

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2020.06.001

· 男科与性医学 ·

## miRNA-34b 联合 PSA 检测对前列腺癌的诊断价值

郑兴明<sup>1△</sup> 唐超来<sup>1</sup> 牟建<sup>1</sup> 范俊<sup>2</sup>

1 广安市人民医院泌尿外科,四川 广安 638000

2 南充市中心医院泌尿外科,四川 南充 637000

**【摘要】** 目的 探讨 miRNA-34b 联合前列腺特异抗原(PSA)检测对前列腺癌的诊断价值。方法 选取 2016 年 1 月至 2018 年 10 月广安市人民医院诊治的 40 例前列腺癌患者和 40 例良性前列腺增生患者以及 40 例健康成年人作为研究对象。将其分别设为前列腺癌组、前列腺增生组和正常对照组。采用化学发光法测定 tPSA 的含量,实时荧光定量 PCR 法检测 miRNA-34b 的表达情况,比较三组研究对象的检测结果。结果 前列腺癌组患者 PSA 和 miRNA-34b 含量明显高于前列腺增生组患者和正常对照组成员,其差异均具有统计学意义(均  $P < 0.05$ )。前列腺癌组患者 miRNA-34b 的表达与年龄无关,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),与是否淋巴结转移、临床分期和病理分级有关,差异均具有统计学意义(均  $P < 0.05$ )。miRNA-34b 的灵敏度和特异度不如 PSA,约登指数低于 PSA,但 PSA 联合 miRNA-34b 检测的灵敏度和特异度优于 PSA。结论 miRNA-34b 在前列腺癌组患者中有较高的表达,可以作为前列腺癌诊断性血清标志物。PSA 联合 miRNA-34b 对于前列腺癌的诊断效能优于单独检测 miRNA-34b、PSA,可以用于前列腺癌的早期诊断。

**【关键词】** 前列腺癌;微核糖核酸-34b;前列腺特异抗原;诊断

**【中图分类号】** R698

**【文献标识码】** A

**The diagnostic value of miRNA-34b combined with PSA in prostate cancer** ZHENG Xingming<sup>1△</sup>, TANG Chaolai<sup>1</sup>, MOU Jian<sup>1</sup>, FAN Jun<sup>2</sup>. 1. Department of Urology, Guang'an People's Hospital, Guang'an 638000, Sichuan, China; 2. Department of Urology, Nanchong Central Hospital, Nanchong 637000, Sichuan, China

**【Abstract】 Objective** To investigate the diagnostic value of miRNA-34b combined with prostate specific antigen (PSA) in prostate cancer. **Methods** 40 patients with prostate cancer admitted to Guang'an People's Hospital from January 2016 to October 2018 were selected as the prostate cancer group, 40 patients with benign prostatic hyperplasia treated at the same time as the prostate hyperplasia group, and 40 healthy adults as the normal control group. The content of tPSA was determined by chemiluminescence and the expression of miRNA-34b was detected by real-time fluorescence quantitative PCR. **Results** PSA and miRNA-34b contents in prostate cancer group were significantly higher than those in prostatic hyperplasia group and normal control group, all with statistically significant differences (all  $P < 0.05$ ). The expression of miRNA-34b in prostate cancer patients was not related to age ( $P > 0.05$ ), but related to lymph node metastasis, clinical stage and pathological grade (all  $P < 0.05$ ). The sensitivity and specificity of miRNA-34b were not as good as those of PSA, and the Youden index was lower than that of PSA, but the sensitivity and specificity of PSA combined with miRNA-34b were better than those of PSA. **Conclusions** miRNA-34b is highly expressed in prostate cancer patients and can be used as a diagnostic serum marker for prostate cancer. The diagnostic efficiency of PSA combined with miRNA-34b for prostate cancer is better than that of miRNA-34b and PSA alone, which can be used for early diagnosis of prostate cancer.

**【Key words】** Prostate cancer; miRNA-34b; Prostate specific antigen (PSA); Diagnosis

前列腺癌是泌尿系统常见的恶性肿瘤之一,是男性因癌症死亡的第 3 大原因<sup>[1]</sup>,对男性健康造成极大的危害,其发病率和死亡率有逐年上升的趋势<sup>[2]</sup>。前列腺癌早期临床症状不明显,大约有五分之一的患者被确诊时已经出现远处转移,错过了最佳治疗时期。因此,为了提高患者生存率,前列腺癌的早期诊断显得尤为重要。目前,临床上最常用的前列腺癌筛查方法有直肠指检与前列腺特异性抗原(prostate specific antigen,

PSA)。虽然,PSA 在前列腺癌的筛查中有着十分重要的作用,具有较高的灵敏度,但是 PSA 特异性较低<sup>[3]</sup>。因此,需要一个或多个具有较高灵敏度和特异性的临床检验指标来弥补 PSA 在诊断前列腺癌上的缺陷。近年来,越来越多的研究表明,miRNA 的表达与临床上许多恶性肿瘤的发生和发展有着密切的联系<sup>[4]</sup>。有关研究表明,一些 miRNA 在前列腺癌组织中异常表达,miRNA 在前列腺癌发生、发展的分子机制中起着重要作用<sup>[5]</sup>。有关研究显示,miRNA-34a 可能是 P53 肿瘤抑制因子的作用靶点,它们的失活可能导致某些癌症<sup>[6]</sup>。既往的研究认为,miRNA 的异常表达只在恶性肿瘤组织中发生,随着研究的

<sup>△</sup>【通讯作者】郑兴明,E-mail:kexizhua9285@163.com

深入,人们逐渐发现在外周循环血中也存在 miRNA 失衡表达<sup>[7]</sup>。由于获取组织中的 miRNA 有一定的创伤性,而血清中异常表达的 miRNA 主要来自破损的肿瘤细胞,对肿瘤的诊断和预后的判断有一定的作用,并且血清 miRNA 具有稳定性高、不易被破坏、较易获取的特点,为肿瘤的无创诊断提供了新的思路<sup>[8]</sup>。有关研究发现,前列腺癌患者血清中 miRNA-34b 的含量明显高于正常人,可以作为诊断前列腺癌的血清标志物<sup>[9]</sup>。本研究旨在探讨前列腺癌、良性前列腺增生和健康男性外周血 miRNA-34b 的表达差异,并比较 miRNA-34b 单独和联合 PSA 检测对前列腺癌的诊断价值。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选择 2016 年 1 月至 2018 年 10 月广安市人民医院诊治的 40 例前列腺癌患者、40 例良性前列腺增生患者和 40 例健康成年人为研究对象。所有研究对象均为男性,年龄范围 43 岁~83 岁,年龄(58.89 ± 8.78)岁。纳入标准:①前列腺癌患者均已经病理确诊。②前列腺正常者均为同期其他科室患者[前列腺超声正常,前列腺特异抗原(PSA)水平正常]并自愿参与本研究。排除标准:①患有心肝肾功能衰竭。②患有其他恶性肿瘤。所有研究对象均已签署本研究知情同意书。本研究已经广安市人民医院伦理委员会审核批准。

### 1.2 研究方法

本研究采用试验对照方法。将 40 例前列腺癌患者设为前列腺癌组(其中年龄 ≤ 60 岁的 17 例, > 60 岁的 23 例;有淋巴结转移的 22 例,无淋巴结转移的 18 例;临床分期 T1 期~T2 期 25 例, T3 期~T4 期 15 例; Gleason 分级 ≤ 7 的 26 例, > 7 的 14 例); 40 例良性前列腺增生患者设为前列腺增生组; 40 例健康成年人设为正常对照组。三组研究对象年龄、性别和体重比较,其差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ ),具有可比性。

### 1.3 检测方法

1.3.1 标本采集 抽取三组研究对象外周静脉血 5 mL/人于有分离凝胶的试管中,待完全凝固后以 3 000 r/min 转速离心 10 min,将分离的血清置于 -80℃ 冰箱保存。

1.3.2 PSA 检测 采用化学发光法测定三组研究对象的 tPSA 的含量,所用仪器为美国贝克曼 DXI800 化学发光分析仪。

1.3.3 miRNA-34b 的检测 ①提取 miRNA:将分离后的血清置于 miRNA 试剂盒中,按照说明书提取血清 miRNA。②PCR 检测血清中 miRNA-34b 的含量:使用 PCR 仪(MX3000P,美国安捷伦公司)将提取的血清 miRNA 进行逆转录,反应条件为 16℃ 30 min, 42℃ 30 min, 85℃ 5 min, 逆转录引物 miRNA-34b 的特异性茎环引物序列为:5'-UAGGCAGUGUCAUAGCUGAUUG-3'。用以上步骤所得的 cDNA 为模板,对 miRNA-34b、U6 引物进行 PCR 反应扩增。反应条件:95℃ 10 min, 60℃ 1 min, 50 个循环。以上反应均在 ABI 7500 实时定量 PCR 仪上完成,每个样本重复进行 3 次,以 U6 为内参基因。

### 1.4 统计学处理

采用 SPSS 17.0 软件对相关数据进行统计处理。符合正态分布的计量资料以均数 ± 标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示,不符合正态和方差齐性检验的计量资料采用非参数检验,两组间比较采用  $t$  检

验,多组间比较采用方差分析。 $P < 0.05$  表示差异具有统计学意义。绘制受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线,评估血清 miRNA-34b 对前列腺癌的诊断价值。

## 2 结果

### 2.1 三组研究对象 PSA 和 miRNA-34b 检测结果的比较

前列腺癌组患者 PSA 和 miRNA-34b 含量明显高于前列腺增生组和正常对照组研究对象,其差异均具有统计学意义(均  $P < 0.05$ )。前列腺增生组患者 PSA 和 miRNA-34b 含量虽然高于正常对照组,但其差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。具体结果详见表 1。

表 1 三组研究对象 PSA 和 miRNA-34b 检测结果的比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	PSA (ng/mL)	miRNA-34b
前列腺癌组	40	24.68 ± 9.87 <sup>ab</sup>	17.13 ± 4.58 <sup>ab</sup>
前列腺增生组	40	6.54 ± 2.13	3.15 ± 1.44
正常对照组	40	1.13 ± 0.97	1.76 ± 0.78
$F$ 值		634.7	357.8
$P$ 值		< 0.001	< 0.001

注:标有“a”项表示,与正常对照组比较, $P < 0.05$ ;标有“b”项表示,与前列腺增生组比较, $P < 0.05$

### 2.2 前列腺癌组患者不同临床病理特征 miRNA-34b 表达

年龄 ≤ 60 岁和 > 60 岁的前列腺癌患者 miRNA-34b 的含量比较,其差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),这表明前列腺癌患者 miRNA-34b 的表达与年龄无关。是否淋巴结转移、临床分期(T1 期~T2 期和 T3 期~T4 期)和病理分级(≤ 7 和 > 7),三组研究对象的 miRNA-34b 含量比较,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 40 例前列腺癌患者不同临床病理特征 miRNA-34b 表达( $\bar{x} \pm s$ )

项目	例数	miRNA-34b	$t$ 值	$P$ 值
年龄				
≤ 60 岁	17	16.53 ± 3.45	0.454	> 0.05
> 60 岁	23	18.12 ± 4.56		
淋巴结转移				
无	22	14.65 ± 3.58	4.712	< 0.05
有	18	19.47 ± 4.27		
临床分期				
T1 ~ T2 期	25	13.71 ± 4.24	3.356	< 0.05
T3 ~ T4 期	15	18.89 ± 3.68		
Gleason 分级				
≤ 7 级	26	14.37 ± 4.11	3.667	< 0.05
> 7 级	14	19.39 ± 5.62		

### 2.3 miRNA-34b 单独和联合 PSA 检测对前列腺癌的诊断效能

miRNA-34b 的灵敏度和特异度不如 PSA,约登指数低于 PSA,但 PSA 联合 miRNA-34b 检测的灵敏度和特异度优于 PSA,约登指数高于单独检测 miRNA-34b、PSA。具体结果详见表 3。

表3 miRNA-34b单独及联合PSA检测对前列腺癌的诊断效能

项目	AUC	约登指数	灵敏度	特异度
PSA	0.865	0.785	0.884	0.785
miRNA-34b	0.786	0.499	0.732	0.767
PSA联合miRNA-34b	0.937	0.812	0.916	0.896

### 3 讨论

我国前列腺癌患者逐年增加,且患者越来越年轻化<sup>[10-11]</sup>。前列腺癌是美国最常见的男性肿瘤,每年大约新增16万例患者<sup>[1]</sup>。前列腺癌已经严重威胁到男性健康,其早发现和早治疗尤为重要。PSA是由前列腺上皮细胞分泌的一种单链糖蛋白。PSA是临床上最常用的前列腺癌筛查指标,对于前列腺癌的早期诊断、预后、术后随访都有十分重要的意义。但是,对于没有临床症状且肿瘤较小、分泌PSA较少的前列腺癌患者不够灵敏,影响诊断结果。同时,前列腺炎和前列腺增生都会引起PSA分泌增加,对前列腺癌的诊断也会造成一定干扰。研究发现,PSA诊断前列腺癌的灵敏度和特异度不如PSA同时联合IL-8、TNF- $\alpha$ 和sTNFR的高,这表明联合2种及以上的检验指标能够提高前列腺癌的诊断准确率<sup>[12-13]</sup>。miRNA是一类非编码、长度18nt~25nt的单链小RNA,其不具有基因编码作用,但对于人体许多重要的生理病理变化,如细胞发育、分化、干细胞功能,都有十分重要的作用,且研究发现许多肿瘤细胞中都存在miRNA的异常表达<sup>[14]</sup>。有关研究发现,miRNA是蛋白质翻译的关键调节剂,参与调控细胞的增殖、分化和凋亡,在肿瘤细胞中表达异常,与肿瘤的各个阶段密切相关<sup>[15]</sup>。Calin GA等<sup>[16]</sup>通过大约2/3的慢性淋巴细胞性白血病患者存在miRNA-16-1和miRNA-15-a缺失或表达显著降低的发现,首次证明miRNAs的表达对肿瘤发生十分重要。

miRNA在前列腺癌发生、发展中起到了十分重要的作用,可以作为前列腺癌的潜在标志物。有人观察到miRNA-301a在前列腺癌患者的血清和肿瘤组织中的表达明显高于正常人,并得出miRNA-301a可以作为前列腺癌的诊断和预后监测的标志物<sup>[17]</sup>。有关研究发现,前列腺癌患者和健康对照者中有一些miRNA显著表达,前列腺癌患者miRNA-148a-3p有所上调,并且与健康对照者相比,其差异具有统计学意义;同时,miRNA-148a-3p位于前列腺组织中<sup>[18]</sup>。miRNA-564表达可以影响前列腺癌的生长、进展。国内学者发现,miRNA-564在前列腺癌细胞中表达失调,抑制了前列腺癌的细胞增殖、周期进程、侵袭和迁移;此外,还发现miRNA-564的一个直接靶点就是一种原癌基因MLL3,MLL3的上调可以削弱miRNA-564对前列腺癌细胞的影响,miRNA-564通过靶向MLL3抑制PCa的增殖和转移<sup>[19]</sup>。Zhiping C等<sup>[20]</sup>研究发现,miR-181a的过度表达促进了前列腺癌细胞的迁移和侵袭。Raver-Shapira N等<sup>[21]</sup>观察到miRNA-34a的失活会减弱p53介导的细胞凋亡,而miRNA-34a过度表达则会增加细胞的凋亡,miRNA-34a的异常表达可以通过削弱p53介导的细胞凋亡而导致肿瘤的发生。国内有关研究利用聚乙二醇-聚酰胺-胺(APT-PEG-PAMAM),携带具有抗前列腺癌增殖作用的基因miRNA-34a,能够有效抑制前列腺癌细胞(PC3和LN-CaP)上的miRNA-34a表达,为今后靶向治疗前列腺癌提供了新的思路<sup>[22]</sup>。

本研究分别检测了前列腺癌组、前列腺增生组、正常对照组研究对象的PSA和miRNA-34b的含量,发现前列腺癌组患者的PSA和miRNA-34b的含量明显高于前列腺增生组、正常对照组研究对象。国内也有相关研究表明,miR-34b在前列腺癌患者、前列腺增

生患者和PSA增高人群血清中的含量普遍比正常人增高,它是一个潜在的前列腺癌诊断性血清标志物<sup>[9]</sup>。本研究还发现,前列腺癌患者miRNA-34b的表达与是否淋巴结转移、临床分期、病理分级有关,这说明miRNA-34b与病理特征有一定的相关性。miRNA-34b的灵敏度和特异度不如PSA,约登指数低于PSA,但PSA联合miRNA-34b检测的灵敏度和特异度优于PSA,这说明PSA联合miRNA-34b对于前列腺癌的诊断效能优于单独检测PSA。

综上所述,miRNA-34b在前列腺癌患者中有较高的表达,且与前列腺癌病理特征有一定的相关性,可以作为前列腺癌诊断性血清标志物。PSA联合miRNA-34b对于前列腺癌的诊断效能优于单独检测miRNA-34b,PSA,可以用于前列腺癌的早期诊断。

### 参 考 文 献

- [1] Litwin MS, Tan HJ. The diagnosis and treatment of prostate cancer: a review [J]. JAMA, 2017, 317(24): 2532-2542.
- [2] Ferlay J, Shin HR, Bray F, et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008 [J]. Int J Cancer, 2010, 127(12): 2893-2917.
- [3] 吴沛珊, 付宜鸣, 冯堃, 等. PSA相关指标对前列腺癌诊断价值的评价及比较研究[J]. 现代生物医学进展, 2015, 15(2): 291-293.
- [4] Kobayashi M, Saito A, Tanaka Y, et al. MicroRNA expression profiling in canine prostate cancer [J]. J Vet Med Sci, 2017, 79(4): 719-725.
- [5] 杨春, 矫力, 许传亮, 等. miRNA与前列腺癌的研究进展[J]. 临床泌尿外科杂志, 2011, 26(11): 873-876.
- [6] Bommer GT, Gerin I, Feng Y, et al. p53-mediated activation of miRNA34 candidate tumor-suppressor genes [J]. Curr Biol, 2007, 17(15): 1298-1307.
- [7] 桂瑞丰, 胡文辉. miRNA在肝癌患者血清中的表达及意义[J]. 安徽医药, 2016, 20(1): 126-128.
- [8] Knyazev EN, Samatov TR, Fomicheva KA, et al. MicroRNA hsa-miR-4674 in hemolysis-free blood plasma is associated with distant metastases of prostatic cancer [J]. Bull Exp Biol Med, 2016, 161(1): 112-115.
- [9] 朱琳, 马越云, 范渝红, 等. 5种血清miRNA的检测在前列腺癌诊断中的价值评估[J]. 现代检验医学杂志, 2011, 26(3): 44-46.
- [10] 陈昊, 何屹, 候岩松, 等. 血清骨性标记物NTx和BALP与前列腺癌骨转移的关系及临床意义[J]. 临床肿瘤学杂志, 2016, 21(12): 1111-1113.
- [11] 陈强, 蒋敏, 李丹. 干扰和过表达自分泌运动因子受体对A172细胞侵袭力的影响[J]. 医学分子生物学杂志, 2016, 13(2): 84-89.
- [12] Chistiakov DA, Myasoedova VA, Grechko AV, et al. New biomarkers for diagnosis and prognosis of localized prostate cancer [J]. Semin Cancer Biol, 2018, 52(Pt1): 9-16.
- [13] Vychitilova-Faltejskova P, Radova L, Sachlova M, et al. Serum-based microRNA signatures in early diagnosis and prognosis prediction of colon cancer [J]. Carcinogenesis, 2016, 37(10): 941-950.
- [14] 郑雨潇, 成功, 杨海伟, 等. 外泌体在前列腺癌中的研究进展[J]. 中华泌尿外科杂志, 2016, 37(8): 635-637.
- [15] Liu XB, Liu X, Wu YQ, et al. MicroRNAs in biofluids are novel tools for bladder cancer screening [J]. Oncotarget, 2017, 8(19): 32370-32379.
- [16] Calin GA, Dumitru CD, Shimizu M, et al. Frequent deletions and down-regulation of micro-RNA genes miR15 and miR16 at 13q14 in chronic lymphocytic leukemia [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2002, 99(24): 15524-15529.
- [17] Zheng H, Guo Z, Zheng X, et al. MicroRNA-144-3p inhibits cell proliferation and induces cell apoptosis in prostate cancer by targeting

CEP55[J]. Am J Transl Res,2018,10(8):2457-2468.

[18] Dybos SA, Flatberg A, Halgunset J, et al. Increased levels of serum miR-148a-3p are associated with prostate cancer[J]. APMIS,2018,126(9):722-731.

[19] Meng FJ, Meng FM, Wu HX, et al. miR-564 inhibited metastasis and proliferation of prostate cancer by targeting MLLT3[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci,2017,21(21):4828-4834.

[20] Zhiping C, Shijun T, Linhui W, et al. MiR-181a promotes epithelial to

mesenchymal transition of prostate cancer cells by targeting TGIF2 [J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci,2017,21(21):4835-4843.

[21] Raver-Shapira N, Marciano E, Meiri E, et al. Transcriptional activation of miR-34a contributes to p53-mediated apoptosis [J]. Mol Cell, 2007,26(5):731-743.

[22] 于森,毛峻琴. 基因 miRNA-34a 靶向纳米复合物抗前列腺癌细胞增殖的作用研究[J]. 药学实践杂志,2015,33(6):539-543.

(收稿日期:2019-06-13)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2020.06.002

· 男科与性医学 ·

# 非肌层浸润性膀胱癌患者术后免疫抑制与复发的相关性研究

厉迪峰<sup>1</sup> 阮瑜<sup>1</sup> 周必发<sup>2△</sup>

1 宁波市北仑区人民医院泌尿外科,浙江 宁波 315800

2 浙江省杭州市红十字会医院急诊科,杭州 310003

**【摘要】** 目的 分析非肌层浸润性膀胱癌患者术后免疫抑制与复发的相关性研究。方法 选取 2015 年 1 月至 2019 年 1 月宁波市北仑区人民医院诊治的 238 例行经尿道膀胱肿瘤切除术的非肌层浸润性膀胱癌患者作为研究对象。术后 1 周均检测外周血骨髓来源抑制细胞(MDSC)、表达 Tie2 的单核细胞(TEMs)、血清白细胞介素(IL)-17A 和 IL-22 水平;随访 6 个月~54 个月,根据是否复发,分为复发组( $n=96$ )和未复发组( $n=142$ ),比较两组患者临床与病理特征、外周血 MDSC、TEMs 水平和血清(IL-17A、IL-22)水平,采用 Cox 比例风险模型进行多因素分析,通过受试者工作特征(ROC)曲线分析上述检测指标预测术后复发的效能及计算最佳截断值,绘制 Kaplan-Meier 术后复发曲线,使用 Log-Rank 检验不同免疫指标高低两组术后复发率的差异性。**结果** 所有患者均获得随访,中位随访时间为 24 个月,术后复发 96 例。两组患者外周血 MDSC、TEMs 水平和血清(IL-17A、IL-22)水平比较,差异均具有统计学意义(均  $P < 0.05$ );经 Cox 比例风险模型进行多因素分析,MDSC、TEMs、IL-17A、IL-22 水平均是影响术后复发的独立危险因素,差异均具有统计学意义(均  $P < 0.05$ );经 ROC 曲线分析,MDSC、TEMs、血清(IL-17A、IL-22)水平预测术后复发的 ROC 曲线下面积(AUC)分别为 0.785、0.795、0.870 和 0.765,最佳截断值分别为 12.45%、15.15%、12.77pg/mL 和 85.54pg/mL;不同 MDSC 和 TEMs 比例,IL-17A、IL-22 水平患者术后 2 年复发率比较,经 Log-Rank 检验,差异均具有统计学意义(均  $P < 0.05$ )。**结论** 非肌层浸润性膀胱癌患者术后免疫抑制与复发存在相关关系,MDSC、TEMs、血清(IL-17A、IL-22)水平均是影响术后复发的独立危险因素,具有预测术后复发的潜在效能,在临床上应引起重视。

**【关键词】** 非肌层浸润性膀胱癌;免疫抑制;骨髓来源抑制细胞;表达 Tie2 的单核细胞;细胞因子

**【中图分类号】** R698

**【文献标识码】** A

**Correlation between postoperative immunosuppression and recurrence in patients with non-muscle invasive bladder cancer** LI Difeng<sup>1</sup>, RUAN Yu<sup>1</sup>, ZHOU Bifa<sup>2△</sup>. 1. Department of Urology, People's Hospital of Beilun District, Ningbo 315800, Zhejiang, China; 2. Department of Emergency, Hangzhou Red Cross Hospital, Hangzhou 310003, Zhejiang, China

**【Abstract】 Objective** To analyze the correlation between postoperative immunosuppression and recurrence in patients with non-muscle invasive bladder cancer. **Methods** 238 patients with non-muscle invasive bladder cancer who underwent transurethral resection of bladder tumor in our hospital from January 2015 to January 2019 were enrolled in the study. The peripheral blood marrow-derived suppressor cells (MDSC), Tie2-expressing monocytes (TEMs), serum interleukin (IL)-17A and IL-22 levels were measured at a week after surgery. All the pa-

△【通讯作者】周必发, E-mail:383765696@qq.com

tients were followed up for 6 to 54 months and were divided into recurrent group and non-recurrent group. The clinic and pathological features, peripheral blood MDSC, TEMs levels and serum IL-17A and IL-22 levels were compared between the two groups. The Cox proportional hazard model was used for multivariate analysis; the receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the efficacy of the above-mentioned test indicators to predict postoperative recurrence and calculate the optimal cut-off value; the Kaplan-Meier recurrence curve was drawn and Log-Rank test was performed for the difference in the recurrence rate between the two groups of different immune indicators. **Results** All the patients were followed up, a median follow-up of 24 months and 96 patients had recurrence. The levels of MDSC, TEMs and serum IL-17A and IL-22 in the two groups were significantly different (all  $P < 0.05$ ). Multivariate analysis was performed by Cox proportional hazard model and found that MDSC, TEMs, IL-17A and IL-22 were independent risk factors for postoperative recurrence (all  $P < 0.05$ ). According to ROC curve analysis, the AUC predicted by MDSC, TEMs, il-17a and il-22 was 0.785, 0.795, 0.870 and 0.765, respectively, and the optimal cut-off values were 12.45%, 15.15%, 12.77pg/mL and 85.54pg/mL. According to the Log-Rank test, there were statistically significant differences in the 2-year postoperative recurrence rate between patients with different MDSC and TEMs, IL-17A and IL-22 levels (all  $P < 0.05$ ). **Conclusions** Postoperative immunosuppression is associated with recurrence in patients with non-muscular invasive bladder cancer. MDSC, TEMs, IL-17A and IL-22 are independent risk factors for postoperative recurrence, with potential efficacy in predicting postoperative recurrence, which should be paid attention to clinically.

**【Key words】** Non-muscle invasive bladder cancer; Immunosuppression; Marrow-derived suppressor cells (MDSC); Monocytes expressing Tie2 (TEMs); Cytokines

膀胱癌是国内外最常见的泌尿系统恶性肿瘤之一,其中非肌层浸润性膀胱癌占全部膀胱肿瘤的75%~85%<sup>[1]</sup>。目前经尿道膀胱肿瘤切除术是临床治疗非肌层浸润性膀胱癌的首选标准疗法,由于肿瘤残留率和术后复发率均较高,局部复发和远处转移均是影响患者预后的重要因素。由此可见,如何准确预测非肌层浸润性膀胱癌患者术后复发,是现今膀胱癌外科治疗领域的热点问题。近年来,机体免疫功能和非可控性炎症均与膀胱癌发生发展的关系密切,认为膀胱本身具有一定的免疫功能,由于长期存在慢性炎症,加上手术打击和术后放疗影响,逐渐耗竭杀伤性T细胞,导致机体从免疫耐受进入免疫抑制,影响术后肿瘤控制效果<sup>[2-3]</sup>。已有研究表明,骨髓来源抑制细胞(MDSC)、表达Tie2的单核细胞(TEMs)、白细胞介素(IL)-17A和IL-22均可反映恶性肿瘤患者术后免疫功能<sup>[4]</sup>,能否作为非肌层浸润性膀胱癌患者术后免疫抑制的标志物,用于预测术后复发,尚未形成统一论,已成为肿瘤免疫学研究的热点和难点,相关的研究鲜有报道。对此,本研究目的在于分析非肌层浸润性膀胱癌患者术后免疫抑制与复发的相关性研究,期望为进一步准确监测疗效和评估预后提供证据支持。

## 1 对象和方法

### 1.1 研究对象

选取2015年1月至2019年1月宁波市北仑区人民医院接诊的238例行经尿道膀胱肿瘤切除术的非肌层浸润性膀胱癌患者作为研究对象。纳入标准:①首次接受治疗的成人患者;②手术操作由高年资临床医师完成,术中切除肉眼可见的肿瘤;③术后病理活检确诊为非肌层浸润性膀胱尿路上皮癌,耐受膀胱灌注化疗;④经宁波市北仑区人民医院伦理委员会批准,患者及其家属配合研究和随访,签署知情同意书。排除标准:①合并自身免疫性疾病者;②术前接受新辅助放化疗或其他抗肿瘤治疗者;③行膀胱切除术、姑息性手术或中转开放手术者;④明确的膀胱外转移或无法行根治性治疗者。

### 1.2 术后治疗及检测

所有患者术后均行膀胱灌注化疗,化疗药物为表柔比星(生产企业:海正辉瑞制药有限公司,规格:50mg/支,批号:1617458或1848214);术后24h内完成第1次治疗,随后每周治疗1次,连续治疗8次后,改为每月治疗1次,连续治疗10次。术后1周,均抽取清晨空腹肘静脉血5mL,放置在抗凝血管。采用流式细胞学方法检测外周血骨髓来源抑制细胞(MDSC)和表达Tie2的单核细胞(TEMs)比例;分离血清,采用酶联免疫吸附法检测血清白细胞介素(IL)-17A和IL-22水平,检测试剂盒均购自上海心语生物科技有限公司,严格按试剂盒说明书进行操作。

### 1.3 随访观察

以电话联系或定期回院复诊的形式随访,随访时间截至2019年6月,术后1年内每3个月随访1次,之后每6个月随访1次。随访6个月~54个月,根据是否复发,分为复发组和未复发组,比较两组临床与病理特征(性别、年龄、Karnofsky评分、ASA评分、吸烟史、肿瘤分期、分级、直径、数目)、外周血MDSC、TEMs水平及血清IL-17A、IL-22水平。

### 1.4 统计学处理

采用SPSS 18.0软件处理实验数据,符合正态分布且方差齐性的计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,组间比较使用 $t$ 检验;偏态分布的计量资料以中位数(四分位数间距) $[M(Q1 \sim Q3)]$ 表示,组间比较使用Mann-Whitney检验;计数资料以率表示,使用 $\chi^2$ 检验;采用Cox比例风险模型进行多因素分析,通过受试者工作特征(ROC)曲线分析上述检测指标预测术后复发的效能及计算最佳截断值,绘制Kaplan-Meier术后复发曲线,使用Log-Rank检验不同免疫指标高低两组术后复发率的差异性;检验水准为 $\alpha = 0.05$ ,以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者临床与病理特征及免疫抑制标志物比较

所有患者均获得随访,中位随访时间为24个月,术后复发

96例。两组患者外周血 MDSC、TEMs 水平及血清 (IL-17A、IL-22) 水平比较,差异均具有统计学意义 (均  $P < 0.05$ )。具体结果详见表 1。

## 2.2 影响非肌层浸润性膀胱癌患者术后复发的多因素分析

经 Cox 比例风险模型进行多因素分析,MDSC、TEMs、血清 IL-17A、血清 IL-22 水平均是影响术后复发的独立危险因素,差异均具有统计学意义 (均  $P < 0.05$ )。具体结果详见表 2。

## 2.3 免疫抑制标志物预测非肌层浸润性膀胱癌患者术后复发的效能分析

经 ROC 曲线分析,MDSC、TEMs、血清 (IL-17A、IL-22) 水平预测术后复发的 ROC 曲线下面积 (AUC) 分别为 0.785、0.795、0.870 和 0.765,最佳截断值分别为 12.45%、15.15%、12.77pg/mL 和 85.54pg/mL。具体结果详见图 1。

## 2.4 不同免疫指标高低两组 Kaplan-Meier 术后复发分析结果比较

MDSC  $\geq 12.45\%$  组和 MDSC  $< 12.45\%$  组 2 年复发率分别为 59.84%、20.36%。TEMs  $\geq 15.15\%$  组与 TEMs  $< 15.15\%$  组 2 年复发率分别为 60.25%、22.47%。IL-17A  $\geq 12.77\%$  组和 IL-17A  $< 12.77\%$  组 2 年复发率分别为 56.41%、25.95%。IL-22  $\geq 85.54\%$  组和 IL-22  $< 85.54\%$  组 2 年复发率分别为 58.71%、26.98%。经 Log-Rank 检验,差异均具有统计学意义 ( $\chi^2$  分别为 8.179、8.014、10.116 和 3.951,  $P$  分别为 0.004、0.005、0.001 和 0.047)。具体结果详见图 2 ~ 图 5。

表 1 两组患者临床与病理特征及免疫抑制标志物比较 [ $n(\%) / \bar{x} \pm s$ ]

项目	复发组 ( $n=96$ )	未复发组 ( $n=142$ )	$\chi^2/t$ 值	$P$ 值
男性	79 (82.29)	118 (83.10)	0.026	0.872
年龄 (岁)	58.41 $\pm$ 4.62	59.12 $\pm$ 4.71	0.421	0.578
Karnofsky (分)	96.42 $\pm$ 5.37	95.92 $\pm$ 5.26	0.697	0.303
ASA (分)	1.56 $\pm$ 0.72	1.63 $\pm$ 0.69	0.396	0.604
吸烟史	72 (75.00)	99 (69.71)	0.790	0.374
肿瘤分期				
Ta	83 (86.46)	119 (83.80)	0.315	0.575
T1	13 (13.54)	23 (16.20)		
肿瘤分级				
低级别	82 (85.42)	118 (83.10)	0.229	0.632
高级别	14 (14.58)	24 (16.90)		
肿瘤直径 (cm)	2.32 $\pm$ 0.74	2.29 $\pm$ 0.68	0.612	0.387
肿瘤数目				
单发	69 (71.88)	101 (71.13)	0.631	0.427
多发	27 (28.12)	31 (28.87)		
MDSC (%)	16.24 $\pm$ 2.98	5.38 $\pm$ 1.04	8.712	0.000
TEMs (%)	19.42 $\pm$ 3.26	7.86 $\pm$ 1.42	9.458	0.000
IL-17A (pg/mL)	17.35 $\pm$ 2.63	4.28 $\pm$ 0.97	6.362	0.000
IL-22 (pg/mL)	89.32 $\pm$ 5.81	46.12 $\pm$ 3.02	10.716	0.000

表 2 影响非肌层浸润性膀胱癌患者术后复发的多因素分析

因素	B	SE	Wald	Sig.	Exp (B)	95.0% CI
MDSC	-1.91	0.095	3.934	0.048	0.826	0.684-0.997
TEMs	-1.848	0.797	5.393	0.021	0.159	0.034-0.751
IL-17A	1.083	0.363	9.055	0.002	2.953	1.458-5.976
IL-22	1.472	0.579	6.312	0.012	4.361	1.397-13.547

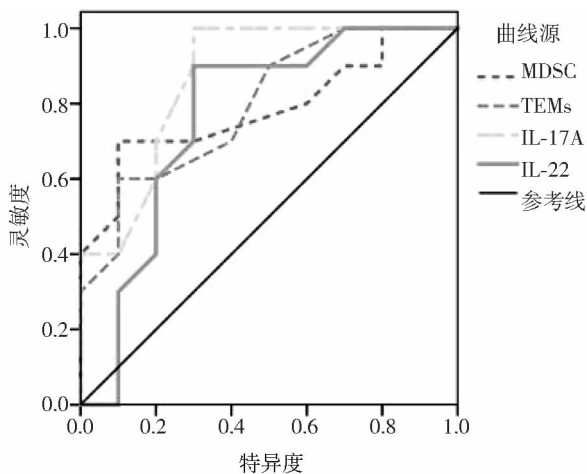


图 1 免疫抑制标志物预测非肌层浸润性膀胱癌患者术后复发的效能分析

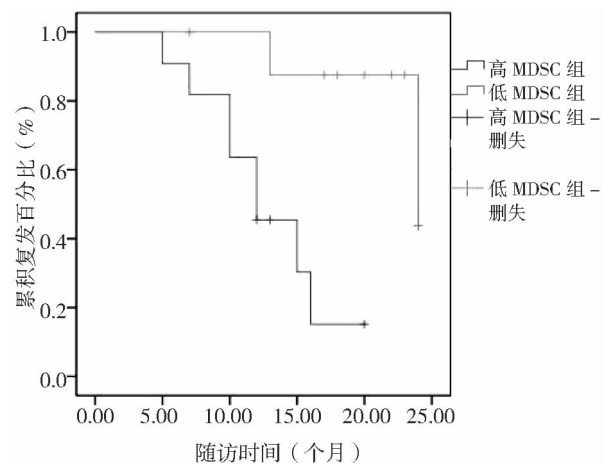


图 2 不同 MDSC 比例患者术后复发的 Kaplan-Meier 法曲线分析

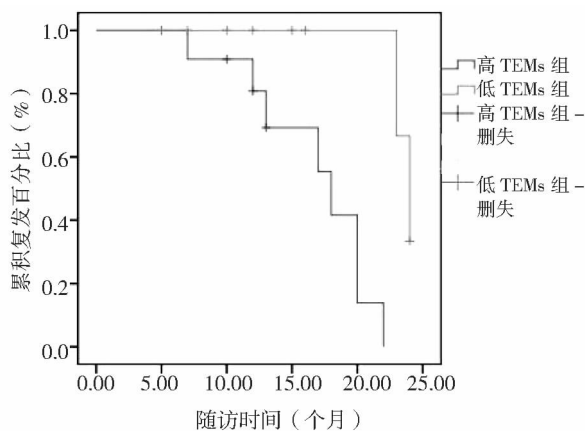


图3 不同TEMs比例患者术后复发的Kaplan-Meier法曲线分析

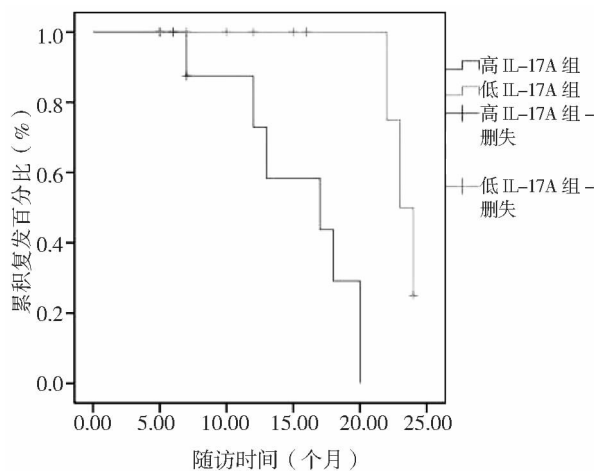


图4 不同IL-17A水平患者术后复发的Kaplan-Meier法曲线分析

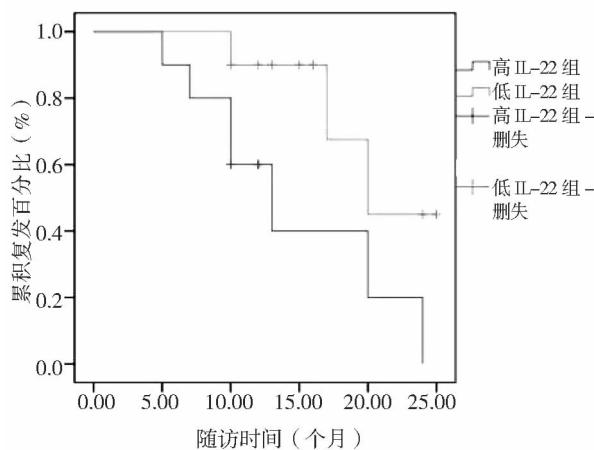


图5 不同IL-22水平患者术后复发的Kaplan-Meier法曲线分析

### 3 讨论

非肌层浸润性膀胱癌是一种侵袭性较强且高复发率的恶性肿瘤,即使行经尿道膀胱肿瘤切除术后疗效尚可,但术后复发仍然是影响患者生存期的重要因素<sup>[5]</sup>。寻找能够有效预测非肌层浸润性膀胱癌患者术后复发的独立危险因素,对于指导

临床治疗和提高远期生存率均具有重要的临床意义。由于传统的膀胱癌监测指标癌胚抗原和膀胱癌抗原预测非肌层浸润性膀胱癌术后复发的效能较低,特异性和敏感性均不高,因此临床学者更注重从基因、炎症和免疫层面上进行复发标志物的前瞻性研究。近年来,随着恶性肿瘤与炎症、免疫之间的密切联系逐渐得到临床学者的认可,寻找免疫学指标,用于预测非肌层浸润性膀胱癌术后复发,成为当前肿瘤免疫学研究的热点。另外,有研究表明,非肌层浸润性膀胱癌患者术后存在免疫抑制状态,削弱了局部抗肿瘤免疫效果<sup>[6]</sup>。因此,本研究对非肌层浸润性膀胱癌患者术后免疫抑制的免疫学指标与复发的相关性进行研究,具有重要的应用价值。

多项研究证实,胰腺癌、胃癌和食管癌患者外周血 MDSC 比例明显升高,与健康对照组比较,差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ),且与死亡风险呈正相关,差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )<sup>[7-9]</sup>。亦有研究表明,在结肠癌、胃癌和肝癌患者肿瘤组织及癌旁组织中均存在 TEMs,而外周血 MDSC 和 TEMs 比例能否用于预测非肌层浸润性膀胱癌术后复发,仍缺乏明确的研究结论支持<sup>[10]</sup>。Zhao T 等<sup>[11]</sup>研究指出,IL-17A 和 IL-22 这 2 种细胞因子参与非肌层浸润性膀胱癌患者术后免疫抑制,进而促进肿瘤发生和发展,但血清 IL-17A 和 IL-22 能否成为独立指标,用于预测术后复发,具有不确定性。根据上述文献报道及本研究以 MDSC、TEMs、IL-17A 和 IL-22 作为非肌层浸润性膀胱癌患者术后免疫抑制的标志物,研究重点在于对入组的 238 例患者外周血 MDSC、TEMs,血清 (IL-17A、IL-22) 水平进行检测,随访 6 个月~54 个月,观察术后复发情况,采用 ROC 曲线计算上述指标的最佳截断值,分别进行单因素方差和多因素 Cox 比例风险模型分析,期望为证实非肌层浸润性膀胱癌患者术后免疫抑制与复发存在相关关系提供前瞻性研究数据支持。从本研究表 1 和表 2 结果可知,复发组与未复发组外周血 MDSC、TEMs 水平及血清 (IL-17A、IL-22) 水平比较,差异均具有统计学意义 (均  $P < 0.05$ );经 Cox 比例风险模型进行多因素分析,MDSC、TEMs、血清 (IL-17A、IL-22) 水平均是影响术后复发的独立危险因素,差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ );与 Tseng YH 等<sup>[12]</sup>研究表明,恶性肿瘤患者术后持续存在细胞免疫功能低下这一观点相吻合,提示非肌层浸润性膀胱癌患者术后存在免疫抑制,增大术后复发风险;究其原因,考虑与肿瘤逃逸机体免疫调控有关。

关于非肌层浸润性膀胱癌患者术后免疫抑制的机制以抑制性细胞因子、巨噬细胞、MDSC 和 TEMs 的产生、抗原递呈细胞的功能异常、调节性 T 细胞的增生为主,上述机制均为瘤内血管新生、肿瘤复发和远处转移提供有利的免疫微环境<sup>[13]</sup>。动物实验及临床试验均证实了 MDSC 具有明显的免疫抑制活性,抑制非肌层浸润性膀胱癌患者术后机体的抗肿瘤免疫效应,影响免疫治疗效果<sup>[14-15]</sup>。本研究复发组术后外周血 MDSC 比例明显升高,进而提示 MDSC 可能通过抑制抗肿瘤免疫反应,增大术后复发风险。目前,众多研究报道,非肌层浸润性膀胱癌患者术后复发与血管新生有关,血管生成素-2 和血管内皮生长因子均是反映血管新生的血管因子,广泛用于评估恶性肿瘤患者治疗后复发或转移<sup>[16]</sup>。而外周血 TEMs 可能分泌血管生成素-2 和血管内皮生长因子,发挥促进肿瘤血管新生的作用。本研究发现,TEMs 是影响非肌层浸润性膀胱癌患者术后复发的独立危险因素,原因可能在于外周血及膀胱局部的 TEMs 不仅促进

了瘤内血管新生,还可能发挥免疫抑制作用,导致免疫抑制状态,进而促进肿瘤发生、发展,这需要下一步研究进行探索。上述结果提示,外周血 TEMs 比例能在一定程度上反映非肌层浸润性膀胱癌患者术后肿瘤控制效果,与病情进展情况有关,可能与手术未能根治全部癌灶,导致机体仍然存在引起免疫力下降的危险因素。

近年来,有研究认为,非肌层浸润性膀胱癌患者术后免疫抑制与细胞因子失衡密切相关,这可能与疾病进展有关<sup>[17]</sup>。除了经典细胞因子 Th1、Th2 之外,血清(IL-17A、IL-22)水平也被证实与非肌层浸润性膀胱癌患者术后复发有关,原因可能在于血清(IL-17A、IL-22)水平能够刺激外周血 MDSC、TEMs,加大非肌层浸润性膀胱癌术后复发风险<sup>[18]</sup>。也有研究显示,血清(IL-17A、IL-22)水平在分化较差恶性肿瘤患者血清中水平明显高于分化程度较高患者<sup>[19]</sup>。本研究发现 IL-17A 和 IL-22 均是影响非肌层浸润性膀胱癌患者术后复发的独立危险因素,提示上述 2 种细胞因子可能是影响术后复发的免疫抑制标志物,对于提高非肌层浸润性膀胱癌术后复发的预防效果具有重要的临床意义。在本研究中,经 ROC 曲线分析,MDSC、TEMs、血清(IL-17A、IL-22)水平预测术后复发的 ROC 曲线下 AUC 分别为 0.785、0.795、0.870 和 0.765,说明上述非肌层浸润性膀胱癌患者术后免疫抑制标志物预测术后复发的效能较好,进一步支持术后免疫抑制与术后复发存在相关关系这一观点,与 Osch FH-MV 等<sup>[20]</sup>的研究观点相符。与此同时,不同 MDSC 和 TEMs 比例,IL-17A 和 IL-22 水平患者术后 2 年复发率比较,经 Log-Rank 检验,差异均具有统计学意义(均  $P < 0.05$ );说明 MDSC、TEMs、血清(IL-17A、IL-22)水平具有预测术后复发的潜在效能。考虑到外周血 MDSC 和 TEMs 比例以及血清(IL-17A、IL-22)水平的检测相对简便,样本较易获得,具有成熟、稳定的检测技术,能够准确地反映非肌层浸润性膀胱癌患者术后免疫抑制程度,可认为上述指标可用于术后复发的评估。

综上所述,非肌层浸润性膀胱癌患者术后免疫抑制与术后复发存在相关关系,MDSC、TEMs、血清(IL-17A、IL-22)水平均是影响术后复发的独立危险因素,具有预测术后复发的潜在效能,在临床上应引起重视。当然,本研究仍具有不足之处,如采取单中心和小样本的研究,随访时间不长,未能排除不同外科医生手术经验可能对预后的影响,有待日后扩大研究规模,采取多中心、大样本和长期随访的前瞻性研究,尽可能地排除免疫功能的影响因素,深入分析非肌层浸润性膀胱癌患者术后免疫抑制与远期预后的关系。

## 参 考 文 献

- [1] 陈思阳,丰琅,杜源,等. 经尿道针状电极膀胱肿瘤整块切除术与经尿道钹激光膀胱肿瘤切除术治疗非肌层浸润性膀胱癌的治疗效果和安全性比较[J]. 首都医科大学学报,2018,39(3):439-443.
- [2] Wang X, Ni S, Chen Q, et al. Bladder cancer cells induce immunosuppression of T cells by supporting PD-L1 expression in tumor macrophages partially through interleukin 10[J]. Cell Biology International, 2016, 41(2):177-186.
- [3] 石洁,高珩,杨勇毅,等. 围术期去除白细胞的红细胞输注减轻输血对膀胱癌患者的免疫抑制[J]. 细胞与分子免疫学杂志,2018,34(7):632-636.
- [4] Gonda K, Shibata M, Ohtake T, et al. Myeloid-derived suppressor cells are increased and correlated with type 2 immune responses, malnutrition, inflammation, and poor prognosis in patients with breast cancer [J]. Oncology Letters, 2017, 14(2):1766.
- [5] Liem EI, de Reijke TM. Can we improve transurethral resection of the bladder tumour for nonmuscle invasive bladder cancer? [J]. Current Opinion in Urology, 2017, 27(2):149-155.
- [6] Alexander R, Alexander M, Tatiana N, et al. Surgeon has a major impact on long-term recurrence risk in patients with non-muscle invasive bladder cancer [J]. Central European Journal of Urology, 2016, 69(2):170-177.
- [7] 赵凯丽,刘静,蒋文娜,等. 胰腺癌免疫微环境对临床病理特征及预后的影响[J]. 中华外科杂志,2018,56(6):464-470.
- [8] Speigl L, Burow H, Bailur JK, et al. CD14<sup>+</sup> HLA-DR<sup>-/low</sup> MDSCs are elevated in the periphery of early-stage breast cancer patients and suppress autologous T cell proliferation [J]. Breast Cancer Research and Treatment, 2017, 168(2):401-411.
- [9] 黄颖滨,邵强,焦兴元. 髓样抑制细胞与消化系统肿瘤关系的研究进展[J]. 中华消化外科杂志,2017,16(12):1260-1264.
- [10] 毛丽萍,王德麟,韩刚,等. TEMs 在 AFP 阴性及肿瘤体积  $\leq 3$  cm 肝细胞癌中的诊断价值[J]. 中华检验医学杂志,2018,41(2):126-131.
- [11] Zhao T, Wu XH, Liu JJ. Association between interleukin-22 genetic polymorphisms and bladder cancer risk [J]. Clinics, 2015, 70(10):686-690.
- [12] Tseng YH, Ho HL, Lai CR, et al. Brief Report: PD-L1 expression of tumor cells, macrophages, and immune cells in non-small cell lung cancer patients with malignant pleural effusion [J]. Journal of Thoracic Oncology, 2017, 13(3):447-453.
- [13] Mayr R, Fritsche HM, Zeman F, et al. Sarcopenia predicts 90-day mortality and postoperative complications after radical cystectomy for bladder cancer [J]. World Journal of Urology, 2018, 36(8):1201-1207.
- [14] Bruger AM, Dorhoi A, Esendagli G, et al. How to measure the immunosuppressive activity of MDSC: assays, problems and potential solutions. [J]. Cancer Immunology and Immunotherapy, 2018, 68(4):631-644.
- [15] 姚潇颖,董冠军,朱玉贞,等. CD11b 激动剂 leukadherin-1 通过促进髓源性抑制细胞聚集和活化缓解小鼠内毒素休克发病[J]. 细胞与分子免疫学杂志,2018,34(11):961-968.
- [16] 刘启平,王燕,陈红燕. 超微血管显像技术对膀胱占位性病变的诊断价值[J]. 中国临床医学影像杂志,2017,28(28):871.
- [17] Hwang EC, Jung SI, Lee HJ, et al. Generation of potent cytotoxic T lymphocytes against in male patients with non-muscle invasive bladder cancer by dendritic cells loaded with dying T24 bladder cancer cells. [J]. International Braz J Urol, 2017, 43(4):615-627.
- [18] Ortiz ML, Kumar V, Martner A, et al. Immature myeloid cells directly contribute to skin tumor development by recruiting IL-17-producing CD4<sup>+</sup> T cells [J]. Journal of Experimental Medicine, 2015, 212(3):351.
- [19] 廖博,李双齐,韩冬. 胃癌患者血清白细胞介素-6 水平检测及临床意义[J]. 中华实验外科杂志,2017,34(3):476-478.
- [20] Osch FHMV, Jochems SHJ, Reulen RC, et al. The association between smoking cessation before and after diagnosis and non-muscle-invasive bladder cancer recurrence: a prospective cohort study [J]. Cancer Causes and Control, 2018, 29(7):1-9.



DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2020.06.003

· 男科与性医学 ·

# 性行为指导对中青年男性直肠癌造口患者性生活质量的干预作用研究

吴候琼<sup>△</sup>

西昌市人民医院外三科,四川 西昌 615000

**【摘要】 目的** 探讨性行为指导对中青年男性直肠癌造口患者性生活质量的干预作用。**方法** 选取2017年1月至2018年6月西昌市人民医院诊治的75例直肠癌造口患者作为研究对象。按照信封法随机将75例直肠癌造口患者分为两组,即对照组( $n=37$ )与研究组( $n=38$ )。对照组采用常规护理指导,研究组在常规护理中加强性行为指导,对比两组患者干预前后性生活质量。**结果** 入院时两组患者的性生活频率、性功能、性生活中男方主动率和满意程度以及整体生活质量对比差异无统计学意义( $P>0.05$ );术后3个月时两组患者的性生活频率、性功能、性生活中男方主动率和满意程度较入院时明显下降,至术后6个月时有所上升,其中研究组在术后3个月~6个月时性生活频率、性功能恢复正常人数、性生活中男方主动率和满意程度明显高于对照组,差异具有统计学意义( $P<0.05$ );并且在末次随访时,研究组生活质量评分高于对照组,差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论** 性行为指导对中青年男性直肠癌造口患者性生活质量的提升起到至关重要的作用,同时有助于提高患者的整体生存质量,继而改善预后,值得推广应用。

**【关键词】** 性行为指导;中青年男性;直肠癌;造口;性生活质量

**【中图分类号】** R698

**【文献标识码】** A

**Effect of sexual behavior guidance on the quality of sexual life of young and middle-aged male rectal carcinoma patients after enterostomy** WU Houqiong<sup>△</sup>. Third Department of Surgery, Xichang People's Hospital, Xichang 615000, Sichuan, China

**【Abstract】 Objective** To study the effect of sexual behavior guidance on the quality of sexual life of young and middle-aged male rectal carcinoma patients after enterostomy. **Methods** 75 rectal carcinoma patients underwent enterostomy from January 2017 to June 2018 in our hospital were selected. According to envelop method, the patients were assigned to control group ( $n=37$ ) and study group ( $n=38$ ). The control group was served with routine nursing; on the basis of which, the study group was served with sexual behavior guidance. The quality of sexual life was compared between the two groups before and after treatment. **Results** Upon admission to hospital, there was no statistically significant differences in the sexual life frequency, sexual function, male initiatives for sexual life and satisfaction, and overall life quality between groups ( $P>0.05$ ). At 3 months after surgery, the sexual life frequency, sexual function, male initiatives for sexual life and satisfaction were significantly decreased and those at 6 months after surgery were improved. The sexual life frequency, sexual function, male initiatives for sexual life and satisfaction in the study group were significantly higher those in the control group at 3-6 months after treatment, with statistically significant differences ( $P<0.05$ ). During the final follow-up visit, the life quality scores in the study group were higher than those in the control group, with statistically significant differences ( $P<0.05$ ).

**Conclusions** The sexual behavior guidance is of great significance to improve patient's quality of sexual life and prognosis, which is worthy of promotion and application.

**【Key words】** Sexual behavior guidance; Young and middle-aged male patients; Rectal carcinoma; Enterostomy; Quality of sexual life

近年来,直肠癌的发病率正随着人们生活水平的提升以及饮食习惯的改变而呈现逐年升高趋势,现已成为我国第三大常见肿瘤,若未采取及时有效的治疗,预后生存率极低<sup>[1]</sup>。目前 Miles 术是治疗直肠癌的首选术式,但由于需要做人工肛门造口,一方面改变了患者的形象与美观,为患者的生活带来不便,

另一方面会在一定程度上影响患者的性生活,甚至导致婚姻紧张,破坏其家庭关系和谐<sup>[2]</sup>。尽管目前我国在性知识普及上有所欠缺,关于直肠癌造口患者的性健康教育更是少之又少,但这一课题仍是不容忽视重要研究项目<sup>[3]</sup>。鉴于此,本研究选取2017年1月至2018年6月西昌市人民医院诊治的75例直肠癌造口患者作为研究对象。按照信封法随机将75例直肠癌造口患者分为两组,即对照组( $n=37$ )与研究组( $n=38$ )。分别予以

<sup>△</sup>【通讯作者】吴候琼,E-mail:1635091416@qq.com

常规护理及性行为指导,拟评价患者的性生活质量受到何种干预措施影响力最大,以期改善患者预后。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选取2017年1月至2018年6月西昌市人民医院诊治的75例直肠癌造口患者作为研究对象。按照信封法随机将75例直肠癌造口患者分为两组,即对照组( $n=37$ )与研究组( $n=38$ )。纳入标准:①均获得直肠癌明确诊断<sup>[4]</sup>;②患者均为首次进行肠造口手术;③均为男性,年龄范围22岁~50岁;④有配偶或固定的性伴侣,居住本市,符合家庭随访要求;④精神智力正常;⑤知情同意,自愿参与。排除标准:①合并重症严重疾病者;②术后出现严重并发症;③有精神疾病或精神性疾家族史;④恶性肿瘤伴远处转移者;⑤心理疾病者;⑥长期酗酒或有药物依赖史;⑦术中损伤重要血管及神经。本研究已获西昌市人民医院伦理委员会批准。

### 1.2 研究方法

对照组患者接受常规术后护理,包括术前健康教育和术前准备,术后给予饮食护理以及造口周围的护理,指导患者选择合适的饮食,学会察觉意图,引导定期排便的形成,更换造口袋,并尽量减少造口袋引起的不适和不便。

研究组患者根据对照组患者的护理提供专业的性行为指导。首先,为患者和配偶或固定性伴侣提供有关miles手术对性生活影响。通过个人指导和集体咨询可用于增强患者对性康复的信心。医生与患者或其配偶讨论性生活经历,并告知患者正确的性生活对身体恢复的优势。正确引导认知,纠正不正确的应对方式和人格结构,调整患者的错误信念,建立恢复性生活的信心,减少或消除抑郁情绪。定期进行家庭干预,特别是要做好配偶的思想工作,使配偶成为性康复的重要组成部分。提出特定的建议:①性行为前准备:其一,环境方面,安排性活动的气氛,甚至安排外出,往往带有强烈的感情和意想不到的效果。其二,情绪方面,分散对造口的注意力,鼓励患者触摸、欣赏和享受性生活。与配偶分享自身意见和看法,倾诉其顾虑,并互相体谅,检查是否有任何不适。其三,身体方面,对于结肠造口灌洗,可以提前安装封闭的造口袋,可防止粪便泄漏和无异味。对于无灌洗的患者,需要提前清理造口袋内的污水,以防止排泄物泄漏,可用腹带妥善约束覆盖造口,以免造口袋的脱落,让患者安全与配偶开展性行为;另外可在造口袋上选择一个彩色袋子,以改善患者视觉体验。其四,姿势方面,鼓励患者采用舒适和适当的姿势进行性交,期间可适当更换体位,原则是不压迫腹部与造口处,性交姿势允许女上男下的体位。②性行为指导:应用“性感集中训练疗法”帮助患者克服阳痿,具体如下:其一,非性敏感区域触摸,不能进行性交,训练时间7d~14d。其二,敏感区域的触摸,不能进行性交,训练时间为7d~14d。其三,勃起控制,尽可能刺激阴茎,达到勃起状态,一旦射精感觉,立即挤压阴茎头。射精后感觉消失,反复刺激,能够延长勃起时间,不进行性交,训练时间为7d~14d。其四,阴道刺激阴茎。指导男性取卧位,女性在上,负责性交运动,当患者有射精感时,其配偶停止运动,取出男性阴茎并挤压以减轻患者的射精感。其五,患者正常性交。上述指导可在患者每个月复诊时或随时进行。

### 1.3 观察指标

比较不同时间点中青年男性患者的性生活频率(无性生活、<1次/月、1次/月~2次/月、1次/周~2次/周、>3次/周)、性生活主动性、满意度以及性功能情况,并调查两组患者整体生活质量。

### 1.4 评价工具

①性功能:使用国际勃起功能评分问卷(IIEF-5)测量性功能情况;评分标准为>21分为正常(I级),12分~21分为轻度阳痿(II级),8分~11分为中度阳痿(III级),1分~7分为重度阳痿(IV级)<sup>[5]</sup>。②生活质量:采用生活质量问卷(QLQC-30)对比两组干预前后生活质量的变化,该问卷包括情绪功能、角色功能、社会功能、躯体功能4个维度,分值越高说明生活质量越佳<sup>[6]</sup>。

### 1.5 资料收集

其中性生活频率、性生活主动性、满意度以及性功能均由院外护理小组分别于入院时、术后3个月及术后3个月~6个月3个不同时间段进行门诊复查时,生活质量则在入院时及末次随访时,由专人发放调查问卷,并向患者解释填写方法和注意事项,由患者独立填写或由调查者仔细询问后代为填写,填写后及时收回,由院外护理小组进行质量控制。

### 1.6 统计学处理

采用SPSS 19.0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 $\chi^2$ 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

按照信封法随机将75例直肠癌造口患者分为对照组( $n=37$ )与观察组( $n=38$ )。研究组患者年龄范围23岁~45岁,年龄(32.68±5.97)岁。对照组患者年龄范围23岁~48岁,年龄(30.51±4.83)岁,将两组患者的临床资料录入统计学软件中进行处理分析,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$ ),具有可比性。

### 2.2 不同时间段两组患者的性生活频率变化

入院时两组患者的性生活频率对比,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );两组患者术后3个月时患者的性生活频率较入院时明显下降,至术后6个月时有所上升,其中研究组在术后3个月~6个月时性生活频率明显高于对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。具体结果详见表1。

### 2.3 不同时间段患者的性功能变化

入院时两组患者的性功能对比差异无统计学意义( $P > 0.05$ );两组患者术后3个月时患者的性功能正常人数较入院时明显下降,至术后6个月时有所上升,其中研究组在术后3个月~6个月时性功能恢复正常人数明显高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。具体结果详见表2。

### 2.4 不同时间段性生活中男方主动率和满意程度变化

入院时两组性生活中男方主动率和满意程度变化对比差异无统计学意义( $P > 0.05$ );两组患者术后3个月时男方主动率和满意程度较入院时明显下降,至术后6个月时有所上升,其中研究组在术后3个月~6个月时男方主动率和性生活满意度明显高于对照组,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。具体结果详见表3。

表1 不同时间段患者的性生活频率变化[n(%)]

组别	例数	时间段	无性生活	<1次/月	1次/月~2次/月	1次/周~2次/周	>3次/周
研究组	38	入院时	28(73.68)	2(5.26)	3(7.89)	3(7.89)	2(5.26)
		术后3个月	32(84.21)	1(2.63)	2(5.26)	2(5.26)	1(2.63)
		术后3个月~6个月	14(36.84) <sup>a</sup>	4(10.53)	5(13.16)	7(18.42) <sup>a</sup>	8(21.05) <sup>a</sup>
$\chi^2$ 值		10.074	0.317	0.190	0.008	0.212	
<i>P</i> 值		<0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	
对照组	37	入院时	30(81.08)	3(8.11)	2(5.41)	1(2.70)	1(2.70)
		术后3个月	35(94.59)	1(2.70)	1(2.70)	0(0.00)	0(0.00)
		术后3个月~6个月	29(78.38)	2(5.41)	4(10.81)	1(2.70)	1(2.70)
$\chi^2$ 值		12.862	0.074	0.312	1.166	0.042	
<i>P</i> 值		<0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	
$\chi^2$ 值 <sup>a</sup>		7.159	10.074	14.159	17.555	10.429	
<i>P</i> 值 <sup>a</sup>		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	

注:标有“a”项表示,术后3个月~6个月组间比较

表2 不同时间段患者的性功能变化[n(%)]

组别	例数	时间段	I级	II级	III级	IV级
对照组	37	入院时	34(91.89)	2(5.41)	1(2.70)	0(0.00)
		术后3个月	20(54.05)	8(21.62)	7(18.92)	2(5.41)
		术后3个月~6个月	22(59.46)	5(13.51)	3(8.11)	2(5.41)
$\chi^2$ 值		5.087	10.345	11.817	9.712	
<i>P</i> 值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	
研究组	38	入院时	33(86.84)	3(7.89)	2(5.26)	0(0.00)
		术后3个月	25(69.44)	9(23.68)	3(7.89)	1(2.63)
		术后3个月~6个月	32(84.21) <sup>b</sup>	4(10.53)	2(5.26)	0(0.00) <sup>b</sup>
$\chi^2$ 值		10.885	15.240	38.502	11.972	
<i>P</i> 值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	
$\chi^2$ 值 <sup>a</sup>		9.153	2.684	0.190	6.224	
<i>P</i> 值 <sup>a</sup>	<0.05	>0.05	>0.05	<0.05		

注:标有“a”项表示,术后3个月~6个月组间比较;标有“b”项表示,与对照组相比,*P*<0.05

表3 不同时间段性生活中男方主动率和满意程度变化[n(%)]

组别	例数	时间段	男方主动	性生活满意
研究组	38	入院时	29(76.32)	25(69.44)
		术后3个月	2(5.26)	0(0.00)
		术后3个月~6个月	19(50.00) <sup>b</sup>	23(60.53) <sup>b</sup>
$\chi^2$ 值		28.347	20.620	
<i>P</i> 值		<0.05	<0.05	
$\chi^2$ 值 <sup>a</sup>		14.293	19.241	
<i>P</i> 值 <sup>a</sup>		<0.05	<0.05	
对照组	37	入院时	30(81.08)	27(84.38)
		术后3个月	1(2.70)	0(0.00)
		术后3个月~6个月	8(21.62)	9(24.32)
$\chi^2$ 值		109.548	85.264	
<i>P</i> 值		<0.05	<0.05	

注:标有“a”项表示,术后3个月~6个月组间比较;标有“b”项表示,与对照组相比,*P*<0.05

2.5 两组患者入院前后生活质量比较

入院时,两组患者生活质量各指标对比差异无统计学意义(*P*>0.05);末次随访时,研究组患者生活质量评分明显高于对

照组患者,差异有统计学意义(*P*<0.05)。具体结果详见表4。

3 讨论

直肠癌是消化道常见的恶性肿瘤,通常优选手术以提高生存率,有些患者需要进行腹会阴联合,即Miles手术,一般由于肿瘤的位置太靠近肛门才会选择。Miles手术是一种常见的手术治疗方法,需要切除肛门以实现根治性治疗,并在左下腹部采用人工肛瘻进行永久性人工肛门手术<sup>[7]</sup>。每年,中国有超过10万名患者需要进行肠造口术<sup>[8]</sup>。此类患者通常存在一定程度的心理问题,特别是,当患者发现排便通道改变时,对生活感到迷茫,害怕甚至厌恶自己,情绪波动很大,这可能导致严重的自卑情结,担心别人会用异样的眼光看待自己,拒绝与他人联系和沟通,并且术后早期造口袋不能完全密封,异味明显,造口周围的湿疹瘙痒,生活难以自理,这对患者的生理和心理有很大的影响<sup>[9-10]</sup>。这也可以从本文结果中,入院时两组患者的性生活频率、性功能、性生活中男方主动率和满意程度以及整体生活质量对比差异无统计学意义(*P*>0.05),而术后3个月时两组患者的性生活频率、性功能、性生活中男方主动率和满意程度较入院时明显下降所得出相应解释。

表4 对比两组患者不同时间段前后生活质量评分(分,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	躯体功能		情绪功能	
		入院时	末次随访时	入院时	末次随访时
研究组	38	53.6 ± 15.5	79.3 ± 20.2	50.3 ± 14.5	63.8 ± 15.5
对照组	37	53.5 ± 14.6	60.5 ± 15.5	50.5 ± 13.6	55.2 ± 14.6
<i>t</i> 值		0.029	4.513	0.062	2.472
<i>P</i> 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

组别	例数	角色功能		社会功能	
		入院时	末次随访时	入院时	末次随访时
研究组	38	43.5 ± 14.5	59.8 ± 13.5	42.0 ± 10.5	55.5 ± 12.5
对照组	37	43.4 ± 14.2	50.6 ± 15.6	42.2 ± 8.8	46.5 ± 10.5
<i>t</i> 值		0.030	2.733	0.089	3.372
<i>P</i> 值		>0.05	<0.05	>0.05	<0.05

癌症患者的性生活是其全面康复过程中必不可少的重要环节,近年来逐渐引起人们的关注<sup>[11]</sup>。正常的性功能离不开正常的性器官与身体各系统功能,同时也受多种社会及心理因素的影响,因此,性功能的康复既有身体方面,也有社会心理方面。癌症患者的性功能障碍是由心理和身体疾病引起的,这与正常的性功能障碍有显著差异<sup>[12]</sup>。Miles 后患者的性功能障碍具有普通癌症患者的共性和特异性,Miles 手术不仅会损害患者的骨盆结构和神经,还会对患者的心理造成严重的负面影响<sup>[13]</sup>。目前,国内外对造口患者健康教育内容的研究相对较为发达,现有的健康教育方法也已形成。然而,主要关注的是生活质量,性健康教育较少<sup>[14]</sup>。为改善性生活质量,西昌市人民医院引进性行为指导,专门针对中青年男性直肠癌造口患者,结果显示:研究组在术后3个月~6个月时性生活频率、性功能恢复正常人数、性生活中男方主动率和满意程度明显高于对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。说明性行为指导可有效改善此类患者的性生活质量。分析其原因可能为:在本次性行为指导下,通过“性感集中训练疗法”取得一定疗效,分为两个阶段:第一阶段是早期的正常爱抚,可以在没有心理压力的情况下走近患者并相互接触,使阴茎自然勃起,并且没有性交压力,只需触摸即可达到自然反应,减轻患者的心理负担。第二阶段是后期性训练,通过科学的锻炼指导来延长患者勃起时间,使患者享受到性交的快感,维持正常的性生活<sup>[15]</sup>。另外本研究还采用临床上较常用的健康教育方法来干预肠造口患者,以便患者能够正确评估 Miles 手术与肿瘤治疗之间的关系,使其对手术的影响有一个客观的认识,主动配合治疗,从而加速术后康复,提高生活质量。在末次随访时,研究组生活质量评分高于对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。

综上所述,对中青年男性直肠癌造口患者进行性行为康复指导,有利于提高患者的性生活质量与整体生存质量,继而改善预后,值得推广应用。

#### 参 考 文 献

- [1] 滕达,李松岩,王宇,等.腹腔镜微创治疗对直肠癌患者性生活和肿瘤标志物含量的影响[J].医学新知杂志,2017,27(6):585-586,589.
- [2] 方壮伟,袁波,周卫平,等.开放手术与腹腔镜手术治疗直肠癌的

安全性及远期疗效比较[J].中国临床研究,2016,29(10):1375-1377,1380.

- [3] 诸葛林敏,王奕英,陈爱华,等.结直肠癌造口患者术后性生活的家庭护理干预[J].温州医科大学学报,2015,45(6):457-461.
- [4] 胡心超.综合护理干预对改善直肠癌造口术后患者婚姻质量的效果[J].现代诊断与治疗,2015,26(19):4527-4528.
- [5] 王丹,易峰涛,涂希平,等.男性直肠癌患者放疗后性功能状况及其影响因素分析[J].中国性科学,2015,24(2):46-48.
- [6] 荣桂芳,陈智彬.青年男性直肠癌患者 Mile's 术后性功能变化分析[J].中国性科学,2015,24(12):32-34.
- [7] 唐茂婷,刘贤亮,施雁,等.同伴教育在结直肠癌造口患者中的实施现状综述[J].中华护理杂志,2016,51(10):1217-1220.
- [8] 诸葛林敏,傅凌雪,郑晨果,等.综合家庭护理干预改善直肠癌根治术后造口患者性生活质量的疗效观察[J].浙江医学,2015,37(12):1104-1107.
- [9] 卞惠娟.性行为指导对中青年男性直肠癌 Miles 术后性功能的影响[J].现代中西医结合杂志,2015,24(6):672-674.
- [10] 郭晓鹏.健康教育对男性直肠癌 miles 术后性功能影响的研究[J].中国医药指南,2017,15(32):64-65.
- [11] 潘春秋,韦彩捌,何慧,等.焦点解决护理对 PANP 直肠癌根治术后男性患者性功能的影响[J].现代医院,2015,32(3):97-98,101.
- [12] 王海全,张林.直肠癌根治术性功能保护研究进展[J].中国现代普通外科进展,2014,17(3):210-212,233.
- [13] Traa MJ, Orsini RG, Den Ouden BL, et al. Measuring the health-related quality of life and sexual functioning of patients with rectal cancer: does type of treatment matter? [J]. International Journal of Cancer, 2014, 134(4): 979-987.
- [14] Lim RS, Yang TX, Chua TC, et al. Postoperative bladder and sexual function in patients undergoing surgery for rectal cancer: a systematic review and meta-analysis of laparoscopic versus open resection of rectal cancer [J]. Techniques in Coloproctology, 2014, 18(11): 993-1002.
- [15] Li CC, Rew L, Chen L, et al. Factors affecting sexual function: a comparison between women with gynecological or rectal cancer and healthy controls [J]. Nursing & Health Sciences, 2015, 17(1): 105-111.

(收稿日期:2019-06-16)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2020.06.004

· 男科与性医学 ·

# “夫妻同治、身心同治”理念下“递进式”行为疗法联合药物治疗早泄的临床研究

杨锐林<sup>△</sup> 李展翔 叶旭莹 黄卫兰

广州市番禺区中心医院生殖健康中心男科,广州 511400

**【摘要】** 目的 观察“递进式”行为疗法联合达泊西汀治疗早泄患者的临床疗效。方法 选取2018年6月至2019年3月广州市番禺区中心医院生殖健康中心男科诊治的46例早泄患者作为研究对象。按随机数字表将这46例患者分成两组,联合组( $n=24$ ),按照“夫妻同治、身心同治”理念下进行“递进式”行为疗法联合达泊西汀治疗。药物组( $n=22$ ),单纯给予口服达泊西汀治疗。两组疗程均为12周。分别于治疗前、治疗12周、随访4周后对患者的阴道内射精潜伏期(IELT)和早泄诊断标准评分(PEDT)进行比较,利用重复测量方法,对比两组停药后的疗效差异。结果 两组患者治疗前IELT和PEDT无明显差异。联合组患者“递进式”行为疗法下脱敏治疗的最佳持续时间显著延长,差异具有统计学意义( $P<0.01$ )。联合组IELT各阶段的延长时间高于药物组,差异具有统计学意义( $P<0.01$ ),在随访4周后较治疗前延长2.4min,差异具有统计学意义( $P<0.01$ ),药物组为延长0.4min,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。两组治疗和随访后的PEDT较治疗前明显降低,差异具有统计学意义( $P<0.01$ ),随访4周后,联合组的IELT增加值和PEDT降低值高于药物组,联合组中总体有效率为79%,药物组中总体有效率为36%,差异具有统计学意义( $P<0.01$ )。两组内各受试者内因素与自变量的交互作用的多元分析结果显示“时间”因素以及“时间”与“分组”因素之间的交互作用差异具有统计学意义( $P<0.01$ ),重复测量结果显示,两组治疗效果显著不同,差异具有统计学意义( $P<0.01$ )。结论 “递进式”行为疗法联合达泊西汀可以改善患者IELT和维持性满意度,疗效明显,并在后续随访中具有更好的优势,是治疗原发性早泄的可靠方法。

**【关键词】** 递进式;行为疗法;原发性早泄;疗效;重复测量

**【中图分类号】** R698

**【文献标识码】** A

**Efficacy of progressive behavioral treatment combined with Dapoxetine in the treatment of primary premature ejaculation** YANG Ruilin<sup>△</sup>, LI Zhanxiang, YE Xuying, HUANG Weilan. Department of Andrology, Reproductive Health Care Center, Central Hospital of Panyu District, Guangzhou 511400, Guangdong, China

**【Abstract】 Objective** To evaluate the efficacy of progressive behavioral treatment under the concept of “husband and wife co-treatment, body and psychology co-treatment” combined with Dapoxetine in the treatment of primary premature ejaculation (PPE). **Methods** 46 patients of PPE in our hospital from June 2018 to March 2019 were selected and randomly divided into the combination group (24 cases) and the drug group (24 cases). The combination group was treated with progressive behavioral treatment combined with Dapoxetine and drug group was treated with Dapoxetine only, all for 12 weeks. The Intra-vaginal Ejaculation Latency Time (IELT) and Premature Ejaculation Diagnosis Tool (PEDT) scores were compared between the two groups before treatment, after 12 weeks of treatment and 4 weeks of follow-up respectively. Difference in curative effect between the two groups after withdrawal were compared with repeated measures. **Results** There was no significant difference in IELT and PEDT between the two groups before treatment. The optimal duration of desensitization was significantly prolonged in combination group ( $P<0.01$ ). The prolonged time of each stage of IELT in combination group was longer than that in drug group respectively ( $P<0.01$ ). At the end of 4 weeks of follow-up, the IELT in combination group prolonged for 2.4min and that in drug group prolonged for 0.4min, with no significant differences ( $P>0.05$ ). The PEDT at the end of treatment and follow-up were significantly lower than that before treatment in the two groups, with statistically significant differences ( $P<0.01$ ). After 4 weeks of follow-up, the overall effective rate was 79% in combination group and 36% in drug group, with statistically significant differences ( $P<0.01$ ). Multivariate analysis showed that there were statistically significant differences in the interaction “within time factors” and “time and group factors” between the two groups ( $P<0.01$ ). Repeated measures showed that the treatment effect was signifi-

<sup>△</sup>【通讯作者】杨锐林, E-mail:409300292@qq.com

cantly different between the two groups ( $P < 0.01$ ). **Conclusions** Progressive behavioral therapy combined with Dapoxetine can improve IELT and maintenance satisfaction of patients, with advantages in follow-up, which is a reliable method for the treatment of PPE.

**【Key words】** Progressive; Behavioral therapy; Primary premature ejaculation (PPE); Curative effect; Repeated measures

男性健康问题是影响个人、家庭幸福指数,甚至是社会和谐的重要因素,在男性功能障碍中,早泄是好发于男性最常见的疾病之一,患病率高达 20% ~ 30%<sup>[1]</sup>。早泄的治疗,除了涉及个人,更重要的是它还涉及同伴间的性健康教育和认知,由于与早泄的治疗与自然科学、社会科学有着广泛的联系,其内涵也贯穿人类性生物学、性心理学及性临床医学<sup>[2]</sup>,这让早泄接诊极具特殊性,对患者而言,往往希望得到根治并且不希望长期治疗,也给治疗带来一定的挑战。由于受到缺乏专业医生和治疗师的限制,临床上多以药物治疗,而缺乏精力和时间去进行男女同治。单纯药物治疗的效果依然不够理想,联合认知行为治疗可以有效改善射精控制时间,已有较多报道<sup>[3-7]</sup>,但统计学方法多采用计量资料  $t$  检验,而忽略了随着时间的变化射精控制时间的变化。近 40 年来,人们生活观念和生活方式的改变,性功能障碍所带来问题日益受到人们的重视并寻求有效的救治手段<sup>[8]</sup>。张滨教授的“夫妻同治、身心同治”理念和“教育-认知-目的-行为”治疗模式<sup>[9]</sup>,是这方面的先行者,我们在此理念下实践出了“递进式”行为治疗模式治疗早泄的方法和体会,并采用重复测量方差分析,取得了较满意的疗效。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选取 2018 年 6 月至 2019 年 3 月之间于广州市番禺区中心医院生殖健康中心男科门诊诊治的 46 例原发性患者作为研究对象。按随机数字表分为联合组 ( $n = 24$ ), 给予“夫妻同治、身心同治”理念下“递进式”模式治疗, 药物组 ( $n = 22$ ), 给予口服达泊西汀治疗。治疗疗程为 12 周, 记录患者的年龄、病史、阴道内射精潜伏期时间 (IELT)、早泄诊断标准评分 (PEDT) 和双方性满意度。纳入标准: ①初次性经历起大多数情况下或总是在阴茎插入阴道 1min 左右发生射精, 且以插入阴道后, 无自主控制、延长射精时间的能力并造成性苦恼; ②有稳定异性伴侣并规律性生活 0.5 年以上, 每月性生活  $\geq 4$  次; ③国际早泄诊断标准评分 (PEDT)  $\geq 11$  分; ④没有对自身早泄进行过治疗, 或有早泄治疗史者需停止治疗至少 1 个月以上; ⑤夫妻或性伴侣依从性好者。排除标准: ①有精神疾病或可能导致早泄的其他既往病史者; ②治疗前使用 SSRIs 药物、TCAs 药物、PDE5 抑制剂的患者; ③ IIEF-5 评分  $< 22$  分患者; ④患者性伴侣患有性功能障碍的患者; ⑤有心、肝、泌尿等系统疾病者; ⑤同伴依从性差者。本研究已获患者及家属签署知情同意, 并获广州市番禺区中心医院伦理委员会批准。

### 1.2 治疗方案

1.2.1 药物治疗 联合组采用“递进式”行为疗法同时口服盐酸达泊西汀 (Puerto Rico Janssen Ortho L L C 生产, 30mg/次, 性生活前 1h ~ 3h 服用), 药物组仅口服盐酸达泊西汀, 每周至少 1 次性生活, 用药期间不进行其他治疗, 禁酒及辛辣、刺激性食物。

1.2.2 “递进式”行为疗法设置及要求 按“夫妻同治、身心同治”要素, 通过量表、图文、视频等工具将性教育和认知的重要

性进一步向男女双方普及, 并利用教具、家庭床场景模拟和机器辅助脱敏治疗进行行为治疗。要求: ①双方性心理和认知治疗后; ②指导双方共同观看《性感集中训练》治疗视频——MFP 电源制作公司出版的《SEX, A Life Long Pleasure》后; ③首次脱敏治疗技巧和女方配合技巧演示后; ④在一个光线柔和、温暖、安静的住所中进行; ⑤按 3 个阶段进行, 每个阶段要求 2 次/周 ~ 3 次/周, 每阶段坚持 1 周 ~ 2 周。

1.2.3 “递进式”行为疗法的操作流程 ①第一阶段: 同伴配合训练期。完成视频的第一部和第二部学习后, 男子在医院进行脱敏治疗, 计算抽动次数, 每次训练耐受次数逐步增加, 在治疗师的帮助下协助双方建立控制射精技巧和习惯, 返家后, 在女伴的帮助下行手淫, 强度由弱到强, 频率由慢到快, 感觉即将射精时停止手淫, 避免射精, 再重复以上刺激 1 次或以上。反复训练, 逐步增加抽动的次数, 使 IELT 在 4min ~ 6min 时转入第二阶段。②第二阶段: 女上位阴道插入训练期。同时学习完成视频的前 3 部后, 男子在医院进行脱敏治疗, 强调抽动的次数、频率和强度较先前增加, 返家后开始进行阴道插入训练, 初期取女上位, 现保持静止不动, 男方仔细体验感受自己性敏感性。然后女方采用静止-晃动-转动-抽动形式逐步增加刺激强度, 以 5 次 ~ 10 次为一组, 逐步增加每组的次数, 当男方出现了射精紧迫感时, 减慢或停止抽动幅度和频度, 然后再重新开始新一轮的阴茎抽动, 并不断重复这个过程, 直到 IELT 控制在 4min ~ 6min 时, 进入第三阶段。③第三阶段: 男主动插入训练期。同时完善所有视频学习后, 男方主动性交时采用“停-动-停”的意念干扰法训练, 嘱阴茎慢慢进入阴道, 阴茎抽插幅度由不动至缓动至小幅度旋转, 以组为单位, 并不断加大每组活动幅度, 男方积极采用“停-动”技术并变换体位, 当男方出现了射精紧迫感时, 方法同第二阶段, 使男女双方均得到性满足。

1.2.4 脱敏训练 使用机器辅助脱敏训练 (伟力 WLJY-2008, 北京)。其具体步骤为: ①通过视频刺激或负压助勃形式使阴茎勃起, 将阴茎放入治疗仪的特定手持装置内, 治疗的前 2 周, 治疗师操作抽动的次数和强调, 以协作患者建立控制射精的习惯, 后患者自我调节刺激强度, 执行“停-动-停、挤捏和牵拉阴囊”原理, 治疗时间 30min。②治疗周期每周 1 次 ~ 2 次, 共 4 周 ~ 6 周。

### 1.3 疗效判定和流程评价

比较治疗前、治疗 12 周和随访 4 周后的 IELT 和 PEDT, 并记录随访 4 周后的疗效, 疗效判断: 同房时 IELT  $> 2$ min 或抽动  $> 15$  次, 并基本达到按意愿控制性交, 或配偶性交满意频度超过 50%, 为有效; IELT 及抽动次数无明显改善, 患者夫妻对疗效不满意, 为无效。

### 1.4 统计学处理

所有数据采用 SPSS 22.0 统计软件分析处理, 计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示, 两组数据的组间比较比较采用  $t$  检验, 两组各自前后测得分差异的采用配对样本  $t$  检验, 计数资料

采用 $\chi^2$ 检验。对两组患者进行时间(治疗前、治疗后、随访)×组别重复测量方差分析,以时间为重复测量因子,比较两组之间的效应差异。以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义( $P < 0.01$ 表示差异具有显著统计学意义)。

## 2 结果

### 2.1 两组患者基线资料比较

两组患者年龄和治疗前的 PEDT 及 IELT 无统计学意义( $P > 0.05$ ),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( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	年龄(岁)	PEDT	IELT (min)
联合组	24	26.0 ± 4.5	15.1 ± 2.6	1.1 ± 0.5
药物组	22	25.7 ± 4.6	15.3 ± 3.2	1.2 ± 0.6
<i>t</i> 值		0.2	-0.225	-0.439
<i>P</i> 值		0.818	0.823	0.663

### 2.2 联合组患者脱敏治疗情况比较

联合组患者在治疗师和情景模拟中掌握射精控制的方法,

表 3 两组患者治疗前、后及停药后 IELT 和 PEDT 比较

组别	例数	治疗前		治疗 12 周		随访		<i>P</i> 值 <sup>b</sup>	
		IELT	PEDT	IELT	PEDT	IELT	PEDT	IELT	PEDT
联合组	24	1.2 ± 0.7	15 ± 2.6	5.8 ± 2.8	7.3 ± 1.3	3.6 ± 1.4	8.4 ± 2.3	<0.01	<0.01
药物组	22	1.3 ± 0.7	15 ± 0.2	3.8 ± 1.6	8.3 ± 1.5	1.7 ± 1.0	11 ± 2.0	>0.05	<0.01
<i>t</i> 值		-0.22	-0.23	2.87	-2.46	5.35	-4.32		
<i>P</i> 值 <sup>a</sup>		0.83	0.82	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01		

注:标有“<sup>a</sup>”项表示,两组间各阶段比较;标有“<sup>b</sup>”项表示,同组间治疗前、随访比较

### 2.4 两组患者随访比较的比较

对两组患者 IELT 和 PEDT 进行时间(治疗前、治疗后、随访)×组别重复测量方差分析,结果显示两组患者的 IELT 和 PEDT 的球对称检验分析不满足球对称假设,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),说明重复测量数据之间存在相关性,故采用多元方差分析结果。结果显示,结果表明两组间、不同时间及组别

每周脱敏治疗最佳持续时间逐步延长,差异具有统计学意义( $P < 0.01$ )。具体结果详见表 2。

表 2 联合组患者脱敏治疗持续时间(s)

例数	第一次	第二次	第三次	第四次	<i>P</i> 值 <sup>a</sup>
24	37.0 ± 16.8	68.8 ± 24.3	115.5 ± 25.1	149.0 ± 15.8	0.01

注:标有“<sup>a</sup>”项表示,脱敏治疗各阶段内比较

### 2.3 两组患者 IELT 和 PEDT 比较

两组患者组间治疗 12 周和随访 4 周后的平均 IELT 分别比治疗前的延长,联合组各阶段的延长时间显著高于药物组,差异具有统计学意义( $P < 0.01$ ),并且在停药后 4 周的平均 IELT 较治疗前延长 2.4min,差异具有统计学意义( $P < 0.01$ ),药物组停药后较前延长 0.4min,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。两组各组间治疗 12 周的平均 PEDT 比治疗前的明显降低,差异具有统计学意义( $P < 0.01$ ),随访 4 周后联合组 PEDT 降低程度优于药物组,差异具有统计学意义( $P < 0.01$ )。具体结果详见表 3。

表 4 两组患者组间 IELT 和 PEDT 方差分析

变异来源	自由度		均分		<i>F</i> 值		<i>P</i> 值	
	IELT	PEDT	IELT	PEDT	IELT	PEDT	IELT	PEDT
组间	1.000	1.000	42.273	48.485	15.301	4.617	0.001	0.043
时间	1.436	1.849	188.680	724.743	100.860	264.802	0.000	0.000
时间×组间	1.446	1.475	17.347	26.422	8.452	6.016	0.003	0.011

### 2.5 两组患者治疗早泄的临床有效率比较

入组患者均可耐受相关治疗,到随访 4 周后,联合组中 19 例同房时阴道内射精潜伏期 > 2min 或抽动 > 15 次,63% (15 例 PEDT ≤ 8) 的患者达到正常的射精标准并基本达到按意愿控制性交,药物组的为 23% (5 例 PEDT ≤ 8),总体有效率联合组显著高于药物组,差异具有统计学意义(79% vs 36%,  $P < 0.01$ )。具体结果详见表 5。

与时间的交互作用比较,差异均具有统计学意义(均  $P < 0.05$ ) 结果表明两组间、不同时间及组别与时间的交互作用均具有统计学意义(均  $P < 0.05$ )。两组患者间 IELT 和 PEDT 在治疗前和开始治疗开始时并无较大差异,随着测量次数增加,联合组患者各测量值较药物组患者差异逐渐明显。具体结果详见表 4、图 1 和图 2。

## 3 讨论

尽管目前各指南对早泄的诊疗体系和理论趋于成熟<sup>[10-11]</sup>,例如自 Semans HJ 和 Masters WH 等<sup>[12-13]</sup>报道的行为疗法等基础治疗,但并不意味着早泄相关的服务体系的完善。同时由于缺乏相关的专科设置,医生往往偏向于去治疗“疾病”本身,而缺乏精力和时间去进行性相关的“身心和同伴同治”。对患者而言存在较重心理负担和精神焦虑,给治疗带来一定的挑战。

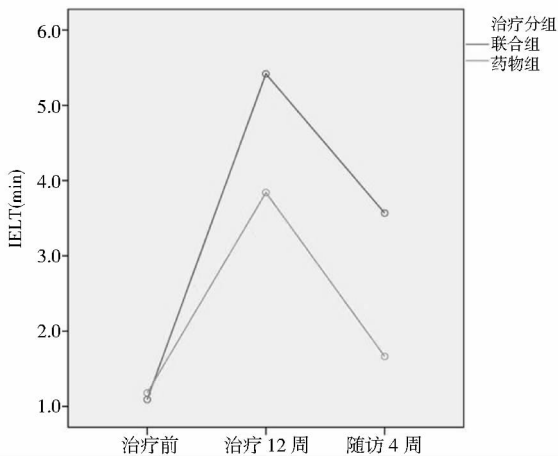


图1 两组 IELT 估计边际均值随时间变化趋势图

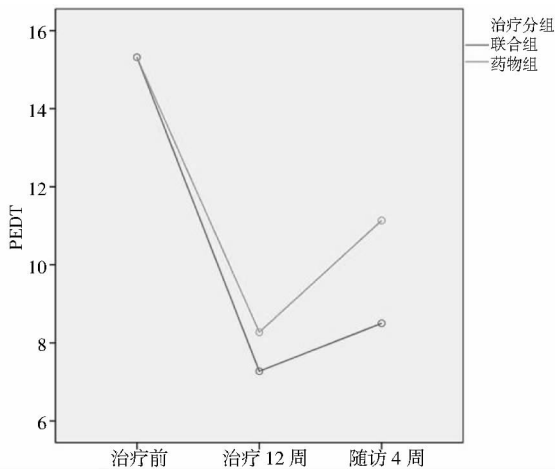


图2 两组 PEDT 估计边际均值随时间变化趋势图

表5 两组患者有效率比较 [n(%)]

组别	例数	有效	无效
联合组	24	19(79)	5(21)
药物组	22	8(36)	14(64)
$\chi^2$ 值			8.674
P 值			0.003

尽管原发性早泄的治疗方法很多,至今仍然没有一种公认的非常有效而彻底的治疗方法<sup>[14]</sup>。单一疗法如药物治疗、性行为训练、心理疗法、外科治疗等均不理想<sup>[15]</sup>。因此联合上述疗法或改良行为治疗是临床上常用的方法<sup>[3,6]</sup>。目前一线推荐选择性5-羟色胺再摄取抑制剂(SSRI)是目前治疗早泄比较确切的药物<sup>[16]</sup>,但因其药物副作用导致部分患者终止治疗,并且停药后均可能复发<sup>[17-18]</sup>;更为突出的是患者自身因素停药率也高达79%~93%<sup>[19]</sup>,很多患者接受不了这种“有药有效,停药复发”的结果,患者往往希望得到根治并且不希望需要长期治疗,并很自然要求有没有更有效的康复手段。这就引出了治疗早泄的目标:学会控制射精。射精的控制训练,更多涉及到行为治疗。我们在实践中也发现如同伴配合不佳、患者操作体验不满意、耗时和难以掌握训练要点等问题,导致患者的依从性差和

效果不佳。“夫妻同治、身心同治”理念并让我们体会到了治疗师和一套可操作性、可持续性方法的重要性,同时适当缩小初治的训练的时间,我们在这个理念下,实践了“递进式”行为疗法联合药物治疗。

“递进式”设计要点主要是:认知上的递进、男女配合的递进、技巧实践上的递进,并且前一阶段未巩固不进入下一阶段的原则。具体为符合“夫妻(同伴)同治、身心同治”理念,同时符合“教育-认知-目的-行为”的治疗模式,取得女方的理解和配合,加强认知行为疗法的教育,并在此基础上增加脱敏治疗,在情景体验中逐步建立“递进式”的控制射精习惯,同时在性交周期给以盐酸达泊西汀,增加行为疗法的成功率,治疗策略体现关注患者的“同伴同助、身心健康”,并从以“疾病”为中心转型到以“人”为中心,即围绕“早泄患者(人)”,而非“早泄(疾病)”,构建了“教育-认知-实践-支持”的治疗原理,并在每个环节能够体现“同伴同助、身心并重”,实现良性的和可持续发展的“递进式”模式。前者重点建立心理自信和同伴的配合,后者强调实践控制射精的意识和实践,不以时间为导向,以“递进式”抽动的的方式,即强调次数、频率、强度的递进式,让患者体会到技巧的好处和控制射精能力的进步,实践内容不限于“停-动法”“挤捏法”和“阴囊牵拉法”控制早泄,可操作性强,可重复性高,目的为建立控制射精的习惯,同时联合达泊西汀治疗,增加共治期间的成功率,以支撑整个治疗的完整性和可持续性,同时也让患者意识到早泄的治疗需要长期坚持,不能单看一两个疗程,并让患者及同伴在停药后,能够继续有方法和理论支撑,有自我解决问题能力,从而不需要药物的辅助来达到较满意的性生活时间,从而长久的提升性满意度。

早泄在一定程度上是“慢病”,治疗过程中效率会波动。简单地对比治疗前后的数据可能无法科学评价,本研究选用重复测量的方法,以期验证“递进式”行为治疗理念的临床疗效。联合组患者在脱敏治疗后,能够耐受的性刺激时间逐步递增,差异具有统计学意义( $P < 0.01$ ),帮助患者理解和体会“递进式”控制射精的特点,协作建立起控制射精的习惯,是一个关键的基础。联合药物治疗后,联合组患者在12周和停药后4周时平均IELT增加的幅度明显比单纯药物组高,差异具有统计学意义( $P < 0.01$ ),药物组在治疗12周后的效果与庄桂武等人<sup>[7,20-21]</sup>的研究结果较一致。尽管两组停药后的IELT均较前有改善,药物组停药后的IELT显然没有达到理想的要求,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),这也是困扰患者的地方;相对而言,由于联合组采用了“递进式”的行为疗法,停药后仍能够有较理想的IELT时间,差异具有统计学意义( $P < 0.01$ ),说明“递进式”行为疗法在这当中起到了积极的作用。本研究结果统计显示“时间”因素和“时间”与“分组”因素之间的交互作用在结果中,差异具有统计学意义( $P < 0.01$ )。最终,重复测量结果显示,随访4周后,联合组各测量值较药物组差异逐渐明显,差异具有统计学意义( $P < 0.01$ ),进一步分析疗效,“递进式”思维理念下的联合组可以改善和维持患者的射精控制时间和性满意度,并在后续随访中较药物组具有更好的优势,是治疗原发性早泄的可靠方法。笔者认为,通过“夫妻同治、身心同治”和“递进式”理念干预后,患者在心理上得到了一定鼓励,通过脱敏协助建立控制射精的习惯后,对龟头的敏感度有较好的耐受能力,并提高射精的阈值,通过技巧的提示增强控制射精的能力,再者,在达泊西汀药效下,保证了每次行为治疗的有较好“大脑射精中枢”脱敏,为患



者实践“递进式”的射精控制能力提供了可能性,并且实践后IELT的延长也反过来增加了患者的自信,患者的依从性也较高,也借助真人示范的治疗视频和现场脱敏训练操作,患者自我学习能力和解决早泄带来的问题的能力有所提高,因此联合组治疗过程中和停药后的疗效果总体较满意。

综上所述,“递进式”行为疗法联合口服达泊西汀及单纯口服达泊西汀治疗早泄是有效的,重复测量方法证明,“递进式”思维理念组更能够延长患者IELT并降低PEDT评分,且在后续随访一段时期内,依然能够提高IELT,在改善性满意度方面更具优势。它可操作和可持续性较强,是治疗原发性早泄的可靠方法,值得临床进一步实践。本研究尚有不足之处,在于研究随访时间短,未能持续观察联合组停药后的IELT,且本研究样本量较少,并且没有设立单纯的“递进式”行为疗法做对照组等,这都有待于进一步研究完善。

### 参 考 文 献

- [1] Serefoglu EC, Yaman O, Cayan S, et al. Prevalence of the complaint of ejaculating prematurely and the four premature ejaculation syndromes; results from the Turkish Society of Andrology Sexual Health Survey[J]. *J Sex Med*, 2011, 8(2): 540-548.
- [2] Serefoglu EC, McMahon CG, Waldinger MD, et al. An evidence-based unified definition of lifelong and acquired premature ejaculation: report of the second international society for sexual medicine ad hoc committee for the definition of premature ejaculation[J]. *J Sex Med*, 2014, 11(6): 1423-1441.
- [3] 姜大业, 倪颖. 常规治疗联合心理-行为疗法治疗早泄的临床研究[J]. *中国性科学*, 2018, 27(10): 14-16.
- [4] 陆玉梅, 毛俊彪, 陈小刚. 达克罗宁胶浆联合行为疗法治疗早泄的临床研究[J]. *山西医药杂志*, 2018, 47(9): 1027-1029.
- [5] 孟凡敏, 徐会厂, 高维忠. 改良 Masters-Johnson 性感集中训练治疗早泄的临床研究[J]. *中华行为医学与脑科学杂志*, 2014, 23(10): 917-919.
- [6] 崔应东, 胡述彬. 中药喷剂联合脱敏疗法治疗原发性早泄的临床研究[J]. *中国性科学*, 2014, 23(2): 86-88.
- [7] 庄桂武, 陈波特, 吴实坚, 等. 达泊西汀联合行为疗法治疗原发性早泄的临床研究[J]. *中国性科学*, 2016, 25(5): 7-10.

- [8] 张滨. 性医学学科发展的瓶颈与前景[J]. *中国性科学*, 2016, 25(12): 1.
- [9] 张滨. 性医学[M]. 广州: 广东教育出版社, 2008.
- [10] El-Hamd MA, Saleh R, Majzoub A. Premature ejaculation; an update on definition and pathophysiology[J]. *Asian J Androl*, 2019, 21(5): 425-432.
- [11] Smelser NJ, Baltes PB. International encyclopedia of social and behavioral sciences [M]. Oxford: Pergamon, 2001.
- [12] Semans HJ. Premature ejaculation; a new approach [J]. *Southern Medical Journal*, 1956, 49(4): 353-335.
- [13] Masters WH, Johnson VE. Human sexual inadequacy [M]. Tokyo: Ishi Press. 2010.
- [14] Waldinger MD. Drug treatment options for premature ejaculation[J]. *Expert Opin Pharmacother*, 2018, 19(10): 1077-1085.
- [15] Bao B, Shang J, Wang J, et al. Efficacy and safety of behavioral therapy for premature ejaculation: Protocol for a systematic review [J]. *Medicine*, 2019, 98(3): e14056.
- [16] Castiglione F, Albersen M, Hedlund P, et al. Current pharmacological management of premature ejaculation; a systematic review and meta-analysis[J]. *European Urology*, 2016, 69(5): 904-916.
- [17] Kati B, Ay H. Evaluation of dapoxetine treatment success in lifelong premature ejaculation patients with penile sympathetic skin response [J]. *Andrologia*, 2018, 50(9): e13076.
- [18] Zhang D, Cheng Y, Wu K, et al. Paroxetine in the treatment of premature ejaculation; a systematic review and meta-analysis (Report) [J]. *BMC Urology*, 2019, 19(1): 2.
- [19] Myers C, Smith M. Pelvic floor muscle training improves erectile dysfunction and premature ejaculation; a systematic review [J]. *Physiotherapy*, 2019, 105(2): 235-243.
- [20] 史朝亮, 王曦龙, 屠民琦, 等. 盐酸达泊西汀治疗男性早泄及提高女性伴侣性满意度的临床观察[J]. *中国男科学杂志*, 2016, 30(11): 41-44.
- [21] Li J, Liu D, Wu J, et al. Dapoxetine for the treatment of premature ejaculation; a meta-analysis of randomized controlled trials with trial sequential analysis [J]. *Ann Saudi Med*, 2018, 38(5): 366-375.

(收稿日期: 2019-06-22)

DOI: 10.3969/j.issn.1672-1993.2020.06.005

· 男科与性医学 ·

## 肾上腺皮质腺瘤致无精子症 1 例与文献复习

乔治<sup>1</sup> 赵耀瑞<sup>1</sup> 毛加明<sup>2</sup> 姜辉<sup>3</sup> 赵连明<sup>3△</sup>

1 中国人民武装警察部队特色医学中心泌尿外科, 天津 300162

2 北京大学第三医院男科, 北京 100191

3 北京大学第三医院泌尿外科, 北京 100191

【摘要】目的 报告并复习肾上腺皮质腺瘤导致无精子症的发生机制、临床表现及预后分析。方法 报告 1 例肾上腺皮质腺瘤导致无精子症临床资料, 并结合文献分析无精子症的病因、男性乳房发育症的原

△【通讯作者】赵连明, E-mail: doctorzhaolm@163.com

因及肾上腺腺瘤导致无精子症可能存在的机制。**结果** 患者初诊时无精子,勃起功能障碍,性欲低下,乳房发育、胀痛,睾丸萎缩,激素异常。完善检查明确右侧肾上腺病灶,行后腹腔镜下右侧肾上腺切除术。术后症状逐渐改善,性欲恢复,乳房胀痛缓解,睾丸大小逐渐恢复,精液达可自然受孕水平,激素水平逐渐恢复正常。目前随访6个月未见复发,现仍在随访中。**结论** 本病临床罕见,应注意完善相关检查、评估预后,避免误诊或漏诊。尤其是对于无精子症患者要重视激素的筛查,同时对于激素异常的患者要分析寻找可能存在的原因,对因治疗效果往往比较理想。

【关键词】 肾上腺皮质腺瘤;无精子症;男性乳房发育

【中图分类号】 R697

【文献标识码】 A

**A case of azoospermia caused by adrenocortical adenoma and literature review** QIAO Zhi<sup>1</sup>, ZHAO Yaorui<sup>1</sup>, MAO Jiaming<sup>2</sup>, JIANG Hu<sup>3</sup>, ZHAO Lianming<sup>3</sup><sup>△</sup>. 1. Department of Urology, Characteristic Medical Center of Chinese People's Armed Police Force, Tianjin 300162, China; 2. Department of Male Reproductive, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China; 3. Department of Urology, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China

【Abstract】 **Objective** To report and review the pathogenesis, clinical manifestations and prognosis of azoospermia caused by adrenocortical adenoma. **Methods** A case of azoospermia caused by adrenocortical adenoma was reported. The etiology of azoospermia, the cause of gynecomastia and the possible mechanism of azoospermia caused by adrenal adenoma were analyzed in combination with literature review. **Results** There were several symptoms at the very first visit, including no sperm, erectile dysfunction, hyposexuality, gynecomastia with swelling and pain, testicular atrophy as well as abnormal reproductive hormones. The right adrenalectomy was performed under retroperitoneal laparoscopy. After operation, the symptoms gradually improved, sexual desire recovered, breast pain relieved, testicular size gradually recovered, semen reached the level of natural pregnancy and hormone levels gradually returned to normal. No recurrence has been found in the following 6 months until now, and the follow-up is still on. **Conclusions** This disease is rare in clinic and attention should be paid to improving relevant examinations and evaluating the prognosis to avoid misdiagnosis or missed diagnosis. For azoospermia patients, more attention should be paid to hormone screening, and for patients with hormone abnormalities, possible causes should be found and analyzed to achieve ideal treatment effect.

【Key words】 Adrenocortical adenoma; Azoospermia; Gynecomastia

肾上腺皮质腺瘤分为有功能性和无功能性<sup>[1-2]</sup>,导致无精子症的肾上腺腺瘤极为罕见,临床在诊治上也容易忽视相关激素检验和分子标志物检测,导致误诊和漏诊。本病发生的机制多为功能性腺瘤致代谢异常或激素分泌异常干扰性腺轴,影响卵泡生成素(follicle-stimulating hormone, FSH)、促黄体生成素(luteinizing hormone, LH)的分泌,进而出现少弱精子症,甚至无精子症。文献报道大多数这类肿瘤的恶性程度较高,现报告一例我们近期诊治的肾上腺皮质腺瘤致无精子症病例,并系统的结合文献进行其机制的分析,探索这类疾病的临床诊疗要点。

## 1 病例资料

患者男性,31岁,主因不育1年于2018年8月2日从外埠到北京第三医院男科就诊。患者婚后未避孕未育1年,勃起功能障碍,无法完成性生活。既往4岁患腮腺炎病史。查体:体型偏胖,乳腺发育明显,左侧睾丸1mL,右侧睾丸4mL,阴茎发育正常,阴毛发育正常。当地医院检查,离心后未见精子;FSH:0.1898mIU/mL, LH:0.499mIU/mL, 睾酮(testosterone, T):0.357nmol/L;磁共振扫描垂体未见明显异常。北京大学第三医院精液检查:精液量1mL, pH:7.2,离心后未见精子;FSH:0.29mIU/mL, LH:0.45mIU/mL, T:1.04nmol/L;催乳素(prolactin, PRL):15.6ng/mL,雌二醇(estradiol, E2):540pmol/L。初步诊断:原发性不育症 低促性腺激素性性腺功能减退症(hypogonadotropic hypogonadism, HH)。予注射用绒促激素(chorionic

gonadotrophin for injection)5000U,1次/3d。2018年9月10日复诊查,PRL:13.1ng/mL, FSH:0.11mIU/mL, LH:0.4mIU/mL, E2:1083pmol/L, T:11.7nmol/L。追问病史,患者诉青春期睾丸发育正常,性欲可,晨勃、手淫未见明显异常;近几年逐渐出现性欲低下、勃起功能障碍、睾丸萎缩、乳房发育胀痛。完善染色体核型检查及Y染色体微缺失检查,予来曲唑片(Letrozol Tablets)2.5mg,1次/d,并建议患者完善肾上腺及全身检查,明确病因。服用来曲唑两周后复查,PRL:11.4ng/mL, FSH:17.1mIU/mL, LH:6.97mIU/mL, E2:131.0pmol/L, T:5.51nmol/L。2018年10月22日患者复诊,诉于当地医院检查,肾上腺增强CT示:右侧肾上腺可见低密度肿块,密度不均,大小3.1cm×3.2cm,边界清楚,各期强化后实性部分CT值分别约为80HU、112HU、99HU、87HU和75HU。后行后腹腔镜下右侧肾上腺切除术。术后病理报告:送检灰黄色组织1块,大小6cm×4cm×2.5cm,切面见1结节,大小4cm×3cm×2.5cm。(右肾上腺)考虑肾上腺皮质腺瘤,间质黏液变性,部分细胞生长活跃,呈条索状排列,具体结果详见图1和图2。

建议密切随访。免疫组化染色肿瘤细胞a-inhibin、Vimentin阳性,CK、Calretinin、Syn、Melan A部分阳性,EMA、CgA、S-100阴性,Ki-67index约5%。来诊时术后12天复查,PRL:15.7ng/mL, FSH:31.6mIU/mL, LH:23.9mIU/mL, E2:168.0pmol/L, T:10.5nmol/L。2018年12月(术后2个月)复诊时未见明显特殊

不适,激素5项检查,PRL:14.6ng/mL,FSH:9.77mIU/mL,LH:7.69mIU/mL,E2:330pmol/L,T:9.08nmol/L。染色体核型:46,XY;Y染色体未见缺失。予麒麟丸(Qilin Wan)6g/次,2次/d。2019年3月22日(术后5个月)复诊,患者勃起功能改善,胸部胀痛缓解,当地医院检查,精子密度:56.6百万/ml,PR:25.3%,IM:73.0%。查体:左侧睾丸8mL,右侧睾丸10mL。复

查 PRL:16.9ng/mL,FSH:6.66mIU/mL,LH:5.41mIU/mL,E2:209.0pmol/L,T:9.53nmol/L。精液检查,精液量2mL,pH值:7.0,精子密度:29.03百万/mL,a级精子:10.20%,b级精子:5.10%,c级精子:1.70%,d级精子:82.99%。术后6个月患者未诉明显特殊不适,当地医院肾上腺超声示双肾上腺区未见明显异常。



图1 肾上腺增强CT提示:右侧肾上腺密度不均匀肿物

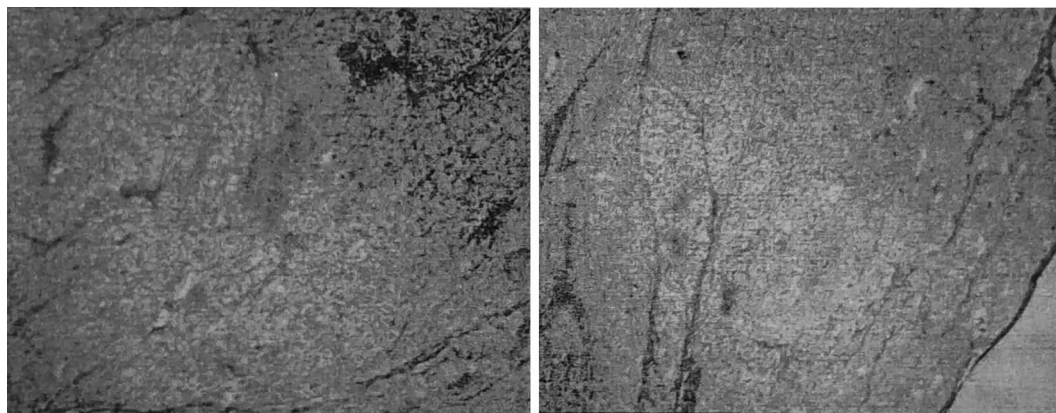


图2 外院病理图提示:考虑肾上腺皮质腺瘤,间质黏液变性,部分细胞生长活跃,呈条索状排列

## 2 讨论

无精子症分为梗阻性无精子症(OA)和非梗阻性无精子症(NO A)<sup>[3]</sup>,OA多表现为除精液之外的检查指标无明显异常;NO A则表现为不仅精液指标异常,其他检查均有不同程度的异常<sup>[4]</sup>。FSH、LH升高时多为睾丸性因素;FSH、LH降低时要考虑睾丸前性因素。低促性腺激素性腺功能减退为睾丸前性疾病一个很重要的组成部分,表现为FSH、LH分泌不足,无法刺激睾丸发育和生精过程的一类疾病<sup>[5-6]</sup>。其核心机制为下丘脑性腺轴出现异常,可分为先天性和获得性,获得性又可分为器质性和功能性。其中器质性异常包括下丘脑垂体炎症、肿瘤、外伤等;功能性多因一些慢性疾病如糖尿病、高泌乳素血症、甲状腺疾病等其他内分泌系统疾病引起<sup>[7]</sup>。雌激素为男性性腺轴反馈机制中的重要环节,在保护生精细胞和骨骼代谢方面有重

要作用。高雌激素血症可以抑制性腺轴,导致FSH、LH分泌不足进而影响睾丸功能和精子发生过程。高雌激素也可以引起男性乳房发育症。

本例患者在就诊时出现了乳房发育,男性乳房发育的原因主要是由于雌激素过高、雌激素/雄激素比例异常或芳香化酶作用增强导致。男性病理性雌激素过高主要原因可归纳为:①可分泌雌激素肿瘤。包括生殖细胞肿瘤、肾上腺腺瘤及其他可分泌雌激素的肿瘤等。②肝脏、肾脏功能异常。肝、肾功能异常均可导致雌雄激素代谢异常、雌激素升高或雌雄激素比例异常。③代谢性疾病如肥胖、甲状腺疾病,脂肪组织内含有较多的芳香化酶,我们在临床中所见的肥胖患者也多有不同程度的雌激素升高;甲状腺素可提高芳香化酶活性,值得一提的是,约10%的甲亢患者首诊是以乳房发育为主诉的。④外源性雌激素或导致

雌激素升高的药物、食物摄入过多。⑤真两性畸形、先天性肾上腺皮质增生等导致的雌激素分泌过多的假两性畸形。⑥基因突变及染色体异常导致的芳香化酶活性异常。⑦环境因素及其他特发性因素<sup>[8]</sup>。雌雄激素比例异常主要原因主要为雄激素分泌减少、雄激素受体不敏感及其他特发性病因。睾丸功能减退会导致雄激素分泌减少,而对于雌激素分泌影响较小,同时反馈调节使促性腺激素分泌增加,促进芳香化酶活性,最终致雌雄激素比值上升。另外,高泌乳素血症不会直接导致男性乳房发育,其机制为抑制了促性腺激素的分泌,出现睾丸功能减退、雌雄激素比例升高<sup>[9]</sup>,最终导致男性乳房发育。综上所述,结合病史,患者乳房发育、雌激素升高可除外外源性激素摄入和环境因素;在完善全身查体及各项检查后,发现右侧肾上腺肿大,除外肝肾功能异常、染色体异常及其他系统肿瘤引起的雌激素升高。

引起高雌激素血症的肾上腺皮质腺瘤临床上极为少见。男性患者表现为高雌激素血症抑制FSH、LH的分泌,临床症状为男性乳房发育、性欲低下、勃起功能障碍、睾丸萎缩、少精症甚至无精子症。目前认为其机制主要为两类。第一为肿瘤分泌大量的雄烯二酮和去氢表雄酮在局部或外周芳香化酶的作用下大量转化而雌二醇。有报道肾上腺皮质腺瘤致男性乳房发育症一例,术后免疫组化芳香化酶(CYP19)基因的高于正常,提示肿瘤内芳香化酶的异常表达<sup>[10]</sup>。也有少量肾上腺腺瘤直接分泌雌激素,研究认为这类肿瘤恶性程度较高,3年生生存率不足20%<sup>[11]</sup>。肾上腺皮质腺瘤恶性率随瘤体的增大而增大,其细胞形态很难区分良恶性,目前国际上采用改良的Weiss 9项组织学鉴别标准<sup>[12]</sup>。分子标志物中Calretinin、Melan-A和Inhibin $\alpha$ 的表达对于肾上腺皮质腺瘤的诊断有重要意义<sup>[13]</sup>;Ki67、Snail、雌激素受体(estrogen receptor, ER)、BUB1B、PINK1、基质金属蛋白酶-2、葡萄糖转运蛋白1、SF-1对判断肿瘤的恶性程度和预后有很重要的参考价值<sup>[14]</sup>。也有研究表明肿瘤的直径可能和预后无关<sup>[15]</sup>。

本例患者体型偏胖,初诊时小睾丸,无精子,FSH、LH、T均处于极低水平,垂体磁共振未见异常,结合泌乳素水平,可除外泌乳素瘤导致的FSH、LH被抑制,诊断为低促性腺激素性性腺功能减退。使用注射用绒促激素1个月后雌激素大幅度上升,睾酮升高至正常水平,FSH、LH因高雌激素血症被仍被抑制在低水平。患者阴毛发育正常、阴茎发育正常、乳房发育、雌激素水平过高与典型的先天性低促性腺功能减退症不符。追问病史得知患者青春后期后逐渐出现睾丸萎缩、性欲低下、乳房发育症状,且无特殊药物及外源性雌激素摄入病史,考虑获得性低促性腺激素性性腺功能减退。因患者睾丸萎缩、阴囊查体未发现明显肿物,不能除外肾上腺来源及其他肿瘤导致的异常雌激素分泌,故停用绒促激素改用曲唑酮,嘱患者进一步完善肾上腺及全身检查。患者回当地行全身体检后,行CT检查,于右侧肾上腺发现异常病灶并行手术治疗,术后病理免疫组化提示为肾上腺来源腺瘤,Ki-67 index约5%,未行芳香化酶表达标志物和其他判断恶性程度标志物及预后相关分子标志物检测。患者在停用绒促激素并使用曲唑酮抑制芳香化酶作用两周(即手术前两周),FSH、LH、E2、T均恢复至接近正常范围。因患者初诊时雌激素为540pmol/L,不能确定雌激素降至接近正常范围是否由于绒促激素代谢完毕;亦无法确定肾上腺腺瘤或体内

其他器官组织是否存在异常的芳香化酶表达,在使用曲唑酮后被抑制从而使雌激素接近正常水平。从患者术后未使用曲唑酮而雌激素呈下降趋势来看,我们推测腺瘤直接分泌雌激素并可能存在异常的芳香化酶表达。遗憾的是本例患者在术前、术后未筛查肾上腺相关激素,对于疾病的发病机制推测缺少参考指标。患者肿瘤切除术后乳房胀痛逐渐缓解,性欲改善,睾丸功能逐渐恢复,两次精液检查从无精子恢复至可正常受孕水平,多次复查激素均接近正常范围。术后6个月各项复查未见明显异常,未见明显恶性肿瘤及复发征象。因既往报道此类肿瘤多有恶性,嘱患者继续定期复查随访,现仍在继续随访中。

分泌雌激素的肾上腺皮质腺瘤致无精症病例较少,出现无精子症后睾丸功能恢复的更是鲜有报道。值得注意的是本例患者青春期发育正常,睾丸组织应无器质性病变。在FSH、LH受到性腺轴负反馈影响降低后,睾丸功能被抑制出现萎缩,这与睾丸炎症或局部血流代谢因素所致睾丸萎缩情况不同,患者睾丸并无结构性损伤。在这种高强度激素变化时,男性的睾丸功能及生精上皮可能会出现凋亡或存在休眠机制,在病因解除后,睾丸的大小及生精功能又能得到恢复。从本例报告得知,患者近几年逐渐出现症状,在肾上腺腺瘤病灶祛除后,FSH、LH分泌恢复正常,睾丸大小、分泌雄激素及生精能力逐渐恢复。其机制可类比低促性腺功能减退患者使用内分泌治疗后,大部分患者可维持第二性征及产生精子。而睾丸功能恢复的可能性是否与病程的长短、激素变化的幅度有关也值得探讨,这也为我们进一步的研究治疗提供了方向。

### 3 结语

本例报道提示,在无精子症、小睾丸患者中,应注意FSH、LH处于极低水平是否是由于垂体功能被抑制所致;高雌激素血症导致的乳房发育及睾丸萎缩可能由肾上腺腺瘤导致,尤其是应注意激素检查和肿瘤性质的评估。若对于肿瘤的预后评估困难,也可建议患者在生精功能恢复后及时行生育力保存<sup>[16]</sup>。

### 参 考 文 献

- [1] 丑赛. 肾上腺外科疾病组织学分布及临床病理相关性研究[D]. 北京:北京协和医学院,2016.
- [2] Ioachimescu AG, Remer EM, Haiwahian AH. Adrenal incidentalomas: a disease of modern technology offering opportunities for improved patient care[J]. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 2015, 44(2):334-354.
- [3] Yao C, Yuan Q, Niu M, et al. Distinct expression profiles and novel targets of MicroRNAs in human spermatogonia, pachytene spermatocytes, and round spermatids between OA patients and NOA patients[J]. *Molecular Therapy-Nucleic Acids*, 2017, 15(9):182-194.
- [4] 唐文豪, 姜辉, 马璐林, 等. 非梗阻性无精子症患者睾丸体积、生殖激素水平与睾丸穿刺取精结果的相关性研究[J]. *中华男科学杂志*, 2012, 18(1):48-51.
- [5] 赵芳雅, 陈海冰. 男性低促性腺激素性性腺功能减退症的诊治[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2013, 29(1):998-1001.
- [6] Boehm U, Bouloux PM, Dattani MT, et al. Expert consensus document: european Consensus Statement on congenital hypogonadotropic hypogonadism-pathogenesis, diagnosis and treatment[J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2015, 11(9):547-564.
- [7] 母义明, 陆菊明, 潘长玉. 解放军总医院临床内分泌代谢病学

- [M].北京:人民军医出版社,2014:220-228.
- [8] 母义明,陆菊明,潘长玉.解放军总医院临床内分泌代谢病学[M].北京:人民军医出版社,2014:472-480.
- [9] 廖二元,莫朝晖.内分泌学[M].2版.北京:人民卫生出版社,2007:1019-1024.
- [10] 王文博.肾上腺皮质癌致高雌激素血症引起男性乳腺发育一例报道[C]//中华医学会、中华医学会内分泌学分会.中华医学会第十二次全国内分泌学学术会议论文汇编.西安:中华医学会,2013:1.
- [11] 魏恩.沃尔什-沃尔什泌尿外科学:第2卷[M].郭应禄,周利群,译.9版.北京:北京大学医学出版社,2009:1941.
- [12] Aubert S, Wacrenier A, Leroy X, et al. Weiss system revisited: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 49 adrenocortical tumors. *Am J Surg Pathol*, 2002, 26(12):1612-1619.
- [13] 侯卫华,李从洋.肾上腺皮质腺瘤组织中 Calretinin、Melan-A 和 Inhibin  $\alpha$  的表达及意义[J]. *肿瘤基础与临床*, 2017, 30(1):15-19.
- [14] 王文博,闫文华,母义明.肾上腺皮质癌研究进展[J]. *现代医药卫生*, 2015, 31(11):1637-1640.
- [15] Else T, Kim AC, Sabolch A, et al. Adrenocortical carcinoma[J]. *Endocr Rev*, 2014, 35(2):282-326.
- [16] 傅龙龙,张开舒,谷翔群.男性青少年肿瘤患者的生育力保护[J]. *中华男科学杂志*, 2017, 23(3):262-266.

(收稿日期:2019-06-21)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2020.06.006

· 男科与性医学 ·

## 核型 46,XX 男性不育症病例报道 1 例并文献复习

杨席伟<sup>1</sup> 王佳<sup>2</sup> 佺震<sup>3</sup> 杨毅坚<sup>1Δ</sup>

1 云南中医药大学第一附属医院(云南省中医医院)男科,昆明 650021

2 云南中医药大学第一附属医院(云南省中医医院)妇科,昆明 650021

3 昆明理工大学附属医院(云南省第一人民医院)生殖医学科,昆明 650032

**【摘要】** 最近的研究已证实,在患有特发性不育的男性中,Y染色体精子发生部位的破坏是重要遗传因素之一,大多数这些基因集中在人类Y染色体长臂上的特定区域,即无精子症因子区(AZF)<sup>[1-2]</sup>,包括AZFa、AZFb和AZFc等3个基因片段,这些基因片段的部分或整体缺失可影响精子发生,造成较少、较弱精子甚至无精子症,最终导致患者不育<sup>[3]</sup>。本文报道就诊疗中发现的一例Y染色体整体缺失导致不育病例。

**【关键词】** 46XX核型;无精子症;男性不育;辅助生殖技术

**【中图分类号】** R697

**【文献标识码】** A

**A case report of male infertility with karyotype 46, XX and literature review** YANG Xiwei<sup>1</sup>, WANG Jia<sup>2</sup>, NAI Zhen<sup>3</sup>, YANG Yijian<sup>1Δ</sup>. 1. Department of Andrology, First Affiliated Hospital of Yunnan University of Traditional Chinese Medicine (Yunnan Traditional Chinese Medicine Hospital), Kunming 650021, Yunnan, China; 2. Department of Gynecology, First Affiliated Hospital of Yunnan University of Traditional Chinese Medicine (Yunnan Traditional Chinese Medicine Hospital), Kunming 650021, Yunnan, China; 3. Department of Reproductive Medicine, Affiliated Hospital of Kunming University of Science And Technology (First People's Hospital of Yunnan Province), Yunnan 650021, Kunming, China

**【Abstract】** Recent studies have confirmed that the destruction of Y chromosome spermatogenic locus is one of the important genetic factors in male patients with idiopathic infertility. This locus gene, also known as azoospermia factor (AZF)<sup>[1-2]</sup>, includes three gene fragments, AZFa, AZFb and AZFc. The partial or total deletion of these gene fragments can affect spermatogenesis, resulting in oligozoospermia, asthenia and even azoospermia, which eventually lead to infertility<sup>[3]</sup>. A case of infertility caused by Y chromosome deletion was reported as follows.

**【Key words】** 46XX karyotype; Azoospermia; Male infertility; Assisted reproductive technology

### 1 研究对象

患者35岁,社会性别男性,因再婚后不育3年,于2019年6月10日来云南中医药大学第一附属医院(云南省中医医院)就

诊。自诉曾与前妻育有1子现年8岁,3年前与现任妻子(刘某,29岁)结婚,婚后夫妻性生活规律,未避孕未育至今。女方为初婚,平时月经来潮规律,周期28天~32天,行经天数范围5天~7天,经量正常,颜色暗红;子宫附件超声示:子宫无明显异常,右侧输卵管略狭窄。外院输卵管造影检查(HSG)示:子宫形状正常,左侧输卵管通畅,右侧通而不畅。男方多次于云南中

<sup>Δ</sup>【通讯作者】杨毅坚, E-mail: dr. yyj@163.com

医药大学第一附属医院(云南省中医医院)及外院行计算机辅助精液分析(CASA)均提示无精子症,性六项结果异常。查体:身高160cm,体重50kg,胡须、阴毛、腋毛相对稀少,乳房发育不明显,喉结不明显,两侧睾丸的体积约为6mL,质地柔软,双侧附睾不明显,可触及 双侧输精管和精索,未触及尿道后裂,阴茎短小,自诉勃起可,余无特殊。曾口服多种中药及西药治疗无效。建议患者进行AZF基因微缺失试验,结果显示:①实验的内部和外部对照扩增结果正常。②AZFa+AZFb+AZFc基因缺失。外周血核型报告示核型:46,XX(GTG);结果:G带染色体组型400条带水平显示该患者符合女性核型特征,请结合临床及其他检查资料确诊。以上各项具体结果详见表1、表2和图1。

表1 性激素六项结果报告

序号	项目名称	结果	参考值
1	LH	9.200IU/L	1.700IU/L~8.6IU/L
2	PRL	436.900mIU/L	98.000mIU/L~456mIU/L
3	E2	120.600pmol/L	50.000pmol/L~220pmol/L
4	TESTO	8.720nmol/L	8.640nmol/L~29nmol/L
5	PROG	0.725nmol/L	0.159nmol/L~0.474nmol/L
6	FSH	14.620IU/L	1.500IU/L~12.4IU/L

表2 Y染色体微缺失结果

序号	项目名称	结果
1	SRY	阳性
2	ZFX/ZFY	阳性
3	AZFa sY84	缺失
4	AZFa sY86	缺失
5	AZFb sY127	缺失
6	AZFb sY134	缺失
7	AZFc sY254	缺失
8	AZFc sY255	缺失

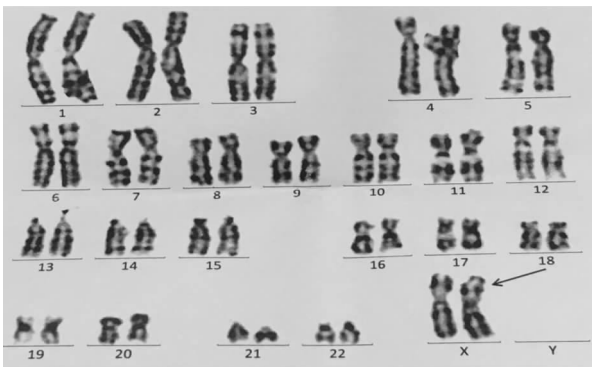


图1 外周血核型检测结果

患者Y染色体整体缺失,染色体核型异常,临床100%表现为无精子症<sup>[4]</sup>,无法从睾丸中获得精子,没有睾丸穿刺的意义故不建议其睾丸取精。考虑患者生殖意愿较强,建议其使用供精人工授精(AID)或者采用供精标本行体外受精-胚胎移植(IVF-ET)。

## 2 讨论

患者再婚未避孕3年,性生活规律、女方各项检查基本正常,由于男方因素造成女方不孕,根据世界卫生组织(WHO)对于不孕不育症的定义可诊断为不育症。据统计,育龄夫妇不孕症发病率约为10%~15%,其中男女因素各占50%左右。除了常见的梗阻性无精子症、生殖道支原体感染外,遗传因素所致生精功能障碍约占男性不育的30%<sup>[5-6]</sup>。不育男性更容易出现染色体结构和数量的异常,有学者<sup>[7-9]</sup>统计得出其异常率约为正常男性的8至10倍。根据欧洲男科协会(EAA)提出的最新检测方法可以检测出超过90%的微缺失<sup>[10-11]</sup>。因此对于少弱精症和无精子症患者,Y染色体微缺失和染色体核型检测具有重要临床意义。

本例患者AZF基因微缺失试验显示AZFa+AZFb+AZFc基因均缺失,外周血核型报告显示核型:46,XX(GTG)。临床诊断为46,XX男性综合征,又称46,XX男性性逆转综合征,是一种与性别发育不良相关的人类遗传性疾病,婴儿发病率约为1/20 000~1/100 000<sup>[6,12,13]</sup>,在不育男性中相对少见。研究证实,Y染色体性别决定区(SRY)基因是调节睾丸发育,促进雄激素生成和雄性表型的关键遗传成分<sup>[14]</sup>。有学者将46,XX男性患者分SRY阳性及SRY阴性两类<sup>[15]</sup>,其阳性患者约为阴性患者9倍,SRY的Xp/Yp上的任何地方都可能发生异常交换<sup>[16]</sup>。SRY基因阳性患者仍具有男性第二性征,其外生殖器发育多较正常或稍偏小,青春期后患者可有不同程度乳房女性化发育,成年患者普遍睾丸体积小、质软,生精细胞和生精小管数目少,呈现病理性改变导致精子发生受损,SRY基因阳性的成年46,XX男性综合征患者常因婚后不生育就诊,常规性六项检查显示促性腺激素水平显著升高,睾酮水平下降或在正常低限<sup>[17]</sup>。SRY阴性患者相对罕见,生殖器发育异常,男性第二性征不明显,成人患者可能有女性化的迹象。本例患者SRY阳性,其男性第二性征基本正常,仅因不育来云南中医药大学第一附属医院(云南省中医医院)男科诊断为46,XX男性综合征。

目前,46,XX男性的发病机制尚不清楚,主要包括以下3种发生理论<sup>[18]</sup>:①Yp-Xp易位假说。Ferguson-Smith MA<sup>[19]</sup>1966年首次提出在减数分裂时,男方生殖细胞中的性染色体发生Yp-Xp易位,从而使患者表现为男性表型,近年来相关文献<sup>[20]</sup>报道其发生率约为90%。此外SRY基因的Y染色体片段也可易位到常染色体上<sup>[13,16]</sup>。②靶基因突变假说。有研究认为,SRY下游可能存在一个连锁位点基因,正常情况下无活性,当发生突变时,可通过常染色体或X染色体从旁路启动睾丸发生<sup>[21]</sup>。近年来对于拟常染色体的研究表明<sup>[22]</sup>,其对于维持性染色体结构与功能具有重要意义。Jonsson L等<sup>[23]</sup>研究发现不育症与性染色体上拟常染色体区的突变有关。该区域的突变是否会导致性染色体的异常表达和缺失仍有待进一步研究。③SRY下游SRY相关HMG框基因9(SOX9)过度表达:Su H等<sup>[24]</sup>发现SRY位于与Y染色体短臂相邻的假常染色体区1中,可以编码含有保守的高迁移率族蛋白(HMG)结构域的蛋白质,可调控关闭男性决定基因。其调控通路失调,46,XX患者可具有正常男性表型和睾丸发生。其他发病机制还包括在胚胎早期由于雄激素过多造成副中肾管退化,引起睾丸女性化发育导致性逆转<sup>[25-26]</sup>。X染色体上可能存在的性别决定区基因(ZFX)发生突变出现女性表型<sup>[27]</sup>以及难以检测出的嵌合体<sup>[28]</sup>。

### 3 结语

对于本病的治疗,临床常用十一酸睾酮以补充雄激素,促进男性第二性征发育,SRY阴性患者可通过手术矫正外生殖器及泌尿系统畸形。但46,XX男性综合征患者间质细胞仍具有一定的内分泌功能,可有正常的性冲动和性生活<sup>[29]</sup>,不易早期诊断和进行青春期前干预治疗,故对于严重少精症、无精症患者,规范的男科查体,性激素测定,染色体核型分析、SRY及AZF基因检测以及B超检查,是正确诊断该类患者的必要措施<sup>[30]</sup>。同时产前超声结合胎儿染色体检查可在一定程度上做出早期诊断,对疾病起到一定预防作用<sup>[31]</sup>。

### 参 考 文 献

- [1] Vogt PH. Genetics of idiopathic male infertility: Y chromosomal azoospermia factors (AZFa, AZFb, AZFc). [J]. *Bailliere's clinical obstetrics and gynaecology*, 1997, 11(4): 773-795.
- [2] Ali S, Hasnain SE. Genomics of the human Y-chromosome. 1. Association with male infertility. [J]. *Gene*, 2003, 321: 25-37.
- [3] 张秋芳,常亮,赵楠,等. Y染色体微缺失与精子发生的相关性分析[J]. *中国性科学*, 2012, 21(2): 5-7, +11.
- [4] Hopps CV, Mielnik A, Goldstein M, et al. Detection of sperm in men with Y chromosome microdeletions of the AZFa, AZFb and AZFc regions[J]. *Human reproduction (Oxford, England)*, 2003, 18(8): 1660-1665.
- [5] 姜辉,田杨,黄锦,等. 重视染色体基因缺陷对男性生育的影响[J]. *北京大学学报(医学版)*, 2012, 44(4): 504-506.
- [6] Hotaling JM. Genetics of male infertility [J]. *Urol Clin North Am*, 2014, 41(1): 1-17.
- [7] Ghorbian S. Routine diagnostic testing of Y chromosome deletions in male infertile and subfertile[J]. *Gene*, 2012, 503(1): 160-164.
- [8] Suganthi R, Vijesh VV, Vandana N, et al. Y chromosomal microdeletion screening in the workup of male infertility and its current status in India[J]. *Int J Fertil Steril*, 2014, 7(4): 253-266.
- [9] Berookhim BM, Schlegel PN. Azoospermia due to spermatogenic failure. [J]. *The Urologic Clinics of North America*, 2014, 41(1): 97-113.
- [10] 何南南,孙莹璞. 男性不育中Y染色体微缺失的研究进展[J]. *生殖与避孕*, 2012, 32(7): 482-485.
- [11] Krausz C, Hoefsloot L, Simoni M, et al. EAA/EMQN best practice guidelines for molecular diagnosis of Y-chromosomal microdeletions: state-of-the-art 2013[J]. *Andrology*, 2014, 2(1): 5-19.
- [12] Choi DK, Gong IH, Hwang JH, et al. Detection of Y chromosome microdeletion is valuable in the treatment of patients with nonobstructive azoospermia and oligoasthenoteratozoospermia: sperm retrieval rate and birth rate. [J]. *Korean journal of urology*, 2013, 54(2): 111-116.
- [13] Wang T, Liu JH, Yang J, et al. 46, XX male sex reversal syndrome: a case report and review of the genetic basis[J]. *Andrologia*, 2009, 41(1): 59-62.
- [14] Vorona E, Zitzmann M, Gromoll J, et al. Clinical, endocrinological, and epigenetic features of the 46, XX male syndrome, compared with 47, XXY Klinefelter patients [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2007, 92(9): 3458-3465.
- [15] 张颖,朱海燕,吴星,等. 2例SRY阳性的46,XX男性综合征的细胞和遗传学分析[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2011, 19(3): 28-29.
- [16] Schiebel K, Winkelmann M, Mertz A, et al. Abnormal XY interchange between a novel isolated protein kinase gene, PRKY, and its homologue, PRKX, accounts for one third of all (Y+) XX males and (Y-) XY females [J]. *Hum Mol Genet*, 1997, 6(11): 1985-1989.
- [17] Vogt PH, Edelmann A, Kirsch S, et al. Human Y chromosome azoospermia factors (AZF) mapped to different subregions in Yq11 [J]. *Hum Mol Genet*, 1996, 5(7): 933-943.
- [18] 柳林,逄力男,杨利丽,等. 46,XX男性表型及遗传学研究进展[J]. *国外医学(内分泌学分册)*, 2005, 25(4): 283-285.
- [19] Ferguson-Smith MA. X-Y chromosomal interchange in the aetiology of true hermaphroditism and of XX Klinefelter's syndrome. [J]. *Lancet (London, England)*, 1966, 2(7461): 475-476.
- [20] Mohammadpour LF, Totonchi M, Zamanian MR, et al. 46, XX males: a case series based on clinical and genetics evaluation [J]. *Andrologia*, 2017, 49(7): 12710.
- [21] Jarrah N, El-Shanti H, Khier A, et al. Familial disorder of sex determination in seven individuals from three related sibships [J]. *Eur J Pediatr*, 2000, 159(12): 912-918.
- [22] 闫彧,白雪,邢万金. 人类性染色体拟常染色体区的研究进展[J]. *生命的化学*, 2014, 34(4): 521-526.
- [23] Jonsson L, Anckarsater H, Zettergren A, et al. Association between ASMT and autistic-like traits in children from a Swedish nationwide cohort [J]. *Psychiatr Genet*, 2014, 24(1): 21-27.
- [24] Su H, Lau YF. Identification of the transcriptional unit, structural organization, and promoter sequence of the human sex-determining region Y (SRY) gene using a reverse genetic approach [J]. *Am J Hum Genet*, 1993, 52(1): 24-38.
- [25] 蔡文侠,钱定良,俞石芳,等. 无精症患者的细胞遗传学分析——附2例首报异常核型[J]. *放射免疫学杂志*, 2010, 23(6): 652-654.
- [26] 吴效科,周珊英. 睾丸女性化合并副中肾管退化不全一例[J]. *中华妇产科杂志*, 1999, 34(2): 31.
- [27] 包毅刚,蔡敏,马帅,等. 男性性反转患者发病机制的研究进展[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2019, 27(5): 632-635.
- [28] Sohval AR. Testicular dysgenesis as an etiologic factor in cryptorchidism. [J]. *The Journal of urology*, 1954, 72(4): 693-694.
- [29] 夏欣一,崔英霞,卢洪涌,等. 4例SRY阳性的46,XX男性综合征患者临床及细胞分子遗传学研究[J]. *中华男科学杂志*, 2007, 13(12): 1094-1097.
- [30] 陈亮,付杰,于丽,等. 46XX男性性逆转综合征诊疗的临床分析(附3例报告)[J]. *中国性科学*, 2015, 24(11): 91-94.
- [31] 叶圣龙,张爱青,魏瑗,等. 1例46,XX,男性性反转综合征新生儿病例报告及文献回顾[J]. *中国产前诊断杂志(电子版)*, 2018, 10(2): 36-39.

(收稿日期:2019-06-24)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2020.06.007

# 甲亢与血皮质醇和促肾上腺皮质激素含量水平的研究

曹真虎<sup>△</sup> 陈青

浙江省长兴县中医院检验科,浙江 长兴 313100

**【摘要】 目的** 探讨甲状腺功能亢进症(简称甲亢)与血皮质醇(COR)、促肾上腺皮质激素(ACTH)含量水平的关系。**方法** 选取2017年6月至2018年6月浙江省长兴县中医院诊治的135例甲亢患者作为研究对象。将这135例患者设为观察组,并根据基础代谢率将其分为轻度、中度和重度甲亢者;同时,选择同期进行健康体检者30例设为对照组。检测两组研究对象甲状腺功能和肾上腺皮质功能相关指标,分析血中COR、ACTH含量与甲亢严重程度之间的相关性。在观察组患者甲状腺功能正常后,进行小剂量地塞米松抑制试验,比较用药前后COR、ACTH含量变化情况。**结果** 与对照组研究对象相比,观察组患者血清中总三碘甲状腺原氨酸(TT<sub>3</sub>)、总四碘甲状腺原氨酸(TT<sub>4</sub>)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT<sub>3</sub>)、游离四碘甲状腺原氨酸(FT<sub>4</sub>)含量均有显著升高,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),促甲状腺激素(TSH)含量显著降低,其差异均具有统计学意义( $P < 0.05$ )。与对照组相比,观察组患者血清中COR、ACTH含量均有显著降低,其差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$ );醛固酮(ALD)含量无显著变化,其差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。观察组不同严重程度甲亢患者COR、ACTH含量存在显著性差异,关系为轻度组>中度组>重度组,其差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$ );相关性分析发现,COR、ACTH含量水平与甲亢严重程度均呈负相关( $r = -0.775, P < 0.001$ ;  $r = -0.823, P < 0.001$ );小剂量地塞米松口服治疗后,不同严重程度甲亢患者血中COR、ACTH含量均有显著降低,且重度甲亢患者下降更为显著,其差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** 甲亢严重程度与COR、ACTH含量呈负相关,且重度甲亢患者可能会损伤肾上腺皮质功能。

**【关键词】** 甲状腺功能亢进症;皮质醇;促肾上腺皮质激素

**【中图分类号】** R698

**【文献标识码】** A

**Relationship between hyperthyroidism and serum cortisol and adrenocorticotrophic hormone levels** CAO Zhenhu<sup>△</sup>, CHEN Qing. Medical Laboratory, Changxing County Hospital of Traditional Chinese Medicine, Changxing 313100, Zhejiang, China

**【Abstract】 Objective** To investigate the relationship between hyperthyroidism and serum cortisol (COR), adrenocorticotrophic hormone (ACTH) levels. **Methods** A total of 135 hyperthyroidism patients in Changxing County Hospital of Traditional Chinese Medicine from June 2017 to June 2018 were enrolled as the observation group. According to basal metabolic rate, they were divided into mild, moderate and severe hyperthyroidism patients. 30 people who underwent healthy physical examination in the same period were enrolled as the control group. The thyroid function and adrenal cortical function related indexes in both groups were measured. The correlation of serum COR and ACTH levels with the severity of hyperthyroidism was analyzed. Low-dose dexamethasone suppression test was performed after thyroid function got normal in observation group. The changes in COR and ACTH contents between before and after medication were compared. **Results** Compared with the control group, contents of serum total triiodothyronine (TT<sub>3</sub>), total thyroxine (TT<sub>4</sub>), free triiodothyronine (FT<sub>3</sub>) and free thyroxine (FT<sub>4</sub>) were significantly increased in the observation group ( $P < 0.05$ ), while content of thyroid stimulating hormone (TSH) was significantly decreased ( $P < 0.05$ ). Compared with the control group, contents of serum COR and ACTH were significantly decreased in the observation group (all  $P < 0.05$ ). There was no significant change in aldosterone (ALD) content ( $P > 0.05$ ). There were significant differences in COR and ACTH contents among hyperthyroidism patients with different severity in the observation group. The above indexes were the highest in mild patients, followed by moderate and severe patients (all  $P < 0.05$ ). Correlation analysis found that contents of COR and ACTH were negatively correlated with the severity of hyperthyroidism ( $r = -0.775, P < 0.001, r = -0.823, P < 0.001$ ). After oral administration of low-dose dexamethasone, contents of COR and ACTH in hyperthyroidism patients with different severity were significantly decreased, and more significant in patients with severe hyperthyroidism, with statistically significant differences ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** The severity of hyperthyroidism is neg-

<sup>△</sup>【通讯作者】曹真虎, E-mail: 190202496@qq.com



actively correlated with contents of COR and ACTH, and patients with severe hyperthyroidism may impair adrenal cortical function.

**【Key words】** Hyperthyroidism; Cortisol; Adrenocorticotrophic hormone

甲状腺功能亢进症(甲亢)是由多种原因引起的甲状腺分泌反馈调控机制丧失,循环中甲状腺激素分泌异常增多的自身免疫性疾病,临床表现并不限于甲状腺,而是一种多系统的综合征<sup>[1]</sup>。甲亢发生的主要原因有 Graves 病、结节性甲状腺肿伴甲亢、甲状腺自主性高功能腺瘤、碘甲亢、垂体性甲亢等,其中 Graves 病最为常见<sup>[2]</sup>。甲亢对机体的各个系统都有直接或间接影响,其中内分泌系统方面,下丘脑-垂体-肾上腺轴受影响最为明显,皮质醇(cortisol, COR)和促肾上腺皮质激素(adrenocorticotrophic hormone, ACTH)是机体内2种重要的激素,在碳水化合物、蛋白质、脂肪的代谢过程和维持内环境稳定过程中发挥着重要的作用<sup>[3,4]</sup>。本研究通过对2017年6月至2018年6月期间浙江省长兴县中医院诊治的135例甲亢患者的甲状腺功能相关指标(COR、ACTH)、醛固酮(aldoosterone, ALD)含量进行检测,以分析甲亢与COR、ACTH含量水平的关系。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选择2017年6月至2018年6月浙江省长兴县中医院诊治的135例甲亢患者作为研究对象。纳入标准:①符合中华医学会内分泌分会《中国甲状腺疾病诊治指南——甲状腺功能亢进症》<sup>[5]</sup>中相关诊断标准;②年龄范围18岁~65岁;③促甲状腺激素(TSH) < 0.1 mU/L。排除标准:①合并甲亢危象;②严重肝肾肾功能不全者;③合并恶性肿瘤;④合并自身免疫性疾病;⑤妊娠及哺乳期妇女;⑥继发性甲亢者;⑦无法配合完成相关研究者。同时,选取同期进行健康体检者30例作为研究对象。所有研究对象均已知情并自愿签署知情同意书。本研究已经医院医学伦理委员会审核通过并予以实施。

### 1.2 研究方法

本研究采用试验对照方法。将135例甲亢患者设为观察组,将30例健康体检者设为对照组。观察组患者中,男性74例,女性61例;年龄范围21岁~57岁,年龄(46.28 ± 8.67)岁;

病程范围6个月~17年,病程(3.29 ± 1.35)年;轻度甲亢患者(15% ≤ 基础代谢率 ≤ 30%)43例,中度甲亢患者(30% < 基础代谢率 < 60%)47例,重度甲亢患者(基础代谢率 ≥ 60%)45例。对照组健康体检者中,男性17例,女性13例;年龄范围25岁~55岁,年龄(47.38 ± 6.97)岁。两组研究对象性别、年龄比较,其差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ ),具有可比性。

### 1.3 检测方法

两组研究对象抽血前忌食油腻食物,于清晨每人抽取肘静脉血4 mL于抗凝管中,离心后保存于-4℃条件下待测。利用罗氏E-601电化学发光仪(罗氏诊断产品有限公司)检测总三碘甲状腺原氨酸(TT<sub>3</sub>)、总四碘甲状腺原氨酸(TT<sub>4</sub>)、游离三碘甲状腺原氨酸(FT<sub>3</sub>)、游离四碘甲状腺原氨酸(FT<sub>4</sub>)、促甲状腺素(TSH)含量;利用新产业M4000全自动发光分析仪(深圳市爱索生物科技有限公司)检测COR、ACTH、ALD含量。

小剂量地塞米松抑制试验:观察组患者甲状腺功能正常后6周给予地塞米松片(辰欣药业股份有限公司,国药准字H37021898)口服0.5 mg, 6h/次,连续服用2d,分别采集用药前空腹静卧1h后的肘静脉血,测定ACTH、COR含量。

### 1.4 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,两组间比较采用独立样本  $t$  检验,多组间比较采用单因素方差分析,组间比较采用SNK- $q$  检验;变量间的相关性分析采用Spearman 相关分析。 $P < 0.05$  表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组研究对象甲状腺功能指标比较

与对照组研究对象相比,观察组患者血清中TT<sub>3</sub>、TT<sub>4</sub>、FT<sub>3</sub>、FT<sub>4</sub>含量均有显著升高,TSH含量显著降低,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 两组研究对象甲状腺功能指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	TT <sub>3</sub> (nmol/L)	TT <sub>4</sub> (nmol/L)	FT <sub>3</sub> (pmol/L)	FT <sub>4</sub> (pmol/L)	TSH (mU/L)
观察组	135	5.19 ± 1.58	205.75 ± 18.21	11.36 ± 2.17	56.19 ± 12.63	0.09 ± 0.02
对照组	30	2.14 ± 0.84	115.57 ± 9.84	4.39 ± 0.84	24.37 ± 3.16	2.68 ± 0.35
$t$ 值		11.177	28.570	19.642	16.027	48.446
$P$ 值		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

### 2.2 两组研究对象血中COR、ACTH、ALD含量情况

与对照组研究对象相比,观察组患者血清中COR、ACTH含量均有显著降低,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),醛固酮(ALD)含量无显著变化,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。具体结果详见表2。

表2 两组研究对象ACTH、COR、ALD含量比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	COR (nmol/L)	ACTH (pmol/L)	ALD (nmol/L)
观察组	135	69.18 ± 15.71	24.11 ± 5.16	0.18 ± 0.05
对照组	30	159.68 ± 28.84	56.72 ± 13.34	0.16 ± 0.06
$t$ 值		18.070	14.950	1.679
$P$ 值		0.000	0.000	0.097

### 2.3 观察组患者不同严重程度甲亢患者血中 COR、ACTH 含量比较

不同严重程度甲亢患者 COR、ACTH 含量存在显著性差异,其关系为轻度组 > 中度组 > 重度组,其差异均具有统计学意义(均  $P < 0.05$ );Spearman 相关性分析发现,COR、ACTH 含量水平与甲亢严重程度均呈负相关( $r = -0.775, P < 0.001; r = -0.823, P < 0.001$ )。具体结果详见表3、图1和图2。

### 2.4 观察组患者不同严重程度甲亢患者小剂量地塞米松抑制实验结果比较

小剂量地塞米松抑制试验结果显示:观察组不同严重程度甲亢患者血中 COR、ACTH 含量均有显著降低,重度甲亢患者下降更为显著,其差异均具有统计学意义(均  $P < 0.05$ );中度和轻度甲亢患者比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。具体结果详

见表4。

表3 观察组患者不同严重程度甲亢患者血中 COR、ACTH 含量比较( $\bar{x} \pm s$ )

类别	例数	COR (nmol/L)	ACTH (pmol/L)
重度甲亢	45	16.33 ± 3.26 <sup>ab</sup>	18.24 ± 4.37 <sup>ab</sup>
中度甲亢	47	68.19 ± 14.60 <sup>a</sup>	25.68 ± 6.15 <sup>a</sup>
轻度甲亢	43	135.91 ± 21.74	36.89 ± 9.53
<i>F</i> 值		691.799	79.823
<i>P</i> 值		0.000	0.000

注:标有“a”项表示,与轻度甲亢比较, $P < 0.05$ ;标有“b”项表示,与中度甲亢比较, $P < 0.05$

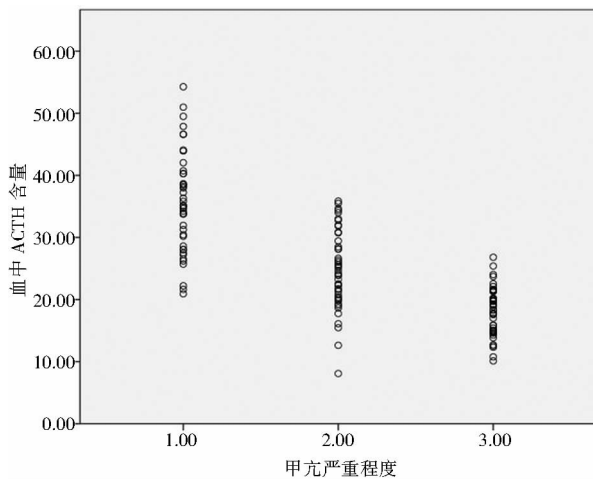


图1 COR水平与甲亢严重程度的相关性

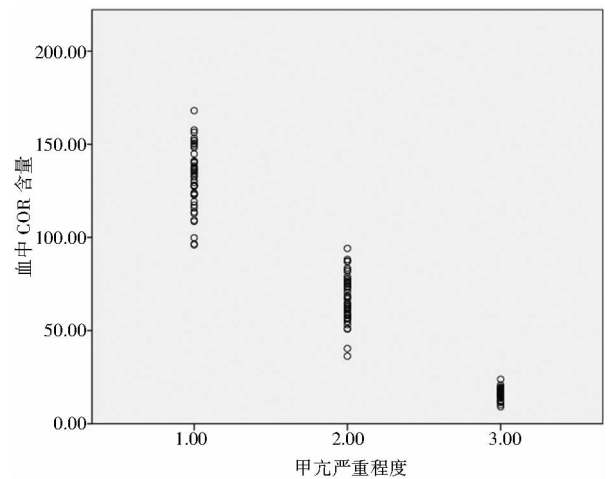


图2 ACTH含量与甲亢严重程度的相关性

注:图1和图2中“1.00”表示轻度甲亢、“2.00”表示中度甲亢、“3.00”表示重度甲亢

表4 观察组患者不同严重程度甲亢患者小剂量地塞米松抑制实验结果比较( $\bar{x} \pm s$ )

类别	例数	COR (nmol/L)		ACTH (pmol/L)	
		用药前	用药后	用药前	用药后
重度甲亢	45	257.24 ± 37.27	8.62 ± 0.57 <sup>ab</sup>	58.51 ± 12.57	15.11 ± 1.54 <sup>ab</sup>
中度甲亢	47	258.64 ± 35.73	29.38 ± 4.25	57.68 ± 11.79	21.68 ± 3.52
轻度甲亢	43	260.49 ± 38.71	30.67 ± 5.62	58.24 ± 12.34	22.34 ± 3.41
<i>F</i> 值		0.084	417.745	0.055	81.288
<i>P</i> 值		0.919	0.000	0.946	0.000

注:标有“a”项表示,与轻度甲亢比较, $P < 0.05$ ;标有“b”项表示,与中度甲亢比较, $P < 0.05$

## 3 讨论

目前,已经有许多研究证明,甲状腺和肾上腺两者之间有许多相互影响的过程,例如,给予 Assisons 病患者甲状腺激素,会诱导肾上腺危象的发生;而对于发生甲状腺危象的患者给予糖皮质激素,可以达到一定的治疗效果。可见,甲状腺和肾上腺两者均受下丘脑-垂体轴的调控,从而保证了机体内各种代谢的正常进行<sup>[6]</sup>。

甲亢是一种甲状腺功能增强,导致过多的甲状腺素分泌,进而导致机体氧化进程加快和代谢率增高的疾病<sup>[7]</sup>。本研究

结果显示,与对照组相比,观察组患者血清中  $TT_3$ 、 $TT_4$ 、 $FT_3$  和  $FT_4$  等甲状腺激素含量显著升高,而 TSH 含量显著降低,这表明甲亢患者的负反馈调节功能丧失,进而引起甲状腺激素含量显著升高。近年来,有关研究指出,甲亢对下丘脑-垂体-肾上腺皮质的反应性有较大影响,但是,目前对哪一级水平的影响尚无统一论<sup>[8]</sup>。有关研究指出,甲亢最有可能对下丘脑及以上水平造成损伤,但没有实际证据能够支持该结论,同时由于大部分实验都是通过药物或功能诱导来诱发甲状腺功能异常,因此对于下丘脑-垂体-肾上腺皮质的整个过程的影响不够全面<sup>[9]</sup>。本研

究分析了甲亢患者血中 COR、ACTH 和 ALD 的含量,结果显示,甲亢患者血中 COR、ACTH 含量比正常健康人显著降低,而 ALD 含量无显著变化,这表明甲状腺功能的改变对于垂体-肾上腺皮质激素含量的影响很大,其原因可能是甲亢引起某些神经递质发生改变,使下丘脑-垂体-甲状腺轴的反馈适应性调节受到了破坏,对下丘脑-垂体-肾上腺轴的刺激作用减缓;此外,甲亢可以引起代谢加快,表现为 COR 清除速率加快,从而降低 COR 水平。但是,此结论与刘冰<sup>[10]</sup>的研究结果并不一致,可能是由于本研究入组患者病程较长且中重度甲亢患者偏多,肾上腺功能受到了损伤所致。

有关研究表明,重度甲亢患者的肾上腺皮质对于 ACTH 的刺激反应能力降低,但肾上腺皮质功能损伤与病程长短有显著关系<sup>[11]</sup>;同时,还发现发生甲亢危象的患者 COR 含量显著降低,但是给予氢化可的松治疗后,COR 水平降低情况得到了缓解<sup>[12]</sup>。还有研究表明,治疗剂量的甲状腺素就可能对肾上腺皮质造成损伤<sup>[13]</sup>。本研究对不同严重程度的甲亢患者血中 COR、ACTH 水平进行检测发现,甲亢病情越严重,COR、ACTH 水平越低,且病情严重程度与其呈负相关性。这表明持续甲状腺症会引起肾上腺皮质功能损伤,且随着甲状腺毒症的加重,对肾上腺皮质功能的损伤也会加重,其可能原因是甲亢会引起 COR 代谢异常,为了保持机体 COR 的基本需求,肾上腺需要持续高负荷分泌 COR,因而甲亢越严重、病程越长,肾上腺的负荷工作时间也越长,因此,肾上腺对于其他刺激的应激能力也相应下降。此与王莉等<sup>[14]</sup>的研究结果相符,均表明甲亢病情越严重,对于下丘脑-垂体-肾上腺轴的损伤越大。

为了进一步验证甲亢对机体肾上腺功能的影响,我们进行了小剂量地塞米松抑制实验,结果显示,重度甲亢患者 COR、ACTH 下降更为显著,而中度与轻度甲亢之间的关系并没有明显差异。这表明中度和轻度甲亢患者可能对肾上腺皮质的毒害作用较小,肾上腺功能可能很快恢复正常,而重度甲亢患者由于垂体受到持续抑制,导致垂体出现肥大或增生,下丘脑-垂体-肾上腺轴的应激性较低<sup>[15]</sup>,因此 COR、ACTH 水平降低的明显,肾上腺皮质功能受到损伤,不可能很快恢复正常。本研究结果与马荣炜等<sup>[16]</sup>的研究结果一致,这提示对重度甲亢患者治疗时应当慎用糖皮质激素,以降低对其他脏器损伤的风险。

综上所述,甲状腺功能与肾上腺功能之间关系密切,病程长且病情重的甲亢患者肾上腺皮质功能会受到损伤,应激能力会明显降低,甲状腺危象发生的风险或许更高。因此,对病情较为严重的甲亢患者应当尽可能避免糖皮质激素类药物的使用。

## 参 考 文 献

- [1] 付言涛,孙辉. 甲状腺功能亢进病人围手术期碘准备临床进展[J]. 中国实用外科杂志,2018,38(6):47-51.
- [2] 王凤玲,邓海荣,刘玉枝,等. 甲亢和亚临床甲亢患者碘营养状态变化及意义[J]. 山东医药,2018,58(30):19-23.
- [3] 李秀娟,刘红梅. 皮质醇与代谢综合征研究进展[J]. 世界科技研究与发展,2016,38(2):241-244.
- [4] 常雄. 小剂量促肾上腺皮质激素刺激实验在儿童危重症相关性肾上腺皮质功能障碍评估中的意义[J]. 临床和实验医学杂志,2015,14(15):1303-1306.
- [5] 中华医学会内分泌学分会《中国甲状腺疾病诊治指南》编写组. 中国甲状腺疾病诊治指南——甲状腺功能亢进症[J]. 中华内科杂志,2007,46(10):876-882.
- [6] Tsatsoulis A, Johnson E, Kalogera C, et al. The effect of thyrotoxicosis on adrenocortical reserve [J]. *European Journal of Endocrinology*, 2000,142(3):231-235.
- [7] 顾雪疆,吴森敏,徐静,等. 中性粒细胞/淋巴细胞比值和血小板/淋巴细胞比值在甲状腺毒症患者鉴别诊断中的意义[J]. 中华内分泌代谢杂志,2017,33(6):491-496.
- [8] Fischer S, Ehler U. Hypothalamic-pituitary-thyroid (HPT) axis functioning in anxiety disorders: a systematic review [J]. *Depression and Anxiety*, 2017,35(1):98-110.
- [9] Ulla FR, Marianne K, Salvatore B. Interactions between hypothalamic pituitary thyroid axis and other pituitary dysfunctions [J]. *Endocrine*, 2018,62(3):519-527.
- [10] 刘冰. 甲状腺功能异常患者血清皮质醇的变化[J]. 标记免疫分析与临床,2015,22(2):158,160.
- [11] 李清怀,张彦荣,杨晓红,等. 甲状腺功能亢进症患者肾上腺皮质功能的变化[J]. 中华普通外科杂志,2003,18(8):496-497.
- [12] Beckers E, Schijndel RSV, Weijmer MC. A contrast crisis [J]. *Lancet*, 2000,356(9233):908-908.
- [13] Johnson EO, Calogero AE, Konstandi M, et al. Effects of short-and long-duration hypothyroidism on hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in rats: in vitro and in situ studies [J]. *Endocrine*, 2012,42(3):684-693.
- [14] 王莉,邢影,王琼,等. 甲状腺功能亢进症与肾上腺皮质功能的关系[J]. 中国地方病防治杂志,2014,29(S1):123-123.
- [15] 陈辰博. 不同病情甲亢患者治疗前后血皮质醇水平变化的临床观察[D]. 南宁:广西医科大学,2017.
- [16] 马荣炜,姚媛,刘苔,等. 甲状腺功能亢进症治疗中肾上腺皮质功能变化的临床意义[J]. 临床误诊误治,2008,21(4):6-7.

(收稿日期:2019-06-12)

# 前列腺 I 号方通过调控 p38MAPK 信号通路抑制Ⅲ型前列腺炎模型大鼠炎症反应

严丰<sup>1</sup> 曾庆琪<sup>2</sup> 杨凯<sup>1△</sup>

1 南京中医药大学附属张家港医院,江苏 张家港 215600

2 江苏卫生健康职业学院,南京 210029

**【摘要】** 目的 本研究旨在探究前列腺 I 号方对Ⅲ型前列腺炎模型大鼠炎症反应及 p38MAPK 信号通路的影响。方法 Ⅲ型前列腺炎模型大鼠随机分为 4 组,每组 10 只,分别是模型组和高、中、低剂量给药组,10 只健康正常大鼠作为正常对照组。高、中、低给药组分别给予前列腺 I 号方 40g/kg、20g/kg、10g/kg 灌胃;正常对照组和模型组给予等量的生理盐水,每天灌胃给药 1 次,连续给药 10 周。苏木精-伊红(HE)染色观察大鼠前列腺组织病理变化;ELISA 法检测大鼠血清炎症因子白细胞介素(IL)-8、肿瘤坏死因子(TNF)- $\alpha$  及内皮中性粒细胞激活肽(ENA)-78 水平;Western blot 法检测大鼠前列腺组织 p38MAPK 信号通路蛋白表达水平。结果 与正常对照组相比,模型组大鼠前列腺指数、血清炎症因子 IL-8、TNF- $\alpha$  及 ENA-78 水平和前列腺组织基质金属蛋白酶(MMP)-9、总 p38MAPK 及 p-p38MAPK 蛋白表达水平明显升高,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );与模型组相比,各给药组大鼠的前列腺指数、血清炎症因子 IL-8、TNF- $\alpha$  及 ENA-78 水平和前列腺组织 MMP-9、总 p38MAPK 及 p-p38MAPK 蛋白表达水平均有不同程度降低,高剂量给药组与模型组相比,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论 前列腺 I 号方对Ⅲ型前列腺炎模型大鼠的炎症反应具有明显的改善作用,其作用机制可能与抑制 p38MAPK 信号通路的表达有关。

**【关键词】** 前列腺 I 号; Ⅲ型前列腺炎;炎症因子;p38MAPK 信号通路

**【中图分类号】** R697

**【文献标识码】** A

**Observation of prostate I prescription inhibiting inflammatory response in rat model of type III prostatitis by regulating p38MAPK signaling pathway** YAN Feng<sup>1</sup>, ZENG Qingqi<sup>2</sup>, YANG Kai<sup>1△</sup>. 1. Zhangjiagang Traditional Chinese Medicine Hospital Affiliated to Nanjing University of Chinese Medicine, Zhangjiagang 215600, Jiangsu, China; 2. Jiangsu Health Vocational College, Nanjing 210029, Jiangsu, China

**【Abstract】 Objective** To investigate the effects of prostate I prescription on the inflammatory response and p38MAPK signaling pathway in type III prostatitis rats. **Methods** 40 type III prostatitis rats were randomly divided into 4 groups, including model group, high, medium and low dose groups, 10 rats in each group. And 10 healthy normal rats were selected as normal control group. The high, medium and low dose groups were intragastrically administered with 40g/kg, 20g/kg, and 10g/kg of prostate I prescription, once a day for 10 weeks. The normal control group and the model group were intragastrically administered with an equal dose of normal saline, once a day for 10 weeks. Hematoxylin-eosin (HE) staining was used to observe the pathological changes of prostate tissue in rats. The levels of serum inflammatory factors, including IL-8, TNF- $\alpha$  and ENA-78 were detected by ELISA. The protein expression of MMP-9, p38MAPK and p-p38MAPK in rat prostate tissue was detected by Western blot. **Results** Compared with the control group, the prostate index, the levels of serum inflammatory factors, including IL-8, TNF- $\alpha$  and ENA-78 in the model group and the protein expression levels of MMP-9, p38MAPK and p-p38MAPK in prostate tissues were significantly increased, with statistically significant differences ( $P < 0.05$ ). Compared with the model group, the prostate index, serum IL-8, TNF- $\alpha$  and ENA-78 levels and the protein expression of MMP-9, total p38MAPK and p-p38MAPK in prostate tissue in each group were reduced to different extents, and the difference between the high dose group and the model group was statistically significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** Prostate I prescription has remarkable effects on improving the inflammatory response of type III prostatitis rats, which may be related to the inhibition of p38MAPK signaling pathway.

**【基金项目】** 2018 年度苏州市科技计划发展计划(民生科技—医疗卫生应用基础研究)[第三批](SYSD2018174);2018 年度张家港市科技计划项目(科技支撑计划—社会发展)(ZKS1835);2019 年度张家港市卫生青年科技项目(ZJGQNKJ201927)

**△【通讯作者】** 杨凯, E-mail: yangkai\_1988@163.com

**【Key words】** Prostate I prescription; Type III prostatitis; Inflammatory factor; p38MAPK signaling path-

way

前列腺炎 (prostatitis) 是成年男性的多发病、常见病,我国每年因前列腺炎就诊的患者超过 500 万人次,约占泌尿男科门诊患者总数的 1/3<sup>[1]</sup>。目前,美国国立卫生研究院 (National Institutes of Health, NIH) 将前列腺炎分为 4 型,其中 III 型为慢性前列腺炎/慢性骨盆疼痛综合征 (chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome, CP/CPPS), 临床表现为长期、反复的骨盆区域疼痛或不适,同时伴有排尿和性功能障碍,严重降低患者的生活质量<sup>[2]</sup>。目前,抗生素、 $\alpha$  受体阻滞药、解热镇痛剂、花粉制剂等对症治疗是 III 型前列腺炎常用的治疗方式,但是临床许多医师在诊治过程中发现其近期疗效尚可,但停药后病情易反复,且毒副作用明显,价格也较昂贵。相反地,中医学可从整体调节和辨证论治的角度出发,在改善患者临床症状、提高生活质量和疗效的持久性等方面具有一定的优势和潜力。因此,发挥中医药优势,对提高疗效、减轻症状和避免复发具有一定的优势。

p38 丝裂原活化蛋白激酶 (p38 mitogen-activated protein kinase, p38MAPK) 是哺乳动物应激和炎症激活的 MAPK 家族的重要成员。p38MAPK 信号通路能够参与调控细胞的增殖、凋亡和分化,同时与应激反应和免疫调控密切相关,是细胞信息传递的重要通路<sup>[3-4]</sup>。李兴森等研究发现,中药青藤碱通过抑制 p38MAPK 信号通路缓解慢性非细菌性大鼠前列腺炎的炎症反应<sup>[5]</sup>。前列腺 I 号方主要针对 III 型前列腺炎中中医证候分布最多的湿热瘀阻证而设立的,功效以祛湿通络为主,兼以清热、补肾、健脾为辅。临床研究表明,前列腺 I 号方治疗湿热瘀阻型 III 型前列腺炎能显著缓解患者临床症状,且未发现明显的毒副作用<sup>[6-8]</sup>。本研究旨在探讨前列腺 I 号方对 III 型前列腺炎模型大鼠炎症反应及 p38MAPK 信号通路蛋白表达的影响,进而探讨其治疗 III 型前列腺炎的作用机制。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

Wistar 健康雄性大鼠,周龄范围 6 周龄~8 周龄,体重范围 180g~200g,由南京中医药大学动物实验中心提供,动物许可证号:SYXK(京)2012-0001,所有大鼠购进后置于 SPF 级动物房中常规观察一周无异常后开始进行试验。本研究经南京中医药大学附属张家港医院伦理委员会批准。

### 1.2 药物、试剂与仪器

前列腺 I 号方组成:丹参 20g、萆薢 15g、石菖蒲 15g、乌药 8g、威灵仙 20g、白芷 10g、马鞭草 20g、茯苓 15g、皂角刺 15g、菟丝子 15g、五味子 6g、煅牡蛎 30g 等,药物均由张家港市中医医院中药房提供,所有试验药物均经中药制剂室制成灭菌浓煎密封制剂。

吸附无细胞百白破联合疫苗(上海生物制品研究所有限责任公司);甘油醛-3-磷酸脱氢酶 GAPDH、兔抗大鼠多克隆抗体、BCA 蛋白检测试剂盒 (Santa Cruz Biotechnology 公司);弗氏完全佐剂 (Sigma 公司);兔抗大鼠单克隆抗体 (Cell Signaling Technology 公司);TNF- $\alpha$ 、IL-8 及内皮中性粒细胞激活肽 78 试剂盒 (R&D 公司);全自动酶标仪、Wellwash Plus 洗板机 (Thermo 公

司);低温离心机 (Bio-rad 公司)。

### 1.3 研究方法

1.3.1 蛋白提取及造模 5 只 Wistar 大鼠 (体重 200g 左右) 断脊处死,剥取前列腺组织后,冲洗干净,加入含 0.5% Triton X-100 的生理盐水溶液,冰浴条件下用匀浆器制成组织匀浆液,离心后取上清,提取总蛋白后用 BCA 试剂盒检测蛋白浓度,用 PBS 缓冲液 (pH 值 7.2) 稀释为 40mg/mL。第 0、1、4 周,大鼠腹腔注射百白破疫苗 (0.5mL),同时皮内注射大鼠前列腺蛋白提纯液及 FCA 1:1 混悬液 (1.0mL)。

1.3.2 分组及给药 将造模成功的前列腺炎大鼠随机分为 4 组,每组 10 只,分别是模型组对照组和高、中、低剂量给药组,10 只健康正常大鼠作为正常对照组。高、中、低给药组分别给予前列腺 I 号方 40g/kg、20g/kg、10g/kg 灌胃。正常对照组和模型对照组均给予等剂量生理盐水灌胃。所有大鼠均为每天给药 1 次,连续给药 10 周。

1.3.3 样本采集 末次给药后,对大鼠进行称重并记录,动脉取血后,2 500r/min 离心 15min,收集上清液,分装后冻存在 -80℃ 冰箱。处死大鼠,取大鼠两侧前列腺组织完整切除,洗净后去除脂肪组织、血液等,记录前列腺重量后 -80℃ 冰箱保存进行相关检测。前列腺指数为前列腺重量占大鼠体重的比重。

1.3.4 组织学切片 取大鼠前列腺组织进行甲醛固定,经脱水、包埋及切片后,进行苏木精-伊红 (HE) 染色,显微镜下观察前列腺组织病理形态。

1.3.5 血清 IL-8、TNF- $\alpha$  及 ENA-78 水平的检测 根据试剂盒说明书,采用酶联免疫吸附测定 (ELISA) 试剂盒检测大鼠血清中炎症因子 TNF- $\alpha$ 、IL-8 及 ENA-78 的含量。

1.3.6 p38MAPK 信号通路蛋白表达的检测 冰浴条件下用匀浆器将前列腺组织制备成匀浆液,4℃ 低温下 12 000r/min 离心 10min,采用 BCA 试剂盒检测提取的总蛋白浓度,根据蛋白浓度检测结果将各组蛋白浓度调成一致后,进行 Western blot 检测。制备 10% SDS-聚丙烯酰胺凝胶,每孔加入 25 $\mu$ L 总蛋白,转膜后,5% 脱脂奶粉封闭液封闭 2h,一抗 4℃ 下孵育过夜,TBS 洗膜 3 次;加入二抗室温孵育 2h,ECL 显影后,拍照并计算蛋白相对表达量。

### 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。计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示,两组间比较采用独立样本 *t* 检验,多组间的比较采用单因素方差分析; $P < 0.05$  表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 五组大鼠前列腺指数比较

大鼠前列腺指数结果显示,模型组大鼠前列腺指数明显高于正常对照组,组间比较差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ );给药后,各组大鼠前列腺指数均有所降低,其中高剂量和中剂量给药组大鼠前列腺指数均明显降低,与模型组相比差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。具体结果详见图 1。

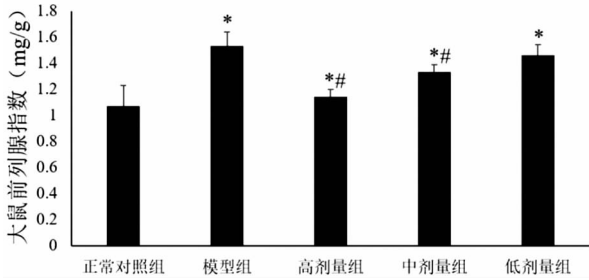


图1 五组大鼠前列腺指数比较

注: 标有“\*”表示, 与对照组相比,  $P < 0.05$ ; 标有“#”表示, 与模型组相比,  $P < 0.05$

### 2.2 五组大鼠组织病理学变化比较

HE染色结果显示, 与对照组大鼠相比, 模型组大鼠前列腺组织有明显的组织炎症、间质水肿和组织结构破坏; 前列腺I号给药组可明显缓解大鼠前列腺炎症细胞浸润、间质增生和组织结构破坏, 特别是高剂量给药组。具体结果详见图2。

### 2.3 五组大鼠血清IL-8、TNF- $\alpha$ 及ENA-78水平比较

ELISA检测结果显示, 模型组大鼠血清炎症因子IL-8、TNF- $\alpha$ 及ENA-78浓度明显高于正常对照组, 组间比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ); 给药后, 各组大鼠血清IL-8、TNF- $\alpha$ 及ENA-78水平均有所降低, 其中高剂量和中剂量给药组IL-8、TNF- $\alpha$ 及ENA-78水平均明显降低, 与模型组相比差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。具体结果详见图3。

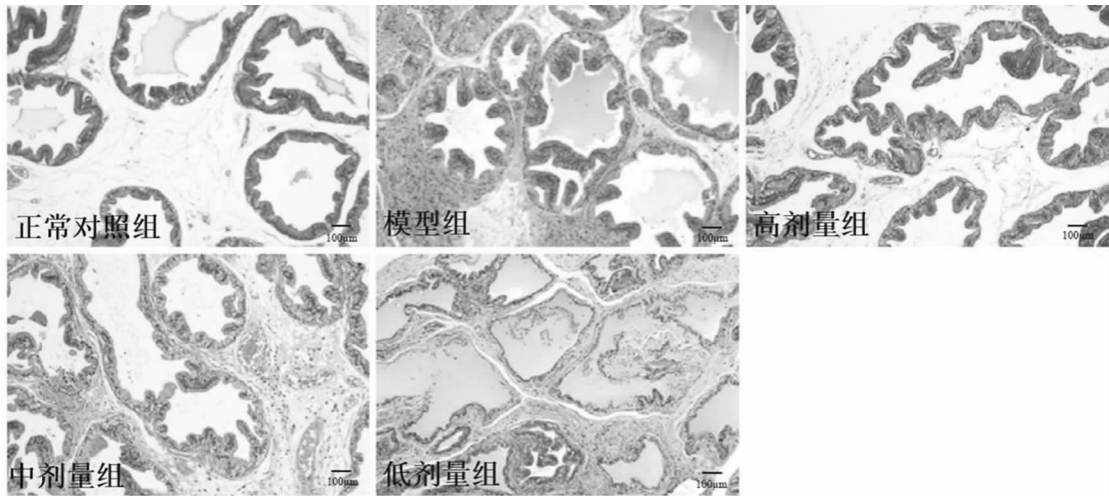


图2 五组大鼠前列腺组织病理学变化(HE染色,  $\times 100$ )

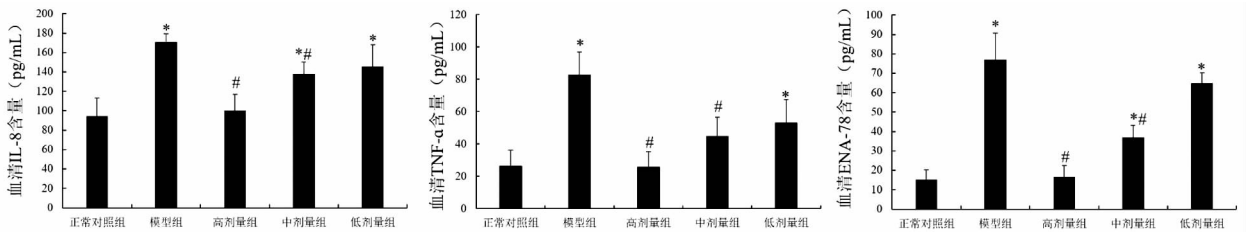


图3 五组大鼠血清IL-8、TNF- $\alpha$ 及ENA-78水平

注: 标有“\*”表示, 与对照组相比,  $P < 0.05$ ; 标有“#”表示, 与模型组相比,  $P < 0.05$

### 2.4 五组大鼠前列腺组织MMP-9、p38MAPK及p-p38MAPK蛋白表达量比较

Western blot检测结果显示, 与正常对照组相比, 模型组前列腺组织MMP-9、p38MAPK及p-p38MAPK蛋白表达量明显升高, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ); 给药后, 各组大鼠前列腺组织p-p38MAPK、MMP-9表达量明显降低, 高剂量和中剂量给药组p38MAPK表达量明显低于模型组, 组间比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。具体结果详见图4。

### 3 讨论

III型前列腺炎是一种病程长、难治愈、病理改变及临床症状多样的泌尿科常见的疾病, 占比超过90%<sup>[9]</sup>。现代医学对III

型前列腺炎的发病机制未明, 病因学十分复杂, 存在广泛争议, 病原体感染、非特异性炎症、异常的盆底神经肌肉活动和自身免疫异常等共同作用被认为是前列腺炎的主要病因<sup>[10]</sup>。目前, III型前列腺炎的治疗手段主要有中西药物、针灸、按摩、行为治疗及物理热疗等, 但这些方法均疗效不佳。

近年来, 随着对III型前列腺炎临床研究的深入和现代医学新技术的兴起和介入, 以及分子生物学、分子免疫学的飞速发展, 中医药防治III型前列腺炎的实验研究也取得了很大进展, 对中医药治疗III型前列腺炎的作用机制有了更深层次的阐述。很多学者分别从中医药对III型前列腺炎炎症介质、细胞因子、基因表达、细胞自噬等方面进行了研究, 并取得一定成果。动物实验

研究表明:中医药可降低前列腺液中白细胞介素(IL-4、IL-5、IL-6、IL-8、IL-13等)和TNF- $\alpha$ 水平等<sup>[11]</sup>。临床研究表明,前列腺I号方治疗湿热瘀阻型III型前列腺炎能显著缓解患者临床症状,且未发现明显的毒副作用<sup>[12-14]</sup>。前期动物实验研究显示:前列腺炎I号方能有效抑制CNP大鼠前列腺组织TGF- $\beta$ 1、结缔组织生长因子(CTGF)的表达水平,改善大鼠前列腺组织的

纤维化程度。同时前列腺I号方可抑制CNP大鼠前列腺组织中IL-2、IL-6的分泌,降低大鼠前列腺组织的炎症反应程度<sup>[15-16]</sup>。本研究结果发现,前列腺I号方可明显降低前列腺大鼠前列腺指数、降低前列腺大鼠血清炎症因子TNF- $\alpha$ 、IL-8及ENA-78水平、改善前列腺组织炎症浸润及间质增生和组织结构破坏,提示前列腺I号方可有效抑制前列腺模型大鼠的炎症反应。

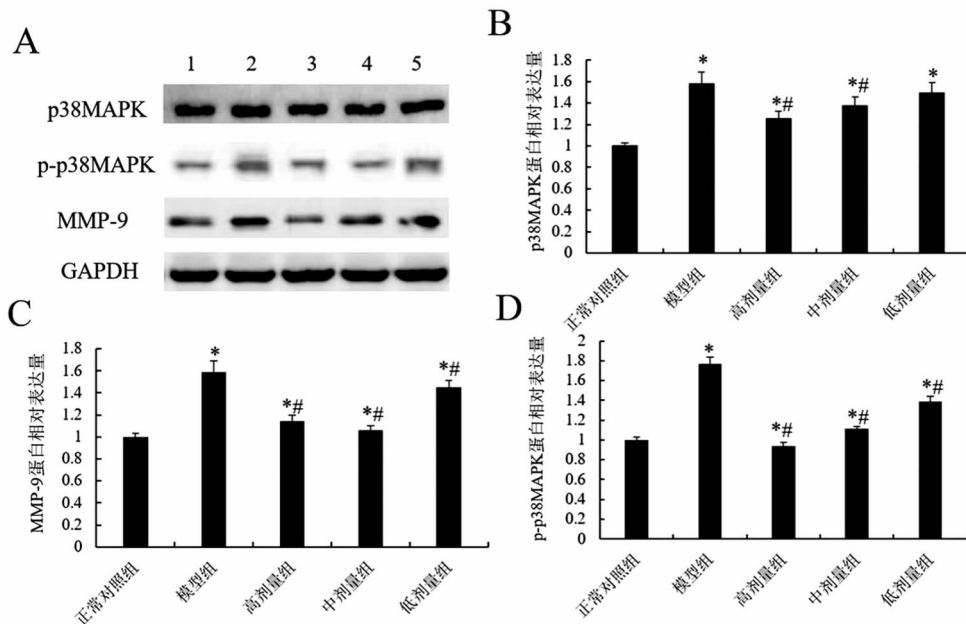


图4 各组大鼠前列腺组织MMP-9、p38MAPK及p-p38MAPK蛋白表达量

注:A, Western blot 蛋白图;B, p38MAPK 蛋白相对表达量;C, MMP-9 蛋白相对表达量;D, p-p38MAPK 蛋白相对表达量。标有“\*”表示,与对照组相比,  $P < 0.05$ ;标有“#”表示,与模型组相比,  $P < 0.05$

MAPK是细胞内的一类丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶, p38MAPK信号通路是MAPK家族的重要成员,参与细胞的生长发育及炎症反应等多种生理过程<sup>[17]</sup>。研究表明p38MAPK能够通过介导TNF- $\alpha$ 的产生参与炎症过程<sup>[18]</sup>。进一步研究发现,中医药可在一定程度上抑制p38MAPK信号转导通路及其下游细胞因子的表达,从而减轻和改善III型前列腺炎的发展和预后<sup>[5]</sup>。本研究结果发现,前列腺I号方可明显降低前列腺模型大鼠前列腺组织MMP-9、p38MAPK及p-p38MAPK蛋白的表达量,提示前列腺I号方可能通过抑制p38MAPK信号通路缓解前列腺大鼠炎症反应。

综上所述,前列腺I号方可有效降低前列腺模型大鼠的前列腺指数、抑制炎症反应,其作用机制可能与下调p38MAPK信号通路相关调控蛋白的表达有关。本研究初步探究了前列腺I号治疗III型前列腺炎的可能机制,为前列腺I号方的临床应用提供了理论和实验依据。

参 考 文 献

[1] 朱勇,孙红君,刘新建,等. 难治性慢性前列腺炎的治疗进展[J]. 中国男科学杂志,2016,30(5):70-72.  
 [2] 朱勇,陈强,杨凯,等. 精室理论在慢性前列腺炎临床治疗中的指导意义[J]. 中华中医药杂志,2017,32(3):1224-1226.  
 [3] Shieh SY. Dancing with p53: the role of p38MAPK in mitosis of p53-

deficient tetraploid cells[J]. Cell Cycle,2010,9(14):2712.  
 [4] Ji C, Ren F, Ma H, et al. The roles of p38MAPK and caspase-3 in DADS-induced apoptosis in human HepG2 cells [J]. J Exp Clin Cancer Res,2010,29(153):50.  
 [5] 李兴森,黄彪,吴文强,等. 青藤碱对慢性非细菌性大鼠前列腺炎大鼠炎症反应及P38Mapk信号通路的影响[J]. 现代生物医学进展,2011,11(22):4244-4246.  
 [6] 曾庆琪,朱勇,杨凯,等. “前列腺炎I号”治疗III A型前列腺炎72例临床研究[J]. 江苏中医药,2014,46(5):34-35.  
 [7] 言枫,曾庆琪. “前列腺炎I号方”联合生物反馈电刺激治疗慢性盆腔疼痛综合征的临床观察[J]. 中国医药指南,2013,11(28):486.  
 [8] 曾庆琪,吉庆,谭广兴,等. 前列腺炎I号颗粒治疗慢性盆腔疼痛综合征的临床研究[J]. 长春中医药大学学报,2012,28(2):211-212.  
 [9] Sutcliffe S, De Marzo AM, Sfanos KS, et al. MSMB variation and prostate cancer risk: clues towards a possible fungal etiology [J]. The Prostate,2014,74(6):569-578.  
 [10] 刘祎,陈先国,梁朝朝. 慢性前列腺炎相关免疫机制研究进展[J]. 中华男科学杂志,2017,23(7):652-655.  
 [11] 蔡文伟,莫敦胜,范明,等. 磷霉素氨丁三醇散对慢性细菌性前列腺炎模型大鼠前列腺组织TNF- $\alpha$ 、IL-8、IL-6含量的影响[J]. 中华男科学杂志,2018,24(6):491-498.  
 [12] 曾庆琪,朱勇,杨凯,等. “前列腺炎I号”治疗III A型前列腺炎72

例临床研究[J]. 江苏中医药, 2014, 46(5): 34-35.

- [13] 言枫, 曾庆琪. “前列腺 I 号方”联合生物反馈电刺激治疗慢性盆腔疼痛综合征的临床观察[J]. 中国医药指南, 2013, 11(28): 486.
- [14] 曾庆琪, 吉庆, 谭广兴, 等. 前列腺 I 号颗粒治疗慢性盆腔疼痛综合征的临床研究[J]. 长春中医药大学学报, 2012, 28(2): 211-212.
- [15] 朱勇, 孙磊, 吴云皓, 等. 前列腺炎 I 号对慢性非细菌性前列腺炎大鼠前列腺组织细胞因子表达的影响[J]. 安徽中医药大学学报, 2014, 33(5): 69-72.

- [16] 曾庆琪, 朱勇, 孙磊, 等. 前列腺 I 号对 CNP 大鼠血清 IL-2、IL-6 含量的影响[J]. 世界中西医结合杂志, 2013, 8(10): 1058-1062.
- [17] Moon KC, Park JS, Norwitz ER, et al. Expression of extracellular signal-regulated kinase 1/2 and p38 mitogen-activated protein kinase in the invasive trophoblasts at the human placental bed[J]. Placenta, 2008, 29(5): 391-395.
- [18] Menon MB, Gaestel M. TPL2 meets p38MAPK: emergence of a novel positive feedback loop in inflammation[J]. Biochem J, 2016, 473(19): 2995-2999.

(收稿日期: 2019-06-17)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2020.06.009

· 妇科与生殖医学 ·

## 下调 AEG-1 对卵巢癌细胞生物学行为影响的研究

唐蜜<sup>1△</sup> 赵璟<sup>2</sup> 林春华<sup>1</sup> 桑娜<sup>1</sup> 郭杏丹<sup>1</sup>

1 湖南省妇幼保健院病理科, 长沙 410008

2 湖南省妇幼保健院妇产科, 长沙 410008

**【摘要】** 目的 探究下调星形细胞上调基因 1 (astrocyte elevated gene-1, AEG-1) 对卵巢癌细胞增殖、凋亡、周期分布及侵袭、迁移能力的影响。方法 将卵巢癌细胞分为空白组、沉默组、过表达组, 并通过细胞转染建立稳定转染的沉默组、过表达组。MTT 检测细胞增殖能力, 使用流式细胞仪检测细胞凋亡、周期分布情况, Transwell 小室检测细胞侵袭, 细胞划痕实验检测细胞迁移, Western blot 法检测 Bcl-2、PI3K、Akt 表达。结果 在第 24h、48h、72h, 沉默组细胞增殖率均低于空白组, 凋亡率高于空白组, 且过表达组细胞增殖率均高于空白组、沉默组, 凋亡率均低于空白组、沉默组 ( $P < 0.05$ )。沉默组细胞处于 G<sub>1</sub> 期的比例高于空白组, 且过表达组细胞处于 G<sub>1</sub> 期的比例均低于空白组、沉默组 ( $P < 0.05$ )。沉默组细胞侵袭细胞数、迁移细胞数均低于空白组 ( $P < 0.05$ ); 过表达组细胞侵袭细胞数、迁移细胞数均高于空白组、沉默组 ( $P < 0.05$ )。沉默组细胞凋亡相关蛋白 Bcl-2、PI3K、Akt 相对表达量均低于空白组 ( $P < 0.05$ ); 过表达组细胞凋亡相关蛋白 Bcl-2、PI3K、Akt 相对表达量均高于空白组、沉默组 ( $P < 0.05$ )。结论 下调 AEG-1 的表达, 能够调控 Bcl-2、PI3K、Akt 蛋白的表达, 抑制卵巢癌细胞增殖, 促进卵巢癌细胞凋亡, 阻滞细胞周期分布, 还能够抑制卵巢癌细胞的侵袭、迁移能力。

**【关键词】** 卵巢癌; 星形细胞上调基因; 细胞增殖; 细胞凋亡

**【中图分类号】** R711

**【文献标识码】** A

**Effect of down-regulation of AEG-1 on biological behavior of ovarian cancer cells** TANG Mi<sup>1△</sup>, ZHAO Jing<sup>2</sup>, LIN Chunhua<sup>1</sup>, SANG Na<sup>1</sup>, GUO Xingdan<sup>1</sup>. 1. Department of Pathology, Hunan Maternal and Child Health Hospital, Changsha 410008, Hunan, China; 2. Department of Obstetrics and Gynecology, Hunan Maternal and Child Health Hospital, Changsha 410008, Hunan, China

**【Abstract】 Objective** To investigate the effects of down-regulated astrocyte elevated gene-1 (AEG-1) on the proliferation, apoptosis, cycle distribution, invasion and migration of ovarian cancer cells. **Methods** Ovarian cancer cells were divided into blank group, silent group and overexpression group, and stable silent group and overexpression group were established by cell transfection. MTT was used to detect cell proliferation; flow cytometry was used to detect cell apoptosis and cycle distribution; cell invasion was detected by Transwell; cell migration was detected by scratch test; Western blot was used to detect the expression of Bcl-2, PI3K and Akt. **Results** At 24, 48 and 72 hours, the cell proliferation rate of silent group was lower than that of blank group, and the apoptotic rate was higher than that of blank group. The cell proliferation rate of overexpressed group was higher than that of blank

<sup>△</sup>【通讯作者】唐蜜, E-mail: wankeh@163.com



group and silent group, and the apoptotic rate was lower than that of blank group and silent group ( $P < 0.05$ ). The proportion of cells in G1 phase in silence group was higher than that in blank group, and the proportion of cells in G1 phase in overexpression group was lower than that in blank group and silence group ( $P < 0.05$ ). The number of invasive cells and migrating cells in silence group was lower than that in blank group ( $P < 0.05$ ), while the number of invasive cells and migrating cells in overexpression group was higher than that in blank group and silence group ( $P < 0.05$ ). The relative expressions of Bcl-2, PI3K and Akt in silence group were lower than those in blank group ( $P < 0.05$ ), while the relative expressions of Bcl-2, PI3K and Akt in overexpression group were higher than those in blank group and silence group ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** Downregulation of AEG-1 expression can regulate the expression of Bcl-2, PI3K and Akt protein, inhibit the proliferation of ovarian cancer cells, promote the apoptosis of ovarian cancer cells, block cell cycle distribution, and inhibit the invasion and migration of ovarian cancer cells.

**[Key words]** Ovarian cancer cells; Astrocyte elevated gene; Cell proliferation; Apoptosis

卵巢癌是一种临床较为常见的女性生殖系统恶性肿瘤,具有高发病率、高病死率等特点,对患者的身体健康甚至生命安全造成严重的威胁<sup>[1]</sup>。据相关流行病学调查数据显示,卵巢癌症状发病率高居妇科恶性肿瘤发病率的第二位,卵巢癌患者病死率高居妇科恶性肿瘤第一位,并且近年来呈现逐年递增趋势,已经引起广大专家学者的广泛关注<sup>[2,3]</sup>。但是,目前临床医学尚未将卵巢癌的发病机制研究透彻,大多数专家认为,卵巢癌的发病可能与内分泌因素以及遗传因素有关。对卵巢癌症状的发病机制进行研究,寻找一个新的有效的治疗靶点对卵巢癌的临床治疗具有重要意义<sup>[4]</sup>。本文研究中设计实验,建立稳定转染的 AEG-1 沉默、AEG-1 过表达卵巢癌细胞,旨在探究下调 AEG-1 对卵巢癌细胞生物学行为的影响。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料

所选细胞株为人卵巢癌细胞株,购于中国医学科学院肿瘤细胞库。主要试剂包括大鼠抗小鼠 PI3K 抗体(BD 公司)、兔抗大鼠 Akt 抗体(Hyclone 公司);兔抗人 Bcl-2 抗体(Selleck 公司);MTT 试剂盒(武汉博士德生物工程有限公司)、Transwell 小室(上海国药集团化学试剂有限公司)。本研究获得湖南省妇幼保健院伦理委员会审核批准。

### 1.2 方法

**1.2.1 细胞转染** 将卵巢癌细胞分为空白组、沉默组、过表达组,空白组细胞不做任何处理,对沉默组、过表达组细胞进行培养。取沉默组、过表达组细胞,分别加入 1 $\mu$ L 的 PBS 溶液和 1 $\mu$ L 的 DMSO,在培养瓶中进行培养融合,当细胞融合率在 75% 左右时,之后行胰酶消化,胰酶消化后终止消化(在新鲜的培养基中),之后使用细胞计数法测量终止消化后的细胞,测量出细胞密度后,将细胞种植于六孔板中,每个六孔板中大约种植 4  $\times$  10<sup>5</sup> 个细胞,加至新鲜的培养基中(3mL),之后进行孵育培养,在 5% CO<sub>2</sub>、温度为 37 $^{\circ}$ C 的培养箱中孵育,细胞孵育到融合率在 40% ~ 80% 之间时,取 1.5 $\mu$ L 的质粒 DNA 溶于 100 $\mu$ L 的双抗培养基中(不含血清),之后进行充分混合,混合均匀后进行离心处理至 EP 管底,在 EP 管中加入 12 $\mu$ L 的 PolyFect Reagent,进行上下重复颠倒,颠倒 5 次,进行混匀处理,之后再室温环境下进行静置,静置时间大约为 5min ~ 10min,对转染复合物的形成起到促进作用,之后吸去置于六孔板中的培养基,将新鲜的完全培养基加入(3mL),在含有转染复合体的 EP 管中加入含有血清和双抗的 600 $\mu$ L 完全培养基,行上下重复颠倒,颠倒 2 次,再次加入六孔板中,之后进行水平摇晃,以促进转染复合物的

均匀分布。之后进行培养,培养 24h 后进行常规的换液处理,再次继续 24h 的培养,倒置,使用荧光显微镜下对荧光亮度进行观察,对细胞进行收集,提取细胞 RNA,鉴定转染效率,将转染效率最高的质粒组、空载组稀释液接种于 10mm<sup>2</sup> 培养皿中(PCR 验证筛选),将 40 $\mu$ L 嘌呤霉素加入每孔后常规培养,在对其培养 3 天后将培养皿中的培养液弃去,选取经过 PCR 验证筛选的细胞进行消化处理后稀释,稀释后接种在 24 孔板中,最终建立稳定转染的 AEG-1 沉默组、AEG-1 过表达组。

**1.2.2 细胞生物学行为检测** 对空白组、沉默组、过表达组三组细胞增殖、凋亡、周期分布、侵袭、迁移等细胞生物学行为进行检测:使用 MTT 法检测各组细胞增殖能力,使用流式细胞仪检测各组细胞凋亡、周期分布情况,通过 Transwell 小室实验检测各组细胞侵袭能力,通过细胞划痕实验检测各组细胞迁移能力。

**1.2.3 Western blot 法检测 Bcl-2、PI3K、Akt 表达** 使用 PBS 缓冲液清洗标本三次,分离缓冲液之后裂解 0.5h,对蛋白浓度进行测定。取 20 $\mu$ g/孔蛋白质,加入适量 SDS-PAGE 蛋白缓冲液后电泳 10min,在 10% 的牛奶中浸泡电转膜,摇床上常温封闭 1.5h;与一抗结合之后使用 TBST 进行稀释,并孵育、保存;次日使用 TBST 液进行清洗,与二抗结合后常温孵育 1h,再次清洗,加入显影剂显色,对 Bcl-2、PI3K、Akt 表达进行测定。

### 1.3 统计学处理

采用 SPSS 21.0 软件对相关数据进行统计处理,计量资料以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示,多组间比较采用  $F$  检验,两组间比较采用  $t$  检验, $P < 0.05$  表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 三组细胞不同时间点增殖、凋亡能力比较

在第 24h、48h、72h,沉默组细胞增殖率均低于空白组,凋亡率高于空白组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );过表达组细胞增殖率均高于空白组、沉默组,凋亡率均低于空白组、沉默组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。具体结果详见表 1。

### 2.2 三组细胞周期分布情况比较

沉默组细胞处于 G<sub>1</sub> 期的比例高于空白组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );过表达组细胞处于 G<sub>1</sub> 期的比例均低于空白组、沉默组,差异均具有统计学意义( $P$  均  $< 0.05$ )。具体结果详见表 2。

### 2.3 三组细胞侵袭、迁移能力比较

沉默组细胞侵袭细胞数、迁移细胞数均低于空白组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );过表达组细胞侵袭细胞数、迁移细胞

数均高于空白组、沉默组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。具体结果详见表3、图1、图2。

表1 三组细胞不同时间点增殖、凋亡能力比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	增殖率			凋亡率		
	24h	48h	72h	24h	48h	72h
沉默组	52.16 ± 4.87 <sup>a</sup>	42.16 ± 4.97 <sup>a</sup>	24.55 ± 3.65 <sup>a</sup>	49.56 ± 3.67 <sup>a</sup>	59.64 ± 3.95 <sup>a</sup>	72.77 ± 4.25 <sup>a</sup>
过表达组	65.13 ± 5.31 <sup>ab</sup>	69.11 ± 5.46 <sup>ab</sup>	74.68 ± 5.85 <sup>ab</sup>	18.55 ± 2.59 <sup>ab</sup>	15.51 ± 2.16 <sup>ab</sup>	10.15 ± 2.07 <sup>ab</sup>
空白组	60.23 ± 5.22	62.35 ± 5.27	63.05 ± 5.32	21.36 ± 2.31	20.89 ± 2.28	21.28 ± 2.30
F 值	8.54	13.22	28.31	30.85	40.30	50.54
P 值	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

注:标有“<sup>a</sup>”项表示,与空白组相比, $P < 0.05$ ;标有“<sup>b</sup>”项表示,与沉默组相比, $P < 0.05$

表2 三组细胞周期分布情况比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	G <sub>1</sub>	S	G <sub>2</sub>
沉默组	60.52 ± 4.11 <sup>a</sup>	18.56 ± 2.33 <sup>a</sup>	15.36 ± 1.97 <sup>a</sup>
过表达组	45.26 ± 2.65 <sup>ab</sup>	30.27 ± 2.53 <sup>ab</sup>	24.55 ± 2.25 <sup>ab</sup>
空白组	52.64 ± 3.15	25.61 ± 2.46	20.56 ± 2.28
F 值	7.22	16.15	14.58
P 值	<0.05	<0.05	<0.05

注:标有“<sup>a</sup>”项表示,与空白组相比, $P < 0.05$ ;标有“<sup>b</sup>”项表示,与沉默组相比, $P < 0.05$

表3 三组细胞侵袭、迁移能力比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	侵袭细胞数(个)	迁移细胞数(个)
沉默组	31.52 ± 3.65 <sup>a</sup>	30.54 ± 3.59 <sup>a</sup>
过表达组	80.33 ± 6.03 <sup>ab</sup>	81.59 ± 6.58 <sup>ab</sup>
空白组	67.85 ± 5.87	65.43 ± 5.22
F 值	24.93	26.12
P 值	<0.05	<0.05

注:标有“<sup>a</sup>”项表示,与空白组相比, $P < 0.05$ ;标有“<sup>b</sup>”项表示,与沉默组相比, $P < 0.05$

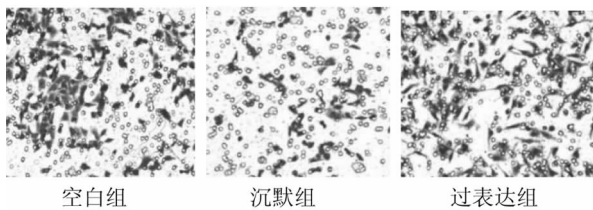


图1 三组卵巢癌细胞侵袭图

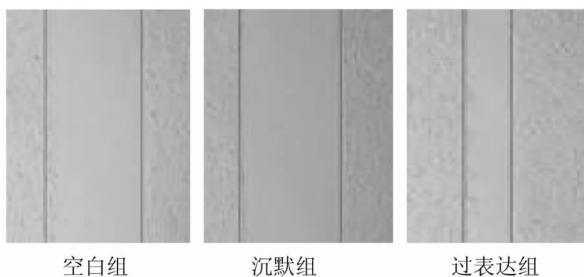


图2 三组卵巢癌细胞迁移图

## 2.4 三组细胞凋亡相关蛋白 Bcl-2、PI3K、Akt 相对表达量比较

沉默组细胞凋亡相关蛋白 Bcl-2、PI3K、Akt 相对表达量均低于空白组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );过表达组细胞凋亡相关蛋白 Bcl-2、PI3K、Akt 相对表达量均高于空白组、沉默组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。具体结果详见表4、图3。

表4 三组细胞凋亡相关蛋白 Bcl-2、PI3K、Akt 相对表达量比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	Bcl-2	PI3K	Akt
沉默组	0.57 ± 0.03 <sup>a</sup>	0.52 ± 0.03 <sup>a</sup>	0.61 ± 0.04 <sup>a</sup>
过表达组	1.32 ± 0.07 <sup>ab</sup>	1.41 ± 0.08 <sup>ab</sup>	1.38 ± 0.08 <sup>ab</sup>
空白组	1.00 ± 0.01	1.00 ± 0.01	1.00 ± 0.01
F 值	21.47	24.12	22.36
P 值	<0.05	<0.05	<0.05

注:标有“<sup>a</sup>”项表示,与空白组相比, $P < 0.05$ ;标有“<sup>b</sup>”项表示,与沉默组相比, $P < 0.05$

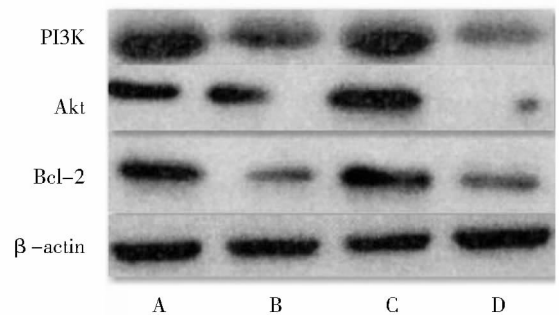


图3 PI3K、Akt、Bcl-2 表达 WB 图

## 3 讨论

目前临床治疗卵巢癌常用的手段包括手术治疗、化学治疗、放射治疗、内分泌治疗等<sup>[5]</sup>,具有一定的治疗效果,但临床治疗效果并不十分理想。有学者研究表明,寻找新的治疗靶点对卵巢癌进行治疗具有重要意义<sup>[6]</sup>。有学者研究表明,AEG-1 在恶性肿瘤发生发展过程中具有重要作用,能够参与肿瘤组织的生成以及癌细胞增殖、凋亡、侵袭、迁移等生物学行为,AEG-1 可能作为一种新的治疗靶点<sup>[7]</sup>。本文研究对卵巢癌细胞进行转染,调控 AEG-1 的表达,观察 AEG-1 表达的变化对卵巢癌细胞生物学行为的影响。

大量实验研究表明,癌组织的发生发展与细胞增殖密切相

关<sup>[8,9]</sup>。李娜等<sup>[10]</sup>在研究中表示,相比正常细胞,卵巢癌细胞增殖率相对较高。还有学者在研究中表示,对卵巢癌细胞进行适当的干预,能够起到抑制卵巢癌细胞增殖的作用<sup>[11]</sup>。本文研究中通过 MTT 实验对卵巢癌细胞增殖情况进行观察,结果显示, AEG-1 表达下调的卵巢癌细胞增殖率相对较低,并且随着时间的推移,细胞增殖率不断下降,说明下调 AEG-1 表达能够起到抑制卵巢癌细胞增殖的作用。还有学者研究表示,卵巢癌组织发生发展与细胞凋亡密切相关<sup>[12-13]</sup>。张自辉等<sup>[14]</sup>在研究中表示,随着卵巢癌组织的不断发展,癌组织细胞凋亡率逐渐下降,促进癌组织细胞的凋亡有助于抑制卵巢癌组织的发生发展。本文研究中使用流式细胞仪对卵巢癌细胞的凋亡率进行检测,结果发现, AEG-1 表达下调的卵巢癌细胞凋亡率相对较高,并且随着时间的推移,细胞凋亡率不断提升,说明下调 AEG-1 表达能够起到促进卵巢癌细胞凋亡的作用。

有学者研究表示,对癌细胞进行适当的干预,能够对细胞周期分布进行一定的调控,从而对细胞凋亡产生一定的影响<sup>[15]</sup>。本文研究结果显示, AEG-1 表达下调的卵巢癌细胞,处于 G<sub>1</sub> 期的比例相对较高,说明下调 AEG-1 表达能够起到阻滞卵巢癌细胞周期的作用,从而对卵巢癌细胞凋亡起到一定的促进作用。

有学者通过实验研究表明,卵巢癌组织的不断发展与癌组织细胞的侵袭、迁移密切相关<sup>[16-17]</sup>,针对这一研究结论,本文研究设计实验进行研究。本文研究中通过 Transwell 小室实验对卵巢癌细胞侵袭能力进行检测,结果显示, AEG-1 表达下调的卵巢癌细胞侵袭细胞数相对较少,本文研究中还通过细胞划痕实验对卵巢癌细胞迁移能力进行观察,结果显示, AEG-1 表达下调的卵巢癌细胞迁移细胞数相对较少,说明下调 AEG-1 表达能够起到抑制卵巢癌细胞侵袭、迁移能力的作用,从而起到抑制卵巢癌细胞不断发展的作用。

有学者在研究中表示, Bcl-2、PI3K、Akt 的表达与细胞凋亡密切相关。Bcl-2 是在线粒体通路中起着调节作用的一种重要基因,也是细胞的抑制与凋亡过程中比较重要的基因,当 Bcl-2 的表达水平下降时,与其相关的 Bax 表达水平便会随之升高,能够起到促进组织细胞凋亡的作用,许多抗肿瘤药物就是通过对 Bcl-2 表达进行抑制来达到治疗目的<sup>[18]</sup>。PI3K 是一种磷脂酰肌醇 3 激酶,能在机体生长因子的作用下集成细胞膜<sup>[19]</sup>。Akt 是在处于 PI3K 下游的靶蛋白,将它激活后,即激活其他靶蛋白,能促使细胞生长,具有抗凋亡的作用<sup>[20]</sup>。本文研究结果显示, AEG-1 表达下调的卵巢癌细胞 Bcl-2、PI3K、Akt 相对表达量较低,说明下调 AEG-1 的表达能够引起 Bcl-2、PI3K、Akt 表达的下调,从而起到促进卵巢癌细胞凋亡的作用。

综上所述,下调 AEG-1 的表达,能够调控 Bcl-2、PI3K、Akt 蛋白的表达,抑制卵巢癌细胞增殖,促进卵巢癌细胞凋亡,阻滞细胞周期分布,还能够抑制卵巢癌细胞的侵袭、迁移能力,为卵巢癌的临床治疗提供新的理论依据。

## 参 考 文 献

[1] Han J, Yu CQ, Shen W. Inhibitory effects of puerarin on invasion and metastasis of oophoroma cells HO-8910. *Zhong Guo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*, 2009, 29(7): 632-635.

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

[3] 高磊, 刘晓霞, 王泳心, 等. 血清糖类抗原 125 和人附睾蛋白 4 联合检测在卵巢癌诊断中的价值 [J]. *中国老年学杂志*, 2016, 36(12): 2958-2958, 2959.

[4] Ding Xi, Lyu X, Mao D. Incidence and trend change of oophoroma in 11 tumor registration stations, Chongqing. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi*, 2016, 50(3): 274-276.

[5] 陈俊臣. 老年卵巢癌患者的治疗现状 [J]. *实用妇产科杂志*, 2018, 34(7): 507-509.

[6] 邓晶荣, 邵林. 上调 Keap-1 抑制 Nrf-2 核转运和降低卵巢癌细胞 Skov3/DPP 对顺铂耐药 [J]. *基础医学与临床*, 2017, 37(7): 994-999.

[7] 李聪, 邢秀亚, 张巍, 等. 肝癌中星形细胞上调基因 1 作用于 mi-croRNA-885-5p/基质金属蛋白酶 9 信号通路促进肝癌转移的机制研究 [J]. *中华消化外科杂志*, 2016, 15(2): 161-167.

[8] 张清, 宋晓婕, 侯俐, 等. 长链非编码 RNA FOXD2-AS1 对卵巢癌细胞增殖和迁移的影响 [J]. *中国肿瘤临床*, 2018, 45(13): 662-666.

[9] 刘恩令, 周玉秀, 王立群, 等. 过表达 SOX6 基因对卵巢癌 SKOV3 细胞增殖、凋亡的影响及其机制 [J]. *山东医药*, 2018, 58(20): 39-41.

[10] 李娜, 熊姣, 王东红, 等. 基于 miR-1285 在卵巢癌组织中的表达及对癌细胞增殖和凋亡的影响 [J]. *重庆医学*, 2018, 47(16): 2144-2147, 2152.

[11] 仇影影, 谢肖磊, 邱玲琳, 等. 转染 E1f5 基因的人卵巢癌干细胞增殖、侵袭能力及凋亡变化 [J]. *山东医药*, 2016, 56(19): 25-27.

[12] 尤慧敏, 康祥锦, 杨洁, 等. EGCG 通过调控 SIRT1-P53 通路诱导人卵巢癌 SKOV-3 细胞凋亡 [J]. *中国病理生理杂志*, 2016, 32(1): 76-82.

[13] 龙芳, 文芳, 聂蕾, 等. CXCR4 抑制剂 AMD3100 对人卵巢癌 OVCAR3 细胞凋亡的影响 [J]. *重庆医学*, 2018, 47(28): 3629-3634.

[14] 张自辉, 梅梅, 邓杰, 等. STAT3 抑制剂 WP1066 对卵巢癌 SKOV3 细胞凋亡和侵袭的影响及其机制 [J]. *山东医药*, 2018, 58(20): 34-36.

[15] 熊礼凤, 杨江升, 楼银妹, 等. 去甲斑蝥素对人卵巢癌细胞株 AO 增殖及细胞周期的影响 [J]. *浙江临床医学*, 2018, 20(7): 1211-1212.

[16] 刘巍, 冯书君, 潘文婧, 等. NDRG2 对卵巢癌迁移和侵袭能力的影响 [J]. *实用妇产科杂志*, 2018, 34(9): 669-673.

[17] 蒋绍艳, 常宏, 邓少洁, 等. 细胞外基质金属蛋白酶诱导因子对人卵巢癌 SKOV3 细胞凋亡和迁移侵袭的影响 [J]. *中国临床药理学杂志*, 2018, 34(7): 845-847.

[18] 叶丽平, 马静方, 仇会会, 等. RNA 干扰 cAMP 反应元件结合蛋白对碱性成纤维细胞生长因子诱导的人卵巢癌细胞 Bcl-2 表达的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2017, 37(2): 280-282.

[19] 王莉, 孙云燕, 李冬冬, 等. GOLPH3 通过 PI3K/Akt 信号通路调控上皮性卵巢癌细胞增殖与凋亡的研究 [J]. *现代妇产科进展*, 2018, 27(9): 648-651.

[20] 陈颖, 毕芳芳, 杨清, 等. PI3K/AKT/mTOR 信号通路抑制剂在卵巢癌治疗中的研究进展 [J]. *现代药物与临床*, 2018, 33(5): 1273-1277.

# Ki-67 指数联合血清肿瘤标志物在卵巢畸胎瘤成熟度评估中的应用研究

闫飞艳<sup>1</sup> 王燕<sup>1</sup> 常丽花<sup>2△</sup>

1 西安医学院第二附属医院妇科, 西安 710038

2 西安医学院第二附属医院产一科, 西安 710038

**【摘要】** 目的 分析 Ki-67 指数联合血清肿瘤标志物在卵巢畸胎瘤成熟度评估中的应用价值。方法 选取 2015 年 1 月至 2019 年 1 月西安医学院第二附属医院确诊且拟行手术切除的 208 例卵巢畸胎瘤患者作为研究对象。所有患者术前均使用免疫组化法检测 Ki-67 指数, 检测血清肿瘤标志物; 根据术后病理活检结果分为未成熟组( $n=175$ )和成熟组( $n=33$ ); 比较两组一般资料、Ki-67 指数、血清肿瘤标志物表达水平, 并进行多因素分析, 使用受试者工作特征曲线(ROC)下面积(AUC)量化相关因素评估卵巢畸胎瘤成熟度的效能, 获取最佳诊断截值, 以四格表法计算灵敏度、特异度和准确率。**结果** 未成熟组与成熟组基线资料、血清糖链抗原 199(CA199)阳性率, CA199、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、甲胎蛋白(AFP)、癌胚抗原(CEA)水平比较, 差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ ); 两组 Ki-67 指数、血清糖链抗原 125(CA125)、糖链抗原 153(CA153)、NSE、AFP 和 CEA 阳性率, CA125、CA153 和 AFP 水平比较, 差异均具有统计学意义(均  $P < 0.05$ ); 多因素分析显示, Ki-67 指数、血清 CA125、AFP 均是预测卵巢未成熟畸胎瘤的独立危险因素, 差异均具有统计学意义(均  $P < 0.05$ ); ROC 分析显示, Ki-67 指数、CA125 和 AFP 联合预测卵巢未成熟畸胎瘤的效能最高, 明显提高了敏感度、特异度和准确率。**结论** Ki-67 指数联合血清肿瘤标志物 CA125、AFP 评估卵巢畸胎瘤成熟度的效能较高, 对于鉴别诊断卵巢成熟畸胎瘤与未成熟畸胎瘤具有一定应用价值, 值得临床予以重视。

**【关键词】** 卵巢畸胎瘤; Ki-67 指数; 肿瘤标志物; 成熟度

**【中图分类号】** R711

**【文献标识码】** A

**Application of Ki-67 index combined with serum tumor markers in the evaluation of ovarian teratoma maturity** YAN Feiyan<sup>1</sup>, WANG Yan<sup>1</sup>, CHANG Lihua<sup>2△</sup>. 1. Department of Gynecology, Second Affiliated Hospital of Xi'an Medical College, Xi'an 710038, Shaanxi, China; 2. Department of Obstetrics, Second Affiliated Hospital of Xi'an Medical College, Xi'an 710038, Shaanxi, China

1. Department of Gynecology, Second Affiliated Hospital of Xi'an Medical College, Xi'an 710038, Shaanxi, China; 2. Department of Obstetrics, Second Affiliated Hospital of Xi'an Medical College, Xi'an 710038, Shaanxi, China

**【Abstract】 Objective** To analyze the value of Ki-67 index combined with serum tumor markers in the evaluation of ovarian teratoma maturity. **Methods** 208 patients with ovarian teratoma diagnosed from January 2015 to January 2019 and scheduled to undergo surgical resection were selected as subjects. All the patients were tested for Ki-67 index by immunohistochemistry before surgery and serum tumor markers were detected. According to the results of postoperative pathological biopsy, the patients were divided into the ovarian mature teratoma group (mature group) and ovarian immature teratoma group (immature group). The general data, Ki-67 index, serum tumor marker expression levels were compared and multivariate analysis was performed. The receiver operating characteristic curve (ROC) area (AUC) was used to quantify the relevant factors to evaluate the maturity of ovarian teratoma and obtain the best diagnostic cut-off value. The sensitivity, specificity and accuracy was calculated by the four-grid method. **Results** There were no statistically significant differences in the general information, serum saccharide antigen 199 (CA199) positive rate, and levels of CA199, neuron specific enolase (NSE), alpha fetoprotein (AFP) and carcinoembryonic antigen between the two groups (all  $P > 0.05$ ). There were statistically significant differences in the Ki-67 index, and positive rates of serum glycoprotein antigen 125 (CA125), carbohydrate antigen 153 (CA153), NSE, AFP and CEA, and levels of CA125, CA153 and AFP between the two groups (all  $P < 0.05$ ). Multivariate analysis showed that Ki-67 index, serum CA125 and AFP were independent risk factors for predicting ovarian immature teratoma (all  $P < 0.05$ ); ROC analysis showed that the combination of Ki-67 index, CA125 and AFP to predict the ovarian immature teratoma was of the highest efficacy, with significantly improved sensitivity, specificity and accuracy. **Conclusions** Ki-67 index combined with serum tumor markers CA125, AFP

△【通讯作者】常丽花, E-mail: 934138796@qq.com

is of high efficacy in evaluating the maturity of ovarian teratoma and a certain application value for the differential diagnosis of mature and immature teratoma, which is worthy of clinical attention.

**【Key words】** Ovarian teratoma; Ki-67 index; Tumor markers; Maturity

卵巢畸胎瘤是一种由多胚层组织构成的肿瘤,占所有卵巢肿瘤的20%~25%,其中只有3%~5%是恶性的,由分化程度不同的未成熟组织组成,被定义为未成熟畸胎瘤,常发生在育龄妇女<sup>[1]</sup>。由于卵巢成熟畸胎瘤与未成熟畸胎瘤在术前鉴别诊断较为困难,主要依靠术后病理活检才能确诊,而寻找更简便、有效的实验室指标,用于术前评估卵巢畸胎瘤成熟度,成为当前临床研究的热点和难点。国内外最近研究表明,Ki-67是一种出现在细胞G1,S,G2和M期的核抗原,其半衰期较短,Ki-67指数被公认为细胞增殖指数,可准确地反映细胞增殖活性<sup>[2-3]</sup>。也有研究报道Ki-67指数了可用于评价卵巢生殖细胞肿瘤和睾丸精原瘤的成熟度<sup>[4]</sup>,进而认为Ki-67指数可能作为评估卵巢畸胎瘤成熟度的潜在生物标志物,而相关的研究报道较少。与此同时,卵巢畸胎瘤成熟度与血清肿瘤标志物水平密切相关,能否通过检测术前血清肿瘤标志物水平,用于评估卵巢畸胎瘤成熟度,尚未形成共识<sup>[5]</sup>。因此,本研究本研究选择208例卵巢畸胎瘤患者作为研究对象,分析Ki-67指数联合血清肿瘤标志物在卵巢畸胎瘤成熟度评估中的应用价值,期望为合理选择手术方案提供依据。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选择西安医学院第二附属医院自2015年1月至2019年1月确诊且拟行手术切除的208例卵巢畸胎瘤患者作为研究对象。纳入标准:①年龄范围22岁~50岁;②经一般检查、显微镜下检查、超声和X线等检查,诊断为单侧卵巢畸胎瘤;③无手术禁忌证;④经西安医学院第二附属医院伦理委员会批准通过,患者及其家属均知悉研究内容,配合治疗和检查,且签署知情同意书。排除标准:①合并肝炎、消化道疾病、子宫内膜异位症及其他恶性、良性肿瘤者;②处于妊娠期或哺乳期者;③入组前接受放疗、性激素或其他抗肿瘤疗法治疗者。

### 1.2 检测方法

所有患者术前均在超声造影引导下穿刺取样,使用免疫组化法检测Ki-67指数,经固定、脱水、包埋和染色,其中鼠抗人Ki-67单克隆抗体购自厦门慧嘉生物科技有限公司;由2名工作经验丰富的病理科医师阅片,在低倍镜下观察Ki-67染色后的整张切片,采用高倍镜放大细胞生长活跃的区域,随机观察5个高倍视野,Ki-67为胞核着淡黄色至棕色,记录Ki-67阳性细胞的百分比,取平均值,即为Ki-67指数。抽取患者清晨空腹状态下肘静脉血5mL,使用罗氏Cobas e411型全自动电化学发光免疫分析仪及其配套试剂检测血清肿瘤标志物,包括糖链抗原125(CA125)、糖链抗原153(CA153)、糖链抗原199(CA199)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、甲胎蛋白(AFP)、癌胚抗原(CEA),其中CA125、CA153、CA199、NSE、AFP和CEA的临界值分别为 $35 \times 10^3 \mu\text{L}$ 、 $25 \times 10^3 \mu\text{L}$ 、 $35 \times 10^3 \mu\text{L}$ 、15.2 $\mu\text{g/L}$ 、25 $\mu\text{g/L}$ 、5 $\mu\text{g/L}$ ,若上述指标检测值大于或等于临界值时,定义为阳性。

### 1.3 观察指标

根据术后病理活检结果为卵巢成熟畸胎瘤或卵巢未成熟畸胎瘤作为分组依据,分为未成熟组和成熟组;比较两组基线资料、Ki-67指数、血清肿瘤标志物表达水平并进行多因素分析,使用受试者工作特征曲线(ROC)下面积(AUC)量化相关因素评估卵巢畸胎瘤成熟度的效能,获取最佳诊断截值,以四格表法计算灵敏度、特异度和准确率。

### 1.4 统计学处理

采用SPSS 18.0软件进行数据处理,符合正态分布且方差齐性的计量资料以 $(\bar{x} \pm s)$ 表示,两组间使用 $t$ 检验;计数资料以率表示,两组间使用 $\chi^2$ 检验;采用Cox比例风险模型进行多因素分析;使用Delong检验比较两组ROC曲线下AUC;以 $P < 0.05$ 表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者基线资料、Ki-67指数及血清肿瘤标志物水平比较

在208例卵巢畸胎瘤患者中,术后病理活检结果为卵巢成熟畸胎瘤175例,卵巢未成熟畸胎瘤33例;未成熟组患者与成熟组患者基线资料、血清CA199阳性率,CA199、NSE、CEA水平比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$ );两组Ki-67指数、血清CA125、CA153、NSE、AFP和CEA阳性率,CA125、CA153和AFP水平比较,差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$ )。具体结果详见表1。

### 2.2 预测卵巢未成熟畸胎瘤的多因素分析

多因素分析显示,Ki-67指数、血清CA125、AFP均是预测卵巢未成熟畸胎瘤的独立危险因素,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。具体结果详见表2。

### 2.3 Ki-67指数、CA125和AFP预测卵巢未成熟畸胎瘤的效能分析

ROC分析显示,Ki-67指数、CA125、AFP预测卵巢未成熟畸胎瘤的AUC分别为0.710(标准误:0.059,渐进Sig.<sup>b</sup>:0.112,渐近95%置信区间:0.474~0.946)、0.640(标准误:0.121,渐进Sig.<sup>b</sup>:0.290,渐近95%置信区间:0.374~0.906)、0.680(标准误:0.085,渐进Sig.<sup>b</sup>:0.174,渐近95%置信区间:0.434~0.926),最佳诊断截值分别为28%、 $137 \times 10^3 \mu\text{L}$ 、 $365 \times 10^3 \mu\text{L}$ ,3者联合预测的AUC为0.915(标准误:0.062,渐进Sig.<sup>b</sup>:0.002,渐近95%置信区间:0.000~1.000),与Ki-67指数、CA125及AFP的AUC比较,经Delong检验,差异均有统计学意义( $Z$ 分别为2.395、2.023、2.234, $P$ 分别为0.017、0.043、0.026)。具体结果详见图1。

### 2.4 Ki-67指数、CA125和AFP诊断卵巢未成熟畸胎瘤的价值分析

Ki-67指数、CA125、AFP联合检测诊断卵巢未成熟畸胎瘤的灵敏度、特异度和准确率分别为84.85%、96.00%和94.23%,较单用任一指标明显提高了灵敏度、特异度和准确率。具体结果详见表3。

表1 两组患者基线资料、Ki-67 指数及血清肿瘤标志物水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

项目	未成熟组 (n=33)	成熟组 (n=175)	t 值	P 值
年龄(岁)	31.25 ± 4.35	28.91 ± 3.79	0.625	0.374
瘤体直径(cm)	7.53 ± 1.84	7.42 ± 1.76	0.412	0.587
病侧[n(%)]				
左侧	18(54.55)	89(50.86)	0.151	0.697
右侧	15(45.45)	86(49.14)		
Ki-67 指数(%)	29.84 ± 4.37	1.86 ± 0.71	24.782	0.000
CA125 阳性[n(%)]	17(51.52)	26(14.86)	22.751	0.000
CA153 阳性[n(%)]	7(21.21)	6(3.43)	14.986	0.000
CA199 阳性[n(%)]	18(54.55)	74(42.29)	1.692	0.193
NSE 阳性[n(%)]	15(45.45)	38(21.71)	8.241	0.004
AFP 阳性[n(%)]	12(36.36)	0(0.00)	67.532	0.000
CEA 阳性[n(%)]	6(18.18)	9(5.14)	7.054	0.008
CA125( $\times 10^3 \mu/L$ )	140.47 ± 5.62	25.63 ± 3.24	14.631	0.000
CA153( $\times 10^3 \mu/L$ )	19.66 ± 3.43	11.25 ± 2.61	6.847	0.000
CA199( $\times 10^3 \mu/L$ )	112.81 ± 5.53	105.25 ± 4.96	0.451	0.548
NSE( $\mu g/L$ )	18.92 ± 3.26	12.38 ± 2.08	0.639	0.371
AFP( $\mu g/L$ )	369.56 ± 8.45	2.86 ± 0.73	26.578	0.000
CEA( $\mu g/L$ )	3.24 ± 0.58	2.51 ± 0.49	0.714	0.285

表2 预测卵巢未成熟畸胎瘤的多因素分析

因素	B	SE	Wald	Sig.	Exp(B)	95.0% CI
Ki-67 指数	1.079	0.359	9.069	0.001	2.948	1.462 ~ 5.982
CA125	-1.850	0.780	5.412	0.019	0.162	0.035 ~ 0.749
AFP	1.467	0.583	6.308	0.013	4.358	1.402 ~ 13.553

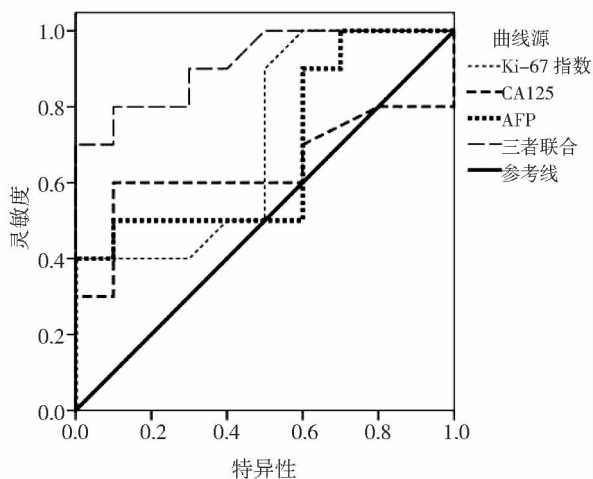


图1 Ki-67 指数、CA125 和 AFP 预测卵巢未成熟畸胎瘤的效能分析

表3 Ki-67 指数、CA125 和 AFP 诊断卵巢未成熟畸胎瘤的价值分析(%)

因素	灵敏度	特异度	准确率
Ki-67 指数	72.73(24/33)	82.86(145/175)	81.25(169/208)
CA125	51.52(17/33)	84.11(147/175)	78.85(164/208)
AFP	36.36(12/33)	98.29(172/175)	88.46(184/208)
三者联合	84.85(28/33)	96.00(168/175)	94.23(196/208)

### 3 讨论

卵巢畸胎瘤是较为常见的卵巢肿瘤,包括源于生殖细胞外胚层、中胚层和内胚层的各种成熟度不同的组织,进而决定了卵巢畸胎瘤成熟度<sup>[6]</sup>。卵巢未成熟畸胎瘤属于恶性肿瘤,由未成熟组织组成,尽管发病率较低,但术前鉴别诊断卵巢成熟与未成熟畸胎瘤的难度较大,往往需要依靠术后病理活检才能确诊。随着腹腔镜技术的普及应用,对于卵巢成熟畸胎瘤患者而言,腹腔镜切除术较传统开腹手术具有明显优势。对此,术前准确评估卵巢畸胎瘤成熟度,对于指导临床治疗显得非常重要。

近年来,国外研究表明,卵巢畸胎瘤的3个生殖细胞层中血管平滑肌细胞成熟度与 Ki-67 指数密切相关<sup>[7]</sup>。本研究应用免疫组织化学法检测 Ki-67 指数并发现 Ki-67 指数在不同成熟度卵巢畸胎瘤之间存在明显差异,证明了不同生殖细胞层的 Ki-67 指数增大,体现了增殖细胞数量增加,反映存在不成熟的血管平滑肌,这为评估卵巢畸胎瘤成熟度提供基础,提高了对卵巢畸胎瘤性质的理解水平。王欢等<sup>[8]</sup>研究表明,卵巢畸胎瘤 Ki-67 指数与其成熟度呈正相关,与生殖细胞层类型无关。Richards-Taylor S 等<sup>[9]</sup>研究指出,几乎所有的卵巢成熟畸胎瘤生殖细胞层 Ki-67 指数均小于 10%,上述研究结论均与本研究结果契合。从本研究表 1 结果可知,未成熟组术前 Ki-67 指数明显大于成熟组,这与朱燃等<sup>[10]</sup>的研究相符,究其原因,考虑在于 Ki-67 抗原在细胞分裂活跃阶段时高表达,已被广泛用于其他卵巢生殖细胞肿瘤和睾丸精原细胞瘤的增殖标记。与本研究结果不同的是,邱柏圣<sup>[11]</sup>等研究显示,非典型息肉状腺肌瘤与肌层浸润性子官内膜样腺癌之间的 Ki-67 指数并无明显差异,这可能与上皮和基质组分中 Ki-67 抗原表达水平不同有关。然而,本研究根据卵巢畸胎瘤的成熟度研究 Ki-67 指数,通过 Cox 比例风险模型进行多因素分析显示, Ki-67 指数是预测卵巢未成熟畸胎瘤的独立危险因素,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );表明该指数可用于评估卵巢畸胎瘤成熟度。

目前关于 CA125、CA153、NSE 和 AFP 等血清肿瘤标志物用于鉴别诊断卵巢良恶性肿瘤的研究较多,但对于评估卵巢畸胎瘤成熟度的研究鲜有报道。而本次研究发现成熟组与未成熟组在 Ki-67 指数、血清 CA125、CA153、NSE、AFP 和 CEA 阳性率, CA125、CA153 和 AFP 水平上差异均具有统计学意义(均  $P < 0.05$ );由此可见,术前检测血清 CA125、AFP 水平,可能有助于评估卵巢畸胎瘤成熟度,甚至在临床实践中优于 Ki-67 指数。CA125 是一种在胚胎发育过程中表达的大分子糖蛋白<sup>[12]</sup>,唐妍等<sup>[13]</sup>研究显示,在卵巢成熟畸胎瘤患者血清 CA125 水平为  $(32.0 \pm 37.8) \times 10^3 \mu/L$ ,阳性率为 22.60%;而本研究中成熟组

血清 CA125 水平及阳性率均稍低,这可能与本研究在选择病例时排除了可影响血清肿瘤标志物水平的其他良恶性疾病有关。另外,AFP 是一种可由胚胎卵黄囊产生的特异性蛋白,在卵巢未成熟畸胎瘤患者血清中高表达,原因在于此类肿瘤内混有卵黄囊瘤成分<sup>[14]</sup>。孙怀玉等<sup>[15]</sup>研究发现,AFP 在卵巢未成熟畸胎瘤患者血清中明显升高,而成熟畸胎瘤中升高不明显。与此同时,从本研究表 2 结果可知,血清 CA125、AFP 均是预测卵巢未成熟畸胎瘤的独立危险因素,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );说明 CA125、AFP 对于鉴别诊断不同成熟度的卵巢畸胎瘤具有积极作用。

本研究结果显示, Ki-67 指数、血清 CA125、AFP 等 3 者联合预测卵巢未成熟畸胎瘤的效能最高,AUC 高达 0.915,与 Ki-67 指数、CA125 及 AFP 的 AUC 比较,差异均具有统计学意义(均  $P < 0.05$ );与闫振宇等<sup>[16]</sup>研究表明 CA125、CA153 联合 AFP 可提高对卵巢畸胎瘤成熟度的评估水平这一观点相似。也有研究提示,单独检测 Ki-67 指数或血清肿瘤标志物,用于评估卵巢畸胎瘤成熟度,在预测卵巢未成熟畸胎瘤上易存在误诊或漏诊<sup>[17]</sup>。笔者认同上述观点,推测卵巢畸胎瘤成熟度可能受多种因素、多种机制影响,在预测卵巢未成熟畸胎瘤上有赖于联合多种相互独立的指标。从本研究表 3 结果可知,上述 3 项指标预测卵巢未成熟畸胎瘤的灵敏度较低,特异度和准确率均较高,3 者联合进一步提高诊断价值,尤其在提高敏感度上取得突破性进展。尽管如此,灵敏度仍未达到预期水平,因此笔者认为,对于卵巢畸胎瘤成熟度的术前评估,不仅要注重观察 Ki-67 指数、CA125 及 AFP 的检测结果,也需要结合 CT、超声和 X 线等影像学检查结果,进而提高对卵巢未成熟畸胎瘤的预测水平。也有研究表明,卵巢畸胎瘤患者 Ki-67 指数及血清 CA125、AFP 水平均与其组成组织的成熟程度有关,这再次印证了本研究结论<sup>[18]</sup>。遗憾的是,本研究样本量较少,但仍可以认为,若临床怀疑为卵巢畸胎瘤且呈现卵巢囊实性肿物时,应当及时检测 Ki-67 指数及血清 CA125、AFP 水平,以此作为评估卵巢畸胎瘤成熟度的依据,这为进一步研究卵巢畸胎瘤成熟度提供了方向和思路。

综上所述,Ki-67 指数联合血清肿瘤标志物 CA125、AFP 评估卵巢畸胎瘤成熟度的效能较高,对于鉴别诊断卵巢成熟畸胎瘤与未成熟畸胎瘤具有一定应用价值,值得临床予以重视。当然,本研究亦存在不足之处,如采取单中心研究,卵巢未成熟畸胎瘤的病例较少,缺乏治疗和随访数据,未分析术前 Ki-67 指数、血清 CA125、AFP 水平与不同成熟度的卵巢畸胎瘤患者远期预后的关系,有待日后扩大研究规模,分析 Ki-67 指数与血清 CA125、AFP 水平的关系,为进一步提高卵巢畸胎瘤成熟度的评估水平提供高级别证据支持。

## 参 考 文 献

[1] 赵蓉,王丽梅,魏特曼,等. 腹腔镜卵巢成熟畸胎瘤剥除术中不同止血方法对卵巢储备功能的影响[J]. 中华妇产科杂志,2017,52(1):57-60.

[2] Modi TG, Chalishazar M, Kumar M. Expression of Ki-67 in odontogenic cysts; a comparative study between odontogenic keratocysts, radicu-

lar cysts and dentigerous cysts [J]. Journal of Oral & Maxillofacial Pathology Jomfp,2018,22(1):146-146.

[3] Devi CSS,Suchitha S,Veerendrasagar RS. Evaluation of nuclear morphometry and Ki-67 index in clear cell renal cell carcinomas;a Five-Year study[J]. Iranian Journal of Pathology,2017,12(2):150-157.

[4] 高玉平,江基尧,刘强. p27kip1 和 Ki-67 在原发性中枢神经系统生殖细胞肿瘤中表达的临床病理学意义[J]. 上海交通大学学报(医学版),2014,34(12):1767-1770.

[5] 孙亮,沈扬眉,徐炼,等. 卵巢成熟性畸胎瘤恶变的术中冷冻切片分析[J]. 中国癌症杂志,2018,28(5):354-360.

[6] Coy S, Meserve E, Berkowitz R, et al. De novo tumors of teratoma; ganglioneuroma arising from a mature cystic teratoma of the ovary[J]. International Journal of Gynecological Pathology,2018,37(3):1.

[7] Hongo K, Masako K. Vascular smooth muscle cell maturation stage and Ki-67 index are diagnostic biomarkers for pathologic grade of ovarian teratoma[J]. International Journal of Gynecological Pathology, 2017,36(6):1.

[8] 王欢,马法库,李双明,等. 卵巢成熟型囊性畸胎瘤合并类癌及黏液性囊腺癌 1 例报告[J]. 中国肿瘤临床,2015,42(3):196.

[9] Richards-Taylor S, Ewings SM, Jaynes E, et al. The assessment of Ki-67 as a prognostic marker in neuroendocrine tumours; a systematic review and meta-analysis [J]. Journal of Clinical Pathology, 2016, 69(7):612-618.

[10] 朱燃,薛晓伟,罗玉凤,等. 卵巢原发性类癌的临床病理学观察[J]. 中华病理学杂志,2018,47(5):339-343.

[11] 邱柏圣,杜君,张艳辉,等. 免疫组织化学指标判断非肌层浸润性膀胱癌分期及病理分级的价值[J]. 中国肿瘤临床,2018,45(1):37-41.

[12] Babic A, Cramer DW, Kelemen LE, et al. Predictors of pretreatment CA125 at ovarian cancer diagnosis; a pooled analysis in the ovarian cancer association consortium [J]. Cancer Causes & Control, 2017, 28(5):1-10.

[13] 唐妍,何茜冬,苏园园,等. 301 例卵巢成熟畸胎瘤患者肿瘤直径、CA125、CA199 与年龄的相关性分析[J]. 中国妇幼保健,2016,31(17):3461-3463.

[14] Wang J, Liu W, Parikh K, et al. Alpha-fetoprotein-producing esophageal adenocarcinoma; a mimicker of hepatocellular carcinoma [J]. Clinical Journal of Gastroenterology, 2016, 10(1):1-6.

[15] 孙怀玉,王凤云,李明等. 超声联合肿瘤标志物对卵巢未成熟畸胎瘤的诊断分析[J]. 中国现代医学杂志,2018,28(23):122-124.

[16] 闫振宇,买春阳,曹学增. 血清肿瘤标志物在卵巢畸胎瘤良恶性鉴别诊断中的价值[J]. 中国妇幼保健,2016,31(14):2832-2834.

[17] Bastani A, Asghary A, Heidari MH, et al. Evaluation of the sensitivity and specificity of serum level of prostatic acid phosphatase, CA125, LDH, AFP, and hCG +  $\beta$  in epithelial ovarian cancer patients [J]. European Journal of Gynaecological Oncology, 2017, 38(3):418.

[18] Stewart C, Crook ML. Cerebellar differentiation in ovarian teratoma; a report of 6 cases [J]. International Journal of Gynecological Pathology, 2018, 37(4):316.

(收稿日期:2019-06-27)

# 产前骨盆三维导航在阴道分娩中临床应用的研究

肖丽<sup>△</sup> 华静

中国人民解放军第一七四医院产科,福建 厦门 361000

**【摘要】** 目的 研究产前骨盆三维导航在阴道分娩中的临床应用。方法 2016年1月至2017年3月,通过三维灰度和能量多普勒超声检查对子宫颈进行经阴道超声检查,共118名女性符合所有的入选标准,构成了研究对象,年龄为(37.25±4.28)岁;根据国际超声医学协会妇产科学指南,在胎儿头部的跨丘脑平面中经腹部测量头围;使用WS80A Elite超声设备获得耻骨联合的正中矢状图;使用Oblique View Extended Imaging(OVIX)软件在存储的体积上离线测量耻骨弓角度;通过Pearson相关系数分析连续变量之间的线性相关性。**结果** 妊娠年龄(29.37±3.24)岁,身高(163.23±10.87)cm,首次产前检查时BMI(23.23±2.46)kg/m<sup>2</sup>,分娩时孕妇BMI(28.37±3.25)kg/m<sup>2</sup>,分娩时孕龄(40.03±1.32)周,胎儿出生时体重(3354.26±254.17)g,催产素使用为103例(87.29%);孕妇耻骨弓角度范围66.3°~140.0°,孕妇耻骨角度(109.24°±9.23°),耻骨弓角度范围120°~140°例数为83例(70.34%),较其他范围例数多,差异具有统计学意义( $P<0.05$ );胎儿体积<9.0mm<sup>3</sup>中正常54例(90%),早产/出生体重低6例(10%);胎儿体积≥9.0mm<sup>3</sup>中正常50例(86.21%),早产/出生体重低8例(13.79%),差异具有统计学意义( $P<0.05$ );孕妇身高( $OR:0.94, 95\% CI:0.92\sim0.98, P<0.05$ )、胎儿头围( $OR:1.14, 95\% CI:1.08\sim1.17, P<0.05$ )和耻骨弓角度( $OR:0.90, 95\% CI:0.88\sim0.93, P<0.05$ )与阴道分娩独立相关,差异具有统计学意义。**结论** 通过产前骨盆三维导航,妊娠36周后胎儿头围和孕妇耻骨弓角度的超声评估可以确定分娩期间风险,对于这些孕妇来说,早期计划分娩可能是有益的。

**【关键词】** 妊娠;三维导航;骨盆;耻骨弓角度;头围

**【中图分类号】** R512.91

**【文献标识码】** A

**Clinical application of prenatal pelvic three-dimensional navigation in vaginal delivery** XIAO Li<sup>△</sup>, HUA Jing. Department of Obstetrics, 174 Hospital of the Chinese People's Liberation Army, Xiamen 361000, Fujian, China

**【Abstract】 Objective** To study the clinical application of three-dimensional navigation of prenatal pelvis in vaginal delivery. **Methods** From January 2016 to March 2017, transvaginal ultrasonography was performed on the cervix by 3D grayscale and power Doppler ultrasonography. A total of 118 women met all the inclusion criteria and constituted our research population, the mean age of 37.25 ± 4.28 years. The head circumference was measured abdominally in the transthalamic plane of the fetal head according to the International Society of Ultrasound Medical Obstetrics and Gynecology; the median sagittal view of the pubic symphysis was obtained using the WS80A Elite ultrasound device; the pubic arch angle off-line on the stored volume was measured using Oblique View Extended the Imaging (OVIX) software. The linear correlation between continuous variables was analyzed by Pearson correlation coefficients. **Results** The average age of pregnant women was (29.37 ± 3.24) years old; the average height was (163.23 ± 10.87) cm; the BMI was (23.23 ± 2.46) kg/m<sup>2</sup> during the first antenatal examination and the BMI was (28.37 ± 3.25) kg/m<sup>2</sup> during childbirth; the gestational age was (40.03 ± 1.32) weeks during childbirth. The body weight was (3354.26 ± 254.17) g; the oxytocin was used in 103 (87.29%) cases; the average pubic arch angle of pregnant women was 109.24° ± 9.23° (range 66.3° ~ 140.0°). The number of females with pubic arch angle ranged from 120° to 140° was 83 (70.34%), which was more significant than other ranges ( $P<0.05$ ). There were 54% normal cases (90%) with fetal volume <9.0mm<sup>3</sup>, including 6 cases (10%) of low premature delivery/ birth weight, and 50 normal cases (86.21%) with fetus volume ≥9.0mm<sup>3</sup>, including 8 cases (13.79%) of low premature birth/birth weight, with statistically significant differences ( $P<0.05$ ). Height of pregnant women ( $OR: 0.94, 95\% CI: 0.92\sim0.98, P<0.05$ ), fetal head circumference ( $OR: 1.14, 95\% CI: 1.08\sim1.17, P<0.05$ ) and pubic arch angle ( $OR: 0.90, 95\% CI: 0.88\sim0.93, P<0.05$ ) was independently associated with vaginal delivery. **Conclusions** Ultrasound assessment of the fetal head circumference and the pubic arch angle of the pregnant woman after 36 weeks of gestation can determine the risk during childbirth through prena-

<sup>△</sup>【通讯作者】肖丽, E-mail: xiaoli360@126.com



tal pelvic three-dimensional navigation, so for these people, early planned delivery may be beneficial.

**【Key words】** Pregnancy; Three-dimensional navigation; Pelvis; Pubic arch angle; Head circumference

大部分产妇第一胎计划是正常的阴道分娩,但在分娩期间有时需要紧急剖宫产手术,造成患者满意度降低,产科并发症增加以及医疗保健费用上涨<sup>[1-3]</sup>。预测分娩方式对急性手术分娩风险高的妇女进行选择剖宫产。阴道分娩的过程被广泛认为受到骨盆骨和胎儿头部尺寸的相互作用的影响<sup>[4]</sup>。过去,骨盆骨的形状被认为是阴道分娩成功的主要决定因素<sup>[5]</sup>。在20世纪初,计算机断层扫描和磁共振成像的引入使得临床医生能够在横向平面中测量骨盆骨,但是高成本和可用性仍然是主要问题<sup>[6]</sup>。通过成像和临床检查可以相对容易地评估的一个参数是耻骨弓角度,由耻骨的两个下部 rami 形成的角度。作为骨盆出口的一部分,该角度提供关于骨盆骨形状的间接信息,并可能提供相关的产科尺寸<sup>[7]</sup>。尽管有证据表明,子宫下狭窄的妇女并发症的发生率增加,到目前为止,尚未对耻骨弓角度作为分娩方式的产前预测因素进行调查。超声在骨盆底成像中起着重要作用,现代自动化三维超声技术的引入允许可视化冠状面中的骨盆结构<sup>[8]</sup>。本研究的目的是通过产前骨盆三维导航,分析在妊娠晚期测量耻骨弓角度作为骨盆腔口的参数在阴道分娩中的临床应用。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选取中国人民解放军第一七四医院产科2016年1月至2017年3月就诊的118例孕妇作为研究对象。纳入标准:①年龄范围20岁~35岁,年龄(37.25±4.28)岁;②妊娠36周~38周的单胎妊娠;③引导分娩;④所有孕妇均进行产前骨盆三维导航检查。排除标准:①胎儿结构或染色体异常;②羊水过少;③妊娠高血压;④妊娠糖尿病,⑤肝、肾功能障碍;⑥自身免疫性疾病。本研究全部受试者均已签署书面知情同意书,并获得中国人民解放军第一七四医院伦理委员会批准。

### 1.2 研究方法

1.2.1 胎儿头围和母亲耻骨弓角度测量 检查安排:产前三维导航是36周后开始测髌棘间径、髌嵴间径、骶耻外径、坐骨结节间径、耻骨弓角度、先露位置,根据骨盆及先露及耻骨弓角度来评估分娩方式。检查目的:产前三维导航是评估阴道分娩,减少头盆不称不必要的试产引起的中转剖宫产率,减少母体分娩并发症及新生儿的窒息率。

1.2.2 胎儿成像 使用 Medison SonoaceX8 三维超声波和 RaB4-8P 宽带凸体积探头完成的,频率范围为4MHz~8MHz,角度扫描是75°。对所有病例进行二维和三维超声。胎儿的体积采集是在扫描过程中相对静止的情况下完成的。根据国际超声医学协会妇产科学指南,在胎儿头部的跨丘脑平面中经腹部测量胎儿头围。根据意大利妇产科超声学会提供的图表,由于头部大小随着孕龄而变化,头围测量值被转换为中位数的倍数。最近报道了耻骨弓角度的超声测量。简而言之,女性仰卧,略微弯曲和外展的臀部。将传感器放置在会阴上以获得耻骨联合的正中矢状图,然后激活三维功能。

1.2.3 数据采集 三维 View TM 用于接收,数字存储和测量来自三维超声数据集的 FV。在获得用于 NT 测量的理想的中矢状平面之后,使用多平面方法执行自动三维超声扫描。使用 VOcal 成像软件进行体积计算,使用“手动模式”和 a(轴向)平

面的9度旋转步骤,因为它的执行速度明显更快。该模式更灵活,因为它用于通过计算机鼠标手动定义感兴趣对象的轮廓。由于人类胚胎具有不规则的形状,所以使用手动模式来勾勒出所有横截面中的感兴趣区域(胎头和臀部)。在这些测量中不可能包括胎儿四肢(上肢和下肢),因为软件不允许在一个横截面中定义单独的结构,并且通常手与头部接触并且腿交叉。因此,感兴趣的区域必须由每个横截面中的一个连续物体组成。

使用 Oblique View Extended Imaging(OVIX)软件(Samsung Electronics Co. Ltd, Suwon, South Korea)在存储的体积上离线测量耻骨弓角度。首先,在静息的轴平面中识别耻骨的高回声性下部 rami。然后使用耻骨联合的前缘作为支点旋转轴平面。在确定通过耻骨联合的垂直平面后,可以看到耻骨的整个长度时的耻骨弓角度。将 OVIX 函数的线放置在联合的中间部分,切片厚度为3mm,显示耻骨 rami 及其角度。所有测量一式三份进行,平均角度用于进一步分析。具体结果详见图1。

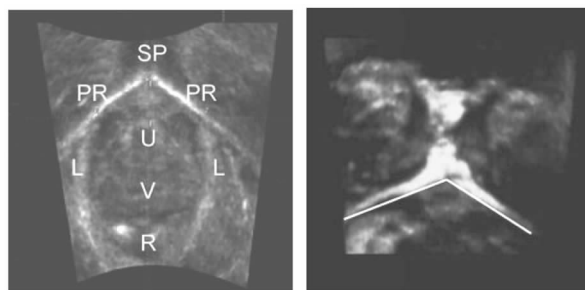


图1 耻骨弓角度的测量

注:尿道(U)、阴道(V)、直肠(R)、肛提肌(L)、耻骨上尿道中段(PR)和耻骨联合(SP)的垂直平面

### 1.3 统计学处理

采用 SPSS 19.0 软件对相关数据进行统计学处理,计数资料以频数(百分数)[ $n(\%)$ ]表示,采用 $\chi^2$ 检验;计量资料以均数±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

### 2.1 118例孕妇一般情况

本研究共包含118名产前骨盆三维导航妇女,年龄为(29.37±3.24)岁,身高为(163.23±10.87)cm,首次产前检查时BMI为(23.23±2.46)kg/m<sup>2</sup>,分娩时孕妇BMI为(28.37±3.25)kg/m<sup>2</sup>,分娩时孕龄为(40.03±1.32)周,胎儿出生时体重为(3354.26±254.17)g,催产素使用为103例(87.29%)。具体情况详见表1。

### 2.2 118例孕妇耻骨弓角度统计

孕妇耻骨弓角度109.24°±9.23°,范围66.3°~140.0°,在通过正常阴道分娩的女性中观察到1个耻骨弓角度异常值为66.3°,第2个最小角度是84.7°。耻骨弓角度在120°~140°间女性为83例(70.34%),较其他范围多,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。具体结果详见表2。

表1 118例孕妇一般情况( $\bar{x} \pm s$ )

项目	三维导航组
年龄(岁)	29.37 ± 3.24
身高(cm)	163.23 ± 10.87
首次产前检查时BMI(值)	23.23 ± 2.46
分娩时孕妇BMI(值)	28.37 ± 3.25
分娩时孕龄(周)	40.03 ± 1.32
胎儿出生时体重(g)	3354.26 ± 254.17
催产素使用(n, %)	103(87.29%)

表2 118例孕妇耻骨弓角度统计(%)

耻骨弓角度(°)	例数	比例
60~80	1	0.85
80~100	18	15.25
100~120	83	70.34
120~140	16	13.56
F值	13.57	14.36
P值	0.011	0.005

### 2.3 118例孕妇胎儿体积检测出生日期的有效性

通过测量胎儿体积检测胎儿出生日期,结果显示,104例(88.14%)病例结果正常,其余14例(11.86%)病例有4例早产和10例出生体重低,其中胎儿体积 < 9.0mm<sup>3</sup> 正常54例(90%),早产/出生体重低6例(10%);胎儿体积 ≥ 9.0mm<sup>3</sup> 正常50例(86.21%),早产/出生体重低8例(13.79%),差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。具体结果详见表3。

表3 118例胎儿体积检测出生日期的有效性[n(%)]

项目	<9.0mm <sup>3</sup> (n=60)	≥9.0mm <sup>3</sup> (n=58)	总计 (n=118)
正常	54(90.00)	50(86.21)	104(88.14)
早产/出生体重低	6(10.00)	8(13.79)	14(11.86)
$\chi^2$ 值	3.896	2.147	2.582
P值	0.003	0.011	0.005

### 2.4 多变量逻辑回归分析

在多变量逻辑回归分析中,孕妇身高(cm)(OR:0.94, 95%CI:0.92~0.98,  $P < 0.05$ )、胎儿头围(cm)(OR:1.14, 95%CI:1.08~1.17,  $P < 0.05$ )和耻骨弓角度(°)(OR:0.90, 95%CI:0.88~0.93,  $P < 0.05$ )与阴道分娩独立相关,差异具有统计学意义。具体结果详见表4。

表4 阴道分娩多变量逻辑回归结果

项目	优势比	95%置信区间	P值
孕妇身高(cm)	0.94	0.92~0.98	0.013
胎儿头围(cm)	1.14	1.08~1.17	0.000
耻骨弓角度(°)	0.90	0.88~0.93	0.000

## 3 讨论

由于胎儿头围和母亲耻骨弓角度不成比例,手术阴道和紧急剖宫产与孕产妇和新生儿发病率相关。因此,识别较高风险的头颅-盆腔不成比例是改善分娩和分娩结果的基础,然而,先前使用X射线,计算机断层扫描或磁共振成像的尝试导致了相互矛盾的结果。建议对足月胎儿头围进行超声评估,以可靠地预测手术分娩,同样地,在二维或三维超声波测量的狭窄的耻骨弓角度已显示与手术分娩的较高发生率,延长的分娩时间和持续的枕后位置独立相关<sup>[9]</sup>。虽然几个母体和胎儿变量,如胎位或子宫收缩可能影响分娩,但胎儿头部大小和产道形状是预测自发性阴道分娩的主要决定因素<sup>[10]</sup>。尽管如此,目前尚无客观证据表明胎儿头部和母体骨盆联合评估在预测分娩结果方面的实际作用。

分娩结果的预测长期以来一直是临床产科的目标,首先是临床检查,然后是成像。X射线骨盆测量似乎使用非常有限,因为它似乎使剖宫产率增加一倍而不改善围产期结果。简单的二维X射线成像被三维技术取代,例如计算机断层扫描和磁共振成像。由于容易进入,低成本和妇科医生和产科医生的可用性,三维超声正在越来越多地用于骨盆底评估,并且还用于预测分娩结果。该方法已被证明在评估软组织结构(如女性骨盆中的尿道,膀胱和提肌)时非常可靠。

我们测量的平均耻骨弓角度为 109.24° ± 9.23°,范围 66.3°~140.0°,而 Muraca 等人在妊娠 9 周~13 周的中国未生育孕妇中发现角度范围为 95.5°~127.6°,这种差异可能是由于生物特征指数的种族差异造成的<sup>[11]</sup>。利用相同的三维超声技术,但对不同的患者队列采用不同的测量方法,最近发现 1 组检查者的平均耻骨弓角度为 (99.71 ± 10.89)°,另 1 组检查者的平均耻骨弓角度为 (101.4 ± 10.33)°<sup>[12]</sup>。Nygaard IE 等<sup>[13]</sup>在 1 个 62 名女性第二产程延长的女性队列中,在分娩期间为 (101.1 ± 13.1)°,范围从 80°到 135°。据 Tudorache S 等<sup>[14]</sup>报道,非裔美国女性的平均角度为 (82.8 ± 6.7)°,白人女性的平均角度为 (83.7 ± 7.0)°。Grosjean F 等<sup>[15]</sup>通过数字骨盆评估,他们在妊娠晚期的 32 名女性中发现平均耻骨弓角度为 104°(范围 60~128°)。Green RW 等<sup>[16]</sup>描述了基于前后 X 光片的最高耻骨弓角度报告的 129.07° ± 14.19°。这种不同的耻骨弓角度可以通过所采用的不同方法(数字触诊,射线照相,磁共振成像和超声),不同的检查时间以及受试者的不同种族背景来解释。此外,对于怀孕期间的耻骨弓角度以及分娩本身是否可以改变角度知之甚少。为了首先预测分娩方式,耻骨弓角度的测量应在妊娠晚期进行,但最好在分娩前进行。因此,我们评估了妊娠 34 到 36 周之间的数据量。

综上所述,妊娠 36 周后胎儿头围和孕妇耻骨弓角度的超声评估可以确定分娩期间风险,对于这些人来说,早期计划分娩可能是有益的。为了确定胎儿头围和耻骨弓角度的常规评估以及母体特征是否可以整合到临床实践中以预测分娩期间产科干预的风险,需要对足月未选择此评估的妊娠人群进行进一步的大型研究。

## 参 考 文 献

- [1] Laniewski P, Gomez A, Hire G, et al. Human three-dimensional endometrial epithelial cell model to study host interactions with vaginal bacteria and Neisseria gonorrhoeae [J]. Infection and Immunity, 2017, 85(3):37-42.

- [2] Alt CD, Hampel F, Radtke JP, et al. Early postpartum pelvic floor changes in primiparous women after vaginal delivery using 3T MRI [J]. *Neurourology and Urodynamics*, 2017, 36(8):2064-2073.
- [3] Naganawa S, Maeda E, Hagiwara A, et al. Vaginal delivery-related changes in the pelvic organ position and vaginal cross-sectional area in the general population[J]. *Clinical Imaging*, 2017, 50:86-90.
- [4] Aychun S, Wang YY, Landry T, et al. Hyperosmolal vaginal lubricants markedly reduce epithelial barrier properties in a three-dimensional vaginal epithelium model [J]. *Toxicology Reports*, 2018, 5: 134-140.
- [5] Peres Fagundes PA, Chapon R, Olsen PR, et al. Evaluation of three-dimensional SonoAVC ultrasound for antral follicle count in infertile women; its agreement with conventional two-dimensional ultrasound and serum levels of anti-Müllerian hormone [J]. *Reproductive Biology and Endocrinology*, 2017, 15(1):96.
- [6] Wataganara T, Ruangvutilert P, Sunsaneevithayakul P, et al. Three-dimensional ultrasound for prenatal assessment of conjoined twins; additional advantages [J]. *Journal of Perinatal Medicine*, 2017, 45(6): 25.
- [7] Dall'Asta A, Schievano S, Bruse JL, et al. Quantitative analysis of fetal facial morphology using 3D ultrasound and statistical shape modeling; a feasibility study [J]. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, 2017(1), 76. e1-76. e8.
- [8] Mendez L C, Weiss Y, D'Souza D, et al. Three-dimensional-guided perineal-based interstitial brachytherapy in cervical cancer; a systematic review of technique, local control and toxicities [J]. *Radiation Therapy and Oncology*, 2017, 99(2):302-303.
- [9] Barišić LS, Stanojević M, Kurjak A, et al. Diagnosis of fetal syndromes by three- and four-dimensional ultrasound; is there any improvement [J]. *Journal of Perinatal Medicine*, 2017, 45(6):651-665.
- [10] Ruedinger K L, Zhou H, Trampe B, et al. Modeling fetal cardiac anomalies from prenatal echocardiography with 3-dimensional printing and 4-dimensional flow magnetic resonance imaging [J]. *Circulation Cardiovascular Imaging*, 2018, 11(9):e007705.
- [11] Muraca GM, Sabr Y, Lisonkova S, et al. Perinatal and maternal morbidity and mortality after attempted operative vaginal delivery at mid-pelvic station [J]. *Cmaj*, 2017, 189(22):764-772.
- [12] Gerges B, Mongelli M, Casikar I, et al. Three-dimensional transvaginal sonographic assessment of uterine volume as preoperative predictor of need to morcellate in women undergoing laparoscopic hysterectomy [J]. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 2017, 50(2):255-260.
- [13] Nygaard IE, Clark E, Clark L, et al. Physical and cultural determinants of postpartum pelvic floor support and symptoms following vaginal delivery; a protocol for a mixed-methods prospective cohort study [J]. *Bmj Open*, 2017, 7(1):e014252.
- [14] Tudorache S, Cara ML, Dragusin R, et al. P26. 08; Screening for congenital uterine anomalies by three-dimensional transvaginal ultrasound in premenopausal women; the online added information [J]. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 2017, 50(S1):241-241.
- [15] Grosjean F, Bottero C, Faure J, et al. EP12. 03; Bicornuate uterus on prenatal three-dimensional ultrasound [J]. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 2017, 50(S1):302-302.
- [16] Green RW, Valentin L, Alcazar JL, et al. Endometrial cancer off-line staging using two-dimensional transvaginal ultrasound and three-dimensional volume contrast imaging; intermethod agreement, interrater reliability and diagnostic accuracy [J]. *Gynecologic Oncology*, 2018, 150(3):438-445.

(收稿日期:2019-05-19)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2020.06.012

· 妇科与生殖医学 ·

## 宫颈炎感染不同微生物检验方法的效果及其对并发宫颈病变的诊断价值研究

黎世贵<sup>△</sup> 李素芳 陈丽玲

三亚市中医院检验科,海南 三亚 572000

**【摘要】目的** 探讨宫颈炎感染不同微生物检验方法的效果及其对并发宫颈病变的诊断价值。**方法** 选取2015年1月至2018年12月三亚市中医院诊治的116例宫颈炎感染患者为研究对象。取患者适量宫颈分泌物,分别采用培养法、镜检法和凝集法进行检测,对每种方法的检测结果进行统计分析,比较不同检测方法检出宫颈感染的致病菌、阳性率、假菌丝、菌丝、菌孢子比例,并对各种检测方法对于宫颈病变的诊断结果进行探讨。**结果** 培养法、镜检法和凝集法检测宫颈炎感染阳性率分别为88.8%(103/116)、74.1%(86/116)、69.8%(81/116),培养法检测阳性率显著高于镜检法、凝集法,其差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。培养法检测假菌丝、菌丝、菌孢子的阳性率均高于镜检法、凝集法,其差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。3种检测方法中,培养法检测患者中的宫颈病变发生率高于镜检法、凝集法,其差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** 培养法、镜检法和凝集法等均可以用于宫颈炎感染的诊断检查,其中培养法检测的

<sup>△</sup>【通讯作者】黎世贵, E-mail: lishigong105@126.com

阳性率高于其他检测方法,并对患者并发宫颈病变有一定的预测价值。

【关键词】 宫颈炎感染;宫颈病变;培养法;镜检法;凝集法

【中图分类号】 R714

【文献标识码】 A

**Study on the effect of different microbiological test methods for cervical inflammation infection and its diagnostic value for cervical lesions** Li Shigui<sup>△</sup>, Li Sufang, CHEN Liling. Laboratory Department, Sanya Traditional Chinese Medicine Hospital, Sanya 572000, Hainan, China

【Abstract】 **Objective** To study the effect of different microbiological test methods for cervical inflammation infection and its diagnostic value for cervical lesions. **Methods** 116 patients with cervical inflammation infection admitted to Sanya Traditional Chinese Medicine Hospital from January 2015 to December 2018 were selected as the research object. The vaginal secretions of the patients were detected by culture, microscopy and agglutination methods respectively. The results of each method were analyzed statistically. The pathogenic bacteria, positive rate, pseudohyphae, hyphae and spores of cervical infection detected by various detection methods were compared. The sub-ratio and the diagnostic results of various detection methods for cervical lesions were discussed. **Results** The positive rates of culture, microscopy and agglutination were 88.8% (103/116), 74.1% (86/116) and 69.8% (81/116), respectively, with statistically significant differences between the methods ( $P < 0.05$ ). The detection rates of pseudomycelia, hyphae and spores by culture method were higher than those by microscopy and agglutination method, with statistically significant differences between the methods ( $P < 0.05$ ). Among the three detection methods, the incidence of cervical lesions among patients detected by culture method was higher than that detected by microscopy and agglutination method, with statistically significant differences ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** Culture, microscopy and agglutination methods can be used for the diagnosis of cervical inflammation infection. The positive rate of culture method is higher than other methods, and it has certain predictive value for patients with cervical lesions.

【Key words】 Cervical inflammation infection; Cervical lesions; Culture; Microscopy; Agglutination

宫颈炎是妇科炎症中常见的一种,多见于育龄妇女,为宫颈受损伤和病原体侵袭所致,包括子宫颈阴道部炎症和子宫颈管黏膜炎症,其发病的主要原因为患者生殖道病原体及其他多种致病菌的侵入所致,患者出现白带增多、宫颈充血、疼痛、瘙痒等妇科症状<sup>[1-3]</sup>。近年来,随着抗菌药物滥用情况的加剧,耐药菌株的逐渐增多,宫颈炎感染的情况也越来越复杂,这给宫颈炎感染的检测和诊断提出了更高的要求,而有效的检测手段对于致病菌的发现和妇科炎症的控制具有重要意义,因而在宫颈炎患者的诊断中选择合适的微生物检查方法至关重要<sup>[4-5]</sup>。

为此,本研究以三亚市中医院近年诊治的宫颈炎感染患者为研究对象,在生物学检查过程中分别采用不同检测方法,比较分析其对于宫颈炎感染的诊断价值,并探讨其对患者宫颈病变诊断的预测价值。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

采用回顾性分析方法,选取2015年1月至2018年12月三亚市中医院诊治的宫颈炎感染的116例患者作为研究对象,患者年龄范围24岁~47岁,年龄(33.28±10.23)岁,已婚61例,未婚55例。纳入标准:①患者经检查确诊为宫颈炎感染;②患者宫颈充血、红肿,伴颈管黏膜水肿和宫颈黏膜外翻,触痛明显,宫颈管有脓性分泌物;③患者对本研究内容知情同意,研究方案已获三亚市中医院伦理委员会审核批准。排除标准:①患有其他阴道或妇科炎症性疾病患者;②入组前2周已经采用抗生素类药物治疗影响检测结果的患者;③阴道器质性疾病和精神疾病患者;④并发全身感染或其他器官严重器质性疾病患者。

### 1.2 检测方法

所有患者入院后均采取宫颈处脓性分泌物样本适量,并将

其随机分为3份,分别采用培养法、镜检法和凝集法进行检测。

①微生物培养法检测:将分泌物样本接种在沙保罗培养基中进行培养,参数设置为:温度35℃~37℃,培养时间5d~7d。阳性判断标准:培养基中有菌落生长定义为阳性,进一步通过菌落的分离和鉴定,确定致病菌的种类。②镜检法检测:取分泌物样本进行生理盐水涂片处理,进行革兰氏染色后在显微镜下进行观察。阳性判断标准:显微镜视野中发现有卵圆形革兰氏阳性孢子生长、链状或分枝状的与出芽细胞相连接的假菌丝生长则为阳性。③凝集法检测:将分泌物标本置于含有琼脂的试管中,然后置于冰箱中进行冷藏,温度设定为-40℃,24h内进行样本的接种,然后采用快速凝集试剂盒(北京奥维亚生物技术有限公司)进行检测,操作步骤按照试剂盒说明要求进行。阳性判断标准:试管中出现肉眼可以观察到的紫色凝集颗粒为阳性。

### 1.3 评价方法

对3种检测方法检出的致病菌种类、阳性率等进行统计比较,并对所检出标本中的假菌丝、菌丝、菌孢子的检出率分别进行统计比较。对患者进行宫颈上皮组织的穿刺检查,统计比较3种检测方法为宫颈炎感染阳性患者中宫颈病变患者的分布情况。

### 1.4 统计学处理

采用SPSS 21.0软件对相关数据进行统计分析。计数资料以频数(百分数)[ $n(\%)$ ]表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 不同方法检测宫颈炎感染阳性率比较

培养法、镜检法和凝集法检测宫颈炎感染阳性率分别为88.8% (103/116)、74.1% (86/116)和69.8% (81/116),培养法检测阳性率显著高于镜检法和凝集法,不同方法检出率比较,其

差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。具体结果详见表1。

### 2.2 不同方法检测假菌丝、菌丝和菌孢子的检出率比较

培养法检测假菌丝、菌丝和菌孢子的检出率均高于镜检法、凝集法检测,不同方法检出率比较,其差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$ )。具体结果详见表2。

表1 不同方法检测宫颈炎感染阳性率比较[n(%)]

检测方法	例数	链球菌	念珠菌	淋病 奈瑟菌	混合 菌属	总阳性
培养法	116	19(16.4)	19(16.4)	9(7.8)	56(48.3)	103(88.8)
镜检法	116	16(13.8)	15(12.9)	6(5.2)	49(42.2)	86(74.1)
凝集法	116	12(10.3)	14(12.1)	5(4.3)	50(43.1)	81(69.8)
$\chi^2$ 值						13.186
$P$ 值						0.001

表2 不同方法检测假菌丝、菌丝和菌孢子的检出率比较[n(%)]

检测方法	例数	假菌丝	菌丝	菌孢子
培养法	116	99(85.3)	91(78.4)	105(90.5)
镜检法	116	77(66.4)	71(61.2)	86(74.1)
凝集法	116	72(62.1)	76(65.5)	82(70.7)
$\chi^2$ 值		13.025	8.640	15.399
$P$ 值		0.000	0.013	0.000

### 2.3 不同检测方法患者宫颈病变检出率比较

培养法检测患者中的宫颈病变发生率高于镜检法和凝集法检测,不同方法检出率比较,其差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。具体结果详见表3。

表3 不同检测方法患者宫颈病变检出率比较[n(%)]

检测方法	例数	I级	II级	III级
培养法	116	48(41.4)	29(25.0)	9(7.8)
镜检法	116	28(24.1)	11(9.5)	2(1.7)
凝集法	116	23(19.8)	7(6.0)	1(0.9)
$\chi^2$ 值		12.776	17.484	8.497
$P$ 值		0.002	0.000	0.014

## 3 讨论

宫颈炎感染是常见的一种妇科感染性疾病,由于症状与其他妇科疾病基本相似,无特异性症状,不利于获得准确的检查结果和尽早的确诊,从而导致漏诊、误诊等情况的发生<sup>[6]</sup>。因此,对于宫颈炎患者寻找一种合适的检查方法则显得尤为重要。生物学检查是宫颈炎诊断检查中的重要方法。根据检验方法的原理、途径和用途的不同,目前供临床选择的宫颈炎检验方法有培养法、凝集法和镜检法等。各种检验方法在临床诊断中各具特点,具体到宫颈炎感染的检测中,何种方法能够获得最高的检验准确率也成为该类疾病在诊断检查中重点关注的问题,这也是本研究中需要重点讨论的问题<sup>[7-8]</sup>。

培养法是一种常用的微生物检测方法,是通过将微生物在适宜环境条件下的培养繁殖,使致病微生物经过一段时间的充分繁殖后形成较大的菌落,从而得出检查结果。培养法的应用

对于真菌、病原体、衣原体等各种致病菌的检出率均较高,且可以通过菌株种类鉴定、药敏性实验等确定感染的致病菌的种类,以便采用针对性的药物治疗<sup>[9-10]</sup>。但是,培养法也具有一定的不足,该方法需要经过5d~7d的培养,检测时间均较长,不利于患者的快速诊断和确诊,对患者疾病的及时诊断和治疗产生一定影响,同时该检测方法还具有费用较高的缺点<sup>[11]</sup>。镜检法也是临床中常用的微生物检验方法,它也是比较传统的一种检测方法,将待检测样本经涂片染色后在显微镜下观察致病微生物的分布状况,从而判断患者的病原菌感染情况。该方法操作简便,可以迅速得出结果,但不足的是对于操作人员的技术要求比较高,检测结果容易受到涂片、染色等环节的影响,且样本在染色条件下不易观察到菌丝、孢子等存在,因而导致检出率偏低<sup>[12-13]</sup>。凝集法是利用颗粒性抗原与抗体结合后形成肉眼可见的凝集物来判断菌株感染情况,以此做出诊断结果<sup>[14]</sup>。凝集法操作简单、快捷、易行,其特异性、灵敏度均较高,但缺乏具体的菌种鉴定手段,不能进行具体的药敏试验,缺乏对于临床治疗的指导意义,目前可以作为临床普通筛查中的一种技术手段<sup>[15-16]</sup>。

本研究中比较了3种微生物检验方法在宫颈炎感染中的应用,培养法、镜检法和凝集法检测宫颈炎感染阳性率分别为88.8%(103/116)、74.1%(86/116)、69.8%(81/116),不同方法检出率比较,培养法检测阳性率显著高于镜检法和凝集法,其差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),这表明,培养法检验对于宫颈炎感染的诊断有更高的准确率,更具有诊断价值。此外,培养法检测假菌丝、菌丝、菌孢子的检出率均高于镜检法、凝集法。在患者宫颈病变的诊断中,培养法检测患者中的宫颈病变发生率高于镜检法、凝集法检测,这表明,培养法检测对于宫颈病变的诊断具有一定的预测价值。

综上所述,培养法、镜检法和凝集法等均可以用于宫颈炎感染的诊断检查,其中培养法检测的阳性率高于其他检测法,并对患者并发宫颈病变具有一定的预测价值。

## 参考文献

- [1] 赵连爽,朱戈,陈静静,等.2种方法学检测对女性宫颈病变诊断的临床价值[J].检验医学与临床,2016,28(3):358-359.
- [2] 张春瑜,王新玲.HPV病毒感染与宫颈炎及宫颈癌之间的关系及意义分析[J].实用妇科内分泌杂志(电子版),2016,3(14):86-87.
- [3] Kumar S, Loganathan SK. AB0884 diagnostic value of procalcitonin for differentiation between bacterial infection and non infectious inflammation in febrile children with systemic autoimmune disease[J]. Annals of the Rheumatic Diseases,2016,75(S2):1204.3-1214.
- [4] 梁海燕,陈晓红,张苏伟.两种检测方法对宫颈病变诊断价值的对比研究[J].心理医生,2016,22(14):45-47.
- [5] 朱响恒,徐军,李华萍.PAX1检测对宫颈上皮内瘤变和宫颈癌HPV感染的临床诊断价值[J].中国医学前沿杂志(电子版),2017,9(9):63-67.
- [6] 丁晖,唐玲丽,杨佳锦,等.宫颈癌前病变患者阴道微生物群落的构成研究[J].中华检验医学杂志,2017,40(7):505-508.
- [7] 郑丽丽,郑丽媛,陈海英,等.高危型人乳头状瘤病毒、人巨细胞病毒、人疱疹病毒4型、解脲脲原体感染与宫颈病变的关系[J].中国妇幼保健,2017,32(1):37-39.
- [8] Wang L, Jia J, Lin L, et al. Predictive value of hematological markers

of systemic inflammation for managing cervical cancer [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(27):44824-44832.

- [9] 吴媛媛. 细胞学联合病原微生物检测筛查宫颈癌的临床应用分析[J]. *中国继续医学教育*, 2017, 9(11):72-73.
- [10] Hoff ST, Peter JG, Theron G, et al. Sensitivity of C-Tb: a novel RD-1-specific skin test for the diagnosis of tuberculosis infection [J]. *European Respiratory Journal*, 2016, 47(3):919-925.
- [11] 李惠平, 蔡伟雄, 徐锦芳, 等. 粘液脓性宫颈炎微生物感染的前瞻性临床研究[J]. *现代诊断与治疗*, 2016, 26(8):1497-1498.
- [12] 陈雨莲, 邱丽华, 高华, 等. 阴道微生物与人乳头瘤病毒感染及宫颈上皮内肿瘤相关性研究进展[J]. *国际妇产科学杂志*, 2018, 45(3):128-132.

- [13] 乌云. 不同方法对宫颈上皮内瘤样病变Ⅲ级和宫颈癌的诊断价值对比[J]. *实用癌症杂志*, 2016, 31(12):2060-2062.
- [14] 杨华, 余红, 郭以宝. HR-HPV 及其它病原微生物感染对宫颈癌及宫颈上皮细胞内瘤变影响的探讨[J]. *实验与检验医学*, 2017, 35(4):486-488.
- [15] Richardson LA, El-Zein M, Ramanakumar AV, et al. HPV DNA testing with cytology triage in cervical cancer screening: influence of revealing HPV infection status [J]. *Cancer Cytopathology*, 2016, 123(12):745-754.
- [16] 陶华, 韦燕珍, 王兴民, 等. 血生物指标在宫颈慢性炎症及其病变中的作用分析研究[J]. *生殖医学杂志*, 2017, 29(10):1006-1010.

(收稿日期:2019-05-20)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2020.06.013

· 妇科与生殖医学 ·

## 无创 DNA 检测与孕早中期血清学筛查在胎儿染色体疾病中的应用效果

董方<sup>△</sup> 耿雪丽

襄阳市妇幼保健院妇产科, 湖北 襄阳 441000

**【摘要】** 目的 探讨无创 DNA 检测与孕早中期血清学筛查在胎儿染色体疾病中的应用效果。方法 选取 2014 年 2 月至 2017 年 8 月襄阳市妇幼保健院接收的 5 000 例无创 DNA 检测与孕早中期血清学筛查的孕妇作为研究对象。采用时间分辨荧光免疫分析技术对孕妇血清标本检测, 孕早期采用二联筛查法检测 (PAPP-A 和  $\beta$ -hCG), 孕中期采用三联筛查法检测 (AFP、 $\beta$ -hCG 和 uE3), 孕早中期联合检测采用四联筛查法, 即将孕中期检测的 AFP、 $\beta$ -hCG 和 uE3 结果匹配孕早期的 PAPP-A 结果, 同时与无创 DNA 检测和对孕妇基本资料相关因素进行校正, 联合计算筛查风险值。分析 5 000 例孕妇的筛查结果、产前诊断结果和引产或随访结果, 并比较孕早期或中期血清学筛查、早中期联合筛查与无创 DNA 检测结果。结果 5 000 例孕妇中孕早期或中期血清学筛查结果显示高风险共 170 例 (其中有 64 例孕早期和中期均为高风险), 而孕早中期联合筛查结果显示高风险共 76 例; 而无创 DNA 与孕早中期血清学筛查唐氏综合征和爱德华氏综合征的检出率明显高于单独孕早期或中期血清学筛查结果, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ), 而假阳性率明显低于单独孕早期或中期血清学筛查结果, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。结论 无创 DNA 检测与孕早中期血清学筛查染色体疾病可显著提高检出率并降低假阳性率, 呼吁孕妇积极接受无创 DNA 检测与孕早中期联合筛查可有效降低新生儿出生缺陷的发生率, 具有重要意义, 值得在临床推广。

**【关键词】** 血清筛查; 无创 DNA 检测; 唐氏综合征; 爱德华氏综合征

**【中图分类号】** R714

**【文献标识码】** A

**Application effect of non-invasive DNA detection and serological screening in the early and middle trimester of pregnancy in fetal chromosomal diseases** DONG Fang<sup>△</sup>, GENG Xueli. *Xiangyang Maternal and Child Health Hospital, Department of Obstetrics and Gynecology, Xiangyang 441000, Hubei, China*

**【Abstract】 Objective** To investigate the application of non-invasive DNA detection and serological screening in the early and middle trimester of pregnancy in fetal chromosomal diseases. **Methods** A total of 5 000 pregnant women who received non-invasive DNA testing and serological screening in the early and middle trimester of pregnancy from February 2014 to August 2017 in our hospital were enrolled in the study. Time-resolved fluorescence immunoassay was used to detect serum samples from pregnant women. Two-screen screening test (PAPP-A and  $\beta$ -hCG) in the early trimester, triple screening test (AFP,  $\beta$ -hCG and uE3) in the middle trimester, and four-screen screening test

<sup>△</sup>【通讯作者】董方, E-mail: 2514731101@qq.com

in the early and middle pregnancy were implemented. In the four-screen screening test, the results of AFP,  $\beta$ -hCG and uE3 were matched the results of PAPP-A, and were corrected with non-invasive DNA detection and factors related to basic data of pregnant women, and combined to calculate the risk value. The screening results, prenatal diagnosis, and induction or follow-up results of 5 000 pregnant women were analyzed, and the results of serum screening, early- and mid-term combined screening, and non-invasive DNA testing were compared between early pregnancy and mid-term. **Results** Serum screening in 5 000 pregnant women showed a high risk of 170 cases (64 cases of high risk in early and middle trimester of pregnancy), and combined screening results showed a high risk of 76 cases. The detection rate of non-invasive DNA and serological screening in the early and middle trimester of pregnancy for Down syndrome and Edwards syndrome was significantly higher than that of serological screening in early or middle trimester of pregnancy alone ( $P < 0.05$ ), while the false positive rate was significantly lower ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** Non-invasive DNA detection and serological screening of chromosomal diseases in the early and middle trimester of pregnancy can significantly improve the detection rate and reduce the false positive rate, hereby effectively reducing the birth defects of newborns, which is of great significance and deserves to be promoted in the clinic.

**【Key words】** Serum screening; Non-invasive DNA detection; Down syndrome; Edwards syndrome

先天性遗传疾病是指遗传物质发生改变而引起致病基因控制的疾病,包括染色体疾病、单和多基因疾病等。唐氏综合征称21-三体综合征,即21号染色体数目异常,是最常见的染色体畸变中,发病率约为0.1%~0.16%,发病率随母龄增高而升高,约有60%的患儿在孕早期即流产,而存活者多表现为特殊面容、智能落后、生长发育迟缓和伴发畸形等出生缺陷,此外唐氏综合征患者平均年龄仅17岁,约50%患儿于5岁前死亡。爱德华氏综合征又称18-三体综合征,即18号染色体数目异常,患儿主要表现为成长速度异常延缓、发育延迟、智能障碍及肾脏残废等,有文献研究报道称,18-三体综合征患儿胚胎5周前发育正常,而在6-8周开始出现发育异常。目前唐氏综合征和爱德华氏综合征患儿出生后尚无有效治疗方法且生存率较低,给患儿家庭带来了沉重的经济和精神负担,因此于胚胎期早期诊断发现和早期干预有重要意义。目前临床普遍有效的方法主要是孕早期和孕中期血清学筛查法,近年来,发现母体外周血中胎儿游离DNA及高通量第2代测序技术为产前筛查开辟了新的模式有研究指出两项方法联合检测可以有效提高诊断检出率,本研究笔者就无创DNA与孕早中期血清学筛查在胎儿染色体疾病中应用效果和诊断价值展开研究和分析,旨在为临床提供指导。

## 1 研究对象与方法

### 1.1 研究对象

选取2014年2月至2017年8月襄阳市妇幼保健院接收的5 000例孕早期(9周~13周6天)和孕中期(15周~20周6天)血清学筛查的孕妇作为研究对象。纳入标准:①18岁~45岁已婚女性;②均为单胎妊娠孕妇;③均自愿参加并签署知情同意书。排除标准:①有不良孕史者;②年龄低于18岁或高于45岁;③合并严重精神病史或癫痫患者;④肺肾功能不全患者;⑤患者失访或随访资料不全者。本研究已获得襄阳市妇幼保健院伦理委员会审核批准。

### 1.2 研究方法

1.2.1 血清标本采集 采血前确认孕妇的姓名、年龄、体重、孕龄、末次月经时间、B超检查结果及孕次、家族遗传病史、吸烟史、是否有糖尿病和异位妊娠等基本资料,抽取空腹外周静脉血2mL~3mL,离心标本血后吸取上层血清并收集在干燥真空的采血管中,保存在 $-8^{\circ}\text{C}$ ~ $-2^{\circ}\text{C}$ 的冰箱中,并在7d内进行血清筛查。本次研究中孕妇资料无统计学差异,具有可比性。

1.2.2 筛查方法 无创DNA检测:抽取孕妇外周血5mL,ED-TA抗凝。迅速分离血浆,然后用Micro DNA试剂盒(Tiagen)提取血浆DNA,并用Quant-iTds DNA HS检测试剂盒定量。10mg~50mg血浆DNA用于DNA文库构建,随后用Illumina HiSeq2000测序仪对文库进行测序,与NCBI上的人类基因组数据库进行比对,计算每一母体血浆样本中21号染色体序列数目比率。采用时间分辨荧光免疫分析技术对孕妇血清标本检测,孕早期采用二联筛查法检测妊娠相关蛋白(PAPP-A)和人绒毛膜促性腺激素游离 $\beta$ 亚基( $\beta$ -hCG),孕中期采用三联筛查法检测甲胎蛋白(AFP)、 $\beta$ -hCG和游离雌三醇(uE3),孕早期和孕中期联合检测采用四联筛查法,即将孕中期检测的AFP、 $\beta$ -hCG和uE3结果匹配孕早期的PAPP-A结果,同时对孕妇基本资料相关因素进行校正,联合计算筛查风险值。

1.2.3 试剂和仪器 血清标志物检测仪器选用DIX800全自动时间分辨荧光免疫分析仪(贝克曼库尔特有限公司,美国),所用的PAPP-A、 $\beta$ -hCG、uE3、AFP试剂盒均为美国贝克曼库尔特有限公司提供,测定方法根据使用说明方法操作。产前筛查风险估算软件为配套的DIX800全自动化学发光分析系统。

1.2.4 筛查标准 无创DNA检测:通过测试样本的21号染色体reads比率减去对照组(怀有正常胎儿孕妇)的21号染色体reads比率的均值后,再除以对照组内21号染色体reads比率的标准差,最终得出测试样本21号染色体的标准化z值。若z值 $\geq 3$ ,即认为待测样本为三体高危;若z值 $< 3$ ,则为三体低危。产前筛查风险估算软件为配套的DIX800全自动化学发光分析系统,结合孕妇年龄、体重、孕龄、末次月经时间、B超检查结果及孕次等一般资料,计算胎儿唐氏综合征或爱德华氏综合征的风险率。根据2010年由卫生部发布的中孕期母血清学产前筛查技术标准,唐氏综合征高风险截断值(cut-off值)为1:270,即筛查风险值 $\geq 1/270$ 为高风险,而爱德华氏综合征截断值为1:350,风险值 $\geq 1/350$ 为高风险。

1.2.5 产前诊断 对高风险的孕妇解释筛查结果并建议其行绒毛活检和羊水穿刺,并告知孕妇穿刺的局限性和风险,如孕妇不同意行羊水穿刺需告知其可能的不良后果并经孕妇签字后行常规产前检查并记录妊娠结局。其他孕妇在知情同意的情况下于17周~22周进行绒毛活检和羊水穿刺,通过细胞培养染色体核型并分析。

1.2.6 遗传咨询 对结果异常者告知情况并向进行遗传咨询,如孕妇同意终止妊娠则签字并终止妊娠,对胎儿进行遗传学检查,如孕妇不同意终止妊娠则进行随访并记录其妊娠结局。

1.3 观察指标

①筛查结果和产前诊断结果;②引产或随访结果;③孕早期或中期血清筛查和无创DNA检测与早中期联合筛查结果比较。

1.4 统计学处理

采用SPSS 21.0软件对相关数据进行统计处理,计数资料以频数(百分数)[n(%)]表示,采用χ²检验;计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用F检验;P<0.05表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 5 000例孕妇筛查结果和产前诊断结果

5 000例孕妇中孕早期或中期血清学筛查结果显示高风险

共170例(其中有64例孕早期和中期均为高风险),170例孕妇中共148例进行羊水穿刺诊断,22例孕妇拒绝行产前诊断;而无创DNA检测与孕早中期联合筛查结果显示高风险共76例,均接受羊水穿刺诊断。具体结果详见表1。

2.2 50例高风险孕妇引产或随访结果

通过产前羊水穿刺诊断证实共有12例染色体数目异常,其中8例为21号染色体数目异常,3例为18号染色体数目异常,1例为其他异常;而经血清学筛查结果显示为高风险而拒绝产前诊断的22例孕妇中,有1例分娩胎儿为21号染色体数目异常,即唐氏综合征(该孕妇为孕早期血清学筛查结果高风险);而血清学筛查结果显示为低风险的孕妇经随访均未见分娩染色体异常。具体结果详见表2。

表1 5 000例孕妇无创DNA检测与血清学筛查结果和产前诊断结果[n(%)]

Table with 7 columns: 项目, 例数, 低危, 高危, 羊水诊断, 核型异常, 核型正常. Rows include 孕早期筛查, 孕中期筛查, 无创DNA与孕早中期联合筛查, F值, P值.

表2 50例高风险孕妇引产或随访结果[n(%)]

Table with 5 columns: 项目, 例数, 21号染色体数目异常, 18号染色体数目异常, 其他异常. Rows include 孕早期筛查核型异常, 孕中期筛查核型异常, 无创DNA与孕早中期联合筛查核型异常, 高风险拒绝产前诊断, F值, P值.

2.3 孕早期或中期血清筛查和无创DNA检测与早中期联合筛查结果比较

无创DNA检测与孕早期联合中期血清学筛查唐氏综合征

和爱德华氏综合征的检出率明显高于单独孕早期或中期血清学筛查结果(P<0.05),而假阳性率明显低于单独孕早期或中期血清学筛查结果(P<0.05)。具体结果详见表3。

表3 5 000例孕妇比较单独孕早期或中期与孕早中期联合血清学筛查结果[n(%)]

Table with 6 columns: 项目, 例数, 唐氏综合征检出率, 爱德华氏综合征检出率, 总检出率, 假阳性率. Rows include 孕早期筛查, 孕中期筛查, 无创DNA与孕早中期联合筛查, F值, P值.

3 讨论

正常人体内细胞均有23对染色体(46条),每条染色体具有独特的结构与形态,其内包含各种遗传基因,染色体如形态结构或数目发生异常称为染色体异常,而引起的疾病则称为染色体病,其发病率约为0.5%~0.7%,其中21号染色体和18号染色体数目异常较多见,即唐氏综合征和爱德华氏综合征。目前临床尚无有效方法治疗唐氏综合征和爱德华氏综合征等染

色体数目异常的先天性遗传性疾病,因此在胚胎期早期筛查诊断胎儿染色体异常并进行人为干预具有重要意义。流行病学研究发现,目前出生缺陷检测比例和产前诊断逐年上升,能在早期有效控制先天缺陷新生儿的出生,仍有一定比例的先天畸形胎儿于孕后期才发现,此时终止妊娠对母婴造成的伤害较大。胎儿产前筛查染色体异常是降低出生缺陷十分重要的措施,目前常用产前筛查方法为无创DNA检测和血清学筛查,包括孕早



期、孕中期及孕早期中期联合筛查。

孕早期筛查是指于第9周至第13周第6天期间筛查孕妇血清中 PAPP-A 和  $\beta$ -hCG 的含量,孕期中 PAPP-A 可大量产生并释放至母血循环,其浓度随着孕期增加而不断升高,而唐氏综合征和爱德华氏综合征胎儿的母血循环中 PAPP-A 却明显降低,在孕早期其浓度约仅 0.44MoM,健康母血约 1.0MoM,而在孕中期其浓度无明显差异,因此 PAPP-A 是孕早期筛查唐氏综合征和爱德华氏综合征的重要标志物。孕中筛查是指于第15周至第20周第6天期间筛查孕妇血清中 AFP、 $\beta$ -hCG 和 uE3 的含量,临床研究发现,怀有唐氏综合征和爱德华氏综合征胎儿的孕妇母血血清中  $\beta$ -hCG 水平呈强直性升高,其浓度约为正常  $\beta$ -hCG 的 2.3 倍,即其平均 MoM 值为 2.3MoM ~ 2.4MoM。AFP 是一种胎儿的特异性蛋白,在妊娠期间对糖蛋白具有免疫调节功能,以预防胎儿被母体排斥,21 号或 18 号染色体数目异常的胎儿母血中浓度约为正常孕妇的 70%,即其平均 MoM 值为 0.7MoM ~ 0.8MoM。而 uE3 是妊娠的高度特异性标志物之一,其在胎儿-胎盘复合体中合成,浓度随孕期不断增加而升高,约为母体血清浓度的 5 倍,而怀有唐氏和爱德华氏综合征的母体血清 uE3 水平比正常妊娠水平低约 29%。孕早中期联合筛查则是采用四联法,通过筛查风险估算软件将在孕中期三联检测的数据匹配其孕早期检测的数据,以及孕妇体重、年龄孕龄等资料联合计算筛查风险值。如孕妇血清检查结果为高风险则经同意后可采取绒毛活检和羊水穿刺等产前诊断,经确诊后可通过引产而终止妊娠。无创 DNA 检测开拓了筛查胎儿非整倍体染色体病新的发展方向。胎儿染色体异常会带来母体中 DNA 含量的微量变化,通过深度测序及生物信息可分析检测到该变化,为项目提供理论依据。cff DNA 主要来源于胎盘滋养层细胞,它自妊娠 7 周左右胎儿胎盘循环建立后即以一定比例存在于母体外周血循环中,母体血循环中 10% ~ 15% 的 cff DNA 来自胎儿,其含量随妊娠周数的增大而增多,而在分娩后 2h 即完全降解,因此,它可以反映妊娠的胎儿情况。本研究结果显示 5000 例孕妇中孕早期或中期血清学筛查结果显示高风险共 170 例,其中有 64 例孕早期和中期均为高风险,而孕早中期联合筛查结果显示高风险共 76 例,高风险孕妇接受羊水穿刺产前诊断后证实共有 12 例染色体数目异常,其中 8 例为 21 号染色体数目异常,3 例为 18 号染色体数目异常,1 例为其他异常,而随访结果显示仅出现 1 例染色体异常疾病,怀该新生儿的孕妇于孕早期接受血清筛查显示高风险而拒绝接受产期诊断,说明无创 DNA 检测与孕早期联合中期血清学筛查唐氏综合征和爱德华氏综合征的检出率明显高于单独孕早期或中期血清学筛查结果 ( $P < 0.05$ ),而假阳性率明显低于单独孕早期或中期血清学筛查结果 ( $P < 0.05$ )。

综上所述,无创 DNA 检测与孕早中期血清学筛查染色体疾病可显著提高检出率并降低假阳性率,呼吁孕妇积极接受无创 DNA 检测与孕早中期联合筛查可有效降低新生儿出生缺陷的发生率,具有重要意义,值得在临床推广。

## 参 考 文 献

[1] 陈熙,肖克林,熊礼宽,等. 孕早中期血清学检测指标联合筛查胎儿唐氏综合征的应用探讨[J]. 中国计划生育学杂志,2016,24(7):476-478.

[2] Mao HF, Tang XX, Tian-Long XU, et al. Analysis of serological screening results of 28 259 cases of Down's syndrome in mid-pregnancy analysis of serum screening results of Down's syndrome of

28 259 cases of pregnant women during the second trimester of pregnancy in Lianyungang District[J]. China and Foreign Medical Treatment,2017,36(11):88-91.

[3] 杨岚,石锦平,吴晓,等. 孕早期血清 PAPP-A 检测联合中孕期血清 AFP、free $\beta$ -HCG、uE3 检测对 DS、ES 的筛查效果[J]. 山东医药,2017,57(35):18-21.

[4] 张闻. 孕早期测量 NT 厚度与孕中期母体血清 AFP 和 free- $\beta$ -HCG 检测在筛查唐氏综合征中的意义和作用分析[J]. 中国优生与遗传杂志,2016(11):39-40.

[5] Yaping H, Jiexia Y, Fangfang G, et al. Application of non-invasive DNA prenatal detection in the fetal chromosomal aneuploidy screening [J]. Laboratory Medicine & Clinic,2018,78:336-347.

[6] Hynek M, Zembol F, Horakova K, et al. OC19. 01: Cell-free DNA in the detection of chromosomal aneuploidies in early fetal demise and miscarriage [J]. Ultrasound in Obstetrics and Gynecology,2018,52(4):44-45.

[7] Sagi-Dain L, Maya I, Falik-Zaccai T, et al. Isolated fetal horseshoe kidney does not seem to increase the risk for abnormal chromosomal microarray results[J]. European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology,2018,222(1):80-83.

[8] 辛娟,黄丽燕,杨文方,等. 孕期综合性筛查技术评估唐氏综合征风险[J]. 中国妇幼健康研究,2017,28(10).

[9] 陈剑虹,梁艳,李辉,等. 惠州地区 22671 例孕妇产前中期唐氏综合征产前筛查结果分析[J]. 中国妇幼健康研究,2017,28(6):713-716.

[10] 张玢,潘凌燕,王慧艳,等. 不同指征的孕妇外周血胎儿游离 DNA 产前筛查效力的比较[J]. 中华医学遗传学杂志,2018,35(1):51-55.

[11] Gupta S, Naert M, Lam-Rachlin J, et al. Outcomes in patients with early onset fetal growth restriction without fetal or genetic anomalies[J]. Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine,2018,32(3):1-151.

[12] 周志强,王进东. 超声联合母体血清 AFP、uE3、F $\beta$ -hCG 检测在孕早期胎儿唐氏综合征诊断中的价值[J]. 中国妇幼保健,2017,32(6):1311-1313.

[13] 唐梅. 孕早期 NT 测量联合中孕血清 AFP 及 hCG 检测用于产前筛查的作用[J]. 中国妇幼健康研究,2017,28(6):710-712.

[14] Siebert J R. Central Nervous System Manifestations of Chromosomal Change[M]// . Developmental Neuropathology, Second Edition. American: John Wiley and Sons,2018:1-11.

[15] Sukarova-Angelovska E, Kocova M, Sukarova-Stefanovska E, et al. Prenatal diagnosis of cryptic translocation t(5p;17q) with fluorescent in situ hybridization[J]. Journal of Fetal Medicine,2018(5):1-5.

[16] 赵铁军,周珊,陈斌,等. 酒泉地区 2137 例孕妇产前筛查及随访情况分析[J]. 中国优生与遗传杂志,2016(8):61-63.

[17] 王腾飞,裴启越,刘俊佐,等. 孕早期 B 超测 NT 联合母体血清指标筛查唐氏综合征的 Meta 分析[J]. 中国妇幼保健,2016,31(9):2014-2018.

[18] 洪翔,于红,王蓓. 新生儿 B 族链球菌感染相关疾病影响因素的研究进展[J]. 中华流行病学杂志,2018,39(2):249-252.

[19] Daliri S, Safarpour H, Bazryar J, et al. The relationship between some neonatal and maternal factors during pregnancy with the prevalence of congenital malformations in Iran: a systematic review and meta-analysis [J]. Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine,2018,32(1):1-9.

[20] Zhang X, Tilling K, Martin RM, et al. Analysis of 'sensitive' periods of fetal and child growth [J]. International Journal of Epidemiology, 2018,48(1):45.

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2020.06.014

# 颈项透明层不同厚度与胎儿的预后及染色体异常、正常分娩率相关性的研究

谢妙妙<sup>△</sup>

丽水市妇幼保健院孕产保健科,浙江 丽水 323000

**【摘要】 目的** 研究胎儿颈项透明层(NT)不同厚度与胎儿的预后及染色体异常、正常分娩率相关性。**方法** 选取2017年3月2018年4月丽水市妇幼保健院诊治的120例单胎胎儿妊娠孕妇作为研究对象。根据胎儿NT厚度不同,分为3.0mm~3.9mm( $n=45$ )、4.0mm~4.9mm( $n=51$ )、 $\geq 5.0$ mm( $n=24$ )三组,分别对三组孕妇的染色体异常、妊娠结局、分娩情况之间的差异进行比较。分析NT与孕妇的妊娠结局以及染色体异常之间的相关性。**结果** 通过对三组孕妇胎儿的染色体异常情况进行分析,共计有95例孕妇发生染色体异常,三组的发生率分别为20.0%、47.1%以及75.0%;三组孕妇的胎儿染色体异常情况、妊娠不良结局(先天性心脏病、系统畸形以及死胎)发生、终止妊娠发生的差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );NT与孕妇的妊娠结局( $r=0.263, P=0.000$ )以及染色体异常( $r=0.251, P=0.000$ )存在显著相关。**结论** NT其厚度与孕妇的染色体异常以及不良妊娠结局成正相关,通过对胎儿的NT进行超声检测,可在一定程度上对胎儿的不良妊娠情况进行预测。

**【关键词】** 颈项透明层;染色体异常;妊娠结局征;系统畸形;正常分娩

**【中图分类号】** R714

**【文献标识码】** A

**Study on the correlation between NT thickness and fetal prognosis, chromosome abnormality and normal delivery rate** XIE Miaomiao<sup>△</sup>. Department of Maternal and Maternal Health, Lishui Maternal and Child Health Hospital, Lishui 323000, Zhejiang, China

**【Abstract】 Objective** To study the correlation between nuchal translucency (NT) thickness and fetal prognosis, chromosome abnormality and normal delivery rate. **Methods** 120 cases of single fetal pregnancy diagnosed in Lishui Maternal and Child Health Hospital from March 2017 to April 2018 were taken as the research objects and were divided into the 3.0mm~3.9 mm group ( $n=45$ ), 4.0mm~4.9 mm group ( $n=51$ ) and  $>5.0$ mm group ( $n=24$ ). The differences in chromosomal abnormalities, pregnancy outcomes and delivery were compared to analyze the correlation between NT and pregnancy outcome and chromosomal abnormalities. **Results** A total of 95 patients had chromosome abnormalities in the three groups, and the incidence was 20.0%, 47.1% and 75.0% respectively. There were significant differences in the incidences of chromosome abnormalities, adverse pregnant outcomes (congenital heart disease, systemic malformation and stillbirth) and termination of pregnancy among the three groups ( $P < 0.05$ ). NT was significantly correlated with pregnancy outcome ( $r=0.263, P=0.000$ ) and chromosomal abnormalities ( $r=0.251, P=0.000$ ). **Conclusions** NT thickness is positively correlated with chromosomal abnormalities and adverse pregnancy outcomes. Ultrasound detection of fetal NT can predict fetal adverse pregnancy to a certain extent.

**【Key words】** Nuchal translucency (NT); Chromosomal abnormalities; Pregnancy outcome signs; Systemic malformations; Normal delivery

目前认为,先天性胎儿畸形孕妇主要是由于孕妇的染色体畸形,给社会和家庭带来较大的负担<sup>[1]</sup>,所以在孕妇的怀孕早期及时对孕妇进行明确诊断,对于孕妇的产前筛查具有积极的意义。随着超声技术的不断发展,胎儿颈项透明层(nuchal translucency, NT)已经成为早期胎儿畸形的重要检查指标之一。有研究报道显示<sup>[2]</sup>,胎儿NT在3mm以上时,胎儿畸形风险显著升高,同时,胎儿NT厚度与孕妇的妊娠结局相关,研究证实,胎儿的NT由3mm上升为5mm后,孕妇的不良妊娠的发生风险

显著升高<sup>[3]</sup>,胚胎停止发育风险可达7.92%<sup>[4]</sup>,本研究通过NT不同厚度与胎儿的预后及染色体异常、正常分娩率相关性的研究,为临床诊断提供科学依据。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选取2017年3月2018年4月丽水市妇幼保健院诊治的120例单胎胎儿妊娠孕妇作为研究对象。纳入标准:①所有孕妇经超声检查,其NT均大于3.0mm;②所有孕妇均签署知情同意书。排除标准:①孕妇意识不清楚,沟通障碍;②无法耐受本研究有创检查孕妇。所有孕妇均签署知情同意书,并获得丽水

<sup>△</sup>【通讯作者】谢妙妙, E-mail: faduro@163.com

市妇幼保健院伦理学术委员会论证通过。

### 1.2 研究方法

1.2.1 超声检查 采用超声诊断仪(GE E8)设置扫描频率为5Hz~8Hz,嘱孕妇仰卧位,针对胎儿的顶臀径进行测量,同时对胎儿结构进行检查。在对孕妇的NT进行测量时,孕妇的顶臀径达到45mm~84mm,以胎儿的正中矢状面作为观察平面,胎儿处于自然体位,头部和脊柱处于同一直线水平,注意区分胎儿皮肤以及羊膜带,采用超声诊断仪对孕妇的颈后皮肤透明带共计测量3次,以最大数值为测量值。

1.2.2 胎儿染色体分析 对所有孕妇开展羊膜腔穿刺,取穿刺羊水进行核酸物质分型。采用TORCH-DNA/RNA进行检测,细胞培养后对孕妇采取G显带染色体核型分类。

1.2.3 妊娠结局分析 分别对所有研究对象展开随访,随访时间设定为胎儿出生后1年。

### 1.3 观察指标

1.3.1 三组孕妇胎儿染色体异常的差异 分别对三组孕妇胎儿染色体的染色体异常情况,包括18三体综合征、21三体综合征、45,X、47,XXX、47,XXY、嵌合体情况。

1.3.2 三组孕妇的妊娠不良结局 包括先天性心脏病、系统畸形、死胎情况。

1.3.3 终止妊娠情况 胎儿的畸形或者患有妊娠性疾病造成的发育异常者终止妊娠。

### 1.4 统计学处理

采用SPSS 19.0软件对相关数据进行统计分析。计量资料多组间比较采用方差分析,以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,两两比较采用LSD-*t*检验, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义;计数资

料采用 $\chi^2$ 检验,以频数(百分数)[ $n(\%)$ ]表示,多组间比较, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义,事后检验的两两比较, $P < 0.0167$ 表示差异具有统计学意义。相关性分析采用Spearman相关, $r > 0$ 则为正相关, $r < 0$ 则为负相关, $r$ 的绝对值在0~0.4之间则为低相关, $r$ 的绝对值在0.4~0.7之间则为中度相关, $r$ 的绝对值在0.7以上之间则为高度相关。

## 2 结果

### 2.1 三组孕妇基线资料比较

所有孕妇年龄( $25.36 \pm 2.67$ )岁,孕周( $12.36 \pm 2.11$ )周,经超声检查,NT均为3.0mm以上,其中,3.0mm~3.9mm孕妇(A组)45例,4.0mm~4.9mm孕妇(B组)51例,5mm以上孕妇(C组)24例,三组孕妇的年龄以及孕周比较,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 三组孕妇基线资料比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	年龄(岁)	孕周(周)
A组	45	25.42±2.33	12.11±2.19
B组	51	25.84±2.36	12.55±2.22
C组	24	25.54±2.15	12.34±2.13
F值		0.781	0.669
P值		0.123	0.324

### 2.2 三组孕妇的染色体异常情况分析

通过对三组孕妇的染色体异常情况进行分析发现,共计有95例孕妇发生染色体异常,三组孕妇的染色体异常情况之间的差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。具体结果详见表2。

表2 三组孕妇的染色体异常情况分析[ $n(\%)$ ]

组别	例数	18三体综合征	21三体综合征	45,X	47,XXX	47,XXY	嵌合体	合计
A组	45	0(0.0)	11(24.4)	0(0.0)	1(2.0)	0(0.0)	0(0.0)	12(26.7) <sup>a</sup>
B组	51	5(9.8)	3(5.9)	1(2.0)	1(2.0)	1(2.0)	3(5.9)	14(27.5) <sup>a</sup>
C组	24	4(16.7)	9(37.5)	3(12.5)	4(16.7)	3(12.5)	4(16.7)	21(87.5) <sup>a</sup>
$\chi^2$ 值								13.471
P值								0.001

注:标有“<sup>a</sup>”项表示,与其他两组相比, $P < 0.01$

### 2.3 三组孕妇的妊娠结局分析

三组孕妇共计发生先天性心脏病孕妇30例,系统畸形11例,死胎孕妇27例,三组孕妇先天性心脏病、系统畸形以及死胎之间的差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。具体结果详见表3。

表3 三组孕妇不良妊娠结局分析[ $n(\%)$ ]

组别	例数	先天性心脏病	系统畸形	死胎	总发生
A组	45	8	1	0	9(20.0)
B组	51	10	9	5	24(47.1) <sup>a</sup>
C组	24	12	1	5	18(75.0) <sup>a</sup>
$\chi^2$ 值					20.132
P值					0.000

标有“<sup>a</sup>”项表示,与A组相比, $P < 0.0167$

### 2.4 三组孕妇的分娩情况比较

通过对三组孕妇的分娩情况比较,三组孕妇的正常分娩以及终止妊娠之间的差异存在统计学意义( $P < 0.05$ ),终止妊娠率由低至高依次为:A组、B组、C组。具体结果详见表4。

表4 三组孕妇的分娩情况比较[ $n(\%)$ ]

组别	例数	正常妊娠	终止妊娠
A组	45	36(80.0)	9(20.0) <sup>a</sup>
B组	51	33(64.7)	18(35.3) <sup>a</sup>
C组	24	5(20.8)	19(79.2) <sup>a</sup>
$\chi^2$ 值			23.531
P值			0.000

注:标有“<sup>a</sup>”项表示,与其他两组比较, $P < 0.001$

## 2.5 NT与孕妇的妊娠结局以及染色体异常之间的相关性

通过对NT与孕妇的妊娠结局以及染色体异常之间的相关性分析,NT与孕妇的妊娠结局不良以及染色体异常存在显著相关。具体结果详见表5。

表5 NT与妊娠结局不良以及染色体异常之间的相关性

指标	r值	P值
染色体异常	0.263	0.000
妊娠结局不良	0.251	0.000

## 3 讨论

在临床中,胎儿NT增厚的相关危险因素还未得到确信的证据。目前主要认为染色体异常是其变化的主要因素<sup>[5]</sup>。在唐氏综合征的诊断中,NT增厚与胎儿的染色体异常得到相关印证<sup>[6]</sup>。同时,在本研究中,通过对胎儿18-三体综合征、21-三体综合征的印证,也提示,胎儿染色体异常与NT增厚呈现显著相关。而在染色体正常但是伴有心脏病胎儿的检查中,由于先天性心脏缺损,也可能造成胎儿NT增厚。分析原因认为,随着胎儿心脏缺损,其静脉压升高,淋巴管回流受阻,导致NT增厚。同时,胎儿的前腹部缺损以及先天性膈疝也可造成胎儿NT增厚<sup>[7]</sup>。

NT主要是胎儿在发育中的颈项部筋膜层以及皮肤层之间的软组织厚度,对于胎儿的皮下组织以及淋巴液的集聚情况具有一定的指示性作用<sup>[8]</sup>。在孕周14周左右,胎儿的淋巴系统发育系统尚未完全,部分淋巴液在胎儿的淋巴管以及淋巴囊之间集聚,并在处形成颈项透明层<sup>[9]</sup>。在孕14周~20周,通过对胎儿超声检测颈项部的淋巴液集聚现象,可以在一定程度上了解胎儿淋巴管发育情况<sup>[10]</sup>。多项研究证实<sup>[11]</sup>,胎儿颈项部增厚与胎儿遗传综合征以及宫内生长受限乃至死亡等密切相关。因此,在孕早期,及时对胎儿进行NT厚度测量,对于及早发现孕期的畸形具有积极的预测价值<sup>[12]</sup>。在本研究中,通过对胎儿染色体异常情况分析,随着胎儿NT厚度的增加,其染色体异常情况随之升高,分析认为,染色体异常是机体畸形的重要基础。在临床中,由于畸形引起发育障碍,孕妇的淋巴管通畅情况受到影响,胎儿颈项部形成的透明层不能及时排出,进而造成NT增厚,因此,NT增厚在一定程度上反映了胎儿的淋巴管畸形情况。

在本研究中,选取孕周均值为12周的研究对象,是依据相关分析认为在妊娠11周之前由于多种因素使胎儿颈项部透明层尚未形成<sup>[13]</sup>,而在妊娠11周到13周,胎儿的NT测量成功率较高,此时在超声诊断仪的放大模式下,胎儿NT测量得到自动化处理,对于淋巴管畸形的诊断具有良好的优势<sup>[14]</sup>。而通过对染色体异常检出情况以及妊娠结局的异常情况分析,胎儿的NT厚度与染色体异常检出情况以及妊娠结局的异常情况呈现显著相关,但是对孕产妇进行羊水的核酸物质以及核酸物质分型的检查中,需要对产妇进行羊水采集,由于羊水采集属于有创性检查,对胎儿以及孕产妇的安全造成了一定的风险。而在本研究中,胎儿的NT厚度与妊娠结局以及染色体异常检出率呈现正相关。但是,本研究由于采取的样本量较小,未对妊娠结局以及染色体异常检出情况进行线性分析,有待在日后的研究中进行。

另外,在对孕妇的分娩情况的观察中发现,随着胎儿的NT的增厚,胎儿的异常分娩,即本研究中的终止妊娠情况发生率显著升高。分析认为,随着胎儿NT增厚,其淋巴管畸形情况显著升高,在此基础上,胎儿家属的终止妊娠意愿以及由于系统畸形造成的终止妊娠增多。莫泽来等<sup>[15]</sup>在对胎儿NT增厚的孕妇进行分析时指出,随着胎儿NT增厚,孕妇的异常妊娠率显著上升。

综上所述,胎儿NT厚度与染色体异常以及孕妇不良妊娠结局有关,通过对胎儿的NT进行超声检测,可在一定程度上对不良妊娠情况进行预测。

## 参 考 文 献

- [1] 刘妍,山丹,杨怡珂,等.探讨NT增厚经腹行绒毛活检的适应证-附30例临床病例分析[J].中国妇产科临床杂志,2018(1):75-76.
- [2] 解左平,金社红,周佳梅,等.SONONT检测早孕期双胎妊娠NT合并胎儿染色体异常产前诊断的价值[J].中国优生与遗传杂志,2017(7):49-50.
- [3] 伍晶晶,黄淑瑜.80例颈项透明层增厚及9例淋巴水囊瘤的临床分析[J].大连医科大学学报,2018(1):71-75.
- [4] 虞翌雯.早孕期规范化超声检查在胎儿畸形筛查中的应用价值[J].中国妇幼保健,32(16):3999-4001.
- [5] 曾秀梅,梁元豪,杜志成,等.胎儿先天性心脏病的早孕期超声筛查及产前诊断结果分析[J].中华围产医学杂志,2018,21(11):737-744.
- [6] 牟明燕.不同脐带入口部位的胎盘及脐带发育异常特征与诊断分析[J].中国妇幼保健,32(22):5622-5624.
- [7] 赵欣荣,王彦林,范阳阳,等.胎儿颈项透明层增厚的临床咨询及预后分析[J].上海交通大学学报(医学版),2018,38(5):51-54.
- [8] 刘桂军.孕早期超声检测静脉导管血流频谱及颈项透明层厚度在胎儿心脏畸形诊断中的价值[J].中国妇幼保健,32(15):3680-3681.
- [9] Vayna AM, Veduta A, Duta S, et al. Diagnosis of fetal structural anomalies at 11 to 14 weeks:11 to 14 weeks' scan[J]. Journal of Ultrasound in Medicine, 2018, 37(8):1-6.
- [10] 郭河清,解左平,罗婷婷,等.单胎胎儿颈部透明层厚度-Z评分模型的临床应用[J].中华妇产科杂志,2018,53(2):114-117.
- [11] Syngelaki A, Guerra L, Ceccacci I, et al. Impact of holoprosencephaly, exomphalos, megacystis and increased nuchal translucency on first-trimester screening for chromosomal abnormalities[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2017, 50(1):45-48.
- [12] Poojari VG, Reddy A, Vasudeva A. Feasibility and accuracy of fetal echocardiography at routine 11 to 13 weeks 6 days ultrasound performed on unselected obstetric population in a tertiary maternity centre with high patient turnover[J]. 2017, 34(3):384.
- [13] Mou K, Liu Y, Wei X. The value of a novel prenatal diagnosis model with combination of karyotyping and BACs-on-Beads™ technique[J]. Chinese Journal of Medical Genetics, 2017, 34(3):332-335.
- [14] 阮飞娜.四维彩超联合胎儿NT超声检测诊断胎儿畸形的价值[J].包头医学院学报,2018,34(6):50-51.
- [15] 莫泽来,洪燕,钟文津.超声检测早孕期胎儿颈项透明层增厚在筛查先天性心脏病中的应用价值[J].中国妇幼保健,2016,31(11):2399-2401.

(收稿日期:2019-07-08)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2020.06.015

· 妇科与生殖医学 ·

# 早期四维彩超颈项透明层增厚的胎儿染色体异常产前诊断的价值

张静 谢恺俐<sup>△</sup>

中南大学湘雅医学院附属株洲医院产科,湖南 株洲 412007

**【摘要】 目的** 对早孕期使用四维彩超检测的颈项透明层(NT)胎儿行产前染色体异常诊断的临床研究。**方法** 选取2015年1月至2018年12月中南大学湘雅医学院附属株洲医院诊治的1750例怀孕11周~13周的孕妇资料作为研究对象。对这1750例孕妇资料进行回顾性分析,用四维彩超检测胎儿NT,对NT $\geq 2.5$ 的胎儿行染色体异常分析即染色体核型分析。**结果** 检出NT $\geq 2.5$ mm孕妇为97例,NT平均厚度为(5.2 $\pm$ 2.0)mm;对97例NT $\geq 2.5$ mm胎儿染色体核型分析结果,染色体异常20例,发生率高低顺序为21三体(6例)、1qh+(4例)、16qh+三体(3例);不同孕妇年龄、胎儿性别和NT厚度与染色体异常率之间均具有差异统计学意义( $P < 0.05$ ),而NT $\geq 5.5$ mm胎儿染色体异常率高于NT厚度2.5mm~3.5mm和3.5mm~4.5mm胎儿,三组胎儿之间呈现正相关性,差异具有统计学意义( $\chi^2 = 13.583, P < 0.01$ );对NT厚度与胎儿染色体异常率之间进行Logistic回归分析显示,胎儿NT增厚是染色体发生异常的独立预测因素。**结论** 在孕初期采用四维彩超对胎儿NT厚度进行检测可以作为产前筛查的一个重要指标,NT厚度增加越多则胎儿发生染色体异常的风险率也越高。

**【关键词】** 颈项透明层;增厚;四维彩超;产前诊断;染色体畸形

**【中图分类号】** R714

**【文献标识码】** A

**The value of early four-dimensional color Doppler ultrasound detection of fetal neck transparent layer thickening in prenatal diagnosis of fetal chromosomal abnormalities** ZHANG Jing, XIE Kaili<sup>△</sup>. Department of Obstetrics, Affiliated Zhuzhou Hospital of Xiangya School of Medicine of Central South University, Zhuzhou 412007, Hunan, China

**【Abstract】 Objective** To investigate the clinical significance of early four-dimensional color Doppler ultrasound detection of fetal neck transparent layer (NT) thickening in prenatal diagnosis of fetal chromosomal abnormalities. **Methods** From January 2015 to December 2018, 1750 pregnant women with 11 to 13 week gestational age in our hospital were tested for NT by four-dimensional color Doppler ultrasound. The fetus with NT $\geq 2.5$  underwent karyotype analysis. **Results** 97 cases of NT $\geq 2.5$ mm were identified, the average NT thickness being (5.2 $\pm$ 2.0)mm. Of the 97 cases, there were 20 cases of chromosomal abnormalities, of which the top three were 21 trisomy (6 cases), 1qh+ (4 cases), 16qh+ trisomy (3 cases). There were significant differences in the age, fetal gender, NT thickening and chromosomal abnormalities between pregnant women ( $P < 0.05$ ). The detection rate of fetal chromosomes in those with NT $\geq 5.5$ mm was higher than those with NT thickness 2.5~3.5mm and 3.5~4.5mm, with a positive correlation ( $\chi^2 = 13.583, P < 0.01$ ). Logistic regression equation analysis found that NT thickening was an independent predictor of fetal chromosome abnormalities. **Conclusions** Ultrasound diagnosis of fetal NT thickness in pregnant women can be used as an important screening index for prenatal chromosome detection. The increase in NT thickness indicates an increased risk of fetal chromosomal abnormalities.

**【Key words】** Fetal neck transparent layer (NT); Thickening; Four-dimensional color Doppler ultrasound; Prenatal diagnosis; Chromosomal abnormalities

孕妇进行产前筛查是国内外通行的保障人口出生质量的一个重要方式,筛查方法主要有影像学、分子生物学、生物化学以及细胞遗传学等<sup>[1]</sup>。产前筛查可以对胎儿的发育情况进行全面了解,比如胎儿的体表畸形和染色体异常等,根据筛查的

方式对胎儿发育情况的判断,选择治疗方式,从而避免出生严重肢体畸形、智力障碍或者患有先天性疾病的胎儿<sup>[2]</sup>。颈项透明层(nuchal translucency, NT)位置是指胎儿颈部皮肤到软组织,反映了胎儿在正常生理代谢时液体积存的程度<sup>[3-4]</sup>。NT增厚主要与先天性心脏畸形胎儿的心功能衰竭而导致淋巴液过多集聚于颈部以及唐氏综合征胎儿的颈部皮肤细胞外的透明基质增多等有一定的关系<sup>[5-6]</sup>。

**【基金项目】** 2017年株洲市卫生人才135工程项目(ZW20170112)

<sup>△</sup>**【通讯作者】** 谢恺俐, E-mail: 1617171999@qq.com

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选取2015年1月至2018年12月在2在中南大学湘雅医学院附属株洲医院就诊的1750例孕妇资料进行回顾性分析。纳入标准:①孕周范围11周~19周,孕周(20.72±2.03)周;②年龄范围20岁~46岁,年龄(29.63±3.84)岁。排除标准:因体位或孕妇腹壁厚等原因无法进行NT测量、精神意识状态较差及有家族遗传疾病的孕妇。采用四维彩超检查入选孕妇的NT厚度,对NT≥2.5mm的检出孕妇进行介入性检查即胎儿的染色体核型分析。对NT≥2.5mm 97例孕妇门诊或电话随访至妊娠结局。所有检查孕妇均知情,并签署了知情同意书。本研究已获中南大学湘雅医学院附属株洲医院伦理委员会批准。

### 1.2 研究方法

1.2.1 NT检查 采用彩色多普勒超声仪(Voluson 730 Pro V型,购自美国GE公司)对测量胎儿NT厚度。①取胎儿的正中矢状位切面,胎儿脊柱位于下方;②图像尽量放大,但在图像的视野范围要包括胎儿的头部、上胸部和颈部;③胎儿颈部尽量居中,避免出现过曲或过伸的姿势;④通过探头在胎儿的皮肤线移动而观察各自的回声来区分胎儿的颈后皮肤和羊膜;⑤测量光标应置于无回声区的内侧缘,同时垂直于胎儿的长轴;⑥超声仪器和探头均应选择最优,在某些条件下,可能需要利用引导超声而保证颈部图像和边界的清晰。

1.2.2 染色体检查 无菌条件下,采用B超引导抽取97例NT≥2.5mm孕妇羊水20mL~30mL在10mL离心管,在室温条件下1500rpm/min离心10min,弃去上清液,剩余0.5mL沉淀加入5mL羊水培养基,用吸管吹打混匀成细胞悬液并转移至细胞瓶中,置37℃,5% CO<sub>2</sub>培养箱中开放式培养。5d后,用倒置显微镜观察细胞瓶中纤维样或上皮样细胞的生产情况,7d~8d后细胞瓶中能观察到5个~8个成片生长的细胞群时全部换培养液,再培养24h~48h后,当成片生产的细胞长成致密单层细胞后,在细胞层的背景上出现多圆形细胞,这时加入终浓度为0.04μg/mL~0.08μg/mL的秋水仙素,培养4h~6h后收集细胞。将培养瓶中的细胞液转移至10mL离心管,用0.85% NaCl或PBS洗涤细胞瓶壁,重复洗涤3次,在37℃条件下,加入1mL 0.25% Trypsin-EDTA 消化液消化3min~5min,等细胞面出现皱褶,立即用原培养液终止消化并用吸管吹打细胞液转移至离心管中,用0.85% NaCl或PBS液冲洗细胞瓶壁2次。收集的细胞液在室温条件下,以1500rpm/min离心10min,弃去上清。在离心管中加入6mL 0.075mol/L KCl吹打混匀,37℃条件下温育3min~5min。加入37℃预热的1mL的3:1固定液,吸管吹打混匀,在37℃条件下孵育15min,室温下加入1mL的3:1固定液,用吸管轻轻吹打混匀,37℃温育5min。室温1500rpm/min离心10min,弃去上清后加入约0.075mol/L KCl 6mL,吹打混匀,37℃孵育15min,室温条件下1500rpm/min离心10min,弃去上清。重复上述步骤3次,将细胞液滴在冰水预冷的玻片上1滴~2滴,立即放75℃烤箱中约3h,关闭烤箱,让其自然冷却至37℃,即可按照外周血显带方法处理。

## 2 结果

### 2.1 孕妇基本情况

本研究1750例孕妇均成功测量胎儿NT厚度,其中NT≥2.5mm孕妇检测出97例,其检出率为5.5%;97例NT≥2.5mm

孕妇中,其中单胎妊娠94例(96.9%),双胎妊娠3例(3.09%),而3例双胎妊娠胎儿均是其中一个出现NT增厚;其中检出的97例NT≥2.5mm的NT值范围2.5mm~10.8mm,NT(5.2±2.0)mm。

### 2.2 NT增厚胎儿的染色体核型分析及不良预后结果

对97例NT≥2.5mm的NT增厚胎儿进行染色体核型分析,结果有20例胎儿发生染色体异常,其检出率为20.62%(20/97),分别为21-三体6例;18-三体1例;45,X 1例;4号染色体部分三体1例;xy,add(6)(p22p24) 1例,上述胎儿均进行人工引产而终止妊娠。另外47,xxx,1例;16qh+ 3例;9qh+ 1例;47xyy 1例;1qh+ 4例,上述胎儿均正常生产;其余77例NT≥2.5mm孕妇随访直至胎儿出生,经过各项检查均未发现异常。具体结果详见表1。

表1 NT增厚胎儿的染色体核型异常及核型分析结果

序号	孕妇年龄(岁)	胎儿NT厚度(mm)	染色体核型分析	结局
1	25	3.25	47,xy,+21	引产
2	38	3.49	47,xy,+21	引产
3	35	4.56	47,xx,+21	引产
4	41	3.59	47,xx,+21	引产
5	28	2.68	47,xx,+21	引产
6	39	3.49	47,xx,+21	引产
7	37	5.67	47,xy,+18	引产
8	29	4.09	47,xxx	正常分娩
9	38	3.51	16qh+	正常分娩
10	36	2.87	16qh+	正常分娩
11	44	4.69	16qh+	正常分娩
12	36	5.21	9qh+	正常分娩
13	34	4.39	47xyy	正常分娩
14	38	2.89	1qh+	正常分娩
15	37	3.42	1qh+	正常分娩
16	41	2.95	1qh+	正常分娩
17	40	3.56	1qh+	正常分娩
18	26	4.26	45,x	引产
19	24	5.09	4号染色体三体异常	引产
20	34	4.39	46,xy,add(6)(p22p24)	引产

### 2.3 孕妇年龄、胎儿性别和NT厚度与染色体异常率之间的关系

孕妇年龄≥35岁分娩组与其他年龄组孕妇相比染色体异常率均增加,且两两相比均具有差异统计学意义(均P<0.05);女性胎儿染色体异常检出率高于男性,两组之间有差异统计学意义(P<0.05);NT厚度≥5.5mm胎儿染色体异常检出率高于NT厚度2.5mm~3.5mm和3.5mm~4.5mm组,两两相比差异均具有统计学意义(均P<0.05),与NT厚度4.5mm~5.5mm组染色体异常检出率相比无差异统计学意义(P>0.05)。具体结果详见表2。

### 2.4 NT值与胎儿染色体异常之间的关系

用趋势卡方检验对胎儿的NT厚度与染色体异常率之间的关系进行分析,结果表明,NT值与胎儿染色体异常率之间呈显著正相关性,差异具有统计学意义( $\chi^2=13.583, P=0.005$ )。

表2 孕妇年龄、胎儿性别和NT厚度与染色体异常率之间的关系[ $n(\%)$ ]

变量	例数	核型异常	$\chi^2$ 值	P值
年龄(岁)				
<25	12	0 (0.0)	12.036	0.024
25~30	20	1 (5.0)	10.325	0.031
30~35	28	5 (17.9)	9.469	0.010
$\geq 35$	37	14 (37.8)		
性别				
男	62	7 (11.3)	10.265	0.012
女	35	13 (37.1)		
NT厚度(mm)				
2.5~3.5	25	1 (4.0)	12.341	0.019
3.5~4.5	35	5 (14.3)	11.247	0.027
4.5~5.5	13	3 (23.1)	10.279	0.031
$\geq 5.5$	24	11 (45.8)		

### 2.5 NT值与胎儿染色体异常发生率的Logistic回归分析

以胎儿染色体异常为因变量(染色体异常: $Y=1$ ,染色体正常: $Y=0$ ),胎儿NT值为自变量进行Logistic回归分析。结果表明,NT值与胎儿染色体异常之间具有正相关性,即随着NT值的增加,胎儿染色体异常率风险增加,NT值是胎儿染色体异常的独立预测因素。具体结果详见表3。

表3 胎儿NT值与胎儿染色体异常发生率的Logistic回归分析

变量	OR(95%CI)	B	$\chi^2$ 值	P值
NT增厚胎儿测量值	3.236(2.415~6.579)	1.068	16.928	<0.01

## 3 讨论

目前产前检查是世界上实用性强且应用广泛的一种可以预防胎儿出生异常的方式<sup>[7-8]</sup>。生出异常胎儿的家庭受到的影响是非常大的,尤其是一些肢体患有严重畸形、身体发育有问题以及智力障碍等胎儿<sup>[9]</sup>。研究报道,孕妇的年龄、叶酸摄入量、卵巢受到有毒化学物、放射物质、病毒以及重金属离子等有害物质对其伤害均会对胎儿的生长发育产生较大的影响,上述因素会导致胎儿发育<sup>[10-11]</sup>。

近几年,NT检测在临床胎儿超声检查中应用广泛,且发挥效果显著。NT主要是指胎儿的颈部皮肤下位于皮肤和软组织高回声带之间的无回声带。若胎儿的染色体或发育出现异常,颈部淋巴管和颈部静脉窦的连通发生延迟而引起淋巴回流发生障碍,此时颈部积聚了过多的淋巴液而使NT增厚显著。另外,孕10周~19周的胎儿的部分结构发育不全而无法对其准确判断。国内外研究表明NT增厚检测可以作为临床孕妇早期筛查一项有效且敏感的超声指标<sup>[12]</sup>。还有研究报道NT增厚与胎儿染色体异常的发生具有相关性,临床主要以染色体数目异常为主<sup>[13-14]</sup>。

本研究检测出NT $\geq 2.5$ mm的胎儿97例并进行染色体核型分析,检出染色体异常患儿20例(20.62%),其中18-三体1例(5.0%),21-三体6例(30.0%)。徐慧等<sup>[15]</sup>对73例NT $\geq 3$ mm的胎儿进行染色体核型分析,染色体异常患儿10例(13.7%);孙丽娟等<sup>[16]</sup>对108例NT增厚胎儿行染色体核型分析,染色体异常患儿20例(18.5%)。吴小青等<sup>[17]</sup>对3240例高龄孕妇行

染色体核型分析,染色体异常患儿145例,其中三体综合征50例(34.5%),本研究结果与其具有一致性。因此在临床上采用超声对NT增厚的胎儿进行检查是重要的筛查指标,也可以作为孕妇进行介入性产前诊断的证据。而NT增厚是临床上筛查胎儿三体征,尤其是21-三体综合征的重要指标。

对不同年龄段孕妇、不同性别胎儿以及NT厚度不同的孕妇与染色体异常率之间的关系分析,本研究结果表明, $\geq 35$ 岁孕妇组与其他年龄段孕妇相比染色体异常率最高;女性胎儿染色体异常率高于男性胎儿;NT $\geq 5.5$ mm组胎儿染色体异常率高于NT厚度为2.5mm~3.5mm组和3.5mm~4.5mm组,且两两之间有差异统计学意义( $P < 0.05$ ),与NT厚度4.5mm~5.5mm组的相比无差异统计学意义( $P > 0.05$ )。研究表明,高龄孕妇尤其是分娩年龄 $\geq 35$ 岁的孕妇是胎儿发生染色体异常的高发人群,其可能原因是高龄孕妇的卵巢功能减退、卵子老化以及形成生殖细胞时容易发生染色体畸变或不分离而引起染色体发生异常。因此,在临床上,研究者建议将 $\geq 35$ 岁孕妇作为一种行介入性产前诊断的重要指标<sup>[18-19]</sup>。在临床上对妊娠20周~24周孕妇检测NT增厚并对其行介入性检测,用超声检查胎儿畸形,这样可以使直接行介入性产前诊断的孕妇的假阴性率和发生不良妊娠风险率降低。不同性别胎儿的染色体异常率有一定的差异,不同研究报道也有不同的结论<sup>[20]</sup>。

本研究结果NT厚度为2.5mm~3.5mm时,有2例胎儿的染色体发生异常,其原因可能是与对NT厚度的判定标准有一定关系。国内外学者将NT $\geq 3$ mm作为孕妇行染色体核型分析的判定标准<sup>[21]</sup>;此外也可能与本研究选取的样本量不足有一定关系,因此并不能排除NT厚度2.5mm~3.5mm的孕妇具有较高的染色体异常风险率,需要选取更大样本量进行后续研究。本研究的NT值与胎儿染色体异常率之间的相关性分析表明,NT值与胎儿染色体异常率之间呈显著正相关性( $\chi^2 = 13.583$ ,  $P < 0.01$ );进一步采用Logistic回归方程分析,随着NT厚度的增加胎儿染色体出现异常的概率也不断升高,NT厚度增加是胎儿发生染色体异常的独立预测因素。对孕11周~19周胎儿行NT厚度测量,可以对具有高风险性的缺陷胎儿进行筛查,然后行染色体核型分析和孕中期胎儿畸形超声检查,从而避免缺陷胎儿的出生。

综上所述,在孕妇孕早期采用四维彩超检测NT厚度,其具有操作简单且高准确性优势。对NT增厚孕妇女进一步行染色体核型分析等检查,并对其密切随访观察,有助于检出畸形胎儿,达到优生优育的目的。

## 参考文献

- [1] 马涛,杨晓,岳军,等. 妊娠中晚期超声软指标与胎儿染色体异常及其围生结局[J]. 实用妇产科杂志,2017,33(2):110-113.
- [2] 李载红,洪燕,覃伶伶,等. 超声检查颈项透明层增厚在胎儿染色体异常诊断中的应用价值[J]. 实用医学杂志,2016,32(3):402-405.
- [3] 宋桂宁,梁梅英,魏艳秋,等. 胎儿颈项透明层增厚与染色体异常的关系[J]. 中国妇产科临床杂志,2011,12(4):265-267.
- [4] 江美丽,廖灿. 胎儿颈项透明层厚度在早孕期筛查胎儿畸形的研究进展[J]. 中国优生与遗传杂志,2011,19(6):123-125.
- [5] 孙倩,许静,胡顺琴,等. 胎儿颈项透明层厚度与不良妊娠结局[J]. 中华围产医学杂志,2013,16(9):551-554.
- [6] 姚妍怡,宋婕萍,徐淑琴,等. 妊娠早期胎儿颈项透明层增厚的妊娠风险与遗传咨询[J]. 中华妇幼临床医学杂志(电子版),2013,9(1):48-50.

- [7] 朱继红. 产前超声软指标检查与母体血清学联合检测筛查胎儿染色体异常[J]. 中国临床医学影像杂志, 2016, 27(1): 38-41.
- [8] 黄竹娟, 韦业平, 黄燕. 产前检查对妊娠结局和围生儿状况的影响[J]. 中国医药导报, 2011, 8(32): 47-48.
- [9] 顾京红, 蒋荣珍, 沈国芳, 等. 598例妊娠中晚期胎儿超声异常与染色体异常的关系[J]. 实用妇产科杂志, 2015, 31(2): 139-143.
- [10] 任芸芸, 李笑天, 严英榴, 等. 中孕期超声筛查胎儿染色体异常软指标的临床价值[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2008, 24(1): 41-43.
- [11] 叶亚梅. 孕早期不同超声异常指标在筛查胎儿染色体异常中的临床价值[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2017, 9(2): 154-158.
- [12] Adekunle O, Gopee A, el-Sayed M, et al. Increased first tri-mester nuchal translucency; pregnancy and infant outcomes after routine screening for Down's syndrome in an unselected antenatal population[J]. Br J Radiol, 1999, 72(857): 457-460.
- [13] 陆叶, 孙淑湘, 张亚俊. 60例孕11-13~(+6)周颈项透明层增厚胎儿的妊娠结局分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2012, (7): 80-82.
- [14] Acaeo GL, Barini R, Pinto JW, et al. Nuchal translucency: an ultrasound marker for fetal chromosomal abnormalities[J]. Sao Paulo Med J, 2001, 119(1): 19-23.
- [15] 徐慧, 燕凤, 郭芬芬, 等. 胎儿颈项透明层厚度与染色体异常关系的探讨[J]. 中国产前诊断杂志(电子版), 2012, 4(3): 19-22.
- [16] 孙丽娟, 王欣, 吴青青, 等. 超声检查胎儿颈项透明层厚度在筛查胎儿染色体异常中的价值[J]. 中华妇产科杂志, 2013, 48(11): 819-823.
- [17] 吴小青, 李英, 谢晓蕊, 等. 3240名高龄孕妇胎儿染色体核型分析[J]. 中华医学遗传学杂志, 2014, 31(2): 255-257.
- [18] 李素萍, 苗正友, 金玉霞, 等. 796份胎儿脐血染色体核型分析与产前诊断[J]. 中华医学遗传学杂志, 2013, 30(4): 490-491.
- [19] 杨昕, 廖灿, 李东至, 等. 介入性产前诊断术后妊娠结局分[J]. 中华围产医学杂志, 2014, 17(7): 482-484.
- [20] 尧秀容. 胎儿多发畸形超声诊断与染色体异常的相关性[J]. 中国现代医生, 2012, 50(30): 23-25.
- [21] Baer RJ, Nortor ME, Shaw GM, et al. Risk of selected structural abnormalities in infants after increased nuchaltrans lucency measurement[J]. Am J Obstet Gynecol, 2014, 211(6): 675.

(收稿日期: 2019-05-23)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2020.06.016

· 妇科与生殖医学 ·

## 滋养层血流在超声诊断早期宫内妊娠中的应用

柳忠锋 刘美燕 孙艳华 殷伟红 史历 杨蓓蓓 刘莉红<sup>△</sup>

滨州医学院烟台附属医院超声医学科, 山东 烟台 264100

**【摘要】** 目的 探讨以滋养层血流作为早期宫内妊娠(IUP)的诊断标志在临床中的应用。方法 对120例意外妊娠患者进行阴道彩色多普勒超声检查, 将二维图像、血流分布及频谱特征进行回顾性分析并将105例宫内妊娠与105例非妊娠育龄期妇女比较, 将意外妊娠患者超声检查结果与手术病理结果或临床随访结果进行对照分析并对宫内液性暗区旁双向血流频谱的峰值流速(PSV)、舒张期末速度(EDV)、最大收缩期速度(S)与舒张期末速度(D)的比值(S/D)、阻力指数(RI)构建ROC曲线。结果 宫内妊娠妇女滋养层血流的PSV(10.37±4.35)cm/s, EDV(5.48±2.32)cm/s, S/D 1.92±0.23, RI 0.47±0.06与子宫螺旋动脉的PSV(16.0±4.03)cm/s, EDV(6.47±1.82)cm/s, S/D 2.53±0.31, RI 0.60±0.05相比, 差异均具有统计学意义(均P<0.05), 滋养层血流频谱形态不同于子宫螺旋动脉。以宫内液性暗区旁双向血流频谱PSV、EDV、RI、S/D构建的ROC曲线下面积分别为0.856、0.65、0.981、0.978。结论 滋养层血流频谱形态不同于子宫螺旋动脉, 可以作为诊断早期IUP的标志, 并且可以将诊断早期宫内妊娠的时间提前到卵黄囊出现之前, 具有重要的临床应用价值。

**【关键词】** 宫内妊娠; 滋养层血流; 子宫螺旋动脉

**【中图分类号】** R714

**【文献标识码】** A

**Application of trophoblastic blood flow in the ultrasound diagnosis of early intrauterine pregnancy** LIU Zhongfeng, LIU Meiyuan, SUN Yanhua, YIN Weihong, SHI Li, YANG Beibei, LIU Lihong<sup>△</sup>. Department of Ultrasound, Yantai Affiliated Hospital of Binzhou Medical University, Yantai 264100, Shandong, China

**【Abstract】 Objective** To explore the application of trophoblastic blood flow as a marker of early intrauterine pregnancy (IUP). **Methods** Vaginal color doppler ultrasonography was performed on 120 patients with unplanned pregnancy. The characteristics of two-dimensional images, blood flow distribution and frequency spectrum

<sup>△</sup>【通讯作者】刘莉红, E-mail: 573429008@qq.com



were analyzed retrospectively, and compared between 105 cases of IUP (IUP group) and non-pregnant women (non-pregnant group). The results of ultrasound examination in unplanned pregnancy were compared with the results of surgical pathology or clinical follow-up, and the receiver operating characteristic (ROC) curve of two-way blood flow to the side way of the dark area of fluid in the uterine cavity was constructed. **Results** The peak flow velocity (PSV,  $1.037 \pm 4.35\text{cm/s}$ ), end-diastolic velocity (EDV,  $5.48 \pm 2.32\text{cm/s}$ ), S/D ( $1.92 \pm 0.23$ ) and resistance index (RI,  $0.47 \pm 0.06$ ) of trophoblastic blood flow in IUP group and the PSV ( $16.0 \pm 4.03\text{cm/s}$ ), EDV ( $6.47 \pm 1.82\text{cm/s}$ ), S/D ( $2.53 \pm 0.31$ ), RI ( $0.60 \pm 0.05$ ) of spiral artery were significantly different in non-pregnant group, with statistically significant differences ( $P < 0.05$ ). The blood flow spectrum of trophoblast was different from the uterine spiral artery. The area under the ROC curve of PSV, EDV, RI and S/D was 0.856, 0.65, 0.981 and 0.978 respectively. **Conclusions** Trophoblastic blood flow as an early marker of diagnosing IUP is different from the uterine spiral artery which can advance the time of early diagnosis of IUP before the yolk sac appeared, with high application value.

**【Key words】** Intrauterine pregnancy; Trophoblastic blood flow; Uterine spiral artery

超声诊断早期宫内妊娠(intrauterine pregnancy, IUP)的标准一般是在孕妇5.5周(平均孕囊直径8mm)左右时通过经阴道超声探测到宫内妊娠囊内出现卵黄囊,而随后出现的胚芽及原始心管搏动更加验证了以卵黄囊的出现为明确诊断早期IUP的标志<sup>[1-2]</sup>。但是随着人们生殖健康需求越来越高,一些高龄、习惯性流产或体外受精-胚胎移植的育龄妇女迫切需要及早、确切地诊断早期IUP而采取保胎措施;另外由于非意愿妊娠妇女要求尽早终止妊娠,但待卵黄囊等征象都出现确诊为宫内妊娠时再行药物流产或人工流产,带给患者的身心伤害与经济压力均增大,因此寻求一种早于以卵黄囊这一征象为诊断IUP标志出现之前诊断早期IUP是超声医师、临床医师、孕妇的共同追求<sup>[3-4]</sup>。卵子从受精后6天~7天以囊胚形式植入子宫壁开始,子宫内膜深层的子宫螺旋动脉逐渐被重塑成为滋养层血管<sup>[5-6]</sup>,超声仪器的多普勒功能可以清晰的显示和定量的测量这种血管重塑过程中的血流参数的变化,因此本研究探讨能否以孕囊周围的滋养层血流的出现作为早期IUP的诊断标志,争取为临床医师更早地判断孕妇是否宫内妊娠提供有意义的信息。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选取2017年1月至2019年8月滨州医学院烟台附属医院妇科门诊诊治的意外妊娠妇女120例作为研究对象,将其中105例确诊宫内妊娠者划为宫内妊娠组。纳入标准:尿妊娠试验(+)、血 $\beta$ -hCG高于正常值、超声发现宫内液性暗区并且其内未出现卵黄囊结构。排除标准:①意欲继续妊娠或对妊娠终止与否犹豫不决者;②服用血管活性药物,患高血压、溶血、凝血、血栓性疾病。所有研究对象签订知情同意书,登记联系方式并进行随访观察。选取同期健康查体非妊娠育龄期妇女105例作为非妊娠组,经阴道超声检查未见明显异常。所有患者均经临床随访、手术及病理明确诊断。本研究已获滨州医学院烟台附属医院伦理委员会批准。

### 1.2 仪器与方法

采用GE Voluson E8超声诊断仪,IC5-9-D腔内探头,中心频率为5.0MHz。常规妇科二维超声检查包括常规扫查子宫、双侧卵巢、双侧附件区及盆腔,发现宫内液性暗区后,采用彩色多普勒血流显像(color Doppler flow imaging, CDFI)模式观察宫内液性暗区旁的血流分布情况,调整彩色速度标尺 $2\text{cm/s} \sim 12\text{cm/s}$ ,以部分血管节段刚开始出现多彩镶嵌血流为标准,在多彩镶嵌血流信号处放置2mm的取样容积(无需调整声束与

血流方向夹角),用脉冲多普勒(pulsed wave Doppler, PW)成功取得5个以上基本相同的双向连续频谱,自动包络峰值流速(peak flow velocity, PSV)、舒张期末速度(end-diastolic velocity, EDV)、最大收缩期速度(S)与舒张期末速度(D)的比值(S/D ratio, S/D)、阻力指数(resistance index, RI)。所有频谱的获取均由同一超声科医师在2min之内完成,每个数据均测量3次取其平均值。105例非妊娠育龄期妇女经阴道超声检查,于子宫内膜与子宫肌层交界处以同样的方法取双向血流连续频谱。所有病例均随访至卵黄囊和原始心管搏动出现或进行病理检查。

### 1.3 统计学处理

采用SPSS 21.0软件对相关数据进行统计分析。计量资料采用 $t$ 检验,以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示; $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。采用ROC曲线分析多普勒血流参数诊断早期IUP的价值。

## 2 结果

### 2.1 随访结果

120例患者中最终有95例宫腔内出现卵黄囊及原始心管搏动,10例患者病理结果显示为胚胎组织,15例患者病理结果显示无绒毛组织定为假孕囊。

### 2.2 超声结果

疑似宫内妊娠120例首次超声检查宫腔内均可显示一个液性暗区,CDFI显示105例患者宫腔内液性暗区周围可显示数量不等的多彩镶嵌状彩色血流束,PW显示血流脉冲多普勒频谱形态呈对称分布于基线上线下的脉动性充填型,包络线不清晰、欠光滑,呈毛刺状,阻力较低,PSV: $10.37 \pm 4.35\text{cm/s}$ , EDV: $5.48 \pm 2.32\text{cm/s}$ , S/D: $1.92 \pm 0.23$ , RI: $0.47 \pm 0.06$ 。具体结果详见图1。最终随访及病理证明该105例患者宫内妊娠。非妊娠育龄期妇女子宫螺旋动脉脉冲多普勒频谱形态呈对称分布于基线上线下的脉动性充填型,包络线清晰光滑,舒张期血流较低,阻力较高,PSV: $16.0 \pm 4.03\text{cm/s}$ , EDV: $6.47 \pm 1.82\text{cm/s}$ , S/D: $2.53 \pm 0.31$ , RI: $0.60 \pm 0.05$ 。具体结果详见图2。该105例宫内妊娠组妇女的滋养层血流的PSV、EDV、S/D、RI与非妊娠组妇女子宫螺旋动脉相比,差异均具有统计学意义( $t = 7.969, P = 0.000; t = 3.097, P = 0.004; t = 10.629, P = 0.000; t = 10.539, P = 0.000$ )。意外怀孕妇女中另15例患者未探及滋养层血流频谱,仅探及子宫螺旋动脉频谱,PSV: $(16.15 \pm 6.82)\text{cm/s}$ , EDV: $(6.94 \pm 2.8)\text{cm/s}$ , S/D: $2.03 \pm 0.19$ , RI: $0.59 \pm 0.06$ ,病理检查

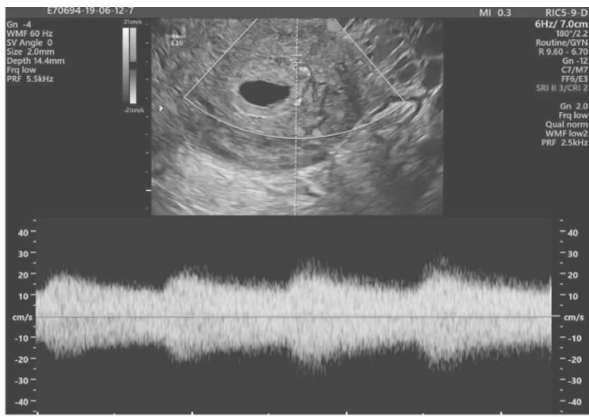


图1 子宫滋养层血流频谱

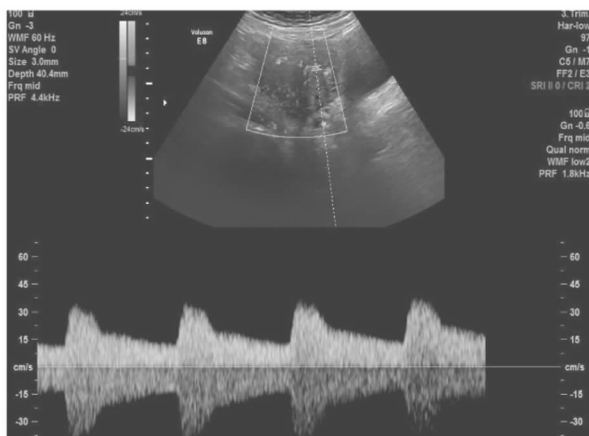


图2 子宫螺旋动脉血流频谱

显示无绒毛组织定为假孕囊。

### 2.3 ROC 曲线分析

在尿妊娠试验(+)、血 $\beta$ -hCG高于正常值、超声首次发现宫内液性暗区并且其内未出现卵黄囊结构的前提下,根据随访或病理结果确定的宫内妊娠105例和假孕囊15例测定宫内液性暗区旁双向血流的PSV、EDV、RI及S/D值,建立ROC曲线,曲线下面积分别为0.856、0.65、0.981、0.978,当分别处14.48、5.28、0.56、2.3最佳截断值时,对应灵敏度、特异度分别为87.5%、59.4%、100%、96.9%;80%、80%、90%、90%,由此可知,在诊断价值方面,PSV中等,EDV较小,RI与S/D均较高,RI与S/D构建的ROC曲线相比,差异无统计学意义( $Z=0.308, P=0.758$ )。具体结果详见图3。

### 3 讨论

超声诊断IUP的标准一般是在孕妇5.5周(平均孕囊直径8mm)左右时经阴道超声探测到宫内妊娠囊内出现卵黄囊、胚芽及原始心管搏动,这验证了卵黄囊出现作为标志诊断早期IUP的准确性<sup>[7]</sup>。在卵黄囊出现之前的妊娠囊以往超声检查根据蜕膜内征、双蜕膜征来诊断IUP,有学者提出单独以蜕膜内征来诊断宫内早孕要谨慎<sup>[8,9]</sup>。本研究探讨能否以孕囊周围的滋养层血流的出现作为早期IUP的诊断标志,以期为宫内妊娠临床诊断提供价值性参考。

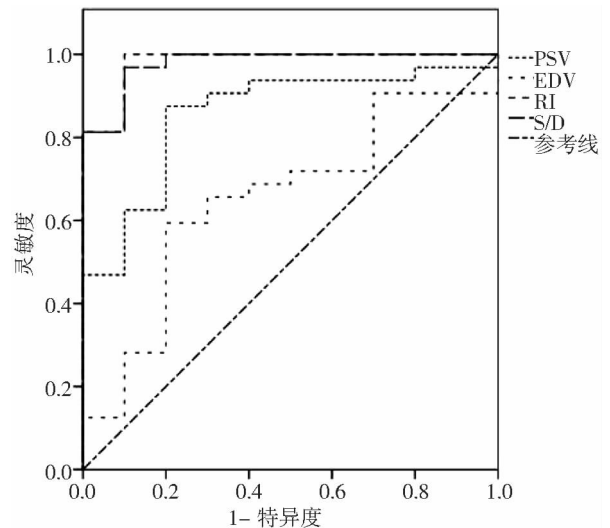


图3 宫内液性暗区旁双向血流ROC曲线

子宫螺旋动脉分为螺旋动脉内膜段、螺旋动脉肌层段<sup>[10]</sup>。CDFI模式下由于子宫螺旋动脉彩色遵循彩色多普勒显像原理,经腹部观察时前壁肌层内的血管向内膜走行因血流方向背离探头显示为蓝色,后壁肌层内的血管向内膜走行显示为红色。在形态学上子宫螺旋动脉存在螺旋和卷曲,内径在几十微米,相对于多普勒测量取样容积相差数十倍,测量时无需调整声束与局部血流方向夹角<sup>[11]</sup>。而其走行的空间大体方向仍有角度依赖性,测量时遵循取样线与血流束夹角 $60^\circ$ 以内原则。频谱显示为脉动性充填型,于基线上下对称分布,包络线清晰光滑,舒张期血流较低,阻力较高。

子宫螺旋动脉的重塑始于栓塞,提示滋养细胞侵入螺旋动脉管腔<sup>[12-13]</sup>,有学者提出滋养栓子或不完整<sup>[14]</sup>,本质上是血栓形成后机化再通管腔局部狭窄,狭窄处就是子宫螺旋动脉与滋养层血管的交界。我们观测到孕囊周围彩色血流时,将速度标尺调低至 $2\text{cm/s} \sim 12\text{cm/s}$ ,狭窄局部血流因超过尼奎斯特频率极限而出现混迭,多彩镶嵌血流信号出现,并且绝大多数出现在底蜕膜与肌层交界部位。受精后12周前血管内滋养细胞只重塑了子宫螺旋动脉管壁,扩张了管腔内径,并没有改变其本身的螺旋状态,所以滋养层血流频谱表现为对称分布于基线上下,阻力减低。在本组病例中观测到多彩镶嵌血流信号位置随着孕期的延长由位于底蜕膜内向位于底蜕膜与子宫肌层边界处移动的现象,这一现象能否与血管内滋养细胞侵入母体血管并以逆行(逆动脉血流方向)的方式沿着管腔下行程度相对应<sup>[15]</sup>,有待于进一步的研究或者动物实验来证实。

妊娠期妇女,滋养层血流频谱与子宫螺旋动脉血流频谱为同一支血管的不同节段、不同生理状态的不同超声多普勒表现,二者特征有所区别<sup>[16]</sup>。本研究显示二者频谱特征相比差异明显,120例患者中有105例患者宫腔内液性暗区旁观察到数量不等的多彩镶嵌状彩色血流,PW显示为滋养层血流频谱形态,相较于非妊娠育龄期妇女子宫螺旋动脉,妊娠期妇女滋养层血流PSV明显更低,EDV明显更高,从而使得RI和S/D明显更低,这更好地解释了妊娠过程中子宫螺旋动脉重构过程:从受精后6天~7天囊胚植入子宫壁开始到子宫螺旋动脉受绒毛外血

管内滋养细胞侵蚀、浸润,血管壁中层由纤维蛋白物质取代平滑肌和结缔组织<sup>[17]</sup>。此重构过程亦是滋养层血流频谱的特征性形态的形成基础。本研究分别用宫内液性暗区旁双向血流的PSV、EDV、RI、S/D构建ROC曲线,发现RI和S/D预测早早孕的价值较高,当RI的临界点为0.56时,其预测IUP的诊断效率最大,灵敏度100%、特异度90%;当S/D的临界点为2.3时,其预测IUP的诊断效率最大,灵敏度96.9%、特异度90%,这更加反映了妊娠期子宫螺旋动脉血流动力学的变化。通过上述对滋养层血流谱与子宫螺旋动脉血流频谱的形成机理及频谱特征的分析,我们可以从血流参数及频谱形态上明确区分二者血流特征,辨认出滋养层血流,从而可以确定妊娠囊着床的部位<sup>[18]</sup>,确诊早期IUP。本研究中有10例患者超声诊断宫腔内液性暗区旁存在滋养层血流,但是最终随访未见到卵黄囊和原始心管搏动,病理结果为胚胎绒毛组织,导致这一结果的原因需要进一步研究,可能与胚胎停止发育有关。

综上所述,对于尿妊娠试验(+)、血 $\beta$ -hCG高于正常值、超声首次发现宫内液性暗区并且其内未出现卵黄囊结构的患者,滋养层血流可以作为诊断早期IUP的标志,并且可以将确诊早期宫内妊娠的时间提前到卵黄囊出现之前,具有重要的临床应用价值;本文验证了滋养层血流与妊娠相关的唯一性和特异性,可加深对生化妊娠、植入性胎盘、人工流产等妊娠相关性疾病的认识,丰富了超声可视性研究的理论基础,从而为临床诊断提供价值性参考。

### 参 考 文 献

[1] Dooley WM, Chaggar P, De Braud LV, et al. Effect of morphological type of extrauterine ectopic pregnancy on accuracy of preoperative ultrasound diagnosis [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2019, 54(4): 538-544.

[2] Cunningham FG, Leveno KJ, Bloom SL, et al. *Williams Obstetrics* [M]. United States: McGraw-Hill Education, 2018: 200-213.

[3] Carbillon L, Ziou M, Challier JC, et al. Doppler and immunohistochemical evaluation of decidual spiral arteries in early pregnancy [J]. *Gynecol Obstet Invest*, 2005(59): 24.

[4] Kaufmann P, Black S, Huppertz B. Endovascular trophoblast invasion: Implications for the pathogenesis of intrauterine growth retardation and pre-

eclampsia [J]. *Biology of Reproduction*, 2003, 69(1): 1-7.

[5] 何以枚,高上达,林礼务,等.经阴道或经直肠彩色多普勒超声检测滋养层血流对异位妊娠早期鉴别诊断的价值[J/CD]. *中华医学超声杂志:电子版*, 2011, 8(1): 93-102.

[6] 李胜利,罗国阳. *胎儿畸形产前超声诊断学*, 第2版. 科学出版社, 2017: 73.

[7] 沈雁萍. *新解读妊娠高血压疾病* [M]. 8版. 沈阳: 科学技术出版社, 2009: 12-13.

[8] Cartwright JE, Fraser R, Leslie K, et al. Remodelling at the maternal-fetal interface: relevance to human pregnancy disorders [J]. *Reproduction*, 2010, 140(6): 803-813.

[9] 刘莉红,柳志峰,殷伟红,等.滋养层血流频谱作为早期宫内妊娠诊断指标的探讨. *中国医学影像技术*, 2018, 34(1): 67-70.

[10] 董丽丽,李银凤,刘改文,等.阴道超声联合血清 $\beta$ -HCG、P水平检测对输卵管妊娠早期患者诊断符合率的影响[J]. *中国性科学*, 2019, 28(4): 54-58.

[11] Weiss G, Sundl M, Glasner A, et al. The trophoblast plug during early pregnancy: a deeper insight [J]. *Histochem Cell Biol*, 2016, 146(6): 749-756.

[12] Mei JY, Afshar Y, Platt LD. First-trimester ultrasound [J]. *Obstetrics and Gynecology Clinics*, 2019, 46(4): 829-852.

[13] David G, Morrison. Point of care ultrasound utilization for the evaluation of ectopic pregnancy in the emergency department [J]. *Journal of Emergency Nursing*, 2019, 45(6): 707-711.

[14] Santhirakumaran S, Tay J, Lees C. The relationship between maternal characteristics and carotid intima-media thickness using an automated ultrasound technique [J]. *Hypertens Pregnancy*, 2019, 38(4): 252-259.

[15] 吴敦苗. 经阴道彩超在早期异位妊娠中的诊断价值[J]. *影像研究与医学应用*, 2019, 3(8): 126-127.

[16] 王帮宣,赵明琼. 彩色多普勒超声检测滋养层血流对异位妊娠早期鉴别诊断的评估[J]. *现代养生(下半月版)*, 2018(10): 37-38.

[17] 姚平. 经腹和经阴道联合彩超检查对输卵管妊娠的诊断价值[J]. *家庭医药*, 2018(2): 59.

[18] 白俊萍,李俊魁,李迎春,等. CDFM联合血清 $\beta$ HCG在异位妊娠早期诊断中的应用价值分析[J]. *国际检验医学杂志*, 2018, 39(13): 1648-1651.

(收稿日期:2019-09-04)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2020.06.017

· 妇科与生殖医学 ·

## 妊娠期糖尿病胎儿孕晚期超声心动图特征及围产期变化

余晓英<sup>△</sup> 吕青青 杨飞

杭州师范大学附属医院淳安分院特检科, 杭州 311719

【摘要】目的 探讨妊娠期糖尿病(GDM)患者孕晚期胎儿及围产期新生儿超声心动图特征,分析妊娠

<sup>△</sup>【通讯作者】余晓英, E-mail: yuxiaoying12312312@163.com

期糖尿病对胎儿心功能的影响。**方法** 选取2017年1月至2018年9月杭州师范大学附属医院淳安分院规律产检并生产的57例妊娠期糖尿病孕妇作为研究对象。将这57例孕妇设为GDM组,另选取同期健康孕妇60例设为对照组。分别于分娩前1周及分娩后3天内对胎儿及新生儿进行超声检查,分析两组孕妇胎儿、新生儿超声心脏结构、功能特点。**结果** ①胎儿心脏结构方面,GDM组LVEDL、RVEDL、LVEDD低于对照组,RV球形指数、IVS厚度、LV厚度、RV厚度均高于对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );新生儿心脏结构方面,GDM组RVEDD、RV球形指数、IVS厚度、LV厚度、RV厚度高于对照组,LVEDL、RVEDL、LVEDD低于对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );GDM胎儿组RV球形指数、IVS厚度、LV厚度、RV厚度高于同组新生儿,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );②胎儿心脏功能方面,GDM组LVCO、RVCO、LVEF、RV S'、IVS S'、LV IVRT、RV IVRT、RV IVCT'高于对照组,LV E/A、IVS E/A低于对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );新生儿心脏功能方面,GDM组LV E/A、IVS E/A低于对照组,LVCO、LVEF、IVS S'、LV IVRT、RV IVRT、LV IVCT'、RV IVCT'高于对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );GDM组新生儿RVCO、RV IVCT'低于同组胎儿,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );③心肌工作指数方面:GDM组胎儿及新生儿左室Tei指数及右室Tei指数均高于对照组胎儿及新生儿,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );GDM组内比较,胎儿左室Tei指数高于新生儿,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** GDM胎儿及新生儿在心脏结构及功能方面与正常胎儿及新生儿存在较大差异,表现出心脏负荷增大的征象,这有助于更好地解释GDM围产期新生儿心功能机制,为预防和降低不良母婴结局提供了科学参考。

【关键词】 妊娠期糖尿病;新生儿;心功能;超声

【中图分类号】 R714

【文献标识码】 A

**Characteristics of fetal echocardiography in GDM patients in late pregnancy and perinatal changes** YU Xi-aoying<sup>△</sup>, LYU Qingqing, YANG Fei. Department of Special Inspection, Chun'an Branch of Affiliated Hospital of Hangzhou Normal University, Hangzhou 311719, Zhejiang, China

【Abstract】 **Objective** To investigate the characteristics of fetal echocardiography in patients with gestational diabetes mellitus (GDM) and changes in perinatal period, in order to analyze the effect of GDM on fetal heart function. **Methods** 57 pregnant women with GDM in our hospital from January 2017 to September 2018 were selected as the GDM group. 60 healthy pregnant women at the same time were selected as the control group. Ultrasound examination of the fetus and newborn was performed a week before delivery and 3 days after delivery, and the fetal heart and neonatal ultrasound cardiac structure and functional characteristics were analyzed. **Results** ①In terms of fetal heart structure, the LVEDL, RVEDL, and LVEDD in the GDM group were lower than those in the control group, and the RV spherical index, IVS thickness, LV thickness, and RV thickness were higher than those in the control group, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ); In terms of neonatal cardiac structure, RVEDD, RV spherical index, IVS thickness, LV thickness, and RV thickness were higher in the GDM group than in the control group, and LVEDL, RVEDL, and LVEDD were lower than those in the control group, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ); The RV spherical index, IVS thickness, LV thickness, and RV thickness in the GDM fetus group were higher than those in the same group ( $P < 0.05$ ). ②In terms of fetal cardiac function, LVCO, RVCO, LVEF, RV S', IVS S', LV IVRT, RV IVRT, and RV IVCT' were higher in the GDM group than in the control group, and LV E/A and IVS E/A were lower than the control group. Statistically significant ( $P < 0.05$ ); In terms of neonatal cardiac function, LV E/A and IVS E/A in the GDM group were lower than those in the control group, and LVCO, LVEF, IVS S', LV IVRT, RV IVRT, LV IVCT', and RV IVCT' were higher than those in the control group. Statistical significance ( $P < 0.05$ ); The neonatal RVCO and RV IVCT in the GDM group were lower than those in the same group, and the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ). ③In respect to myocardial work index, the left ventricular Tei index and right ventricular Tei index of the fetuses and neonates in the GDM group were higher than those in the control group, with statistically significant differences ( $P < 0.05$ ). In the GDM group, the fetal left ventricular Tei index was higher than that of the newborn, with statistically significant differences ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** GDM fetuses and neonates have significant differences in cardiac structure and function from normal fetuses and neonates, showing signs of increased cardiac load, which helps to better explain the mechanism of fetal cardiac function in perinatal GDM and provides a scientific reference for preventing and reducing adverse maternal and child outcomes.

【Key words】 Gestational diabetes mellitus; Newborns; Cardiac function; Ultrasound

妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)是围产期胎儿死亡的主要原因,研究表明<sup>[1]</sup>,孕妇孕期患有GDM,围产期胎儿死亡风险增加5倍。关于妊娠期糖尿病对胎儿的影响机制,目前比较统一的认识为“佩德森假说”,该假说认为母体高血糖状态刺激胎儿胰岛β细胞,导致胎儿高胰岛素血症,进而引起代谢率增加和胎儿低氧血症倾向<sup>[2]</sup>。胎儿心脏是受胰岛素血症和缺氧影响的主要器官之一,以往报道显示<sup>[3-4]</sup>,在糖尿病母亲的胎儿和新生儿中普遍存在心肌肥大,且GDM母亲分娩的婴儿在以后的生活中也会增加心血管疾病的发病率及死亡率。GDM胎儿心肌肥大的机制目前的研究表明<sup>[5]</sup>,可能是通过影响心肌纤维结构进而影响心脏的构造、心肌变形及心功能。传统的超声检查已经发现母体存在GDM的胎儿和新生儿存在心脏舒张功能障碍和收缩性增加的证据。然而现代心脏成像模式如多普勒和斑点追踪,已经从根本上改变了超声心动图的监测方式和数据指标,提高了其灵敏度,甚至对于轻微的心肌损伤也能够在超声心动图上找到证据。目前并无前瞻性数据探讨GDM胎儿围产期心脏功能和从胎儿到新生儿心脏功能的变化,为了弥补这一不足,笔者团队进行了一项横断面研究。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选取2017年1月至2018年9月杭州师范大学附属医院淳安分院规律产检并生产的57例妊娠期糖尿病孕妇作为研究对象,将这57例孕妇设为GDM组。纳入标准:①符合《2015年国际妇产科联盟妊娠期糖尿病诊疗指南》中的诊断标准<sup>[6]</sup>;②足月单胎,孕周在39周~41周;③孕期检查无其他并发症。排除标准:①胎儿先天性心脏病、畸形、瓣膜反流等疾病者;②死胎、死产;③孕前存在糖尿病者;④严重心肝肾功能不全、血液疾病者。另取同期健康单胎孕妇60例设为对照组。研究经过医学伦理委员会批准通过,患者及家属知情同意并签署同意书。

### 1.2 检查方法

采用迈瑞DC-8, VolusonE6等彩超诊疗仪器,探头频率是2MHz~6MHz,设定程序为产科检查模式;对胎儿以下指标进行检查,所有参数均连续测量3个周期,取其平均值。具体如下:①结构指数:左室舒张末期内径(left ventricular end diastolic diameter, LVEDD)、左室舒张末期长度(left ventricular end diastolic length, LVEDL)、右室舒张末期内径(right ventricular end diastolic diameter, RVEDD)、右室舒张末期长度(right ventricular end

diastolic length, RVEDL),计算RV/LV EDD比率、左室球形指数(LV sphericity index)、右室球形指数(RV sphericity index);测量室间隔厚度(interventricular septum thickness, IVSs)、左室壁厚度(left ventricular wall thickness, LVWT)、右室壁厚度(right ventricular wall thickness, RVWT);②心脏功能指数:心率(heart rate, HR)、左室输出量(left ventricular output, LVCO)、右室输出量(right ventricular output, RVCO)、左室射血分数(left ventricular ejection fraction, LVEF)、室间隔流速(interventricular septal, IVS S')、右室血流速度(right ventricular septal, RV S')、左室等容舒张时间(left ventricular isovolumic relaxation time, LV IVRT)、右室等容舒张时间(right ventricular isovolumic relaxation time, RV IVRT)、左室E/A峰值(LV E/A)、右室E/A峰值(RV E/A)、室间隔E/A峰值(IVS E/A)、左室等容收缩时间(left ventricular isovolumetric contraction time, LV IVCT)、右室等容收缩时间(right ventricular isovolumetric contraction time, RV IVCT);③心肌工作指数:测量二尖瓣/三尖瓣血流A峰终止位置到下一心动周期E峰起始位置的时间间隔(Ra1、Ra2),主动脉射血时间(Rb1)、肺动脉射血时间(Rb2),计算左室Tei指数=(Ra1-Rb1)/Rb1,右室Tei指数=(Ra2-Rb2)/Rb2。

### 1.3 统计学处理

采用SPSS 19.0软件对相关数据进行统计分析。计量资料组间比较采用 $t$ 检验,组内分娩前后比较采用配对 $t$ 检验,以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示;计数资料组间比较采用 $\chi^2$ 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 两组孕妇基线资料比较

两组孕妇基线资料比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。具体结果详见表1。

### 2.2 两组孕妇胎儿、新生儿心脏结构超声数据比较

胎儿心脏结构方面,GDM组LVEDL、RVEDL、LVEDD低于对照组,RV球形指数、IVS厚度、LV厚度、RV厚度均高于对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );新生儿心脏结构方面,GDM组RVEDD、RV球形指数、IVS厚度、LV厚度、RV厚度高于对照组,LVEDL、RVEDL、LVEDD低于对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );GDM胎儿组RV球形指数、IVS厚度、LV厚度、RV厚度高于同组新生儿,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。具体结果详见表2。

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

基线资料	GDM组( $n=57$ )	对照组( $n=60$ )	$t/\chi^2$ 值	$P$ 值
产妇年龄(岁)	28.71 ± 3.89	28.46 ± 4.55	0.319	0.751
分娩时孕周(周)	39.22 ± 1.31	39.64 ± 1.57	1.567	0.119
BMI( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	25.46 ± 3.99	25.11 ± 3.27	0.520	0.604
新生儿性别(男/女)	34(59.65)/23(40.35)	36(60.00)/24(40.00)	0.001	0.969
出生时体重(g)	3550 ± 720	3670 ± 850	0.822	0.413
新生儿Apgar评分(分)	9.12 ± 0.88	9.07 ± 0.74	0.333	0.739
产前超声检查距分娩时间(d)	3.21 ± 1.34	3.52 ± 1.46	1.195	0.235
产后超声检查距分娩时间(h)	23.16 ± 13.24	22.76 ± 14.38	0.156	0.876

表2 两组孕妇胎儿、新生儿心脏结构超声数据比较( $\bar{x} \pm s$ )

超声数据	胎儿				新生儿			
	GDM组( $n=57$ )	对照组( $n=60$ )	$t$ 值	$P$ 值	GDM组( $n=57$ )	对照组( $n=60$ )	$t$ 值	$P$ 值
LVEDL(mm)	26.13 ± 3.98	29.34 ± 5.03	3.815	0.000	30.54 ± 3.67	33.78 ± 3.32	5.012	0.000
RVEDL(mm)	24.03 ± 4.67	30.35 ± 6.84	5.807	0.000	28.87 ± 4.03	32.23 ± 3.34	4.920	0.000
LVEDD(mm)	12.76 ± 1.89	14.13 ± 2.21	3.595	0.000	15.21 ± 1.34	16.89 ± 1.78	5.745	0.000
RVEDD(mm)	16.23 ± 1.95	16.84 ± 1.88	1.723	0.087	15.54 ± 1.33	13.98 ± 1.57	5.748	0.000
RV/LV EDD 比率	1.21 ± 0.33	1.22 ± 0.36	0.156	0.876	1.01 ± 0.14	0.97 ± 0.13	1.602	0.112
左室球形指数	0.48 ± 0.09	0.49 ± 0.07	0.673	0.502	0.51 ± 0.05	0.50 ± 0.09	0.737	0.462
右室球形指数	0.64 ± 0.12	0.57 ± 0.08	3.729	0.000	0.54 ± 0.09 <sup>a</sup>	0.42 ± 0.07	8.073	0.000
IVS 厚度(mm)	4.66 ± 0.98	3.86 ± 1.13	4.082	0.000	4.22 ± 0.57 <sup>a</sup>	3.61 ± 0.49	6.217	0.000
LV 厚度(mm)	5.13 ± 1.54	4.01 ± 1.09	4.558	0.000	4.57 ± 0.79 <sup>a</sup>	3.68 ± 0.47	7.449	0.000
RV 厚度(mm)	5.17 ± 1.39	4.02 ± 1.13	4.922	0.000	4.61 ± 1.65 <sup>a</sup>	4.04 ± 1.22	2.132	0.035

注:标有“<sup>a</sup>”项表示,组内与胎儿组比较, $P < 0.05$

### 2.3 两组孕妇胎儿、新生儿心脏功能超声数据比较

胎儿心脏功能方面,GDM组LVCO、RVCO、LVEF、RV S'、IVS S'、LV IVRT、RV IVRT和RV IVCT'高于对照组,LV E/A、IVS E/A低于对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );新生儿心脏功能方

面,GDM组LV E/A和IVS E/A低于对照组,LVCO、LVEF、IVS S'、LV IVRT、RV IVRT、LV IVCT'和RV IVCT'高于对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );GDM组新生儿RVCO和RV IVCT'低于同组胎儿,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。具体结果详见表3。

表3 两组孕妇胎儿、新生儿心脏功能超声数据比较( $\bar{x} \pm s$ )

超声数据	胎儿				新生儿			
	GDM组( $n=57$ )	对照组( $n=60$ )	$t$ 值	$P$ 值	GDM组( $n=57$ )	对照组( $n=60$ )	$t$ 值	$P$ 值
心率(次/min)	140.11 ± 19.12	137.56 ± 17.81	0.747	0.457	117.47 ± 21.38	115.18 ± 23.29	0.553	0.581
LVCO(mL/min/kg)	196.45 ± 67.33	137.09 ± 45.02	5.632	0.000	274.03 ± 38.98	250.04 ± 51.53	2.828	0.005
RVCO(mL/min/kg)	251.46 ± 10.39	213.29 ± 73.47	3.885	0.000	217.45 ± 64.33 <sup>a</sup>	208.34 ± 68.87	0.738	0.462
LVEF(%)	38.16 ± 5.14	35.88 ± 2.87	2.982	0.000	41.23 ± 3.74	36.11 ± 3.29	7.872	0.000
IVS S'(cm/s)	0.17 ± 0.03	0.14 ± 0.08	2.659	0.009	0.16 ± 0.04	0.14 ± 0.05	2.381	0.018
RV S'(cm/s)	0.28 ± 0.06	0.18 ± 0.09	7.034	0.000	0.22 ± 0.07	0.20 ± 0.08	1.436	0.154
LV IVRT(ms)	115.47 ± 21.22	101.75 ± 19.67	3.629	0.000	103.23 ± 19.87	78.07 ± 17.22	7.330	0.000
RV IVRT(ms)	116.55 ± 21.43	107.66 ± 16.47	2.523	0.012	90.88 ± 15.57	71.13 ± 12.17	7.666	0.000
LV E/A	0.60 ± 0.22	0.77 ± 0.24	3.988	0.000	0.79 ± 0.39	1.23 ± 0.27	7.125	0.000
RV E/A	0.68 ± 0.17	0.72 ± 0.30	0.881	0.380	0.64 ± 0.24	0.72 ± 0.39	1.328	0.187
IVS E/A	0.60 ± 0.19	0.71 ± 0.14	3.577	0.000	0.75 ± 0.12	1.01 ± 0.42	4.502	0.000
LV IVCT(ms)	108.09 ± 23.01	107.55 ± 18.22	0.141	0.888	105.14 ± 27.11	78.55 ± 14.21	6.692	0.000
RV IVCT(ms)	119.87 ± 37.34	107.18 ± 33.37	1.955	0.048	84.45 ± 9.23 <sup>a</sup>	70.09 ± 19.21	5.110	0.000

注:标有“<sup>a</sup>”项表示,与同组胎儿比较, $P < 0.05$

### 2.4 两组孕妇胎儿、新生儿心肌工作指数比较

GDM组胎儿及新生儿左室Tei指数及右室Tei指数均高于对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );GDM组内比较,胎儿

左室Tei指数高于新生儿,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。具体结果详见表4。

表4 两组孕妇胎儿、新生儿心肌工作指数比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	胎儿		新生儿	
		左室Tei指数	右室Tei指数	左室Tei指数	右室Tei指数
GDM组	57	0.48 ± 0.11	0.47 ± 0.14	0.40 ± 0.06 <sup>a</sup>	0.42 ± 0.11
对照组	60	0.36 ± 0.09	0.37 ± 0.08	0.35 ± 0.06	0.36 ± 0.08
$t$ 值		6.473	4.774	4.505	3.386
$P$ 值		0.000	0.000	0.000	0.000

注:标有“<sup>a</sup>”项表示,组内与胎儿比较, $P < 0.05$

### 3 讨论

整个妊娠过程中,为了保障胎儿正常生长发育,母体与胎儿会进行大量的物质交换,在此过程中会引起母体出现一系列代谢变化,胰岛素敏感性降低、胰岛B细胞储备功能下降及餐后高血糖均是代谢变化的具体体现。研究表明<sup>[7]</sup>,在妊娠晚期,母体胰岛素分泌量较妊娠前升高了3倍~4倍,胎盘生乳素分泌增多,若此时胰岛B细胞储备不足,则孕妇会出现糖耐量异常,进而发生妊娠期糖尿病。已经证实<sup>[8]</sup>,孕妇高血糖水平与巨大儿、早产、胎儿窘迫存在高度相关性;另一方面高血糖水平会增加胎儿自身代谢和低氧血症的发生,而为了满足胎儿正常供氧需求,其心脏则会不可避免的出现负荷增加,代偿性增大等变化。心脏是胎儿最重要的功能器官之一,妊娠期糖尿病虽然已经被证实对心功能产生影响,但目前其机制尚不明确,国外报道显示<sup>[9]</sup>,GDM的胎儿出现心肌增厚的发病率在30%~50%,极大的影响了妊娠安全性。研究GDM对胎儿心功能的影响,对于降低剖宫产率、死胎、死产及新生儿死亡率具有积极意义。超声心动图作为一种无创性检查手段,对胎儿及新生儿几乎无任何伤害,被广泛应用于产前胎儿心脏构造检查,通过检查胎儿四个心室和流出道的切面,能够直观的获取胎儿心脏相关指标,特别是M型和二维图像能够很好的获得心脏生物学测量数据,对于评估GDM胎儿心功能具有很高的价值。

在心脏几何功能方面,本研究显示,GDM胎儿具有更短和更窄的左心室,导致与正常胎儿具有相似的球形指数,相反,由于右心室长度较短及室间隔、左室、右室壁增厚,RV的球形指数增加。以往报道了母体糖尿病会引起心室壁厚度增加和心室肥大,并将其归因于高胰岛素血症引起的代谢环境改变<sup>[10]</sup>。最新动物研究表明<sup>[11]</sup>,胎儿心脏肥大的病因可能与高血糖引起的生长因子IGF1和IGF2)失调,胶原蛋白合成增加、细胞凋亡有关;之前的研究表明<sup>[12-13]</sup>,胎儿心脏收缩性增加是胎儿低氧血症的代偿性反应,一段时间后会导心室壁应力增加,进而引起心肌细胞损伤、肌细胞死亡和局部纤维化。在本研究中笔者团队发现GDM胎儿及新生儿LV扭转增加,LV IVRT增加,IVS E'/A'比值降低以及LV心输出量降低,考虑与上述机制一致。另外,本研究中笔者团队对胎儿和新生儿的心脏结构和功能参数进行了全面的对比分析,结果发现GDM胎儿在心脏结构、心室功能方面与正常胎儿比较出现显著改变,且这种改变会持续至分娩后的新生儿。笔者团队分析这些结果可能是胎儿心脏对妊娠期糖尿病中相对高血糖的宫内环境的翻译,以及出生时体积及阻力符合条件变化的适应性。

在心脏功能方面,本研究的结果显示,胎儿心室收缩期增加和射血时间代偿性增加,笔者分析认为这可能是由于肥大的左心室导致LV负荷受限和左室尺寸减少,进而影响了胎儿及新生儿的左室输出量。另一方面,糖尿病的胎儿在低氧血症的条件下右室必须承担其更多的射血量,进而其负荷也会增加。虽然在GDM胎儿中未见明显的右室射血时间增加,但后负荷的增加可能会限制右心室将心输出量增加的正常值以上的能力<sup>[14]</sup>。在新生儿心脏结构功能方面,LV腔室壁增厚,右室球形指数增加,笔者分析认为这可能是由于RV舒张末期内径增加和长度减少有关,以及较厚的室壁间隔有关。研究显示<sup>[15-16]</sup>,在大多数的GDM新生儿中存在轻度的三尖瓣反流,这可能导致肺动脉压力持续升高和RV后负荷增加,这些因素持续的影

响可能是导致右室扩大和再GDM新生儿中观察到更高的球形比例。Tei指数是评价心脏收缩舒张功能的综合性指标,在早期检出心室功能异常方面具有较高的意义<sup>[17-19]</sup>。在本研究中,GDM组胎儿及新生儿左室Tei指数及右室Tei指数均高于对照组,GDM组内比较,胎儿左室Tei指数高于新生儿;笔者分析认为:上述变化能够分析出母体高血糖状态造成了胎儿左右心室整体损伤,且受损程度与血糖状态呈直接相关<sup>[20]</sup>。

本研究评估了孕晚期胎儿及围产期新生儿超声心动图的结构及功能变化,优势在于采用前瞻性横断面研究的方式通过产前胎儿和产后新生儿的检查方式阐明了GDM胎儿到新生儿的变化以及与健康胎儿/新生儿的差异。但本研究样本量较少,且对于糖尿病孕妇不同治疗措施、不同控制水平对胎儿心脏的影响尚无研究。后期需要扩大样本量及更加详细的分组进行对比分析。

综上所述,妊娠期糖尿病的胎儿及娩出后的新生儿普遍出现心脏负荷增加,心肌损伤等情况,这可能与高血糖状态造成了代谢紊乱及胎儿低氧血症有关,这有助于更好的解释GDM围产期新生儿心功能机制,为预防和降低不良母婴结局提供了科学参考。

### 参 考 文 献

- [1] 李一冰. 超声心动图评价妊娠期糖尿病胎儿心室舒张功能价值[J]. 包头医学院学报,2017,33(6):45-47.
- [2] Usta A, Usta CS, Yildiz A, et al. Frequency of fetal macrosomia and the associated risk factors in pregnancies without gestational diabetes mellitus[J]. Pan African Medical Journal,2017,26:e189.
- [3] 董娟, 李晓琴. 妊娠期糖尿病孕妇胎儿心脏构型及心功能评估研究[J]. 西南国防医药,2018,28(3):212-214.
- [4] Yoon HK. Gestational diabetes mellitus, fetal growth and vitamin D[J]. Journal of Bone Metabolism,2017,24(3):155-157.
- [5] 谢忱忱, 董虹美, 唐静, 等. 超声心动图多参数分析妊娠期糖尿病胎儿心功能变化的研究[J]. 重庆医学,2018,47(22):2966-2968.
- [6] 魏小辉, 王育播. 2015年国际妇产科联盟(FIGO)妊娠期糖尿病诊疗指南解读[J]. 中华内分泌代谢杂志,2016,32(11):895-899.
- [7] Bricek J, Tul N, Lucovnik M, et al. Neonatal respiratory morbidity in late-preterm births in pregnancies with and without gestational diabetes mellitus[J]. Journal of Maternal-Fetal Medicine,2017,30(4):377-379.
- [8] Blazevic S, Horvaticek M, Kesic M, et al. Epigenetic adaptation of the placental serotonin transporter gene (SLC6A4) to gestational diabetes mellitus[J]. Plos One,2017,12(6):e0179934.
- [9] 阙全娥, 鲁平, 鲁豫, 等. 超声心动图 Tei 指数评价妊娠期糖尿病孕妇胎儿心脏功能的价值[J]. 山东医药,2017,57(1):7-10.
- [10] Madendag Y, Sahin E, Col MI, et al. The effect of hyperemesis gravidarum on the75g oral glucose tolerance test screening and gestational diabetes mellitus[J]. J Matern Fetal Neonatal Med,2017,31(15):1-13.
- [11] 杨丹丹. 超声心动图对妊娠期糖尿病胎儿心脏结构及功能的评价[J]. 黑龙江医药科学,2018,41(5):125-126.
- [12] 石伟, 刘海霞, 罗一, 等. 超声心动图评价妊娠期糖尿病孕妇胎儿心脏结构及功能中的临床研究[J]. 现代生物医学进展,2017,17(12):2338-2341.
- [13] Bimson BE, Rosemn BM, Morris SA, et al. Current trends in the diagnosis and management of gestational diabetes mellitus in the united states[J]. The Journal of Maternal-fetal & Neonatal Medicine,2017,

30(21):1-4.

- [14] 杜昕. 超声心动图定量分析妊娠期糖尿病胎儿心脏功能[J]. 糖尿病新世界, 2017, 20(17):16-18.
- [15] Haertle L, El NH, Dittrich M, et al. Epigenetic signatures of gestational diabetes mellitus on cord blood methylation: [J]. *Clinical Epigenetics*, 2017, 9(1):28-30.
- [16] 林深. 二维斑点追踪技术对正常及妊娠期糖尿病胎儿左室纵向收缩功能的研究[D]. 广州: 广州医科大学, 2018.
- [17] Miranda JO, Cerqueira RJ, Ramalho C, et al. Fetal cardiac function in maternal diabetes: a conventional and speckle-tracking echocardiographic study. *J Am Soc Echocardiogr*, 2018; 31(3):333-341.

- [18] 张婷, 王义成, 杨瑞敏, 等. 胎儿肾动脉及静脉导管血流参数联合右心室 Tei 指数预测妊娠期糖尿病胎儿宫内缺氧[J]. *中国超声医学杂志*, 2017, 33(33):1006.
- [19] 王媛, 赵旭, 杨娅, 等. 时间-空间相关成像联合组织多普勒超声观察妊娠期糖尿病孕妇胎儿心脏结构和功能[J]. *中国医学影像学杂志*, 2019, 35(4):573-577.
- [20] 韩建成, 刘晓伟, 谷孝艳, 等. 胎儿动脉导管完全闭合的超声诊断及妊娠结局[J]. *中华超声影像学杂志*, 2018, 27(8):683-687.
- (收稿日期: 2019-08-02)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2020.06.018

· 妇科与生殖医学 ·

## 妊娠早期高血糖孕妇肠道菌群特征与胰岛素抵抗的相关性

常开源<sup>1△</sup> 匡文斌<sup>1</sup> 刘爱敏<sup>1</sup> 陈娟<sup>2</sup>

1 深圳市龙华区中心医院检验科, 广东 深圳 518000

2 深圳市龙华区中心医院产科, 广东 深圳 518000

**【摘要】** 目的 探究妊娠早期高血糖孕妇的菌群特征与胰岛素抵抗的相关性分析。方法 选取2017年5月至2018年9月深圳市龙华区中心医院接受定期产检的60例孕妇作为研究对象。按照有无妊娠早期高血糖状况, 将其分为观察组和对照组。观察组有25例妊娠早期高血糖孕妇, 对照组有35例非糖代谢异常孕妇。对两组孕妇的肠道菌群进行测定, 同时通过测定血液生化指标计算其胰岛素抵抗的指数。分析妊娠早期高血糖的菌群特征与胰岛素抵抗之间的关系。结果 比较肠道菌群发现, 两组孕妇肠杆菌(enterobacter)、肠球菌(enterococcus)、双歧杆菌(bifidobacterium)、乳酸杆菌(lactobacillus)和拟杆菌(bacteroides)存在显著差异, 且均具有统计学意义(均 $P < 0.05$ ); 观察组孕妇的胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)水平显著高于对照组孕妇, 其差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。肠道菌群中, Enterobacter和Enterococcus与IR呈正相关, 而Bifidobacterium和Lactobacillus与IR呈负相关, 且差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$ )。结论 妊娠早期高血糖孕妇的肠道菌群构成比例失调, 肠道各菌群与胰岛素抵抗存在相关性, 肠道菌群结构的观察可以作为妊娠期糖尿病的早期生物学指标和干预治疗靶点。

**【关键词】** 妊娠早期高血糖; 肠道菌群; 胰岛素抵抗; 相关性

**【中图分类号】** R714

**【文献标识码】** A

**Correlation between intestinal microflora characteristics and insulin resistance in pregnant women with hyperglycemia in early pregnancy** CHANG Kaiyuan<sup>1△</sup>, KUANG Wenbin<sup>1</sup>, LIU Aimin<sup>1</sup>, CHEN Juan<sup>2</sup>.

1. Department of Laboratory, Central Hospital of Longhua District, Shenzhen 518000, Guangdong, China;

2. Department of Obstetrics, Central Hospital of Longhua District, Shenzhen 518000, Guangdong, China

**【Abstract】 Objective** To explore and analyze the correlation between intestinal microflora characteristics and insulin resistance (IR) in pregnant women with hyperglycemia in early pregnancy. **Methods** 60 pregnant women undergoing routine antenatal care in our hospital from May 2017 to September 2018 were selected and divided into the observation group and the control group according to the existence of hyperglycemia or not in early pregnancy. 25 pregnant women with hyperglycemia in early pregnancy were selected as the observation group and 35 pregnant women with abnormal non-glucose metabolism were selected as the control group. The intestinal microflora of all the subjects were measured, and the IR index were calculated by measuring the blood biochemical indexes. The relationship between the characteristics of hyperglycemia in early pregnancy and IR was analyzed. **Results** There

<sup>△</sup>【通讯作者】常开源, E-mail: 275356931@qq.com



were statistically significant differences in enterobacter, enterococcus, bifidobacterium, lactobacillus and bacteroides between the two groups ( $P < 0.05$ ). The average IR level of pregnant women in the observation group was significantly higher than that in the control group, with statistically significant differences ( $P < 0.05$ ). In the intestinal microflora, the enterobacter and enterococcus were positively correlated with IR, while the bifidobacterium and lactobacillus were negatively correlated with IR, all with statistically significant differences (all  $P < 0.05$ ).

**Conclusions** The proportion of intestinal microflora in pregnant women with hyperglycemia in early pregnancy is unbalanced, and there is correlation between intestinal flora and IR. Therefore, the observation of intestinal microflora can be used as early biological index and target of intervention and treatment of gestational diabetes.

**[Key words]** Hyperglycemia in early pregnancy; Intestinal flora; Insulin resistance (IR); Correlation

近年来,肠道菌群比例的合理分布在代谢性疾病人群中的调控作用日益引起人们的重视。妊娠早期血糖升高是妊娠期糖尿病发展的前期标志。有关研究报道,妊娠早期高血糖除了与自身体内激素的分泌水平有关之外,同时与肠道内的菌群分布特征存在一定的关系<sup>[1]</sup>。本文将60例妊娠妇女作为研究对象,比较妊娠期血糖代谢状况的肠道菌群分布特征及其与胰岛素抵抗之间的关系,进一步明确妊娠早期出现的糖代谢异常与孕产妇肠道菌群联系,为靶向治疗提供有益的参考。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选取2017年5月至2018年9月在深圳市龙华区中心医院进行定期产检的60例孕妇作为研究对象。纳入标准:①已经完成胰岛功能检查和口服75g葡萄糖耐糖量试验(oral glucose tolerance test, OGTT);②单胎自然受孕;妊娠期接受正规产检;③资料完整;④于本院分娩。排除标准:①妊娠合并肝脏疾病、心血管疾病和孕前糖尿病;②无法接受抗生素治疗;③合并其他内分泌代谢疾病。参与本研究的孕妇均已签署了知情同意书,本研究已经过深圳市龙华区中心医院伦理委员会的审核批准。

### 1.2 研究方法

本研究采用试验对照方法。按照有无妊娠早期高血糖状况,将60例孕妇分为观察组和对照组。观察组有25例妊娠早期高血糖孕妇[血糖值在孕前或者孕期达到了糖尿病的诊断标准:空腹血糖 $\geq 7.0$ mmol/L或随机血糖 $\geq 11.1$ mmol/L或75g OGTT1小时血糖 $\geq 11.1$ mmol/L],对照组有35例非糖代谢异常孕妇。

### 1.3 相关指标测定

**1.3.1 基线资料收集** 收集两组孕妇的年龄、孕次、孕周、血压、身高、体重等资料。采用全自动生化分析仪检测血常规、空腹血糖(fasting blood glucose, FPG)等指标;糖化血红蛋白(HbA<sub>1c</sub>)指标通过HbA<sub>1c</sub>分析仪进行检测;采用罗氏Cobas e601进行空腹胰岛素(fins)的测定。

**1.3.2 肠道菌群检测** 采用消毒棉签对两组孕妇无菌干燥的新鲜粪便进行收集,收集量为40g~60g,送检时间严格控制在30min以内。通过对1g粪便样本应用灭菌缓冲液进行稀释,两者比例保持在1:10之间,并进行连续10倍稀释实现 $10^{-8}$ ,分别对不同稀释倍数的悬液进行培养基涂抹,主要是针对Enterobacter、Enterococcus、Bifidobacterium、Lactobacillus和Bacteroides进行鉴定和定量检测。如果在 $10^{-3}$ 稀释倍数上没有检出则计为阴性,定量的检测方法主要是通过菌落的形态、革兰染色镜检和生化反应等进行菌落量的计算。其中,每种菌群的平均菌落量=平均菌落数 $\times$ 稀释倍数 $\times 500$ 。

### 1.4 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 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用 $t$ 检验,相关性采用Pearson检验。 $P < 0.05$ 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

比较结果显示,在体重指数(body mass index, BMI)、收缩压(systolic blood pressure, SBP)、舒张压(diastolic blood pressure, DBP)、HbA<sub>1c</sub>、血清总胆固醇(serum total cholesterol TC)和甘油三脂(triglyceride, TG)上,观察组孕妇均显著高于对照组孕妇,其差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$ );在高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)上,观察组孕妇显著低于对照组孕妇,其差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );在其余各基线指标[年龄(age)、孕周(gestational age)、身高(height)、Fins和低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL-C)]上,两组孕妇之间的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 两组孕妇基线资料比较( $\bar{x} \pm s$ )

项目	观察组 ( $n=25$ )	对照组 ( $n=35$ )	$t$ 值	$P$ 值
年龄(岁)	25.71 $\pm$ 5.12	26.15 $\pm$ 5.09	1.229	0.894
孕周(周)	25.52 $\pm$ 2.13	24.68 $\pm$ 4.89	1.231	0.873
身高(cm)	161.82 $\pm$ 3.12	160.35 $\pm$ 4.26	1.200	1.002
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	25.94 $\pm$ 2.11	23.28 $\pm$ 2.08	4.009	0.042
SBP(mmHg)	123.32 $\pm$ 10.11	116.23 $\pm$ 11.22	4.189	0.041
DBP(mmHg)	83.12 $\pm$ 12.09	78.21 $\pm$ 10.13	4.253	0.039
FPG(mmol/L)	6.20 $\pm$ 0.49	4.61 $\pm$ 0.47	4.442	0.034
FIns(mU/L)	14.75 $\pm$ 5.51	14.39 $\pm$ 3.28	0.998	1.002
HbA <sub>1c</sub> (%)	6.16 $\pm$ 0.89	5.48 $\pm$ 3.27	4.173	0.040
TC(mmol/L)	5.24 $\pm$ 0.63	4.12 $\pm$ 0.35	4.449	0.033
TG(mmol/L)	2.72 $\pm$ 0.45	1.62 $\pm$ 0.48	4.645	0.031
LDL-C(mmol/L)	1.87 $\pm$ 0.12	1.72 $\pm$ 0.22	1.229	0.894
HDL-C(mmol/L)	1.52 $\pm$ 0.12	1.91 $\pm$ 0.18	4.223	0.040

### 2.2 两组孕妇肠道菌群检测结果比较

比较优势菌群发现,两组孕妇的Enterobacter、Enterococcus、Bifidobacterium、Lactobacillus和Bacteroides之间存在显著差异,且均具有统计学意义(均 $P < 0.05$ )。具体结果详见表2。

### 2.3 两组孕妇胰岛素抵抗水平(HOMA-IR)比较

观察组孕妇平均HOMA-IR(5.17 $\pm$ 0.18)显著大于对照组孕妇(2.39 $\pm$ 0.32),其差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。

表2 两组孕妇肠道菌群检测结果比较(logN/g,  $\bar{x} \pm s$ )

项目	观察组 (n=25)	对照组 (n=35)	t 值	P 值
肠杆菌	9.58 ± 1.09	8.12 ± 0.84	4.563	0.041
肠球菌	8.59 ± 1.82	7.01 ± 0.79	4.835	0.038
双歧杆菌	7.22 ± 0.45	8.06 ± 0.49	4.812	0.039
乳酸杆菌	5.21 ± 0.45	6.89 ± 1.86	4.923	0.034
拟杆菌	9.46 ± 1.68	8.56 ± 1.47	4.456	0.046

## 2.4 两组孕妇肠道菌群与胰岛素抵抗水平的相关性

通过观察发现,在肠道优势菌群中,Enterobacter 和 Enterococcus 与胰岛素抵抗呈正相关,而 Bifidobacterium 和 Lactobacillus 与胰岛素抵抗呈负相关,且均具有统计学意义(均  $P < 0.05$ )。具体结果详见表3。

表3 肠道优势菌群与胰岛素抵抗之间的相关性

项目	HOMA-IR	
	r 值	P 值
肠杆菌	0.235	0.018
肠球菌	0.225	0.023
双歧杆菌	-0.368	0.006
乳酸杆菌	-0.823	0.001
拟杆菌	0.497	0.837

## 3 讨论

随着二孩政策的实施,越来越多的女性选择进行二胎生育。饮食结构和生活习惯的变化,造成了妊娠期糖尿病患者的日趋增加<sup>[2]</sup>。该病的存在无论是对母婴本身,还是对产后糖尿病发生均具有重要的影响。有关研究指出,肠道菌群与代谢性疾病的发生和发展具有紧密的相关性,尤其是肠道微生物构成对肥胖和糖尿病的影响越来越引起临床工作者的重视<sup>[3-4]</sup>。肠道菌群是定植于人体肠道内的正常微生物群,不同程度上影响着人体内的物质合成和代谢,且对人体内的部分生理活动也有影响<sup>[5-6]</sup>。肠道的菌群系统不是一成不变的,常常会因为饮食习惯、周围环境、外界感染、药物和机体特殊状态而发生变化。而肠道菌群中各优势菌群比例的变化会给整个消化和代谢过程带来一定的影响<sup>[7-8]</sup>。

本研究发现,妊娠早期高血糖状态孕妇的肠道内菌群的分布与正常血糖水平的孕妇之间存在显著差异。其中,妊娠早期血糖升高孕妇肠道菌群中的肠杆菌、肠球菌和拟球菌的含量显著高于血糖正常孕妇,而其乳酸杆菌和双歧杆菌的数量却出现了明显的下降。肠道菌群可以在肠粘膜表面形成一层天然的保护层,对整个机体的物质的消化和吸收具有重要意义<sup>[9]</sup>;同时,在调节人体免疫功能防止致病细菌的入侵上也具有重要意义。双歧杆菌和乳酸杆菌被称为益生菌,不但可以调节人体肠道内的酸碱度,也可以抑制病原体的生长<sup>[10]</sup>。而肠杆菌和肠球菌则被认为是致病菌,拟杆菌被认为是维持肠道菌群结构稳定性的重要菌群。肠道菌群构成比例的改变与体内的糖代谢异常具有紧密的联系<sup>[11]</sup>。有关研究报道,在妊娠期孕妇中益生菌的比例会下降,致病菌的数量会上升。妊娠期糖尿病孕妇早期血糖升高过程中就更加明显,菌群结构的变化可能是妊娠期糖

尿病发生发展过程中的重要原因之一<sup>[12]</sup>。本研究还发现,肠杆菌、肠球菌、乳酸杆菌和双歧杆菌与胰岛素抵抗水平呈相关性。其中,乳酸杆菌和双歧杆菌与胰岛素抵抗呈负相关,也就是说,其能够有利于改善胰岛素抵抗的状态;而肠球菌和肠杆菌与胰岛素抵抗呈正相关,这2种菌群对于胰岛素抵抗的进一步发展具有促进作用。即在肠道致病菌增加的时候就会促进体内毒素的增加和炎症因子的释放,进而导致胰岛素抵抗的进一步发展<sup>[13]</sup>。在菌群结构发生变化后,原本的肠道糖异生过程和对门静脉壁的刺激就会发生改变,使肠脑调节环路刺激度改变从而降低受体细胞对胰岛素的敏感性,发生胰岛素抵抗<sup>[14]</sup>。针对体内肠道菌群结构变化和胰岛素抵抗之间的关系,可以将肠道菌群的变化作为妊娠期糖尿病前期的重要标志物和治疗靶点。不少学者建议,妊娠早期高血糖的孕妇可以增加摄入选择性益生菌进行辅助治疗,用来保证孕妇体内的微生态合理化<sup>[15]</sup>。

综上所述,妊娠早期高血糖孕妇的肠道菌群构成比例出现失调;肠道各菌群与胰岛素抵抗存在相关性;肠道菌群结构的监测可以作为妊娠期糖尿病的早期生物学指标和干预治疗靶点。

## 参 考 文 献

- [1] 朱诗玮,刘作静,李默.不同软件平台分析肠易激综合征患者肠道菌群结构的比较[J].北京大学学报(医学版),2018,50(2):231-238.
- [2] 周丽媛,肖新华.肠道菌群与糖尿病的免疫发病机制:表观遗传调控[J].医学研究杂志,2018,47(2):9-12.
- [3] 陈诚,陆明,夏娟.肠道菌群与2型糖尿病关系的研究进展[J].医学综述,2017,23(15):3072-3076.
- [4] 蒋兴宇,赵霞,邹凌云.适度运动对人体肠道菌群结构的影响[J].第三军医大学学报,2017,39(18):1824-1831.
- [5] 张崇媛,王文蓉,何秋敏.妊娠期糖尿病患者重要肠道菌群的特征分析及其与炎症因子的相关性研究[J].中国糖尿病杂志,2017,25(4):320-324.
- [6] 金鑫,葛亚中,敬璞.益生菌制剂对抗生素诱导腹泻模型小鼠肠道菌群的恢复[J].现代食品科技,2017,33(7):17-24.
- [7] 熊青,杨学军,任汐.肠道菌群特征与胰岛素抵抗的相关性研究[J].重庆医学,2016,45(33):4658-4660.
- [8] 关怀,尚丽新,张晶鑫.益生菌干预对肥胖孕鼠子代菌群及脂代谢的影响[J].中国微生态学杂志,2016,28(8):899-902.
- [9] 张秋楠,肖英,苗瑞新.非酒精性脂肪性肝病患者肠道菌群变化与胰岛素抵抗指数、肿瘤坏死因子 $\alpha$ 和白细胞介素6的相关性分析[J].临床肝胆病杂志,2015,31(7):1078-1081.
- [10] 姜育才.2型糖尿病患者肠道菌群及细胞因子的变化分析[J].中国微生态杂志,2016,28(2):429-431.
- [11] Nitzan O, Elias M, Chazan B, et al. Urinary tract infection in patients with type 2 diabetes mellitus: review of prevalence, diagnosis, and management [J]. Diabetes Metab Syndr Obes, 2015, 8:129-136.
- [12] 白文元,王娜.肠道微生态对人类将康的影响[J].中华内科杂志,2015,54(22):811-813.
- [13] 葛才保,陈六生.肠道菌群在2型糖尿病发病机理中的作用及对无菌小鼠试验讨论[J].实用糖尿病杂志,2015,11(1):62-64.
- [14] 曹向可,钱庆增,赵金珩.妊娠期糖尿病患者肠道菌群改变及与炎症因子、免疫功能的相关性分析[J].2018,26(6):451-456.
- [15] Capula C, Chiefari E, Borelli M. A new predictive tool for the early risk assessment of gestational diabetes mellitus [J]. Prim Care diabetes, 2016, 10(2):12-16.

(收稿日期:2019-06-10)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2020.06.019

· 妇科与生殖医学 ·

# 经阴道超声引导下胚胎抽吸术治疗剖宫产瘢痕妊娠的临床研究

刘海玲<sup>1△</sup> 段海燕<sup>2</sup>

1 西宁市妇幼保健计划生育服务中心妇产科, 西宁 810000

2 西宁市现代妇产医院妇产科, 西宁 810000

**【摘要】** 目的 探讨经阴道超声引导下胚胎抽吸术治疗剖宫产瘢痕妊娠的临床价值。方法 选择2016年1月至2017年9月西宁市妇幼保健计划生育服务中心诊治的76例剖宫产瘢痕妊娠患者为研究对象。按照不同治疗方法,将其分为观察组和对照组。观察组40例患者,行甲氨蝶呤(methotrexate, MTX)联合经阴道超声引导下胚胎抽吸术;对照组36例患者,行MTX+子宫动脉栓塞术+清宫术治疗。比较两组患者手术相关指标、血清人绒毛膜促性腺激素( $\beta$ -human chorionic gonadotropin,  $\beta$ -HCG)水平变化、术后并发症发生情况等。结果 观察组患者手术时间、住院时间、治疗费用和术后阴道流血时间均明显低于对照组患者,其差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$ );治疗后,两组患者血清 $\beta$ -HCG水平均明显降低,且观察组患者血清 $\beta$ -HCG水平、血清 $\beta$ -HCG恢复正常的时间均明显低于对照组患者,其差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$ );观察组患者术后并发症和不良反应发生率明显低于对照组患者,其差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$ );观察组患者术后1周复查B超均显示盆腔低回声包块明显缩小和消失,对照组1例患者有盆腔包块。结论 MTX联合经阴道超声引导下胚胎抽吸术治疗剖宫产瘢痕妊娠是一种简单、有效、安全的治疗方案,可以明显减少治疗费用,减少术后并发症发生率。

**【关键词】** 阴道超声引导;胚胎抽吸术;剖宫产瘢痕妊娠;甲氨蝶呤;子宫动脉栓塞术;清宫术

**【中图分类号】** R714

**【文献标识码】** A

**Clinical study of transvaginal ultrasound guided embryo aspiration in the treatment of cesarean scar pregnancy** LIU Hailing<sup>1△</sup>, DUAN Haiyan<sup>2</sup>. 1. Department of Gynecology and Obstetrics, Xi'ning Maternal and Child Health Center, Xi'ning 810000, Qinghai, China; 2. Xi'ning Modern Maternity Hospital, Xi'ning 810000, Qinghai, China

**【Abstract】 Objective** To investigate the clinical value of transvaginal ultrasound guided embryo aspiration in the treatment of cesarean scar pregnancy (CSP). **Methods** 76 CSP patients treated in Xi'ning Maternal and Child Health Center from January 2016 to September 2017 were selected as the study objects. According to different treatment methods, they were divided into observation group and control group. 40 patients in the observation group underwent methotrexate (MTX) + transvaginal ultrasound-guided embryo aspiration. 36 patients in the control group were treated with MTX + uterine artery embolization + palace purgation. The operation related indicators, human chorionic gonadotropin (d-hcg) level changes and postoperative complications were compared between the two groups. **Results** The operative time, hospitalization time, treatment cost and postoperative vaginal bleeding time in the observation group were significantly lower than those in the control group, all with statistically significant differences (all  $P < 0.05$ ). After treatment, the levels of serum  $\beta$ -HCG in the two groups were significantly decreased ( $P < 0.05$ ), and the  $\beta$ -HCG level and recovery time of serum  $\beta$ -HCG in the observation group were significantly lower than those in the control group, all with statistically significant differences (all  $P < 0.05$ ). The incidence of postoperative complications and adverse reactions in the observation group were significantly lower than those in the control group, all with statistically significant differences (all  $P < 0.05$ ). At a week after operation, B-ultrasound showed that the pelvic hypoechoic mass was significantly reduced in the observation group, and a patient in the control group had pelvic masses. **Conclusions** MTX combined with transvaginal ultrasound guided embryo aspiration is a simple, effective and safe treatment for CSP, which can significantly reduce the treatment cost and the incidence of postoperative complications.

<sup>△</sup>【通讯作者】 刘海玲, E-mail: 66780158@qq.com

**【Key words】** Transvaginal ultrasound guided; Embryo aspiration; Cesarean scar pregnancy (CSP); Methotrexate; Uterine artery embolization; Complete curettage of uterine cavity

剖宫产瘢痕妊娠(cesarean scar pregnancy, CSP)是指剖宫产术后的女性在再次妊娠时,孕囊着床在子宫原疤痕处的异常妊娠,极易导致阴道大出血和子宫破裂等风险,凶险程度较高<sup>[1]</sup>。因此,寻找一种疗效安全可靠,且出血量少、副作用少,能够最大限度地保留生育功能的治疗方法就成为临床研究的重点。有关研究指出,经阴道超声引导下胚胎抽吸术不仅对膀胱损伤较小,且未发现重大手术并发症,治愈率相对较高<sup>[2]</sup>。我们选择西宁市妇幼保健计划生育服务中心诊治的76例CSP患者进行研究,以探讨经阴道超声引导下胚胎抽吸术治疗剖宫产瘢痕妊娠的临床价值。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选择2016年1月至2017年9月西宁市妇幼保健计划生育服务中心诊治的76例GSP患者为研究对象。纳入标准:①均符合人民卫生出版社2013年出版、谢幸主编的《妇产科学》(8版)中有关CSP的诊断标准<sup>[3]</sup>;②患者生命体征不稳定,有腹腔出血的迹象;③妊娠小于8周,B超检查见胚胎;④彩色多普勒表现为妊娠囊植入子宫瘢痕与浆膜层距离>3mm;⑤符合医院伦理委员会标准,患者及家属自愿签署知情同意书。排除标准:①合并严重心、肝、肾等系统疾病者;②伴有畸形生殖器官感染者;③患有精神疾病,不能配合治疗者。本研究已经西宁市妇幼保健计划生育服务中心伦理委员会审核批准。

### 1.2 研究方法

本研究采用试验对照方法。按照不同治疗方案,将76例患者分为观察组(40例)和对照组(36例)。观察组患者年龄范围23岁~38岁,年龄(30.58 ± 3.73)岁;妊娠次数范围1~5次,妊娠次数(3.58 ± 1.14)次;生育次数范围0~2次,生育次数(1.25 ± 0.37)次;流产次数范围0~3次,流产次数(1.40 ± 0.84)次;孕龄范围38~52d,孕龄(45.62 ± 4.74)d;距上次妊娠时间范围1~5年,距上次妊娠时间(3.76 ± 1.36)年。对照组患者年龄范围24岁~40岁,年龄(28.61 ± 3.75)岁;妊娠次数范围1~4次,妊娠次数(3.08 ± 1.11)次;生育次数范围0~2次,生育次数(1.23 ± 0.34)次;流产次数范围0~3次,流产次数(1.36 ± 0.89)次;孕龄范围37~51d,孕龄(45.22 ± 4.36)d;距上次妊娠时间范围1~5年,距上次妊娠时间(3.47 ± 1.28)年。比较两组患者年龄、妊娠次数、生育次数、流产次数、孕龄、距上次妊娠时间等基线资料,其差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$ ),具有可比性。

### 1.3 治疗方法

1.3.1 观察组 观察组患者行甲氨蝶呤(MTX)+经阴道超声引导下胚胎抽吸术。首先,做好术前准备,使患者排空膀胱,取膀胱截石位,用5%碘酒消毒阴道后放置阴道窥器,再次消毒至宫颈。麻醉满意后,在阴道超声引导下抽吸阴道后穹窿血性分

泌物。在阴道超声引导下,使用第16号穿刺针对妊娠囊进行定位穿刺,至胚胎全部或大部分被吸出时停止,用无水酒精以5min 2mL的用量固定囊壁两侧注入50mg MTX至妊娠囊。手术结束后拔回穿刺针,用纱布压迫针孔止血。术后严密观察患者基础生命体征,给予补液、抗感染等对症支持治疗,术后1周给予患者50mg MTX肌注1次,对患者血清人绒毛膜促性腺激素( $\beta$ -human chorionic gonadotropin,  $\beta$ -HCG)水平进行检测,同时进行超声波扫描。

1.3.2 对照组 对照组患者行MTX+子宫动脉栓塞术+清宫术治疗。首先,做好术前准备,使患者排空膀胱,取仰卧位,局部麻醉后经患者右侧股动脉进行穿刺,留置导管鞘。将导管经导管鞘插入双侧子宫动脉内进行造影,向双侧各灌注50mg MTX。使用医用海绵颗粒对双侧子宫动脉进行栓塞,然后再进行造影,保证双侧子宫动脉完全栓塞。术后进行抗感染等治疗,栓塞术结束后3~7天,对患者血清 $\beta$ -HCG进行检测,若其水平明显下降,且此时B超检查子宫前壁回声均匀,可以在B超引导下对患者进行清宫术:使用宫颈扩张器扩张子宫,将刮匙伸入子宫腔进行搔刮,取出胚胎组织后填塞经碘伏浸泡过的纱布。手术结束后,对患者进行抗感染、止血等常规治疗,密切观察患者术后常规生命体征,若有不适及时处理。

### 1.4 观察指标

1.4.1 手术指标 观察并记录两组患者手术时间、术中出血量、住院时间、住院费用等指标,记录患者术后阴道流血时间。

1.4.2 术后复查血清 $\beta$ -HCG和B超 治疗前后分别取患者晨起空腹肘静脉血3mL,室温下静置20min后以3 000r/min离心10min,取上清液低温保存备用。采用全自动生化分析仪测定患者治疗前、术后1周血清 $\beta$ -HCG水平变化;记录患者血 $\beta$ -HCG恢复正常水平的时间;记录患者术后1周B超检查结果。

1.4.3 术后并发症和药物不良反应发生情况 观察两组患者术后是否出现大出血、尿潴留等并发症,以及白细胞减少等药物不良反应。

### 1.5 统计学处理

采用SPSS 21.0软件对相关数据进行统计分析。计量资料以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用 $t$ 检验;计数资料以频数(百分数)[ $n(\%)$ ]表示,采用 $\chi^2$ 检验。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者手术指标比较

观察组患者手术时间、住院时间、治疗费用和术后阴道流血时间均明显低于对照组患者,其差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$ );两组患者术中出血量比较,其差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。具体结果详见表1。

表1 两组患者手术指标比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	手术时间(min)	术中出血量(mL)	住院时间(d)	治疗费用(元)	术后阴道流血时间(d)
观察组	40	74.47 ± 18.01	48.01 ± 15.35	6.31 ± 1.22	5 312.32 ± 174.12	5.65 ± 1.65
对照组	36	120.23 ± 16.54	46.32 ± 14.92	8.65 ± 2.53	15 426.66 ± 791.81	7.36 ± 2.31
<i>t</i> 值		11.494	0.486	11.237	78.755	3.741
<i>P</i> 值		0.000	0.629	0.000	0.000	0.000

2.2 两组患者血清 β-HCG 水平变化比较

治疗前,两组患者血清 β-HCG 水平比较,其差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后,两组患者血清 β-HCG 水平均有明显降低,且观察组患者明显低于对照组患者,其差异均具有统计学意义(均  $P < 0.05$ );观察组患者血清 β-HCG 恢复正常的时间明显低于对照组患者,其差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。具体结果详见表2。

2.3 两组患者术后并发症和不良反应发生情况比较

观察组患者总术后并发症发生率明显低于对照组患者,总不良反应发生率明显低于对照组患者,其差异均具有统计学意义(均  $P < 0.05$ )。具体结果详见表3。

2.4 两组患者复查 B 超情况比较

观察组患者术后1周复查 B 超均显示盆腔低回声包块明显缩小和消失,对照组患者盆腔包块未发生明显缩小。具体结

果详见图1和图2。从图1可见,胚胎抽吸术治疗前,妊娠囊内胚胎及胚胎心血管搏动清晰可见;从图2可见,胚胎抽吸术治疗后,胚胎及妊娠囊、绒毛组织均缩小。

表2 两组患者血清 β-HCG 水平变化比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	β-HCG 水平(IU/L)		β-HCG 恢复正常时间(d)
		术前	术后1周	
观察组	40	1 556.84 ± 224.54	69.85 ± 12.14 <sup>a</sup>	20.59 ± 5.67
对照组	36	1 544.63 ± 222.32	85.36 ± 11.11 <sup>a</sup>	34.56 ± 12.32
$\chi^2$ 值		0.238	5.788	6.456
<i>P</i> 值		0.813	0.000	0.000

注:标有“a”项表示,与治疗前比较, $P < 0.05$

表3 两组患者术后并发症和不良反应发生情况比较 [ $n(\%)$ ]

组别	例数	并发症					不良反应		
		术后大出血	生殖器官感染	尿潴留	术后疼痛	合计	血清转氨酶升高	白细胞减少	合计
观察组	40	0(0)	2(5.0)	0(0)	1(2.8)	3(7.5)	2(5.0)	2(5.0)	4(10.0)
对照组	36	4(11.1)	4(11.1)	1(2.8)	4(11.1)	13(36.1)	6(16.7)	6(16.7)	12(33.3)
$\chi^2$ 值						7.690			4.882
<i>P</i> 值						0.006			0.027

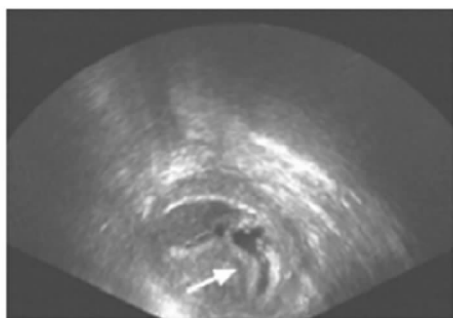


图1 胚胎抽吸术治疗前可见胚胎组织

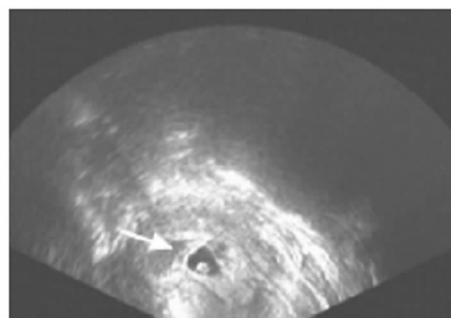


图2 胚胎抽吸术治疗后胚胎组织缩小

3 讨论

剖宫产瘢痕妊娠是育龄期女性所特有的疾病,不仅威胁患者生命安全,而且影响患者生育能力,因此该病的早期诊断和早期治疗尤为关键。该病一旦确诊则应该立刻终止妊娠,目前有药物治疗、手术治疗、介入治疗等多种治疗手段,但尚无确切统一疗法,多根据患者年龄、孕周、血清 β-HCG 值、临床类型等多项条件制定患者个体化治疗方案<sup>[4-5]</sup>,切不可不经选择直接盲目进行人工流产手术,如此可以导致患者大出血、子宫穿孔等风险,甚至导致患者休克,危及生命<sup>[6]</sup>。

目前,剖宫产瘢痕妊娠的常规治疗方法为 MTX 系统给药 + 子宫动脉栓塞术 + 清宫术治疗,其中 MTX 作为抗代谢药物,也可以作为阻止胚胎生长的药物,其作用机制为抑制滋养层细胞增殖,使胚胎停止发育进而死亡<sup>[7]</sup>。而张友国<sup>[8]</sup>和 Qiao B 等<sup>[9]</sup>的研究发现,MTX 并不能减少瘢痕局部血供,且重复使用可能导致腹腔液、肾、肝中保留该药物,可以导致阴道出血、生殖器官感染、肝功能障碍、白细胞减少等并发症和药物副反应,因此 MTX 单独应用疗效并不确切,临床多推荐在药物治疗基础上进行联合治疗。有关研究指出,II型和III型 CSP 瘢痕处肌层较为

薄弱,收缩能力较差,不能有效压迫止血,因此单纯清宫可能导致术后大出血、子宫破裂等严重并发症<sup>[10]</sup>。而子宫动脉栓塞后再进行清宫治疗,可以阻断患者子宫动脉血流,引起局部病灶缺血性坏死,降低刮宫术中出血量;且子宫动脉栓塞术创伤较小,切口感染率不高,比较容易止血<sup>[11]</sup>;同时,术中使用的栓塞物明胶海绵是可吸收物质,术后患者子宫动脉可以自行通畅,恢复子宫内正常血供,不影响生育功能<sup>[12]</sup>。阿斯燕·努斯拉提等<sup>[13]</sup>研究发现,MTX联合子宫动脉栓塞后清宫,可以有效清除胚胎细胞,且术后血清 $\beta$ -HCG水平下降快,月经恢复时间缩短,临床治疗效果显著。但是,子宫动脉栓塞术后经常发生腹痛、发热、感染、卵巢早衰、闭经等并发症,且有关研究指出,该方法多用于III型CSP患者,对于II型CSP患者,其孕囊并未向宫腔突起,清宫可能刮不出妊娠组织,经常导致清宫失败<sup>[14]</sup>。

陈雪等<sup>[15]</sup>研究发现,MTX+经阴道超声引导下胚胎抽吸术可以将小于8周的妊娠囊完全或大部分抽吸出来,可以作为I型和II型CSP的首选治疗方案。经阴道超声引导下胚胎抽吸术可以准确穿刺进孕囊或妊娠包块之中,注入MTX使其直接作用于妊娠囊局部组织,使局部药物浓度明显增高,以更好地发挥MTX杀死胚胎组织的作用,使胚胎组织坏死,导致局部血流明显减少,进而明显降低大出血的发生率。苏竞梅等<sup>[16]</sup>研究指出,经阴道超声引导下胚胎抽吸联合MTX局部应用,可以明显提高治疗的成功率,且未发现严重手术并发症。刘胡玲等<sup>[17]</sup>研究发现,经阴道超声引导下胚胎抽吸术由于探针可以较为清晰地查看胚胎情况,且到达妊娠囊的距离较近,对膀胱损伤较小。蒋琼等<sup>[18]</sup>研究报道,经阴道超声引导下胚胎抽吸联合局部小剂量MTX治疗剖宫产瘢痕妊娠,疗效显著且安全,可以应用于临床。本研究结果发现,观察组患者术后总并发症发生率和总不良反应发生率分别为7.5%和10.0%,明显低于对照组患者的36.1%和33.3%,这说明经阴道超声引导下胚胎抽吸术联合MTX可以明显降低术后大出血、尿潴留和MTX所导致的转氨酶升高、白细胞减少等药物副反应,疗效显著且安全性高。但是,观察组患者术中出血量略高于对照组患者,考虑是因为该方法并不适用于III型CSP,III型CSP血运复杂而丰富,局部注射损伤血管后可以导致出血风险明显增高。

本研究结果显示,观察组患者手术时间、住院时间、治疗费用和术后阴道流血时间、血清 $\beta$ -HCG水平、血清 $\beta$ -HCG恢复正常的时间均明显低于对照组患者,这说明MTX联合经阴道超声引导下胚胎抽吸术治疗剖宫产瘢痕妊娠,可以明显改善各项手术指标,缩短手术时间和住院时间,降低治疗费用,减轻患者经济负担,且明显缩短手术后阴道流血事件,有效降低血清 $\beta$ -HCG水平。本研究结果发现,观察组患者术后1周复查血清 $\beta$ -HCG均明显降低,B超均显示盆腔低回声包块明显缩小和消失,对照组中有1例患者血清 $\beta$ -HCG无明显下降,考虑可能发生了持续性瘢痕妊娠。

综上所述,MTX联合经阴道超声引导下胚胎抽吸术治疗剖宫产瘢痕妊娠是一种简单、有效、安全的治疗方案,不仅操作简单,使各项手术指标得到明显改善,而且并发症和不良反应发

生率均较低,住院费用也较低,可以有效减轻患者的经济负担。

## 参 考 文 献

- [1] 乐菁华,谈琳,赵建兰. 剖宫产术后再次妊娠210例分娩结局临床分析[J]. 广西医学,2016,38(4):560-561.
- [2] 廖娅萍,谭毅,高莉. 260例子宫切口瘢痕妊娠不同治疗方法的临床效果对比分析[J]. 第三军医大学学报,2016,38(8):901-904.
- [3] 谢幸. 妇产科学[M]. 8版. 北京:人民卫生出版社,2013:57-58.
- [4] 向阳,李源. 剖宫产瘢痕妊娠的现状与研究进展[J]. 实用妇产科杂志,2014,30(4):241-243.
- [5] Bennett TA, Morgan J, Timor-Tritsch IE, et al. Fifth recurrent cesarean scar pregnancy: observations of a case report and historical perspective[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2017, 50(5):658-660.
- [6] 刘昊,孙燕,李廉. 重复人工流产术后药物预防宫腔粘连的临床研究[J]. 广西医学,2017,39(1):92-94.
- [7] 宋晓晖,徐元萍,马莎,等. 阴式剖宫产瘢痕妊娠病灶清除联合药物MTX治疗20例临床分析[J]. 中国医院药学杂志,2016,36(15):1304-1306.
- [8] 张友国. 宫腔镜术前MTX两种给药方式对剖宫产术后瘢痕妊娠患者出血量、血 $\beta$ -hCG水平及相关并发症的影响[J]. 中国妇幼保健,2017,32(8):1777-1779.
- [9] Qiao B, Zhang Z, Li Y. Uterine artery embolization versus methotrexate for cesarean scar pregnancy in a Chinese population: a meta-analysis[J]. J Minim Invas Gyn, 2016, 23(7):1040-1048.
- [10] 韦晓昱,于晓兰. 停经7周以内的II型和III型剖宫产术后子宫瘢痕妊娠两种治疗方法的安全性比较[J]. 中华妇产科杂志,2017,52(7):449-454.
- [11] Gao LF, Huang ZW, 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):147-151.
- [12] 李鲁宏,洪文婷,蔡佩雅,等. 子宫动脉栓塞术联合B超引导下清宫术治疗剖宫产瘢痕妊娠的临床疗效及优势分析[J]. 中国妇幼保健,2016,31(8):1775-1776.
- [13] 阿斯燕·努斯拉提,林开清,林俊. 子宫动脉栓塞术联合清宫术治疗剖宫产瘢痕妊娠大量阴道出血的影响因素分析[J]. 中国计划生育学杂志,2016,24(12):828-831.
- [14] 潘春波. 子宫动脉栓塞术联合甲氨蝶呤动脉灌注后清宫治疗瘢痕妊娠的临床价值[J]. 实用临床医药杂志,2016,20(23):109-110.
- [15] 陈雪,李艳飞,黄岳. 早期剖宫产术后子宫瘢痕妊娠保守治疗的临床观察[J]. 山西医药杂志,2016,45(5):514-518.
- [16] 苏竞梅,赵艳丽. 超声引导下灭胎术在剖宫产瘢痕妊娠中的应用[J]. 实用妇科内分泌杂志(电子版),2015,2(12):97-99.
- [17] 刘胡玲,蓝雪琴,黄馨莹. 剖宫产后子宫瘢痕妊娠的3种治疗方法临床疗效分析[J]. 大众科技,2015,17(7):98-100.
- [18] 蒋琼,周芳. 经阴道超声引导下胚胎抽吸联合局部小剂量甲氨蝶呤治疗剖宫产瘢痕妊娠[J]. 中国性科学,2017,26(6):119-122.

(收稿日期:2019-06-17)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2020.06.020

· 妇科与生殖医学 ·

# 外周血 PLGF、sFlt-1 和 sEng 对重度子痫前期的预测价值

林平珍<sup>1</sup> 相琴<sup>2</sup> 王培<sup>2△</sup> 叶旭萍<sup>3</sup> 肖景华<sup>4</sup> 李亚妮<sup>4</sup>

1 枣庄市妇幼保健院产科, 山东 枣庄 277100

2 枣庄市山亭区妇幼保健院妇产科, 山东 枣庄 277200

3 复旦大学附属妇产科医院产科, 上海 200001

4 西北妇女儿童医院产二科, 西安 710061

**【摘要】** 目的 探讨外周血胎盘生长因子(PLGF)、可溶性血管生长因子受体-1(sFlt-1)和可溶性内皮因子(sEng)对重度子痫前期(PE)的预测价值。方法 选取2017年1月至2018年12月于枣庄市妇幼保健院产科计划分娩的54例重度PE孕妇作为研究对象。将这54例患者设为试验组,另选取同期枣庄市妇幼保健院产科56例健康孕妇设为对照组。比较两组孕妇PLGF、sFlt-1和sEng水平,应用ROC曲线分析其取不同截断值的诊断效能。结果 实验组孕妇的PLGF水平明显低于对照组,sFlt-1和sEng水平明显高于对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );ROC曲线显示,PLGF、sFlt-1、sEng和联合检测的AUC分别为0.766, 0.879, 0.927和0.968,其中三者联合检测对重度PE的预测效能高于PLGF、sFlt-1和sEng,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );Youden指数提示PLGF、sFlt-1、sEng和联合检测预测重度PE发生的最佳截点分别为2896.77ng/L, 1919.55ng/L和18.56ng/L;PLGF、sFlt-1和sEng位于最佳截点时,sEng预测重度PE的准确率、灵敏度、阳性预测值和阴性预测值均显著高于PLGF和sFlt-1,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),三者联合诊断的灵敏度高于三指标单独预测,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论 sEng在重度PE的预测中有较高的诊断价值,且PLGF、sFlt-1和sEng三者联合诊断可提高重度PE诊断的灵敏度,具有重要的临床意义。

**【关键词】** 重度子痫前期;血胎盘生长因子;可溶性血管生长因子受体-1;可溶性内皮因子

**【中图分类号】** R714

**【文献标识码】** A

**Predictive value of PLGF, sFlt-1 and sEng in peripheral blood for severe preeclampsia** LIN Pingzhen<sup>1</sup>, XIANG Qin<sup>2</sup>, WANG Pei<sup>2△</sup>, YE Xuping<sup>3</sup>, XIAO Jinghua<sup>4</sup>, LI Ya'ni<sup>4</sup>. 1. Obstetrics Department, Zaozhuang Maternal and Child Care Service Centre, Zaozhuang 277100, Shandong, China; 2. Department of Gynaecology and Obstetrics, Shanting Maternal and Child Care Service Centre, Zaozhuang 277200, Shandong, China; 3. Department of Gynaecology and Obstetrics, Gynaecology and Obstetrics Hospital of Fudan College, Shanghai 200001, China; 4. Second Department of Obstetrics, Xibe Maternal and Child Hospital, Xi'an 710061, Shaanxi, China

**【Abstract】 Objective** To investigate the predictive value of placental growth factor (PLGF), soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1) and soluble endoglin (sEng) in peripheral blood for severe preeclampsia (PE). **Methods** From January 2017 to December 2018, 54 pregnant women with severe PE who planned to give birth in Zaozhuang Maternal and Child Care Service Centre were selected as the experimental group, and 56 healthy pregnant women in Zaozhuang Maternal and Child Care Service Centre during the same period were selected as the control group. The levels of PLGF, sFlt-1 and sEng were compared between the two groups, and receiver operating characteristic (ROC) curve was used to analyze the diagnostic efficacy of different cut-off values. **Results** The PLGF level of pregnant women in the experimental group was significantly lower than that in the control group, and the sFlt-1 and sEng levels were significantly higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ). ROC curves showed that the area under curve (AUC) of PLGF, sFlt-1, sEng and combined detection were 0.766, 0.879, 0.927 and 0.968, respectively. The predictive efficacy of combined detection for severe PE was higher than those of PLGF, sFlt-1 and sEng alone ( $P < 0.05$ ). Youden index indicated that the best cut-off points of PLGF, sFlt-1, sEng and joint detection for predicting the occurrence of severe PE were 2896.77 ng/L, 1919.55 ng/L and 18.56 ng/L, re-

**【基金项目】** 国家自然科学基金青年基金项目(31501210)

**△【通讯作者】** 王培, E-mail: chh5808@163.com

spectively, and the accuracy, sensitivity, positive predictive value and negative predictive value of sEng for predicting severe PE were significantly higher than those of PLGF and sFlt-1 at the best cut-off points ( $P < 0.05$ ), and the sensitivity of the combined diagnosis of the three indicators was higher than that of any indicator alone ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** sEng has high value in the prediction of severe PE, and the combined diagnosis of PLGF, sFlt-1 and sEng is of higher sensitivity, with important clinical significance.

**【Key words】** Severe preeclampsia (PE); Placental growth factor (PLGF); Soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1); Soluble endoglin (sEng)

妊娠期高血压疾病严重威胁孕妇及新生儿健康,据统计,全世界内约50%孕妇的死亡与该疾病有关<sup>[1]</sup>。重度子痫前期(preeclampsia, PE)是妊娠期高血压疾病中较为严重的一类,其对母婴健康的影响受到越来越多的关注,目前,临床上对PE的发病机制尚未完全了解,相关研究表明其发生与早期胎盘缺血缺氧状态以及后期进行性血管内皮损伤有关<sup>[2]</sup>,提示血管生成相关因子对PE的发生可能具有一定的预测价值。外周血胎盘生长因子(placental growth factor, PLGF)是一种血管内皮生长因子,在血管生成中发挥重要作用。而可溶性内皮抑素(soluble endoglin, sEng)和可溶性血管生成因子受体-1(soluble fms-like tyrosine kinase-1, sFlt-1)均为抗血管生成因子,研究认为这三种指标在PE中均发挥重要作用。本研究通过探讨PLGF、sFlt-1和sEng在重度PE中的预测价值,旨在为重度PE提供更多的诊断预测指标。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选取2017年1月至2018年12月枣庄市妇幼保健院产科计划分娩的54例重度PE孕妇作研究对象。纳入标准:①孕周 $\geq 20$ W,活胎、单胎妊娠;②年龄为18岁~40岁;③符合中华医学会《妊娠期高血压疾病诊治指南(2015)》中重度PE的诊断标准<sup>[3]</sup>;④初孕妇,无前期治疗干扰。排除标准:①胎儿先天畸形、染色体异常等;②胎儿生长受限;③合并感染;④既往有高血压、糖尿病、甲状腺功能减退及其他心血管、肾、淋巴造血及消化系统疾病;⑤存在吸烟史及饮酒史。本研究全部孕妇本人或家属均签订知情同意书,并经枣庄市妇幼保健院伦理委员会审核批准。

### 1.2 研究方法

1.2.1 分组方法 将纳入重度PE孕妇54例作为试验组,选取同时期于枣庄市妇幼保健院计划分娩的正常健康状态孕妇56例作为对照组。两组孕妇基线资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。具体结果详见表1。

1.2.2 监测及治疗方法 两组孕妇均行常规产科检查,监测血压变化及彩超评估胎儿生长状况。此外试验组孕妇定期行眼底检查,血电解质分析,腹部超声评估肝、肾及腹水情况,心脏彩超及心功能监测,CT及MRI评估中枢神经系统情况及胎儿超声密切监测胎儿生长发育指标。根据疾病发展有指征地给予硫酸镁预防子痫、降压、利尿、镇静、纠正低蛋白血症、预防严重并发症等,并适时终止妊娠。

1.2.3 观察指标与检测方法 比较两组孕妇PLGF、sFlt-1和sEng水平的差异。试验组于发病初期、对照组于孕28周抽取两组患者6mL静脉血,及时颠倒混匀,4℃1600g/min离心10s后取上层血清,保存于-20℃冰箱。采用ELASA法测定两组孕妇血清中的PLGF、sFlt-1和sEng水平,仪器为Varioskan Flash 3001型多功能酶标仪,购自美国Thermo Fisher公司。试剂盒均购自艾博抗上海贸易有限公司,检测试验操作严格按照试剂盒的说明书进行。评价PLGF、sFlt-1和sEng在重度PE中的预测效能(包括诊断准确率、灵敏度、特异度、阳性预测值和阴性预测值等)。准确率=诊断符合人数/总例数 $\times 100\%$ ,灵敏度=真阳性人数/(真阳性人数+假阴性人数) $\times 100\%$ ,特异度=真阴性人数/(真阴性人数+假阳性人数) $\times 100\%$ ,阳性预测值=真阳性人数/(真阳性人数+假阳性人数) $\times 100\%$ ,阴性预测值=真阴性人数/(真阴性人数+假阴性人数) $\times 100\%$ 。

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

项目	试验组 (n=54)	对照组 (n=56)	$t/\chi^2$ 值	P 值
年龄(岁)	25.62 $\pm$ 3.46	25.19 $\pm$ 3.28	0.669 <sup>a</sup>	0.504
孕周(w)	28.77 $\pm$ 4.23	28.83 $\pm$ 4.12	-0.075 <sup>a</sup>	0.940
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	26.86 $\pm$ 2.31	26.63 $\pm$ 2.44	0.507 <sup>a</sup>	0.612
孕前收缩压(mm/Hg)	122.78 $\pm$ 7.56	123.45 $\pm$ 7.68	-0.460 <sup>a</sup>	0.645
孕前舒张压(mm/Hg)	76.24 $\pm$ 4.32	75.46 $\pm$ 4.47	0.930 <sup>a</sup>	0.354
阴道清洁度				
I度	2(3.70)	3(5.35)		
II度	12(22.22)	9(16.07)	-0.477 <sup>b</sup>	0.634
III度	40(74.08)	44(78.57)		

注:标有“<sup>a</sup>”项表示统计量为 $t$ 值;标有“<sup>b</sup>”项表示统计量为 $Z$ 值



### 1.3 统计学处理

采用SPSS 23.0软件和medcalc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,采用t检验;计数资料以频数和百分比[n(%)]表示,采用 $\chi^2$ 检验,等级变量组间差异采用秩和检验。应用ROC曲线计算曲线下面积及其95%置信区间、标准误和P值。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组孕妇 PLGF、sFlt-1 和 sEng 水平的比较

实验组孕妇的 PLGF 水平明显低于对照组孕妇,sFlt-1 和 sEng 水平明显高于对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。具体结果详见表2。

表2 两组孕妇 PLGF、sFlt-1 和 sEng 水平的比较 (ng/L,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	PLGF	sFlt-1	sEng
试验组	54	2881.11 ± 241.36	2023.56 ± 121.12	21.22 ± 3.35
对照组	56	3146.45 ± 281.45	1846.72 ± 111.89	14.23 ± 2.46
t 值		-5.299	7.958	8.589
P 值		0.000	0.000	0.000

### 2.2 PLGF、sFlt-1 和 sEng 水平预测重度 PE 的 ROC 曲线

ROC 曲线显示,PLGF、sFlt-1 和 sEng 水平对重度 PE 的发生均具有较高的预测效能(AUC = 0.766, 0.879 和 0.927),且三者联合诊断较分别诊断具有更高的预测效能(AUC = 0.968),差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );Youden 指数提示 PLGF、sFlt-1 和 sEng 水平预测重度 PE 发生的最佳截点分别为  $\leq 2896.77$  ng/L,  $\geq 1919.55$  ng/L 和  $\geq 18.56$  ng/L。具体结果详见图1及表3。

### 2.3 PLGF、sFlt-1 和 sEng 不同截断值预测重度 PE 的价值比较

应用 ROC 曲线所得出的最佳截点,sEng 的准确率、灵敏度、特异度、阳性预测值和阴性预测值明显高于 PLGF 和 sFlt-1,且 PLGF、sFlt-1 和 sEng 三者联合诊断预测重度 PE 的灵敏度明显高于三种指标分别诊断,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。具体结果详见表4。

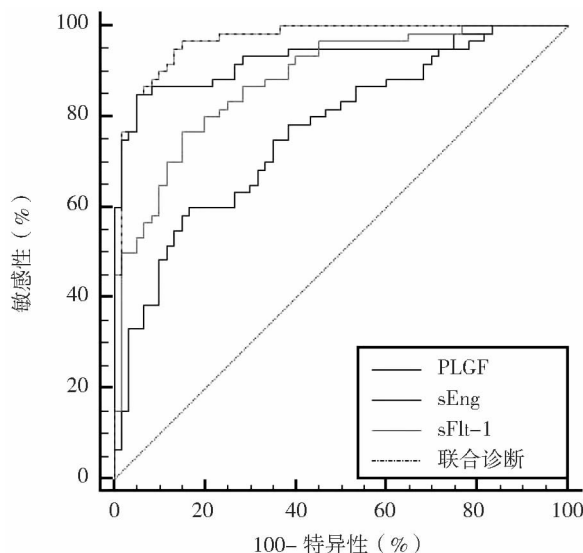


图1 PLGF、sFlt-1 和 sEng 水平预测重度 PE 的 ROC 曲线

表3 PLGF、sFlt-1 和 sEng 水平预测重度 PE 的曲线下面积

指标	最佳截点	AUC	标准误	95% 置信区间
PLGF	2896.77	0.766	0.043	0.680 ~ 0.839
sFlt-1	1919.55	0.879	0.031	0.806 ~ 0.931
sEng	18.56	0.927	0.026	0.865 ~ 0.967
联合诊断	0.30	0.968	0.014	0.918 ~ 0.991
PLGF vs. 联合诊断	Z	4.815		
	P	0.000		
sFlt-1 vs. 联合诊断	Z	3.257		
	P	0.001		
sEng vs. 联合诊断	Z	1.923		
	P	0.041		

表4 PLGF、sFlt-1 和 sEng 不同截断值预测重度 PE 的价值比较 (%)

截断值	准确率	灵敏度	特异度	阳性预测值	阴性预测值	
PLGF $\leq 2896.77$ ng/L	70.91 <sup>a</sup>	57.41 <sup>a</sup>	83.93 <sup>a</sup>	77.50 <sup>a</sup>	67.14 <sup>a</sup>	
sFlt-1 $\geq 1919.55$ ng/L	79.21 <sup>a</sup>	75.93 <sup>a</sup>	83.93 <sup>a</sup>	82.00 <sup>a</sup>	78.33 <sup>a</sup>	
sEng $\geq 18.56$ ng/L	89.09	85.19	92.86	92.00	86.67	
联合诊断	90.91	96.30	85.71	86.67	96.00	
PLGF vs. 联合诊断	$\chi^2$ 值	14.243	22.953	0.069	1.429	14.726
	P 值	0.000	0.000	0.792	0.232	0.000
sFlt-1 vs. 联合诊断	$\chi^2$ 值	5.266	8.435	0.265	0.455	7.228
	P 值	0.022	0.004	0.607	0.500	0.007
sEng vs. 联合诊断	$\chi^2$ 值	0.202	3.967	1.493	0.798	2.875
	P 值	0.653	0.046	0.222	0.372	0.090

注:标有“<sup>a</sup>”项表示,与 sEng 相比, $P < 0.05$

## 3 讨论

多项研究表明,重度 PE 的基本病理变化为母体小动脉痉挛狭窄,血管内皮细胞功能障碍,导致母婴多器官血液供给降低,引起多脏器损伤,严重情况下威胁母婴生命安全。PLGF 作

为一种促血管生成因子,其可以有效增加新生血管的数量,改善母婴脏器血供,而 sEng 和 sFlt-1 作为常见的抗血管生成因子,其高低与血管的数量以及血管的舒张功能有很大的关系<sup>[4-5]</sup>,上述血管生成因子一旦表达失衡,将加重 PE 的发生与发展,为重

度 PE 的早期预测提供了的观察指标。

研究发现,重度 PE 孕妇的胎盘血液供应不足,血氧供应下降,胎盘滋养细胞处于低氧环境,从而抑制其向浸润性、侵袭性强的绒毛外滋养细胞转化,并且影响子宫螺旋动脉的重铸,进一步加重母体缺氧环境,形成恶性循环<sup>[6-7]</sup>。而 PLGF 可以维持正常血管内壁结构的完整性及通透性,有效维持血液的正常流动及物质交换,为婴儿提供足够的养分,并促进新生血管的形成,改善血液供应,缓解重度 PE 的缺血缺氧状态。相关研究表明,PLGF 可促进胎盘滋养细胞的分化,增强其侵袭性,并减少滋养细胞的凋亡,有效促进子宫螺旋动脉的重铸,改善机体血供<sup>[8]</sup>。sFlt-1 的结构中只存在胞外配体结合区域,在细胞跨膜区和胞质区均缺乏特定结构<sup>[9]</sup>,一旦 PLGF 与其特异性结合,将无法进行有效的信号转导,从而抑制 PLGF 的促血管形成作用,Gurnadi JI 等<sup>[10]</sup> 研究指出,PE 患者血清 sFlt-1 水平显著升高,而游离 PLGF 水平则显著下降,两者呈现明显的负相关。内皮因子是一种转化生长因子(transform growth factors,TGF)- $\beta$  的辅助蛋白,主要通过 TGF- $\beta$ 1 和 TGF- $\beta$ 3 结合,影响血管的形成及舒缩功能<sup>[11]</sup>。sEng 的氨基酸排列序列和内皮因子 N 端可溶性结构相同,可以竞争性的结合转换生成因子  $\beta$ 。当 sEng 结合 TGF- $\beta$ 1 后会影晌血管内皮细胞的形成,损伤血管,影响凝血功能及血液供应,且其会抑制一氧化氮合酶的活性<sup>[12]</sup>,降低 NO 含量,使血管舒张收缩功能失调,而其竞争性结合 TGF- $\beta$ 3 后,降低细胞滋养细胞向侵袭、浸润能力强的绒毛外滋养细胞进行转换<sup>[13]</sup>,进一步影响了螺旋小动脉的重铸。Venkatesha S 等<sup>[14]</sup> 研究显示,血清 sEng 水平在 PE 轻度组、重度组中显著升高,分别是同期正常妊娠组的 3 和 5 倍。Nemeckova I 等<sup>[15]</sup> 将表达 sEng 的腺病毒载体转染给孕鼠,结果出现高血压、血管形成不良、血管通透性增加等表现。同时,sEng 和 sFlt-1 具有低氧诱导因子结合位点,在机体缺氧的环境下两者的活性及表达量均增加,从而加重 PE 进程<sup>[16]</sup>。本研究提示,重度 PE 孕妇血清 PLGF 显著低于对照组,sEng 和 sFlt-1 显著高于对照组,与 Birdir C<sup>[17]</sup> 研究结果一致,提示上述血管形成因子在重度 PE 的发生发展中有重要的意义。

ROC 曲线提示,PLGF,sFlt-1 和 sEng 对于重症 PE 均有一定的预测效能,且 sEng 的预测效能相对较高,因此重视 sEng 在重度 PE 中的变化对于该疾病的预测有一定提示作用。此外,PLGF,sFlt-1 和 sEng 在重度 PE 中共同发挥作用,因此三种指标联合检测可以更加有效地提高疾病的检测效能。本研究中 PLGF,sFlt-1 和 sEng 三者联合诊断预测重度 PE 的灵敏度明显高于三种指标分别诊断,与黄凤凤等<sup>[18]</sup> 研究结果一致。

综上所述,sEng 在重度 PE 的预测中有较高的诊断价值,且 PLGF,sFlt-1 和 sEng 三者联合诊断可提高重度 PE 诊断的灵敏度,具有重要的临床意义。

## 参 考 文 献

- [1] Rizos D, Eleftheriades M, Karampas G, et al. Placental growth factor and soluble fms-like tyrosine kinase-1 are useful markers for the prediction of preeclampsia but not for small for gestational age neonates: a longitudinal study [J]. *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology*, 2013, 171 (2): 225-230.
- [2] 蔡莉娜,刘剑波,吴树彪,等. 可溶性血管内皮生长因子受体-1/胎

盘生长因子与子宫动脉搏动指数联合预测子痫前期的临床价值研究[J]. *中国全科医学*, 2018, 21 (7): 827-830.

- [3] 杨孜,张为远. 妊娠期高血压疾病诊治指南(2015) [J]. *中华妇产科杂志*, 2015, 50 (10): 206-213.
- [4] Saleh L, Tahitu SIM, Danser AHJ, et al. The predictive value of the sFlt-1/PlGF ratio on short-term absence of preeclampsia and maternal and fetal or neonatal complications in twin pregnancies [J]. *Pregnancy Hypertens*, 2018, 10 (14): 222-227.
- [5] 王成书,常瑞晶,黄向华. 血清血管因子与氧化应激状态对重度子痫前期患者的发病意义[J]. *河北医药*, 2018, 40 (11): 14-17 + 21.
- [6] Andersen LB, Frederiksenmøller B, Work HK, et al. Diagnosis of preeclampsia with soluble Fms-like tyrosine kinase 1/placental growth factor ratio: an inter-assay comparison [J]. *Journal of the American Society of Hypertension* Jash, 2015, 9 (2): 86-96.
- [7] 彭文,王燕芸,贾颀航. 子痫前期患者胎盘组织及外周血 PLGF 和 sFlt-1 的表达及作用机制 [J]. *中国妇幼保健*, 2015, 30 (26): 4559-4561.
- [8] Makris A, Yeung KR, Lim SM, et al. Placental growth factor reduces blood pressure in a uteroplacental ischemia model of preeclampsia in nonhuman primates [J]. *Hypertension*, 2016, 67 (6): 1263-1272.
- [9] Lecarpentier É, Vieillefosse S, Haddad B, et al. Placental growth factor (PlGF) and sFlt-1 during pregnancy: physiology, assay and interest in preeclampsia [J]. *Ann Biol Clin (Paris)*, 2016, 74 (3): 259-263.
- [10] Gurnadi JI, Mose J, Handono B, et al. Difference of concentration of placental soluble fms-like tyrosine kinase-1 (sFlt-1), placental growth factor (PlGF), and sFlt-1/PlGF ratio in severe preeclampsia and normal pregnancy [J]. *BMC Res Notes*, 2015, 8 (1): 1-5.
- [11] O'Brien M, Baczyk D, Kingdom JC. Endothelial dysfunction in severe preeclampsia is mediated by soluble factors, rather than extracellular vesicles [J]. *Sci Rep*, 2017, 7 (1): 5887-5892.
- [12] 张展,宋婉玉,张琳琳,等. 血管生成因子、抗血管生成因子表达变化在子痫前期发病中的作用机制研究进展 [J]. *山东医药*, 2017, 57 (15): 112-114.
- [13] Brownfoot FC, Tong S, Hannan N, et al. Sulfasalazine reduces the toxins of preeclampsia soluble Flt1 and soluble endoglin and quenches endothelial dysfunction in primary human tissues: a novel potential therapeutic [J]. *Pregnancy Hypertens*, 2015, 5 (1): 136-137.
- [14] Venkatesha S, Toporsian M, Lam C, et al. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia [J]. *Nat Med*, 2006, 12 (6): 642-645.
- [15] Nemeckova I, Serwaczak A, Oujó B, et al. High Soluble Endoglin Levels Do Not Induce Endothelial Dysfunction in Mouse Aorta [J]. *PLoS One*, 2015, 10 (3): 381-388.
- [16] 单委,吴雅娟,蒋敏,等. 缺氧诱导因子-1 $\alpha$  及可溶性血管内皮生长因子受体-1 预测子痫前期的意义 [J]. *中华妇幼临床医学杂志(电子版)*, 2017, 13 (4): 490-492.
- [17] Birdir C, Droste L, Fox L, et al. Predictive value of sFlt-1, PlGF, sFlt-1/PlGF ratio and PAPP-A for late-onset preeclampsia and IUGR between 32 and 37 weeks of pregnancy [J]. *Pregnancy Hypertens*, 2018, 12 (9): 124-128.
- [18] 黄凤凤,张东妹. 孕妇血清 sEng,sFlt-1 及 PLGF 浓度变化对子痫前期的预测价值 [J]. *广东医学*, 2015, 13 (4): 597-598.

(收稿日期:2019-06-13)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2020.06.021

· 妇科与生殖医学 ·

# 腹腔镜下水分离法剥除术对卵巢型子宫内膜异位症患者性激素及 AMH 水平的影响

曹敏 苏洪<sup>△</sup> 张晓阳 廖克萍

普洱市人民医院生殖遗传中心, 云南 普洱 665000

**【摘要】** 目的 观察腹腔镜下水分离法剥除术对卵巢型子宫内膜异位囊肿患者性激素及 AMH 水平的影响,为卵巢型子宫内膜异位囊肿临床手术方案选择提供参考。方法 选取2017年1月至2018年12月普洱市人民医院住院手术治疗的77例卵巢型子宫内膜异位囊肿合并不孕患者进行回顾性分析。按术中囊肿剥除方式差异分为腹腔镜下水分离法剥除术组( $n=41$ ),简称注水组;腹腔镜下钝性分离法剥除术组( $n=36$ ),简称钝性组。将注水组和钝性组患者的临床手术相关指标、性激素指标、卵巢储备功能指标、不良反应、妊娠率和复发率等进行对比。结果 临床指标数据(出血量、手术耗时、住院时间和首次排气耗时)比较,注水组患者均低于钝性组患者,差异具有统计学意义( $P<0.05$ );在术后第6个月,注水组患者的性激素指标(E2、LH和FSH)以及AMH均高于钝性组患者,差异具有统计学意义( $P<0.05$ );注水组患者和钝性组患者的不良反应率和复发率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );术后随访近期(第6个月),钝性组患者和注水组患者的妊娠率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),但在术后随访远期(第12个月),注水组患者的妊娠率(73.17%)显著高于钝性组患者(50.00%),差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。结论 腹腔镜下囊肿剥除术均会导致卵巢型子宫内膜异位囊肿性激素及AMH水平下降,从而对卵巢储备功能产生影响。但与腹腔镜下钝性分离法剥除术比较,腹腔镜下水分离法剥除术具有远期卵巢储备功能影响较小、利于术后康复、远期妊娠率较高的优势,可在临床推广。

**【关键词】** 腹腔镜;水分离法;钝性分离法;子宫内膜异位;性激素;AMH

**【中图分类号】** R711

**【文献标识码】** A

**Effect of laparoscopic water dissection on the sex hormone and AMH levels in patients with ovarian endometriosis cyst** CAO Min, SU Hong<sup>△</sup>, ZHANG Xiaoyang, LIAO Keping. Reproductive Genetics Center, Pu'er People's Hospital, Pu'er 665000, Yunnan, China

**【Abstract】 Objective** To observe the effect of laparoscopic water dissection on the sex hormones and AMH levels in patients with ovarian endometriosis cyst, in order to provide references for the treatment. **Methods** 77 infertile patients with ovarian endometriosis cyst admitted to Pu'er People's Hospital from January 2017 to December 2018 were divided into two groups according to the way of cyst exfoliation, i. e., water injection group (41 cases) and blunt group (36 cases). The differences in clinical operation related indexes, sex hormone indexes, ovarian reserve function indexes, adverse reactions, pregnancy rate and recurrence rate between the two groups were compared. **Results** The clinical data (bleeding volume, operation time, hospitalization time, first exhaust time) of the water injection group were lower than those of the blunt group, with statistically significant differences ( $P<0.05$ ). The sex hormone indexes (E2, LH, FSH) and AMH of the water injection group were higher than those of the blunt group ( $P<0.05$ ). There was no statistically significant difference in the incidences of adverse reactions and recurrence rates between the two groups ( $P>0.05$ ). There was no statistically significant difference in the pregnancy rate between the two groups in the short-term follow-up (6 months) ( $P<0.05$ ), but the pregnancy rate in the water injection group (73.17%) was significantly higher than that in the blunt group (50.00%), with statistically significant differences ( $P<0.05$ ). **Conclusions** Laparoscopic cystectomy can decrease the levels of sex hormones and AMH in patients with ovarian endometriosis cysts, hereby affecting ovarian reserve function. However, compared with laparoscopic blunt dissection, laparoscopic water dissection has the advantages of less influence on long-term ovarian reserve function, better rehabilitation after operation and higher long-term pregnancy rate, which can be popularized in clinical practice.

**【Key words】** Laparoscopy; Water dissection; Blunt dissection; Endometriosis; Sex hormone; AMH

<sup>△</sup>【通讯作者】苏洪, E-mail: pesuhong@163.com

子宫内膜异位症是育龄妇女不孕的常见临床原因,其发病率近年来明显上升趋势<sup>[1]</sup>。按囊肿部位子宫内膜异位症可分为卵巢型、盆腔型、腹膜型、深部结节型、泌尿道型、腹壁及会阴型以及其他部位类型。其中卵巢型子宫内膜异位症是常见类型,由于陈旧性血液聚集在囊肿内似巧克力样,故又称卵巢巧克力囊肿。虽然卵巢型子宫内膜异位症患者的囊肿病灶大都表现为良性,但具有向增生、浸润、转移等恶性病灶转化的趋势<sup>[2]</sup>。如果卵巢型子宫内膜异位未治疗,则具备妊娠能力者的妊娠率不到5%,即便成功妊娠,自然流产率也>40%,而且囊肿剥除术后的妊娠率仍然较低<sup>[3]</sup>。目前研究显示,年龄、囊肿特征、病程、卵巢储备功能、性激素水平等是影响患者术后妊娠率的原因,尤其是术后卵巢储备功能和性激素水平的下降是影响囊肿剥除术后妊娠的关键因素<sup>[4]</sup>。传统腹腔镜下囊肿剥除术采取钝性分离法钝性分离法剥除囊肿,这种机械性分离法可带来较强的应激反应,水分离法是近年逐步发展起来的囊肿剥除方法,其运用注水张力作用剥离囊肿,在原理上可减轻钝性分离囊肿给卵巢带来的损伤,但能否对患者性激素及抗穆勒氏管激素(anti-mullerian hormone, AMH)水平产生相对较轻的影响,这在临床中仍少有证实<sup>[5]</sup>。鉴于此,本文回顾性分析普洱市人民医院近期诊治的77例卵巢型子宫内膜异位症合并不孕病例,观察腹腔镜下水分离法剥除术对卵巢子宫内膜异位患者性激素及AMH水平的影响,以期临床决策提供参考依据。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选取2017年1月至2018年12月普洱市人民医院诊治的77例接受住院手术治疗的卵巢型子宫内膜异位症囊肿合并不孕患者进行回顾性分析。纳入标准:①年龄范围22岁~35岁,且有生育意愿,丈夫无生育障碍;②超声及临床诊断为单侧卵巢型子宫内膜异位症,且按参照美国EMT分期标准非IV期的子宫内膜异位症不孕患者,并愿意接受卵巢型内异症囊肿剥除术;④术后随访资料齐全,随访时间≥12个月。排除标准:①卵巢恶性肿瘤;②卵巢手术史;③内分泌疾病;④多囊卵巢综合征;⑤术前使用GnRH-a或非米司酮药物;⑥不愿参与任何实验研究。本研究已获患者及家属签署知情同意,并获普洱市人民医院伦理委员会批准。

### 1.2 手术方法

①术前准备:术前3d均抗生素预防感染,术前1d禁食,术前8h禁水,并以0.1%肥皂水灌肠。术前30min给予阿托品、常规腹部、外阴清洁、备皮等手术准备。②囊肿探查:术中取仰卧

位,术中全麻或硬膜外麻醉,常规3点穿刺置镜探查,观察患者囊肿侧卵巢是否有粘连,并收集腹腔液或冲洗液送检。③囊肿剥离:以探检棒将卵巢暴露于子宫前方,以提升手术视野。先吸空内溶液,随机应用分离钳提起囊壁,以避免术中囊液外漏,然后尽量避开血管切开囊肿表面。钝性组采用钝性分离法剥离囊肿,即分离钳钳夹卵巢皮质和囊肿壁,采用相向用力法,采取钝性与锐性结合方法逐步剥离囊肿。注水组采用注水分离法剥离囊肿,即将稀释垂体后叶素(垂体后叶素:无菌水=1:100)采用22号针注射与卵巢皮质和囊肿壁处(剂量约在20mL~30mL),形成水垫囊,应用水电囊张力剥离囊肿。④剥离后处理:囊肿剥离后,对于创面出血采取双极(或单极)电凝法止血,止血过程中边冲洗、边止血,以免过度损伤卵巢组织。⑤术后用药方案:术后给予住院观察及抗感染、补液等。出院1个月开始给予醋酸曲普瑞林(通用名:达菲林;生产商:IPSENPHARMA;批文号:H20140298;规格:3.75mg/支)肌注,1次/月,连续3个月,每次3.75mg。对两组患者均术后随访≥12个月。

### 1.3 观察指标

包括临床指标、性激素指标、卵巢储备功能指标、不良反应、妊娠率、复发率等。①临床指标包括出血量、手术耗时、住院时间、首次排气耗时等手术相关数据。②性激素指标包括血清卵泡刺激素(follicle stimulating hormone, FSH)、促黄体生成素(luteinizing hormone, LH)和雌二醇(estradiol, E2)等,卵巢储备功能指标为抗苗勒管激素(AMH)分别于术前和术后1个月、3个月和6个月采用化学发光法检测。③不良反应包括盗汗、潮热、生化检测指标(血常规、尿常规及肝肾功检查等)、术后感染、卵巢功能检查等。④妊娠率、复发率均分类统计近期(术后6个月)和远期(术后12个月)数据。

### 1.4 统计学处理

采用SPSS 19.0软件对相关数据进行统计分析。其中术后累计妊娠率、复发率等计数资料以频数(百分数)[ $n(\%)$ ]表示,出血量、E2、LH和FSH等计量资料以( $\bar{x} \pm s$ )表示,组间比较采用 $\chi^2$ 检验或 $t$ 检验,多组间比较检验采用方差分析; $P < 0.05$ 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

按术中囊肿剥除方式差异分为腹腔镜下注水分离法剥除术组( $n=41$ ),简称注水组;腹腔镜下钝性分离法剥除术组( $n=36$ ),简称钝性组。钝性组和注水组术前基线资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。具体结果详见表1。

表1 两组患者术前基线资料比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	年龄 (岁)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	月经周期 (d)	E2 (pmol/L)	LH (m IU/mL)	FSH (m IU/mL)	AMH (ng/mL)	EMT分期 (I/II/III)
注水组	41	27.74 ± 3.53	23.61 ± 2.13	29.51 ± 3.39	476.29 ± 24.13	6.58 ± 1.63	5.74 ± 1.42	6.63 ± 1.65	10/18/13
钝性组	36	27.53 ± 3.54	23.49 ± 2.27	29.99 ± 3.35	478.54 ± 24.08	6.62 ± 1.62	5.76 ± 1.44	6.67 ± 1.63	9/17/10
$t/\chi^2$ 值		0.262	0.238	0.624	0.409	0.108	0.061	0.107	0.148
$P$ 值		0.794	0.812	0.535	0.684	0.914	0.951	0.915	0.929

2.2 两组患者的临床指标比较

临床指标数据(出血量、手术耗时、住院时间、首次排气耗

时)比较,注水组患者均低于钝性组患者,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。具体结果详见表2。

表2 两组患者临床指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	出血量(mL)	手术耗时(min)	住院时间(d)	首次排气耗时(h)
注水组	41	74.23 ± 12.63	50.21 ± 14.34	3.87 ± 0.20	20.91 ± 2.84
钝性组	36	123.84 ± 16.71	68.75 ± 18.71	5.13 ± 0.38	27.84 ± 3.18
<i>t</i> 值		14.800	4.912	18.520	10.102
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000	0.000

2.3 两组患者性激素指标及AMH比较

随着随访时间(术后1个月、3个月、6个月)延后,钝性组患者的性激素指标( $E_2$ 、LH和FSH)及AMH均依次降低,与术前或前次随访比较,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。随着随访时间(术后1个月和3个月)延后,注水组患者的性激素指标( $E_2$ 、LH和FSH)以及AMH均依次降低,与术前或前次随访比较,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),但在术后6个月,注水组

患者的性激素指标( $E_2$ 、LH和FSH)以及AMH有所提升,与术后3个月比较,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。在术后6个月,注水组患者的性激素指标( $E_2$ 、LH和FSH)以及AMH高于钝性组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。具体结果详见表3。

2.4 两组患者的不良反应比较

注水组患者和钝性组患者的不良反应率比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。具体结果详见表4。

表3 两组患者性激素指标及AMH比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间点	$E_2$ (pmol/L)	LH(mIU/mL)	FSH(mIU/mL)	AMH(ng/mL)
注水组	36	术前	476.29 ± 24.13	6.58 ± 1.63	5.74 ± 1.42	6.63 ± 1.65
		术后1个月	429.31 ± 22.38 <sup>a</sup>	5.91 ± 1.38 <sup>a</sup>	5.08 ± 1.10 <sup>a</sup>	5.92 ± 1.39 <sup>a</sup>
		术后3个月	372.26 ± 18.63 <sup>a</sup>	5.27 ± 1.11 <sup>a</sup>	4.56 ± 0.84 <sup>a</sup>	5.04 ± 1.14 <sup>a</sup>
		术后6个月	459.32 ± 23.71 <sup>a</sup>	6.03 ± 1.41 <sup>a</sup>	5.23 ± 1.23 <sup>a</sup>	6.19 ± 1.41 <sup>a</sup>
钝性组	41	术前	478.54 ± 24.08	6.62 ± 1.62	5.76 ± 1.44	6.67 ± 1.63
		术后1个月	410.42 ± 22.14 <sup>a</sup>	5.79 ± 1.26 <sup>a</sup>	5.04 ± 1.08 <sup>a</sup>	5.78 ± 1.34 <sup>a</sup>
		术后3个月	363.25 ± 18.42 <sup>a</sup>	5.09 ± 1.04 <sup>a</sup>	4.74 ± 0.92 <sup>a</sup>	4.96 ± 1.01 <sup>a</sup>
		术后6个月	339.15 ± 16.15 <sup>ab</sup>	4.64 ± 0.91 <sup>ab</sup>	4.14 ± 0.80 <sup>ab</sup>	4.24 ± 0.81 <sup>ab</sup>

注:标有“<sup>a</sup>”项表示,与本组术前或前次随访比较, $P < 0.05$ ;标有“<sup>b</sup>”项表示,与注水组术后6月比较, $P < 0.05$

表4 钝性组和注水组的不良反应情况比较表[n(%)]

组别	例数	盗汗	潮热	生化异常	术后感染	卵巢功能异常	其他	不良反应率
注水组	41	1(2.44)	2(4.88)	1(2.4)	0	0	1(2.44)	5(12.20)
钝性组	36	1(2.78)	2(5.56)	0	1(2.78)	1(2.78)	1(2.78)	6(16.67)
$\chi^2$ 值								0.313
<i>P</i> 值								0.576

2.5 两组患者的近、远期累计妊娠率、复发率比较

在术后随访第6个月和第12个月,注水组患者和钝性组患者的累计复发率比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。术后随访第6个月,注水组患者和钝性组患者的妊娠率比较,差异无统

计学意义( $P > 0.05$ ),但在术后随访第12个月,注水组患者的妊娠率(73.17%)显著高于钝性组患者(50.00%),差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。具体结果详见表5。

表5 钝性组和注水组的近、远期累计妊娠率、复发率比较[n(%)]

组别	例数	妊娠率		复发率	
		随访第6个月	随访第12个月	随访第6个月	随访第12个月
注水组	41	10(24.39)	30(73.17)	1(2.44)	2(4.88)
钝性组	36	8(22.22)	18(50.00)	1(2.77)	3(8.33)
$\chi^2$ 值		0.050	4.383	0.009	0.377
<i>P</i> 值		0.823	0.036	0.924	0.539

### 3 讨论

随着女性社会地位的提升,使女性在工作生活中的压力不断增大,这也导致了近年来卵巢性子宫内异位症发病率的逐年提高,且有着年轻化的趋势<sup>[6]</sup>。腹腔镜下囊肿剥除术是治疗囊肿直径较大的卵巢型子宫内异位症常采取术式,但子宫手术会导致患者对治疗疗效产生担忧,尤其是有生育要求的患者会担心术后子宫完整性破坏,会对身体、性生活质量和生育能力产生影响<sup>[7-8]</sup>。在卵巢型子宫内异位症术后妊娠的影响因素研究中,大量报道均证实术后卵巢储备功能和性激素水平的下降是影响囊肿剥除术后妊娠的危险因素<sup>[9-10]</sup>。另外,在Reich<sup>[11]</sup>的一项回顾性研究中,将342例囊肿剥除术患者按术后卵巢储备功能指标AMH的下降程度分组,其研究显示,AMH值下降高于3ng/mL患者术后妊娠率仅为23.4%,远远低于AMH值下降1ng/mL~3ng/mL患者的56.8%。可见,如何降低手术对卵巢储备功能和性激素水平的影响,是腹腔镜下囊肿剥除术中值得关注的论题。

由于卵巢型子宫内异位症对药物反应较差,故临床多采用手术治疗,且保留生育功能的手术囊肿剥除术是首选术式。目前,注水分离法已经在卵巢型子宫内异位症的囊肿剥除中得到推广和应用,如垂体后叶素、去甲肾上腺素等药物是注水分离法常见辅助药物<sup>[12]</sup>。垂体后叶素是由动物脑垂体后叶经脱水研细制成,其主要成分为缩宫素,可以促进子宫收缩及平滑肌收缩,在产后出血的临床治疗中较为常见<sup>[13]</sup>。本研究结果显示,临床指标数据(出血量、手术耗时、住院时间、首次排气耗时)对比,注水组患者均低于钝性组患者,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。提示注水分离法可减轻出血量,利于患者术后康复,其原因可能在于:注水组将垂体后叶素按1:100稀释后注射于卵巢皮质和囊肿壁处,可确保稀释液在张力作用下进入囊肿壁与皮质,可发挥其血管收缩功效,减少子宫创面出血量,从而利于术后康复<sup>[14]</sup>。

女性机体卵巢储备功能主要是由卵巢内卵泡数量、质量决定,而其中性激素及分泌水平及AMH水平可对卵巢内卵泡数量、质量产生影响<sup>[15]</sup>。基础性激素一般以月经期2d~3d的性激素(FSH、LH、E2)测定为主,研究表明血清FSH、LH、E2水平可以作为评价卵巢储备功能和反应女性生育能力的重要指标<sup>[16]</sup>。E2是由体卵巢成熟滤泡所分泌的一种自然雌激素,能增进和改善女性器官卵巢储备功能,E2分泌异常是卵巢型子宫内异位症妇女不孕的重要原因<sup>[17]</sup>。对于育龄女性来说,卵泡刺激素(FSH)和促黄体生成素(LH)共同作用,可促进卵泡发育和排卵功能,同时也是黄体生成和维持的重要因素<sup>[18]</sup>。AMH是目前衡量卵巢功能状态的最敏感指标,其分泌水平与卵巢窦状卵泡数量呈正相关,与性激素指标相比,更能真实反映卵巢的“年龄”<sup>[19]</sup>。本研究中,虽然钝性组患者和注水组患者的性激素(FSH、LH、E2)和AMH水平均下降,但在术后6个月时刻点比较,注水组患者的性激素指标(E2、LH、FSH)及AMH高于钝性组患者,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),可见,腹腔镜下囊肿剥除术均会导致卵巢子宫内异位囊肿性激素及AMH水平下降,从而对卵巢储备功能产生影响,但与腹腔镜下钝性分离法剥除术比较,腹腔镜下注水分离法剥除术具有远期卵巢储备功能影响较小,这可能是本研究中注水组患者的远期妊娠率显著高于钝性组患者的重要原因。目前国内外对于水分离法剥

除术能否通过减轻对卵巢储备功能影响而提升妊娠率的研究结论并不一致。如王瑞等<sup>[20]</sup>通过为其6个月的随访研究发现,水分离法剥除术与钝性分离法剥除术比较,两种手术方式的妊娠率并无差异,王瑞研究结果与本研究结果不一致的原因可能在于随访时间较短。

综上所述,腹腔镜下囊肿剥除术会导致卵巢型子宫内异位症性激素及AMH水平下降,从而对卵巢储备功能产生影响。但与腹腔镜下钝性分离法剥除术比较,腹腔镜下注水分离法剥除术具有远期卵巢储备功能影响较小、利于术后康复、远期妊娠率较高的优势,可在临床推广。但本研究样本量较小,仍需大样本的临床对照研究证实。

### 参 考 文 献

- [1] 李雅男,王丹波,陈英汉,等. 不同类型子宫内异位症临床特点及意义分析[J]. 实用妇产科杂志,2015,18(4):128-131.
- [2] 王琼,刘爱军,韦立新,子宫内异位症相关卵巢恶性肿瘤病理研究进展[J]. 解放军医学院学报,2016,11(3):324-329.
- [3] 周洋,吴玉仙,金志军,等. 子宫内异位症发病机制的研究进展[J]. 实用妇产科杂志,2017,8(1):112-115.
- [4] 靳舒雅. 腹腔镜卵巢囊肿剥除术对卵巢储备功能的影响分析[J]. 临床医药文献电子杂志,2019,6(11):70-71.
- [5] 王达颖,叶明珠,李敏,等. 探讨垂体后叶素水分离法在腹腔镜下卵巢子宫内异位囊肿剥除术中的应用价值[J]. 医学理论与实践,2018,31(16):2467-2469.
- [6] 赵秋妍,韩璐,王亚萍,等. 卵巢子宫内异位囊肿囊壁的病理组织学特征分析[J]. 妇产与遗传(电子版),2016,8(6):446-451.
- [7] Missmer SA, Hankinson SE, Spiegelman D, et al. Incidence of laparoscopically confirmed endometriosis by demographic, anthropometric, and lifestyle factors[J]. Am J Epidemiol, 2015, 160(8):784-796.
- [8] 李雪琼,吴凌云,袁永红,等. 腹腔镜与开腹手术治疗卵巢子宫内异位囊肿合并不孕的分析[J]. 临床医药文献电子杂志,2016,11(3):351-357.
- [9] 史精华,冷金花,郎景和,等. 腹腔镜双侧卵巢子宫内异位囊肿剥除术对卵巢储备功能及生育的影响及其相关因素分析[J]. 现代妇产科进展,2016,14(6):318-321.
- [10] 聂立新. 两种止血方式对腹腔镜下卵巢囊肿剥除术患者术后恢复的影响分析[J]. 医学理论与实践,2019,32(3):394-396.
- [11] Reich H, Abrao MS. Postsurgical ovarian failure after laparoscopic excision of bilateral endometriomas: is this rare problem preventable? [J]. Am J Obstet Gynecol, 2016, 195(2):339-340.
- [12] 欧阳彦兰,李裕华. 肾上腺素水分离法在腹腔镜卵巢囊肿剥除中的应用[J]. 现代医院,2018,18(7):1037-1039.
- [13] 王敏,吴红娟,岑倩丽,等. 腹腔镜卵巢子宫内异位囊肿剥除术中使用垂体后叶素水分离法对卵巢储备功能的影响[J]. 吉林医学,2018,39(7):1235-1238.
- [14] 韦丽芬,张秀芳,吴璇,等. 腹腔镜联合垂体后叶素水分离法在卵巢巧克力囊肿剥除术中的应用[J]. 右江民族医学院学报,2017,39(3):203-205.
- [15] Milde LK, Bamberger AM, Rieck G, et al. Expression and prognostic relevance of activated extracellular-regulated kinases (ERK1/2) in breast cancer[J]. Br J Cancer, 2015, 92(12):2206-2215.
- [16] 陶莹,牛刚,骆婕,等. 腹腔镜术后联合 GnRH-a 治疗卵巢型内异位症并不孕的疗效观察[J]. 现代生物医学进展,2017,13(4):318-320.

- [17] 吴凤艳. 分析子宫内腺异位症合并不孕症采取腹腔镜术后妊娠情况和影响因素[J]. 实用妇科内分泌杂志(电子版), 2016, 19(7): 273-279.
- [18] 林仙华, 叶碧绿, 赵军招, 等. 基础 FSH / LH 比值对预测年轻不孕患者 IVF-ET 周期卵巢反应性的影响[J]. 现代妇产科进展, 2016, 15(8): 930-934.
- [19] 王敏, 梁燕, 邱小容, 等. 垂体后叶素水分离法在腹腔镜卵巢子宫

内膜异位囊肿剥除术中减轻卵巢损伤的疗效观察[J]. 牡丹江医学院学报, 2016, 37(1): 33-35.

- [20] 王瑞, 李望舒, 刘雪兰, 等. 腹腔镜下卵巢囊肿剥除术中垂体后叶素-水囊分离法对卵巢功能的保护作用[J]. 宁夏医学杂志, 2017, 39(5): 385-388.

(收稿日期: 2019-03-29)

DOI: 10.3969/j.issn.1672-1993.2020.06.022

· 妇科与生殖医学 ·

## 血清鸢尾素联合 AMH 对多囊卵巢综合征不孕症 IVF-ET 治疗结局的预测作用

徐敏<sup>△</sup> 刘礼华 季新梅

深圳市龙华区人民医院妇产科, 广东 深圳 518000

**【摘要】** 目的 探讨血清鸢尾素联合抗苗勒管激素 (AMH) 对多囊卵巢综合征 (PCOS) 不孕症体外受精—胚胎移植 (IVF-ET) 治疗结局的预测价值。方法 选取 2015 年 3 月至 2019 年 3 月深圳市龙华区人民医院诊治的行 IVF-ET 的 PCOS 不孕症患者 152 例作为研究对象, 根据临床是否妊娠分为临床未妊娠组 ( $n = 82$ ) 和临床妊娠组 ( $n = 70$ )。比较两组患者血清鸢尾素水平、AMH 水平、胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR) 及 IVF-ET 治疗结局。采用受试者工作特征曲线 (ROC) 评价血清鸢尾素、AMH 水平单独及两者联合对 IVF-ET 结局的预测价值。结果 临床未妊娠组血清鸢尾素水平、HOMA-IR 高于临床妊娠组, AMH 水平、移植胚胎数目、获卵数、受精卵数、优胚数均低于临床妊娠组, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 血清鸢尾素与 HOMA-IR 呈正相关 ( $r = 0.356, P < 0.05$ ), AMH 与可利用胚胎数目、获卵数、优胚数呈正相关 ( $r$  值分别为 0.282、0.412、0.243,  $P < 0.05$ ); 血清鸢尾素、HOMA-IR 是影响临床妊娠成功的独立危险因素 ( $P < 0.05$ ), AMH、可利用胚胎数目、优胚数是影响临床妊娠成功的独立保护因素 ( $P < 0.05$ ); 血清鸢尾素联合 AMH 预测临床妊娠成功曲线下面积为 0.749, 高于血清鸢尾素、AMH 单独预测。结论 血清鸢尾素、AMH 水平与 PCOS 不孕症患者 IVF-ET 治疗临床妊娠结局有关, 血清鸢尾素联合 AMH 对妊娠结局具有较高预测价值。

**【关键词】** 鸢尾素; 抗苗勒管激素; 多囊卵巢综合征不孕症; 体外受精—胚胎移植; 临床妊娠; 预测价值

**【中图分类号】** R711

**【文献标识码】** A

**Predictive effect of serum irisin combined with AMH on the IVF-ET outcomes of infertility patients with polycystic ovary syndrome** XU Min<sup>△</sup>, LIU Lihua, JI Xinmei. Department of Obstetrics and Gynecology, People's Hospital of Longhua District, Shenzhen 518000, Guangdong, China

**【Abstract】 Objective** To explore the predictive value of serum irisin and anti-Müllerian hormone (AMH) for in vitro fertilization and embryo transfer (IVF-ET) outcomes of infertility patients with polycystic ovary syndrome (PCOS). **Methods** A total of 152 infertility patients with PCOS who underwent IVF-ET in the People's Hospital of Longhua District from March 2015 to March 2019 were enrolled in the study. According to presence or absence of clinical pregnancy, they were divided into clinical non-pregnant group ( $n = 82$ ) and clinical pregnant group ( $n = 70$ ). The levels of serum irisin and AMH, homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) and IVF-ET outcomes were compared between the two groups. The receiver operator characteristic (ROC) curves were performed to evaluate the predictive value of serum irisin, AMH level and their combination for IVF-ET outcomes.

**Results** Serum irisin level and HOMA-IR in clinical non-pregnant group were higher than those in clinical pregnant group, while AMH level, number of transplanted embryos, number of retrieved oocytes, number of fertilized oocytes and number of excellent embryos were lower/smaller than those in clinical pregnant group, with statistically significant differences ( $P < 0.05$ ). Serum irisin was positively correlated with HOMA-IR ( $r = 0.356, P < 0.05$ ). AMH

<sup>△</sup>【通讯作者】徐敏, E-mail: xumincom@126.com

was positively correlated with the number of available embryos, number of retrieved oocytes and number of excellent embryos ( $r=0.282$ ,  $r=0.412$ ,  $r=0.243$ ,  $P<0.05$ ). Irisin and HOMA-IR were independent risk factors influencing the success of clinical pregnancy ( $P<0.05$ ), while AMH, number of available embryos and number of excellent embryos were independent protective factors ( $P<0.05$ ). The area under the curve of irisin combined with AMH for predicting the success of clinical pregnancy was 0.749, which was higher than that of irisin or AMH alone.

**Conclusions** Serum irisin and AMH levels are associated with the IVF-ET outcomes of infertility patients with PCOS, which is of high predictive value of pregnancy outcomes.

**【Key words】** Irisin; Anti-Müllerian hormone (AMH); Infertility with polycystic ovary syndrome; In vitro fertilization and embryo transfer (IVF-ET); Clinical pregnancy; Predictive value

多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 不孕症是育龄期女性常见内分泌疾病, 以无排卵或稀发排卵、胰岛素抵抗、高雄激素血症、高胰岛素血症为特征<sup>[1]</sup>。育龄期 PCOS 不孕症患者发病率在 10% 左右, 对于促排卵治疗 6 个月无效者, 可采用体外受精—胚胎移植 (in-vitro fertilization and embryo transfer, IVF-ET) 治疗<sup>[2]</sup>。抗苗勒管激素 (anti-Müllerian hormone, AMH) 是转化生长因子  $\beta$  家族中的一员, 在组织生长分化中起重要作用, 近期有研究显示, 其分泌水平能间接反映卵巢储备功能, 用于卵巢储备功能预测, 但对于 IVF-ET 治疗结局的预测价值尚未达成一致<sup>[3]</sup>。鸢尾素是 2012 年新发现的一种肌肉因子, 可调节糖脂代谢平衡, 与胰岛素抵抗发生发展相关。有研究显示, PCOS 不孕症患者采用二甲双胍治疗后, 血清鸢尾素水平明显降低<sup>[4]</sup>。但关于血清鸢尾素水平与 PCOS 不孕症患者 IVF-ET 治疗结局是否有关, 国内尚未见相关报道。鉴于此, 本研究分析根据 IVF-ET 治疗结局将 PCOS 不孕症患者分为临床妊娠组和临床未妊娠组, 检测两组患者血清鸢尾素和 AMH 变化, 并分析血清鸢尾素、AMH 及两者联合对 PCOS 不孕症患者 IVF-ET 治疗结局的预测价值。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选取 2015 年 3 月至 2019 年 3 月深圳市龙华区人民医院诊治的行 IVF-ET 的 PCOS 不孕症患者 152 例作为研究对象, 根据临床妊娠情况分为临床未妊娠组和临床妊娠组。纳入标准: ①符合 PCOS 诊断标准<sup>[5]</sup>; ②女方年龄 34 岁 ~ 42 岁; ③无 IVF-ET 禁忌证; ④患者对本研究充分知情, 自愿签署患者知情同意书。排除标准: ①合并甲状腺功能亢进或减退、肾上腺疾病等其他内分泌疾病; ②重度子宫内膜异位症者; ③具有卵巢手术史者; ④子宫发育异常或合并子宫恶性肿瘤者; ⑤输卵管积液未经处理者。本研究经深圳市龙华区人民医院伦理委员会批准同意。

### 1.2 促排卵方案

于口服避孕药周期的月经第 20 ~ 第 22d 或前一月经周期的黄体中期, 应用长效曲普瑞林 (法国益普生生物制药公司, 进口药品注册证号: H20130797) 1mg 进行垂体降调节, 待卵巢功能达到降调节水平后, 给予促性腺激素促排卵, 经阴道 B 超检查双侧卵巢卵泡数及卵泡直径, 当至少 3 个以上卵泡直径 > 18mm 时, 注射人绒毛膜促性腺激素 (human chorionic gonadotropin, hCG) 6 000U ~ 10 000U, 36h 后进行穿刺取卵, 并在取卵 3d 后进行胚胎移植。所有患者移植后每日肌肉注射黄体酮 (浙江仙琚制药股份有限公司, 国药准字 H33020829) 60mg 进行黄体支持。

### 1.3 血清鸢尾素、AMH 水平、胰岛素抵抗指数检测

于控制性卵巢刺激周期前 3 个月内, 抽取患者空腹肘静脉血, 3 000r/min 离心 10 min, 小心吸取上清液, 采用酶联免疫吸附法检测血清鸢尾素及 AMH 水平, 相关试剂盒购自 CUSABIO 公司。测量空腹血糖、空腹胰岛素水平, 计算胰岛素抵抗指数 (homeostasis model assessment of insulin resistance, HOMA-IR)。HOMA-IR = 空腹胰岛素 (mIU/L)  $\times$  空腹血糖 (mmol)/22.5。

### 1.4 观察指标

统计临床未妊娠组和临床妊娠组间血清鸢尾素水平、AMH 水平、HOMA-IR 及 IVF-ET 治疗结局 (可利用胚胎数目、获卵数、受精卵数、受精率、优胚数及优胚率)。

### 1.5 统计学处理

采用 SPSS 20.0 软件对相关数据进行统计分析。计量资料采用  $t$  检验, 以均数  $\pm$  标准差 ( $\bar{x} \pm s$ ) 表示。相关性分析采用 Pearson 分析。多因素分析采用 Logistic 多元回归模型。采用受试者工作特征曲线 (receiver operator characteristic curve, ROC) 评价血清鸢尾素、AMH 水平对 IVF-ET 结局预测价值。检验水准  $\alpha = 0.05$ , 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 两组患者基线资料比较

临床未妊娠组 82 例, 女方年龄范围 34 岁 ~ 42 岁, 年龄 (38.77  $\pm$  2.82) 岁, 男方年龄范围 35 岁 ~ 46 岁, 年龄 (41.58  $\pm$  3.39) 岁。女方身高体重指数 (body mass index, BMI) 范围 18.87 kg/m<sup>2</sup> ~ 27.49kg/m<sup>2</sup>, BMI (22.80  $\pm$  2.48) kg/m<sup>2</sup>, 基础卵泡刺激素 (follicle stimulating hormone, FSH) 水平范围 3.21IU/L ~ 14.23IU/L, FSH (8.10  $\pm$  3.24) IU/L, 基础雌二醇 (estradiol, E2) 水平范围 45.43pmol/L ~ 215.84pmol/L, E2 (121.47  $\pm$  52.19) pmol/L。临床妊娠组 70 例, 女方范围年龄 34 岁 ~ 42 岁, 年龄 (38.21  $\pm$  2.30) 岁, 男方年龄范围 36 岁 ~ 47 岁, 年龄 (42.16  $\pm$  3.15) 岁, 女方 BMI 18.56 ~ 27.60 kg/m<sup>2</sup>, BMI (22.86  $\pm$  2.67) kg/m<sup>2</sup>, 基础 FSH 水平范围 3.02IU/L ~ 13.98IU/L, FSH (7.86  $\pm$  3.03) IU/L, 基础 E2 水平范围 31.09pmol/L ~ 314.68 pmol/L, E2 (144.65  $\pm$  102.62) pmol/L。两组患者基线资料比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 具有可比性。

### 2.2 两组患者血清鸢尾素、AMH 水平、HOMA-IR 及 IVF-ET 结局比较

临床未妊娠组血清鸢尾素水平、HOMA-IR 高于临床妊娠组, AMH 水平、移植胚胎数目、获卵数、受精卵数、优胚数均低于临床妊娠组, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。具体结果详见表 1。



表1 两组患者血清鸫尾素、AMH水平及IVF-ET结局比较( $\bar{x} \pm s$ )

指标	临床未妊娠组( $n=82$ )	临床妊娠组( $n=70$ )	$t$ 值	$P$ 值
鸫尾素( $\mu\text{g/L}$ )	163.48 $\pm$ 33.38	143.28 $\pm$ 25.43	4.140	<0.001
AMH( $\text{mg/L}$ )	3.32 $\pm$ 1.15	3.76 $\pm$ 1.28	2.232	0.027
HOMA-IR	3.46 $\pm$ 1.02	2.42 $\pm$ 0.91	5.591	<0.001
可利用胚胎数目(个)	2.67 $\pm$ 1.38	6.43 $\pm$ 3.41	8.420	<0.001
获卵数(个)	15.22 $\pm$ 5.32	17.33 $\pm$ 7.46	2.028	0.044
受精卵数(个)	5.24 $\pm$ 3.53	7.69 $\pm$ 4.61	3.706	<0.001
受精率(%)	0.48 $\pm$ 0.21	0.54 $\pm$ 0.27	1.540	0.126
优胚数(个)	2.64 $\pm$ 2.15	4.13 $\pm$ 2.74	3.754	<0.001
优胚率(%)	0.58 $\pm$ 0.26	0.65 $\pm$ 0.30	1.541	0.125

2.3 血清鸫尾素和AMH水平与HOMA-IR及IVF-ET结局的相关性分析

血清鸫尾素与HOMA-IR呈正相关( $P < 0.05$ ), AMH与可利用胚胎数目、获卵数、优胚数呈正相关( $P < 0.05$ )。具体结果详见表2。

2.4 影响临床妊娠成功的多因素分析

血清鸫尾素、HOMA-IR是影响临床妊娠成功的独立危险因素( $P < 0.05$ ), AMH、可利用胚胎数目、优胚数是影响临床妊娠成功的独立保护因素( $P < 0.05$ )。具体结果详见表3。

2.5 血清鸫尾素联合AMH预测临床妊娠成功的价值

血清鸫尾素联合AMH预测临床妊娠成功曲线下面积为0.749, 预测价值较高。具体结果详见表4和图1。

表2 血清鸫尾素和AMH水平与HOMA-IR及IVF-ET结局的相关性分析

指标	血清鸫尾素( $\mu\text{g/L}$ )		AMH( $\text{mg/L}$ )	
	$r$ 值	$P$ 值	$r$ 值	$P$ 值
HOMA-IR	0.356	0.006	-0.043	0.631
可利用胚胎数目(个)	-0.014	0.758	0.282	0.021
获卵数(个)	-0.052	0.603	0.412	<0.001
受精卵数(个)	-0.024	0.728	0.021	0.732
受精率(%)	-0.018	0.750	0.016	0.756
优胚数(个)	-0.049	0.608	0.243	0.034
优胚率(%)	-0.030	0.667	0.023	0.730

表3 影响临床妊娠成功的多因素分析

指标	$\beta$ 值	SE值	Wald $\chi^2$ 值	OR值	95% CI	$P$ 值
血清鸫尾素( $\mu\text{g/L}$ )	-0.504	0.246	4.198	1.655	1.022 ~ 2.681	0.041
AMH( $\text{mg/L}$ )	0.411	0.205	4.020	1.508	1.009 ~ 2.254	0.046
HOMA-IR	-0.553	0.266	4.322	1.738	1.032 ~ 2.928	0.038
可利用胚胎数目(个)	0.271	0.118	5.274	1.311	1.041 ~ 1.652	0.022
获卵数(个)	0.341	0.253	1.817	1.406	0.857 ~ 2.309	0.178
受精卵数(个)	0.367	0.238	2.378	1.443	0.905 ~ 2.301	0.124
优胚数(个)	0.447	0.181	6.099	1.564	1.097 ~ 2.229	0.014

表4 血清鸫尾素联合AMH预测临床妊娠成功的效能分析

指标	曲线下面积	截断值	灵敏度	特异度	95% CI
血清鸫尾素	0.628	156.54 $\mu\text{g/L}$	0.390	0.871	0.540 ~ 0.716
AMH	0.604	3.48 $\text{mg/L}$	0.927	0.286	0.514 ~ 0.695
血清鸫尾素联合AMH	0.749	—	0.780	0.671	0.670 ~ 0.827

3 讨论

AMH是转化生长因子 $\beta$ 家族中的一员, 相对分子量约为 $140 \times 10^3 \text{ Da}$ , 由两个相同亚基构成, 通过与相应受体结合发挥作用。整个卵泡发育过程中AMH必不可少, 抑制始基卵泡起始的募集, 使卵泡得以序贯发育, 此外, 还可促进卵泡优势化选择, 保证每个月成熟卵泡1个~2个<sup>[6-7]</sup>。青春期AMH水平迅速升高至高峰, 并持续存在于生育周期, 与卵巢窦卵泡数量相关性强, 可准确预测卵巢反应性, 用于卵巢储备功能的评估<sup>[8]</sup>, 但AMH是否能预测IVF-ET治疗妊娠结局一直存在争议。有研究认为卵泡液中AMH水平可影响受精率与胚胎质量, 与妊娠结局密切相关<sup>[9]</sup>。另有研究认为, AMH预测IVF-ET妊娠结局价值较低<sup>[10]</sup>。

本研究结果显示, 临床未妊娠组AMH水平低于临床妊娠组, 且AMH水平与可利用胚胎数目、获卵数及优胚数呈正相关, 是影响临床妊娠结局的独立危险因素。不同研究结果差异较大, 分析原因可能与纳入研究患者年龄不同有关。有研究显示, AMH预测IVF-ET妊娠结局的价值受年龄影响较大, 尤其是年龄较低或较高者; 34岁及以下AMH水平较低的患者, 临床妊娠率并未低于AMH水平较高者; 42岁以上患者, 尽管AMH水平升高, 但临床妊娠率并未相应升高<sup>[11]</sup>。而本研究选取对象均为34岁~42岁年龄段PCOS不孕症女性, AMH水平较高意味着妊娠概率也较高。许多研究显示, 可利用胚胎数目及优胚数是影响临床妊娠成功的独立因素, 可利用胚胎数目及优胚数越

多,临床妊娠成功率越高<sup>[12-14]</sup>。本研究显示,由于 AMH 水平与可利用胚胎数目及优胚数呈正相关,所以 AMH 可能是通过提高可利用胚胎数目及优胚数而影响临床妊娠结局。

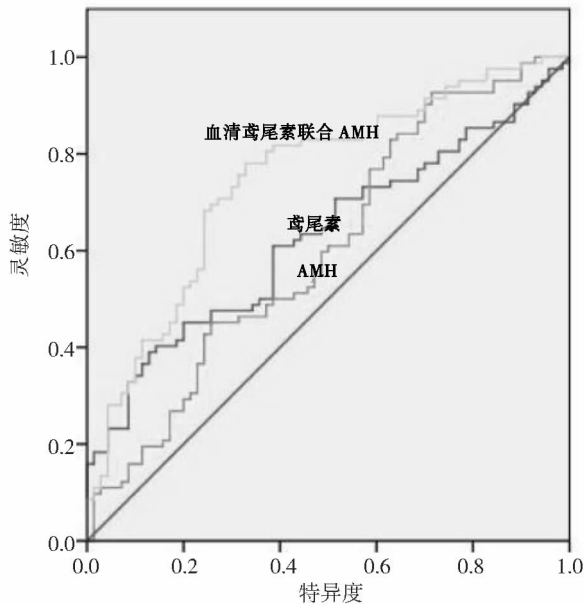


图1 临床妊娠成功的预测价值的 ROC 曲线分析

胰岛素抵抗是 PCOS 的病理生理基础之一,通过多种方式对 PCOS 患者卵巢功能造成影响,抑制卵泡发育,使患者出现无排卵状态,同时可破坏子宫内膜局部细胞代谢,降低受孕率<sup>[15]</sup>。有研究发现,与对照组相比,PCOS 不孕症患者血清鸩尾素水平明显升高,且与患者 HOMA-IR 和体重指数呈正相关<sup>[16]</sup>。但关于血清鸩尾素水平与 PCOS 不孕症患者 IVF-ET 治疗结局是否有关,国内尚未见相关报道。本研究结果发现,临床未妊娠组血清鸩尾素水平显著高于临床妊娠组,且血清鸩尾素水平仅与 HOMA-IR 呈正相关,与可利用胚胎数目、获卵数及优胚数等无明显相关性。有研究指出,HOMA-IR 可有效预测 PCOS 不孕症 IVF-ET 妊娠结局,HOMA-IR 越高,妊娠失败可能性越高<sup>[17]</sup>。而本研究经多因素分析也发现,HOMA-IR 是影响临床妊娠成功的独立危险因素。因此,认为血清鸩尾素可能是通过 HOMA-IR 介导对 PCOS 不孕症 IVF-ET 妊娠结局产生影响。

血清鸩尾素和 AMH 通过不同机制影响 IVF-ET 妊娠结局,经 ROC 曲线分析两者预测妊娠结局的价值发现,单独采用血清鸩尾素或 AMH 预测价值并不高,但两者联合可明显提高对妊娠结局预测准确性。血清鸩尾素预测特异度较高,但灵敏度低,AMH 预测灵敏度高,但特异度低,联合预测则相互弥补,从而使预测准确性提高。

综上所述,PCOS 不孕症患者采用 IVF-ET 治疗时,血清鸩尾素水平越低,AMH 水平越高,临床妊娠结局越好,血清鸩尾素联合 AMH 能使妊娠结局预测准确性明显提高,为临床妊娠结局预测提供了新的方法。

## 参考文献

[1] Wu XK, Elisabet SV, Kuang HY, et al. Effect of acupuncture and

Clomiphene in Chinese women with polycystic ovary syndrome [J]. *Jama*, 2017, 317(24): 2502-2514.

- [2] Zhai XH, Zhang P, Wu FX, et al. GnRH antagonist for patients with polycystic ovary syndrome undergoing controlled ovarian hyperstimulation for in-vitro fertilization and embryo transfer in fresh cycles [J]. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2017, 13(6): 3097-3102.
- [3] Pankhurst MW, Shorakae SR, Raymond J, et al. Efficacy of predictive models for polycystic ovary syndrome using serum levels of two anti-Müllerian hormone isoforms (proAMH and AMH N, C) [J]. *Fertility and Sterility*, 2017, 108(5): 851-857.
- [4] Mageswari R, Sridhar MG, Nandeesh H, et al. Irisin and Visfatin predicts severity of diabetic nephropathy [J]. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 2018, 34(1): 1-5.
- [5] Rotterdam ESHRE/ASRM-Sponsored PCOS Consensus Workshop Group. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome [J]. *Fertil Steril*, 2004, 81(1): 19-25.
- [6] 李萍, 谈珍瑜, 谢小兵, 等. AMH 和 INHB 用于诊断多囊卵巢综合征及其疗效评估 [J]. *中华检验医学杂志*, 2017, 40(5): 391-395.
- [7] 王虎生, 阮祥燕, 李雪, 等. 抗苗勒管激素与抑制素 B 对多囊卵巢综合征的临床预测价值 [J]. *首都医科大学学报*, 2017, 38(4): 492-497.
- [8] Gorsic LK, Kosova G, Werstein B, et al. Pathogenic anti-Müllerian hormone variants in polycystic ovary syndrome [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2017, 102(8): 2862-2872.
- [9] Mantzavinos SD, Vlahos NP, Rizos D, et al. Correlation of serum anti-Müllerian hormone levels with positive in vitro fertilization outcome using a short agonist protocol [J]. *Hormones*, 2017, 16(2): 161-170.
- [10] Chen Y, Ye B, Yang X, et al. Predicting the outcome of different protocols of in vitro fertilization with anti-Müllerian hormone levels in patients with polycystic ovary syndrome. [J]. *Journal of International Medical Research*, 2017, 45(3): 1138-1147.
- [11] Huang QY, Rong MH, Lan AH, et al. The impact of atosiban on pregnancy outcomes in women undergoing in vitro fertilization-embryo transfer: a meta-analysis [J]. *Plos One*, 2017, 12(4): e0175501.
- [12] Simon AL, Michelle K, Erin F, et al. Pregnancy outcomes from more than 1 800 in-vitro fertilization cycles with the use of 24-chromosome single-nucleotide polymorphism-based preimplantation genetic testing for aneuploidy [J]. *Fertility and Sterility*, 2018, 110(1): 113-121.
- [13] Chan JM, Isaac SA, Magendra R, et al. The impact of endometrial thickness (EMT) on the day of human chorionic gonadotropin (hCG) administration on pregnancy outcomes: a 5-year retrospective cohort analysis in Malaysia [J]. *Fertility Research and Practice*, 2018, 4(1): 5.
- [14] Gerotziapas GT, Van Dreden P. Impact of blood hypercoagulability on in vitro fertilization outcomes: a prospective longitudinal observational study [J]. *Thrombosis Journal*, 2017, 15(1): 9-20.
- [15] Sathyapalan T, Dickerson EH, Maguiness SM, et al. Androstenedione and testosterone levels correlate with in vitro fertilization rates in insulin-resistant women [J]. *Bmj Open Diabetes Research and Care*, 2017, 5(1): e000387.
- [16] 宋梦鸽, 丘彦. 多囊卵巢综合征患者血清鸩尾素水平的相关研究 [J]. *上海交通大学学报(医学版)*, 2016, 36(6): 890-895.
- [17] Wiweko B, Indra I, Susanto C, et al. The correlation between serum AMH and HOMA-IR among PCOS phenotypes [J]. *Bmc Res Notes*, 2018, 11(1): 114.

(收稿日期: 2019-07-16)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2020.06.023

· 妇科与生殖医学 ·

## 二氧化碳点阵激光对阴道松弛患者盆底肌松弛、性生活质量及阴道黏膜相关指标的影响

韦林宜 蒋丽<sup>△</sup>

广西壮族自治区妇幼保健院(厢竹院区)盆底诊治中心, 南宁 530000

**【摘要】 目的** 分析二氧化碳点阵激光治疗阴道松弛对患者盆底肌松弛、性生活质量及阴道黏膜相关指标的影响。**方法** 选取2016年6月至2018年6月广西壮族自治区妇幼保健院诊治的100例阴道松弛患者作为研究对象。随机数字表法分为观察组和对照组两组,观察组行二氧化碳点阵激光治疗,对照组行改良后壁阴道修补术。评估治疗前后盆底肌电位、I类肌纤维肌力、II类肌纤维肌力;使用阴道健康指数评估阴道黏膜治疗前后变化;使用女性性功能量表评估患者性生活质量。记录术后3个月阴道松弛程度。**结果** 治疗后两组盆底肌电位均较治疗前提高且观察组高于对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );治疗后观察组I、II类盆底肌力均较治疗前改善且优于对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗后两组阴道黏膜相关指标分值均较治疗前提高,且观察组高于对照组,差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$ )。治疗后观察组性生活满意度评分、阴道润滑度评分均较治疗前提高且高于对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。术后3个月观察组阴道松弛程度复常率为52.00%,较对照组(38.00%)高,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** 二氧化碳点阵激光治疗阴道松弛,能显著改善患者盆底肌松弛症状,提高盆底肌、阴道力量,修复生理支撑结构,提高性生活质量,改善阴道黏膜状态,其效果较改良后壁阴道修补术优,安全可靠,值得推广。

**【关键词】** 二氧化碳点阵激光;阴道松弛;改良后壁阴道修补术;盆底肌;性生活质量;阴道黏膜

**【中图分类号】** R711

**【文献标识码】** A

**Effect of CO<sub>2</sub> dot-matrix laser on the pelvic floor muscle relaxation, quality of sexual life and vaginal mucosa related indexes in patients with vaginal relaxation** WEI Linyi, JIANG Li<sup>△</sup>. *Diagnosis and Treatment Center of Pelvic Floor, Guangxi Zhuang Autonomous Region Maternal and Child Health Care Hospital (Xiangzhu Branch), Yizhou 530000, Guangxi, China*

**【Abstract】 Objective** To analyze the effect of CO<sub>2</sub> dot-matrix laser on the pelvic floor muscle relaxation, quality of sexual life and vaginal mucosa related indexes in the treatment of patients with vaginal relaxation. **Methods** From January 2016 to January 2018, 100 patients with vaginal relaxation in our hospital were selected and randomly divided into two groups. The control group underwent modified posterior wall vaginal repair. The observation group underwent CO<sub>2</sub> dot-matrix laser treatment. Evaluation of pelvic floor muscle fibers before and after treatment, including class I fiber strength, class II fiber strength, class I fiber contraction time, class II fiber contraction volume was conducted. Changes in vaginal mucosa were assessed using vaginal health index between before and after treatment. The quality of sexual life of patients was assessed using the female sexual function scale. The degree of vaginal laxity was recorded at 3 months after operation. **Results** After treatment, both groups showed increased pelvic floor muscle potential and that in the observation group was higher, with statistically significant differences ( $P < 0.05$ ). After treatment, improvements in pelvic floor muscle I and II were better in the observation group than those in the control group, with statistically significant differences ( $P < 0.05$ ). The scores of vaginal mucosa related indicators in both groups were increased, and the scores in the observation group were higher than those in the control group, with statistically significant differences ( $P < 0.05$ ). After treatment, the score of sexual satisfaction and vaginal lubrication of the observation group were significantly higher than those of the control group, with statistically significant differences ( $P < 0.05$ ). The recurrence rate of vaginal laxity in the observation group (52.00%) at 3 months after operation was higher than that of the control group (38.00%), with statistically sig-

**【基金项目】** 中华预防医学会科研基金支持项目“盆底电刺激生物反馈干预对更年期卵巢激素水平及血流的影响”(20132002)

**△【通讯作者】** 蒋丽, E-mail: x18104515088@yeah.net

nificant differences ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** CO<sub>2</sub> dot-matrix laser in the treatment of vaginal relaxation can significantly improve the symptoms of pelvic floor muscle relaxation, improve pelvic floor muscles and vaginal strength, repair physiological support structure and improve the quality of sexual life and vaginal mucosal state. Its effect is better than modified posterior wall vaginal repair, safe and reliable and worthy of promoting.

**【Key words】** CO<sub>2</sub> dot-matrix laser; Vaginal relaxation; Modified posterior wall vaginal repair; Pelvic floor muscle; Quality of sexual life; Vaginal mucosa

随着女性年龄增长,其阴道壁组织会逐渐衰退并出现松弛现象;年轻女性分娩胎儿后阴道壁扩张、挤压后可出现阴道壁损伤,因此产后年轻女性也是阴道松弛高发人群<sup>[1,2]</sup>。阴道松弛发病与阴道壁、盆腔支持组织损伤、薄弱、退化导致阴道壁顺应性、收缩力量下降,阴道感觉神经敏感度降低,阴道口变宽,患者往往有不同程度的压力性尿失禁;此外阴道松弛严重影响夫妻性生活质量,且阴道天然抗病能力变弱,患者容易发生阴道感染<sup>[3]</sup>。目前临床治疗该病的首选方法仍然是改良阴道后壁黏膜切除,但该术式为有创术式,容易导致尿道、直肠损伤,容易引发切口感染,术后并发症较多<sup>[4]</sup>。二氧化碳点阵激光成为外阴阴道萎缩质量的重要手段,但用于阴道松弛的治疗不多,且缺乏临床研究,故其疗效如何尚不明确,尤其是二氧化碳对患者性生活质量、阴道黏膜等指标的影响备受关注。本研究为了明确上述问题,选取2016年6月至2018年6月广西壮族自治区妇幼保健院诊治的100例阴道松弛患者作为研究对象。比较分析二氧化碳点阵激光与改良后壁黏膜切除术在该类患者中的应用价值,为今后该病治疗方法选择提供参考。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选取2016年6月至2018年6月广西壮族自治区妇幼保健院(厢竹院区)诊治的100例阴道松弛患者作为研究对象。随机数字表法分为两组,观察组行二氧化碳点阵激光治疗,对照组行改良后壁阴道后壁修补术。纳入标准<sup>[5]</sup>:①患者及其家属均签署知情同意书;②已婚已产女性,生育后至参加研究至少1年,有固定的性伴侣;③年龄范围23岁~50岁;④指测法等确定的轻度、中度松弛、重度松弛(松弛程度判定<sup>[6]</sup>:由同一医生测量,用值测法进行阴道松弛分度。正常:阴道横径能并列容纳2指以下,轻度松弛:阴道横径能并列容纳2指~3指,中度松弛:阴道横径能并列容纳3指~4指,重度松弛:阴道横径能并列容纳4指以上)。排除标准:①外阴肿瘤、生殖道炎症、重度会阴裂伤;②凝血功能异常;③性伴侣或自身有性功能障碍;④全身健康程度不佳,无法耐受手术。本研究获得广西壮族自治区妇幼保健院伦理委员会批准。

### 1.2 研究方法

1.2.1 改良后壁阴道后壁修补术 对照组在经期结束4d后采用改良后壁阴道后壁修补术治疗。术前3d常规冲洗阴道,取膀胱截石位,行低位硬膜外麻醉,给予阴道及会阴常规效果。在两侧小阴唇下缘各夹1个鼠齿钳,确保两钳在中线对合,使阴道口可容2指,将两钳中间的后阴道壁皮肤与黏膜边缘切开,以膀胱截石位6点位置为中心,沿剖开的阴道后壁中线,触摸阴道侧下段两侧肛提肌以及阴道后壁环肌,缝合并收紧阴道后壁环肌,行阴道黏膜及会阴皮肤内向外间断缝合,术后保持会阴干燥清洁,连续7d经静脉给予抗生素。

1.2.2 二氧化碳点阵激光治疗 观察组采用二氧化碳点阵激

光治疗。使用Femilift治疗仪(以色列;飞顿公司),行阴道及外阴常规消毒,于阴道局部外涂利多卡因乳膏,二氧化碳电针激光探头伸入引导内,量表密度调至40mJ/单位像素面积~60mJ/单位像素面积治疗,每位患者均治疗3次,治疗1个疗程,每次治疗间隔时间为4周,1个疗程结束后7d~10d内均不行性生活,期间保持外阴清洁干燥。

### 1.3 观察指标

根据国际通用盆底肌肌力测定法将盆底肌肌力分为I类肌纤维、II类肌纤维肌力,详情见表1<sup>[7]</sup>。使用法国PHENIX盆底康复治疗仪治疗头测量,嘱患者阴道最大力收缩得出肌电位,根据I类、II类肌纤维生物反馈图形得出盆底肌肌力。

使用阴道健康指数评估阴道黏膜治疗前后变化,包括阴道湿润度、阴道黏膜上皮、分泌物类型及黏稠度、阴道黏膜弹性4个指标,每项1分~5分,分值越高则情况越好<sup>[8]</sup>;使用女性性功能指数(female sexual function index, FSFI)评估患者性生活质量。其中FSFI共6项目,各项10分,共60分,分值越高则性生活质量越好<sup>[9-10]</sup>。术后3个月来院复查阴道松弛程度。

### 1.4 统计学处理

采用SPSS 18.0软件对相关数据进行统计分析。计量资料采用 $t$ 检验或方差分析( $F$ 检验),以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示;计数资料采用 $\chi^2$ 检验,以频数(百分数)[ $n(\%)$ ]表示; $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者基线资料比较

观察组:共50例,年龄范围24岁~47岁,年龄( $35.12 \pm 4.32$ )岁;轻度松弛共8例,中度松弛共32例,重度松弛共10例;阴道分娩1次者22例,阴道分娩2次者28例。对照组:共50例,年龄范围(23~49)岁,年龄( $35.32 \pm 4.19$ )岁;轻度松弛共9例,中度松弛共30例,重度松弛共11例;阴道分娩1次者20例,阴道分娩2次者30例。两组患者基线资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。

### 2.2 两组患者治疗前后盆底肌电位比较

治疗前两组盆底肌电位比较差异无统计学意义, $P > 0.05$ ;治疗后两组均提高且观察组高于对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。具体结果详见表1。

表1 两组患者治疗前后盆底肌电位比较( $\mu V, \bar{x} \pm s$ )

组别	例数	治疗前	治疗后
观察组	50	6.16 ± 1.82	11.24 ± 2.32
对照组	50	6.18 ± 1.62	9.12 ± 2.86
$t$ 值		0.06	4.07
$P$ 值		0.9538	0.0001

### 2.3 两组患者治疗前后盆底肌力分级比较

治疗前两组患者 I、II 类盆底肌力分级差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 治疗后观察组 I、II 类盆底肌力均改善且优于对照组, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。具体结果详见表 2。

### 2.4 两组患者治疗前后阴道黏膜相关指标比较

治疗前两组患者阴道黏膜相关指标评分比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ), 治疗后两组患者各项分值均提高, 其中观察组较对照组高, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。具体结果详见表 3。

表 2 两组患者治疗前后盆底肌力比较

组别	例数	时间	I 类盆底肌力			II 类盆底肌力		
			0~1	2~3	4~5	0~1	2~3	4~5
观察组	50	治疗前	8	21	21	9	23	18
对照组	50	治疗前	8	20	22	10	24	16
$\chi^2$ 值			0.05			0.19		
$P$ 值			0.9765			0.9087		
观察组	50	治疗后	1	16	33	1	15	34
对照组	50	治疗后	6	21	23	6	20	24
$\chi^2$ 值			6.03			6.01		
$P$ 值			0.0490			0.0495		

表 3 两组患者治疗前后阴道黏膜相关指标比较 (分,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	阴道健康指数	阴道湿润度	阴道黏膜上皮	分泌物类型及黏稠度	阴道黏膜弹性
观察组	50	治疗前	10.31 ± 1.52	2.60 ± 0.52	2.65 ± 0.42	2.28 ± 0.62	2.28 ± 0.45
对照组	50	治疗前	10.49 ± 1.50	2.63 ± 0.65	2.75 ± 0.72	2.43 ± 0.93	2.46 ± 0.82
$t$ 值			0.5960	0.25	0.85	0.95	1.36
$P$ 值			0.5525	0.7994	0.3983	0.3450	0.1767
观察组	50	治疗后	16.52 ± 2.32 <sup>a</sup>	4.12 ± 0.42 <sup>a</sup>	4.15 ± 0.62 <sup>a</sup>	4.11 ± 0.52 <sup>a</sup>	4.06 ± 0.74 <sup>a</sup>
对照组	50	治疗后	14.20 ± 1.62 <sup>a</sup>	3.75 ± 0.42 <sup>a</sup>	3.62 ± 0.52 <sup>a</sup>	3.67 ± 0.52 <sup>a</sup>	3.52 ± 0.62 <sup>a</sup>
$t$ 值			11.88	480.60	6.43	4.23	3.96
$P$ 值			0.0000	0.0000	0.0000	0.0001	0.0001

注: 标有“<sup>a</sup>”项表示, 与治疗前相比, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )

### 2.5 两组患者治疗前后性功能评估结果比较

治疗前两组 FSFI 各项分值比较差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ); 治疗后观察组性生活满意度评分、阴道润滑度评分均

提高且高于对照组, 差异有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。具体结果详见表 4。

表 4 两组患者治疗前后 FSFI 评分比较 (分,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	阴道松弛	性生活满意度	阴道润滑度	性高潮	性唤起	性欲
观察组	50	治疗前	4.52 ± 1.96	4.83 ± 1.23	7.10 ± 0.62	6.12 ± 1.32	8.55 ± 0.09	4.62 ± 1.23
对照组	50	治疗前	4.50 ± 1.86	4.81 ± 1.13	7.08 ± 0.61	6.09 ± 1.21	8.72 ± 1.64	4.60 ± 1.00
$t$ 值			0.07	0.08	0.16	0.12	0.73	0.09
$P$ 值			0.9475	0.9329	0.8712	0.9059	0.4660	0.9291
观察组	50	治疗后	5.61 ± 1.74 <sup>a</sup>	7.22 ± 1.19 <sup>a</sup>	8.26 ± 1.06 <sup>a</sup>	6.10 ± 1.11	8.61 ± 0.09	4.70 ± 1.01
对照组	50	治疗后	5.62 ± 1.70 <sup>a</sup>	6.57 ± 1.05 <sup>a</sup>	7.45 ± 1.02 <sup>a</sup>	6.12 ± 0.86	8.65 ± 1.26	4.72 ± 0.56
$t$ 值			0.03	2.90	3.89	0.10	0.22	0.12
$P$ 值			0.9769	0.0047	0.0002	0.9200	0.8233	0.9028

注: 标有“<sup>a</sup>”项表示, 与治疗前相比, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )

### 2.6 两组患者术后 3 个月阴道松弛程度复查结果比较

观察组 26 例患者恢复正常, 13 例轻度松弛, 1 例中度松弛, 无重度松弛, 复常率为 52.00%。对照组 19 例患者恢复正常, 25 例轻度松弛, 中度松弛共 6 例, 无重度松弛, 复常率为 38.00%。

两组复常率比较,  $\chi^2 = 3.94$  ( $P = 0.0472$ ), 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。

## 3 讨论

本研究中所有患者均为分娩所致阴道松弛。分娩导致阴道

生理功能及解剖结构发生一系列变化,例如弹力纤维拉长变薄、弹性降低,张力变小甚至断裂,引起阴道壁松弛、腔隙扩大,引发阴道松弛症。阴道松弛后阴道自洁能力变差,阴道前及阴道后皱褶柱里长期有毒素、细菌以及未能排出的经血,出现瘙痒、异味、腥臭白带、阴道炎、宫颈糜烂<sup>[11-12]</sup>。阴道松弛后阴道壁肌肉张力降低,雌激素分泌减少,黏膜萎缩,经期紊乱,卵巢滋养不足出现功能衰退,故一些患者出现眼袋、皱纹、老年斑、黄褐斑、肥胖等衰老症状<sup>[13]</sup>。

本研究比较二氧化碳点阵激光和改良后壁阴道修补术治疗效果,发现前者在改善盆底肌电位、I类纤维和II类纤维肌力、阴道黏膜相关指标、性生活满意程度、阴道润滑度上效果更加。二氧化碳激光以二氧化碳分子为介质的气体激光,照射皮肤黏膜组织后使其局部组织温度升高,剥脱局部组织,对转化生长因子生长有促进作用,从而促使局部组织愈合、再生<sup>[14]</sup>。二氧化碳点阵激光接触阴道黏膜、基层后对黏膜固有层以及基层中的弹性纤维、胶原纤维等增生有明显促进作用,实现局部组织重塑,提高阴道收缩力。治疗后观察组I、II类盆底肌力均改善且优于对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。盆底I类纤维是由盆底深部耻骨阴道肌、耻尾肌组成的等位收缩纤维,其改善后患者盆底连续长时间盆底收缩功能得到提高,故持续收缩时间延长;II类纤维是盆底浅表肌组成的等张收缩纤维,其改善后快速收缩功能得到提高<sup>[15-16]</sup>。

二氧化碳点阵激光具有无创伤特征,这在颌面外科、皮肤科等领域中应用后得以证实,此外一些研究者将其用于阴道组织中,发现其不但能重塑阴道组织,且对周边组织并无明显创伤在<sup>[17]</sup>。提示其安全性好,其无创性决定了其不会对患者性功能造成不良影响;加上其独特的治疗效果,帮助患者重塑阴道,提高患者性生活质量。故观察组治疗后性生活满意度评分、阴道润滑度分值均提高且高于对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。此外,我国研究者通过临床研究发现二氧化碳电针激光具有促进阴道黏膜年轻化的作用,通过微脉管刺激作用扩张毛细血管,提高局部血流量,改善局部血液循环和营养供给状态,提高细胞功能活性,能改善阴道黏膜状态,并指出该方法也是患者性生活质量提高的又一原因<sup>[18-19]</sup>。本研究中观察组阴道黏膜各项指标均明显改善且优于对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),与上述研究结果一致。二氧化碳点阵激光的优势有<sup>[20]</sup>:创伤甚微或无创伤,对患者机体影响极小,每次治疗间隔时间长,患者无需住院治疗;尤其适合治疗萎缩、肥大的阴道黏膜。本研究随访3个月发现观察组阴道松弛度恢复正常率(52.00%)较对照组(38.00%)高,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),提示术后3个月时二氧化碳点阵激光较改良后壁阴道修补术仍然具有优势。此外,本研究中两组样本较小,治疗后随访时间较短,未详细研究二氧化碳点阵激光改善患者性功能的机制,今后需要加强以上方面改善,提高研究价值。

综上所述,二氧化碳点阵激光可用于阴道松弛患者中,能显著提高盆底肌功能,修复支撑结构,改善阴道黏膜状态,有利于改善患者性生活质量;该方法治疗安全,在诸多方面的效果较改良后壁阴道修补术好,且无创伤,值得推广。

## 参 考 文 献

- [1] 李杏,王玉晨,王玉杰. 盆底功能康复对阴道松弛产妇盆底肌功能、阴道松弛度改善[J]. 中国计划生育学杂志,2019,27(9):1239-1242.
- [2] 张秋花,胡翠丽. 改良阴道后壁修补术与传统阴道后壁环肌紧缩术治疗阴道松弛患者的比较分析[J]. 华夏医学,2019,32(3):126-129.
- [3] 潘艳,陈萱,詹惠英,等. 508例妇女阴道感染及微生态分析[J]. 中国妇幼保健,2018,33(5):985-987.
- [4] 洪祖蓓,狄文. 妊娠期宫颈阴道感染性疾病的诊治[J]. 实用妇产科杂志,2018,34(2):81-84.
- [5] 李蕾,聂让让,王鲁文,等. 阴道紧缩术联合点阵式CO<sub>2</sub>激光治疗阴道松弛的临床研究[J]. 中国妇产科临床杂志,2019,20(4):308-311.
- [6] Millheiser LS, Pauls RN, Herbst SJ, et al. Radiofrequency treatment of vaginal laxity after vaginal delivery: nonsurgical vaginal tightening [J]. J Sex Med, 2010, 7(9):3088-3095.
- [7] 王莉萍,陆泽怡. 群组管理对前列腺癌根治术后尿失禁患者盆底肌功能锻炼依从性及临床效果的影响[J]. 护理与康复,2020,19(1):58-60.
- [8] 梁晓丽,谭燕萍,谭健坤,等. 生物反馈阴道松弛电刺激联合Kegel训练对孕产妇分娩结局及产后盆底肌恢复状况的影响[J]. 中国医药,2016,11(12):1839-1843.
- [9] 陈晓芳,胡守舵,刘惠铂,等. 埋设导引针缝合合法和阴道后壁黏膜切除法治疗阴道松弛的临床效果比较[J]. 中华医学美容美容杂志,2015,21(2):80-83.
- [10] 任玮玮,王浩然,张艳玲,等. 阴道后壁黏膜切除联合埋设导引针缝合合法治疗阴道松弛的临床效果观察[J]. 中国性科学,2015,24(11):54-56.
- [11] 何伟,陈容容,张桂辉,等. 阴道紧缩术术前评估的临床应用[J]. 中国美容整形外科杂志,2016,27(1):37-39.
- [12] 刘凯琳,王建六. 阴道松弛症的诊治现状[J]. 中华妇产科杂志,2018,53(3):199-202.
- [13] 吴利荣,胡晓继,李少荣,等. 二氧化碳点阵激光联合硅酮凝胶治疗剖宫产皮肤瘢痕的疗效分析[J]. 安徽医药,2016,20(3):559-562.
- [14] 张幸存,杨宏珍,杨云川,等. 二氧化碳点阵激光联合5-氨基酮戊酸光动力疗法治疗顽固性扁平疣的临床效果[J]. 中华医学美容美容杂志,2015,21(6):344-346.
- [15] 张家安,周炳荣,吴红巾,等. 抗菌肽与透明质酸复合敷料用于二氧化碳点阵激光术后对皮肤损伤修复效果的观察[J]. 中国美容医学,2015,12(10):43-46.
- [16] Vizintin Z, Lukac M, Kazic M, et al. Erbium laser in gynecology [J]. Climacteric, 2015, 18(Suppl. 1):4-8.
- [17] Saint D, Marie, Chastant M, et al. Methods and on-farm devices to predict calving time in cattle [J]. The Veterinary Journal, 2015, 205(3):349-356.
- [18] 江子旭. 超脉冲二氧化碳点阵激光治疗皮肤痤疮瘢痕的疗效及安全性[J]. 中国医师杂志,2016,14(z1):155-156.
- [19] 黄跃深,万建勋,刘广仁,等. 超脉冲二氧化碳点阵激光治疗面部萎缩性痤疮瘢痕34例[J]. 广西医学,2015,17(6):855-857.
- [20] Winston RB, Raffaella DV. Biaxial mechanical properties of swine uterosacral and cardinal ligaments [J]. Biomechanics and modeling in mechanobiology, 2015, 14(3):549-560.

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2020.06.024

· 妇科与生殖医学 ·

# 盆底肌肉康复训练联合盆底重建术治疗女性盆底功能障碍的临床效果分析

李惠敏<sup>△</sup> 李玲

北京五洲妇儿医院妇产科,北京 100022

**【摘要】** 目的 探讨盆底肌肉康复训练联合盆底重建术在女性盆底功能障碍(pelvic floor dysfunction, PFD)临床治疗中的应用效果。方法 选取2013至2018年北京五洲妇儿医院诊治的100例女性PFD患者作为研究对象。随机分为两组,患者术后均进行盆底肌肉训练,观察组( $n=50$ )患者采用盆底重建术治疗,对照组( $n=50$ )行腹腔镜下高位骶韧带悬吊术治疗,比较两组临床疗效差异。结果 与对照组比较,观察组POP-Q评分改善更显著,差异具有统计学意义( $P<0.05$ );治疗后两组PFDI-20评分及盆腔低肌力较治疗前有显著改善,且观察组改善情况明显优于对照组,差异具有统计学意义( $P<0.05$ );治疗后两组患者盆底肌力测定情况相比治疗前均取得明显改善,且观察组改善情况明显优于对照组,差异具有统计学意义( $P<0.05$ );但比较两组患者并发症发生情况差异无统计学意义( $P>0.05$ )。结论 针对女性PFD患者,临床给予盆底重建术治疗,术后积极进行盆底肌肉康复训练,可恢复盆底功能,降低疾病发生率,改善临床疗效及预后。

**【关键词】** 盆底肌肉;康复训练;盆底重建术;盆底功能障碍;盆底肌力

**【中图分类号】** R711

**【文献标识码】** A

**The clinical effects of pelvic floor muscle rehabilitation training combined with pelvic floor reconstruction for female pelvic floor dysfunction** Li Huimin<sup>1△</sup>, Li Ling. Department of Obstetrics and Gynecology, GlobalCare Women and Children's Hospital, Beijing 100022, China

**【Abstract】 Objective** To explore the application effect of pelvic floor reconstruction and pelvic floor muscle rehabilitation training in the clinical treatment of female pelvic floor dysfunction (PFD). **Methods** 100 female patients with PFD treated in our hospital from 2013 to 2018 were selected and divided into two groups. The patients in the observation group were treated with pelvic floor reconstruction ( $n=50$ ) and the patients in the control group were treated with laparoscopic high sacral band suspension ( $n=50$ ). The clinical effects of the two groups were compared. **Results** Compared with the control group, the POP-Q score of the observation group improved more significantly ( $P<0.05$ ); PFDI-20 score and pelvic low muscle strength of the two groups improved significantly after treatment, and the improvement of the observation group was significantly better than that of the control group ( $P<0.05$ ); after treatment, the pelvic floor muscle strength of the two groups improved significantly compared with that before treatment, and the improvement of the observation group was significantly better than that of the control group ( $P<0.05$ ). There was no significant difference in the incidence of complications between the two groups ( $P>0.05$ ). **Conclusions** For female patients with PFD, pelvic floor reconstruction and pelvic floor muscle rehabilitation can restore pelvic floor function, reduce the incidence of disease and improve clinical efficacy and prognosis.

**【Key words】** Pelvic floor muscle; Rehabilitation training; Pelvic floor reconstruction; Pelvic floor dysfunction (PFD); Pelvic floor muscle strength

盆底功能障碍(pelvic floor dysfunction, PFD)是常见、多发的妇科疾病。该病是盆底结构薄弱或盆底结构缺损而引起盆底功能机制异常<sup>[1-3]</sup>。目前,临床主要采用手术治疗PFD并取得良好的治疗效果,此外,骨盆底肌肉康复训练和生物反馈电刺激疗法也都获得了不错的临床效果<sup>[4-5]</sup>。以往主要采用经阴道术式治疗疾病,虽然可取得一定疗效,但手术风险较高,且极易再次复发<sup>[6]</sup>。本研究对在北京五洲妇儿医院诊治的女性PFD患者采用盆底重建术或腹腔镜下子宫高位骶韧带悬吊术

联合盆底肌肉训练,比较和分析两者的临床效果。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选取2013至2018年北京五洲妇儿医院诊治的100例女性PFD患者作为研究对象。随机分为观察组( $n=50$ )和对照组( $n=50$ )。纳入标准:①符合美国妇产科学院盆腔器官脱垂的诊断标准;②脱垂分度Ⅱ~Ⅳ度且具有手术指征;③患者在入组前均签署知情权同意书并愿意积极配合治疗。排除标准:①子宫脱垂程度较轻者;②存在子宫恶性肿瘤或宫颈恶性肿瘤者;③既往接受放疗者;④宫颈溃烂及阴道不规则出血者。两组患者基线资料比较差异无统计学意义,具有可比性( $P>0.05$ )。本研究已获北京五洲妇儿医院伦理

<sup>△</sup>【通讯作者】李惠敏, E-mail: xx8877326@tom.com

委员会批准。

## 1.2 研究方法

两组患者入院后均立即接受常规术前检查处理。手术前3天采用浓度为0.1%碘伏仔细擦拭阴道部位,每日1次。术前24h可以让患者口服缓泻剂,并给予清洁灌肠处理。观察组采用盆底重建术,对照组采用腹腔镜下子宫高位骶韧带悬吊术。

**1.2.1 手术方法** ①腹腔镜下子宫高位骶韧带悬吊术。基于腹腔镜技术下,根据患者情况决定是否采用子宫全切术治疗或保留子宫治疗,手术时选择骶韧带外侧切入,并以此坐骨神经脊柱的水平切开盆腔腹膜,将骶韧带折叠并缝合以固定同侧阴道顶部和主骶韧带的复合处。②盆底重建术。使用美国强生公司生产的盆底悬吊系统,麻醉方式选择硬膜外麻醉,前/后骨盆悬吊的实施取决于骨盆脱垂的程度。前盆底重建:穿刺椎体在4cm处切开外尿道口后进入,孔闭合。然后从坐骨神经脊柱处穿过,分别粘在耻骨两侧内侧,穿过阴道膀胱。在皮肤切口下2cm处插入穿刺椎体,在闭孔器下刺穿,在坐骨椎体下刺穿,将ProLift网放置在阴道前壁的膀胱下然后通过阴道膀胱空间。后盆腔的重建:在肛门两侧外侧下3cm处切开穿刺椎体,一定不要碰触直肠部位,通过坐骨棘方,沿骶韧带穿出直肠阴道,距患者阴道后壁的直肠5cm处,在其上方铺设ProLift网。

**1.2.2 盆底肌肉康复训练** 手术后30天安排两组患者进行盆底肌肉康复训练<sup>[7-9]</sup>,采用相应的训练系统,然后采用生物反馈和电刺激治疗,根据图像指导患者进行阴道收缩和松弛,具有可持续性;根据患者的结果以I型和II型肌原纤维肌电图为主要参考,进一步制订电刺激处理措施,每次15分钟,每周3次。在治疗期间,建议患者尝试进行阴道哑铃训练。在训练过程中,应注意循序渐进。训练时间和频率:每次15分钟,每天3次,连续治疗3周。

## 1.3 评价标准

手术后6个月分别对观察组和对照组患者盆腔器官脱垂定量(POP-Q)分度情况以及盆底功能障碍问卷-20(PFDI-20)评分情况进行复查,以及术后患者并发症发生情况。本研究主要以POP-Q分度情况以及PFDI-20评分情况作为评定临床疗效的主观观察指标,问卷内容包括近3个月患者的膀胱、肠道、盆腔等症状,根据患者症状表现情况、影响评估,主要按照影响程度评估:无(0分)、轻度(1分)、中度(2分)、重度(3分),分值越高,表明该疾病对患者生活质量造成的影响越大。使用盆底康复治疗仪分别对两组患者进行盆底肌力检测。

## 1.4 统计学处理

采用SPSS 18.0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 $\chi^2$ 检验,以频数(百分数) $[n(\%)]$ 表示; $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者基线资料比较

观察组年龄范围50岁~70岁,年龄( $63.86 \pm 14.71$ )岁;脱垂分布情况:II度脱垂19例,III度脱垂20例,IV度脱垂11例;对照组年龄范围49岁~70岁,年龄( $65.01 \pm 14.63$ )岁;脱垂分布情况:脱垂II度20例,III度脱垂20例,IV度脱垂10例。两组患者基线资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。

### 2.2 两组患者POP-Q分度情况比较

治疗后,观察组术后POP-Q分度改善情况明显优于对照组,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PFDI-20评分情况比较

治疗后,观察组术后PFDI-20评分明显低于对照组,差异具

有统计学意义( $P < 0.05$ )。具体结果详见表2。

### 2.4 两组患者盆底肌力测定情况比较

治疗后,观察组术后盆底肌力明显优于对照组,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POP-Q分度情况比较

POP-Q分度		观察组 (n=50)	对照组 (n=50)	$\chi^2$ 值	P值
0	治疗前	0	0	—	—
	治疗后	26	16	4.105	0.043
I	治疗前	0	0	—	—
	治疗后	21	21	0.000	1.000
II	治疗前	18	19	0.044	0.834
	治疗后	3	13	7.212	0.007
III	治疗前	23	16	2.059	0.151
	治疗后	0	0	—	—
IV	治疗前	9	4	2.210	0.137
	治疗后	0	0	—	—

表2 两组患者PFDI-20评分情况比较(分,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	PFDI-20评分		t值	P值
		治疗前	治疗6个月后		
观察组	50	151.35 ± 33.82	15.24 ± 2.98	28.348	0.000
对照组	50	155.93 ± 34.38	21.54 ± 5.72	27.266	0.000
t值		0.672	6.907		
P值		0.504	0.000		

表3 两组患者盆底肌力测定情况比较( $\mu V$ ,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	盆底I类	盆底II类
			肌纤维肌电压	肌纤维肌电压
观察组	50	治疗前	3.15 ± 0.56	4.69 ± 0.72
		治疗后	9.01 ± 1.54	9.26 ± 2.21
对照组	50	治疗前	3.10 ± 0.59	4.57 ± 0.51
		治疗后	6.02 ± 1.36	5.43 ± 1.20
t值			10.291	10.769
P值			0.000	0.000

### 2.5 两组患者并发症发生率比较

观察组、对照组并发症发生率分别为4.0%(2/50)、8.0%(4/40),组间比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。具体结果详见表4。

表4 两组患者并发症发生率比较 $[n(\%)]$

组别	例数	感染	网片暴露	细线排异	并发症发生率
观察组	50	2(4.00)	0(0.00)	0(0.00)	2(4.00)
对照组	50	3(6.00)	0(0.00)	1(0.00)	4(8.00)
$\chi^2$ 值					0.709
P值					0.399

## 3 讨论

早发现、早诊断、早治疗对于女性PFD患者来说至关重要。若不能及时救治,将在一定程度上损伤患者盆底结构,甚至导致患者



出现盆腔脱垂症状。以往临床治疗应用较为广泛的是手术治疗或者盆底肌肉康复训练。长期临床实践及相关文献表明,康复器训练联合电刺激疗法,生物反馈不易对患者造成损伤,且患者无严重不良反应,操作便捷、患者疼痛程度较轻,可显著提升临床疗效。治疗前,必须确保对患者盆腔情况评估的准确性,针对其实际病情进一步制订科学合理的盆底肌肉康复训练计划。同时,充分结合电刺激和生物反馈疗法,耐心给予患者阴道收缩和放松训练的相关指导<sup>[10]</sup>。在阴道哑铃的帮助下,可以进行功能锻炼以增加盆底I、II类肌纤维的电压,从而改善盆底肌张力。本研究表明,观察组盆底肌力改善效果明显优于对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。可见,盆底重建术联合盆底肌康复训练可积极促进患者盆底肌的肌力改善,此结果与韩炜等<sup>[11]</sup>研究基本一致。

虽然传统手术治疗对于控制疾病有一定效果,但接受传统手术治疗的患者极有可能出现修复失败的情况,二次手术率较高<sup>[12]</sup>。此外,由于年龄较大者存在多种并发症和自身机体功能逐渐减弱等情况,又使手术风险增加。盆底重建术通过多方位进行盆底重建,找出缺陷并及时采取有效措施纠正,相比盆底修补术具有疗效佳、复发率低等优势。此外,相比传统手术,盆底重建术可有效避免和减少患者发生生殖器官扭曲、解剖移位、阴道前壁膨出等不良情况。汪玲莉等<sup>[13]</sup>研究得知,治疗组( $n = 46$ )患者术后 PFDI-20 评分相比如对照组( $n = 46$ )明显较高,且差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。其结果与本研究结果相符。盆底重建术的操作原理是通过子宫解剖复位,达到盆底器官功能复位的治疗目标,还能在一定程度上减少其对患者盆腔的影响,可促进疾病的良好改善,对于保留女性 POP 患者子宫及术后性生活质量的维护起到很重要的作用。此外,本研究结果得知,两组患者术后不良事件发生率均较低,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。相比对照组,观察组 POP-Q 分度情况以及 PFDI 评分情况较好,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。汪玲莉<sup>[13]</sup>研究中,治疗组、对照组术后并发症分别为 2.17%、4.35%,与本研究结果基本相符。可见,对女性 POP 患者行盆底重建术治疗并配合盆底肌肉康复训练可取得显著疗效,在减少术后不良率方面具有明显效果。相较传统康复方案,采用盆底肌肉康复训练与盆底重建术联合的方式对 POP 进行治疗,将电刺激、手术、康复器训练、生物反馈有机结合,符合现代医学要求,极具创新性,可减少盆腔器官脱垂,改善盆底肌收缩力,防范复发事件。

综上,盆底肌肉康复训练联合盆底重建术疗法对女性 POP 患者盆底肌力的早日恢复具有良好的促进作用,可有效提升临床疗效及改善预后,具有更高的临床应用价值<sup>[14]</sup>。

## 参 考 文 献

- [1] 王艳华,王影,冯艳霞,等. 盆底重建联合盆底康复治疗仪在女性盆底功能障碍性疾病中的临床应用研究[J]. 河北医药,2016,38(2):224-226.
- [2] 张玲,谢珊珊,张英,等. 盆底重建术治疗女性盆底功能障碍的疗效观察[J]. 当代医学,2017,23(6):64-65.
- [3] 魏国华,李莹. 120 例产后盆底损伤及康复治疗情况分析[J]. 中国保健营养,2017,27(4):313.
- [4] 黄润强,赵亚娟,崔明华,等. 综合康复训练联合电刺激对产妇产后盆底肌功能的影响[J]. 神经损伤与功能重建,2016,11(2):177-178.
- [5] 张恒,朱兰,徐涛,等. 简化 POP-Q 分度系统与标准 POP-Q 分度法用于盆腔器官脱垂的对比研究[J]. 中华妇产科杂志,2016,51(7):510-514.
- [6] 谢弘扬,上官梦原,赵淑华. 女性盆底功能障碍性疾病的发病因素及盆底重建研究进展[J]. 中国老年学杂志,2017,37(4):1017-1019.
- [7] 谢瑾. 盆底肌肉康复训练联合盆底重建术治疗女性盆底功能障碍性疾病的临床效果[J]. 临床医学工程,2018,25(3):273-274.
- [8] 王卉. 盆底重建术联合盆底康复治疗仪治疗盆底功能障碍性疾病的效果[J]. 实用临床医学,2017,18(9):45-47.
- [9] 吴宏. 盆底重建联合悬吊术对盆底功能障碍性疾病患者盆底肌肌电以及生活质量的影响[J]. 中国医药导报,2016,13(29):71-74.
- [10] 黄灵霞. 盆底重建术联合盆底康复治疗仪治疗盆底功能障碍性疾病[J]. 中国继续医学教育,2018,10(14):104-106.
- [11] 韩炜,郑婷华,蒋维,等. 盆底肌肉康复训练联合盆底重建术治疗盆底功能障碍性疾病临床研究[J]. 中国妇幼保健,2017,32(1):163-166.
- [12] 陆佳红,肖韵悦,张慧. 电刺激生物反馈疗法联合盆底肌肉功能锻炼康复治疗盆底功能障碍性疾病的临床研究[J]. 现代妇产科进展,2017,26(2):133-135.
- [13] 汪玲莉. 盆底肌肉康复训练联合盆底重建术治疗女性盆底功能障碍性疾病的临床效果[J]. 中国现代医生,2017,55(25):63-65,69.
- [14] 陈惠禹,陈益琼. 产后盆底康复治疗仪联合盆底肌训练治疗对盆底肌肉张力及盆底功能的临床影响评价[J]. 中国实用医药,2018,13(6):6.

(收稿日期:2019-05-28)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2020.06.025

· 中医性学 ·

## 前列欣胶囊对慢性前列腺炎患者临床症状的疗效观察

姚伊 冯雪花 姜洁思 张斌 闻姬<sup>△</sup>

山东中医药大学第二附属医院生殖医学中心,济南 250001

【摘要】目的 研究前列欣胶囊对慢性前列腺炎患者临床症状的疗效。方法 根据纳入标准选取

<sup>△</sup>【通讯作者】闻姬,E-mail:Wj8197@126.com

2018年1月至2019年2月山东中医药大学第二附属医院接受助孕的160例慢性前列腺炎患者作为研究对象。患者口服前列欣胶囊每次3g,每日3次,治疗1个月,且治疗前后均使用NIH-CPSI评分量表测试,并观察患者治疗前后白细胞数量及卵磷脂小体数量的变化。**结果** 患者经前列欣胶囊治疗后,NIH-CPSI评分较治疗前明显改善,总有效率达81.25%,其疼痛不适症状、排尿症状及生活质量也明显改善,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );且治疗后白细胞数量明显降低,卵磷脂小体数量显著增多,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** 前列欣胶囊能够改善湿热下注型慢性前列腺炎患者临床症状,疗效明显,有助于改善患者生活质量。

【关键词】 前列欣胶囊;慢性前列腺炎;临床症状

【中图分类号】 R275

【文献标识码】 A

**Observation on the clinical symptoms of patients with chronic prostatitis treated by Qianliexin capsule** YAO Yi, FENG Xuehua, JIANG Jiesi, ZHANG Bin, WEN Ji<sup>△</sup>. Reproductive Medicine Center, the Second Hospital Affiliated to Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250001, Shandong, China

【Abstract】 **Objective** To observe the efficacy of Qianliexin capsule on the clinical symptoms of patients with chronic prostatitis. **Methods** 160 patients with chronic prostatitis in our hospital from January 2018 to February 2019 were selected according to the inclusion criteria. They were orally given Qianliexin capsule, 3g, 3 times a day, for a month, and the NIH-CPSI scores, the number of white blood cells and the density of lecithin corpuscles before and after treatment were compared. **Results** The NIH-CPSI scores of patients were significantly improved compared to those before treatment, and the symptoms of discomfort and pain, urinary symptoms and quality of life were also significantly improved, and the total effective rate was 82.15%, with statistically significant differences ( $P < 0.05$ ). The numbers of lecithin corpuscles were decreased and the numbers of lecithin corpuscles were increased significantly after treatment, with statistically significant differences ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** Qianliexin capsule can effectively improve the clinical symptoms and the quality of life of patients with chronic prostatitis of damp-heat pouring downward syndrome.

【Key words】 Qianliexin capsule; Chronic prostatitis; Clinical symptoms

随着工作生活压力的增大,育龄男性中慢性前列腺炎的发病率逐渐上升,其临床主要表现为慢性盆腔疼痛或不适,可伴有不同程度的排尿异常和性功能障碍,还可能会引起精液异常如精液不液化、精子质量异常等导致男性不育,一般症状隐匿,病情易反复或者迁延不愈,复发率较高,严重影响患者的生活质量<sup>[1-2]</sup>。据报道约有50%的男性会受到该疾病的影响,其中以50岁以下的成年男性患病率较高,近年来有效治疗慢性前列腺炎及恢复男性的生育力成为临床学者的研究热点<sup>[3]</sup>。山东中医药大学第二附属医院生殖医学中心应用具有活血化瘀、清热利湿之功的前列欣胶囊治疗湿热下注型慢性前列腺炎患者,临床症状改善明显。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

根据纳入标准选择在山东中医药大学第二附属医院助孕的慢性前列腺炎患者160例,年龄范围25岁~45岁,年龄(32.34岁±4.53)岁,病程范围1年~5年,病程(2.81±1.14)年。依据慢性前列腺炎诊断标准<sup>[4]</sup>,选择湿热下注型慢性前列腺炎的纳入标准:①临床表现为尿频、尿急、尿后余沥或滴白,会阴及小腹不适或疼痛,阴囊潮湿,或腰酸不适,舌黄腻,脉弦数。②前列腺液常规显微镜检:每高倍镜视野下白细胞计数大于10个;卵磷脂小体减少或消失。③前列腺液细菌培养呈阴性。排除标准:①患有严重心脑血管、肝肾功能损伤等重大疾病。②对治疗的药物成分过敏。③有精神异常、人格障碍或服用精神药物史等。④有明显的睾丸、附睾等解剖结构异常或有外生殖器外伤史等。本研究已获患者及家属签署知情同意,并获山东中医药大学第二附属医院伦理委员会批准。

### 1.2 治疗方法

入组患者均口服前列欣胶囊(规格:0.5g×54粒,厂家:山

东宏济堂制药集团有限公司),每日3次,每次3g,治疗1个月。

### 1.3 效果评价

患者在治疗前和治疗后均使用评分量表测试,疗效评价标准<sup>[5]</sup>:NIH-CPSI评分较治疗前减少≥95%为治愈;减少60%~90%为显效;减少30%~60%为有效;减少≤30%为无效。分别计算治愈率、显效率和有效率。

### 1.4 统计学处理

采用SPSS 20.0软件对相关数据进行统计分析。计量资料采用配对样本 $t$ 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。

## 2 结果

### 2.1 160例患者NIH-CPSI症状评分比较

160例患者经前列欣胶囊治疗后NIH-CPSI症状评分较治疗前明显减少,行配对样本 $t$ 检验,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。具体结果详见表1。

表1 160例患者治疗前后NIH-CPSI症状评分比较( $\bar{x} \pm s$ )

项目	治疗前	治疗后	$t$ 值	$P$ 值
疼痛或不适	11.29±1.99	3.68±3.13	26.47	0.00
排尿症状	5.91±1.92	2.04±1.95	17.87	0.00
生活质量	8.88±1.90	2.60±2.38	26.27	0.00

### 2.2 160例患者前列腺液中的白细胞计数及卵磷脂小体数量的比较

160例患者经前列欣胶囊治疗后白细胞计数明显降低,行配对样本 $t$ 检验,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。卵磷脂小体数量也较治疗前增多,行配对样本 $t$ 检验,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。具体结果详见表2。

### 2.3 160例患者治疗效果评价

前列欣胶囊治疗慢性前列腺炎患者160例,疗效明显,临床痊愈49例(30.63%),显效43例(26.88%),总有效率达81.25%。

表2 160例患者治疗前后白细胞计数及卵磷脂小体数量的比较( $\bar{x} \pm s$ )

项目	治疗前	治疗后	t值	P值
白细胞(个/HP)	18.91 ± 2.86	9.11 ± 12.07	30.69	0.00
卵磷脂小体数量(%)	26.56 ± 12.07	76.24 ± 12.92	-35.22	0.00

### 3 讨论

研究发现,育龄男性中大部分不育患者常常伴有不同程度的前列腺炎,影响患者的精液质量、性功能等,导致生育障碍<sup>[6-7]</sup>。慢性前列腺炎病情易反复,迁延慢愈,使患者承受严重的心理压力,生活质量降低,给患者带来了很大的痛苦。其病因主要有泌尿生殖道感染、自身免疫反应以及炎症因子作用等,是多种原因相互作用的结果,临床上常以抗生素治疗为主<sup>[8,9]</sup>。然而,由于前列腺所处位置及其结构的特殊性,所使用的抗生素达到前列腺组织内的浓度较低,使抗炎效果有限,且治疗周期较长,容易使机体产生耐药和药物不良反应,更有甚者,会损害患者肝、肾等器官<sup>[10]</sup>。

中医研究发现,慢性前列腺炎与肝肾关系密切,肾虚为本,湿热、肝郁为标,瘀滞为变。多因患者嗜食肥甘厚味,或过度饮酒,湿热内生,下注膀胱,或因久坐及工作生活压力大,而至肾虚、肝体失养,真阴耗损,而至虚火上炎,湿热内蕴,化为痰浊而滞,而肝失疏泄,则上扰心神,易致肝气郁结,气滞血瘀,不通则痛而引发本病<sup>[11]</sup>。因而本病多以湿热下注为主要病因,加之病情迁延难愈,久病则瘀,因而治疗宜清利湿热、活血化瘀。前列欣胶囊组成中炒桃仁、丹参、赤芍、皂角刺、泽兰、炒没药、红花、炒王不留行能够活血化瘀止痛,白芷消肿排脓、燥湿,石韦、蒲公英、败酱草清热解毒,利湿通淋,缓解排尿症状,川楝子疏肝理气止痛,缓解疼痛不适的症状,枸杞子滋补肝肾、补血安神,助肾虚恢复,共奏活血化瘀,清热利湿之功,有助于改善前列腺的局部微循环状态,增加组织耐氧能力,缓解局部疼痛、尿频不适的症状,促进前列腺功能的恢复。本研究中所选取的患者主证均为湿热下注型,在接受前列欣胶囊治疗后,其临床症状较治疗前明显改善,白细胞数量降低且卵磷脂小体数量增加,总有效率

达81.25%,疗效明显。研究发现患者量表中生活质量及心理压力也在明显改善,可能是通过前列腺胶囊治疗,临床症状明显改善,也使患者精神状态逐渐改善,精力充沛,疗效明显。

研究证明,前列欣胶囊能改善湿热下注型慢性前列腺炎患者疼痛或不适症状、排尿症状及生活质量等,具有明显疗效,在本研究160例患者中未观察到明显不良反应,值得临床应用及进一步研究。

### 参 考 文 献

- [1] 裴峰,罗倩,吕文静,等.慢性前列腺炎对男性精液质量的影响[J].2018,29(3):262-265.
- [2] 蔡鸿财,万长春,耿强,等.龙金通淋胶囊治疗ⅢA型前列腺炎伴精液液化异常的临床观察[J].中华男科学杂志,2016,22(1):52-56.
- [3] Schuppe HC, Pilatz A, Hossain H, et al. Urogenital infection as a risk factor for male infertility. [J]. Dtsch Arztebl Int, 2017, 114(19):339-346.
- [4] 那彦群,孙光.中国泌尿外科疾病诊断治疗指南(2009版)[M].北京:人民卫生出版社,2009:120-124.
- [5] 王蔚文.临床疾病诊断与疗效判断标准[M].北京:科学技术文献出版社,2010:133-134.
- [6] 郑小挺,张明亮,马玲.浅谈慢性前列腺炎对男性不育的影响[J].现代诊断与治疗,2018,29(15):2364-2367.
- [7] 张伟国,王晓平.精索静脉曲张不育症的研究进展[J].中国临床新医学,2013,6(2):182-186.
- [8] Nickel JC, Freedland SJ, Castro-Santamaria R, et al. Chronic prostate inflammation predicts symptom progression in patients with chronic prostatitis/chronic pelvic pain[J]. The Journal of Urology, 2017, 198(1):122-128.
- [9] 张斌斌,白安胜.慢性前列腺炎的病因、发病机制及治疗新进展[J].新医学,2014,(2):83-87.
- [10] Han P, Lai YJ, Chen J, et al. Protective potential of the methanol extract of *Macrothelypteris oligophlebia* rhizomes for chronic non-bacterial prostatitis in rats [J]. Pakistan journal of pharmaceutical sciences, 2016, 29(4):1217-1221.
- [11] 杨德华,邓娜,王广建.祛瘀通经方治疗慢性前列腺炎不育症的机制与效果研究[J].时珍国医国药,2018,29(3):631-634.

(收稿日期:2019-06-12)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2020.06.026

· 中医性学 ·

## 益坤宁片联合达芙通对更年期综合征妇女血清性激素水平、子宫内膜厚度及免疫指标的影响

李丹<sup>△</sup>

新疆医科大学附属第四医院妇科,乌鲁木齐 830000

【摘要】目的 探讨益坤宁片联合达芙通对更年期综合征妇女血清性激素水平、子宫内膜厚度及免疫指标的影响。方法 选取新疆医科大学附属第四医院诊治的120例更年期综合征妇女作为研究对象。随机分为观察组( $n=60$ )和对照组( $n=60$ ),对照组患者给予达芙通治疗,观察组在对照组基础上联合益坤宁片

<sup>△</sup>【通讯作者】李丹, E-mail: lizhiggdd@163.com

治疗,比较两组血清雌二醇(E2)、卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)水平,免疫指标(CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>)变化及不良反应发生情况。**结果** 治疗后,两组患者血清E2水平均高于治疗前,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),且观察组高于对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );FSH和LH水平均低于治疗前,且观察组低于对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );治疗后,两组患者子宫内膜厚度均低于治疗前,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),观察组低于对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );治疗后,两组患者血清CD3<sup>+</sup>和CD4<sup>+</sup>水平均高于治疗前,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),观察组高于对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );而CD8<sup>+</sup>水平低于治疗前,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),观察组低于对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );观察组出现不良反应总发生率为5.00%,对照组出现不良反应总发生率为16.67%,两组不良反应总发生率比较差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。**结论** 益坤宁片联合达芙通治疗妇女更年期综合征可明显改善患者性激素水平,降低子宫内膜厚度,提高患者免疫力,不良反应少,安全性高。

【关键词】 更年期综合征;益坤宁片;达芙通;性激素水平;子宫内膜厚度;免疫指标

【中图分类号】 R275

【文献标识码】 A

**Effects of Yikunning Tablet combined with Duphaston on the serum sex hormone level, endometrial thickness, and immune index in women with climacteric syndrome** LI Dan<sup>△</sup>. *Department of gynaecology, the Fourth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University, Urumqi 830000, Xinjiang, China*

【Abstract】 **Objective** To investigate the effects of Yikunning Tablet combined with Duphaston on the serum sex hormone level, endometrial thickness, and immune index in women with climacteric syndrome. **Methods** 120 women with climacteric syndrome diagnosed and treated in the Fourth Affiliated Hospital of Xinjiang Medical University were selected as the research objects. Randomly divided into observation group ( $n = 60$ ) and control group ( $n = 60$ ). The control group was given Duphaston treatment, while the observation group was treated with Yikunning Tablet on the basis of the control group. The serum estradiol (E2), follicle stimulating hormone (FSH), and luteinizing hormone (LH) levels, changes in immune indexes (CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>) and incidences of adverse reactions were compared between the two groups. **Results** After treatment, the levels of serum E2 in the two groups were higher than those before treatment, the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ), and that in the observation group was higher than the control group, the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ); the levels of FSH and LH were lower than those before treatment, and those in the observation group were higher than the control group, the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ); After treatment, the endometrial thickness of the two groups was thinner than that before treatment, the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ), and that in the observation group was thinner than that in the control group, the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ); After treatment, the levels of serum CD3<sup>+</sup> and CD4<sup>+</sup> in the two groups were higher than those before treatment, the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ), and those in the observation group were higher than the control group, the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ); the level of CD8<sup>+</sup> was lower than that before treatment, the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ), and that in the observation group was lower than the control group, the difference was statistically significant ( $P < 0.05$ ); the total incidence of adverse reactions was 5.00% in the observation group, the total incidence of adverse reactions was 16.67% in the control group, the total incidence of adverse reactions between the two groups was statistically significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** Yikunning Tablet combined with Duphaston in the treatment of climacteric syndrome in women can significantly improve the level of sex hormone, reduce the thickness of endometrium, boost the immune system of patients, and with less adverse reactions and high safety.

【Key words】 Climacteric syndrome; Yikunning Tablet; Duphaston; Sex hormone level; Endometrial thickness; Immune index

更年期综合征又称围绝经期综合征,是绝经前后妇女卵巢功能衰退引起神经内分泌紊乱现象<sup>[1]</sup>。更年期综合征临床主要症状为月经紊乱或闭经、出汗、睡眠障碍、心烦易怒、焦虑、抑郁等一系列症状,是生育期向老年期过度常见疾病之一,严重影响女性生活质量与身心健康<sup>[2]</sup>。更年期综合征主要采用激素替代疗法,以提高患者雌激素水平,但激素类药物副作用大,长期使用易引起患者对药物依赖性,同时还可能增加高龄(70岁~79岁)患者冠心病、静脉血栓栓塞症及憩室炎等疾病发生风险<sup>[3]</sup>。因此,中药治疗更年期综合征成为研究的热点。益坤

宁片是一种中成药,在妇科疾病中较常用,有调经止痛、养血补气的作用<sup>[4]</sup>。本研究旨在探讨益坤宁片联合达芙通对更年期综合征妇女血清性激素水平、子宫内膜厚度及免疫指标的影响,为其寻找较佳治疗方案。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选取新疆医科大学附属第四医院诊治的120例更年期综合征妇女作为研究对象。随机分为观察组( $n = 60$ )和对照组( $n = 60$ )。纳入标准:①符合更年期综合征诊断标准<sup>[5]</sup>;②年龄 > 40

岁;③患者对本研究知情,并签署知情同意书。排除标准:①近3个月有激素使用史;②合并严重乳腺增生;③双侧卵巢切除术;④合并其他严重妇科疾病;⑤严重肝肾功能障碍;⑥对本研究用药有过敏史;⑦合并恶性肿瘤;⑧合并自身免疫性疾病;⑨近期有免疫增强剂或抑制剂使用史。本研究已获新疆医科大学附属第四医院伦理委员会批准。

### 1.2 治疗方法

对照组:患者服用达芙通(生产厂家:Abbott Healthcare Products B.V,规格:10mg/片,产品批次:20170424)治疗,1片/次,1次/d。观察组:观察组在对照组基础上服用益坤宁片(生产厂家:江苏康缘药业股份有限公司,规格:0.37g/片;产品批次:20150521)治疗,3片/次,3次/d。两组患者均连续服用3个月,观察疗效。

### 1.3 观察指标

①观察记录性激素变化,治疗结束后,采集所有患者清晨空腹静脉血5mL,室温静置20min,2800r/min离心15min,取上层血清,采用电化学发光检测血清雌二醇(E2)、卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)水平,试剂盒购自德国罗氏公司。②观察比较两组患者子宫内膜厚度,采用二维超声检测子宫内膜厚度(双层)。③观察两组患者免疫指标变化,采用流式细胞仪(FACSCanto II,美国BD公司)检测血清CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>水平,抗体购自美国BD公司。

### 1.4 统计学处理

采用SPSS 19.0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 $\chi^2$ 检验,以频数(百分数)[ $n(\%)$ ]表示; $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者基线资料比较

观察组年龄范围44岁~59岁,年龄( $50.28 \pm 3.34$ )岁;病程范围4个月~28个月,病程( $14.25 \pm 3.46$ )月;绝经时间范围0.5年~3年,绝经时间( $1.17 \pm 1.04$ )年。对照组年龄范围43岁~57岁,年龄( $49.75 \pm 3.29$ )岁;病程范围3个月~26个月,病程( $13.76 \pm 3.49$ )月;绝经时间范围0.4年~3年,绝经时间( $1.14 \pm 1.11$ )年,两组患者年龄、病程、绝经时间比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。

### 2.2 两组患者血清性激素水平比较

治疗前,两组患者血清E2、FSH、LH比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),治疗后,两组患者E2水平均高于治疗前,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),且观察组患者高于对照组患者,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),FSH和LH水平均低于治疗前,且观察组患者低于对照组患者,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。具体结果详见表1。

表1 两组患者血清E2、FSH和LH水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	E2 (ng/L)		FSH (IU/L)		LH (IU/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	60	17.29 ± 4.32	45.86 ± 6.48 <sup>a</sup>	38.86 ± 6.27	25.58 ± 4.87 <sup>a</sup>	36.74 ± 6.55	15.38 ± 3.06 <sup>a</sup>
对照组	60	16.35 ± 4.12	35.73 ± 5.14 <sup>a</sup>	37.85 ± 5.98	32.07 ± 7.14 <sup>a</sup>	37.17 ± 6.82	22.57 ± 3.86 <sup>a</sup>
t值		1.220	9.487	0.903	5.817	0.352	11.307
P值		0.225	0.000	0.368	0.000	0.725	0.000

注:标有“<sup>a</sup>”项表示,与同组治疗前比较, $P < 0.05$

### 2.3 两组患者治疗前后子宫内膜厚度比较

治疗前,两组患者子宫内膜厚度比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),治疗后,两组患者子宫内膜厚度均低于治疗前,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),观察组患者低于对照组患者,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。具体结果详见表2。

表2 两组患者治疗前后子宫内膜厚度比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	子宫内膜厚度 (mm)	
		治疗前	治疗后
观察组	60	3.71 ± 0.42	2.57 ± 0.36 <sup>a</sup>
对照组	60	3.75 ± 0.47	2.86 ± 0.39 <sup>a</sup>
t值		0.492	4.232
P值		0.624	0.000

注:标有“<sup>a</sup>”项表示,与同组治疗前比较, $P < 0.05$

### 2.4 两组患者治疗前后免疫指标比较

治疗前,两组患者血清CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>水平比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),治疗后,两组患者血清CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>水平均高于治疗前,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),观察组患者高于对照组患者,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),而CD8<sup>+</sup>水平低于治疗前,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),观察组患者低于对照组患者,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。具体结果详见表3。

### 2.5 两组患者不良反应情况比较

治疗期间观察组患者出现阴道出血1例,乳房胀痛2例,不良反应总发生率为5.00%,对照组患者出现阴道出血2例,乳房胀痛4例,失眠2例,头痛2例,不良反应总发生率为16.67%,两组患者不良反应总发生率比较,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。具体结果详见表4。

表3 两组患者治疗前后血清CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>和CD8<sup>+</sup>水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	CD3 <sup>+</sup>		CD4 <sup>+</sup>		CD8 <sup>+</sup>	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	60	61.46 ± 4.12	65.23 ± 5.17 <sup>a</sup>	37.38 ± 4.15	41.33 ± 3.26 <sup>a</sup>	26.35 ± 3.08	23.31 ± 3.29 <sup>a</sup>
对照组	60	61.25 ± 4.31	63.16 ± 4.24 <sup>a</sup>	37.23 ± 3.21	39.07 ± 3.35 <sup>a</sup>	26.18 ± 2.84	24.87 ± 3.15 <sup>a</sup>
t值		0.247	2.398	0.221	3.745	0.314	2.653
P值		0.805	0.018	0.825	0.000	0.754	0.009

注:标有“<sup>a</sup>”项表示,与同组治疗前比较, $P < 0.05$

表4 两组患者不良反应情况比较 [n(%)]

组别	例数	阴道出血	乳房胀痛	失眠	头痛	总发生率
观察组	60	1	2	0	0	3(5.00)
对照组	60	2	4	2	2	10(16.67)
$\chi^2$ 值						4.227
P值						0.040

### 3 讨论

更年期综合征常见于40岁~60岁女性,其发病不仅与卵巢功能减退、雌激素分泌减少等有关,同时还与个人体质、营养状况、文化素养、生活环境等因素相关,并随着生活压力及工作压力增大,更年期综合征发病率呈明显上升趋势<sup>[6-7]</sup>。随着更年期综合征患者不断增加,其治疗方式也随之增多,当前主流治疗方式为西医治疗,达芙通为地屈孕酮片的商品名,是激素治疗的代表药物,具有一定临床疗效,但仍存在副作用大等问题<sup>[8]</sup>。而当今中医治疗更年期综合征也取得较佳疗效,且副作用少,越来越引起大家的重视。

中医理论中将更年期综合征归属于“绝经前后诸症”“脏躁”“百合病”等范畴,《金匱要略》中有云:“夫人年五十所……腹满,手掌烦热,唇口干燥”,描述了更年期综合征临床表现。《黄帝内经·素问上古天真论》言:“女子七岁,肾气盛……七七任脉虚,天冲脉衰少,天葵竭,地道不通,故形坏而无子也”,明确阐释肾精充盈,月经来潮,可生育,肾精亏虚,月经渐少或停止。故古代医家认为更年期妇女必然存在肾虚病机,其根本病因为“肾阴虚,兼心肝脾之不足”。益坤宁片由中药提取精制而成,主要有当归、熟地黄、白芍、川芎、益母草、香附、延胡索、三棱、桂皮、橙皮十味药组成。其中当归、熟地黄、白芍、川芎为常用补血基础方,行补血活血,滋阴补精之效,而香附、益母草、桂皮、延胡索、三棱、橙皮有行气活血,调经止痛之功效。本研究结果显示,两组患者血清E2水平均高于治疗前,且观察组高于对照组,FSH、LH水平均低于治疗前,且观察组低于对照组,与李伟斌等<sup>[9]</sup>研究结果基本相似,提示益坤宁片联合达芙通治疗妇女更年期综合征可明显提高患者血清E2水平,降低FSH、LH水平,改善内分泌紊乱现象。进一步分析对子宫内膜厚度影响显示,两组患者子宫内膜厚度均低于治疗前,观察组低于对照组,提示益坤宁片联合达芙通治疗妇女更年期综合征可有效降低子宫内膜厚度。更年期综合征妇女由于激素分泌失调可增加子宫内膜厚度,甚至导致子宫内膜癌发生,可能益坤宁片能改善患者雌激素和孕激素失衡现象,从而降低子宫内膜厚度。妇女更年期综合征存在免疫功能衰退现象,而维持机体正常免疫功能状态有赖于各种免疫细胞的参与,T淋巴细胞亚群之间相互协调及制约在妇女更年期综合征发挥重要作用,更年期综合征妇女由于E2水平降低出现CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>和CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>下降现象<sup>[10-11]</sup>。本研究通过免疫指标检测显示,两组患者血清CD3<sup>+</sup>和CD4<sup>+</sup>水平均高于治疗前,观察组高于对照组,而CD8<sup>+</sup>水平低于治疗前,观察组低于对照组,提示益坤宁片联合达芙通治疗妇女更年期综合征有提高患者免疫力作用。当归多糖是当归的主要活性物质,有增强免疫力,抗肿瘤,抗氧化作用,熟地黄主要成分中的熟地黄多糖可促进造血,改善免

疫功能,因此,益坤宁片可提高患者免疫力<sup>[12-13]</sup>。最后通过不良反应总发生率比较显示,观察组出现不良反应总发生率为5.00%,对照组出现不良反应总发生率为16.67%,两组不良反应总发生率比较差异有统计学意义,与周丽蓉等<sup>[14]</sup>研究结果基本相似,提示益坤宁片联合达芙通治疗妇女更年期综合征不良反应少,安全性高。

综上所述,本研究通过采用益坤宁片联合达芙通治疗妇女更年期综合征临床疗效显示,益坤宁片联合达芙通治疗妇女更年期综合征临床疗效较佳,明显提高患者血清E2水平,降低FSH、LH水平,同时降低子宫内膜厚度,改善患者免疫力,不良反应少,安全有效,具有较高临床应用价值。

### 参 考 文 献

- [1] Cruz EF, Nina VJ, Figuerêdo ED. Climacteric symptoms and sexual dysfunction: association between the Blatt-Kupperman index and the female sexual function index[J]. Revista Brasileira De Ginecologia E Obstetricia Revista Da Federacao Brasileira Das Sociedades De Ginecologia E Obstetricia, 2017, 39(2): 66-71.
- [2] Politano CA, Valadares ALR, Pinto-Neto A, et al. The metabolic syndrome and sexual function in climacteric women: a cross-sectional study[J]. J Sex Med, 2015, 12(2): 455-462.
- [3] Jovani M, Ma W, Joshi AD, et al. Menopausal hormone therapy and risk of diverticulitis[J]. American Journal of Gastroenterology, 2019, 114(2): 315-321.
- [4] 候月平, 王丽, 董光平, 等. 中医辨证论治肾阴虚型更年期综合征临床分析[J]. 中医学报, 2015, 29(13): 30-31.
- [5] 谢幸, 苟文丽. 妇产科学[M]. 8版, 北京: 人民卫生出版社, 2013: 318-319.
- [6] Kim JE, Cho J, Kwon O, et al. Effect of guzhifulingwan (keishibukuryogan) on climacteric syndrome: study protocol for a randomized controlled pilot trial[J]. Trials, 2017, 18(1): 135-138.
- [7] Kim M, Kim AR, Park HJ, et al. Dangguiwajyaksan for climacteric syndrome in peri- and postmenopausal women with a blood-deficiency dominant pattern: study protocol for a randomized, double-blind, placebo-controlled pilot trial[J]. Trials, 2018, 19(1): 41-50.
- [8] 唐利飞, 叶伏春, 李银芳. 地屈孕酮片治疗更年期综合征的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2017, 31(23): 2378-2380.
- [9] 李伟斌. 益坤宁颗粒联合替勃龙、帕罗西汀治疗更年期综合征75例[J]. 中国药师, 2015, 17(9): 1536-1538.
- [10] 罗艳群, 马忠妹, 李晓婷. 围绝经期综合征危险因素及健康管理干预对患者激素、免疫功能的影响分析[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(10): 133-135.
- [11] 廖靛, 宋荣英, 许晶. 雌二醇屈螺酮片对更年期综合征患者内分泌及免疫功能的影响[J]. 白求恩医学杂志, 2018, 16(1): 67-68.
- [12] 潘冬梅. 益坤宁合剂治疗药物流产后阴道流血的临床疗效分析[J]. 黑龙江中医药, 2016, 45(3): 31-32.
- [13] 李乃谦. 熟地黄活性成分药理作用的研究进展[J]. 中国处方药, 2017, 15(1): 14-15.
- [14] 周丽蓉, 谷先锋. 益坤宁治疗血虚气滞型月经不调效果观察[J]. 中国妇幼保健, 2015, 27(6): 911-912.

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2020.06.027

· 中医性学 ·

# 克龄蒙联合坤宁颗粒治疗更年期综合症的疗效研究

张娜 王燕<sup>△</sup> 郝轶楠 孙星 翟琪 郭淑红 洪宇 佟玉静

唐山市人民医院妇产科,河北唐山 063000

**【摘要】** 目的 研究克龄蒙联合坤宁颗粒治疗更年期综合症的疗效。方法 选取2017年4月至2019年4月唐山市人民医院诊治的102例更年期综合征女性患者为研究对象。按照随机数字表法将其分为对照组( $n=50$ )给予克龄蒙治疗,观察组( $n=50$ )在对照组基础上给予坤宁颗粒治疗。观察两组患者疗效、性激素水平、生化指标、临床症状及不良反应情况。**结果** 治疗总有效率比较,观察组(92.16%)比对照组(76.47%)高,差异具有统计学意义( $P<0.05$ );治疗后,两组患者孕酮(P)、雌二醇(E2)均高于治疗前,黄体生成素(LH)、促卵泡激素(FSH)均低于治疗前,且观察组改善更加显著,差异具有统计学意义( $P<0.05$ );两组患者治疗后脂联素(ADPN)、超氧化物歧化酶(SOD)均高于治疗前,瘦素(LP)低于治疗前,且观察组改善更加显著,差异具有统计学意义( $P<0.05$ );两组患者治疗后Kupperman评分均低于治疗前,且观察组降低更加显著,差异具有统计学意义( $P<0.05$ );两组患者治疗期间均未发生严重不良发应。**结论** 克龄蒙联合坤宁颗粒治疗更年期综合征效果显著,可有效调节患者激素水平,缓解机体内氧化应激反应,促进临床症状改善,且联合用药的安全性较高。

**【关键词】** 更年期综合征;克龄蒙;坤宁颗粒;性激素水平;氧化应激反应

**【中图分类号】** R275

**【文献标识码】** A

**Curative effect of Climen combined with Kunning Granule for climacteric syndrome** ZHANG Na, WANG Yan<sup>△</sup>, XI Yi'nan, SUN Xing, ZHAI Qi, GUO Shuhong, HONG Yu, TONG Yujing. Department of Obstetrics and Gynecology, Tangshan People's Hospital, Tangshan 063000, Hebei, China

**【Abstract】 Objective** To study the efficacy of Climen combined with Kunning Granule in the treatment of climacteric syndrome. **Methods** 102 female patients with climacteric syndrome received treatment in the Tangshan People's Hospital from April 2017 to April 2019 were enrolled, and randomly divided into two groups, with 51 cases in each group. The control group was treated with Climen, and the observation group was treated with Kunning Granule on the basis of control group. The curative effect, sex hormone level, biochemical indicators, clinical symptoms and adverse reactions were observed in the two groups. **Results** The total treatment effective rate in the observation group (92.16%) was higher than that in the control group (76.47%), with statistically significant differences between the two groups ( $P<0.05$ ). After treatment, the levels of progesterone (P), Estradiol (E2) in both groups were higher than those before treatment, and the levels of luteotrophic hormone (LH) and Follicle-stimulating hormone (FSH) in both groups were lower than those before treatment, and more significant improvements were found in the observation group, all with statistically significant differences ( $P<0.05$ ). After treatment, the levels of adiponectin (ADPN) and superoxide dismutase (SOD) in both groups were higher than those before treatment, and leptin (LP) lower than taht before treatment, and more significant improvements were found in the observation group, all with statistically significant differences ( $P<0.05$ ). After treatment, the Kupperman score was lower than that before treatment in both groups, and the decrease was more significant in the observation group, all with statistically significant differences ( $P<0.05$ ). No serious adverse response occurred in either group during the treatment. **Conclusions** For patients with climacteric syndrome, Climen combined with Kunning Granule is of significant effect and great safety, which can help regulate the hormone levels, alleviate the oxidative stress reactions, and improve the clinical symptoms.

**【Key words】** Climacteric syndrome; Clemon; Kunning Granule; Sex hormone level; Oxidative stress response

**【基金项目】** 2018年度河北省医学科学研究重点课题计划(20181222)

<sup>△</sup>**【通讯作者】** 王燕, E-mail: 15996969@qq.com

更年期综合征又称“围绝经期综合征”,是妇科常见疾病,主要因卵巢功能逐渐衰退,使垂体功能出现亢进,导致体内性激素水平紊乱,患者出现失眠多梦、潮热出汗、情绪波动等症状,使患者生理及心理逐渐发生变化<sup>[1-2]</sup>。激素替代疗法是目前临床中治疗更年期综合征的首选方案,虽具有一定治疗效果,但长期治疗易促使体内雌激素水平升高,增加不良反应的风险,且临床中在激素替代治疗的给药途径、剂量等方面仍有一些争议,因此,寻求更加安全有效的治疗方案尤为重要<sup>[3]</sup>。克龄蒙是一种复合类药物,主要由戊酸雌二醇和醋酸环丙孕酮两部分组成,属于人工合成激素类药物,可通过适当补充机体所需雌激素,以改善患者临床症状。传统中医学认为更年期综合征多因肾气亏虚、阴阳失调、气血不畅所致,坤宁颗粒是一种中成药制剂,具有活血行气、止血调经作用<sup>[4]</sup>。本研究采用克龄蒙联合坤宁颗粒治疗更年期综合征,结果取得较佳的疗效。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选取2017年4月至2019年4月唐山市人民医院诊治的102例更年期综合征女性患者作为研究对象。按照随机数字表法将其分为观察组( $n=50$ )和对照组( $n=50$ )两组。纳入标准:①均符合参照《妇产科学》<sup>[5]</sup>第8版中更年期综合征相关诊断标准,即临床表现为失眠多梦、潮热出汗、心悸、情绪波动等症状,血清雌二醇(estradiol, E2) < 20ng/L; ②自然绝经 > 6个月; ③无精神疾病,具有认知能力; ④入组前3个月未服药激素类药物; ⑤患者均签署知情同意书。排除标准:①合并严重脏器功能障碍; ②伴有糖尿病、甲状腺疾病或其他代谢类疾病; ③合并卵巢早衰及卵巢肿瘤; ④双侧卵巢切除; ⑤对本研究所用药物过敏。本研究已获得唐山市人民医院唐山市人民医院医学伦理委员会审核批准。

### 1.2 研究方法

对照组口服克龄蒙(药品通用名称:戊酸雌二醇片/雌二醇环丙孕酮片复合包装;生产厂家:DELPHARM Lille S. A. S, 国进准字J20080037)治疗,于月经停止后开始服药,已绝经患者则无此需求,第1~11d服用白色药片(2mg 戊酸雌二醇)1片/次,1次/d,第12~21d服用浅橙黄色药片(2mg 戊酸雌二醇+1mg 醋酸环丙孕酮)1片/次,1次/d,21d为1个疗程,间隔7d后或在撤退性出血结束后第5d开始下一个疗程治疗。在此基础上,观察组给予坤宁颗粒(生产厂家:合肥立方制药股份有限公司,国药准字Z20050278,规格:3g/袋)治疗,冲服1袋/次,3次/d,28d为1个疗程。两组患者均连续用药治疗3个疗程。

### 1.3 评价指标

①疗效评价标准:显效:症状及体征基本消失,Kupperman评分下降80%以上;有效:症状及体征明显改善,Kupperman评

分在30%以上,80%以下;无效:症状及体征未有改善,反有加重趋势,Kupperman评分降低30%以下<sup>[6]</sup>。总有效率为显效和有效例数占总例数的比重。②性激素水平:分别抽取患者治疗前及治疗3个疗程后清晨空腹静脉血3mL,采用放射免疫法检测孕酮(progesterone, P)、黄体生成素(luteinizing hormone, LH)、E2、促卵泡激素(follicle stimulating hormone, FSH)水平。③生化指标:分别抽取患者治疗前及治疗3个疗程后清晨空腹静脉血3mL,离心出后取上清液,采用酶联免疫吸附法检测脂联素(adiponectin, ADPN)、瘦素(leptin, LP)、超氧化物歧化酶(superoxide dismutase, SOD)水平。④临床症状:采用Kupperman改良量表<sup>[7]</sup>评价两组患者治疗前及治疗3个疗程后临床症状改善情况,分别从感觉异常、潮热出汗、头疼、头晕、疲乏、心悸、肌肉关节痛等13个项目进行评价,根据严重程度分为重度、中度、轻度、无4个级别,分别记4分、3分、2分、1分,评分与症状严重程度呈正相关。⑤不良反应:记录两组患者用药期间乳房胀痛、皮肤瘙痒、胃不适等。

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

## 2 结果

### 2.1 两组患者基线资料比较

观察组:年龄范围45岁~60岁,年龄( $50.01 \pm 2.17$ )岁;病程范围6个月~5年,病程( $2.15 \pm 0.26$ )年。对照组:年龄45岁~58岁,年龄( $49.65 \pm 2.15$ )岁;病程范围6个月~5年,病程( $2.13 \pm 0.24$ )年。两组患者基线资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。

### 2.2 两组患者临床疗效比较

与对照组患者相比,观察组患者总有效率高,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。具体结果详见表1。

表1 两组患者临床疗效比较 [ $n(\%)$ ]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
观察组	51	35(68.63)	12(23.53)	4(7.84)	47(92.16)
对照组	51	25(49.02)	14(27.45)	12(23.53)	39(76.47)
$\chi^2$ 值					4.744
$P$ 值					0.029

### 2.3 两组患者性激素水平比较

治疗后,两组患者P、E2均高于治疗前,LH、FSH均低于治疗前,且观察组患者改善更加显著,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。具体结果详见表2。

表2 两组患者治疗前后性激素水平比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	P(mmol/L)		LH(IU/L)		E2(ng/L)		FSH(IU/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	51	9.05 ± 1.72	13.91 ± 3.24 <sup>a</sup>	34.99 ± 7.18	14.32 ± 2.24 <sup>a</sup>	17.58 ± 1.36	46.35 ± 5.15 <sup>a</sup>	38.12 ± 6.15	24.12 ± 4.31 <sup>a</sup>
对照组	51	9.06 ± 1.74	10.35 ± 2.54 <sup>a</sup>	35.02 ± 7.21	20.34 ± 4.32 <sup>a</sup>	17.54 ± 1.34	24.31 ± 3.15 <sup>a</sup>	38.02 ± 6.12	31.25 ± 5.12 <sup>a</sup>
$t$ 值		0.029	6.175	0.021	8.835	0.150	26.072	0.082	7.608
$P$ 值		0.977	0.000	0.983	0.000	0.881	0.000	0.935	0.000

注:标有“<sup>a</sup>”项表示,与本组治疗前比较, $P < 0.05$



2.4 两组患者生化指标比较

两组患者治疗后 ADPN、SOD 均高于治疗前,LP 低于治疗

前,且观察组患者改善更加显著,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。具体结果详见表3。

表3 两组患者治疗前后生化指标水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	ADPN (mg/L)		LP ( $\mu\text{g/L}$ )		SOD (U/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	51	6.08 $\pm$ 0.51	8.41 $\pm$ 0.82 <sup>a</sup>	23.57 $\pm$ 2.30	15.32 $\pm$ 1.42 <sup>a</sup>	23.01 $\pm$ 2.25	33.67 $\pm$ 3.18 <sup>a</sup>
对照组	51	6.11 $\pm$ 0.54	7.36 $\pm$ 0.76 <sup>a</sup>	23.65 $\pm$ 2.32	18.63 $\pm$ 1.32 <sup>a</sup>	22.35 $\pm$ 2.23	26.38 $\pm$ 2.54 <sup>a</sup>
<i>t</i> 值		0.288	6.707	0.175	12.192	1.488	12.792
<i>P</i> 值		0.774	0.000	0.862	0.000	0.140	0.000

注:标有“<sup>a</sup>”项表示,与本组治疗前比较, $P < 0.05$

2.5 两组患者 Kupperman 评分比较

两组患者治疗后 Kupperman 评分均低于治疗前,且观察组患者降低更加显著,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。具体结果详见表4。

表4 两组患者治疗前后 Kupperman 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
观察组	51	28.57 $\pm$ 5.10	8.64 $\pm$ 1.24	27.118	0.000
对照组	51	28.64 $\pm$ 5.12	11.82 $\pm$ 2.15	21.631	0.000
<i>t</i> 值		0.069	9.150		
<i>P</i> 值		0.945	0.000		

2.6 两组患者不良发应发生情况

两组患者治疗期间均未发生严重不良反应,仅出现轻微胃不适和乳房胀痛,未进行人为干预,后期症状自行消失。

3 讨论

更年期综合征是女性因卵巢功能逐渐衰退,机体内分泌功能失调,出现以自主神经功能紊乱为特征的综合征,临床症状表现多样<sup>[8]</sup>。目前,临床治疗多根据患者临床症状不同及精神状态等进行对症治疗,而激素替代疗法是治疗的常用方案,主要针对慢性雌激素缺乏引起的各种不适症状和疾病的治疗,通过补充机体所需雌激素水平,达到改善临床症状的目的<sup>[9-10]</sup>。但长期单一补充雌激素会增加血栓及乳腺癌发生的风险,因此,在常规激素替代疗法治疗基础上辅以合理的药物治疗尤为重要。

相关报道指出,更年期综合征患者体内出现生殖、内分泌及代谢功能失调,常导致体内性激素水平紊乱和胰岛素抵抗情况,而 LH、FSH、P、E2 均为性激素指标,属于下丘脑-垂体-性腺轴控制范畴,其水平变化可在一定程度上反映患者内分泌功能情况。而 ADPN 是一种蛋白质物质,主要由脂肪细胞分泌而来,可提高胰岛素敏感性,其水平与机体内胰岛素抵抗指数呈负相关<sup>[11-12]</sup>。且胰岛素抵抗与氧化应激反应有着一定相关性,SOD 是一种抗氧化酶,具有调节血脂、抗衰老作用,其水平与人体内氧化应激反应呈负相关<sup>[13]</sup>。因此,性激素、ADPN、SOD 均可作为更年期综合征患者病情发展评价的指标。

传统中医学中将更年期综合征归属于“绝经前后诸证”范畴,认为肾气亏虚、冲任脉虚、精血不足而致阴阳俱虚,脏腑失于濡养,而致病发<sup>[14]</sup>。故中医治疗主张以补肾益气、补气养血为基本治疗原则。本研究结果显示,对照组总有效率低于观察组,

治疗后观察组性激素水平、生活指标及 Kupperman 评分改善均优于对照组,差异均具有统计学意义( $P < 0.05$ ),且两组无严重不良反应发生。这说明克龄蒙联合坤宁颗粒治疗更年期综合征效果优于克龄蒙单一治疗,且未增加用药不良反应。究其原因,坤宁颗粒为一种中成药制剂<sup>[15]</sup>,主要由益母草、丹参、郁金、赤芍、牛膝、枳壳、当归、茜草、干姜等中药组成,具有活血通经之效;牛膝具有活血通经、调节经期之效;郁金具有疏肝解郁、行气活血之效。因此,坤宁颗粒具有养血活血、调经止痛功效。克龄蒙是临床治疗更年期综合征的常用药物,该药属于一种人工复合激素药物,其主要药理机制在于模拟机体内所需激素,以调节激素整体水平,继而有效维持卵巢功能的稳定,调节 FSH、LH 水平,以促进排卵,且克龄蒙治疗采用的序贯复合方法治疗,其中戊酸雌二醇和醋酸环丙孕酮两种药物之间不存在拮抗作用,戊酸雌二醇属于一种人工孕激素,是孕酮的衍生物,具有保护子宫内膜的作用<sup>[16]</sup>。此外,克龄蒙还可有效促进机体脂质代谢,利于避免发生药源性肥胖情况,能够减少机体内钙质流失,预防更年期综合征患者出现骨质疏松,且能够通过调节机体内分泌功能,改善血管舒张功能,利于减低心血管不良疾病发生。因此,两药联用,相互作用,提高治疗效果,有效调节患者机体自主神经系统功能,改善血清性激素水平,缓解患者临床症状。

综上所述,克龄蒙联合坤宁颗粒治疗更年期综合征效果显著,可有效调节患者激素水平,缓解机体内氧化应激反应,促进患者临床症状改善,且联合用药安全性较高。

参 考 文 献

- [1] 李伟斌. 益坤宁颗粒联合替勃龙、帕罗西汀治疗更年期综合征 75 例[J]. 中国药师, 2014, 17(9): 1536-1538.
- [2] 毛小刚, 江红. 自拟养肝益肾汤联合克龄蒙治疗肝肾阴虚型围绝经期综合征临床研究[J]. 中医药信息, 2017, 34(3): 68-70.
- [3] 中华医学会妇产科学分会绝经学组. 绝经过渡期和绝经后期激素补充治疗临床应用指南(2009 版)[J]. 中华妇产科杂志, 2010, 45(8): 635-638.
- [4] 口锁堂, 吴耀持. 针药结合治疗更年期综合征临床研究[J]. 中华中医药学刊, 2015, 33(1): 128-131.
- [5] 谢幸, 苟文丽. 妇产科学[M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 364.
- [6] 顾文莉, 张雪玉, 张丽, 等. 克龄蒙治疗妇女围绝经期综合征的临床疗效观察[J]. 宁夏医科大学学报, 2014, 36(4): 424-426.
- [7] 王莉, 王雅楠. 围绝经期和绝经后期妇女的生存质量及其与 Kupperman 评分的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2011, 31(15): 2941-2943.

[8] 黄伟玲. 帕罗西汀联合克龄蒙对围绝经期抑郁症患者激素水平及神经递质的影响[J]. 海南医学院学报, 2016, 22(6): 607-610.

[9] 肖莘妹, 徐漾漾, 施余环. 克龄蒙联合坤泰胶囊治疗卵巢早衰疗效观察[J]. 中华全科医学, 2015, 13(5): 774-775.

[10] 吴翊群, 陈明, 叶丽华, 等. 香芍颗粒治疗女性围绝经期综合症的疗效分析[J]. 中国医药导刊, 2014, 16(12): 1475-1476.

[11] 祝红, 王攀, 黄良国, 等. 帕罗西汀与克龄蒙联合治疗围绝经期抑郁症 5-羟色胺、雌二醇变化及疗效观察[J]. 第三军医大学学报, 2014, 36(14): 1531-1532.

[12] 肖枝兰. 激素替代治疗对围绝经期综合症的临床症状改善程度及不良反应分析[J]. 中国妇幼保健, 2014, 29(29): 4852-4853.

[13] 张素, 徐莲薇, 张天嵩, 等. 和坤汤治疗围绝经期综合征临床观察[J]. 上海中医药杂志, 2014, 48(12): 59-60.

[14] 张艺, 江南. 自拟凝神疏肝汤治疗围绝经期综合征(心肝火盛证)临床观察[J]. 四川中医, 2016, 32(1): 86-88.

[15] 夏光惠. 坤宁颗粒治疗妇科血证临床观察[J]. 中医临床杂志, 2008, 20(5): 481-482.

[16] 黄伟玲. 帕罗西汀联合克龄蒙对围绝经期抑郁症患者激素水平及神经递质的影响[J]. 海南医学院学报, 2016, 22(6): 607-610.

(收稿日期: 2019-06-12)

DOI: 10.3969/j.issn.1672-1993.2020.06.028

· 中医性学 ·

# 复方虎杖散颗粒联合阿昔洛韦对复发性生殖器疱疹患者免疫功能、炎症指标的影响

易倩 孙之中<sup>△</sup> 赵丹

湖南中医药大学第一附属医院皮肤性病科, 长沙 410007

**【摘要】** 目的 探讨复方虎杖散颗粒联合阿昔洛韦对复发性生殖器疱疹(RGH)患者免疫功能、炎症指标的影响。**方法** 选取2017年4月至2018年5月湖南中医药大学第一附属医院诊治的120例阴虚内热型RGH患者作为研究对象。随机分为两组, 对照组( $n=60$ )口服阿昔洛韦片, 研究组( $n=60$ )在对照组基础上予以复方虎杖散颗粒治疗。治疗结束后, 比较两组患者临床疗效、中医证候积分、血清中炎症因子[白细胞介素6(IL-6)、肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )、白细胞介素4(IL-4)]水平及T细胞亚群(CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>)水平, 不良反应。**结果** 对照组总有效率(85.00%)低于研究组(96.67%), 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗前, 两组患者中医证候积分、IL-6、TNF- $\alpha$ 、IL-4水平及CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>水平比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ); 治疗后, 两组患者中医证候积分、复发次数及IL-6、TNF- $\alpha$ 、IL-4、CD8<sup>+</sup>水平较本组治疗前明显下降, CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>值较本组治疗前明显升高, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ); 治疗后, 研究组患者中医证候积分、平均复发次数及IL-6、TNF- $\alpha$ 、IL-4、CD8<sup>+</sup>水平明显低于对照组, CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>水平明显高于对照组, 差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$ )。观察组和对照组总不良反应发生率比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。**结论** 复方虎杖散颗粒联合阿昔洛韦治疗RGH疗效显著, 可通过降低炎症因子IL-6、TNF- $\alpha$ 、IL-6水平, 调节免疫指标CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>水平改善患者临床症状, 值得推广。

**【关键词】** 复发性生殖器疱疹; 复方虎杖散颗粒; 炎症因子; 免疫功能

**【中图分类号】** R275

**【文献标识码】** A

## Effects of Compound Giant Knotweed Powder Particles combined with acyclovir on the immune function and inflammatory indicators in patients with recurrent genital herpes

YI Qian, SUN Zhizhong<sup>△</sup>, ZHAO Dan. Department of Dermatology, the First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410007, Hunan, China

**【Abstract】 Objective** To investigate the effects of Compound Giant Knotweed Powder Particles combined with acyclovir on the immune function and inflammatory indicators in patients with recurrent genital herpes (RGH).

**Methods** 120 RGH patients with yin deficiency and internal heat syndrome were randomly divided into two groups, each with 60 cases. Control group received the acyclovir, while study group received the Compound Giant Knotweed Powder Particles combined with acyclovir. The clinical efficacy, TCM syndrome scores, serum inflammatory factors [interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), interleukin 4 (IL-4)] levels, T cell subsets CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>, CD8<sup>+</sup>, adverse reactions were compared between the two groups. **Results** The total effective rate of the

<sup>△</sup>【通讯作者】孙之中, E-mail: 402282000@qq.com

control group was significantly lower than that of the study group, with statistically significant differences (85.00% vs 96.67%,  $P < 0.05$ ). TCM syndrome scores, IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-4 levels, CD3<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> showed no statistically significant difference between groups ( $P > 0.05$ ). After treatment, the TCM syndrome scores, the average recurrence times, IL-6, TNF- $\alpha$ , IL-4 levels, and CD8<sup>+</sup> were decreased in both groups, with statistically significant differences ( $P < 0.05$ ), and were lower in the study group than those in the control group ( $P < 0.05$ ). Meanwhile, levels of CD3<sup>+</sup> and CD4<sup>+</sup> were increased in both groups, with statistically significant differences ( $P < 0.05$ ), and were higher in the study group than those in the control group, all with statistically significant differences (all  $P < 0.05$ ). The incidence of total adverse reactions showed no statistically significant difference between groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusions** Compound Giant Knotweed Powder Particles combined with acyclovir is of remarkable effect in the treatment of RGH. Through reducing the IL-6, TNF- $\alpha$  and IL-4 levels, it regulates the levels of CD3<sup>+</sup> and CD4<sup>+</sup> and CD8<sup>+</sup> and improves patients' clinical symptoms, worthy of clinical promotion.

**【Key words】** Recurrent genital herpes (RGH); Compound Giant Knotweed Powder Particles; Inflammatory factors; Immune function

生殖器疱疹是由单纯疱疹病毒(herpes simplex virus, HSV)侵犯生殖器部位皮肤和黏膜引起的性传播疾病,主要表现为生殖器部位出现红斑、水疱及溃疡样<sup>[1]</sup>。复发性生殖器疱疹(recurrent genital herpes, RGH)是在原发性生殖器疱疹的基础上进而发病的,可使患者生殖器部位火热、头痛、肌肉痛及关节痛,具有反复治疗、反复发作的特征。研究报道,RGH难治愈性与患者机体免疫能力下降有密切关系<sup>[2]</sup>。抗病毒是RGH临床主要治疗思路,西医方案常用伐昔洛韦、阿昔洛韦等抗病毒药物治疗,其中阿昔洛韦作为主要抗病毒药物,具有有效抑制病毒繁殖作用,但治疗后复发频率高<sup>[3]</sup>。中医临床多以益气养阴、清热解毒等为法治疗该病,并取得一定疗效<sup>[4]</sup>。本研究将中西医结合疗法相结合,选取复方虎杖散颗粒和阿昔洛韦两种药物治疗RGH,探究该法对患者炎症因子及免疫功能的影响。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选取2017年4月至2018年5月湖南中医药大学第一附属医院诊治的120例阴虚内热型RGH患者作为研究对象。采用随机数余数分组法将其分为研究组( $n = 60$ )与对照组( $n = 60$ )。纳入标准:①中医符合《生殖器疱疹中西医结合诊疗指南》<sup>[5]</sup>中对阴虚内热型RGH的诊断标准,即水疱发生不全,皮损颜色呈淡红状,咽干口渴、舌锋苔少,脉虚大无力,疼痛、失眠;②西医符合《性病诊断标准及处理原则》<sup>[6]</sup>中对RGH的诊断标准;③年龄18岁~70岁;④复发频率超过4次/年或复发间隔超过2个月;⑤4周内未接受免疫抑制剂及抗病毒治疗。排除标准:①初发生殖器疱疹患者;②合并免疫性疾病、内分泌疾病及结缔组织病;③合并严重心、肝、肾疾病;④对本治疗方案不耐受;⑤女性处于妊娠或哺乳期。本研究已获患者及家属签署知情同意,并获湖南中医药大学第一附属医院医院伦理委员会批准。

### 1.2 研究方法

对照组患者口服阿昔洛韦片(海口市制药厂有限公司,国药准字H46020622),2次/d,300mg/次,持续服用3周。研究组在对照组基础上予以复方虎杖散颗粒(南宁市冠峰制药有限公司,国药准字Z45022334)治疗,水冲服,1剂/d,分早晚2次服用,1周为1个疗程,持续治疗3周。治疗结束后评估两组治疗效果。

### 1.3 观察指标

①临床疗效:参照《生殖器疱疹临床诊疗指南(2009)》<sup>[7]</sup>中对RGH疗效评价标准,疗效指数 $< 30\%$ 为无效,疗效指数 $100\%$ 为痊愈,疗效指数 $60\% \sim 90\%$ 为显效,疗效指数 $30\% \sim 59\%$ 为有效。总有效率=(痊愈+显效)/总例数 $\times 100\%$ 。②免疫功能指标及炎症因子水平:于治疗前后24h内收集两组患者肘静脉血4mL,经离心机(上海凌仪生物科技有限公司)3000r/min离心处理10min后,分离血清,于 $-80^{\circ}\text{C}$ 冰箱保存备用。两组患者血清白细胞介素6(interleukin 6, IL-6)、肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白细胞介素4(interleukin 4, IL-4)水平采用酶联免疫吸附法(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)检测,T细胞亚群CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>T细胞水平采用FACS Calibur流式细胞仪(美国BD公司)检测。③中医证候积分:局部主要症状由无、轻度、中度到重度依次赋分,无症状为0分,局部微微灼痛或痒,不影响工作休息为1分,局部灼痛或痒明显,能够忍受为2分,局部剧烈灼痛,不能够忍受,影响工作休息为3分。④复发频率:统计治疗前及随访1年后,比较两组患者RGH年平均复发率。⑤不良反应发生率:治疗过程中记录两组患者恶心、呕吐、腹泻等不良反应发生率。

### 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。计量资料满足正态分布者采用 $t$ 检验,不满足正态分布的采用秩和检验,以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示。计数资料采用 $\chi^2$ 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

研究组:男37例,女23例;年龄范围18岁~70岁,年龄( $34.47 \pm 3.97$ )岁;病程( $1.48 \pm 0.38$ )年。对照组:男36例,女24例;年龄范围18岁~68岁,年龄( $34.59 \pm 3.38$ )岁;病程( $1.37 \pm 0.28$ )年。两组患者基线资料比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。

### 2.2 两组患者临床疗效比较

对照组显效27例,有效24例,总有效为85.00%,研究组显效33例,有效25例,总有效为96.67%,两组总有效率比较,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。具体结果详见表1。

表1 两组患者临床疗效比较[n(%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
研究组	60	33(55.00)	25(41.67)	2(3.33)	58(96.67)
对照组	60	27(45.00)	24(40.00)	9(15.00)	51(85.00)
$\chi^2$ 值					4.904
P值					0.027

2.3 两组患者炎症因子水平比较

治疗前,两组患者炎症因子水平比较,差异无统计学意义

表2 两组患者炎症因子水平比较(pg/mL,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	IL-6	IL-4	TNF- $\alpha$
研究组	60	治疗前	75.56 $\pm$ 7.15	32.91 $\pm$ 5.69	25.50 $\pm$ 4.66
		治疗后	26.18 $\pm$ 6.09 <sup>ab</sup>	12.11 $\pm$ 4.40 <sup>ab</sup>	11.14 $\pm$ 3.40 <sup>ab</sup>
对照组	60	治疗前	75.36 $\pm$ 7.46	33.40 $\pm$ 5.45	25.74 $\pm$ 4.59
		治疗后	47.33 $\pm$ 4.09 <sup>a</sup>	20.39 $\pm$ 4.71 <sup>a</sup>	16.79 $\pm$ 3.50 <sup>a</sup>
$t_{\text{治疗后组间}}$ 值		—	22.332	9.951	8.969
$P_{\text{治疗后组间}}$ 值		—	<0.001	<0.001	<0.001

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

表3 两组患者T细胞亚群比较(% ,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	时间	CD3 <sup>+</sup>	CD4 <sup>+</sup>	CD8 <sup>+</sup>
研究组	60	治疗前	42.17 $\pm$ 4.06	30.88 $\pm$ 3.39	32.60 $\pm$ 3.88
		治疗后	56.18 $\pm$ 6.09 <sup>ab</sup>	42.20 $\pm$ 4.49 <sup>ab</sup>	22.30 $\pm$ 2.48 <sup>ab</sup>
对照组	60	治疗前	41.85 $\pm$ 4.32	29.90 $\pm$ 3.29	33.59 $\pm$ 3.69
		治疗后	47.33 $\pm$ 4.29 <sup>a</sup>	35.09 $\pm$ 3.35 <sup>a</sup>	28.41 $\pm$ 4.20 <sup>a</sup>
$t_{\text{治疗后组间}}$ 值		—	9.202	9.789	9.703
$P_{\text{治疗后组间}}$ 值		—	<0.001	<0.001	<0.001

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

2.5 两组患者中医证候积分比较

治疗前,两组中医证候积分比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后,两组中医证候积分与治疗前比较明显下降,对照组下降水平低于研究组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。具体结果详见表4。

2.6 两组患者复发频率比较

治疗后,两组患者复发次数与治疗前比较,均明显下降,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );治疗后,对照组复发次数高于研究组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。具体结果详见表5。

表4 两组患者中医证候积分比较(分,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	治疗前	治疗后	$t$ 值	P值
研究组	60	8.13 $\pm$ 1.46	3.25 $\pm$ 0.68 <sup>ab</sup>	23.470	<0.001
对照组	60	8.41 $\pm$ 1.26	4.79 $\pm$ 1.19 <sup>a</sup>	16.179	<0.001
$t$ 值		1.125	8.703		
P值		0.263	<0.001		

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

表5 两组患者复发频率比较(例/年)

组别	例数	时间	复发频率							Z值	P值
			6次	5次	4次	3次	2次	1次	0次		
研究组	60	治疗前	8	19	33	0	0	0	0		
		治疗后	0	0	5	9	16	15	15	9.213 <sup>b</sup>	<0.001
对照组	60	治疗前	11	20	29	0	0	0	0	6.758 <sup>a</sup>	0.001
		治疗后	4	6	6	13	14	12	5	3.431 <sup>a</sup>	<0.001

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

2.7 两组患者不良反应比较

治疗后对两组患者不良反应情况作了比较。结果显示,对

( $P > 0.05$ );治疗后,两组患者 IL-6、IL-4、TNF- $\alpha$  水平与治疗前比较明显下降,对照组下降水平低于研究组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。具体结果详见表2。

2.4 两组患者T细胞亚群比较

治疗前,两组T细胞亚群水平比较差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后,两组患者 CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>T细胞水平与治疗前比较明显升高,CD8<sup>+</sup>T细胞水平明显下降,对照组改变水平低于研究组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。具体结果详见表3。

照组不良反应率为6.67%,与研究组(10.00%)比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。具体结果详见表6。

表6 两组患者不良反应比较[n(%)]

组别	例数	轻度腹泻	恶心、呕吐	食欲不振	总不良反应
研究组	60	1(1.67)	3(5.00)	2(3.33)	6(10.00)
对照组	60	2(3.33)	1(1.67)	1(1.67)	4(6.67)
$\chi^2$ 值					0.436
P值					0.509

### 3 讨论

RGH是一种难治愈的性传播疾病,传播途径有性接触、污染物间接传染等,HSV病毒感染者为该病传染源。临床上给予生殖器疱疹患者抗病毒治疗后,残存的病毒可潜伏在骶神经节内,当机体抵抗力降低,或者在感冒、精神压力过大、熬夜等诱发因素作用下,可使潜伏的病毒激活,病毒大量繁殖并下行至皮肤黏膜表面引起症状,导致复发<sup>[8-9]</sup>。阿昔洛韦是治疗生殖器疱疹的常用抗病毒药物,而通过阻断病毒DNA复制来杀灭病毒,但药物依赖性大,一旦停药便会造成病毒重新开始复制并导致病情反复,因此往往需要辅以其他治疗措施,报道,抗病毒药物与中医治疗方法相结合对RGH的疗效较好<sup>[10]</sup>。

RGH属中医“热疮”“阴疮”等范畴,目前中医对该病病机归纳为湿、毒、虚三方面,认为不洁性交后阴户感受湿热淫毒,在肝胆二经中聚结,最终引发该病,且多为湿毒内困、气阴亏虚,故中医治疗以活血解毒,清热燥湿、兼益气扶正托毒为主<sup>[11]</sup>。复方虎杖散颗粒是中医治疗RGH的一种论证医治法,主要以“法随证立,方随法出”为治疗原理,但疗效并不确切。根据中西医联合治疗RGH的相关报道,本研究同时应用复方虎杖散颗粒于与昔洛韦治疗RGH,探究该治疗方案对患者免疫功能及炎症因子的影响。复方虎杖散颗粒方药组成:黄芪、虎杖、石菖蒲、甘草,板蓝根、紫草、白花蛇舌草、薏苡仁。方中虎杖为主药,具有活血解毒、清热燥湿功效;薏苡仁可利水消肿、清热排脓;白花蛇舌草清热解毒,利湿通淋;紫草凉血活血,清热解毒;板蓝根性苦寒,但有凉血利咽、清热解毒功效;石菖蒲具有去湿除风、疗禁毒痢之功效,黄芪健脾补中,益卫固表,黄芪与石菖蒲合用,辅佐君臣增强行去湿之功;甘草主要起调和之效,可清热解毒、缓急止痛,以上诸药共同作用可行清热燥湿、活血解毒之功效<sup>[12-13]</sup>。本研究结果显示,治疗后研究组患者临床总有效率显著高于对照组,中医证候积分及复发率明显下降,且下降程度显著大于对照组,提示复方虎杖散颗粒联合阿昔洛韦治疗RGH能有效提高患者临床疗效,并能促进水疱、皮损恢复、减轻患者疼痛,进而减低其复发率。

研究报道,PGH患者免疫功能与该病发病程度及复发率存在一定关系,调节患者免疫机能及炎症因子水平对控制PGH有重要作用。IL-4和IL-6应早期炎症反应的敏感指标,能够促进多种免疫细胞、炎症细胞分化,激活急性期炎症反应;TNF- $\alpha$ 是由活化单核细胞产生的内源性炎症因子之一,在炎症反应中起启动和触发作用<sup>[14]</sup>。T淋巴细胞是参与病毒感染性疾病的主要免疫细胞,其中CD8<sup>+</sup>T细胞以抑制免疫为主,CD4<sup>+</sup>T细胞以辅助免疫为主<sup>[15]</sup>。本研究发现,治疗后两组患者血清炎症因子IL-6、IL-4、TNF- $\alpha$ 水平明显下降,T细胞亚群CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>T细胞水平明显上升,但研究组以上指标水平改变程度显著大于对照组,提示复方虎杖散颗粒联合阿昔洛韦治疗方案较单一阿昔洛韦疗法能有效降低患者体内炎症因子水平,同时能有效改善机体免疫

功能,分析原因是联合治疗方案中复方虎杖散颗粒充分发挥清热燥湿、活血解毒功效,阿昔洛韦具有减轻患者各项临床症状及促进疱疹消退功效,两药结合有效控制机体炎症反应,促进机体免疫功能恢复<sup>[16]</sup>。本研究中为发生严重不良反应,两组患者均仅出现几例轻度腹泻、恶心,提示联合治疗安全隐患较小。

综上,复方虎杖散颗粒联合阿昔洛韦治疗RGH疗效显著,可通过降低炎症因子IL-6、TNF- $\alpha$ 、IL-4水平,调节免疫指标CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>T细胞水平,改善患者临床症状,无严重不良反应,值得临床推广应用。

### 参 考 文 献

- [1] Siqueira SM, Gonçalves BB, Loss JB, et al. Vegetative chronic genital herpes with satisfactory response to imiquimod [J]. An Bras Dermatol, 2019, 94(2): 221-223.
- [2] Cao LJ, Yang F, Li Y, et al. Clinical epidemiological study of genital herpes [J]. Dermatology and venereal diseases, 2017, 39(4): 245-247.
- [3] 周敏, 陈艳. 伐昔洛韦不同用药方案治疗复发性生殖器疱疹的疗效观察 [J]. 中国性科学, 2014, 23(2): 55-57.
- [4] 张季青, 陈月玲, 苏萍红. 中西医结合治疗生殖器疱疹 32 例疗效观察 [J]. 中国民族民间医药, 2017, 26(23): 127.
- [5] 李红毅. 生殖器疱疹中西医结合诊疗指南 [J]. 中国中西医结合皮肤性病学杂志, 2009, 8(6): 382-383.
- [6] 邵长庚, 梁国钧. 性病诊断标准和处理原则 [J]. 中国性病艾滋病防治, 2000(2): 124-125.
- [7] 中国医师协会皮肤科医师分会临床诊疗指南委员会. 生殖器疱疹临床诊疗指南(2009) [J]. 中华皮肤科杂志, 2009, 42(12): 877-878.
- [8] 张婧, 程培华. 生殖器疱疹的研究及治疗进展 [J]. 中国性科学, 2016(12): 79-81.
- [9] Xie L, Liang J, Xu JH. The mechanism and clinical strategies of genital herpes recurrence [J]. Chinese Medical Abstracts (Dermatology), 2017(1): 18-25.
- [10] 祁战涛, 杨靖. 中西医结合治疗生殖器疱疹的临床效果分析 [J]. 中国性科学, 2016, 25(9): 67-69.
- [11] 柏彩宝, 张庆红. 复发性生殖器疱疹的中医治疗思路 [J]. 大众科技, 2016, 18(6): 94-95.
- [12] Wang J, Song EF. Clinical Observation on Recurrent Reproductive Herpes with Compound Huzhang Powder and Thymosin [J]. Chinese Sexual Science, 2016, 25(9): 80-83.
- [13] 黄俊萍, 刘涛. 复方虎杖散治疗复发性生殖器疱疹疗效及对细胞因子、T淋巴细胞亚群的影响 [J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(24): 88-90.
- [14] Wang CY, Liu W, Qu Y, et al. Effects of acyclovir and microwave combined with Acupoint Injection on inflammatory factors and immune function in female patients with recurrent genital herpes [J]. Journal of Modern Integrated Chinese and Western Medicine, 2016, 25(14): 1515-1517.
- [15] 黄蓉, 刘剑, 熊洪平, 等. 复发性生殖器疱疹 sHLA-G 及外周血 T 细胞亚群和 NK 细胞的表达 [J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2016, 32(2): 98-100.
- [16] 张慧莉, 陈玉环. 复方虎杖散颗粒联合盐酸伐昔洛韦片治疗女性生殖器疱疹的疗效观察 [J]. 中国性科学, 2017, 26(8): 68-71.

(收稿日期:2019-08-04)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2020.06.029

# 中药汤剂联合西药治疗急性盆腔炎效果及对炎症因子表达的影响

周莉娜 王华勇<sup>△</sup> 李新平 叶永梅 马会萍 邓楠 张梦竹

枣阳市第一人民医院妇产科,湖北 枣阳 441200

**【摘要】** 目的 探讨中药汤剂联合西药在急性盆腔炎治疗中的临床价值。方法 选取2015年7月至2017年9月枣阳市第一人民医院诊治的104例急性盆腔炎患者为研究对象。采用随机数字表法将其分为观察组和对照组,每组均为52例患者。两组均给予支持治疗,观察组患者在对照组治疗基础上加用清热活血汤治疗,对照组患者采用常规西药治疗,观察两组患者治疗效果、治疗前后炎症因子水平和临床症状消失时间。结果 观察组患者治疗总有效率(94.2%)显著高于对照组患者(80.8%),其差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。治疗前,两组患者炎症因子水平比较,其差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后,两组患者炎症因子水平均有改善,观察组患者血清TNF- $\alpha$ 、IL-6、hs-CRP水平明显低于对照组患者,其差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$ );观察组患者发热消失时间、腹痛消失时间和炎性包块消失时间均明显短于对照组患者,其差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$ )。结论 中药汤剂联合西药治疗急性盆腔炎效果显著,可以有效降低炎症因子水平,改善临床症状,值得推广应用。

**【关键词】** 急性盆腔炎;中药汤剂;西药;炎症因子;效果

**【中图分类号】** R275

**【文献标识码】** A

**Effect of Chinese herbal decoction combined with western medicine in the treatment of acute pelvic inflammatory disease and the effect on the expression of inflammatory factors** ZHOU Li'na, WANG Huayong<sup>△</sup>, LI Xinping, YE Yongmei, MA Huiping, DENG Nan, ZHANG Mengzhu. Department of Gynecology and Obstetrics, Zaoyang First People's Hospital, Zaoyang 441200, Hubei, China

**【Abstract】 Objective** To explore the clinical value of Chinese herbal decoction combined with western medicine in the treatment of acute pelvic inflammation. **Methods** 104 patients with acute pelvic inflammatory disease admitted in Zaoyang First People's Hospital from July 2015 to September 2017 were selected as the research subjects. They were randomly divided into the control group and the observation group, 52 cases in each group. The two groups were all given supportive treatment. The control group was treated with conventional western medicine. The observation group was treated with Qingre Huoxue Decoction on the basis of the control group. The therapeutic effect, the level of inflammatory factors before and after treatment and the time of clinical symptom disappearance were observed in the two groups. **Results** The total effective rate of treatment in the observation group (94.2%) was significantly higher than that of the control group (80.8%), with statistically significant differences ( $P < 0.05$ ). Before treatment, there was no significant difference in the levels of inflammatory factors between the two groups ( $P > 0.05$ ). After treatment, the levels of TNF-, IL-6 and hs-CRP in the observation group were significantly lower than those in the control group, with statistically significant differences (all  $P < 0.05$ ). The time of fever disappearance, abdominal pain disappearance and inflammatory mass disappearance in the observation group were significantly shorter than those in the control group, with statistically significant differences (all  $P < 0.05$ ). **Conclusions** The effect of Chinese medicine decoction combined with western medicine in the treatment of acute pelvic inflammation is remarkable, which can effectively reduce the level of inflammatory factors and improve the clinical symptoms, worthy of popularizing.

**【Key words】** Acute pelvic inflammation; Chinese herbal decoction; Western medicine; Inflammatory factors; Effect

急性盆腔炎有较高发病率,具有起病急、发展快、病情重等特点,临床症状多样,对患者健康及生命有较大危害。急性盆腔

炎是病原体感染引发的急重症,西医保守治疗主要应用抗生素药物,以控制感染、缓解病情<sup>[1]</sup>。有关研究指出,单纯西药治疗急性盆腔炎效果一般,应当联合其他方法予以治疗<sup>[2]</sup>。中医在许多疾病治疗中均有应用,且可以取得满意疗效。本研究为进

<sup>△</sup>【通讯作者】王华勇,E-mail:41200567@qq.com

一步探寻急性盆腔炎治疗方法,将中药汤剂与常规西药联合应用。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选取2015年7月至2017年9月枣阳市第一人民医院诊治的急性盆腔炎患者104例为研究对象。纳入标准:①年龄≥18岁;②有性生活史;③符合急性盆腔炎诊断标准<sup>[3]</sup>;④首次发病;⑤对本研究药物无过敏史;⑥对本研究知情且同意。排除标准:①重要脏器严重功能不全;②合并其他严重妇科疾病;③精神疾病患者;④妊娠期、哺乳期女性;⑤免疫系统疾病患者。本研究已经枣阳市第一人民医院伦理委员会审核批准。

### 1.2 研究方法

本研究采用随机试验对照方法。按照随机数字表法将104例患者分为观察组和对照组,每组52例患者。观察组患者年龄范围20岁~47岁,年龄(29.15±4.21)岁;病程范围1d~3d,病程(1.54±0.26)d;炎性包块直径范围2cm~6cm,直径(4.06±0.58)cm;腋下温度范围36.5℃~39.1℃,腋下温度(38.08±0.37)℃。对照组患者年龄范围19岁~48岁,年龄(29.52±4.29)岁;病程范围1d~4d,病程(1.51±0.25)d;炎性包块直径范围2cm~7cm,炎性包块直径(4.08±0.55)cm;腋下温度范围36.6℃~39.0℃,腋下温度(38.06±0.38)℃。两组患者一般资料比较,其差异均无统计学意义(均 $P>0.05$ ),具有可比性。

### 1.3 治疗方法

两组患者均卧床休息,取半卧位,纠正水电解质紊乱和酸碱失衡,高热患者予以物理降温。观察组患者在对照组基础上给予中药汤剂治疗,基础方采用清热活血汤,方药:土茯苓15g,黄柏15g,赤芍15g,薏苡仁15g,丹参15g,牡丹皮15g,败酱草15g,连翘20g,蒲公英30g,延胡索10g,金银花30g,甘草6g。根据患者临床表现辨证加减,腹痛甚者加没药5g,乳香5g;盆腔积液者加泽泻10g;发热甚者加石膏5g。所有药物以水煎煮至300ml药汁,早晚分服,1剂/d。对照组患者行常规西医治疗,给予左氧氟沙星(扬子江药业集团有限公司,批准文号H19990324),0.2g/次,溶于250ml生理盐水中,静脉滴注,2次/d,替硝唑(广州南新制药有限公司,批准文号H20023076),0.8g/次,1次/d,溶于250ml生理盐水中,静脉滴注,1次/d。两组患者均以7d为1个疗程,治疗2个疗程后观察疗效。

### 1.4 观察指标

参考相关标准<sup>[4]</sup>,对治疗效果予以判定:①痊愈:经过治疗后,患者体温恢复正常,腹部疼痛消失,B超检查显示盆腔无异常,实验室检查各项指标正常。②显效:经过治疗后,患者发热、腹痛等症状基本消失,影像学和实验室检查指标显著改善。③有效:经过治疗后,患者发热、腹痛好转,各项指标均有改善。④无效:经过治疗后,患者上述症状、体征、指标均无变化,甚至有加重趋势。(有效+显效+痊愈)/总患者数×100%=总有效。分别于治疗前后抽取患者空腹肘静脉血4ml,以2500r/min速度离心10min后,分离血清,采用酶联免疫吸附法(ELISA)对超敏C反应蛋白(hs-CRP)、白介素-6(IL-6)和肿瘤坏死因子-α(TNF-α)水平予以检测,具体操作严格按照试剂盒说明书进行,试剂盒均由深圳晶美生物公司提供。记录两组患者发热消失(静息状态下腋温<37.4℃)时间、腹痛消失时间和炎性包块消失(盆腔B超检查未见肿块)时间。

### 1.5 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 $\chi^2$ 检验。 $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组患者治疗效果比较

观察组患者治疗总有效率(94.2%)显著高于对照组患者(80.8%),其差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。具体结果详见表1。

表1 两组患者治疗总有效率比较[n(%)]

组别	例数	痊愈	显效	有效	无效	总有效
观察组	52	17(32.7)	23(44.2)	9(17.3)	3(5.8)	49(94.2)
对照组	52	14(26.9)	21(40.4)	7(13.5)	10(19.2)	42(80.8)
$\chi^2$ 值						4.308
$P$ 值						0.038

### 2.2 两组患者炎症因子水平比较

治疗前,两组患者炎症因子水平比较,其差异均无统计学意义(均 $P>0.05$ );治疗后,两组患者血清TNF-α、IL-6、hs-CRP水平均有改善,观察组明显低于对照组,其差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$ )。具体结果详见表2。

表2 两组患者治疗前后血清TNF-α、IL-6和hs-CRP水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	TNF-α (ng/ml)		IL-6 (pg/ml)		hs-CRP (mg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	52	3.78±0.62	0.97±0.21 <sup>a</sup>	32.13±5.63	9.84±1.02 <sup>a</sup>	24.27±3.89	5.46±0.94 <sup>a</sup>
对照组	52	3.81±0.65	1.53±0.44 <sup>a</sup>	31.89±5.57	14.31±2.29 <sup>a</sup>	24.31±3.85	8.33±1.05 <sup>a</sup>
$t$ 值		0.241	8.283	0.219	12.858	0.053	14.685
$P$ 值		0.810	0.000	0.823	0.000	0.958	0.000

注:标有“<sup>a</sup>”项表示,与本组治疗前比较, $P<0.05$

### 2.3 两组患者症状改善情况比较

观察组患者发热消失时间、腹痛消失时间和炎性包块消失

时间均明显短于对照组患者,其差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$ )。具体结果详见表3。

表3 两组患者发热、腹痛和炎性包块消失时间比较(d,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	发热消失时间	腹痛消失时间	炎性包块消失时间
观察组	52	3.89 ± 0.63	3.32 ± 0.55	6.84 ± 0.89
对照组	52	4.71 ± 0.74	4.11 ± 0.67	7.96 ± 0.93
<i>t</i> 值		6.084	6.572	6.274
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000

### 3 讨论

急性盆腔炎是临床较为常见的妇科疾病,其起病急,患者可以出现下腹疼痛、发热等症状,若未及时治疗,可以引起败血症、弥漫性腹膜炎、感染性休克等,对患者生命造成危害<sup>[5]</sup>。有关研究指出,病原体感染是引起急性盆腔炎的主要因素,西医保守治疗主要采用抗生素控制感染。但有关研究表明,急性盆腔炎病原体多为厌氧菌、衣原体和需氧菌混合感染,单纯西医治疗难以迅速控制症状,且抗生素可以引起毒副作用<sup>[6-7]</sup>。随着中医在临床中的广泛应用,较多学者建议采用中西医结合疗法治疗急性盆腔炎。

中医将急性盆腔炎归于“癥瘕”“热入血室”“带下”等范畴。《景岳全书》云“瘀血留滞作瘕,唯妇人独有之,其证或由经期,或由产后,凡内伤生冷,或外手风寒,恚怒伤肝,气逆而血留”,《金匱要略》中有“妇人中风,七八日续来寒热,发作有时,经水适断,此为热入血室,其血必结,故使如疟状,发作有时”记载,可见中医对该症认识较早。有关学者指出,湿热瘀结是急性盆腔炎主要病机,经行产后,余血未尽,湿热内侵,阻滞冲任脉络,致血瘀气滞,湿热与瘀血内结,积于少腹,日久则腹痛带下。因此,治疗当以清热活血为主<sup>[8-9]</sup>。

本研究所用清热活血汤,方中土茯苓具有解毒除湿作用,黄柏有清热燥湿、泻火除蒸功效,赤芍可以散瘀止痛、清热凉血,薏苡仁能够解毒散结、利水渗湿,丹参具有通经止痛、活血化瘀功效,牡丹皮可以活血化瘀、清热凉血,败酱草能够清热解毒,连翘可以清热散结,蒲公英可以利尿散结、清热解毒,延胡索具有活血散瘀之效,金银花可以清热解毒,甘草可以调和诸药。诸药共奏,可以起到清热解毒、活血化瘀功效。同时,随症加减,可以提高治疗针对性。本研究中,观察组患者采用清热活血汤结合西药治疗,其总有效率显著高于对照组患者,且患者发热、腹痛、炎性包块消失时间均明显短于对照组患者,这提示中药汤剂联合西药治疗,可以产生良好协同效应,对增强疗效有确切作用,可以促进患者症状改善。

有关研究表明,炎症因子与急性盆腔炎发生、发展有密切相关性,对患者血清炎症因子予以检测,能够对患者病情严重程度和治疗效果评价提供参考<sup>[10-11]</sup>。本研究中,观察组患者治疗后血清 TNF- $\alpha$ 、IL-6 和 hs-CRP 水平均明显低于对照组患者,这提示中药汤剂联合西药治疗急性盆腔炎,对患者炎症消除有促进作用。现代药理学研究发现,赤芍具有抗炎和抗变态反应作用;薏苡仁可以解热、镇痛,且能够增加机体免疫力;牡丹皮能够抗炎抑菌;蒲公英中含有蒲公英甾醇、胆碱、维生素等多种化学成分,具有良好消炎抗菌之作用,金银花可以抗炎、抗内毒素、抗病原微生物,同时能够加强免疫机能<sup>[12-16]</sup>。由此可见,部分中药的药理作用是进一步降低患者炎症因子水平的重要原因。

综上所述,在急性盆腔炎治疗中,应用中药汤剂联合西药

药物效果确切,可以迅速控制临床症状,消除炎症,具有较高的临床应用价值。

### 参 考 文 献

- [1] Lee MH, Moon MH, Sung CK, et al. CT findings of acute pelvic inflammatory disease [J]. Abdominal Imaging, 2014, 39 (6): 1350-1355.
- [2] Omer Demirtas, Levent Akman, Gulsah Selvi Demirtas, et al. The role of the serum inflammatory markers for predicting the tubo-ovarian abscess in acute pelvic inflammatory disease: a single-center 5-year experience [J]. Archives of Gynecology and Obstetrics, 2013, 287 (3): 519-523.
- [3] 中华医学会妇产科学分会感染性疾病协作组. 盆腔炎性疾病诊治规范(修订版) [J]. 中华妇产科杂志, 2014, 49 (6): 401-403.
- [4] 樊尚荣, 黎婷. 2015 年美国疾病预防控制中心性传播疾病诊断和治疗指南(续)——盆腔炎的诊断和治疗指南 [J]. 中国全科医学, 2015, 14 (28): 3423-3425.
- [5] Romosan G, Valentin L. The sensitivity and specificity of transvaginal ultrasound with regard to acute pelvic inflammatory disease: a review of the literature [J]. Archives of Gynecology and Obstetrics, 2014, 289 (4): 705-714.
- [6] Anjeza X, Marianna C, Angelo C, et al. Seasonal trend of acute pelvic inflammatory disease [J]. Archives of Gynecology and Obstetrics, 2014, 289 (5): 1017-1022.
- [7] 张秀焕, 冯书娟, 李瑛, 等. 急性盆腔炎中医证型分布规律及与炎性标记物相关性的初步探讨 [J]. 中国中医急症, 2015, 24 (3): 461-463.
- [8] McKinnon A, Black AY, Lortie K, et al. A case of adolescent pelvic inflammatory disease caused by a rare bacterium: fusobacterium nucleatum [J]. Journal of Pediatric and Adolescent Gynecology, 2013, 26 (6): 113-115.
- [9] 李小华. 中西医结合治疗急性盆腔炎临床观察 [J]. 中国中医急症, 2016, 25 (4): 726-727.
- [10] 郝焕妮, 蒋海玲, 胡晓华, 等. 中西医结合治疗急性盆腔炎湿热瘀结证临床研究 [J]. 中医学报, 2017, 32 (4): 639-642.
- [11] Elizur SE, Lebovitz O, Weintraub AY, et al. Pelvic inflammatory disease in women with endometriosis is more severe than in those without [J]. Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynecology, 2014, 54 (2): 162-165.
- [12] Simmons S. Understanding pelvic inflammatory disease [J]. Nursing, 2015, 45 (2): 65-66.
- [13] Perricone G. Hepatology: Fitz-Hugh-Curtis syndrome: pelvic inflammatory disease with perihepatitis [J]. Journal of Gastroenterology and Hepatology, 2014, 29 (11): 1853-1853.
- [14] Yarur AJ, Mandalia AB, Dauer RM, et al. Predictive factors for clinically actionable computed tomography findings in inflammatory bowel disease patients seen in the emergency department with acute gastrointestinal symptoms [J]. Journal of Crohn's & Colitis, 2014, 8 (6): 504-512.
- [15] Wahbeh GT, Suskind DL, Lee SD, et al. The pediatric pouch in inflammatory bowel disease: a primer for the gastroenterologist [J]. Expert Review of Gastroenterology & Hepatology, 2013, 7 (3): 215-223.
- [16] Shavell VI, Abdallah ME, Triest JA, et al. Ureterocele misdiagnosed as pelvic inflammatory disease in an adolescent [J]. Obstetrics and Gynecology, 2009, 113 (2 Pt 2): 522-525.



DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2020.06.030

· 中医性学 ·

# 金银花汤联合苜星青霉素对梅毒患者的临床疗效及患者血清 IL-8 和 TNF- $\alpha$ 水平的影响

倪晨宁<sup>1</sup> 朱金土<sup>2 $\Delta$</sup> 

1 浙江中医药大学第一临床医学院 2017 级中医外科学专业硕士研究生,杭州 310006

2 浙江省医师协会医疗美容培训部,杭州 310006

**【摘要】** 目的 分析金银花汤联合苜星青霉素对梅毒患者的临床疗效及患者血清 IL-8 和 TNF- $\alpha$  水平的影响。方法 选择 2018 年 1 月至 2019 年 6 月浙江省中医院诊治的 80 例梅毒患者为研究对象。采用“电脑随机匹配”方式,将其随机分为观察组( $n=40$ )和对照组( $n=40$ )。观察组患者采用金银花汤+苜星青霉素治疗方法,对照组患者采用苜星青霉素治疗方法。比较两组患者的临床疗效、外周血 T 细胞亚群变化情况、血清 IL-8 和 TNF- $\alpha$  水平。结果 观察组患者临床总有效率(95.0%)显著高于对照组患者(75.0%);治疗后,观察组患者 Th1、Th1/Th2 水平明显高于对照组患者,Th2、血清 IL-8、TNF- $\alpha$  水平明显低于对照组患者,其差异均具有统计学意义(均  $P < 0.05$ )。结论 金银花汤+苜星青霉素治疗方法可以有效改善梅毒患者的临床症状,减轻机体炎症反应,疗效确切,值得借鉴。

**【关键词】** 金银花汤;苜星青霉素;梅毒;临床疗效;炎症反应

**【中图分类号】** R275

**【文献标识码】** A

**Clinical efficacy of honeysuckle soup combined with benzathine penicillin for syphilis patients and the effects on the serum IL-8 and TNF- $\alpha$  levels** NI Chenning<sup>1</sup>, ZHU Jintu<sup>2 $\Delta$</sup> . 1. Master's Degree in Surgery of Traditional Chinese Medicine, Grade 2017, First Clinical Medical College of Zhejiang University of Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 310006, Zhejiang, China; 2. Department of Medical Cosmetology, Zhejiang Medical Association, Hangzhou 310006, Zhejiang, China

**【Abstract】 Objective** To analyze the clinical efficacy of honeysuckle soup combined with benzathine penicillin for patients with syphilis and the effect on the serum levels of IL-8 and TNF- $\alpha$ . **Methods** 80 patients with syphilis admitted to Zhejiang Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine from January 2018 to June 2019 were enrolled and based on “computer random matching” were divided into control group (benzathine penicillin, 40 cases) and observation group (honeysuckle soup + benzathine penicillin, 40 cases). The clinical efficacy of the two groups, the changes in peripheral blood T cell subsets, serum IL-8 and TNF- $\alpha$  levels were compared between the two groups. **Results** The total clinical effective rate of the observation group (95.0%) was significantly higher than that of the control group (75.0%). The Th1, Th1/Th2 levels in the observation group were significantly higher than those in the control group, and the levels of Th2, serum IL-8 and TNF- $\alpha$  were significantly lower, all with statistically significant difference (all  $P < 0.05$ ). **Conclusions** Honeysuckle soup combined with benzathine penicillin can effectively improve the clinical symptoms of syphilis patients and reduce the inflammatory response with exact curative effect, which is worth learning.

**【Key words】** Honeysuckle soup; Benzathine penicillin; Syphilis; Clinical efficacy; Inflammatory response

梅毒是一种临床常见的传染性疾病,苍白螺旋体是其主要的传播媒介,可以通过间接或直接性传播、输血、母婴传播感染疾病。近年来,随着一些人采取不良的生活方式,梅毒的发病率显著增高,给社会和家庭带来了沉重负担,明显降低了患者的生存质量<sup>[1]</sup>。青霉素是目前临床治疗梅毒的常用药物,可以暂时缓解患者的临床症状,但无法彻底消除机体炎症反应,病情容易反复发作,整体治疗效果较差。随着临床对梅毒研究的不断深入,发现中医在治疗梅毒方面具有显著效果,可以有效改

善患者外周血 T 细胞亚群指标,抑制炎症介质释放,取得显著的治疗效果<sup>[2]</sup>。本研究采用金银花汤联合苜星青霉素治疗梅毒,旨在探究两者联合应用的临床效果及对患者血清 IL-8 和 TNF- $\alpha$  水平的影响。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选择 2018 年 1 月至 2019 年 6 月浙江省中医院诊治的 80 例梅毒患者为研究对象。纳入标准:①符合由英国性健康与艾滋病协会(British Association for Sexual Health and HIV, BASHH)颁布的《2015 年英国梅毒管理指南解读》<sup>[3]</sup>中对“梅毒”的诊断标准;②患者及其家属签署本研究知情同意书;③可

$\Delta$ 【通讯作者】朱金土, E-mail: zhuajtmr@126.com

以进行正常交流和沟通;④本研究开始前未进行过抗炎治疗;⑤年龄范围20岁~60周岁。⑥RPR(梅毒血清)试验阳性。排除标准:①哺乳期、妊娠期女性;②合并严重梅毒并发症者;③合并类风湿、红斑狼疮等疾病者;④合并恶性肿瘤者;⑤肾、肝功能不健全者;⑥合并严重认知、心理、听语障碍者;⑦对本次研究药物过敏者;⑧合并心力衰竭、呼吸衰竭者;⑨同时接受其他治疗者;⑩未开展研究前3个月接受过相同药物治疗者。本研究已经浙江中医药大学第一临床医学院伦理委员会审核批准。

1.2 研究方法

本研究采用随机试验对照方法。选择“电脑随机匹配”方式,将80例梅毒患者随机分为观察组( $n=40$ )和对照组( $n=40$ )。观察组中,男性患者18例,女性患者22例;年龄范围23岁~60岁,年龄( $41.52 \pm 5.04$ )岁;病程范围1个月~8个月,病程( $4.52 \pm 1.41$ )个月;婚姻状况:已婚26例,未婚14例;梅毒分期:一期18例,二期22例。对照组中,男性患者17例,女性患者23例;年龄范围24岁~59岁,年龄( $41.67 \pm 5.01$ )岁;病程范围2个月~7个月,病程( $4.56 \pm 1.39$ )个月;婚姻状况:已婚27例,未婚13例;梅毒分期:一期19例,二期21例。两组患者一般资料比较,其差异均无统计学意义(均 $P>0.05$ ),具有可比性。

1.3 治疗方法

1.3.1 观察组治疗方法 观察组患者在对照组治疗的基础上,予以金银花汤(药物剂量随症加减):黄芪30g、鱼腥草25g、黄芩12g、白花蛇舌草30g、金银花25g、连翘20g、当归15g、羌活12g、北豆根6g、土茯苓15g、白鲜皮12g。四肢无力、腰膝酸软者:加山茱萸9g、杜仲6g。耳鸣、头晕头痛者:加菊花9g、枸杞6g。每日一剂,水煎服,分2次服用,连续用药4周。

1.3.2 对照组治疗方法 对照组患者予以苋星青霉素治疗,肌肉注射,每次120万U,每日1次,连续治疗4周。

1.4 观察指标与判定标准

1.4.1 临床疗效判定标准<sup>[4]</sup> ①显效标准:阴部糜烂、筋骨疼痛等症状消失,RPR试验:滴度降低4倍以上。②有效标准:阴部糜烂、筋骨疼痛等症状比治疗前显著减轻,RPR试验:滴度降低2倍以上。③无效标准:阴部糜烂、筋骨疼痛等症状无改善,

RPR试验:滴度无变化,部分患者病情甚至加重。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.4.2 外周血T细胞亚群变化情况、血清IL-8和TNF- $\alpha$ 水平 治疗前和治疗4周后,分别采取两组患者空腹静脉血5mL/人,离心处理,3000r/min离心速率,10min离心时间,采用Abaxia(美国爱贝斯)全自动血液生化分析仪检测Th1、Th1/Th2、Th2、IL-8(白细胞介素-8)、TNF- $\alpha$ (肿瘤坏死因子-a)。

1.5 统计学处理

将本研究所有检验数据录入2016 Excel中进行整理,采用SPSS 26.0软件对相关数据进行统计分析。计数资料(临床疗效)以频数(百分数)[ $n(\%)$ ]表示,采用 $\chi^2$ 检验;计量资料(外周血T细胞亚群变化情况、血清IL-8和TNF- $\alpha$ 水平)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 两组患者治疗4周后临床效果比较

治疗4周后,观察组患者临床总有效率(95.0%)显著高于对照组患者(75.0%),其差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。具体结果详见表1。

2.2 两组患者治疗前和治疗4周后外周血T细胞亚群变化情况比较

治疗前,两组患者Th1、Th1/Th2和Th2水平比较,其差异均无统计学意义(均 $P>0.05$ );治疗后,观察组患者Th1和Th1/Th2水平显著高于对照组,Th2水平显著低于对照组患者,其差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$ )。治疗4周后,两组患者Th1和Th1/Th2水平均有明显提高,Th2水平均有明显降低,其差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$ )。具体结果详见表2。

表1 两组患者治疗4周后临床效果比较[ $n(\%)$ ]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效
观察组	40	15(37.5)	23(57.5)	2(5.0)	38(95.0)
对照组	40	10(25.0)	20(50.0)	10(25.0)	30(75.0)
$\chi^2$ 值					6.275
$P$ 值					0.001

表2 两组患者治疗前和治疗4周后外周血T细胞亚群变化情况比较( $\%, \bar{x} \pm s$ )

组别	例数	Th1		$t$ 值	$P$ 值	Th2		$t$ 值	$P$ 值	Th1/Th2		$t$ 值	$P$ 值
		治疗前	治疗4周后			治疗前	治疗4周后			治疗前	治疗4周后		
观察组	40	12.26 $\pm$ 1.51	36.62 $\pm$ 5.61	26.519	0.000	3.36 $\pm$ 0.31	2.12 $\pm$ 0.11	23.842	0.000	4.56 $\pm$ 0.32	18.62 $\pm$ 3.62	24.469	0.000
对照组	40	12.25 $\pm$ 1.49	22.26 $\pm$ 2.61	21.065	0.000	3.38 $\pm$ 0.29	2.68 $\pm$ 0.19	12.770	0.000	4.57 $\pm$ 0.31	11.26 $\pm$ 1.54	26.935	0.000
$t$ 值		0.030	14.678	—	—	0.298	16.132	—	—	0.142	11.833	—	—
$P$ 值		0.976	0.000	—	—	0.767	0.000	—	—	0.888	0.000	—	—

2.3 两组患者治疗前和治疗4周后血清IL-8和TNF- $\alpha$ 水平比较

治疗前,两组患者血清IL-8和TNF- $\alpha$ 水平比较,其差异均无统计学意义(均 $P>0.05$ )。治疗4周后,观察组患者血清IL-8和TNF- $\alpha$ 水平均明显低于对照组患者,其差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$ );两组患者血清IL-8和TNF- $\alpha$ 水平均有明显降低,其差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$ )。具体结果详见表3。

3 讨论

梅毒大部分是以性传播为主,主要有潜伏梅毒、一期梅毒、二期梅毒、三期梅毒,在我国传染性疾病预防指南中属于“乙

类”范畴<sup>[5]</sup>。一期和二期梅毒均属于早期梅毒,其中二期梅毒的传染性相对较高,临床症状以扁平湿疣、湿丘疹、丘疹、斑疹等为主,可以通过性交或者接吻传播,对自身和他人生命安全均构成一定威胁<sup>[6-7]</sup>。三期梅毒最为严重,患者心血管系统、中枢神经系统的受损极为严重<sup>[8]</sup>。苋星青霉素是临床治疗梅毒的常用药物,主要以肌肉注射为主,其很难通过患者血脑屏障,药效稳定性难以保持,且治疗过程中存在诸多的不良反应,极易引发神经梅毒,增加患者病死率。因此,单一苋星青霉素治疗效果不尽人意,现已无法满足临床需求。

表3 两组患者治疗前和治疗4周后血清IL-8和TNF- $\alpha$ 水平比较(ng/L,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	IL-8		t 值	P 值	TNF- $\alpha$		t 值	P 值
		治疗前	治疗4周后			治疗前	治疗4周后		
观察组	40	85.26 $\pm$ 5.14	20.16 $\pm$ 0.62	79.526	0.000	151.25 $\pm$ 8.62	35.26 $\pm$ 1.14	84.368	0.000
对照组	40	85.27 $\pm$ 5.12	42.55 $\pm$ 1.84	49.661	0.000	151.29 $\pm$ 8.55	78.92 $\pm$ 2.47	51.430	0.000
t 值		0.009	72.931			0.201	101.504		
P 值		0.993	0.000			0.983	0.000		

通过分析银花汤+芩星青霉素在治疗梅毒中的临床效果发现,其能够有效改善梅毒患者的临床症状。本研究结果显示,治疗4周后,观察组患者临床总有效率(95.0%)显著高于对照组患者(75.0%),其差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。分析其中原因:银花汤的主要成分是黄芩和金银花,具有清热解毒、抗炎、抗病毒、抗菌功效;白鲜皮具有清热、利湿、解毒功效;白花蛇舌草和金银花具有化斑、清热、解毒作用;羌活和黄芪具有温阳补气功效;与金银花、土茯苓一同入药,可以发挥显著扶正驱邪作用,增强机体免疫功能,促进筋骨疼痛、皮损等临床症状消退。在芩星青霉素治疗的基础上,予以银花汤治疗,协同作用,优势互补,可以促进血清转阴。本研究结果表明:银花汤+芩星青霉素可以有效改善梅毒患者的临床症状,弥补单一芩星青霉素治疗的不足。

本研究对梅毒患者予以银花汤+芩星青霉素治疗,分析银花汤+芩星青霉素对梅毒患者外周血T细胞亚群的影响。临床有关研究显示,细胞免疫在人体对于梅毒螺旋体防御中具有重要作用,梅毒的治疗效果很大程度上取决于患者机体中“T细胞”分泌的细胞因子<sup>[9]</sup>。梅毒患者病情从一期发展至二期,机体外周血T细胞亚群中Th1会转向至Th2,患者机体Th1型因子会明显降低,Th2型因子会明显升高<sup>[10]</sup>。二期梅毒患者与一期梅毒患者相比,Th1、Th1/Th2水平明显降低,Th2水平明显升高,这提示患者机体免疫功能逐渐降低。本研究结果显示,治疗后,观察组患者的Th1、Th2、Th1/Th2的水平分别是(36.62  $\pm$  5.61)%、(2.12  $\pm$  0.11)%、(18.62  $\pm$  3.62)%,对照组患者的相关指标分别是(22.26  $\pm$  2.61)%、(2.68  $\pm$  0.19)%、(11.26  $\pm$  1.54)%,两组差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$ )。梅毒患者经过银花汤+芩星青霉素治疗,机体Th1、Th1/Th2水平明显升高,Th2水平明显降低,这提示患者疾病逐渐好转。银花汤中黄芪、鱼腥草、黄芩、连翘、当归、羌活、北豆根、土茯苓、白鲜皮、白花蛇舌草、金银花可以发挥良好的抗病毒功效,显著提高机体免疫功能和抵抗力,具有抗纤维化功效,防止疾病进展。本研究表明,银花汤+芩星青霉素可以显著改善梅毒患者外周血T细胞亚群指标,提高Th1、Th1/Th2水平,降低Th2水平,促进病情好转。

梅毒患者机体普遍存在不同程度的炎症反应,本研究对梅毒患者予以银花汤+芩星青霉素治疗,其目的是分析银花汤+芩星青霉素对梅毒患者机体炎症反应的影响。梅毒患者由于苍白密螺旋体入侵机体,免疫功能和抵抗力明显降低,导致间接分泌出大量的IL-8、TNF- $\alpha$ <sup>[11-12]</sup>。IL-8会改变患者中性粒细胞形态,将中性粒细胞激活,加重机体感染症状,促进角质形成细胞增生,因此临床将IL-8作为二期梅毒患者皮损的重要因子之一<sup>[13-14]</sup>。TNF- $\alpha$ 主要由单核巨噬细胞分泌,参与了机体炎症反应,是引发梅毒患者出现一系列病理、生理反应的重要因素,是一种重要的免疫调节因子和促炎症因子。本研究结果显示,观察组患者的IL-8水平为(20.16  $\pm$  0.62)ng/L,对照组患者的IL-8水平为(42.55  $\pm$  1.84)ng/L;观察组患者TNF- $\alpha$ 水平为(35.26  $\pm$  1.14)

ng/L,对照组患者TNF- $\alpha$ 水平为(78.92  $\pm$  2.47)ng/L;两组差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$ )。这说明银花汤+芩星青霉素可以有效降低梅毒患者机体IL-8和TNF- $\alpha$ 水平,减轻炎症反应,促进梅毒患者银屑样皮疹等临床症状消退,避免疾病进一步加重。

综上所述,采用银花汤+芩星青霉素治疗梅毒患者,可以有效抑制IL-8和TNF- $\alpha$ 释放,增强机体免疫功能,改善阴部糜烂、筋骨疼痛等症状,极大地改善了患者的预后,与单纯芩星青霉素治疗比较,具有明显优势,值得临床信赖和进一步推广。

### 参考文献

- [1] 田晓波,潘书娟,李娅娣,等.血清学监测228例早期梅毒患者治疗价值的价值评估[J].中华传染病杂志,2017,35(7):411-414.
- [2] 陈海挺,胡江飞,卢敏攀,等.金银花汤联合青霉素治疗梅毒效果观察[J].中国性科学,2016,25(4):92-94.
- [3] 李炳旻,邹先彪.2015年英国梅毒管理指南解读[J].实用皮肤病学杂志,2016,9(4):253-255.
- [4] 缪希莉,梅四清,高贵民,等.中西医结合干预对梅毒患者RPR滴度分布、TRUST转阴的影响[J].标记免疫分析与临床,2016,23(11):1279-1282.
- [5] Taylor MM, Kamb M, Wu D, et al. Syphilis screening and treatment: integration with HIV services[J]. Bulletin of the World Health Organization, 2017, 95(9):610.
- [6] 付曼妮,解翠林,石年,等.芩星青霉素治疗梅毒硬下疳的效果及血清IL-27和IL-33水平影响分析[J].中国性科学,2016,25(7):69-72.
- [7] 钟莉春,贾绍月,周友芬,等.佛山市顺德区妊娠期孕妇梅毒筛查调查及不同干预效果的临床比较[J].中国性科学,2017,26(5):141-144.
- [8] 邵森,徐铭玮,陈冠锋,等.有无症状神经梅毒患者的特点及其治疗效果分析[J].中华全科医学,2016,14(2):232-234.
- [9] Pham MN, Ho HE, Desai M. Penicillin desensitization: treatment of syphilis in pregnancy in penicillin-allergic patients[J]. Ann Allergy Asthma Immunol, 2017, 118(5):537-541.
- [10] 徐美凤,魏青,何婷,等.梅毒孕妇抗梅毒治疗时机对新生儿梅毒感染的影响研究[J].中华医院感染学杂志,2017,27(6):1387-1390.
- [11] 靳璐璐,蒋兴宁,屈晓威. TP-ELISA、TP-PA、RPR、TRUST四种方法对进展期梅毒诊疗效果的对比分析[J].中国性科学,2017,26(1):58-60.
- [12] 王宝峰,苗卉.头孢曲松联合胸腺五肽治疗早期宫颈癌合并梅毒的疗效观察[J].中国地方病防治杂志,2017,32(3):323-324.
- [13] Santos RRD, Niquini RP, Domingues RMSM, et al. Knowledge and compliance in practices in diagnosis and treatment of syphilis in maternity hospitals in teresina — PI, Brazil[J]. Revista Brasileira De Ginecologia E Obstetrícia, 2017, 39(9):453-463.
- [14] 张炼,何金,江阳.芩星青霉素联合头孢三嗪治疗梅毒的疗效及安全性影响[J].中国性科学,2017,26(4):99-102.

(收稿日期:2019-06-05)

# 基于数据挖掘《中医方剂大辞典》治疗梅毒用药规律探讨

王明凯<sup>1</sup> 秦雪琴<sup>1</sup> 蔡阳恺<sup>1</sup> 禹亚龙<sup>1</sup> 秦国政<sup>2△</sup>

1 云南中医药大学临床医学院中医外科教研室,昆明 650500

2 云南中医药大学第一附属医院(云南省中医医院)中医男科,昆明 650021

**【摘要】** 目的 分析《中医方剂大辞典》中治疗梅毒方剂及药物配伍规律,为中医临床用药提供指导和借鉴。方法 统计《中医方剂大辞典》收录治疗梅毒的方剂及药物,分别查出其性、味、归经及功效,运用 Excel 2010、SPSS 22.0、Weka 3.8、Cytoscape 3.6.1、复杂系统熵聚类等对数据进行统计分析。结果 共筛选 313 首治疗梅毒症方剂,涉及中药 255 味。方中高频药物为土茯苓、甘草、金银花、当归、防风、川芎、白鲜皮等,多属解表清热药,药性多寒温,药味多甘辛苦,归经多属肝经、脾经、心经、胃经。根据高频药物的关联规则分析,得到药对配伍规则,如金银花-土茯苓、荆芥-防风、连翘-土茯苓、白鲜皮-金银花等。结论 《中医方剂大辞典》收录治疗梅毒方剂组方以清熱解毒,活血化癥为要务,对于当代医家在临床上辨证施治用药有着一定的指导意义。

**【关键词】** 中药;数据挖掘;中医方剂大辞典;梅毒;用药规律;治疗

**【中图分类号】** R275

**【文献标识码】** A

**Exploration on the law of drug use in the treatment of syphilis based on data mining Dictionary of Traditional Chinese Medicine Prescriptions** WANG Mingkai<sup>1</sup>, QIN Xueqin<sup>1</sup>, CAI Yangkai<sup>1</sup>, YU Yalong<sup>1</sup>, QIN Guozheng<sup>2△</sup>. 1. Department of Traditional Chinese Medicine Surgery, Clinical Medical College, Yunnan University of Traditional Chinese Medicine, Kunming 650500, Yunnan, China; 2. Department Of Chinese Andrology, First Affiliated Hospital of Yunnan University of Traditional Chinese Medicine/Yunnan Hospital of Traditional Chinese Medicine, Kunming 650021, Yunnan, China

**【Abstract】 Objective** To analyze the compatibility rules of syphilis prescriptions and drugs in the Dictionary of Traditional Chinese Medicine Prescriptions, so as to provide guidance and reference for clinical medication of traditional Chinese medicine. **Methods** The prescriptions and medicines for syphilis included in the Dictionary of Traditional Chinese Medicine Prescriptions were counted and their properties, taste, meridian tropism and efficacy were identified. The data were analyzed by Excel 2010, SPSS 22.0, Weka 3.8, Cytoscape 3.6.1, and complex system entropy clustering. **Results** A total of 313 infertility prescriptions were screened, involving 255 Chinese herbs. High-frequency medicines included in the prescriptions were Tufuling cocos, licorice, honeysuckle, Angelica sinensis, Fangfeng, Chuanxiong, Baixianpi, etc, most of which were antipyretic drugs with cold and warm medicinal properties and bitter taste and belonged to liver, spleen, heart and stomach meridians. According to the analysis of association rules of high-frequency drugs, the compatibility rules of drug pairs were obtained, such as honeysuckle-tuckahoe cocos, schizonepeta-fangfeng, forsythia-tuckahoe cocos, fresh peel-honeysuckle, etc. **Conclusions** Dictionary of Traditional Chinese Medicine Prescriptions contains prescriptions for syphilis, which focus on clearing away heat and detoxification, activating blood circulation and removing blood stasis. It has certain guiding significance for contemporary physicians to treat syphilis by differentiation of symptoms and signs.

**【Key words】** Traditional Chinese medicine; Data mining; Dictionary of Traditional Chinese Medicine Prescriptions; Syphilis; Law of drug use; Treatment

梅毒是一种系统性传播疾病,由梅毒螺旋体感染引起,临床早期以皮肤黏膜损害、晚期以心血管、中枢神经系统损害为主<sup>[1]</sup>。随着社会的发展梅毒在全国成显著增长趋势。现以云南省 2012 年至 2017 年梅毒疫情呈逐年增长的趋势为例,发病率由 2012 年 18.96/10 万增至 2017 年 35.64/10 万,年均增

长 13.45%<sup>[2]</sup>。西医疗方方法多采用抗生素治疗,青霉素就是常用药物,但很多患者对青霉素过敏,因此采用了替代药物治疗,然而疗效不佳;因为个体差异,有些患者使用青霉素治疗的效果也不太理想<sup>[3]</sup>。近些年中医治疗梅毒在临床上逐渐受到重视,效果显著<sup>[4]</sup>。为此采用中西医结合的办法治疗梅毒,可以显著减少西药物不良反应,提高临床疗效。《中医方剂大辞典》<sup>[5]</sup>是我国官方医典,收录自秦汉时期至建国初期,历代中医

△【通讯作者】秦国政, E-mail: ynzhyh@hotmail.com

名家治疗梅毒的有效方剂,现利用数据挖掘技术,分析历代医家治疗梅毒的用药组方规律,以期为临床治疗和研究本病提供可靠的参考依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 数据来源及筛选

选用《中医方剂大辞典》为研究资料,建立《中医方剂大辞典》数据库,其中收录梅毒处方313首,共包含中药255味。

### 1.2 数据规范

药物名称根据《中药学》<sup>[6]</sup>和2015年版《中华人民共和国药典》<sup>[7]</sup>进行规范,如“粉草”规范为“甘草”“反鼻”规范为“蝮蛇”等。对于同一药物的不同入药部位,如“肥皂子”“皂角子”统一为“皂荚”。中药名称因品种、地域、炮制等不同而存在差异,为确保数据的可靠性,将异名同药的药物根据《中药学》统一作规范处理,如“生甘草”“炙甘草”统作为“甘草”收录等。对于《中药学》和《中华人民共和国药典》中没有的药物,如“箭头砂”“飞面”“骨余”等,统计时暂时舍弃。药物功效、药性、药味、归经根据《中药学》规范,如“土茯苓”:清热药,性平,味甘、淡,归肝、胃经。

### 1.3 统计学处理

将符合筛选要求并规范整理后的中药复方药物数据,包括

中药药性、药味、功效及归经,采用二分类的量化方法处理,将每味中药按“无=0,有=1”进行赋值,录入Excel 2010软件,建立药物电子数据库,并采用SPSS 20.0对药物频次进行描述性统计,其中用方频率=出现频次/中药汤剂复方总数,用药频率=出现频次/总频次。采用Weka 3.8对药物潜在关联规则进行分析,其中支持度是包含前项A的记录与总记录的比值;置信度是包含前项A也包含后项B的记录数与所有含A的记录数的比值;提升度是包含前项A也包含后项B的记录数与所有含B的记录数的比值;If A then B,则他的支持度为: $S = p(A)/p(\text{总})$ ;置信度为: $C = p(A \text{ and } B)/p(A)$ ;提升度为: $L = p(A \text{ and } B)/p(B)$ 。采用Cytoscape 3.6.1对所得关联规则进行网络视图制作。

## 2 结果

经上述方法筛选,共纳入《中医方剂大辞典》治疗梅毒处方313首,涉及中药255味,累计使用药物总频次2 853次,药性总频次2 853次,药味总频次4 315次,归经总频次7 644次。

### 2.1 高频药物使用分布

统计结果显示:使用频次 $\geq 30$ 的药物分别为土茯苓、甘草、当归等,共28味药,以上药物累计使用频次1 608次,累计占药物总频次(2 853次)的56.36%。统计结果详见表1。

表1 治疗梅毒高频药物使用分布表

序号	药物	频次	用方频率(%)	用药频率(%)	累计频率(%)	功能主治
1	土茯苓	144	46.00	5.04	5.04	解毒除湿,通利关节
2	甘草	116	37.06	4.06	9.10	益气补中,清热解毒,祛痰止咳,缓急止痛,调和药性
3	当归	110	35.14	3.85	12.95	补血,活血,调经,止痛,润肠
4	金银花	93	29.71	3.25	16.20	清热解毒,疏散风热
5	皂荚	85	27.15	2.97	19.17	祛顽痰,通窍开闭,祛风杀虫
6	大黄	75	23.96	2.62	21.97	泻下攻积,清热泻火,止血,解毒,活血祛瘀
7	防风	73	23.32	2.55	24.34	发表散风,胜湿止痛,止痉,止泻
8	川芎	68	21.72	2.38	26.72	活血行气,祛风止痛
9	白鲜皮	64	20.44	2.24	28.96	清热燥湿,祛风解毒
10	朱砂	64	20.44	2.24	31.20	镇心安神,清热解毒
11	芍药	55	17.57	1.92	33.12	养血调经,平肝止痛,敛阴止汗
12	乳香	54	17.25	1.89	35.01	活血行气止痛,消肿生肌
13	白芷	46	14.69	1.61	36.62	解表散风,通窍,止痛,燥湿止带,消肿排脓
14	荆芥	44	14.05	1.54	38.16	发表散风,透疹消疮,炒炭止血
15	木瓜	44	14.05	1.54	39.70	舒筋活络,除湿和胃
16	雄黄	44	14.05	1.54	41.24	解毒,杀虫
17	连翘	43	13.73	1.50	42.74	清热解毒,消痈散结,疏散风热
18	木通	41	13.09	1.43	44.17	清热利湿,通气下乳
19	穿山甲	39	12.46	1.36	45.53	活血消癥,通经,下乳,消肿排脓
20	薏苡仁	38	12.14	1.33	46.86	利水渗湿,健脾,除痹,清热排脓
21	人参	37	11.82	1.29	48.15	大补元气,补脾益肺,生津,安神
22	生地黄	37	11.82	1.29	49.44	清热凉血,养阴生津
23	黄连	35	11.18	1.22	50.66	清热燥湿,泻火解毒
24	牛黄	34	10.86	1.19	51.85	息风止痉,化痰开窍,清热解毒
25	牛膝	33	10.54	1.15	53.00	活血通经,补肝肾,强筋骨,利水通淋,引火下行
26	没药	32	10.22	1.12	54.12	活血止痛,消肿生肌
27	蝉蜕	30	9.58	1.05	55.17	疏散风热,透疹止痒,明目退翳,止痉
28	威灵仙	30	9.58	1.05	56.22	祛风湿,通经络,消骨鲠

2.2 高频药物功效分布

统计结果显示,使用频次≥30 的药物类别分别为清热药、补虚药、活血化瘀、解表药等 11 类。其中清热药 > 补虚药 > 活

血化瘀药 > 解表药,以上 4 种药类的药物累计使用频次 1 153 次,累计占总频次(2 853 次)的 40.41%。统计结果详见表 2。

表 2 治疗梅毒药物功效归类分布表

序号	中药功效	中药味数	频次	用药频率(%)	累计频率(%)	药物名称
1	清热药	6	416	14.58	14.58	土茯苓,金银花,白鲜皮,连翘,生地黄,黄连
2	补虚药	4	318	11.14	25.72	甘草,当归,芍药,人参
3	活血化瘀药	5	226	7.92	33.64	川芎,乳香,穿山甲,牛膝,没药
4	解表药	4	193	6.76	40.40	防风,白芷,荆芥,蝉蜕
5	化痰止咳平喘药	1	85	2.97	43.37	皂荚
6	利水渗湿药	2	79	2.76	46.13	木通,薏苡仁
7	泻下药	1	75	2.62	48.75	大黄
8	祛风湿药	2	74	2.59	51.34	木瓜,威灵仙
9	安神药	1	64	2.24	53.58	朱砂
10	解毒杀虫燥湿止痒	1	44	1.54	55.12	雄黄
11	平肝息风	1	34	1.19	56.31	牛黄

2.3 高频药物药性分布

统计结果显示:使用频次≥30 的药物药性分布为寒性、温性、平性等 4 种。其中温性 > 寒性 > 平性 > 凉性,以上 4 种药性的

药物累计使用频次 1 608 次,累计占药性总频次(2 853 次)的 56.36%。统计结果详见表 3。

表 3 治疗梅毒药物药性归类分布表

序号	中药药性	中药味数	频次	用药频率(%)	累计频率(%)	药物名称
1	寒	11	576	20.18	20.18	金银花,大黄,白鲜皮,朱砂,芍药,连翘,木通,穿山甲,生地黄,黄连,蝉蜕
2	温	10	598	20.96	41.14	当归,皂荚,防风,川芎,乳香,白芷,荆芥,木瓜,雄黄,威灵仙
3	平	5	362	12.68	53.82	人参,牛膝,没药,土茯苓,甘草
4	凉	2	72	2.52	56.34	薏苡仁,牛黄

2.4 高频药物药味分布

统计结果显示:使用频次≥30 的药物药味分别为甘味、辛味、苦味等 6 种。其中甘味 > 辛味 > 苦味,以上 3 种药味的药物累

计使用频次 1 901 次,累计占药味总频次(4 315 次)的 44.05%。统计结果详见表 4。

表 4 治疗梅毒药物药味归类分布表

序号	中药药味	中药味数	频次	用药频率(%)	累计频率(%)	药物名称
1	甘	11	775	17.96	17.96	土茯苓,甘草,当归,金银花,防风,朱砂,薏苡仁,人参,生地黄,牛膝,蝉蜕
2	辛	10	586	13.58	31.54	当归,皂荚,防风,川芎,乳香,白芷,荆芥,雄黄,没药,威灵仙
3	苦	12	540	12.51	44.05	大黄,白鲜皮,芍药,乳香,连翘,木通,人参,生地黄,黄连,牛黄,牛膝,没药
4	淡	2	182	4.21	48.26	土茯苓,薏苡仁
5	咸	3	156	3.61	51.87	皂荚,穿山甲,威灵仙
6	酸	3	132	3.05	54.92	芍药,木瓜,牛膝

2.5 高频药物归经分布

统计结果显示:使用频次≥30 的药物归经分布为肝经、脾经、心经、胃经等 9 条。其中肝经 > 脾经 > 心经 > 胃经 > 肺经,以上 5 条归经的药物累计使用频次 3 593 次,累计占归经总频次(7 644 次)的 47.00%。统计结果详见表 5。

持度(Support)、置信度(Confidence)和提升度(Lift)。支持度主要是评估关联的普遍性;置信度主要是评估精确度(可信度);提升度主要是用于评估规则是否可用的指标。本研究选择以最小支持度 10%、最小置信度 58% 和最大前项数 1 进行关联规则分析;所得药对配伍规则结果详见表 6。根据药对的关联规则,采用网络视图的方式将药对关联规则展示出来。具体结果详见图 1。

2.6 高频药物关联规则

找出强规则是关联规则挖掘的目的,其需明确的参数是支

表5 治疗梅毒药物归经归类分布表

序号	中药归经	中药味数	频次	用药频率(%)	累计频率(%)	药物名称
1	肝	17	951	12.44	12.44	土茯苓,当归,大黄,防风,川芎,穿山甲,芍药,乳香,荆芥,木瓜,雄黄,生地黄,黄连,牛黄,牛膝,没药,蝉蜕
2	脾	11	698	9.13	21.57	甘草,当归,大黄,防风,白鲜皮,芍药,乳香,木瓜,薏苡仁,人参,没药
3	心	12	696	9.10	30.67	甘草,当归,金银花,朱砂,乳香,连翘,木通,人参,生地黄,黄连,牛黄,没药
4	胃	9	652	8.52	39.19	土茯苓,甘草,金银花,大黄,白鲜皮,白芷,穿山甲,薏苡仁,黄连
5	肺	10	596	7.79	46.98	甘草,金银花,皂荚,白鲜皮,白芷,荆芥,连翘,薏苡仁,人参,蝉蜕
6	大肠	5	332	4.34	51.32	金银花,皂荚,大黄,雄黄,黄连
7	膀胱	4	208	2.72	54.04	防风,白鲜皮,木通,威灵仙
8	心包	2	143	1.87	55.91	大黄,川芎
9	胆	2	111	1.45	57.36	川芎,连翘

表6 治疗梅毒药对关联规则表

序号	关联规则		支持度 (%)	置信度 (%)	提升度	序号	关联规则		支持度 (%)	置信度 (%)	提升度
	(前项)	(后项)					(前项)	(后项)			
1	薏苡仁	土茯苓	12.14	86.00	1.88	16	白鲜皮	当归	20.44	66.00	1.92
2	荆芥	防风	14.05	86.00	3.70	17	白鲜皮	皂荚	20.44	66.00	2.54
3	连翘	土茯苓	13.73	81.00	1.81	18	川芎	土茯苓	21.72	65.00	1.41
4	木瓜	土茯苓	14.05	80.00	1.73	19	防风	当归	21.72	64.00	1.88
5	木通	金银花	13.09	78.00	2.64	20	白鲜皮	土茯苓	20.44	64.00	1.39
6	芍药	当归	17.57	75.00	2.21	21	白鲜皮	防风	20.44	63.00	2.68
7	白芷	当归	14.69	74.00	2.16	22	金钱草	甘草	29.71	62.00	1.67
8	连翘	甘草	13.73	74.00	1.99	23	川芎	甘草	21.72	62.00	1.67
9	木瓜	皂荚	14.05	73.00	2.81	24	皂荚	当归	27.15	62.00	1.81
10	皂荚	土茯苓	27.15	72.00	1.56	25	防风	皂荚	23.32	62.00	2.38
11	川芎	当归	21.72	71.00	2.06	26	当归	甘草	35.14	60.00	1.61
12	木瓜	防风	14.05	70.00	3.02	27	防风	金银花	23.32	59.00	2.00
13	芍药	甘草	17.57	70.00	1.88	28	当归	土茯苓	35.14	59.00	1.28
14	金银花	土茯苓	29.71	66.00	1.44	29	金银花	当归	29.71	59.00	1.72
15	防风	土茯苓	23.32	66.00	1.43	30	白鲜皮	金银花	20.44	58.00	1.97

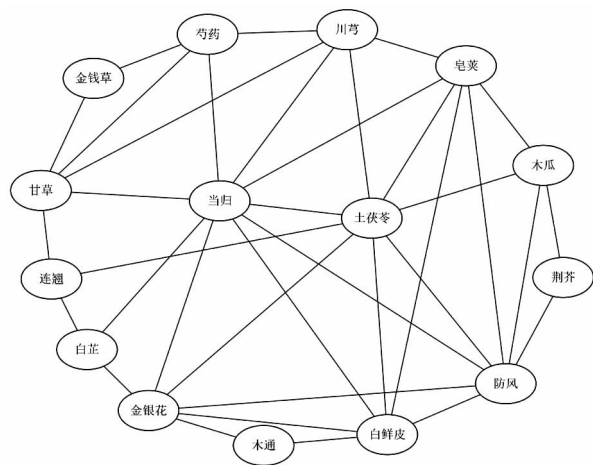


图1 最小支持度为10%、最小置信度为58%和最大前项数为1的药对组关联规则网络视图(直线指向越多,表示使用几率越高)。

### 3 讨论

对《中医方剂大辞典》所载的治疗梅毒方剂进行了数据的挖掘,将中药功效、药性、药味及归经等特征性因素进行总结,找到中药配伍治疗梅毒存在的关联规律,据此为现代遣方用药提供参考依据。

我国最早发现梅毒是经印度于1505年传入我国广东地区,所以人们称为“广疮”。后经明末医家陈司成对此病就行了专门的整理研究,撰写了著名的《霉疮秘录》一书,成书于1632年<sup>[8]</sup>。中医认为本病多为淫秽疫毒与湿热、风邪杂合所致。邪气初染、多侵及阴器和肛周部位,流经静脉则生横痃;后期疫毒内侵、伤及骨髓、关窍、脏腑等<sup>[9]</sup>。其病机为湿热蕴久、肝肾亏虚<sup>[10]</sup>。针对梅毒发病机理,采取分期治疗的方法。前期以清热燥湿、解毒为要;后期以调补肝肾、清解余毒为主<sup>[11]</sup>。此次数据挖掘整理主要药物归为肝、脾、心、胃、肺等经为主,符合梅毒各期治病脏腑规律。此处需要说明的是从脏腑相生角度脾肾同至至阴、同气相求;从相克角度“土能制水”的另一含义是脾气有摄纳、涵育肾中阳气的作用<sup>[12]</sup>,从脏腑理论调补全身脏腑,治疗梅毒。

### 3.1 高频药物使用分布分析

使用频次前3位的药物有土茯苓(144次)、甘草(116次)、当归(110次)。土茯苓有解毒除湿、通利关节的功效。现代药理研究表明,其在体外抑菌、免疫抑制、抗炎镇痛、治疗肾病、保护心脑血管系统方面有明显疗效<sup>[13]</sup>,用于梅毒血清抵抗治疗中具有很好的效果,能够有效促进中血清转阴,治疗效果显著<sup>[14]</sup>。甘草有益气补中、清热解毒、祛痰止咳、缓急止痛、调和药性的功效。现代药理研究表明,其有肾上腺皮质激素样作用,抗炎、提高机体对毒物耐受性,同时通过甘草解痉、抗心律失常和神经保护等药理作用<sup>[15]</sup>,对于梅毒造成的心血管损伤有良好效果。当归有补血、活血,调经,止痛,润肠的功效。现代药理研究表明,当归多糖有抗血小板聚集及抗血栓、促进造血、保肝、调节免疫等作用<sup>[16]</sup>,对于梅毒造成的心血管疾病有很好的保护作用。上述“三药”(土茯苓、甘草、当归)从中医理论阐述为解毒除湿、活血止痛等多种功效,通过药理研究发现三药通过作用于免疫、血液等系统,在梅毒治疗方面具有一定的疗效。

### 3.2 高频药物功效分布分析

功效频次前4位的药类有清热药(416次)、补虚药(318次)、活血化瘀药(226次)、解表药(193次)。本病多为淫秽疫毒与湿热、风邪杂合所致。前期清热燥湿解毒为主;后期调补肝肾、活血化瘀、清解余毒为要。故清解毒药为最多、兼顾肝脾肾补虚药次之、配合活血化瘀、解表药以针对病机提高疗效。

### 3.3 高频药物药性分布分析

药性频次前4位为寒性(576次)、温性(598次)、平性(362次)、凉性(72次)。中医理论多认为“邪之所凑,其气必虚”是正气不足,邪气侵袭而致病<sup>[17]</sup>。梅毒也是在肝脾肾亏虚的基础上,受外来疫毒湿热为患所致。所以药性多以温、寒、平、凉为主。以调补肝脾肾、清热燥湿解毒为治法。

### 3.4 高频药物药味分布分析

药味频次前4位为甘(775次)、辛(586次)、苦(540次)、淡(182次)。甘味能补、能和、能缓,可顾护脾胃,扶正祛邪,治病求本,调和诸药;辛味能散、能行,具有发散、行气、行血的功效,有活血化瘀的功效;苦味能泄火、能燥湿、能坚阴,具有清热燥湿、泻火存阴的功效;淡味能渗湿、利尿,具有淡渗利湿、利尿通淋的作用。4种药味配合使用攻邪扶正、标本兼顾。

### 3.5 高频药物归经分布分析

归经频次前5位为肝经(951次)、脾经(698次)、心经(696次)、胃经(652次)。祖国中医称梅毒为“杨梅疮”,被纳入“梅疮”范畴,中医学认为其病机在于内蕴邪毒、正气不足、正虚邪恋,故益气补脾、解毒利湿是其治疗原则<sup>[18]</sup>。故顾护脾胃、益气健脾;肝主筋、阴茎为宗筋之所会,梅毒前期以“硬下疳”为主要临床表现;《黄帝内经》:诸痛痒疮,皆属于心,而杨梅疮可以从心论治;所以梅毒的发病可从归经规律中看出常用中药紧扣以肝、脾、心、胃、功能失调为本,用药归经切合病机。

### 3.6 高频药物关联规则分析

当以最小支持度10%、最小置信度58%和最大前项数1进行关联规则分析;所得药对配伍规则可见,支持度最高的药对当归-土茯苓配伍最多,其次是当归-甘草、金银花-当归、金银花-

土茯苓、金银花-甘草等;以上5组药对共用可有清热解毒、活血除湿之效。以药测方,通过药物关联规则分析可知,使用频次支持度较高的几味中药在临床上应用也颇多。

## 4 结语

通过对《中医方剂大辞典》中治疗梅毒处方进行药物频数分析、关联关系分析得出了古代医家治疗梅毒用药组方的规律。可以发现,历代医家治疗梅毒常用土茯苓、甘草、当归、金银花、川芎、薏苡仁等药物,以清热解毒、活血除湿为法,选药多寒温,且归经多为肝经、脾经、心经、胃经;多选用当归-土茯苓、当归-甘草、金银花-当归、金银花-土茯苓、金银花-甘草等药物组合。对单个药物组合的分析,可以发现其以清热解毒、活血除湿为主。通过以上数据分析,对于当代医家在临床上辨证施治用药及开拓治疗新思路有着一定的指导意义。

## 参考文献

- [1] 朱灵,魏竹君,包杰. 头孢曲松钠联合胸腺五肽对早期梅毒血清固定患者治疗的可行性. 西部医学,2015,27(11):1677-1679.
- [2] 苏兴芳,张婉仪,张小斌,等. 云南省2012年—2017年梅毒流行病学分析[J]. 皮肤病与性病,2019,41(2):200-202.
- [3] 杨雪梅,张学杰,汪峻岭,等. 早期梅毒患者治疗效果的血清学监测意义[J]. 中国继续医学教育,2018,10(10):52-53.
- [4] 曹乃苏. 中西医结合治疗早期梅毒的疗效观察[J]. 世界最新医学信息文摘,2019,19(20):238,243.
- [5] 彭怀仁. 中医方剂大辞典[M]. 北京:人民卫生出版社,1994.
- [6] 陈蔚文. 中药学[M]. 北京:中国中医药出版社,2008.
- [7] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典(一部)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2015.
- [8] 赵致镛. 中医治疗梅毒的最早专著考[J]. 四川中医,1994(11):18-19.
- [9] 李曰庆. 中医外科学[M]. 北京:中国中医药出版社,2006.
- [10] 陈勇飞,卢万清,黄捷,等. 中医辨证治疗梅毒血清抵抗50例分析[J]. 中医临床研究,2012,4(14):15-16.
- [11] 周蜜,徐萍,卢忠明. 中医辨证联合青霉素治疗梅毒血清抵抗的可行性与安全性[J]. 中国性科学,2018,27(6):137-140.
- [12] 王铭. 中医脾肾相关的理论研究[D]. 福州:福建中医学院,2009.
- [13] 范九梅,马卓. 土茯苓药理学研究概述[J]. 安徽农业科学,2018,46(8):36-37,57.
- [14] 岳赛. 土茯苓联合青霉素治疗梅毒血清抵抗26例疗效观察[J]. 内蒙古中医药,2017,36(6):87-89.
- [15] 李鹏杰,邓毅,晏琼,等. 甘草解毒现代研究进展[J]. 中国中医药信息杂志,2019,26(3):137-140.
- [16] 张树红,谷海玲. 当归多糖的药理作用及现代临床应用研究[J]. 社区医学杂志,2014,12(10):77-78.
- [17] 曹娱乐,黄俭仪. “邪之所凑,其气必虚”浅析[J]. 中西医结合心血管病电子杂志,2018,6(8):132-133.
- [18] 高向国. 梅毒血清抵抗患者经中医辨证治疗的临床效果[J]. 中国药物经济学,2015,10(S2):52-53.

(收稿日期:2019-06-24)



DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2020.06.032

· 皮肤性病学 ·

# SMZ 和克林霉素治疗艾滋病合并肺孢子菌肺炎的有效性分析

张帆 袁子清<sup>△</sup>

阜阳市第二人民医院感染科,安徽 阜阳 236000

**【摘要】** 目的 分析复方磺胺甲噁唑(SMZ)与克林霉素联合治疗艾滋病合并肺孢子菌肺炎(PCP)的临床疗效。方法 选取2014年2月至2019年3月阜阳市第二人民医院诊治的93例艾滋病合并PCP患者作为研究对象。分组方法以“电脑随机匹配”为主,分SMZ组( $n=32$ )、克林霉素组( $n=30$ )和联合用药组( $n=31$ )。三组均治疗4周,对比三组治疗4周后临床疗效、CD4<sup>+</sup>计数和动脉血气指标。结果 临床总有效率联合用药组患者治疗4周后(93.55%)显著比其他两组患者(65.62%, 70.00%)高,差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗后联合用药组CD4<sup>+</sup>计数显著比其他两组高,差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗后联合用药组SaO<sub>2</sub>和PaO<sub>2</sub>水平显著比其他两组高,差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。结论 SMZ+克林霉素治疗艾滋病合并PCP,可有效减轻患者咳嗽等症状,增加CD4<sup>+</sup>计数,改善动脉血气指标,值得借鉴。

**【关键词】** SMZ;克林霉素;艾滋病;肺孢子菌肺炎;临床疗效

**【中图分类号】** R759

**【文献标识码】** A

**Analysis of the efficacy of SMZ and clindamycin in the treatment of AIDS complicated with pneumocystis pneumonia** ZHANG Fan, YUAN Ziqing<sup>△</sup>. Department of Infectious Disease, Fuyang Second People's Hospital, Fuyang 236000, Anhui, China

**【Abstract】 Objective** To analyze the clinical efficacy of complex sulfamethoxazole (SMZ) combined with clindamycin in the treatment of Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS) complicated with pneumocystis pneumonia (PCP). **Methods** A total of 93 patients with AIDS and PCP admitted to Fuyang Second People's Hospital from February 2014 to March 2019 were selected as the research subjects. The grouping method was based on "computer random matching", which was divided into SMZ group (32 cases), clindamycin group (30 cases), and combination drug group (31 cases). All three groups were treated for 4 weeks, and the clinical effects, CD4<sup>+</sup> counts, and arterial blood gas indicators were compared after 4 weeks of treatment in the three groups. **Results** The total effective rate of patients in the combined drug group after treatment for 4 weeks (93.55%) was significantly higher than those in the other two groups (65.62%, 70.00%), and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). After treatment, the CD4<sup>+</sup> count in the combination group was significantly higher than that in the other two groups ( $P<0.05$ ). After treatment, the levels of SaO<sub>2</sub> and PaO<sub>2</sub> in the combined medication group were significantly higher than those in the other two groups ( $P<0.05$ ). **Conclusions** SMZ joint clindamycin in the treatment of AIDS combined with PCP can effectively alleviate symptoms such as cough, increase CD4<sup>+</sup> count and improve arterial blood gas index, which is of reference value.

**【Key words】** SMZ; Clindamycin; Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS); Pneumocystis pneumonia (PCP); Clinical efficacy

艾滋病合并PCP是一种临床常见病,病情具有易反复发作,治疗难度大,累积多器官受损等特点,是导致艾滋病患者死亡的重要原因之一<sup>[1]</sup>。SMZ是当前临床治疗艾滋病合并PCP的主要药物,但是由于患者个体差异的影响,极易对SMZ产生耐药,整体治疗效果较差,现已无法满足临床需求<sup>[2]</sup>。因此在SMZ治疗的基础上寻找作用机制不同的药物联合治疗,是当前临床治疗艾滋病合并PCP的新趋势。鉴于此,本文选取2014年2月至2019年3月阜阳市第二人民医院收治的63例艾滋病

合并PCP患者作为研究对象。目的是为艾滋病合并PCP患者提供一种有效、确切的治疗方法。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

此项研究于2014年2月至2019年3月进行,得到阜阳市第二人民医院伦理委员会批准。纳入该时间段内阜阳市第二人民医院收治的93例艾滋病合并PCP患者作为研究对象。诊断标准均符合《中国艾滋病诊疗指南(2018版)》<sup>[3]</sup>中对“艾滋病合并PCT”诊断标准。纳入标准:①年龄在18周岁以上;②可正常交流,沟通;③患者、家属均知晓此次研究,且签署“知情同意

<sup>△</sup>【通讯作者】袁子清, E-mail:355223376@qq.com

书”；④WB 试验:HIV-1 抗体阳性；⑤病原学检查:存在肺孢子菌滋养体或包囊；⑥均存在不同程度胸闷、呼吸窘迫、发热、气短、干咳等症状。排除标准:①哺乳期、妊娠期；②合并疱疹病毒感染、重度脑膜炎；③合并恶性肿瘤；④未开展研究前接受过抗病毒治疗；⑤中途从此次研究退出；⑥合并心力衰竭、呼吸衰竭；⑦存在严重认知、听语、心理障碍。

## 1.2 研究方法

采取“电脑随机匹配”方法对患者进行分组。SMZ 组:予以 SMZ(国药准字 H37020649;生产企业:山东新华制药股份有限公司;规格:100s),口服,每次 2 片,每日 2 次,连续用药 4 周。克林霉素组:予以 600mg 克林霉素(国药准字 H20054699;生产企业:北京双鹭药业股份有限公司;规格:2mL:0.15g),溶于 150mL 0.9% 氯化钠溶液中,静脉滴注,每日 1 次,连续用药 4 周。联合用药组(SMZ + 克林霉素治疗):SMZ 用法用量与对照组一致,予以 600mg 克林霉素(国药准字 H20054699;生产企业:北京双鹭药业股份有限公司;规格:2mL:0.15g),溶于 150mL 0.9% 氯化钠溶液中,静脉滴注,每日 1 次,连续用药 4 周。

## 1.3 观察指标与判定标准

对比三组治疗 4 周后临床疗效、CD4<sup>+</sup> 计数和动脉血气指标。①临床疗效判定标准为,显效标准:咳嗽、呼吸困难等症状消失,胸部 X 线示肺部阴影吸收 80% 以上。有效标准:咳嗽、呼吸困难等症状明显减轻。胸部 X 线示肺部阴影吸收 60% ~ 79%。无效标准:咳嗽、呼吸困难等症状以及肺部阴影无改善,部分患者病情甚加重。总有效率为显效 + 有效/31<sup>[4]</sup>。②CD4<sup>+</sup> 计数和动脉血气指标:治疗前以及治疗 4 周后,抽取 5mL 空腹静脉血以贝克曼库尔特 AU480 全自动生化分析仪检测 CD4<sup>+</sup> 计数、SaO<sub>2</sub>(血氧饱和度)以及 PaO<sub>2</sub>(氧分压)。

## 1.4 统计学处理

将本次研究所有检验数据结果录入 2016 Excel 中进行整理,运用 SPSS 26.0 进行统计学分析。其中计数资料(临床疗效)行  $\chi^2$  检验,以频数(百分数)  $[n(\%)]$  表示;计量资料(CD4 计数和动脉血气指标)行  $t$  检验,以均数标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示; $P < 0.05$  表示差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 三组患者基线资料比较

研究分组方法以“电脑随机匹配”为主,分 SMZ 组( $n = 32$ )、克林霉素组( $n = 30$ )和联合用药组( $n = 31$ )。SMZ 组女性、男性例数分别是 13 例、19 例;年龄范围 33 岁 ~ 49 岁,年龄( $41.68 \pm 5.11$ )岁;病程范围 4 个月 ~ 17 个月,病程( $11.51 \pm 1.71$ )个月;体重范围 46kg ~ 81kg,体重( $63.59 \pm 5.71$ )kg。克林霉素组女性、男性例数分别是 13 例、17 例;年龄范围 32 岁 ~ 48 岁,年龄( $40.18 \pm 5.01$ )岁;病程范围 4 个月 ~ 18 个月,病程

( $12.11 \pm 1.51$ )个月;体重范围 45 kg ~ 82kg,体重( $63.99 \pm 5.91$ )kg。联合用药组女性、男性例数分别是 11 例、20 例;年龄范围 32 岁 ~ 50 岁,年龄( $41.52 \pm 5.14$ )岁;病程范围 3 个月 ~ 18 个月,病程( $11.52 \pm 1.74$ )个月;体重范围 45 kg ~ 82kg,体重( $63.52 \pm 5.77$ )kg。三组患者基线资料相比,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。

### 2.2 三组患者治疗 4 周后临床疗效比较

临床总有效率联合用药组患者治疗 4 周后(93.55%)显著比其他两组患者(65.62%, 70.00%)高,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。具体结果详见表 1。

表 1 三组患者治疗 4 周后临床疗效比较  $[n/(%)]$

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率
SMZ 组	32	8(25.00)	12(37.50)	11(34.38)	21(65.62)
克林霉素组	30	8(26.67)	11(36.67)	11(36.67)	21(70.00)
联合用药组	31	12(38.71)	17(54.84)	2(6.45)	29(93.55)
$F$ 值					7.497
$P$ 值					0.006

### 2.3 三组患者治疗前、治疗 4 周后 CD4<sup>+</sup> 计数比较

三组患者 CD4<sup>+</sup> 计数治疗前组间比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后联合用药组 CD4<sup>+</sup> 计数显著比其他两组高,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );三组患者治疗后 CD4<sup>+</sup> 计数组内对比均显著比治疗前,高差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。具体结果详见表 2。

表 2 三组患者治疗前、治疗 4 周后 CD4<sup>+</sup> 计数比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	治疗前 (个/ $\mu$ L)	治疗 4 周后 (个/ $\mu$ L)	$t$ 值	$P$ 值
SMZ 组	32	25.33 $\pm$ 2.59	28.62 $\pm$ 2.99	4.673	0.000
克林霉素	30	25.43 $\pm$ 2.70	28.87 $\pm$ 2.78	4.987	0.000
联合用药组	31	25.32 $\pm$ 2.62	34.62 $\pm$ 3.62	11.587	0.000
$F$ 值		0.988	7.160	—	—
$P$ 值		0.105	0.000	—	—

### 2.4 三组患者治疗前、治疗 4 周后动脉血气指标比较

三组患者 SaO<sub>2</sub> 和 PaO<sub>2</sub> 水平治疗前组间比较,差异具有统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后联合用药组 SaO<sub>2</sub> 和 PaO<sub>2</sub> 水平显著比其他两组高, $F < 0.05$ ;三组患者治疗后 SaO<sub>2</sub> 和 PaO<sub>2</sub> 水平组内对比均显著比治疗前高,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。具体结果详见表 3。

表 3 三组患者治疗前、治疗 4 周后动脉血气指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	SaO <sub>2</sub> (%)		$t$ 值	$P$ 值	PaO <sub>2</sub> (mmHg)		$t$ 值	$P$ 值
		治疗前	治疗 4 周后			治疗前	治疗 4 周后		
SMZ 组	32	88.65 $\pm$ 3.59	92.06 $\pm$ 3.54	3.784	0.001	65.08 $\pm$ 2.81	72.16 $\pm$ 3.33	9.131	0.000
克林霉素组	30	88.63 $\pm$ 3.76	92.67 $\pm$ 3.21	3.870	0.001	65.54 $\pm$ 2.98	73.09 $\pm$ 3.09	9.432	0.000
联合用药组	31	88.62 $\pm$ 3.62	97.26 $\pm$ 2.62	10.878	0.000	65.26 $\pm$ 2.84	83.56 $\pm$ 4.61	18.897	0.000
$F$ 值		0.033	6.655			0.253	11.221		
$P$ 值		0.974	0.000			0.801	0.000		

### 3 讨论

当前,PCP已被临床认为是艾滋病的一种特征性疾病,主要是由于肺孢子菌感染所致的一种间质性浆细胞性肺炎,在免疫系统缺陷人群中发病率相对较高,典型临床特征是干咳进行性加重<sup>[5-6]</sup>。据调查显示:将近50%以上的艾滋病患者死于PCP<sup>[7]</sup>。艾滋病合并PCP具有亚急性、隐匿性等特征,肺部阴影学检查为:魔玻璃样改变以及双肺小片状渗出,随着患者呼吸困难症状逐渐加重,极易引发呼吸衰竭、低氧血症等并发症,对患者生命安全构成巨大威胁<sup>[8-9]</sup>。大量研究显示:SMZ是目前临床治疗肺孢子菌肺炎的常用药,虽然可控制肺孢子菌肺炎感染症状,但整体治疗效果一般,患者动脉血气指标无明显改善,预后普遍较差<sup>[10-11]</sup>。

本次研究中,通过分析SMZ+克林霉素治疗艾滋病合并PCP的临床疗效,从比较全面的角度上明确上述药物的应用,能够有效改善艾滋病合并PCP患者临床症状,促进肺部阴影消退。本研究结果显示:联合用药组临床总有效率(93.55%)显著高于其他两组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。此研究结果可以证实,研究中临床总有效率明显高于对照组,SMZ+克林霉素治疗艾滋病合并PCP的临床疗效显著优于单一SMZ治疗。分析其原因:克林霉素对于多种革兰氏阳性菌具有显著的抑制作用,可有效缩短厌氧菌肽链、革兰阳性菌肽链,发挥显著的抗菌作用,有效杀灭PCP患者机体肺孢子菌,在鼻窦炎、化脓性中耳炎、皮肤软组织感染、急性支气管炎等疾病治疗中取得了显著成效。研究可以表明:SMZ+克林霉素在艾滋病合并PCP治疗中疗效确切,可加快肺部阴影消退,促进病情好转,极大的改善了患者生存质量及预后。

本次研究中,通过分析艾滋病合并PCP患者采用SMZ+克林霉素治疗对CD4<sup>+</sup>计数的影响,得出结果联合用药组治疗4周后CD4<sup>+</sup>计数为(34.62±3.62)个/μL;显著比其他两组高,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。一般来讲,人体CD4<sup>+</sup> < 200 cells/μL时,肺孢子菌肺炎的发病率可高达60%~85%。CD4<sup>+</sup>T细胞属于免疫反应的中心细胞,CD4<sup>+</sup>T细胞计数升高可有效减轻艾滋病合并PCP患者免疫功能受损情况,对于多种感染性疾病的发生、发展具有显著的预测作用。本文结合CD4<sup>+</sup>计数变化情况分析SMZ+克林霉素治疗艾滋病合并PCP的临床疗效,目的是进一步降低艾滋病合并PCP患者死亡率。克拉霉素属于D6-亚甲基红霉素,亚氧基取代了红霉素D位羟基,通过影响肺孢子菌的毒性因子,起到降低致炎细胞因子的作用,另外吞噬细胞的氧化产物在免疫性炎症以及感染性疾病治疗中具有重要的免疫调节作用,克拉霉素可进一步增强吞噬细胞功能,在艾滋病合并PCP治疗艾滋病合并PCP患者中可发挥显著的抗菌作用。研究可以表明:SMZ+克林霉素可进一步增强CD4<sup>+</sup>T细胞功能,提高CD4<sup>+</sup>计数以及患者机体抵抗力,发挥了显著的治疗效果,现已得到临床高度认可。

本次研究中,通过分析艾滋病合并PCP患者动脉血气指标(SaO<sub>2</sub>、PaO<sub>2</sub>)采用SMZ+克林霉素治疗的变化情况。得出联合用药组治疗4周后SaO<sub>2</sub>为(97.26±2.62)%,联合用药组治疗4周后PaO<sub>2</sub>为(83.56±4.61)mmHg,治疗后联合用药组SaO<sub>2</sub>、PaO<sub>2</sub>水平显著比其他两组高,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。PCP患者由于肺泡腔中充满泡沫性物质以及菌体,导致患者出现肺换气功能障碍,具体表现为PaO<sub>2</sub>水平降低,明显增加了呼吸性酸中毒发生率,阻碍了组织正常摄氧,加重了艾滋病合并PCP患者病情<sup>[12]</sup>。目前,临床普遍认为SaO<sub>2</sub>、PaO<sub>2</sub>水平高低与PCP患者病情轻重呈正相关性,故如何提高艾滋病合并PCP患者机体SaO<sub>2</sub>、PaO<sub>2</sub>水平,成为当前临床治疗艾滋病合并PCP的一个研究方向<sup>[13-14]</sup>。克林霉素抗菌

活性较强,静脉滴注之后,起效迅速,为抗菌治疗赢得了充足时间,可有效改善艾滋病合并PCP患者肺通气功能,降低呼吸频率,减轻呼吸肌做功以及机体消耗,有助于原发病(艾滋病)治疗,确保患者顺利度过机体免疫重建期,有效缓解呼吸困难、咳嗽等症状,最大限度降低艾滋病合并PCP患者病死率。克林霉素可有效降低肺泡腔中菌体浓度,改善机体代偿功能,避免酸碱平衡紊乱,降低呼吸衰竭以及呼吸困难等并发症发生率。研究可以表明:SMZ+克林霉素明显提升了艾滋病合并PCP患者SaO<sub>2</sub>、PaO<sub>2</sub>水平,改善动脉血气指标,阻碍由于机体缺氧而引发的一系列恶性循环,极大的改善了艾滋病合并PCP患者预后。

综上所述,艾滋病合并PCP患者采纳SMZ+克林霉素治疗,可有效增强CD4<sup>+</sup>T细胞功能,改善动脉血气指标,促进肺部阴影消退,缓解咳嗽、呼吸困难等症状,预后普遍较好,弥补了单一SMZ治疗的不足,值得临床信赖并将“SMZ+克林霉素”治疗方案进一步推广。

### 参考文献

- [1] 于晓莉,李明建,潘建亮,等.卡泊芬净联合复方磺胺甲恶唑治疗艾滋病合并肺孢子菌肺炎的临床效果研究[J].中国急救医学,2016,36(1):61-62.
- [2] 黄述婧,陈铭,代芳芳,等.G试验对艾滋病合并肺孢子菌肺炎诊断价值的探讨[J].首都医科大学学报,2016,37(4):504-508.
- [3] 中华医学会感染病学分会艾滋病丙型肝炎学组.中国疾病预防控制中心.中国艾滋病诊疗指南(2018版)[J].传染病信息,2018,31(6):481-499.
- [4] Amy B,Theresa MF,Shaw-Ree C,et al.Willingness to take PrEP for HIV prevention;the combined effects of Race/Ethnicity and provider trust[J].Aids Education & Prevention,2018,30(1):1-12.
- [5] 蒋丽华,李宏军,王仁贵,等.艾滋病合并肺孢子菌肺炎的CT表现与CD4<sup>+</sup>T淋巴细胞计数的关系[J].中国煤炭工业医学杂志,2016,19(6):831-835.
- [6] 黄絮,翁利,易丽,等.结缔组织病患者肺孢子菌肺炎合并急性呼吸衰竭的临床特点及预后分析[J].中华结核和呼吸杂志,2018,41(3):196-200.
- [7] Sone K,Muramatsu H,Nakao M,et al.A case of pneumocystis pneumonia secondary to idiopathic CD4<sup>+</sup>T-lymphocytopenia;a comparison of AIDS and Non-AIDS patients[J].Internal Medicine,2018,57(3):383-386.
- [8] 李爱新,黄春洋,张宏伟,等.艾滋病合并肺孢子菌肺炎患者近期预后危险因素分析[J].中华医学杂志,2017,97(11):833-837.
- [9] 刘永芳,杨海峰,付惠杰,等.艾滋病合并孢子菌肺炎临床分析[J].河北医药,2017,39(21):3303-3305.
- [10] 陆宁,陈跃华,覃鸿发,等.肌松剂对有创机械通气的艾滋病合并肺孢子菌肺炎患者的疗效评价[J].解放军医学院学报,2018,39(10):40-43.
- [11] 陈苗妙,崔巍,张根生.棘白菌素治疗HIV阴性肺孢子菌肺炎的疗效与争议[J].中华急诊医学杂志,2017,26(26):1333-1337.
- [12] Joore IK,van Roosmalen SL,van Bergen JE,et al.General practitioners' barriers and facilitators towards new provider-initiated HIV testing strategies;a qualitative study[J].International Journal of Std & Aids,2017,28(5):459-466.
- [13] 钱峰,田美娟,许炜璐,等.高效抗逆转录病毒治疗对艾滋病患者外周血淋巴细胞亚群的影响[J].中国性科学,2015,24(6):56-58.
- [13] 宋贤,普琳梅,马翠莲,等.复方磺胺甲恶唑联合卡泊芬净治疗卡氏肺孢子菌肺炎疗效和安全性的Meta分析[J].医药导报,2017,36(12):1415-1418.

# 孕早期抗梅毒治疗对妊娠期梅毒孕妇妊娠结局及新生儿预后的影响

廖湘竹<sup>1</sup> 钟雪莉<sup>1</sup> 吴轶西<sup>2</sup> 罗丽琼<sup>1△</sup>

1 深圳市龙华区人民医院产科, 广东 深圳 518000

2 深圳市龙华区人民医院皮肤科, 广东 深圳 518000

**【摘要】** 目的 探讨孕早期抗梅毒治疗对妊娠期梅毒孕妇妊娠结局及新生儿预后的影响。方法 选取2016年6月至2018年6月深圳市龙华区人民医院诊治的妊娠期梅毒孕妇150例作为研究对象。根据抗梅毒治疗时机不同分为观察组( $n=75$ )、对照组( $n=75$ ), 两组均予以苄星青霉素治疗, 观察组孕早期(孕周 $<13$ 周)行抗梅毒治疗, 对照组孕中晚期(孕周 $\geq 13$ 周)行抗梅毒治疗, 对两组孕妇妊娠结局、新生儿娩出时情况、新生儿预后情况、不同RPR滴度下新生儿梅毒感染情况进行观察。结果 不良妊娠结局发生率观察组为6.67%, 低于对照组(17.33%), 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ); 观察组新生儿Apgar评分及出生体重均高于对照组, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ), 两组呼吸和心率比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ ); 观察组低体重儿、新生儿死亡、新生儿窒息、新生儿梅毒感染占比与对照组比均较低, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ); 两组孕妇RPR滴度 $\leq 1:8$ 时, 新生儿梅毒感染率差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 当孕妇RPR滴度 $> 1:8$ 时, 观察组新生儿梅毒感染率低于对照组且差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论 孕早期抗梅毒治疗可减少妊娠期梅毒孕妇不良妊娠结局, 阻断梅毒垂直传播, 改善新生儿预后, 值得推广。

**【关键词】** 抗梅毒治疗时机; 苄星青霉素; 妊娠期; 妊娠结局; 新生儿预后

**【中图分类号】** R759

**【文献标识码】** A

**Influence of antisyphilis treatment in early pregnancy on the pregnancy outcome and neonatal prognosis of pregnant women with syphilis** LIAO Xiangzhu<sup>1</sup>, ZHONG Xueli<sup>1</sup>, WU Yixi<sup>2</sup>, LUO Liqiong<sup>1△</sup>. 1. Department of Obstetrics, Shenzhen Longhua District People's Hospital, Shenzhen 518000, Guangdong, China; 2. Department of Dermatology, Shenzhen Longhua District People's Hospital, Shenzhen 518000, Guangdong, China

**【Abstract】 Objective** To probe into the influence of antisyphilis treatment in early pregnancy on the pregnancy outcome and neonatal prognosis of pregnant women with syphilis. **Methods** 150 pregnant women with syphilis in Shenzhen Longhua District People's Hospital from June 2016 to June 2018 were included and divided into the observation group (75 cases) and the control group (75 cases) according to the timing of anti-syphilis treatment. All the pregnant women in the two groups were treated with benzathine penicillin. The observation group received anti-syphilis treatment in early pregnancy (gestational week  $< 13$  weeks), while the control group received anti-syphilis treatment in the second and third trimesters of pregnancy (gestational weeks  $\geq 13$  weeks). The pregnancy outcome, neonatal delivery outcome, neonatal prognosis, neonatal syphilis infection under different RPR titers in the two groups were observed. **Results** The incidence of adverse pregnancy outcomes in the observation group (6.67%) was lower than that in the control group (17.33%), with statistically significant differences ( $P < 0.05$ ). The Apgar scores and body weight of newborns in the observation group were higher than those in the control group, with statistically significant differences ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in respiratory rate and heart rate between the two groups ( $P > 0.05$ ). The proportion of low birth weight infants, neonatal death, neonatal asphyxia and neonatal syphilis infection in the observation group was lower than that in the control group, with statistically significant differences ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in syphilis infection rate between the two groups when RPR titer  $\leq 1:8$  ( $P > 0.05$ ). When RPR titer of pregnant women  $> 1:8$ , the neonatal syphilis infection rate in the observation group was lower than that in the control group, with statistically significant differences ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** The antisyphilis treatment in early pregnancy can reduce the adverse pregnancy outcomes of pregnant women with syphilis, block the vertical transmission of syphilis and improve the prognosis of newborns, which is worth promoting.

△【通讯作者】罗丽琼, E-mail: 47189850@qq.com

**【Key words】** Timing of antisiphilis treatment; Benzathine penicillin; Pregnancy; Pregnancy outcome; Neonatal prognosis

梅毒是指感染梅毒螺旋体引起的慢性传染病,妊娠期梅毒则是在妊娠期间感染或梅毒患者合并妊娠,近几年,该病在我国有流行趋势,其发病率为0.52%<sup>[1]</sup>。孕早期可见宫颈、外阴部和阴道黏膜发红、溃疡,若不及时诊治,有1/3患者会发展为晚期梅毒,引起心血管或神经梅毒,后果严重。梅毒螺旋体在妊娠任何时期均可能通过胎盘垂直传播,继而造成流产、死胎、娩出先天性梅毒新生儿<sup>[2]</sup>。与正常妊娠孕妇相比,妊娠期梅毒不良妊娠结局发生风险更高,抗梅毒治疗是改善妊娠结局及新生儿预后的关键手段<sup>[3]</sup>。目前临床对于干预时机尚无统一标准,本研究纳入150例妊娠期梅毒患者进行研究,旨在探讨孕早期抗梅毒治疗对其妊娠结局及新生儿预后的影响。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选取2016年6月至2018年6月深圳市龙华区人民医院诊治的妊娠期梅毒孕妇150例作为研究对象。根据治疗时机不同分为观察组( $n=75$ )和对照组( $n=75$ )。纳入标准:①符合妊娠期梅毒诊断标准<sup>[4]</sup>;②孕妇本人或配偶存在梅毒感染史;③梅毒血清学检查为阳性;④无抗病毒治疗史;⑤年龄范围20岁~40岁;⑥患者及家属知情、同意;⑦单胎妊娠。排除标准:①对本研究药物过敏者;②合并恶性肿瘤;③精神疾病;④梅毒复查、复诊病理;⑤资料不完整患者;⑥存在其他严重妊娠期并发症者。本研究已获深圳市龙华区人民医院伦理委员会批准。

### 1.2 研究方法

1.2.1 治疗方法 所有患者均肌肉注射苄星青霉素(江西东风药业股份有限公司;国药准字:H36020227,240万U/次,1次/周,连续干预3周为1疗程。观察组在确诊后次日及孕晚期各干预1个疗程,同时配偶接受相应检查和治疗,治疗期间禁性生活。对照组于确诊后次日及孕晚期分别治疗1个疗程,孕晚期确诊患者,若2疗程间隔时间在1个月内则只接受1个疗程治疗。

1.2.2 梅毒检测方法 取孕妇(新生儿)3mL静脉血,抗凝分离血清,采用深圳雷社 RT-2001C型酶免仪及全自动洗板机测定,应用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定,试剂盒由英科新创厦门科技有限公司提供,采用ELISA对梅毒抗体(抗-TP)进行检测,梅毒快速血浆反应素RPR检测,试剂盒由上海科华生物工程股份有限公司提供。

1.2.3 新生儿梅毒诊断 新生儿出生后ELISA和RPR滴度均呈阳性,滴度<母亲4倍,并伴有梅毒临床表现,如贫血、病理性黄疸、低体重、斑疹等<sup>[5]</sup>,则诊断为新生儿梅毒。

### 1.3 观察指标

①妊娠结局:统计足月分娩患者及不良妊娠结局,不良妊娠结局包括流产、死胎、早产、死产,流产指妊娠<28周,胎儿体重<1kg而终止妊娠者;死胎指妊娠≥20周,胎儿死于宫内;早产指妊娠≥28周,但<37周分娩者;死产指分娩过程中胎儿死亡<sup>[6]</sup>。②新生儿娩出情况:窒息程度采用Apgar评分评估<sup>[7]</sup>。测定新生儿体重、心率和呼吸情况。③新生儿预后情况:统计低体重儿(出生体重<2500g)、新生儿死亡和新生儿窒息(出生后1min仍未建立规则、有效自主呼吸,呼吸抑制且Apgar≤7分,脐动脉血pH值<7)<sup>[8]</sup>、新生儿梅毒感染情况。④血清RPR滴

度:于分娩1个月复查RPR,观察滴度变化,并分析孕妇不同血清RPR滴度对新生儿梅毒感染的影响。

### 1.4 统计学处理

采用SPSS 21.0软件对相关数据进行统计分析。计量资料采用 $t$ 检验,以均数标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示;计数资料采用 $\chi^2$ 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 两组孕妇基线资料比较

观察组:孕周<13周,年龄范围20岁~39岁,年龄( $29.53 \pm 3.51$ )岁;孕次1次~2次;初产妇41例,经产妇34例;配偶患梅毒情况:感染者11例,非感染者64例。对照组:孕周≥13周,年龄范围21岁~37岁,年龄( $29.46 \pm 3.49$ )岁;孕次1次~3次;初产妇38例,经产妇37例;配偶患梅毒情况:感染者15例,非感染者60例。两组孕妇基线资料差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。

### 2.2 两组孕妇妊娠结局比较

观察组与对照组孕妇不良妊娠结局发生率为6.67%、17.33%,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。具体结果详见表1。

### 2.3 两组孕妇新生儿情况比较

观察组孕妇新生儿Apgar评分及出生体重均高于对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),两组呼吸及心率比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。具体结果详见表2。

表1 两组孕妇足月分娩率及不良妊娠结局发生率比较[ $n(\%)$ ]

组别	例数	流产	死胎	早产	死产	发生率
观察组	75	2(2.67)	0(0.00)	2(2.67)	1(1.33)	5(6.67)
对照组	75	4(5.33)	1(1.33)	6(8.00)	2(2.67)	13(17.33)
$\chi^2$ 值						4.040
$P$ 值						0.044

表2 两组孕妇新生儿Apgar评分、出生体重、呼吸和心率比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	Apgar评分(分)	出生体重(kg)	呼吸(次/分)	心率(次/分)
观察组	72	$8.26 \pm 1.08$	$3.25 \pm 0.67$	$40.64 \pm 3.52$	$132.43 \pm 12.47$
对照组	68	$6.18 \pm 0.69$	$2.76 \pm 0.49$	$40.29 \pm 3.48$	$132.38 \pm 12.45$
$t$ 值		13.491	4.915	0.591	0.024
$P$ 值		0.000	0.000	0.555	0.981

### 2.4 两组孕妇新生儿预后比较

观察组孕妇新生儿低体重儿、新生儿死亡、新生儿窒息、新生儿梅毒感染占比均低于对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。具体结果详见表3。

### 2.5 两组孕妇不同血清RPR滴度下新生儿梅毒感染率比较

两组孕妇血清RPR滴度<1:8孕妇,其新生儿梅毒感染率比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),当RPR滴度≥1:8时,观察组梅毒感染率低于对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。具体结果详见表4。

表3 两组孕妇新生儿预后比较[n(%)]

组别	例数	低体重儿	新生儿死亡	新生儿窒息	新生儿梅毒感染
观察组	72	6(8.33)	0(0.00)	2(2.78)	1(1.39)
对照组	68	14(20.59)	4(5.88)	9(13.24)	8(11.76)
$\chi^2$ 值		4.289	4.359	5.283	6.259
P值		0.038	0.037	0.022	0.012

表4 两组孕妇不同血清 RPR 滴度新生儿梅毒感染率比较[n(%)]

组别	例数	RPR 滴度 < 1:8	RPR 滴度 ≥ 1:8
观察组	72	0(0.00)	1(1.39)
对照组	68	1(1.47)	7(10.29)
$\chi^2$ 值		1.066	5.148
P值		0.302	0.023

### 3 讨论

妊娠期梅毒在临床一般具有隐匿性,多经产前血清学筛查发现,该症无特异性临床表现,易被孕妇忽视。梅毒螺旋体通过穿透滋养层细胞屏障传染至胎盘、脐静脉、胎儿,造成流产、新生儿畸形、新生儿梅毒,甚至死胎,不仅如此,还会增加女性生殖器恶性肿瘤风险,如宫颈癌、卵巢癌等<sup>[9]</sup>。卢永丽等<sup>[10]</sup>研究认为,对妊娠期梅毒患者进行规范化抗梅毒治疗,可控制70%不良妊娠结局发生,早期发现,尽早诊治是改善预后、预防新生儿梅毒的关键。

妊娠期梅毒治疗应遵循早治疗、剂量足够、疗程规范的原则<sup>[11]</sup>。苄星青霉素是抗梅毒治疗的首选,肌注后将活性物青霉素G释放于人体,起到抗菌、灭菌、消炎作用。由于该药物难溶于水,在人体吸收、代谢时间长,在血中可维持至少7d有效浓度,药效持久。吕叶露等<sup>[12]</sup>研究指出,苄星青霉素对任何时期梅毒均效果理想,尤其在早期梅毒效果突出。但对于妊娠期梅毒患者而言,治疗时机是否对妊娠结局及新生儿预后存在影响还需深入研究。

妊娠期梅毒会增加孕妇流产、早产、死胎等不良妊娠结局发生风险,流产发生原因与多种因素相关,如遗传因素、母体因素、免疫因素、环境因素等,其中母体因素占比较高<sup>[13]</sup>。曹羽明等<sup>[14]</sup>研究指出,梅毒螺旋体可经胎盘进入胎儿血液循环,引起绒毛血管内膜炎,使绒毛数量减少,管腔封闭,最终导致流产。早产多与妊娠合并急/慢性传染病有关,其中梅毒感染是其危险因素,死胎和死产与母体全身或腹腔感染有关,受感染因素影响,母体需氧量高,氧供不足则易造成胎儿缺氧窒息。孕早期胎儿通过绒毛膜内滋养细胞提供营养,与母体处于相对隔离状态,梅毒螺旋体难以穿透滋养细胞层,胎儿感染风险较低,而孕中后期,滋养细胞逐渐萎缩,细胞数量逐渐减少,梅毒螺旋体则能通过多种途径感染胎儿,胎儿肝、脾、肺等重要脏器感染病变后易出现各种并发症<sup>[15-16]</sup>。可见,孕早期予以规范化抗梅毒治疗能通过阻断梅毒螺旋体入侵胎盘,降低不良妊娠结局发生风险。本研究根据不同治疗时机分组,结果提示,观察组不良妊娠结局发生率低于对照组,且新生儿Apgar评分及出生体重均优于对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),提示孕早期抗梅毒治疗可改善妊娠期梅毒孕妇妊娠结局,新生儿情况良好。

郝丽<sup>[17]</sup>研究指出,孕早期规范化应用苄星青霉素治疗妊娠

期梅毒,能治疗母体、阻断母婴感染,减少新生儿先天性梅毒发生,改善新生儿预后。本研究通过比较两组新生儿预后后发现,观察组低体重儿、新生儿死亡、新生儿窒息、新生儿梅毒感染均明显少于对照组,进一步证实孕早期进行抗梅毒治疗可改善新生儿预后,降低新生儿梅毒感染风险,其结果与相关报道<sup>[18]</sup>相符。原因可能是抗梅毒治疗孕妇血清RPR转阴需要经历一定过程,尽早治疗,可使梅毒感染血清RPR尽早转阴,分娩时新生儿感染风险大大降低,而孕中晚期进行抗梅毒治疗,胎儿已长期受到梅毒螺旋体侵害,不良预后发生风险较高。血清RPR滴度是评估是否感染梅毒及梅毒感染强度的主要指标,RPR滴度与梅毒螺旋体复制活性呈正相关<sup>[19]</sup>。徐美凤等<sup>[20]</sup>研究认为,妊娠期孕妇RPR滴度与妊娠结局、新生儿预后有密切关联,且孕妇RPR滴度越高,新生儿血清RPR滴度也会随之增高,血清RPR转阴时间也就越长。本研究显示,当孕妇血清RPR滴度 < 1:8时,两组新生儿梅毒感染率无明显差异,而RPR滴度 ≥ 1:8时,观察组新生儿梅毒感染率低于对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。表明RPR滴度低时,抗梅毒治疗时机对新生儿梅毒感染率影响不大,而当RPR滴度 ≥ 1:8时,治疗时期对新生儿梅毒感染有显著影响,孕早期进行抗梅毒治疗可降低新生儿梅毒感染率。值得注意的是,无论何时进行抗梅毒治疗,均无法完全避免新生儿梅毒感染,抗梅毒治疗前应告知孕妇和家属分娩新生儿感染梅毒可能性,避免发生不必要医疗纠纷。

综上所述,孕早期抗梅毒治疗妊娠期梅毒可有效阻断梅毒垂直传播,继而改善妊娠结局及新生儿预后,减少新生儿梅毒感染,值得推广。

### 参 考 文 献

- [1] 方玉蓉,张万宏,石萍,等. 2010—2015年武汉市孕产妇梅毒感染率及网络报告梅毒发病率的流行病学分析[J]. 华中科技大学学报:医学版,2017,46(6):700-703.
- [2] 蒋传好,赵飞骏,吴移谋. 梅毒螺旋体致病相关蛋白的研究进展[J]. 中南医学科学杂志,2011,39(5):481-486.
- [3] Wilson J. Management of syphilis in pregnancy[J]. Sexually Transmitted Infections,2013,89(1):24.3-24.
- [4] 中国疾病预防控制中心性病控制中心. 梅毒、淋病、生殖器疱疹、生殖道沙眼衣原体感染诊疗指南(2014)[J]. 中华皮肤科杂志,2014,47(5):365-372.
- [5] 李文娟,张月香,米东,等. 妇产科139401例患者梅毒血清学抗体检测结果统计分析[J]. 中国皮肤性病学杂志,2017(7):60-63.
- [6] 明亚玲. 不同治疗时机对妊娠合并梅毒患者妊娠结局及胎儿预后的影响探究[J]. 中国医学前沿杂志,2015,7(9):40-42.
- [7] 李茂军,吴青,阳倩,等. Apgar评分的再评价——美国儿科学会和妇产科学会“Apgar评分”最新声明简介[J]. 中华实用儿科临床杂志,2016,31(14):1063.
- [8] 中国医师协会新生儿专业委员会. 新生儿窒息诊断和分度标准建议[J]. 中国当代儿科杂志,2013,15(1):1.
- [9] 何国霞,李红梅. 宫颈癌、卵巢癌患者梅毒螺旋体感染情况分析[J]. 中国性科学,2016,25(4):38-40.
- [10] 卢永丽,袁勤. 妊娠梅毒的孕期干预时机对妊娠结局的影响研究[J]. 中国性科学,2017,26(3)141-143.
- [11] Mullick S, Beksinka M, Msomi S. Treatment for syphilis in antenatal care: compliance with the three dose standard treatment regimen[J].

Sexually Transmitted Infections, 2005, 81(3): 220-222.

- [12] 吕叶露, 胡雪媚. 苜星青霉素与阿奇霉素治疗早期梅毒的临床对比研究[J]. 中国性科学, 2017, 26(10): 77-80.
- [13] Wallace HE, Isitt CE, Broomhall HM, et al. Adverse pregnancy outcomes following syphilis treatment in pregnancy in the UK[J]. International Journal of Std and Aids, 2015, 27(12): 1108-1113.
- [14] 曹羽明, 曹越, 杜二球, 等. 不同干预时机对妊娠期梅毒母婴结局的影响[J]. 中国生育健康杂志, 2017, 28(3): 266-272.
- [15] 马燕, 陈亚群, 金博弘. 不同孕周开始治疗妊娠梅毒患者的妊娠结局对比研究[J]. 中国性科学, 2017, 26(2): 114-116.
- [16] 王彩娟, 戴玲燕. 妊娠合并梅毒患者不同治疗时期梅毒抗体滴度变化及妊娠结局研究[J]. 中国妇幼保健研究, 2018, 29(5): 89-

91.

- [17] 郝丽. 妊娠期梅毒母婴阻断治疗对妊娠结局及新生儿预后的影响[J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(18): 3756-3758.
- [18] 陈琦璞, 史晓梁. 不同孕期治疗妊娠期梅毒对妊娠结局及新生儿梅毒感染情况的影响[J]. 中国性科学, 2016, 25(3): 65-67.
- [19] 卢改会, 普雄明. 血清 RPR 滴度与神经梅毒相关性分析[J]. 中国麻风皮肤病杂志, 2017, 33(10): 577-579.
- [20] 徐美凤, 魏青, 何婷, 等. 梅毒孕妇抗梅毒治疗时机对新生儿梅毒感染的影响研究[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(6): 1387-1390.

(收稿日期: 2019-05-28)

DOI: 10.3969/j.issn.1672-1993.2020.06.034

· 皮肤性病学 ·

## 22例神经梅毒的临床特点及误诊情况分析

詹庆昊<sup>1</sup> 胡文彬<sup>2△</sup> 杨任民<sup>2</sup> 韩咏竹<sup>2</sup> 胡纪源<sup>2</sup> 韩永升<sup>2</sup> 李凯<sup>2</sup> 王共强<sup>2</sup> 喻绪恩<sup>2</sup>  
吴君霞<sup>3</sup>

1 安徽中医药大学研究生院 2017级, 合肥 230000

2 安徽中医药大学神经病研究所附属医院神经内科, 合肥 230000

3 安徽中医药大学神经病研究所附属医院检验科, 合肥 230000

**【摘要】** 目的 总结分析神经梅毒误诊和(或)漏诊原因。方法 选取2011年7月至2018年5月安徽中医药大学神经病研究所附属医院诊治的22例神经梅毒患者作为研究对象。对其临床分型、冶游史问诊、诊断、是否合并他神经系统疾病等进行比较分析。结果 出院诊断分型与文献 Fisher 概率  $P > 0.05$ , 入院诊断、修正诊断一致性检验 ( $Kappa = 0.353, P < 0.05$ ), 优势性检验  $P < 0.05$ , 前后冶游史问诊一致性检验 ( $Kappa = 0.009, P > 0.05$ ), 优势性检验  $P < 0.05$ 。有、无症状神经梅毒并存疾病的 Fisher 概率  $P < 0.05$ 。结论 神经梅毒临床表现不典型或无症状, 加上多数患者隐瞒冶游史, 极易造成误诊和(或)漏诊, 临床应注重神经梅毒定性、定位分析, 常规进行血液和(或)脑脊液的筛查。

**【关键词】** 神经梅毒; 临床表现; 鉴别诊断; 误诊

**【中图分类号】** R759

**【文献标识码】** A

**Clinical characteristics of 22 cases of neurosyphilis and misdiagnosis analysis** ZHAN Qinghao<sup>1</sup>, HU Wenbin<sup>2△</sup>, YANG Renmin<sup>2</sup>, HAN Yongzhu<sup>2</sup>, HU Jiyuan<sup>2</sup>, HAN Yongsheng<sup>2</sup>, LI Kai<sup>2</sup>, WANG Gongqiang<sup>2</sup>, YU Xuen<sup>2</sup>, WU Junxia<sup>3</sup>. 1. 2017 Grade, Graduate School, Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230000, Anhui, China; 2. Neurology Department, Affiliated Hospital of Anhui Institute of Neurology of Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230000, Anhui, China; 3. Laboratory Department, Affiliated Hospital of Anhui Institute of Neurology of Anhui University of Chinese Medicine, Hefei 230000, Anhui, China

**【Abstract】 Objective** To summarize and analyze the causes of misdiagnosis and/or missed diagnosis of neurosyphilis. **Methods** The clinical data of 22 patients with neurosyphilis admitted to the Affiliated Hospital of Anhui Institute of Neurology of Anhui University of Chinese Medicine from July 2011 to May 2018 were retrospectively analyzed. Comparative analysis on the clinical classification, the results of the history of unclean sexual behavior, diagnosis, and whether neurosyphilis was associated with other neurological diseases were performed. **Results** There was no statistically significant difference in Fisher's Probability Test between hospital discharge di-

**【基金项目】** 国家自然科学基金面上项目(81473535)

**△【通讯作者】** 胡文彬, E-mail: hwbzhx@163.com

agnosis and literature classification ( $P > 0.05$ ). There was a statistically significant difference between the admission diagnosis and the corrected diagnosis ( $Kappa = 0.353, P < 0.05$ ), and the dominance test was statistically different ( $P < 0.05$ ). There was no statistically significant difference between the pre-reported and post-reported unclear behavioral statements ( $Kappa = 0.009, P > 0.05$ ), and the dominance test was statistically different ( $P < 0.05$ ). There was a statistically significant difference in the Fisher's Probability Test for symptomatic neurosyphilis and asymptomatic neurosyphilis with other neurological diseases ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** The clinical manifestations of neurosyphilis are atypical or asymptomatic, and most patients conceal unclear sexual behavior, which can easily lead to misdiagnosis and/or missed diagnosis. Qualitative, localized analysis of neurosyphilis, as well as routine screening of blood and/or cerebrospinal fluid for syphilis antibodies, may help reduce the rate of misdiagnosis and/or missed diagnosis.

**【Key words】** Neurosyphilis; Clinical manifestations; Differential diagnosis; Misdiagnosis

神经梅毒(neurosyphilis)是梅毒螺旋体侵犯脑膜、大脑、血管或脊髓等的一组临床综合征。2018年中国梅毒发病率35.6251/10万,死亡率0.0028/10万,发病率以平均每年16.3%速度增长<sup>[1]</sup>。神经梅毒症状不典型或无症状,各分型常交叉重叠,易误诊和(或)漏诊,有报道误诊率高达80.95%<sup>[2]</sup>。大约20%未经治疗的无症状型神经梅毒进展为症状性神经梅毒<sup>[3]</sup>,常致临床不良结局。神经梅毒的误诊、漏诊文献已诸多报道,但系统的扼要论著不多。本研究结合安徽中医药大学神经病研究所附属医院联合会诊、疑难病例讨论及国内外文献研究,对22例神经梅毒的误诊原因进行系统总结分析。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选取2011年7月至2018年5月安徽中医药大学神经病研究所附属医院诊治的22例神经梅毒患者作为研究对象。纳入标准:符合2014年中国疾控中心发布的《梅毒、淋病、生殖器疱疹、生殖道沙眼衣原体感染诊疗指南》中的诊断标准<sup>[4]</sup>;患者及家属知情同意。排除标准:不符合神经梅毒诊断标准者;病历资料不全者;感染人类免疫缺陷病毒者;患者拒绝调研者。本研究已获得安徽神经病研究所附属医院医院伦理委员会批准。

### 1.2 研究方法

①一般情况资料收集:如年龄、性别、主诉、冶游史、出入院诊断。②辅助检查结果记录:血清梅毒螺旋体抗体酶联免疫吸附试验(TP-ELISA)和甲苯胺红不加热血清试验(TRUST),以及

脑脊液TPPA试验[由于较少假阳性及假阴性而常作为脑脊液性病研究实验室实验(VDRL)替代]<sup>[5]</sup>和TRUST试验,根据病情完善有头颅和脊髓的电子计算机断层成像(CT)、磁共振成像(MRI)、磁共振血管成像、肌电图等检查。③冶游史调查:前后问诊两次,以血清梅毒抗体检测报告结果为界,分为报告前冶游史、报告后冶游史。④住院后修正诊断记录:住院期间对入院诊断的修正,出院诊断为最终诊断。

### 1.3 统计学处理

采用SPSS 23.0软件对相关数据进行统计分析。计数资料采用Fisher确切概率法检验,对入院和修正诊断、前后冶游史问诊情况进行一致性检验(Kappa检验)、优势性检验(McNemar检验), $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 22例患者基线资料

22例患者中男性15人、女性7人,中位年龄为54.5岁(年龄范围20岁~83岁);否认吸毒史、输血史。部分患者曾被疑诊或误诊为阿尔兹海默病、正常颅压脑积水、症状性癫痫、多系统萎缩、多发性周围神经病、慢性脑缺血、快速进展性痴呆、酒精性脑病、共济失调综合征、慢性炎症性脱髓鞘性神经根炎、急性脊髓炎、运动神经元病等,且在部分病例中,肝豆状变性、脊髓小脑共济失调、腔隙性脑梗死、运动轴索型周围神经病、糖尿病周围神经病等合并存在。所有患者血清TRUST、TP-ELISA阳性,脑脊液TPPA阳性。具体情况详见表1。

表1 神经梅毒临床分型及诊断情况

项目	出院诊断	文献报道	初步诊断	修正诊断	误诊或漏诊	合并神经疾病
无症状神经梅毒	6	143	2	4	4	6
脑脊膜神经梅毒	2	63	1	1	1	2
血管型梅毒	4	49	1	3	3	0
脊髓痨	3	33	0	2	3	1
麻痹性痴呆	7	141	4	6	3	3
总计	22	429	8	16	14	14

### 2.2 神经梅毒分型诊断的情况分析

根据国内外文献神经梅毒分型报道整理如下:①无症状神经梅毒约占神经梅毒临床报道的1/3<sup>[6]</sup>;②据Drago F等<sup>[7]</sup>报道,有症状神经梅毒286例中,麻痹性痴呆141(49%),脑脊膜神经梅毒63(22%),血管型梅毒33(11.5%),脊髓痨33

(11.5%),梅毒树胶肿10(3.5%),癫痫6(2%),一般将树胶肿、癫痫归为血管型梅毒。本研究与文献神经梅毒分型的Fisher检验 $P = 0.594 > 0.05$ 。

### 2.3 神经梅毒患者的入院诊断、修正诊断情况分析

以出院诊断为基准,发现8例入院、修正诊断正确,8例入



院诊断错误、修正诊断正确,6例入院、修正院诊断错误。入院诊断正确率36.4%,修正诊断正确率72.7%,入院、修正诊断 McNemar 检验  $P=0.008 < 0.05$ ; Kappa 检验  $Kappa=0.353, P=0.03 < 0.05$ ,前后一致性尚可。

#### 2.4 提供冶游史情况统计学分析

设定问诊时承认冶游为阳性,配偶感染后的被动传染及隐瞒冶游为阴性。报告前承认冶游者2例,被动传染1例,阳性率9.1%。报告后承认冶游者20例,阳性率90.9%。前后冶游史 McNemar 检验  $P=0.000 < 0.01$ ; Kappa 检验  $Kappa=0.009, P=0.746 > 0.05$ ,前后一致性差。

#### 2.5 神经梅毒合并神经系统疾病情况分析

有症状神经梅毒合并神经系统疾病者8例,不合并者8例,无症状神经梅毒6例均合并其他神经系统疾病,对有、无症状神经梅毒合并神经疾病 Fisher 检测  $P=0.04 < 0.05$ 。

### 3 讨论

梅毒95%由性接触传播<sup>[8]</sup>,似与临床冶游问诊情况不符。58.1%的神经梅毒患者明确否认不洁性接触史<sup>[9]</sup>,一项基于137篇神经梅毒的荟萃分析发现,60%患者未提供梅毒感染及早期青霉素治疗史,38%的文章缺乏冶游、感染途径、生殖器溃疡等病史<sup>[7]</sup>。本研究发现报告前后冶游史问诊一致性差,致使前期梅毒的临床病情演变、用药及病程等信息缺乏,有可能造成病情延误。冶游史涉及患者隐私,梅毒感染可带来羞耻、自我价值丧失、家庭关系破裂、暴力等不良后果<sup>[10]</sup>,多数患者选择隐瞒冶游史。梅毒临床表现缺乏特异性,病情演变复杂,被称为“伟大的模仿者”。有、无症状神经梅毒合并神经疾病的 Fisher 法检测  $P < 0.05$ ,与无症状神经梅毒多在其他神经科疾病就诊时发现、漏诊率高有关,而部分有症状神经梅毒合并其他神经科疾病,某种程度上引起神经梅毒误诊或漏诊。本研究与文献梅毒分型构成比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),说明本研究出院诊断基本符合神经梅毒的发病情况(样本与总体构成类似,抽样误差或偏倚较小),修正诊断正确率较入院时明显提高,但远非满意,也说明该病极易被误诊或漏诊。下面从麻痹性痴呆、脊髓痨、血管型神经梅毒、无症状性神经梅毒及脑膜神经梅毒五个方面对临床误诊情况进行分析阐述。

麻痹性痴呆常见于初次感染后5年~25年的个体,起初表现健忘、性格改变,继而表现为躁狂、抑郁或精神分裂、痴呆、全身肌力减退、肢体瘫痪、大小便失禁等,病程早期脑脊液、磁共振等神经学检查可正常。本组误诊和漏诊的共3例:1例初被怀疑阿尔兹海默病、正常颅压脑积水、症状性癫痫,合并有2型糖尿病,有头部外伤史、慢性脑缺血改变,疾病定性有一定困难,但结合患者临床表现、脑室系统扩大、梅毒抗体筛查、脑脊液生化等综合考虑;1例为肝豆状变性患者,梅毒感染病史较长,渐进性加重,有感觉性共济失调、精神行为异常表现,单纯原发病治疗病情无明显缓解,但确诊后予及时驱梅治疗病情改善;1例曾于外院精神科被误诊为快速进展性痴呆,患者长期饮酒史、MRI提示腔隙性脑梗死,但病程及发病特点呈慢性渐进性过程,予加青霉素等治疗病情改善。3例患者均合并有其他神经系统疾病,造成鉴别诊断的困难,对漏诊、误诊造成一定影响。临床50.8%以上的麻痹性痴呆发生误诊,原因包括:①被误诊为精神病;②隐瞒冶游史、性病史;③被误诊为脑血管性痴呆等器质性疾病;④梅毒抗体的检测不及时;⑤部分医师对该病认识不

足<sup>[11]</sup>。因此,这就要求我们深入了解神经梅毒误诊原因,同时采取针对性措施。

脊髓痨占神经梅毒的11.1%<sup>[12]</sup>,其多发生在梅毒感染后的10年~30年,以走路不稳、双下肢针刺样疼痛、深感觉障碍、排尿障碍及闭目难立征阳性为主要的临床表现<sup>[6]</sup>。脊髓实质受损不明显时,MRI可无异常发现,临床常用短潜伏期体感诱发电位(SEP)来检测该病的深感觉传导障碍<sup>[13]</sup>。本组3例均被误诊:1例诊断为共济失调综合征,有感觉性共济失调和神经症,而感觉性共济失调多为脊髓痨的特征表现,神经症在神经梅毒晚期常可出现,随后梅毒血清、脑脊液检测阳性提示;1例被误诊为多发性神经病,表现为膝以下针刺觉减退、跨阈步态,未见下运动神经元瘫痪及自主神经障碍,但脑脊液梅毒抗体阳性、蛋白1.102g/L、白细胞(WBC)  $20 \times 10^6/L$ 明确诊断;1例被误诊为慢性炎症性脱髓鞘性神经根炎,有视神经萎缩改变,脑脊液梅毒抗体阳性、WBC  $76 \times 10^6/L$ 、蛋白1.26g/L,从一元论及诊疗过程考虑诊断。一项研究脊髓痨误诊文献发现,病程短、临床表现“不典型”、对脊髓痨认识不足是重要原因,建议对有共济失调、深感觉障碍、Romberg征阳性等症状患者应做血清和脑脊液梅毒检测<sup>[14]</sup>。

血管型神经梅毒,主要指梅毒的脑、脊髓膜的血管病变,多发生于螺旋体感染后2年~3年,临床症状表现复杂多变,如发生在脑膜血管则表现为偏瘫、感觉障碍、失语等改变;若发生在脊髓膜血管,呈慢性进展,可突然出现横贯性脊髓炎<sup>[6]</sup>。脊髓MRI可见脊髓实质长节段的“烛光征”,脑脊液检查可见蛋白增高,细胞数增多,以淋巴细胞为主,确诊必须依据血清及脑脊液梅毒抗体检测<sup>[15]</sup>。本组3例被误诊:1例为年轻女性,初被诊为急性脊髓炎,病情进展较快,有大小便功能障碍、深反射减弱、双侧Lasegue征阳性,双侧直腿抬高试验45°阳性,加强试验阳性,而脑脊液白细胞、蛋白明显升高,淋巴细胞为主,脑脊液病毒抗体(TORCH系列)阳性,经抗梅毒治疗明显好转,指标转阴;1例为老年女性,被误诊为多发性周围神经病,肌电图提示周围神经病变,磁共振提示侧脑室、半卵圆中心缺血,查体四肢肌力减退,右上肢重于左上肢,双下肢对称,双巴氏征(±),四肢针刺觉减退,有上、下运动神经元损害,脑脊液梅毒抗体阳性、白细胞  $12 \times 10^6/L$ 、蛋白0.47g/L,无法用单一血管病变解释所有病情,但用梅毒一元论并排除其他疾病情况下考虑诊断;1例被误诊为三叉神经痛,病因考虑为脑膜血管梅毒<sup>[16]</sup>,倾向小脑上动脉、小脑前下动脉、椎动脉等血管周围炎压迫致三叉神经致病,梅毒常通过分泌黏多糖酶、透明质酸酶等破坏血管支架、促进组织坏死致病。

目前对无症状性神经梅毒的认识存在争议,其神经系统是无症状的,个别瞳孔异常,头颅影像无明显异常,诊断主要依据血清和脑脊液梅毒相关抗体检测,脑脊液细胞数  $> 5 \times 10^6/L$ 。而脑脊液白细胞增多被认为是神经梅毒活动的敏感指标而非特异性的<sup>[17]</sup>,因此诊断需考虑实验室检测效率、抗生素使用、发病时间、病程、个体差异等因素。其在感染后1年~1.5年时CSF异常发生率最高,未经治疗23%~87%可发展为临床神经梅毒<sup>[18]</sup>。本组6例都于其他神经系统疾病就诊时发现,无脑脊液无法做出诊断,但脑脊液通常用于诊断先天性梅毒和三期梅毒,以及出现神经症状时<sup>[19]</sup>。6例患者均有其他神经系统基础疾病,予脑脊液梅毒抗体、生化等检查并结合临床表现进一步鉴

别后得出诊断。脑脊液作为常规筛查梅毒存在争议及操作中的困难,但鉴于神经梅毒的复杂性,对于神经疾病合并梅毒是否常规检查值得商榷。

脑脊膜神经梅毒包括梅毒性脑膜炎、梅毒性脊膜炎。梅毒性脑膜炎一般感染后2年内发病,约1/3患者有颅高压、脑膜刺激征,约40%患者有脑神经受累,尤其是Ⅲ、Ⅵ、Ⅶ、Ⅷ对脑神经,早期CT或MRI检查无明显异常,中晚期MRI见脑膜和脑表面异常信号<sup>[6]</sup>。梅毒性脊膜炎多由脑膜炎蔓延而来,表现相应脊髓节段神经根炎,如坐骨神经痛等。本组一例被误诊为慢性缺血性脑血管病、神经梅毒无症状型,先予改善循环、营养神经等治疗效果不佳,但抗梅毒治疗后明显缓解,故考虑脊膜神经梅毒。脑膜神经梅毒属于神经梅毒间质性改变,多伴有血管炎性病变,感觉障碍相对运动障碍多且重,易误诊为周围神经病。部分神经梅毒早期可表现为周围神经病样改变,但随着疾病进展会有不同,早期诊断对于此类疾病的鉴别有重要意义。

神经梅毒临床表现不典型或无症状,加上多数患者倾向隐瞒冶游史,极易造成误诊和(或)漏诊,因此神经科住院患者应常规梅毒血清抗体检测,必要时脑脊液进一步检测。临床医生应总结误诊原因、认识不足,根据各型神经梅毒发病特点对疾病进行准确的定性、定位分析。目前神经梅毒误诊的研究基本为回顾性分析,其合并其他神经疾病报道较少,缺乏多中心、大样本的前瞻设计、统计分析。鉴于梅毒的高发病率、高误诊率,有必要进一步总结、探讨神经梅毒的发病特点及误诊原因。

参 考 文 献

[1] Yang S, Wu J, Ding C, et al. Epidemiological features of and changes in incidence of infectious diseases in China in the first decade after the SARS outbreak: an observational trend study[J]. *The Lancet Infectious Diseases*, 2017, 17(7): 716-725.

[2] Liu LL, Zheng WH, Tong ML, et al. Ischemic stroke as a primary symptom of neurosyphilis among HIV-negative emergency patients[J]. *Journal of the Neurological Sciences*, 2012, 317(1-2): 35-39.

[3] 甘仰本, 徐丹, 谢玉庆, 等. 艾滋病低流行区暗娼人群干预的单位成本分析[J]. *中国艾滋病性病*, 2013(1): 13-16.

[4] 中国疾病预防控制中心性病控制中心, 中华医学会皮肤性病学

分会性病学组, 中国医师协会皮肤科医师分会性病亚专业委员会. 梅毒、淋病、生殖器疱疹、生殖道沙眼衣原体感染诊疗指南(2014)[J]. *中华皮肤科杂志*, 2014, 47(5): 365-372.

[5] Marra CM. Neurosyphilis [C]. *American Academy of Neurology*, 2015, 21: 1714-1728.

[6] 廖元兴. 神经梅毒的分型及诊断[J]. *皮肤性病诊疗学杂志*, 2014, 21(1): 88-90.

[7] Drago F, Merlo G, Ciccarese G, et al. Changes in neurosyphilis presentation: a survey on 286 patients[J]. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, 2016, 30(11): 1886-1900.

[8] 刘全忠, 王千秋. 性传播疾病[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 1-10.

[9] 陈勇, 顾红岩, 张玲, 等. 117例神经梅毒临床流行病学特征分析[J]. *中国艾滋病性病*, 2015(10): 879-883.

[10] Gottlieb SL, Low N, Newman LM, et al. Toward global prevention of sexually transmitted infections (STIs): the need for STI vaccines[J]. *Vaccine*. 2014, 32(14): 1527-1535.

[11] 胡满基, 陈圣祺, 伍毅, 等. 对国内394例麻痹性痴呆病例荟萃分析[J]. *四川精神卫生* 2012, 25(1): 14-17.

[12] Berger JR. Neurosyphilis and the spinal cord: then and now[J]. *J Nerv Ment Dis*, 2011, 199(12): 912-913.

[13] 郭冬梅, 陈海, 贾茜, 等. 脊髓痨11例临床特点及诊断依据分析[J]. *脑与神经疾病杂志*, 2007, 15(4): 296-297.

[14] 吴哲, 柳忠兰, 韩学艳, 等. 脊髓痨的临床特点及误诊原因分析[J]. *中国全科医学*, 2012, 15(26): 3034-3035.

[15] 胡洪涛, 闫欣, 郭笑磊. 梅毒性脊髓炎临床和影像学分析(附2例报告并文献复习)[J]. *中风与神经疾病杂志* 2015, 32(9): 797-802.

[16] Harifi G, Louhab N, Kissani N. Trigeminal neuralgia revealing neurosyphilis [J]. *Revue Neurologique*, 2009, 165(11): 988-990.

[17] Tuddenham S, Ghanem KG. Neurosyphilis: knowledge gaps and controversies[J]. *Sex Transm Dis*, 2017, 45(3): 1.

[18] 韩国柱, 蒋明军, 张心保. 神经梅毒的诊断和治疗[J]. *中华皮肤科杂志*, 2000, 33(3): 205-207.

[19] Workowski KA, Bolan GA. Prevention: sexually transmitted diseases treatment guidelines[J]. *Ann Emerg Med*, 2015, 66(5): 526-528.

(收稿日期:2019-06-24)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2020.06.035

· 皮肤性病学 ·

# 尖锐湿疣患者催乳素及其受体的表达与临床意义

贝宏<sup>△</sup> 李晶 杨万英

深圳市龙华区人民医院皮肤与性病科, 广东 深圳 518109

【摘要】 目的 探究尖锐湿疣患者催乳素及其受体的表达与临床意义。方法 随机抽取2017年1月至2018年12月深圳市龙华区人民医院诊治的50例尖锐湿疣患者和50例健康体检者为研究对象。采用随机试验对照方法,将50例尖锐湿疣患者设为观察组,其中初诊36例,复发14例;将50例健康体检者设为对照组。所有纳入对象均予以化学发光检测法检测血液催乳素;同时,对照组健康体检者进行包皮催乳素及其

<sup>△</sup>【通讯作者】 贝宏, E-mail: 80297085@qq.com

受体表达水平检测,比较检测结果。**结果** 观察组中男女患者各项检测指标水平平均高于对照组,其差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$ );初诊中男女患者催乳素水平平均低于复诊中男女患者催乳素水平,其差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$ )。**结论** 催乳素能够促进局部皮肤组织生成。催乳素水平越高,尖锐湿疣发生率越高,这对揭示尖锐湿疣复发具有一定的临床意义。

【关键词】 尖锐湿疣;催乳素;受体;临床意义;化学发光检测法

【中图分类号】 R759

【文献标识码】 A

## Expression and clinical significance of prolactin and its receptor in patients with condyloma acuminatum

BEI Hong<sup>△</sup>, LI Jing, YANG Wanying. Department of Dermatology and Sexually Transmitted Diseases, People's Hospital of Longhua District, Shenzhen 518109, Guangdong, China

【Abstract】 **Objective** To explore the expression and clinical significance of prolactin (PRL) and its receptor in patients with condyloma acuminatum (CA). **Methods** From January 2017 to December 2018, 50 patients with CA and 50 healthy persons were randomly selected as the study objects. 50 patients with CA were set as the observation group, including 36 cases initially diagnosed and 14 cases recurred; the 50 healthy people were chosen as the control group. All the subjects were tested for PRL by chemiluminescent detection. Meanwhile, the patients in the control group were tested for PRL and its receptor expression level, and the results were compared.

**Results** The levels of detection indexes in the observation group were higher than those in the control group, with statistically significant differences between the two groups (all  $P < 0.05$ ). The PRL levels of male and female patients initially diagnosed were lower than those of patients recurred, with statistically significant differences (all  $P < 0.05$ ). **Conclusions** Prolactin can promote local skin tissue formation. The higher the level of prolactin, the higher the incidence of CA, which has certain clinical significance to reveal the recurrence of CA.

【Key words】 Condyloma acuminatum (CA); Prolactin (PRL); Receptor; Clinical significance; Chemiluminescence detection

尖锐湿疣(condyloma acuminatum, CA)是通过人乳头瘤病毒感染外生殖器、肛周等部位所引起的一类常见且容易复发的传染性疾病。据有关研究资料统计<sup>[1]</sup>, CA复发率高达59%,且近年部分研究证实<sup>[2]</sup>, 细胞免疫与CA发生、转归之间密切相关。催乳素(prolactin, PRL)由垂体前叶所分泌,是临床常见的一类蛋白多肽激素。同时, PRL分泌与多种垂体和细胞分泌相关,常见为自分泌、旁分泌。近些年来,对其受体的研究逐渐增多,发现PRL与多种疾病联系紧密,如皮肤疾病、内分泌疾病和乳腺疾病等<sup>[3]</sup>。PRL除常见于内分泌器官外,重要的合成及靶向器官中,以皮肤作为主要分泌对象,并在细胞增殖、分化中占据着重要地位,与免疫应答等生理过程之间关系紧密。为了提高CA诊断率,本研究分析了CA患者血液中PRL水平中皮损伤催乳素受体(prolactin receptor, PRLR)的表达情况。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

随机抽取2017年1月至2018年12月深圳市龙华区人民医院诊治的50例CA患者和50例健康体检者作为研究对象。50例CA患者中,初诊36例,复发14例。纳入标准:①CA患者均经临床专业医师确诊;②所有纳入对象均同意并自愿参与本次研究;③本研究已经深圳市龙华区人民医院伦理委员会审核批准。排除标准:①口服大量雌激素、避孕药和雌激素;②存在影响本次研究顺利开展的其他疾病;③临床一般资料不全。

### 1.2 研究方法

本研究采用随机试验对照方法。将50例CA患者设为观察组,将50例健康体检者设为对照组。观察组患者中,初诊患者36例(男20例,女16例),年龄范围19岁~38岁,年龄(24.6±2.9)岁,复发患者14例(男5例,女9例),年龄范围23

岁~38岁,年龄(26.5±3.1)岁。对照组健康体检者中,男25例,女25例,年龄范围18岁~39岁,年龄(22.3±2.4)岁。两组成员一般资料比较,其差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$ ),具有可比性。

### 1.3 检测方法

1.3.1 主要仪器及试剂 研究采取化学发光免疫分析,仪器为美国Beckman coulter Access 2;罗氏公司:PRL试剂;日本Olympus株式会社:BX51-P双目电子显微镜;武汉博士德公司生产免疫抗人PRLR抗体。

1.3.2 检测实施 所有参与对象分别取静脉血3mL/人,并注入至干燥试管内,离心血清检测,按照说明书要求实施。免疫组化SP法:本次检测所采取方式为免疫组织化学链霉素抗生物素蛋白-过氧化物酶连接(SP法),操作步骤严格依据说明书进行。术中收集组织标本,取观察组患者皮肤组织样本,为尖锐湿疣皮损,以及对对照组健康体检者皮肤组织,组织固定液为4%甲醇液,包埋采取石蜡进行,并将标本切片,切至4 $\mu$ m。切片应当进行脱蜡处理,阻断内源性过氧化物酶可以采取3%过氧化氢溶液,孵育5min~10min后进行抗原检测,时间为3min,此时可以封闭正常山羊血清,时间为10min,此时可以添加一抗,处于37 $^{\circ}$ C下进行修复,时间为1h,利用生物素对二抗和链霉素-过氧化物酶(SP)加以标记,保存在冰箱中,温度设置为37 $^{\circ}$ C,总计孵育时间为30min。然后,采取DAB进行显色,复染采取苏木精,后脱水、透明以及封片。

1.3.3 结果判定 阳性细胞<sup>[4]</sup>:予以免疫组化结果判断,棕黄色染色部位分布于胞质、包膜,并依据着色强度、百分比判断,确定PRLR表达的半定量分级:①细胞着色后强度分级为以下4类:无色:0分;浅黄色:1分;黄色:2分;棕黄色:3分。②依据阳

性细胞百分比进行分类:  $\leq 10\%$  计 0 分;  $11\% \sim 25\%$  计 1 分;  $26\% \sim 50\%$  计 2 分;  $51\% \sim 75\%$  计 3 分;  $\geq 76\%$  计 4 分。依据上述 2 项分值乘积,分为以下几类标准:阴性(-)计 0 分;强弱性(+)计 1 分~4 分;阳性(++)计 6 分~8 分;强阳性(+++)计 9 分~12 分。利用单盲片,切片中随机选取 5 个高倍( $\times 400$ )视野,此时可以获取平均数,对本标本半定量等级进行判断,阳性标本数/总标本数 $\times 100\%$  = 表达阳性率。PRL 正常水平:男性参考数值为 4.04ng/mL ~ 15.20ng/mL;非孕女性为 4.79ng/mL ~ 23.30ng/mL。

#### 1.4 统计学处理

采用 SPSS 19.0 软件对相关数据进行统计分析。计数资料以频数(百分数)[ $n(\%)$ ]表示,采用 $\chi^2$ 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 两组研究对象 PBL 表达水平比较

观察组中男女患者 PRL 水平均高于对照组男女体检者,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 两组研究对象 PBL 表达水平比较 (ng/mL,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	男( $n=25$ )	女( $n=25$ )
观察组	21.26 $\pm$ 4.65	29.69 $\pm$ 6.15
对照组	8.32 $\pm$ 3.56	12.36 $\pm$ 4.65
$t$ 值	11.048	11.239
$P$ 值	0.000	0.000

### 2.2 观察组初诊和复发患者 PBL 表达水平比较

观察组中,初诊男女患者 PBL 水平均低于复诊男女 PBL 水平,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 观察组初诊和复发患者 PBL 表达水平比较 (ng/mL,  $\bar{x} \pm s$ )

类别	性别	例数	PBL
初诊	男	20	19.26 $\pm$ 5.56
	女	16	26.65 $\pm$ 6.45
复发	男	5	23.32 $\pm$ 6.45
	女	9	30.56 $\pm$ 6.78
$t_1$ 值			2.384
$P_1$ 值			0.021
$t_2$ 值			2.089
$P_2$ 值			0.042

注: $t_1$ 值和 $P_1$ 值为初诊和复诊中男性患者比较, $t_2$ 值和 $P_2$ 值为初诊和复诊中女性患者比较

## 3 讨论

PRL 为一类细胞因素,同时为多肽类激素,将其定义为一类可以刺激乳腺发育和泌乳垂体因子。其组成成分中,含有 199 个氨基酸残基,内部含有 3 个二硫键的单链蛋白质,由 4 个反向平行螺旋构成,分子量为 22kD。作为一类激素,与生长激素、胎盘催乳素共同属于 PRL 家族,且结构相似,序列同源,具备重叠生物学性质<sup>[5]</sup>。人类和哺乳动物中,往往垂体前叶素中存在分

泌 PRL 的细胞,并产生 PRL;同时,部分垂体外组织中,乳腺、子宫和淋巴细胞中均含有不同水平 PRL,对自分泌、旁分泌起着重要作用<sup>[6]</sup>。因为转录、翻译不同,对 PRLR 可以分为以下 2 类亚型:短型分子量为 36kDa,对 PRL 亲和力偏低;长型分子量为 87kDa,对 PRL 亲和力偏高。对同种型结构分析,细胞自身外结构域相同,当细胞内部大小序列排列不同,会伴有可溶性 PRLR,含有膜受体细胞外结构域<sup>[7]</sup>。

对于 CA 患者来说,机体内 PRL 水平偏高,基底细胞层作为 PRL、PRLR 主要表达形式,PRL 能够促进表皮角质形成细胞(KC)增殖,在体外皮肤 KC 培养中,KC 分化程度与 PRLR 之间表达程度密切相关<sup>[8]</sup>。在皮肤免疫系统中,PRLR 均可以在皮肤免疫系统中表达,发挥真皮 T 细胞、B 细胞、巨噬细胞等增殖作用,并抑制糖皮质激素,发挥诱导淋巴细胞凋亡作用<sup>[9]</sup>。因为 PRL 可以促进机体产生 B 细胞抗原反应性、免疫球蛋白及抗体,往往机体内 Th-1 细胞分泌提升,能够促使巨噬细胞分泌,发挥抗肿瘤作用<sup>[10]</sup>。本研究结果证实,观察组男女患者 PRL 水平均高于对照组健康男女体检者,其差异均具有统计学意义(均  $P < 0.05$ )。PRLR 受体若处于阳性状态,集中部位为基底层、棘层细胞峡部,特点为强阳性表达,在角质层细胞中表达较少。这进一步提示,PRL 数量增多与基底层细胞增殖联系紧密,在血管增殖及行程中起到重要作用。本研究中,将观察组 50 例患者进行分类,其中复发患者 14 例,初诊患者 36 例,通过分析尖锐湿疣患者、健康体检者中男女 PRL 水平,经诊断后,尖锐湿疣患者水平显著偏高,其差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。观察组复发患者中基础 PRL 水平均高于 30ng/mL,称之为高催乳素血症,其常见特征为月经不规则、不孕、流产等。同时,人乳头瘤病毒与性激素血清中雌二醇、孕酮具有一定协同关系,激素可以通过对细胞因子水平调控从而影响 CA 发生及转归<sup>[11]</sup>。有关研究表明,对临床 CA 患者,若处于顽固性复发合并泌乳素血症,治疗选择口服溴隐亭,可以有效降低机体内 PBL 水平和疾病复发率<sup>[12]</sup>。由此得出,性激素水平高低往往与人乳头瘤病毒致病性联系紧密,当性激素水平升高,则致病率显著升高。结果证实,两者之间呈正相关。CA 的复发主要是由于泌乳素作为性激素增高了生殖细胞对 HPV 的易感性,且 PRL 在 HPV 感染中具有协同作用,与 CA 的发生和转归具有密切关系。针对女性复发性 CA 患者,临床可以建议开展性激素检查,对异常者采用合理治疗措施干预,减少复发发生率<sup>[13]</sup>。有关研究表明,血管刺激和形成中,23kDa PRL 发挥着一定作用,且 16 kDa PRL 可以与血管内皮细胞相结合,抑制血管内皮细胞迁移并收缩血管,有效降低血管通透性<sup>[14]</sup>。本研究中,部分复发性 CA 患者 PRL 水平升高较为明显。研究侧重点为部分复发 CA 患者,与正常人群比较,CA 患者 PRL 水平显著上升。从研究中进一步得出,对皮肤破损患者来说,PRLR 表达较强,促进 HPV 生成,促进角质形成,引起细胞异常分化,与 PRLR 表型表达存在异变相关,与 PRL 结合力发生增强,但对其发生机制仍然需要进一步深入探讨<sup>[15]</sup>。

综上所述,PRL 能够促进局部皮肤组织生成,PRL 水平越高则尖锐湿疣发生率越高,对揭示尖锐湿疣复发具有一定的临床意义。

## 参 考 文 献

- [1] 江中洪,江玉娥,曾茂森,等.泌乳素及其受体在尖锐湿疣的表达[J].中国麻风皮肤病杂志,2019,35(1):25-27,64.

- [2] 单孔荣,李林妍,王红丽,等. 尖锐湿疣患者 HPV 感染与细胞免疫功能的关系研究[J]. 中国实验诊断学,2017,21(5):828-830.
- [3] 陈惠勇,杨文林,林立,等. 程序性死亡分子 1 及其配体 1 在尖锐湿疣患者外周血 T 淋巴细胞的表达及意义[J]. 中华皮肤科杂志,2016,49(8):551-554.
- [4] Zimmermann P, Finn A, Curtis N. Does BCG vaccination protect against non-tuberculous mycobacterial infection? a systematic review and meta-analysis [J]. J Infect Dis,2018,218(5):679-687.
- [5] 史毓杰,杨文林,林立,等. MyD88 通路关键因子 IRAK1、IRAK4 和 TRAF6 在尖锐湿疣组织中的表达[J]. 临床与实验病理学杂志,2017,33(12):1371-1373.
- [6] 贾月琴,姜新,石长珠,等. 瘦素及瘦素受体在妊娠期尖锐湿疣组织中的表达及意义[J]. 皖南医学院学报,2016,35(5):470-472.
- [7] 赵军,张静,丁浩,等. 光动力联合电灼、干扰素治疗对尖锐湿疣患者粘附分子、Toll 样受体及细胞因子表达的影响[J]. 中国性科学,2018,27(7):135-138.
- [8] 郑楷平,吴剑波,刘琴,等. 尖锐湿疣 SHP-1、EGFR 表达与预后的关系[J]. 中国性科学,2016,25(3):70-73.
- [9] 胡永轩,谭妙娟,周洗苕,等. ALA-PDT 对尖锐湿疣凋亡及细胞因子的影响[J]. 临床与病理杂志,2016,36(1):61-66.
- [10] 陈欢,俞新民. 咪喹莫特与重组人干扰素  $\alpha$ -2b 对尖锐湿疣的临床疗效及安全性评价[J]. 中国临床药理学杂志,2016,32(2):147-149.
- [11] 朱小霞,周强,程浩,等. 尖锐湿疣患者皮损中 TLR7/9 相关信号通路蛋白的表达[J]. 中华实验和临床病毒学杂志,2016,30(1):26-29.
- [12] 李晔,李斌,宁波,等. 尖锐湿疣患者人乳头状瘤病毒感染状况及免疫功能分析[J]. 中华医院感染学杂志,2016,26(14):3299-3301.
- [13] 余兵,肖文,赵恒光,等. 老年尖锐湿疣患者人乳头瘤病毒基因型及复发危险因素[J]. 中国老年学杂志,2016,36(15):3778-3779,3780.
- [14] Nguyen PC, Madani A, Santucci P, et al. Cyclophostin and cyclophostins analogues, new promising molecules to treat mycobacterial-related diseases [J]. Int J Antimicrob Agents,2018,51(4):651-654.
- [15] 王军,陈希颖,刘雯蓓,等. 血小板源性生长因子 B 及受体  $\alpha$ mRNA 在复发性尖锐湿疣皮损中的表达与意义[J]. 重庆医学,2017,46(13):1773-1774,1778.

(收稿日期:2019-06-28)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2020.06.036

· 皮肤性病学 ·

## 解脲支原体、人型支原体感染与子宫内膜息肉的相关性及子宫内膜息肉对妊娠结局的影响

陈倩莹<sup>△</sup> 杨兆林 陈茵 刘颖 石慧芬

广东省人民医院南海医院妇科,广州 528200

**【摘要】** 目的 研究解脲支原体、人型支原体感染与子宫内膜息肉的相关性及子宫内膜息肉对妊娠结局的影响。方法 选取2017年7月至2018年5月广东省人民医院南海医院诊治的100例子宫内膜息肉患者作为研究对象,将其设为病例组,将100例子宫内膜线规整女性设为对照组。将病例组中无避孕性生活至少12个月而未孕的69例患者纳入不孕不育亚组,其余31例作为孕育亚组。FQ-PCR分析病例组和对照组两组患者支原体的检出率,比较两组患者的解脲支原体、人型支原体、两者合并感染情况及与子宫内膜息肉的相关性,分析子宫内膜息肉对妊娠结局的影响。结果 病例组解脲支原体、人型支原体及合并感染检出率均高于对照组,差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$ )。与对照组病理结果相比,病例组EP组织中出现严重的炎症反应。非条件 Logistic 回归显示,解脲支原体、人型支原体感染均是子宫内膜息肉的独立影响因素。病例组中不孕不育亚组支原体感染总检出率均明显高于孕育亚组,差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$ ),且不孕不育亚组1年妊娠率为55.1%,妊娠时间(6.58 $\pm$ 3.16)个月。结论 子宫内膜息肉与解脲支原体、人型支原体感染呈正相关且在一定程度上影响子宫内膜息肉患者妊娠率及妊娠结局。

**【关键词】** 解脲支原体感染;人型支原体感染;子宫内膜息肉;妊娠结局

**【中图分类号】** R759

**【文献标识码】** A

**Correlation between *Urea-plasma urealyticum* and *Mycoplasma hominis* infection and endometrial polyp and the effect of endometrial polyp on pregnancy outcomes** CHEN Qianying<sup>△</sup>, YANG Zhaolin, CHEN Yin, LIU Ying, SHI Huiifen. Department of Gynecology, Nanhai Hospital, Guangdong People's Hospital, Guangzhou 528200, Guangdong, China

**【Abstract】 Objective** To study the correlation between *Urea-plasma urealyticum* (Uu) and *Mycoplasma*

**【基金项目】** 2019年度佛山市卫生和计划生育局医学科研课题(20190205)

<sup>△</sup>**【通讯作者】** 陈倩莹, E-mail: chuangxi9282828@163.com

hominis (Mh) infection and endometrial polyp and the effect of endometrial polyp (EP) on pregnancy outcome.

**Methods** 100 patients with EP in our hospital from July 2017 to May 2018 were taken as the case group, and 100 women with normal endometrial line were taken as the control group. 69 patients in the case group who had sex without contraception for at least 12 months without pregnancy were included in the infertility subgroup, and the remaining 31 cases were included in the gestation subgroup. FQ-PCR was used to analyze the detection rates of Mycoplasma in two groups. The Uu, Mh and co-infection and their correlation with EP was compared between the two groups to analyze the effect of EP on pregnancy outcomes. **Results** Uu, Mh and co-infection detection rates were significantly higher in the case group than those in the control group, with statistically significant differences (both  $P < 0.05$ ). Compared with the control group, there were severe inflammatory reactions in EP in the case group. Uu and Mh infection were all independent influencing factor of EP. The total detection rate of Mycoplasma infection in infertility subgroup was significantly higher than that of gestation subgroup (both  $P < 0.05$ ). The pregnancy rate in a year of the infertility subgroup was 55.1%, and the gestation time was  $(6.58 \pm 3.16)$  months. **Conclusions** The endometrial polyp is positively correlated with Uu and Mh infection and has certain impact on the pregnancy rate and pregnancy outcome of patients.

**【Key words】** Urea-plasma urealyticum (Uu) infection; Mycoplasma hominis (Mh) infection; Endometrial polyps (EP); Pregnancy outcome

子宫内膜息肉(endometrial polyp, EP)是一种子宫内膜腺体和纤维间质局限增生隆起而形成的带蒂的瘤样病变,可引起阴道不规则出血,甚至造成不孕不育的严重后果<sup>[1-2]</sup>。近年来,中国的EP发病率逐年攀升,严重影响国民身体健康。解脲支原体(*Urea-plasma urealyticum*, Uu)和人型支原体(*Mycoplasma hominis*, Mh)是寄居于人类生殖道黏膜的微生物,是引起女性生殖道支原体感染的常见种类,在女性群体中的感染率较高<sup>[3,4]</sup>。Uu和Mh可导致黏膜细胞损伤,继而引发以巨噬细胞为主的炎症反应,诱使子宫内环境发生改变<sup>[5]</sup>。但是目前生殖道支原体在女性人群中的感染是否与EP发病率的相关性,以及在EP发病过程中可能产生效应,尚罕有报道。

本研究通过分析子EP与Uu感染、Mh感染的相关性,旨在探寻EP发病原因、发病机制,从而寻求可靠、有效的预防和治疗措施。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选取2017年7月至2018年5月广东省人民医院南海医院诊治的100例经月经干净3d~7d内阴道超声提示EP并经宫腔镜检查+病理组织检查(金标准)确诊的患者作为研究对象,将其设为病例组,于同一时间随机抽取100名月经干净后3d~7d内阴道超声提示子宫内膜线规整的女性作为对照组。纳入标准:①病例组月经干净后3d~7d内阴道超声提示EP,对照组月经干净后3d~7d内阴道超声提示子宫内膜线规整;②宫腔镜检查+病理确诊;④术前月经正常。排除标准:①近1月曾使用抗生素或阴道冲洗;②内分泌疾病;③基础性激素检测异常;④心肝肾功能障碍者。将病例组中满足无避孕性生活至少12个月而未孕的纳入不孕不育亚组,共69例,占69.0%,其余作为孕育亚组,31例,占31.0%。本研究已获患者及家属签署知情同意,并获广东省人民医院南海医院委员会批准。

### 1.2 研究方法

1.2.1 标本采集 病例组和对照组研究对象用阴道窥器扩张后,先用一根棉拭子拭去宫颈口过多的黏液后弃之,然后用另一根棉拭子插入宫颈口约2cm处,旋转10s以取得含上皮细胞的样本,置于无菌试管中送检。

1.2.2 宫腔镜下电切术 病例组患者均在月经结束后第3d~第7d进行,采用5%的葡萄糖溶液用作膨宫处理,确保宫内压力在90mmHg~100mmHg之间,并给予静脉麻醉。帮助患者摆放膀胱截石位,对外阴、阴道及宫颈给予常规消毒,采用手术钳夹住宫颈的前唇,仔细探查宫颈深度,后将宫颈管扩张至10号,向其中置入宫腔镜并膨宫,流量为150mL/min<sup>[6]</sup>。电切术组方法:于宫腔镜直视下,采用环状电极将息肉基底底部切除,电切(仪器购自青岛路博有限公司,生产批号:20130909)的功率与电凝分别为80W~100W、40W~60W,予吉妮钳取少部分正常内膜组织作为对照,术后将息肉组织和正常内膜组织送病理组织学检查,显微镜下查看巨噬细胞数量及集聚情况。患者手术结束后均给予口服黄体酮(生产厂商:浙江仙琚制药股份有限公司,国药准字H20041902),2次/d,每次25mg,连续使用3个月。

1.2.3 FQ-PCR 采用Rocher Lightcycler z 480荧光定量PCR仪检测解脲支原体(Uu)、人型支原体(Mh),试剂盒购自中山大学达安基因股份有限公司。将标本用1mL生理盐水洗涤,收集沉淀物,加入40 $\mu$ L标本裂解液重悬,煮沸5min,离心后取4 $\mu$ L上清液于200 $\mu$ L反应管中,分别加入各种FQ-PCR试剂,同时设置阳性对照和阴性对照。探针引物:Uu: 5'-AAATATTTCAAAGTTCATATGGTCG-3'和Mh: 5'-AACAATAGCTCATACAATTAACAAAAC-3'。按以下条件循环:93 $^{\circ}$ C 120s, 93 $^{\circ}$ C 45s至55 $^{\circ}$ C 60s经10个循环后,再按93 $^{\circ}$ C 30s至55 $^{\circ}$ C 45s经30个循环后电脑自动分析结果。

### 1.3 观察指标

病例组和对照组Uu检出率、Mh检出率及Uu+Mh检出率;记录病例组两亚组随访1年妊娠率及妊娠结局(妊娠3个月内异常阴道流血、腹痛、胚胎停育、宫腔积血情况)。

### 1.4 统计学处理<sup>[7]</sup>

采用SPSS 22.0软件对相关数据进行统计分析。计量资料采用单因素方差分析,均数间采用LSD法进行多重比较,以均数标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示;计数资料采用 $\chi^2$ 检验,以频数(百分数)[ $n(\%)$ ]表示;使用非条件Logistic回归分析判断各因素与二分类因变量的相关性, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组研究对象基线资料比较

病例组:年龄范围25岁~42岁,年龄(31.64±6.17)岁;对照组:年龄范围25岁~40岁,年龄(30.82±6.24)岁。两组基线资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

### 2.2 两组研究对象 Uu、Mh 感染检出率比较

利用 FQ-PCR 法检测病例组和对照组宫颈分泌物中 Uu 检出率、Mh 检出率及 Uu + Mh 检出率。结果显示,病例组中 Uu 的检出率为 35 例(35.0%),Mh 的检出率 27 例(27.0%),Uu + Mh 的检出率为 11 例(11.0%);对照组 Uu 检出率为 16 例(16.0%),Mh 检出率为 10 例(10.0%),Uu + Mh 检出率为 3 例(3.0%),病例组 Uu 检出率、Mh 检出率及 Uu + Mh 检出率均高于对照组,差异均具有统计学意义(均  $P<0.05$ )。具体结果详见表 1。

表 1 两组研究对象 Uu 检出率、Mh 检出率及 Uu + Mh 检出率比较[n(%)]

组别	例数	Uu 检出率	Mh 检出率	Uu + Mh 检出率
病例组	100	35(35.0)	27(27.0)	11(11.0)
对照组	100	16(16.0)	10(10.0)	3(3.0)
$\chi^2$ 值		3.517	5.643	2.175
P 值		0.021	0.029	0.037

注:Uu,解脲支原体;Mh,人型支原体;Uu + Mh,解脲支原体合并人型支原体

### 2.3 两组研究对象 EP 病理学检查结果比较

术后病理学结果显示,EP 组织可见炎症反应严重,中性粒细胞、巨噬细胞大量涌现,并集聚在息肉组织周围;而正常子宫内膜组织无炎性细胞浸润。表明 EP 可能由子宫内膜炎症引起,进一步证实 UU 感染、MH 感染与 EP 有关。具体结果详见图 1(箭头表示巨噬细胞浸润)和图 2。

### 2.4 与 EP 发生相关因素的 Logistic 回归

非条件 Logistic 回归结果表明,Uu、Mh 感染均是 EP 发生的独立影响因素。具体结果详见表 2。

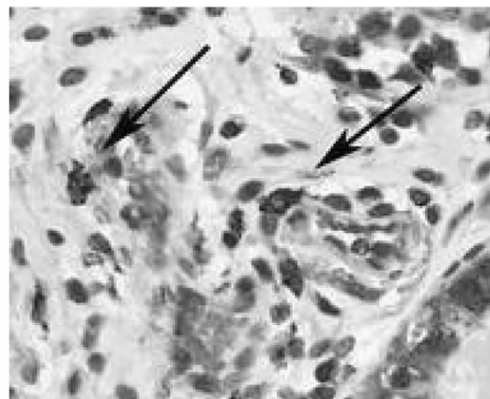


图 1 EP 组织病理学检查结果观察(×200)

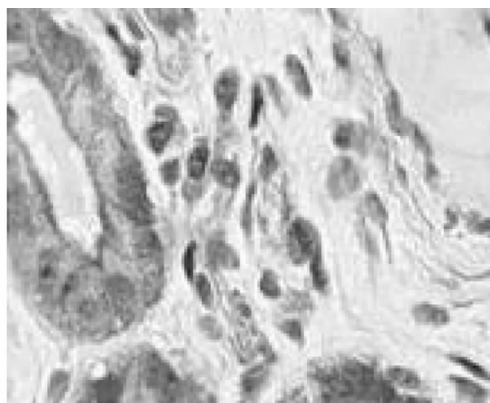


图 2 正常子宫内膜组织病理学检查结果观察(×200)

表 2 Uu、Mh 对 EP 发生的非条件 Logistic 回归

指标	B 值	S. E.	Wald $\chi^2$ 值	df	P 值	OR	OR 95% CI
Uu 感染	0.115	0.324	5.650	1	0.027	0.496	0.263~0.935
Mh 感染	0.036	0.207	4.128	1	0.034	0.721	0.594~0.822

### 2.5 EP 对患者妊娠及妊娠结局的影响

不孕不育亚组 Uu 检出率为 34 例(49.3%),Mh 检出率为 26 例(37.7%),Uu + Mh 检出率为 9 例(13.0%),孕育亚组 Uu 检出率为 3 例(9.7%),Mh 检出率为 1 例(3.2%),Uu + Mh 检出率为 0 例(0.0%),不孕不育亚组支原体检出率显著高于孕育亚组,差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。对不孕不育亚组进行为期 1 年的追踪随访发现,不孕不育亚组进一步妊娠率为 38 例(55.1%),妊娠时间(6.58±3.16)个月,妊娠 3 个月内异常阴道流血 17 例(24.6%),胚胎停育 1 例(1.4%),宫腔积血 7 例(10.1%)。具体结果详见表 3。

## 3 讨论

EP 是一种妇科常见疾病,由于子宫内膜局部过度增生所致,一般都与患者内分泌的紊乱、局部炎症,尤其与雌激素分泌水平过高相关<sup>[8,9]</sup>。近年来,EP 患病人数不断增加,有效预防和阻遏 EP 成为临床亟待解决的问题,意义重大。

表 3 EP 对患者妊娠及妊娠结局的影响[n(%)]

类别	不孕不育亚组	孕育组	$\chi^2$ 值	P 值
例数	69	31		
Uu 检出率	32(46.4%)	3(9.7%)	5.121	0.003
Mh 检出率	26(37.7%)	1(3.2%)	5.691	0.004
Uu + Mh 检出率	11(15.94%)	0(0.0%)	—	0.013 <sup>a</sup>

EP 的诱因为子宫内长期炎症刺激或妇科内分泌的紊乱以及阴道与子宫内病原体的感染<sup>[10-11]</sup>,以 Uu 和 Mh 感染最为常见,极易导致不孕症<sup>[12]</sup>。本研究发现,病例组 Uu、Mh 及 Uu + Mh 检出率均高于对照组,差异均具有统计学意义(均  $P<0.05$ ),Uu、Mh 感染均是 EP 的独立影响因素。Zhu YL 等<sup>[13]</sup>研究表明,巨噬细胞会加剧 EP 复发。本研究病例组病理结果显示 EP 组织炎症反应严重,巨噬细胞数量显著增加并大量聚集,

进一步促进息肉形成,与其研究结果一致。

大量研究发现<sup>[14-15]</sup>,不孕症患者的 Uu 感染率明显高于对照组。Uu 感染后多种 Uu 特异性抗原、抗体对妊娠产生不利影响<sup>[16-17]</sup>。本研究另发现,在病例组中,不孕不育亚组占 69.0%,孕育亚组占 31.0%,不孕不育亚组支原体感染总检出率为 84.1%,而孕育亚组支原体感染总检出率为 12.9%。不孕不育亚组中 2 年妊娠成功者 34 例(49.3%),妊娠时间为(6.58 ± 3.16)个月,妊娠 3 个月内异常阴道流血 17 例、胚胎停育 1 例、宫腔积血 7 例。表明 Uu 及 Mh 感染可诱导 EP 的发生,降低内膜息肉的发生率可能在一定程度上降低不孕不育症发生率及改善女性妊娠结局。

本研究初步证实了 EP 的形成可能由于生殖道支原体感染引起,与 EP 呈正相关,检测生殖道支原体感染可作为 EP 发病人群诊断的有效指标,甚至为预防和治疗提供参考依据。

### 参 考 文 献

- [1] Ghoubara A, Price MJ, Fahmy M, et al. Prevalence of hyperplasia and cancer in endometrial polyps in women with postmenopausal bleeding: A systematic review and meta-analysis [J]. *Post Reprod Health*, 2019, 25(2): 86-94.
- [2] Cicinelli E, Bettocchi S, de Ziegler D, et al. Chronic endometritis, a common disease hidden behind endometrial polyps in premenopausal women: first evidence from a case-control study [J]. *J Minim Invasive Gynecol*, 2019, 26(7): 1346-1350.
- [3] 周景欣. 泌尿生殖道解脲支原体和人型支原体感染情况及药敏结果分析 [J]. *中国微生态学杂志*, 2017, 29(3): 338-340.
- [4] 黄水慧, 牛战琴. 解脲支原体及人型支原体对宫颈炎致病性的相关性分析 [J]. *中国生育健康杂志*, 2017, 28(6): 567-570.
- [5] Cedillo-Ramirez L, Gil C, Zago I, et al. Association of *Mycoplasma hominis* and *Ureaplasma urealyticum* with some indicators of nonspecific vaginitis [J]. *Rev Latinoam Microbiol*, 2000, 42(1): 1-6.
- [6] 周建斌, 廖海红. 宫腔镜下不同方式治疗 EP 不孕患者的临床治

疗分析 [J]. *中国保健营养*, 2013, 23(3): 89-90.

- [7] Mor G, Cardenas I, Abrahams V, et al. Inflammation and pregnancy: the role of the immune system at the implantation site [J]. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 2011, 1221(1): 80-87.
- [8] Gu F, Zhang HX, Ruan SM, et al. High number of endometrial polyps is a strong predictor of recurrence: findings of a prospective cohort study in reproductive-age women [J]. *Fertil Steril*, 2018, 109(3): 493-500.
- [9] Venturella Roberta, Miele Gianmarco, Cefali Katia, et al. Subcutaneous progesterone for endometrial polyps in premenopausal women: a preliminary retrospective analysis [J]. *J Minim Invasive Gynecol*, 2019, 26(1): 143-147.
- [10] Zhang YN, Zhang YS, Yu Q, et al. Higher prevalence of endometrial polyps in infertile patients with endometriosis [J]. *Gynecol Obstet Invest*, 2018, 83(6): 558-563.
- [11] Zhu Y, Du M, Yi L, et al. CD4<sup>+</sup> T cell imbalance is associated with recurrent endometrial polyps [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2018, 45(6): 507-513.
- [12] 刘淑芬. 400 例不孕症患者的解脲支原体和人型支原体感染率分析 [J]. *中国保健营养(下旬刊)*, 2012, 22(6): 1309.
- [13] Zhu YL, Liu ZH, Du MM, et al. Macrophages in patients with recurrent endometrial polyps could exacerbate Th17 responses [J]. *Clin Exp Pharmacol Physiol*, 2018, 45(11): 1128-1134.
- [14] 潘长清, 王丹, 齐成秋, 等. 不孕妇女支原体感染调查与药物敏感性研究 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2017, 27(11): 2583-2586.
- [15] 王慧. 女性不孕与生殖道衣原体和支原体感染相关性分析 [J]. *河南外科学杂志*, 2017, 23(5): 146-147.
- [16] 沈琰红, 潘懿旻, 张伟, 等. 支原体感染与不孕及不良妊娠结局的相关性分析 [J]. *中华医院感染学杂志*, 2018, 28(13): 2027-2029.
- [17] 王振荣, 李宜学, 郭剑, 等. 生殖道支原体感染与 IVF 临床结局的相关性分析 [J]. *中国现代医学杂志*, 2018, 28(7): 79-83.

(收稿日期: 2019-08-08)

DOI: 10.3969/j.issn.1672-1993.2020.06.037

· 皮肤性病学 ·

## 2016 年 ~ 2017 年空军杭州航空医学鉴定训练中心 女性宫颈人乳头瘤病毒感染情况及基因亚型分布 特征分析

徐超<sup>△</sup> 颜怀军

空军杭州航空医学鉴定训练中心检验科, 杭州 310007

**【摘要】** 目的 分析 2016 年至 2017 年空军杭州航空医学鉴定训练中心女性宫颈人乳头瘤病毒(HPV)感染情况及其基因亚型分布特征, 为该地区宫颈癌的防治、研制适合该地区的预防性 HPV 疫苗提供理论依据。方法 选取 2016 年 1 月至 2017 年 12 月空军杭州航空医学鉴定训练中心进行 HPV 检测的 8 974 例女性作为研究对象。收集这 8 974 例女性的宫颈脱落细胞标本, 采用聚合酶链式反应(PCR)-反向点杂交技术对 23 种 HPV 基因亚型进行分型检测, 统计分析检测结果。结果 8 974 例女性宫颈脱落细胞标本中, HPV 感染阳性标本 2 991 例, 总检出率

<sup>△</sup>【通讯作者】徐超, E-mail: xctougao110@126.com



为33.33%。其中,高危型检出率为73.85%,位于前3位的高危型分别为HPV52(11.97%)、HPV16(11.25%)和HPV58(6.70%);低危型检出率为26.15%,位于前3位的低危型分别为HPV81(6.67%)、HPV6(6.19%)和HPV42(5.80%)。HPV单一感染率为64.46%,主要亚型为HPV16;多重感染率为35.54%,并以二重感染为主,占23.20%,主要亚型为HPV16和HPV43。HPV感染年龄集中在30岁~40岁,感染例数也最多,占总感染例数的31.33%,并以高危型感染为主,占该年龄段感染例数的77.69%。各年龄段HPV感染检出率比较差异均无统计学意义( $\chi^2=2.916$ ,均 $P=0.572$ )。结论 2016年至2017年空军杭州航空医学鉴定训练中心女性HPV感染率较高,以高危型和单一感染为主,年龄集中在30岁~40岁,最常见感染亚型为HPV52、HPV16、HPV58,加强该地区HPV感染筛查,对该地区宫颈癌的防治、预防性HPV疫苗的研制具有重要意义。

【关键词】 人乳头瘤病毒;感染;基因亚型;聚合酶链式反应

【中图分类号】 R759

【文献标识码】 A

**Analysis of human papillomavirus infection and genotype distribution in cervix of women in Hangzhou Aeronautical Medical Identification and Training Center of Air Force from 2016 to 2017** XU Chao<sup>△</sup>, YAN Huaijun. Department of Laboratory, Air Force Hangzhou Aviation Medical Identification Training Center, Hangzhou 310007, Zhejiang, China

【Abstract】 **Objective** To analyze the infection of human papillomavirus (HPV) in cervix of women in Hangzhou Aeronautical Medical Identification and Training Center of Air Force from 2016 to 2017 and the distribution characteristics of its genotypes, so as to provide theoretical basis for the prevention and treatment of cervical cancer and the development of preventive HPV vaccine suitable for this area. **Methods** From January 2016 to December 2017, 8974 female cervical exfoliated cell specimens were collected from Hangzhou Aeronautical Medical Identification and Training Center of Air Force. Polymerase chain reaction (PCR) reverse dot hybridization was used to detect 23 HPV genotypes, and the results were analyzed. **Results** Of the 8974 female cervical exfoliated cells, 2991 ones were HPV positive, with a total detection rate of 33.33%. Among them, the detection rate of high-risk type was 73.85%. The top three high-risk types were HPV52 (11.97%), HPV16 (11.25%) and HPV58 (6.70%). The detection rate of low-risk type was 26.15%. The first three low-risk types were HPV81 (6.67%), HPV6 (6.19%) and HPV42 (5.80%). The single infection rate of HPV was 64.46%, and the main subtype was HPV 16. The multiple infection rate was 35.54%, and the double infection rate was 23.20%. The main subtypes were HPV16 and HPV43. The age of HPV infection was concentrated in 30~40 years old with the highest number of cases, accounting for 31.33% of the total cases, where the high-risk type of infection was the main type, accounting for 77.69% of the cases of HPV infection in this age group. There were no significant differences in the detection rate of HPV infection among different age groups ( $\chi^2=2.916$ , all  $P=0.572$ ). **Conclusions** The infection rate of HPV in women in Hangzhou Aeronautical Medical Identification and Training Center of Air Force is relatively high from 2016 to 2017, with high-risk and single infection as the main types. The most common infection subtypes are HPV52, HPV16 and HPV58. Strengthening HPV infection screening is of great significance to the prevention and treatment of cervical cancer and the development of preventive HPV vaccine in this area.

【Key words】 Human papillomavirus (HPV); Infection; Genotype; Polymerase chain reaction (PCR)

宫颈癌是全球女性最常见的肿瘤之一,该病的发病率位居女性肿瘤的第2位,病死率位居女性肿瘤的第3位,并且这些死亡病例85%以上来自发展中国家,严重威胁着女性的身心健康<sup>[1]</sup>。大量研究发现,人乳头瘤病毒(HPV)的持续感染是引起宫颈上皮内瘤变和宫颈癌的独立危险因素<sup>[2-3]</sup>。我国每年宫颈癌的新发病例超过13万,占全球的1/4~1/3,宫颈癌的严峻形势给我国的公共卫生工作带来巨大挑战<sup>[4]</sup>。因此,对HPV感染进行分型以及了解其感染特征,不仅有助于对HPV感染疾病的控制,还有助于相关疫苗或其他治疗措施的研发。本研究采用聚合酶链式反应(PCR)-反向点杂交技术对2016年~2017年空军杭州航空医学鉴定训练中心女性HPV感染23种基因亚型进行检测,以了解该地区HPV感染情况及基因亚型分布特征,为该地区HPV感染控制、宫颈癌的防治、预防性HPV疫苗的研制提供理论依据。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选取2016年1月至2017年12月空军杭州航空医学鉴定训练中心进行HPV检测的就诊及健康体检的8974例(进行体检的共有9100例女性,因为仅统计初次检测结果,所以去除126例复检患者)女性作为研究对象。纳入标准:①在杭州西湖地区居住>5年;②年龄范围14岁~90岁;③有性生活史;④1周内无阴道用药、未服用抗菌药物。排除标准:①妊娠期与哺乳期女性;②原已确诊HPV感染的门诊复查者;③合并泌尿生殖其他感染性疾病者;④宫颈锥切及子宫切除术;⑤宫颈癌癌前病变史。本研究已获患者及家属签署知情同意,并获空军杭州航空医学鉴定训练中心伦理委员会批准。

### 1.2 研究方法

1.2.1 仪器与试剂 聚合酶链式反应(PCR)扩增仪(Mycycler Bio-Rad, USA),核酸分子快速杂交仪(YN-H16,亚能生物技术

有限公司),台式恒温振荡器(欧诺仪器仪表有限公司),HPV分型检测试剂盒(亚能生物技术有限公司,能够检测23种HPV基因亚型,包括17种高危型:HPV16、HPV18、HPV31、HPV33、HPV35、HPV39、HPV45、HPV51、HPV52、HPV53、HPV56、HPV58、HPV59、HPV66、HPV68、HPV73和HPV82;6种低危型:HPV6、HPV11、HPV42、HPV43、HPV81和HPV83)。

1.2.2 采样 采用专用宫颈脱落细胞采集器进行采样。用棉拭子将宫颈口过多的分泌物擦去,将宫颈刷置于宫颈口,单方向旋转4~5周以获得足量上皮细胞标本,然后将刷头放入洗脱管中(所有标本均由专职临床医师进行采集)。

1.2.3 HPV DNA的提取 充分洗脱宫颈刷,13000 r/min离心10 min,弃上清液保留管底的细胞沉淀。然后加入50  $\mu$ L裂解液悬浮沉淀,沸水浴加热10 min。之后13000 r/min离心10 min,保留上清液待用。

1.2.4 PCR扩增 反应条件如下:50  $^{\circ}$ C 15 min;95  $^{\circ}$ C 10 min;94  $^{\circ}$ C 30 s,42  $^{\circ}$ C 90 s,72  $^{\circ}$ C 30 s,共40个循环;72  $^{\circ}$ C 5 min。

1.2.5 杂交 取15 mL塑料离心管,放入标有患者编号的膜条,加入含有1%十二烷基硫酸钠(SDS)和10% 20 $\times$ 枸橼酸钠缓冲液(SSC)的A液5 mL~6 mL及所有对应的PCR产物。将离心管放入沸水浴中加热10 min(确保杂交液液面完全位于沸水浴液面之下),然后放入杂交箱51  $^{\circ}$ C杂交1.5 h。

1.2.6 洗膜 取出杂交后的膜条,移至装有预热的含有1% SDS和2.5% 20 $\times$  SSC的B液50 mL试管中,于51  $^{\circ}$ C轻摇洗涤5 min。

1.2.7 显色 取出膜条放入孵育液(按A液:链霉亲和素辣根过氧化物酶=2000:1配制),于室温下轻摇浸泡30 min,弃去孵育液。之后用A液于室温下轻摇洗涤2次,每次5 min。用C液于室温下洗膜1~2 min。将膜条浸泡于显色液中避光显色30 min即可观察结果。

### 1.3 统计学处理

将统计资料用Excel建立数据库,采用SPSS 17.0软件对相关数据进行统计分析。计数资料组间比较采用 $\chi^2$ 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 8 974例女性HPV感染检出情况

送检的8 974例女性宫颈脱落细胞标本中,HPV感染阳性标本2 991例,总检出率为33.33%。

### 2.2 8 974例女性HPV感染基因亚型分布情况

本研究中,23种HPV基因亚型均被检出,按照各亚型检出频次分析,共检出4 585次(因为存在多重感染两种或两种以上的基因亚型感染情况)。其中,高危型检出率为73.85%(3386/4585),检出率位于前3位的高危型分别为HPV52(11.97%)、HPV16(11.25%)、HPV58(6.70%);低危型检出率为26.15%(1 199/4 585),检出率位于前3位的低危型分别为HPV81(6.67%)、HPV6(6.19%)、HPV42(5.80%)。综合高危型和低危型各亚型检出率,检出率位于前3位的分别为HPV52(11.97%)、HPV16(11.25%)、HPV58(6.70%)。具体结果详见表1。

### 2.3 8 974例女性HPV感染类型检出情况

2 991例HPV感染阳性标本中,最多检出8种基因亚型多重感染。其中,单一感染所占比例最多,为64.46%,主要型别为HPV16;多重感染中以二重感染为主,占23.20%,主要型别为HPV16和HPV43。具体结果详见表2。

### 2.4 8 974例女性不同年龄段HPV感染类型检出情况

本研究将年龄分为<30岁、30岁~<40岁、40岁~<50岁、50岁~<60岁、 $\geq 60$ 岁,共5个年龄段。其中,30岁~<40岁年龄占比最大,为33.52%;感染例数也最多,占总感染例数的31.33%,并以高危型感染为主,占该年龄段感染例数的77.69%。在5个年龄段中,HPV感染检出率从高到低依次为50岁~<60岁(37.18%)、 $\geq 60$ 岁(35.00%)、<30岁(34.25%)、40岁~<50岁(33.67%)、30岁~<40岁(31.15%)。各年龄段HPV感染检出率比较差异均无统计学意义( $\chi^2 = 2.916$ ,均 $P = 0.572$ )。具体结果详见表3。

表1 2016年~2017年空军杭州航空医学鉴定训练中心8 974例女性HPV感染基因亚型分布情况

基因型	检出次数( $n$ )	检出率(%)
高危型		
16	516	11.25
18	180	3.93
31	112	2.44
33	130	2.84
35	63	1.37
39	134	2.92
45	38	0.83
51	260	5.67
52	549	11.97
53	289	6.30
56	220	4.80
58	307	6.70
59	175	3.82
66	164	3.58
68	179	3.90
73	27	0.59
82	25	0.55
83	18	0.39
6	284	6.19
11	146	3.18
低危型		
42	266	5.80
43	197	4.30
81	306	6.67
合计	4585	100.00

表2 2016年~2017年空军杭州航空医学鉴定训练中心8 974例女性HPV感染类型检出情况

感染类型	感染例数( $n$ )	检出率(%)
单重	1 928	64.46
二重	694	23.20
三重	245	8.19
四重	98	3.28
五重	19	0.64
六重	3	0.10
七重	3	0.10
八重	1	0.03
合计	2 991	100.00

表3 2016年~2017年空军杭州航空医学鉴定训练中心8974例  
不同年龄段女性 HPV 感染类型检出情况

年龄段(岁)	例数	低危型 (n)	高危型 (n)	感染例数 (n)	检出率 (%)
<30	2 677	196	721	917	34.25
30~<40	3 008	209	728	937	31.15
40~<50	2 296	166	607	773	33.67
50~<60	753	47	233	280	37.18
≥60	240	15	69	84	35.00
合计	8 974	633	2358	2991	33.33

### 3 讨论

HPV 是小型双链无包膜对称 DNA 病毒,长度约 8 000bp,现已发现 100 多个型别,其中至少有 40 余种亚型可造成女性生殖系统感染<sup>[5]</sup>。根据其致癌特性主要分为高危型和低危型,多数 HPV 感染呈一过性,在一定时间内被清除,并不引起症状或疾病,而持续高危型 HPV 感染更易导致癌前病变,如未经治疗,最终可能发展为宫颈癌<sup>[6]</sup>。低危型 HPV 感染通常不引起癌变,不过可以导致机体出现其他问题和功能衰退<sup>[7]</sup>。有研究结果显示,HPV 感染的检出率和基因型随地域和人种的不同而不同<sup>[8]</sup>。本研究对 2016 年~2017 年杭州西湖地区 8974 例疑似 HPV 感染女性宫颈脱落细胞进行 HPV 分型检测,其中 HPV 感染阳性 2991 例,检出率为 33.33%。与陕西 HPV 检出率(30.21%)<sup>[9]</sup>、青岛 HPV 检出率(32.2%)<sup>[10]</sup>接近,高于广州 HPV 检出率(26.0%)<sup>[11]</sup>和武汉 HPV 检出率(17.46%)<sup>[12]</sup>。不同地区经济发展水平及人群社会观念等因素的不同,使得各地区 HPV 检出率存在一定的差异。

本研究中,23 种 HPV 基因亚型均被检出,按照各亚型检出频次分析,其中高危型检出率最高,为 73.85%,检出率位于前 5 位的高危型分别为 HPV52、HPV16、HPV58、HPV53 和 HPV51;低危型检出率为 26.15%,检出率位于前 3 位的低危型分别为 HPV81、HPV6 和 HPV42。由于 HPV 感染存在地域和人群差异,因此其感染亚型也不尽一致。Zeng Z 等<sup>[13]</sup>报道来自全国 51 345 例疑似 HPV 感染病例中,常见高危型分别为 HPV52、HPV16 和 HPV58,低危型分别为 HPV6、HPV11、HPV61;郑州常见感染型分别为 HPV16、HPV43、HPV58、HPV52 和 HPV56;山东常见感染型分别为 HPV16、HPV52、HPV58、HPV18 和 HPV11;浙江常见感染型分别为 HPV52、HPV16、HPV58、HPV68 和 HPV81;湖南常见感染型分别为 HPV16、HPV52、HPV58、HPV18 和 HPV6。

HPV 基因亚型之间相互作用可增加癌前病变的风险,进而导致宫颈癌的发生,故 HPV 多重感染导致临床疾病的风险较单一感染高,应引起高度重视<sup>[14]</sup>。本研究中,单一感染占总体 HPV 感染比例最多,占 64.46%,主要型别为 HPV16;多重感染在 HPV 感染阳性病例中比例为 35.54%,其中,以二重感染为主,占 23.20%,主要型别为 HPV16 和 HPV43。本研究结果高于陕西(24.73%)<sup>[9]</sup>、武汉(24.7%)<sup>[12]</sup>及 Zeng Z 等(27.66%)<sup>[13]</sup>报道的多重感染率。性传播是 HPV 最常见的传播途径,同时机体免疫状况也是 HPV 感染的常见影响因素<sup>[15]</sup>。因此,不同年龄 HPV 检出率也存在一定的差异。本研

究结果显示,<30 岁年龄段 HPV 感染检出率较高,这是因为纳入本研究的研究对象均有性生活史,故可能与其婚前性行为或不洁性生活及健康意识薄弱等有关,该结果与江炎章等<sup>[16]</sup>调查结果一致。另外,在 50 岁~60 岁和 ≥60 岁两个年龄段的 HPV 感染检出率也较高,这可能与机体免疫状况及体内激素水平变化等有关,导致 HPV 易感性增加及机体抵抗 HPV 感染能力降低。

综上所述,2016 年~2017 年空军杭州航空医学鉴定训练中心女性 HPV 感染率较高,以高危型和单一感染为主,年龄集中在 30 岁~40 岁,最常见感染亚型为 HPV52、HPV16 和 HPV58 加强该地区 HPV 感染筛查,对该地区宫颈癌的防治、预防性 HPV 疫苗的研制具有重要意义。但由于本研究的对象均来源于同一家医院,仅能代表杭州西湖地区部分人群的 HPV 感染情况,在后续的研究中,将加大样本数量进行多中心研究,才能为杭州西湖地区的 HPV 感染控制、宫颈癌防治和 HPV 疫苗研发应用提供参考依据。

### 参 考 文 献

- [1] 李静,索红燕,孔为民.《国际妇产科联盟(FIGO)2018 癌症报告:宫颈癌新分期及诊治指南》解读[J].中国临床医生杂志,2019,47(6):646-649.
- [2] 高娟,洪毅,赵芝荣.西安地区女性 HPV 感染情况及其基因型分布特点研究[J].中国优生与遗传杂志,2017,25(8):30-32.
- [3] 王宇,宋淑芳,刘凤.我国宫颈癌流行病学特征和发病高危因素的研究进展[J].中国妇幼保健,2019,34(5):1207-1209.
- [4] 刘萍.中国大陆 13 年宫颈癌临床流行病学大数据评价[J].中国实用妇科与产科杂志,2018,34(1):41-45.
- [5] 余雪姣,陈英,张敏波.导流杂交技术检测浙西地区女性 HPV 病毒感染基因谱分析[J].中国卫生检验杂志,2018,28(19):2391-2394.
- [6] 许爱敏,张丽萍,周惠芳.PCR 反向点杂交技术与 DNA 测序法检测 HPV 的对比研究[J].国际检验医学杂志,2018,39(8):991-993.
- [7] 张丽敏,方芳,陈柯霖,等.妊娠及体检妇女宫颈感染人乳头瘤病毒基因分型检测特征分析[J].中国实验诊断学,2018,22(2):265-268.
- [8] 王蕾,董志玲,张利宾,等.邯郸地区 10306 例妇科门诊女性患者 HPV 基因分型及感染特征分析[J].医学综述,2019,25(6):1245-1248.
- [9] 张晓红,陈良凤,李东红,等.陕西省女性宫颈 HPV 感染流行病学现状调查[J].中国妇幼保健研究,2017,28(12):1589-1592.
- [10] 王培玲,吴艳群,徐晓娜.青岛地区 HPV 亚型检测及其在宫颈病变中的意义[J].中国微生态学杂志,2018,30(8):951-954.
- [11] 陈波,黄海樱,周强,等.广州地区女性人乳头状瘤病毒感染的检测及其亚型流行病学调查[J].中国老年学杂志,2018,38(19):4694-4696.
- [12] 李汉华,瞿鑫兰.武汉市人乳头状瘤病毒基因分型及不同年龄段亚型分布特征[J].武汉大学学报(医学版),2018,39(3):489-492.
- [13] Zeng Z, Yang H, Li Z, et al. Prevalence and genotype distribution of HPV infection in China: analysis of 51,345 HPV genotyping results from China's largest CAP certified laboratory [J]. J Cancer, 2016, 7(9):1037-1043.

- [14] 刘宓,王伟,陆毅,等. 贵州省肿瘤医院 2010-2016 年妇女 HPV 感染亚型分布情况分析[J]. 现代预防医学, 2018, 45(7): 1207-1210.
- [15] 罗仲秋,冷平,刘祥琴,等. 成都地区妇女 HPV 感染的流行病学特征及与宫颈病变的关系[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志,

2018, 37(1): 49-53.

- [16] 江炎章,温日葵,欧雅文. 云浮地区 1927 名妇女 HPV 感染状况及基因分型情况分析[J]. 现代医院, 2018, 18(12): 1783-1784, 1788.

(收稿日期: 2019-06-17)

DOI: 10.3969/j.issn.1672-1993.2020.06.038

· 皮肤性病学 ·

## 成都市龙泉驿区 2005 年 ~ 2017 年青少年 HIV/AIDS 病例分析与预测

魏文<sup>1,2</sup> 章文强<sup>2</sup> 周宗磊<sup>2</sup> 栾荣生<sup>2Δ</sup>

1 成都市龙泉驿区疾病预防控制中心应急质控科, 成都 610100

2 四川大学华西公共卫生学院流行病与卫生统计学系, 成都 610041

**【摘要】** 目的 探索 2005 年至 2017 年成都市龙泉驿区青少年(15 岁 ~ 24 岁)人体免疫缺陷病毒/艾滋病(human immunodeficiency virus/acquired immune deficiency syndrome, HIV/AIDS)病例流行特征,为制定针对性防控措施提供一定依据。方法 选取 2005 年至 2017 年成都市龙泉驿区疾病预防控制中心疫情直报系统报告的 200 例青少年(15 岁 ~ 24 岁)HIV/AIDS 病例资料作为研究对象。对患者一般特征、报告发病和死亡情况、感染途径、疾病进展情况、病例来源等进行分析,采用时间序列模型进行预测。结果 2005 年至 2017 年成都市龙泉驿区累计报告 200 例青少年(15 岁 ~ 24 岁)HIV/AIDS 病例,占全人群 1 082 例 HIV/AIDS 病例的 18.5%;年龄(21.57 ± 2.02)岁;户籍以四川省内和成都市内为主,占比 91.5%;男女比为 3.35:1;婚姻以未婚为主,占比 83.5%;民族以汉族、彝族为主,占比 98.5%;文化程度以专科及以上为主,占比 42.0%;性病史以无性病史者为主,占比 62.0%;职业以家政、家务待业、学生和其他最多,占比 55.0%;感染以性接触传播为主,占比 90.5%。青少年(15 岁 ~ 24 岁)HIV/AIDS 病例从确诊到死亡时间间隔较短。不同性别、户籍、婚姻状况、民族、文化程度和职业的青少年 HIV/AIDS 病例感染途径比较,其差异均具有统计学意义(均  $P < 0.05$ );成都市和四川省外户籍、未婚、汉族、专科及以上文化程度、有性病史、学生、干部职员相关病例的同性性接触传播比例较高。患者以咨询检测(32.5%)检出最多;比较不同感染途径的青少年(15 岁 ~ 24 岁)HIV/AIDS 病例的 CD4 细胞计数随年龄的增加变化,其差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。模型预测显示,2029 年报告将有 66 例青少年(15 岁 ~ 24 岁)HIV/AIDS 病例,393 例全人群 HIV/AIDS 病例。结论 成都市青少年(15 岁 ~ 24 岁)HIV/AIDS 病例艾滋病报告发病率呈现趋势变化,应当继续重视青少年未婚、高学历群体、男男同性群体,遏制此疾病在同性/异性之间的传播。加强健康教育的覆盖面,促进知行统一;扩大检测范围,提供青少年便捷安全的检测,及时检测 CD4 并开展治疗,为青少年提供强有力的心理和经济支持,促进早期规范治疗,为青少年合理配置免费安全套机,有效控制疾病的扩散。

**【关键词】** 人体免疫缺陷病毒/艾滋病;青少年;流行特征;预测

**【中图分类号】** R759

**【文献标识码】** A

**Analysis and prediction of the characteristics of HIV/AIDS among adolescents in Longquanyi District of Chengdu among 2005-2017** WEI Wen<sup>1,2</sup>, ZHANG Wenqiang<sup>2</sup>, ZHOU Zonglei<sup>2</sup>, LUAN Rongsheng<sup>2Δ</sup>.

1. Emergency and Quality Control Department, Disease Control and Prevention Center of Longquanyi District, Chengdu 610100, Sichuan, China; 2. Department of Epidemiology and Health Statistics, West China School of Public Health, Sichuan University, Chengdu 610041, Sichuan, China

**【Abstract】 Objective** To explore the epidemic characteristics of human immunodeficiency virus / acquired immune deficiency syndrome (HIV/AIDS) among adolescents (aged 15-24) in Longquanyi District of Chengdu from 2005 to 2017, in order to provide a basis for the formulation of targeted prevention and control measures.

Δ【通讯作者】栾荣生, E-mail: luan\_rs@scu.edu.cn

**Methods** The data of HIV/AIDS cases of adolescents (aged 15 to 24 years) reported by the direct reporting system from 2005 to 2017 in Longquanyi District were screened. The general characteristics of the patients, the reported morbidity and mortality, the route of infection, the progress of the disease, and the source of the cases were analyzed. **Results** From 2005 to 2017, 200 cases of HIV/AIDS were reported in Longquanyi District, accounting for 18.5% of the 1 082 cases of HIV/AIDS. The age was (21.57 ± 2.02) years old. The household registration was mainly in Sichuan province and Chengdu city, accounting for 91.5%; The ratio of men to women was 3.35:1; The majority were unmarried, accounting for 83.5%; The Han and Yi nationalities were the majority, accounting for 98.5%. The education level was mainly college or above, accounting for 42.0%. 62.0% of them were without history of sexual transmitted diseases. Homemaking and domestic work were the top occupations, with the rest and students accounting for 55.0% of the total. The infection was mainly transmitted by sexual contact, accounting for 90.5%. The time interval between diagnosis and death of HIV/AIDS cases in adolescents (15-24 years) was relatively short. The differences in HIV/AIDS cases among adolescents of different genders, household registration, marital status, ethnic group, educational level and occupation were statistically significant (all  $P < 0.05$ ). The rate of homosexual contact transmission of registered permanent residence, unmarried, Han nationality, college degree or above, sexual history, students, cadres and staff outside Chengdu City and Sichuan Province was higher. Most of the patients were detected by consultation test (32.5%). CD4 cell counts of HIV/AIDS cases in adolescents (aged 15-24 years) with different infection pathways were compared with the increase in age, and the difference was not statistically significant ( $P > 0.05$ ). Model projections showed that 66 cases of HIV/AIDS among adolescents (ages 15 to 24) and 393 cases of HIV/AIDS among the entire population would be reported in 2029. **Conclusions** The reported incidence rate of HIV/AIDS among adolescents (15-24 years old) in Chengdu has shown a trend of change, so it is necessary to continue to pay attention to the unmarried, highly educated and homosexual groups of adolescents, so as to curb the spread of the disease between homosexual and heterosexual groups. The coverage of health education should be expanded, to promote the unity of knowledge and practice; The scope of testing should be expanded and convenient and safe testing for adolescents should be provided for timely detection and treatment of CD4. Strong psychological and economic support and free condom machines should be offered for adolescents to control the spread of diseases.

**【Key words】** Human immunodeficiency virus / Acquired immune deficiency syndrome (HIV/AIDS); Adolescents; Epidemiological characteristics; Prediction

2015年10月,世界卫生组织更新了《全球青少年优质卫生保健服务标准》,其中指出艾滋病已经成为全球青少年的第二大死因。青少年从童年期向成人期转变,出现生理变化、性生理早熟、处于性活跃期、追求标新立异、喜欢尝试、容易盲从、思考判断力差、缺乏较为成熟理智的行为等。全球2017年艾滋病新发感染者中,15岁~24岁青少年占比37%<sup>[1-3]</sup>。

我国每年新报告15岁以上青少年艾滋病病毒感染者人数大幅度增长,如2008年、2011年、2017年分别报告10岁~24岁年龄组艾滋病病毒感染者占比5.77%、16.80%、23.58%。尤其是在多种因素的影响下,青少年可能会因为无安全措施的性行为而感染艾滋病病毒,因为自我防护意识与健康知识有限或者不能主动控制行为、担责能力有限,而容易发生危险性行为<sup>[4-5]</sup>。近年来,成都市龙泉驿区作为国家经济技术开发区,经济快速发展,人员流动较大,区内拥有20余所各类高校和大中专院校,以及多所初中和高中,校内青少年人数众多。此外,成都城市文化包容,男男性行为人群(men who have sex with men, MSM)聚集,同时有多性伴和无保护男男同性性行为,加速了艾滋病的快速传播。

成都市龙泉驿区15岁~24岁年龄组人群报告,人体免疫缺陷病毒/艾滋病(HIV/AIDS)病例呈现上升状态。如何遏制艾滋病在青年学生中的快速播散迫在眉睫。本研究对2005~2017年成都市龙泉驿区15岁~24岁青少年HIV/AIDS病例的

流行特征进行分析,期盼能够对青少年的艾滋病防治工作提供科学根据。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

从中国艾滋病综合防治信息系统导出2005年至2017年成都市龙泉驿区的HIV/AIDS报告病例,选取病理报告年龄为15岁~24岁的青少年HIV/AIDS病例资料作为研究对象进行分析,年龄计算定义为HIV确诊报告时间和出生时间差值,除以364.25取整。

15岁~24岁青少年HIV/AIDS病例包括存活和死亡患者,以及疾病名称为HIV或艾滋病的患者,AIDS包括当年报告的AIDS和既往HIV感染者发展成的AIDS。覆盖随访状态和失访状态。

**HIV/AIDS纳入标准:**按照实验室开展HIV确诊实验后报告的病例作为患者。

**青少年纳入标准:**青少年的定义按照《艾滋病防治工作的分类标准》,将青少年定义为15岁~24岁年龄段的青少年人群,包括校内和校外以及羁押场所的青少年。

按照年份的死亡病例是指累计存活的HIV/AIDS病例在当年死亡的病例数。

### 1.2 研究方法

本研究采用横断面研究方法,对导出的15岁~24岁青少

年 HIV/AIDS 病例的一般特征、报告发病和死亡情况、感染途径、疾病进展情况、病来源等资料进行分析。重点针对不同感染途径的 15 岁~24 岁 HIV/AIDS 病例资料进行分类研究。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 20.0 软件对相关数据进行统计分析。计数资料以频数(百分数)[ $n(\%)$ ]表示,采用  $\chi^2$  检验;计量资料以均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )或中位数表示,单因素采用  $t$  检验或秩和检验,多因素采用方差分析。 $P < 0.05$  表示差异具有统计学意义。

2 结果

2005 年~2017 年,成都市龙泉驿区累计报告 15 岁~24 岁青少年 HIV/AIDS 病例 200 例,占全人群 HIV/AIDS 1 082 例病例的 18.5%;男女比为 3.35:1;15 岁~24 岁青少年病例年龄为(21.57  $\pm$  2.02)岁,全人群病例年龄为(40.87  $\pm$  16.71)岁。

2.1 历年报告病例分布情况

2005 年~2017 年,成都市龙泉驿区累计报告 15 岁~24 岁年龄组有 200 例 HIV/AIDS 病例,其中 AIDS 61 例病例,HIV 139 例病例,报告死亡 10 例病例。历年报告发现的 15 岁~24 岁年龄组 HIV/AIDS 病例数呈现波动增加,其占全人群病例数构成比分布不同,其差异具有统计学意义( $\chi^2 = 25.136, P = 0.014$ ),各年度构成比未有显著增加趋势(趋势  $\chi^2 = 14.456, P = 0.228$ )。2005 年~2017 年,成都市龙泉驿区 15 岁~24 岁年龄组 HIV/AIDS 病例数占 15 岁~24 岁年龄组常住人口的报告发病率呈显著趋势变化(趋势  $\chi^2 = 8.109, P = 0.004$ )。具体结果详见表 1。

2.2 历年死亡分布情况

2.2.1 死亡情况 2005 年~2017 年,成都市龙泉驿区累计报告 15 岁~24 岁年龄组 HIV/AIDS 病例死亡 10 例。历年报告发现的 15 岁~24 岁年龄组 HIV/AIDS 死亡病例数在全人群 HIV/AIDS 死亡病例数的构成比比较,其差异无统计学意义( $\chi^2 = 9.035, P = 0.700$ ),各年度构成比无显著增加趋势(趋势  $\chi^2 = 0.221, P = 0.639$ )。15 岁~24 岁年龄组 HIV/AIDS 病例从发现

到死亡间隔时间(年):2.09、1.90、0.33、1.60、1.87、3.45、0.02、0.04、1.05 和 5.54,(1.79  $\pm$  1.69);死亡前最后一次 CD4 情况(个/ $\mu$ L):426、148、1、238、517、74、无、无、560 和 248,(277  $\pm$  206)。

2.2.2 病死情况 2005 年~2017 年,成都市龙泉驿区累计报告 15 岁~24 岁年龄组 HIV/AIDS 病例病死率详见表 2。历年报告发现的 15 岁~24 岁年龄组 HIV/AIDS 报告病死率差异无统计学意义( $\chi^2 = 14.593, P = 0.264$ ),各年度报告 15 岁~24 岁年龄组 HIV/AIDS 报告病死率未呈现显著变化趋势(趋势  $\chi^2 = 0.127, P = 0.722$ )。历年报告发现的全人群 HIV/AIDS 报告病死率比较,其差异无统计学意义( $\chi^2 = 16.900, P = 0.153$ ),各年度全人群 HIV/AIDS 报告病死率呈线性趋势(趋势  $\chi^2 = 7.028, P = 0.008$ )。具体结果详见表 2。

表 1 2005 年~2017 年成都市龙泉驿区 15 岁~24 岁年龄组青少年和全人群 HIV/AIDS 报告发病情况

年份	15 岁~24 岁	全人群	构成比 (%)	15 岁~24 岁	报告发病率 (/10 万)
	HIV/AIDS	HIV/AIDS		常住人口	
2005	2	22	9.09	61 736	14.72
2006	5	30	16.67	56 977	29.25
2007	3	11	27.27	53 279	51.18
2008	2	14	14.29	48 958	29.18
2009	2	29	6.90	47 591	14.49
2010	15	60	25.00	47 134	53.04
2011	18	71	25.35	89 897	28.19
2012	13	82	15.85	203 425	7.79
2013	23	88	26.14	203 423	12.85
2014	31	115	26.96	208 043	12.95
2015	25	125	20.00	189 858	10.53
2016	34	209	16.27	197 919	8.22
2017	27	226	11.95	201 217	5.93
合计	200	1 082	18.48	123 804	14.92

表 2 2005 年~2017 年成都市龙泉驿区 15 岁~24 岁年龄组青少年和全人群 HIV/AIDS 报告病死率 [ $n(\%)$ ]

年份	死亡患者		现累计存活患者		报告病死率(%)		$\chi^2$ 值	P 值
	15 岁~24 岁	全人群	15 岁~24 岁	全人群	15 岁~24 岁	全人群		
2005	0(0)	1	2(9.5)	21	0	4.55	0.095	0.758
2006	0(0)	4	7(14.9)	47	0	7.84	0.590	0.443
2007	0(0)	4	10(18.5)	54	0	6.90	0.733	0.392
2008	1(14.3)	7	11(18.0)	61	8.33	10.29	0.044	0.835
2009	0(0)	3	13(14.9)	87	0	3.33	0.446	0.504
2010	0(0)	4	28(19.6)	143	0	2.72	0.780	0.377
2011	2(15.4)	13	44(21.9)	201	4.35	6.07	0.208	0.649
2012	1(5.6)	18	56(21.1)	265	1.75	6.36	1.908	0.167
2013	0(0)	18	79(23.6)	335	0	5.10	4.203	0.040
2014	0(0)	22	110(25.7)	428	0	4.89	5.598	0.018
2015	1(4.2)	24	134(25.3)	529	0.74	4.34	4.014	0.045
2016	1(4.2)	24	167(23.4)	714	0.60	3.25	3.600	0.058
2017	4(11.4)	35	190(21.0)	905	2.06	3.72	1.337	0.248
合计	10(5.6)	177	851(22.5)	3 790	5.00	16.36	18.101	0.001

注:15 岁~24 岁患者病死率  $\chi^2 = 14.593, P = 0.264$ ;趋势  $\chi^2 = 0.127, P = 0.722$ ;全人群患者病死率  $\chi^2 = 16.900, P = 0.153$ ;趋势  $\chi^2 = 7.028, P = 0.008$

## 2.3 病例人口学特征

2005年~2017年,成都市龙泉驿区累计报告15岁~24岁年龄组200例HIV/AIDS200病例中,其户籍以四川省内(除外成都)(59.5%)和成都市内(32.0%)人口为主,占比91.5%;男女之比为3.35:1;婚姻以未婚为主(83.5%);民族以汉族(81.5%)和彝族(17.0%)为主;文化程度以专科及以上为主(42.0%);性病史以没有性病史者为主,占比62.0%;职业以家政、家务及待业、其他、学生最多,合计占比55.0%,其次为农

民、商业服务,合计占比25.0%。感染途径以性接触传播为主(90.5%),同性性接触传播占比43.0%,异性性接触传播占比47.5%,注射吸毒占比9.0%(羁押场所彝族为主)。青少年患者从确诊到死亡时间间隔较短。不同性别、婚姻状况、民族、文化程度和职业的青少年HIV/AIDS病例感染途径比较,其差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$ )。成都市内和四川省外户籍、未婚、汉族、专科及以上文化程度、有性病史、学生和干部职员病例的同性性接触传播比例较高。具体结果详见表3。

表3 2005年~2017年龙泉驿区200例15岁~24岁年龄组HIV/AIDS病例资料不同感染途径的人口学特征[n(%)]

项目	例数	不详	同性传播	异性传播	注射吸毒	$\chi^2$ 值	P值
性别							
男	154	0(0)	86(55.8)	57(37.0)	11(7.1)	47.105	<0.001
女	46	1(2.2)	0(0)	38(82.6)	7(15.2)		
确诊年龄(岁)							
15~	4	0(0)	1(25.0)	3(75.0)	0(0)	7.569	0.818
17~	11	0(0)	7(63.6)	3(27.3)	1(9.1)		
19~	45	0(0)	18(40.0)	23(51.1)	4(8.9)		
21~	59	1(1.7)	28(47.5)	26(44.1)	4(6.8)		
23~	81	0(0)	32(39.5)	40(49.4)	9(11.1)		
户籍							
成都市内	64	0(0)	31(48.4)	32(50.0)	1(1.6)	10.986	0.089
四川省内	119	1(0.8)	47(39.5)	54(45.4)	17(14.3)		
四川省外	17	0(0)	8(47.1)	9(52.9)	0(0)		
婚姻状况							
不详	1	0(0)	1(100.0)	0(0)	0(0)	31.342	<0.001
离异或丧偶	12	0(0)	0(0)	10(83.3)	2(16.7)		
未婚	167	1(0.6)	85(50.9)	67(40.1)	14(8.4)		
已婚有配偶	20	0(0)	0(0)	18(90.0)	2(10.0)		
民族							
藏族	2	0(0)	1(50.0)	1(50.0)	0(0)	89.714	<0.001
汉族	163	0(0)	85(52.1)	76(46.6)	2(1.2)		
傈僳族	1	0(0)	0(0)	1(100.0)	0(0)		
彝族	34	1(2.9)	0(0)	17(50.0)	16(47.1)		
文化程度							
文盲	19	1(5.3)	0(0)	9(47.4)	9(47.4)	96.543	<0.001
小学	17	0(0)	0(0)	12(70.6)	5(29.4)		
初中	41	0(0)	11(26.8)	26(63.4)	4(9.8)		
高中或中专	39	0(0)	19(48.7)	20(51.3)	0(0)		
专科及以上	84	0(0)	56(66.7)	28(33.3)	0(0)		
性病史							
不详	61	0(0)	24(39.3)	29(47.5)	8(13.1)	8.265	0.219
无	124	1(0.8)	51(41.1)	62(50.0)	10(8.1)		
有	15	0(0)	11(73.3)	4(26.7)	0(0)		
职业							
不详	16	0(0)	5(31.3)	10(62.5)	1(6.3)	65.609	0.001
餐饮食品业	3	0(0)	2(66.7)	1(33.3)	0(0)		
干部职员	4	0(0)	3(75.0)	1(25.0)	0(0)		
工人	13	0(0)	8(61.5)	5(38.5)	0(0)		
公共场所服务员	1	0(0)	1(100.0)	0(0)	0(0)		
家政、家务及待业	38	0(0)	11(28.9)	26(68.4)	1(2.6)		
教师	1	0(0)	0(0)	1(100.0)	0(0)		
民工	2	0(0)	0(0)	2(100.0)	0(0)		
农民	26	1(3.9)	5(19.2)	13(50.0)	7(26.9)		
其他	37	0(0)	12(32.4)	16(43.2)	9(24.3)		
商业服务	24	0(0)	13(54.2)	11(45.8)	0(0)		
学生	35	0(0)	26(74.3)	9(25.7)	0(0)		

2.4 不同感染途径病例接受检测情况

2005年~2017年,成都市龙泉驿区累计报告15岁~24岁年龄组HIV/AIDS 200例病例中,以检测咨询(32.5%)和其他就诊者检测(19.0%)、其他羁押人员体检(17.0%)检出最多,比较不同样本来源、不同传播途径的15岁~24岁年龄组HIV/

AIDS 病例接受CD4检测服务情况,其差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$ );同性传播病例接受CD4检测服务(98.8%)优于异性传播病例(95.8%)。不同感染途径的15岁~24岁年龄组HIV/AIDS 病例的疾病诊断状态和病程进展相同,其差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$ )。具体结果详见表4。

表4 2005年~2017年成都市龙泉驿区200例15岁~24岁年龄组不同感染途径的HIV/AIDS 病例资料接受检测情况[n(%)]

项目	例数	不详	同性传播	异性传播	注射吸毒	$\chi^2$ 值	P值
样本来源							
婚前检查(含涉外婚姻)	7	0(0)	0(0)	7(100.0)	0(0)		
检测咨询	65	0(0)	51(78.5)	14(21.5)	0(0)		
其他	3	0(0)	1(33.3)	2(66.7)	0(0)		
其他羁押人员体检	34	1(2.9)	0(0)	16(47.1)	17(50.0)		
其他就诊者检测	38	0(0)	10(26.3)	27(71.1)	1(2.6)		
受血(制品)前检测	1	0(0)	1(100.0)	0(0)	0(0)	155.546	<0.001
术前检测	15	0(0)	6(40.0)	9(60.0)	0(0)		
新兵体检	1	0(0)	0(0)	1(100.0)	0(0)		
性病门诊	26	0(0)	17(65.4)	9(34.6)	0(0)		
阳性者配偶或性伴检测	2	0(0)	0(0)	2(100.0)	0(0)		
孕产期检查	6	0(0)	0(0)	6(100.0)	0(0)		
专题调查	2	0(0)	0(0)	2(100.0)	0(0)		
是否CD4检测							
是	194	0(0)	85(43.8)	91(46.9)	18(9.3)	34.366	<0.001
否	6	1(16.7)	1(16.7)	4(66.7)	0(0)		
疾病诊断							
HIV	139	1(0.7)	59(42.4)	66(47.5)	13(9.4)	0.534	0.911
AIDS	61	0(0)	27(44.3)	29(47.5)	5(8.2)		
合计	200	1(0.5)	86(43.0)	95(47.5)	18(9.0)	—	—

2.5 不同年龄病例CD4免疫细胞检测情况

2005年~2017年,成都市龙泉驿区15岁~24岁年龄组200例HIV/AIDS 病例中,随着年龄的增加,比较不同感染途径的病例最近一次接受CD4免疫细胞检测结果,其差异均无统计

学意义(均 $P > 0.05$ )。不同感染途径的青少年HIV/AIDS 病例的CD4细胞计数随年龄的增加变化比较,其差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$ )。具体结果详见表5。

表5 成都市龙泉驿区15岁~24岁年龄组200例HIV/AIDS 病例资料最近一次CD4免疫细胞检测结果(个/ $\mu$ L,  $\bar{x} \pm s$ )

年龄(岁)	例数	不详	同性传播	异性传播	注射吸毒	合计
15~	4	—	—	381.7 ± 176.0	—	384.0 ± 143.8
17~	11	—	746.6 ± 355.3	362.7 ± 144.2	—	594.3 ± 355.0
19~	45	—	530.1 ± 260.8	495.5 ± 213.7	444.8 ± 80.2	505.0 ± 224.3
21~	59	—	482.2 ± 215.1	504.8 ± 271.7	483.5 ± 251.9	492.2 ± 239.7
23~	81	—	457.9 ± 189.3	431.7 ± 208.8	466.3 ± 235.1	446.1 ± 202.1
合计	200	—	504.2 ± 237.9	463.3 ± 226.1	451.8 ± 204.4	480.1 ± 229.4

2.6 历年青年学生HIV哨点情况

2010年~2017年,成都市龙泉驿区青年学生HIV监测国家哨点监测结果显示,每年800名大学生HIV阳性样本率无显著增高(趋势 $\chi^2 = 2.033, P = 0.154$ )。具体结果详见表6。

2.7 15岁~24岁年龄组报告病例趋势预测

通过建立时间序列模型,分别对15岁~24岁年龄组HIV/

AIDS 报告病例、全人群HIV/AIDS 报告病例、15岁~24岁年龄组人口数进行拟合建模和开展模型预测,采用Holt法、ARIMA(0,1,0)、ARIMA(0,1,0)对2029年成都市龙泉驿区15岁~24岁年龄组HIV/AIDS 报告病例、全人群HIV/AIDS 报告病例、15岁~24岁年龄组人口数预测,分别为66例、393例、20622人。具体结果详见图1。



表6 2010年~2017年成都市龙泉驿区青年学生 HIV 哨点监测结果分布

年份	学生哨点检测份数	初筛阳性	初筛阴性
2010	800	2	798
2011	800	1	799
2012	800	1	799
2013	800	0	800
2014	800	1	799
2015	800	0	800
2016	800	1	799
2017	800	0	800
合计	6 400	6	6 394

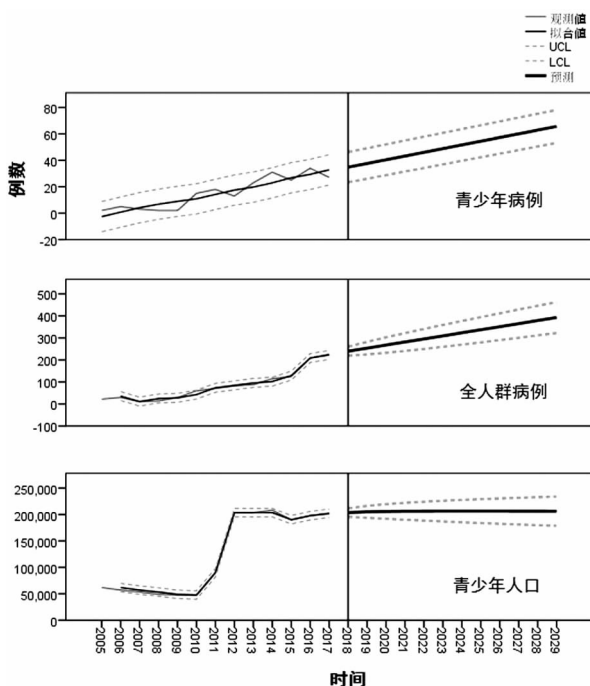


图1 2019年~2029年龙泉驿区青少年和全人群 HIV/AIDS 报告病例预测

### 3 讨论

2011年~2015年,我国大中学生 HIV 感染者年均增长率高达35%,部分地区15岁~24岁的青少年 HIV 感染者约占新增 HIV 感染者的42%<sup>[3-5]</sup>;2005~2017年,成都市龙泉驿区累计报告的15岁~24岁的 HIV/AIDS 病例在全人群中的最高占比2017年达到27%,病例户籍四川省内(除外成都市)占比59.5%,成都市内占比32.0%,四川省外占比8.5%,考虑省内青少年 HIV 感染情况相对外省户籍较为严重,结合全国的数值考虑可能有大量的未被发现的青少年感染者,这已经成为亟待解决的公共卫生问题<sup>[5-6]</sup>。

本研究因为缺乏针对青少年群体大样本量的检测和确诊阳性变化的数据,只能借助报告 HIV 确诊阳性的青少年样本进行分析,探讨青年学生人群 HIV 的感染特征。本研究存在一定的局限性,仅仅对于报告病例进行了分析,没有估算实际病例数。

有关研究报道,浙江省温州市1988年~2015年15岁~24

岁年龄组 HIV/AIDS 病例占比15.35%<sup>[7]</sup>,浙江省绍兴市2007年至2016年15岁~24岁年龄组 HIV/AIDS 病例占比20.16%<sup>[8]</sup>。本研究结果显示,成都市龙泉驿区2005年~2017年15岁~24岁年龄组 HIV/AIDS 病例在全人群病例中占比为18.48%,介于温州市和绍兴市青少年 HIV/AIDS 病例占比之间。成都市龙泉驿区年度新增的15岁~24岁的青少年病例,从2008年占比14.29%到2017年占比11.95%,而我国的相关占比从5.77%上升到23.58%,考虑此可能是与龙泉驿区青少年人口大幅增加和新发现的青少年病例数量较低有关,导致2017年青少年病例占比低于全国水平,提示可能存在部分青少年病例未被发现的情况。

本研究的男女性别比3.35:1,高于温州市研究的2.91:1和绍兴市研究的2.46:1<sup>[7-8]</sup>,而低于全国2006年~2009年各年报告的15岁~24岁学生 HIV/AIDS 病例男女性别比5.9:1<sup>[5]</sup>。有关研究报道显示,四川省邻近地区重庆市青少年学生病例中,2008年以前,15岁~24岁年龄组男性和女性病例性别比较,其差异无统计学意义<sup>[6]</sup>;2008年以后,该年龄组男性病例显著多于女性病例,累计男女病例比例为22.5:1。参考邻近地区男性患者的高比例,以及全国青少年患者中男女性别比较高的情况,说明可以加强成都市龙泉驿区的青少年男性患者的发现力度。此外,本研究显示,青少年男性患者比例高于沿海地区,考虑可能存在青少年女性患者部分未被发现的情况,青少年中应当加强 HIV 检测覆盖力度和健康教育工作,以有利于及时控制传染源。

同时,青少年男性新病例的及时发现较为重要,因为部分 MSM 人群,同时存在双性性行为,容易造成疾病的高效扩散。由此考虑,应当进一步扩大对成都市龙泉驿区的青少年 MSM 人群的检测,因为青少年 MSM 人群的隐蔽性,需要考虑扩大对男性青少年的检测覆盖力度<sup>[9-11]</sup>,以提高成都市龙泉驿区青少年的 MSM 感染者被及时发现的能力。

本研究结果显示,青少年病例从确诊到死亡时间间隔较短。成都市和四川省外户籍、未婚、汉族、专科及以上文化程度、有性病史、学生和干部职员病例的同性性接触传播比例较高。同性感染者的升高说明需要开展同伴教育和检测,充分利用手机软件、微信公众号、同性交友网站等新媒体平台开展宣传提供个性化服务和便捷检测服务<sup>[11-13]</sup>。

既往研究显示,非本地市户籍人口 HIV/AIDS 病例占比64.0%,高中/中专及以上文化程度的 HIV/AIDS 病例以同性性接触传播为主<sup>[8]</sup>。不同于本研究结果的是,本研究青少年同性感染者是成都市户籍(31例)的和四川省内户籍的(47例)较多,相对于四川省的人口基数,成都市内户籍的青少年感染者比例更高,专科及以上文化程度的感染者明显多于高中、中专和中学的感染者,没有性病史的感染者高于有性病史的感染者,考虑可能报告存在信息回忆偏倚或者病例顾虑和有意回避既往性病史,感染人群以学生、商业服务、其他、家政家务服务和待业社会青年为主,这提示青少年人群防艾工作要根据人群特征加以细化。

既往研究发现,15岁~24岁年龄组 HIV/AIDS 病例中农民/民工占一定比例(30%)<sup>[8]</sup>,而本研究结果显示,农民病例占

比仅为 13%，这可能与成都市流动人口比例较大，青少年流动人口的宣传检测覆盖较为薄弱有关，还未充分发现报告这部分感染者。成都市成华区的研究结果显示，通过对校外青少年开展健康教育和行为干预，使其对艾滋病防治知识有了一定的了解，但其安全套使用情况仍不理想，校外青少年对艾滋病知识的知晓率占比为 97.5%，其性行为发生率为 47.6%，最近 1 次非婚性行为安全套使用率为 63.6%，最近 6 个月安全套坚持使用率为 37.1%。尤其是未婚青少年，更容易发生无保护性行为。此外，考虑 MSM 群体中双性恋人群的存在，应当提高校外青少年以及女性青少年人群的宣传检测力度和采取有效综合干预措施<sup>[12]</sup>。

本研究提示，文化程度相对较低的流动人口，职业为家政待业、农民、商业服务和其他职业的社会青少年病例以异性性接触传播为主，此与既往其他研究发现相同，这说明今后应该动员多个政府部门和社会组织，结合校外青少年职业培训、同伴教育、安全生产教育、岗前培训、文化下乡等节点，宣传艾滋病危害和相关防护知识，提高青少年自我防护的意识和技能<sup>[12-13]</sup>。与在校学生相比，校外青少年过早离开学校、世界观尚未全面形成、文化水平较低、流动性大，使其具有更大的易感染风险，因此需要重视流动社会青少年存在的感染 HIV 的危险行为，这是艾滋病传播的重点和脆弱点，也是艾滋病防治中容易被忽视的人群。

病例以检测咨询(32.5%)和羁押人员体检(19.0%)、性病门诊(17.0%)检出最多，比较不同样本来源、不同传播途径的青少年 HIV/AIDS 病例是否接受 CD4 检测服务，其差异均具有统计学意义，今后应当针对不同样本来源途径的青少年群体提高检测力度；同性传播病例接受 CD4 检测服务优于异性传播病例，这反映出 MSM 人群的高文化水平和主动寻求检测服务和治疗需求的意识。

本研究表明，青少年 HIV/AIDS 病例存在发现不及时的问题。部分死亡病例发现太晚，发现后很快死亡，来不及进行 CD4 检测和治疗，还有部分 CD4 较高的青少年病例死亡较快，考虑可能未进行规范化抗病毒治疗<sup>[2,9-13]</sup>或意外死亡。青少年病例需要得到关怀和心理支持，促进他们及时检测 CD4 和开展有效抗病毒治疗。青少年病例的思想不够成熟，需要加强针对性的心理疏导，抗病毒督促和引导，提高社会组织和同伴关怀；同时，可能还需要提供一定的经济补贴和治疗，因为药品免费获得的同时，部分其他检测项目依然收费，可能会影响青少年病例的规范化抗病毒治疗。

本研究表明，15 岁~24 岁青少年 HIV/AIDS 病例上升趋势预测到 2029 年将明显高于全人群病例的上升情况。已有研究显示，吸毒感染和异性性传播感染正在逐渐为同性性传播和异性性传播感染所取代<sup>[10-12]</sup>。检测和治疗并不是防控 HIV/AIDS 的终极目标，必须真正促进艾滋病防治知识的宣传教育覆盖面和提高文化水平较高的 MSM 人群的知行统一，切实提高青少年人群的安全性行为，促进安全便捷免费安全套发放的可

及性。

最终需要提高安全套全程正确使用和健康教育才能做好一级预防，提高 HIV 检测力度是有效的二级预防，积极提供青少年 CD4 的免费及时检测服务和开展规范化抗病毒治疗是有效的三级预防。只有通过全面有效的预防和治疗措施，才能切实降低青少年感染 HIV 的风险。

加强对成都市龙泉驿区青少年中未婚、高学历、男男同性恋群体的艾滋病感染的防控力度，遏制异性传播；加强健康教育的覆盖面，促进知行统一；扩大青少年便捷安全的检测，及时检测 CD4 和实施治疗服务，为青少年提供强有力的心理经济支持和促进早期规范治疗，合理配置青少年免费安全套机，有效控制疾病的扩散。

## 参 考 文 献

- [1] 联合国艾滋病规划署. 2017.06 全球艾滋病流行现状报告[EB/OL]. [2019-05-25]. [http://hkb980dd.pic44.websiteonline.cn/upload/12\\_oa7i.pdf](http://hkb980dd.pic44.websiteonline.cn/upload/12_oa7i.pdf).
- [2] 吴尊友. 我国学校艾滋病防控形势及策略[J]. 中国学校卫生, 2015, 36(11): 1604-1605.
- [3] 中华人民共和国卫生部, 联合国艾滋病规划署, 世界卫生组织. 2011 年中国艾滋病疫情估计[J]. 中国艾滋病性病, 2012, 18(1): 1-5.
- [4] 徐敏, 陈婧, 李洋, 等. 2005~2012 年北京市接受 AIDS 抗病毒治疗青少年病例流行病学分析[J]. 传染病信息, 2013, 26(4): 218-220.
- [5] 王岚, 丁正伟, 阎瑞雪, 等. 中国 2006-2009 年青年学生艾滋病疫情状况分析[J]. 中华流行病学杂志, 2010, 31(9): 1017-1021.
- [6] 韩梅, 张维, 欧阳琳, 等. 1999-2015 年重庆市青少年人群 HIV 感染状况分析[J]. 中国艾滋病性病, 2016, 22(7): 522-524.
- [7] 叶振森, 秦侠. 温州市 1988-2015 年青少年 HIV/AIDS 流行病学特征[J]. 中国学校卫生, 2016, 37(9): 1374-1376.
- [8] 卢巧玲, 杨作凯, 方益荣, 等. 绍兴市 15~24 岁青少年 HIV/AIDS 特征分析[J]. 预防医学, 2017, 29(10): 987-990.
- [9] 刘梅艳, 张宏, 陈传刚, 等. 2011~2015 年福州市新发现 15~24 岁 HIV/AIDS 病例的流行特征分析[J]. 预防医学论坛, 2016, 22(9): 688-691.
- [10] 周宁, 郭燕, 柳忠泉, 等. 天津市 15~24 岁青年学生艾滋病疫情状况分析[J]. 华南预防医学, 2012, 38(5): 16-19.
- [11] 方晓君, 朱建琼, 陈柏芬, 等. 东莞市 2009-2014 年 15~24 岁 HIV/AIDS 病人的流行病学特征[J]. 中国艾滋病性病, 2016, 22(2): 84-85.
- [12] 苟靖, 严敏, 许学江, 等. 成都市成华区校外青少年艾滋病相关知识行为现状调查[J]. 预防医学情报杂志, 2017, 33(5): 403-407.
- [13] 葛琳, 崔岩, 李东民, 等. 青年学生 2010-2015 年艾滋病相关性行为连续横断面研究[J]. 中国学校卫生, 2015, 36(11): 1611-1613, 1617.

(收稿日期: 2019-06-04)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2020.06.039

· 性心理学 ·

# 想象接触与先前接触经验对大学生同性恋态度的影响

周星霖 朱欢 李放<sup>△</sup>

四川师范大学心理学院, 成都 610068

**【摘要】** 目的 考察想象接触与先前接触经验对大学生同性恋外显和内隐态度的影响。方法 选取173名不同先前接触经验的异性恋大学生进行想象接触实验,采用同性恋外显态度量表和单类内隐联想测验测量外显和内隐态度。结果 ①大学生对同性恋的总体外显态度偏积极( $\bar{x} < 60, P < 0.001$ ),总体内隐态度偏消极( $\bar{x} < 0, P < 0.01$ );②想象接触与先前接触经验对总体同性恋外显态度的影响具有统计学意义(均 $P < 0.05$ ),且想象接触对总体外显态度的改善作用不受先前接触经验影响;③想象接触对男同性恋外显态度的影响只在男大学生群体中具有统计学意义( $P < 0.05$ );④想象接触与先前接触经验均对总体同性恋内隐态度的影响无统计学意义(均 $P > 0.05$ )。结论 需重视想象接触对改善大学生同性恋外显态度的独特和关键作用,并寻求更多想象接触以外的方式改善大学生同性恋内隐态度。

**【关键词】** 同性恋;想象接触;先前接触经验;内隐态度;外显态度

**【中图分类号】** G479

**【文献标识码】** A

**Influence of imagined contact and prior contact on college students' attitude towards homosexuals** ZHOU Xinglin, ZHU Huan, LI Fang<sup>△</sup>. School of Psychology, Sichuan Normal University, Chengdu 610068, Sichuan, China

**【Abstract】 Objective** To study the effect of imagined contact and prior contact on undergraduates' explicit and implicit attitude towards homosexuals. **Methods** 173 heterosexual undergraduates with different experiences of prior contact participated in imagined contact experiment. Attitude towards Lesbian and Gay Scale and Single Scale Implicit Association Test were used to measure their explicit and implicit attitude. **Results** ① Overall, the explicit attitude of college students tended to be positive ( $\bar{x} < 60, P < 0.001$ ), while the implicit attitude was negative ( $\bar{x} < 0, P < 0.01$ ). ② Both imagined contact and prior contact could significantly affect college students' explicit attitude ( $P < 0.05$ ), and the effect of imagined contact on explicit attitude wasn't affected by prior contact. ③ The effect of imagined contact on explicit attitude towards gay men was only significant for male students. ④ Neither imagined contact nor prior contact could significantly affect college students' implicit attitude ( $P > 0.05$ ). **Conclusions** Much attention should be paid to the unique and critical effect of imagined contact in improving college students' explicit attitude towards homosexuals. Besides, more ways of improving college students' implicit attitude towards homosexuals should be discovered.

**【Key words】** Homosexuals; Imagined contact; Prior contact; Explicit attitude; Implicit attitude

研究表明,同性恋存在不同程度的抑郁、焦虑、低自尊、自杀倾向等心理问题<sup>[1-3]</sup>,而导致这些问题的关键原因是社会大众对同性恋的偏见<sup>[4]</sup>。想象接触指个体与一个或多个外群体成员进行社会交往的心理模拟<sup>[5]</sup>。群际接触理论认为,群际间的社会交往可有效改善群际关系,减少群际偏见<sup>[6]</sup>。虽然想象接触是一种间接的、非面对面的接触形式<sup>[7]</sup>,但通过这种心理模拟与其他群体成员的积极接触同样可激活与他们成功交往的有关概念,从而改善人们对其他群体的群际态度<sup>[8]</sup>。大量实证研究表明,想象接触是减少个体对外群体偏见的有效措施<sup>[9-13]</sup>。

然而,除想象接触外,对外群体的先前接触经验也对人们

的态度形成有重要影响<sup>[14-16]</sup>。尧丽等<sup>[17]</sup>对不同民族群体的态度进行研究,发现先前接触经验越积极的被试对外群体态度越积极。而钟金萍<sup>[18]</sup>在对农民工态度的研究中发现,想象接触对大学生农民工偏见的作用还受先前接触经验的影响。大学生思维较为活跃与开放,改善其对同性恋的态度能一定程度引导主流社会减少同性恋偏见<sup>[19]</sup>。本研究拟通过实验考察想象接触与先前接触经验对大学生同性恋外显与内隐态度的影响,为有效开展大学生性健康教育提供依据。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

本研究采取方便抽样的方法,选取2018年9月至2019年3月四川师范大学大学生190名作为研究对象。纳入标准:自我报告为异性恋;所有被试视力或矫正视力正常;均未参加过类似实验;有电脑使用经历。排除标准:反应错误率(反应错误指不

**【基金项目】** 四川性社会学与性教育研究中心项目(SXJYC1803);四川师范大学第十四批科研创新项目(SCZX180040)

<sup>△</sup>**【通讯作者】** 李放, E-mail: lifang\_sicnu@126.com

按本研究实验范式要求进行反应,错误率即被试反应错误的次数除以被试反应的总次数) > 20%; 先前接触经验既非积极又非消极(先前接触经验量表评分为4)。排除7名反应错误率 > 20%的被试者,以及先前接触经验既非积极又非消极的10名被试者,最终保留173名被试者。根据研究对象在先前接触经验量表的得分将研究对象区分为先前接触经验积极组(129人)和先前接触经验消极组(44人)。同时,将研究对象随机分配到积极想象接触组(55人)、消极想象接触组(58人)和中性想象接触组(60人)。本研究已获学生签署知情同意,并获四川师范大学伦理委员会批准。

## 1.2 研究方法

首先,让所有研究对象(被试者)填写人口学资料,并完成先前接触经验问卷的填写。接着,随机分组进行想象接触实验。最后,测量被试者对同性恋的外显和内隐态度。

### 1.2.1 人口学资料 调查被试者的年龄和性别。

1.2.2 先前接触经验的测量 本研究使用 Voci A 等<sup>[20]</sup>的先前接触经验量表,7点计分,包括5个项目。其中第五题询问被试者在先前与同性恋接触时心情如何。本研究仅以第5题考察被试者的先前接触经验类型,将评分小于4定义为先前接触经验消极者,评分大于4则定义为先前接触经验积极者。评分等于4(既非积极又非消极)的被试者不参与后续实验。

1.2.3 想象接触实验 根据以往的研究范式<sup>[9-10]</sup>,结合同性恋群体的情况,分别确定各组指导语。①积极想象接触组:“请想象此刻你正在参加学校组织的一场公益讲座,讲座上邀请了一名同性恋者分享自己的经历,在聆听中你发现了一些关于他/她的积极的、正能量的东西,请想象这个场景以及关于他/她的经历。”②中性想象接触组:“请想象此刻你正在参加学校组织的一场公益讲座,讲座上邀请了一名同性恋者分享自己的经历,请想象这个场景以及关于他/她的经历。”③消极想象接触组:“请想象此刻你正在参加学校组织的一场公益讲座,讲座上邀请了一名同性恋者分享自己的经历,在聆听中你发现了一些关于他/她的消极的、负面的东西,请想象这个场景以及关于他/她的经历。”所有被试者被告知有2分钟的想象时间。2分钟想象结束后,要求被试者写出想象的内容,评估被试是否按照指导语完成想象。评估结果表明本研究所有被试者均按照指导语完成想象。

1.2.4 同性恋外显态度的测量 采用 Herek GM<sup>[21]</sup>编写的同性恋外显态度量表(the attitudes toward lesbians and gay men scale, ATLG)。量表采用1~5计分,1表示完全反对,5表示完全同意,包括20个题目。其中10题为对男同性恋的态度,另外10题为对女同性恋的态度。得分越高,代表外显态度越消极。本研究将总得分大于60界定为总体外显态度倾向消极。本研究 $\alpha$ 系数为0.93。

1.2.5 同性恋内隐态度的测量 采用 Karpinsk IA 等<sup>[22]</sup>的单类内隐联想测验(single category implicit association test, SC-IAT)测量被试对同性恋的总体内隐态度。本研究中概念词为同性恋别称,属性词为积极形容词和消极形容词。测验程序包括练习部分和测试部分,共分为4个组块(block),其中block1和block3作为练习模块,block2(不相容任务)和block4(相容任务)作为测验模块。只对测验模块的数据进行分析,用不相容任务的平均反应时减去相容任务的平均反应时,除以所有正确反应的反应时的标准差,得到D分数。D分数小于0表明内隐态度倾向消极,且越小代表越消极;D分数大于0表明内隐态度倾向积极,且越大代表越积极。

## 1.3 统计学处理

采用 SPSS 22.0 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,两组间比较采用  $t$  检验,多组间比较,采用方差分析( $F$  检验)。相关性分析使用 Pearson 相关, $r > 0$  表示正相关, $r < 0$  表示负相关。 $P$  值  $< 0.05$  表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 大学生基线资料比较

入组173名大学生,其中男生48名,女生125名,年龄( $18.7 \pm 1.1$ )岁。男生与女生的年龄差异无统计学意义( $t = -0.185, P > 0.05$ ),先前接触组中积极组和消极组的年龄差异无统计学意义( $t = -0.973, P > 0.05$ ),积极想象接触组、中性想象接触组、消极想象接触组三组间的年龄比较,差异无统计学意义( $F = 0.494, P > 0.05$ ),具有可比性。

### 2.2 大学生同性恋内隐和外显态度的基本情况

大学生对同性恋的总体内隐态度偏消极( $\bar{x} = -0.10 < 0, t = -2.715, P < 0.01$ ),总体外显态度偏积极( $\bar{x} = 39.04 < 60, t = -20.886, P < 0.001$ )。对大学生内隐和外显态度进行相关分析,结果显示,个体的总体内隐态度与外显态度仅呈中等偏低程度负相关( $r = -0.272, P < 0.001$ )。这些均说明大学生对同性恋的外显和内隐态度出现了一定分离。

### 2.3 想象接触与先前接触经验对大学生同性恋外显态度的影响

以被试对同性恋的总体外显态度为因变量结果发现,性别的主效应具有统计学意义( $F_{(1,161)} = 7.377, P < 0.01$ ),女生对同性恋的总体外显态度比男生更积极;想象接触的主效应具有统计学意义( $F_{(2,161)} = 5.681, P < 0.01$ ),事后检验发现,积极想象接触组比消极想象接触组及中性想象接触组被试者总体外显态度更积极;先前接触经验的主效应具有统计学意义( $F_{(1,161)} = 46.894, P < 0.001$ ),与同性恋先前接触经验积极的被试者的总体外显态度比先前接触经验消极的被试者更积极;另外,三变量间的各种交互效应均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。具体结果详见表1。

表1 大学生对同性恋总体外显态度 ATLG 量表得分比较(分,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	先前接触积极		先前接触消极	
	男( $n = 29$ )	女( $n = 100$ )	男( $n = 19$ )	女( $n = 25$ )
积极想象接触组	32.60 $\pm$ 9.359	32.29 $\pm$ 9.064	49.33 $\pm$ 5.508	43.00 $\pm$ 8.287
中性想象接触组	39.00 $\pm$ 8.358	33.96 $\pm$ 11.921	50.71 $\pm$ 14.952	52.20 $\pm$ 9.041
消极想象接触组	48.25 $\pm$ 7.455	34.24 $\pm$ 9.620	61.22 $\pm$ 11.872	50.91 $\pm$ 12.629

以被试者对男同性恋的外显态度为因变量结果发现,性别的主效应具有统计学意义( $F_{(1,161)} = 11.404, P < 0.01$ ),女生对男同性恋的外显态度比男生更积极;想象接触的主效应具有统计学意义( $F_{(2,161)} = 6.833, P < 0.01$ ),积极想象接触被试者比消极想象接触被试及中性想象接触组被试对男同性恋外显态度更积极;先前接触经验的主效应具有统计学意义( $F_{(1,161)} = 42.193, P < 0.001$ ),与男同性恋先前接触经验积极的被试对

男同性恋的外显态度比先前接触经验消极的被试者更积极;性别和想象接触交互效应具有统计学意义( $F_{(2,161)} = 4.036, P < 0.05$ )。简单效应分析发现,对男大学生来说,积极想象接触被试者与中性想象接触组被试对男同性恋外显态度均比消极想象接触被试者更积极,而对女大学生来说,想象接触对男同性恋外显态度的影响无统计学意义;另外,其他交互效应均无统计学意义(均 $P > 0.05$ )。具体结果详见表2。

表2 大学生对男同性恋外显态度 ATLG 量表得分比较(分,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	先前接触积极组		先前接触消极组	
	男( $n=29$ )	女( $n=100$ )	男( $n=19$ )	女( $n=25$ )
积极想象接触组	17.50 ± 5.720	16.89 ± 5.336	27.33 ± 2.517	23.75 ± 4.349
中性想象接触组	21.93 ± 5.824	18.36 ± 8.107	28.43 ± 7.892	28.60 ± 5.461
消极想象接触组	28.75 ± 6.850	17.88 ± 5.682	35.89 ± 7.149	28.00 ± 6.753

以被试者对女同性恋的外显态度为因变量结果发现,先前接触经验的主效应具有统计学意义( $F_{(1,161)} = 38.803, P < 0.001$ ),与同性恋先前接触经验积极的被试者对女同性恋的外

显态度比先前接触经验消极的被试者更积极。其他变量的主效应及三变量间的各种交互效应均无统计学意义(均 $P > 0.05$ )。具体结果详见表3。

表3 大学生对女同性恋外显态度 ATLG 量表得分比较(分,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	先前接触积极组		先前接触消极组	
	男( $n=29$ )	女( $n=100$ )	男( $n=19$ )	女( $n=25$ )
积极想象接触组	15.10 ± 4.175	15.39 ± 4.201	22.00 ± 3.000	19.25 ± 4.272
中性想象接触组	17.07 ± 4.148	15.61 ± 4.467	22.29 ± 7.718	23.60 ± 4.195
消极想象接触组	19.50 ± 1.291	16.35 ± 4.424	25.33 ± 6.344	22.91 ± 6.472

### 2.4 想象接触与先前接触经验对大学生同性恋内隐态度的影响

性别的主效应无统计学意义( $F_{(1,161)} = 1.382, P > 0.05$ );想象接触的主效应无统计学意义( $F_{(2,161)} = 1.793, P > 0.05$ );先前

接触经验的主效应无统计学意义( $F_{(1,161)} = 1.953, P > 0.05$ );三变量间的各种交互效应均无统计学意义(均 $P > 0.05$ )。具体结果详见表4。

表4 大学生对同性恋总体内隐态度 D 分数(SC-IAT)比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	先前接触积极组		先前接触消极组	
	男( $n=29$ )	女( $n=100$ )	男( $n=19$ )	女( $n=25$ )
积极想象接触组	-0.11 ± 0.420	-0.02 ± 0.470	-0.41 ± 0.688	-0.23 ± 0.526
中性想象接触组	-0.11 ± 0.470	-0.07 ± 0.520	-0.01 ± 0.490	0.02 ± 0.446
消极想象接触组	-0.16 ± 0.365	-0.06 ± 0.476	-0.51 ± 0.670	-0.24 ± 0.416

### 3 讨论

本研究发现,大学生对同性恋的外显态度偏积极,内隐态度偏消极。这与人研究结果一致<sup>[23]</sup>。内隐—外显态度分离论认为,外显态度倾向意识层面,易受认知因素影响而发生改变,而内隐态度则反映无意识层面内容,常受以往经验和固有态度沉积下来的无意识痕迹影响<sup>[24]</sup>。当代大学生都接受了一定高等教育,对同性恋群体有较充分和客观的认识,因此他们在意识水平上对同性恋群体是接受的,但由于长期受到传统文化的影响,在潜意识层面对同性恋仍较难接受。

本研究还发现,相较于消极想象接触组和中性想象接触组大学生,积极想象接触组对同性恋的总体外显态度更积极,这与Turner RN等<sup>[8]</sup>研究结果一致。当指导被试者想象与同性恋

群体进行积极互动时,他们会增加对同性恋群体的正性情绪体验,从而改善他们的外显态度<sup>[6]</sup>。另外,先前接触经验积极的大学生对同性恋的总体外显态度也比先前接触经验消极者更积极,这也与尧雨等<sup>[17]</sup>针对其他群体的研究类似。更重要的是,想象接触对总体同性恋外显态度的作用不受先前接触经验影响。无论是先前接触经验积极还是消极的大学生,积极想象接触均能显著改善其总体外显态度。以往对农民工群体的态度结果显示,积极想象接触只在先前接触经验消极的被试者才有作用<sup>[18]</sup>。造成与此研究结果不一致的原因,可能是对农民工先前接触经验积极的大学生偏见较低,想象接触作用不大。而由于不同大学生的同性恋偏见均明显高于农民工,因而想象接触对不同先前接触经验大学生均有效果。总而言之,相较其他

群体的态度,想象接触对改善同性恋外显态度更具有独特和关键的作用。

值得注意的是,一方面,想象接触会影响男生对男同性恋的外显态度,但对女生对男同性恋的外显态度没有明显作用;另一方面,想象接触对大学生对女同性恋的外显态度作用无统计学意义。这可能是由于传统性别角色观决定了社会大众对男同性恋倾向包容度更低,因此男性对同性出现同性恋行为更不能容忍<sup>[25]</sup>,这反而造成其同性恋态度有一定通过想象接触改善的空间。而女性对男同性恋的态度及所有人对女同性恋的态度均相对积极,因而改善空间也较为有限。

最后,本研究表明想象接触与先前接触经验均对大学生总体同性恋内隐态度的影响无统计学意义。双重态度模型理论<sup>[26]</sup>认为,内隐态度是无意识水平的、自动激活的,不易受外界因素影响。本研究一定程度支持了此理论观点。然而,一些针对其他群体的研究却表明内隐态度可受到想象接触的改变<sup>[8,17,18]</sup>。本研究与这些研究结果不一致的原因,可能是与这些研究考察的对老人、少数民族和农民工的态度相比,大学生对同性恋的偏见更加根深蒂固。受传统主流文化影响,长期存在的同性恋污名已深入大学生无意识中<sup>[4]</sup>。因此,无论是否进行想象接触,他们对同性恋的内隐消极情感联结都会被自动激活。

综上所述,本研究提示无论大学生先前接触经验如何,均要鼓励其对同性恋进行积极的想象接触,尤其是要关注男大学生对同性恋的接触情况,改善其外显态度。当然,还需进一步寻找与鼓励想象接触不同的其他宣传教育方式,在潜移默化中改善大学生的同性恋内隐态度。

### 参 考 文 献

- [1] 庾泳,肖水源. 中国社会文化背景下社会态度对同性恋人群的影响[J]. 中国健康心理学杂志,2017,25(3):476-479.
- [2] 熊伟,罗青云,张睿,等. 成都某高校男同性恋大学生抑郁情况及影响因素[J]. 中国学校卫生,2018,39(8):125-127.
- [3] 李放,邬俊芳,麦晓浩,等. 同性恋者内化同性恋嫌恶与抑郁的关系:自我概念清晰度的中介及调节作用[J]. 中国临床心理学杂志,2016,24(3):475-479.
- [4] 唐日新,孙艳芳. 中国心理学中同性恋研究综述[J]. 江西师范大学学报(哲学社会科学版),2013,46(5):49-55.
- [5] 于海涛,杨金花,张雁军,等. 想象接触减少偏见:理论依据、实践需要与作用机制[J]. 心理科学进展,2013,21(10):1824-1832.
- [6] 李森森,龙长权,陈庆飞,等. 群际接触理论——一种改善群际关系的理论[J]. 心理科学进展,2010,18(5):831-839.
- [7] 艾娟. 间接群际接触改善群体态度的有效性:研究与启示[J]. 江汉学术,2016,35(4):109-114.
- [8] Turner RN, Crisp RJ, Lambert E. Imagining intergroup contact can improve intergroup attitudes[J]. Group Processes and Intergroup, 2007,10(4):427-441.

- [9] Yetkili O, Abrams D, Travaglino GA, et al. Imagined contact with atypical outgroup members that are anti-normative within their group can reduce prejudice[J]. Journal of Experimental Social Psychology, 2018,76:208-219.
- [10] Carvalho-freitas MND, Stathi S. Reducing workplace bias toward people with disabilities with the use of imagined contact[J]. Journal of Applied Social Psychology,2017,47(5):256-266.
- [11] Labouff JP, Ledoux AM. Imagining atheists: reducing fundamental distrust in atheist intergroup attitudes[J]. Psychology of Religion Spirituality,2016,8(4):330-340.
- [12] Husnu S, Crisp RJ. Perspective-taking mediates the imagined contact effect[J]. International Journal of Intercultural Relation,2015,44:29-34.
- [13] 曹韧. 想象性群际接触对男同性恋内外偏见的影响[D]. 成都:四川师范大学,2015.
- [14] 刘阳,孙秀玲,龙长权,等. “民汉一体化教学”模式下维吾尔族大学生的群际内隐态度研究[J]. 民族教育研究,2015,(2):94-102.
- [15] 王兴宇,杨金花,刘梦媛,等. 身份认同与接触频率对男同性恋群体的态度影响研究[J]. 甘肃高师学报,2016,21(2):90-94.
- [16] Elireba B. Intergroup contact experience and frequency as predictors of cross-racial attitudes[J]. Journal of Psychology in Africa,2016,26(1):63-69.
- [17] 尧丽,于海涛,段海军,等. 想象接触对大学生内隐态度和外显态度的影响[J]. 心理科学,2015,(5):1074-1080.
- [18] 钟金萍. 想象群际接触对内隐偏见的影响研究[D]. 济南:济南大学,2016.
- [19] 杨昊,官雨佳,冯先琼. 成都市医学生同性恋认知与态度分析[J]. 中国学校卫生,2017,38(7):1086-1088.
- [20] Voci A, Hewstone M. Intergroup contact and prejudice toward immigrants in Italy: the mediational role of anxiety and the moderational role of group salience[J]. Group Processes and Intergroup,2003,6(1):37-54.
- [21] Herek GM. Heterosexuals' attitudes toward lesbians and gay men: correlates and gender differences [J]. Journal of Sexual Research,1988,25(4):415-477.
- [22] Karpinsk IA, Steinman RB. The single category implicit association test as a measure of implicit social cognition[J]. Journal of Personality and Social Psychology,2006,91(1):16-32.
- [23] 王晓露. 大学生对同性恋外显态度和内隐态度的比较研究[J]. 科教导刊(电子版),2016,(24):2-4.
- [24] 刘俊升,桑标. 内隐-外显态度的关系及其行为预测性[J]. 华东师范大学学报:教育科学版,2010,28(2):59-66.
- [25] 刘璟璇,孙琳. 在校大学生对同性恋群体的态度相关研究[J]. 中国健康心理学杂志,2015,23(11):1700-1704.
- [26] Wilson TD, Lindsey S, Schooler TY. A model of dual attitudes[J]. Psychological Review,2000,107(1):101-126.

(收稿日期:2019-06-05)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2020.06.040

· 性心理学 ·

# 不孕患者医学应对方式的相关性分析

沈丽雯<sup>△</sup> 朱玉蓉 富林宝 张晓冬 任贇

浙江省湖州市妇幼保健院生殖医学中心,浙江 湖州 313000

**【摘要】 目的** 调查不孕患者医学应对方式现状,探究不孕患者医学应对方式选择的影响因素,为提高患者依从性提供理论依据。**方法** 采用一般调查问卷,内控性、有势力的他人及机遇量表,社会支持评定量表,医学应对问卷,对某三甲医院生殖医学中心就诊的248例不孕患者进行问卷调查。**结果** 面对得分低于常模,回避、屈服得分高于常模。多元线性回归分析显示:内控性、对支持的利用度是面对应对方式的影响因素;内控性是回避应对方式的影响因素;年龄、机遇、利用度是屈服的影响因素。**结论** 不同心理控制源及社会支持维度会导致不同的应对方式,在本研究的基础上制定合适的干预方式,引导患者采用积极的应对方式。

**【关键词】** 不孕症;医学应对方式;心理控制源;社会支持;相关性

**【中图分类号】** G479

**【文献标识码】** A

**Correlation analysis of medical coping styles in infertile patients** SHEN Liwen<sup>△</sup>, ZHU Yurong, FU Linbao, ZHANG Xiaodong, REN Yun. Center for Reproductive Medicine, Huzhou Maternal and Child Health Care Hospital, Huzhou 313000, Zhejiang, China

**【Abstract】 Objective** To investigate the status of medical coping styles in infertile patients and explore the influencing factors so as to provide theoretical basis for improving patients' compliance. **Methods** 248 infertile patients in the reproductive medicine center of a tertiary A hospital were investigated by general questionnaire, internal control/powerful and opportunity scale, social support rating scale and medical response questionnaire. **Results** The scores of confronting were lower than norm and the scores of avoidance and yield were higher than norm. Multiple linear regression analysis showed that internal control and utilization of support were the influencing factors of coping style. Internal control was the influencing factor of avoidance; Age, opportunity and utilization were the influencing factors of yield. **Conclusions** Different psychological control sources and social support dimensions will lead to different coping styles. On the basis of this study, appropriate intervention styles should be formulated to guide patients to adopt positive coping styles.

**【Key words】** Infertility; Medical coping styles; Source of psychological control; Social support; Correlation

近年来,不孕症的发生率在全世界的范围持续升高<sup>[1]</sup>,对许多家庭造成了影响。尤其是在中国,女性在婚后承载的是整个家族延续香火的期望,因此在面对不孕症这一应激事件时,普遍存在诸多负性心理应激反应<sup>[2]</sup>。心理控制源是指人们对某个行为或者事件结局的一般性看法,即对事件的后果是否取决于一般的信念<sup>[3]</sup>。有研究发现<sup>[4]</sup>,心理控制源可对应对策略产生作用。此外,有研究发现<sup>[5]</sup>,社会支持作为中间变量对应激源起缓冲作用。尽管多篇文献表明不孕女性在治疗过程中选择的应对方式与多种心理情绪特征相关<sup>[6]</sup>,但影响医学应对方式选择因素的研究却鲜有报道。本研究试图调查不孕患者的医学应对方式选择的现状,同时探索心理控制源和社会支持两者是否对应对方式的选择产生影响,以期为提高不孕患者诊疗过程中的依从性提供理论依据。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

采用一般调查问卷,内控性、有势力的他人及机遇量表,社会支持评定量表,医学应对问卷,对某三甲医院生殖医学中心就诊的248例不孕患者进行问卷调查。纳入标准:①符合WHO不孕症的诊断标准<sup>[7]</sup>;②年龄范围20岁~40岁;③有自行阅读及填写能力;④自愿参加调查。排除标准:①有重大的躯体及精神障碍缺陷;②过去6个月经历重大生活事件。根据Kendall的样本估算法<sup>[8]</sup>,样本量为研究变量的5倍~20倍,本研究中有3个量表共计9个维度,另加上20%的样本丢失率,最后确定样本量为260例。

### 1.2 研究方法

采用横断面的调查方法,以方便抽样的方式选取调查对象,向其解释本次的研究目的、方法及保密原则,在经同意后发放调查问卷进行独自填写,20分钟后收回。包括①一般情况调查表:由研究者查阅文献后自行编写,内容涉及年龄,居住地,家庭类型,文化程度,不孕原因等。②内控性,有势力的他人及机遇

**【基金项目】** 湖州市公益性应用研究项目(2016GYB27)

**△【通讯作者】** 沈丽雯, E-mail: shenliwen1984@sina.com

量表(internality, powerful others, and chance scale, IPC);该量表由 Levenson 于 1981 年编制,由 3 个分量表组成,其中内控量表(I)测量人们在多大程度上能控制自己的生活;有势力的他人量表(P)测试个体是否相信他人能够控制自己生活中的事件;机遇量表(C)测定个体对机遇可影响自己的生活经历与事情结果的相信程度。ICP 量表在我国心理学界广泛使用,并证实有较好的信度与效度<sup>[9]</sup>。③社会支持评定量表(social support rating scale, SSRS);由我国肖水源于 1986 年根据我国国情自行设计。该量表从主观支持,客观支持及对社会支持的利用度 3 个维度综合评定,计分的高低说明了个体的社会支持水平。我国社会支持相关研究普遍采用该量表,且已证实该量表具有较好的信度和效度<sup>[10]</sup>。④医学应对量表(medical coping modes questionnaire, MCMQ)该问卷由 Feifel 等编制,经姜乾金等对中文版进行修正,包括面对、回避、屈服 3 个维度,共计 20 个条目。各条目按 1 级~4 级计分,其中有 8 个条目为反向计分。各维度累计计分越高,越倾向于该应对方式。修订后的中文版量表信度、效度尚可,适用于对中国病人的评估<sup>[11]</sup>。

1.3 统计学处理

问卷回收后计算各量表及各维度得分,使用 EXCEL 2010 录入建立数据库,所有步骤均有双人核对,数据使用 SPSS 22.0 进行描述性统计、组间比较使用 *t* 检验,以均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示;一般资料使用单因素分析,各问卷维度间使用 Pearson 相关性分析,把单因素分析、及相关性分析有统计学意义的变量作为自变量,把医学应对问卷中各维度作为因变量,进行多元线性逐步回归分析。

2 结果

260 问卷发放后,回收 258 份,剔除无效问卷 10 份,有效问卷共计 248 份,有效问卷率 95.38%。

2.1 248 例不孕患者基线资料

248 例不孕患者基线资料包括年龄、居住地、家庭类型、文化程度、不孕类型、治疗时间等,具体情况详见表 1。

2.2 医学应对量表各维度得分及与常模的比较

医学应对量表中面对、回避及屈服维度与常模比较,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。具体结果详见表 2。

2.3 内控性,有势力的他人及机遇量表、社会支持评定量表总分与各维度得分

根据所回收的 248 份问卷,计算出了内控性,有势力的他人及机遇量表、社会支持评定量表总分与各维度得分、各维度条目的得分。具体结果详见表 3。

2.4 医学应对问卷中各维度一般资料的单因素分析

在医学应对问卷各维度的一般资料单因素分析中显示,面对维度中年龄差异有统计学意义( $P < 0.05$ );回避维度中居住地差异有统计学意义( $P < 0.01$ );屈服维度中年龄差异有统计学意义( $P < 0.01$ )。具体结果详见表 4。

表 1 248 例不孕患者基线资料

项目	例数(n)	构成比(%)
年龄(岁)		
20~35	212	85.5
36~40	36	14.5
居住地		
城市	157	63.3
城镇	52	21
农村	39	15.7
家庭类型		
与丈夫居住	103	41.53
与丈夫及公婆居住	89	35.89
与丈夫及自己父母居住	51	20.56
与丈夫、公婆及丈夫的兄弟及其儿女居住	5	2.01
文化程度		
小学及以下	5	2.01
初中/高中/中专	94	37.9
大专/本科	138	55.65
研究生及以上	11	4.43
不孕类型		
原发不孕	113	45.56
继发不孕	135	54.44
治疗时间(年)		
≤1	127	51.2
2~3	94	37.9
≥4	27	10.9

表 2 医学应对量表各维度得分及与常模的比较( $\bar{x} \pm s$ )

项目	不孕女性	常模	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
面对	18.85 ± 3.15	19.48 ± 3.81	-3.17	0.002
回避	15.96 ± 2.76	14.44 ± 2.97	8.66	0.000
屈服	9.21 ± 2.49	8.81 ± 3.17	2.53	0.012

表 3 内控性,有势力的他人及机遇量表、社会支持评定量表总分与各维度得分

项目	不孕女性	条目均分
机遇	24.31 ± 2.83	3.04 ± 0.35
内控性	22.69 ± 3.58	2.84 ± 0.45
有势力的他人	11.69 ± 2.97	1.46 ± 0.37
社会支持总分	39.65 ± 7.37	3.96 ± 0.74
客观支持	8.88 ± 2.81	2.96 ± 0.94
主观支持	23.51 ± 4.78	5.88 ± 1.20
对社会支持的利用度	7.26 ± 1.85	2.42 ± 0.62



表4 医学应对问卷中各维度一般资料的单因素分析

项目	面对	回避	屈服
年龄(岁)			
20~35	19.02 ± 3.16	16.09 ± 2.86	9.40 ± 2.45
36~40	17.83 ± 2.87	15.17 ± 1.92	8.08 ± 2.41
<i>t</i> 值	4.43	3.482	8.919
<i>P</i> 值	0.036	0.063	0.003
居住地			
城市	18.72 ± 3.11	15.96 ± 2.77	9.14 ± 2.33
城镇	19.23 ± 3.57	16.73 ± 2.68	9.19 ± 2.80
农村	18.85 ± 2.7	14.92 ± 2.51	9.51 ± 2.68
<i>F</i> 值	0.513	4.940	0.351
<i>P</i> 值	0.599	0.008	0.705
家庭类型			
与丈夫居住	18.67 ± 3.23	15.95 ± 2.66	9.31 ± 2.64
与丈夫及公婆居住	19.03 ± 3.04	16.14 ± 2.90	9.14 ± 2.30
与丈夫及自己父母居住	19.57 ± 2.89	15.74 ± 3.17	9.04 ± 2.23
与丈夫、公婆及丈夫的兄弟及其儿女居住	18.33 ± 3.56	14.83 ± 1.60	8.17 ± 1.84
<i>F</i> 值	0.691	0.482	0.487
<i>P</i> 值	0.559	0.695	0.692
文化程度			
小学及以下	18.62 ± 3.31	17.62 ± 3.12	10.46 ± 2.60
初中/高中/中专	19.27 ± 3.12	15.69 ± 2.59	9.43 ± 2.58
大专/本科	18.31 ± 3.04	16.05 ± 2.92	8.86 ± 2.40
研究生及以上	18.58 ± 3.52	16.21 ± 2.59	8.47 ± 1.71
<i>F</i> 值	1.711	2.081	2.596
<i>P</i> 值	0.165	0.103	0.053
不孕类型			
原发不孕	18.97 ± 2.86	15.90 ± 2.65	9.22 ± 2.28
继发不孕	18.58 ± 3.7	16.08 ± 2.98	9.18 ± 2.89
<i>t</i> 值	0.819	0.220	0.020
<i>P</i> 值	0.366	0.640	0.889
治疗时间(年)			
≤1	19.02 ± 3.32	15.68 ± 2.51	8.87 ± 2.41
2~3	18.73 ± 3.00	16.15 ± 2.95	9.46 ± 2.53
≥3	18.44 ± 3.45	16.59 ± 3.13	9.96 ± 2.49
<i>F</i> 值	0.462	1.606	2.964
<i>P</i> 值	0.630	0.203	0.053

## 2.5 医学应对方式与心理控制源、社会支持的相关性分析

根据皮尔逊分析结果,医学应对方式中的面对维度与内控性、社会支持总分、客观支持、主观支持及对社会支持的利用度显著相关,回避维度与内控性显著相关,屈服维度与机遇、对支持的利用度显著相关。具体结果详见表5。

## 2.6 不孕女性医学应对方式各维度多元线性回归分析

医学应对方式各维度多元线性回归分析结果显示,内控性、对支持的利用度是面对应对方式的影响因素( $R^2 = 0.171$ , 调整后的  $R^2 = 0.154$ ,  $F = 9.977$ ,  $P < 0.000$ )。具体结果详见表6;内控性为回避应对方式的影响因素( $R^2 = 0.034$ , 调整后的  $R^2 = 0.027$ ,  $F = 4.363$ ,  $P = 0.014$ )。具体结果详见表7;年龄,机遇与对支持的利用度为屈服应对方式的影响因素( $R^2 = 0.087$ , 调整

后的  $R^2 = 0.076$ ,  $F = 7.749$ ,  $P = 0.000$ )。具体结果详见表8。

表5 医学应对方式与心理控制源、社会支持的相关性分析

项目	面对	回避	屈服
内控性	0.237	-0.171	0.034
有势力的他人	-0.019	-0.030	0.024
机遇	0.008	0.067	0.202
社会支持总分	0.268	0.077	-0.045
客观支持	0.131	0.134	0.000
主观支持	0.199	0.014	-0.019
对支持的利用度	0.354	0.067	-0.128

表6 内控性、对支持的利用度分析

自变量	偏回归系数	标准误	标准化回归系数	F值	P值
常数	11.833	1.588	—	7.453	0.000
年龄	-0.902	0.524	-0.101	-1.721	0.087
内控性	0.159	0.052	0.181	3.032	0.003
客观支持	-0.012	0.072	-0.011	-0.168	0.867
主观支持	0.038	0.044	0.058	0.879	0.381
对支持的利用度	0.502	0.113	0.295	4.439	0.000

表7 内控性为回避应对方式的影响因素分析

自变量	偏回归系数	标准误	标准化回归系数	F值	P值
常数	19.299	1.154	—	16.728	0.000
居住地	-0.266	0.230	-0.072	-1.154	0.250
内控	-0.129	0.048	-0.168	-2.676	0.008

表8 年龄、机遇与对支持的利用度为屈服应对方式的影响因素分析

自变量	偏回归系数	标准误	标准化回归系数	F值	P值
常数	8.181	1.638	—	4.994	0.000
年龄	-1.307	0.434	-0.186	-3.011	0.003
机遇	0.156	0.054	0.177	2.873	0.004
对支持的利用度	-0.174	0.083	-0.129	-2.096	0.037

### 3 讨论

本研究发现,不孕女性在应对不孕症的诊治过程中,未抱有乐观的态度来直面不孕症,而是倾向于选择消极的应对方式,屈从于自己不孕的事实。

如 Omani SR 等<sup>[12]</sup>所述,患者是否相信自己能改变不孕的状态会影响她是否会直面自己的不孕症。这一点在本研究中得到了证实。自信心强的患者,认为通过自身的努力可以成功怀孕,便会直面不孕症,不会以逃避的方式来减轻自己的心理压力。同时,当患者善于接受外界提供的支持,则会选择以积极的心态应对不孕症——Kim J 等<sup>[13]</sup>的研究也印证了这一点。

在王晓一等<sup>[14]</sup>的研究中发现,机遇与消极应对正相关,如同在本研究中,若患者倾向于相信自己不能怀孕是命运使然,则选择向不孕症屈服。此外,患者对周围提供的支持不善于接受,亦倾向于接受自身的不孕状态。至于年龄对屈服应对方式的影响,作者认为,倘若患者年纪尚轻,并不急于生育儿女,较易接受不孕的现状,而随着年龄的增长,出于对生育能力的担忧及求子的心情愈加地迫切,促使不孕患者改变不孕的诉求增

加:高龄不孕患者的负性心理会导致过高的助孕期望<sup>[15]</sup>。

不同心理控制源及社会支持维度会导致不孕患者在就医过程中不同的应对方式,基于以上论证的结果,本研究组将进一步探索合适的干预方式,引导患者在诊治过程中采取积极的应对方式并获得满意的妊娠结局。

### 参 考 文 献

- [1] 蒋励,陈耀龙,罗旭飞,等. 中国高龄不孕女性辅助生殖临床实践指南[J]. 中国循证医学杂志,2019,19(3):253-270.
- [2] Schlaff WD, Braverman AM. Introduction; role of mental health professionals in the care of infertile patients[J]. Fertil Steril,2015,104(2):249-250.
- [3] 王会君. 哮喘患者睡眠质量与心理控制源、心理弹性的关系:情绪困扰的中介作用[D]. 济南:山东大学,2017.
- [4] Thiruchelvi A, Supriya MV. An investigation on the mediating role of coping strategies on locus of control-- wellbeing relationship[J]. Span J Psychol,2012,15(1):156-165.
- [5] 刘林修. 柔性管理干预对缓解急救人员工作压力应对方式的效果研究[J]. 中国实用医药,2012(23):241-243.
- [6] Rockliff HE, Lightman SL, Rhidian E, et al. A systematic review of psychosocial factors associated with emotional adjustment in in vitro fertilization patients[J]. Hum Reprod Update,2014,20(4):594-613.
- [7] 姜瓊钊,刘均娥,韩静. 女性不孕症患者病耻感水平及影响因素的调查研究[J]. 中华护理杂志,2018(6):698-703.
- [8] 扈娜,刘堃. 抑郁情绪在社区老年人自我感知老化与生命质量间的中介效应[J]. 护理研究,2019,33(1):46-49.
- [9] 肖莉,陈仲庚. 大学生心理控制源结构及 IPC 量表的初步分析[J]. 应用心理学,1989(2):22-27.
- [10] 肖水源. 《社会支持评定量表》的理论基础与研究应用[J]. 临床精神医学杂志,1994(2):98-100.
- [11] 沈晓红,姜乾金. 医学应对方式问卷中文版 701 例测试报告[J]. 中国行为医学科学,2000(1):22-24.
- [12] Omani SR, Maroufizadeh S, Navid B, et al. Locus of control, anxiety, and depression in infertile patients[J]. Psychol Health Med,2017,22(1):44-50.
- [13] Kim J, Han JY, Shaw B, et al. The roles of social support and coping strategies in predicting breast cancer patients' emotional well-being: testing mediation and moderation models[J]. J Health Psychol,2010,15(4):543-552.
- [14] 王晓一,王倩,刘力勇. 医学生心理控制源与应对方式的相关研究[J]. 中国健康心理学杂志,2010(7):863-864.
- [15] 巩晓芸,王青丽,李霞,等. 基于案例探讨超高龄不孕患者助孕伦理问题及其对策[J]. 医学与哲学,2019,40(1):35-37.

(收稿日期:2019-06-23)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2020.06.041

· 性心理学 ·

# 团体心理干预对人工流产后即刻放置左炔诺孕酮宫内节育系统妇女焦虑和抑郁的影响

钱森美<sup>1,2</sup> 卜炜琴<sup>1△</sup> 朱仲群<sup>2</sup>

1 湖州师范学院护理学院,浙江 湖州 313000

2 湖州市妇幼保健院计划生育手术室,浙江 湖州 313000

**【摘要】** 目的 探讨团体心理干预对人工流产后即刻放置左炔诺孕酮宫内节育系统(曼月乐)妇女焦虑、抑郁情绪的影响,为开展避孕工作提供实践依据。**方法** 选取2017年11月至2017年12月湖州市妇幼保健院接收的68例人工流产后立即放置左炔诺孕酮宫内缓释系统女性作为研究对象。将68例人工流产后即刻放置曼月乐女性随机分为干预组( $n=34$ )和对照组( $n=34$ )。干预组进行团体心理干预,对照组进行常规护理;采用焦虑自评量表(SAS)、抑郁自评量表(SDS)评价两组干预前后的不良情绪状况。**结果** 干预组干预后焦虑、抑郁的检出(0.00%, 0.00%)及SAS、SDS得分( $38.35 \pm 6.19, 35.06 \pm 8.09$ ),均低于干预前及对照组,差异均具有统计学意义(均 $P < 0.01$ )。**结论** 团体心理干预对人工流产后即刻放置曼月乐妇女焦虑、抑郁不良情绪有明显改善,有效提高曼月乐的续用率,进而减少重复人工流产的发生。

**【关键词】** 左炔诺孕酮宫内节育系统;人工流产;焦虑;抑郁;团体心理干预

**【中图分类号】** G479

**【文献标识码】** A

**Effects of group psychological intervention on the anxiety and depression in women with levonorgestrel-releasing intrauterine system placed immediately after induced abortion** QIAN Senmei<sup>1,2</sup>, BU Weiqin<sup>1△</sup>, ZHU Zhongqun<sup>2</sup>. 1. College of Nursing, Huzhou University, Huzhou 313000, Zhejiang, China; 2. Family Planning Operating Room, Huzhou Maternal and Child Health Hospital, Huzhou 313000, Zhejiang, China

**【Abstract】 Objective** To explore the effect of group psychological intervention on the anxiety and depression of women who were placed with levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS) immediately after induced abortion, in order to provide practical basis for contraceptive work. **Methods** 68 women who received LNG-IUS immediately after abortion were randomly divided into the intervention group and the control group. Anxiety self-rating scale (SAS) and depression self-rating scale (SDS) were used to evaluate the adverse emotional states of the two groups before and after intervention. **Results** After intervention, the detection rate of anxiety and depression (0.00%, 0.00%) and scores of SAS and SDS ( $38.35 \pm 6.19, 35.06 \pm 8.09$ ) in the intervention group were lower than those before intervention and those in the control group, all with statistically significant differences ( $P < 0.01$ ). **Conclusions** Group psychological intervention can significantly improve the anxiety and depression of women who received LNG-IUS immediately after abortion, effectively increase the rate of continued LNG-IUS treatment, thusly reducing the occurrence of repeated abortion.

**【Key words】** Levonorgestrel-releasing intrauterine system (LNG-IUS); Induced abortion; Anxiety; Depression; Group psychological intervention

人工流产后妇女,选择在术后立即放置左炔诺孕酮宫内缓释系统(曼月乐),可降低术后短期再次意外妊娠的风险<sup>[1]</sup>。研究也证实左炔诺孕酮宫内缓释系统存在部分副作用,如点滴出血、闭经、肥胖、面部痤疮、乳房胀痛等,容易让女性对左炔诺孕酮宫内缓释系统的放置产生不良情绪<sup>[2]</sup>。因此,本研究对人工流产后立即放置左炔诺孕酮宫内缓释系统妇女进行为期7个月团体心理干预,研究其对焦虑、抑郁等负面情绪的影响,进而为人工流产后即刻放置左炔诺孕酮宫内缓释系统妇女

的心理健康服务提供借鉴。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选取2017年11月至12月在湖州市妇幼保健院行人工流产后立即放置左炔诺孕酮宫内缓释系统女性68例作为研究对象。将所收集到的女性按照随机数字表法分成干预组( $n=34$ )和对照组( $n=34$ )。纳入标准:①被成功置入左炔诺孕酮宫内缓释系统;②能够配合横断面调查以及团体心理干预女性。排除标准:①已服用避孕药物;②伴随痛经、月经量过多等其他生殖内分泌系统疾病。所有研究对象均随访12个月。68名放置左炔诺孕酮宫内缓释系统妇女在年龄、文化程度、孕产次及既

△【通讯作者】卜炜琴, E-mail: bwq0572@126.com

往放环次数等方面差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。本研究已获研究对象及家属签署知情同意,并获湖州市妇幼保健院伦理委员会批准。

### 1.2 研究方法

将干预组 34 例放置左炔诺孕酮宫内缓释系统女性依据其相近 2 天放置时间分为三个心理干预小组,每组 10 例~12 例。由 1 名心理咨询师在心理干预大纲指导下进行干预。左炔诺孕

酮宫内缓释系统放置后的适应期一般 3 个月~6 个月,故选择较为紧密的团体心理干预模式,共干预 7 次,第一次干预在人工流产术后 1 月复查时,其后的 6 次是每月 1 次干预,每次 60min~90min,每组历时 7 个月。所有团体小组的干预内容相同,心理干预地点固定在本院座椅成圆形排列的宣教室。每次开始前 1d 由研究者电话提醒组员。具体情况详见表 1。

表 1 干预组研究对象团体心理干预方案

阶段	次数	活动内容
导入	第 1 次活动主题:相互认识	相互认识,订立规则,签订知情同意书
	第 2 次活动主题:我的压力来源	表达放置左炔诺孕酮宫内缓释系统有关的压力源例如:点滴出血、白带增多、痔疮等副作用对生活的干扰
	第 3 次活动主题:情绪疗法 <sup>[3]</sup>	专职人员帮助其发现“月经血排毒,没月经不是女人”等非理性认知,帮助建立理性认识;识别焦虑、抑郁过程中自己的态度
实施	第 4 次活动主题:“意外”并不意外	再次讨论意外妊娠对女性的影响;认识科学高效避孕的重要性
	第 5 次活动主题:左炔诺孕酮宫内缓释系统额外好处	认识左炔诺孕酮宫内缓释系统渡过适应期后所具有的额外益处;帮助自己更心平气和地接受左炔诺孕酮宫内缓释系统出现月经量少甚至闭经和其他副作用的精神资源
	第 6 次成功个案分享	成功放置左炔诺孕酮宫内缓释系统人群的参与和分享
结束	第 7 次活动主题:我能成功避孕	回顾心理干预活动中所获得的经验,增强避孕信心。实施 SAS,SDS 后,组员彼此道别

对照组主要由 PAC 咨询师对人工流产后即刻放置左炔诺孕酮宫内缓释系统女性实施常规的健康教育,告知左炔诺孕酮宫内缓释系统避孕原理及后期出现的不良反应的处理方式,定期电话随访。

### 1.3 评价工具

采用焦虑自评量表(self-rating anxiety scale, SAS)、抑郁自评量表(self-rating depression scale, SDS)评价两组研究对象干预前后的不良情绪状况。SAS、SDS 包含 20 个题目,每个题目按照 4 级评分:偶尔或无、有时、经常、总是,20 个题目的得分相加得到焦虑及抑郁总粗分,粗分乘以 1.25 后,取整数即为标准分,分数越高,提示焦虑、抑郁越重<sup>[4]</sup>。按照中国常模的结果,SAS 标准分 50 分~59 分为轻度焦虑,60 分~69 分为中度焦虑, $\geq 70$ 分为重度焦虑。SDS 标准分 53 分~62 分为轻度抑郁,63 分~72 分为中度抑郁, $> 72$ 分为重度抑郁<sup>[4]</sup>;评价放置 1 年后因症取环率。

### 1.4 评价方法

经人工流产术后立即放置左炔诺孕酮宫内缓释系统妇女

同意后,两组研究对象完成各项测试。干预前,由心理咨询人员向组员说明调查目的,统一指导语。7 个月干预后,两组研究对象再次填写调查问卷。所有问卷均当场收回,本研究干预前发放 68 份问卷,获得有效问卷 68 份,有效回收率为 100%。

### 1.5 统计学处理

采用 SPSS 22.0 软件对相关数据进行统计分析。计量资料采用  $t$  检验,以均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示;计数资料采用  $\chi^2$  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 干预前后两组研究对象 SAS、SDS 得分比较

心理干预前,两组研究对象 SAS、SDS 得分比较,差异均无统计学意义(均  $P > 0.05$ )。心理干预后,两组妇女 SAS、SDS 得分均较本组干预前下降,差异具有统计学意义( $P < 0.01$ ),且干预组均明显低于对照组,差异均具有统计学意义(均  $P < 0.01$ )。具体结果详见表 2。

表 2 两组研究对象 SAS、SDS 得分比较(分,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	SAS				SDS			
		干预前	干预后	$t$ 值	$P$ 值	干预前	干预后	$t$ 值	$P$ 值
干预组	34	58.68 $\pm$ 5.84	38.35 $\pm$ 6.19	13.931	<0.01	49.62 $\pm$ 3.24	35.06 $\pm$ 8.09	9.742	<0.01
对照组	34	58.68 $\pm$ 5.85	46.32 $\pm$ 7.80	7.392	<0.01	49.63 $\pm$ 3.06	44.03 $\pm$ 4.41	6.082	<0.01
$t$ 值	0.366	-0.467			-0.202	-5.683			
$P$ 值	0.716	<0.01			0.984	<0.01			

### 2.2 干预前后两组研究对象焦虑、抑郁情绪检出率比较

心理干预前,两组放置左炔诺孕酮宫内缓释系统育龄研究对象焦虑、抑郁情绪检出率比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。心理干预后,两组研究对象焦虑、抑郁情绪检出率均较本组干预前下降,差异均具有统计学意义(均 $P < 0.01$ ),且干预组均明显低于对照组,差异均具有统计学意义(均 $P < 0.01$ )。具体结果详见表3。

### 2.3 1年随访情况

术后3个月、6个月和12个月电话随访,随访率达到100%。因无取环指征取出1例,与湖州市妇幼保健院2017年11月份(人工流产后即刻放置左炔诺孕酮宫内缓释系统56例)因无取环指征取出者相比,其取出率(5例,8.93%),差异具有统计学意义( $\chi^2$ 值=75.16, $P < 0.01$ )。

表3 干预前后两组研究对象焦虑、抑郁检出率比较[n(%)]

组别	例数	焦虑		抑郁	
		干预前	干预后	干预前	干预后
干预组	34	18(52.94)	0(0.00)	3(8.82)	0(0.00)
对照组	34	17(50.00)	8(23.52)	3(8.82)	1(2.94)
$\chi^2$ 值		8.59	15.65	0.0	31.09
$P$ 值		>0.05	<0.01	>0.05	<0.01

## 3 讨论

### 3.1 团体心理干预方法的意义

左炔诺孕酮宫内缓释系统内含52mg左炔诺孕酮(LNG),放入宫腔后,以20 $\mu$ g/d的剂量释放,推荐使用时限为5年。优势在于将宫内节育器(IUD)作用时间长且使用方便的特点和口服避孕药(OCP)高效的特点结合,局部强有力的孕激素效应可获得与绝育术媲美的避孕效果,同时具有治疗月经量过多、痛经,减少盆腔炎、降低子宫内膜癌发生率等作用<sup>[5]</sup>。数据显示<sup>[6]</sup>:大部分女性3个月~6个月会出现点滴出血;部分女性会出现痤疮、乳房胀痛、体重增加等症状,会随着时间推移减轻;同时20%女性6个月后会闭经,这只是孕激素对子宫内膜的局部作用,对全身无不良反应<sup>[7]</sup>。待人工流产手术女性由于放环意愿比较强烈;对进口产品(左炔诺孕酮宫内缓释系统)的认可;同时受身边人放含铜节育器环导致盆腔炎、腰酸等副作用的影响,从而选择放置左炔诺孕酮宫内缓释系统。但由于对左炔诺孕酮宫内缓释系统期望值过高加上生殖医学知识的缺乏,女性当使用左炔诺孕酮宫内缓释系统后出现闭经、出血、痤疮、体重增加等副作用时,容易产生焦虑、抑郁等负面情绪。同时,周围亲戚朋友的劝说会让她们更焦虑,使她们害怕绝经、进入更年期、衰老等等,最终做出取器的决定<sup>[8]</sup>。本研究在干预前对68名放置左炔诺孕酮宫内缓释系统育龄妇女的焦虑、抑郁情绪状况测评,发现其焦虑、抑郁的检出率分别为54.69%,9.38%,这与相关研究结果一致<sup>[9-10]</sup>。另有研究表明<sup>[11]</sup>,对于该方法导致的月经量变少甚至闭经、导致提早绝经的担忧是造成女性续用

率降低的主要原因。

### 3.2 干预组研究对象团体心理干预模式的效果分析

团体心理干预是一种在团体情境下,借助团体力量和医务人员心理咨询技术,使患者相互鼓励、支持,以达到改善抑郁状态、消除症状的目的<sup>[12]</sup>。本研究中,心理咨询师通过鼓励放置左炔诺孕酮宫内缓释系统的女性组员间进行积极交流,表达出心中的困惑,进而找出焦虑抑郁的症结所在。然后,心理咨询师及时发现非理性认识,如“没有月经,不像个女人”“滴滴答答出血不适应环”“会不会提早绝经啊?”等等,帮助放置左炔诺孕酮宫内缓释系统的女性进行合理的疏通,建立理性认识,以减少负面情绪对其自身的困扰,进而提高左炔诺孕酮宫内缓释系统续用率。本研究干预后的结果显示,干预组的焦虑、抑郁得分显著低于对照组的水平,差异具有统计学意义( $P < 0.01$ );并且干预后焦虑、抑郁的检出率分别降至0.00%和0.00%。

综上所述,团体心理干预可以缓解人工流产后即刻放置左炔诺孕酮宫内缓释系统女性的焦虑情绪,提高左炔诺孕酮宫内缓释系统放置后续用率,有临床推广价值。

## 参 考 文 献

- [1] 王彩燕,黄紫蓉. 流产后立即放置宫内节育器[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志,2013,32(4):264-266.
- [2] Mansour D. The benefits and risks of using a levonorgestrel-releasing intrauterine system for contraception [J]. Contraception, 2012, 85(3):224-234.
- [3] 钱森美,陆连芬. 合理情绪疗法对体外受精-胚胎移植女性心理状态的影响[J]. 护理与康复,2013,12(7):617.
- [4] 汪向东,王希林,马弘. 心理卫生评定量表手册[M]. 北京:中国心理卫生杂志,1999:194-197.
- [5] 盛洁. 左炔诺孕酮宫内释放系统治疗子宫腺肌痛经的临床观察[J]. 中华妇产科杂志,2006,7(41):467-468.
- [6] 潘名娥,徐兰波,张娥,等. 医护合作式健康教育在保守手术后放置曼月乐治疗子宫腺肌病的应用研究[J]. 中国实用护理杂志,2016,32(9):685-687.
- [7] 邓姗,郎景和. 左炔诺孕酮宫内缓释系统的临床功用及相关基础研究[J]. 国外医学(妇产科学分册),2004,31(5):285-288.
- [8] 冯旺琴,李军,陈素文. 左炔诺孕酮宫内缓释系统取出原因分析[J]. 生殖医学杂志,2016,25(3):237-238.
- [9] Gemzell-Danielsson K, Inki P, Heikinheimo O. Safety and efficacy of the levonorgestrel-releasing intrauterine system; recent insights [J]. Expert Rev Obstet Gynecol, 2013, 8(3):235-247.
- [10] Carvalho NM, Chou V, Modesto W, et al. Relationship between user-satisfaction with the levonorgestrel-releasing intrauterine system and bleeding patterns [J]. Journal of Obstetrics and Gynaecology Research, 2017, 43(11):1732-1737.
- [11] 孙亚坤,怡民,李汀. 曼月乐满意度及其影响因素分析[J]. 中国妇幼保健,2008, 23(14):1686-1688.
- [12] 樊富珉. 团体心理咨询[M]. 北京:高等教育出版社,2005:1-24.

(收稿日期:2019-05-26)

# 音乐疗法联合正念减压干预对急诊科护士职业倦怠和应对方式的影响

张露露<sup>1△</sup> 王乐<sup>2</sup> 齐雪芹<sup>3</sup>

1 杭州市中医院(丁桥院区)门诊部, 杭州 310021

2 中国人民解放军第455医院急诊科, 上海 200052

3 杭州市中医院(丁桥院区)放射科, 杭州 310021

**【摘要】 目的** 探讨音乐疗法联合正念减压干预对急诊科护士职业倦怠和应对方式的影响。**方法** 选取2017年1月至2018年4月中国人民解放军第455医院急诊科就职的46名护士作为研究对象。按照随机信封法将其分为观察组( $n=23$ )和对照组( $n=23$ )。观察组护士在对照组干预基础上辅以音乐疗法联合正念减压干预,对照组护士给予常规干预措施。比较两组护士职业倦怠、焦虑抑郁情绪、知觉压力和应对方式等指标。**结果** 实施干预后,两组护士职业倦怠各维度评分和总分均有显著下降,且观察组护士评分和总分均明显低于对照组护士,其差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$ );两组护士焦虑和抑郁评分均有明显降低,且观察组护士评分均显著低于对照组护士,其差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$ );两组护士知觉压力评分均有明显降低,且观察组护士评分均显著低于对照组护士,其差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$ );两组护士求助和解决问题评分均有明显上升,且观察组护士评分均明显高于对照组护士,其差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$ );两组护士自责、幻想、回避和合理化评分均有显著下降,且观察组护士评分均明显低于对照组护士,其差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$ )。**结论** 针对急诊科护士采用音乐疗法和正念减压干预模式,可以有效降低护士职业倦怠程度,消除焦虑和抑郁情绪,降低知觉压力,优化应对方式,值得临床上进一步研究并推广。

**【关键词】** 音乐疗法;正念减压干预;急诊科护士;职业倦怠;应对方式

**【中图分类号】** G479

**【文献标识码】** A

**Effect of music therapy combined with mindfulness-based stress reduction intervention on the job burnout and stress coping of nurses in emergency departments** ZHANG Lulu<sup>1△</sup>, WANG Le<sup>2</sup>, QI Xueqin<sup>3</sup>. 1. Department of Outpatient, Dingqiao Hospital of Hangzhou Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 310021, Zhejiang, China; 2. Department of Emergency, the 455th Hospital of PLA, 200052; 3. Department of Radiology, Dingqiao Hospital of Hangzhou Traditional Chinese Medicine, Hangzhou 310021, Zhejiang, China

**【Abstract】 Objective** To explore the effect of music therapy combined with mindfulness-based stress reduction intervention on the job burnout and stress coping of nurses in emergency departments. **Methods** 46 nurses in the Emergency Department of the 455th Hospital of PLA Medicine from January 2017 to April 2018 were selected and divided into control group and observation group according to random envelope method. The control group (23 cases) received conventional nursing care; the observation group (23 cases) received music therapy combined with mindfulness decompression intervention on the basis of the control group. Job burnout, anxiety and depression, perceptual stress and stress coping between the two groups were compared and analyzed. **Results** After intervention, the various dimensions and total scores of job burnout of nurses in the two groups were decreased significantly, and the job burnout and total score of nurses in the observation group were significantly lower than those in the control group (all  $P<0.05$ ); the anxiety and depression scores of nurses in the two groups were significantly decreased, and the scores of nurses in the observation group were significantly lower than those in the control group (all  $P<0.05$ ); the perceived stress scores of nurses in both groups were significantly increased, and the scores of nurses in the observation group were significantly lower than those in the control group (all  $P<0.05$ ); there was a significant increase in the scores of nurses for help-seeking and problem-solving in both groups, and the scores of nurses in the observation group were significantly higher than those in the control group (all  $P<0.05$ ); the scores of remorse, fantasy, avoidance and rationalization of nurses in the two groups were decreased significantly, and the scores in the

△【通讯作者】张露露, E-mail: sjh19712@126.com

observation group nurses were significantly lower than those in the control group (all  $P < 0.05$ ). **Conclusions** The implementation of music therapy and mindfulness-based stress reduction intervention in emergency nurse can effectively reduce the degree of job burnout, eliminate anxiety and depression, reduce perceptual pressure and optimize stress coping, which is worth promotion.

**【Key words】** Music therapy; Mindfulness-based stress reduction intervention; Nurses in emergency departments; Job burnout; Stress coping

急诊科护士大多存在职业倦怠、焦虑和抑郁及压力过大等表征,若不及时疏导和治疗,高压状态就会干扰自身正常机体代谢,降低机体免疫功能,造成失眠、眩晕和疲乏等临床现象,严重威胁护士的身体健康;同时,精神压力也会分散护士的专注力,增加急救、抢救等工作中的失误次数,延缓患者的治疗时间,引发不必要的医护紧张关系<sup>[1-2]</sup>。有关研究表明,积极减压护理干预可以有效缓解患者紧张压抑的不良情绪,转变患者消极思想,激发患者生活动力和兴趣<sup>[3]</sup>。音乐疗法是临床上常用的放松减压方法,其在心理学的基础上应用音乐本身特有的生理和心理反应,发挥消除患者心理疾病的作用<sup>[4]</sup>。而正念减压疗法是一种以“关注、不评价和不抵制”等正念思维为核心的心理学减压治疗手段<sup>[5]</sup>。现有研究已经证实了音乐疗法和正念减压疗法的临床疗效<sup>[6-7]</sup>,但其联合应用于急诊科护士的研究相对较少,本研究通过研究音乐疗法联合正念减压干预对急诊科护士职业倦怠和应对方式的影响,旨在为临床应用提供依据。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选取2017年1月至2018年4月中国人民解放军第455医院急诊科就职的46名护士作为研究对象。纳入标准:①女性急诊科护士;②年龄范围20岁~50岁;③未参与音乐疗法或正念干预疗法;④对本研究均已签署知情同意书。排除标准:①妊娠期或哺乳期护士;②有认知功能障碍或精神疾病护士;③计划休假或长期外出公差护士;④酒精、毒品或抗生素滥用者;⑤对本研究不配合者;⑥实习生。本研究已经获得中国人民解放军第455医院伦理委员会审核批准。

### 1.2 研究方法

本研究采用随机试验对照方法。按照随机信封法将46名护士分为观察组和对照组,每组23名护士。观察组护士在对照组干预的基础上辅以音乐疗法联合正念减压干预,对照组护士给予常规干预措施。比较两组护士年龄、学历、婚姻状况、护龄和职称等资料比较,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。

### 1.3 干预方法

**1.3.1 观察组** 观察组护士在对照组干预的基础上辅以音乐疗法和正念减压疗法干预护理。护士长牵头成立干预小组,并负责培训音乐疗法和正念减压疗法相关知识,确保小组成员熟练掌握2种疗法的基础知识和干预措施。小组成员包括副主任护师1名,主管护师2名,护师1名,全权负责观察组护士的护理干预。护理小组成员为观察组护士培训音乐疗法和正念减压疗法的历史、原理和具体措施等,发放卡片或者指导手册加深护士对此疗法的理解和信任程度,并在护士练习过程中实时指导,纠正错误动作。音乐疗法具体措施:①根据每名护士的喜好选择合适的轻柔音乐,干预时间为工作日时间,根据护士排班情况,每天选择一段相对空闲的时间,干预30min。护士在安

静、温度适宜的房间内,采用平躺或静坐等体位,在音乐播放过程中,研究人员指导观察组护士进行肌肉放松和深呼吸训练,调慢自己的思绪,将思维转移到音乐旋律和呼吸频率上。正念减压干预疗法具体内容:①身体扫描:护士平躺,闭眼,放松身体,跟随音频指引,将注意力集中在身体各个部位,觉察身体内细微的感觉变化。②正念呼吸:护士坐姿处于安静的环境中,有节奏地呼吸,若脑海中出现不适、杂念甚至负面情绪时,患者用意念客观观察,慢慢将注意力转移至吸气吐气和腹部有节奏的起伏上。③正念冥想:护士在安静的环境中,用心体会脑中出现和消失紧张、高强度工作、负面情绪和冲动等的过程,学习从容应对急诊科各种紧急事件引起的心理应激反应。④步行冥想:护士步行时,留意双脚抬起、向前移动和放下的每个动作,体会脚掌触及地面的感觉,注意走路时双手摆动的姿势,要求护士觉察四肢细微处,关注当下。⑤正念内省:反省身体内部和心灵内在,不排斥负面情绪或身体疼痛,且不刻意注意它们。入组后每周五下午16:00~17:00定时定点进行正念减压干预训练,第一次正念干预时,需要通过演示文稿、视频和宣传手册等媒介对正念减压疗法的由来、内容、干预具体内容及成功案例等进行宣教。以后每周的训练按照顺序依次为身体扫描、正念呼吸、正念冥想、步行冥想和正念内省等,研究人员在观察组护士掌握所有动作要领后,适当通过周边成功案例启发观察组护士,以激发护士的信心,提高护士干预依从性,确保干预效果。干预时间6个月。

表1 两组护士基线资料比较 [ $\bar{x} \pm s/n(\%)$ ]

项目	观察组 (n=23)	对照组 (n=23)	$t/\chi^2$ 值	P值
年龄(岁)	39.45 ± 3.51	38.71 ± 3.56	0.710	0.482
工作年限(年)	6.13 ± 1.05	5.95 ± 1.01	0.593	0.557
受教育程度				
专科	10(43.5)	9(39.1)	0.090	0.765
本科	13(56.5)	14(60.9)		
婚姻状况				
已婚	14(60.9)	15(65.2)	0.093	0.760
未婚	9(39.1)	8(34.8)		
职称				
护士	8(34.8)	6(26.1)	0.469	0.791
护师	12(52.2)	13(56.5)		
主管护师	3(13.0)	4(17.4)		

**1.3.2 对照组** 对照组护士给予常规护理干预,入组后组织护士集体参与心理健康知识宣教,使用成功案例证明心理学方法的有效性,并通过具体案例示范如何使用心理激励、心理暗示和心理调节等积极心理学方法去排解压力,放松紧张工作节奏,改善患者不良情绪。合理安排每名急诊护士的工作内容和强度,

适当增加护士人数,给予每名护士相对充裕的时间,以保证陪伴家人、睡眠和旅游的时间;每月由科室组织团建活动,如爬山、羽毛球等活动,增加护士之间沟通协作合作水平,集体放松。干预时间6个月。

1.4 观察指标

1.4.1 职业倦怠 采用护士职业倦怠量表<sup>[8]</sup>于干预前后评估两组护士职业倦怠程度,该量表包括工作环境、倦怠组成、坚强人格、应对策略和倦怠结局等5个方面,共有65个条目,每个条目1分~4分,分值越高提示护士职业倦怠感越强。该量表Cronbach α信度系数为0.921,一致性较高。

1.4.2 负面情绪 采用焦虑自评量表<sup>[9]</sup>于干预前后评估两组护士的焦虑程度,该量表有20个条目,每个条目1分~4分,分值越高说明焦虑症状越严重。该量表Cronbach α信度系数为0.806,一致性较高。采用抑郁自评量表<sup>[10]</sup>于干预前后评估两组护士的焦虑程度,该量表有20个条目,每个条目1分~4分,分值越高表示抑郁程度越高。该量表Cronbach α信度系数为0.806,一致性较高。

1.4.3 知觉压力 采用压力知觉量表<sup>[11]</sup>于干预前后评估两组护士的知觉压力。该量表可以反映压力的紧张感和失控感,共有14个条目,每个条目0分~4分,得分越高表示知觉压力越

大。0分~28分为正常,29分~42分为压力较大,43分~56分为压力过大。该量表Cronbach α信度系数为0.751,一致性较高。

1.4.4 应对方式 采用应对方式问卷<sup>[12]</sup>于干预前后评估两组护士的压力应对水平,该量表包括自责、求助、幻想、回避、合理化和解决问题等6个维度,共有62个条目,每个条目0分~1分,分值越高提示护士越倾向于某一方面。该量表Cronbach α信度系数为0.721,一致性较高。

1.5 统计学处理

采用SPSS 18.0软件对相关数据进行统计分析。计数资料以频数(百分数)[ $n(\%)$ ]表示,采用 $\chi^2$ 检验;计量资料以均数±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 两组护士职业倦怠评分比较

干预前,两组护士职业倦怠各维度评分和总分比较,其差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$ );干预后,两组护士职业倦怠各维度评分和总分均有显著下降,且观察组护士职业倦怠评分和总分均明显低于对照组护士,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 两组护士干预前后职业倦怠评分比较(分,  $\bar{x} \pm s$ )

项目	观察组( $n=23$ )		对照组( $n=23$ )	
	干预前	干预后	干预前	干预后
工作环境	42.65 ± 7.31	28.19 ± 5.09 <sup>ab</sup>	42.58 ± 7.45	36.37 ± 5.12 <sup>a</sup>
倦怠组成	27.55 ± 3.44	19.33 ± 2.24 <sup>ab</sup>	27.12 ± 3.49	24.08 ± 3.04 <sup>a</sup>
坚强人格	30.25 ± 3.66	22.37 ± 4.54 <sup>ab</sup>	30.96 ± 3.62	26.09 ± 4.61 <sup>a</sup>
应对策略	21.76 ± 4.35	16.51 ± 2.89 <sup>ab</sup>	21.36 ± 4.65	19.88 ± 3.03 <sup>a</sup>
倦怠结局	39.76 ± 5.01	29.75 ± 3.87 <sup>ab</sup>	40.02 ± 4.98	35.12 ± 4.80 <sup>a</sup>
总分	161.97 ± 13.31	116.21 ± 17.41 <sup>ab</sup>	162.45 ± 13.01	141.50 ± 18.57 <sup>a</sup>

注:标有“a”项表示,同组与干预前相比, $P < 0.05$ ;标有“b”项表示,与对照组相比, $P < 0.05$

2.2 两组护士负面情绪评分比较

干预前,两组护士焦虑和抑郁评分比较,其差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$ );干预后,两组护士焦虑和抑郁评分均有明

显降低,且观察组护士评分均显著低于对照组护士,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 两组护士干预前后焦虑和抑郁评分比较(分,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	焦虑评分				抑郁评分			
		干预前	干预后	$t$ 值	$P$ 值	干预前	干预后	$t$ 值	$P$ 值
观察组	23	50.12 ± 4.78	43.35 ± 3.21	5.639	0.000	44.21 ± 5.11	36.43 ± 6.12	4.680	0.000
对照组	23	49.77 ± 5.01	46.45 ± 2.89	2.753	0.009	43.88 ± 4.93	40.10 ± 5.90	2.358	0.023
$t$ 值		0.242	3.442			0.223	2.070		
$P$ 值		0.810	0.001			0.825	0.044		

2.3 两组护士知觉压力评分比较

干预前,两组护士知觉压力评分比较,其差异无统计学意义( $P > 0.05$ );干预后,两组护士知觉压力评分均有明显降低,且观察组护士评分显著低于对照组护士,其差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。具体结果详见表4。

表4 两组护士干预前后知觉压力评分比较(分,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	知觉压力评分		$t$ 值	$P$ 值
		干预前	干预后		
观察组	23	39.61 ± 4.48	30.03 ± 2.48	8.972	0.000
对照组	23	40.12 ± 4.67	34.71 ± 3.23	4.569	0.000
$t$ 值		0.378	5.512		
$P$ 值		0.707	0.000		



## 2.4 两组护士应对方式评分比较

干预前,两组护士应对方式各维度评分比较,其差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$ );干预后,两组护士求助和解决问题评分均有明显提高,且观察组护士求助和解决问题评分均明显高于

对照组护士,其差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$ );两组护士自责、幻想、回避和合理化评分均有显著下降,且观察组护士评分均显著低于对照组护士,其差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$ )。具体结果详见表5。

表5 两组护士干预前后应对方式评分比较(分,  $\bar{x} \pm s$ )

项目	观察组( $n = 23$ )		对照组( $n = 23$ )	
	干预前	干预后	干预前	干预后
自责	0.70 ± 0.10	0.51 ± 0.11 <sup>ab</sup>	0.68 ± 0.09	0.60 ± 0.18 <sup>a</sup>
求助	0.50 ± 0.08	0.68 ± 0.12 <sup>ab</sup>	0.49 ± 0.11	0.57 ± 0.13 <sup>a</sup>
幻想	0.66 ± 0.13	0.50 ± 0.08 <sup>ab</sup>	0.65 ± 0.10	0.59 ± 0.15 <sup>a</sup>
回避	0.68 ± 0.19	0.56 ± 0.09 <sup>ab</sup>	0.69 ± 0.16	0.63 ± 0.11 <sup>a</sup>
合理化	0.71 ± 0.08	0.51 ± 0.11 <sup>ab</sup>	0.70 ± 0.07	0.65 ± 0.13 <sup>a</sup>
解决问题	0.55 ± 0.16	0.71 ± 0.19 <sup>ab</sup>	0.54 ± 0.12	0.63 ± 0.11 <sup>a</sup>

注:标有“<sup>a</sup>”项表示,同组与干预前相比, $P < 0.05$ ;标有“<sup>b</sup>”项表示,与对照组相比, $P < 0.05$

## 3 讨论

急诊科护士因其工作性质,每天需要接触大量急危重症疾病患者,繁重的工作负荷、频繁的夜班、高频率技能考核和患者的不确定性等应激反应,容易导致护士职业压力和职业倦怠感,进而诱使护理人员发生头晕、睡眠障碍、胃肠道紊乱和食欲不振等症状,干扰护理人员日常生活和工作状态,威胁护理人员身心健康<sup>[13]</sup>。常规干预方式和内容较为笼统和单一,缺乏对护理人员进行针对性和个性化的心理干预措施,无法达到预期护理目标。而音乐疗法通过播放轻柔欢快的音乐,可以发挥降低血压、减缓呼吸和心跳速率及增加去甲肾上腺素水平的作用,进而维持机体内环境稳态,从生理上缓解护士紧张压抑的职业压力<sup>[4]</sup>。正念减压疗法通过正念冥想、步行冥想等干预措施,体会压力从产生、发展到消失的全过程,指导护士关注当下,强化情绪管理,热爱生活<sup>[5]</sup>。

本研究中,观察组护士在常规护理干预的基础上实施音乐疗法联合正念减压干预,对照组护士实施常规护理干预。经过不同干预后,两组护士的职业倦怠各维度评分和总分均有显著下降,且观察组低于对照组。进一步观察两组护士的负面情绪发现,两组护士的焦虑和抑郁评分均有明显降低,且观察组护士低于对照组护士,其差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$ )。这说明音乐疗法和正念减压疗法可以有效降低护士的职业倦怠程度,消除护士焦虑和抑郁等负面情绪。分析认为,职业倦怠是指因工作等压力引发的机体身心俱疲的生理和心理反应,进而诱使患者产生焦虑和抑郁等负面情绪<sup>[14]</sup>,降低工作积极性和生活兴趣,形成恶性循环。负面焦虑和抑郁情绪可以下调护理人员睡眠质量,睡眠障碍会干扰患者交感神经和迷走神经,增加心率、血压和心肌收缩力,降低急诊科护士的免疫功能,增加护士患病的可能性<sup>[15]</sup>。而音乐疗法可以舒缓机体快节奏呼吸频率和心跳速度,促使机体分泌去甲肾上腺素和内啡肽等物质,改善机体睡眠质量,消除机体负面情绪,从生理角度缓解机体疲惫感,降低护士职业倦怠程度。正念减压干预疗法在“关注当下、不评判”的指导原则下关注自我感受,默认接受压力产生、发展和消失的全过程,有效转移急诊科护士对压力的关注度<sup>[5]</sup>,从心理角度缓解机体疲惫程度,进一步减少急诊科护士职业倦怠感。

实施干预后,两组护士知觉压力评分均有明显降低,压力应对方式均有所提高,且观察组护士变化程度高于对照组护士。这提示音乐疗法联合正念减压干预模式可以有效降低护士的知觉压力,提高护士的压力应对方式。分析认为,知觉压力是指机体在面对生活和工作困惑和威胁时所产生的应激心理反应,表现为紧张、焦虑或情绪失控等,而压力应对方式则有效反射患者面对和抵抗压力的能力<sup>[16]</sup>。正念减压疗法可以引导护士以平和的心态去面对工作和生活中产生的压力和威胁等应激反应,注重内心体验感,把急诊科高强度、快节奏和高风险的工作模式看成一种对内心和自身修为的历练,将压力转化为动力,更好地全身心地投入到护理工作中去。而音乐疗法可以有效舒缓并转移压力,提高护士直面压力和解决问题的勇气和信心。2种护理干预方式作用机制不同,共同发挥着降低护士知觉压力和提高压力应对方式的作用。

综上所述,急诊科护士在常规护理干预方式的基础上,采用音乐疗法和正念减压干预方式,可以有效降低护士的职业倦怠程度,消除焦虑和抑郁情绪,降低知觉压力,优化应对方式,值得临床上进一步研究和推广。

## 参 考 文 献

- [1] Goldstein LN, Morrow LM, Sallie TA, et al. The accuracy of nurse performance of the triage process in a tertiary hospital emergency department in Gauteng Province, South Africa [J]. South African Medical Journal, 2017, 107(3): 243-247.
- [2] 方萍萍,金静芬,封秀琴,等. 急诊科护士医院安全氛围感知的现状调查[J]. 中华护理杂志, 2017, 52(S1): 60-63.
- [3] 刘丹凤,王玉娜,孙永梅. 正念减压疗法对乳腺癌术后化疗患者焦虑、抑郁的影响[J]. 中华现代护理杂志, 2018, 24(33): 4069-4072.
- [4] Aalbers S, Fusar-Poli L, Freeman RE, et al. Music therapy for depression [J]. Cochrane Database of Systematic Reviews, 2017, 11: CD004517.
- [5] Vaclavik EA, Staffileno BA, Carlson E. Moral distress: using mindfulness-based stress reduction interventions to decrease nurse perceptions of distress [J]. Clinical Journal of Oncology Nursing, 2018, 22(3): 326-332.

- [6] 周洁,杨森.五行音乐疗法对全麻术后患者疼痛及情绪的影响[J].护士进修杂志,2017,32(10):872-874.
- [7] 杨芳,王洁,赛金萍.正念减压疗法对护士压力及幸福感的影响[J].护理学杂志,2017,32(5):11-14.
- [8] 于龙娟,张婷婷,彭瑾,等.巴林特小组结合“角色扮演”活动在神经重症监护室护士中的应用[J].解放军护理杂志,2018,35(15):65-68.
- [9] Samakouri M, Bouhos G, Kadoglou M, et al. Standardization of the Greek version of Zung's Self-rating Anxiety Scale (SAS)[J]. Psychiatriki, 2012, 23(3):212-220.
- [10] Sakamoto S, Kijima N, Tomoda A, et al. Factor structures of the Zung Self-Rating Depression Scale (SDS) for undergraduates[J]. Journal of Clinical Psychology, 1998, 54(4):477-487.
- [11] Perera MJ, Brintz CE, Birnbaum-Weitzman O, et al. Factor structure of the perceived stress scale-10 (PSS) across English and Spanish language responders in the HCHS/SOL sociocultural ancillary study[J]. Psychol Assess, 2017, 29(3):320-328.
- [12] 齐莉英.职业获益感知干预对结核科护士压力应对方式的影响[J].中国实用护理杂志,2017,33(8):612-615.
- [13] 韩舒,崔岩,卢晓虹,等.141名急诊科护士情绪智力现状及影响因素分析[J].护理学报,2017,24(5):41-44.
- [14] Daj S, Melanda FN, Mesas AE, et al. Physical, psychological and occupational consequences of job burnout: a systematic review of prospective studies[J]. Plos One, 2017, 12(10):e0185781.
- [15] Antelmi E, Donadio V, Incensi A, et al. Skin nerve phosphorylated  $\alpha$ -synuclein deposits in idiopathic REM sleep behavior disorder[J]. Neurology, 2017, 88(22):2128-2131.
- [16] 刘金金,杨罗娜,陈晶晶.情绪释放疗法对肿瘤患者知觉压力和焦虑、抑郁水平影响的预实验[J].现代临床护理,2017,16(10):34-38.

(收稿日期:2019-06-03)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2020.06.043

· 性教育与性健康 ·

## 小学生防性侵教育现状及其实施策略

易子涵<sup>1</sup> 陈秋月<sup>2</sup> 赵丹<sup>3</sup> 邱韵<sup>2</sup> 王媛媛<sup>2Δ</sup>

1 西南医科大学护理学院基础护理学教研室,四川 泸州 646000

2 成都医学院护理学院基础护理学教研室,成都 610083

3 四川省广元市中心医院妇产儿童分院手术室,四川 广元 628000

【摘要】 本文通过分析小学生性自我保护能力和预防性侵害教育的现状,从学校、家庭、社会及三者联动4个方面提出相关对策,旨在为小学生防性侵教育的课程体系构建和课程实践提供参考。

【关键词】 小学生;性教育;儿童性侵害;现状;策略

【中图分类号】 G479

【文献标识码】 A

**The present situation and strategies of child sexual assault prevention education in primary schools** YI Zihan<sup>1</sup>, CHEN Qiyue<sup>2</sup>, ZHAO Dan<sup>3</sup>, QIU Yun<sup>2</sup>, WANG Yuanyuan<sup>2Δ</sup>. 1. Teaching and Research Section of Basic Nursing, School of Nursing, Southwest Medical University, Luzhou 646000, Sichuan, China; 2. Teaching and Research Section of Basic Nursing, School of Nursing, Chengdu Medical College, Chengdu 610083, Sichuan, China; 3. Operating Room, Branch of Obstetrics and Gynecology and Children, Guangyuan Central Hospital, Guangyuan 628000, Sichuan, China

【Abstract】 By analyzing pupils' ability of sexual self-protection and the child sexual assault (CSA) prevention education at home and abroad, this paper proposes countermeasures from four aspects of school, family, society and the linkage of the three, aiming to provide theoretical references for the construction of curriculum and practice education in primary schools about CSA prevention education.

【Key words】 Pupil; Sex education; Child sexual abuse (CSA); Present situation; Strategy

儿童性侵害(child sexual abuse, CSA)是指儿童在侵害者的引诱或胁迫下,参与到任何违背主体意愿的性活动中,或者是

在主体意识不清及未同意的情况下进行的性活动<sup>[1]</sup>。根据“女童保护”2018年性侵儿童案例统计结果显示,全年公开报道的性侵儿童(<18岁)案例317起,受害儿童达750人,其中遭遇性侵女童人数为718人,占比95.7%,12岁~14岁年龄段的儿童受侵害比例较高<sup>[2]</sup>,儿童性侵呈低龄化趋势<sup>[3-4]</sup>。由此可见,小学生是性侵犯案件中最大的受害者群体<sup>[5]</sup>。同时,还有许多

【基金项目】2016年成都医学院省级大学生创新创业训练计划项目(201613705051)

Δ【通讯作者】王媛媛,E-mail:123wangyy@163.com

未被发现的未成年人的性侵案件,因为公开报道的案件仅仅是实际发生的小部分<sup>[4]</sup>。有关研究显示,接受过防性侵教育的小学生会提高其防性侵犯的知识水平,从而减少接触性性侵犯的发生<sup>[6]</sup>。因此,本文通过综述小学生性自我保护和国内外小学生防性侵教育现状,提出提高小学生性自我保护的对策,旨在为防性侵教育的课程体系构建和课程实践的研究提供参考。

## 1 小学生性自我保护和防性侵教育的研究现状

### 1.1 小学生性自我保护能力研究现状

小学生性自我保护能力是指小学生通过家庭和学校教育以及在生活学习中如何在性方面加强自身的思维和判断,包括性知识掌握程度、性自我防范能力,以及性自我救护能力和性自我调整能力<sup>[7-8]</sup>。

我国小学生性自我保护能力薄弱,性知识知晓率低,防性侵教育还未全面开展,面对性侵犯时大多无法采用正确的应对方式,尤其是农村偏远地区的小学生。朱卫南等<sup>[9]</sup>对成都市某小学性教育现状进行调查发现,知晓性骚扰、性侵犯等相关知识的小学生占比仅为30.3%。李宪辰等<sup>[6]</sup>随机调查了我国四川、浙江、湖南、山西、宁夏、辽宁所属的6个地级市773名小学生身体接触性性侵犯情况,研究发现,我国小学生的性侵犯发生率比较高,近80%的小学生未接受过防性侵教育。许多研究发现,大多数小学生对隐私部位概念的认识不清楚。部分小学生在遭受到性侵害的时候,不知道采取何种有效的方式加以拒绝,以致在遭受性侵害时,不能确定自己是否已经被性侵,同时还会因惧怕性侵犯者的报复而选择放弃反抗<sup>[10]</sup>。李晓敏等<sup>[11]</sup>对我国河南省某地区的农村小学生进行性知识、性心理方面的调查,发现农村地区小学生性知识获取途径局限,性知识严重匮乏。何海艳等<sup>[8]</sup>发现,秦巴山区农村高年级小学生性骚扰、性侵犯发生率较高,部分小学生缺乏相关性知识的认知和性自我保护意识,针对于儿童受性侵害后性自我调整能力的研究比较少。

小学生的性自我保护能力与年龄、是否接受过防性侵教育、家庭教育 and 预防性侵犯意识等因素相关。接受过防性侵教育的小学生可以明显提高防性侵犯的知识和技能水平,对避免性侵犯具有重要的作用。

### 1.2 防性侵教育研究现状

1.2.1 国内防性侵教育研究现状 据《“女童保护”2015年性侵犯儿童案件统计及儿童防性侵教育调查报告》显示,我国小学生义务教育阶段防性侵教育普遍缺失<sup>[12-13]</sup>,具体表现有如下特点:

防性侵教育研究对象主要为学生,其次为家长和学校教师,其中小学高年级阶段学生的性教育研究更为广泛。因为当前我国小学高年级学生性生理发育提前与性生理发育滞后的矛盾日益凸显,加之处于青春期生长发育的敏感时期,容易受到不良环境和思想的影响,从而产生性朦胧、性焦虑、性困惑等负面情绪<sup>[14]</sup>,所以研究者对此阶段学生格外关注。

农村与城市在学校的安全教育和性教育方面差距较大<sup>[5]</sup>。城市受性侵害的儿童比例高于农村受性侵害的儿童,但这并不意味着城镇儿童被性侵案例比农村高发,因为农村儿童性侵害更为隐蔽、更难被发现,所以性侵害更难被立案并公开曝光。农村偏远地区留守女童已经成为性侵害的最大受害群体<sup>[15]</sup>。

我国关于男童和单亲家庭儿童的防性侵教育逐渐受到重视。有关专家指出,男童遭受性侵害后对未来成长的负面影响有时会超过女童<sup>[4]</sup>,男童的防性侵教育同样不能忽视<sup>[13]</sup>。我国香港特别行政区《刑事罪行条例》在关于儿童相关的性犯罪中存在犯罪对象不当性别化的问题,即对男性儿童性犯罪的惩罚重于女性儿童性犯罪的惩罚的现象<sup>[16-17]</sup>,吕思<sup>[17]</sup>研究提出扩大刑法保护范围,为男童女童创造平等的法律保护环境。李艳明<sup>[18]</sup>研究发现,吉林市单亲家庭儿童相对于双亲家庭儿童的性知识更为薄弱,恋爱、婚前性行为表现得更为开放,因此尤其需要关注单亲家庭儿童的性教育。

大多数家长支持学校对小学生进行防性侵教育。纪红蕾等<sup>[19]</sup>研究发现,大部分家长支持学校开展多种形式的性与生殖健康教育,并提出学校应当摒弃顾虑,继续深入并系统地完善性教育体系。

防性侵教育的方式趋于多样化。例如,有的学校与其他机构或组织合作对学生进行性教育。罗传松等<sup>[20]</sup>通过学校教育联合医院对农村留守儿童进行性健康教育,其形式主要包括话题讨论、情景表演、专题讲座和心理健康指导,教学方式趋于多样化,教师讲授方式由单项输出到与参与式教学相结合,充分使用图像、多媒体、视频等方式进行防性侵教育。研究发现,此种方式有助于小学生形成科学的性观念和性态度。当前,我国主要是通过课堂讲授和开展讲座的方式进行防性侵知识的传输<sup>[4]</sup>。教师在课堂上讲述专业的防性侵知识,再结合做游戏、编故事、情景表演等方式让学生积极参与进来,从而加深学生对防性侵知识的了解<sup>[5]</sup>。

但是,防性侵教育中仍然存在许多问题:地域发展不平衡;家长缺乏科学的专业的防性侵知识,学校缺乏专业的防性侵教育的师资、适宜的权威教案,以及学校支持力度低等问题。目前,有许多较为专业的防性侵教育的教材,但是缺乏统一的标准,没有权威的教案和指导性纲要。防性侵教育多停留在现状研究和影响因素分析上,干预性研究还比较少。

1.2.2 国外防性侵教育研究现状 国外防性侵教育研究比国内成熟和深入。虽然对于学生性教育开始的年龄有所争议,但是都倾向于根据学生的生长发育和认知水平为基础进行分阶段式性教育。欧洲各国统一了性教育标准,倡导以性健康和性权利为基础的新的性教育实施方式。性被看作是“积极的人的潜力”,这有利于儿童主动寻求帮助和提高自我保护技能<sup>[21]</sup>。

国外有关研究表明,父母在促进儿童提高自我防范意识、树立正确性观念中发挥着至关重要的作用<sup>[22]</sup>。余小鸣等<sup>[23]</sup>将美国、英国、加拿大、澳大利亚、芬兰等7个国家的性教育政策进行了比较,发现不同国家学校性教育未见独立课程为载体的实施策略。美国等发达国家已经出版了有关儿童性侵犯的杂志和建立有关儿童安全教育的防性侵措施。从1990年起,芬兰、瑞典、美国等社会健康机构先后联合学校、医院、社区开设适用于父母的性侵犯防御课程<sup>[24]</sup>。

## 2 提高小学生性自我保护能力的措施

### 2.1 家长主动支持和配合防性侵教育

家长是儿童获取防性侵知识的主要渠道,家长对儿童性侵犯的认识水平将直接影响到对儿童的保护作用<sup>[25]</sup>。林霞等<sup>[26]</sup>研究发现,儿童与看护人关系越好,性侵犯发生率就越低。因此,家长要时刻关注和掌握儿童的心理状态,抛开传统的性观

念,正视性教育的重要性;对于儿童提出的有关性的问题,不要回避,更不要斥责;主动学习防性侵知识,积极配合学校对儿童进行防性侵教育。家长需要明确可以从哪些途径了解到相对科学的防性侵教育知识。例如,常用的途径有书籍、新闻报道、微信公众号、社会宣传等。

## 2.2 学校分阶段多形式的防性侵教育

学校是学生获得性安全知识的主要途径<sup>[27-28]</sup>。学校应当增加安全领域和性教育领域课程的设置比重,改善教育活动设计,增设团体或者个人心理辅导<sup>[29]</sup>,给予学生科学的性知识、防性侵方法和法律道德教育<sup>[4]</sup>,从而提高防性侵教育的质量。

将防性侵教育分为小学低、中、高年级3个阶段,根据不同阶段的小学生性生理和性心理状况给予不同内容的性教育。国外有关研究显示,对儿童和青少年进行适龄的安全教育(包括防性侵教育)十分重要<sup>[23,30]</sup>。目前,学校开展性教育的方式主要是课堂讲授<sup>[22]</sup>,生物课渗透防性侵教育<sup>[31]</sup>,同时还有绘本教育、团体辅导、团体游戏、心理情景喜剧(情景模拟)VR演示、APP运用、视频动画讲解生物课程等多种防性侵教育的形式。对实施性教育的教师,其性教育的教学质量要严格把关,在国家性教育体系尚未健全的情况下,承担性教育的教师至少要经过性教育进修、在职培训、密集专题讲座等专项训练才能开展性教育<sup>[8,32]</sup>。

针对学校内部专业性教育人员缺乏的情况,学校可以聘请在校教育方面有经验的医生、护士、心理咨询师、青少年辅导员等对校内学生直接进行讲解或者对校内从事性教育的教师进行相关知识的培训<sup>[21]</sup>。同时,学校可以邀请社会工作者进入校园与学生探讨性相关问题。比如,医务工作者进入校园为小学生讲解解剖学和生理学知识,以及如何预防性病、艾滋病等知识。

## 2.3 利用新媒体和网络宣传开展防性侵教育

新媒体和网络日趋流行,通过此种形式进行性教育不仅可以有效克服我国性教育师资力量薄弱、性教育课程缺乏等问题,还可以节省人力、物力,推广实行更为方便;便捷的交流平台和新颖的教学方式可以增强小学生的主观能动性,从而形成正确的防性侵意识和观念<sup>[33]</sup>。国家需要建立和完善相关法律法规,净化网络环境,利用新媒体和网络加强防性侵教育的宣传。

政府要牵头推进小学生性教育的实施,充分运用好新媒体和网络进行宣传,引起全社会对防性侵教育的重视,加大力度鼓励和支持相关的公益组织、学校、国家公共健康机构以及媒体的共同参与,有利于各组织、教育部门有效配合,联合采取有效措施,提升小学生的防性侵能力。与此同时,政府也要鼓励各组织、教育部门或者企业市场打造网络教育平台系统,持续地为家长提供科学的防性侵知识。利用新媒体,如微信、微课等形式,将性教育课堂搬到手机上或者网络上,使小学生在家长和教师的引导下及时获得科学健康的性知识,从而创造良好的媒体网络氛围<sup>[32]</sup>。吴波<sup>[34]</sup>建议对性教育问题开展质性研究,推动专业人士积极与媒体之间的交流合作,有效地向大众传递科学的性教育知识,并提供参与讨论的平台。

## 2.4 家庭、学校和社会联动的性教育模式

夏明娟等<sup>[32]</sup>研究提出,主动开发和利用家庭和社会资源,采用学校、家庭、社区互动的性教育模式,通过社区活动、医疗机

构、家庭和学校等多种途径来丰富学校的健康教育资源,依托卫生站、社区医院、青少年活动中心等场所,为众多家长和小学生提供性与生殖健康的资料和讲座。专业机构或公益组织提供专业讲师,在学校进行课堂授课。

## 3 结语

本文主要对我国小学生性自我保护能力和防性侵教育的现状及影响因素进行了梳理。目前,对小学生防性侵教育进行分层式干预性研究还比较少,防性侵教育形式虽然多种多样,但也多是流于形式,并未深入开展。受到性侵害的小学生虽然女童高于男童,但男童的防性侵教育仍然不能忽视;农村是防性侵教育的薄弱区,尤其要关注农村留守儿童。随着互联网的不断发展,网络课堂将会在小学生防性侵教育中发挥更大的作用。

## 参 考 文 献

- [1] 杨倬东,杨欢. 儿童性侵害之教育预防管理的理性思考[J]. 教育与教学研究,2015,29(6):96-100.
- [2] 中国少年儿童文化艺术基金会女童保护基金,北京众一公益基金会.“女童保护”2018年性侵儿童案例统计及儿童防性侵教育调查报告1发布[EB/OL]. [2019-06-10]. <http://www.nx.jcy.gov.cn/PLJCY/contents/WJGZ/2019/03/13836.html>.
- [3] 张存俭,朱歆海. 关于儿童防性侵教育现状的调查与建议——以珠三角城镇小学生为例[J]. 山东行政学院学报,2016(2):38-42.
- [4] 陈伟,金晓杰. 性侵未成年人案现状、原因与对策一体化研究[J]. 青少年犯罪问题,2016(4):42-52.
- [5] 白哲铭,张宇,魏婧,等. 我国儿童性侵案件现状及防性侵教育进展[J]. 法制博览,2016(7):77,75.
- [6] 李宪辰,左霞云,楼超华,等. 小学生身体接触性性侵犯遭遇情况及其影响因素分析[J]. 中国学校卫生,2014,35(11):1682-1684.
- [7] 鲍云城. 小学生性自我保护能力培养研究[D]. 沈阳:沈阳师范大学,2016.
- [8] 何海艳,吴学华,林琳,等. 秦巴山区高年级小学生性骚扰/性侵犯认知状况及应对方式调查[J]. 现代预防医学,2018,45(23):4315-4318.
- [9] 朱卫南,王欢欢,沈丽琴,等. 成都市某小学性教育现状调查[J]. 现代预防医学,2017,44(20):3710-3713.
- [10] 许可. 我国农村幼儿性教育存在的问题、成因与对策[J]. 陕西学前师范学院学报,2017,33(10):46-49.
- [11] 李晓敏,周乐山. 河南某地区550名农村小学生性知识、性心理现状调查分析[J]. 重庆医学,2015,44(10):1399-1401.
- [12] 程楠. 中国少年儿童文化艺术基金会女童保护基金举办座谈会全国两会代表委员呼吁对性侵儿童犯罪人信息进行适度公开[J]. 中国社会组织,2017(6):54-55.
- [13] 杨秀芬. 从贞操文化谈性侵害和性教育[J]. 中国性科学,2018,27(6):143-146.
- [14] 王丽丽. 小学高年级学生性教育的现状及对策研究[D]. 曲阜:曲阜师范大学,2013.
- [15] 孟青妹. 关注偏远地区女童防性侵教育[J]. 新西部(中旬刊),2016(29):9,7.
- [16] 何剑. 我国未成年性被害人刑法保护之缺陷及完善[J]. 青少年犯罪问题,2013(6):59-66.
- [17] 吕思. 儿童性侵犯被害人权益保护的人权标准[D]. 北京:中国政法大学,2018.

- [18] 李艳明. 吉林市单亲家庭青少年性教育现状的研究[J]. 中国儿童保健杂志, 2014, 22(12): 1340-1342.
- [19] 纪红蕾, 武俊青, 赵瑞, 等. 杭州小学高年级和中学生家长对学校性教育的需求分析[J]. 中国学校卫生, 2016, 37(4): 519-522.
- [20] 罗传松, 余德先, 吴启斌, 等. 学校教育联合医院干预对农村留守儿童青春周期性健康的影响[J]. 蚌埠医学院学报, 2017, 42(3): 370-373.
- [21] 吴晓晶. 欧洲性教育的改革与创新——“全人性教育”之标准、特征分析[J]. 中国性科学, 2014, 23(7): 85-87.
- [22] Vaughn Millner, Madhuri Mulekar, Julio Turrens. Parents' beliefs regarding sex education for their children in Southern Alabama public schools[J]. Sexuality Research and Social Policy, 2015, 12(2): 101-109.
- [23] 余小鸣, 张蕊, 谭雪庆, 等. 学校性教育政策的国际间比较[J]. 中国学校卫生, 2018, 39(8): 1135-1139, 1143.
- [24] 杨斯钰, 陈秀文, 陈羽双, 等. 儿童性安全教育现状及干预研究进展[J]. 中国公共卫生, 2019, 35(1): 125-128.
- [25] 陈晶琦, 姜颖颖, 金怡晨, 等. 某农村地区小学生家长预防儿童性侵犯知识和教育活动状况调查[J]. 中国性科学, 2017, 26(12): 128-131.
- [26] 林霞, 肖婷, 刘勇, 等. 青少年性知识、性态度、家庭教养方式与自我保护意识的相关性研究[J]. 中国健康教育, 2018, 34(4): 317-320.
- [27] 张正民, 杨秀梅. 构建“学校、家庭、社区”一体化青少年性教育模式研究[J]. 中国性科学, 2013, 22(2): 77-79.
- [28] Porter CP, Oakley DJ, Guthrie BJ, et al. Early adolescents' sexual behaviors [J]. Comprehensive Pediatric Nursing, 1999, 22: 129-142.
- [29] 孙言平, 董兆举, 衣明纪, 等. 1307名成年学生儿童期性虐待发生情况及其症状自评量表测试结果分析[J]. 中华儿科杂志, 2006, 44(1): 21-25.
- [30] Hanna-Mari L, Aarno L, Julia K, et al. Children's disclosures of sexual abuse in a population-based sample [J]. Child Abuse & Neglect, 2018, 76: 84-94.
- [31] 彭婷. 在初中生生物课堂渗透防范性侵害教育[J]. 科学咨询(科技·管理), 2018(10): 78-78.
- [32] 夏明娟, 窦义蓉, 曹型远. 重庆市部分中小学青春周期性健康教育现状和对策[J]. 中国学校卫生, 2018, 39(9): 1314-1317.
- [33] 王晓琪, 常春. 网络教育在青少年性教育中实施的可能性[J]. 中国健康教育, 2019, 35(8): 739-743.
- [34] 吴波. 转型时代美国的性教育对中国青少年性教育的启发[J]. 中国性科学, 2018, 27(6): 157-160.

(收稿日期: 2019-06-26)

DOI: 10.3969/j.issn.1672-1993.2020.06.044

· 性人文社会科学 ·

## 肠造口患者性生活质量的研究现状

周光霞<sup>1,2</sup> 丁雪梅<sup>3</sup> 温绣茵<sup>1</sup> 樊慧<sup>4</sup> 吴玲那<sup>5</sup> 辛霞<sup>1△</sup>

1 西安交通大学第一附属医院护理部, 西安 710061

2 西安市第四医院护理部, 西安 710004

3 西安交通大学医学部护理系, 西安 710061

4 西安交通大学第一附属医院普通外科, 西安 710061

5 十堰市人民医院护理部, 湖北 十堰 442000

**【摘要】** 文章介绍了肠造口患者性生活的评价工具, 综述了肠造口患者性生活方面存在的问题、我国肠造口患者性生活研究现状, 从疾病、患者等方面总结肠造口患者生活质量的影响因素。在此基础上, 对我国开展肠造口患者性生活质量的研究进行了展望。

**【关键词】** 肠造口; 性生活; 研究现状

**【中图分类号】** R05

**【文献标识码】** A

**Research status of the quality of sexual life in patients with enterostomy** ZHOU Guangxia<sup>1,2</sup>, DING Xuemei<sup>3</sup>, WEN Xiulin<sup>1</sup>, FAN Hui<sup>4</sup>, WU Lingna<sup>5</sup>, XIN Xia<sup>1△</sup>. 1. Nursing Department, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, Shaanxi, China; 2. Nursing Department, Xi'an Fourth Hospital, Xi'an 710004, Shaanxi, China; 3. Nursing Department, Medical School of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, Shaanxi, China; 4. General Surgery, the First Affiliated Hospital of Xi'an Jiaotong University, Xi'an 710061, Shaanxi, China; 5. Nursing Department, Shiyan People's Hospital, Shiyan 442000, Hubei, China

**【Abstract】** This paper introduced the evaluation tools of sexual life in patients with enterostomy. Through

△【通讯作者】辛霞, E-mail: 1074116614@qq.com

summarizing the problems of sexual life and the research status of sexual life in patients with enterostomy, as well as the factors influencing the quality of sexual life from the aspects of diseases and patients, this paper prospected the prospect of quality of sexual life in patients with enterostomy in China.

**【Key words】** Intestinal stoma; Sexual life; Research status

肠造口手术是治疗结肠直肠癌的一种经典外科手术。肠造口手术虽然挽救了患者生命,但是由于术后形成了造口,改变了原有的身体解剖,会给患者带来生理、心理、社会等一系列的困扰,严重影响患者的生活质量。性被认为是一个人幸福的核心,是生活质量的重要方面<sup>[1]</sup>。患者在造口术后会面临包括性生活障碍在内的一系列问题<sup>[2]</sup>,不良的性功能和较低的性满意度会导致患者生活质量降低<sup>[3]</sup>,本文旨在对肠造口患者性生活质量的研究进展进行综述,为临床肠造口患者性生活质量的研究提供理论依据。

## 1 肠造口患者性生活质量评价工具

及时、准确评估肠造口患者性生活状态,有助于发现其肠造口手术后性生活存在的问题,了解其需求,为医务工作者对其提供有针对性的干预措施提供依据,对提高肠造口患者生活质量具有重要意义。目前,国内外尚无权威统一的造口患者性生活状况的评估工具,不同评估工具测评结果也存在着较大差异。现用于测量造口患者性生活的工具主要有以下几种。

### 1.1 生活质量量表

生活质量量表对患者进行生活质量评价时有性生活测评条目。如造口患者生活质量调查问卷(city of hope quantity of life ostomy questionnaire, COH-QOL-OQ)<sup>[4]</sup>、Stoma-QOL<sup>[5]</sup>,以及大肠癌患者专用量表 EORTC QLQ-CR29<sup>[6]</sup>、EORTC QLQ-CR38<sup>[7]</sup>等。在这些量表中都有对造口患者亲密行为、性乐趣、性问题等方面的评估,目前我国学者对肠造口患者性生活质量的评估多是应用此类量表进行。

### 1.2 婚姻质量问卷

婚姻质量问卷是由美国明尼苏达大学的 Olson 教授编制,我国李凌江教授对其进行修订,共包括 12 个因子,124 个条目,每个条目按照 Likert 5 级评分法进行计分。因子得分之和即为总分,得分越高说明婚姻质量越好<sup>[8]</sup>。我国有学者选用其中的“性生活”因子部分来对造口患者的性生活进行评估<sup>[9-10]</sup>。

### 1.3 性生活非特异性评估工具

**1.3.1 国际勃起功能指数(IIEF-5)** 在 1997 年设计的国际勃起功能指数(international index of erectile function, IIEF)问卷的基础上,Rosen RC 于 1998 年将含有 15 个问题的 IIEF-15 问卷简化成只有 5 个问题的 IIEF-5,其灵敏度为 98%,特异度为 88%。可了解男性患者过去 4 周内勃起功能、性生活总体满意度、阴茎勃起及维持阴茎勃起的自信程度<sup>[11]</sup>。国外有学者使用此量表进行造口患者性生活的测评<sup>[12]</sup>,结果显示 54.5% 的男性造口患者术后有严重的性功能障碍。我国学者荣桂芳<sup>[13]</sup>使用 IIEF-5 分别在肠造口术后 3 个月和 6 个月对 86 例青年男性直肠癌行 Miles 手术的患者进行性功能变化分析,研究显示两次调查中,所有患者均有性欲障碍及性满意度下降,术后一直无性生活者占比高达 23.17%。

**1.3.2 女性性功能指数(FSFI)** 由 Rosen R 等<sup>[14]</sup>于 2000 年编制的女性性功能指数(female sexual function index, FSFI),用

来评估异性恋的女性在过去 4 周的性功能情况,它涵盖性欲、性唤起、阴道的润滑度、性高潮、性生活的满意度和性交疼痛 6 个维度 19 项条目。2013 年,我国学者对该量表进行了中文版信效度测评,显示重测信度为 0.82~0.92,内容效度为 0.95<sup>[15]</sup>。国外有学者将 FSFI 量表用于评估结肠直肠癌术后造口患者性生活情况,结果表明在有性生活的女性中,74% 的女性存在性功能障碍,现存/既往有造口的女性患者性功能较未做过造口术的女性性功能得分更低<sup>[16]</sup>。

**1.3.3 亚利桑那性体验量表(ASEX)** 亚利桑那性体验量表(Arizona sexual experience scale, ASEX)由 McGahuey CA<sup>[17]</sup>研制,该量表分为男性版本和女性版本,全面评价患者性欲、性唤起、性高潮 3 个阶段的功能,最初用于评价精神类药物引起的性功能障碍。2012 年我国学者将此量表用于评价精神分裂症患者性功能障碍,对其信效度的评价中,量表的 Cronbach's  $\alpha$  系数为 0.9288,同时具有良好的内容效度<sup>[18]</sup>。此量表在我国多用于精神疾病领域性生活的测评,有学者使用此量表测定我国造口患者性体验<sup>[19]</sup>,结果显示,造口患者性功能异常者占研究人数的 56%,但是在该领域使用时并未对该量表进行信效度的评估,该量表是否适合造口人群性功能的评估还有待考证。

## 2 肠造口患者性生活现状

### 2.1 肠造口患者性生活存在的问题

在我国,每年新增肠造口患者大约 10 万,目前肠造口患者总数已经超过 100 万,且有不断上升的趋势<sup>[20]</sup>。随着医疗技术水平的提高,肠造口手术挽救了很多患者的生命,但是肠造口的存在,疾病治疗引起的不适、患者心理上的不适应都可能影响其性生活质量。一项系统评价指出,肠造口是患者性功能障碍的预测因子<sup>[21]</sup>。国外文献报道 Miles 术后患者 32%~100% 出现性功能障碍<sup>[22]</sup>,我国的多项研究也表明造口患者的性生活状况不容乐观<sup>[19, 23]</sup>。Mahjoubi B<sup>[24]</sup>在伊朗使用 EORTC QLQ-C30、EORTC QLQ-CR38 作为研究工具进行的一项横断面调查测得女性患者性功能条目得分仅为(42.7 $\pm$ 4.3)分,性乐趣得分男性为(40.3 $\pm$ 4.5)分,女性仅为(9.5 $\pm$ 2.3)分,表明肠造口使患者在性功能、性乐趣上都受到不同程度的影响。在瑞典进行的一项质性研究中<sup>[25]</sup>,造口术后 6 周~12 周的参与者都觉得了造口后他们的性吸引力减弱,部分造口患者性欲降低,部分女性造口患者害怕性交过程中引起疼痛。而在男性造口患者中,通常出现勃起和射精障碍<sup>[26-27]</sup>。更为严峻的是,部分患者在接受造口手术后性生活需求显著降低<sup>[28]</sup>,甚至没有了性生活<sup>[29]</sup>。可见,由造口导致患者在性欲、性功能等多方面产生变化,这不仅仅影响患者生理、情感体验、生活质量,同时会影响患者伴侣对性生活的享受,影响伴侣的生活质量,长期如此,会导致夫妻感情不和,甚至家庭关系破裂。

### 2.2 我国肠造口患者性生活的研究

受中国传统文化的影响,人们的道德观念比较保守,面对

“性”这样一个无法回避的问题,国人既羞怯又敏感,甚至谈性色变。因此,相对传统文化的其他方面而言,性文化的研究比较薄弱<sup>[30]</sup>,我国在肠造口患者以性生活为切入点的研究相对较少。荣桂芳<sup>[13]</sup>采用 IIEF 对 86 例行 Miles 手术的直肠癌进行重复问卷式调查,结果显示所有患者均有性欲障碍及性满意度降低等问题。朱小妹<sup>[19]</sup>使用亚利桑那州性体验量表得出造口患者性功能异常人数占调查总人数的 56.0%,造口对患者性觉醒、性高潮的能力均有影响。其他有关造口患者性生活质量的研究多是基于对其生活质量进行调查而得出的,是在对患者生活质量进行问卷评估时,通过问卷中与性生活有关的条目反映出肠造口患者性生活存在的问题<sup>[23, 31]</sup>。

### 3 肠造口患者性生活质量的影响因素

#### 3.1 疾病治疗相关因素

手术是导致直肠癌患者术后性功能障碍的主要原因,其中保肛手术术后性功能障碍的发生率低于 Miles 手术后的患者<sup>[32]</sup>。手术破坏盆腔器官的解剖和生理功能<sup>[33]</sup>,同时,腹部手术若损伤某些神经,将不利于男性勃起使阴道无法充分润滑,从而导致射精及性高潮出现问题。盆腔内脏神经或盆腔神经丛的破坏、失血、吻合口瘘、术前放疗、化疗、造口的存在均可能导致患者性功能障碍,影响其性生活<sup>[34-36]</sup>。

#### 3.2 患者因素

患者社会心理学资料可能会影响患者的性生活。多项研究表明,相较于男性患者而言,女性患者更容易出现性欲减退、性生活减少、性乐趣下降等情况<sup>[37-38]</sup>。年龄大的患者性生活质量得分较低<sup>[37]</sup>。心理性功能障碍在造口患者中较为普遍,术后患者面临一系列心理改变,若再缺乏伴侣或其他家庭成员的理解与支持,则更会加重其性生活质量的下降<sup>[39]</sup>。同时,宗教信仰、造口患者观念保守、自卑心理、体像改变、情绪低落等都有可能造成其性生活质量下降<sup>[33, 40-41]</sup>。

#### 3.3 造口护理不当

患者造口排泄不定、排泄无节制、造口发出异味、造口出现并发症等问题会在患者性生活时对其造成压迫,产生心理负担,可能造成性欲降低,性高潮能力下降,甚至对性生活产生厌恶情绪,影响其性生活质量<sup>[42-43]</sup>。

#### 3.4 信息缺乏

在疾病确诊时,患者首先想到的是求生,在手术后,患者可能并未意识到今后性功能可能会有障碍。作为医务人员,一方面对造口患者的关注多集中在造口管理上,较少关注患者性生活。另一方面,医患双方对性问题都觉得敏感和尴尬,从而忽视此问题<sup>[29]</sup>。这样就造成了患者对造口后性生活的知识缺乏,从而影响性生活质量的状况。研究表明仅有 32.8% ~ 35.3% 的医务人员会和造口术后患者讨论性生活相关的问题<sup>[33]</sup>,一些造口患者对医务人员没有与其进行有关性生活方面的讨论与决策而感到不满<sup>[38]</sup>,在一项关于造口对患者性生活影响的质性研究中<sup>[44]</sup>,一位女患者说:“除了你(访谈者),没有人询问或是指导我的性生活。”而大多数被访谈者都希望从造口护士那里获取关于造口后性生活的知识和相关指导。

### 4 小结

回顾文献发现,我国对造口患者性生活方面的研究较少,

且不深入。现有的造口术后性生活研究多是依附于生活质量研究之上,且现有造口患者性功能的数据都是在其术后收集,无术前基线数据作对比,说服力较低;对造口患者的管理也多集中在造口护理、症状管理上,对性生活的关注较少。今后,可借鉴国外的研究经验,对拟行造口术的患者进行性生活方面的前瞻性研究,获取完整数据,为医务工作者对患者术后指导提供参考。性作为人类最原始、最基础的需求之一,是增进夫妻感情的重要纽带,医务人员在为患者及其伴侣提供足够的性生活相关的知识,以使患者获得满意的性生活,进而提高其生活质量中有着重要的作用<sup>[45]</sup>。今后,医生及造口治疗师应将手术可能对性生活造成的影响、术后性生活的注意事项和技巧等作为造口管理的常规护理知识传输给患者及其配偶,使患者有足够的信息指导其应对术后性生活的问题,提高其性生活质量,进而提升生活质量。

### 参 考 文 献

- [1] Hassan I, Cima RR. Quality of life after rectal resection and multimodality therapy[J]. J Surg Oncol, 2007, 96(8): 684-692.
- [2] Vonk-Klaassen SM, de Vocht HM, den Ouden MEM, et al. Ostomy-related problems and their impact on quality of life of colorectal cancer ostomates: a systematic review[J]. Quality of Life Research, 2016, 25(1): 125-133.
- [3] Bloom JR, Petersen DM, Kang SH. Multi-dimensional quality of life among long-term (5 + years) adult cancer survivors[J]. Psychooncology, 2007, 16(8): 691-706.
- [4] Grant M, Ferrell B, Dean G, et al. Revision and psychometric testing of the city of hope quality of life-ostomy questionnaire[J]. Quality of Life Research, 2004, 13(8): 1445-1457.
- [5] Prieto L, Thorsen H, Juul K. Development and validation of a quality of life questionnaire for patients with colostomy or ileostomy[J]. Health and Quality of Life Outcomes, 2005, 3(1): 62.
- [6] Lin J, Zhang L, Wu D, et al. Validation of the chinese version of the EORTC QLQ-CR29 in patients with colorectal cancer[J]. World Journal of Gastroenterology, 2017, 23(10): 1891.
- [7] 姜丹, 杨铮, 万崇华, 等. 大肠癌患者生命质量测定量表 QLQ-CR68 中文版的研制与应用评价[J]. 中国肿瘤, 2007, 16(11): 862-865.
- [8] 林崇德, 杨治良, 黄希庭. 心理学大辞典[M]. 上海: 上海教育出版社, 2003: 2261.
- [9] 陈燕林. PLISSIT 模式干预对改善肠造口患者性生活质量的影响[J]. 现代实用医学, 2017, 29(6): 829-831.
- [10] 王永媛, 朱蓓. 综合护理干预对肠造口病人性生活质量的影响[J]. 全科护理, 2015(26): 2623-2624.
- [11] Rosen RC, Cappelleri JC, Smith MD, et al. Development and evaluation of an abridged, 5-item version of the International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool for erectile dysfunction[J]. Int J Impot Res, 1999, 11(6): 319-326.
- [12] Yilmaz E, Celebi D, Kaya Y, et al. A descriptive, cross-sectional study to assess quality of life and sexuality in Turkish patients with a colostomy[J]. Ostomy Wound Manage, 2017, 63(8): 22-29.
- [13] 荣桂芳, 陈智彬. 青年男性直肠癌患者 Miles 术后性功能变化分析[J]. 中国性科学, 2015, 24(12): 32-34.

- [14] Rosen R, Brown C, Heiman J, et al. The female sexual function index (FSFI): a multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function[J]. *J Sex Marital Ther*, 2000, 26(2): 191-208.
- [15] 楼青青, 张琴薇, 姚慧岚, 等. 女性性功能量表的汉化及其信效度评价[J]. *中国实用护理杂志*, 2013, 29(10): 23-26.
- [16] Reese JB, Finan PH, Haythornthwaite JA, et al. Gastrointestinal ostomies and sexual outcomes: a comparison of colorectal cancer patients by ostomy status[J]. *Support Care Cancer*, 2014, 22(2): 461-468.
- [17] McGahuey CA, Gelenberg AJ, Laukes CA, et al. The Arizona Sexual Experience Scale (ASEX): reliability and validity[J]. *Journal of Sex and Marital Therapy*, 2000, 26(1): 25-40.
- [18] 朱荣鑫, 张向荣, 侯钢, 等. 亚利桑那性体验量表(Arizona Sexual Experience Scale, ASEX)评价精神分裂症患者性功能障碍的信度、效度初步研究[C]//中华医学会第十次全国精神医学学术会议论文集汇编. 南京: 中华医学会, 2012: 250-251.
- [19] 朱小妹, 湛永毅, 刘爱忠, 等. 造口患者性体验现状及其影响因素研究[J]. *中国护理管理*, 2014, 14(11): 1153-1157.
- [20] 喻德洪. 我国肠造口治疗的现状与展望[J]. *中华护理杂志*, 2005, 40(6): 415-417.
- [21] Traa MJ, De Vries J, Roukema JA, et al. Sexual (dys)function and the quality of sexual life in patients with colorectal cancer: a systematic review[J]. *Ann Oncol*, 2012, 23(1): 19-27.
- [22] Cirino E, Pepe G, Pepe F, et al. Sexual complications after abdominoperineal resection[J]. *Ital J Surg Sci*, 1987, 17(4): 315-318.
- [23] 张六一, 王建才, 张静平. 不同年龄组结肠造口患者生存质量随访及分析[J]. *中国老年学杂志*, 2013, 33(08): 1787-1790.
- [24] Mahjoubi B, Mirzaei R, Azizi R, et al. A cross-sectional survey of quality of life in colostomates: a report from Iran[J]. *Health Qual Life Outcomes*, 2012, 10(1): 136.
- [25] Persson E, Hellstrom AL. Experiences of Swedish men and women 6 to 12 weeks after ostomy surgery[J]. *J Wound Ostomy Continence Nurs*, 2002, 29(2): 103-108.
- [26] Digenaro R, Tondo M, Cuccia F, et al. Coloanal anastomosis or abdominoperineal resection for very low rectal cancer: what will benefit, the surgeon's pride or the patient's quality of life? [J]. *International Journal of Colorectal Disease*, 2013, 28(7): 949-957.
- [27] Davidson F. Quality of life, wellbeing and care needs of Irish ostomates[J]. *Br J Nurs*, 2016, 25(17): S4-S12.
- [28] çakmak A, Aylaz G, Kuzu MA. Permanent stoma not only affects patients' quality of life but also that of their spouses[J]. *World Journal of Surgery*, 2010, 34(12): 2872-2876.
- [29] Silva AL, Monteiro PS, Sousa JB, et al. Partners of patients having a permanent colostomy should also receive attention from the healthcare team[J]. *Colorectal Disease*, 2014, 16(12): 0431-0434.
- [30] 郭立军. 中国传统性文化对当代知识女性性心理的影响[D]. 沈阳: 沈阳师范大学, 2011.
- [31] 张铁玲, 胡爱玲, 徐洪莲, 等. 结肠造口患者生活质量与社会关系质量的相关性研究[J]. *护理学杂志*, 2013, 28(02): 40-43.
- [32] 苏端玉. 治疗方式对直肠癌患者的生存质量影响分析[D]. 福建: 福建医科大学, 2012.
- [33] Shieh SI, Lin YH, Huang CY, et al. Sexual dysfunction in males following low anterior resection[J]. *J Clin Nurs*, 2016, 25(15-16): 2348-2356.
- [34] Rees PM, Fowler CJ, Maas CP. Sexual function in men and women with neurological disorders[J]. *Lancet*, 2007, 369: 512-525.
- [35] Lange MM, Marijnen CAM, Maas CP, et al. Risk factors for sexual dysfunction after rectal cancer treatment[J]. *European Journal of Cancer*, 2009, 45(9): 1578-1588.
- [36] Albaugh J, Tenfelde S, Hayden D. Sexual dysfunction and intimacy for ostomates[J]. *Clinics in Colon and Rectal Surgery*, 2017, 30(3): 201-206.
- [37] Milbury K, Cohen L, Jenkins R, et al. The association between psychosocial and medical factors with long-term sexual dysfunction after treatment for colorectal cancer[J]. *Supportive Care in Cancer*, 2013, 21(3): 793-802.
- [38] Kenderian S, Stephens EK, Jatoi A. Ostomies in rectal cancer patients: what is their psychosocial impact? [J]. *European Journal of Cancer Care*, 2014, 23(3): 328-332.
- [39] 吴玲, 戴晓冬, 羊丽芳, 等. 南京地区造口病人生存质量现状及影响因素分析[J]. *护理研究*, 2012, 26(6B): 1557-1558.
- [40] 樊慧, 乔莉娜, 禹璐, 等. 永久性结肠造口病人生活质量现状及影响因素分析[J]. *全科护理*, 2016, 14(26): 2774-2776.
- [41] Iqbal F, Kujan O, Bowley DM, et al. Quality of life after ostomy surgery in Muslim patients[J]. *Journal of Wound, Ostomy and Continence Nursing*, 2016, 43(4): 385-391.
- [42] 管慧芸. 延续性护理对直肠癌造瘘病人性生活的影响[J]. *全科护理*, 2016, 14(2): 158-159.
- [43] Zhu X, Chen Y, Tang X, et al. Sexual experiences of Chinese patients living with an ostomy[J]. *Journal of Wound, Ostomy and Continence Nursing*, 2017, 44(5): 469-474.
- [44] Vural F, Harputlu D, Karayurt O, et al. The impact of an ostomy on the sexual lives of persons with stomas[J]. *Journal of Wound, Ostomy and Continence Nursing*, 2016, 43(4): 381-384.
- [45] Danielsen AK, Burcharth J, Rosenberg J. Spouses of patients with a stoma lack information and support and are restricted in their social and sexual life: a systematic review[J]. *International Journal of Colorectal Disease*, 2013, 28(12): 1603-1612.

(收稿日期: 2019-06-20)