.
- [23] 李朋, 黄煜华, 陈慧兴, 等. 一次性按需口服西地那非对特发性少弱精子精液参数的影响[J]. *现代泌尿外科杂志*, 2017, 22(2): 128-130.
- [24] Glenn DRJ, Mcvican CM, McClure N, et al. Sildenafil citrate improves sperm motility but causes a premature acrosome reaction in vitro[J]. *Fertility and Sterility*, 2007, 87(5): 1064-1070.

- [25] Yang Y, Ma Y, Yang H, et al. Effect of acute tadalafil on sperm motility and acrosome reaction: in vitro and in vivo studies[J]. *Andrologia*, 2014, 46(4): 417-422.
- [26] Hellstrom WJG, Overstreet JW, Albert YU, et al. Tadalafil has no detrimental effect on human spermatogenesis or reproductive hormones[J]. *Journal of Urology*, 2003, 170(3): 887-891.
- [27] Hellstrom WJG, Gittelman M, Jarow J, et al. An evaluation of semen characteristics in men 45 years of age or older after daily dosing with tadalafil 20mg: results of multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, 9-month study[J]. *European Urology*, 2008, 53(5): 1058-1065.
- [28] Jarvi K, Dula E, Dreho M, et al. Daily vardenafil for 6 months has no detrimental effects on semen characteristics or reproductive hormones in men with normal baseline levels[J]. *The Journal of Urology*, 2008, 179(3): 1060-1065.
- [29] 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.
- [30] Rago R, Salacone P, Caponecchia L, et al. Effect of vardenafil on semen parameters in infertile men: a pilot study evaluating short-term treatment[J]. *Journal of Endocrinological Investigation*, 2012, 35(10): 897-900.
- [31] Corvasce A, Albino G, Leonetti T, et al. Once-a-day Tadalafil administration improves the spermogram parameters in fertile patients[J]. *Arch Ital Urol Androl*, 2015, 87(3): 210-213.
- [32] 张珑, 荆文, 王伟, 等. 枸橼酸西地那非联合星状神经节阻滞治疗对男性患者勃起功能、精子质量及性生活质量的影响[J]. *中国性科学*, 2019, 28(4): 30-33.

(收稿日期: 2019-07-18)

DOI: 10.3969/j.issn.1672-1993.2020.01.006

• 男科与性医学 •

精囊脓肿合并附睾炎报告 1 例

聂欢 汪沅[△] 高强利

武汉科技大学附属普仁医院泌尿外科, 武汉 430080

【摘要】 目的 探讨精囊脓肿合并附睾炎患者的诊断和治疗特点。方法 选取2018年9月29日武汉科技大学附属普仁医院收治的1例精囊脓肿合并同侧附睾炎患者作为研究对象。分析其临床诊治过程, 结合文献复习, 探索精囊脓肿合并附睾炎的诊疗途径和预后。结果 精囊脓肿伴附睾炎患者单纯抗感染及行B超引导下经直肠前列腺精囊腺脓肿穿刺抽吸术效果不佳, 后行“经尿道精囊镜检+精囊脓肿引流术+左侧附睾切除术”, 术后给予抗感染治疗, 患者治愈出院, 3月随访无特殊不适。结论 经过文献检索发现, 上述精囊脓肿病例临床上少见。单纯抗感染及腺脓肿穿刺效果不佳, 精囊镜手术不失为一个有效的方法, 值得临床应用和推广。

【关键词】 精囊脓肿; 附睾炎; 精囊镜

【中图分类号】 R698

【文献标识码】 A

Seminal vesicle abscess with epididymitis: a case report and literature review NIE Huan, WANG Yuan[△], GAO Qiangli. Department of Urology, Puren Hospital Affiliated to Wuhan University of Science and Technology, Wuhan 430080, Hubei, China

【Abstract】 **Objective** To investigate the diagnosis and treatment of seminal vesicle abscess with epididymitis. **Methods** A case of seminal vesicle abscess complicated with ipsilateral epididymitis in our hospital on September 29, 2018 was studied. The clinical diagnosis and treatment process was studied combined with literature review to explore the way of diagnosis and treatment and prognosis of seminal vesicle abscess with epididymitis. **Results** Simple anti-infection and ultrasound-guided transrectal management of seminal vesicle abscesses was not effective. After that, transurethral seminal vesicle microscopy combined with seminal vesicle abscess drainage and left epididymectomy were performed, and anti-infection treatment was given. The patient was cured and followed up for 3 months without complications. **Conclusions** According to the literature review, seminal vesicle abscess is rare in clinical practice and the effect of anti-infection and ultrasound-guided transrectal management is not good. Seminal vesicle endoscopy is an effective method, which is worthy of clinical application and promotion.

【Key words】 Seminal vesicle abscess; Epididymitis; Seminal vesicle endoscopy

[△]【通讯作者】汪沅, E-mail: 43642193@qq.com

1 病例报告

患者男,72 岁,因尿痛、血尿 20 天,加重发热并左侧阴囊肿痛 4 天于武汉科技大学附属普仁医院就诊。患者于 2018 年 9 月 9 日无明显诱因出现尿频、尿急、尿痛等不适,伴尿液浑浊并随后出现血尿,门诊查尿液分析+尿沉渣定量:U-WBC 4051 CELL/ μ L $\uparrow$,U-RBC 973/ μ L $\uparrow$,LEU +3 CELL/ μ L。泌尿系彩色超声检查:前列腺增生,膀胱未见残余尿,双肾囊肿。自行外院予抗感染对症治疗,具体用药不详。9 月 24 日再发加重并左侧阴囊肿痛,随后出现发热,最高体温 39.0 $^{\circ}$ C,自服强力感冒片+罗红霉素片后发热缓解,但活动后阴囊疼痛更为严重,于 9 月 29 日收入武汉科技大学附属普仁医院治疗。既往有慢性附睾炎反复发作史,身体检查:左阴囊红肿明显,辜丸稍大,附睾肿大明显,触痛明显,质硬,右侧辜丸附睾大小形态正常。入院后完善相关检查,血常规:WBC 11.21×10^9 /L $\uparrow$,NEUT% 80.80 % $\uparrow$,尿常规:U-WBC 2017 CELL/ μ L $\uparrow$,U-RBC 88 CELL/ μ L $\uparrow$,尿培养+药敏(MIC):大肠埃希菌,降钙素原:PCT 0.067 ng/mL $\uparrow$,前列腺抗原(2 项):PSA 7.85 ng/mL $\uparrow$,FPSA 1.51 ng/mL $\uparrow$,给予敏感抗生素哌拉西林他唑巴坦针抗感染治疗 10 天,症状无缓解,复查泌尿系 CT 示左侧精囊腺一直径约 3.2cm 类圆

形低密度影,考虑精囊腺囊肿。具体结果详见图 1a:红色箭头示左侧精囊腺类圆形低密度影,考虑脓肿形成。肛门指检左侧精囊区囊性肿块,触之有不适感,根据患者病情结合 CT 等考虑精囊腺脓肿形成,2018 年 10 月 10 日行“B 超引导下经直肠前列腺精囊腺脓肿穿刺抽吸术”。但脓液过于黏稠,穿刺针未能抽出脓液,于 2018 年 10 月 11 日在椎管内麻醉下行“经尿道精囊镜检+精囊脓肿引流术+左侧附睾切除术”,术中左侧射精管开口狭窄,左侧精囊囊腔皱褶变浅,正常组织结构消失,精囊脓肿壁开窗后大量脓液溢出。具体结果详见图 1b:红色箭头示精囊镜下射精管开口明显狭窄。图 1c:红色箭头示精囊脓肿壁开窗处。图 1d:红色箭头示大量脓液及絮状漂浮物溢出。图 1e:冲洗后的精囊正常组织结构消失。抽出脓液送培养,留置 F3 输尿管导管引流,脓液培养结果示大肠埃希菌感染,仍给予哌拉西林他唑巴坦针抗感染治疗,术后复查 CT 示脓液充分引流。具体结果详见图 1f:术后复查 CT 与术前对比,脓腔逐渐吸收。PSA 已恢复正常,切口愈合好,2018 年 10 月 17 日治愈出院,3 月随访患者无特殊不适,但遗憾的是因费用等问题未能再次行 CT 或 MRI 复查。

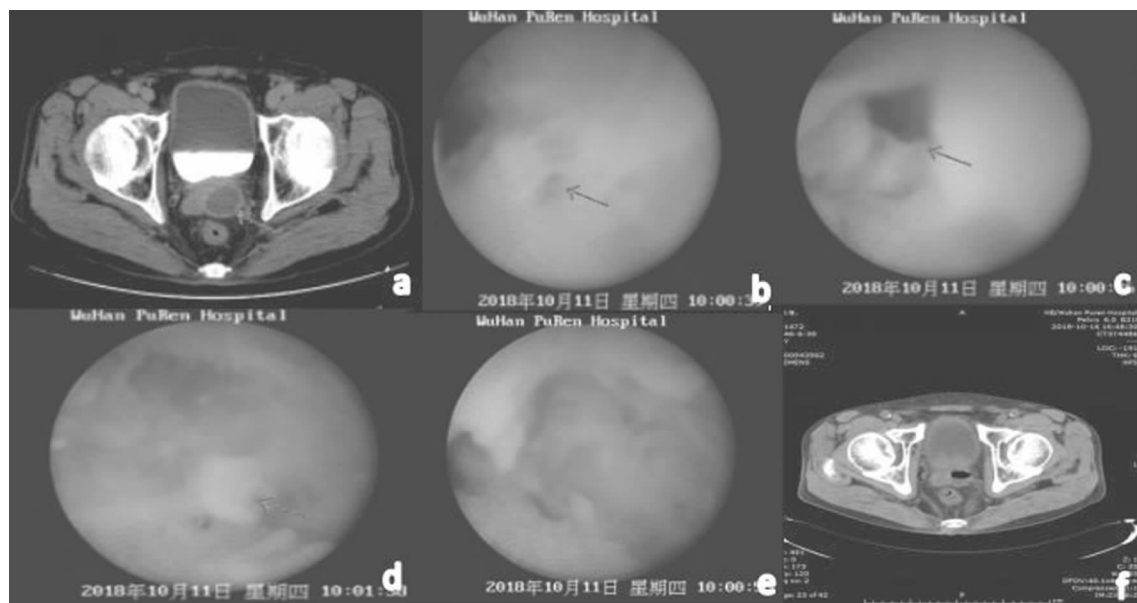


图 1 精囊脓肿合并附睾炎患者 CT 检查

2 讨论

精囊脓肿临床上极少见,发病原因目前尚不十分清楚,一般认为与前列腺炎、附睾炎或后天性射精管炎性梗阻所致精囊囊肿并发感染等泌尿生殖道感染有关,而体内其他部位感染灶内的细菌通过血液循环和淋巴途径也可引起,糖尿病、长期留置尿管、前列腺穿刺活检、内镜操作及尿路感染是其易感因素^[1]。

精囊脓肿最常见的致病菌为大肠埃希菌,沙雷杆菌,粘质赛杆菌、金黄色葡萄球菌及分支杆菌等也有报道。临床表现和患者体征变化较大,但均为典型的炎性表现:发热、寒战、尿频尿急尿痛、会阴区疼痛或同侧外生殖器及精索肿痛等,与生殖系

统其他部位的炎症感染临床表现类似^[2],故精囊脓肿患者往往会单纯诊断为急性前列腺炎或附睾炎,易致漏诊而延误治疗。本例患者因早期出现尿频尿急尿痛伴发热,后继发附睾肿痛不适,结合患者既往有反复附睾炎病史和体检及泌尿生殖彩超图像,故当时仅考虑患者为急性前列腺炎合并附睾炎,根据药敏结果给予抗感染治疗,但长时间的抗感染治疗无效,这才引起我们的警觉,遂行肛门指诊发现左侧前列腺上方囊性肿块,且伴轻微触痛。

经直肠超声(TRUS)检查、计算机断层扫描(CT)或 MRI 等影像学检查可明确病灶位置、大小等,常为诊断和鉴别精囊疾病的首要手段^[3-6]。Dahms 等^[7]发现,当包块位于膀胱颈中线位

置应考虑为前列腺脓肿或囊肿;位于侧面则为精囊囊肿、脓肿、异位输尿管或输尿管脱垂。其中,MRI检查三维成像、软组织分辨率好,对液体性质判断较为真实,在精囊脓肿的诊断中有着独特的优势。MRI表现取决于脓肿腔内结构及脓肿壁结构,脓肿常呈类圆形,脓腔T1WI呈低信号,T2WI呈高信号。本例患者因病程较长,拒绝再行MRI检查,未能采集相关资料,甚为可惜。

精囊炎和附睾炎等生殖系统感染性疾病,全身性抗感染治疗成为首选治疗。但脓肿一旦形成,单纯抗感染治疗往往效果不佳,脓肿穿刺或经尿道切开引流有时可能有效^[8-10],但大多数则需行开放手术切开引流方能治愈^[11]。本例患者经直肠超声可清楚显示精囊脓肿位置,大小及与周围脏器的解剖关系,我们的穿刺针在B超引导下也可顺利到达脓腔中心位置,但注射器回抽困难,缓慢推注2mL生理盐水后回抽可见脓性液体吸出,约2mL后仍然无法抽出,多次调整穿刺角度、深度后仍然无法抽出脓液,考虑脓液过于粘稠,这也可能是精囊脓肿穿刺抽吸治疗效果不佳的原因。而精囊解剖位置比较隐蔽,传统的开放手术切开和电切术创伤相对大,并发症较多,都存在一定的局限性,近年来随着微创技术的发展,腹腔镜技术已经用于临床精囊肿物的治疗,但对于术者手术技巧和操作要求较高^[12-13]。

精囊镜检术自从Yang^[14]在2002年首次报道后,随着技术的成熟与设备仪器的完善,因其创伤小、恢复快、效果好、并发症少,已经成为男科医师诊治精囊疾病的重要手段,但多数用于顽固性血精症与射精管梗阻性严重少弱或无精症及某些精道囊肿等疾病^[15-18],而关于精囊脓肿的精囊镜下治疗只有零星报道^[19]。我们处理精囊脓肿与精囊囊肿术式相同,采用椎管内麻醉,取截石位,经尿道置入F4.5/6.5精囊镜,于前列腺小囊开口5点处戳孔,左侧射精管开口狭窄,在F3输尿管导管引导下钝性戳破脓肿壁,大量脓性液体溢出,进镜见左侧精囊囊腔皱褶变浅,囊液浑浊呈脓性伴大量絮状漂浮物,正常蜂窝组织结构消失,抽出囊液送培养,生理盐水及稀碘伏溶液反复冲洗,留置F3输尿管导管于脓腔内支撑引流,直视退镜,留置F16双腔尿管,再取平卧位,左侧阴囊切口重新消毒铺巾,结扎输精管,并切除左侧附睾,阴囊底部戳孔留置引流片并固定,4-0可吸收线缝合切口。

射精管存在一定的解剖变异,多数患者射精管开口位于精阜区域前列腺小囊开口两侧的5点和7点处,少数开口于前列腺小囊内^[20-21],精囊镜镜检方式有经自然通道法和旁路法(前列腺小囊侧壁钝性戳孔),国内学者邵继春等根据射精管开口不同分布位置总结了其对应的精囊镜最适进镜方式^[22]。本例病人术中精阜区域未见明显射精管开口,前列腺小囊内经高压冲水及负压回吸侧壁也未见明显半透明、随冲水回吸摆动的薄膜,故在5点处斑马导丝刮擦,尝试挑出射精管开口,进镜两次均出现盲道,而第3次进镜已进入射精管开口,但因局部狭窄,管壁僵硬毛糙担心是假道形成,已做好放弃准备,后来我们取左侧阴囊纵切口,游离左侧输精管并半离断,沿输精管腔注入美蓝溶液发现精囊镜下显影,遂才在F3输尿管导管引导下轻柔扩张钝性戳破脓肿壁。

3 结语

术后我们意识到,当精囊脓肿形成后,正常射精管和精囊

形态完全破坏,辨别和进镜难度加大,完全不同于普通的射精管梗阻性无精或血精症患者,需要我们通过不断学习了解精道远端区域的精细解剖特征和术中更多的耐心及更精细更轻柔的操作,并且术中加以前列腺精囊按摩或经输精管美蓝注射,可以提高精囊镜入镜的成功率,而随着输精管软镜工艺的提升,输精管镜技术(Vasoscopy)有望成为精道外科的突破性检查和治疗手段^[23]。本例患者我们诊断为精囊脓肿合并慢性附睾炎,行TURS引导穿刺未成功后,考虑患者年纪较大,身体条件较差,拟先行精囊镜下行脓肿引流术。但患者反复发作附睾炎影响其生活,要求同时行附睾切除术。如果患者年轻,有二胎或生育要求,仅单纯行精囊镜检+脓肿开窗引流解决精道梗阻,保守抗感染治疗,是否一样可以达到治愈效果,目前尚不得而知,这也给我们的微创治疗提供了一个新的思路,需要更多的实验和病例来回答。相信随着经验及技术的不断积累和提高,精囊镜手术治疗精囊疾病有着巨大的提升空间。

参考文献

- [1] Bayne CE, Davis WA, Rothstein CP, et al. Seminal vesicle abscess following prostate biopsy requiring transgluteal percutaneous drainage [J]. Can J Urol, 2013, 20(3): 6811-6814.
- [2] 吴阶平. 吴阶平泌尿外科学[M]. 山东: 山东科技出版社, 2004: 1967-1969.
- [3] Ahmad I, Krishna NS. Hemospermia [J]. J Urol, 2007, 177(5): 1613-1618.
- [4] 赵振蒙, 肖龙, 高倩, 等. 110例血精的诊断与治疗[J]. 昆明医学院学报, 2010, 31(2): 82-83.
- [5] 张波, 王禾, 张更, 等. 精囊囊肿的诊断和治疗[J]. 中华外科杂志, 2003, 41(6): 433-435.
- [6] Chen X, Wang H, Wu RP, et al. The performance of transrectal ultrasound in the diagnosis of seminal vesicle defects: a comparison with magnetic resonance imaging [J]. Asian J Androl, 2014, 16(6): 907-911.
- [7] Dahms SE, Hohenfellner M, Linn JF, et al. Retrovesical mass in men: pitfalls of differential diagnosis [J]. J Urol, 1999, 161: 1244-1248.
- [8] Terasaki T, Watanabe H, Kamoi K, et al. Seminal vesicle parameters at 10-year intervals measured by transrectal ultrasonography [J]. J Urol, 1993, 150: 914-917.
- [9] 李淑清, 李学松, 张凯, 等. 经直肠超声引导下精囊穿刺在精囊疾病中的诊断价值[J]. 中华泌尿外科杂志, 2005, 26(5): 343-346.
- [10] 徐斌, 章建全, 孙菲, 等. 超声引导介入治疗巨大精囊脓肿1例[J]. 中华超声影像学杂志, 2010, 19(1): 89-89.
- [11] 张元芳, 孙颖浩, 王忠. 实用泌尿外科和男科学[M]. 北京: 科学出版社, 2013: 932-932.
- [12] 张东旭, 徐丹枫, 崔心刚, 等. 腹腔镜手术治疗精囊囊肿4例报告[J]. 腹腔镜外科杂志, 2012, 17(1): 74-75.
- [13] 宋涛, 陈文政, 张旭. 精囊镜技术在泌尿外科的应用[J]. 微创泌尿外科杂志, 2012, 2(2): 84-87.
- [14] Yang SC, Rha KH, Byon SK, et al. Transutricular seminal vesiculoscopy [J]. J Endourol, 2002, 16(6): 343-345.
- [15] 王磊, 刘智勇, 许传亮, 等. 经尿道精囊镜诊治顽固性或复发性血精162例临床资料分析[J]. 中华男科学杂志, 2013, 19(6): 531-534.
- [16] 胡月鹏, 杨青松, 李辰. 精囊镜联合体外短波治疗中老年血精的

- 临床研究[J]. 中国性科学, 2012, 21(12): 19-21.
- [17] 崔志强, 王永传, 都靖, 等. 经尿道精囊镜联合非那雄胺治疗顽固性血精的疗效观察[J]. 中华男科学杂志, 2014, 20(6): 536-538.
- [18] 董超雄, 李虎. 精囊镜治疗血精 100 例的临床疗效分析. 中国性科学, 2016, 25(2): 5-7.
- [19] 王进, 曾汉青, 范民, 等. 经尿道精囊镜技术在精囊疾病诊断治疗中的临床应用(附 52 例报告)[J]. 临床泌尿外科杂志, 2014, 29(11): 960-962.
- [20] 肖恒军. 精囊镜技术临床应用进展[J]. 现代泌尿外科杂志, 2017, 22(1): 7-11.
- [21] 王明松, 周庭友, 张勇, 等. 精道远端区域应用解剖及 MRI 影像特征研究[J]. 第三军医大学学报, 2015, 37(23): 2373-2377.
- [22] 邵继春, 曾治军, 王兴, 等. 射精管开口的分布规律及精囊镜进镜方式的初步研究[J]. 中华男科学杂志, 2018, 24(8): 686-689.
- [23] 李铮, 李湘平, 陈慧兴. 射精管梗阻的临床诊疗现状与进展[J]. 中华男科学杂志, 2017, 23(6): 483-487.

(收稿日期: 2019-03-27)

DOI: 10.3969/j.issn.1672-1993.2020.01.007

· 男科与性医学 ·

睾酮的生理作用及临床应用进展

赵健 桂士良[△] 崔腾腾 刘琛 王宝田

佳木斯大学附属第一医院泌尿科, 黑龙江 佳木斯 154000

【摘要】 睾酮是一种在人体内合成代谢的类固醇激素, 是雄激素的主要成分, 其生理作用广泛。在人一生的生理及病理过程中, 睾酮都在发挥着不可替代的重要作用, 不仅影响着人体的生长发育及机体的多种生理功能, 同时还影响着男性的精神情绪以及社会心理行为。本文结合文献简介睾酮从发现到应用于临床的历史进程, 并综述睾酮与临床常见疾病的关系及影响。

【关键词】 睾酮; 雄激素; 常见疾病; 临床应用

【中图分类号】 R697

【文献标识码】 A

Progress in the physiological role and clinical application of testosterone ZHAO Jian, GUI Shiliang[△], CUI Tengting, LIU Chen, WANG Baotian. Department of Urology, the First Affiliated Hospital of Jiamusi University, Jiamusi 154000, Heilongjiang, China

【Abstract】 Testosterone is a steroid hormone that is anabolized in the human body. It is the main component of androgen and has a wide range of physiological effects. Testosterone plays an irreplaceable role in the physiological and pathological processes of human life, affecting not only the growth and development of the human body and the various physiological functions of the body, but also the mental and social behaviors of people. This article reviews the literature to describe the historical process of testosterone from discovery to clinical application, and summarizes the relationship and effects of testosterone and common clinical diseases.

【Key words】 Testosterone; Androgens; Common diseases; Clinical application

睾酮(testosterone, T)是一种在人体内合成代谢的类固醇激素, 是雄激素的主要成分, 睾酮的生成和分泌与年龄有着密切的关系, 主要由睾丸间质细胞(leydig cells, LCs)生成, 受下丘脑-垂体-睾丸间质细胞轴调控^[1-3]。青春期在黄体生成素的刺激下达到高峰, 而后随着年龄的增长呈下降趋势, 其对精子发生和卵泡发育具有重要意义, 而且 T 受体分布广泛于睾丸、神经系统、心房和心室肌、大中动脉、肾及肾上腺, 甚至在循环系统中的血管内皮细胞、平滑肌细胞、心肌纤维等细胞中同样存在, 这样使得 T 在维持其他组织器官正常的生理活动及人体精神活动

中具有不可或缺的作用^[4]。

1 睾酮的发展历史

从 19 世纪后期开始, 就出现大量关于睾酮的文献报道, 关于睾酮的生理作用研究可追溯到罗马时期, 人们通过阉割公鸡, 使其具有较少侵略性, 肉质更嫩且肥美。约翰·亨特在 1771 年报到说阉割的公鸡可以在植入睾丸后恢复一些雄性特征^[5], 至 19 世纪末, 性腺功能下降和性功能下降的关系得到了广泛认可, Charles E. Brown-Séquard 通过从动物性腺中提取出的“睾丸液体”应用于自身, 最后得出体力、智力和性活力有所改善的结论。因此利用睾丸提取物作为治疗衰老, 特别是对性功能障碍的治疗引起广泛传播, 此后, 对于性腺产生的用于恢复雄性功能的神秘物质的探索工作, 大部分仍然是通过提取性腺组织的不同部位进行“移植”(实际上只有嫁接的组织片段)。直至 1927 年, Lamuel McGee 和 Fred C. Koch 从 20 公斤公牛的睾丸中提取

【基金项目】 黑龙江省卫生健康委科研课题(2019-288); 黑龙江省高等学校教改工程项目(SJGY20170591); 佳木斯大学教学研究重点项目(2016JY1028)

△【通讯作者】 桂士良, E-mail: guishiliang2008@163.com

出20克的一种物质,“当注入阉割的动物时会恢复它们的雄性功能”。1935年,由 Adolf Butenandt, Károly Jyula 和 Leopold Ružicka 领导的3个研究小组成功地合成一种有效的睾丸激素,并命名为睾酮,为此 Butenandt 和 Ružicka 于1939年获得诺贝尔化学奖^[6]。

第二次世界大战开始前不久,关于睾酮的临床试验开发出可供人类使用的注射制剂,睾酮药物因可以增加肌肉量和强化锻炼效果而被无数一流运动员和健身者服用,但这种做法不久就被官方禁止。到第二次世界大战结束时,与低睾酮水平相关的名“男性更年期”综合征的临床症状得到了充分认识。有几项研究记录了性腺机能减退的男性,在接受不同T制剂后,欲望和行为表现存在改善^[6]。

随着睾酮的生理功能研究越来越深入,睾酮的滥用也很严重,并且直到今天还存在这种现象^[6]。据相关统计,从2000年到2011年全球睾酮制品的销售额增长了12倍,从2000年的1.5亿美元增加到2011年的18亿美元。许多国家都出现了这种增长,其中以加拿大的增幅最大,同样的情况还出现在英国、瑞典和澳大利亚等国家^[7]。美国食品和药物管理局(food and drug administration, FDA)批准睾酮产品用于由睾丸、垂体和下丘脑的特定病症引起的(原发性或继发性)性腺功能减退症的男性,并且在说明书警告中以及药物滥用和依赖部分中提到关于睾酮和其他合成雄激素类固醇(AAS)滥用和依赖的相关风险^[8]。

2 睾酮的临床应用

2.1 睾酮与性腺功能减退

2.1.1 性腺功能减退 男性性腺功能减退症(Hypogonadism)是由于雄性激素产生过少、消耗过多或其生理作用不能发挥所导致的性功能减退性疾病。关于性腺功能减退症的临床表现及症状可分为性行为和非性行为方面。性症状包括勃起功能障碍(erection dysfunction, ED),晨勃频率减少和性欲低下,以及难以达到性高潮和性高潮强度降低。非性症状包括疲劳,注意力不集中,抑郁,活力减弱,贫血,骨质减少和骨质疏松症,腹部肥胖和代谢综合征(metabolic syndrome, MetS),在长期的临床实践中还发现如先天性曲细精管发育不全(Klinefelter 综合征), Kallmann 综合征,垂体和睾丸功能紊乱,以及导致雄激素缺乏的特异性^[9]。

2.1.2 迟发性性腺功能减退 迟发性性腺功能减退(late-onset hypogonadism in male, LOH)指中老年男性体内睾酮水平随着年龄增加而进行性下降,而且低于健康男性的正常范围,并出现一系列雄激素缺乏的临床症状和体征的综合征^[10],单一存在症状不构成睾酮缺乏症,症状必须伴随男性血清总睾酮(total testosterone, TT)与游离睾酮(calculated free testosterone, cFT)水平降低,LOH的发病机制尚未完全清楚,目前认为随着年龄增长,睾酮水平下降是其核心发病机制^[11]。

虽然成年男性性腺功能减退的临床意义越来越被认识,但在一般人群中的患病程度却未被充分认识,许多性腺功能减退的男性患者仍未获得治疗。

2.2 睾酮与2型糖尿病、代谢综合征及肥胖

2.2.1 睾酮与2型糖尿病的联系 总睾酮水平低与患糖尿病风险增加有关,大量基于一般人群的研究表明,内源性血清睾酮浓度水平较低的男性患糖尿病的风险是正常男性的两倍,多达50%的糖尿病男性缺乏睾酮^[11]。有研究发现睾酮水平下降可能通过影响线粒体功能进而促进男性糖尿病的发生发展,同

时睾酮水平低下也更容易产生胰岛素抵抗现象,更容易患2型糖尿病(type 2 diabetes mellitus, T2DM)^[10]。有研究认为睾酮水平与体重、体重指数、空腹血糖和血清胰岛素水平呈负相关,而且在患有T2DM的患者人群中对西地那非无反应者及性腺功能减退的男性中,睾酮替代疗法(testosterone replacement therapy, TRT)已被证明是有益的^[9]。

2.2.2 睾酮与代谢综合征的联系 睾酮水平低与患MetS风险增加有关, MetS的致病因素包括肥胖,高血压,血脂异常,葡萄糖调节受损和胰岛素抵抗等,其中也有性腺功能减退。有研究证明代谢综合征与LOH互相影响,而且互为因果^[12],同时MetS意味着前列腺癌发病风险增高及临床预后较差,其对转移性前列腺癌患者的预后也有负面影响^[13]。血清睾酮水平低的患者总胆固醇和甘油三酯水平较高,高密度脂蛋白水平较低。也有研究发现代谢综合征患者中,睾酮替代治疗可以降低总胆固醇水平^[14]。

2.2.3 睾酮与肥胖的联系 肥胖和性腺功能减退虽然不相互依赖,但可以共存,男性肥胖尤其是腹型肥胖与雄激素水平降低密切相关,并且可能与更具侵袭性的疾病相关,既肥胖不是性腺机能减退的主要原因,但肥胖和性腺机能减退之间存在很大的重叠^[15],接受TRT可改善代谢,降低男性腰围,并且通过总体和内脏体脂肪的减少,增加瘦体重(去脂体重),降低胰岛素抵抗以及改善糖化血红蛋白水平使更容易控制血糖^[9,11]。女性肥胖者也应该积极控制体重,这对妊娠后身体的改善具有非常重要的意义^[16]。

2.3 睾酮与心血管疾病

近年研究表明,动脉粥样硬化(atherosclerosis, AS)与雄激素水平关系密切^[11,17]。目前大多数研究认为老年男性血液中雄激素水平的下降可能是动脉粥样硬化的独立危险因素,T的降低可以对脂代谢、凝血功能和动脉血管的收缩功能产生不利影响,进而加速动脉粥样硬化的发生和发展,同时会导致冠心病(coronary artery heart disease, CHD)的发病率大大升高^[4],与同龄女性相比,男性发生AS的风险更高^[1]。雄激素在心血管病理学中通过减少梗塞面积,降低颈动脉内膜中层厚度(动脉粥样硬化的标志物),改善收缩功能,降低乳酸脱氢酶释放,增加心肌细胞活力,减少心律失常以及改善心脏的自主调节,证实了其具有保护心脏的作用^[1-2]。生理水平的睾酮可以增加冠状动脉平均直径和血流量^[11],保护血管内皮,缓解老年男性心绞痛症状。也有研究表明低睾酮水平可诱导心肌细胞衰老,并且TRT可延缓心肌细胞衰老^[18]。T水平降低有助于对患者冠脉的狭窄程度进行评估,对中老年冠心病患者进行疾病风险预测和临床指导治疗具有重要意义^[4]。

睾酮替代疗法很久以前就被引入临床,研究证明TRT没有增加心血管病变的风险,包括心肌梗塞,中风,前列腺癌,心脏病,红细胞增多症或严重不良事件的几率均没有增加^[19]。但一些临床研究报告TRT会增加心血管事件和整体心血管疾病发病的频率,液体潴留也可能是TRT的副作用^[20]。青春期男孩的睾酮浓度增加可能通过刺激了红细胞生成导致血栓形成^[11]。因此FDA于2014年6月20日要求所有睾酮产品说明书增加一条风险提示:睾酮可以引起深静脉栓塞和肺栓塞^[20]。

2.4 睾酮与性功能

大量研究表明,性腺功能减退与性兴趣,性幻想和勃起功能的减退有关,睾酮作用的具体机制尚不清楚^[21],但在接受TRT后性功能均有所改善。向男性使用超生理剂量的睾酮可以增加

性心理刺激,但不会导致性活动或自发性勃起的任何变化;对于性腺功能亢进的患者,正常范围内的睾酮水平变化并未改变性功能,这表明 TRT 仅对睾酮水平低的男性有益^[22],提高体内 T 水平理论上有助于提高男性精子质量^[23]。对于勃起功能障碍患者,有效药物如 5 型磷酸二酯酶 (phosphodiesterase type-5, PDE-5) 抑制剂优于睾酮^[24]。也有研究称 TRT 不应用于性功能障碍或与衰老相关的症状,而且睾酮可引起血栓栓塞和心血管事件,而且 2013 年欧洲泌尿外科学会 (EAU)《男性不育指南》规定雄激素补充治疗被严格禁止用于男性不育的治疗。但抗雌激素联合睾酮治疗可能对一部分特发性不育患者有效^[25]。

2.5 睾酮与前列腺病变

两种前列腺病变与睾酮水平相关:良性前列腺增生和前列腺癌^[26]。

2.5.1 良性前列腺增生 良性前列腺增生 (benign prostatic hyperplasia, BPH) 是中老年男性下尿路症状 (lower urinary tract symptoms, LUTS) 最常见的病因,70 岁以上男性的前列腺增生症发生率超过 80%,目前大部分研究认为,良性前列腺增生的发病与男性体内性激素失衡有关,具体发病机制不清^[27-28],有研究提示前列腺体积与睾酮成负相关,高浓度的睾酮可能抑制前列腺增生^[29],手术阉割可以使良性前列腺增生症状消退^[30]。

2.5.2 前列腺癌 前列腺癌在中国的发病率逐年上升的趋势,其在男性泌尿生殖系统的恶性肿瘤中居第 3 位^[3],已经严重影响到老年男性的身体健康和生活质量,是泌尿外科疾病诊疗难题之一。Huggins 和 Hodges 建立了雄激素假说:前列腺癌的发展和生长与体内雄激素活性的水平之间存在线性关系^[31]。但 Roddam 等^[32]发现,内源性雄激素水平与患前列腺癌的风险之间没有联系。基于睾酮与雄激素受体结合位点的可用性有限这一事实,证实高内源性睾酮和外源性雄激素补充剂都不会增加前列腺癌诊断的风险^[33],但低血清睾酮与前列腺癌骨转移的发生密切相关^[31]。目前 T 在前列腺癌发生发展中的确切作用尚未明确^[3,26]。

2.6 睾酮与精索静脉曲张

现有的证据表明,精索静脉曲张 (varicocele, VC) 在男性不育症的诸多致病因素中位居首位^[34]。VC 可以导致睾丸生精功能受损同时损伤睾丸间质细胞的功能,使睾酮的合成和分泌减少^[35],但是 VC 对睾丸功能的损伤机制暂不明确^[29,36-37]。超过 35% 的不育男性具有肉眼可见的精索静脉曲张^[38],并且无论精索静脉曲张的等级如何,都通过手术方式治疗,可以提高血清睾酮水平^[39]。目前,手术是治疗 VC 的一种有效方式,可以显著提高患者外周血液中的睾酮浓度^[34,40],而且睾酮水平的评估仍然是精索静脉曲张修复的重要预测因子^[41]。

2.7 睾酮与抑郁、认知功能

抑郁症是具有破坏性的个人和社会因素的精神疾病,现有的药物治疗方案在抗击该疾病的效果有限,目前仍有超过 1 亿男性受到影响,约占所有抑郁症患者的 1/3^[42]。有研究证据表明,睾酮水平与情绪之间存在关系,睾酮水平的变化在正常生理范围内不会影响情绪,在性腺机能减退的男性中,睾酮水平的显著降低可能会增加焦虑和抑郁的发生率,并且睾酮替代治疗后情绪有所改善^[22]。内分泌学会临床实践指南建议,对存在明确且持续的低睾酮水平且存在抑郁症状的睾酮缺乏症患者进行睾酮治疗,接受 TRT 治疗可有效减轻性腺功能减退或 60 岁以上的老年男性的抑郁症状^[9,42]。

2.8 睾酮与骨骼系统

雄激素对骨骼系统发挥作用的机制尚不清楚,但越来越多的证据表明睾酮在维持人体骨密度方面具有重要作用,雄激素缺乏是男性继发性骨质疏松症最常见的病因之一^[43],睾酮水平低的男性,其出现骨质疏松症的概率较高,且性腺功能减退的时间越长,风险越大^[22,44-45]。男性骨质疏松症的治疗方法中包括 TRT^[43],Amory 等人研究证明 TRT 应用于有发生肌肉萎缩风险的睾酮缺乏男性人群,能使患者肌肉力量和耐力得到改善^[11]。也有研究表明,正常男性骨质疏松症患者使用超生理剂量睾酮治疗 6 个月被证明可以增加骨密度^[23]。

2.9 女性睾酮功能

睾酮是一种重要且神秘的女性“荷尔蒙”,除了作为雌二醇生物合成的必需前体之外,还直接作为雄激素起作用,内源性雄激素浓度与性欲和女性唤醒之间呈正相关性。研究显示,雄激素可直接或间接影响卵泡的募集和发育,与女性生育力密切相关^[16]。一项观察性研究表明,手淫频率和性欲与内源性睾酮,游离睾酮和睾酮前体浓度之间存在极强的关联性^[46]。对于那些失去欲望和性唤醒的人来说,睾酮治疗可能具有潜在的益处^[47]。临床试验表明,外源性睾酮可增强绝经后妇女的认知能力并改善肌肉骨骼健康。内分泌学会更新临床实践指南中包括在女性中使用睾酮的建议^[47]。此外,基础研究的结果表明睾酮具有神经保护作用,并且在大脑内具有抗炎作用,并能增强了视觉空间能力及言语记忆能力。

睾酮与乳腺癌、卵巢癌及子宫内膜癌等疾病风险之间的关系尚不清楚。雄激素具有对乳腺癌生长的抗增殖作用,绝经后期女性其乳腺癌发生风险随着睾酮水平的上升也显著增加^[48]。最近的数据显示,性激素阳性乳腺癌患者接受睾酮和芳香酶抑制剂的新辅助治疗可显著降低肿瘤大小,从而获得更为成功的手术结果^[49]。

2.10 睾酮在其他疾病方面的应用

睾酮受体在人体内广泛分布,联系临床不仅限于上述病症,目前研究证明人体内睾酮浓度水平与肺癌^[50]、呼吸暂停综合征^[51]、女性尿失禁^[48]、低血红蛋白症等^[52]疾病均存在联系,但目前具体关联机制尚不清楚,应用于临床治疗指征尚不明确。

2.11 睾酮的应用方法

截至目前,与睾酮有关的制剂主要包括雄激素类药物、同化激素类药物、雄激素拮抗剂,目前市场上可供使用的睾酮制剂有口服制剂、口腔黏膜制剂 (睾酮颊含片)、透皮制剂、肌肉注射制剂及皮下埋植制剂。

3 结语

睾酮替代疗法为治疗男性患者睾酮缺乏的主要方法^[53]。对于青春前期雄激素缺乏的男性少年,TRT 主要为刺激和维持男性第二性征发育、躯体和性功能发育,而对于成年男性的 TRT 主要是恢复和维持性欲、性能力和第二性征。中老年男性维持正常性功能所需的睾酮水平阈值要高于青年男性。儿童应慎重使用雄激素,因其会导致长骨骨骺过早闭合,影响身高。对于性腺功能减退患者,当常规睾酮替代治疗加入“按需”使用 PDE-5 抑制剂治疗时,使仅用 PDE-5 抑制剂难以改善的性腺机能减退的男性患者恢复勃起的能力。

近年来,随着我国老龄人口越来越多,老年男性的健康问题越来越引起社会的广泛关注^[54],因此需要迫切了解男性睾酮水平的变化对健康的影响,以及睾酮水平的变化对临床常见疾病的

影响及意义,使睾酮更加充分地应用于临床,为人类健康谋福利。

参 考 文 献

- [1] Chistiakov D, Myasoedova V, Melnichenko A, et al. Role of androgens in cardiovascular pathology [J]. *Vascular Health and Risk Management*, 2018, 14: 283-290.
- [2] Pongkan W, Chattapakorn SC, Chattapakorn N. Roles of Testosterone Replacement in Cardiac Ischemia-Reperfusion Injury [J]. *J Cardiovascular Pharmacology Ther*, 2015, 11(1): 47-43.
- [3] 张科. 血清总睾酮检测诊断男科疾病的应用进展 [C]//中国中西医结合学会男科专业委员会. 第十二次全国中西医结合男科学术大会暨全国中西医结合男科诊疗技术研修班暨 2017 上海市中西医结合学会上海市中医药学会泌尿男科专业委员会学术年会讲义论文资料汇编. 上海: 中国中西医结合学会男科专业委员会中国中西医结合学会, 2017: 322.
- [4] 赵晖, 苏毅, 马欣. 性激素与老年男性冠心病患者冠状动脉狭窄程度的关系 [J]. *右江医学*, 2017, 45(5): 564-567.
- [5] Setchell BP. The testis and tissue transplantation: historical aspects [J]. *Journal of Reproductive Immunology*, 1990, 18(1): 1-8.
- [6] Alvaro MCM. The long and tortuous history of the discovery of testosterone and its clinical application [J]. *Journal of Sexual Medicine*, 2013, 10(4): 1178-1183.
- [7] Jasuja GK, Bhasin S, Rose AJ. Patterns of testosterone prescription overuse [J]. *Current Opinion in Endocrinology & Diabetes and Obesity*, 2017, 24(3): 240-245.
- [8] FDA 网站. 美国警告睾酮和其他合成雄激素类固醇的与滥用和依赖相关风险 [J]. *中国乡村医药*, 2017, 24(12): 87.
- [9] Lunenfeld B, Mskhalaya G, Zitzmann M, et al. Recommendations on the diagnosis, treatment and monitoring of hypogonadism in men [J]. *The Aging Male*, 2015, 18(1): 5-15.
- [10] 陈康宁, 刘星辰, 高轲, 等. 中老年男性 2 型糖尿病患者合并迟发性性腺功能减退症的研究进展 [J]. *中国男科学杂志*, 2018, 32(3): 68-72.
- [11] Hassan J, Barkin J. Testosterone deficiency syndrome: benefits, risks, and realities associated with testosterone replacement therapy [J]. *Canadian Journal of Urology*, 2016, 23(Sup 1): 20-30.
- [12] 高冰, 张志超. 男性睾酮缺乏的多因素分析 [J]. *中国性科学*, 2013, 22(9): 3-5.
- [13] 顾成元, 叶定伟. 代谢综合征与前列腺癌的研究进展 [J]. *复旦学报(医学版)*, 2018, 45(6): 895-899, 905.
- [14] 向针嵩, 胡自力, 刘川, 等. 血清睾酮水平及高脂血症与前列腺癌发病风险关系的探讨 [J]. *重庆医科大学学报*, 2019(3): 360-364.
- [15] Mirone V, Debruyne F, Dohle G, et al. European association of urology position statement on the role of the urologist in the management of male hypogonadism and testosterone therapy [J]. *Eur Urol*, 2017, 72(2): 164-167.
- [16] 雷玲玲, 杨洋, 王树玉. 基础睾酮和 AMH 对卵巢低反应患者 IVF-ET 结局的预测 [J]. *中国优生与遗传杂志*, 2018, 26(7): 101-104.
- [17] 龙梅, 武强. 不同剂量外源性睾酮对去势雄兔动脉粥样硬化的影响 [J]. *中华老年多器官疾病杂志*, 2011, 10(6): 524-528.
- [18] 朱桂平, 张莉, 周玉良, 等. 外源性睾酮对雄性小鼠心功能和心脏衰老的影响 [J]. *国际心血管病杂志*, 2016, 43(6): 369-374.
- [19] Corona G, Maseroli E, Rastrelli G, et al. Cardiovascular risk associated with testosterone-boosting medications: a systematic review and meta-analysis [J]. *Expert Opin Drug Saf*, 2014, 13(10): 1327-1351.
- [20] 饶志方, 王婉钢, 程振玲, 等. 长期睾酮替代疗法的风险概述 [J]. *药物流行病学杂志*, 2015, 24(9): 558-561.
- [21] 汪青蓉. 睾酮对勃起功能障碍患者的影响研究 [J]. *中国当代医药*, 2013, 20(18): 176-177, 179.
- [22] Howell S, Shalet S. Testosterone deficiency and replacement [J]. *Horm Res*, 2001, 56(Sup 1): 86-92.
- [23] 黄燕平, 陈向锋, 平萍, 等. 外源性雄激素补充治疗男性不育: 推荐还是摒弃? [J]. *中国计划生育和妇产科*, 2015, 7(1): 18-19, 53.
- [24] Fugh-Berman A, Scialli AR. Testosterone and sexual function [J]. *Current Opinion in Urology*, 2017, 5: e245-e254.
- [25] 李宏军. 应关注男性不育的药物治疗: 睾酮, 用还是不用 [J]. *中国性科学*, 2014, 23(8): 106-110.
- [26] 钱苏波, 齐隽. 5 α -还原酶抑制剂在前列腺癌预防及治疗中的应用 [J]. *现代泌尿外科杂志*, 2014, 19(9): 628-632.
- [27] 吴迅. 不同手术方式治疗高龄前列腺增生的疗效及对术后前列腺功能的影响 [J]. *临床外科杂志*, 2019, 27(2): 173-175.
- [28] 张永顺. 110 例良性前列腺增生患者前列腺体积与血清雌二醇及睾酮水平的相关性分析 [J]. *贵州医药*, 2014, 38(10): 928-930.
- [29] 赵书润, 孟琳. 前列腺癌患者血清睾酮水平、前列腺雄激素受体表达与精索静脉曲张相关研究 [J]. *癌症进展*, 2016, 14(7): 661-663.
- [30] Kaplan AL, Hu JC, Morgentaler A, et al. Testosterone therapy in men with prostate cancer [J]. *European Urology*, 2015, 69(5): 894-903.
- [31] 李雪贝, 张良, 饶太文, 等. 血清睾酮水平预测前列腺癌骨转移的临床研究 [J]. *中华男科学杂志*, 2017, 23(3): 212-216.
- [32] Roddam AW, Allen NE, Appleby P, et al. Endogenous sex hormones and prostate cancer: a collaborative analysis of 18 prospective studies [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2008, 100: 170-83.
- [33] 孟凯, 吴登龙, 乐威. 血清 T、DHT 表达水平差异在前列腺增生和前列腺癌患者人群中的临床研究 [J]. *外科研究与新技术*, 2016, 5(1): 4-6.
- [34] 王帅, 高凡, 林涛. 精索静脉曲张与不育关系的探讨 [J]. *中国实用医药*, 2018, 13(36): 74-75.
- [35] 苗蕊, 贾晓鹏, 李斌, 等. 精索静脉曲张对大鼠睾丸内分泌功能的影响 [J]. *解放军医药杂志*, 2015, 27(5): 29-32.
- [36] 王嘉图, 王秀娟, 王铭贤. 精索静脉曲张程度与激素水平的相关性研究 [J]. *中国医学创新*, 2014, 11(11): 37-39.
- [37] 邓新喜, 黄发荣. 显微镜精索静脉结扎术对性功能改善的疗效观察 [J]. *江西医药*, 2017, 52(1): 52-54 + 61.
- [38] Khourelaji L, Lee H, Smith PR. Frontiers in hormone therapy for male infertility [J]. *Translational Andrology and Urology*. 2018; 7(S3): S353-S366.
- [39] Chen X, Yang D, Lin G, et al. Efficacy of varicocelectomy in the treatment of hypogonadism in subfertile males with clinical varicocele: a meta-analysis [J]. *Andrologia*, 2017, 49(10): e12778.
- [40] 邓新喜, 黄发荣. 显微镜精索静脉结扎术对性功能改善的疗效观察 [J]. *江西医药*, 2017, 52(1): 52-54, 61.
- [41] Guercio C, Patil D, Mehta A. Hypogonadism is independently associated with varicocele repair in a contemporary cohort of men in the USA [J]. *Asian Journal of Andrology*, 2018, 21(1): 45-49.
- [42] Walther A, Briedenstein J, Miller R. Association of testosterone treatment with alleviation of depressive symptoms in men: a systematic review and meta-analysis [J]. *JAMA Psychiatry*, 2019, 76: 31-40.
- [43] 刘洲君, 刘超. 男性骨质疏松症的治疗进展 [J]. *医学综述*, 2015, 21(24): 4520-4523.
- [44] Pastuszak AW, Gomez LP, Scovell JM, et al. Comparison of the effects of testosterone gels, injections, and pellets on serum hormones, erythrocytosis, lipids, and prostate-specific antigen [J]. *Sexual Medicine*, 2015, 3(3): 165-173.

- [45] Loo SY, Chen BY, Yu OHY, et al. Testosterone replacement therapy and the risk of stroke in men; a systematic review [J]. *Maturitas*, 2017, 106:31-37.
- [46] Randolph JF, Zheng H, Avis NE, et al. Masturbation frequency and sexual function domains are associated with serum reproductive hormone levels across the menopausal transition [J]. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2015, 100(1):258-266.
- [47] Davis SR, Wahlin-Jacobsen S. Testosterone in women-the clinical significance [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2015, 3(12):980-992.
- [48] 王娟娟, 古雨浓, 李建, 等. 性激素水平与女性乳腺癌的相关性研究 [J]. *临床与病理杂志*, 2015, 35(6):1096-1102.
- [49] Perrone AM, Cerpolini S, Salfi NCM, et al. Effect of long-term testosterone administration on the endometrium of female-to-male (FtM) transsexuals [J]. *Journal of Sexual Medicine*, 2009, 6(11):3193-3200.
- [50] 豆萌萌, 王淑玲, 周学良, 等. 去势小鼠肾虚肺癌模型建立后性激素对肺癌发生的作用机制探讨 [J]. *肿瘤*, 2017, 37(09):917-923, 952.
- [51] Maggio M, Snyder PJ, Ceda GP, et al. Is the haematopoietic effect of testosterone mediated by erythropoietin? The results of a clinical trial in older men [J]. *Andrology*, 2013, 189(5):1838-1838.
- [52] 陈桂萍, 朱志刚. 老年性贫血与血清总睾酮水平的相关性研究 [J]. *内科急危重症杂志*, 2015, 21(5):336-338.
- [53] 高庆强, 陈赞, 陈海, 等. 小剂量他达拉非联合十一酸睾酮治疗中老年男性迟发性性腺功能减退伴勃起功能障碍的临床研究 [J]. *实用老年医学*, 2017, 31(11):1076-1078.
- [54] 李宏军, 谷翔群. 男性迟发性性腺功能减退症的发病机制与流行病学 [J]. *国际生殖健康/计划生育杂志*, 2011, 30(1):10-13.
- (收稿日期:2019-03-31)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2020.01.008

· 男科与性医学 ·

成年男性睾丸微石症的生精功能分析

郝东方^{1△} 张峰²

1 淄博市中心医院泌尿外科, 山东 淄博 255000
2 淄博市高新区妇幼保健院外科, 山东 淄博 255086

【摘要】 目的 探究睾丸微石症 (testicular microlithiasis, TM) 对成年男性精子质量的影响。**方法** 回顾性分析 2013 年 1 月至 2017 年 6 月于淄博市中心医院门诊健康体检时发现的 90 例睾丸微石症患者为研究对象, 按照超声检查的结果将其分为经典型睾丸微石症组 (classic testicular microlithiasis, CTM 组) 50 例和限制型睾丸微石症组 (limited testicular microlithiasis, LTM 组) 40 例; 同时, 随机选取同期常规健康查体的 50 例非睾丸微石症成年男性作为对照组。采集三组成员的精液, 观察其精液质量的差异。**结果** 三组成员睾丸阻力指数差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。CTM 组、LTM 组和对照组睾丸动脉收缩峰值血流速度 (peak of systolic velocity, PSV) 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。三组成员精子体积和畸形率差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。与对照组成员比较, CTM 组与 LTM 组成员精子质量总体下降。此外, CTM 组与 LTM 组成员在精子密度、精子活力、PR、NP、IM 等方面差异均具有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。**结论** 睾丸微石症可以影响成年男性精子质量, CTM 组精子质量明显低于 LTM 组。

【关键词】 睾丸微石症; 精子; 功能; 分析

【中图分类号】 R698

【文献标识码】 A

Spermatogenesis of testicular microlithiasis in adult males HAO Dongfang^{1△}, ZHANG Feng². 1. Department of Urology, Zibo Central Hospital, Zibo 255000, Shandong, China; 2. Department of Surgery, Maternal and Child Health Hospital of Zibo High Tech Zone, Zibo 255086, Shandong, China

【Abstract】 Objective To explore the effect of testicular microlithiasis (TM) on the sperm quality in adult males. **Methods** The clinical data of the 90 TM patients in Zibo Central Hospital from January 2013 to June 2017 was retrospectively analyzed. According to the results of ultrasonography, there were divided into the classical testicular microlithiasis group (CTM group, $n = 50$) and the restricted testicular microlithiasis group (LTM group, $n = 40$). Meanwhile, 50 males for routine health examination and without TM were randomly selected as the control group. The semen of three groups was collected to observe the difference in semen quality. **Results** There was no statistically significant difference in testicular resistance index among the three groups ($P > 0.05$). There was statis-

[△]【通讯作者】郝东方, E-mail: hdf1229@126.com

tically significant difference in the peak of systolic velocity (PSV) between CTM group, LTM group and control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in sperm volume and deformity rate among the three groups ($P > 0.05$). Compared with the control group, the sperm quality of TM group decreased as a whole. In addition, there were significant differences in sperm density, sperm motility, positive motile sperm rate (PR), nonpositive motile sperm rate (NP) and immotile sperm rate (IM) between CTM group and LTM group (all $P < 0.05$).

Conclusions Testicular microlithiasis can affect the sperm quality of adult males and the sperm quality of CTM group is significantly lower than that of LTM group.

[Key words] Testicular microlithiasis (TM); Sperm; Function; Analysis

睾丸微石症(testicular microlithiasis, TM)是一种以睾丸实质多发钙化为特征的临床综合征,无明显临床症状, TM的发病率约为0.5%~9.0%^[1]。睾丸微结石可以随机分布于睾丸实质内,根据这一特点, TM可以分为2类:①经典型睾丸微石症(classic testicular microlithiasis, CTM);②限制型睾丸微石症(limited testicular microlithiasis, LTM)^[2]。许多研究表明,睾丸微石症与男性的生精功能密切相关^[3]。本研究就CTM和LTM患者的精液参数与正常男性进行比较,探讨睾丸微石症对男性生精功能的影响。

1 研究与方法

1.1 研究对象

选择2013年1月至2017年6月淄博市中心医院门诊健康检查发现的90例睾丸微石症患者为研究对象进行回顾性分析。排除标准:既往有睾丸损伤史、精索静脉曲张、辐射暴露、染色体异常、隐睾或腮腺炎、无精子症和其他可能影响精子产生和质量的相关病史。

1.2 研究方法

本研究采用实验对照方法。依据超声检查结果,将其分为经典型睾丸微石症组(classic testicular microlithiasis, CTM组)和限制型睾丸微石症组(limited testicular microlithiasis, LTM组), CTM组50人, LTM组40人,均做常规精液检查;同时,选取同期入院体检时接受阴囊B超和精液常规检查的50例非睾丸微石症成年男性作为对照组。三组成员在年龄、睾丸体积、身体质量指数(body mass index, BMI)等基础资料方面比较,其差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。具体结果详见表1。本研究已经淄博市中心医院伦理委员会审核批准,三组成员对本研究均已知情同意。

表1 三组成员一般资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	年龄(岁)	BMI(kg/m ²)	睾丸体积(mL)
CTM组	29.62 ± 3.81	24.85 ± 4.28	16.43 ± 3.46
LTM组	30.24 ± 4.06	24.89 ± 3.72	16.87 ± 3.38
对照组	29.77 ± 3.75	25.24 ± 3.54	17.05 ± 3.26
<i>t</i> 值	0.442	0.524	0.572
<i>P</i> 值	0.654	0.563	0.528

1.3 超声检查和诊断标准

使用Acuson Sequoia 512型超声诊断仪,探头频率5~10MHz。通过测量双侧睾丸和附睾的形状和大小,观察睾丸实质内的钙化和血流分布情况。经典型睾丸微石症表现为每个

切面均能发现≥5个直径<3mm的点状强回声,后方无声影,这些强回声相互独立,弥散分布于睾丸实质内。若每个切面直径<3mm的点状独立强回声<5个时为限制型睾丸微石症^[4]。同时,超声测量睾丸动脉收缩峰值血流速度(peak of systolic velocity, PSV)和阻力指数(resistance index, RI)。

1.4 精液检查

精液在检查前禁欲2~7天,1小时内送检。采用威利精液自动分析系统进行分析。观察项目:精子形态;精子密度;精子活动度,包括正活动精子率(positive motile sperm rate, PR)、非正活动精子率(nonpositive motile sperm rate, NP)、非活动精子率(immotile sperm rate, IM);精子物理特性。

1.5 统计学处理

采用SPSS16.0软件对相关数据进行统计分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用*t*检验;计数资料以频数(百分数)[*n*(%)]表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 三组成员睾丸血流比较

三组成员双侧睾丸阻力指数(RI)比较,其差异无统计学意义($P > 0.05$)。CTM组成员双侧睾丸血流(PSV)与LTM组和对照组成员相比,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 三组成员双侧睾丸PSV和RI值比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	睾丸血流(cm/s)		阻力指数	
		右侧	左侧	右侧	左侧
CTM组	50	5.83 ± 0.28 ^a	5.42 ± 0.15 ^a	0.61 ± 0.10	0.57 ± 0.08
LTM组	40	9.32 ± 0.64	9.63 ± 0.49	0.62 ± 0.08	0.56 ± 0.10
对照组	50	9.41 ± 0.57	8.92 ± 1.08	0.60 ± 0.09	0.56 ± 0.07

注:标有“a”项表示,与LTM组和对照组比较, $P < 0.05$

2.2 三组成员精液参数比较

三组成员精子体积和畸形率比较,其差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$);CTM组和LTM组成员精子质量明显低于对照组成员,其差异具有统计学意义($P < 0.05$)。进一步比较表明,CTM组成员与LTM组成员精子密度、精子活力、PR、NP、IM等比较,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 三组成员精液各项指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	精液量(mL)	畸形率(%)	精子密度 ($\times 10^6/\text{mL}$)	精子活力 (PR + NP, %)	PR(%)	NP(%)	IM(%)
CTM 组	50	3.84 $\pm$ 1.03	28.15 $\pm$ 11.23	11.74 $\pm$ 2.07 ^a	30.38 $\pm$ 3.51 ^a	13.47 $\pm$ 4.80 ^a	11.03 $\pm$ 4.61 ^a	65.72 $\pm$ 6.44 ^a
LTM 组	40	4.02 $\pm$ 0.68	30.27 $\pm$ 10.08	17.15 $\pm$ 2.48 ^b	38.07 $\pm$ 4.83 ^b	19.28 $\pm$ 5.64 ^b	15.00 $\pm$ 3.41 ^b	57.37 $\pm$ 7.45 ^b
对照组	50	3.79 $\pm$ 0.73	29.12 $\pm$ 11.31	25.62 $\pm$ 3.25	50.75 $\pm$ 6.28	24.15 $\pm$ 7.68	20.04 $\pm$ 4.69	48.67 $\pm$ 9.63

注:标有“^a”项表示,与 LTM 组和对照组比较, $P < 0.05$;标有“^b”项表示,与 CTM 组和对照组比较, $P < 0.05$

3 讨论

睾丸微石症是男性生殖系统中的一种少见的慢性进展性疾病,往往缺乏特征性的临床表现,最早由 Priebe CJ 等^[5]于 1970 年报道,发生率为 0.6% ~ 20.2%。患者通常没有特殊症状,经常因阴囊彩超检查时发现。近年来,该病的发病率逐渐上升,有一定的癌变可能性^[6],且与男性的生精功能密切相关^[7]。

从现有研究结果来看,睾丸微石症的病因和发病机制尚不清楚。临床报道显示,TM 可能与睾丸发育不良、睾丸炎、精索静脉曲张、睾丸鞘积液、隐睾等疾病有关^[8]。Drut R 等^[9]认为, TM 可能与性腺发育不良有关。Zhang QH 等^[10]认为, TM 的发病机制与纳米细菌的感染密切相关。因此,可以认为睾丸微石症的发生可能是多种因素综合作用的结果。

关于睾丸微石症的病理变化,电镜研究证实睾丸微结石的中心是精子上皮细胞形成的碎片,糖蛋白和钙盐以环形沉积在碎片上,被几层胶原样组织包围,最终形成球形结构^[11]。Nistal M 等^[12]推测这些结石的形成经历了 3 个阶段:首先是睾丸生精小管中的碎屑堆积,然后是周围糖蛋白进一步沉积,最后则是这些糖蛋白样物资的钙化。De Jong BW 等^[13]用拉曼光谱法测定了这些微结石的成分,证实其中主要是羟基磷灰石。

本研究依据不同的超声表现,将睾丸微石症患者分为 CTM 组和 LTM 组。与对照组比较,两组成员在年龄、体重指数、睾丸体积等方面差异均无统计学意义,这提示睾丸微石症患者无特异性征象。在睾丸血流检查中,三组成员间的睾丸阻力指数差异无统计学意义,但 CTM 组成员睾丸动脉收缩峰值血流速度明显低于 LTM 组和对照组,这说明经典型睾丸微石症对患者的睾丸产生了负面影响。比较精液参数,发现三组成员精液量与精子畸形率差异无统计学意义,但与对照组相比,CTM 组和 LTM 组成员的精子密度、精子活力、PR、NP 显著降低,这说明 TM 对睾丸的生精功能具有减弱作用。邓春华等^[14]研究认为,睾丸微石症患者精液指数下降是导致男性不育的重要因素。进一步比较表明,CTM 组成员精子密度和精子活力明显低于 LTM 组成员,这说明 TM 水平与男性精液质量呈正相关。Thomas K 等^[15]报道,伴有 TM 不育症患者精液分析中,精子活力明显低于非 TM 患者,精子功能与 TM 的程度有关。

对于 CTM 组和 LTM 组成员精子质量下降的原因,考虑睾丸微石症所引起的睾丸实质内曲细精管的梗阻,导致了睾丸网内压力增大,造成曲细精管退变萎缩,最终影响到了精子的产生和迁移。此外,梗阻还可以导致继发性的炎症感染,以及睾丸动脉基质内的纤维样组织形成,都会影响到睾丸的血液循环的供应,妨碍曲细精管正常的物质交换,进一步加剧了生精上皮细胞的坏死和脱落,最终导致精子生成和成熟障碍,精液质量异常^[16]。CTM 患者经超声观察可见,其内钙化灶较多,钙化程度相对较重,故对精子计数和精子活力的影响也就更高。

总之,睾丸微石症有逐年增加的趋势,已非罕见病例,应当引起临床医师的高度重视。目前, TM 尚无统一的诊疗指南,在

今后的临床工作中我们将采取更积极的随访,做大样本筛查进行临床流行病学的研究,以便更好地探究本病的临床特征,为临床工作中的诊疗决策提供帮助。

参 考 文 献

- [1] Yee WS, Kim YS, Kim SJ, et al. Testicular microlithiasis: prevalence and clinical significance in a population referred for scrotal ultrasonography[J]. Korean J Urol, 2011, 52: 172-177.
- [2] 万霖. 高原低氧环境对男性精子浓度影响研究进展[J]. 中华男科学杂志, 2012, 18(9): 835-839.
- [3] 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.
- [4] Aizenstein RI, DiDomenico D, Wilbur AC, et al. Testicular microlithiasis: association with male infertility[J]. J Clin Ultrasound, 1998, 26: 195-198.
- [5] Priebe CJ, Carret R. Testicular calcification in 4-year-old boy[J]. Pediatrics, 1970(46): 785-788.
- [6] de Gouveia Brazao CA, Pierik FH, Oosterhuis JW, et al. Bilateral testicular microlithiasis predicts the presence of the precursor of testicular germ cell tumors in subfertile men[J]. J Urol, 2004, 171(1): 158-160.
- [7] La Vignera S, Condorelli R, Vicari E, et al. Testicular microlithiasis: Analysis of prevalence and associated testicular cancer in central-eastern Sicilian andrological patients[J]. Andrologia, 2012, 44 (Suppl 1): 295-299.
- [8] Miller FN, Rosalro S, Clarke JL, et al. Testicular calcification and microlithiasis: association with primary intra-testicular malignancy in 3477 patients[J]. European Radiology, 2007, 17(2): 363-369.
- [9] Drut R, Drut RM. Testicular microlithiasis: histologic and immunohistochemical findings in 11 pediatric cases[J]. Pediatr Dev Pathol, 2002, 5(6): 544-550.
- [10] Zhang QH, Lu GS, Shen XC, et al. Nanobacteria may be linked to testicular microlithiasis in infertility[J]. J Androl, 2010, 31(2): 121-125.
- [11] Kessaris DN, Mellinger BC. Incidence and implication of testicular microlithiasis detected by scrotal duplex sonography in a select group of infertile men[J]. J Urol, 1994, 152: 1560-1561.
- [12] Nistal M, Paniagua R, Díez-pardo JA. Testicular microlithiasis in 2 children with bilateral cryptorchidism[J]. J Urol, 1979, 121: 535-537.
- [13] De Jong BW, De Gouveia Brazao CA, Stoop H, et al. Raman spectroscopic analysis identifies testicular microlithiasis as intratubular hydroxyapatite[J]. J Urol, 2004, 171(1): 92-96.
- [14] 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.
- [15] Thomas K, Wood SJ, Thompson AJ, et al. The incidence and significance of testicular microlithiasis in a subfertile population[J]. Br J Radiol, 2000, 73(869): 494-497.
- [16] 王培颖, 申明宇. 睾丸微结石的超声诊断及与男性不育的关系[J]. 中华男科学杂志, 2009, 15(2): 158-160.

(收稿日期: 2019-03-05)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2020.01.009

• 男科与性医学 •

手术联合药物治疗附睾结核的疗效及对生育功能影响

杜龙[△]

昌都民安医院泌尿外科, 西藏 昌都 854000

【摘要】 目的 探讨手术联合药物治疗附睾结核的疗效及对生育功能影响。**方法** 回顾性分析2018年4月至2019年1月昌都民安医院诊治的附睾结核患者的临床资料,其中行手术切除联合药物治疗患者85例(联合组),药物治疗患者42例(药物组),比较分析两组患者治疗有效率、国际勃起功能指数(IIEF-5)、精液参数,同时对联合组进行亚组分析,比较单侧切除附睾(单侧组)和双侧切除附睾(双侧组)两个亚组精液参数的差异。**结果** 联合组结核治疗有效率为100%,高于药物组的95.24%,差异具有统计学意义($P < 0.05$);联合组治疗前及治疗后IIEF-5评分与药物组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。药物组治疗后的精子浓度、精子前向运动率、精子正常形态率与干预前比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。联合组治疗后的精子浓度、精子前向运动率、精子正常形态率均低于治疗前,差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,联合组的精子浓度、精子前向运动率、精子正常形态率均低于药物组,差异均有统计学意义($P < 0.05$)。手术切除联合药物治疗后,单侧组的精子浓度、精子前向运动率、精子正常形态率与治疗前比较,差异具有统计学意义($P < 0.05$),而双侧组治疗后的精子浓度、精子前向运动率、精子正常形态率均低于治疗前,差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。治疗后,双侧组的精子浓度、精子前向运动率、精子正常形态率均低于单侧组,差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 手术联合药物治疗附睾结核效果好,对性功能影响小,但可能会影响患者的生育功能。因此,建议早期诊断、尽早给予药物治疗,如药物治疗无效才考虑联合手术切除治疗。

【关键词】 附睾结核;药物治疗;手术切除;生育功能

【中图分类号】 R697

【文献标识码】 A

Effect of surgery combined with drug treatment on epididymal tuberculosis and its influence on reproductive function DU Long[△]. Urology Department of Changdu Min'an Hospital, Changdu 854000, Xizang, China

【Abstract】 Objective To explore the effect of surgery combined with drug treatment on epididymis tuberculosis and its influence on reproductive function. **Methods** The clinical data of patients with epididymal tuberculosis hospitalized in Changdu Min'an Hospital from April 2018 to January 2019 was retrospectively analyzed. Among them, 85 patients underwent surgical excision combined with drug treatment (combined group) and 42 patients underwent drug treatment (drug group). The therapeutic efficiency, international index of erectile function (IIEF-5) and semen parameters of the two groups were compared and analyzed. The combined group was divided into unilateral resection subgroup and bilateral resection subgroup to compare changes in the semen parameters. **Results** The effective rate of tuberculosis treatment in the combined group (100%) was higher than that in the drug group (95.24%), with statistically significant differences ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference in the IIEF-5 scores between the combined group and drug group before and after treatment ($P > 0.05$). There was no significant difference in , sperm concentration, forward motility and normal sperm morphology between the two groups ($P > 0.05$). The sperm concentration, forward motility rate and normal morphology rate of sperm in the combined group after intervention were lower than those before intervention, with statistically significant differences ($P < 0.05$). After intervention, the sperm concentration, forward motility rate and normal morphology rate of sperm in the combined group were lower than those in the drug group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). There was significant difference in sperm concentration, forward motility rate and normal sperm morphology between before and after treatment in the unilateral subgroup ($P < 0.05$), while the sperm concentration, forward motility rate and normal morphology rate of sperm in bilateral group after intervention were lower than those before intervention, with statistically significant differences ($P < 0.05$). After intervention, the sperm concentration, forward mo-

[△]【通讯作者】杜龙, E-mail: 568754765@qq.com

tility rate and normal morphology rate of sperm in bilateral group were lower than those in unilateral group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). **Conclusions** Surgery combined with drug treatment of epididymal tuberculosis has good treatment effect and little impact on the sexual function, but may affect the reproductive function of patients. Therefore, early diagnosis and early drug treatment is suggested and combined surgical resection should be considered if drug treatment is ineffective.

【Key words】 Epididymal tuberculosis; Drug treatment; Surgical resection; Fertility function

中国作为结核病高发国家,结核病患病人数位居全球第二位。结核病是致死病例最多的单一病原菌疾病,肺结核占90%,肺外结核占10%,其中泌尿生殖系统结核是常见的肺外结核,占30%~40%^[1-2]。附睾结核是常见的男性泌尿生殖系统结核,好发于青壮年男性,其主要临床症状是疼痛或阴囊坠胀感,常伴有精囊结核、前列腺结核、输精管梗阻等。附睾结核是引起男性不育的重要原因之一^[3]。手术治疗和药物治疗是目前附睾结核的主要两种治疗手段,都具有不错的治疗效果。但是,关于手术联合药物治疗对附睾结核患者的性功能影响的相关报道较少。因此,本研究通过选取2018年4月至2019年1月昌都民安医院诊治的127例附睾结核患者作为研究对象,主要探讨手术联合药物治疗附睾结核的疗效及对患者性功能影响,为临床提供可靠、有效的参考依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2018年4月至2019年1月昌都民安医院诊治的127例附睾结核患者的临床资料进行回顾性分析。纳入标准:①确诊为附睾结核患者,并接受相关治疗;②其他生命体征稳定;③临床资料完整;④治疗前,性心理及性功能基本正常者;⑤年龄小于60岁者。排除标准:①存在精神病或意识障碍患者;②相关药物过敏者;③合并心、肝、肾等其他重大疾病;④依从性差者;⑤合并其他生殖系统疾病者。最终纳入手术联合药物治疗患者85例(计为联合组),选择同期接受单独药物治疗、一般资料与联合治疗组均衡可比的42例为对照(计为药物组)。联合组与药物组年龄、病程、附睾结核所在位置等一般资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。联合组中的85例患者,单侧附睾切除67例,计为单侧组,双侧附睾切除18例,计为双侧组。联合组内单侧组和双侧组年龄、病程比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),也具有可比性。本研究已获昌都民安医院伦理委员会批准。

1.2 研究方法

所有患者均接受药物治疗。具体用药如下:采用利福平(北京曙光药业有限责任公司,国药准字H11021062)、异烟肼(山西云鹏制药有限公司,国药准字H34021587)、吡嗪酰胺(广东台城制药股份有限公司,国药准字H44020947)、乙胺丁醇(沈阳红旗制药有限公司,国药准字H21022349)四联系统性抗结核治疗。联合组在抗结核治疗2周后,行附睾及阴囊结节切除术,术后继续予以利福平、异烟肼、乙胺丁醇抗结核治疗,抗结核治疗方案均为统一方案。

1.3 观察指标

1.3.1 治疗有效率 观察所有患者的治疗效果(治愈、无效),其中,治愈:临床症状消失;无效:结核转移至其他部位。治疗有效率 = 治愈例数/组例数 $\times 100\%$ 。

1.3.2 国际勃起功能指数(IIEF-5) 所有患者治疗前后的勃起

功能评分,参照IIEF-5^[4]。对所有患者治疗前后的勃起功能进行评分,每项均为0分~5分,分值越高表示性功能越好。①勃起功能正常:IIEF-5 > 21 分;②轻度勃起功能障碍:12分 $\leq$ IIEF-5 ≤ 21 分;③中度勃起功能障碍:8分 $<$ IIEF-5 < 11 分;④重度勃起功能障碍:IIEF-5 ≤ 7 分。

1.3.3 精液参数^[5] 所有患者治疗前后精液参数检测。根据世界卫生组织推荐的精液参数检测方法对精子形态、精液量等进行检测,采用上海精密仪器仪表有限公司的SQA-V全自动精子质量分析仪检测精子浓度、前向运动精子等精液参数。采用巴氏染色法分析精子形态,具有正常的头和尾的精子为正常。

1.4 统计学处理

采用SPSS22.0软件对相关数据进行统计分析。计量资料采用 t 检验,以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示;计数资料采用 χ^2 检验,以频数(百分数)[$n(\%)$]表示; $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 127例患者一般资料比较

联合组年龄范围25岁~60岁,年龄(40.62 ± 10.54)岁;病程范围3个月~13个月,病程(8.25 ± 2.10)个月;附睾结核位置:右侧32例,左侧35例,双侧18例。药物组年龄范围25岁~60岁,年龄(40.28 ± 11.24)岁,病程范围4个月~12个月,病程(7.98 ± 1.95)个月;附睾结核位置:右侧16例,左侧18例,双侧8例。两组一般资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

单侧组的年龄(40.48 ± 10.12)岁、病程(8.22 ± 2.04)个月与双侧组的年龄(41.14 ± 11.56)岁、病程(8.36 ± 2.09)个月比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

2.2 联合组和药物组结核治疗效果比较

联合组结核治疗有效率为100%(85/85)高于药物组的95.24%(40/42),差异有统计学意义($\chi^2 = 4.112, P < 0.05$)。

2.3 联合组和药物组治疗前后IIEF-5评分比较

治疗前,联合组IIEF-5评分与药物组比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,两组差异无统计学意义($P > 0.05$)。无论是联合组还是药物组,其IIEF-5评分在治疗前后的差异无统计学意义($P > 0.05$)。具体结果详见表1。

2.4 联合组和药物组治疗前后精液参数比较

治疗前,两组患者精液量、精子浓度、精子前向运动率、精子正常形态率对比,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。治疗后,联合组的精子浓度、精子前向运动率、精子正常形态率均低于药物组,差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。药物组治疗后的精子浓度、精子前向运动率、精子正常形态率与治疗前对比,差异无统计学意义($P > 0.05$)。联合组治疗后的精子浓度、精子前向运动率、精子正常形态率均低于治疗前,差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见表2。

表1 联合组和药物组患者治疗前后 IIEF-5 评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
联合组	85	21.54 ± 4.54	20.18 ± 3.68	1.172	0.126
药物组	42	21.48 ± 4.68	20.62 ± 3.87	1.028	0.195
<i>t</i> 值		0.628	1.147		
<i>P</i> 值		0.312	0.086		

2.5 单侧组与双侧组联合治疗前后精液参数的比较

联合治疗前,单侧组与双侧组患者精液量、精子浓度、精子

前向运动率、精子正常形态率对比,差异均无统计学差异($P > 0.05$)。单侧组联合治疗后的精子浓度、精子前向运动率、精子正常形态率与治疗前比较,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。双侧组联合治疗后的精子浓度、精子前向运动率、精子正常形态率均低于治疗前,差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。联合治疗后,双侧组的精子浓度、精子前向运动率、精子正常形态率均低于单侧组,差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见表3。

表2 联合组和药物组患者治疗前后的精液参数比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数		精液量(mL)	精子浓度($10^6/\text{mL}$)	精子前向运动率(%)	正常形态(%)
联合组	85	治疗前	3.12 ± 0.64	55.17 ± 10.52	42.75 ± 10.17	4.12 ± 0.84
		治疗后	3.03 ± 0.56	28.31 ± 7.24 ^{ab}	23.67 ± 4.53 ^{ab}	2.94 ± 0.53 ^{ab}
		<i>t</i> 值	0.976	19.388	15.796	10.952
		<i>P</i> 值	0.331	<0.001	<0.001	<0.001
药物组	42	治疗前	3.24 ± 0.78	54.78 ± 12.47	42.42 ± 10.32	4.28 ± 0.92
		治疗后	3.22 ± 0.56	53.31 ± 13.62	42.37 ± 14.22	4.21 ± 0.82
		<i>t</i> 值	0.135	0.516	0.018	0.368
		<i>P</i> 值	0.893	0.607	0.985	0.714

注:标有“a”项表示,与治疗前比较, $P < 0.05$;标有“b”项表示,与药物组比较, $P < 0.05$

表3 单侧组和双侧组患者联合治疗前后精液参数比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数		精液量(mL)	精子浓度($10^6/\text{mL}$)	精子前向运动率(%)	正常形态(%)
单侧组	67	治疗前	3.13 ± 0.66	55.23 ± 10.55	42.78 ± 10.19	4.16 ± 0.88
		治疗后	3.07 ± 0.62	32.52 ± 8.07 ^a	29.28 ± 5.86 ^a	3.29 ± 0.62 ^a
		<i>t</i> 值	0.542	13.986	9.401	6.615
		<i>P</i> 值	0.558	<0.001	<0.001	<0.001
双侧组	18	治疗前	3.08 ± 0.62	54.95 ± 9.68	42.64 ± 10.12	3.97 ± 0.82
		治疗后	2.88 ± 0.48 ^b	12.64 ± 3.02 ^{ab}	2.79 ± 0.83 ^{ab}	1.64 ± 0.56 ^{ab}
		<i>t</i> 值	1.082	17.698	16.648	9.955
		<i>P</i> 值	0.287	<0.001	<0.001	<0.001

注:标有“a”项表示,与联合治疗前比较, $P < 0.05$;标有“b”项表示,与单侧组比较, $P < 0.05$

3 讨论

近年来,全球结核病情呈反弹趋势,泌尿生殖系统结核病例数随之增加,其中附睾结核在泌尿外科并不少见^[6]。附睾结核早期常无临床症状^[7],发展缓慢,常容易被误诊和漏诊,最终明确诊断时期往往较晚,丧失早期最佳治疗时机,给治疗和康复均造成了一定的影响。对于附睾结核患者,主张早期予以联用抗结核药物进行全程、规律的治疗。异烟肼能够抑制和杀灭结核菌,且口服吸收良好,毒副作用小,可长期服用^[8]。利福平则可抑制结核菌的RNA多聚酶,对结核菌具有很强的杀灭作用;由于利福平呈脂溶性,所以具有较强的组织穿透力,可进入干酪样病灶,杀灭细胞内细菌,且其副作用轻微^[9]。乙胺丁醇同样具有杀菌作用,还可抑制异烟肼耐药菌株的生成,并可杀灭细胞内外的耐链霉素及异烟肼的结核杆菌^[10]。总之,这些药物联用治疗附睾结核,能阻止巨噬细胞在病灶部位聚集,抑制炎症物质的生成和释放,减轻细胞介导的免疫反应和过敏反应。上述免疫、抗炎的作用可缓解附睾、睾丸肿胀,减轻近端输

精管和附睾管梗阻,控制结核超敏反应,减少干酪样坏死,进而改善病情^[11]。世界卫生组织(WHO)建议在附睾结核的早期治疗阶段使用4种或者3种药物如乙胺丁醇、异烟肼、利福平、吡嗪酰胺进行2个月的强化治疗^[12]。近年来,部分学者研究发现手术联合药物治疗,可更好地提高附睾结核治疗效果^[13],但手术治疗是否会对患者的生育功能造成影响,目前仍缺乏相关报道。

本研究发现手术联合药物治疗附睾结核具有很好的效果,也不影响患者的勃起功能,提示手术联合药物治疗可能不会对患者的性功能造成太大的影响,但手术切除联合药物治疗会降低患者的精液量、精子浓度、精子前向运动率、精子正常形态率下降,且双侧附睾切除患者的精液参数下降比例高于单侧附睾切除患者,说明附睾切除在一定程度上会影响患者的生育功能。这可能因为附睾管可分泌含有某些酶、激素和特异的营养物质的附睾液,能够促进精子的成熟,具有贮存和排放精子的作用^[14-16];同时,附睾的分泌物可避免精子在女性阴道内受到某

些物质的伤害,对精子具有保护作用。基于此,手术切除病灶可能会影响患者的生育功能,很有可能导致不育,且双侧附睾切除的患者发生不育的风险要高于单侧附睾切除患者。由于本研究样本数量有限,会对结果产生一定的偏倚,同时本研究的精液参数是术后 2 周时检查所得,也可能是患者仍处于恢复期,其生育功能仍处于康复阶段,对结果也造成了一定影响。但我们仍注意一点,附睾结核多发生于青壮年,尤其是双侧附睾结核患者,这部分人群的生育需求是需要考虑的一大重要因素,需充分考虑患者的生育需要,再决定是否需要进行手术切除治疗。同时附睾结核还是建议尽早诊断,早期规范治疗,以提高附睾结核药物治疗有效率。

综上所述,手术联合药物治疗附睾结核效果好,对性功能影响小,但可能会影响患者的生育功能。因此,建议早期诊断、尽早给予药物治疗,如药物治疗无效再考虑联合手术切除治疗。

参 考 文 献

- [1] 史倩楠. 应用大数据分析中国结核病流行动态变化规律[D]. 北京:中国疾病预防控制中心,2017.
- [2] 韦天军. 高频彩色多普勒超声诊断睾丸结核价值的研究[D]. 南京:南京医科大学,2017.
- [3] 李富东,王养民,周逢海,等. 超声造影联合酶联免疫斑点法在附睾结核早期诊断中的临床应用[J]. 西北国防医学杂志,2017,38(5):294-297.
- [4] 叶铿,沈利杨,高岑,等. 慢性前列腺炎患者性功能及性生活质量影响研究[J]. 中国性科学,2018,27(2):19-21.
- [5] 张云山,马天仲,董丽娟,等. 吸烟对男性不育患者生育能力的影

- 响[J]. 临床泌尿外科杂志,2018,33(10):825-828,832.
- [6] 邓承,赵新湘. 睾丸附睾结核四例的 MRI 特征分析[J]. 影像诊断与介入放射学,2018,27(4):323-325.
- [7] 张铭. 高频多普勒超声在附睾结核中的诊断价值[J]. 医疗装备,2017,30(19):50-51.
- [8] 李丹,杜德兵,吴文燕,等. 基因芯片技术在分枝杆菌菌种鉴定和耐药性分析中的应用[J]. 检验医学,2019,34(2):165-168.
- [9] 范国萍,黄有平,潘爱珍,等. GeneXpert 结核分枝杆菌/利福平技术在结核病早期诊断中的应用及对利福平耐药研究[J]. 中国药物与临床,2019,19(5):831-833.
- [10] 万智敏,向延根,马小华,等. 结核分枝杆菌对常见的一线 and 二线药物耐药机制的研究进展[J]. 实用预防医学,2016,23(9):1150-1153.
- [11] 王彦明,栾思睿,周辛波,等. 抗结核病药物的现状与研究进展[J]. 临床药物治疗杂志,2018,16(4):9-13,22.
- [12] 石官宇,李道兵,赵长永,等. 附睾结核的诊治分析(附 31 例报告)[J]. 临床泌尿外科杂志,2018,33(8):662-664.
- [13] 陈昌盛,于茂恒. 附睾结核的诊断及治疗(42 例)[J]. 医疗装备,2016,29(24):16-17.
- [14] 钱海宁,李朋,智二磊,等. 输精管附睾管显微吻合术中附睾吻合部位的选择策略(附 56 例报告)[J]. 中华男科学杂志,2015,21(5):424-427.
- [15] 高坪,汪盛贤. 11 例附睾梗阻性无精子症患者附睾病理特征[J]. 中华男科学杂志,2016,22(12):1099-1103.
- [16] 姚雄波,白培德,周奇芬,等. 显微镜下双针法输精管附睾管吻合治疗附睾梗阻性无精症 34 例分析[J]. 现代泌尿外科杂志,2019,24(6):438-440.

(收稿日期:2019-04-28)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2020.01.010

· 男科与性医学 ·

经尿道柱状水囊前列腺扩开术两种手术方式治疗良性前列腺增生效果分析

董尚波[△] 周竹山 李作为 周洁

钟祥市人民医院泌尿外科,湖北 钟祥 431900

【摘要】 目的 探究经尿道等离子腔内前列腺剝除术(plasmakinetic enucleation and resection of the prostate,PKERP)与经尿道等离子切除术(plasmakinetic resection of prostate,PKRP)对体积<100mL 良性前列腺增生(benign prostatic hyperplasia,BPH)患者膀胱功能、性功能和并发症所产生的影响。**方法** 选取 2017 年 3 月至 2018 年 9 月钟祥市人民医院泌尿外科诊治的 100 例良性前列腺增生患者为研究对象。按照不同手术方法将其分为观察组和对照组,每组 50 例患者。观察组患者采取经尿道等离子腔内前列腺剝除术(PKERP),对照组患者采取经尿道等离子切除术(PKRP)。比较两组患者治疗后的膀胱功能、性功能和并发症发生情况。**结果** 两组患者经过治疗后,同组比较,国际前列腺症状评分(international prostate symptom scores,IPSS)和生活质量评分(quality of life,QOL)评分均有显著降低,其差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。组间比较发现,观察组患者的 IPSS 评分为(6.84 ± 1.13)分,QOL 评分为(1.17 ± 0.26)分,均显著低

【基金项目】 2017~2018 年度湖北省卫生计生委适宜技术推广项目(WJ2017S008)

[△]**【通讯作者】** 董尚波 abcdlunwen@163.com

于对照组患者,其差异均具有统计学意义($t=5.351, 4.082$, 均 $P < 0.05$)。两组患者治疗前后最大尿流率(the maximum flow rate, Qmax)、最大尿道关闭压(maximum urethral closure pressure, MUCP)和国际勃起评分表(international index of erectile function 5, IIEF-5)比较,同组差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$);同时,观察组患者治疗后 Qmax[(16.74 ± 3.16) mL/s]、MUCP[(36.04 ± 5.22) cm H₂O]、IIEF-5[(24.76 ± 3.57) 分]均显著高于对照组患者,其差异均具有统计学意义($t=5.827, 8.193, 4.696$, 均 $P < 0.05$)。观察组患者并发症总发生率(4.0%)显著低于对照组患者(30.0%),其差异具有统计学意义($\chi^2=6.171, P < 0.05$)。结论 PKERP 对于良性前列腺增生治疗后患者的膀胱功能的保留,性功能的保留效果更好,并发症显著降低,具有较高安全性,值得临床推广应用。

【关键词】 经尿道等离子腔内前列腺剜除术;经尿道等离子切除术;良性前列腺增生;膀胱功能;性功能;并发症;影响

【中图分类号】 R698

【文献标识码】 A

Analysis of the effect of two surgical methods in the treatment of benign prostatic hyperplasia DONG Shangbo[△], ZHOU Zhushan, LI Zuowei, ZHOU Jie. Urology Surgery Department, People's Hospital of Zhongxiang City, Zhongxiang 431900, Hubei, China

【Abstract】 **Objective** To investigate the effects of plasmakinetic enucleation and resection of the prostate (PKERP) and plasmakinetic resection of prostate (PKRP) on the bladder function, sexual function and complications in patients with volume < 100 mL benign prostatic hyperplasia (BPH). **Methods** 100 patients with BPH treated between March 2017 and September 2018 were selected and divided into the control group and the observation group, 50 patients in each group. The control group underwent PKRP and the observation group received PKERP. The bladder function, sexual function and incidence of complications in the two groups were compared after treatment. **Results** After treatment, the international prostate symptom scores (IPSS) score and quality of life (QOL) score of the two groups were significantly decreased, with statistically significant differences (all $P < 0.05$). The IPSS scores and QOL scores of the observation group were (6.84 ± 1.13) points and (1.17 ± 0.26) points respectively, which were significantly lower than those in the control group, with statistically significant differences ($t=5.351, 4.082$, all $P < 0.05$). There were statistically significant differences in the maximum flow rate (Qmax), maximum urethral closure pressure (MUCP) and international index of erectile function 5 (IIEF-5) between before and after treatment in the two groups (all $P < 0.05$). The Qmax [(16.74 ± 3.16) mL/s], MUCP [(36.04 ± 5.22) cm H₂O] and IIEF-5 [(24.76 ± 3.57) points] in the observation group after treatment were significantly higher than those in the control group, with statistically significant differences ($t=5.827, 8.193, 4.696$, all $P < 0.05$). The total incidence of complications in the observation group (4.0%) was significantly lower than that of the control group (30.0%), with statistically significant difference ($\chi^2=6.171, P < 0.05$). **Conclusions** PKERP retains the bladder function and sexual function of patients with BPH after treatment, with decreased incidence of complications and high safety, which is worthy of clinical promotion.

【Key words】 Plasmakinetic enucleation and resection of the prostate (PKERP); Plasmakinetic resection of prostate (PKRP); Benign prostatic hyperplasia (BPH); Bladder function; Sexual function; Complications; Effect

良性前列腺增生(benign prostatic hyperplasia, BPH)在中老年男性中较为常见,其病因是由于随着年龄增高性激素代谢发生功能障碍,从而形成不同程度的纤维或者腺体以及肌肉组织的增生,导致前列腺体积增大并使正常结构被破坏,而后诱发一系列的前列腺功能障碍^[1-2]。临床上多表现为尿频、排尿困难、尿急、尿潴留、尿痛、膀胱炎,甚至晚期出现肾功能受损等。在临床上对该种疾病进行治疗的关键在于及时清理膀胱流出道发生的梗阻,使患者的排尿恢复正常^[2]。经尿道等离子切除术(plasmakinetic resection of prostate, PKRP)如今在临床上被作为治疗前列腺增生治疗的金标准,可以进行精确化的汽化切割与止血,创口较小,对前列腺功能影响较小,因而在临床上使用较为广泛。其局限性在于术中容易出现出血、包膜穿孔等不良情况,因而需要进行一定的改进^[3-5]。经尿道双极等离子腔内前列腺剜除术(plasmakinetic enucleation and resection of the

prostate, PKERP)是一种非开放式的微创切除术,可以将增生组织进行彻底的切除,且安全性高,术后不复发,极少有并发症发生,在临床的应用中具有良好的效果^[6-7]。本次研究旨在探究2种不同的微创切除术,即 PKERP 与 PERP 对于体积在 100 mL 以下的良性前列腺增生患者的治疗效果,选择 2017 年 3 月至 2018 年 9 月钟祥市人民医院诊治的 100 例良性前列腺增生患者作为研究对象进行回顾性分析。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择 2017 年 3 月至 2018 年 9 月钟祥市人民医院诊治的 100 例良性前列腺增生患者作为研究对象进行回顾性分析。纳入和排除标准为:①BPH 容积小于 100 mL;②生活质量评分(quality of life, QOL)在 4 分以上;③国际前列腺症状评分(international prostate symptom scores, IPSS)在 10 分以上;④患者非前

列腺癌,无肝肾等重要脏器功能不全,无心脑血管类疾病;⑤患者无泌尿系统感染,对手术耐受;⑥患者术前未使用抗菌类药物;⑦术前或者术中未采取膀胱造瘘。本研究获得钟祥市人民医院伦理委员会批准,患者或其家属对本研究均已签署知情同意书。

1.2 研究方法

本研究采用实验对照方法。按照不同治疗方式,将100例良性前列腺增生患者分为观察组和对照组,每组50例患者。观察组患者采取经尿道等离子腔内前列腺剜除术(PKERP),对照组患者采取经尿道等离子切除术(PKRP)。比较两组患者治疗后的膀胱功能、性功能和并发症发生情况。

1.3 治疗方法

1.3.1 观察组治疗方法 观察组患者采取PKERP方式,患者采取的麻醉方式为椎管内麻醉,后取截石位,经过尿道缓慢置入双极等离子电切镜,同样仔细探查患者膀胱壁、颈部、三角区和发生了增生的前列腺腺体的部位、大小。断续切开精阜上黏膜和中腺部位,剥离并切除前列腺中叶,剥离两侧腺体使得分离出两界面,在11点和1点的位置之间先进行电切,界限为外括约肌处以避免外括约肌的受损。之后对左侧叶进行分离使得与1点位置相通,而后是5点位置保留适当量的黏膜,采取血管电凝止血的方式对剥离面止血;同样的方式剥离右侧叶。然后将无血供的双侧叶增生腺体切碎冲洗出体外,并检查前列腺窝是否有出血现象,确认后留置三腔尿管对膀胱做持续冲洗。

1.3.2 对照组治疗方法 对照组患者采取PERP方式,采取硬膜外麻醉的方式对患者进行麻醉后,患者取截石位,所用仪器是A0430230等离子镜(珠海司迈),灌注液选取0.9%的生理盐水,将电镜放置进入尿道,详细探查患者的膀胱的壁、颈部、三角区和发生了增生的前列腺腺体的部位、大小,切除中叶、左右侧叶,并对尖部修整,将后尿道修平,最终应用电凝止血后生理盐水进行冲洗。

1.4 观察指标

比较两组患者一般功能指标、膀胱功能、性功能和并发症发生情况。一般功能指标包括治疗6个月后IPSS,总分35分,分数越高表示前列腺功能越差;QOL,满分60分,评分越高表示生活质量越好,30分以下表示生活质量差。患者膀胱功能采取最大尿流率(the maximum flow rate, Qmax)和最大尿道关闭压(maximum urethral closure pressure, MUCP)进行评估。性功能采取国际勃起评分表(international index of erectile function 5, IIEF-5)进行评估,满分25分,评分在7分及以下记为勃起功能重度障碍,8分~11分记为中度障碍,12分~21分记为轻度障碍。并发症的发

生情况主要观察尿失禁、继发性出血、膀胱痉挛、尿外渗和尿道口狭窄。

1.5 统计学处理

选用SPSS 20.0软件对相关数据进行统计分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料以频数(百分数)[$n(\%)$]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 两组患者基线资料比较

观察组患者:年龄范围47岁~83岁,年龄(66.84 ± 5.79)岁;BPH体积范围36mL~100mL,体积(60.34 ± 6.27)mL。对照组患者:年龄范围45岁~80岁,年龄(64.61 ± 6.28)岁;BPH体积范围30mL~100mL,体积(58.72 ± 5.38)mL。两组患者年龄、BPH体积等一般资料比较,其差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),具有可比性。

2.2 两组患者一般指标比较

治疗后,两组患者IPSS评分和QOL评分均有显著降低,与治疗前比较,其差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$);同时,观察组患者的IPSS评分和QOL评分均显著低于对照组患者,其差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。具体结果详见表1。

表1 两组患者一般指标比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	IPSS	QOL	t 值	P 值
观察组	50	治疗前	25.25 ± 3.87	5.87 ± 1.25	32.298	0.000
		治疗后 ^a	6.84 ± 1.13^b	1.17 ± 0.26^b	26.030	0.000
对照组	50	治疗前	25.73 ± 4.01	5.28 ± 0.87	22.964	0.000
		治疗后 ^a	11.56 ± 1.72	2.03 ± 0.38	24.207	0.000

注:标有“a”项表示,与同组治疗前相比, $P < 0.05$;标有“b”表示,与对照组治疗后相比, $P < 0.05$

2.3 两组患者膀胱功能和性功能比较

治疗前,两组患者的Qmax、MUCP和IIEF-5差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$);治疗后,两组相关指标均有显著升高,其差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。组间比较发现,观察组患者治疗后Qmax、MUCP和IIEF-5均显著高于对照组患者,其差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。具体结果详见表2。

2.4 两组患者并发症发生情况比较

观察组患者并发症发生率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2 两组患者治疗前后膀胱功能和性功能比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	Qmax(mL/s)	MUCP(cm H ₂ O)	IIEF-5(分)	t 值	P 值
观察组	50	治疗前	4.59 ± 1.32	25.09 ± 3.84	18.63 ± 3.49		
		治疗后 ^a	16.74 ± 3.16^b	36.04 ± 5.22^b	24.76 ± 3.57^b	15.667	0.000
对照组	50	治疗前	4.89 ± 1.19	25.86 ± 3.51	18.23 ± 3.17		
		治疗后 ^a	12.08 ± 3.18	28.37 ± 3.81	21.25 ± 3.84	7.167	0.000

注:标有“a”项表示,与治疗前同组相比, $P < 0.05$;标有“b”表示,与对照组治疗后相比, $P < 0.05$

表3 两组患者并发症发生情况比较[n(%)]

组别	例数	尿失禁	继发性出血	膀胱痉挛	尿外渗	尿道口狭窄	总发生
观察组	50	0(0)	1(2.0)	0(0)	0(0)	1(2.0)	2(4.0)
对照组	50	4(8.0)	3(6.0)	2(4.0)	3(6.0)	3(6.0)	15(30.0)
χ^2 值		—	—	—	—	—	6.171
<i>P</i> 值		—	—	—	—	—	<0.05

3 讨论

前列腺增生是一种由于受体内雄性激素和雌性激素分泌不平衡影响,尿道黏膜下侧叶或者中叶腺组织与平滑肌组织、结缔组织长成混合型圆球状结节,常见的为两侧叶和中叶所发生的结节,侵入到尿道或者膀胱内部,使膀胱颈部或者尿道受到压迫而引发了下尿路的梗阻^[8-10]。当梗阻发生时,尿肌受到压迫而增厚,黏膜处出现小室、小梁和憩室。随着排尿困难的发展,膀胱逐渐扩张挤压膀胱壁不断变薄,使膀胱内压不断升高,患者的输尿管末端活瓣的作用被阻断,最终容易导致膀胱输尿管的反流。患者临床上多表现为夜间尿频,随后容易发展为白天尿频、排尿困难,而前列腺黏膜上的毛细血管充血扩张,由于膀胱内压的增加膨胀使之受牵拉破裂,则出现血尿,以及急性尿潴留等^[11-13]。若不进行及时的治疗,发展成为下尿路梗阻最终会使肾功能衰竭甚至危及生命安全。一般经过治疗之后可以有较好的预后。临床上对于良性前列腺增生手术切除的方式有多种,传统的开放手术最为经典,对于整个膀胱和膀胱颈部的探查较为直观,其局限性在于难以直视前列腺尖部,且手术创口较大,出血量相对较多,容易损伤到与阴茎勃起相关联的神经和血管,严重影响患者的性功能,具有较差的预后。经尿道前列腺等离子电切术是良性前列腺增生治疗的“金标准”^[4,14]。其原理在于两极之间产生等离子球体可以进行汽化切割和汽化止血,具有微创的优点,此外生理盐水可以作为热穿透、冷切割的灌洗液,使热损伤效应极大地降低,切割过程中清晰的视野有利于提高切割的准确性,则在切割过程中使尿道外括约肌得到良好的保护。局限性在于容易导致术中出血多,产生经尿道电切综合征等较为严重的并发症。PKRP为第三代发展的技术,可以进行40℃~70℃的低温切割,高频电流仅仅在局部形成回路未波及其他部位,因而有效降低了包膜外勃起神经的损伤,安全性得以提高,切割厚度为0.5mm~1mm,切割的同时易于止血,极大地缩短了尿路刺激恢复时间^[15-16]。PKRP为我国医生自主发明,通过用电切镜鞘模拟开放性切除术中,用手指剝除前列腺增生腺体的动作,沿着包膜处间隙于前列腺窝内逆行进行剥离,使血液供应中断,极大地缩短了手术时间,减少了出血量,并降低了复发概率,因而逐渐得到临床上的应用^[17-19]。有关研究发现,通过使用PKRP的方式切除良性前列腺增生腺体,手术时间可以降低到(42.2±6.3)min,术中出血量可以降低为(84.5±21.4)mL,均显著低于PKRP方式(均 $P<0.05$)^[20]。QOL评分和IPSS评分也都得到显著降低($P<0.05$),具有较为良好的应用效果。

本研究发现,两组患者经过治疗后,IPSS评分和QOL评分均有显著降低(均 $P<0.05$);组间比较发现,观察组患者的IPSS评分和QOL评分均显著低于对照组患者($t=5.351, 4.082$, 均 $P<0.05$),这说明经过PKERP后患者的前列腺症状得到了

更为显著的改善,患者的生活质量得到了显著的提高。治疗前,两组患者的Qmax、MUCP和IIEF-5的差异均无统计学意义(均 $P>0.05$);治疗后,两组患者的相关指标均有显著提高,其差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$)。同时,组间比较发现,观察组患者治疗后的Qmax、MUCP、IIEF-5均显著高于对照组患者,其差异均具有统计学意义($t=5.827, 8.193, 4.696$, 均 $P<0.05$),这说明PKERP使患者膀胱功能和性功能的保留程度更好。观察组患者并发症总发生率(4.0%)显著低于对照组患者(30.0%),其差异具有统计学意义($\chi^2=6.171, P<0.05$),这说明PKERP的安全性更高,对患者的刺激更小。综上所述,PKERP对于良性前列腺增生治疗后患者的膀胱功能的保留、性功能的保留效果更好,并发症显著降低,具有较高安全性,值得临床推广。

参 考 文 献

- [1] 周汇文,田超.经尿道双极等离子前列腺剝除术对良性前列腺增生尿道功能与性功能的影响[J].中国医学创新,2017,14(4):130-132.
- [2] 程伟,刘修恒,陈明,等.经尿道双极等离子前列腺剝除术对良性前列腺增生尿道功能与性功能的影响[J].现代泌尿外科杂志,2015,20(12):859-862.
- [3] 陈家明,金庭园,徐小明.经尿道双极等离子前列腺剝除术对良性前列腺增生尿道功能与性功能影响研究[J].中华肿瘤防治杂志,2015,22(11):183-184.
- [4] 高海东,黄锐.保存膀胱颈完整性在经尿道前列腺等离子电切术中对低龄患者勃起功能的影响[J].中国性科学,2015,24(9):6-9.
- [5] 杨正雁.经尿道等离子前列腺电切术和剝除术治疗前列腺增生的临床疗效比较分析[J].临床医学工程,2016,23(1):80-81.
- [6] 巩向文,刘伟光,高佃军,等.经尿道双极等离子前列腺剝除术与电切术后尿失禁发生率比较[J].青岛大学医学院学报,2016,52(3):352-354.
- [7] 郭亚雄,刘安.经尿道前列腺电切术与开放性手术对良性前列腺增生患者性功能的影响分析[J].中国性科学,2016,25(6):5-18.
- [8] 陆兆祥,梁法政,江墩勤,等.经尿道等离子电切术治疗高龄高危前列腺增生患者的疗效[J].安徽医学,2016,37(4):438-440.
- [9] Gu M, Chen YB, Liu C, et al. Comparison of holmium laser enucleation and plasma kinetic resection of prostate: a randomized trial with 72-month follow-up [J]. J Endourol, 2018, 32(2): 139-143.
- [10] 张瀚,张清桂,王丽娜.经尿道等离子体双极汽化电切术治疗高危前列腺增生[J].西部医学,2016,28(2):221-224.
- [11] Woo MJ, Ha YS, Lee JN, et al. Comparison of surgical outcomes between holmium laser enucleation and transurethral resection of the prostate in patients with detrusor under activity [J]. International Neurourology Journal, 2017, 21(1): 46-52.

- [12] Wang SJ, Mu XN, Chen J, et al. Plasmakinetic enucleation of prostate versus 160-W laser photoselective vaporization for the treatment of benign prostatic hyperplasia[J]. Asian Journal of Andrology, 2017, 19(1): 15-19.
- [13] 邓振辉. 经尿道双极等离子前列腺剜除术与电切术治疗良性前列腺增生症的效果比较[J]. 中国当代医药, 2015, 22(16): 73-75.
- [14] 周杰彬. 经尿道双极等离子前列腺电切术和前列腺剜除术治疗良性前列腺增生的疗效及并发症观察[J]. 中外医学研究, 2016, 14(15): 35-36.
- [15] Cimino S, Voce S, Palmieri F, et al. Transurethral resection of the prostate (TURP) vs green light photo selective vaporization of benign prostatic hyperplasia; analysis of BPH6 outcomes after 1 year of follow-up[J]. Int J Impot Res, 2017, 29(6): 240-243.
- [16] Wang GC, Bian CD, Zhou TT, et al. Urethral ultrasonography: a novel diagnostic tool for dysuria following bipolar transurethral plasma kinetic prostatectomy[J]. Technol Health Care, 2016, 24(2): 487-492.
- [17] 袁焕柯. 经尿道等离子双极电切术治疗大体良性前列腺增生的体会[J]. 医学理论与实践, 2015, 28(3): 340-341.
- [18] 江敦勤. 经尿道双极等离子前列腺剜除术治疗良性前列腺增生症效果观察[J]. 山东医药, 2016, 56(46): 97-99.
- [19] Gupta NK, Gange SN, Mcvary KT. New and emerging technologies in treatment of lower urinary tract symptoms from benign prostatic hyperplasia[J]. Sex Med Rev, 2018, 33(8): 1-9.
- [20] 叶与钗. 经尿道双极等离子前列腺剜除术对良性前列腺增生症患者尿道功能与性功能的影响[J]. 中国现代药物应用, 2018, 12(24): 18-20.

(收稿日期: 2019-03-20)

DOI: 10.3969/j.issn.1672-1993.2020.01.011

· 男科与性医学 ·

经尿道钬激光前列腺剜除术和经尿道前列腺等离子电切术治疗良性前列腺增生的临床比较研究

肖洪廷[△] 吴江 奉静

四川中医药专科学校附属绵阳富临医院泌尿外科, 四川 绵阳 621000

【摘要】 目的 研究良性前列腺增生(benign prostatic hyperplasia, BPH)患者使用经尿道钬激光前列腺剜除术和经尿道前列腺等离子电切术的治疗效果。**方法** 选择2017年1月至2018年5月在四川中医药专科学校附属绵阳富临医院经手术治疗的100例BPH患者为研究对象,按照手术方法将其分为剜除术组和电切术组,每组50例患者。两组患者分别实施经尿道钬激光前列腺剜除术治疗和经尿道前列腺等离子电切术,观察两组患者手术结束后,手术时间、术中出血量、组织切除量、术后血红蛋白含量、膀胱冲洗时间、导尿管留置时间、住院时间,统计两组患者术中和术后并发症发生率,记录两组患者术前和术后3个月、6个月国际前列腺症状评分(international prostate symptom score, IPSS)、生活质量评分(quality of life score, QOL)和最大尿流率(quantity of maximum flowrate, Qmax)。**结果** 剜除术组患者手术时间、组织切除量、术后血红蛋白含量均高于电切术组患者,其差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$);剜除术组患者术中出血量、膀胱冲洗时间、导尿管留置时间、住院时间均低于电切术组患者,其差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。剜除术组患者术中和术后并发症发生率均低于电切术组患者,其差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。两组患者术前和术后随访IPSS及QOL量表评分、Qmax相当,其差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。**结论** BPH使用经尿道钬激光前列腺剜除术和经尿道前列腺等离子电切术治疗效果相当,其中经尿道钬激光前列腺剜除术术中组织切除量较多,且术中出血量、膀胱冲洗时间、导尿管留置时间、住院时间和并发症发生率均较少,临床应用价值较高。

【关键词】 良性前列腺增生;经尿道钬激光前列腺剜除术;经尿道前列腺等离子电切术

【中图分类号】 R698

【文献标识码】 A

Clinical effect comparison between transurethral holmium laser enucleation of prostate and transurethral plasmakinetic resection of prostate in treatment of benign prostatic hyperplasia XIAO Hongting[△], WU Jiang, FENG Jing. Department of Urologic Surgery, Mianyang Fulin Hospital Affiliated to Sichuan College of Traditional Chinese Medicine, Mianyang 621000, Sichuan, China

【Abstract】 Objective To study the curative effect of transurethral holmium laser enucleation of prostate

[△]【通讯作者】肖洪廷, E-mail: 38830736@qq.com

(TUHoLEP) and transurethral plasmakinetic resection of prostate (TUPKRP) on patients with benign prostatic hyperplasia (BPH). **Methods** A total of 100 BPH patients who underwent surgery in Mianyang Fulin Hospital Affiliated to Sichuan College of Traditional Chinese Medicine from January 2017 to May 2018 were selected. According to different surgical methods, they were divided into TUHoLEP group and TUPKRP group, 50 cases in each group. At the end of the treatment, the operation time, intraoperative blood loss, amount of tissue excision, postoperative hemoglobin content, bladder irrigation time, indwelling time of urethral catheter and hospitalization time in both groups were observed. The incidence rates of intraoperative and postoperative complications were statistically analyzed. The international prostate symptom score (IPSS), quality of life score (QOL) and quantity of maximum flow rate (Qmax) before surgery, at 3 months and 6 months after surgery were recorded. **Results** The operation time, amount of tissue excision and postoperative hemoglobin content of TUHoLEP group were higher than those of TUPKRP group (all $P < 0.05$), while the intraoperative blood loss, bladder irrigation time, indwelling time of urethral catheter and hospitalization time were lower than those of TUPKRP group (all $P < 0.05$). The incidence rates of intraoperative and postoperative complications in TUHoLEP group were lower than those in TUPKRP group (all $P < 0.05$). The IPSS, QOL and Qmax of both groups were comparative before and after surgical follow-up, without statistically significant differences (all $P > 0.05$). **Conclusions** The curative effect of TUHoLEP and TUPKRP is comparative on BPH patients. In the TUHoLEP, the amount of tissue excision is relatively larger and the intraoperative blood loss, bladder irrigation time, indwelling time of urethral catheter, hospitalization time and incidence of complication are all less/shorter, with relatively high clinical application value.

【Key words】 Benign prostatic hyperplasia (BPH); Transurethral holmium laser enucleation of prostate (TUHoLEP); Transurethral plasmakinetic resection of prostate (TUPKRP)

良性前列腺增生(benign prostatic hyperplasia, BPH)作为男性泌尿系统常见疾病之一, 主要导致其排尿功能障碍, 高发于中老年男性, 且随着年龄的增加发病率呈上升趋势^[1]。BPH临床表现为尿频、尿急、排尿困难、夜间排尿次数增加等, 容易出现膀胱出口梗阻, 最终导致急性或慢性尿潴留, 同时容易出现血尿、泌尿系统感染、肾功能损害等多种并发症, 严重影响患者的生活质量^[2]。现阶段, BPH最有效的治疗方案为手术治疗, 经尿道前列腺等离子电切术则是其中之一, 它能够有效解决患者膀胱出口梗阻问题, 同时降低外科手术创伤情况, 但其凝血功能不佳, 术中和术后大出血概率较高, 且合并症较多, 患者术后并发症发生率较高^[3]。近年来有关研究发现, 经尿道钬激光前列腺剝除术与开放手术类似, 能够实施解剖学上剝除, 在组织切除过程中能够完成气化切割, 同时凝血作用较强, 术中出血量较少, 且在老年患者应用中安全性较高^[4,5]。因此, 本研究对BPH患者分别实施经尿道钬激光前列腺剝除术和经尿道前列腺等离子电切术治疗, 比较2种手术方式治疗效果, 现将有关情况报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择2017年1月至2018年5月四川中医药专科学校附属

绵阳富临医院手术治疗的100例BPH患者为研究对象。纳入标准: ①均经B超、尿动力学检查等, 确诊为BPH; ②均为药物治疗效果不理想或不愿吃药患者, 根据病情分别实施经尿道前列腺等离子电切术或经尿道钬激光前列腺剝除术; ③一般情况良好, 且无手术相关禁忌症; ④均为我市常住人口, 随访资料完整, 随访时间 ≥ 6 月; ⑤患者及其家属对本研究均已知情, 并自愿参与本研究; ⑥经四川中医药专科学校附属绵阳富临医院医学伦理委员会批准该项研究。排除标准: ①存在BPH、尿道狭窄、前列腺炎手术史; ②合并危重循环系统疾病、呼吸系统疾病、造血及凝血功能障碍、肝肾功能异常等; ③存在不稳定性膀胱、神经源性膀胱、膀胱肿瘤等疾病, 经直肠前列腺穿刺活检确诊为前列腺癌; ④合并有精神病史、认知理解障碍等, 无法完成问卷调查; ⑤肢体畸形, 无法使用截石位实施手术。

1.2 研究方法

本研究采用实验对照方法。按照手术方法将100例BPH患者分为剝除术组和电切术组, 每组50例患者。两组患者基线资料比较, 其差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$), 具有可比性。具体结果详见表1。

表1 两组患者基线资料比较 $[\bar{x} \pm s / Md(P_{25}, P_{75}) / n(\%)]$

组别	例数	年龄 (岁)	病程 (年)	前列腺体积 (mL)	并发症		
					高血压	糖尿病	冠心病
剝除术组	50	72.33 $\pm$ 7.82	2.6(1.5, 4.6)	57.87 $\pm$ 10.34	22(44.0)	17(34.0)	10(20.0)
电切术组	50	73.14 $\pm$ 7.56	2.9(1.3, 4.8)	57.26 $\pm$ 10.50	20(40.0)	15(30.0)	12(24.0)
t/H 值		0.527	0.121	0.293	0.164	0.184	0.233
P/H 值		0.600	0.728	0.770	0.685	0.668	0.629

1.3 治疗方法

两组患者均实施硬腰联合麻醉或全麻,手术取截石位,常规消毒会阴处,铺巾。

1.3.1 剝除术组治疗 手术仪器为 600nm 钛激光手术治疗系统(爱科凯能科技股份有限公司),激光镜(德国 Storz 公司,型号:23F 回流式),等渗冲洗液为 0.9% 氯化钠注射液(南昌今时康生物有限公司,500ml;4.5g)。操作方式:依次设定输出能量(20J)和输出频率(40~50HZ),在生理盐水持续冲洗下置入激光镜,实施常规探查,并将 600mm 钛激光直射光纤置入工作通道,对存在膀胱结石患者先碎石。手术采取三叶切除法,分别切开膀胱颈口 5 点、7 点处,并切割出两纵行深达前列腺外科包膜沟状面的沟槽,且远端不超过精阜,再由内向外将中叶逐渐沿着前列腺包膜剝除,并通过外科间隙完成剝除,再将全部中叶沿外科包膜切下,并推至膀胱处。左、右两侧同法剝除,钛激光点状对出血部彻底止血,再换肾镜并连接组织粉碎器,绞碎并吸出,再更换钛激光操作手件,检查手术情况并实施相应处理。留置三腔尿管,退出激光镜,再置入等离子电切镜,将游离的前列腺组织切碎,并修整前列腺尖部和创面,待完全止血后将组织送检。

1.3.2 电切术组治疗 手术仪器为等离子电切系统(国产微创低频等离子电切第二代),监视器(日本 Olympus 公司),电切灌洗液为 0.9% 氯化钠注射液(南昌今时康生物有限公司,500ml;4.5g)。操作方式:等离子电切镜经尿道置入,并使用环状电切环,切除功能设定 160W,电凝功率 60W,选择尿道内口和精阜近端为界,并在生理盐水持续冲洗下,常规切除患者前列腺中叶,再依次切除各侧叶,切割深度应以显露外科包膜为准;再修整前列腺尖部和创面,并保证尿道与膀胱三角区持平及后尿道流出道通畅。

1.4 观察指标

1.4.1 围术期指标 观察两组患者手术结束后,手术时间、术

中出血量、组织切除量、术后血红蛋白含量、膀胱冲洗时间、导尿管留置时间、住院时间。

1.4.2 术中和术后并发症 观察两组患者术中和术后并发症发生率,包括包膜穿孔、继发性出血、尿潴留和尿失禁。

1.4.3 术后随访情况 两组患者术前和术后 3 个月、6 个月分别进行问卷调查,包括:①国际前列腺症状评分(international prostate symptom score,IPSS):0~5 分制,分数越高表示症状越明显;②生活质量评分(quality of life score,QOL):0~6 分制,分数越高表示症状越明显;同时,记录最大尿流率(quantity of maximum flow rate,Qmax)。随访情况:治疗结束后实施为期 6 个月(截至 2018 年 9 月)的随访调查(门诊随诊、家访随诊、电话随诊等),内容包括:患者的一般情况、近期排尿情况、并发症发生情况。

1.5 统计学处理

本文所有数据均采取双人交流录入 EXCEL 表格,采取统计学软件 SPSS17.0 进行数据处理。计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,符合正态分布且方差齐时,两组间采取 *t* 检验分析;非正态数据采用中位数和四分位数 [*Md*(*P*₂₅, *P*₇₅)] 表示(*P*₂₅, *P*₇₅ 分别为第 25 个和第 75 个百分位数),组间采用 Kruskal Wallis H 秩和检验。计数资料以频数(百分数) [*n*(%)] 表示,无序分类资料采用 χ^2 检验。所有检测均为双侧检验, *P* < 0.05 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者围术期指标变化比较

剝除术组患者手术时间、组织切除量、术后血红蛋白含量均高于电切术组患者,其差异均具有统计学意义(均 *P* < 0.05);剝除术组患者术中出血量、膀胱冲洗时间、导尿管留置时间、住院时间均低于电切术组患者,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 两组患者围术期指标变化比较 [$\bar{x} \pm s$ / *Md*(*P*₂₅, *P*₇₅)]

组别	例数	手术时间 (min)	术中出血量 (mL)	组织切除量 (g)	术后血红蛋白 含量(g/L)	膀胱冲洗 时间(d)	导尿管留置 时间(d)	住院时间 (d)
剝除术组	50	95.84 ± 18.71	30.82 ± 10.53	78(64,86)	127.65 ± 8.33	1.46 ± 0.30	5.32 ± 0.54	6.28 ± 0.61
电切术组	50	68.37 ± 15.27	94.47 ± 22.26	63(54,75)	113.38 ± 8.96	1.89 ± 0.25	6.57 ± 0.39	8.84 ± 0.53
<i>t</i> / <i>H</i> 值		8.043	18.277	7.243	8.248	7.786	13.269	22.664
<i>P</i> / <i>H</i> 值		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

2.2 两组患者术中和术后并发症发生率比较

剝除术组患者术中和术后并发症发生率均低于电切术组患者,其差异均具有统计学意义(均 *P* < 0.05)。具体结果详见表 3。

剝除术组患者术中和术后并发症发生率均低于电切术组

表 3 两组患者术中和术后并发症比较 [*n*(%)]

组别	例数	包膜穿孔	继发性出血	尿潴留	尿道狭窄	尿失禁	并发症发生
剝除术组	50	0(0)	2(4.0)	2(4.0)	1(2.0)	0(0)	5(10.0)
电切术组	50	5(10.0)	2(4.0)	2(4.0)	2(4.0)	2(4.0)	13(26.0)
χ^2 值		—	—	—	—	—	4.336
<i>P</i> 值		—	—	—	—	—	0.037

2.3 两组患者术前和术后随访情况比较

两组患者术前和术后随访 IPSS 和 QOL 量表评分、Qmax 比

较,其差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。具体结果详见表 4。

表 4 两组患者手术前后随访 IPSS、QOL 量表评分比较 [$\bar{x} \pm s / Md(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	IPSS 量表评分(分)			QOL 量表评分(分)			Qmax(mL/s)		
		术前	术后 3 个月	术后 6 个月	术前	术后 3 个月	术后 6 个月	术前	术后 3 个月	术后 6 个月
剝除术组	50	23.35 ± 4.46	9.55 ± 1.82	6.84 ± 1.53	4.53 ± 0.52	3.4(2.8, 4.1)	1.3(0.9, 2.1)	7.54 ± 2.11	16.64 ± 3.34	21.15 ± 2.23
电切术组	50	23.81 ± 4.55	8.85 ± 1.76	6.99 ± 1.25	4.61 ± 0.53	3.6(2.9, 4.5)	1.4(1.1, 2.3)	7.44 ± 1.98	16.33 ± 3.42	21.44 ± 1.87
T/H 值		0.511	1.815	0.537	0.762	1.841	1.602	0.244	0.459	0.705
P/H 值		0.611	0.073	0.593	0.448	0.175	0.206	0.807	0.648	0.483

3 讨论

良性前列腺增生(BPH)作为进展性疾病,主要表现为下尿路症状和相关并发症,短期内虽无生命危险,但对生活、社交、运动和睡眠等均会造成较为严重的影响,且随着病情加重,最终导致膀胱和肾功能损害,进而危及患者生命^[6]。目前,BPH 手术治疗的金标准为经尿道前列腺电切术,其手术创伤较少、术后恢复较快,但术中术后出血量较多,且对大体前列腺增生和手术耐受性较差患者治疗期间,手术风险相对较高^[7]。

钬激光技术作为良性前列腺增生治疗新技术之一,临床应用要求相对较高,该方式仍然需要使用电切镜,手术方式与开放手术类似,能够将包膜间间隙与增生前列腺组织分离,完成解剖学意义上的剝除^[8]。钬激光技术可以对组织实施气化切割,具有较高的水吸收系数,能够被血红蛋白吸收,再减少对周围组织损伤程度,同时具有较好的凝血作用。经尿道钬激光前列腺剝除术对较大前列腺增生患者治疗效果与开放手术相当,但并发症发生率明显低于开放手术,且手术过程中能够降低对心血管的影响,老年患者耐受性较好^[9]。

本研究对经尿道前列腺等离子电切术与经尿道钬激光前列腺剝除术对 BPH 治疗效果进行比较,发现剝除术手术时间略长于电切术患者,其组织切除量和术后血红蛋白含量高于电切术患者,且在术中出血量、膀胱冲洗时间、导尿管留置时间、住院时间均低于电切术组,这与陈国晓等^[10]研究结果类似。经尿道钬激光前列腺剝除术止血功能较好,其能够在精准定位的同时进行高效切割,手术创伤较小,术后恢复较快,同时可以在解剖学意义上达到开放手术要求的无腺体组织残留。本研究还发现,经尿道钬激光前列腺剝除术治疗的 BPH 患者术后并发症发生率低于经尿道前列腺等离子电切术,这与易明等^[11]的研究结果相似,剝除术能够在一定程度上降低并发症发生率。比较 2 种手术结束后 3 个月和 6 个月时的治疗效果,发现两组患者 IPSS 和 QOL 量表评分、Qmax 水平相当,这与沈善林等^[12]的研究结果一致。2 种手术方式术后效果均较好,均可以解除患者膀胱口梗阻,进而有效缓解下尿路症状,提高患者生活质量。

综上所述,BPH 使用经尿道钬激光前列腺剝除术和经尿道前列腺等离子电切术治疗均可以取得较好的治疗效果,经尿道钬激光前列腺剝除术能够在一定程度上减少手术风险,缩短术后恢复时间,同时降低术后并发症发生率,临床推广价值较高。

参 考 文 献

- [1] Unnikrishnan R, Almassi N, Fareed K. Benign prostatic hyperplasia: Evaluation and medical management in primary care[J]. Cleve Clin J Med, 2017, 84(1): 53-64.
- [2] Asiedu B, Anang Y, Nyarko A, et al. The role of sex steroid hormones in benign prostatic hyperplasia[J]. Aging Male, 2017, 20(1): 17-22.
- [3] Kaplan SA. Re: Open suprapubic versus retropubic prostatectomy in the treatment of benign prostatic hyperplasia during resident's learning curve: A randomized controlled trial[J]. Journal of Urology, 2017, 198(5): 955-957.
- [4] Lee YJ, Oh SJ. Calculi in the prostatic surgical bed as a complication after holmium laser enucleation of the prostate[J]. Urology Journal, 2018, 15(5): 238-241.
- [5] 吴序立, 郑培奎, 黄伟雄. 双极等离子电切联合经膀胱通道钬激光碎石治疗高龄高危前列腺增生合并膀胱结石[J]. 中国微创外科杂志, 2015, 15(4): 332-335.
- [6] 熊臣, 王慧, 周游, 等. 良性前列腺增生症与心脑血管疾病危险因素关联性研究[J]. 广东医学, 2017, 38(8): 1180-1184.
- [7] Woo MJ, Ha YS, Lee JN, et al. Comparison of surgical outcomes between holmium laser enucleation and transurethral resection of the prostate in patients with detrusor underactivity[J]. International Neurourology Journal, 2017, 21(1): 46-52.
- [8] Elshal AM, Nabeeh H, Eldemerdash Y, et al. Prospective assessment of learning curve of holmium laser enucleation of the prostate for treatment of benign prostatic hyperplasia using a multidimensional approach[J]. Journal of Urology, 2017, 197(4): 1099-1107.
- [9] 王旭刚, 莫乃新, 袁晓亮, 等. 保留部分尿道粘膜钬激光前列腺剝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.
- [10] 陈国晓, 李政含, 张祥生, 等. 经尿道钬激光与等离子前列腺剝除术的比较[J]. 中国微创外科杂志, 2017, 17(9): 803-807.
- [11] 易明, 董自强, 侯毅, 等. HoLEP、PKRP 治疗良性前列腺增生症临床效果比较[J]. 山东医药, 2017, 57(31): 84-86.
- [12] 沈善林, 徐忠华, 刘殿成, 等. 经尿道高功率绿激光前列腺汽化术治疗高危良性前列腺增生症效果观察[J]. 山东医药, 2017, 57(6): 90-92.

(收稿日期: 2019-03-08)

3 种包皮环切术的临床疗效分析

费安华[△]

鄂州市中心医院泌尿外科,湖北 鄂州 436000

【摘要】 目的 探讨一次性包皮环切缝合器、商环和传统包皮环切术3种手术方式的临床效果,为包皮过长、包茎患者提供合适的手术方式。方法 随机收集2016年1月至2018年12月鄂州市中心医院门诊收治的380例包皮环切术患者作为研究对象。其中一次性包皮环切缝合器包皮手术组(简称缝合器组)131例,商环包皮手术组(简称商环组)127例,传统包皮手术组(简称传统组)122例,分别比较手术时间、术中出血量、术后水肿、术后水肿消退时间、术后血肿、术后疼痛、术后感染、术后伤口裂开、愈合时间以及患者满意度。结果 缝合器组、商环组在手术时间、术中出血量方面明显优于传统组($P < 0.05$);缝合器组、传统组在术后水肿、水肿消退时间方面优于商环组,差异具有统计学意义($P < 0.05$);传统组、商环组在术后血肿方面优于缝合器组,差异具有统计学意义($P < 0.05$);术后疼痛比较,缝合器组最优,商环组最差;3种手术方式在术后感染、伤口裂开、愈合时间方面差异无统计学意义($P > 0.05$);患者满意度为缝合器组最满意,商环组次之,传统组最差。结论 3种手术方式各有优缺点,总体上缝合器组优于商环组和传统组,患者可根据个人意愿选择相应手术方式。

【关键词】 包皮环切术;一次性包皮环切缝合器;商环;患者满意度

【中图分类号】 R698

【文献标识码】 A

Clinical analysis of three kinds of circumcision FEI Anhua[△]. Department of Urology, Ezhou Central Hospital, Ezhou 436000, Hubei, China

【Abstract】 Objective To study the clinical efficacy of disposable circumcision suture device, sang ring circumcision, and conventional circumcision in order to provide basis for the selection of surgical procedures for patients with redundant prepuce or phimosis. Methods 380 patients of redundant prepuce or phimosis were randomly collected from the outpatient of our hospital, including 131 cases from disposable circumcision suture device group, 127 cases from sang ring circumcision group, and 122 cases from conventional circumcision group. Surgical data including operation time, blood loss, postoperative edema, postoperative edema regression time, postoperative hematoma, intraoperative or postoperative pain score, postoperative infection, postoperative wound dehiscence, wound healing time, and patient satisfaction were compared between these groups. Results The surgical effect of operation time and blood loss from the suture device group and the sang ring group was much better than that in the conventional group ($P < 0.05$). The surgical effect of postoperative edema and postoperative edema regression time from the suture device group and the conventional group were better than those in the sang ring group ($P < 0.05$). The surgical effect of postoperative hematoma from the conventional group and sang ring group was better than that in the suture device group ($P < 0.05$). Regarding intraoperative or postoperative pain score, the scores from the suture device were the best, and those in the sang ring group were the worst. There was no significant difference in postoperative infection, postoperative wound dehiscence and wound healing time between these three different procedures ($P > 0.05$). Regarding patient satisfaction, the score from the suture device group was the best, followed by the sang ring group and the conventional group. Conclusions The three different surgical procedures have their own advantages and disadvantages, and the suture device group is prior to the other two groups.

【Key words】 Circumcision; Disposable circumcision suture device; Sang ring; Patient satisfaction

包皮环切术是男性包皮过长或包茎的主要治疗方式^[1],随着人们生活水平的不断提高、健康意识的不断加深,越来越多的男性选择包皮环切术。包皮环切手术方式多种多样,如传统包皮环切术、袖套式包皮环切术、包皮套扎术、激光包皮环切术、

一次性包皮环切缝合器环切术、商环环切术等,目前鄂州市中心医院最常用的手术方式为一次性包皮环切缝合器、商环和传统包皮环切术。

1 对象与方法

1.1 研究对象

随机收集2016年1月至2018年12月鄂州市中心医院门诊收治的380例包皮环切术患者作为研究对象。纳入标准:包

[△]【通讯作者】费安华, E-mail: ww421421421@126.com

皮过长或包茎的成年男性患者。排除标准:包皮或龟头畸形、隐匿性阴茎、包皮或龟头感染或水肿、阴茎癌或肿物、有出血倾向疾病、糖尿病血糖控制欠佳、服用影响伤口愈合因素药物、只能行单一手术患者等。所有患者术前检查血常规、凝血功能、签手术同意书并由同一医生完成。本研究获鄂州市中心医院伦理委员会批准。

1.2 研究方法

传统组:常规消毒铺巾后,2%利多卡因5mL~10mL行背神经阻滞麻醉,翻开包皮,若遇包茎可背侧切开包皮,显露冠状沟,于包皮背侧和腹侧边缘正中,各用一对直止血钳夹住并相距0.5cm,将包皮于止血钳中间剪开,背侧至冠状沟约0.5cm,腹侧至包皮系带远端止,止血钳提起后分别于左右两侧距冠状沟约0.5cm~0.8cm处环形剪除过长包皮,显露创面并血管钳钳夹出血点后结扎止血,可吸收线缝合包皮内外板,凡士林环绕后弹力绷带适当加压包扎,48小时后拆除^[2]。缝合器组:一次性包皮环切缝合器均由统一厂家江西狼和医疗器械股份有限公司提供。首先通过测量阴茎龟头直径选择相应型号缝合器,术前准备同传统组,将包皮翻下显露龟头及冠状沟,包茎者于背侧适当切开包皮口,用4把止血钳分别于3点、6点、9点和12点包皮内外板分界处提起包皮,将钟型龟头座放入包皮内并置于龟头上,调节内外板至预切割部位,保持龟头座钟罩平面与冠状沟所在平面平行,丝线结扎包皮固定于拉杆上,将拉杆插入壳体内中心孔达尾部,调节旋转钮并收紧至拉杆尾部断面与调节旋钮尾部端面相平,除去保险扣,用力握紧手柄10秒后松开并掰开手柄,退出缝合器及连同切下的包皮,立即干纱布环状按压切口3min~5min,观察无活动性出血,弹力绷带加压包扎,48小时后拆除。

商环组:首先通过龟头直径选择相应型号商环,术前准备同传统组,将选取内环套入阴茎体,用4把直血管钳提起包皮,将包皮向下翻转完全覆盖内环,暴露出龟头及冠状沟,若为包茎,于背侧适度剪开包皮以利翻转,轻柔地把外环扣在覆盖包皮的内环上,扣上第一齿,然后调整内外板及系带满意后扣上第二齿固定扣,沿内环与外环联合处剪除多余包皮,7天~10天来院拆除商环。

1.3 观察指标

手术时间(麻醉起效手术开始至手术结束)、术中出血量(纱布吸血量)、术后水肿(采用视觉模拟评分方式:0分代表无水肿,10分代表严重水肿累及四周、切缘透亮)^[3]、水肿消退时间、术后疼痛(疼痛评分采用VAS模拟评分法:0分代表无疼痛感,10分代表剧烈疼痛难以忍受)^[4]、术后血肿、术后感染、切口裂开、愈合时间、患者满意度(非常满意4分、满意2分、一般0分、不满意-2分,非常不满意-4分)。

1.4 统计学处理

采用SPSS18.0软件对相关数据进行统计分析。计量资料采用两独立样本 t 检验,以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示;计数资料采用 χ^2 检验,以频数(百分数)[$n(\%)$]表示; $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 三组患者基本资料比较

根据手术方法不同,分为缝合器组、商环组和传统组,其中缝合器组131例,商环组127例,传统组122例。三组在年龄、包皮及包茎类型、性生活状态差别无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

2.2 三组手术患者手术时间、术中出血量、术后水肿、消退时间、术后疼痛对比

缝合器组、商环组在手术时间、术中出血量方面明显优于传统组,差异具有统计学意义($P < 0.05$),缝合器组与商环组差异无统计学意义($P > 0.05$);缝合器组、传统组在术后水肿、水肿消退时间方面优于商环组,差异具有统计学意义($P < 0.05$),缝合器组与传统组差异亦具有统计学意义($P < 0.05$);传统组、商环组在术后血肿方面优于缝合器组,差异具有统计学意义($P < 0.05$),传统组与商环组差异无统计学意义($P > 0.05$);术后疼痛比较,缝合器组最优,商环组最差,差异具有统计学意义($P < 0.05$);3种手术方式在术后感染、伤口裂开、愈合时间方面无显著差异无统计学意义($P > 0.05$);患者满意度为缝合器组最满意,商环组次之,传统组最差,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见表1。

表1 三组手术患者手术时间、术中出血量、术后水肿、消退时间、术后疼痛对比($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	手术时间(min)	术中出血量(mL)	术后水肿(d)	水肿消退时间(d)	术后疼痛(分)
传统组	122	28.67 $\pm$ 5.24 ^c	8.23 $\pm$ 1.56 ^c	2.39 $\pm$ 0.83 ^c	7.38 $\pm$ 2.19 ^c	3.84 $\pm$ 1.12 ^c
商环组	127	6.39 $\pm$ 1.08 ^a	1.29 $\pm$ 0.18 ^a	3.85 $\pm$ 1.17 ^a	14.82 $\pm$ 3.68 ^a	5.21 $\pm$ 1.87 ^a
缝合器组	131	6.92 $\pm$ 1.15	1.45 $\pm$ 0.22	1.51 $\pm$ 0.35 ^b	5.29 $\pm$ 1.12 ^b	2.32 $\pm$ 0.89 ^b

注:标有“a”项表示,传统组与商环组对比, $P < 0.05$;标有“b”项表示,商环组与缝合器组对比, $P < 0.05$;标有“c”项表示,传统组与缝合器组对比, $P < 0.05$

表2 三组手术患者术后血肿、术后感染、伤口裂开、伤口愈合时间、患者满意度对比[$n(\%) / \bar{x} \pm s$]

组别	例数	术后血肿	术后感染	伤口裂开	愈合时间	患者满意度
传统组	122	1(0.82) ^c	1(0.82)	1(0.82)	10.31 $\pm$ 2.35	2.94 $\pm$ 0.22 ^c
商环组	127	0	1(0.79)	2(1.57)	10.82 $\pm$ 2.70	3.17 $\pm$ 0.23 ^a
缝合器组	131	4(3.05) ^b	0	2(1.52)	9.95 $\pm$ 2.56	3.43 $\pm$ 0.26 ^b

注:标有“a”项表示,传统组与商环组对比, $P < 0.05$;标有“b”项表示,商环组与缝合器组对比, $P < 0.05$;标有“c”项表示,传统组与缝合器组对比, $P < 0.05$

3 讨论

包皮环切术是泌尿外科和整形外科常见手术,也是治疗包皮过长和包茎的有效方式,包皮过长或包茎患者易致包皮垢聚集,增加许多疾病的发病风险,包皮环切术可有效降低性传播疾病的风险,提高男性患者性生活的满意度^[5-6]并改善早泄^[7],同时降低了HPV的易感性,可降低阴茎癌、宫颈癌、外阴癌等疾病的发病率^[8-9]。包皮环切术不仅具有临床治疗作用,而且具有整形、美容效果。包皮环切手术方法从传统手术方式到各种新器械、新术式的层出不穷,极大的满足了人们对包皮手术质量的要求。

传统手术具有手术时间长、术中出血量较多、切口对合不整齐、患者满意度较低等缺点,一次性包皮环切缝合器、商环包皮环切术作为近几年新出现的手术方式在以上方面有了极大的改善。但是,本研究在另外一些统计指标中发现3种手术方式各有长短。

3种手术方法比较:①术后水肿、水肿消退时间方面缝合器组优于传统组,商环组较传统手术组更差,商环组原理是通过内外板挤压及切割效应使包皮组织术后发生缺血坏死来达到手术目的,更易致炎性水肿^[10],而且四周均环形密闭,静脉回流及淋巴回流受阻更大^[11],传统组将多余包皮切割后再间断缝合,减轻了组织坏死的可能,静脉回流和淋巴回流可部分通过缝合间隙。缝合器组类似于胃肠吻合器的设计,具有切断包皮的同时缝合切缘,与传统组相比,其可能没有筋膜层结扎止血,静脉和淋巴回流更通畅。研究表明,迈之灵、地奥司明等药物可有效减轻水肿^[12]。②术后疼痛方面,缝合器组最低,商环组最差(三者两两比较 $P < 0.05$)。商环组较其他两组疼痛明显,可能与商环组的挤压作用,以及局部缺血坏死致包皮末梢神经直接暴露于创面,炎性反应更重、水肿更明显等因素有关^[13],且拆环时二次疼痛,更有患者拆环时疼痛难以忍受需再次局麻^[14]。缝合器组与传统组相比疼痛更轻可能与手术时间短、水肿更轻以及患者满意度更高致心里愉快等因素有关。③术后血肿方面,缝合器组较差,差异具有统计学意义($P < 0.05$),商环组与传统组无明显差别。本研究中缝合器组有4例出现包皮血肿,与缝合器为间断缝合,两吻合钉之间血管未能完全缝合有关,而商环组为内外板将包皮完全卡住能有效止血,传统组在间断缝合前已将出血点结扎。本研究中传统组1例血肿与缝合前出血点未能彻底结扎有关。④术后感染、伤口裂开、伤口愈合时间方面,三者差异无统计学意义($P > 0.05$)。

笔者在商环包皮环切术时的体会:①选择合适的商环,过大会加重水肿并延长水肿消退时间,过大出现包皮内板留置过多且不易下翻。②如果出现包茎或包皮口狭窄患者,需要适当切开背侧包皮,使其能下翻覆盖内环,切勿强行下翻。③扣第二扣前调整内外板张力适度且包皮不能旋转或错位。④系带可适当留长以免阴茎勃起时下弯疼痛。⑤反复包皮感染致包皮明显增厚者不宜行商环包皮环切术。

在一次性包皮环切缝合器行包皮环切术时的体会:①选择合适的缝合器,过小时钟罩无法罩住龟头,过大时缝合钉拥挤重叠且钟罩难以置入包皮口内,均增加手术难度和风险。②出现包茎或包皮口狭窄时适当切开背侧包皮使钟罩顺利置入。③龟头座平面与冠状沟平面平行,过度偏向背侧或腹侧导致系带留置过长或过短,且内板留置不齐。④退出缝合器时动作轻柔,如果出现包皮未完全切断时可剪刀剪断。⑤退出缝合器时纱布加压3分钟~5分钟,可明显减轻术后水肿与血肿。

综上所述,根据患者满意度及观察比较相关指标,3种手术方式各有优缺点,总体上一次性包皮环切缝合器更优于商环和传统手术方式。患者可根据个人意愿选择相应手术方式。

参 考 文 献

- [1] 王吉安,于建国.实用微创泌尿外科[M].上海:第二军医大学出版社,2003:382-384.
- [2] 朱友华.泌尿外科诊疗手册[M].北京:人民卫生出版社,2007:583-585.
- [3] 邵绍丰,程斌,刘耀,等.包皮环切3种术式的临床观察[J].中华男科学杂志,2016,22(8):764-767.
- [4] 严广斌.视觉模拟评分法[J].中华关节外科杂志(电子版),2014,8(2):273.
- [5] Fink KS,Carson CC,Devellis RF. Adult circumcision outcomes study: effect on erectile function, penile sensitivity, sexual activity and satisfaction[J]. J Urol, 2002, 167(5): 2113-2116.
- [6] 王录文,张争春,何士.军包皮环切术患者术前、术后性功能变化分析[J].中国性科学,2016,25(8):29-31.
- [7] 张万峰,陆平,宫关,等.包皮环切术前后包皮中触觉小体与早泄的相关性[J].现代泌尿外科杂志,2009,14(3):206-208.
- [8] 黎秋生,温裕庆,李荣兴,等.不同包皮环切术治疗包皮过长的临床效果分析[J].中国美容医学,2016,25(8):8-11.
- [9] Alkhenizan A,Elabl K. Non-therapeutic infant male circumcision: evidence, ethics, and international law perspectives[J]. Saudi Med J 2016,37(9):941-947.
- [10] 邓吉坤,谢胜,王万荣,等.包皮环切缝合器与包皮环切吻合器治疗包皮过长和包茎的meta分析[J].中国性科学,2018,27(5):45-55.
- [11] 施勇,夏俊生,刘正建,等.商环、传统包皮环切术和包皮环切缝合器的临床对比研究[J].中国男科学,2018,32(5):55-59.
- [12] 孔凡阳,刘晓龙.包皮手术后水肿发生机制及预防处理[J].中华男科学.2018,24(8):740-743.
- [13] 王华礼,葛玉坤,孙旭东,等.4种包皮环切术临床疗效对比分析[J].中华男科学,2018,24(2):189-191.
- [14] Pan F, Pan L, Zhang A, et al. Circumcision with anovel disposable device in Chinese children: a randomized controlled trial[J]. Int J Urol, 2013, 20(2): 220-226.

(收稿日期:2019-03-27)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2020.01.013

· 男科与性医学 ·

莫米松乳膏治疗小儿包茎的手法技巧及其护理指导

陈少娟 陈樱涵 欧阳莉 朱宝益 蒋重和[△]

广州医科大学附属第六医院(清远市人民医院)泌尿外科,广东 清远 511518

【摘要】 目的 探究莫米松乳膏治疗小儿包茎的手法技巧及护理指导对包茎的治疗效果。方法 选取2017年1月至2018年12月广州医科大学附属第六医院(清远市人民医院)门诊诊治的1548例包茎患儿作为研究对象。其中幼龄组(3岁~5岁)610例,学龄组(6岁~10岁)938例,根据Kayaba法将包茎分为I型~IV型,均以莫米松乳膏联合手法技巧进行治疗,并实时随访,总结其治疗手法技巧和护理效果;包皮可轻松完全上翻视为治疗成功。结果 幼龄组患儿用药2周的成功率为79.84%,而学龄组患儿在治疗2周后的成功率为80.28%。I型包茎在用药3周的治疗成功率为62.62%,显著低于其他类型(II型,90.11%;III型,91.08%;IV型,99.39%),差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$);但在用药5周时治疗成功率与II型、III型差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。结论 使用莫米松乳膏联合手法技巧治疗小儿包茎是安全、有效的方法;对于幼龄组以及学龄组患儿均有效,对于各类型的包茎亦均有效,尽管I型包茎的治疗时间较其他类型的包茎时间更长。在药物治疗时注意手法技巧,并通过科学的护理指导让家长掌握,提高其护理能力,有助于包茎的康复,降低包茎对患儿生长和健康的影响,避免了手术导致的痛苦和其家长对麻醉影响的担忧。

【关键词】 小儿包茎;莫米松乳膏;手法技巧;护理指导

【中图分类号】 R698

【文献标识码】 A

Handling technique and nursing guidance for mometasone cream in treating primary phimosis in children*CHEN Shaojuan, CHEN Yinghan, OUYANG Li, ZHU Baoyi, JIANG Chonghe[△]. Department of Urology, the Sixth Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University (Qingyuan People's Hospital), Qingyuan 511518, Guangdong, China*

【Abstract】 **Objective** To explore the therapy effect of handling technique and nursing guidance for mometasone cream in treating primary phimosis in children. **Methods** From January 2017 to December 2018, 1548 children with primary phimosis were treated in the out-patient department of our hospital, including 610 children of young children group (3-5 years old) and 938 children of school age group (6-10 years old). According to the Kayaba method, the phimosis were divided into four types (Type I-TypeIV), all of which were treated with mometasone cream combined with handling technique, and were followed up in real time. The effect of handling technique and nursing guidance were summarized. The therapy was valued as success when the foreskin could get a full retraction easily. **Results** After two weeks of treatment, the success rate in the young children group was 79.84%, while the success rate in the school age group was 80.28%. During the first 3 weeks, the success rate of Type I phimosis was significantly lower than that of other types (Type II, 90.11%; Type III, 91.08%; Type IV, 99.39%; $P<0.05$ for each); but in the fifth week, there was no significant difference between the success rate of Type I and Type II ($P>0.05$), or between Type I and Type III ($P>0.05$). **Conclusions** It is a safe and effective method to treat primary phimosis (Type I- Type IV) with mometasone cream combined with handling technique, no matter for young children group or school age group, despite the treatment time of type I is longer than others types. It is important to the recovery of phimosis to pay attention to the handling techniques during medicine treatment and let the parents master the handling manual techniques through scientific nursing guidance, which can reduce the impact of phimosis on the growth and health of children and avoid the pain and side effects of anesthesia in surgeries.

【Key words】 Primary phimosis in children; Mometasone cream; Handling technique; Nursing guidance

小儿包茎常见,如果合并反复感染、严重粘连、排尿困难、包皮垢积聚等,则需要采取相应的治疗手段^[1]。目前,治疗小儿

包茎的方法较多,包括手术治疗、非手术治疗(如外用皮质类固醇等),其中非手术治疗操作简单,无痛苦,而且不需要住院,可以在门诊完成。外用皮质类固醇治疗包茎在我国并不普及,近年来,广州医科大学附属第六医院(清远市人民医院)积极开展皮质类固醇治疗小儿包茎,在医生、护理人员与患儿家长的紧密

[△]【通讯作者】 蒋重和, E-mail: jch13927625023@qq.com

配合下,取得了良好的治疗效果。本文就广州医科大学附属第六医院(清远市人民医院)门诊对小儿包茎患儿使用莫米松乳膏治疗时的操作手法技巧和护理指导做一分析。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2017 年 1 月至 2018 年 12 月广州医科大学附属第六医院(清远市人民医院)门诊诊治的 1 548 例包茎患儿作为研究对象。其中幼龄组(3 岁~5 岁)610 例,学龄组(6 岁~10 岁)938 例,就诊原因包括包皮垢积聚、尿频尿急、阴茎头刺痒、排尿困难等。按照 Kayaba 法将包茎分型:I 型,针孔状包茎,包皮完全无法上翻,共 321 例(20.74%);II 型,包皮可以向上翻,但仅能看到尿道外口,共 748 例(48.32%);III 型,包皮可以上翻,能够显示出 0.5 部分阴茎头,共 314 例(20.28%);IV 型,包皮能够向上翻,可以露出包皮和冠状沟之间的粘连处,共 165 例(10.66%)。本研究已获患者及家属签署知情同意,并获广州医科大学附属第六医院(清远市人民医院)伦理委员会批准。

1.2 治疗方法

皮质类固醇乳膏选用糠酸莫米松乳膏,由医生、护士或者患儿家长为患儿涂抹乳膏。第一次治疗时,由专职护士演示操作方法,教会患儿家长准确的治疗手法;患儿家长在家用药时若有疑问,可通过微信视频联系专职护士,以保证用药方法的准确性。具体方法如下:清水清洁阴茎后,自然晾干,操作者拇指和食指在阴茎龟头下缘轻轻捏住包皮,将包皮往阴茎根部推动,使龟头顶端的包皮外翻,如此反复推动,持续约 2 分钟;接着在保持包皮推开的情况下,在阴茎远端沿包皮涂抹乳膏 1 圈,完成后退回包皮,确保乳膏在包皮内的保持时间能够达到 8 小时以上^[2-6]。每天早、晚使用,共 2 次。幼龄组患儿对疼痛耐受程度低,可在患儿玩玩玩具、听音乐、洗澡等转移患儿注意力时治疗,便于提高手法技巧的准确性。患儿每周返院(或者微信视频)

随诊,根据包茎回缩情况,用药时长一般为 1 周~5 周。治疗成功标准:患儿包皮能够轻松上翻,且能暴露完整的阴茎头。包茎治疗成功后,依旧需要在不使用皮质醇乳膏的情况下,坚持手法治疗将患儿包皮外翻,每天 2 次,持续 3 个月,使得包皮发育稳定,避免包茎复发^[7]。

1.3 观察指标

治疗过程中,每周观察其包皮上翻的情况,如未能达到治疗成功标准,视为无效治疗。分别计算幼龄组和学龄组在第 1 周、第 2 周、第 3 周、第 4 周、第 5 周的治疗成功率以及不同包茎类型(即 I 型、II 型、III 型、IV 型)的治疗成功率。

1.4 统计学处理

采用 SPSS25.0 软件对相关数据进行统计分析。计数资料采用 χ^2 检验,以频数(百分数)[$n(\%)$]表示; $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患儿基本资料比较

幼龄组年龄范围 3 岁~5 岁,平均年龄(3.9 ± 0.8)岁;学龄组年龄范围 6 岁~10 岁,平均年龄(8.2 ± 0.7)岁;各型包茎的比例,幼龄组:I 型,21.64%;II 型,47.87%;III 型 21.15%,IV 型,9.34%。学龄组:I 型,20.14%;II 型,48.62%;III 型 19.72%,IV 型,11.52%。两组患儿各型包茎所占的比例差异无统计学意义,具可比性。

2.2 两组患儿不同治疗时间区间的治疗成功率比较

幼龄组患儿的包茎在第 1 周内的治疗成功率为 7.87%,第 2 周内的为 71.97%,前 2 周的治疗成功率 79.84%;学龄组患儿在第 1 周内的治疗成功率为 3.41%,第 2 周内的为 76.87%,前 2 周的治疗成功率 80.28%。治疗的前 2 周时间内,两组患儿的治疗成功率差异无统计学意义($P = 0.8318$)。具体结果详见表 1。

表 1 两组患儿在不同治疗时间区间的治疗成功率 [$n(\%)$]

年龄分组	例数	治疗成功率				
		第 1 周	第 2 周	第 3 周	第 4 周	第 5 周
幼龄组	610	48(7.87)	439(71.97)	27(4.43)	34(5.57)	21(3.44)
学龄组	938	32(3.41)	721(76.87)	58(6.18)	37(3.94)	18(1.92)
χ^2 值		14.98	4.722	2.199	2.242	3.494
P 值		0.0001	0.0298	0.1381	0.1343	0.0616

2.3 两组患儿不同治疗时长治疗成功率对比

但治疗 1 周时间内,幼龄组患儿的成功率高于学龄组患儿,

差异具有统计学意义($P = 0.0001$);提示年龄越小,包茎对皮质醇的反应越早。具体结果详见表 2。

表 2 两组患儿不同治疗时长治疗成功率对比 [$n(\%)$]

组别	例数	1 周	2 周	3 周	4 周	5 周
幼龄组	610	48(7.87)	487(79.84)	514(84.26)	548(89.84)	569(93.28)
学龄组	938	32(3.41)	753(80.28)	811(86.46)	848(90.41)	866(92.32)
χ^2 值		14.98	0.21	1.45	0.14	0.24
P 值		0.0001	0.8318	0.2288	0.7131	0.6264

2.4 两组患儿不同类型包茎在不同治疗时长的治疗成功率比较

对不同类型包茎获得治疗成功所需时间进行观察, I 型包茎患儿在用药前 3 周的治疗成功率仅为 62.62%, 显著低于其他类型(II 型, 90.11%; III 型, 91.08%; IV 型, 99.39%), 差异具

有统计学意义(均 $P < 0.05$); 但在用药 5 周时治疗成功率为 90.03%, 与 II 型、III 型相比差异无统计学意义(均 $P > 0.05$); 提示 I 型包茎以皮质醇治疗也是有效的, 但需要更长的治疗时间。具体结果详见表 3 ~ 表 5。

表 3 I 型与 II 型包茎在不同治疗时长的治疗成功率对比 [$n(\%)$]

类型	例数	1 周	2 周	3 周	4 周	5 周
I 型	321	2(0.62)	183(57.01)	201(62.62)	256(79.75)	289(90.03)
II 型	748	39(5.21)	623(83.29)	674(90.11)	688(91.98)	691(92.38)
χ^2 值		12.83	83.62	114.3	32.52	1.623
P 值		0.0003	<0.0001	<0.0001	<0.0001	0.2027

表 4 I 型与 III 型包茎在不同治疗时长的治疗成功率对比 [$n(\%)$]

类型	例数	1 周	2 周	3 周	4 周	5 周
I 型	321	2(0.62)	183(57.01)	201(62.62)	256(79.75)	289(90.03)
III 型	314	28(8.92)	271(86.31)	286(91.08)	288(91.72)	290(92.36)
χ^2 值		24.26	66.85	71.62	18.52	1.068
P 值		<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	0.3015

表 5 I 型与 IV 型包茎在不同治疗时长的治疗成功率对比 [$n(\%)$]

类型	例数	1 周	2 周	3 周	4 周	5 周
I 型	321	2(0.62)	183(57.01)	201(62.62)	256(79.75)	289(90.03)
IV 型	165	11(6.67)	163(98.79)	164(99.39)	164(99.39)	165(100)
χ^2 值		15.29	92.75	78.83	35.83	17.61
P 值		<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001

3 讨论

包茎患儿由于包皮垢长期留存在包皮腔中, 可引起包皮龟头炎。患儿一般有明显的尿频尿急症状; 如果是急性炎症, 则包皮可出现红肿, 甚至有脓性分泌物, 严重者可伴随发热、出现全身性中毒症状^[8-11]。因包皮垢积聚在冠状沟处, 形成白色小肿块, 常被家长误当做肿瘤而就诊; 有的患儿包皮口非常小, 出现排尿困难、尿细线长, 包皮鼓起等症状, 如得不到及时治疗, 长期处于排尿困难状态, 除导致包皮龟头炎等外, 还可诱发尿道口炎症及狭窄、尿道结石、膀胱结石等疾病。

小儿在出生时, 包皮和阴茎头常有先天性粘连, 导致包皮无法自行回缩, 这是正常的生理性包茎。一般在小儿成长到 3 岁时包皮能够自行回缩, 仅有 1% 的小儿在长到 17 岁时还存在包茎。小儿包茎就诊原因通常是合并感染、排尿不畅以及包皮垢积聚等并发症^[12-14]。治疗小儿包茎的传统方法是包皮环切, 20 世纪 90 年代开始, 有人提出采用非手术的外用类固醇的方法来治疗小儿包茎, 该方法的优点是治疗费用低、患儿无需住院、创伤非常小, 并且可以避免手术治疗的麻醉和出血、尿路梗阻以及疼痛等并发症, 具有良好的临床应用价值。

糠酸莫米松乳膏属于外用糖皮质激素, 具有抗过敏、消炎、减少渗出以及止痒等作用; 每支乳膏规格为 5mg, 其成分包括磷酸、己二醇、二氧化钛、白蜡以及白凡士林等。该药物主要应用于神经性皮炎、湿疹以及皮肤瘙痒等疾病中; 使用方法为外用^[15-16]。在使用莫米松乳膏时需要注意, 皮肤破损的患者不能

使用。将糠酸莫米松乳膏应用在小儿包茎的治疗中可取得较好的效果, 可能是由于该药物能够分解纤维连接蛋白和粘连蛋白, 使包茎皮肤松解, 将粘连的包皮和阴茎头分离, 从而达到治疗目的。除了糠酸莫米松, 还可以使用倍他米松、戊酸氢化可的松等皮质类固醇激素, 其机制可能为皮质类固醇可通过减少透明质酸合成、抑制表皮生长, 改善胶原蛋白和弹性纤维排列, 使皮肤变薄、弹性增加, 松弛包茎狭窄环; 分解纤维连接蛋白和粘连蛋白, 逐步分离包皮阴茎头粘连。

在本研究中, 我们对不同年龄组的患儿进行观察, 幼龄组在前 2 周的治疗成功率为 79.84%, 学龄组在前 2 周的治疗成功率为 80.28%, 两组差异无统计学意义; 然而, 在治疗第一周内, 幼龄组患儿的成功率显著高于学龄组患儿, 提示在超过 2 岁的患儿中, 年龄越小, 包茎对皮质醇的反应越好, 预后也预期更好。

我们还对不同类型的包茎的需要的治疗时间进行了分析, 发现 I 型包茎需要 4 周或 5 周治疗时间的比例大于 II 型及 III 型, 提示 I 型包茎需要的治疗时间较长。原因一方面可能是 I 型包茎的纤维环较窄, 扩张较困难; 另一方面可能是包茎开口较小, 在用药起始阶段, 药物难以进入包皮内部。由此也可以推断, 手法扩张包茎纤维环对于保证药物的吸收及起效具有重要意义。

在我们对包茎患儿实施保守治疗的过程中, 我们始终强调手法治疗的重要性, 并且要求患儿家长必须正确掌握手法技巧。例如, 在保持包皮推开张力的情况下在阴茎远端沿包皮涂抹乳

膏一圈并退回,这样才能有效将乳膏保留在包皮内,从而保证治疗效果,并且不会影响患儿的正常排尿。如果患儿的包茎为针尖状,开始涂抹乳膏时可能很难进入到包皮的内部,但是经过几次的手法外翻和乳膏治疗作用,包皮口会逐渐增大,增大越来越明显,治疗效果也会越来越好,治疗两周后同样可以达到其他类型包茎的治疗效果。

综上所述,对小儿包茎使用莫米松乳膏进行治疗,需要配合科学的手法技巧,保证包皮上翻的准确性和安全性,从而准确将药物涂抹在包皮内部,在不影响患儿正常排尿的情况下,使其能够留在包皮内部至少 8 小时;同时,配合科学的护理指导,在患儿痊愈后继续坚持上翻包皮,有利于稳定患儿的阴茎包皮情况。总之,莫米松乳膏治疗小儿包茎的手法技巧及其护理指导,对于患儿包茎康复具有有效、安全、低成本的特点,值得推广。

参 考 文 献

[1] 张杰,王静,李昌海.外用类固醇治疗小儿包茎的研究进展[J].西北药学杂志,2019,34(2):284-286.
[2] 周广伦,尹鉴淳,杨志林,等.局部外用糖皮质激素治疗小儿严重包茎的疗效观察[J].中国医师杂志,2018,20(12):1841-1843.
[3] 李凤连,全小冬,莫丽,等.小儿包茎治疗与预防的研究进展[J].全科护理,2013,11(18):1708-1710.
[4] 罗榜柱.手法扩张分离法治疗小儿包茎合并包皮粘连[J].中国当代医药,2013,20(7):178-180.
[5] 杜红兵,刘文泓,杨逢生,等.应用新型包皮套扎器的包皮环切术治疗小儿包皮过长和包茎的临床效果分析[J].中外医学研究,2018,16(16):30-31.
[6] 王复然,钟红继,陈易,等.0.1%糠酸莫米松乳膏治疗儿童原发

性包茎的疗效分析[J].中华男科学杂志,2016,22(12):1143-1145.
[7] 肖新建.小儿包茎手法扩张治疗 260 例[J].中国现代手术学杂志,2002,12(2):104-104.
[8] 孙延华.手法翻转治疗 148 例小儿包茎体会[J].实用乡村医生杂志,2002,11(2):13-13.
[9] 李国伟.袖套式与传统式包皮环切术治疗小儿阴茎包皮过长及包茎的临床对比评价[J].临床医药文献电子杂志,2017,4(A3):255-258.
[10] 黄秦邨.包皮环切器与传统包皮环切术治疗小儿包茎的疗效比较[J].实用中西医结合临床,2017,17(11):116-117.
[11] 司徒勾祥.一次性包皮吻合器与传统包皮环切术在小儿包皮手术中的疗效研究[J].临床医学工程,2017,24(8):1045-1046.
[12] 文焰林,王安果,张宗平,等.丙酸氯倍他素乳膏治疗小儿包茎的临床应用(附 237 例报告)[J].中华男科学杂志,2017,23(7):635-638.
[13] 徐晓明.套环环切术在小儿包茎治疗中的应用及可行性研究[J].临床医药文献电子杂志,2017,4(33):6375-6376.
[14] Impellizzeri P, Turiano N, Antonuccio P, et al. Preputioplasty in the treatment of phimosis in pediatric age. Indications and results[J]. Minerva Pediatrica, 2006, 58(1):15-19.
[15] Bolla G, Sartore G, Longo L, et al. The sclero-atrophic lichen as principal cause of acquired phimosis in pediatric age [J]. Pediatr Med Chir, 2005, 27(3-4):91-93.
[16] Esposito C, Centonze A, Alicchio F, et al. Topical steroid application versus circumcision in pediatric patients with phimosis; a prospective randomized placebo controlled clinical trial[J]. World J Urol, 2008, 26(2):187-190.

(收稿日期:2019-07-24)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2020.01.014

· 妇科与生殖医学 ·

阿帕替尼联合 GEMOX 方案晚期难治性卵巢癌疗效及安全性评价

冉霞 刘晓娟[△]
重庆三峡中心医院妇产科,重庆 404000

【摘要】 目的 研究阿帕替尼联合 GEMOX 方案晚期难治性卵巢癌疗效及安全性。方法 选取 2013 年 2 月至 2017 年 2 月重庆三峡中心医院收治的 82 例晚期难治性卵巢癌患者作为研究对象。采用随机数字法将其分为对照组和观察组,每组各 41 例。对照组患者接受 GEMOX 方案(吉西他滨+奥沙利铂)治疗,观察组患者在此基础上口服阿帕替尼治疗。比较两组患者的有效率(ORR)、疾病控制率(DCR)、中位疾病进展生存时间(TTP)、1 年和 2 年生存率及不良反应发生率,同时比较治疗前后的血清肿瘤标志物表达水平。结果 观察组的 ORR 为 36.58%,DCR 为 70.73%,均明显高于对照组的 ORR(19.51%)、DCR(46.34%),差异具有统计学意义($P<0.05$);治疗后,观察组患者的血清 CA125、CEA 及 NSE 水平均明显低于对照组,差异具有统计学意义($P<0.01$);观察组的中位 TTP、1 年生存率、2 年生存率均明显高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$);两组的手足综合征、高血压、胃肠道反应、肝肾功能损害、白细胞减少等不良反应发生率及分级比较均无统计学

[△]【通讯作者】刘晓娟,E-mail:649639128@qq.com

意义(均 $P>0.05$)。结论 阿帕替尼联合 GEMOX 方案能明显提高晚期难治性卵巢癌近期化疗疗效,控制病情发展,延长患者生存期,且安全性处于可控范围,可作为二线治疗方案。

【关键词】 阿帕替尼;GEMOX 方案;晚期难治性卵巢癌;疗效;安全性

【中图分类号】 R711

【文献标识码】 A

Evaluation of the efficacy and safety of Apatinib combined with GEMOX regimen for advanced refractory ovarian cancer RAN Xia, LIU Xiaojuan[△]. Department of Obstetrics and Gynecology, Chongqing Three Gorges Central Hospital, Chongqing 404000, China

【Abstract】 **Objective** To study the efficacy and safety of Apatinib combined with GEMOX regimen for advanced refractory ovarian cancer. **Methods** 82 patients with advanced refractory ovarian cancer treated in our hospital from February 2013 to February 2017 were selected and randomly divided into control group ($n=41$) and observation group ($n=41$). The control group was treated with GEMOX regimen (gemcitabine and oxaliplatin), and the observation group was treated with apatinib orally on the basis of the control group. The effective rate (ORR), disease control rate (DCR), time to progression (TTP), 1-year and 2-year survival rate and incidence of adverse reaction between the two groups were compared and the levels of serum tumor markers before and after treatment were also compared. **Results** The ORR and ORR in the observation group were 36.58% and 70.73% respectively, which were significantly higher than those in the control group (19.51%, 46.34%), with statistically significant differences ($P<0.05$). After treatment, the levels of serum CA125, CEA and NSE in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P<0.01$), and the median TTP, the 1-year and 2-year survival rates in the observation group were significantly higher than those in the control group ($P<0.05$). There was no statically significant difference in the incidences and grading of adverse reactions such as hand-foot syndrome, hypertension, gastrointestinal reaction, liver and kidney damage, leukopenia and so on (all $P>0.05$).

Conclusions Apatinib combined with GEMOX regimen can significantly improve the short-term chemotherapy effect of advanced refractory ovarian cancer, control the progression of disease, prolong the survival time of patients, with controllable safety, which can be used as a second-line therapy for patients with advanced refractory ovarian cancer.

【Key words】 Apatinib; GEMOX regimen; Advanced refractory ovarian cancer; Efficacy; Safety

卵巢癌是女性生殖系统常见的恶性肿瘤,仅次于子宫颈癌和子宫体癌高居第三位,流行病学调查显示,全球每年新发病例达25.5万,且近年来发病率正以0.1%/年的速度增加^[1],同时其恶性程度极高,整体预后极差,死亡率高居妇科肿瘤首位。卵巢癌目前确切病因尚不明确,其涉及内分泌、环境、遗传、多次妊娠、口服避孕药及初潮过早等因素影响。卵巢癌因位于盆腔深部位置,早期发病多无特异症状,且早期缺乏特异性生化标志物,因此早期诊断率极低,临床70.0%以上患者诊断时已处于晚期^[2],此时癌细胞明显扩散转移,出现贫血、极度消瘦、精神颓废及胸腹水等恶病质。对于晚期卵巢癌因已出现扩散转移,手术切除难以彻底根除,因此多需联合化疗治疗。但研究发现,卵巢癌细胞易出现化疗药物耐药,高达25.0%患者对紫杉醇、铂类等一线化疗药物耐药,严重影响其治疗和预后质量,整体生存期多在2年内,而多线治疗疗效又欠佳,其中三线化疗方案疾病缓解率仅为25.7%^[3]。近年来卵巢癌手术技术和化疗药物提高,但仍难以突破晚期卵巢癌治疗瓶颈,因此寻求一种有效、安全、易行的新型治疗药物,已成为临床急需解决的难题。随着基础医学研究不断深入,多种新型治疗手段逐渐推广于临床,包括免疫治疗、生物治疗、靶向治疗等,其中靶向治疗在恶性肿瘤中有独特应用优势,能针对靶点发挥药效,且能尽可能减少正常组织损伤。抗肿瘤新血管生成是靶向治疗重点研究方向,研究证实^[4],新血管生成与恶性肿瘤发生发展及其转移密切相关,该过程涉及多条通路影响,其中血管内皮生长因子(VEGF)

及其受体(VEGFR-2)是其中关键调控因子。阿帕替尼是新型VEGFR-2靶向抑制剂,能特异性阻断其与VEGF间信号转导,起到抑制内皮细胞增殖、抗血管生成作用以及阻断肿瘤营养供应,其抗肿瘤疗效目前已在胃癌、肺癌等恶性肿瘤中得到证实,但就其用于晚期卵巢癌中报道尚少。因此,本研究笔者就基于此课题展开报道,旨在为晚期难治性卵巢癌二线治疗方案提供指导。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2013年2月至2017年2月重庆三峡中心医院收治的82例晚期难治性卵巢癌患者作为研究对象。纳入标准:①均符合晚期难治性卵巢癌相关诊断标准^[5],TNM分期均为III期~IV期,且经病理活检证实;②均经铂类制剂等一线化疗方案治疗失败;③KPS评分均 ≥ 70 分,预计生存期 >3 个月;④年龄均 ≥ 18 岁;⑤均自愿参与本次研究且签署知情同意书。排除标准:①对本次所选治疗药物过敏者;②近6个月内曾接受VEGFR抑制剂等靶向治疗者;③近1个月内接受放化疗、免疫治疗或分子治疗等抗肿瘤治疗者;④合并严重的心脑血管疾病或肝肾肺等实质性脏器功能不全;⑤合并血液、免疫、内分泌、神经或胃肠道等系统严重疾病;⑥已出现中枢神经转移者;⑦哺乳期或妊娠期妇女。本研究获重庆三峡中心医院伦理委员会批准。

1.2 研究方法

两组患者治疗前均行血常规、血清生化、心电图等常见检

查,确保无化疗禁忌症后,给予 GEMOX 方案化疗:于第 1 天、第 8 天静脉滴注吉西他滨,剂量:1000mg/m²,于第 1 天静脉滴注奥沙利铂治疗,剂量:130mg/m²,化疗前服用止吐药物止吐,化疗期间避免受凉及解除冰冷食物,3 周/周期,共 3 个周期。观察组患者在此基础上口服阿帕替尼(江苏恒瑞医药股份有限公司, H20140105, 0.25g) 治疗,剂量:500mg/次、1 次/d,连续用药 2 周后如无严重不良反应,提高剂量值 750mg/次、1 次/d,持续给药至病情进展或无法耐受为止。化疗期间密切监测患者各项生化指标和相关不良反应,以化疗周期结束时为疗效评价终点。

1.3 观察指标

①比较两组患者的化疗有效率(ORR)、疾病控制率(DCR);②比较两组患者治疗前后的血清主要包括糖类抗原 125(CA125)、癌胚抗原(CEA)及神经元特异性烯醇化酶(NSE)等肿瘤标志物水平;③治疗后随访 2 年,比较两组患者的中位疾病进展生存时间(TTP)、1 年和 2 年生存率;④比较两组患者的手足综合征、高血压、胃肠道反应、肝肾功能损害、白细胞减少等不良反应发生率及分级。

1.4 疗效标准

参考 RECIST1.1 标准进行疗效评定^[6],分为①完全缓解(CR):肿瘤病灶完全消失,所有转移淋巴结直径均缩短 $\geq 10\text{mm}$;②部分缓解(PR):经治疗后患者靶病灶直径均较治疗前缩短 $\geq 30.0\%$;③稳定(SD):经治疗后病情未达到 PR 标准,但病情未达到 PD 标准;④进展(PD):经治疗后以靶病灶直径之

和最小径为标准,直径之和增加 $\geq 20.0\%$,且直径增加绝对值必须 $\geq 5\text{mm}$ 或出现新病灶。化疗不良反应分级参考美国 NCI-CTC 标准进行评价^[7],分为 0 级~3 级。

1.5 统计学处理

采用 SPSS21.0 软件对相关数据进行统计分析。组间和组内行 *t* 检验,肿瘤标志物水平、TTP 等计量资料指标以($\bar{x} \pm s$)表示;组间行 *U* 检验或 χ^2 检验,化疗疗效、生存率及不良反应发生率指标等计数资料采用频数(百分数)[*n*(%)]形式表示;*P* < 0.05 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基线资料比较

采用随机数字法将其分为对照组和观察组,每组各 41 例。对照组患者年龄范围 26 岁~72 岁,年龄(51.37 ± 12.53)岁,TNM 分期:III 期 10 例、IV 期 31 例,一线化疗方案:TC 方案(紫杉醇+卡铂)19 例、TP 方案(紫杉醇+顺铂)22 例;观察组患者年龄范围 29 岁~75 岁,平年龄(52.10 ± 12.19)岁,TNM 分期:III 期 11 例、IV 期 30 例,一线化疗方案:TC 方案 17 例、TP 方案 24 例。两组患者的年龄、TNM 分期及一线化疗方案等一般资料比较,差异均无统计学意义(*P* > 0.05),具有可比性。

2.2 两组患者的近期化疗疗效比较

观察组患者的 ORR 为 36.58%,DCR 为 70.73%,均明显高于对照组的 ORR(19.51%)、DCR(46.34%),差异具有统计学意义(*P* < 0.05)。具体结果详见表 1。

表 1 两组患者的近期化疗疗效比较[*n*(%)]

组别	例数	CR	PR	SD	PD	ORR(%)	DCR(%)
观察组	41	0(0.00)	15(36.58)	14(34.15)	12(29.27)	36.58	70.73
对照组	41	0(0.00)	8(19.51)	11(26.83)	22(53.66)	19.51	46.34
χ^2 值		—	—	—	—	4.66	5.78
<i>P</i> 值		—	—	—	—	0.03	0.01

2.3 两组患者治疗前后的血清肿瘤标志物水平比较

两组患者治疗前的血清 CA125、CEA 及 NSE 水平比较均无统计学意义(*P* > 0.05),治疗后,观察组患者的血清 CA125、

CEA 及 NSE 水平均明显低于对照组,差异具有统计学意义(*P* < 0.01)。具体结果详见表 2。

表 2 两组患者治疗前后的血清肿瘤标志物水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CA125(KU/L)		CEA(U/mL)		NSE(U/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	41	483.52 $\pm$ 51.28	175.36 $\pm$ 23.60 ^a	14.38 $\pm$ 2.95	6.22 $\pm$ 2.13 ^a	39.41 $\pm$ 5.88	17.58 $\pm$ 3.36 ^a
对照组	41	481.27 $\pm$ 50.36	263.49 $\pm$ 31.64 ^a	14.56 $\pm$ 3.04	10.82 $\pm$ 2.41 ^a	38.94 $\pm$ 5.72	26.63 $\pm$ 4.17 ^a
<i>t</i> 值		0.20	14.39	0.14	9.16	0.36	10.82
<i>P</i> 值		0.84	0.00	0.91	0.00	0.72	0.00

注:标有“^a”项表示,与治疗前比较,*P* < 0.05

2.4 两组患者 TTP、1 年和 2 年生存率比较

观察组患者的中位 TTP、1 年生存率、2 年生存率均明显高于对照组,差异具有统计学意义(*P* < 0.01)。具体结果见表 3、图 1。

表 3 两组患者 TTP、1 年和 2 年生存率比较($\bar{x} \pm s/n$ (%))

组别	例数	中位 TTP(月)	1 年生存率	2 年生存率
观察组	41	5.74 $\pm$ 1.43	30(73.17)	19(46.34)
对照组	41	3.18 $\pm$ 1.05	21(51.22)	8(19.51)
<i>t</i> / χ^2 值		9.24	4.20	6.68
<i>P</i> 值		0.00	0.04	0.00

2.5 两组患者的不良反应发生率及分级比较

两组患者的手足综合征、高血压、胃肠道反应、肝肾功能损害、白细胞减少等不良反应发生率及分级比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。具体结果见表 4。

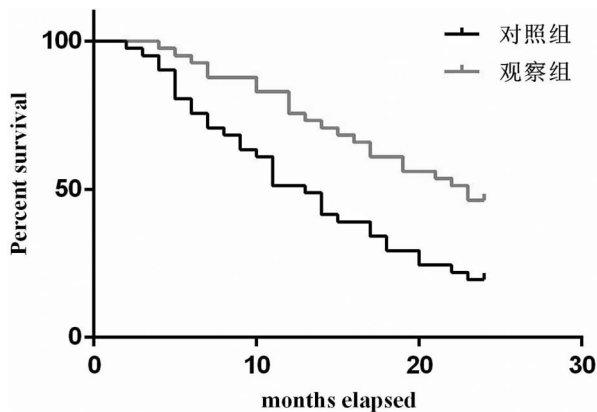


图 1 两组患者的生存曲线

3 讨论

卵巢癌是一种复杂的异质性恶性肿瘤,具有恶性程度高、治疗难度大及预后差等特点,其死亡率高居所有女性恶性肿瘤的首

位,III 期~IV 期患者 5 年生存率普遍低于 30.0%^[8]。卵巢癌发病早期缺乏特异性症状,同时影像学、血清学等早期筛查手段开展效果不理想,多数患者就诊确诊时病情已处于晚期,失去手术指征或手术已难以根除,使得化疗成为其主要治疗手段。目前指南推荐的卵巢癌一线化疗方案包括 TC 方案(紫杉醇+卡铂)、TP 方案(紫杉醇+顺铂)等,但传统化疗药物疗效已达到瓶颈,且易出现化疗药物耐药,尤其是晚期卵巢癌患者,存在较高的复发率和转移率。对于一线化疗失败或复发晚期卵巢癌患者,如何选取有效的二线治疗方案,目前国内外尚无确切标准^[9],可供选择的药物包括吉西他滨、拓扑替康、异环磷酰胺、奥沙利铂等,但单药化疗总缓解率有限,普遍在 10.0%~20.0%,中位生存期不足 1 年,因此,如何提高晚期难治性卵巢癌疗效及生存期,一直是临床有待解决的重难点问题。GEMOX 方案是晚期卵巢癌常用的二线化疗方案,其中吉西他滨是经典细胞周期特异性抗代谢化疗药,通过使脱氧胞嘧啶核苷酸磷酸化而抑制 DNA 合成,进而杀伤肿瘤细胞,对铂类耐药卵巢癌有着较高敏感性,已被 FDA 批准入卵巢癌治疗药物^[10]。奥沙利铂是临床第三代铂类化疗药物,不仅与顺铂、卡铂抗癌活性相当,且对两者耐药或复发卵巢癌患者也具有抗癌活性。据美国一项前瞻性研究指出,吉西他滨与奥沙利铂还能实现疗效协同效应,GEMOX 方案在一线治疗失败的晚期卵巢癌中,化疗总有效率达到 37.0%,中位生存期达 11.4 个月,但整体疗效仍有待提升。

表 4 两组患者的不良反应发生率及分级比较

组别	例数	手足综合征				高血压				胃肠道反应			
		0 级	1 级	2 级	3 级	0 级	1 级	2 级	3 级	0 级	1 级	2 级	3 级
观察组	41	26	10	5	0	29	9	3	0	23	12	5	1
对照组	41	31	8	2	0	33	7	1	0	20	13	6	2
U 值			1.38				3.29				0.64		
P 值			0.53				0.09				0.71		

组别	例数	肝肾功能损害				白细胞减少			
		0 级	1 级	2 级	3 级	0 级	1 级	2 级	3 级
观察组	41	27	13	1	0	21	10	7	3
对照组	41	22	15	3	1	24	12	4	1
U 值				1.70					0.96
P 值				0.45					0.63

近年来,伴随着基础医学研究飞速发展,多种恶性肿瘤新型治疗方法逐渐推广于临床,包括免疫疗法、生物治疗、靶向治疗等,其中靶向治疗因针对性强、疗效强、毒副作用轻及耐受性好等优势,已成为恶性肿瘤治疗新的发展方向。同时研究证实^[11],化疗药物耐药是卵巢癌预后的独立危险因素,其中基因表达差异与耐药密切相关,所以,学者指出可通过靶向治疗解决卵巢癌耐药问题,突破传统化疗药物治疗瓶颈,以延缓癌细胞侵袭转移,提高患者预后质量。基础研究证实,肿瘤新血管生成是恶性肿瘤发生发展的重要因素,其中 VEGF/VEGFR-2 信号通路异常激活是新血管生成的关键因素,已证实多种恶性肿瘤中异常激活,其能促进血管内皮细胞增生及迁移,并能抑制内皮细胞凋亡及其重组过程,以及提高新血管通透性,并与肿瘤恶性程度和预后密切相关^[12]。因此,以肿瘤新血管生成为靶点的药物,也成为恶性肿瘤靶向治疗重点研究方向。阿帕替尼

是我国自主研发的新型 VEGFR-2 靶向阻断剂,能高选择性强效阻断 VEGF/VEGFR-2 信号通路,抑制丝裂原活化蛋白激酶 (MAPKs) 激活,阻碍血管内皮细胞增殖及迁徙过程,从而抑制肿瘤新血管生成,起到杀灭癌细胞目的^[13]。国内外文献报道,阿帕替尼用于多线治疗失败的晚期结直肠癌、转移性乳腺癌、肝癌等恶性肿瘤,不仅能提高近期化疗受益率,并能延长患者中位 PFS,且药物毒副反应可控。目前,阿帕替尼在卵巢癌中已有报道,李婧等^[14] 研究显示,阿帕替尼能有效下调 A2780 细胞 CDK2 表达,同时上调 p21 表达,抑制卵巢癌细胞增殖,并能增强卵巢癌紫杉醇敏感性。赖章超等^[15] 研究显示,阿帕替尼在二线化疗方案失败晚期卵巢癌中近期疗效显著,能降低血清 CA125 表达,且高血压、蛋白尿等不良反应可控。但目前阿帕替尼治疗晚期难治性卵巢癌报道尚少,其疗效仍有待证实,本研究就基于此方向展开报道,研究结果显示,观察组患者的 ORR 和

DCR 均明显高于对照组,治疗后血清 CA125、CEA、NSE 等肿瘤标志物表达水平明显低于对照组,提示阿帕替尼能与 GEMOX 方案实现协同效应,提高晚期难治性卵巢癌近期化疗疗效,可能与其提高癌细胞化疗敏感性有关^[16]。且本研究结果显示,两组患者的手足综合征、高血压、胃肠道反应、肝肾功能损害及白细胞减少等不良反应均处于可控,提示阿帕替尼毒副作用轻。同时随访结果显示,观察组患者的中位 TTP、1 年生存率、2 年生存率等均明显高于对照组,提示阿帕替尼还能延缓晚期难治性卵巢癌病情进展,延长患者生存期,可能与其抑制新血管生成,抑制癌细胞增殖、转移及侵袭有关^[17]。但本研究因样本量较少及随访时间有限,结果存在一定偏倚,需后续加大样本量进一步研究。

综上所述,阿帕替尼联合 GEMOX 方案能明显提高晚期难治性卵巢癌近期化疗疗效,控制病情发展,延长患者生存期,且安全性处于可控范围,可作为二线治疗方案。

参 考 文 献

[1] Min J, Cai J, Xuan W, et al. Successful maintenance therapy with apatinib in platinum-resistant advanced ovarian cancer and literature review[J]. Cancer Biology & Therapy, 2018, 17(21): 1-5.

[2] Sun H, Xiao M, Liu S, et al. Use of apatinib combined with pemetrexed for advanced ovarian cancer: a case report. [J]. Medicine, 2018, 97(27): 1103-1106.

[3] 阿帕替尼治疗 6 例晚期难治性卵巢癌的临床观察[J]. 中国肿瘤临床, 2018, 45(7): 362-365.

[4] 李琪, 赵峻峰, 史晓宇, 等. 阿帕替尼联合化疗用于二线治疗失败晚期卵巢癌的临床观察[J]. 河北医科大学学报, 2017, 38(12): 1384-1387.

[5] 周琦, 吴小华, 刘继红, 等. 卵巢恶性肿瘤诊断与治疗指南(第四版)[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2018, 34(7): 739-749.

[6] Costelloe CM, Chuang HH, Madewell JE, et al. Cancer response criteria and bone metastases: RECIST 1.1, MDA and PERCIST[J]. Journal of Cancer, 2010, 1(1): 80-92.

[7] Liu, Y, Zhu g, Guan X, et al. Comparison of the NCI-CTCAE version 4.0 and version 3.0 in assessing chemoradiation-induced oral mucosi-

tis for locally advanced nasopharyngeal carcinoma[J]. Oral Oncology, 2012, 48(6): 554-559.

[8] 赵攀攀, 邱海峰, 苑中甫, 等. 阿帕替尼与脂质体阿霉素联合治疗复发性卵巢癌的短期疗效和安全性[J]. 现代妇产科进展, 2017, 26(12): 921-923.

[9] Emons G, Kurzeder C, Schmalfeldt B, et al. Temsirolimus in women with platinum-refractory/resistant ovarian cancer or advanced/recurrent endometrial carcinoma. A phase II study of the AGO-study group (AGO-GYN8) [J]. Gynecologic Oncology, 2016, 140(3): 450-456.

[10] Pujade-Lauraine E, Fujiwara K, Dychter SS, et al. Avelumab (anti-PD-L1) in platinum-resistant/refractory ovarian cancer: JAVELIN Ovarian 200 Phase III study design [J]. Future Oncology, 2018, 14(4): 1070-1077.

[11] 佚名. 阿帕替尼在恶性肿瘤治疗中的研究进展[J]. 医学综述, 2018, 24(20): 4016-4021.

[12] Pujadelauraine E, Selle F, Weber B, et al. Volasertib versus chemotherapy in platinum-resistant or -refractory ovarian cancer: a randomized phase II groupe des investigateurs nationaux pour l'Etude des cancers de l'Ovaire study [J]. Journal of Clinical Oncology, 2016, 34(7): 706-713.

[13] Qi R, Wang Y, Bruno PM, et al. Nanoparticle conjugates of a highly potent toxin enhance safety and circumvent platinum resistance in ovarian cancer [J]. Nature Communications, 2017, 8(1): 2166-2273.

[14] 李婧, 刘秋利, 陈玲, 等. Apatinib 对卵巢癌细胞 A2780 增殖及紫杉醇敏感性的影响[J]. 现代妇产科进展, 2018, 27(5): 46-48.

[15] 赖章超, 梁仁佩, 吴清木, 等. 甲磺酸阿帕替尼对二线治疗失败的晚期卵巢癌的近期疗效观察[J]. 实用肿瘤杂志, 2018, 33(4): 623-624.

[16] Brower V. Apatinib in treatment of refractory gastric cancer [J]. Lancet Oncology, 2016, 17(4): 137-144.

[17] Aoyama T, Yoshikawa T. Targeted therapy: apatinib [mdash] new third-line option for refractory gastric or GEJ cancer [J]. Nature Reviews Clinical Oncology, 2016, 13(5): 268-270.

(收稿日期: 2019-03-24)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2020.01.015

· 妇科与生殖医学 ·

Beclin1 通过调控自噬水平对卵巢癌细胞顺铂的敏感性干预效果及机制研究

任松森 吴松 程萍[△]
十堰市太和医院妇产科, 湖北 十堰 442000

【摘要】 目的 探究 Beclin1 自噬水平的调控在顺铂治疗卵巢癌患者中对其敏感性的干预效果及相关机制研究。**方法** 通过脂质体对自噬基因 Beclin 1 RNA 中的干扰质粒对照质粒分别进行转染, 转染细胞为卵巢癌细胞 A2780/DDP, 之后选择转染稳定的表达株, 观察顺铂作用下正常、干扰转染、对照转染三组细胞的自噬凋亡情况, 并对生长抑制率及抑制浓度进行对比分析探讨相关作用机制。**结果** 研究结果证实, 转染细胞组细胞内部 Beclin1 蛋白的表达显著降低, 48h 内测定三组细胞生长抑制率结果证实, 干扰转染组

[△]【通讯作者】程萍, E-mail: 409455912@qq.com

细胞的 IC_{30} 最低,数据差异有统计学意义($P < 0.05$);电镜结果发现顺铂作用下,通过抑制 Beclin1 的表达细胞自噬功能有显著的降低,凋亡进程加快同时凋亡蛋白的表达含量显著升高,组间对比证实有统计学意义($P < 0.05$)。结论 通过抑制耐药细胞 A2780/DDP 自噬基因 Beclin 1 的表达水平能够有效对自噬凋亡基因进行调控,促进凋亡的同时增加了卵巢癌细胞对顺铂药物治疗的敏感性,有利于改善患者的预后,对拓宽临床治疗研究思路有重要意义。

【关键词】 Beclin 1;自噬水平;卵巢癌;顺铂化疗

【中图分类号】 R711

【文献标识码】 A

Intervention effect and mechanism of Beclin 1 on the sensitivity of ovarian cancer cells to cisplatin by regulating autophagy level REN Songsen, WU Song, CHENG Ping[△]. Department of Obstetrics and Gynecology, Taihe Hospital Affiliated to Hubei Medical College, Shiyan 442000, Hubei, China

【Abstract】 **Objective** To investigate the effect of Beclin-1 autophagy regulation on the sensitivity of cisplatin in ovarian cancer patients and its related mechanisms. **Methods** Liposome was used to transfect the interfering plasmid in the autophagy gene Beclin 1 RNA and the control plasmid. The transfected cells were ovarian cancer cell line A2780/DDP. Afterwards, stable expression lines were selected to observe the autophagic apoptosis of normal, interfering and control cells transfected with cisplatin. The growth inhibition rate and inhibition concentration were compared and analyzed to explore the mechanism. **Results** It was found that the expression of Beclin1 protein in the cells transfected with cisplatin was significantly decreased. The inhibition rate of cell growth in the three groups was determined within 48 hours and found that the IC_{30} -of the cells transfected with cisplatin was the lowest, with statistically significant differences ($P < 0.05$). The results of electron microscopy showed that the autophagy function of the cells by inhibiting the expression of Beclin1 was significantly decreased and the apoptotic process was increased. The expression of apoptotic protein increased significantly at the same time, with statistically significant differences between groups ($P < 0.05$). **Conclusions** Inhibiting the expression level of A2780/DDP autophagy gene Beclin 1 in drug-resistant cells can effectively regulate the apoptotic gene of autophagy, promote apoptosis and increase the sensitivity of ovarian cancer cells to cisplatin therapy, which is conducive to improving the prognosis of patients, and is of great significance to broaden the thinking of clinical treatment research.

【Key words】 Beclin 1; Autophagy level; Ovarian cancer; Cisplatin chemotherapy

卵巢癌是临床中女性发病率较高的恶性肿瘤疾病,有数据统计卵巢癌的发病率仅低于子宫颈癌及子宫体癌,主要发病类型多为上皮细胞癌,随着近年国外内学者对晚期卵巢癌化疗方案的研究,新辅助化疗的出现,为晚期肿瘤的治疗开辟了新的途径。新辅助化疗是指在首次接受手术治疗前对肿瘤患者进行全身性化疗,通过缩小原发病灶,减少病灶转移,可提高肿瘤切除率,有利于改善其预后^[1-2]。目前在晚期卵巢患者的治疗中主要以卵巢肿瘤细胞减灭术为主,但受到病灶转移和种植等因素的影响,临床治疗效果不佳,近年来新辅助化疗联合减灭术取得了一定的研究和治疗效果,能够有效改善患者的预后^[3]。自噬对肿瘤的作用是动态而且复杂的,因肿瘤的类型、肿瘤的分期不同都会对自噬的作用产生影响^[4]。自噬通过定义为三种形态,即巨、微以及介导自噬,自噬基因同肿瘤疾病存在较大的联系,机制较为复杂,近年临床进行了大量的论证以期探讨自噬基因 Beclin1 在卵巢癌化疗患者中的关系,掌握其具体的机制并对病程发展、转移和患者预后进行预测,是卵巢癌临床治疗的新领域^[5],本次研究主要分析通过调控自噬基因 Beclin1 的表达对顺铂治疗卵巢癌患者化疗敏感性的影响。现将结果报道如下。

1 材料与方法

1.1 材料制备与培养

本课题研究中卵巢癌耐药细胞株 A2780/DDP 由四川大学华西医院实验中心保种,该耐药细胞株在长期小剂量顺铂药物

刺激作用下于卵巢癌细胞株 A2780 培养而出,采用浓度含量为 10% 的小牛血清高糖培养基在环境温度为 37 摄氏度 CO_2 浓度为 5% 的孵化箱中进行表达株的培养。

1.2 流失细胞仪测定方法

将正常、干扰转染、对照转染三组细胞按 $1 \times 10^6/mL$ 密度分别接种于 6 孔板中,在 40M 顺铂作用下,置入 5% CO_2 孵箱 37℃ 培养 48h,常规消化成细胞悬液。冰 PBS 洗涤 2 次,75% 冰乙醇 4℃ 固定,制备细胞悬液,加入 10 Annexin V-FITC 和 10 碘化丙啶 (PI) (Annexin V-FITC 细胞凋亡检测试剂盒为南京凯基生物科技发展有限公司产品),混匀。流式细胞仪检测细胞凋亡率。凋亡细胞定义为 Annexin V +/PI 细胞。试验重复 3 次,取均数比较。

1.3 Beclin 1 蛋白测定方法

将 pSUPER- Beclin1、pSUPER-non 和空白对照组细胞按 $1 \times 10^6/mL$ 密度分别接种于 6 孔板中;PBS 洗涤两次,六孔板每孔中各加入细胞组织裂解液 (RPA) 100μl,加入 3 种蛋白酶抑制剂 (pepstatin A、aprotinin、leupeptin) 各 0.5μg,用细胞刮收集细胞于离心管中,冰浴放置 30min,4℃,14000r/min,离心 15min,取上清,测蛋白质浓度。每个浓缩胶孔内上样 80μg 总蛋白,一抗为兔抗人 Beclin1 多克隆抗体 BECN1 (用封闭液按 1:1000 稀释),二抗为辣根过氧化物酶标记的羊抗兔 IgG (用封闭液按 1:5000 稀释)。

1.4 自噬细胞的观察

分别收集 10μM 顺铂作用 48h 后的 A2780 细胞和 40μM 顺铂作用 48h 后的 A2780/DDP 细胞制成单细胞悬液以 2000r/min 离

心 15 ~ 20min 弃上清,4℃ 预冷的 PBS 洗 3 次。沿管壁缓慢加入 3% 戊二醛固定液在 4℃ 环境中静置 30 ~ 60min 冷 PBS 洗 3 次 A0min/次。1% 四氧化锇 4℃ 再固定 15 ~ 30min,梯度丙酮溶液逐级脱水 Epon812 包埋半薄切片光学定位超薄切片醋酸铀及枸橼酸铅双重染色^[6],在日立-60IVV 型透射电镜下观察自噬囊泡。

1.5 统计学处理

研究数据采用 SPSS21.0 软件对相关数据进行统计处理,计数资料($n, \%$)以频数(百分数)[$n(\%)$]表示,采用 χ^2 检验;计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)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 流式细胞仪测定对比

流式细胞仪检测结果证实,A2780 细胞再顺铂作用下 10 μ M 浓度含量时细胞凋亡率在 53.67 $\pm$ 2.13% 区间范围内,两组细胞测定结果均与正常细胞的抑制率较为接近,具体结果详见图 1、图 2。

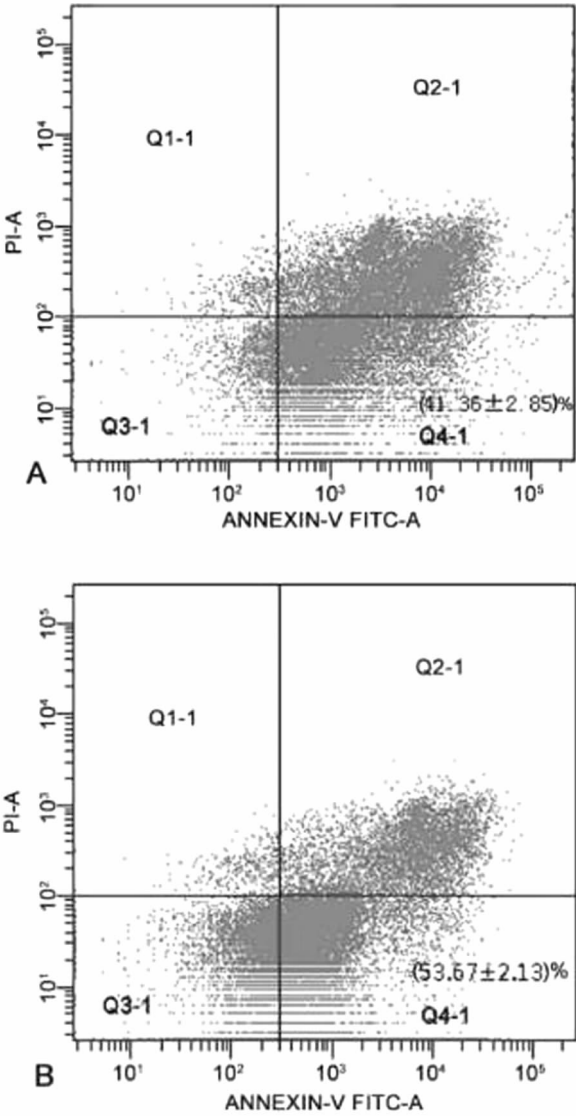


图 1、图 2 流式细胞仪测定干扰、对照转染细胞凋亡结果

2.2 生长抑制作用对比

不同顺铂剂量作用下,卵巢癌细胞 A2780/DDP 的生长抑制率存在较大的差异,干扰转染细胞不同顺铂剂量的生长抑制率均高于对照转染及正常细胞,组间两两比较采用 t 检验,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。具体结果详见表 1。

表 1 三组细胞在不同顺铂剂量作用下的生长抑制情况对比($\bar{x} \pm s$)

顺铂剂量	干扰转染	对照转染	正常
0	—	—	—
2.5	10.94 $\pm$ 1.41	7.13 $\pm$ 1.29 ^a	6.15 $\pm$ 1.38 ^a
5	27.63 $\pm$ 1.65	13.44 $\pm$ 1.36 ^a	12.85 $\pm$ 1.17 ^a
10	52.05 $\pm$ 1.31	21.97 $\pm$ 1.98 ^a	21.37 $\pm$ 1.79 ^a
20	78.86 $\pm$ 1.65	29.54 $\pm$ 2.17 ^a	29.34 $\pm$ 2.08 ^a
40	90.26 $\pm$ 1.74	45.06 $\pm$ 1.88 ^a	44.94 $\pm$ 1.69 ^a
80	96.02 $\pm$ 1.59	84.21 $\pm$ 1.79 ^a	84.03 $\pm$ 1.66 ^a
160	99.31 $\pm$ 1.47	95.13 $\pm$ 1.77 ^a	94.93 $\pm$ 1.59 ^a

注:标有“a”项表示,与干扰转染两两比较, $P < 0.05$

2.3 Beclin 1 蛋白变化

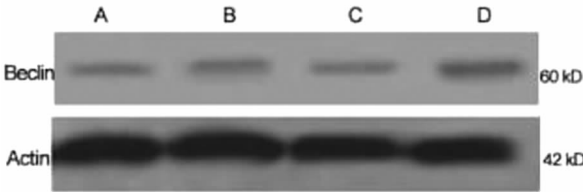
经 Western blot 检测 Beclin 1 蛋白的表达,发现对照转染与干扰转染两组细胞中的 A2780/DDP 明显降低,A2780 细胞作用前后未见明显的变化,具体结果详见图 3。

2.4 自噬细胞变化对比

顺铂作用后的 48h 进行电镜下观察,A2780/DDP 细胞内部可见有多个自噬体形成,形状表现为线粒体等细胞器,由双层或多层膜组织包裹,A2780 细胞内部在顺铂作用后少有自噬体形成,细胞表现为胞浆浓缩、核碎裂等主要凋亡特征。具体结果详见图 4、图 5。

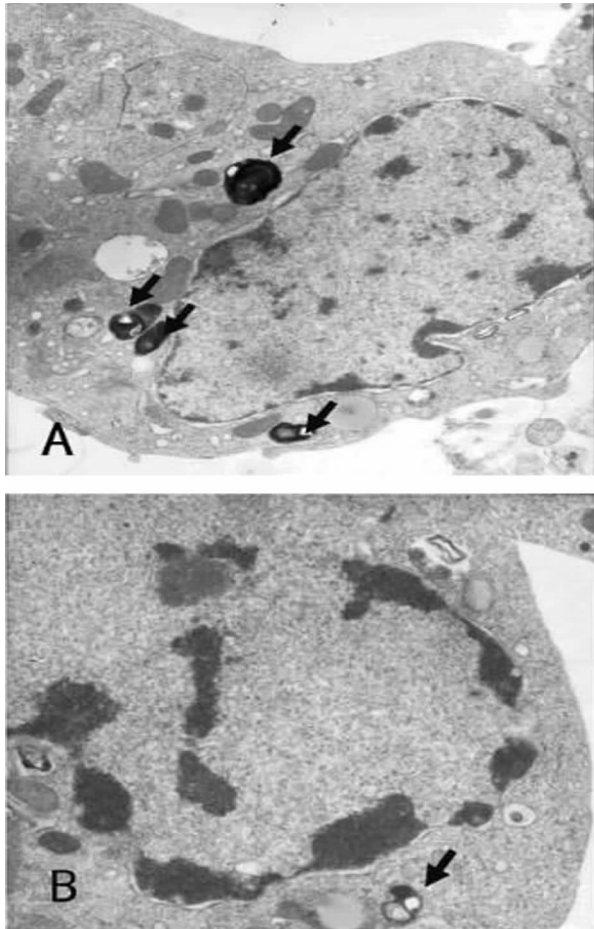
2.5 凋亡细胞 IC₃₀表达对比

正常、干扰转染、对照转染三组细胞进行组间两两比较凋亡细胞 IC₃₀表达含量,正常组细胞表达为(44.03 $\pm$ 1.28)/ μ m,对照转染细胞中凋亡细胞的表达含量为(43.95 $\pm$ 1.27)/ μ m,组间数据检验结果差异无统计学意义($P > 0.05$),干扰转染细胞中凋亡细胞 IC₃₀表达含量明显降低(9.49 $\pm$ 0.87)/ μ m,同正常组细胞进行组间比较,结果差异明显,有统计学意义($P < 0.05$)。



A:作用前 A2780 细胞;B 作用后 A2780
C:作用前 A2780/DDP 细胞;D 作用后 A2780/DDP

图 3 顺铂作用后细胞 Beclin 1 蛋白变化



A:作用后 A2780/DDP(电镜×8000)

B:作用后 A2780(电镜×10000)

图4、图5 顺铂作用下自噬细胞电镜图

3 讨论

卵巢肿瘤的结构极为复杂,部分研究指出卵巢良性肿瘤若不给予有效的治疗措施会导致肿瘤恶变发生,包括发生卵巢癌以及其他生殖器官肿瘤,导致临床治疗难度加大,同时患者的治愈率明显降低^[7]。前期无明显症状表现的患者可突然发生剧烈的腹部疼痛,必须及时送往医院进行手术治疗,避免出现肿瘤坏死、卵巢破裂以及严重感染发生。卵巢癌是女性生殖器官中常见的恶性肿瘤之一,临床发病率仅低于子宫颈癌与子宫内膜癌,排列第3^[8]。因该病早期无典型症状,大部分患者就诊时已属晚期。其治疗原则应尽早进行手术,并规范化疗方案。卵巢恶性肿瘤因病理类型不同而治疗方案不同,但对晚期卵巢癌患者而言,其肿瘤扩散范围广,邻近组织浸润严重,难以准确分离肿瘤,给手术治疗带来一定困难。Survivin具有肿瘤特异性,只表达于肿瘤和胚胎组织,且与肿瘤细胞的分化增殖及浸润转移密切相关,Survivin参与了细胞凋亡的过程。P53是一种人体抑癌基因,还具有帮助细胞基因修复缺陷的功能,表达后形成一种在正常卵巢组织中无法存在的糖蛋白,常见于上皮性卵巢肿瘤中。80%的卵巢上皮性肿瘤患者血清CA125升高,因此CA125也为卵巢癌的特异性标志物^[9]。

最初有学者认为自噬、凋亡程序性细胞的死亡方式无论是

在生化指标、形态方面,还是在参与分子方面、机理方面均存在诸多不同,但近期研究发现,两者之间的关系有着随复杂可能依生物学背景变化的关系,可见自噬、凋亡可在某种特殊情况下会产生相互拮抗或者相互促进的作用,也可先后发生在同一细胞或同时共存在同一细胞,同一诱导因素在不同细胞内诱发的自噬、凋亡情况均有所不同^[11];参与自噬和凋亡的分子也可能存在交叉,这些分子在自噬与凋亡两种程序性细胞死亡中可发挥正向或负向作用。自噬形成的基本步骤如下:①细胞内可生成一种隔离膜、有吞噬作用的小囊泡样的结构,其中隔离膜可延伸、包裹胞浆,形成双层膜结构,可将其称为自噬体,自噬体、溶酶体可直接融合成自噬溶酶体,也可先与内涵体融合,生成自噬内涵体后与溶酶体相融合。包裹的成分需经溶酶体作用被降解^[10]。②经电镜直视自噬体形态变化,分析其与自噬相关蛋白,比如通过评价 Beclin1,分析自噬对细胞的实际影响。近来有很多文献报道自噬基因 Beclin1 与卵巢癌的关系,但是仍没有统一的定论^[12]。有相关研究指出^[13],采用抑制剂处理的宫颈癌细胞株是通过调控 bcl-2 基因蛋白的表达来影响自噬形成的过程,并促成凋亡,通过调控凋亡 Beclin 1 家族来阻止凋亡发生,而下调抗凋亡的 Becn 家族能在 Hela 细胞中快速诱导自噬的形成。

Beclin1 因其本身的特性是一种具有独特结构的多功能蛋白,在机体中发挥着凋亡以及自噬的调节作用,可认为通过调控 Beclin1 的高低表达可直接参与凋亡自噬过程,从而加速和缓解细胞自噬凋亡的进程,这对于肿瘤患者治疗以及预后改善均有重要意义。但目前相关研究仅涉及 Beclin1 在卵巢癌中的表达,关于调控和抑制其表达能够产生的效应的研究甚少,笔者结合前瞻性研究及国内外资料推断通过调控抑制 Beclin1 的表达能够提高癌细胞化疗的敏感性^[14]。本次研究中,Beclin1 基因在卵巢癌细胞中的表达呈现出敏感性升高,为进一步探讨其增敏的机制,调整了不同剂量的顺铂药物浓度对 Beclin1 基因中 A2780/DDP 细胞的变化情况进行了分析,结果得出干扰转染细胞组荧光测定强度要明显高于对照转染及正常细胞组,生长抑制率组间也存在较大的差异,检验结果均具有统计学意义($P < 0.05$),这证实了调控抑制 Beclin1 的表达后卵巢癌患者顺铂化疗过程中敏感性显著增加,细胞自噬能力相应减弱。除与 Vps34 结合调控自噬机制外,序列和结构研究提示 Beclin1 蛋白具有 BH3 结构域,可以直接与 Bcl-2 蛋白家族抗凋亡成员 Bcl-2、bcl-xL 结合参与凋亡过程的调节,此次研究中,干扰转染细胞中的 A2780/DDP 在作用下调亡细胞比例明显高于对照转染组和未转染组,结果有统计学意义($P < 0.05$),说明抑制 Beclin1 的表达可提高耐药细胞 A2780/DDP 对顺铂化疗药物治疗的敏感性,促进凋亡诱导作用^[15]。

综上所述,本研究发现顺铂治疗中 Beclin 1 能够通过调控其表达水平来抑制细胞的自噬作用,加速凋亡的过程,能够一定程度上提高耐药细胞的敏感性。对于铂类药物同自噬基因之间的作用机制有待进一步研究,掌握确切机制阐明作用原理,能为治疗卵巢癌提供一种新途径,对治疗卵巢癌及判断预后有一定意义,是该领域当前研究的方向之一。

参考文献

- [1] Sun Y, Liu J H, Jin L, et al. Effect of autophagy-related beclin1 on

sensitivity of cisplatin-resistant ovarian cancer cells to chemotherapeutic agents[J]. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, 2015, 16(7): 2785-2791.

[2] 陈佳, 王琪, 张玮等. 下调 MTRR 基因表达对顺铂耐药的卵巢上皮性癌细胞自噬和凋亡的影响及机制研究[J]. 中华妇产科杂志, 2016, 51(4): 285-292.

[3] 程艳香, 杨潇, 陈干涛. miR-216b 通过靶向调控 Beclin-1 的表达抑制宫颈癌细胞自噬[J]. 肿瘤防治研究, 2016(11): 954-958.

[4] 朱星枚, 吴琳, 张媛等. 细胞自噬与人卵巢癌细胞对顺铂耐药的关系[J]. 中国医药导报, 2016, 13(25): 12-16.

[5] 吴娟, 王珩, 吴家宁等. 自噬在顺铂诱导食管癌 TE1 细胞死亡中的作用[J]. 诊断病理学杂志, 2016, 23(7): 529-533.

[6] 谢昆, 李密杰, 蒋成砚等. 自噬相关蛋白 ATG5/BECLIN-1 调控细胞自噬和凋亡的分子机理研究进展[J]. 中国人兽共患病学报, 2018, 34(3): 272-275.

[7] 张洁, 彭芝兰. 抑制自噬基因 Beclin1 的表达对耐药卵巢癌细胞 A2780/DDP 顺铂敏感性的影响及相关机制研究[J]. 现代预防医学, 2011, 38(11): 2128-2131.

[8] Zhang Y, Cheng Y, Ren X, et al. NAC1 modulates sensitivity of ovarian cancer cells to cisplatin by altering the HMGB1-mediated autophagic response[J]. Oncogene, 2012, 31(8): 1055-64.

[9] Bao, Jaramillo, Zhang, et al. Induction of autophagy contributes to cisplatin resistance in human ovarian cancer cells[J]. Molecular Medicine Reports, 2015, 11(1): 91-98.

[10] 王文文, 邱丽华. TWEAK 激活自噬增强上皮性卵巢癌顺铂耐药细胞株 A2780/DDP 顺铂敏感性的研究[J]. 现代妇产科进展, 2013, 22(6): 433-436.

[11] 李敏, 田静, 瞿全新. 葡萄糖调节蛋白 78 基因在卵巢上皮性癌细胞自噬与凋亡中的作用[J]. 中华妇产科杂志, 2015, 50(11): 848-853.

[12] 张石云, 段振玲, 徐琳等. 顺铂诱导卵巢癌 SKOV3 细胞自噬和凋亡的研究[J]. 现代妇产科进展, 2011, 20(1): 45-47.

[13] 段振玲, 王赞宏, 彭芝兰. 自噬基因 Beclin 1 在 SKOV3 细胞中的表达及其调控相关信号传导途径的研究[J]. 昆明医科大学学报, 2010, 31(9): 7-12.

[14] 王赞宏, 李莉, 段振玲. 自噬基因 beclin1 对子宫颈癌 HeLa 细胞生长的作用及其机制[J]. 中华妇产科杂志, 2011, 46(2): 125-131.

[15] 张洁, 彭芝兰. 顺铂作用下卵巢癌敏感细胞 A2780 与耐药细胞 A2780/DDP 凋亡与自噬水平的变化及意义[J]. 中国妇幼保健, 2011, 26(10): 1535-1539.

(收稿日期: 2019-02-23)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2020.01.016 · 妇科与生殖医学 ·

依诺肝素联合阿司匹林对既往妊娠高血压疾病和胎儿生长受限患者的应用价值

高丽欣^{1△} 李烁² 王丛¹

1 北京航天中心医院妇产科, 北京 100049
2 北京大学医学部生理学与病理生理学系, 北京 100191

【摘要】 目的 探究依诺肝素联合阿司匹林对既往妊娠高血压疾病(HDCP)和胎儿生长受限(FGR)孕妇的应用价值。**方法** 选择2010年1月至2017年12月北京航天中心医院妇产科分娩的既往有HDCP和FGR病史的124例孕妇为研究对象。按照治疗方式, 将124例孕妇分为联合治疗组和阿司匹林组, 每组62例。联合治疗组的孕妇口服阿司匹林(100mg, qd)联合依诺肝素皮下注射(4000IU, qd)治疗, 阿司匹林组孕妇口服阿司匹林(100mg, qd)治疗, 比较两组孕妇的妊娠情况、分娩情况、用药前后IL-6、TNF-α和IFN-γ水平的变化和新生儿情况。**结果** 两组孕妇HELLP综合征、妊娠期糖尿病及分娩前出血率比较, 其差异均无统计学意义(均 $P>0.05$); 联合治疗组孕妇HDCP和FGR总发生率均明显低于阿司匹林组孕妇, 其差异均具有统计学意义($P<0.05$)。两组孕妇的分娩孕周数和产后出血量比较, 其差异均无统计学意义(均 $P>0.05$); 联合治疗组孕妇引产、剖宫产和早产发生率均明显低于阿司匹林组孕妇, 其差异均具有统计学意义($P<0.05$)。用药前, 两组孕妇的IL-6、TNF-α和IFN-γ水平比较, 其差异均无统计学意义(均 $P>0.05$); 用药10W后, 两组患者的IL-6、TNF-α和IFN-γ水平均有明显降低, 且联合治疗组孕妇的各项指标均显著低于阿司匹林组孕妇, 其差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$)。两组孕妇所产新生儿的Apgar评分、新生儿死亡率和并发症发生率比较, 其差异无统计学意义(均 $P>0.05$), 联合治疗组NICU收治率和吸氧率均明显低于阿司匹林组, 新生儿体重明显高于阿司匹林组, 其差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$)。**结论** 依诺肝素联合阿司匹林能够有效减少高危孕妇HDCP和FGR的再发率, 降低母体炎症因子水平, 改善分娩结局和新生儿健康状况。

[△]【通讯作者】高丽欣, E-mail: zjnbdf@163.com

【关键词】 依诺肝素;阿司匹林;妊娠高血压疾病;胎儿生长受限;应用价值

【中图分类号】 R714

【文献标识码】 A

Application value of enoxaparin combined with aspirin in patients with previous hypertensive disorder complicating pregnancy and fetal growth restriction GAO Lixin^{1△}, LI Shuo², WANG Cong¹. 1. Department of Obstetrics and Gynecology, Beijing Aerospace Center Hospital, Beijing 100049, China; 2. Department of Physiology and Pathophysiology, Peking University Health Science Center, Beijing 100191, China

【Abstract】 Objective To explore the application value of enoxaparin combined with aspirin in patients with previous hypertensive disorder complicating pregnancy (HDGP) and fetal growth restriction (FGR). **Methods** From January 2010 to December 2017, 124 puerperas with history of HDGP and FGR who delivered in the gynaecology and obstetrics department of Beijing Aerospace Center Hospital were divided into combination therapy group (62 cases) and aspirin group (62 cases) and were given aspirin (100mg, qd) combined with enoxaparin (4000IU, qd) and oral aspirin (100mg, qd) respectively. The pregnancy situation, the delivery situation, changes in the level of IL-6, TNF- α and IFN- γ before and after drug use and newborn information were compared between the two groups. **Results** No significant difference in HELLP syndrome, gestational diabetes and antepartum hemorrhage was found between the two groups (all $P > 0.05$), and the incidence rates of HDGP and FGR were significantly lower in combination therapy group than those in aspirin group ($P < 0.05$). No significant difference in gestational age at delivery and postpartum hemorrhage was found between the two groups (all $P > 0.05$), but the incidence rates of induction, cesarean delivery and preterm birth were significantly lower in combination therapy group than those in aspirin group ($P < 0.05$). No significant difference was found in the level of IL-6, TNF- α and IFN- γ before treatment (all $P > 0.05$). After 10 weeks of treatment, the levels of IL-6, TNF- α and IFN- γ in both groups decreased when compared with those before treatment, while those indexes in combination therapy group were significantly lower than those in the aspirin group (all $P < 0.05$). There was no significant difference in Apgar score, newborn death rate and incidence of complication between the two group (all $P > 0.05$), while the rates of admitted to NICU and oxygen used were significantly lower, and the newborn weight was obviously higher in combination therapy group, all with statistically significant differences (all $P < 0.05$). **Conclusions** Enoxaparin combined with aspirin can decrease the recurrence rate of HDGP and FGR, reduce level of maternal inflammation and improve delivery outcomes and newborn health obviously.

【Key words】 Enoxaparin; Aspirin; Hypertensive disorder complicating pregnancy (HDGP); Fetal growth restriction (FGR); Application value

妊娠高血压综合征(hypertensive disorders complicating pregnancy, HDGP)和胎儿生长受限(fetal growth restriction, FGR)均为妊娠期间较为严重的并发症,其中子痫前期和子痫是导致孕妇死亡的主要原因之一,而FGR严重影响新生儿的健康状态 and 此后的生长发育过程^[1]。HDGP和FGR都是胎盘相关性疾病,因此在发病机制上有一定相似性。有关研究发现^[2],遗传性血栓形成倾向是HDGP和FGR的发病机制之一,因此可以通过抗血栓药物对HDGP和FGR进行预防和治疗。阿司匹林和低分子量肝素都是常见的抗血栓药物,目前阿司匹林在HDGP和FGR中已经有了一定的应用^[3],但低分子量肝素的应用范围相对较少。依诺肝素是一种低分子量肝素,部分国外文献报道该药物在HDGP和FGR中有一定的预防作用^[4-5],但依诺肝素在国内的应用较少。为此,北京航天中心医院妇产科对124名既往有HDGP和FGR病史的孕妇进行了一项回顾性研究。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择2010年1月至2017年12月在北京航天中心医院妇产科分娩的既往有HDGP和FGR病史的124例孕妇作为研究对象。纳入标准:①孕周在6~16周之间,活胎妊娠;②年龄范

围为18岁~40岁;③既往有HDGP或合并FGR病史,且HDGP和FGR符合中华医学会《临床诊疗指南——妇产科分册》的诊断标准^[6];④彩超提示单胎。排除标准:①近期使用抗凝药物治疗;②多胎妊娠;③对本实验所用药物过敏;④合并糖尿病、肾病、血小板减少症等;⑤确诊胎儿畸形、染色体异常等。本研究方案已经北京航天中心医院伦理学委员会审核通过,并与患者签订知情同意书。

1.2 研究方法

本研究采用实验对照方法。按照治疗方式,将124例孕妇分为联合治疗组和阿司匹林组。联合治疗组孕妇采用口服阿司匹林(100mg, qd)联合依诺肝素皮下注射(4000IU, qd)治疗,阿司匹林组孕妇采用口服阿司匹林(100mg, qd)治疗。

1.3 治疗方法

1.3.1 药物治疗 纳入研究的两组孕妇均口服阿司匹林肠溶片(拜耳医药保健有限公司,国药准字J20130078,每片100mg)100mg, qd。同时,联合治疗组孕妇皮下注射依诺肝素(赛诺菲北京制药有限公司,国药准字J20150060,0.4mL:4000 Axa IU)4000IU, qd。疗程3个月。

1.3.2 常规基础治疗 两组孕妇行常规产前检查,监测血压变

化及彩超评估胎儿生长情况。临产时,所有孕妇进行宫颈成熟度评分、胎心监护和阴道检查,观察孕妇宫缩情况。进入产程后,常规截石卧位,全程使用广州三瑞医疗器械有限公司 SRF618B6 型母胎监护仪监测孕妇生命体征和胎儿胎心状况,常规吸氧,酌情补充水电解质。

1.3.3 终止妊娠 出现 HDCP 后,采取相应降压、解痉、抗凝等治疗方案,根据孕妇情况适时终止妊娠。

1.4 观察指标与检测方法

比较两组孕妇的妊娠情况、分娩情况、用药前后 IL-6、TNF-α 和 IFN-γ 水平的变化、新生儿情况及药物不良反应。

妊娠情况包括监测 HDCP(妊娠高血压、子痫前期、严重子痫前期和子痫)、FGR、HELLP 综合症、妊娠期糖尿病和分娩前出血情况。分娩情况包括引产、剖宫产、早产、产后出血和分娩孕周数。

采集所有孕妇给药前和给药后 10W 的外周血,所有待测样本经高速冷冻离心机 3000r/min 离心 15min,分离血清置于 -80℃ 冰箱冷冻待用。采用 ELASA 法于给药前和给药后 10W 测定孕妇血清 IL-6、TNF-α 和 IFN-γ 水平,仪器为 SpectraMax iD5-多功能酶标仪,购自美国 Molecular Devices 公司。血清检测所有指标的试剂盒购自北京中检安泰诊断科技有限公司,所有检测试验操作均严格按照试剂盒的说明书进行。

新生儿情况包括 Apgar 评分(1min 和 5min)、新生儿死亡率、送入新生儿监护室的例数、新生儿体重、新生儿吸氧例数和并发症(胎粪污染、惊厥、窒息和败血症)发生情况。其中,Apgar 评分包括心率、呼吸、肌张力、喉反射和皮肤颜色 5 项指标,满分 10 分,7 分以下考虑患有轻度窒息,4 分以下考虑患有重度窒息。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 23.0 软件对相关数据进行统计分析。计量资料以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间差异采用 t 检验;计数资料以频数(百分比)[$n(\%)$]表示,二分类变量组间差异采用 χ^2 检验,等级变量组间差异采用秩和检验比较。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组孕妇基线资料比较

联合治疗组孕妇年龄范围 20 岁 ~ 40 岁,中位年龄 34.19 岁;阿司匹林组孕妇年龄范围 18 岁 ~ 40 岁,中位年龄 33.62 岁。两组孕妇基线资料比较,其差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),具有可比性。具体结果详见表 1。

2.2 两组孕妇妊娠情况比较

两组孕妇 HELLP 综合征、妊娠期糖尿病和分娩前出血率比较,其差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$);联合治疗组孕妇 HDCP 和 FGR 总发生率均明显低于阿司匹林组孕妇,其差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。具体结果详见表 2。

2.3 两组孕妇分娩情况比较

两组孕妇的分娩孕周数和产后出血量比较,其差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$);联合治疗组孕妇引产、剖宫产和早产发生率均明显低于阿司匹林组孕妇,其差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。具体结果详见表 3。

表 1 两组孕妇基线资料比较 [$\bar{x} \pm s/n(\%)$]

项目选项	联合治疗组 (<i>n</i> = 62)	阿司匹林组 (<i>n</i> = 62)	<i>t</i> / χ^2 值	<i>P</i> 值
年龄(岁)	34.19 ± 3.25	33.62 ± 3.23	-0.979 ^a	0.329
孕周(w)	10.83 ± 3.12	10.77 ± 3.21	-0.105 ^a	0.916
体质指数(kg/m ²)	26.68 ± 2.45	26.81 ± 2.36	0.301 ^a	0.764
收缩压(mm/Hg)	112.45 ± 12.68	112.78 ± 11.56	0.151 ^a	0.88
舒张压(mm/Hg)	72.46 ± 8.47	72.24 ± 8.32	-0.146 ^a	0.884
孕次(次)			-0.372 ^c	0.71
2	33(53.2)	31(50.0)		
3	20(32.3)	21(33.9)		
≥4	9(14.5)	10(16.1)		
首次怀孕年龄(岁)	26.45 ± 2.68	26.78 ± 2.56	0.701 ^a	0.485
阴道清洁度			0.665 ^c	0.506
I 度	10(16.1)	13(21.0)		
II 度	19(30.6)	19(30.6)		
III 度	33(53.2)	30(48.4)		
既往史				
高血压	0(0)	2(3.2)	0.516 ^b	0.472
吸烟史	3(4.8)	2(3.2)	0.000 ^b	1
高血脂	1(1.6)	2(3.2)	0.000 ^b	1

注:标有“^a”项表示统计量为 t 值;标有“^b”项表示统计量为 χ^2 值;标有“^c”项表示统计量为 Z 值

表 2 两组孕妇妊娠情况比较 [$n(\%)$]

项目选项	联合治疗组 (<i>n</i> = 62)	阿司匹林组 (<i>n</i> = 62)	χ^2 值	<i>P</i> 值
HDCP				
妊娠高血压	2(3.2)	4(6.5)	4.592 ^a	0.032
子痫前期	1(1.6)	5(8.1)		
严重子痫前期	0(0)	1(1.6)		
子痫	1(1.6)	2(3.2)		
FGR				
<10%	4(6.5)	9(14.5)	4.643 ^b	0.031
<5%	2(3.2)	6(9.7)		
HELLP 综合征	1(1.6)	3(4.8)	1.033 ^a	0.309
妊娠期糖尿病	2(3.2)	3(4.8)	0.208 ^a	0.648
分娩前出血	1(1.6)	3(4.8)	1.033 ^a	0.309

注:标有“^a”项表示统计量为 χ^2 值;标有“^b”项表示统计量为 Z 值

表 3 两组孕妇分娩情况比较 [$n(\%)$]

指标时间	联合治疗组 (<i>n</i> = 62)	阿司匹林组 (<i>n</i> = 62)	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
IL-6(ng/mL)				
用药前	74.88 ± 5.31	73.79 ± 5.22	-1.152	0.251
用药 10W 后	52.56 ± 4.45	62.81 ± 4.89	12.207	<0.001
TNF-α(ng/mL)				
用药前	331.79 ± 20.62	333.81 ± 20.71	0.005	0.996
用药 10W 后	284.07 ± 21.63	302.39 ± 20.82	4.805	<0.001
IFN-γ(pg/mL)				
用药前	67.33 ± 12.14	65.24 ± 11.36	-0.989	0.324
用药 10W 后	54.23 ± 9.38	59.75 ± 10.47	3.092	0.002

注:标有“^a”项表示统计量为 χ^2 值;标有“^b”项表示统计量为 Z 值

2.4 两组孕妇用药前后 IL-6、TNF- α 和 IFN- γ 水平比较

用药前,两组孕妇的 IL-6、TNF- α 和 IFN- γ 水平比较,其差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$);用药 10W 后,两组孕妇的 IL-6、TNF- α 和 IFN- γ 水平均有明显降低,且联合治疗组降低幅度均显著低于阿司匹林组孕妇,其差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。具体结果详见表 4。

表 4 两组孕妇用药前后 IL-6、TNF- α 和 IFN- γ 比较($\bar{x} \pm s$)

项目选项	联合治疗组 ($n=62$)	阿司匹林组 ($n=62$)	统计值	P 值
引产	2(3.2)	10(16.1)	5.904 ^a	0.015
剖宫产	8(12.9)	17(27.4)	4.058 ^a	0.043
早产(W)			5.961 ^b	0.014
≤ 36	8(12.9)	9(14.5)		
≤ 33	1(1.6)	6(9.7)		
产后出血(mL)			2.146 ^b	0.143
≥ 500	6(9.7)	9(14.5)		
≥ 1000	1(1.6)	8(12.9)		
分娩孕周(W)	38.34 $\pm$ 2.11	38.12 $\pm$ 2.45	-0.536 ^c	0.593

2.5 两组新生儿情况比较

两组孕妇所产新生儿的 Apgar 评分、新生儿死亡率和并发症发生率比较,其差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$);联合治疗组 NICU 收治率和吸氧率均明显低于阿司匹林组,新生儿体重明显高于阿司匹林组,其差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。具体结果详见表 5。

2.6 两组孕妇药物不良反应比较

联合治疗组孕妇药物不良反应总发生率(6.5%)低于阿司匹林组孕妇(9.7%),两者差异无统计学意义($P > 0.05$)。具体结果详见表 6。

表 5 两组新生儿情况比较[$n(\%) / \bar{x} \pm s$]

项目选项	联合治疗组 ($n=62$)	阿司匹林组 ($n=62$)	统计值	P 值
1min Apgar 评分			-0.834 ^a	0.404
< 7	2(3.2)	4(6.5)		
≥ 7	60(96.8)	58(93.5)		
5min Apgar 评分			-1.000 ^a	0.317
< 7	0(0)	1(1.6)		
≥ 7	62(100.0)	61(98.4)		
新生儿死亡	0(0)	0(0)	0.000 ^b	1.000
NICU 收治	2(3.2)	8(12.9)	3.916 ^b	0.047
吸氧	1(1.6)	7(11.3)	4.810 ^b	0.028
新生儿体重	3101.36 $\pm$ 46.11	2987.34 $\pm$ 43.87	-14.106 ^c	<0.001
并发症				
胎粪污染	1(1.6)	3(4.8)	1.033 ^b	0.309
惊厥	0(0)	1(1.6)	— ^d	1.000
窒息	0(0)	1(1.6)	— ^d	1.000
败血症	0(0)	0(0)	— ^d	1.000

注:标有“^a”项表示统计量为 Z 值;标有“^b”项表示统计量为 χ^2 值;标有“^c”项表示统计量为 t 值;标有“^d”项表示统计为 Fisher 确切概率法

表 6 两组孕妇药物不良反应比较[$n(\%)$]

组别	例数	恶心	头晕	腹泻	消化道出血	总不良反应
联合治疗组	62	1(1.6)	1(1.6)	0(0)	2(3.2)	4(6.5)
阿司匹林组	62	1(1.6)	2(3.2)	2(3.2)	1(1.6)	6(9.7)
χ^2 值		—	—	—	—	0.435
P 值		—	—	—	—	0.509

3 讨论

妊娠高血压综合征(HDCP),尤其是子痫前期的孕妇,经常表现为严重的高血压和高凝状态。其发生机制为全身小血管收缩导致滋养液细胞供血不足而发生缺血性损伤,损伤后的滋养液细胞发生氧化应激反应,释放炎性介质,使得前列腺素 I₂ 合成减少,血栓素 2 合成增多,最终导致血压升高^[7,9]。同时,子痫前期孕妇血管内皮细胞广泛受损,导致促凝物质释放,纤溶活性降低,凝固系统与纤溶系统失衡,凝血功能增强,使机体处于高凝状态。FGR 是妊娠高血压综合征的一个重要并发症,在妊娠高血压综合征孕妇中,由于滋养液细胞受损导致胎盘与子宫的附着能力降低,胎盘血流的输入能力下降,影响母体向胎儿的营养供应,导致 FGR 发生^[10]。同时,有关研究发现,存在 FGR 的孕妇,有遗传性的血栓形成倾向,血栓形成不但可以导致妊娠高血压综合征的产生,还会阻碍胎盘血液的运输能力,严重影响胎儿的生长发育^[11]。因此,抗血栓形成是治疗和预防妊娠期高血压疾病和 FGR 的一种重要治疗方式。

依诺肝素是一种低分子量肝素,其可以加强抗凝血酶对多种凝血因子的灭活作用,减少凝血因子的生成,发挥抗凝作用^[9];可以降低血管紧张素和血管活性物质的作用,从而抑制血管收缩,阻断血栓形成的一个重要因素^[4]。同时,还可以降低血液的黏稠度,加速血液的流动速度,改善血栓形成后机体的血流状态,增加靶器官的血液供应^[7]。而阿司匹林作为一种常用的抗血小板药物,不但可以抑制环氧酶的活性,减少可溶性血管内皮生长因子受体-1 等炎性因子对内皮细胞的损伤,还可以减少血栓素 2 的合成,从而抑制血小板聚集,发挥抗凝、降压等作用^[12-13]。

通过对既往妊娠期高血压疾病和 FGR 的孕妇进行研究,本研究发现,联合治疗组孕妇中妊娠期高血压疾病及 FGR 总例数均明显低于阿司匹林组孕妇,且联合治疗组引产、剖宫产、早产的例数及送入新生儿监护室和新生儿吸氧的例数均明显低于阿司匹林组,新生儿体重明显高于阿司匹林组,这提示依诺肝素联合阿司匹林能够有效预防妊娠期高血压疾病和 FGR 的再发生,同时改善分娩结局和新生儿的健康状态。Rolnik 等^[12] 给予 1620 例妊娠高危孕妇阿司匹林能够有效降低子痫前期、胎盘早剥、FGR 等的发生。Brenner 等^[14] 通过给予有血栓形成倾向和习惯性流产的孕妇依诺肝素治疗,能够有效提高子痫前期孕妇的婴儿活产率。依诺肝素和阿司匹林不但可以通过多方面机制起到抗血小板聚集和抗凝作用,而且可以改善血管内皮细胞的损伤状态、改善血液质地和血流情况^[15-16],两者联合用药可以明显改善妊娠期高血压疾病和 FGR 孕妇的血栓形成现象,从而优化该类孕妇的妊娠和分娩结果^[17]。

此外,依诺肝素和阿司匹林联合用药后,孕妇的 IL-6、TNF- α 和 IFN- γ 水平均有明显降低,这提示依诺肝素和阿司匹林可以有效降低孕妇机体的炎症反应。炎症反应在妊娠期高血压疾病和 FGR 形成中具有重要作用,2 种疾病都可以导致可溶性血管内皮生长因子受体-1 等炎症因子的释放,进而加速对血管内皮的损伤作用,加速血栓形成过程。而依诺肝素和阿司匹林均可以降低这些炎症介质的释放,对 endothelial 细胞有良好的保护作用,从而抑制血栓形成^[18-19]。同时,依诺肝素皮下给药,不但药物吸收快,还能够有效防止出血并发症的发生,提高了孕妇妊娠和分娩的安全性^[20]。周欣等^[21]通过对 100 例重度子痫前期孕妇的研究发现,阿司匹林联合低分子量肝素可以有效改善妊娠和分娩结局,降低不良反应发生率,这与本实验结果类似。

综上所述,依诺肝素联合阿司匹林能够有效降低妊娠高血压疾病和胎儿生长受限的再发风险,降低母体炎症水平,改善分娩结局和新生儿健康状况。

参 考 文 献

- [1] Groom KM, McCowan LM, Stone PR, et al. Enoxaparin for the prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction in women with a prior history-an open-label randomised trial (the EPPI trial): Study protocol[J]. BMC Pregnancy & Childbirth, 2016, 16: 367.
- [2] Haddad B, Winer N, Chitrit Y, et al. Enoxaparin and aspirin compared with aspirin alone to prevent placenta-mediated pregnancy complications: A randomized controlled trial[J]. Obstetrics & Gynecology, 2016, 128(5): 1053.
- [3] Roberge S, Odibo AO, Bujold E. Aspirin for the prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction[J]. Clin Lab Med, 2016, 36(2): 319-329.
- [4] Sharma N, Srinivasan JK, Priya MH, et al. Role of serpin gene polymorphism in recurrent implantation failure and preeclampsia[J]. J Hum Reprod Sci, 2017, 10(2): 135-137.
- [5] Dasoqi KA, Safadi R, Badran E, et al. Initiation and continuation of breastfeeding among Jordanian first-time mothers: a prospective cohort study[J]. Int J Womens Health, 2018, 34(10): 571-577.
- [6] 中华医学会. 临床诊疗指南·妇产科学分册[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2007: 234-235.
- [7] Nazari Z, Ghaffari J, Ebadi A. Comparison of the effect of aspirin and heparin with or without intravenous immunoglobulin in treatment of recurrent abortion with unknown etiology: A clinical study[J]. Journal of Natural Science Biology & Medicine, 2015, 6(Suppl 1): S17-21.
- [8] Williams D, Davison J. Pregnancy Plus: chronic kidney disease in pregnancy[J]. BMJ, 2008, 336(7637): 211-215.
- [9] Bolnick AD, Bolnick JM, Kohan-Ghadr HR, et al. Enhancement of trophoblast differentiation and survival by low molecular weight hepa-

- rin requires heparin-binding EGF-like growth factor[J]. Hum Reprod, 2017, 32(6): 1218-1229.
- [10] Groom KM, McCowan LM, Mackay LK, et al. Enoxaparin for the prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction in women with a history: a randomized trial[J]. Am J Obstet Gynecol, 2017, 216(3): e1-296. e14.
- [11] Mastrolia SA, Novack L, Thachil J, et al. LMWH in the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction in women without thrombophilia: A systematic review and meta-analysis[J]. Thrombosis & Haemostasis, 2016, 115(5): 868-878.
- [12] Rolnik DL, Wright D, Poon LC, et al. Aspirin versus placebo in pregnancies at high risk for preterm preeclampsia[J]. N Engl J Med, 2018, 73(7): 613-622.
- [13] Roberge S, Nicolaides K, Demers S, et al. The role of aspirin dose on the prevention of preeclampsia and fetal growth restriction: Systematic review and meta-analysis[J]. Am J Obstet Gynecol, 2016, 216(2): 110-120.
- [14] Brenner B, Hoffman R, Carp H, et al. Efficacy and safety of two doses of enoxaparin in women with thrombophilia and recurrent pregnancy loss: the LIVE-ENOX study[J]. Journal of Thrombosis & Haemostasis, 2010, 3(2): 227-229.
- [15] Roberge S, Sibai B, Mccaw-Binns A, et al. Low-dose aspirin in early gestation for prevention of preeclampsia and small-for-gestational-age neonates: meta-analysis of large randomized trials[J]. Am J Perinatol, 2016, 33(8): 781-785.
- [16] Tong S, Mol BW, Walker SP. Preventing preeclampsia with aspirin: does dose or timing matter? [J]. American Journal of Obstetrics & Gynecology, 2017, 216(2): 95-97.
- [17] Fouda UM, Sayed AM, Ramadan DI, et al. Efficacy and safety of two doses of low molecular weight heparin (enoxaparin) in pregnant women with a history of recurrent abortion secondary to antiphospholipid syndrome[J]. Journal of Obstetrics & Gynaecology, 2010, 30(8): 842-846.
- [18] Veerareddy S, Clesham K, Cohen H, et al. Pregnancy morbidity associated with thrombophilias: late placenta-mediated obstetric complications[J]. Am J Perinatol, 2015, 54(2): 139-158.
- [19] Sarto A, Pappalardo C, Pasqualini RS. P18 Adjusted-dose enoxaparin plus aspirin in women with early recurrent pregnancy loss (erpl) and thrombophilia: Gestational outcome and prognostic variables[J]. Thromb Res, 2009, 123(S2): S144.
- [20] Davison JM, Lindheimer MD. Pregnancy and chronic kidney disease[J]. Semin Nephrol, 2011, 31(1): 86-99.
- [21] 周欣, 郑佳玉. 阿司匹林联合低分子肝素治疗重度子痫前期的临床效果[J]. 中国现代医生, 2018, 56(20): 87-89.

(收稿日期: 2018-12-23)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2020.01.017

• 妇科与生殖医学 •

右美托咪定复合瑞芬太尼 PCIA 用于分娩镇痛的临床观察

王美娟^{1△} 孟领坤²

1 霸州市妇幼保健院妇产科,河北 霸州 065700

2 霸州市妇幼保健院超声科,河北 霸州 065700

【摘要】 目的 探讨静脉输注右美托咪定复合瑞芬太尼静脉自控镇痛用于分娩镇痛的临床效果及安全性。方法 选取霸州市妇幼保健院 2015 年 1 月至 2018 年 3 月行阴道分娩、要求分娩镇痛的初产妇 180 例,随机分为对照组和研究组,各 90 例。对照组实施瑞芬太尼 PCIA 分娩镇痛,研究组给予瑞芬太尼 PCIA + 右美托咪定静脉输注分娩镇痛。比较两组产妇镇痛前、镇痛后 10min、镇痛后 60min、宫口开全时的疼痛视觉模拟评分(VAS)、Ramsay 镇静评分、心率(HR)、平均动脉压(MAP)。记录两组产妇产程时间、胎心率以及恶心呕吐、皮肤瘙痒、呼吸抑制等不良反应;观察比较两组新生儿 Apgar 评分,新生儿行为神经评分(NBNA)以及脐动脉血气指标。结果 ①研究组镇痛后 60min、宫口开全时 VAS 疼痛评分和 MAP 低于对照组,镇痛后 10min、宫口开全时 Ramsay 镇静评分高于对照组,差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。②与分娩镇痛前比较,两组产妇分娩镇痛 60min 后,AD 及 NA 血浆浓度均有下降,但研究组下降幅度大于对照组,差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。③两组产程时间及胎心率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。④分娩过程中对照组发生恶心呕吐 23 例(25.6%)、皮肤瘙痒 26 例(28.9%);研究组发生恶心呕吐 5 例(5.6%)、皮肤瘙痒 7 例(7.5%),对照组恶心呕吐、皮肤瘙痒的发生率明显高于研究组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。两组均未发生呼吸抑制等严重不良反应。⑤两组均未发生新生儿呼吸窘迫情况,新生儿娩出后 Apgar 评分、NBNA 评分以及脐血 pH 值、 PaO_2 、 PaCO_2 、 HCO_3^- 等血气指标比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。结论 静脉输注右美托咪定复合瑞芬太尼静脉自控镇痛用于分娩镇痛的效果好于瑞芬太尼单用,不良反应较少。

【关键词】 右美托咪定;瑞芬太尼;分娩镇痛;静脉输注;静脉自控镇痛

【中图分类号】 R711

【文献标识码】 A

Effects of intravenous dexmedetomidine combined with remifentanyl patient-controlled intravenous analgesia on labor analgesia WANG Meijuan^{1△}, MENG Lingkun². 1. Gynaecology and Obstetrics Department, Bazhou Maternal and Child Health Care Center, Bazhou 065700, Hebei, China; 2. Ultrasound Department, Bazhou Maternal and Child Health Care Center, Bazhou 065700, Hebei, China

【Abstract】 Objective To investigate the effects of intravenous dexmedetomidine combined with remifentanyl patient-controlled intravenous analgesia (PCIA) on labor analgesia. Methods 180 primiparas requesting epidural labor analgesia in Bazhou Maternal and Child Health Care Center from January 2015 to March 2018 were selected and divided randomly into the control group (with remifentanyl PICA, $n = 90$) and the research group (with intravenous dexmedetomidine combined with remifentanyl PICA, $n = 90$). Visual analogue scale (VAS), Ramsay score, heart rate (HR), mean arterial pressure (MAP) before analgesia, 10min after analgesia, 60min after analgesia, and at the time of uterine mouth opening were compared between the two groups. Labor time, fetal heart rate, the incidence of adverse reactions such as nausea and vomiting, itchy skin, respiratory depression was recorded in the two groups. Apgar scores of neonates, neonatal behavior neurological assessment (NBNA), umbilical arterial blood gas indexes were observed and compared in the two groups. Results ①VAS scores and MAP at 60min after analgesia, and at the time of uterine mouth opening in the research group were lower than those in the control group, and Ramsay scores at 10min after analgesia, uterine mouth opening in the research group were higher than those in the control group, all with statistically significant differences ($P < 0.05$). ②AD and NA plasma concentrations decreased after 60min of labor analgesia compared with these before labor analgesia in both groups, with statistically significant differences ($P < 0.05$), but the decrease was more significant in the research group than that in the control group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). ③There were no statistically significant differences

△【通讯作者】王美娟, E-mail: zdm56430@163.com

in labor time and fetal heart rate between the two groups ($P > 0.05$). ④ There were 23 cases of nausea and vomiting (25.6%) and 26 cases of itchy skin (28.9%) in the control group and 5 cases of nausea and vomiting (5.6%) and 7 cases of itchy skin (7.5%) in the research group occurred during labor, with statistically significant differences between the two groups ($P < 0.05$). No severe adverse reactions such as respiratory depression were observed. ⑤ Neonatal respiratory distress did not occurred in both groups. There was no significant difference in neonatal Apgar scores and NBNA scores after childbirth, the blood gas indexes such as pH, PaO_2 , PaCO_2 , HCO_3^- in umbilical cord blood between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusions** The efficacy and safety of intravenous dexmedetomidine combined with remifentanyl PCIA in labor analgesia are better than remifentanyl alone, with fewer adverse reactions.

【Key words】 Dexmedetomidine; Remifentanyl; Labor analgesia; Intravenous infusion; Patient-controlled intravenous analgesia (PCIA)

分娩疼痛是医学疼痛指数中仅次于烧灼伤痛的剧烈疼痛,可使产妇过度通气,引起呼吸性碱中毒、胎儿氧供减少,此外还是产后抑郁的危险因素^[1]。美国妇产科学会 2017 产科镇痛指南指出,只要没有医学上的绝对禁忌,产妇要求就是分娩镇痛的独立指征。椎管内阻滞是目前分娩镇痛的最佳选择方式,但对技术设备和产妇产要求较高。瑞芬太尼为阿片类镇痛药,且与其他阿片类药物相比,静脉给药起效快,代谢快,对新生儿的影响小^[2],但有研究发现,瑞芬太尼自控镇痛(patient-controlled intravenous analgesia, PCIA)的效果明显弱于硬膜外镇痛^[3],大剂量使用可引起恶心呕吐、呼吸抑制等^[4]。右美托咪定作为静脉自控分娩镇痛的辅助用药,可提高分娩镇痛、镇痛效果和术后镇痛质量,对胎盘血流影响小,可有效减少阿片类药物的用量和新生儿不良反应^[5],且不会增加阿片类药物的呼吸抑制作用,近年来在分娩镇痛领域逐步开始使用。本研究拟通过右美托咪定与瑞芬太尼联合用药,以提高瑞芬太尼的镇痛效果和安全性。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取霸州市妇幼保健院 2015 年 1 月至 2018 年 3 月行阴道分娩、要求分娩镇痛的初产妇 180 例,美国麻醉师协会(ASA)分级 I 级或 II 级。纳入标准:①胎儿发育正常,单胎、头位妊娠、孕周 37~41 周;②产妇骨盆外测正常、无阴道试产及麻醉禁忌证;③无血管活性药物长期使用史;④产妇或家属对研究方案知情同意并签署知情同意书。排除标准:分娩初未实施分娩镇痛而在分娩过程中实施分娩镇痛的产妇。按照随机数字表法将入组对象随机分为研究组和对照组,各 90 例。本研究已获霸州市妇幼保健院伦理委员会批准。

1.2 研究方法

①药物:对照组实施瑞芬太尼(湖北宜昌人福药业有限责任公司,规格:0.1mg/2mL,生产批号:20140326)PCIA(镇痛泵生产厂家:上海北际实业有限公司,型号:Graseby 3000 35),分娩镇痛;研究组实施右美托咪定(江苏恒瑞医药股份有限公司,规格:0.2 mg/2mL,生产批号:15066530)联合瑞芬太尼 PCIA 分娩镇痛。②分娩镇痛方法:所有产妇入室后、分娩镇痛前常规监测血压、心率、呼吸血氧饱和度,并实施心胎监护,同时开放静脉通道,输注复方乳酸钠 5~6mL·kg⁻¹·h⁻¹,以补充术前禁饮禁食缺失液体量。宫口开张 3cm 时(第一产程活跃期)实施分娩镇痛,分娩镇痛过程中常规鼻导管吸氧,氧流量控制在 2~4L·min⁻¹,并密切监测血压及心率。对照组给予瑞芬太尼^[6]:瑞芬

太尼单次给药量 0.25μg·kg⁻¹,持续输注量 0.1μg·kg⁻¹·min⁻¹,锁定时间 2min;研究组给予瑞芬太尼+右美托咪定:瑞芬太尼单次给药量 0.25μg·kg⁻¹,持续输注量 0.05μg·kg⁻¹·min⁻¹,锁定时间 2min,同时静脉恒速输注右美托咪定 0.4μg·kg⁻¹·h⁻¹,宫口扩张至 10cm 时停止输注。

1.3 观察指标

①比较两组产妇镇痛前、镇痛后 10min、镇痛后 60min、宫口开全时的疼痛视觉模拟评分(visual analogue scale, VAS)、Ramsay 镇静评分、心率(HR)、平均动脉压(MAP);VAS 疼痛评分标准^[7]:无痛计 0 分,轻度疼痛计 1~3 分,中度疼痛计 4~6 分,剧痛计 7~9 分,不能忍受的剧痛计 10 分。Ramsay 镇静评分标准^[8]:焦虑、不安或烦躁计 1 分;合作、定向力良好或安静计 2 分;仅对指令有反应计 3 分;对轻叩眉间或强声听觉刺激反应敏捷计 4 分;对轻叩眉间或强声听觉刺激反应迟钝计 5 分;无任何反应计 6 分。②两组产妇于分娩镇痛前、分娩镇痛 60min 后用抗凝管抽取静脉血,分离血浆,采用酶联免疫吸附法检测肾上腺素(adrenaline, AD)及去甲肾上腺素(noradrenaline, NA)血浆浓度。③记录两组产妇第一产程宫口扩张活跃期、第二、第三产程时间及胎心率。④比较两组产妇恶心呕吐、皮肤瘙痒、呼吸抑制等不良反应发生情况。⑤记录并比较两组新生儿 1min、5min Apgar 评分,15min、24h 新生儿行为神经评分(neonatal behavior neurological assessment, NBNA)以及脐动脉血血气指标。NBNA 评分标准:包括行为能力、被动肌张力、主动肌张力、原始反射、一般反应 5 部分,37 分以上为正常^[9]。

1.4 统计学处理

采用 SPSS21.0 软件对相关数据进行统计分析。计量资料采用 t 检验,以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示;计数资料采用 χ^2 检验,以频数(百分数)[$n(\%)$]表示; $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组产妇基线资料比较

两组在研究过程中均未发生严重不良反应,均顺利实施并完成本研究。两组在年龄、身高、体重、ASA 分级、孕周等基线资料方面比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。具体结果详见表 1。

2.2 两组产妇 VAS 疼痛评分、Ramsay 镇静评分及血流动力学指标比较

两组产妇分娩镇痛前 VAS 疼痛评分、Ramsay 镇静评分、心率(HR)、平均动脉压(MAP)比较,差异无统计学意义($P >$

0.05)。研究组分娩镇痛后 60min、宫口开全时 VAS 疼痛评分和 MAP 低于对照组,分娩镇痛后 10min、宫口开全时 Ramsay 镇

静评分高于对照组,差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见表 2。

表 1 两组产妇基线资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄(岁)	身高(cm)	体重(kg)	ASA I 级/II 级(n/n)	孕周(周)
研究组	90	27.96 ± 5.93	154.16 ± 4.26	72.93 ± 10.79	79/11	39.41 ± 1.09
对照组	90	27.83 ± 6.05	153.98 ± 4.08	73.05 ± 11.03	82/8	39.29 ± 1.23
t/χ^2 值		0.893	0.570	0.789	0.938	0.695
P 值		0.393	0.612	0.480	0.459	0.531

表 2 两组产妇 VAS 疼痛评分、Ramsay 镇静评分及血流动力学指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间点	VAS 疼痛评分(分)	Ramsay 镇静评分(分)	HR(次·min ⁻¹)	MAP(mmHg)
研究组	90	分娩镇痛前	8.6 ± 0.4	1.09 ± 0.23	90.6 ± 11.6	88.2 ± 7.8
		分娩镇痛后 10min	4.9 ± 0.7 ^a	2.51 ± 0.38 ^{ab}	79.3 ± 12.3 ^a	76.3 ± 8.2 ^a
		分娩镇痛后 60min	4.3 ± 0.5 ^{ab}	1.64 ± 0.35 ^a	73.9 ± 9.0 ^a	73.2 ± 8.7 ^{ab}
		宫口开全时	4.0 ± 0.6 ^{ab}	1.29 ± 0.20 ^{ab}	81.8 ± 9.7 ^a	77.9 ± 9.4 ^{ab}
对照组	90	分娩镇痛前	8.7 ± 0.6	1.12 ± 0.26	89.6 ± 11.7	87.3 ± 6.9
		分娩镇痛后 10min	4.5 ± 0.4 ^a	1.45 ± 0.42 ^a	76.8 ± 12.0 ^a	76.8 ± 8.9 ^a
		分娩镇痛后 60min	5.6 ± 0.5 ^a	1.53 ± 0.43 ^a	80.3 ± 11.9 ^a	82.7 ± 10.0 ^a
		宫口开全时	5.9 ± 0.7 ^a	1.04 ± 0.19	78.7 ± 12.3 ^a	86.4 ± 10.5

注:标有“a”项表示,与本组分娩镇痛前比较, $P < 0.05$;标有“b”项表示,与对照组同时时间点比较, $P < 0.05$

2.3 两组产妇分娩镇痛前后 AD 及 NA 血浆浓度比较

两组产妇分娩镇痛前 AD、NA 血浆浓度水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。与分娩镇痛前比较,两组产妇分娩镇痛 60min 后,AD 及 NA 血浆浓度均有下降,差异具有统计学意义($P < 0.05$);研究组下降幅度大于对照组,差异具有统计学意义

($P < 0.05$)。具体结果详见表 3。

2.4 两组产妇产程时间和胎心率比较

两组第一产程宫口扩张活跃期、第二、第三产程时间及胎心率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。具体结果详见表 4。

表 3 两组产妇分娩镇痛前后 AD 及 NA 血浆浓度比较(pmol/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	AD		NA	
		分娩镇痛前	分娩镇痛 60min 后	分娩镇痛前	分娩镇痛 60min 后
研究组	90	709.8 ± 64.6	526.5 ± 54.1 ^{ab}	3387.9 ± 569.4	2396.2 ± 383.9 ^{ab}
对照组	90	693.2 ± 86.9	584.9 ± 78.3 ^a	3298.5 ± 563.8	2738.0 ± 409.4 ^a
t 值		0.806	3.195	0.563	4.308
P 值		0.419	0.026	0.628	0.021

注:标有“a”项表示,与本组分娩镇痛前比较, $P < 0.05$;标有“b”项表示,与对照组同时时间点比较, $P < 0.05$

表 4 两组产妇产程时间和胎心率比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	第一产程宫口扩张活跃期(min)	第二产程(min)	第三产程(min)	胎心率(次·min ⁻¹)
研究组	90	130.08 ± 36.41	48.93 ± 14.86	9.60 ± 4.14	148.19 ± 11.09
对照组	90	129.54 ± 37.07	49.54 ± 15.01	9.58 ± 3.97	149.03 ± 10.45
t 值		0.561	0.617	0.483	0.937
P 值		0.630	0.598	0.981	0.451

2.5 两组产妇瘙痒、恶心呕吐、呼吸抑制不良反应比较

两组产妇均未发生呼吸抑制等严重不良反应及运动神经阻滞。分娩过程中对照组发生恶心呕吐 23 例(25.6%)、皮肤瘙痒 26 例(28.9%);研究组发生恶心呕吐 5 例(5.6%)、皮肤瘙痒 7 例(7.5%),对照组恶心呕吐、皮肤瘙痒的发生率高于研究组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

2.6 两组新生儿 Apgar 评分、NBNA 评分及脐血血气指标比较

两组均未发生新生儿呼吸窘迫情况,新生儿娩出后 Apgar 评分、NBNA 评分以及脐血 pH 值、PaO₂、PaCO₂、HCO₃⁻ 等血气指标比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。具体结果详见表 5。

表5 两组新生儿 Apgar 评分、NBNA 评分及脐血血气指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	新生儿 Apgar 评分(分)		新生儿 NBNA 评分(分)		脐血血气指标			
		1min	5min	15min	24h	pH 值	PaO ₂ (mmHg)	PaCO ₂ (mmHg)	HCO ₃ ⁻ (mmol/L)
研究组	90	8.98 ± 0.60	9.58 ± 0.50	35.6 ± 1.3	38.2 ± 1.7	7.29 ± 0.05	28.87 ± 5.40	59.92 ± 5.91	18.07 ± 1.39
对照组	90	8.96 ± 0.54	9.32 ± 0.43	35.9 ± 1.5	37.6 ± 1.3	7.38 ± 0.05	29.64 ± 5.36	60.83 ± 6.25	17.90 ± 1.37
<i>t</i> 值		0.370	0.902	0.535	0.664	0.450	0.965	0.496	0.863
<i>P</i> 值		0.991	0.491	0.659	0.563	0.987	0.446	0.973	0.560

3 讨论

硬膜外镇痛是临床上优先选择的分娩镇痛方法,但对于有穿刺禁忌或不接受椎管穿刺的产妇,瑞芬太尼静脉镇痛是通常采用的方法。瑞芬太尼静脉镇痛操作简单、起效快、创伤小,近年已成为分娩镇痛的研究热点。瑞芬太尼作为新型的阿片类药物,具有镇痛效果强、作用时间短、代谢率高、长时间输注无蓄积等药代动力学突出优点,然而其镇痛效果不够确切,达到有效镇痛剂量的个体差异较大,随着用药剂量的增加,皮肤瘙痒、恶心呕吐、呼吸抑制等副作用明显增多。

右美托咪定是一种高选择性 α_2 肾上腺素受体激动药,具有显著的镇痛、镇静作用,其对肾上腺受体的激活作用明显强于 α_1 肾上腺受体激动剂^[10],与阿片类药物配伍应用于分娩镇痛可减少阿片药物的用量并增强阿片药物镇痛、镇静效果,同时减轻对产妇、新生儿的不良影响^[11]。本研究结果也显示研究组镇痛后 60min、宫口开全时 VAS 疼痛评分 MAP 低于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$);镇痛后 10min、宫口开全时 Ramsay 镇静评分高于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。这表明瑞芬太尼复合右美托咪定应用于分娩镇痛、镇静的效果优于瑞芬太尼单用,而血流动力学较瑞芬太尼单用更加稳定。此外本研究通过检测两组产妇产前分娩镇痛前后皮质醇血浆浓度,发现两组产妇产前分娩镇痛 60min 后,AD 及 NA 血浆浓度均有下降,但研究组下降幅度大于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。分析原因在于右美托咪定通过激动突触前膜 α_2 受体,抑制中枢蓝斑核皮质醇释放,终止疼痛信号传导而产生镇痛、镇静作用;同时激动突触后膜 α_2 受体,抑制交感神经活性而引起血压下降有关。由于右美托咪定有抗交感作用,所以低血压、心动过缓是其最为常见的不良反应,但本研究未发现研究组低血压、心动过缓现象发生,可能与研究组未设置右美托咪定的负荷剂量有关。本研究中对照组瑞芬太尼持续输注量为 $0.1 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$,而研究组在静脉恒速输注右美托咪定 $0.4 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$ 的情况下瑞芬太尼的持续输注量设为 $0.05 \mu\text{g} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$,但研究组的镇痛效果比对照组好,说明瑞芬太尼与右美托咪定配伍应用可减少瑞芬太尼的持续剂量。但是瑞芬太尼与右美托咪定配伍应用能否减少瑞芬太尼总剂量还有待于进一步分析。本研究显示对照组恶心呕吐、皮肤瘙痒的发生率高于研究组,差异具有统计学意义,两组产程时间、胎心率、新生儿娩出后 Apgar 评分、NBNA 评分以及脐血 pH 值、PaO₂、PaCO₂、

HCO₃⁻ 等血气指标比较,差异均无统计学意义,表明瑞芬太尼与右美托咪定配伍使用的安全性好。尽管两组均未发生产妇呼吸抑制、新生儿呼吸窘迫等严重不良反应,但分娩镇痛还应在严密心电监护、常规吸氧、备好急救药情况下进行。

综上所述,静脉输注右美托咪定复合瑞芬太尼静脉自控镇痛用于分娩镇痛的效果好于瑞芬太尼单用,不良反应较少,临床上可用于穿刺禁忌、不接受椎管穿刺以及镇痛效果不佳的产妇,但右美托咪定的最佳使用剂量还需大样本多中心的临床研究。

参 考 文 献

- [1] Hawkins JL. Epidural analgesia for labor and delivery[J]. N Engl J Med, 2010, 362(16): 1503-1510.
- [2] 罗小玲,陈世彪,欧阳伟子,等. 瑞芬太尼用于静脉自控分娩镇痛对产妇、胎儿及新生儿的影响[J]. 现代医学, 2014, 42(9): 1043-1046.
- [3] Schnabel A, Hahn N, Broscheit J, et al. Remifentanyl for labour analgesia: a meta-analysis of randomised controlled trials [J]. Eur J Anaesthesiol, 2012, 29(4): 177-185.
- [4] Stocki D, Matot I, Einav S, et al. A randomized controlled trial of the efficacy and respiratory effects of patient-controlled intravenous remifentanyl analgesia and patient-controlled epidural analgesia in laboring women[J]. Anesthesia & Analgesia, 2014, 118(3): 589-597.
- [5] 解轶, 黄绍强. 右旋美托咪定应用于产科麻醉的现状与前景[J]. 上海医学, 2011, 34(4): 316-319.
- [6] 冯善武, 徐世琴, 曹艳, 等. 雷米芬太尼静脉全程分娩镇痛联合导乐陪伴对母婴的影响[J]. 江苏医药, 2010, 36(6): 661-663.
- [7] 董斌, 冯春, 姜山, 等. 不同给药模式在瑞芬太尼静脉分娩镇痛中的应用[J]. 上海医学, 2016, 39(8): 470-475.
- [8] 王森, 段满林, 刘清仁, 等. 瑞芬太尼用于静脉分娩镇痛的半数有效剂量分析[J]. 实用临床医药杂志, 2017, 21(11): 170-171, 174.
- [9] 李海冰, 刘志强, 陶怡怡, 等. 患者自控硬膜外分娩镇痛对母婴影响的临床观察[J]. 中国疼痛医学杂志, 2012, 18(8): 480-482.
- [10] 刘陆陆, 吕黄伟. 非甾体抗炎药与麻醉药的相互作用[J]. 实用药物与临床, 2012, 15(6): 367-369.
- [11] Mendoza JM. Dexmedetomidine as adjunct for analgesia in labor: a report of two cases[J]. Rev Colomb Anesthesiol, 2012, 40: 79-81.

(收稿日期: 2019-07-29)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2020.01.018

· 妇科与生殖医学 ·

妊娠晚期阴道微生态与早产的相关性研究

陈磊 杨明芳[△] 马瑶 刘海艳 贾红梅 李贝

北京市海淀区妇幼保健院产科,北京 100080

【摘要】 目的 研究妊娠晚期阴道微生态与早产的相关性。**方法** 选取2017年1月至2018年6月海淀区妇幼保健院进行产前检查的144例孕妇作为研究对象。孕周范围28周~34周+6天,诊断先兆早产或早产临产者104人,根据分娩孕周,有早产孕妇40人和足月孕妇64人。从足月孕妇64人中随机选取40人,作为足月组。早产孕妇40人作为早产组。无先兆早产症状的孕妇40人,有一人孕35+周早产胎膜早破后早产分娩,其余39人均足月分娩,此39人为对照组。所有入组孕妇均行阴道微生态检查,比较3组孕妇一般情况、母儿结局及微生态结果。**结果** ①早产组阴道优势菌群为革兰阳性杆菌的比例,正常阴道菌群密集度的比例,正常阴道菌群多样性的比例明显低于足月组和对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。②早产组细菌性阴道病、外阴阴道假丝酵母菌病、需氧菌阴道炎及微生态失调的发生率明显高于足月组和对照组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。③三组的宫腔感染率、产褥感染率及新生儿感染率无统计学差异。**结论** 妊娠晚期阴道微生态失调易导致早产。

【关键词】 妊娠晚期;早产;阴道微生态

【中图分类号】 R714

【文献标识码】 A

A correlation study of the vaginal microenvironment evaluation in the third trimester and premature labor CHEN Lei, YANG Mingfang[△], MA Yao, LIU Haiyan, JIA Hongmei, LI Bei. Department of Obstetrics, Haidian Maternal and Child Health Hospital, Beijing 100080, China

【Abstract】 Objective To research the correlation of the vaginal microenvironment evaluation in third trimester and premature labor. **Methods** 144 pregnant women in our hospital from January 2017 to June 2018 were chosen, with pregnant weeks of 28 ~ 34⁺⁶ weeks. 104 of them were diagnosed threatened premature labor or premature labor, who were divided into two groups according to the delivery weeks, 40 premature delivery women and 64 mature delivery women. 40 women from the 64 mature delivery women were randomly chosen as mature group, and 40 premature delivery women as premature group. 40 women didn't have symptoms of threatened premature labor, of which 39 women were mature delivery as control group. All the pregnant women underwent vaginal microecological examination. The general condition, outcomes of gestation and results of microenvironment evaluation were compared among the 3 groups. **Results** 1. The proportion of vaginal predominant bacteria being gram positive bacilli, the proportion of normal vaginal bacteria density, the proportion of normal vaginal flora diversity in preterm labor group was significantly lower than that in the mature group and control group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). 2. The incidence of bacterial vaginosis, vulvovaginal candidiasis, aerobic vaginitis and microecological disorders in the premature group was significantly higher than that in the mature group and control group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). 3. There was no significant difference in the rates of intrauterine infection, puerperal infection and neonatal infection among the 3 groups. **Conclusions** The disorders of vaginal microenvironment evaluation in the third trimester may lead to premature labor.

【Key words】 Third trimester; Premature; Vaginal microenvironment evaluation

我国早产的定义为孕28周至不足37周的分娩。早产是导致新生儿死亡的主要原因之一。早产病因复杂,但生殖道感染所致早产却十分明确^[1]。文献报道,最常见的感染途径是阴道上行感染至羊膜腔^[2],而阴道微生态环境紊乱与下生殖道感染密切相关^[3]。阴道内微生态平衡在正常情况下由阴道内正常微生物彼此相互制约、相互拮抗、相互作用而共同维持。如菌群

失调或外源性病原体侵入,则平衡被打破,即可导致下生殖道炎症^[4]。本研究旨在明确妊娠晚期阴道微生态与早产的相关性。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2017年1月至2018年6月海淀区妇幼保健院行产前检查孕妇144人作为研究对象。纳入标准:①孕周28周~34周+6天;②所有孕妇均为单胎初产妇;③自然受孕。排除标准:①胎膜早破;②宫颈机能不全;③晚期流产史;④前置胎盘;⑤羊水过多;⑥子宫畸形。其中诊断先兆早产或早产临产者

[△]【通讯作者】杨明芳,E-mail:minichenlei@qq.com

104 人,需满足:第一有规律宫缩(20 分钟 4 次或 60 分钟 8 次),伴或不伴宫颈扩张;第二 B 超提示宫颈长度小于等于 2cm。根据分娩孕周,有早产孕妇 40 人和足月孕妇 64 人。从足月孕妇 64 人中随机选取 40 人,作为足月组。早产孕妇 40 人作为早产组。另有无先兆早产症状的孕妇 40 人,除 1 人孕 35 + 周早产胎膜早破后早产分娩,其余 39 人均足月分娩,此 39 人为对照组。全部 144 位入组孕妇均行阴道微生态检查。本研究所有孕妇均知情同意,且本研究已通过海淀区妇幼保健院伦理委员会审批。

1.2 研究方法

1.2.1 标本采集及检查方法 患者取膀胱截石位,消毒,窥器暴露下,采用无菌刮板取孕妇的阴道上 1/3 处分泌物,涂片,送检。

1.2.2 微生态诊断标准 ①显微镜镜检观察阴道分泌物的清洁度及有无滴虫及真菌菌丝。② pH 3. 8 ~ 5. 4 精密试纸测定阴道 pH。③涂片后革兰染色,显微镜下检测阴道微生态,主要观察:菌群密集度、菌群多样、优势菌(指菌群中生物量或种群密集度大的细菌)及病原微生物(主要是真菌菌丝和/或滴虫)。④细菌性阴道病(bacterial vaginosis, BV)采用 Nugent 评分标准,≥ 7 分者诊断 BV。需氧菌阴道炎(aerobic vaginitis, AV):微生态检查提示菌群异常,AV 评分 ≥ 3 分者诊断 AV。外阴阴道假丝酵母菌病(vulvovaginal candidiasis, VVC)诊断标准:显微镜检查见真菌菌丝或/和芽生孢子。

1.2.3 微生态诊断分类 ①微生态正常:指阴道菌群的密集度在 II ~ III 级,多样性在 II ~ III 级,优势菌为革兰阳性杆菌,病原微生物阴性。②微生态失调:菌群的密集度或多样性在 I 或 IV 级,优势菌为非革兰阳性杆菌(革兰阴性杆菌、革兰阳性球菌或革兰阳性弧菌),镜下可见霉菌或者滴虫。以上任何一项指标出现异常,即可诊断。

1.3 观察指标

孕妇年龄、分娩孕周、分娩体重,阴道微生态结果,母婴感染情况包括宫腔感染、产褥感染及新生儿感染。

1.4 统计学处理

采用 SPSS16. 0 软件对相关数据进行统计分析。计量资料采用 *t* 检验及方差分析,以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示;数量 < 5 采用 fisher 精确检验;计数资料采用 χ^2 检验,以频数(百分数)[*n*(%)]表示; *P* < 0. 05 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 三组孕妇基线资料比较

三组孕妇的年龄、入组孕周、入组前产检次数、流产次数比较,差异无统计学意义(*P* > 0. 05),具有可比性。具体情况详见表 1。

表 1 三组产妇基线资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄 (岁)	入组孕周 (周)	入组前 产检次数	流产 次数
早产组	40	28. 9 ± 2. 8	32. 3 ± 3. 1	7. 4 ± 2. 1	1. 3 ± 0. 3
足月组	40	29. 4 ± 3. 5	32. 5 ± 3. 3	8. 1 ± 2. 2	1. 2 ± 0. 3
对照组	39	29. 3 ± 3. 2	32. 9 ± 3. 2	8. 0 ± 2. 3	1. 2 ± 0. 3
<i>t</i> 值		-1. 0	-0. 8	-1. 2	0. 62
<i>P</i> 值		> 0. 05	> 0. 05	> 0. 05	> 0. 05

2.2 三组孕妇阴道微生态情况比较

三组孕妇比较阴道优势菌群为革兰阳性杆菌的比例,阴道菌群密集度正常的比例,阴道菌群多样性正常的比例,早产组明显低于足月组和对照组,差异均有统计学意义(*P* < 0. 05),足月组和对照组差异无统计学意义(*P* > 0. 05)。具体结果详见表 2。

表 2 三组孕妇阴道微生态情况比较 [*n*(%)]

组别	例数	优势菌群为 革兰阳性杆菌	阴道菌群 密集度正常	阴道菌群 多样性正常
早产组	40	14(35. 0)	26(65. 0)	27(67. 5)
足月组	40	27(67. 5)	34(85. 0)	35(87. 5)
对照组	39	28(71. 8)	34(87. 2)	34(87. 2)
χ^2 值		13. 2	7. 2	6. 7
<i>P</i> 值		0. 001	0. 028	0. 035

2.3 三组孕妇 BV、VVC、AV、微生态失调情况比较

三组孕妇 BV、VVC、AV、微生态失调情况比较,早产组孕妇明显高于足月组孕妇和对照组孕妇,差异均具有统计学意义(均 *P* < 0. 05),足月组孕妇和对照组孕妇相比较,差异无统计学意义(*P* > 0. 05)。具体结果详见表 3。

表 3 三组孕妇微生态失调比较 [*n*(%)]

组别	例数	BV	VVC	AV	微生态失调
早产组	40	8(20. 0)	10(25. 0)	10(25. 0)	29(72. 5)
足月组	40	2(5. 0)	3(7. 5)	3(7. 5)	15(37. 5)
对照组	39	2(5. 1)	3(7. 7)	3(7. 7)	14(35. 9)
χ^2 值		6. 5	6. 9	6. 9	13. 6
<i>P</i> 值		0. 038	0. 032	0. 032	0. 001

2.4 三组孕妇母婴结局情况比较

三组孕妇新生儿体重比较,早产组孕妇明显低于足月组孕妇和对照组孕妇,差异均具有统计学意义(均 *P* < 0. 05),足月组和对照组无统计学差异(*P* > 0. 05)。3 组的宫腔感染率、产褥感染率及新生儿感染率比较,差异无统计学意义(*P* > 0. 05)。具体结果详见表 4。

表 4 三组孕妇母婴结局情况比较 [$\bar{x} \pm s$ / *n*(%)]

组别	新生儿体重(g)	宫腔感染	产褥感染	新生儿感染
早产组	2 109 ± 381	2(5. 0)	4(10. 0)	4(10. 0)
足月组	3 228 ± 461	3(7. 5)	3(7. 5)	2(5. 0)
对照组	3 354 ± 423	3(7. 7)	3(7. 7)	2(5. 1)
χ^2 / <i>t</i> 值	-8. 088	0. 286	0. 201	1. 033
<i>P</i> 值	0. 001	0. 867	0. 905	0. 597

3 讨论

由于受各种内源性、外源性的因素影响,妊娠期妇女阴道微生态系统容易出现微生态的失衡^[5]。正常情况下,乳酸杆菌与其他微生物在阴道内处于动态的平衡中,一旦乳酸杆菌减少,微生态平衡失调,原来的条件致病菌就引起感染。如乳杆菌防御失效,导致细菌过度生长、正常菌群比例变化,则易发生早

产^[6]。研究显示^[7],孕期阴道微环境中乳杆菌较少,可增加早产率。本研究显示,早产组的阴道优势菌、阴道菌群密集度和阴道菌群多样性正常的比例明显低于足月组。

第9版妇产科学指出,胎膜完整早产最常见的病原体有阴道加德纳菌、梭形杆菌、人型支原体、解脲支原体等。国外的队列研究表明,阴道内存在人型支原体、阴道阿托波菌和/或阴道加德纳菌导致阴道内微生态环境失衡时,自发性早产的发病风险显著性增加^[8]。本研究显示,早产组BV的发病率在17.5%,明显高于足月组和对照组。提示妊娠晚期感染BV易导致早产的发生。

AV是一种弥漫渗出性的阴道炎症,临床特征为阴道上皮细胞脱落及大量的脓性阴道分泌物。患有AV时,大量促炎细胞因子自阴道产生,引起早产、绒毛膜羊膜炎和胎膜早破^[9]。研究表明,混合感染占阴道感染的40%~50%,且最主要的合并感染是AV^[10-11]。阴道微生态检查可以明确是否存在AV感染。如存在AV感染,积极治疗AV可降低早产的发生风险^[12]。

在非孕期,约10%的女性阴道内有假丝酵母菌的定植。妊娠期增加了孕妇体内雌激素水平,使糖原在阴道内沉积,假丝酵母菌定植率可增至30%^[5]。文献报道,VVC可增加早产的风险^[13-14]。通过垂直传播或经产道过程,新生儿可发生假丝酵母菌感染,出现鹅口疮、假丝酵母菌性脑膜炎、新生儿败血症等^[15]。本研究显示,早产组VVC的发病率在22.5%,明显高于足月组和对照组。提示妊娠晚期感染VVC易导致早产的发生。

本研究显示,早产组微生态失调的比例远远高于足月组和对照组。常规的白带检查,不能发现微生态失调。因此,对于有早产症状者,建议行阴道微生态检查,以发现混合感染及微生态失调,进而明确阴道感染者,积极治疗对于降低早产率具有重要意义。

参 考 文 献

- [1] 杜鹃,黄贞姣.围产期泌尿生殖道感染与早产[J].中国实用妇科与产科杂志,2016,32(6):522-525.
- [2] Madianos P N, Bobetsis Y A, Offenbacher S. Adverse pregnancy outcomes (APOs) and periodontal disease: pathogenic mechanisms[J].

Journal of Periodontology, 2013, 84(4-s): S170-S180.

- [3] Romero R, Dey SK, Fisher S J. Preterm labor: One syndrome, many causes[J]. Science, 2014, 345(6198): 760-765.
- [4] 黎四平,朱惠贻,姚燕红,等.阴道微生态指标在外阴阴道假丝酵母菌病治疗中的应用[J].中国微生态学杂志,2014,2(1):93-96.
- [5] 肖冰冰,杨慧霞.妊娠晚期阴道微生态的改变与围产结局的关系[J].实用妇产科杂志,2018,34(10):10-11.
- [6] Hyman RW, Fukushima M, Jiang H, et al. Diversity of the vaginal microbiome correlates with preterm birth[J]. Reprod Sci, 2014, 21(1): 32-40.
- [7] Digiulio DB, Callahan BJ, Mcmurdie PJ, et al. Temporal and spatial variation of the human microbiota during pregnancy[J]. Proceedings of the National Academy of Sciences, 2015, 112(35): 11060-11066.
- [8] Muglia LJ, Katz M. The enigma of spontaneous preterm birth-NEJM[J]. New England Journal of Medicine, 2010, 362(21): 2033-2034.
- [9] Mendz GL, Kaakoush NO, Quinlivan JA. Bacterial aetiological agents of intra-amniotic infections and preterm birth in pregnant women[J]. Frontiers in Cellular and Infection Microbiology, 2013, 3: 58.
- [10] 林怀宪,薛辰,王颖,等.女性阴道混合感染246例临床分析.中国妇产科临床杂志,2010,11(3):173-175.
- [11] 范爱萍,薛凤霞.需氧菌性阴道炎及其混合感染的临床特征分析.中华妇产科学杂志,2010,45(12):904-908.
- [12] Agger WA, Siddiqui D, Lovrich SD, et al. Epidemiologic factors and urogenital infections associated with preterm birth in a midwestern U. S. population[J]. Obstetrics and Gynecology, 2014, 124(5): 969-977.
- [13] Rosa MI, Silva BR, Pires PS, et al. Weekly fluconazole therapy for recurrent vulvovaginal candidiasis: a systematic review and meta-analysis[J]. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 2013, 167(2): 132-136.
- [14] 沈雪艳,张国华.先兆早产阴道微生态失衡状况分析[J].中国微生态学杂志,2018,30(6):721-724.
- [15] Aguin TJ, Sobel ID. Vulvovaginal candidiasis in pregnancy[J]. Curr Infect Dis Rep, 2015, 17(6): 462.

(收稿日期:2019-03-12)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2020.01.019

• 妇科与生殖医学 •

瘢痕子宫产妇再次分娩方式选择及阴道试产影响因素分析

付宏望[△] 曾木兰 周莹 罗小华 蔡莉花

广州医科大学附属第六医院(清远市人民医院)妇产科,广东 清远 511518

【摘要】目的 分析瘢痕子宫妊娠产妇再次分娩方式选择及阴道试产影响因素。方法 选择2016年

【基金项目】清远市社会发展领域自筹经费科技计划项目(2017B023)

[△]【通讯作者】付宏望, E-mail: xy59xy@sina.com

7月至2017年7月在广州医科大学附属第六医院(清远市人民医院)进行分娩的瘢痕子宫再次妊娠的118例产妇为研究对象。其中,45例产妇行阴道试产成功,将37例设为观察组;8例转剖宫产,即剖宫产81例产妇中随机抽取37人设为对照组。搜集观察组和对照组患者临床资料,采用单因素和 Logistic 回归分析瘢痕子宫产妇再次妊娠后成功阴道试产相关因素。比较两组产妇产褥感染、产时宫缩乏力、产后出血、胎儿窘迫、新生儿窒息、子宫破裂、胎儿1 min Apgar 评分和出血体重等。**结果** 两组产妇在孕周、平均年龄、产前 BMI、宫口扩张、孕期胎儿体重管理、临产入院和自然分娩史方面比较,其差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$);入院宫口扩张、年龄、临产入院、孕期胎儿体重管理、产前 BMI 和有自然分娩史为成功阴道试产独立影响因素(均 $P < 0.05$);观察组产妇分娩时宫缩乏力比例高于对照组产妇,其差异具有统计学意义($P < 0.05$);观察组新生儿1 min Apgar 评分高于对照组,新生儿出生体重低于对照组,其差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。**结论** 有自然分娩史、产前 BMI 和年龄等为瘢痕子宫再次妊娠产妇成功阴道试产影响因素,与再次剖宫产产妇相比,阴道试产产妇子宫破裂和胎儿窘迫等相关并发症几率不会升高。

【关键词】 瘢痕子宫;阴道试产;再次妊娠;分娩方式

【中图分类号】 R711

【文献标识码】 A

Choice of mode of delivery for scar pregnancy and the influence factors of vaginal trial delivery FU Hong-wang[△], ZENG Mulan, ZHOU Ying, LUO Xiaohua, CAI Lihua. Department of Gynaecology and Obstetrics, the Sixth Affiliated Hospital of Guangzhou Medical University (Qingyuan People's Hospital), Qingyuan 511518, Guangdong, China

【Abstract】 **Objective** To analyze the choice of delivery mode and the factors affecting vaginal trial delivery in scar pregnancy. **Methods** 118 women with scar pregnancy in our hospital from July 2016 to July 2017 were enrolled. Among them, 45 women underwent vaginal trial delivery, where 37 ones succeed (observation group) and 8 ones were transferred to cesarean section. Of all the 81 women underwent cesarean section, 37 ones were randomly selected as control group. The clinical data of observation group and control group were collected, and using single factors and Logistic regression analysis, was analyzed to study the factors related to successful vaginal trial delivery. The incidences of maternal puerperal infection, uterine contraction fatigue, postpartum hemorrhage, fetal distress, neonatal asphyxia and uterine rupture, fetal 1 min Apgar score and bleeding weight were observed in the two groups. **Results** There were statistically significant differences in the gestational age, mean age, prenatal BMI, uterine dilatation, fetal weight management during pregnancy, admission to hospital before delivery and natural childbirth between the two groups (all $P < 0.05$). Admission of uterine cervix, age, admission to hospital before delivery, fetal weight management during pregnancy, prenatal BMI, and history of spontaneous delivery were all independent factors influencing successful vaginal trials (all $P < 0.05$). The proportion of uterine contraction during delivery in the observation group was higher than that in the control group, with statistically significant difference ($P < 0.05$). The 1 min Apgar score of neonates in the observation group was higher than that of the control group, and the birth weight was lower than that of the control group, all with statistically significant differences (all $P < 0.05$). **Conclusions** A history of natural childbirth, prenatal BMI and age are all influencing factors of successful vaginal trial delivery for scar pregnancy. Compared with cesarean section, vaginal trial delivery does not increase the incidence of uterine rupture and fetal distress and other complications.

【Key words】 Scar uterus; Vaginal trial delivery; Pregnancy again; Mode of delivery

伴随二胎政策的实施,二胎妊娠人数逐年升高。近些年来,临床分娩女性中剖宫产率一直居高不下,同时剖宫产后再次妊娠女性比例也在升高,对于瘢痕子宫女性再次妊娠后其分娩方法上的选取仍然存在争议^[1-2]。随着临床阴道试产技术和医疗条件的提升,剖宫产手术后再次妊娠者已经不是阴道试产的禁忌。有关研究结果显示,对阴道试产的适应证要严格把握,同时做好临床相关护理工作,那么剖宫产术后再次妊娠女性其成功阴道试产者可以达到76%以上,且不会使新生儿窒息发生率升高^[3-4]。但在实际临床中,部分孕产妇受社会和自身等因素影响,多对于阴道试产持有恐惧心理。因此,本文通过分析瘢痕子宫妊娠再次分娩方式选择及阴道试产影响因素,为临床产妇分娩提供一些借鉴。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择2016年7月至2017年7月在广州医科大学附属第六医院(清远市人民医院)进行分娩的瘢痕子宫再次妊娠的118例产妇为研究对象。其年龄范围23岁~40岁,年龄(29.76 ± 4.51)岁;孕周范围36周~41周,孕周(38.76 ± 1.25)周。本研究已经患者及其家属知情同意,并签署知情同意书。

1.2 研究方法

本研究采用实验对照方法。118例产妇中的45例行阴道试产。

1.3 分娩方式

成功试产的37例产妇设为观察组,8例产妇转剖宫产,即

从剖宫产 81 例产妇中随机抽取 37 例产妇设为对照组。

1.3.1 观察组分娩方式 ①超声检查产妇瘢痕厚度大于 4mm, Bishop 宫颈成熟度评分在 6 分以上;②未发生产褥感染、子宫破裂,仅进行过一次剖宫产;③前次剖宫产指征不存在,同时未发生新指征,胎儿预计体重低于 3 700g;④满足抢救条件,必要时可转剖宫产;⑤前次剖宫产为子宫下段横切口,切口愈合程度为 II 甲;⑥离前次剖宫产手术时间 2 年以上;⑦产妇及家属知情同时自愿进行阴道试产。

1.3.2 对照组分娩方式 ①超声检测子宫瘢痕厚度低于 4mm,胎盘附着在子宫的瘢痕位置,子宫下段有压痛;②有 2 次及以上剖宫产史;③前次剖宫产为下端或者宫体部位纵切口,术后出现产后出血、切口感染等相关并发症;④离上次剖宫产时间不足 2 年;⑤产妇或其家属坚持行剖宫产。

1.4 观察指标

收集观察组和对照组产妇临床资料,单因素和 Logistic 回归分析瘢痕子宫产妇再次妊娠后成功阴道试产相关因素。观察两组产妇产褥感染、产时宫缩乏力、产后出血、胎儿窘迫、新生儿窒息、子宫破裂、胎儿 1min Apgar 评分和出血体重等。

1.5 统计学处理

采用 SPSS19.0 软件对相关数据进行统计分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,采用 t 检验;计数资料以频数(百分数) [$n(\%)$] 表示,采用 χ^2 检验;影响成功阴道试产因素行 Logistic 回归分析。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基线资料比较

观察组与对照组患者在孕周、平均年龄、产前 BMI、宫口扩张、孕期胎儿体重管理、临产入院和自然分娩史方面比较,其差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。具体结果详见表 1。

2.2 瘢痕子宫后再次妊娠成功阴道试产多因素分析

以入院宫口扩张、年龄、临产入院、产前 BMI、孕期胎儿体重管理、有自然分娩史作为自变量,成功阴道试产作为因变量,进行 Logistic 回归分析,入院宫口扩张、孕期胎儿体重管理、年龄、临产入院、产前 BMI 及有自然分娩史为成功阴道试产独立影响

因素($P < 0.05$)。具体结果详见表 2。

2.3 两组产妇分娩结局比较

观察组产妇分娩时宫缩乏力比例高于对照组产妇,其差异具有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见表 3。

表 1 两组患者基线资料比较 [$n(\%) / \bar{x} \pm s$]

影响因素	观察组 ($n = 37$)	对照组 ($n = 37$)	t/χ^2 值	P 值
孕周(周)			11.123	<0.05
≤40	36(97.3)	32(86.5)		
>40	1(2.7)	5(13.5)		
平均年龄(岁)	28.81 $\pm$ 3.29	32.91 $\pm$ 3.52	14.043	<0.05
子宫瘢痕厚度(mm)	3.29 $\pm$ 0.52	3.40 $\pm$ 0.56	1.738	>0.05
产前 BMI(kg/m ²)			9.429	<0.05
<30	35(94.6)	23(62.2)		
≥30	2(5.4)	14(37.8)		
距离前次剖宫产时间(年)	4.29 $\pm$ 1.45	4.15 $\pm$ 1.30	0.887	>0.05
孕期胎儿体重管理			4.124	<0.05
是	33(89.2)	14(37.8)		
否	4(10.8)	23(62.2)		
宫口扩张(cm)			12.837	<0.05
≥6	13(35.1)	4(10.8)		
<6	24(64.9)	32(86.5)		
前次剖宫产手术指征			0.742	>0.05
非复发性指征	14(37.8)	14(37.8)		
复发性指征	23(62.2)	23(62.2)		
临产入院			12.345	<0.05
否	8(21.6)	18(48.6)		
是	29(78.4)	4(51.4)		
自然分娩史			10.626	<0.05
无	27(73.0)	37(100.0)		
有	10(27.0)	0(0)		

表 2 瘢痕子宫后再次妊娠成功阴道试产 Logistic 分析

自变量	Wald	SE	β 值	P 值	OR(95%)CI
入院宫口扩张	26.071	0.016	0.093	0.001	0.689(0.621 ~ 0.824)
年龄	5.118	0.362	0.661	0.019	1.032(0.993 ~ 1.071)
是否临产入院	3.895	0.195	0.421	0.038	1.503(0.982 ~ 2.075)
有无自然分娩史	18.375	0.036	0.074	0.001	2.214(1.593 ~ 3.105)
产前 BMI	18.274	0.217	0.314	0.001	1.006(1.043 ~ 1.136)
孕期胎儿体重管理	12.166	0.273	0.604	0.035	1.376(0.817 ~ 1.769)

表 3 两组产妇分娩结局比较 [$n(\%)$]

组别	例数	产褥 感染	分娩时 宫缩乏力	产后 出血	胎儿 窘迫	子宫 破裂
观察组	37	2(5.4)	13(35.1)	1(2.7)	6(16.2)	1(2.7)
对照组	37	3(8.1)	6(16.2)	2(5.4)	5(13.5)	1(2.7)
χ^2 值		1.903	13.279	0.962	1.773	2.031
P 值		>0.05	<0.05	>0.05	>0.05	>0.05

2.4 两组产妇新生儿状况比较

观察组新生儿 1min Apgar 评分高于对照组新生儿,出生体重低于对照组新生儿,其差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。具体结果详见表 4。

3 讨论

本研究结果显示,45 例进行阴道试产产妇中有 37 例成功分娩,占比 82.2%,这说明再次剖宫产的绝对指征已经不是瘢

痕子宫后再次妊娠者,阴道试产也不再是瘢痕子宫后妊娠禁忌证。在实际临床中对符合阴道试产指征产妇行必要心理辅导与健康宣教,使她们了解到阴道试产优势和再次剖宫产劣势,可以提升阴道试产比率,使产妇再次剖宫产率降低^[5-7]。

表 4 两组产妇新生儿状况比较 [$n(\%) / \bar{x} \pm s$]

组别	例数	新生儿窒息	1min Apgar 评分	出生体重(kg)
观察组	37	2(5.4)	9.52 ± 0.83	3.23 ± 0.12
对照组	37	3(8.1)	8.29 ± 0.79	2.98 ± 0.14
t/χ^2 值		2.834	10.863	12.377
P 值		>0.05	<0.05	<0.05

邵梅冰等^[8]的研究结果显示,对剖宫产术后再次妊娠产妇进行阴道试产因素比较多,包含年龄、离前次剖宫产时间、瘢痕位置、子宫肌层厚度等。本研究结果显示,入院宫口扩张、年龄、临产入院、孕期胎儿体重管理、产前 BMI 及有自然分娩史为成功阴道试产独立影响因素。首先,在产妇年龄方面,年龄大于 30 岁,特别是 35 岁以上产妇身体功能下降,其骨盆可塑性低,延长试产时间,加剧了产妇先兆子宫破裂风险,造成成功阴道试产率降低^[9-12]。在产前 BMI 方面,低于 30kg/m² 为产妇成功试产保护因子,这是由于产妇过于肥胖会造成其腹肌力下降,生产阻力增大,对自然分娩有一定影响^[13-14]。本研究结果显示,产妇入院宫口扩张大于 6cm、临产入院及有自然分娩史也是瘢痕子宫后再次妊娠产妇成功阴道试产保护因子。相关研究显示,导乐陪伴分娩和新生儿体重也是影响瘢痕子宫再次妊娠产妇能否成功阴道试产影响因素^[15]。在剖宫产和成功阴道试产产妇结局分析方面,成功阴道试产者在宫缩时出现乏力比例高于对照组产妇,这可能与产妇在分娩时紧张及力气小等有关,因此在临床阴道试产时可以做好相关工作,进行导乐陪伴分娩,从生理和心理上对产妇予以支持。此外,在分娩中可以采用缩宫素,提高产妇成功分娩率。两组产妇在产褥感染、胎儿窘迫、产后出血及子宫破裂方面比较,其差异均无统计学意义,这说明对阴道试产指征严格把握,其子宫破裂等并发症出现率不会增大。阴道试产产妇新生儿结局好于剖宫产产妇,此与陈诚等^[16]的研究结果一致。但是,剖宫产后瘢痕子宫再次妊娠产妇阴道试产也存在危险因素,为此需要严格把握阴道试产适应证和禁忌证,建议孕妇定期产检,从运动和饮食等方面配合,做好孕期的管理工作;同时,阴道试产必须以孕产妇和家属同意为前提,医院也需要具备随时抢救的条件,确保分娩安全性。

综上所述,有自然分娩史、产前 BMI 和年龄等为瘢痕子宫再次妊娠产妇成功阴道试产影响因素,与再次剖宫产产妇相比,阴道试产者子宫破裂和胎儿窘迫等相关并发症几率不会升高。但是,由于时间和人力等条件限制,本研究纳入患者数量较少,对于研究结论还需要进行更大样本量、观察更多指标的研

究来进一步验证。

参 考 文 献

- [1] 陈丽英,廖月容,李少芳. 瘢痕子宫产妇再次妊娠的分娩方式及新生儿状况分析[J]. 海南医学,2015,9(17):2606-2608.
- [2] 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.
- [3] 廖哈魁,杨钦灵. 瘢痕子宫再次妊娠分娩方式选择的分析[J]. 广东医学,2016,37(2):93-95.
- [4] Smith D, Stringer E, Vladutiu CJ, et al. Risk of uterine rupture among women attempting vaginal birth after cesarean with an unknown uterine scar[J]. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2015, 213(1):80. e1-5.
- [5] 张辰晨,刘玲,夏义欣. 瘢痕子宫再次妊娠阴道试产的可行性、条件及其影响因素[J]. 武警医学,2016,27(7):746-750.
- [6] Chen HH, Zhou JR, Wang HS, et al. The treatment of cesarean scar pregnancy with uterine artery embolization and curettage as compared to transvaginal hysterotomy[J]. European Journal of Obstetrics and Gynecology Reproductive Biology, 2017, 21(4):44-49.
- [7] 袁欢. 瘢痕子宫再次妊娠阴道试产临床分析及护理对策[J]. 中国全科医学,2017,20(2):81-83.
- [8] 邵梅冰,林晓秋,王守玲. 剖宫产术后再次妊娠阴道试产结局的影响因素分析及护理[J]. 护理与康复,2012,11(8):718-720.
- [9] 陈勇. 瘢痕子宫再次妊娠不同分娩方式对母婴预后的影响[J]. 实用医院临床杂志,2015,12(5):132-133.
- [10] 张桂英,赵双英,陈月花,等. 瘢痕子宫再次妊娠产妇不同分娩方式对母婴的影响研究[J]. 检验医学与临床,2015,12(4):537-538,540.
- [11] 马淑琴,郭媛,强焕珍,等. 瘢痕子宫再次妊娠阴道分娩方式选择的影响因素研究[J]. 宁夏医科大学学报,2016,38(10):1176-1178.
- [12] Fiocchi F, Petrella E, Nocetti L, et al. Transvaginal ultrasound assessment of uterine scar after previous caesarean section: comparison with 3T-magnetic resonance diffusion tensor imaging[J]. La Radiologia Medica, 2015, 120(2):228-238.
- [13] 王铮,张惠欣. 瘢痕子宫再次妊娠经阴道试产的可行性和安全性分析[J]. 中国妇幼保健,2017,32(24):6140-6143.
- [14] Sato K, Yamada M, Okutomi T, et al. Vaginal delivery under epidural analgesia in pregnant women with a diagnosis of moyamoya disease[J]. Journal of Stroke & Cerebrovascular Diseases, 2015, 24(5):921-924.
- [15] 尚艳红,孙秀丽,王丽娟. 瘢痕子宫再次妊娠分娩方式的选择及对新生儿的影响[J]. 四川医学,2015,36(6):892-894.
- [16] 陈诚,常青,王琳. 剖宫产术后再次妊娠经阴道试产的探讨[C]// 第十一届全国妇产科学术会议论文集. 兰州:解放军医学科学技术委员会妇产科专委会,2011:192-194.

(收稿日期:2018-12-24)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2020.01.020

• 妇科与生殖医学 •

盆底动态核磁共振在女性压力性尿失禁合并盆腔器官脱垂患者诊断评估中的临床价值

罗丹丹 成宏 倪程[△]

恩施州中心医院西医部 CT 室, 湖北 恩施 445000

【摘要】 目的 探讨盆底动态核磁共振(dynamic magnetic resonance imaging, dMRI)在女性压力性尿失禁(stress urinary incontinence, SUI)合并盆腔器官脱垂(pelvic organ prolapse, POP)患者中的鉴别和诊断的价值。**方法** 选取2018年2月至2019年2月恩施州中心医院妇科经查体确诊的35例SUI合并POP患者和同期同年龄段的25例SUI患者为研究对象。将35例SUI合并POP患者设为观察组,25例SUI患者设为对照组。两组患者均行1.5T dMRI检查和经会阴超声检查,从横断位、矢状位、冠状位影像,测量其膀胱尿道后角、尿道长度、尿道倾斜角、H线和盆膈裂孔横径指标情况;分析比较dMRI在单纯SUI和SUI合并POP中的鉴别和诊断价值,探究dMRI检查与POP分级的一致性情况。**结果** 观察组和对照组患者静息相经会阴超声、dMRI诊断的尿道长度、膀胱尿道后角、尿道倾斜角、 α 角等参数比较,其差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$);两组患者力排相dMRI检查测量的膀胱尿道后角、 α 角略高于超声测量数据,其差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。观察组患者dMRI静息相、力排相H线、盆膈裂孔横径2项参数差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$);dMRI在诊断观察组前盆腔、中盆腔脏器脱垂严重程度与POP-Q体格检查一致性良好。**结论** dMRI相对于传统经会阴超声诊断技术在SUI合并POP检查中,可以更精确地测量盆底相关参数,清晰显示盆底支持结构功能状态,可以准确鉴别SUI、SUI合并POP,并且准确评估盆腔脏器脱垂程度,值得临床推广应用。

【关键词】 盆底动态核磁共振;压力性尿失禁;盆底功能障碍;盆腔器官脱垂

【中图分类号】 R714

【文献标识码】 A

Clinical value of dMRI in the diagnosis and evaluation of female SUI patients with POP LUO Dandan, CHENG Hong, NI Cheng[△]. CT Room, Western Medicine Department, the Central Hospital of Enshi Tujia and Miao Autonomous Prefecture, Enshi 445000, Hubei, China

【Abstract】 Objective To explore the value of pelvic floor dynamic magnetic resonance imaging (dMRI) in the identification and diagnosis of female patients with stress urinary incontinence (SUI) and pelvic organ prolapse (POP). **Methods** From February 2018 to February 2019, 35 SUI patients with POP and 25 SUI patients of the same age in the Gynecology Department of our hospital were confirmed by physical examination. 35 patients with SUI and POP were selected as the observation group, and 25 patients with SUI were selected as the control group. Both groups underwent 1.5T dMRI and transperineal ultrasonography. From the transverse, sagittal, and coronary images, the posterior angle of the bladder and urethra, the length of the urethra, the angle of the urethra, the H line, and the transverse diameter of the pelvic diaphragm hole were measured. The differential and diagnostic value of dMRI in pure SUI and SUI combined POP was analyzed and compared, and the consistency between dMRI and POP classification was explored. **Results** There was no significant difference in the urethral length, bladder urethral angle, urethral inclination angle, α angle and other parameters of the observation group and the control group between perineal ultrasound and dMRI diagnosis (all $P > 0.05$). The bladder urethral angle and α angle were slightly higher than those measured by ultrasound, with statistically significant differences (all $P < 0.05$). Patients in the observation group had statistically significant differences in dMRI resting phase, force-exhausting phase H-line, and pelvic diaphragmatic hole transverse diameter (all $P < 0.05$). The diagnosis of the severity of anterior pelvic and middle pelvic organ prolapse was consistent between dMRI and POP-Q physical examination. **Conclusions** Compared with the traditional transperineal ultrasound diagnosis technique, dMRI can accurately

[△]【通讯作者】倪程, E-mail: 2632079932@qq.com

measure the pelvic floor related parameters in SUI combined with POP examination, clearly show the functional status of the pelvic floor support structure, and accurately identify SUI, SUI combined with POP and the degree of pelvic organ prolapse, which is worth promoting.

【Key words】 Pelvic floor dynamic magnetic resonance imaging (dMRI); Stress urinary incontinence (SUI); Pelvic floor dysfunction; Pelvic organ prolapse (POP)

尿失禁是中老年女性比较常见的妇科疾病,患病率在23%~45%之间,其中7%的患者病情较为严重,约有一半以上的患者为压力性尿失禁(stress urinary incontinence, SUI),需要及时采取积极有效的治疗^[1-2]。近年来,随着人们健康意识的增强,女性SUI受到广泛关注。SUI患者主要表现为在剧烈活动、咳嗽、打喷嚏等导致腹腔压力增大的情况下会出现尿液不自主漏出,但膀胱逼尿肌无明显的过度活动。女性SUI多伴有不同程度的盆腔器官脱垂(pelvic organ prolapse, POP),这2种症状是女性盆底障碍性疾病的不同表现。以往研究表示^[3-4],绝大多数女性盆底功能障碍性疾病患者的3个盆腔腔室均存在不同程度异常,再加上盆腔各个脏器的异常会相互影响,所以全面评估对患者的治疗和预后意义重大。盆底动态核磁共振(dynamic magnetic resonance imaging, dMRI)即患者在最大膀胱充盈状态下,在静息和最大应力状态下均可以通过静息图像观察盆腔、盆底是否存在占位性疾病和韧带异常;通过应力相图像则可以观察患者尿道形态变化,判断其解剖学病理改变的严重程度。本研究主要分析dMRI检查相对于传统经会阴超声诊断在女性SUI伴POP中的诊断价值。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择2018年2月至2019年2月恩施州中心医院妇科经查体确诊的35例SUI合并POP患者和同期同年龄段的25例SUI患者为研究对象。

纳入标准:健康女性除剖宫产外无其他盆腔部位手术史,无尿失禁症状、POP等症状者;SUI患者满足2011年国际尿控协会(International Continence Society, ICS)^[5]推荐的SUI诊断标准,即打喷嚏、咳嗽等腹压增加时会出现不自主漏尿现象;SUI伴POP患者行妇科泌尿学评估、POP定量(POP-Q)评估显示存在盆腔器官脱垂情况者;所有患者对本研究均已知情同意且自愿参与临床研究。排除标准:合并脑血管疾病、神经系统疾病,有盆腔部位手术病史者;膀胱过度活动症、尿路感染、急性尿失禁患者等。

SUI诊断标准:0型:膀胱颈在耻骨联合下缘上侧,力排相可见膀胱颈、临近段尿道开放且脱垂;I型:力排相膀胱颈、临近尿道开放,膀胱底部下移距离<2cm;II型:力排相膀胱颈、临近尿道开放,膀胱底部下移距离>2cm;IIA型:力排相可见膀胱底部下移;IIB型:静息相可见膀胱底部下移;III型:静息相可见膀胱颈、临近端尿道开放。

POP-Q分级标准^[6]:0级:无脱垂(6个指示点均无脱垂,6个指示点分别为阴道前壁Aa、Ba点,阴道中间C、D两点,阴道后壁Ap、Bp点);I级:脱垂均在处女膜内,且最远处距处女膜

超过1cm;II级:脱垂最远处在处女膜内(外)1cm范围内;III级:脱垂最远处在处女膜外,但范围在1cm~2cm之间;IV级:阴道完全脱垂,最远处≥阴道总长度。

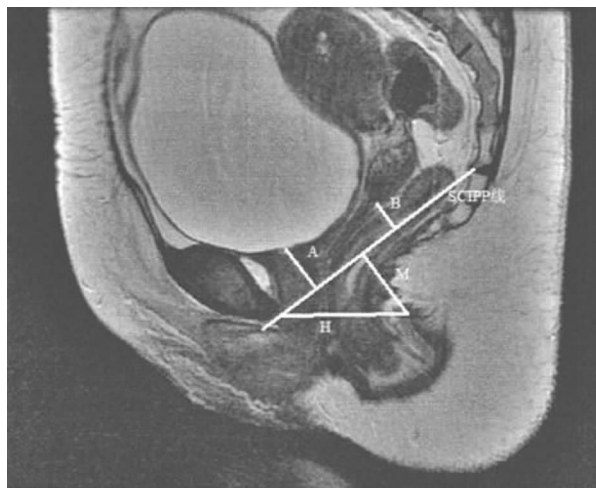
1.2 研究方法

本研究采用实验对照方法。将35例SUI合并POP患者设为观察组,25例SUI患者设为对照组。观察组35例患者,年龄范围45岁~72岁,年龄(57.2 ± 3.8)岁,体重指数(body mass index, BMI)范围16.8~30.9kg/m²,BMI为(24.2 ± 3.4)kg/m²;怀孕次数范围1次~7次,怀孕次数(3.2 ± 1.0)次;阴道分娩次数范围1次~4次,阴道分娩次数(1.2 ± 0.5)次。对照组25例患者,年龄范围43岁~69岁,年龄(56.3 ± 5.1)岁;BMI范围17.0~31.4kg/m²,BMI为(23.8 ± 3.7)kg/m²;怀孕次数范围1次~8次,怀孕次数(3.4 ± 1.1)次;阴道分娩次数范围1次~4次,阴道分娩次数(1.3 ± 0.4)次。两组受检者年龄、BMI、怀孕次数、分娩次数等一般资料比较,其差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),具有可比性。本研究已经医院伦理委员会批准实施。

1.3 诊治方法

1.3.1 dMRI检查 ①检查方法:叮嘱患者于检查前约1h彻底排空膀胱,检查前30min饮用500mL水使膀胱处于半充盈状态,指导患者完成屏气最大用力Valsalva动作,以确保dMRI图像质量。使用美国GE公司生产的Signa 1.5T核磁共振扫描设备,患者取膀胱截石位,行常规横断位、矢状位和冠状位扫描。扫描范围:横断位,耻骨联合上缘-肛门间;矢状位,双侧髂臼内侧缘间;冠状位,耻骨联合后缘-直肠后壁间。静息相横断位扫描,依据获得图像资料再行矢状位、冠状位扫描定位。静息相使用FSE序列T2WI成像,重复时间(TR):4 900ms,回波时间(TE):100ms,层厚3.0mm,层间距0.3mm,视野24cm×24cm,矩阵320×256。力排相/应力相(屏气最大用力排尿动作)以静息期横断位图像为参考定位,使用SSFSE序列行T2WI成像,TR:2 000ms,TE:80ms,层厚5.0mm,层间距1.0mm,视野30cm×30cm,矩阵288×256,扫描时间≤18s。特别注意横断位图像需要经过盆膈裂孔,矢状位图像应当经过膀胱颈。

参数测量:①SCIPP线,即耻骨联合内缘到骶尾间关节前缘的连线。可以判断盆底支持力情况,若盆腔器官位置低于该线则表示支持力差。②尿道长度,膀胱颈尿道内口径尿生殖膈到阴道口前方的尿道外口处;③膀胱尿道后角,正中矢状位,膀胱底和尿道长轴夹角(力排相角度>130°,即为SUI);④尿道倾斜角,矢状位,尿道长轴和身体纵轴的夹角;⑤α角,正中矢状面经耻骨联合纵轴直线(MPL)与尿道长轴夹角,主要评估尿道活动度。具体情况详见图1~图3。



注:A,测量膀胱颈与 SCIPP 线距离;B,子宫颈与 SCIPP 线距离;H,H线;M,M线

图1 T2W I 正中矢状位 SCIPP 线距离



图2 T2W I 正中矢状位尿道倾斜角

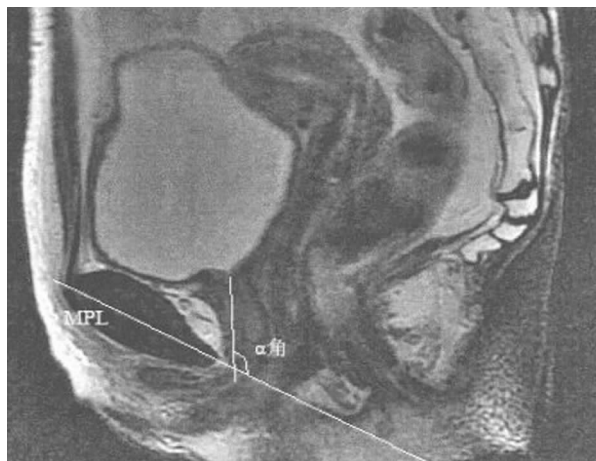


图3 正中矢状位测量 α 角

膀胱截石位。使用美国 GE 公司生产的 Voluson E8 彩色多普勒超声诊断系统,探头轻置于耻骨联合下缘大小阴唇表面,选取矢状切面图像从前向后显示耻骨联合、直肠肛管连接部,尿道作为标准平面。参数测量:①静息相:膀胱尿道后角,近端尿道和膀胱后壁的夹角;尿道倾斜角,即近端尿道和人体纵轴间的夹角,尿道轴向若略向腹侧偏移则取负值,反之则取正值; α 角,叮嘱患者平静呼吸,以清晰二维矢状面图像建立坐标轴,测量近端尿道中轴线和尿道内口位置膀胱基底切线的夹角。②力排相:即受检者做最大 Valsalva 动作,再次测量膀胱尿道后角、尿道倾斜角以及 α 角等参数。

1.4 观察指标

本研究有如下 3 项观察指标:①dMRI 和经会阴超声在 SUI 合并 POP 检查中尿道周围支持组织相关参数;②dMRI 在 SUI、SUI 合并 POP 盆底肌群的相关指标。a. H 线:耻骨联合内缘到肛管直肠连接部间的连线,力排相 H 线长度 $< 5\text{cm}$;b. 盆膈裂孔横径:耻骨联合下缘双侧耻骨直肠肌内缘最大距离,力排相 $< 4\text{mm}$,POP 患者则显著增大。所有数据均由本课题小组成员在 GE ADW4.2 工作站完成,每项数据连续测量 3 次,取其平均值;③分析 dMRI 诊断与 SUI 分型、POP-Q 分级标准的一致性。SUI 合并 POP 患者单纯仅考虑 POP-Q 分级情况。

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,角度单位以($^{\circ}$)表示,距离单位以(mm)表示,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间数据对比采用秩和检验,一致性分析采用 Kappa 检验, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两种诊断方式检查观察组患者相关参数比较

静息相和力排相超声诊断与 dMRI 检查的尿道长度比较,其差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$);力排相 dMRI 影像所测得的膀胱尿道后角、 α 角均略高于超声检查方法所得,其差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。具体结果详见表 1。dMRI 检测对照组患者,静息相膀胱尿道后角、尿道倾斜角分别为(136.8 ± 15.2) $^{\circ}$ 、(14.2 ± 5.5) $^{\circ}$,力排相分别为(168.3 ± 14.4) $^{\circ}$ 、(27.1 ± 5.9) $^{\circ}$, $t = 0.708$, $t = 1.165$,各项参数均略低于观察组,组间差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。具体结果详见表 1。

表1 观察组患者 2 种诊断方式检查相关参数比较($\bar{x} \pm s$)

指标	超声检查	dMRI 检查	t 值	P 值
静:尿道长度(mm)	29.3 $\pm$ 3.0	30.1 $\pm$ 2.8	1.153	0.253
动:尿道长度(mm)	19.4 $\pm$ 6.2	16.9 $\pm$ 5.5	1.785	0.079
静:膀胱尿道后角($^{\circ}$)	134.8 $\pm$ 14.6	137.0 $\pm$ 16.8	0.585	0.561
动:膀胱尿道后角($^{\circ}$)	167.4 $\pm$ 17.3	175.6 $\pm$ 16.2	2.047	0.045
静:尿道倾斜角($^{\circ}$)	13.3 $\pm$ 6.1	15.7 $\pm$ 6.4	1.606	0.113
动:尿道倾斜角($^{\circ}$)	30.6 $\pm$ 5.5	31.7 $\pm$ 6.5	1.515	0.084
静: α 角($^{\circ}$)	125.2 $\pm$ 21.0	126.3 $\pm$ 18.2	0.234	0.816
动: α 角($^{\circ}$)	103.6 $\pm$ 9.4	98.3 $\pm$ 11.7	2.154	0.021

2.2 两组患者 dMRI 盆底肌群相关指标比较

dMRI 检查结果显示,两组患者静息相、力排相下 H 线差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$);静息相两组患者盆膈裂孔横径差异无统计学意义($P > 0.05$);力排相与静息相比较显示,两

组患者 H 线、盆膈裂孔横径均明显增大,其中后者增加显著。力排相 H 线明显长于静息相,且两组患者 H 线长度呈递增趋势。具体结果详见表 2。

表 2 两组患者盆底肌群相关指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

指标	观察组 (<i>n</i> = 35)	对照组 (<i>n</i> = 25)	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
H 线(静)	68.8 ± 5.4	61.2 ± 6.0	5.131	0.000
H 线(动)	75.7 ± 9.2	64.5 ± 7.5	5.010	0.000
盆膈裂孔横径(静)	32.3 ± 5.5	31.2 ± 4.6	0.817	0.418
盆膈裂孔横径(动)	42.0 ± 8.2	35.8 ± 9.2	2.744	0.008

2.3 dMRI 与 POP 分级的一致性情况

POP-Q 查体标准对观察组患者的前、中和后 3 个腔室 POP 诊断结果显示,阴道前壁脱垂 26 例(74.3%),其中 I 度 15 例、II 度 6 例、III 度 4 例、IV 度 1 例;子宫脱垂 5 例(14.3%),其中 I 度 4 例、II 度 1 例;阴道后壁脱垂 4 例(11.4%),其中 I 度 2 例、II 度 2 例。dMRI 对盆腔脏器脱垂情况诊断结果:膀胱脱出 28 例(80.0%),轻度 20 例、中度 5 例、重度 3 例;子宫脱垂 5 例(14.3%),轻度 5 例;直肠膨出 2 例(5.7%),轻度 1 例、重度 1 例。dMRI 诊断膀胱膨出对应阴道前壁脱垂,dMRI 诊断直肠膨出对应阴道后壁脱垂,结果显示,盆腔的前腔室、中腔室脏器脱垂与 POP-Q 一致性良好。具体结果详见表 3。

表 3 dMRI 与 POP-Q 标准诊断盆腔脏器脱垂一致性分析

脱垂类型	检验方式	例数	<i>r</i> 值	近似值 Sig
阴道前壁	Kappa	35	0.852	0.000
子宫脱垂	Kappa	35	1.000	0.000
阴道后壁脱垂	Kappa	35	0.381	0.000

3 讨论

压力性尿失禁与急迫性尿失禁的区别在于前者为尿道功能异常所致,后者多受膀胱功能异常而致病。尿道功能异常主要包括括约肌闭合系统、尿道支持系统异常 2 种类型^[7-8]。据 DeLancey JO 等^[9]提出的“尿道中段吊床理论”中形象地把尿道支持系统类比为“吊床结构”,若该结构稳定则能够有效支撑尿道,在腹压升高后不会出现漏尿情况;若尿道支持系统出现异常或其结构稳定性下降,腹压升高后尿道下方无可靠支撑力,尿道管腔难以闭合导致尿液不自主渗出。尿道支持结构出现缺陷会使腹压升高是尿道轴由垂直旋转至水平方向,这也是体格检查中遵循的尿道移动度过大的试验原理。

尿道长度缩短是 SUI 患者盆腔最为显著的解剖结构变化,健康女性的尿道长度一般超过 30mm,而合并 POP 患者的尿道长度会进一步缩短。其主要原因在于,合并 POP 的 SUI 患者的尿道支持韧带会发生松弛和断裂现象,因而尿道位置出现扭转或其他异常,缩短直线距离;SUI 患者阴道前壁膨出会加剧尿道后方承托力度的下降,从而在力排相观察到尿道长度明显缩短。国外有关研究显示:MRI 可以清晰地显示女性尿道解剖学改变^[10]。本研究中对静息相和力排相的超声影像、dMRI 影像中尿道长度情况,结果显示,dMRI 静息相、力排相尿道长度

指标均略高于经会阴超声检查,但组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。目前尚无探究超声和 MRI 在 SUI 伴 POP 诊断的效果对比的研究,而本研究中测量的尿道长度与邓舒昊等^[11]、杨丹等^[12]、赵玉娇等^[13]的研究结果基本保持一致,因此可信度较高。2 种诊断方式测量的尿道长度存在差异有以下 2 个原因:其一,影像科医师技术问题导致;其二,MRI 是目前最为先进的影像学检查手段之一,诊断过程中无需造影剂,能够采集清晰度非常高的整体骨盆影像,清楚地显示盆腔器官组织及其与邻近组织器官的关系,因此所检测的数据更为精确。

经会阴超声检查和 dMRI 检查获得的影像资料中均显示,女性 SUI 合并 POP 患者大都伴有尿道内口漏斗形改变,这与国内外相关研究结果一致。膀胱于近端尿道位置出现过度活动是导致 SUI 的主要病因,膀胱尿道后角和尿道倾斜角都是评估膀胱和尿道活动度的重要指标,尿道前倾角超过 30°、膀胱尿道后角超过 115°则表示尿道活动度异常,角度越大表示尿道高活动性越严重^[14]。α 角最早是在盆底超声影像学研究中引入的概念,其在评估盆腔盆底功能状态中的应用具有较高的准确度^[15]。超声影像学认为,α 角度变化和盆底功能状态变化关系密切。超声影像学将 α 角位置相对固定耻骨中线作为参照,所检测的尿道倾斜角更为准确。本研究结果显示,力排相状态 SUI 合并 POP 患者膀胱尿道后角、α 角与静息相明显不同,且膀胱尿道后角动静态差值在 8°~39°间,此与李辛子^[16]研究结果基本一致。但是,由于两组患者尿道倾斜角动静态 2 种诊断方式获得数据无显著差异,因此 α 角是否适用于 dMRI 诊断的考量数据依然存在疑问。

盆膈裂孔大小改变、H 线和 M 线均是评估盆底肌群功能状态的常用指标。健康女性盆膈裂孔受腹压增高的影响会随之扩大,但是其扩大限度不超过 40mm,H 线长度则低于 60mm^[17-18]。若盆底支持结构发生异常或者缺损,则盆膈裂孔的形态会随之发生改变。从表 2 的结果来看,力排相观察组患者的盆膈裂孔横径、H 线相比于对照组患者均明显延长,由此证实 H 线长度、盆膈裂孔横径在鉴别诊断 SUI、SUI 合并 POP 方面具有一定的临床价值。盆底 dMRI 在评估盆腔脏器脱垂的严重程度方面目前尚无金标准,其与 POP-Q 体格检查对比而言存在明显的劣势,可以 POP-Q 体格检查分级标准分析 dMRI 在 POP 诊断的价值。实验中对 dMRI 和 POP-Q 在盆腔脏器脱垂严重程度的一致性分析,经 Kappa 检验结果显示,在前盆腔、中盆腔脏器脱垂方面一致性较高,尤其是中盆腔脏器脱垂 *r* 值为 1.000。相对于 POP-Q 体格检查分级标准,dMRI 的优势是能够观察直肠膨出、直肠套叠和盆底腹膜疝等体格检查难以发现的脱垂类型。

综上所述,dMRI 可以有效地诊断盆底支持结构功能状态是否出现异常,可以区分和鉴别 SUI、SUI 合并 POP,指导临床治疗方案的选择。尿道长度、盆膈裂孔横径和 H 线力排相结果,可以帮助鉴别 SUI、SUI 伴 POP,且 dMRI 在 POP 前盆腔脱垂、中盆腔脱垂严重程度诊断与体格检查分级标准一致性良好。

参 考 文 献

- [1] 李志毅,朱兰. 女性压力性尿失禁流行病学现状[J]. 实用妇产科杂志,2018,34(3):120-122.
- [2] 姜卫国,洪淑惠. 女性盆底功能障碍性疾病的诊治进展[J]. 山东医药,2015,55(45):26-29.

- [3] 张忠德,杨洪伟,陈晓园,等. 3D/4D 彩超在女性盆腔炎及盆底功能障碍性疾病中的诊断评价[J]. 医学影像学杂志, 2016, 26(5): 891-894.
- [4] 洪莉. 盆底功能障碍性疾病康复治疗的评价[J]. 中国计划生育和妇产科, 2016, 8(8): 1-2, 14.
- [5] 朱兰,戴毓欣. 2010 年国际妇科泌尿学会年会及国际尿控协会年会纪要[J]. 中华妇产科杂志, 2011, 46(9): 717-719.
- [6] 刘佳,张国福,胡昌东,等. 盆腔器官脱垂 MRI 分级与临床分级相关性研究[J]. 实用放射学杂志, 2014, 30(10): 1690-1694.
- [7] Beyar N, Groutz A. Pelvic floor muscle training for female stress urinary incontinence: five years outcomes[J]. Neurourology & Urodynamics, 2017, 36(1): 132-135.
- [8] 白军,杨斌健,陈薇玲,等. 压力性尿失禁病因学研究进展[J]. 中国妇产科临床杂志, 2017, 18(4): 382-384.
- [9] Delancey JO, Kolenic GE, Trowbridge ER, et al. Obesity and stress urinary incontinence in women: compromised continence mechanism or excess bladder pressure during cough? [J]. International Urogynecology Journal, 2017, 28(9): 1-9.
- [10] Yaşar L, Telci SO, Doğan K, et al. Predictive role of measurement of pelvic floor muscle thickness with static MRI in stress and mixed urinary incontinence[J]. International Urogynecology Journal, 2019, 30(2): 271-277.
- [11] 邓舒昊,朱一成,张渊,等. 经会阴超声对初产妇不同程度压力性尿失禁的应用研究[J]. 中国妇幼健康研究, 2018, 29(3): 293-296.
- [12] 杨丹,聂芳,卜岚. 经会阴超声评价尿道角度变化对压力性尿失禁的意义[J]. 兰州大学学报(医学版), 2017, 43(6): 62-66.
- [13] 赵玉娇,高光峰,崔璨,等. 经阴道分娩后压力性尿失禁产妇盆底结构改变的 MRI 研究[J]. 国际医学放射学杂志, 2018, 41(1): 17-21.
- [14] 中华医学会妇产科学分会妇科盆底学组. 女性压力性尿失禁诊断和治疗指南(2017) [J]. 中华妇产科杂志, 2017, 52(5): 289-293.
- [15] 李昆萍,谢文杰,郭志伟,等. 盆底超声测量角量参数在女性压力性尿失禁中的应用[J]. 中国医学影像学杂志, 2017, 25(12): 870-872.
- [16] 李辛子. 动态 MRI 成像技术对 SUI 与 SUI 合并 POP 的评价研究[D]. 天津: 天津医科大学, 2013.
- [17] 卜岚. 盆底超声在女性压力性尿失禁与膀胱脱垂中的应用研究[D]. 兰州: 兰州大学, 2017.
- [18] 李昆萍,谢文杰,郭志伟,等. 盆底超声测量角量参数在女性压力性尿失禁中的应用[J]. 中国医学影像学杂志, 2017, 25(12): 937-939.

(收稿日期 2019-03-17)

DOI: 10.3969/j.issn.1672-1993.2020.01.021

• 妇科与生殖医学 •

子宫动脉栓塞术对瘢痕部位妊娠疗效、血清 β -HCG 的影响及不良反应的分析

胡莉^{1△} 黄晓萍²

1 射洪县中医院妇产科, 四川 遂宁 629200

2 川北医学院附属医院 妇产科, 四川 南充 637000

【摘要】 目的 探讨子宫动脉栓塞术对子宫瘢痕部位妊娠的疗效、血清 β 人绒毛膜促性腺激素 (β -HCG) 的影响及不良反应的分析。方法 选取 2015 年 1 月至 2018 年 1 月射洪县中医院诊治的 106 例子宫瘢痕部位妊娠患者作为研究对象。根据治疗方法分为药物组、手术组和栓塞组, 比较三组患者的有效清宫率、出血量、住院时间、住院花费、血清 β -HCG 水平、不良反应情况。结果 栓塞组、手术组患者清宫有效率明显高于药物组, 出血量、住院时间、术后血清 β -HCG 水平、不良反应发生率明显低于药物组, 以上差异均具有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。栓塞组住院费用为 19 329.78 元, 较手术组及药物组费用高, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。结论 子宫动脉栓塞术可显著提高子宫瘢痕部位妊娠有效清宫率、降低出血率, 缩短住院时间、减少不良反应、快速降低血清 β -HCG, 但住院花费较高。

【关键词】 子宫动脉栓塞术; 瘢痕部位妊娠; 产后出血

【中图分类号】 R714

【文献标识码】 A

Effect of uterine arterial embolization on cesarean scar pregnancy and serum levels of β -HCG and its adverse reactions HU Li^{1△}, HUANG Xiaoping². 1. Department of Obstetrics and Gynecology, Shehong Hospital of Traditional Chinese Medicine, Suining 629200, Sichuan, China; 2. Department of Obstetrics and Gynecology, Affiliated Hospital of North Sichuan Medical College, Nanchong 637000, Sichuan, China

【Abstract】 Objective To investigate the effect of uterine artery embolization on cesarean scar pregnancy

△【通讯作者】胡莉, E-mail: selvio@126.com

and serum levels of β Human Chorionic Gonadotropin (β -HCG) and its adverse reactions. **Methods** A retrospective analysis of 106 patients with cesarean scar pregnancy from January 2015 to January 2018 was performed. (All the patients were divided into drug group, surgery group, and embolization group according to the treatment method. The success rate, amount of blood loss, hospitalization days, hospitalization expenses, the serum levels of β -HCG and adverse reactions were compared among the groups. **Results** The success rate in the embolization group and surgery groups was significantly higher than that in the drug group, and the amount of blood loss, hospitalization days, postoperative serum β -HCG levels, and incidence of adverse reactions were significantly lower than those in the drug group, all with statistically significant differences (all $P < 0.05$). The cost of hospitalization in the embolization group was 19,329.78 yuan, which was higher than that of the surgery group and the drug group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). **Conclusions** Uterine arterial embolization can significantly improve the success rate of cesarean scar pregnancy, reduce the bleeding rate, shorten hospitalization days, reduce the incidence of adverse reactions, and rapidly reduce serum β -HCG, but with higher hospitalization costs.

【Key words】 Uterine artery embolization; Cesarean scar pregnancy; Postpartum hemorrhage

剖宫产瘢痕部位妊娠(cesarean scar pregnancy, CSP)是临床异位妊娠形式的一种,继发于剖宫产后,可能与受精卵在子宫切口瘢痕处着床相关,随着妊娠继续不断的向子宫肌层发展,易使胎盘植入,由于瘢痕部位肌层太薄,极易发生子宫破裂,且当胎盘剥离或清宫时导致子宫大出血发生^[1-2],被迫切除子宫。近年来,随着剖宫产率上升、二胎政策实行以及临床医生对该病的认识程度增加,CSP 发病率越来越高,严重危害女性的身心健康。既往可予以药物治疗后清宫,如有大出血或紧急情况,则予以手术治疗。随着介入放射学的发展,微创介入治疗手段被应用于 CSP 的治疗,子宫动脉栓塞术即为其中一种,文献报道子宫动脉栓塞术可作为 CSP 的初始治疗也可作为大出血时的抢救治疗,并取得了较好的效果^[3-5];本文通过回顾性分析射洪县中医院因剖宫产瘢痕部位妊娠的住院患者,采用不同治疗方式,探讨子宫动脉栓塞术治疗 CSP 的疗效,并对并发症进行分析。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择 2015 年 1 月至 2018 年 1 月射洪县中医院诊治的 106 例子宫瘢痕部位妊娠的患者作为研究对象。年龄范围 25 岁 ~ 40 岁,药物组 36 例,手术组 18 例,栓塞组 52 例,收集所有患者入院时一般资料、生育史、月经史、孕周、剖宫产次数、临床表现、治疗方案、血清 β -HCG 水平、住院时间、手术记录及并发症等不良反应相关资料。纳入标准:①所有诊断为 CSP 患者均参照 2016 年剖宫产瘢痕妊娠诊断与治疗共识和第八版妇产科学^[6-7],并行盆腔四维彩色多普勒超声及实验室检查明确诊断;②妊娠囊着床于子宫前壁下段肌层(相当于前次剖宫产子宫切口部位),部分妊娠囊内可见胎芽或胎心搏动;③子宫前壁肌层连续性中断,妊娠囊与膀胱之间的子宫肌层明显变薄、甚至消失;④彩色多普勒血流显像显示妊娠囊周边高速低阻血流信号。根据患者治疗方案将患者分为药物组、手术组和栓塞组。

排除标准:①合并免疫系统疾病、凝血功能异常者;②合并恶性肿瘤者;③严重心脑血管疾病及肝肾功能不全者。本研究已获患者及家属签署知情同意,并获射洪县中医院伦理委员会批准。

1.2 治疗方法

药物组患者予以甲氨蝶呤肌注,后检测血清 β -HCG 水平(期间可多次肌注 MTX,若单次剂量肌内注射常用 $50\text{mg}/\text{m}^2$ 体表面积计算,在治疗第 4 日和第 7 日复查血清 β -HCG),当血清 β -HCG 下降 $>50\%$ 时,再行 B 超引导下行清宫术;手术组患者采用经腹或经阴手术行妊娠物切除加修补术或子宫全切术。栓塞组患者在数字减影血管造影(DSA)下行子宫动脉造影,了解病灶血供及子宫动脉有无交通支及动静脉瘘,注入甲氨蝶呤(MTX),后再予以明胶海绵栓塞子宫动脉主干及分支,再次造影确定栓塞成功,术后 24 小时 ~ 48 小时行 B 超或腹腔镜下子宫清宫术。

1.3 统计学处理

采用 SPSS19.0 软件对相关数据进行统计分析。计量资料两组均数比较及配对比较采用 t 检验,以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示;计数资料多组均数间比较采用 χ^2 检验,以频数(百分数)[$n(\%)$]表示;多样本均数间多重比较采用 LSD- t 检验和 χ^2 /Fisher 确切概率法检验, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 三组患者基线资料比较

三组患者在年龄、剖宫产次数、距上次剖宫产时间及孕周上相比差异无统计学意义($P > 0.05$);其中孕周在三组间无明显差异,但组间比较发现药物组与手术组间差异具有统计学意义($P < 0.05$);药物组与栓塞组、手术组与栓塞组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。具体情况详见表 1。

表 1 三组患者基线资料比较($\bar{x} \pm s$)

项目	药物组($n=36$)	手术组($n=18$)	栓塞组($n=52$)	t 值	P 值
年龄(岁)	31.36 ± 3.22	31.87 ± 2.17	32.11 ± 2.77	2.099	0.05
剖宫产次数	1.35 ± 0.68	1.41 ± 0.54	1.39 ± 0.71	1.988	0.05
距上次剖宫产时间(年)	3.24 ± 1.02	3.39 ± 0.98	3.42 ± 0.88	0.983	0.05
孕周	7.12 ± 1.45	10.02 ± 2.01	9.22 ± 2.09	2.002	0.05

2.2 三组患者术中出血情况、清宫有效率、住院时间、血清 β -HCG 比较

三组患者有效清宫率、出血量、住院时间不同,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。进一步组间比较:手术组和栓塞组较药物组清宫有效率高,差异具有统计学意义($P < 0.05$),但两组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。栓塞组住院费用最高,为 19 329.78 元,较手术组和药物组比较明显升高,差异具有统计

表 2 三组患者出血情况、清宫有效率、住院时间、住院花费、血清 β -HCG 比较 [$\bar{x} \pm s/n(\%)$]

组别	例数	出血量 (mL)	清宫有效率	住院时间 (d)	住院花费 (元)	血清 β -HCG (IU/L)
药物组	36	126.56 $\pm$ 11.09	25 (69.44)	17.65 $\pm$ 1.09	10319.08 $\pm$ 346.98	6795.65 $\pm$ 456.98
手术组	18	49.78 $\pm$ 4.86	15 (83.33)	14.56 $\pm$ 1.11	12 399.22 $\pm$ 458.88	5675.56 $\pm$ 348.98
栓塞组	52	39.99 $\pm$ 2.09	49 (94.23)	6.98 $\pm$ 0.56	19 329.78 $\pm$ 808.76	1989.34 $\pm$ 112.09
χ^2 值		5.986	10.997	7.098	6.986	9.085
P 值		0.0432	0.012	0.037	0.039	0.023

2.3 三组患者术后不良反应比较

三组患者术后均有发热、下腹痛及二次手术患者,不良反应率分别为 44.44%、27.28% 和 19.23%,三组间比较差异具有统计学意义;进一步组间比较发现手术组和栓塞组低于药物组,差异具有统计学意义($P < 0.05$),手术组和栓塞组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。具体结果详见表 3。

表 3 三组患者不良反应比较 [$n(\%)$]

组别	例数	发热	下腹痛	二次手术	不良反应发生率 (%)
药物组	36	5 (13.89)	7 (19.44)	4 (11.11)	44.44
手术组	18	2 (11.11)	2 (11.11)	1 (5.56)	27.28 ^a
栓塞组	52	4 (7.69)	4 (7.69)	2 (3.85)	19.23 ^a
χ^2 值	6.985	9.098	5.098	10.098	5.085
P 值	0.032	0.019	0.044	0.011	0.027

注:标有“^a”项表示,与药物组相比, $P < 0.05$

3 讨论

CSP 是剖宫产术后远期并发症之一,为一种罕见的异位妊娠,其发病率约为 1:1800 到 1:2216 之间^[8-9],我国北京协和医院发病率为 1:1221^[10];其发病机制目前尚不明确,可能与瘢痕部位解剖缺陷相关,使得受精卵或绒毛组织从内膜层进入子宫肌层,并可使胎盘植入,因其并发症较为严重,应及时作出诊断并及时终止妊娠,治疗原则为尽快杀死胚胎、清除孕囊、保留患者的生育能力、抢救患者生命。目前治疗手段主要有药物治疗联合清宫术、子宫动脉栓塞联合清宫术、手术治疗四种治疗方法,国内报道中子宫动脉栓塞术治疗 CSP 患者约占 50% ~ 80%,为运用最多的一种^[11],尤其适用于紧急大出血而又有生育要求的女性。

本文分析射洪县中医院近年来 CSP 患者资料,发现手术组和栓塞组有效清宫率分别为 94.44% 和 94.23%,较药物组明显升高;出血量分别为 1043.12 和 987.22mL,出血率分别为 5.56% 和 3.85%,较药物组明显下降,提示子宫栓塞治疗止血效果显著,与赵锦等^[12]结果一致。这可能与子宫动脉栓塞术前

学意义($P < 0.05$),后两组间比较差异无统计学意义($P > 0.05$);三组患者术前血清 β -HCG 无明显差异,自身术后与术前相比,都有明显下降,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。手术组和栓塞组较药物组术后下降明显,差异具有统计学意义($P < 0.05$),但手术组和栓塞组两组间差异无统计学意义($P > 0.05$)。具体结果详见表 2。

首先静推 MTX,它可抑制滋养细胞增生,使绒毛破坏,从而进一步导致胚胎的坏死,预防了大出血的发生;另外还与栓塞后子宫处于一过性缺血状态,血供明显减少相关,但不破坏毛细血管网,可通过交通支获得血供而不会使子宫坏死,待明胶海绵吸收后即可恢复子宫动脉供血而保留子宫,以上两种因素为可能出血量及出血率下降的原因。手术组及栓塞组住院时间及术后血清 β -HCG 水平较药物组明显缩短和下降($P < 0.05$),主要原因可能是子宫动脉栓塞术后 24 小时 ~ 48 小时即可行清宫术,而药物组患者需待 β -HCG 下降 $> 50\%$ 时方行子宫清宫术,导致住院时间明显延长。 β -HCG 主要是胎盘滋养层分泌,反应胚胎的活性及发育情况,CSP 可与正常妊娠一样明显升高,当清除胚胎后可下降,可判断异位妊娠治疗的疗效^[13]。手术组和栓塞组血清 β -HCG 下降较药物组明显,提示子宫动脉栓塞和手术切除一样能更有效的抑制胚胎的活性,达到终止妊娠的效果。三组患者住院花费不同,药物组花费最低,栓塞组花费最高,对于经济条件差、对生育无要求的患者可选用手术治疗。

子宫动脉栓塞术可导致周围及局部组织缺血,栓塞后胚囊发生坏死,且为侵入性治疗,易导致炎症、发热、下腹痛等,但多数为一过性,予以对症治疗后可在 3 天 ~ 5 天缓解;部分患者会出现凝血功能障碍、再次出血等,需行二次手术治疗。本文发现三组患者术后均有发热、下腹痛及二次手术患者,均无凝血功能障碍发生,不良反应发生率分别为 44.44%、27.28% 和 19.23%,手术组和栓塞组显著低于药物组不良反应发生率,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

综上所述,子宫动脉栓塞术治疗 CSP 患者较药物治疗可显著提高子宫瘢痕部位妊娠清宫成功率,降低出血量率,缩短住院时间,减少不良反应发生,但住院花费较高,且并不是所有患者都适用于子宫动脉栓塞术,对于孕周小、B 超下血流信号丰富、 β -HCG 较高的患者多选用子宫动脉栓塞术^[14]。对于孕周小于 8 周、 β -HCG 水平低于 171mU/mL、肌层厚度大于 2mm 患者可直接行子宫清宫术^[6,15],但住院花费较高^[2]。叶青剑等^[16]认为经阴道局部病灶切除加修补术具有住院时间短且住院费用相对低的优点,但术中出血可能较多^[2],且可能不能保留子宫。另外本文为回顾性研究分析,不能进行设计随机对照分组,且在

治疗时根据患者病情、个人意愿、经济情况进行选择方案,资料上有一定倚倚,但两组患者一般临床资料并无明显差异,说明结果有相当的可信度;总之子宫动脉栓塞术具有创伤小、出血少、恢复快、并发症少并能保留子宫的优点。

参 考 文 献

[1] 彭方亮,周晓,毛世华. 子宫动脉栓塞术治疗剖宫产后子宫瘢痕部位妊娠 40 例临床分析[J]. 重庆医学,2012,41(12):1189-1190.

[2] 林春丽,廖湘玲,聂岚,等. 剖宫产瘢痕部位妊娠的四种治疗方法的临床效果[J]. 南方医科大学学报,2015,35(12):1787-1791.

[3] Qi F, Zhou W, Wang MF, et al. Uterine artery embolization with and without local methotrexate infusion for the treatment of cesarean scar pregnancy[J]. Taiwan J Obstet Gynecol, 2015, 54(4):376-80.

[4] Huang Y, Li Y, Xi R, et al. An application of uterine artery chemoembolization in treating cesarean scar pregnancy[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(2):2570-2577.

[5] Gao L, Huang Z, Gao J, et al. Uterine artery embolization followed by dilation and curettage within 24 hours compared with systemic methotrexate for cesarean scar pregnancy[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2014, 127(2):147-51.

[6] 中华医学会妇产科学分会计划生育学组. 剖宫产术后子宫瘢痕妊娠诊治专家共识(2016)[J]. 中华妇产科杂志,2016,51(8):568-572.

[7] 谢幸,苟文丽. 妇产科学[M]. 8 版. 北京:人民卫生出版社,2013:58.

[8] Jurkovic D, Hillaby K, Woelfer B, et al. First-trimester diagnosis and management of pregnancies implanted into the lower uterine segment Cesarean section scar[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2003, 21(3):220-227.

[9] Seow KM, Huang LW, Lin YH, et al. Cesarean scar pregnancy: issues in management[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2004, 23(3):247-253.

[10] 何双,顾向应. 剖宫产瘢痕妊娠的发病率及发病原因分析[J]. 中国计划生育和妇产科,2013,5(4):15-16.

[11] 李东林. 子宫动脉栓塞术治疗剖宫产瘢痕部位妊娠临床价值及安全性评价[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2015,31(10):918-921.

[12] 赵锦. 子宫动脉栓塞术治疗剖宫产后子宫瘢痕部位妊娠的临床疗效分析[J]. 中国医药指南,2012,10(29):406-407.

[13] 韩珊珊. 2 种方法治疗剖宫产术后子宫瘢痕妊娠的临床研究[D]. 银川:宁夏医科大学,2014.

[14] 程玲慧,崔欠欠,王彦,等. 剖宫产瘢痕部位妊娠的治疗方法探讨[J]. 中国临床保健杂志,2016,19(3):254-257.

[15] Polat I, Ekiz A, Acar DK, et al. Suction curettage as first line treatment in cases with cesarean scar pregnancy: feasibility and effectiveness in early pregnancy[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2015, 8(28):1-6.

[16] 叶青剑,邓佩霞,沈晓婷等. 剖宫产切口瘢痕妊娠分析[J]. 中山大学学报(医学科学版),2017;38(4):596-600.

(收稿日期:2019-03-22)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2020.01.022

· 妇科与生殖医学 ·

氯胺酮复合瑞芬太尼对腹腔镜子宫肌瘤剔除术患者血流动力学稳定性及术后并发症的影响

薛华^{1△} 张建国²

1 北京市昌平区中西医结合医院麻醉科,北京 102208
2 山西大同大学附属医院麻醉科,山西 大同 037005

【摘要】 目的 探析腹腔镜子宫肌瘤剔除术患者经氯胺酮复合瑞芬太尼后对术后并发症与血流动力学稳定性的影响。**方法** 选取 2016 年 5 月至 2018 年 5 月北京市昌平区中西医结合医院妇科行腹腔镜子宫肌瘤剔除术的 86 例患者作为研究对象。对这 86 例患者的临床资料进行回顾性分析,掌握所选对象的麻醉与诊疗情况。根据不同麻醉方式分设为观察组($n=43$)与对照组($n=43$)。其中,行瑞芬太尼复合丙泊酚常规麻醉诱导对照组患者,在对照组的基础上,行小剂量氯胺酮维持麻醉诱导观察组患者。观察不同时间点两组患者血浆皮质醇浓度变化和血流动力学指标情况,以及术后疼痛、呼吸恢复时间、苏醒时间与拔管时间等手术指标,观察不良反应。**结果** 对照组与观察组患者平均动脉压、心率等指标在麻醉前、气腹前、气腹后及手术结束时等时间点的变化情况比较,差异无统计学意义($P>0.05$);对照组患者术后 24 小时平均动脉压与心率均高于观察组,差异具有统计学意义($P<0.05$);对照组与观察组的血浆皮质醇浓度在气腹前、麻醉前等时间点的变化情况比较,差异无统计学意义($P>0.05$);对照组血浆皮质醇浓度在气腹后、手术结束时和术后 24 小时时间点的变化情况均高于研究组,差异具有统计学意义($P<0.05$);对照组和观察组的呼吸恢复时间、苏醒时间及拔管时间相比,差异无统计学意义($P>0.05$);对照组术后 VAS 评分显著高于观

[△]【通讯作者】薛华, E-mail: yoooonn@126.com

察组,差异具有统计学意义($P < 0.05$);对照组患者苏醒期躁动率为25.6%,高于观察组的9.3%,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。结论 对行腹腔镜子宫肌瘤剔除术患者予以小剂量氯胺酮,能将术后痛觉过敏情况有效剔除,使患者术后血流动力学稳定性提升,术后并发症降低,应激水平下降。

【关键词】 氯胺酮;腹腔镜;妇科;痛觉过敏

【中图分类号】 R711

【文献标识码】 A

Effect of ketamine combined with remifentanyl on hemodynamic stability and postoperative complications in patients undergoing laparoscopic myomectomy XUE Hua^{1,Δ}, ZHANG Jianguo². 1. Department of Anesthesiology, Changping District Hospital of Traditional Chinese and Western Medicine, Beijing 102208, China; 2. Department of Anesthesiology, Affiliated Hospital of Datong University, Datong 037005, Shanxi, China

【Abstract】 **Objective** To explore the effect of ketamine combined with remifentanyl on the postoperative complications and hemodynamic stability in patients undergoing laparoscopic myomectomy. **Methods** The clinical data of 86 patients who underwent laparoscopic myomectomy in Changping District Hospital of Traditional Chinese and Western Medicine from May 2016 to May 2018 were collected and retrospectively analyzed. According to different anesthesia methods, they were divided into control group ($n = 43$) and observation group ($n = 43$). Among them, patients in the control group received remifentanyl combined with propofol routine anesthesia induction, and patients in the observation group received low-dose ketamine maintenance anesthesia induction on the basis of the control group. The changes in plasma cortisol concentration and hemodynamic parameters at different time points, as well as postoperative pain, respiratory recovery time, recovery time and extubation time, and adverse reactions were observed in the two groups. **Results** There was no statistically significant difference in mean arterial pressure and heart rate between the two groups before anesthesia, before pneumoperitoneum, after pneumoperitoneum and at the end of operation ($P > 0.05$). The average arterial pressure and heart rate in the control group were higher than those in the observation group 24 hours after operation ($P < 0.05$). There was no significant difference in the changes of plasma cortisol concentration between the control group and the observation group before pneumoperitoneum and anesthesia ($P > 0.05$). The changes of plasma cortisol concentration in the control group after pneumoperitoneum, at the end of operation and at 24 hours after operation were higher than those in the observation group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). There was no significant difference in respiratory recovery time, recovery time and extubation time between the control group and the observation group ($P > 0.05$); the VAS score of the control group was significantly higher than that of the observation group ($P < 0.05$); the restlessness rate of the control group (25.6%) was higher than that of the observation group (9.3%), with statistically significant differences ($P < 0.05$). **Conclusions** Laparoscopic hysteromyomectomy with low-dose ketamine can effectively eliminate the postoperative hyperalgesia, improve the hemodynamic stability, reduce the complications and stress level of patients after laparoscopic hysteromyomectomy.

【Key words】 Ketamine; Laparoscopy; Gynecology; Hyperalgesia

在女性生殖器官中子宫肌瘤属于常见的良性肿瘤,以中年女性为主要患病人群。介入疗法是当前临床治疗此疾病的常用手段,以微创腹腔镜子宫肌瘤剔除术的应用最为普遍。其原因是,由于该术式具有创伤小、术中出血量小等特点,深受患者青睐。而在对患者手术前麻醉药物的选择直接影响到患者预后,瑞芬太尼作为一种全麻诱导和全麻维持镇痛的药物,它是一种 μ 型阿片受体激动剂,多用于腹腔镜子宫肌瘤剔除术中。然而因瑞芬太尼在血液与组织中能快速被水解,所以起效时间快,缩短维持时间,甚至还会导致术后痛觉过敏情况发生^[1-3]。氯胺酮作为一种本换季排定的衍生物,目前临床上已有预防瑞芬太尼麻醉后痛觉过敏的报道,但鲜有其应用时机与计量的相关研究。为此,为探究氯胺酮复合瑞芬太尼对腹腔镜子宫肌瘤剔除术患者血流动力学稳定性及术后并发症的影响,本文选择2016年5月至2018年5月北京市昌平区中西医结合医院行腹腔镜子宫肌瘤剔除术的86例患者作为本次研究对象。对这86例患者的临床资料进行回顾性分析,掌握所选对象的麻醉与诊疗情况。

1 对象与方法

1.1 研究对象

此次研究以2016年5月至2018年5月为时限,并以北京市昌平区为例,对在北京市昌平区中西医结合医院妇科行腹腔镜子宫肌瘤剔除术的86例患者的临床资料进行回顾性分析,根据不同麻醉方式分设为对照组与观察组。纳入标准:研究所选对象均无相关药物过敏史,有较好治疗依从性,对于从本次研究所有被选患者均知晓同意,均已自愿签字。排除标准:治疗依从性欠佳;伴严重精神功能异常;伴肝肾等严重脏器功能异常。本研究已获北京市昌平区中西医结合医院伦理委员会批准。

1.2 麻醉方法

患者进入麻醉室后对其生命体征情况进行常规监测,包括脉搏血氧饱和度和心率、血压和心电图等,将上肢静脉通道开放后,给予复方乳酸钠(生产厂家:上海百特医疗用品有限公司,批准文号:国药准字H20003298)10mL/kg,调节电解质及酸碱平衡。

对照组静注 1.5mg/kg 丙泊酚(生产厂家: Fresenius Kabi AB, 批准文号: 国药准字 J20080023), 0.1mg/kg 咪达唑仑(宜昌人福药业有限责任公司; H20067040), 2 μ g/kg 瑞芬太尼(宜昌人福药业有限责任公司; 国药准字 H20030199)和 0.08mg/kg 维库溴铵(扬子江药业集团有限公司; H20066941)。予以气管插管, 实施 0.05mg/kg 维库溴铵、1 μ g/kg $\cdot$ min 瑞芬太尼和 5mg/kg $\cdot$ h 丙泊酚维持术中麻醉。

观察组在对照组的基础上联合小剂量氯胺酮(生产厂家: 江苏恒瑞医药股份有限公司, 国药准字: H32022820)维持麻醉, 氯胺酮的应用剂量为 20 μ g/kg $\cdot$ min。在手术完成前十分钟终止丙泊酚的应用, 待手术完成后将瑞芬太尼与氯胺酮的应用停止, 在手术期间, 结合患者血流动力学对氯胺酮与瑞芬太尼的应用剂量进行调整。

1.3 观察指标

测定患者血浆皮质醇浓度、血流动力学指标在不同时间点的变化情况, 及术后不同时段疼痛感与呼吸恢复时间、苏醒时间和拔管时间等手术指标, 同时还要对患者不良反应予以记录^[4-5]。血流动力学: 对患者平均动脉压、术后 24 小时心率在不同时间点的变化情况, 包括麻醉前和气腹前、气腹后和手术结束时与术后 24 小时。VAS 评定: 实施 VAS(视觉模拟评分法)评定治疗后患者疼痛情况, 疼痛评分为 0 至 10 分, 其中无痛即 0 分, 剧烈疼痛即 10 分, 评分越高说明患者疼痛感越显著。

1.4 统计学处理

采用 SPSS23.0 软件对相关数据进行统计分析。计量资料组间对比结果采用 t 检验, 以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 包括血

流动力学变化、血浆皮质醇浓度、手术指标和 VAS 评分等; 计数资料组间对比结果采用 χ^2 检验, 以频数(百分数) [$n(\%)$] 表示, 包括不良反应率等; $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基线资料对比

在观察组($n = 43$)患者中, 年龄范围 21 岁 ~ 43 岁, 年龄(32.7 ± 3.8)岁, 肌层中肿瘤位置: 3 例黏膜下, 28 例肌壁间, 12 例浆膜下。在对照组($n = 43$)患者中, 年龄范围 20 岁 ~ 45 岁, 年龄(33.3 ± 3.8)岁; 肌层中肿瘤位置: 2 例黏膜下, 27 例肌壁间, 14 例浆膜下。对比所选患者的临床资料, 组间肌瘤位置、年龄等数据, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 具有可比性。

2.2 两组患者不同时间点血流动力学变化情况

对照组患者与观察组患者平均动脉压、心率等指标在麻醉前、气腹前、气腹后及手术结束时等时间点的变化情况比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 对照组患者术后 24 小时平均动脉压与心率均高于观察组患者, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见表 1。

2.3 两组患者不同时间点血浆皮质醇及去甲肾上腺素浓度变化情况比较

对照组患者与观察组患者的血浆皮质醇浓度在气腹前、麻醉前等时间点的变化情况比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 对照组血浆皮质醇浓度在气腹后、手术结束时和术后 24 小时时间点的变化情况均高于研究组患者, 差异有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见表 2。

表 1 两组患者不同时间点血流动力学变化情况($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	心率(次/min)					平均动脉压(mmHg)				
		麻醉前	气腹前	气腹后	手术结束时	术后 24h	麻醉前	气腹前	气腹后	手术结束时	术后 24h
观察组	43	80.47 $\pm$ 12.07	76.40 $\pm$ 11.71	94.14 $\pm$ 10.68	81.81 $\pm$ 11.98	89.05 $\pm$ 9.49	85.07 $\pm$ 5.93	80.42 $\pm$ 6.34	91.05 $\pm$ 8.73	87.70 $\pm$ 8.03	83.84 $\pm$ 7.60
对照组	43	78.91 $\pm$ 13.81	75.56 $\pm$ 10.55	94.67 $\pm$ 10.14	82.58 $\pm$ 11.22	100.19 $\pm$ 7.37	86.72 $\pm$ 7.22	81.72 $\pm$ 7.55	92.42 $\pm$ 8.59	88.49 $\pm$ 8.06	99.63 $\pm$ 6.89
t 值		0.557	0.348	-0.238	-0.307	-6.081	-1.159	-0.866	-0.734	-0.456	-10.089
P 值		0.579	0.728	0.812	0.760	0.000	0.250	0.389	0.465	0.650	0.000

表 2 两组患者不同时间点血浆皮质醇浓度变化情况比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	血浆皮质醇(mmol/L)				
		麻醉前	气腹前	气腹后	手术结束时	术后 24h
观察组	43	468.93 $\pm$ 84.87	411.56 $\pm$ 78.38	454.51 $\pm$ 78.92	430.67 $\pm$ 88.10	451.44 $\pm$ 78.48
对照组	43	463.21 $\pm$ 82.29	404.61 $\pm$ 81.83	488.37 $\pm$ 77.13	493.77 $\pm$ 70.74	512.81 $\pm$ 71.64
t 值		0.317	0.402	-2.012	-3.662	-3.787
P 值		0.752	0.688	0.047	0.000	0.000

2.4 两组患者各项手术指标比较

对照组患者和观察组的呼吸恢复时间、苏醒时间及拔管时间相比, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。具体结果详见表 3。

2.5 两组患者术后不同时间点 VAS 评分比较

对照组患者术后 VAS 评分显著高于观察组患者, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见表 4。

表 3 两组患者各项手术指标比较(min, $\bar{x} \pm s$)

	时间	例数	拔管时间	苏醒时间	呼吸恢复时间
观察组		43	14.67 $\pm$ 3.22	8.84 $\pm$ 2.19	7.21 $\pm$ 1.32
对照组		43	15.98 $\pm$ 3.49	8.61 $\pm$ 2.32	6.84 $\pm$ 1.23
t 值			-1.799	0.478	1.351
P 值			0.076	0.634	0.180

2.6 两组患者不良反应发生情况比较

在对照组患者中有 16.3% (7/43) 出现术后呕吐呕心情况, 在观察组患者中有 9.3% (4/43) 出现术后呕吐呕心情况, 两组患者相

比, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。在对照组患者中有 25.6% (11/43) 伴苏醒期躁动, 明显高于观察组患者的 9.3% (4/43), 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。

表4 两组患者术后不同时间点 VAS 评分比较 [$n(\%)$]

时间	例数	0.5h	1h	6h	12h	24h
观察组	43	5.58 ± 1.62	3.35 ± 1.62	2.91 ± 0.97	1.72 ± 0.77	1.05 ± 0.65
对照组	43	6.56 ± 1.56	4.33 ± 0.97	3.61 ± 1.22	2.37 ± 0.82	1.93 ± 0.74
χ^2 值		2.844	-3.398	-2.937	-3.812	-5.887
P 值		0.006	0.001	0.004	0.000	0.000

3 讨论

痛觉过敏是指外周组织损伤或者炎症所导致患者对于伤害性刺激产生过强的伤害性反应, 随着近年来研究的深入, 人们发现使用高剂量的阿片类止痛药会导致改变中枢神经系统的信号放大痛觉, 使身体对疼痛刺激普遍变得更加敏感。瑞芬太尼虽然是一种起效快的镇痛药物, 但由于在机体内水解迅速, 因此持续时间较短, 对患者产生的痛觉过敏作用也强于芬太尼。因此寻求一种安全有效的药物抑制腹腔镜子宫肌瘤剔除术患者术后痛觉过敏对患者的治疗有着重要意义^[6-8]。

伴随近几年腹腔镜疗法在妇科中的应用愈发普遍, 腹腔镜下子宫肌瘤剔除术已成为临床治疗首选术式, 多适用于不愿意对子宫切除者或对生育功能予以保留者的治疗。在对患者治疗期间, 腹腔镜子宫肌瘤剔除术的应用能对腹腔的干扰降低, 使术中出血量减少, 确保术野清晰, 同时还能时盆腔粘连情况的发生减少, 使患者术后疼痛感减轻^[9-11]。氯胺酮是一种 NMDA 受体阻滞剂, 同时也属于苯环己哌啶的衍生物, 临床上多用于腹腔镜子宫肌瘤剔除手术麻醉诱导药物或麻醉剂。近年来的报道显示, 小剂量的氯胺酮与瑞芬太尼复合麻醉, 能够有效的降低两种药物单一使用的心血管副作用, 使患者血流动力学更加稳定。这是由于瑞芬太尼是一种阿片类药物, 镇痛作用较强, 对患者术中造成的应激反应能够充分抑制, 减少患者术中血流动力学波动, 同时氯胺酮与阿片类药物联合使用不但能够减轻患者手术疼痛, 还能够减少阿片类药物用量^[12]。在此次研究中, 相比瑞芬太尼复合丙泊酚常规麻醉者, 予以患者开展瑞芬太尼复合丙泊酚常规麻醉的同时采取小剂量氯胺酮维持麻醉, 能有效降低不良反应情况的发生, 患者气腹后、手术结束时及术后 24h 血浆皮质醇浓度明显低于采取瑞芬太尼复合丙泊酚常规麻醉的患者, 相比瑞芬太尼复合丙泊酚常规麻醉者, 予以患者瑞芬太尼复合丙泊酚常规麻醉的同时实施小剂量氯胺酮维持麻醉, 能显著降低不良反应的发生。

瑞芬太尼作为芬太尼类 μ 型阿片受体激动剂, 不但起效快、作用时间短, 同时还可以抑制去甲肾上腺素合糖皮质激素的分泌, 应用于患者麻醉后拔管期能够有效地抑制伤害性刺激和应激反应, 减少患者拔管时心血管不良事件的发生^[13]。在对患者行全身麻醉后, 气管插管以及二氧化碳气腹均可能引起患者出现应激反应, 此时患者血液中的儿茶酚胺、皮质醇的分泌增加, 同时伴随着心率增快及血压升高, 机体在高代谢的状态下运行, 增加了患者不良反应发生几率, 并且麻醉过程中阿片 μ 受体的内化以及失活, NMDA 伤害性疼痛的激活均会导致瑞芬太尼引起患者出现疼痛。但氯胺酮作为一种非竞争性的 NMDA 受体拮抗剂, 它通过抑制突触前膜谷氨酸盐的释放以及加强突触后膜中镁离子和 NMDA 受体通道的阻断, 来抑制疼痛发生环节的发生来抑制疼痛, 并且小剂量的氯胺酮也保证了患者术后

复苏时间较短^[14-15], 因此氯胺酮联合瑞芬太尼复合麻醉能够有效降低患者并发症的发生率。在此次研究中, 经上述结果分析能得出, 对照组与观察组患者的呼吸恢复时间、苏醒时间和拔管时间情况比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 观察组患者的术后 VAS 评分显著低于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。

综上所述, 小剂量氯胺酮能够有效抑制腹腔镜子宫肌瘤剔除术后痛觉过敏, 患者血流动力学平稳, 值得在临床治疗中广泛推广。

参 考 文 献

- [1] 崔文涛, 陈政伟, 李国政, 等. 不同剂量瑞芬太尼注射液对患者疼痛敏感度的影响[J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 33(11): 1029-1031, 1035.
- [2] 胡格吉胡, 拉布. 右美托咪定复合瑞芬太尼镇痛对老年颌面外科手术患者围术期疼痛的疗效[J]. 中国老年学杂志, 2013, 33(4): 961-962.
- [3] 武林鑫, 段晓芸, 周芹, 等. 超低剂量纳洛酮对大剂量瑞芬太尼诱发病人术后痛觉过敏的影响[J]. 中华麻醉学杂志, 2013, 33(2): 145-147.
- [4] 张杰杰, 马正良, 宋杰, 等. 芬太尼抑制瑞芬太尼静脉复合麻醉苏醒期疼痛的 ED50[J]. 临床麻醉学杂志, 2013, 29(6): 532-534.
- [5] 侯铁楠. 丙泊酚与瑞芬太尼联合应用对小儿扁桃体切除术的镇痛效果评价[J]. 临床军医杂志, 2014, 42(4): 370-372, 375.
- [6] 谭杰, 高志勇. 羟考酮、舒芬太尼和地佐辛防治瑞芬太尼麻醉术后疼痛过敏的临床观察[J]. 四川医学, 2017, 38(5): 576-578.
- [7] 肖纯, 卢波, 姚娟, 等. 右美托咪定对瑞芬太尼所致术后痛觉过敏与急性疼痛的影响[J]. 中华医学杂志, 2013, 93(1): 44-47.
- [8] 张婷, 王天龙, 郎宇, 等. 地佐辛复合丙泊酚、瑞芬太尼用于无痛人流术的临床观察[J]. 北京医学, 2014, 42(8): 696-697.
- [9] 杨学稳. 微创腹腔镜子宫肌瘤剔除术治疗子宫肌瘤的临床疗效观察[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(12): 2815-2817.
- [10] 陈述琼, 蒋凤梅. 子宫肌瘤剔除术对卵巢功能、血清疼痛指标水平的影响及临床疗效分析[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(16): 3619-3623.
- [11] 刘建增. 腹腔镜子宫肌瘤剔除术的临床研究[J]. 中国医药科学, 2016, 6(8): 108-110.
- [12] 刘乃和, 冯继英, 刘功俭, 等. 预注射小剂量氯胺酮或右美托咪定对瑞芬太尼全身麻醉后痛觉过敏的影响[J]. 重庆医学, 2014, 25(33): 4510-4512.
- [13] 韩丁, 刘亚光, 贾清彦, 等. 氯胺酮与七氟醚麻醉诱导对先天性心脏病患儿血流动力学的影响[J]. 临床麻醉学杂志, 2015, 31(9): 846-849.
- [14] 苏慧, 刘功俭. 加巴喷丁和小剂量氯胺酮用于预防瑞芬太尼诱发痛觉过敏的作用[J]. 徐州医学院学报, 2017, 37(6): 357-360.
- [15] 金小平, 李彦平, 王强, 等. 小剂量氯胺酮对腹腔镜胆囊切除术后疼痛的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2014, 13(3): 201-203.

(收稿日期: 2019-05-30)

羟考酮降低剖宫产术中卡前列素氨丁三醇所致不良反应的效果

蔡纪芳[△] 王卫娟

廊坊市第四人民医院产科,河北 廊坊 065700

【摘要】 目的 观察羟考酮降低剖宫产术中卡前列素氨丁三醇不良反应的效果。**方法** 选取2018年3月至2019年3月廊坊市第四人民医院产科诊治的80例宫缩乏力剖宫产产妇为研究对象,将其随机分为观察组和对照组,每组40例产妇。两组产妇均于胎儿娩出后立即行卡前列素氨丁三醇250 μg宫体注射。观察组产妇镇痛泵输入0.5mg·kg⁻¹羟考酮,对照组产妇于胎儿娩出后静脉注射生理盐水2 mL。观察两组产妇卡前列素氨丁三醇注射后2 min(T₁)、5 min(T₂)、10 min(T₃)平均动脉压(MAP)、心率(HR)、血氧饱和度(SpO₂)。记录两组产妇术后6h、12h、24h时的视觉模拟疼痛评分(visual analogue scale, VAS)静息痛评分和Ramsay镇静评分,以及两组产妇不良反应发生情况。**结果** ①两组产妇T₁、T₃时MAP、HR、SpO₂比较,其差异均无统计学意义(均P>0.05),观察组产妇T₂时MAP、HR明显低于对照组产妇,其差异均具有统计学意义(均P<0.05)。②观察组产妇6h、12h、24h时的VAS评分明显低于对照组产妇,其差异均具有统计学意义(均P<0.05);12h时的Ramsay评分明显高于对照组产妇,其差异具有统计学意义(P<0.05)。③观察组产妇恶心、呕吐、面部潮红、胸闷憋气、血压升高、头痛眩晕的发生率明显低于对照组产妇,其差异均具有统计学意义(均P<0.05)。**结论** 羟考酮对剖宫产术中卡前列素氨丁三醇所致的不良反应有一定防治作用,有利于产妇生命体征的稳定,具有确切的镇痛和镇静效果。

【关键词】 羟考酮;卡前列素氨丁三醇;剖宫产;不良反应;镇痛;镇静

【中图分类号】 R714

【文献标识码】 A

Effects of oxycodone on reducing the adverse reactions caused by carboprost tromethamine in cesarean section CAI Jifang[△], WANG Weijuan. Maternity Department, the Fourth People's Hospital of Langfang City, Langfang 065700, Hebei, China

【Abstract】 Objective To observe the effects of oxycodone on reducing the adverse reactions caused by carboprost tromethamine in cesarean section. **Methods** 80 cases of caesarean section due to uterine inertia in our hospital from March 2018 to March 2019 were divided randomly into the observation group (n=40) and control group (n=40). The patients in two groups were injected carboprost tromethamine 250 μg right after fetal childbirth and rupture of umbilical cord. The patients in the observation group were infused oxycodone 0.5mg·kg⁻¹ by analgesia pump, and patients in control group were injected intravenously saline 2 mL at the moment of fetal childbirth. Mean arterial pressure (MAP), heart rate (HR), oxygen saturation (SpO₂) at 2 min (T₁), 5 min (T₂), 10 min (T₃) after the injection of carboprost tromethamine were observed in two groups. VAS and Ramsay scores at 6, 12, 24h after operation and the incidence of adverse reactions were recorded in the two groups. **Results** ① There was no statistically significant differences in the MAP, HR, SpO₂ at T₁ and T₃ between the two groups (all P>0.05). MAP and HR at T₂ in the observation group were lower than those in control group, with statistically significant differences (P<0.05). ②VAS scores at 6h, 12h, 24 h in the observation group were lower than those in control group and the Ramsay scores at 12h were higher than those in control group, all with statistically significant differences (all P<0.05). ③ The incidences of adverse reactions such as nausea, vomiting, flushed face, tight chest, high blood pressure and dizziness in the observation group were lower than those in control group, with statistically significant differences (all P<0.05). **Conclusions** Oxycodone can prevent effectively the adverse reactions caused by carboprost tromethamine in cesarean section, and beneficial to the stability of vital signs with analgesia and sedation effects.

【Key words】 Oxycodone; Carboprost tromethamine; Cesarean section; Adverse reaction; Analgesia; Sedation

【基金项目】 河北省廊坊市科学技术研究与发展计划(2017013047)

[△]**【通讯作者】** 蔡纪芳, E-mail: guchenglilianxia@163.com

卡前列素氨丁三醇是前列腺素 15-甲基 PGF_{2α} 的衍生物,肌肉注射后可以引起全子宫肌层的有力收缩,对常规宫缩剂治疗欠佳的病例疗效明显^[1]。但是,由于其作用的非专一性特性,在刺激全子宫收缩的同时还可以导致其他部位的平滑肌痉挛,从而产生一系列副作用^[2-3],使产妇感到不适,目前临床上对于该副作用尚无统一的防治方法。羟考酮属于半合成的阿片受体激动剂,主要作用于中枢神经和平滑肌,具有显著的镇静、镇痛、镇吐等药理作用^[4]。目前,将羟考酮应用于减少卡前列素氨丁三醇所致不良反应的研究较少。本研究采用随机对照实验研究方法,拟观察羟考酮对剖宫产术中卡前列素氨丁三醇所导致不良反应的防治作用并评价其镇痛和镇静效果。现将有关情况报告如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择 2018 年 3 月至 2019 年 3 月在廊坊市第四人民医院因宫缩乏力而使用卡前列素氨丁三醇的 80 例剖宫产产妇作为研究对象。按照美国麻醉师协会 (american society of anesthesiologists, ASA) 分级标准为 I 级 ~ II 级,年龄范围 22 岁 ~ 39 岁。纳入标准:①无神经系统疾病、内分泌系统疾病和出血凝血疾病,肝肾功能正常。排除标准:①药物使用前已有恶心、呕吐、胸闷、憋气等临床症状;②术中所需使用的药物有过敏史或禁忌证;③麻醉平面过高或过低;④合并心、肝、肾等脏器功能严重障碍、妊娠期高血压及糖尿病、神经疾病、凝血机制异常、消化道溃疡等。所有产妇或家属对本研究中所用治疗方案均知情同意。

1.2 研究方法

本研究采用实验对照方法。按照随机双盲原则,采用数字表法将 80 例剖宫产产妇随机分为观察组和对照组,每组均为 40 例产妇。两组产妇基线资料比较,其差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$),具有可比性。本研究已经医院伦理委员会审核批准。

1.3 治疗方法

两组产妇进入手术室后实施生命体征监测,静脉通路建立后,输注 6% 羟乙基淀粉 (200/0.5) 7 mL · kg⁻¹。所有产妇均

实施腰-硬联合麻醉。L₃₋₄ 间隙穿刺成功后,导入脊麻针到达蛛网膜下腔。注入 2% 利多卡因 2 mL,然后注入 0.75% 罗哌卡因 15 mL,控制麻醉平面在 T₅ 以下。麻醉成功后均实施子宫下段横切口剖宫产术,并于胎儿娩出后立即行 20U 缩宫素静脉滴注和卡前列素氨丁三醇 250 μg 宫体注射。观察组产妇采用镇痛泵输入 0.5 mg · kg⁻¹ 羟考酮 (加入生理盐水稀释至 100 mL,背景速度 2 mL · h⁻¹,追加剂量 2 mL · 15 min⁻¹);对照组产妇于胎儿娩出后静脉注射生理盐水 2 mL。

1.4 观察指标

观察两组产妇卡前列素氨丁三醇注射后 2 min (T₁)、5 min (T₂)、10 min (T₃) 时的平均动脉压 (MAP)、心率 (HR)、血氧饱和度 (SpO₂) 等生命体征指标的变化。MAP = 舒张压 + 1/3 脉压差。

记录两组产妇术后 6h、12h、24h 时的美国麻醉师协会 (American Society of Anesthesiologists, ASA) 分级、视觉模拟疼痛评分 (visual analogue scale, VAS) 静息痛评分和 Ramsay 镇静评分。VAS 中的静息痛评分标准:无痛计为 0 分;轻度痛计为 1 ~ 3 分;中度痛计为 4 ~ 6 分;重度痛计为 7 ~ 10 分。Ramsay 镇静评分标准:烦躁不安计为 1 分;清醒、安静、合作计为 2 分;嗜睡、对指令反应敏捷计为 3 分;浅睡眠状态、唤醒迅速计为 4 分;入睡、对呼叫的反应迟钝计为 5 分;深睡、对呼叫无任何反应计为 6 分。

记录两组产妇恶心、呕吐、面部潮红、胸闷憋气、血压升高、头痛眩晕等不良反应的发生例数。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 22.0 软件对相关数据进行统计处理。计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示,两组间数据差异比较采用 t 检验;计数资料以频数 (百分数) [n (%)] 表示,两组间数据差异比较采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组产妇基线资料比较

两组产妇 ASA 分级、年龄、身高、体质量、孕周、术中输液量、术中出血量、手术时间等基线资料比较,其差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。具体结果详见表 1。

表 1 两组产妇基线资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	ASA 分级 (I/II)	年龄 (岁)	身高 (cm)	体质量 (kg)	孕周 (周)	术中输液量 (mL)	术中出血量 (mL)	手术时间 (min)
观察组	40	26/14	32.9 ± 3.5	159.1 ± 3.1	66.5 ± 7.2	39.1 ± 1.0	1324.5 ± 98.8	380.1 ± 61.7	51.4 ± 4.3
对照组	40	28/12	31.6 ± 4.0	158.3 ± 2.8	68.7 ± 7.6	38.3 ± 0.9	1293.7 ± 115.6	364.8 ± 59.5	49.8 ± 3.5
t/χ^2 值		0.239	0.403	0.189	1.235	0.564	2.213	0.589	1.153
P 值		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

2.2 两组产妇不同时间点 MAP、HR、SpO₂ 变化比较

两组产妇 T₁、T₃ 时 MAP、HR、SpO₂ 比较,其差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$),观察组产妇 T₂ 时 MAP、HR 明显低于对照组产妇,其差异均具有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。具体结果详见表 2。

2.3 两组产妇术后 VAS 静息痛评分和 Ramsay 镇静评分比较

观察组产妇 6h、12h、24 h 时的 VAS 静息痛评分均明显低于

对照组产妇,其差异均具有统计学意义 (均 $P > 0.05$);12h 时的 Ramsay 评分明显高于对照组产妇,其差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。具体结果详见表 3。

2.4 两组产妇不良反应发生率比较

观察组产妇恶心、呕吐、面部潮红、胸闷憋气、血压升高、头痛眩晕的发生率明显低于对照组产妇,其差异均具有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。具体结果详见表 4。

表2 两组产妇不同时间 MAP、HR、SpO₂变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	MAP(mmHg)			HR(次/min)			SpO ₂ (%)		
		T ₁	T ₂	T ₃	T ₁	T ₂	T ₃	T ₁	T ₂	T ₃
观察组	40	89.7 ± 14.9	86.6 ± 10.4	85.4 ± 8.7	82.9 ± 7.7	86.2 ± 7.9	82.1 ± 6.5	98.0 ± 1.5	98.0 ± 1.4	98.1 ± 1.6
对照组	40	91.3 ± 15.3	103.7 ± 18.3	86.1 ± 9.8	84.6 ± 7.3	99.5 ± 9.3	80.5 ± 7.9	98.3 ± 1.4	98.1 ± 1.5	97.9 ± 1.4
<i>t</i> 值		0.879	6.876	0.463	0.971	4.362	0.769	0.306	0.213	0.280
<i>P</i> 值		>0.05	<0.05	>0.05	>0.05	<0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

表3 两组产妇术后 VAS 静息痛评分和 Ramsay 镇静评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	VAS 评分			Ramsay 评分		
		6 h	12 h	24 h	6 h	12 h	24 h
观察组	40	1.5 ± 0.5	1.4 ± 0.4	1.1 ± 0.5	2.2 ± 0.4	3.6 ± 0.8	2.3 ± 0.3
对照组	40	1.9 ± 0.4	1.9 ± 0.6	1.6 ± 0.6	2.0 ± 0.2	2.4 ± 0.8	2.2 ± 0.5
<i>t</i> 值		2.365	3.058	3.163	0.546	13.659	0.323
<i>P</i> 值		<0.05	<0.05	<0.05	>0.05	<0.05	>0.05

表4 两组产妇不良反应发生率比较[n(%)]

组别	例数	恶心	呕吐	面部潮红	胸闷憋气	血压升高	头痛眩晕
观察组	40	3(7.5)	1(2.5)	12(30.0)	8(20.0)	6(15.0)	10(25.0)
对照组	40	12(30.0)	9(22.5)	30(75.0)	25(62.5)	17(42.5)	27(67.5)
χ^2 值		1.732	7.310	16.246	14.915	7.383	14.531
<i>P</i> 值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

3 讨论

产后出血是我国产妇死亡的首要病因^[5],目前临床上治疗产后出血的主要方法是应用子宫收缩乏力宫缩剂^[6]。卡前列素氨丁三醇作为 Ca²⁺ 的载体,可以调控 Ca²⁺ 由细胞外向细胞内回流渗透并促使肌质网中库存的 Ca²⁺ 释放,有效提高细胞内 Ca²⁺ 浓度水平;同时,还可以抑制腺苷酸环化酶分泌和刺激缝隙连接形成,目前已经成为临床应用广泛的防治宫缩乏力所致产后出血的最有效药物^[7]。但是,作为前列腺素的 F2 α 衍生物,其有类似前列腺素的作用,可以抑制胃液的分泌,在促进子宫平滑肌收缩的同时也可以引起一系列前列腺素样的副作用,其中以恶心、呕吐、胸闷憋气最为常见^[8]。此外,卡前列素氨丁三醇所引起的不良反应和疼痛对剖宫产产妇术后切口愈合、恶露排出、泌乳等均可以产生不利的影响^[9]。

羟考酮是从碱蒂巴因中提取的阿片类受体激动药,具有较强的 κ 阿片受体兴奋作用,可以起到镇痛和减缓内脏痛的功效,却不会产生欣快精神、抑制胃肠道蠕动和呼吸的副作用,与兴奋 μ 受体的药物相比,具有明显优势^[10-11]。本研究中,观察组产妇出血量、输血量等指标与对照组相比,其差异均无统计学意义(均 $P < 0.05$),这说明羟考酮不会影响卡前列素氨丁三醇对产后出血的疗效。此外,研究表明,羟考酮主要对中枢神经和平滑肌起作用,静脉给药后 2~3min 起效,5 min 后可达峰值,对术后急性疼痛具有显著的治疗作用^[12]。本研究中,两组产妇 T₁、T₃ 时 MAP、HR、SpO₂ 比较,其差异均无统计学意义(均 $P < 0.05$),但观察组产妇 T₂ 时 MAP、HR 明显低于对照组产妇。分析原因在于,卡前列素氨丁三醇宫体注射后 3~5 min 即可以充分发挥药效,而此时也是不良反应发生最多的时间段^[13]。由于羟考酮和卡前列素氨丁三醇的作用时间点较为一致,羟考酮对

血管外周阻力和心率的减缓作用可以有效对抗卡前列素氨丁三醇的血管收缩效应,从而减弱了卡前列素氨丁三醇对产妇 MAP、HR 的影响,使剖宫产产妇的生命体征更加平稳。本研究中,由于术中持续吸氧,两组产妇不同时间节点 SpO₂ 无显著变化。观察组产妇 6h、12h、24 h 时 VAS 静息痛评分均明显低于对照组产妇(均 $P < 0.05$),12h 时 Ramsay 评分明显高于对照组产妇,其差异均具有统计学意义($P < 0.05$),究其原因在于,羟考酮属于一种中枢神经镇痛药,在产生明显镇痛效应的同时还可以产生较强的镇静效应。观察组产妇 24 h 时 Ramsay 镇静评分恢复至 6 h 时的水平,这表明其镇静作用呈现剂量依赖性机制,因此用于剖宫产术的静脉镇静、镇痛较为适合^[14-15]。本研究结果还显示,观察组产妇不良反应发生比例明显低于对照组产妇,其差异具有统计学意义($P < 0.05$),这可能与羟考酮通过激动中枢神经系统 κ 受体产生镇静作用从而明显减轻剖宫产手术引起的应激反应有关。胃肠道的不良反应主要与 μ 受体相关,而羟考酮主要是与 κ 受体结合而发挥镇痛作用。此外,羟考酮对剖宫产产妇胸闷、憋气等症状有明显的缓解作用,这也与其作用于支气管黏膜的 κ 受体、有效降低气道敏感性和抑制气管应激反应有关^[16]。羟考酮是哺乳期禁用药物,产妇输注羟考酮后可以随母乳分泌,并可能引起新生儿呼吸抑制。有关研究显示,产妇输注羟考酮后母乳中 72h 内仍然可以检测到羟考酮,母乳喂养的婴儿可能会得到 10% 的剂量^[17]。然而,因为术后 72h 母乳量很小,婴儿摄入羟考酮的风险极低^[18],并有可以用于哺乳妇女而未见母乳喂养的新生儿发生严重不良反应的报道^[8]。

综上所述,羟考酮对剖宫产术中卡前列素氨丁三醇所致的不良反应具有一定的防治作用,有利于产妇生命体征的稳定,具有确切的镇痛和镇静效果。

参 考 文 献

- [1] 杨秀录,金伟敏,周静,等.卡前列素氨丁三醇不同给药方式治疗难治性产后出血的临床疗效及安全性[J].中国临床药学杂志,2019,28(2):93-96.
- [2] 孙维国,周立平,王兰兰,等.右美托咪定和丙泊酚预防卡前列素氨丁三醇在剖宫产术中不良反应的对比研究[J].中国全科医学,2014,17(30):3617-3619.
- [3] 赵国胜,曹秀玲,王艳双,等.地佐辛对剖宫产术中卡前列素氨丁三醇不良反应的预防效果及对血流动力学的影响[J].中国医药,2018,13(8):1227-1230.
- [4] Ndisang JF, Jadhav A. The heme oxygenase system attenuates pancreatic lesions and improves insulin sensitivity and glucose metabolism in deoxycorticosterone acetate hypertension[J]. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2010, 298(1): R211-R223.
- [5] 刘兴会.基于大数据的产后出血临床处理[J].中国实用妇科与产科杂志,2018,34(1):33-37.
- [6] 付晨薇,刘俊涛.如何规范产后出血的药物治疗[J].中国实用妇科与产科杂志,2014,30(4):262-265.
- [7] 吴惠琰,屈慧敏,胡孟彩,等.卡前列素氨丁三醇注射液预防前置胎盘剖宫产产后出血临床观察[J].中国新药杂志,2013,22(5):577-579.
- [8] 权哲峰,池萍,田航.盐酸戊乙奎醚减少卡前列素氨丁三醇术中不良反应的效果观察[J].临床麻醉学杂志,2012,28(2):134-136.
- [9] Sarhan TM, Doghem MA. Effect of microcurrent skin patch on the epidural fentanyl requirements for post operative pain relief of total hip arthroplasty[J]. Middle East J Anesthesiol, 2009, 20(3):411-415.
- [10] 徐建国.盐酸羟考酮的药理学和临床应用[J].临床麻醉学杂志,2014,30(5):511-513.
- [11] Giacchetti G, Sechi LA, Rilli S, et al. The renin-angiotensin aldosterone system, glucose metabolism and diabetes[J]. Trends Endocrinol Metab, 2005, 16(3):120-125.
- [12] 李鑫,吴秀英.羟考酮与舒芬太尼用于腹腔镜辅助全子宫切除术后镇痛的效果比较[J].中国医科大学学报,2019,48(5):442-445.
- [13] 梁文君.卡前列素氨丁三醇在产后出血中的预防和应用[J].中国急救医学,2015,35(z2):55-56.
- [14] 熊虹飞,李思远,刘鸿涛,等.羟考酮在剖宫产术后静脉自控镇痛中的应用[J].陕西医学杂志,2015,44(6):735-737.
- [15] 朱牡丹,刘杨,陈金保,等.盐酸羟考酮注射液复合酮咯酸氨丁三醇用于剖宫产术后镇痛的临床观察[J].东南国防医药,2016,18(2):138-141.
- [16] 王昕,潘建辉,李蒙蒙,等.羟考酮联合右美托咪定在纤维支气管镜清醒气管插管中的应用[J].临床麻醉学杂志,2016,32(4):358-360.
- [17] 苗杨,贺朝阳.羟考酮与布托啡诺用于剖宫产术后补救镇痛的安全性及有效性比较[J].医药论坛杂志,2018,39(10):46-48.
- [18] 张骥,崔雯.盐酸羟考酮用于剖宫产术后静脉自控镇痛的疗效及对血泌乳素的影响[J].皖南医学院学报,2016,35(3):283-285.

(收稿日期:2019-03-11)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2020.01.024

• 妇科与生殖医学 •

宫外孕患者采用腹腔镜保守手术治疗后对有生育意愿者受孕率的影响

李丽[△]

单县东大医院产科,山东 菏泽 274300

【摘要】 目的 观察宫外孕患者采用腹腔镜保守手术治疗后对有生育意愿患者受孕率的影响,为宫外孕的治疗提供参考依据。**方法** 选取2016年1月至2017年12月单县东大医院诊治的92例有生育意愿且无其他不孕因素的宫外孕患者作为研究对象。根据手术方式分为两组,43例采用腹腔镜保守手术治疗的患者设为腔镜组,采用开腹手术治疗的49例患者设为开腹组,患者术后均随访12个月,比较两组术后输卵管通畅率、受孕率和并发症发生率。**结果** 腔镜组输卵管通畅率为79.07%,宫内妊娠率为55.81%,明显高于开腹组的59.18%、26.53%,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。两组再次异位妊娠率差异无统计学意义($P > 0.05$)。腔镜组腹痛、感染等并发症发生率为6.98%,明显低于开腹组的22.45%,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 宫外孕患者采用腹腔镜保守手术治疗可提高输卵管通畅率,从而提高术后再受孕率,并可减少术后并发症发生率。

【关键词】 宫外孕;腹腔镜;保守手术;受孕率;影响**【中图分类号】** R711**【文献标识码】** A[△]【通讯作者】李丽, E-mail: lilyshdong@sina.com

Effect of laparoscopic conservative surgery on the postoperative pregnancy rate in patients with ectopic pregnancy

LI Li[△]. Department of Obstetrics, Dongda Hospital of Shan County, Heze 274300, Shandong, China

[Abstract] Objective To observe the effect of laparoscopic conservative surgery on the postoperative pregnancy rate in patients with ectopic pregnancy, in order to provide reference for the treatment of ectopic pregnancy.

Methods 92 patients diagnosed with ectopic pregnancy and received laparoscopic conservative surgery in our hospital from January 2016 to December 2017 were selected. All had fertility needs without other infertility factors. Based on the operation methods chosen, they were divided into the laparoscopic group ($n=43$) and the open surgery group ($n=49$). All the patients were followed up for 12 months after surgery, and the postoperative tubal patency rate, intrauterine pregnancy rate and incidence of complications were compared. **Results** The tubal patency rate and intrauterine pregnancy rate of the laparoscopic group was 79.07% and 55.81% respectively, which were significantly higher than those of the open surgery group (59.18% and 26.53%), with statistically significant differences ($P<0.05$). There was no statistically significant difference in the rate of ectopic pregnancy after treatment between the two groups ($P>0.05$). The incidence of abdominal pain, infection and other complications in the laparoscopic group (6.98%) was significantly lower than that in the open surgery group (22.45%), with statistically significant differences ($P<0.05$). **Conclusions** Laparoscopic conservative surgery for ectopic pregnancy can improve the tubal patency rate and postoperative pregnancy rate, and reduce the incidence of postoperative complications.

[Key words] Ectopic pregnancy; Laparoscope; Conservative surgery; Pregnancy rate; Effect

宫外孕为妇产科最常见的急腹症之一,是指受精卵着床于子宫腔外并发育的过程^[1],发病率约为2%,而有输卵管妊娠史患者,再次异位妊娠率可高达10%^[2]。宫外孕最常着床的部位是输卵管妊娠,约占宫外孕的95%^[3]。宫外孕患者早期无明显症状,但随着孕卵发育并不断增大,可导致输卵管破裂,引起剧烈腹痛、阴道大出血等症状,若救治不及时会危及生命。手术是治疗宫外孕最直接有效的方法,但传统的手术方式为开腹行输卵管切除术,创伤大、出血多,而且由于术中视野局限,部分积存在输卵管深部的胚胎组织、凝血块不能被彻底清除,术后易发生感染、盆腔输卵管粘连等并发症,影响术后再孕率^[4]。近年来,随着我国医疗技术水平的不断提高,人们对医疗服务质量有了更高的需求,腹腔镜等微创术式推广应用到更多的腹部手术中,在减少创伤、缩短术后恢复时间上的优势有目共睹,但关于宫外孕患者腹腔镜保守手术后再受孕率的国内报道较少。为此,本研究对92例分别行开腹与腹腔镜手术治疗的宫外孕患者进行了12个月的随访,评价腹腔镜手术对受孕率的影响,现报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2016年1月至2017年12月单县东大医院诊治的92例有生育意愿且无其他不孕因素的宫外孕患者作为研究对象。根据手术方式不同分为两组,腹腔镜组43例,开腹组49例。纳入标准:①有生育要求,年龄18岁~41岁,超声、实验室及妇科检查符合《妇产科学》中宫外孕诊断标准^[5],且病灶直径 $<5\text{cm}$;②患者及其丈夫均无其他不孕因素者,患者术后均在试孕;③知情同意本研究方法,同意定期随访并签署知情同意书。排除标准:①术后采取避孕措施者;②合并严重性肝、肾功能不全者;③有手术治疗禁忌证者。本研究经单县东大医院医学伦理委员会批准。

1.2 研究方法

1.2.1 开腹组手术方法 患者采用全身麻醉,取平卧位,于下

腹正中处做5~8 cm横切口,逐层开腹进入腹腔,先常规探查输卵管,稀释6IU垂体后叶素注射于输卵管肿大部位,41例输卵管壶腹部及间质部妊娠患者行输卵管切开取胚术后予以缝合;4例输卵管峡部妊娠患者切开取胚后行断端吻合;4例输卵管伞部妊娠患者挤出妊娠组织。所有患者均充分止血,清洗盆腔后,注射1mg/kg的氨甲蝶呤后逐层关腹。术后常规给予抗菌药物治疗。

1.2.2 腹腔镜组手术方法 患者取头低足高位,采用全身麻醉。①气腹针于脐孔部穿刺形成 CO_2 气腹,压力维持在10~15mmHg;②采用三孔法操作,于脐口处横行切开1.2cm,置入腹腔镜进行探查,确诊为宫外孕后,分别于左、右下腹各做约1.0cm小切口,分别置入口径5mm、10mm套管针;③先将盆腔内的积血吸出,充分暴露输卵管妊娠部位;④根据腹腔镜探查输卵管妊娠部位选择相应的术式,对39例壶腹部和峡部患者行输卵管开窗术,对4例伞部妊娠患者则采用输卵管切开取胚术;⑤活检钳对管内绒毛组织进行清理后,用生理盐水反复冲洗残留的绒毛组织,仔细检查有无出血并电凝止血,不缝合输卵管;⑥冲洗盆腔后放入防粘连膜,术后常规给予抗菌药物治疗。

1.3 观察指标

①记录两组术后并发症发生情况,包括腹痛、发热、切口感染等;②术后均定期门诊或电话随访12个月,记录两组术后输卵管通畅率、宫内妊娠率、异位妊娠率和未孕率。

1.4 统计学处理

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

2 结果

2.1 两组患者基线资料比较

腹腔镜组年龄范围22岁~41岁;开腹组年龄范围21岁~41岁;两组患者年龄、孕周、血人绒毛膜促性腺激素(human chori-

onic gonadotropin, HCG)、妊娠部位构成等差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。具体情况详见表1。

2.2 两组患者术后妊娠情况比较

腹腔镜组输卵管通畅率为79.07%,宫内妊娠率为55.81%,

明显高于开腹组的59.18%、26.53%,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。两组患者再次异位妊娠率差异无统计学意义($P > 0.05$)。具体结果详见表2。

表1 两组患者基线资料比较[n(%), ($\bar{x} \pm s$)]

组别	例数	年龄(岁)	孕周(周)	血HCG(IU/L)	妊娠部位(壶腹部/峡部/伞部)(例)
开腹组	49	28.34 ± 6.71	9.06 ± 0.83	5239.40 ± 197.85	41/4/4
腹腔镜组	43	29.15 ± 5.62	9.21 ± 1.17	5529.77 ± 226.30	34/5/4
t 值/ χ^2 值		0.492	0.298	0.473	0.729
P 值		0.614	0.817	0.634	0.381

表2 两组患者术后12个月妊娠情况比较[n(%)]

组别	例数	输卵管通畅	术后12个月妊娠情况		
			未孕	宫内妊娠	再次异位妊娠
开腹组	49	29(59.18)	29(59.18)	13(26.53)	7(14.29)
腹腔镜组	43	34(79.07)	14(32.56)	24(55.81)	5(11.63)
χ^2 值		6.981	-7.782	8.462	-0.917
P 值		0.007	0.001	<0.001	0.107

2.3 两组患者术后并发症发生情况比较

腹腔镜组腹痛、感染等并发症发生率为6.98%,明显低于开腹组的22.45%,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发生情况比较[n(%)]

组别	例数	腹痛	切口感染	发热	合计
开腹组	49	5(10.20)	2(4.08)	4(8.16)	11(22.45)
腹腔镜组	43	0(0.00)	0(0.00)	3(6.98)	3(6.98)
χ^2 值					-5.281
P 值					0.015

3 讨论

输卵管周围炎、输卵管黏膜炎等输卵管炎症是导致宫外孕最主要的因素^[6]。手术是治疗宫外孕最直接有效的手段,而术式的安全、微创和合理性不仅关系到女性机体和生殖系统功能的尽快恢复,还对女性术后的再孕有明显的影[7-10]。腹腔镜具有放大作用,在电视屏幕上清晰显示并放大输卵管,使操作医师更清楚输卵管的解剖结构,从而彻底清除积存在输卵管深部的胚胎组织、管腔残余绒毛组织及血块,避免阻塞输卵管管腔,维持输卵管的完整性^[11-15]。本研究结果显示,腹腔镜术后输卵管通畅率为79.07%,明显高于开腹组的59.18%,差异具有统计学意义。同时,腹腔镜保守手术对输卵管正常组织的损伤小,术后输卵管功能恢复快,而且腹腔镜保守术中,对于切口边缘和管腔内出血可直接于镜下行双极电凝止血,避免开腹手术缝扎止血引起的管腔狭窄,避免开腹术后较大瘢痕阻塞输卵管而影响受孕,从而提高输卵管通畅率,所以患者术后输卵管通畅率明显高于开腹组。另外本研究结果显示,腹腔镜组宫内妊娠率为55.81%,明显高于开腹组的26.53%,差异具有统计学意义。说明宫外孕患者采用腹腔镜保守手术输卵管相对通畅

是术后妊娠率提高的重要原因。

两组并发症发生率比较显示,腹腔镜组并发症发生率为6.98%,明显低于开腹组的22.45%,差异具有统计学意义。腹腔镜组并发症发生率低的原因主要是手术在封闭的盆腔内进行,避免手套、纱布等对腹腔脏器组织的影响,腹腔脏器也不会暴露在空气中,可减少输卵管及周围组织粘连,减少凝血块、妊娠胚胎组织残余,不仅利于术后恢复,还可减少腹痛等并发症发生率,因此腹腔镜组只有3例患者术后发热,无腹痛和切口感染病例。开腹组有5例腹痛,2例切口感染,2例患者均为急性期手术,可能术前准备不充分所致,术后发热、感染及由感染引起的腹痛等并发症发生率较高;同时,腹腔镜术后腹部无明显瘢痕,可保持患者腹部外形美观。在腹腔镜手术治疗时还可进行输卵管通液,使术者在术中能实时了解患者的输卵管畅通情况,为其后续治疗提供合理、可行的指导。宫外孕患者在行开腹手术前要有明确的诊断和手术指征。而腹腔镜在宫外孕的诊治中具有诊断和治疗双重作用。腹腔镜技术在宫外孕中最初应用是对部分高度怀疑、症状不典型而不能确诊的患者进行最终确诊的一种侵入性检查。后来技术逐步改良,操作水平不断提高,腹腔镜逐渐成为手术治疗的一种方式并越来越多地应用于临床。

综上所述,近年来我国宫外孕的发病率呈上升趋势,本研究结果证明了腹腔镜保守手术可提高有生育意愿患者的受孕率,降低并发症发生率。但腹腔镜手术对医师的操作技术和水平有较高的要求,而且术中应根据异位妊娠部位选择个性化手术方式,除术中发生大出血或有严重组织破坏患者外应尽量避免行输卵管切除术。腹腔镜手术有严格的适应证,首选是早期输卵管孕囊尚未破裂;其次是无盆腔感染,血流动力学稳定,内出血较少者。术后应定期随访,指导再次妊娠者定期复查,出现再次宫外孕时及时诊治。

参 考 文 献

[1] 赖桂萍,陈坤,刘洪梅.腹腔镜与开腹手术对宫外孕患者生活质

量及术后受孕率的影响[J]. 海南医学, 2017, 28(20): 3394-3395.

[2] 郭馥艳. 腹腔镜手术治疗对异位妊娠患者再次宫内受孕时限的影响[J]. 山西医药杂志, 2018, 47(21): 2558-2559.

[3] Harold E. Ruptured ectopic pregnancy[J]. Journal of perioperative practice, 2016, 26(5): 123-124.

[4] 束晓明. 两种手术方式治疗宫外孕的疗效分析及对患者术后受孕率的影响[J]. 检验医学与临床, 2016, 13(10): 1406-1408.

[5] Zhang M, Qin LL. A case of retroperitoneal para-aortic ectopic pregnancy detected by sonography[J]. Journal of clinical ultrasound: JCU, 2018, 46(6): 412-414.

[6] 赵银玲, 钱华, 袁冬兰, 等. 腹腔镜手术治疗宫外孕患者临床疗效和预后分析[J]. 医学临床研究, 2018, 35(5): 864-866.

[7] 许小平, 范明慧. 腹腔镜手术与开腹手术保守治疗对宫外孕术后受孕影响的 Meta 分析[J]. 武汉大学学报(医学版), 2012, 33(6): 918-920.

[8] 孙霞, 贺海晶, 高青. 腹腔镜手术与开腹手术对宫外孕术后受孕率的影响[J]. 中国医药导刊, 2013, 4: 619.

[9] 袁小燕, 余霞, 金璨. 腹腔镜手术与开腹手术对宫外孕术后受孕率影响的临床研究[J]. 中国性科学, 2014, 23(5): 44-46.

[10] 方向东. 两种保守性手术方法治疗宫外孕临床疗效比较[J]. 中国生育健康杂志, 2012, 23(3): 210-211.

[11] 陈友国, 沈方荣, 沈宗姬, 等. 腹腔镜手术与开腹手术对宫外孕术后受孕率的影响[J]. 苏州大学学报(医学版), 2005, 25(6): 1083-1085.

[12] 马妍, 陆鹏荣. 手术治疗宫内宫外同时妊娠 47 例临床分析[J]. 中国临床研究, 2017, 30(12): 1612-1615.

[13] 蒋晓秋, 赵辉, 徐莉峰, 等. 腹腔镜手术与开腹手术治疗宫外孕患者临床效果分析及安全性评价[J]. 浙江创伤外科, 2015, 20(5): 1017-1018.

[14] 徐金霞, 袁智民, 尹甦, 等. 中西医结合治疗宫外孕恢复输卵管功能的探讨[J]. 现代中西医结合杂志, 2009, 18(5): 534-535.

[15] American College of Obstetricians and Gynecologists. ACOG Practice Bulletin No. 193: Tubal Ectopic Pregnancy[J]. Obstetrics and gynecology, 2018, 131(3): e91-e103.

(收稿日期: 2019-03-15)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2020.01.025

· 妇科与生殖医学 ·

探讨依托孕烯皮下埋植后阴道不规则出血的危险因素 Logistic 回归研究

张倩[△] 马向飞 邓永红
广州市红十字会医院, 广州 510220

【摘要】 目的 应用 Logistic 回归分析法分析依托孕烯皮下埋植后阴道不规则出血的危险因素。方法 选取 2017 年 6 月至 2018 年 6 月在广州市红十字会医院接收的 220 例依托孕烯皮下埋植剂避孕的育龄期妇女作为研究对象。根据是否发生阴道不规则出血将其分为出血组和非出血组, 应用单因素和多因素 Logistic 回归分析法明确导致阴道不规则出血的相关因素。结果 220 例进行依托孕烯皮下埋植后阴道不规则出血发生率为 31.82%。出血组和非出血组文化程度、避孕药服用史、痛经史、孕次、埋植时间及剖宫产史者构成比比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 与非出血组相比, 出血组年龄 < 25 岁、BMI $< 18.5 \text{ kg/m}^2$ 、有 IUD 应用史、流产 ≥ 3 次者更多, 埋植期非哺乳者构成比较高, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 且经 Logistic 回归分析发现均是导致依托孕烯皮下埋植后阴道不规则出血的危险因素 ($OR = 3.673, 2.440, 2.898, 2.683, 2.487; P = 0.003, 0.000, 0.000, 0.000, 0.003$)。结论 年龄 < 25 岁、BMI $< 18.5 \text{ kg/m}^2$ 、有 IUD 应用史、流产次数 ≥ 3 次、埋植期非哺乳均是导致依托孕烯皮下埋植后阴道不规则出血的危险因素, 临床中应对存在上述危险因素者给予充分重视, 合理选择避孕方式。

【关键词】 Logistic 回归分析法; 依托孕烯皮下埋植; 阴道不规则出血; 危险因素

【中图分类号】 R711 【文献标识码】 A

Logistic regression analysis of the risk factors for irregular vaginal bleeding after subcutaneous implantation of Etonogestrel ZHANG Qian, MA Xiangfei, DENG Yonghong. Guangzhou Red Cross Hospital, Guangzhou 510220, Guangdong, China

【Abstract】 **Objective** To analyze the risk factors of irregular vaginal bleeding after subcutaneous implantation of Etonogestrel by logistic regression analysis. **Methods** The clinical data of 220 women of childbearing age who received subcutaneous implantation of Etonogestrel from June 2017 to June 2018 were retrospectively analyzed.

[△]【通讯作者】张倩, E-mail: xat1364@163.com

According to whether irregular vaginal bleeding occurred, they were divided into bleeding group and non-bleeding group. Univariate and multivariate logistic regression analysis was used to identify the related factors leading to irregular vaginal bleeding. **Results** The incidence of irregular vaginal bleeding was 31.82% in 220 cases after subcutaneous implantation of Etonogestrel. There was no significant difference in educational level, history of contraceptive use, history of dysmenorrhea, times of pregnancy, implantation time and history of cesarean section between bleeding group and non-bleeding group ($P > 0.05$). In the bleeding group, patients with age less than 25 years old, BMI less than 18.5 kg/m^2 , IUD application history and abortion no less than 3 times were more, and the proportion of non-lactation during implantation was higher than those in the non-bleeding group accordingly ($P < 0.05$), and Logistic regression analysis showed that the above indicators were all risk factors for irregular vaginal bleeding after subcutaneous implantation of Etonogestrel ($OR = 3.673, 2.440, 2.898, 2.683, 2.487, P = 0.003, 0.000, 0.000, 0.000, 0.003$). **Conclusions** Age under 25 years old, BMI less than 18.5 kg/m^2 , IUD application history, abortion no less than 3 times and non-lactation during implantation are all risk factors for irregular vaginal bleeding after subcutaneous implantation of pregnene. Therefore, full attention should be paid to the above risk factors and appropriate contraceptive methods should be chosen reasonably in clinical.

【Key words】 Logistic regression analysis; Etonogestrel; Subcutaneous implantation; Irregular vaginal bleeding; Risk factors

皮下埋植剂是一种缓慢释放避孕药物的长效避孕方法,依托孕烯自2012年进入我国以来,在临床中广泛应用^[1-2]。依托孕烯皮下埋植避孕的方法具有高效、可逆的优点,但与其他孕激素避孕剂相似,埋植后阴道不规则出血副作用发生率较高,是埋植后提前终止使用的主要原因,同时对依托孕烯皮下埋植剂的推广造成一定的影响^[3]。研究发现^[4],依托孕烯埋植后出现阴道不规则出血与埋植者的身体状态、年龄可能有关,但对具体的危险因素缺乏全面的探讨。鉴于此,本研究特对既往在广州市红十字会医院接受依托孕烯埋植术的220例育龄期妇女的临床资料回顾性分析,重点探讨可能导致埋植术后阴道不规则出血的危险因素,以期为依托孕烯埋植剂的咨询服务提供参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象

回顾性分析2017年6月至2018年6月广州市红十字会医院诊治的220例依托孕烯皮下埋植剂避孕的育龄期妇女的临床资料。本回顾性分析研究经广州市红十字会医院伦理委员会审批通过。纳入标准:①接受依托孕烯皮下埋植术;②平素月经规律者;③年龄 ≤ 40 岁者;④临床资料完整者;⑤本研究获患者及家属知情同意。排除标准:①子宫肌瘤、子宫内膜异位症者;②不明原因阴道流血、

阴道炎、血栓性疾病者;③合并严重肝肾功能障碍者;④甾体类激素禁忌者。

1.2 药物及试剂

依托孕烯皮下埋植剂购自荷兰 Organon 公司。

1.3 研究方法

1.3.1 随访及阴道不规则出血判断 随访半年,判断是否发生阴道不规则出血^[5];出血/滴血期数为3~5个,且 ≥ 14 天的出血/滴血间歇 < 3 个(出血:阴道出血需用卫生护垫;滴血:少量阴道出血不需卫生护垫;出血/滴血期: ≥ 1 天的连续出血/滴血日;出血/滴血间歇: ≥ 1 天的连续无出血/滴血日)。

1.3.2 临床资料收集 根据随访是否出现阴道不规则出血,将受试者分为出血组和非出血组。统计出血组和非出血组受试者的年龄、文化程度、BMI(正常参考范围是 $18.5 \sim 23.9 \text{ kg/m}^2$),是否有宫内节育器(IUD)应用史、避孕药服用史、痛经史、流产次数、剖宫产史,统计孕次、埋植时间(月经期或流产后),埋植时是否处于哺乳期。

1.3.3 Logistic 回归分析 分别以育龄期妇女的年龄、文化程度等临床资料为自变量,并对自变量进行赋值,以埋植后是否发生阴道不规则出血(未发生=0,发生=1)为因变量,进行 Logistic 回归分析。赋值情况详见表1。

表1 影响因素赋值说明

变量名称	变量	赋值说明
年龄	X_1	> 35 岁=0, $25 \sim 35$ 岁=1, < 25 岁=2
文化程度	X_2	大专及以上=0, 初中及高中=1, 小学及以下=2
BMI	X_3	$> 23.9 \text{ kg/m}^2$ =0, $18.5 \sim 23.9 \text{ kg/m}^2$ =1, $< 18.5 \text{ kg/m}^2$ =2
IUD 应用史	X_4	无=0, 有=1
避孕药服用史	X_5	无=0, 有=1
痛经史	X_6	无=0, 有=1
孕次	X_7	0次=0, $1 \sim 2$ 次=1, > 2 次=2
埋植时间	X_8	月经期=0, 流产后=1
流产次数	X_9	< 3 次=0, ≥ 3 次=1
剖宫产史	X_{10}	无=0, 有=1
埋植时处于哺乳期	X_{11}	是=0, 否=1

1.4 观察指标

①出血组和非出血组可能影响因素的差异对比;②计算引起依托孕烯皮下埋植后阴道不规则出血因素的比值比(OR)及95%置信区间(CI)。

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,以频数(百分数)[$n(\%)$]表示;等级分布资料采用秩和检验;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 两组基线资料比较

两组年龄范围 22 岁~40 岁,年龄(31.34 ± 4.60)岁;文化程度:大专及以上者 65 例,初中及高中者 120 例,小学及以下者 35 例;体重指数(BMI)^[6] $< 18.5 \text{ kg/m}^2$ 者 26 例、 $18.5 \text{ kg/m}^2 \sim 23.9 \text{ kg/m}^2$ 者 130 例、 $> 23.9 \text{ kg/m}^2$ 者 64 例;孕次范围 0 次~4 次,孕次(1.65 ± 0.58)次;有剖宫产史者 99 例;有人工流产史者 13 例;依托孕烯皮下埋植剂植入时间:月经后 1d~5d 植入者 99 例,孕期流产后植入者 121 例。

2.1 两组可能影响因素的差异比较

220 例进行依托孕烯皮下埋植术者共有 70 例出现阴道不规则出血,发生率为 31.82%。出血组($n = 70$)和非出血组($n = 150$)文化程度、避孕药服用史、痛经史、孕次、埋植时间及剖宫产史者构成比比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。出血组年龄 < 25 岁、BMI $< 18.5 \text{ kg/m}^2$ 、有 IUD 应用史、流产次数 ≥ 3 次、埋植时处于非哺乳期者构成比与非出血组比较高,差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见表 2。

2.2 多因素 Logistic 回归分析

经 Logistic 回归分析,年龄 < 25 岁、BMI $< 18.5 \text{ kg/m}^2$ 、IUD 应用史、流产次数 ≥ 3 次、埋植时处于非哺乳期均是导致依托孕烯皮下埋植后阴道不规则出血的危险因素(OR = 3.673、2.440、2.898、2.683、2.487; $P = 0.003$ 、0.000、0.000、0.000、0.003)。具体结果详见表 3。

表 2 对比出血组和非出血组可能影响因素的差异[$n(\%)$]

可能影响因素	出血组	非出血组	Z 值/ χ^2 值	P 值
年龄(岁)			18.428	0.000
<25	28(40.00)	22(14.77)		
25~35	31(44.29)	83(55.70)		
>35	11(15.71)	45(30.20)		
文化程度			0.819	0.365
大专及以上	26(36.62)	39(26.17)		
初中及高中	35(49.30)	85(57.05)		
小学及以下	9(12.68)	26(17.45)		
BMI(kg/m^2)			8.716	0.003
<18.5	15(21.13)	11(7.38)		
18.5~23.9	39(54.93)	91(61.07)		
>23.9	16(22.54)	48(32.21)		
IUD 应用史			5.694	0.017
有	14(20.00)	13(8.67)		
无	56(80.00)	137(91.33)		
避孕药服用史			0.126	0.723
有	18(25.71)	42(28.00)		
无	52(74.29)	108(72.00)		
痛经史			0.706	0.401
有	23(32.86)	41(27.33)		
无	47(67.14)	109(72.67)		
孕次(次)			2.585	0.108
0	3(4.23)	16(10.74)		
1~2	51(71.83)	95(63.76)		
>2	16(22.54)	39(26.17)		
埋植时间			1.714	0.190
月经期	27(38.57)	72(48.00)		
流产后	43(61.43)	78(52.00)		
流产次数			4.976	0.026
≥ 3 次	8(11.94)	5(3.73)		
<3次	59(88.06)	129(96.27)		
剖宫产史			0.090	0.765
有	32(47.76)	67(50.00)		
无	35(52.24)	67(50.00)		
埋植时是否处于哺乳期			4.210	0.040
是	19(28.36)	58(43.28)		
否	48(71.64)	76(56.72)		

表 3 多因素 Logistic 回归分析

变量	β 值	SE	Wald χ^2	P 值	OR 值	95% CI
年龄(岁)						
<25 vs. >35	1.301	0.435	8.945	0.003	3.673	1.566~8.616
25~35 vs. >35	0.054	0.134	0.162	1.021	1.055	0.752~1.359
BMI(kg/m^2)						
<18.5 vs. >23.9	0.892	0.291	9.396	0.000	2.440	1.229~3.651
18.5~23.9 vs. >23.9	0.103	0.229	0.202	0.824	1.108	0.873~1.344
IUD 应用史	1.064	0.397	7.183	0.000	2.898	1.554~4.242
流产次数 ≥ 3 次	0.987	0.370	7.116	0.000	2.683	1.320~4.046
埋植时处于非哺乳期	0.911	0.418	4.750	0.003	2.487	1.431~3.543

3 讨论

皮下埋植避孕是将甾体激素放入医用硅胶囊中,埋植于皮

下后,经缓释系统长期缓慢释放低剂量的药物,经多个环节对女性自体激素达到平衡状态,进而达到长效避孕的目的^[7]。当

前,临床中常用的皮下埋植剂有6根型和2根型左炔诺孕酮及单根型依托孕烯^[8-9],本研究中应用的单根型依托孕烯埋植方法简单,具有安全、高效的特点,临床中可接受程度高,但埋植后仍存在阴道不规则出血的风险,限制了其进一步的推广。姬萌霞等人对应用皮下埋植剂避孕的女性分析发现^[10],不同使用者埋植后内分泌水平反应不尽相同,存在明显的个体差异,由此可推测依托孕烯皮下埋植后引起阴道不规则出血的原因可能与个体差异有关,本研究对220例接受依托孕烯皮下埋植者的临床资料进行单因素和多因素分析,以期寻找到导致阴道不规则出血的危险因素,为依托孕烯皮下埋植的咨询工作提供建议,进而降低阴道不规则出血的风险。

本研究发现,年龄<25岁、BMI<18.5 kg/m²、有IUD应用史、流产次数≥3次、埋植期非哺乳均是导致依托孕烯皮下埋植后阴道不规则出血的危险因素($P<0.05$),提示临床中应对存在上述危险因素者给予充分重视,合理选择避孕方式。本研究中年轻女性依托孕烯皮下埋植后阴道不规则出血构成比较低,可能由于年轻女性雌二醇、孕激素水平较高^[11],因此对依托孕烯甾体激素类避孕药反应较为敏感,子宫内膜敏感性随之增加,容易发生自发性破溃出血现象。关于女性BMI与月经异常的关系,国内外研究较多,但结果不一。于玲等人研究结果显示^[12],应用Norplant皮下埋植剂后,BMI低者较少发生月经异常。在Griffin L等人的研究中^[13],BMI较高者,应用皮下埋植剂后月经异常发生率较低,与本研究结果相似。皮下埋植剂依托孕烯的血药浓度与体重有关,体重较大者血药浓度较低,对机体的影响较小,这可能是本研究中BMI较低者应用皮下埋植剂后出现阴道不规则出血风险更高的原因之一,但仍需进一步研究证实。宫内放置IUD可增加子宫内膜刺激,子宫内膜敏感性随之增加,应用依托孕烯皮下埋植方法避孕后,机体激素水平变化可增加子宫内膜非正常脱落风险,阴道不规则出血风险增加^[14]。既往研究发现^[15],人工流产可引起子宫内膜损伤,影响子宫内膜发育,随着流产次数的增加,子宫内膜越厚,异常出血发生率随之增加,这可能也是本研究显示流产次数3次及以上者应用依托孕烯埋植剂后阴道不规则出血风险增加的原因。本研究中接受埋植术时处于哺乳期妇女与处于非哺乳期女性相比,阴道不规则出血发生率较低,可能与处于哺乳期的妇女雌激素水平略有下调有关^[16],低水平的雌激素可降低子宫内膜的敏感性,导致哺乳期闭经率较高,阴道不规则出血率降低。另有研究发现^[17],婴幼儿的吮吸动作可引起母体β-内啡肽分泌增多,可进一步降低子宫敏感性,降低阴道不规则出血风险。综合上述分析,临床中在接受依托孕烯皮下埋植避孕方法的咨询时,应当详细查体并询问病史,针对年龄不足25岁、BMI不足18.5 kg/m²、有IUD应用史、处于非哺乳期及流产次数3次及以上者给予耐心、细致的讲解,帮助选择合理的避孕方式,以减少阴道不规则出血发生风险。

综上所述,年龄<25岁、BMI<18.5 kg/m²、有IUD应用史、流产次数3次及以上、非哺乳期埋植均是导致依托孕烯皮下埋

植后阴道不规则出血的危险因素,临床中应对存在上述危险因素者给予充分重视,合理选择避孕方式。

参 考 文 献

- [1] 吴喜梅,杨燕,胥玉梅,等. 依托孕烯皮下埋植剂的临床应用[J]. 生殖医学杂志,2016,25(11):1044-1047.
- [2] 吕榜权,蒋丽,陈玉梅,等. 人工流产后口服屈螺酮炔雌醇片、放置宫内节育环、依托孕烯皮下埋植剂的避孕效果及安全性对比研究[J]. 广西医学,2016,38(8):1068-1071.
- [3] Wu J, Huang Y, Chen L, et al. Treatment of adenomyosis with subcutaneous etonogestrel implants: a clinical observational study in 17 patients[J]. Med Sci Monit, 2018, 24(1): 6085-6092.
- [4] 杨海艳,方梓羽,曲晓力,等. 依托孕烯植入剂治疗痛经的疗效及安全性分析[J]. 实用妇产科杂志,2017,33(6):443-445.
- [5] 马宝璋. 中医妇科学. 第2版[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2012:62-64.
- [6] 王志宏,张兵,王惠君,等. 我国成年人人体质量指数及动态变化对高血压发病的影响[J]. 中华高血压杂志,2010,18(12):1173-1176.
- [7] 曾毅. 皮下埋置剂依托孕烯和左炔诺孕酮的临床应用研究[J]. 中南药学,2017,20(10):1479-1480.
- [8] 王玉楣,王力,李晓翠. 选用依托孕烯皮下埋植剂的调查研究[J]. 现代医学,2017,45(7):976-979.
- [9] Ramdhan RC, Simonds E, Wilson C, et al. Complications of subcutaneous contraception: a review[J]. Cureus, 2018, 10(1): 213-217.
- [10] 姬萌霞,彭萍,刘鹏飞,等. Implanon 皮下埋植避孕剂出血模式及副作用临床分析[J]. 生殖医学杂志,2016,25(5):401-405.
- [11] 张杰,尉春艳,陈庆,等. 育龄期与围绝经期女性抗缪勒氏管激素及常规性激素水平的比较[J]. 中国临床研究,2017,30(12):1600-1603.
- [12] 于玲,胥玉梅,张艳萍,等. 1056例皮下埋植避孕剂取出原因分析[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志,2016,35(1):29-31.
- [13] Griffin L, Hammond C, Liu D, et al. Postpartum weight loss in overweight and obese women using the etonogestrel subdermal implant: a pilot study[J]. Contraception, 2017, 95(6): 564-570.
- [14] 蒋成素,肖雁冰,任晓艳,等. 宫内节育器并发症的处理与预防[J]. 现代仪器与医疗,2017,23(6):131-132.
- [15] 吴胜男,汤倩珏,俞而慨. 补肾疏肝活血方对人工流产后月经过少患者月经量及子宫内膜厚度的影响[J]. 上海中医药杂志, 2018, 52(2): 75-77.
- [16] Enjapoori AK, Kukuljan S, Dwyer KM, et al. In vivo endogenous proteolysis yielding beta-casein derived bioactive beta-casomorphin peptides in human breast milk for infant nutrition[J]. Nutrition, 2019, 57(1): 259-267.
- [17] 曹民治,耿春梅,阿茹娜,等. 婴儿喂养方式与产妇体质及产后月经复潮相关性研究[J]. 中国现代医学杂志,2016,26(24):119-123.

(收稿日期:2019-03-25)

不同孕期女性血浆 D-二聚体水平的比较与临床意义

沈娜[△] 章波儿 鲍铮铮 洪燕

舟山市妇幼保健院产科,浙江 舟山 316000

【摘要】 目的 比较妊娠结局为正常分娩的孕妇在不同孕期和非妊娠健康女性血浆 D-二聚体和凝血 4 项指标的水平,评价这些指标对正常妊娠期女性的临床意义。**方法** 选择 2016 年 1 月至 2018 年 2 月在舟山市妇幼保健院进行孕期检查并正常分娩的 126 例孕妇(孕妇组)和 75 例非妊娠健康女性(对照组)为研究对象,分别采集孕妇组早期、中期和晚期孕妇与对照组健康女性的血液标本,检测 D-二聚体(D-D)、凝血酶原时间(PT)、活化凝血酶时间(APTT)、凝血活酶时间(TT)、纤维蛋白原(FIB)水平并进行比较。采用 SPSS 22.0 软件对相关数据进行统计分析。**结果** 孕妇组不同孕期孕妇与对照组健康女性的血浆 D-D 水平比较,其差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$),且血浆 D-D 水平有随孕期的延长而增加的趋势;孕妇组不同孕期孕妇与对照组健康女性的 PT、APTT、TT 和 FIB 水平比较,其差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。总体而言,PT、APTT 和 TT 有随孕期的延长而降低的趋势,FIB 有随孕期的延长而增加的趋势。**结论** 对早期、中期和晚期孕妇进行血浆 D-D 和凝血 4 项指标实施监测分析,有助于及时了解和掌握正常孕妇的凝血和止血功能变化。

【关键词】 妊娠期;D-二聚体;凝血功能

【中图分类号】 R714.12

【文献标识码】 A

Comparison and clinical significance of plasma D-dimer levels in women with different gestation weeks

SHEN Na[△], ZHANG Boer, BAO Zhengzheng, HONG Yan. Department of Obstetrics, Zhoushan Maternal and Child Health Hospital, Zhoushan 316000, Zhejiang, China

【Abstract】 Objective To compare the levels of plasma D-dimer and 4 coagulation indicators in pregnant women with normal pregnancy outcome during different pregnancy duration and non-pregnant healthy women, and to evaluate the clinical significance of these indicators for normal pregnant women. **Methods** From January 2016 to February 2018, 126 pregnant women (pregnant women group) with normal pregnancy outcome who underwent pregnant examination and 75 non-pregnant healthy women (control group) were investigated in Zhoushan Maternal and Child Health Hospital. Blood samples of pregnant women in early, middle and late pregnancy duration and control group were collected respectively. D-dimer (D-D), prothrombin time (PT), activated thrombin time (APTT), thromboplastin time (TT), fibrinogen (FIB) levels were detected and compared. SPSS22.0 statistical software was used for statistical analysis. **Results** There were statistically significant differences in plasma D-D levels among the control group and the pregnant women in different pregnancy duration (all $P < 0.05$). The plasma D-D levels increased with the prolongation of pregnancy. There were statistically significant differences in PT, APTT, TT and FIB among the control group and the pregnant women in different pregnancy duration (all $P < 0.05$). Overall, PT, APTT and TT decreased with the prolongation of pregnancy, while FIB increased with the prolongation of pregnancy. **Conclusions** Monitoring and analysis of D-D and four coagulation indicators in early, middle and late pregnancy is helpful to timely understand and master the coagulation and hemostasis function of normal pregnant women.

【Key words】 Pregnancy; D-dimer; Coagulation function

对于孕期的女性而言,为了适应妊娠和分娩的需要,机体各系统、器官会发生一系列生理功能的变化,其中凝血和抗凝因子的变化比较明显。有关研究显示,随着孕期的延长,血液高凝状态占具优势^[1],这种状态有益于分娩后胎盘附着部位局部止血效果的加强,同时也有助于产妇产后子宫的修复。对孕期女性进行凝血状态检查有助于及时了解和掌握孕妇的凝血

功能,对预防和辅助诊断孕期深静脉血栓、弥散性血管内凝血和分娩过程中可能发生的意外具有重要意义^[2]。

D-二聚体(D-dimer, D-D)是交联纤维蛋白降解产物之一,目前普遍认为其含量升高是体内高凝状态和血栓形成的重要指标^[3],有关不同孕期女性血浆中 D-D 水平的比较已有报道^[4],但这些研究大多以不同孕期的不同调查对象进行相互比较,这在理论上可能会由于样本的异质性而增加结果的选择性偏倚。为此,本研究通过同一批孕妇不同孕期和非妊娠健康女性血浆中 D-D 和凝血 4 项指标水平进行比较,分析正常妊娠、

[△]【通讯作者】沈娜, E-mail: cmushen@163.com

分娩的女性凝血功能在不同孕期的变化,以此为制定正常妊娠期的凝血正常值提供依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

随机选择2016年1月至2018年2月在舟山市妇幼保健院进行孕期检查且妊娠结局为正常分娩的126例孕妇和75例非妊娠健康体检女性为研究对象。纳入标准:①年龄 ≥ 18 岁;②心、脑、肝、肾和血液系统正常;③近6个月内未使用可能对凝血、纤溶活性造成影响的药物;④临床资料完整。排除标准:①语言和情感交流障碍;②患有免疫性疾病、服用激素类药物、有异常流产史或胎儿发育异常史者;③排除高血压、糖尿病和凝血障碍性疾病等可能对评价指标有影响的基础疾病;④评价指标不愿参加者。本研究已获本院伦理委员会审核批准,所有患者均已签署知情同意书。

1.2 研究方法

本研究采用实验对照方法。将正常分娩的126例孕妇设为孕妇组,将75例非妊娠健康体检女性设为对照组。

孕妇组孕妇:年龄范围20岁~41岁,年龄(33.85 ± 8.37)岁;对照组健康女性:年龄范围21~40岁,年龄(34.26 ± 9.89)岁。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。

1.3 观察指标

孕妇组孕妇依据不同孕期分别于早孕(≤ 13 周)、中孕(14周~27周)和晚孕(≥ 28 周)期于空腹、安静状态下用含枸橼酸钠的抗凝管采集静脉血3mL,对照组健康女性于体检当日同样于空腹、安静状态下采集静脉血3mL,静置后以3000r/min离心15min,分离血浆,分别检测孕妇组孕妇和对照组健康女性的D-D水平、凝血酶原时间(prothrombin time, PT)、活化部分凝血活酶时间(activated partial thromboplastin time, APTT)、凝血酶时间(thrombin time, TT)和纤维蛋白原(fibrinogen, FIB)水平。

1.4 统计学处理

采用SPSS 22.0软件对相关数据进行统计分析。对D-D、PT、APTT、TT和FIB水平等计量资料进行描述性统计,正态性分布采用Kolmogorov-Smirnov检验,数据符合正态分布以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组均数比较采用 F 检验,非正态分布者,以中位数和四分位数[$Med(P_{25}, P_{75})$]表示。多组组间比较采用完全随机设计的Kruskal-Wallis H 检验。取双侧检验,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 孕妇组不同孕期孕妇和对照组健康女性血浆D-D水平比较

孕妇组不同孕期孕妇的血浆D-D水平与对照组健康女性相比,其差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$),血浆D-D水平有随孕期的延长而增加的趋势。进一步比较发现,孕妇组早孕期、中孕期和晚孕期孕妇的血浆D-D水平与对照组健康女性相比,其差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$);孕妇组中孕期和晚孕期孕妇的血浆D-D水平与早孕期孕妇相比,其差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$);晚孕期孕妇的血浆D-D水平与中孕期孕妇相比,其差异具有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见表1。

表1 孕妇组不同孕期孕妇和对照组健康女性的血浆D-D水平比较[$Med(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	D-D水平(mg/L)
孕妇组		
早孕期	126	1.63(1.02, 2.26) ^a
中孕期	126	2.07(1.33, 2.88) ^{ab}
晚孕期	126	2.58(1.41, 3.37) ^{abc}
对照组	75	0.19(0.08, 0.23)
χ^2 值		23.212
P 值		< 0.001

注:标有“a”项表示,与对照组相比, $P < 0.05$;标有“b”项表示,与早孕期孕妇相比, $P < 0.05$;标有“c”项表示,与中孕期孕妇相比, $P < 0.05$

2.2 孕妇组不同孕期孕妇和对照组健康女性凝血4项指标比较

孕妇组不同孕期孕妇和对照组健康女性的PT、APTT、TT和FIB相比,其差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$),总体而言,PT、APTT和TT有随孕期的延长而降低的趋势,FIB有随孕期的延长而增加的趋势。进一步比较发现,孕妇组早孕期孕妇的PT与对照组健康女性相比,其差异无统计学意义($P > 0.05$);中孕期和晚孕期孕妇的PT与对照组健康女性相比,其差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$);晚孕期孕妇的APTT与对照组健康女性、早孕期和中孕期孕妇相比,其差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$);早孕期、中孕期和晚孕期孕妇的TT与对照组健康女性相比,其差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$);早孕期孕妇的FIB与对照组健康女性相比,其差异无统计学意义($P > 0.05$);中孕期和晚孕期孕妇的FIB与对照组健康女性相比,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 孕妇组不同孕期孕妇和对照组健康女性凝血4项指标的比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	PT(S)	APTT(S)	TT(S)	FIB(g/L)
孕妇组					
早孕期	126	12.13 $\pm$ 1.87	35.18 $\pm$ 4.85	12.78 $\pm$ 2.13 ^a	3.12 $\pm$ 0.69
中孕期	126	11.59 $\pm$ 1.70 ^{ab}	35.49 $\pm$ 5.02	12.29 $\pm$ 2.07 ^a	3.78 $\pm$ 1.06 ^{ab}
晚孕期	126	10.91 $\pm$ 1.66 ^{abc}	33.98 $\pm$ 3.57 ^{abc}	11.70 $\pm$ 1.98 ^{abc}	4.19 $\pm$ 1.12 ^{abc}
对照组	75	12.28 $\pm$ 1.96	35.84 $\pm$ 4.32	13.95 $\pm$ 2.21	2.98 $\pm$ 0.61
t 值		13.439	3.592	19.387	41.120
P 值		< 0.001	0.014	< 0.001	< 0.001

注:标有“a”项表示,与对照组相比, $P < 0.05$;标有“b”表示,与早孕期相比, $P < 0.05$;标有“c”项表示,与中孕期相比, $P < 0.05$

3 讨论

人体内存在多种相互制约、相互影响的凝血和抗凝因子,正常生理条件下,这些凝血和抗凝因子能够相互平衡以维持机体正常的血液循环,孕期女性凝血及纤溶指标与平时相比均有一定变化,且处于相互制约的平衡状态^[5]。如果孕期女性的血液凝血系统被破坏,则产妇分娩后出血、血栓性疾病发生风险将显著增加;同时,由于机体抗凝血功能和纤溶能力降低,分娩过程可能出现组织损伤引起促凝物质进入产妇体内,诱发脑栓塞、弥散性血管内凝血等严重并发症^[6],对胎儿和产妇生命安全与健康造成威胁,因此有必要对妊娠期女性进行相关检查。

本研究结果表明,孕妇组不同孕期孕妇和对照组健康女性的血浆D-D水平差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$),血浆D-D水平有随孕期的延长而增加的趋势,这与罗萍等^[7]的研究结果一致。D-D是机体纤维蛋白单体经活化因子XIII交联作用后,再经纤溶酶水解后产生的一类特异性降解产物,作为一种纤溶标记物,D-D来源于纤溶酶溶解的交联纤维蛋白凝块,是评价纤溶活性很有价值的指标^[8]。如果机体因各种因素使血管内有活化的血栓形成和纤维溶解活动,D-D可能会升高^[9]。王延群等^[10]的研究也认为,女性在妊娠期间血液系统因受到妊娠生理功能的影响,与非妊娠健康女性有一定差异,主要表现为各种凝血因子增加而抗凝功能减弱,使机体血液呈高凝状态,这种高凝状态具有生理性自我保护作用,因为血液高凝状态有助于产妇分娩后胎盘的剥离,减少产后大出血的发生。

本研究中孕妇组不同孕期孕妇和对照组健康女性的PT、APTT、TT和FIB相比,其差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。总体而言,PT、APTT和TT有随孕期的延长而降低的趋势,FIB有随孕期的延长而增加的趋势,此与王秋桐等^[11]的调查结果具有相似性。PT的检测结果主要用于反映外源性凝血系统状况;APTT则主要反映内源性凝血系统状况;TT的检测结果主要反映纤维蛋白原转为纤维蛋白的时间;FIB是肝脏合成的一种血浆糖蛋白,与血栓的形成和发展有关,是反映血栓状态的一个重要指标^[12],该指标增高表明机体纤溶活性降低,可能存在促血栓形成的因素,同时该指标与血浆黏度呈显著正相关^[13],血浆纤维蛋白原含量升高可以使血液黏度增高,从而使血液处于高凝状态,具有促进血栓形成的作用^[6]。上述结果表明,妊娠期女性由于各种凝血因子水平与非妊娠期女性相比有一定差异,故用传统的参考值对妊娠期女性进行诊断和评估可能会增加临床风险,有必要建立妊娠期女性凝血功能指标的参考值。

综上所述,本研究比较了不同孕期孕妇和非妊娠健康女性血浆D-D和凝血4项指标的水平并初步分析了其临床意义。本研究的优势主要是对同一批妊娠期女性进行了连续动态检测,目前以同一批孕妇不同孕期进行血浆D-D和凝血4项指标

的比较研究较为罕见,其局限性体现在研究对象来自于单中心,样本的代表性有限,因此相关结论期待未来多中心更大规模的深入研究所求证。

参 考 文 献

- [1] Wang Y, Gao J, Du J. D-dimer concentration outliers are not rare in at-term pregnant women [J]. *Clinical Biochemistry*, 2016, 49 (9): 688-691.
- [2] Murphy N, Broadhurst D, Khashan A, et al. Gestation-specific D-dimer reference ranges: a cross-sectional study [J]. *BJOG*, 2015, 122 (3): 395-400.
- [3] 丁萌, 张青云, 景阳, 等. D-二聚体和纤维蛋白原联合检测在下肢深静脉血栓诊断中的应用价值[J]. *第三军医大学学报*, 2016, 38 (16): 1885-1888.
- [4] 袁恩武, 张玉璐, 娄小凤, 等. 正常孕妇不同孕期D-二聚体和纤维蛋白降解产物参考区间调查[J]. *中国妇幼保健*, 2015, 30 (18): 2934-2936.
- [5] Slavik L, Novak M, Ulehlova J, et al. Possibility of coagulation system activation determination with tissue factor in pregnancy complications [J]. *Clinical Laboratory*, 2016, 62 (10): 1851-1856.
- [6] Romagnuolo I, Attanasio M, Cozzolino M, et al. Thrombin potential and traditional coagulation assay: are they useful in exploring recurrent pregnancy loss risk? [J]. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2018, 29 (2): 160-166.
- [7] 罗萍, 毛继明. 产前孕妇凝血4项联合抗凝血酶、D-二聚体检测的临床意义[J]. *国际检验医学杂志*, 2017, 38 (18): 2628-2630.
- [8] 刘春花, 巩平, 杨杰. 肺癌患者外周血中循环肿瘤细胞与D-二聚体纤维蛋白原及血小板的关系[J]. *中华肿瘤杂志*, 2016, 38 (5): 368-371.
- [9] 赵希铭, 张国秋, 张广源. 低分子量肝素预防老年人工全髋关节置换术后下肢深静脉血栓形成的疗效及对血浆D-二聚体含量的影响[J]. *中国老年学杂志*, 2017, 37 (1): 152-153.
- [10] 王延群, 丁志功, 姚飞, 等. 高敏D-二聚体及凝血四项检测在妊娠晚期的临床应用[J]. *实用医药杂志*, 2016, 33 (10): 880-882.
- [11] 王秋桐, 安洁, 安跃震, 等. 不同孕期妇女血浆中D-二聚体及凝血四项变化的临床意义[J]. *实验与检验医学*, 2015, 33 (2): 207-209.
- [12] 王琦, 孙思翘, 程志华, 等. 急性髂股静脉血栓模型大鼠血清D-二聚体、纤维蛋白原、C反应蛋白、白介素6与血栓溶解体积之间的关联研究[J]. *中国实验血液学杂志*, 2016, 24 (5): 1523-1528.
- [13] 谢国旗, 李文俊, 郝少君, 等. 清脑片对急性血瘀模型大鼠血液黏度及血液流变学的实验研究[J]. *中华中医药学刊*, 2017, 35 (4): 971-974.

(收稿日期: 2019-03-19)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2020.01.027

· 妇科与生殖医学 ·

CRP、PCT、IL-6 检测在妊娠晚期 GBS 感染患者妊娠结局预测中的价值

杨仪心[△] 叶小凤 劳力 张映辉 苏敏 劳武斌

佛山市禅城区中心医院产科, 广东 佛山 528000

【摘要】 目的 检测妊娠晚期 GBS 感染患者血清 C-反应蛋白 (CRP)、降钙素原 (PCT)、白介素-6 (IL-6) 表达水平, 并探讨 CRP、PCT、IL-6 检测在妊娠晚期 B 族链球菌 (GBS) 感染患者妊娠结局预测中的价值。**方法** 选取 2017 年 3 月至 2018 年 6 月在佛山市禅城区中心医院行产前检查、住院分娩的孕妇为研究对象, 其中 50 例 GBS 筛查阳性发生胎膜早破者归入胎膜早破组, 50 例 GBS 筛查阳性早产临产者归入早产临产组, 50 例 GBS 筛查阳性足月临产者归入 GBS 对照组, 再随机选择 50 例 GBS 筛查阴性者归入空白组。采用 PCR 法确定孕妇及新生儿 GBS 感染情况, 采用 ELISA 法检测血清 CRP、PCT、IL-6 水平, 比较 CRP、PCT、IL-6 对不良妊娠结局的预测价值。**结果** 胎膜早破组、早产临产组妊娠晚期 GBS 感染患者分娩前、分娩后 1d、分娩后 3d 血清 CRP、PCT、IL-6 表达水平均显著高于 GBS 对照组、空白组 ($P < 0.05$), GBS 对照组患者分娩前、分娩后 1d、分娩后 3d 血清 CRP、PCT、IL-6 表达水平均显著高于空白组 ($P < 0.05$), 4 组孕妇分娩后 1d 血清 CRP、PCT、IL-6 表达水平均显著高于分娩前 ($P < 0.05$); 胎膜早破组、早产临产组及 GBS 对照组新生儿 GBS 感染率显著高于空白组 ($P < 0.05$); 分娩前血清 CRP、PCT、IL-6 水平及三者联合诊断妊娠晚期 GBS 感染患者不良妊娠结局的曲线下面积分别为 0.752、0.793、0.873, 三者联合检测妊娠晚期 GBS 感染患者不良妊娠结局的曲线下面积为 0.930。**结论** CRP、PCT、IL-6 在妊娠晚期 GBS 感染患者妊娠结局预测中具有较高的价值, 可能作为临床监测及预防不良妊娠结局的重要指标。

【关键词】 B 族链球菌; C-反应蛋白; 降钙素原; 白介素-6; 妊娠结局

【中图分类号】 R714

【文献标识码】 A

The values of CRP, PCT, and IL-6 detections in the pregnancy outcome prediction of patients with GBS infection in late pregnancy YANG Yixin[△], YE Xiaofeng, LAO Li, ZHANG Yinghui, SU Min, LAO Wubin. Department of Obstetrics, Chancheng Central Hospital, Foshan 528000, Guangdong, China

【Abstract】 Objective To detect the levels of serum C-reactive protein (CRP), procalcitonin (PCT), and interleukin-6 (IL-6) in patients with group B streptococcus (GBS) infection in the third trimester of pregnancy, and to explore the values of CRP, PCT, and IL-6 detections in predicting pregnancy outcomes of such patients. **Methods** From March 2017 to June 2018, pregnant women who underwent prenatal examination and in-patient delivery in the Foshan Chancheng Central Hospital were selected as the study subjects. Among them, 50 cases of premature rupture of membranes with positive GBS screening results were classified as premature rupture of membranes group, 50 cases of premature parturient with positive GBS screening results were classified as premature parturient group, and 50 cases of full-term parturient with positive GBS screening results were classified as GBS control group. Another 50 GBS negative pregnant women were randomly selected and classified as the blank group. The infection of GBS in pregnant women and newborns was determined by PCR, and levels of serum CRP, PCT, and IL-6 were detected by ELISA. The predictive values of CRP, PCT, and IL-6 on adverse pregnancy outcomes were compared. **Results** The serum expression levels of CRP, PCT, and IL-6 in premature rupture of membranes group and premature parturient group were significantly higher than those of GBS control group and blank group before delivery, 1 day after delivery, and 3 days after delivery ($P < 0.05$). The levels of CRP, PCT, and IL-6 in GBS control group were significantly higher than those in blank group before delivery, 1 day after delivery, and 3 days after delivery ($P < 0.05$). The serum levels of CRP, PCT, and IL-6 in the four groups at 1 day after delivery were significantly higher than those before delivery ($P < 0.05$). The GBS infection rate in premature rupture of membranes group, premature parturient group, and GBS control group was significantly higher than that in blank group ($P < 0.05$).

【基金项目】 佛山市卫生和计划生育局医学科研课题立项 (201701768)

[△]**【通讯作者】** 杨仪心, E-mail: 330820464@qq.com

The areas under the curve of serum CRP, PCT, and IL-6 levels before delivery in the diagnosis of adverse pregnancy outcomes in GBS patients in the third trimester of pregnancy were 0.752, 0.793, and 0.873, respectively, the area under the curve of the three combined detection in the diagnosis of adverse pregnancy outcomes was 0.930.

Conclusions CRP, PCT, and IL-6 have high values in predicting the pregnancy outcomes of GBS infected patients in the third trimester of pregnancy, and can serve as important indicators for clinical monitoring and prevention of adverse pregnancy outcomes.

【Key words】 Group B streptococcus (GBS); C-reactive protein; Procalcitonin; Interleukin-6; Pregnancy outcome

B族链球菌(group B streptococcus, GBS)是一种兼性厌氧链球菌,属于革兰氏阳性菌,通常寄生在人类胃肠道及泌尿生殖道,以孕妇多为常见^[1]。是一种引起胎膜早破、孕产妇宫腔感染、产后子宫内膜炎及新生儿败血症、脑膜炎的主要病原菌^[2]。据报道,近年来由GBS导致孕、产妇生殖道感染的情况有逐年上升趋势,其中胎膜早破、早产临产是妊娠晚期GBS感染患者不良妊娠结局的常见类型,严重影响孕妇及胎儿的身体健康^[3]。然而目前国内尚缺乏对妊娠晚期GBS感染患者的系统性研究。研究表明^[4],细菌感染新生儿脐血C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)、降钙素原(Procalcitonin, PCT)及白介素-6(Interleukin-6, IL-6)水平明显上调,CRP、PCT及IL-6表达水平与胎膜早破及细菌感染有关。本研究通过检测孕28周以上感染GBS孕妇在产前、产后1d、产后3d血清CRP、PCT、IL-6水平动态变化情况,并观察GBS感染孕妇的妊娠结局,探讨CRP、PCT及IL-6的联合检测对GBS感染患者妊娠结局的预测价值,以期对GBS筛查策略制定及防治方法研究提供一定的参考依据,现报道如下。

1 对象和方法

1.1 研究对象

选取2017年3月至2018年6月在佛山市禅城区中心医院行产前检查、住院分娩的GBS筛查阳性早产孕妇100例为研究对象。其中发生胎膜早破者50例,归入胎膜早破组;早产临产者(首诊时胎膜未破,宫口已>3cm,并最终早产)50例,归入早产临产组。纳入标准:①GBS筛查结果为阳性;②B超检查结果均为单胎;③孕周为28周~36周;④同意进行GBS感染状况检查,已自愿签署知情同意书。排除标准:①近期使用抗生素者;②伴有妊娠期糖尿病、子痫前期、子痫、HELLP综合征等妊娠合并疾病;③有严重心、肝、肾功能障碍疾病者;④有其他生殖道感染者;⑤剖宫产者。另随机选择同期GBS筛查阳性但妊娠至足月并临产者50例,归入GBS对照组;GBS筛查阴性者50例,归入空白组。四组孕妇年龄、孕周等一般资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。本研究经佛山市禅城区中心医院伦理委员会审核批准

1.2 研究方法

1.2.1 分泌物取材 一根无菌棉拭子置阴道下1/3内旋转一周取阴道分泌物,再将另外一根插入肛门,在肛门括约肌上,2-3cm处轻旋转取直肠分泌物,每例孕妇用2根拭子取材作为一份标本,立刻送检,应用PCR法检测GBS感染情况。阳性标准:

一根或两根拭子阳性均视为阳性病例。

1.2.2 治疗方法 除空白组外,其他3组均需接受青霉素抗感染治疗。首选青霉素,用法:胎膜早破者明确破膜后以320IU注射用青霉素+100mL生理盐水静脉滴注,每4小时一次,直到分娩;临产者则于宫口开3cm开始以320IU注射用青霉素+100mL生理盐水静脉滴注,每4小时一次,直到分娩;青霉素过敏者选用克林霉素,每8小时静脉注射600mg,直至分娩。

1.2.3 新生儿取材 新生儿出生后立即消毒脐带,穿刺抽取脐静脉血10mL,并取新生儿咽拭子、肛拭子等进行细菌培养,并用PCR法进行分子鉴定,以确定GBS感染情况。

1.2.4 样本采集与血清CRP、PCT、IL-6水平检测 所有观察对象均于入院时、分娩第1天、分娩第3天抽取孕妇肘静脉血5mL,2000 r/min离心机离心5min,取上清,置于-20℃冰箱中保存待测。采用CRP(ELISA法)检测试剂盒检测血清CRP水平,采用PCT(ELISA法)检测血清PCT水平,采用IL-6(ELISA法)检测试剂盒检测血清IL-6水平,操作步骤参见试剂盒说明书。CRP检测试剂盒购自上海康朗生物科技有限公司, PCT检测试剂盒购自上海钰博生物科技有限公司, IL-6检测试剂盒购自北京百奥莱博科技有限公司。

1.2.5 妊娠结局 胎膜早破、早产临产GBS感染者记为不良妊娠结局,GBS筛查阳性但妊娠至足月并临产者记为良好妊娠结局。

1.3 统计学处理

运用统计学软件SPSS 19.0处理数据,计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 t 检验;计数资料以频数(百分数)[$n(\%)$]表示,采用 χ^2 检验,以 $P<0.05$,为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 各组受试者血清CRP、PCT、IL-6水平比较

胎膜早破组、早产临产组妊娠晚期GBS感染患者分娩前、分娩后1d、分娩后3d CRP、PCT、IL-6表达水平均显著高于GBS对照组、空白组($P<0.05$),GBS对照组患者分娩前、分娩后1d、分娩后3d血清CRP、PCT、IL-6表达水平均显著高于空白组(均 $P<0.05$)。4组孕妇分娩后1d血清CRP、PCT、IL-6表达水平均显著高于分娩前(均 $P<0.05$);分娩后3d血清CRP、PCT、IL-6表达水平与分娩前差异无统计学意义($P>0.05$)。具体结果详见表1。

表1 各组受试者血清CRP、PCT、IL-6表达水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CRP (mg/L)			PCT (ng/mL)		
		分娩前	分娩后1d	分娩后3d	分娩前	分娩后1d	分娩后3d
胎膜早破组	50	14.76 ± 4.91 ^{ab}	23.15 ± 5.84 ^{abc}	14.27 ± 4.01 ^{ab}	1.03 ± 0.30 ^{ab}	1.80 ± 0.57 ^{abc}	0.97 ± 0.31 ^{ab}
早产临产组	50	15.02 ± 5.00 ^{ab}	23.11 ± 5.92 ^{abc}	14.55 ± 4.16 ^{ab}	1.02 ± 0.28 ^{ab}	1.82 ± 0.60 ^{abc}	0.98 ± 0.32 ^{ab}
GBS 对照组	50	10.96 ± 3.44 ^b	20.43 ± 6.02 ^{bc}	9.13 ± 3.02 ^b	0.71 ± 0.20 ^b	1.24 ± 0.32 ^{bc}	0.69 ± 0.22 ^b
空白组	50	0.85 ± 0.23	13.42 ± 3.41 ^c	0.93 ± 0.29	0.39 ± 0.12	0.68 ± 0.22 ^c	0.35 ± 0.11
F 值		144.133	35.933	190.409	82.847	70.161	68.179
P 值		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

注: 标有“a”项表示, 与 GBS 对照组比较, $P < 0.05$; 标有“b”项表示, 与空白组比较, $P < 0.05$; 标有“c”项表示, 与同组分娩前比较, $P < 0.05$

表1(续)

组别	例数	IL-6 (pmol/mL)		
		分娩前	分娩后1d	分娩后3d
胎膜早破组	50	17.54 ± 5.84 ^{ab}	28.43 ± 8.22 ^{abc}	16.56 ± 5.12 ^{ab}
早产临产组	50	17.36 ± 5.78 ^{ab}	28.05 ± 8.80 ^{abc}	17.11 ± 5.64 ^{ab}
GBS 对照组	50	14.19 ± 4.72 ^b	20.21 ± 6.14 ^{bc}	14.37 ± 4.28 ^b
空白组	50	2.26 ± 0.67	14.01 ± 4.53 ^c	2.55 ± 0.83
F 值		115.453	46.965	121.291
P 值		0.000	0.000	0.000

注: 标有“a”项表示, 与 GBS 对照组比较, $P < 0.05$; 标有“b”项表示, 与空白组比较, $P < 0.05$; 标有“c”项表示, 与同组分娩前比较, $P < 0.05$

2.2 新生儿 GBS 感染情况

胎膜早破组、早产临产组及 GBS 对照组新生儿 GBS 感染率均显著高于空白组 (均 $P < 0.05$), 胎膜早破组、早产临产组及 GBS 对照组新生儿 GBS 感染率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。具体结果详见表 2。

表2 GBS 感染患者妊娠结局比较

组别	例数	新生儿 GBS 感染例数	新生儿 GBS 感染率 (%)
胎膜早破组	50	15	30.00 ^a
早产临产组	50	16	32.00 ^a
GBS 对照组	50	14	28.00 ^a
空白组	50	4	8.00

注: 标有“a”项表示, 与空白组比较, $P < 0.05$

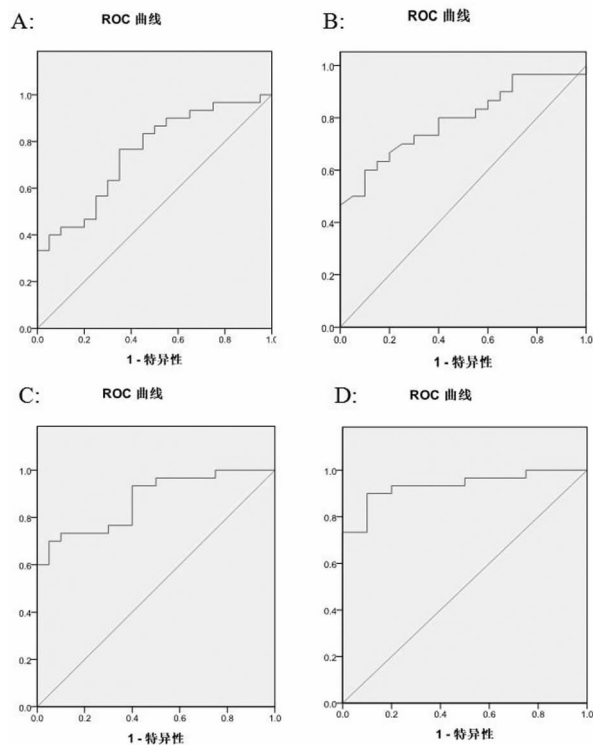
2.3 ROC 曲线分析分娩前血清 CRP、PCT、IL-6 对不良妊娠结局的预测价值

分娩前血清 CRP 水平诊断妊娠晚期 GBS 感染患者不良妊娠结局的曲线下面积为 0.752, 诊断分界点为 14.15 mg/L; 分娩前血清 PCT 水平诊断妊娠晚期 GBS 感染患者不良妊娠结局的曲线下面积为 0.793, 诊断分界点为 0.97 ng/mL; 分娩前血清 IL-6 水平诊断妊娠晚期 GBS 感染患者不良妊娠结局的曲线下面积为 0.875, 诊断分界点为 17.72 pmol/mL; 分娩前血清 CRP + PCT + IL-6 联合诊断妊娠晚期 GBS 感染患者不良妊娠结局的曲线下面积为 0.930。具体结果详见图 1。

2.4 CRP、PCT、IL-6 对不良妊娠结局的预测价值

CRP、PCT、IL-6 三者联合检测妊娠晚期 GBS 感染患者不良妊娠结局的敏感度、准确度均高于单项指标检测, 具体结果详

见表 3、表 4。



注: A: CRP; B: PCT; C: IL-6; D: CRP + PCT + IL-6

图1 ROC 曲线分析分娩前血清 CRP、PCT、IL-6 对不良妊娠结局的预测价值

表3 CRP、PCT、IL-6 对不良妊娠结局的预测价值

检查方法	诊断结果	病理结果	
		不良妊娠	正常妊娠
CRP	阳性	77	17
	阴性	23	33
PCT	阳性	60	5
	阴性	40	45
IL-6	阳性	70	3
	阴性	30	47
CRP + PCT + IL-6	阳性	90	5
	阴性	10	45

表 4 CRP、PCT、IL-6 对不良妊娠结局的预测价值 (%)

组别	敏感性	特异性	准确度	阳性 预测值	阴性 预测值
CRP	77.00	66.00	73.33	81.91	58.93
PCT	60.00	90.00	83.33	91.21	71.19
IL-6	70.00	94.00	78.00	95.89	61.04
CRP + PCT + IL-6	90.00	90.00	90.00	94.74	81.82

3 讨论

GBS 是链球菌中的一种,属于条件致病菌,在正常人群中带菌率约 25%。在美国孕妇中带菌率达 40% 以上,是引起孕妇胎膜早破、早产、新生儿脓毒血症及胎儿生长受限等不良妊娠结局的重要病原菌^[5]。研究表明,GBS 在众多感染致病菌中,致病性最强,可使病变迅速扩散,从而导致严重感染^[6]。国外已有大量的研究表明妊娠晚期 GBS 感染与母婴不良结局有关^[7]。国内相关研究起步较晚,虽已有此类报道,但检测方法、诊断标准及结果尚不统一,因此,进一步深入研究以准确评估 GBS 感染对母婴结局的影响十分必要。

IL-6 可由 T 细胞、巨噬细胞等多种细胞产生,在人体抗感染免疫反应中具有重要的调节作用。CRP 是肝细胞在 IL-6 调节下产生的急性时相蛋白,正常条件下,血清 CRP 水平很低,在炎症条件下表达明显上调,是反映细菌感染的指标之一^[8]。PCT 是降钙素的前体蛋白,在炎症反应时表达水平升高^[9]。韩杰等^[10]研究表明,血清 CRP、PCT、IL-6 在不同类型感染中具有互补性,是目前临床常用的感染诊断指标。张宗祥等^[11]研究表明,外科腹腔感染患者血清 CRP、PCT、IL-6 表达上调,且其表达水平与患者腹腔感染严重程度相关。本研究结果显示,胎膜早破组、早产临产组妊娠晚期 GBS 感染患者分娩前、分娩后 1d、分娩后 3d 血清 CRP、PCT、IL-6 表达水平均显著高于 GBS 对照组、空白组,GBS 对照组患者分娩前、分娩后 1d、分娩后 3d 血清 CRP、PCT、IL-6 表达水平均显著高于空白组,提示妊娠晚期 GBS 感染患者血清 CRP、PCT、IL-6 水平显著上调,且血清 CRP、PCT、IL-6 表达水平可能与胎膜早破、早产临产等不良妊娠结局有关。本研究对比分析了分娩前后患者血清 CRP、PCT、IL-6 表达水平的动态变化情况,结果显示,4 组孕妇分娩后 1d 血清 CRP、PCT、IL-6 表达水平均显著高于分娩前,3d 后恢复至分娩前,提示 GBS 感染患者及正常孕妇分娩过程均伴随不同程度的炎症反应,且炎症反应的峰值可能位于产后 1d,因此应给予一定抗感染治疗。

朱燕飞等^[12]研究表明,妊娠晚期生殖道 GBS 感染患者产后新生儿感染率为 28.9%,显著高于正常对照组。熊丽丽等^[13]研究表明,GBS 感染产妇胎儿感染率为 29.73%,对照组胎儿感染率为 13.64%,两组比较差异具有统计学意义,本研究结果显示胎膜早破组、早产临产组及 GBS 对照组新生儿 GBS 感染率均显著高于空白组,提示妊娠晚期孕妇感染 GBS 可能会增加新生儿 GBS 感染的发生。

徐涛等^[14]研究表明,血清 CRP、PCT、IL-6 水平诊断肠道感染的灵敏度分别为 81.6%、92.2%、94.2%,特异性为 80.6%、58.3%、61.2%。丁爽等^[15]研究表明,CRP 水平诊断细菌性血流感染的灵敏度为 96.8%,特异性为 16.8%,PCT 水平诊断细菌性血流感染的灵敏度为 75.2%,特异性为 78.8%,IL-6 水平诊断细菌性血流感染的灵敏度为 86.6%,特异性为 82.9%,三者联合后灵敏度、特异性均显著高于单项检测。本研究结果显示,分娩前

血清 CRP 水平诊断妊娠晚期 GBS 感染患者不良妊娠结局的曲线下面积为 0.752,诊断分界点为 14.15 mg/L,分娩前血清 PCT 水平诊断妊娠晚期 GBS 感染患者不良妊娠结局的曲线下面积为 0.793,诊断分界点为 0.97 ng/mL,分娩前血清 IL-6 水平诊断妊娠晚期 GBS 感染患者不良妊娠结局的曲线下面积为 0.875,诊断分界点为 17.72 pg/mL,分娩前血清 CRP + PCT + IL-6 联合诊断妊娠晚期 GBS 感染患者不良妊娠结局的曲线下面积为 0.930;三者联合检测妊娠晚期 GBS 感染患者不良妊娠结局的敏感度为 90.00%,准确度为 90.00%,均高于单项指标检测,提示分娩前血清 CRP、PCT、IL-6 对妊娠晚期 GBS 感染患者不良妊娠结局具有较高的预测价值,且三者联合效果更好,具有一定的推广价值。综上所述,分娩前血清 CRP、PCT、IL-6 在妊娠晚期 GBS 感染患者不良妊娠结局预测中具有较高的参考价值,可能作为临床监测及预防不良妊娠结局的重要指标。然而本研究仅探究了血清 CRP、PCT、IL-6 水平在妊娠晚期 GBS 感染患者妊娠结局预测中的价值,具体生物学机制尚不清楚,仍需进一步深入研究。

参 考 文 献

- [1] 陈红波,孟祥莲,王谢桐.围生期 B 族链球菌感染的研究现状[J].现代妇产科进展,2015,24(2):149-151.
- [2] 应豪,孟珍妮.围产期 B 族链球菌感染筛查与诊治[J].中国实用妇科与产科杂志,2016,32(6):520-522.
- [3] 张莹,孙晖,王英,等.抗感染干预对孕妇生殖道 B 族链球菌感染胎膜早破的影响[J].中华医院感染学杂志,2017,27(1):179-181.
- [4] 张明霞,赵瑞卿,李庆霞,等.胎膜早破对新生儿宫内细菌感染的的影响及与脐血 IL-6、PCT、CRP、TNF- α 相关性研究[J].中华医院感染学杂志,2016,26(21):4968-4970.
- [5] 黄晓玲,何艳君,林云霞.中山市妊娠晚期妇女 B 族链球菌带菌情况调查[J].实用医学杂志,2015,31(17):2905-2906.
- [6] 仇英,应春妹.B 族链球菌检测在围产期孕妇感染诊断中的意义[J].中华检验医学杂志,2016,39(6):410-412.
- [7] De A R B, Kanninen T T, Sisti G, et al. Microorganisms in the Female Genital Tract during Pregnancy: Tolerance versus Pathogenesis[J]. Am J Reprod Immunol, 2015, 73(5):383-389.
- [8] 郜琨,张斌,陈明迪,等.血清 IL-6、PCT、CRP 联合检测对脓毒症患者病情及预后的预测价值[J].山东医药,2016,56(24):89-91.
- [9] 刘长志,司徒亚,陈新胜.呼吸机相关性肺炎并发假丝酵母菌感染患者 PCT、IL-6 和 CRP 水平分析[J].中华医院感染学杂志,2017,27(14):3150-3153.
- [10] 韩杰,薛玉龙,汪传一,等.腹部外伤患者术后血清 IL-6 和 PCT 及 CRP 水平与感染的相关性研究[J].中华医院感染学杂志,2017,27(20):4708-4711.
- [11] 张宗祥,金锐,方迪龙,等.外科腹腔感染患者 PCT 与 TNF- α 及 CRP 和 IL-6 水平与感染程度的研究[J].中华医院感染学杂志,2017,27(20):161-164.
- [12] 朱燕飞,施美华,王萍.妊娠晚期生殖道 B 族链球菌感染对母婴预后的影响[J].中华医院感染学杂志,2016,26(22):5202-5203.
- [13] 熊丽丽,田晓予,郭凤仙.妊娠晚期孕妇 B 族溶血性链球菌感染对妊娠结局影响的临床研究[J].中华医院感染学杂志,2015,25(23):5482-5484.
- [14] 徐涛,金法,李宁,等.血清 CRP、IL-6 及 PCT 对胆道感染的诊断价值[J].中华医院感染学杂志,2017,27(2):377-380.
- [15] 丁爽,蒋清清,马萍,等.血清 PCT、CRP 和 IL-6 联合检测对细菌性血流感染早期诊断价值[J].实用医学杂志,2016,32(18):3075-3077.

(收稿日期:2019-02-20)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2020.01.028

• 妇科与生殖医学 •

2 023 例遗传咨询者染色体核型遗传效应分析

王芳 刘晓丹[△]

浙江省嘉兴市妇幼保健院产前诊断中心,浙江 嘉兴 314052

【摘要】 目的 探讨遗传咨询者外周血染色体核型异常出现的类型、发生率与发育异常、不孕不育、不良孕产史等临床疾病的关系。**方法** 选取2017年3月至2019年6月浙江省嘉兴市妇幼保健院诊治的2 023例遗传咨询者作为研究对象。抽取外周静脉血并对外周血淋巴细胞进行培养,而后利用G显带染色体核型技术进行遗传学分析。**结果** 45例发育异常就诊儿童中,异常检出率为20.00%(9/45);1 978例不孕不育、不良孕产史就诊病例中,异常检出率8.09%(160/1 978),其中常染色体数目异常1例、性染色体数目异常8例、罗伯逊易位7例、常染色体平衡易位21例、臂间倒位23例、性染色体结构异常2例、染色体多态性98例。**结论** 染色体异常在遗传咨询者中比例较高,是导致发育异常、不孕不育、不良孕产史等临床疾病的重要原因,临床中应推荐此类人群做遗传学核型分析。

【关键词】 遗传咨询者;染色体异常;核型分析;临床疾病

【中图分类号】 R714

【文献标识码】 A

Analysis of the genetic effects of chromosome nucleotypes in 2 023 genetic consultants WANG Fang, LIU Xiaodan[△]. Prenatal Diagnosis Center, Women and Children's Hospital of Jiaxing City, Jiaxing 314052, Zhejiang, China

【Abstract】 Objective To investigate the types and incidence of chromosome karyotype abnormalities in peripheral blood of genetic counseling patients, and their relationship with clinical diseases such as developmental disorders, infertility, history of poor pregnancy and delivery. **Methods** The peripheral blood of 2 023 genetic counseling patients who visited our hospital from March 2017 to June 2019 was sampled, and cultured for the peripheral blood lymphocytes. Then genetic analysis was performed by using G-banding chromosome karyotype technique. **Results** Among the 45 children with developmental disorders, the abnormality detection rate was 20.00% (9/45); among the 1 978 cases of infertility and poor pregnancy and delivery history, the abnormality detection rate was 8.09% (160/1 978), including a case of autosomal number abnormality, 8 cases of sexual chromosome number abnormality, 7 cases of Robertsonian translocation, 21 cases of autosomal balanced translocation, 23 cases of pericentric inversion, 2 cases of sexual chromosome structure abnormality, and 98 cases of chromosome polymorphism. **Conclusions** Chromosome abnormality takes up a high proportion among genetic counseling patients, which is an important cause of clinical diseases such as developmental disorders, infertility and poor history of pregnancy and delivery, so genetic karyotype analysis should be recommended in clinic.

【Key words】 Genetic counseling; Chromosomal abnormalities; Karyotype analysis; Clinical disease

染色体疾病是指由于染色体数目或结构异常而引发的临床疾病。Stefanovic等^[1]报道,在新生儿中染色体异常的发生率为0.5%~1%。对于染色体异常目前没有有效的治疗手段,预防和及早干预是唯一的可靠措施。随着医学遗传学技术和染色体检测技术的发展,发现临床上常见疾病例如发育异常、不孕不育等均与染色体异常或者染色体疾病相关^[2-3]。本文对于来浙江省嘉兴市妇幼保健院诊治的2 023例遗传咨询者进行了染色体核型分析,重点对发育异常儿童及不孕不育、不良孕产史等人群进行研究,期望明确染色体异常与这些临床疾病之间的关联,为进一步临床干预提供依据和思路。

1 对象及方法

1.1 研究对象

选取2017年3月至2019年6月浙江省嘉兴市妇幼保健院诊治的2 023例遗传咨询者作为研究对象。其中男性968例,女性1 055例,年龄5个月~48岁,中位年龄30.5岁。就诊原因:各种发育异常、不孕不育、不良孕产史、少弱精症等。本研究已获患者及家属签署知情同意,并获浙江省嘉兴市妇幼保健院伦理委员会批准。

1.2 研究方法

①标本采集:所有病例在无菌条件下采静脉血约3mL,置入含肝素锂抗凝剂的真空采血管内。②细胞培养:在无菌条件下用5mL针筒吸取约1mL外周血,接种23滴~26滴于外周血淋巴细胞培养基中,每例标本接种2瓶,并置于37℃恒温培养箱内培养68h~72h。③收获制片:每瓶培养基加0.04mL秋水仙素(200μg/mL),置

【基金项目】 浙江省医药卫生科技计划项目(2019KY221)

△【通讯作者】 刘晓丹, E-mail: 80liuxiaodan@163.com

恒温培养箱 1h15min,之后将细胞培养液转到离心管 2500 转速离心 8min,弃去上清液,用 0.075mol/L KCl 溶液低渗后每管中加入固定液(冰醋酸与甲醇以 1:3 混合而成)3mL 预固定。之后每次加入 8mL~9mL 固定液固定细胞,循环重复 3 次。根据细胞沉淀的多少在离心管内滴入 0.6 mL~1mL 固定液予滴片用,每例标本滴 3 张~4 张玻片后晾干,置 80℃烤箱 2 h~3 h。再用 0.01% 胰酶溶液移酶,吉姆萨染液 3min 染色显带。④核型分析:用莱卡公司 GSL-120 高通量自动染色体扫描仪对每例标本扫描计数 150 个~200 个分裂相,并计数 30 个分裂相,分析 6 个核型。

2 结果

2.1 45 例发育异常儿童中染色体核型异常的分布及表型

在 45 例就诊发育异常儿童中,染色体核型异常 9 例,占比 20.00%,其中以 21 号染色体异常为主,共有 6 例(6/9, 66.67%),表现为双眼距宽、智力低下、发育迟缓等表型。具体结果详见表 1。

2.2 1 978 例不孕不育、不良孕产史就诊病例中染色体核型异常的分布及表型

在 1 978 例不孕不育、不良孕产史就诊病例中,异常检出率

8.09%(160/1 978),其中常染色体数目异常 1 例,占异常核型比例 0.63%;性染色体数目异常 8 例,占异常核型比例 5.00%;罗伯逊易位 7 例,占异常核型比例 4.38%;常染色体平衡易位 21 例,占异常核型比例 13.13%;倒位 23 例,占异常核型比例 14.38%;性染色体结构异常 2 例,占异常核型比例 1.25%;染色体多态性 98 例,占异常核型比例 61.25%。具体结果详见表 2。

表 1 45 例发育异常儿童中染色体核型异常的分布及表型情况

核型	例数	表型
46,X,i(X)(q10)	1	性早熟
46,XX,add(7)(p22)	1	双眼距宽
47,XY,+21[9]/46,XY[21]	1	双眼距宽
47,XY,+21	3	双眼距宽,智力低下,通贯掌
46,XY,21cen+	1	语言发育迟缓
46,XY,21pst+	1	生长发育迟缓
46,XY,9qh+	1	生长发育迟缓

表 2 1 978 例不孕不育、不良孕产史就诊病例中染色体核型异常的分布及表型情况

异常核型分类		例数	表型
常染色体数目异常	47,XX,mar	1	胚胎停止发育生化妊娠各一次
	性染色体数目异常	6	少精、弱精、不育
罗伯逊易位	47,XXY	1	不育
	47,XXY[26]/46,XY[4]	1	月经不调、量少、不孕
	45,X[83]/46,XX[16]	1	反复流产
	45,XY,rob(13;14)	5	反复流产
常染色体平衡易位	45,XY,rob(21;22)	1	反复流产
	45,XX,rob(14;21)	1	反复流产
	46,XX,t(2;16),9qh+	1	不孕
	46,XX,t(9;18)	1	反复流产
	46,XX,t(12;18)	1	21-三体引产史、生化妊娠一次
	46,XY,t(4;13)	3	其妻自然流产、生化妊娠
	46,XX,t(6;7)	1	胚胎停止发育两次
	46,XX,t(7;14)	2	胚胎停止发育、自然流产
	46,XX,t(9;12)	3	生化妊娠、自然流产
	46,XX,t(1;8)	5	颈部水囊瘤引产史、18-三体引产史、自然流产等
	46,XY,t(7;11)	3	其妻反复流产
	46,XX,t(1;4;12)	1	不孕
倒位	46,XX,inv(12)	1	自然流产一次
	46,XX,inv(9)	14	生化妊娠、胚胎停止发育、自然流产
	46,XY,inv(16)	1	其妻胚胎停止发育一次
	46,XX,inv(3)	1	生化妊娠、胚胎停止发育各一次
	46,XY,inv(9)	4	其妻反复流产或不育
	46,XX,inv(11)	1	胚胎停止发育两次
	46,XY,inv(3)	1	其妻生化妊娠一次
性染色体结构异常	46,XX(表型为男性)	1	不育
	46,XY,inv(Y)	1	少精、弱精
染色体多态性	大 Y(≥18)、小 Y(≤21) 13pst+、15pst+、14ps+、13cen+、22cen+、22pst+、1qh+、9qh+、16qh+、15pss 等	98	不育、不孕、流产、少精、弱精等

3 讨论

染色体病即染色体异常,指染色体的数目异常和形态结构畸变,通常分为常染色体异常和性染色体异常。受遗传因素和环境因素的多方面影响,细胞染色体数目的增减和结构出现突变,如易位、倒位、缺失、重复、断裂等,使染色体结构发生畸变,形成各种染色体异常核型。染色体异常在流产、死胎、夭折中占50%以上,新生儿中发病率约1%,是造成不良孕产史的主要原因,也是造成患儿不同程度的智力低下、多发畸形、发育迟缓等的重要原因。

本研究在45例就诊发育异常儿童中发现存在染色体核型异常9例,占比20.00%。21-三体又叫唐氏综合征,是由于生殖细胞在减数分裂时受某种因素的影响发生不分离所致,而且孕妇年龄越大的发病风险越高,本研究中,21号染色体异常共有6例(6/9,66.67%),与相关研究结果接近^[4,6]。21-三体是目前长期存活患儿中最常见的常染色体数目异常的疾病,发病率在新生儿中约占1/680~1/600^[7,8]。男性患儿多于女性,本研究中唐氏综合征患儿均为男性。唐氏综合征分为单纯型、嵌合型和易位型,本研究中有1例是嵌合型,为47,XY,+21[9]/46,XY[21],由于嵌合型具有两个细胞系,其临床表型取决于异常细胞所占的比例,此例患儿正常细胞系占比高,故其临床表现较单纯型患儿轻。唐氏综合征目前无法治疗,只限于对症治疗,本研究通过对唐氏综合征的有效检出,明确异常核型的类型,可为优生优育提供指导作用,后续可以通过无创DNA检测筛查及羊水穿刺进行诊断,防止该病的再次发生。本研究中成人检测出常染色体数目异常1例,47,XX,mar,占异常核型比例0.63%。mar是多于正常染色体的来源不明的多余染色体,也称标记染色体,是有结构重排的染色体区域构成,临床表现多样,不尽相同,亦可无表型,其发生率低于1‰。目前还无法判断mar对生育有无影响,因此临床上应为此类患者提供更好的遗传咨询。

性染色体数目异常主要引起性腺发育异常,会造成患者发育迟缓和智力落后等临床表型。本研究中共检测出性染色体数目异常8例,占异常核型的5.00%,其中75.00%(6/8)为单纯型47,XXY,12.5%(1/8)为嵌合型47,XXY[26]/46,XY[4]。47,XXY又叫Klinefelter's综合征,是最为常见的男性性染色体异常疾病,发病率在男性中约占1/800~1/600,该病在青春期的表现较为显著,小睾丸、认知障碍、音调高、身高高于平均身高、乳房过度发育(20%)、智力低下等,是男性不育中非常常见的类型,本研究中所有的47,XXY患者均有无精、少精、不育。此外本研究中有1例为45,X[83]/46,XX[16],占性染色体数目异常中12.5%(1/8)。45,X又叫Turner综合征,该病仅限于女性,是人类惟一能生存的单体综合征,发病率为活产新生女婴的1/4 000~1/2 500。其主要临床表现为身材矮小,生殖器、第二征发育、智力发育程度不一,寿命于正常人相同。本病例患者为嵌合型,该型约占Turner综合征的25%,嵌合体中异常性染色体占数的多少与异常体征成正比,该病例异常细胞系占多数,故其因月经不调、量少与不孕就诊。

本研究检出罗伯逊易位共7例,占异常核型的4.38%。罗伯逊易位(Robertsonian translocation),又称着丝粒融合(centric fusion)。是一种特殊的染色体重排类型,是指两个近端着丝粒体在着丝粒或其附近断裂后,染色体长臂融合形成一条染色

体;两个短臂则构成一个小染色体,小染色体往往在第二次分裂时丢失。罗伯逊易位的特殊之处在于两条长臂构成的染色体几乎包含了两条染色体的全部基因。因此,虽然只有45条染色体,但表型看不出任何异常,只在形成配子的时候会出现异常,所以,罗伯逊易位不仅仅是造成胚胎停止发育而流产、还会造成胎儿先天愚型、死胎、出生先天畸形患儿等^[9]。本研究中检测出平衡易位共21例,占异常核型的13.13%。平衡易位是指相互易位的两条或多条染色体,不产生遗传物质的丢失,通常不引起明显的遗传效应^[10],据文献报道平衡易位虽无染色体物质丢失,但其危害极大^[11]。其往往表现在本人表型正常,但平衡易位根据配子形成中同源染色体节段相互配对的特性,在生殖细胞减数分裂过程中可形成18种类型的配子,与正常配子结合后形成18种类型的合子,可以配成如下几种情况:①表型正常;②表型正常的易位携带者;③为部分单体或部分三体型,可引起流产、死胎、死产、新生儿死亡等生育疾患^[12]。所以,对于夫妇一方为染色体平衡易位携带者,可通过孕早中期进行羊水穿刺技术,检查胎儿染色体核型是否正常,以决定是否继续妊娠^[13]。染色体平衡易位携带者在生育下一代时,必须进行相关产前诊断,以获得必要的遗传咨询医生在生育方面的指导^[14]。

本研究检测出染色体倒位共23例,占异常核型的14.38%。染色体倒位是染色体畸变的一种类型,是由于同一条染色体上发生两次断裂,形成的片段倒转180度后重新连接而成,分为臂内倒位和臂间倒位。其中9号染色体倒位最为常见,发生率为倒位群体中占1.8%左右,本研究中9号染色体倒位也明显高于其他倒位类型。倒位的染色体在减数分裂时将形成特有的倒位环,分离后将形成4种不同的配子:①正常染色体;②倒位染色体;③不平衡染色体;④缺失的染色体。倒位的遗传效应主要决定于重复和缺失片段的长短及其所含基因的致死效应^[15]。本研究中23例倒位主要表现为不同类型的各种流产和不孕不育,故对于倒位的患者应进行家系的染色体检查,加强产前诊断,做好遗传咨询,指导其优生优育。

本研究发现染色体多态性98例,占异常核型的61.25%。染色体多态性是指正常人群中经常可见到各种染色体形态的微小变异。主要表现为异染色质的变异,集中分布在着丝粒、端粒、随体、次缢痕和Y染色体长臂上,包含非编码的高度重复序列,不含有结构基因,大部分多态性没有转录活性。这类变异在人群中的发生率约为2.6%,临床意义不明。目前对于这类变异的遗传咨询缺乏统一的标准,大样本的研究也较少,有待进一步研究。黄红倩^[16]等人分析了1 066例染色体多态性,发现染色体多态性虽不会引起机体表型改变,但近几年研究发现与生殖异常有密切关联,如反复流产、不孕不育、死胎等^[8,17]。

综上所述,染色体核型异常的遗传效应是导致男女生殖异常、智力障碍、先天性畸形、儿童发育迟缓的重要病因之一,目前染色体异常所导致的疾病是以早发现、早干预^[17]为主要治疗方式。外周血淋巴细胞的染色体核型分析是检测染色体异常的主要方法,结合分子遗传学技术的发展和全面及时的遗传咨询,使更多遗传疾病被明确诊断出病因^[18],对防控出生缺陷和指导优生优育方面有意义重大。

参考文献

- [1] Stefanovic V. Soft markers for aneuploidy following reassuring first tri-

mester screening; what should be done? [J]. Curr Opin Obstet Gynecol, 2015, 27(2): 151-158.

[2] 余升红, 染色体异常研究进展[J]. 中国优生与遗传杂志, 2006, 14(1): 125-126.

[3] 谢志威, 张晶, 李卫凯, 等. 江门地区 3782 例遗传咨询者外周血染色体核型分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2013, 21(3): 58-60.

[4] 廖亚平, 王春景, 张鼎, 等. 380 例智力低下和发育迟缓患者细胞遗传学分析[J]. 中华医学遗传学杂志, 2015, 32(3): 443-445.

[5] Ghosh S, Feingold E, Dey SK. Etiology of down syndrome: evidence for consistent association among altered meiotic recombination, non-disjunction, and maternal age across populations[J]. Am J Med Genet A, 2009, 149A(7): 1415-1420.

[6] 赵晓, 孙晓纲, 沈国民, 等. 中国人群罗伯逊易位携带者的核型分布与生育情况分析[J]. 中国妇幼保健杂志, 2011, 26(11): 1672-1676.

[7] 王增阁, 郭奇伟, 周裕林, 染色体微缺失微重复综合征遗传检测的现状 & 展望[J]. 中华检验医学杂志, 2016, 39(6): 407-409.

[8] 王永安, 谭娟, 王雷雷, 等. 连云港地区 4079 例遗传咨询者细胞遗传学分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2018, 26(9): 19-21.

[9] 罗小金, 丛潇怡, 黄和明, 等. 产前诊断中羊水染色体罗伯逊易位胎儿的细胞遗传学分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2018, 8: 32-33.

[10] 郭彩琴, 王峻峰, 王俊, 等. 69 例染色体平衡易位携带者的产前诊断与遗传咨询[J]. 中国妇幼保健, 2015, 32: 5602-5606.

[11] Chang YW, Chen LC, Chen CY, et al. Robertsonian translocations: an overview of a 30-year experience in a single tertiary medical center in Taiwan[J]. J Chin Med Assoc, 2013, 76(6): 335-339.

[12] 黄艳仪, 孙筱放, 应用荧光原位杂交技术诊断羊水细胞染色体异常[J], 中华妇产科杂志, 1999(3): 153-155.

[13] Kochhar PK, Ghosh P. Reproductive outcome of couples with recurrent miscarriage and balanced chromosomal abnormalities[J]. J Obstet Gynaecol Res, 2013, 39(1): 113-120.

[14] Chen CP, Wu PC, Lin CJ, et al. Balanced reciprocal translocations detected at amniocentesis[J]. Taiwan J Obstet Gynecol, 2010, 49(4): 455-467.

[15] 龙驹, 符可鹏, 陈哲, 等. 胎儿亲子鉴定中 21-三体综合征 1 例[J]. 中国法医学杂志, 2013, 28(2): 167-168.

[16] 陈运春, 王祥丰, 许玉妮, 等. 海南地区 3353 例遗传咨询者细胞遗传学分析[J], 中国优生与遗传杂志, 2019, 27(7): 827-829.

[17] 陈允国, 宫剑, 邢超, 楼文文. 1877 例遗传咨询者细胞遗传学及临床表型分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2018, 12: 48-50.

[18] 邹畅, 梁灼健, 林秀华, 等. 外周血淋巴细胞染色体核型分析在男性染色体异常诊断中的作用[J]. 海南医学, 2016, 27(7): 1042-1044.

(收稿日期: 2019-08-11)

DOI: 10.3969/j.issn.1672-1993.2020.01.029

· 妇科与生殖医学 ·

2 053 例患者细小病毒 B19 抗体阳性特征分析

赵梦麒[△] 刘义庆[△] 褚福禄

山东大学附属省立医院临床医学检验部, 济南 250021

【摘要】 目的 分析山东大学附属省立医院 2053 例患者细小病毒 B19 抗体的阳性特征状况。**方法** 选取 2017 年 4 月至 2018 年 4 月在山东大学附属省立医院门诊就诊以及住院的 2 053 例细小病毒 B19 检测患者, 年龄范围 0 岁~89 岁。用化学发光法对血清标本进行细小病毒 B19 IgG 抗体、IgM 抗体两项指标检测。用 SPSS21.0 软件分析患者中细小病毒 B19 抗体的阳性特征情况。**结果** 在 2 053 例血清标本中, 细小病毒 B19 IgG 和 IgM 抗体阳性率分别为 27.96% 和 9.94%, 其中, IgG 抗体阳性率男性 (27.49%) 略低于女性 (28.35%), 二者差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。但 IgM 抗体阳性率女性 (7.83%) 明显低于男性 (12.42%), 二者差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。细小病毒 B19 IgG 抗体阳性率 1 岁~≤3 岁 (11.16%) 最低, 之后, 随着年龄的增长, B19 IgG 抗体阳性率呈现逐渐上升的趋势, 61 岁~89 岁年龄组阳性率 (71.43%) 最高。细小病毒 B19 IgM 抗体阳性率 6 个月~≤12 个月 (29.17%) 最高, 但随着年龄的增长, 细小病毒 B19 IgM 抗体阳性率远远低于 0 岁~6 岁出现的阳性率。细小病毒 B19 IgM 抗体阳性率冬季 (18.94%) 远高于其他三个季节; 夏季阳性率最低为 1.47%, 四季之间 B19 IgG 阳性率差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。共检出 4 种 B19 抗体组合模式, 分别为 IgG + IgM 抗体全阴性模式 (64.93%)、IgG 抗体单阳性模式 (25.18%)、IgM 抗体单阳性模式 (7.11%)、IgG + IgM 抗体双阳性模式 (2.73%)。**结论** 山东大学附属省立医院 2 053 例患者细小病毒 B19 抗体的 IgM 阳性率在性别上存在差异, 不同年龄组间 IgG 和 IgM 阳性率均存在差异, 秋冬、春秋及春夏季的 IgM 阳性率也存在差异, 应加强对细小病毒 B19 感染的防控。

【关键词】 细小病毒 B19; 抗体; 阳性特征

[△]【通讯作者】刘义庆, E-mail: yqliu1979@163.com

【中图分类号】 R446

【文献标识码】 A

Analysis of the positive characteristics of parvovirus B19 antibody in 2 053 patients ZHAO Mengqi, LIU Yiqing[△], CHU Fulu. Department of Clinical Laboratory, Shandong Provincial Hospital Affiliated to Shandong University, Jinan 250021, Shandong, China

【Abstract】 Objective To analyze the positive characteristics of human parvovirus B19 (HPV B19) antibody in 2 053 patients in our hospital. **Methods** The serum sample of 2 053 inpatients and outpatients in our hospital were collected from April 2017 to April 2018, aged 0-89 years old. Serum levels of IgG and IgM against HPV B19 were detected by chemiluminescence immunoassay. The positive features of HPV B19 antibody in the population were analyzed with SPSS 21.0 software for statistical analysis. **Results** In the 2 053 samples, the positive rates of HPV B19 IgG and IgM antibodies were 27.96% and 9.94%. The positive rate of HPV B19 IgG in male (27.49%) was slightly lower than the rate of the female (28.35%), without statistically significant difference ($P > 0.05$). The positive rate of male HPV B19 IgM antibody in male (12.42%) was significantly higher than that of female (7.83%), with statistically significant difference ($P < 0.05$). The positive rate of HPV B19 IgG antibody was the lowest (11.16%) in patients at 1 and 3 years old. Then, with the increase of age, the positive rate of HPV B19 IgG antibody showed a gradual upward trend and the highest positive rate was found in 61-89 years old group (71.43%). The positive rate of HPV B19 IgM antibody was the highest in patients at 6 months to 12 months (29.17%). The highest positive rate of HPV B19 IgM antibody was 18.94% in winter, 12.36% in autumn, 6.77% in spring and 1.47% in summer, with statistically significant differences among four seasons ($P < 0.05$). Four kinds of HPV B19 antibodies were detected, including IgG + IgM antibody negative mode (64.93%), IgG antibody single positive mode (25.18%), IgM antibody single positive mode (7.11%) and IgG + IgM antibody positive mode (2.73%). **Conclusions** The positive rate of IgM of HPV B19 antibody is different in gender, the positive rates of IgG and IgM are different among different age groups, and the positive rates of IgM in autumn-winter, spring-autumn and spring-summer are also different. It is necessary to strengthen the prevention and control of HPV B19 infection.

【Key words】 Human parvovirus B19 (HPV B19); Antibody; Positive features

人细小病毒 B19 (human parvovirus B19, HPV B19) 是细小病毒属于目前已知的唯一对人类有致病性的病原体^[1]。1975 年 Cossart 在用电子显微镜观察乙型肝炎患者血清样本时观察到 B19 病毒颗粒。1981 年初次得出 B19 与镰状细胞贫血 (Sickle-cell anaemia) 再生障碍有关的结论, 渐渐人们认识到了 B19 病毒分布非常广, 可通过呼吸道分泌物 (或黏液、飞沫)、输血血液和血液制品等途径进行传播^[2], 特别是对长期输血患者来说, 危害很大。1985 年国际病毒分类委员会 (ICTV) 将该病毒划归到细小病毒科^[3]。B19 病毒感染通常表现不出症状, 但已有研究证明成人关节疾病、胎儿和婴幼儿等多种疾病与这种病毒存在关联, 尤其可造成免疫缺陷患者持续感染 B19 病毒^[4]。病毒可入侵全身各类脏器和组织, 尤其在免疫力低下者身上可长期存在毒性^[5]。本研究采取化学发光免疫分析的方法对山东大学附属省立医院住院及门诊抗体检测患者血液样本中 B19 IgG 抗体、IgM 抗体进行检测分析, 以了解患者的细小病毒 B19 感染情况。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2017 年 4 月至 2018 年 4 月山东大学附属省立医院就诊以及住院患者的血液样本 2 053 例, 其中, 男性患者 942 例, 年龄范围 0 岁 ~ 89 岁, 年龄 (16.08 ± 22.41) 岁; 女性患者 1111 例, 年龄范围 0 岁 ~ 89 岁, 年龄 (23.25 ± 19.86) 岁。纳入标准为, 进行 B19 抗体检测的患者血液样本; 排除标准为, 未进行 B19 抗体检测的患者血液样本。本研究经由山东大学附属省立

医院伦理委员会审核批准。

1.2 研究方法

1.2.1 试剂与仪器 试剂采用产自意大利索灵集团的细小病毒 B19 IgG 和 IgM 抗体检测试剂盒, 均在有效期内; 仪器为 LI-AISON XL 全自动化学发光分析仪。

1.2.2 检测方法 用真空采血管从样本中抽取 3mL, 待血样凝固后置于检测设备上以 4000r/min 转速离心 10min, 取上清液使用化学发光免疫分析方法进行测定, 所有操作严格执行仪器标准操作程序 (SOP)。

1.3 判定标准

细小病毒 B19 IgG 浓度 $> 0.9 \text{ U/mL}$ 为阳性, 细小病毒 B19 IgM 浓度 $> 0.9 \text{ U/mL}$ 为阳性。

1.4 统计学处理

采用 SPSS21.0 软件对相关数据进行统计处理, 计数资料 ($n, \%$) 以频数 (百分数) [$n (\%)$] 表示, 采用 χ^2 检验; 计量资料以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 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 不同性别细小病毒 B19 阳性率对比

检测样本 2053 例 (男 942 例, 女 1111 例), 其中, IgG 抗体阳性者 574 例 (男 259 例, 女 315 例), 总体阳性率为 27.96%, 男性 IgG 抗体阳性率 (27.49%) 略低于女性 (28.35%), 差异无统计学意义 ($\chi^2 = 0.186, P = 0.666 > 0.05$)。IgM 抗体阳性者 204 例 (男 117 例, 女 87 例), 总体阳性率为 9.94%, 男性 IgM 阳性

率(12.42%)高于女性(7.83%),差异具有统计学意义($\chi^2 = 11.999, P = 0.001 < 0.05$)。具体结果详见表1。

表1 不同性别细小病毒 B19 阳性率的比较					
性别	检测例数 (例)	B19-IgG		B19- IgM	
		阳性例数 (例)	阳性率 (%)	阳性例数 (例)	阳性率 (%)
男	942	259	27.49	117	12.42 ^a
女	1 111	315	28.35	87	7.83 ^a
合计	2 053	574	27.96	204	9.94

注:标有“a”项表示,细小病毒 B19 IgM 抗体阳性率男性与女性相比, $P < 0.05$

2.2 不同年龄细小病毒 B19 阳性率对比

通过对10个年龄组的IgG抗体阳性率分析来看,0月~≤6个月年龄组B19 IgG抗体阳性率为27.48%,6个月~≤12个月年龄组为15.97%,1岁~≤3岁年龄组阳性率11.16%为最低。然后,随年龄的增长,阳性率呈总体缓慢上升趋势,4岁~20岁之间低于20%,21岁~30岁之间22.44%,31岁~50岁之间低于40%,51岁~60岁接近60%,61岁~89岁年龄组71.43%。不同组间差异具有统计学意义($\chi^2 = 257.823, P < 0.05$)。对于B19 IgM抗体阳性率而言,10个年龄组中,0岁~6岁的B19 IgM抗体阳性率远高于6岁以后,其中,6个月~≤12个月年龄组IgM抗体阳性率最高,为29.17%;其次,1岁~≤3岁年龄组为21.49%;0岁~≤6个月年龄组13.22%;4岁~6岁年龄组为11.59%,之后随着年龄的增长,细小病毒B19IgM抗体阳性率远远低于0岁~6岁出现的阳性率,其中,7岁~89岁之间阳性率低于6%。不同组间差异具有统计学意义($\chi^2 = 107.161, P < 0.05$)。具体结果详见表2。

表2 不同年龄组之间细小病毒 B19 阳性率的比较					
年龄	例数	B19-IgG		B19- IgM	
		阳性数	阳性率(%)	阳性数	阳性率(%)
0岁~≤6个月	484	133	27.48 ^a	64	13.22 ^a
6岁~≤12个月	144	23	15.97 ^a	42	29.17 ^a
1岁~3岁	242	27	11.16 ^a	52	21.49 ^a
4岁~6岁	69	9	13.04 ^a	8	11.59 ^a
7岁~20岁	168	22	13.10 ^a	8	4.76 ^a
21岁~30岁	352	79	22.44 ^a	7	1.99 ^a
31岁~40岁	251	84	33.47 ^a	9	3.59 ^a
41岁~50岁	109	43	39.45 ^a	2	1.83 ^a
51岁~60岁	101	59	58.42 ^a	6	5.94 ^a
61岁~89岁	133	95	71.43 ^a	5	3.76 ^a

注:标有“a”项表示,不同年龄组间的细小病毒B19 IgG和IgM抗体阳性率对比, $P < 0.05$

2.3 细小病毒 B19 IgM 抗体阳性率与季节的关系

冬季细小病毒B19 IgM抗体阳性率最高为18.94%;秋季为12.36%;春季为6.77%;夏季阳性率最低为1.47%。冬季阳性率明显高于秋季($\chi^2 = 8.721, P < 0.05$),秋季阳性率明显高于春季($\chi^2 = 8.435, P < 0.05$)春季阳性率明显高于夏季($\chi^2 =$

18.485, $P < 0.05$),差异均具有统计学意义。具体结果详见表3。

表3 不同季节之间细小病毒 B19-IgM 阳性率的比较			
季节	总检测人数(例)	阳性人数(例)	阳性率(%)
春季(3月~5月)	443	30	6.77 ^a
夏季(6月~8月)	543	8	1.47 ^a
秋季(9月~11月)	518	64	12.36 ^a
冬季(12月~2月)	549	104	18.94 ^a
合计	2 053	206	10.03

注:标有“a”项表示,冬季与秋季对比,秋季于春季对比,春季与夏季对比, $P < 0.05$

2.4 细小病毒 B19 抗体组合模式分析

共检出4种B19抗体组合模式,分别为IgG+IgM抗体全阳性模式(1 333例,64.93%)、IgG抗体单阳性模式(517例,25.18%)、IgM抗体单阳性模式(146例,7.11%)、IgG+IgM抗体双阳性模式(检出57例,2.73%)。具体结果详见表4。

表4 2种细小病毒 B19 抗体不同组合模式				
模式	CMV- IgG	CMV- IgM	例数	检出率(%)
1	+	-	517	25.18
2	+	+	57	2.78
3	-	+	146	7.11
4	-	-	1 333	64.93
合计			2 053	100.00

3 讨论

人细小病毒是目前细小病毒科红细胞病毒属于构造最简单的一类单链DNA病毒,其感染多表现为隐性,可引起小儿免疫型血小板减少症(ITP)、幼儿传染性红斑、孕妇多类疾病、成人关节病等多种疾病^[5-7],尤其对孕妇、胎儿危害更大。B19病毒感染无地域差异普遍性、季节性和周期性特征明显,尤其冬春交际是B19病毒高发感染期^[4]。通过以上研究结果来看,山东大学附属省立医院B19病毒四季均有感染流行,秋冬两季是较明显的感染高发期,与之前的文献报导基本一致^[4,8]。

世界多个国家和地区对B19持续性感染均有报道,而且B19 IgG抗体阳性率在不同地区和时间的流行趋势呈现不同状态。郑优荣等^[9]研究结果显示广州地区献血患者中B19 IgG阳性率分别为1.90%和38.60%,台湾地区B19 IgM和IgG阳性率分别为0.35%和32.80%,吉林地区B19 IgG阳性率为55.43%^[10];有英国学者研究结论显示B19 IgG抗体阳性率为67.80%;,而非洲西部IgG阳性率可达82.30%^[11]。本地区B19 IgG抗体的阳性率为27.96%(574/2 053),也与文献基本一致^[8],说明B19病毒既往感染率相对较低。而B19 IgM抗体的阳性率为9.94%(204/2 053),高于广州、台湾等国内其他地区,这是否与试剂盒生产厂家、检测设备、检测方法、受检对象结构、地域差别等有关,有待进一步进行深入探讨。

患者对B19感染有普遍性,尤其,孕妇、婴幼儿、艾滋、癌症以及和器官移植者是主要的感染群体^[12]。本研究统计结果显

示女性细小病毒 B19 IgG 阳性率高于男性,各个年龄段均有感染,在 20 岁之前 0 月~6 个月的阳性率(27.48%)最高,1 岁~3 岁的阳性率(11.16%)最低。之后,随着年龄的增长,阳性率呈现缓慢上升趋势,显示既往感染率较高,急、慢性感染率均较低,与郑优荣等^[9]的研究结果类似,这可能是由于患者对 B19 感染范围较广泛,而且感染后体内的 B19 IgG 抗体可长期存在,从而导致 IgG 抗体阳性率随年龄增大而不断累积升高。与此同时,细小病毒 B19 IgM 阳性率女性低于男性,而且以 6 个月~12 个月感染最高,6 岁之后阳性率远远低于 6 岁之前,这与韦升开等^[13]研究的 18 岁~45 岁之间的感染情况不同,而与严军雄等^[14]研究的不同年龄患者间 B19 IgG 和 IgM 的检测结果近似。本研究显示在 0 岁~89 岁范围内均有感染情况,表明患者感染 B19 病毒没有明显的年龄限制,与以往文献结论相类似^[15]。

通过不同季节之间细小病毒 B19 IgM 抗体阳性率比较,秋冬两季 B19 IgM 抗体阳性率明显高于其他两个季节,是本地区 B19 感染的高发期,这与韦升开等^[13]研究的不同季节细小病毒 B19 感染情况基本一致,可能与当地气候有关。

由表 4 结果可知,在研究对象中,样本中 64.93% 为 B19 IgG 抗体和 IgM 抗体全阴性模式,很大可能代表没有感染细小病毒 B19;其次,IgG 抗体单阳性模式(既往感染)占 25.18%;细小病毒 B19 IgM 抗体单阳性模式(7.11%)和双阳性模式(2.78%)比例较低,这表示既往感染复发或新近感染情况较少。

细小病毒 B19 感染是非常普遍的病毒性传染病,可造成多类器官功能损伤。通过本文研究结果显示,虽然细小病毒 B19 在患者中感染率不高,但我们不应忽视其对人体造成的危害,我们更应该积极通过改善生活环境、注意饮食卫生,养成良好的生活习惯、防止医源性传播等多种途径预防细小病毒 B19 感染。此外,对备孕女性来说,也应做好孕前筛查和产前定期检查,避免孕孕期及新生儿、婴幼儿期病毒的感染,这对优生及人口素质的提高是非常重要的。

参 考 文 献

- [1] Jones MS, Kapoor A, Lukashov VV, et al. New DNA viruses identified in patients with acute viral infection syndrome[J]. J Virol, 2005, 79 (13): 8230-8236.

- [2] Koppelman MH, Cuypers HT, Emrich T, et al. Quantification of parvovirus B19 DNA in plasma[J]. Transfusion, 2004, 44(1): 97-103.
- [3] Nibert ML, Ghabrial SA, Maiss E, et al. Taxonomic reorganization of family Partitiviridae, and other recent progress in partitivirus research[J]. Virus Res, 2014(188): 128-141.
- [4] 马玉媛, 贾俊婷, 章金刚, 等. 血液及血液制品中人细小病毒 B19 的检测及其意义[J]. 临床输血与检验, 2016, 18(3): 201-203.
- [5] 李亚飞, 赵晓明, 卢洁, 等. 人微小病毒 B19-DNA 定量检测在儿童免疫性血小板减少症中的意义[J]. 中国小儿血液与肿瘤杂志, 2015, 20(1): 38-40, 44.
- [6] 周惠玲, 程秀华, 甘燕玲, 等. 妊娠早期人微小病毒 B19 感染对孕妇血液系统的影响[J]. 贵阳医学院学报, 2015, 37(2): 20-23.
- [7] Corcoran A, Doyles. Advances in the biology, diagnosis and host-pathogen interactions of parvovirus B19[J]. J Med Microbiol, 2004, 53(6): 459-475.
- [8] 张晓波, 顾依群, 汪颖南, 等. 非免疫性胎儿水肿与 HPV-B19 病毒的关系及检测[J]. 诊断病理学杂志, 2015, 22(9): 526-528.
- [9] 郑优荣, 李仲平, 梁浩坚, 等. 广州地区献血患者人类微小病毒 B19 感染情况调查[J]. 现代医院, 2008, 8(11): 14-15.
- [10] 魏强, 李岩, 王健伟, 等. 吉林省供血者人类细小病毒 B19 IgG 抗体的调查[J]. 中华实验和临床病毒学杂志, 2006, 20(2): 60-62.
- [11] Parsyan A, Kerr S, Owusu-Ofori S, et al. Reactivity of genotype-specific recombinant proteins of human erythrovirus B19 with plasmas from areas where genotype 1 or 3 is endemic[J]. J Clin Microbiol, 2006, 44(4): 1367-1375.
- [12] 苏少慧, 胡义亭, 侯洪涛, 等. 17 例人微小病毒 B19 肝炎患者临床特点分析[J]. 实用肝脏病杂志, 2015, 18(4): 364-366.
- [13] 韦升开, 徐钰琪, 林飞, 等. 47360 例育龄妇女细小病毒 B19 感染情况分析[J]. 论著与临床, 2017, 9(7): 60-62.
- [14] 严军雄, 伍伟健, 周健欣, 等. 佛山地区无偿献血患者人细小病毒 B19 感染情况分析[J]. 国际检验医学杂志, 2016, 37(8): 1039-1043.
- [15] Zhang L, Cai C, Pan F, et al. Epidemiologic study of human parvovirus B19 infection in East China[J]. Journal of Medical Virology, 2016, 88(7): 1113-1119.

(收稿日期: 2019-01-11)

DOI: 10.3969/j.issn.1672-1993.2020.01.030

• 妇科与生殖医学 •

胎母输血综合征的特征识别及治疗

康琮英 温洁新[△] 任世豪 闫国超 白雪梅
河北医科大学第一医院输血科, 石家庄 050000

【摘要】目的 分析胎母输血综合征(fetomaternal hemorrhage, FMH)的特征识别及治疗效果。方法 选取 2012 年 1 月至 2018 年 1 月在河北医科大学第一医院产检的 62 例孕产妇作为研究对象。对这 62 例孕产

[△]【通讯作者】温洁新, E-mail: zjhldswq@163.com

妇展开回顾性分析。根据分娩后检查结果作为标准分组,FMH组($n=29$)和非FMH组($n=33$)。两组孕产妇均接受生物物理评分[包括无刺激胎心监护(NST)等]、母血查血常规、母血胎儿血红蛋白(hemoglobin F, HbF)、母血甲胎蛋白(α -fetoprotein, AFP)、新生儿Apgar评分等评估,对比两组孕产妇妊娠结局以及两组HbF、AFP等。结果 FMH组HbF[(4.29 ± 0.87)%],AFP[(1436.32 ± 295.62)ng/mL]、新生儿输血率、新生儿住院天数明显高于非FMH组HbF[(1.24 ± 0.39)%],AFP[(532.08 ± 120.08)ng/mL]、新生儿输血率、新生儿住院天数,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。FMH组母体NST结果以正弦波形频发变异减速常见,占58.62%,其次为正弦波形、正弦波形延长减速、基线变异缺失(无反应型),百分比分别为27.59%、10.34%、3.45%。FMH组孕周、新生儿出生体重、Apgar评分均低于非FMH组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。两组胎儿死亡率差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 FMH作为一种发生率极低但是可引起严重不良妊娠结局的产科疾病,需要联合胎心监护、实验室检查等多种手段实现特征识别,并结合孕产妇个体情况采取针对性的治疗手段,实现妊娠结局的改善。

【关键词】 胎母输血综合征;特征识别;治疗;甲胎蛋白;预后

【中图分类号】 R714

【文献标识码】 A

Feature recognition and treatment of fetomaternal hemorrhage KANG Qiongying, WEN Jiexin[△], REN Shihao, YAN Guochao, BAI Xuemei. Department of Blood Transfusion, the First Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, Hebei, China

【Abstract】 **Objective** To analyze the characteristics of fetomaternal hemorrhage (FMH) and its therapeutic effect. **Methods** 62 pregnant women in our hospital for antenatal care from January 2012 to January 2018 were selected and the clinical data was retrospectively analyzed. All the women were divided into FMH group ($n=29$) and non-FMH group ($n=33$) according to examination results. Pregnant women in both groups were evaluated by biophysics score [including non-stimulating fetal heart monitoring (NST)], maternal blood routine examination, maternal fetal hemoglobin F (HbF), maternal fetal α -fetoprotein (AFP), neonatal Apgar score, etc. Pregnancy outcomes and HbF and AFP in the two groups were compared. **Results** HbF (4.29 ± 0.87)%, AFP (1436.32 ± 295.62) ng/mL, blood transfusion rate and length of stay in FMH group were significantly higher than the HbF (1.24 ± 0.39)%, AFP (532.08 ± 120.08) ng/mL, blood transfusion rate and length of stay in non-FMH group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). The results of NST in FMH group were frequent variation and deceleration with sinusoidal waveform, accounting for 58.62%, followed by sinusoidal waveform, prolonged deceleration with sinusoidal waveform, and no response to baseline variation and deletion, accounting for 27.59%, 10.34%, and 3.45%, respectively. Gestational weeks, birth weight and Apgar score in FMH group were lower than those in non-FMH group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). There was no significant difference in mortality between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusions** The FMH is a kind of obstetric disease which is very low in occurrence rate but can cause serious adverse pregnancy outcomes. It is necessary to realize the feature recognition by a variety of means such as fetal heart monitoring and laboratory examination, and to adopt targeted treatment in combination with the individual situation of the pregnant woman in order to improve the pregnancy outcome.

【Key words】 Fetomaternal hemorrhage (FMH); Feature recognition; Treatment; α -fetoprotein (AFP); Prognosis

胎母输血综合征(fetomaternal hemorrhage, FMH)是产科中一种十分罕见的疾病,但是一旦发生可能发生严重不良妊娠结局,危害到母体与胎儿的生命安全^[1]。然而,FMH的产前特征诊断缺乏统一的特异性标准^[2],本次分析胎母输血综合征的特征识别与临床治疗。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2012年1月至2018年1月在河北医科大学第一医院产检的62例孕产妇作为研究对象。FMH组纳入标准:①母血HbF>3%;②伴或不伴胎动减少(消失);③胎心监护正弦波形;④母血AFP>800ng/mL;⑤多普勒超声胎儿大脑中动脉峰值流速(MCA-PSV)增高;⑥单胎;⑦临床资料完整。非FMH组纳

入标准:①单胎;②于我院建档且定期产检,临床资料完整。两组排除标准:①合并恶性肿瘤、严重出血倾向、全身感染者;②合并精神疾病者;③合并严重高血压者。本研究已获患者及家属签署知情同意,并获河北医科大学第一医院伦理委员会批准。

1.2 研究方法

两组孕产妇均接受胎心监护,进行生物物理评分包括NST、呼吸运动、胎动、肌张力及羊水暗区情况,每项2分共10分。均接受红细胞洗酸脱实验法检测母血HbF,于孕30周抽取孕产妇静脉血,置入无菌抗凝试管中,取4mL母血常规制作涂片并自然干燥60min后使用80%乙醇固定5min,使用柠檬酸盐抗凝血,放置在温度为4℃环境保存3天再放置于酸性缓冲液中5min,流水冲洗,等到干燥后在苏木素染色液中染白细胞1min,

加入0.5%伊红染色1min,流水冲洗,等到干燥后镜检。取4mL母血常规血清分离取上清液采用酶联免疫吸附法检测AFP水平。针对FMH组的治疗,根据胎儿是否接近足月或出生后有较强生存能力而采用终止妊娠,共19例。针对远离足月儿采用宫内输血治疗,共10例。

1.3 观察指标

对比两组孕产妇HbF、AFP水平,分析FMH组母体NST结果,收集与分析两组孕产妇孕周、新生儿出生体重、Apgar评分、新生儿输血率、住院天数以及转归情况。

1.4 统计学处理

运用Epidata3.0进行数据录入,采用SPSS19.0软件对相关数据进行统计分析。计量资料采用 t 检验,以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示;计数资料采用 χ^2 检验,以频数(百分数)[$n(\%)$]表示; $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组孕产妇基线资料比较

根据分娩后检查结果作为标准将62例孕产妇分为两组,FMH组29例,年龄范围22岁~44岁,年龄(30.95 ± 0.86)岁,孕周范围35周~42周,孕周(38.02 ± 1.95)周,均为剖宫产。非FMH组33例,年龄范围21岁~42岁,年龄(30.89 ± 0.77)岁,孕周范围32周~41周,孕周(37.99 ± 2.01)周,阴道分娩25例,剖宫产8例。FMH组和非FMH组数据比较差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

2.2 两组孕产妇HbF、AFP水平比较

FMH组孕产妇HbF、AFP明显高于非FMH组孕产妇,其差异具有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见表1。

2.3 FMH组孕产妇NST结果分析

FMH组孕产妇NST结果以正弦波形频发变异减速常见,百分比为58.62%,其次为正弦波形、正弦波形延长减速、基线变异缺失(无反应型),百分比分别为27.59%、10.34%、3.45%。具体结果详见表2。

表1 两组孕产妇HbF、AFP水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	HbF(%)	AFP(ng/mL)
FMH组	29	4.29 ± 0.87	1436.32 ± 295.62
非FMH组	33	1.24 ± 0.39	532.08 ± 120.08
t 值		6.994	20.211
P 值		<0.05	<0.05

表2 FMH组孕产妇NST结果分析

NST结果	例数(%)
正弦波形频发变异减速	17(58.62)
正弦波形	8(27.59)
正弦波形延长减速	3(10.34)
基线变异缺失(无反应型)	1(3.45)

2.4 两组孕产妇孕周、新生儿出生体重、新生儿Apgar评分分析

FMH组孕产妇孕周、新生儿出生体重、新生儿Apgar评分均低于非FMH组,其差异具有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见表3。

表3 两组孕产妇孕周、新生儿出生体重、新生儿Apgar评分分析($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	孕周(周)	新生儿出生体重(g)	Apgar评分(分)
FMH组	29	37.02 ± 0.86	2618.32 ± 112.52	8.49 ± 0.42
非FMH组	33	40.01 ± 1.02	3098.32 ± 98.62	9.16 ± 0.22
t 值		6.552	15.658	5.824
P 值		<0.05	<0.05	<0.05

2.4 两组新生儿输血率、住院天数以及转归情况对比

两组新生儿死亡率差异无统计学意义($P > 0.05$);FMH组输血率、住院天数均高于非FMH组,其差异具有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见表4。

表4 两组新生儿输血率、住院天数以及转归情况对比 [$n(\%)/\bar{x} \pm s$]

组别	例数	输血率(%)	住院天数(d)	死亡率(%)
FMH组	29	29(100.0)	8.52 ± 0.42	1(3.45)
非FMH组	33	1(3.03)	3.21 ± 0.84	0(0.00)
χ^2/t 值		8.749	6.994	0.625
P 值		<0.05	<0.05	>0.05

3 讨论

有数据显示,96%~98%的妊娠妇女血循环中均有少量胎儿血液,在分娩时超过50%的妊娠妇女血循环中可检测到胎儿红细胞,但不会出现临床症状^[3-5]。FMH是胎儿红细胞由胎盘绒毛间隙进入母体血液循环,引起胎儿不同程度的失血、贫血,大量输血可造成胎儿严重贫血,宫内缺氧,甚至死胎^[6]。自身免疫性疾病、多产、胎盘早剥、胎盘粘连植入、胎盘肿瘤、母亲创伤等都是FMH的高危因素^[7]。资料显示,FMH围生儿死亡率达到33%~50%^[8]。关于FMH的发病机制目前尚不明确,由于起病隐匿,又缺乏特异性诊断标准,所以诊断较困难,容易漏诊^[9]。

在妊娠的过程中,如果出现胎动减少的情况,该临床症状是FMH的特征信号,可通过胎心监护联合甲胎蛋白筛查实现特征识别与诊断^[10]。有研究认为,对所有不明原因死胎、胎儿窘迫、胎动减少、异常胎心监护(正弦波形等)均应常规进行胎母输血方面的检查,早发现、早治疗,可改善预后^[11]。

血液AFP检查是临床诊断胎母输血综合征的常用方法。临床研究显示,母血AFP水平升高与胎盘屏障完整性有关,AFP水平升高,胎母输血综合征发生概率明显增加^[12-13]。从两组孕产妇HbF、AFP结果可见,FMH明显高于非FMH组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。对于出现明显贫血但是又排除溶血性贫血的孕产妇,通过利用红细胞酸洗脱试验KB法于母血循环中找到胎儿红细胞,以及AFP定量检查,可实现明确诊断^[14]。

对于FMH,胎动减少一般是首发症状,胎心监护图形异常也可作为诊断的参考之一^[15]。在本次研究中,FMH组孕产妇NST结果以正弦波形频发变异减速常见,百分比为58.62%,其次为正弦波形、正弦波形延长减速、基线变异缺失(无反应型),百分比分别为27.59%、10.34%、3.45%。因严重贫血,婴儿在出生时会出现Apgar评分偏低,表现为苍白、反应低下,加上脐血pH值低,容易出现高乳酸血症以及多器官受累等,有着极高

的病死率^[16]。对于远离足月儿的胎儿需要密切监护,主要是采用宫内输血治疗的手段,通过开展胎儿腹腔内输血治疗,可延长孕周,在胎儿成熟后再选择终止妊娠^[17]。

有研究资料提出,对于孕周<32周的以宫内输血为主,对于接受输血治疗但是效果不佳考虑促胎肺成熟后终止妊娠^[18]。从本次研究结果可以发现,FMH组出生孕周、出生体重、Apgar评分均低于非FMH组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。两组死亡率差异无统计学意义($P>0.05$);FMH组输血率、住院天数均高于非FMH组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。提示,与非FMH孕产妇相比,FMH孕产妇娩出的胎儿其出生体重偏轻,Apgar评分偏低。但是29例新生儿仅1例死亡,证明在特征识别的基础上采取针对性的治疗手段可改善其预后。

综上所述,FMH作为一种发生率极低但是可引起严重不良妊娠结局的产科疾病,需要联合胎心监护、实验室检查等多种手段实现特征识别,并结合孕产妇个体情况采取针对性的治疗手段,实现妊娠结局的改善。

参 考 文 献

- [1] 杨玉芳,叶红,罗飞,等. 胎母输血综合征临床研究进展[J]. 海南医学,2018,29(21):3100-3102.
- [2] O'Leary BD, Walsh CA, Fitzgerald JM, et al. The contribution of massive fetomaternal hemorrhage to antepartum stillbirth: A 25-year cross-sectional study[J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2015, 94(12):1354-1358.
- [3] Meleti D, De Oliveira LG, Araujo Júnior E, et al. Evaluation of passage of fetal erythrocytes into maternal circulation after invasive obstetric procedures[J]. J Obstet Gynaecol Res, 2013, 39(9):1374-1382.
- [4] 熊洁,李俊男. 胎动减少的危险因素评估及处理[J]. 中国产前诊断杂志(电子版),2018,10(01):47-50.

- [5] 黄林环,罗艳敏. 胎母输血综合征的诊治[J]. 中华产科急救电子杂志,2018,7(1):9-13.
- [6] 乔琳,李春梅,余海燕. 胎母输血综合征1例报道[J]. 现代妇产科进展,2018,27(3):240.
- [7] 邹丽,郑雅宁. 产科护士对胎母输血综合征知晓率的远程调查研究[J]. 护理研究,2017,31(34):4425-4427.
- [8] 刘莹. 产前母血胎儿有核红细胞、甲胎蛋白水平与胎母输血综合征的相关性分析[J]. 中国妇幼保健,2017,32(20):4963-4965.
- [9] 吴丽群,王美霞,姚锐,等. 宫内感染与胎母输血综合征的细胞因子变化及围产儿预后[J]. 实用医学杂志,2017,33(18):3085-3088.
- [10] 吴丽群,姚锐,许群,等. 宫内感染与胎母输血综合征及炎症相关细胞因子的相关性[J]. 温州医科大学学报,2017,47(8):604-607.
- [11] 孙丽洲,葛志平. 胎母输血综合征的诊治进展[J]. 中华产科急救电子杂志,2017,6(2):126-128.
- [12] 谢玮,步仰高. 胎母输血综合征1例及文献复习[J]. 中国医药导报,2016,13(29):167-170.
- [13] 顾富贵,陈继明,刘鹤莺,等. 胎母输血综合征一例[J]. 中华产科急救电子杂志,2016,5(1):58-59.
- [14] 芮源,王志坚. 妊娠合并外伤的处理[J]. 中华产科急救电子杂志,2016,5(1):4-9.
- [15] 李华珍,徐晓燕,钟柳英. 胎母输血综合征一例[J]. 中华产科急救电子杂志,2015,4(3):190-192.
- [16] 熊洁,李俊男. 胎动减少的危险因素评估及处理[J]. 中国产前诊断杂志(电子版),2018,10(1):47-50.
- [17] 支秀芳,蔡春泉. 胎母输血综合征综述[J]. 中国优生与遗传杂志,2017,25(10):122-125.
- [18] 马翠,伍绍文,郝丽英. 胎母输血综合征的诊治进展[J]. 医学综述,2017,23(20):4127-4131.

(收稿日期:2019-03-19)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2020.01.031

· 妇科与生殖医学 ·

微信打卡督导管理模式在产妇产后盆底康复训练中的应用

程丽[△] 胡健女 王萍

浙江中医药大学附属杭州市西溪医院妇产科,杭州 310023

【摘要】目的 探讨微信打卡督导管理模式对产妇产后盆底康复训练依从性及治疗效果的影响。
方法 选择2018年3月1日至2018年12月31日在浙江中医药大学附属杭州市西溪医院妇产科住院分娩,并于产后在门诊进行盆底康复训练的100例产妇作为研究对象,将其随机分为观察组和对照组,每组50例产妇。观察组产妇在对照组管理的基础上,采用微信打卡督导的方式将每次盆底肌训练的情况汇报并记录;对照组产妇进行常规微信管理与随访。两组产妇随访6个月后进行康复训练依从性、尿失禁、盆腔脏器脱垂和盆腔脏器脱垂/尿失禁性生活质量问卷调查,同时在治疗前后采用盆底治疗仪对I、Ⅱ类肌纤维肌力

[△]【基金项目】浙江省杭州市科技计划引导项目(20171226Y32)

[△]【通讯作者】程丽,E-mail:13491159@qq.com

进行检测。通过分析上述相关指标,评价2种管理方式对产妇产后盆底康复训练依从性及治疗效果的差异。

结果 观察组产妇盆底康复训练依从性良好率(80.0%)显著优于对照组产妇(56.0%),依从性差占比(8%)低于对照组产妇(54%),其差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。观察组产妇训练后I、II类肌纤维肌力($4.34 \pm 0.22, 3.82 \pm 0.34$)均高于对照组产妇($2.62 \pm 0.42, 2.32 \pm 0.42$),尿失禁(6%)和盆腔脏器脱垂(8%)发生率均明显低于对照组产妇(22%, 24%),产后PISQ-12评分[(35.35 ± 4.43)分]高于对照组产妇[(32.24 ± 3.62)分],其差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。**结论** 微信打卡督导管理模式可以提高产妇产后盆底康复训练的依从性,增强康复训练的效果。

【关键词】 产后盆底康复训练;微信打卡督导;依从性;生物反馈电刺激;盆底肌锻炼

【中图分类号】 R714

【文献标识码】 A

Application of WeChat clock in mode in postpartum pelvic functional rehabilitation training CHENG Li^A, HU Jiannyu, WANG Ping. Department of Obstetrics and Gynaecology, Hangzhou Xixi Hospital, Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 310023, Zhejiang, China

【Abstract】 Objective To observe the impact of WeChat clock in mode on the compliance and treatment effect of patients receiving postpartum pelvic functional rehabilitation training. **Methods** 100 patients treated with biofeedback electrical stimulation combined with pelvic floor muscle exercises in our hospital from March 1 to December 21, 2018 were randomized into a control group ($n = 50$), who received routine management and follow-up through WeChat and an observation group ($n = 50$), who were additionally required to clock in through WeChat and report the conditions of pelvic floor muscle training on the basis of the control group, and also tracked and recorded by the nurses. Questionnaire surveys on the rehabilitation training compliance, urinary incontinence, pelvic organ prolapse and pelvic organ prolapse-urinary incontinence sexual function questionnaire were investigated after 6 months' follow-up in the two groups. At the same time, pelvic floor therapeutic apparatus was used to detect the muscle strength of class I and II muscle fibers before and after treatment. The compliance of the two kind of managements and treatment effects were evaluated through the analysis of the above-mentioned indicators. **Results** The good compliance rate of pelvic floor rehabilitation training in the observation group (80.0%) was significantly better than that in control group (56.0%), and the proportion of poor compliance (8%) was lower than that in control group (54%), all with statistically significant differences (all $P < 0.05$). After training, the I, II muscle strength of the observation group ($4.34 \pm 0.22, 3.82 \pm 0.34$) was higher than those of the control group ($2.62 \pm 0.42, 2.32 \pm 0.42$), the incidence of urinary incontinence (6%) and pelvic organ prolapse (8%) were significantly lower than those of the control group (22%, 24%), and the postpartum PISQ-12 score (35.35 ± 4.43) was significantly higher than that of the control group (32.24 ± 3.62), all with statistically significant differences (all $P < 0.05$). **Conclusions** WeChat clock in mode can improve patient compliance with postpartum pelvic functional rehabilitation training and increase the effect of training.

【Key words】 Postpartum pelvic functional training; Management with Wechat clock in mode; Compliance; Biofeedback electrical stimulation; Pelvic floor muscle exercise

产后盆底康复训练是国内外广泛推广使用的一种针对妊娠和分娩所致盆底功能受损而采取的训练方法,实践表明,其能够较好地预防或改善女性盆底功能障碍性疾病(pelvic floor dysfunction, PFD)的发生,提高产妇生活质量^[1]。但是,目前不少产妇相关意识不强,对其重要性认识不足,从而导致训练依从性较差,影响其康复效果^[2-4]。因此,如何提高产妇康复训练的依从性,进而提高训练的远期效果,对其身心健康和生活质量的改善均具有重要意义。如今,微信已经成为一种高效便捷的交流工具和新兴的观察随访、督导手段。为此,浙江中医药大学附属杭州市西溪医院从2018年2月开展盆底康复训练以来,将微信打卡督导的管理模式融入产妇日常的盆底康复训练之中,训练依从性得到有效提升,康复效果有了明显改善。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择2018年3月1日至2018年12月31日在浙江中医药

大学附属杭州市西溪医院住院分娩,并于产后42d、恶露干净后在门诊进行盆底康复训练的100例产妇作为研究对象。纳入标准:足月单胎顺产,年龄 < 35 岁,婴儿体重 $2\ 500\text{g} \sim 4\ 000\text{g}$,无第二产程延长和器械助产史,无泌尿系感染和阴道炎,自愿接受盆底肌肉功能评估和盆底康复训练,产妇能够接受互加微信好友并正确使用微信功能。本研究已经浙江中医药大学附属杭州市西溪医院医学伦理委员会批准实施,所有产妇均已签署知情同意书。

1.2 研究方法

本研究采用实验对照方法。按照随机数字法,将100例产妇分为观察组和对照组,每组50例产妇。两组产妇年龄、孕周、体重指数、新生儿体重、文化程度和家庭经济收入等基本情况比较,其差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

1.3 盆底康复训练方法

两组产妇均先采用广州杉山医疗设备有限公司提供的型

号为 PHENIX USB8 的盆底肌康复仪进行生物反馈电刺激治疗,具体训练方法如罗丽琼^[5]文中所述。每周进行电刺激 2 次,每次 20~30 min,10 次为一个疗程。产妇回家后再进一步配合盆底肌训练(Kegel 训练),具体方法是收缩盆底肌肉 5s 左右,然后放松 5s 左右,重复 15~20min,3 次/d,每个疗程共 3 个月^[6]。

1.4 管理干预方法

由 4 名盆底管理专职人员对两组产妇进行盆底康复训练相关理论的培训,发放图文并茂的宣教小手册或锻炼有关的小视频,让每位产妇充分了解盆底康复训练的机制、方法、意义和注意事项等,增强训练意识,配合康复训练。管理人员不定期通过微信、朋友圈或微信群向两组产妇推送盆底康复训练的有关知识。

1.4.1 观察组产妇干预方式 ①建立微信打卡督导管理群。由本研究负责人担任群主,产妇入组时互加好友并纳入微信群,指导其正确熟练地使用微信打卡功能。②盆底管理专职人员随时关注群内产妇训练打卡情况并在表格上记录。对于每天 21:00 前仍然未打卡记录的产妇,则在微信群内单独“@”其本人进行提醒,30 分钟后若仍未完成打卡者,则按照未在规定时间内、规定次数内盆底肌训练进行统计处理。③跟踪评价产妇对盆底肌训练的知识、态度和行为。④产妇训练中遇到相关疑问则鼓励其在群内提出咨询,专职人员则通过文字、语音、图片等方式解答产妇的问题,同时也能够侧面回答具有相同疑问的其他产妇。⑤产妇之间也可以通过微信群相互分享训练心得。⑥开展训练打卡激励游戏,凡是连续 12 周完成盆底肌功能训练的孕产妇,都能够获得 1 份小礼品。

1.4.2 对照组产妇干预方式 对照组产妇要求每天通过微信汇报一次当天盆底肌训练情况(是否为规定的时间,规定的次数)并记录在案。每天 21:00 前仍然未汇报者,管理人员主动提醒一次,如 30 分钟内仍然未汇报者,则按照未在规定时间内、规定次数内盆底肌训练的结果进行统计处理。对于产妇日常训练中遇到的问题也可以通过微信与小组成员进行交流指导。

1.5 评价方法

随访 6 个月后采用双盲法对下列指标进行评估或问卷调查。采用盆底治疗仪检测 I、II 类肌纤维肌力情况。通过盆腔脏器脱垂/尿失禁性生活质量问卷(pelvic organ prolapse-urinary incontinence sexual function questionnaire, PISQ-12)调查产妇性生活情况^[7],参考第 9 版《妇产科学》(人民卫生出版社出版,2018 年,谢幸、孔北华、段涛主编)中的标准评估产妇尿失禁及盆腔脏器脱垂情况。

依从性评价方法:若产妇完全按照医护人员要求操作,规定的疗程内能够在 >80% 时间内按照规定时间、规定次数进行盆底康复训练,则为依从性良好。规定的疗程内能够在 60%~80% 时间内按照规定时间、规定次数进行盆底康复训练,则为依从性一般。规定的疗程内能够在 <60% 时间内按照规定时间、规定次数进行盆底康复训练或者中途退出者,则为依从性差。

1.6 统计学处理

采用 SPSS 20.0 软件对相关数据进行统计分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用 *t* 检验;计数资料以频数(百分数)[*n*(%)]表示,采用 χ^2 检验。*P*<0.05 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组产妇盆底康复训练依从性比较

观察组产妇依从性良好率占比达 80.0%,依从性差占比仅有 8.0%;对照组产妇依从性良好率占比 56.0%,依从性差占比达 24.0%;两组差异均具有统计学意义(均 *P*<0.05)。观察组 1 例、对照组 3 例因中途退出训练而归入依从性差。两组产妇间依从性一般占比比较,其差异无统计学意义(*P*>0.05)。具体结果详见表 1。

表 1 两组产妇产后 6 个月康复训练依从性比较 [*n*(%)]

组别	例数	良好	一般	差
观察组	50	40(80.0)	6(12.0)	4(8.0)
对照组	50	28(56.0)	10(20.0)	12(24.0)
χ^2 值		6.618	1.190	4.762
<i>P</i> 值		0.010	0.275	0.029

2.2 两组产妇盆底康复训练后盆底肌纤维肌力比较

训练前,两组产妇 I、II 类肌纤维肌力差异无统计学意义(均 *P*>0.05)。训练后,两组产妇肌纤维肌力均有所提高,其差异均具有统计学意义(均 *P*<0.05);对照组产妇的 I 类肌纤维肌力与训练前相比,其差异无统计学意义(*P*>0.05)。训练后,观察组产妇 I、II 类肌纤维肌力均高于对照组产妇,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 两组产妇训练前后盆底肌纤维肌力比较(级, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	I 类肌纤维肌力		II 类肌纤维肌力	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	49	1.75±0.23	4.34±0.22 ^a	1.62±0.41	3.82±0.34 ^a
对照组	47	1.86±0.31	2.62±0.42 ^b	1.34±0.48	2.32±0.42 ^a
<i>t</i> 值		1.922	13.618	1.431	18.190
<i>P</i> 值		0.141	0.000	0.252	0.000

注:观察组 1 例、对照组 3 例中途退出;标有“^a”项表示,同组治疗前后比较,*P*<0.05;标有“^b”项表示,同组治疗前后比较,*P*>0.05

2.3 两组产妇盆底康复训练后尿失禁及盆腔脏器脱垂发生率和 PISQ-12 评分比较

康复训练后 6 个月,观察组产妇尿失禁及盆腔脏器脱垂发生率明显低于对照组产妇,PISQ-12 评分高于对照组产妇,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 两组产妇尿失禁及盆腔脏器脱垂发生率和 PISQ-12 评分比较 [*n*(%)/分, $\bar{x} \pm s$]

组别	例数	尿失禁	盆腔脏器脱垂	PISQ-12 评分
观察组	49	3(6.0)	4(8.0)	35.35±4.43
对照组	47	11(22.0)	12(24.0)	32.24±3.62
χ^2/t 值		5.316	4.762	5.762
<i>P</i> 值		0.021	0.029	0.020

注:观察组 1 例、对照组 3 例中途退出;PISQ-12 = 盆腔脏器脱垂/尿失禁性生活质量问卷

3 讨论

产后盆底康复训练可以有效促进产妇盆底肌功能恢复,对盆腔脏器脱垂、张力性尿失禁和性功能障碍等PFD具有预防或治疗作用,能够有效降低产后6~12个月PFD的发病率,对产妇的身心健康和生活质量具有重要的意义^[1,8,9]。目前,临床上经常采用盆底肌训练+生物反馈训练电刺激联合的康复训练模式,产妇在医院完成生物反馈电刺激训练,回家后继续进行盆底肌训练。但是,由于盆底肌练习动作单调,无固定练习模式,在练习过程中产妇会因为其单调乏味而不能很好地坚持,甚至终止练习,产妇缺乏依从性^[2,4,10]。此外,我国盆底康复训练的开展还处于起步发展阶段,宣传与教育不完善,产妇缺乏相关意识,医务人员对训练的督促也不够,产妇哺乳期照顾小孩也需要大量的精力,这些因素使得产妇的盆底康复训练、特别自行在家盆底肌训练的依从性偏低,从而导致了总体治疗效果欠佳^[2]。刘海静等^[2]研究发现产妇依从性良好率仅有39.0%。本研究中,不加特殊干预的对照组产妇依从性良好者也只有56%,依从性差者达24%,同时两组均有产妇中途退出盆底康复训练。可见,产妇盆底康复训练依从性需要进一步加强提升。

国内关于如何提高产妇盆底康复锻炼依从性的研究相对较少。虽然有文献提出,加大产前健康教育的力度,充分发挥孕妇学校的作用,提高产妇认知,通过训练日志、物质激励和电话随访帮助孕妇掌握训练技巧,督促其坚持训练,可以在一定程度上提高康复训练的依从性^[2]。但其操作费时费力,且不能保证及时性和有效性,远期效果也有待进一步商榷。目前,微信已经成为人们日常生活中重要的日常沟通工具^[11]。本研究在前期健康管理的基础上,通过建立微信群,同时设立打卡督导制度,将产妇每天的盆底肌训练动态及时反馈出来,对没有回应的产妇进行监督提醒。此外,还开展了训练打卡激励游戏,凡是连续12周完成盆底肌功能训练打卡的产妇,都可以获得1份小礼品,形成你追我赶的群体效应,激发了产妇的训练积极性。与此同时,以微信为医患沟通载体,不再是单向的发布信息,而是双向联系,对于日常训练中出现的问题也能够及时通过微信反馈出来,获得医务人员的解答或相关健康教育^[12]。产妇之间也可以通过微信群进行交流,通过“同伴教育”对依从性不好的产妇起到示范作用,进一步提高其依从性^[13]。本研究结果表明,微信打卡督导管理模式运用于产后盆底康复训练中,产妇训练的积极性和依从性有了显著提高。训练前,两组产妇2类(I及II类)肌纤维肌力差异无统计学意义;经过持续锻炼后,两组产妇肌纤维肌力均有提高,除对照组产妇I类肌纤维肌力之外,同组比较其差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$) ;且观察组产妇盆底2类肌纤维肌力恢复效果均好于对照组产妇,盆底肌肉群、筋膜、韧带等构成的盆底支持系统损伤也得到恢复,进而有效降低了产后尿失禁和盆底脏器脱垂的发生率,其差异均具有统

计学意义(均 $P < 0.05$)。与此同时,观察组产妇产后健康状况与性生活质量均得到提高,PISQ评分优于对照组产妇。本研究中,对照组产妇产后尿失禁和盆底脏器脱垂的发生率较高,可能与研究对象的纳入(选择偏向)、部分研究对象退出、样本量不够大等有关,拟在今后的研究中纳入更多的研究对象,增加样本量,以进一步证实微信打卡督导管理模式在产妇产后盆底康复训练依从性和康复训练效果中的作用。

综上所述,微信打卡督导管理模式能够发挥日常监督管理的优势,提高产妇产后盆底康复训练的依从性,有利于康复训练效果的提高,值得推广应用。

参 考 文 献

- [1] Cerruto MA, D Elia C, A loisi A, et al. Prevalence, incidence and obstetric factors impact on female urinary incontinence in Europe: a systematic review [J]. *Urologia Internationalis*, 2013, 90(1): 1-9.
- [2] 刘海静, 刘迎军. 产后盆底康复治疗依从性的影响因素调查[J]. *中国妇幼保健*, 2013, 28(30): 5019-5021.
- [3] 张雪梅, 谭清元. 107例产妇对产后盆底康复认知与需求调查分析[J]. *重庆医学*, 2015, 44(16): 2267-2268.
- [4] 崔雪梅. 初产妇产后盆底康复治疗依从性的影响因素调查分析[J]. *中国伤残医学*, 2016, 24(18): 95-96.
- [5] 罗丽琼. 产后盆底康复的不同开始时间对女性尿失禁及盆底肌的影响[J]. *泰山医学院学报*, 2017, 38(1): 58-60.
- [6] 陈燕, 卞文萍. 生物反馈电刺激在产后盆底肌肉康复的应用及其效果研究[J]. *中外医疗*, 2017(28): 153-155.
- [7] Rogers RG, Kammerer-Doak D, Villarreal A, et al. A new instrument to measure sexual function in women with urinary incontinence or pelvic organ prolapse [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2001, 184(4): 552-558.
- [8] 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.
- [9] McGill S. Effect of pelvic floor muscle training during pregnancy and after childbirth on prevention and treatment of urinary incontinence: a systematic review [J]. *British Journal of Sports Medicine*, 2014, 48(4): 270-273.
- [10] Herderschee R, Hay-Smith EC, Herbison GP, et al. Feed back or biofeed back to augment pelvic floor muscle training for urinary incontinence in women: shortened version of a cochrane systematic review [J]. *Neurourol Urodyn*, 2013, 32(4): 325-329.
- [11] 郭延平, 杨贤云, 华靖. 指纹打卡考勤管理对第一台手术准时实施的作用[J]. *护理学杂志*, 2012, 27(18): 27-29.
- [12] 陈泽湘, 李开容, 徐燕明, 等. 微信打卡考勤随访在心脏机械瓣膜置换术后患者中的应用[J]. *护理学杂志*, 2016, 31(12): 6-8.
- [13] 刁燕颜, 钟耐容, 陈丽英, 等. 微信打卡督导对肺结核患者服药依从性的影响[J]. *现代医院*, 2018, 18(7): 993-995.

(收稿日期: 2019-03-26)

迷你切口腹腔镜精索静脉高位结扎术加用补肾活血中药治疗原发性精索静脉曲张的研究

沈腾¹ 于志勇^{1△} 唐丽丽² 高恩江¹ 王永传¹

1 山东中医药大学附属潍坊市中医医院泌尿外科, 山东 潍坊 261000

2 山东中医药大学附属潍坊市中医医院生殖中心, 山东 潍坊 261000

【摘要】 目的 探讨应用迷你(mini)切口高清腹腔镜保留睾丸动脉的精索静脉高位结扎(ivannissevich)术加用补肾活血中药对改善原发性精索静脉曲张导致的精液质量异常的效果。**方法** 选择2017年5月至2018年12月山东中医药大学附属潍坊市中医医院诊治的肾阳虚血瘀型原发性精索静脉曲张的53例患者为研究对象,将其随机分为试验组和对照组。试验组27例患者,采用手术+补肾活血中药治疗方法;对照组26例患者,采用手术+迈之灵治疗方法。比较两组患者治疗后睾酮(T)、卵泡刺激素(LH)、黄体生成素(FSH)和精液的运动参数。**结果** 经过手术+药物治疗后,两组患者血清内分泌指标和精液运动参数均有显著改善。同时,与对照组相比,试验组患者3个月后精液密度、活力、存活率的改善更为明显,其差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。**结论** 在治疗原发性精索静脉曲张导致的精液异常时,迷你切口高清腹腔镜下保留睾丸动脉的精索静脉高位结扎术加用补肾活血中药,对精液质量的改善有明显的效果,并且Mini小切口术后恢复较快。

【关键词】 精索静脉曲张;补肾活血方;精液质量;保留动脉

【中图分类号】 R275

【文献标识码】 A

Clinical study of mini incision high definition laparoscopic ivannissevich combined with kidney-reinforcing and blood circulation-activating decoction in the treatment of primary varicocele SHEN Teng¹, YU Zhiyong^{1△}, TANG Lili², GAO Enjiang¹, WANG Yongchuan¹. 1. Department of Urology Surgery, Weifang Traditional Chinese Hospital, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Weifang 261000, Shandong, China; 2. Reproductive Center, Weifang Traditional Chinese Hospital, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Weifang 261000, Shandong, China

【Abstract】 Objective To explore the effect of mini incision high definition laparoscopic ivannissevich combined with kidney-reinforcing and blood circulation-activating decoction on the improvement of semen abnormalities caused by primary varicocele. **Methods** From May 2017 to December 2018, 53 patients with primary varicocele of kidney-yang deficiency and blood stasis were selected from Weifang Traditional Chinese Hospital Shandong University of Traditional Chinese Medicine and were randomly divided into experimental group and control group. In the experimental group, 27 patients were treated with operation combined with kidney-reinforcing and blood circulation-activating herbs; In the control group, 26 patients were treated with operation and maizhiling. The changes in T, LH, FSH and semen movement parameters after treatment were compared between the two groups. **Results** After operation and drug treatment, serum endocrine index and semen movement parameters were significantly improved in the two groups. Meanwhile, compared with the control group, the improvement in sperm density, vitality and survival rate in the experimental group was more significant, with statistically significant differences (all $P < 0.05$). **Conclusions** In the treatment of semen abnormalities caused by primary varicocele, mini incision high definition laparoscopic ivannissevich preserving the artery combined with kidney-reinforcing and blood circulation-activating decoction is of significant effects on improving the semen quality with fast postoperative recovery.

【Key words】 Varicocele; Kidney-reinforcing and blood circulation-activating decoction; Semen quality; Preserving the artery

原发性精索静脉曲张是泌尿男科常见疾病,其发病原因是

由于蔓状静脉丛扩张、迂曲,严重者形成可触及的阴囊内蚯蚓状团块^[1]。此病多发于青少年,患病率在男性人群中约占10%~15%^[2],以左侧发病为多,最终会导致精子密度、活动度下降^[3]。目前,该病主要以手术治疗为主。本研究应用小儿腹腔镜

【基金项目】 2017年潍坊市中医药科研立项项目(2017-04-013)

△【通讯作者】 于志勇, E-mail: 15953683986@163.com

镜器械代替成人腹腔镜器械,采用迷你(mini)小切口方式进行手术治疗,减少了腹壁组织的损伤,加快了病人的康复过程。应用精索静脉高位结扎(ivanissevich)术,保留了睾丸动脉,最大限度保留了睾丸血供,有利于睾丸受损功能的恢复,运用了全数字高清腹腔镜系统,手术中在游离血管的时候,可以有效避免小静脉遗留,从而大大减少了疾病的复发,同时在术后联合应用补肾活血中药,实现了更好的治疗效果。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择2017年5月至2018年12月山东中医药大学附属潍坊市中医院诊治的肾虚血瘀型原发性精索静脉曲张53例患者。所有患者均进行男性生殖系统彩超等检查,诊断明确。

患者选择标准:①中医辨证标准。根据相关文献《中药新药临床研究指导原则》^[4]等,可以明确对于本病的诊断。肾虚证:主证的表现为肢冷畏寒、腰膝酸软、性欲下降,次证的表现为精神萎靡、舌淡苔薄白、夜尿增多、脉沉迟、尺无力。疾病诊断的标准是主证2项和次证2项。血瘀证:主证的表现为舌质紫黯、皮下瘀斑、脉沉弦(沉脉和弦脉)、弦迟、脉络瘀血、刺痛有定处、拒按,次证的表现为感觉异常、四肢身体麻木、肌肤甲错(肌若鱼鳞)。疾病诊断的标准是主证2项或者主证1项和次证2项。②西医诊断标准。根据2014年中华医学会颁布的《中国泌尿外科疾病诊疗指南》^[5],通过病史、体格检查明确诊断为原发性精索静脉曲张。根据2006年科学技术文献出版社出版、周永昌等主编的第5版《超声医学》^[6]中的有关标准明确原发性精索静脉曲张的诊断,根据2010年人民卫生出版社出版的第5版《WHO人类精液检查与处理实验室手册》^[7]中确定的诊断标准,明确诊断为精液异常、男性不育。

纳入标准:20岁~35岁,男性,符合中医辨证标准和西医诊断的病例。排除标准:①诊断为继发性精索静脉曲张;②近期接触有害环境或服用损害生育药物;③合并泌尿生殖系统的其他疾病;④未按照规定服药或者患者资料不完全;⑤具有严重的慢性疾病。

1.2 研究方法

本研究采用随机试验对照方法,将53例患者随机分为试验组和对照组。试验组27例患者,采用手术+补肾活血中药治疗方法;对照组26例患者,采用手术+迈之灵治疗方法。两组患者的病情、年龄等基本情况比较,其差异均无统计学意义(均 P

>0.05),两组之间具有可比性。

1.3 诊疗方法

1.3.1 治疗方法 所有患者均行mini切口高清腹腔镜ivanissevich术,采用小儿腹腔镜mini小切口,显露精索血管,在全数字高清腹腔镜系统支持下找到精索动脉,分离保留动脉,分离结扎、切断静脉。试验组27例患者术后口服补肾活血的中药(淫羊藿15g,菟丝子12g,炙黄芪9g,熟地9g,沙苑子12g,紫河车12g,牛膝9g,丹参15g,山药12g)进行辨证治疗。中药制作成散剂装入胶囊中,每剂分成30份,10粒/次,3次/天,术后7天服用,3个月为一个疗程。对照组患者26例,术后均服用迈之灵每日2片,装入同样的胶囊服用,同时用面粉装入胶囊,同样口服10粒/次,3次/天,术后7天开始服用,治疗周期同样为3个月。

1.3.2 检测方法 患者禁欲2d~7d,将一次射精取得的精液全部置于专用检测杯中,保存在37℃温箱检测。检测方法:计算机辅助精液分析(CASA)技术。

1.4 观察指标和方法

记录两组患者治疗前后测定的精液密度、存活率、液化时间、畸形率、活动力;治疗前后精液常规的运动参数,平均精子侧摆幅度(amplitude of lateral head, ALH)、平均鞭打频率(beat cross frequency BCF)、运动的摆动性(oscillation of motion, WOB)、运动的前向性(sperm movement forward, STR)、平均直线速度(sperm movement forward, VSL)、运动的直线性(linearity straightness, LIN)的测定;治疗前后内分泌激素睾酮(testosterone, T)、黄体生成素(Luteinizing hormone LH)、卵泡刺激素(follicular stimulating hormone, FSH)的测定。

1.5 统计学处理

采用SPSS 13.0软件对相关数据进行统计分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者治疗前后内分泌激素指标比较

研究结果显示,试验组和对照组患者治疗后LH、FSH、T均有明显改善,与同组治疗前相比,其差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$);两组患者治疗后比较,其差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。具体结果详见表1。

表1 两组患者治疗前后内分泌激素指标比较($\bar{x} \pm s$)

指标	试验组($n=27$)		对照组($n=26$)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
LH(mIU/ml)	5.21 ± 0.26	3.12 ± 0.52 ^a	5.25 ± 0.28	3.24 ± 0.48 ^{ab}
FSH(mIU/ml)	10.25 ± 0.24	5.67 ± 0.79 ^a	9.95 ± 0.63	5.01 ± 0.53 ^{ab}
T(ng/ml)	2.63 ± 0.28	5.64 ± 0.34 ^a	2.67 ± 0.62	5.38 ± 0.39 ^{ab}

注:标有“a”项表示,试验组患者治疗前后比较, $P < 0.05$;标有“b”项表示,试验组与对照组治疗后比较, $P > 0.05$

2.2 两组患者治疗前后精液常规指标的比较

研究结果显示,试验组患者精液密度、存活率、活动力a+b级精子和液化时间治疗后改善幅度均优于对照组患者,其差异

均具有统计学意义(均 $P < 0.05$);两组患者畸形率比较,其差异无统计学意义($P > 0.05$)。具体结果详见表2。

表 2 两组患者治疗前后精液常规指标比较($\bar{x} \pm s$)

指标	试验组($n=27$)		对照组($n=26$)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
密度($\times 106/\text{ml}$)	21. 40 $\pm$ 4. 27	62. 90 $\pm$ 4. 32 ^a	20. 21 $\pm$ 4. 21	42. 87 $\pm$ 17. 30 ^{ab}
液化时间(min)	58. 69 $\pm$ 5. 65	28. 34 $\pm$ 3. 23 ^a	60. 08 $\pm$ 7. 26	41. 10 $\pm$ 5. 23 ^{ab}
存活率(%)	41. 62 $\pm$ 2. 34	68. 84 $\pm$ 4. 11 ^a	37. 25 $\pm$ 1. 88	59. 45 $\pm$ 3. 43 ^{ab}
活动力 a + b(%)	26. 03 $\pm$ 0. 36	61. 68 $\pm$ 0. 29 ^a	23. 10 $\pm$ 0. 21	50. 21 $\pm$ 0. 18 ^{ab}
畸形率(%)	78. 32 $\pm$ 1. 87	63. 98 $\pm$ 0. 62 ^a	77. 85 $\pm$ 0. 12	64. 21 $\pm$ 0. 63 ^a

注: 标有“^a”项表示, 试验组治疗前后比较, $P < 0. 05$; 标有“^b”项表示, 试验组与对照组治疗后比较, $P < 0. 05$

2.3 两组患者治疗前后精子运动参数的比较

研究结果显示, 试验组和对照组患者 VCL、VSL、VAP 和 MAD 治疗后均有改善, 与同组治疗前相比, 其差异均具有统计学意义(均 $P < 0. 05$)。治疗组患者治疗后精子运动参数改善幅度均优于对照组患者, 其差异均具有统计学意义(均 $P < 0. 05$)。

试验组和对照组患者治疗后 ALH 均有改善, 与同组治疗前相比, 其差异均具有统计学意义(均 $P < 0. 05$); 两组间改善幅度比较, 其差异无统计学意义($P > 0. 05$)。两组患者 BCF、LIN、STR、WOB 治疗前后及组间比较, 其差异均无统计学意义(均 $P > 0. 05$)。具体结果详见表 3。

表 3 两组患者治疗前后精子运动参数比较($\bar{x} \pm s$)

精液参数	试验组($n=27$)		对照组($n=26$)	
	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
平均曲线速度 VCL($\mu\text{m/s}$)	33. 29 $\pm$ 11. 17	43. 14 $\pm$ 10. 17 ^a	32. 14 $\pm$ 12. 15	34. 41 $\pm$ 10. 17 ^a
平均直线速度 VSL($\mu\text{m/s}$)	18. 34 $\pm$ 7. 82	27. 98 $\pm$ 7. 13 ^a	16. 41 $\pm$ 6. 28	20. 13 $\pm$ 7. 32 ^{ab}
平均路径速度 VAP($\mu\text{m/s}$)	16. 15 $\pm$ 7. 32	30. 70 $\pm$ 7. 8 ^a	14. 52 $\pm$ 9. 21	20. 12 $\pm$ 7. 18 ^{ab}
平均移动角度 MAD(度/ s)	69. 62 $\pm$ 20. 31	35. 25 $\pm$ 23. 0 ^a	68. 68 $\pm$ 21. 32	49. 12 $\pm$ 23. 10 ^{ab}
平均鞭打频率 BCF(次/ 秒)	3. 96 $\pm$ 2. 17	4. 56 $\pm$ 1. 91	4. 17 $\pm$ 1. 13	4. 86 $\pm$ 1. 18
平均精子侧摆幅度 ALH(μm)	1. 90 $\pm$ 1. 15	3. 10 $\pm$ 1. 26 ^a	2. 01 $\pm$ 1. 09	3. 01 $\pm$ 1. 63 ^a
运动的直线性 LIN(%)	62. 61 $\pm$ 13. 21	64. 43 $\pm$ 10. 14	65. 46 $\pm$ 10. 31	63. 24 $\pm$ 12. 14
运动的前向性 STR(%)	84. 31 $\pm$ 10. 91	86. 23 $\pm$ 11. 29	85. 12 $\pm$ 13. 29	84. 32 $\pm$ 10. 99
运动的摆动性 WOB(%)	69. 15 $\pm$ 18. 71	72. 50 $\pm$ 10. 31	73. 21 $\pm$ 21. 20	71. 90 $\pm$ 18. 91

注: 标有“^a”项表示, 试验组治疗前后比较, $P < 0. 05$; 标有“^b”项表示, 试验组与对照组治疗后比较, $P < 0. 05$

3 讨论

现有国内外研究表明, 原发性精索静脉曲张是男性不育的主要病因, 它是由于静脉曲张引发血液循环不良而引起血液瘀积, 进而影响生精干细胞和睾丸内支持细胞功能, 睾丸组织代谢也会产生改变, 导致精子成熟的障碍等, 从而影响了精子的活力、数量和形态, 降低了胚胎的着床率并导致不育^[8-9], 而且增加了早期流产的机率^[10-11]。《WHO 人类精液检查与处理实验室手册》^[7]指出, 原发性精索静脉曲张会对睾丸间质细胞的生精功能造成损害, 引起精液异常, 导致男性不育^[12]。目前, 本病主要以手术治疗为主^[13]。本研究采用小儿腹腔镜器械代替成人腹腔镜器械, 采用 mini 小切口方式, 减少了手术对腹壁组织的损伤, 从而加快了病人的康复过程。应用高清腹腔镜下 ivanissevich 术, 手术过程中结扎、切断动脉时, 保留精索动脉, 从而最大限度地保留了睾丸的血供, 更有利于睾丸受损功能的恢复; 同时, 采用全数字高清腹腔镜系统, 在分离保留精索动脉时, 可以更加有效地避免遗漏静脉, 减少了静脉曲张复发的可能性。

对于已经损害的睾丸生精组织, 如何逆转或者恢复其正常的生精功能, 目前尚缺乏客观有效的措施。本研究中借助中医中药的优势, 患者手术后服用补肾活血中药, 可以促进病情的

改善, 其精子质量改善更为明显。中医学认为, 筋瘤病基本的病理改变是由于血瘀所致^[14], 若虚、实、气、血、寒、热致气血不畅, 血脉滞涩, 形成筋瘤病, 而气血不畅, 瘀血阻于脉络, 进而生精不足且精液异常。总之, 中医治疗筋瘤病是辨证施治, 以活血化瘀、补肾生精为主。术后血液循环恢复, 应用中药后能够进一步加快睾丸血液的循环, 促进生精功能和精液质量的改善。除此之外, 补肾活血中药可以促进睾酮的合成和释放, 从而促进睾丸生精功能恢复。

Fang Y 等^[15]的研究认为, 应用迈之灵在改善原发性精索静脉曲张导致的精子异常上是有效的, 在欧洲药典中也有适应症, 所以选用迈之灵作为对照组用药。其药理机制是减少血管内壁通透性, 改善或消除组织肿胀; 同时, 还可以阻断蛋白质降解, 维持血管壁结构, 增强血管壁弹性, 促进血管收缩静脉回流^[16]。术后服用迈之灵, 可以促进炎症因子吸收, 减少组织水肿, 具有抗炎、抗氧化、以减少术后组织渗出水肿的作用, 从而促进睾丸组织的血液循环, 帮助受损睾丸生精细胞和间质细胞的恢复^[17]。

本研究中, 患者手术采用 mini 小切口, 术后疼痛症状减轻, 切口愈合加快。同时, 在高清腹腔镜下保留精索动脉, 结扎静脉, 术后应用中药治疗 3 个月后, 结果表明效果良好。手术可以

阻断静脉曲张导致的睾丸组织的病理改变,从而改善其生精功能。试验组患者联合服用补肾活血中药,可以进一步促进睾丸功能的改善,对精子质量改善更为明显。对照组患者加用迈之灵治疗,可以减轻手术后不适症状,对提高精液的质量也有帮助^[17]。本研究中,口服补肾活血中药的试验组患者在改善精液质量上优于口服迈之灵的对照组患者,补肾活血的中药可以加快脉络循环,改进睾丸组织的生精环境;同时,对增加精子生成、减少生精细胞凋亡和补肾填精也有较好的作用^[18-19]。

综上所述,采用 mini 小切口高清腹腔镜 ivanissevich 术加用补肾活血中药在治疗原发性精索静脉曲张导致的男性不育时,可以显著改善精液质量,是具有中西医结合特色的治疗方案,而且 Mini 小切口术后恢复加快,值得临床推广应用。

参 考 文 献

- [1] 杨国鹏,孟庆杰.腹腔镜与开放手术治疗精索静脉曲张的临床效果比较[J].临床合理用药杂志,2017,10(3):112-113.
- [2] 吴在德,吴肇汉.外科学[M].7版.北京:人民卫生出版社,2011:700.
- [3] Ur Rehman K,Zaneb H,Numan A,et al. Venous blood gases of varicocele veins;correlation with testicular blood flow and semen quality in varicocele patients [J]. Urology,2016,S0090-4295(16):30395-30398.
- [4] 国家药品监督管理局.中药新药临床研究指导原则(试行)[M].北京:中国医药科技出版社,2002:292-318.
- [5] 那彦群,叶章群,孙颖浩,等.中国泌尿外科疾病诊断治疗指南[M].北京:人民卫生出版社,2014:781-783.
- [6] 周永昌,郭万学.超声医学[M].5版,北京:科学技术文献出版社,2002:952.
- [7] 世界卫生组织. WHO 人类精液检查与处理实验室手册[M].5版,北京:人民卫生出版社,2010:30-48.
- [8] Sheehan MM,Ramasamy RR,Lamb DJ. Molecular mechanisms involved in varicocele-associated infertility[J]. J Assisted Reprod Genet, 2014,31(5):521-526.
- [9] 谢胜,王金国.精索静脉曲张不育患者显微手术后精液质量、精浆生殖激素水平及氧化应激水平临床研究[J].中国性科学,2018,27(9):8-10.
- [10] Cho KS,Seo JT. Effect of varicocelectomy on male infertility[J]. Korean J Urol,2014,55(11):703-709.
- [11] Shamsa A,Nademi M,Aqae M,et al. Complications and the effect of varicocelectomy on semen analysis, fertility, early ejaculation and spontaneous abortion[J]. Saudi J Kidney Dis Transpl,2010,21(6):1100-1105.
- [12] 黄宇烽.精索静脉曲张与男性不育[J].中华男科学杂志,2010,16(3):195-200.
- [13] 叶永峰 夏维木.手术治疗对精索静脉曲张性不育患者精液质量影响的临床观察[J].中国性科学,2013,22(2):32-34.
- [14] 张长城,周安方.精索静脉曲张性不育的病机探讨[J].中国中医基础医学杂志,2004,10(11):56-58.
- [15] Fang Y,Zhao L,Yan F,et al. Escinimproves sperm quality in male patients with varicocele-associated infertility [J]. Phytomedicine, 2010,17(3):192-196.
- [16] 马敏,汪克纯.迈之灵在慢性心力衰竭顽固性下肢水肿治疗中的临床疗效[J].中国老年学杂志,2015,35(1):233-234.
- [17] 胡现斌,张树兵.显微结扎术联合迈之灵治疗Ⅲ度精索静脉曲张疗效观察[J].现代中西医结合杂志,2017,26(24):2687-2689.
- [18] 王志勇,卢太坤,金冠羽,等.中西医结合治疗与单纯西医治疗少精子症的临床疗效对比[J].现代中西医结合杂志,2014,23(21):2286-2288,2291.
- [19] 刘建国,孙大林.补肾活血方治疗少弱精子症的临床研究[J].中国性科学,2015,24(11):86-88.

(收稿日期:2019-04-11)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2020.01.033

• 中医性学 •

糖尿病性勃起功能障碍中西医机理研究及治疗进展

李宪锐¹ 张耀圣² 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】目前糖尿病发病率逐渐升高,且趋于年轻化,而勃起功能障碍(ED)为糖尿病(DM)的常见并发症,因糖尿病的发病机制较为复杂,涉及到内皮、肌肉、神经及血管等多方面的病变,所以治疗糖尿病性勃起功能障碍(DMED)也较为棘手,但近几年来现代医学和传统医学在 DMED 的机理研究和治疗方面都积累了丰富的临床经验,使 DMED 的临床疗效有了明显的提高。故本文将对近几年中西医对 DMED 的机理研究和治疗进展做一综合回顾与探讨。

【关键词】糖尿病勃起功能障碍;机理;中西医治疗

【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

【中图分类号】 R698

【文献标识码】 A

Research on the mechanism and treatment of diabetic erectile dysfunction in Chinese and western medicineLI Xianrui¹, ZHANG Yaosheng², WANG Jingshang¹, DING Jin³, SHENG Wen², 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 Bao'an Traditional Chinese Medicine Hospital Affiliated to Guangzhou University of Chinese Medicine, Shenzhen 518133, Guangdong, China

【Abstract】 The incidence of diabetes mellitus (DM) keeps increasing and tends to be younger, where erectile dysfunction (ED) is a common complication. Since the pathogenesis of DM is relatively complex, involving lesions in many aspects including endothelium, muscles, nerves and blood vessels, the treatment of diabetic mellitus erectile dysfunction (DMED) is relatively difficult. However, modern medicine and traditional medicine has accumulated rich experience in the mechanism research and treatment of DMED, and the clinical efficacy has been significantly improved. Therefore, this paper comprehensively reviews and discusses the mechanism research and treatment progress of DMED in Chinese and western medicine in recent years.

【Key words】 Diabetic mellitus erectile dysfunction (DMED); Mechanism; Chinese and western medicine treatment

糖尿病(DM)是一种机体处于高血糖水平为特征的代谢性疾病,其严重影响机体代谢,并导致神经系统、心血管系统等受到损害,进而出现多种并发症,其中糖尿病性勃起功能障碍(DMED)是其常见并发症,据统计,到2035年全球DM患者将会到达5.92亿^[1],而75%的DM患者将出现不同程度的ED^[2]。因其发病机制较为复杂,涉及到血管内皮、神经、肌肉等多方面的病变^[3],并且其发病率也越来越高,所以对于糖尿病性勃起功能障碍(DMED)的治疗也较为棘手,但近几年来现代医学和传统医学在对DMED的机理及治疗方面都积累了丰富的临床经验,两者结合更使治疗DMED的疗效有了明显的提高。故本文对近几年中西医对DMED的发病机理和治疗做一综合回顾与探讨。

1 现代医学对DMED发病机理认识

现代医学认为勃起过程是机体接受神经冲动的传导所引起的阴茎海绵体平滑肌舒张,动脉血流入,静脉血闭锁,阴茎内血容量增加导致阴茎勃起^[4],其中任何一个环节受影响都会导致ED,所以现代医学认为DMED的发病机制主要包括神经病变、分子生物学异常、血管病变、内分泌异常等^[5]。血管因素主要是高血糖对血管壁及内皮因子的影响,糖尿病患者的周围血管病变会导致血管壁弹性纤维糖基化反应,使海绵体窦状内血管舒张受限,海绵体的血流减少,进而影响阴茎勃起功能^[6-7]。而内皮功能受损包括血管内皮一氧化氮合酶合成减少,氧化应激增加,生长因子、激素和细胞因子水平下降,但血管收缩因子水平升高,进而导致血流减少,出现ED^[8]。神经周细胞基底膜的增厚和脱髓鞘改变是神经病变的主要表现^[9]。机体高血糖状态将减少神经原型一氧化碳合成酶神经纤维的分布,从而破坏了参与阴茎勃起的神经环节^[10]。另外糖基化终末产物的堆积、氧化应激、细胞凋亡、激素失衡等都会不同程度的导致勃起环节的异常,而出现勃起功能障碍。近年来随着对本病研究的不断深入,关于细胞层面的机制研究成为近几年研究的热点,如细胞自噬对DMED的影响,Wang等^[11]发现自噬激活可参与糖尿病血管内皮衰老相关炎性因子的分泌和内皮衰老进程的调控,对以后DMED的治疗提供了思路和方法。另外糖尿病所

引起的机体各组织细胞的凋亡被研究证实与DMED的发生密不可分,所以对各种通路研究来调节细胞凋亡成为一个新的学术潮流^[12]。但目前这些机制研究还处于动物实验研究阶段,具体的作用机制尚不完全清楚,新的思路和方法值得进一步深入研究。

2 现代医学对DMED的治疗研究

由于DMED病因复杂,所以治疗时应遵循个体化原则,在积极治疗原发病的基础上,结合患者病情采取适合的治疗方法,口服药物目前是治疗DMED的一线方法;若效果一般可采取阴茎海绵体注射、真空勃起装置及经尿道栓剂等二线疗法;上述治疗仍不能取得满意的效果时,可采取三线治疗方法,即阴茎假体植入。除了以上传统的治疗ED的方法,随着对DMED机制的深入研究,一些新兴治疗方法如低能量冲击波疗法^[13],脂肪干细胞、脐源干细胞治疗疗法^[14],血管活化技术疗法^[15]以及一些特殊生长因子辅助疗法^[16]如胰岛素样生长因子-1(IGF-1)等都成为目前研究的热点。

2.1 5型磷酸二酯酶(PDE-5)抑制剂

PDE-5抑制剂目前还是治疗DMED的一线药物,其特点是安全效果好,可接受度高,副作用少,目前主要包括3种,他达拉非、西地那非和伐地那非,其作用机制相同,临床常与激素类和作用于中枢类口服药物联合使用^[17]。研究发现^[18]若单一口服药物疗效不佳,可以减少单个用药剂量,实行联合用药,联合用药具有协同作用,提高疗效。另外高国等^[19]研究发现对于DMED合并心血管疾病的患者,可以优先选择服用西地那非,其对心血管的影响较另外两种小。

2.2 睾酮替代治疗

对于PDE-5抑制剂效果一般的患者,需要评估其血清睾酮水平,睾酮水平的下降可引起其性腺功能减退,出现勃起功能障碍,对于伴有ED及性腺功能低下的患者,睾酮替代治疗是有效的^[20],且睾酮可以调控eNOS的表达和NO的产生,从而有助于勃起^[21]。另外,研究发现,小剂量的睾酮可以提高西地那非的疗效,临床可以配合使用^[22]。但是在应用睾酮替代治疗时要注意密切观测患者的性激素水平,以及容易出现的一些不良反

应,如肝功能异常、红细胞增多和阻塞性呼吸睡眠暂停等等。

2.3 阴茎海绵体药物注射

阴茎海绵体药物注射属于二线的侵入性治疗方法,注射药物为血管活性药物如:前列腺素 E1、酚妥拉明、罂粟碱、血管活性肽等。其作用机制虽有不同,但最后都会导致平滑肌及血管舒张,而起到治疗的目的。据统计 DMED 患者对海绵体药物注射有效率达 75%,但其失效率也比较高,一般发生在 2 个月~3 个月之内,失效率可达 41-68%^[23]。

2.4 尿道栓剂治疗

尿道栓剂也是侵入性的治疗方式,比药物注射的侵入性要小,副作用也少,最常见的是前列腺素 E1,这种活性物质通过尿道吸收,使血管扩张引起阴茎勃起。目前研究^[24]发现前列地尔也可以尿道给药而治疗勃起,且在 DMED 患者中有独特的作用,尽管较阴茎海绵体注射给药有效率低,但是尿道给药不良反应少,患者更容易接受。最常见的副作用是局部疼痛和轻微的尿道出血、头痛等,但无持续阴茎勃起及纤维证等副作用^[25]。

2.5 真空勃起装置

真空勃起装置为非侵入性治疗,主要包括一个橡胶环和一个连接负压器的圆筒,使用时将圆筒套到阴茎上并且其末端紧贴阴茎根部,打开负压器,使圆筒形成负压环境,而引起动脉血流入,并限制静脉血流出,使阴茎呈人工勃起状态,出于安全考虑,一般勃起时间不超过 30 分钟。这种装置对于口服 PDE-5 抑制剂效果差并且不能耐受侵入性治疗的 DMED 患者是个较好的选择。研究发现^[26],口服 PDE-5 抑制剂联合真空勃起装置治疗效果明显优于单独应用这种治疗方法,并且充血效果也更加明显。

2.6 假体植入治疗

对于一二线治疗方式无效的、比较严重的 DMED 患者,可以选择假体植入,一般植入物包括:硅胶、半刚性和充液式三件套(由两根圆柱体,一个控制泵及一个储液囊组成,两根圆柱体置于阴茎内,控制泵置于阴囊皮下,储液囊置于耻骨后)。研究表明^[27],DMED 患者对阴茎假体的满意度可达 93%。虽然假体植入最常见的并发症为假体感染,而 DMED 患者又是感染的高发人群,但研究发现^[28] DMED 患者的假体感染率与普通 ED 患者的假体感染率无显著差异。

2.7 新的治疗方向

目前随着对 DMED 研究的深入,出现了一些新的治疗方向,包括脂肪源性干细胞移植以及基因治疗等。有研究发现^[29],移植的干细胞能够对周围组织产生旁分泌作用,也能够分化为神经元、内皮、平滑肌等多种功能细胞,从而修复因糖尿病引起的受损的组织,改善勃起功能。而基因治疗也是一个新的方向,DMED 患者的靶基因主要包括血管内皮生长因子基因、NOS 基因等,对应基因的修复治疗也有助于改善勃起功能。另外利用一种频率在 16MHz~20 MHz 的连续传播声波即低能量冲击波进行冲击波治疗 DMED 也是目前研究的热点,ROMPE 等^[30]发现在低能量水平时冲击波可以诱导细胞膜修饰和功能变化,并激活一系列细胞信号传导通路和诱发生物学效应,如细胞增殖、血管生成、神经再生、抑制炎症反应,这些改善都有助于勃起功能的恢复。陈鑫等^[31]对 32 例 ED 患者进行低能量冲击波治疗,分别在治疗 4 周和 12 周后进行男性患者国际勃起功能指数(international Index of erectile function, IIEF)评分,发现

有效率分别为 75% 和 71.88%。由于糖尿病患者血管内皮损伤是导致 ED 产生的主要原因,这也促使血管活化技术的研究的推进,这种技术^[32]特点是利用促进血管生成的生长因子来刺激内源性血管生成反应或者利用血管组织工程模拟缺损组织或器官的血管,目前这种技术尚不成熟,但是通过血管化技术来实现海绵体平滑肌血管再生具有广阔前景。

以上几种新兴的治疗方法尚不成熟,有些还在动物实验阶段,但是新的机制研究带动新的治疗方式,相信在不久的将来,现代医学在治疗 DMED 方面将有重大突破。

3 中医学对 DMED 病因病机的认识

中医学中没有对糖尿病性勃起功能障碍的特定称谓,中医古籍中糖尿病归属于“消渴”的范畴,勃起功能障碍则与“阳痿”“筋痿”等病名相近,所以糖尿病性勃起功能障碍即消渴合并阳痿,即在消渴病的基础上出现阴茎萎废不用。消渴病的病因病机主要为阴津亏损,燥热偏胜,以阴虚为本,燥热为标,病变脏腑主要在肺、胃、肾,但以肾虚为关键。如《临证指南医案·三消》中提出:“三消一证,虽有上、中、下之分,其实不越阴亏阳亢,津涸热淫而已”,明确指出消渴的病因病机及病位^[33]。《石室秘录·内伤门》中也明确记载:“消渴之证,虽分为上中下,而以肾虚致渴,则无不同也”。但消渴日久,气阴耗伤,阴损及阳,致阴阳俱虚;另外“久病必虚”、“久病及肾”、“久病入络”,而出现肾虚血瘀,且消渴病多侵犯诸多脏器,导致气血运行不畅,且燥热耗伤气血,以使血脉瘀滞。而从中医理论角度来看,ED 病因虽复杂,但不外乎以肝郁、湿热、肾虚、血瘀为主,而阴茎因充血而勃起,故影响气血流通导致血瘀的因素都会引起阳痿,这与消渴的病因病机相符合,所以肾虚血瘀是导致 DMED 的主要病机,而补肾活血法则是目前治疗 DMED 的主流,或配合疏肝、清湿热、补肾气等,效果明显。李海松教授提出“阴茎中风”理论^[34],认为阳痿的病机与中风类似,与心、肝、脾等密切相关,但是血瘀是关键。岳宗相等^[35]提出气阴亏虚、阳虚生寒等都会导致血瘀,而血瘀作为一种病理产物,又能够诱发各种并发症的产生,而脉络瘀阻则是导致 DMED 的关键因素。

所以随着消渴病的发展,阴虚加重,燥热愈盛,津液耗损,血行不畅,血脉瘀滞不通,则是导致阳痿出现的主要病因病机,而根据“久病入络”“久病必瘀”的理论,消渴日久也必然出现血瘀,所以肾虚为本、血瘀为标为 DMED 的主要病机。

4 中医临床对 DMED 的治疗

中医对消渴合并阳痿的病因病机的理论研究日趋完善,治疗方法也多种多样,包括内服药物治疗和针灸、贴敷等外治法治疗,但是辨证论治是中医治疗的优势,目前多从五脏论治和分型论治,但由于消渴合并阳痿的机制复杂,一般涉及多个脏腑,而且也不是单一证型,多为复合证型,但总结近年来的研究治疗发现肾虚血瘀还是关键,临床应用效果显著。

4.1 内服中药治疗

杨浩等^[36]将 120 例 DMED 患者分为观察组和对照组,观察组在对照组单用西药的基础上配合 13 味滋阴壮阳胶囊(生熟地、楮实子、枸杞子、首乌、山药、女贞子、淫羊藿、菟丝子、鹿角胶等),治疗 4 周后通过国际勃起功能问卷评分、性交满意度、中医证候评分等评估发现性交满意度及症候的改善均有统计学意义。汪洋等^[37]将 76 例 DMED 的患者随机分为两组各 38 例,治疗组给予右归胶囊,对照组给予安慰剂,治疗 8 周后,通过

观察治疗前后国际勃起功能问卷表(IIEF-5)评分变化发现治疗组总有效率为97.4%,对照组为63.2%,说明温补肾阳,填精止遗为治则的中药治疗糖尿病性ED有确切疗效。蒋超等^[38]将80例DMED患者分为两组,各40例,对照组单纯服用他达拉非,治疗组在他达拉非的基础上配合服用复方玄驹胶囊。结果发现观察组的中度障碍患者治疗后勃起功能指数评分升高程度明显高于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.01$)。

近年来中医药治疗DMED多以补肾活血化瘀通络及疏肝解郁为主,而其中补肾活血贯穿治疗阶段的始终。曾杰等^[39]将80例DMED患者随机分为观察组和实验组,观察组给予西地那非口服,实验组在观察组的基础上配合服用补肾活血方(菟丝子、枸杞子、熟地、肉苁蓉、韭菜子、丹参、三七粉、川芎、党参、黄芪、川牛膝等),治疗后6周后发现实验组总有效率为77.8%;对照组总有效率为60.0%,差异具有统计学意义。胡卫东等^[40]认为气虚血瘀是糖尿病阳痿的主要病理机制,其将30例患者随机分为治疗组和对照组,两者都在服用降糖药的基础上,治疗组配合服用补阳还五汤(黄芪、党参、熟地、山药、葛根、川芎、桃仁、红花、归尾、赤芍、地龙、柴胡、三七等),对照组配合口服维生素B1,结果发现前者总有效率为90.0%,明显高于后者53%的总有效率。

补肾活血的治则治法不仅临床上已经验证其疗效,基础研究也证实其对阴茎海绵体平滑肌凋亡率及阴茎海绵体胶原纤维比例的影响,岳增宝^[41]通过观察补肾活血方不同剂量对糖尿病性勃起功能障碍大鼠的治疗,发现补肾活血方可以抑制阴茎海绵体平滑肌细胞凋亡、降低胶原纤维的生成,促进勃起功能的恢复。

4.2 外治法治疗

目前,临床效果较好的外治法为针灸治疗及穴位注射治疗,如唐喜等^[42]运用中医穴位注射法治疗勃起功能障碍患者39例,取穴位肾俞、关元、中极,结果轻度、中度患者总有效率分别为90.91%、83.33%,治疗前后比较具有统计学意义。韩宇健等^[43]运用温针灸治疗60例勃起功能障碍患者,随机分为2组各30例,治疗组采用温针治疗,对照组采用针刺治疗,发现治疗组总有效率为93%;对照组总有效率为70%,得出温针治疗较单纯针刺效果好。

5 结语

虽然DMED病因病机比较复杂,但现代医学与中医学对其机制的研究和治疗都较之前有了长足的进步,尤其是治疗方面,西医的“辨病因”与中医的“辨证论治”相呼应,西医的治疗方法趋向规范化,根据勃起的严重程度采取不同的治疗措施,一般分为三线层级治疗,另外还有一些其他细胞层面、基因方面的治疗方式,但是还不成熟,需要进一步深入研究。而中医学则在分型论治和五脏论治的基础上提出补肾活血通络的治疗方法,这也成为目前中医治疗DMED的主要治则治法,但从长远来看,中西医结合治疗是必行之路,辨病与辨证不可分割,希望两者结合可从根本上解决这一难题。

参 考 文 献

[1] Wen J, Ming X, Meng G, et al. Corpus cavernosum and corporal veno-occlusive dysfunction in diabetic rats [J]. Cell Physiol Biochem, 2017, 42: 333-345.

[2] Vickers MA, Wright EA. Erectile dysfunction in the patient with diabetes mellitus [J]. Am J Manag Care, 2004, 10 (Suppl): S3-S12.

[3] Thorve VS, Kshirsagar AD, Vyawahare NS, et al. Diabetes-induced erectile dysfunction: epidemiology, pathophysiology and management [J]. J Diabetes complications, 2011, 25 (2): 129-136.

[4] Thorve VS, Kshirsagar AD, Vyawahare NS, et al. Diabetes-induced erectile dysfunction: epidemiology, pathophysiology and management [J]. J Diabetes Complications, 2011, 25 (2): 129-136.

[5] Novik V. Erectile dysfunction among diabetic patients [J]. Rev Med Chil, 2014, 142 (6): 809-815.

[6] De Y, Yu D, Bateman RM, et al. Oxidative stress and antioxidant therapy: their impact in diabetes-associated erectile dysfunction [J]. J Androl, 2004, 25 (5): 830-836.

[7] Richards D, Vinik A. Etiology and treatment of erectile failure in diabetes mellitus [J]. Curr Diab Rep, 2002, 2 (6): 501-509.

[8] Castela A, Costa C. Molecular mechanisms associated with diabetic endothelial-erectile dysfunction [J]. Nat Rev Urol, 2016, 26 (2): 105-110.

[9] Malavige LS, Jayaratne SD, Kathriarachchi ST, et al. Erectile dysfunction is a strong predictor of poor quality of life in men with type 2 diabetes mellitus [J]. Diabet Med, 2014, 31 (6): 699-706.

[10] Malavige LS, Levy JC. Erectile dysfunction in diabetes mellitus [J]. J Sex Med, 2009, 6: 1232-1247.

[11] Wang XM, Song SS, Xiao H, et al. Fibroblast growth factor 21 protects against high glucose induced cellular damage and dysfunction of endothelial nitric-oxide synthase in endothelial cells [J]. Cell Physiol Biochem, 2014, 34 (3): 658-671.

[12] Azadzi KM. Vascuogenic erectile dysfunction: beyond the haemodynamic changes [J]. BJU Int, 2006, 97 (1): 11-16.

[13] 李选鹏, 郭霜, 满江位, 等. 低能量冲击波在泌尿系统疾病治疗中的研究进展 [J]. 现代泌尿外科杂志, 2019, 3 (6): 1-6.

[14] Alwaal A, Zaid UB, Lin CS, et al. Stem cell treatment of erectile dysfunction [J]. Adv Drug Deliv Rev, 2015, 82-83: 137-144.

[15] 王小康, 赵娟. 血管化技术在勃起功能障碍的研究与应用 [J]. 大众科技, 2018, 20 (2): 23-25.

[16] 陈废, 彭辉, 吴鹏, 等. IGF-1 对改善糖尿病型勃起功能障碍大鼠的功能研究 [J]. 系统医学, 2018, 3 (15): 16-18.

[17] Gresser U, Gleiter CH. Erectile dysfunction: comparison of efficacy and side effects of the PDE5 inhibitors sildenafil, vardenafil, tadalafil review of the literature [J]. Eur J Med Res, 2002, 7 (10): 435-446.

[18] McMahon CN, Smith CJ, Shabsigh R, et al. Treating erectile dysfunction when PDE5 inhibitors fail [J]. BMJ, 2006, 332 (7541): 589-592.

[19] 高国, 徐计秀, 王东文, 等. 西地那非治疗2型糖尿病性勃起功能障碍的探讨 [J]. 中国现代医生, 2010, 48 (10): 41-43.

[20] Thorve VS, Kshirsagar AD, Vyawahare NS, et al. Diabetes induced erectile dysfunction: epidemiology, pathophysiology and management [J]. J Diabetes Complications, 2010, 25 (2): 129-136.

[21] Kew-Kim C. Pharmacotherapy of erectile dysfunction: current standards [J]. Indian J Urol, 2006, 22 (3): 235-40.

[22] Shabsigh R. Testosterone therapy in erectile dysfunction [J]. Aging Male. 2004, 7 (4): 312-318.

[23] Redrow GP, Thompson CM, Wang R. Treatment strategies for diabetic patients suffering from erectile dysfunction: an update [J]. Expert Opinion on Pharmacotherapy, 2014, 15 (13): 1827-1836.

- [24] Hanchanale V, Eardley I. Alprostadil for the treatment of impotence [J]. Expert Opinion on Pharmacotherapy, 2014, 15(3):421-428.
- [25] Costa P, Potempa AJ. Intraurethral alprostadil for erectile dysfunction: a review of the literature [J]. Drugs, 2012, 72(17):2243-2254.
- [26] Lin HC, Yang WL, Zhang JL, et al. Penile rehabilitation with a vacuum erectile device in an animal model is related to an antihypoxic mechanism; blood gas evidence [J]. Asian Journal of Andrology, 2013, 15(3):387.
- [27] Dicks B, Bastuba M, Goldstein I, et al. Penile revascularization contemporary update [J]. Asian Journal of Andrology, 2013, 15(1):5-9.
- [28] Chung E, Van CT, Wilson I, et al. Penile prosthesis implantation for the treatment for male erectile dysfunction: clinical outcomes and lessons learnt after 955 procedures [J]. World journal of urology, 2013, 31(3):591-595.
- [29] Khera M, Albersen M, Mulhall JP. Mesenchymal stem cell therapy for the treatment of erectile dysfunction [J]. J Sex Med, 2015, 12(5):1105-1106.
- [30] Rompe JD, Kirkpatrick CJ, Küllmer K, et al. Dose-related effects of shock waves on rabbit tendo Achillis. A sonographic and histological study [J]. J Bone Joint Surg Br, 1998, 80(3):546-552.
- [31] 陈鑫, 黄华伟, 朱晓博, 等. 点状低能量体外冲击波治疗勃起功能障碍疗效的初步观察(附32例报告) [J]. 中华男科学杂志, 2018, 24(6):529-532.
- [32] Ryu JK, Suh JK, Burnett AL. Research in pharmacotherapy for erectile dysfunction [J]. Translational Andrology & Urology, 2017, 6(2):207-215.
- [33] 周仲瑛. 中医内科学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2007:407-410.
- [34] 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.
- [35] 岳宗相, 刘平, 张培海, 等. 从气阴两虚络脉瘀阻论治糖尿病阳痿 [J]. 四川中医, 2011, (6):24-25.
- [36] 杨浩, 戴宁. 十三味滋阴壮阳胶囊联合西地那非对糖尿病性勃起障碍(阴阳两虚证)临床观察 [J]. 中医药临床杂志, 2017, 29(2):248-250.
- [37] 汪洋, 董治龙, 夏勇. 右归胶囊治疗糖尿病勃起功能障碍临床观察 [J]. 中国性科学, 2016, 25(12):88-90.
- [38] 蒋超, 曹志刚, 陈其超, 等. 复方玄驹胶囊联合他达拉非治疗糖尿病勃起功能障碍的疗效观察 [J]. 蚌埠医学院学报, 2016, 41(10):1323-1325.
- [39] 曾杰. 补肾活血法联合西地那非治疗糖尿病勃起功能障碍的临床观察 [D]. 北京: 北京中医药大学, 2018.
- [40] 胡卫东, 刘伟英, 严春梅, 等. 加味补阳还五汤治疗糖尿病性勃起功能障碍临床观察 [J]. 山西中医, 2014, 30(10):13-15.
- [41] 岳增宝, 马文君, 秦茂, 等. 补肾活血方治疗大鼠糖尿病性勃起功能障碍的机理 [J]. 北京中医药大学学报, 2015, 38(7):462-466.
- [42] 唐喜, 梁季鸿, 万良. 穴位注射治疗心因性勃起功能障碍 39 例 [J]. 广西中医药, 2016, 39(1):23-24.
- [43] 韩宇健. 温针灸治疗阳痿 30 例临床观察 [J]. 长春中医药大学学报, 2011, 27(6):1017-1018.

(收稿日期:2019-03-07)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2020.01.034

• 中医性学 •

前炎止痛贴联合前列清瘀汤治疗慢性前列腺炎疗效评价及对 EPS 中 Zn^{2+} 和 PSA 水平的影响

张彪¹ 涂雅玲¹ 胡伟¹ 罗星乐¹ 羊美¹ 郭晨璐² 陈其华^{2Δ}

1 湖南中医药大学研究生院, 长沙 410208

2 湖南中医药大学第一附属医院男科, 长沙 410007

【摘要】 目的 观察前炎止痛贴联合前列清瘀汤治疗慢性前列腺炎的临床疗效及对前列腺液中锌离子(Zn^{2+})和前列腺特异性抗原(prostate-specific antigen, PSA)水平的影响。方法 选取2018年1月至10月湖南中医药大学第一附属医院诊治的160例符合标准的慢性前列腺炎(湿热夹瘀型)患者为研究对象,将其随机分为脐贴+中药组、脐贴组、中药组、宁泌泰胶囊组4组,每组40例患者,比较各组患者治疗前后前列腺液中 Zn^{2+} 和PSA水平及其临床疗效。结果 ①四组患者治疗后疗效比较存在差异,脐贴+中药组患者治疗后的总有效率(92.5%)明显优于其他各组患者,其差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$)。②四组患者治疗后前列腺液中 Zn^{2+} 和PSA水平均明显高于治疗前,其差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$)。结论 前炎止痛贴联合前列清瘀汤治疗慢性前列腺炎,能够明显改善患者临床症状,治疗效果优于单纯中药治疗、单纯脐贴治疗和口服宁泌泰治疗,其机制可能与提高前列腺按摩液(expressed prostatic secretion, EPS)中 Zn^{2+} 和PSA水平有关。

【关键词】 慢性前列腺炎;前炎止痛贴;前列清瘀汤;锌离子;前列腺特异性抗原

【中图分类号】 R275

【文献标识码】 A

【基金项目】 湖南省科技厅临床医疗技术创新引导项目(2017SK50304);北京医卫健康公益基金会医学科学研究基金资助项目(B17494);湖南省科技厅(省科技创新平台与人才计划)项目(2018SK4012)

Δ【通讯作者】 陈其华, E-mail:1105165868@qq.com

Efficiency of Qianyanzhitong plaster combined with Qianlieqingyu decoction in the treatment of chronic prostatitis and its effect on the levels of zinc and PSA in EPS ZHANG Biao¹, TU Yaling¹, HU Wei¹, LUO Xingle¹, YANG Xian¹, GUO Chenlu², CHEN Qihua^{2△}. 1. Graduate School, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410208, Hunan, China; 2. Department of Andrology, The First Hospital Affiliated to Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410007, Hunan, China

【Abstract】 Objective To observe the clinical curative effect of Qianlieqingyu decoction combined with Qianyanzhitong plaster in the treatment of chronic prostatitis and its effect on the levels of zinc and prostate-specific antigen (PSA) in expressed prostatic secretions (EPS). **Methods** The 160 patients with chronic prostatitis (damp heat with occulation), who were admitted to our hospital from January to October 2018, were randomly divided into 4 groups with 40 cases in each, i. e. umbilical plaster combined with Chinese medicine group, umbilical plaster group, Chinese medicine group and Ningbitai capsule group. The levels of zinc and PSA in the EPS before and after treatment in each group and the clinical efficacy were compared. **Results** ①There were differences in the efficacy of the 4 groups after treatment. The total effective rate of the umbilical plaster combined with Chinese medicine group (92.5%) was significantly higher than that of the other groups (all $P < 0.05$); ②The levels of zinc and PSA in the EPS of the four groups was significantly higher than those before treatment, with statistically significant differences (all $P < 0.05$). **Conclusions** Qianyanzhitong plaster combined with Qianlieqingyu decoction can significantly improve the clinical symptoms of patients with chronic prostatitis, with better effect than that of the other 3 groups and its mechanism may be related to improving zinc and PSA levels in EPS.

【Key words】 Chronic prostatitis; Qianyanzhitong plaster; Qianlieqingyu decoction; Zinc; Prostatic specific antigen (PSA)

慢性前列腺炎 (chronic prostatitis, CP) 是成年男性的常见病,具有发病慢、疼痛位置多变、持续性存在及容易反复和难以痊愈等特点^[1]。其具体病因复杂不清,临床表现呈多样化,主要表现为会阴部和腰骶部疼痛、尿频尿急尿痛、排尿不畅和精神异常等症^[2]。目前,西医治疗 CP 效果欠佳,而中医药对 CP 的治疗具有独特优势。本研究采用前炎止痛贴联合前列清瘀汤治疗慢性前列腺炎 (湿热夹瘀型),其临床疗效较好,现将有关情况报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2018 年 1 月至 10 月在湖南中医药大学第一附属医院男科门诊就诊、临床确诊为湿热夹瘀型 CP 的 160 例患者作为研究对象。纳入标准:符合西医诊断和中医辨证标准。西医诊断标准参照 CP 中西医结合诊疗指南诊断标准^[3]:①骨盆区长期或反复疼痛不适,持续时间达 3 个月以上;②前列腺按摩液 (expressed prostatic secretion, EPS) 或精液细菌培养 (—);③EPS 或精液常规显微镜检下:WBC > 10 个/HP 或正常范围内。中医辨证符合 CP 湿热夹瘀型^[4]:①尿频尿痛尿急或尿不尽感;②少腹、腰骶或会阴部坠胀疼痛不适;③阴囊潮湿、尿道烧灼或尿道刺痛感;④舌质红或稍暗,苔薄黄腻或黄腻,脉滑数、弦涩或弦滑。排除标准^[5]:①不符合纳入标准者;②患有急性前列腺炎、膀胱炎、精囊炎和尿道炎等泌尿系统感染或生殖器官器质性病变者;③既往有原发性心脑血管系统或重要脏器疾病者;④过敏体质及对本研究所用药物过敏者。纳入本研究的患者均已签署了知情同意书,本次研究已经获得我院医学伦理委员会批准实施。

1.2 研究方法

本研究采用实验对照方法。将 160 例患者随机分为脐贴 + 中药组 40 例,脐贴组 40 例,中药组 40 例,宁泌泰胶囊组 40 例。各组患者在年龄和病程上的分布差异均无统计学意义 (均 $P >$

0.05),具有可比性。具体内容详见表 1。

表 1 四组患者年龄和病程分布比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄 (岁)	病程 (月)	t 值	P 值
脐贴 + 中药组	40	30.5 ± 7.4	18.9 ± 13.7	0.68	0.81
脐贴组	40	31.1 ± 6.9	17.8 ± 14.3	0.75	0.54
中药组	40	30.9 ± 8.3	19.1 ± 13.2	0.56	0.69
宁泌泰胶囊组	40	29.8 ± 9.2	18.3 ± 14.1	0.68	0.76

1.3 治疗方法

药物制备:前炎止痛贴 (丁香、黄柏、红花、冰片、延胡索等)、前列清瘀汤 (土茯苓、败酱草、王不留行、黄柏、山药、茯苓、薏苡仁、延胡索、乳香、没药、柴胡、甘草等) 均由湖南中医药大学第一附属医院制剂中心和中药房提供。宁泌泰胶囊 (贵阳新天药业股份有限公司,国药准字 Z20025442) 由湖南中医药大学第一附属医院药房提供。

各组治疗:①脐贴 + 中药组:脐部外贴前炎止痛贴,1 贴/次,8h/次 ~ 10h/次,1 次/日,每名患者第一次脐贴由医生示范操作,之后由患者或家属自行操作;口服前列清瘀汤,200mL/次,2 次/日。②脐贴组:脐部外贴前炎止痛贴,1 贴/次,8h/次 ~ 10h/次,1 次/日,用法同前。③中药组:口服前列清瘀汤,200mL/次,2 次/日。④宁泌泰胶囊组:口服宁泌泰胶囊,4 粒/次,3 次/日。四组患者均连续治疗 6 周。

1.4 观察方法

1.4.1 临床疗效判定 采用 NIH-CPSI^[6] 评分评价患者的临床疗效。①治愈:NIH-CPSI 评分减少 90% ~ 100%;②显效:NIH-CPSI 评分减少 70% ~ 89%;③有效:NIH-CPSI 评分减少 30% ~ 69%;④无效:NIH-CPSI 评分减少 0% ~ 29%;总有效率 = (治愈 + 显效 + 有效) 例数 / 总例数 × 100%。

1.4.2 检测锌离子、前列腺特异性抗原(prostate-specific antigen, PSA)水平 检测四组患者治疗前后前列腺液中锌离子和PSA水平。

1.4.3 安全性指标 治疗前后检测四组患者安全指标(三大常规、肝肾功能、电解质、心电图及其他可能出现的不良反应)。

1.5 统计学处理

采用SPSS19.0软件对相关数据进行统计分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较若满足正态性且方差齐时,采用单因素方差分析LSD法和SNK法,方差不齐时选择Tamhane T2和DunnettT3法进行方差检验和两两比较,若不足正态性时则采用秩和检验。计数资料以频数(百分数)[n

(%)]表示,采用 χ^2 检验。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 四组患者治疗后临床疗效比较

治疗后,脐贴+中药内服组患者临床总有效率明显优于其他各组患者,其差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。具体结果详见表2。

2.2 四组患者治疗前后前列腺液中 Zn^{2+} 和PSA水平比较

治疗前,四组患者前列腺液中 Zn^{2+} 和PSA水平比较,其差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。治疗2个疗程后,四组患者前列腺液中 Zn^{2+} 和PSA水平比较,其差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。具体结果详见表3。

表2 四组患者治疗后临床疗效比较[n (%)]

组别	例数	无效	有效	显效	临床治愈	总有效
脐贴+中药组	40	3(7.5)	11(27.5)	16(40.0)	10(25.0)	37(92.5) ^{abc}
脐贴组	40	10(25.0)	13(32.5)	12(30.0)	5(12.5)	30(75.0)
中药组	40	8(20.0)	10(25.0)	14(35.0)	8(20.0)	32(80.0)
宁泌泰胶囊组	40	7(17.5)	12(30.0)	14(35.0)	7(17.5)	33(82.5)

注:标有“a”项表示,与脐贴组比较, $P < 0.05$;标有“b”项表示,与中药组比较, $P < 0.05$;标有“c”项表示,与宁泌泰胶囊组比较, $P < 0.05$

表3 四组患者治疗前后ESP中 Zn^{2+} 和PSA水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	Zn^{2+} (mg/L)		PSA (μ g/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
脐贴+中药组	40	162.94 $\pm$ 89.79	226.69 $\pm$ 86.38 ^{abcd}	2.37 $\pm$ 2.09	3.68 $\pm$ 2.86 ^{abcd}
脐贴组	40	163.54 $\pm$ 86.79	185.69 $\pm$ 64.78 ^a	2.39 $\pm$ 2.06	2.86 $\pm$ 2.38 ^a
中药组	40	163.24 $\pm$ 85.29	198.69 $\pm$ 76.38 ^a	2.41 $\pm$ 2.03	3.12 $\pm$ 2.65 ^a
宁泌泰胶囊组	40	164.03 $\pm$ 84.16	195.69 $\pm$ 76.78 ^a	2.40 $\pm$ 2.02	3.05 $\pm$ 2.71 ^a

注:标有“a”项表示,与本组治疗前比较, $P < 0.05$;标有“b”项表示,与脐贴组比较, $P < 0.05$;标有“c”项表示,与中药组比较, $P < 0.05$;标有“d”项表示,与宁泌泰胶囊组比较, $P < 0.05$

2.3 安全性观察

疗程结束后,四组患者的三大常规、肝肾功能、电解质、心电图检查等均未见异常;四组患者均未出现因使用药物而引起的不良反应(如困倦、乏力、嗜睡、头痛眩晕、应激性消化道症状及过敏反应等)。

3 讨论

CP是男科的常见病,随着社会压力的增大、睡眠习惯和饮食结构等因素的影响,其发病率呈逐年上升趋势,严重威胁着男性的生活质量。目前,西医针对CP的治疗药物主要有 α 受体阻滞剂、植物制剂、止痛剂、生物反馈、抗生素和前列腺按摩等^[5],但其治疗效果往往不尽人意;中医药治疗CP有着辨证施治、整体调节和作用靶点多等优势,且临床疗效较好。

CP属于中医“精浊”范畴,湿热、血瘀、肾虚为其三大病机特点。陈其华等^[7]研究发现CP表现单一证型者较少,往往湿热与血瘀并见型者常见,占比达50%以上。故其在临床上治疗CP以清热利湿、活血化瘀为主要治疗原则,探索出以此治疗原则为主的前列清瘀汤,其组方为土茯苓、败酱草、黄柏、王不留行、薏苡仁、山药、茯苓、延胡索、乳香、没药、柴胡、甘草等。方中土茯苓、黄柏、败酱草清热利湿为君药;王不留行、乳香、没药、延胡索活血化瘀通络为臣药;薏苡仁、茯苓、山药渗湿利水、健脾化

运为佐药,一来辅佐君臣之功效,二来防止清利通瘀日久而伤脾胃;柴胡引药入肝经,调和气机以助清利通瘀,甘草调和诸药,共为使药;全方共奏清热利湿、活血化瘀之功效。现代药理学研究证明,活血化瘀药能够扩张血管,增加血流量,改善微循环,从而疏通腺体,消散炎症因子;清热利湿药能够促进炎症的消散和吸收^[8]。外治法则是运用前炎止痛贴(丁香、黄柏、红花、延胡索、冰片等)贴于脐部,方中丁香暖中温肾;红花活血止痛、通经散瘀;黄柏清下焦湿热、泻热解毒,延胡索活血止痛、理气散瘀;冰片消肿镇痛;诸药合用共奏清热利湿、活血止痛、通络化瘀之功效。中医经络腧穴在治疗CP上有着较大的优势,尤其神阙穴受到诸多医家的青睐。一是神阙穴得天独厚的位置,恰好在人体的中央,上为阳,下为阴,正好介于阴阳两者间,有着调和阴阳、温肾健脾、扶正祛邪的功效,可治百病,尤其擅治脾、胃、肾之病;二是神阙穴位于脐之中央,角质层薄,屏障能力相对较弱,药物容易穿透且弥散开来,有助于吸收;且此处有着丰富的静脉网,便于药物快速经皮吸收;脐窝处自然凹陷,便于药物长时间保留,有利于药效的充分吸收而发挥疗效^[9]。由于CP病程漫长、病因复杂及血-前列腺的天然屏障,许多专家越来越提倡多种方法多种途径的综合治疗方法,故选择前炎止痛贴和前列清瘀汤内外联合兼治的方法,也正是采取综合治疗手段,提高临床

疗效。

Zn²⁺和PSA是前列腺液的重要成分^[10-11]。前列腺液中Zn²⁺浓度相对于其他组织中的含量较高,其有着提高组织细胞的抗菌能力和直接杀菌作用,是前列腺免疫防御机制的重要因子^[12]。因此,锌浓度水平的下降可能导致前列腺的防御抗炎能力下降,加重CP的症状。莫林键等^[10]研究发现,慢性前列腺炎的症状严重程度与EPS中Zn²⁺浓度呈负相关。有关研究发现,通过对ⅢA型慢性非细菌前列腺炎患者补锌治疗后,其能够明显抑制前列腺中的细菌生长,改善患者的临床症状^[13]。PSA是由前列腺上皮细胞分泌的一种具有糜蛋白酶样活性的丝氨酸蛋白酶,以无活性的前体广泛存在于前列腺腺泡、腺管上皮和前列腺液中,PSA水平升高通常提示前列腺存在病理状况,如前列腺炎等^[11]。有关研究发现,ⅢA型前列腺炎患者前列腺液中PSA浓度显著低于正常对照组,且与CP患者的主要症状评分呈负相关^[14]。还有研究发现,前列腺液中的PSA与慢性非细菌性前列腺炎患者症状严重程度密切相关^[15]。

本研究发现,治疗前四组患者前列腺液中的Zn²⁺和PSA浓度水平差异均无统计学意义(均 $P>0.05$);治疗6周后,四组患者的Zn²⁺和PSA浓度水平比治疗前均有明显提高,其差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$)。通过对四组患者治疗前后临床疗效的比较发现,治疗后的临床疗效:脐贴+中药组>中药组>宁泌泰胶囊组>脐贴组,且差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$)。由此可见,患者EPS中Zn²⁺和PSA浓度水平与患者的临床疗效呈正相关,这可能是由于EPS中Zn²⁺和PSA能够降低炎症反应有关。

综上所述,前炎止痛贴联合前列清瘀汤治疗慢性前列腺炎,能够明显改善患者临床症状,降低机体炎症反应,其可能与提高EPS中Zn²⁺和PSA浓度水平有关,具体作用机制有待进一步研究。因此,中药内服与外用相结合的方法是治疗慢性前列腺炎的有效方法,值得临床推广应用。

参 考 文 献

[1] 杜宏,赵维明.慢性前列腺炎的疼痛发病机制[J].现代泌尿外科杂志,2017,22(1):76-78.
[2] JI XY,LI J,LIU YG. Clinical efficacy of ningmitai capsule combined

with levofloxacin capsule in the treatment of chronic prostatitis and their effect on serum inflammatory cytokines[J]. Chin J Ration Drug Use,2017,12(6):143-145.
[3] 张敏建,邓庶民,郭军,等.慢性前列腺炎中西医结合诊疗指南(试行版)[J].中国中西医结合杂志,2007,27(11):1052-1056.
[4] 陈红凤.中医外科学[M].北京:北京中医药出版社,2009:277-280.
[5] 李莉华,黄勋彬,章慧平,等.宁泌泰胶囊联合盐酸多西环素治疗溶脲脲原体阳性慢性前列腺炎的临床研究[J].中华男科学杂志,2017,23(2):169-172.
[6] Litwin MS,Naughton-Collins M,Fowler FJ,et al. The national institutes of health chronic prostatitis symptom index:development and validation of a new outcome measure. Chronic prostatitis collaborative research network [J]. J Urol,1999,162(2):369-375.
[7] 陈其华,刘慧.前列清瘀汤治疗慢性前列腺炎湿热夹瘀型65例疗效观察[J].中国中医药科技,2012,19(6):532-533.
[8] 王浴生,邓文龙.中药药理与应用[M].2版,北京:人民卫生出版社,1998:48.
[9] 李海松,王彬.脐疗治疗慢性前列腺炎综述[J].世界中西医结合杂志,2009,4(1):71-72.
[10] 莫林键,陈曦,汪小明,等.Ⅲ型和Ⅳ型前列腺炎患者前列腺按摩液中锌离子浓度检测和临床价值[J].中华男科学杂志,2016,22(6):496-500.
[11] 张汉东,富晓敏.前列腺特异性抗原的临床应用价值[J].医学理论与实践,2014,27(12):1648-1650.
[12] 张斌,周晓磊.前列腺液锌水平检测在不同类型慢性前列腺炎患者鉴别诊断中的临床价值[J].检验医学,2018,33(8):683-685.
[13] 肖卫忠,潘森.铈剂联合特拉唑嗪治疗Ⅲa型前列腺炎患者的效果[J].实用医学杂志,2016,32(7):1166-1168.
[14] 陈曦.前列腺液中锌离子、前列腺特异性抗原及其常规检查指标对于慢性非细菌性前列腺炎诊疗的临床价值[D].南宁:广西医科大学,2016.
[15] 罗琳,牟晓兵,张瑾.前列腺液中锌离子、PSA及MIP-1α水平与慢性非细菌性前列腺炎患者症状的相关性[J].贵州医科大学学报,2018,43(7):802-806.

(收稿日期:2019-06-25)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2020.01.035

· 中医性学 ·

电灼结合中药内服外洗治疗尖锐湿疣的疗效观察

刘喜军^{1△} 王向东¹ 李宏军² 王璟琦³ 徐计秀³

1 山西医科大学附属大同市第三人民医院泌尿外科,山西 大同 037008
2 中国医学科学院北京协和医院泌尿外科,北京 100730
3 山西医科大学第一医院泌尿外科,太原 030001

【摘要】 目的 观察电灼结合中药内服外洗治疗尖锐湿疣的临床疗效及对患者T淋巴细胞亚群的影

△【通讯作者】刘喜军,E-mail:13403648838@163.com

响。方法 选择从2013年7月至2017年11月山西医科大学附属大同市第三人民医院泌尿外科治疗尖锐湿疣的患者148例,随机分成对照组和观察组两组,每组74例。对照组患者单独采用电灼治疗;观察组患者在采用电灼基础上结合中药内服外洗共同治疗。结果 观察组尖锐湿疣患者复发率为10.8%,低于对照组尖锐湿疣患者复发率28.4%,差异具有统计学意义。 $(P < 0.01)$ 。两组治疗后复发组 CD_{3+} 细胞、 CD_{4+} 细胞水平、 CD_{4+}/CD_{8+} 细胞比值较未复发组低,而 CD_{8+} 细胞水平较未复发组高,差异具有统计学意义。 $(P < 0.05)$ 。治疗后,观察组尖锐湿疣患者 CD_{3+} 水平、 CD_{4+} 水平、 CD_{4+}/CD_{8+} 比值高于对照组尖锐湿疣患者,且观察组尖锐湿疣患者 CD_{8+} 水平低于对照组尖锐湿疣患者 CD_{8+} 水平,差异具有统计学意义 $(P < 0.01)$ 。结论 电灼结合中药内服外洗能减少尖锐湿疣的复发率。在临床治疗中,监测尖锐湿疣患者外周血T淋巴细胞亚群,对尖锐湿疣患者治疗后的复发预估及相应增强免疫治疗具有重要的指导意义。

【关键词】 尖锐湿疣;电灼;中药;T淋巴细胞亚群

【中图分类号】 R275

【文献标识码】 A

Curative effect of electrocautery combined with traditional Chinese medicine in the treatment of condyloma acuminatum LIU Xijun^{1△}, WANG Xiangdong¹, LI Hongjun², XU Jixiu³, WANG Jinqi³. 1. Department of Urology, the Third People's Hospital of Datong Affiliated to Shanxi Medical University, Datong 037008, Shanxi, China; 2. Department of Urology, Beijing Union Hospital of Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100005, China; 3. Department of Urology, the First Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi, China

【Abstract】 **Objective** To investigate the treatment effect of electrocautery combined with traditional Chinese medicine in the treatment of condyloma acuminatum (CA) and its effect on the patients' T-lymphocyte subsets. **Methods** 148 CA patients in the Third People's Hospital of Datong between July 2013 and November 2017 were selected and randomly divided into control group and observation group, with 74 cases in each group. Patients in the control group were given electrocautery treatment only, whereas those in the observation group were treated with electrocautery combined with traditional Chinese medicine treatment. **Results** The recurrence rate in the observation group (10.8%) was lower than that in the control group (28.4%), with statistically significant differences $(P < 0.01)$. After treatment, the levels of CD_{3+} cells, CD_{4+} cells and CD_{4+}/CD_{8+} ratio in the recurred group were lower while the CD_{8+} cells were higher than those in the non-recurred group, with statistically significant differences $(P < 0.05)$. After treatment, the levels of CD_{3+} cells, CD_{4+} cells and CD_{4+}/CD_{8+} ratio in the observation group were higher while the CD_{8+} cells were lower than those in the control group, with statistically significant differences $(P < 0.01)$. **Conclusions** Electrocautery combined with traditional Chinese medicine treatment can reduce the recurrence rate of CA. In clinical treatment, the detection of T-lymphocyte subsets in peripheral blood will play an important instruction role in the evaluation of recurrence and the corresponding enhanced immunotherapy of patients with CA.

【Key words】 Condyloma acuminatum (CA); Electrocautery; Traditional Chinese medicine; T-lymphocyte subsets

尖锐湿疣又称生殖器疣或性病疣。是由人类乳头瘤病毒(human papillomavirus, HPV)引起。好发于外阴及肛门,主要通过性接触传染,是较为常见的性传播疾病。尖锐湿疣的治疗方法很多,包括外用药物、冷冻、激光、电灼、电干燥及系统治疗等,但不管单一用哪种方法治疗后的复发率均较高。其中容易复发的一个很重要原因是,HPV病毒可干扰细胞免疫^[1]。T淋巴细胞亚群是衡量机体细胞免疫功能的一个很重要指标^[2]。山西医科大学附属大同市第三人民医院泌尿外科门诊多年采用电灼结合中药内服外洗治疗尖锐湿疣,取得了良好的治疗效果,且复发率很低,同时研究了患者T淋巴细胞亚群水平的影响变化。

1 对象和方法

1.1 研究对象

选择从2013年7月至2017年11月在山西医科大学附属大同市第三人民医院泌尿外科就诊的148例患者作为研究对象。纳入标准:①符合尖锐湿疣诊断标准;②初次发病,病程1

个月~6个月;③3个月内均未接受全身或局部免疫治疗,④配合观察疗效,并签署知情同意书。排除标准:①患有自身免疫性疾病的患者;②随访中失访患者。本研究已获山西医科大学附属大同市第三人民医院伦理委员会审核批准。

1.2 治疗方法

两组均常规消毒后用2%利多卡因局部浸润麻醉后,用高频电刀电灼疣体,并将疣体完全清除。观察组用高频电刀电灼后再用中药黄连、黄柏、黄芩、山栀子、大黄、草薢、防己、木瓜、丹皮、大青叶各10克和薏苡仁15克、马齿苋30克、当归15克兑水煎服,一般喝6付~8付,每天喝一付分两顿。待电灼后的焦痂自行脱落后,再用中药木贼、香附、板蓝根、山豆根、明矾、百部、苦参、蛇床子各30克,水煎洗患部1个月,每天2次,每次25分钟。对照组单纯用高频电刀电灼治疗。

1.3 判断标准

所有患者均随访6个月,观察两组患者复发情况。治愈标准:疣体完全消失,无新疣体重新出现,醋酸白试验阴性。复发

标准:患者排除再感染,治疗局部或其周围 2cm 处又出现新生疣体,醋酸白试验阳性。

1.4 观察指标

观察两组患者 T 淋巴细胞亚群 (CD_{3+} 、 CD_{4+} 、 CD_{8+} 、 CD_{4+}/CD_{8+}) 水平变化。T 淋巴细胞亚群 (CD_{3+} 、 CD_{4+} 、 CD_{8+} 、 CD_{4+}/CD_{8+}) 采用美国 Beckman Coulter Epics XL 流式细胞仪检测,所有尖锐湿疣患者在治疗前后均采集外周血对 T 淋巴细胞亚群进行检测。

1.5 统计学处理

采用 SPSS19.0 软件对相关数据进行统计处理,计数资料以频数(百分数)[$n(\%)$]表示,采用 χ^2 检验;计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)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 两组患者临床资料比较

其中男性患者 112 例,女性患者 36 例,139 例有非婚性生活史,9 例为夫妻传染。年龄范围 18 岁 ~ 60 岁,年龄(39 ± 9)岁。将 148 例尖锐湿疣患者随机分为观察组和对照组各 74 例。两组临床资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

2.2 两组患者临床疗效比较

观察组 74 例,痊愈 66 例,复发 8 例,其中治疗局部复发 1 例,出现新皮损 7 例。对照组 74 例,痊愈 53 例,复发 21 例,其中治疗局部复发 7 例,出现新皮损 14 例。观察组尖锐湿疣患者复发率为 10.8%,低于对照组尖锐湿疣患者 28.4% 的复发率,差异具有统计学意义($\chi^2 = 5.046, P < 0.01$)。具体结果详见表 1。

表 1 两组患者治疗效果比较 [$n(\%)$]

组别	例数	痊愈	复发	复发率
观察组	74	66	8	10.8%
对照组	74	53	21	28.4%
χ^2 值		—	—	5.046
P 值		—	—	<0.01

2.3 治疗后复发组与未复发组外周血 T 淋巴细胞亚群比较

复发组 CD_{3+} 细胞、 CD_{4+} 细胞水平、 CD_{4+}/CD_{8+} 细胞比值较未复发组低,而 CD_{8+} 细胞水平较未复发组高,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见表 2。

表 2 未复发组与复发组患者治疗前的 T 淋巴细胞亚群比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CD_{3+}	CD_{4+}	CD_{8+}	CD_{4+}/CD_{8+}
未复发组	29	70.22 ± 7.94	40.36 ± 7.08	22.46 ± 3.16	1.81 ± 0.18
复发组	29	62.74 ± 9.17	31.61 ± 8.19	30.50 ± 8.23	1.04 ± 0.03
t 值		5.05	4.86	6.05	3.22
P 值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

2.4 两组患者治疗后 T 淋巴细胞亚群指标比较

治疗前,两组尖锐湿疣患者 T 淋巴细胞亚群比较无统计学差异($P > 0.05$)

治疗后,观察组尖锐湿疣患者 CD_{3+} 水平、 CD_{4+} 水平、 CD_{4+}/CD_{8+} 比值高于对照组尖锐湿疣患者,且观察组尖锐湿疣患者 CD_{8+} 水平低于对照组尖锐湿疣患者 CD_{8+} 水平,差异具有统计学意义($P < 0.01$)。具体结果详见表 3。

表 3 两组患者治疗前后 T 淋巴细胞亚群变化比较 ($\bar{x} \pm s$)

时间	组别	CD_{3+}	CD_{4+}	CD_{8+}	CD_{4+}/CD_{8+}
治疗前	观察组($n=74$)	65.47 ± 7.78	30.09 ± 7.13	27.81 ± 7.59	1.08 ± 0.05
	对照组($n=74$)	63.14 ± 9.41	31.15 ± 7.20	29.31 ± 9.73	1.06 ± 0.01
	t 值	1.263	0.846	0.676	0.150
	P 值	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05
治疗后	观察组($n=74$)	68.03 ± 5.40	40.04 ± 4.25	21.10 ± 2.91	1.90 ± 0.17
	对照组($n=74$)	64.77 ± 5.14	33.40 ± 6.81	23.60 ± 4.87	1.41 ± 0.10
	t 值	2.770	5.538	2.965	17.489
	P 值	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

3 讨论

尖锐湿疣是一种主要通过性传播的皮肤黏膜良性增生性病,治疗的主要目的是去除疣体,临床上 CO_2 激光治疗适用于不同大小及各部位疣体的治疗,液氮冷冻可适用于较多的体表部位,它们的缺点是需要特殊设备或化学物质,复发率高。干扰素具有光谱抗病毒和免疫调节作用,因对其疗效尚缺乏确切的评价,且系统性治疗费用较高,一般不推荐常规应用。高频电刀电灼去除疣体,风险较小,需用设备普及,费用低廉,治疗尖锐湿疣在基层容易推广,但复发率高。本研究中,我们在对照组应用高频电刀电灼治疗,观察组在应用高频电刀电灼治疗的基础上

使用中药内服外洗治疗。结果显示,两组在去除疣体后,观察组尖锐湿疣患者复发率为 10.8%,低于对照组尖锐湿疣患者复发率 28.4%,差异具有统计学意义。提示高频电刀电灼结合使用中药内服外洗治疗尖锐湿疣能有效提高治愈率,降低复发率。

尖锐湿疣治疗后容易复发的可能原因主要有:原发损害附近仍有潜伏感染或患者免疫水平低下^[3]。一般情况下,机体的免疫状况主要通过 T 淋巴细胞分泌的细胞因子,影响细胞介导免疫应答。细胞免疫在尖锐湿疣的发病及复发中起到重要作用^[4]。本研究中,复发组的尖锐湿疣患者外周血 CD_{3+} 细胞、 CD_{4+} 细胞、 CD_{4+}/CD_{8+} 细胞比值较未复发组低,而 CD_{8+} 细胞较

未复发组高,表明复发组细胞免疫功能明显低于未复发组,这就提示尖锐湿疣的复发与患者外周血 T 淋巴细胞亚群下降有关。所以,在临床治疗上,监测尖锐湿疣患者外周血 T 淋巴细胞亚群,对尖锐湿疣患者治疗后的复发预估及相应增强免疫治疗具有重要的指导意义。

本研究在电灼的基础上结合了中药内服外洗治疗,这些中药方剂经现代药理证实有不同程度的抗病毒作用,有助于消灭亚临床感染的病毒。这些中药是如何发挥抗病毒作用的呢?通过本研究发现,两组患者治疗前的 T 淋巴细胞亚群水平无统计学差异($P > 0.05$)。而在治疗后,观察组尖锐湿疣患者 CD_{3+} 水平、 CD_{4+} 水平、 CD_{4+}/CD_{8+} 比值高于对照组尖锐湿疣患者 CD_{3+} 水平、 CD_{4+} 水平、 CD_{4+}/CD_{8+} 比值,且观察组 CD_{8+} 水平低于对照组 CD_{8+} 水平,差异具有统计学意义。这就提示中药内服外洗有可能是通过改善细胞因子水平,提高患者免疫功能来起到抗病毒作用的。

电灼结合中药内服外洗虽然减少了尖锐湿疣治疗的复发率,但仍有复发病例,这可能与我们使用的中药方剂单一,在中药辩证施治上缺乏灵活性有关。如果在中药方剂上进一步辩证施治,可能会进一步减少治疗的复发率。

综上所述,电灼结合中药内服外洗易于推行,成本低廉,副

作用小,能有效提高尖锐湿疣治愈率,减少复发率,在临床治疗中,监测尖锐湿疣患者外周血 T 淋巴细胞亚群,对尖锐湿疣患者治疗后的复发预估及相应增强免疫治疗具有重要指导意义。

参 考 文 献

- [1] 叶莉华,王泉江,林飞燕,等. 薄芝糖肽加微波治疗尖锐湿疣的疗效及对患者细胞因子水平的影响[J]. 中国性科学杂志,2016,25(6):76-78.
- [2] 孙广政. 尖锐湿疣患者人乳头瘤病毒感染与调节性 T 淋巴细胞和辅助性 T 细胞 17 的关系[J]. 中华临床医师杂志,2013,7(9):4069-4071.
- [3] Ulas M, Bostanci EB, Teke Z, et al. Giant anorectal condyloma acuminatum of buschke-lowenstein: successful plastic reconstruction with bilateral gluteal musculocutaneous VY advancement flap [J]. Indian Journal of Surgery. 2013,75(1):168-170.
- [4] Wang Y, Otis CN, Florence RR. Atypical squamous cells in the urine revealing endometrioid adenocarcinoma of the endometrium with squamous cell differentiation: a case report [J]. Diagnostic Cytopathology, 2015,43(1):49-52.

(收稿日期:2019-02-28)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2020.01.036

• 皮肤性病学 •

扬州市传染病院 2016 年至 2018 年 HIV/AIDS 患者的临床特征调查分析

弓玉松 李名霞[△] 李梦吟

扬州市第三人民医院(扬州市传染病院)感染管理科,江苏 扬州 225125

【摘要】 目的 调查和分析人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus,HIV)/获得性免疫缺陷综合征(acquired immunodeficiency syndrome,AIDS)患者的临床特征。**方法** 选择 2016~2018 年扬州市第三人民医院诊治的 186 例 HIV/AIDS 患者的临床资料进行回顾性分析,统计其临床特征,包括流行病学特征、临床症状和体征、机会性感染情况和实验室指标检查结果。**结果** 186 例患者中,男性,31 岁~50 岁、51 岁~70 岁,有同性性接触史,城镇,III 期、IV 期占比均较高,分别为 89.2%、43.5%、39.2%、51.6%、56.5%、31.2%、26.9%,2016 年、2017 年和 2018 年占比基本持平;咳嗽、咳痰、口腔白色腐状物覆盖、淋巴结肿大、发热、呼吸困难、腹泻、皮疹、恶心、胸痛、头痛、夜间盗汗、呕吐、视力下降者的占比依次降低,分别为 65.1%、62.9%、62.4%、54.8%、52.2%、52.2%、24.7%、19.9%、10.8%、10.8%、9.1%、8.6%、6.5%、4.8%;真菌感染、肺孢子菌肺炎、鹅口疮、巨细胞病毒感染、持续腹泻、皮肤损害、结核感染、机会性感染肿瘤占比依次下降,分别为 61.3%、59.7%、58.1%、36.6%、19.4%、8.6%、5.4%、1.6%;不同临床分期患者体质量指数(BMI)、白细胞计数、血红蛋白、总淋巴细胞计数、CD4、CD8 比较,其差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$),IV 期者 < III 期者 < II 期者 < I 期者,且每 2 样本间比较其差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。**结论** HIV/AIDS 患者中,男性、31 岁~70 岁、有同性性接触史、城镇、III 期、IV 期者占比较高,且连续 3 年占比基本持平,患者多有典型的临床症状和体征表现,机会性感染情况严重,且 BMI、白细胞计数等均异常降低。

【关键词】 传染病;人类免疫缺陷病毒;获得性免疫缺陷综合征;临床特征

【中图分类号】 R181.3, R759

【文献标识码】 A

[△]【通讯作者】李名霞,E-mail:642061429@qq.com

Investigation and analysis of the clinical characteristics of HIV/AIDS patients in Yangzhou Third People's Hospital from 2016 to 2018 GONG Yusong, LI Mingxia[△], LI Mengyin. Department of Infection Management, Yangzhou Third People's Hospital (Yangzhou Infectious Hospital), Yangzhou 225125, Jiangsu, China

[Abstract] Objective To investigate and analyze on the clinical characteristics of human immunodeficiency virus (HIV)/acquired immunodeficiency syndrome (AIDS) patients in our hospital from 2016 to 2018. **Methods** The clinical data of 186 patients with HIV/AIDS admitted to our hospital from 2016 to 2018 were retrospectively analyzed. The clinical characteristics were analyzed, including epidemiological characteristics, clinical symptoms and signs, opportunistic infections and laboratory indicators. **Results** Of the 186 patients, patients with the characteristics of male, 31-50 years old, 51-70 years old, homosexual contact history, urban, stage III and IV accounted for 89.2%, 43.5%, 39.2%, 51.6%, 56.5%, 31.2%, 26.9%, respectively. The proportions kept stable in 2016, 2017 and 2018. The proportions of patients with cough, expectoration, oral white rot, lymph node enlargement, fever, dyspnea, diarrhea, rash, nausea, chest pain, headache, night sweating, vomiting and visual impairment decreased in turn, which were 65.1%, 62.9%, 62.4%, 54.8%, 52.2%, 52.2%, 24.7%, 19.9%, 10.8%, 10.8%, 9.1%, 8.6%, 6.5%, 4.8%, respectively. The proportions of patients with fungal infection, pneumocystis pneumonia, thrush, cytomegalovirus infection, persistent diarrhea, skin lesions, tuberculosis infection, opportunistic infections and tumors decreased in turn, which was 61.3%, 59.7%, 58.1%, 36.6%, 19.4%, 8.6%, 5.4% and 1.6% accordingly. The body mass indexes (BMI), white blood cell count, hemoglobin, total lymphocyte count, CD4 and CD8 in patients at different clinical stages was significantly different ($P < 0.05$), and those in stage IV < III < II < I, with statistically significant differences between each two groups ($P < 0.05$). **Conclusions** Among HIV/AIDS patients, those with characteristics of male, 31-70 years old, homosexual contact history, urban population, stage III and stage IV account for high proportions, and the proportions are basically stable within three consecutive years. Most patients have typical clinical symptoms and signs, with serious opportunistic infections and abnormally reduced BMI and white blood cell count.

[Key words] Infectious diseases; Human immunodeficiency virus (HIV); Acquired immunodeficiency syndrome (AIDS); Clinical characteristics

人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)是一种主要感染CD4⁺T淋巴细胞的核糖核酸(ribonucleic acid, RNA)逆转录病毒,可以导致免疫功能破坏,且随着病情发展,CD4⁺T淋巴细胞逐渐减少,可以导致免疫系统严重损伤,经常出现感染性、炎症性皮肤病和皮肤肿瘤等^[1]。HIV感染者经过数年甚至更长的潜伏期,可以发展为获得性免疫缺陷综合征(acquired immunodeficiency syndrome, AIDS),机体抵抗力极度下降,带状疱疹、肺结核、口腔霉菌感染、肺炎、肠炎、脑炎等发病风险显著升高,危害极为严重^[2]。目前,我国已经将AIDS列入乙类法定传染病,在疾病发展后期可以并发恶性肿瘤,甚至可以由于长期消耗导致全身衰竭,最终死亡。随着人们社会生活压力的增大和性观念的开放,HIV/AIDS的发生率逐年增长^[3],但是目前尚未研制出根治AIDS的特效药物。有关研究认为,对HIV/AIDS患者的临床特征进行调查分析,有助于加深对该病的认识,并加强防控措施,对保障我国居民的健康具有至关重要的意义^[4]。我院是传染病专科医院,本研究针对扬州市第三人民医院2016年至2018年诊治的186例HIV/AIDS患者的临床特征进行调查分析,现将有关情况报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择2016年至2018年扬州市第三人民医院诊治的186例HIV/AIDS患者为研究对象,经医院伦理委员会审核批准后,对其临床资料进行回顾性分析。纳入标准:①年龄>18岁;②经初筛试验检测HIV抗体阳性或确诊首治;③临床资料完整;④

本人或家属同意对其资料进行回顾。排除标准:①伴有严重身体疾病,如先天性发育畸形、心脑血管病等;②合并先天性免疫功能障碍者;③可疑HIV/AIDS,但未经检查证实者。

1.2 诊断方法

HIV抗体检测:采用双抗原夹心法进行初筛,如果检测结果>cutoff值,则送疾控中心采用蛋白免疫印记法(western blot, WB)进行确证检验,其中cutoff值=PCx×10%,PCx≥2.5者按照2.5计算。

临床特征统计:设计调查问卷,内容包括流行病学特征、临床症状和体征、机会性感染情况、实验室指标检查结果,其中流行病学特征包括性别、年龄、传播途径、户籍所在地、年份、临床分期(标准参照《性传播疾病临床诊疗指南(节选1)》^[5]),临床症状和体征包括咳嗽、咳痰、口腔白色腐状物覆盖、淋巴结肿大、发热、呼吸困难、腹泻、皮疹、恶心、胸痛、头痛、夜间盗汗、呕吐、视力下降,机会性感染情况包括真菌感染、肺孢子菌肺炎、鹅口疮、巨细胞病毒感染、持续腹泻、皮肤损害、结核感染、机会性感染肿瘤,实验室指标检查结果包括体质量指数(body mass index, BMI)、血糖、总胆固醇、甘油三酯、白细胞计数、血红蛋白、总淋巴细胞计数、CD4、CD8。

1.3 统计学处理

将临床特征统计结果录入EXCEL表格,采用SPSS 24.0软件对相关数据进行统计学处理。计数资料以频数(百分数)[n (%)]描述,采用 χ^2 检验;计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)描述,多样本计量资料差异采用单因素方差分析,每两样本计量资料差

异采用SNK-q检验。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 患者流行病学特征

本研究186例患者中,男性占比高于女性,年龄范围31岁~50岁和51岁~70岁者占比较高,有同性性接触史者占比较高,城镇占比高于农村,2016年、2017年、2018年占比基本持平,III期、IV期占比较高。其中,男性,31岁~50岁、51岁~70岁,有同性性接触史,城镇,III期、IV期占比分别为89.2%、43.6%、39.3%、51.6%、56.5%、31.2%、26.9%。具体结果详见表1。

表1 186例HIV/AIDS患者流行病学特征调查[n(%)]

流行病学特征	患者	流行病学特征	患者
性别		户籍所在地	
男	166(89.2)	城镇	105(56.5)
女	20(10.8)	农村	81(43.5)
年龄(岁)		年份	
19~30	23(12.4)	2016年	61(32.8)
31~50	81(43.5)	2017年	64(34.4)
51~70	73(39.2)	2018年	61(32.8)
≥71	9(4.8)	临床分期	
传播途径		I期	40(21.5)
有同性性接触史	96(51.6)	II期	38(20.4)
否认同性但有冶游史	40(21.5)	III期	58(31.2)
有静脉吸毒史	2(1.1)	IV期	50(26.9)

2.2 患者临床症状和体征

本研究186例患者中,咳嗽、咳痰、口腔白色腐状物覆盖、淋巴结肿大、发热、呼吸困难、腹泻、皮疹、恶心、胸痛、头痛、夜间盗汗、呕吐、视力下降者的占比依次降低,分别为65.1%、62.9%、62.4%、54.8%、52.2%、52.2%、24.7%、19.9%、10.8%、10.8%、9.1%、8.6%、6.5%、4.8%。具体结果详见表2。

2.3 患者机会性感染情况

本研究186例患者中,真菌感染、肺孢子菌肺炎、鹅口疮、巨

细胞病毒感染、持续腹泻、皮肤损害、结核感染、机会性感染肿瘤占比依次下降,分别为61.3%、59.7%、58.1%、36.6%、19.4%、8.6%、5.4%、1.6%。具体结果详见表3。

表2 186例HIV/AIDS患者临床症状和体征调查[n(%)]

临床症状和体征	患者	临床症状和体征	患者
咳嗽	121(65.1)	皮疹	37(19.9)
咳痰	117(62.9)	恶心	20(10.8)
口腔白色腐状物	116(62.4)	胸痛	20(10.8)
淋巴结肿大	102(54.8)	头痛	17(9.1)
发热	97(52.2)	夜间盗汗	16(8.6)
呼吸困难	97(52.2)	呕吐	12(6.5)
腹泻	46(24.7)	视力下降	9(4.8)

表3 186例HIV/AIDS患者机会性感染情况[n(%)]

临床症状和体征	患者	临床症状和体征	患者
真菌感染	114(61.3)	持续腹泻	36(19.4)
肺孢子菌肺炎	111(59.7)	皮肤损害	16(8.6)
鹅口疮、	108(58.1)	结核感染	10(5.4)
巨细胞病毒感染	68(36.6)	机会性感染肿瘤	3(1.6)

2.4 患者实验室指标检查结果

本研究186例患者的BMI、空腹血糖、总胆固醇、甘油三酯、白细胞计数、血红蛋白、总淋巴细胞计数、CD4、CD8指标检查结果分别为 $(20.94 \pm 1.08) \text{ kg/m}^2$ 、 $(4.35 \pm 1.07) \text{ mmol/L}$ 、 $(3.69 \pm 0.88) \text{ mmol/L}$ 、 $(1.59 \pm 0.49) \text{ mmol/L}$ 、 $(4.71 \pm 0.32) \times 10^9/\text{L}$ 、 $(129.22 \pm 13.67) \text{ g/L}$ 、 $(1.25 \pm 0.45) \times 10^9/\text{L}$ 、 $(140.47 \pm 15.30) \text{ 个}/\mu\text{L}$ 、 $(682.27 \pm 69.48) \text{ 个}/\mu\text{L}$ 。其中,不同临床分期患者的BMI、白细胞计数、血红蛋白、总淋巴细胞计数、CD4、CD8比较,其差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$);IV期者<III期者<II期者<I期者,且每2个样本结果进行比较,其差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。具体结果详见表4。

表4 186例HIV/AIDS患者实验室指标检测结果($\bar{x} \pm s$)

临床分期	例数	BMI(kg/m^2)	空腹血糖(mmol/L)	总胆固醇(mmol/L)	甘油三酯(mmol/L)	白细胞计数($\times 10^9/\text{L}$)
I期	40	23.12 ± 1.05	4.98 ± 1.10	3.68 ± 0.92	1.56 ± 0.51	5.12 ± 0.42
II期	38	22.08 ± 1.00^a	5.02 ± 0.98	3.70 ± 0.89	1.58 ± 0.49	4.83 ± 0.36^a
III期	58	20.30 ± 1.15^{ab}	5.00 ± 0.97	3.72 ± 0.91	1.62 ± 0.47	4.61 ± 0.22^{ab}
IV期	50	19.07 ± 1.03^{abc}	4.97 ± 1.05	3.65 ± 0.92	1.60 ± 0.48	4.40 ± 0.21^{abc}
F值		120.485	0.023	0.047	0.127	38.114
P值		0.000	0.995	0.987	0.944	0.000
临床分期	例数	血红蛋白(g/L)	总淋巴细胞计数($\times 10^9/\text{L}$)	CD4($\text{个}/\mu\text{L}$)	CD8($\text{个}/\mu\text{L}$)	
I期	40	148.92 ± 14.32	1.69 ± 0.62	275.62 ± 21.61	946.25 ± 101.33	
II期	38	136.83 ± 13.86^a	1.50 ± 0.46^a	231.26 ± 18.75^a	825.49 ± 86.71^a	
III期	58	125.60 ± 12.80^{ab}	1.12 ± 0.30^{ab}	69.32 ± 8.97^{ab}	601.25 ± 61.28^{ab}	
IV期	50	111.89 ± 11.67^{abc}	0.85 ± 0.24^{abc}	45.88 ± 7.14^{abc}	456.22 ± 56.81^{abc}	
F值		57.102	31.987	2388.107	323.509	
P值		0.000	0.000	0.000	0.000	

注:标有“a”项表示,与I期患者比较, $P < 0.05$;标有“b”项表示,与II期患者比较, $P < 0.05$;标有“c”项表示,与III期患者比较, $P < 0.05$

3 讨论

HIV大致呈球形,其病毒外膜属于类脂包膜,来自宿主细胞,且衣壳在电镜下呈高电子密度。HIV主要供给人体的辅助性T淋巴细胞,将会和人体细胞整合,终生难以消除,且在感染者的精液、血液、乳汁、阴道分泌物、脑脊液等中均有分布^[6-8]。有关研究指出,HIV感染者潜伏期长,可以发展为AIDS,并随着疾病发展其死亡率不断攀升^[9]。目前,世界各地关于HIV/AIDS的防控工作已经陆续开展,唯有对此类疾病患者的临床特征深入了解,才能制定针对性的防控对策。

3.1 患者流行病学特征调查分析和防控建议

本研究中关于流行病学特征的调查结果显示,男性,31岁~50岁、51岁~70岁,有同性性接触史,城镇、III期、IV期的患者占比均较高,分别为89.3%、43.6%、39.3%、51.6%、56.5%、31.2%、26.9%。由此可知,男性,31岁~70岁、同性性接触、城镇者发生HIV/AIDS的风险较高,且连续3年占比基本持平意味着就诊率无明显下降,初诊时多处于III期/IV期。既往一项1 243例HIV/AIDS患者的流行病学特征调查结果显示^[10],男性占比为91.7%,明显高于女性的8.3%,与本研究结果相近,共同证实男性罹患该病的风险较高。分析其中的原因:受传统性观念、社会不健康性意识和性环境的影响,男性性滥交的占比更高,同性性接触的比例也较高,因而男性罹患该病的风险高。此外,城镇者占比高于农村者,其中原因可能为城镇居民性观念相对开放,性环境相对复杂^[11]。在HIV感染初期,感染者并无明显的特异性表现^[12],在发现异常后就诊时往往已经处于III期/IV期。因此,临床医师应当对男性,31岁~50岁、51岁~70岁、城镇人口加强健康宣教,培养青少年健康的性意识,督促其养成良好的性行为,注意自我保护,并对存在高风险HIV/AIDS者加强知信行干预,使其定期体检,加强健康观念,及早筛查,加强防控,同时对早期确诊病情者及早治疗,以免延误最佳的治疗时机。鉴于城镇与农村的占比相差不大,临床医师也需要加强对农村居民HIV/AIDS的防控宣教,以保障农村居民的健康。

3.2 患者临床症状和体征调查分析和防控建议

本研究186例患者中,咳嗽、咳痰、口腔白色腐状物覆盖、淋巴结肿大、发热、呼吸困难、腹泻、皮疹、恶心、胸痛、头痛、夜间盗汗、呕吐、视力下降者的占比依次降低,分别为65.1%、62.9%、62.4%、54.8%、52.2%、52.2%、24.7%、19.9%、10.8%、10.8%、9.1%、8.6%、6.5%、4.8%。由此可知,HIV/AIDS患者经常出现咳嗽、咳痰、口腔白色腐状物覆盖、淋巴结肿大等表现,甚至有部分病情严重者可出现胸痛、视力下降、呕吐等症状。本研究关于临床症状和体征的调查结果与国内外的相关报道^[13-15]均相符,分析出现此类症状的原因:HIV可以破坏患者的免疫系统,损伤免疫功能,削弱机体抵抗力,且该病属于消耗性疾病,因而患者可以出现上述一系列异常症状和体征变化。因此,在HIV/AIDS防控健康宣教过程中,应当着重强调发病后常见的临床症状,包括咳嗽、咳痰、口腔白色腐状物覆盖等,尤其是存在上述特异性症状者需要加强重视力度,同时临床医师还需要明确指出及早发现、及早治疗的重要性,提醒高危人员持有正确的态度,及早筛查、规范治疗,确保感染患者的病情能够得到及时、有效的控制。

3.3 患者机会性感染调查结果分析和防控建议

本研究186例患者中,真菌感染、肺孢子菌肺炎、鹅口疮、巨

细胞病毒感染、持续腹泻、皮肤损害、结核感染、机会性感染肿瘤者占比依次下降,分别为61.3%、59.7%、58.1%、36.6%、19.4%、8.6%、5.4%、1.6%。由此可知,HIV/AIDS患者中机会性感染的发生风险高,甚至会出现机会性感染肿瘤,进而严重危害其健康和生命。既往一项相关报道中显示^[16],HIV/AIDS患者真菌感染、细菌性肺炎、肺孢子菌肺炎、弓形虫脑炎、带状疱疹的检出率均较高。另有报道指出^[17],HIV/AIDS患者中皮肤损害、口腔真菌感染、感染性腹泻的占比较高。上述研究与本研究部分结果稍有不符,分析其中原因为所选病例可能与上述研究所选病例病情不同,免疫功能受损程度有差异;地域、气候、温度等差异也可以影响感染类型。但是,此类患者机会性感染的风险高显而易见,且已经成为此类患者的关键问题,究其原因,与HIV损伤机体的免疫功能和机体消耗性损伤均有密切关系。因此,针对HIV/AIDS患者在临床治疗过程中,需要在给予抗病毒药物的同时积极为其补充营养,并监控免疫功能改变,同时给予辅助治疗增强机体抵抗力,确保能够增强抗病毒效应,还可以显著控制机会性感染的发生情况和严重程度,尽可能降低机会性感染的几率和危害,尤其是针对真菌感染、肺孢子菌肺炎、鹅口疮等机会性感染的防控力度亟待加强,以免给患者造成二次伤害。

3.4 患者实验室指标检查结果统计分析和防控建议

本研究186例患者中,BMI、白细胞计数、血红蛋白、总淋巴细胞计数、CD4、CD8指标均异常降低,且IV期者<III期者<II期者<I期者。由此可知,HIV/AIDS患者存在体质量下降、营养不良、免疫力低下等情况,且患者的临床分期越高病情越严重,上述实验室指标检查结果越低,异常程度越严重,对患者造成的危害也越严重。有关研究表明,HIV/AIDS患者随着时间的推移逐渐消瘦,且营养不良的发生风险逐渐升高,营养不良状态逐渐加重^[18],此与本研究结果相符。国外一项报道中也证实HIV/AIDS患者病情越严重,细胞免疫功能越差^[19]。因此,在HIV/AIDS患者中需要加强对上述实验室指标的监测,提高身体质量,改善营养状态和免疫功能,且临床分期越高者上述实验室指标异常越严重,实施治疗时越需要加强力度,积极改善体质,提高BMI、白细胞计数、血红蛋白等实验室指标水平,必要时给予专业的营养支持和高效的免疫增强剂,以避免对机体健康产生更为严重的危害。

综上所述,在本研究186例HIV/AIDS患者中,男性,31岁~70岁、有同性性接触史、城镇、III期/IV期者占比较高,且连续3年基本持平,多数患者均有明显的发热、咳嗽、腹泻、皮疹、夜间盗汗等症状,可以伴有不同程度的咳痰、恶心、头痛、淋巴结肿大、呼吸困难、胸痛、视力下降、呕吐表现,且机会性感染的占比较高,BMI、白细胞计数、血红蛋白、总淋巴细胞计数和细胞免疫功能指标均异常下降,需要针对上述防控建议进一步改进工作,以加强对该病的防控,减轻对居民健康的危害。

参考文献

- [1] 宋丽军,李彩霞,付丽茹,等.云南省2015年新报告988例非婚异性传播HIV/AIDS病例性行为及影响因素分析[J].中华疾病控制杂志,2017,21(12):1254-1258.
- [2] 蒋均,查琰琦,阮建军,等.浙江省义乌市2015-2016年新报告艾滋病病毒感染者和艾滋病患者感染来源及特征分析[J].中华流行病学杂志,2018,39(1):21-26.
- [3] 蔡永年,马艳玲,罗红兵,等.云南省2016年独龙族农村成年居民

- 艾滋病知识、相关行为及 HIV 感染现状调查[J]. 中华流行病学杂志, 2018, 39(4): 483-486.
- [4] Grotz E, Tateosian N, Amiano N, et al. Nanotechnology in tuberculosis: state of the art and the challenges ahead[J]. Pharm Res, 2018, 35(11): 213.
- [5] 中国疾病预防控制中心性病控制中心. 性传播疾病临床诊疗指南(节选1)[J]. 国际流行病学传染病学杂志, 2008, 35(4): 221-228.
- [6] Dube BNR, Marshall TP, Ryan RP, et al. Predictors of human immunodeficiency virus (HIV) infection in primary care among adults living in developed countries: a systematic review[J]. Syst Rev, 2018, 7: 82.
- [7] 胡婷, 常文辉, 董丽芳, 等. 陕西省经商业异性性传播 HIV/AIDS 确诊前后高危异性性行为变化情况调查[J]. 现代预防医学, 2017, 44(15): 171-174.
- [8] 许娟, 韩晶, 汤后林, 等. 中国 2008-2015 年新报告男男性行为 HIV/AIDS 未接受随访干预情况及相关因素分析[J]. 中华流行病学杂志, 2018, 39(4): 495-499.
- [9] Ma P, Gao L, Zhang D, et al. Trends in the incidence of AIDS and epidemiological features in Tianjin, China from 2005 to 2016[J]. Oncotarget, 2017, 8(60): 102540-102549.
- [10] 张艳, 靳娟, 李飞宇. 西安市首诊 HIV/AIDS 患者流行病学及临床特征分析[J]. 中国公共卫生, 2016, 32(12): 1641-1644.
- [11] 魏洪霞, 柏春琴, 还锡萍, 等. 南京市 HIV/AIDS 病人服药依从性及影响因素分析[J]. 中国艾滋病性病, 2018, 24(1): 36-39.
- [12] Doolittle BR, Justice AC, Fiellin DA. Religion, spirituality, and HIV clinical outcomes: a systematic review of the literature[J]. AIDS Behav, 2018, 22(6): 1792-1801.
- [13] 张泉, 陈盼盼, 裴启星, 等. 上海浦东新区报告 HIV/AIDS 晚发现比例及影响因素分析[J]. 公共卫生与预防医学, 2017, 28(2): 18-21.
- [14] Moonsamy S, Bhakat S, Ramesh M, et al. Identification of binding mode and prospective structural features of novel nef protein inhibitors as potential anti-HIV drugs[J]. Cell Biochem Biophys, 2017, 75(1): 49-64.
- [15] 陈昭云, 孙燕, 马淑焕, 等. 河南部分地区 HIV/AIDS 病人合并 HCV 感染状况调查分析[J]. 中国艾滋病性病, 2018, 24(4): 334-336.
- [16] Havenar-Daughton C, Carnathan DG, Torrents de la Peña A, et al. Direct probing of germinal center responses reveals immunological features and bottlenecks for neutralizing antibody responses to HIV env trimer[J]. Cell Rep, 2016, 17(9): 2195-2209.
- [17] Jelliman P, Porcellato L. HIV is now a manageable long-term condition, but what makes it unique? A qualitative study exploring views about distinguishing features from multi-professional HIV specialists in North West England[J]. J Assoc Nurses AIDS Care, 2017, 28(1): 165-178.
- [18] 郭燕, 宁铁林, 柳忠泉. 天津市 2011-2015 年不同来源新报告 HIV/AIDS 病例特征分析[J]. 中国艾滋病性病, 2017, 23(8): 710-713.
- [19] Rusert P, Kouyos RD, Kadelka C, et al. Determinants of HIV-1 broadly neutralizing antibody induction[J]. Nat Med, 2016, 22(11): 1260-1267.

(收稿日期: 2019-03-29)

DOI: 10.3969/j. issn. 1672-1993. 2020. 01. 037

• 皮肤性病学 •

深圳市宝安区梅毒血清固定孕妇的筛查及规范性治疗对妊娠结局和新生儿影响

郭辉[△] 庄洁伟 缪文强 曾东良

深圳市宝安区人民医院检验科, 广东 深圳 518100

【摘要】 目的 对深圳市宝安区梅毒血清固定的妊娠期孕妇的状况进行筛查及了解规范性治疗对妊娠结局和新生儿的影响。方法 选取 2015 年 1 月至 2017 年 12 月深圳市宝安区医疗单位进行免费梅毒保健筛查的妊娠期孕妇作为观察对象。对妊娠期梅毒患者的数量及梅毒血清固定的人数比例进行分析。梅毒血清固定孕妇, 根据第一疗程、第二疗程同时驱梅用药患者作为治疗组, 而两疗程没有同时进行药物治疗或两疗程均没有驱梅用药的患者作为未治疗组, 选取同期正常孕妇作为对照组, 观察规范性治疗对妊娠结局和新生儿影响。结果 2015 年 1 月至 2017 年 12 月深圳市宝安区梅毒筛查中, 3 年的梅毒确诊分别为 204 例、154 例和 195 例; 血清固定孕妇占比分别为 5.39%、9.74% 和 3.07%; 在血清固定组患者中不良结局妊娠上三组之间差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 梅毒血清固定患者中治疗组新生儿血清梅毒阳性率和不良事件发生率均显著低于未治疗组, 差异具有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。结论 本次研究结果显示, 在梅毒血清固定患者中采取药物治疗对于提高新生儿的存活率、降低新生儿血清感染率和不良疾病发生率上均具有较好帮助, 值得在梅毒血清型固定妊娠妇女中推荐应用。

【关键词】 深圳市宝安区; 梅毒血清固定; 妊娠; 妊娠结局; 新生儿

【中图分类号】 R759

【文献标识码】 A

【基金项目】 深圳市宝安区科技计划基础研究项目 (2017JD029)

[△]**【通讯作者】** 郭辉, E-mail: yechun1321@163.com

Pregnancy outcome and neonatal influence of the screening and standardized treatment of pregnant women with syphilis sero-resistance in Baoan District of Shenzhen GUO Hui[△], ZHUANG Jiewei, MIAO Wenqiang, ZENG Dongliang. Department of Clinical Laboratory, The People's Hospital of Baoan District, Shenzhen 518100, Guangdong, China

【Abstract】 Objective To describe the situation of pregnant women with syphilis serum in Baoan District of Shenzhen, in order to understand the influence of standardized treatment on the pregnancy outcome and newborns. **Methods** Pregnant women received free syphilis health screening in medical institutions in Bao'an District from January 2015 to December 2017 were selected as the observation objects, and the number of syphilis patients during pregnancy and the proportion of syphilis sero-resistance were analyzed. Those received drug treatment in the first and second course of treatment at the same time were selected as the treated group, otherwise as the untreated group, and the normal pregnant women in the same period were selected as control group. The effect of standardized treatment on pregnancy outcome and neonates were observed. **Results** There were 204 cases, 154 cases and 195 cases of syphilis diagnosed during the screening of syphilis in Baoan District of Shenzhen City from 2015 to 2017, and the proportion of pregnant women with syphilis sero-resistance was 5.39%, 9.74% and 3.07% respectively. There was no statistically significant difference in the incidence of adverse outcomes between the three groups ($P > 0.05$). The positive rate of serum syphilis and incidence of adverse events in the treated group were significantly lower than those in the untreated group, with statistically significant differences (all $P < 0.05$). **Conclusions** Medication in patients with syphilis sero-resistance is conducive to improving the survival rate of newborns, reducing the serum infection rate of newborns and the incidence of adverse diseases, thusly worth recommending in clinical.

【Key words】 Baoan District of Shenzhen; Syphilis sero-resistance; Pregnancy; Pregnancy outcome; Newborn

梅毒(Syphilis)是梅毒螺旋体引起的慢性系统性传播疾病(STD)^[1]。梅毒主要是通过性途径传播,也可通过母婴传播,造成流产、死产或胎传梅毒。发生在妊娠期的梅毒叫妊娠梅毒,妊娠梅毒危害大,妊娠期出现的梅毒感染或者潜伏梅毒,不但能给孕妇健康带来影响,更能影响胎儿发育^[2]。梅毒血清固定在经过系统的治疗后,血清梅毒螺旋体特异性一定时间段内没有阴性转变,即出现耐血清性。血清固定的梅毒患者孕后是否要驱梅治疗以及驱梅治疗对新生儿身体健康的影响目前还没有统一论,如何较好地控制和减少不良妊娠结局,降低新生儿先天梅毒发病率,成为了医务工作者的关注重点^[3]。本研究旨在依据国家传染病报告信息管理系统相关数据,对深圳市宝安区2015至2017年妊娠期梅毒血清固定的孕妇流行病学特点及规范治疗后妊娠和新生儿结局进行观察分析。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2015年1月至2017年12月深圳市宝安区医疗单位进行免费梅毒保健筛查的32例妊娠期孕妇作为观察对象。

将妊娠合并梅毒患者、妊娠合并梅毒血清固定的患者按照是否行驱梅治疗分为治疗组(第一疗程和第二疗程同时治疗患者)23例与未治疗组(第一疗程或者第二疗程有或者两个疗程均未驱梅药物治疗)9例。同时选择同期30例正常孕妇作为对照组。对妊娠结局和新生儿血清学检测结果进行数据分析。其中治疗组女性年龄范围21岁~48岁,年龄(35.85 ± 1.22)岁。病程范围1个月~15个月,病程(8.17 ± 0.31)个月。未治疗组女性年龄范围23岁~47岁,年龄(35.91 ± 1.09)岁。病程范围1个月~16个月,病程(8.22 ± 0.24)个月。对照组女性年龄范围21岁~45岁,年龄(35.79 ± 1.30)岁。三组研究对象的性别

和年龄等基线资料对比无统计学意义,具有可比性。本研究已获患者及家属签署知情同意,并获深圳市宝安区人民医院伦理委员会批准。

1.2 研究方法

利用国家传染病报告信息管理系统,对2015年1月至2017年12月在深圳市宝安区医疗单位进行产前保健的孕妇给予梅毒项目筛查,血清梅毒初筛采用TRUST(甲苯胺红不加热血清试验),确诊实验采用TPPA(梅毒明胶凝集试验)。梅毒血清固定:TRUST和TPPA两种实验均阳性,RPR滴度均 $\leq 1:8$ 。结合临床明确诊断后全程随访。

1.3 观察指标

①对2015年至2017年深圳市宝安区医疗单位筛查梅毒感染的妊娠孕妇的发病人数和妊娠梅毒血清固定的人数进行分析;②对血清型固定的患者是否使用药物治疗以及妊娠结局的相关指标进行观察,主要包括:新生儿存活率、低出生儿比例、胎膜早破和产后出血发生率等;③新生儿状况:新生儿血清梅毒阳性率,皮肤病占比,鼻炎和喉炎、全身淋巴结水肿等不良疾病事件发生率。

1.4 统计学处理

采用SPSS22.0软件对相关数据进行统计分析。多组间计量资料比较应该是应用方差分析,以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示;计数资料采用Fisher确切检验进行组间比较,以频数(百分数) $[n(\%)]$ 表示;双侧 $\alpha = 0.05$ 作为检验标准, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 深圳市宝安区梅毒感染及血清固定梅毒人数分布情况

2015年1月至2017年12月深圳市宝安区在对孕妇进行梅毒控制项目的免费筛查中,分别于2015年确诊梅毒204例、

2016年确诊154例、2017年确诊195例;其中血清固定孕妇占比分别为5.39%、9.74%和3.07%。具体结果详见表1。

2.2 妊娠期血清固定梅毒是否进行药物治疗妊娠结局的比较情况

以未治疗组的9例为基础,从另外两组中分别随机抽取9例进行比较研究发现,在血清固定组患者在胎膜早破、产后出血不良结局妊娠方面,三组之间差异无统计学意义($P>0.05$);新生儿体重和出生身长上,三组之间差异无统计学意义($P>0.05$);在新生儿存活人数上,治疗组与未治疗组差异无统计学意义($P>0.05$);梅毒血清固定的妊娠患者的新生儿存活人数

普遍与正常孕妇新生儿存活比例差异无统计学意义($P>0.05$)。此外,在本次研究中还发现,未治疗组出现了1例宫外孕情况。具体结果详见表2。

表1 深圳市宝安区妊娠期梅毒感染情况

项目	2015年	2016年	2017年
妊娠梅毒感染人数	204	154	195
梅毒血清固定人数(百分比)	11(5.39%)	15(9.74%)	6(3.07%)

表2 妊娠期血清梅毒固定的妊娠结局情况 $[\bar{x} \pm s/n(\%)]$

组别	例数	胎膜早破	产后出血	新生儿体重(kg)	出身身长(cm)	存活人数	其他
治疗组	9	0	0	3.45 ± 0.12	50.11 ± 0.35	9(100.00)	0
未治疗组	9	0	0	3.37 ± 0.29	49.22 ± 0.87	8(88.89)	1(11.11)
健康对照组	9	0	0	3.34 ± 0.23	51.21 ± 0.75	9(100.00)	0
<i>F</i> 值		—	—	0.694	0.543	—	—
<i>P</i> 值		—	—	0.268	0.366	0.187	0.102

2.3 妊娠期血清固定梅毒孕妇进行药物治疗与否及与新生儿情况、血清梅毒感染情况

采用Fisher确切概率法对梅毒血清固定患者妊娠后存活的新生儿进行研究发现,其中治疗组新生儿血清梅毒阳性的为0例,显著低于未治疗组,差异具有统计学意义($P<0.05$);在不良事件发生率上,治疗组发生率,显著低于未治疗组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。具体结果详见表3。

表3 妊娠期血清固定孕妇进行药物治疗与否及其与新生儿血清梅毒感染和不良事件发生率影响情况 $[n(\%)]$

组别	新生儿血清梅毒阳性	不良事件发生率
治疗组(23例)	0(0.00)	0(0.00)
未治疗组(9例)	3(33.33)	3(33.33)
χ^2 值	4.991	4.991
<i>P</i> 值	0.025	0.025

3 讨论

近年来,梅毒在我国的发病率一直上升,治疗方法的多样性导致梅毒血清固定者也逐年攀升,尤其是潜伏梅毒和胎传梅毒发病率直线上升,由此带来的危害也引起学者的注意^[4]。经过临床治疗,梅毒的转归不一,可能与多种因素有关,如疾病发现的时间、治疗的方式、患者自身的免疫状态等。由于诊断技术和治疗方法的不断进步,早期诊断率的提高和治疗方案的快速实施也是导致临床梅毒血清固定者逐年增多的主要原因之一^[5-6]。梅毒血清固定的定义是:非梅毒螺旋体抗体滴度维持在 $\leq 1:8$ 状态下,不再出现上升和下降的趋势,长期维持在低滴度^[7]。认为妊娠合并梅毒血清固定现象患者产后需要接受驱梅治疗。有学术报道认为,由于经抗梅毒治疗血清固定隐性梅毒患者妊娠期机体细胞免疫功能改变,故梅毒血清固定孕妇仍有发生胎儿宫内感染的危险,从而引起不良妊娠结局的可能^[8-9]。部分研究也提出反驳态度,认为妊娠期的梅毒血清固

定,并不会对整个妊娠过程带来影响,指出梅毒血清固定可能只是一种免疫现象。所以对于血清固定的梅毒孕妇产后是否要驱梅治疗,目前尚无定论^[10-11]。

本次研究发现,在深圳市宝安区2015年至2017年发生妊娠期梅毒感染的总人数为553例,其中梅毒血清型固定的患者占比为28.02%;妊娠期梅毒患者出现了血清固定现象,可能会对机体的细胞免疫功能造成一定的抑制同时会出现神经功能受损,主要与早期梅毒的治疗药物剂量不足有关^[12-13]。但本次研究中,所有血清固定型患者第一疗程和第二疗程进行持续性药物治疗的孕妇其新生儿存活率与未连续治疗的无显著差别;同时发现,梅毒血清固定妊娠孕妇产后患儿的梅毒血清感染率,在两组中治疗组发病率要相对较低。有报道认为,在治疗梅毒隐性妊娠孕妇过程中使机体细胞免疫功能改变,梅毒血清固定孕妇仍有发生胎儿宫内感染的危险,以至于引起不良妊娠结局的可能^[14]。梅毒血清固定,作为一种梅毒治疗彻底的现象,与细胞免疫抑制和细胞免疫不平衡状态,梅毒感染的二次复发向血清内低剂量释放,造成隐性感染,梅毒螺旋体可以通过分娩造成新生儿的感染。王盾等^[15]研究认为,在妊娠期间进行正规的驱毒治疗,在排除心血管梅毒,骨梅毒和神经梅毒的等深部感染,发生胎传的概率特别小。从优生优育角度讲,对妊娠期梅毒血清固定孕妇进行正规驱梅治疗和全面的血清学检查对于及早地发现隐性梅毒病并进行及时的治疗具有积极的作用。

综上所述,梅毒血清固定患者中采取药物连续治疗对于降低梅毒固定妊娠孕妇的新生儿梅毒血清感染率和不良疾病发生率上均具有较好帮助,可以在梅毒血清型固定型妊娠患者治疗中推荐。

参 考 文 献

- [1] 徐毅轩,夏毅,彭文红,等.梅毒筛查中甲苯胺红不加热血清试验改良方法与传统方法的比较[J].现代检验医学杂志,2017,32(3):133-136.
- [2] 朱建军,于力力,石慧,等.某三甲医院2007-2016年网报梅毒统

计分析[J]. 检验医学与临床, 2017, 14(15): 2205-2207.

[3] 尹卫国, 刘翠珍, 张河林, 等. 快速血浆反应素试验在妊娠和非妊娠妇女梅毒筛查中的性能比较[J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38(10): 1322-1323.

[4] 刘平, 樊尚荣. 妊娠早期梅毒筛查与治疗对妊娠结局的影响[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2016, 32(6): 514-517.

[5] 林素云, 吴秀英, 叶珍花. 孕早期感染梅毒对妊娠结局的影响[J]. 中华医院感染学杂志, 2013, 23(21): 5225-5227.

[6] 周平玉. 梅毒血清固定再认识[J]. 中华皮肤科杂志, 2017, 50(5): 379-381.

[7] 余修中. 两种快速梅毒血清学试验的临床评价[J]. 检验医学与临床, 2014, 11(15): 2100-2102.

[8] 史修波, 贺国容, 兰小琼, 等. 梅毒患者正规治疗后血清固定的危险因素 Logistic 回归分析[J]. 山西医药杂志, 2018, 47(18): 2214-2216.

[9] 马华瑜, 徐向红. 4320 例孕产妇 4 种传染病病原体的检测与分析[J]. 国际检验医学杂志, 2014, 35(14): 1949-1950.

[10] 吴文湘, 刘朝晖. 我国女性性传播感染发病现状和防治策略[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2014, 30(9): 657-659.

[11] 中国中西医结合学会皮肤性病专业委员会性病学组. 梅毒血清固定临床处理专家共识[J]. 中华皮肤科杂志, 2015, 48(11): 753-755.

[12] Salazar JC, Hazlett KR, Radolf JD. The immune response to infection with *Treponema pallidum*, the stealth pathogen[J]. *Microbes Infect*, 2012, 4(11): 1133.

[13] Lusiak M, Podwinska J. Interleukin 10 and its role in the regulation of the cell-mediated immune response in syphilis[J]. *Arch Immunol Ther Exp*, 2011, 49(9): 417.

[14] 廖远泉. 梅毒的病原学及其免疫感染机制研究进展[J]. 临床检验杂志(电子版), 2014, 3(3): 665-670.

[15] 王盾, 陈洁, 汤飒爽. 妊娠期梅毒患者临床干预对母婴传播的影响分析[J]. 中华医院感染学杂志, 2014, 24(16): 4105-4107.

(收稿日期: 2019-01-19)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2020.01.038

• 皮肤性病学 •

幼儿肛周扁平湿疣误诊为尖锐湿疣 1 例

刘文丽¹ 闫宁^{2△} 于晓云² 李子海² 陈轶²

1 南京市六合区人民医院皮肤科, 南京 211500
2 南京中医药大学附属南京医院(南京市第二医院)皮肤科, 南京 210003

【摘要】 患儿, 女, 28 个月。肛周扁平丘疹 2 月, 无自觉症状, 实验室检查: 梅毒螺旋体凝集试验(TP-PA) 阳性, 快速血浆反应素试验(RPR) 1:128, 祖父祖母 TPPA 均为阳性, RPR 均为 1:8, 父母梅毒血清学检查结果均阴性, 诊断为获得性二期梅毒(肛周扁平湿疣)。予苄星青霉素 60 万 u/周治疗, 3 周后皮损基本消退, 一月后患儿 RPR 降至 1:8。

【关键词】 扁平湿疣; 幼儿; 获得性二期梅毒

【中图分类号】 R759 【文献标识码】 A

Discussion on a case of perianal flat condyloma misdiagnosed as condyloma acuminatum in infant LIU Wen-li¹, YAN Ning^{2△}, YU Xiaoyun², LI Zihai, CHEN Wei. 1. Department of Dermatology, Nanjing Luhe People's Hospital, Nanjing 211500, Jiangsu, China; 2. Department of Dermatology, Nanjing Second Hospital, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210003, Jiangsu, China

【Abstract】 A 28-month-old female patient with perianal flat condyloma for 2 months and without conscious symptoms was identified. Her laboratory examinations showed that the syphilis treponema pallidum agglutination test (TPPA) was positive and the rapid plasma reaction hormone test (RPR) was 1:128. Her grandparents' TPPA were both positive with RPR 1:8. However the syphilis serological examination results of her parents were negative. The infant was diagnosed as acquired secondary syphilis (perianal flat condyloma). All skin lesions were disappeared after 3 weeks with the treatment of Benzathine penicillin, 600,000 u/week. RPR reduced to 1:8 after a month of treatment.

【Key words】 Flat condyloma; Infant; Acquired secondary syphilis

△【通讯作者】 闫宁, E-mail: 545236319@qq.com

扁平湿疣属于二期梅毒疹中丘疹性梅毒疹的特殊类型,因外形与好发部位同尖锐湿疣相似,所以临床工作中易发生误诊,尤其发生于肛周的扁平湿疣常被误诊为肛周尖锐湿疣。本文收集1例被误诊为尖锐湿疣的幼儿肛周扁平湿疣患者进行研究,总结两者的鉴别方法。

1 研究对象

患儿,女,28月龄,南京市六合人,因“肛周丘疹、斑丘疹无痒痒2月余”就诊。2月前由患儿祖母发现其肛周出现1处绿豆大小红色丘疹,无自觉症状,逐渐变大,1月前祖父母带患儿至当地医院就诊,当地医院拟诊为“肛周尖锐湿疣”,并予冷冻治疗。治疗后皮疹仍反复发作,且皮疹逐渐增大,数目增加至多个扁平丘疹。患儿祖父母见病情无好转反而加重,遂于2018年10月10日带患儿至南京市六合区人民医院皮肤科门诊就诊。经查患儿血清快速血浆反应素试验(RPR)1:128,梅毒螺旋体颗粒凝集试验(TPPA)阳性,根据患儿典型皮损表现、梅毒血清学检查结果,诊断为二期梅毒(肛周扁平湿疣);建议转至南京市第二医院皮肤性病科治疗。进一步追问病史,以明确传染源,患儿为第一胎,足月顺产,发育正常,既往体健,无遗传性疾病,无手术史和输血史。父母体健,诉婚前检查、孕期检均无梅毒史,否认冶游史及输血史。夫妻2人于异地打工,每季度回家1次,患儿自出生后长期由祖父母抚养,仔细询问患儿祖父母病史,2人均否认虐童行为及输血史。祖母否认冶游史,祖父自诉1年内曾有冶游史,阴茎处曾出现1枚黄豆大小溃疡,因无自觉症状未诊治,后自行愈合。

1.1 体格检查

系统检查无异常。妇科检查:处女膜形状完整,未见撕裂。皮肤科检查:患儿父母及祖父祖母未见明显异常。患儿肛门左侧可见1枚高出皮面的红色扁平丘疹,面积约 $2\text{cm} \times 3\text{cm}$ 大小,界限清楚,表面潮湿,覆有灰白色薄膜。其下方有2枚及肛门右侧有1枚类似丘疹,面积约黄豆大小。具体结果详见图1。

1.2 实验室检查

患儿父母RPR和TPPA均阴性,患儿祖父母均为RPR 1:8,TPPA阳性。患儿因南京市六合区人民医院实验室检查条件限制未行暗视野显微镜查梅毒螺旋体,因其家长拒绝未做组织病理检查。

1.3 临床诊断

获得性二期梅毒(肛周扁平湿疣)。

1.4 治疗方法

患儿苄星青霉素60万单位,每周1次,连续3周。患儿祖父祖母均苄星青霉素240万单位,每周1次,连续3周。3周后复诊,患儿肛周扁平丘疹基本消退,1个月后复查RPR降至1:8。嘱其3个月后复诊并复查RPR。具体结果详见图2。

2 讨论

梅毒是由梅毒螺旋体引起的一种性传播疾病,几乎可侵犯全身各器官,并产生各种各样的症状和体征。尤其二期梅毒皮疹形态多种多样,有“万能的模仿者”之称,临床表现与“银屑病”、“玫瑰糠疹”、“扁平苔癣”、“尖锐湿疣”等非常相似,极易误诊^[1]。婴幼儿梅毒以胎传为主,后天感染一般由性虐待、输血及密切接触所致。国外有报道95%的儿童后天获得性梅毒是通过性虐待感染^[2],国内报道多以日常生活中与家庭成员密切接触的方式感染^[3-7]。本例患儿根据其病史可排除胎传梅

毒,进一步追踪,证实其传染源为其感染梅毒但未经治疗的祖父祖母。早期梅毒特别是一二期梅毒患者皮损中有大量的梅毒螺旋体,因幼儿皮肤屏障功能发育不完善,对外界病原微生物抵抗力低,且免疫系统尚未健全,一旦长期与一二期梅毒患者亲密接触,极易感染梅毒螺旋体,考虑成人皮损中的梅毒螺旋体直接接触到幼儿或幼儿玩具以及共用的日常生活用品而导致感染^[6]。



图1 治疗前



图2 治疗3周后

3 结语

扁平湿疣与尖锐湿疣因外形相似,且均好发于肛周、外生殖

器、会阴、腹股沟及股内侧等皮肤皱褶、潮湿处,故在临床工作中极易误诊^[8]。两者鉴别如下:①尖锐湿疣是由人乳头瘤病毒(HPV)感染所致,临床表现为基底窄,通常有蒂,表面粗糙呈菜花状、球团状、鸡冠状的赘生物,触之易出血,醋酸白试验阳性;扁平湿疣基底宽而无蒂,表面光滑扁平状隆起^[9];②尖锐湿疣表面相对干燥、清洁,而扁平湿疣表面潮湿污秽,常有糜烂渗液;③病理表现:尖锐湿疣表皮出现特征性的空泡化细胞、真皮淋巴细胞浸润为主,而扁平湿疣无表皮空泡化细胞,真皮有大量的淋巴细胞及浆细胞浸润;④尖锐湿疣梅毒血清学试验阴性,而扁平湿疣梅毒血清学试验阳性。但发生于肛周、外阴的尖锐湿疣由于局部挤压、潮湿、摩擦等原因常变得较扁平,聚集成斑块状,表面亦有糜烂渗液,若不仔细观察,形态上不易与扁平湿疣鉴别。因此对于不易鉴别的性传播疾病,应详细询问病史,认真分析皮损形态,并建议常规做梅毒血清学检查,必要时病理活检也可协助诊断,以避免漏诊及误诊。

参 考 文 献

[1] 赵辨. 中国临床皮肤病学[M]. 南京:江苏科学技术出版社,

2010;1790-1790.

- [2] 赵红梅. 幼儿后天梅毒 1 例[J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2012, 28(10):724-725.
- [3] 韩志敏, 王文氢, 张燕, 等. 小儿获得性二期梅毒 1 例[J]. 中国皮肤性病杂志, 2012, 26(2):144-145.
- [4] 刘静穆, 向丹黎, 张谊芝. 幼儿获得性二期梅毒 1 例[J]. 临床皮肤科杂志, 2012, 41(8):485-485.
- [5] 袁丽华, 王岩艳, 徐元芹, 等. 婴幼儿获得性梅毒一例[J]. 齐鲁医学杂志, 2012, 27(6):475-475.
- [6] 邱慧娟. 幼儿肛周扁平湿疣 1 例[J]. 中国中西医结合皮肤性病杂志, 2013, 12(6):393-394.
- [7] 田分, 卢改会, 胡艳阁, 等. 幼儿获得性梅毒一例[J]. 中国麻风皮肤病性病杂志, 2016, 32(5):274, 291.
- [8] 杨帆, 赖永晖, 张芸, 等. 外阴肛周疣状扁平湿疣误诊为尖锐湿疣 1 例[J]. 新发传染病电子杂志, 2016, 1(01):48-49.
- [9] Deshpande DJ, Nayak CS, Mishra SN, et al. Verrucous condyloma lata mimicking condyloma acuminata: an unusual presentation[J]. Indian J Sex Transm Dis AIDS, 2009, 30(2):100-102.

(收稿日期:2019-01-30)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2020.01.039

· 皮肤性病学 ·

徐州地区人乳头瘤病毒感染及病毒分型与宫颈病变的关系

李见 王露[△]

南京中医药大学附属徐州中心医院检验科, 江苏 徐州 221000

【摘要】目的 了解徐州及其周边地区女性生殖道人乳头瘤病毒(HPV)分型感染的情况, 分析 HPV 基因分型检测对宫颈疾病的实际诊断价值, 为宫颈病变的防治与临床诊断提供可靠依据。**方法** 选择 2016 年 12 月至 2017 年 11 月在徐州市中心医院体检并进行 HPV 分型检测的 13 755 例女性患者为研究对象, 其中 468 例女性患者经过病理诊断确诊为宫颈病变, 对其完成了阴道脱落细胞液基细胞学检查(TCT)和阴道镜下组织病理学检查, 以病理诊断为宫颈病变诊断的“金标准”, 分析高危型 HPV 感染与宫颈病变的关系。**结果** 在 13 755 例女性患者中, HPV 阳性 2 752 例, 阳性率 20.0%; 21 种 HPV 亚型均被检出。高危型 HPV 亚型感染中, HPV16、52、53、58、56 五种亚型最为常见; 其中单一感染 2 020 例, 占阳性患者的 73.4%, 多重感染 732 例, 占阳性患者的 26.6%; 感染的高峰年龄为 ≤20 岁组, 随着年龄增长, HPV 感染率逐渐下降, >50 岁组为第二个高峰。随着宫颈病变程度的增加, HPV 高危型感染阳性率呈现逐渐升高的趋势。**结论** 徐州及周边地区女性 HPV 基因型的分布具有明显的年龄和区域分布特异性。HPV 分型检测筛查宫颈病变敏感性和阴性预测值高。

【关键词】 人乳头瘤病毒; 徐州地区; 基因亚型; 宫颈癌

【中图分类号】 R759

【文献标识码】 A

Investigation of human papillomavirus infection and virus genotyping in patients with cervical lesion in Xuzhou LI Jian, WANG Lu[△]. Department of Clinical Laboratory, Xuzhou Central Hospital Affiliated to Nanjing University of Traditional Chinese Medicine, Xuzhou 221000, Jiangsu, China

【Abstract】Objective To study the genotypic infection status of human papillomavirus (HPV) in the fe-

[△]【通讯作者】王露, E-mail: qq5557015@126.com

male in Xuzhou, and to analyze the diagnostic value of HPV genotyping in cervical disease, so as to provide reliable basis for cervical cancer prevention. **Methods** A total of 13 755 patients who underwent physical examination and HPV typing in Xuzhou Central Hospital from December 2016 to November 2017 were enrolled. Among them, 468 patients were diagnosed with cervical lesions by case diagnosis. Exfoliated cell-based cytology (TCT) and histopathological examination under colposcopy were used to analyze the relationship between high-risk HPV infection and cervical lesions with pathological diagnosis as the "gold standard" for cervical lesion diagnosis. **Results** Among the 13 755 women, 2 752 cases were HPV positive, and the positive rate was 20.0%. 21 HPV subtypes were detected. Among the high-risk HPV subtype infections, HPV 16, 52, 53, 58, and 56 were the most common subtypes; 2020 cases were single infection, accounting for 73.4% of positive patients, and 732 cases were multiple infections, accounting for 26.6% of positive patients; The peak age was ≤ 20 years old, and the HPV infection rate gradually decreased with age increasing, and the >50 age group was the second peak. As the degree of cervical lesions increased, the positive rate of HPV high-risk infections showed a gradual increase. **Conclusions** The distribution of HPV genotypes is significantly different among different age groups and regions in Xuzhou. HPV genotyping is of high sensibility and negative predictive value in screening cervical lesions.

【Key words】 Human papilloma virus (HPV); Xuzhou area; Gene subtype; Cervical cancer

宫颈癌呈全球性分布,发展中国家尤为严重,作为我国第二种最常见的妇科肿瘤,其发病率仅次于乳腺癌^[1]。有关资料显示,我国每年宫颈癌的新发病例超过13万,近年来其发病率呈逐年上升及年轻化趋势^[2]。人乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV)感染是宫颈癌的主要致病因素之一。多项研究均指出,宫颈癌的发生、进展、预后与持续性的高危型人乳头瘤病毒(high-risk human papilloma virus, HR-HPV)感染密切相关。此外,吸烟、性滥交、早孕、避孕药的使用、生活环境等因素,也是其发病的主要危险因素^[3]。HPV是一种特异性感染人类黏膜细胞及皮肤上皮的无包膜的闭合双链环状DNA病毒^[4]。根据致病能力的不同,HPV分为低危型HPV和高危型HPV两大类,低危型HPV主要包括HPV6、11、44等多种亚型,高危型HPV主要包括HPV16、18、31、39等多种亚型。低危型HPV感染为非致癌性,经常导致低度鳞状上皮内病变(low-grade squamous intra-epithelial lesion, LSIL)和良性生殖疣等增生性疾病,高危型HPV感染多导致高度鳞状上皮内病变和宫颈癌。因此,HPV基因检测对于宫颈癌及癌前病变的筛查和诊断具有重要的临床应用价值。本研究采用HPV核酸分子快速导流杂交基因芯片技术,对徐州地区女性HPV的感染情况进行检测分析,探讨了宫颈病变与HPV基因亚型之间的关系,以为宫颈癌的临床防治工作提供參考。

1 对象与方法

1.1 研究对象

分别收集2016年12月至2017年11月在徐州市中心医院接受宫颈HPV分型检查的13 755例女性患者的临床资料为研究对象,患者的年龄范围为15岁~86岁,由临床医师操作取其宫颈脱落细胞样本,经宫颈细胞学和阴道镜组织学病理检查共确诊468例宫颈病变患者。收集临床资料时排除妊娠期、哺乳期妇女,3个月内使用性激素者,既往有宫颈手术史者,有妇科恶性肿瘤病史者,严重自身免疫性疾病者。468例患者均已签署知情同意书并获南京中医药大学附属徐州中心医院伦理委员会批准。

1.2 检测方法

1.2.1 主要仪器与试剂 研究所用FQD-96A型实时定量荧光PCR仪购自杭州博日公司;人乳头瘤病毒核酸扩增分型检测试

剂盒购自凯普生物科技有限公司,HB2012A型医用核酸分子快速杂交仪购自凯普生物科技有限公司。

1.2.2 标本的采集和保存 标本采集时,首先应用一次性窥阴器对患者的宫颈进行充分暴露,然后用棉签清理宫颈口分泌物,将特制标本毛刷用于标本采集,首先将毛刷置于宫颈口,然后通过旋转3圈~5圈来收集宫颈脱落细胞,将毛刷进行标记并置于保存液中,立即送检或4℃冰箱保存。

1.2.3 HPV分型检测 采用快速导流杂交法对HPV分型进行检测,试剂盒为HPV基因分型检测试剂盒,其中共包括21种HPV亚型(18种高危亚型:HPV16、HPV18、HPV26、HPV31、HPV33、HPV35、HPV39、HPV45、HPV51、HPV52、HPV53、HPV56、HPV58、HPV59、HPV66、HPV68、HPV73、HPV82和3种低危亚型:HPV6、HPV11、HPV81)。DNA提取、PCR扩增和杂交、显色等步骤严格按照试剂盒说明书要求进行。

1.2.4 细胞学检查 应用液基细胞学检查方法(thinprep cytologic test, TCT)进行细胞学检查。分类诊断结果为:①未见宫颈上皮病变或恶性改变;②未明确诊断的非典型腺上皮细胞(AGCUS),未明确诊断的非典型鳞状上皮细胞(ASCUS);③非典型鳞状上皮细胞不除外高级别鳞状上皮内病变(ASC-H);④低级别宫颈鳞状上皮内病变(LSIL);⑤高级别宫颈鳞状上皮内病变(HSIL);⑥宫颈癌(包括鳞癌、腺癌)。ASCUS及AGCUS以上病变为细胞学检查阳性。

1.2.5 宫颈组织病理活检 首先应用阴道镜对细胞学诊断为ASCUS及以上或高危型HPV病毒的感染者进行评估,然后收集患者的宫颈活组织用于病理活检。病理活检结果分为以下5组:①良性病变、慢性宫颈炎;②低级别宫颈鳞状上皮内病变(LSIL);③高级别宫颈鳞状上皮内病变(HSIL);④鳞癌(SC);⑤腺癌(AC)。

1.3 统计学处理

采用SPSS20.0软件对相关数据进行统计分析,计数资料以频数(百分比)[$n(\%)$]表示,组间比较采用 χ^2 检验, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 患者HPV整体感染情况

13 755例患者标本中,HPV阳性2 752例,感染率20.0%

(2 752/13 755)。检测的 21 种 HPV 亚型均有检出。由于在 2 752例感染阳性标本中存在多重感染,因此阳性标本中检出的总亚型次数为 3 807 次,总的亚型检出率为 27.7% (3 807/13 755),在感染阳性标本中,其高危型 HPV 感染感染率居前 5 位的是 HPV16、HPV52、HPV53、HPV58、HPV56。具体结果详见表 1。

表 1 13 755 例患者标本 HPV 感染分型检测结果 [n(%)]

类型	HPV 基因型	患者
高危型	HPV16	553(4.0)
	HPV52	510(3.7)
	HPV53	310(2.3)
	HPV58	282(2.1)
	HPV56	227(1.7)
	HPV39	202(1.5)
	HPV66	194(1.4)
	HPV51	177(1.3)
	HPV18	144(1.0)
	HPV68	138(1.0)
	HPV59	133(1.0)
	HPV33	120(0.9)
	HPV31	114(0.8)
	HPV35	91(0.7)
	HPV82	65(0.5)
	HPV45	38(0.3)
	HPV73	23(0.2)
低危型	HPV26	14(0.1)
	HPV81	211(1.5)
	HPV6	134(1.0)
	HPV11	127(0.9)
合计		3 807(27.7)

2.2 患者 HPV 单一感染与多重感染情况

本研究中,2 752 例感染阳性标本中,单一亚型感染 2 020 例,占比 73.4%;二重感染 508 例,占比 18.5%;三重感染 174 例,占比 6.3%;四重感染 47 例,占比 1.7%;五重感染及以上 3 例,占比 0.1%。可见,感染例数占比会随着感染亚型数的增加而降低;同时,单一感染和多重感染均以高危型感染为主。具体结果详见表 2。

2.3 患者 HPV 感染的年龄分布

本研究结果显示,各年龄段患者的 HPV 感染率随年龄的增加而下降,≤20 岁组为感染高峰期,>50 岁组为第二个感染高峰期;各年龄段的低危型 HPV 感染率未显示明显的变化趋势。然而,各年龄组高危阳型 HPV 感染率具有组间差异,其中≤20 岁

组显著高于>50 岁组及其他组,而>50 岁组显著高于 21 岁~30 岁、31 岁~40 岁、41 岁~50 岁组。具体结果详见表 3。

表 2 13 755 例患者中 2 752 例感染阳性标本不同类型 HPV 感染分布情况

类型	例数	占阳性数的百分比(%)	占总人数的百分比(%)
单一感染	2 020	73.4	14.7
高危单一型	1 777	64.6	12.9
低危单一型	243	8.8	1.8
多重感染	732	26.6	5.3
高危混合型	518	18.8	3.8
低危混合型	3	0.1	0.0
高低危混合型	211	7.7	1.5

表 3 不同年龄组患者 HPV 感染分布情况[n(%)]

年龄组(岁)	例数	高危阳性	低危阳性
≤20	195	77(39.5)	24(12.3)
21~30	3 434	813(23.7)	150(4.4)
31~40	4 027	902(22.4)	94(2.3)
41~50	4 109	968(23.6)	120(2.9)
>50	1 990	578(29.0)	84(4.2)
合计	13 755	3 338(24.3)	472(3.4)

2.4 患者不同宫颈病变与 HPV 感染情况

本研究经组织病理检查共确诊 468 例宫颈病变患者。经过 χ^2 检验,慢性炎症患者的 HPV 感染情况与 LSIL($\chi^2 = 20.358, P < 0.001$)和 HSIL($\chi^2 = 18.356, P < 0.001$)差异具有统计学意义,与 SCC 和 AC 差异无统计学意义。具体结果详见表 4。

表 4 468 例宫颈病变患者与 HPV 感染的关系 [n(%)]

病理诊断	例数	HPV		
		阴性	低危阳性	高危阳性
慢性炎症	293	85(29.0)	1(0.3)	207(70.6)
LSIL	113	11(9.7)	3(2.7)	99(87.6)
HSIL	54	1(1.8)	0(0)	53(98.2)
SCC	7	0(0)	0(0)	7(100.0)
AC	1	0(0)	0(0)	1(100.0)

比较慢性炎症患者与 HSIL 患者的 HPV 感染情况,其差异具有统计学意义($\chi^2 = 17.419, P < 0.001$);比较 LSIL 与 HSIL 患者的 HPV 感染情况,其差异具有统计学意义($\chi^2 = 7.260, P = 0.007$)。随着宫颈病变级别的增高,TCT 阳性率表现出升高的趋势。具体结果详见表 5。

表 5 宫颈病变与 TCT 检查的关系

病理诊断	例数	细胞学分型(人)							阳性率(%)
		阴性	ASCUS	AGCUS	ASCH	LSIL	HSIL	SCC	
慢性炎症	293	150	73	0	4	64	2	0	48.8
LSIL	113	47	18	0	0	45	3	0	58.4
HSIL	54	11	7	0	7	15	14	0	79.6
SCC	7	1	0	0	0	0	6	0	85.7
AC	1	0	0	1	0	0	0	0	100.0

2.5 2种检测方法对宫颈疾病的检出情况比较

HPV分型检测对宫颈疾病的检出率为79.3% (371/468), TCT对宫颈疾病的检出率为55.3% (259/468)。2种方法的检出率比较,其差异具有统计学意义($\chi^2 = 60.905, P < 0.001$)。这表明 HPV分型检测筛查的准确性优于TCT。

3 讨论

3.1 HPV病毒筛查的意义

宫颈癌严重威胁女性的生命健康,有关临床数据显示,99%以上的宫颈癌患者伴随有HPV感染,即HPV感染和宫颈癌的发生密切相关^[5],使得HPV与宫颈癌相关研究备受关注。HR-HPV病毒的长期感染为宫颈癌发生的独立危险因素,然而宫颈癌的发生、发展是一个连续的过程,从宫颈癌前病变发展至宫颈癌潜伏期长达10年,在此期间及时诊断、采取正确的处理措施可以有效阻断癌变的发生,早期宫颈癌的5年治愈率高达80%~90%^[6],因此,积极有效的筛查与防治显得尤为重要。

3.2 不同地区和民族间 HPV病毒感染的差异

本研究结果显示,HPV感染在各年龄段均可以产生,HPV总感染率为20% (2 752/13 755),由于存在复合感染,因此2 752例感染标本检出亚型次数为3 807例次,总检出率为27.7% (3 807/13 755)。从HPV各种亚型的阳性率来看,徐州地区在HPV阳性人群中高危型HPV感染以HPV16型最多,之后依次为HPV52、HPV53、HPV58和HPV56型,因此HPV16型是徐州地区宫颈病变感染的优势型别。Garg A等^[7]的研究报道,全球范围内HPV感染居前3位的亚型是HPV16、HPV18、HPV31型;刘志忠等^[8]的研究报道,北京地区HPV感染前3位的亚型为HPV16、HPV52、HPV33型;HDSAKA等^[9]的研究报道,日本HPV感染居前4位的亚型为HPV16、HPV58、HPV52和HPV31型;此外,其他研究者报道,与非洲及西方国家相比,HPV52型和HPV58型在亚洲地区引起的宫颈癌的比例明显更高^[10]。这说明HPV感染检出率和HPV分型在不同地区、不同民族间往往有所不同,可能与文化、生活习惯等因素有关。

3.3 HPV病毒感染的主要亚型

2 752例阳性病例中,HPV单一亚型感染占比73.4%,多重感染占比26.6%,两者差异具有统计学意义($P < 0.001$);且高危单一亚型感染率占总人数的12.9%,这足以说明徐州地区以单一高危亚型感染为主。

3.4 不同年龄段的 HPV病毒感染差异

国外研究显示,HPV感染率随年龄分布呈“中间低两头高”的V形分布,2个感染高峰分别为20岁~24岁组和40岁~49岁组年龄段^[2]。而刘梅^[11]的研究表明,HPV感染高峰为20岁~30岁,之后随着年龄增长感染率下降。本研究结果显示,HPV感染随年龄分布也呈V形分布的特点,此与国外研究结果基本一致,但第1个高峰为≤20岁组,与国外资料相比有所提前。≤20岁组检出率高于其他年龄组,这可能与女性性生活过早、过频,性伴侣较多相关,主要是由于该年龄段的女性生殖道尚未完全发育,因此对病毒的抵抗力较弱;此外,由于该年龄段女性缺乏自我防护和保健意识,因而极容易发生HPV感染^[12]。有关研究显示,虽然大部分年轻女性在感染高危型HPV后可以自然清除,但持续性感染则可能罹患宫颈癌,因此需要接种HPV疫苗来进行预防^[13]。>50岁组检出率有所回升,这可能与年长者抵抗力下降、更年期以后体内雌激素水平下降、更年

期后无怀孕负担、许多女性50岁退休生活压力减轻而性生活频率增加相关^[14]。然而,有关研究认为,绝经期妇女HPV检出率高是由于病毒的持续性感染或者病毒的复发所致^[15],因此,需要对中老年女性HPV阳性引起高度重视,要做好随访和宫颈癌筛查工作。上述结果显示,不同地区HPV感染率的年龄分布有所不同,同时提示HPV感染呈现年轻化趋势。

3.5 不同检测方法诊断 HPV病毒感染的差异

本研究结果显示,随着宫颈病变级别的升级,HPV高危型感染率和TCT阳性率都具有升高的趋势,同时高危型HPV感染可以存在于各级CIN及宫颈病变中。因此,需要选择合理的早期筛查方法,并对高危人群长期监控,检测是否持续的高危型HPV感染并尽早发现宫颈癌。本研究结果显示,HPV分型检测对宫颈疾病的检出率明显高于TCT。这表明HPV分型检测筛查的准确性优于TCT。TCT作为宫颈癌筛查方法,其原理是判断细胞的异型性,是一种细胞水平的诊断方法,然而,在诊断过程中容易受到取材、制片等因素影响;此外,部分医院的诊断水平和经验不足也可以导致其诊断准确率降低。本研究推测,2种方法联合检测可能有利于提高诊断的灵敏度和阴性预测值。Isidean SD等^[16]报道,与单独细胞学筛查相比,HPV分型检测宫颈癌的准确率明显更高。此外,美国癌症协会发布的宫颈癌筛查指南认为:在单次筛查时,HPV检测可以替代TCT单独或联合TCT用于宫颈癌筛查^[17]。因此,将HPV分型作为筛查方法,能够更有效地筛查出高危人群,对临床工作具有很大的指导意义。

4 结语

宫颈癌的发生和发展是一个持续漫长的进程,尤其是高危HPV与宫颈癌的关系明确,因此,早发现、早干预可以有效降低宫颈恶性肿瘤的发病率和死亡率。本研究结果显示,徐州地区HPV感染及其亚型分布有其自身的特点和规律,我们应当依据HPV感染的实际情况,有针对性地开展宫颈癌的筛查防治工作,条件允许的适龄女性可以通过接种疫苗来预防HPV的感染,从而进一步降低徐州地区宫颈癌的发生率。

参考文献

- [1] 狄江丽,罗晓梅,吴久玲,等. 2014年中国农村妇女宫颈高危型人乳头瘤病毒感染状况及亚型分布[J]. 中华预防医学杂志, 2017, 51(4): 325-331.
- [2] 何鑫,陶绘丞,刘晨,等. 医院机会性筛查人群HR-HPV感染的流行病学特征及与宫颈癌前病变的关系[J]. 首都医科大学学报, 2015, 36(2): 219-225.
- [3] Ye J, Cheng B, Cheng YF, et al. Prognostic value of human papilloma virus 16/18 genotyping in low-grade cervical lesions preceded by mildly, abnormal cytology[J]. J Zhejiang Univ-Sci B (Biomed & Biotechnol), 2017, 18(3): 249-255.
- [4] Keim-Malpass J, Mitchell EM, Camacho F. HPV vaccination series completion and co-vaccination: pairing vaccines may matter for adolescents[J]. Vaccine, 2015, 33(43): 5729-5732.
- [5] Pirtea L, Grigoras D, Matusz P, et al. Human papilloma virus persistence after cone excision in women with cervical high grade squamous intraepithelial lesion: a prospective study[J]. Can J Infect Dis Med Microbiol, 2016, 2016: 3076380.
- [6] Yu MC, Austin RM, Lin J, et al. The role of high-risk human papillo-

- ma virus testing in the surveillance of cervical cancer after treatment [J]. Arch Pathol Lab Med, 2015, 139(11): 1437-1440.
- [7] Garg A, Suri V, Nijhawan R, et al. Prevalence of human papilloma virus infection in young primiparous women during postpartum period: study from a tertiary care center in Northern India [J]. J Clin Diagn Res, 2016, 10(10): QC06-QC09.
- [8] 刘志忠, 乔超, 芳芳, 等. 北京地区宫颈病变妇女 37 种 HPV 亚型流行特征 [J]. 中国卫生检验杂志, 2014, 24(14): 2057-2060.
- [9] Hosaka M, Fujita H, Hanley SJ, et al. Incidence risk of cervical intra-epithelial neoplasia 3 or more severe lesions is a function of human papilloma-virus genotypes and severity of cytological and histological abnormalities in adult Japanese women [J]. Int J Cancer, 2013, 132(2): 327-334.
- [10] Sun ZR, Ji YH, Zhou WQ, et al. Characteristics of HPV prevalence among women in Liaoning province China [J]. Int J Gynaecol Obstet, 2010, 109(2): 105-109.
- [11] 刘梅. 妇女宫颈人乳头瘤病毒基因分型检测结果分析 [J]. 安徽医学, 2014, 35(2): 224-226.
- [12] 赵丽, 王文娟, 刘成佳. 成都地区人乳头瘤病毒感染现状及其亚型分布的回顾性分析 [J]. 四川医学, 2016, 37(2): 135-138.
- [13] Hariri S, Bennett NM, Niccolai LM, et al. Reduction in HPV 16/18-associated high grade cervical lesions following HPV vaccine introduction in the United States—2008-2012 [J]. Vaccine, 2015, 33(13): 1608-1613.
- [14] 应怡. 更年期女性性欲不会降低 [J]. 首都医药杂志, 2016(1): 53-55.
- [15] Tamalet C, Halfon P, Retraite LL. Genotyping and follow-up of HR-HPV types detected by self-sampling in women from low socioeconomic groups not participating in regular cervical cancer screening in France [J]. Journal of Clinical Virology, 2016, 78: 102-107.
- [16] Isidean SD, Franco EL, Isidean SD, et al. Embracing a new era in cervical cancer screening [J]. Lancet, 2013, 383(9916): 493-494.
- [17] 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.

(收稿日期: 2019-04-08)

DOI: 10.3969/j.issn.1672-1993.2020.01.040

· 性心理学 ·

顽固性阴囊湿疹患者的性心理调查与护理干预

黄素毅[△]

广西壮族自治区人民医院皮肤性病科, 南宁 530021

【摘要】目的 了解顽固性阴囊湿疹患者的性心理现状, 并探讨护理干预的应用价值。方法 选取 2018 年 3 月至 2018 年 12 月广西壮族自治区人民医院诊治的 54 例顽固性阴囊湿疹患者做性心理调查并根据调查结果给予护理干预, 比较患者干预前后的焦虑和抑郁自评量表评分、生命质量特异模块量表(QLQ-PR25)评分、生命质量核心量表(QLQ-C30)评分。结果 54 份有效问卷显示, 干预后, 顽固性阴囊湿疹患者焦虑量表评分、抑郁量表评分均低于干预前, 其差异有统计学意义($P < 0.05$)。干预后性质量、性愉悦、性兴趣的评分均高于干预前, 其差异有统计学意义($P < 0.05$)。干预后社会功能、角色功能、认知功能、情绪功能、躯体功能等评分均高于干预前, 其差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 顽固性阴囊患者存在焦虑、抑郁情绪与性心理问题, 给予针对性护理干预, 能显著改善患者性心理状态, 提高性生活质量, 具有一定的参考价值。

【关键词】 顽固性阴囊湿疹; 性心理; 护理干预

【中图分类号】 G479

【文献标识码】 A

Sexual psychological investigation and nursing intervention in patients with intractable scrotal eczema

HUANG Suyi[△]. Department of Dermatology, the People's Hospital of Guangxi Zhuang Autonomous Region, Nanning 530021, Guangxi, China

【Abstract】Objective To understand the status quo of sexual psychology in patients with intractable scrotal eczema and to explore the application value of nursing intervention. Methods The sexual psychology of 54 patients with intractable scrotal eczema who came to our hospital from March 2018 to December 2018 was investigated. Nursing intervention was given according to the results. The scores of self-rating anxiety and depression scale, QLQ-PR25 scale and QLQ-C30 scale before and after intervention were compared. Results 54 valid questionnaires

【基金项目】广西壮族自治区卫生和计划生育委员会自筹经费科研课题(课题编号: Z20170331)

[△]【通讯作者】黄素毅, E-mail: yut32116732@163.com

showed that the scores of anxiety scale and depression scale after intervention were lower than those before intervention, with statistically significant differences ($P < 0.05$). The scores of sexual quality, sexual pleasure and sexual interest after intervention were higher than those before intervention, with statistically significant differences ($P < 0.05$). The scores of social function, role function, cognitive function, emotional function and physical function after intervention were higher than those before intervention, with statistically significant differences ($P < 0.05$).

Conclusions Patients with intractable scrotum have anxiety, depression and sexual psychological problems. Targeted nursing intervention can significantly improve the sexual psychological state of patients and improve the quality of sexual life, which has a certain reference value.

[Key words] Intractable scrotal eczema; Sex psychology; Nursing intervention

阴囊湿疹以局部阴囊有暗红斑,皮肤粗糙增厚,且伴有不同程度的瘙痒等为主要临床表现^[1]。当今社会生活节奏日益加快,饮食不规律,来自工作、生活等的压力日益增大,气候环境不断改变,阴囊湿疹的发生率呈明显上升趋势。各个年龄段、各个季节均可发病。由于阴囊湿疹发病位置的特殊性和敏感性,部分患者讳疾忌医,导致病情延误,未能得到及时有效规范的治疗,容易导致病情反复迁徙,久治不愈,最终发展为慢性阴囊湿疹。慢性阴囊湿疹又称为顽固性阴囊湿疹^[2],多伴剧烈瘙痒,病程长,易反复发作,加上患者对疾病认知度不高,易产生焦虑、恐惧、紧张、羞怯等不良情绪,严重降低患者生活工作质量^[3,4]。阴囊湿疹作为一种男性常见的性器官皮肤病,是否会影响患者性心理状态及性生活质量,目前相关报道仍较少。本研究通过调查顽固性阴囊湿疹患者的性心理状态,并根据调查结果进行护理干预,为改善顽固性阴囊湿疹患者性生活质量提供经验及参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2018年3月至2018年12月到广西壮族自治区人民医院皮肤性病科诊治的54例顽固性阴囊湿疹患者作为研究对象。纳入标准:①年龄范围18岁~60岁;②局部阴囊有暗红斑,皮肤粗糙增厚,且伴有不同程度的瘙痒;③阴囊湿疹病程>1个月;④有稳定的异性性伴侣。排除标准:①合并其他性病(梅毒、尖锐湿疣、淋病)者;②其他有性器官器质性疾病者如阴茎畸形、阴茎纤维海绵体炎、阴茎损坏等。本研究经广西壮族自治区人民医院伦理委员会批准同意后开展,患者阅读并签署知情同意书,自愿参加。

1.2 研究方法

通过发放一般资料调查表、焦虑自评量表、抑郁自评量表、生命质量特异模块量表(QLQ-PR25)、生命质量核心量表(QLQ-C30)^[5,6],完成对患者一般资料、心理健康现状、生命质量等数据资料收集。一般资料调查表包含了年龄、婚姻状况、职业、文化程度等基本信息。焦虑自评量表:以50分作为判断是否有焦虑的临界值,轻度焦虑(50分~59分),中度焦虑(60分~69分),重度焦虑(≥ 70 分),分数越高表示焦虑越严重。抑郁自评量表:以50分作为判断是否有抑郁的临界值,轻度抑郁(50分~59分),中度抑郁(60分~69分),重度抑郁(≥ 70 分),分数越高表示抑郁越严重。QLQ-PR25量表:共25个条目,每个条目按1分~4分进行评分,最终按公式转换为100分制,分数越高表示性功能指标越好;QLQ-C30量表:包括社会功能、角色功能、认知功能、情绪功能、躯体功能等5个功能量表,经过转换变为100分制,得分越高表示功能指标越好。本研究采用的焦虑

自评量表、抑郁自评量表、QLQ-PR25、QLQ-C30的Cronbach's α 系数分别为0.824、0.792、0.842、0.718。

1.3 护理干预措施

考虑到阴囊湿疹患者更多是院外进行治疗,本研究采用“一对一”责任制护理模式对顽固性阴囊湿疹患者进行管理。具体操作如下:①建立责任制小组。由10名护理人员组成,其中1名为护士长,9名为护士,每个护士负责6个患者。②建立档案。由责任护士对完成对自己管理患者档案建立,需包含患者的基本信息。③定期电话和微信随访。患者离院时,护理人员与患者约好,每次随访时间及随访方式(电话/微信),定期为每周二上午10:00进行,随访时长均为30min左右。④制定护理干预内容。第一,日常行为指导:嘱患者注意个人卫生,宜穿吸汗、透气、宽松的全棉内衣,勤换洗,保持阴囊皮肤干燥、清洁;避免局部皮肤过热、过冷或过湿,沐浴时避免水温过高、时间过长,禁止使用刺激性肥皂、洗发液等;改善居住环境,经常晾晒被褥,减少细菌及真菌繁殖,降低病变部位感染的发生;可通过多听音乐、阅读及观看电视节目等保持心情放松,加强体育锻炼,增强抗病能力;保证充足睡眠,保持充沛的精神状态,多食易消化的食物,如富含氨基酸的蛋白质及水果、蔬菜、奶类、瘦肉类及鱼类等,禁辛辣食物,禁烟、酒、咖啡、冷饮。第二,认知护理:对患者进行阴囊湿疹相关疾病认知干预,解释阴囊湿疹反复发作的原因,进而更好规范自身行为来缓解瘙痒、疼痛等症状。第三,用药护理:详细可告知患者正确服用药物的方法,按时服药治疗的重要性。同时叮嘱患者若服药后有严重的不良反应,提醒患者及时到门诊进行复诊。第四,心理护理:多维度初步了解心理健康状况,并认真聆听患者的讲述,了解其内心深处的困扰,换位思考、恰当解答患者疑虑,达到缓解甚至解除患者负性情绪,增强患者战胜疾病的信心。并告知性伴侣给予患者足够的关爱和社会支持,不要随意谈论病情,注意保护隐私,让患者更多地感受到理解与关怀,逐渐从既往负性情绪中走出来,恢复积极乐观向上的心态。⑤随访后总结。随访结束后,立刻进行总结,将总结汇报至责任组长,若有异议,则开会讨论,提出相应解决方案,最终将确认过并无异议的随访内容记录至患者随访档案中,便于指导下一次随访。

1.4 观察指标

要求所有入组患者均在门诊就诊后1个月再次到门诊进行复诊,并再次完成相关问卷调查表的调查。观察患者干预前后焦虑和抑郁自评量表变化情况,得分越高表示患者焦虑和抑郁情绪越严重;患者干预前后QLQ-PR25量表(性质量、性愉悦、性兴趣)的评分及QLQ-C30量表(社会功能、角色功能、认知功能、情绪功能、躯体功能)等评分,QLQ-PR25量表及QLQ-C30量表

评分越高表示功能指标越好。

1.5 统计学处理

采用SPSS18.0软件对相关数据进行统计分析。计量资料采用*t*检验,以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示;计数资料采用*χ*²检验,以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示;*P* < 0.05表示差异具有统计学意义。

表1 顽固性阴囊湿疹患者一般人口学资料

项目	结果[n(%)]
婚姻状况:未婚/已婚/离异	22(40.74)/28(51.85)/4(7.41)
职业:职员/司机/农民工/学生/无业	10(18.52)/14(25.92)/15(27.78)/5(9.26)/10(18.52)
文化程度:小学/中学/高中/大专以上	2(3.70)/8(14.82)/18(33.33)/26(48.15)

2.2 患者干预前后的焦虑、抑郁自评量表,QLQ-PR25量表、QLQ-C30量表中评分比较

干预后,患者的焦虑自评量表评分、抑郁自评量表评分均低于干预前,其差异有统计学意义(*P* < 0.05);干预后,患者的性兴趣、性愉悦、性质量、社会功能、角色功能、认知功能、情绪功能、躯体功能等的评分均高于干预前的评分,差异均有统计学意义(*P* < 0.05)。具体结果详见表2。

表2 顽固性阴囊湿疹患者干预前后的焦虑、抑郁自评量表,QLQ-PR25量表、QLQ-C30量表中评分情况比较(分, $\bar{x} \pm s$)

项目	干预前 (<i>n</i> = 54)	干预后 (<i>n</i> = 54)	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
焦虑自评量表评分	69.54 ± 6.82	44.76 ± 2.41	9.568	0.000
抑郁自评量表评分	54.32 ± 0.31	38.81 ± 3.17	11.662	0.000
性兴趣	3.41 ± 0.12	9.45 ± 2.56	5.926	0.000
性愉悦	4.81 ± 1.02	7.53 ± 1.65	7.525	0.000
性质量	40.50 ± 5.38	75.82 ± 7.15	7.676	0.000
躯体功能	51.44 ± 5.57	75.83 ± 10.32	6.685	0.000
角色功能	53.74 ± 5.39	77.54 ± 11.10	5.923	0.000
认知功能	46.20 ± 3.26	78.67 ± 9.87	12.427	0.000
情绪功能	52.37 ± 4.42	71.12 ± 10.03	7.641	0.000
社会功能	49.12 ± 6.42	75.50 ± 11.42	5.415	0.000

3 讨论

调查结果显示顽固性阴囊湿疹患者在干预前普遍存在不同程度的焦虑和抑郁现象,相对于正常人群,其性兴趣、性愉悦、性质量的评分不高,社会功能、角色功能、认知功能、情绪功能、躯体功能评分不高^[7-8]。究其原因有①阴囊湿疹是一种性器官皮肤病,常伴异常瘙痒,令患者坐立难安,反复搔抓易造成皮肤破烂,加重疼痛,影响夜间睡眠质量,久治不愈而造成患者反复就医,引发心情烦躁,加上阴囊湿疹疾病认知度不高,从而内心怀疑疾病是其他疑难杂症引起,造成心理负担。②阴囊湿疹发病部位特殊性。患者觉得难以启齿,无法向他人倾诉。有报道分析,顽固性阴囊湿疹会严重挫伤患者的自信心与自尊心,从而产生焦虑、抑郁、恐慌等负性情绪,甚至丧失治疗信心,出现心理障碍,严重影响患者日常生活工作甚至威胁患者生命^[9]。长期负性情绪,一方面过度消耗自身的精力和体力,降低性生活

2 结果

2.1 患者一般资料

本研究发放问卷共54份,回收54份,有效问卷54份,回收有效率100%。患者年龄20岁~46岁,年龄(38.12 ± 2.34)岁;以中青年居多,均有稳定的性伴侣,文化程度以高中大专以上为主。具体情况详见表1。

的兴趣和积极性^[10],另一方面负性情绪引起性激素紊乱,降低睾酮水平,影响男性的勃起功能^[11]。同时夫妻双方对疾病认知度不高,担心疾病具有传染性回避性生活,也是导致顽固性阴囊湿疹患者性生活质量不高的原因之一。

本研究中显示经过护理干预后患者的负性情绪、生活质量各项评分均优于干预前,差异具有统计学意义(*P* < 0.05)。这可能是因为:①心理支持能够调节人体的心理状况,产生良好的心态,使得性激素分泌逐渐正常,睾酮水平提高,性兴趣及积极性提高^[12]。②护理干预中对性伴侣或家属进行健康支持指导有助于减轻患者心理负担,培养积极乐观的心态,提高对生活激情及生活质量^[13-15]。③必要的饮食护理及卫生可以减少外部环境的刺激。减少环境湿度、避免辛辣食物及花粉、尘螨、霉菌等过敏类物质,均可有助于阴囊湿疹病情控制^[16]。④必要的认知干预尤为重要,让夫妻双方或者男女双方从医学的角度去了解阴囊湿疹,解释阴囊湿疹演变为顽固性阴囊湿疹的原因及危险因素,提高患者及家属的依从性,更好地配合治疗。本研究不足之处是未设置平行对照组,无法区别部分症状的改善是因药物引起还是护理干预导致,仍需更为严谨的研究来进一步证实这一结论。

综上所述,顽固性阴囊患者普遍存在性心理问题及负性情绪,给予针对性护理干预,能显著改善患者性心理状态,从而提高性生活质量,具有一定的参考价值。

参 考 文 献

[1] 王慧,王玲,赵英.老年局限性阴囊湿疹的临床护理干预效果[J].当代临床医刊,2018,31(5):4094-4092.
[2] 吴秀全,王福.紫参洗剂治疗血虚风燥证慢性阴囊湿疹疗效与安全观察[J].中国性科学,2017,26(6):84-86.
[3] 李辉,杨惠妮.0.1%他克莫司乳膏和1%吡美莫司乳膏治疗阴囊慢性湿疹疗效观察比较[J].中国现代药物应用,2018,12(8):135-136.
[4] 胡宝婵,梁国雄,陈荣威,等.基于特因分析图的针对性护理对阴囊湿疹患者的影响[J].齐鲁护理杂志,2016,22(11):115-117.
[5] 罗赛美,孟琼,王绍孝,等.基于QLQ-C30与QLQ-PR25量表的前列腺癌患者生活质量影响因素[J].昆明医科大学学报,2018,39(7):27-32.
[6] Vila A, de Olague PJ, Gallego P, et al. EP-1142; EORTC QLQ C-30 scores evolution in stage I-III breast cancer patients during sequential treatment[J]. Radiotherapy and Oncology, 2017, 123: S621-S622.

- [7] 陈青,柯莽,陈晶. 前列腺癌内分泌治疗患者性心理调查与护理干预[J]. 中国性科学, 2017, 26(4): 141-144.
- [8] 王云山, 王应果, 郭民, 等. 手术去势与药物去势治疗对晚期前列腺癌患者生活质量的影响[J]. 临床合理用药杂志, 2016, 9(33): 37-38.
- [9] 徐丹, 李霞. 急性阴囊湿疹的治疗与护理[J]. 当代护士(中旬刊), 2013(8): 75-76.
- [10] Bastianpillai C, Wang A, Kumaradevan J, et al. Accidental, non-masturbatory, non-intercourse related, self-inflicted penile fracture: Case report and review of literature[J]. Urol Case Rep, 2017, 12: 45-46.
- [11] Matsui H, Sopko NA, Hannan JL, et al. Pathophysiology of erectile dysfunction[J]. Current Drug Targets, 2015, 16(5): 411-499.
- [12] Aversa A, Francomano D, Lenzi A. Does testosterone supplementation increase PDE5-inhibitor responses in difficult-to-treat erectile dysfunction patients? [J]. Expert Opin Pharmacother, 2015, 16(5): 625-628.
- [13] 薛贵方. 社会支持护理对慢性肾衰患者负性心理及遵医行为的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2016, 20(2): 70-72, 79.
- [14] 苏计, 梁伟, 丁全民, 等. 前列腺增生手术患者术后性生活质量及其影响因素研究[J]. 中国性科学, 2017, 26(11): 16-18.
- [15] 刘景业. 养血润燥汤治疗血虚风燥型慢性阴囊湿疹的临床研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2014.
- [16] 柳风琴, 吴春燕, 官莉萍. 60 例阴囊湿疹患者的人性化护理[J]. 当代护士(下旬刊), 2014(3): 126-127.

(收稿日期: 2019-03-08)

DOI: 10.3969/j.issn.1672-1993.2020.01.041

• 性心理学 •

家庭支持联合微波理疗对宫颈癌患者放疗后下肢淋巴水肿的干预效果及对负性情绪的影响

陈林[△] 何珊 吴琳 陈妍

成都市中西医结合医院(成都市第一人民医院)妇科, 成都 610016

【摘要】 目的 研究家庭支持与微波理疗联合对宫颈癌患者放疗后下肢淋巴水肿的干预效果以及对患者负面情绪的影响。**方法** 选取 2017 年 8 月至 2018 年 8 月成都市中西医结合医院(成都市第一人民医院)诊治的 100 例宫颈癌放疗后下肢淋巴水肿患者作为研究对象。随机分为对照组和干预组, 每组 50 例患者。对照组患者通过微波理疗进行单一治疗并进行常规护理, 干预组患者在对照组患者基础上通过家庭支持进行干预治疗。对比两组患者的治疗效果, 通过汉密尔顿焦虑量表(HAMA)、汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评分对比两组患者治疗前后的负面情绪情况, 并对比两组患者治疗前后生活质量评分的改善情况以及患者对治疗及护理的满意程度。**结果** 干预组患者治疗的总有效率为 92%, 显著高于对照组患者的 74% ($P < 0.05$); 两组患者治疗前的 HAMA 评分和 HAMD 评分差异不明显 ($P > 0.05$), 治疗后的 HAMA 评分和 HAMD 评分均有了明显的降低, 且干预组患者的降低程度显著高于对照组患者 ($P < 0.05$); 两组患者治疗前的生活质量评分无显著差异 ($P > 0.05$), 治疗后均有显著改善, 且干预组患者的改善效果显著优于对照组患者 ($P < 0.05$); 干预组患者对治疗及护理的满意度为 94%, 显著高于对照组患者的 78% ($P < 0.05$)。**结论** 对于宫颈癌患者放疗后下肢淋巴水肿的患者来说, 家庭支持与微波理疗联合治疗的方法, 不仅比单一微波理疗有着更佳的治疗效果, 而且可以更加有效改善患者的负面情绪情况, 并改善患者的生活质量, 提高患者对治疗效果的满意度。因此值得推广。

【关键词】 家庭支持; 微波理疗; 宫颈癌; 下肢淋巴水肿; 干预治疗; 负性情绪

【中图分类号】 G479

【文献标识码】 A

Intervention effect of family support combined with microwave therapy on the lower limb lymphedema after radiotherapy in patients with cervical cancer and its effect on negative emotion CHEN Lin[△], HE Shan, WU Lin, CHEN Yan. Department of Gynecology, Chengdu Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine (Chengdu First People's Hospital), Chengdu 610016, Sichuan, China

【Abstract】 Objective To study the effect of family support and microwave therapy on the treatment of lower limb lymphedema after radiotherapy in patients with cervical cancer and its influence on negative emotions. **Methods** 100 patients who underwent treatment for lower extremity lymphedema after cervical cancer radiotherapy

[△]【通讯作者】陈林, E-mail: cyong703@sina.com

from August 2017 to August 2018 in Chengdu Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine were selected and divided into control group and intervention group randomly, each group of 50 patients. Patients in the control group were treated with microwave therapy for single treatment and routine care. Patients in the intervention group were treated with family support on the basis of the control group. The therapeutic effects of the two groups were compared. The negative emotions of the two groups were compared by the Hamilton Anxiety Scale (HAMA) and the Hamilton Depression Scale (HAMD) scores, and the improvement in the quality of life scores and patients' satisfaction was compared between the two groups. **Results** The total treatment effective rate of in the intervention group (92%) was significantly higher than that in the control group (74%) ($P < 0.05$). There was no significant difference between the two groups in the pre-treatment HAMA score and HAMD score ($P > 0.05$). The post-treatment HAMA score and HAMD scores were significantly lower in both groups, and the reduction in the intervention group was more significant than that in the control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the quality of life score between the two groups before treatment ($P > 0.05$). After treatment, the quality of life score was improved in both groups, more significant in the intervention group ($P < 0.05$). The satisfaction on treatment and care in the intervention group was 94%, which was significantly higher than the 78% in the control group ($P < 0.05$). **Conclusions** For patients with cervical cancer and lower extremity lymphedema after radiotherapy, the combination of family support and microwave therapy has better clinical treatment effect than single microwave therapy, which can improve patients' negative emotions more effectively and improve patients' quality of life and satisfaction on the treatment effect, thusly worth promoting.

【Key words】 Family support; Microwave therapy; Cervical cancer; Lower extremity lymphedema; Intervention therapy; Negative emotion

放疗是临床上常用于治疗宫颈癌的方法^[1],而下肢淋巴水肿是宫颈癌放疗后常见的并发症,该症除了会导致患者下肢外观不佳外,还会影响患者的下肢正常功能,甚至影响生命^[2]。下肢淋巴水肿也会使患者在心理上产生一些负性情绪,进而对患者放疗后的康复过程产生不利影响。微波理疗可以用于治疗淋巴水肿,家庭支持可以解决患者的负性情绪的问题,有研究报道在宫颈癌患者术后实行家庭支持护理可提高患者生活质量^[3]。本次研究选取100例放疗后出现下肢淋巴水肿的宫颈癌患者,研究家庭支持与微波理疗联合治疗宫颈癌患者放疗后下肢淋巴水肿的干预效果以及对患者负面情绪的影响。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2017年8月至2018年8月成都市中西医结合医院(成都市第一人民医院)诊治的宫颈癌放疗后下肢淋巴水肿治疗的100例患者作为研究对象。随机分为干预组 and 对照组,每组各50例。排除患有肾功能衰竭、肝功能衰竭、认知障碍等会影响研究结果疾病的患者。所选取的患者本人及其家属对本次研究的内容、目的、方法等均知情,同意此次研究且均签署了研究知情且同意书。本研究已获成都市中西医结合医院(成都市第一人民医院)伦理委员会批准。

1.2 治疗方法

对照组患者通过微波理疗进行单一治疗并进行常规护理。嘱患者保持平卧的体位,用微波治疗仪(江苏瑞祺生命科学仪器有限公司,注册证号:国械注准20173254202)对患者进行治疗,将微波探头置于患者患肢1cm~2cm的位置,将探头功率设定为5W~7W,1次/d,20min/次^[4]。常规护理包括对患者的用药指导、饮食指导、并发症预防等护理措施^[5]。

干预组患者在对照组患者基础上通过家庭支持进行干预治疗。包括:①配偶的支持。丈夫对于患者的支持可给患者心理上带来极大的安全感和信心,因此对于有配偶的患者,要叮

嘱其丈夫多给予患者心理上的支持。针对患者配偶情况的不同,来进行针对性的支持引导。如:对于文化程度较高的患者配偶,可以通过发放相关的教育资料帮助其认识到配偶支持对患者康复的重要性;对于文化程度较低的患者配偶,可以通过相关视频播放与护理人员的讲解相配合来达到引导的目的^[6];对于年龄较小的患者及其配偶,着重告知在患者放疗结束后的一段时间不可进行性行为,并强调在患者恢复性生活初期,配偶要以患者为主,充分理解患者。最后叮嘱工作之外的时间尽量陪伴患者,从生活上多给予患者关心及鼓励^[7]。②子女及父母的支持。对于有年龄在14周岁以上子女或父母健在的患者,要引导其子女及父母给予其心理支持,并需根据其差别进行针对性引导。同时嘱咐其按照其时间安排轮流陪伴患者,必要时可带患者到户外散步,与患者一起读书看报等,让患者时刻处于家属的支持中。除此之外,要向其讲解对于患者的基本护理常识,并且向其讲述治疗的详情,通过家属帮助患者了解到治疗的必要性。最后,要叮嘱其在日常生活中尽量满足患者的需求^[8]。

1.3 观察指标

对比两组患者的治疗效果,通过汉密尔顿焦虑量表(HAMA)、汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评分对比两组患者治疗前后的负面情绪情况,并对比两组患者治疗前后生活质量评分的改善情况以及患者对治疗与护理的满意程度^[9]。满意度调查通过问卷调查的形式进行,主要从医护人员态度、医护人员专业性、治疗效果、护理效果4个方面进行调查,每个方面分数为25分,总分100分,分为满意、较满意、不满意3个指标,满意:80<评分≤100,较满意:60≤评分≤80,不满意:评分<60。总满意度=(满意例数+较满意例数)÷总例数×100%^[10]。生活质量评价主要从患者的躯体功能、心理功能、社会功能、角色功能、情绪功能、认知功能6个方面进行^[11]。

患者的治疗效果通过下LEL index判定的患者下肢淋巴水肿治疗前后分期情况进行判定。LEL index的操作方法如下:测

量患者足背、外踝、髌骨上缘及其上下 10 cm,共 5 处的周径,分别将其记为 A_1 、 A_2 、 A_3 、 A_4 、 A_5 ,然后以其平方值的和除以患者的 BMI(身体质量指数),公式如下: $LEL\ index = (A_{12} + A_{22} + A_{32} + A_{42} + A_{52}) \div BMI$ 。患者的下肢淋巴水肿分期包括 I 期、II 期、III 期、IV 期 4 个等级。I 期: $LEL\ index < 250$, II 期: $250 \leq LEL\ index \leq 299$, III 期: $300 \leq LEL\ index \leq 350$, IV 期: $350 < LEL\ index$ [12]。

治疗效果分为痊愈、显效、有效、无效四个标准。痊愈:患者的下肢淋巴水肿分期恢复至 0 期;显效:患者的下肢淋巴水肿分期较治疗前改善至少 2 期(不包括由 II 期恢复至 0 期的患者);有效:患者的下肢淋巴水肿分期较治疗前改善 1 期(不包括由 I 期恢复至 0 期的患者);无效:患者的下肢淋巴水肿分期较治疗前无改善,甚至有加重的情况。总有效率 = (痊愈例数 + 显效例数 + 有效例数) ÷ 总例数 × 100%。

1.4 统计学处理

采用 SPSS20.0 软件对相关数据进行统计分析。计量资料组间数据采用 t 检验,以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示;计数资料采用 χ^2 检验,以频数(百分数) [$n(\%)$] 表示; $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基线资料比较

干预组患者年龄 20 岁 ~ 53 岁,年龄 (36.50 ± 1.55) 岁, $LEL\ index$ 分期: I 期 9 例, II 期 9 例, III 期 20 例, IV 期 12 例。对照组患者年龄 21 岁 ~ 51 岁,年龄 (36.30 ± 1.50) 岁;下肢淋巴水肿指数 ($LEL\ index$) 分期: I 期 10 例, II 期 9 例, III 期 18

例, IV 期 13 例。所选取的患者的年龄、性别、 $LEL\ index$ 分期等基线资料比较差异无统计学意义,研究可行。

2.2 两组患者治疗效果对比

干预组患者治疗的总有效率为 92%,显著高于对照组患者的 74%,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。具体结果详见表 1。

表 1 两组患者治疗效果对比 [$n(\%)$]

组别	例数	痊愈	显效	有效	无效	总有效率
干预组	50	15(30)	13(26)	9(18)	13(26)	37(74)
对照组	50	22(44)	14(28)	10(20)	4(8)	46(92)
χ^2 值		—	—	—	—	5.7406
P 值		—	—	—	—	0.0170

2.3 两组患者治疗前后 HAMA、HAMD 评分对比

两组患者治疗前的汉密尔顿焦虑量表 (HAMA) 评分、汉密尔顿抑郁量表 (HAMD) 评分差异无统计学意义 ($P > 0.05$);治疗后的汉密尔顿焦虑量表 (HAMA) 评分、汉密尔顿抑郁量表 (HAMD) 评分均有了明显的降低,且干 ($P < 0.05$)。具体结果详见表 2 和表 3。

2.4 两组患者治疗前后生活质量情况对比

两组患者治疗前的生活质量评分差异无统计学意义 ($P > 0.05$);治疗后均有显著改善,且干预组患者的改善效果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 4 和表 5。

表 2 两组患者治疗前后组内 HAMA、HAMD 评分对比 ($\bar{x} \pm s$)

负性情绪 评价指标	干预组 ($n=50$)		t 值	P 值	对照组 ($n=50$)		t 值	P 值
	治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
HAMA 评分	28.6 ± 3.7	18.7 ± 1.7	17.1921	0.0000	27.5 ± 3.6	23.6 ± 1.6	7.0001	0.0000
HAMD 评分	27.5 ± 3.3	16.2 ± 1.1	22.9705	0.0000	27.8 ± 3.1	22.4 ± 1.0	11.7225	0.0000

表 3 两组患者治疗前后组间 HAMA、HAMD 评分对比 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前		t 值	P 值	治疗后		t 值	P 值
		HAMA 评分	HAMD 评分			HAMA 评分	HAMD 评分		
干预组	50	28.6 ± 3.7	27.5 ± 3.3			18.7 ± 1.7	23.6 ± 1.6		
对照组	50	27.5 ± 3.6	22.4 ± 1.0			16.2 ± 1.1	22.4 ± 1.0		
t 值		1.5067	0.4685			14.8417	29.4904		
P 值		0.0000	0.6405			0.0000	0.0000		

表 4 两组患者治疗前后组内生活质量情况对比 ($\bar{x} \pm s$)

自我效能感 评价指标	干预组 ($n=50$)		t 值	P 值	对照组 ($n=50$)		t 值	P 值
	治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
躯体功能	2.56 ± 0.37	4.77 ± 0.57	25.1907	0.0000	2.58 ± 0.36	3.66 ± 0.66	11.1275	0.0000
心理功能	2.35 ± 0.59	5.89 ± 0.37	39.3739	0.0000	2.34 ± 0.61	3.94 ± 0.56	14.9668	0.0000
社会功能	2.61 ± 0.56	5.14 ± 0.76	20.7591	0.0000	2.58 ± 0.54	3.74 ± 0.62	10.9285	0.0000
角色功能	2.44 ± 0.45	5.15 ± 0.32	38.0160	0.0000	2.46 ± 0.46	3.67 ± 0.65	11.7702	0.0000
情绪功能	2.55 ± 0.53	5.23 ± 0.56	26.9237	0.0000	2.53 ± 0.51	3.97 ± 0.67	13.2469	0.0000
认知功能	2.88 ± 0.35	4.94 ± 0.54	24.7965	0.0000	2.87 ± 0.36	3.91 ± 0.42	14.5629	0.0000

表5 两组患者治疗前后组间生活质量情况对比($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前						治疗后					
		躯体功能	心理功能	社会功能	角色功能	情绪功能	认知功能	躯体功能	心理功能	社会功能	角色功能	情绪功能	认知功能
干预组	50	2.56 ± 0.37	2.35 ± 0.59	2.61 ± 0.56	2.44 ± 0.45	2.55 ± 0.53	2.88 ± 0.35	4.77 ± 0.57	5.89 ± 0.37	5.14 ± 0.76	5.15 ± 0.32	5.23 ± 0.56	4.94 ± 0.54
对照组	50	2.58 ± 0.36	2.34 ± 0.61	2.58 ± 0.54	2.46 ± 0.46	2.53 ± 0.51	2.87 ± 0.36	3.66 ± 0.66	3.94 ± 0.56	3.74 ± 0.62	3.67 ± 0.65	3.97 ± 0.67	3.91 ± 0.42
<i>t</i> 值		0.3001	0.0913	0.2987	0.2407	0.2106	0.1543	9.8594	22.5042	11.0565	15.8234	11.1770	11.6625
<i>P</i> 值		0.7646	0.9274	0.7657	0.8102	0.8335	0.8777	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000

2.5 两组患者对治疗及护理满意度对比

干预组患者对治疗及护理的满意度为94%,显著高于对照组患者的78%,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见表6。

表6 患者对治疗及护理满意度对比[n(%)]

组别	例数	满意	较满意	不满意	总满意度
干预组	50	24(48)	15(30)	11(22)	39(78)
对照组	50	28(56)	19(38)	3(6)	47(94)
χ^2 值		—	—	—	5.3156
<i>P</i> 值		—	—	—	0.0210

3 讨论

下肢淋巴水肿就是放疗常见的一种并发症^[13]。下肢淋巴水肿主要是由于患者在治疗过程中淋巴管受到了损伤,导致患者下肢淋巴液回流发生障碍,淋巴液在下肢皮下组织聚集,引起患者下肢局部水肿^[14]。下肢淋巴水肿在临床上可分为原发性下肢淋巴水肿和继发性下肢淋巴水肿,原发性下肢淋巴水肿主要是由淋巴管发育异常所致,大多数为淋巴管发育不良,少数为淋巴管异常增生扩大^[15]。宫颈癌放疗后的下肢淋巴水肿类型大多为继发性下肢淋巴水肿,临床表现主要为患者下肢单侧或双侧出现肿胀的情况,刚开始见于患者足踝部位,随病程发展,患者整个下肢出现肿胀的症状^[16]。在下肢淋巴水肿的早期,富含蛋白质的淋巴液在患者下肢组织之间发生聚集,在患者下肢形成较柔软的凹陷性水肿;在下肢淋巴水肿的晚期,下肢组织间的淋巴液中的蛋白质发生浓缩作用,皮下组织出现炎症及纤维化的情况,皮肤表面出现干燥、粗糙、肤色加深、棘状物、疣等症状^[17]。

微波理疗是近年来新兴的一种治疗淋巴水肿的方法,微波理疗的波长介于300HZ~30000HZ的电磁波治疗疾病。当微波辐射到人体身时,一部分的能量由于与空气接触而散失掉,一部分能量被人体所吸收,而剩下的能量则被人体皮肤反射而流失掉。正常情况下,人体水分含量较多的部位等对于微波能量的吸收更易,吸收量也更大^[18]。家庭支持干预是指在对患者进行治疗的过程中,通过对患者家属进行引导,让患者家属在了解患者病情及治疗的基础上,对患者进行安慰及鼓励,帮助患者建立对抗疾病的信心,同时通过给予患者陪伴,给予患者心理上的安慰^[19]。本次研究结果显示干预组患者治疗的总有效率为92%,显著高于对照组患者的74%;结果还显示治疗后的干预组的HAMA、HAMD的降低程度显著高于对照组患者;并且干预组患者的生活质量改善效果显著优于对照组患者。首先,家庭护理可通过提高患者及其家属对淋巴水肿的认识,帮助患者接受病情,并帮助患者在生活中注意疾病相关问题,从而按时、有效的治疗,避免病情反复。此外,对于宫颈癌患者而言,由于手术以及淋巴水肿部位较为隐私,并且与性生活和伴侣相关,因此在家庭支持

中获得伴侣的理解与支持尤为重要,钱苗红等^[20]研究认为伴侣对宫颈癌患者阶段性护理干预有着重要作用,本次研究中将配偶的支持作为重点之一,可能是提高护理效果的主要原因之一。过往也有研究显示^[21]积极的情绪引导和家庭干预会提高患者生活质量改善负性情绪,本次研究结果与过往研究结果一致,说明家庭支持可进一步提高治疗效果。

综上所述,对于宫颈癌患者放疗后下肢淋巴水肿的患者来说,家庭支持与微波理疗联合治疗的方法,不仅比单一微波理疗有着更佳的临床治疗效果,而且可以更加有效改善患者的负面情绪情况,并改善患者的生活质量,提高患者对治疗效果的满意度。因此,值得推广。

参 考 文 献

- [1] 王霞,丁焱. 宫颈癌患者术后下肢淋巴水肿发生状况及危险因素分析[J]. 护理学杂志,2015,30(10):21-25.
- [2] 脱淑梅,蔺茹,栾樾. 宫颈癌术后下肢淋巴水肿发生状况情绪障碍研究[J]. 国外医学:医学地理分册,2015,36(3):222-223.
- [3] 李菊英,李萍,李华,等. 家庭跟进式健康教育对老年宫颈癌患者放化疗后生存质量的影响[J]. 中国老年学杂志,2018,38(12):2887-2889.
- [4] Roman MM, Barbicue R, Nogaret JM, et al. Use of lymphoscintigraphy to differentiate primary versus secondary lower extremity lymphedema after surgical lymphadenectomy: a retrospective analysis [J]. World Journal of Surgical Oncology, 2018, 16(1):75-80.
- [5] Kim SI, Lim MC, Lee JS, et al. Comparison of lower extremity edema in locally advanced cervical cancer: pretreatment laparoscopic surgical staging with tailored radiotherapy versus primary radiotherapy [J]. Annals of Surgical Oncology, 2016, 23(1):203-210.
- [6] 孙小红,孔为民,马正君. 行为干预对妇科恶性肿瘤治疗下肢淋巴水肿患者的作用[J]. 首都医科大学学报,2016,37(6):826-829.
- [7] 强万敏,王盈,唐磊,等. 微波复合理疗对乳腺癌患者术后淋巴水肿干预效果的研究[J]. 中华护理杂志,2016,51(5):534-538.
- [8] 蔡芳芳,倪维. 早期中医特色护理在宫颈癌术后下肢淋巴水肿患者中的应用[J]. 护理实践与研究,2017,14(13):150-151.
- [9] 秦晓玲,贾玉玲,索志敏,等. 微波深部热疗加同步放化疗治疗中晚期宫颈癌的临床效果[J]. 现代肿瘤医学,2016,24(6):971-973.
- [10] 杨保红. 微波联合宫颈炎症康治疗中重度宫颈糜烂60例临床观察[J]. 云南中医中药杂志,2015,36(5):77.
- [11] 刘娟,孙艳秋,佟建敏,等. 康预粉联合微波治疗未育女性宫颈上皮内瘤变疗效观察[J]. 河北医学,2015(11):1864-1867.
- [12] 王霞,蔡慧媛,丁焱. 妇科恶性肿瘤患者术后下肢淋巴水肿评估方法的研究进展[J]. 中华护理杂志,2017,52(3):311-315.
- [13] 孙小红,孔为民,马正君. 行为干预对妇科恶性肿瘤治疗下肢淋巴水肿患者的作用[J]. 首都医科大学学报,2016,37(6):826-829.
- [14] 赵宏芹. 家庭支持对宫外孕腹腔镜手术患者围手术期恢复及负性情绪的影响[J]. 当代护士旬刊,2016(6):70-72.
- [15] 陈红梅,李富萍. 综合性护理干预对宫颈癌患者负面情绪和术后并发症及生活质量的影响[J]. 中国肿瘤临床与康复,2016(1):

- 114-116.
- [16] 青友芬,桂定清,李喻梅. 心理护理干预对宫颈癌新辅助化疗患者负性情绪及生活质量的影响[J]. 中国肿瘤临床与康复,2017(2):235-238.
- [17] Hareyama H, Hada K, Goto K, et al. Prevalence, classification, and risk factors for postoperative lower extremity lymphedema in women with gynecologic malignancies; a retrospective study[J]. International Journal of Gynecological Cancer, 2015, 25(4):751-757.
- [18] Yamazaki H, Todo Y, Takeshita S, et al. Relationship between removal of circumflex iliac nodes distal to the external iliac nodes and postoperative lower-extremity lymphedema in uterine cervical cancer[J]. Gynecologic Oncology, 2015, 139(2):295-299.
- [19] Kim M, Choi JY, Lim MC, et al. Identifying risk factors for CT-based diagnosed postlymphadenectomy lower-extremity lymphedema in patients with gynecologic cancers[J]. Gynecologic Oncology, 2016, 141:23-24.
- [20] 钱苗红,徐彬彬. 应用 Hogan 理论对宫颈癌患者配偶实施阶段性护理干预的效果[J]. 护理管理杂志, 2016, 16(7):515-517.
- [21] 何利芳. 积极心理干预对提升宫颈癌术后患者生活质量及主观幸福感的作用研究[J]. 护理管理杂志, 2018, 18(7):515-518.

(收稿日期:2019-02-19)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2020.01.042

• 性教育与性健康 •

立足学校进行全面性教育的优势分析

李雨朦¹ 刘文利^{1,2△}

1 北京师范大学中国基础教育质量监测协同创新中心,北京 100875

2 北京师范大学心理学部认知神经科学与学习国家重点实验室,北京 100875

【摘要】 学校作为儿童和青少年学习与个人发展的重要场所,在全面性教育开展中发挥着核心作用。立足学校开展全面性教育具有以下优势:第一,学校能够提供全面性教育所需要的软硬件设施;第二,学校全面性教育易于大规模复制和持续开展;第三,学校能够安排符合学生发展规律的教学进度;第四,依据学生阶段性需求提供其需要的学习内容;第五,立足于学校推动家庭、学校、社区协同教育;第六,营造安全、受保护的全面性教育教学环境。

【关键词】 学校性教育;全面性教育;优势;分析;实践

【中图分类号】 G479

【文献标识码】 A

Dominance analysis and practical experience for comprehensive sexuality education based on school LI Yumeng¹, LIU Wenli^{1,2△}. 1. Collaborative Innovation Center of Assessment for Basic Education Quality, Beijing Normal University, Beijing 100875, China; 2. National Key Laboratory of Cognitive Neuroscience and Learning, Beijing Normal University, Beijing 100875, China

【Abstract】 As an important environment for children and adolescents' learning and development, school plays a core role in the implementation of comprehensive sexuality education (CSE). School-based CSE has the following advantages. Firstly, schools can provide the environment and facilities required by CSE. Secondly, school-based CSE is much easier to be copied and carried out on a large scale. Thirdly, schools can provide teaching schedules in accordance with the law of students' development. Fourthly, schools can provide the learning contents required by students according to their periodical needs. Fifthly, schools can gather the efforts from family and community together for education. Sixthly, schools can create a safe and protected CSE environment for students.

【Key words】 School-based sexuality education; Comprehensive sexuality education (CSE); Dominance; Analysis; Practical experience

近年来,社会上频繁出现诸如儿童性侵害、人工流产、艾滋病传播等严重危害儿童和青少年健康的问题,社会各界都在努力寻找应对这些问题的有效措施。事实上,开展全面性教育是最有效的,也是儿童和青少年最迫切需要的一种解决方案。有关调查数据显示,近四分之三的青少年对于性知识存在着广泛而迫切的需求^[1-2],但是,超过半数的学生的性知识不是通过正

规渠道获得的^[3]。那么,什么才是青少年获取性知识的恰当途径?答案是学校。

以北京师范大学儿童性教育课题组为例,该课题组从2007年开始从事儿童性教育的研究和实践,并将性教育的主要实施途径定位在学校性教育,而且是基于课程的性教育。这得益于课题组对性教育的一个基本判断:学校一定是开展全面性教育的最重要的场所,尽管在我国学校推进性教育困难重重。

联合国教科文组织于2018年1月10日发布了《国际性教

△【通讯作者】刘文利,E-mail: liuwenli@bnu.edu.cn

育技术指导纲要(修订版)》,其中特别指出了学校作为青少年学习和个人发展的重要场所,在全面性教育开展中起着核心作用^[4]。那么,究竟为什么要将学校作为开展全面性教育的主要场所呢?本文结合北京师范大学儿童性教育课题组的实践经验,对学校开展全面性教育的优势进行详细阐述。

1 优势一:基础保障——学校能够提供全面性教育所需要的软硬件设施

作为青少年学习和个人发展的主要场所,学校能够为开展全面性教育提供现有的且比较完备的基础设施,包括接受相关专业培训的教师团队、具有公信力的知识来源和长期、稳定的教学学时。专业的教师能够使用符合学生年龄和发展需求的教学方法,并且具有丰富的教学经验;同时,学生也会认为学校和教师是最可信的、权威的知识来源。师生之间良好的信赖关系,是学校作为开展全面性教育核心场所的第一大优势。

从2007年开始,北京师范大学儿童性教育课题组就把学校作为开展性教育的最主要场所,研发基于课程的性教育框架和编写性教育读本,培训学校教师作为性教育课程的传授者。为了帮助学校和教师进一步强化师生之间的信任,课题组在使用《珍爱生命——小学生性健康教育读本》^[5](以下简称《珍爱生命》)进行教学实验的过程中,设置了诸如课前培训、集体备课、听课评课、期末总结等一系列支持教师发展的环节,帮助教师提升在性教育领域的知识储备和专业素养,同时还针对这套读本编写了相应的教师用书,以帮助教师成为合格的性教育者。

2 优势二:经济有效——学校全面性教育易于大规模复制和持续开展

在全球大多数国家,5岁~13岁的儿童一天中的大部分时间都是在学校中度过的^[6],因此学校也得以有机会接触大量的

成长背景不同的学生。学校通过统一的教材、标准化的授课,力求使传递给每个学生的信息保持一致;同时,通过相互交流和经验总结,教师之间彼此取长补短,最终将每次课程完善成为一套可以复制并不断改进的模板。加之学校的授课模式使然,一名接受过培训的性教育教师一次性地就能够为一个班级的学生进行全面性教育,无形之中实现了性教育的大规模复制。考虑到学校教学和生源的稳定性,在学校开展全面性教育能够最大限度地减少由于各种原因造成的学生流失,尽可能保证学生具有连续性地完成每一阶段的性知识学习。

大量研究也证实,学校是开展艾滋病预防和确保学生接受性与生殖健康教育和服务的最为经济有效的场所^[7-8]。投入最少的钱,取得最大的效益,这是学校作为开展全面性教育核心场所的第二大优势。

3 优势三:因势利导——学校能够安排符合学生发展规律的教学进度

有关研究表明,立足于学校开展全面性教育能够最大限度地保证教学进度符合学生各阶段的发展规律,在知识的传授上也能够更好地做到循序渐进^[9],这是在学校开展全面性教育的第三大优势。在诸如荷兰、瑞士、加拿大、新西兰、美国、南非、日本等多个国家的学校性教育课程体系中,都有着非常明确的按照年龄阶段进行划分的性教育教学计划与目标。北京师范大学儿童性教育课题组研发的《珍爱生命》^[5],在《国际性教育技术指导纲要》^[10]和国内外一些相关的纲要的基础上,制定了相应的阶段性目标和教学计划,有着较为完善的教学框架。在“家庭与朋友”、“生活与技能”、“性别与权利”、“身体发育”、“性与健康行为”和“性与生殖健康”6个单元中,按照学生年级分别制定了不同阶段的教学目标。具体结果详见图1。

单元	家庭与朋友	生活与技能	性别与权利	身体发育	性与健康行为	性与生殖健康
一年级	主题1 热爱家庭	学做决定	性别	认识身体	探索身体奥秘	关爱身体
	主题2 珍视朋友	寻求帮助	书刊与成长	珍爱生命	养成良好的卫生习惯	爱护生殖器官
二年级	主题1 家庭是爱的港湾	学会交流	性别平等	人的诞生	身体接触	健康与疾病
	主题2 友谊是常青藤	正确对待同伴影响	电视与成长	不同与平等	身体的隐私部位	拥有健康
三年级	主题1 结婚与离婚	认识自我与他人	社会性别	青春期的身体变化	青春期的困惑	认识传染病
	主题2 宽容、接纳与尊重	学会协商	电脑、网络与成长	青春期来了	生命周期与性	预防传染病
四年级	主题1 家庭成员的角色和责任	倾听、表达和理解	儿童权利	外貌形象	青春期性萌动	认识性传播感染
	主题2 认识人际关系	寻求帮助的渠道	儿童性权利	身体关注和接触	青春期性幻想与性梦	预防和应对性传播感染
五年级	主题1 建立并增进健康的友谊	学会做负责任的决定	预防儿童性侵害	生殖器官的结构和功能	自慰	认识艾滋病病毒与艾滋病
	主题2 消除歧视	学会拒绝	应对儿童性侵害	月经和遗精	青春期的爱情	预防和应对艾滋病病毒与艾滋病
六年级	主题1 认识婚姻	认识价值观	性倾向	卫生保健	健康的性行为	青少年怀孕
	主题2 养育子女	了解社会规范	性信息	健康生育	性生理反应及对策	预防青少年怀孕

图1 《珍爱生命——小学生性健康教育读本》单元和主题框架

例如,“生活与技能”单元对于“决策”这一知识点的讲解,五年级的目标是教会学生做出负责任的决策,因此会在之前的课程中,将这一目标进行阶段性分解:在一年级,帮助学生从选择自己的衣服、选择朋友和玩具等生活中的细节入手,学会做出决定。在二年级至四年级,逐渐培养学生进行交流、协商、寻求帮助、倾听、理解、表达等技能,这些在做出决策中都是非常重要的能力。打好基础后,在五年级系统地帮助学生了解为什么以及如何做出负责任的决定,通过“登台阶”式的目标设置来达成实现教学目标。

在教学学时和教学进度方面,读本的6个单元分别都有2个主题:秋季学期讲授前3个单元的6个主题,春季学期讲授后3个单元的6个主题,每个主题的讲授时间都是1学时(40分钟),每学期安排6学时,一学年12学时,一年级至六年级共72学时。课题组教学实验证明,通过这些学时的教学是能够达成教学目标的^[11],而且72学时也是学校可以提供的学时量。

4 优势四:需求本位——依据阶段性需求提供学生需要的学习内容

几乎所有的青少年在校期间都会经历他们人生中一个非常重要的时期——青春期,而他们的第一段人际关系也往往产生于学校,这段关系可能是友谊,可能是师生情谊,但也有可能是一段与性有关的关系^[4]。这就更加突显保证学生在校期间接受到正规的与权利、关系和性与生殖健康有关的教育,并树立正确的性别观念的重要性。学生迫切且明确的需求,就是学校性教育能够顺利开展的第四大优势。

为了帮助学校更好地通过全面性教育解决学生不同阶段的需求,《珍爱生命》依据不同年龄段学生可能或即将面临的困惑进行了科学而详尽的解答:考虑到从10岁左右学生会逐渐步入青春期^[12],继而出现一系列生理和心理上的变化,在三年级就为学生讲解青春期以及青春期可能发生的身体和心理上的改变,帮助学生正确、平和而喜悦地迎接青春期的到来。

到了五年级,会为学生讲解月经和遗精,引导学生将其视为成长的重要标志,能够坦然地接受并且通过正确的处理方式保持生殖器官的清洁和健康。这些知识和技能能够满足学生阶段性发展的需求,因此在授课过程中他们会非常认真地学习,也能够在今后的生活中很好地应用。当然,课程中对性的积极美好态度的培养和尊重、平等、包容、多元、接纳等价值观的传递,也帮助学生欣喜于自己的变化和成长,从中感受到生命的伟大和奇妙,学会尊重自己和尊重他人。

5 优势五:三方联动——立足于学校推动家庭、学校、社区协同教育

在全面性教育中,学校作为连接学生、父母、家庭和社区的纽带起着至关重要的作用。学校可以通过家长委员会、家长会、恳谈会、学校开放日等诸多机会把学生父母召集在一起,听取他们的意见,对他们进行培训,使其理解学校开展性教育对学生发展的重要意义。得到学生父母的支持将会使学校开展性教育事半功倍,这成为学校开展性教育的第五大优势。

在此过程中,如何与父母进行沟通显得尤为重要。课题组最初在实验学校进行性教育教学实验时,也有学生父母对此存在一定的疑问,但在课题组和学校校长和老师们的共同努力下,开展了亲子课堂、父母讲座、父母培训、父母访谈、亲子园等一系列活动,帮助学生父母了解性教育的意义,赢得了学生父

母的大力支持。甚至有许多学生父母表示,自己在这个过程中也有很大的收获,不仅仅是知识上的,更多的是价值观上的改变,对孩子更尊重了,更愿意和孩子交流了,更关心孩子的成长了,更大胆地和孩子谈性了。

6 优势六:教学氛围——营造安全、受保护的全面性教育教学环境

一个人所处的环境对于其成长会产生很大的影响。因此,在进行性教育的时候营造一种良好的氛围就显得至关重要。性教育需要的是一种开放、坦诚、安全的氛围,应当以性为美而不是羞于启齿,把性知识像语文、数学知识一样,毫不避讳地传授给学生,才是性教育应有的形式。在这方面,应当学习荷兰学校对于性的态度和性教育的做法。

荷兰作为全球第一个同性婚姻合法化的国家,长期以来对性都持非常包容和开放的态度:父母和孩子可以像聊天一样在饭桌上谈论与性有关的话题,教师也可以随时随地为学生解答与性有关的疑惑。荷兰的性教育从幼儿园开始,贯穿小学、初中、高中和大学,虽然没有全国统一的性教育课程大纲,但教育部门会为学校提供各年龄段学生性教育需要达到的核心教学目标,学校可以根据目标选择性教育的开展时间和方式。从2005年开始,荷兰每年都为4岁~12岁的儿童提供名为“春心荡漾周(week of spring fever)”的人际关系与性健康教育,教育通过夏令营形式,为儿童提供适合年龄的态度、知识和技能教育,使儿童更好地应对性接触,也更深入地理解人际关系和性健康。学校是性教育活动最主要的组织者,其中也不乏家长的参与。到了初中,荷兰青少年会接受6学时的“长久的爱(long live love)”性教育,其内容涵盖:青春期和恋爱;人际关系;愿望和界限;第一次;安全性行为,性传播感染/艾滋病传播和怀孕;使用避孕套和避孕措施。课程以集体讨论为主要形式,教师和学生充分参与其中,各抒己见,在探索中学习。有些时候,一所学校性教育开展得如何,甚至会成为父母为孩子挑选学校的重要指标^[13]。

学校包括整个社会对待性和性教育的态度,除了让孩子感受到性的常态化,更重要的是让他们能够感受到自己生活在一个安全而受到保护的环境中,这样他们才能敞开心扉与他人交流有关性的话题。营造一种安全而受保护的环境,正是学校每天都在努力的方向也是其责任所在。因此,对于开展性教育来讲,这也是学校的一大优势。

7 结语

以上就是立足学校开展全面性教育的6个优势。那么,如何在此基础上打开学校性教育的大门呢?这自然需要与“守门人”的沟通,而这个守门人就是校长。曾经有人说,一位好校长就是一所好学校,他能够在体制允许的范围内找到学校个性发展的路径,把最有利于学生的教育提供给学生^[14]。的确,无论是学校的文化环境建设、基础设施配备、教师培训还是家校合作,校长都掌握着很大的决定权。

尽管我国《中华人民共和国未成年人保护法》和《中华人民共和国人口与计划生育法》中有在学校开展性教育的规定;国务院颁布的《中国儿童发展纲要(2011-2020年)》中规定把性与生殖健康教育纳入义务教育课程体系;教育部颁发的《中小学健康教育指导纲要》和《义务教育体育与健康课程标准(2011年版)》中规定在学校开设健康教育课程(其中包含性教育内容,

尽管非常有限),但具体落实情况还缺乏有效的监督。在这种情况下,作为校长,是否能够自觉贯彻落实国家法律和法规的相关规定,是否愿意让本校学生接受全面性教育,就成为学校是否开设性教育课程的关键所在。校长的态度决定了学生是否有机会在学校接受性教育,也决定了教师以什么样的心态来开展性教育,更决定了学生以什么样的态度来对待性教育。

我们希望,未来中国会有越来越多开明的、具有远见卓识的校长把学校的大门向性教育敞开,促进全面性教育的普遍开展。

参 考 文 献

- [1] 卢国斌,王忆军,欧萍,等. 2003~2006年哈尔滨市中学生性教育效果评价[J]. 中国妇幼保健,2010,25(32):4663-4666.
- [2] 陈少芳,李宏伟,杨巧红,等. 中山市青少年性教育现状调查与对策研究[J]. 中国性科学,2016,25(1):132-136.
- [3] 李金娥. 邯郸市中学生对新型毒品和艾滋病知识的认知现状[J]. 职业与健康,2011,27(6):681-683.
- [4] UNESCO,UNAIDS,UNFPA,et al. International technical guidance on sexuality education:an evidence-informed approach [EB/OL]. [2019-03-10]. <https://unesdoc.unesco.org/ark:/48223/pf0000260770?posInSet=3&queryId=a5216c74-21e4-43dc-af6c7-0cb47d4aded4>.
- [5] 刘文利. 珍爱生命:小学生性健康教育读本(全12册)[M]. 北京:北京师范大学出版社,2017.
- [6] Boler T,Johnsson E. School-centered HIV and AIDS care and support in Southern Africa;technical consultation report [EB/OL]. [2019-03-10]. <http://unesdoc.unesco.org/ark:/48223/pf0000157860>.

- [7] Kivela J,Ketting E,Baltussen R. Cost and cost-effectiveness analysis of school-based sexuality education programmes in six countries[EB/OL]. [2019-03-10]. <https://unesdoc.unesco.org/ark:/48223/pf0000211604?posInSet=1&queryId=0aa4feaf-f777-4b85-a3f0-1211447aach4>.
- [8] Montgomery P,Knerr W. Review of the evidence on sexuality education;report to inform the update of the UNESCO international technical guidance on sexuality education [EB/OL]. [2019-03-10]. <https://unesdoc.unesco.org/ark:/48223/pf0000264649?posInSet=1&queryId=c1fc5020-9764-468a-84fa-0f3dc63a0315>.
- [9] Kirby D,Welbourn A,Gordon P,et al. Review of sex relationships and HIV education in schools [EB/OL]. [2019-03-10]. <https://unesdoc.unesco.org/ark:/48223/pf0000162989?posInSet=1&queryId=d404040c-350a-4cff-a63d-4602fe104a01>.
- [10] UNESCO. International technical guidance on sexuality education:an evidence-informed approach for schools,teachers and health educators[EB/OL]. [2019-03-10]. <https://unesdoc.unesco.org/ark:/48223/pf0000183281>.
- [11] 赖珍珍,胡玥,刘文利,等. 小学三年级流动儿童性教育课程效果评价[J]. 中国学校卫生,2015,36(8):1150-1153.
- [12] David RS,Katherine K. 发展心理学:儿童与青少年[M]. 邹泓,译. 北京:中国轻工业出版社,2009:199.
- [13] Sanderijn VDD,Reinders J. Stepwise sexual development of adolescents;the dutch approach to sexuality education[J]. Nature Reviews Urology,2018,15:133-134.
- [14] 刘铁芳. 好校长就是一所好学校[J]. 当代教育论坛(校长教育研究),2007(4):101-102.

(收稿日期:2019-03-27)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2020.01.043

· 性教育与性健康 ·

广州市智力障碍学生性教育问题与对策研究

黄华权 张煜晨[△]

广东省广州市越秀区启智学校,广州 510000

【摘要】 目的 深入了解智力障碍学生性教育存在的问题,提出解决策略。方法 对广州市智力障碍学生性教育情况进行实地观察及访谈相关人员。结果 广州市智力障碍学生性教育主要由家庭、学校、机构开展,部分社区家庭综合服务中心尝试进行性教育辅导。广州市智力障碍学生性教育存在以下问题,家长、教师及社会大众的性教育意识薄弱;性教育教学资源缺乏;性教育教学评估不完善以及各方智力障碍学生性教育指导者沟通缺乏。结论 以上问题可通过提升性教育意识、丰富性教育资源、建立性教育教学评估体系及促进各方交流合作等进行改善。

【关键词】 智力障碍;性教育;问题;对策

【中图分类号】 G479

【文献标识码】 A

Problems of and improving strategies for the sexuality education of students with intellectual disabilities in Guangzhou HUANG Huaquan, ZHANG Yuchen[△]. Yuexiu Qizhi School, Guangzhou 510000, Guangdong, China

【Abstract】 Objective To fully understand the problems of and provide improving strategies for the sexuality education of students with intellectual disabilities. **Methods** Field observation of sexuality education of students

[△]【通讯作者】张煜晨,E-mail:1394827265@qq.com

with intellectual disabilities in Guangzhou and interviews with relevant personnel was conducted. **Results** Sexuality education of students with intellectual disabilities is mainly carried out by families, schools and organizations and some community service centers try to provide sexuality education for such students. At present, sexuality education of students with intellectual disabilities has the following problems, including weak awareness of sexuality education, poor resources of sexuality education, imperfect teaching evaluations and insufficient communication between education providers. **Conclusions** The above problems can be improved by raising the awareness of sexuality education for students with intellectual disabilities, enriching the educational resources, improving the teaching evaluation system and promoting the exchanges and cooperation between education providers.

[Key words] Intellectual disabilities; Sexuality education; Problems; Strategies

智力障碍的特征是在智力功能以及适应性行为两个方面有显著限制,表现在概念性、社会性和实践性适应技能方面的落后^[1]。随着身体的生长发育、成熟,智力障碍学生与普通学生一样,会自然地产生性冲动和性需求^[2]。但是很多智力障碍学生的教师或家长,却常常把他们当作长不大的孩子,忽略他们性生理的成熟,忽视其对性的好奇等事实。由于长期受到保护,智力障碍学生缺乏人际互动经验,两性交往技能发展迟缓。同时缺乏适宜的性知识,更容易使其成为被性骚扰与性侵害的对象,成为非意愿怀孕及性传播疾病的受害者^[3]。性教育能传播性生理知识、适当的社会性道德观念及法律规范,培养一个对两性关系、友谊、爱情、两性道德、社会道德与心理观点的正确理解,促进其健康发展和生存^[4]。性教育能帮助智力障碍学生进行自我认识,促使其身心健康发展及与他人建立适当的社会互动行为,帮助智力障碍学生融入社会和独立生活。

本研究对广州市内的2所培智学校、1所特殊孩子性教育机构及2个家庭综合服务中心进行实地观察,记录其开展智力障碍学生性教育的形式,并查看相关教学设计及教学用具。对2名培智学校性教育教师、2名特殊孩子家长协会负责人、2名性教育机构负责人和2名家庭综合服务中心社工进行访谈,了解智力障碍学生性教育的开展情况、课程内容、教学形式以及当前存在的问题。通过对观察记录以及访谈录音资料的归纳与分析,明晰当前广州市智力障碍学生性教育存在的问题,以对智力障碍学生的性教育提出建议。

1 广州市智力障碍学生性教育现状及存在问题

目前,我国智力障碍学生性教育的现状为,智力障碍学生的学校性教育几乎处于空白阶段^[4]。其中,6岁-19岁智力障碍学生对“性”相关知识、技能掌握得很少;教师、家长对“性”相关知识、技能教得不多^[5]。当前广州市智力障碍学生的性教育现状与国内智力障碍学生性教育的发展现状相似。广州市现有22所特殊学校,其中13所为培智类学校^[6]。特殊学校内暂未开设性教育课程,但大多数学校会尝试根据智力障碍学生的个别化教育需求为学生教授生理知识或人际交往技能。2011年美国的葛兰·昆特(Glenn S. Quint)与广州市几所学校的合作,编撰了《我们在成长:特殊学校性教育教案集》,为广州市的特殊孩子性教育提供了支持。2017年广州市番禺区培智学校出版了《知“性”教师这样做:智障学生性教育实用手册(教师用书)》及《智障学生性教育校本课程评量手册》,并开展了智力障碍学生的性教育教学。除特殊学校外,智力障碍学生的家庭、所在社区家庭综合服务中心会为学生提供适当的性教育指导。机构方面,广州市第二少年宫以及广州市越秀区爱成长教育支持中心,为智力障碍学生提供性教育教学。

2 智力障碍学生家庭性教育现状与存在问题

家庭教育是学校和社会教育的基础和补充^[7]。性教育在家庭中由父母开展,除可给学生传递性教育信息外,还可以传递家庭性价值观,让孩子更好地适应家庭氛围,增进与家人的互动与感情。在家庭互动中,丰富学生的性知识或技能可以为其进入学校和社会奠定良好的基础。

智力障碍学生在家中的时间会比普通学生更长,对家庭成员有较强的依赖,家庭成为性教育最自然的场所。家庭应当承担智力障碍学生性教育的主要任务^[8]。当前智力障碍学生家庭性教育的内容主要包括:学生性别概念和性别角色、维系友情和亲情以及性侵犯的预防等知识或技能^[5]。经过对家长访谈得知,目前广州市有少部分智力障碍学生的家长对孩子开展家庭性教育,内容主要是教导学生自我保护及处理青春期身体变化。家长通常会借助日常生活真实事件、动画、新闻、图书等与孩子分享性知识或技能。除此之外,部分家长会通过做榜样的方式来引导学生表现适当的两性交往行为。

中国社会的传统观念使许多父母都羞于与自己的孩子谈性。当孩子出现不适当的性行为表现时,常常无法得到及时纠正并遭受父母的指责^[9]。城市父母会关注残障青少年的性与生殖健康问题,具有较强的保护意识,对残障青少年性教育普遍持支持态度^[10]。但大部分家长认为他们并未准备好给智力障碍学生提供性教育^[11]。通过访谈家长得知,在广州市,部分智力障碍学生的家长觉得没有必要在家中开展性教育。同时,家长认为自身缺乏性教育专业知识与技能,无法对孩子进行性教育。有研究表明,家长希望能在专业人员协助下为智力障碍学生提供性教育^[12]。对于想要开展家庭性教育的家长来说,性教育资源缺乏,在学校或者康复机构较少与教师交流性教育的信息,也影响了智力障碍学生家庭性教育的开展。

3 智力障碍学生学校性教育现状与存在问题

智力障碍学生在学校里进行知识学习与人际交往。在学校中,专业教师、丰富的教学资源支持以及大量的伙伴互动机会,都有利于学校性教育的开展。

目前,性教育在广州市的学校内并未作为必修学科。为了满足特殊孩子的性教育需求,2009年广州市越秀区启智学校与其他社会机构、特殊学校合作,开展了特殊孩子性教育的师资培训,并在校内开展性教育教学。该校原仅对高年部(14岁~16岁)以及职高部(17岁~19岁)的智力障碍学生进行性教育。随着该校性教育师资团队的发展,现今全校所有班级会有每周40分钟的性教育课程。除了固定课程外,该校也会开设性教育小组课程,如相近年龄学生小组及相近青春期行为问题学生小组。该校开展性教育的主题包括认识身体、隐私部位及其社会

规范、人际交往社交圈、青春期身体变化等内容。针对高年级的学生还会开展关于友谊或恋爱方面的课程。在开展性教育教学时,该校主要采用讲授、情景演练等教学策略。为补偿智力障碍学生在认知学习及知识迁移能力方面的缺陷,该校老师在开展性教育时会大量使用图片及模具。目前,广州市内的部分特殊学校的性教育形式及策略与该校相似。

目前,特殊学校有开展智力障碍学生的性教育课程,同时也有学校开展与性教育相关的课题、课程及校本教材研究,但由于特殊孩子能力个体间与个体内部差异大,目前还没有较为明确、系统的智力障碍性教育体系。同时特殊教育教师缺少专业的性教育理论指导,学校间及与机构的交流机会少,使智力障碍学生的性教育技巧及经验难以得到传播,影响了当前智力障碍学生学校性教育进一步发展。

4 智力障碍学生机构性教育现状与存在问题

为了满足智力障碍学生的发展需求,部分家长会把孩子送到康复机构进行训练。据访谈得知,广州市内特殊教育机构一般会为智力障碍学生提供认知、动作、社交和艺术才能等方面的训练。

目前,国内开展性教育的机构不少,但大多数机构主要开展生殖健康、防性侵等主题的性教育课程,而且对象主要针对普通青少年或流动儿童。以智力障碍学生为教育对象的性教育机构相对比较稀缺。通过访谈了解到广州市第二少年宫以及广州市越秀区爱成长教育支持中心,会为智力障碍学生提供性教育教学服务。以广州市越秀区爱成长教育支持中心为例,该机构开展的智力障碍学生性教育有以下几种形式:①特殊孩子性教育课堂:每周固定时间固定参与成员的性教育课程。②特殊孩子性教育家长小组:组织特殊孩子的家长进行性教育资源及经验分享。③特殊孩子性教育教师、家长、专业人士培训:培训教师、家长、社工及机构负责人成为特殊孩子性教育实施者。④学校性教育支持:为特殊学校提供性教育课程教学服务。⑤特殊孩子性教育资源开发:特殊孩子的性教育教材、教具开发。以特殊孩子性教育课堂为例,该机构会为特殊孩子提供一年32课时的性教育服务,主要开展身体部位、青春期身体变化、自我保护及人际交往沟通等的主题教学。教学时,主要采用老师讲解、学生讨论及课堂情景演练等方法。为提升教学效果,机构会为家长提供每课时10分钟的家庭性教育教学指导。

机构内教师缺乏与学校教师、社工的交流与合作,智力障碍学生的机构性教育尚未得到推广。在机构中开展性教育会遇到家长不理解、不重视等情况。受智力障碍学生背景差异大、教学时间短、教学间隔时间长以及系统性教学评估缺乏等因素影响,机构开展性教育较难达到预期效果。

5 智力障碍学生社区性教育现状与存在问题

《第二期特殊教育提升计划(2017-2020年)》明确指出,要帮助智力障碍学生融入社会。帮助智力障碍学生融入社区,是学生融入社会的重要影响因素。2010年起,广州市开始了家庭综合服务中心的试点工作。目前,家庭综合服务中心开展的服务一般包括家庭服务、青少年服务、义工培育服务、伤残人士服务、长者服务。智力障碍学生会进入家庭综合服务中心,并享受相关服务。例如:社工的一对一训练及辅导。在街道家庭服务中心开展性教育可以较好地与社区生活进行衔接,促进学生性知识或技能的提高,帮助学生融入社区。

目前,在街道家庭服务中心里,社工会给智力障碍学生提供以下与性教育相关的服务:①行为指导:在学生出现与性相关的行为问题时,社工会教导学生适当的行为表现,教导方式以批评教育为主。②专题性教育工作坊:部分街道家庭服务中心会邀请专业性教育教师开展智力障碍学生性教育课程或专题工作坊,为智力障碍学生普及性知识及提升社区居民和工作人员的性教育意识。

在街道家庭服务中心中开展性教育服务需要政府购买服务及专业老师的支持。受以上因素影响,目前社区开展性教育的机会较少。街道家庭服务中心的职员较多毕业于社会工作专业,能部分了解智力障碍学生。但是社工较少与学校或机构合作,因而对于智力障碍学生的教学及性教育方面的信息了解较少。本研究发现,社工在开展性教育时会出现利用俚语(如:“小鸡鸡”)替代生殖器官名称、使用斥责应对不适当性行为和过于注重知识讲授等问题。

广州市已有家庭、学校、机构及社区开展智力障碍学生性教育。研究发现,广州市智力障碍学生性教育存在以下问题:①家长、教师及社会大众的性教育意识较为薄弱。家庭、学校、机构及社区缺少对智力障碍学生性及性教育的科学认识,影响了智力障碍学生性教育的发展。②智力障碍学生性教育资源缺乏。目前性教育教学资源主要以文案为主,缺少视频、教具等的多媒体资源。③智力障碍学生性教育缺少专业的教学评估。智力障碍性教育仍未建立完善的教育教学评估体系,当前主要通过家长或教师观察反馈进行教学效果评估。④各个智力障碍学生性教育指导者缺乏沟通及合作。目前家长、学校、机构及社区大多独立开展性教育教学,缺乏交流和合作,影响了性教育资源的传播。

6 智力障碍学生性教育问题的对策

6.1 提升家长、教师、社会大众的性教育意识

社会中依然存在认为智力障碍学生无性需求或无法习得性知识等,相关教育部门对智力障碍学生的性教育缺乏研究及指导,影响了家长及教师为智力障碍学生提供性教育。当社会对于智力障碍学生的性需求有了科学、自然的见解,才能保证智力障碍学生的性权利,从而促进智力障碍学生的性教育发展。智力障碍学生需要家庭、学校、机构及社区提供适合他们的服务,而性教育应该是这些服务中必要的一环。有研究表明,性侵害防治教育可以提升轻度、中度智障者的自我保护能力,构建有序的社会环境^[13]。

为了更好地提升社会大众的性教育意识,教育部门应加强对智力障碍学生的知识普及,让更多的人了解到智力障碍学生的性成长及性教育。目前智力障碍者与性相关的宣传及报道,主要围绕在“智力障碍者性侵犯”等话题下。这种情况可能会提升家长、教师等的性教育意识,但同时也增加了他们对智力障碍学生开展性教育的焦虑。因此相关部门需要加大对智力障碍学生与性相关知识的正面宣传,让更多的人客观看待智力障碍学生的性。对于特殊学校而言,学校可以通过家校合作与家长分享性教育的资讯,提升家长的性教育意识与技巧。社区中开展相关的知识讲座及宣传也可以帮助社会大众建立智力障碍学生的科学认识。提高教育部门、普通学校和特殊学校正确认识对残障学生性教育需求和权利,转变观念,出台针对不同障碍类型的学生性教育指导纲要和教学大纲,能推动性教育的开

展^[9]。

6.2 丰富智力障碍学生性教育资源

当前针对智力障碍学生设计的性教育资源稀缺,针对普通孩子的性教育资源并不适合智力障碍学生。家长一般会选用普通儿童性教育教材。学校及机构的教师会根据需要制作性教育教材,但是缺乏整理,同时较少使用多媒体教具。规范的性教育教材有利于学生形成良好的性认识,养成健康的性行为^[14]。普通儿童的性教育教材及教具具有一定借鉴意义,但是缺少对智力障碍学生能力的考量,在使用过程中需要调整。因应智力障碍学生的特质,教学需要更加贴合生活情境及提供足够的辅助教学方案及教学用具应当更加丰富多样。

当前我国大陆地区的性教育教材教具比较缺乏。教具多为特殊教育教师设计,有效性等缺乏检验,因而没有被大范围使用。在台湾地区的性教育教案中发现,在智力障碍学生的性教育课堂中,教师较多会通过绘本介入教学,让学生在浅显的文字及丰富的图片中了解性知识。香港地区的性教育课程则会有大量的动画、视频资源支持。我国大陆地区应当丰富性教育的绘本、视频及网络等资源。或根据地区需要,对现有的智力障碍学生性教育的教学资源进行整理及改良,提升课程教学的有效性。学校应根据学生的智力障碍程度、身心发育水平、性别差异等因素,组织设计富有校本特色的性教育教材^[15]。

6.3 建立智力障碍学生性教育教学评估体系

对于已经开展智力障碍学生性教育的指导者而言,他们并未明确如何对智力障碍学生性教育的教学成果进行评估。建立智力障碍学生性教育教学评估体系可以提升性教育教学成效,便于教师调整教学进程及改善教学策略。目前智力障碍学生性教育的教学成效主要依靠专业人员、家长的日常观察进行评价,缺少对智力障碍学生的知识掌握程度及技能表现的量化评价。性教育成效评价需要在实际生活中进行,但是评价所需的环境、时机不明显,同时难以进行跟踪,影响了评估体系的建立。建立智力障碍学生性教育教学评估体系需考量知识与技能的掌握情况,明确通过标准,并结合日常观察及课程测试两种形式。2017年广州市番禺区培智学校出版的《智障学生性教育校本课程评量手册》,为智力障碍学生性教育教学评估提供了借鉴。

6.4 促进性教育指导者的交流与合作

目前,广州市内已有家庭、学校、机构及社区在开展智力障碍学生的性教育,但是由于性教育指导者之间缺乏沟通与合作,出现了性教育内容重复、混乱及经验无法交流等情况。智力障碍学生的性教育需要家长、学校和社区的合力推动^[16]。在性教育过程中,提升智力障碍学生家庭、学校间的沟通合作,有利于总结教学经验和提升教学效果。智力障碍学生的家庭得到机构、学校的专业支持,可以提升家庭性教育的科学性。学校与机构的合作,利于提升智力障碍学生性教育的理论性及专业性,进而推动智力障碍学生性教育体系的构建。在开展性教育时,学校、机构及社区的交流合作可以促进性教育资源的流通,以提升教学效果。广州市越秀区启智学校建立了性教育核心教师工作组。该组成员会进行教学研讨及个案研究,以增加组

内教师的交流及互动,巩固智力障碍学生性教育成果。

广州市智力障碍学生家庭开展性教育,家长会借助生活情境进行教学,但是由于专业知识及教学资源缺乏,难以进行更深层次的性教育教学。特殊学校对智力障碍学生开展性教育的内容及资源相对完善,但是教师内部缺少整理及分析,同时性教育教学效果评估体系尚未完善。机构开展智力障碍学生性教育专业性较强,形式多样。但是由于受学生背景、教学时间等因素影响,教学效果亦无法得到较好保证。社区的智力障碍学生性教育主要依托街道家庭综合服务中心开展,正处于起步阶段,当前面临着专业支持缺乏的问题。以上问题可通过提升家长、教师及社会大众的性教育意识、丰富性教育资源、建立性教育教学评估体系及促进各方交流合作等策略进行改善。

参 考 文 献

- [1] 刘春玲,马红英.智力障碍儿童的发展与教育[M].北京:北京大学出版社,2011:3-4.
- [2] 管飞,张琴.特殊儿童的问题行为干预-实例与解析[M].北京:中国轻工业出版社,2014:195-197.
- [3] 张小芬.智能障碍学生性教育教材与教学媒体[M].台北:心理出版社,2011:3-8.
- [4] 唐诚,文强,夏瑞,等.重庆市智障青少年性教育现状分析及对策探讨[J].中国性科学,2014,(8):71-73.
- [5] 陈海苑,万莉莉,区绍祥,等.6-16岁智障学生性教育现状调查研究[J].现代特殊教育,2016,(6):53-60.
- [6] 广州市教育局.2017年广州市教育统计手册[EB/OL].(2018-06-12)[2019-02-26] <http://www.gzedu.gov.cn/gzsjyj/sjtj/201806/c088d69d1624458580d3c1f4cd7300ba.shtml>.
- [7] 姚郑芳.培智学校家庭教育指导的实践与思考[J].现代特殊教育,2015,(11):43-44.
- [8] 熊利平,张文京.智力障碍人士性教育原则初探[J].中国特殊教育,2004,(7):61-64.
- [9] 时毓媛.智障孩子性保护和性教育问题分析[J].中小企业管理与科技(中旬刊),2015,(12):136.
- [10] 涂晓雯,胡塔静,李红艳,等.残障青少年获取性教育与生殖健康服务的定性研究[J].中国学校卫生,2018,29(8):51-54,58.
- [11] Tamas D, Jovanovic NB, Rajic M, et al. Professionals, parents and the general public: attitudes towards the sexuality of persons with intellectual disability[J]. Sexuality and Disability, 2019, 37(1):245-258.
- [12] Stein S, Kohut T, Dillenburg K. The importance of sexuality education for children with and without intellectual disabilities: what parents think[J]. Sexuality and Disability, 2018, 36(2):141-148.
- [13] 熊少波,廖怀高.破窗理论视角下的女性智障者性被害的研究.成都工业学院学报,2013,2:59-62.
- [14] 窦单妮.智力障碍青少年性教育的实践探索[D].成都:四川师范大学,2016.
- [15] 刘莉.加强特校智障学生青春性教育的思考.经营管理者,2015(12):439.
- [16] 熊利平.智障青少年性教育干预成效研究[J].重庆师范大学学报(哲学社会科学版),2013,(5):89-96.

(收稿日期:2019-02-26)

LGBT 人群的数量估计:国际经验和中国挑战

杨雪燕[△]

西安交通大学公共政策与管理学院人口与发展研究所/性别与发展研究中心,西安 710049

【摘要】 本文采取文献研究方法,从测量工具、调查过程和估计结果3个方面分别梳理了西方国家和中国的相关研究中对于女同性恋、男同性恋、双性恋和跨性别者(lesbian, gay, bi-sexual and tran-sexual, LGBT)人群的数量估计,发现西方国家在性取向测量方面,已经从单一维度逐步发展为多元维度;在抽样方法上,已经从非概率抽样逐步过渡为概率抽样和代表性样本;在调查方法上,已经从纸质问卷+面访的形式逐步发展为计算机辅助调查;在研究人群上,已经从LGB(lesbian, gay and bi-sexual, 女同性恋、男同性恋和双性恋)逐步发展到LGBT,从只关注男性到同时关注两性。LGBT人群数量的估计结果在不同的国家和不同的研究中仍然存在较大的差异,但具有较好的可比性。相比较而言,中国在测量工具、调查过程和估计结果上仍然存在一定的进步空间。本文分析了中国在LGBT人群数量估计方面面临的挑战,并提出了相应的对策。

【关键词】 LGBT人群(女同性恋、男同性恋、双性恋和跨性别者人群);LGB人群;数量估计;国际经验;中国挑战

【中图分类号】 R-05

【文献标识码】 A

The estimation on LGBT population size: the international experiences and China's challenges YANG Xueyan[△]. Research Center for Gender and Development/Institute for Population and Development Studies, Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710049, Shaanxi, China

【Abstract】 With the methodology of literature review, the studies on estimation of lesbian, gay, bi-sexual and tran-sexual (LGBT) population size in western countries and China were collected and analyzed from measurements, survey procedures and estimation results in this article. It was found that in western countries the measurement for sexual orientation had been developed from single dimension to multiple dimensions, the sampling strategies had been developed from non-probability sampling to probability sampling and representative samples, the survey strategies had been developed from questionnaires and interview to computer assisted personal interviewing (CAPI), and the target groups had been developed from lesbian, gay, bi-sexual (LGB) to LGBT, and from only focusing on men to focusing on both men and women. Therefore, the results on estimation of LGBT population size in western countries are relatively stable and comparable. Compared with the studies in western countries, there are many spaces for improvement in similar studies in China, including measurements, sampling methodologies, survey strategies, target groups and estimation results on LGBT population size. The challenges on estimation of LGBT population size for China were summarized and the corresponding suggestions were provided in this article.

【Key words】 Lesbian, gay, bi-sexual and tran-sexual (LGBT) population; Lesbian, gay, bi-sexual (LGB) population; Size estimation; International experiences; China's challenges

女同性恋、男同性恋、双性恋和跨性别者(lesbian, gay, bi-sexual and tran-sexual, LGBT)人群是性少数派,是女同性恋(lesbian)、男同性恋(gay)、双性恋(bi-sexual)和跨性别者(tran-sexual)的统称^[1]。

近年来,国际学术界对于LGBT的研究方兴未艾,中国的学术界也开始了探讨,但还远未形成主流。对于LGBT人群的认识和接纳,标志着一个国家和社会的文明和进步程度。随着时代的进步与大众心态的日益开放,LGBT人群跃入公众视野、进入社会主流只是时间问题。

从人口学观点而言,对于一个人群进行研究,首先必须了

解这一人群的数量。可以预见的是,随着社会的进步和相关研究的进展,性取向将会如民族和宗教一样作为人口学变量而被广泛地纳入到各种人口和社会调查之中。因此,对于LGBT人群的数量估计,已经成为LGBT的人口学研究中的基础与核心问题。

本文采取文献研究方法,从测量工具、抽样方法和调查对象、估计结果3个方面分别梳理国际研究(主要包括美国、加拿大、英国等)和中国相关研究中对于LGBT人群数量的估计,并对已有研究进行评述,旨在为推进中国LGBT人群相关研究提供借鉴与参考。

1 针对LGBT人群数量估计研究的国际经验

1.1 性取向测量研究

西方国家早期是针对女同性恋、男同性恋和双性恋(lesbi-

[△]【通讯作者】杨雪燕, E-mail: xueyanyang@mail. xjtu. edu. cn

an, gay and bi-sexual, LGB) 人群的数量估计, 后期才逐渐关注跨性别人群 (LGBT) 的数量估计^[2]。最早提出性取向测量的是 1860 年代的 Ulrichs KH^[3], 但是他的测量只是针对男性, 并且将男性划分为“异性恋、同性恋和双性恋”。早期的性取向测量通常包含 2 个维度: 心理维度和行为维度。但是, 并非所有的测度都同时包含这 2 个维度。而近期的研究更多地是同时从心理和行为 2 个维度去界定性取向。例如, 性学专家金西博士制定的一种尺度——金西量表, 尝试用 0 至 6 代表人的性取向定位。金西认为, 人并不是只有“同性恋”和“异性恋”2 种, 每个人都有一定的同性恋/双性恋倾向, 分别只取决于程度^[4]。

随着研究的深入, 简单化的性取向测度受到了批评^[5]。实际操作中发现, 性取向的心理和行为维度均包含了更为复杂的内涵。因此, Klein F 等^[6]发展出性取向表格, 从 7 个维度来测度人们的性取向, 包括性吸引、性行为、性幻想、感情偏好、社会偏好、性取向身份认同、异性恋或同性恋生命周期。根据该测量表格又将人们的性取向划分为 7 类, 包括完全异性恋、大部分异性恋、偏异性恋、异性恋和同性恋各半、偏同性恋、大部分同性恋、完全同性恋。然而, 如此复杂的测量工具其实实用性和操作化程度不高, 实际应用案例并不多。

上述这些研究遭到一些批评, 最主要的观点认为, 这些测度都不约而同地将同性取向和异性取向视为同一尺度的两端, 忽视了在现实中两者有可能是相互独立的 2 个平行维度, 就如同性别气质中的男性气质和女性气质一样^[7]。因此, 有的研究者分别从同性取向和异性取向 2 个维度去分别界定性取向, 并对其进行了验证^[8]。

1.2 针对性取向的调查

1.2.1 抽样方法 早期的 LGB 调查通常采用非概率抽样的方法进行。例如, 金西博士 1948 年发表的著作《男性性行为》中, 其调查所涉及的样本容量虽然很大, 但主要偏向于方便抽样, 其中有相当一部分样本是来自美国监狱的男性和男妓, 因而有可能存在“自愿性偏误”^[9]。随着时代的进步和发展, 关于性取向的问题逐渐被纳入到人口普查当中, 产生了以普查取代过去非概率抽样调查的趋势, 如 2000 年以后美国与健康相关的普查中均包含了性取向测度, 因此近期关于性取向人群的估计开始以代表性样本为主。欧洲于 2012 年发起了针对 LGBT 的调查, 但由于经费的限制, 该调查只针对了 9 万多 LGBT 人

群, 并未涵盖所有的代表性人口, 因此无法得到欧洲 LGBT 人群比率的相关数字^[10]。

1.2.2 调查方法 由于技术的限制, 早期关于性取向的调查通常采用自填式纸问卷的方法。例如, 金西博士的调查就采用了该方法。随着技术的进步和发展, 近期关于性取向的调查均开始采用电话调查、网络调查、计算机辅助调查等, 其中计算机辅助调查方法被认为能够更好地保护调查对象的隐私, 因而有助于提高调查数据的质量^[11]。

1.2.3 研究人群 早期的 LGB 研究通常只关注男性群体, 因此调查对象也多局限于男性, 女性通常是被忽视或被遗漏的^[1]。一般而言, 早期的非概率抽样 (非代表性样本) 所关注的人群也是多种多样的, 包括男性群体 (如金西博士的调查)、大学生群体、部队军人等等。

LGBT 的研究人群经历了从 LGB 到 LGBT 的变化。在早期的研究中, 只关注同性恋或双性恋人群, 且多局限于男性群体; 20 世纪 90 年代以后, 女性群体逐渐进入研究者的视野; 而在近些年的研究中, 才渐渐关注到跨性别群体^[1]。

1.3 针对 LGBT 人群的数量估计

由于测量工具的不统一, 所采取的抽样方法和覆盖人群均存在不同, 因此, 国际上不同研究中所获取的 LGBT 比率的估计也有很大不同。

西方国家针对 LGBT 人群数量的估计研究可以追溯到 150 年前, 经历了较长时间的发展, 其测量工具、抽样方法、调查方法业已比较成熟, 研究人群也渐趋丰富。如今, 在测量量表上, 已经从单一维度逐渐向多元维度发展; 在抽样方法上, 已经从小规模、非概率抽样向大规模、概率性抽样、全国代表性样本发展; 在调查方法上, 已经从纸质问卷 + 个人访谈向计算机辅助调查和电话调查发展; 在研究人群上, 已经从 LGB 向 LGBT、从只关注男性向同时关注男性和女性发展。这些测量工具、抽样方法、调查方法的进步和调查人群的丰富, 使得西方国家的 LGBT 人群数量的估计结果具有一定的可比性。然而尽管如此, 西方不同国家和地区、不同研究中的 LGBT 人群数量估计仍然存在较大差异。同性性吸引的发生率在 1% ~ 18% 之间, 同性性行为的发生率在 2% ~ 20% 之间, 同性或双性恋身份认同的发生率在 1.2% ~ 15% 之间; 跨性别者的发生率更低, 通常不到 1%。具体结果详见表 1。

表 1 国际研究中 LGB 和 LGBT 的人数估计

测量	抽样方法	调查方法	调查人群	LGB/LGBT 人群占总人口比率	来源
金西量表 (同性性行为, 性取向)	非概率抽样 (定额抽样与方便抽样相结合)	访谈式问卷调查	16 岁 ~ 55 岁成年男性和女性, 美国	37% 的男性和 13% 的女性至少有一次通过同性性行为获得高潮; 13% 的 16 岁 ~ 55 岁的男性和 8% 的 16 岁 ~ 55 岁的女性是纯粹的同性恋者; 2% ~ 6% 的人仅有同性性接触	Kinsey A 等, 1948, 1953 ^[4,12]
同性性行为	偶遇抽样, 非代表性样本	面访 + 自填式纸质问卷	男性, 美国	1.3% 的样本只有同性性行为; 3.1% 的样本同时有同性和异性性行为	Pietropinto A, Simmenauer J, 1977 ^[13]
同性性行为	代表性样本	纸质问卷调查	男性成人, 美国	20.3% 的成年男性至少有一次通过同性性行为获得高潮; 3.3% 的男性在其成年后偶尔或经常发生同性性行为	Fay R, Turner C, Klasser A, et al, 1989 ^[14]
同性性吸引	概率抽样, 代表性样本	电话调查	男性, 美国	3.7% 的男性是同性恋或双性恋者	Harry J, 1990 ^[15]

表 1 (续)

测量	抽样方法	调查方法	调查人群	LGB/LGBT 人群占总人口比率	来源
同性性吸引	代表性样本	面访 + 自填式纸质问卷调查	18 岁以上的成人, 美国	5.6% 的成年人是同性恋者或双性恋者	Smith TW, 1991 ^[16]
同性性伴侣	概率抽样	电话问卷调查	16 岁 ~ 50 岁男性和女性, 美国	4% 的 16 岁 ~ 50 岁的男性和至少 3% 的女性在最近 5 年有过同性性伴侣	Taylor H, 1993 ^[17]
同性性行为、同性欲望和同性身份认同	概率抽样	面访 + 自填式问卷调查	18 岁 ~ 59 岁男性和女性, 美国	9% 的男性和 4% 的女性青春期后至少发生过一次同性性行为; 2.8% 的男性和 1.4% 的女性有某种程度的同性身份认同	Laumann E, Gagnon J, Michael R, et al, 1994 ^[18]
同性性取向的 3 个维度	分层概率抽样	计算机辅助调查	男性, 加拿大	15.3% 的男性曾经有过某种程度的同性性倾向	Bagley C, Tremblay P, 1998 ^[19]
同性性行为	概率抽样	早期纸质自填式问卷, 后期计算机辅助调查	16 岁 ~ 44 岁定居在英国的男性和女性	2.8% 的英国男性在过去 5 年内有过同性性行为	Mercer CH, Fenton KA, Copas AJ, et al, 2004 ^[20]
性取向自我认同	概率抽样、代表性样本	计算机辅助调查	18 岁 ~ 59 岁的加拿大人	1.9% 的加拿大人的自我认同为同性恋或双性恋	Gates G, 2011 ^[1]
性取向身份认同	全国性调查, 代表性样本	多种方法	英国	1.5% 的英国人自我认同为同性恋或双性恋	Gates G, 2011 ^[1]

2 中国针对 LGBT 人群数量的估计研究

中国在 LGBT 人群的相关研究方面整体处于后发阶段, 面临诸多挑战。

在测量工具方面, 目前主要借鉴和应用西方国家成熟的性取向量表和测量题项, 利用西方国家已有性取向测量量表在中国背景下的跨文化验证和修订研究并不多见; 在中国文化背景下性取向量表的原创性研究更为罕见, 仅有刘珺^[21]的研究将性取向界定为情感依恋、性行为、性幻想、性吸引 4 个维度包括 68 个题项的量表, 且对于量表的信度和效度进行了验证。究其原因, 可能是中国早期的同性恋研究多局限于质性访谈, 定量研究相对缺乏^[22]; 而近期的相关研究也多以性行为研究为主, 并未将性取向问题作为主要研究内容, 只是其中纳入了少量关于性取向的题项^[23]。

在抽样方法方面, 以典型调查、个案调查和小规模非概率抽样调查为主, 缺乏概率抽样和全国代表性样本。如李银河等^[22]的研究采取的是个案调查方法; 刘达临^[24]和胡珍等^[25]的调查虽然覆盖了较大的样本, 但仍然是非概率抽样; 还有一些研究只针对同性恋人群, 如上海健康教育所 1990 年代针对 111 位同性恋者开展的调查, 以及潘绥铭、吴宗健^[26]和张北川等^[27]针对同性恋人群所做的调查。目前, 中国的性调查中, 仅有潘绥铭教授团队分别于 2000 年、2006 年、2010 年、2015 年所开展的 4 次全国性调查中, 以及于 1997 年、2001 年、2005 年所开展的 3 次全国性的大学生性调查中, 采取了分层概率抽样的方法, 覆盖了全国的代表性样本, 并包含了部分性取向方面的测量问题, 为中国在 LGBT 人群数量估计方面的研究留下了宝贵的数据资料。然而, 在由政府组织的全国性调查如“居民营养与健康调查”“综合性社会调查 (Chinese general social survey, CGSS)”“全国性人口普查”中, 均不包括性取向相关的测量题

项。只有 2015 年的综合性社会调查中, 包含了针对同性恋态度的题项。

在调查方法方面, 已经由早期的纸质问卷调查发展为计算机辅助调查。例如, 潘绥铭教授团队在 1991 年和 1995 年针对北京市大学生开展的性调查, 和 1997 年、2001 年开展的 2 次全国大学生性调查中, 均采取了邮寄纸质问卷的方法; 而潘绥铭教授^[28]团队于 2000 年、2006 年、2010 年、2015 年所开展 4 次全国性调查中, 已经开始采用计算机辅助调查技术; Yang XY 等^[29-30]的研究中也采取了计算机辅助调查技术。但总体而言, 受限于经费和调查组织难度, 在性调查中应用计算机辅助调查技术仍不多见。

在研究人群方面, 忽视对女性和跨性别群体的研究。迄今为止, 中国的 LGBT 人群的相关研究仍然较多关注同性恋和双性恋, 且主要针对男性群体, 针对女同性恋和女双性恋以及更为边缘化的跨性别者群体均较少关注。例如, 李银河和王小波^[22]的研究、潘绥铭等^[26]的早期研究、Yang XY 等^[29-30]的研究都只聚焦了男性或者男性同性恋和双性恋群体。

在估计结果方面, 中国的相关研究数量虽然不多, 但仍然呈现较大的不一致性。其中, 同性性吸引的发生率在 1% ~ 17% 之间, 同性恋身份认同的发生率在 1% ~ 16%, 同性性行为的发生率在 0.5% ~ 24%。跨性别者的研究仍然很少, 基本上很难获得有统计学意义的估计结果。具体情况详见表 2。

3 中国在 LGBT 人群数量估计方面面临的挑战和对策

中国在 LGBT 方面的研究比西方国家起步晚, 但值得欣慰的是, 一批知名学者在此领域进行了长期的努力, 也取得了丰硕的成果。目前, LGBT 研究在中国仍然属于新生事物和边缘化学术领域, 未来发展面临诸多不确定性和挑战。

表 2 中国研究中 LGB 和 LGBT 的人数估计

测量量表	抽样方法	调查方法	调查人群	LGB/LGBT 人群占总人口比率	来源
同性性倾向、同性性经历	非概率抽样	纸质问卷调查	大学生和城乡已婚者群体	7.5% 的大学生有同性性倾向(以搂抱为标准);其中,7.0% 的男大学生有同性性倾向,8.4% 的女大学生有同性性倾向;0.5% 的城市已婚居民和 2.3% 的农村已婚居民有同性性经历	刘达临,1995 ^[24]
同性性倾向、同性性行为	分层等概率抽样	邮寄纸质问卷调查	北京地区大学生和全国大学生	8.7% 的男生和 10.1% 的女生认为自己有同性性倾向;23.8% 的男生和 19% 的女生发生过同性性行为。	潘绥铭,曾静,2000 ^[31]
同性性倾向	非概率抽样	面访+纸质问卷调查	全国 26 所高校的大学生群体	6.7% 的男大学生有同性性倾向	胡珍等,2001 ^[25]
同性性倾向、同性性行为	分层等概率抽样	邮寄纸质问卷调查	全国大学生	7.9% 的男大学生和 16% 的女大学生有同性性倾向,19.8% 的男大学生和 14.9% 的女大学生有过同性性行为	潘绥铭,杨蕊,2004 ^[32]
同性性行为	非概率抽样	计算机辅助调查	28 岁以上的农村男性居民和 28 岁以上的乡-城流动男性	中国农村 28 岁以上的居民中,17.3% 的未婚男性和 8.9% 的已婚男性发生过同性性行为;28 岁以上的流动人口中,11.0% 的未婚男性、5.1% 的已婚分居男性、3.8% 的已婚同居男性发生过同性性行为	Yang XY, Attane, I, Li S. et al, 2012a, 2012b ^[29-30]
同性吸引力,同性性接触	非概率抽样	纸质自填式问卷调查	重庆和成都地区在校大学生	认为自己对同性有性吸引力的占 16.5% (219/1 762),与同性有过性接触的占 8.5% (154/ 1762),性别认同不一致的占 4.2% (74/1 762)	张沛超,迟新丽,吴明霞,等,2012 ^[33]
同性性幻想、同性恋身份认同、同性性接触和同性性行为	分层等概率抽样	纸质问卷调查+计算机辅助调查	18 岁~61 岁的城乡居民	2000 年、2006 年、2010 年和 2015 年 4 次全国调查中,对同性有性欲的比率分别为 1.3%、1.1%、4.0% 和 5.1%;认同自己是同性恋者的比率分别为 1.4%、2.0%、2.9 和 4.4%;与同性接吻的比率分别为 0.5%、0.9%、4.0% 和 6.8%;与同性发生过性行为的比率分别为 0.9%、1.3%、2.8% 和 3.7%。其中,男性的发生率显著高于女性	潘绥铭,2016 ^[28]

挑战之一,如何从“拿来主义”迈向“原创研究”?性取向测量作为 LGBT 人群数量测算的基础,其产生和发展都是以西方国家为背景,如美国、加拿大和英国等。这些在西方国家背景中经过验证的量表,是否适用于中国?性取向作为一个社会建构的概念,其内涵和操作化维度的界定如何反映中国的历史和文化特征?如何在中国的现实和文化背景下开展性取向测量的原创性研究?这些都是性取向测量研究中必须认真思考和回答的问题。

挑战之二,如何从“点的突破”迈向“面的推进”?目前,中国的 LGBT 研究仍然比较倾向于在某些点上取得突破和进展。这首先表现在研究者方面。从 1980 年代末期至今,从事 LGBT 研究和数量测算的学者队伍基本稳定,但人数不多,有分量的代表性新生力量仍然有限;其次表现在抽样方法上,除了潘绥铭的调查之外,大部分学者的 LGBT 研究仍然局限于某一特殊人群或某一区域的特殊问题,对于 LGBT 人群的整体性特征、分

布、发展趋势等宏观层面的问题把握不足;再次表现在调查方法上,仅有少量研究者采用了国际公认的有助于保护受访者隐私的计算机辅助调查方法,尚未形成整体态势。

挑战之三,如何从“边缘”迈向“主流”?社会性别概念诞生以来,学者和实践工作者们孜孜以求希望能够推动和实现“社会性别主流化”。然而,一个不争的事实是,社会性别研究一直面临着双重边缘化的压力。一方面,社会性别研究不被主流的社会科学研究所认可;另一方面,主流的社会科学研究方法在社会性别研究中并未得到足够的重视。如今,LGBT 研究作为社会性别研究中的边缘化领域和方向,一直很难突破其边缘化的地位,中外皆然。如何将 LGBT 研究与其他相关学科进行交叉融合,以突破其边缘化的困境,这是需要进一步思考和解决的问题。

针对上述挑战,本研究提出以下对策:其一,深入研究 LG-BT 问题,阐明该问题的本质、表现、范围、特征和发展趋势,通过

宣传倡导提高公众和政府决策者对于 LGBT 问题的认知,使得边缘化的 LGBT 问题及其研究进入公众视野,并最终进入政府决策范畴。其二,开展中国人性取向测量的原创性研究,界定中国人性取向的概念内涵及操作化维度,发展适用于中国人的性取向量表,对于量表的信度和效度进行验证,通过大规模调查获取中国人性取向评分的常模。其三,通过不同层次的倡导宣传,努力使性取向测量研究进入研究者和政府决策者的视野,在政府主导的全国性调查中(如人口普查、综合社会调查、家庭营养和健康调查等)纳入性取向测量的题项,使得性取向测量像民族、宗教、性别等变量一样成为人口和社会经济状况的构成部分。其四,在 LGBT 相关的调查中应用计算机辅助调查、电话辅助调查、网络辅助调查等新兴的技术手段,保护受访者隐私,提高调查质量,确保调查数据的准确性和安全性。

参 考 文 献

- [1] Gates G. How many people are lesbian, gay, bisexual, and transgender? [EB/OL]. [2019-03-10]. <https://williamsinstitute.law.ucla.edu/research/census-lgbt-demographics-studies/new-many-people-are-lesbian-gay-bisexual-and-transgender/>.
- [2] Carpenter E. The intermediate sex: A study of some transitional types of men and women[M]. Bibliolife Reproduction, 1909:9.
- [3] Ulrichs KH. The riddle of "man-manly" love: The pioneering work on male homosexuality [M]. Buffalo: Prometheus Books. 1994:15.
- [4] Kinsey A, Pomeroy W, Martin C. Sexual behavior in the human male [M]. Bloomington, USA: Indiana University, 1998:636, 659.
- [5] Masters WH, Johnson VE. Homosexuality in perspective [M]. Boston, USA: Little, Brown and Company, 1979:54-56.
- [6] Klein F, Sepekoff B, Wolf TJ. Sexual orientation: A multi-variable dynamic process[J]. J Homosex, 1985(11):35-49.
- [7] Shively MG, De Cecco JP. Components of sexual identity[J]. Journal of Homosexuality, 1977(3):41-48.
- [8] Storms MD. Theories of sexual orientation[J]. Journal of Personality and Social Psychology, 1980, 38(5):783-792.
- [9] Maslow AH, Sakoda J. Volunteer error in the Kinsey study[J]. Journal of Abnormal Psychology, 1952, 47(2):259-262.
- [10] EU Agency for Fundamental Rights. EU LGBT survey: Results at a Glance[EB/OL]. [2019-02-20]. <http://fra.europa.eu/en/publication/2014/eu-lgbt-survey-european-union-lesbian-gay-bisexual-and-transgender-survey-main>. 2013.
- [11] Turner CF, Ku L, Rogers SM, et al. Adolescent sexual behavior, drug use, and violence: Increased reporting with computer survey technology[J]. Science, 1998, 280(5365):867-873.
- [12] Kinsey A, Pomeroy W, Martin C, et al. Sexual behavior in the human female [M]. Philadelphia, USA: W. B. Saunders Co. Ltd, 1953:468-475.
- [13] Pietropinto A, Simenauer J. Beyond the Male Myth[M]. New York: Times Books, 1977:337, 340.
- [14] Fay R, Turner C, Klassen A, et al. Prevalence and patterns of same-gender sexual contact among men[J]. Science, 1989, 243:338-348.
- [15] Harry J. A probability sample of gay males[J]. Journal of Homosexuality, 1990, 19(1):89-104.
- [16] Smith TW. Adult sexual behavior in 1989: Number of partners, frequency of intercourse and risk of AIDS[J]. Family Planning Perspectives, 1991, 23(3):102-107.
- [17] Taylor H. Number of gay men more than four times higher than the 1 percent reported in a recent survey[N]. The Harris Poll, 1993-04-26(20).
- [18] Laumann E, Michael R, Gagnon J. A political history of the national sex survey of adults [J]. Family Planning Perspectives, 1994, 26(1):34-38.
- [19] Bagley C, Tremblay P. On the prevalence of homosexuality and bisexuality, in a random community survey of 750 men aged 18 to 27[J]. Journal of Homosexuality, 1998, 36(2):1-18.
- [20] Mercer CH, Fenton KA, Copas AJ, et al. Increasing prevalence of male homosexual partnerships and practices in Britain 1990-2000: Evidence from national probability surveys [J]. Aids, 2004, 18(10):1453-1458.
- [21] 刘珏. 大学生性取向量表的编制[D]. 南昌: 江西师范大学, 2011.
- [22] 李银河, 王小波. 他们的世界: 中国男同性恋群落透视[M]. 太原: 山西人民出版社, 1992:22.
- [23] 刘达临, 鲁有光. 中国同性恋研究[M]. 北京: 中国社会出版社, 2005:119-125.
- [24] 刘达临. 中国当代性文化[M]. 上海: 三联书店, 1995:175-180.
- [25] 成都电子科技大学高等专科学校《大学生性教育研究》课题组. 2000年中国大学生性心理健康调查对比分析[J]. 青年研究, 2001(9):29-35.
- [26] 潘绥铭, 吴宗健. 中国男同性恋社交中的性关系[J]. 青年研究, 1993(12):32-35.
- [27] 张北川, 李秀芳, 史同新, 等. 对中国男同/双性爱者人口数量与艾滋病病毒感染率的初步估测[J]. 中国艾滋病性病, 2002, 8(4):197-199.
- [28] 潘绥铭. 同性之间发生了什么? [EB/OL]. (2016-04-15) [2018-05-29] http://blog.sina.com.cn/s/blog_4dd47e5a0102w7zd.html.
- [29] Yang XY, Attane I, Li S, et al. On same-sex sexual behaviors among male bachelors in rural China: Evidence from a female shortage context[J]. American Journal of Men's Health, 2012b, 6(2):108-119.
- [30] Yang XY, Attané I, Li S. et al. Same-sex sexual behaviors among male migrants in a context of male "Marriage-squeeze": Results from an exploratory survey in urban Xi'an, China [J]. American Journal of Men's Health, 2012a, 6(6):485-496.
- [31] 潘绥铭, 曾静. 中国当代大学生的性观念与性行为[M]. 北京: 商务印书馆, 2000:1, 8368-8369.
- [32] 张沛超, 迟新丽, 吴明霞, 等. 大学生同性恋、双性恋及跨性别者认知调查[J]. 中国公共卫生, 2012, 28(7):921-923.

(收稿日期:2019-03-27)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2020.01.045

· 性人文社会科学 ·

女童性早熟的家庭社会行为因素 Logistic 回归分析与防控建议

刘海莲[△]

重庆市开州区人民医院儿童保健中心, 重庆 405400

【摘要】 目的 采用 Logistic 回归分析法探究女童性早熟的家庭社会行为因素, 并给予防控建议。**方法** 选取 2016 年 4 月至 2018 年 3 月重庆市开州区人民医院诊治的 60 例性早熟女童和同期在本院进行健康体检的 60 例健康女童为研究对象。将 60 例性早熟女童设为观察组, 将 60 例健康女童设为对照组。采用问卷调查方法收集女童基本资料及其相关家庭社会行为因素。应用单因素和多因素 Logistic 回归分析法明确影响女童性早熟的家庭社会行为相关因素。**结果** 观察组和对照组女童父亲学历、母亲学历、家庭经济状况、被抚养方式、运动时间、看电视时间、学习压力构成比比较, 其差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$); 两组相比, 观察组性早熟女童父母关系不和睦、母亲初潮年龄 < 13 岁、有家族性早熟、居住地农村、居住地附近有污染性工厂、经常食用滋补品、经常食用快餐、经常食用动物性食品、接触成人化学用品、爱看情感类电视剧或小说者构成比高于对照组, 其差异均有统计学意义 (均 $P < 0.05$), 且经 Logistic 回归分析法分析均是影响女童性早熟的独立危险因素 ($OR = 12.705, 2.765, 4.076, 2.366, 4.080, 2.710, 7.501, 4.464, 13.654, 2.593$, 均 $P < 0.05$)。**结论** 影响女童性早熟的家庭社会行为危险因素多种多样, 应当改善父母关系和生活环境, 避免接触成人化学用品, 减少情感类电视剧或小说的接触, 尤其是对于母亲初潮年龄 < 13 岁、有家族性早熟的女童应当重点关注, 解除上述危险因素, 以降低其性早熟发病率。

【关键词】 Logistic 回归分析法; 女童; 性早熟; 家庭社会行为因素; 防控建议

【中图分类号】 R339.31

【文献标识码】 A

Logistic regression analysis and prevention and control suggestions for the family and social behavioral factors of girls with precocious puberty LIU Hailian[△]. Children's Health Center, People's Hospital of Kaizhou District, Chongqing 405400, China

【Abstract】 Objective To analyze the family and social behavioral factors of girls with precocious puberty by logistic regression analysis, in order to provide suggestions on its prevention and control. **Methods** 60 girls with precocious puberty admitted to the hospital from April 2016 to March 2018 were selected as the observation group, and another 60 healthy children who underwent physical examination in our hospital at the same time were selected by matched pairs as control group. The basic information of girls and their related family social behavior factors were collected by questionnaire. Factors related to family social behaviors affecting girls' precocious puberty were clarified by single factor and multivariate logistic regression analysis. **Results** There were no significant differences in the father's education, mother's education, family economic status, dependent style, exercise time, TV viewing time and learning pressure between the observation group and the control group (all $P > 0.05$). Compared with the control group, the observation group had higher ratio of poor parental relationship, maternal age less than 13 years, familial precocity, rural area in the country of residence, polluting factory near the place of residence, regular consumption of tonics, frequent consumption of fast food, regular consumption of fast food, regular consumption of animal food, exposure to adult chemicals, love to watch emotional TV or novels (all $P < 0.05$), and all the above indexes were independent risk factors affecting girls' precocious puberty ($OR = 12.705, 2.765, 4.076, 2.366, 4.080, 2.710, 7.501, 4.464, 13.654, 2.593$, all $P < 0.05$). **Conclusions** There are many family and social behavior risk factors that affect girls' precocious puberty. It is necessary to improve the relationship between parents, living environment, avoid contacting with adult chemicals, reduce exposure to emotional TV dramas or novels, especially for girls whose mother's menarche age is less than 13 years old and who have family precocious puberty, more attention should be paid to the elimination of the above harmful factors, so as to reduce the incidence of girls' precocious puberty.

[△]【通讯作者】 刘海莲, E-mail: 18541245@qq.com

【Key words】 Logistic regression analysis; Girls; Precocious puberty; Family and social behavior factors; Prevention and control recommendations

女童性早熟是临床常见儿童内分泌疾病之一。临床调查结果显示,我国沿海地区女童性早熟发病率约 0.67%,占小儿内分泌疾病第二位,且近年来随着人们生活方式、饮食和居住环境的改变,其发病率呈逐年升高趋势^[1]。女童 8 岁前出现第二性征不仅对其生长发育造成不良影响,而且对其心理、生活和学习均造成不良影响^[2]。女童性早熟的发生受多种因素的影响,有关研究提示,女童性早熟的发生与家庭社会行为因素相关^[3],但仍然需要进行全面的探讨。因此,本研究针对性早熟女童和健康女童的家庭社会行为相关因素进行调查,重点探讨导致性早熟发生的危险因素,以期针对性地开展女童性早熟的防控工作提供参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2016 年 4 月至 2018 年 3 月重庆市开州区人民医院诊治的 60 例性早熟女童和同期在本院进行健康体检的 60 例健康儿童为研究对象。纳入标准:①性早熟女童均符合性早熟诊断标准^[4],即 8 岁前出现乳房发育、阴毛腋毛生长,10 岁前月经初潮;②女童家属签署知情同意书。排除标准:①排除疾病引起的继发性早熟者;②合并严重肝肾功能不全者;③调查资料不全者;④女童或家属认知功能障碍,不能完成问卷调查者。

1.2 研究方法

本研究采用实验对照方法。将 60 例早熟女童设为观察组,将 60 例健康女童设为对照组。观察组女童年龄范围 6 岁~10 岁,年龄(7.23±1.20)岁;对照组女童年龄范围 5 岁~11 岁,年龄(7.35±1.22)岁。两组女童年龄差异无统计学意义($P < 0.05$)。本研究已经医院伦理委员会审批通过。

问卷调查:对纳入研究的两组 120 名女童的家长进行问卷调查,问卷内容主要包括女童人口学资料和家庭社会行为相关因素:父母学历、家庭经济状况、父母关系和睦情况、母亲初潮年龄、家族性早熟(父母兄弟姐妹有性早熟者)、居住地、居住地附近是否有污染性工厂、被抚养方式、饮食习惯(经常食用滋补品、经常食用快餐、经常食用动物性食品)、接触成人化学用品、爱看情感类电视剧或小说者、运动时间、看电视时间、学习压力状况。问卷均为选择题,发放前告知收集的资料仅用于科研,由专人负责发放和回收。

家庭社会行为因素分析:对可能引起女童性早熟的家庭社会行为因素进行赋值,并以之为自变量,以是否发生性早熟(否=0,是=1)为因变量进行多因素 Logistic 回归分析,赋值情况详见表 1。

1.3 观察指标

本研究观察指标如下:①两组女童家庭社会行为影响因素的差异比较;②计算影响女童性早熟家庭社会行为因素的比值比(OR)和 95% 可信区间(CI)。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 23.0 软件对相关数据进行统计处理。计数资料以频数(百分数)[$n(\%)$]表示,采用 χ^2 检验;等级分布资料采用秩和检验。应用 Logistic 回归分析法分析计算 OR 和 95% CI。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

表 1 性早熟女童家庭社会行为因素赋值说明

变量名称	变量	赋值说明
父亲学历	X ₁	高中及以上=0,初中及以下=1
母亲学历	X ₂	高中及以上=0,初中及以下=1
父母关系和睦	X ₃	是=0,否=1
母亲初潮年龄	X ₄	≥13岁=0,<13岁=1
家族性早熟	X ₅	无=0,有=1
家庭经济状况	X ₆	好=0,一般=1,差=2
居住地	X ₇	城镇=0,农村=1
居住地附近污染性工厂	X ₈	无=0,有=1
被抚养方式	X ₉	双亲=0,单亲=1,其他=2
经常食用滋补品	X ₁₀	否=0,是=1
经常食用快餐	X ₁₁	否=0,是=1
经常食用动物性食品	X ₁₂	否=0,是=1
接触成人化学用品	X ₁₃	否=0,是=1
爱看情感类电视剧或小说	X ₁₄	否=0,是=1
运动时间	X ₁₅	<1 h/d=0,1~2 h/d=1,>2 h/d
看电视时间	X ₁₆	<2 h/d=0,≥2 h/d=1
学习压力	X ₁₇	大=0,一般=1,小=2

2 结果

2.1 两组女童家庭社会行为影响因素的比较

观察组和对照组女童父亲学历、母亲学历、家庭经济状况、被抚养方式、运动时间、看电视时间、学习压力构成比比较,其差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$);观察组女童父母关系不和睦、母亲初潮年龄<13岁、有家族性早熟、居住地农村、居住地附近有污染性工厂、经常食用滋补品、经常食用快餐、经常食用动物性食品、接触成人化学用品、爱看情感类电视剧或小说者的构成比高于对照组女童,且差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。具体结果详见表 2。

表 2 观察组与对照组女童家庭社会行为影响因素的比较[$n(\%)$]

可能影响因素	观察组 ($n=60$)	对照组 ($n=60$)	χ^2/Z 值	P 值
父亲学历			0.889	0.346
初中及以下	25(41.7)	20(33.3)		
高中及以上	35(58.3)	40(66.7)		
母亲学历			0.342	0.559
初中及以下	21(35.0)	18(30.0)		
高中及以上	39(65.0)	42(70.0)		
父母关系和睦			7.064	0.008
是	37(61.7)	50(83.3)		
否	23(38.3)	10(16.7)		
母亲初潮年龄(岁)			5.065	0.024
<13	14(23.3)	5(8.3)		
≥13	46(76.7)	55(91.7)		
家族性早熟			5.886	0.015
有	8(13.3)	1(1.7)		
无	52(86.7)	59(98.3)		

表 2(续)

可能影响因素	观察组 (<i>n</i> = 60)	对照组 (<i>n</i> = 60)	χ^2/Z 值	<i>P</i> 值
家庭经济状况			1.028	0.312
差	9(15.0)	3(5.0)		
一般	35(58.3)	41(68.3)		
好	16(26.7)	16(26.7)		
居住地			5.829	0.016
农村	42(70.0)	29(48.3)		
城镇	18(30.0)	31(51.7)		
居住地附近污染性工厂			5.217	0.022
有	5(8.3)	0(0)		
无	55(91.7)	60(100.0)		
被抚养方式			0.596	0.404
单亲	6(10.0)	4(6.7)		
双亲	41(68.3)	49(81.7)		
其他	13(21.7)	7(11.7)		
经常食用滋补品			7.500	0.006
是	18(30.0)	6(10.0)		
否	42(70.0)	54(90.0)		
经常食用快餐			6.400	0.011
是	21(35.0)	9(15.0)		
否	39(65.0)	51(85.0)		
经常食用动物性食品			18.150	0.000
是	31(51.7)	9(15.0)		
否	29(48.3)	51(85.0)		
接触成人化学用品			4.676	0.031
是	15(25.0)	6(10.0)		
否	45(75.0)	54(90.0)		
爱看情感类电视剧或小说			4.227	0.040
是	10(16.7)	3(5.0)		
否	50(83.3)	57(95.0)		
运动时间(h/d)			0.433	0.627
<1	32(53.3)	28(46.7)		
1~2	20(33.3)	23(38.3)		
>2	8(13.3)	9(15.0)		
看电视时间(h/d)			1.776	0.183
<2	35(58.3)	42(70.0)		
≥2	25(41.7)	18(30.0)		
学习压力			0.629	0.401
大	10(16.7)	7(11.7)		
一般	22(36.7)	23(38.3)		
小	28(46.7)	30(50.0)		

2.2 影响女童性早熟的家庭社会和行为的多因素 Logistic 回归分析结果

经过 Logistic 回归分析显示,父母关系不和睦、母亲初潮年龄 <13 岁、有家族性早熟、居住地农村、居住地附近有污染性工厂、经常食用滋补品、经常食用快餐、经常食用动物性食品、接触成人化学用品、爱看情感类电视剧或小说均是影响女童性早熟的独立危险因素($OR = 12.705、2.765、4.076、2.366、4.080、$

$2.710、7.501、4.464、13.654、2.593$,均 $P < 0.05$)。具体结果详见表 3。

3 讨论

性早熟在女童中多见,女童发病率约为男童的 8 倍。女童性早熟以生长突增、乳房发育和月经来潮时间均较同龄女童明显提前为主要临床特征,由于性激素分泌早,可以导致身体发育加速和骨骼成熟加速、骨骺提前闭合,其结果是儿童期身材较为高大,而成年后身材较为矮小^[5]。此外,女童性早熟还可以对生殖功能、心理发育造成严重影响,应当引起充分重视。女童性早熟发病原因目前仍未明确,多认为是环境因素和遗传因素相互作用引起^[6-7],尤其是危险因素的长期累积效应,可能导致病因更加难以确定,从而不能有效地预防和治疗。家庭社会行为相关因素在女童生长发育过程中具有重要作用,寻找可能导致女童性早熟的家庭社会行为因素对开展针对性的防控工作具有重要意义。

本研究发现,父母关系不和睦、母亲初潮年龄 <13 岁、有家族性早熟、居住地农村、居住地附近有污染性工厂、经常食用滋补品、经常食用快餐、经常食用动物性食品、接触成人化学用品、爱看情感类电视剧或小说均是影响女童性早熟的独立危险因素($P < 0.05$),这提示影响女童性早熟的家庭社会行为危险因素多种多样,应当引起社会关注和重视。父母关系和谐有利于子女身心健康,父母关系紧张或经常发生冲突,一方面,可能由于父母双方均对女童疏于管教,使女童接触多种性早熟危险因素,增加性早熟发生风险;另一方面,不良成长环境对女童的心理造成创伤,女童心理压力增加,可能导致神经内分泌系统功能异常^[8],继而增加性早熟发生风险。本研究结果显示,母亲初潮年龄 <13 岁的女童发生性早熟风险较高,此与赵志红等^[9]的研究结果相似。另有一项女性月经初潮母女配对调查研究显示,女性月经初潮年龄比其母亲平均提前约 2 岁^[10]。这进一步提示母亲月经初潮年龄较早者,更容易发生性早熟,可能与遗传因素相关。有关临床调查发现,性早熟与遗传因素有关,具有明显的家族遗传性,调查中共约有 50% 的家庭中有青春期发育提前或性早熟^[11],因此有家族性成熟的女童性成熟发生风险随之增加。居住地在农村的女童由于抚养者多缺乏科学喂养知识,如经常饮用含有大量添加剂的儿童饮料、酸奶饮料等,容易增加女童性早熟发生风险^[12]。居住地附近有污染性工厂,可能增加暴露于激素污染性水源、土壤环境中,如制作塑料制品过程中的二恶英、邻苯二甲酸酯等,均可以诱发性激素分泌,增加女童性早熟发生风险^[13]。经常食用快餐、动物性食品、滋补品的女童,一方面,由于该类食品中营养成分丰富,经常食用可能导致女童营养过剩,增加肥胖发生风险,儿童肥胖可以引起机体内分泌系统紊乱,容易诱发性早熟,此与既往研究结果一致^[14];另一方面,随着养殖业工业化进展加速,动物性食品中的类固醇含量较高、添加剂种类均较多,滋补品中的激素、类激素含量较高^[15],经常食用可以导致机体内分泌系统受到影响,容易诱发性早熟。成人化学用品如化妆品中可能还有激素,儿童应用后对其自身内分泌造成刺激,其他成人化学用品如洗发水、药品等多数为儿童不宜使用,经常使用容易诱发性早熟。随着电视剧、电子书、杂

志等多媒体的广泛普及,儿童可能较早接触此类多媒体信息,情感类电视剧或小说中多有超越儿童心理年龄的行为画面,在耳濡目染中受到影响,导致“下丘脑-垂体-性腺轴”提前启动^[16],增加性早熟发生风险。

表3 影响女童性早熟的家庭社会和行为的多因素 Logistic 回归分析结果

变量	β 值	SE 值	Wald χ^2	P 值	OR 值	95% CI
父母关系不和睦	2.542	0.780	10.621	0.003	12.705	4.028 ~ 13.477
母亲初潮年龄 < 13 岁	1.017	0.345	8.690	0.009	2.765	1.893 ~ 4.028
有家族新早熟	1.405	0.398	12.462	0.000	4.076	2.356 ~ 6.707
居住地农村	0.861	0.425	4.104	0.041	2.366	1.988 ~ 3.545
居住地附近有污染性工厂	1.406	0.688	4.176	0.036	4.080	1.874 ~ 6.205
经常食用滋补品	0.997	0.376	7.031	0.012	2.710	1.706 ~ 3.829
经常食用快餐	2.015	0.591	11.625	0.001	7.501	2.477 ~ 8.959
经常食用动物性食品	1.496	0.458	10.669	0.003	4.464	2.193 ~ 6.975
接触成人化学用品	2.614	0.677	14.908	0.000	13.654	7.065 ~ 14.996
爱看情感类电视剧或小说	0.953	0.326	8.546	0.010	2.593	1.803 ~ 3.972

综合上述分析,特提出如下针对性防控建议:①家庭:加大儿童性早熟相关知识宣传力度,尤其是农村中更应当加强宣传,强调家庭关系的重要性,以减少家庭不和谐关系对儿童心理产生的不良影响;加强合理膳食的重要性,减少不必要的滋补品和快餐的摄入,动物性食品适量摄入等;针对母亲初潮年龄 < 13 岁、有家族性早熟史的家庭,加大其子女性早熟检测力度,提前制定针对性的干预方案,降低性早熟发生风险。②社会:政府及有关部门应当加大环境改善力度,减少空气、水源、土壤污染,同时对肉制品等食品卫生加强监督,减少激素类食品流入市场。③行为:父母应当加强对女童行为的监护,避免其接触成人化学用品,同时父母应当引导女童正确行为,降低性早熟发生风险。

综上所述,影响女童性早熟的家庭社会行为危险因素多种多样,应当引起社会关注和重视,制定针对性的防控建议,以降低女童性早熟发病率。

参 考 文 献

[1] 林峰,郑昌华,李桦,等. 浙江沿海地区性早熟的调查与研究[J]. 中华实用儿科临床杂志,2004,19(8):640-642.

[2] 吴嫦. 性早熟儿童行为问题的研究现状[J]. 中国儿童保健杂志,2016,24(5):496-498.

[3] 杨挺,王明欢. 儿童性早熟与影响因素的调查分析[J]. 中国妇幼保健,2016,31(7):1510-1512.

[4] 蔡德培. 儿童性早熟与青春期延迟[M]. 上海:复旦大学出版社,2003:6-7.

[5] Monzani A, Babu D, Mellone S, et al. Co-occurrence of genomic imbalances on Xp22.1 in the SHOX region and 15q25.2 in a girl with short stature, precocious puberty, urogenital malformations and bone anomalies[J]. BMC Med Genomics,2019,12(1):5-9.

[6] 李海花,季凤华. 女性儿童特发性性早熟的临床特点和相关性因素的研究[J]. 职业与健康,2017,33(10):1364-1368.

[7] Macedo DB, Silveira LF, Bessa DS, et al. Sexual precocity—genetic bases of central precocious puberty and autonomous gonadal activation[J]. Endocr Dev,2016,29(1):50-71.

[8] 戴晖,朱小琴,罗淑红. 女童性早熟与环境内分泌干扰物的相关性研究[J]. 中国性科学,2017,26(6):58-60.

[9] 赵志红,迟亚松,彭富栋,等. 影响女童发生特发性中枢性性早熟的相关因素分析[J]. 中国妇幼保健,2017,32(9):1917-1919.

[10] 陈巴拉,胡那顺,包玉荣,等. 蒙古族地区女性月经初潮母女配对中的调查[J]. 中国计划生育学杂志,2016,24(5):306-311.

[11] Guzzetti C, Bizzarri C, Pisaneschi E, et al. Next-generation sequencing identifies different genetic defects in 2 patients with primary adrenal insufficiency and gonadotropin-independent precocious puberty[J]. Horm Res Paediatr,2018,89(3):203-211.

[12] 郭爱静,王可,杨立学,等. 同位素稀释-气相色谱质谱法同时测定酸奶及乳饮料中 17 种邻苯二甲酸酯[J]. 现代预防医学,2017,44(11):45-50.

[13] 陈荣圻. 邻苯二甲酸酯增塑剂对人类健康的危害性[J]. 印染助剂,2016,33(2):1-7.

[14] Chen C, Zhang Y, Sun W, et al. Investigating the relationship between precocious puberty and obesity: a cross-sectional study in Shanghai, China[J]. BMJ Open,2017,7(4):140-144.

[15] 徐巧玲,吴学军,姜文清,等. 应用高效液相色谱-二极管阵列检测器筛查中药及保健品中糖皮质激素类非法添加剂[J]. 中国临床保健杂志,2016,19(6):569-573.

[16] 蔡锡顶,李珍,白敏,等. 不同剂量促性腺激素释放激素类似物对性早熟女童下丘脑-垂体-性腺轴的影响[J]. 儿科药理学杂志,2015,21(7):18-21.

(收稿日期:2019-03-16)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2020.01.046

· 性人文社会科学 ·

缅甸铃与李瓶儿之死:基于《金瓶梅》视角下的宦官性事

李鑫[△]

山西人民出版社第二策划室,太原 030012

【摘要】《金瓶梅》是中国古代的著名小说,作者兰陵笑笑生于此首次提到了缅甸铃一词,不过自此以后,明清两代文人笔下的缅甸铃又都莫衷一是,极具臆想、讹传色彩。剖析《金瓶梅》内缅甸铃的来历和用处,却可以发现其背后隐藏着的宦官性事的内容。宦官,作为腐刑之下的刑余之人,自东汉以后就有婚娶之事,然其性事充满了非正常性。李瓶儿作为《金瓶梅》中的重要角色,其死亡背后亦有宦官性事的影响。

【关键词】 缅甸铃;《金瓶梅》;宦官

【中图分类号】 R-05

【文献标识码】 A

Relationship between Burmese-bell and the death of LiPing'er: the eunuchs' sex from the perspective of *The Golden Lotus* LI Xin[△]. The Second Planning Department, Shanxi People's Publishing House, Taiyuan 030012, Shanxi, China

【Abstract】 *The Golden Lotus* is a famous novel in ancient China. The author Lanling Xiaoxiaosheng first mentioned the word "Burmese-bell" (a kind of ancient sex appliance). However, since then, the "Burmese-bell" in the literature of the Ming and Qing Dynasty has been controversial, and most were imaginative and rumored. Analyzing the origin and use of the Burmese-bell in *The Golden Lotus* is helpful to learn the eunuchs' sex hidden behind it. Eunuchs, as the sufferers of the punishment of castration, have had marriages since the Eastern Han Dynasty, but their sexual affairs are full of abnormalities. As an important role in *The Golden Lotus*, Li Ping'er death also has been affected by the eunuchs' sex.

【Key words】 Burmese-bell; *The Golden Lotus*; Eunuchs

《金瓶梅》是我国著名的长篇小说,号称“四大奇书”之首,共一百回,虽说写的是市井之事,但描述各色人物两千余名,奴婢、衙役、妓女、官员等形象塑造不胜枚举。《金瓶梅》问世之后,饱受争议,但其文学价值颇高,虽描述北宋故事,但字里行间都是明代社会生活的资料,具有很强的时代性。诸如,《金瓶梅》行文之中,多见内官家、老公公、内相、太监之类的记述,而内臣参与社会生活的诸多方面,这绝非宋代所有,自然是明代特色,亦是《金瓶梅》区别于四大名著的一大特色。除此之外,从《金瓶梅》亦可以见明代中后期江南地区丰富的饮食文化、奢华的社会生活、市井之人对性的追求。拙文拟从西门庆“淫器包”中的“缅甸铃”入手,探求李瓶儿之死背后的中国宦官婚姻生活,以丰富学界之研究。

1 莫衷一是的“缅甸铃”

《金瓶梅》中首次提到缅甸铃,其场景为西门庆与潘金莲的介绍。在细节上,缅甸铃“拿在手里沉甸甸的,弹子大”,但潘金莲“认了半日,竟不知甚么东西”。西门庆则介绍说这物件“名唤做勉铃,南方勉甸国出来的。好的也值四五两银子”。至于使用方法,是“先把他放入炉内(暗指阴道内),然后行事,妙不可言”。行文中的勉铃,一般写作缅甸铃,勉与缅甸同音,但所写都是一个意思。此后,在《金瓶梅》中,缅甸铃成了西门庆淫器包中之

物,他与王六儿(第三十八回)、陈敬济(有的版本也写为陈经济)与潘金莲(第八十三回)之事都可以看到缅甸铃助兴的记述。

缅甸铃一词,明末、清代,乃至近代,多有文人笔记所载,然究竟为何物,直至今在依旧没有确凿的实物资料。而明清之际文人笔下的缅甸铃又莫衷一是,在《金瓶梅》第十六回,兰陵笑笑生曾说缅甸铃:“原是番兵出产”“辗转作蝉鸣”“惯能助肾威风”“号称金面勇先锋”“战降功第一”。所谓“助肾威风”“战降功第一”,说明了缅甸铃为性用品,“番兵出产”则暗示其来源并非中土。

明代的沈德符于《万历野获编》说万历甲申年间(1584年,即万历十二年)云南擒获岳凤,而岳凤身上竟有缅甸铃,其记载为:“阳道亦嵌数缅甸铃于首,寻为行刑者割去,以重价售于勋臣家。铃本振撼之物,即握之手臂犹摇荡不自制”^[1]。但在同一本书中,沈德符又说:“又今滇中文武上下,以缅甸铃相馈赠,登之简牍,曰太极丸”^[2]。又说:“缅甸铃,为媚药中第一种,其最上者值至数百金,中国珍为异宝。”^[3]所谓“阳道亦嵌数缅甸铃于首”与“太极丸”“媚药中第一种”,明显冲突,而“握之手臂犹摇荡不自制”则为讹传之事。沈德符生于万历初,卒于崇祯末,其生卒年限恰恰是《金瓶梅》最初流传之际,但通过沈德符笔下的三处行文也可以说明,在明末,当时之人对于缅甸铃为何物已经说不清楚。

乾嘉之际,著名学者赵翼在《檐曝杂记》中说:“缅甸地有淫鸟,其精可助房中术。有得其淋于石者,以铜裹之如铃,谓之缅甸铃”。

[△]【通讯作者】李鑫, E-mail: 1350873376@qq.com

铃……握入手,稍得暖气,则铃自动,切切如有声,置于几案则止,亦一奇也。余无所用,乃还之。”赵翼,本一介文人,但史载“朝廷用兵缅甸,命翼赴军赞画”^[4],故于云南风土人情并不陌生,不过其记载缅甸“稍得暖气,则铃自动”明显为臆断,倒是“置于几案则止”反映出所谓的“自动”应该是受力不平衡下的运动,而非“稍得暖气”。所载“缅甸有淫鸟,其精可助房中术”,则与明末清初史家谈迁在《枣林杂俎》中所记类似,谈氏所记为:“缅甸,相传鹏精也……土人束草人,绛衣簪花其上,鹏奸之不置,精溢其上。采之,裹以重金,大仅如豆。”按说,谈迁与赵翼,都是史家,但所记所载之缅甸,亦多为“相传”,而鹏、淫鸟,更为臆想、传说之作,倒是“大仅如豆”“裹以重金”“铜裹之如铃”与明清小说关于缅甸铃的描述有其相似之处。例如:《浪史奇观》载:“(浪子)便取一个水银铃儿,推进安哥牝内……这铃儿内,却是水银,最活动的。”《绣榻野史》载:“(缅甸)里边放了水银,外边包了金子一层,浇汁一遍……缅甸里边水银流出,震的金子乱滚。”《浓情秘史》载:“灯下取匣,展开锦盒,查数缅甸铃,刚刚十二金丸。一总交付瑞英,散给各姝。每人一丸,送入牝内,人人爽快受用,其妙无比。”

《金瓶梅》《绣榻野史》《浪史奇观》《浓情秘史》都是明清艳情小说,只不过《金瓶梅》成书较早。此后诞生的艳情小说,像《杏花天》《怡情阵》《武宗秘史》等等,所记缅甸铃大多与上述几种描写类似,是用于女性的自慰器具,并非沈德符所说的嵌于势上之珠,亦非春药,其中含有水银并非“淫鸟”、鹏鸟之精。《绣榻野史》的描述更是把缅甸铃的构造说得淋漓尽致。

海外汉学家荷兰人高罗佩(R. H. van Gulike, 1910-1967)索性认为缅甸铃是日本琳之玉的原型和根源。只不过,高罗佩认为缅甸铃是一双或是一对,不是单个,“其中一个装有水银,另一个装有金属舌,在被摇动或碰撞时会震颠发声……小球的摇动和声响便会造成快感”^[5]。但是,明清小说在描述缅甸铃时,给人的印象是单个使用,如“便取出一个水银铃”“每人一丸”,所以很难相信这些作者是否真正接触过高罗佩所说的缅甸铃。但“里面放了水银”“拿在手内沉甸甸的”,则暗示了缅甸铃相对较重。朱和双先生则认为日本的琳之玉是明清笔记小说缅甸铃的原型和根源,所以明清小说下的缅甸铃实际上是女性用于自慰的阴道球^[6]。那“南方勉甸国”实际上指的恰恰是东方日本国。只不过,东南亚等地有男子势上嵌珠的风俗——所谓“其俗男子皆割阴嵌八宝,人方以女妻之”^[7]或云“凡男子年二十余,随贵贱以金银为珠嵌饰阳物”^[8],但所嵌的珠与明清艳情小说里的缅甸铃(阴道球)不是一个概念。

2 影影绰绰的花太监

西门庆是从李瓶儿那里得到缅甸铃的,兰陵笑笑生更是于行文中暗示缅甸铃来自宫中。李瓶儿为《金瓶梅》中的重要形象,西门庆的第六房妾室,于全书重要性极大。不过,李瓶儿的出场与谢幕,却均有花太监的影子,乃至西门庆家庭的几次重要活动也都有花太监的影子。而花太监却在全书从未登场亮相,每次出现恰恰是别人的叙述,给人的感觉是居于幕后,影影绰绰。

在第一回中,西门庆最先介绍花子虚“原是花太监侄儿,手里肯使一股滥钱”。这是全书最先提到花太监的地方,更明确

说了他侄子花子虚有钱,花钱大手大脚。所以,在卜志道死亡之后,西门庆、应伯爵等热结十兄弟的替补人成了花子虚。

从第二回开始,到第九回结束,多写西门庆、潘金莲之事,基本情节多似《水浒传》,故在此不赘。但是到了第十回,李瓶儿出场后,花太监却“如影随形”。原文先是介绍李瓶儿的来历——大名府梁中书的小妾,但在政和三年(1109年,但此为小说所写,不足为信)正月上元夜,因李逵大开杀戒,“梁中书与夫人各自逃生”,结果这位爱妾李瓶儿,“带了一百颗西洋大珠,二两重一对鸦青宝石,与养娘走上东京投亲。那时花太监由御前班直升广南镇守,因侄男花子虚没妻室,就使媒婆说亲,娶为正室。太监到广南去,也带他到广南,住了半年有余。不幸花太监有病,告老在家,因是清河县人,在本县住了。如今花太监死了,一分钱多在子虚手里。”此段内容非常丰富,但笔法明快,毫无拖泥带水的感觉。作者在表示,其一李瓶儿是携带珠宝逃难的,并非穷苦之人;其二李瓶儿与花太监的关系异常微妙,或者说是极不正常,她虽是花子虚的正室,但“太监到广南去,也带他到广南,住了半年有余”,在这里并没有提到花子虚是否前往广南。在第十七回中,李瓶儿索性说花子虚醉生梦死、寻花问柳,双方并没有正常的夫妻生活——即“奴那(哪)里耐烦和他干这营生”“奴等闲也不和他沾身”(即无夫妻之事),“况且老公公在时,和他另在一间房睡着(分开睡),我还把他骂的狗血喷了头”。

作者除了明说李瓶儿与花子虚的夫妻生活不正常外,却在暗示李瓶儿与花太监在性事方面的关系。在第十三回,西门庆和潘金莲介绍自己和李瓶儿偷情的事情,然后从袖中取出一物,即宫中流出的春宫画《春意二十四解图》,但来源处是花太监。不过,李瓶儿手上的性用品,还不止春宫画。在第十六回,西门庆又向潘金莲介绍了从李瓶儿处得来的缅甸铃一物,还说用此物行事“妙不可言”。

这几处描写,令人不难发现,花子虚与李瓶儿几无夫妻之实,花太监与李瓶儿却有隐秘的“男女之事”。更重要的是,花太监死后,李实际上成为了遗产继承者——“从广南回来,把东西只交付与我(李瓶儿)手里收着”(第十四回),其遗产至少有“六十锭大元宝,共计三千两”、“四箱柜蟒衣玉带,帽顶缘环,都是值钱珍宝之物”。有意思的是,对于这些财物,花子虚全然不知道——“他一字不知”(第十四回)。行文至此,花子虚与李瓶儿更像是名义上的夫妻,而“事实婚姻”的主角却成了花太监。

3 宦官娶妻现象

宦官本是皇家和贵族的奴仆,先秦直至西汉,正常男性也可以担任其职,但是在东汉立国之后,则完全由阉人担任。史载:“中兴之初,宦官悉用阉人,不复杂调他士。”^[9]阉人,本是刑余之人,身体不全,被正统文人常以“阉竖”称之,史籍所见亦常有鄙视之意。

受腐刑之人,因生殖器被损害,伴随而来的则是一系列的生理变化,如无须、声音尖细、肌肉松弛、容易衰老,等等。故清人唐甄在《潜书》中描绘他们:“望之不似人身,相之不似人面,听之不似人声。”明人王夫之则说他们:“二气内乖,肢体外痿”,“性情内啄。故阉腐之子,豺声阴鸷,浮屠髡发,安忍无亲”^[10]。

在传统中国,不孝有三,无后为大,香火的延续,祭祀的血食,令人极为重视生育行为,亦极为重视男性后人,故有弄璋、弄瓦之别。西汉司马迁身受腐刑,已经育有后人,但他依旧感觉受此刑,“重为乡党戮笑,污辱先人,亦何面目复上父母之丘墓乎?虽累百世,垢弥甚耳!是以肠一日而九回,居则忽忽若有所亡,出则不知其所往。每念斯耻,汗未尝不发背沾衣也”^[11]。

不过,宦官身受腐刑,却依旧保持了追求婚姻的心态与行为,或于性事大感兴趣。《金瓶梅》的作者兰陵笑笑生实际上就是明里暗里地在说,花太监于性事极感兴趣,与李瓶儿存在隐形的婚姻关系。当然,花太监的行为并非特例,中国古代太监娶妻亦非罕见,而是大量存在。古籍所见:《后汉书·刘瑜传》载:“常侍、黄门亦广妻娶。”《后汉书·宦者传》载当时的权阉,“南金、和宝、冰纨、雾縠之积,盈仞珍藏。嬖倖、侍儿、歌单、舞女之玩,充备绮室。狗马饰雕文,土木被缙绣。”《后汉书·宦者传·单超》载:“左回天,具独坐,徐卧虎,唐两堕,皆竞起第宅,楼观壮丽,穷极伎巧,金银雕厨,施于犬马,多取良人美女以为姬妾,皆珍饰华侈,拟则宫人,其仆从皆乘牛车而从列骑,又养其疏属,或乞嗣异姓,或买苍头为子,并以传国袭封。”

所谓的“广妻娶”、“嬖倖、侍儿、歌单、舞女之玩,充备绮室”、“多取(娶)良人美女为姬妾”显示出了他们对婚姻的追求,或者说是性的追求。

更有甚者,在宦官专权更盛的唐代,权阉娶妻还专挑高门或颇有姿色的女人。《旧唐书·宦官传·李辅国》载:“宰相李揆,山东甲族,位居台辅,见辅国执子弟之礼,谓之五父。肃宗又为辅国娶故吏部侍郎元希声侄擢女为妻。”《旧唐书·宦官传·高力士》载:“开元初,瀛州吕玄晤作吏京师,女有姿色,力士娶之为妇,擢玄晤为少卿、刺史,子弟皆为王傅。”《新唐书》中则为:“河间男子吕玄晤吏京师,女国姝,力士娶之,玄晤擢刀笔史至少卿,子弟仕皆王傅。”可见,唐代第一个当上宰相的宦官,其婚姻是唐肃宗亲自过问的,娶妻对象为北魏皇室后裔元氏之女,而唐玄宗时期的权阉高力士则是专挑美女妻之,“国姝”一词当指丽人佳色。当世有学者指出,“从《新唐书》、《旧唐书》、《全唐文补遗》、《文苑英华》以及唐代碑刻等有关记载可知,唐代宦官婚姻者,五品以上(包括内诸司使中的高级使职)的高层宦官占49.3%,六品以下的中下级宦者占50.7%”^[12]。

及至明初,官方试图汲取汉唐宦官专权之教训,故铸铁牌于宫中:“内臣不得干预政事,犯者斩。”“又敕诸司毋得与内官监文移往来”^[13]。至于内臣娶妻之事,更是严厉禁止,即“太祖驭内官极严,凡嫁人(指阉人)娶妻者,有剥皮之刑”^[14]。不过,因丞相被废,晚年朱元璋对朝臣猜忌心极重,故洪武末年严格限制内臣的条文开始松动,史载:“(洪武)二十五年命聂庆童往河州敕谕茶马,中官奉使行事已自此始”^[15]。靖难之中,朱棣因得于宦官的大力支持,故永乐之后内臣出使、专征、监军屡见不鲜,郑和七下西洋即为例证。不光如此,永乐、宣德朝之后,皇帝还违反祖制,为内臣赐婚,如成祖为宦官刘通赐婚、赐宅第。^[16]又如明人叶盛《水东日记》卷三十四载,明宣宗为太监陈芜赐“两夫人及养子”。明中期之后,内臣娶妻之风更为普遍,“比来宦寺,多蓄姬妾。以余所识三数人,至纳平康歌妓。今京师坊

曲,所谓西院者,专作宦者外宅”^[17]。至于无法在宫外娶妻的内臣,则多与宫女结成菜户,所谓“内中宫人,鲜有无配偶者”即是指此,他们“如外人夫妇无异”“讲婚媾者,订定之后,星前月下,彼此誓盟,更无别遇”。所以,就连皇帝也难免问一句宫中之人:“汝菜户为谁?”^[18]

4 李瓶儿之死

宦官,于古代社会,虽非中国特有,但确实可算是一批受过腐刑的特殊群体,身体上的残缺,导致生理上的变异,由此引起的则是自卑乃至变态的性格。所以,在正常情况下,宦官根本不可能履行夫妻之事,而谋求“良人美女以为姬妾”、结成“菜户”,实际上都是在寻求正常人生的家庭生活状态。但腐刑之下,宦官所追求的正常生活状态,于性事方面却是极为不正常的,甚至是变态的。

《金瓶梅》第三十二回,曾这样暗表太监的性事。吴银儿先是问西门庆请了谁来吃酒,李桂姐则直接问有没有请先前的两位宦官(即薛公公、刘公公),当得知两位内相皆未被邀请后,李桂姐叹道:“刘公公还好,那薛公公惯顽,把人掐拧的魂也没了。”吴月娘则不以为然地说:“左右是个内官家,又没什么,随他摆弄一回子就是了。”吴银儿和李桂姐都是妓女,应该是惯熟风月场的,但从李桂姐的言语所知,接待宦官并非什么好事,那位薛公公“把人掐拧的魂也没了”,可不是吴月娘说的“又没什么”。

当然,生理大变之下的宦官,其性事绝对不单有“掐拧”这么简单,明代沈德符曾载,“都下有一阉竖比顽,以假具入小唱谷道,不能出,遂胀死,法官坐以抵偿”之事。谷道,实为肛门。以假阳具入小唱谷道,其做法十分变态。另据清官太监孙耀庭所说,有的太监还会将自己在宫中所遭的屈辱发泄至妻妾身上,“时常将妻妾剥的一丝不挂,用香烟烧烫、吊打、针刺,皮鞭抽打,甚至吃饱了没事,专门想方设法虐待妻妾的隐私器官,手段残忍,无所不用其极”^[19]。可见,宦官的性事,对与其结合的女性来说,是一种精神上和身体上的虐待,或称之为发泄,是极为痛苦的,但对宦官来说却达到了精神满足。因为,“掐拧”“以假具入谷道”“虐待妻妾的隐私器官”,等等,其实质是在追求性满足。在性学家看来,性能力上比较薄弱的人,往往需要刺激来激发性的活动,取得性的快感^[20]。所以《金瓶梅》中,李瓶儿在“嫁”于花子虚后,事实婚姻的对象却是花太监,其饱受摧残的程度不言而喻。及至后文,李瓶儿的生命结束亦以悲剧收场,更是与此相关。

李瓶儿在生下官哥后,“西门庆百依百随,要一奉十”,很快引起了潘金莲的妒忌,终有雪狮子之祸,西门官哥也就此一命呜呼。在此打击之下,李瓶儿很快撒手人寰。但丧子之痛,实为外因,就内因来说,李瓶儿在丧子之前,就有疾病缠身。

第五十四回,丧子之前,李瓶儿对西门庆说:“自从养了孩子,身上只是不净。早晨看镜子,兀那脸皮通黄了,饮食也不想。”经任医官诊治后,虽有好转,但并没有去掉病根,丧子之后,很快“旧病又发起来”,“照旧下边经水淋漓不止”。但再请任医馆来诊治,服药却不见成效,“讨将药来吃下去,如水浇石一般,越吃越旺。那消半月之间,渐渐容颜顿减,肌肤消瘦,而精

彩丰标无复昔时之态矣”(第六十回)。重阳宴饮之后,李瓶儿的病症越发严重,“坐净桶,下边似尿的一般,只顾流将起来,登时流的眼黑了”(第六十一回)。

李瓶儿有此种病症——“下边似尿的一般”,距离死亡也就不远了。不过,兰陵笑笑生倒是经赵太医之口,挑明了李瓶儿的病根:“诊其脉息,非伤寒,只为杂症,不是产后,定然胎前。”(第六十一回)在第六十二回,花子由更是直接向西门庆挑明了过往之事:“俺过世老公公在广南镇守,带的那三七药,曾吃了不曾?不拘妇女甚崩漏之疾,用酒调五分末儿,吃下去即止。大姐他手里曾收下此药,何不服之?”华子由是花子虚的同辈兄弟,排行老大,短短三句话,却颇有内容。一者,李瓶儿曾随花太监到广南镇守,就患过“经水淋漓不止”之病;二者,花太监曾给过李瓶儿三七药,用于治疗该病,“吃下去即止”;三者,李瓶儿此病在花家同辈兄弟间似乎都知道,而且他们同样知道李瓶儿“曾收下此药”,不是什么秘密。

所以《金瓶梅》中虽然没有直接写出李瓶儿与花太监的房事行为,但是从李瓶儿交给西门庆缅甸铃和《春意二十四解图》来看,李瓶儿与花太监的性事是极不正常的,或者说兰陵笑笑生在暗示花太监对李瓶儿身上使用的各种手段。故李瓶儿于花太监死后,与西门庆的结合,更多的是寻求婚姻自由,并非单是红杏出墙这么简单。在《金瓶梅》中,西门庆于李瓶儿的感情也绝不是逢场作戏,追求肉欲,所以李瓶儿死后,西门庆“在房里离地跳的有三尺高,大放声号哭”,一夜没睡,次日依旧“守着李瓶儿尸首,由不的放声哭叫”(第六十二回第六十二回)。可见他们是有真情实感的。

5 结语

在兰陵笑笑生笔下,《金瓶梅》鲜明地反映了明代中后期的社会生活状态,可以说是一部明代社会史研究的百科全书。宦官,作为明代社会生活的一个特定阶层,除去玩弄权术、把持朝政、横行乡里等传统的记述之外,其“婚姻”“家庭”生活实际上亦值得学界关注。宦官的婚姻状态自东汉之后就有,只不过其性事方面之实情,学界少有关注。《金瓶梅》所见之缅甸铃,恰恰在于暗示宦官于性事方面的手段,而与其结合的女性命运之悲苦不言自明。

参 考 文 献

- [1] [明]沈德符. 万历野获编·土司·岳凤投缅[Z]. 北京:中华书局,1959.
- [2] [明]沈德符. 万历野获编·佞幸·太极[Z]. 北京:中华书局,1959.
- [3] [明]沈德符. 万历野获编·土司·缅甸盛衰始末[Z]. 北京:中华书局,1959.
- [4] 赵尔巽. 清史稿·文苑·赵翼[M]. 北京:中华书局,1977.
- [5] 高罗佩. 中国古代房内考[M]. 李零,郭晓慧,等,译. 上海:上海人民出版社,1990:216.
- [6] 朱和双. 缅甸与云南:重拾一个“内部东方主义”的神话[M]//常建华. 中国社会历史评论(第十四卷). 天津:天津古籍出版社,2013:224-235.
- [7] [元]周致中. 异域志·卷之上·暹罗国[Z]. 北京:中华书局,1981.
- [8] [明]巩珍. 西洋番国志·诸藩国名·暹罗国[Z]. 北京:中华书局,1982.
- [9] [宋]范曄. 后汉书·宦者传[Z]. 北京:中华书局,1965.
- [10] [明]王夫之. 船山全书(第二卷)[Z]. 长沙:岳麓书社,2011.
- [11] [东汉]班固. 汉书·司马迁传[Z]. 北京:中华书局,1964.
- [12] 杜文玉. 唐代宦官婚姻及其内部结构[J], 学术月刊,2000(6): 88-95.
- [13] [清]张廷玉. 明史·职官志三·宦官[Z]. 北京:中华书局,1974.
- [14] [明]沈德符. 万历野获编·内监·对食[Z]. 北京:中华书局,1959.
- [15] [清]张廷玉. 明史·职官志三·宦官[Z]. 北京:中华书局,1974.
- [16] 高艳. 浅析明代宦官的婚姻形态[J]. 重庆科技学院学报(社会科学版),2015(2):89-91.
- [17] [明]沈德符. 万历野获编·内监·宦寺宣淫[Z]. 北京:中华书局,1959.
- [18] [明]沈德符. 万历野获编·内监·内廷结好[Z]. 北京:中华书局,1959.
- [19] 贾英华. 明代太监秘闻[M]. 北京:知识出版社,1993.
- [20] 霭理士. 性心理学[M]. 潘光旦,译. 北京:商务印书馆,2003.

(收稿日期:2019-03-20)

欢迎订阅《中国性科学》杂志