

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2020.09.001

• 男科与性医学 •

前列腺癌患者行腹腔镜根治性前列腺癌切除术 治疗后血清 GP88 水平变化及预后分析

李建军¹ 喻长莉^{1△} 孙超君²

1 武汉市江夏区中医医院泌尿外科, 武汉 430200

2 武汉大学人民医院急诊科, 武汉 430060

【摘要】 目的 探讨前列腺癌患者行腹腔镜根治性前列腺癌切除术后血清颗粒蛋白 88 (GP88) 水平变化及预后。**方法** 选取 2007 年 4 月至 2014 年 4 月武汉市江夏区中医医院诊治的 285 例行腹腔镜根治性前列腺癌切除术治疗的前列腺癌患者作为研究对象, 根据随访结局分为预后良好组 ($n=198$) 和预后不良组 ($n=87$)。采用酶联免疫吸附试验检测患者血清 GP88 水平, 并分析其与预后的关系。**结果** 腹腔镜根治性前列腺癌切除术后, 两组患者血清 GP88 水平均降低, 预后良好组下降幅度高于预后不良组, 差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。GP88 <38.39 ng/mL 组中位无进展时间长于 GP88 ≥ 38.39 ng/mL 组, 差异具有统计学意义 ($P<0.05$)。Cox 单因素及多因素分析显示 PSA、TNM 分期、分化程度、切缘阳性、Gleason 评分、辅助放疗、GP88 均与前列腺癌患者腹腔镜根治性切除术后预后密切相关。**结论** 前列腺癌患者腹腔镜根治性切除术后血清 GP88 水平降低并与患者预后密切相关, 检测血清 GP88 水平有助于评估患者预后。

【关键词】 前列腺癌; 腹腔镜根治性前列腺癌切除术; 颗粒蛋白 88; 预后

【中图分类号】 R698

【文献标识码】 A

Changes in serum GP88 levels in patients with prostate cancer after laparoscopic radical prostatectomy and the prognosis LI Jianjun¹, YU Changli^{1△}, SUN Chaojun². 1. Department of Urology, Traditional Chinese Medicine Hospital of Jiangxia District, Wuhan 430200, Hubei, China; 2. Department of Emergency, People's Hospital of Wuhan University, Wuhan 430200, Hubei, China

【Abstract】 Objective To investigate the changes in serum granule protein 88 (GP88) in patients with prostate cancer after laparoscopic radical prostatectomy and the prognosis. **Methods** A total of 285 patients with prostate cancer who underwent laparoscopic radical prostatectomy from April 2007 to April 2014 were selected as the study subjects. The serum GP88 level was measured by enzyme-linked immuno sorbent assay (ELISA), and the relationship with prognosis was analyzed. **Results** After laparoscopic radical prostatectomy, the serum GP88 level decreased, and the decrease in the group with good prognosis was larger than that in the group with poor prognosis, with statistically significant differences ($P<0.05$). The median progression time of GP88 <38.39 ng/mL group was higher than that of GP88 ≥ 38.39 ng/mL group, with statistically significant differences ($P<0.05$). Cox univariate and multivariate analysis showed that PSA, TNM staging, differentiation, positive margin, Gleason score, adjuvant radiotherapy, and GP88 were closely related to the prognosis of patients with prostate cancer after laparoscopic radical resection. **Conclusions** The serum GP88 levels in patients with prostate cancer after laparoscopic radical resection are decreased and associated with the prognosis of patients, so the detection of serum GP88 level is helpful to evaluate the prognosis of patients.

【Key words】 Prostate cancer; Laparoscopic radical prostatectomy; Granule protein 88 (GP88); Prognosis

前列腺癌是男性泌尿系统常见的恶性肿瘤之一, 每年全世界有超过 66 万新增病例, 且越来越年轻化^[1-2]。前列腺癌生物学特性较为复杂, 部分患者早期即出现转移^[3]。目前, 对于局限性前列腺癌的治疗主要采用根治性前列腺切除术, 然而由于盆腔结构较为复杂, 手术难以完全切除, 所以前列腺切除术后容易发生肿瘤残留或复发, 严重影响患者的生存质量^[4-5]。及早了解前列腺癌根治性切除术后患者预后情况对制定有效治疗方案、改善患者预后具有重要意义。然而目前临床常用指标

如血清前列腺癌特异性抗原 (prostate cancer specific antigen, PSA) 在预测前列腺癌术后预后的敏感度较低^[6]。因此需探寻灵敏、准确的生物学标记物用于前列腺癌根治性切除术后预后评估。相关研究^[7]指出, 血清颗粒蛋白 88 (granule protein 88, GP88) 在乳腺癌中水平异常升高, 并与患者治疗后预后密切相关。但未有关于 GP88 与前列腺癌患者根治性切除术后预后的报道, 因此笔者开展本研究, 为前列腺癌患者根治性切除术后预后评估提供参考, 以期改善患者预后情况。

△【通讯作者】喻长莉, E-mail: tnest62@163.com

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2007年4月至2014年4月武汉市江夏区中医医院诊治的285例行腹腔镜根治性前列腺癌切除术治疗的前列腺癌患者作为研究对象。所有患者诊断参照《前列腺癌诊断治疗指南》^[8],并经病理活检确诊。根据前列腺癌患者随访结局将患者分为预后良好组($n=198$)和预后不良组($n=87$)。纳入标准:①术前穿刺活检及术后病理证实为前列腺癌;②接受腹腔镜根治性前列腺癌切除术治疗;③术末未接受放化疗等治疗;④预计生存时间 ≥ 10 年;⑤无严重心肺疾病;⑥签署知情同意书。排除标准:①伴有严重出血倾向或血液凝固性疾病;②已发生淋巴结转移或骨转移;③合并其他部位恶性肿瘤;④伴有前列腺增生。285例前列腺癌患者年龄范围57岁~78岁,年龄(67.81 ± 4.93)岁,BMI(23.09 ± 1.84) kg/m^2 ,TNM分期Ⅰ期73例,Ⅱ期59例,Ⅲa期153例。本研究已获武汉市江夏区中医医院伦理委员会批准。

1.2 研究方法

抽取患者术前及术后12h空腹外周静脉血10mL,室温下4000r/min离心15min,离心半径8cm,分离上层血清,置于 -20°C 冰箱,待测。采用化学发光法检测血清PSA水平(试剂盒购自北京华科泰生物技术有限公司);采用酶联免疫吸附试验检测血清GP88水平(试剂盒购自美国罗氏生物技术公司);采用免疫组化法确定Gleason评分^[8],前列腺癌组织被分为主要分级区和次要分级区,每区Gleason分值为1分~5分。镜下见仅有单个分离、形态完好腺体组成为 ≤ 6 分;主要由形态完好的腺体组成,伴有少量形态发育不良腺体为7分;仅有发育不良的腺体组成,或以形态完好腺体为主伴少量缺乏腺体分化的成分组成,或以缺少腺体分化成分为主伴少量形态完好的腺体组成为8分;缺乏腺体形成结构,伴或不伴腺体形态发育不良为9分~10分。

1.3 术后随访

对患者进行为期5年的随访,患者术后定期于门诊接受随访,术后每隔1个月检测PSA及睾酮,术后每年复查1次盆腔MRI、腹部彩超,了解患者预后情况。本研究将复发及死亡定义为预后不良,随访期间连续两次 $\text{PSA} > 0.2 \mu\text{g}/\text{L}$ 即为复发^[9]。随访起始时间为2007年4月27日,截止时间为2019年5月8日,中位随访时间为46个月。随访期间87例(30.52%)预后不良,其中复发70例(24.56%)、死亡17例(5.96%)。

1.4 统计学处理

采用SPSS 23.0软件对相关数据进行统计学分析。计量资料两组间比较采用采用独立样本 t 检验,治疗前后比较采用配对样本 t 检验,服从正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示;计数资料采用 χ^2 检验,以频数(百分数) $[n(\%)]$ 表示;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清GP88评估前列腺癌患者根治性切除术后预后的价值。采用Kaplan-Meier及Cox回归分析影响前列腺癌患者腹腔镜根治性前列腺癌切除术后预后的相关因素; $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基线资料比较

两组患者在年龄、BMI、前列腺体积、肿瘤直径、病理类型方面比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);在PSA、TNM分期、分化程度、切缘阳性、精囊腺侵犯、Gleason评分方面比较,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。具体情况详见表1。

2.2 两组患者治疗前后血清GP88水平比较

两组患者治疗前血清GP88水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后两组患者血清GP88水平均降低,预后良好组患者下降幅度高于预后不良组患者,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见表2。

表1 两组患者基线资料比较 [$\bar{x} \pm s/n(\%)$]

组别	例数	年龄(岁)	BMI(kg/m^2)	前列腺体积(mL)	肿瘤直径(cm)	PSA($\mu\text{g}/\text{L}$)	精囊腺侵犯	切缘阳性
预后不良组	87	68.21 ± 4.82	22.87 ± 1.75	34.55 ± 9.02	4.82 ± 0.41	22.73 ± 4.82	61(70.11)	26(29.89)
预后良好组	198	67.63 ± 4.50	23.16 ± 1.94	35.13 ± 9.41	4.73 ± 0.37	17.42 ± 4.15	77(38.89)	20(10.10)
t/χ^2 值		0.980	1.197	0.485	1.829	9.459	23.598	17.478
P 值		0.328	0.233	0.628	0.069	< 0.001	< 0.001	< 0.001

组别	例数	TNM分期		分化程度		Gleason评分(分)		病理类型			
		Ⅰ~Ⅱ	Ⅲa	低分化	高、中分化	≥ 7	< 7	腺泡腺癌	导管内癌	导管腺癌	其他
预后不良组	87	32(36.78)	55(63.22)	65(74.71)	22(25.29)	63(72.41)	24(27.59)	82(94.25)	2(2.30)	1(1.15)	2(2.30)
预后良好组	198	100(50.51)	98(49.49)	105(53.03)	93(46.97)	102(51.52)	96(48.48)	188(94.95)	4(2.02)	3(1.52)	3(1.52)
t/χ^2 值		4.578		11.806		10.829		0.586			
P 值		0.032		< 0.001		< 0.001		0.900			

表2 两组患者治疗前后血清GP88水平比较(ng/mL , $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后	t 值	P 值
预后不良组	87	50.04 ± 14.15	41.63 ± 9.37	4.480	< 0.001
预后良好组	198	48.72 ± 13.24	35.92 ± 8.44	10.264	< 0.001
t 值		0.759	5.083		
P 值		0.449	< 0.001		

2.3 术后血清GP88与前列腺癌患者腹腔镜根治性前列腺癌切除术后预后的关系

术后血清GP88评估前列腺癌患者腹腔镜根治性前列腺癌切除术后预后的AUC、敏感度、特异度、最佳截断点分别为0.803(95%CI:0.752~0.847)、83.91%、62.63%、38.39 ng/mL 。以最佳截断点(38.39 ng/mL)为界,将其分为 $\text{GP88} < 38.39 \text{ ng}/\text{mL}$ 组($n=158$)和 $\text{GP88} \geq 38.39 \text{ ng}/\text{mL}$ 组($n=127$)。GP88 $<$

38.39ng/mL组中位无进展时间高于GP88 $\geq$ 38.39ng/mL组[50(95%CI:47~60)个月 vs 43(95%CI:40~50)个月, Log-Rank Chi-square=7.125, $P=0.008$]. 具体结果详见图1和图2。

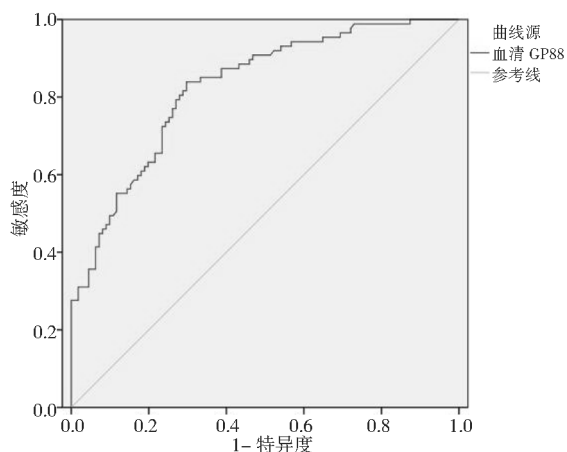


图1 术后血清GP88评估前列腺癌患者腹腔镜根治性前列腺癌切除术后预后的ROC曲线

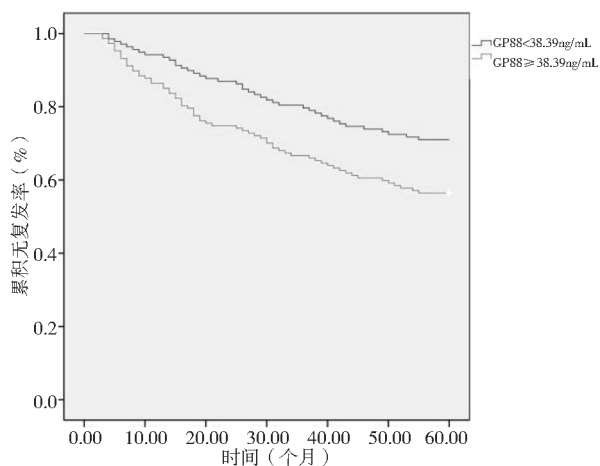


图2 术后血清GP88与前列腺癌患者腹腔镜根治性前列腺癌切除术后预后的关系

2.4 影响前列腺癌患者腹腔镜根治性前列腺癌切除术后预后的相关因素

将年龄、BMI、前列腺体积、肿瘤直径、PSA、GP88评估前列腺癌患者腹腔镜根治性前列腺癌切除术后预后的最佳截断点作为临界点。将年龄、BMI、前列腺体积、肿瘤直径、PSA、GP88、TNM分期、分化程度、切缘阳性、精囊腺侵犯、Gleason评分、病理类型作为自变量,将预后情况作为因变量纳入Cox单因素回归分析,结果显示年龄、PSA、TNM分期、分化程度、切缘阳性、精囊腺侵犯、Gleason评分、辅助放疗、GP88与患者预后可能存在联系。利用Cox多因素回归方法,进入模型标准=0.05,移出模型标准=0.10,进一步纳入Cox多因素回归分析,对影响前列腺癌患者腹腔镜根治性前列腺癌切除术后预后的相关因素拟合回归方程,拟合模型结果良好,对前列腺癌患者腹腔镜根治性前列腺癌切除术后预后影响因素有PSA、TNM分期、分化程度、切缘阳性、Gleason评分、辅助放疗、GP88。具体结果详见表3和表4。

表3 各项相关因素赋值

项目	赋值
年龄(岁)	<69=0, $\geq$ 69=1
BMI(kg/m^2)	<23.03=0, $\geq$ 23.03=1
前列腺体积(mL)	<35=0, $\geq$ 35=1
肿瘤直径(cm)	<4.89=0, $\geq$ 4.89=1
PSA($\mu\text{g}/\text{L}$)	<19.36=0, $\geq$ 19.36=1
TNM分期	I~II=0, IIIa=1
分化程度	高、中分化=0, 低分化=1
切缘阳性	否=0, 是=1
精囊腺侵犯	无=0, 有=1
Gleason评分(分)	<7=0, $\geq$ 7=1
病理类型	导管内癌、导管腺癌、其他=0, 腺癌=1
GP88(ng/mL)	<38.39=0, $\geq$ 38.39=1
辅助放疗	是=0, 否=1
预后	预后良好=0, 预后不良=1

表4 影响前列腺癌患者腹腔镜根治性前列腺癌切除术后预后的相关因素

项目	Cox单因素			Cox多因素		
	HR值	95%CI	P值	HR值	95%CI	P值
年龄($\geq$ 69/ <69岁)	1.342	1.057~2.697	0.035	1.181	0.924~1.957	0.063
BMI($\geq$ 23.03 kg/m^2 / <23.03 kg/m^2)	1.013	0.803~1.596	0.103	—	—	—
前列腺体积($\geq$ 35 mL / <35 mL)	1.067	0.852~1.742	0.095	1.004	0.762~1.401	0.115
肿瘤直径($\geq$ 4.89 cm / <4.89 cm)	1.107	0.933~2.485	0.078	1.019	0.836~1.650	0.091
PSA($\geq$ 19.36 $\mu\text{g}/\text{L}$ / <19.36 $\mu\text{g}/\text{L}$)	2.352	1.310~4.529	0.008	1.255	1.069~2.507	0.019
TNM分期(IIIa/ I~II)	4.285	3.105~7.217	<0.001	2.751	1.628~4.538	<0.001
分化程度(低/高、中)	2.661	1.834~3.438	0.001	1.472	1.098~2.875	0.010
切缘阳性(是/否)	5.983	4.270~8.402	<0.001	3.496	2.401~5.088	<0.001
精囊腺侵犯(有/无)	1.404	1.072~2.893	0.029	1.124	0.964~2.149	0.054
病理类型(腺泡腺癌/导管内癌、导管腺癌、其他)	3.195	2.395~4.251	<0.001	1.923	1.385~3.667	0.001
PI-RADS评分($\geq$ 4分/ <4分)	1.037	0.826~1.650	0.099	1.001	0.639~1.384	0.122
辅助放疗(是/否)	4.033	2.946~6.897	<0.001	2.593	1.577~4.207	<0.001
GP88($\geq$ 38.39 ng/mL / <38.39 ng/mL)	1.846	1.164~3.637	0.022	1.240	1.008~3.617	0.046

3 讨论

GP88 是一种 88kD 糖蛋白,GP88 可通过激活丝裂原活化蛋白激酶、磷脂酰肌醇激酶及粘着激酶等刺激间充质和上皮细胞的增殖^[10]。GP88 已被证实^[11-13]是多种肿瘤性疾病发生的关键驱动因素,如膀胱癌、恶性淋巴瘤及非小细胞肺癌等,并与肿瘤细胞耐药性、侵袭迁移及不良预后关系密切。但关于 GP88 与前列腺癌患者根治性切除术后预后的关系尚未探究,因此本研究就 GP88 与前列腺癌根治性切除术后预后的关系进行探讨。

本研究结果显示根治性切除术后血清 GP88 水平低于术前,表明血清 GP88 可能与前列腺癌患者病情存在联系。本研究同时比较不同预后前列腺癌患者血清 GP88 水平,结果显示预后不良组血清 GP88 水平高于预后良好组,提示检测血清 GP88 水平可能有助于评估前列腺癌患者根治性切除术后预后。因此,笔者构建血清 GP88 评估前列腺癌患者根治性切除术后预后的 ROC 曲线,结果显示 GP88 评估患者预后的 AUC 高于 0.8,表明血清 GP88 评估前列腺癌患者根治性切除术后预后的效能较高。本研究通过比较 GP88 < 38.39ng/mL 组和 GP88 ≥ 38.39ng/mL 组患者中位无进展时间,结果发现 GP88 < 38.39ng/mL 组中位无进展时间高于 GP88 ≥ 38.39ng/mL 组,表明血清 GP88 可能与患者术后预后存在联系。为进一步明确血清 GP88 与前列腺癌根治性切除术后预后的关系,本研究采用 Cox 单因素及多因素分析影响前列腺癌根治性切除术后预后的因素,结果显示 PSA、TNM 分期、病理分期、切缘阳性、Gleason 评分、辅助放疗与患者术后预后关系密切,结果与既往研究^[14-15]相符。此外,本研究结果显示 GP88 与前列腺癌根治性切除术后预后密切相关。

GP88 是一种含有 7.5 个颗粒蛋白的重复序列,在细胞增殖中起重要作用^[16]。细胞试验^[17-18]表明,GP88 可通过调节蛋白激酶 B 和丝裂原活化蛋白激酶的表达,增强肿瘤细胞的锚定、迁移能力并促进肿瘤细胞转化为侵袭性表型,影响肿瘤的发展过程。此外,抑制 GP88 的表达后,肿瘤细胞的体外迁移、侵袭及自主生长的能力同时减弱^[19]。因此,笔者推测 GP88 可能通过调节肿瘤细胞的侵袭及转移能力参与前列腺癌的疾病进展,但关于血清 GP88 影响前列腺癌患者根治性切除术后预后的病理生理机制尚不清楚。

综上所述,血清 GP88 与前列腺癌患者根治性切除术后预后关系密切,检测血清 GP88 水平有助于评估患者术后预后情况。本研究下一步将动态监测血清 GP88 水平并进行动物实验,分析 GP88 影响前列腺癌患者根治性切除术后预后的病理生理机制。

参 考 文 献

- [1] Arcangeli S, Pinzi V, Arcangeli G. Epidemiology of prostate cancer and treatment remarks[J]. World J Radiol, 2012, 4(6): 241-246.
- [2] 张立国, 张金存, 王磊, 等. 腹腔镜下挽救性根治性前列腺切除术对前列腺癌放疗后复发患者的临床疗效分析[J]. 中国煤炭工业医学杂志, 2017, 20(10): 1196-1198.
- [3] Xu L, Wang J, Guo B, et al. Comparison of clinical and survival characteristics between prostate cancer patients of PSA-based screening

- and clinical diagnosis in China [J]. Oncotarget, 2018, 9(1): 428-441.
- [4] Fontenot PA, Mansour AM. Reporting positive surgical margins after radical prostatectomy: time for standardization[J]. BJU Int, 2013, 111(8): 290-299.
- [5] Meyer CP, Hansen J, Boehm K, et al. Tumor volume improves the long-term prediction of biochemical recurrence-free survival after radical prostatectomy for localized prostate cancer with positive surgical margins[J]. World J Urol, 2017, 35(2): 199-206.
- [6] 胡萍, 司同国, 于海鹏, 等. 联合检测血清 HMGB1 PSA 在局限性前列腺癌冷冻术后复发中的应用价值[J]. 中国肿瘤临床, 2013, 40(8): 462-465.
- [7] Koo DH, Park CY, Lee ES, et al. Progranulin as a prognostic biomarker for breast cancer recurrence in patients who had hormone receptor-positive tumors: a cohort study[J]. PLoS One, 2012, 7(6): e39880.
- [8] 中华医学会泌尿外科分会. 前列腺癌诊断治疗指南[J]. 继续医学教育, 2007, 21(6): 30-39.
- [9] 方志伟, 胡浩, 梁晨, 等. 前列腺癌根治术切缘阳性对患者术后生化复发的影响[J]. 临床泌尿外科杂志, 2017, 32(9): 31-34.
- [10] Serrero G, Hicks D. Immunohistochemical detection of progranulin (PGRN/GP88/GEP) in tumor tissues as a cancer prognostic biomarker[J]. Methods Mol Biol, 2018, 1806: 107-120.
- [11] Tanimoto R, Lu KG, Xu SQ, et al. Mechanisms of progranulin action and regulation in genitourinary cancers [J]. Endocrinol, 2016, 27(6): 100.
- [12] Yamamoto Y, Goto N, Takemura M, et al. Association between increased serum GP88 (progranulin) concentrations and prognosis in patients with malignant lymphomas[J]. Clin Chim Acta, 2017, 473: 139-146.
- [13] Edelman MJ, Feliciano J, Yue B, et al. GP88 (progranulin): a novel tissue and circulating biomarker for non-small cell lung carcinoma [J]. Hum Pathol, 2014, 45(9): 1893-1899.
- [14] 张帆, 张树栋, 肖春雷, 等. 80 岁及以上前列腺癌患者行腹腔镜前列腺根治性切除术围手术期参数及预后[J]. 北京大学学报(医学版), 2018, 50(5): 61-66.
- [15] 梁迎春, 许宁, 吴宇鹏, 等. 前列腺尖部形态对腹腔镜根治性前列腺切除术后尖部切缘阳性及生化复发的影响[J]. 中华外科杂志, 2019, 57(3): 200-205.
- [16] Serrero G, Hicks D. Measurement of circulating progranulin (PGRN/GP88/GEP) by enzyme-linked immunosorbent assay and application in human diseases[J]. Methods Mol Biol, 2018, 1806: 95-105.
- [17] Monami G, Gonzalez EM, Hellman M, et al. Proepithelin promotes migration and invasion of 5637 bladder cancer cells through the activation of ERK1/2 and the formation of a paxillin/FAK/ERK complex [J]. Cancer Res, 2006, 66(14): 7103-7110.
- [18] Lovat F, Bitto A, Xu SQ, et al. Proepithelin is an autocrine growth factor for bladder cancer[J]. Carcinogenesis, 2009, 30(5): 861-868.
- [19] Buraschi S, Xu SQ, Stefanello M, et al. Suppression of progranulin expression inhibits bladder cancer growth and sensitizes cancer cells to cisplatin[J]. Oncotarget, 2016, 7(26): 39980-39995.

(收稿日期: 2019-08-28)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2020.09.002

• 男科与性医学 •

miR-545-3p 抑制 VEGFA/VEGFR2 信号通路对前列腺癌细胞增殖和凋亡的影响

张晓玲 叶艳霞[△] 叶志华

鄂东医疗集团黄石市中心医院泌尿外科1区,湖北 黄石 435000

【摘要】 目的 探讨微小 RNA-545-3p(miR-545-3p)对前列腺癌细胞增殖、凋亡的影响及其对血管内皮生长因子 A(VEGFA)/血管内皮生长因子受体 2(VEGFR2)信号通路的调控作用。**方法** qRT-PCR 检测 miR-545-3p 在不同前列腺癌细胞中的表达情况;双荧光素酶报告基因检测 miR-545-3p 与 VEGFA 的相互作用;MTT 实验与流式细胞术检测 miR-545-3p 过表达及 VEGFA 过表达后前列腺癌细胞增殖能力及凋亡行为的变化;Western blot 检测 miR-545-3p 过表达及 VEGFA 过表达后前列腺癌细胞 CDK1、Bcl2、Bax 及 VEGFA/VEGFR2 信号通路蛋白的表达水平变化。**结果** miR-545-3p 在前列腺癌细胞中的表达水平降低,与其他前列腺癌细胞相比,DU145 细胞中 miR-545-3p 的表达水平较低;双荧光素酶实验证实 miR-545-3p 可调控 VEGFA 的表达及活性;miR-545-3p 过表达可减弱前列腺癌细胞增殖能力,促进细胞凋亡;miR-545-3p 过表达可下调 VEGFA、p-VEGFR2、CDK1、Bcl2 的表达,同时过表达 VEGFA 后可逆转 miR-545-3p 对前列腺癌细胞增殖及凋亡的作用。**结论** miR-545-3p 过表达可通过抑制 VEGFA/VEGFR2 信号通路而抑制前列腺癌细胞增殖及诱导癌细胞凋亡。

【关键词】 miR-545-3p;前列腺癌;VEGFA;VEGFR2;增殖;凋亡

【中图分类号】 R698

【文献标识码】 A

miR-545-3p regulating the proliferation and apoptosis of prostate cancer cells by inhibiting VEGFA/VEGFR2 signaling pathway ZHANG Xiaoling, YE Yanxia[△], YE Zhihua. First Department of Urology, Huangshi Central Hospital of Edong Healthcare Group, Huangshi 435000, Hubei, China

【Abstract】 Objective To investigate the effect of microRNA-545-3p (miR-545-3p) on the proliferation and apoptosis of prostate cancer cells and its regulation of vascular endothelial growth factor A (VEGFA)/vascular endothelial growth factor receptor 2 (VEGFR2) signaling pathway. **Methods** qRT-PCR was used to detect the expression of miR-545-3p in different prostate cancer cells. The dual luciferase reporter gene was used to detect the interaction of miR-545-3p with VEGFA. MTT assay and flow cytometry were used to detect the proliferation and apoptosis of prostate cancer cells after overexpression of miR-545-3p and overexpression of VEGFA. The expression levels of CDK1, Bcl2, Bax and VEGFA/VEGFR2 signaling pathway proteins in prostate cancer cells were detected by western blot after overexpression of miR-545-3p and overexpression of VEGFA. **Results** The expression level of miR-545-3p was decreased in prostate cancer cells, and the expression level of miR-545-3p was lower in DU145 cells than other prostate cancer cells. Dual luciferase assay confirmed that miR-545-3p could regulate the expression and activity of VEGFA. Overexpression of miR-545-3p could attenuate prostate cancer cell proliferation and promote apoptosis. Overexpression of miR-545-3p down-regulated the expression of VEGFA, p-VEGFR2, CDK1 and Bcl2, and overexpression of VEGFA reversed the effect of miR-545-3p on the proliferation and apoptosis of prostate cancer cells. **Conclusions** Overexpression of miR-545-3p inhibits the proliferation and induces the apoptosis of prostate cancer cells by inhibiting VEGFA/VEGFR2 signaling pathway.

【Key words】 microRNA-545-3p (miR-545-3p); Prostate cancer; Vascular endothelial growth factor A; Vascular endothelial growth factor receptor 2; Proliferation; Apoptosis

前列腺癌属于泌尿系统恶性肿瘤之一,前列腺癌发病率不断增长,目前尚未有前列腺癌的标准诊断方法^[1]。因而探究前列腺癌发展的分子机制成为研究热点问题。研究表明微小 RNA-545-3p (microRNA-545-3p, miR-545-3p) 在食管癌、上皮性卵巢癌、胰腺导管腺癌、肺癌等癌症中均呈低表达,并可抑制肿

瘤发生及发展进程^[2-5]。但 miR-545-3p 对前列腺癌发展的机制研究尚未见报道。血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)/血管内皮生长因子受体 2 (vascular endothelial growth factor receptor 2, VEGFR2) 信号通路可通过影响血管生成而参与肿瘤发生发展、浸润转移等过程,但其上游分子调控机制尚未明确^[6]。研究表明,VEGF/VEGFR2 信号通路与前列腺癌细胞凋亡密切相关,其中血管内皮生长因子 A (vascu-

[△]【通讯作者】叶艳霞, E-mail: 594309171@qq.com

lar endothelial growth factor A, VEGFA) 属于 VEGF 家族并可促进血管生成^[7-8]。目前关于 VEGFA/VEGFR2 信号通路及其上游基因调控网络尚未完全阐明,本研究通过 starBase 网站预测 VEGFA 可能是 miR-545-3p 的靶基因,因此本研究主要探讨 miR-545-3p 对下游 VEGFA/VEGFR2 信号通路的调控作用及其对前列腺癌细胞增殖及凋亡的影响,明确 miR-545-3p 与 VEGFA/VEGFR2 信号通路在前列腺癌中的作用机制,以期为前列腺癌的诊断及治疗提供新靶点。

1 材料与方法

1.1 材料与试剂

正常前列腺上皮细胞 RWPE-1 与前列腺癌细胞系 DU145、RECK、PC-3、LNCaP 均购自中国科学院生物化学与细胞生物学研究所。RPMI 1640 培养基、胎牛血清均购自美国 Gibco 公司;Trizol 试剂购自北京天辰生物科技公司;反转录试剂盒购自日本 TOYOBO 公司;实时荧光定量 PCR 试剂盒购自成都荣海生物科技有限公司;荧光素酶活性检测试剂盒购自北京普洛麦格生物技术有限公司;荧光素酶报告载体购自上海吉尔生物公司;Lipofectamine2000 购自重庆艾生生物技术有限公司;miR-545-3p mimics 及其无意义对照序列(miR-con)购自上海吉玛制药技术有限公司;聚氨基丙烯酸正丁酯(BCA)蛋白定量检测试剂盒购自美国 Invitrogen 公司;噻唑蓝(MTT)试剂购自美国 Sigma 公司;膜联蛋白 V(Annexin V)-异硫氰酸荧光素(FITC)/碘化丙锭(PI)细胞凋亡检测试剂盒购自大连宝生物工程有限公司;兔抗人 VEGFA 多克隆抗体购自武汉伊莱瑞特生物科技股份有限公司;兔抗人 CDK1、Bcl2、Bax 多克隆抗体均购自美国 Cell Signaling Technology 公司;辣根过氧化物酶(HRP)标记的山羊抗兔 IgG 二抗购自北京中杉金桥生物技术有限公司。

1.2 研究方法

1.2.1 细胞培养及实验分组 细胞培养于含有 10% 胎牛血清的 RPMI 1640 培养基,放入 37℃、体积分数 5% CO₂ 培养箱内培养,细胞传代培养,收集第 3 代细胞进行后续功能验证实验。收集对数生长期前列腺癌 DU145 细胞,0.25% 胰蛋白酶消化细胞,按照 5 × 10³ 个/mL 的浓度接种于 6 孔板,放入 37℃、体积分数 5% CO₂ 培养箱内培养,待细胞生长融合至 50% 时进行转染,DU145 细胞随机分为 NC 组(未经任何处理的 DU145 细胞)、miR-con 组(miR-con 转染至 DU145 细胞)、miR-545-3p 组(miR-545-3p mimics 转染至 DU145 细胞)、miR-545-3p + pcDNA-control 组(miR-545-3p mimics 与空质粒共转染至 DU145 细胞)、miR-545-3p + pcDNA-VEGFA 组(miR-545-3p mimics 与 VEGFA 过表达质粒共转染至 DU145 细胞)。转染 6h 后更换为 RPMI 1640 完全培养基,继续培养 48h 收集细胞进行功能验证实验。

1.2.2 qRT-PCR 实验 采用 Trizol 法提取细胞总 RNA,应用紫外分光光度计检测蛋白浓度,参照反转录试剂盒得到 cDNA,以 cDNA 为模板进行 qRT-PCR 反应,按照 SYBR Green qPCR 试剂盒操作步骤进行扩增,反应条件为 95℃ 2min,循环 1 次;95℃ 30s,55℃ 30s,72℃ 30s,共循环 35 次;反应体系:SYBR Premix Ex Taq II (2 ×) 12.5 μL, cDNA 2 μL,上下游引物各 2 μL, ddH₂O 补足体系至 25 μL。miR-545-3p 以 U6 为内参,采用 2^{-ΔΔCt} 法计算 miR-545-3p 的相对表达量。

1.2.3 MTT 检测细胞活力 收集转染后前列腺癌 DU145 细胞,调整细胞密度为 3 × 10⁵ /mL,按照每孔 1 × 10⁵ 个细胞的密度

接种于 96 孔板,培养箱内继续培养 24h、48h、72h 时,收集细胞,介入 20 μL 浓度为 5g/L 的 MTT 溶液,室温孵育 4h,弃上清,每孔加入 150 μL 二甲基亚砜(DMSO)溶液,充分混匀,应用酶标仪检测波长为 490nm 处各组细胞吸光值(OD),每组实验设置 3 个复孔,实验重复 3 次。

1.2.4 流式细胞术检测细胞凋亡 分别取转染后的前列腺癌 DU145 细胞,胰蛋白酶消化细胞,用 PBS 洗涤细胞,加入 200 μL 结合缓冲液重悬细胞,依次分别加入 5 μL Annexin V-FITC 与 PI,室温避光孵育 20min,流式细胞仪检测各组细胞凋亡率。

1.2.5 双荧光素酶活性测定 靶基因预测库预测 miR-545-3p 与 VEGFA 的 3'UTR 存在结合位点,将含有 miR-545-3p 结合位点的 VEGFA 的 3'UTR 片段插入 PGL3 荧光素酶报告基因载体,分别构建野生型(VEGFA-WT)与突变型(VEGFA-MUT)的 VEGFA 3'UTR 荧光素酶报告载体,将 VEGFA-WT、VEGFA-MUT 分别与 miR-545-3p mimic、miR-NC 共转染至前列腺癌 DU145 细胞,培养箱内培养 48h 后收集细胞,按照双荧光素酶报告基因检测试剂盒检测各组前列腺癌 DU145 细胞的荧光素酶活性。

1.2.6 蛋白免疫印迹(Western blot)检测蛋白表达 取各组前列腺癌 DU145 细胞,加入 RIPA 裂解液提取细胞总蛋白,采用 BCA 法测定蛋白浓度,取 30 μg 蛋白上样量进行 SDS-PAGE 凝胶电泳反应,应用湿转法将分离蛋白凝胶转移至 PVDF 膜,室温条件下用 5% 脱脂奶粉封闭 1h,加入蛋白一抗(稀释比 1:1000),4℃ 孵育 24h, TBST 洗涤 3 次,每次 5min,加入 1:1000 稀释的二抗室温孵育 1h, TBST 洗涤 3 次,每次 5min,滴加 ECL 化学发光剂,暗室内曝光,显影,应用 Quantity One 软件分析条带灰度值。

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。计量资料两组间比较采用 *t* 检验,多组间比较采用单因素方差分析,组间两两比较采用 LSD-*t* 检验,均以均数 ± 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 miR-545-3p 在前列腺癌细胞株中的表达

qRT-PCR 结果表明:与正常前列腺上皮细胞 RWPE-1 相比,前列腺癌细胞系 DU145、RECK、PC-3、LNCaP 中 miR-545-3p 表达水平明显降低,差异具有统计学意义(*P* < 0.05),miR-545-3p 在前列腺癌 DU145 细胞中表达水平比其他前列腺癌细胞低,因此选取前列腺癌 DU145 细胞作为进一步生物学功能实验的细胞。具体结果详见表 1。

表 1 qRT-PCR 检测前列腺癌细胞株中 miR-545-3p 的表达($\bar{x} \pm s$)

组别	miR-545-3p 表达量
RWPE-1 组	1.00 ± 0.12
DU145 组	0.27 ± 0.04 ^a
RECK 组	0.29 ± 0.03 ^a
PC-3 组	0.33 ± 0.05 ^a
LNCaP 组	0.31 ± 0.04 ^a
<i>F</i> 值	70.357
<i>P</i> 值	0.000

注:标有“^a”项表示,与 RWPE-1 组比较,*P* < 0.05

2.2 miR-545-3p 对前列腺癌细胞 DU145 增殖和凋亡的影响 MTT 实验结果显示,miR-545-3p 组 DU145 细胞增殖活力较

NC 组、miR-con 组显著降低,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。凋亡试验结果表明,miR-545-3p 组 DU145 细胞凋亡率明显高于 NC 组、miR-con 组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。表明

miR-545-3p 过表达可减弱前列腺癌 DU145 细胞的增殖能力,并可加速其凋亡进程。具体结果详见图 1 和表 2。

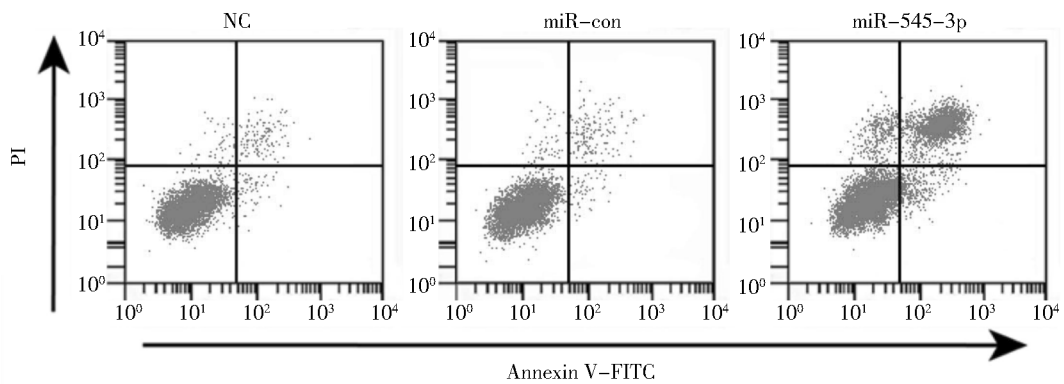


图 1 miR-545-3p 过表达对 DU145 细胞凋亡的影响

表 2 miR-545-3p 过表达对 DU145 细胞增殖和凋亡的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	miR-545-3p 表达量	细胞增殖(OD 值)			凋亡率(%)
		24h	48h	72h	
NC 组	1.00 ± 0.14	0.47 ± 0.07	0.69 ± 0.08	0.92 ± 0.09	3.49 ± 0.36
miR-con 组	1.05 ± 0.12	0.45 ± 0.06	0.68 ± 0.07	0.90 ± 0.12	3.61 ± 0.32
miR-545-3p 组	3.16 ± 0.34 ^a	0.31 ± 0.04 ^a	0.40 ± 0.06 ^a	0.51 ± 0.05 ^a	30.27 ± 3.09 ^a
F 值	91.446	6.772	16.369	19.236	219.007
P 值	0.000	0.029	0.004	0.002	0.000

注:标有“a”项表示,与 miR-con 组比较, $P < 0.05$

2.3 miR-545-3p 对 DU145 细胞增殖和凋亡相关蛋白表达的影响

Western blot 法检测 miR-545-3p 过表达对细胞增殖及凋亡相关蛋白表达的影响,结果显示,与 miR-con 组相比,miR-545-3p 组前列腺癌 DU145 细胞 CDK1、Bcl2 蛋白表达水平显著降低,差异具有统计学意义($P < 0.05$),而 Bax 蛋白表达水平显著升高,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见图 2 和表 3。

表 3 miR-545-3p 过表达对 DU145 细胞增殖和凋亡相关蛋白表达的影响($\bar{x} \pm s$)

分组	CDK1	Bax	Bcl2
NC 组	1.00 ± 0.12	1.00 ± 0.15	1.00 ± 0.13
miR-con 组	0.97 ± 0.13	1.06 ± 0.17	0.98 ± 0.14
miR-545-3p 组	0.33 ± 0.04 ^a	3.27 ± 0.41 ^a	0.31 ± 0.05 ^a
F 值	39.182	68.615	35.592
P 值	0.000	0.000	0.000

注:标有“a”项表示,与 miR-con 组比较, $P < 0.05$

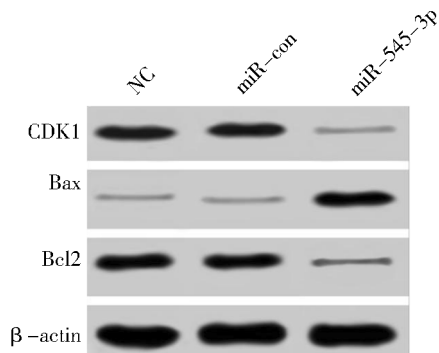


图 2 miR-545-3p 过表达对 DU145 细胞增殖和凋亡相关蛋白表达的影响

2.4 miR-545-3p 抑制 DU145 细胞的 VEGFA/VEGFR2 信号通路

为明确与 miR-545-3p 相关的靶基因情况,采用生物信息学预测工具发现 VEGFA 可能与 miR-545-3p 有直接作用,二者具有相似结合序列。为验证 miR-545-3p 是否与 VEGFA 的 3'UTR 结合,将 miR-545-3p mimics 分别与 VEGFA-WT、VEGFA-MUT 共转染至前列腺癌 DU145 细胞,双荧光素酶报告基因结果显示,miR-545-3p mimics 可明显抑制 VEGFA-WT 的荧光素酶活性,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。表明 miR-545-3p 可靶向结合 VEGFA。Western blot 检测 miR-545-3p 过表达对前列腺癌 DU145 细胞 VEGFA/VEGFR2 信号通路相关蛋白表达的影响,结果显示,相对于 NC 组、miR-con 组,miR-545-3p 组前列腺癌 DU145 细胞 VEGFA、p-VEGFR2 蛋白表达水平均显著降低,差异具有统计学意义($P < 0.05$),而 t-VEGFR2 表

达水平变化差异无统计学意义($P>0.05$)。表明 miR-545-3p 过表达可抑制 VEGFA/VEGFR2 信号通路相关蛋白表达。具体结果详见图3、图4和表4、表5。

2.5 上调 VEGFA/VEGFR2 信号通路逆转 miR-545-3p 对 DU145 细胞增殖和凋亡的影响

为检测 miR-545-3p 与 VEGFA 对前列腺癌 DU145 细胞增殖及凋亡能力的影响,MTT 实验结果显示,miR-545-3p + pcDNA-VEGFA 组细胞增殖能力较 miR-545-3p + pcDNA-control 组明显增强,差异具有统计学意义($P<0.05$),凋亡试验结果表明 miR-545-3p + pcDNA-VEGFA 组细胞凋亡率相比于 miR-545-3p + pcDNA-control 组显著降低,差异具有统计学意义($P<0.05$)。Western blot 法检测结果显示,miR-545-3p + pcDNA-VEGFA 组细胞中 VEGFA、CDK1、Bcl2 蛋白表达水平均显著升高,差异具有统计学意义($P<0.05$),而 Bax 蛋白表达水平显著降低,差异具有统计学意义($P<0.05$)。表明 VEGFA/VEGFR2 信号通路激活可逆转 miR-545-3p 对前列腺癌 DU145 细胞增殖能力的影响,并可在一定程度上逆转 DU145 细胞的凋亡行为。具体结果详见图5和表6、表7。

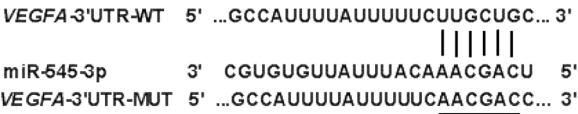


图3 miR-545-3p 与 VEGFA 的 3'UTR 结合位点

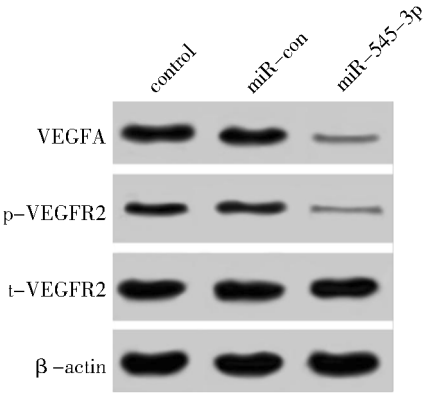


图4 miR-545-3p 过表达对 DU145 细胞的 VEGFA/VEGFR2 信号通路相关蛋白表达的影响

表4 双荧光素酶活性检测 DU145 细胞中 miR-545-3p 与 VEGFA 的靶向关系($\bar{x} \pm s$)

分组	荧光素酶活性	
	VEGFA (WT)	VEGFA (MUT)
NC 组	1.00 ± 0.16	1.04 ± 0.15
miR-con 组	0.97 ± 0.13	1.05 ± 0.12
miR-545-3p 组	0.32 ± 0.04 ^a	1.02 ± 0.11
<i>F</i> 值	30.129	0.043
<i>P</i> 值	0.001	0.958

注:标有“a”项表示,与 miR-con 组比较, $P<0.05$

表5 Western blot 检测 miR-545-3p 的表达对 DU145 细胞中 VEGFA/VEGFR2 信号通路相关蛋白表达的影响($\bar{x} \pm s$)

分组	VEGFA	p-VEGFR2	t-VEGFR2
control 组	1.00 ± 0.12	1.00 ± 0.17	1.00 ± 0.15
miR-con 组	0.97 ± 0.09	0.98 ± 0.11	1.02 ± 0.13
miR-545-3p 组	0.32 ± 0.04 ^a	0.34 ± 0.05 ^a	0.97 ± 0.16
<i>F</i> 值	55.133	29.159	0.088
<i>P</i> 值	0.000	0.001	0.917

注:标有“a”项表示,与 miR-con 组比较, $P<0.05$

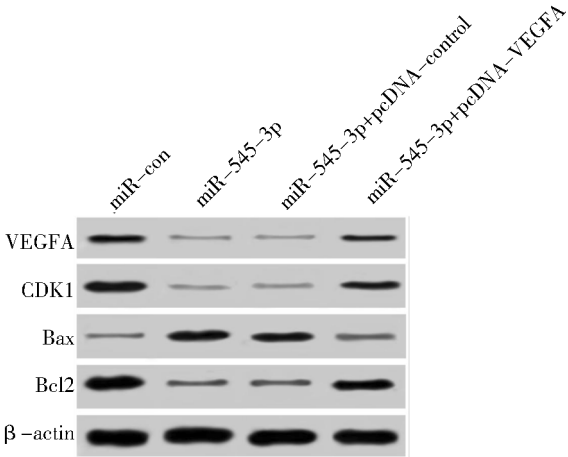


图5 western blot 检测 DU145 细胞中增殖和凋亡相关蛋白的表达

表6 上调 VEGFA/VEGFR2 信号通路逆转 miR-545-3p 对 DU145 细胞增殖和凋亡的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	细胞增殖(OD 值)			凋亡率(%)
	24h	48h	72h	
miR-con 组	0.46 ± 0.06	0.68 ± 0.07	0.91 ± 0.12	3.53 ± 0.38
miR-545-3p 组	0.32 ± 0.04 ^a	0.41 ± 0.05 ^a	0.53 ± 0.07 ^a	29.87 ± 3.02 ^a
miR-545-3p + pcDNA-control 组	0.33 ± 0.05	0.42 ± 0.07	0.55 ± 0.06	28.94 ± 2.97
miR-545-3p + pcDNA-VEGFA 组	0.43 ± 0.05 ^b	0.63 ± 0.08 ^b	0.84 ± 0.09 ^b	9.05 ± 0.98 ^b
<i>F</i> 值	5.843	15.599	14.823	115.503
<i>P</i> 值	0.021	0.002	0.001	0.000

注:标有“a”项表示,与 miR-con 组比较, $P<0.05$;标有“b”项表示,与 miR-545-3p + pcDNA-control 组比较, $P<0.05$

表7 上调 VEGFA/VEGFR2 信号通路逆转 miR-545-3p 对 DU145 细胞增殖和凋亡相关蛋白表达的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	VEGFA	CDK1	Bax	Bcl2
miR-con 组	1.00 $\pm$ 0.14	1.00 $\pm$ 0.12	1.00 $\pm$ 0.15	1.00 $\pm$ 0.13
miR-545-3p 组	0.35 $\pm$ 0.05 ^a	0.34 $\pm$ 0.04 ^a	3.21 $\pm$ 0.42 ^a	0.33 $\pm$ 0.05 ^a
miR-545-3p + pcDNA-control 组	0.37 $\pm$ 0.03	0.36 $\pm$ 0.05	3.13 $\pm$ 0.41	0.35 $\pm$ 0.06
miR-545-3p + pcDNA-VEGFA 组	0.86 $\pm$ 0.11 ^b	0.87 $\pm$ 0.09 ^b	1.51 $\pm$ 0.16 ^b	0.86 $\pm$ 0.09 ^b
<i>F</i> 值	38.165	52.763	38.721	46.058
<i>P</i> 值	0.000	0.000	0.000	0.000

注:标有“^a”项表示,与 miR-con 组比较, $P < 0.05$;标有“^b”项表示,与 miR-545-3p + pcDNA-control 组比较, $P < 0.05$

3 讨论

前列腺癌早期诊断准确率低导致大部分患者错失最佳治疗时机,目前寻找早期筛查分子标志物成为重点研究^[9]。miRNA属于保守性较高的非编码小RNA,其广泛存在于植物、动物的基因组内,并可通过调控下游靶基因表达而参与多种生理病理过程^[10]。研究表明部分miRNA表达异常与前列腺癌细胞增殖及凋亡密切相关^[11]。但仍有部分miRNA与前列腺癌发生及发展的相关性尚未完全阐明,因此本研究积极探寻新型miRNA,探究其在前列腺癌发展过程中的作用机制。

miR-545具有抑制肿瘤生长作用,研究表明miR-545-3p还可作为阿尔茨海默病早期诊断的生物标志物^[12-13]。miR-545-3p可通过调控MT1M表达而影响肝细胞癌增殖、迁移及侵袭过程^[14]。与上述研究报道相似,本研究结果表明miR-545-3p在前列腺癌细胞中呈低表达,miR-545-3p过表达可抑制前列腺癌细胞增殖能力及诱导细胞凋亡,进一步分析显示CDK1、Bcl2蛋白表达下调,而Bax蛋白表达上调,研究表明诱导细胞周期阻滞是抑制细胞增殖的重要方式之一,CDK1是细胞周期由G2期进入M期的关键蛋白,其可正向调控细胞周期进程^[15]。本研究结果表明miR-545-3p过表达可能通过诱导G2/M期细胞周期阻滞而抑制前列腺癌细胞增殖。Bcl2属于线粒体凋亡途径中的关键调控因子,其可通过抑制细胞色素C从线粒体膜转入细胞质而发挥抗细胞凋亡作用,Bax可促进细胞色素C从线粒体膜转入细胞质激活Caspase-3从而发挥促细胞凋亡作用^[16]。本研究结果提示miR-545-3p过表达可能通过抑制Bcl2表达而促进Bax表达,最终促进前列腺癌细胞凋亡。本研究通过生物信息学预测miR-545-3p与相关靶基因在前列腺癌中的表达关系,进一步验证其可能的作用机制,为揭示miR-545-3p在前列腺癌中的具体作用机制提供理论依据。

VEGFA/VEGFR2信号通路在多种恶性肿瘤发生及发展过程发挥重要调控作用,其可参与肿瘤细胞增殖及凋亡等过程^[17-18]。VEGFA可通过与VEGFR2结合促使其磷酸化而激活相关信号分子进而促进肿瘤细胞增殖及生长,通过抑制VEGFR2磷酸化可促进肿瘤细胞凋亡^[19-20]。本研究试图通过研究miR-545-3p与VEGFA之间的相互关系,推测miR-545-3p与VEGFA在前列腺癌中的作用方式,通过双荧光素酶实验证实miR-545-3p可调控VEGFA的表达及活性,前列腺癌细胞中转染miR-545-3p mimics后转染pcDNA-VEGFA,结果发现前列腺癌细胞增殖能力的抑制作用及凋亡行为均受到一定程度的逆转,提示miR-545-3p可通过调控VEGFA表达活性影响前列腺癌细胞增殖及凋亡行为。同时Western blot法检测到miR-545-3p过表达可抑制VEGFA/VEGFR2信号通路中关键蛋白VEGFA、p-VEGFR2的表达水平,提示miR-545-3p过表达可通过抑

制VEGFA/VEGFR2信号通路活化而抑制前列腺癌细胞增殖及诱导细胞凋亡。

综上所述,miR-545-3p可通过调控VEGFA/VEGFR2信号通路而参与前列腺癌细胞增殖及凋亡过程,为前列腺癌早期诊断及治疗方式的选取提供理论依据,有助于评估前列腺癌的治疗效果及预判患者预后。

参 考 文 献

- [1] Tomlins SA, Day JR, Lonigro RJ, et al. Urine TMPRSS2:ERG plus PCA3 for individualized prostate cancer risk assessment [J]. Eur Urol, 2016, 70(1): 45-53.
- [2] 王向辉, 黄江平, 崔丰和, 等. miR-545-3p 抑制食管癌细胞 Eca109 和 TE-1 生长的机制研究[J]. 国际消化病杂志, 2017, 37(5): 316-320.
- [3] Jia X, Liu X, Li M, et al. Potential tumor suppressing role of microRNA-545 in epithelial ovarian cancer [J]. Oncology Letters, 2018, 15(5): 6386-6392.
- [4] Song B, Ji W, Guo S, et al. miR-545 inhibited pancreatic ductal adenocarcinoma growth by targeting RIG-I [J]. Febs Letters, 2014, 588(23): 4375-4381.
- [5] Du B, Wang Z, Zhang X, et al. MicroRNA-545 suppresses cell proliferation by targeting cyclin D1 and CDK4 in lung cancer cells [J]. PLoS One, 2014, 9(2): e88022-e88032.
- [6] 陈东, 冯林森, 王羽丰. VEGF/VEGFR2 信号通路调控机制的研究进展[J]. 癌症进展, 2019, 17(7): 748-751.
- [7] 刘南京, 李婷, 赵燕, 等. miR-29c 促进前列腺癌 PC3 细胞凋亡 [J]. 基础医学与临床, 2017, 37(12): 1706-1711.
- [8] 董宏超, 翟校枫. VEGFA-VEGFR2 相关信号蛋白作用机制的研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2014, 22(9): 2231-2233.
- [9] Capoluongo E, Zamboni CF, Basso D, et al. PCA3 score of 20 could improve prostate cancer detection: Results obtained on 734 Italian individuals [J]. Clin Chim Acta, 2014, 429(1): 46-50.
- [10] Alshalalfa M, Verhaegh GW, Gibb EA, et al. Low PCA3 expression is a marker of poor differentiation in localized prostate tumors: exploratory analysis from 12, 076 patients [J]. Oncotarget, 2017, 8(31): 50804-50813.
- [11] 韩兴涛, 杨凌博, 魏彦涛, 等. 长链非编码 PCA3 靶向 miR-194 影响前列腺癌细胞增殖和凋亡行为 [J]. 中国免疫学杂志, 2018, 34(12): 1766-1770.
- [12] Ma M, Zhao J, Wu Q, et al. MiRNA-545 negatively regulates the oncogenic activity of EMS1 in gastric cancer [J]. Cancer Med, 2018, 7(6): 2452-2462.
- [13] Cosin-Tomás M, Antonell A, Lladó A, et al. Plasma miR-34a-5p and miR-545-3p as early biomarkers of Alzheimer's disease: potential and limitations [J]. Mol Neurobiol, 2017, 54(7): 5550-5562.
- [14] Changjun L, Feizhou H, Dezhen P, et al. MiR-545-3p/MT1M axis

- regulates cell proliferation, invasion and migration in hepatocellular carcinoma[J]. Biomed Pharmacother, 2018, 108 (1): 347-354.
- [15] 仲维兰, 刘红, 鲁美钰, 等. 银槎苷抑制人胰腺癌细胞增殖的作用及机制研究[J]. 中国药理学通报, 2018, 34(12): 1679-1683.
- [16] 李森茂, 李昂, 胡霞, 等. 微小核糖核酸 miR-449a 对前列腺癌细胞凋亡的影响[J]. 现代泌尿外科杂志, 2018, 23(3): 215-219.
- [17] Zhang Q, Yu C, Peng S, et al. Autocrine VEGF signaling promotes proliferation of neoplastic Barrett's epithelial cells through a PLC-dependent pathway[J]. Gastroenterology, 2014, 146(2): 461-472.
- [18] Cai HR, Huang X, Zhang XR. Harmine suppresses bladder tumor growth by suppressing vascular endothelial growth factor receptor 2-mediated angiogenesis[J]. Biosci Rep, 2019, 39(5): 1-26.
- [19] Zhong Z, Huang M, Lyu M, et al. Circular RNA vMYLK as a competing endogenous RNA promotes bladder cancer progression through modulating VEGFA/VEGFR2 signaling pathway[J]. Cancer Lett, 2017, 10(403): 304-309.
- [20] Peng H, Zhang Q, Li J, et al. Apatinib inhibits VEGF signaling and promotes apoptosis in intrahepatic cholangiocarcinoma[J]. Oncotarget, 2016, 7(13): 17220-17229.

(收稿日期: 2019-07-24)

DOI: 10.3969/j.issn.1672-1993.2020.09.003

· 男科与性医学 ·

微创碎石术治疗复杂性输尿管上段结石对患者应激激素和免疫功能的影响

包果^{1△} 李虎林²

1 安岳县第三人民医院泌尿外科, 四川 资阳 642350

2 南方医科大学珠江医院泌尿外科, 广州 510282

【摘要】 目的 探讨超声引导微通道经皮肾镜气压弹道碎石术治疗复杂性输尿管上段结石对应激激素及免疫功能的影响。**方法** 选取 2016 年 7 月至 2019 年 6 月安岳县第三人民医院诊治的 86 例复杂性输尿管上段结石患者作为研究对象。采用随机数字表法分为试验组($n=43$)和对照组($n=43$)。试验组给予超声引导微通道经皮肾镜气压弹道碎石术治疗, 对照组给予输尿管软镜取石术治疗, 观察两组患者治疗后应激激素及免疫功能的变化及疗效差异。**结果** 试验组治疗后有效率高于对照组, $CD3^+$ 、 $CD4^+$ T 淋巴细胞水平及 $CD4^+/CD8^+$ 均高于对照组, 而 $CD8^+$ T 水平、NE、E、CORT 等血清应激激素水平低于对照组, 差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。且与治疗前比较, 治疗后试验组应激激素及免疫功能各项指标变化均小于对照组, 差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。**结论** 超声引导微通道经皮肾镜气压弹道碎石术治疗复杂性输尿管上段结石对应激激素及免疫功能的影响较小, 具有良好的疗效。

【关键词】 超声引导; 经皮肾镜气压弹道碎石术; 复杂性输尿管上段结石; 应激激素; 免疫功能

【中图分类号】 R693

【文献标识码】 A

Effect of minimally invasive lithotripsy on stress and immunity in treatment of complicated upper ureteral calculi BAO Guo^{1△}, LI Hulin². 1. Department of Urology, the Third People's Hospital of Anyue County, Ziyang 642350, Sichuan, China; 2. Department of Urology, Pearl River Hospital, Southern Medical University, Guangzhou 510282, Guangdong, China

【Abstract】 Objective To investigate the effects of ultrasound-guided percutaneous nephrolithotomy with pneumatic lithotripsy on stress hormones and immune function in the treatment of complex ureteral calculi. **Methods** 86 patients with complex ureteral calculi were collected in the Third People's Hospital of Anyue County from July 2016 to June 2019. The patients were randomly divided into experimental group and control group, 43 cases in each group. Ultrasound-guided percutaneous nephrolithotomy pneumatic lithotripsy was performed in the experimental group and flexible ureteroscopy lithotripsy was performed in the control group. The changes of stress hormones and immune function were observed after treatment. **Results** After treatment, the effective rate of the experimental group was higher than that of the control group. The levels of $CD3^+$, $CD4^+$ T lymphocyte and the ratio of $CD4^+/CD8^+$ were higher than those of the control group, while the levels of $CD8^+$ T, NE, E, CORT and other stress response serum stress hormones were lower than those of the control group, the difference was statistically sig-

[△]【通讯作者】包果, E-mail: baoguo197312@163.com

nificant ($P < 0.05$). Compared with before treatment, the changes of stress hormone and immune function in the experimental group after treatment were less than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusions** Ultrasound-guided percutaneous nephrolithotomy with pneumatic ballistic lithotripsy has little effect on stress hormone and immune function in the treatment of complex ureteral calculi, and has good curative effect.

【Key words】 Ultrasound guidance; Percutaneous nephroscopic pneumatic lithotripsy; Complex ureteral calculi; Stress hormone; Immune function

由于泌尿系统生理学功能和尿液生化特点,结石成为泌尿系统最常见的疾病之一,可致患者持续性疼痛、血尿、少尿,对患者正常生活产生严重影响^[1]。近年来,随着治疗技术的发展和进步,各种腔镜取石技术、体外碎石技术陆续应用于临床治疗,相较于传统的开腹取石治疗,均取得了理想的疗效^[2]。在常规的输尿管结石治疗中,可以采用体外冲击波碎石、经膀胱输尿管镜气压弹道碎石等微创治疗技术^[3]。但临床治疗发现,上述治疗在复杂性输尿管结石中的治疗效果并不理想,结石清除效果较差,术后极易出现输尿管结石复发、再梗阻现象^[4]。因此,临床针对复杂性输尿管上段结石的治疗进行了大量的研究,超声引导微通道经皮肾镜气压弹道碎石术是近年来新提出的微创治疗技术,是否具有积极的治疗效果值得商榷^[5]。本文探讨了超声引导微通道经皮肾镜气压弹道碎石术治疗复杂性输尿管上段结石对应激激素及免疫功能的影响。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2016年7月至2019年6月安岳县第三人民医院诊治复杂性输尿管上段结石患者86例。采用随机数字表法分为试验组和对照组,各43例。纳入标准:①结合患者临床表现,经腹部CT、X线等影像学检查确诊为复杂性输尿管上段结石;②患者符合超声引导微通道经皮肾镜气压弹道碎石术治疗、输尿管软镜治疗适应证;③患者术前存在免疫功能异常;④患者及家属了解研究内容和治疗风险,同意治疗研究。排除标准:①患者存在尿道炎症、肾炎等泌尿系统疾病可影响待检测的应激激素指标;②患者存在心肺肝肾功能不全等内外科基础疾病;③患者有严重的自身免疫功能障碍或免疫系统疾病史,服用其他可影响免疫功能检测的药物。本研究已获安岳县第三人民医院伦理委员会批准。

1.2 研究方法

试验组给予超声引导微通道经皮肾镜气压弹道碎石术治疗,采用经气管插管全身麻醉,协助患者取截石位,首先充分暴露会阴部,经尿道插入输尿管导管,插入膀胱镜观察患侧输尿管,向输尿管注入适量无菌生理盐水构建人工肾积水。随后采用超声探查肾和输尿管,明确积水后肾盂、输尿管等结构,确定输尿管结石部位,选择合适的穿刺点、穿刺路径。于超声引导下进针,随时调整进针方向、角度和距离直至目标肾盏,置入肾镜观察,采用Hawk气压弹道碎石机碎石。对照组给予输尿管软镜取石术治疗,麻醉和体位选择同对照组,常规经尿道插入输尿管导管,随后引导输尿管软镜插入至输尿管结石所在部位,仔细观察结石所在部位,采用气压弹道碎石术,放置J管进行引流,术毕。

两组患者术后均给予相同的常规药物治疗和健康护理,观察两组患者治疗效果。分别于治疗前后抽取两组患者晨起肘静脉血4mL,分为两管,一管采用密度梯度离心法获取T淋巴细胞,采用anti-CD3-FITC、anti-CD4-PE和anti-CD8-APC(Thermo)孵育,采用BD流式细胞仪检测患者CD3⁺、CD4⁺和CD8⁺T淋巴细胞水平;另一管采用酶联免疫吸附试验稀释检测血清去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)、肾上腺素(epinephrine, E)、皮质

醇(cortisol, CORT)等水平变化。

1.3 评价标准

治疗效果包括显效、缓解和无效。显效:患者经治疗输尿管结石症状显著缓解,影像学检查提示结石清除彻底,无治疗不良反应发生;缓解:患者经治疗后输尿管结石症状得到控制,影像学检查提示结石彻底清除或有细小颗粒残留,无或存在轻微不良反应;无效:患者经治疗输尿管结石症状无好转,影像学检查提示输尿管结石持续存在,伴有严重不良反应^[6]。总有效率=(显效例数+缓解例数)/总例数×100%。

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

2 结果

2.1 两组患者基线资料比较

试验组:男32例,女11例,年龄范围28岁~60岁,年龄(45.3 ± 7.6)岁;对照组:男31例,女12例,年龄范围28岁~60岁,年龄(45.6 ± 7.5)岁。两组患者年龄、性别差别均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

2.2 两组患者疗效比较

试验组患者治疗有效例数40例,有效率93.02%,而对照组患者治疗后有效例数30例,有效率仅69.77%,试验组患者疗效明显高于对照组患者,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见表1。

表1 两组患者治疗效果比较 [$n(\%)$]

组别	例数	显效	缓解	无效	总有效
试验组	43	25(58.14)	15(34.88)	3(6.98)	40(93.02)
对照组	43	17(39.55)	13(30.23)	13(30.23)	30(69.77)
χ^2 值					7.679
P 值					0.006

2.3 两组患者免疫水平比较

两组患者治疗前免疫功能相关免疫细胞CD3⁺、CD4⁺和CD8⁺T淋巴细胞水平及CD4⁺/CD8⁺均相近,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$);治疗后两组患者CD3⁺、CD4⁺T淋巴细胞水平及CD4⁺/CD8⁺均低于治疗前,而CD8⁺T水平均高于治疗前,差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。治疗后试验组患者CD3⁺、CD4⁺T淋巴细胞水平及CD4⁺/CD8⁺均高于对照组患者,而CD8⁺T水平低于对照组患者,差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。具体结果详见表2。

2.4 两组患者血清激素变化

两组患者治疗前NE、E、CORT等血清激素水平均相近,试验组患者治疗后血清激素水平轻度上升,而对照组患者显著升高,且明显高于试验组患者,差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。具体结果详见表3。

表2 两组患者治疗前后免疫功能变化比较($\bar{x} \pm s$)

项目	时段	试验组($n=43$)	对照组($n=43$)	t 值	P 值
CD3 ⁺ T 细胞(%)	治疗前	59.38 $\pm$ 6.27	59.21 $\pm$ 6.05	0.1279	0.898
	治疗后	57.83 $\pm$ 5.03 ^a	51.28 $\pm$ 4.88	6.129	0.000
CD4 ⁺ T 细胞(%)	治疗前	40.89 $\pm$ 3.18	40.78 $\pm$ 3.16	0.161	0.873
	治疗后	37.29 $\pm$ 3.06 ^a	31.23 $\pm$ 2.98	9.304	0.000
CD8 ⁺ T 细胞(%)	治疗前	22.13 $\pm$ 2.56	22.07 $\pm$ 2.47	0.111	0.912
	治疗后	25.62 $\pm$ 2.91 ^a	31.52 $\pm$ 2.17	-10.658	0.000
CD4 ⁺ / CD8 ⁺	治疗前	1.62 $\pm$ 0.15	1.61 $\pm$ 0.11	0.353	0.725
	治疗后	1.55 $\pm$ 0.16 ^a	1.18 $\pm$ 0.14	11.412	0.000

注:标有“a”项表示,与对照组比较, $P < 0.05$

表3 两组患者手术前后血清激素水平变化比较($\bar{x} \pm s$)

项目	时段	试验组($n=43$)	对照组($n=43$)	t 值	P 值
NE(pg/mL)	治疗前	230.17 $\pm$ 23.65	229.85 $\pm$ 23.17	0.063	0.950
	治疗后	258.36 $\pm$ 27.56 ^a	351.57 $\pm$ 32.57	-14.326	0.000
E(pg/mL)	治疗前	48.98 $\pm$ 5.12	48.67 $\pm$ 5.03	0.283	0.778
	治疗后	72.36 $\pm$ 3.89 ^a	152.67 $\pm$ 12.78	-39.422	0.000
CORT(ng/mL)	治疗前	82.56 $\pm$ 5.23	82.51 $\pm$ 5.18	0.045	0.965
	治疗后	123.78 $\pm$ 10.28 ^a	187.55 $\pm$ 19.36	-19.077	0.000

注:标有“a”项表示,与对照组比较, $P < 0.05$

3 讨论

虽然输尿管结石是泌尿系统最常见的疾病之一,其常规的微创治疗技术成熟有效可靠,但由于复杂性输尿管上段结石患者病情往往较长,伴有输尿管狭窄、扭曲,甚至炎症息肉,各种腔镜取石技术、体外碎石技术的治疗难度较大,疗效并不理想^[7-8]。既往,针对较大、难以药物溶解或者复杂性的输尿管结石,输尿管切开取石术是治疗输尿管上段结石最常用的措施,但由于手术创伤巨大,治疗后并发症多,手术风险大,患者治疗效果并不理想^[9]。因此,探寻针对性治疗输尿管结石的治疗技术具有重要意义。

本研究首先采用了输尿管软镜取石手术治疗复杂性输尿管上段结石,该术式继承了腔镜手术微创的优势,具有手术损伤小,术后恢复快的优点^[10]。同时手术适应证广泛,尤其适合年老体弱、不耐受创伤性较大的大型手术治疗^[11]。而且,输尿管软镜取石手术操作简单,易于掌握和推广,故近年来在较多的二级医院进行了推广和应用^[12]。但伴随着临床应用的推广,由于复杂性输尿管上段结石往往伴随输尿管扭曲和狭窄,不仅增加了手术中输尿管镜的进入难度,甚至由于输尿管过于狭窄导致输尿管软镜不能接近结石和手术失败^[13]。此外,由于输尿管狭窄扭曲,即使成功碎石,但冲洗碎石极易残留,不能彻底排出结石,具有较高的术后复发率,极大地影响了结石彻底清除率^[14]。

近年来,随着微创技术的发展,经皮肾镜取石术已广泛用于临床治疗,由于在患者腰部选择手术入路和取石通道,肾镜直视引导下实现碎石或取石目的,具有手术创口小、机体损伤轻,患者预后恢复快等优势^[15-16]。但大量临床治疗应用发现,尽管经皮肾镜取石术具有微创手术显著的优势,但其临床应用有赖于术者对穿刺点的准确定位、穿刺的熟练程度、手法操作等主观因素^[17]。手术操作不当不仅可导致肾组织严重损伤,诱发肾出血,同时由于手术视野选择和调整问题,需较大的水流灌注压和速度,导致肾内压力升高,诱发感染扩散^[18]。鉴于此,近年来有研究提出了超声引导微通道经皮肾镜气压弹碎石术

的方案^[19]。超声定位和引导可克服单通道、微通道视野小,存在盲区,限制取石效果劣势,提高结石的清除率,同时降低出血、感染等术后常见并发症的风险^[20]。

本研究首先针对两组患者的治疗效果进行观察,试验组治疗后有效率高于对照组,符合预期结果,证实超声引导微通道经皮肾镜气压弹道碎石术治疗复杂性输尿管上段结石的疗效较常规的输尿管软镜取石术更为理想。而且针对患者的应激激素水平进行检测,发现试验组治疗后 NE、E、CORT 等应激反应血清应激激素水平及波动幅度均低于对照组,证实超声引导微通道经皮肾镜气压弹道碎石术治疗创伤小,故患者机体的应激反应较小,进一步提示该术式具有更广泛的临床治疗适应证,可耐受基础条件较差的年老体弱者。

本研究额外针对患者免疫功能进行检测,由于复杂性输尿管上段结石患者病程较长,反复发作,患者基础条件和免疫功能普遍较差。针对两组术前免疫功能相近的患者进行密切观察,发现试验组治疗后 CD3⁺、CD4⁺ T 淋巴细胞水平及 CD4⁺ / CD8⁺ 比均高于对照组,而 CD8⁺ T 水平低于对照组,表明试验组治疗后免疫功能恢复较对照组更为明显,提示超声引导微通道经皮肾镜气压弹道碎石术后患者恢复理想,故发生术后出血、感染等并发症的风险明显降低,从而提高了治疗的安全性。因此,超声引导微通道经皮肾镜气压弹道碎石术治疗复杂性输尿管上段结石具有良好的疗效。

综上所述,超声引导微通道经皮肾镜气压弹道碎石术治疗复杂性输尿管上段结石具有良好的疗效,值得在临床上推广。

参 考 文 献

- [1] 谢斌. 输尿管镜下钬激光碎石术治疗输尿管结石疗效及对氧化应激指标的影响[J]. 广州医药, 2019, 50(2): 44-46, 75.
- [2] Ordóñez M, Borofsky M, Bakker CJ, et al. Ureteral stent versus no ureteral stent for ureteroscopy in the management of renal and ureteral calculi[J]. Cochrane database of systematic reviews, 2019, 12(9):

- 1270-1283.
- [3] 张保华,李彦坤,贾勇,等.两种碎石疗法治疗输尿管结石对局部免疫因子水平的影响及与患者复发预后的关联研究[J].中南医学科学杂志,2018,46(5):505-507.
- [4] Savcı Ü, Sungur M, Sahin M, et al. In vitro bactericidal effect of Ho:YAG laser and pneumatic lithotripsy on ureteral stones colonized with *Escherichia coli* and *Enterococcus faecalis* [J]. *Urolithiasis*, 2019, 13(1):1-7.
- [5] 刘文刚,黎明,叶朝阳,等.经皮肾镜与输尿管软镜取石术治疗复杂性输尿管上段结石疗效观察[J].深圳中西医结合杂志,2018,28(12):125-126.
- [6] Liu DH, Liu Y, Xia ZK, et al. Reactive oxygen species modulator 1 regulates oxidative stress and induces renal and pulmonary fibrosis in a unilateral ureteral obstruction rat model and in HK-2 cells [J]. *Molecular Medicine Reports*, 2017, 16(4):4855-4862.
- [7] 邵林海.组合式输尿管软镜下手术治疗感染性输尿管上段结石临床效果及对患者免疫功能、氧化应激水平的影响研究[J].陕西医学杂志,2018,47(6):767-770.
- [8] He X, Cheng R, Park K, et al. Pigment epithelium-derived factor, a noninhibitory serine protease inhibitor, is renoprotective by inhibiting the Wnt pathway [J]. *Kidney International*, 2017, 91(3):642-657.
- [9] 赵勇.超声引导微通道经皮肾镜气压弹道碎石术与钬激光碎石术治疗复杂性输尿管上段结石[J].中外医学研究,2018,16(15):20-22.
- [10] 王刚,王涛,何海宝.手术治疗对前列腺增生疾病合并输尿管结石患者术后近远期性功能的影响研究[J].中国性科学,2018,27(3):22-25.
- [11] Chung S, Yoon HE, Kim SJ, et al. Oleanolic acid attenuates renal fibrosis in mice with unilateral ureteral obstruction via facilitating nuclear translocation of Nr2f2 [J]. *Nutrition and Metabolism*, 2014, 11(1):2-2.
- [12] 李超,徐鹏程,葛庆生,等.输尿管镜钬激光碎石术与经皮肾镜碎石取石术治疗复杂性输尿管上段结石的疗效比较[J].中国临床保健杂志,2017,20(5):555-558.
- [13] Rizwan M, Ali S, Ur Rehman MZ, et al. Effect of foliar applications of silicon and titanium dioxide nanoparticles on growth, oxidative stress, and cadmium accumulation by rice (*Oryza sativa*) [J]. *Acta Physiologica Plantarum*, 2019, 41(3):1122-1129.
- [14] 王炯.彩色多普勒超声引导下建立经皮肾镜工作通道的临床体会[J].基层医学论坛,2016,20(34):4890-4901.
- [15] 高强力.输尿管镜联合经皮肾镜在治疗复杂输尿管结石的应用价值[J].中国医学工程,2015,23(9):103.
- [16] 段波,陈斌,黄海超,等.针道法辅助标准经皮肾镜取石术治疗复杂性上尿路结石的临床研究[J].中华外科杂志,2018,56(10):768-771.
- [17] 徐磊.超声引导微通道经皮肾镜气压弹道碎石术与钬激光碎石术治疗复杂性输尿管上段结石的临床研究[D].芜湖:皖南医学院,2015.
- [18] 田焕书,柳建军,吴宏,等.超声引导下标准通道经皮肾镜超声碎石治疗98例嵌顿性输尿管上段结石[J].中华腔镜泌尿外科杂志(电子版),2014,8(2):99-101.
- [19] 苏五一.超声引导穿刺经皮肾镜皮肾通道建立的应用价值[J].中国实用医药,2013,8(22):103.
- [20] 段波,陈斌,黄海超,等.针道法辅助标准经皮肾镜取石术治疗复杂性上尿路结石的临床研究[J].中华外科杂志,2018,56(10):768-771.

(收稿日期:2019-08-01)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2020.09.004

• 男科与性医学 •

不同病因非梗阻性无精子症患者睾丸显微取精获精率的初步研究

王先龙¹ 马刚¹ 陈磊^{1,2} 白刚¹ 庞清洋¹ 张太健¹ 李晓¹ 卢少明^{1△} 张浩波¹
王学胜¹

1 山东大学生殖医学研究中心泌尿外科和男性生殖科, 济南 250001

2 上海交通大学附属儿童医院普外科, 上海 200062

【摘要】 目的 初步探讨不同病因非梗阻性无精子症患者睾丸显微取精的获精率。**方法** 选取2018年1月至2019年5月山东大学生殖医学研究中心完成睾丸显微取精的67例非梗阻性无精子症患者进行回顾性分析。统计分析获精率与患者年龄、睾丸体积、生殖内分泌激素水平、不同病因的相关性。**结果** 睾丸显微取精术总体获精率为40.30% (27/67), 按照手术是否获取精子, 分为未获精组($n=40$)与获精组($n=27$), 两组患者在年龄、睾丸体积、生殖内分泌激素水平比较, 差异无统计学意义($P>0.05$); 按照不同病因分为六组: 获精率分别为腮腺炎合并睾丸炎后组100.00% (7/7)、隐睾下降固定术后组42.86% (3/7)、AZFc缺失组37.5% (3/8)、克氏综合征组36.36% (4/11)、特发性无精子症组30.30% (10/33)和低促性腺激素型性腺功能减退综合征组0% (0/1), 不同病因之间整体比较, 差异具有统计学意义($P<0.05$), 六组间, 腮腺炎合并睾丸炎后组与特发性无精子症组之间比较, 差异具有统计学意义($P=0.001$), 其余各组间比较, 差异无

【基金项目】 国家自然科学基金面上项目(81471498); 山东省科技发展计划项目(2014GSF118129)

△【通讯作者】 卢少明, E-mail: lsming1110@163.com

统计学意义($P>0.05$)。结论 睾丸显微取精术是治疗非梗阻性无精子症的一种有效手段,获精率与年龄、睾丸体积、生殖内分泌激素水平无明显相关性,不同病因的非梗阻性无精子症之间,获精率存在显著差异,腮腺炎合并睾丸炎后的患者较特发性无精子症患者有更高的获精率。

【关键词】 非梗阻性无精子症;睾丸显微取精术;获精率;男性不育症

【中图分类号】 R697

【文献标识码】 A

Preliminary study on the SRR of M-TESE for patients with different etiological types of non-obstructive azoospermia WANG Xianlong¹, MA Gang¹, CHEN Tong^{1,2}, BAI Gang¹, PANG Qingyang¹, ZHANG Taijian¹, LI Xiao¹, LU Shaoming^{1Δ}, ZHANG Haobo¹, WANG Xuesheng¹. 1. Urinary Department and Male Reproductive Department, Center for Reproductive Medicine of Shandong University, Jinan 250001, Shandong, China; 2. Department of General Surgery, Shanghai Children's Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200062, China

【Abstract】 **Objective** To investigate preliminarily the sperm retrieval rate (SRR) of microdissection testicular sperm extraction (M-TESE) for non-obstructive azoospermia (NOA) patients with different etiologies.

Methods 67 patients with NOA who underwent M-TESE in Center for Reproductive Medicine of Shandong University from January 2018 to May 2019 were retrospectively collected. The correlation of the SRR with the ages, testicular volumes, hormonal parameters and different etiologies was analyzed. **Results** The SRR was 40.30% (27/67) overall. The 67 patients were divided into the unacquired sperm group and the acquired sperm group by the outcomes of surgery. There were no significant differences in the SRR and the ages, testicular volumes and hormonal parameters between the two groups ($P>0.05$). All the patients were divided into 6 groups according to different etiologies, the SRR was 100.00% (7/7) in patients with mumps and orchitis, 42.86% (3/7) in patients underwent cryptorchidism, 37.5% (3/8) in those with AZFc deletion, 36.36% (4/11) in those with Klinefelter syndrome, 30.30% (10/33) in those with idiopathic azoospermia and 0% (0/1) in those with low gonadotropin-type hypogonadism syndrome, with statistically significant differences among different etiologies ($P<0.05$). There was a statistically significant difference between the group of patients with mumps and orchitis and the group of idiopathic azoospermia ($P=0.001$) and no significant differences between the other groups. **Conclusions** M-TESE is an effective method for the treatment of NOA. There is no significant correlation between the SRR and the ages, testicular volumes, hormonal parameters. There are significant differences in the SRR among NOA patients with different etiologies. Patients with mumps and orchitis have a higher SRR than patients with idiopathic azoospermia.

【Key words】 Non-obstructive azoospermia (NOA); Microdissection testicular sperm extraction (M-TESE); Sperm retrieval rate (SRR); Male infertility

男性不育症(male infertility)是由男方因素导致的不孕不育,约占不孕不育的50.00%,在所有因素中,无精子症约占15.00%^[1-2]。无精子症是指3次及3次以上精液常规检查,以及精液离心后镜检均未查见精子,同时排除不射精和逆行射精。无精子症临床上通常分为梗阻性无精子症(obstructive azoospermia, OA)、非梗阻性无精子症(non-obstructive azoospermia, NOA)、混合型无精子症(combined azoospermia),其中NOA是临床上最常见,也是最棘手的类型^[3]。以往此类患者往往需要供精治疗,随着辅助生殖及显微外科技术的发展,通过睾丸显微取精术(microdissection testicular sperm extraction, M-TESE)联合卵细胞质内单精子注射(intracytoplasmic sperm injection, ICSI)技术使越来越多的男性患者有机会获得与自己有血缘关系的后代。本研究回顾性收集了67例在山东大学生殖医学研究中心行M-TESE的NOA患者的临床资料,初步探讨不同病因NOA患者的M-TESE获精率(sperm retrieval rate, SRR)。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2018年1月至2019年5月山东大学生殖医学研究中心完成M-TESE的67例NOA患者进行回顾性分析。纳入标准:①所有患者均行3次及以上精液常规检测未查见精子;②离心后镜检亦未查见精子。排除标准:①射精功能障碍;②生殖系统体格检查触

及输精管;③生殖系统超声及精浆生化检查均未见梗阻征象。所有患者在治疗前均已签署知情同意书,并通过山东大学生殖医学研究中心伦理委员会批准。

1.2 手术方法

患者取平卧位,全身麻醉后,取阴囊前壁纵行正中切口,逐层切开皮肤、皮下组织至睾丸鞘膜,在睾丸表面无血管区沿睾丸赤道轴切开白膜,显露出曲细精管,手术显微镜放大10倍~25倍观察,显微剪剪取外观饱满、乳白色半透明或不透明、相对粗大并有张力的曲细精管,送辅助生殖实验室,于倒置显微镜400倍视野下查找精子,单侧未查见精子行对侧手术,术后常规随机取少许睾丸组织送病理,随即使用双极电凝进行精准止血,5-0可吸收线间断缝合睾丸白膜,3-0可吸收线间断缝合睾丸鞘膜,还纳睾丸,3-0可吸收线依次缝合皮下组织、皮肤,加压包扎^[4]。

1.3 观察指标

根据手术是否获取精子将患者分成两组,比较未获精组($n=40$)与获精组($n=27$)患者之间年龄、睾丸体积、生殖内分泌激素[促卵泡激素(follicle stimulating hormone, FSH)、黄体生成素(luteinizing hormone, LH)、睾酮(testosterone, T)、催乳素(prolactin, PRL)、雌二醇(estradiol, E₂)]水平的差异,探讨各参

数对 SRR 的预测价值。根据 NOA 的病因,分成 AZFc 缺失、腮腺炎合并睾丸炎后、隐睾下降固定术后、克氏综合征、特发性无精子症和低促性腺激素型性腺功能减退综合征六项,探讨 SRR 与各种病因之间的关系。

1.4 统计学处理

数据处理应用 SPSS22.0 软件进行统计分析,计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组之间数据对比采用两独立样本 t 检验,计数资料采用 χ^2 检验,以频数(百分数)[$n(\%)$]表示; $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基线资料比较

两组患者年龄、睾丸体积比较,差异无统计学意义($P >$

0.05),具有可比性。具体情况详见表 1。

表 1 两组患者年龄、睾丸体积比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄(岁)	睾丸体积(mL)
未获精组	40	29.70 $\pm$ 3.50	8.49 $\pm$ 4.63
获精组	27	31.22 $\pm$ 5.57	9.15 $\pm$ 5.48
t 值		-1.375	-0.533
P 值		0.174	0.596

2.2 两组患者生殖内分泌激素水平比较

未获精组患者与获精组患者相比较,FSH、LH、T、PRL、E₂ 差异无统计学意义($P > 0.05$)。具体结果详见表 2。

表 2 两组患者生殖内分泌激素水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	FSH(IU/L)	LH(IU/L)	T(ng/dL)	PRL(ng/mL)	E ₂ (pg/mL)
未获精组	40	24.10 $\pm$ 14.30	13.00 $\pm$ 12.92	370.92 $\pm$ 151.35	14.14 $\pm$ 8.73	26.86 $\pm$ 15.37
获精组	27	20.98 $\pm$ 11.34	11.99 $\pm$ 7.52	381.63 $\pm$ 213.24	12.87 $\pm$ 8.15	30.97 $\pm$ 18.90
t 值		0.951	0.352	-0.239	0.551	-0.839
P 值		0.345	0.726	0.812	0.584	0.406

2.3 六组不同病因 NOA 患者 SRR 比较

本研究中,总体 SRR 为 40.30%(27/67),在不同病因的六组 NOA 患者中,腮腺炎合并睾丸炎后组患者 SRR 最高,其次为隐睾下降固定术后组患者,不同病因之间整体比较,差异具有统计学意义($\chi^2 = 13.130, P = 0.022$);不同病因组之间两两比较,腮腺炎合并睾丸炎后组与特发性无精子症组之间差异具有统计学意义($\chi^2 = 11.480, P = 0.001$),其余各组患者间两两比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。具体结果详见表 3。

表 3 六组不同病因 NOA 患者 SRR 比较[$n(\%)$]

组别	例数	SRR
AZFc 缺失组	8	3(37.50)
腮腺炎合并睾丸炎后组	7	7(100.00)
隐睾下降固定术后组	7	3(42.86)
克氏综合征组	11	4(36.36)
特发性无精子症组	33	10(30.30)
低促性腺激素型性腺功能减退综合征组	1	0
χ^2 值		13.130
P 值		0.022

3 讨论

NOA 患者在无精子症患者人群中约占 60%^[5],也是无精子症中最难处理的类型。NOA 患者虽然存在睾丸生精功能障碍,但睾丸中可能存在局灶性生精小岛,通过显微镜的放大定位,可以获得成熟的精子,再借助辅助生殖技术,达到受孕目的^[6],这也是进行 M-TESE 的理论基础。

对于 NOA 患者,以往常用的取精方式是直视下睾丸切开取精,SRR 为 24%~81%^[7]。睾丸穿刺取精与直视下睾丸切开取精相类似,均属于随机取材,SRR 相对较低,多点穿刺虽然会增加 SRR,但也会增加术后并发症的发生概率。对于睾丸体积较小(如克氏综合征)、睾丸严重萎缩(如青春期后腮腺炎合并睾

丸炎)等患者,睾丸穿刺取精或切开取精均难以保证 SRR,相比较而言,M-TESE 将会是一种行之有效的办法^[8]。

对于未获取精子的夫妇双方而言,不仅遭受身体和精神上的创伤,也是一种经济浪费。临床上一一直在探索预测 SRR 的有效指标,然而,从本研究中可以看出,年龄、睾丸体积、生殖内分泌激素水平在获精组患者与未获精组患者之间的差异无统计学意义($P > 0.05$),因此,这些指标均不能有效预测 SRR。Huang X 等^[9]也认为,FSH、LH、血清抑制素 B 等激素水平对显微取精的 SRR 预测价值较低。Ghalayini IF 等^[10]认为,睾丸组织病理学对 SRR 有预测价值,生精功能低下 SRR 为 92.9%,生精阻滞为 36.4%,唯支持细胞综合征为 26.9%,然而 Abdel RA 等^[11]及国内学者洪锴等^[12]均不推荐对拟进行显微取精的患者常规进行睾丸穿刺病理学检查,因为睾丸穿刺活检也是一项有创操作,同时也增加了患者的经济负担。

本研究表明,不同病因的 NOA 患者 SRR 存在较大的差距,且差异具有统计学意义($P < 0.05$)。研究发现,腮腺炎合并睾丸炎后患者 SRR 最高(100.00%),特发性无精子症患者 SRR 较低,且两者间差异具有统计学意义($P = 0.001$),这与国内学者张靖等^[13]报道基本一致。腮腺炎病毒往往损伤曲细精管和间质细胞,睾丸内压力升高,导致睾丸缺血及曲细精管上皮坏死,引起睾丸萎缩^[14]。显微镜下观察发现,腮腺炎合并睾丸炎后的患者常可见到局限性生精灶,并且有生精功能的曲细精管相比无生精功能的曲细精管明显粗大、饱满,特发性无精子症患者常见到曲细精管粗细均一、排列较为规整,普遍较为纤细或粗大,难以辨别出差异性小管^[15],这可能是腮腺炎合并睾丸炎患者 SRR 明显高于特发性无精子症患者的原因。隐睾术后患者的 SRR 为 42.86%,这与毛加明等^[16]报道基本一致,AZFc 缺失、克氏综合征 SRR 分别为 37.50%、36.36%,这与洪锴等^[12]及 Schlegel PN^[17]报道的 62.40%、62.00%有一定差距,可能与患者的人群差异和术者的手术技巧有关。另外,本研究纳入 1 例低促性腺激素型性腺功能减退综合征患者,该患者经过规律人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin,HCG)、人绝经促性腺素(human

menopausal gonadotropin, HMG)治疗,多次检查精液均未查见精子, M-TESE 亦未查见精子,术后常规病理提示唯支持细胞综合征,我们推测该患者可能存在其他导致无精子症的病因,有待于进一步研究。

M-TESE 术后并发症也是临床上比较关注的热点问题,术后随访中比较关注的指标是睾丸血肿、生殖内分泌激素水平、阴茎勃起功能等。目前临床上公认的观点是 M-TESE 具有 SRR 高、睾丸损伤小等优点,但是仍然不能完全避免手术并发症的发生^[18],因为,手术过程中难免损伤睾丸组织中走形的血管,导致睾丸血肿、睾丸萎缩、T 下降等并发症的发生^[19],本研究中,短期随访未见睾丸血肿、切口感染等并发症的发生。

综上所述,本研究结果表明 M-TESE 是 NOA 患者获取精子有效的手段,年龄、睾丸体积、生殖内分泌激素水平均不是有效的 SRR 预测指标。不同病因的 NOA 患者 SRR 存在显著差异,腮腺炎合并睾丸炎后患者较特发性无精子症患者有更高的 SRR。

参 考 文 献

- [1] Dabaja AA, Schlegel PN. Microdissection testicular sperm extraction: an update[J]. Asian J Androl, 2013, 15(1): 35-39.
- [2] Cetinkaya M, Onem K, Zorba OU, et al. Evaluation of microdissection testicular sperm extraction results in patients with non-obstructive azoospermia; independent predictive factors and best cutoff values for sperm retrieval[J]. Urol J, 2015, 12(6): 2436-2443.
- [3] Klami R, Mankonen H, Perheentupa A. Successful microdissection testicular sperm extraction for men with non-obstructive azoospermia[J]. Reprod Biol, 2018, 18(2): 137-142.
- [4] 徐进, 夏彦清, 王晓芳, 等. 非梗阻性无精子症患者血清抗缪勒氏管激素水平与睾丸显微取精结果的关系[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2019, 33(5): 480-482.
- [5] Gudeman SR, Townsend B, Fischer K, et al. Etiology of azoospermia in a military population[J]. J Urol, 2015, 193(4): 1318-1321.
- [6] Shiraishi K. Hormonal therapy for non-obstructive azoospermia: basic and clinical perspectives[J]. Reprod Med Biol, 2015, 14(2): 65-72.
- [7] Ezech UI, Moore HD, Cooke ID. A prospective study of multiple needle biopsies versus a single open biopsy for testicular sperm extraction in men with non-obstructive azoospermia[J]. Hum Reprod, 1998, 13

- (11): 3075-3080.
- [8] 唐金鑫, 宋乐彬, 秦超. 睾丸显微取精术在非梗阻性无精子症中的应用[J]. 中华男科学杂志, 2016, 22(8): 730-734.
- [9] Huang X, Bai Q, Yan LY, et al. Combination of serum inhibin B and follicle-stimulating hormone levels can not improve the diagnostic accuracy on testicular sperm extraction outcomes in Chinese non-obstructive azoospermic men[J]. Chin Med J (Engl), 2012, 125(16): 2885-2889.
- [10] Ghalayini IF, Al-Ghazo MA, Hani OB, et al. Clinical comparison of conventional testicular sperm extraction and microdissection techniques for non-obstructive azoospermia[J]. J Clin Med Res, 2011, 3(3): 124-131.
- [11] Abdel RA, Garaffa G, Rushwan N, et al. Testicular histopathology as a predictor of a positive sperm retrieval in men with non-obstructive azoospermia[J]. BJU Int, 2013, 111(3): 492-499.
- [12] 洪锴, 毛加明. 显微镜下睾丸切开取精术在非梗阻性无精子症治疗中的临床应用新进展[J]. 北京大学学报(医学版), 2018, 50(4): 585-589.
- [13] 张靖, 刘贵华, 赵鲁刚, 等. 显微取精术治疗非梗阻性无精子症的疗效分析(附 196 例报告)[J]. 中华男科学杂志, 2017, 23(9): 804-807.
- [14] Barták V. Sperm count, morphology and motility after unilateral mumps orchitis[J]. J Reprod Fertil, 1973, 32(3): 491-494.
- [15] 张靖, 梁晓燕, 刘贵华. 睾丸显微取精术的应用与提高[J]. 临床外科杂志, 2018, 26(2): 88-90.
- [16] 毛加明, 赵连明, 洪锴, 等. 睾丸显微切开取精术在非嵌合型 Klinefelter 综合征患者中的临床应用及评价(附 143 例报告)[J]. 中华男科学杂志, 2017, 23(12): 1075-1079.
- [17] Schlegel PN. Nonobstructive azoospermia: a revolutionary surgical approach and results[J]. Semin Reprod Med, 2009, 27(2): 165-170.
- [18] Corona G, Pizzocaro A, Lanfranco F, et al. Sperm recovery and ICSI outcomes in Klinefelter syndrome: a systematic review and meta-analysis[J]. Hum Reprod Update, 2017, 23(3): 265-275.
- [19] Dadkhah F, Hosseini SJ, Sadighi GMA, et al. Optimal number of biopsies and impact of testicular histology on the outcome of testicular sperm extraction[J]. Urol J, 2013, 10(1): 795-801.

(收稿日期: 2019-09-03)

DOI: 10.3969/j.issn.1672-1993.2020.09.005

· 妇科与生殖医学 ·

慢病毒介导 PIK3R2 基因沉默对宫颈癌细胞增殖、迁移及侵袭的影响及其机制研究

周业娣[△] 成晓燕 钱琳玉

南通市妇幼保健院妇产科, 江苏 南通 226000

【摘要】目的 通过体外实验探讨沉默 PIK3R2 基因对宫颈癌细胞增殖、迁移及侵袭的影响和机制。

方法 qRT-PCR 和 Western blot 技术检测正常宫颈细胞 Ect1/E6E7 和 4 种宫颈癌细胞(C33A、HeLa、SiHa 和

[△]【通讯作者】周业娣, E-mail: 303403622@qq.com

CaSki) 中 PIK3R2 的表达。将携带 PIK3R2 shRNA 的慢病毒载体转染 SiHa 细胞, 建立稳定沉默 PIK3R2 的细胞株 LV-PIK3R2-shRN, MTT 法检测细胞增殖活力, Transwell 实验检测细胞的迁移和侵袭能力, Western blot 检测增殖相关基因 (CyclinD1 和 p21)、迁移侵袭相关基因 (MMP-2 和 MMP-9) 及 PI3K/Akt 信号通路重要蛋白 (PI3K、p-PI3K、Akt 和 p-Akt) 的表达水平。**结果** 与正常宫颈细胞 Ect1/E6E7 相比, 4 种宫颈癌细胞 C33A、HeLa、SiHa、CaSki 中 PIK3R2 mRNA 和 PIK3R2 蛋白相对表达量显著升高, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。与 LV-NC 组相比, LV-PIK3R2-shRNA 组 SiHa 细胞 PIK3R2 蛋白的表达显著降低, SiHa 细胞在 24h、48h、72h 和 96h 时间点细胞活力显著降低, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。与 LV-NC 组相比, LV-PIK3R2-shRNA 组 SiHa 细胞的迁移和侵袭细胞数目显著降低, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。与 LV-NC 组比较, LV-PIK3R2-shRNA 组 p-PI3K 和 p-AKT 蛋白的表达显著降低, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。与 LV-NC 组相比, LV-PIK3R2-shRNA 组 SiHa 细胞的增殖活力显著降低, 迁移和侵袭细胞数目显著减少差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 与 LV-PIK3R2-shRNA 组相比, LV-PIK3R2-shRNA + 激动剂组 SiHa 细胞的增殖活力显著升高, 迁移和侵袭细胞数目显著增多, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 沉默 PIK3R2 可抑制 PI3K/AKT 信号通路激活, 进而抑制宫颈癌细胞的增殖、迁移和侵袭。

【关键词】 慢病毒; PIK3R2; 宫颈癌; 细胞增殖; 迁移; 侵袭

【中图分类号】 R711

【文献标识码】 A

Effects of PIK3R2 gene silencing mediated by lentivirus on the proliferation, migration and invasion of cervical cancer cells and its mechanism ZHOU Yedi[△], CHENG Xiaoyan, QIAN Linyu. Department of Gynecology and Obstetrics, Nantong Maternal and Child Health Hospital, Nantong 226000, Jiangsu, China

【Abstract】 **Objective** To investigate the effect of PIK3R2 gene silencing on the proliferation, migration and invasion of cervical cancer cells in vitro and its mechanism. **Methods** The expression of PIK3R2 in normal cervical cells Ect1/E6E7 and four cervical cancer cells (C33A, HeLa, SiHa and CaSki) was detected by qRT-PCR and Western blot. The lentiviral vector carrying PIK3R2 shRNA was transfected into SiHa cells, and the cell line LV-PIK3R2-shRN stably silencing PIK3R2 was established. The cell viability was detected by MTT assay. The migration and invasion ability of cells were detected by Transwell assay. The expression levels of proliferation-related genes (CyclinD1 and p21), migration and invasion related genes (mmp-2 and mmp-9) and important proteins of PI3K/Akt signaling pathway (PI3K, p-p13K, Akt and p-AKT) were detected by Western blot. **Results** The expression of PIK3R2 was significantly up-regulated in four cervical cancer cells compared to Ect1/E6E7 ($P < 0.05$). The cell line stably silencing PIK3R2 was successfully constructed, and the expression level of PIK3R2 protein was significantly decreased ($P < 0.05$). Silencing PIK3R2 inhibited the proliferation, migration and invasion of SiHa cells and inhibited the activation of PI3K/AKT signaling pathway ($P < 0.05$). The activation of PI3K/AKT signaling pathway reverses the inhibitory effect of PIK3R2 silencing on the proliferation, migration and invasion of SiHa cells ($P < 0.05$). **Conclusions** Silencing PIK3R2 inhibits the activation of PI3K/AKT signaling pathway, thereby inhibiting the proliferation, migration and invasion of cervical cancer cells.

【Key words】 Lentivirus; PIK3R2; Cervical cancer; Cell proliferation; Migration; Invasion

宫颈癌是一种常见的妇科恶性肿瘤, 是全球女性癌症相关死亡的主要原因^[1-2]。目前, 尽管手术和放化疗的联合应用提高了宫颈癌患者的预后, 但仍有相当数量的晚期患者存在复发和转移。因此, 寻找调节宫颈癌转移的基因, 对控制宫颈癌的复发转移、提高患者的生存率具有重要的临床意义。磷脂酰肌醇-3-激酶调节亚基 2 (PIK3R2) 是磷脂酰肌醇-3-激酶 (PI3K) 家族成员之一, 在调控肿瘤细胞生长、增殖、存活和血管形成等过程中发挥关键作用^[3-4]。研究发现, PIK3R2 在肺鳞癌^[5]和肝癌^[6]等恶性肿瘤中表达上调, PIK3R2 的缺失可诱导肺鳞癌的消退。有研究报道, PIK3R2 可能作为前列腺癌新型治疗生物标志物^[7]。然而目前关于 PIK3R2 对宫颈癌细胞增殖、迁移和侵袭的影响鲜有报道。因此, 本研究通过利用慢病毒介导的 RNA 干扰技术沉默 PIK3R2 基因, 观察 PIK3R2 基因沉默对 SiHa 细胞增殖、迁移和侵袭能力的影响, 探究其作用机制, 以期为临床宫颈癌的诊疗奠定理论基础。

1 材料与方法

1.1 研究材料

正常宫颈细胞 Ect1/E6E7、宫颈癌细胞 C33A、HeLa、SiHa 和 CaSki, 美国组织培养库 (ATCC)。DMEM 培养基、胎牛血清、1% 的青链霉素双抗、胰蛋白酶, 美国 Gibco 公司; TRIzol 试剂、RIPA 裂解液、BCA 蛋白含量检测试剂盒、Western 封闭液和洗涤液, 上海碧云天生物技术有限公司; PCR 引物、慢病毒载体, 上海吉凯基因化学有限公司; PIK3R2、CyclinD1、MMP-2 和 MMP-9 抗体, 美国 Abcam 公司; p21、PI3K、p-PI3K、Akt 及 p-Akt 抗体, 美国 Santa Cruz 公司。HRP 标记的 II 抗, 武汉博士德公司; AKT 激动剂 SC79, MCE 公司。

1.2 研究方法

1.2.1 细胞培养、慢病毒载体构建和细胞转染 采用 DMEM 培养基 (含 10% 的胎牛血清和 1% 的青链霉素双抗) 于 37℃、含 5% CO₂ 的细胞培养箱培养 Ect1/E6E7、C33A、HeLa、SiHa 和 CaSki 细胞。当细胞融合度达到 80% 时, 胰酶消化进行传代培

养。选取对数期长势良好的 SiHa 细胞按照每孔 3×10^5 个细胞的密度接种于 6 孔板,常规培养 24h 后,细胞融合度达到 60% 时,根据预实验结果,选取含有干扰 PIK3R2 的最佳靶点序列以及阴性对照的 scramble 序列按照慢病毒转染手册操作步骤转染至 SiHa 细胞,制备稳定感染 LV-PIK3R2-shRN 的 SiHa 细胞及阴性对照细胞,同时将未转染的 SiHa 细胞设为空白对照。实验分为空白对照组、LV-NC 组和 LV-PIK3R2-shRN 组。

1.2.2 qRT-PCR 检测 PIK3R2 mRNA 的表达水平 收集对数期的 Ect1/E6E7、C33A、HeLa、SiHa、CaSki 细胞和实验组 SiHa 细胞,利用 TRIzol 试剂分别提取其 RNA,并利用逆转录酶合成 cDNA。以 GAPDH 为内源性参照,以 SYBR Green 染料法利用荧光定量 PCR 检测系统,进行 PCR 扩增。用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算 PIK3R2 mRNA 的相对表达量。PCR 引物序列如下:PIK3R2 上游引物 5'-ATGGCACCTTCCTAGTCC-GAGA-3',下游引物 5'-CTCT-GAGAAGCCATAGTGCCCA-3',GAPDH 上游引物 5'-GTCTCC-TCTGACTTCAACAGCG-3',下游引物 5'-ACCACCCTGTGTCTG-TAGCCAA-3'。

1.2.3 Western blot 检测 利用 RIPA 裂解液裂提取各组细胞的总蛋白,BCA 蛋白定量试剂盒测定蛋白样品浓度。经 SDS-PAGE 电泳后,将凝胶上的已分离的蛋白转移至 PVDF 膜上,Western 封闭液室温封闭 1h,用 Western 洗涤液洗膜后,加入已稀释的相应的 I 抗 4℃ 孵育过夜,Western 洗涤液洗膜后,加入已稀释的 II 抗室温条件孵育 1h,再次洗膜后,进行 ECL 显色,利用 Image J 软件分析目的条带的灰度值。

1.2.4 CCK-8 法检测细胞活力 取各组对数期 SiHa 细胞,按照细胞密度为 5×10^3 /孔($100\mu\text{L}$)接种于 96 孔板,分别于接种后 24h、48h、72h、96h 时间点向培养基中加入 $10\mu\text{L}$ 的 CCK-8 试剂,培养箱内继续培养 2h 后,用酶标仪于 450nm 波长处测定各孔的吸光度值。

1.2.5 Transwell 法检测细胞迁移和侵袭能力 侵袭实验:将 Matrigel 基质胶按照 1:8 稀释后,取 $50\mu\text{L}$ 包被于 Transwell 小室上室膜表面,37℃ 培养箱风干后备用。下室加入 $500\mu\text{L}$ 含有 10% 胎牛血清的培养基,上室加入 $200\mu\text{L}$ ($2 \times 10^5/\text{mL}$) 的细胞悬液,细胞培养箱内培养 24h 后,小心擦去 Transwell 小室上室膜表面未过膜的细胞,用 4% 多聚甲醛固定 Transwell 小室底部膜 20min 后,用 0.1% 的结晶紫染色 15min 后,PBS 冲洗晾干。将 Transwell 小室倒置于显微镜下进行观察,随机选取 5 个视野拍照、计数,取均值即为细胞侵袭数目。迁移实验采用未包被 Matrigel 基质胶的 Transwell 小室,其余步骤同上。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 10.0 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 宫颈癌细胞系中 PIK3R2 基因表达

与正常宫颈细胞 Ect1/E6E7 相比,4 种宫颈癌细胞 C33A、HeLa、SiHa、CaSki 中 PIK3R2 mRNA 和 PIK3R2 蛋白相对表达量显著升高,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。其中 SiHa 细胞中 PIK3R2 表达的上调最明显,选择 SiHa 细胞进行后续研究。具体结果详见图 1 和表 1。

2.2 沉默 PIK3R2 表达对宫颈癌 SiHa 细胞增殖的影响

与 LV-NC 组相比,LV-PIK3R2-shRNA 组 SiHa 细胞 PIK3R2 蛋白的表达显著降低,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$),表明成功构建沉默 PIK3R2 的 SiHa 细胞株。与 LV-NC 组相比,LV-PIK3R2-shRNA 组 SiHa 细胞在 24h、48h、72h 和 96h 时间点细胞活力显著降低,细胞周期蛋白 CyclinD1 的表达显著降低,增殖抑制蛋白 p21 的表达显著升高,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。表明沉默 PIK3R2 可抑制 SiHa 细胞的增殖。具体结果详见图 2 和表 2。

2.3 沉默 PIK3R2 表达对宫颈癌 SiHa 细胞迁移及侵袭的影响

与 LV-NC 组相比,LV-PIK3R2-shRNA 组 SiHa 细胞的迁移和侵袭细胞数目显著降低,迁移侵袭相关蛋白 MMP-2 和 MMP-9 的表达显著降低,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。表明,沉默 PIK3R2 可抑制 SiHa 细胞的迁移和侵袭。具体结果详见图 3 和表 3。

2.4 沉默 PIK3R2 表达对宫颈癌 SiHa 细胞 PI3K/AKT 信号通路相关蛋白表达的影响

LV-PIK3R2-shRNA 组 SiHa 细胞总 PI3K 和 AKT 蛋白的表达水平与 LV-NC 组比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),p-PI3K 和 p-AKT 蛋白的表达显著降低,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。表明,在 SiHa 细胞中,沉默 PIK3R2 可抑制 PI3K/AKT 信号通路活化。具体结果详见图 4。

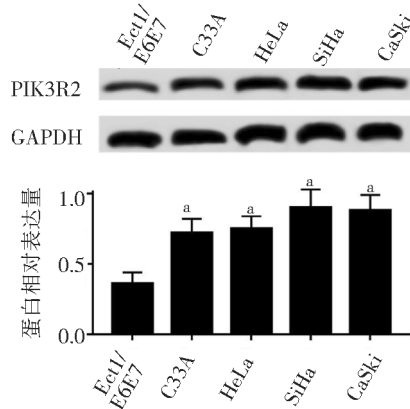


图1 Western blot 法检测宫颈癌细胞系中 PIK3R2 的蛋白相对表达量

表1 宫颈癌细胞系中 PIK3R2 的基因表达 ($\bar{x} \pm s$)

组别	Ect1/E6E7	C33A	HeLa	SiHa	CaSki	F 值	P 值
PIK3R2 mRNA	1.01 $\pm$ 0.08	1.36 $\pm$ 0.10 ^a	1.63 $\pm$ 0.11 ^a	2.32 $\pm$ 0.14 ^a	1.45 $\pm$ 0.07 ^a	198.875	0.000

注:标有“^a”表示,与 Ect1/E6E7 比较, $P < 0.05$

2.5 PI3K/AKT 信号通路激活逆转沉默 PIK3R2 表达对宫颈癌 SiHa 细胞增殖、迁移及侵袭的抑制作用

与 LV-NC 组相比, LV-PIK3R2-shRNA 组 SiHa 细胞的增殖活力显著降低, 迁移和侵袭细胞数目显著减少, CyclinD1 和 MMP-9 蛋白的表达显著降低, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 与 LV-PIK3R2-shRNA 组相比, LV-PIK3R2-shRNA + 激动剂组

SiHa 细胞的增殖活力显著升高, 迁移和侵袭细胞数目显著增多, CyclinD1 和 MMP-9 蛋白的表达显著升高, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。以上结果表明, 激活 PI3K/AKT 信号通路可逆转沉默 PIK3R2 对 SiHa 细胞的增殖、迁移和侵袭的抑制作用。具体结果详见图 5 和表 4。

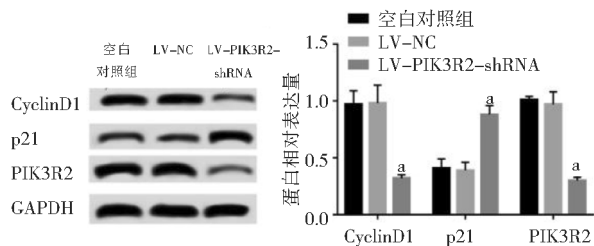


图2 Western blot 法检测宫颈癌 SiHa 细胞增殖相关蛋白表达

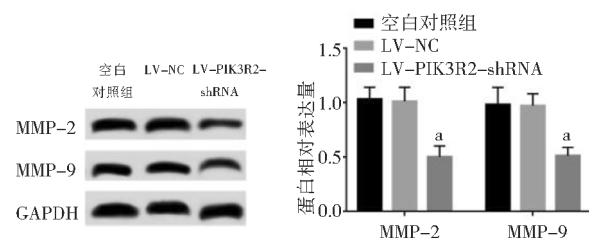


图3 Western blot 法检测宫颈癌 SiHa 细胞迁移及侵袭相关蛋白表达

表2 沉默 PIK3R2 表达后宫颈癌 SiHa 细胞 OD 值比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	空白对照组	LV-NC 组	LV-PIK3R2-shRNA 组	F 值	P 值
24h OD 值	0.41 ± 0.05	0.42 ± 0.03	0.29 ± 0.03 ^a	32.861	0.000
48h OD 值	0.87 ± 0.05	0.85 ± 0.03	0.62 ± 0.04 ^a	104.220	0.000
72h OD 值	1.05 ± 0.05	0.99 ± 0.10	0.73 ± 0.02 ^a	60.558	0.000
96h OD 值	1.45 ± 0.08	1.42 ± 0.07	0.80 ± 0.10 ^a	170.662	0.000

注: 标有“a”表示, 与 LV-NC 组比较, $P < 0.05$

表3 沉默 PIK3R2 表达后宫颈癌 SiHa 细胞迁移、侵袭细胞数比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	空白对照组	LV-NC 组	LV-PIK3R2-shRNA 组	F 值	P 值
迁移细胞数	185.33 ± 13.03	182.66 ± 20.17	73.55 ± 16.85 ^a	127.773	0.000
侵袭细胞数	176.55 ± 16.58	171.74 ± 18.39	68.63 ± 15.72 ^a	116.648	0.000

注: 标有“a”表示, 与 LV-NC 组比较, $P < 0.05$

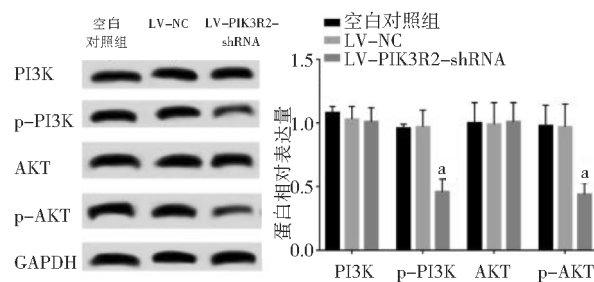


图4 Western blot 法检测宫颈癌 SiHa 细胞 PI3K/AKT 信号通路相关蛋白表达

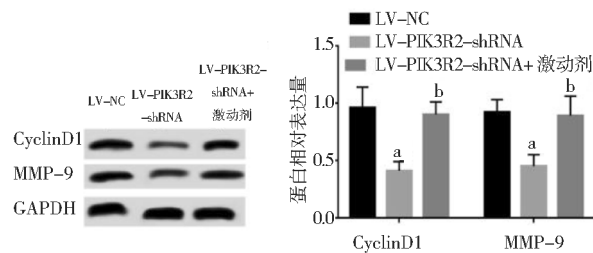


图5 Western blot 法检测宫颈癌 SiHa 细胞增殖、迁移及侵袭相关蛋白表达

表4 PI3K/AKT 信号通路激活后宫颈癌 SiHa 细胞 OD 值、迁移、侵袭细胞数比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	LV-NC 组	LV-PIK3R2-shRNA 组	LV-PIK3R2-shRNA + 激动剂组	F 值	P 值
24 h OD 值	0.45 ± 0.02	0.30 ± 0.05 ^a	0.41 ± 0.03 ^b	42.868	0.000
48 h OD 值	0.87 ± 0.05	0.61 ± 0.06 ^a	0.80 ± 0.08 ^b	39.096	0.000
72 h OD 值	1.02 ± 0.11	0.71 ± 0.03 ^a	0.92 ± 0.10 ^b	29.387	0.000
96 h OD 值	1.45 ± 0.06	0.81 ± 0.11 ^a	1.32 ± 0.13 ^b	94.776	0.000
迁移细胞数	185.42 ± 21.32	75.64 ± 17.61 ^a	126.21 ± 10.28 ^b	94.009	0.000
侵袭细胞数	170.58 ± 19.63	66.74 ± 10.03 ^a	110.53 ± 15.85 ^b	99.821	0.000

注: 标有“a”表示, 与 LV-NC 组比较, $P < 0.05$; 标有“b”表示, 与 LV-PIK3R2-shRNA 组比较, $P < 0.05$

3 讨论

PI3K 是由催化亚基和调节亚基构成的二聚体,其调节亚基由 PIK3R1 (p85 α)、PIK3R2 (p85 β) 和 PIK3R3 (p55 γ) 组成。PIK3R2 定位于人 19 号染色体 q13.2-4 位点,是 PI3K/Akt 信号通路的重要分子。目前已有众多研究证实 PIK3R2 在肿瘤的侵袭转移中扮演重要角色。如:Wu XJ 等^[8] 研究发现,PIK3R2 在卡波西氏肉瘤中表达上调,下调 PIK3R2 表达可抑制肿瘤细胞增殖;Du C 等^[9] 通过体外细胞实验发现,沉默 PIK3R2 后肝癌细胞的迁移和侵袭能力明显降低;同时,还有研究发现在转移性黑色素瘤、侵袭性乳腺癌和晚期结肠癌中 PIK3R2 的表达也显著上调,并与肿瘤分级有关^[10-11];此外,有研究证实 PIK3R2 是 miRNA 的靶基因,miRNA 通过介导 PIK3R2 表达调控 PI3K/AKT 信号通路进而参与对肿瘤发生发展的调控。例如,Wang LQ 等^[12] 研究发现,表观遗传沉默肿瘤抑制因子 miR-3151 通过激活 PIK3R2/AKT 信号通路,促进了中国慢性淋巴细胞白血病的发病;Xiao J 等^[13] 研究表明,过表达 miR-126 通过负调控 PIK3R2,进一步抑制 PI3K/Akt 信号通路,从而抑制膀胱癌细胞的增殖、迁移和侵袭,促进细胞凋亡,在非小细胞肺癌^[14] 和未分化甲状腺癌^[15] 中也有类似的报道。如上所述,PIK3R2 在多种恶性肿瘤的发展中具有重要作用,但 PIK3R2 与宫颈癌细胞增殖、迁移和侵袭的相关研究鲜有报道。

本研究首先检测 PIK3R2 在正常宫颈细胞和 4 种宫颈癌细胞中表达水平,结果显示与正常宫颈细胞相比,4 种宫颈癌细胞中 PIK3R2 的表达显著上调,且宫颈癌 SiHa 细胞中 PIK3R2 上调最为显著,选取 SiHa 细胞进行后续研究。RNA 干扰技术是近年来兴起的一种基因治疗技术,其利用双链 RNA 特异性降解细胞内 mRNA 进而阻断基因表达,目前已广泛应用于多种恶性肿瘤的研究中^[16-17]。特异性地抑制宫颈癌中癌基因的表达可能抑制宫颈癌的发生发展。由于慢病毒介导的小干扰 RNA 所致的基因沉默具有持久稳定性,因此本研究将载有 PIK3R2 干扰序列的慢病毒 LV-PIK3R2-shRN 转染至 SiHa 细胞,并检测到 PIK3R2 蛋白的表达显著下调,表明有效稳定沉默 PIK3R2 的 SiHa 细胞株构建成功。后续研究发现,沉默 PIK3R2 可显著抑制 SiHa 细胞增殖促进蛋白 CyclinD1、迁移侵袭促进蛋白 MMP-2 和 MMP-9 的表达,促进增殖抑制蛋白 p21 的表达,抑制 SiHa 细胞的增殖、迁移和侵袭,这与 PIK3R2 水平与膀胱癌细胞的研究结果一致:即沉默 PIK3R2 可明显降低肿瘤细胞的迁移和侵袭能力^[13]。同时,我们发现沉默 PIK3R2 可抑制 p-PI3K 和 p-AKT 蛋白的表达,抑制 PI3K/AKT 信号通路活化。Song L 等^[14] 的研究提示 PIK3R2 的作用与 PI3K/AKT 信号通路有关,并有研究表明抑制 PI3K/AKT 信号通路可影响人宫颈癌细胞的增殖和侵袭能力^[18-19]。因此,我们猜测沉默 PIK3R2 通过抑制 PI3K/AKT 信号通路进而抑制 SiHa 细胞的增殖、迁移和侵袭能力并进行验证,发现应用 AKT 激动剂 SC79 激活 PI3K/AKT 信号通路可逆转沉默 PIK3R2 对 SiHa 细胞的增殖、迁移和侵袭的影响。表明 PIK3R2 基因在宫颈癌的发生发展中具有重要作用。

综上所述,PIK3R2 在宫颈癌细胞中表达上调,沉默 PIK3R2 可抑制 PI3K/AKT 信号通路活化,进而抑制宫颈癌细胞的增殖、迁移和侵袭,PIK3R2/PI3K/AKT 途径有望成为未来宫颈癌的治疗靶点。

参 考 文 献

[1] International Agency for Research on Cancer. World cancer report 2014 [R]. Geneva:WHO,2015.

[2] Marth C,Landoni F,Mahner S,et al. Cervical cancer;ESMO clinical practice guidelines for diagnosis,treatment and follow-up [J]. Ann Oncol,2017,28(suppl_4):iv72-iv83.

[3] Thorpe LM,Yuzugullu H,Zhao JJ. PI3K in cancer;divergent roles of isoforms,modes of activation and therapeutic targeting [J]. Nat Rev Cancer,2015,15(1):7-24.

[4] Fruman DA,Rommel C. PI3K and cancer;lessons,challenges and opportunities [J]. Nat Rev Drug Discov,2014,13(2):140-156.

[5] Vallejo-Díaz J,Olazabal-Morón M,Cariaga-Martínez AE,et al. Targeted depletion of PIK3R2 induces regression of lung squamous cell carcinoma [J]. Oncotarget,2016,7(51):85063-85078.

[6] 彭吉祥,王小康,林卓远,等. microRNA-126 靶向 PIK3R2 调控肝癌细胞 SMMC-7721 的增殖和凋亡 [J]. 岭南现代临床外科,2015,15(3):260-265.

[7] Song L,Xie X,Yu S,et al. MicroRNA126 inhibits proliferation and metastasis by targeting pik3r2 in prostate cancer [J]. Mol Med Rep,2016,13(2):1204-1210.

[8] Wu XJ,Zhao ZF,Kang XJ,et al. MicroRNA-126-3p suppresses cell proliferation by targeting PIK3R2 in Kaposi's sarcoma cells [J]. Oncotarget,2016,7(24):36614-36621.

[9] Du C,Lv Z,Cao L,et al. MiR-126-3p suppresses tumor metastasis and angiogenesis of hepatocellular carcinoma by targeting LRP6 and PIK3R2 [J]. J Transl Med,2014,12(1):259.

[10] Cariaga-Martínez AE,Cortés I,García E,et al. Phosphoinositide 3-kinase p85 β regulates invadopodium formation [J]. Biol Open,2014,3(10):924-936.

[11] Cortés I,Sánchez-Ruiz J,Zuluaga S,et al. p85 β phosphoinositide 3-kinase subunit regulates tumor progression [J]. Proc Natl Acad Sci USA,2012,109(28):11318-11323.

[12] Wang LQ,Wong KY,Rosén A,et al. Epigenetic silencing of tumor suppressor miR-3151 contributes to Chinese chronic lymphocytic leukemia by constitutive activation of MADD/ERK and PIK3R2/AKT signaling pathways [J]. Oncotarget,2015,6(42):44422-44436.

[13] Xiao J,Lin HY,Zhu YY,et al. MiR-126 regulates proliferation and invasion in the bladder cancer BLS cell line by targeting the PIK3R2-mediated PI3K/Akt signaling pathway [J]. Onco Targets Ther,2016,9:5181-5193.

[14] Song L,Li D,Gu Y,et al. MicroRNA-126 targeting PIK3R2 inhibits NSCLC A549 cell proliferation,migration,and invasion by regulation of PTEN/PI3K/AKT pathway [J]. Clin Lung Cancer,2016,17(5):e65-e75.

[15] Rahman MA,Salajegheh A,Smith RA,et al. MicroRNA-126 suppresses proliferation of undifferentiated (BRAF (V600E) and BRAF (WT)) thyroid carcinoma through targeting PIK3R2 gene and repressing PI3K-AKT proliferation-survival signalling pathway [J]. Exp Cell Res,2015,339(2):342-350.

[16] 田瑞敏,鄢佳程,王含彦,等. RNA 干扰技术在肿瘤基因治疗中的研究现状 [J]. 重庆医学,2013,42(7):811-814.

[17] 罗静. RNA 干扰在抗肿瘤中的作用研究进展 [J]. 新乡医学院学报,2017,34(4):340-343.

[18] 张献,冯欣. PI3K/AKT/mTOR 信号通路抑制剂在宫颈癌治疗中的研究进展 [J]. 现代药物与临床,2018,33(5):1278-1284.

[19] 赵林,刘四清,汪强. 星形孢菌素通过 PI3K/Akt 信号途径影响人宫颈癌细胞增殖与侵袭能力的研究 [J]. 临床和实验医学杂志,2018,17(1):47-50.

(收稿日期:2019-07-24)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2020.09.006

• 妇科与生殖医学 •

不同麻醉方法对宫颈癌患者 T 淋巴细胞亚群和 IL-6 水平的影响

李旭¹ 沈千贺^{2△}

1 西安市中医医院麻醉科, 西安 710021

2 长庆油田职工医院麻醉科, 西安 710200

【摘要】 目的 分析不同麻醉方法对宫颈癌患者 T 淋巴细胞亚群和 IL-6 水平的影响。**方法** 选取 2016 年 1 月至 2018 年 6 月西安市中医医院诊治的 86 例宫颈癌患者作为研究对象。进行双盲随机分组, 观察组患者($n=43$)行硬膜外复合全身麻醉, 对照组患者($n=43$)行全身麻醉。分析两组患者行不同麻醉方法的手术指标, 在手术结束后 1 天用流式细胞仪测定 T 淋巴细胞亚群和自然杀伤细胞(NK Cell)的比例, 并通过 ELISA 法测定 IL-6 含量的变化。**结果** 观察组患者的手术指标优于对照组, 但差异无统计学意义($P>0.05$); 与对照患者相比, 观察组患者术后 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 和 $CD4^+/CD8^+$ 比例均显著升高, 差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$); 与对照组患者相比, 观察组患者术后 NK 细胞比例显著升高, IL-6 水平显著降低, 差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$)。**结论** 对于行手术治疗的宫颈癌患者, 相比单纯全身麻醉, 硬膜外复合全身麻醉对患者细胞免疫功能和 IL-6 水平造成的影响较小, 从而能够有效改善宫颈癌患者预后及生活质量。

【关键词】 麻醉方法; 宫颈癌; T 淋巴细胞亚群; IL-6

【中图分类号】 R711

【文献标识码】 A

Effects of different anesthesia methods on T lymphocyte subsets and IL-6 levels in patients with cervical cancer LI Xu¹, SHEN Qianhe^{2△}. 1. Department of Anesthesiology, Xi'an Traditional Chinese Medicine Hospital, Xi'an 710021, Shaanxi, China; 2. Department of Anesthesiology, Changqing Oilfield Staff Hospital, Xi'an 710200, Shaanxi, China

【Abstract】 Objective To analyze the effects of different anesthesia methods on T lymphocyte subsets and interleukin-6 (IL-6) levels in patients with cervical cancer. **Methods** 86 patients with cervical cancer who were admitted to Xi'an Traditional Chinese Medicine Hospital were randomly divided into two groups, 43 patients in the control group underwent general anesthesia, and 43 patients in the observation group underwent epidural combined general anesthesia. The surgical indexes of different anesthesia methods were compared between the two groups. At one day after the operation, the ratio of T lymphocyte subsets and NK cells was determined by flow cytometry, and the change in IL-6 content was determined by ELISA. **Results** The surgical indexes of the observation group were better than those in the control group, but the difference was not statistically significant ($P>0.05$); Compared with the control group, the proportions of $CD3^+$, $CD4^+$, $CD8^+$ and $CD4^+/CD8^+$ in the observation group were significantly increased (all $P<0.05$); Compared with the control group, the proportion of NK cell was significantly increased and the IL-6 level was significantly lower in the observation group (all $P<0.05$). **Conclusions** For patients with cervical cancer undergoing surgery, epidural combined general anesthesia has less effect on cellular immune function and IL-6 level than general anesthesia, which can effectively improve the prognosis and life quality of patients.

【Key words】 Anesthesia methods; Cervical cancer; T lymphocyte subsets; Interleukin-6

癌症统计显示, 全球宫颈癌发病率排在女性癌症第四位^[1]。宫颈癌作为常见的妇科恶性肿瘤, 给全球女性健康带来重大影响, 每年约有 52.76 万新发病例^[2]。临床通常采用以手术和放疗为主、化疗为辅的综合治疗方案^[3]。相关研究表明, 手术治疗中麻醉药物的使用, 会给机体免疫功能带来一定负面作用^[4,6]。因此, 选择对免疫功能影响较小的麻醉方法, 成为临

床麻醉医师非常关注的问题。本研究选取 2016 年 1 月至 2018 年 6 月西安市中医医院诊治的 86 例宫颈癌患者作为研究对象, 对两种麻醉方法的效果及免疫功能情况进行回顾性分析。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2016 年 1 月至 2018 年 6 月西安市中医医院诊治的 86 例宫颈癌患者作为研究对象。采用双盲法进行随机分组, 分为对照组($n=43$)和观察组($n=43$)。患者年龄范围 28 岁~60

△【通讯作者】沈千贺, E-mail: 278596880@qq.com

岁,年龄(39.43 ± 10.12)岁;体重指数(body mass index, BMI)范围 18kg/m² ~ 31kg/m², BMI(23.05 ± 2.86) kg/m²。纳入标准:①经过病理及免疫组化检查确诊为宫颈癌;②临床分期为 I 期和 II 期;③均为初治;④无个人肿瘤病史及近期输血史。排除标准:①入组前已行放疗或化学药物等系统治疗;②患有免疫性疾病;③患有精神疾病;④临床信息不完整。本研究经西安市中医医院伦理委员会批准,并获得研究对象的知情同意。

1.2 麻醉方法

观察组患者行硬膜外复合全身麻醉,对照组患者行单纯全身麻醉。所有患者的麻醉和手术过程进展顺利,无大出血等特殊事件发生。具体麻醉方法的实施参考陈敬锋等^[7]的研究。

1.3 观察指标

记录两组患者的手术指标:手术时间、术中出血量和输液

量等,并采集术后 1d 的血液样本,通过流式细胞仪测定外周血 T 淋巴细胞亚群和自然杀伤细胞(natural killer cell, NK cell)的含量;通过 ELISA 试剂盒检测白介素 6(interleukin- 6, IL-6)的水平。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 18.0 软件对相关数据进行统计学分析。计量资料两组间比较采用独立样本 *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 两组患者基线资料比较

与对照组患者相比,观察组患者年龄、BMI 均无显著差异(均 *P* > 0.05);观察组手术时间、术中出血量、输液量等手术指标略有改善,但差异均无统计学意义(均 *P* > 0.05),具有可比性。具体情况详见表 1。

表 1 两组患者基线资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄(岁)	BMI(kg/m ²)	手术时间(min)	术中出血量(mL)	输液量(mL)
观察组	43	39.12 ± 10.26	23.12 ± 3.04	143.25 ± 41.88	161.46 ± 36.43	2251 ± 166
对照组	43	39.65 ± 9.83	22.85 ± 2.63	149.81 ± 47.09	168.63 ± 38.53	2336 ± 187
<i>t</i> 值		0.086	0.345	1.237	0.934	0.652
<i>P</i> 值		0.812	0.554	0.125	0.327	0.411

2.2 两组患者术后外周血 T 淋巴细胞亚群水平比较

与对照组患者相比,观察组患者术后外周血 T 淋巴细胞亚群:CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 的比例均显著升高,差异均具有统计学意义(均 *P* < 0.05)。具体结果详见表 2。

表 2 两组患者术后外周血 T 淋巴细胞亚群水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CD3 ⁺ (%)	CD4 ⁺ (%)	CD8 ⁺ (%)	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
观察组	43	54.25 ± 8.28	32.46 ± 6.43	28.01 ± 5.39	1.26 ± 0.21
对照组	43	49.47 ± 7.12	25.63 ± 5.53	24.36 ± 4.97	1.05 ± 0.15
<i>t</i> 值		6.237	9.342	5.652	4.256
<i>P</i> 值		0.015	0.007	0.027	0.035

2.3 两组患者术后 NK 细胞和细胞因子 IL-6 水平比较

与对照组患者相比,观察组患者术后 NK 细胞的比例显著升高,差异具有统计学意义(*P* < 0.05)。细胞因子 IL-6 水平显著降低,差异具有统计学意义(*P* < 0.01)。具体情况详见表 3。

表 3 两组患者术后 NK 细胞和 IL-6 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	NK 细胞(%)	IL-6 (pg/mL)
观察组	43	21.25 ± 4.28	82.46 ± 10.12
对照组	43	18.47 ± 3.52	91.63 ± 14.25
<i>t</i> 值		7.148	11.254
<i>P</i> 值		0.012	0.000

3 讨论

宫颈癌是一种常见的女性肿瘤,同时也是导致女性死亡最主要的一种恶性肿瘤^[8]。近年来,宫颈癌发病率呈不断上升趋势,仅次于乳腺癌,其主要治疗方法是手术切除术,同时结合化

疗和放疗^[9-10]。相关研究表明,手术创伤和麻醉对机体免疫功能具有抑制作用^[11-13]。

参与细胞免疫过程的主要是 T 淋巴细胞和 NK 细胞,CD3⁺ 包括外周血中所有成熟的 T 淋巴细胞,代表细胞免疫的总体水平;CD4⁺ 为辅助 T 细胞,辅助其他细胞参与免疫应答;CD8⁺ 为免疫抑制细胞,抑制其他免疫细胞的功能;CD4⁺/CD8⁺ 是反映机体免疫平衡状况的最敏感指标,此比值显著降低常视为疾病严重和预后不良的指标之一^[14]。而 NK 细胞参与固有免疫,非特异性杀伤肿瘤细胞^[15]。IL-6 能够刺激参与免疫反应的细胞增殖、分化,具有调节炎症反应进而抑制机体的免疫功能^[15]。通过对以上细胞数量的测定,可以反映出患者免疫功能的强弱,进而反映出患者术后生存周期的长短和复发的可能性^[16]。

本研究发现,在术后 1 天,观察组患者 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺ 及 NK 细胞百分比均显著高于对照组患者,提示硬膜外复合全身麻醉可以更有效的抑制 T 淋巴细胞及 NK 细胞的降低。观察组患者术后 IL-6 水平明显低于对照组患者,这种现象对于宫颈癌患者的预后是有利的。

综上所述,相比单纯使用全身麻醉的方法,使用硬膜外复合全身麻醉对患者细胞免疫功能和 IL-6 水平造成的影响较小,从而能够有效改善宫颈癌患者预后。然而,本研究仍存在一些不足之处,比如纳入样本量较少且为单中心研究,后期仍需进行临床多中心、大样本的前瞻性研究验证。

参 考 文 献

[1] Gao C, Zhou C, Zhuang J, et al. MicroRNA expression in cervical cancer: Novel diagnostic and prognostic biomarkers[J]. J Cell Biochem, 2018, 119(8): 7080-7090.
[2] 汪风勃,付赵虎,郑晓芳,等. 对比 MRI 与经阴道彩色多普勒超声用于早期宫颈癌术前评估的价值[J]. 中国性科学, 2019, 28(2): 63-65.

- [3] 庞亚丹,金丽,叶利群. 探讨女性生殖道高危型人乳头瘤病毒感染及其与宫颈癌病变的关系[J]. 中国性科学,2018,27(12):42-45.
- [4] Levins KJ, Prendeville S, Conlon S, et al. The effect of anesthetic technique on μ -opioid receptor expression and immune cell infiltration in breast cancer[J]. J Anesth,2018,32(6):792-796.
- [5] Terukina J, Takamatsu M, Enomoto T, et al. Anesthetic management of abdominal radical trachelectomy for uterine cervical cancer during pregnancy[J]. J Anesth,2017,31(3):467-471.
- [6] 王昌东,杨克风,许仁政,等. 全身麻醉联合硬膜外阻滞对宫颈癌根治术患者应激反应及免疫功能的影响[J]. 癌症进展,2018,16(11):1393-1395,1403.
- [7] 陈敬锋,陈磊,余玮,等. 不同麻醉方法对宫颈癌手术患者免疫功能的影响[J]. 实用癌症杂志,2018,33(11):1809-1811,1822.
- [8] Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in Globocan 2012[J]. Int J Cancer,2015,136(5):E359-386.
- [9] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics,2016[J]. Ca Cancer J Clin,2016,66(1):7-30.
- [10] 何月,王爱平,陆晓红,等. 人乳头瘤病毒 16/18 分型在宫颈癌初筛阳性分流中的应用价值[J]. 中国性科学,2018,27(12):37-39.
- [11] 柏淑芬,俞雯雯,卢章霞. 不同麻醉方法在卵巢癌患者中的麻醉效果对比观察及对机体免疫功能的影响研究[J]. 中国性科学,2018,27(1):30-32.
- [12] 王必铭,郑翔. 不同麻醉方法对卵巢癌患者围手术期 T 淋巴细胞亚群含量和 IL-2 水平的影响[J]. 中国现代医学杂志,2017,27(26):87-91.
- [13] 刘凯,杨新颖. 硬膜外麻醉对宫颈癌根治术患者机体应激及细胞免疫的影响研究[J]. 实用癌症杂志,2017,32(4):559-561.
- [14] 刘艳明,吴小松,陈小刚,等. 骨科术后感染患者的 IL-6 与 IL-8 及 T 淋巴细胞亚群变化研究[J]. 中华医院感染学杂志,2017,27(20):4732-4735.
- [15] 周彪,王琛,韩国瑞,等. 不同麻醉及镇痛方法对宫颈癌患者细胞免疫功能和术后恢复的影响[J]. 现代肿瘤医学,2018,26(11):1777-1780.
- [16] 侯铁军,杨校贤,孙建国,等. 不同麻醉方法对腹腔镜结肠癌患者围术期细胞免疫及 IL-6 的影响[J]. 中国医学工程,2015,23(6):10-11,15.

(收稿日期:2019-02-28)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2020.09.007

• 妇科与生殖医学 •

程序性细胞死亡因子 5 在子宫内膜癌患者中的表达分析

刘晓冬[△] 司亚丽 洪丹妮

南方医科大学附属齐齐哈尔市第一医院妇科,黑龙江 齐齐哈尔 161005

【摘要】 目的 分析程序性细胞死亡因子 5(PDCD5)表达在子宫内膜癌诊断中的应用价值。**方法** 选取 2017 年 1 月至 2018 年 12 月南方医科大学附属齐齐哈尔市第一医院诊治的 53 例子宫内膜癌患者作为研究对象。将这 53 例患者设为研究组,并选择同期在南方医科大学附属齐齐哈尔市第一医院接受手术治疗的 53 例正常增生期子宫内膜组织患者设为对照组。两组患者均行免疫组化方法检测,对比两组患者 PDCD5 蛋白阳性表达率、PDCD5 mRNA 表达量。**结果** PDCD5 蛋白阳性表达率、PDCD5 mRNA 表达量比较,研究组患者[(45.28%)和(0.69±0.25)]均显著低于对照组患者[(81.13%)和(1.14±0.30)],组间差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$),且子宫内膜癌细胞中的 PDCD5 表达显著下调。**结论** 正常增生期子宫内膜及子宫内膜癌组织中的 PDCD5 蛋白阳性表达差异显著,在子宫内膜癌细胞中的 PDCD5 表达显著下调,提示 PDCD5 表达情况可作为预测子宫内膜癌发生和发展的重要指标。

【关键词】 程序性细胞死亡因子 5;子宫内膜癌;子宫内膜组织;表达;下调

【中图分类号】 R711

【文献标识码】 A

Expression of programmed cell death factor 5 in endometrial carcinoma LIU Xiaodong[△], SI Yali, HONG Danni. Department of Gynecology, First Hospital of Qiqihar City Affiliated to Southern Medical University, Qiqihar 161005, Heilongjiang, China

【Abstract】 Objective To investigate the application value of programmed cell death factor 5 (PDCD5) expression in the diagnosis of endometrial carcinoma. **Methods** 53 patients with endometrial carcinoma admitted to

【基金项目】 齐齐哈尔市科学技术计划项目(SFZD-2017091)

[△]**【通讯作者】** 刘晓冬, E-mail: qqhedyld@163.com

2.2 两组患者间 PDCD5 蛋白阳性表达率比较

两组患者 PDCD5 蛋白阳性表达率对比, 研究组患者显著低于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。具体结果详见表 2。

表 2 两组患者间 PDCD5 蛋白阳性表达率比较 [$n/(%)$]

组别	例数	-	+	++	+++	阳性表达
研究组	53	20(37.74)	14(26.42)	12(22.64)	7(13.21)	24(45.28)
对照组	53	10(18.87)	11(20.75)	13(24.53)	19(35.85)	43(81.13)
χ^2 值						8.629
P 值						<0.05

2.3 两组患者间 PDCD5 mRNA 表达量比较

两组患者 PDCD5 mRNA 表达量比较, 研究组患者显著低于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。具体结果详见表 3。

表 3 两组患者 PDCD5 mRNA 表达量比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	PDCD5 mRNA 表达量
研究组	53	0.69 ± 0.25
对照组	53	1.14 ± 0.30
t 值		8.437
P 值		<0.05

3 讨论

3.1 子宫内膜癌相关概述及发病机制

子宫内膜癌是一种发病率和致死率均较高的生殖道恶性肿瘤, 好发于围绝经期和绝经后女性, 探究引发该疾病发生和发展的原因, 再进行针对性预防和治疗, 是降低疾病发生率和控制患者病情的关键^[6]。目前, 临床对子宫内膜癌的发病机制前尚无一定论, 有学者认为子宫内膜癌与患者不良生活方式和习惯有关, 也有学者认为该疾病发生过程相对复杂, 存在多种因素相互作用和影响^[7]。Vaskivuo 等人通过研究子宫内膜癌患者的细胞形态学发现, 细胞凋亡异常可能是引发子宫内膜癌发生的独立危险因素, 一般来说, 在正常的生理状态下, 抑制和促进细胞凋亡的基因可处于相对平衡状态, 从而可使人体内环境稳态得以维持, 若凋亡相关基因表达下降或升高及其产物缺失, 则会引发细胞凋亡发生异常, 从而会形成肿瘤^[8-9]。且对表达异常的凋亡基因进行基因表达调控, 还能促进凋亡基因恢复正常水平, 也即能对某些肿瘤的病情发展和恶化进行有效控制, 从而达到治愈肿瘤和延长恶性肿瘤患者生存周期的治疗目标^[10]。

3.2 PDCD5 在子宫内膜癌中的表达分析

PDCD5 是一种细胞凋亡的促进因子, 也是一类我国医学工作者从 TF-1 细胞中克隆得出的基因, 其主要定位于 19 号染色体 q12-q13, 基因全长 6000 个碱基对, 基因编码的双链 DNA 长度约为 559 个碱基对, 因此, 可作为人类凋亡相关基因^[11]。且临床研究证实, 作为一种调控分子, PDCD5 蛋白具有抑制细胞增殖和促进细胞凋亡的作用, 在细胞凋亡过程中, 其不仅能表达上调, 且在细胞凋亡早期就出现明显的核转位现象和表达上调^[12]。虽然, PDCD5 不能直接诱导细胞凋亡, 而是需要一定的诱导凋亡因素(紫外线照射、敲除细胞因子、化疗药物刺激), 其便能显著促进细胞发生凋亡, 为此, 临床才将其作为细胞凋亡的促进因子, 而非细胞凋亡的诱导因子^[13]。

不少国内外临床研究证实, 在人类 50 多种器官组织中, PDCD5 基因均有表达, 一般来说, 其在疾病组织、胚胎组织及肿瘤组织中呈低表达或不表达, 在成年人的肾脏、心脏、肾上腺、睾丸以及在胎盘、造血系统中呈高度表达^[14]。且已有研究人员采用免疫组化检测方法探究了正常宫颈、宫颈上皮内瘤样病变及宫颈癌组织中的 PDCD5 基因表达情况发现, 随宫颈病变的进展, PDCD5 基因表达整体上呈下降趋势, 这一结果说明 PDCD5 基因可参与宫颈癌发生发展过程且还能调控宫颈细胞的凋亡。王迎辉等^[15]通过采用免疫组织化学检测、Western blot 及半定量 PCR 等方法检测卵巢浆液性囊腺癌中的 PDCD5 基因表达发现, 其在卵巢浆液性囊腺癌中表现为下调或不表达^[16]。本研究中, 通过对正常增生期子宫内膜组织患者及子宫内膜癌患者分别行免疫组化方法检测, 分析和对比其 PDCD5 蛋白阳性表达率、PDCD5 mRNA 表达量, 结果显示, PDCD5 蛋白阳性表达率、PDCD5 mRNA 表达量对比, 研究组患者均显著低于对照组, 且子宫内膜癌细胞中的 PDCD5 表达显著下调, 其中, 为阴性的 PDCD5 蛋白着色为极少许浅棕黄色或未着色, 细胞质、细胞核则是主要着色部位, 这与高静等^[17]研究报告中得出的正常增生期子宫内膜组织、子宫内膜癌组织中的 PDCD5 蛋白阳性表达率分别为 82.00%、46.00% 结论基本一致, 并且还和刘书敏^[18]研究报告中得出的子宫内膜癌患者的 PDCD5 mRNA 表达量 (0.67 ± 0.30) 显著低于正常增生期子宫内膜患者 (1.13 ± 0.28) 结论基本一致, 提示子宫内膜癌的发生发展与 PDCD5 下调密切相关。

关于 PDCD5 蛋白阳性表达在子宫内膜癌组织中的确切生物学功能仍未知, 但高静等^[17]的研究中还指出在子宫内膜癌发生发展过程中, 临床分期、组织分级、肌层浸润、淋巴转移等情况与 PDCD5 蛋白表达水平具有密切的相关性, 当患者临床分期和组织分级逐渐升高、肌层浸润不断加深以及发生淋巴转移等情况后, 会导致 PDCD5 蛋白表达逐渐下调, 这可能与 PDCD5 蛋白可以促进肝线粒体膜通透性转运孔开放, 从而能降低线粒体跨膜电位和形成正反馈的放大环路, 并促细胞色素 C 等凋亡因子的释放具有一定关联。

综上所述, PDCD5 蛋白阳性表达率、PDCD5 mRNA 表达量在子宫内膜癌与正常增生期子宫内膜组织患者中具有显著差异, 且 PDCD5 蛋白表达在子宫内膜癌患者中呈显著下调趋势, 提示其与子宫内膜癌发生发展具有密切的关联。因此, PDCD5 表达可作为诊断子宫内膜癌疾病的重要指标和早期诊断分子标记物。

参 考 文 献

- [1] 梁婷婷, 于云海, 董延磊, 等. PDCD5 在人子宫内膜癌中的表达及对细胞凋亡的影响[J]. 实用癌症杂志, 2016, 31(11): 1749-1753.
- [2] 孟楠, 闫瑞芳, 任继鹏, 等. 单指数、双指数及拉伸指数模型扩散加权成像参数诊断子宫内膜癌[J]. 中国医学影像学杂志, 2017, 25(8): 609-612 + 616.
- [3] Qiao F, Gong P, Song Y, et al. Downregulated PITX1 modulated by MiR-19a-3p promotes cell malignancy and predicts a poor prognosis of gastric cancer by affecting transcriptionally activated PDCD5. [J]. Cellular physiology and biochemistry: international journal of experimental cellular physiology, biochemistry, and pharmacology, 2018, 46

- (6):2215-2231.
- [4] 汪宇宏,王怀碧,邱敏. hPDCD5 促进子宫内腺癌 KLE 细胞对紫杉醇的药物敏感性[J]. 中国肿瘤生物治疗杂志,2017,24(10):1101-1106.
- [5] 龚静青,曹端荣,李晓鸣,等. 子宫内腺样腺癌和癌前病变组织错配修复蛋白表达分析[J]. 中国病案,2019,20(1):91-93.
- [6] 文丽. PDCD5、survivin 在子宫内腺癌中表达水平及临床意义[J]. 热带医学杂志,2019,19(2):199-203,262.
- [7] 高伟. PDCD5 在子宫内腺样子宫内腺癌的表达及与临床病理参数的相关性研究[D]. 济南:山东大学,2017.
- [8] 刘书敏,张英姿,徐天和. PDCD5 在子宫内腺癌中的表达及临床意义[J]. 滨州医学院学报,2014,37(4):244-247.
- [9] 孙婷婷,王姝,刘玉婷,等. 子宫内腺异位症相关性卵巢透明细胞癌与子宫内腺样癌的临床及预后特点[J]. 生殖医学杂志,2019,28(4):321-330.
- [10] Kwak S, Lee SH, Han EJ, et al. Serine/threonine kinase 31 promotes PDCD5-mediated apoptosis in p53-dependent human colon cancer cells[J]. Journal of Cellular Physiology, 2019, 234(3):2649-2658.
- [11] 郭开峰,缪继东,郑成丽,等. 盐酸埃克替尼对 NSCLC 患者血清 PDCD5、P53 及凋亡抑制蛋白 Livin 的影响[J]. 临床和实验医学杂志,2018,17(8):816-819.
- [12] 刘宏峰,张彩虹,张秀芳,等. PDCD5 通过 Wnt/ β -catenin 通路抑制肾细胞癌侵袭转移及其机制研究[J]. 中国医药生物技术, 2018,13(3):232-237.
- [13] 胥丹,姜淮芑,蒲羽. 靶向 PDCD5-Caspase-3 融合基因过表达对 HepG2 肝癌细胞增殖与凋亡的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2018,28(24):22-26.
- [14] Lee S, Seo J, Park S, et al. Programmed cell death 5 suppresses AKT-mediated cytoprotection of endothelium[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2018,115(18):4672-4677.
- [15] 王迎辉,王丽娟,王丽霞. 黏蛋白 1 和黏蛋白 5AC 在子宫内腺癌组织中的表达及临床意义[J]. 中国计划生育和妇产科,2018,10(7):28-32.
- [16] 古丽米拉·巴依坦,刘霞,楚慧,等. 子宫内腺样腺癌和癌前病变组织错配修复蛋白表达分析[J]. 中华肿瘤防治杂志,2015,22(9):682-686,691.
- [17] 高静,谢玮,俞敏. 程序性细胞死亡因子 5(PDCD5)在子宫内腺癌中的表达分析[J]. 甘肃科学学报,2017,29(5):82-84.
- [18] 刘书敏. PDCD5 在子宫内腺癌中的表达及临床意义[D]. 滨州:滨州医学院,2014.

(收稿日期:2019-08-19)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2020.09.008

· 妇科与生殖医学 ·

体重指数、胰岛素抵抗在子宫内腺癌中的表达及其与预后的关系

陈钰^{1△} 李建英²

1 蓬莱市人民医院妇科,山东 蓬莱 265600

2 蓬莱市人民医院病理科,山东 蓬莱 265600

【摘要】 目的 研究体重指数(BMI)及胰岛素抵抗(IR)在子宫内腺癌患者中的表达及其与预后的关系。**方法** 选取2016年3月至2018年3月蓬莱市人民医院诊治的100例子宫内腺癌患者作为研究对象。将这100例患者设为观察组,另选取同期进行体检的健康妇女100例设为对照组。分别对两组研究对象 BMI、空腹血糖(FPG)、空腹胰岛素(FINS)水平进行检测。计算两组研究对象 HOMA-IR,并分析 BMI、HOMA-IR 与预后的关系。**结果** 观察组患者的 BMI 明显高于对照组研究对象,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。观察组患者的 HOMA-IR 明显高于对照组研究对象,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。随病情发展,患者 BMI 及 HOMA-IR 逐渐升高。Ⅲ期和Ⅳ期子宫内腺癌患者的 BMI 及 HOMA-IR 显著高于Ⅰ期和Ⅱ期子宫内腺癌患者,差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示,BMI 及 HOMA-IR 均为影响子宫内腺癌患者预后的危险因素,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 子宫内腺癌患者的 BMI 及 HOMA-IR 普遍高于健康人,两者均为子宫内腺癌预后的危险因素,可影响疾病预后发展。

【关键词】 子宫内腺癌;体重指数;胰岛素抵抗;预后

【中图分类号】 R711

【文献标识码】 A

Expression of BMI and IR in endometrial carcinoma and its relationship with the prognosis CHEN Yu^{1△}, LI Jianying². 1. Department of Gynecology, Penglai People's Hospital, Penglai 265600, Shandong, China; 2. Department of Pathology, Penglai People's Hospital, Penglai 265600, Shandong, China

【Abstract】 Objective To study the expression of body mass index (BMI) and insulin resistance (IR) in

[△]【通讯作者】陈钰, E-mail: cyok. good@163. com

patients with endometrial cancer and its relationship with the prognosis. **Methods** 100 patients with endometrial cancer in Penglai People's Hospital from March 2016 to March 2018 were selected as the observation group. 100 healthy women in our hospital for physical examination at the same time were selected as the control group. The BMI, fasting plasma glucose (FPG) and fasting insulin (FINS) levels of the two groups were detected. The insulin resistance index (HOMA-IR) of the two groups was calculated and the relationship between BMI, HOMA-IR and prognosis was analyzed. **Results** The average BMI index of the observation group was significantly higher than that of the control group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). The HOMA-IR of the observation group was significantly higher than that of the control group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). As the disease progresses, the patient's BMI and HOMA-IR gradually increased. The BMI and HOMA-IR of patients with stage III and IV endometrial cancer were significantly higher than those of stage I and II endometrial cancer, with statistically significant differences (all $P < 0.05$). Multivariate logistic regression analysis showed that both BMI and IR were risk factors for the prognosis in patients with endometrial cancer ($P < 0.05$). **Conclusions** The BMI and HOMA-IR of patients with endometrial cancer are generally higher than normal, and both are risk factors for the prognosis of endometrial cancer, which may affect the prognosis of the disease.

【Key words】 Endometrial cancer; Body mass index (BMI); Insulin resistance; Prognosis

子宫内膜癌是发生于子宫内膜的一组上皮性恶性肿瘤,是女性生殖道三大恶性肿瘤之一^[1]。其发病早期并无明显特征,随着病情的发展逐渐出现下腹痛、阴道流血、子宫明显增大等疾病指征,严重威胁妇女健康与生命安全。而随着我国经济社会发展以及人们生活习惯、饮食结构的改变,子宫内膜癌在我国的发病率也逐年升高。有研究显示,子宫内膜癌的发生与雌激素过度刺激、体质及遗传因素、子宫内膜增生过长均有密切联系。其中,肥胖、糖尿病、高血压并称为子宫内膜癌三联征^[2]。因此,及时检测相关指标、确定危险因素,对患者病情进行早期诊断治疗具有重要意义。本研究选取蓬莱市人民医院诊治的100例子宫内膜癌患者作为研究对象,并以100例健康妇女作为对照,分析体重指数(body mass index, BMI)及稳态模型评估(homeostasis model assessment, HOMA)的胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)水平[即胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)]在子宫内膜癌患者中的表达及其与预后的关系。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2016年3月至2018年3月蓬莱市人民医院诊治的100例子宫内膜癌患者作为研究对象,将这100例患者设为观察组。另选取同期体检的100例健康妇女设为对照组。纳入标准:①所有观察组患者经病理检查,确诊为子宫内膜癌;②病历资料齐全;③无遗传病史或重大疾病史。排除标准:①患有其他恶性肿瘤;②有重大心脑血管病史;③存在代谢功能异常。本研究征得研究对象同意且签署同意书,研究符合伦理规范标准并获得蓬莱市人民医院伦理委员会许可。

1.2 观察指标

1.2.1 BMI测定 所有研究对象均在空腹状态下,测量身高、体重。计算 $BMI = \text{体重}(\text{kg}) \div \text{身高}^2(\text{m})$ 。根据2003年《中国成人超重与肥胖症预防控制指南》^[3],以 $BMI < 18.5 \text{ kg/m}^2$ 为体重过低; $BMI 18.5 \text{ kg/m}^2 \sim 23.9 \text{ kg/m}^2$ 为正常; $BMI 24.0 \text{ kg/m}^2 \sim 27.9 \text{ kg/m}^2$ 为超重; $BMI \geq 28.0 \text{ kg/m}^2$ 为肥胖。

1.2.2 HOMA-IR测定 所有研究对象于清晨空腹状态下抽取静脉血3mL~5mL,采用葡萄糖氧化酶法测定空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)水平,采用化学发光法测定空腹胰岛素(fasting insulin, FINS)水平。并采用HOMA计算两组研究对象

的HOMA-IR。计算方法为: $FPG(\text{mmol/L}) \times FINS(\text{mIU/L}) / 22.5$ 。当 $HOMA-IR \geq 2.6^{[4]}$ 可认定为IR。

1.2.3 随访 对观察组患者进行为期1年的随访,记录患者肿瘤扩散、转移、死亡等不良情况。以分析BMI、HOMA-IR与患者预后的关系。将BMI、HOMA-IR作为自变量,预后作为因变量,如肿瘤扩散、转移、死亡等不良情况则赋值为1,恢复情况良好则赋值为0^[5],分析影响预后的危险因素。

1.3 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 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示;计数资料采用 χ^2 检验,以频数(百分数)[$n(\%)$]表示; $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。对调查的因素采用多因素Logistic回归分析法,以相对危险度的估计值(OR)衡量子宫内膜癌与研究因素的联系性,可信区间(95% CI)为双侧估计, $\beta > 0$ 、 $OR > 1$ 表示该因素为危险因素。 $P < 0.05$ 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

观察组患者年龄范围31岁~69岁,年龄(52.7 ± 3.1)岁,其中内膜样腺癌80例、乳头状浆液腺癌9例、透明细胞癌5例、腺鳞癌6例;依据国际妇产科联盟(FIGO)2009的分期标准^[6]: I期患者57例、II期患者29例、III期患者11例、IV期患者3例。对照组研究对象年龄范围30岁~70岁,年龄(52.4 ± 2.9)岁,无糖尿病、高血压等内分泌疾病,无子宫、卵巢及其他妇科疾病。两组研究对象基线资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

2.2 两组研究对象BMI及HOMA-IR水平比较

观察结果显示,观察组患者BMI及HOMA-IR水平明显高于对照组研究对象,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见表1。

2.3 观察组不同分期患者BMI以及HOMA-IR比较

研究结果显示,观察组III期和IV期子宫内膜癌患者的BMI以及HOMA-IR显著高于I期和II期子宫内膜癌患者,组间比较差异具有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见表2。

2.4 BMI及HOMA-IR与预后的关系

随访1年后,在100例患者中,共有28例出现肿瘤扩散、转

移、死亡等不良情况,其中扩散转移 26 例(26.00%)、死亡 2 例(2.00%),因变量赋值为 1;72 例(72.00%)预后较好,因变量赋值为 0。多因素 Logistic 回归分析显示,BMI 以及 HOMA-IR 均为影响子宫内膜癌患者预后的危险因素($P<0.05$)。具体结果详见表 3。

表 1 两组研究对象 BMI 及 HOMA-IR 水平比较($\bar{x}\pm s$)			
组别	例数	BMI(kg/m ²)	HOMA-IR
观察组	100	26.75±2.97	3.18±1.17
对照组	100	21.82±2.03	1.37±0.75
<i>t</i> 值		13.70	13.02
<i>P</i> 值		0.00	0.00

表 2 观察组不同分期患者 BMI 及 HOMA-IR 比较($\bar{x}\pm s$)			
分期	例数	BMI(kg/m ²)	HOMA-IR
I 期	57	22.83±1.84	2.61±1.32
II 期	29	23.50±2.51	3.02±1.09
III 期	11	26.98±3.42 ^{ab}	3.82±1.03 ^{ab}
IV 期	3	27.75±3.96 ^{ab}	4.48±1.56 ^{ab}

注:标有“a”项表示,与 I 期比较, $P<0.05$;标有“b”项表示,与 II 期比较, $P<0.05$

表 3 观察组患者 BMI 及 HOMA-IR 与预后的关系					
因素	β	Wald χ^2 值	<i>P</i> 值	OR 值	95% CI
BMI	0.397	5.060	0.024	1.488	1.053~2.107
HOMA-IR	0.442	5.022	0.025	1.557	1.057~2.292

3 讨论

子宫内膜癌为临床常见女性生殖道恶性肿瘤之一,其发病率约占女性生殖系统恶性肿瘤的 25%~30%^[7],多项临床研究表明,子宫内膜癌的发病可能与肥胖、不育、糖尿病、食物中外源雌激素摄入增加及早期筛查技术的提高等有关^[8-9]。而 BMI 及 IR 则是代表人体代谢水平的关键因素之一。BMI 过高,可能引发糖尿病、高血压、肥胖等一系列内分泌疾病,而 IR 也是导致肥胖的最主要病理基础之一,或者说 IR 是滋生多种代谢相关疾病的共同土壤^[10]。因此,控制体重、血糖、胰岛素水平等代谢指标是维持人体健康的关键因素。

世界卫生组织多根据 BMI 定义肥胖。近年来,伴随生活水平的提升,肥胖人数呈现快速增长状态,高 BMI 成为临床多类疾病的诱发因素。子宫内膜癌是女性生殖系统常见恶性肿瘤类型,BMI 与子宫内膜癌发生发展相关机制尚不完全清晰,其可能与 BMI 干扰内生性雌激素、胰岛素、脂联素、瘦素等相关。脂肪组织中芳香化酶具有将雄烯二酮、儿茶酚胺物质转化为内生性雌激素的功能。高 BMI 者,体内脂肪偏高,芳香化酶辅助转化生成内生性雌激素的量较大,大量雌激素持续刺激子宫内膜,是子宫内膜癌发生、癌细胞增殖生长的重要危险因素^[11]。胰岛素可通过调控 AMPK 使得靶蛋白磷酸化,进而激活肿瘤细胞的调控蛋白,达到调控细胞增殖以及凋亡的作用。而高 BMI 人群,极易产生 IR,诱发机体胰岛素水平升高,激活胰岛素受体,使其与胰岛素样因子受体相对表达,促进肿瘤增殖,诱导子宫内膜癌的发生发展^[12]。肥胖基因可调控脂肪细胞分泌脂联素以及瘦素等相关脂肪细胞因子。高 BMI 者,机体脂联

素水平偏低,瘦素水平偏高,两者可协同调控 LKB1 AMPK 信号通路。瘦素可抑制 LKB1,进而抑制 AMPK 的活性,促进芳香化酶合成;低水平脂联素则减弱 AMPK 的激活作用,促进芳香化酶合成表达。两者协同促进内生性雌激素水平升高,刺激子宫内膜,诱导子宫内膜癌发生发展^[13]。

子宫内膜癌的发生发展与机体激素水平存在直接关联性,根据子宫内膜癌的发病机制以及其生物学特性区分,可将疾病分为雌激素依赖型子宫内膜癌(I型)以及非雌激素依赖型子宫内膜癌(II型)。其中近 90% 子宫内膜癌变属于雌激素依赖型病变。近年,相关研究指出,胰岛素与雌激素可协同促进子宫内膜癌发病。且 IR 诱发的高胰岛素血症可独立影响子宫内膜癌的发生^[14]。胰岛素为人体物质代谢调节性激素,子宫内膜上分布有胰岛素受体,IR 状态下,胰岛素与子宫内膜上胰岛素受体相互结合,促使酪氨酸磷酸化,加速细胞糖代谢及有丝分裂,子宫内膜增生以及分化均受到高亲和胰岛素受体调控^[15]。一方面,胰岛素受体与胰岛素样生长因子受体具有同源性,故胰岛素可与胰岛素样生长因子受体相互结合,使 AMPK 重要信号传导通路激活,胰岛素样因子活性增加,诱发肿瘤细胞的迁移、增殖以及转化。此外,IR 可以干扰机体性激素代谢水平,IR 诱发的高胰岛素水平可抑制性激素的合成,降低性激素与球蛋白结合率,提升游离性激素水平^[16]。高胰岛素水平还可诱导细胞色素芳香酶 P450c17 活性,诱发雄激素的分泌以及其向雌激素的转化。高生物活性雌激素水平状态,则可增加子宫内膜癌的发病风险性。

本研究结果显示,观察组患者 BMI 及 HOMA-IR 水平均明显高于对照组研究对象($P<0.05$),且随着病情发展,患者 BMI 以及 HOMA-IR 逐渐升高($P<0.05$);运用多因素回归分析显示,BMI 以及 HOMA-IR 均为影响患者预后的危险因素。BMI 较高者机体脂肪含量较高,易于诱发雌激素以及雄激素代谢紊乱,增加子宫内膜癌发病风险性。HOMA-IR 水平升高,IR 诱发性激素代谢紊乱,增加子宫内膜癌发病风险。张春苗等^[17]研究表明,引起子宫内膜癌的相关因素有 FINS ($OR=1.231$)、HOMA-IR ($OR=1.278$)等,且随着胰岛素水平的升高,患子宫内膜癌的风险逐渐增大,与本研究结果类似。郭桂林等^[18]研究表明,子宫内膜癌患者的 BMI 明显高于正常人群及子宫内膜增生患者。研究充分证实 BMI 与子宫内膜癌罹患风险的高相关性。对比以上研究所得结果,其结论具有一致性。FINS、FPG 可直接影响 IR。如 BMI 过高,则会影响患者血糖及胰岛素水平,间接导致 IR 的产生,从而引发一系列内分泌相关疾病。

综上所述,子宫内膜癌患者的 BMI 及 HOMA-IR 等代谢指标普遍高于正常人群,对子宫内膜癌患者及高危人群的 BMI、胰岛素水平等代谢指征进行及时控制可有效降低疾病发生的概率,促进患者预后。

参 考 文 献

- [1] 石赞堃,李楠,张明月,等. 子宫内膜癌高危因素的 Meta 分析[J]. 中国妇幼保健,2015,30(1):38-41.
- [2] 杨曦,马珂,吴成. 子宫内膜癌的流行病学及高危因素[J]. 实用妇产科杂志,2015,31(7):485-488.
- [3] 中国肥胖问题工作组. 中国成人超重与肥胖症预防与控制指南(节录)[J]. 营养学报,2004,26(1):1-4.
- [4] 尉耘翠,祝茸,夏丽莉,等. 超重及肥胖人群中不同胰岛素抵抗计算指数准确性评价[J]. 山东医药,2015,59(46):14-16.
- [5] 许汝福. Logistic 回归变量筛选及回归方法选择实例分析[J]. 中

- 国循证医学杂志,2016,16(11):1360-1364.
- [6] 彭鸿灵,赵霞. 2015年NCCN子宫内膜癌临床实践指南解读[J]. 中国医师杂志,2015,17(8):1144-1146.
- [7] 郑轩,林勤,鲍伟,等. HOXA10在子宫内膜癌中的表达及调控机制探讨[J]. 现代妇产科进展,2014,23(11):849-852.
- [8] 张英兰,吕昌帅,郎景和,等. 225例子宫内膜癌患者生存预后相关因素的分析[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志,2016,35(2):109-112,122.
- [9] Lai YJ, Sun CY. Association of abnormal glucose metabolism and insulin resistance in patients with atypical and typical endometrial cancer[J]. *Oncol Lett*, 2018, 15(2):2173-2178.
- [10] 陈效琴,任静. 游离脂肪酸、胰岛素抵抗与代谢综合征相关因素的关系[J]. 检验医学,2016,31(7):553-558.
- [11] Mu N, Zhu Y, Wang Y, et al. Insulin resistance; a significant risk factor of endometrial cancer [J]. *Gynecol Oncol*, 2012, 125(3):751-757.
- [12] Cantrell LA, Zhou C, Mendivil A, et al. Metformin is a potent inhibitor of endometrial cancer cell proliferation--implications for a novel treatment strategy[J]. *Gynecol Oncol*, 2010, 116(1):92-98.
- [13] Brown KA, McInnes KJ, Hunger NI, et al. Subcellular localization of cyclic AMP-responsive element binding protein-regulated transcription coactivator 2 provides a link between obesity and breast cancer in postmenopausal women[J]. *Cancer Res*, 2009, 69(13):5392-5399.
- [14] Tian WY, Teng F, Gao JP, et al. Estrogen and insulin synergistically promote endometrial cancer progression via crosstalk between their receptor signaling pathways[J]. *Cancer Biology & Medicine*, 2019, 16(1):55-65.
- [15] Bishop EA, Lightfoot S, Thavathiru E, et al. Insulin exerts direct effects on carcinogenic transformation of human endometrial organotypic cultures[J]. *Cancer Invest*, 2014, 32(3):63-70.
- [16] 高金艳,姚红佳. 多囊卵巢综合征患者性激素水平与胰岛素抵抗的相关性分析[J]. 中国妇幼保健,2019,34(4):766-768.
- [17] 张春苗,丁海燕,刘阳,等. 胰岛素抵抗与血清胰岛素水平与子宫内膜癌发病的关系研究[J]. 贵州医药,2016,40(7):697-698.
- [18] 郭桂林,古丽比也·沙比尔,阿依佐热姆·穆太力普,等. 血脂异常与子宫内膜癌的相关性分析[J]. 现代肿瘤医学,2015,23(22):3309-3312.

(收稿日期:2019-05-21)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2020.09.009

• 妇科与生殖医学 •

产科干预对子痫前期产妇临床指标的影响

韩佩佩[△] 余幼芬 贺琰 林红娣

舟山市妇女儿童医院产科,浙江 舟山 316000

【摘要】 目的 探讨产科护理干预对子痫前期产妇临床指标的影响。方法 选取2017年9月至2018年4月舟山市妇女儿童医院诊治的100例子痫前期产妇作为研究对象。随机分为对照组($n=50$)及观察组($n=50$)。对照组产妇予以常规护理,观察组产妇在常规护理的基础上加用预见性护理干预,比较并分析两组产妇妊娠结局、新生儿围生结局及护理满意度差异。结果 与对照组产妇相比,观察组产妇产子痫、胎盘早剥及产后出血发生率明显降低,差异具有统计学意义($P<0.05$);与对照组产妇相比,观察组产妇产新生儿窒息及宫内窘迫发生率明显降低,差异具有统计学意义($P<0.05$);两组产妇产新生儿体重差异无统计学意义($P>0.05$);与对照组产妇相比,观察组产妇护理满意度明显增加,差异具有统计学意义($P<0.05$);与对照组产妇相比,观察组产妇并发症发生率和产后视觉模拟评分法(VAS)评分明显降低,同时护理干预后汉密尔顿焦虑量表(HAMA)评分及汉密尔顿抑郁量表(HAMD)评分降低更为显著,差异具有统计学意义($P<0.05$)。结论 与传统常规护理相比,辅以预见性护理干预能减少妊娠不良预后事件的发生,减少围产儿不良结局,有效缓解产妇产焦虑抑郁状态和产后疼痛状态,降低产后并发症的发生,有利于产科子痫前期母婴预后。

【关键词】 产科;护理干预;子痫前期**【中图分类号】** R714**【文献标识码】** A

Clinical influence of obstetric intervention on preeclampsia HAN Peipei[△], YU Youfen, HE Yan, LIN Hongdi.
Department of Obstetrics, Zhoushan Women and Children Hospital, Zhoushan 316000, Zhejiang, China

【Abstract】 Objective To investigate the clinical impact of obstetric nursing intervention on pre-eclampsia. **Methods** 100 pre-eclampsia women admitted to Zhoushan Women and Children Hospital from September 2017 to April 2018 were divide into control group (50 cases) and observation group (50 cases) by random. The control group received routine nursing care while the observation group received predictive nursing intervention on the basis of routine nursing. The differences in pregnancy outcome, neonatal perinatal outcome and nursing satisfaction be-

[△]【通讯作者】韩佩佩, E-mail:80908839@qq.com

tween the two groups were compared and analyzed. **Results** Compared with the control group, the incidences of eclampsia, placental abruption and postpartum hemorrhage were significantly lower in the observation group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). Compared with the control group, the incidences of neonatal asphyxia and intrauterine distress were significantly lower in the observation group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference in neonatal body weight between the two groups ($P > 0.05$). Compared with the control group, the nursing satisfaction of the observation group increased significantly, with statistically significant differences ($P < 0.05$). Compared with the control group, the incidence of maternal complications and postpartum VAS pain scores in the observation group were significantly lower, and the HAMA scores and HAMD scores were significantly lower after the nursing intervention, all with statistically significant differences ($P < 0.05$). **Conclusions** Compared with traditional routine nursing, predictive nursing intervention can reduce the incidence of adverse prognosis of pregnancy, perinatal mortality and the incidence of postpartum complications, and effectively alleviate maternal anxiety and depression and postpartum pain, which benefits the maternal and child prognosis of puerperal with pre-eclampsia.

【Key words】 Obstetrics; Nursing intervention; Pre-eclampsia

子痫前期是一种妊娠期疾病,通常被定义为伴有蛋白尿的高血压^[1]。子痫前期可导致严重的并发症,如子痫、肝破裂、中风、肾衰竭以及新生儿的胎儿生长受限和早产等^[2]。最近有文献提出,只要存在与一种或多种严重并发症或不良病症相关的持续高血压,就不需要蛋白尿来诊断子痫前期^[3]。子痫前期分为轻度子痫前期及重度子痫前期,其中后者可致肝、心和脑等多器官损害,严重威胁母婴健康,因此,对子痫前期产妇的规范诊疗及预见性护理干预就显得尤为重要。本文通过探讨产科护理干预对子痫前期产妇的临床影响及母婴预后,以期临床护理提供第一手资料。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2017年9月至2018年4月舟山市妇女儿童医院诊治的100例确诊为子痫前期产妇作为研究对象。纳入标准:均为单胎妊娠,诊断标准参照2015年《妊娠期高血压疾病诊治指南》^[4]进行筛选。排除标准:合并心脏、肾脏、肿瘤、血液系统或其他基础疾病。所有患者均知情同意并签署同意书,并获舟山市妇女儿童医院伦理委员会批准。

1.2 研究方法

患者入院后,对照组产妇予以常规护理,患者入院后,常规每日测量体温、呼吸、脉搏、血压,常规产前检查,安慰产妇,建议其左侧卧位休息,保持充足的睡眠。嘱其进食高蛋白、高热量易消化食物,关心产妇病情变化,并及时通知上级医师。观察组产妇在对照组产妇常规护理的基础上辅以预见性护理干预。患者入院后,在常规护理的基础上,通过对产妇病情进行全面的风险评估,进一步具体情况具体分析,以产妇的临床表现为基础,结合系统检查结果,对产妇可能发生的意外情况进行预防,予以个体化预见性护理。

1.3 干预方法

1.3.1 跌倒坠床风险评估 产妇首次风险评估在入院2小时内由接诊护士完成,由责任护士进行后续评估。依据《Morse跌倒风险评估量表》进行评估,总分 ≤ 24 分为无风险,25分~44分为低风险, ≥ 45 分为高风险。产妇入院后进行坠床风险评估,使用Ramsay评分量表对产妇意识状态进行综合考察。Ramsay评分标准:不安静,烦躁(1分);安静,合作(2分);嗜睡,能听从指令(3分);睡眠状态,可唤醒(4分);呼唤反应迟钝

(5分);深睡状态,呼唤不醒(6分)。镇静满意(2分~4分);镇静过度(5分~6分)。对于低风险与意识状态清醒产妇,调整病床至合适的高度,将日常物品放于产妇易取处,产妇活动需有人陪伴,指导产妇渐进坐起、渐进下床的方法,锁定病床、轮椅、担架床和坐便椅,向产妇和家属提供跌倒预防宣教,评估记录产妇和家属对宣教的接受情况。对于高风险及意识状态不清产妇,在床头、腕带上做明显标记,尽量将产妇安置距离护士站较近的病房,加强对产妇夜间巡视,通知医生产妇的高危情况并进行有针对性的治疗,将两侧床栏全部抬起,在产妇下床活动需要协助时要呼叫求助,加强营养,定期协助产妇排尿、排便。

1.3.2 血压及降压药物风险评估 产妇每日定时监测血压,对于血压波动较大的产妇,应及时告知责任医师,给予相应治疗。对于高血压及降压效果不佳的产妇,应密切关注血压变化,如有继续升高的趋势,应注意是否有高血压急症的风险,详细询问产妇有无头痛、视物模糊、恶心、呕吐、烦躁等症状,并及时告知管床医师。对于高血压产妇的降压治疗,可根据指南采用合适的降压药物,对于需要静脉使用降压药物的产妇,可选用微量泵持续泵入,直至达目标血压。降压应尽量平稳,不宜降压幅度过大,也不宜突然停药以防血压反跳。注意降压药物的不良反应。

1.3.3 药物中毒风险评估 硫酸镁为子痫前期常用的解痉药物,但其治疗浓度和中毒浓度相近,因此在用药过程中,应严密监测产妇的基本生命体征。若产妇首次输注过程中出现恶心、发热,并伴有面部潮红,宜马上减慢输注速度或停止输注,并及时通知责任医师。对低年资护理人员进行相关培训,如果硫酸镁中毒相关症状,如恶心、言语含糊、肌无力,查体示膝反射消失,呼吸频率减慢(< 12 次/min)或深度减弱、低血压等,应减慢或停止静滴,并及时告知责任医生。

1.3.4 胎儿风险评估 子痫前期产妇因胎盘缺血缺氧,与围产儿预后不良密切相关。在护理过程中,对母婴状态进行评估,对于自觉呼吸困难产妇予以吸氧等对症支持处理,每日询问产妇有无特殊不适,密切观察胎心、胎动的变化情况,检查子宫底高度,有无压痛,尽早发现胎盘早剥,并及时告知责任医师。

1.3.5 并发子痫的风险评估 子痫前期产妇受到刺激或病情进展很容易发展为子痫,护理人员应严密监测产妇病情变化,

详细询问产妇有无持续性头痛、意识改变、视力模糊、恶心呕吐等前驱症状,并及时告知责任医师,予以相关对症支持补救治疗。在病房备好氧气、压舌板、硫酸镁、地西泮、甘露醇等急救药物,如发现产妇眼球固定,牙关紧闭,四肢肌肉强直、抽搐,及时进行抢救。

1.3.6 心理干预 子痫前期产妇因对自己病情的紧张及对自己胎儿的担心,常陷入恐惧状态、焦虑状态或抑郁状态,部分产妇缺乏社会支持及家人理解,甚至会有过激的行为举止,影响母婴预后。护理人员通过支持性心理治疗安慰产妇,帮助产妇缓解对病情的焦虑,树立正确观念,增强自我调适能力,通过合理情绪疗法帮助产妇建立良好的认知评价体系。焦虑抑郁严重产妇(通过焦虑抑郁相关量表测试确定为重度焦虑或抑郁状态)予以认知行为疗法,通过亲切的态度指出产妇不适当的思维方式及观念,详细分析产妇不良观念及思维方式的诱发性事件及不良情绪及行为的直接及间接结果,加强产妇对生活的信念,同时引导产妇与不合理的信念进行辩论,最后摒弃不良信念,通过阶段性治疗后,协助产妇形成新的情绪及行为效果。

1.4 观察指标

①比较两组产妇妊娠结局;②比较两组新生儿围生结局;③比较两组护理满意度;④比较两组产妇并发症(仰卧位低血压综合征、逆行性感染、压疮及产后5天内子痫复发)发生情况;⑤比较两组产妇护理干预前后汉密尔顿焦虑量表(HAMA)、汉密尔顿抑郁量表(HAMD)、视觉模拟评分法(VAS)评分,评估两组产妇心理及产后疼痛状态。

1.5 评价标准

①护理满意度:采用自制量表,共20道选择题(3个选项/题,满意5分、一般3分、不满意0分),总分>80分为满意,61分~80分为一般,≤60分为不满意。护理满意度=满意例数/总例数×100%。②HAMA评分:0分~6分为无焦虑状态,7分~20分为轻度焦虑状态,21分~28分为中度焦虑状态,>29分为重度焦虑状态。③HAMD评分:0分~7分为无抑郁状态,8分~19分为轻度抑郁状态,20分~34分为中度抑郁状态,>35分为重度抑郁状态。④VAS评分:0分为无痛;1分~3分为轻微痛;4分~6分为中度痛;7分~9分为重度痛;10分为剧痛难忍。

1.6 统计学处理

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

2 结果

2.1 两组产妇基线资料比较

将100例子痫前期产妇随机分为对照组($n=50$)及观察组($n=50$)。观察组初产妇33例,经产妇17例;年龄范围21岁~38岁,年龄(28.8 ± 5.7)岁;对照组初产妇31例,经产妇19例;年龄范围20岁~39岁,年龄(29.1 ± 5.6)岁。两组产妇生育史、年龄比较,差异无统计学意义($P < 0.05$),具有可比性。

2.2 两组产妇妊娠结局比较

与对照组产妇相比,观察组产妇并发子痫、胎盘早剥及产后出血发生率较低,差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。具体结果详见表1。

2.3 两组产妇新生儿围生结局比较

与对照组产妇比较,观察组产妇新生儿窒息及宫内窘迫发生率均明显较低,差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$);两组产妇新生儿体重比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。具体结果详见表2。

2.4 两组产妇护理满意度比较

与对照组产妇比较,观察组产妇护理满意度明显增加,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见表3。

2.5 两组产妇并发症发生情况比较

与对照组产妇相比,观察组产妇并发症发生率明显降低,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见表4。

2.6 两组产妇心理状态及产后疼痛情况比较

两组产妇护理干预前HAMA评分及HAMD评分,差异均无统计学意义(均 $P < 0.05$);护理干预后,两组产妇HAMA评分及HAMD评分均显著降低,其中观察组产妇HAMA评分及HAMD评分降低更为显著,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见表5。对照组产妇产后VAS评分为(4.2 ± 0.9)分,观察组产妇产后VAS评分为(3.1 ± 0.6)分,两组产妇产后疼痛情况比较,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

表1 两组产妇妊娠结局比较 [$n(\%)$]

组别	例数	子痫	胎盘早剥	产后出血
观察组	50	1(2.00)	2(4.00)	2(4.00)
对照组	50	8(16.00)	9(18.00)	11(22.00)
χ^2 值		5.98	5.00	7.16
P 值		<0.05	<0.05	<0.05

表2 两组新生儿围生结局比较 [$n(\%) / \bar{x} \pm s$]

组别	例数	新生儿窒息	宫内窘迫	新生儿体重(g)
观察组	50	2(4.00)	3(6.00)	1753.4 ± 213.5
对照组	50	10(20.00)	13(26.00)	1694.3 ± 205.6
χ^2/t 值		6.06	7.44	1.41
P 值		<0.05	<0.05	>0.05

表3 两组产妇护理满意度比较 [$n(\%)$]

组别	例数	满意	一般	不满意	护理满意度
观察组	50	46(92.00)	3(6.00)	1(2.00)	46(92.00)
对照组	50	37(74.00)	10(20.00)	3(6.00)	37(74.00)
χ^2 值					5.74
P 值					<0.05

表4 两组产妇并发症发生情况比较 [$n(\%)$]

组别	例数	仰卧位低血压综合征	逆行性感染	压疮	产后5天内子痫复发	总发生率
观察组	50	1(2.00)	0(0.00)	1(2.00)	0(0.00)	2(0.00)
对照组	50	3(6.00)	1(2.00)	5(10.00)	4(8.00)	13(26.00)
χ^2 值						9.49
P 值						<0.05

表5 两组产妇产前产后心理状态比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	HAMA 评分		t 值	P 值
		干预前	干预后		
观察组	50	26.2 ± 3.9	14.4 ± 1.7	8.36	<0.05
对照组	50	25.8 ± 4.1	20.3 ± 2.2	19.61	<0.05
t 值		0.50	15.01		
P 值		>0.05	<0.05		

组别	例数	HAMD 评分		t 值	P 值
		干预前	干预后		
观察组	50	31.9 ± 4.3	17.6 ± 2.4	12.42	<0.05
对照组	50	32.5 ± 4.5	22.7 ± 3.3	20.53	<0.05
t 值		0.68	8.84		
P 值		>0.05	<0.05		

3 讨论

子痫前期是妊娠高血压病致孕产妇死亡和围产儿死亡的主要原因之一。这种多系统疾病主要针对几个器官,包括肾脏、肝脏和大脑^[5]。肾小球内质增生症被认为是先兆子痫的特征性损伤,但也可以在健康的孕妇中发生。胎盘在这种疾病的发展中起着重要作用。与先兆子痫有关的致病机制包括胎盘缺陷、氧化和内质网应激、I型血管紧张素Ⅱ受体自身抗体、血小板和凝血酶激活、血管内炎症、内皮功能障碍和抗血管生成状态等,其中血管生成失衡已成为其发病最重要的因素之一^[6-9]。然而,这种不平衡并非特异于子痫前期,因为它也发生于子宫内生长受限、胎儿死亡、自发性早产等疾病^[10-11]。血管生成失衡的严重程度和时间以及母体易感性可能决定子痫前期的临床表现。

护理干预能在一定程度上影响子痫前期产妇产后。研究表明全面护理能减少重度妊娠期高血压并发急性左心衰竭、产后子痫产妇并发症发生率^[12]。刘丽璇等^[13]对62例重度子痫前期行剖宫产产妇的一项临床研究表明,临床护理路径干预重度子痫前期剖宫产产妇效果理想,能稳定产妇血压水平,减少术后并发症。另一项对72例重度子痫前期产妇的临床研究^[14]表明,全面系统护理能显著降低重度子痫前期产妇相关并发症的发生率,提高新生儿生存质量。陈敏利^[15]对106例子痫前期产妇的临床研究表明,系统护理能明显降低产妇的焦虑抑郁评分,有利于产妇产后。另一项对120例子痫前期产妇的临床研究^[16]表明,系统护理可以有效缓解产妇的紧张、恐惧的心理状态,降低产妇及新生儿并发症的发生。

预见性护理干预是一种护理人员运用护理程序,通过对产妇的分析和风险预判,个体化采取相应的护理措施,达到预防并发症发生,提高护理质量及产妇满意度的护理方式。本研究发现,在常规护理的基础上加用预见性护理后,产妇妊娠结局(子痫、胎盘早剥及产后出血)明显改善,并发症(仰卧位低血压综合症、逆行性感染、压疮及产后5天内子痫复发)显著减少,表明该预见性护理干预对子痫前期产妇产后有明显的改善作用。同时,评估焦虑的HAMA评分及评估抑郁HAMD评分显著降低,表明子痫前期产妇焦虑抑郁状态得到显著缓解。产妇产后疼痛VAS评分显著降低,护理满意度大大增加,表明预见性护理干预能有效提高产妇对医疗服务的满意度。预见性护理减轻了产妇产后主观疼痛程度,可能与产妇精神状态(焦虑抑

郁)改善后,体内激素水平发生改变,进而对同等程度疼痛神经递质的刺激反应不同有关。不仅如此,预见性护理还能有效改善新生儿预后,减少新生儿窒息及宫内窘迫的发生,推测可能与预见性护理干预后产妇产前病情控制更好有关。与传统常规护理相比,辅以预见性护理干预能减少妊娠不良预后事件的发生,减少围产儿不良结局,有利于产科子痫前期母婴预后,值得临床推广。

参 考 文 献

- [1] Kell DB, Kenny LC. A dormant microbial component in the development of preeclampsia[J]. *Frontiers in Medicine*, 2016(3):60.
- [2] Villa PM, Pekka M, Jussi G, et al. Cluster analysis to estimate the risk of preeclampsia in the high-risk prediction and prevention of preeclampsia and intrauterine growth restriction (PREDO) study[J]. *Plos One*, 2017, 12(3):e0174399.
- [3] Mol BW, Roberts CT, Thangaratinam S, et al. Pre-eclampsia[J]. *Lancet*, 2016, 387(10022):999-1011.
- [4] 杨孜, 张为远. 妊娠期高血压疾病诊治指南(2015)解读[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2015, 31(10):886-893.
- [5] Ye Y, Zhou Q, Feng L, et al. Maternal serum bisphenol A levels and risk of pre-eclampsia: a nested case-control study[J]. *European Journal of Public Health*, 2017, 27(6):1102-1107.
- [6] Carter W, Bick D, Mackintosh N, et al. A narrative synthesis of factors that affect women speaking up about early warning signs and symptoms of pre-eclampsia and responses of healthcare staff[J]. *Bmc Pregnancy and Childbirth*, 2017, 17(1):63.
- [7] Keikkala E, Koskinen S, Vuorela P, et al. First trimester serum placental growth factor and hyperglycosylated human chorionic gonadotropin are associated with pre-eclampsia: a case control study[J]. *Bmc Pregnancy and Childbirth*, 2016, 16(1):378.
- [8] Possomato-Vieira JS, Khalil RA. Mechanisms of endothelial dysfunction in hypertensive pregnancy and preeclampsia[J]. *Advances in Pharmacology*, 2016, 77(6):361-431.
- [9] Gonalo MP, Melissa M, Elisa C. Pre-eclampsia and eclampsia: an update on the pharmacological treatment applied in Portugal[J]. *Journal of Cardiovascular Development and Disease*, 2018, 5(1):3.
- [10] Conrad KP, Rabaglini MB, Uiterweer EDP. Emerging role for dysregulated decidualization in the genesis of preeclampsia[J]. *Placenta*, 2017, 60(12):119-129.
- [11] Chau K, Hennessy A, Makris A. Placental growth factor and pre-eclampsia[J]. *Journal of Human Hypertension*, 2017, 31(12):782-786.
- [12] 孙秀梅. 重度妊娠期高血压疾病并发急性左心衰竭、产后子痫的护理研究[J]. *中国医药指南*, 2016, 14(11):272-273.
- [13] 刘丽璇, 许卫纯. 临床护理路径干预对重度子痫前期剖宫产患者血压指标及并发症的影响[J]. *中国现代药物应用*, 2017, 11(6):166-167.
- [14] 王月玲. 全面系统性护理对重度子痫前期产妇并发症及母婴安全的影响[J]. *基层医学论坛*, 2016, 20(27):3877-3879.
- [15] 陈敏利. 系统护理对子痫前期患者心理应激反应及妊娠结局的治疗及预防作用[J]. *河北医药*, 2016(1):148-150.
- [16] 罗龙金. 系统护理对子痫前期患者心理应激反应及妊娠结局的影响[J]. *中国医药科学*, 2016, 6(7):159-162.

(收稿日期:2019-08-20)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2020.09.010

• 妇科与生殖医学 •

卵巢低反应患者实施卵泡期联合黄体期促排卵对妊娠活产率和卵巢反应性的影响分析

李玉林^{1△} 张印星²

1 黄石市第五医院妇产科,湖北 黄石 435005

2 黄石市中心医院(湖北理工学院附属医院)妇产科,湖北 黄石 435000

【摘要】目的 分析卵泡期+黄体期促排卵方案对卵巢低反应患者妊娠活产率及卵巢反应性的影响。方法 选取2016年2月至2019年1月黄石市第五医院诊治的86例卵巢低反应患者资料作回顾性分析。根据促排卵方案不同分为两组,研究组($n=35$)为卵泡期+黄体期促排卵干预方案,对照组($n=51$)为单行卵泡期微刺激促排卵干预方案。对比两组患者获卵数、获卵率等促排卵情况及受精结局、临床妊娠结局,综合评估患者卵巢反应性。结果 研究组患者扳机日P与E₂水平明显高于对照组患者,LH水平低于对照组患者,且研究组患者平均获卵数、可用胚胎数多于对照组患者,差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$);两组患者获得优质胚胎率及成功受精率、异位妊娠率比较,差异无统计学意义($P>0.05$);研究组患者周期取消率低于对照组患者,且临床妊娠率、活产率高于对照组患者,差异具有统计学意义($P<0.05$)。结论 卵泡期+黄体期促排卵干预可调控患者HCG注射扳机日雌激素水平,改善排卵受精情况,提升卵巢反应性,并可显著提升患者临床妊娠率及活产率,值得推广。

【关键词】 卵泡期;黄体期;卵巢低反应;活产率;受精率;周期取消率

【中图分类号】 R714

【文献标识码】 A

Effect of follicular phase combined with luteal phase ovulation induction on the pregnancy live birth rate and ovarian response in patients with low ovarian response LI Yulin^{1△}, ZHANG Yinxing². 1. Department of Obstetrics and Gynecology, Huangshi Fifth Hospital, Huangshi 435005, Hubei, China; 2. Department of Obstetrics and Gynecology, Huangshi Central Hospital (Affiliated Hospital of Hubei Institute of Technology), Huangshi 435000, Hubei, China

【Abstract】 **Objective** To analyze the effect of ovulation induction in the follicular phase and luteal phase on the pregnancy live birth rate and ovarian response in patients with low ovarian response. **Methods** 86 patients with ovarian hyporesponsiveness received in Huangshi Fifth Hospital from February 2016 to January 2019 were retrospectively analyzed. According to the ovulation induction program, they were divided into the control group ($n=51$) and the study group ($n=35$). The control group received single-line follicular micro-stimulation ovulation induction intervention and the study group received follicular phase and luteal phase ovulation induction intervention. The number of eggs, egg-obtained rate and other ovulation induction and fertilization outcomes and clinical pregnancy outcomes were compared between the two groups, and comprehensive assessment of ovarian response was performed. **Results** The P and E₂ levels in the study group were significantly higher than those in the control group, the LH level was lower and the average number of eggs and available embryos in the study group were higher than those in the control group, all with statistically significant differences ($P<0.05$). There was no significant difference in the quality embryo rate, successful fertilization rate and ectopic pregnancy rate between the two groups ($P>0.05$). The cycle cancellation rate of the study group was lower than that of the control group, and the clinical pregnancy rate and live birth rate were higher than those in the control group, with statistically significant differences ($P<0.05$). **Conclusions** Follicular phase and luteal phase ovulation induction can regulate the estrogen level on HCG injection trigger day, improve ovulation and fertilization, ovarian response, and the clinical pregnancy rate and live birth rate, which is worth promoting.

【Key words】 Follicular phase; Luteal phase; Ovarian hyporesponsiveness; Live birth rate; Fertilization rate; Cycle cancellation rate

[△]【通讯作者】李玉林, E-mail: bosindar@sina.com

我国不孕症发生率约为6%~12%^[1],随着辅助生育技术发展,体外受精-胚胎移植(IVF-ET)的广泛应用大大提升了妊娠率^[2]。而约10%~22% IVF女性伴有卵巢低反应,卵巢储备功能较差,患者多以对药物反应性低下、胚胎质量差、获卵数量少等为主要表现,导致临床妊娠率低,约为9%~20%^[3]。因此,对于卵巢低反应患者需予以科学促排卵方案干预,尽可能在较短时间内获得更多优质胚胎,提高妊娠率^[4]。对于卵巢低反应患者,仅在卵泡期进行促排卵治疗,成功率较低,需要新的促排卵技术进行辅助。黄体期促排卵是近年来的一种新方案^[5],实践发现对于卵巢低反应患者黄体期促排卵干预可以获得成熟的卵母细胞并可得到优质胚胎,有效提高胚胎着床率、妊娠率。因此本研究主要对卵泡期+黄体期促排卵干预效果及对患者妊娠活产率的影响进行探讨,了解卵泡期与黄体期促排卵技术联合应用的干预效果,为卵巢低反应患者的治疗提供参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2016年2月至2019年1月黄石市第五医院诊治的86例卵巢低反应患者资料作回顾性分析。据促排卵方式不同分为两组。纳入标准:①患者年龄均超过35岁。②均进行专科检查,不孕年限超过1年,并符合《卵巢低反应的诊断标准和预测》^[5]诊断标准,即满足以下特征中的两点:第一,既往存在卵巢低反应病史,经常规长方案获卵数低于3个;第二,高龄(超过40岁)或存在卵巢低反应高危因素;第三,卵巢储备功能异常,窦卵泡计数不超过5个。③在自然周期使用阴道B超检查,双侧卵巢窦卵泡数不超过5个。④均为单周期促排卵干预。排除标准:①伴有宫腔粘连、复发性流产等严重妇科疾病史;②合并子宫内膜异位症、生殖道畸形等疾病;③严重输卵管积水,且未进行结扎治疗。本研究已获患者及家属签署知情同意,并获黄石市第五医院伦理委员会批准。

1.2 研究方法

1.2.1 分组治疗 对照组单行卵泡期刺激排卵,在患者月经周期开始时第2d~3d,取克罗米芬胶囊(上海衡山药业有限公司,国药准字H31021107,50mg/粒)1粒/次,1次/d口服治疗,持续用药5d,用药后取尿促卵泡素(丽珠医药集团股份有限公司,国药准字H20052130)200IU/d肌肉注射,并在用药期间监测血清FSH水平变化,并取GnRH拮抗剂0.25mg/安培肌肉注射,直到扳机日,若发现直径超过18mm的主导卵泡数量超过2个后,取人绒毛膜促性腺激素(HCG,马鞍山丰原制药有限公司,国药准字H34023361)10000U肌肉注射。研究组卵泡期+黄体期促排卵干预,卵泡期促排卵方式与对照组相同,并在卵泡期取卵后1d,继续指导患者口服克罗米芬胶囊,50mg/d,持续5d,并取200IU/尿促卵泡素肌肉注射,1次/d,用药5d后监测卵泡生长情况,当观测到主导卵泡超过12mm时即可停止口服克罗米芬胶囊,当观测到直径超过18mm主导卵泡数量≥2个时,取HCG10000U肌肉注射。

1.2.2 胚胎移植 卵泡成熟后36h内借助超声引导取卵,并结合男方精子参数合理选择IVF及卵胞浆内单精子注射培养胚胎。在温度为36℃,氧气浓度5%,二氧化碳浓度为6%环境中进行受精卵培养,受精后第3d评估胚胎质量,行全胚冷冻,并在患者下月经周期行解冻移植,患者均移植第3d胚胎,移植胚胎数量最多不超过3个,移植成功后,在自然周期/促排卵周期中,

取黄体酮地屈孕酮片(Abbott Biologicals B.V.,批准文号:H20130110,10mg/片)指导患者每日口服,20mg/次,1次/d;移植后监测患者血清HCG水平差异,移植后2周,患者血清HCG超过25mIU/mL即为生化妊娠;移植后1个月借助B超进行检查,发现子宫腔内妊娠囊出现胎心搏动即视为临床妊娠,对于临床妊娠患者逐渐减少黄体酮支持量,直至孕12周时停止。

1.3 观察指标

①抽取患者扳机日空腹静脉血,制取血清,检查雌二醇(E₂)、孕酮(P)及黄体生成素(LH)等激素水平差异;②对比两组患者平均获卵数、受精率、优质胚胎率、可用胚胎数及周期取消率等排卵受精情况,优质胚胎判定:取卵后第3d,观察卵裂球细胞,碎片少于20%,且卵裂球大小较为均匀即视为优质胚胎;③观察患者临床妊娠率,并对比异位妊娠率及活产率。

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,样本数据进行正态分布和方差齐性检验。计量资料采用 t 检验,以均数标准差($\bar{x} \pm s$)表示;计数资料采用 χ^2 检验,以频数(百分数)[n (%)]表示; $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基线资料比较

对照组51例,年龄范围34岁~44岁,年龄(37.84 ± 2.12)岁,不孕年限范围1年~8年,不孕年限(4.62 ± 2.37)年,其中原发性不孕者12例(23.53%),继发性不孕者39例(76.47%),基础卵泡刺激素(FSH)浓度范围7.14U/L~16.25U/L,基础FSH浓度(12.46 ± 5.11)U/L,双侧卵巢窦卵泡数范围1个~4个,双侧卵巢窦卵泡数(2.72 ± 0.94)个;研究组35例,年龄范围35岁~43岁,年龄(38.12 ± 2.30)岁,不孕年限范围1年~7年,不孕年限(4.01 ± 1.92)年,原发性不孕者7例(20.00%),继发性不孕28例(80.00%),基础FSH浓度范围6.82U/L~15.43U/L,基础FSH浓度(11.96 ± 4.95)U/L,双侧卵巢窦卵泡数范围1个~5个,双侧卵巢窦卵泡数(2.55 ± 0.93)个。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 两组患者扳机日雌激素水平比较

研究组患者扳机日LH水平低于对照组患者, P 与E₂水平明显高于对照组患者,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见表1。

表1 两组患者扳机日雌激素水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	E ₂ (pg/mL)	P (nmol/L)	LH (IU/L)
研究组	35	2210.41 ± 352.46	40.66 ± 7.24	2.97 ± 0.35
对照组	51	1025.54 ± 132.71	7.52 ± 1.63	8.45 ± 1.52
t 值		22.904	32.510	25.577
P 值		0.000	0.000	0.000

2.3 两组患者排卵受精情况比较

研究组患者平均获卵数及可用胚胎数明显多于对照组患者,差异具有统计学意义($P < 0.05$),两组患者获得优质胚胎率及成功受精率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),研究组患者周期取消率明显低于对照组患者,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

0.05)。具体结果详见表2。

2.4 两组患者妊娠结局比较

研究组患者妊娠率明显高于对照组患者,且研究组患者活

产率明显更高,差异具有统计学意义($P < 0.05$),异位妊娠率略低于对照组患者,但差异无统计学意义($P > 0.05$)。具体结果详见表3。

表2 两组患者排卵受精情况比较 [$\bar{x} \pm s / n(\%)$]

组别	例数	获卵数(个)	可用胚胎(个)	优质胚胎率	受精率	周期取消率
研究组	35	3.41 $\pm$ 1.26	2.35 $\pm$ 1.32	14(51.43)	25(65.71)	4(11.43)
对照组	51	1.62 $\pm$ 0.93	1.02 $\pm$ 0.83	27(52.94)	37(72.55)	16(31.37)
t/χ^2 值		8.321	6.210	1.393	0.013	4.626
P 值		0.000	0.000	0.238	0.909	0.031

表3 两组患者妊娠结局比较 [$\bar{x} \pm s / n(\%)$]

组别	例数	临床妊娠率	活产率	异位妊娠率
研究组	35	19(54.29)	10/19(52.63)	5/19(26.32)
对照组	51	15(29.41)	3/15(20.00)	6/15(40.00)
t/χ^2 值		5.372	4.970	0.717
P 值		0.020	0.026	0.397

3 讨论

近年来随着女性工作压力增大,各类妇科疾病发生率均有所提升^[6-8]。不孕症作为世界第3大疾病,影响女性生育功能,随着 IVF-ET 的广泛应用,使不孕症患者妊娠率明显提升^[9]。但对于卵巢低反应患者而言,由于其卵巢多表现为对促性腺激素刺激反应低下的病理状态^[10-11],使得促排卵效果不良,而且卵泡数量少,促性腺激素用量高,血清 E_2 峰值低、周期取消率高^[12-13],大大降低 IVF-ET 临床胚胎率及活产率。因此,对卵巢低反应患者进行促排卵干预,提高卵巢反应性,获得足量、优质卵子,对提高临床妊娠率及活产率具有重要意义^[14]。

本研究发现,研究组患者在黄体期促排卵 HCG 注射扳机日 LH 水平低于对照组卵泡期促排卵患者,且研究组患者 P 、 E_2 水平相比对照组患者明显更高,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。分析其原因为,在内源性 FSH 刺激下,患者卵巢小卵泡逐渐生长,发展至后期时,颗粒细胞数量显著提升,将大大增加 FSH 受体数量^[15],此时,大多卵泡可能已具有良好分泌雌激素能力;而在黄体期继续使用外源性 FSH 刺激,将进一步促进颗粒细胞增殖,同时在高水平孕激素及内源性雌激素联合刺激作用下,将进一步促进雌激分泌速度。而高水平 P 将对 LH 分泌起到一定抑制作用,加之服用克罗米芬后,克罗米芬将与下丘脑受体紧密结合,将刺激 FSH 释放;而高水平 E_2 将使得下丘脑正反馈降低,进一步降低内源性 LH 水平,因此使得黄体期 LH 水平明显低于卵泡期。李玉梅等^[16]在卵泡期联合黄体期促排卵在卵巢储备功能减退患者实施辅助生殖技术中的应用中,通过回顾分析卵巢储备功能障碍 37 例患者资料,患者均在一期促排卵方案失败后行卵泡期 + 黄体期促排卵干预,研究发现患者黄体期 HCG 扳机日 P 、 E_2 水平明显高于卵泡期,且黄体期 HCG 扳机日 LH 水平明显低于卵泡期,与本研究结果基本一致,且该研究发现,低水平 LH,可促使黄体期卵泡继续发育成熟,在黄体期促排卵期间将获得优质卵母细胞及形成高质量优质胚胎,可为卵巢低反应患者临床促排卵干预提供新型思路。

本研究发现,研究组患者平局获卵个数、可用胚胎数明显

高于对照组患者,周期取消率相比对照组更低,差异具有统计学意义($P < 0.05$),原因是在卵泡期促排卵干预结束,将成熟卵泡取出后,在促性腺激素持续刺激作用^[17],可能使患者卵巢中的小卵泡(直径 $< 8\text{mm}$)继续生长,并可在短时间内发育成熟,通过在黄体期继续进行干预,可进一步促进小卵泡成熟,以提升获卵数量,同时可保证每个月经周期充分利用,提升获得可用胎盘数量,降低周期取消率。且本研究发现,两组患者获得优质胎盘率及受精率差异并无统计学意义($P > 0.05$),原因为卵泡期与黄体期获得的卵泡具有相似的发育、生长潜能,所获得的卵细胞品质相差无几,并不会直接影响优质胎盘率及受精率。但黄体期获得成熟卵细胞数量更多,基数较大,因此,可得到更多受精卵及优质胎盘,进一步提升患者临床妊娠几率。刘桂娟等^[18]研究发现,黄体期促排卵患者获卵数、获得优质胚胎数明显高于其他方案组,但患者整体正常受精率差异无统计学意义($P > 0.05$),均保持于 70% 左右,与本研究结果基本一致,进一步说明黄体期促排卵对提高卵巢低反应患者排卵、受精结局意义重大。

本研究发现,研究组患者临床妊娠率、活产率高于对照组患者,差异具有统计学意义($P < 0.05$),但异位妊娠率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),该情况可能与黄体期促排卵方案受精结局更高有关,同时在黄体期时,卵巢低反应患者在接受科学促排卵干预后,同样可获得高质量卵细胞,且黄体期时患者孕激素水平较高,对 LH 分泌有着显著抑制作用,可促进卵细胞发育、受精,以获得优质胚胎,显著提升活产率。韦立红等^[19]在卵泡期 + 黄体期促排卵对卵巢低反应患者活产率影响研究中,通过取不同促排卵患者 713 周期进行研究,发现联合促排卵干预组患者临床妊娠率高于单纯促排卵组患者,与本研究结果相似,但两组患者活产率分别为 17.7% 和 11.6%,联合组患者仅略高于单纯组患者,但差异无统计学意义($P > 0.05$),其情况多与研究样本量选择有关,但联合干预后患者总体活产率将出现一定上升。

综上所述,对卵巢低反应患者进行卵泡期 + 黄体期促排卵,可有效提高卵巢反应性,改善助产、妊娠结局,显著提高活产率,值得推广。

参 考 文 献

- [1] 李玉梅,巴林林,刘冬娥,等. 卵泡期联合黄体期促排卵在卵巢储备功能减退患者实施辅助生殖技术中的应用[J]. 生殖医学杂志, 2014, 23(9): 728-732.
- [2] 张楚,张雪,宋雪梅,等. 黄体期促排卵改善卵巢低反应及卵巢储

- 备功能减退患者助孕结局的效果研究[J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(20):4236-4238.
- [3] 李小兰, 张晓莉, 黄睿, 等. 卵泡期高孕激素状态下促排卵方案在高龄卵巢低反应患者中的治疗结局分析[J]. 生殖医学杂志, 2018, 27(12):42-46.
- [4] Andersen CY, Elbaek HO, Alsbjerg B, et al. Daily low-dose hCG stimulation during the luteal phase combined with GnRHa triggered IVF cycles without exogenous progesterone: a proof of concept trial[J]. Human Reproduction, 2015, 30(10):2387-2395.
- [5] 朱小明, 蔡婕, 黄荷凤. 卵巢低反应的诊断标准和预测[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2006, 22(5):388-390.
- [6] 陈英, 梁辉, 王娜. 微刺激联合黄体期促排卵对卵巢低反应患者体外受精—胚胎移植中的效果观察[J]. 贵州医药, 2018, 42(2):179-181.
- [7] 杨蕾楚, 陈豪英, 习海涛, 等. 两种高孕激素状态下促排方案在卵巢低反应患者中的应用比较[J]. 浙江医学, 2018, 40(24):27-31.
- [8] 陈丽文, 冯若凡. 黄体生成素对控制性超促排卵过程中卵巢慢反应患者临床结局的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2016, 25(11):1189-1192.
- [9] 孙丽君, 赵贝, 胡继君, 等. 三种促排卵方案在体外受精/卵胞质内单精子注射卵巢低反应患者中的应用[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2018, 38(3):186-191.
- [10] 巨瑛, 董杰, 王晓红. 卵泡输出率在预测卵巢对外源性促性腺激素反应性及妊娠结局中的应用[J]. 生殖医学杂志, 2016, 25(10):888-892.
- [11] 杨晓园. 卵泡中期补充重组黄体生成激素或尿人绒毛膜促性腺激素对行体外受精的卵巢反应不良患者的影响——一项前瞻性双盲随机研究[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2017, 65(5):437-437.
- [12] 肖劲松, 速存梅, 曾宪涛. 促性腺激素释放激素抑制剂与促性腺激素释放激素激动剂用于 IVF-ET 中正常反应患者的系统性评价及 Meta 分析[J]. 生殖医学杂志, 2015, 24(10):834-844.
- [13] 龚瑜, 周黎明, 蔡婕, 等. 脱氢表雄酮对卵巢储备功能下降患者卵巢反应性和 IVF-ET 结局的影响[J]. 生殖医学杂志, 2017, 26(7):675-678.
- [14] Wang T, Sun Z, Lim JP, et al. Comparison of luteal phase ovulation induction and ultra-short gonadotropin-releasing hormone agonist protocols in older patients undergoing in vitro fertilization[J]. Libyan Journal of Medicine, 2019, 14(1):1597327.
- [15] 刘一昱, 兰永连, 李颖, 等. 不同促排卵药物黄体期促排卵对卵巢低反应患者卵巢反应性的影响[J]. 中国优生与遗传杂志, 2018, 55(3):59-61.
- [16] 李玉梅, 巴林林, 刘冬娥, 等. 卵泡期联合黄体期促排卵在卵巢储备功能减退患者实施辅助生殖技术中的应用[J]. 生殖医学杂志, 2014, 23(9):728-732.
- [17] 刘英, 林慧, 雷金凤. 黄体期促排卵在卵巢低反应患者中的应用[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(1):148-150.
- [18] 刘桂娟, 焦守凤, 李金翠. 芬吗通在克罗米芬促排卵患者中改善子宫内膜厚度提高临床妊娠率的研究[J]. 中国性科学, 2017, 26(9):110-112.
- [19] 韦立红, 马文红, 李忻琳, 等. 卵泡期联合黄体期促排卵对卵巢低反应患者妊娠活产率的影响[J]. 生殖医学杂志, 2019, 28(1):41-45.

(收稿日期:2019-08-21)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2020.09.011

· 妇科与生殖医学 ·

160 例剖宫产后性功能障碍产妇产性激素表达及其影响因素分析

赵丹丹 张昌清[△] 姜建楠 张桂云 刘馨
十堰市妇幼保健院产科, 湖北 十堰 442000

【摘要】 目的 探讨剖宫产后性功能障碍产妇产性激素表达状况及其影响因素。方法 选取 2015 年 6 月至 2019 年 3 月十堰市妇幼保健院诊治的 160 例剖宫产后性功能障碍产妇产作为研究对象。将这 160 例剖宫产后性功能障碍产妇产设为研究组,另选取同期 60 例剖宫产后无性功能障碍产妇产设为对照组。观察两组产妇产前、产后雌二醇(E₂)、孕酮(P₄)、促卵泡激素(FSH)、黄体生成素(LH)和神经肽 Y(NPY)等性激素表达水平,并分析影响产妇产剖宫产后性功能障碍的单、多因素。**结果** 研究组产妇产后 E₂、P₄、FSH、LH、NPY 水平 [(707.51 ± 32.02) pmol/L, (7.13 ± 1.01) ng/mL, (2.03 ± 0.56) U/L, (3.89 ± 0.95) U/L, (46.29 ± 5.40) ng/L] 均明显低于对照组产妇产的 [(2158.96 ± 88.79) pmol/L, (29.73 ± 3.42) ng/mL, (3.34 ± 0.82) U/L, (5.31 ± 1.14) U/L, (63.15 ± 6.06) ng/L], 两组产妇产后 E₂、P₄、FSH、LH、NPY 水平均明显低于产前, 差异具有统计学意义 (P < 0.05)。两组产妇产年龄、体重、学历等对比, 差异无统计学意义 (P > 0.05); 两组产妇产经产情况、胎数、喂养方式、产后抑郁情况、夫妻关系等对比, 差异具有统计学意义 (P < 0.05)。据 Logistic 多因素分析, 经产、多胎、

【基金项目】 2018 年十堰市科学技术研究与开发项目计划 (18Y109)

[△]**【通讯作者】** 张昌清, E-mail: 289296698@qq.com

母乳喂养、产后抑郁、夫妻不睦均为影响产妇剖宫产后性功能障碍的因素,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

结论 剖宫产后性功能障碍产妇性激素表达水平明显下降。经产、多胎、母乳喂养、产后抑郁、夫妻不睦均为影响产妇剖宫产后性功能障碍的因素,对产妇进行针对性的指导和护理有利于其预后恢复。

【关键词】 性功能障碍;剖宫产;产后;性激素;影响因素

【中图分类号】 R714

【文献标识码】 A

Analysis of sex hormone expression and its influencing factors in 160 patients with sexual dysfunction after cesarean section ZHAO Dandan, ZHANG Changqing[△], JIANG Jiannan, ZHANG Guiyun, LIU Xin. Department of Obstetrics, Shiyen City Maternal and Child Health Hospital, Shiyen 442000, Hubei, China

【Abstract】 **Objective** To investigate the expression of sex hormones and its influencing factors in 160 women with sexual dysfunction after cesarean section. **Methods** A total of 160 women with sexual dysfunction after cesarean section who were admitted to Shiyen City Maternal and Child Health Hospital from June 2015 to March 2019 were selected as the study group, and 60 women without sexual dysfunction after cesarean section were selected as the control group. The expression levels of sex hormones such as prenatal and postnatal estradiol (E_2), progesterone (P_4), follicle stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH) and neuropeptide Y (NPY) in the two groups were recorded, and the single and multiple factors affecting the sexual function after cesarean section were analyzed.

Results Postpartum E_2 , P_4 , FSH, LH, NPY levels in the study group [(707.51 ± 32.02) pmol/L, (7.13 ± 1.01) ng/mL, (2.03 ± 0.56) U/L, (3.89 ± 0.95) U/L (46.29 ± 5.40) ng/L] were significantly lower than those in the control group [(2158.96 ± 88.79) pmol/L, (29.73 ± 3.42) ng/mL, (3.34 ± 0.82) U/L, (5.31 ± 1.14) U/L, (63.15 ± 6.06) ng/L], and the postpartum E_2 , P_4 , FSH, LH and NPY levels in the two groups were significantly lower than those in the prenatal period, with statistically significant differences ($P < 0.05$). There were no significant differences in maternal age, body weight, and education background between the two groups ($P > 0.05$); there were statistically significant differences between the two groups in terms of multiparity, number of fetuses, feeding methods, postpartum depression, and relationship between husband and wife ($P < 0.05$). According to Logistic multivariate analysis, multiparity, multiple births, breastfeeding, postpartum depression, and the relationship between husband and wife were all factors affecting the sexual function after maternal cesarean ($P < 0.05$). **Conclusions** The expression level of sex hormones decreases significantly in women with sexual dysfunction after cesarean section. Multiparity, multiple births, breastfeeding, postpartum depression, and the relationship between husband and wife are factors affecting the sexual function after maternal cesarean, and targeted guidance and care is beneficial to its recovery.

【Key words】 Sexual dysfunction; Cesarean section; Postpartum; Sex hormone; Influencing factor

女性性功能障碍在全世界范围内都属于常见疾病,其定义为女性不能成功得参与到所期望的性行为或是在性行为的过程中无法得到满足的状态,其症状表现主要集中在性欲低下、性交阴部疼痛、性唤起障碍以及性高潮障碍等^[1]。根据我国权威研究数据统计,在我国,女性患者出现性功能障碍主要原因为分娩所导致,患者在进行剖宫产手术后极易出现性功能障碍^[2]。随着医学技术的不断进步与发展,我国越来越多的产妇在生产方式的选择上选择以剖宫产进行,与常规阴道分娩相比较,女性产妇在进行剖宫产手术可以有效降低分娩过程中的身体疼痛感,但同时也极大的增加了产妇产后出现性功能障碍的几率,对于产妇患者预后正常夫妻生活影响较大^[3]。且随着女性的社会地位不断提高,女性性健康问题也逐渐走入人们的视野,分析女性性健康情况以及研究分析产后女性性功能障碍可能存在的诱因成为医学工作者的研究重点^[4]。本研究探讨剖宫产后160例性功能障碍产妇的性激素表达状况及其影响因素。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2015年6月至2019年3月十堰市妇幼保健院诊治的160例剖宫产后性功能障碍产妇作为研究对象。将这160例剖宫产后性功能障碍产妇设为研究组,并选取同期60例剖宫产后

无性功能障碍产妇设为对照组。纳入标准:①产妇孕 ≥ 37 周;②产妇及其家属自愿签署知情同意书;③产妇资料完整且依从性好。排除标准:①产妇泌尿道畸形;②产妇具有严重妊娠疾病;③产妇产前性功能障碍。本研究已获十堰市妇幼保健院医院伦理委员会批准。

1.2 研究方法

对接受研究调查的所有产妇进行一般资料收集,其中包括产妇的年龄、体重、往产情况、产后喂养方式、夫妻关系、产后是否抑郁等等。在资料收集完成后对产妇资料进行 Logistic 回归方程计算,通过数据结果分析产妇产后性功能障碍的影响因素。

在一般资料统计完成后,对接受研究调查的两组产妇进行产前、产后清晨空腹静脉血的抽取,每位产妇抽取5mL,使用离心机对产妇样本离心10min处理,得到上清液置于 -75°C 环境保存备用。对两组患者分别使用放射免疫分析法检测患者雌二醇(E_2),使用电化学发光免疫法检测患者孕酮(P_4)、促卵泡激素(FSH)及黄体生成素(LH),使用酶联免疫吸附试验方法检测神经肽Y(NPY),检测操作均由专业人员遵循操作规程完成。

1.3 观察指标

观察两组产妇产前、产后 E_2 、 P_4 、FSH、LH、NPY等性激素表达水平,并分析影响产妇剖宫产后性功能障碍的单、多因素。

1.4 统计学处理

采用SPSS 17.0软件对相关数据进行统计分析。计量资料采用 t 检验,以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示;计数资料采用 χ^2 检验,以频数(百分数) $[n(\%)]$ 表示; $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组产妇基线资料比较

研究组产妇年龄范围23岁~35岁,年龄(27.03 ± 2.42)岁;孕周范围37周~42周,孕周(39.05 ± 1.15)周。对照组产

妇年龄范围22岁~33岁,年龄(26.32 ± 2.28)岁;孕周范围37周~42周,孕周(39.17 ± 1.33)周。两组产妇年龄、孕周等基线资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

2.2 两组产妇性激素水平比较

研究组产妇产后 E_2 、 P_4 、FSH、LH、NPY水平均明显低于对照组产妇,两组产妇产后 E_2 、 P_4 、FSH、LH、NPY水平均明显低于产前,差异具有统计学意义($P<0.05$)。具体结果详见表1。

表1 两组产妇性激素水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	E_2 (pmol/L)		P_4 (ng/mL)		FSH(U/L)		LH(U/L)		NPY(ng/L)	
		产前	产后	产前	产后	产前	产后	产前	产后	产前	产后
研究组	160	25737.48 $\pm$ 401.42	707.51 $\pm$ 32.02 ^{ab}	171.03 $\pm$ 11.17	7.13 $\pm$ 1.01 ^{ab}	4.49 $\pm$ 0.87	2.03 $\pm$ 0.56 ^{ab}	7.60 $\pm$ 1.29	3.89 $\pm$ 0.95 ^{ab}	78.31 $\pm$ 8.03	46.29 $\pm$ 5.40 ^{ab}
对照组	60	25744.14 $\pm$ 386.83	2158.96 $\pm$ 88.79 ^a	169.12 $\pm$ 10.28	29.73 $\pm$ 3.42 ^a	4.48 $\pm$ 0.76	3.34 $\pm$ 0.82 ^a	7.44 $\pm$ 1.11	5.31 $\pm$ 1.14 ^a	78.68 $\pm$ 7.36	63.15 $\pm$ 6.06 ^a

注:标有“a”项表示,与同组产前比较, $P<0.05$;注:标有“b”项表示,与对照组产后比较, $P<0.05$

2.3 两组产妇剖宫产后性功能障碍单因素分析

两组产妇年龄、体重、学历等对比,差异无统计学意义($P>0.05$);两组产妇产前情况、胎数、喂养方式、产后抑郁情况、夫妻关系等对比,差异具有统计学意义($P<0.05$)。具体结果详见表2。

表2 两组产妇剖宫产后性功能障碍单因素分析[$\bar{x}\pm s/n(\%)$]

项目	研究组 ($n=160$)	对照组 ($n=60$)	t 值	P 值
年龄(岁)	27.03 $\pm$ 2.42	26.32 $\pm$ 2.28	0.672	1.034
体重(kg)	63.19 $\pm$ 3.47	63.28 $\pm$ 3.30	0.592	1.115
经产情况				
经产	44(73.33)	16(26.67)	9.572	0.002
初产	78(48.75)	82(51.25)		
胎数				
单胎	117(73.13)	56(93.33)	7.326	0.007
多胎	43(26.87)	4(6.67)		
学历				
初中及以下	31(19.38)	7(11.67)	1.006	0.715
高中	47(29.37)	12(20.00)		
大专及以上	82(51.25)	41(68.33)		
喂养方式				
母乳	85(53.13)	19(31.67)	7.946	0.006
人工	27(16.87)	11(18.33)		
混合	48(30.00)	30(50.00)		
产后抑郁情况				
有	68(42.50)	19(31.67)	7.135	0.009
无	92(57.50)	41(68.33)		
夫妻关系				
良好	50(31.25)	25(41.67)	7.041	0.010
一般	39(24.38)	15(25.00)		
较差	71(44.37)	20(33.33)		

2.4 产妇剖宫产后性功能障碍的 Logistic 多因素分析

据 Logistic 多因素分析,经产、多胎、母乳喂养、产后抑郁、夫妻不睦均为影响产妇剖宫产后性功能障碍的因素,差异具有统计学意义($P<0.05$)。具体结果详见表3。

表3 产妇剖宫产后性功能障碍的 Logistic 多因素分析

项目	回归系数	标准误	P 值	OR值	95%CI
经产	0.781	0.261	0.005	2.187	1.940~4.233
多胎	1.732	0.262	0.031	5.591	3.151~8.945
母乳喂养	2.026	0.535	0.001	7.527	2.628~22.509
产后抑郁	0.413	0.130	0.006	1.634	1.134~2.2976
夫妻不睦	0.305	0.542	0.025	2.111	1.529~4.641

3 讨论

近年来,随着女性社会地位的提高,女性生理健康情况受到广泛的关注,女性产后性功能障碍也走入了大众视野。有相关研究表明,产妇在经历顺产、剖宫产手术后都会对产后性生活的恢复造成一定程度的影响,约47.9%的产妇在产后出现了并发性功能障碍,情况严重的患者甚至会陷入到产后焦虑、产后抑郁等情况,对患者的产后恢复及产后生活质量造成了较大影响^[5-6]。性是一个比较复杂的概念,其中不仅包含生理、内在等人体因素,也包括着社会、文化等社会因素,是内在与外在的交汇融合^[7]。随着我国生活水平的不断提高,人们思想观念也进一步开放,在生产方式的选择上,选择剖宫产的女性越来越多,产妇对于预后生活质量及性生活质量要求也越来越高^[8-9]。性生活质量的下降使得夫妻感情出现裂痕,导致婚姻问题的出现,影响了家庭生活的和谐,也对社会安定造成了一定的影响^[10]。因此,探究剖宫产术后出现性功能障碍的影响因素显得尤为重要。

产妇在怀孕期内与产后生理指标出现显著变化的是性激素水平的变化,性激素水平指标的变化也同样是性功能障碍的主要指标^[11-12]。为了能够清楚地了解性激素的变化情况是否会对并发性功能障碍产生影响,本研究通过检测 E_2 、 P_4 、FSH、LH和NPY的水平指标,了解各激素水平对性功能障碍造成的影响。检测结果显示,两组产妇在产后均出现了检测激素水平降低的情况,激素水平降低较为明显,剖宫产后并发性功能障碍的产妇激素水平较剖宫产后未并发性功能障碍的产妇水平更低。其中,NPY水平的大幅降低,会影响到体内环境激素的稳定,影响到NPY相关激素的释放,可能是引起产妇性功能障碍的生理原因之一,但具体影响及作用机制仍需进一步深入

探究^[13-14]。

本研究显示,对于造成产妇性功能障碍的影响因素是多方面的,其中主要包括:经产、多胎、产后纯母乳喂养、夫妻生活不和睦、产后焦虑抑郁等等。在产妇经历过一次分娩后,或多胎产妇一次分娩2个及多个胎儿,对于阴道盆腔肌肉的影响无疑是巨大的,出现产后性功能障碍的几率更高^[15];在生产后进行的产妇纯母乳喂养,相较于混合喂养发生性功能障碍的几率更高,原因可能在与女性角色身份的转换,雌激素分泌增多所引起^[16]。另外,在产后进行性生活,性激素水平的降低导致阴道干涩,出现性交疼痛的情况,同样影响到患者产后性生活质量。在上述导致患者出现性功能障碍的影响因素当中,经产、多胎及纯母乳喂养等因素不可避免,故不建议从这几方面着手进行性功能障碍的改善。

除却经产、多胎、纯母乳喂养造成的性功能障碍发生几率变大外,本研究同样发现产后夫妻关系不和睦及产后产妇焦虑抑郁同样会增加产后产妇性功能障碍发生的几率,应当引起足够的重视。在生产分娩后,部分女性承受着生活及身体情况双重压力,生活压力及激素影响较为严重,导致产妇出现焦虑、抑郁等不良情绪的发生,在这种时刻,产妇丈夫及家人应当主动关怀与照顾产妇,平复产妇的压力与情绪,体谅产妇,帮助其分担精神压力,若产妇陷入焦虑、抑郁等不良情绪当中,发生性功能障碍的几率将大幅增加^[17-18]。

综上所述,剖宫产后性功能障碍产妇产性激素表达水平明显下降。影响剖宫产产妇产后性功能障碍的因素诸多,经产、多胎、母乳喂养、产后抑郁、夫妻不睦均为影响因素,对产妇进行针对性的指导和护理有利于减少性功能障碍发生,且对性功能障碍产妇产预后恢复意义重大。

参 考 文 献

- [1] 祁淑彬,招锦兰,方燕玲,等. 产后妇女性功能障碍状况的临床调查[J]. 中国性科学,2017,26(7):104-106.
- [2] 张紫琪,廖碧珍,李明慧,等. 产妇对产后盆底功能与性功能障碍认知现状调查[J]. 护理学杂志,2016,31(4):19-22.
- [3] 洪磊. 剖宫产手术并发症对产妇产生殖健康及性功能的影响[J]. 河南医学研究,2016,25(7):1281-1282.
- [4] Liu F, Xu L, Ying T, et al. Three-dimensional ultrasound appearance

of pelvic floor in nulliparous women and postpartum women one week after their first delivery[J]. Int J Med Sci, 2014, 11(3):234-239.

- [5] Barbara G, Pifarotti P, Facchin F, et al. Impact of mode of delivery on female postpartum sexual functioning: spontaneous vaginal delivery and operative vaginal delivery vs. cesarean section[J]. J Sex Med, 2016, 13(3):393-401.
- [6] 朱琳,李代霞,杨红艳. 顺产、会阴侧切与剖宫产对初产妇产后性功能的影响[J]. 中国性科学,2017,26(10):116-119.
- [7] Nappi RE, Cucinella L. Advances in pharmacotherapy for treating female sexual dysfunction[J]. Expert Opin Pharmacother, 2015, 16(6):875-887.
- [8] 徐佳. 产后性功能障碍发生相关因素及中医综合预防效果分析[J]. 辽宁中医药大学学报,2016,18(11):192-195.
- [9] Scheepe JR, Alamyar M, Pastoor H, et al. Female sexual dysfunction in multiple sclerosis: Results of a survey among Dutch urologists and patients[J]. Neurourol Urodyn, 2015, 23(1):56.
- [10] 黄娟. 剖宫产术对孕妇产后盆底功能及性功能的影响研究[J]. 现代诊断与治疗,2017,28(8):1504-1505.
- [11] Fooladi E, Bell RJ, Whittaker AM, et al. Women's expectations and experiences of hormone treatment for sexual dysfunction[J]. Climacteric, 2014, 17(6):674-681.
- [12] Loh K, Herzog H, Shi YC. Regulation of energy homeostasis by the NPY system[J]. Trends Endocrinol Metab, 2015, 26(3):125-135.
- [13] 龚阳,康萍,胡江华,等. 剖宫产术对孕妇产后盆底结构功能、性功能及相关激素的影响[J]. 中国性科学,2016,25(4):110-114.
- [14] Choi J, Shin DW, Lee S, et al. Dose-response relationship between cigarette smoking and female sexual dysfunction[J]. Obstet Gynecol Sci, 2015, 58(4):302-308.
- [15] 杨明芳,陈磊,赵璐,等. 产后不同时期性功能障碍影响因素分析[J]. 中国性科学,2017,26(7):107-109.
- [16] 刘霞,李欧,王祥珍. 深圳市南山区产后女性性功能障碍调查[J]. 中国计划生育学杂志,2018,26(6):447-450.
- [17] 刘艳. 剖宫产术对产后盆底结构功能、性功能及相关激素水平的影响[J]. 白求恩医学杂志,2018,16(3):285-287.
- [18] Burri A, Lachance G, Williams FM. Prevalence and risk factors of sexual problems and sexual distress in a sample of women suffering from chronic widespread pain[J]. J Sex Med, 2014, 11(11):2772-2784.

(收稿日期:2019-07-12)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2020.09.012

• 妇科与生殖医学 •

甲氨蝶呤联合子宫动脉栓塞治疗内生型剖宫产瘢痕妊娠的临床研究

林海^{1△} 干晓琴¹ 张凌¹ 赵虎² 袁钦钦¹

1 成都市妇女儿童中心医院妇科,成都 610091

2 成都市妇女儿童中心医院介入科,成都 610091

【摘要】目的 探讨甲氨蝶呤(MTX)联合子宫动脉栓塞(UAE)对内生型剖宫产瘢痕妊娠(CSP)治疗

△【通讯作者】林海, E-mail:377025395@qq.com

疗效。方法 选取2018年1月至2018年12月成都市妇女儿童中心医院诊治的92例内生型CSP患者作为研究对象。以随机数字表法分为基础组($n=46$,行UAE治疗),联合组($n=46$,行MTX+UAE治疗)。比较两组患者术中出血量、 β -人绒毛膜促性腺激素(β -HCG)恢复正常时间、住院时间;比较两组患者治疗前后促卵泡生成激素(FSH)、促黄体生成素(LH)、雌二醇(E_2)水平变化,比较两组临床疗效与术后1个月并发症发生率。结果 联合组患者介入栓塞术中出血量、 β -HCG恢复正常时间、住院时间均低于基础组患者,差异具有统计学意义($P<0.05$);两组患者治疗1个月后FSH、LH和 E_2 水平均降低,差异具有统计学意义($P<0.05$),治疗1个月后两组患者间FSH、LH和 E_2 水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);联合组患者总有效高于基础组,差异具有统计学意义($P<0.05$);联合组患者并发症发生率接近基础组,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 在内生型CSP的治疗中MTX联用UAE治疗能够显著降低患者介入栓塞术中出血量、 β -HCG恢复正常时间与住院时间,降低FSH、LH和 E_2 水平,增强疗效,且安全性良好。

【关键词】 甲氨蝶呤;子宫动脉栓塞;剖宫产;瘢痕妊娠

【中图分类号】 R714

【文献标识码】 A

Clinical study of methotrexate combined with uterine artery embolization in the treatment of endogenous cesarean scar pregnancy LIN Hai^{1,Δ}, GAN Xiaoqin¹, ZHANG Ling¹, ZHAO Hu², YUAN Qinqin¹. 1. Department of Obstetrics, Chengdu Women and Children's Central Hospital, Chengdu 610091, Sichuan, China; 2. Department of Intervention, Chengdu Women and Children's Central Hospital, Chengdu 610091, Sichuan, China

【Abstract】 Objective To investigate the therapeutic effect of methotrexate (MTX) combined with uterine artery embolization (UAE) on endogenous cesarean scar pregnancy (CSP). **Methods** 92 patients with endogenous CSP from January 2018 to December 2018 in Chengdu Women and Children's Central Hospital were selected as research objects. These patients were divided into basic group ($n=46$, UAE) and combined group ($n=46$, MTX and UAE). The amount of bleeding, recovery time of β -human chorionic gonadotropin (β -HCG) and hospital stays were compared between the two groups. The levels of follicle stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH), estradiol (E_2) before and after treatment were compared between the two groups. The clinical effects and complication rate at a month after operation were compared between the two groups. **Results** The amount of bleeding during interventional embolization, recovery time of β -HCG, and hospital stays in the combined group were lower than those in the basic group, with statistically significant differences ($P<0.05$). The levels of FSH, LH and E_2 were decreased at a month postoperative, with statistically significant differences compared with those before treatment. ($P<0.05$). There was no statistically significant difference in FSH, LH and E_2 levels between the two groups at a month postoperative ($P>0.05$). The total effective rate in combined group was higher than that in basic group, with statistically significant differences ($P<0.05$). The incidence of complications in the combined group was close to that in the basic group, without statistically significant differences ($P<0.05$). **Conclusions** MTX combined with UAE is of high therapeutic effects and safety in the treatment of endogenous CSPT, which can significantly reduce the amount of bleedings, recovery time of β -HCG and hospital stays as well as the levels of FSH, LH and E_2 .

【Key words】 Methotrexate (MTX); Uterine artery embolism (UAE); Cesarean section; Scar pregnancy

剖宫产瘢痕妊娠(cesarean scar pregnancy,CSP)是指有剖宫产史的女性再次妊娠时受精卵着床于前次剖宫产术后子宫切口瘢痕处,可引发患者阴道大出血、子宫破裂等严重的并发症,若处理不及时可导致患者死亡^[1-2]。通常将CSP分为内生型和外生型,其中内生型CSP是绒毛较浅植入肌层,孕囊深植于切口瘢痕处,向着宫颈或者宫腔生长,妊娠早期可导致子宫破裂或大出血^[3]。临床针对CSP的治疗主要采取药物或者手术治疗。子宫动脉栓塞(uterine artery embolism,UAE)以创伤小、疗效高、操作简单等优势被广泛使用,是目前减少出血保全患者子宫的有效方法^[4]。甲氨蝶呤(methotrexate,MTX)是临床治疗瘢痕妊娠的常用杀胚药物,灌注MTX治疗可以在妊娠处形成高浓度的药物,直接杀死滋养细胞,加快胚胎死亡,提高疗效^[5]。本研究对92例内生型CSP患者开展临床对照试验,将MTX联合UAE与采用UAE治疗的患者进行对比,取得满意效果。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2018年1月至2018年12月成都市妇女儿童中心医院诊治的92例内生型CSP患者作为研究对象。以随机数字表法分为基础组($n=46$)和联合组($n=46$)。纳入标准:①符合内生型CSP诊断标准^[6];②孕期 <8 周且距前次剖宫产时间 >1 年;③无MTX禁忌证;④既往身体健康者;⑤均签署本研究知情同意书。排除标准:①有凝血功能障碍;②有精神性疾病;③在入院前有药物或人工流产;④药物过敏;⑤妊娠滋养细胞疾病。本研究已获成都市妇女儿童中心医院伦理委员会批准。

1.2 研究方法

基础组患者给予明胶海绵颗粒UAE治疗。患者局部麻醉后穿刺股动脉,置入股动脉导管鞘,在患者双侧子宫动脉置入导丝,造影检查后利用明胶海绵颗粒栓塞患者双侧子宫动脉,复查造影栓塞成功后及时拔出导管鞘并快速按压穿刺点包扎

止血,3d~5d清宫术治疗。联合组采用MTX联合UAE治疗方式,局麻穿刺,双侧子宫动脉内采用灌注方式注射MTX100mg,并在明胶海绵颗粒栓塞患者双侧子宫动脉后3~5d进行清宫术治疗。

1.3 观察指标

1.3.1 对比两组治疗后相关数据变化 包括介入栓塞术中出血量、 β -人绒毛膜促性腺激素(β -human chorionic gonadotropin, β -HCG)恢复正常时间、住院时间。

1.3.2 对比两组患者治疗前与治疗1个月后激素水平变化 采用德国罗氏公司的罗氏Cobase411全自动化学发光免疫系统测定治疗1个月后患者的促卵泡激素(follicle stimulating hormone, FSH)、促黄体生成素(luteinizing hormone, LH)、雌二醇(estradiol, E_2)含量,比较治疗前与治疗1个月后激素水平变化。

1.3.3 比较两组患者的临床疗效 对患者进行跟踪,治疗1个月后患者的 β -HCG恢复正常水平,腹痛及出血症状消失记为显效;治疗1个月后患者的 β -HCG明显下降,腹痛及出血症状改善明显记为有效;患者治疗1个月后 β -HCG无明显改变,腹痛及出血症状无改善甚至病情恶化记为无效。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.3.4 对比两组并发症发生率 对两组患者术后进行跟踪随访,记录两组患者术后1月宫腔感染、宫腔粘连例数。

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 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示;计数资料采用 χ^2 检验,以频数(百分数)[$n(\%)$]表示;若理论频数为1~5需校正;等级分布对比采用秩和检验; $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基线资料比较

基础组年龄范围24岁~36岁,年龄(29.45 ± 4.23)岁;

15例患者有1次剖宫产史,31例患者有2次剖宫产史;孕次范围1次~4次,孕次(2.59 ± 0.49)次;前次剖宫产距离此次瘢痕妊娠时间范围1年~6年,前次剖宫产距离此次瘢痕妊娠时间(3.21 ± 0.39)年;停经时间范围39d~60d,停经时间(47.45 ± 8.01)d。联合组年龄范围25岁~39岁,年龄(30.05 ± 5.16)岁;17例患者有1次剖宫产史,29例患者有2次剖宫产史;孕次范围1次~4次,孕次(2.78 ± 0.42)次;前次剖宫产距离此次瘢痕妊娠时间范围1年~5年,前次剖宫产距离此次瘢痕妊娠时间(3.18 ± 0.34)年;停经时间范围40d~56d,停经时间(48.04 ± 8.67)d。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 两组患者治疗后相关结果比较

联合组患者治疗1个月后介入栓塞术中出血量、 β -HCG恢复正常时间、住院时间均低于基础组患者,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见表1。

表1 两组患者治疗后相关治疗结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	介入栓塞术中出血量(mL)	β -HCG恢复正常时间(d)	住院时间(d)
联合组	46	19.28 ± 3.95^a	14.21 ± 2.71^a	13.59 ± 2.65^a
基础组	46	22.87 ± 4.67	30.02 ± 4.95	18.41 ± 3.56
t 值		3.981	19.001	7.366
P 值		0.000	0.000	0.000

2.3 两组患者治疗前后FSH、LH、 E_2 水平比较

与治疗前相比,治疗1个月后两组患者FSH、LH、 E_2 水平均降低($P < 0.05$);治疗1个月后两组患者间FSH、LH、 E_2 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。具体结果详见表2。

表2 两组患者治疗前与治疗1个月后FSH、LH、 E_2 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	FSH(IU/L)		LH(IU/L)		E_2 (pg/mL)	
		治疗前	治疗1个月后	治疗前	治疗1个月后	治疗前	治疗1个月后
联合组	46	24.84 ± 3.81	15.47 ± 3.02^a	23.74 ± 4.18	14.08 ± 2.85^a	310.85 ± 49.29	203.51 ± 40.07^a
基础组	46	24.28 ± 3.59	15.78 ± 3.15^a	23.55 ± 4.01	13.88 ± 3.17^a	313.46 ± 51.07	205.95 ± 40.42^a
t 值		0.726	0.482	0.222	0.318	0.249	0.291
P 值		0.470	0.631	0.824	0.751	0.804	0.772

2.4 两组患者临床疗效比较

两组患者临床疗效比较,差异具有统计学意义($P < 0.05$),联合组总有效率高于基础组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见表3。

表3 两组患者临床疗效比较[$n(\%)$]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率
联合组	46	31(67.39)	15(32.61)	0(0.00)	46(100.00)
基础组	46	16(34.78)	26(56.52)	4(8.70)	42(91.30)
Z/χ^2 值		5.862		4.182	
P 值		0.036		0.041	

2.5 两组患者治疗后并发症发生率比较

两组患者术后1个月并发症发生率比较,联合组接近于基础组,差异无统计学意义($P > 0.05$)。具体结果详见表4。

表4 两组患者术后1个月并发症发生率比较[$n(\%)$]

组别	例数	宫腔感染	宫腔粘连	并发症发生率
联合组	46	1(2.17)	2(4.35)	3(6.52)
基础组	46	2(4.35)	3(6.52)	5(10.87)
χ^2 值		0.137		
P 值		0.711		

3 讨论

随着医学的飞速发展,多元化的分娩方式逐渐呈现在女性面前,其中剖宫产术因其便捷、降低产妇分娩疼痛的特点在产妇分娩过程中被广泛使用^[7]。部分患者在实施剖宫产后再次妊娠可能会出现异位妊娠情况,CSP则是其中一种异常凶险的特殊妊娠,给予患者科学有效的治疗方案是近些年人们关注的重点^[8]。近年来我国剖宫产率上升,CSP发生率也明显增加,并发病严重影响了患者的身心健康^[9]。内生型CSP是孕囊深植于切口瘢痕处,向着宫颈或者宫腔生长,可导致大出血或子宫破裂严重并发症。临床治疗内生型CSP有很多方法,疗效也不尽相同。

本研究发现,联合组治疗后患者介入栓塞术中出血量、 β -HCG恢复正常时间、住院时间均低于基础组,能有效改善内生型CSP患者的临床治疗效果,促进患者尽快康复。联合组治疗1月后FSH、LH、 E_2 水平均低于基础组,可以显著降低内生型CSP患者的激素水平。联合组总有效率明显高于基础组,提示该方案能够显著改善疗效。UAE属于血管介入性治疗,是一种微创疗法,在患者右侧股动脉穿刺进针插入导管,在造影定位下进入双侧子宫动脉,注入栓塞剂达到止血或病灶缺血坏死的目的,目前其以创伤小、疗效高、操作简单等优势被广泛用于妇科疾病治疗中^[10]。相关研究发现^[11-12],CSP患者UAE后再进行清宫术可以有效地减少出血,也是目前保全患者子宫的有效方法,栓塞患者双侧子宫动脉下行支阻断切口瘢痕处异位妊娠胚胎组织供血,使胚胎组织因缺血、缺氧后坏死、脱落,从而减少患者术中大出血风险;采用的明胶海绵颗粒多为中小型栓塞剂,可有效止血,患者一般在14d~21d可吸收明胶海绵颗粒,恢复再通被阻塞的子宫动脉,子宫卵巢功能不受影响。UAE治疗虽然可以阻断异位妊娠胚胎组织的血运,但是保留的胎盘组织可经供血血管再通,从而造成再出血。因此联合其他有效药物一起使用疗效更佳。MTX属于抗代谢类药物是一种叶酸抑制剂,临床常用于杀胚治疗。能够抑制二氢叶酸还原酶,阻碍四氢叶酸的活化,有利于抑制脱氧核糖核酸(Deoxyribonucleic acid,DNA)的合成,干扰核糖核酸(Ribonucleic acid,RNA)和蛋白质合成,抑制CSP患者滋养细胞的增生,进而停止异位妊娠胚胎的发育,使胚胎组织坏死及脱落,可保留年轻患者的生育能力^[13-15]。有研究表明^[16-18],局部MTX灌注治疗可以在妊娠处形成高浓度的药物,使胚胎内部直接进入药物,直接杀死滋养细胞,加快胚胎死亡,快速阻断妊娠发展,疗效能够提高几十倍减少药物副作用,增加治疗成功率;而MTX全身用药治疗则药效较慢,可能与妊娠组织周围的纤维瘢痕组织供血不丰富有关,并且MTX的半衰期短,药物的吸收受到限制,治疗效果则受到影响。因此MTX联合UAE产生协同作用,增强疗效减少大出血等并发症发生,促进患者尽快恢复。本研究中联合组患者的并发症发生率为6.52%,低于基础组的10.87%。

综上所述,对内生型CSP患者采用MTX联合UAE的治疗方式安全性良好效果好。建议有治疗设备条件的医院对内生型CSP患者采用MTX联合UAE治疗,减少术中出血量、 β -HCG恢复正常时间住院时间、激素水平,增强疗效,促进患者康复,

且安全性良好。

参考文献

- [1] 王燕捷,翟妍,张震宇.剖宫产瘢痕妊娠的临床特征与处理结局[J].中华医学杂志,2017,97(13):986-990.
- [2] 杨静,翟妍,张震宇,等.剖宫产瘢痕妊娠应用不同治疗方法临床分析[J].中国病案,2018,19(4):101-104.
- [3] Ash A,Smith A,Maxwell D.Caesarean scar pregnancy[J].Bjog,2007,114(10):253-263.
- [4] 周巾,郭艳萍,李淑英.髂内动脉预置球囊、双侧子宫动脉栓塞对凶险性前置胎盘患者剖宫产术中出血的预防效果比较[J].山东医药,2017,57(39):56-58.
- [5] Cronstein BN. Molecular therapeutics. Methotrexate and its mechanism of action[J]. Arthritis Rheum,1996,39(12):1951-1960.
- [6] 中华医学学会计划生育学分会.剖宫产瘢痕妊娠诊断与治疗共识[J].中华医学杂志,2012,92(25):1731-1733.
- [7] 李楠,王燕,王斌,等.中国部分医疗保健机构剖宫产术使用状况调查[J].中国妇幼保健,2007,22(23):3305-3307.
- [8] Jayaram PM,Okunoye GO,Konje J. Caesarean scar ectopic pregnancy;diagnostic challenges and management options[J]. The Obstetrician and Gynaecologist,2017,19(1):13-20.
- [9] 柯玲,李志英,潘敏,等.基于子宫瘢痕妊娠分型的治疗方案探讨[J].中国计划生育学杂志,2017,25(9):627-629.
- [10] Yang H,Li S,Ma Z,et al. Therapeutic effects of uterine artery embolisation (UAE) and methotrexate (MTX) conservative therapy used in treatment of cesarean scar pregnancy[J]. Arch Gynecol Obstet,2016,293(4):819-23.
- [11] 朱玉胜,田德名,沈婕红. UAE联合清宫术在宫颈妊娠治疗中的价值[J]. 热带医学杂志,2017,17(9):89-91.
- [12] 韩艳,张俊娣,杨露. 子宫动脉栓塞术对剖宫产瘢痕妊娠清宫效果的影响及安全性[J]. 中国计划生育和妇产科,2017,9(2):29-32.
- [13] Riaz RM,Williams TR,Craig BM,et al. Cesarean scar ectopic pregnancy;imaging features, current treatment options, and clinical outcomes[J]. Abdominal Imaging,2015,40(7):2589-2599.
- [14] 周丽红,张菊平. 甲氨蝶呤在异位妊娠腹腔镜术后预防异位妊娠的应用研究[J]. 河北医药,2017,39(6):901-903.
- [15] 赵岩岩,杜佳秋,朴英兰. 胚囊内甲氨蝶呤注射联合刮宫术治疗瘢痕妊娠的临床疗效[J]. 现代妇产科进展,2017,26(2):141-142.
- [16] Ko JKY,Li RHW,Cheung VYT. Caesarean scar pregnancy;a 10-year experience[J]. Australian and New Zealand Journal of Obstetrics and Gynaecology,2015,55(1):64-69.
- [17] 焦方杰,黄蕾,邱爽. 宫内局部注射与肌内注射甲氨蝶呤治疗剖宫产瘢痕妊娠的疗效对比观察[J]. 中国计划生育学杂志,2018,26(07):65-68.
- [18] 吉文倩,何娟,刘亚敏. 甲氨蝶呤两种给药方式联合清宫术治疗剖宫产瘢痕妊娠的疗效比较[J]. 中国药房,2017,28(24):3380-3383.

(收稿日期:2019-08-26)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2020.09.013

• 妇科与生殖医学 •

晚期妊娠孕妇骨盆带疼痛特点及对日常生活的影响

章晓华[△] 孙冬梅 陈志刚

海安市人民医院产科,江苏 海安 226600

【摘要】 目的 探究晚期妊娠孕妇骨盆带疼痛特点及对日常生活的影响。**方法** 选取2018年2月至2019年2月海安市人民医院诊治的110例晚期妊娠孕妇作为研究对象。分析其骨盆带疼痛特点、骨盆带疼痛对日常生活与负性情绪的影响。**结果** 晚期妊娠孕妇中常见骨盆带疼痛部位为骨盆后方,占73.96%;最强疼痛、平均疼痛评分均属于中度疼痛;骨盆带疼痛对日常生活的影响总分(3.98 ± 2.10)分,其中受骨盆带疼痛影响最大的是睡眠方面,评分(5.67 ± 3.21)分;晚期妊娠孕妇骨盆带疼痛的SAS评分(52.43 ± 5.46)分,SDS评分(54.35 ± 4.38)分。**结论** 晚期妊娠孕妇骨盆带疼痛发生率较高,其疼痛强度属于中等程度,骨盆带疼痛会对患者的日常生活造成极大的不利影响,同时会使晚期妊娠孕妇产生负性情绪。

【关键词】 晚期妊娠;骨盆带疼痛;日常生活;负性情绪

【中图分类号】 R714

【文献标识码】 A

Characteristics of pelvic pain in late pregnant women and its effect on daily life ZHANG Xiaohua[△], SUN Dongmei, CHEN Zhigang. Department of Obstetrics, Hai'an People's Hospital, Hai'an 226600, Jiangsu, China

【Abstract】 Objective To explore the characteristics of pelvic pain in late pregnant women and its influence on daily life. **Methods** 110 women in late pregnancy admitted into Hai'an People's Hospital from February 2018 to February 2019 were selected as the study subjects. The characteristics of pelvic pain and the effects of pelvic pain on daily life and negative emotions were analyzed. **Results** The most common pelvic pain in late pregnant women was the posterior part of pelvis, accounting for 73.96%. The strongest pain and average pain score were moderate pain. The total impact score of pelvic pain on daily life was (3.98 ± 2.10) points, where sleep was most affected by pelvic pain, and the score was (5.67 ± 3.21) points. The SAS score of pelvic pain in late pregnant women was (52.43 ± 5.46) points and the SDS score was (54.35 ± 4.38) points. **Conclusions** The incidence of pelvic pain among women in late pregnancy is high, and the intensity of pelvic pain is moderate. Pelvic pain has a great adverse impact on the daily life of patients, which will cause negative emotions.

【Key words】 Late pregnancy; Pelvic pain; Daily life; Negative emotions

妊娠、分娩属于正常生理现象,但对于孕妇与家庭来说是一件重大事件。孕妇随着孕期增长,其心理、生理均出现变化,妊娠早期常因出现恶心、呕吐等表现而导致其身心疲惫,临近产期其心理状态会越来越差,进而出现焦虑、抑郁等负性情绪,给孕产妇带来不同程度的应激反应^[1-2]。孕妇在分娩前后的情绪变化会对其健康、生活质量带来极大影响^[3]。骨盆带疼痛指孕妇在妊娠期间或在产后一段时间内躯体骨性骨盆环前方或后方出现的持续性骨骼、肌肉疼痛等^[4]。孕妇由于妊娠,其心理与生理均出现变化,再加上骨盆带的疼痛感,会对其生活质量产生严重的负面影响,甚至会影响到产妇产后的健康,使其出现妊娠期高血压、早产、胎儿宫内窘迫及产前后出血等不良事件^[5-6]。近年来相关研究表明,骨盆带疼痛会增加产妇产后抑郁的风险程度,同时对于母婴的感情也会产生不利影响。因此对于晚期妊娠孕妇给予有效干预措施显得尤其重要,但在制定相关干预前,还需要对晚期妊娠孕妇的心理、生理方面进

行评估,以便制定合理、有效的干预措施^[7]。在本研究中,选取晚期妊娠孕妇作为研究对象,探讨骨盆带疼痛特点、骨盆带疼痛对日常生活的影响及负性情绪等指标的变化情况。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2018年2月至2019年2月海安市人民医院诊治的110例晚期妊娠孕妇作为研究对象。年龄范围18岁~40岁,年龄(25.34 ± 6.26)岁;孕周范围28周~40周,孕周(32.32 ± 3.21)周;生育史:未生育63例,已生育47例;文化水平:初中及以下21例,高中30例,大专28例,本科及以上31例。纳入标准:①均符合晚期妊娠诊断标准;②年龄均>18岁,孕周范围28周~40周;③骨盆测量、胎儿电子监护均为正常;④不存在剖宫产指征;⑤无其他产科并发症或内外科合并症;⑥均具有一定的阅读、理解能力,可独立填写相关问卷;⑦孕妇及其家属均自愿参与本研究,并签署知情同意书。排除标准:①伴随妊娠期糖尿病、妊娠高血压综合征、先兆子痫或子痫等疾病;②存在明显心理病理改变;③存在语言交流障碍;④伴随精神障碍性疾病。本研究经海安市人民医院伦理委员会审批。

【基金项目】 南通市科技计划项目(S9905)

[△]**【通讯作者】** 章晓华, E-mail: vhuflbj@163.com

1.2 研究方法

对于所有入组的孕妇进行培训,采用统一指导语言向其详细说明视觉模拟评分法(visual analogue scale,VAS)、简明疼痛量表(brief pain inventory,BPI)、焦虑自评量表(self-rating anxiety scale,SAS)、抑郁自评量表(self-rating depression scale,SDS)等量表的内容及其填写方式,让孕妇在在无干扰的情况下完成相关量表的填写。

1.3 观察指标

1.3.1 骨盆带疼痛特点 骨盆带疼痛部位通常有耻骨联合、骨盆后方、耻骨联合与骨盆后方。采用VAS^[8]对孕妇的疼痛程度进行评价,用10cm线段,在线段两端分别标上“无疼痛”与“重度疼痛”,引导孕妇按照自身感受在线段上进行标记,以表示自己的疼痛强度。得分范围为0分~10分,0分表示无疼痛,1分~3分表示轻度疼痛,4分~6分表示中度疼痛,7分~10分表示重度疼痛。

1.3.2 骨盆带疼痛对日常生活的影响 采用BPI^[9]与VAS对孕妇骨盆带疼痛对日常生活的影响进行评价,量表内容主要包括睡眠、娱乐、工作、散步、心情、一般活动、与他人关系等7个维度,每个维度评分均为0分~10分。

1.3.3 负性情绪 采用SAS^[10]与SDS^[10]对孕妇的负性情绪进行评价,其中SAS标准分≤50分为无焦虑,50分~59分为轻度焦虑,60分~69分为中度焦虑,≥70分为重度焦虑;SDS标准分≤53分为无抑郁,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。

2 结果

2.1 96例孕妇基线资料统计

110例孕妇中共有96例患有骨盆带疼痛,其发生率为87.27%。96例患有骨盆带疼痛晚期妊娠孕妇中年龄范围19岁~37岁,年龄(26.98±4.58)岁;孕前体重指数范围17.05~27.65,孕前体重指数(21.65±3.43);孕周范围29周~40周,孕周(32.98±2.35)周;其中未生育56例,已生育40例。

2.2 96例孕妇骨盆带疼痛特点

晚期妊娠孕妇中常见骨盆带疼痛部位为骨盆后方,占73.96%;最强疼痛、平均疼痛评分均属于中度疼痛。具体结果详见表1。

表 1 96 例孕妇骨盆带疼痛特点[n (%)/ $\bar{x} \pm s$]		
项目	疼痛构成比	疼痛评分
疼痛部位		
耻骨联合	10 (10.42)	
骨盆后方	71 (73.96)	
耻骨联合与骨盆后方	15 (15.63)	
疼痛程度		
最强疼痛		6.36 ± 2.43
平均疼痛		4.42 ± 1.87

2.3 96例孕妇骨盆带疼痛对日常生活的影响

骨盆带疼痛对日常生活的影响总均分为(3.98±2.10)分,其中受骨盆带疼痛影响最大的是睡眠方面,评分为(5.67±3.21)分。具体结果详见表2。

表 2 96 例孕妇骨盆带疼痛对日常生活的影响($\bar{x} \pm s$)	
项目	项目评分
睡眠	5.67 ± 3.21
娱乐	4.32 ± 2.54
工作	4.21 ± 2.09
散步	4.05 ± 2.24
心情	3.78 ± 2.20
一般活动	3.45 ± 1.92
与他人关系	2.12 ± 1.23
总均分	3.98 ± 2.10

2.4 96例孕妇骨盆带疼痛对负性情绪的影响

晚期妊娠孕妇骨盆带疼痛的SAS评分为(52.43±5.46)分,SDS评分为(54.35±4.38)分。表明孕妇骨盆疼痛会引发轻度焦虑及抑郁情绪。

3 讨论

3.1 晚期妊娠孕妇的骨盆带疼痛特点

孕妇在孕期通常会出现不同程度的疼痛,包括头痛、胃腕部烧灼痛、乳房发胀刺痛等孕早期疼痛,圆韧带牵拉痛、子宫不规则无痛性收缩等孕中期疼痛,耻骨联合疼痛、外阴部疼痛、坐骨神经痛、腰痛、临产时宫缩痛等孕晚期疼痛,均会对孕妇的生活质量、负性情绪等产生严重影响^[11]。骨盆带疼痛常好发于孕妇的骨盆后方,发生于机体耻骨联合部位的疼痛较为少见,其主要表现为机体腰部、臀部及大腿后方出现刺痛与灼烧感^[12]。目前,对于骨盆带疼痛诸多学者认为是多种因素共同作用的结果,其中松弛素与孕酮水平对于机体骨盆韧带的作用是较为明确的,但与骨盆带疼痛之间的联系并未达到统一标准^[13]。在本研究中,晚期妊娠孕妇中常见骨盆带疼痛部位为骨盆后方,占73.96%;最强疼痛、平均疼痛评分均属于中度疼痛。其原因为妊娠晚期由于腹部增大、体质量增加,使其骨盆区域压力过大,增加骨盆带疼痛发生率。同时在本研究中,孕妇的骨盆带疼痛属于中度疼痛,与诸多学者的研究一致。对于中度疼痛晚期妊娠孕妇若能采取有效措施,仍可有效减轻其疼痛感,改善孕妇的生活质量。

3.2 晚期妊娠孕妇骨盆带疼痛对日常生活的影响

晚期妊娠(28周~40周)为孕妇各器官功能的负荷达到孕期最高值、体型变化最明显的时期。相关研究表明,妊娠晚期是孕妇发生心理应激的危险时期,不良心理状态会通过机体内分泌、免疫等机制影响孕妇各系统、各器官的功能^[14]。当孕妇长时间处于焦虑、紧张及抑郁等不良心理状态时,其应激过强,进而会导致机体产生一系列神经内分泌反应,使孕妇的心脏负荷加重、子宫血管收缩等,最终导致胎儿宫内窘迫等后果^[15]。睡眠为孕妇最为基本的生理需求,在受到干扰后对于孕妇机体的影响最为明显。但孕妇在出现骨盆带疼痛后,由于疼痛感会使其难以入睡,严重影响孕妇的睡眠质量。在本研究中,骨盆带疼痛对日常生活的影响总分为(3.98±2.10)分,其中受骨盆带疼痛影响最大的是睡眠,评分为(5.67±3.21)分。其原因为孕妇孕10周左右,发育中的胎儿会产生松弛素,该激素会使孕妇的骨盆连接在一起的韧带松弛,同时在怀孕期间,雌激素、孕酮水平的提高也会导致机体出现松弛效果,但若机体韧带伸展过度,会对孕妇带来一定影响^[16]。此外,孕妇随着孕周增加,其腹部增大、隆起,其骨盆会往前推进,下背部的曲线变得更为明

显,上述情况会对孕妇的骨盆内、骨盆周围的肌肉与韧带造成极大压力,使孕妇难以顺利完成各项日常活动。

3.3 晚期妊娠孕妇骨盆带疼痛对孕妇负性情绪的影响

焦虑、抑郁等负性情绪时孕妇妊娠心理障碍的主要表现,孕妇出现负性情绪的原因主要包括初产妇缺乏分娩、育儿经验,担心新生儿畸形,因产前合并症出现焦虑情绪或在孕晚期身体负担加重,出现皮肤瘙痒或水肿等,进而使其出现负性情绪。相关研究显示,孕妇的产前焦虑、抑郁等会直接影响到母体、胎儿的生命健康,可导致孕妇出现多种妊娠并发症。孕妇在孕期的心理应激还会影响到新生儿认知与情感的发育,导致其行为功能。且对于子代远期生长发育、心理健康等均产生不同程度的影响^[17]。在本研究中,晚期妊娠孕妇骨盆带疼痛的SAS评分为 (52.43 ± 5.46) 分,SDS评分为 (54.35 ± 4.38) 分。其原因为部分妊娠晚期孕妇会对胎儿的性别极为重视,害怕因胎儿性别而受到家人的冷漠对待,或担心怀孕会导致身材变形影响日后的形象美观等,同时由于部分孕妇对于妊娠相关知识导致对未来的分娩过程中母婴安全担忧。再加上晚期妊娠孕妇由于骨盆带疼痛对机体的影响,使孕妇每日均处于疼痛之中,进而加重其负性情绪^[18]。

综上所述,晚期妊娠孕妇与正常妊娠孕妇相比,晚期妊娠孕妇具有较高骨盆带疼痛患病率,其疼痛强度多为中等程度,且骨盆带疼痛会对患者的日常生活带来极大的不利影响,同时会使晚期妊娠孕妇产生负性情绪。

参 考 文 献

- [1] 张晓旭,李小妹,李渊彬,等. 869名城市女性孕期妊娠压力影响因素研究[J]. 护理学报,2019,26(04):1-5.
- [2] 高继红. 晚期妊娠并发高脂血症重症急性胰腺炎临床分析[J]. 中国现代药物应用,2019,13(06):44-45.
- [3] Woon FC, Chin YS, Ismail IH, et al. Vitamin D deficiency during pregnancy and its associated factors among third trimester Malaysian pregnant women[J]. PLoS One,2019,14(6):e0216439.
- [4] 李丽华. 动态血糖监测在中、晚期妊娠糖尿病孕妇中的护理及应用体会[J]. 糖尿病新世界,2016,19(10):153-154.

- [5] 张哈英,魏卫红,徐晓波. 宫颈扩张球囊在晚期妊娠引产术中的应用效果[J]. 中国临床护理,2017,9(5):413-415.
- [6] 张淑珍,金卓杏,陈晓方,等. 晚期妊娠孕妇B族链球菌感染状况及妊娠结局分析[J]. 中华医院感染学杂志,2017,27(12):2801-2804.
- [7] 于晓丽,李斌. 晚期妊娠合并心脏病发生心力衰竭相关危险因素研究[J]. 中国妇幼保健,2016,31(5):916-918.
- [8] Bradford BF, Cronin RS, McKinlay CJD, et al. A diurnal fetal movement pattern: Findings from a cross-sectional study of maternally perceived fetal movements in the third trimester of pregnancy[J]. PLoS One,2019,14(6):e0217583.
- [9] 关晓琳,张晓薇,杜培,等. 中晚期妊娠孕妇盆底二维超声特点与压力性尿失禁的相关性[J]. 实用医学杂志,2017,33(7):1152-1155.
- [10] 李叶. 量化饮食指导在中晚期妊娠孕妇中的应用[J]. 上海护理,2016,16(3):32-34.
- [11] 朱维纳. 晚期妊娠羊水过少的妊娠结局临床观察[J]. 中国医药指南,2018,16(31):5-6.
- [12] You Y, Yan SQ, Huang K, et al. Pregnancy intention and pregnancy-related anxiety in the second and third trimester: a birth cohort study[J]. Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi,2017,38(9):1179-1182.
- [13] 钱玲. 认知和行为教育对中晚期妊娠孕妇情绪管理和自护技能的影响[J]. 中国卫生标准管理,2018,9(17):178-180.
- [14] 刘红燕. 妊娠中晚期焦虑水平调查及相关因素分析[J]. 齐鲁护理杂志,2017,23(3):67-69.
- [15] 巫荣萍. 改良式水囊引产在晚期妊娠计划分娩的临床应用观察[J]. 中西医结合心血管病电子杂志,2019,7(3):173-174.
- [16] 李彦林. 一次性宫颈扩张球囊对晚期妊娠促宫颈成熟及引产效果研究[J]. 实用妇科内分泌电子杂志,2019,6(7):74,78.
- [17] Zhang YW, Gao H, Huang K, et al. A cohort study on association between the first trimester phthalates exposure and fasting blood glucose level in the third trimester[J]. Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi,2017,38(3):388-392.
- [18] 李丽. 不同妊娠期孕妇甲状腺激素水平的变化情况探究[J]. 中外医学研究,2018,16(32):52-53.

(收稿日期:2019-07-18)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2020.09.014

• 妇科与生殖医学 •

盐酸二甲双胍联合门冬胰岛素治疗对妊娠糖尿病孕妇生产结局的影响

张瑞珍[△] 张世叶

日照市中医医院产科,山东 日照 276800

【摘要】目的 观察盐酸二甲双胍联合门冬胰岛素治疗对妊娠糖尿病(GDM)患者胰岛素抵抗和生产结局的影响。方法 选取2016年7月至2019年2月日照市中医医院诊治的106例GDM患者作为研究对象。采用随机数字表法将其随机分为观察组($n=53$)和对照组($n=53$)。两组患者均给予门冬胰岛素皮下注射治疗,观察组同时给予盐酸二甲双胍。比较两组患者治疗前和治疗1个月后空腹血糖(FPG)、空腹胰岛素(FINS),

[△]【通讯作者】张瑞珍,E-mail:youxian0088@126.com

比较治疗1个月后胰岛素抵抗程度[稳态模式胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、稳态模式胰岛素分泌指数(HOMA-β)、胰岛素混合敏感指数(ISIcomp)]、脐血流阻力参数[搏动指数(PI)、阻力指数(RI)、收缩期最大血流速度(S)/舒张末期血流速度峰值(D)]、血清一氧化氮(NO)水平和血清内皮素-1(ET-1)水平,比较治疗前后两组患者的血清RBP4、Apelin水平;记录并比较两组患者妊娠情况及新生儿情况。**结果** 治疗后观察组患者的FPG和FINS分别为 (4.57 ± 1.02) mmol/L和 (14.39 ± 2.31) mIU/L,低于治疗前,且低于对照组患者的 (5.26 ± 1.14) mmol/L和 (17.65 ± 2.23) mIU/L,差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$);治疗1个月后观察组患者的HOMA-IR、HOMA-β均低于对照组患者,而ISIcomp则高于对照组,差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$);观察组患者治疗后脐动脉超声参数均低于对照组患者,其血清NO水平高于对照组患者,ET-1水平则低于对照组患者,差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$);治疗1个月后,观察组患者血清RBP4、Apelin水平分别为 (26.58 ± 5.04) μg/mL和 (236.32 ± 61.56) ng/L,相比治疗前均降低,且低于治疗后对照组患者的 (32.72 ± 4.29) μg/mL和 (325.16 ± 62.73) ng/L,差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$);观察组患者低血糖、羊水过多、胎膜早破和妊娠期高血压疾病的发生率均明显低于对照组患者,其早产儿、其新生儿窒息和新生儿死胎的发生率均明显低于对照组新生儿,其新生儿出生体重明显高于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$),两组患者剖宫产率及新生儿高胆红素血症、巨大儿的发生率与对照组相比,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。**结论** 妊娠糖尿病患者胰岛素抵抗的发生与RBP4、Apelin血清水平有关,而盐酸二甲双胍联合门冬胰岛素治疗妊娠糖尿病能明显改善患者血清RBP4、Apelin水平,改善胰岛素抵抗程度,同时还能降低脐血流阻力,进而改善生产结局,其治疗安全有效,值得临床推广应用。

【关键词】 妊娠糖尿病;门冬胰岛素;盐酸二甲双胍;胰岛素抵抗;视黄醇结合蛋白4;Apelin

【中图分类号】 R714

【文献标识码】 A

Effect of metformin hydrochloride combined with insulin aspart on the outcome of pregnant women with gestational diabetes mellitus ZHANG Ruizhen[△], ZHANG Shiye. Department of Obstetrics, Rizhao Hospital of Traditional Chinese Medicine, Rizhao 276800, Shandong, China

【Abstract】 **Objective** To observe the effect of metformin hydrochloride combined with insulin aspart on the insulin resistance and pregnancy outcomes of patients with gestational diabetes mellitus (GDM). **Methods** A total of 106 GDM patients treated in Rizhao Hospital of Traditional Chinese Medicine from July 2016 to February 2019 were randomly divided into control group (53 cases) and observation group (53 cases). All the patients in the two groups were given subcutaneous injection of insulin aspart, on which basis, the observation group received administration of metformin hydrochloride. Fasting blood glucose (FPG), fasting insulin (FINS), serum RBP4 and Apelin levels were compared between the two groups before and after 1 months of treatment. The level of insulin resistance [(steady mode insulin resistance index (HOMA-IR), homeostasis mode insulin secretion index (HOMA-β), insulin sensitivity index (ISIcomp)], resistance parameters of umbilical blood flow, serum nitric oxide (NO) level and serum endothelin -1 (ET-1) level in the two groups after 1 month of treatment were compared. The pregnancy and neonatal condition of the two groups were recorded and compared. **Results** After treatment, the FPG and FINS in the observation group were (4.57 ± 1.02) mmol/L and (14.39 ± 2.31) mIU/L, respectively, which were significantly lower than those before treatment, and significantly lower than those in the control group [(5.26 ± 1.14) mmol/L, (17.65 ± 2.23) mIU/L], all with statistically significant differences (all $P < 0.05$). After 1 month of treatment, the HOMA-IR and HOMA-β in the observation group were significantly lower than those in the control group, while the ISIcomp was significantly higher than that in the control group, with statistically significant differences (all $P < 0.05$). The umbilical artery ultrasound parameters in the observation group were significantly lower than those in the control group, the serum NO level in the observation group was significantly higher than that in the control group, while the ET-1 level in the observation group was significantly lower than that in the control group, with statistically significant differences (all $P < 0.05$). After 1 month of treatment, serum RBP4, Apelin level of the observation group were (26.58 ± 5.04) g/mL and (236.32 ± 61.56) ng/L, which were significantly lower than those before treatment, and significantly lower than those in the control group [(32.72 ± 4.29) g/mL, (325.16 ± 62.73) ng/L], all with statistically significant differences (all $P < 0.05$). The incidence of hypoglycemia, excessive amniotic fluid, premature rupture of membranes and pregnancy induced hypertension in the observation group were significantly lower than those of the control group, the incidence of premature infants, neonatal asphyxia and neonatal stillbirth were significantly lower than those of the control group, and the birth body mass of the newborns was significantly higher than that of the control group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). There were no statistically significant differences in the incidence of neonatal hyperbilirubinemia and macrosomia between the two groups (all $P > 0.05$). **Conclusions** The occurrence of

insulin resistance in patients with gestational diabetes mellitus is related to the serum levels of RBP4 and Apelin. Metformin hydrochloride combined with insulin asparag in the treatment of gestational diabetes mellitus can significantly improve the serum levels of RBP4 and Apelin, improve insulin resistance, reduce umbilical blood flow resistance, and improve production solutions, safe and effective and worthy of clinical application.

【Key words】 Gestational diabetes mellitus (GDM); Insulin aspart; Metformin hydrochloride, Insulin resistance; Retinol binding protein 4; Apelin

妊娠糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)是妊娠期常见的一种发病机制尚不完全明确的并发症,其不仅会引发多种严重的母婴并发症,导致不良妊娠结局的发生,还会大大增加产后转化为2型糖尿病的风险^[1]。目前国内外很多研究均胰岛素抵抗参与了GDM的发生和发展,随着孕周的增加,患者体内的抗胰岛素样物质种类和分泌量均不断增加,这会导致外源性补充胰岛素的血糖控制效果受到较大影响^[2]。控制血糖是治疗GDM的关键,探索更为有效的GDM治疗方法对于改善GDM母婴结局意义重大。胰岛素在GDM治疗中已经得到广泛的应用,但单一的治疗方法效果往往有限,尤其对存在胰岛素抵抗的患者^[3-4]。盐酸二甲双胍作为一种胰岛素增敏剂在2型糖尿病治疗中效果确切,但有关其在GDM中的应用仍缺乏有力的临床依据。视黄醇结合蛋白4(retinol-binding protein4, RBP4)是新近发现的由脂肪和肝组织分泌的一种具有糖脂代谢调节作用的脂肪因子,Apelin是孤儿G蛋白偶联受体——血管紧张素受体样蛋白J受体的内源性配体,也是一种由脂肪细胞分泌的新型脂肪因子,研究发现二者均与IR有关,可能参与了GDM及其并发症的发生和发展^[5-6]。基于此,本研究就盐酸二甲双胍联合门冬胰岛素治疗对GDM患者胰岛素抵抗、生产结局及血清RBP4、Apelin水平影响进行观察和探讨,以明确其治疗效果,为临床应用提供依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2016年7月至2019年2月日照市中医医院诊治的106例GDM患者作为研究对象。采用随机数字表法将其随机分为观察组($n=53$)和对照组($n=53$)。纳入标准:①妊娠期糖尿病[通过口服75g葡萄糖耐量试验(oral glucose tolerance test, OGTT)确诊,符合中华医学会妇产科学分会产科学组制定的《妊娠合并糖尿病诊治指南(2014)》中的诊断标准^[7]];②血糖通过单纯的饮食和运动控制难以达标;③单胎妊娠。排除标准:①存在糖尿病急性并发症;②骨折;③免疫性疾病;④既往6个月内服用过钙剂和(或)盐酸二甲双胍治疗。本研究已获患者及家属签署知情同意,并获日照市中医医院伦理委员会批准。

1.2 研究方法

所有患者均接受饮食和运动干预,为患者提供合理的饮食运动治疗方案,同时均给予门冬胰岛素[诺和锐(笔芯),诺和诺德(中国)制药有限公司,国药准字J20150073,3mL:300IU]皮下注射治疗,紧临餐前注射,皮下注射,总剂量为 $0.3\text{U}/(\text{kg}\cdot\text{d})\sim 0.4\text{U}/(\text{kg}\cdot\text{d})$,注射后10min进食含有碳水化合物食物,同时监测餐后2h血糖水平,并根据监测结果对餐前胰岛素用量进行调节。观察组在上述治疗基础上给予盐酸二甲双胍治疗(中美上海施贵宝制药有限公司,国药准字H20023370,0.5g/片),0.5g/次,2次/d,至胎儿出生后停止用药。

1.3 观察指标

①检测并比较两组患者治疗前和治疗1个月后空腹血糖(fasting plasma glucose, FPG)、空腹胰岛素(fasting insulin, FINS),采集患者空腹外周血和餐后0.5h、1h、2h、3h外周血,应用葡萄糖氧化酶法测定FPG,应用放射免疫法测定FINS,试剂盒来自于美国R&D公司,严格按照说明书进行操作。计算两组患者治疗1个月后胰岛素抵抗程度,包括稳态模式胰岛素抵抗指数(HOMA-IR), $\text{HOMA-IR} = \text{FPG} \times \text{FINS} / 22.5$;稳态模式胰岛素分泌指数($\text{HOMA-}\beta$), $\text{HOMA-}\beta = 20 \times \text{FINS} / (\text{FPG} - 3.5)$ 、胰岛素混合敏感指数(insulin sensitivity index, ISI), $\text{ISI} = 1 / \text{FPG} \times \text{FINS}$ 。②治疗1个月后由超声科医师对两组患者应用Sequitia 512多普勒彩色超声(探头频率为3.5MHz)监测脐血流阻力参数,严格质控超声检查,指标包括搏动指数(PI)、阻力指数(RI)、收缩期最大血流速度(S)和舒张末期血流速度峰值(D),计算 S/D ;同时抽取两组患者静脉血,3000r/min离心10min,取上层血清,置于 -20°C 冰箱中保存待测一氧化氮(NO)和内皮素-1(ET-1),应用硝酸还原酶法测定血清NO,应用酶联免疫吸附试验(ELISA)测定血清ET-1,ET-1试剂盒来自于美国Abcam公司,严格按说明书进行操作。③分别在治疗前和治疗1个月后抽取两组患者空腹肘静脉血,3000r/min离心10min,取上层血清,采用ELISA测定血清RBP4、Apelin水平,试剂盒均来自于美国R&D公司,严格按照说明书进行操作。④记录并比较两组患者妊娠情况(低血糖、妊娠期高血压疾病、剖宫产、胎膜早破、羊水过多)和新生儿情况(新生儿窒息、死胎、巨大儿、高胆红素血症、早产儿、出生体重)。

1.4 统计学处理

采用SPSS 23.0软件对相关数据进行统计分析。计量资料同组间比较行配对 t 检验,两组间比较行独立样本 t 检验,以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示;计数资料采用 χ^2 检验,以频数(百分数)[$n(\%)$]表示; $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基线资料比较

观察组:患者年龄范围24岁~32岁,年龄(30.04 ± 2.21)岁;体重指数(body mass index, BMI)范围 $22\text{kg}/\text{m}^2 \sim 32\text{kg}/\text{m}^2$,BMI(26.39 ± 3.47) kg/m^2 ;诊断时孕周范围24周~30周,孕周(25.52 ± 2.18)周。对照组:患者年龄范围24岁~32岁,年龄(29.83 ± 2.05)岁;BMI范围 $21\text{kg}/\text{m}^2 \sim 32\text{kg}/\text{m}^2$,BMI(26.73 ± 3.01) kg/m^2 ;诊断时孕周范围23周~30周,孕周(25.86 ± 2.56)周。两组患者年龄、孕周、BMI等基线资料比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。

2.2 两组患者治疗前后FPG及FINS比较

治疗前两组患者的FPG和FINS比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),治疗后两组患者FPG和FINS较治疗前均明显降低,且观察组患者治疗后的FPG和FINS均低于对照组患者,差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。具体结果详见表1。

表1 两组患者治疗前后 FPG 和 FINS 比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	观察时间	FPG (mmol/L)	FINS (mU/L)
观察组	53	治疗前	7.08 ± 1.13	23.83 ± 4.04
对照组	53		7.04 ± 1.05	23.79 ± 3.94
<i>t</i> 值			0.189	0.052
<i>P</i> 值			0.851	0.959
观察组	53	治疗 1 个月后	4.57 ± 1.02 ^a	14.39 ± 2.31 ^a
对照组	53		5.26 ± 1.14 ^a	17.65 ± 2.23 ^a
<i>t</i> 值			3.284	7.392
<i>P</i> 值			0.001	0.000

注:标有“^a”项表示,与同组治疗前比较, $P < 0.05$

2.3 两组患者治疗 1 个月后胰岛素抵抗相关指标比较

治疗 1 个月后观察组患者的 HOMA-IR、HOMA- β 均明显低于对照组患者,而 ISI 则显著高于对照组患者,差异均具有统计

学意义(均 $P < 0.05$)。具体结果详见表 2。

表2 两组患者治疗 1 个月后胰岛素抵抗相关指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	HOMA-IR	HOMA- β	ISI
观察组	53	2.92 ± 0.20	0.54 ± 0.18	5.23 ± 0.69
对照组	53	4.13 ± 0.54	0.91 ± 0.15	4.62 ± 0.61
<i>t</i> 值		15.297	11.496	4.822
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000

2.4 两组患者治疗 1 个月后脐血流阻力参数比较

治疗 1 个月后,观察组患者脐动脉超声参数,RI、PI 及 S/D 均低于对照组患者,其血清 NO 水平高于对照组患者,ET-1 水平则低于对照组患者,差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。具体结果详见表 3。

表3 两组患者治疗 1 个月后脐血流阻力参数及血清 NO、ET-1 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	RI	PI	S/D	NO(μ mol/L)	ET-1 (pg/mL)
观察组	53	0.31 ± 0.04	0.32 ± 0.06	2.12 ± 0.26	180.93 ± 25.64	78.32 ± 9.08
对照组	53	0.44 ± 0.06	0.46 ± 0.08	2.95 ± 0.33	129.47 ± 15.02	105.63 ± 11.92
<i>t</i> 值		13.124	10.192	14.383	12.607	13.268
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

2.5 两组患者治疗前后血清 RBP4 和 Apelin 水平比较

治疗前两组患者的血清 RBP4 和 Apelin 水平比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),治疗后两组患者的血清 RBP4 和 Apelin 水平较治疗前均明显降低,差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。且观察组治疗后的血清 RBP4 和 Apelin 水平均低于对照组,差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。具体结果详见表 4。

表4 两组患者治疗前后血清 RBP4、Apelin 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	观察时间	RBP4 (μ g/mL)	Apelin (ng/L)
观察组	53	治疗前	44.06 ± 7.26	370.65 ± 82.03
对照组	53		43.90 ± 7.87	367.42 ± 78.51
<i>t</i> 值			0.109	0.207
<i>P</i> 值			0.914	0.836
观察组	53	治疗 1 个月后	26.58 ± 5.04 ^a	236.32 ± 61.56 ^a
对照组	53		32.72 ± 4.29 ^a	325.16 ± 62.73 ^a
<i>t</i> 值			6.754	23.925
<i>P</i> 值			0.000	0.000

注:标有“^a”项表示,与同组治疗前比较, $P < 0.05$

2.6 两组患者妊娠情况比较

观察组患者低血糖、羊水过多、胎膜早破和妊娠期高血压疾病的发生率均低于对照组患者,差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$),其剖宫产率与对照组患者比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。具体结果详见表 5。

表5 两组患者妊娠情况比较[$n(\%)$]

组别	例数	低血糖	胎膜早破	妊娠期高血压疾病	羊水过多	剖宫产
观察组	53	1(1.89)	2(3.77)	0(0.00)	2(3.77)	38(71.70)
对照组	53	7(13.21)	9(16.98)	6(11.32)	9(16.98)	41(77.36)
χ^2 值		4.867	4.970	4.416 ^a	4.970	0.447
<i>P</i> 值		0.027	0.026	0.036	0.026	0.504

注:标有“^a”项表示,为 Fisher 精确概率法

2.7 两组患者新生儿情况比较

观察组患者早产儿、新生儿窒息和新生儿死胎的发生率均低于对照组患者,其新生儿出生体重高于对照组患者,差异具有统计学意义($P < 0.05$),其高胆红素血症、巨大儿的发生率与对照组患者比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。具体结果详见表 6。

表6 两组患者新生儿情况比较[$n(\%) / \bar{x} \pm s$]

组别	例数	早产儿	新生儿窒息	死胎	出生体重(kg)	巨大儿	高胆红素血症
观察组	53	1(1.89)	1(1.89)	0(0.00)	3.56 ± 0.79	4(7.55)	4(7.55)
对照组	53	8(15.09)	8(15.09)	6(11.32)	2.89 ± 0.57	6(11.32)	5(9.43)
χ^2/t 值		5.950	5.950	4.416 ^a	5.007	0.442	0.121
<i>P</i> 值		0.015	0.015	0.036	0.000	0.506	0.727

注:标有“^a”项表示,为 Fisher 精确概率法

3 讨论

GDM患者的主要特征为胰岛素抵抗。随着孕周的增加,孕妇在正常妊娠过程中体内存在的多种抗胰岛素物质,如胎盘胰岛素酶、胎盘生乳素、皮质醇等合成和分泌不断增加,机体此时需要大量胰岛素来维持正常的血糖代谢水平,其胰岛 β 细胞会出现代偿性分泌增强,而当其自身胰岛 β 细胞的分泌功能无法满足机体需求时则会发生GDM,导致血糖水平升高,并引起代偿性高胰岛素血症^[8]。目前临床主要通过补充外源性胰岛素来治疗GDM,其中门冬胰岛素就是一种应用较为广泛的胰岛素制剂,其治疗GDM具有起效快、降糖效果好等优点,但同时由于GDM患者多存在随孕周增加而加重的持续存在的IR,若仅通过增加胰岛素剂量来解决这一问题,有可能会使其血糖控制难度增大,同时也会增加IR的程度,因此GDM往往还需联合药物治疗^[9]。

盐酸二甲双胍是一种口服的降糖药,也是一种胰岛素增敏剂,其可增加组织胰岛素生物利用率和胰岛素敏感性及抑制葡萄糖摄取等多种机制降低血糖水平^[10]。有研究发现,GDM患者联合应用盐酸二甲双胍和胰岛素治疗其血糖控制效果要显著优于仅使用胰岛素治疗的患者。本研究结果显示,治疗1个月后观察组患者的FPG和FINS均低于治疗前,且低于对照组患者,差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$);治疗1个月后观察组患者的HOMA-IR、HOMA- β 均低于对照组患者,而IAIcomp则高于对照组,差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。提示门冬胰岛素治疗的基础上联合盐酸二甲双胍可有效改善GDM患者的IR,提高血糖控制效果,这与上述研究一致。分析原因主要为联合盐酸二甲双胍可明显增强门冬胰岛素的敏感性,其可配合门冬胰岛素从多种途径对血糖水平发挥协同降低的效果。

大量研究指出,GDM患者存在血浆NO和ET-1水平的异常,并会进一步引起血管舒缩功能调节异常和血管损伤。相比正常非孕妇,正常妊娠妇女血清亚硝酸水平明显升高,血清NO含量增加,血浆ET-1水平多为降低,二者浓度的协调变化在维持子宫-胎盘-脐血流量,促进胎儿生长发育中意义重大^[11-12]。GDM孕妇血清NO较正常妊娠者低,而ET-1浓度则明显高于正常妊娠孕妇,这会导致子宫-胎盘-脐血流循环障碍,阻力增加,进而导致不良妊娠结局。本研究结果显示,观察组治疗后脐动脉超声参数均低于对照组,其血清NO水平高于对照组,ET-1水平则低于对照组,差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。这提示盐酸二甲双胍联合治疗GDM可改善血清NO/ET-1平衡,降低脐血流阻力,促进母体血管舒缩功能恢复正常,并减少血管损伤。

GDM的母婴结局与血糖控制水平密切相关,良好的血糖控制水平能显著降低妊娠期高血压疾病、剖宫产、早产等的发生率^[13]。本研究结果显示,联合应用盐酸二甲双胍的观察组患者低血糖、羊水过多、胎膜早破、妊娠期高血压疾病的发生率均明显低于对照组患者,其早产儿、新生儿窒息和新生儿死胎的发生率均低于对照组患者,新生儿出生体重高于对照组患者,差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$),这说明盐酸二甲双胍与门冬胰岛素联合能较好地改善GDM母婴预后。

RBP4是来自于肝细胞和脂肪组织的一种具有转运血液循环中视黄醇(维生素A)功能的转运维生素A类运载蛋白。国外学者通过动物实验研究发现,RBP4是一种新的脂肪源性信使,其参与了IR的发生,主要通过抑制胰岛素受体底物1

(IRS1)络氨酸磷酸化和磷脂酰肌醇3激酶(PDK)活性等途径实现的^[14]。杜习羽等^[15]对GDM孕妇的血清RBP4水平进行深入研究发现,孕中期和孕晚期时GDM孕妇的HOMA-IR、FINS及RBP4水平显著高于糖耐量正常的对照组孕妇,且孕晚期患者的血清RBP4显著高于孕中期患者,其通过相关性分析发现GDM孕妇血清RBP4水平和HOMA-IR及FINS均具有显著相关性,而与FPG无明显相关性。因此,研究者指出RBP4与GDM的发病和IR密切相关,其可反映出患者胰岛素的敏感状态,而且其水平不受空腹血糖水平的干扰。Apelin是一种新发现的具有调节水和食物摄取、降低血压等生理效应的血管紧张素受体样蛋白J受体(APJ受体)的内源性配体,来自于脂肪细胞。动物实验发现,伴高血糖、高胰岛素的肥胖大鼠血浆Apelin水平明显升高,其脂肪细胞Apelin mRNA表达水平也显著升高。还有学者研究发现,对肥胖大鼠进行高血糖刺激后,对其静脉注射Apelin-36可抑制大鼠胰岛素水平的升高,提示Apelin与IR的发生有关^[16]。国内学者张洪梅等^[17]通过临床研究发现,GDM孕妇血清Apelin水平相比正常孕妇显著升高,且GDM孕妇的血清Apelin与FPG、FINS和HOMA-IR呈显著正相关,其认为血清Apelin与IR有关,并参与了GDM的发生和发展。基于上述研究,笔者盐酸二甲双胍联合门冬胰岛素治疗对GDM患者血清RBP4、Apelin水平进行观察,结果显示,治疗1个月后,观察组血清RBP4、Apelin水平相比治疗前降低,且低于对照组,差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。提示辅助盐酸二甲双胍治疗可明显降低GDM孕妇血清RBP4和Apelin水平,从而具有改善IR和生产结局的作用。

综上所述,妊娠糖尿病患者胰岛素抵抗的发生与RBP4、Apelin血清水平有关,而盐酸二甲双胍联合门冬胰岛素治疗妊娠糖尿病能明显改善患者血清RBP4、Apelin水平,改善胰岛素抵抗程度,同时还能降低脐血流阻力,进而改善生产结局,其治疗安全有效,值得临床应用。

参考文献

- [1] 刘娟,徐建祥.临沂市妊娠期糖尿病筛查结果及相关因素分析[J].中国糖尿病杂志,2016,24(5):426-430.
- [2] 夏莉,胡红琳,王长江,等.妊娠糖尿病患者血脂水平与胰岛素抵抗相关性分析[J].安徽医科大学学报,2017,52(5):749-752.
- [3] 张言博,龙品品,张露,等.维生素D治疗妊娠期糖尿病的系统综述[J].现代预防医学,2016,43(14):2571-2576.
- [4] 唐国珍,张小霞,谭爱香,等.盐酸二甲双胍与门冬胰岛素联合治疗对妊娠期糖尿病孕妇血清视黄醇结合蛋白C、同型半胱氨酸及母婴结局的影响[J].中国现代医学杂志,2016,26(2):76-79.
- [5] 高秀秀,甘旭培,徐先明.妊娠期糖尿病孕妇胎盘视黄醇结合蛋白4表达与胰岛素抵抗和胰岛素分泌功能的相关性[J].现代妇产科进展,2016,25(10):750-753.
- [6] 曹伟良.脂肪因子Apelin对2型糖尿病的调控作用[J].微生物学免疫学进展,2016,44(6):93-95.
- [7] 中华医学会妇产科学分会产科学组.妊娠合并糖尿病诊治指南(2014)[J].中华妇产科杂志,2014,8(8):489-498.
- [8] 王术艺,朱东林,蒋韬,等.妊娠期糖尿病患者血清Vaspin水平与胰岛素抵抗的相关性研究[J].中国糖尿病杂志,2016,24(5):435-438.
- [9] 冯烨,杨慧霞.妊娠期糖尿病的治疗:如何正确应用二甲双胍和

- 胰岛素[J]. 中国糖尿病杂志, 2016, 8(5): 261-263.
- [10] Song AQ, Sun LR, Zhao YX, et al. Effect of insulin and metformin on methylation and glycolipid metabolism of peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1A of rat offspring with gestational diabetes mellitus[J]. Asian Pac J Trop Med, 2016, 9(1): 91-95.
- [11] 彭静, 柳杨. 妊娠期糖尿病胎盘组织中不同 NOS 亚型表达量及 NO 含量检测及其与糖脂代谢的关系[J]. 海南医学院学报, 2016, 22(4): 350-353.
- [12] 屈莉红, 荆鲁宁. 胎盘组织缺氧诱导因子-1 α 和内皮素-1 表达对糖尿病妊娠的影响[J]. 中国现代医学杂志, 2016, 26(20): 44-47.
- [13] 邓棋芳, 周瑞, 王霞, 等. 盐酸二甲双胍、生物合成人胰岛素联合门冬胰岛素治疗妊娠期糖尿病的疗效及妊娠结局比较[J]. 海南医学, 2017, 28(23): 3816-3819.
- [14] Roy MP. Correlation of childhood obesity and related insulin resistance with leptin and retinol binding protein 4: correspondence[J]. Indian J Pediatr, 2017, 84(6): 496.
- [15] 杜习羽, 董玉楠, 肖立, 等. 视黄醇结合蛋白 4 在妊娠期糖尿病孕妇不同孕周中的表达及其与糖尿病指标的相关性[J]. 实用妇产科杂志, 2016, 32(10): 747-751.
- [16] Bertrand C, Pradère JP, Geoffre N, et al. Chronic apelin treatment improves hepatic lipid metabolism in obese and insulin-resistant mice by an indirect mechanism[J]. Endocrine, 2018, 60(1): 112-121.
- [17] 张洪梅, 解京泉, 张立敏, 等. 妊娠期糖尿病患者血清 apelin, visfatin 水平的变化及意义[J]. 中国优生与遗传杂志, 2014, 22(4): 67-69.
- (收稿日期: 2019-01-19)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2020.09.015

· 妇科与生殖医学 ·

妊娠期糖尿病患者血清 Vaspin、Omentin 水平与胰岛素抵抗的关系

李蕊珊^{1△} 张志珊¹ 欧阳春梅¹ 吴雪琴¹ 符青松²

1 深圳市龙岗中心医院产科, 广东 深圳 518116

2 深圳市龙岗中心医院检验科, 广东 深圳 518116

【摘要】 目的 探讨妊娠期糖尿病 (GDM) 患者血清中内脏脂肪组织源性丝氨酸蛋白酶抑制剂 (Vaspin)、网膜素 (Omentin) 水平与胰岛素抵抗之间的关系。方法 选取 2018 年 1 月至 2019 年 1 月深圳市龙岗中心医院诊治的 120 例妊娠 24 周~32 周孕妇作为研究对象。将这 120 例孕妇分为观察组 ($n=60$) 和对照组 ($n=60$), 观察组为 GDM 患者, 对照组为正常妊娠者。采用酶联免疫吸附法 (ELISA) 测定两组孕妇血清中 Vaspin、Omentin 水平; 同时检测两组孕妇血糖、血脂以及胰岛素有关指标, 并分析观察组孕妇血清中 Vaspin、Omentin 水平与血糖、血脂以及胰岛素有关指标的相关性, 另分析影响 GDM 发生的危险因素。结果 观察组孕妇血清 Vaspin 水平高于对照组孕妇, 差异具有统计学意义 ($P<0.05$); 观察组孕妇血清 Omentin 水平低于对照组孕妇, 差异具有统计学意义 ($P<0.05$); 两组孕妇空腹血糖 (FPG)、空腹胰岛素 (FINS)、胰岛素抵抗指数 (HOMA-IR)、总胆固醇 (TC) 以及三酰甘油 (TG) 相比, 观察组孕妇明显高于对照组孕妇, 差异具有统计学意义 ($P<0.05$); 经 Pearson 法分析, 孕妇血清 Vaspin 与 FPG、FINS、HOMA-IR、TC 以及 TG 均呈正相关, 差异具有统计学意义 ($P<0.05$), 孕妇血清 Omentin 与 FPG、FINS 以及 HOMA-IR 均呈负相关, 差异具有统计学意义 ($P<0.05$); 多元回归分析结果显示, Vaspin、Omentin、FPG、HOMA-IR 是 GDM 的危险因素。结论 Vaspin 在 GDM 孕妇血清中呈现高表达, Omentin 呈现低表达, 二者均与胰岛素抵抗程度及孕妇糖、脂代谢紊乱有关, 可能参与 GDM 疾病的发生和发展。

【关键词】 妊娠期糖尿病; 内脏脂肪组织源性丝氨酸蛋白酶抑制剂; 网膜素; 胰岛素抵抗

【中图分类号】 R714

【文献标识码】 A

Relationship between levels of serum Vaspin and Omentin and insulin resistance in patients with gestational diabetes mellitus LI Ruishan^{1△}, ZHANG Zhishan¹, OUYANG Chunmei¹, WU Xueqin¹, FU Qingsong².

1. Obstetrics Department, Shenzhen Longgang Central Hospital, Shenzhen 518116, Guangdong, China; 2. Clinical Laboratory, Obstetrics Department, Shenzhen Longgang Central Hospital, Shenzhen 518116, Guangdong, China

【Abstract】 **Objective** To investigate the relationship between levels of serum visceral adipose tissue-de-

【基金项目】 深圳市龙岗区经济与科技发展专项资金医疗卫生科技计划项目 (LGKCYLWS2018000038)

[△]【通讯作者】 李蕊珊, E-mail: ilfvp7@163.com

rived serine protease inhibitor (Vaspin) and Omentin and insulin resistance in patients with gestational diabetes mellitus (GDM). **Methods** From January 2018 to January 2019, 120 pregnant women aged 24-32 weeks in Shenzhen Longgang central hospital were selected as the research objects. The 120 pregnant women were divided into observation group ($n=60$) and control group ($n=60$), the observation group was patients with gestational diabetes, and the control group was normal pregnancy. The levels of serum Vaspin and Omentin were measured by enzyme-linked immuno sorbent assay (ELISA). At the same time, the blood sugar, blood lipid and insulin related indicators of the two groups were detected, and the correlations between Vaspin, Omentin and blood sugar, blood lipid, insulin related indicators of the observation group were analyzed, the risk factors of GDM were also analyzed.

Results The serum Vaspin level of pregnant women in the observation group was higher than that in the control group, with statistically significant differences ($P<0.05$). The serum Omentin level of pregnant in the observation group was lower than that in the control group, with statistically significant differences ($P<0.05$). The fasting blood glucose (FPG), fasting insulin (FINS), insulin resistance index (HOMA-IR), total cholesterol (TC) and triglyceride (TG) of the observation group were significantly higher than those of the control group, with statistically significant differences ($P<0.05$). Pearson analysis showed that serum Vaspin was positively correlated with FPG, FINS, HOMA-IR, TC and TG, with statistically significant differences ($P<0.05$), while serum Omentin of pregnant was negatively correlated with FPG, FINS and HOMA-IR, with statistically significant differences ($P<0.05$). Multivariate regression analysis showed that Vaspin, Omentin, FPG and HOMA-IR were risk factors for GDM.

Conclusions Vaspin is highly expressed in the serum of pregnant women patients and Omentin is low expressed. Both of them are related to insulin resistance and disorders of glucose and lipid metabolism in pregnant women, and may be involved in the occurrence and development of GDM.

【Key words】 Gestational diabetes mellitus (GDM); Vaspin; Omentin; Insulin resistance

妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)妇女在妊娠前机体糖代谢正常,在妊娠期才发生糖尿病,是妊娠期间较为常见危害母婴的并发症之一。GDM对胎儿和孕妇均有一定的危害,如容易合并感染,导致自然流产、早产、巨大儿,胎儿宫内畸形等,目前发病率呈逐年上升趋势,我国的发病率高达17.5%^[1-2]。内脏脂肪组织源性丝氨酸蛋白酶抑制剂(visceral adipose tissue-derived serine protease inhibitor, Vaspin)主要是由内脏脂肪组织分泌的一种脂肪因子,有学者认为,Vaspin在GDM患者体内表达水平增高,参与该疾病发生,可以作为炎症因子参与胰岛素抵抗(IR)^[3]。网膜素(Omentin)是一种特异性表达于网膜脂肪组织的脂肪因子,与糖脂代谢密切相关,可以改善IR,有学者推测其在GDM中发挥重要作用^[4]。近年来,脂肪因子与IR的关联性受到重视成为新的研究热点^[5],但是关于Vaspin、Omentin在患者体内影响的研究较少。本研究通过测定GDM患者血清中Vaspin、Omentin水平以及糖脂代谢及胰岛素等有关指标水平,探讨Vaspin、Omentin与GDM患者IR之间的关系。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2018年1月至2019年1月深圳市龙岗中心医院诊治的120例妊娠24周~32周孕妇作为研究对象。将这120例孕妇分为观察组($n=60$)和对照组($n=60$),观察组为GDM患者,对照组为正常妊娠者。将中华医学会妇产科学分会产科学组/围产医学分会妊娠合并糖尿病协作组制定的《妊娠合并糖尿病诊治指南(2014)》作为诊断标准^[6],即:①空腹血糖(FPG) $\geq 5.1\text{mmol/L}$;②餐后1h血糖(1hPG) $\geq 10.0\text{mmol/L}$;③餐后2h血糖(2hPG) $\geq 8.5\text{mmol/L}$,具备以上任意1种情况即可诊断为GDM。纳入标准:①符合妊娠合并糖尿病诊断标准;②妊娠范

围24周~32周;③年龄范围24岁~35岁。排除标准:①有糖尿病家族史;②妊娠前有高血压、心血管、肝脏、肾脏等疾病;③妊娠前有糖脂代谢紊乱、甲状腺肿大等免疫性疾病;④近期服用过影响糖脂代谢药物;⑤多胎妊娠或有流产史。本研究经深圳市龙岗中心医院道德伦理委员会批准通过,均取得患者及家属知情同意并签字,并符合《世界医学协会赫尔辛基宣言》。

1.2 试剂与仪器

ELISA试剂盒(货号:EK-H12452),购自上海酶研生物科技有限公司;MODEL550型酶标仪,购自美国Bio-Rad公司;AU2700自动生化分析仪,购自美国Olympus;DPC IMMMLITE化学发光分析仪,购自DPC Cirrus Inc;测定生化指标所需试剂,均购自北京中生公司。

1.3 研究方法

1.3.1 样品采集及保存 所有孕妇于入院次日早上空腹采取肘静脉血5mL,4℃、3000r/min离心10min,提取血清,于30min内检测FPG、空腹胰岛素(fasting insulin, FINS)以及血脂等生化指标。剩余血清置于-80℃冰箱内保存备用。

1.3.2 ELISA法检测血清中Vaspin、Omentin水平 采用ELISA法检测各组研究对象血清中Vaspin、Omentin的水平,检测步骤严格按试剂盒操作说明书进行操作。

1.3.3 各生化指标测定 采用全自动生化分析仪测定FPG、FINS、总胆固醇(total cholesterol, TC)及甘油三酯(triglyceride, TG)等指标。以胰岛素抵抗指数(homeostasis model assessment, HOMA-IR)表示胰岛素敏感性和IR程度,用稳态模型法将其算出,计算公式为 $\text{HOMA-IR} = \text{FPG} \times \text{FINS} / 22.5$ 。

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 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示;采用Pearson法分析

Vaspin、Omentin 与血糖、血脂及胰岛素有关指标相关性;采用多因素回归分析影响 GDM 发生的危险因素。 $P < 0.05$ 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

两组孕妇年龄、孕周、孕前体重指数 (BMI) 以及孕期增加体重指数 (增加 BMI = 现在 BMI-孕前 BMI) 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 两组孕妇基线资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄 (岁)	孕周 (周)	孕前 BMI (kg/m ²)	孕期增加 BMI (kg/m ²)
观察组	60	29.56 ± 5.26	28.35 ± 3.54	22.81 ± 3.04	4.61 ± 0.34
对照组	60	30.04 ± 4.89	28.09 ± 3.85	22.53 ± 3.61	4.58 ± 0.46
<i>t</i> 值		0.518	0.385	0.460	0.406
<i>P</i> 值		0.606	0.701	0.647	0.685

2.2 两组孕妇血清 Vaspin、Omentin 水平比较

与对照组孕妇比较,观察组孕妇血清 Vaspin 水平显著增高,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$);观察组孕妇血清 Omentin 水平显著降低,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。具体结果详见表 2。

表 2 两组孕妇血清 Vaspin、Omentin 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	Vaspin (ng/mL)	Omentin (ng/mL)
观察组	60	30.62 ± 10.19	218.49 ± 50.96
对照组	60	21.96 ± 11.63	355.82 ± 43.17
<i>t</i> 值		4.338	15.927
<i>P</i> 值		0.000	0.000

2.3 两组孕妇血糖、血脂及与胰岛素有关生化指标比较

两组孕妇 FPG、FINS、HOMA-IR、TC 以及 TG 水平比较,观察组孕妇明显高于对照组孕妇,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$);两组孕妇 HDL-C、LDL-C 比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。具体结果详见表 3。

表 5 多因素回归分析 GDM 的危险因素

变量	β 值	<i>SE</i>	<i>Wald</i> 值	<i>P</i> 值	<i>OR</i> 值	95% <i>CI</i>
Vaspin	0.260	0.112	5.389	0.020	1.297	1.037 ~ 1.623
Omentin	0.278	0.137	4.118	0.018	1.321	1.108 ~ 1.574
HOMA-IR	0.311	0.092	11.427	0.016	1.365	1.148 ~ 2.032
FPG	0.394	0.121	10.603	0.009	1.483	1.096 ~ 2.007
TC	-0.479	0.204	5.513	0.041	0.620	0.583 ~ 1.295
孕期增加 BMI	-0.158	0.094	2.825	0.033	0.854	0.798 ~ 1.613

3 讨论

GDM 是代谢紊乱性疾病,孕妇营养过剩是我国 GDM 发生率上升的重要原因,IR 以及 IR 带造成的糖脂代谢紊乱也是

表 3 两组孕妇血糖、血脂及与胰岛素有关生化指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	FPG (mmol/L)	FINS (μU/mL)	HOMA-IR	TC (mmol/L)
观察组	60	6.94 ± 2.08	12.85 ± 4.52	3.96 ± 2.89	3.77 ± 1.01
对照组	60	4.37 ± 1.98	10.39 ± 4.02	2.01 ± 1.79	3.25 ± 0.92
<i>t</i> 值		6.932	3.150	4.443	2.948
<i>P</i> 值		0.000	0.002	0.000	0.004

组别	例数	TG (mmol/L)	HDL-C (mmol/L)	LDL-C (mmol/L)
观察组	60	6.22 ± 0.89	1.89 ± 0.43	3.12 ± 0.62
对照组	60	5.89 ± 0.67	1.92 ± 0.42	3.06 ± 0.59
<i>t</i> 值		2.295	0.387	0.543
<i>P</i> 值		0.024	0.700	0.588

2.4 GDM 患者血清 Vaspin、Omentin 与胰岛素有关生化指标的相关性分析

经 Pearson 法分析,GDM 患者血清 Vaspin 水平与 FPG、FINS、HOMA-IR、TC 以及 TG 水平均呈正相关,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$);患者血清 Omentin 水平与 FPG、FINS 以及 HOMA-IR 水平均呈负相关,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。具体结果详见表 4。

表 4 GDM 患者血清 Vaspin、Omentin 与 FPG、FINS、HOMA-IR、TC 及 TG 水平的相关性

项目	Vaspin		Omentin	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
FPG	0.615	0.000	-0.683	0.000
FINS	0.639	0.000	-0.617	0.000
HOMA-IR	0.694	0.000	-0.641	0.000
TC	0.601	0.000	-0.193	0.061
TG	0.597	0.000	-0.189	0.069
HDL-C	0.146	0.081	-0.108	0.102
LDL-C	0.107	0.103	-0.132	0.096

2.5 多因素回归分析 GDM 发生的危险因素

以孕妇是否患有 GDM 为因变量,以孕期增加 BMI、Vaspin、Omentin、FPG、HOMA-IR 和 TC 为自变量,进行多元素回归分析,结果显示,Vaspin、Omentin、FPG、HOMA-IR 是 GDM 的危险因素。具体结果详见表 5。

GDM 发病的重要因素之一。但目前 GDM 发病的机制并不完全清楚,多数学者认为 GDM 的发生、发展是多种因素共同作用的结果^[7]。脂肪因子是由高度活跃的内分泌器官脂肪组织分泌

的肽类物质,也称脂肪细胞因子,以旁分泌或自分泌的方式发挥其生物学功能,可参与多种生理过程,如糖脂代谢、胰岛素信号转导、抗炎、免疫、血管系统等^[8]。研究发现,脂肪组织分泌的多种脂肪因子与GDM的发生、发展紧密相关,如Omentin、脂联素、瘦素等都可参与糖脂代谢及胰岛素的信号传导^[9],但结论还不完全一致,有待进一步研究。本研究通过检测Omentin、Vaspin在GDM患者血清中表达水平,并进一步探讨其与IR及与GDM之间的关系。

Vaspin是2005年研究发现的脂肪因子,属于丝氨酸蛋白酶抑制剂家族中的一员,可以增强网膜脂肪细胞以及人体皮下细胞对胰岛素介导的葡萄糖摄取及Akt磷酸化作用,有效改善IR、增强胰岛素的敏感性^[10]。赵欣媛等^[11]发现,在GDM患者血清中Vaspin水平明显高于健康孕妇,GDM患者FPG、FINS、HOMA-IR及TG水平也明显高于健康孕妇,并且患者血清Vaspin与FPG、FINS、HOMA-IR及TG均呈正相关。王术艺等^[12]研究发现,与正常妊娠组相比,GDM组Vaspin水平升高,且GDM组Vaspin与HOMA-IR及TG呈正相关。潘宝龙等^[13]研究发现,出现孕前肥胖GDM组约等于孕前正常GDM组血清Vaspin水平,均大于健康孕妇对照组,GDM组中FPG、FINS及HOMA-IR水平也明显高于健康孕妇对照组,并且患者血清Vaspin与BMI、FPG、FINS及HOMA-IR呈正相关。本研究结果与上述赵欣媛、王术艺和潘宝龙等的研究结果一致,观察组孕妇血清Vaspin水平高于对照组孕妇,表明Vaspin在GDM患者中呈现高表达。另外,观察组孕妇FPG、FINS、HOMA-IR、TC及TG水平显著高于对照组孕妇,患者血清Vaspin与FPG、FINS、HOMA-IR、TC以及TG均呈正相关,提示GDM患者血清Vaspin水平可能反映出IR程度以及孕妇糖、脂代谢紊乱情况,可能参与GDM疾病的发生和发展,但其具体机制需进一步研究。

Omentin是2003年研究发现的脂肪因子,可分为Omentin-1和Omentin-2,主要在网膜脂肪组织中表达,广泛存在于人类血液循环中。Omentin可以通过多种途径调节糖脂代谢、增强胰岛素敏感性,改善心血管功能,在IR、炎症、内皮功能改善等多方面发挥作用,其可能成为糖尿病、心血管疾病的新分子标志物或药物作用靶点^[14]。李晓红等^[15]研究发现,GDM组血清中Omentin-1较正常对照组明显降低,GDM组BMI、血脂、血糖、FINS、HOMA-IR均高于对照组,且GDM组血清Omentin-1与FPG、FINS及HOMA-IR呈负相关。潘宝龙等^[16]的研究显示,GDM组血清中Omentin-1水平明显低于对照组,与BMI、FBG、FINS和HOMA-IR呈负相关。本研究结果与上述李晓红、潘宝龙等的研究结果一致,观察组孕妇血清Omentin水平低于对照组孕妇,表明Omentin在GDM患者中呈现低表达,另外观察组孕妇FPG、FINS及HOMA-IR、TC以及TG水平高于对照组孕妇,患者血清Omentin与FPG、FINS及HOMA-IR均呈负相关,提示GDM患者血清Omentin水平可反映出GDM患者糖、脂代谢及胰岛素情况,在GDM发生和发展中可能有重要的调节作用。进一步分析发现,Vaspin、Omentin、FPG、HOMA-IR均为GDM发生的危险因素,提示应对妊娠期孕妇Vaspin、Omentin、FPG、HOMA-IR加强监测。

综上所述,Vaspin在GDM患者血清中呈现高表达,与FPG、FINS、HOMA-IR、TC及TG均呈正相关;Omentin在GDM患者血清

中呈现低表达,与FPG、FINS及HOMA-IR均呈负相关;二者均与GDM疾病发生和发展有关。但是由于样本数量不多,尚有不足之处,今后将重视扩大样本数量进行深入研究。

参考文献

- [1] Wei YM, Yan J, Yang HX. Identification of severe gestational diabetes mellitus after new criteria used in China [J]. J Perinatol, 2016, 36 (2): 90-94.
- [2] Zhu WW, Yang HX, Wei YM, et al. Evaluation of the value of fasting plasma glucose in the first prenatal visit to diagnose gestational diabetes mellitus in China [J]. Diabetes Care, 2013, 36 (3): 586-590.
- [3] 霍琰, 刘素新, 李丽, 等. 丝氨酸蛋白酶抑制剂、烟酰胺磷酸核糖基转移酶、白细胞介素-6在妊娠期糖尿病患者血清中的表达及关系研究 [J]. 中国妇幼保健, 2019, 34 (5): 1010-1012.
- [4] 李晓红, 陈卓, 马润玫, 等. 脂肪因子网膜素1与妊娠期糖尿病胰岛素抵抗的相关性研究 [J]. 中国糖尿病杂志, 2018, 26 (6): 446-450.
- [5] Hernandez TL, Pelt REV, Anderson MA, et al. Women with gestational diabetes mellitus randomized to a higher-complex carbohydrate/low-fat diet manifest lower adipose tissue insulin resistance, inflammation, glucose, and free fatty acids: a pilot study [J]. Diabetes Care, 2016, 39 (1): 39-42.
- [6] 中华医学会妇产科学分会产科学组/围产医学分会妊娠合并糖尿病协作组. 妊娠合并糖尿病诊治指南(2014) [J]. 糖尿病临床, 2014, 8 (11): 489-498.
- [7] Basraon SK, Mele L, Myatt L, et al. Relationship of early pregnancy waist-to-hip ratio versus body mass index with gestational diabetes mellitus and insulin resistance [J]. Am J Perinatol, 2016, 33 (1): 114-121.
- [8] Piya MK, Mcernan PG, Kumar S. Adipokine inflammation and insulin resistance: the role of glucose, lipids and endotoxin [J]. J Endocrinol, 2013, 216 (1): T1-T15.
- [9] 张丽倩, 毛淑芳. 脂肪因子与妊娠期糖尿病关系的研究进展 [J]. 现代预防医学, 2019, 46 (3): 452-454, 471.
- [10] 刘彬彬, 蒋韬, 刘炎. 不同糖耐量中年人群血清Vaspin水平及胰岛素抵抗的比较 [J]. 河北医科大学学报, 2016, 37 (4): 444-447.
- [11] 赵欣媛, 郑雪绒, 张建华. 妊娠期糖尿病患者血清Vaspin、Chemerin及CRP水平表达及临床意义 [J]. 中国妇幼保健, 2018, 33 (15): 3375-3378.
- [12] 王术艺, 朱东林, 蒋韬, 等. 妊娠期糖尿病患者血清Vaspin水平与胰岛素抵抗的相关性研究 [J]. 中国糖尿病杂志, 2016, 24 (5): 435-438.
- [13] 潘宝龙, 巫玲, 马润玫. 妊娠期糖尿病患者血清内脏脂肪组织源性丝氨酸蛋白酶抑制剂检测及意义 [J]. 实用医技杂志, 2017, 24 (1): 5-7.
- [14] 张华, 赵德强. 保护心血管的新型脂肪因子—网膜素 [J]. 岭南心血管病杂志, 2016, 22 (5): 619-622.
- [15] 李晓红, 潘宝龙, 马润玫. 脂肪因子Omentin-1与妊娠期糖尿病相关性研究 [J]. 国际检验医学杂志, 2017, 38 (3): 291-294.
- [16] 潘宝龙, 马润玫. 血清脂肪因子omentin-1、chemerin的水平与妊娠期糖尿病的相关性 [J]. 南方医科大学学报, 2016, 36 (9): 1231-1236.

(收稿日期:2019-08-09)

不同体重指数妊娠高血压产妇麻醉方法的探讨

杨声涛 郭一新[△]
武汉市第五医院麻醉科,武汉 430000

【摘要】 目的 探讨不同体重指数(BMI)妊娠高血压产妇的麻醉方法选择。**方法** 选取2015年1月至2019年1月武汉市第五医院诊治的560例妊娠高血压实施剖宫产分娩患者的临床资料进行回顾性分析。根据BMI分为A组($<24.9\text{kg/m}^2$, $n=246$)、B组($\geq 25\text{kg/m}^2$ 且 $\leq 29.9\text{kg/m}^2$, $n=190$)、C组($>29.9\text{kg/m}^2$, $n=124$);每组均根据不同麻醉方式再分为三个亚组(硬膜外麻醉:A1/B1/C1组;蛛网膜下腔麻醉:A2/B2/C2组;腰硬联合麻醉:A3/B3/C3组)。比较三组产妇的麻醉效果。**结果** ABC三组中各亚组麻醉起效时间、胎头娩出时间、手术时间比较,差异具有统计学意义($P<0.05$);其中A3组 $<$ A2组 $<$ A1组,B3组 $<$ B2组 $<$ B1组,C3组 $<$ C2组 $<$ C1组,且A组 $<$ B组 $<$ C组; Δ SBP、 Δ DBP比较,A1组 $<$ B1组 $<$ C1组,差异具有统计学意义($P<0.05$),A2组 $<$ B2组 $<$ C2组,差异具有统计学意义($P<0.05$),A3组 $<$ B3组 $<$ C3组,差异具有统计学意义($P<0.05$),且C3组 $<$ C2组 $<$ C1组,差异具有统计学意义($P<0.05$);麻醉不良事件发生率比较,C组均高于A组、B组,差异具有统计学意义($P<0.05$);B组和C组出生5min Apgar评分均较1min显著升高,差异具有统计学意义($P<0.05$);新生儿Apgar评分比较,A组 $>$ B组 $>$ C组,差异具有统计学意义($P<0.05$),且C3组 $>$ C2组 $>$ C1组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 对肥胖患者选择腰硬联合麻醉以缩短时间指标,减少血压波动,改善新生儿状况。

【关键词】 体重指数;妊娠;高血压;剖宫产;麻醉

【中图分类号】 R714 **【文献标识码】** A

Anesthesia methods for pregnant women with pregnancy-induced hypertension and different body mass index YANG Shengtao, GUO Yixin[△]. Department of Anesthesiology, Fifth Hospital of Wuhan, Wuhan 430000, Hubei, China

【Abstract】 Objective To explore the anesthesia methods for pregnant women with pregnancy-induced hypertension and different body mass index (BMI). **Methods** From January 2015 to January 2019, 560 cases of pregnancy induced hypertension diagnosed and treated by the fifth hospital of Wuhan city were selected for retrospective analysis. According to BMI, they were divided into group A ($<24.9\text{kg/m}^2$, $n=246$), group B ($\geq 25\text{kg/m}^2$ and $\leq 29.9\text{kg/m}^2$, $n=190$), and group C ($>29.9\text{kg/m}^2$, $n=124$). Each group was further divided into 3 groups according to different anesthesia methods (epidural anesthesia: A1/B1/C1 group, subarachnoid anesthesia: A2/B2/C2 group, combined spinal-epidural anesthesia: A3/B3/C3 group). The anesthesia effect of puerperant was compared among the 3 groups. **Results** There were significant differences in the onset time of anesthesia, delivery time of fetal head and operation time among the three subgroups ($P<0.05$), and group A3 $<$ A2 $<$ A1, B3 $<$ B2 $<$ B1, C3 $<$ C2 $<$ C1, and and group A $<$ B $<$ C. Compared with Δ SBP and Δ DBP, A1 $<$ B1 $<$ C1, with statistically significant differences ($P<0.05$), A2 $<$ B2 $<$ C2, with statistically significant differences ($P<0.05$), A3 $<$ B3 $<$ C3, with statistically significant differences ($P<0.05$), and C3 $<$ C2 $<$ C1, with statistically significant differences ($P<0.05$). The incidences of adverse anesthetic events in group C were higher than those in group A and group B, with statistically significant differences ($P<0.05$). The 5 min Apgar scores of group B and group C were significantly higher than the 1 minute Apgar scores, with statistically significant differences ($P<0.05$). Compared with newborn Apgar scores, group A $>$ B $>$ C, with statistically significant differences ($P<0.05$), and group C3 $>$ C2 $>$ C1, with statistically significant differences ($P<0.05$). **Conclusions** The combined application of spinal-epidural anesthesia is referred for obese patients to shorten the time, reduce blood pressure fluctuation and improve the condition of newborns.

【Key words】 Body mass index (BMI); Pregnancy; Hypertension; Cesarean section; Anesthesia

[△]【通讯作者】郭一新, E-mail: gdahjka4560@sina.com

妊娠高血压属于妊娠期特有疾病,国外报告该病发病率约为7%~12%^[1],我国统计资料显示妊娠高血压的发病率约为9.4%^[2],可发展为子痫前期、子痫等。研究指出^[3],肥胖孕妇剖宫产的麻醉方法可影响肌松效果和手术时间,还可造成术中低血压、寒战、胎心异常变化等。但是目前关于不同体重指数(BMI)妊娠高血压产妇剖宫产术中麻醉方法的报道尚少,仍缺乏统一的定论。鉴于此,本研究特对不同BMI妊娠高血压患者剖宫产中不同麻醉方法的作用与成效展开回顾性分析和比较,以期临床实践中不同BMI妊娠高血压患者剖宫产麻醉方案的选择提供参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2015年1月至2019年1月武汉市第五医院诊治的560例妊娠高血压实施剖宫产分娩患者的临床资料进行回顾性分析。纳入标准:①均确诊为妊娠高血压^[4];②均有剖宫产分娩指征或阴道试产中转剖宫产或患者强烈要求剖宫产;③均为单胎,且均有完整的临床资料。排除标准:①伴有其他类型妊娠期疾病;②非自然妊娠成功;③存在感染史;④存在精神障碍;⑤分娩前BMI未明确。本研究已获患者及家属签署知情同意,并获武汉市第五医院伦理委员会批准。

1.2 研究方法

1.2.1 硬膜外麻醉 入室后常规开放上肢静脉,选取右侧卧位。由麻醉医师于L₁₋₂或L₂₋₃椎间隙穿刺,采用7号注射针进行局麻,确定到椎间隙并压迫局部皮肤固定定位,然后借助硬膜外穿刺针操作,向头侧置管。局麻药为:2%利多卡因+1/20万单位肾上腺素,首先取3mL作为试探量,若无异常且未发现硬膜外出血,则追加用量至7mL~8mL,控制平面T₈,若麻醉平面未达到T₈则需再追加4mL~6mL。若手术时间超过1h,则需再次追加5mL~7mL,胎儿娩出前需注意避免静脉用药。

1.2.2 蛛网膜下腔麻醉 入室后常规给予L₃₋₄间隙穿刺,并注入0.5%布比卡因共10mg,将麻醉平面控制为T₆₋₈,麻醉完成后选取左侧卧位实施手术。需注意胎儿娩出前应避免静脉用药。

1.2.3 腰硬联合麻醉 入室后常规开放外周静脉通道,静卧10min后,采用20G动脉穿刺针实施桡动脉穿刺置管,需注意同

时连续监测有创动脉血压。选取左侧卧位,消毒铺巾后于L₂₋₃间隙穿刺,通过腰麻针向蛛网膜下腔注入1%罗哌卡因1.5mL+10%葡萄糖注射液0.5mL,于30s内完成注射。在硬膜腔外头侧进行置管,选取仰卧位进行痛觉阻滞,保持在T₆平面,若未达到则追加2%利多卡因5mL。需注意胎儿娩出前应避免静脉用药。

1.3 观察指标

①比较各亚组麻醉起效时间、胎儿娩出时间、手术时间;②比较各亚组围术期血压变化。即最大值与最小值的差值;③比较各组麻醉不良事件发生率,包括术中低血压、寒战、恶心、呕吐、术后头晕/头痛、牵拉不适等;④比较各组新生儿娩出后1min、5min后Apgar评分。

1.4 统计学处理

采用SPSS 25.0软件对相关数据进行统计分析。计量资料多样本间比较采用单因素方差分析,本组内2个时刻间比较采用配对t检验,以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示;计数资料采用 χ^2 检验,以频数(百分数)[$n(\%)$]表示;检验标准均为 $\alpha = 0.05$ 。每2组间计数资料检验时需调整标准为 α' ,其中 $\alpha' = \alpha/k \times (k-1)/2$,其中k是组数; $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 560例患者基线资料比较

将560例患者根据BMI和麻醉方式分组,其中BMI < 24.9kg/m²且接受硬膜外麻醉者设为A1组($n = 84$);BMI < 24.9kg/m²且接受蛛网膜下腔麻醉者设为A2组($n = 80$);BMI < 24.9kg/m²且接受蛛网膜下腔麻醉联合硬膜外麻醉者设为A3组($n = 82$)。BMI ≥ 25kg/m²且≤29.9kg/m²、且接受硬膜外麻醉者设为B1组($n = 66$);BMI ≥ 25kg/m²且≤29.9kg/m²、且接受蛛网膜下腔麻醉者设为B2组($n = 60$);BMI ≥ 25kg/m²且≤29.9kg/m²、且接受蛛网膜下腔麻醉联合硬膜外麻醉者设为B3组($n = 64$)。BMI > 29.9kg/m²且接受硬膜外麻醉者设为C1组($n = 42$);BMI > 29.9kg/m²且接受蛛网膜下腔麻醉者设为C2组($n = 42$);BMI > 29.9kg/m²且接受蛛网膜下腔麻醉联合硬膜外麻醉者设为C3组($n = 40$)。将A组、B组和C组三个亚组患者之间的基线资料进行比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),具有可比性。具体结果详见表1。

表1 560例患者基线资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄(岁)	孕周(周)	BMI(kg/m ²)	基础SBP(mmHg)	基础DBP(mmHg)
A1组	84	25.26 ± 4.11	39.07 ± 1.21	22.06 ± 2.02	148.96 ± 7.65	101.66 ± 8.07
A2组	80	25.37 ± 4.07	39.15 ± 1.33	22.15 ± 1.91	148.12 ± 7.73	101.95 ± 8.12
A3组	82	25.45 ± 4.10	39.11 ± 1.24	22.09 ± 1.90	149.04 ± 7.52	101.07 ± 8.09
F值		0.045	0.083	0.045	0.361	0.250
P值		0.956	0.921	0.956	0.698	0.779
组别	例数	年龄(岁)	孕周(周)	BMI(kg/m ²)	基础SBP(mmHg)	基础DBP(mmHg)
B1组	66	25.25 ± 4.12	38.12 ± 1.07	27.19 ± 2.05	149.36 ± 7.54	103.56 ± 8.15
B2组	60	25.46 ± 4.18	38.26 ± 1.25	27.02 ± 2.03	149.81 ± 7.69	103.98 ± 8.10
B3组	64	25.50 ± 4.12	38.07 ± 1.16	27.85 ± 2.07	149.33 ± 7.22	103.12 ± 8.20
F值		0.068	0.444	2.879	0.079	0.173
P值		0.934	0.642	0.059	0.924	0.842

续表 1

组别	例数	年龄(岁)	孕周(周)	BMI(kg/m ²)	基础 SBP(mmHg)	基础 DBP(mmHg)
C1 组	42	25.69±4.11	38.85±1.12	31.25±2.05	149.20±7.89	103.61±7.97
C2 组	42	26.02±4.13	38.96±1.15	31.69±2.12	150.13±7.96	102.89±8.07
C3 组	40	25.81±4.11	39.02±1.10	31.78±2.15	150.20±7.91	102.23±8.15
<i>F</i> 值		0.069	0.242	0.752	0.207	0.301
<i>P</i> 值		0.933	0.785	0.474	0.814	0.741

2.2 560 例患者麻醉起效时间、胎头娩出时间、手术时间比较

560 例患者中各亚组麻醉起效时间、胎头娩出时间、手术时间比较差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$),其中 A3 组、B3 组、C3 组患者均最短,A2 组、B2 组、C2 组患者均稍长,A1 组、B1 组、C1 组患者均最长;不同 BMI 组患者间麻醉起效时间、胎头娩出时间、手术时间比较,A 组患者均最短,B 组患者均稍长,C 组患者均最长,差异均有统计学意义(均 $P < 0.05$)。具体结果详见表 2。

表 2 560 例患者麻醉起效时间、胎头娩出时间、手术时间比较(min, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	麻醉起效时间	胎头娩出时间	手术时间
A1 组	84	3.68±0.61	4.08±1.02	47.25±4.56
A2 组	80	3.11±0.57 ^a	3.94±1.00 ^a	43.40±4.47 ^a
A3 组	82	2.20±0.65 ^{ab}	3.12±1.05 ^{ab}	41.02±4.36 ^{ab}
<i>F</i> 值		123.528	21.122	41.202
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000
组别	例数	麻醉起效时间	胎头娩出时间	手术时间
B1 组	66	3.99±0.52 ^a	5.17±1.14 ^a	49.48±4.41 ^a
B2 组	60	3.41±0.51 ^{bd}	4.82±1.09 ^b	46.32±4.39 ^b
B3 组	64	2.79±0.47 ^{ce}	3.87±1.10 ^c	43.15±4.20 ^c
<i>F</i> 值		93.410	23.644	34.658
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000
组别	例数	麻醉起效时间	胎头娩出时间	手术时间
C1 组	42	5.71±0.65 ^{af}	6.89±1.55 ^{af}	50.48±4.09 ^{af}
C2 组	42	4.26±0.74 ^{bdefg}	6.31±1.50 ^{bdef}	50.73±4.22 ^{bdef}
C3 组	40	3.52±0.71 ^{cfigh}	5.23±1.54 ^{cfigh}	47.61±4.28 ^{cfigh}
<i>F</i> 值		104.143	12.372	6.904
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.001

注:标有“a”项表示,与 A1 组比较, $P < 0.05$;标有“b”项表示,与 A2 组比较, $P < 0.05$;标有“c”项表示,与 A3 组比较, $P < 0.05$;标有“d”项表示,与 B1 组比较, $P < 0.05$;标有“e”项表示,与 B2 组比较, $P < 0.05$;标有“f”项表示,与 B3 组比较, $P < 0.05$;标有“g”项表示,与 C1 组比较, $P < 0.05$;标有“h”项表示,与 C2 组比较, $P < 0.05$

2.3 560 例患者围术期血压变化比较

A 组患者和 B 组患者使用不同麻醉方法围术期血压变化比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$);不同 BMI 患者围术期 Δ SBP、 Δ DBP 比较,A1 组 $<$ B1 组 $<$ C1 组,差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$),A2 组 $<$ B2 组 $<$ C2 组,差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$),A3 组 $<$ B3 组 $<$ C3 组,差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$),C 组患者内比较,C3 组 $<$ C2 组 $<$ C1 组,差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。具体结果详见表 3。

表 3 560 例患者围术期血压变化(mmHg, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	Δ SBP	Δ DBP
A1 组	84	17.16±2.20	15.82±2.05
A2 组	80	17.38±2.31	15.20±2.11
A3 组	82	17.20±2.12	15.11±2.07
<i>F</i> 值		0.228	2.880
<i>P</i> 值		0.796	0.058
组别	例数	Δ SBP	Δ DBP
B1 组	66	19.19±2.61 ^a	17.80±2.52 ^a
B2 组	60	19.29±2.53 ^b	17.64±2.56 ^b
B3 组	64	19.37±2.36 ^c	17.71±2.53 ^c
<i>F</i> 值		0.084	0.063
<i>P</i> 值		0.919	0.939
组别	例数	Δ SBP	Δ DBP
C1 组	42	25.85±3.10 ^{ad}	25.62±2.55 ^{ad}
C2 组	42	23.54±3.22 ^{beg}	22.12±2.26 ^{beg}
C3 组	40	22.01±3.07 ^{cfigh}	19.34±2.86 ^{cfigh}
<i>F</i> 值		15.672	61.891
<i>P</i> 值		0.000	0.000

注:标有“a”项表示,与 A1 组比较, $P < 0.05$;标有“b”项表示,与 A2 组比较, $P < 0.05$;标有“c”项表示,与 A3 组比较, $P < 0.05$;标有“d”项表示,与 B1 组比较, $P < 0.05$;标有“e”项表示,与 B2 组比较, $P < 0.05$;标有“f”项表示,与 B3 组比较, $P < 0.05$;标有“g”项表示,与 C1 组比较, $P < 0.05$;标有“h”项表示,与 C2 组比较, $P < 0.05$

2.4 560 例患者麻醉不良事件发生率比较

A1 组患者麻醉不良事件发生率为 11.90%;A2 组患者为 7.50%;A3 组患者为 9.76%。3 亚组患者间麻醉不良事件发生率相近,差异无统计学意义($\chi^2 = 0.267, P = 0.786$)。

B1 组患者麻醉不良反应事件发生率为 21.21%;B2 组患者为 13.33%;B3 组患者为 18.75%。3 亚组患者间麻醉不良反应发生率相近,差异无统计学意义($\chi^2 = 0.253, P = 0.734$)。

C1 组患者麻醉不良反应事件发生率为 57.14%;C2 组患者为 57.14%;C3 组患者为 65.00%。3 亚组患者间麻醉不良反应发生率相近,差异无统计学意义($\chi^2 = 0.056, P = 0.819$)。

C1 组患者麻醉不良事件发生率高于 A1 组患者和 B1 组患者,差异具有统计学意义($\chi^2 = 29.083, P = 0.000; \chi^2 = 14.530, P = 0.000$);C2 组患者明显高于 A2 组患者和 B2 组患者,差异具有统计学意义($\chi^2 = 36.602, P = 0.000; \chi^2 = 22.024, P = 0.000$);C3 组患者明显高于 A3 组患者和 B3 组患者,差异具有统计学意义($\chi^2 = 40.817, P = 0.000; \chi^2 = 22.707, P = 0.000$)。

2.5 560 例患者新生儿娩出后 1min、5min 后 Apgar 评分比较

A 组患者中三个亚组出生 1min、5min Apgar 评分均无明显

变化,差异无统计学意义($P > 0.05$),且 A1 组、A2 组、A3 组患者之间比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);B 组患者和 C 组患者新生儿出生 5min Apgar 评分均较 1min 显著升高,差异具有统计学意义($P < 0.05$);不同 BMI 患者所分娩的新生儿 Apgar 评分比较,A 组患者均最高,B 组患者均次之,C 组患者均最低,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见表 4。

表 4 560 例患者新生儿娩出后 1min、5min 后 Apgar 评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	1min	5min	t 值	P 值
A1 组	84	9.17 $\pm$ 0.22	9.19 $\pm$ 0.30	0.493	0.623
A2 组	80	9.14 $\pm$ 0.20	9.11 $\pm$ 0.32	0.711	0.478
A3 组	82	9.20 $\pm$ 0.22	9.18 $\pm$ 0.35	0.438	0.662
F 值		1.596	10.222		
P 值		0.205	0.000		
组别	例数	1min	5min	t 值	P 值
B1 组	66	8.15 $\pm$ 0.45 ^a	9.07 $\pm$ 0.43 ^a	12.008	0.000
B2 组	60	8.26 $\pm$ 0.47 ^b	9.19 $\pm$ 0.50 ^b	10.498	0.000
B3 组	64	8.32 $\pm$ 0.40 ^c	9.12 $\pm$ 0.54 ^c	9.524	0.000
F 值		2.494	0.942		
P 值		0.085	0.392		
组别	例数	1min	5min	t 值	P 值
C1 组	42	6.89 $\pm$ 0.42 ^{ad}	7.72 $\pm$ 0.44 ^{ad}	8.843	0.000
C2 组	42	7.16 $\pm$ 0.44 ^{beg}	8.08 $\pm$ 0.41 ^{beg}	9.914	0.000
C3 组	40	7.89 $\pm$ 0.41 ^{cfigh}	8.85 $\pm$ 0.43 ^{cfigh}	10.219	0.000
F 值		60.721	74.597		
P 值		0.000	0.000		

注:标有“a”项表示,与 A1 组比较, $P < 0.05$;标有“b”项表示,与 A2 组比较, $P < 0.05$;标有“c”项表示,与 A3 组比较, $P < 0.05$;标有“d”项表示,与 B1 组比较, $P < 0.05$;标有“e”项表示,与 B2 组比较, $P < 0.05$;标有“f”项表示,与 B3 组比较, $P < 0.05$;标有“g”项表示,与 C1 组比较, $P < 0.05$;标有“h”项表示,与 C2 组比较, $P < 0.05$

3 讨论

目前临床上针对妊娠高血压患者多主张采用抗高血压药物、饮食疗法等,尽可能延长胎儿的发育时间,必要时需紧急采用剖宫产手术终止妊娠^[5-7]。研究指出^[8],肥胖是妊娠高血压发病的重要因素,且肥胖可影响孕产妇的麻醉效果与安全性。近年来随着人们生活水平条件的提升,肥胖的孕产妇人数也逐渐增加,其中不乏妊娠高血压患者^[9-11]。但是目前人们关于不同 BMI 产妇剖宫产麻醉方案的选择研究尚少,仍需进行系统性地比较和探讨。

本次研究结果显示,A 组、B 组、C 三组患者中各亚组麻醉起效时间、胎头娩出时间、手术时间差异具有统计学意义($P < 0.05$),其中 A3 组 < A2 组 < A1 组,B3 组 < B2 组 < B1 组,C3 组 < C2 组 < C1 组,且 A 组 < B 组 < C 组,提示 BMI 正常的妊娠高血压患者的时间指标均最短,而 BMI 增加可能会导致上述时间指标延长,尤其是超重患者,提醒麻醉医师和手术医师需引起高度重视。此外,本研究围术期血压变化比较结果中显示,C 组患者变化均最大,B 组患者均次之,A 患者组变化均最小,且 C3 组 < C2 组 < C1 组,表明 BMI 越高,妊娠高血压患者围术期血压变化幅度很可能越大,且对于肥胖患者来说,腰硬联合麻醉围术期的血压变化幅度明显低于蛛网膜下腔麻醉,而采用硬膜外

麻醉者围术期血压变化幅度最大,需针对超重、肥胖的妊娠高血压患者积极控制上述情况。在本研究麻醉不良事件发生率比较结果中表明,C 组均高于 A 组、B 组,提示肥胖患者麻醉不良事件的发生风险均相对较高。硬膜外麻醉、蛛网膜下腔麻醉和腰硬联合麻醉均是妊娠高血压患者剖宫产常用的麻醉方式,其应用价值均得到肯定和认可^[12-14]。但是在超重、肥胖患者中,由于受到心肺功能变化的影响,剖宫产术中的风险将会显著升高,而选择合理的麻醉方法不仅能够保证良好的麻醉效果,还可确保剖宫产手术安全、顺利完成^[15-16]。既往李铁建报道显示^[17],肥胖产妇在实施剖宫产分娩时建议选用腰硬联合麻醉,可减少围术期血流动力学波动,与本研究结果相符。

在本研究中关于新生儿娩出后 1min、5min Apgar 评分的比较结果中显示,B 组和 C 组 5min Apgar 评分均明显高于 1min,且 C3 组 > C2 组 > C1 组,可知腰硬联合麻醉能够改善妊娠高血压患者娩出的新生儿的状况,相较于蛛网膜下腔麻醉和硬膜外麻醉,同等 BMI 条件下腰硬联合麻醉对新生儿状况的影响更轻,值得借鉴与推广。腰硬联合麻醉起效快,方便手术医师快速操作,能够减轻由于体位变化所致的呼吸功能改变,从而可以减轻对围产儿造成的伤害^[18],因此该麻醉方法对新生儿状况的影响小,尤其是对于肥胖患者,建议选用。

综上,BMI 可影响妊娠高血压剖宫产产妇麻醉起效时间、胎头娩出时间和手术时间,还可影响围术期血压水平变化与新生儿状况,增加麻醉不良事件的发生风险,建议对于超重和肥胖的妊娠高血压剖宫产患者,尤其是肥胖患者选用腰硬联合麻醉,以缩短上述时间指标,减小围术期血压变化幅度,减轻对新生儿状况的影响,且有一定的安全性。

参 考 文 献

- [1] Shi F, Yu A, Yuan L. Clinical significance of detection of coagulation indexes, immune factors and inflammatory factors in patients with pregnancy-induced hypertension syndrome in China[J]. Iran J Public Health, 2019, 48(4): 681-687.
- [2] 于曼, 张建华, 张华. 妊娠期高血压疾病的临床流行病学分析[J]. 实用妇产科杂志, 2012, 28(7): 581-585.
- [3] Aregawi A, Terefe T, Admasu W, et al. Comparing the effect of spinal and general anaesthesia for pre-eclamptic mothers who underwent caesarean delivery in A tertiary, addis ababa, ethiopia[J]. Ethiop J Health Sci, 2018, 28(4): 443-450.
- [4] 中华医学会妇产科学分会妊娠期高血压疾病学组. 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.
- [5] Wang Y, Xu H, Li H, et al. Association of hemodynamics during caesarean section, outcomes after caesarean section and hormone changes with different anesthesia in pregnant women with severe pulmonary arterial hypertension[J]. Exp Ther Med, 2018, 15(6): 4731-4736.
- [6] Hossain MA, Karmoker RK, Rahman MS, et al. Comparison of outcome of eclamptic patient following vaginal delivery versus caesarian delivery by spinal anaesthesia[J]. Mymensingh Med J, 2018, 27(2): 275-279.
- [7] 黄禾, 陈倩. 妊娠期体质量管理的标准、方法及评估[J]. 实用妇产科杂志, 2018, 34(4): 12-15.
- [8] 梁媛, 张为远, 李笑天. 基于巨大儿发生率的中国孕妇孕期体质量增加的参考范围——多中心横断面研究[J]. 中华妇产科杂志, 2017, 52(3): 165-167.
- [9] Ren LQ, Sun XX, Guan Y. Effects of sevoflurane or propofol combined with remifentanyl anesthesia on clinical efficacy and stress response in pregnant women with pregnancy-induced hypertension[J]. Eur Rev

- Med Pharmacol Sci, 2018, 22(6):1825-1829.
- [10] Shah S, Edwards L, Robinson A, et al. A rare cause of hypertension in pregnancy: pheochromocytoma[J]. Obstet Med, 2017, 10(2):83-84.
- [11] 康红, 孙丽芳, 赵霞. 妊娠期体重质量增长对体成分的影响及其与妊娠结局的关系[J]. 中国妇产科临床杂志, 2018, 19(4):328-331.
- [12] Mirdamadi A, Gharavi H, Behjati M. Role of meticulous observation: successful pregnancy in a 30-year-old woman with severe pulmonary hypertension[J]. Tanaffos, 2016, 15(3):187-190.
- [13] Jendoubi A, Aissa S, Dridi R, et al. Brain abscess during pregnancy mimicking eclampsia: A diagnostic and therapeutic challenge[J]. Anaesth Crit Care Pain Med, 2016, 35(5):365-367.
- [14] Patel S, Weierstahl KL, Shah S, et al. Anesthetic management for cesarean delivery in a patient with pulmonary emboli, pulmonary hypertension, and right ventricular failure[J]. A A Case Rep, 2016, 7(7):146-9.
- [15] 朱楚琼, 朱辉. 巨胖孕妇剖宫产麻醉 1 例[J]. 现代中西医结合杂志, 2010, 19(9):1131-1132.
- [16] 吴散散, 马帅, 冯雅慧, 等. 双胎孕妇孕前期超重肥胖对孕期体重指数的影响[J]. 中国妇幼卫生杂志, 2019, 10(1):6-8.
- [17] 李铁建. 孕妇病态肥胖对硬膜外麻醉并发症产生的影响研究[J]. 中国临床医生杂志, 2017, 45(10):95-99.
- [18] Graham C, Thorleifson M, Stefura WP, et al. Class II obese and healthy pregnant controls exhibit indistinguishable pro- and anti-inflammatory immune responses to Caesarian section[J]. Immun Inflamm Dis, 2017, 5(3):364-372.

(收稿日期:2019-06-25)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2020.09.017

· 妇科与生殖医学 ·

妊娠肝内胆汁淤积症合并乙型肝炎病毒感染对孕妇甲状腺功能指标及围产结局的影响

张芳芳[△]

海南省妇女儿童医学中心妇产科, 海口 570000

【摘要】 目的 分析妊娠肝内胆汁淤积症(ICP)合并乙型肝炎病毒(HBV)感染对孕妇甲状腺功能指标及围产结局的影响。方法 回顾性分析 2017 年 6 月至 2019 年 4 月海南省妇女儿童医学中心诊治的 150 例 ICP 患者临床资料,按照是否合并 HBV 感染将其分为研究组(104 例,合并 HBV),对照组(46 例,未合并 HBV),对比两组甲状腺功能指标[游离三碘甲状腺原氨酸(FT_3)、游离型甲状腺素(FT_4)、促甲状腺激素(TSH)、三碘甲状腺原氨酸(T_3)、甲状腺素(T_4)]、围产结局。结果 研究组 T_3 、 T_4 、 FT_3 水平与对照组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);相比对照组,研究组 TSH 水平较低, FT_4 水平较高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。研究组剖宫产、早产、妊娠高血压、产后出血及新生儿窒息、低体重儿、胎儿窘迫发生率均比对照组高,差异有统计学意义($P < 0.05$)。结论 ICP 合并 HBV 感染易诱发产妇产前甲状腺功能亢进,增加不良妊娠结局的发生风险,故应密切监测患者甲状腺功能及病情,积极采取防治措施,以改善母婴结局。

【关键词】 妊娠肝内胆汁淤积症;乙型肝炎病毒;甲状腺功能;围产结局

【中图分类号】 R714

【文献标识码】 A

Effect of ICP combined with HBV infection during pregnancy on the thyroid function and perinatal outcome in pregnant women ZHANG Fangfang[△]. Department of Obstetrics and Gynecology, Hainan Women's and Children's Medical Center, Haikou 570000, Hainan, China

【Abstract】 Objective To analyze the effect of intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP) combined with hepatitis B virus (HBV) infection during pregnancy on the thyroid function and perinatal outcome in pregnant women. **Methods** The clinical data of 150 pregnant women with ICP from June 2017 to April 2019 were retrospectively analyzed. According to whether they were complicated with HBV or not, they were divided into control group (46 cases, without HBV) and the research group (104 cases, with HBV). The thyroid function [free triiodothyronine (FT_3), Free thyroxine (FT_4), thyroid stimulating hormone (TSH), triiodothyronine (T_3), thyroxine (T_4)], and perinatal outcome were compared between the two groups. **Results** The levels of serum TSH in research group was lower than that in the control group, and FT_4 was higher than that in control group, all with statistically significant differences ($P < 0.05$). The incidence of cesarean section, premature delivery, pregnancy induced hypertension, postpartum hemorrhage, neonatal asphyxia, low birth weight and fetal distress in research group

[△]【通讯作者】张芳芳, E-mail: zhangfangnh@126.com

was higher than those in the control group, all with statistically significant differences ($P < 0.05$). **Conclusions** ICP complicated with HBV infection can easily induce hyperthyroidism during pregnancy and increase the risk of adverse pregnancy outcome. Therefore, thyroid function and condition of patients should be closely monitored and preventive measures should be taken actively to improve maternal and infant outcomes.

[Key words] Intrahepatic cholestasis of pregnancy (ICP); Hepatitis B virus (HBV); Thyroid function; Perinatal outcome

妊娠肝内胆汁淤积症 (intrahepatic cholestasis of pregnancy, ICP) 是妊娠中晚期常见的并发症, 发病率为 0.8% ~ 12.0%, 临床症状以黄疸、皮肤瘙痒及肝功能异常等为主, 可诱发胎儿窘迫、胎儿早产、产后出血等母婴并发症, 提高不良妊娠结局发生风险^[1]。乙型肝炎病毒 (hepatitis B virus, HBV) 是一种感染率较高的乙型肝炎致病病原体, ICP 合并 HBV 感染可增加孕妇体内诸多内源性激素分泌, 加重肝脏负荷, 影响胆汁排泄, 减弱肝脏功能; 此外, 还可导致胎盘绒毛膜血管病变, 降低胎盘功能, 诱发新生儿并发症, 增加围产期危险系数^[2]。在妊娠期间, 受肾脏对碘的清除率提升、人绒毛促性腺激素及雌激素分泌增加等因素影响, 甲状腺激素分泌增多, 甲状腺功能出现复杂的变化^[3]。但临床上针对 ICP 合并 HBV 感染孕妇甲状腺激素代谢特点的相关报道较少。基于此, 本研究就 ICP 合并 HBV 感染孕妇甲状腺功能及围产结局进行回顾性分析, 旨在为临床合理治疗提供参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象

回顾性分析 2017 年 6 月至 2019 年 4 月就诊于海南省妇女儿童医学中心的 150 例 ICP 孕妇的临床资料, 按照是否合并 HBV 感染进行分组。合并 HBV 感染 (104 例) 纳入研究组, 未合并 HBV 感染 (46 例) 纳入对照组, 未合并 HBV 感染 46 例纳入对照组。纳入标准: ①均符合《妊娠期肝内胆汁淤积症诊疗指南》^[4] 中疾病诊断标准; ②研究组符合《慢性乙型肝炎防治指南》^[5] 中 HBV 感染诊断标准; ③年龄 20 岁 ~ 45 岁; ④单胎妊娠; ⑤临床资料完整。排除标准: ①伴有糖尿病、高血压等疾病; ②使用抗病毒药物治疗; ③存在恶性肿瘤、重要脏器疾病、出血性疾病、急性炎症; ④既往有甲状腺疾病及自身免疫性疾病史; ⑤凝血功能障碍。本研究已获患者及家属签署知情同意书, 并获海南省妇女儿童医学中心伦理委员会批准。

1.2 观察指标

1.2.1 甲状腺功能 于入院第 2d 清晨采集产妇 3mL 空腹静脉血, 静置后于半径为 6cm、转速为 3000r/min 的离心机中进行 10min 的离心处理, 留取上清液, 通过罗氏 6600 电化学发光免疫分析仪对游离三碘甲状腺原氨酸 (free triiodothyronine, FT₃)、游离型甲状腺素 (free thyroxine, FT₄)、促甲状腺激素 (thyroid stimulating hormone, TSH)、三碘甲状腺原氨酸 (triiodothyronine,

T₃)、甲状腺素 (thyroxine, T₄) 进行测定, 所有操作步骤均按照相应试剂盒说明书执行。

1.2.2 围产结局 统计两组剖宫产、早产、妊娠高血压、产后出血、新生儿窒息、低体重儿、胎儿窘迫发生情况, 其中: ①早产: 妊娠 28 周 ~ 37 周分娩。②产后出血: 胎儿娩出后 24h 内出血量 > 500mL。③新生儿窒息: 利用 Apgar 量表从 5 项 (肌肉弹性、心率、反射、肌肉弹性、呼吸) 进行评估, 分值为 0 分 ~ 10 分, < 8 分即视为新生儿窒息。④低体重儿: 出生时体重 < 2.5kg。⑤胎儿窘迫: a. 无应激试验 (non-stress test, NST) 无反应型; b. 胎动消失或减少; c. 无宫缩及胎动时, 胎心率持续 10min 以上的 < 110 次/min 或 > 160 次/min; d. 羊水Ⅲ度污染; e. 催产素激惹试验 (oxytocin challenge test, OCT) 可见晚期减速或频繁变异减速。符合上述项目之一即可确诊胎儿窘迫。

1.3 统计学处理

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

2 结果

2.1 两组患者基线资料比较

研究组 104 例, 年龄范围 21 岁 ~ 42 岁, 年龄 (29.25 ± 3.16) 岁; 孕周范围 35 周 ~ 38⁺ 周, 孕周 (38.72 ± 1.33) 周; 孕次范围 1 次 ~ 3 次, 孕次 (1.52 ± 0.29) 次; 初产妇 80 例, 经产妇 24 例。对照组 46 例, 年龄范围 23 岁 ~ 43 岁, 年龄 (28.36 ± 3.68) 岁; 孕周范围 35⁺ 周 ~ 39⁺ 周, 孕周 (38.54 ± 1.22) 周; 孕次范围 1 次 ~ 3 次, 孕次 (1.47 ± 0.25) 次; 初产妇 34 例, 经产妇 12 例。两组患者上述资料符合正态分布且均衡性良好, 组间差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。

2.2 两组患者甲状腺功能指标比较

研究组 T₃、T₄、FT₃ 水平与对照组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 相比对照组, 研究组 TSH 水平较低, FT₄ 水平较高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。具体结果详见表 1。

2.3 两组患者围产结局比较

研究组患者剖宫产、早产、妊娠高血压、产后出血率、新生儿窒息、低体重儿、胎儿窘迫发生率均比对照组高, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$)。具体结果详见表 2。

表 1 两组患者甲状腺功能指标比较 (mIU/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	T ₃	T ₄	TSH	FT ₃	FT ₄
研究组	104	1.39 ± 0.29	9.67 ± 1.63	1.42 ± 0.67	3.09 ± 0.35	1.24 ± 0.15
对照组	46	1.36 ± 0.24	9.53 ± 1.58	1.98 ± 0.43	3.07 ± 0.29	1.17 ± 0.21
t 值		0.614	0.490	5.209	0.339	2.319
P 值		0.540	0.625	0.000	0.735	0.022

表2 两组患者围产结局比较[n(%)]

组别	例数	剖宫产	早产	妊娠高血压	产后出血	新生儿窒息	低体重儿	胎儿窘迫
研究组	104	90(86.54)	70(67.31)	24(23.08)	28(26.92)	23(22.12)	58(55.77)	37(35.58)
对照组	46	32(69.57)	19(41.30)	2(4.35)	5(10.87)	4(8.70)	9(19.57)	7(15.22)
χ^2 值		6.052	8.938	7.808	4.790	3.892	16.914	6.378
P 值		0.014	0.003	0.005	0.029	0.049	0.000	0.012

3 讨论

3.1 ICP 合并 HBV 感染对甲状腺功能的影响

作为人体具有重要且复杂代谢功能的器官,肝脏也是甲状腺激素的主要灭活场所,可制造甲状腺激素结合蛋白^[6]。相关研究报道,肝硬化及慢性乙型肝炎患者常伴有低 T₃ 综合征,即 T₃ 含量降低^[7]。本研究中,相比对照组,研究组 TSH 水平较低,FT₄ 水平较高,表明 ICP 合并 HBV 感染易诱发产妇产前甲状腺功能亢进,影响甲状腺功能。当人体 HBV 感染后,肝功能代谢功能出现紊乱,人绒毛促性腺激素灭活随之降低,甲状腺组织遭到破坏,对肝脏内甲状腺激素的灭活造成影响,降低机体甲状腺激素代谢能力^[8];此外,随着 HBV 感染的不断加重,肝脏炎症反应侵害频发,可加重组织纤维化程度及甲状腺激素减少^[9-10]。故密切监测 ICP 合并 HBV 感染孕妇的甲状腺功能对疾病判断及预后评估均有重要意义。

3.2 ICP 合并 HBV 感染对围产结局的影响

HBV 感染可诱发诸多炎症反应,加重肝细胞受损程度,在妊娠期营养物质消耗较多、新陈代谢率较高;而妊娠期由于孕妇体内诸多内源性激素分泌增多,加重肝脏负担,影响胆汁排泄及肝脏功能,造成胆汁淤积,从而诱发 ICP^[11]。而患有 ICP 则可因过多淤积胆汁而导致肝脏功能衰减,二者互为因果,威胁围产期母婴安全^[12]。本研究结果显示,相比对照组,研究组剖宫产、早产、妊娠高血压、产后出血率及新生儿窒息、低体重儿、胎儿窘迫发生率较高,可见相比单纯 ICP 患者而言,ICP 合并 HBV 感染可增加不良妊娠结局发生,增加母婴并发症发生率。分析原因可能与以下几点有关:①合并 HBV 感染后可降低胎盘局部血流量,诱发局部缺氧,促使血管内皮细胞受损,进而增加妊娠期高血压病发生率;同时,HBV 感染后可造成绒毛膜血管发生病变,造成管腔狭窄,导致其通透性及周围阻力一定程度上增加,造成蛋白及体液出现渗漏,有血液浓缩、蛋白尿及高血压等临床表现,进而诱发妊娠期高血压^[13-14]。②ICP 孕妇的胎盘分泌胆汁量较低,维生素吸收量少,明显减少肝脏合成凝血因子量,而 HBV 感染后可加重肝功能受损程度,减退凝血因子合成能力,故增加产后出血率^[15]。③孕妇体内胆汁酸过多,可加强子宫肌的收缩能力,迫使胎儿过早生产,增加胎儿早产及低体重儿发生风险。过高的胆汁酸含量,可促进胎儿结肠运动,加快胎便排出,可造成胎儿周围羊水污染,且会影响细胞通透性,加快细胞衰竭及凋亡,影响母婴健康。此外,胆汁酸含量异常升高可对脐静脉形成创伤,导致其内皮细胞分泌功能及舒缩物质表达失衡,造成胎盘血管及脐血管的同步收缩,进而诱发胎儿缺氧,增加胎儿窘迫、新生儿缺氧等新生儿并发症^[16-17]。④ICP 合并 HBV 感染时,大量淤积的胆汁酸能够激活 HBV 感染,损伤胎盘绒毛膜细胞及胎盘功能,影响胎儿健康^[18]。

3.3 妊娠期 ICP 合并 HBV 感染孕妇甲状腺功能与围产结局相关性

甲状腺是人体最大的内分泌腺,多由丘脑下部-脑垂体调

节。甲状腺激素可通过介导诸多关键糖脂代谢通路影响机体发育,且与围产结局密切相关,主要体现在:①妊娠期间,若缺乏甲状腺激素,可造成血脂、糖代谢及血管功能发生异常,一定程度上增加妊娠期贫血、高血压疾病等发生风险,故对母婴带来不良影响。②妊娠晚期,若产妇出现甲状腺功能不足,可减弱交感神经兴奋性,导致机体处于负氮平衡紊乱状况下,难以保证正常的宫缩频率及能量供给,影响围产结局。③若产妇伴有甲状腺功能亢进,可促进甲状腺激素过多分泌,提高肌肉及神经兴奋性,增加机体耗氧量、血管紧张素及去甲肾上腺素含量,导致机体能量代谢紊乱,且造成宫缩加强、血管痉挛,且会抑制垂体分泌促性腺激素,诱发心血管系统等器质性病变、胎盘功能低下等,危及母婴健康。

3.4 妊娠期 ICP 合并 HBV 感染孕妇的监测及处理

该类孕妇的不良妊娠结局发生风险较高,故应密切监测孕妇的肝功能及甲状腺功能,并同时给予 NST 检查,2 次/周,特殊情况下可辅助脐血流检测;药物治疗包括口服 250mg 优思弗,3 次/d,连续服用 20d,以促进孕妇生化指标的改善;针对胎肺不成熟的情况可肌注 10mg 地塞米松,连续肌注 3d 为 1 个疗程,每周 1 个疗程,以减轻胆汁淤积;适时行剖宫产术^[19-20]。

综上所述,妊娠期 ICP 合并 HBV 感染易诱发产妇产前甲状腺功能亢进,增加不良妊娠结局的发生风险,故应密切监测患者甲状腺功能及病情,积极采取防治措施,以改善母婴结局。

参 考 文 献

[1] 曹涛. 妊娠期肝内胆汁淤积症的生化特点及其围生结局[J]. 中国药物与临床, 2019, 19(9): 1474-1475.

[2] 明丹, 刘海霞, 赵月霞, 等. 妊娠期肝内胆汁淤积症产妇血清总胆汁酸、谷草转氨酶水平与胎儿生长发育的相关性研究[J]. 中国妇幼保健, 2019, 34(8): 1731-1733.

[3] Rezai S, Gallo D, Payero E, et al. Adjuvant use of rifampin for refractory intrahepatic cholestasis of pregnancy[J]. Obstet Gynecol, 2019, 133(2): 384-385.

[4] 中华医学会妇产科学分会产科学组. 妊娠期肝内胆汁淤积症诊疗指南(2015)[J]. 中华妇产科杂志, 2015, 50(7): 481-485.

[5] 中华医学会肝病学会, 中华医学会感染病学分会. 慢性乙型肝炎防治指南(2015 年更新版)[J]. 临床肝胆病杂志, 2015, 31(12): 1941-1960.

[6] 中华医学会内分泌学会, 中华医学会围产医学分会. 妊娠和产后甲状腺疾病诊治指南(第 2 版)[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2019, 35(8): 636-665.

[7] 赵薇, 刘小慧, 李丹丹, 等. 乙肝孕产女性激素和应激激素状态的变化观察[J]. 中国性科学, 2019, 28(4): 101-104.

[8] 陈嘉卿, 马俊如, 石秉知, 等. 妊娠期肝内胆汁淤积症患者血清、脐静脉血、胎盘血水平变化及相关性研究[J]. 现代妇产科进展, 2019, 38(3): 202-205.

[9] Yue YF, Xu D, Wang Y, et al. Effect of inducible nitric oxide synthase and neuropeptide Y in plasma and placentas from intrahepatic

- cholestasis of pregnancy[J]. J Obstet Gynaecol Res., 2018, 44(8): 1377-1383.
- [10] 唐玲玲,刁福强,罗有文,等. 妊娠期肝内胆汁淤积症对糖脂代谢及围产结局的影响[J]. 热带医学杂志, 2019, 19(2): 229-232.
- [11] 周明芳,李晔,王伊龙. 妊娠期 ICP 患者合并 HBV 感染对妊娠结局的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2014, 13(21): 1762-1764.
- [12] Mei YW, Lin YH, Luo D, et al. Perinatal outcomes in intrahepatic cholestasis of pregnancy with monochorionic diamniotic twin pregnancy[J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2018, 18(1): 291.
- [13] 何煜璋,祁红英,韩彦渊,等. 慢性乙型肝炎病毒感染对妊娠期糖尿病及妊娠结局的影响[J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(16): 189-192.
- [14] 徐亚辉,刘侃,闫君,等. 无症状乙型肝炎病毒感染对妊娠肝内胆汁淤积症妊娠结局影响的探讨[J]. 中国妇产科临床杂志, 2018, 19(1): 42-44.
- [15] 王岚,覃刚. 妊娠期肝内胆汁淤积合并乙型肝炎病毒感染的临床研究[J]. 河北医药, 2018, 40(12): 1796-1799.
- [16] 毛宝宏,王燕侠,周丽,等. 孕期 HBV 感染及肝内胆汁淤积症对小于胎龄儿与低出生体重的交互影响[J]. 中华疾病控制杂志, 2019, 23(1): 29-33, 55.
- [17] 刘晓媛,姚炎,汪涛,等. 妊娠期肝内胆汁淤积症不良妊娠结局与细胞死亡方式相关性的研究进展[J]. 中华妇产科杂志, 2018, 53(7): 500-503.
- [18] Cui Y, Xu B, Zhang X, et al. Diagnostic and therapeutic profiles of serum bile acids in women with intrahepatic cholestasis of pregnancy-a pseudo-targeted metabolomics study[J]. Clin Chim Acta, 2018, 483: 135-141.
- [19] 江杰妮,李佳平,陈小凤,等. 妊娠期肝内胆汁淤积症药物治疗机制及进展[J]. 中国妇幼健康研究, 2019, 30(3): 378-381.
- [20] 游晓楠,杨翠丽,甄真,等. 妊娠期抗乙型肝炎病毒治疗研究进展[J]. 中华临床感染病杂志, 2018, 11(2): 149-155.

(收稿日期:2019-07-23)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2020.09.018

• 妇科与生殖医学 •

抗心磷脂抗体、维生素 D 受体基因多态性与不良妊娠结局的相关性分析

陈航华^{1△} 张宇² 刘翠娴² 贺青蓉¹

1 佛山市高明区人民医院妇产科,广东 佛山 528500

2 佛山市高明区人民医院检验科,广东 佛山 528500

【摘要】 目的 探究产妇抗心磷脂抗体(ACA)、维生素 D 受体(VDR)基因多态性(SNP)与不良妊娠结局的相关性。方法 选取 2018 年 2 月至 2019 年 3 月佛山市高明区人民医院接收的 263 例产妇作为研究对象。根据妊娠结局分为良好组($n=190$)与不良组($n=73$),酶联免疫吸附试验检测血清中 ACA 抗体滴度值,聚合酶链式反应-限制性片段多态性(PCR-RFLP)法检测不同妊娠结局产妇血清中 VDR SNP 分型,Hardy-Weinberg 遗传平衡定律验证基因型频率是否具有代表性;Logistic 回归分析影响不良妊娠结局的危险因素。结果 妊娠结局不良组孕周低于良好组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。不良组血清 ACA-IgG、ACA-IgM、ACA-IgA 水平均高于良好组,差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$)。两组研究对象 VDR 基因 ApaI、TaqI 位点实际值符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律。不良组 ApaI 位点 CC 型基因型频率、C 等位型频率高于良好组, TaqI 位点 TT 型基因型频率、T 等位型频率高于良好组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。Logistic 回归分析显示 ACA-IgG、ACA-IgM、ACA-IgA 及 VDR 基因 ApaI、TaqI 位点是影响不良妊娠结局的危险因素。结论 不良妊娠结局产妇血清 ACA 滴度值升高, VDR ApaI 位点 C 型基因、TaqI 位点 T 型基因携带比例升高,是不良妊娠发生的危险因素。

【关键词】 不良妊娠结局;抗心磷脂抗体;维生素 D 受体;基因多态性;相关性

【中图分类号】 R714

【文献标识码】 A

Association of anticardiolipin antibodies and vitamin D receptor SNP with adverse pregnancy outcomes

CHEN Hanghua^{1△}, ZHANG Yu², LIU Cuixian², HE Qingrong¹. 1. Department of Obstetrics and Gynecology, People's Hospital of Gaoming District, Foshan 528500, Guangdong, China; 2. Laboratory Department, People's Hospital of Gaoming District, Foshan 528500, Guangdong, China

【Abstract】 Objective To explore the relationship between anticardiolipin antibodies (ACA) and vitamin D

【基金项目】 佛山市卫生和计划生育局医学科研课题(20180395);佛山市自筹经费类科技计划项目(2017AB001114)

△【通讯作者】 陈航华, E-mail: 75024505@qq.com

receptor (VDR) single nucleotide polymorphism (SNP) and adverse pregnancy outcomes. **Methods** 263 pregnant women diagnosed and treated in People's Hospital of Gaoming District from February 2018 to March 2019 were selected as the study objects, and according to the pregnancy outcome, they were divided into good group ($n = 190$) and poor group ($n = 73$). Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) was used to detect the titer of ACA antibody in serum; polymerase chain reaction-restriction fragment polymorphism (PCR-RFLP) was used to detect the serum VDR SNP typing in parturients with different pregnancy outcomes. Hardy-Weinberg's law of genetic balance was used to verify the representativeness of genotype frequencies. Logistic regression analysis was performed to analyze risk factors affecting adverse pregnancy outcomes. **Results** The gestational weeks of the poor group were lower than those of the good group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). Serum levels of ACA-IgG, ACA-IgM and ACA-IgA in poor group were significantly higher than those in good group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). The actual values of ApaI and TaqI loci of VDR genes in the two groups conformed to Hardy-Weinberg's law of genetic balance. The CC genotype frequency and C allele frequency of ApaI locus in poor group were higher than those in good group, while TT genotype frequency and T allele frequency of TaqI locus were significantly higher than those in good group, all with statistically significant differences ($P < 0.05$). Logistic regression analysis showed that ACA-IgG, ACA-IgM, ACA-IgA, VDR gene ApaI, TaqI loci were risk factors for adverse pregnancy outcomes. **Conclusions** The serum ACA titer of parturients with adverse pregnancy outcomes increase, and the proportion of carrying C-type gene and T-type gene of VDR ApaI locus increase, which are all risk factors of adverse pregnancy.

【Key words】 Adverse pregnancy outcomes; Anticardiolipin antibody (ACA); Vitamin D receptor (VDR); Single nucleotide polymorphism (SNP); Correlation

不良妊娠结局为分娩期常见并发症,严重者可造成胚胎死亡,也是造成围生期严重并发症、高死亡率的重要原因,影响新生儿身体机能、智力发育及生存能力,给家庭带来巨大的经济、心理负担,因此深入探究其发生机制,对于不良妊娠结局的预防、新生儿预后的改善都具有十分重要的临床意义^[1]。目前较多学者探究影响不良妊娠结局的危险因素,尚未有统一论。抗心磷脂抗体(anticardiolipin antibody, ACA)为自身免疫抗体,其水平的升高与多种临床症状的发生有关,如静脉血栓、免疫性血小板减少、子痫前期、流产、早产、胎儿生长受限等,推测其与不良妊娠发生密切相关^[2-3]。较多研究表明产妇血清中维生素 D 水平异常与子痫前期、早产、妊娠期糖尿病等不良结局的发生密切相关^[4], Rezende VB 等发现维生素 D 受体(vitamin D receptor, VDR)基因多态性与子痫前期的发生有关^[5],推测其可能与妊娠不良结局有关。本研究通过分析不良妊娠结局产妇 ACA 水平及 VDR 基因多态位点分型,旨在探究两者与不良妊娠的关系。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2018 年 2 月至 2019 年 3 月佛山市高明区人民医院接收的 263 例产妇作为研究对象。年龄范围 22 岁~40 岁,年龄(29.57 ± 5.69)岁,孕周范围 33 周~40 周,孕周(38.74 ± 2.13)周。根据妊娠结局分为良好组($n = 190$)与不良组($n = 73$)。纳

入标准:①夫妻染色体正常,无家族遗传病;②年龄 < 40 岁;③彩超、妇科检测均未发现异常;④妊娠不良组符合第 8 版《妇产科学》中不良妊娠结局诊断标准^[6]。排除标准:①流产史、死胎史;②合并传染疾病或自身免疫疾病;③合并恶性肿瘤;④孕期服用药物;⑤临床资料不全。本研究已获患者及家属签署知情同意,并获佛山市高明区人民医院伦理委员会批准。

1.2 研究方法

1.2.1 血清样本采集 采集所有产妇者静脉血 3 mL,用抗凝管置于-20℃中保存,用于后续检测。

1.2.2 VDR SNP 分型检测 聚合酶链式反应-限制性片段多态性(polymerase chain reaction restriction fragment length polymorphism, PCR-RFLP)法检测血液中 VDR SNP 分型。采用 DNA 提取试剂盒(天根生化科技北京有限公司, KG203)提取血液中 DNA,采用核酸测定仪检测样本 DNA 浓度,当 OD260/OD280 > 1.8,说明纯度较高,可用于后续试验。选取 VDR SNP 位点 ApaI、TaqI,采用 PCR-RFLP 法检测。ApaI、TaqI 引物均在上海生工生物工程有限公司合成。引物序列具体详见表 1。

反应体系为 25 μL, 12.5 μL Taq MasTer MIX, 0.5 μL 正反向引物, 1 μL DNA 模板, 10.5 μL 去离子水,轻柔混匀后置于 PCR 仪中进行扩增反应,程序设定如下:95℃预变性 5 min, 1 个循环; 95℃变性 40 s, 退火温度 58、60℃, 35 个循环。反应结束后进行

表 1 VDR SNP 位点引物序列

基因序号	名称	基因型	引物方向 5'-3'	退火温度(℃)	产物长度(bp)
rs731236	TaqI	T/C	F: GTTCCCTCAACATCAGTCAG R: AC CTGCTCTATGCCA GAT	58	493
rs7975232	ApaI	A/C	F: GTAGAATAGAAGGAGGGAAGC R: AGAGGCAGCGCTACTGCTTGGAGTG	60	662

酶切反应,酶切体系为 30 μ L,PCR 扩增产物 10 μ L,限制性内切酶 3 μ L,去离子水 17 μ L,37 $^{\circ}$ C 水浴反应 20min,取 5 μ L 酶切产物进行 1.5% 琼脂糖凝胶电泳,置于凝胶成像仪中观察酶切结果。

1.2.3 酶联免疫吸附试验检测血清中 ACA 滴度值 试剂盒购于上海恒渡生物科技有限公司,货号:HD37155,酶标板孔内添加待测样品/标准品,封板后 37 $^{\circ}$ C 温育 30min,洗涤、拍干后加入 50 μ L 酶标试剂,温育、洗涤后添加显色剂进行避光显色反应 15min 后,加入终止液结束反应,采用酶标仪(680,美国 Bio-Rad 公司)检测 450nm 处孔 OD 值。绘制标准曲线,根据样品测得 OD 值,计算初始浓度。

1.2.4 结果判定 根据电泳条带评定 VDR SNP 位点, ApaI:①酶切反应后在 662bp 处出现一条 DNA 条带,为纯合子 AA 型;②酶切反应后在 662、424、238bp 处出现 3 条带为突变杂合子 AC 型;424、238bp 处出现 2 条带为突变纯合子 CC 型。 TaqI:①酶切反应后在 493bp 处出现 1 条 DNA 条带,为纯合子 CC 型;②酶切反应后在 493、365、128bp 处出现 3 条带为突变杂合子 TC 型;365、128bp 处出现 2 条带为突变纯合子 TT 型。每组随机挑选 3 例样本进行测序以验证酶切后基因分型的准确性。

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。计量资料采用 t 检验,以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示;计数资料采用 χ^2 检验,以频数(百分数) [n (%)] 表示;采用 Logistic 多因素回归分析评估 ACA、VDR 基因多态性与不良妊娠结局的关系, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组产妇基线资料比较

两组产妇在年龄、孕次、BMI、舒张压、收缩压方面比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。不良组孕周低于良好组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。良好组产妇年龄范围 21 岁 ~ 38 岁,年龄(28.95 $\pm$ 7.88)岁,孕周范围 35 周 ~ 40 周,孕周(39.25 $\pm$ 1.04)周;不良组产妇年龄范围 22 岁 ~ 38 岁,年龄(29.83 $\pm$ 7.02)岁,孕周范围 33 周 ~ 39 周,孕周(38.18 $\pm$ 1.36)周。两组产妇年龄、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 2。

表 2 两组产妇基线资料比较 [$\bar{x} \pm s, n$ (%)]

项目	良好组 ($n = 190$)	不良组 ($n = 73$)	χ^2/t 值	P 值
年龄	28.25 $\pm$ 7.88	29.13 $\pm$ 7.02	0.835	0.404
孕周	39.25 $\pm$ 1.04	38.18 $\pm$ 1.36	6.832	0.000
孕次			0.021	0.885
≥ 2	59(31.05)	22(30.14)		
< 2	131(68.95)	51(69.86)		
BMI(kg/m ²)	31.12 $\pm$ 3.52	31.01 $\pm$ 3.35	0.230	0.818
收缩压(mmHg)	132.95 $\pm$ 22.16	134.24 $\pm$ 15.87	0.454	0.650
舒张压(mmHg)	68.85 $\pm$ 6.06	70.12 $\pm$ 6.52	1.490	0.137

2.2 两组产妇血清抗体滴度值比较

不良组血清 ACA-IgG、ACA-IgM、ACA-IgA 水平均高于良好组,差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。具体结果详见表 3。

表 3 两组产妇血清中抗体滴度值比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	ACA-IgG	ACA-IgM	ACA-IgA
良好组	190	3.34 $\pm$ 0.72	1.47 $\pm$ 0.38	2.01 $\pm$ 0.35
不良组	73	6.02 $\pm$ 0.94	4.26 $\pm$ 1.05	5.24 $\pm$ 0.87
t 值		24.734	31.693	43.005
P 值		0.000	0.000	0.000

2.3 VDR 基因 SNP 位点 ApaI、TaqI 基因分型

VDR SNP 位点 ApaI、TaqI 电泳条带可见 VDR 基因 rs7975232 位点 (ApaI) 存在 SNP:①电泳后仅出现 662bp 1 条带为纯合子 AA 型;②电泳后出现 3 条带 662bp、424bp、238bp 则为突变杂合子 AC 型;③电泳后出现 424、238bp 2 条带为突变纯合子 CC 型。rs731236 位点 (TaqI) 存在 SNP:①电泳后仅出现 493bp 1 条带为纯合子 CC 型;②电泳后出现 3 条带 493bp、365bp、128bp 则为突变杂合子 TC 型;③电泳后出现 365bp、128bp 2 条带为突变纯合子 TT 型。具体结果详见图 1 和图 2。

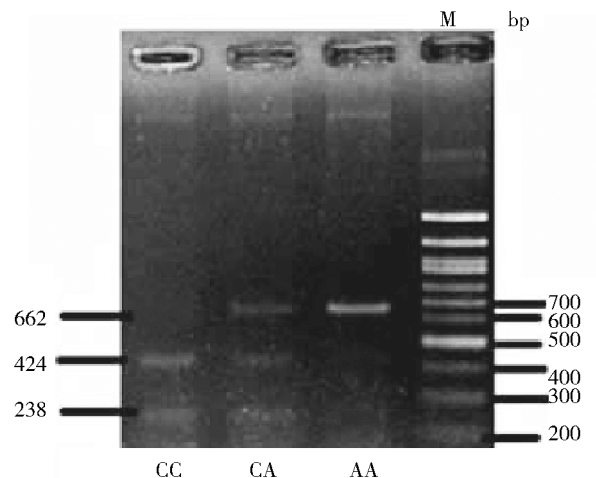


图 1 电泳检测 ApaI 分型

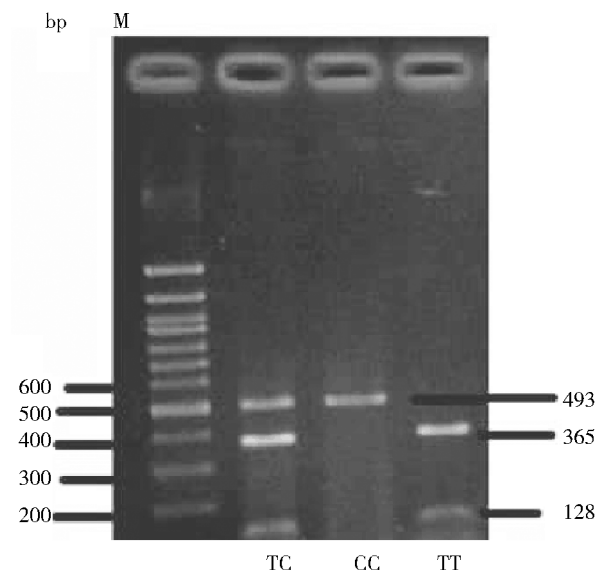


图 2 电泳检测 TaqI 分型

2.4 两组产妇 Hardy-Weinberg 遗传平衡验证

两组产妇 VDR 基因 ApaI、TaqI 位点实际值与预测值比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),符合 Hardy-Weinberg 遗传平衡定律,具有群体代表性。具体结果详见表 4 和表 5。

表 4 VDR 基因 ApaI 基因型频率实际值与预测值比较 [$n(\%)$]

组别	例数	基因型频率			χ^2 值	P 值
		AA	AC	CC		
良好组	190	实际值	54(28.4)	98(51.6)	38(20.0)	0.055
		预测值	56(29.5)	97(51.1)	37(19.5)	
不良组	73	实际值	9(12.3)	40(54.8)	24(32.9)	0.412
		预测值	11(15.1)	41(56.2)	21(28.8)	

表 5 VDR 基因 TaqI 基因型频率实际值与预测值比较 [$n(\%)$]

组别	例数	基因型频率			χ^2 值	P 值
		CC	CT	TT		
良好组	190	实际值	62(32.6)	99(52.1)	29(15.3)	0.013
		预测值	63(33.2)	98(51.6)	29(15.3)	
不良组	73	实际值	14(19.2)	39(53.4)	20(27.4)	0.191
		预测值	12(16.4)	40(54.8)	21(28.8)	

2.5 两组产妇 ApaI、TaqI 位点基因型频率比较

不良组产妇 ApaI 位点 CC 型基因型频率高于良好组产妇, C 等位型频率高于良好组产妇,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。不良组产妇 TaqI 位点 TT 型基因型频率高于良好组产妇, T 等位型频率高于良好组产妇,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。具体结果详见表 6。

表 6 两组产妇 ApaI、TaqI 位点基因型频率比较 [$n(\%)$]

组别	例数	ApaI 位点基因型频率				
		AA	AC	CC	A	C
良好组	190	54(28.4)	98(51.6)	38(20.0)	206(108.4)	174(91.6)
不良组	73	9(12.3)	40(54.8)	24(32.9)	58(79.5)	98(134.2)
χ^2 值		9.515			12.835	
P 值		0.009			0.000	

组别	例数	TaqI 位点基因型频率				
		CC	CT	TT	C	T
良好组	190	62(32.6)	99(52.1)	29(15.3)	223(117.4)	157(82.6)
不良组	73	14(19.2)	39(53.4)	20(27.4)	67(91.8)	79(108.2)
χ^2 值		7.488			6.979	
P 值		0.024			0.008	

2.6 影响不良妊娠结局的因素分析

以不良妊娠结局作为自变量,将孕周、ACA-IgG、ACA-IgM、ACA-IgA、ApaI、TaqI、作为因变量进行 Logistic 回归分析,发现 ACA-IgG、ACA-IgM、ACA-IgA、ApaI、TaqI 是影响不良妊娠结局的危险因素。具体结果详见表 7。

表 7 影响不良妊娠结局的 Logistic 回归分析

影响因素	β 值	SE	Wald χ^2 值	P 值	OR	95% CI
孕周	0.357	0.186	3.679	0.054	1.429	1.010 ~ 2.021
ACA-IgG	0.480	0.306	2.461	0.025	1.617	1.035 ~ 2.526
ACA-IgM	0.064	0.035	3.332	0.062	1.066	0.936 ~ 1.214
ACA-IgA	0.303	0.164	3.391	0.036	1.354	1.137 ~ 1.614
ApaI	0.694	0.253	7.522	0.011	2.001	1.658 ~ 2.416
TaqI	0.421	0.289	2.124	0.096	1.524	1.113 ~ 2.086

3 讨论

不良妊娠结局是指除正常妊娠外的病理妊娠及妊娠并发症,如自然流产、低出生体重、早产、巨大儿、死胎、新生儿窒息等,是造成围生期死亡率升高的重要原因,也是影响妊娠产妇身心健康、优生优育的生殖健康问题之一^[7]。研究显示,影响不良妊娠结局的主要因素有环境、胚胎、母体因素^[8],具体发生因素目前尚不明确。因此,深入分析影响不良妊娠结局的因素对于临床指导工作、预防不良妊娠结局的发生、改善新生儿预后具有积极的意义。

ACA 为抗磷脂抗体的主要成分之一,其靶抗原为血小板及内皮细胞膜的心磷脂,与系统性红斑狼疮等自身免疫疾病、血栓、宫内死胎、流产等发生有关^[9]。既往研究显示,ACA 引发不良妊娠结局机制可能与血小板凝集、前列环素/血栓素 A2 比例失调及子宫内膜反应不良有关^[10]。近期有研究显示 ACA 阳性产妇绒毛和胎盘血管梗死及血栓的形成是造成不良结局的重要病理基础,ACA 作用胎盘部位靶点后导致胎盘血流、胎儿生长发育、物质转运出现障碍,进而造成胎儿缺氧、胎儿窘迫、新生儿窒息^[11]。还有研究显示 ACA 在妊娠高血压综合征及死胎产妇抗体滴度值均高于正常产妇,且主要以 IgM 为主,抗滴度值越高往往预后不良^[12]。本研究发现妊娠结局不良组血清 ACA-IgG、ACA-IgM、ACA-IgA 水平均高于妊娠结局良好组,提示 ACA 的异常可能与妊娠结局不良的发生有关,进一步进行 Logistic 多因素回归分析发现 ACA 与妊娠不良结局的发生关系密切,是影响不良妊娠结局的危险因素,提示对产妇进行 ACA 检测十分有必要,且对高水平 ACA 携带产妇应提前进行预防、治疗。

调查显示 5% ~ 25% 产妇血清维生素 D 水平不足,可能引发子痫前期、死胎、妊娠糖尿病、新生儿哮喘等不良妊娠结局^[13]。维生素 D 的活性是由维生素 D 高亲和力配体激活转录因子受体-VDR 调控,VDR 基因定位在染色体 12q12-14,在人体上皮细胞、成骨细胞、软骨细胞、肌肉、免疫系统和胎盘细胞高表达。最近研究提出 VDR 基因多态性与不良妊娠结局风险之间存在一定的关联,如胎龄小、早产^[14]。VDR 基因多态位点中研究最多的为 BSMI (rs1544410)、APAI (rs7975232)、FOKI (rs2228570)、TaqI(rs731236),TaqI、FOKI 分别为外显子 9 和 2 中的 C→T 和 G→A,BSMI 和 ApaI 由单个碱基变化 (G→A, A→C)引起。Manzon L 等^[15]研究发现与携带 ApaI SNP 位点的 AA 纯合子基因型的妇女相比,CC 纯合子基因型、AC 型杂合子基因型的妇女发生早产的风险更大。Rosenfeld T 等^[16]研究发现 ApaI 中 CC 型基因频率与较短的妊娠期有关,此外足月与早产

儿产妇 ApaI 基因频率也存在显著差异。Swamy GK 等^[17]发现在黑人母亲中,VDR TaqI 位点基因频率可能与婴儿出生体重有关。Silvano L 等^[18]研究发现正常胎龄、小于胎龄产妇 TaqI 基因频率差异具有统计学意义($P < 0.05$),且新生儿身长差异具有统计学意义($P < 0.05$)。Baczyńska-Strzecha M 等^[19]研究发现 ApaI、TaqI 和 BSM1 3 种多态位点中 2 种基因型组合后能够降低不良妊娠及早产的发生风险。本研究发现妊娠不良组 ApaI 位点 CC 型基因型、C 等位型基因频率高于良好组,TaqI 位点 TT 型、T 等位型基因型频率高于良好组,提示产妇血清 VDR 基因多态性可能参与妊娠不良结局的发生,进一步进行 Logistic 分析发现 VDR ApaI、TaqI 位点基因多态性是影响不良妊娠结局的危险因素,提示产妇 VDR ApaI、TaqI 位点基因变异者发生不良妊娠及及的风险相关。

综上所述,妊娠结局不良者血清 ACA 滴度值升高,携带 VDR ApaI C 等位基因及 TaqI T 等位基因的频率升高,两者为影响不良妊娠的危险因素。本研究也存在一定的不足,纳入样本量不多,且未对单独不良妊娠结局进行分析,后续应扩大样本量深入探究,以提供更充足的理论依据。

参 考 文 献

- [1] 王玲玲,柏如海,刘倩,等. 陕西省不良妊娠结局的流行病学研究[J]. 中华流行病学杂志,2016,37(10):1379-1382.
- [2] 吴琪,陈丹青. 抗心磷脂抗体与不良妊娠结局的关系研究进展[J]. 国际妇产科学杂志,2017,44(6):618-621.
- [3] 罗世福,俞丽丽,黄团明,等. 早发型重度子痫前期孕妇检测自身抗体的临床价值[J]. 免疫学杂志,2014,30(12):1087-1090.
- [4] 王丽萍,黄金. 孕期维生素 D 水平与不良妊娠结局相关性研究进展[J]. 实用医学杂志,2015,31(20):3446-3448.
- [5] Rezende VB, Sandrim VC, Palei AC, et al. Vitamin D receptor polymorphisms in hypertensive disorders of pregnancy[J]. Mol Biol Rep, 2012,39(12):10903-10906.
- [6] 谢幸,苟文丽. 妇产科学[M]. 8 版. 北京:人民卫生出版社,2013:369-373.
- [7] 黄雅琴,郑伟平,阮雅文. 首次孕酮水平对不良妊娠结局的预测

- 价值研究[J]. 中国全科医学,2014,17(18):2087-2089.
- [8] 李秀英,李晓梅,潘燕梅,等. 胎盘植入严重不良妊娠结局相关危险因素分析[J]. 中国妇产科临床杂志,2016,17(6):519-522.
 - [9] 郑晓娟,邓晓莉,刘湘源,等. 54 例抗磷脂综合征患者的妊娠结局[J]. 北京大学学报(医学版),2014,46(2):323-328.
 - [10] 朱晓芳,张海燕,何丽,等. 抗心磷脂抗体及抗子宫内膜抗体与复发性流产的关系探讨[J]. 重庆医学,2018,47(2):249-251.
 - [11] 傅旭峰,杨幼易,曹晔. 抗心磷脂抗体与自然流产的相关性研究[J]. 河北医药,2014,36(1):103-104.
 - [12] 渠媛,康文艳,王春燕. 妊娠高血压孕妇抗磷脂抗体水平与妊娠结局的相关性[J]. 实用临床医药杂志,2015,19(3):95-97.
 - [13] 周建烈,王山米. 孕产妇补充维生素 D 的研究进展[J]. 中国妇产科临床杂志,2018,19(3):277-279.
 - [14] Javorski N, Lima CAD, Silva LVC, et al. Vitamin D receptor (VDR) polymorphisms are associated to spontaneous preterm birth and maternal aspects[J]. Gene,2018,642(2):58-63.
 - [15] Manzon L, Altarescu G, Tevet A, et al. Vitamin D receptor polymorphism FokI is associated with spontaneous idiopathic preterm birth in an Israeli population[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol,2014,177(7):84-88.
 - [16] Rosenfeld T, Salem H, Altarescu G, et al. Maternal-fetal vitamin D receptor polymorphisms significantly associated with preterm birth[J]. Arch Gynecol Obstet,2017,296(2):215-222.
 - [17] Swamy GK, Garrett ME, Miranda ML, et al. Maternal vitamin D receptor genetic variation contributes to infant birthweight among black mothers[J]. Am J Med Genet A,2011,155(6):1264-1271.
 - [18] Silvano L, Miras M, Pérez A, et al. Comparative analysis of clinical, biochemical and genetic aspects associated with bone mineral density in small for gestational age children[J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2011,24(7):511-517.
 - [19] Baczyńska-Strzecha M, Kalinka J. Influence of apaI (rs7975232), taqI (rs731236) and bsm1 (rs154410) polymorphisms of vitamin d receptor on preterm birth risk in the polish population[J]. Ginekol Pol,2016,87(11):763-776.

(收稿日期:2019-08-12)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2020.09.019

• 妇科与生殖医学 •

辅助生殖技术助孕产妇产后出血的临床研究

丁如元 郭宇雯[△]

安徽医科大学附属妇幼保健院分娩中心,合肥 230000

【摘要】目的 探讨辅助生殖技术与助孕产妇的产后出血的相关性。方法 选取 2014 年 1 月至 2018 年 1 月安徽省妇幼保健院生殖中心接受辅助生殖技术治疗且最终在安徽省妇幼保健院单胎分娩的 405 例患者作为研究对象。将这 405 例研究对象设为助孕组,以同时期在安徽省妇幼保健院单胎分娩的 571 例自然

[△]【通讯作者】郭宇雯, E-mail:94142318@qq.com

受孕者作为对照组。分组比较产妇产后出血结局。**结果** 助孕组产妇和对照组产妇在自身年龄、体重、体重指数及胎儿体重上比较,差异无统计学意义($P>0.05$);助孕组产妇剖宫产率较对照组产妇剖宫产率明显升高,差异具有统计学意义($P<0.05$);助孕组产妇产后出血发生率较对照组产妇明显升高,差异具有统计学意义($P<0.05$);在助孕组内,阴道分娩组产妇产后出血发生率较剖宫产组产妇产后出血发生率明显升高,差异具有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 单胎分娩时,辅助生殖技术助孕者产后出血发生率较自然妊娠者高,且助孕组分娩时阴道分娩组产后出血发生率高于剖宫产组。

【关键词】 辅助生殖技术;产后出血;体外受精—胚胎移植

【中图分类号】 R714

【文献标识码】 A

Clinical study of postpartum hemorrhage in pregnancies through assisted reproductive technology DING Ruyuan, GUO Yuwen[△]. Parturition Center, Anhui Medical University Maternal and Child Health Clinical College, Hefei 230000, Anhui, China

【Abstract】 **Objective** To retrospectively analyze the postpartum hemorrhagic (PPH) outcome in 405 pregnancies through assisted reproductive technology (ART) and to further explore the correlation. **Methods** A total of 405 women who received ART in the Reproductive Center of Anhui Women and Child Health Care Hospital from January 2014 to January 2018 and finally singleton delivered in the hospital were enrolled in this study. They were assigned as the ART group. Another 571 cases of natural pregnancy in our hospital during the same period served as the control group. The PPH outcomes were compared between the two groups. **Results** There was no difference in the average age, body weight, BMI and fetal weight between the two groups ($P>0.05$). The ART group had significantly higher rate of cesarean section than the control group, with statistically significant differences ($P<0.05$), and obviously higher incidence of PPH, with statistically significant differences ($P<0.05$). In the ART group, the vaginal delivery subgroup had significantly higher incidence of PPH than the cesarean section subgroup, with statistically significant differences ($P<0.05$). **Conclusions** The incidence of PPH is higher in the ART group than that in the control group and in the ART group, the vaginal delivery subgroup has significantly higher incidence of postpartum hemorrhage than the cesarean section subgroup.

【Key words】 Assisted reproductive technology; Postpartum hemorrhage; In vitro fertilization and embryo transfer

生殖医学是新兴的一门学科,以生殖内分泌理论为基础,以辅助生殖技术(assisted reproductive technology, ART),即运用医学技术和方法对配子、合子、胚胎进行人工操作,以达到受孕目的的技术^[1],其中应用最广泛的是体外受精-胚胎移植(in vitro fertilization and embryo transfer, IVF-ET)。ART的出现为全球不孕不育患者解除困扰提供了新的途径。近年来,不孕不育症的困惑逐渐凸显,越来越多的夫妇选择通过ART获得后代,但ART的成功不仅在于提高妊娠率,还要考虑母亲的安全问题。产后出血(postpartum hemorrhage, PPH)是围产期最为严重的并发症,其在孕产妇死因中高居榜首^[2],因此ART是否会影响母婴的安全得到越来越多的关注^[3]。目前国内外相关报道的结果并不一致^[4-6],基于此,本研究调查了在安徽省妇幼保健院生殖中心行ART助孕患者,通过与自然妊娠孕产妇比较PPH发生率,分析ART助孕妊娠是否会增加单胎分娩PPH的风险并进一步探讨其相关性及其原因。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2014年1月至2018年1月安徽省妇幼保健院生殖中心接受ART治疗且最终在安徽省妇幼保健院单胎分娩的405例患者作为研究对象。将这405例研究对象设为助孕组,以同时期在安徽省妇幼保健院单胎分娩的571例自然受孕者设为对照组。纳入标准:①系在安徽省妇幼保健院辅助生殖中心接受

治疗并最终成功妊娠;②系单胎妊娠,且最终在安徽省妇幼保健院产科分娩。目前宫缩乏力、软产道裂伤、胎盘因素及凝血功能障碍为PPH的原因已成为共识,但国内外诸多学者^[7-12]仍然认为妊娠期的一些并发症可增加PPH的发生率,为此我们作了以下的排除标准:①既往接受过ART治疗;②妊娠期间发生前置胎盘、妊娠期高血压疾病、巨大儿、羊水过多等PPH高危因素;③有PPH史;④高龄(≥ 35 岁)或妊娠次数 >2 次(不包括此次妊娠);⑤有剖宫产、子宫及其附件手术史;⑥有过2次以上流产史或清宫史;⑦有凝血功能障碍;⑧软产道裂伤II°以上或宫颈裂伤;⑨患有甲亢、血液系统等其他内科系统疾病。所有纳入研究的孕产妇已电话通知或签署知情同意书,并获安徽省妇幼保健院伦理委员会批准。

1.2 研究方法

收集上述观察对象及其分娩方式、胎儿体重、PPH出血量及使用缩宫素剂量等信息,采用队列研究。

1.3 观察指标

根据2014年我国《产后出血预防及处理指南》^[13]以出血量 ≥ 500 mL作为阴道分娩PPH诊断标准,以出血量 ≥ 1000 mL作为剖宫产PPH诊断标准。出血量的估计方法包括:①称重法或容积法。②休克指数法(SI):休克指数=心率/收缩压(mmHg, 1 mmHg=0.133 kPa)。SI=0.5,血容量正常;SI=1.0,失血量为

全身血容量的10%~30%(500mL~1500mL);SI=1.5,失血量为全身血容量的30%~50%(1500mL~2500mL);若SI $\geq$ 2.0,失血量为50%~70%(2500mL~3500mL)。③Hb水平测定法:Hb水平每下降10g/L,则失血量为400mL~500mL。以上3种估算失血量的方法交叉使用,以求失血量的估算更加准确。

1.4 统计学处理

采用SPSS 21.0统计软件对相关数据进行统计分析。对两组的计量资料进行正态性检验,正态分布以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,两组均数间比较采用两独立样本均数的 t 检验;定性资料应用 χ^2 检验和Fisher检验,四格表 χ^2 检验,若理论频数 $1 \leq T \leq 5$,用连续校正的四格表 χ^2 检验,若理论频数 $T < 1$,采用Fisher精确检验。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组产妇基线资料比较

共收集助孕组产妇405例,其中阴道分娩102例(25.2%),剖宫产303例(74.8%)。对照组571例,阴道分娩385例(67.4%),剖宫产186例(32.6%)。两组产妇平均体重、体重指数、平均年龄、胎儿平均体重上助孕组和对照组间均无统计学意义(均 $P > 0.05$),具有可比性。具体情况详见表1。

表1 两组产妇基线资料比较($\bar{x} \pm s$)

项目	助孕组 ($n=405$)	对照组 ($n=571$)	t 值	P 值
体重(kg)	64.7 $\pm$ 5.8	65.3 $\pm$ 4.7	1.719	>0.05
体重指数(kg/m ²)	25.3 $\pm$ 5.1	24.6 $\pm$ 6.3	1.914	>0.05
产妇年龄(岁)	28.1 $\pm$ 4.5	27.6 $\pm$ 6.6	1.407	>0.05
胎儿体重(g)	3367 $\pm$ 453	3412 $\pm$ 407	1.549	>0.05

2.2 两组产妇PPH情况比较

经阴道分娩的助孕组共102例产妇,PPH 16例(15.7%);对照组共385例产妇,PPH 7例(1.8%)。经剖宫产分娩的助孕组共303例产妇,PPH 16例(5.3%);对照组共186例产妇,PPH 3例(1.6%)。两种分娩方式上,助孕组产妇PPH发生率

均明显高于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$);相对危险度RR分别为8.72和3.31。具体结果详见表2。

表2 两组产妇PPH情况比较[$n(\%)$]

分娩方式	例数	PPH	正常分娩	χ^2 值	P 值	RR
阴道分娩						
助孕组	102	16(15.7)	86(84.3)	31.452	0.000	8.72
对照组	385	7(1.8)	378(98.2)			
剖宫产						
助孕组	303	16(5.3)	287(94.7)	4.151	0.042	3.31
对照组	186	3(1.6)	183(98.4)			

2.3 助孕组两种分娩方式PPH情况比较

阴道分娩组PPH发生率(15.7%)明显高于剖宫产组(5.3%),差异具有统计学意义($P < 0.05$);相对危险度RR为2.97。具体结果详见表3。

表3 助孕组两种分娩方式PPH情况的比较[$n(\%)$]

分娩方式	例数	PPH	正常分娩	χ^2 值	P 值	RR
阴道分娩	102	16(15.7)	86(84.3)	11.355	0.001	2.97
剖宫产	303	16(5.3)	287(94.7)			

2.4 两组产妇间两种分娩方式的PPH量分析

助孕组产妇经阴道分娩102例,平均PPH量为318.6mL;对照组产妇经阴道分娩385例,平均PPH量为223.8mL。助孕组产妇经剖宫产分娩303例,平均PPH量为517.5mL;对照组产妇经剖宫产分娩186例,平均PPH量为478.9mL。具体结果详见表4和表5。

2.5 两组产妇阴道分娩产后使用缩宫素剂量比较

当使用缩宫素20U,对照组产妇的298例(77.4%)患者出血得到控制,助孕组产妇的59例(57.8%)得到控制。当缩宫素增加到40U时,对照组产妇的378例(98.2%)得到控制,助孕组产妇的86例(84.3%)得到控制。具体结果详见图1。

表4 两组阴道分娩产妇PPH量[$n(\%)$]

组别	例数	≤ 300 mL	(300mL,500mL)	[500mL,1 000mL)	$\geq 1 000$ mL	$\bar{x}$
助孕组	102	59(57.8)	27(26.5)	15(14.7)	1(1.0)	318.6
对照组	385	298(77.4)	80(20.8)	7(1.8)	0(0.0)	223.8

表5 两组剖宫产产妇PPH量[$n(\%)$]

组别	例数	≤ 300 mL	(300mL,500mL)	[500mL,1 000mL)	$\geq 1 000$ mL	$\bar{x}$
助孕组	303	23(7.6)	203(67.0)	61(20.1)	16(5.3)	517.5
对照组	186	26(14.0)	116(62.4)	41(22.0)	3(1.6)	478.9

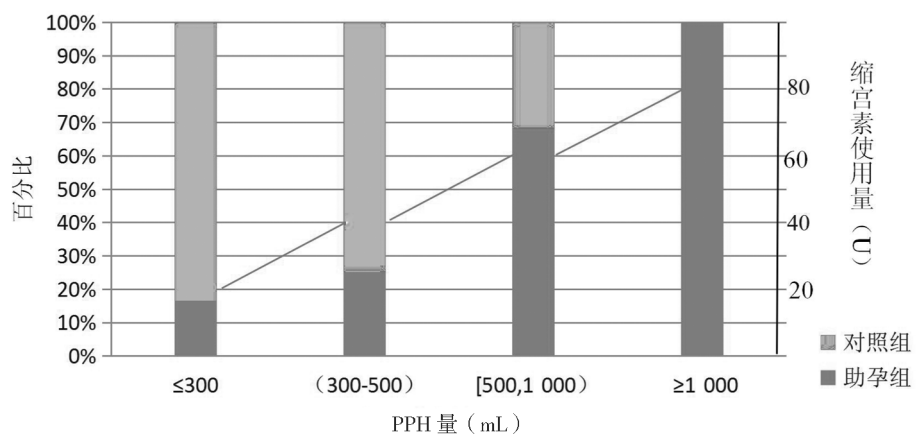


图1 助孕组与对照组阴道分娩 PPH 量百分比及缩宫素使用量

3 讨论

近年来,随着不孕不育的发病率越来越高^[14-15],使得更多的伴侣选择通过助孕技术来获得子代。而助孕技术是否会对母儿安全产生影响,一直是不孕不育患者担心的问题,尤其在 PPH 这一产妇围产期最主要的死亡原因上。目前国内或国际上虽有大量关于 ART 助孕母儿结局与自然妊娠者母儿结局的对比研究报告,但相互间结果缺乏一致性。如 Farhi A 等^[16]曾报道助孕技术不会增加产妇在围产期的风险。Qin T 等^[17]对自然妊娠与辅助妊娠后单胎分娩的一项 meta 分析指出,ART 会增加围产期并发症的发生率,其中包括 PPH。Nyflot LT 等^[18]学者甚至认为 ART 是严重 PPH 的危险因素。而国内也有部分学者^[19]认为 ART 会增加围产期并发症的发生率。因此,助孕技术对母儿结局影响尚存在争议。本研究针对 PPH 分析了 405 例辅助生殖妊娠者和 571 例自然妊娠者的妊娠结局,此外还分析了助孕组不同的分娩方式对 PPH 的影响。

本研究中,助孕组产妇与对照组产妇在产妇年龄、体重、体重指数及胎儿体重上并无统计学意义($P>0.05$)。助孕组产妇阴道分娩、剖宫产两种分娩方式上,其 PPH 的发生率均明显高于对照组产妇,这与 Healy DL 等^[20]在澳大利亚的一项比较了 1991 年至 2004 年期间澳大利亚维多利亚州单胎分娩妇女的原发性 PPH 患病率的回顾性队列研究结果一致。在助孕组产妇中,阴道分娩、剖宫产两种分娩方式上 PPH 发生率比较,差异具有统计学意义($P<0.05$)。这说明,ART 增加了单胎分娩时 PPH 发生率,且与分娩方式有关。对此,我们分析了以下几种原因。

3.1 高剖宫产率是否是助孕组 PPH 发生率增高的原因

我们发现,助孕组产妇的剖宫产 303 例(74.8%)明显高于对照组产妇 186 例(32.6%)。为了解两者之间的关联,我们对助孕组产妇阴道分娩、剖宫产两种分娩方式的 PPH 发生率进行了比较,得到的结果却是阴道分娩组产妇发生 PPH 16 例(15.7%),明显高于剖宫产组的 16 例(5.3%)。在临床上,产妇分娩方式的选择需要根据产道条件、胎儿大小、胎儿宫内情况、前次分娩方式、有无危及胎儿安全的并发症以及夫妻双方的选择来具体决定。本研究在选择研究病例时已经将患有可能增加 PPH 发生率的并发症的产妇严格排除在外,故助孕产妇剖宫产组 PPH 发生率和阴道分娩组 PPH 发生率上的差异,可以看作是分娩方式本身不同所带来的。由此可见,在辅助妊

娠的产妇中,高剖宫产率并不会导致高 PPH 率,相反却可以降低其发生率。

3.2 ART 助孕过程中的相关因子是否会导致产后子宫收缩乏力,从而使助孕组 PPH 发生率增加

虽然 Kozinszky Z 等^[21]认为 ART 并未增加产妇子宫收缩乏力导致 PPH 发生的概率,但由于本研究中排除了前置胎盘、凝血功能障碍等可能导致 PPH 的相关因素,同时所有阴道分娩者阴道裂伤均在 II° 以下,因此我们有理由认为研究中所有发生 PPH 的病例中均由宫缩乏力导致。

为进一步了解助孕组是否会导致产后子宫收缩乏力,我们比较了两组产妇间具体 PPH 量。我们发现在阴道分娩中,助孕组产妇平均 PPH 量明显高于对照组产妇,这说明助孕组更可能发生子宫收缩乏力,从而导致了 PPH 发生率的增加。而在剖宫产分娩中,两组产妇间的平均 PPH 量却无较大差异,似乎与阴道分娩的结果相悖。我们考虑这可能是由于两种分娩方式在面对 PPH 的所采取的处理方式不同有关。在阴道分娩时,当产妇出血较多时,据我国 2014 年 PPH 处理指南的规定^[13],基本治疗原则为:按摩子宫、子宫收缩剂肌注(如安列克、欣母沛等)等内科保守治疗,如无效才会予其他外科治疗。在剖宫产分娩时,由于术式的原因,剖宫产组平均出血量高于阴道分娩组,但医务人员发现 PPH 在按摩子宫+子宫收缩剂无效时可直接予子宫动脉上行支结扎术、B-Lynch 缝合术、Bakir 球囊填塞甚至子宫切除等外科治疗。阴道分娩 PPH 时采取保守治疗的原理是子宫收缩剂为多肽类激素子宫收缩药,通过刺激子宫平滑肌收缩,加强子宫收缩作用,达到止血的目的。而剖宫产分娩时面对 PPH 采用的子宫动脉上行支结扎术、B-Lynch 缝合术、Bakir 球囊填塞甚至子宫切除等处理方法,其原理是直接阻断子宫血流供应或填压止血。显然,由于剖宫产分娩时的处理方式更直接地减少了子宫出血,掩盖了助孕组发生子宫收缩乏力的表现,使得剖宫产分娩时两组产妇 PPH 量并无差异性。这恰恰解释了为什么在助孕组产妇单胎分娩中,剖宫产组产妇 PPH 发生率低于阴道分娩组产妇,也说明了 ART 助孕过程中的相关因子确实导致了产后子宫收缩乏力,从而导致了阴道分娩时 PPH 发生率的增加。

正常产妇产后子宫在下丘脑释放的缩宫素的刺激下使的自身平滑肌收缩而达到止血的目的。那么缩宫素释放的减少、子宫平滑肌对缩宫素敏感性的下降都会导致产后子宫收缩乏

力而导致 PPH 量的增加。因此我们分析了阴道分娩时两组间具体 PPH 量,比较两组所占的比例及其与产后使用子宫收缩剂剂量的关系。如图 1 所示,随着子宫收缩剂剂量的加大,更多的对照组产妇得到控制。由此可见,外源性缩宫素对助孕组产妇 PPH 的治疗效果在下降,说明助孕组产妇所致的子宫收缩乏力并非由于缩宫素的释放减少,而是子宫平滑肌对自身或外源性缩宫素的敏感性下降所致。

ART 助孕过程中具体哪些因子会导致产后子宫对缩宫素敏感性的下降,我们推测可能与助孕过程的用药有关。ART 中应用最广泛的是体外受精-胚胎移植(IVF-ET),在其促排卵、卵泡检测与取卵、精子的优选与处理、体外受精、胚胎的体外培养及挑选、胚胎移植、移植后护理等^[22]过程中需要使用大量的促排卵药、抑制宫缩药、保胎药等,这些药物的使用是否会使得子宫平滑肌对缩宫素敏感性下降目前尚未得到验证。而国外学者 Healy DL 等^[20]在对 IVF/ICSI 组中 PPH 发生因素的探索时,认为植入胚胎时间周围的事件是导致 PPH 增加的原因,其中包括助孕过程中这些药物的使用,这些仍需进一步的实验去加以佐证。

3.3 精神紧张是否是助孕组 PPH 发生率增高的原因

在随访中,我们发现助孕组产妇相较于对照组产妇,其精神更加紧张,患不孕症的夫妇需承担高昂的经济压力。其次他们往往对胎儿的健康情况表现出过分的担忧。这是多数不孕症夫妇选择剖宫产的主要原因。而这些焦虑、紧张的心理压力在学者黄仰任等^[23]看来,会使得产妇大脑皮层处于抑制状态,影响激素的分泌,导致子宫收缩乏力,造成 PPH 的发生。

综上所述,在单胎分娩时,ART 会增加 PPH 的发生率,且对辅助妊娠的产妇,剖宫产可降低其 PPH 发生率。ART 助孕过程中的药物使用会使子宫平滑肌对缩宫素的敏感性下降从而导致产后宫缩乏力,使得 PPH 发生率的增高。同时,ART 带给产妇的精神压力也可能是 PPH 发生率增高的原因。因此,临床上面对行 ART 助孕的产妇时,作为医务者应积极开导,做好沟通,缓解其焦虑和紧张的负性情绪,同时在分娩过程中,应早发现、早诊断、早治疗,在内科治疗无效时,果断予以外科治疗,尽可能降低孕产妇 PPH 的发生率,保护母亲的围产期安全。

参 考 文 献

- [1] 乔杰. 人类辅助生殖技术的新进展[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2008, 24(1): 33-34.
- [2] 刘兴会, 张力, 张静. 《产后出血预防与处理指南(草案)》(2009)及《产后出血预防与处理指南(2014年版)》解读[J]. 中华妇幼临床医学杂志(电子版), 2015, 11(4): 433-447.
- [3] Li J, Yang J, Xu WM, et al. Comparison of the perinatal outcome of twins conceived after assisted reproductive technologies versus those conceived naturally[J]. Journal of Reproductive Medicine, 2015, 60(1-2): 37-42.
- [4] Sun L, Zou G, Wei X, et al. Clinical outcomes after assisted reproductive technology in twin pregnancies: chorionicity-based comparison[J]. Scientific Reports, 2016(6): 26869.
- [5] Šljivančanin T, Kontić-Vučinić O. Perinatal outcomes of pregnancies conceived by assisted reproductive technologies[J]. Srpski Arhiv Za Celokupno Lekarstvo, 2014, 143(9-10): 632-638.
- [6] Mahbod K, Mahsa G, Fatemeh DT, et al. Pregnancy complications

- and neonatal outcomes in multiple pregnancies: a comparison between assisted reproductive techniques and spontaneous conception[J]. International Journal of Fertility & Sterility, 2015, 8(4): 367-372.
- [7] 佟艳. 产后出血的高危因素研究分析[J]. 中国医药指南, 2017, 15(1): 64.
- [8] Kramer MS, Dahhou M, Vallerand D, et al. Risk Factors for postpartum hemorrhage: can we explain the recent temporal increase? [J]. Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada, 2011, 33(8): 810-819.
- [9] Dupont C, Rudigoz RC, Cortet M, et al. Frequency, causes and risk factors of postpartum haemorrhage: a population-based study in 106 French maternity units[J]. Journal De Gynécologie Obstétrique Et Biologie De La Reproduction, 2014, 43(3): 244-253.
- [10] Kramer MS, Berg C, Abenham H, et al. Incidence, risk factors, and temporal trends in severe postpartum hemorrhage[J]. American Journal of Obstetrics and Gynecology, 2013, 209(5): 449.
- [11] Pinborg A. Effect of maternal age on maternal and neonatal outcomes after assisted reproductive technology[J]. Fertility & Sterility, 2016, 106(5): 1142-1149.
- [12] Lao TT, Sahota DS, Cheng YKY, et al. Advanced maternal age and postpartum hemorrhage-Risk Factor or Red Herring? [J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2014, 27(3): 243-246.
- [13] 中华医学会妇产科学分会产科学组. 产后出血预防与处理指南(2014)[J]. 中华妇产科杂志, 2014, 49(9): 641-646.
- [14] 张莉莉, 杨春荣. 探讨女性不孕不育症的相关因素及病因[C]//中国组织化学与细胞化学杂志临床研讨会. 武汉: 华中科技大学同济医学院, 2017: 390-390.
- [15] Kumar N, Singh AK. Trends of male factor infertility, an important cause of infertility: a review of literature[J]. J Hum Reprod Sci, 2015, 8(4): 191-196.
- [16] Farhi A, Reichman B, Boyko V, et al. Maternal and neonatal health outcomes following assisted reproduction[J]. Reproductive BioMedicine Online, 2013, 26(5): 454-461.
- [17] Qin J, Wang H, Sheng X, et al. Pregnancy-related complications and adverse pregnancy outcomes in multiple pregnancies resulting from assisted reproductive technology: a meta-analysis of cohort studies[J]. Fertility and Sterility, 2015, 103(6): 1492-1508.
- [18] Nyflot LT, Sandven I, Stray-Pedersen B, et al. Risk factors for severe postpartum hemorrhage: a case-control study[J]. BMC Pregnancy and Childbirth, 2017, 17(1): 17.
- [19] 贺丽人, 李玉艳, 李元华, 等. 1237 例胚胎移植术后母儿的围产结局分析[J]. 第三军医大学学报, 2016(23): 2516-2521.
- [20] Healy DL, Breheny S, Halliday J, et al. Prevalence and risk factors for obstetric haemorrhage in 6730 singleton births after assisted reproductive technology in Victoria Australia[J]. Human Reproduction, 2010, 25(1): 265-274.
- [21] Kozinszky Z, Zádori J, Orvos H, et al. Obstetric and neonatal risk of pregnancies after assisted reproductive technology: a matched control study[J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2015, 82(9): 850-856.
- [22] 况花荣, 陈同强, 刘波兰. 体外受精——胚胎移植技术及其进展[J]. 科技信息, 2010, 27(21): 552, 561.
- [23] 黄仰任, 刘远珠, 李慧敏, 等. 产妇精神因素对分娩方式及其产后出血影响的临床观察[J]. 中国医药指南, 2011, 9(16): 87-88.

(收稿日期: 2019-07-06)

胎膜早破患者胎膜组织中人 β 防御素 3 与 Toll 样受体 2 蛋白表达的关系及临床意义

曾诗晨¹ 余得水² 曾丽^{1△} 严梅¹ 陈莉¹ 何英¹

1 宜宾市第二人民医院产科,四川 宜宾 644000

2 宜宾市第二人民医院麻醉科,四川 宜宾 644000

【摘要】 目的 探讨胎膜早破患者胎膜组织中人 β 防御素 3(h β D3)与 Toll 样受体 2(TLR2)蛋白表达的关系,并分析其临床意义。**方法** 选取 2017 年 2 月至 2019 年 3 月宜宾市第二人民医院诊治的 173 例胎膜早破患者(研究组)和 102 例足月正常分娩产妇(对照组)的临床资料进行回顾分析。取两组胎膜破口处的组织采用免疫组化法检测 h β D3、TLR2 蛋白表达,对比结果;分析研究组患者胎膜组织中两种蛋白表达的相关性;对比研究组中不同破膜时间患者、早产患者和足月产患者、是否合并绒毛膜羊膜炎患者的胎膜组织 h β D3、TLR2 蛋白表达。**结果** 研究组与对照组胎膜组织中 h β D3、TLR2 蛋白表达分布情况对比差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$),且研究组胎膜组织中 h β D3、TLR2 蛋白表达阳性率均明显高于对照组,差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$);研究组胎膜组织中 h β D3、TLR2 蛋白表达分布呈强烈正相关;破膜时间 16h ~ 24h 和 > 24 h 患者胎膜组织 h β D3、TLR2 蛋白阳性率均高于破膜时间 < 16 h 患者,差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$),破膜时间 > 24 h 患者胎膜组织 h β D3、TLR2 蛋白阳性率均高于破膜时间 16h ~ 24h 患者,差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$);早产患者胎膜组织 h β D3、TLR2 蛋白阳性率均高于足月产患者,差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$);合并绒毛膜羊膜炎患者胎膜组织 h β D3、TLR2 蛋白阳性率均高于未合并患者,差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。**结论** 胎膜早破患者胎膜组织中 h β D3、TLR2 蛋白阳性表达率高,二者有强烈的正相关性,且与破膜时间、早产、合并绒毛膜羊膜炎均有密切关联。

【关键词】 胎膜早破;人 β 防御素 3;Toll 样受体 2;临床意义

【中图分类号】 R714

【文献标识码】 A

Relationship between h β D3 expression and TLR2 expression in patients with premature rupture of membranes and its significance ZENG Shichen¹, YU Deshui², ZENG Li^{1△}, YAN Mei¹, CHEN Li¹, HE Ying¹.

1. Obstetrics Department, Yibin Second People's Hospital, Yibin 644000, Sichuan, China; 2. Department of Anesthesiology, Yibin Second People's Hospital, Yibin 644000, Sichuan, China

【Abstract】 Objective To investigate the relationship between the expression of human β -defensin 3 (h β D3) and Toll-like receptor 2 (TLR2) in patients with premature rupture of membranes (PROM) and to analyze its clinical significance. **Methods** The clinical data of 173 patients with PROM and 102 cases of full-term normal delivery were retrospectively analyzed and recorded as study group and normal group accordingly. The expressions of h β D3 and TLR2 were detected by immunohistochemistry in the tissues of the rupture of fetal membranes of the two groups, and the results were compared. The relationship between the expression of the two proteins was analyzed. The expressions of h β D3 and TLR2 in the fetal membranes of patients with chorioamnionitis, premature delivery and full-term delivery were compared. **Results** The expressions and distribution of h β D3 and TLR2 in the fetal membranes of the study group and the normal group were significantly different ($P < 0.05$), and the expressions of h β D3 and TLR2 in the fetal membranes of the study group were significantly higher than those of the normal group, all with statistically significant differences ($P < 0.05$). The expressions of h β D3 and TLR2 in the fetal membranes of the study group were strongly positively correlated. The positive rates of h β D3 and TLR2 protein in fetal membranes of patients with rupture time of 16h-24h and > 24 h were higher than those of patients with rupture time of 16 h ($P < 0.05$), and the positive rates of h β D3 and TLR2 protein in fetal membranes of patients with rupture time of > 24 h were higher than those of patients with rupture time of 16h-24h ($P < 0.05$). The positive rates of h β D3 and TLR2 protein in the membranes of preterm women were higher than those of full-term women ($P < 0.05$). The positive rates of h β D3 and TLR2 protein

【基金项目】 四川省卫生和计划生育委员会科研项目(150250)

[△]**【通讯作者】** 曾丽, E-mail: zengmm@163.com

in fetal membranes of patients with chorioamnionitis were higher than those of patients without chorioamnionitis ($P < 0.05$). **Conclusions** The positive expression rates of h β D3 and TLR2 protein in patients with PROM are high, which have a strong positive correlation with the rupture time, premature delivery and chorioamnionitis.

[Key words] Premature rupture of membranes (PROM); Human β defensin 3 (h β D3); Toll-like receptor 2 (TLR2); Clinical significance

胎膜早破是指在临产前胎膜自然破裂的现象,属于一种常见的产前并发症,可导致脐带脱垂、早产、母婴感染等。国外报道显示胎膜早破的发病率约为5%~15%^[1],我国胎膜早破的发病率约为2.7%~17.0%^[2],且随着高龄产妇人数的增多和育龄期女性生活压力的增大,该病的发病率呈逐年增长趋势,对母婴健康造成的危害已引起众多临床医师的高度重视。目前关于胎膜早破的发生机制研究颇多,多认为与组织蛋白异常表达有关,如人 β -防御素3(human β defensin 3, h β D3)、Toll样受体2(toll like receptor 2, TLR2)等^[3-5]。h β D3属于近年来人体内发现的富含半胱氨酸的内源性抗微生物活性肽,其表达水平升高多意味着机体受到致病微生物侵袭感染^[6];TLR2是一种常见的模式识别受体,可识别来源于微生物病原体的相关分子模式,并激发机体的免疫反应,在病原体感染和抗感染过程中均有参与。研究指出^[7],在胎膜早破组织中TLR2蛋白表达偏高,且与疾病的发生有密切关系。但关于此类患者胎膜组织中h β D3的表达报道尚少,其与TLR2蛋白表达的关系及其临床意义也鲜有报道。鉴于此,本研究特对既往收治的173例胎膜早破患者和102例正常分娩产妇的临床资料进行回顾性分析。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2017年2月至2019年3月宜宾市第二人民医院收治的173例胎膜早破患者(研究组)和102例正常分娩孕妇(对照组的)的临床资料进行回顾性分析。纳入标准:①研究组均确诊为胎膜早破^[8],对照组均为正常健康产妇;②年龄在20~35岁范围内;③研究组均为初诊患者;④均有完整的临床资料,且均经本人和(或)家属同意对其资料进行回顾。排除标准:①双胞胎或多胎妊娠;②非自然妊娠;③存在其他类型妊娠期并发症,如妊娠期高血压疾病、妊娠期糖尿病等;④存在感染性疾病,如人类免疫缺陷病毒感染、乙型肝炎病毒感染等;⑤临床资料记录不清晰、有明显错误或缺损。本研究经宜宾市第二人民医院伦理委员会批准。

1.2 研究方法

胎膜早破破口处组织h β D3、TLR2蛋白检测:在胎盘胎膜娩出后10min内,于靠近宫颈处距人工胎膜破口边缘>1cm的位置取2cm×2cm大小的全层组织,研究组剪取组织时需注意避开胎膜自然破裂口。将采集的标本以0.9%氯化钠注射液将血迹冲洗干净,置于10%浓度甲醛溶液中进行固定,常规石蜡包埋后存档。取存档组织块连续切片,层厚设置为3 μ m,于60℃暖箱中烤片1h~2h。将待检测样本分别置入二甲苯I、II溶液中,各5min,梯度酒精脱蜡,自来水冲洗。加入抗原修复液,置入微波炉中中火4min~5min、低火8min~10min修复,取出后室温冷却。蒸馏水冲洗2min×3次,滴加3%过氧化氢去离子水,放入湿盒中避光孵育,37℃、20min。蒸馏水洗2min,磷酸盐缓冲液(PBS)洗2min×3次。滴加兔抗人h β D3、TLR2单克隆抗体,置入湿盒中孵育,37℃ 1~2h,后室温过夜;PBS常规冲洗,

滴加山羊抗兔h β D3、TLR2多克隆抗体(以辣根过氧化物酶标记),孵育37℃ 20min, PBS常规冲洗。室温下氧化二氨基联苯胺(DAB)显色,显色后随即用自来水冲洗终止反应。苏木素染色10s,自来水冲洗;1%盐酸酒精分化1s~2s,自来水冲洗,显蓝并以梯度酒精脱水至纯,二甲苯透明处理,中性树胶封片。以光学显微镜观察,棕色或褐色属于阳性染色,分别将阳性细胞率<5%、≥5%且<25%、≥25%且<75%、≥75%者记为蛋白阴性表达、弱阳性表达、中等阳性表达和强阳性表达^[9]。

1.3 观察指标

①对比研究组 and 对照组胎膜组织中h β D3、TLR2蛋白表达;②分析研究组患者胎膜组织中h β D3、TLR2蛋白表达的相关性;③对比不同情况患者胎膜组织h β D3、TLR2蛋白表达,包括早产患者与足月产患者的对比,破膜时间<16h、16h~24h、>24h的对比,是否合并绒毛膜羊膜炎的对比。

1.4 统计学处理

采用SPSS 25.0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,比较采用 χ^2 检验,等级分布资料的相关性采用Spearman检验, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组研究对象基线资料比较

研究组年龄范围20岁~35岁,年龄(26.89±3.12)岁;孕周范围32周~39周,孕周(36.15±1.48)周;初产妇113例,经产妇60例。对照组年龄范围20岁~35岁,年龄(26.91±3.10)岁;孕周范围31周~39周,孕周(36.10±1.50)周;初产妇67例,经产妇35例。两组基线资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 两组研究对象胎膜组织中h β D3、TLR2蛋白表达比较

研究组与对照组胎膜组织中h β D3、TLR2蛋白表达分布情况比较,差异具有统计学意义($P < 0.05$),且研究组胎膜组织中h β D3、TLR2蛋白表达阳性率均明显高于对照组,差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$),具体结果详见表1。典型病例胎膜组织免疫组化SP检测结果见图1~图4。

2.3 研究组患者胎膜组织中h β D3、TLR2蛋白表达的相关性分析

研究组患者胎膜组织中h β D3、TLR2蛋白表达分布详见表2,二者经Spearman相关性分析显示呈强烈正相关。

2.4 研究组不同情况患者胎膜组织h β D3、TLR2蛋白表达比较

破膜时间16h~24h和>24h患者胎膜组织h β D3、TLR2蛋白阳性率均高于破膜时间<16h患者,破膜时间>24h患者胎膜组织h β D3、TLR2蛋白阳性率均高于破膜时间16h~24h患者,差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$);早产患者胎膜组织h β D3、TLR2蛋白阳性率均高于足月产患者,差异具有统计学意义($P < 0.05$);合并绒毛膜羊膜炎患者胎膜组织h β D3、TLR2蛋白阳性率高于未合并患者,差异具有统计学意义($P < 0.05$),具体结果详见表3。

表1 两组研究对象胎膜组织中 hβD3、TLR2 蛋白表达比较[n(%)]

组别	例数	hβD3				TLR2				
		阴性	弱阳性	中等阳性	强阳性	阳性	阴性	弱阳性	中等阳性	强阳性
研究组	173	115(66.47)	16(9.25)	27(15.61)	15(8.67)	58(33.53)	105(60.69)	18(10.40)	34(19.65)	16(9.25)
对照组	102	91(89.22)	6(5.88)	4(3.92)	1(0.98)	11(10.78)	87(85.29)	6(5.88)	7(6.86)	2(1.96)
Z/χ ² 值			18.962			17.657		19.463		
P 值			0.000			0.000		0.000		

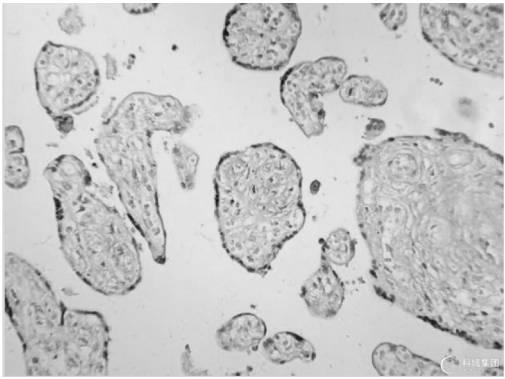


图1 对照组产妇胎膜组织 hβD3 蛋白弱阳性表达 (免疫组化 PV-9000, ×400)

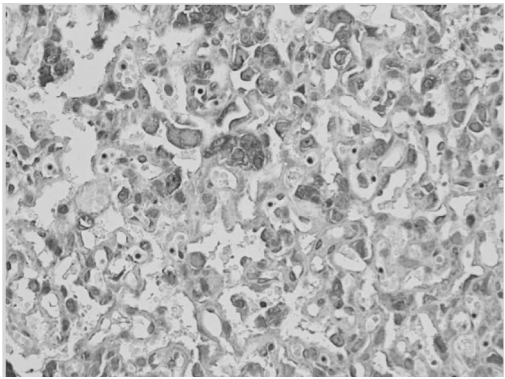


图4 研究组患者胎膜组织 TLR2 蛋白强阳性表达 (免疫组化 PV-9000, ×400)

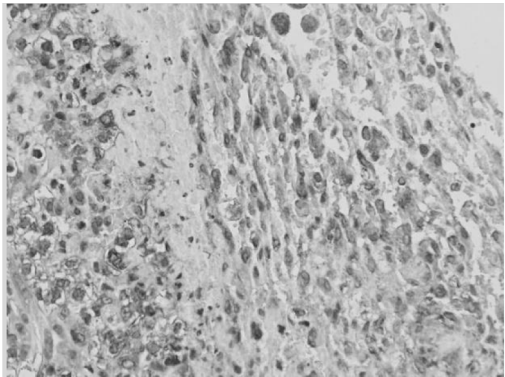


图2 研究组患者胎膜组织 hβD3 蛋白强阳性表达 (免疫组化 PV-9000, ×400)

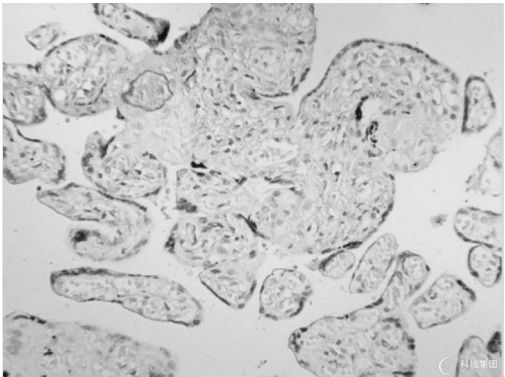


图3 对照组产妇胎膜组织 TLR2 蛋白弱阳性表达 (免疫组化 PV-9000, ×400)

表2 研究组患者胎膜组织中 hβD3、TLR2 蛋白表达的相关性[n(%)]

TLR2 蛋白表达 \ hβD3 蛋白表达	TLR2 蛋白表达			
	阴性	弱阳性	中等阳性	强阳性
阴性	104(60.12)	7(4.05)	4(2.31)	0(0.00)
弱阳性	1(0.58)	11(6.36)	4(2.31)	0(0.00)
中等阳性	0(0.00)	0(0.00)	24(13.87)	3(1.73)
强阳性	0(0.00)	0(0.00)	2(1.16)	13(7.51)

注:Spearman 相关性分析显示, $r=0.817, P=0.011$

表3 研究组患者胎膜组织 hβD3、TLR2 蛋白表达[n(%)]

情况	例数	hβD3 蛋白阳性	TLR2 蛋白阳性
破膜时间			
<16h	45	3(6.67)	4(8.89)
16h~24h	79	13(16.46) ^a	15(18.99) ^a
>24h	49	42(85.71) ^{ab}	49(100.00) ^{ab}
早产情况			
早产	68	39(57.35)	45(66.18)
足月产	105	19(18.10) ^c	23(21.90) ^c
是否合并绒毛膜羊膜炎			
是	24	24(100.00)	24(100.00)
否	149	34(22.82) ^d	44(29.53) ^d

注:标有“a”项表示,与破膜时间 <16h 比较, $P<0.05$;标有“b”项表示,与破膜时间 16h~24h 比较, $P<0.05$;标有“c”项表示,与早产比较, $P<0.05$;标有“d”项表示,与合并绒毛膜羊膜炎比较, $P<0.05$

3 讨论

胎膜主要包括内层的羊膜和外层的绒毛膜,外观透明,无神经、血管及淋巴,具有一定的弹性且在外力的作用下可适当

延伸,在妊娠晚期由于宫口扩张和子宫下段延长,胎膜可随之伸张^[10]。有研究显示^[11],胎膜内层的羊膜弹力和张力作用均较好,其中的胶质可保持完好,直至胎膜破裂;胎膜外层的绒毛膜中的胶质可随着孕周增加逐渐减少,孕周越大绒毛膜的胶质越少,宫颈处胎膜越薄,有利于临产时破裂。胎膜早破可由于机械因素、胎膜本身结构变化、致病微生物感染、蛋白表达异常等多种因素引发,可影响母体与围产儿的健康^[12]。一旦发生胎膜早破,母体和胎儿感染的风险将会升高,且感染也可增加胎膜早破的发生风险,二者互为因果。而在该病的发生过程中多种蛋白异常表达且参与疾病的发展,对其进行深入探讨有助于指导胎膜早破的临床防控,减轻对母婴健康的危害。

本研究结果显示,研究组胎膜组织中 h β D3、TLR2 蛋白分布与对照组差异有统计学意义 ($P < 0.05$),且研究组胎膜组织中 h β D3、TLR2 蛋白表达阳性率均明显高于对照组 ($P < 0.05$),可知在胎膜早破患者中胎膜组织 h β D3、TLR2 蛋白表达增强。此外,本研究还显示研究组胎膜组织中 h β D3、TLR2 蛋白表达呈强烈正相关性。h β D3 在正常妇女生殖道及妊娠相关组织中均有表达,属于表达肿瘤坏死因子- α 中性粒细胞的一种趋化因子,还可诱导白细胞介素-1 β 、 γ -干扰素等炎性因子表达,诱发组织炎症。国外报道显示^[13],胎膜早破与炎性细胞因子关系密切,微生物感染后其代谢产物可激活巨噬细胞、羊膜及绒毛膜细胞产生炎性因子,还可增强胎膜组织 h β D3 蛋白的表达水平,且其表达水平越高,血清炎性因子水平越高,活性越强,炎症反应越严重。h β D3 高表达可诱发并加重炎症反应,推测可通过此作用途径增加胎膜早破的发生概率。TLR2 广泛分布于心血管系统、生殖系统及呼吸系统等中,可激活相关细胞分泌炎性因子,还可促进细胞外基质降解,诱发胎膜早破^[14]。有研究指出^[15],在胎膜早破组织中 TLR2 蛋白表达偏高,且与基质金属蛋白酶-2 呈正相关,还可增加炎性因子的合成与释放,加重炎症反应。TLR2 蛋白高表达意味着机体存在炎症反应,且胎膜组织中其表达水平越高,表明胎膜组织受到的炎症反应损伤越严重,推测可能因此增加胎膜早破的风险。结合本研究结果,推测 h β D3 与 TLR2 蛋白可能存在某种关联。

此外,本研究还发现,胎膜早破时间越长的患者胎膜组织中 h β D3、TLR2 蛋白表达阳性率越高,早产胎膜早破患者胎膜组织中 h β D3、TLR2 蛋白表达阳性率也明显高于足月产患者,且合并有绒毛膜羊膜炎的患者胎膜组织中 h β D3、TLR2 蛋白表达阳性率明显高于未合并者,可知胎膜早破患者胎膜组织中 h β D3、TLR2 蛋白表达与胎膜早破时间、是否早产、是否合并绒毛膜羊膜炎等均有关联。h β D3、TLR2 蛋白在胎膜早破患者局部组织中高表达,均可引发炎症反应,且持续时间越长相关细胞分泌的炎性介质越多,炎症反应越严重,早产的风险也随之增高^[16]。

综上所述,在胎膜早破患者中胎膜组织 h β D3、TLR2 蛋白表达阳性率均明显高于正常健康产妇产后胎膜组织,且二者呈强烈正相关性,与胎膜早破持续时间、早产、合并绒毛膜羊膜炎等均密切相关。在临床中应积极控制这两种蛋白的表达水平,对胎膜早破积极治疗,辨别是否合并绒毛膜羊膜炎,必要时给予抗感染治疗,可降低早产率,减轻对母婴健康的危害。本研究仍存在明显不足,可能由于感染等混杂因素导致本研究结果出现偏倚,后续应扩大样本量、排除混杂因素的影响进一步探讨两种蛋白表达的临床意义。

参 考 文 献

- [1] Workneh Y, Birhanu S, Kerie S, et al. Determinants of premature rupture of membrane in Southern Ethiopia, 2017: case control study design [J]. BMC Res Notes, 2018, 11 (1): 927.
- [2] 于亚滨, 刘敬, 吴静, 等. 胎膜早破发生率及对胎儿健康危害的调查研究 [J]. 中国妇幼健康研究, 2009, 20 (6): 619-621.
- [3] Bouchet N, Joal A, Gayet-Ageron A, et al. Impact of the new guidelines on the management of premature rupture of membranes for the prevention of late preterm birth: an 11-year retrospective study [J]. J Perinat Med, 2019, 47 (3): 341-346.
- [4] Cakmak BD, Turker UA, Temur M, et al. Pregnancy outcomes of antibody negative and untreated subclinical hypothyroidism [J]. J Obstet Gynaecol Res, 2019, 45 (4): 810-816.
- [5] Moron AF, Athanasiou A, Barbosa M, et al. Amniotic fluid lactic acid and matrix metalloproteinase-8 levels at the time of fetal surgery for a spine defect: association with subsequent preterm premature rupture of membranes [J]. BJOG, 2018, 125 (10): 1288-1292.
- [6] 杨晓红, 熊琼英, 左慧萍, 等. 人 β 防御素 3 在胎膜早破妊娠妇女中的表达及其意义 [J]. 国际妇产科学杂志, 2015, 42 (3): 345-347.
- [7] Allam AB, von Chamier M, Brown MB, et al. Immune profiling of BALB/C and C57BL/6 mice reveals a correlation between Ureaplasma parvum-Induced fetal inflammatory response syndrome-like pathology and increased placental expression of TLR2 and CD14 [J]. Am J Reprod Immunol, 2014, 71 (3): 241-251.
- [8] 中华医学会妇产科学分会产科学组. 胎膜早破的诊断与处理指南 (2015) [J]. 中华妇产科杂志, 2015, 50 (1): 3-8.
- [9] 郑淑芳, 徐鹏霄, 张永亮, 等. 免疫组化与分子病理学 [M]. 北京: 人民军医出版社, 2011: 141-147.
- [10] 宋春红, 甄娟, 杨蓉娟, 等. TLR2、SIRT6、MMP-9 在胎膜早破患者胎膜组织中的表达变化及其相关性 [J]. 山东医药, 2017, 57 (13): 57-59.
- [11] Daliya P, Gemmill EH, Lobo DN, et al. A systematic review of patient reported outcome measures (PROMs) and quality of life reporting in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy [J]. Hepatobiliary Surg Nutr, 2019, 8 (3): 228-245.
- [12] 季美芸, 卢红. NOD 样受体蛋白 3、Toll 样受体 2 在胎膜早破患者胎盘和胎膜组织中的表达及其临床意义 [J]. 广西医学, 2019, 41 (1): 39-44.
- [13] Poletini J, Takitane J, Peraçoli JC, et al. Expression of β defensins 1, 3 and 4 in chorioamniotic membranes of preterm pregnancies complicated by chorioamnionitis [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2011, 157 (2): 150-155.
- [14] Moço NP, Martin LF, Pereira AC, et al. Gene expression and protein localization of TLR-1, -2, -4 and -6 in amniotic membranes of pregnancies complicated by histologic chorioamnionitis [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2013, 171 (1): 12-17.
- [15] Rindsjö E, Holmlund U, Sverremark-Ekström E, et al. Toll-like receptor-2 expression in normal and pathologic human placenta [J]. Hum Pathol, 2007, 38 (3): 468-473.
- [16] Kim YM, Romero R, Chaiworapongsa T, et al. Toll-like receptor-2 and -4 in the chorioamniotic membranes in spontaneous labor at term and in preterm parturition that are associated with chorioamnionitis [J]. Am J Obstet Gynecol, 2004, 191 (4): 1346-1355.

(收稿日期: 2019-08-09)

髂内动脉血管阻断术治疗凶险性前置胎盘合并胎盘植入患者的临床效果分析

洪露曦[△]

天台县人民医院超声科, 浙江 台州 317200

【摘要】 目的 观察凶险性前置胎盘合并胎盘植入患者采取髂内动脉血管阻断术治疗的效果。**方法** 选取 2018 年 3 月至 2019 年 3 月天台县人民医院诊治的 56 例凶险性前置胎盘合并胎盘植入患者作为观察对象。依据治疗方法不同分为观察组($n=30$)和对照组($n=26$);对照组患者采用腹主动脉球囊阻断术治疗,观察组采用髂内动脉血管阻断术治疗,分析两组患者治疗效果。**结果** 两组手术出血量、术中红细胞输入量、手术时间对比,观察组患者均低于对照组患者,差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$);子宫切除率对比,差异无统计学意义($P>0.05$),新生儿窒息率对比,差异具有统计学意义($P<0.05$);并发症对比,观察组患者低于对照组患者,差异具有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 凶险性前置胎盘合并胎盘植入患者行髂内动脉血管阻断术,能降低术中出血量、手术时间,并发症率及新生儿窒息发生率低,具有较高的安全性。

【关键词】 髂内动脉血管阻断术;凶险性前置胎盘;胎盘植入;出血量;子宫切除

【中图分类号】 R714

【文献标识码】 A

Clinical effect of internal ilium artery occlusion in the treatment of patients with dangerous placenta previa complicated with placental implantation HONG Luxi[△]. Department of Ultrasound, Zhejiang Tiantai County People's Hospital, Taizhou 317200, Zhejiang, China

【Abstract】 Objective To observe the effect of internal ilium artery occlusion in patients with dangerous placenta previa complicated with placental implantation. **Methods** 56 patients with dangerous placenta previa combined with placental implantation diagnosed and treated in Tiantai County People's Hospital from March 2018 to March 2019 were selected as observation objects. According to different treatment methods, they were divided into observation group ($n=30$) and control group ($n=26$); the patients in the control group were treated with abdominal aortic balloon occlusion, and the observation group was treated with internal iliac artery occlusion. Treatment effect of group patients. **Results** The comparison of operation bleeding volume, intraoperative red blood cell input, and operation time between the two groups, the observation group patients were lower than the control group patients, the difference was statistically significant (both $P<0.05$); the hysterectomy rate comparison, the difference was not statistically significant ($P>0.05$), the comparison of neonatal asphyxia rate, the difference was statistically significant ($P<0.05$); the comparison of complications, the observation group was lower than the control group, the difference was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusions** Internal iliac artery occlusion can reduce intraoperative blood loss, operation time, complication rate and incidence of neonatal asphyxia in the treatment of patients with dangerous placenta previa and placenta implantation, with high safety.

【Key words】 Internal ilium artery occlusion; Dangerous placenta previa; Placental implantation; Amount of bleeding; Hysterectomy

凶险性前置胎盘大多发生在瘢痕子宫后再次妊娠的情况下,并且往往合并胎盘植入,凶险性前置胎盘容易导致患者产前、产时以及产后大出血,而一旦出血凶险则可导致休克等威胁患者生命安全的严重并发症^[1-3]。临床上治疗凶险性前置胎盘合并胎盘植入,可进行子宫切除、保守治疗、药物治疗等,为降低子宫切除率,临床上多选择实施腹主动脉球囊阻断术、髂内动脉血管阻断术等进行治疗。针对髂内动脉血管阻断术的治疗效果,本院此次重点展开了观察,共选取 56 例患者进行研究。

1 对象和方法

1.1 研究对象

选取 2018 年 3 月至 2019 年 3 月天台县人民医院诊治的 56 例凶险性前置胎盘合并胎盘植入患者作为观察对象。纳入标准:①均经彩超、磁共振等检查确诊;②均符合 WHO 诊断对此病症的诊断的标准;③单胎妊娠;④均有既往剖宫产史;⑤符合手术适应证。排除标准:①合并高血压、糖尿病等其他妊娠期综合征;②有心肝肾等严重疾病;③头盆检查不对称。本研究已获患者及家属签署知情同意,并获天台县人民医院伦理委员会批准。

[△]【通讯作者】洪露曦, E-mail: gdhzmzy1@163.com

1.2 研究方法

患者经术前检查及综合评估后,符合手术适应证,无麻醉禁忌证。观察组患者行髂内动脉血管阻断术,方法如下:同样先进行 Seldinger 穿刺,经 DSA 系统协助,插入 5F 动脉鞘,使用 5F 球囊导管插入双侧髂内动脉内;推注 2mL 碘海醇稀释液,使得球囊充盈,而后手推对比剂观察髂内动脉血流阻断情况,若阻断良好髂内动脉远侧对比剂停滞;抽出球囊对比剂并确保球囊动脉通畅^[4-6];固定导管后可进行手术;手术过程中待胎儿娩出并剪短脐带之后,充盈双侧髂内动脉球囊,使血流阻断再行手术;手术中需间隔半小时左右松开球囊以恢复血流,整个手术完成之后取出球囊与导管。对照组患者行腹主动脉球囊阻断术,手术方法如下:先实施 Seldinger 穿刺,而后于 DSA 系统下插入 12F 动脉鞘,将 10F 球囊导管插入肾动脉以下的腹主动脉,于扩展球囊中注入 0.9% 的氯化钠液^[7-9];观察背动脉跳动情况,若跳动消失则表明插入良好,而后再排空球囊,将球囊导管体外段固定于体表,包扎之后再行剖宫产手术。

1.3 观察指标

观察两组患者手术出血量、术中红细胞输入量、手术时间等情况,统计两组患者子宫切除发生率、新生儿窒息发生率,并观察记录患者术后并发症情况。

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 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示;计数资料采用 χ^2 检验,以频数(百分数) [$n(\%)$]表示; $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基线资料比较

所选 56 例研究对象年龄范围 25 岁 ~ 45 岁,依据不同手术治疗方法,患者被分为对照组($n = 26$)与观察组两组($n = 30$)。前者接受腹主动脉球囊阻断术,后者接受髂内动脉血管阻断术。两组患者年龄、孕周经统计比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。具体情况详见表 1。

表 1 两组患者基线资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄(岁)	孕周(周)
观察组	30	30.0 $\pm$ 2.9	35.3 $\pm$ 1.2
对照组	26	29.6 $\pm$ 3.5	35.0 $\pm$ 1.0
t 值		0.002	0.030
P 值		>0.05	>0.05

2.2 两组患者手术情况比较

经观察统计,观察组患者手术出血量等均低于对照组患者,并且手术时间相比对照组患者更短,表明观察组患者手术治疗具有较高的安全性,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见表 2。

2.3 两组患者子宫切除及新生儿窒息情况比较

依据对两组患者子宫切除率、新生儿窒息发生率统计,对照组患者两者发生率各为 11.5%、0.7%,观察组患者分别为 13.3%、0.0%,两组患者子宫切除率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),但新生儿窒息率比较,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见表 3。

表 2 两组患者手术情况比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	手术出血量 (mL)	术中红细胞 输入量(U)	手术时间 (min)
观察组	30	1 400.6 $\pm$ 513.0	5.8 $\pm$ 1.6	149.9 $\pm$ 46.5
对照组	26	1 458.3 $\pm$ 556.5	7.6 $\pm$ 2.5	155.8 $\pm$ 50.6
t 值		10.085	10.147	9.862
P 值		<0.05	<0.05	<0.05

表 3 两组患者子宫切除及新生儿窒息发生率比较 [$n(\%)$]

组别	例数	子宫切除	新生儿窒息
观察组	30	4(13.3)	0(0.0)
对照组	26	3(11.5)	2(0.7)
χ^2 值		0.200	6.301
P 值		>0.05	<0.05

2.4 两组患者术后并发症情况比较

术后两组患者均存在并发症情况,以感染、产后出血以及 DIC(弥漫性血管内凝血)为主,对照组患者并发症总发生率为 19.2%,观察组患者为 3.3%,后者并发症率低于前者,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见表 4。

表 4 两组患者术后并发症发生率比较 [$n(\%)$]

组别	例数	产后出血	感染	DIC	总并发症
观察组	30	0(0.0)	1(3.3)	0(0.0)	1(3.3)
对照组	26	2(0.7)	2(0.7)	1(3.8)	5(19.2)
χ^2 值					15.602
P 值					<0.05

3 讨论

依据临床实践及相关数据统计,临床分娩选择剖宫产的占比呈现上升趋势,但剖宫产优势体现的同时,凶险性前置胎盘合并胎盘植入的发病率也呈现升高趋势。从凶险性前置胎盘合并胎盘植入的发生原因出发,剖宫产史是其发生的独立危险因素,这主要与患者剖宫产后子宫内层受损,孕产妇再次妊娠,机体为了给予胎儿更多营养支持,胎盘的面积可以长得更大,直至胎盘内粗大的血管穿透子宫肌层及膀胱,待产妇产后分娩之后胎盘脱落难度大,引发灾难性的产后出血、泌尿系统损伤等的几率也就更大^[10-11]。根据数据表明,凶险性前置胎盘合并胎盘植入的发生率达到 20% ~ 40%,若患者剖宫产次数增加,其发病率也会随之增加^[12]。目前,临床诊治凶险性前置胎盘合并胎盘植入,首先需于孕妇妊娠 28 周后进行超声或者 MRI 检查进行初步诊断,经诊断后依据患者病情选择适合的治疗方案,即是否需要切除子宫。

临床治疗凶险性前置胎盘合并胎盘植入过程中,可以采取预留介入血管阻断措施以预防患者产时及产后发生出血,如实施腹主动脉球囊预置管、髂内动脉血管阻断。腹主动脉球囊阻断术主要将球囊放置于腹主动脉的位置,孕妇分娩时若出现大出血的情况,则立刻扩张球囊阻止血流,降低手术出血的风险。此外,球囊处于腹腔干区域位置,对腹腔区域的主要动脉血供不造成影响。总体而言,此手术操作简单且耗时短,手术过程

中无需使用造影剂。临床上较为常用且具有较好的效果^[13]。但腹主动脉球囊阻断术实施过程中,若遇到紧急情况可能面临子宫切除的情况,手术存在难度也要求较高的技术,并且需要准确把握球囊的位置,不可过低或过高^[14]。髂内动脉血管阻断术也具有暂时阻断子宫主要血供,给手术留出更多时间等方面的优势,此阻断术预先将球囊导管植入髂内动脉,依据患者情况可通过开放球囊减少出血,此措施在凶险性前置胎盘合并胎盘植入过程中有相应的应用。

关于凶险性前置胎盘合并胎盘植入,本院重点观察髂内动脉血管阻断术的效果,故选取56例患者展开研究。入选患者当中,共30例行此手术治疗,其余患者则行腹主动脉球囊阻断术。在不同治疗措施下,患者术中出血量、手术时间、术中红细胞输入量对比,差异显著($P < 0.05$),依据观察统计,行髂内动脉血管阻断术患者术中出血量、手术时间以及术中红细胞输入量分别为($1\,400.6 \pm 513.0$) mL、(149.9 ± 46.5) min、(5.8 ± 1.6) U,出血量等均明显低于腹主动脉球囊阻断术患者,表明髂内动脉血管阻断术对减少患者出血、红细胞输入量等的效果更突出,进而也能够为手术创造更加清晰的视野和更多的时间,最终可达到降低子宫切除等的情况。并且,在进行髂内动脉血管阻断时,结合术中出血以及止血情况,可相应松开球囊,以此降低因球囊长时间压迫致使远端组织损伤发生率。因此,同腹主动脉球囊阻断术对比,髂内动脉血管阻断术对降低患者机体损伤也有一定的优势。

经两种手术观察显示,不同手术之下患者子宫切除发生率并无显著差异($P > 0.05$),两种手术之下患者的子宫切除率分别为11.5%、13.3%,表明髂内动脉血管阻断术与腹主动脉球囊阻断术对患者是否切除子宫不具统计学意义。但根据对患者娩出胎儿情况观察,髂内动脉血管阻断术之下,新生儿窒息发生率为0.0%,另一手术下新生儿窒息率为0.7%,差异有统计学意义($P < 0.05$)。表明,髂内动脉血管阻断术在降低新生儿窒息方面具有较为明显的效果,其具体原因应当与手术耗时短,从而减少了吸入羊水、难产等的几率,由此降低窒息的发生。此外,依据对患者术后并发症的观察显示,经髂内动脉血管阻断处理,患者产后出血、感染、弥散性血管内凝血(DIC)等总并发症率(3.3%)相对较低,腹主动脉球囊阻断术患者总并发症率为19.2%,不同措施下总并发症对比,差异有统计学意义($P < 0.05$)。

根据相关临床研究,张振宇等^[15]研究显示,髂内动脉球囊阻断术之下,孕产妇在子宫切除率、新生儿窒息率、手术时间、术中出血量方面剖宫产孕产妇对比,差异并无统计学意义,但患者行髂内动脉球囊阻断术达到了减少出血的目的,也在一定程度上减少了新生儿窒息情况。王婷婷等^[16]研究显示,患者经双侧髂内动脉球囊阻断术之后,阻断时间分别为15min和22min,手术出血量各为600mL和1 000mL,术后未发生并发症,行双侧髂内动脉球囊阻断术可有效控制产后出血的发生,同时可避免切除子宫。结合本次凶险性前置胎盘合并胎盘植入患者采取髂内动脉血管阻断术治疗的观察,结果与上述研究存在一致之处,也存在一些差异,这其中与患者样本量、方法对比等相关。但,从髂内动脉血管阻断术治疗效果出发,此手术方法可以达到控制出血、降低并发症等的效果。

综上所述,面对凶险性前置胎盘合并胎盘植入,行髂内动脉血管阻断术治疗,可以有效降低患者术中出血量、减少手术时间,并且对降低新生儿窒息率、并发症率有积极效果,值得在临床中应用。

参考文献

- [1] 格日丽,周荣,刘晓妮,等. MRI在前置胎盘及胎盘植入中的诊断价值[J]. 医学影像学杂志,2018,28(10):130-133.
- [2] 汪玉丽,钟利捷,周穗华,等. 凶险型前置胎盘并胎盘植入的超声诊断声像图特征[J]. 医学影像学杂志,2017,27(8):1533-1536.
- [3] 陈凤英,张大伟,刘正平,等. 凶险型前置胎盘伴胎盘植入的产前MRI平扫影像学表现及诊断价值[J]. 中国临床医学影像杂志,2016,27(5):359-362.
- [4] 杨慧燕. 子宫局部压迫缝合术联合子宫动脉上行支结扎术治疗前置胎盘产后出血的效果观察[J]. 浙江实用医学,2015,20(6):435-437.
- [5] Hyun KJ, Joung EJ, Lee SJ, et al. Intraoperative bleeding control during cesarean delivery of complete placenta previa with transient occlusion of uterine arteries[J]. Obstetrics and Gynecology Science, 2015, 58(6):522-530.
- [6] Cui S, Zhi Y, Cheng, G, et al. Retrospective analysis of placenta previa with abnormal placentation with and without prophylactic use of abdominal aorta balloon occlusion[J]. International Journal of Gynecology and Obstetrics, 2017, 137(3):412-426.
- [7] Weiner E, Mirembert H, Grinstein E, et al. The effect of placenta previa on fetal growth and pregnancy outcome, in correlation with placental pathology[J]. Journal of Perinatology, 2016, 36(12):406-413.
- [8] Al I, Abdullah A. The value of ultrasound and magnetic resonance imaging in diagnostics and prediction of morbidity in cases of placenta previa with abnormal placentation[J]. Polish Journal of Radiology, 2014, 79(1):409-416.
- [9] 黄慧菲,王福美,吴永茂. 腹主动脉和双侧髂总动脉球囊阻断在中央型前置胎盘伴胎盘植入剖宫产术中的比较[J]. 浙江实用医学,2018,23(2):93-95.
- [10] 张力维,李青,齐淑琴,等. 前置胎盘伴胎盘植入危险因素分析及宫颈子宫下段环形缝合术对母婴结局的影响[J]. 中国现代医生,2018,56(6):56-59.
- [11] 蔡大军,杨宝娟. “堵”胎盘延迟娩出在前置胎盘剖宫产术中的应用价值[J]. 中国现代医生,2018,56(2):60-62.
- [12] Rauf M, Ebru C, Sevil E, et al. Conservative management of post-partum hemorrhage secondary to placenta previa-accreta with hypogastric artery ligation and endo-uterine hemostatic suture[J]. Journal of Obstetrics & Gynaecology Research, 2017, 43(2):265-271.
- [13] 左馨,孙澜翔,罗静,等. 髂内动脉球囊置入联合倒刺线在凶险性前置胎盘术中的应用[J]. 中国现代医生,2016,54(29):50-52,55.
- [14] 贺茂玲. 凶险型前置胎盘围术期综合手术治疗方法探讨[J]. 医药卫生(全文版),2016,8(9):163.
- [15] 张振宇,邓莉芸,楼江燕,等. 凶险性前置胎盘伴胎盘植入剖宫产术中应用髂内动脉球囊阻断术38例临床分析[J]. 实用妇产科杂志,2017,33(1):65-68.
- [16] 王婷婷,史金凤,徐阳峰,等. 双侧髂内动脉球囊预置术在凶险性前置胎盘合并胎盘植入治疗中的应用[J]. 浙江医学,2017,39(23):2152-2153,2157.

(收稿日期:2019-08-09)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2020.09.022

• 妇科与生殖医学 •

胚胎植入前无创基因检测对胚胎染色体异常的筛查效能研究

唐大伟^{1△} 金锐¹ 李小东² 包俊华¹ 白刚¹

1 银川市妇幼保健院生殖中心,银川 750001

2 银川市妇幼保健院检验科,银川 750001

【摘要】 目的 分析胚胎植入前无创基因检测对胚胎染色体异常的筛查效能。**方法** 选取2017年1月至2019年10月银川市妇幼保健院诊治的86例接受体外受精-胚胎移植且染色体异常高发患者作为研究对象,收集上述病例受精培养后第5日不适于移植和冷冻且可用于活检的108枚废弃囊胚及其培养液进行基因检测。比较两组全基因扩增成功率、染色体一致性、高通量测序结果,通过受试者工作特征(ROC)曲线下面积(AUC)分析植入前胚胎无创基因检测对胚胎染色体异常的筛查效能。**结果** 囊胚活检细胞及其对应培养液的全基因扩增成功率、染色体一致性比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。囊胚活检细胞与其对应培养液的染色体数目异常检出率,缺失、重复 $>16\text{Mb}$ 检出率,异常和缺失、重复 $>16\text{Mb}$ 检出率,总异常检出率比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。经ROC曲线分析,植入前胚胎无创基因检测筛查胚胎染色体异常的AUC为0.835。在植入前胚胎无创基因检测中,女方高龄、反复植入和男方染色体异常均是染色体异常的影响因素,差异具有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 胚胎植入前行无创基因检测可评估胚胎染色体情况,筛查胚胎染色体异常的效能较高,值得进一步研究应用。

【关键词】 基因检测;囊胚;培养液;染色体异常**【中图分类号】** R714**【文献标识码】** A

Screening efficacy of noninvasive gene detection of preimplantation embryos for embryonic chromosomal abnormalities TANG Dawei^{1△}, JIN Rui¹, LI Xiaodong², BAO Junhua¹, BAI Gang¹. 1. Yinchuan Maternal and Child Health Hospital Reproductive Center, Yinchuan 750001, Ningxia, China; 2. Institute of Maternal and Child Health Hospital, Yinchuan 750001, Ningxia, China

【Abstract】 Objective To analyze the screening efficacy of non-invasive gene detection of preimplantation embryos for fetal chromosomal abnormalities. **Methods** Eighty-seven blastocysts and their cultures, which were not suitable for transplantation and freezing and could be used for biopsy on the 5th day after insemination culture, were collected from 86 patients with chromosomal abnormalities for chromosomal aneuploidy screening by whole genome amplification and high-throughput sequencing. The whole gene amplification success rate, chromosome consistency and high-throughput sequencing results were compared between the two groups and analysis of the screening efficacy of embryonic chromosomal abnormalities by non-invasive gene detection of preimplantation embryos was performed by area under the receiver operating characteristic (ROC) area under the curve (AUC). **Results** There was no statistically significant differences in the success rate of whole gene amplification of blastocyst biopsy cells and their corresponding cultures as well as the chromosome consistency ($P>0.05$). There was no statistically significant differences in the abnormal detection rate of chromosomal number of blastocyst biopsy cells and their corresponding culture medium, deletion, repetition $>16\text{Mb}$ detection rate, number abnormality and deletion, repetition $>16\text{Mb}$ detection rate and total chromosome abnormality detection rate ($P>0.05$). According to the ROC curve analysis, the AUC of the embryonic chromosomal abnormality of preimplantation embryos was 0.835. In the noninvasive gene detection of preimplantation embryos, female age, repeated implantation and male chromosomal abnormalities were the influencing factors of chromosomal abnormalities, with statistically significant differences ($P<0.05$). **Conclusions** Noninvasive gene detection of preimplantation embryos can evaluate embryonic chromosomes, high efficiency of screening embryonic chromosome abnormalities, which deserves further research and application.

【Key words】 Gene detection; Blastocyst; Culture medium; Chromosomal abnormalities**【基金项目】** 宁夏自然科学基金项目(2019A0511)**△【通讯作者】** 唐大伟, E-mail: yan770663639@163.com

体外受精-胚胎移植应用于辅助生殖领域已成为一种趋势,但获得的胚胎高达60%存在染色体异常,成为导致胚胎植入失败的主要原因之一^[1]。胚胎植入前遗传学筛查是指对体外受精胚胎进行染色体非整倍性筛查,对于选择染色体正常胚胎移植、提高妊娠质量和降低新生儿发生遗传性疾病风险均具有积极作用。目前临床应用广泛的植入前卵裂期胚胎细胞和囊胚滋养层细胞的基因检测均为有创检测,可能对胚胎发育潜能造成影响,进而导致不良妊娠结局。国外研究表明,尽管胚胎植入前遗传学筛查有助于挑选染色体正常胚胎,但未能有效降低流产率和提高活产率,甚至对既往有反复自然流产患者的作用亦存在争议^[2]。因此,寻找更有效、安全和简便的植入前胚胎基因检测方法,已引起临床学者的高度重视,成为当前临床研究的热点和难点。近年来,国内外学者研究发现胚胎培养液中存在源于胚胎的游离DNA,其含量与胚胎质量密切相关,这为采取植入前胚胎无创基因检测提供了物质基础^[3,4]。由于植入前胚胎无创基因检测尚处于基础研究阶段,能否作为确诊胚胎染色体正常的依据,用于筛查胚胎染色体异常,尚未形成统一论,国内相关研究鲜有报道。本研究目的在于分析植入前胚胎无创基因检测对胎儿染色体异常的筛查效能。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2017年1月至2019年10月银川市妇幼保健院诊治的86例接受体外受精-胚胎移植且染色体异常高发患者作为研究对象。年龄范围23岁~48岁,年龄(36.41±4.87)岁;其中高龄52例(>35岁)、反复植入10例(移植囊胚5枚以上未获得临床妊娠)、男方染色体异常34例。收集上述病例受精培养后第5日不适于移植和冷冻且可用于活检的108枚废弃囊胚及其培养液进行基因检测。本研究经银川市妇幼保健院伦理委员批准通过,夫妇双方签署自愿将废弃囊胚及其培养液用于科学研究的知情同意书。

1.2 检测方法

在取卵受精第5天或第6天进行囊胚活检获得滋养外胚层细胞,在内细胞团对侧的透明带开孔,打断已孵出的滋养外胚层细胞与囊胚其他细胞之间的连接,使用结合吸取针获取5个~10个细胞。在囊胚转移至新的培养液或进入冷冻流程后,采集剩余囊胚培养液10μL~100μL作为植入前胚胎无创基因检测样本,转移至裂解液中,离心处理后,待测。上述活检细胞及囊胚培养液均通过全基因组扩增和高通量测序进行染色体非整倍性筛查,其中活检细胞采用单细胞基因组扩增,扩增试剂盒来源于上海研拓生物科技有限公司;采用ChromInst©专利技术结合第二代高通量测序方法对囊胚培养液的裂解产物进行全基因组扩增,扩增试剂盒来源于上海亿康医学检验所有限公司。严格遵守操作说明书对DNA特定序列接头连接、扩增并上机测序,获取对应样本DNA文库,通过高通量检测和生物信息学分析测序结果,具体如下:①染色体数目正常且缺失、重复<16Mb;②染色体数目异常;③染色体缺失、重复>16Mb;④染色体数目异常和缺失、重复>16Mb。

1.3 观察指标

比较两组全基因组扩增成功率、染色体一致性、高通量测序结果,通过受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线下面积(area under the curve, AUC)分析植入前胚胎无创基因检测对胚胎染色体异常的筛查效能。

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。符合正态

分布且方差齐性的计量资料采用 t 检验,以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示;计数资料采用 χ^2 检验,以频数(百分数)[$n(\%)$]表示; $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组研究对象全基因组扩增成功率和染色体一致性比较

囊胚活检细胞及其对应培养液的全基因组扩增成功率、染色体一致性比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。具体结果详见表1。

2.2 两组研究对象高通量测序结果比较

囊胚活检细胞与其对应培养液的染色体数目异常检出率,缺失、重复>16Mb检出率,异常和缺失、重复>16Mb检出率,总异常检出率比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。具体结果详见表2。

表1 两组研究对象全基因组扩增成功率和染色体一致性比较[$n(\%)$]

类型	样本数	全基因组扩增成功率	染色体一致性
囊胚活检细胞	108	108(100.00)	106(98.15)
囊胚培养液	108	105(97.22)	103(95.37)
χ^2 值		3.042	1.329
P 值		0.081	0.249

表2 两组研究对象高通量测序结果比较[$n(\%)$]

类型	样本数	异常	缺失、 重复 >16Mb	异常和 缺失、重复 >16Mb	总异常
囊胚活检细胞	108	39(36.11)	10(9.26)	2(1.85)	51(47.22)
囊胚培养液	108	35(32.41)	8(7.41)	2(1.85)	45(41.67)
χ^2 值		0.329	0.242	0.000	0.675
P 值		0.566	0.622	1.000	0.411

2.3 植入前胚胎无创基因检测对胚胎染色体异常的筛查效能分析

经ROC曲线分析,植入前胚胎无创基因检测筛查胚胎染色体异常的AUC为0.835(标准误:0.092,渐进Sig:0.011,95%CI:0.633~1.000),特异度为84.36%、灵敏度为88.69%、阳性预测值为79.41%、阴性预测值为92.86%。具体结果详见图1。

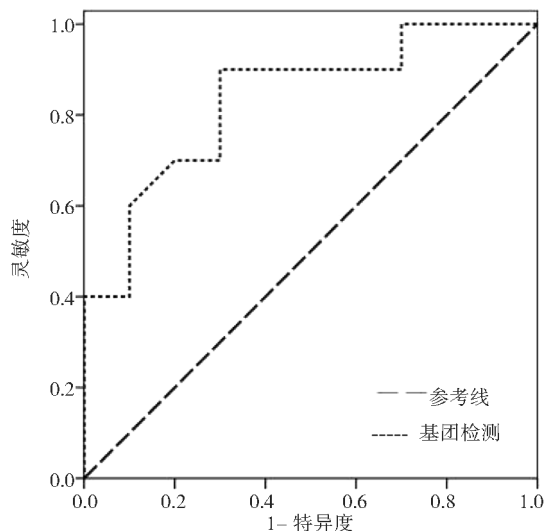


图1 植入前胚胎无创基因检测筛查胚胎染色体异常的ROC曲线分析

2.4 染色体异常的影响因素分析

在植入前胚胎无创基因检测中,女方高龄、反复植入和男方染色体异常均是染色体异常的影响因素,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见表3。

表3 染色体异常的影响因素分析[n(%)]

因素	样本数	染色体异常	χ^2 值	P值
女方高龄				
是	52	38(73.08)	40.708	0.000
否	56	7(12.50)		
女方反复植入				
是	10	6(60.00)	10.627	0.000
否	98	39(39.80)		
男方染色体异常				
是	34	19(55.88)	12.484	0.000
否	74	16(21.62)		

3 讨论

胎儿染色体异常是导致胎儿结构畸形和不良妊娠结局的主要原因之一,在临床诊治上极为棘手,对于染色体异常高发人群且接受体外受精-胚胎移植方式受孕孕妇,越早筛查、确诊,越有利于临床决策^[5]。目前临床主要在产前筛查中采用超声或血清学筛查胎儿染色体异常,孕早期时诊断效能较低。孕中晚期羊水细胞染色体核型检测是确诊胎儿染色体异常的金标准,属于有创检查。近年来,国内外学者研究提出,宜改变接受体外受精-胚胎移植方式受孕孕妇胎儿染色体异常的筛查模式,不将重点放在孕早期,将筛查核心放在胚胎植入前,辅以孕早期的超声和血清学检查,有助于及时、准确筛查胎儿染色体异常^[6-7]。因此,寻找独立传统检测方法,具有无创伤、筛查效能高且孕妇易于接受的胎儿染色体异常筛查方法,具有重要的临床意义。

孕中晚期超声结构异常往往提示胎儿染色体异常,而部分染色体异常的胎儿在孕早期超声筛查或血清学检查中未见明显异常^[8]。植入前胚胎无创基因检测是通过抽取胚胎培养液,对源于胚胎游离DNA的特异性序列进行检测,预测胎儿染色体异常风险,通过对平衡易位家庭胚胎进行检测,已验证了该检测方法的有效性和安全性^[9-10]。Liu W等^[11]对88个胚胎培养液进行全基因组扩增,证实样本中存在胚胎源性DNA并可用于胚胎基因分析,全基因组扩增成功率和染色体一致性与活检细胞相符。Xu J等^[12]采用高通量测序方法对胚胎培养液中DNA进行扩增、测序分析,对胚胎染色体非整倍性的检测特异度为84.0%,灵敏度为88.2%。在本研究中,囊胚活检细胞及其对应培养液的全基因扩增成功率、染色体一致性比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),说明植入前胚胎无创基因检测,对胚胎培养液客观存在的游离DNA进行测序分析,能更早、更快地筛查胎儿染色体异常,有效为选择正常胚胎移植提供证据支持,与胚胎在培养过程中向培养液释放核酸成分有关。值得注意的是,本研究发现在植入前胚胎无创基因检测中,囊胚培养液全基因扩增成功率未达到100.00%,可能与囊胚培养液中游离DNA含量极其低有关。

从本研究表2结果可知,囊胚活检细胞与其对应培养液的高通量测序结果比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。提示植入前胚胎无创基因检测评估胎儿染色体异常成为可能。亦有研究

表明,植入前胚胎无创基因检测筛查对胎儿染色体异常检出的特异度不高,未能准确反映胚胎染色体异常情况^[13],与本研究结果不同,究其原因,考虑在于囊胚培养液被污染或游离DNA并非完全来源于胚胎,不能完全代表胚胎的遗传情况,导致分析结果出现偏差,仍需产前诊断进行综合评估。本研究发现植入前胚胎无创基因检测在筛查胚胎染色体异常上存在假阴性,体现在植入前胚胎无创基因检测的染色体异常率为41.67%,低于囊胚活检细胞基因检测的47.22%,关于上述假阳性结果的原因,可能与染色体嵌合现象导致胚胎培养液中游离DNA改变有关,海溇等^[14]研究也支持上述观点。由此可见,尽管植入前胚胎无创基因检测筛查为胚胎染色体正常,对于染色体异常高发人群,仍需要其他植入前胚胎基因检测,排除植入胚胎染色体异常,这也与van Schendel RV等^[15]的研究观点相符。值得注意的是,本研究发现女方高龄、反复植入和男方染色体异常均是植入前胚胎无创基因检测筛查胚胎染色体异常的影响因素,提示在筛查时需考虑女方年龄、是否反复植入和男方染色体是否异常。

为进一步分析植入前胚胎无创基因检测对胚胎染色体异常的筛查效能,本研究采取ROC曲线分析,结果显示植入前胚胎无创基因检测筛查胚胎染色体异常的AUC为0.835;与杨斯桀等^[16]研究观点相契合,究其原因,考虑在于该检测方法无需胚胎活检,即可对胚胎培养液中DNA进行扩增和测序,进而获取胚胎染色体倍性信息,有效预测胎儿染色体异常发生风险。基于本研究结果,笔者体会如下:植入前胚胎无创基因检测用于胎儿染色体异常筛查的最大优势为在不损伤胚胎的基础上进行染色体筛查,具有无创安全、易于开展、操作简便、不会损伤胚胎和样本丢失等优点,避免有创活检对胚胎卵裂、发育潜能的影响,而且取样方便,对技术和设备的要求不高,无需烦琐操作,为辅助生殖领域筛查胚胎染色体开辟了新思路^[17-18]。当然,植入前胚胎无创基因检测也有其自身局限性,如胚胎培养液中游离DNA含量极低,提取和分析均较为困难,即使通过全基因组扩增,但检测灵敏度仍有很大提高空间,尚不能取代传统细胞学检测,且难以避免样本污染问题^[19-20]。

综上所述,植入前胚胎无创基因检测可评估胚胎染色体情况,筛查胚胎染色体异常的效能较高,值得进一步研究应用。当然,本研究亦存在不足之处,如采取小规模单中心研究,样本量不多,缺乏长期随访数据,有待日后扩大研究规模,采取多中心前瞻性对照研究验证植入前胚胎无创基因检测在减少胎儿结构畸形和改善妊娠结局的临床价值,为临床辅助生殖领域广泛应用该检测方法提供证据支持。

参 考 文 献

- [1] 范蒙洁,田婵,常亮,等. 体外受精-胚胎移植与自然妊娠后早期妊娠丢失的临床因素分析[J]. 中华妇产科杂志,2018,53(11): 755-760.
- [2] Kim SR, Choi EJ, Kim YJ, et al. Prenatally diagnosed rare trisomy 16 mosaicism in human amniotic fluid cells in the second trimester: a case report[J]. Dev Reprod, 2018, 22(2): 199-203.
- [3] 胡祝明,朱海波,李琳琳,等. 产前无创DNA筛查高风险孕妇羊水穿刺诊断符合率分析[J]. 中华医学遗传学杂志,2018,35(2): 304-306.
- [4] Shamonki MI, Jin H, Haimowitz Z, et al. Proof of concept: preimplant-

- ation genetic screening without embryo biopsy through analysis of cell-free DNA in spent embryo culture media[J]. *Fertil Steril*, 2016, 106(6):1312-1318.
- [5] 刘茜桐,田莉,师娟子. 胚胎植入前遗传学诊断和筛查的研究进展[J]. *中国妇幼健康研究*, 2016, 27(1):123-126.
- [6] Yan JM, Li DZ. Generation of induced pluripotent stem cells from amniotic fluid cells of a fetus with Hb bart's disease[J]. *Hemoglobin*, 2017, 41(3):198-202.
- [7] 马会平,周晓航,梁悦,等. 不同年龄组女性胚胎的非整倍性分析[J]. *中国医科大学学报*, 2018, 47(12):1098-1101.
- [8] Liu L, Zhou P, Cao Z, et al. Middle pregnancy ultrasound screening for fetal chromosomal diseases[J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(5):7641-7648.
- [9] Kuznetsov V, Madjunkova S, Antes R, et al. Evaluation of a novel non-invasive preimplantation genetic screening approach[J]. *PLoS One*, 2018, 13(5):353.
- [10] Feichtinger M, Vaccari E, Carli L, et al. Non-invasive preimplantation genetic screening using array comparative genomic hybridization on spent culture media: a proof-of-concept pilot study[J]. *Reprod Biomed Online*, 2017, 34(6):583-589.
- [11] Liu W, Liu J, Du H, et al. Non-invasive pre-implantation aneuploidy screening and diagnosis of beta thalassemia IVSII654 mutation using spent embryo culture medium[J]. *Ann Med*, 2017, 49(4):319-328.
- [12] Xu J, Fang R, Chen L, et al. Noninvasive chromosome screening of human embryos by genome sequencing of embryo culture medium for in vitro fertilization[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2016, 113(42):11907-11912.
- [13] 何文茵,夏勇. 基于单细胞的分子技术在胚胎植入前遗传学检测中的应用[J]. *中华检验医学杂志*, 2018, 41(4):270-274.
- [14] 海溧,王晓红. 胚胎植入前遗传学筛查技术在高龄妇女助孕中的应用[J]. *中国计划生育和妇产科*, 2016, 8(11):9-13.
- [15] van Schendel RV, Gcm1 PC, Beulen L, et al. Women's experience with non-invasive prenatal testing and emotional well-being and satisfaction after test-results[J]. *J Genet Couns*, 2017, 26(6):1348-1356.
- [16] 杨斯桀,李婷,刘雯,等. 植入前遗传学筛查在高精子DNA碎片指数不育夫妇行ICSI中的应用[J]. *中华男科学杂志*, 2018, 24(1):39-44.
- [17] Watanabe M, Matsuo M, Ogawa M, et al. Genetic counseling for couples seeking noninvasive prenatal testing in Japan: experiences of pregnant women and their partners[J]. *J Genet Couns*, 2016, 26(3):1-12.
- [18] Borini A, Tarozzi N, Lagalla C. Preimplantation genetic diagnosis: why are obstetric and neonatal risks increased? The need for more data[J]. *Fertil Steril*, 2016, 106(6):1328-1329.
- [19] 赵雪,张玲. 胚胎培养液中游离DNA应用于植入前遗传学筛查中的研究进展[J]. *国际生殖健康/计划生育杂志*, 2017, 36(4):323-326.
- [20] 刘新颜,王静,曾艳红,等. β 地中海贫血基因检测结合HLA配型的胚胎植入前遗传学诊断技术的临床应用[J]. *中华妇产科杂志*, 2016, 51(7):491-497.

(收稿日期:2019-06-18)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2020.09.023

· 妇科与生殖医学 ·

产前超声动态测量在初产妇分娩方式预测中的诊断价值

毛爱军^{1△} 姜云² 林秋²

1 衢州市中医医院超声科,浙江 衢州 324000

2 衢州市中医医院妇产科,浙江 衢州 324000

【摘要】 目的 分析产前超声动态测量对初产妇分娩方式的预测价值。**方法** 选取2017年1月至2018年1月在衢州市中医医院行产检并生产的203例孕妇作为研究对象,根据其生产方式将其分为阴道分娩组($n=151$)及剖宫产组($n=52$),比较两组孕妇年龄、BMI等基线资料,并比较两组孕妇产前超声动态监测相关指标,分析相关影响因素对预测初产妇生产方式的诊断价值。**结果** 两组孕妇年龄、BMI等基线资料及第一产程潜伏期的HD、HPD、AOP比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$);阴道分娩组产妇活跃期的HD、HPD、AOP及活跃期与潜伏期比值均明显高于剖宫产组,差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$);Logistic回归分析显示,活跃期的HPD、AOP及HD、HPD、AOP活跃期与潜伏期比值均是阴道分娩的保护因素(均 $P<0.05$);ROC曲线显示,HD、HPD、AOP活跃期与潜伏期比值联合诊断在预测孕妇分娩方式方面具有较高的诊断效能($AUC=0.873$),明显高于HPD、AOP及HD、HPD、AOP活跃期与潜伏期比值的单一诊断,差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$)。**结论** 产前超声动态测量第一产程活跃期的HD、HPD及AOP活跃期与潜伏期比值联合诊断,对预测孕妇分娩方式具有较高的诊断价值及诊断效能,可用于预测产妇的分娩方式。

【关键词】 超声动态测量;初产妇;分娩方式;预测价值

【中图分类号】 R714

【文献标识码】 A

[△]【通讯作者】毛爱军, E-mail:bjyxhsx@163.com

Predictive value of prenatal ultrasound dynamic measurement for primipara delivery MAO Aijun^{1△}, JIANG Yun², LIN Qiu². 1. Department of Ultrasound, Quzhou Municipal Hospital of TCM, Quzhou 324000, Zhejiang, China; 2. Department of Obstetrics and Gynecology, Quzhou Municipal Hospital of TCM, Quzhou 324000, Zhejiang, China

【Abstract】 Objective To analyze the predictive value of prenatal ultrasound dynamic measurement for primipara delivery. **Methods** A total of 203 pregnant women who underwent antenatal examination and gave birth in Quzhou Municipal Hospital of TCM from January 2017 to January 2018 were selected, and divided into vaginal delivery group ($n=151$) and cesarean section group ($n=52$) according to their modes of delivery. The general data such as age and BMI of pregnant women in the two groups were compared, and the relevant indicators of prenatal ultrasound dynamic monitoring were compared between the two groups to analyze the diagnostic value of relevant influencing factors in predicting the mode of delivery of primiparas. **Results** There were no significant differences in the age, BMI, and HD, HPD, and AOP values between the two groups (all $P>0.05$). The vaginal delivery group had HD, HPD, AOP and active maternal periods. The ratio of active period to latent period was significantly higher than that of cesarean section (all $P<0.05$). Logistic analysis showed that active period HPD, AOP and HD, HPD, AOP active/latency ratio were protective factors for vaginal delivery (all $P<0.05$); ROC curve shows that HD, HPD and AOP active period, latency ratio combined diagnosis has a higher diagnostic efficiency (AUC = 0.873), which is significantly higher than HPD, AOP and HD, HPD, AOP active period. Single diagnosis of latency/latency ratio (all $P<0.05$). **Conclusions** Prenatal ultrasound dynamic measurement of the first stage of labor of HD, HPD in active period and AOP active / latency ratio combined diagnosis in the prediction of pregnant women delivery mode has a higher diagnostic value and efficacy, can be used to predict maternal delivery.

【Key words】 Ultrasonic dynamic measurement; Primipara; Birth mode; Predictive value

分娩方式是影响母婴健康的重要因素,确定孕妇的最佳分娩方式是产科需解决的重要问题之一。虽然阴道分娩仍是目前最常见的分娩方式,但世界许多地区的剖宫产率仍逐渐上升,尤其在中国等发展中国家^[1],截至2010年,全球剖宫产率达32.8%^[2],而中国医院的剖宫产率超过40%,在某些情况下,可高达80%^[3]。相关研究表明,盆底疾病、生育能力下降、胎盘异常、精神痛苦及女性性功能障碍等相关疾病均与剖宫产的长期影响相关^[4],降低剖宫产率是许多专业组织及美国卫生和公共服务部的目标^[5,6]。超声是产科常用的检查方法,可观察孕妇的宫颈、胎儿等情况,但目前通过产前超声检查预测孕妇分娩方式的研究较少。本研究探讨孕妇产前超声动态监测预测初产妇分娩方式的临床价值,现报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

将2017年1月至2018年1月在衢州市中医院行产检并生产的203例孕妇纳入研究,根据其生产方式将其分为阴道分娩组($n=151$)及剖宫产组($n=52$)。纳入标准:①单胎妊娠的初产妇;②孕周 ≥ 7 周;③胎儿体重 $< 4\text{kg}$;④临床资料完整;⑤对本研究知情,并签署知情同意书。排除标准:①合并胎儿发育异常;②孕妇合并严重的心脑血管疾病;③孕妇患有严重的精神-神经系统疾病,不能配合。本研究已经衢州市中医院医学伦理委员会审核批准。

1.2 研究方法

所有孕妇均于第一产程的潜伏期及活跃期进行超声检查(设备为美国GE Voluson E8型彩色多普勒超声扫描仪,探头为RAB6-D三维容积探头,频率为6MHz)。检查方法:嘱孕妇排空膀胱,取截石位,常规消毒会阴,将套上一次性无菌隔离套的探

头置于耻骨联合下大、小阴唇间,在正中矢状切面固定探头,收集数据,使耻骨联合长轴与胎头轮廓清晰显示,然后将探头移至耻骨联合上方,截取横切面,观察脑中线与母体骨盆的方位关系,判断胎方位。每个图像重复扫描3次,取平均值,报告由2名工作经验10年以上的主任技师共同进行。

1.3 观察指标

①胎头旋转角(head direction, HD):指经耻骨联合下缘作一长轴垂直线,垂直线与胎头长径的夹角即为HD。②胎头下降距离(head progression distance, HPD):指经耻骨联合下缘作一长轴垂直线,垂直线与胎头最低点的垂直距离即为HPD。③产程进展角(angle of progression, AOP):指经耻骨联合下缘与胎头先露颅骨轮廓作的切线,其与耻骨联合长轴的夹角即为AOP。

1.4 统计学处理

采用SPSS20.0软件对相关数据进行统计分析。计量资料采用 t 检验,以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示;计数资料采用 χ^2 检验,以频数(百分数)[$n(\%)$]表示;采用多因素Logistic回归分析对分娩方式的影响因素进行分析,并应用受试者工作(receiver operating characteristic curve, ROC)曲线对相关因素预测分娩方式的诊断价值进行比较,采用DeLong法比较不同指标曲线下面积的差异(are under curve, AUC); $P<0.05$ 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

两组孕妇年龄、体重指数(BMI)、妊娠周数、妊娠前合并症、妊娠期合并症、学历等基线资料比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),具有可比性。具体结果详见表1。

表 1 两组孕妇基线资料比较

基线资料	阴道分娩组 (n = 151)	剖宫产组 (n = 52)	χ^2 值	P 值
年龄(岁, $\bar{x} \pm s$)	26.89 $\pm$ 2.78	27.03 $\pm$ 2.75	0.314	0.754
BMI(kg/m ² , $\bar{x} \pm s$)	22.27 $\pm$ 3.01	21.99 $\pm$ 2.98	0.580	0.563
妊娠周数(周, $\bar{x} \pm s$)	39.12 $\pm$ 1.23	38.98 $\pm$ 1.21	0.711	0.478
妊娠前合并症[n(%)]	23(15.23)	9(17.31)	0.126	0.723
妊娠期合并症[n(%)]	20(13.24)	7(13.46)	0.002	0.968
学历(例)				
小学及以下	2	1		
初中	18	6		
高中/中专	32	11	1.669	0.796
大专	61	25		
本科及以上	38	9		

2.2 两组孕妇产前超声动态监测结果比较

两组孕妇潜伏期 HD、HPD 及 AOP 比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$);活跃期阴道分娩组孕妇的 HD、HPD、AOP 及 HD、HPD、AOP 活跃期与潜伏期比值均明显高于剖宫产组,差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。具体结果详见表 2。

表 3 活跃期 HD、HPD、AOP 及活跃期与潜伏期比值的 Logistic 分析结果比较

指标	β	标准误差	Wald	HR	95% 置信区间	P 值
HD	-0.055	0.034	2.673	0.946	0.885 ~ 1.011	0.102
HD 活跃期/潜伏期	-2.217	0.721	9.463	0.109	0.027 ~ 0.447	0.002
HPD	-0.236	0.085	7.799	0.789	0.669 ~ 0.932	0.005
HPD 活跃期/潜伏期	-5.244	1.123	21.789	0.005	0.001 ~ 0.048	0.000
AOP	-0.245	0.066	13.704	0.783	0.688 ~ 0.891	0.000
AOP 活跃期/潜伏期	-3.891	0.980	15.775	0.020	0.003 ~ 0.139	0.000

2.4 产前超声动态监测预测分娩方式的诊断效能

ROC 曲线显示,HD、HPD 及 AOP 活跃期与潜伏期比值联合诊断在预测孕妇分娩方式方面具有较高的诊断效能($AUC = 0.946$),明显高于 HPD、AOP 及 HD、HPD、AOP 活跃期与潜伏期比值的单一诊断,差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。具体结果详见图 1 和表 4。

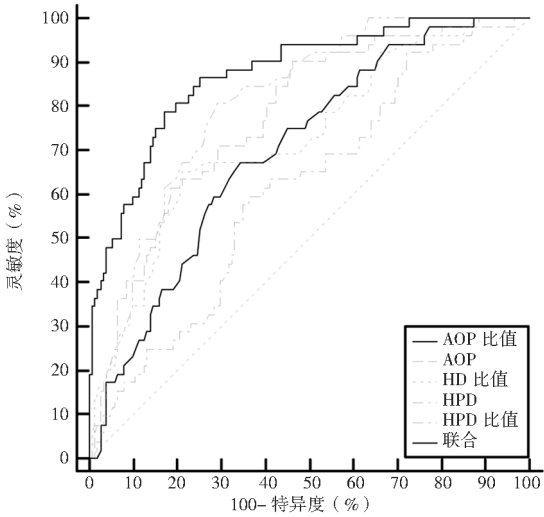


图 1 产前超声动态监测预测分娩方式的 ROC 曲线

表 2 两组孕妇产前 HD、HPD、AOP 及活跃期与潜伏期比值比较($\bar{x} \pm s$)

指标	阴道分娩组 (n = 151)	剖宫产组 (n = 52)	χ^2 值	P 值
HD($^{\circ}$)				
潜伏期	77.98 $\pm$ 4.41	78.23 $\pm$ 4.47	0.351	0.726
活跃期	104.62 $\pm$ 7.23	100.49 $\pm$ 6.21	3.677	0.000
活跃期/潜伏期	1.36 $\pm$ 0.39	1.12 $\pm$ 0.35	3.925	0.000
HPD(mm)				
潜伏期	21.96 $\pm$ 3.42	20.12 $\pm$ 3.25	1.012	0.316
活跃期	38.01 $\pm$ 2.83	36.98 $\pm$ 2.97	2.235	0.027
活跃期/潜伏期	1.58 $\pm$ 0.29	1.25 $\pm$ 0.21	7.547	0.000
AOP($^{\circ}$)				
潜伏期	119.03 $\pm$ 3.85	117.97 $\pm$ 3.45	0.547	0.586
活跃期	129.25 $\pm$ 4.31	127.63 $\pm$ 4.21	2.351	0.020
活跃期/潜伏期	1.23 $\pm$ 0.29	1.01 $\pm$ 0.23	4.957	0.000

2.3 产前超声动态监测的 Logistic 分析

活跃期 HPD、AOP 及 HD、HPD、AOP 活跃期与潜伏期比值均是阴道分娩的保护因素,差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。具体结果详见表 3。

表 4 产前超声动态监测预测分娩方式的 AUC 比较

指标	AUC	标准误差	95% 置信区间
HD 活跃期/潜伏期	0.727 ^a	0.041	0.661 ~ 0.787
HPD 活跃期/潜伏期	0.807 ^a	0.032	0.746 ~ 0.859
AOP 活跃期/潜伏期	0.701 ^a	0.040	0.633 ~ 0.763
HD、HPD、AOP 活跃期/潜伏期联合	0.873	0.028	0.819 ~ 0.916
HPD	0.611 ^a	0.044	0.540 ~ 0.679
AOP	0.775 ^a	0.036	0.712 ~ 0.831

注:标有“^a”项表示,与 HD、HPD、AOP 活跃期/潜伏期联合比较, $P < 0.05$

3 讨论

分娩方式主要包括自然分娩及剖宫产,自然分娩指胎儿经阴道娩出的过程,是一种正常的生理现象,而剖宫产指胎儿通过腹壁及子宫壁切口娩出的过程。近年来,随着医学的不断进步,剖宫产率不断升高,较高的剖宫产率已成为国际社会普遍关注的公共卫生问题。剖宫产对产妇及新生儿均存在潜在风险,是不值得提倡的分娩方式,故在临床工作中应合理应用剖宫产,并对其进行适当限制,而如何有效、客观、准确地预测分娩方式,是目前研究的热点问题。

超声检查是一种无创、可反复重复的临床检查方式,具有便捷、高效、准确性高等特点,在妇产科中应用广泛。AOP 是在正中矢状面上测得的耻骨弓下缘最低点与颅骨最高点的角度,

是超声检查中表示胎头下降的指标,可反映胎头下降的程度^[7]。分娩是胎头在旋转中下降的过程,随着产程进展,宫缩加剧,胎头经俯屈、内旋、仰伸等动作逐渐下降,直至胎儿娩出,在胎儿下降过程中,AOP随之增加。本研究结果表明,两组孕妇潜伏期AOP比较,差异无统计学意义($P>0.05$),随着产程的进展,宫缩不断加剧,胎儿随之不断下降,AOP亦随之增大,当进入活跃期时,阴道分娩组产妇的AOP明显大于剖宫产组产妇,提示阴道分娩组产妇的宫缩可能比剖宫产组产妇更加剧烈,胎儿下降更快,故AOP亦随之增加。Ghi T等^[8]研究证实,随着AOP增加,分娩时间缩短。李学会等^[9]研究亦表明,可通过AOP的大小评估分娩方式。

HPD指胎头最低点与耻骨联合长轴垂直线的垂直距离,可用于判断胎位,而胎位是决定正常分娩的重要因素。随着产程进展,若胎头旋转不良,使胎儿处于持续枕横位或枕后位,可导致产程延长^[10]。且胎位异常还会减弱宫缩,使胎头下降欠佳,进而使剖宫产率增加^[11]。本研究结果表明,两组孕妇潜伏期的HPD比较,差异无统计学意义($P>0.05$),随着产程进展,宫缩不断加剧,胎儿位置下降,HPD亦随之增大,当进入活跃期时,阴道分娩组产妇的HPD明显大于剖宫产组产妇,提示阴道分娩组产妇的宫缩可能比剖宫产组产妇更加剧烈,胎儿下降更快,HPD越大。国外相关研究表明^[12],当第二产程HPD>56mm时,孕妇经阴道分娩的可能性更大。

HD是指胎头旋转的角度,HD较大提示胎儿位置可能有下降更低的趋势,产妇更容易自然分娩^[13]。胎头方向与胎方位之间可能存在某种联系,枕后位的胎头方向更偏于俯屈、水平^[14]。在分娩过程中,若胎儿处于俯屈或水平状态,可能使产妇在分娩过程中出现胎位异常、宫缩无力的情况,进而影响正常分娩^[15]。本研究结果表明,两组孕妇潜伏期的HD比较,差异无统计学意义($P>0.05$),随着产程进展,胎儿随之发生俯屈、内旋等胎位变化,使胎儿位置下降,HD亦随之增大,当进入活跃期时,阴道分娩组产妇的HD明显大于剖宫产组产妇,提示阴道分娩组产妇的胎位下降趋势可能比剖宫产组产妇更大,胎儿下降更快,更利于阴道娩出^[16]。

目前,相关研究已证实^[17-18],HD、AOP及HPD在预测阴道分娩时具有重要意义,本研究结果与其相似。此外,本研究还对HD、AOP及HPD进行动态监测,即对HD、HPD、AOP活跃期与潜伏期比值进行分析,结果表明,阴道分娩组产妇的HD、HPD、AOP活跃期与潜伏期比值明显高于剖宫产组产妇,且多因素Logistic回归分析结果表明,HD、HPD、AOP活跃期与潜伏期比值的联合诊断在预测分娩方式方面具有较高的诊断价值及诊断效能,明显优于其单一诊断。

综上所述,产前动态超声监测可对产妇的分娩方式进行有效预测,从而减少非必要剖宫产的发生。然而,本研究仅对衢州市中医院部分初产妇进行研究,而随着二胎政策的全面开放,会有更多的经产妇妊娠、生成,可进一步研究以详细分析产前超声动态监测对其的诊断价值。

参 考 文 献

- [1] Fan D, Li S, Wang W, et al. Sexual dysfunction and mode of delivery in Chinese primiparous women: a systematic review and meta-analysis [J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2017, 17(1): 408.
- [2] Yee LM, Kaimal AJ, Houston KA, et al. Mode of delivery preferences in a diverse population of pregnant women [J]. Am J Obstet Gynecol,

2015, 212(3): 377.

- [3] Wang BS, Zhou LF, Coulter D, et al. Effects of caesarean section on maternal health in low risk nulliparous women: a prospective matched cohort study in Shanghai, China [J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2010, 10: 78.
- [4] Fan D, Wu S, Wang W, et al. Prevalence of placenta previa among deliveries in mainland China: a prisma-compliant systematic review and meta-analysis [J]. Medicine (Baltimore), 2016, 95(40): e5107.
- [5] Spong CY, Berghella V, Wenstrom KD, et al. Preventing the first cesarean delivery: summary of a joint Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development, Society for Maternal-Fetal Medicine, and American College of Obstetricians and Gynecologists workshop [J]. Obstet Gynecol, 2012, 120(5): 1181-1193.
- [6] American College of Obstetricians and Gynecologists, Society for Maternal-Fetal Medicine. Obstetric care consensus No. 1: safe prevention of the primary cesarean delivery [J]. Obstet Gynecol, 2014, 123(3): 693-711.
- [7] 张志坤, 陈叙, 于洋, 等. 经会阴超声测量产程进展角和大脑中线角在产程监测中的应用 [J]. 国际妇产科学杂志, 2014, 41(4): 429-430, 447.
- [8] Ghi T, Maroni E, Youssef A, et al. Sonographic pattern of fetal head descent: relationship with duration of active second stage of labor and occiput position at delivery [J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2014, 44(1): 82-89.
- [9] 李学会, 蒋小亚, 苏建芬, 等. 经会阴三维超声技术在产程检查中的应用研究 [J]. 重庆医学, 2019, 48(12): 2124-2126.
- [10] Lowen M. Persistent occiput posterior [J]. Obstet Gynecol, 2015, 126(1): 213.
- [11] Hamilton EF, Simoneau G, Ciampi A, et al. Descent of the fetal head (station) during the first stage of labor [J]. Am J Obstet Gynecol, 2016, 214(3): 360.
- [12] Kameyama S, Sato A, Miura H, et al. Prediction of spontaneous vaginal delivery by transperineal ultrasound performed just after full cervical dilatation is determined [J]. J Med Ultrason (2001), 2016, 43(2): 243-248.
- [13] Carvalho Neto RH, Viana Junior AB, Moron AF, et al. Assessment of the angle of progression and distance perineum-head in the prediction of type of delivery and duration of labor using intrapartum ultrasonography [J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2019: 1-9.
- [14] 程娟娟, 郭玮. 应用会阴三维超声评估胎头方向角和胎头下降距离及在预测分娩方式的应用 [J]. 中南医学科学杂志, 2017, 45(4): 382-384.
- [15] Dall'Asta A, Angeli L, Masturzo B, et al. Prediction of spontaneous vaginal delivery in nulliparous women with a prolonged second stage of labor: the value of intrapartum ultrasound [J]. Am J Obstet Gynecol, 2019, 221(6): 642. e1-642. e13.
- [16] Bultez T, Quibel T, Bouhanna P, et al. Angle of fetal head progression measured using transperineal ultrasound as a predictive factor of vacuum extraction failure [J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2016, 48(1): 86-91.
- [17] 李学会, 苏建芬, 蒋小亚, 等. 经会阴三维超声技术在产程监测中的应用研究(附192例资料分析) [J]. 贵州医药, 2018, 42(10): 1256-1257.
- [18] 徐毅, 张苗苗, 孟欣, 等. 会阴超声在孕晚期宫颈条件评估及临产时间预测中的应用价值 [J]. 中国医学装备, 2016, 13(1): 104-107.

(收稿日期: 2019-07-23)

人绒毛膜促性腺激素扳机日血清低雌激素水平 对体外受精-胚胎移植控制性超促排卵治疗 结局的影响

邵锐锋[△] 何驰华 王莹
荆州市中心医院生殖医学科,湖北 荆州 434000

【摘要】 目的 针对体外受精-胚胎移植(IVF-ET)患者,分析人绒毛膜促性腺激素(HCG)扳机日血清低雌二醇(E₂)水平对控制性超促排卵(COH)治疗结局的影响。**方法** 选取2017年3月至2019年2月荆州市中心医院收治的90例IVF-ET患者作为研究对象。以HCG扳机日血清E₂水平(临界值1 500pg/mL)为分组依据,将E₂<1 500pg/mL的患者设为A组(n=42),E₂≥1 500pg/mL设为B组(n=48)。观察两组患者的获卵数、受精数、临床妊娠率和种植率,并进行组间比较分析。**结果** A组患者平均获卵数为14个,平均受精数为13个;B组患者平均获卵数为11个,平均受精数为9个,A组患者均低于B组患者,差异均具有统计学意义(均P<0.05)。A组患者临床妊娠23个,妊娠率为54.76%(23/42);种植9个,种植率为21.43%(9/42)。B组患者临床妊娠27个,妊娠率为56.25%(27/48),种植20个,种植率为41.67%(20/48)。A组患者种植率低于B组患者,差异具有统计学意义(P<0.05);A组患者临床妊娠率低于B组患者,但差异无统计学意义(P>0.05)。**结论** HCG扳机日血清E₂保持在较低水平时,会对IVF-ET患者的控制性超促排卵治疗结局产生消极影响,集中表现为对获卵数、受精数和种植率的影响,这就要求临床根据血清E₂水平的实际情况,及时补充雌激素,以此改善IVF-ET的效果。

【关键词】 人绒毛膜促性腺激素;扳机日;血清雌二醇;体外受精-胚胎移植

【中图分类号】 R714 **【文献标识码】** A

The effect of low serum estradiol level on the trigger day of human chorionic gonadotropin on the outcome of controlled ovarian hyperstimulation in vitro fertilization-embryo transfer SHAO Rui-feng[△], HE Chihua, WANG Ying. Department of Reproductive Medicine, Jingzhou Central Hospital, Jingzhou 434000, Hubei, China

【Abstract】 Objective To analyze the effect of low serum estradiol (E₂) level on the trigger day of human chorionic gonadotropin (HCG) on the outcome of controlled ovarian hyperstimulation (COH) during in vitro fertilization-embryo transfer (IVF-ET). **Methods** From March 2017 to February 2019, 90 patients with IVF-ET admitted to Jingzhou Central Hospital were selected as the study subjects. According to the serum E₂ level on the trigger day of HCG (critical value of 1 500pg/mL), the patients with E₂<1 500pg/mL were set as group A (n=42) and patients with E₂≥1 500pg/mL were set as group B (n=48). The number of obtained eggs, number of fertilization, clinical pregnancy rate and implantation rate were observed and compared between the two groups. **Results** In group A, the average number of obtained eggs was 14, and the average number of fertilized eggs was 13. In group B, the average number of obtained eggs was 11, and the average number of fertilized eggs was 9, with statistically significant differences between the two groups (P<0.05). There were 23 clinical pregnancies in group A, the pregnancy rate of 54.76% (23/42) and 9 implants, the implantation rate of 21.43% (9/42). There were 27 clinical pregnancies in group B, the pregnancy rate of 56.25% (27/48) and 20 implants, the implantation rate of 41.67% (20/48). Statistically significant differences were found in the implantation rate (P<0.05) but not in the clinical pregnancy rate (P>0.05). **Conclusions** When the serum E₂ level is kept at a low level on the trigger day of HCG, it exerts a negative impact on the outcome of COH in IVF-ET patients, which is mainly reflected in the impacts on the number of obtained eggs, the number of fertilized eggs and the implantation rate. This requires that estrogen should be supplemented in time according to the actual serum E₂ level, so as to improve the outcome of IVF-ET.

【基金项目】 荆州市课题基金([2015]24号-48)
[△]**【通讯作者】** 邵锐锋, E-mail: 1037465471@qq.com

【Key words】 Human chorionic gonadotropin (HCG); Trigger day; Serum estradiol (E_2); In vitro fertilization-embryo transfer (IVF-ET)

近年来,随着临床生育生殖技术水平的不断提高,体外受精-胚胎移植(in vitro fertilization-embryo transfer, IVF-ET)这一辅助生殖技术得到了广泛地应用,但是部分患者受到各种因素的影响,治疗的效果仍旧不是非常理想^[1-2]。研究表明,在 IVF-ET 的实施过程中,控制性促排卵环节(entrolled ovarian hyperstimulation, COH)是十分重要的,会直接对治疗结局产生影响^[3]。相关研究认为,在影响 COH 环节的因素中,人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin hormone, HCG)扳机日血清低雌激素水平比较常见,是主要的影响因素^[4-5]。目前,针对 HCG 扳机日血清低雌激素水平对 IVF-ET 患者 COH 的影响研究报道较为少见,从目前生育生殖技术的发展趋势来看,加强对其探究和分析,可为临床提供更多的理论参考。本研究选取 2017 年 3 月至 2019 年 2 月荆州市中心医院诊治的 90 例 IVF-ET 患者作为研究对象,以血清雌二醇水平的高低为分组依据展开探究,取得了理想的效果。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2017 年 3 月至 2019 年 2 月荆州市中心医院收治的 90 例 IVF-ET 患者作为研究对象。对 HCG 扳机日血清 E_2 水平进行检测后,将 $E_2 < 1\ 500\text{pg/mL}$ 的患者设为 A 组($n=42$), $E_2 \geq 1\ 500\text{pg/mL}$ 患者设为 B 组($n=48$)。纳入标准:①均符合 WHO 制定的关于输卵管不孕的诊断标准^[5];②年龄范围 18 岁~40 岁;③卵巢储备功能正常;④基础内分泌功能无碍;⑤均已婚,有固定配偶且生殖功能正常;⑥体重指数范围 $18\text{kg/m}^2 \sim 25\text{kg/m}^2$;⑦家属签署知情同意书。排除标准:①合并严重心、肝、肾等器质性病变;②合并恶性肿瘤;③合并内分泌功能障碍;④合并卵巢过度刺激综合征、卵巢储备功能减退等疾病;⑤人工受精失败次数 3 次以上;⑥精神系统正常,无认知障碍;⑦依从性不高;⑧基本资料不全。本研究已获荆州市中心医院伦理委员会批准。

1.2 研究方法

血清 E_2 水平的检测方法共分为两部分。①标本采集:清晨空腹状态下,抽取患者 5mL 静脉血,EDTA 抗凝后,放置在 3 000r/min 环境下离心处理 15min,静置 10min 后取上层血清,保存在 -20°C 的冰箱中,及时送检。②检测操作:采用化学发光法对血清 E_2 水平进行检测,使用到的仪器设备为 COBASE 411 全自动免疫分析仪,配套试剂盒统一由德国罗氏公司提供。

1.3 观察指标

记录两组 IVF-ET 患者获卵数和受精数,观察种植情况和临床妊娠情况,并进行比较分析。其中,临床妊娠率和种植率均借助超声进行监测,交由科室专家确认。

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 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示;计数资料采用 χ^2 检验,以频数(百分数) [$n(\%)$]表示; $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基线资料比较

A 组患者年龄范围 21 岁~38 岁,年龄(28.13 ± 2.35)岁;婚龄范围 1 年~14 年,婚龄(4.12 ± 0.36)年;体重指数范围 $19\text{kg/m}^2 \sim 25\text{kg/m}^2$,体重指数(22.64 ± 1.79) kg/m^2 ;促卵泡生

成激素(follicle-stimulating hormone, FSH)范围 $4\text{IU/L} \sim 11\text{IU/L}$, FSH(6.78 ± 0.85) IU/L 。B 组患者年龄范围 22 岁~37 岁,年龄(28.65 ± 2.12)岁;婚龄范围 1 年~13 年,婚龄(4.23 ± 0.41)年;体重指数范围 $18\text{kg/m}^2 \sim 25\text{kg/m}^2$,体重指数(22.73 ± 1.81) kg/m^2 ;FSH 范围 $4\text{IU/L} \sim 10\text{IU/L}$, FSH(6.62 ± 0.79) IU/L 。两组患者年龄、体重指数、FSH 等基线资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

2.2 两组患者平均获卵数和受精数比较

A 组患者平均获卵数和受精数均少于 B 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 两组患者平均获卵数和受精数的比较(个)

组别	例数	平均获卵数	平均受精数
A 组	42	14	13
B 组	48	11	9
t 值		2.065	2.541
P 值		0.039	0.024

2.3 两组患者临床妊娠率和种植率比较

A 组患者种植率均低于 B 组患者,差异具有统计学意义($P < 0.05$);两组患者临床妊娠率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。具体结果详见表 2。

表 2 两组临床妊娠率和种植率的比较 [$n(\%)$]

组别	例数	临床妊娠率	种植率
A 组	42	23(54.76)	9(21.43)
B 组	48	27(56.25)	20(41.67)
χ^2 值		0.003	4.201
P 值		0.955	0.040

3 讨论

临床妇产科疾病中,不孕不育为常见病和多发病,虽然不会对患者的生理健康造成影响,带来生理上的病痛,但是会增加患者的心理负担,诱发焦虑、抑郁等不良心理,从而降低生存质量,严重时威胁家庭和谐和稳定^[6-7]。辅助生殖技术是应对和解决不孕不育的有效技术手段,随着医疗卫生技术的快速发展,其技术水平有了明显提高。IVF-ET 技术作为一种较为成熟的辅助生殖技术,其广泛应用帮助了越来越多的不孕不育症女性实现了生育^[8]。近年来,临床对于 IVF-ET 技术的应用研究日益深入,并且对于在黄体期对 IVF-ET 患者给予支持,以保障其妊娠结局的有效性,得到了临床专家和学者的普遍认可^[9]。但是,从目前临床 IVF-ET 的应用和发展来看,针对 COH 取卵后,是否给予雌激素支持并未达成共识,在这一方面存在不同的观点^[10-11]。因此,如何针对 IVF-ET 患者选择合适的辅助治疗措施已成为广大临床医护人员共同关注的热点问题^[12]。

陈骞等^[13]研究显示,在 IVF-ET 过程中使用 GnRH 可能同时会抑制黄体期 LF 分泌,导致黄体功能不足,雌孕激素分泌情况随之受到干扰,子宫内膜容受性降低从而最终导致胚胎种植率、妊娠率下降,应引起相关医护人员注意。进一步分析原因

之后认为,对于雌激素水平的维持,使其保持在正常范围内,可以对子宫内膜的接受、传递胚泡信息起到积极的作用,而 E_2 水平若出现下降,则会对子宫内膜成熟的时间造成延迟,子宫内膜受容性也会逐渐下降,进而影响胚胎着床。谭卫红等^[14]与张少娣等^[15]研究认为,黄体期降调方案是卵巢储备功能正常的不孕症患者在 IVF-ET 中最常用的 COH 方案,但是 HCG 扳机日出现的血清低 E_2 水平,直接影响了获卵数和种植率,而其研究结果显示,对照组患者的获卵数低于观察组患者,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。本研究结果显示,在平均获卵数、受精数和种植率方面,A 组患者均低于 B 组患者,差异具有统计学意义($P < 0.05$),说明了 HCG 扳机日低激素 E_2 水平影响了 IVF-ET 患者 COH 方案的效果,减少了获卵数和受精数,降低了种植率,对 COH 方案的治疗解决有负面影响,此结论与谭卫红等研究结果相类似。由此看来,针对 HCG 扳机日血清 E_2 水平较低的 IVF-ET 患者,在实施 COH 方案时,在黄体期及时给予相应的雌激素支持至关重要,是保证 COH 方案治疗效果的必然要求。

综上所述,HCG 扳机日低血清激素水平会对降低 IVF-ET 患者 COH 方案的获卵率、受精率和种植率,影响 COH 方案的治疗效果。但是对于 E_2 水平的降低,其原因和机制并不明确,同时 E_2 水平的降低幅度是否对获卵数、受精数等造成的影响不同,仍旧值得进一步探究。

参 考 文 献

[1] 陈娟文,周颖娴,陈丹霞,等. 体外受精胚胎移植中异位妊娠的相关因素研究[J]. 泰山医学院学报,2017,38(6):678-679.
[2] 郭梅,黄品秀,韦立红,等. 长方案体外受精-胚胎移植中诱发排卵次日血清 β -人绒毛膜促性腺激素水平与临床结局的关系[J]. 广西医学,2018,40(8):28-31.
[3] Erzincan SG, Esmer AC, Baysal B. Does the estradiol level on the day of human chorionic gonadotropin administration predict the clinical outcome of controlled ovarian hyperstimulation? [J]. Clin Exp Obstet Gynecol, 2014, 41(6):709-712.
[4] 阎梦,华芮,周瑶,等. 长方案控制性超促排卵过程中黄体生成素水平对多囊卵巢综合征患者 IVF-ET 结局的影响[J]. 南方医科大学学报,2016,36(3):381-385.

[5] Prasad S, Kumar Y, Singhal M, et al. Estradiol level on day 2 and day of trigger; a potential predictor of the IVF-ET success [J]. J Obstet Gynaecol India, 2014, 64(3):202-207.
[6] Yoder N, Tal R, Martin JR. Abdominal ectopic pregnancy after in vitro fertilization and single embryo transfer; a case report and systematic review [J]. Reprod Biol Endocrinol, 2016, 14(1):69.
[7] 王松峰,尹朝娥,高琦. 长方案人绒毛膜促性腺激素注射日不同子宫内膜厚度与形态对 IVF-ET 结局的影响研究[J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(11):1716-1717.
[8] Levy G, Hill MJ, Ramirez C, et al. Serum human chorionic gonadotropin levels on the day before oocyte retrieval do not correlate with oocyte maturity [J]. Fertil Steril, 2013, 99(6):1610-1614.
[9] 陆湘,奚吉,姜姗,等. 黄体期雌激素预处理对卵巢低反应患者拮抗剂方案体外受精-胚胎移植治疗结局的影响[J]. 上海交通大学学报(医学版), 2016, 36(2):248-251.
[10] Jiang S, Kuang Y. The effects of low-dose human chorionic gonadotropin combined with human menopausal gonadotropin protocol on women with hypogonadotropic hypogonadism undergoing ovarian stimulation for in vitro fertilization [J]. Clin Endocrinol, 2018, 88(1):67-69.
[11] Taweepolcharoen C. Risk factors of ectopic pregnancy in women undergoing in vitro fertilization and embryo transfer (IVF-ET) [J]. J Med Assoc Thai, 2016, 99(9):969.
[12] Reddy J, Turan V, Bedoschi G, et al. Triggering final oocyte maturation with gonadotropin-releasing hormone agonist (GnRHa) versus human chorionic gonadotropin (HCG) in breast cancer patients undergoing fertility preservation: an extended experience [J]. J Assist Reprod Genet, 2014, 31(7):927-932.
[13] 陈骞,牛志宏,赵韶珍,等. 体外受精周期中注射日 HCG 雌激素水平对妊娠结局的影响[J]. 上海交通大学学报, 2011, 31(7):980.
[14] 谭卫红,覃捷,薛林涛,等. HCG 扳机日血清低雌激素水平对体外受精-胚胎移植治疗结局的影响[J]. 广西医科大学学报, 2017, 34(8):1177-1180.
[15] 张少娣,陈圆辉,王雪,等. 高孕激素状态下促排卵方案(PPOS)与非典型微刺激方案在卵巢低反应患者体外受精胚胎移植(IVF-ET)中的效果[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2016, 36(12):981-985.

(收稿日期:2019-07-03)

孕中期孕妇血清甲胎蛋白联合游离人绒毛膜促性腺激素 β 亚单位对胎儿染色体非整倍体的筛查效能分析

蓝小芳¹ 谢妙妙^{1△} 舒静¹ 杨慕枫² 陈建虹²

1 丽水市妇幼保健院孕产保健科,浙江 丽水 323000
2 丽水市妇幼保健院产前诊断中心,浙江 丽水 323000

【摘要】 目的 分析孕中期孕妇血清甲胎蛋白(AFP)联合游离人绒毛膜促性腺激素 β 亚单位(free β -

[△]【通讯作者】谢妙妙, E-mail: calasr@163.com

hCG)对胎儿染色体非整倍体的筛查效能。**方法** 选取2014年1月至2018年12月丽水市妇幼保健院接收的84 070例作产前筛查的孕中期孕妇作为研究对象。均检测血清AFP、free β -hCG水平,计算胎儿染色体非整倍体的高危切割值,对筛查高危孕妇进行羊水染色体核型检测;分析血清AFP联合free β -hCG对高风险的筛查结果,比较筛查高风险组与低风险组的胎儿染色体非整倍体确诊结果,观察血清AFP联合free β -hCG对胎儿染色体非整倍体的筛查效能。**结果** 不同筛查孕周孕妇AFP和free β -hCG MoM值中位数比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$);在84 070例孕中期孕妇中,筛查21-三体、18-三体和其非整倍体异常高风险孕妇的阳性率分别为3.73%、0.079%和0.045%;筛查高风险组与筛查低风险组21-三体、18-三体及其他非整倍体异常检出率比较,差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$);血清AFP联合free β -hCG筛查21-三体、18-三体及其他非整倍体异常的灵敏度分别为83.78%、85.29%和88.37%,特异度分别为96.25%、96.18%和96.19%。**结论** 孕中期孕妇血清AFP联合free β -hCG筛查胎儿染色体非整倍体的效能较佳,获得理想的筛查结果,有助于提高羊水染色体核型的检测效率,值得临床推广应用。

【关键词】 胎儿染色体非整倍体;孕中期;甲胎蛋白;游离人绒毛膜促性腺激素 β 亚单位;筛查

【中图分类号】 R714

【文献标识码】 A

Screening efficacy of serum alpha-fetoprotein combined with free human chorionic gonadotropin β subunit in the second trimester of pregnancy on fetal chromosome aneuploidy LAN Xiaofang¹, XIE Miaomiao^{1,Δ}, SHU Jing¹, YANG Mufeng², CHEN Jianhong². 1. Department of Maternity and Health Care, Lishui Maternal and Child Health Hospital, Lishui 323000, Zhejiang, China; 2. Prenatal Diagnosis Center, Lishui Maternal and Child Health Hospital, Lishui 323000, Zhejiang, China

【Abstract】 **Objective** To analyze the screening effect of serum alpha-fetoprotein (AFP) combined with free human chorionic gonadotropin β subunit (free β -hCG) on the fetal chromosome aneuploidy. **Methods** A total of 84070 pregnant women who were prenatally screened in Lishui Maternal and Child Health Hospital from January 2014 to December 2018 were selected as subjects. Their serum levels of AFP and free β -hCG were measured, to calculate high-risk cut values of fetal chromosome aneuploidy. Amniocentesis karyotype detection were performed for high-risk pregnant women, and high-risk screening results of serum AFP were analyzed combined with free β -hCG. The results of screening the fetal chromosome aneuploidy in the high-risk group and the low-risk group were compared, and the screening efficacy of serum AFP combined with free β -hCG on fetal chromosome aneuploidy was observed. **Results** There was no significant difference in the median AFP and free β -hCG MoM between pregnant women of different gestational weeks ($P>0.05$). Among the 84070 pregnant women in the second trimester, the positive rates of screening for 21-trisomy, 18-trisomy and other atypical high risk pregnant women were 3.73%, 0.079% and 0.045% respectively. There were statistically significant differences between the screening high-risk group and screening low-risk group in the detection rate of 21-trisomy, 18-trisomy and other aneuploidy abnormalities ($P<0.05$). The sensitivity of serum AFP combined with free β -hCG screening for 21-trisomy, 18-trisomy and other aneuploidy abnormalities was 83.78%, 85.29% and 88.37%, and the specificities were 96.25%, 96.18% and 96.19% accordingly. **Conclusions** In the second trimester, serum AFP combined with free β -hCG screening for fetal chromosome aneuploidy is better, and the ideal screening results are helpful to improve the detection efficiency of amniotic fluid karyotype, which is worthy of clinical application.

【Key words】 Fetal chromosome aneuploidy; Second trimester; Alpha-fetoprotein (AFP); Free human chorionic gonadotropin β subunit (free β -hCG); Screening

染色体非整倍体是世界范围内最常见的胎儿染色体数目异常,被公认为导致新生儿出生缺陷的主要原因,因此,提高产前筛查水平,具有重要的临床意义^[1]。长期以来,临床普遍以羊水染色体核型检测结果作为确诊胎儿染色体非整倍体的依据,由于羊水穿刺取样具有一定风险,难以在产前筛查中广泛应用。与此同时,无创产前DNA筛查尚处于初步应用阶段,可靠性尚未得到多中心前瞻性对照研究证实。由此可见,寻找孕中期孕妇血清学指标,用于筛查胎儿染色体非整倍体,有望在提高产前诊断效率上取得显著进展,且具有简便、花费少和创伤小的优点。近年来,越来越多研究显示,孕中期孕妇血清甲胎蛋白(AFP)、游离人绒毛膜促性腺激素 β 亚单位(free β -

hCG)水平与21-三体、18-三体风险有关^[2-3],然而国内对AFP联合free β -hCG对胎儿染色体非整倍体的筛查,并未形成统一共识。对此,本研究目的在于分析孕中期孕妇血清AFP联合free β -hCG对胎儿染色体非整倍体的筛查效能。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2014年1月至2018年12月丽水市妇幼保健院接收的84 070例做产前筛查的孕中期孕妇作为研究对象。年龄范围21岁~36岁,年龄(25.78 ± 4.78)岁;孕周范围15周~20周,孕周(17.42 ± 0.84)周。纳入标准:①初产妇;②孕周范围15周~20周;③妊娠单活胎;④孕妇及家属知悉研究内容,签署

知情同意书。排除标准:①妊娠期合并严重的内外科疾病;②有染色体非整倍体和新生儿出生缺陷家族史;③既往接受异常输血、器官移植治疗;④孕晚期前彩超检出胎儿结构异常。本研究已经丽水市妇幼保健院伦理委员批准通过。

1.2 检测方法

在孕15周~20周时采集孕妇外周静脉血3mL,置于肝素钠抗凝管中,以转速3 000r/min进行离心处理,持续10min,分离血清,贮存在-20℃冰箱中,待测。使用美国Perkin Elmer全自动时间分辨免疫荧光分析仪及其配套试剂检测血清AFP、free β -hCG水平。以羊水染色体核型分析结果作为确诊胎儿染色体非整倍体的金标准,在超声仪定位下进行无菌羊膜腔穿刺抽取羊水30mL,离心处理,取0.5mL上清液,制作细胞悬液,加入培养基混匀,在37℃及5% CO₂环境下培养,待羊水细胞生长良好,滴加适量秋水仙素,使羊水细胞分裂停止在中期,经低渗、固定、制片、显带和染色处理后,得到羊水细胞表本片进行羊水染色体计数、核型分析。

1.3 观察指标

通过Life Cycle 4.0软件计算不同筛查孕周AFP、free β -hCG的中位数倍数(MoM)值,以 ≥ 2.5 为异常升高;结合孕妇年龄、体重、孕周等信息,应用Risks 2T软件计算胎儿染色体非整倍体的高危切割值,其中21-三体 and 18-三体分别以 $\geq 1/270$ 、 $\geq 1/350$,确定为高风险^[4];对筛查高危孕妇进行羊水染色体核型检测,分析血清AFP联合free β -hCG对高风险的筛查结果,比较筛查高风险组与低风险组的胎儿染色体非整倍体确诊结果,观察血清AFP联合free β -hCG对胎儿染色体非整倍体的的筛查效能。

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。符合正态分布且方差齐性的计量资料采用 t 检验,以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示;计数资料两组间采用 χ^2 检验,以频数(百分数)[n (%)]表示;多组间中位数、MoM值中位数比较,使用多个独立样本的中位数检验; $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 不同筛查孕周孕妇AFP和free β -hCG MoM值中位数比较

孕中期孕妇AFP和free β -hCG MoM值中位数分别介于1.10~1.30、1.28~1.46,不同筛查孕周孕妇AFP和free β -hCG MoM值中位数比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。具体结果详见表1。

表1 不同筛查孕周孕妇AFP和free β -hCG MoM值中位数比较

筛查孕周	AFP(μ g/L)		free β -hCG(U/L)	
	中位数	MoM值中位数	中位数	MoM值中位数
15	35.6	1.13	22.9	1.35
16	40.8	1.25	17.1	1.29
17	47.0	1.16	13.3	1.46
18	53.3	1.12	11.5	1.37
19	61.9	1.30	10.1	1.36
20	74.8	1.10	9.4	1.28
χ^2 值	12.584	0.541	8.714	0.623
P 值	0.000	0.458	0.000	0.376

2.2 血清AFP联合free β -hCG对高风险的筛查结果分析

在84 070例孕中期孕妇中,筛查21-三体、18-三体和其他非整倍体异常高风险孕妇分别3 134例、66例和38例,阳性率分别为3.73%、0.079%和0.045%。具体结果详见表2。

表2 血清AFP联合free β -hCG对高风险的筛查结果分析[n (%)]

年份	例数	21-三体	18-三体	其他非整倍体异常
2014	17 061	825(4.84)	9(0.053)	9(0.053)
2015	14 659	606(4.13)	8(0.055)	5(0.034)
2016	20 627	633(3.07)	16(0.078)	10(0.048)
2017	17 273	512(2.96)	21(0.120)	8(0.046)
2018	14 450	558(3.86)	12(0.083)	6(0.042)
合计	84 070	3 134(3.73)	66(0.079)	38(0.045)

2.3 筛查高风险组与低风险组的羊水染色体核型分析结果比较

经羊水染色体核型分析,筛查高风险组确诊21-三体93例、18-三体29例、其他非整倍体异常38例;通过随访观察,筛查低风险组确诊21-三体18例、18-三体5例、其他非整倍体异常5例;两组21-三体、18-三体及其他非整倍体异常检出率比较,差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。具体结果详见表3。

表3 筛查高风险组与低风险组的羊水染色体核型分析结果比较[n (%)]

组别	例数	21-三体	18-三体	其他非整倍体异常
筛查高风险组	3 238	93(2.8721)	29(0.8956)	38(1.1736)
筛查低风险组	80 832	18(0.0222)	5(0.0062)	5(0.0062)
χ^2 值		1917.62	609.42	829.92
P 值		0.000	0.000	0.000

2.4 血清AFP联合free β -hCG筛查胎儿染色体非整倍体的效能分析

血清AFP联合free β -hCG筛查21-三体、18-三体及其他非整倍体异常的灵敏度分别为83.78%、85.29%和88.37%,特异度分别为96.25%、96.18%和96.19%。特异度=真阴性数/(真阴性数+假阳性数) $\times 100\%$,假阳性率=假阳性数/(真阴性数+假阳性数) $\times 100\%$,如21-三体的特异度和假阳性率,从表3可知,真阴性数为真阳性数为93,假阳性数为3145,假阴性数为18例,真阴性数为80814,故特异度=80 814/83 959 $\times 100\%$ =96.25%,假阳性率=3 145/83 959 $\times 100\%$ =3.75%。具体结果详见表4。

3 讨论

近年来,胎儿染色体非整倍体的发生率不断攀升,是导致胎儿畸形的主要原因之一。因此,加强产前胎儿染色体非整倍体的筛查,对于降低胎儿出生缺陷率具有重要的临床意义。尽管羊水或脐血穿刺进行的染色体核型分析对胎儿染色体非整倍体具有确诊作用,但属于有创检查,不宜在孕中期筛查中普及应用。目前产前血清学指标筛查是预测胎儿染色体非整倍体的重要手段,凭借其无创、操作简便、重复性强等优势,引起临床学者的高度重视。AFP是一种糖蛋白,在母体血清中水平

表4 血清 AFP 联合 free β -hCG 筛查胎儿染色体非整倍体的效能分析[%(n/N)]

类型	灵敏度	特异度	假阳性率	假阴性率
21-三体	83.78(93/111)	96.25(80 814/83 959)	3.75(3 145/83 959)	16.22(18/111)
18-三体	85.29(29/34)	96.18(80 827/84 036)	3.82(3 209/84 036)	14.71(5/34)
其他非整倍体异常	88.37(38/43)	96.19(80 827/84 027)	3.81(3 200/84 027)	11.63(5/43)

与胎儿孕周呈正相关^[5]。对比健康发育胎儿,21-三倍体胎儿发育迟缓,其母体血清 AFP 水平升高缓慢,不足正常孕妇的75%^[6]。此外,hCG 是一种源于胎儿滋养层细胞分泌,由 α 和 β 二聚体糖蛋白组成的糖蛋白,其中 free β -hCG 是评估效能最高的标志物^[7]。对于孕中期孕妇,血清 free β -hCG 水平随着胎儿孕周增加而明显降低。也有研究表明,21-三倍体孕妇血清 free β -hCG 水平明显升高,考虑与胎盘水肿、肥厚有关^[8]。由此可见,孕中期孕妇血清 hCG、free β -hCG 的检出率较高,有望在筛查胎儿染色体非整倍体上取得显著进展。而本研究目的在于分析孕中期孕妇血清 AFP 联合 free β -hCG 对胎儿染色体非整倍体的筛查效能,期望减少不必要的羊水染色体核型检测。

在本研究的 84070 例孕中期孕妇中,AFP 和 free β -hCG MoM 值中位数分别介于 1.10~1.30、1.28~1.46,而文献报道,孕中期孕妇 AFP 和 free β -hCG MoM 值 ≥ 2.5 时为异常升高^[9],说明以 MoM 值可更简洁、直观地表述 AFP 和 free β -hCG 的检测结果。本研究结果显示,不同筛查孕周孕妇 AFP 和 free β -hCG MoM 值中位数比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$);提示 AFP 和 free β -hCG MoM 值稳定性较好,更适用于筛查胎儿染色体非整倍体。国内外研究表明,AFP 和 free β -hCG 主要来源于胎儿本身或胎盘组织,穿透胎盘进入母体外周循环,其血清水平可直接反映胎儿生长发育情况及胎盘功能^[10-11]。值得注意的是,胎儿染色体非整倍体时往往伴随着生长发育异常和胎盘功能障碍,提示 AFP 联合 free β -hCG 可助于筛查胎儿染色体非整倍体,然而具体机制并不十分确切,有待后续研究验证。本研究结果显示,在 84 070 例孕中期孕妇中,筛查 21-三体、18-三体和其他非整倍体异常高风险孕妇分别 3 134 例、66 例、38 例,阳性率分别为 3.73%、0.079%、0.045%。关于孕中期产前筛查胎儿染色体非整倍体的阳性率,文献报道差异较大,如魏凌秀等^[12]采用与本研究相同的筛查方案,21-三体和 18-三体高风险阳性率分别为 3.46%、0.81%,与上述结果相似。而陈剑虹等^[13]研究报道,21-三体和 18-三体高风险阳性率分别为 4.65%、0.04%,与本研究结果差异较大,究其原因,考虑与本研究样本量大及应用 Risks 2T 软件进行产前筛查有关,其次与两项研究样本量的年龄差异较大有关。

本研究结果显示,筛查高风险组与筛查低风险组 21-三体、18-三体及其他非整倍体异常检出率比较,差异具有统计学意义($P < 0.05$),与文献报道一致^[14],提示 AFP 联合 free β -hCG 能产前筛查胎儿染色体非整倍体,尤其在筛查 21-三体、18-三体系上具有优势,由于其他非整倍体异常的病例较少,有待累积病例后深入研究。本研究采用孕中期 AFP 联合 free β -hCG 对胎儿染色体非整倍体进行产前筛查,筛查 21-三体、18-三体及其他非整倍体异常的特异度较高,假阳性率较低,而假阴性率分别为

16.22%、14.71%、11.63%,说明孕中期 AFP 联合 free β -hCG 筛查胎儿染色体非整倍体的阳性结果较可信,易存在假阴性病例。关于上述结果的原因,考虑不仅在于技术本身,也可能与母体及胎儿的染色体组成有关,不能一味地根据血清学筛查结果贸然决策。Bevilacqua E 等^[15]研究表明,AFP 联合 free β -hCG 筛查胎儿染色体非整倍体的特异度不能达到 100%,与本研究表 4 结果相符,这可能与 AFP 和 free β -hCG 来源于母体、胎盘及胎儿本身有关。也有研究报道,以孕中期 AFP 联合 free β -hCG 筛查胎儿染色体非整倍体的价值非常有限,敏感度和特异度较低^[16],与本研究结果不同,这可能与两项研究孕妇的年龄、体重和孕周不同有关。然而,不可否认的是,AFP 和 free β -hCG 筛查胎儿染色体非整倍体的假阳性率明显低于假阴性率,对于筛查为低风险时往往是建议继续常规产前检查,并不必然开展介入性产检。

综上所述,孕中期孕妇血清 AFP 联合 free β -hCG 筛查胎儿染色体非整倍体的效能较佳,获得理想的筛查结果,有助于提高羊水染色体核型的检测效率,创新点在于实现了由母体血样评估胎儿染色体非整倍体发生风险的无创检测,具有良好的质控条件,进一步完善了胎儿染色体非整倍体的产前筛查策略。当然,本研究亦存在不足之处,如缺乏长期随访数据,未能分析孕妇年龄、体重、孕周等因素与筛查结果的关系,关于血清 AFP、free β -hCG 水平的影响因素、中期血清学筛查结果对妊娠结局的预测价值,均不十分明确,有待日后采取多中心大规模研究,深入研究 AFP 和 free β -hCG 与胎儿染色体非整倍体的关系,验证血清学筛查结果对不良妊娠结局的预测价值。

参 考 文 献

- [1] 郑芸芸,万陕宁,宋婷婷,等. 8594 例孕妇无创 DNA 产前检测在胎儿染色体非整倍体疾病筛查中的临床应用[J]. 实用妇产科杂志,2019,35(1):68-71.
- [2] Pekar-Zlotin M, Melcer Y, Maymon R, et al. Second - trimester levels of fetoplacental hormones among women with placenta accreta spectrum disorders [J]. Int J Gynaecol Obstet, 2017, 140 (3): 377-378.
- [3] Duan H, Zhao G, Xu B, et al. Maternal serum PLGF, PAPP, β -hCG and AFP levels in early second trimester as predictors of preeclampsia [J]. Clinical Laboratory, 2017, 63(5):921.
- [4] Opstal DV, Srebnik MI, Polak J, et al. False negative NIPT results: risk figures for chromosomes 13, 18 and 21 based on chorionic villi results in 5967 cases and literature review [J]. PLoS One, 2016, 11 (1):e0146794.
- [5] 丁小莉,陈兰,钟燕. 初产妇孕期 BMI 及孕中期血清 AFP、 β -HCG、uE3 水平对不良妊娠结局的影响[J]. 贵州医科大学学报, 2017, 42(4):490-494.

- [6] 张闻. 孕早期测量 NT 厚度与孕中期母体血清 AFP 和 free- β -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, 24(11): 39-40.
- [7] Xie D, Zhu W F, Cheng H, et al. An antibody-free assay for simultaneous capture and detection of glycoproteins by surface enhanced Raman spectroscopy [J]. *Phy Chem Chem Phys*, 2018, 20 (13): 8881-8886.
- [8] 郑琪珍, 邓玉清, 钟世林, 等. 孕 15 ~ 20 周 β -HCG 与 PIGF 水平变化预测胎盘缺血性疾病发生的价值[J]. 现代妇产科进展, 2016, 25(1): 50-53.
- [9] Bartkute K, Balseyte D, Wisser J, et al. Pregnancy outcomes regarding maternal serum AFP value in second trimester screening[J]. *J Perinat Med*, 2016, 45(7): 817-820.
- [10] 刘静芳, 赵凯萍, 王雪卿, 等. 妊娠中期 β -hCG、AFP 及 uE₃ 对子痫前期及胎儿生长受限的预测价值[J]. 中国妇产科临床杂志, 2016, 17(4): 347-350.
- [11] Yefet E, Kuzmin O, Schwartz N, et al. Predictive value of second-trimester biomarkers and maternal features for adverse pregnancy outcomes[J]. *Fetal Diagn Ther*, 2017, 42(4): 285-293.
- [12] 魏凌秀, 张芹, 陈益明, 等. 2008-2014 年杭州市西湖区中孕期母血清唐氏综合征产前筛查结果分析[J]. 中国优生与遗传杂志, 2017, 25(7): 62-63, 65.
- [13] 陈剑虹, 梁艳, 李辉, 等. 惠州地区 22671 例孕妇孕早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.
- [14] 陈益明, 张闻, 王昊, 等. 中孕期母血清 AFP 和 free β -HCG 亚基筛查胎儿染色体非整倍体异常的研究[J]. 中国预防医学杂志, 2018, 19(1): 13-17.
- [15] Bevilacqua E, Guizani M, Cos ST, et al. Concerns with performance of screening for aneuploidy by cell-free DNA analysis of maternal blood in twin pregnancy[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2016, 47(1): 124-125.
- [16] Kim SM, Yun HG, Kim RY, et al. Maternal serum placental growth factor combined with second trimester aneuploidy screening to predict small-for-gestation neonates without preeclampsia [J]. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2017, 56(6): 801.

(收稿日期: 2019-08-26)

DOI: 10.3969/j.issn.1672-1993.2020.09.026

· 妇科与生殖医学 ·

皮贴雌激素对宫腔粘连术患者的治疗效果分析

孙琦[△] 吴芬英 田徐琴

绍兴市中心医院产二科, 浙江 绍兴 312030

【摘要】 目的 探讨皮贴雌激素对宫腔粘连术患者的治疗效果。方法 选取 2015 年 3 月至 2017 年 3 月绍兴市中心医院诊治的 60 例宫腔粘连患者作为研究对象。应用随机数字表法把 60 例患者随机平均分为对照组($n=30$)和观察组($n=30$), 两组患者经宫腔粘连术治疗后, 观察组患者采用皮贴雌激素治疗, 对照组患者给予口服雌激素治疗, 比较两组患者治疗前后雌二醇、子宫内膜厚度、妊娠结局和不良反应情况。结果 治疗后, 两组患者的雌二醇、子宫内膜厚度明显高于治疗前, 差异具有统计学意义($P<0.05$), 且观察组患者的雌二醇、子宫内膜厚度明显高于对照组患者, 差异具有统计学意义($P<0.05$); 两组患者妊娠成功率比较, 差异无统计学意义($P>0.05$); 观察组患者不良反应的发生率明显低于对照组患者, 差异具有统计学意义($P<0.05$)。结论 皮贴雌激素可以显著提高雌二醇、子宫内膜厚度、妊娠成功率, 且可减少不良反应的发生。

【关键词】 皮贴雌激素; 宫腔粘连术; 治疗效果

【中图分类号】 R711

【文献标识码】 A

Analysis of the therapeutic effect of skin paste estrogen for patients with intrauterine adhesions SUN Qi[△], WU Fenyong, TIAN Xuqin. Second Department of Obstetrics, Shaoxing Central Hospital, Shaoxing 312030, Zhejiang, China

【Abstract】 Objective To explore the therapeutic effect of skin paste estrogen for patients with intrauterine adhesions (IUA). **Methods** A total of 60 patients with IUA admitted to Shaoxing Central Hospital from March 2015 to March 2017 were included in this study and randomly divided into control group and observation group, with 30 cases each. Patients in the control group were treated with oral estrogen, and those in the observation group were treated with skin paste estrogen. The estradiol, endometrial thickness, pregnancy outcome and adverse reactions were compared between the two groups before and after treatment. **Results** After treatment, estradiol and endome-

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

trial thickness in both groups were significantly higher than those before treatment, with statistically significant differences ($P < 0.05$), and the estradiol and endometrial thickness in the observation group were significantly higher than those in the control group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference in pregnancy success rate between the two groups ($P > 0.05$). The incidence of adverse reactions in the observation group was significantly lower than that in the control group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). **Conclusions** Skin paste estrogen can significantly improve estradiol, endometrial thickness, pregnancy success rate, and reduce the incidence of adverse reactions.

【Key words】 Skin paste estrogen; Intrauterine adhesion (IUA); Treatment effect

宫腔粘连是妇科常见的一种疾病,临床研究表明,多种因素均可引起该病的发生,可使患者出现腹痛、闭经、不孕及反复流产的现象,严重影响患者的生活质量^[1-2]。目前对于宫腔粘连的治疗临床多采用宫腔镜下宫腔粘连分离术,并且术后服用雌激素从而起到根治该病的效果,但是长期口服雌激素通常会引起诸多不良反应,严重影响患者的预后^[3-4]。有学者曾用皮贴雌激素的方法在治疗不孕症方面取得一定的疗效,且预后的不良反应较少^[5]。基于此,本研究选取2015年3月至2017年3月绍兴市中心医院诊治的60例宫腔粘连患者作为研究对象。旨在探讨皮贴雌激素对行宫腔镜下宫腔粘连分离术患者的治疗效果。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2015年3月至2017年3月绍兴市中心医院诊治的60例宫腔粘连患者作为研究对象,并应用随机数字表法将其随机分为观察组($n=30$)和对照组($n=30$)。纳入标准:①通过宫腔镜检查,结果确诊为宫腔粘连的孕妇,并且该孕妇子宫腔内未伴有其他疾病;②内分泌功能正常;③未经雌激素治疗且无雌激素应用禁忌证;④非妊娠期。排除标准:①神经系统疾病(如言语表达不清无法与其正常沟通者、痛感失常);②患有其他脏器重大疾病(如肺癌、肝癌等恶性肿瘤以及脑卒中、心肌梗塞);③患有免疫、血液系统疾病。本研究已获患者及家属签署知情同意,并获绍兴市中心医院伦理委员会批准。

1.2 治疗方法

待患者生理期过后3d~7d,对患者实施全身麻醉,然后行下行宫腔镜下宫腔粘连分离术,术中患者向宫腔内注射3mL几丁糖,并放置Foly导尿管球囊,于手术后5d取出。术后,于生理期第2d~第3d后,给予患者雌激素制剂治疗。对照组给予补佳乐-戊酸雌二醇治疗,分别于早、晚各口服2mg。观察组给予松齐-雌激素皮贴治疗,将两贴松齐-雌激素皮贴分别贴于下

腹两侧,每7d更换1次。两组均以治疗4周为1个疗程,共连续治疗2个疗程,此外,每治疗4周后7d加用地屈孕酮片(20mg/d)。

1.3 观察指标

分别于生理期第2d~第3d和用药后3d内,抽取患者空腹状态下5mL血液,测定血清雌二醇水平,记录两次生理期中雌二醇的测量值,并取两者的平均值。分别于患者术前、用药后第9d~第12d采用阴道超声测量患者的子宫内膜厚度并记录。随访患者术后妊娠情况及用药期间不良反应。

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 t 检验,以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示;计数资料采用 χ^2 检验,以频数(百分数)[$n(\%)$]表示; $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基线资料比较

其中观察组患者年龄(32.15 ± 6.23)岁,怀孕次数(2.42 ± 0.55)次,生育次数(0.72 ± 0.39)次;对照组患者年龄(31.37 ± 6.55)岁,怀孕次数(2.29 ± 0.43)次,生育次数(0.69 ± 0.27)次。两组患者在年龄、怀孕次数、生育次数比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

2.2 两组患者雌二醇、子宫内膜厚度比较

治疗前,两组患者的雌二醇和子宫内膜厚度比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,两组患者的雌二醇、子宫内膜厚度明显高于治疗前,差异具有统计学意义($P < 0.05$),且观察组的雌二醇、子宫内膜厚度明显高于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见表1。

2.3 两组患者妊娠结局比较

两组患者妊娠结局比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。具体结果详见表2。

表1 两组患者治疗前后雌二醇、子宫内膜厚度比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	雌二醇(pg/mL)		t 值	P 值	子宫内膜厚度(mm)		t 值	P 值
		治疗前	治疗后			治疗前	治疗后		
观察组	30	87.33 $\pm$ 20.17	214.97 $\pm$ 55.23	-11.890	0.000	5.12 $\pm$ 1.08	6.93 $\pm$ 1.32	-5.813	0.000
对照组	30	88.64 $\pm$ 21.05	180.37 $\pm$ 31.56	-13.244	0.000	5.11 $\pm$ 1.31	6.11 $\pm$ 1.58	-2.669	0.010
t 值		-0.246	3.223			0.032	2.181		
P 值		0.806	0.002			0.974	0.033		

表2 两组患者妊娠结局比较[n(%)]

组别	例数	妊娠	流产	分娩	妊娠成功率
观察组	30	5(16.67)	1(3.33)	2(6.67)	5(16.67)
对照组	30	4(13.33)	2(6.67)	1(3.33)	4(13.33)
χ^2 值					0.131
P值					0.718

2.4 两组患者不良反应比较

观察组仅有1例患者出现胃肠道反应,不良反应发生率为3.33%;对照组中,5例患者发生胃肠道反应,2例患者出现乳房酸胀,不良反应发生率为23.33%;观察组患者不良反应发生率明显低于对照组患者,差异具有统计学意义($\chi^2=5.192$, $P<0.05$)。

3 讨论

宫腔镜下宫腔粘连分离术是目前治疗宫腔粘连的主要手段。研究显示,在手术后使用雌激素治疗是促进子宫内膜修复的主要方法^[6-7]。然而,有研究显示术后给予患者雌激素治疗后,宫颈粘连患者的术后复发率仍然很高;此外陈苹等^[8]研究显示,雌激素虽可以促进子宫内膜的生长,减少术后的损伤,防止宫颈发生粘连,但是发现治疗后药物具有残留的现象;同时有研究表明,长期口服雌激素会导致机体内分泌失调,从而易引发诸多不良反应,严重影响患者的身体素质^[9-11],因此手术后服用雌激素对宫颈粘连患者的影响值得进一步探讨。以往的研究常给予患者口服雌激素,但是给药的方式不同对患者治疗效果的影响尚未见相关报道,对此,我们在本研究中探究了皮贴雌激素对患者术后恢复的影响。

有研究表明,雌二醇主要是由卵巢成熟滤泡分泌的一种激素,能增进和调节性器官及副性征的正常发育,而子宫内膜是构成子宫内壁的基本结构,其厚度程度反映着子宫的生理状态^[12-14]。研究显示,对雌二醇口服用药后宫颈粘连患者的子宫内膜厚度较术前明显增加^[15-16]。本研究结果显示,皮贴雌激素后对照组患者的子宫内膜厚度相比对照组也明显增加,这说明雌激素通过不同的给药方式均能改善治疗效果,在本研究结果提示皮贴雌激素能够改善术后宫腔粘连的治疗效果。这与杨金金等^[17]、卫金线^[18]的研究结果一致。究其原因雌激素属于类固醇类,口服雌激素经胃肠吸收后剩余成分要通过肝脏的首过效应,降低了一定程度的药效,而皮贴雌激素具有不同于口服雌激素的特点,激素经皮直接渗入毛细血管进入血液循环,最大程度的将药效作用于靶器官,从而取得较好疗效。

宫腔粘连可导致患者的生育功能降低,本研究结果显示,观察组患者的妊娠成功率更高,这可能与皮贴雌激素能有效地增加血清雌二醇浓度及子宫内膜厚度有关。同时,观察组患者不良反应发生率明显低于对照组患者,这说明皮贴治疗方式能够改善由于雌激素而导致的机体内分泌失调情况,从而降低不良反应发生率。

综上所述,皮贴雌激素对宫腔粘连术患者具有显著的治疗效果,可提高患者的生育功能,降低不良反应发生率,值得在临床中推广应用。

参 考 文 献

[1] 王利想. 宫腔粘连发生原因及妊娠结局的相关因素分析[J]. 河南医学研究,2018,27(6):1020-1022.

[2] 陈坤菊,史小荣,代晓琴. 宫腔粘连的预防方法研究进展[J]. 国际妇产科学杂志,2017,44(5):576-580.

[3] 田花敏,佟卫,李娜,等. 宫腔粘连治疗的研究进展[J]. 临床医药文献电子杂志,2018,5(47):184,186.

[4] 李鹰,郭俭. 术泰舒联合宫内节育器、雌孕激素序贯治疗预防宫腔镜术后宫腔粘连的疗效观察[J]. 医学临床研究,2018,35(1):131-133.

[5] 唐剑. 不孕症治疗中皮贴雌激素的应用研究[J]. 中国实用医药,2016,11(2):201-202.

[6] 张红青,廖燕凤,练菲艳. 宫腔镜下宫腔粘连分离术联合不同剂量雌激素治疗中重度宫腔粘连的临床疗效观察[J]. 基层医学论坛,2019,23(25):3603-3604.

[7] 张宁宁,杨清. 不同雌激素用药方案对于重度宫腔粘连术后子宫内膜修复的影响[J]. 现代妇产科进展,2017,26(9):701-703.

[8] 陈苹,邢燕,岳青芬. 探究宫腔镜联合戊酸雌二醇在治疗流产后胚胎残留中的效果观察[J]. 北方药学,2018,15(2):123-124.

[9] 朱薇薇. 宫腔镜下宫颈、宫腔粘连分离术后口服雌激素对患者月经、宫腔再粘连以及妊娠结局的影响[J]. 临床合理用药杂志,2017,10(13):13-15.

[10] 高爽,王建芳. 宫腔内持续放置水囊联合大剂量雌激素对宫腔粘连分离术后再粘连、月经恢复及妊娠率的影响[J]. 中国妇幼保健,2017,32(12):2793-2795.

[11] 黄彩平,黄平,李日红. 2种雌激素治疗方案在中度宫腔粘连中的应用[J]. 检验医学与临床,2017,14(7):1031-1033.

[12] 白红艳. 定坤丹联合雌二醇片/雌二醇地屈孕酮片复合包装治疗原发性卵巢功能不全及对生殖内分泌激素水平的影响[J]. 山西医药杂志,2019,48(8):43-45.

[13] 刘媛媛. 腹腔镜下卵巢手术采用不同缝合方法对卵巢分泌性激素的影响[J]. 中国临床新医学,2016,9(12):1073-1076.

[14] 吴璐. 不同剂量雌激素联合球囊子宫支架治疗宫腔粘连的效果[J]. 深圳中西医结合杂志,2019,29(14):146-147.

[15] 龚小斌,黄莉莉,黄素霞,等. 宫腔粘连分解术后口服戊酸雌二醇与阴道17 β -雌二醇在促进子宫内膜生长中的效果观察[J]. 中国实用医药,2017,12(34):105-106.

[16] 李冬冬,廖予妹. 雌激素不同给药方式在宫腔粘连治疗中的疗效[J]. 现代妇产科进展,2018,27(6):426-429.

[17] 杨金金,孟跃进,顾晓荔,等. 雌激素不同给药方式对宫腔粘连患者血雌二醇的影响[J]. 中国妇幼保健,2016,31(5):1101-1103.

[18] 卫金线. 联合治疗对多次人工流产患者子宫内膜厚度及宫腔粘连的影响[J]. 内蒙古医学杂志,2017,49(10):1195-1196.

(收稿日期:2019-06-14)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2020.09.027

• 妇科与生殖医学 •

腹腔镜手术对子宫肌瘤患者免疫功能及生育功能的影响

马黎[△] 曾蓉凡

广元市第四人民医院妇产科, 四川 广元 628000

【摘要】 目的 探讨腹腔镜手术对子宫肌瘤患者免疫功能及术后生育功能的影响。**方法** 选取2016年1月至2017年1月广元市第四人民医院确诊并接受手术治疗的90例子宫肌瘤患者作为研究对象。将90例子宫肌瘤患者根据手术方法不同分为观察组($n=45$),行腹腔镜子宫肌瘤剔除术,对照组($n=45$),行常规开腹子宫肌瘤剔除术。对比两组患者一般手术情况,分析两组患者术后妊娠情况以及血T淋巴细胞亚群变化,记录两组术后并发症情况。**结果** 观察组患者术中出血量明显小于对照组患者,且手术时间、排气时间以及住院时间也均短于对照组患者,差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$)。两组患者术后24h外周血CD3⁺、CD4⁺百分比均明显降低,而观察组患者术后CD3⁺、CD4⁺百分比均高于对照组患者,差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$)。两组患者术后妊娠率及流产率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。观察组患者术后并发症发生率为11.11%,显著低于对照组患者并发症发生率26.67%,差异具有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 腹腔镜手术治疗子宫肌瘤的创伤小,对患者免疫功能及生育功能影响较小,术后并发症少,利于患者术后恢复。

【关键词】 腹腔镜;子宫肌瘤;T淋巴细胞亚群;生育功能

【中图分类号】 R711

【文献标识码】 A

Effect of laparoscopic hysteromyomectomy on the immunologic function and fertility function in patients with hysteromyoma MA Li[△], ZENG Rongfan. Department of Obstetrics and Gynecology, Fourth People's Hospital of Guangyuan City, Guangyuan 628000, Sichuan, China

【Abstract】 Objective To investigate the effect of laparoscopic hysteromyomectomy on the immunologic function and fertility function in patients with hysteromyoma. **Methods** From January 2016 to January 2017, 90 patients with uterine fibroids diagnosed and treated by surgery in Fourth People's Hospital Guangyuan City were selected as the research objects. 90 patients with hysteromyoma were divided into observation group ($n=45$, hysteromyomectomy under laparoscope) and control group ($n=45$, open myomectomy). The general situation of operation in two groups was compared. The pregnancy rate and change in T lymphocyte subpopulation were analyzed in the two groups after operation. The postoperative complications were recorded in the two groups. **Results** The amount of bleeding in the observation group was significantly less than that in the control group and the duration of operation, evacuation time and hospital stays in the observation group was significantly shorter than that in the control group (all $P<0.05$). The percentages of CD3⁺, CD4⁺ in the two groups were significantly reduced, and those in observation group were significantly higher, with statistically significant differences (all $P<0.05$). There were no statistically significant differences in rates of pregnancy and abortion between the two groups ($P>0.05$). The occurrence rate of complications in the observation group was 11.11%, which was significantly lower than the 26.67% of control group, with statistically significant differences ($P<0.05$). **Conclusions** The laparoscopic myomectomy causes fewer traumas and complications, with less influence on the immunologic function and fertility function, which is favor of postoperative recovery.

【Key words】 Laparoscope; Hysteromyoma; T lymphocyte subpopulation; Fertility function

子宫肌瘤是妇科较为常见的生殖系统良性肿瘤,多发于30岁~50岁育龄妇女。据统计,我国20%~50%妇女患有子宫肌瘤,且发病率呈逐年升高趋势^[1]。子宫肌瘤经治疗后大多预后良好,不会对患者生活和工作造成严重影响,但部分患者可出

现经期血量过多继发贫血,轻者造成头晕不适,严重者会影响心肌功能,造成缺血性心脏病^[2]。手术是治疗子宫肌瘤的最佳手段,既往多采用子宫切除术进行治疗,但随着女性育龄的推迟,多数患者希望保留生育能力,故子宫肌瘤剔除术被逐渐应用于临床,且被广大患者所接受^[3,4]。开腹手术和腹腔镜手术是子宫肌瘤剔除术两种常见术式,目前研究多局限于两种术式的临

[△]【通讯作者】马黎, E-mail: zongsongdan30@163.com

床疗效方面,而关于其对患者免疫功能及生育状况的研究鲜见报道^[5]。本研究选取90例子宫肌瘤患者分别行常规开腹子宫肌瘤剔除术和腹腔镜子宫肌瘤剔除术,比较两组患者手术情况,重点分析两种术式对患者免疫功能及生育情况的影响,为子宫肌瘤的临床治疗提供依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2016年1月至2017年1月广元市第四人民医院确诊并接受手术治疗的90例子宫肌瘤患者作为研究对象。纳入标准:①年龄<40周岁;②经B超或宫腔镜检查确诊为子宫肌瘤^[6];③肌瘤数目<6个,直径范围4cm~10cm;④初诊治子宫平滑肌瘤;⑤不孕症(夫妇同居>1年,存在正常性生活,未采取避孕措施而没有受孕,且排除男方因素导致不孕)。排除标准:①宫颈肌瘤、黏膜下肌瘤等非子宫平滑肌瘤;②合并其他妇科疾病;③心肝肾脑等器官功能不全;④血液疾病、恶性肿瘤、神经功能紊乱以及免疫系统疾病;⑤有手术禁忌证。本研究已获患者及家属签署知情同意,并获广元市第四人民医院伦理委员会批准。

1.2 治疗方法

观察组患者接受腹腔镜子宫肌瘤剔除术治疗,具体方法为:实施硬膜外麻醉,取膀胱截石位做常规腹部三点穿刺,建立气腹后置入腹腔镜,探视腹腔是否存在黏连,确认肌瘤大小及位置,置入手术器械。

根据肿瘤类型采用相应剔除方法:①浆膜下带蒂子宫肌瘤,采用电凝切断并移除瘤体,电凝止血;②瘤蒂较粗者,切开表面假包膜,移除瘤体,并缝合处理;③无蒂浆膜下肌瘤或肌壁间肌瘤,首先在瘤体肿瘤注射20U催产素,电凝切开瘤体表面假包膜,以抓钳牵拉瘤体并逐步剥离,电凝止血并用1-0可吸收线缝合;放置引流管,以碎瘤器旋切并取出瘤体,用生理盐水彻底冲洗盆腔,排出CO₂,取出手术器械,关闭穿刺孔。

对照组患者接受常规开腹子宫肌瘤剔除术,具体方法为:实施硬膜外麻醉,取仰卧位,在患者下腹部做横向切口,分离肌肉及组织,进入腹腔,探查腹腔情况并仔细剔除肌瘤,剔除后缝合瘤腔,逐层关闭腹腔。术后两组患者均给予常规抗感染治疗2d~3d。

1.3 观察指标

①观察两组患者手术出血量、手术时间、排气时间、住院时间以及术后并发症发生率;②分别于术前及术后24h抽取两组患者晨起空腹静脉血4mL,应用流式细胞仪(FACS型,美国BD公司)检测血液标本中T淋巴细胞亚群水平,包括CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺所占百分比;③术后随访1年,比较两组患者术后妊娠情况。

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

2 结果

2.1 两组患者基线资料比较

根据手术方法将受试患者分为观察组和对照组,其中观察

组45例,年龄范围23岁~39岁,年龄(32.57 ± 5.16)岁,肌瘤个数范围1个~5个,肌瘤个数(2.76 ± 0.96)个;肌瘤直径范围4cm~8cm,肌瘤直径(6.15 ± 1.73)cm。对照组45例,年龄范围23岁~38岁,年龄(31.72 ± 5.07)岁;肌瘤个数范围1个~5个,肌瘤个数(2.71 ± 0.95)个;肌瘤直径范围4cm~9cm,肌瘤直径(6.21 ± 1.75)cm。两组受试患者在年龄、肌瘤数目、直径等基线资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

2.2 两组患者手术情况比较

观察组患者术中出血量明显小于对照组患者,且手术时间、排气时间以及住院时间均短于对照组患者,差异均具有显著性(均 $P < 0.05$)。具体结果详见表1。

表1 两组患者手术情况比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	出血量 (mL)	手术时间 (min)	排气时间 (h)	住院时间 (d)
观察组	45	163.47±35.43	76.87±15.95	11.63±1.09	5.12±1.19
对照组	45	247.96±58.69	96.27±18.76	14.77±1.19	7.55±1.53
t 值		4.791	3.052	7.540	4.388
P 值		0.000	0.005	0.000	0.000

2.3 两组患者手术前后外周血T淋巴细胞亚群水平比较

两组患者术前外周血T淋巴细胞亚群百分比比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);术后24h,两组患者外周血CD3⁺、CD4⁺百分比均明显降低,但观察组降低幅度小于对照组,差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。具体结果详见表2。

表2 两组患者手术前后外周血T淋巴细胞亚群水平比较(% , $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	CD3 ⁺	CD4 ⁺	CD8 ⁺
观察组	45	术前	65.29±4.48	37.96±3.42	27.17±4.31
对照组	45		64.76±4.51	38.25±3.23	27.89±4.76
t 值			0.559	0.414	0.752
P 值			0.577	0.680	0.454
观察组	45	术后	59.37±4.66 ^a	33.86±3.07 ^a	28.57±3.52
对照组	45		51.28±4.12 ^a	29.37±3.93 ^a	28.74±3.89
t 值			8.725	6.040	0.217
P 值			0.000	0.000	0.828

注:标有“^a”项表示,与本组术前比较, $P < 0.05$

2.4 两组患者生育状况比较

随访期间,观察组患者准备妊娠32例,其中妊娠23例(71.88%),流产3例(13.04%);对照组患者准备妊娠29例,其中妊娠19例(65.52%),流产3例(15.79%)。两组患者术后妊娠率及流产率比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 0.842, 0.363; P = 0.445, 0.689$)。

2.5 两组患者术后并发症情况比较

观察组患者术后并发症发生率明显低于对照组患者,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见表3。

表3 两组患者术后并发症情况比较[n(%)]

组别	例数	切口疼痛	切口感染	盆腔粘连	尿潴留	肠梗阻	合计
观察组	45	2(4.44)	1(2.22)	1(2.22)	1(2.22)	0(0.00)	5(11.11)
对照组	45	4(8.89)	3(6.67)	2(4.44)	2(4.44)	1(2.22)	12(26.67)
χ^2 值							8.317
P 值							0.006

3 讨论

子宫肌瘤主要表现为月经不规律、经量多、子宫异常出血、盆腔疼痛、尿频尿急等,严重者会引起继发性贫血,甚至发展为恶性肿瘤^[7]。子宫肌瘤是导致习惯性流产以及不孕的重要原因,因子宫肌瘤所导致的不孕症占不孕症患者的1.0%~2.4%^[8]。子宫肌瘤剔除术是治疗子宫肌瘤的重要方法,其能够维持生殖器官完整性,保留患者生育功能,保持子宫正常生理功能,提高患者生活质量^[9]。开腹子宫肌瘤剔除术是较早被应用于临床的治疗方法,具有操作简便、技术含量低、视野良好的特点,尤其适合个体较大、位置特殊以及数目较多的子宫肌瘤患者。但开腹手术的创伤较大,对患者盆腔内环境有一定影响,并发症较多,影响治疗效果^[10-11]。随着微创技术的发展,腹腔镜手术以其视野清晰、创伤小、不易损伤临近器官等优势,深受广大患者及医护人员的青睐^[12]。本研究结果显示,观察组患者术中出血量、手术耗时、排气时间以及住院时间均小于对照组患者,且观察组患者术后并发症发生率也明显低于对照组患者,说明腹腔镜手术对患者的创伤较小,术后并发症发生率低,具有较高安全性。另外,术后随访结果显示,观察组术后妊娠率分别为71.88%,对照组妊娠率为65.52%,差异无统计学意义($P>0.05$);表明两种术式对患者术后妊娠情况影响相当。有分析^[13]认为,子宫肌瘤剔除术后妊娠结局与患者子宫肌瘤类型关系密切,故在临床工作中,应根据患者病情选择适当手术方式。

手术是一种创伤性治疗方式,虽然各类手术操作方法存在差异,但均会对机体造成一定创伤。手术过程中一系列因素,如手术时间、出血量等均会影响患者免疫功能^[14]。T淋巴细胞是机体细胞免疫的重要指标,对调节机体免疫应答具有重要作用。CD3⁺是机体细胞免疫水平的代表,具有传递T细胞激活信号的作用;CD4⁺属于辅助T细胞,可促进B细胞及T细胞的增殖分化,协调细胞间作用;CD8⁺是免疫抑制细胞,能够抑制其他细胞参与免疫应答^[15-16]。本研究运用流式细胞仪对两组患者手术前后外周血CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺所占百分比进行检查,结果发现术前两组患者T淋巴细胞亚群比例无显著差异,但术后两组患者CD3⁺、CD4⁺细胞比例均显著降低,而观察组降低幅度相对较小;说明两种术式均会对患者机体免疫造成一定影响,但腹腔镜手术对患者免疫功能的影响相对较小,有利于术后恢复。

综上所述,腹腔镜手术治疗子宫肌瘤的创伤小、患者术后康复快、并发症少,且对机体免疫功能影响较小,是一种安全有效的子宫肌瘤治疗方案。

参 考 文 献

- [1] 林少梅,杨玮琳,韩凤琼,等.子宫肌瘤剔除术中先行子宫动脉阻断对生育功能及肌瘤复发率的影响[J].中国妇幼保健,2013,28(19):3180-3182.
- [2] 刘岑.腹腔镜下子宫肌瘤剔除术中子宫动脉阻断对术后肌瘤复发及生育功能的影响[J].实用临床医药杂志,2014,18(9):114-115.
- [3] 周齐.腹腔镜下子宫动脉阻断术联合子宫肌瘤剔除术对卵巢功能及患者生活质量影响[J].现代医学,2015,43(10):1226-1229.
- [4] Wright JD, Tergas AI, Burke WM, et al. Uterine pathology in women undergoing minimally invasive hysterectomy using morcellation[J]. JAMA, 2014, 312(12):1253-1255.
- [5] 姚秀玲,刘秀云,赵伟,等.腹腔镜与宫腔镜治疗子宫黏膜下肌瘤对卵巢功能、免疫功能及性生活质量的影响[J].医学临床研究,2016,33(5):838-841,845.
- [6] 丰有吉,沈铿.妇产科学[M].7版.北京:人民卫生出版社,2006:394.
- [7] 王瑞敏,侯懿.腹腔镜子宫肌瘤剔除术与传统开腹手术治疗子宫肌瘤的临床疗效比较[J].重庆医学,2014,43(7):852-853.
- [8] 张瑞,汪涛.腹腔镜与开腹子宫肌瘤剔除术的临床分析[J].四川医学,2012,33(6):954-956.
- [9] 周园园,叶梅青,龚金芳,等.腹腔镜下子宫肌瘤剔除术的疗效和术后并发症及对患者免疫功能的影响[J].中国肿瘤临床与康复,2015,22(8):535-538.
- [10] 闫冬丽.腹腔镜下子宫动脉上行支阻断术辅助腹腔镜子宫肌瘤剔除术对患者卵巢功能和性功能的影响[J].临床和实验医学杂志,2016,15(1):66-69.
- [11] Asgari Z, Hafizi L, Hosseini R, et al. Intrauterine synechiae after myomectomy; laparotomy versus laparoscopy: Non-randomized interventional trial[J]. Iran J Reprod Med, 2015, 13(3):161-168.
- [12] 杨晓煜,刘禄斌,杨玫,等.腹腔镜下子宫动脉阻断术对女性生育功能的影响研究[J].检验医学与临床,2016,13(20):2858-2860,2863.
- [13] 陆宏,刘佳,王晓彬,等.腹腔镜子宫肌瘤剔除术与经腹子宫肌瘤剔除术对子宫肌瘤患者术后妊娠的影响[J].中国医药导报,2015,12(12):102-106,111.
- [14] 刘清华,谷晓芬,伊丽努尔·伊力亚斯.腹腔镜下与开腹子宫肌瘤剔除术的临床比较研究[J].海南医学,2016,27(3):483-485.
- [15] 杜彦芳,闫璐,王冬阁,等.胎盘多肽对子宫肌瘤患者T淋巴细胞亚群、NK细胞及炎症因子水平的影响[J].现代生物医学进展,2016,16(9):1734-1737.
- [16] Gizzo S, Zambon A, Saccardi C, et al. Effective anatomical and functional status of the lower uterine segment at term: Estimating the risk of uterine dehiscence by ultrasound[J]. Fertil Steril, 2013, 99(2):496-501.

(收稿日期:2019-08-09)

阴式子宫切除与阴道顶端悬吊联合应用对子宫脱垂患者女性性功能指数及预后的影响分析

张艳[△] 苏璿 郑晓燚

淮南市东方医院集团总院妇产科,安徽 淮南 232000

【摘要】 目的 分析阴式子宫切除与阴道顶端悬吊联合应用对子宫脱垂患者女性性功能指数及预后的影响效果。**方法** 选取2014年10月至2019年2月淮南市东方医院集团总院诊治的110例行手术治疗的子宫脱垂患者作为研究对象。根据患者意愿分为采取阴式子宫切除的对照组($n=70$)及采取阴式子宫切除与阴道顶端悬吊联合应用的观察组($n=40$),对两组患者手术相关指标、胃肠功能康复指标(排气时间、排尿时间、排便时间)、女性性功能指数、生存质量、并发症发生率、阴道顶端脱垂发生率进行对比。**结果** 观察组患者手术时间长于对照组患者,差异具有统计学意义($P<0.05$),术中出血量、体温恢复时间、导尿管留置时间、抗生素使用时间、住院时间与对照组患者比较,差异无统计学意义($P>0.05$);两组患者胃肠功能康复指标比较,差异无统计学意义($P>0.05$);术前两组患者女性性功能指数、生存质量总分比较,差异无统计学意义($P>0.05$),术后均较术前明显提升,且观察组患者高于对照组患者,差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$);两组患者并发症发生率分别为7.50%、7.14%,差异无统计学意义($P>0.05$);观察组患者阴道顶端脱垂发生率0.00%,较对照组患者4.29%更低,差异具有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 阴式子宫切除联合阴道顶端悬吊能够进一步提高患者女性性功能指数及生活质量,降低阴道顶端脱垂发生率,而手术相关指标、胃肠功能康复指标、并发症发生率无明显改变,且此术式操作简单,容易掌握,可作为今后临床治疗的优选术式加以推广使用。

【关键词】 子宫脱垂;阴式子宫切除;阴道顶端悬吊;女性性功能指数;预后

【中图分类号】 R711

【文献标识码】 A

Effect of combined use of transvaginal hysterectomy and vaginal apex suspension on female sexual function index and prognosis in patients with uterine prolapse ZHANG Yan[△], SU Xuan, ZHENG Xiaoyi. Department of Obstetrics and Gynecology, Huainan Eastern Hospital Group, Huainan 232000, Anhui, China

【Abstract】 Objective To analyze the effect of combined use of transvaginal hysterectomy (TVH) and vaginal apex suspension on female sexual function index and prognosis in patients with uterine prolapse. **Methods** A total of 110 patients undergoing surgical treatment of uterine prolapse in Huainan Eastern Hospital Group from October 2014 to February 2019 were enrolled. According to the patient's wishes, they were divided into the control group ($n=70$, TVH) and the observation group ($n=40$, TVH and vaginal apex suspension). The surgery-related indicators, gastrointestinal function rehabilitation indicators (exhaust time, urination time, defecation time), female sexual function index, quality of life, complication rate and the incidence of prolapse were compared between the two groups. **Results** The operation time of the observation group was longer than that of the control group, with statistically significant differences ($P<0.05$). The intraoperative blood loss, recovery time of body temperature, catheter indwelling time, antibiotic use time, and hospitalization time were comparable to those in the control group, with no statistically significant differences ($P>0.05$). There was no statistically significant difference in the indexes of gastrointestinal function rehabilitation between the two groups ($P>0.05$). There was no significant difference in the scores of sexual function and quality of life between the two groups before operation, and all the scores increased significantly after operation in the two groups, and the observation group were higher than those in the control group, with statistically significant differences (all $P<0.05$). The incidence of complications in the two groups was 7.50% and 7.14% respectively, without statistically significant differences ($P>0.05$). The incidence of prolapse in the observation group (0.00%) was lower than that in the control group (4.29%), with statistically significant differences ($P<0.05$). **Conclusions** TVH combined with vaginal apex suspension can further improve the female sexual function index and quality of life, reduce the incidence of vaginal apex prolapse, without significant changes

[△]【通讯作者】张艳, E-mail: zyhyk285@126.com

in the surgical related indicators, gastrointestinal function rehabilitation indicators and incidences of complication. Moreover, the operation is simple and easy, which can be promoted and used as a preferred surgical procedure for future clinical treatment.

【Key words】 Uterine prolapse; Transvaginal hysterectomy (TVH); Vaginal apex suspension; Female sexual function index; Prognosis

子宫脱垂则是指子宫落入阴道内,甚至是脱出阴道口的情形,好发于已婚生育的女性人群,以45岁~80岁人群最为常见^[1]。一般在70岁左右症状逐渐加重,80岁之后发病率随之猛增,故子宫脱垂已经成为一个老年性问题^[2]。然而,子宫脱垂并非只发生于老年女性,部分年轻的产妇产后亦会患有该病症,原因多与产妇产后为了促进子宫恢复、预防身材变形往往会选择束腰,而束腰紧腹时过紧就会导致腹内压大幅提高,生殖器官受到盆底支持以及韧带支撑力随之下降,诱发子宫脱垂^[3]。手术是目前治疗子宫脱垂的首选手段,特别是近些年来手术方案越发多样,多种微创术式的应用使得患者从中获得了更大的收益^[4]。但是,无论是腹腔镜还是阴式子宫切除术后均面临着阴道顶端脱垂情形^[5]。本研究分析阴式子宫切除与阴道顶端悬吊联合应用对子宫脱垂患者女性性功能指数及预后的影响。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2014年10月至2019年2月淮南市东方医院集团总医院诊治的110例行手术治疗的子宫脱垂患者作为研究对象。根据患者意愿分为对照组($n=70$)及观察组($n=40$)。纳入标准:①经盆底超声、盆底磁共振、造影等检查确诊为子宫脱垂且盆腔器官脱垂定量分度法分度为中重度;②术前各项常规检查结果正常;③无阴式子宫切除和(或)阴道顶端悬吊禁忌证;④认知及精神功能良好,能够配合临床治疗;⑤均为经产妇,无生育要求;⑥患者如实掌握此次研究方案内容且知情同意。排除标准:①术前合并未经控制的重度感染;②高血压3级(高危);③合并免疫系统疾病或凝血功能障碍;④合并宫腔恶性肿瘤。本研究已获淮南市东方医院集团总医院伦理委员会批准。

1.2 研究方法

对照组患者单纯行阴式子宫切除,腰硬联合麻醉,协助患者取膀胱截石位,常规消毒铺巾。利用0.5%碘伏纱块仔细清洁患者尿道口后置入金属导尿管导尿探明膀胱下界位置。以1号丝线将患者两侧小阴唇缝合于大阴唇外侧皮肤。借助阴道拉钩将患者阴道前壁及后壁撑开,碘伏纱块消毒宫颈后宫颈钳夹宫颈并适度用力向外牵拉以充分暴露阴道前壁。10mL注射器抽取0.9%氯化钠注射液+肾上腺素混合溶液并分别注入膀胱及宫颈之间的筋膜、子宫及直肠之间的筋膜。于宫颈上方膀胱下界附着处下1cm处切开阴道前壁,沿阴道后壁宫颈附着处环形切开阴道后壁,向两侧延伸与阴道前壁切口连接,上推膀胱,暴露膀胱反折腹膜,打开反折腹膜,4号丝线牵引前腹膜,向后上方推开直肠,暴露子宫直肠腹膜,打开后侧腹膜,钳切左子宫主韧带,残端7号丝线缝扎,钳切左子宫骶韧带,残端7号丝线缝扎,钳切左子宫动静脉,残端7号丝线缝扎,同法处理对侧,沿前穹隆翻出子宫体,钳切左输卵管峡部,左卵巢固有韧带,残端7号丝线双重缝扎,钳切左子宫圆韧带,残端7号丝线

双重缝扎,同法处理对侧,取出切下之全子宫,2-0可吸收缝合线缝合阴道残端,缝合膀胱腹膜反折并修复阴道前后壁,常规留置导尿管。

观察组采取阴式子宫切除与阴道顶端悬吊联合应用,阴式子宫切除方案同对照组。术中钳切骶韧带7号丝线缝扎后再次用7号丝线缝合牵引,钳切圆韧带7号丝线缝扎后再次用7号丝线缝合牵引,切下全子宫后将骶韧带牵引缝线缝合于阴道后壁,打结,将圆韧带牵引缝线缝合于阴道前壁,打结。2-0可吸收缝合线缝合阴道残端,缝合膀胱反折腹膜并修补阴道前后壁,常规留置导尿管。阴道穹隆妥善固定于高位置。

1.3 观察指标

取手术相关指标、胃肠功能康复指标、女性性功能指数、生存质量、并发症发生率、阴道顶端脱垂发生率作为两种术式疗效的评价指标,其中手术相关指标包括手术时间、术中出血量、盆腔引流量、体温恢复时间、导尿管留置时间、抗生素使用时间、住院时间;胃肠功能康复指标包括排气时间、排尿时间、排便时间;女性性功能指数利用女性性功能指数评价量表^[6]测定,包括性欲(2分~10分)、性兴奋(0分~20分)、阴道湿润(0分~20分)、性高潮(0分~15分)、性满意度(0分~15分)、性交疼痛(0分~15分),分值范围2分~95分,分数越高女性性功能越好;生存质量利用世界卫生组织生存质量测定量表简表^[7]测定,包括生理领域(7分~35分)、心理领域(6分~30分)、社会关系领域(3分~15分)、环境领域(8分~40分),分值范围24分~120分,分数越高生存质量越高。并发症包括阴道感染、尿潴留、大便秘结。女性性功能指数、生存质量分别于术前、出院后3个月测定,并发症发生率于出院前统计。阴道顶端脱垂发生率于出院后3个月随访统计。

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。计量资料组间比较采用独立样本 t 检验,组内比较采用配对样本 t 检验,以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示;计数资料采用 χ^2 检验,以频数(百分数)[$n(\%)$]表示; $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基线资料比较

观察组患者与对照组患者基线资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。具体情况详见表1。

2.2 两组患者手术相关指标比较

观察组患者手术时间长于对照组患者,差异具有统计学意义($P < 0.05$);术中出血量、术后阴道流血量、体温恢复时间、导尿管留置时间、抗生素使用时间、住院时间与对照组比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。具体结果详见表2。

2.3 两组患者胃肠功能康复指标比较

两组患者胃肠功能康复指标比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。具体结果详见表3。

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

组别	例数	年龄(岁)	病程时间(年)	孕次(次)	产次(次)	受教育程度	子宫脱垂分度
						本科及以上/ 专科及以下	中度/重度
观察组	40	47.00 ± 1.00	1.60 ± 0.30	3.00 ± 1.00	2.50 ± 0.50	22(55.0)/18(45.0)	29(72.5)/11(27.5)
对照组	70	46.50 ± 1.50	1.50 ± 0.20	2.50 ± 0.50	2.00 ± 1.00	39(55.7)/31(44.3)	49(70.0)/21(30.0)
ν/χ^2 值		1.754	1.757	1.777	1.777	0.020	0.153
P 值		0.083	0.081	0.064	0.064	0.887	0.696

表 2 两组患者手术相关指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	手术时间 (min)	术中出血量 (mL)	术后阴道流血量 (mL)	体温恢复时间 (d)	导尿管 引流时间(d)	抗生素 使用时间(d)	住院时间 (d)
观察组	40	100.35 ± 1.28	118.10 ± 1.10	50.85 ± 1.55	3.25 ± 0.20	7.00 ± 1.20	3.10 ± 0.40	8.00 ± 1.00
对照组	70	90.20 ± 1.20	117.50 ± 1.50	50.50 ± 1.50	3.20 ± 0.25	6.50 ± 1.15	2.50 ± 0.35	8.50 ± 0.50
t 值		36.588	2.040	1.026	0.988	1.903	1.933	1.754
P 值		0.000	0.054	0.308	0.326	0.061	0.059	0.083

表 3 两组患者胃肠功能康复指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	排气时间(h)	排尿时间(h)	排便时间(d)
观察组	40	18.80 ± 1.10	1.40 ± 0.20	2.20 ± 0.20
对照组	70	18.85 ± 1.05	1.35 ± 0.15	2.25 ± 0.25
t 值		0.208	1.265	0.988
P 值		0.836	0.210	0.326

2.4 两组患者女性性功能指数、生存质量总分对比

术前两组女性性功能指数、生存质量总分比较,差异无统

计学意义($P > 0.05$),术后均较术前明显提升,差异具有统计学意义($P < 0.05$),观察组各数值均高于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见表 4。

2.5 两组患者并发症发生率、阴道顶端脱垂发生率对比

两组患者并发生发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),而观察组患者阴道顶端脱垂发生率较对照组患者更低,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见表 5。

表 4 两组患者女性性功能指数、生存质量总分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	女性性功能指数		t 值	P 值	生存质量总分		t 值	P 值
		术前	术后			术前	术后		
观察组	40	58.00 ± 1.00	88.50 ± 1.50	107.001	0.000	78.50 ± 1.50	108.00 ± 1.00	103.493	0.000
对照组	70	58.50 ± 1.50	83.00 ± 1.00	85.952	0.000	78.00 ± 1.00	101.50 ± 1.50	82.443	0.000
t 值		1.754	19.295			1.754	22.804		
P 值		0.083	0.000			0.083	0.000		

表 5 两组患者并发症发生率、阴道顶端脱垂发生率比较[$n(\%)$]

组别	例数	并发症				阴道顶端 脱垂发生情况
		阴道感染	尿潴留	大便秘结	合计	
观察组	40	1(2.50)	1(2.50)	1(2.50)	3(7.50)	0(0.00)
对照组	70	1(1.43)	2(2.86)	2(2.86)	5(7.14)	3(4.29)
χ^2 值		0.297	0.025	0.025	0.010	4.384
P 值		0.586	0.875	0.875	0.922	0.036

3 讨论

子宫脱垂为当前女性常见的妇科疾病之一,临床针对该病症的治疗以提高盆底肌肉及筋膜张力、促进盆底功能恢复、降低腹压为治疗原则^[8]。手术为主流治疗手段,包括阴道前后壁修补术^[9]、曼氏手术(经阴道宫颈部分切除+主韧带缩短+阴道前后壁修补术)^[10]、经阴道全子宫切除^[11]及阴道纵(横)膈成形术^[12]等。一般情况下轻度子宫脱垂患者可以优先考虑非手术疗法,效果不佳时再行手术治疗^[13]。中重度子宫脱垂患者则需要及早接受手术治疗^[14]。阴式子宫切除术是最古老的子宫切除术式且与微创理念相吻合^[15]。实施过程中选取天然阴道通道并于宫颈上缘切开宫颈阴道黏膜,打开宫颈及膀胱之间的筋膜,阴道后壁处

打开阴道直肠黏膜及内部膀胱腹膜反折后进入腹腔完成子宫的完整切除^[16]。由于该术式对肠道造成的干扰较少,术后胃肠功能恢复时间更短且腹部无切口,符合患者美观需求^[17]。然而,无论是阴式子宫切除术还是其他术式均改变了盆底解剖结构,术后容易发生阴道顶端脱垂,给临床治疗效果带来一定不良影响^[18]。阴道顶端悬吊能够将阴道顶端固定于高处位置,促使阴道恢复至原有正常生理位置,既实现了预防阴道顶端脱垂发生的目的,又可以进一步提高手术治疗效果^[19]。但是,目前已有研究中鲜少有阴式子宫切除与阴道顶端悬吊联合应用的系统性报道,故围绕此方面内容展开深入分析具有重要意义。

本研究证实,与单纯实施阴式子宫切除的对照组患者相比,采

取阴式子宫切除联合阴道顶端悬吊的观察组手术时间稍延长,但术中出血量、术后阴道流血量、体温恢复时间、导尿管留置时间、抗生素使用时间、住院时间等指标数值与之相当。由此提示,阴式子宫切除联合阴道顶端悬吊除了手术时间延长外并不会对其他手术相关指标带来不利影响。术后两组患者胃肠功能康复指标亦无明显差异,凸显出两种术式对肠道造成的损伤均相对较小。术后统计并发现发生率及阴道顶端脱垂发生率并进行对比发现,观察组患者与对照组患者并发症发生率相当,但观察组患者阴道顶端脱垂发生率较对照组更低,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。由此结果提示临床,阴式子宫切除联合阴道顶端悬吊在临床应用时具有较高的安全性,并且更有助于预防及降低阴道顶端脱垂发生率。由于本研究选取的患者均已完成生育,无生育要求,大多尚未步入老年期,不可避免地面临着性生活问题,所以对其性功能及预后进行研究更有助于阴式子宫切除联合阴道顶端悬吊的临床推广。最终结果证实,术后两组患者女性性功能指数、生存质量总分均较术前明显提升,而观察组患者各数值均高于对照组患者,无论是组间还是组内比较差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。结合以上研究结果可知,在子宫脱垂治疗中阴式子宫切除联合阴道顶端悬吊取得的效果更为理想,不失为一种优选治疗方案^[20]。

综上所述,阴式子宫切除联合阴道顶端悬吊能够进一步提高患者女性性功能指数及生活质量,降低阴道顶端脱垂发生率且该术式操作简单,容易掌握,不存在器械和补片等耗材限制,值得推广使用。

参 考 文 献

- [1] 左银凤. 江苏农村子宫脱垂症的流行与治疗——基于观察 1960 年前后农村社会的一个视角[J]. 江苏大学学报(社会科学版), 2018, 20(5): 56-65.
- [2] 白睿敏, 李玥, 袁琳, 等. 改良阴式子宫切除术治疗老年妇女子宫脱垂的临床效果[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(13): 3288-3289.
- [3] 李旻, 张巧. 初产妇产后早期盆腔器官脱垂相关影响因素分析[J]. 中国计划生育学杂志, 2016, 24(6): 399-403, 414.
- [4] 刘华, 刘义. 育龄子宫脱垂妇女微创高位宫骶韧带悬吊联合宫颈截除手术的效果研究[J]. 重庆医学, 2016, 45(34): 4766-4768, 4771.
- [5] 王铁群, 应小燕. 腹腔镜大子宫切除术与腹腔镜辅助阴式大子宫切除术的比较[J]. 中国微创外科杂志, 2018, 18(12): 1080-1083.
- [6] Mohammed WE, Salama F, Tharwat A, et al. Vaginal hysterectomy versus laparoscopically assisted vaginal hysterectomy for large uteri

between 280 and 700 g; a randomized controlled trial[J]. Arch Gynecol Obstet, 2017, 296(1): 77-83.

- [7] Rodrigues RC, Rodrigues MRK, Freitas NO, et al. Quality of life in patients who undergo conventional or robotic-assisted total laparoscopic hysterectomy; Protocol for a systematic review of randomized controlled trials[J]. Medicine (Baltimore), 2019, 98(23): e15974.
- [8] 刘丹, 夏志军. 美国妇产科医师学会“盆腔器官脱垂临床实践指南(2017 版)”解读[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2018, 34(10): 1111-1114.
- [9] 印慧琴. 阴式骶棘韧带悬吊术 + 阴道前后壁修补术联合阴式子宫切除术治疗子宫脱垂的疗效观察[J]. 医学临床研究, 2018, 35(5): 949-951.
- [10] 杨金金, 童宝琴, 王红燕. 子宫脱垂患者行曼氏手术后性生活质量调查分析[J]. 齐鲁护理杂志, 2018, 24(12): 32-34.
- [11] 曹晓兰, 于江. 改良盆底重建与传统阴式手术治疗Ⅲ~Ⅳ度盆腔器官脱垂的远期疗效研究[J]. 实用妇产科杂志, 2018, 34(12): 939-942.
- [12] 许雯. 阴道纵膈成形术治疗老年性妇女子宫脱垂临床分析[J]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2016, 3(17): 27-28.
- [13] 冯黎慧, 李春华, 王丹. 盆底康复治疗对盆底功能障碍患者盆腔器官脱垂、尿失禁以及性功能的影响[J]. 医学临床研究, 2019, 36(5): 911-913.
- [14] 成星函, 程蕾, 张继梅, 等. 腹腔镜后路骶棘韧带悬吊术治疗盆腔器官脱垂[J]. 中国微创外科杂志, 2017, 17(12): 1094-1096.
- [15] 李晓华, 权祥菊. 阴式子宫切除术与经腹子宫切除术的安全性及可行性分析[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(7): 1631-1633.
- [16] 白睿敏, 李玥, 袁琳, 等. 改良阴式子宫切除术治疗老年妇女子宫脱垂的临床效果[J]. 中国老年学杂志, 2017, 37(13): 3288-3289.
- [17] 许云平. 探讨两种阴式子宫切除术对老年妇女子宫脱垂患者的疗效[J]. 临床研究, 2019, 27(6): 109-110.
- [18] 梁雪早, 徐丽珍, 陈礼全, 等. “阴腹联合”腹腔镜阴道骶骨固定术治疗Ⅳ度盆腔器官脱垂的中期疗效[J]. 中华妇产科杂志, 2019, 54(3): 160-165.
- [19] 葛伟平, 刘艳生, 刘红, 等. 腹腔镜高位骶韧带联合圆韧带悬吊术治疗子宫脱垂的临床效果分析[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2017, 33(4): 418-422.
- [20] 佛新艳, 李萍, 秦娜. 经阴道子宫切除联合阴道前后壁修补术对盆腔器官脱垂患者生活质量及盆底功能的影响[J]. 临床和实验医学杂志, 2019, 18(16): 1778-1781.

(收稿日期: 2019-07-16)

DOI: 10.3969/j.issn.1672-1993.2020.09.029

• 妇科与生殖医学 •

不同宫腔屏障对复发性重度宫腔粘连患者行宫腔镜下分离术预后的影响

潘玲玲 尚红梅[△]

贵州省贵阳市第四人民医院妇产科, 贵阳 550001

【摘要】目的 分析不同宫腔屏障对复发性重度宫腔粘连患者行宫腔镜下分离术预后的影响。方法 选

[△]【通讯作者】尚红梅, E-mail: 365177168@qq.com

取2017年1月至2018年12月贵阳市第四人民医院接诊的176例拟行宫腔镜下宫腔粘连分离术的复发性重度宫腔粘连患者作为研究对象。随机分为A组($n=88$)和B组($n=88$)。A组患者置入Foley球囊导尿管结合注入医用自交联透明质酸钠凝胶,B组患者单纯置入Foley球囊导尿管。随访3个月,在术前1d及术后3个月进行美国生育协会(AFS)评分、三维超声检查,综合评价临床疗效,比较两组患者中重度宫腔再粘连率、宫腔镜下宫腔形态完全恢复正常率。**结果** 两组患者均顺利完成手术,获得随访,其中A组患者术后3个月AFS评分及粘连范围、粘连类型、月经模式评分均低于B组,子宫内膜厚度、宫腔容积、子宫内膜下血流指数均高于B组,差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$);A组患者临床总有效率高于B组,差异具有统计学意义($P<0.05$);A组患者术后3个月中重度宫腔再粘连率、宫腔镜下宫腔形态完全恢复正常率明显高于B组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 以置入Foley球囊导尿管结合注入医用自交联透明质酸钠凝胶作为宫腔屏障,能明显减轻宫腔镜下复发性重度宫腔粘连分离术后再粘连程度、预防复发和改善预后,且安全性尚可,临床效果较好。

【关键词】 宫腔粘连;宫腔屏障;宫腔镜;Foley球囊导尿管;自交联透明质酸钠凝胶

【中图分类号】 R711

【文献标识码】 A

Effect of different uterine barrier on the prognosis of patients with recurrent intrauterine adhesions after hysteroscopic adhesiolysis PAN Lingling, SHANG Hongmei[△]. Department of Obstetrics and Gynecology, Fourth People's Hospital of Guiyang City, Guiyang 550001, Guizhou, China

【Abstract】 **Objective** To analyze the effect of different uterine barriers on the prognosis of patients with recurrent intrauterine adhesions after hysteroscopic adhesiolysis. **Methods** 176 patients with recurrent intrauterine adhesions in Fourth People's Hospital of Guiyang City from January 2017 to December 2018 were selected and were randomly divided into group A and group B, 88 cases each. Group A was placed in Foley balloon catheter combined with medical self-crosslinking sodium hyaluronate gel, and group B was placed into Foley balloon catheter. All the patients were followed up for 3 months and American Fertility Association (AFS) score and three-dimensional ultrasound examination were performed 1 day before surgery and 3 months after surgery, for comprehensive evaluation of clinical efficacy and comparing the rate of severe intrauterine re-adhesion in the two groups and the recovery of hysteroscopic uterine morphology. **Results** All the patients successfully completed the operation and were followed up. The AFS score, adhesion range, adhesion type and menstrual pattern score of group A were significantly lower than those of group B and the endometrial thickness, uterine volume and endometrial blood flow index were significantly higher than those in group B, all with statistically significant differences (all $P<0.05$). The total effective rate of group A was significantly higher than that of group B, with statistically significant differences ($P<0.05$). The rate of severe uterine re-adhesion in group A was significantly lower than that in group B at 3 months after operation, and the rate of complete recovery of hysteroscopic uterine cavity was significantly higher than that of group B, with statistically significant differences ($P<0.05$). **Conclusions** The placement of Foley balloon catheter combined with medical self-crosslinking sodium hyaluronate gel as a uterine barrier, can significantly reduce the degree of re-adhesion after hysteroscopic adhesiolysis and improve the prognosis with acceptable safety, which is worthy of clinical application.

【Key words】 Intrauterine adhesions; Uterine barrier; Hysteroscopy; Foley balloon catheter; Self-crosslinking sodium hyaluronate gel

近年来,宫腔粘连发病率随着人工流产数量增多而不断攀升。宫腔粘连是指子宫内膜基层受损伤使肌层组织裸露,导致宫壁组织的相互粘连^[1]。对于复发性重度宫腔粘连的治疗,既往临床首选宫腔镜下宫腔粘连分离术治疗,但创面较大一直被认为是影响预后的瓶颈,临床迫切需要寻找更有效的术后再粘连的预防方法。放置物理宫腔屏障是预防此术后复发的主要方法之一,于宫腔置入Foley球囊导尿管最为常见^[2]。透明质酸钠是预防和减少术后粘连的理想材料,既往该材料因流动性较好和降解较快,困扰着妇科医师^[3]。然而,国外最近研究表明,医用自交联透明质酸钠凝胶不仅具有良好的生物相容性,还因其流动性较差和体内残留时间较长,可在粘连形成的关键时间发挥作用^[4]。现阶段国内关于Foley球囊导尿管联合医用自交联透明质酸钠凝胶作为宫腔屏障,用于复发性重度宫腔粘连患者术后治疗的研究报道较少,有效性和安全性尚未形

成统一论。本研究采取前瞻性对照研究,目的在于探讨置入Foley球囊导尿管结合注入医用自交联透明质酸钠凝胶对宫腔镜下复发性重度宫腔粘连分离术预后的影响。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2017年1月至2018年12月贵阳市第四人民医院接诊的176例拟行宫腔镜下宫腔粘连分离术的复发性重度宫腔粘连患者作为研究对象。随机分为A组($n=88$)和B组($n=88$)。纳入标准:①有宫腔镜下宫腔粘连分离术史;②宫腔镜下美国生育协会(American fertility society, AFS)评分 ≥ 9 分;③术前卵巢功能无明显异常;④患者知悉研究内容,配合治疗和随访,签署知情同意书。排除标准:①合并严重的系统性疾病、生殖系统炎症、畸形及恶性肿瘤;②对置入Foley球囊导尿管或注入医用自交联透明质酸钠凝胶存在禁忌证;③近60d内接受糖皮质

激素治疗。本研究经贵阳市第四人民医院伦理委员会批准通过。

1.2 治疗方法

两组患者均行宫腔镜下宫腔粘连分离术,在静脉全麻后,通过超声监测,了解子宫位置、宫腔深度,以扩宫条扩张宫颈,5%甘露醇液为膨宫液,置入宫腔镜,依次观察病灶的各个部位,使用微型剪将粘连带剪开,剪除瘢痕组织,尽量避免损伤子宫内膜,直至恢复宫腔形态结构。A组患者术后于宫腔置入Foley球囊导尿管[生产企业:美国Bard Sdn. Bhd,产品注册证号:国食药监械(进)字2009第2661702号,产品注册证标准号:YZB/MAL 0965-2009],注入3mL 0.9%氯化钠注射液,确保Foley球囊导尿管膨胀堵住子宫颈内口,在Foley球囊导尿管另一端注入2mL医用自交联透明质酸钠凝胶(生产企业:百瑞吉生物医药有限公司,规格:5mL/支,批号:17180112),填充宫腔并覆盖手术创面。B组患者单纯于宫腔置入Foley球囊导尿管。两组患者均在术后72h取出Foley球囊导尿管,给予常规预防感染和雌孕激素序贯治疗,随访3个月,每月定期复查1次,若宫腔镜发现轻度粘连时,利用镜体作钝性分离。

1.3 观察指标

①术前1d及术后3个月AFS评分。其中宫腔粘连累及范围: $<1/3$ 、 $1/3 \sim 2/3$ 、 $>2/3$,分别记1分、2分、4分;粘连类型:膜样、膜样及致密、致密,分别记1分、2分、4分;月经模式:正常、月经量减少、闭经分别记0分、2分、4分^[5]。②三维超声检查。检测子宫内膜厚度、宫腔容积、血流指数。③综合评价临床疗效。治愈:宫腔和两侧宫角部形态基本恢复正常,未见宫腔粘连,清晰可见双侧输卵管开口,子宫内膜基本完整;好转:宫腔较术前明显宽敞,可见宫腔粘连,AFS评分 ≤ 8 分;无效:宫腔粘连较术前无好转,甚至加重,AFS评分 ≥ 9 分。有效是治愈和好转之和^[6]。④比较两组患者中重度宫腔再粘连率、宫腔镜下宫腔形态完全恢复正常率。

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。符合正态分布且方差齐性的计量资料采用 t 检验,以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示;计数资料采用 χ^2 检验,以频数(百分数)[$n(\%)$]表示; $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基线资料比较

A组患者年龄范围20岁~40岁,年龄(33.52 ± 3.68)岁;体重指数(body mass index, BMI)范围 $21 \text{ kg/m}^2 \sim 28 \text{ kg/m}^2$, BMI(23.58 ± 1.07) kg/m^2 ;孕次范围0次~5次,孕次(3.28 ± 0.74)次;既往有刮宫史48例、剖宫产史23例。B组患者年龄范围20~40岁,年龄(34.16 ± 3.72)岁;BMI范围 $22 \text{ kg/m}^2 \sim 27 \text{ kg/m}^2$, BMI(23.12 ± 1.13) kg/m^2 ;孕次范围0次~5次,孕次(3.38 ± 0.81)次;既往有刮宫史50例、剖宫产史21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 两组患者手术前后AFS评分比较

两组患者均顺利完成手术,获得随访,未见严重不良反应和并发症,血、尿常规,心、肝、肾功能,体征等无明显异常,其中A组患者术后3个月AFS评分及粘连范围、粘连类型、月经模式评分均明显低于B组,差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。具体结果详见表1。

2.3 两组患者手术前后三维超声检查结果比较

A组患者术后3个月子宫内膜厚度、宫腔容积、子宫内膜下血流指数均明显高于B组,差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。具体结果详见表2。

2.4 两组患者临床有效率比较

A组患者临床总有效率为72.73%(治愈36例,好转28例,无效24例),明显高于B组的45.45%(治愈15例,好转25例,无效48例),差异具有统计学意义($\chi^2 = 13.538, P = 0.000$)。

表1 两组患者手术前后AFS评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	AFS评分	粘连范围评分	粘连类型评分	月经模式评分
A组	88	术前1d	9.82 ± 0.74	3.65 ± 0.56	3.19 ± 0.61	3.06 ± 0.75
		术后3个月	2.56 ± 0.37^b	1.05 ± 0.47^b	1.06 ± 0.43^b	0.75 ± 0.36^b
B组	88	术前1d	9.91 ± 0.67^a	3.71 ± 0.62^a	3.23 ± 0.58^a	3.13 ± 0.82^a
		术后3个月	3.79 ± 0.82^b	1.72 ± 0.45^b	1.92 ± 0.62^b	1.42 ± 0.47^b
t 值 _{组间术后}			4.362	5.018	5.279	4.618
P 值 _{组间术后}			0.046	0.039	0.036	0.042

注:标有“a”项表示,与A组患者术前1d比较, $P > 0.05$;标有“b”项表示,与同组患者术前1d比较, $P < 0.05$

表2 两组患者手术前后三维超声检查结果比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	子宫内膜厚度(mm)	宫腔容积(cm^3)	子宫内膜下血流指数
A组	88	术前1d	6.82 ± 0.48	3.67 ± 0.34	21.62 ± 2.13
		术后3个月	8.41 ± 0.79^b	4.43 ± 0.48^b	28.16 ± 2.74^b
B组	88	术前1d	6.83 ± 0.50^a	3.71 ± 0.36^a	21.67 ± 2.05^a
		术后3个月	7.12 ± 0.61^b	4.01 ± 0.42^b	24.63 ± 2.89^b
t 值 _{组间术后}			5.624	4.581	8.452
P 值 _{组间术后}			0.031	0.043	0.000

注:标有“a”项表示,与A组患者术前1d比较, $P > 0.05$;标有“b”项表示,与同组患者术前1d比较, $P < 0.05$

2.5 两组患者随访3个月结果比较

A组患者术后3个月中重度宫腔再粘连率为9.09%(8例),明显低于B组的28.41%(25例),差异具有统计学意义($\chi^2=10.779, P=0.001$);A组患者术后3个月宫腔镜下宫腔形态完全恢复正常率为51.14%(45例),明显高于B组的30.68%(27例),差异具有统计学意义($\chi^2=7.615, P=0.006$)。

3 讨论

宫腔粘连是子宫内膜组织损伤后愈合中最常见的并发症之一,对于子宫内膜损伤严重的复发性重度宫腔粘连患者,术后易形成新的创面,加上异常的血小板聚集、炎症反应,致使重度再粘连风险较大^[7]。对此,如何预防复发性重度宫腔粘连患者术后复发,是治疗成功的关键。既往临床主要以激素治疗或放置节育器用于预防宫腔再粘连,但临床疗效十分有限,尤其对复发性重度宫腔粘连的患者。近年来,关于预防粘连的措施越来越多,以宫腔屏障预防重度宫腔粘连已形成共识,但不同宫腔屏障的预防效果存在差异。本研究比较了两种不同宫腔屏障对宫腔镜下复发性重度宫腔粘连分离术预后的影响,旨在寻找针对性治疗,获得最佳疗效。

Foley球囊导尿管已广泛用于宫腔粘连患者术后预防再粘连发生,作用机制为于宫腔内植入Foley球囊导尿管,可注液扩张宫腔,阻隔创面接处^[8]。然而,复发性重度宫腔粘连患者子宫内膜基层损伤严重,术后创面较大,单纯置入Foley球囊导尿管并不能完全间隔子宫前后壁,导致该处再次粘连的可能性较大。而医用自交联透明质酸钠凝胶已广泛用于预防外科术后组织粘连。本研究中,A组患者术后3个月AFS评分及粘连范围、粘连类型、月经模式评分均明显低于B组,差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$);说明以置入Foley球囊导尿管结合注入医用自交联透明质酸钠凝胶作为宫腔屏障,能明显减轻宫腔镜下复发性重度宫腔粘连分离术后再粘连程度。究其原因,除与Foley球囊导尿管和医用自交联透明质酸钠凝胶的物理间隔有关外,还与医用自交联透明质酸钠凝胶具有调节炎症、促进血管再生、控制创面瘢痕的作用有关^[9]。肖松舒等^[10]的研究也表明,在重度宫腔粘连患者术后置入Foley球囊导尿管和注入医用自交联透明质酸钠凝胶的疗效理想,能有效减少再粘连发生。

本研究结果可知,A组患者术后子宫内膜厚度、宫腔容积、子宫内膜下血流指数均明显大于B组,与周丽等^[11]的研究结果相似,说明A组患者的疗效更理想,原因可能在于A组患者术后宫腔再粘连程度较低,有利于子宫内膜生长、宫腔形态结构恢复,改善月经。也有研究表明,以置入Foley球囊导尿管结合注入医用自交联透明质酸钠凝胶作为宫腔屏障,并未明显促进子宫内膜生长,改善月经,恢复宫腔形态结构^[12],与本研究结果不同,原因可能在于两项研究的样本量、随访时间、术前卵巢功能和宫腔粘连程度存在差异有关。与此同时,本研究发现单纯置入Foley球囊导尿管的临床疗效并不理想,与Foley球囊导尿管在宫腔内仅起着物理间隔作用有关,不可否认的是,Foley球囊导尿管在抑制创面渗血、渗液和防止宫腔壁组织贴附上具有优势^[13]。然而,复发性重度宫腔粘连患者术后重度再粘连的发生,发展受多种因素影响,以创面炎症反应为病理基础^[14]。由此可见,医用自交联透明质酸钠凝胶在预防复发性重度宫腔粘连患者术后宫腔粘连上具有优势,原因在于该材料的组织相容性和动力黏稠度均较好,决定了其留置在宫腔的有效性、安全性。

由于任何宫腔手术及操作均有可能损伤子宫内膜,导致复发

性重度宫腔粘连病例越来越多,术后预防再粘连措施的安全性已引起临床学者的高度重视^[15]。在本研究中,两组患者均顺利完成手术,未见严重不良反应和并发症发生,提示以置入Foley球囊导尿管结合注入医用自交联透明质酸钠凝胶作为宫腔屏障的安全性尚可。同时,本研究结果显示,A组患者临床总有效率明显高于B组,这可能与医用自交联透明质酸钠凝胶能有效留置在宫腔内有关,在逐步降解吸收和促进损伤黏膜组织再生上,具有Foley球囊导尿管难以媲美的优势^[16]。值得注意的是,Foley球囊导尿管长时间置入在宫腔内存在细菌感染的可能性,不宜长时间留置,而医用自交联透明质酸钠凝胶的流动性较差,吸水后适度膨胀、降解缓慢,进而实现长时间隔离相邻的愈合组织,维持宫腔形态^[17-18]。本研究结果可知,A组患者术后3个月中重度宫腔再粘连率明显低于B组,宫腔镜下宫腔形态完全恢复正常率明显高于B组,说明以置入Foley球囊导尿管结合注入医用自交联透明质酸钠凝胶作为宫腔屏障,充分填塞不同形态的宫腔,有效隔离,为组织愈合争取时间,进而改善预后。

综上所述,以置入Foley球囊导尿管结合注入医用自交联透明质酸钠凝胶作为宫腔屏障,能明显减轻宫腔镜下复发性重度宫腔粘连分离术后再粘连程度、预防复发和改善预后,且安全性尚可。当然,本研究的样本量不多、随访时间较短,未能分析置入Foley球囊导尿管结合注入医用自交联透明质酸钠凝胶对患者远期预后的影响,有待日后扩大研究规模,为实现个体化治疗提供高级别证据支持。

参 考 文 献

- [1] 马文琴,赵丹梅.可吸收医用膜应用于重度宫腔粘连的临床疗效及对妊娠结局的影响[J].现代妇产科进展,2017,26(4):309-311.
- [2] Yang J, Chen C, Chen S, et al. The influence of the location and extent of intrauterine adhesions on recurrence after hysteroscopic adhesiolysis[J]. BJOG, 2016, 123(4):618-623.
- [3] 周琴琴,金群俏,胡小军. COOK球囊联合医用几丁糖预防重度宫腔粘连术后再次宫腔粘连的临床分析[J].实用妇产科杂志,2017,33(9):81-83.
- [4] Sara Edsfieldt, Björn Holm, Margit Mahlapuu, et al. PXL01 in sodium hyaluronate results in increased PRG4 expression; a potential mechanism for anti-adhesion[J]. Ups J Med Sci, 2017, 122(1):28-34.
- [5] Prior M, Richardson A, Asif S, et al. Outcome of assisted reproduction in women with congenital uterine anomalies: a prospective observational study[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 2018, 51(1):110-117.
- [6] Gan L, Duan H, Sun FQ, et al. Efficacy of freeze-dried amnion graft following hysteroscopic adhesiolysis of severe intrauterine adhesions[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2017, 137(2):116-122.
- [7] 杨小卓,孟跃进,顾晓荔.防粘连膜预防中重度宫腔粘连术后再粘连的疗效分析[J].重庆医科大学学报,2017,42(4):441-445.
- [8] Kandeel M, Sanad Z, Ellakwa H, et al. Management of postpartum hemorrhage with intrauterine balloon tamponade using a condom catheter in an Egyptian setting[J]. Int J Gynecol Obstet, 2016, 135(3):272-275.
- [9] Qiu KY, Fu HX, Jiang X, et al. Sodium hyaluronate gel containing bFGF co-transplanted with islets leading to the promotion of angiogenesis and the reduction of the required grafted islets in diabetic mice[J]. J Biomater Tissue Eng, 2017, 7(4):291-301.
- [10] 肖松舒,万亚军,邹放军,等.自交联透明质酸钠凝胶预防中重度宫腔粘连分离手术后再粘连的前瞻性、随机、阴性对照临床研究[J].中华妇产科杂志,2015,50(1):32-36.

- [11] 周丽, 刘国栋, 龚月宾, 等. 宫腔镜下粘连分离术联合羊膜移植对复发性重度宫腔粘连的临床疗效[J]. 解放军医学院学报, 2017, 38(10): 931-934.
- [12] Wei D, Xue Y, Huang HY, et al. Fabrication, self-assembly and biomedical applications of luminescent sodium hyaluronate with aggregation-induced emission feature[J]. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl, 2017, 81(21): 120-126.
- [13] 黄燕明, 杜欣, 王燕, 等. 两种宫腔屏障用于宫腔粘连术后的临床效果观察[J]. 第三军医大学学报, 2017, 39(13): 1396-1399.
- [14] 姚秀华, 刘凯, 都红蕾, 等. 放置防粘连膜或注水球囊预防重度宫腔粘连术后复发疗效研究[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2016, 32(6): 541-544.
- [15] Zheng SX, Wang J, Wang XL, et al. Feasibility analysis of treating severe intrauterine adhesions by transplanting menstrual blood-derived stem cells[J]. Int J Mol Med, 2018, 41(4): 2201-2212.
- [16] 管媚媚, 陈勃, 刘畅浩, 等. 宫腔镜下宫腔粘连分离术后预防再粘连方法比较[J]. 实用妇产科杂志, 2016, 32(7): 551-553.
- [17] Tosun HB, Gumustas SA, Kom M, et al. The effect of sodium hyaluronate plus sodium chondroitin sulfate solution on peritendinous adhesion and tendon healing: an experimental study[J]. Balkan Med J, 2016, 33(3): 258-266.
- [18] 王润, 欧红, 阮艳. TCRA 术后 Foley 球囊 + 自交联透明质酸钠凝胶在宫腔粘连患者中的应用效果[J]. 中国现代手术学杂志, 2018, 22(1): 73-77.

(收稿日期: 2019-07-24)

DOI: 10.3969/j.issn.1672-1993.2020.09.030

• 妇科与生殖医学 •

宫腔镜下水刀 + 微型剪刀分离术治疗宫腔粘连患者的临床疗效

张静 张宁芝[△] 陈洁 车会会

阜阳市人民医院生殖中心, 安徽 阜阳 236004

【摘要】目的 探讨宫腔镜下水刀 + 微型剪刀分离术治疗宫腔粘连患者的临床疗效。方法 选取 2015 年 6 月至 2018 年 6 月阜阳市人民医院诊治的 86 例宫腔粘连患者, 随机分为两组, 各 43 例, 研究组采用宫腔镜下水刀 + 微型剪刀分离术, 对照组采用宫腔镜下电切法。比较两组患者的临床效果及并发症发生情况。结果 研究组患者术后月经改善总有效率显著高于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。研究组患者术后 3 个月宫腔形态恢复总有效率显著高于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。研究组患者术后 1 个月、3 个月宫腔粘连复发率均低于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。两组患者均无并发症发生。结论 宫腔镜下实施水刀 + 微型剪刀分离术治疗宫腔粘连患者的临床疗效显著, 且降低了患者术后发生再粘连的可能。

【关键词】宫腔镜; 水刀; 微型剪刀分离术; 宫腔粘连; 临床疗效

【中图分类号】R711

【文献标识码】A

Clinical effect of hysteroscopic water knife + micro-scissors separation in the treatment of patients with intrauterine adhesions ZHANG Jing, ZHANG Ningzhi[△], CHEN Jie, CHE Huihui. Reproductive Center, Fuyang People's Hospital, Fuyang 236004, Anhui, China

【Abstract】Objective To explore the clinical efficacy of hysteroscopic water knife + micro-scissors separation in the treatment of patients with intrauterine adhesions. Methods A total of 86 patients with intrauterine adhesions diagnosed and treated in Fuyang People's Hospital from June 2015 to June 2018 were randomly divided into two groups, 43 cases in each group. The control group was treated with hysteroscopic resection and the study group was treated with hysteroscopic water knife + micro-scissors separation. The clinical effects and complications were compared between the two groups. Results The total effective rate of postoperative menstrual improvement in the study group was significantly higher than that in the control group, with statistically significant differences ($P < 0.05$). The total effective rate of uterine cavity morphology recovery in the study group was significantly higher than that in the control group at 3 months after operation, with statistically significant differences ($P < 0.05$). The recurrence rates of intrauterine adhesions in the study group were lower than those in the control group at 1 and 3 months after operation, with statistically significant differences ($P < 0.05$). There were no complications in both groups.

[△]【通讯作者】张宁芝, E-mail: fyniyanzhe@163.com

Conclusions The clinical effect of hysteroscopic water knife + micro-scissors separation for patients with intrauterine adhesions is significant, which reduces the possibility of re-adhesion after surgery.

【Key words】 Hysteroscopic; Water knife; Micro-scissors separation; Intrauterine adhesions; Clinical efficacy

宫腔粘连是常见的妇科疾病,宫腔感染、刮宫均有引发宫腔粘连的风险,除此之外,子宫肌瘤剔除术中如造成子宫内膜受损,也会导致该病的发生^[1]。月经量减少、胚胎停育、习惯性流产,甚至无法受孕等都是宫腔粘连的临床症状,其严重影响了女性的生殖健康^[2]。宫腔镜检查可判定病变的性质及具体范围,更好地估计子宫内膜情况,为粘连分离手术确定更准确的位置,避免损伤其他部位,杜绝新粘连的发生^[3]。在宫腔粘连的临床治疗中,宫腔镜下电切术是较普遍的方法,但该手术花费较高,住院时间较长,且实施电切术时会在一定程度上损伤子宫内膜组织及其周边的其他组织,使患者发生子宫穿孔的风险大大增加。本研究探究了宫腔镜下应用水刀+微型剪刀分离术治疗宫腔粘连的效果。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2015年6月至2018年6月阜阳市人民医院收治的宫腔粘连患者86例,随机分为研究组($n=43$)和对照组($n=43$)。纳入标准:①符合宫腔粘连诊断标准;②存在不同程度子宫内膜断断续续且有部分缺损情况,且子宫腔内有非常不规则的暗性区域;③有月经量少、月经不正常等表现,或者流产次数 ≥ 2 次。排除标准:①不符合手术适应证;②患有恶性肿瘤疾病;③患有严重肝肾等脏器功能障碍疾病;④有严重意识障碍,或有严重精神疾病,难以配合。患者已知情并同意本研究,且签署了知情同意书。本研究已获得阜阳市人民医院伦理委员会批准。

1.2 研究方法

对照组患者采用可旋转被动式宫腔电切镜实施电切术。患者行术前灌肠,并将0.2mg米索前列醇纳阴以软化宫颈。静脉麻醉后在B超监护下探查子宫大小、位置、宫腔线位置等,宫腔先置入检查镜观察宫腔粘连情况。根据粘连情况应用针状电极划开粘连打开宫腔,环状电极切取粘连组织,肉眼能够看到双侧输卵管开口,宫腔形态和大小恢复到正常状态说明分离成功。手术完成后把医用几丁糖及一次性球囊子宫支架置入宫腔内,3mL~5mL 0.9%氯化钠注射液注入球囊。术后第3d将0.9%氯化钠注射液放出,并将宫颈外露的球囊部分进行剪除,剩余部分留于宫腔,在下次复查宫腔镜时再予以取出。

研究组患者应用水刀+微型剪刀分离术。术前准备同对照组,术中扩大宫颈到9mm时采用水刀法进行手术。利用水束把中央粘连带予以分离,一边注水一边应用镜鞘进行逆推,把子宫粘连的下部组织和子宫底部进行仔细分离,最后把子宫周边的疏松粘连带实施分离,对于致密粘连把微型剪刀放入宫腔镜操作孔,对粘连带予以剪除。分离大面积的宫腔粘连,先把粘连带进行堆积,使其呈带状结构进行剪除,反复剪除操作直至宫底组织部位剪除操作完成。肉眼能够看到双侧输卵管开口,宫腔形态和大小恢复到正常状态说明分离成功,手术完成后把医用几丁糖及一次性球囊子宫支架置入宫腔内,一次性子宫支架处理方法同对照组。

两组患者完成手术后,均应用雌二醇片/雌二醇地屈孕酮片(荷兰 Abbott Healthcare Products B. V. 生产,批号 H20150345) 2mg,前14d口服红色片剂,后14d口服白色片剂),1次/d,连续

服用28d;戊酸雌二醇片(拜耳医药保健有限公司广州分公司生产,批号 J20130009) 2mg,1次/d,连续服用28d,联合阿司匹林肠溶片(拜耳医药保健有限公司生产,批号 J20171021) 100mg,1次/d,连续服用28d。

1.3 观察指标

①术后月经改善情况。显效:患者术后月经量恢复正常;有效:患者术后月经量比术前增加很多,但还是达不到正常的水平;无效:术后月经量与术前相比没有变化。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。②宫腔形态评定。显效:用宫腔镜检查患者的宫腔形态显示正常,双侧的输卵管开口可见;有效:宫腔形态基本正常但是应用宫腔镜检查不可见输卵管开口;无效:术后发生再次粘连,需要对患者进行二次手术。总有效率=(显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。③术后1个月、3个月宫腔粘连复发情况。④并发症发生情况。

1.4 统计学处理

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

2 结果

2.1 两组患者基线资料比较

研究组患者年龄范围29岁~42岁,年龄(35.5 ± 2.5)岁,其中重度粘连11例,中度粘连25例,轻度粘连7例;对照组患者年龄范围28岁~40岁,年龄(34.0 ± 3.1)岁,其中重度粘连10例,中度粘连24例,轻度粘连9例。两组患者年龄、宫腔粘连程度资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

2.2 两组患者术后月经改善情况比较

研究组患者术后月经改善总有效率为95.3%(显效21例,有效20例,无效2例),显著高于对照组的81.4%(显效18例,有效17例,无效8例),差异具有统计学意义($\chi^2 = 5.877, P < 0.05$)。

2.3 两组患者术后3个月的宫腔形态恢复比较

研究组患者术后3个月宫腔形态恢复总有效率为95.3%(显效22例,有效19例,无效2例),显著高于对照组的79.1%(显效18例,有效16例,无效9例),差异具有统计学意义($\chi^2 = 5.684, P < 0.05$)。

2.4 两组患者宫腔粘连复发比较

研究组患者术后1个月、3个月的宫腔粘连复发率为20.93%(9例)、6.98%(3例),均低于对照组的46.51%(20例)、25.58%(11例),差异均具有统计学意义($\chi^2 = 6.295, 5.460$,均 $P < 0.05$)。

2.5 两组患者术后并发症发生情况比较

两组患者均未出现生殖道感染、阴道大出血等并发症。

3 讨论

宫腔粘连的发生会导致月经量减少、月经不正常,甚至造成不孕,给女性的生殖健康带来非常不利的影响^[4]。性观念的开放使人工流产率居高不下,导致宫腔粘连的发生率较高^[5]。宫腔电切术和机械分离法是当下最普遍的用于治疗宫腔粘连的方法^[6]。其中宫腔镜下电切术是最普遍的方法,但存在一些弊端和风险^[7]。有研究指出,机械分离法——微型剪刀分离术

能够很好地剪除宫腔内部组织的粘连,使患者的宫腔状态恢复到正常的水平,对医疗设备的要求不高,且不会轻易损伤其他健康内膜和组织,具有简单易操作、术后不易复发等特点^[8]。而水刀法应用水刀向子宫黏膜注水造成组织水肿,使宫腔黏膜加厚便于分清黏膜的组织结构,可以很容易地将粘连组织分离,使切除的力度与深度更易掌握,降低黏膜穿孔的可能^[9]。此外在切除子宫周边的粘连组织时,可以更准确地进行选择,在分离粘连组织时能够避免损伤子宫的健康内膜,降低了术后并发症的发生率^[10]。宫腔镜下不仅可以精准定位宫腔粘连的部位与范围,又可以有效推断粘连带的致密程度,应用水刀可以使黏膜组织结构清晰便于医护人员实施准确的分离,微型剪刀分离可以减少对正常宫腔黏膜影响。在宫腔粘连分离完成后,将一次性球囊子宫支架放入宫内,可以起到子宫内膜和宫腔分离的作用,使它们之间形成间隙,避免子宫内膜创面发生粘连的可能。由于雌激素的影响,囊腔表面会出现增生的子宫内膜组织,更利于子宫内膜分泌的黏液通过管腔排到体外,降低粘连的再次发生^[11-15]。本研究得出,应用宫腔镜下水刀+微型剪刀分离术的治疗效果显著,宫腔形态恢复和月经改善情况均优于对照组,术后宫腔再粘连的发生率低于对照组,且未发生生殖道感染、阴道大出血等并发症,安全性高,有利于患者恢复健康。

综上所述,宫腔镜下实施水刀+微型剪刀分离术治疗宫腔粘连的临床疗效显著,操作简单,治疗效果较好,降低了患者术后再粘连的发生率。

参 考 文 献

- [1] 徐瑾,李卫红,陈国斌. 宫腔镜下微型剪刀分离手术治疗不同程度宫腔粘连的疗效分析[J]. 微创医学, 2017, 12(5): 625-627, 644.
- [2] 贺昌盛. 宫腔镜下微型剪刀分离复发宫腔粘连的临床研究[J].

世界最新医学信息文摘, 2018, 18(95): 58.

- [3] Cao Y, Sun HX, Zhu H, et al. Allogeneic cell therapy using umbilical cord MSCs on collagen scaffolds for patients with recurrent uterine adhesion: a phase I clinical trial [J]. Stem Cell Res Ther, 2018, 9(1): 192.
- [4] 黄晓武. 宫腔镜下宫腔粘连分离术中监护方法及操作要点[J]. 重庆医科大学学报, 2017, 42(4): 460-462.
- [5] Jan A, Warren L. An approach to severe uterine adhesions during total laparoscopic hysterectomy [J]. J Minim Invasive Gynecol, 2017, 24(7): S148.
- [6] 鲁静洁, 朱慧, 朱湘虹, 等. 宫腔粘连分离术后复发为重度宫腔粘连的因素分析[J]. 实用妇产科杂志, 2017, 33(10): 751-754.
- [7] 杨小卓, 孟跃进, 顾晓荔. 防粘连膜预防中重度宫腔粘连术后粘连的疗效分析[J]. 重庆医科大学学报, 2017, 42(4): 441-445.
- [8] 蔡慧华, 刘木彪. 宫腔粘连术后再粘连预防的研究进展[J]. 实用妇产科杂志, 2017, 33(10): 730-733.
- [9] 张雪梅. 宫腔镜下微型剪刀分离术治疗复发性宫腔粘连的临床疗效分析[J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(17): 4269-4271.
- [10] 刘静. 宫腔镜下微型剪刀分离复发宫腔粘连的临床疗效观察[J]. 医学理论与实践, 2017, 30(11): 1651-1653.
- [11] 杨玲玲. 宫腔粘连的临床疗效分析[J]. 实用妇科内分泌杂志(电子版), 2017, 4(9): 16-17.
- [12] 张佳佳, 乔杰, 宋雪凌, 等. 493例宫腔粘连患者的临床资料分析[J]. 现代妇产科进展, 2017, 26(5): 329-332.
- [13] 梁岚, 赵仁峰. HEOS冷刀宫腔镜微剪刀分离术治疗重度宫腔粘连的临床效果[J]. 广西医学, 2018, 40(6): 613-614, 618.
- [14] 张瑞作. 雌激素治疗宫腔粘连术后患者的临床疗效及对月经恢复的影响[J]. 中国妇幼保健, 2018, 4(5): 1031-1033.
- [15] 王飞. 宫腔镜下宫腔粘连分离术治疗 68 例宫腔粘连疗效评价[J]. 中国实用医药, 2018, 13(14): 81-82.

(收稿日期: 2019-08-05)

DOI: 10.3969/j.issn.1672-1993.2020.09.031

• 妇科与生殖医学 •

子宫肌瘤患者行基于日间手术模式的高强度聚焦超声消融术的院内时间、治疗费用、满意度评价

张光雨[△] 涂素华 邹倩 谢玲玲 刘琰 先婧云
西南医科大学附属医院妇科, 四川 泸州 646000

【摘要】 目的 探讨基于日间手术模式的高强度聚焦超声消融术(HIFU)治疗子宫肌瘤患者的院内时间、治疗费用、满意度评价。**方法** 选取2017年5月至2018年5月西南医科大学附属医院诊治的796例子宫肌瘤患者作为研究对象。将其中选择基于日间手术模式HIFU的患者设为A组($n=472$),选择腹腔镜手术的患者设为B组($n=73$),选择开腹手术的设为C组($n=251$)。对三组患者的候床时间、住院时间、住院费用及满意度进行比较。**结果** A组患者候床时间、住院时间长于B组、C组,差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$),而B组、C组患者候床时间、住院时间比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。三组患者的满意度比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。临床诊断项目费、非手术治疗项目费、西药费、抗菌药物、治疗用一次性

【基金项目】 西南医科大学2016年校级教育改革项目(西南医大教[2016]48号)

△【通讯作者】 张光雨, E-mail: 415561628@qq.com

医用材料费均为A组<B组<C组,差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$);手术费为A组>B组>C组,差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$);影像学诊断费为B组>C组>A组,差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$);C组患者的手术治疗费、麻醉费均较B组低,差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$)。结论 子宫肌瘤患者经基于日间手术模式的HIFU治疗,候床时间、住院时间明显缩短,治疗费用大幅度下降,提高了医疗资源利用率,患者满意度较高。

【关键词】 子宫肌瘤;高强度聚焦超声消融术;日间手术

【中图分类号】 R711

【文献标识码】 A

Evaluation of the hospital stay, treatment expense and satisfaction of patients with uterine fibroids after receiving high intensity focused ultrasound ablation based on day surgery mode ZHANG Guangyu[△], TU Suhua, ZOU Qian, XIE Lingling, LIU Yan, XIAN Jingyun. Department of Gynecology, Affiliated Hospital of Southwest Medical University, Luzhou 64600, Sichuan, China

【Abstract】 **Objective** To explore the hospital stay, treatment cost, and satisfaction evaluation of high intensity focused ultrasound ablation (HIFU) based on day surgery mode for patients with uterine fibroids. **Methods** 796 patients with uterine fibroids diagnosed and treated in the Affiliated Hospital of Southwest Medical University from May 2017 to May 2018 were selected as the research objects. Among them, patients received the HIFU based on the day surgery mode was selected as group A ($n=472$), those received laparoscopic surgery was set as group B ($n=73$), and those received laparotomy was selected as group C ($n=251$). The waiting time, hospitalization time, hospitalization expenses and satisfaction of the three groups of patients were compared. **Results** The waiting time and hospital stay in group A were longer than those in group B and C, with statistically significant differences (all $P<0.05$), while the difference in waiting time and hospital stay between group B and C was not statistically significant ($P>0.05$). There was no statistically significant difference in satisfaction among the three groups of patients ($P>0.05$). The cost of clinical diagnosis items, non-surgical treatment items, western medicine, antibacterial drugs, and one-time medical materials for treatment were all the lowest in group A and the highest in group C, all with statistically significant differences (all $P<0.05$). The surgical expenses was the highest in group A and the lowest in group C, with statistically significant differences (all $P<0.05$). The imaging diagnosis fee was the highest in group B and the lowest in group A, with statistically significant differences (all $P<0.05$). The cost of surgery treatment and anesthesia in group C were lower than those in group B, with statistically significant differences (all $P<0.05$). **Conclusions** The waiting time, hospital stay and treatment expense of patients with uterine fibroids are significantly reduced when treated with HIFU based on day surgery mode, which can increase the utilization of medical resource and patients' satisfaction.

【Key words】 Uterine fibroids; High intensity focused ultrasound ablation (HIFU); Day surgery

20世纪初,James Nicoll 医生首次报道了“日间手术”的经验^[1]。日间手术是指对一定适应证的患者,在1个工作日内完成患者的出入院、手术,以及手术后短暂观察、恢复(一般数小时)。高强度聚焦超声消融术(high intensity focused ultrasound ablation, HIFU)治疗是采用将体外低能量的超声波聚焦到体内形成一个能量高度集中的区域,通过超声波在生物组织中的各种效应等使该区域内病变组织产生不可逆转的凝固性坏死,而不对焦域外的组织产生明显影响。20世纪90年代末,我国率先在肝癌、肾癌、乳腺癌、骨肿瘤等领域应用HIFU治疗^[2],其在妇产科领域也展示出了良好的有效性和安全性,尤其适用于子宫肌瘤、子宫腺肌病、腹壁切口内异症、切口妊娠、宫角妊娠、剖宫产瘢痕妊娠等疾病的治疗^[3-5]。子宫肌瘤是妇科常见病,HIFU是治疗该病的有效方法^[6],与其他治疗方法相比,HIFU治疗子宫肌瘤具有效率高、非侵入性、实时监控、可重复治疗等优点,最重要的是安全有效。不仅降低患者的身心创伤,而且为要求保留生育功能的女性提供了非侵入性的全新治疗模式^[7-10]。本研究选取2017年5月至2018年5月西南医科大学附属医院诊治的796例子宫肌瘤患者作为研究对象,分别采取

基于日间手术模式的HIFU、腹腔镜手术和开腹手术,探究不同手术方式治疗的院内时间、治疗费用、满意度评价等。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2017年5月至2018年5月西南医科大学附属医院诊治的796例子宫肌瘤患者作为研究对象。将其中选择基于日间手术模式HIFU的患者设为A组($n=472$),选择腹腔镜手术的患者设为B组($n=73$),选择开腹手术的患者设为C组($n=251$)。本研究已获患者及家属签署知情同意书,并获西南医科大学附属医院伦理委员会批准。

1.2 基于日间手术模式的HIFU治疗方法

1.2.1 病例选择标准 子宫肌瘤小于 $15\text{cm}\times 12\text{cm}$;肌瘤为肌壁间肌瘤或非带蒂的浆膜下和非带蒂黏膜下肌瘤,数目 ≤ 3 个,子宫前壁肌瘤最大径 $>2\text{cm}$,后壁肌瘤最大径应 $\geq 4\text{cm}$ 。无年龄限制,无严重糖尿病、高血压、心脏病、肺和肝脏等全身性疾病;患者选择接受HIFU治疗。

1.2.2 门诊完成术前检查 有高血压、糖尿病、冠心病等合并症患者专科门诊明确诊断并进行必要处理,通过B超、磁共振

成像门诊评估子宫肌瘤情况。

1.2.3 手术方法 手术前1d入院,完善术前准备及术前谈话签字,HIFU治疗由HIFU治疗专业人员完成。术后2h下地活动及给予流食,观察12h后出院。

1.2.4 出院标准 患者生命体征平稳,无明显腹痛,可自行下床活动,小便无异常,腹部皮肤完整;无明显恶心呕吐,可进半流食;磁共振成像检查腹部无积液、胃肠道损伤等异常;体温不超过37.5℃。

1.2.5 随访 随访时间为出院后1d、2d、3d、3个月、6个月、12个月。

1.3 观察指标

①候床时间:患者在门诊就诊,经医师同意住院治疗的时间到实际住院的时间,以“d”为单位,超过24h为1d。②住院时间:实际住院治疗到出院的时间,以“d”为单位,超过24h为1d。③住院费用:实际住院治疗到出院的这一段时期内产生的所有医疗费用,以“元”为单位。④具体费用:实际住院期间产生的各种费用明细,包括手术费、麻醉费、西药费等。费用分类根据新版出院病案首页费用项目分类,以“元”为单位。⑤并发症:观察术后并发症情况。⑥患者满意度:应用西南医科大学附属医院护理部制定的满意度调查表,患者出院时填写,共16项评价条目,以满意总条数占满意度调查表总条数的百分比作为最终的满意率指标。

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。计数资料比较采用 χ^2 检验,以频数(百分数)[$n(\%)$]表示;计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)或中位数(四分位数间距)[$M(Q_L)$]表示,

组间比较采用单因素方差分析或秩和检验,组间两两比较采用Tukey检验或Bonferroni校正检验水准, $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 三组患者基线资料比较

A组年龄范围16岁~54岁,年龄(41.35 ± 6.77)岁,肌瘤长径(9.30 ± 0.70)cm,横径(6.69 ± 1.00)cm;B组年龄范围18岁~55岁,年龄(40.69 ± 8.07)岁,肌瘤长径(9.49 ± 2.52)cm,横径(6.66 ± 1.05)cm;C组年龄范围22岁~56岁,年龄(41.93 ± 6.65)岁,肌瘤长径(9.28 ± 1.78)cm,横径(6.64 ± 0.95)cm。三组患者年龄($F = 1.128, P = 0.324$)、肌瘤长径($F = 0.713, P = 0.490$)、肌瘤横径($F = 0.206, P = 0.814$)比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),具有可比性。

2.2 三组患者治疗期间院内时间比较

B组、C组候床时间、住院时间均较A组长,差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$),而B组、C组候床时间、住院时间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。三组患者的满意度比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。具体结果详见表1。

2.3 三组患者治疗费用比较

三组治疗总费用比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);临床诊断项目费、非手术治疗项目费、西药费、抗菌药物、治疗用一次性医用材料费均为A组<B组<C组,差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$);手术费为A组>B组>C组,差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$);影像学诊断费为B组>C组>A组,差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$);C组的手术治疗费、麻醉费均较B组低,差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$),具体结果详见表2。

表1 三组患者临床资料比较[$n(\%) / \bar{x} \pm s$]

项目	A组($n=472$)	B组($n=73$)	C组($n=251$)	F/χ^2 值	P 值
候床时间(h)	0.00(0.00,0.00)	5.00(0.00,14.00) ^a	4.00(0.00,11.00) ^a	221.762	<0.001
住院时间(h)	2.00 $\pm$ 0.00	10.26 $\pm$ 6.94 ^a	10.47 $\pm$ 4.32 ^a	664.798	<0.001
术后满意	458(97.11)	69(95.04)	238(95.01)	2.684	0.261

注:标有“^a”项表示,与A组比较, $P < 0.05$;候床时间、住院时间、术后满意度分别采用中位数及四分位数间距、 $\bar{x} \pm s, n(\%)$ 表示,组间比较分别采用秩和检验、单因素方差分析、 χ^2 检验

表2 三组患者各类治疗费用比较(元)

变量	A组($n=472$)	B组($n=73$)	C组($n=251$)	F/Z 值	P 值
影像学诊断费	140.00(140.00,300.00)	440.00(290.00,450.00) ^a	370.00(290.00,450.00) ^a	140.488	<0.001
临床诊断项目费	195.25(172.00,237.62)	408.00(353.00,491.00) ^a	443.00(387.50,511.00) ^a	492.288	<0.001
非手术治疗项目费	220.00(165.00,288.00)	1 425.50(1 175.00,1 734.00) ^a	1 621.00(1 263.00,1 927.50) ^{ab}	567.655	<0.001
手术治疗费	—	1 102.05(889.99,1 579.40)	746.10(636.29,925.70) ^b	-8.119	<0.001
麻醉费	—	2 100.00(1 800.00,2 400.00)	1 707.00(1 648.00,1 762.50) ^b	-6.596	<0.001
手术费	10 070.00(8 140.00,10 140.00)	951.60(747.19,1 390.56) ^a	594.75(475.49,756.55) ^{ab}	585.846	<0.001
西药费	914.82(840.83,1 044.76)	1 604.04(1 195.92,1 883.75) ^a	2 092.58(1 659.55,2 647.00) ^{ab}	493.233	<0.001
抗菌药物	58.78(18.90,74.44)	212.96(85.96,257.88) ^a	257.88(171.92,316.66) ^a	81.409	<0.001
治疗用一次性医用材料费	80.33(68.53,100.21)	3 030.67(2 139.49,3 970.99) ^a	3 347.71(2 618.39,3 961.08) ^a	575.965	<0.001
总费用	11 455.29 $\pm$ 1 515.74	11 653.57 $\pm$ 2 337.62	11 504.43 $\pm$ 2 413.12	0.348	0.706

注:标有“^a”项表示,与A组比较, $P < 0.05$;标有“^b”项表示,与B组比较, $P < 0.05$;符合正态分布的数据采用 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用单因素方差分析;不符合正态分布的数据采用中位数、四分位数间距表示,组间比较采用秩和检验

3 讨论

西南医科大学附属医院妇科从2017年5月建立日间手术HIFU治疗室,将出入院在24h~48h内完成界定为日间手术的时间,即采用HIFU治疗后48h内出院的医疗模式,一方面,从医疗角度出发,减少不必要的医疗操作,尽可能减少患者治疗创伤,不仅提高整体医疗诊治先进水平,减少医疗资源浪费,也符合微创治疗要求和现代医学的发展趋势^[11];另一方面,从患者角度出发,在无创治疗疾病的同时,也尽可能地减少了因治疗疾病而对子宫肌层及内膜带来的创伤,保护患者的生育功能。HIFU治疗期间无输血,可减少术中、术后的并发症,患者痛苦小,治疗后机体恢复快。日间手术HIFU治疗室还组建专业医疗护理团队,结合医院实际和HIFU治疗的特点,加强前移护理、住院护理、延伸护理,建立科学的日间手术制度与规范^[12],将HIFU治疗与日间手术概念相结合,可大大缩短患者住院时间,候床时间,降低住院费用。

基于日间手术模式的HIFU治疗患者住院时间平均2d,472例HIFU手术合计节约床位使用时间约4000d,明显提高了医疗资源利用率,有助于缓解“看病难”的问题。住院时间的缩短大大减少了患者院内获得性感染的机会,患者家属在院陪伴时间缩短,社会效益增加。HIFU手术患者平均住院费用(11455.29±1515.74)元,比同期常规腹腔镜和开腹治疗子宫肌瘤降低,患者的经济负担有所减轻,缓解了“看病贵”的问题。当前基于日间手术模式的HIFU组单项手术费高于腹腔镜和开腹组,是因为手术费的收费标准是根据卫健委规定的手术名称物价而进行的收费,并且基于日间手术模式的HIFU治疗得到当地社保中心大力支持,故此医疗模式手术费医保报销比例高于其他两组。三组不同手术方式治疗的子宫肌瘤患者满意度均在95%以上,说明基于日间手术模式的HIFU治疗同样获得了满意的效果。

综上所述,基于日间手术模式的HIFU在我国还是新的医疗模式,总结472例治疗经验可得,治疗安全可行,具有良好的应用前景及社会效益,可以在医院推广。但医疗管理必须加强,相关HIFU的治疗和护理等临床研究有待深入开展。

参 考 文 献

- [1] 刘小南,俞德梁,赵青川,等.关于日间手术模式的研究及应用进展[J].医学与哲学,2014,35(2):56-59.
- [2] 郎景和,石一复,王智彪.子宫肌瘤[M].北京:人民卫生出版社,2014:223.
- [3] Yang Z, Cao YD, Hu LN, et al. Feasibility of laparoscopic high-intensity focused ultrasound treatment for patients with uterine localized adenomyosis[J]. Fertil Steril, 2009, 91(16):2338-2340.
- [4] Wang W, Wang Y, Wang T, et al. Safety and efficacy of US-guided high-intensity focused ultrasound for treatment of submucosal fibroids[J]. Eur Radiol, 2012, 22(11):2553-2558.
- [5] 唐秋林.高强度聚焦超声治疗子宫切口妊娠的临床疗效评价[D].重庆:重庆医科大学,2015.
- [6] Zhang L, Zhang W, Orsi F, et al. Ultrasound-guided high intensity focused ultrasound for the treatment of gynaecological diseases: a review of safety and efficacy[J]. Int J Hyperthermia, 2015, 31(3):280-284.
- [7] Park J, Jae JS, Cho JH, et al. Effects of high-intensity-focused ultrasound treatment on benign uterine tumor[J]. J Korean Med Sci, 2016, 31(12):1279-1283.
- [8] Lee JS, Hong GY, Park BJ, et al. Ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound treatment for uterine fibroid & adenomyosis: a single center experience from the Republic of Korea[J]. Ultrason Sonochem, 2015(27):682-687.
- [9] Wang F, Tang L, Wang L, et al. Ultrasound-guided high-intensity focused ultrasound vs laparoscopic myomectomy for symptomatic uterine myomas[J]. J Minim Invasive Gynecol, 2014, 21(2):279-284.
- [10] Cheung VYT. Current status of high-intensity focused ultrasound for the management of uterine adenomyosis[J]. Ultrasonography, 2017, 36(2):95-102.
- [11] Marinova M, Rauch M, Schild HH, et al. Novel non-invasive treatment with high-intensity focused ultrasound (HIFU)[J]. Ultraschall Med., 2016, 37(1):46-55.
- [12] 戴燕,马洪升,张雨晨.华西日间手术护理管理制度规范构建与实践[J].华西医学,2017,32(4):497-499.

(收稿日期:2019-08-04)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2020.09.032

· 妇科与生殖医学 ·

促性腺激素释放激素激动剂通过增加腹膜纤溶活性防止子宫肌瘤切除术后粘连形成的临床研究

李日红[△] 陈光元 谢家滨

深圳市宝安区松岗人民医院妇科,广东 深圳 518105

【摘要】目的 从增加腹膜纤溶活性方面探讨促性腺激素释放激素激动剂防止子宫肌瘤切除术后粘连形成的临床效果。方法 选取2017年1月至2018年12月深圳市宝安区松岗人民医院诊治的120例子

【基金项目】深圳市宝安区科技计划社会公益项目(2014305)

[△]【通讯作者】李日红, E-mail: lifeng19711@126.com

子宫肌瘤患者作为研究对象。采用随机数字法将其平均分为三组,分别采取单纯腹腔镜子宫肌瘤剔除术治疗(对照组, $n=40$)、腹腔镜子宫肌瘤剔除术联合低剂量促性腺激素释放激素激动剂治疗(低剂量组, $n=40$)、腹腔镜子宫肌瘤剔除术联合高剂量促性腺激素释放激素激动剂治疗(高剂量组, $n=40$)。比较三组患者手术相关指标、治疗效果及不良反应发生情况。比较三组患者术后发生宫腔粘连发生情况,并进一步分析发生宫腔粘连与未发生宫腔粘连患者宫腔分泌物中TGF- β 1、MMP-9表达水平。**结果** 术后6个月,低剂量组、高剂量组患者子宫体积、肌瘤体积小于对照组,高剂量组小于低剂量组患者,差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$)。术后6个月,低剂量组、高剂量组患者平均经期、经量评分低于对照组患者,且高剂量组患者低于低剂量组患者,差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$)。术后6个月内,三组患者切口感染、腹胀、尿频、腹痛等不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。术后6个月,低剂量组、高剂量组患者宫腔粘连发生率低于对照组患者,高剂量组患者低于低剂量组患者,差异具有统计学意义($P<0.05$)。与未发生宫腔粘连患者比较,宫腔粘连患者宫腔分泌物中TGF- β 1水平升高、MMP-9水平降低,差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$)。**结论** 促性腺激素释放激素激动剂可有效防止子宫肌瘤切除术后粘连形成,分析其机制可能与增加腹膜纤溶活性相关。

【关键词】 促性腺激素释放激素激动剂;子宫肌瘤切除术;宫腔粘连;纤溶活性

【中图分类号】 R711

【文献标识码】 A

Clinical study of gonadotropin releasing hormone agonists in preventing adhesion after hysteromyomectomy by increasing peritoneal fibrinolytic activity LI Rihong[△], CHEN Guangyuan, XIE Jiabin. Department of Gynaecology, Songgang People's Hospital, Baoan District, Shenzhen 518105, Guangdong, China

【Abstract】 **Objective** To investigate the clinical effect of gonadotropin releasing hormone agonists on preventing adhesion after hysteromyomectomy by increasing peritoneal fibrinolytic activity. **Methods** Choose between January 2017 to December 2018, in Songgang people's Hospital, Baoan District during the period of 120 patients with uterine fibroids as the research object, its average can be divided into 3 groups by random number method, respectively adopt pure laparoscopic uterine myoma eliminating treatment (control group, $n=40$), laparoscopic uterine fibroids rejecting technique in combination with low dose of gonadotropin-releasing hormone agonist treatment (low dose group, $n=40$), laparoscopic uterine fibroids rejecting technique in combination with high dose of gonadotropin-releasing hormone agonist treatment (high dose group, $n=40$). The surgical related indicators, treatment effects and adverse reactions were compared between the three groups. The incidence of intrauterine adhesions was compared between the three groups, and the expression levels of TGF- β 1 and MMP-9 in uterine secretions of patients with intrauterine adhesions and no intrauterine adhesions were further analyzed. **Results** Six months after operation, the uterine volume and myoma volume of the low-dose and high-dose groups were smaller than those of the control group, and those of the high-dose group were smaller than those of the low-dose group (all $P<0.05$). Six months after operation, the average menstrual period and menstrual volume score of the low dose and high dose groups were lower than those of the control group (all $P<0.05$), and that of the high dose group was lower than that of the low dose group ($P<0.05$). Within 6 months after operation, there was no significant difference in incision infection, abdominal distension, frequency of urination, abdominal pain and other adverse reactions among the three groups ($P>0.05$). Six months after operation, the incidence of intrauterine adhesions in low-dose and high-dose groups was lower than that in control group, and that in high-dose group was lower than that in low-dose group (all $P<0.05$). Compared with those without intrauterine adhesions, the levels of TGF-beta-1 and MMP-9 in intrauterine secretions of patients with intrauterine adhesions increased ($P<0.05$). **Conclusions** Gonadotropin releasing hormone agonists can effectively prevent adhesion formation after hysteromyomectomy. The mechanism may be related to the increase of peritoneal fibrinolytic activity.

【Key words】 Gonadotropin releasing hormone agonists; Hysteromyomectomy; Uterine adhesions; Fibrinolytic activity

子宫肌瘤切除术是希望保留生育潜能或因其他原因希望保留子宫的妇女的外科治疗选择^[1]。腹腔镜子宫肌瘤切除术与剖腹手术相比具有优势,因为切口较小,所以术后疼痛减少,住院时间缩短,恢复更快,目前应用较为广泛^[2]。子宫肌瘤切除术可能因围手术期大量出血、需要输血,在某些情况下需要紧急子宫切除术,在腹腔镜检查的情况下,可能需要转为剖腹

手术^[3]。为了降低这些风险,医学预治疗有助于减少术前出血,提高术前血红蛋白水平,减少纤维瘤大小和纤维瘤血管化^[4]。促性腺激素释放激素激动剂是术前最常用的治疗方法,其目的是减少出血、纤维瘤大小及其血管;在促性腺激素的初始暂时释放后,促性腺激素释放激素激动剂通过脱敏和部分下调垂体促性腺激素释放素受体来诱导对促性腺激素的可逆抑

制^[5-6]。目前针对促性腺激素释放激素激动剂的研究主要集中在术前应用以提升血红蛋白水平、降低出血量、预防术后复发等方面,术后应用的研究较少^[7-8]。为此,本研究以120例子宫肌瘤患者为研究对象,旨在探讨术后应用促性腺激素释放激素激动剂在防治子宫肌瘤切除术后粘连形成的临床效果,并进一步分析其作用机制。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2017年1月至2018年12月深圳市宝安区松岗人民医院诊治的120例子宫肌瘤患者作为研究对象。纳入标准:①符合诊断标准的子宫肌瘤患者;②符合子宫肌瘤切除术手术指征;③语言及智力功能正常;④无手术及麻醉禁忌证;⑤临床资料完整。排除标准:①合并严重心脑血管疾病;②肝肾功能严重受损;③特殊部位肌瘤;④合并恶性肿瘤;⑤临床资料不全。采用随机数字法,将120例子宫肌瘤患者分为三组,分别采取单纯腹腔镜子宫肌瘤剔除术治疗(对照组, $n=40$)、腹腔镜子宫肌瘤剔除术联合低剂量促性腺激素释放激素激动剂治疗(低剂量组, $n=40$)、腹腔镜子宫肌瘤剔除术联合高剂量促性腺激素释放激素激动剂治疗(高剂量组, $n=40$)。本研究已获患者及家属签署知情同意,并获深圳市宝安区松岗人民医院伦理委员会批准。

1.2 研究方法

三组患者均采用腹腔镜子宫肌瘤剔除术治疗,患者采取全麻气管插管,取截石位,以常规操作进行腹腔镜穿刺后建立气腹,常规放置举宫器。采用腹腔镜详细探测患者的子宫形态、肌瘤等,按照瘤体详细情况进行切口位的选择置,单极电钩于肌瘤突出部位,切开肌瘤包膜,将瘤体抓钳拉出瘤腔,应用双极电凝止血瘤腔使用1-0可吸收线进行缝合关闭,冲洗盆腔以止血,将肌瘤标本送至病理检查。术后,对照组患者不采取其他措施,低、高剂量组患者术后采用低、高剂量促性腺激素释放激素激动剂治疗,于患者术后首次月经的第2d给予醋酸戈舍瑞林缓释植入剂(阿斯利康制药有限公司,国药准字J20160091)。低剂量组:注射使用GnRH,3.6mg/次,间隔28d使用,连续使用3个月;高剂量组:注射使用GnRH,3.6mg/次,间隔28d使用,连续使用6个月。

1.3 观察指标

①记录并比较三组患者手术时间、术中出血量等手术相关指标。②分别于手术前、术后6个月,测定三组患者子宫体积、肌瘤体积并进行比较。③比较三组患者术后6个月内平均经期,采用PBAC评分表对患者月经量进行经量评分。④通过随访调查三组患者术后6个月内切口感染、腹胀、尿频、腹痛等不良反应发生情况。⑤采用宫腔镜检查,比较三组患者术后6个月内宫腔粘连

发生情况。⑥根据宫腔粘连情况将120例患者分为宫腔粘连组、未发生宫腔粘连组,采用酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)法测定患者宫腔分泌物中转化生长因子- $\beta 1$ (transforming growth factor-beta 1, TGF- $\beta 1$)、基质金属蛋白酶-9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)的表达降低。

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。计量资料采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,采用单因素方差分析,两两比较采用LSD- t 检验;计数资料采用 χ^2 检验,以频数(百分数)[n (%)]表示;最小理论频数不足5时,采用Fisher确切概率法检验; $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 三组患者基线资料比较

低剂量组患者年龄范围29岁~52岁,年龄(34.01 ± 5.88)岁,病程3个月~7年,病程(2.75 ± 0.95)年;肌瘤数目:单发10例,多发30例;肌瘤类型:浆膜下4例,黏膜下10例,肌壁间26例;高剂量组患者年龄范围28岁~51岁,年龄(34.17 ± 6.26)岁,病程5个月~7年,病程(2.74 ± 0.87)年;肌瘤数目:单发6例,多发34例;肌瘤类型:浆膜下5例,黏膜下15例,肌壁间20例。对照组患者年龄范围27岁~50岁,年龄(33.67 ± 6.15)岁,病程4个月~8年,病程(3.12 ± 0.53)年;肌瘤数目:单发12例,多发28例;肌瘤类型:浆膜下6例,黏膜下12例,肌壁间22例。三组患者年龄、病程、肌瘤数目、肌瘤类型等基线资料比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),具有可比性。

2.2 三组患者手术相关指标比较

三组患者子宫肌瘤剔除术手术时间、术中出血量比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。具体结果详见表1。

表1 三组患者手术相关指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	手术时间(min)	术中出血量(mL)
高剂量组	40	69.88 ± 10.33	62.80 ± 13.11
低剂量组	40	69.05 ± 11.05	64.05 ± 12.03
对照组	40	70.12 ± 10.34	62.18 ± 12.76
F 值		0.960	0.662
P 值		> 0.05	> 0.05

2.3 三组患者手术前后子宫体积、肌瘤体积比较

术前,三组患者子宫体积、肌瘤体积比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);术后6个月,三组患者子宫体积、肌瘤体积均较治疗前缩小,且低剂量、高剂量组患者小于对照组,高剂量组小于低剂量组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见表2。

表2 三组患者治疗前后子宫体积、肌瘤体积比较($\text{cm}^3, \bar{x} \pm s$)

组别	例数	子宫体积		肌瘤体积	
		术前	术后6个月	治疗前	术后6个月
高剂量组	40	683.02 ± 120.39	325.14 ± 60.23^{ab}	199.48 ± 40.57	79.21 ± 11.33^{ab}
低剂量组	40	680.13 ± 126.78	387.26 ± 65.79^a	201.34 ± 45.70	86.75 ± 12.86^a
对照组	40	682.44 ± 125.31	413.55 ± 66.80	196.11 ± 43.85	90.02 ± 12.14
F 值		0.849	8.796	0.770	7.032
P 值		> 0.05	< 0.05	> 0.05	< 0.05

注:标有“a”项表示,与对照组比较, $P < 0.05$;标有“b”项表示,与低剂量组比较, $P < 0.05$

2.4 三组患者术后6个月的月经情况比较

术后6个月,低剂量组、高剂量组患者平均经期较对照组患者缩短,且高剂量组患者短于低剂量组患者,差异具有统计学意义($P < 0.05$);低剂量组、高剂量组患者经量评分低于对照组患者,高剂量组患者低于低剂量组患者,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见表3。

表3 三组患者术后6个月的月经情况比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	经期(d)	经量评分(分)
高剂量组	40	3.36 ± 0.80 ^{ab}	17.15 ± 3.93 ^{ab}
低剂量组	40	4.73 ± 0.87 ^a	20.66 ± 4.15 ^a
对照组	40	5.45 ± 1.12	25.18 ± 4.30
<i>F</i> 值		5.123	8.226
<i>P</i> 值		<0.05	<0.05

注:标有“^a”项表示,与对照组比较, $P < 0.05$;标有“^b”项表示,与低剂量组比较, $P < 0.05$

2.5 三组患者术后6个月内不良反应发生情况比较

术后6个月内,三组患者切口感染、腹胀、尿频、腹痛等不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。具体结果详见表4。

表4 三组患者术后6个月内不良反应发生情况比较[n (%)]

组别	例数	切口感染	腹胀	尿频	腹痛
高剂量组	40	0(0.00)	1(2.50)	2(5.00)	1(2.50)
低剂量组	40	0(0.00)	2(5.00)	3(7.50)	2(5.00)
对照组	40	1(2.50)	1(2.50)	3(7.50)	3(7.50)
χ^2 值		1.022	0.385	0.607	0.849
<i>P</i> 值		>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

2.6 三组患者术后6个月内宫腔粘连发生情况比较

术后6个月,低剂量组、高剂量组和对照组患者宫腔粘连发生率分别为2.5%、0.0%和10.0%,其中低剂量组、高剂量组患者低于对照组患者,高剂量组患者低于低剂量组患者,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

2.7 宫腔粘连与未发生宫腔粘连患者宫腔分泌物中TGF- β 1、MMP-9表达水平比较

宫腔粘连患者宫腔分泌物中TGF- β 1水平高于未发生宫腔粘连患者,MMP-9水平低于未发生宫腔粘连患者,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见表5。

表5 宫腔粘连与未发生宫腔粘连患者宫腔分泌物中TGF- β 1、MMP-9表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

情况	例数	TGF- β 1(μ g/L)	MMP-9(μ g/mL)
宫腔粘连	5	57.24 ± 12.35	21.22 ± 4.33
未发生宫腔粘连	115	30.09 ± 8.47	50.31 ± 12.46
<i>t</i> 值		20.125	27.615
<i>P</i> 值		<0.05	<0.05

3 讨论

子宫肌瘤是女性生殖道最常见的良性肿瘤,影响很多育龄妇

女的健康,可导致月经过多出血、盆腔疼痛或压力,并对生殖结果产生不利影响。肌瘤的位置和大小都会影响症状发生的频率和严重程度以及治疗的难度,子宫肌瘤切除术是希望保留生育能力的妇女的主要选择。多年来,在子宫肌瘤切除术前应用促性腺激素释放激素类似物来纠正月经大出血患者的贫血,同时也减少手术时子宫内膜的厚度^[9]。在本研究中,术后6个月,低剂量组、高剂量组患者子宫体积、肌瘤体积小于对照组,高剂量组小于低剂量组。此外,低剂量组、高剂量组患者平均经期、经量评分低于对照组,高剂量组低于低剂量组,提示腹腔镜子宫肌瘤剔除术后使用促性腺激素释放激素激动剂治疗,可有效缩小子宫及肌瘤体积,且高剂量效果更优,与其他同类型研究结论一致^[10-11]。

妇产科手术后粘连的形成是常见的,尽管粘连发生后需要再次手术的患者数量很少,但可引起许多症状,如疼痛、恶心、呕吐、痛经和性交困难^[12]。为了防止术后粘连,研究了各种方法,如屏障材料、非甾体抗炎药、皮质类固醇、抗组胺药、孕酮、雌激素、抗凝剂、纤溶剂和抗生素等,但大多数方法并没有作为临床应用而被接受。近年来,研究人员提出促性腺激素释放激素激动剂治疗可减少类纤维瘤手术后粘连的发生^[13-15],国外研究团队在对猴子进行子宫手术的研究中也已经证明,当术前用促性腺激素释放激素激动剂进行治疗以产生低雌激素状态时,子宫术后粘连减少,证明雌激素和孕酮都能促进女性生殖组织中的血管造影和生长因子的产生,盆腔粘连具有雌激素和孕酮受体。此外,雌激素缺乏导致子宫血流减少,低雌激素血症导致促性腺激素释放激素激动剂治疗3个月后类纤维瘤缩小约40%,因此,预计切口尺寸较小。本研究中,术后6个月,低剂量组、高剂量组患者宫腔粘连发生率低于对照组,高剂量组低于低剂量组,提示术后应用促性腺激素释放激素激动剂治疗可有效降低宫腔粘连发生率,高剂量效果更优。

大量研究证实,凝血系统的变化,包括纤溶酶原激活物、纤溶酶原激活物抑制剂和基质金属蛋白酶,可能参与黏附形成^[16-17],故而推断促性腺激素释放激素激动剂预防子宫肌瘤切除术后粘连形成的机制可能与增加腹膜纤溶活性相关,基质金属蛋白酶(MMPS)是一大类被认为在组织重塑中起重要作用的酶。MMP-9是该基因家族的一员,作为明胶酶的一种,MMP-9除了有MMPs的原型结构外,MMP-9的催化区还包括3个重复的型纤维连接蛋白结构域。TGF- β 1是具有多种生物学功能的细胞因子,可调节细胞的生长、分化、基质产生和凋亡,并于多种器官、组织的纤维化相关。此外,MMP-9被报道激活潜在TGF- β 1到其活性形式,并诱导上皮细胞中的TGF- β 1产生,由于TGF- β 1刺激成纤维细胞,大量研究结果显示TGF- β 1、MMP-9在许多纤维化过程中起着重要作用^[18-20]。本研究中,与未发生宫腔粘连患者比较,宫腔粘连患者宫腔分泌物中TGF- β 1水平升高,MMP-9水平降低,推断腹膜纤溶活性增加的增加可能是促性腺激素释放激素激动剂预防粘连形成的因素之一。

综上所述,促性腺激素释放激素激动剂可有效防止子宫肌瘤切除术后粘连形成,分析其机制可能与增加腹膜纤溶活性相关。

参 考 文 献

- [1] 任颖,田莉. 子宫肌瘤与不孕症的相关研究进展[J]. 中华临床医师杂志(电子版),2017,11(10):1846-1850.
- [2] 张宁. 促性腺激素释放激素激动剂在妇产科的应用研究进展[J]. 中国现代药物应用,2018,12(19):205-207.

- [3] 倪志林. 促性腺激素释放激素激动剂预防腹腔镜子宫肌瘤剔除术后复发的疗效分析[J]. 中外医学研究, 2018, 16(26): 161-162.
- [4] Sancho JM, Delgado VSC, Valero MJN, et al. Hysteroscopic myomectomy outcomes after 3-month treatment with either Ulipristal Acetate or GnRH analogues: a retrospective comparative study[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2016, 198: 127-130.
- [5] de Milliano I, Twisk M, Ket JC, et al. Pre-treatment with GnRHa or ulipristal acetate prior to laparoscopic and laparotomic myomectomy: a systematic review and meta-analysis [J]. PLoS One, 2017, 12(10): e0186158.
- [6] Favilli A, Mazzon I, Grasso M, et al. Intraoperative effect of preoperative gonadotropin-releasing hormone analogue administration in women undergoing cold loop hysteroscopic myomectomy: a randomized controlled trial[J]. J Minim Invasive Gynecol, 2018, 25(4): 706-714.
- [7] 翁玲珊. 促性腺激素释放激素激动剂和米非司酮治疗子宫肌瘤临床观察[J]. 深圳中西医结合杂志, 2018, 28(11): 145-147.
- [8] 张春妮, 莫锐婷. GnRHa 用于大黏膜下子宫肌瘤宫腔镜手术前临床观察[J]. 深圳中西医结合杂志, 2017, 27(17): 174-175.
- [9] Tanos V, Berry KE, Frist M, et al. Prevention and management of complications in laparoscopic myomectomy[J]. Biomed Res Int, 2018(2): 1-9.
- [10] 宋蕴, 张蓓. 促性腺激素释放激素激动剂在子宫体积大于孕 14 周的子宫肌瘤患者术前应用可行性[J]. 中国性科学, 2017, 26(8): 46-48.
- [11] 边立华, 王楠, 范文生, 等. 促性腺激素释放激素激动剂预防腹腔镜子宫肌瘤剔除术后复发的疗效观察[J]. 解放军医学院学报, 2017, 38(3): 199-201.
- [12] Conforti A, Krishnamurthy GB, Dragamestianos C, et al. Intrauterine adhesions after open myomectomy: an audit[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2014, 179: 42-45.
- [13] Vilos GA, Marks-Adams JL, Vilos AG, et al. Medical treatment of ureteral obstruction associated with ovarian remnants and/or endometriosis: report of three cases and review of the literature[J]. J Minim Invasive Gynecol, 2015, 22(3): 462-468.
- [14] 周智, 喻盈, 张志安, 等. 中重度宫腔粘连术后使用促性腺激素释放激素激动剂与雌孕激素周期治疗疗效观察[J]. 中国临床医生杂志, 2016, 44(9): 90-92.
- [15] 刘芸, 段华. GnRH-a 治疗对中、重度宫腔粘连手术结局的影响[J]. 中国微创外科杂志, 2014, 14(6): 522-525.
- [16] 高红艳, 刘芳, 谢军, 等. TGF- β 1 及 MMP-9 在宫腔粘连内膜组织中的表达与意义[J]. 中国妇幼保健, 2014, 29(24): 3971-3974.
- [17] 吴玺玺. 纤维化标志物、雌激素受体 α 及 SDF-1/CXCR-4 轴在大鼠宫腔粘连模型中的初步研究[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2017.
- [18] Zhang S, Chen D, Huang C, et al. Expression of HGF, MMP-9 and TGF- β 1 in the CSF and cerebral tissue of adult rats with hydrocephalus[J]. Int J Neurosci, 2013, 123(6): 392-9.
- [19] Kobayashi T, Kim H, Liu X, et al. Matrix metalloproteinase-9 activates TGF- β and stimulates fibroblast contraction of collagen gels[J]. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2014, 306(11): L1006-L1015.
- [20] 郭君丽, 高立. 宫腔粘连子宫内组织 TGF- β 1、MMP-9 及 NF- κ B 的表达变化及意义[J]. 山东医药, 2014, 54(18): 51-52.

(收稿日期: 2019-07-28)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2020.09.033

• 妇科与生殖医学 •

巨噬细胞炎症蛋白-1 α 水平与多囊卵巢综合征病情的相关性研究

付棟 梁欢[△]

湖北省恩施土家族苗族自治州中心医院妇科, 湖北 恩施 445000

【摘要】 目的 研究多囊卵巢综合征患者巨噬细胞炎症蛋白(MIP)-1 α 水平与病情的相关性。方法 随机选取 2017 年 1 月至 2019 年 1 月恩施土家族苗族自治州中心医院收治的 30 例多囊卵巢综合征患者作为研究对象。将这 30 例患者设为研究组,另选取同期健康体检的 10 例女性健康志愿者作设对照组。检测两组研究对象血清 MIP-1 α 水平、激素水平,分析 MIP-1 α 与疾病分型的关系及多囊卵巢综合征患者血清 MIP-1 α 水平升高相关因素。**结果** 研究组患者血清中 MIP-1 α 、LH、LH/FSH、T、E₂ 水平均显著高于对照组,差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。两组研究对象血清 FSH、PRL 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。研究组患者随着多囊卵巢综合征分型的升高,血清 MIP-1 α 水平显著升高,各分型间的差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。研究组患者血清 MIP-1 α 水平升高与 LH、T、E₂ 以及疾病类型为呈正相关($P < 0.05$);与 FSH、PRL 无相关性,差异无统计学意义($P > 0.05$)。**结论** 多囊卵巢综合征患者血清 MIP-1 α 水平升高与 LH、T、E₂ 以及疾病类型为呈正相关,参与疾病的发展,且随着疾病的加重 MIP-1 α 表达加剧。

【关键词】 多囊卵巢综合征;巨噬细胞炎症蛋白-1 α ;激素

【中图分类号】 R711

【文献标识码】 A

[△]【通讯作者】梁欢, E-mail: fuf6905@163.com

Study on the correlation between the elevated level of MIP-1 α and the change of condition in patients with polycystic ovary syndrome FU Lian, LIANG Huan[△]. Department of Gynecology, Central Hospital of Enshi Tujia and Miao Autonomous Prefecture, Enshi 445000, Hubei, China

[Abstract] Objective To study the correlation between the increase of macrophage inflammatory protein (MIP)-1 α level and the change of condition in patients with polycystic ovary syndrome (PCOS). **Methods** From January 2017 to January 2019, 30 patients with PCOS were randomly selected as the PCOS group, and 10 healthy female volunteers in the same period were selected as the control group. The serum levels of MIP-1 α and estrogen were detected in the two groups. The relationship between the classification of MIP-1 α diseases and the related factors of the elevated serum levels of MIP-1 α in patients with PCOS were analyzed. **Results** The serum levels of MIP-1 α , LH, LH/FSH, T and E₂ in patients with PCOS were significantly higher than those in control group (all $P < 0.05$). There was no statistically significant difference in serum FSH and PRL levels between the two groups ($P > 0.05$). The level of serum MIP-1 α increases with the increase of the severity of PCOS, with statistically significant differences ($P < 0.05$). The increase of serum MIP-1 α level in patients with PCOS was positively correlated with LH, T, E₂ and disease classification ($P < 0.05$), but not with FSH and PRL ($P > 0.05$). **Conclusions** The elevated levels of serum MIP-1 α in patients with PCOS are positively correlated with LH, T, E₂ and disease classification, and the expression of MIP-1 α increases with the aggravation of the disease.

[Key words] Polycystic ovary syndrome (PCOS); Macrophage inflammatory protein(MIP)-1 α ; Hormone

多囊卵巢综合征是一种复杂性内分泌、代谢异常所导致的疾病,研究表明,此病在育龄妇女中的发病率为 6.6% ~ 8.0%^[1-2]。多囊卵巢综合征主要特征为高雄激素血症、慢性无排卵,高雄激素血症表现为女性机体男性激素产生过剩,慢性无排卵表现为排卵功能丧失或者紊乱^[3]。目前多囊卵巢综合征的发病机制尚不明确,但有研究认为多囊卵巢综合征患者血清中巨噬细胞炎症蛋白(macrophage inflammatory protein, MIP)-1 α 水平升高^[4],但其升高与患者病情变化的关系尚未明确,本研究探讨了多囊卵巢综合征患者 MIP-1 α 水平升高与病情变化的相关性,为临床诊治提供参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象

随机选取 2017 年 1 月至 2019 年 1 月恩施土家族苗族自治州中心医院诊治的 30 例多囊卵巢综合征患者作为研究对象。将这 30 例患者设为研究组,另选取同期健康体检的 10 例女性健康志愿者设为对照组。纳入标准:研究组患者均符合 2003 年欧洲人类生殖和胚胎学协会暨美国生殖医学学会(ESHRE/ASRM)所制定的多囊卵巢综合征的国际诊断标准,满足以下 3 项中的 2 项:①具有高雄激素血症的临床和生物化学改变;②慢性无排卵;③经超声检查发现多囊卵巢,一侧卵巢卵泡直径为 2mm ~ 9mm,卵泡数量 > 12 个或者卵巢容积 > 10mL。排除标准:研究组①接受过治疗;②合并有卵巢其他病变;③因其他疾病所导致的雄激素增多;④心肺功能不全;⑤存在精神障碍、沟通障碍。对照组①有多囊卵巢综合征病史;②患有肿瘤;③患有心血管疾病、内分泌系统疾病;④存在精神障碍、沟通障碍。本研究已获研究对象或家属签署知情同意书,并获恩施土家族苗族自治州中心医院伦理委员会批准。

1.2 研究方法

1.2.1 样本采集 抽取两组研究对象清晨空腹静脉血 3mL,使用 3 000r/min 的离心机离心 10min,分离出上层血清,在温度为

-80℃ 环境中保存,备用。

1.2.2 血清 MIP-1 α 水平检测 采用酶联免疫吸附试验(enzyme linked immunosorbent assay, ELISA)检测血清 MIP-1 α 水平,根据 A405 吸收值,分析 MIP-1 α 水平。MIP-1 α ELISA 试剂盒购自上海恒科生物科技有限公司,批号:XK-SJH-1130。

1.2.3 激素水平检测 采用免疫化学发光法对两组研究对象黄体生成素(luteinizing hormone, LH)、卵泡刺激素(follicle stimulating hormone, FSH)、雌二醇(estradiol, E₂)、催乳素(prolactin, PRL)、睾酮(testosterone, T)水平进行检测。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 20.0 统计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,多组间比较采用 F 值检验;计数资料采用 χ^2 检验,以频数(百分数)[$n(\%)$]表示;相关性采用 Pearson 相关性分析; $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组研究对象基线资料比较

研究组患者年龄范围 25 岁 ~ 35 岁,年龄(30.5 ± 4.5)岁;其中肥胖型 16 例,非肥胖型 14 例;根据多囊卵巢综合征国际指南(2018)^[5]对研究组患者进行分型,1 型 9 例,2 型 8 例,3 型 5 例,4 型 8 例。对照组研究对象年龄范围 25 岁 ~ 35 岁,年龄(30.8 ± 4.3)岁。两组研究对象年龄资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

2.2 两组研究对象血清 MIP-1 α 、激素水平比较

研究组患者血清中 MIP-1 α 、LH、LH/FSH、T、E₂ 水平均高于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。两组研究对象血清 FSH、PRL 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。具体结果详见表 1。

表1 两组研究对象血清 MIP-1 α 、激素水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	MIP-1 α (pg/mL)	LH(IU/L)	FSH(IU/L)	LH/FSH	T(nmol/L)	E ₂ (pmol/L)	PRL(mIU/L)
研究组	30	179.68 $\pm$ 26.35	13.25 $\pm$ 5.69	6.23 $\pm$ 1.12	2.03 $\pm$ 0.15	1.79 $\pm$ 0.79	172.56 $\pm$ 11.23	345.25 $\pm$ 28.69
对照组	10	102.23 $\pm$ 12.02	5.23 $\pm$ 0.25	6.59 $\pm$ 1.52	0.80 $\pm$ 0.02	0.76 $\pm$ 0.12	121.23 $\pm$ 5.24	356.25 $\pm$ 28.24
<i>t</i> 值		8.930	4.417	0.804	25.640	4.073	13.870	1.054
<i>P</i> 值		0.001	0.001	0.427	0.001	0.001	0.001	0.299

2.3 研究组患者血清 MIP-1 α 水平与多囊卵巢综合征分型的关系

研究组患者随着多囊卵巢综合征分型的升高,血清 MIP-1 α 水平显著升高,各分型间比较,差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。具体结果详见表2。

2.4 研究组患者血清 MIP-1 α 水平升高相关因素分析

研究组患者血清 MIP-1 α 水平升高为因变量,Pearson 相关性分析结果显示,研究组患者血清 MIP-1 α 水平升高与 LH、T、E₂ 以及疾病类型呈正相关,差异具有统计学意义($P < 0.05$);与 FSH、PRL 无相关性,差异无统计学意义($P > 0.05$)。具体结果详见表3。

表2 研究组不同分型患者血清 MIP-1 α 水平比较(pg/mL, $\bar{x} \pm s$)

多囊卵巢综合征分型	例数	MIP-1 α
1 型	9	126.35 $\pm$ 15.26
2 型	8	146.25 $\pm$ 8.12 ^a
3 型	5	175.26 $\pm$ 20.14 ^{ab}
4 型	8	186.59 $\pm$ 25.45 ^{abc}
<i>F</i> 值		9.005
<i>P</i> 值		0.001

注:标有“^a”项表示,与1型比较, $P < 0.05$;标有“^b”项表示,与2型比较, $P < 0.05$;标有“^c”项表示,与3型比较, $P < 0.05$

表3 研究组患者血清 MIP-1 α 水平升高相关因素分析

变量	LH	FSH	T	E ₂	PRL	1 型	2 型	3 型	4 型
<i>r</i> 值	-0.22	0.05	-0.20	-0.21	0.03	-0.26	-0.18	-0.20	-0.19
<i>P</i> 值	0.023	0.243	0.042	0.035	0.235	0.025	0.048	0.026	0.001

3 讨论

多囊卵巢综合征主要临床表现为不孕、月经周期不规律、多毛或者痤疮,在超声检查下可见有卵巢出现多囊样改变^[6]。有研究表明^[7-8],大部分多囊卵巢综合征患者均伴随着不同程度的代谢功能障碍,增加糖尿病、肥胖、代谢综合征、子宫内膜癌、心血管疾病等慢性疾病发生的风险。目前临床上对于多囊卵巢综合征的发病机制尚不完全明确,虽然有研究认为多囊卵巢综合征患者血清 MIP-1 α 水平显著升高,但目前对于多囊卵巢综合征患者 MIP-1 α 水平升高与病情变化的相关性研究较少,MIP-1 α 水平的升高机制也并不明确。

MIP-1 α 与 MIP-1 β 、单核细胞趋化因子蛋白1 共同属于 CC 类趋化因子^[9]。近年来多数研究表明 MIP-1 α 是由小胶质所分泌产生的,在机体发生缺血、缺氧、感染或者免疫反应时,会出现异常的高表达,参与机体紊乱的发生^[10-12]。MIP-1 α 、MIP-1 β 均可通过对下游巨噬细胞、单核细胞的富集程度产生影响后,进而参与机体免疫反应^[13-14]。临床上有多数研究表明^[15-16],MIP-1 α 参与多种疾病的发生,可通过对 NK 细胞、T 淋巴细胞、树突状细胞以及单核细胞的趋化作用,进而在肿瘤局部或者炎症部位发挥作用。MIP-1 α 、MIP-1 β 均为 MIP-1 的 2 个亚型,其基因位于人第 17 号染色体上,位于鼠第 11 号染色体上,其在机体中的作用无种属特异性,MIP-1 α 的受体为趋化因子 CCR1、CCR5、CCR9^[17-18]。MIP-1 和细胞表面相应的 CCR 相结合,会导致 G 蛋白分解成为 2 个亚单位,进而对细胞内信号转导通路产生激活作用,进而特异性趋化淋巴细胞、中性粒细胞、单核细胞向靶组织迁移,进而刺激炎症反应的发生,促进机体吞噬,对机体炎症因子的合成具有调节作用^[19]。

MIP-1 α 参与多种疾病的发展,如糖尿病视网膜病变、沙眼

衣原体肺感染、甲状腺乳头状癌、急性胰腺炎等,均表现为异常表达^[20]。杭晨等^[21]在其研究中认为多囊卵巢综合征患者血清中 MIP-1 α 水平升高。在本研究中对多囊卵巢综合征患者血清 MIP-1 α 水平、激素水平进行检测,结果显示,多囊卵巢综合征患者血清 MIP-1 α 水平升高,激素水平异常。并分析血清 MIP-1 α 水平升高与多囊卵巢综合征患者疾病分型的关系,结果显示,随着多囊卵巢综合征患者疾病严重程度的增加,血清 MIP-1 α 水平升高程度逐渐增大,与患者疾病严重程度为正相关。此结果说明,多囊卵巢综合征患者血清 MIP-1 α 水平与患者疾病严重程度有关,且随着患者疾病的加重 MIP-1 α 表达加剧。但临床上无研究明确多囊卵巢综合征患者血清 MIP-1 α 水平与病情变化的关系,且本研究样本较少,统计数据可能存在一定的偏倚,还需后续研究进一步证实。

综上所述,多囊卵巢综合征患者血清 MIP-1 α 水平升高与 LH、T、E₂ 以及疾病类型呈正相关,参与疾病的发展,且随着疾病的加重 MIP-1 α 表达加剧。

参 考 文 献

- [1] 左莉,傅亚均. 多囊卵巢综合征病因及治疗进展[J]. 重庆医学, 2018, 47(9): 1247-1250.
- [2] 王泽. 多囊卵巢综合征诊断和治疗中存在的问题[J]. 实用妇产科杂志, 2016, 32(6): 423-426.
- [3] 章添悦,张翼飞,宁光. 多囊卵巢综合征与雄激素作用有关易感基因的研究进展[J]. 中华内分泌代谢杂志, 2018, 34(10): 895-898.
- [4] Lyu WL, Deng W, Liu DY, et al. Effects of two nanotopographies of ultraviolet-treated titanium implant surface on macrophage behaviour and inflammatory cytokines secretion[J]. Zhonghua Kou Qiang Yi

- Xue Za Zhi, 2019, 54(3):183-187.
- [5] Teede HJ, Misso ML, Costello MF, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome[J]. Hum Reprod, 2018, 33(9):1602-1618.
- [6] Rothenberg SS, Beverley R, Barnard E, et al. Polycystic ovary syndrome in adolescents[J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol, 2018, 48:103-114.
- [7] Macut D, Bjekić-Macut J, Rahelić D, et al. Insulin and the polycystic ovary syndrome[J]. Diabetes Res Clin Pract, 2017, 130:163-170.
- [8] Mokhtari F, Akbari Asbagh F, Azmoodeh O, et al. Effects of melatonin administration on chemical pregnancy rates of polycystic ovary syndrome patients undergoing intrauterine insemination: a randomized clinical trial[J]. Int J Fertil Steril, 2019, 13(3):225-229.
- [9] 郭学龙, 严志强, 陈晓霞, 等. DR患者外周血趋化因子 MIP-1 α 和 MIP-1 β 水平变化的临床意义[J]. 国际眼科杂志, 2018, 18(12):2253-2256.
- [10] 王雪燕. MIP-1 α 及 MCP-1 在沙眼衣原体肺感染小鼠中的表达及意义[J]. 河北医药, 2019, 41(3):425-427, 431.
- [11] 逮青, 木努热丁·艾则孜. 早期手术对重症胆源性梗阻型胰腺炎的疗效及其对患者血清 MIP-1 α 、MIP-1 β 和 MCP-1 的影响[J]. 中华普外科手术学杂志(电子版), 2018, 12(4):289-291.
- [12] 杨雪, 孙晓菲, 范慧洁, 等. 血清 TTF-1、MIP-1 α 水平与甲状腺乳头状微小癌的关系研究[J]. 实用癌症杂志, 2018, 33(5):735-738.
- [13] 杨远征, 洗丽娜, 邓小彦, 等. MIP-1 α 、MIP-1 β 和 MCP-1 在急性胰腺炎中的表达及其临床意义[J]. 海南医学院学报, 2017, 23(9):1217-1219.
- [14] 李桃, 周颖, 肖芳, 等. 脱氢表雄酮、趋化因子 MIP-1 α 在动脉粥样硬化患者中的表达及其相关性研究[J]. 贵州医药, 2018, 42(9):1041-1043.
- [15] 王晓桃, 何玉婵, 王航飞, 等. 巨噬细胞炎症蛋白-1 α 通过骨硬化蛋白抑制骨髓瘤骨病患者成骨细胞功能研究[J]. 重庆医学, 2019, 48(8):1261-1266.
- [16] 张小方, 崔怀亮, 云鹰, 等. 芩翘四物汤及其拆方对系膜增生性肾炎大鼠 MIP-1 α 、TNF- α 表达的影响[J]. 中成药, 2017, 39(12):2582-2585.
- [17] 刘继刚, 刘昊. 慢性牙周炎患者龈沟液中 MIP-1 α 和 TNF- α 的变化[J]. 牙体牙髓牙周病学杂志, 2016, 26(8):495-497.
- [18] 刘宁, 江娜, 罗娜, 等. RANTES、MIP-1 α 、MIP-1 β 和 MCP-1 趋化因子在慢性肝病患者的水平[J]. 北京医学, 2014, 36(6):426-428.
- [19] Wu XM, Ji KQ, Wang HY, et al. MIP-1 α induces inflammatory responses by upregulating chemokine receptor 1/chemokine receptor 5 and activating c-Jun N-terminal kinase and mitogen-activated protein kinase signaling pathways in acute pancreatitis[J]. J Cell Biochem, 2019, 120(3):2994-3000.
- [20] Lu P, Wang YJ, Zheng YW, et al. Macrophage inflammatory protein-1 α promotes the growth of acute myeloid leukemia cells[J]. Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi, 2015, 23(2):306-311.
- [21] 杭晨, 杨炜敏, 何善阳, 等. 多囊卵巢综合征患者血清中蛋白因子的变化及其临床意义[J]. 中国病理生理杂志, 2013, 29(12):2251-2255.

(收稿日期:2019-07-19)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2020.09.034

• 妇科与生殖医学 •

TGF- β 1、NGFR、MMP-3 在子宫腺肌病异位病灶中的表达及其与痛经的相关性研究

谢凤云 毕宏[△] 杨美霞

阜阳市妇女儿童医院妇科, 安徽 阜阳 236000

【摘要】目的 研究转化生长因子- β 1 (TGF- β 1)、神经生长因子受体(NGFR)、基质金属蛋白酶-3 (MMP-3)在子宫腺肌病异位病灶中的表达及其与痛经的相关性。方法 选择2018年4月至2019年4月阜阳市妇女儿童医院接收的62例行子宫切除治疗的子宫腺肌病患者作为研究对象,并将其子宫异位内膜和在位内膜设为子宫腺肌病组,另选取60例同期因宫颈上皮内瘤变(CIN)Ⅱ及Ⅲ接受子宫切除患者子宫正常内膜设为对照组。比较两组TGF- β 1、NGFR、MMP-3表达情况。结果 子宫腺肌病组中,异位内膜和在位内膜TGF- β 1、NGFR、MMP-3阳性表达率的比较,差异无统计学意义($P < 0.05$);与对照组比较,异位内膜TGF- β 1、NGFR、MMP-3阳性表达率明显较高,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。子宫腺肌病增生期、分泌期异位内膜、在位内膜TGF- β 1、NGFR、MMP-3阳性表达率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);子宫腺肌病增生期、分泌期异位内膜TGF- β 1、NGFR、MMP-3阳性表达率均高于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。又将子宫腺肌病异位内膜患者分为痛经组($n = 50$)和无痛经组($n = 12$),再将痛经组进一步细分为无或轻度痛经组($n = 24$)和中度及重度痛经组($n = 38$)。子宫腺肌病异位内膜痛经组TGF- β 1、NGFR、MMP-3阳性表达率高于无痛经组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。子宫腺肌病异位内膜中度及重度痛经组TGF- β 1、NGFR、MMP-3阳性表达率高于无或轻度痛经组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。结论 TGF- β 1、NGFR和MMP-3在子宫

[△]【通讯作者】毕宏, E-mail:1752603247@qq.com

腺肌病异位病灶中呈高表达,且随着痛经程度增加其阳性表达率相应上升。

【关键词】 子宫腺肌病;转化生长因子- $\beta 1$;神经生长因子受体;基质金属蛋白酶-3

【中图分类号】 R711

【文献标识码】 A

Expression of TGF- $\beta 1$, NGFR and MMP-3 in ectopic focus of adenomyosis and their correlation with dysmenorrhea XIE Fengyun, BI Hong[△], YANG Meixia. Department of Gynaecology, Fuyang Women's and Children's Hospital, Fuyang Anhui 236000

【Abstract】 **Objective** To study the expression of transforming growth factor - $\beta 1$ (TGF - $\beta 1$), nerve growth factor receptor (NGFR), matrix metalloproteinase-3 (MMP-3) in ectopic lesions of adenomyosis and their correlation with dysmenorrhea. **Methods** Between April 2018 and April 2019, 62 cases of ectopic endometrium and eutopic endometrium of patients with adenomyosis who underwent hysterectomy and were accepted by Fuyang Women and Children's Hospital were selected for research. The 62 cases of ectopic endometrium and eutopic endometrium were set as the uterine fibroids group, and another 60 cases of cervical intraepithelial neoplasia (CIN) II and III who underwent hysterectomy during the same period were selected as the control group. The expression of TGF- $\beta 1$, NGFR and MMP-3 were compared between the two groups. **Results** In the uterine myomatosis group, the positive expression rates of TGF- $\beta 1$, NGFR and MMP-3 in the ectopic and eutopic endometrium were not statistically significant ($P < 0.05$). Compared with the control group, the positive expression rate of TGF- $\beta 1$, NGFR and MMP-3 in the ectopic endometrium was significantly higher ($P < 0.05$). There was no significant difference in the positive expression rates of TGF- $\beta 1$, NGFR and MMP-3 in the proliferative, secretory and ectopic endometrium of adenomyosis ($P > 0.05$). The positive expression rates of TGF- $\beta 1$, NGFR and MMP-3 in the ectopic endometrium during the proliferation and secretion phases of adenomyosis were higher than those in the control group ($P < 0.05$). The patients with ectopic endometrial adenomyosis were divided into dysmenorrhea group ($n = 50$) and no dysmenorrhea group ($n = 12$), and the dysmenorrhea group was further subdivided into non-relieving dysmenorrhea group ($n = 24$) and moderate to severe dysmenorrhea group ($n = 38$). The positive expression rate of TGF- $\beta 1$, NGFR and MMP-3 in the adenomyosis ectopic endometriosis group was higher than that in the non-dysmenorrhea group ($P < 0.05$). The positive expression rate of TGF- $\beta 1$, NGFR and MMP-3 in the ectopic endometrium of adenomyosis with moderate and severe dysmenorrhea was higher than that in the no or mild group without dysmenorrhea ($P < 0.05$). **Conclusions** TGF- $\beta 1$, NGFR and MMP-3 are highly expressed in ectopic adenomyosis lesions, and their positive expression rate increases correspondingly with the increase of dysmenorrhea.

【Key words】 Adenomyosis; Transforming growth factor- $\beta 1$; Nerve growth factor receptor; Matrix Metalloproteinase-3

子宫腺肌病为妇科最常见的良性疾病之一,子宫肌层中出现异位内膜及腺体为主要特征,且多伴程度不一的周围肌层细胞肥大及增生,临床上具有侵袭性和种植性等恶性肿瘤生物学行为^[1]。疼痛为子宫腺肌病的最常见症状,临床报道^[2],子宫腺肌病患者痛经率高达50%以上,严重影响患者的身心健康和生活质量。子宫腺肌病的发生机制复杂,近期随着分子生物学的进步,相关研究表明,其发生和多种细胞因子的异常表达有关,转化生长因子- $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$)为多肽类细胞因子,在调控配体发育、细胞分化和增殖等方面有重要作用^[3]。神经生长因子受体(NGFR)为神经生长因子的高亲和力受体,能够诱导和调控多种疼痛介质的传递,增加神经纤维敏感性,导致疼痛^[4]。基质金属蛋白酶-3 (MMP-3)是降解细胞外基质的关键酶,既往研究已证实肿瘤组织中MMP-3高表达是肿瘤预后不良的敏感指标^[5]。但目前缺乏其和子宫腺肌病的有关报道,本研究主要分析TGF- $\beta 1$ 、NGFR、MMP-3在子宫腺肌病异位病灶中的表达及其与痛经的相关性。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2018年4月至2019年4月阜阳市妇女儿童医院接收

的62例行子宫切除治疗的子宫腺肌病患者作为研究对象,并将其子宫异位内膜和在位内膜设为子宫腺肌病组。同期选择因宫颈上皮内瘤变(CIN) II及III接收的62例子宫切除患者的子宫正常内膜作为对照组(均无痛经史、慢性炎症改变和子宫内膜息肉样变,术后病理检查证实子宫内膜正常)。纳入标准^[6]: ①经临床表现、影像学检查和病理组织学检查确诊为子宫腺肌病;②月经周期规则、内膜无异常增殖或不典型增生;③均接受子宫切除术治疗,子宫腺肌病组选取子宫异位内膜和在位内膜;④无生育需求。排除标准:①术前3个月接受类固醇激素类药物;②合并肾上腺功能亢进、甲状腺功能亢进、糖尿病等神经、内分泌疾病合并症;③阴道不规则出血;④盆腔粘连或炎症。本研究已获患者及家属签署知情同意,并获阜阳市妇女儿童医院伦理委员会批准。

1.2 研究方法

采用免疫组织化学染色法检测TGF- $\beta 1$ 、NGFR、MMP-3表达情况,采集子宫腺肌病组子宫异位内膜和在位内膜,对照组子宫在位内膜,取10%甲醛固定,常规脱水和石蜡包埋,石蜡切片后脱蜡水化处理。配置一抗工作液,进行免疫组织化学染色。

1.3 结果判定

染色强度评分:无色、浅黄色、棕黄色及棕褐色分别记0、1、2、3分;随机选取每张切片子宫腺肌病组子宫异位内膜、正常内膜和对照组正常子宫内膜的5个高倍镜视野($\times 400$),各计数500个细胞,取其平均值作为阳性细胞百分比, $<5\%$ 、 $6\% \sim 25\%$ 、 $26\% \sim 50\%$ 、 $51\% \sim 75\%$ 、 $>76\%$ 分别记0、1、2、3、4分。染色强度评分和阳性细胞百分比乘积为最后评分, >1 分判定为阳性^[7]。

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 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示;计数资料采用 χ^2 检验或连续矫正比较,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

子宫腺肌病组62例,年龄范围32岁~53岁,年龄(44.18 ± 4.86)岁;初潮年龄(14.87 ± 1.33)岁;人工流产次数:无流产15例,1次26例, ≥ 2 次21例;分娩次数:0次5例,1次19例, ≥ 2 次38例;增殖期34例,分泌期28例。术前依据视觉模拟评分法(VAS)对患者痛经程度进行评价:无痛经12例,轻度(1分~3分)12例,中度(4分~6分)31例,重度(7分~9分)7例。对照组60例,年龄范围31岁~54岁,年龄(45.29 ± 4.37)岁;初潮年龄(15.29 ± 1.18)岁;人工流产次数:无流产12例,1次23例, ≥ 2 次25例;分娩次数:0次3例,1次22例, ≥ 2 次34例;增殖期36

例,分泌期24例。两组年龄、初潮年龄、人工流产次数、分娩次数等比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

2.2 两组患者 TGF- β 1、NGFR、MMP-3 表达比较

子宫腺肌病组异位内膜和在位内膜 TGF- β 1、NGFR、MMP-3 阳性表达率的比较,差异具有统计学意义($P < 0.001$)。与对照组比较,异位内膜 TGF- β 1、NGFR、MMP-3 阳性表达率明显较高,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见表1。

2.3 两组患者月经周期 TGF- β 1、NGFR、MMP-3 表达比较

子宫腺肌病组增生期、分泌期异位内膜、在位内膜 TGF- β 1、NGFR、MMP-3 阳性表达率比较,差异具有统计学意义($P < 0.01$);子宫腺肌病组增生期、分泌期异位内膜和在位内膜 TGF- β 1、NGFR、MMP-3 阳性表达率均高于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见表2。

2.4 子宫腺肌病异位内膜患者 TGF- β 1、NGFR、MMP-3 表达和痛经的关系

将子宫腺肌病异位内膜患者分为痛经组($n = 50$)和无痛经组($n = 12$)。痛经组 TGF- β 1、NGFR、MMP-3 阳性表达率高于无痛经组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见表3。

2.5 子宫腺肌病异位内膜患者不同痛经程度组 TGF- β 1、NGFR、MMP-3 表达比较

再将痛经组进一步细分为无或轻度痛经组($n = 24$)和中度及重度痛经组($n = 38$)。子宫腺肌病异位内膜中度及重度痛经组 TGF- β 1、NGFR、MMP-3 阳性表达率高于无或轻度痛经组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见表4。

表1 两组患者 TGF- β 1、NGFR、MMP-3 表达比较[$n(\%)$]

组别	例数	TGF- β 1		NGFR		MMP-3	
		阳性	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性
子宫腺肌病组	62						
异位内膜		54(87.10)	8(12.90)	56(90.32)	6(9.68)	58(93.55)	4(6.45)
在位内膜		44(70.97) ^a	18(29.03)	46(74.19) ^a	16(25.81)	49(79.03) ^a	13(20.97)
对照组	60	31(51.67)	29(48.33)	33(55.00)	27(45.00)	36(60.00)	24(40.00)
χ^2 值		18.298		19.504		19.911	
P 值		<0.001		<0.001		<0.001	

注:标有“^a”项表示,与异位内膜比较, $P < 0.05$

表2 两组患者不同月经周期 TGF- β 1、NGFR、MMP-3 表达比较[$n(\%)$]

组别	例数	周期	TGF- β 1		NGFR		MMP-3	
			阳性	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性
子宫腺肌病组	34							
异位内膜		增殖期	31(91.18)	3(8.82)	32(94.12)	2(5.88)	33(97.06)	1(2.94)
在位内膜			30(88.24) ^a	4(11.76)	31(91.18) ^a	3(8.82)	32(94.12) ^a	2(5.88)
对照组	36		20(55.56)	16(44.44)	24(66.67)	12(33.33)	24(66.67)	12(33.33)
χ^2 值			17.883		11.727		16.071	
P 值			<0.001		0.003		<0.001	
子宫腺肌病组	28							
异位内膜		分泌期	23(82.14)	5(17.86)	24(85.71)	4(14.29)	25(89.29)	3(10.71)
在位内膜			24(85.71) ^a	4(14.29)	25(89.29) ^a	3(10.71)	26(92.86) ^a	2(7.14)
对照组	24		11(45.83)	13(54.17)	9(37.50)	15(62.50)	12(50.00)	12(50.00)
χ^2 值			12.318		21.155		17.041	
P 值			0.002		<0.001		<0.001	

注:标有“^a”项表示,与异位内膜比较, $P < 0.05$

表3 子宫腺肌病异位内膜患者 TGF-β1、NGFR、MMP-3 表达和痛经的关系[n(%)]

组别	例数	TGF-β1		NGFR		MMP-3	
		阳性	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性
痛经组	50	47(94.00)	3(6.00)	48(96.00)	2(4.00)	49(98.00)	1(2.00)
无痛经组	12	7(58.33)	5(41.67)	8(66.67)	4(33.33)	9(75.00)	3(25.00)
χ ² 值		8.010		6.466		5.099	
P 值		0.005		0.011		0.024	

注:采用连续校正法进行统计学比较

表4 子宫腺肌病异位内膜患者不同痛经程度 TGF-β1、NGFR、MMP-3 表达比较[n(%)]

组别	例数	TGF-β1		NGFR		MMP-3	
		阳性	阴性	阳性	阴性	阳性	阴性
无或轻度痛经组	24	20(83.33)	4(16.67)	18(75.00)	6(25.00)	17(70.83)	7(29.17)
中度及重度痛经组	38	38(100.00)	0(0.00)	38(100.00)	0(0.00)	37(97.37)	1(2.63)
χ ² 值		4.290		7.852		7.006	
P 值		0.038		0.005		0.008	

注:采用连续校正法进行统计学比较

3 讨论

近年来子宫腺肌病的发生率呈上升趋势,其虽为良性疾病,但具有无限制生长、浸润并破坏周围组织等和恶性肿瘤相似的生物学行为,有一定复发率。子宫腺肌病的病因目前尚无确切定论,临床研究认为其为多个细胞因子共同作用的全身性疾病^[8]。

TGF-β1 作为一种多肽分子,对细胞生长、增殖和分化有重要的调节作用,能够抑制 T 细胞和巨噬细胞的增殖和活性,起到抑制免疫作用,从而发生与恶性肿瘤相似的侵袭性^[9]。另一方面,异位内膜上 TGF-β1 的异常表达能够促进血管内皮生长因子的活化,导致病灶周围微血管生产,加强异位内膜的种植能力。相关研究发现^[10],TGF-β1 可通过诱导细胞外基质的沉积、纤维蛋白形成,导致盆腔粘连,促进病情的进展。本研究结果显示,子宫腺肌病组异位内膜 TGF-β1 阳性表达率显著高于对照组正常内膜,子宫腺肌病组增殖期和分泌期异位内膜 TGF-β1 阳性表达率相似,表明 TGF-β1 可能参与子宫腺肌病的发生,导致子宫内膜细胞的黏附、种植、生长和侵袭期,且未表现出月经周期性改变。临床报道^[11],TGF-β1 作为一种神经调节因子,能够引起并增加神经刺激,降低神经兴奋阈值,并认为其可能和子宫腺肌病的痛经有直接关系。本研究发现,子宫腺肌病异位内膜痛经组 TGF-β1 阳性表达率相对较高,且随着痛经程度的增加其阳性表达率随之上升,进一步说明 TGF-β1 和子宫腺肌病痛经相关。

NGF 具有促神经突起生长和神经元营养双重生物学功能,对中枢和周围神经元的发育、分化和再生等有重要的调控作用^[12]。NGFR 为其受体,两者结合后能够启动系列级联反应,从而调节靶细胞的结构或功能。NGFR 可为子宫内膜组织的生长提供微环境,利于内膜细胞向肿瘤细胞方向生长,另一方面又可通过多种途径促进子宫内膜细胞的恶变^[13]。本研究结果显示,子宫腺肌病异位内膜 NGFR 阳性表达率相对较高,为子宫腺肌病和肿瘤的相关性提供了一定的理论依据。另外本研究结果显示,子宫腺肌病增殖期和分泌期 NGFR 阳性表达率无统

计学差异,表明在正常内分泌环境下子宫内膜中 NGFR 的表达不受到孕雌激素变化的影响。相关报道显示^[14],子宫内膜受到损失时可刺激 NGFR 的表达,促进神经肽的分泌,导致痛经过敏。NGFR 是疼痛外周敏感化产生的重要介质之一,NGFR 既可促进多种疼痛介质的表达,又可刺激感觉神经及营养细胞纤维感觉神经元和痛经交感神经的生长,从而参与疼痛的发生^[15]。本研究中子宫腺肌病异位内膜痛经组 NGFR 阳性表达率明显高于无痛经组,且中度及重度痛经组又高于无或轻度痛经组,说明随着痛经程度的增加,NGFR 的表达相应增强,推测其可能通过以上途径参与痛经。

MMPs 为重要的细胞外基质蛋白分解酶,能够通过对细胞外基质的降解利于肿瘤细胞侵入及转移^[16]。MMP-3 是基质的重要组成部分,相关报道^[17],子宫腺肌病患者 MMPs 存在高表达,能够破坏子宫内膜侵入的屏障,促进侵入的子宫内膜组织至肌层深部和周围扩张,形成子宫腺肌病的异位内膜病灶。动物试验发现^[18],TGF-β1 可促进内膜基质细胞和小鼠腹膜的黏附作用,上调 MMPs 的表达,利于细胞转移和黏附。本研究结果发现,子宫腺肌病异位内膜 MMP-3 阳性表达率高于在位内膜,推测 MMP-3 在此组织中的活性增强,更有利于子宫内膜腺体侵入肌层,形成异位病灶。异位内膜与在位内膜 MMP-3 阳性表达率差异无统计学意义,可能受样本量影响。本研究结果显示,子宫腺肌病异位内膜增殖期和分泌期的 MMP-3 表达差异无统计学意义,提示其无周期性变化规律,考虑与子宫腺肌病异位内膜的改变破坏孕激素受体,影响孕激素对异位内膜 MMP-3 的调节作用。MMPs 过表达可能通过子宫平滑肌痉挛性收缩,引起子宫血流减少、缺氧、缺血,导致痛经。MMPs 能够引起子宫平滑肌收缩不协调,促进厌氧代谢产物的堆积,作用于疼痛神经元产生痛经。本研究显示,痛经组及中度及重度痛经组 MMP-3 阳性表达率均较高,进一步证实其与痛经的关系。

综上所述,TGF-β1、NGFR 和 MMP-3 在子宫腺肌病异位病灶中呈高表达,且随着痛经程度增加其阳性表达率相应上升。

参 考 文 献

- [1] Lazzeri L, Morosetti G, Centini G, et al. A sonographic classification of adenomyosis: interobserver reproducibility in the evaluation of type and degree of the myometrial involvement[J]. Fertil Steril, 2018, 110(6): 1154-1161.
- [2] Mu L, Chen W, Ma Y, et al. Expression of focal adhesion kinase in the eutopic endometrium of women with adenomyosis varies with dysmenorrhea and pelvic pain[J]. Exp Ther Med, 2015, 10(5): 1903-1907.
- [3] Choi HJ, Park MJ, Kim BS, et al. Transforming growth factor β 1 enhances adhesion of endometrial cells to mesothelium by regulating integrin expression[J]. Bmb Reports, 2017, 50(8): 429-434.
- [4] Vannuccini S, Luisi S, Tosti C, et al. Role of medical therapy in the management of uterine adenomyosis[J]. Fertil Steril, 2018, 109(3): 398-405.
- [5] 于静, 张晓莹, 房爱菊, 等. 乳腺癌组织 CD10、MMP-3 蛋白表达及其临床意义[J]. 山东医药, 2016, 56(44): 12-15.
- [6] 谢幸, 苟文丽. 妇产科学[M]. 8版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 274-275.
- [7] 邱曙东. 组织化学与免疫组织化学[M]. 北京: 科学出版社, 2008: 47.
- [8] 刘玉婷, 王姝, 孙婷婷, 等. 子宫腺肌病相关的分子机制研究进展[J]. 中华妇产科杂志, 2019, 54(2): 135-138.
- [9] 高艳飞, 石彬, 单淑芝, 等. 神经生长因子、转化生长因子 β 1 在子宫腺肌病子宫内组织膜中表达及左炔诺孕酮宫内缓释系统对其影响研究[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2017, 33(12): 1283-1287.
- [10] Goteri G, Altobelli E, Tossetta G, et al. High temperature requirement A1, transforming growth factor beta-1, phosphoSmad2 and Ki67 in eutopic and ectopic endometrium of women with endometriosis[J]. Eur J Histochem, 2015, 59(4): 2570.
- [11] Dela CC, Reis FM. The role of TGF β superfamily members in the pathophysiology of endometriosis[J]. Gynecol Endocrinol, 2015, 31(7): 511-515.
- [12] 张子杰. 子宫腺肌病病灶 NGF 蛋白表达水平及神经纤维植入密度与患者痛经的关系研究[J]. 中国妇幼保健, 2015, 30(19): 3132-3134.
- [13] Wessels JM, Leyland NA, Agarwal SK, et al. Estrogen induced changes in uterine brain-derived neurotrophic factor and its receptors[J]. Hum Reprod, 2015, 30(4): 925-936.
- [14] Norman BH, McDermott JS. Targeting the nerve growth factor (NGF) pathway in drug discovery. potential applications to new therapies for chronic pain[J]. J Med Chem, 2017, 60(1): 66-88.
- [15] 邓丽, 刘其友. 子宫腺肌病神经生长因子蛋白表达水平与盆腔疼痛的发生机制研究[J]. 川北医学院学报, 2017, 32(1): 93-95.
- [16] 关慧娟, 翟羽祺, 孟鑫, 等. 基质金属蛋白酶在子宫内膜癌转移中的研究进展[J]. 肿瘤研究与临床, 2016, 28(3): 210-212.
- [17] Yi KW, Kim SH, Ihm HJ, et al. Increased expression of p21-activated kinase 4 in adenomyosis and its regulation of matrix metalloproteinase-2 and -9 in endometrial cells[J]. Fertil Steril, 2015, 103(4): 1089-1097.
- [18] Barišić A, Pavlić SD, Ostojić S, et al. Matrix metalloproteinase and tissue inhibitors of metalloproteinases gene polymorphisms in disorders that influence fertility and pregnancy complications: a systematic review and meta-analysis[J]. Gene, 2018, 47(6): 48-60.

(收稿日期: 2019-08-26)

DOI: 10.3969/j.issn.1672-1993.2020.09.035

• 妇科与生殖医学 •

阶段性使用阴道用乳杆菌活菌胶囊配合普罗雌烯阴道胶囊治疗萎缩性阴道炎老年患者的疗效及安全性分析

刘吉^{1△} 施鑫峰² 王昊珏³

1 江南大学附属无锡市第五人民医院妇产科, 江苏 无锡 214000

2 南通和美家妇科医院妇产科, 江苏 南通 226000

3 无锡市锡山人民医院妇产科, 江苏 无锡 214100

【摘要】目的 分析阶段性使用阴道用乳杆菌活菌胶囊配合普罗雌烯阴道胶囊治疗萎缩性阴道炎老年患者的疗效及安全性。方法 选取 2017 年 10 月至 2018 年 12 月江南大学附属无锡市第五人民医院诊治的 130 例萎缩性阴道炎老年患者作为研究对象。按随机数字表法将所选患者分为试验组($n=65$)使用普罗雌烯阴道胶囊+甲硝唑+阴道用乳杆菌活菌胶囊治疗, 对照组($n=65$)使用普罗雌烯阴道胶囊+甲硝唑治疗。治疗结束后 1w 对受试者进行疗效判定, 比较萎缩性阴道炎症状评分、阴道健康评分、阴道 pH 值, 并于治疗结束

【基金项目】无锡市科技发展指导性计划(医疗卫生)项目(CSZON1620)

△【通讯作者】刘吉, E-mail: liujw35@163.com

后3个月和6个月随访,统计患者阴道炎症的复发情况,记录不良反应发生情况,并比较治疗前后试验组阴道菌群结构。**结果** 两组患者治疗过程中均无严重不良反应,试验组治疗痊愈率(50.8%)、总有效率(93.9%)均显著高于对照组(32.3%, 76.9%),差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$),试验组3个月和6个月复发率(1.5%, 12.3%)均显著低于同期对照组(27.7%, 53.9%),差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$);治疗后两组阴道pH值、萎缩性阴道炎症评分均较治疗前显著降低,差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$),而阴道健康总评分较治疗前显著提高,差异具有统计学意义($P < 0.05$),与同期对照组比较,试验组变化更明显,差异具有统计学意义($P < 0.05$);治疗前后试验组4种主要细菌(乳酸杆菌属、奇异菌属、加德纳菌和厌氧性球菌属)的相对丰度比较,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 阶段性使用乳酸杆菌配合普罗雌烯阴道胶囊、甲硝唑栓治疗萎缩性阴道炎老年患者,可有效缓解其临床症状和体征,提高临床疗效,降低复发率,安全性高。

【关键词】 乳杆菌;普罗雌烯;甲硝唑栓;萎缩性阴道炎;阶段性

【中图分类号】 R711

【文献标识码】 A

Efficacy and safety analysis of treating atrophic vaginitis with periodic use of living preparation of lactobacillus and promestriene vaginal capsules LIU Ji¹△, SHU Xinfeng², WANG Haoyu³. 1. Department of Obstetrics and Gynecology, Wuxi Fifth People's Hospital Affiliated to Jiangnan University, Wuxi 214000, Jiangsu, China; 2. Nantong Hemeijia Obstetrics and Gynecology Hospital, Nantong 226000, Jiangsu, China; 3. Department of Obstetrics and Gynecology, Xishan People's Hospital, Wuxi 214100, Jiangsu, China

【Abstract】 **Objective** To analyze the efficacy and safety of treating atrophic vaginitis with periodic use of living preparation of lactobacillus and promestriene vaginal capsules. **Methods** A total of 130 elderly patients with atrophic vaginitis who were diagnosed and treated in Wuxi Fifth People's Hospital Affiliated to Jiangnan University from October 2017 to December 2018 were selected as research subjects. According to the random number table method, the selected patients were divided into the control group ($n = 65$) treated with promestriene vaginal capsule + metronidazole, and the experimental group ($n = 65$) treated with promestriene vaginal capsule + metronidazole + living preparation of lactobacillus. The treatment efficacy was determined at a week after treatment, and the atrophic vaginitis symptom scores, vaginal health score and vaginal pH value was compared. The recurrence of vaginal inflammation and incidence of adverse reactions were recorded within 3 months' and 6 months' follow-up, and the vaginal flora structure was compared. **Results** There were no serious adverse reactions in the two groups. The treatment cure rate and total effective rate in the experimental group (50.8%, 93.9%) were significantly higher than those of the control group (32.3%, 76.9%), all with statistically significant differences (all $P < 0.05$). The recurrence rate with 3 months and 6 months after treatment in the experimental group (1.5%, 12.3%) were significantly lower than those in the control group (27.7%, 53.9%), all with statistically significant differences (all $P < 0.05$). The vaginal pH and atrophic vaginitis symptom scores were significantly reduced and vaginal health scores were significantly improved after treatment in the two groups, all with statistically significant differences (all $P < 0.05$), and compared with the control group, changes in the experimental group were more obvious, with statistically significant differences ($P < 0.05$). There were statistically significant differences in the relative abundance of four main bacteria (lactobacillus, xenobacteria, gardiner and anaerobic coccus) in the experimental group between before and after treatment ($P < 0.05$). **Conclusions** The clinical symptoms and signs of elderly patients with atrophic vaginitis can be effectively alleviated by periodic use of lactobacillus in combination with promestriene vaginal capsule and metronidazole suppository. The clinical efficacy is improved and the recurrence rate is reduced, with high safety.

【Key words】 Lactobacillus; Promestriene; Metronidazole suppository; Atrophic vaginitis; Periodic

萎缩性阴道炎是由于女性外周雌激素水平降低继发阴道上皮萎缩炎症性疾病,是绝经后老年妇女常见疾病之一,主要表现为外阴瘙痒、疼痛、阴道分泌物异常及性生活障碍等^[1],临床显示绝经后女性的发病率高达26.3%~30.0%^[2],容易造成阴道溃疡、黏连闭锁、宫腔脓肿等^[3]。目前临床上常采用雌激素联合抗生素局部用药治疗,短期疗效显著,但容易破坏阴道正常菌群,造成二重感染,远期复发率较高^[4]。因此如何通过改善患者阴道微生态环境以降低复发风险是临床关注热点。基于此,本研究选取2017年10月至2018年12月江南大学附属

无锡市第五人民医院诊治的130例萎缩性阴道炎老年患者作为研究对象。观察阶段性使用乳杆菌对减少萎缩性阴道炎复发率的影响。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2017年10月至2018年12月江南大学附属无锡市第五人民医院诊治的130例萎缩性阴道炎老年患者作为研究对象。纳入标准:①符合丰有吉等^[5]主编《妇产科学》中关于该病的相关诊断标准,持续停经超过12个月,阴道分泌物增多,常

呈淡黄色,偶见血性,外阴瘙痒、灼热,阴道上皮萎缩菲薄,黏膜充血,有小出血点(严重时可见表浅性溃疡斑点),镜检下阴道分泌物中可见大量基底细胞及白细胞,无滴虫及假丝酵母菌;②临床资料完整。排除标准^[5]:①合并宫颈恶性病变、免疫系统疾病或糖尿病史;②近期阴道给药、药物冲洗或全身使用雌激素;③使用外源性糖皮质激素;④盆底或膀胱功能异常致张力性尿失禁、生殖道脱垂;⑤精神异常,不能配合完成本研究。本研究已获患者及家属签署知情同意,并获江南大学附属无锡市第五人民医院伦理委员会批准。

1.2 治疗方法

患者每日临睡前均用1:5 000高锰酸钾溶液坐浴15 min~30 min,对照组将1粒普罗雌烯阴道胶丸(10 mg×10粒/盒,浙江安宝药业有限公司生产,批准文号:H22045762)放入阴道深部,30 min后置入1枚甲硝唑栓(0.5 g/枚,上海医工院医药股份有限公司生产,批准文号:H31020395)。试验组在普罗雌烯阴道软胶囊置入后30 min后同时置入甲硝唑栓及阴道用乳杆菌活菌胶囊(内蒙古双奇药业股份有限公司生产,批准文号:S20030005)各1枚,10 d为1个疗程。此外治疗结束后3、6个月随访时再阶段性使用阴道用乳杆菌活菌胶囊1个疗程(10 d)。嘱患者用药期间及复查前禁止性生活。阴道取样时,为避免样本污染,阴道窥器采用无菌石蜡油润滑,此后使用无菌棉签取阴道穹隆部的分泌物并装入含2 mL无菌生理盐水的冻存管,充分震荡,直接滴片观察并编号。

1.3 疗效判定

治疗结束后1 w对受试者进行疗效判定,疗效判定参照丰有吉^[5]主编《妇产科学》中的相关标准。痊愈:临床症状全部消失,阴道壁黏膜为淡粉色;好转:临床症状明显减轻,阴道黏膜上皮可见增厚,阴道分泌物检验清洁度为Ⅱ度~Ⅲ度;无效:临床症状无明显减轻,阴道黏膜上皮未见改变,检查局部炎症反应仍存在,清洁度为Ⅲ度~Ⅳ度。并于治疗结束后3个月和6个月随访,统计患者阴道炎症的复发情况。

1.4 观察指标

为进一步量化临床治疗效果,使用绝经后萎缩性阴道炎症状评分、阴道健康评分对患者治疗前后症状进行评估,具体评分标准与参考文献相同,此外检测两组患者治疗前后的阴道pH值,并记录两组患者不良反应发生情况,比较治疗前后试验组阴道菌群结构。

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。计量资料采用 t 检验比较组间的计量资料,符合正态分布以均数±标准

差($\bar{x} \pm s$)表示;计数资料组间比较采用 χ^2 检验,以频数(百分数) $[n(\%)]$ 表示;按 $\alpha=0.05$ 的检验水准, $P<0.05$ 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

按随机数字表法将所选患者分为试验组($n=65$)和对照组($n=65$)。两组患者年龄、病程、绝经年限等基线资料比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),具有可比性。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)	病程(d)	绝经时间(年)
试验组	65	67.6±6.2	24.1±9.1	19.0±5.2
对照组	65	68.3±6.0	24.5±9.3	19.4±5.6
t 值		0.654	0.248	0.422
P 值		0.514	0.805	0.674

2.2 两组患者治疗后疗效及随访期间复发情况比较

治疗结束1 w后,试验组患者治疗痊愈率、总有效率均显著高于对照组患者,差异具有统计学意义($P<0.05$);两组患者分别于治疗后3个月和6个月进行随访复诊,试验组患者阴道炎症的复发率均显著低于同期对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。具体结果详见表2。

2.3 两组患者治疗前后阴道pH值、绝经后萎缩性阴道炎症状评分、阴道健康评分比较

治疗前两组患者阴道pH值、萎缩性阴道炎症状评分、阴道健康总评分比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$),治疗结束1 w后两组患者阴道pH值、萎缩性阴道炎症状评分均较治疗前显著降低,差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$),而阴道健康总评分较治疗前显著提高,差异具有统计学意义($P<0.05$),与同期对照组患者比较,试验组患者变化更明显,差异具有统计学意义($P<0.05$)。具体结果详见表3。

2.4 两组患者不良反应比较

治疗期间个别患者出现轻度阴道局部灼热感,未予特殊处理,症状自行消失,未见其他全身性反应。

2.5 试验组治疗前后阴道细菌群落的差异比较

本研究选取了阴道细菌群落中丰度及生存普遍性最大的前10种主要细菌(加德纳菌、乳酸杆菌属、普雷沃菌属、小类杆菌属、链球菌属、奇异菌属、气球菌属、豚原体属、厌氧性球菌属、乳酸杆菌目)进行了相对丰度比较,结果显示,治疗前后试验组患者4种主要细菌的相对丰度比较,差异具有统计学意义($P<0.05$)。具体结果详见表4。

表2 两组患者治疗后疗效对比及随访期间复发情况比较 $[n(\%)]$

组别	例数	临床疗效			总有效率	复发情况	
		痊愈	好转	无效		3个月	6个月
试验组	65	33(50.8)	28(43.1)	4(6.1)	61(93.9)	1(1.5)	8(12.3)
对照组	65	21(32.3)	29(44.6)	15(23.1)	50(76.9)	18(27.7)	35(53.9)
χ^2 值		4.561			7.459	17.814	25.333
P 值		0.033			0.006	0.000	0.000

表3 两组患者治疗前后阴道 pH 值、绝经后萎缩性阴道炎
症状评分、阴道健康评分比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	时间	阴道 pH 值	萎缩性阴道炎 症状评分(分)	阴道健康 总评分(分)
试验组	65	治疗前	5.9 ± 1.4	4.9 ± 2.4	7.2 ± 2.2
对照组	65		5.8 ± 1.5	4.8 ± 2.2	7.5 ± 2.4
t 值			0.393	0.248	0.743
P 值			0.695	0.805	0.459
试验组	65	治疗后	4.1 ± 0.9 ^a	0.8 ± 0.6 ^a	15.6 ± 2.2 ^a
对照组	65		5.0 ± 1.2 ^a	1.7 ± 1.4 ^a	12.0 ± 2.4 ^a
t 值			4.837	4.764	8.915
P 值			<0.01	<0.01	<0.01

注:标有“a”项表示,与本组治疗前比较, $P < 0.05$

表4 试验组患者治疗前后阴道细菌群落的相对丰度比较(%)

项目	治疗前	治疗结束 1w 后	χ^2 值	P 值
乳酸杆菌属	13.8	47.7	17.478	0.000
奇异菌属	12.2	3.1	3.900	0.044
加德纳菌	40.0	16.9	8.500	0.004
厌氧性球菌属	9.2	1.5	4.123	0.039

3 讨论

目前认为萎缩性阴道炎的发病原因主要与老年妇女绝经后卵巢功能衰退和雌激素水平下降有关^[4],因患者局部抵抗力降低引起病菌繁殖生长而滋生炎症^[6-7]。传统治疗方法以局部使用雌激素和抗生素为主,通过雌激素的补充促进阴道上皮细胞增殖,修复破损黏膜,增加上皮厚度及阴道壁弹性,改善患者的临床症状^[8-9]。相关文献^[10]显示厌氧感染属常见的生殖道感染类型,这就提示在治疗时要同时加用具有抗厌氧菌作用的抗生素,本研究结果显示,治疗后试验组患者阴道厌氧性球菌属相对丰度明显减少,认为与使用具有抗厌氧菌作用的甲硝唑有关。

正常女性阴道中占据主导地位的菌群属乳酸菌属,一般认为正常女性阴道中乳酸菌属的相对丰度超过 50%^[11],萎缩性阴道炎患者阴道内乳酸菌属的相对丰度明显下降,已不在阴道菌群中占主导地位,这会严重阻碍到萎缩性阴道炎患者治疗过程中建立正常的阴道微生态平衡,使患者阴道内微生态长期紊乱,一旦致病菌再次侵袭会引起阴道炎症反复发作、迁延不愈^[12-13],这印证了传统治疗方法会出现较高复发率的原因。本研究在传统治疗方法的基础上加用了阴道用乳杆菌活菌胶囊,结果显示阴道内给药阴道用乳杆菌活菌胶囊显著提高了患者治疗的痊愈率、总有效率,治疗后 3 个月和 6 个月随访复诊,各期复发率亦显著降低,同时治疗后试验组患者阴道乳酸杆菌属的相对丰度大幅提高,基本接近正常女性的阴道中乳酸菌属的相对丰度^[14],提示阴道内给药阴道用乳杆菌活菌胶囊能有效补充患者阴道内乳酸菌数量,重建以乳酸菌为主导地位的正常阴道微生态平衡,有助于维持阴道局部抗感染能力,考虑到较多的患者存在对反复使用雌激素可能致癌的认识误区及单疗程活乳酸菌可能也难以形成长期、有效的优势菌群,本研究采取了阶段性补充乳酸杆菌的方法维持阴道正常微生态。量化临床指标也进一步证实传统雌激素结合抗生素治疗的基础上加用乳酸菌临床治疗效果显著,如治疗结束 1w 后患者阴道 pH 值、萎缩性阴道炎症状评分均较治疗前显著降

低,而阴道健康总评分较治疗前显著提高,此外用药期间患者均未出现严重不良反应,安全性高。

加德纳菌是阴道常驻的微生物之一,左宏玲等^[15]文献报道指出加德纳菌的过度生长与萎缩性阴道炎的发生和转归关系密切,认为加德纳菌会激活上皮 P38 有丝分裂原活化蛋白激酶通路,引起患者阴道黏膜破损,同时其黏附在阴道上皮会提高宿主免疫防御机制。而奇异菌属是否与萎缩性阴道炎的发生和转归有关临床争议较大,Libby EK 等^[16]文献指出奇异菌属会刺激阴道上皮产生先天性免疫反应,诱发炎症反应,同时与加德纳菌具有生物协同作用,提高治疗失败复发的比例。本研究结果侧面反映阴道加德纳菌及奇异菌与疾病发生、发展存在一定的联系,治疗后患者阴道内加德纳菌及奇异菌相对丰度显著降低。此外要提供直接证据证实它们之间的联系还有待后续的研究进一步证实。本次研究随访时间较短,且样本量较小,也会对试验结果的准确性造成一定的影响,这也有待后续研究持续论证。

参 考 文 献

- [1] 徐小敏,余晓,夏利花. 乳酸菌在萎缩性阴道炎联合治疗中的临床观察[J]. 中国妇幼保健,2013,28(15):2491-2492.
- [2] 吉冬梅,吴虹. 乳酸菌联合氯喹那多-普罗雌烯阴道给药治疗萎缩性阴道炎高龄患者的临床观察[J]. 中国药房,2016,27(35):4968-4970.
- [3] 佟玉静,王晓敏. 3 种不同用药方案治疗老年萎缩性阴道炎的临床疗效比较[J]. 中国药房,2012,23(28):2636-2637.
- [4] 谢灵遐,刘畅,胡丽娜. 氯喹那多-普罗雌烯阴道片(可宝净)治疗阴道炎的系统评价[J]. 实用妇产科杂志,2011,27(1):66-69.
- [5] 丰有吉,沈铿. 妇产科学[M]. 2 版. 北京:人民卫生出版社,2011:275.
- [6] 徐小敏,余晓,夏利花. 乳酸菌在萎缩性阴道炎联合治疗中的临床观察[J]. 中国妇幼保健,2013,28(15):2491-2492.
- [7] 刘芳,陈红,卢瑾文,等. 氯喹那多/普罗雌烯促进子宫切除手术后阴道残端愈合 60 例[J]. 医药导报,2013,32(9):1161-1163.
- [8] 吴晓鸾,马建芳,任飞亮,等. 普罗雌烯乳膏流变学性质质量控制方法的建立[J]. 中国医药工业杂志,2019,50(2):220-225.
- [9] 赵夏欢. 氯喹那多/普罗雌烯联合乳酸菌阴道胶囊治疗老年性阴道炎的临床疗效观察[J]. 中国药物与临床,2014,14(3):368-369.
- [10] Patterson JL, Stull-Lane A, Girerd PH, et al. Analysis of adherence, biofilm formation and cytotoxicity suggests a greater virulence potential of Gardnerella vaginalis relative to other bacterial-vaginosis-associated anaerobes[J]. Microbiol, 2010, 156(2):392-399.
- [11] 葛覃,沈健,刘延,等. 萎缩性阴道炎患者的阴道菌群结构分析[J]. 中华生殖与避孕杂志,2018,38(6):464-471.
- [12] 李云旭,刘斌,龚虹,等. 乳酸菌与阴道疾病关系的研究进展[J]. 中国微生态学杂志,2014,26(4):483-487.
- [13] Gajer P, Brotman RM, Bai G, et al. Temporal dynamics of the human vaginal microbiota[J]. Sci Transl Med, 2012, 4(132):132-152.
- [14] 李淑芬,宋翠侠. 阶段性使用乳酸杆菌防治萎缩性阴道炎的临床观察[J]. 中国妇幼保健,2013,28(35):5837-5839.
- [15] 左宏玲,林守清,郑淑荣,等. 两种结合雌激素软膏治疗萎缩性阴道炎的疗效及安全性分析[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2018,34(5):550-554.
- [16] Libby EK, Pascal KE, Mordechai E, et al. Atopobium vaginae triggers an innate immune response in an in vitro model of bacterial vaginosis[J]. Microbes Infect, 2008, 10(4):439-446.

(收稿日期:2019-05-26)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2020.09.036

• 妇科与生殖医学 •

戊酸雌二醇结合益生菌治疗产后阴道炎对阴道微生态及机体免疫功能的调节作用分析

范小琴^{1△} 曾博洁² 刘元春¹

1 自贡市大安区妇幼保健院妇产科,四川 自贡 643010

2 自贡市第一人民医院妇产科,四川 自贡 643000

【摘要】 目的 分析戊酸雌二醇结合益生菌治疗产后阴道炎对阴道微生态及机体免疫功能的调节作用。方法 选取2015年6月至2018年3月自贡市大安区妇幼保健院诊治的190例产后检查为阴道炎的患者,随机分为研究组($n=97$)和对照组($n=93$)。对照组患者仅采用在阴道内置乳酸菌阴道胶囊治疗,研究组患者在对照组基础上结合戊酸雌二醇治疗。比较两组患者治疗前后的阴道微生态情况,阴道灌洗液内白细胞介素-10(IL-10)、白细胞介素-2(IL-2)及白细胞介素-12(IL-12)水平。结果 与对照组患者相比,研究组患者的临床疗效明显更高,差异具有统计学意义($P<0.05$);治疗前,两组患者的阴道微生态情况各项指标比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$);治疗后,研究组患者各项指标较治疗前有明显改善,且明显优于对照组患者,差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$);治疗前,两组患者的IL-10、IL-2及IL-12水平比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$);治疗后,研究组患者各项免疫指标水平均较治疗前有明显改善,且明显优于对照组患者,差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$)。结论 戊酸雌二醇结合益生菌可有效治疗产后阴道炎,改善患者机体的免疫功能,促进患者恢复阴道微生态。

【关键词】 阴道炎;产后;阴道微生态;免疫功能;戊酸雌二醇;益生菌

【中图分类号】 R711

【文献标识码】 A

Regulatory effect of estradiol valerate combined with probiotics on vaginal microecology and immune function in postpartum vaginitis FAN Xiaojin^{1△}, ZENG Bojie², LIU Yuanchun¹. 1. Department of Obstetrics and Gynecology, Da'an District Maternal and Child Health Hospital, Zigong 643010, Sichuan, China; 2. Department of Obstetrics and Gynecology, Zigong First People's Hospital, Zigong 643000, Sichuan, China

【Abstract】 **Objective** To analyze the effect of estradiol valerate combined with probiotics on the regulation of vaginal microecology and immune function in postpartum vaginitis. **Methods** A total of 190 patients with postpartum vaginitis admitted to Da'an District Maternal and Child Health Hospital from June 2015 to March 2018 were randomly divided into study group (97 cases) and control group (93 cases). The patients in the control group were treated with vaginal vaginal capsule only, and the observation group was treated with estradiol valerate. The vaginal microecology before and after treatment was compared between the two groups. The levels of interleukin-10 (IL-10), interleukin-2 (IL-2), and interleukin-12 (IL-12) were measured in vaginal lavage fluid. **Results** Compared with the control group, the clinical efficacy of the study group was significantly higher, and the difference was statistically significant ($P<0.05$); before treatment, there was no statistically significant difference in the vaginal microecological status of the two groups of patients (all $P>0.05$); After treatment, the indicators in the study group were significantly improved compared with those before treatment, and were significantly better than those in the control group. The differences were statistically significant (all $P<0.05$); before treatment, the IL-10. There was no statistically significant difference in the levels of IL-2 and IL-12 (all $P>0.05$); after treatment, the levels of immune indicators in the study group were significantly improved compared to before treatment, and were significantly better than those in the control group. All were statistically significant (all $P<0.05$). **Conclusions** Estradiol valerate combined with probiotics can effectively treat postpartum vaginitis, improve the immune function of the patient's body, and promote the recovery of the vaginal microecology.

【Key words】 Vaginitis; Postpartum; Vaginal microecology; Immune function; Estradiol valerate; Probiotics

阴道炎是一种临床常见的妇科疾病,主要是阴道黏膜和黏膜下组织发生的炎症反应^[1]。产妇需要经历妊娠、分娩等一系

列复杂的过程,其激素水平和阴道环境都会发生很大改变,因此易发生各种阴道炎^[2-3]。阴道微生态的组成包括阴道解剖结构、微生物菌群、机体局部免疫系统、内分泌调节功能等,其中最为核心的是微生物菌群,产妇极易出现阴道微生态失调而引

△【通讯作者】范小琴 E-mail:fanxiaojin1984@126.com

发的阴道炎^[46]。因此,为了有效治疗孕妇产后由微生态失调所引发的阴道炎,临床上一般采用抗菌药物和雌激素治疗,取得了一定的疗效,但研究表明这种治疗方案会进一步加剧阴道微生态的破坏,大大减少益生菌的数量,并且用药期间的不良反应较多,所以寻找安全有效的治疗方案是近年来研究的热点^[7-9]。近年来,自贡市大安区妇幼保健院采用益生菌结合戊酸雌二醇治疗产后阴道炎,取得了较为理想的效果。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2015年6月至2018年3月自贡市大安区妇幼保健院诊治的190例产后检查为阴道炎的患者作为研究对象。随机分为研究组($n=97$)和对照组($n=93$)。对照组患者仅采用在阴道内置乳酸菌阴道胶囊治疗,研究组患者在对照组基础上结合戊酸雌二醇治疗。纳入标准:①均符合第7版《妇产科学》中阴道炎的临床诊断标准^[10];②均为足月分娩;③于妊娠期内无阴道炎;④患者无阴道用药史。排除标准:①恶性肿瘤;②患者经阴道分泌物检查有衣原体、霉菌、支原体和(或)滴虫等感染;③有心、肝、肾、脑等脏器的严重疾病;④不能全程参与本研究。本研究已获患者及家属签署知情同意,并获自贡市大安区妇幼保健院伦理委员会批准。

1.2 研究方法

对照组患者仅采用在阴道内置乳酸菌阴道胶囊(西安正浩生物制药有限公司,国药准字H10980293,化学药品,规格:600万活乳酸菌/0.25g)治疗,每晚进行阴道给药治疗,每次1粒,连续治疗1周。研究组患者在对照组基础上结合戊酸雌二醇(拜耳医药保健有限公司广州分公司,国药准字J20130009,化学药品,规格:1mg)治疗,每晚进行阴道给药治疗,每次1片,连续治疗1周,乳酸菌阴道胶囊与对照组的用法用量相同。从治疗开始的1个月内禁性生活,并停止使用抗生素治疗。

1.3 观察指标

①比较两组患者的治疗效果,疗效判断标准如下:治疗后,患者的临床症状与体征完全消失,阴道分泌物检查结果无基底细胞与白细胞,上皮细胞仅少量,为治愈;治疗后,患者的临床症状与体征有所好转,阴道分泌物的各项指标经检查均有所改善,为显效;治疗后,患者的临床症状与体征及阴道分泌物检查结果均未见好转,甚至更严重,为无效。②比较两组患者治疗前后的阴道微生态情况,患者均于治疗前和治疗后两个月用棉签取阴道侧壁分泌物,采用精密试纸检测阴道的pH值,并经过涂片后革兰氏染色检查,观察菌群的密集度、多样性和优势菌的情况。③检测两组患者阴道灌洗液内的白细胞介素-10(IL-10)、白细胞介素-2(IL-2)和白细胞介素-12(IL-12)水平。采用3mL无菌0.9%氯化

钠注射液冲洗阴道,30s后用吸管吸出,低速离心后留取上清液,采用酶联免疫吸附试验(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)法检测阴道灌洗液内的IL-10、IL-2和IL-12水平,试剂盒均购自南京森贝伽生物科技有限公司。

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 t 检验,以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示;计数资料采用 χ^2 检验,以频数(百分数)[$n(\%)$]表示; $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基线资料比较

两组患者的年龄、病程等基线资料经比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。具体情况详见表1。

表1 两组患者基线资料比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	年龄(岁)	病程(d)
研究组	97	29.3 $\pm$ 4.7	143.8 $\pm$ 132.2
对照组	93	30.5 $\pm$ 4.3	154.4 $\pm$ 135.8
t 值		1.834	0.545
P 值		0.068	0.586

2.2 两组患者的临床疗效比较

与对照组患者相比,研究组患者的临床疗效明显更高,差异具有统计学意义($P<0.05$)。具体结果详见表2。

表2 两组患者的临床疗效比较[$n(\%)$]

	例数	治愈	显效	无效	总有效
研究组	97	52(53.6)	32(33.0)	13(13.4)	84(86.6)
对照组	93	33(35.5)	34(36.5)	26(28.0)	67(72.0)
χ^2 值					6.166
P 值					0.013

2.3 两组患者阴道微生态情况比较

治疗前,两组患者的阴道微生态情况各项指标比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,研究组患者各项指标较治疗前明显改善,且明显优于对照组患者,差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$)。具体结果详见表3。

2.4 两组患者IL-10、IL-2及IL-12水平比较

治疗前,两组患者的IL-10、IL-2及IL-12水平比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$);治疗后,研究组患者各项免疫指标水平均较治疗前明显改善,且明显优于对照组患者,差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$)。具体结果详见表4。

表3 两组患者阴道微生态情况比较[$n(\%)$]

组别	例数	pH值<4.5		菌群密集度Ⅱ级~Ⅲ级		菌群多样性Ⅱ级~Ⅲ级		乳酸杆菌占优势	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	97	55(56.7)	82(84.5) ^a	59(60.8)	78(80.4) ^a	52(53.6)	73(75.3) ^a	47(48.5)	69(71.1) ^a
对照组	93	56(60.2)	59(63.4)	55(59.1)	59(63.4)	54(58.1)	56(60.2)	49(52.7)	52(55.9)
χ^2 值		0.241	11.040	0.056	6.799	0.382	4.929	0.341	4.756
P 值		0.623	0.001	0.813	0.009	0.537	0.026	0.559	0.029

注:标有“a”项表示,与本组治疗前比较, $P<0.05$

表4 两组患者 IL-10、IL-2 及 IL-12 水平比较 (pg/mL, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IL-10		IL-2		IL-12	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	97	145.3 $\pm$ 23.6	124.2 $\pm$ 19.1 ^a	9.4 $\pm$ 3.2	12.5 $\pm$ 3.6 ^a	40.6 $\pm$ 8.5	45.2 $\pm$ 10.5 ^a
对照组	93	139.8 $\pm$ 26.8	134.9 $\pm$ 23.5	9.1 $\pm$ 2.8	9.8 $\pm$ 3.3	39.4 $\pm$ 7.7	40.6 $\pm$ 9.4
χ^2 值		1.503	3.451	0.687	5.383	1.019	3.177
P 值		0.135	0.001	0.493	0.000	0.310	0.002

注:标有“^a”项表示,与本组治疗前比较, $P < 0.05$

3 讨论

产后妇女由于受到妊娠期、分娩期和产褥期的各种影响,导致阴道微环境的改变,菌群失调而引起各种感染性疾病的发生^[11]。诸多研究表明,妊娠期是细菌性阴道疾病的好发阶段,阴道分娩与剖宫产均会导致阴道内菌群失调,导致各种感染性疾病均具有较高发病率,尽管如此,但产后阴道炎患者的阴道菌群失调仍未得到应有的重视^[12-13]。目前,临床中认为体内缺乏乳酸杆菌和厌氧菌的增加都是导致阴道炎症的危险因素,这两种因素同时存在会大大增加患阴道炎的风险^[14]。阴道炎的治疗中,常常无法避免会应用抗菌药物,抗菌药物的过量使用会使微生物产生耐药,进一步加重患者阴道菌群紊乱,破坏微生态的平衡^[15]。因此,产妇应尽早积极防治阴道炎症,使患者的阴道微生态恢复平衡。

近年来,微生态制剂逐渐应用于阴道炎的治疗,研究发现,采用阴道微生态制剂不但可以有效改善阴道环境,使阴道微生态平衡恢复正常,而且可有效促使阴道固有乳酸杆菌的生长,值得临床推广应用。此外,也有研究发现,阴道炎患者给予乳酸杆菌进行治疗,可尽快帮助患者恢复阴道微生态环境,疗效确切、安全性好、复发率低,值得推广。戊酸雌二醇是一种天然合成的雌激素,是 17 β -雌二醇的前体,可以迅速被阴道吸收,经酶作用裂解为雌二醇,其在增加阴道正常菌群繁殖与平衡,增加阴道腺体分泌,提高阴道壁弹性,软化已萎缩的阴道组织,并且它对免疫系统也具有一定的刺激作用,可以提高机体的抗感染能力,研究发现采用戊酸雌二醇辅助治疗老年性阴道炎,具有显著提升治疗效果的作用。

本研究采用益生菌结合戊酸雌二醇治疗产后阴道炎,结果显示,与对照组患者相比,研究组患者的临床疗效明显更高,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。提示我们益生菌结合戊酸雌二醇治疗是一种更为有效的方案,可提高治疗效果。正常女性乳酸杆菌是阴道的优势菌群,乳酸杆菌会产生过氧化氢,一旦乳酸杆菌减少,会导致阴道 pH 值升高,促进其他一些微生物大量滋生^[16]。在本研究中,经益生菌结合戊酸雌二醇治疗后患者的阴道 pH 值、菌群密集度、菌群多样性和优势菌群的情况均较治疗前明显改善,且明显优于对照组患者,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。上述结果说明,该治疗方案可很好地改善患者的阴道微生态,达到治疗效果。临床研究表明,阴道感染是一种局部免疫功能的异常变化,一系列反应机体免疫功能的特异性指标 IL-10、IL-2、IL-12 均可以较为直观的反映患者机体免疫状态^[17-18]。本研究结果显示,治疗前,两组患者的 IL-10、IL-2、IL-12 水平比较,差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$);治疗后,研究组患者各项免疫指标水平均较治疗前由明显改善,且均明显优于对照组患者,差异均具有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。提示我们,经益生菌结合戊酸雌二醇治疗可以明显改善患者的免疫状态。

综上所述,戊酸雌二醇结合益生菌可有效治疗产后阴道

炎,改善患者机体的免疫功能,促进患者恢复阴道微生态。

参 考 文 献

- [1] 李叶静,吴晓莉,高晗. 284 例阴道炎患者阴道分泌物检验结果分析及危险因素研究[J]. 中国性科学, 2017, 26(2): 45-48.
- [2] 丁金萍,蒋素玲,王金彩,等. 妇科康喷雾剂联合乳杆菌活菌胶囊治疗产后阴道炎的疗效观察[J]. 现代药物与临床, 2018, 33(6): 159-162.
- [3] 刘睿,王俊侠,李晓文,等. 不同类型胎膜早破孕妇阴道微生态的对比研究[J]. 中国妇幼保健研究, 2017, 28(5): 538-540.
- [4] 刘睿,王俊侠,李晓文,等. 不同类型胎膜早破孕妇阴道微生态的对比研究[J]. 中国妇幼保健研究, 2017, 28(5): 538-540.
- [5] 安瑞芳,曾宪玲. 阴道微生态诊治的最新进展[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2017, 33(8): 787-791.
- [6] 植枝福,蒋晓莉. 阴道微生态评价体系在妇产科疾病的应用现状[J]. 中国微生态学杂志, 2017, 29(10): 1183-1184.
- [7] 李飞飞,余丽金,曾雪英. 乳酸菌阴道胶囊联合雌激素治疗对老年阴道炎病人炎症因子和阴道微生态的影响[J]. 实用老年医学, 2019, 33(2): 39-42.
- [8] 沈蕊. 需氧菌性阴道炎、细菌性阴道病五项联合检测在阴道微生态评价中的应用价值[J]. 蚌埠医学院学报, 2017, 42(4): 502-504.
- [9] 王辰,薛凤霞. 阴道微生态评价对需氧菌性阴道炎的诊断作用[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2017, 33(8): 779-782.
- [10] 乐杰. 妇产科学[M]. 7 版. 北京:人民卫生出版社, 2008: 242.
- [11] 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, 32(2): 81-84.
- [12] 赵金燕,郭娜. 妊娠晚期阴道菌群与妊娠结局的相关性分析[J]. 临床医药文献电子杂志, 2017, 4(63): 12330-12331.
- [13] 农金芳. 妊娠晚期阴道菌群与妊娠结局的临床研究进展[J]. 实用妇科内分泌杂志(电子版), 2017, 4(2): 8-9.
- [14] 吴晓燕,宋莹莹,马利平. 乳酸菌阴道胶囊联合戊酸雌二醇对老年性阴道炎患者阴道分泌物 IL-6、TNF- α 、IL-8 的影响[J]. 中国医师杂志, 2017, 19(12): 1893-1895.
- [15] 马新秀,李军珂,姚尧,等. 妇科清洁手术患者围术期预防用抗菌药物指征的探讨[J]. 中华医院感染学杂志, 2017, 27(6): 1380-1383.
- [16] 李强,肖冰,熊琳琳,等. 妊娠中晚期阴道微生态失调及乳酸菌胶囊干预对不良妊娠结局的作用[J]. 中国微生态学杂志, 2018, 30(7): 90-93, 102.
- [17] 贺雯,任琛琛,杨立,等. 阴道灌洗液中 TNF- α 、IL-12、IL-10 表达与高危型 HPV 持续感染的相关性[J]. 现代妇产科进展, 2019, 28(2): 8-11.
- [18] 白波,陈颖,曹庆生,等. 中药洗剂联合妇炎消生物敷料栓对妊娠期外阴阴道假丝酵母菌病患者阴道微生态及局部免疫功能的影响[J]. 河北中医, 2017, 39(4): 562-565.

(收稿日期:2019-08-09)

女性盆底功能障碍的超声诊断及危险因素的回溯性分析

卫涓¹ 吴莉^{2△}

1 鄂东医疗集团市妇幼保健院超声科,湖北 黄石 435000

2 鄂东医疗集团市妇幼保健院功能科,湖北 黄石 435000

【摘要】 目的 分析盆底超声检查在女性盆底功能障碍疾病(FPDF)诊断中的作用,明确 FPDF 发生的危险因素。**方法** 选取2016年6月至2018年10月526例鄂东医疗集团市妇幼保健院顺产分娩的产妇进行回顾性分析。超声检测产妇尿道膀胱后角、膀胱逼尿肌厚度、膀胱颈移动度、肛提肌裂孔面积以及周长。记录盆底功能障碍产妇年龄、文化水平、月收入、分娩次数、产前体重指数(BMI)、胎儿出生体重并分析其与盆底肌力级别(PFMS)的关系。**结果** 526例产妇中,未显示异常者320例(60.8%)纳入正常组,发生盆底功能障碍206例(39.2%)纳入异常组。异常组超声检测指标均大于正常组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。年龄、文化程度、月收入、分娩次数、产前BMI、胎儿体重因素均可显著影响PFMS($P < 0.05$)。**结论** 盆底超声在FPDF诊断中具有很强的可靠性;患者的年龄、文化水平、月收入、分娩次数、产前BMI、胎儿出生体重是FPDF发生的影响因素。

【关键词】 超声;盆底功能障碍;危险因素;回溯性分析

【中图分类号】 R711

【文献标识码】 A

Retrospective analysis of ultrasonic diagnosis and risk factors of female pelvic floor dysfunction WEI Mi¹, WU Li^{2△}. 1. Ultrasonography Lab, Huangshi Maternity and Children's Health Hospital, Edong Healthcare Group, Huangshi 435000, Hubei, China; 2. Function Department, Huangshi Maternity and Children's Health Hospital, Edong Healthcare Group, Huangshi 435000, Hubei, China

【Abstract】 Objective To provide theoretical basis for ultrasound application in the diagnosis of female pelvic floor dysfunction (FPDF) and to clarify the risk factors of FPDF for clinical prevention and intervention. **Methods** 526 patients in Huangshi Maternity and Children's Health Hospital from June 2016 to October 2018 were included for retrospective analysis. The perineum pelvic floor ultrasound was applied to exam the measures of the angle after bladder, the thickness of bladder detrusor, the displacement of bladder neck, the area and perimeter of levator hiatal. The individual clinical characteristics including age, level of education, month income, time of delivery, BMI of pregnancy and fetal weight was additional recorded and the internal relationship with pelvic floor muscle scale (PFMS) was analyzed. **Results** 320 (60.8%) patients showed no dysfunction while 206 (39.2%) patients were with FPDF. The measures of FPDF patients were higher than those of the normal, with statistically significant differences ($P < 0.05$). PFMS was significantly affected by the individual clinical characteristics mentioned above ($P < 0.05$). **Conclusions** Pelvic floor ultrasound occupies considerably reliability in FPDF diagnosis and individual clinical characteristics including age, level of education, month income, time of delivery, BMI of pregnancy and fetal weight are related to occurrence of FPDF.

【Key words】 Ultrasound; Female pelvic floor dysfunction (FPDF); Risk factors; Retrospective analysis

研究表明,妇女产后出现的女性盆底功能障碍性疾病(female pelvic floor dysfunction, FPDF)可能与盆底支持组织的损伤或缺陷有关。流行病学调查显示,盆底功能障碍主要由分娩所致^[1],可能导致FPDF的发生,如尿失禁、性功能减退及盆腔脏器脱垂等^[2]。因而,通过有效检测手段对盆底功能障碍进行诊断并分析其发生病因,对于针对性地提供临床预防与干预具有重要意义。目前FPDF的检查方法有磁共振成像、电子计算机

断层扫描、排粪造影、尿流动力学检查、盆底超声等。近年来,经会阴盆底超声因其便捷性、廉价、易接受性、无辐射、动态及高分辨力,成为了盆底结构和功能观察的首选影像检查手段^[3]。本研究旨在回顾性分析鄂东医疗集团市妇幼保健院应用盆底超声对产后6周患者的盆底功能障碍发生情况进行检查,并通过对患者年龄、文化水平、月收入、分娩次数、产前体重指数(body mass index, BMI)、胎儿出生体重6个因素与FPDF发生进行分析,从而为临床针对性的预防与干预提供科学依据。

△【通讯作者】吴莉, E-mail: 1534307815@qq.com

1 对象与方法

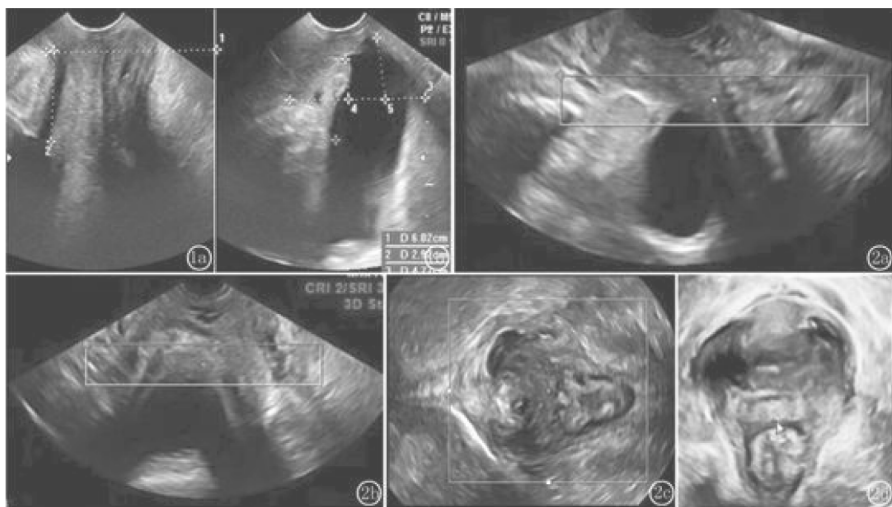
1.1 研究对象

选取 2016 年 6 月至 2018 年 10 月 526 例在鄂东医疗集团市妇幼保健院顺产分娩的产妇进行回顾性分析。产妇均进行全面的病史询问及体检,包括但不限于排便障碍、直肠膨出、盆底脱垂、耻骨直肠肌反常收缩、肛提肌综合征、阴部神经痛等症状。纳入标准:①孕周范围 37 周~42 周;②单胎且新生儿无异常;③无合并精神病史、手术史及盆底功能障碍疾病史;④无其他产科严重疾病。排除标准:①合并心、肝、肾等功能异常;②合并恶性肿瘤、代谢性疾病;③脊柱腰骶部外伤;④泌尿系统疾病。本研究已获产妇及家属签署知情同意,并获鄂东医疗集团

黄石市妇幼保健院伦理委员会批准。

1.2 超声检测方法

采用 GE Voluson E8 超声诊断仪,使用 RIC5-9-D 及 RAB4-8-D 探头,超声造影剂采用声诺维冻干粉(Sono Vue, Bracco 公司)注入 0.9% 氯化钠溶液配制。对所有研究对象进行经会阴盆底超声检查,取仰卧截石位,采用持稳探头置于尿道外口与阴道外口间,将耻骨联合、直肠肛管连接部以及尿道的矢状面作为基础平面,随后启动动态三维超声进行观察并记录研究对象在静息状态及最大 Valsalva 动作下的尿道膀胱后角、膀胱逼尿肌厚度、膀胱颈移动度、肛提肌裂孔面积以及周长^[4]。具体内容详见图 1。



注:1a、1b 为盆底;2a、2b、2c、2d 为肛提肌裂孔

图 1 患者在静息状态和最大 Valsalva 动作下盆底及肛提肌裂孔的动态三维重建平面

1.3 资料收集与整理

对于诊断为 FPF 的患者,通过查阅病历资料及电话随访等方法对患者相关信息进行收集,包括研究对象的年龄、文化水平、月收入、分娩次数、产前 BMI、胎儿出生体重。记录患者于门诊处产后 6 周复查时的盆底肌力检测结果:依据国际通用的会阴肌力测试法(GRRUG)分为 6 个盆底肌力级别(pelvic floor muscle scale,PFMS),即 0 级、1 级、2 级、3 级、4 级、5 级,测试标准见表 1。对患者年龄、文化水平、月收入、分娩次数、产前 BMI、胎儿出生体重进行分层。其中,年龄:20 岁~30 岁,31 岁~40 岁,>40 岁;文化程度:小学及以下,中学及中专,大专及以上;月收入:<2 000 元,2 000 元~5 000 元,>5 000 元;分娩次数:1 次,2 次,>2 次;产前 BMI:<20kg/m²,20kg/m²~28kg/m²,>28kg/m²;胎儿体重:<2 500g,2 500g~4 000g,>4 000g。分别对上述对应层级患者的资料进行整理。

1.4 统计学处理

采用 Stata13.0 软件对相关数据进行统计分析。计量数据用均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,计数资料以频数(百分数)[n (%)]表示。采用描述性分析法、非配对 t 检验及单因素方差分析法对数据进行分析,其中单因素方差分析的两两比较采用 Scheffe 法进行。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

表 1 会阴肌力测试标准

肌力级别	收缩情况	保持时间(s)	收缩次数(次)
0	无	0	0
1	颤动	1	1
2	不完全收缩	2	2
3	完全收缩,没有对抗	3	3
4	完全收缩,具有轻微对抗	4	4
5	完全收缩,具有持续对抗	5	>5

2 结果

2.1 病例数据资料

本研究共纳入回顾病例 526 例。其中未显示异常患者 320 例(60.8%)纳入正常组,发生盆底功能障碍 206 例(39.2%)纳入异常组。异常组中,尿失禁患者 128 例,盆腔器官脱垂患者 126 例(子宫脱垂 34 例、阴道前壁膨出 46 例、阴道后壁膨出 24 例、膀胱膨出 14 例、直肠膨出 8 例),交叉存在患者 48 例。

2.2 两组盆底超声指标比较

异常组患者的尿道膀胱后角、膀胱逼尿肌厚度、膀胱颈移动度、肛提肌裂孔面积及周长数值均大于正常组,差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。具体结果详见表 2。

表2 两组盆底超声各指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	尿道膀胱后角(°)	膀胱逼尿肌厚度(mm)	膀胱颈移动度(mm)	肛提肌裂孔面积(cm ²)	肛提肌裂孔周长(cm)
正常组	320	121.63 ± 6.82	2.26 ± 0.57	14.87 ± 4.54	18.58 ± 4.78	15.10 ± 3.53
异常组	206	148.53 ± 8.97	5.08 ± 0.34	29.62 ± 3.98	32.46 ± 6.01	22.63 ± 3.12
<i>t</i> 值		-36.74	-71.02	-39.24	-27.94	-25.65
<i>P</i> 值		<0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

2.3 异常组影响因素的分层与分析

统计异常组各影响因素不同层级条件下 PFMS 水平,对不用层级条件下的各因素就 PFMS 进行单因素方差分析。结果显示,年龄、文化水平、月收入、分娩次数、产前 BMI、胎儿出生体重的改变均对 PMFS 水平具有显著影响($P < 0.05$)。具体结果详见表3。

表3 异常组各因素分层后的 PFMS 水平($\bar{x} \pm s$)

因素和分层	例数	PFMS 水平	<i>F</i> 值	<i>P</i> 值
年龄(岁)			3.66	0.0276
20~30	98	4.85 ± 1.00		
31~40	76	4.67 ± 1.24		
>40	32	4.22 ± 1.31		
文化程度			10.45	0.0000
小学及以下	28	3.93 ± 1.33		
中学及中专	106	4.84 ± 0.92		
大专及以上	72	4.93 ± 1.05		
月收入(元)			8.19	0.0004
<2 000	38	4.13 ± 1.21		
2 000~5 000	102	4.89 ± 0.97		
>5 000	66	4.88 ± 1.03		
分娩次数(次)			3.69	0.0268
1	121	4.86 ± 0.94		
2	69	4.52 ± 1.16		
>2	16	4.31 ± 0.95		
产前 BMI(kg/m ²)			6.68	0.0016
<20	65	4.80 ± 0.96		
20~28	103	4.81 ± 0.91		
>28	38	4.14 ± 1.32		
胎儿体重(g)			10.99	0.0000
<2 500	32	4.81 ± 1.03		
2 500~4 000	150	4.69 ± 0.99		
>4 000	24	3.70 ± 0.88		

2.4 各因素组间 PFMS 水平两两比较

单因素方差分析中具有统计学差异的因素组,两两比较采用 Scheffe 法对因素分层后的 PFMS 水平进行比较。Stata 13.0 软件中,对各因素分层依次以 1、2、3 代之。结果显示,分层后的年龄组中,20 岁~30 岁组 PFMS 水平显著大于 >40 岁组,差异具有统计学意义($P = 0.028$);小学及以下文化程度组 PFMS 水

平显著小于中学及以上文化程度的两组,差异具有统计学意义($P = 0.000, P = 0.000$);月收入 <2 000 元组 PFMS 水平则显著小于 2 000 元以上两组,差异具有统计学意义($P = 0.001, P = 0.002$);分娩次数在两两比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);产前 BMI >28kg/m² 组 PFMS 水平显著小于其他两组,差异具有统计学意义($P = 0.007, P = 0.003$);胎儿体重 >4 000g 组 PFMS 水平均显著小于其他两组($P = 0.000, P = 0.000$)。具体结果详见表4。

表4 各因素组间 PFMS 水平的 Scheffe 分析

因素	分层	分层组别(<i>P</i> 值)	
		分层 1	分层 2
年龄	分层 2	0.603	NA
	分层 3	0.028	0.174
文化程度	分层 2	0.000	NA
	分层 3	0.000	0.837
月收入	分层 2	0.001	NA
	分层 3	0.002	0.99
分娩次数	分层 2	0.093	NA
	分层 3	0.134	0.761
产前 BMI	分层 2	0.999	NA
	分层 3	0.007	0.003
胎儿体重	分层 2	0.813	NA
	分层 3	0.000	0.000

注:NA 为缺失值

3 讨论

在女性娩出胎儿及胎盘的过程中,会阴部将承受巨大压力,因此分娩过程本质上也是产生创伤的过程^[5]。分娩可导致女性产生一系列产后相关疾病,如盆底功能障碍等,对女性的生理及心理健康产生不良影响。因此,通过正确的检查方式了解产妇产后盆底的生理状态,以及多中心、大样本分析可能导致产后出现 FPDF 的相关因素非常重要,这不仅对相应疾病的治疗具有重要意义,同时对临床干预与预防具有指导意义。

本研究为回顾性研究,共纳入患者 526 例,通过超声影像学资料判断,其中正常组 320 例,异常组 206 例。本研究结果中提及了病例占比情况,值得注意的是,由于不能排除在纳入相关资料过程中的主观选择,本研究中的 FPDF 出现情况并不能反映真实的患病率,因此在流行病学层面并不具有参考价值。既往研究显示女性尿失禁的患病率在不同的研究中波动较大,介于 6%~72%;而盆腔器官脱垂在美国 50 岁~79 岁妇女中的发病率为 41.1%,膀胱膨出的发病率为 24.6%~34.4%,直肠膨

出的发病率为12.9%~18.6%^[6]。王建六等^[7]对北京地区抽查结果显示子宫脱垂率为25.8%、阴道前壁膨出为41.6%、阴道后壁膨出为32.1%。

经会阴超声最早运用于20世纪80年代,如今,经过大量的技术革新及临床实践经验的积累,盆底超声越来越成熟,已成为FPFD诊断的首选方法。然而,盆底超声在我国起步较晚,虽然发展十分迅速,但仍然缺乏多中心、大样本的盆底超声参数参考值范围研究报道^[3]。本研究采用超声对两组研究对象的多项指标进行了测量。结果显示,FPFD患者的尿道膀胱后角、膀胱逼尿肌厚度、膀胱颈移动度、肛提肌裂孔面积及周长数值上均大于正常组,提示了盆底支持组织的缺陷及损伤,支持了盆底超声在诊断FPFD方面的价值,与既往研究一致^[8]。关于盆底超声在FPFD方面的应用情况,可参见雷凯荣等^[3]所作的详细说明。

本研究收集了患者在年龄、文化程度、月收入、分娩次数、产前BMI、胎儿体重方面的资料。鉴于粗略的资料统计有可能掩盖各因素在FPFD所起的作用,因此,本研究从统计学层面对上述各因素进行了分层,本研究在结果部分同样展示了数据在组内及组间的表现,以厘清起主要作用的因素。本研究结果显示患者年龄、文化水平、月收入、分娩次数、产前BMI、胎儿出生体重均与FPFD的发生相关。这一结果与既往研究结果一致^[9-11]。本研究结果显示,年龄越大,发生盆底功能障碍的风险越高,这可能与盆底肌功能退化有关^[12-14];而多次分娩以及胎儿体重体积过大则会导致分娩时对盆底肌肉群产生较大负面影响,从而减弱盆底肌肉功能^[15];而文化程度越高、收入越高,患者盆底功能障碍疾病的风险越低,则可能与防范意识相关^[16-17];同样的,维持良好的产前BMI水平对于降低FPFD的发生率同样大有裨益^[18]。

本研究在统计方法学上尚存在一些难以避免的不足。本研究属回顾性研究,因此数据存在一定的缺如,所以未能针对FPFD的相关危险因素进行更全面的提示,而数据的缺乏又往往会造成数据分析的偏倚。回顾性研究虽然较前瞻性研究在数据呈现上可能更为客观,但由于不能主动控制变量,因此,研究价值也会相对削弱。另外,层级数据间未出现统计学差异,并不一定表示这种因素不是患病的危险因素。例如,本研究在进一步分析BMI的两两比较时,均未出现统计学差异,这种情况可能源于危险因素对发病率的贡献一致,所以层级间并无显著性差异。无论如何,不管是针对盆底超声诊断的研究还是针对FPFD发病因素的分析,我们仍然需要进一步的大规模调查及流行病学研究。

综上所述,盆底超声在FPFD的诊断中具有很强的可靠性;患者的年龄、文化水平、月收入、分娩次数、产前BMI、胎儿出生体重均是FPFD发生的相关因素。本研究为明确FPFD临床预防与干预的侧重点提供了比较可靠的理论依据。

参 考 文 献

- [1] Zhu L, Lang J, Liu C, et al. The epidemiological study of women with urinary incontinence and risk factors for stress urinary incontinence in China[J]. *Menopause*, 2009, 16(4): 831-836.
- [2] Lamin E, Parrillo LM, Newman DK, et al. Pelvic floor muscle training; undertilization in the USA [J]. *Curr Urol Rep*, 2016, 17(2): 10.
- [3] 雷凯荣, 李艳平, 张小培, 等. 盆底超声在女性盆底功能障碍性疾病诊断中的应用[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2017, 33(10): 1008-1014.
- [4] 李秀明, 金佩文, 潘洪玲, 等. 经会阴盆底动态三维超声联合经直肠超声对盆底功能障碍相关性便秘患者盆底结构的评估[J]. *医学影像学杂志*, 2018, 28(2): 336-339.
- [5] 刘晓秋, 白志军. 中国妇女产后抑郁症相关危险因素分析[J]. *医学与哲学*, 2015, 36(4B): 77-80.
- [6] 朱兰, 郎景和. 女性盆底功能障碍性疾病的防治策略[J]. *中华妇产科杂志*, 2007, 42(12): 793-794.
- [7] 王建六, 曹冬, 张晓红, 等. 北京郊区女性尿失禁及盆腔脏器脱垂发病情况及其对生活质量影响的抽样调查[J]. *中国妇产科临床杂志*, 2007, 8(1): 5-9.
- [8] 刘文聪, 张鹏, 李海燕, 等. 超声评价不同分娩方式对盆底结构和功能的影响及康复治疗的效果[J]. *河北医科大学学报*, 2018, 39(10): 1293-1296.
- [9] 吴瑾, 招艳, 万忠艳, 等. 产前孕妇和家属对盆底功能障碍认知情况的调查分析[J]. *吉林医学*, 2011, 32(11): 2171-2173.
- [10] 刘平. 产后妇女盆底功能状况及影响因素的研究[D]. 济南: 山东大学, 2015.
- [11] Buurman MBR, Lagro-janssen ALM. Women's perception of postpartum pelvic floor dysfunction and their help seeking behaviour; a qualitative interview study [J]. *Scand J Caring Sci*, 2013, 27(2): 406-413.
- [12] 陶波, 蔡文莲. 3600例产后妇女盆底肌电检测结果分析[J]. *中国现代医学杂志*, 2018, 28(11): 117-120.
- [13] 张悦, 李百玲. 盆底超声评估不同分娩方式对产后女性盆底肌肉的影响[J]. *中国妇幼保健*, 2018, 33(21): 5033-5035.
- [14] 刘娟, 陈灿明, 徐扬. 产后早期盆底功能障碍性疾病患者的盆底肌力影响因素分析[J]. *中国妇幼卫生杂志*, 2015, 6(5): 9-12.
- [15] 石英坤. 影响女性盆底功能的产科因素分析[J]. *中国妇幼保健*, 2018, 33(18): 45-48.
- [16] 苏园园, 李丹彦, 韩燕华, 等. 广东中山地区妇女盆底功能障碍性疾病的筛查[J]. *广东医学*, 2014, 35(9): 1405-1407.
- [17] 陈聪, 鲁意, 彭继文, 等. 温州女性盆底功能障碍性疾病流行病学研究[J]. *温州医科大学学报*, 2015, 46(3): 194-198.
- [18] 李婕娜, 李淑萍, 陈玲, 等. 女性盆底功能障碍性疾病相关因素及盆底超声测定SUI的临床意义[J]. *中国妇幼保健*, 2014, 29(14): 2147-2149.

(收稿日期: 2019-07-23)

陈氏疱疹二号方对生殖器疱疹缓解期复发病势与发作间期的影响

肖陈富 陈和亮[△] 庄国宾 龙广益

珠海市中西医结合医院男科, 广东 珠海 519023

【摘要】 目的 研究陈氏疱疹二号方对生殖器疱疹(GH)缓解期复发病势与发作间期的影响。**方法** 选取2016年8月至2018年7月珠海市中西医结合医院男科收治的150例GH患者作为研究对象。按照单盲随机分组法分为治疗组($n=100$)和对照组($n=50$),缓解期内对照组患者给予阿昔洛韦治疗,治疗组患者给予陈氏疱疹二号方治疗。发作期内两组患者行同一疗法治疗。观察治疗前后两组患者皮损程度积分及外周血 $CD4^+$ 、 $CD8^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 等淋巴细胞亚群水平,治疗期间、停药6个月、9个月发作间隔天数、复发次数、不良反应。**结果** 治疗后,治疗组患者水疱数目、水疱簇数、红斑面积、糜烂面积、浅表溃烂面积及烧痛/瘙痒烧灼感等皮损程度积分均小于对照组患者,差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$)。治疗后,治疗组患者 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 水平均高于对照组患者, $CD8^+$ 水平低于对照组患者,差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$)。治疗期间、停药6个月、9个月,治疗组患者发作间隔天数均大于对照组患者,差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$);治疗组患者复发次数均小于对照组患者,差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$)。治疗组患者总有效率(95.00%)高于对照组患者(74.00%),差异具有统计学意义($P<0.05$)。治疗组患者不良反应发生率(1.00%)低于对照组患者(10.00%),差异具有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 陈氏疱疹二号方可有效清除疱疹病毒,改善症状,提高机体免疫能力,缓解缓解期复发病势,延长发作间期,安全可靠。

【关键词】 陈氏疱疹二号方;阿昔洛韦;生殖器疱疹;缓解期复发病势;发作间期;影响

【中图分类号】 R275

【文献标识码】 A

Effect of Chen's Herpes No. II Prescription on the recurrence of genital herpes in remission and the interval between attacks XIAO Chenfu, CHEN Heliang[△], ZHUANG Guobin, LONG Guangyi. Department of Andrology, Zhuhai Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital, Zhuhai 519023, Guangdong, China

【Abstract】 Objective To study the effect of Chen's Herpes No. II Prescription on the recurrence of genital herpes (GH) in remission and the interval between attacks. **Methods** 150 GH patients admitted to Zhuhai Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital from August 2016 to July 2018 were selected and divided into treatment group ($n=100$) and control group ($n=50$) according to the single-blind randomized method. During the remission period, aciclovir was given to the control group and Chen's Herpes No. II Prescription was given to the treatment group. The two groups were treated with the same therapy during the attack stage. The lesion degree scores and peripheral blood lymphocyte subsets such as $CD4^+$, $CD8^+$, $CD4^+/CD8^+$ were observed before and after treatment in the two groups. The number of days between attacks, recurrence frequency and incidence of adverse reactions during treatment and 6 and 9 months after drug withdrawal were recorded in the two groups. **Results** After treatment, the number of blisters, the area of erythema, erosion and superficial ulceration and the score of burning pain/itch burning sensation in the treatment group were all lower than those in the control group, with statistically significant differences (all $P<0.05$). After treatment, $CD4^+$, $CD4^+/CD8^+$ levels in the treatment group were higher than those in the control group, and $CD8^+$ levels were lower than those in the control group, with statistically significant differences (all $P<0.05$). During treatment and 6 and 9 months after drug withdrawal, the number of days between attacks in the treatment group was greater than that in the control group (all $P<0.05$); the recurrence frequency in the treatment group was lower than that in the control group (all $P<0.05$); the total effective rate of the treatment group (95.00%) was higher than that of the control group (74.00%), all with statistically significant differences (all $P<0.05$). The incidence of adverse reactions in the treatment group (1.00%) was lower than that in the control group (10.00%), with statistically significant differences ($P<0.05$).

【基金项目】 2017年广东省中医药局科研项目(20173031)

[△]**【通讯作者】** 陈和亮, E-mail: 82178095@qq.com

Conclusions Chen's Herpes No. II Prescription can effectively eliminate herpes virus, improve symptoms and the immunity, relieve the recurrence in remission and prolong the interval between attacks, safe and reliable.

【Key words】 Chen's Herpes No. II Prescription; Acyclovir; Genital herpes (GH); Recurrence in remission; Interval between attacks; Impact

生殖器疱疹(GH)为疱疹病毒(HSV)感染导致的性传播疾病,其临床特征为生殖器群集性水疱,蚕蚀性溃疡,严重影响患者正常生活^[1]。对于GH,临床多以阿昔洛韦等抗病毒药物治疗,该类药物尽管可抑制HSV DNA多聚酶,缓解病情,但难以彻底清除潜伏于机体的HSV,一旦停药,常易复发,且多数患者发作病势较强^[2]。故寻找有效疗法,减少GH发作次数,降低其病势,延长发作间期,或者彻底清除病毒便成了当前医者共同的话题^[3]。珠海市中西医结合医院于2016年8月至2018年7月将陈氏疱疹二号方应用于150例GH患者,结果满意。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2016年8月至2018年7月珠海市中西医结合医院男性科收治的150例GH患者作为研究对象。年龄范围22岁~64岁,年龄 (38.48 ± 4.21) 岁;BMI $21.69 \text{ kg/m}^2 \sim 25.73 \text{ kg/m}^2$, BMI $(23.95 \pm 2.54) \text{ kg/m}^2$;病程范围1个月~12个月,病程 (4.27 ± 0.45) 个月;发作至就诊时间范围1d~7d,发作至就诊时间 $(3.29 \pm 0.35) \text{ d}$ 。纳入标准:发作频率范围3次/年~8次/年,发作频率 (5.28 ± 0.64) 次/年。纳入标准:①符合卫生部《性病诊断标准和处理原则(2000年)》^[4]中GH诊断标准;②知情同意并签署知情同意书。排除标准:①存在本研究药物过敏史;②15d内应用抗病毒药物;③免疫性疾病;④免疫机制异常;⑤其他类型感染;⑥合并心、肝、肾等严重系统性疾病;⑦依从性差;⑧中途退出;⑨中途发生其他重症疾病。本研究经珠海市中西医结合医院伦理委员会批准。

1.2 研究方法

1.2.1 缓解期 治疗组患者给予陈氏疱疹二号方口服,其方剂为:山茱萸、白芍、赤芍各15g,黄芪、黄精、北沙参、何首乌、蒲公英、柴胡、石韦各20g,松节25g,升麻30g,白花蛇舌草50g,薏苡仁60g,水煎为400mL汤剂,200mL/次,2次/d,连续服用3个月。对照组患者给予阿昔洛韦(国药准字:H20057410,四川科伦药业股份有限公司)口服,400mg,2次/d,连续服用3个月。

1.2.2 发作期 两组患者行同一疗法治疗:①病损消毒,以三棱针将水疱刺破后以聚维酮碘消毒,若无水疱,则直接消毒,消毒2次/d,至病损愈合。②给予陈氏疱疹一号方口服,其方剂为在陈氏疱疹二号方基础上加七叶一枝花15g,青天葵20g,败酱草30g,1剂/d,连续5d。两组患者均以医院随访及电话随访的方式随访9个月,所有患者均获得随访。

1.3 观察指标

观察治疗前后两组患者病损程度积分及外周血CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺等淋巴细胞亚群水平;治疗期间、停药6、9个月发作间隔天数、复发次数;不良反应。病损程度评分包括水疱数目、水疱簇数、红斑面积、糜烂面积、浅表溃烂面积及烧痛/瘙痒烧灼感等6项内容,按照病损程度依次评为0分、1分、2分和3分,得分越高病情越严重。淋巴细胞亚群水平以间接免疫荧光法检测,检测严格按照试剂盒规范操作。

1.4 疗效评价标准

疗效评价标准依据《性病防治手册》^[5]相关内容制定。未复发:0.5年内未见复发;显效:0.5年内复发1次;无效:0.5年内复发 ≥ 2 次。总有效=未复发+显效。

1.5 统计学处理

采用SPSS16.0软件对相关数据进行统计分析。计量资料组内比较行配对 t 检验,组间比较行独立样本 t 检验,以均数标准差($\bar{x} \pm s$)表示;计数资料采用 χ^2 检验,以频数(百分数) $[n(\%)]$ 表示;检验水准 α 为0.05,以 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基线资料比较

按照单盲随机分组法将150例GH患者分为治疗组($n=100$)和对照组($n=50$),两组患者基线资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。具体结果详见表1。

表1 两组患者基线资料比较($\bar{x} \pm s$)

项目	治疗组 ($n=100$)	对照组 ($n=50$)	t 值	P 值
年龄(岁)	38.45 ± 4.18	38.52 ± 4.23	0.0963	0.9234
BMI(kg/m^2)	23.98 ± 2.57	23.91 ± 2.50	0.1587	0.8741
病程(个月)	4.22 ± 0.43	4.31 ± 0.49	1.1528	0.2509
发作至就诊时间(d)	3.32 ± 0.38	3.27 ± 0.33	0.7926	0.4293

2.2 两组患者病损程度积分比较

治疗前,两组患者水疱数目、水疱簇数、红斑面积、糜烂面积、浅表溃烂面积及烧痛/瘙痒烧灼感等病损程度积分比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$);治疗后,两组患者水疱数目、水疱簇数、红斑面积、糜烂面积、浅表溃烂面积及烧痛/瘙痒烧灼感等病损程度积分均减小,差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$);治疗后,治疗组患者水疱数目、水疱簇数、红斑面积、糜烂面积、浅表溃烂面积及烧痛/瘙痒烧灼感等病损程度积分均小于对照组患者,差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。具体结果详见表2。

2.3 两组患者淋巴细胞亚群水平比较

治疗前,两组患者外周血CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,两组患者CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平均升高,CD8⁺水平均降低,差异具有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,治疗组患者CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺水平均高于对照组患者,CD8⁺水平低于对照组患者,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见表3。

2.4 两组患者发作间隔天数、复发次数比较

治疗期间、停药6、9个月,治疗组患者发作间隔天数均大于对照组患者,差异具有统计学意义($P < 0.05$);治疗组复发次数均小于对照组患者,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见表4。

表2 两组患者病损程度积分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

项目	时间	治疗组($n=100$)	对照组($n=50$)	t 值	P 值
水疱数目	治疗前	2.45 $\pm$ 0.26	2.43 $\pm$ 0.25	0.4498	0.6535
	治疗后	0.42 $\pm$ 0.06 ^a	0.46 $\pm$ 0.07 ^a	3.6377	0.0004
水疱簇数	治疗前	2.38 $\pm$ 0.25	2.35 $\pm$ 0.24	0.7020	0.4838
	治疗后	0.28 $\pm$ 0.04 ^a	0.31 $\pm$ 0.05 ^a	3.9757	0.0001
红斑面积	治疗前	2.54 $\pm$ 0.27	2.51 $\pm$ 0.26	0.6494	0.5171
	治疗后	0.57 $\pm$ 0.07 ^a	0.62 $\pm$ 0.09 ^a	3.7394	0.0003
糜烂面积	治疗前	2.48 $\pm$ 0.27	2.46 $\pm$ 0.26	0.4329	0.6657
	治疗后	0.46 $\pm$ 0.06 ^a	0.50 $\pm$ 0.07 ^a	3.6377	0.0004
浅表溃烂面积	治疗前	2.53 $\pm$ 0.27	2.51 $\pm$ 0.25	0.4381	0.6619
	治疗后	0.37 $\pm$ 0.05 ^a	0.42 $\pm$ 0.06 ^a	3.2364	0.0015
烧痛/瘙痒烧灼感	治疗前	2.64 $\pm$ 0.28	2.61 $\pm$ 0.27	0.6259	0.5323
	治疗后	0.45 $\pm$ 0.06 ^a	0.49 $\pm$ 0.07 ^a	3.6377	0.0004

注:标有“^a”项表示,与本组治疗前比较, $P<0.05$

表3 两组患者淋巴细胞亚群水平比较($\bar{x} \pm s$)

项目	时间	治疗组($n=100$)	对照组($n=50$)	t 值	P 值
CD4 ⁺ (%)	治疗前	25.75 $\pm$ 2.74	25.82 $\pm$ 2.77	0.1470	0.8834
	治疗后	38.83 $\pm$ 4.17 ^a	36.64 $\pm$ 3.82 ^a	3.1697	0.0019
CD8 ⁺ (%)	治疗前	34.63 $\pm$ 3.60	34.58 $\pm$ 3.57	0.0804	0.9360
	治疗后	20.85 $\pm$ 2.23 ^a	22.57 $\pm$ 2.45 ^a	3.5565	0.0005
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	治疗前	0.74 $\pm$ 0.09	0.75 $\pm$ 0.10	0.6180	0.5376
	治疗后	1.86 $\pm$ 0.20 ^a	1.62 $\pm$ 0.18 ^a	7.0428	0.0001

注:标有“^a”项表示,与本组治疗前比较, $P<0.05$

表4 两组患者发作间隔天数、复发次数比较($\bar{x} \pm s$)

项目	时间	治疗组($n=100$)	对照组($n=50$)	t 值	P 值
发作间隔天数(d)	治疗期间	89.86 $\pm$ 9.22	82.79 $\pm$ 8.41	4.5557	0.0001
	停药6个月	82.68 $\pm$ 8.37	77.63 $\pm$ 7.93	3.5440	0.0005
	停药9个月	77.93 $\pm$ 7.94	72.95 $\pm$ 7.41	3.7011	0.0003
复发次数(次)	治疗期间	0.04 $\pm$ 0.01	0.11 $\pm$ 0.02	28.6258	0.0000
	停药6个月	2.23 $\pm$ 0.24	2.35 $\pm$ 0.26	2.1054	0.0369
	停药9个月	3.47 $\pm$ 0.36	3.71 $\pm$ 0.39	3.7429	0.0003

2.5 两组患者临床疗效比较

治疗组患者总有效率高于对照组患者,差异具有统计学意义($P<0.05$)。具体结果详见表5。

表5 两组患者临床疗效比较 [$n(\%)$]

项目	治疗组($n=100$)	对照组($n=50$)	t 值	P 值
未复发	45(45.00)	15(30.00)		
显效	50(50.00)	22(44.00)		
无效	5(5.00)	13(26.00)		
总有效	95(95.00)	37(74.00)	13.8277	0.0002

2.6 两组患者不良反应发生率比较

治疗组患者不良反应发生率低于对照组患者,差异具有统计学意义($P<0.05$)。具体结果详见表6。

表6 两组患者不良反应发生率比较 [$n(\%)$]

项目	治疗组($n=100$)	对照组($n=50$)	t 值	P 值
恶心呕吐	0(0.00)	1(2.00)		
腹泻	1(1.00)	1(2.00)		
便秘	0(0.00)	1(2.00)		
全身乏力	0(0.00)	2(4.00)		
合计	1(1.00)	5(10.00)	4.8828	0.0271

3 讨论

HSV感染是引发GH的主要因素^[6]。既往多认为导致GH的为HSV-2型(HSV-II),但近年来研究证明,HSV-1型(HSV-I)也可导致GH,且其感染引发的GH呈逐年升高的趋势^[7]。HSV-I、HSV-II为DNA病毒,不但易导致皮肤黏膜,还可沿神经末梢感染骶神经节,导致永久性感染^[8]。若患者免疫力降低,病毒便可经神经轴索顺行转移到皮肤黏膜,致使复发^[9]。

阿昔洛韦为嘌呤核苷类似物,可和核苷酸竞争性结合细胞激酶及胸苷激酶,磷酸化为阿昔洛韦三磷酸酯,干扰 HSV DNA 多聚酶,阻断 HSV 复制^[10]。在 DNA 多聚酶介导下,阿昔洛韦三磷酸酯可与 HSV DNA 链相结合,抑制其正常延伸,从而达到杀灭 HSV 的目的^[11]。

祖国传统医学将 GH 纳入“阴疮”“疳疮”“热疮”范畴。湿滞、热毒、正虚而合病^[12]。若受热毒秽浊,则邪毒外发于肌肤,或湿热下注于阴部,热炽湿盛,湿热郁蒸而发病,久病则热盛伤阴,邪气缠绵,正气不足,经久不愈^[13]。故临症需益气养阴,清热解毒。陈氏疱疹二号方中黄芪、黄精、北沙参可益气养阴、扶助正气,共为君药。何首乌、山茱萸、白芍可养阴补血,助君扶正。松节固本扶正,透邪外出。白花蛇舌草、蒲公英清热解毒伏邪,上述六味扶正祛邪,共为臣药。重用升麻、柴胡,可透邪解毒。薏苡仁、赤芍、石韦可清利湿热,透邪出于小便,共为佐药。上述诸药共用,君臣佐合璧,可共达益气养阴,清热解毒之功。在本研究中,治疗后治疗组患者各项病损程度积分均小于对照组患者,治疗期间、停药6个月、9个月,治疗组患者发作间隔天数均大于对照组患者,复发次数均小于对照组患者,且治疗组患者总有效率大于对照组患者,提示陈氏疱疹二号方治疗 GH 可缓缓缓解期复发病势,延长发作间期,疗效显著,较阿昔洛韦更具优势。

T 淋巴细胞亚群为细胞免疫的主要组成,是介导病毒感染的重要免疫因子^[14]。T 淋巴细胞亚群可特异性结合靶细胞,引发靶细胞结构损伤,杀灭靶细胞。T 淋巴细胞亚群还可分泌淋巴因子,扩大增强免疫效应,有效消灭抗原^[15]。研究证明,免疫抑制是 HSV 感染及复发的重要发病机制^[16]。HSV 感染后可大量募集炎症因子,启发炎症反应,消耗并抑制 T 淋巴细胞亚群,使其介导的细胞免疫功能难以正常发挥^[17]。此外,HSV 可经干预 TCR 信号通道降低 T 淋巴细胞亚群活性,甚至导致其活性丧失^[18]。CD4⁺、CD8⁺ 为 T 淋巴细胞亚群中作用于病毒的效应细胞,其中,CD4⁺ 可调控或辅助其他淋巴细胞,促进其发挥免疫功能,CD8⁺ 可抑制免疫,CD4⁺/CD8⁺ 可准确反映机体对免疫应答的调节水平^[19]。在本研究中,治疗前两组患者 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平均低于常规,CD8⁺ 水平高于常规,说明 GH 患者细胞免疫处于抑制状态,治疗后,两组患者 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平均升高,CD8⁺ 水平均降低且,治疗组患者 CD4⁺、CD4⁺/CD8⁺ 水平均高于对照组患者,CD8⁺ 水平低于对照组患者,提示陈氏疱疹二号方可有效清除 HSV,改善细胞免疫功能,提高机体免疫应答水平。此外,本研究治疗组患者不良反应发生率小于对照组患者,说明陈氏疱疹二号方治疗 GH 具有较高的安全性。

综上所述,陈氏疱疹二号方可有效清除疱疹病毒,改善 GH 患者症状,提高机体免疫能力,缓缓缓解期复发病势,延长发作间期,安全可靠,值得应用于 GH 的临床治疗。

参 考 文 献

- [1] Rathod SP, Padhiar B, Shah B. Extensive vulval and perianal ulceration due to genital herpes virus infection[J]. Indian J Sex Transm Dis AIDS, 2019, 40(1): 80-81.
- [2] Bernstein DI, Flechtner JB, McNeil LK, et al. Therapeutic HSV-2 vaccine decreases recurrent virus shedding and recurrent genital herpes disease[J]. Vaccine, 2019, 37(26): 3443-3450.

- [3] 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.
- [4] 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, 6(2): 124-125.
- [5] 中华人民共和国卫生部卫生防疫司. 性病防治手册[M]. 2版. 南京:江苏科学技术出版社, 1994: 167-169.
- [6] Marrazzo JM, Rabe L, Kelly C, et al. Tenofovir gel for prevention of herpes simplex virus type 2 acquisition: findings from the VOICE trial[J]. J Infect Dis, 2019, 219(12): 1940-1947.
- [7] Ayoub HH, Chemaitelly H, Abu-Raddad LJ. Characterizing the transitioning epidemiology of herpes simplex virus type 1 in the USA: model-based predictions[J]. BMC Med, 2019, 17(1): 57.
- [8] Navidad J, Pfothner B, Leigh N, et al. Clinical evaluation and cost analysis of a triplex real-time PCR assay for the detection and differentiation of herpes simplex virus 1 and 2 in cutaneous and mucocutaneous lesions[J]. J Med Microbiol, 2019, 68(5): 748-754.
- [9] Polansky H, Itzkovitz E, Javaherian A. Expression of concern to: clinical study of Gene-Eden-VIR/Novirin in genital herpes; suppressive treatment safely decreases the duration of outbreaks in both severe and mild cases[J]. Clin Transl Med, 2019, 8(1): 5.
- [10] 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.
- [11] Lei Y, Chen W, Liang H, et al. Preparation of a mono PEGylated derivative of cyanovirin-N and its virucidal effect on acyclovir-resistant strains of herpes simplex virus type 1[J]. Arch Virol, 2019, 164(5): 1259-1269.
- [12] 廖梦怡,何敏,眭道顺,等. 补肾祛湿法治疗复发性生殖器疱疹对血清 Th17 细胞和 IL-17 表达水平的影响[J]. 广东医学, 2017, 38(18): 2868-2870.
- [13] 覃芳芳,欧柏生,魏飞,等. 生殖器疱疹的中医药诊疗及实验研究现状[J]. 时珍国医国药, 2014, 25(8): 1942-1944.
- [14] Shannon B, Gajer P, Yi TJ, et al. Distinct effects of the cervicovaginal microbiota and herpes simplex type 2 infection on female genital tract immunology[J]. J Infect Dis, 2017, 215(9): 1366-1375.
- [15] Posavad CM, Zhao L, Dong L, et al. Enrichment of herpes simplex virus type 2 (HSV-2) reactive mucosal T cells in the human female genital tract[J]. Mucosal Immunol, 2017, 10(5): 1259-1269.
- [16] Schiffer JT, Swan DA, Prlic M, et al. Herpes simplex virus-2 dynamics as a probe to measure the extremely rapid and spatially localized tissue-resident T-cell response[J]. Immunol Rev, 2018, 285(1): 113-133.
- [17] Schiffer JT, Swan DA, Roychoudhury P, et al. A fixed spatial structure of CD8⁺ T cells in tissue during chronic HSV-2 infection[J]. J Immunol, 2018, 201(5): 1522-1535.
- [18] Byrne CM, Gant S, Coombs D. Effects of spatiotemporal HSV-2 lesion dynamics and antiviral treatment on the risk of HIV-1 acquisition[J]. PLoS Comput Biol, 2018, 14(4): e1006129.
- [19] Varese A, Remes LF, Gonzalez PM, et al. Seminal vesicle fluid increases the efficacy of intravaginal HSV-2 vaccination[J]. Mucosal Immunol, 2018, 11(2): 536-548.

(收稿日期:2019-07-24)

高危型人乳头状瘤病毒感染与宫颈癌组织诱捕受体3的关系

秦燕萍[△] 夏小璐 杜鹏

深圳市龙岗区妇幼保健院妇二科,广东 深圳 518000

【摘要】 目的 浅析高危型人乳头状瘤病毒(HR-HPV)感染与宫颈癌组织诱捕受体3(DcR3)间的关系。**方法** 选取2017年1月至2019年3月深圳市龙岗区妇幼保健院诊治的120例宫颈癌患者作为研究对象。采用第二代杂交捕获法与免疫组织化学法(SP)分别就正常宫颈样本(NCE组40例)、宫颈癌样本(CSES组40例)及宫颈上皮内瘤变样本(CIN组40例)行HR-HPV及DcR3检测对比,设计合成靶向HR-HPV16 E7基因的siRNA及其阴性对照,采用脂质体法转染SiHa细胞,以蛋白质印迹法(WB)与实时荧光定量聚合酶链式反应法(RT-PCR)检测HR-HPV16 E7基因沉默对DcR3 mRNA及蛋白表达的影响。采用四甲基偶氮唑盐比色法(MTT)行细胞增殖情况检测。**结果** NCE组、CSES组及CIN组DcR3表达阳性率分别为7.50%、50.00%及80.00%;HR-HPV16/18阳性率分别为7.50%、57.50%及97.50%;两项指标表达均呈递增趋势。HR-HPV16/18感染检出阳性34例,DcR3表达阳性检出率82.35%(28/34);HR-HPV16/18感染检出阴性6例,DcR3表达阳性检出率33.33%(2/6),差异具有统计学意义($P < 0.05$)。而在HR-HPV基因沉默后,DcR3在蛋白及mRNA表达上均下降,细胞增殖受抑,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 宫颈癌患者呈DcR3高表达状态,与HR-HPV感染具备相关性,DcR3可能参与肿瘤的发生发展。经由siRNA技术使HR-HPV基因沉默,DcR3表达下调,抑制宫颈癌患者SiHa细胞增殖。

【关键词】 高危型人乳头状瘤病毒(HR-HPV);感染;宫颈癌组织诱捕受体3;相关性

【中图分类号】 R759

【文献标识码】 A

Relationship between high-risk human papillomavirus infection and decoy receptor 3 in cervical cancer tissues QIN Yanping[△], XIA Xiaolu, DU Peng. Department of Gynecology, Longgang Maternal and Child Health Hospital, Shenzhen 518000, Guangdong, China

【Abstract】 Objective To analyze the relationship between high-risk human papillomavirus (HR-HPV) infection and decoy receptor 3 (DcR3) in cervical cancer tissue. **Methods** 120 cervical cancer patients in Longgang Maternal and Child Health Hospital from January 2017 to March 2019 were selected as research subjects. HR-HPV and DcR3 were detected and compared with normal cervical samples (NCE group, 40 cases), cervical cancer samples (CSES group, 40 cases) and cervical intraepithelial neoplasia samples (CIN group, 40 cases) by the second generation hybridization capture method and immunohistochemical method (SP). The siRNA targeting HR-HPV16 E7 gene and its negative control were designed and synthesized. Lipids were used. SiHa cells were transfected in vivo. The effects of HR-HPV16 E7 gene silencing on DcR3 gene expression and protein expression were detected by western blotting (WB) and real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction (RT-PCR). Cell proliferation was detected by methyl thiazolyl tetrazolium (MTT) assay. **Results** The positive rates of DcR3 expression in NCE group, CSES group and CIN group were 7.50%, 50.00% and 80.00% respectively; The positive rates of HR-HPV16/18 were 7.50%, 57.50% and 97.50% respectively. There were 34 cases of HR-HPV16/18 positive, the positive rate of DcR3 expression being 82.35% (28/34), and were 6 cases of HR-HPV16/18 negative, the positive rate of DcR3 expression being 33.33% (2/6), with statistically significant differences between groups ($P < 0.05$). However, after HR-HPV gene silencing, the expression of protein and mRNA of DcR3 decreased, and cell proliferation was inhibited, with statistically significant differences ($P < 0.05$). **Conclusions** The high expression of DcR3 in cervical cancer patients is associated with HR-HPV infection. DcR3 may be involved in the occurrence and development of cancer. When HR-HPV gene is silenced and DcR3 expression is down-regulated by siRNA technology, the proliferation of SiHa cells in patients with cervical cancer will be inhibited.

【Key words】 High-risk human papillomavirus (HR-HPV); Infection; Decoy receptor 3 (DcR3) in cervical cancer tissue; Correlation

[△]【通讯作者】秦燕萍,E-mail:365361475@qq.com

宫颈癌属女性群体中一类发病率较高的恶性肿瘤疾病,拥有较高病死率,如得不到及时有效的治疗,预后不容乐观。结合临床相关学术报道^[1-2],证实高危型人乳头状瘤病毒(high-risk human papillomavirus, HR-HPV)感染为宫颈癌疾病的一项重要致病因素,思考临床宫颈癌诊疗可以 HR-HPV 作切入点进行^[3-4]。宫颈癌组织诱捕受体 3(decoy receptor 3, DcR3)在多种癌症疾病中表达水平显著^[5-6],经由对肿瘤坏死因子样蛋白 1A(tumor necrosis factor-like ligand 1A, TL1A)、淋巴毒素类似物(LIGHT)及 Fas 配体(Fas ligand, FasL)与其配体结合下诱导的细胞凋亡信号进行阻断,干预癌细胞免疫逃逸与无限增殖。本次研究通过对不同宫颈组织样本 DcR3 表达及 HR-HPV 感染情况进行检测,探讨两者间相关性,旨在完善临床宫颈癌发病机制。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2017 年 1 月至 2019 年 3 月深圳市龙岗区妇幼保健院诊治的 120 例宫颈癌患者作为研究对象。依照病况分为正常宫颈上皮(normal cervicalepithelium, NCE)组($n=40$)、宫颈鳞癌(cervical squamous epithelium carcinoma, CSEC)组($n=40$)与宫颈上皮内瘤样病变(cervical intraepithelial neoplasm, CIN)组($n=40$)。纳入标准:①所有患者均系确诊宫颈癌疾病^[7];②入院前未接受任何相关对症治疗;③术前 HR-HPV 显示阳性;④无相关手术及治疗禁忌证。排除标准:①合并其他恶性肿瘤;②合并严重肾、肝等器质性疾病;③存有长期免疫抑制剂用药史;④治疗依从性不佳;⑤非自愿入组。本研究已获深圳市龙岗区妇幼保健院伦理委员会批准。

1.2 研究方法

1.2.1 DcR3 蛋白表达检测 以 SP 法对三组患者宫颈组织中 DcR3 蛋白表达进行检测,结合已知阳性切片行阳性对照,磷酸盐缓冲液(phosphate buffered saline, PBS)替一抗行阴性对照。诊断标准:有棕黄色颗粒存在于细胞质,随机检 5 处代表性视野,每处视野计 100 细胞,检出阳性细胞计数超 20%可判定 DcR3 阳性。

1.2.2 HR-HPV 检测 所有患者术前经病理活检,经由第二代杂交捕获法对 HPV-DNA 含量进行检测。诊断标准:样本相对光单位(relative light unit, RLU)/阳性对照光单位结果若超 1.0 即提示 HR-HPV 阳性。

1.2.3 细胞培养与转录 六孔板接种 SiHa 细胞(1.5×10^5 /mL),将其置于环境温度 37℃ 且 5% 二氧化碳且饱和湿度环境下,于 DMEM 培养基(含 10% 胎牛血清)行常规培养(24h)。为培养细胞进行 3 组区分,分别为无操作组(不予任何处理)、无关序列组(转染无关序列质粒, $n=40$)、特异序列组(转染特异性 HR-HPV16 E7 siRNA 序列, $n=40$)。

1.2.4 实时荧光定量聚合酶链式反应法 提取细胞总 RNA,构建引物序列(Primer 5.0)。生工生物工程(上海)股份有限公司合成,1% 琼脂糖凝胶电泳 PCR 产物,以凝胶分析软件扫描电泳条带成像,将内参照基因与目的基因扩增条带灰度值的比值导入统计学分析。

1.2.5 蛋白质印迹法 经 48h 转染后提取细胞总蛋白,BCA 蛋白浓度检测后予以 SDS-聚丙烯酰胺凝胶电泳,电转移至 PVDF 膜上,以 5% 的脱脂奶粉进行为期 2h 封闭,特异性一抗 4℃ 孵育过夜,免疫球蛋白 G 二抗 2h 孵育,电化学发光法显色,以分析软件就内参照条带及目的条带行灰度值分析。

1.2.6 四甲基偶氮唑盐比色法 选择 96 孔板接种对数生长期细胞,每孔细胞密度调节为 3×10^5 ,并设置 3 复孔/孔。待 48h 转染后,以 10μLMTT 溶液加入孔中,同样在环境温度 37℃ 且 5% 二氧化碳培养箱中置 4h 避光孵育,孵育完成后进行离心操作取上清,各孔置入 DMSO150μL 以终止反应。实验次数 3 次,酶标仪 490nm 处检测吸光度值(A)。细胞存活率计算公式为(特异序列组 A490-无操作组 A490)/(无关序列组 A490-无操作组 A490) × 100%。

1.2.7 试剂 HPV-DNA 分型检测试剂盒(美国 GIGENE 公司);SP 试剂盒(生工生物工程(上海)股份有限公司);鼠抗人 DcR3 单抗(SANTA CRUZ 公司);总 RNA 抽提试剂、改良杜氏伊格培培养基(DMEM)、脂质体 2000、逆转录聚合酶链式反应试剂盒、通用反转录试剂盒逆转录酶均购于美国 PROMEGA 公司。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 18.0 软件对相关数据进行统计分析。三组间计量资料比较,采用方差分析,以均数标准差($\bar{x} \pm s$)表示,其两两比较,采用 SNK-Q 检验;计数资料采用 χ^2 检验,以频数(百分数)[$n(\%)$]表示; $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 三组患者基线资料比较

NCE 组 40 例,年龄平均(44.57 ± 8.54)岁,孕次平均(3.52 ± 0.23)次,产次(1.21 ± 0.26)次;CSES 组 40 例,年龄(45.35 ± 8.22)岁,孕次(3.46 ± 0.25)次,产次(1.24 ± 0.23)次;CIN 组 40 例,年龄(43.29 ± 7.68)岁,孕次(3.49 ± 0.22)次,产次(1.27 ± 0.21)次。三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 三组 DcR3 蛋白表达与 HR-HPV16-18 感染情况比较

三组患者各指标阳性表达率均呈显著递增趋势,两两比较,差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。具体结果详见表 1。

表 1 三组 DcR3 蛋白表达与 HR-HPV16/18 感染情况比较 [$n(\%)$]

组别	例数	阳性数	
		DcR3	HR-HPV16/18
NCE 组	40	3(7.50)	3(7.50)
CIN 组	40	20(50.00)	23(57.50)
CSES 组	40	32(80.00)	39(97.50)
χ^2 值 ^a		44.088	56.980
P 值 ^a		0.000	0.000
χ^2 值 ^b		19.780	45.878
P 值 ^b		0.000	0.000

注:标有“^a”项表示,NCE 组与 CIN 组比较;标有“^b”项表示,CIN 组与 CSES 组比较

2.3 CSES 组 HR-HPV16/18 感染与 DcR3 表达的关系

CSES 组 40 例患者中,HR-HPV16/18 感染检出阳性 34 例,DcR3 表达阳性检出率 82.35%(28/34);HR-HPV16/18 感染检出阴性 6 例,DcR3 表达阳性检出率 33.33%(2/6),差异具有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见表 2。

2.4 HR-HPV16 E7 siRNA 对 SiHa 细胞 HR-HPV16 E7 mRNA 的影响

在 HR-HPV16 E7 表达上,特异序列组患者低于其他两组患

者,差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$),提示 siRNA 技术可抑制 HR-HPV16 E7 mRNA 表达。具体结果详见表 3。

表 2 CSES 组 HR-HPV16/18 感染与 DcR3 表达的关系[$n(\%)$]

HR-HPV16/18 感染	DcR3 表达	
	阳性	阴性
阳性	28(82.35)	6(17.65)
阴性	2(33.33)	4(66.67)
χ^2 值	6.536	
P 值	<0.05	

2.5 HR-HPV16 E7 siRNA 对 SiHa 细胞 DcR3 mRNA 及蛋白表达的影响

在 DcR3 蛋白表达及 DcR3 mRNA 表达上,均显示特异序列

组低于其他两组,差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$),提示 siRNA 技术可抑制 DcR3 表达。具体结果详见表 4。

表 3 HR-HPV16 E7 siRNA 对 SiHa 细胞 HR-HPV16 E7 mRNA 的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	β -actin	HR-HPV16 E7	相对灰度值
特异序列组	40	60.31 $\pm$ 1.42 ^{ab}	10.76 $\pm$ 1.05 ^{ab}	0.18 $\pm$ 0.13 ^{ab}
无关序列组	40	66.25 $\pm$ 2.18 ^b	46.23 $\pm$ 1.27 ^b	0.71 $\pm$ 0.32
无操作组	40	62.57 $\pm$ 1.68	43.35 $\pm$ 1.24	0.67 $\pm$ 0.35
F 值		112.46	10950.03	43.230
P 值		0.000	0.000	0.000

注:标有“a”项表示,与无关序列组比较, $P < 0.05$;标有“b”项表示,与无操作组比较, $P < 0.05$

表 4 HR-HPV16 E7 siRNA 对 SiHa 细胞 DcR3 mRNA 及蛋白表达的影响($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	DcR3 mRNA			DcR3 蛋白表达		
		β -actin	DcR3	相对灰度值	β -actin	DcR3	相对灰度值
特异序列组	40	68.54 $\pm$ 2.13 ^{ab}	31.22 $\pm$ 1.74 ^{ab}	0.46 $\pm$ 0.07 ^{ab}	156.57 $\pm$ 5.64 ^{ab}	62.57 $\pm$ 3.68 ^{ab}	0.41 $\pm$ 0.06 ^{ab}
无关序列组	40	73.15 $\pm$ 2.84	59.64 $\pm$ 1.57 ^b	0.82 $\pm$ 0.13	162.18 $\pm$ 5.92	137.84 $\pm$ 4.73	0.83 $\pm$ 0.15
无操作组	40	74.08 $\pm$ 2.76	61.52 $\pm$ 2.04	0.84 $\pm$ 0.12	160.37 $\pm$ 5.34	139.47 $\pm$ 4.62	0.86 $\pm$ 0.18
F 值		52.230	3582.560	151.600	10.320	4045.37	129.850
P 值		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

注:标有“a”项表示,与无关序列组比较, $P < 0.05$;标有“b”项表示,与无操作组比较, $P < 0.05$

3 讨论

作为肿瘤坏死因子超家族配体 TLIA、LIGHT 及 FasL 的可溶性诱捕受体,DcR3 可竞争性在上述三种因子结合,进而实现对其相应配体诱导的凋亡信号传递的阻断,发挥细胞抗凋亡与免疫抑制功效。临床研究已经证实,DcR3 在脑、肺、胃肠道等人体正常组织中表达水平较低,但在胰腺癌、宫颈癌、膀胱癌等恶性肿瘤疾病中表达水平高^[8-9],通过促进癌细胞的无限增殖与抗肿瘤免疫作用,参与肿瘤的进展。

结合临床相关文献[10-12],证实 DcR3 表达与女性生殖道恶性肿瘤疾病的发生、发展具备一定关联性。经由本次研究结果显示,在 NCE 组、CIN 组、CSES 组中,DcR3 表达水平呈组间递增趋势,两两比较,差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$)。表明宫颈上皮细胞沿异型性至癌变发展过程中有 DcR3 参与。早期细胞恶变已有 DcR3 激活,而过度激活表达出现在中晚期细胞恶变阶段。

同时,针对 CSES 组进行 DcR3 表达与 HR-HPV 感染的相关探讨。结果显示,在 CSCE 并 HR-HPV 感染阳性患者中,伴有 DcR3 蛋白的高阳性表达;而在 CSCE 并 HR-HPV 感染阴性患者中,DcR3 蛋白低阳性表达。这表明 DcR3 表达与 HR-HPV 感染在宫颈癌中发挥着协同作用。

进一步研究宫颈癌患者并 HR-HPV 感染是否会对 DcR3 表达存在激活作用。本文以 HR-HPV16 E7 siRNA 质粒转染 SiHa 细胞,以进一步观察基因沉默下的 HR-HPV16 E7 对 DcR3 表达的影响。最终研究结果反馈为 DcR3 表达随着基因沉默而被抑制,表明宿主细胞 DNA 与 HR-HPV DNA 整合后,同样可经由特定分子机制介导激活 DcR3。DcR3、HR-HPV 低表达下,细胞增殖受抑,表明基因沉默下的 HR-HPV16 E7,可对包含 DcR3 在内的调控细胞凋亡的蛋白表达进行下调,抑制癌细胞增殖,实现

凋亡诱导。

综上所述,宫颈癌患者的 DcR3 高表达,一定程度伴随有 HR-HPV 感染提升。通过 HR-HPV16 E7 siRNA 表达载体可实现对 DcR3 表达与转录的抑制,进而达到癌细胞增殖抑制的作用。

参 考 文 献

[1] 吕倩灵,张玲,林伟平,等.高危型人乳头状瘤病毒及病毒载量对宫颈癌癌前病变的相关性分析[J].中华医院感染学杂志,2014,24(4):804-805,856.

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

[3] 赵红霞,董艳双,蔡友治,等.人乳头状瘤病毒多重感染对高度鳞状上皮内病变和宫颈癌发生的影响[J].实用医学杂志,2016,32(8):1268-1270.

[4] 舒维清,武景波,李小静,等.宫颈癌及其癌前病变与人乳头状瘤病毒负荷量的研究[J].诊断病理学杂志,2017,24(7):513-516,520.

[5] 张文熠,林伟,余乐杰,等.DcR3 在胰腺癌组织中的表达及其临床意义[J].中华胰腺病杂志,2016,16(6):409-411.

[6] 刁英杰.探讨宫颈癌患者血清 DcR3 表达水平与 T 细胞亚群变化的关系及意义[J].中国民康医学,2016,28(8):59-61.

[7] 高静,张滢,沈琳,等.阴道镜下四象限活体活检在宫颈癌筛查诊断中的应用价值[J].中国计划生育学杂志,2017,25(10):697-700.

[8] 李生华,杨柳,杨霞,等.诱捕受体 3 和血管内皮生长因子联合检测在膀胱尿路上皮癌预后中的临床意义[J].实用医技杂志,2016,23(10):1045-1048.

[9] 邱厚匡,董殊,许鸣,等.DcR3 表达对宫颈癌侵袭和转移的影响

- 及机制研究[J]. 标记免疫分析与临床, 2018, 25(10): 1525-1529, 1535.
- [10] 刘芳, 段钊. 宫颈癌患者血清 DcR3 及 Survivin 水平及临床意义[J]. 昆明医科大学学报, 2015, 36(3): 117-119.
- [11] 王治荣, 邢兰瑛, 刘宁侠, 等. 诱捕受体 3 在宫颈癌中的表达及临床意义[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2013, 34(2): 224-228.
- [12] 乔友林. 中国宫颈癌防治任重道远[J]. 中华肿瘤杂志, 2018, 40(10): 721-723.
- (收稿日期: 2019-08-03)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2020.09.040

• 皮肤性病学 •

宫颈锥切术对高危型人乳头状瘤病毒感染转归及宫颈上皮内瘤变的影响

沈小兰^{1△} 陈爱平² 曾小辉¹ 邓俊平¹

1 深圳市龙华区中心医院库坑社区健康服务中心, 广东 深圳 518110

2 深圳市龙华区中心医院妇科, 广东 深圳 518110

【摘要】 目的 探究高危型人乳头状瘤病毒(HR-HPV)阳性的宫颈上皮内瘤变(CIN)患者行宫颈锥切术后感染转归情况及与 CIN 复发的相关性。方法 选取 2014 年 3 月至 2017 年 3 月深圳市龙华区中心医院诊治的 530 例确诊为 CIN(HR-HPV 阳性)并行宫颈锥切术的患者作为研究对象。于术前检测病毒血清型和载量, 术后 6 个月、9 个月、12 个月、18 个月和 24 个月对患者 HR-HPV 转阴和病变复发情况进行随访, 分析不同病毒血清型和载量术后转阴率的差异及与宫颈病变复发的关系。结果 宫颈锥切术后 6 个月、9 个月、12 个月、18 个月和 24 个月 HR-HPV 转阴率分别为 25.8%、45.1%、51.9%、62.8% 和 73.8%, CIN 病变复发率分别为 1.3%、1.7%、2.8%、3.6% 和 6.4%。术后早期(6 个月、9 个月和 12 个月), 非 HR-HPV16/18 型转阴率高于 HR-HPV16/18 型, 差异具有统计学意义($P < 0.05$), 术前病毒载量与术后 HR-HPV 转阴比较, 差异无统计学意义($r = -0.336, P = 0.125$)。术后 CIN 病变复发与术前病毒载量比较, 差异无统计学意义($OR = 1, P = 0.625$), 与 HR-HPV 持续感染比较, 差异具有统计学意义($OR = 6.533, P = 0.001$)。结论 宫颈锥切术后, HR-HPV 转阴率随时间延长而升高, HR-HPV 转阴率在术后早期与病毒血清型有关, 与术前病毒载量无关; HR-HPV 持续感染者术后晚期(18 个月和 24 个月)CIN 病变复发风险更高, 应注意长期监测。

【关键词】 宫颈上皮内瘤变; 宫颈锥切术; 高危型人乳头状瘤病毒; 转阴; 复发

【中图分类号】 R759 **【文献标识码】** A

Effect of cervical conization on the prognosis of high-risk human papillomavirus infection and cervical intraepithelial neoplasia SHEN Xiaolan^{1△}, CHEN Aiping², ZENG Xiaohui¹, DENG Junping². 1. Kukeng Community Health Service Center of Shenzhen Longhua District Central Hospital, Shenzhen 518110, Guangdong, China; 2. Department of Obstetrics, Shenzhen Longhua District Central Hospital, Shenzhen 518110, Guangdong, China

【Abstract】 Objective To explore the prognosis of infection after operation in cervical intraepithelial neoplasia (CIN) patients with high-risk human papillomavirus (HR-HPV) positive undergoing cervical conization and its correlation with the recurrence of CIN. **Methods** 530 CIN (HR-HPV positive) patients received cervical conization in Shenzhen Longhua District Central Hospital from March 2014 to March 2017 were selected as the research objects. The serotype and viral load were detected before operation, and the HR-HPV negative conversion ratio and recurrence within 6, 9, 12, 18, 24 months after operation were followed up. Differences in negative conversion rate between different viral serotypes and viral loads after operation and its relationship with the recurrence of cervical lesions were analyzed. **Results** The negative conversion rates of HR-HPV after cervical conization within 6, 9, 12, 18 and 24 months were 25.8%, 45.1%, 51.9%, 62.8% and 73.8% respectively. The recurrence rates of CIN were 1.3%, 1.7%, 2.8%, 3.6% and 6.4% respectively. The negative conversion rate of non-HR-HPV16/18 was higher than that of HR-HPV16/18 at the early stage (6, 9, 12 months postoperative), with statistically significant differences ($P < 0.05$). There was no correlation between preoperative viral load and HR-HPV neg-

[△]【通讯作者】沈小兰, E-mail: lov3967@163.com

ative conversion before operation ($r = -0.336, P = 0.125$). The postoperative recurrence of CIN was not related to preoperative viral load ($OR = 1, P = 0.625$), and it was associated with persistent infection of HR-HPV, with statistically significant differences ($OR = 6.533, P = 0.001$). **Conclusions** After cervical conization, the negative conversion rate of HR-HPV increases with time and it is related to the serotype of the virus in the early stage after operation, but not to the preoperative viral load. The recurrence risk of CIN lesions within 18 and 24 months postoperative in patients with persistent infection of HR-HPV are relatively high, so long-term monitoring is needed.

【Key words】 Cervical intraepithelial neoplasia (CIN); Cervical conization; High-risk human papillomavirus (HR-HPV); Negative conversion; Recurrence

高危型人乳头状瘤病毒(HR-HPV)持续感染是宫颈上皮内瘤变(CIN)和宫颈癌发病的危险因素,宫颈锥切术是诊治CIN和清除感染的重要手段,但仍有10%~25%的患者术后出现复发和进展,主要发生在术后2年内^[1]。国外学者认为导致CIN复发的主要原因是HR-HPV的清除失败,但部分国内学者也提出术前病毒载量对其的影响,因此术后监测病毒感染对判断病变复发至关重要。美国阴道镜及宫颈病理学会(ASCCP)建议应在术后1年和2年复查HR-HPV^[2],德国S3指南则建议术后早期就应该进行HR-HPV的监测^[3]。基于宫颈锥切术对HR-HPV的清除效果,术前病毒载量、病毒类型及术后病毒转阴率与病变复发的关系,术后随访时间的制定尚未完全明确和统一,本研究围绕上述问题进行了调查和分析,以期对CIN的临床诊治提供依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2014年3月至2017年3月深圳市龙华区中心医院诊治的530例确诊为CIN(HR-HPV阳性)并行宫颈锥切术的患者作为研究对象。纳入标准:①有明确的病理诊断结果证实为CIN;②术前进行HPV分型及病毒载量检测证实伴随HR-HPV感染;③术前未接受针对HR-HPV的治疗;④无HR-HPV的疫苗接种史;⑤临床资料和随访周期完整。排除标准:①病理证实为宫颈癌或其他部位恶性肿瘤;②合并自身免疫性疾病或正在服用免疫制剂;③伴随严重的慢性疾病;④未按规定时间接受随访。共纳入530例,年龄范围22岁~64岁,年龄 (37.2 ± 6.3) 岁,孕次范围0次~9次,孕次 (2.8 ± 1.2) 次,产次范围0次~6次,产次 (1.4 ± 0.8) 次,绝经患者132例,绝经时间范围1年~13年,绝经时间 (5.4 ± 1.7) 年,病变程度:CIN I级33例、CIN II级162例、CIN III级335例。本研究经深圳市龙华区中心医院伦理委员会认证批准,所有患者均签署知情同意书。

1.2 检测方法

标本采集:擦净宫颈表面分泌物,采用TCT专用刷伸入宫颈管中顺时针旋转3圈~5圈,阴道残端多次全方位刷,将刷头分泌物基液振荡3min~5min获取脱落细胞置于专用细胞保存液中送检。HR-HPV检测:采用膜芯片导流杂交基因分型技术进行HR-HPV分型检测(共23型),根据病毒血清型分为HR-HPV16/18型组和非HR-HPV16/18型组;采用美国Digene公司生产的第二代杂交捕获实验进行HR-HPV的DNA载量检测,标本的相对光单位值(RLU)/阳性定标阈值(CO) ≥ 1.0 判定为阳性^[4],根据病毒载量分三种:1RLU/CO~<100RLU/CO、100RLU/CO~<1 000RLU/CO和 $\geq 1 000RLU/CO$ 。宫颈病理检测:采用美国ThinPep2000液基细胞仪制作薄层细胞涂片,HE染色法染色,由经两名病理科专家采用盲法观察细胞形态结构,进行CIN分级,结果不同时采取第三方检测。

1.3 手术及随访

由同一名妇科医师(主治以上)完成宫颈锥切术,用3%醋酸

溶液和1%复方碘溶液涂抹宫颈表面,在病灶以外至少0.5cm处做深2.0cm的圆锥形切除,术后对切缘进行切片病理检测,病理阴性者随访观察,阳性者再次进行锥切。分别于术后6个月、9个月、12个月、18个月和24个月对所有患者HR-HPV的转阴情况和病变复发情况进行随访,连续2次检测HR-HPV阴性视为转阴,随访期结束仍未达到转阴标准者视为HR-HPV持续感染。

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。计数资料组间比较采用 χ^2 检验,以频数(百分数) $[n(\%)]$ 表示;影响关联分析采用Logistic回归分析,等级相关性分析采用Spearman相关性分析; $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 530例患者宫颈锥切术后HR-HPV转阴情况

截至2019年5月,530例患者均完成24个月随访,术后6个月、9个月、12个月、18个月和24个月HR-HPV的转阴率分别为25.8%(137/530)、45.1%(239/530)、51.9%(275/530)、62.8%(333/530)和73.8%(391/530)。术前HPV检测中,367例为HR-HPV16/18型,163例为非HR-HPV16/18型,同一时间非HR-HPV16/18型的术后转阴率均高于HR-HPV16/18型,其中术后6个月、9个月和12个月HR-HPV16/18型感染转阴率与非HR-HPV16/18型感染转阴率比较,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见表1。

表1 530例患者术后不同时间HR-HPV16/18型与非HR-HPV16/18型转阴率比较 $[n(\%)]$

术后时间 (个月)	HR-HPV16/18型		非HR-HPV16/18型	
	感染转阴 ($n = 367$)	感染转阴 ($n = 163$)	χ^2 值	P 值
6	85(23.2)	52(31.9)	4.499	0.034
9	159(43.3)	80(49.1)	4.268	0.037
12	183(49.9)	92(56.4)	4.912	0.026
18	229(62.4)	104(63.8)	0.096	0.757
24	268(73.0)	123(75.5)	0.346	0.556

2.2 530例患者术前病毒载量与术后不同时间HR-HPV转阴的关系

术前病毒载量1RLU/CO~<100RLU/CO的185例、100RLU/CO~<1 000RLU/CO的221例、 $\geq 1 000RLU/CO$ 的124例,不同病毒载量术后各随访期HR-HPV转阴率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);经Spearman等级相关性分析得出,术前病毒载量与术后HR-HPV转阴无相关性,差异无统计学意义($r = -0.336, P = 0.125$)。具体结果详见表2。

表2 530例患者术前病毒载量与术后不同时间HR-HPV转阴的关系[n(%)]

术前病毒载量(RLU/CO)	术后6个月转阴	术后9个月转阴	术后12个月转阴	术后18个月转阴	术后24个月转阴
1~<100	53(28.6)	87(47.0)	99(53.5)	118(63.8)	138(74.6)
100~<1000	56(25.3)	102(46.2)	116(52.5)	140(63.3)	164(74.2)
≥1000	28(22.6)	50(40.3)	60(48.4)	75(60.5)	89(71.8)
χ^2 值	0.633	0.341	0.826	0.275	0.226
P值	0.529	0.674	0.437	0.723	0.751

2.3 530例患者HR-HPV感染与病变复发的关系

截至随访期结束,530例随访者中CIN复发者34例,复发率6.4%,术后6个月、9个月、12个月、18个月和24个月复发率分别为1.3(7/530)、1.7(9/530)、2.8%(15/530)、3.6(19/530)和6.4%(31/530),HR-HPV转阴与未转阴复发率在术后18和24个月时比较,差异具有统计学意义($P<0.05$)。具体结果详见表3。

表3 530例患者术后HR-HPV转阴与未转阴病变复发率比较[% (n/N)]

术后时间(个月)	转阴者复发率	未转阴者复发率	χ^2 值	P值
6	1.5(2/137)	1.3(5/393)	0.038	0.845
9	1.7(4/239)	1.7(5/291)	0.002	0.968
12	2.9(8/275)	2.7(7/255)	0.013	0.909
18	2.7(9/333)	7.1(14/197)	5.783	0.016
24	3.6(14/391)	14.4(20/139)	19.952	0.000

2.4 530例患者术前病毒载量、HR-HPV持续感染与病变复发的关系

Logistic回归分析显示,530例患者CIN病变复发与术前病毒载量不相关,差异无统计学意义($OR=1, P=0.625$),CIN病变复发与HR-HPV持续感染相关,差异具有统计学意义($OR=6.533, P=0.001$)。具体结果详见表4。

表4 530例患者术前病毒载量、HR-HPV持续感染与病变复发的关系[$\bar{x} \pm s/n(%)$]

CIN病变	例数	术前病毒载量(RLU/CO)	HR-HPV持续感染
复发	34	533.6 ± 129.3	22(64.7)
未复发	496	542.8 ± 213.7	117(23.6)
t/χ^2 值		0.165	25.719
P值		0.870	0.000

3 讨论

CNI是宫颈癌前病变的统称,流行病学调查显示,采取各种措施治疗后的CNI患者发展成宫颈癌的风险仍比正常人高5倍~6倍^[5]。因此CNI一经诊断,必须采取相应治疗和监测措施,作为临床最常用的CNI处理手段,宫颈锥切术的效果和对HR-HPV转阴率的影响一直受到学者们的关注。研究发现,手术对病毒感染的清除作用是逐渐产生的,即随着时间的延长转阴率逐渐升高,而非术后即刻达到最高水平,这可能与病变组织切除后激素水平和局部细胞微环境的变化对病毒生存环境逐步产生影响有关^[6-7]。

相关文献报道的宫颈锥切术后2年HR-HPV转阴率为68.2%~86.5%^[8],本研究对530例行宫颈锥切术CNI患者进行随访,从术后6个月开始,第1年每3个月随访1次,第2年每6个月随访1次,随访的频率高于国内多数研究,结果显示,术后6个月、9个月、12个月、18个月和24个月HR-HPV的转阴率分别为25.8%、45.1%、51.9%、62.8%和73.8%,比多数文献报道的转阴率低,主要与研究方法的设计有关,本研究将术后连续2次结果阴性作为HR-HPV转阴的判定标准,相对于其他报道中的单次结果更为严谨。HR-HPV16/18型是引起CNI和宫颈癌的主要血清型(HR-HPV16占60%左右,HR-HPV18占15%左右)^[9],两者的感染状态受到临床医生的广泛关注,本研究对HR-HPV16/18型与非HR-HPV16/18型感染的术后转阴率进行了对比,结果显示,术后各随访期HR-HPV16/18型转阴率均低于非HR-HPV16/18型,其中术后早期(6个月、9个月和12个月)两组转阴率的差异具有统计学意义($P<0.05$),提示在术后第1年应对HPV16/18型病毒的感染状态进行密切监测,以便对持续感染的高危人群采取进一步的诊疗措施^[10]。

对于病毒DNA载量目前研究结论不统一,有学者认为病毒载量与CNI病变程度和术后复发相关^[11],也有报道称两者并无显著相关性^[12]。本研究结果显示,术前不同病毒载量与术后HR-HPV转阴率无相关性($r=-0.336, P=0.125$),CIN病变复发与术前病毒载量也不相关($OR=1, P=0.625$),虽然病毒DNA载量越高,整合到宿主细胞的机会越大,但术后病毒的清除与病变的复发还与个体对病毒免疫机制的差异和病毒与免疫机制的相互制衡等多种复杂因素有关,手术清除感染病灶后,少量残存的病毒还可通过免疫机制清除,因此术前病毒载量可能无法决定手术对病毒的清除效果、同时也不能预测术后复发情况^[13]。

术后病毒持续感染对病变复发具有较高的预测和判断价值,2015年SGO/ASCCP指南便指出术后HR-HPV的检测对于病变复发的判定要比细胞学的检测更为可靠^[14],在Koh WJ等^[15]的随机对照研究中,术后HPV16/18持续阳性者CNI 2年复发率高达71.3%,显著高于转阴者的18.4%,因此指南推荐病原学检测可直接代替细胞学检测作为术后CNI复发的筛查手段^[16]。在本研究中,术后CIN病变复发与HR-HPV持续感染显著相关($OR=6.533, P=0.001$),且HR-HPV转阴组与未转阴组的复发率在术后18和24个月时比较,差异具有统计学意义($P<0.05$),充分说明了术后长期监测HR-HPV的必要性。

综上所述,宫颈锥切术后,HR-HPV转阴率随时间延长而升高,HR-HPV转阴率在术后早期与病毒血清型有关,与术前病毒载量无关;HR-HPV持续感染者术后晚期(18个月和24个月)CNI病变复发风险更高,应注意长期监测。

参 考 文 献

- [1] Garland SM, Paaronen J, Jaisamram U, et al. Prior human papilloma-virus-16/18 AS04-adjuvanted vaccination prevents recurrent high grade cervical intraepithelial neoplasia after definitive surgical therapy: Post-hoc analysis from a randomized controlled trial [J]. *Int J Cancer*, 2016, 139(12):2812-2826.
- [2] Friebe K, Klapdor R, Hillemanns P, et al. The value of partial HPV genotyping after conization of cervical dysplasias [J]. *Geburtshilfe Frauenheilkunde*, 2017, 77(8):887-893.
- [3] Kudoh A, Sato S, Itamochi H, et al. Human papillomavirus typespecific persistence and reappearance after successful conization in patients with cervical intraepithelial neoplasia [J]. *Int Journal Clin Oncol*, 2016, 21(3):580-587.
- [4] 李梅, 夏燕, 郝维敏. HC II 与 LBC 检测法联合应用在宫颈癌筛查诊断中的价值[J]. *安徽医药*, 2014, 18(12):2320-2322.
- [5] Siebers AG, Massuger LF, Bulten J. Referral compliance, outcome and predictors of CIN after repeated borderline cervical smears in the Netherlands [J]. *Cytopathology*, 2017, 18(2):96-104.
- [6] 宋丹, 孔为民, 韩超, 等. 宫颈鳞癌治疗后 HR-HPV 转阴规律及其相关因素分析[J]. *中国妇产科临床杂志*, 2017, 18(1):7-9.
- [7] 王雁, 孔为民, 吴玉, 等. 宫颈冷刀锥切术和全子宫切除术对 CIN III 合并高危型 HPV 阳性患者治疗结局的影响[J]. *实用妇产科杂志*, 2016, 32(2):122-125.
- [8] 陶祥, 郑宝文, 赵澄泉. 子宫颈细胞学和高危型人乳头瘤病毒感染多中心临床资料分析[J]. *中国妇产科临床杂志*, 2018, 19(2):187-189.
- [9] 魏丽惠, 赵昀, 沈丹华, 等. 中国子宫颈癌筛查及异常管理相关问题专家共识[J]. *中国妇产科临床杂志*, 2017, 18(2):190-192.
- [10] 王依妮, 何玥, 赵辉, 等. 伴有 HR-HPV 感染的 HSIL 患者宫颈锥切术后 HR-HPV 转归及其与病变复发的相关性研究[J]. *中国妇产科临床杂志*, 2019, 20(1):3-6.
- [11] 张阳, 罗美, 何鑫, 等. 高级别宫颈上皮内瘤变及早期宫颈癌子宫切除术后患者高危型人乳头瘤病毒消退规律及相关因素分析[J]. *首都医科大学学报*, 2018, 39(6):864-870.
- [12] 刘渝, 郑秀惠, 王婉, 等. 宫颈癌及宫颈上皮内瘤变患者术后复发与高危型人乳头瘤病毒载量和持续阳性的相关性研究[J]. *安徽医药*, 2018, 22(11):2102-2105.
- [13] 宋建东, 宋静慧, 于聪祥, 等. 影响宫颈病变患者 HPV 转归的多因素分析[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2018, 34(8):892-897.
- [14] 邓潇, 陶玉玲, 熊隆. 高危型 HPV 载量和宫颈癌前病变相关性的前瞻性研究[J]. *江西医药*, 2018, 53(4):296-298.
- [14] Huh WK, Ault KA, Chelmow D, et al. Use of primary high-risk human papillomavirus testing for cervical cancer screening: interim clinical guidance [J]. *Gynecol Oncol*, 2015, 136(2):178-182.
- [15] Koh WJ, Aburustum NR, Bean S, et al. Uterine neoplasms, version 1. 2018, NCCN clinical practice guidelines in oncology [J]. *J Natl Compr Canc Netw Jncn*, 2018, 16(2):170-199.
- [16] 王依妮, 何玥, 吴玉梅. 宫颈病变锥切术后高危型人乳头瘤病毒转归及相关因素研究进展[J]. *中国医药导报*, 2018, 15(11):25-28.

(收稿日期:2019-08-22)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2020.09.041

· 皮肤性病学 ·

CO₂ 激光联合外用 5-氟尿嘧啶注射液与仅采用 CO₂ 激光治疗尖锐湿疣的疗效比较

潘启红^{1△} 葛鑫² 蒋琮¹ 王刚³

1 蚌埠市第三人民医院皮肤性病科, 安徽 蚌埠 233000

2 蚌埠医学院第一附属医院皮肤性病科, 安徽 蚌埠 233000

3 蚌埠市第三人民医院泌尿外科, 安徽 蚌埠 233000

【摘要】 目的 探讨 CO₂ 激光联合外用 5-氟尿嘧啶注射液与仅采用 CO₂ 激光治疗尖锐湿疣的疗效比较。
方法 选取 2016 年 8 月至 2018 年 12 月蚌埠市第三人民医院诊治的 104 例尖锐湿疣患者, 根据不同的治疗手段将其区分为研究组和对照组, 各 52 例。研究组患者采用 CO₂ 激光联合外用 5-氟尿嘧啶注射液治疗, 对照组患者仅采用 CO₂ 激光治疗。比较两组患者的临床疗效以及炎症因子水平、复发情况等。**结果** 治疗后研究组患者血清中 IL-2 水平高于对照组, IL-4、IL-10 的水平低于对照组, 差异均具有统计学意义 (均 $P < 0.05$); 研究组患者治疗后 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 及 CD4⁺/CD8⁺ 指标均高于对照组, 差异均具有统计学意义 (均 $P < 0.05$)。研究组患者临床疗效高于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。研究组患者治疗后复发率低于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** CO₂ 激光联合外用 5-氟尿嘧啶注射液治疗尖锐湿疣能够有效调节患者血清中 IL-2、IL-4、IL-10 的水平及细胞免疫功能, 与仅采用 CO₂ 激光治疗比较, 临床疗效更高, 复发率更低。

【关键词】 CO₂ 激光; 5-氟尿嘧啶; 尖锐湿疣; 临床疗效**【中图分类号】** R759**【文献标识码】** A

△【通讯作者】潘启红, E-mail: pishito703063@163.com

Comparison of the efficacy of CO₂ laser combined with topical 5-fluorouracil injection and CO₂ laser alone in the treatment of condyloma acuminata

PAN Qihong^{1△}, GE Xin², JIANG Qiong¹, WANG Gang³.

1. Department of Dermatology and Venereal Diseases, Third People's Hospital of Bengbu, Bengbu 233000, Anhui, China; 2. Department of Dermatology and Venereology, First Affiliated Hospital of Bengbu Medical College, Bengbu 233000, Anhui, China; 3. Department of Urology, Bengbu Third People's Hospital, Bengbu 233000, Anhui, China

[Abstract] **Objective** To compare the efficacy of CO₂ laser combined with topical 5-fluorouracil injection and CO₂ laser alone in the treatment of condyloma acuminata. **Methods** 104 patients with condyloma acuminata treated in the Third People's Hospital of Bengbu from August 2016 to December 2018 were enrolled and divided into study group and control group according to treatment methods, with 52 cases in each group. The study group was treated with CO₂ laser combined with topical 5-fluorouracil injection, while the control group patients with CO₂ laser only. The clinical efficacy, inflammatory factors levels and recurrence were compared between the two groups. **Results** After treatment, the serum level of IL-2 in the study group was higher than that in the control group, while the levels of IL-4 and IL-10 were lower than those in the control group, with statistically significant differences (all $P < 0.05$). After treatment, CD3⁺, CD4⁺, CD8⁺ and CD4⁺/CD8⁺ were all higher in the study group than in the control group, with statistically significant differences (all $P < 0.05$). The clinical efficacy of patients in the study group was higher than that of the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The recurrence rate of patients in the study group was lower than that of the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusions** The treatment of condyloma acuminata with CO₂ laser combined with topical 5-fluorouracil injection can effectively adjust the serum levels of IL-2, IL-4 and IL-10 and the cellular immune function of patients. Compared with the treatment with CO₂ laser only, the clinical efficacy is higher and the recurrence rate is lower.

[Key words] CO₂ laser; 5-fluorouracil; Condyloma acuminata; Clinical efficacy

尖锐湿疣是因感染人乳头状瘤病毒(human papilloma virus, HPV)引发的一种皮肤赘生物性疾病。近几年尖锐湿疣的发病率逐渐上升,并且所涉及人群也越发广泛^[1]。目前,在临床上治疗该疾病的方法主要有CO₂激光治疗以及药物外敷治疗等,虽然临床上取得了一定的疗效,但是该病的复发率依然比较高。本研究主要探讨CO₂激光联合外用5-氟尿嘧啶注射液与仅采用CO₂激光治疗尖锐湿疣的疗效比较。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2016年8月至2018年12月蚌埠市第三人民医院诊治的104例尖锐湿疣患者作为研究对象,根据不同的治疗手段分为研究组($n=52$)和对照组($n=52$)。纳入标准:①临床确诊为尖锐湿疣;②年龄>18周岁;③病灶数目≥3个;④自愿接受性安全建议,且避免交叉感染。排除标准:①单个疣体直径>1cm;②患有卟啉症或日光性皮炎;③疣体可能继发性感染;④心、肝、肾功能异常或免疫缺陷;⑤处于妊娠期或哺乳期;⑥患有精神疾病、癫痫^[2]。本研究已获患者及家属知情同意,且已获蚌埠市第三人民医院伦理委员会批准。

1.2 研究方法

对照组患者仅采用CO₂激光治疗,将疣体以及周围的位置用碘伏进行常规消毒,采用1%的利多卡因注射液(上海朝晖药业有限公司生产,国药准字:H31021072)进行局部浸润麻醉。将CO₂激光机功率调至切割状态(合肥安恒光电有限公司,JZ-3D型CO₂激光治疗机),在距离疣体边缘位置1.0mm处,将表皮切开,直至真皮位置,再围绕疣体进行环形状切开。直径3mm~5mm的疣体首先用止血钳将其提起;而较大的疣体,则用止血钳直接提起疣体侧面的皮缘位置。然后,再用激光光束沿着真皮组织平行地将疣体切除,在不破坏疣体基础上,将湿

疣完整地清除。治疗时长为4周。

研究组患者采用CO₂激光联合外用5-氟尿嘧啶注射液(上海旭东海普药业有限公司,国药准字:H31020593)治疗,CO₂激光治疗方法与对照组患者相同,5-氟尿嘧啶注射液在创面愈合之后再行湿敷治疗。用无菌纱布敷于皮损位置及其周围2mm处,每次进行湿敷不少于20min,治疗时长为4周。

1.3 观察指标

1.3.1 炎症因子测定 采集两组患者治疗前后空腹静脉血5mL,离心处理。应用酶联免疫吸附试验法测定血清中白细胞介素(IL)-2、IL-4、IL-10水平。IL-2、IL-4、IL-10试剂盒均由上海抚生实业有限公司提供,操作严格按照试剂盒说明书进行。

1.3.2 淋巴细胞亚群的测定 采集两组患者空腹静脉血2mL,使用肝素钠进行抗凝,用流式细胞仪(常州必达生物科技有限公司生产)检测淋巴细胞亚群水平(CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺、CD4⁺/CD8⁺)。红细胞裂解液试剂由上海源叶生物科技有限公司提供。

1.3.3 疗效观察 疗效标准分为痊愈、显效、好转、无效。痊愈:疣体已经愈合并全部消退、未留痕迹且病变位置恢复正常状态;显效:疣体周围病灶消退>70%,病灶位置基本恢复正常;好转:疣体周围病灶消退40%~70%,病灶位置有所改善;无效:病灶位置未有明显改善或者是病灶消退<40%。总有效率=(痊愈例数+显效例数+好转例数)/总例数×100%。

1.3.4 复发情况 治疗结束后,两组患者均随访6个月,比较两组患者治疗后的复发情况。

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。计量资料采用 t 检验,以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示;计数资料采用 χ^2 检验,以频数(百分数)[$n(\%)$]表示; $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基线资料比较

研究组患者男23例,女29例;年龄范围21岁~52岁,年龄(42.1±3.4)岁;根据疾病类型区分,乳头型湿疣15例,菜花型湿疣19例,混合型湿疣18例;湿疣数目范围3个~9个,湿疣数目(5.2±1.6)个。对照组患者男20例,女32例;年龄范围19岁~47岁,年龄(42.5±3.9)岁;根据疾病类型区分,乳头型湿疣17例,菜花型湿疣14例,混合型湿疣21例;湿疣数目范围3个~8个,湿疣数目(5.1±2.5)个。两组患者的性别、年龄、湿疣类型及湿疣数目比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

2.2 两组患者治疗前后血清中 IL-2、IL-4、IL-10 水平比较

治疗后研究组患者血清中 IL-2 水平高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$),IL-4、IL-10 的水平低于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。具体结果详见表1。

表2 两组治疗前后的 T 淋巴细胞水平比较(%, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	时间	CD3 ⁺	CD4 ⁺	CD8 ⁺	CD4 ⁺ /CD8 ⁺
研究组	52	治疗前	55.9±5.1	32.3±4.0	31.6±3.6	1.1±0.1
		治疗后	64.5±9.5 ^{ab}	44.2±7.4 ^{ab}	30.7±5.8 ^{ab}	1.5±0.1 ^{ab}
对照组	52	治疗前	55.2±4.9	33.1±3.7	31.7±3.9	1.0±0.2
		治疗后	58.1±8.4 ^a	38.0±7.7 ^a	26.1±6.2 ^a	1.1±0.1 ^a

注:标有“a”项表示,与本组治疗前比较, $P<0.05$;标有“b”项表示,与对照组治疗后比较, $P<0.05$

2.4 两组患者临床疗效比较

研究组患者临床总有效率为98.1%(痊愈23例,显效17例,好转11例,无效1例),高于对照组的88.5%(痊愈9例,显效25例,好转12例,无效6例),差异具有统计学意义($P<0.05$)。

2.5 两组患者复发情况比较

研究组患者治疗后复发率为3.8%(2例,治疗后1个月、4个月各复发1例),低于对照组的11.5%(6例,治疗后1个月、4个月各复发2例,2个月、5个月各复发1例),差异具有统计学意义($P<0.05$)。

3 讨论

尖锐湿疣是性传播疾病的一种,为感染 HPV 而罹患,在性病患者中占比相对较高,为15%~35%,在我国多发于南方地区,且发病人群多以16岁~37岁为主^[3]。该病的传染性比较强,且发病率居高不下。近几年,该病患年龄逐年年轻化。临床特征主要是多发性鳞状上皮增生,病灶初期主要是散状或簇状增生,呈粉色或白色,有突起,病灶逐渐增大后会相互融合,呈鸡冠状或者是桑葚状^[4]。女性患者病变多发生在性交时比较容易受损的外阴部位,比如阴唇联合以及小阴唇的内侧、阴道前庭或尿道口等位置^[5]。以往多采用腐蚀剂及冷冻法、电灼伤等方法治疗,但治疗效果并不理想,患者较为痛苦。目前,临床治疗多采用激光手术切割治疗,手术治疗所用时间相对较短,而且术后创面比较干燥,不易引发感染,治愈率也相对较高。但对于女性患者来说,特别是尿道口以及阴道壁、宫颈处较严重的患者,因为病灶位置的特殊性,而且赘生物的数目比较多,范围也比较广,手术视野欠佳而对治疗效果造成一定的影响,甚至还会增加尿道损伤的风险^[6-7]。蚌埠市第三人民医院将 CO₂ 激光联合外用 5-氟尿嘧啶注射液与仅采用 CO₂ 激光治疗尖锐湿疣的效果相比较发现,联合治疗能够提高临床疗效,减少对患者造成的痛苦、损伤,还能有效降

表1 治疗前后两组患者血清中 IL-2、IL-4、IL-10 水平比较(ng/L, $\bar{x}\pm s$)

项目	例数	时间	IL-2	IL-4	IL-10
研究组	52	治疗前	20.3±5.6	19.2±4.1	34.4±5.1
		治疗后	32.4±4.1 ^{ab}	11.1±2.9 ^{ab}	22.7±5.8 ^{ab}
对照组	52	治疗前	20.3±4.7	19.7±4.2	34.1±5.3
		治疗后	24.7±6.5 ^a	15.1±3.7 ^a	30.1±4.6 ^a

注:标有“a”项表示,与本组治疗前比较, $P<0.05$;标有“b”项表示,与对照组治疗后比较, $P<0.05$

2.3 两组患者治疗前后细胞免疫功能比较

研究组治疗后 CD3⁺、CD4⁺、CD8⁺ 及 CD4⁺/CD8⁺ 及指标均高于对照组,差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$)。具体结果详见表2。

低复发率。

IL-2 是通过活化 T 淋巴细胞来产生或分泌的,与机体内的抗体紧密相关,能有效促进单核巨噬细胞的分泌,还能增强自然杀伤细胞的毒性,从而提高靶细胞的抗病毒能力,能对机体的免疫功能进行有效保护^[8]。IL-4 属于细胞因子的一种,可以有效抑制 Th2 细胞产生 IL-2,从而抑制巨噬细胞杀死病原体,起到破坏机体免疫的作用^[9]。IL-10 为细胞因子所合成的抑制因子,可以抑制 IL-2 的生成及分泌,降低 IL-2 生物学性能,起到削弱 IL-2 的作用,对机体的免疫功能造成一定影响^[10]。对于尖锐湿疣患者进行 T 淋巴细胞群的检测,是考虑到临床上认为尖锐湿疣患者可能存在细胞免疫功能障碍,并且随着患者病情的发展,全身性免疫功能下降非常明显,导致尖锐湿疣很难治愈^[11]。

5-氟尿嘧啶在临床上属于嘧啶类的抗代谢药物,能够竞争性抑制胸腺嘧啶脱氧核苷酸,进而有效阻断病毒 DNA 的转录等,起到抑制病毒复制的作用^[12]。但是,因为尖锐湿疣的角质化程度比较高,采用普通的外敷类药物很难被完全渗透、吸收,使得治疗的效果达不到预期。而采用病损基底注射能够使 5-氟尿嘧啶直接对病灶处进行作用,使其能够有效阻断 HPV 的 DNA 进行合成以及复制,提高临床治疗的效果^[13]。本研究结果显示,研究组患者临床疗效高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$),说明 CO₂ 激光联合外用 5-氟尿嘧啶注射液疗效更好。同时还发现,5-氟尿嘧啶可以有效调节机体炎症因子水平的动态平衡,使得机体的免疫功能逐渐趋于稳定状态。本研究结果表明,治疗后研究组患者血清中 IL-2 水平高于对照组,IL-4、IL-10 的水平低于对照组,差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$),说明与仅采用 CO₂ 激光治疗尖锐湿疣相比,联合治疗可降低炎症反应,提高治疗效果。

CO₂ 激光适用于治疗各个部位的疣体,产生的高温能够杀灭 HPV,从而清除疣体内血液及细胞核内的病毒。HPV 所引发

的免疫反应包括抑制性 T 淋巴细胞 ($CD8^+$) 的细胞毒反应与辅助性的 T 淋巴细胞 ($CD4^+$) 的迟发性变态反应, $CD3^+$ (T 淋巴细胞的总数) 降低, 说明患者体内细胞免疫功能降低, 并且对病毒的抗原识别和应答能力持续下降^[14]。而 T 淋巴细胞能够产生 IL-2 等细胞因子, 从而发挥抗病毒的作用, 并刺激机体内抗体的产生。 $CD4^+/CD8^+$ 是临床上用来衡量细胞免疫功能的一项重要指标, 而该比值若是降低, 则说明机体内的细胞免疫功能发生紊乱^[15]。本研究结果显示, 研究组患者治疗后细胞免疫功能优于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 同时, 研究组患者治疗后复发率低于对照组患者, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。说明采用 CO_2 激光联合外用 5-氟尿嘧啶注射液治疗效果明显, 对复发起到显著抑制作用。

综上所述, CO_2 激光联合外用 5-氟尿嘧啶注射液治疗尖锐湿疣能够有效调节患者血清中 IL-2、IL-4、IL-10 的水平及细胞免疫功能, 与仅采用 CO_2 激光治疗比较, 临床疗效更高, 复发率更低。

参 考 文 献

- [1] 郑雪莲, 唐勇, 姚学群. 5-Fu 局部外用联合干扰素注射治疗巨大尖锐湿疣的疗效观察[J]. 中国皮肤性病杂志, 2017, 12(7): 767-769.
- [2] 张莉雪, 李秀芳. 光动力疗法联合 CO_2 激光治疗宫颈尖锐湿疣 1 例[J]. 中国艾滋病性病, 2018, 8(6): 630.
- [3] 高云, 叶欢, 柯锦. 116 例尖锐湿疣患者 HPV 感染情况及流行病学分析[J]. 中国性科学, 2019, 28(5): 154-157.
- [4] 葛锐, 王志波. CO_2 联合氟尿嘧啶对尖锐湿疣患者疗效的评估[J]. 中国性科学, 2018, 27(8): 144-147.
- [5] 焦彬, 张瑞清, 解卫春. 点阵激光联合氟尿嘧啶注射液局部注射治疗难治性跖疣临床对照研究[J]. 实用皮肤病学杂志, 2018, 11

- (6): 345-346.
- [6] 刘民厚, 付伟, 孟凡英. 干扰素联合微波治疗对女性尖锐湿疣患者疗效及性生活质量的影响[J]. 中国性科学, 2019, 28(2): 136-138.
- [7] 李静. 贞芪扶正胶囊联合西药治疗气阴不足型尖锐湿疣疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2017, 26(12): 80-82.
- [8] Yagi J, Arimura Y, Dianzani U, et al. Regulatory roles of IL-2 and IL-4 in H4/inducible costimulator expression on activated $CD4^+$ T cells during Th cell development. [J]. J Immunol, 2018, 171(2): 783-794.
- [9] 徐春云, 于海春, 郑颖, 等. 5-氨基酮戊酸光动力疗法联合 CO_2 激光治疗难治性尖锐湿疣的效果[J]. 中国医药导报, 2017, 14(11): 107-110.
- [10] 徐晶, 张懿, 杨平安, 等. 二氧化碳激光联合不同剂量重组人干扰素 α -1b 对尖锐湿疣治疗效果的观察[J]. 中国性科学, 2017, 26(12): 54-56.
- [11] Zade J, Jfri A, Nabatian A, et al. Porokeratotic eccrine ostial and dermal duct nevus: a unique case treated with CO_2 laser[J]. Clin Case Rep, 2017, 5(5): 675-678.
- [12] 黄晔, 廖阳, 沈杨炳, 等. 槲皮素通过抑制 c-Jun 的表达水平增强 5-氟尿嘧啶对胃癌细胞凋亡的诱导活性[J]. 中国病理生理杂志, 2018, 34(2): 206-211.
- [13] 薛晖, 杨艳萍. 5-氟尿嘧啶联合 CO_2 激光治疗尖锐湿疣的疗效及对炎症因子水平的影响[J]. 医学综述, 2017, 23(8): 1648-1651.
- [14] 杨涛, 周明菊, 李华杰, 等. cART 治疗完全应答 HIV-1 感染者血浆外泌体对 $CD8^+$ T 细胞的免疫调节作用及与 $CD4/CD8$ 比值的相关性[J]. 传染病信息, 2019, 32(2): 113-118.
- [15] 张玉. 光动力疗法与 CO_2 激光对复发性尖锐湿疣患者细胞免疫功能的影响分析[J]. 标记免疫分析与临床, 2017, 24(2): 210-213.

(收稿日期: 2019-08-05)

DOI: 10.3969/j.issn.1672-1993.2020.09.042

• 性心理学 •

国内外成人阴茎长度及周长的系统分析与比较研究

王存同[△]

中央财经大学社会与心理学院, 北京 100081

【摘要】 目的 分析中国成人阴茎的长度、周长及相关指标, 创建中国男性阴茎大小的常模 (nomogram) 及相应百分位数分布, 并进行国内外数据统计比较分析。**方法** 制订文献筛选标准, 选取 1963 年至 2017 年 23 项 34 060 例中国 16 岁 ~ 57 岁男性阴茎测量的相关研究数据以及同时期 19 项 15 216 例除东亚及东南亚之外的国外成人阴茎测量研究数据, 进行系统综述与统计分析, 并进行国内外数据比较。**结果** 中国成人阴茎自然疲软时长度为 (7.42 ± 0.95) cm, 周长为 (8.54 ± 0.62) cm; 充分勃起时长度为 (12.42 ± 1.63) cm, 周长为 (10.75 ± 1.34) cm; 在自然疲软状态下, 中国成人阴茎的长度及周长均低于国外成人阴茎 [长度 (9.09 ± 1.51) cm, 周长 (9.12 ± 0.93) cm], 差异均具有统计学意义 (均 $P < 0.05$); 但在充分勃起状态下, 中国成人阴茎的长度及周长与国外成人阴茎 [长度 (13.04 ± 1.54) cm, 周长 (11.48 ± 1.28) cm] 比较, 差异均无统计学意义 (均 $P > 0.05$)。同时, 中国成人阴茎勃起长度的增长系数 (lengthening ratio) 高于国外成人增长系数 (67.39% vs. 43.45%), 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论** 中国成人阴茎充分勃起时的长度及周长与国外成人相似, 这一结果有助于消除人们对于中国男性阴茎大小的认知偏差, 可为临床治疗

【基金项目】 国家社会科学基金一般项目 (14BRK025)

[△]**【通讯作者】** 王存同, E-mail: ctwang@cufe.edu.cn

与心理咨询提供参考依据。

【关键词】 阴茎;长度;周长;常模;系统综述;国内外比较

【中图分类号】 G479

【文献标识码】 A

Systematic review and comparative study on length and circumference of penis of adults at home and abroad

WANG Cuntong[△]. School of Social and Psychology, Central University of Finance and Economics, Beijing 100081, China

【Abstract】 Objective To analyze the length, circumference and related indices of Chinese adult penis, then create the nomogram and corresponding percentile value distribution, and statistically compare and analyze the domestic and foreign data. **Methods** The literature selection criteria were established, and 23 studies from 1963 to 2017 on penis measurement in Chinese men aged 16 to 57 years with a total of 34,060 cases were selected, and 19 studies in the same period on penis measurement in foreign countries(except East and Southeast Asia) with a total of 15,216 cases were selected for systematic review and statistical analysis, and data at home and abroad were compared. **Results** The length and circumference of the flaccid penis of Chinese adults were (7.42 ± 0.95) cm and (8.54 ± 0.62) cm. The length and circumference of erect penis were (12.42 ± 1.63) cm and (10.75 ± 1.34) cm. Under the natural flaccid state, the length and circumference of the penis of Chinese adults are both lower than those of foreign adults [length (9.09 ± 1.51) cm, circumference (9.12 ± 0.93) cm], and the difference is statistically significant ($P < 0.05$). However, under the condition of full erection, the length and circumference of Chinese adult penis were not significantly different from those of foreign adult penis [length (13.04 ± 1.54) cm, circumference (11.48 ± 1.28) cm] ($P > 0.05$). Meanwhile, the lengthening ratio of adult penile erection in China is higher than that in foreign countries (67.39% vs. 43.45%), with statistically significant difference ($P < 0.05$). **Conclusions** The length and circumference of Chinese adult penis with full erection is similar to those of foreign adult. This result is helpful to eliminate the cognitive bias of Chinese male penis size, and can provide reference for clinical treatment and psychological counseling.

【Key words】 Penis; Length; Circumference; Nomogram; Systematic review; International comparison

一般而言,阴茎大小的测量包含长度、周长两个维度,其中长度测量包括自然疲软长度(flaccid length)、牵拉长度(stretched length)及充分勃起长度(erect length)等方面;周长测量(circumference/girth measurement)包括自然疲软周长(flaccid circumference)及充分勃起周长(erect circumference)等方面。

国内外研究显示,部分男性对自己的阴茎大小并不满意,自认为“阴茎短小”而就医的患者例数逐年增加^[14]。许多男性并不了解阴茎大小的正常范围,对自己的阴茎大小缺乏科学认知,并产生一定的羞耻感(penis size shame),这种情况在中国较为普遍^[3]。目前,尚无中国成人阴茎大小的常模/列线图(nomogram)及相应百分位数值分布,从而给个体自我判断、临床治疗及心理咨询带来许多不便。

多数研究认为,国际上16岁及以上男性阴茎充分勃起长度范围为12.12cm~13.24cm,95%的置信区间为10.14cm~15.42cm^[1, 5-10]。其中,具有代表性的文献是Veale D等^[11]对20项国际研究进行的系统综述,其纳入15 521例16岁及以上男性的阴茎大小资料进行Meta分析,发现男性阴茎自然疲软长度为 (9.16 ± 1.57) cm,充分勃起长度为 (13.12 ± 1.66) cm,其中,绝大多数参与者为高加索人种(包括欧洲人、南亚人、中亚人和北非人)^[11]。需要注意的是,此文献的原始数据录入与数值的估算结果都有待商榷。

因此,本研究根据制订的文献筛选标准,对1963年~2017年国内外相关研究进行筛选,利用系统综述与加权汇总,探索与分析中国成人阴茎的长度、周长及相关指标,建立中国成人阴茎大小的常模,并与除东亚及东南亚之外的地区进行国内外研究的比较分析。根据研究目的及东亚与东南亚地区人种的相似性,本研究定义的“国外”不仅排除了中国,同时也排除了东亚及东南亚地区。

1 材料与方法

1.1 文献筛选标准

参考Veale D等^[11]的筛选标准,并根据本研究的目的改进后制订了以下筛选标准。同时,必须有2名研究者共同认定检索到的文献符合以下要求,才能纳入系统综述。

入选文献必须同时满足以下7条标准,否则不得纳入系统综述,亦不能进入最终的统计分析:①研究组为中国男性,对照组为国外男性,研究主题为阴茎测量;②由专业技术人员对阴茎大小进行准确规范的测量;③样本量 ≥ 50 例;④研究对象年龄 ≥ 16 岁;⑤阴茎测量的标准统一如下:其一,阴茎长度的测量:先将阴茎根部耻骨区的脂肪压实,在自然疲软、牵拉或充分勃起时,测量从根部(耻骨至阴茎交界处)到龟头顶端的长度(包皮长度不计算在内),其中,牵拉长度或牵长,指自然疲软状态下最大限度牵拉长阴茎时的长度;其二,阴茎周长的测量:指阴茎在自然疲软或充分勃起时,分别测量阴茎根部或中段(体部,非冠状沟)的周长;⑥研究至少需提供阴茎自然疲软或充分勃起长度的均值;⑦文献必须以中文或英文公开发表,且发表于1963年1月至2017年12月。

排除以下任何可能导致阴茎测量偏倚的研究:①非活体的测量;②自我测量,非专业技术人员测量;③患有任何先天性或后天性阴茎畸形、异常,包括纤维性海绵体炎、尿道下裂、阴茎癌,或有阴茎或前列腺等手术史;④患有阴茎短小症或勃起功能障碍。

1.2 文献来源

1.2.1 中文文献 来源:中国生物医学文献数据库(CBM)、中国知网全文数据库(CNKI)、维普数据和万方等数据库。检索主题词及策略:阴茎或男性外生殖器或大小或大小或测量。

1.2.2 英文文献 来源: Cochrane library、Medline、Ovid、Embase、EBSCO、PsychINFO 和 Pubmed 等数据库。检索主题词及策略: ①penis OR penile OR phallus OR genital; ②Organ size; ③Size OR girth OR measurement OR length。本研究中, 英文文献检索的主题词与策略与 Veale D 等^[11]保持一致, 以便于标准化国内外比较。

1.3 数据收集及质量评估

入选文献需经过 2 名研究者判定, 并从全文中提取相关数据, 包括作者、发表年代、样本量、研究地点等。数据由 2 名专业录入人员双盲双录, 并由第三人审核对比, 形成最终统计数据。

在对文献质量进行评估时, 基于 Wessells H 等^[9]对阴茎大小测量的标准条目及 Drummond 等^[12]对医学研究的评价项目, 对纳入的各项研究依次参照标准进行评价。其中, 每条标准均采用“是=1”“否=2”“不清楚=0”进行判定, 最终统计所有判定的分值。每篇文章均由 2 名研究者独立进行评估, 若意见不一致时, 由 6 人团队研究决定^[13]。

1.4 结果汇总

基于筛选后中国研究文献的数据, 估算中国男性阴茎大小的总体加权均值与标准差。在此基础上, 利用正态分布模拟了 40 000 个观测值, 构建中国成人阴茎大小的常模。其中, 每个维度的累积正态分布展示基于阴茎长度(自然疲软和充分勃起)和周长(自然疲软和充分勃起)的百分位数值。同时, 采用同样的标准, 基于 Veale D 等^[11]的 Meta 分析, 筛选国外研究对照文献并进行系统综述, 自行估算国外男性阴茎大小的总体加权均值与标准差。数据模拟、总体加权均值与标准差的估计、绘图及 *t* 检验等统计分析均采用 R 软件完成。

1.5 统计检验策略

为比较中国成人的阴茎大小与国外成人的阴茎大小测量值, 逐一进行不等方差条件下的双样本 *t* 检验, 包括: ①分别在自然疲软与充分勃起状态下, 对中国成人阴茎长度、周长与国外成人阴茎长度、周长分别进行均值比较; ②估算中国成人阴茎充分勃起时长度的增长系数及周长的膨胀系数, 与国外成人阴茎的增长系数 (lengthening ratio) 及膨胀系数 (tumescence ratio), 进行比较分析。其中, 长度增长系数 = (充分勃起长度 - 自然疲软长度) / 自然疲软长度; 周长膨胀系数 = (充分勃起周长 - 自然疲软周长) / 自然疲软周长。

2 结果

2.1 文献特征及加权汇总估计

在 11 个中英文数据库中初检索共获得 437 篇相关文献, 根据文献筛选标准, 最终纳入 42 篇文献^[4,8-9,11,14-52]。其中, 中国研究 23 篇, 国外研究 19 篇。由于缺失较多阴茎的牵拉长度及周长的数据, 且数据质量未通过本研究的信度评估, 也与本研究目的关联不强, 因此没有报告相应的数据。

根据中国研究的 23 篇相关文献, 得出中国 16 岁 ~ 57 岁男性阴茎大小的调查研究数据。具体情况详见表 1。

根据国外研究的 19 篇相关文献, 得出国外 16 岁 ~ 91 岁男性阴茎大小的调查研究数据。需要说明的是, 表 2 是本研究基于 Veale D 等^[11]的系统综述, 剔除了东亚及东南亚地区研究, 并对其余原始文献进行分析, 逐一数据双录双核, 纠正了 Veale D 等^[11]的数据录入错误及漏报后, 再次进行总体加权的描述。具体情况详见表 2。

表 1 中国男性阴茎大小的调查研究数据汇总 ($\bar{x} \pm s$)

作者	发表年代	样本量 (例)	地区	年龄 (岁)	自然疲软长度 (cm)	自然疲软周长 (cm)	充分勃起长度 (cm)	充分勃起周长 (cm)
史成礼等 ^[14]	1963	1 412	甘肃	20 ~ 30	8.18 ± 2.87	8.00 ± 2.21	12.00 ± 2.92	10.75 ± 2.50
刘国振等 ^[15]	1981	1 000	长江以北 (现役军人)	18 ~ 30	6.55 ± 1.02	8.22 ± 1.60	—	—
江鱼等 ^[16]	1984	208	上海	18 ~ 30	9.05 ± 1.50	8.17 ± 1.05	—	—
王存章等 ^[17]	1987	846	山东	18 ~ 57	7.65 ± 1.32	6.69 ± 1.13	—	—
王润等 ^[18]	1988	200	全国	18 ~ 33	7.13 ± 1.45	7.76 ± 1.32	13.01 ± 1.30	11.18 ± 1.06
张思孝 ^[19]	1988	2 029	全国	20 ~ 40	7.21 ± 2.59	8.24 ± 1.67	—	—
朱惠斌 ^[20]	1990	990	上海	23 ~ 35	6.9 ± 1.40	7.85 ± 0.94	11.6 ± 1.70	10.37 ± 1.26
邢国武等 ^[21]	1990	1 149	内蒙古	20 ~ 40	9.38 ± 1.13	8.29 ± 0.74	12.73 ± 1.27	10.92 ± 0.95
谢育明等 ^[22]	1992	2 906	全国 (海军)	17 ~ 40	6.29 ± 1.05	7.54 ± 1.04	—	—
吴伟成等 ^[23]	1992	2 547	全国	16 ~ 40	7.43 ± 1.04	—	13.08 ± 1.12	10.77 ± 0.89
吴伟成等 ^[24]	1993	2 411	全国	16 ~ 40	7.43 ± 1.04	8.17 ± 1.64	13.03 ± 1.64	—
吴伟成等 ^[25]	1993	104	北京	17 ~ 45	8.86 ± 1.14	8.48 ± 0.76	13.51 ± 1.08	11.03 ± 0.83
冯玉明等 ^[26]	1994	300	上海	22 ~ 49	6.60	7.63	11.57	11.15
胡捍卫 ^[27]	1998	180	安徽	17 ~ 24	7.30 ± 1.50	7.6 ± 1.40	12.00 ± 1.40	11.20 ± 0.80
张普忠等 ^[28]	1999	220	天津	20 ~ 40	8.75 ± 2.88	8.94 ± 1.82	12.74 ± 3.18	10.56 ± 2.35
覃正兴等 ^[29]	1999	500	广西	22 ~ 33	7.20	8.04	12.27	10.52
孟镜等 ^[30]	2003	1 050	全国	18 ~ 25	7.27 ± 1.50	8.26 ± 1.36	11.41	—
孙德宏等 ^[31]	2003	760	河南	18 ~ 21	7.19 ± 2.19	—	12.20 ± 1.95	—
何文威等 ^[32]	2005	10 628	广西 (征兵体检)	18 ~ 22	7.86 ± 1.21	9.41 ± 1.02	—	—
朱坚勇等 ^[33]	2009	1 088	浙江	18 ~ 20	6.57 ± 1.23	—	—	—
李伟等 ^[34]	2010	529	云南	16 ~ 18	5.77 ± 1.54	—	—	—
张军荣等 ^[35]	2011	229	浙江	20 ~ 50	7.89 ± 1.68	8.08 ± 0.96	10.3 ± 2.17	—
邵长辉等 ^[36]	2017	2 774	北京	24 ~ 35	6.10 ± 1.28	—	12.30 ± 1.38	—
数据分析结果: 加权总平均	1963 ~ 2017	34 060	—	16 ~ 57	7.42 ± 0.95	8.54 ± 0.62	12.42 ± 1.63	10.75 ± 1.34

表2 国外男性阴茎大小的调查研究数据汇总($\bar{x} \pm s$)

作者	发表年代	样本量(例)	国家	年龄(岁)	自然疲软长度(cm)	自然疲软周长(cm)	充分勃起长度(cm)	充分勃起周长(cm)
Ajmani ML 等 ^[37]	1985	320	尼日利亚	17~23	8.16±0.94	8.83±0.02	—	—
Bondli P 等 ^[38]	1992	905	法国	17~91	10.74±1.84	—	—	—
Siminoski K 等 ^[39]	1993	63	加拿大	27~71	9.40±1.40	—	—	—
Wessells H 等 ^[9]	1996	80	美国	21~82	8.85±2.38	9.71±1.71	12.89±2.91	12.30±1.31
Schneider T 等 ^[40]	2001	111	德国	18~19	8.60±1.50	9.49±1.07	14.48±1.99	10.96±1.09
Ponchiatti R 等 ^[4]	2001	3 300	意大利	17~19	9.00±2.00	10.00±0.75	—	—
Sengezer M 等 ^[41]	2002	200	土耳其	20~22	6.80±0.08	—	12.73±0.11	—
Savoie M 等 ^[42]	2003	124	美国	42~76	9.30±2.00	9.40±1.40	—	—
Awad Z 等 ^[43]	2005	271	约旦	17~83	9.30±1.90	8.90±1.50	—	—
Spyropoulos E 等 ^[44]	2005	52	希腊	25~35	9.12±1.18	—	—	—
Mehraban D 等 ^[45]	2007	1 500	伊朗	20~40	—	8.66±1.01	11.28±1.45	—
Promodu K 等 ^[8]	2007	301	印度	18~60	8.21±1.44	9.14±1.02	13.01±1.62	11.46±1.35
Kamkel I 等 ^[46]	2009	949	埃及	17~60	—	—	12.60±1.90	—
Tomova A 等 ^[47]	2010	930	保加利亚	17~19	9.23±1.08	9.45±0.93	—	—
Aslan Y 等 ^[48]	2011	1 132	土耳其	19~30	9.30±1.30	—	13.30±1.60	—
Khan S 等 ^[49]	2011	609	英国	16~90	8.70±1.60	—	14.00±1.70	—
Soylmez H 等 ^[50]	2012	2 276	土耳其	16~39	8.95±1.04	8.89±0.86	13.68±1.58	—
Chrouser K 等 ^[51]	2013	93	坦桑尼亚	19~47	—	8.70±0.90	11.20±1.60	—
Shalaby ME 等 ^[52]	2014	2 000	埃及	22~40	—	8.17±1.26	13.44±1.35	—
数据分析结果:加权总平均	1985~2014	15 216	—	16~91	9.09±1.51	9.12±0.93	13.04±1.54	11.48±1.28

注:除尼日利亚与坦桑尼亚的主要人种为黑人外,其余国家的主要人种皆为高加索人

2.2 中国成人阴茎常模

中国成人阴茎长度及周长常模显示,阴茎自然疲软长度、周长及充分勃起长度、周长的5%百分位数值分别为5.84cm、6.69cm、10.30cm及10.37cm;25%百分位数值分别为6.60cm、7.73cm、11.60cm及10.55cm;50%百分位数值分别为7.27cm、8.13cm、12.27cm及10.85cm;75%百分位数值分别约为7.89cm、8.27cm、13.10cm及11.16cm;95%百分位数值分别为9.31cm、9.41cm、13.51cm及11.20cm。具体情况详见图1和图2。

2.3 国内外成人阴茎大小比较

中国成人阴茎自然疲软长度、周长均低于国外成人阴茎;中国成人阴茎长度增长系数高于国外成人阴茎,差异均具有统计学意义(均 $P<0.05$);中国成人阴茎充分勃起长度、周长及周长膨胀系数与国外成人阴茎比较,差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。具体情况详见表3。

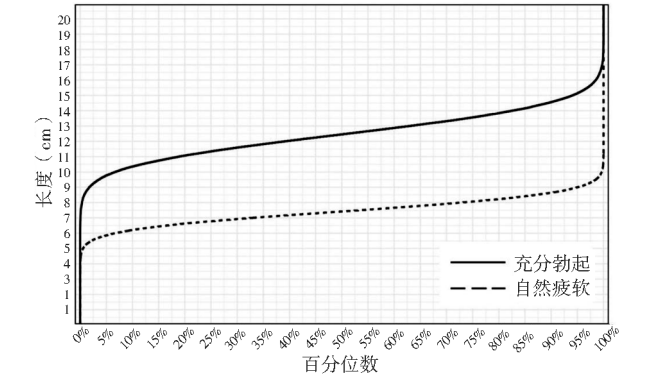


图1 中国成人阴茎长度常模(自然疲软 vs. 充分勃起)

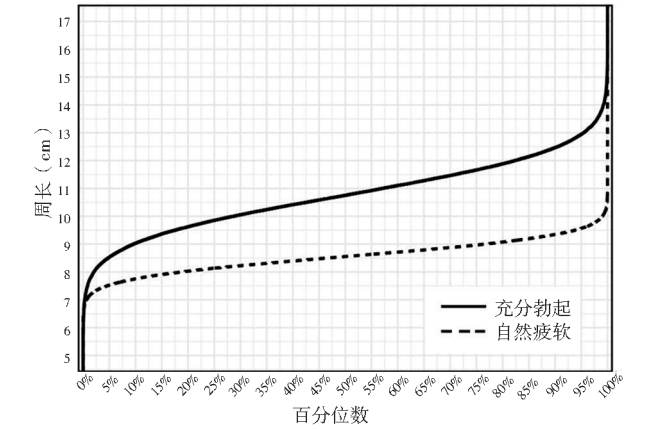


图2 中国成人阴茎周长常模(自然疲软 vs. 充分勃起)

表3 国内外成人阴茎大小比较

变量	均值(SD)		差值	t 值	P 值
	中国	国外			
自然疲软长度(cm)	7.42(0.95)	9.09(1.51)	-1.67	-4.18	0.0002
自然疲软周长(cm)	8.54(0.62)	9.12(0.93)	-0.58	-2.33	0.0270
充分勃起长度(cm)	12.42(1.63)	13.04(1.54)	-0.62	-1.26	0.2134
充分勃起周长(cm)	10.75(1.34)	11.48(1.28)	-0.91	-1.80	0.0794
长度增长系数(%)	67.39	43.45	23.94	58.24	0.0000
周长膨胀系数(%)	25.88	25.87	0.01	0.02	0.9808

3 讨论

本研究对国内外成人阴茎大小的研究进行了系统综述与统计分析,建立了中国成人阴茎大小的常模并报告了常模百分位数。结果显示,中国成人阴茎的自然疲软长度、周长均低于

国外成人阴茎的自然疲软长度与周长,差异均具有统计学意义(均 $P < 0.05$),但其充分勃起长度、周长与国外成人阴茎比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$)。此外,中国成人阴茎勃起的增长系数高于国外成人阴茎的增长系数,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。这从某种程度上验证了自然疲软长度较短的阴茎,其增长系数高于较长阴茎的理论,也为临床诊断中选择阴茎充分勃起大小作为主要指标提供了科学依据^[53-54]。

上述结果,有助于消除人们对于中国男性阴茎大小的认知偏差,有助于缓解和治疗中国部分男性对于阴茎大小的羞耻感、自卑或其他心理障碍,为临床诊断与心理咨询提供了证据支持。部分男性对于阴茎大小的自我羞耻感,可能源于对科学常识的匮乏、观念的陈旧或某些心理担忧。多数人参照的“正常”大小是从他人人口述、色情图片或视频等途径获得的。但他人人口述可能会有自我夸大成分,色情图片或视频则可能进行过特殊处理或挑选超常尺寸^[3]。根据国内外多家医院和性咨询机构的报告,虽然自认为“阴茎短小”就医的病例逐年增加,但很少发现存在明显的阴茎发育异常或短小,且大多数寻求阴茎延长手术的男性都高估了正常阴茎的长度^[1,3,5,11]。

此外,本研究不支持不同种族之间的阴茎大小有显著差异的观点。Lynn R^[55]认为就阴茎长度和周长而言,黑色人种(撒哈拉以南非洲人)最大,高加索人种(欧洲人、南亚人、中亚人和北非人)居中,而蒙古人种(东亚及东南亚人)最小。但本研究发现,中国成人阴茎充分勃起的大小与国外成人阴茎之间并无统计学差异。在19项国外研究中($n = 15\ 216$),只有两项对尼日利亚与坦桑尼亚共413例黑种人的研究,其余均为对高加索人种的研究。因此,本研究用作对照的国外男性的阴茎大小可能高于全球平均水平。由此可以认为,尽管中国成人阴茎的自然疲软长度与周长略低,但由于其较高的增长系数与膨胀系数,其充分勃起大小与国外成人阴茎充分勃起大小并无统计学差异,甚至在某种程度上略高于全球平均水平。

本研究的优势在于,不仅对现存研究在严格筛选后进行了系统综述与统计分析,首次建立了中国成人阴茎大小的常模及相应百分位数分布,而且第一次对中国数据与国外数据进行了统计检验及比较分析,获得了具有一定临床意义的结果。但是,本研究也存在一定的局限性。首先,尽管本研究分析的所有文献均描述了测量阴茎大小的标准化程序,但仍存在温度、环境、刺激水平等影响阴茎大小测量的因素,可能导致测量的信度与效度存在潜在的偏倚。其次,由于本研究为系统综述,缺少一手数据,无法充分考虑样本的纳入、排除标准及测量误差,因此在研究结果上可能存在一定偏倚。

致谢

感谢北京大学第三医院泌尿外科姜辉教授、中山大学附属第三医院不育与性医学科张炎教授、南京鼓楼医院男科戴玉田教授对本研究的指导与帮助;感谢北京大学第三医院泌尿外科唐文豪副主任医师对本文的细致修订与中肯建议;感谢中山大学附属第三医院不育与性医学科王春林医师对阴茎测量方面的文献查询与热情帮助。同时,本研究的数据录入、文献筛选、图形制作及文章修订等得到了伊利诺伊大学王舒垚、芝加哥大学陈馥婷等博士的大力帮助,在此一并深表谢忱。

参 考 文 献

[1] Mondaini N, Ponchietti R, Gontero P, et al. Penile length is normal in most men seeking penile lengthening procedures[J]. Int J Impot Res.

2002,14(4):283-286.

[2] Veale D, Miles S, Read J, et al. Phenomenology of men with body dysmorphic disorder concerning penis size compared to men anxious about their penis size and to men without concerns: a cohort study [J]. Body Image, 2015, 13: 53-61.

[3] 于恩彦, 王乃信, 冯斌. 770例性心理问题咨询者咨询内容的分析 [J]. 浙江实用医学, 2004, 9(4): 276-277.

[4] Ponchietti R, Mondaini N, Bonafè M, et al. Penile length and circumference: a study on 3,300 young Italian males [J]. Eur Urol, 2001, 39(2): 183-186.

[5] Chen J, Gefen A, Greenstein A, et al. Predicting penile size during erection [J]. Int J Impot Res, 2000, 12(6): 328-333.

[6] Deveci S, Martin D, Parker M, et al. Penile length alterations following penile prosthesis surgery [J]. Eur Urol, 2007, 51(4): 1128-1131.

[7] McAninch JW. Penile length is normal in most men seeking penile lengthening procedures [J]. J Urol, 2003, 170(3): 1057-1058.

[8] Promodu K, Shanmughadas KV, Bhat S, et al. Penile length and circumference: an Indian study [J]. Int J Impot Res, 2007, 19(6): 558-563.

[9] Wessells H, Lue TF, McAninch JW. Penile length in the flaccid and erect states: guidelines for penile augmentation [J]. J Urol, 1996, 156(3): 995-997.

[10] 何文威, 周祖文. 男性体格与阴茎长度及大小的关系 [J]. 中国男科学杂志, 2005, 19(1): 68.

[11] Veale D, Miles S, Bramley S, et al. Am I normal? A systematic review and construction of nomograms for flaccid and erect penis length and circumference in up to 15521 men [J]. BJU Int, 2015, 115(6): 978-986.

[12] Drummond, Michael F, Alistair McGuire. Economic evaluation in health care: merging theory with practice [M]. OUP Oxford, 2001: 46-67.

[13] 王红, 黄慧瑶, 刘成成, 等. 我国结直肠癌筛查卫生经济学证据系统更新: 2009-2018 [J]. 中华流行病学杂志, 2020, 41(3): 429-435.

[14] 史成礼, 刘国栋, 张华麟. 阴茎体积测量报告—并论阴茎套规格 [J]. 兰州医学院学报, 1963, 1: 121-126, 135.

[15] 刘国振, 曹坚. 中国成人男子外生殖器正常标准 [J]. 解剖学通报, 1981, 4(2-3): 178-183.

[16] 江鱼, 王益鑫, 李明, 等. 470例男青少年性发育调查 [J]. 上海第二医科大学学报, 1984, 3: 26.

[17] 王存章, 谷万昭, 周长友. 淄博市成人阴茎正常标准 [J]. 男性学杂志, 1987, 2: 14.

[18] 王润, 李俊悦. 国人男性青年性器官的调查分析 [J]. 南京铁道医学院学报, 1988, 7(3): 1-3.

[19] 张思孝, 唐孝达, 杨宇如, 等. 2029例成年男性生殖器官调查报告 [J]. 中华泌尿外科杂志, 1988, 9: 328-331.

[20] 朱惠斌, 张军, 于荣庆, 等. 上海市990例婚龄男子阴茎、睾丸测量结果分析 [J]. 男性学杂志, 1990, 4(1): 25-28.

[21] 邢国武, 田世峰. 1149例已婚男性生殖器官的测量报告 [J]. 中国男科学杂志, 1990, 3: 171-173.

[22] 谢育明, 黄显华. 2906例成年男子睾丸阴茎测量结果分析 [J]. 男性学杂志, 1992, 6(1): 49-50.

[23] 吴伟成, 鲁培. 阴茎测量方法的探讨及正常标准 [J]. 中华泌尿外科杂志, 1992, 13(6): 449-452.

[24] 吴伟成, 鲁培, 彭宣英, 等. 汉族男子体格及生殖器发育特点 [J]. 解剖学杂志, 1993, 16(1): 52-56.

[25] 吴伟成, 杨文质. 阴茎大小变化的规律 [J]. 中国男科学杂志, 1993, 7(1): 36-38.

[26] 冯玉明, 朱勇锋. 300例松弛及勃起阴茎测量报告 [J]. 男性学杂志, 1994, 8(4): 236-237.

[27] 胡捍卫. 高校男学生生殖器官发育及健康状况的调查 [J]. 中国学校卫生, 1998, 5: 365.

[28] 张普忠, 宋祥, 刘向明, 等. 220例正常男性阴茎勃起长度的测量

- 报告[J].中国男科学杂志,1999,13(3):161.
- [29] 覃正兴,周树纹,张志坚.500名男子阴茎测量结果分析[J].广西医学,1999,21(4):638-639.
- [30] 孟铤,李大巍,邓兆享,等.18~25岁未婚青年阴茎包皮的解剖类型及临床分析[J].中国临床解剖学杂志,2003,21(4):344-345.
- [31] 孙德宏,宋荣恩,秦治轩.汉族未婚男青年生殖发育及健康情况调查[C]//中国中西医结合学会.第二次全国中西医结合男科学学术会议论文集.北京:中国中西医结合学会,2003:465-466.
- [32] 何文威,周祖文.男性体格与阴茎长度及大小的关系[J].中国男科学杂志,2005,19(1):68.
- [33] 朱坚勇,童雄武,林里京.1088例高三年级男性学生外生殖器疾病的调查[J].中国男科学杂志,2009,23(11):6.
- [34] 李伟,施宗伟,邹利文,等.3221名男生阴茎长度的调查[J].中国男科学杂志,2010,24(4):26.
- [35] 张军荣,姚康寿,徐惠明,等.嘉兴市229例成年男性阴茎及睾丸测量值分析[J].中国计划生育学杂志,2011,19(11):692-694.
- [36] 邵长辉,王慧禹.北京市孕前男性生殖器官,身高,体重数据分析[J].影像研究与医学应用,2017,12:172-173.
- [37] Ajmani ML, Jain SP, Saxena SK. Anthropometric study of male external genitalia of 320 healthy Nigerian adults [J]. Anthropol Anz, 1985, 43(2):179-186.
- [38] Bondil P, Costa P, Daures JP, et al. Clinical study of the longitudinal deformation of the flaccid penis and of its variations with aging [J]. Eur Urol, 1992, 21(4):284-286.
- [39] Siminoski K, Bain J. The relationships among height, penile length, and foot size [J]. Annals of Sex Research, 1993, 6(3):231-235.
- [40] Schneider T, Sperling H, Lümmen G, et al. Does penile size in younger men cause problems in condom use? A prospective measurement of penile dimensions in 111 young and 32 older men [J]. Urology, 2001, 57(2):314-318.
- [41] Sengezer M, Öztürk S, Deveci M. Accurate method for determining functional penile length in Turkish young men [J]. Ann Plast Surg, 2002, 48(4):381-385.
- [42] Savoie M, Kim SS, Soloway MS. A prospective study measuring penile length in men treated with radical prostatectomy for prostate cancer [J]. J Urol, 2003, 169(4):1462-1464.
- [43] Awwad Z, Abu-Hijleh M, Basri S, et al. Penile measurements in normal adult Jordanians and in patients with erectile dysfunction [J]. Int J Impot Res, 2005, 17(2):191-195.
- [44] Spyropoulos E, Christoforidis C, Borousas D, et al. Augmentation phalloplasty surgery for penile dysmorphophobia in young adults: considerations regarding patient selection, outcome evaluation and techniques applied [J]. Eur Urol, 2005, 48(1):121-128.
- [45] Mehraban D, Salehi M, Zayeri F. Penile size and somatometric parameters among Iranian normal adult men [J]. Int J Impot Res, 2007, 19(3):303-309.
- [46] Kamel I, Gadalla A, Ghanem H, et al. Comparing penile measurements in normal and erectile dysfunction subjects [J]. J Sex Med, 2009, 6(8):2305-2310.
- [47] Tomova A, Deepinder F, Robeva R, et al. Growth and development of male external genitalia: a cross-sectional study of 6200 males aged 0 to 19 years [J]. Arch Pediatr Adolesc Med, 2010, 164(12):1152-1157.
- [48] Aslan Y, Atan A, Omur Aydın A, et al. Penile length and somatometric parameters: a study in healthy young Turkish men [J]. Asian J Androl, 2011, 13(2):339-341.
- [49] Khan S, Somani B, Lam W, et al. Establishing a reference range for penile length in Caucasian British men: a prospective study of 609 men [J]. BJU Int, 2012, 109(5):740-744.
- [50] Söylemez H, Atar M, Sancaktutar AA, et al. Relationship between penile size and somatometric parameters in 2276 healthy young men [J]. Int J Impot Res, 2012, 24(3):126-129.
- [51] Chrouser K, Bazant E, Jin L, et al. Penile measurements in Tanzanian males: guiding circumcision device design and supply forecasting [J]. J Urol, 2013, 190(2):544-550.
- [52] Shalaby ME, Almohsen AE, El Shahid AR, et al. Penile length-somatometric parameters relationship in healthy Egyptian men [J]. Andrologia, 2014, 47(4):402-406.
- [53] 吴阶平.性医学[M].北京:科学技术文献出版社,1983:6.
- [54] 吴伟成,郝德生,陈剑昂,等.阴茎长度的测量方法及其误差[J].男性学杂志,1990,4(4):217-219.
- [55] Lynn R. Rushton's r - K life history theory of race differences in penis length and circumference examined in 113 populations [J]. Pers Individ Dif, 2013, 55(3):261-266.

(收稿日期:2020-04-17)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2020.09.043

• 性心理学 •

认知行为疗法对中青年腹腔镜前列腺癌根治术患者术后性功能的影响研究

王芳^{1△} 文春蓉² 母金蓉² 李娅² 余潇² 杨捷³

1 绵阳市第三人民医院外科,四川 绵阳 621000

2 绵阳市第三人民医院手术室,四川 绵阳 621000

3 四川大学华西医院手术室,成都 620000

【摘要】 目的 探讨认知行为疗法对中青年腹腔镜前列腺癌根治术患者术后性功能的影响。方法

【基金项目】四川省卫计委科研课题计划(17PJ328)

[△]【通讯作者】王芳, E-mail:3536314911@qq.com

选取2018年1月至2019年1月绵阳市第三人民医院行腹腔镜根治术治疗的75例前列腺癌患者作为研究对象。入院时间均在2018年1月至2019年1月,所有患者均接受腹腔镜前列腺癌根治术治疗,按照随机信封法将75例患者分为研究组($n=38$)与对照组($n=37$),对照组患者术前术后给予常规护理,研究组患者在对照组患者的护理基础上实施认知行为疗法,对比两组患者护理效果。**结果** 干预前两组患者心理状态对比,差异无统计学意义($P>0.05$);干预后两组HAMA、HAMD评分与干预前比较明显降低,组间对比发现,研究组HAMA、HAMD评分明显低于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$);干预前两组患者的性功能比较,差异无统计学意义($P>0.05$);干预后,研究组患者在术后3个月~6个月时性功能恢复正常人数明显高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$);干预前两组患者性生活中男方主动率和满意程度变化比较,差异无统计学意义($P>0.05$);干预后,研究组患者在术后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患者,差异具有统计学意义($P<0.05$)。干预前两组患者生活质量比较,差异无统计学意义($P>0.05$);干预后两组患者生活质量评分呈现升高趋势,组间比较发现,研究组患者评分较对照组患者升高明显,差异具有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 认知行为疗法可有效改善中青年腹腔镜前列腺癌根治术患者术后性功能,调节其不良情绪,提高性生活满意度,进而达到改善整体生活质量的目的。

【关键词】 腹腔镜;前列腺癌根治术;认知行为疗法;中青年;性功能

【中图分类号】 G479

【文献标识码】 A

Influence study of cognitive behavioral therapy on the sexual function of young and middle-aged patients after laparoscopic radical prostatectomy WANG Fang^{1△}, WEN Chunrong², MU Jinrong², LI Ya², YU Xiao², YANG Jie³. 1. Surgery Department, Mianyang Third People's Hospital, Chengdu 620000, Sichuan, China; 2. Operating Room, Mianyang Third People's Hospital, Mianyang 621000, Sichuan, China; 3. Operating Room, West China Hospital of Sichuan University, Chengdu 620000, Sichuan, China

【Abstract】 **Objective** To discuss the influence of cognitive behavioral therapy on the sexual function of young and middle-aged patients after laparoscopic radical prostatectomy. **Methods** 75 young and middle-aged prostatic cancer patients underwent laparoscopic radical prostatectomy from January 2018 to January 2019 in Mianyang Third People's Hospital were selected and assigned to control group ($n=37$) and study group ($n=38$) according to envelope method. Patients in the control group received routine nursing and those in the study group received routine nursing combined cognitive behavioral therapy. The nursing effect was probed and compared. **Results** Before intervention, there was no statistically significant differences in the mental state between groups ($P>0.05$); after intervention, Hamilton anxiety scale (HAMA) and Hamilton depression scale (HAMD) scores in the two groups were sharply reduced, and related scores in the study group were even lower than those in the control group, with statistically significant differences ($P<0.05$). Before intervention, sexual function between groups was not significantly different ($P>0.05$); after 3-6m of intervention, the number of patients recovering sexual function in the study group was larger than that in the control group, with statistically significant differences ($P<0.05$). Before intervention, the male initiative rate and satisfaction degree between groups was not significantly different ($P>0.05$); after 3-6m of intervention, the male initiative rate and sexual life satisfaction degree in the study group was higher than that in the control group, with statistically significant differences ($P<0.05$). Before intervention, life quality scores between groups were not significantly different ($P>0.05$); after intervention, life quality scores showed an increasing trend and related scores in the study group were even higher than those in the control group, with statistically significant differences ($P<0.05$). **Conclusions** The cognitive behavioral therapy can efficiently adjust the adverse emotions, and improve patient's sexual function, sexual life satisfaction and overall life quality.

【Key words】 Laparoscopic; Radical prostatectomy; Cognitive behavioral therapy; Young and middle-aged; Sexual function

前列腺癌的发生率现已经仅次于肺癌,是男性泌尿系统最常见的恶性肿瘤,且发病率正朝年轻化方向发展^[1]。该病以尿频尿急以及排尿困难为主要表现,此病正不同程度上影响男性患者的生活质量。目前手术是治疗前列腺癌的首选方案,但仅限于病情早期者,随着医疗科技的迅速发展,采用腹腔镜行前列腺癌根治术的疗效已获得肯定,但此类手术仍属于一种侵入性操作,术后往往会对患者的性功能造成影响,尤其对中青年患者而言,这类患者对性功能的要求甚高,如何采取有效的干预措施改善腹腔镜前列腺癌术后性功能,成为临床关注热

点^[2-3]。认知行为疗法主要目的是帮助人们提高认知,养成良好的生活习惯,其在临床的应用价值已得到认可^[4]。因此,本研究试图利用认知和行为干预来了解其对中青年腹腔镜前列腺癌根治术患者术后性功能的影响,以促进早期康复。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2018年1月至2019年1月绵阳市第三人民医院行腹腔镜根治术治疗的75例前列腺癌患者作为研究对象。按照随机信封法将75例患者分为研究组($n=38$)与对照组($n=37$)。纳

入标准:①相关临床症状及影像学检查符合前列腺癌诊断标准^[5];②激素检查在正常范围内;③手术指征明确,无明显手术禁忌症;④年龄 ≥ 18 岁, <45 岁,均为男性;⑤有配偶或固定的性伴侣,居住本市,符合家庭随访要求;⑥精神智力正常;⑦自愿参与,并签署知情同意书。排除标准:①合并其他心肝肾等脏器功能异常及神经系统病变;②合并精神系统疾病无法配合本研究;③听力、智力存在障碍;④合并严重糖尿病、脑损伤;⑤肿瘤出现远处转移或癌细胞全身扩散;⑥临床资料不全。本研究已获绵阳市第三人民医院伦理委员会批准。

1.2 研究方法

两组患者均接受腹腔镜前列腺癌根治术治疗,且术前用药、手术流程及术后用药均相同。对照组患者接受常规护理方案,包括术前告知患者手术计划,术后对症护理以及出院指导等,由主管护师完成。研究组患者在对照组的护理方案基础上提供专业的认知行为疗法干预。首先,组建专业的护理团队,由患者主治医师、责任护士及心理医生组成,小组成员相互沟通熟悉后形成固定的结构,各司其职,相互配合,营造和谐的团队氛围。为患者和配偶或固定性伴侣说明腹腔镜前列腺癌根治术对性生活影响,用以增强患者对性康复的信心。认知行为疗法干预的主要内容包括:①评估,责任护士主动与其沟通,并建立和谐的护患关系,鼓励患者叙述内心真实的想法,引导其表达对性功能的要求,并结合问卷评估患者的心理状态及生活质量,掌握其情感变化与疾病知识需求。②识别负性心理,在与患者沟通的过程中,了解患者的错误认知,并予以告知,并分析其中原因给患者听;同时调查患者的家庭与社会支持程度,引导其主动诉说目前存在的苦恼与顾虑,帮助其分析压力的根源,并提出相应的处理对策,同时为患者讲解不良情绪对病情造成的负面影响。③认知和行为重构,将研究组患者等均分为3个小组,每组10例,最后一组8例。由小组成员针对患者的错误认知以多元化健康教育的形式进行讲解,讲解内容可包括腹腔镜手术治疗的安全性、术者成功经历、术后康复要点,另外可邀请成功治愈的患者展示治疗效果,传授康复经验。期间护理团队成员应给予患者有效的信息支持,耐心解答其疑惑。并告知术后性功能障碍均为短暂性,只要配合治疗,即可恢复正常,帮助患者重新建立正确认知,缓解负面情绪。④行为干预,应用“性感集中训练疗法”帮助患者克服阳痿,这一环节需要患者配偶的配合。具体如下:第一,非性感区域触摸,不能进行性交,训练时间7d~14d。第二,敏感区域的触摸,不能进行性交,训练时间为7d~14d。第三,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。第四,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。第五,患者正常性交。其中性生活主动性、满意度以及性功能均由护理小组分别于入院时(干预前)及出院后3个月(干预后)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,详细解释后,现场填写并收回。

1.3 观察指标

对比两组中青年男性患者手术前后的心理状态、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。具体评价工具为:①性功能,使用国际勃起功能评分问卷(IEF-5)测量性功能情况,评分标准: >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)^[6]。②心理状态,患者的焦虑和抑郁情绪采用汉密尔顿抑郁量表(HAMD)与汉密尔顿焦虑量表(HAMA)评估,得分越高表示症状越重^[7-8]。③术后生活质量,根据Karnofsky功能状态评分标准评估患者术后生活质量^[9]。

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 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示;计数资料采用 χ^2 检验,以频数(百分数) $[n(\%)]$ 表示; $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者基线资料比较

按照随机信封法将75例患者分为研究组($n=38$)与对照组($n=37$),研究组患者年龄范围21岁~39岁,年龄(32.5 ± 6.2)岁;临床分期:T1期14例,T2期24例。对照组患者年龄范围20岁~42岁,年龄(35.5 ± 5.7)岁;临床分期:T1期12例,T2期25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 两组患者接受认知行为疗法干预前后心理状态比较

接受认知行为疗法干预前,两组患者心理状态比较,差异无统计学意义($P>0.05$);干预后,两组患者HAMA、HAMD评分较干预前明显降低,组间对比发现,研究组患者HAMA、HAMD评分明显低于对照组患者,差异具有统计学意义($P<0.05$)。具体结果详见表1。

2.3 两组患者接受认知行为疗法干预前后性功能变化比较

接受认知行为疗法干预前,两组患者的性功能比较,差异无统计学意义($P>0.05$);干预后,研究组患者在术后3个月~6个月时性功能恢复正常人数明显高于对照组患者,差异具有统计学意义($P<0.05$)。具体结果详见表2。

2.4 两组患者接受认知行为疗法干预前后性生活中男方主动率和满意程度变化比较

接受认知行为疗法干预前,两组患者性生活中男方主动率和满意程度变化比较,差异无统计学意义($P>0.05$);干预后,研究组患者在术后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 两组患者接受认知行为疗法干预前后生活质量变化

干预前两组患者生活质量比较,差异无统计学意义($P>0.05$);干预后两组患者生活质量评分较干预前明显升高,组间对比发现,研究组患者评分较对照组患者升高明显,差异具有统计学意义($P<0.05$)。具体结果详见表4。

表1 两组患者接受认知行为疗法干预前后心理状态比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	HAMD		t 值	P 值	HAMA		t 值	P 值
		干预前	干预后			干预前	干预后		
研究组	38	26.68 $\pm$ 4.33	21.54 $\pm$ 3.69	5.111	0.000	26.08 $\pm$ 4.27	20.34 $\pm$ 3.76	5.707	0.000
对照组	37	26.75 $\pm$ 4.18	16.21 $\pm$ 3.24	11.274	0.000	25.74 $\pm$ 4.39	15.16 $\pm$ 3.85	10.250	0.000
t 值		0.066	6.140			0.314	10.544		
P 值		0.948	0.000			0.755	0.000		

表2 两组患者接受认知行为疗法干预前后的性功能变化[n(%)]

组别	例数	Ⅰ级		Ⅱ级		Ⅲ级		Ⅳ级	
		干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后
研究组	38	33(86.84)	32(84.21)	3(7.89)	4(10.53)	2(5.26)	2(5.26)	0(0.00)	0(0.00)
对照组	37	34(91.89)	22(59.46)	2(5.41)	5(13.51)	1(2.70)	3(8.11)	0(0.00)	2(5.41)
χ^2 值		1.342	15.138	0.495	0.420	0.857	0.651	0.000	5.560
P值		0.247	0.001	0.482	0.517	0.354	0.420	1.000	0.018

表3 两组患者不同时间段性生活中男方主动率和满意程度变化比较[n(%)]

组别	例数	男方主动		性生活满意度	
		干预前	干预后	干预前	干预后
研究组	38	29(76.32)	19(50.00)	27(71.05)	23(60.53)
对照组	37	30(81.08)	8(21.62)	30(81.08)	9(24.32)
χ^2 值		0.676	17.520	2.745	26.839
P值		0.411	0.001	0.098	0.001

表4 两组患者接受认知行为疗法干预前后患者的生活质量变化比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	干预前	干预后
研究组	38	76.08 $\pm$ 4.27	90.34 $\pm$ 3.76
对照组	37	75.74 $\pm$ 4.39	85.16 $\pm$ 3.85
t值		0.152	6.140
P值		0.321	0.000

3 讨论

近年来,列腺癌的发病率正随着我国人口老龄化以及生活水平的提升而呈现逐年升高趋势,现已成为我国男性患者继肺癌之后的第二大常见肿瘤,通常优选手术以提高生存率^[10]。目前以腹腔镜前列腺癌根治术为首选方式,其不仅具有创伤小、视野大、出血量少、并发症少及术后恢复快等优势,且不会对内脏器官功能造成较大影响,避免损伤周围神经及血管组织,疗效显著^[11]。但由于疾病本身加上手术带来的应激反应,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。由于目前我国在性知识普及上有所欠缺,关于前列腺癌根治术患者的性健康教育少之又少,因此认知行为疗法对患者术后性功能的影响仍是不容忽视的重要研究项目^[12]。

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^[13]。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^[14]。这与认知行为疗法的初衷相符,本研究将其应用于中青年腹腔镜前列腺根治术患者中,结果显示,干预后研究组患者的HAMA、HAMD评分明显下降,性功能恢复正常人数明显较前升高,性生活中男方主动率和满意程度较前增加,术后整体生活质量评分升高,且上述指标均优于同期对照组患者。原因在于认知行为疗法是用于研究个体的思维和行为,帮助人们解决不良的心理状态和行为方面问题的一种技术。专家认为^[15],个体的非理性认知会产生不良的心理状态和行为,从而影响认知,因此,认知行为干预最重要的不是纠正患者行为和本身,而是纠正个体的错误感知,使个体能够形成良好的认知、心理状态和行为循环。也就是说,通过改变非理性信念和行为技巧来改变患者的认知,然后通过认知变化影响个体的心理状态和行为,从而实现认知、心理状态和行为之间的和谐统一。而本研

究通过认知行为疗法使患者摒弃错误的认知观念,减少对疾病的不确定性,让患者了解疾病的可控制性,增加治疗信心,培养乐观心态,同时指导患者科学作息,消除手术不利因素,术后积极配合治疗,从而显著改善和提高患者的性功能,减轻其心理和生理影响,加上其配偶的主动参与,使病人能够完全放松,建立和谐的性生活,继而提高生活质量,以帮助患者的身心健康。

综上所述,对腹腔镜前列腺癌根治术病人实施认知行为疗法可改善患者的心理状态,同时提高性生活质量以及患者的满意度评价。但本研究也存在一定不足之处,如观察时间短,关于认知行为疗法是否会对患者远期生活质量造成影响尚有待进一步研究。

参 考 文 献

- [1] 程海莲,张昭,陈波,等. 认知行为疗法对前列腺癌根治术后患者焦虑的效果[J]. 中国健康心理学杂志,2018,26(4):529-531.
- [2] 刘丹,李佳. 团体认知行为疗法在前列腺癌手术病人中的应用[J]. 护理研究,2017,31(2):236-238.
- [3] 罗典清. 认知行为疗法对腹腔镜前列腺癌根治术患者情绪状态及生存质量的影响[J]. 医学临床研究,2018,35(8):1464-1466.
- [4] 聂晓枫,王增利. 腹腔镜下腹膜外保留血管神经束前列腺癌根治术对患者排尿及性功能的影响[J]. 中国性科学,2016,25(12):14-17.
- [5] 张旭,艾青,马鑫,等. 机器人辅助腹腔镜下根治性前列腺切除术勃起功能保留的手术技巧和疗效分析[J]. 中华泌尿外科杂志,2017,38(6):417-420.
- [6] 沈进,穆中一,周东言,等. 腹腔镜前列腺癌根治术的疗效及对患者术后性功能的影响[J]. 中国性科学,2018,27(2):16-18.
- [7] 程凤琳,胡礼宏. AIDET沟通模式在腹腔镜前列腺癌根治术患者术前护理访视中的应用[J]. 现代实用医学,2017,29(6):818-820.
- [8] 陈青,柯莽,陈晶,等. 前列腺癌内分泌治疗患者性心理调查与护理干预[J]. 中国性科学,2017,26(4):141-144.
- [9] 陈淑芹,梁天云,高凤蕊,等. 雄激素撤退治疗影响前列腺癌患者健康相关生活质量的因素及护理对策[J]. 临床误诊误治,2010,23(12):1209-1211.
- [10] 黄霄云,马丽,郇娜,等. 院外延续性护理在前列腺癌病人内分泌治疗中的应用效果评价[J]. 全科护理,2018,16(30):3802-3804.
- [11] 丁娜,曹英娥,奚劼,等. 认知行为干预对前列腺癌手术患者心理健康水平与生活质量的影响[J]. 护理实践与研究,2018,15(6):90-92.
- [12] 石磊,杨华. 前列腺癌术后行人工海绵体植入术1例围手术期护理[J]. 上海护理,2019,19(1):69-70.
- [13] 陈淑芹,梁天云,高凤蕊,等. 护理干预在前列腺癌撤除雄激素病人中的应用[J]. 护理实践与研究,2010,7(14):74-75.
- [14] Horiguchi A, Tsujita K, Irisawa K, et al. A pilot study of photoacoustic imaging system for improved real-time visualization of neurovascular bundle during radical prostatectomy[J]. Prostate,2016,76(3):307-315.
- [15] McNeill SA, Good DW, Stewart GD, et al. Five-year oncological outcomes of endoscopic extraperitoneal radical prostatectomy for prostate cancer: Results from a medium-volume UK centre[J]. Bju Int,2014,113(3):449-457.

(收稿日期:2019-07-29)

优生优育宣教对孕妇产前检查认知情况 及不良新生儿结局发生率的影响观察

梁雨 曾彬[△] 于婉莹 李翠

唐山市妇幼保健院生殖遗传科,河北 唐山 063000

【摘要】 目的 探讨优生优育宣教对孕妇产前检查认知情况及不良新生儿结局发生率的影响。方法 选取2017年1月至2018年12月唐山市妇幼保健院收治的300例孕妇作为研究对象。依据建档顺序分为研究组($n=150$)与对照组($n=150$)。对照组孕妇采取常规产科检查及健康教育,研究组孕妇于对照组孕妇基础上采取优生优育宣教。统计两组孕妇产前检查依从性、产前检查认知情况、分娩方式意向、干预前后心理状态(SDS、SAS)评分、不良新生儿结局发生率。结果 研究组孕妇产前检查依从性(97.33%)高于对照组孕妇(86.00%),差异具有统计学意义($P<0.05$);研究组孕妇围产期保健、遗传病咨询、如何避免出生缺陷、孕期保健与营养等产前检查认知情况评分高于对照组孕妇,差异具有统计学意义($P<0.05$);研究组孕妇选择自然分娩率(47.33%)高于对照组孕妇(35.33%),选择剖宫产率(25.33%)低于(36.00%),差异具有统计学意义($P<0.05$);研究组孕妇干预后SDS、SAS评分低于对照组孕妇,差异具有统计学意义($P<0.05$);研究组孕妇不良新生儿结局总发生率(0.67%)低于对照组孕妇(8.67%),差异具有统计学意义($P<0.05$)。结论 孕妇采取优生优育宣教,有利于提高产前检查依从性,改善产前检查认知情况、分娩方式意向及心理状态,且可降低不良新生儿结局发生率。

【关键词】 优生优育宣教;产前检查依从性;产前检查认知情况;分娩方式意向;心理状态;不良新生儿结局发生率

【中图分类号】 G479

【文献标识码】 A

Observation on the influence of prenatal and postnatal education on the prenatal examination and the incidence of adverse neonatal outcomes LIANG Yu, ZENG Bin[△], YU Wanying, LI Cui. Department of Reproductive Genetics, Tangshan Maternal and Child Health Hospital, Tangshan 063000, Hebei, China

【Abstract】 **Objective** To explore the effect of prenatal and postnatal education on the prenatal examination and the incidence of adverse neonatal outcomes. **Methods** 300 pregnant women in Tangshan Maternal and Child Health Hospital from January 2017 to December 2018 were selected. According to the order of archiving, they were divided into study group and control group, 150 cases each. The control group received routine obstetric examination and health education, and the research group adopted the prenatal and postnatal education on the basis of the control group. The compliance of prenatal examination, cognition in prenatal examination, the intention of delivery mode, the mental state (SDS, SAS) score before and after intervention, and the incidence of adverse neonatal outcomes were statistically analyzed. **Results** The compliance of prenatal examination in the study group (97.33%) was higher than that in the control group (86.00%), with statistically significant differences ($P<0.05$). The scores of cognition in prenatal examination including perinatal care, genetic disease counseling, avoidance of birth defects, pregnancy care and nutrition were higher in the study group than those in the control group, with statistically significant differences ($P<0.05$). The proportion of women choosing natural delivery in the study group (47.33%) was higher than that in the control group (35.33%) and the proportion of women choosing cesarean section rate in the study group (25.33%) was lower than that in the control group (36.00%), with statistically significant differences ($P<0.05$). The SDS, SAS scores in the study group after intervention were lower than those in the control group ($P<0.05$); the total incidence of adverse neonatal outcomes in the study group (0.67%) was lower than that in the control group (8.67%), with statistically significant differences ($P<0.05$). **Conclusions** Prenatal and postnatal education can improve the compliance of prenatal examination, cognition in the prenatal examination and the intention of delivery mode and mental state, and reduce the incidence of adverse neonatal outcomes.

【Key words】 Prenatal and postnatal education; Compliance of prenatal examination; Cognition in prenatal examination; intention of delivery mode; Psychological state; Incidence of adverse neonatal outcomes

[△]【通讯作者】曾彬, E-mail: 79818794@qq.com

近年来,受不良生活方式及膳食结构等诸多因素影响,巨大儿、黄疸新生儿、胎儿宫内窘迫、低出生体重儿、新生儿窒息等发生率不断增高,因此采取何种措施实施干预以确保母婴健康,已成为目前临床产科研究焦点^[1]。计划生育不仅局限于控制生育,且应将提升出生人口素质作为此项工作重要目标。但既往临床上所采取常规产科检查及健康教育存在一定盲目性、片面性,整体效果欠佳^[2-3]。优生优育宣教近年来被广泛应用于产科临床工作中,主要于产前参照分娩共性及产妇个体化特征进行对应宣教,以此强化孕产妇优生优育意识,对提升产科质量具有重要意义^[4-5]。同时,部分孕产妇对分娩缺乏正常认知,分娩前多存在不同程度焦虑等情绪,而通过有效健康教育,可加深其对分娩正确认知,对缓解其负性心理、积极配合分娩极为重要。基于此,本研究选取300例孕产妇作为研究对象,旨在探讨优生优育宣教对孕产妇产前检查认知情况及不良新生儿结局发生率的影响。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2017年1月至2018年12月唐山市妇幼保健院收治的300例孕产妇作为研究对象。依据建档顺序分为研究组($n=150$)与对照组($n=150$)。纳入标准:①均属初产妇;②均无并发症;③均知情本研究且签订知晓同意书。排除标准:①遗传病家族史;②认知障碍及严重语言沟通障碍;③临床资料不全者。本研究已经唐山市妇幼保健院伦理委员会审批通过。

1.2 研究方法

1.2.1 对照组 采取常规产科检查及健康教育,向产妇讲解规范进行产前检查的重要性、意义、分娩方式的选取等;叮嘱孕产妇日常生活中养成良好作息习惯、科学健康进食、适量进行体育运动(以慢走等有氧运动为主),告知孕产妇应保持良好心态。

1.2.2 研究组 在对照组基础上采取优生优育宣教。第一阶段针对孕产妇孕期相关知识、生理知识知晓情况进行干预,采取授课形式开展,并通过发放孕产妇手册、播放视频等形式提升孕产妇学习积极性,内容包括孕期合理用药、孕期营养等,讲解有效控制体重增长量的重要性,可采取如下措施:①调节孕产妇膳食结构,日常进食以碳水化合物(面食、米饭等)为主,并适量摄取纤维素(蔬菜)、脂肪及蛋白质,通过纤维素可确保大便畅通,防止便秘发生,两餐间可摄取低糖水果(250 g/d~500 g/d);②指导孕产妇合理运动,可进行游泳、孕产妇体操、广播操及散步等,其中游泳适宜孕产期较喜欢游泳的孕产妇,各项运动以不感到疲惫为宜,避免过量运动引起机体不适;③在胎儿成长最快及孕产妇体重快速增长时期,距离孕产期越来越近,孕产妇逐渐开始考虑分娩方式,可于授课过程中重点讲解分娩方式的合理选取及自然分娩与剖宫产特点、分娩镇痛、正常分娩、运动情况及膳食结构参照孕产妇状态给予针对性调节;④带领孕产妇到产科病区见习同一天正常分娩及剖宫产产妇状况,与其交流分娩后感受,观看新生儿如何吮吸母亲乳汁,使其感受到母亲伟大,增强自然分娩信心,并到产房参观产房环境,和助产士进行面对面交流,观察正在进行分娩镇痛及丈夫陪伴分娩的孕产妇。

1.3 观察指标

①以唐山市妇幼保健院自制产前检查依从性量表评估两组产前检查依从性,总分0分~100分,分为不依从(<73分)、依从(73分~84分)、完全依从(>84分)3个等级,将依从、完全依从计入产前检查依从性,经预实验,本问卷评估一致性信度Cronbach's α 为0.89,效度系数为0.84。②两组孕产妇产前检

查认知情况,包括围产期保健、遗传病咨询、如何避免出生缺陷、孕期保健与营养等维度;各维度均采用自拟量表评估,分值0分~100分,分值越高认知情况越好,经预实验,本问卷评估一致性信度Cronbach's α 为0.88,效度系数为0.83。③两组分娩方式意向(包括自然分娩、剖宫产、顺其自然)。④干预前后以抑郁自评量表(SDS)及焦虑自评量表(SAS)评估两组心理状态,分值越低心理状态越好。⑤不良新生儿结局(包括低出生体重儿、新生儿窒息、黄疸新生儿)发生率。

1.4 统计学处理

采用SPSS 23.0软件对相关数据进行统计分析。计量资料采用 t 检验,以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,均为正态分布数据;计数资料采用 χ^2 检验,以频数(百分数)[$n(\%)$]表示;等级资料采用Ridit检验,检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 两组孕产妇基线资料比较

两组孕产妇年龄、婚姻状况、居住地、家庭人均月收入、受教育程度等基线资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。具体情况详见表1。

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

资料	研究组 ($n=150$)	对照组 ($n=150$)	t/χ^2 值	P 值
年龄(岁)	27.88 $\pm$ 2.34	28.01 $\pm$ 2.52	0.463	0.643
婚否				
是	134(89.33)	129(86.00)	0.770	0.380
否	16(10.67)	21(14.00)		
居住地				
农村	71(47.33)	69(46.00)	0.053	0.817
城市	79(52.67)	81(54.00)		
家庭人均月收入(元)				
<2000	33(22.00)	31(20.67)	0.163	0.983
2000~4000	69(46.00)	73(48.67)		
>4000	48(32.00)	46(30.67)		
受教育程度				
本科及以上	17(11.33)	19(12.67)	0.274	0.998
大专	22(14.67)	24(16.00)		
高中	39(26.00)	37(24.67)		
初中	59(39.33)	56(37.33)		
小学及以下	13(8.67)	14(9.33)		

2.2 两组孕产妇产前检查依从性比较

研究组孕产妇产前检查依从性高于对照组孕产妇,差异具有统计学意义($P<0.05$)。具体结果详见表2。

表2 两组孕产妇产前检查依从性比较[$n(\%)$]

组别	例数	不依从	依从	完全依从	产前检查 依从性
研究组	150	4(2.67)	66(44.00)	80(53.33)	146(97.33)
对照组	150	21(14.00)	69(46.00)	60(40.00)	129(86.00)
χ^2 值					12.610
P 值					<0.001

2.3 两组孕产妇产前检查认知情况评分比较

研究组孕产妇围产期保健、遗传病咨询、如何避免出生缺陷、

孕期保健与营养等产前检查认知情况评分高于对照组孕妇,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见表3。

表3 产前检查认知情况评分(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	围产期保健	遗传病咨询	如何避免 出生缺陷	孕期保健 与营养
研究组	150	85.34 ± 9.27	82.68 ± 10.29	87.29 ± 11.29	90.28 ± 7.46
对照组	150	74.98 ± 9.07	71.95 ± 10.13	75.68 ± 10.57	83.41 ± 6.97
t 值		9.783	9.101	9.194	8.241
P 值		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.4 两组孕妇分娩方式意向比较

两组孕妇选择顺其自然率与对照组孕妇比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);研究组孕妇选择自然分娩率高于对照组孕妇,差异具有统计学意义($P < 0.05$);研究组孕妇选择剖宫产率低于对照组孕妇,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见表4。

表4 两组分娩方式意向比较 [n (%)]

组别	例数	自然分娩	剖宫产	顺其自然
研究组	150	71(47.33)	38(25.33)	41(27.33)
对照组	150	53(35.33)	54(36.00)	43(28.67)
χ^2 值		4.453	4.013	0.066
P 值		0.034	0.045	0.797

2.5 两组孕妇负性情绪比较

两组孕妇干预前 SDS、SAS 评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),研究组孕妇干预后 SDS、SAS 评分低于对照组孕妇,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见表5。

表5 两组负性情绪比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	SDS		SAS	
		干预前	干预后	干预前	干预后
研究组	150	59.79 ± 3.09	46.67 ± 2.87	55.63 ± 3.12	45.24 ± 2.56
对照组	150	60.01 ± 2.64	50.29 ± 2.03	56.14 ± 2.72	47.57 ± 2.28
t 值		0.663	12.612	1.509	8.324
P 值		0.507	<0.001	0.132	<0.001

2.6 两组孕妇不良新生儿结局总发生率比较

研究组孕妇不良新生儿结局总发生率低于对照组孕妇,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见表6。

表6 两组不良新生儿结局总发生率比较 [n (%)]

组别	例数	低出生体重儿	新生儿窒息	黄疸新生儿	总发生率
研究组	150	1(0.67)	0(0.00)	0(0.00)	1(0.67)
对照组	150	6(4.00)	4(2.67)	3(2.00)	13(8.67)
χ^2 值					10.789
P 值					0.001

3 讨论

近年来,伴随我国国民素质不断提高,产前宣传工作科学、有序开展,目前我国大多育龄期女性对优生优育含义有一定认识,但对优生优育相关常识了解程度尚有待提升。产前实施优

生优生宣教,不仅能提升孕产妇相关知识掌握程度,纠正其错误认识,同时能提高优生优育知识知晓率,减少出生缺陷^[6]。

良好的孕前健康教育属孕妇必修课之一,而优生优育宣教作为孕期保健的重要组成部分,其对优生优育开展具有积极促进作用,对孕期并发症预防、提高孕检、产检规范性、保障母婴健康及提升人口素质均具有重要意义^[7-8]。优生优育宣教形式多样,如在农村,可通过电台广播举办孕产妇健康教育讲座,组织相关专家进行现场宣教,亦可通过开展科技、卫生、教育三下乡活动,让孕前健康知识教育延伸至每个孕妇家庭;在城市,可通过设置卫生科普专栏,举办科普讲座、活动及孕期知识竞赛,于条件允许情况下还可开办孕期健康知识教育学校,从而有效促进孕妇合理选择分娩方式,提升孕期健康知识了解及掌握程度,有效促进优生优育^[9-11]。

大多药品可经过胎盘进入胎儿血运,进而可对胎儿生长发育产生不利影响,故了解孕期药品禁忌至关重要,能有效防止孕妇盲目服药而影响胎儿发育。罗隽等^[12]研究证明,对孕产妇实施母婴保健知识健康教育,可显著提升孕产妇保健知识知晓率,且可提高孕产妇保健行为及保健技能评分。本研究数据表明,研究组孕妇围产期保健、遗传病咨询、如何避免出生缺陷、孕期保健与营养等产前检查认知情况评分高于对照组孕妇,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。说明孕妇采取优生优育宣教,有利于改善产前检查认知情况,规范产前用药,从而有效确保孕妇及胎儿健康、安全。吴佳铭等^[13]研究指出,孕产妇由于特殊心理、生理变化,可产生各种不适,因此对其实施规范化、系统化健康知识教育非常必要。本研究数据发现,研究组孕妇干预后 SDS、SAS 评分低于对照组孕妇,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。说明孕妇采取优生优育宣教,有利于改善心理状态。产前检查属预防遗传病及实现优生优育的重要环节之一,主要包括孕前咨询、卫生指导、医学检查等,产前检查对准爸爸、准妈妈身心健康均可起到一定促进作用,同时能有效预防各类精神病、传染病、遗传病的发生,也利于促进家庭和睦及社会稳定。本研究数据显示,研究组孕妇产前检查依从性高于对照组孕妇,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。可见孕妇采取优生优育宣教,有利于提高产前检查依从性。原因在于优生优育宣教能确保孕产妇身心健康,从而有助于提高育龄期女性对产前检查的重视程度,提高依从性^[14-16]。

本研究数据还发现,研究组孕妇选择自然分娩率高于对照组孕妇,选择剖宫产率低于,差异具有统计学意义($P < 0.05$),且研究组孕妇不良新生儿结局总发生率低于对照组孕妇,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。分析原因主要在于:优生优育宣教能通过营造温馨产前教育场所,加大宣传力度,规范宣教流程,提供专业心理辅导及技术支持,显著提升产前健康教育成果,改善孕妇心理状态,促进孕妇将自然分娩作为首选分娩方式,从而有效降低剖宫产率^[17-18]。另外,伴随我国医疗诊断技术不断进步,妊娠期高血压综合征监护仪、胎心监护、超声等仪器不断更新、改进,产前诊断效能明显提高^[19-21]。而优生优育宣教能提高孕妇产前检查依从性,给予孕妇孕前、孕期及生育后正确指导,通过实施高危人群筛查及随访,做到“早筛查”“早预防”“早治疗”,进而有效排除危险因素,显著降低不良新生儿结局发生率^[22-24]。

综上所述,孕妇采取优生优育宣教,有利于提高产前检查依从性,改善产前检查认知情况、分娩方式意向及心理状态,且

可降低不良新生儿结局发生率。绝大多数孕妇是通过媒体、与周边人群交流等方式获取产前相关知识,但上述渠道缺乏准确性及科学性,因此于今后宣教过程中,应重视主渠道宣传作用,加大主渠道宣传力度。

参 考 文 献

- [1] Hartling L, Dryden DM, Guthrie A, et al. Benefits and harms of treating gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis for the U. S. Preventive services task force and the national institutes of health office of medical applications of research[J]. *Ann Intern Med*, 2013, 159(2): 123-129.
- [2] 万言珍, 张福华, 代玉龙. 孕妇妊娠早期优生优育相关病原体的检测分析及意义[J]. *中华全科医学*, 2016, 14(10): 1723-1725.
- [3] Ajah LO, Ibekwe PC, Onu FA, et al. Evaluation of clinical diagnosis of fetal distress and perinatal outcome in a low resource nigerian setting[J]. *J Clin Diagn Res*, 2016, 10(4): QC8-QC11.
- [4] 王玫, 郭明莉, 罗静, 等. 胎儿畸形的超声诊断效果及对优生优育指导的临床价值[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2018, 26(4): 78-80.
- [5] Ares J, Martín-Nieto A, Díaz-Naya L, et al. Gestational Diabetes Mellitus (GDM): relationship between higher cutoff values for 100 g oral glucose tolerance test (OGTT) and insulin requirement during pregnancy[J]. *Matern Child Health J*, 2017, 21(7): 1488-1492.
- [6] 周丹. 应用看图对话工具对妊娠期糖尿病孕妇进行健康教育的效果评价[J]. *中国护理管理*, 2014, 14(6): 644-647.
- [7] 闫敬梅, 陈淑红, 韩新贞, 等. 基层医院孕妇学校对不同文化层次瘢痕子宫再次妊娠孕妇健康教育效果的观察与分析[J]. *中国医药导刊*, 2015, 17(8): 860-861.
- [8] 孙素丽, 李宏毅, 李歆, 等. 孕妇俱乐部健康教育与个体化营养指导相结合对妊娠结局的影响[J]. *河北医药*, 2016, 38(4): 638-640.
- [9] 王秀宣, 张晓菊. 孕期系统化健康教育对孕妇选择分娩方式及纯母乳喂养的影响[J]. *海南医学*, 2014, 25(7): 1060-1062.
- [10] 马远珠, 郑丽娟, 杨思晓, 等. 广东省孕妇学校健康教育新媒体管理系统建设与应用[J]. *中国健康教育*, 2018, 34(4): 92-94.
- [11] 沐婷玉, 李玉红, 吴丹, 等. 不同阶段孕产妇健康教育需求的质性研究[J]. *解放军护理杂志*, 2018, 35(14): 15-18.
- [12] 罗隽, 郑加永. 健康教育对孕产妇保健知识、行为以及技能的影响[J]. *中国妇幼保健*, 2016, 31(15): 3137-3140.
- [13] 吴佳铭, 赵红, 马良坤. 孕产妇健康教育模式现状[J]. *中国妇幼保健研究*, 2015, 26(5): 1103-1105.
- [14] 王河琴, 叶志英, 周贤妃. Orem 自护理论在妊娠期糖尿病孕妇健康教育中的应用评价[J]. *中国健康教育*, 2015, 31(8): 795-798.
- [15] Gunderson EP, Hedderston MM, Chiang V, et al. Lactation intensity and postpartum maternal glucose tolerance and insulin resistance in women with recent GDM: the SWIFT cohort[J]. *Diabetes Care*, 2012, 35(1): 50-56.
- [16] 谭光明, 王旭辉, 易菁, 等. 孕妇及家属对孕妇学校健康教育知识的评价分析[J]. *中国妇幼保健*, 2017, 32(13): 2843-2845.
- [17] 潘爱琴. 不同健康教育对妊娠期糖尿病孕妇认知行为血糖的效果评价[J]. *实用临床医药杂志*, 2015, 19(24): 179-180.
- [18] 吴筱婷, 周丹, 张新宇. 糖尿病看图对话工具研究及其在妊娠期糖尿病孕妇健康教育中的应用前景[J]. *护理研究*, 2014, 28(5): 515-517.
- [19] 胡波, 马腹婵. 健康教育及饮食护理对妊娠期糖尿病孕妇妊娠结局影响[J]. *中国计划生育学杂志*, 2016, 24(7): 490-493.
- [20] Bhartiya V, Sharma R, Kumar A, et al. Admission cardiotocography: a predictor of neonatal outcome[J]. *J Obstet Gynaecol India*, 2016, 66(Suppl 1): 321-329.
- [21] 卢兴凤, 王益平. "互联网+"孕产妇健康教育的现状与发展[J]. *中国护理管理*, 2017, 17(11): 1560-1563.
- [22] Ryu AJ, Moon HJ, Na JO, et al. The usefulness of the glycosylated hemoglobin level for the diagnosis of gestational diabetes mellitus in the Korean population[J]. *Diabetes Metab J*, 2015, 39(6): 507-511.
- [23] 赵红玲. 孕期系统化健康教育对孕妇分娩方式及纯母乳喂养的影响[J]. *中国妇幼保健*, 2014, 29(36): 5970-5972.
- [24] 黄雪英. 临床路径应用于择期剖宫产孕妇的健康教育干预效果评价[J]. *中国健康教育*, 2014, 30(5): 455-457.

(收稿日期: 2019-07-04)

DOI: 10.3969/j.issn.1672-1993.2020.09.045

· 性教育与性健康 ·

性教育态度问卷的编制

杨静[△] 方刚[△]

北京林业大学心理学系, 北京 100083

【摘要】 目的 结合当前国际主流的性教育观和女性主义教育学的理念, 编制一套针对家长和教育工作者的性教育态度问卷。**方法** 以文献阅读、专家访谈等为基础, 选择2018年参加性教育研讨会的参会人员, 对问卷进行探索性因素分析和验证性因素分析。**结果** 问卷最终确定了23个项目, 由4个维度组成: 性别多元观、性别平等观、性教育观和恋爱与性观。所有题项的信度和各维度的内部一致性系数也高, 但是验证性因素分析的拟合度有待提高。**结论** 本次问卷编制内容效度良好, 能较好地适应当前性教育理念的发展和变化。

【关键词】 性教育理念, 女性主义教育学, 性别多元, 性别角色

【中图分类号】 G479

【文献标识码】 A

[△]【通讯作者】方刚, E-mail: isgs2008@163.com

Formulation of questionnaires about attitude towards sexuality education YANG Jing, FANG Gang[△]. *Department of Psychology, Beijing Forestry University, Beijing 100083, China*

【Abstract】 Objective To compile a set of questionnaire for parents and educators on attitudes towards sexuality education based on the current mainstream international views on sexuality education and the concept of feminist pedagogy. **Methods** Based on literature review and expert interviews, participants of the 2018 sexuality education seminar were selected to conduct exploratory and confirmatory factor analysis on the questionnaire. **Results** The questionnaire was composed of 23 items, grouped into four dimensions: the view of gender diversity, the view of gender equality, the view of sexuality education, and the view of love and sex. The reliability of all items and the internal consistency coefficient of each dimension were also high, but the fitting degree of confirmatory factor analysis needed to be improved. **Conclusions** The content validity of this questionnaire is good and can adapt to the development and change of current sexuality education concept.

【Key words】 Sexuality education concept; Feminist pedagogy; Gender diversity; Gender roles

我国学校性教育一直受到国务院、教育和卫生等部门的高度重视,开展学校性教育在中国具有法律地位。《中国儿童发展纲要(2011-2020年)》明确提出将“性与生殖健康教育纳入义务教育课程体系”,为中小学开展性教育提供了制度保障。世界卫生组织在1975年对性健康下了这样的定义:“性健康是人类的性在身体、情感、智性和社会性几方面健康的整合,能丰富和改善人类的个性、沟通与爱”^[1]。随着心理健康教育在国家教育改革和发展进程中得到越来越多的重视,性教育则成为了学生身心健康不容缺失的重要范畴。

尽管学校性教育具备法律保障和政策护航,但是其开展进程却面临诸多挑战,步伐尤为缓慢。主要的挑战包括性教育观念落后、性教育师资力量薄弱、性教育教材匮乏等。其中,落后的性教育观念是开展性教育最大的阻碍。不仅是家长谈“性”色变,甚至许多的教育工作者都对性教育的本质及内涵有着诸多的误解^[2]。首先,有些人认为“性”的本质属性就是肮脏不洁的,并对其避而远之。其次,这些人对性教育的内容有着片面的理解,以为性教育就是围绕性行为 and 性器官的知识教育,仅仅看到生理知识层面。此外,这些人还担忧性教育的开展会导致首次性行为提前或者不良性行为增加,认为学生不了解“性”才是道德纯洁的表现,错误建立了性教育与性行为的因果关系^[3]。而且,这些人对于性教育的实施对象也有着狭隘的划分,认为性教育就是青春期教育,因此把青春期的孩子看做性教育的重点对象,且存在性别偏见,认为女生比男生更需要接受性教育,弱化了男生性教育的主体性。

性教育理念一直以来存在极大的争议,曾经强势的守贞教育逐渐被摒弃,国际主流的性教育理念融合了女性主义教育学和后现代教育理论的精髓^[4]。“性”的内涵由生理属性的“sex”逐渐扩展为社会属性的“sexuality”,社会性别视角被纳入性教育理念中,且赋权的思想也在教学过程中得到更多体现^[5]。“性”作为一个集合概念,我们应当从生理、心理及社会等多方面去理解。身体发展规律的常识及卫生保健的相关知识是性教育的生理层面;而由生理发展规律带来的自我认识与接纳、自我保护、自我决策以及性心理倾向等,则属于性教育的心理层面;而涉及性别的人际关系及相应的价值观等则属于性教育的社会范畴^[6]。由此可见,性教育实际上是促进孩子身体、心理及人格健康发展与成长的教育。

20世纪70年代以来,西方性别研究一度成为热点,对传统的性别角色观念提出了挑战^[7-8]。自Rossi在1964年提出“双性化”的概念以后,传统的男女二元划分的单维性别角色模式

也被打破^[9],男性化、女性化、双性化和未分化这4种性别角色类型的划分标准得到越来越多的认可^[10]。然而2011年刘电芝等^[11]在调查研究中发现,虽然大学生中“双性化”的群体越来越多,但是传统性别角色的影响依然存在。近年来,有研究者通过实证研究去探讨人类性别角色认知的形成机制,发现“男性阳刚,女性温柔”的认知观念除了身体的客观差异外,还受到文化环境的深刻影响,并在社会建构的过程中形成根深蒂固的刻板印象^[12-13]。由此可见,有关性别的理论研究由来已久,且仍处在不断更新中^[14]。与此同时,随着同性恋、跨性别者等性少数群体不断“去污名化”,性别的多元视角被打开,性别气质的多元性、流动性被学界逐渐认可^[15]。因此,性教育的推广需要对教育者的性别观念及态度进行测评,且亟待一个对发展变化敏感的有效测量工具。

为了更好地推动性教育的实践工作,本研究拟订编制一份适应当下性教育理念的量表,测评家长和教育工作者对性教育的理解和态度。测验内容包括对性本质的认识,对性别多元思想的理解,性别平等意识的建立,以及对性教育实施方式的态度。

1 对象与方法

1.1 研究对象

问卷的实测对象为参加性教育研讨会的所有人员(包括性教育工作者、家长及其他社会人士),共发放174份问卷,回收问卷为137份,回收率为78.7%,剔除无效问卷后获得的有效问卷为102份,有效率为74.5%。总体有效被试的性别比例人数为24(男):75(女):3(其他),年龄范围6岁~59岁。

1.2 研究方法

1.2.1 初测项目的形成 本研究对1名性教育讲师和1名性教育专家进行访谈,根据已有的访谈结果和研究者的维度构想,然后参考文献[8]关于性别角色态度问卷完成了本次问卷的初步编制。初版问卷包括性别多元观、性别平等观、性教育观、恋爱与性共4个维度,邀请一名专家和2位心理学研究生(皆为硕士)提出宝贵的修改意见。考虑到人群对性教育态度的考虑比较隐晦复杂,为了更好地测量人群的真实态度,研究者决定采用李克特5点评分来的方式(1分:完全不赞同,2分:比较不赞同,3分:不确定,4分:比较赞同,5分:完全赞同)。为了使问卷的文字表述更为清楚,避免产生歧义,本研究招募了5名大学生进行试测,并根据反馈进行了文字表述方面的修订。研究者对每个项目的精确表达以及项目所属的维度进行了反复推敲,最终确定了29个初测项目。

1.2.2 问卷施测 问卷选取了性教育研讨会的参会人员174

名,对在场所有与会人员(专家除外)进行了问卷试测。

1.2.3 项目分析 收集、录入数据后,采用极端组检验法,由于有效样本数量102份,采用50%对半分为高低两组,通过独立样本 t 检验,检验高低分组在每个项目的差异,得到量表项目的决断值(CR 值,又称临界比)。检验结果显示,题项组别群体变异相等性的“ F 值”检验中,项目Q1、Q6、Q8、Q10、Q14、Q22、Q24的变异数相等性差异不显著($P>0.05$),此时的“假定方差齐性”所列 t 值均达到0.05的显著性水平,同样说明该问卷各题项有着较高的鉴别力。其余22个题项在高低组别群体变异性的 F 值检验结果中,均达到差异显著。所有,量表各题项均有较好的鉴别度,能够鉴别出不同被试的反应程度。

本研究进一步对所有项目与量表总分进行了相关分析,皮尔逊相关均达到0.001的显著性水平。进一步保证了问卷各项目的鉴别力。

2 结果

2.1 探索性因素分析

对原问卷的29个项目进行探索性因素分析,问卷 $KMO=0.865$,Bartlett球形检验 $P<0.001$,表明适合进行因素分析。运用主成分分析和正交旋转后,得出特征根大于1的公因子共8个。根据项目载荷表,对满足以下3个标准中任意一项的题项进行删除:①项目载荷过低:项目最大载荷 <0.40 。②交叉载荷过高:最大的两个交叉载荷绝对值均 >0.40 。③交叉载荷过于接近:最大两个交叉载荷绝对值之差 <0.20 。根据以上标准删除项目后,剩余4个公因子和17个题项。4个因子的方差累积解释率为60.8%,剩余4个维度上的题项分别为8道、5道、3道和1道。题目在维度上的分布极不均匀,且每个维度下的题项很难融合,与最初的理论假设的4个维度的题项差异较大,命名困难。性教育态度的项目载荷详见表1(只显示大于0.40的载荷)。

表1 性教育态度的项目载荷表

项目	因子1	因子2	因子3	因子4
女性对性的需求是不如男性的	0.79			
给小学生讲性交过程会让他们过早发生性关系	0.76			
工作和家庭发生冲突时,女性应该以家庭为重	0.73			
青春期的孩子都不应该发生性关系	0.69			
相比男生,女生如果发生婚前性行为容易让人看不起	0.65			
那些喜欢穿奇装异服的人可能需要接受心理治疗	0.62			
在家庭重大决定中,男性更能做出理性的决策	0.58			
性别角色差异是先天决定的	0.52			
女性太强,是不好的		0.85		
我认为“男主外,女主内”是一种理想的分工		0.79		
性教育主要是讲性的生理知识		0.73		
爸爸在孩子面前应该更高大威严,妈妈应该更宽容慈爱		0.70		
我觉得同性恋是不对的		0.63		
每个人都有权利决定自己的性			0.78	
中学生能够学会如何处理恋情			0.75	
跨性别人群是完全正常的人			0.54	
如果对对方足够信任,性爱中是可以不使用安全套的				0.82

2.2 验证性因素分析

在因素分析的基础上,结合最初的理论建构对4个维度的题项进行了一定程度的调整,保留了23个题目,发现模型拟合结构有部分指标不太理想,相关的模型拟合参数详见表2。

表2 验证性分析的拟合参数

拟合指标	CMIN/DF	CFI	TLI	NFI	RMSEA
拟合参数	2.23	0.75	0.72	0.63	0.11

2.3 信度检验

对问卷的各个维度及总问卷的信度进行分析,得到各维度的克隆巴赫 α 值在0.65~0.83之间,总问卷的 α 值为0.91,表明其内部一致性较高,且具有较好的信度。问卷信度分析详见表3。

表3 问卷的信度分析

指标	性别多元观	性别平等观	性教育观	恋爱与性	总问卷
Cronbach α	0.77	0.83	0.73	0.65	0.91

2.4 效度检验

2.4.1 内容效度 问卷参考了前任的性别角色态度问卷,采访了性教育专家学者,且基于现当代科学的性教育理论基础,其中以赋权型性教育理论基础为主,提出了以上4个维度。并根据1名专家和3名硕士研究生的意见反馈进行删减和语义修改,以保证问卷具有良好的内容效度。

2.4.2 结构效度 本问卷验证性因素分析结果显示,部分拟合参数不够理想,结构效度存在不完美之处。验证性因素分析的信度与理论建构存在不一致性,使得问卷维度的划分目前存在不合理之处。

3 讨论

本研究从国内性教育普及困难的现状出发,发现性教育理念的落后是导致其困境的主要原因。受后现代思潮和女性主义的影响,学校的教学观念开始发生转变,主张打破传统教学中教师的权威地位和固有的知识文化体系,尊重学生的主体地位和个人经验^[16-17]。这对教育工作者的理念转变有着很大的影响,而本研究在性教育观这一维度上较好地体现了这一观念。随着国内外有关性别多元和性别角色的研究逐步深入,社会性别的理念在不断更新的同时,也要求家长和性教育工作者

的观念与时俱进,这在本问卷编制过程中也得到较多体现^[18]。

该问卷所有题项的信度较好,各维度的内部一致性系数也高。但是验证性因素分析的拟合度不够理想,其观测数据不能很好地支持探索性因素分析的模型结构,各个维度的题项分布也存在不均匀的地方。导致此结果的主要原因,可能是采用线下纸质问卷发放的形式,问卷扩散程度不够,样本数量不足。后期需扩大样本量,对问卷进行多次施测和修订以期完善。

本次问卷施测是在研讨会其间,施测对象主要是参会的社会人士,且不再是普通大学生,被试群体代表性有所提高。但是由于其中60%都是接受过大量性教育培训的专业人员,同质性较高。此外,由于年龄跨度较大,若采取分层抽样,被试群体可能会有更好的代表性。

此外,在问卷编制的过程中,有些题项具有较为明显的暗示倾向,尤其是其中关于性别平等的维度,如“工作与家庭发生冲突时,女性应该以家庭为重。”这里面有一个明显的性别不平等的暗示,使得被试在答题时对性别平等主义格外敏感,增加了被试受社会赞许性影响的可能性,故而很难如实反映被试的内隐态度,会影响性教育态度研究的信度和效度。

综上所述,该问卷最终确定为23道项目,分为4个维度:性别多元观、性别平等观、性教育观、恋爱与性,内部一致性较高,且基本符合最初的理论建构。

参 考 文 献

- [1] 刘文利,元英.我国中小学性教育政策回顾(1984~2016)[J].教育与教学研究,2017,31(7):44-55.
- [2] 覃恺洋,汤永隆,翁玲玲.重庆市父母性教育态度对青少年性知识的影响[J].中国学校卫生,2017,38(4):512-515.
- [3] 张祥荣,梁音,龙兴云.国家家长的性教育认知与理念更新[J].现代交际,2018(19):156-158.
- [4] 方刚.赋权型性教育:给孩子好的性教育[M].北京:中国劳动社

会保障出版社,2018:93-97.

- [5] Eagly AH,Wood W. The nature-nurture debates;25 years of challenges in understanding the psychology of gender[J]. Perspectives on Psychological Science,2013,8(3):340-357.
- [6] 王国芳,郭雯.西方女性心理学近十年的研究回顾与展望[J].心理科学,2013,36(5):1237-1241.
- [7] Paul HH,Perry-Jenkins M. Parents' gender ideology and gendered behavior as predictors of children's gender-role attitudes:A longitudinal exploration[J]. Sex Roles,2016,74(11-12):527-542.
- [8] Roberto AJ,Li KJ. (2016). Gender roles:a sociological perspective[J]. Yale J Biol Med,2016,89(2):272.
- [9] 郭爱妹,张雷.西方性别角色态度研究述评[J].山东师大学报(社会科学版),2000(5):73-76.
- [10] 钱铭怡,张光健,罗珊红,等.大学生性别角色量表(CSRI)的编制[J].心理学报,2000,32(1):99-104.
- [11] 刘电芝,黄会欣,贾凤芹,等.新编大学生性别角色量表揭示性别角色变迁[J].心理学报,2011,43(6):639-649.
- [12] 段瑶瑶.社会转型期女性性别角色的转变——关于“女汉子”现象的研究[D].济南:山东大学,2016.
- [13] 易仲怡,杨文登,叶浩生.具身认知视角下软硬触觉经验对性别角色认知的影响[J].心理学报,2018,50(7):793-802.
- [14] 曹佳.性别角色类型与性别角色态度的相关研究[D].南京:南京师范大学,2008.
- [15] 方刚.多元的性/别[M].济南:山东人民出版社,2012:134-156.
- [16] 张珊珊,谢晋宇,吴敏.“蜜糖裹砒霜”:善意性别偏见对女性生涯发展的影响[J].心理科学进展,2019,27(8):1478-1488.
- [17] 刘晶,谷峪.女性主义批判理论及其对教育的影响[J].外国教育研究,2009(12):18-21.
- [18] 方刚,董晓莹.中学性教育的不足与努力方向:基于对“全国中学性教育优秀教案评比”的分析[J].中国性科学,2015,24(2):95-98.

(收稿日期:2019-08-27)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2020.09.046

· 性人文社会科学 ·

2014年—2018年山东省某县梅毒检出率分析

朱运涛¹ 高旭¹ 王妹² 孙启军³ 张艳红^{4△}

1 金乡人民医院检验科,山东 金乡 272200

2 宏大医院检验科,山东 金乡 272200

3 金乡人民医院皮肤科,山东 金乡 272200

4 金乡人民医院麻醉科,山东 金乡 272200

【摘要】 目的 统计分析山东省某县5年来梅毒检出率特点,为梅毒防控提供依据。方法 选取2014年1月1日至2018年12月31日山东省某县梅毒上报点(金乡人民医院和宏大医院)报告的1147例新确诊梅毒患者数据作回顾性分析。从患者性别、年龄、居住地和季节性因素进行分析。结果 某县梅毒检出者年龄($\chi^2=307.668, P<0.001$),居住地($\chi^2=297.714, P<0.001$)、季节($\chi^2=97.334, P<0.001$)等方面比较,差异具有统计学意义;55岁之后的男性梅毒检出率较高,女性19岁~55岁人群检出率较低,城市人群的检出率最高,其次是城乡结合部,农村最低;夏季的检出率高于其他季节。结论 某县的梅毒检出率存在性别、

△【通讯作者】张艳红,E-mail:Renzyt@163.com

年龄、地区和季节差异,控制该地区梅毒传播,应依据其检出率特点有针对性地采取相关措施。

【关键词】 梅毒;检出率;防控

【中图分类号】 R-05

【文献标识码】 A

Survey of syphilis detection rate in a county of Shandong province from 2014 to 2018 ZHU Yuntao¹, GAO Xu¹, WANG Shu², SUN Qijun³, ZHANG Yanhong^{4△}. 1. Clinical Laboratory, Jinxiang County People's Hospital, Jinxiang 272200, Shandong, China; 2. Laboratory Department, Hongda Hospital, Jinxiang 272200, Shandong, China; 3. Dermatology Department, Jinxiang People's Hospital, Jinxiang 272200, Shandong, China; 4. Department of Anesthesiology, Jinxiang County People's Hospital, Jinxiang 272200, Shandong, China

【Abstract】 **Objective** To analyze the characteristics of the detection rate of syphilis in a county of Shandong province in the past five years, so as to provide evidences for the prevention and control of syphilis.

Methods New data of 1147 newly diagnosed syphilis patients reported by syphilis reporting points (Jinxiang People's Hospital and Hongda hospital) in a county of Shandong Province from January 1, 2014 to December 31, 2018 were analyzed retrospectively. From the patient's gender, age, residence, seasonal factors were analyzed.

Results There were statistically significant differences in the detection rate among different ages ($\chi^2 = 307.668, P < 0.001$), residences ($\chi^2 = 297.714, P < 0.001$), seasons ($\chi^2 = 97.334, P < 0.001$) and other aspects in a county. The detection rate of syphilis was higher in males after 55 years old, lower in females between 19 and 55 years old, highest in urban population, followed by the urban-rural fringe and lowest in rural areas. The incidence of new diseases in summer was the highest. **Conclusions** There are statistically significant differences in the detection rate among different genders, ages, regions and seasons in the county. Therefore, relevant measures should be taken according to the characteristics of the detection rate to control the spread of syphilis in this area.

【Key words】 Syphilis; Detection rate; Prevention and control

梅毒是世界范围内普遍存在的一种性传播疾病^[1],世界卫生组织估计每年约1 200万新发病例^[2]。梅毒累计多个组织和器官,如不治疗,可引起不可逆的神经损害和心血管并发症,梅毒螺旋体感染妊娠期孕妇后,通过胎盘传播给婴儿,引起先天性梅毒,给社会带来负担^[3]。控制梅毒传播,依赖于精准的流行病学分析。目前梅毒的流行病学研究中,研究人群多为城市居民^[4,5],我国农村人口基数大,县级医院患者多来源于农村,为此,本研究回顾性分析了5年来山东省某县梅毒新发病例,为控制县域梅毒传播提供精确数据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2014年1月1日至2018年12月31日山东省某县梅毒上报点(金乡人民医院和宏大医院)报告的1 147例新确诊梅毒患者的临床资料进行回顾性分析。

1.2 方法和试剂

就诊患者通过甲苯胺红不加热试验(TRUST)、酶联免疫吸附试验(ELISA)、梅毒螺旋体颗粒凝集试验(TPPA)进行梅毒血清学检测,由皮肤科医生依据其临床特点及血清学检查结果进行诊断。ELISA试剂购自厦门英科新创生物有限公司,TPPA试剂购自富士瑞必欧株式会社,TRUST源于上海荣盛生物技术有限公司,按试剂说明书进行操作,所有试剂三证齐全,效期内使用,医疗人员均培训合格获得相关授权。

1.3 诊断标准

按照《WS 273-2007 梅毒诊断标准》及《GB WS 273-2018》梅毒诊断标准^[6-7],由培训合格的皮肤科医生进行判定。

1.4 统计学处理

采用SPSS 25.0统计分析软件对相关数据进行统计分析。计数资料采用 χ^2 检验,以频数(百分数)[$n(\%)$]表示; $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 2014年—2018年山东省某县人群中各年龄段梅毒新发病例情况的比较

2014年—2018年,从19 9601例患者中发现新发梅毒1 147例,各年龄段梅毒发病率比较,差异具有统计学意义($\chi^2 = 97.334, P < 0.001$)。具体结果详见表1。

2.2 不同性别各年龄段梅毒检出率情况的比较

不同性别各年龄段梅毒检出率比较,差异具有统计学意义,男($\chi^2 = 407.631, P < 0.001$),女($\chi^2 = 16.970, P < 0.001$),55岁之后的男性检出率相对较高,女性19岁~55岁年龄段检出率相对较低。具体结果详见表1。

表1 不同性别各年龄段梅毒发病情况的比较 [$n(\%)$]

性别	年龄(岁)	新发病例数	检查人数	χ^2 值	P 值
男	0~18	11(0.17)	6 298	407.631	0.001
	19~55	151(0.21)	71 871		
	≥56	423(1.23)	34 306		
合计		585(0.52)	112 475		
女	0~18	26(0.83)	3 136	16.97	0.001
	19~55	230(0.50)	45 879		
	≥56	306(0.80)	38 111		
合计		562(0.65)	87 126		

2.3 不同年龄段梅毒发病率性别差异

不同年龄段、不同性别梅毒发病率存在差异,0岁~18岁和19岁~55岁,女性发病率高于男性,差异具有统计学意义($\chi^2 = 22.951, P < 0.001$; $\chi^2 = 73.636, P < 0.001$),56岁之后,男性发病率高于女性,差异具有统计学意义($\chi^2 = 33.514, P < 0.001$)。具体结果详见表2。

表2 不同性别检出率比较[n(%)]

年龄(岁)	新发病例数		χ^2 值	P值
	男	女		
0~18	11(0.17)	26(0.83)	22.951	0.001
19~55	151(0.21)	230(0.50)	73.636	0.001
≥56	423(1.23)	306(0.80)	33.514	0.001
合计	585(0.52)	562(0.65)	307.668	0.001

2.4 不同地区发病率比较

梅毒发病率不同地区比较,差异具有统计学意义($\chi^2 = 297.714, P < 0.001$),城区发病率最高,城乡结合部次之,农村人口的发病率最低。具体结果详见表3。

表3 不同地区梅毒发病情况的比较[n(%)]

地区	新发病例数	未发病人数	合计	χ^2 值	P值
县城	176(1.68)	10 329(98.32)	10 505	297.714	0.001
城乡	540(0.85)	62 761(99.15)	63 301		
农村	560(0.45)	125 235(99.55)	125 795		
合计	1 276(0.64)	198 325(99.36)	199 601		

2.5 不同季节发病率比较

梅毒发病率不同季节比较,差异具有统计学意义($\chi^2 = 97.334, P < 0.001$),夏季的发病率最高,其次为春季,秋冬季的发病率较低。具体结果详见表4。

表4 不同季节梅毒发病情况的比较[n(%)]

时间	新发病例数	未发病人数	合计	χ^2 值	P值
春季	85(0.23)	36 206(99.77)	36 291	97.334	0.001
夏季	184(0.38)	48 204(99.62)	48 388		
秋季	68(0.12)	54 369(99.88)	54 437		
冬季	88(0.15)	60 397(99.85)	60 485		
合计	425(0.21)	199 176(99.79)	199 601		

3 讨论

梅毒是由梅毒螺旋体引起的,传染性极强的性传播疾病,病程长、临床表现多样,容易漏诊和误诊^[8]。感染梅毒后,临床症状轻微或者很快消失,因此有很多梅毒患者未及时就医,成为传染源,虽然国家要求术前血清学常规筛查梅毒,使梅毒的诊断率有了提升^[9],然而近年来,我国梅毒发病率呈上升趋势,已成为重大的公共卫生问题和社会问题^[10],梅毒的预防和控制任务仍很艰巨。随着性观念的开放,年轻人高风险性行为使得梅毒的新发病例高居不下^[11-12],仅在2018年我国就有47余万新发病例,每10万人就有34例梅毒患者^[13]。

本研究对梅毒新发病例进行了性别、年龄、所在地区及发病季节进行了研究。发现发病率最高为56岁后的男性人群,可能是56岁之后,女性已绝经,性要求降低,56岁左右男性婚外性行为增多^[14],但性防范知识匮乏,在进行婚外性行为时,不使用避孕套等防护用具,易被感染梅毒^[15]。女性人群中,19岁~55岁阶段的发病率最低,这部分人群,也是国家通过婚检和孕检等方式健康建档、普及健康知识所针对的重点人群,证明国家可以通过制定相关政策预防和控制梅毒。我们发现,梅毒的发病存在季节差异,夏季发病率高于其他季节,可能与夏季人户外活动时间长,衣着少,实施卖淫嫖娼行为便利有关。本研究中,县城梅毒检出率高于城乡结合部,农村的发病率最低,这可能与流动人口的

比率大小有关。有研究指出,由于流动人口的性工作者比例高,所以流动人口的梅毒发病率高于当地居民^[16]。

有学者通过预测模型发现,如不进行有效的干预,我国的梅毒预测发病率将持续上升^[17]。控制梅毒传播,除了提升人们的防范知识外,还应针对高危人群进行控制^[18]。我们建议应重点对56岁之后人群普及性知识,宣传性防护知识,告知正确使用安全套;在流动人口多的地区,应开展梅毒的普查建档;此外,执法部门应在夏季加大突击检查力度,打击卖淫嫖娼,以减少梅毒的传播。

参 考 文 献

- [1] Roberts CP, Klausner JD. Global challenges in human immunodeficiency virus and syphilis co-infection among men who have sex with men[J]. Expert Rev Anti Infect Ther, 2016, 14(11): 1037-1046.
- [2] Kaur G, Kaur P. Syphilis testing in blood donors: an update. [J]. Blood Transfus, 2015, 13(2): 197-204.
- [3] Rd HE. Syphilis[J]. Lancet, 2017, 389(10078): 1550-1557.
- [4] 张美英, 张海泉, 苏新法. 滨州市2010-2016年梅毒流行情况分析[J]. 中国艾滋病性病, 2017, 23(9): 863-864.
- [5] 王春萍, 韩卓旭, 李继钊. 威海市2010-2017年老年梅毒病人流行病学分析[J]. 中国艾滋病性病, 2019, 25(1): 85-89.
- [6] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. WS 273-2007 梅毒诊断标准[EB/OL]. (2015-08-18) [2019-08-11]. <https://wenku.baidu.com/view/fda1a47f5335a8103d2201a.html>.
- [7] 中华人民共和国国家卫生和计划生育委员会. WS 273-2018 梅毒诊断标准[EB/OL]. (2018-03-06) [2019-08-11]. <http://guide.medlive.cn/guideline/15831>.
- [8] 梁国钧. 医疗机构梅毒诊疗的规范服务[J]. 中国艾滋病性病, 2016, 22(5): 398-400.
- [9] Herman RCP, Kalil Céla LPVK, Vinícius PHR. Secondary syphilis: the great imitator can't be forgotten[J]. Rev Assoc Med Bras, 2017, 63(6): 481-483.
- [10] 韦善求, 谢智光, 陆劲. 联合应用多种血清学方法检测高危人群梅毒[J]. 中华医院感染学杂志, 2009, 19(15): 2061-2063.
- [11] Da M, Leonardo RS, Rosa D, et al. Syphilis prevalence and risk factors among young men presenting to the Brazilian Army in 2016[J]. Medicine, 2018, 97(47): e13309.
- [12] Holtz TH, Wimsat W, Mock PA, et al. Why we need pre-exposure prophylaxis: incident HIV and syphilis among men, and transgender women, who have sex with men, Bangkok, Thailand, 2005-2015[J]. Int J STD AIDS, 2019, 30(5): 430-439.
- [13] 中国疾病预防控制中心. 2017年全国法定传染病疫情概况[EB/OL]. (2018-02-26) [2019-03-15]. <http://www.nhc.gov.cn/jkj/s3578/201802/de926db046749abb7b0a8e23d929104.shtml>.
- [14] 魏娟, 程江, 张丽翠. 某综合医院1620例梅毒感染者检出情况分析[J]. 中国卫生检验杂志, 2014, 24(18): 2675-2677.
- [15] Yusha T, Chen MY, Tucker JD, et al. A Nationwide spatiotemporal analysis of syphilis over 21 years and implications for prevention and control in China[J]. Clin Infect Dis, 2019, 20(1): 1.
- [16] 叶恋花, 黄永香, 陈丽华, 等. 深圳市宝安区石岩街道2012-2015年艾滋病哨点监测分析[J]. 医学动物防制, 2016, 32(12): 1361-1363, 1366.
- [17] Ye XJ, Liu ZY. Trends in the epidemiology of sexually transmitted disease, acquired immune deficiency syndrome (AIDS), gonorrhea, and syphilis, in the 31 provinces of mainland China[J]. Med Sci Monit, 2019, 25: 5657-5665.
- [18] 黄燕惠, 刘开钳, 黄志明, 等. 深圳市宝安区重点干预人群梅毒知识知晓率的现况调查[J]. 中国皮肤性病杂志, 2017, 31(6): 636-640, 670.

(收稿日期: 2019-08-11)