

# 目次

2021年11月 第30卷 第11期(总第262期)

## 卷首语

中国共产党领导下的性学与性教育百年发展回顾..... 童立

## 论著

### ·男科与性医学·

- 雷公藤多苷对小鼠生殖毒性机制的转录组学研究..... 管斯琪 何军琴 王景尚 董雷 祝雨田(1)
- 肌醇治疗不育男性有效性的 Meta 分析 ..... 张国忠 胡艳梅 杨宗富(5)
- 性治疗联合真空负压水气动气气泡按摩在临时性射精障碍中的应用研究  
..... 高庆强 郑淑娟 余文 徐杨 宋涛 韩友峰 徐志鹏 戴玉田(8)
- 肥胖与精液质量及精浆肿瘤标志物的相关性研究..... 邓佩佩 马婧 宫雅雯 孙博 黄鑫 王树松(11)
- 改良经尿道前列腺电切术对体积 >80mL 良性前列腺增生患者逼尿肌稳定性的  
影响..... 黄克岭 孙新光 王伟 于艳辉(15)
- 广东地区男性生育力保存肿瘤患者来源分析  
..... 叶桂芳 舒小妹 罗璐璐 林维新 伍欣 钟恺欣 王奇玲(18)
- 密度梯度离心中离心力和时间对精子回收率的影响分析  
..... 马国燕 张志革 贾亚男 关俊玮 乔少彬(21)
- 特发性低促性腺激素性性腺功能减退症 2 例临床观察..... 张换换 陈慧(23)
- 非梗阻性无精子症检测指标对显微取精获精结局的预测价值..... 赵唤 孙洪英(27)
- 经尿道双波长激光前列腺汽化术对良性前列腺增生患者性功能的影响..... 孙杨 刘洋 王绍平(30)
- 老年良性前列腺增生患者术后性功能障碍发生的风险预测模型构建研究  
..... 王健宇 汪飞 薛荣波 刘凯 冯越(33)
- 精索静脉曲张青年患者采用不同手术干预后的精液质量比较..... 祁晓燕 张明华 杨小利 徐春萍(36)

### ·妇科与生殖医学·

- 人脐间充质干细胞外泌体调控 Fascin-1 介导的自噬对子宫内膜癌细胞生长  
和转移的调控研究..... 周明 付玉兰 许昭 刘俊丽(40)
- 前置胎盘患者血清和胎盘组织中 miR-1233 的表达及临床意义 ..... 詹文彬 向雪芹 邓玉艳(43)
- 妊娠晚期孕妇生殖道多耐药 B 族链球菌基因型鉴定及 B 族链球菌阳性与母婴结局的  
相关性分析..... 孙雪晶 张静 于丽玲 孙艳利 舒静 魏娜 周林 席作明(47)
- 细菌性阴道病患者的加德纳菌临床分离株对苦参凝胶和甲硝唑的敏感性分析  
..... 范琳媛 白会会 宗晓楠 张展 李婷 刘朝晖(51)
- 抗苗勒管激素水平对行体外受精-胚胎移植辅助受孕患者卵巢反应性的预测价值  
研究..... 孙海茹 冀雪霞 苏辉 王磊 苗艳梅 吴洋洋(54)
- 基于常规超声与超声弹性成像技术的列线图预测乳腺癌腋窝淋巴结转移的价值  
..... 杨秋晔 林壮腾 叶小露(57)
- 氟比洛芬酯辅助舒芬太尼对老年宫颈癌患者术后早期认知功能障碍发生率的影响  
..... 董天鑫 高树强 张云鹏 李艳 张德利(60)
- 浆液性卵巢癌组织 miR-105-5p 表达变化及临床意义 ..... 陈宏丽 孙娇娇 胡邗琚(64)
- 产后 72h 乳汁分泌量的影响因素分析..... 韩兴思 郝俊兰 王俊茹 王晶(67)
- 性激素结合球蛋白与多囊卵巢综合征相关性的研究进展..... 张森 郑晶(71)

初产妇产后发生性功能障碍的影响因素及其列线图风险模型的构建·····	赵园园	雷刘燕	张恩悦(74)
子宫内膜异位症不孕女性患者夫精人工授精助孕后发生自发性早产的相关因素 及预测模型构建·····	叶林	王德珠	朱霜 陈政红 陈万美(77)
宫腔镜组织切除系统结合黄体酮软胶囊对子宫内膜息肉患者增殖细胞核抗原蛋白 表达的影响·····	吕昕瞳	吕静	古立红(80)
腹腔镜治疗休克型异位妊娠患者临床疗效的 Meta 分析 ·····	金荣	曹霞	巢夏芬 吴雪琴 冯莉(84)
miR-875-5p 靶向基质抗原 2 对宫颈癌细胞迁移及侵袭行为的影响 ·····	何德娇	梁华	欧阳晓飞 凌娜 李小丽 梁轶岚(89)
木犀草素对卵巢癌顺铂和细胞凋亡相关蛋白的影响·····	卢利新	朱慧莉	谢斌(93)
分泌型卷曲相关蛋白 5、长链非编码 RNA 人肺腺癌转移相关转录本、脂肪因子网膜 蛋白-1 在妊娠糖尿病患者中的表达及其对妊娠结局的预测价值 ·····	鞠佳桂	易敏	(96)
复发性流产患者吡啶胺 2,3-双加氧酶及 CD56、CD163 表达分析 ·····	聂柏林	李秀琴	孙少华(100)
盆底修复重建手术联合电刺激对中重度盆底功能障碍的临床疗效及对盆底肌力、 肌电和尿流动力学的影响 ·····	周娟	沈兰兰	王君(103)
妊娠初期 Th 细胞因子与妊娠期糖尿病发生的相关性及对产后糖代谢异常的预测 效能研究 ·····	蒋燕红	董娟	石慧芬(107)
<b>· 中医性学 ·</b>			
云南地区精液不液化患者的中医体质类型分布规律调查 ·····	马栋	覃鹏	鲁晓玲 钟晓君 袁卓珺(111)
早泄从痰论治 ·····	刘建国	李姣姣	(113)
中医外治法治疗男性不育症的研究进展 ·····	王相云	仲崇副	张超 吕东方 高兆旺(116)
基于“男子胞”理论辨治慢性前列腺炎 ·····	余妙华	臧春柳	韩福谦 史春合 杨扬 苑坤娜(119)
四逆清带汤治疗湿热瘀阻型盆腔炎性疾病后遗症慢性盆腔痛的疗效观察 ···	陈苗苗	胡欣欣	高楚楚(122)
三阴交、合谷穴揸针联合关元穴灸法对药物流产患者的临床疗效研究·····	李虹虹	林雯雯	张丽霞(125)
扶正排毒祛湿汤治疗宫颈上皮内瘤变 I 级伴持续高危型人乳头瘤病毒感染的临床 研究 ·····	孙军华	焦晓云	李瑾 王伟(128)
显微镜下精索静脉结扎术联合麒麟丸治疗精索静脉曲张的疗效观察 ·····	徐涛	俞保柱	(131)
加味当归芍药散联合抗生素治疗湿热瘀结型慢性盆腔炎患者的疗效及对免疫 功能的影响 ·····	张浩		(134)
阴虚体质早期先兆流产患者的中西医结合疗效观察 ·····	单伟斌	盖其婷	邢莹莹(138)
<b>· 皮肤性病学 ·</b>			
基于决策曲线分析血清白细胞介素-12、转化生长因子-β1 水平对尖锐湿疣患者 5-氨基酮戊酸光动力疗法治疗后复发的影响 ·····	王雨馨	王芳	杨晓晶 李文海(142)
行为分阶段转变理论护理对艾滋病患者自我管理效能、遵医行为及生活质量的 影响 ·····	吴珍珍	李雪梅	刘锦峰 袁佳洋(145)
普外科梅毒初筛阳性患者对梅毒相关知识的知晓状况及影响因素分析 ·····	金慧莉	丁莉莉	(148)
<b>· 性教育与性健康 ·</b>			
贵州地区特殊儿童性教育需求现状与性教育干预研究 ·····			夏卉芳(151)
某高校女大学生性观念和性知识水平现状分析 ·····	李红飞	方水婷	(154)
<b>· 性人文社会科学 ·</b>			
男性生育力保存的现状和伦理思考 ·····	许灵波	刘海飞	沈豪飞 常晓英 张学红 张爱萍(158)

# CONTENTS

November 2021 Vol. 30 No. 11 (Total No. 262)

## Commentary

Review on the 100 years of development of sexology and sex education under the leadership  
of the Communist Party of China ..... TONG Li

## Academic Articles

### • Andrology and Sexual Medicine •

- The mechanism of Glycosides of *Tripterygium wilfordii* Hook. f. on reproductive toxicity of mice  
based on transcriptomics ..... GUAN Siqi, HE Junqin, WANG Jingshang, DONG Lei, ZHU Yutian( 1 )
- Efficacy of myo-inositol in the treatment of infertile men:a Meta-analysis ..... ZHANG Guozhong, HU Yanmei, YANG Zongfu( 5 )
- Application of sexual therapy combined with vacuum negative pressure hydro pneumatic/pneumatic bubble  
massage in male temporary ejaculation failure ..... GAO Qingqiang, ZHENG Shujian, YU Wen, XU Yang,  
SONG Tao, HAN Youfeng, XU Zhipeng, DAI Yutian( 8 )
- Correlation of obesity with semen quality and seminal plasma tumor markers  
..... DENG Peipei, MA Jing, GONG Yawen, SUN Bo, HUANG Xin, WANG Shusong(11)
- The effect of modified TURP on the stability of detrusor in patients with benign prostatic hyperplasia  
with a volume greater than 80mL ..... HUANG Keling, SUN Xinguang, WANG Wei, YU Yanhui(15)
- Source analysis of fertility preservation of male cancer patients in Guangdong  
..... YE Guifang, SHU Xiaomei, LUO Lulu, LIN Weixin, WU Xin, ZHONG Kaixin, WANG Qiling(18)
- Analysis of the influence of centrifugal force and time on sperm recovery in density gradient centrifugation  
..... MA Guoyan, ZHANG Zhige, JIA Ya'nan, GUAN Junwei, QIAO Shaobin(21)
- Clinical observation of 2 cases of idiopathic hypogonadotropin hypogonadism ..... ZHANG Huanhuan, CHEN Hui(23)
- Predictive value of non-obstructive azoospermia index on the outcome of microscopic sperm retrieval  
..... ZHAO Huan, SUN Hongying(27)
- Effect of transurethral dual-wavelength laser vaporization of prostate on sexual function in patients  
with benign prostatic hyperplasia ..... SUN Yang, LIU Yang, WANG Shaoping(30)
- Construction of risk prediction model for postoperative sexual dysfunction in elderly patients with benign  
prostatic hyperplasia ..... WANG Jianyu, WANG Fei, XUE Rongbo, LIU Kai, FENG Yue(33)
- Comparison of semen quality after different surgical interventions for varicocele in young patients  
..... QI Xiaoyan, ZHANG Minghua, YANG Xiaoli, XU Chunping(36)

### • Gynecology and Reproductive Medicine •

- Human umbilical mesenchymal stem cell exosomes regulate Fascin-1-mediated autophagy to regulate the growth  
and metastasis of endometrial cancer cells. .... ZHOU Ming, FU Yulan, XU Zhao, LIU Junli(40)
- Expression and clinical significance of miR-1233 in serum and placental tissue of patients with placenta previa  
..... ZHAN Wenbin, XIANG Xueqin, DENG Yuyan(43)
- The genotypes identification of multidrug-resistant group B streptococcus in the reproductive tract of pregnant  
women in the third trimester and the correlation between and positive group B and maternal and  
fetal outcomes ..... SUN Xuejing, ZHANG Jing, YU Liling, SUN Yanli, SHU Jing, WEI Na, ZHOU Lin, XI Zuoming(47)
- Sensitivity analysis of *Gardnerella vaginalis* clinical isolates of bacterial vaginosis to Kushen gel and  
metronidazole ..... FAN Linyuan, BAI Huihui, ZONG Xiaonan, ZHANG Zhan, LI Ting, LIU Zhaohui(51)
- Predictive value of different AMH on ovarian response in patients receiving IVF-ET treatment  
..... SUN Hairu, JI Xuexia, SU Hui, WANG Lei, MIAO Yanmei, WU Yangyang(54)
- The application value of a nomogram based on conventional ultrasound and ultrasound elastography for  
predicting axillary lymph node metastasis of breast cancer ..... YANG Qiuye, LIN Zhuangteng, YE Xiaolu(57)
- Effect of flurbiprofen axetil assisted sufentanil on the incidence of early postoperative cognitive dysfunction in  
elderly patients with cervical cancer ..... DONG Tianxin, GAO Shuqiang, ZHANG Yunpeng, LI Yan, ZHANG Deli(60)
- The expression change and clinical significance of miR-105-5p in serous ovarian cancer  
..... CHEN Hongli, SUN Jiaojiao, HU Zhijun(64)
- Factors affecting breast milk secretion at 72 hours after delivery ..... HAN Xingsi, HAO Junlan, WANG Junru, WANG Jing(67)
- Research progress on the relationship between sex hormone-binding globulin and polycystic ovary syndrome  
..... ZHANG Miao, ZHENG Jing(71)
- Influencing factors of postpartum female sexual dysfunction in primiparas and construction of its nomogram risk  
model ..... ZHAO Yuanyuan, LEI Liuyan, ZHANG Enyue(74)

- Related factors and prediction model of spontaneous preterm birth after artificial insemination by husband  
in infertile women with endometriosis ..... *YE Lin, WANG Dezhu, ZHU Shuang, CHEN Zhenghong, CHEN Wanmei*(77)
- Effects of hysteroscopic tissue resection system combined with progesterone soft capsule on Ki-67 expression  
in patients with endometrial polyps ..... *LYU Xintong, LYU Jing, GU Lihong*(80)
- Clinical efficacy of laparoscopy in the treatment of shock-type ectopic pregnancy: a Meta-analysis  
..... *JIN Rong, CAO Xia, CHAO Xiafen, WU Xueqin, FENG Li*(84)
- Effects of miR-875-5p targeting STAG2 on the migration and invasion behavior of cervical cancer cells  
..... *HE Dejiao, LIANG Hua, OUYANG Xiaofei, LING Na, LI Xiaoli, LIANG Yilan*(89)
- Effects of luteolin on cisplatin and apoptosis-related proteins in ovarian cancer ..... *LU Lixin, ZHU Huili, XIE Bin*(93)
- Expression of secreted frizzled related protein 5, long non-coding RNA transcripts associated with metastasis  
in human lung adenocarcinoma and adipokine retinal protein-1 in gestational diabetes mellitus and their  
predictive value for pregnancy outcome ..... *JU Jiagui, YI Min*(96)
- Analysis of the expression of indoleamine 2,3-dioxygenase, CD56 and CD163 in patients with recurrent  
spontaneous abortion ..... *NIE Bolin, LI Xiuqin, SUN Shaohua*(100)
- Clinical effect of Prolift pelvic floor reconstruction combined with electrical stimulation on moderate to severe  
pelvic floor dysfunction and its effect on pelvic floor muscle strength, electromyography and urodynamics  
..... *ZHOU Juan, SHEN Lanlan, WANG Jun*(103)
- Correlation between T helper cell cytokines in early pregnancy and the occurrence of gestational diabetes mellitus  
and the prediction of abnormal postpartum glucose metabolism ..... *JIANG Yanhong, DONG Juan, SHI Huifen*(107)

### • Sexology of Traditional Chinese Medicine •

- An investigation on the distribution of TCM constitution types in patients with non-liquefaction of semen  
in Yunnan ..... *MA Dong, QIN Peng, LU Xiaoling, ZHONG Xiaojun, YUAN Zhuojun*(111)
- Premature ejaculation is treated from sputum ..... *LIU Jianguo, LI Jiaojiao*(113)
- Research progress of TCM external treatment on male infertility  
..... *WANG Xiangyun, ZHONG Chongfu, ZHANG Chao, LYU Dongfang, GAO Zhaowang*(116)
- Treatment of chronic prostatitis based on the theory of "Nanzibao"  
..... *SHE Miaohua, ZANG Chunliu, HAN Fuqian, SHI Chunhe, YANG Yang, YUAN Kunna*(119)
- Observation on the curative effect of Sini Qingdai Decoction in the treatment of chronic pelvic pain with  
sequelae of damp-heat stasis type pelvic inflammatory disease ..... *CHEN Miaomiao, HU Xinxin, GAO Chuchu*(122)
- Clinical effect of acupuncture at Sanyinjiao and Hegu combined with moxibustion at Guanyuan on medical  
abortion ..... *LI Honghong, LIN Wenwen, ZHANG Lixia*(125)
- Analysis of the therapeutic effect of Fuzhengpaiduqushi decoction in CIN I with persistent high-risk human  
papilloma virus infection ..... *SUN Junhua, JIAO Xiaoyun, LI Jin, WANG Wei*(128)
- Observation on the effect of microscopic ligation of spermatic vein combined with Qilin pill in the treatment  
of varicocele ..... *XU Tao, YU Baozhu*(131)
- Effect of modified Danggui Shaoyao San combined with antibiotics on the efficacy and immune function of  
patients with chronic pelvic inflammation of damp-heat stasis type ..... *ZHANG Hao*(134)
- Observation on curative effect of integrated traditional Chinese and Western medicine in early threatened  
abortion patients with Yin deficiency constitution ..... *SHAN Weibin, GAI Qiting, XING Yingying*(138)

### • Dermatovenerology •

- The analysis on influence of serum IL-12 and TGF-β1 levels on recurrence after 5-aminolevulinic acid  
photodynamic therapy in patients with condyloma acuminatum based on decision curve  
..... *WANG Yuxin, WANG Fang, YANG Xiaojing, LI Wenhai*(142)
- The effect of behavioral stage change theory nursing on self-management efficacy, compliance behavior and  
quality of life of AIDS patients ..... *WU Zhenzhen, LI Xuemei, LIU Jinfeng, YUAN Jiayang*(145)
- Awareness status of related disease knowledge and influencing factors in patients with positive initial screening  
for syphilis in department of general surgery ..... *JIN Huili, DING Lili*(148)

### • Sexual Education and Sexual Health •

- The situation of sex education needs and intervention for special children in Guizhou ..... *XIA Huifang*(151)
- A survey on sexual concept and sexual knowledge of female college students ..... *LI Hongfei, FANG Shuiting*(154)

### • Sexual Humanities and Social Sciences •

- The situation and ethical thinking of male fertility preservation  
..... *XU Lingbo, LIU Haifei, SHEN Haofei, CHANG Xiaoying, ZHANG Xuehong, ZHANG Aiping*(158)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2021.11.001

· 男科与性医学 ·

# 雷公藤多苷对小鼠生殖毒性机制的转录组学研究

管斯琪<sup>1</sup> 何军琴<sup>1</sup> 王景尚<sup>1</sup> 董雷<sup>2</sup> 祝雨田<sup>3△</sup>

1 首都医科大学附属北京妇产医院(北京妇幼保健院)中医科,北京 100026

2 北京中医药大学中医学学院,北京 100029

3 北京大学第三医院中医科,北京 100191

**【摘要】** 目的 运用转录组学技术探讨雷公藤多苷致小鼠生殖毒性的机制。方法 以 C57 小鼠为研究对象,采用雷公藤多苷(GTW)40mg/kg 每日灌胃干预 4 周后,比较模型组(GTW 组)与空白组(NC 组)小鼠的睾丸组织病理变化、精子浓度及活动力,并利用 RNA-seq 技术对睾丸组织进行转录组测序,比较 GTW 组与 NC 组之间的基因表达差异。结果 与 NC 组相比,GTW 组小鼠睾丸呈现显著的生精障碍,主要表现在粗线期精母细胞及之后阶段的生精细胞大量缺失,精子浓度及活动力显著下降。测序结果表明共有 15 563 条差异表达基因,其中上调基因 7 821 条,下调基因 7 742 条。功能分析结果显示,差异基因所涉及的 GO 生物学中的生物过程有细胞分化、细胞周期、凋亡过程等;细胞组分有细胞膜、细胞质、细胞核等;分子功能有 ATP 合成、蛋白合成、DNA 合成等。KEGG 富集的信号通路与生精相关的主要有磷脂酰肌醇 3-激酶/丝氨酸-苏氨酸激酶(PI3K/Akt)信号通路、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路、GTP 结合蛋白(Ras)信号通路、环磷酸腺苷(cAMP)信号通路等。结论 雷公藤多苷能够多途径影响精子的发生,主要的信号通路与细胞的增殖与凋亡相关。

**【关键词】** 雷公藤多苷;生精障碍;转录组学;小鼠;动物模型

**【中图分类号】** R711.6

**【文献标识码】** A

**The mechanism of Glycosides of *Tripterygium wilfordii* Hook. f. on reproductive toxicity of mice based on transcriptomics** GUAN Siqi<sup>1</sup>, HE Junqin<sup>1</sup>, WANG Jingshang<sup>1</sup>, DONG Lei<sup>2</sup>, ZHU Yutian<sup>3△</sup>. 1. Department of Traditional Chinese Medicine, Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100026, China; 2. College of Traditional Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 3. Department of Traditional Chinese Medicine, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China

**【Abstract】** **Objective** To investigate the mechanism of Glycosides of *Tripterygium wilfordii* Hook. f. (GTW) on reproductive toxicity of mice based on transcriptomics. **Methods** C57 mice were treated with GTW on 40mg/kg daily for 4 weeks. The testicular histopathological changes, sperm concentration and motility of model group (GTW group) and blank group (NC group) were compared, and the testicular tissues were sequenced by RNA-seq technique. The difference of gene expression between GTW group and NC group was compared. **Results** Compared with NC group, the testis of GTW group showed significant spermatogenesis disorders, mainly manifested in the lack of primary spermatocytes and spermatids, and decreased sperm concentration and motility. RNA-seq sequencing results showed that there were a total of 15,563 differentially expressed genes, of which 7,821 were up-regulated and 7,742 were down-regulated. The functional analysis showed that the biological processes involved in GO included cell differentiation, cell cycle, apoptosis, etc. Cell components include: cell membrane, cytoplasm, nucleus, etc. Molecular functions include: ATP synthesis, protein Synthesis, DNA synthesis, etc. KEGG enriched signaling pathways related to spermatogenesis mainly include PI3K/Akt, MAPK, Ras, cAMP pathways and so on. **Conclusions** GTW can affect spermatogenesis in multiple ways, and the main signal pathways are related to cell proliferation and apoptosis.

**【Key words】** Glycosides of *Tripterygium wilfordii* Hook. f.; Spermatogenesis disorder; Transcriptomics; Mice; Animal model

**【基金项目】** 北京市自然科学基金(7204329);国家自然科学基金面上项目(82074477);2019年度东城区优秀人才(卫生)培养资助项目(2019WJGW-10-03)

<sup>△</sup>**【通讯作者】** 祝雨田, E-mail: z\_yutian@sina.com

雷公藤多苷(glycosides of *Tripterygium wilfordii* Hook. f., GTW)是雷公藤根部提取的总苷,具有免疫调节、免疫抑制、抗炎、抗癌等作用,在临床上应用广泛<sup>[1]</sup>。但该药物会导致男性精子数量减少,活动力下降,畸形精子增多<sup>[2]</sup>,长期服用可对生育功能造成严重影响,而停药一段时间后精子质量又可逐渐恢复。GTW的这一特性为生精障碍致男性不育症的研究提供了基础,因此,近年来被广泛用于建立雄性生精障碍动物模型<sup>[3]</sup>。近年来动物模型构建的种类越来越多,但都存在一定局限性,特别是临床上发病率最高的特发性少弱精子症,暂无公认的动物模型。相关研究显示,GTW可通过睾丸中各级生精细胞变性、滑丝、数量减少等生物学过程影响睾丸的生精功能、精子计数、精子活动力及睾丸组织 Makler 评分。该药物诱导的生精障碍模型造模操作方便,特异性高,成模时间短,损伤可逆,便于后续观察药物的疗效等特点<sup>[4]</sup>。因此,掌握好应用 GTW 的剂量及造模时间可有效模拟临床上生精功能下降的不育症患者。但 GTW 通过哪些分子机制造成生精障碍,当前研究较少,因此本研究通过转录组的测序进行比对,同时进行生物学的分析,以探究 GTW 引起生精障碍的分子机制,为进一步研究提供依据。

## 1 对象与方法

### 1.1 实验动物

雄性 C57 小鼠 12 只,均为无特定病原体动物健康级(SPF 级),育龄 10 周,体重(22±2)g,购自维通利华(北京)实验动物科技有限公司[许可证号:SCXK(京)2011-0011]。所有小鼠经交配试验证实均有正常性功能。

### 1.2 药物与试剂

①药物:雷公藤多苷片(浙江得恩德制药股份有限公司,批号 20031108,规格 10mg/片)。②试剂:精液处理液(HTF/G-IVF)(Easycheck, M1150,中国南京),TRIzol(Invitrogen, 20175111,美国),镁离子打断试剂盒(NEBNext<sup>®</sup> Magnesium RNA Fragmentation Module, E6150S,美国),逆转录酶(Invitrogen SuperScript<sup>®</sup> II Reverse Transcriptase, 1896649,美国),RNase H(NEB, m0297,美国),UDG 酶(NEB, m0280,美国)等。

### 1.3 研究方法

1.3.1 分组与干预 将购置的雄鼠适应性喂养 1 周后进行编号、称重,采用随机数字表法分为空白组(NC 组)6 只,模型组(GTW 组)6 只。NC 组小鼠于实验第 1 天起每日上午 9 时予 10mL/kg 的去离子水灌胃;GTW 组于实验第 1 天起每日同一时间予蒸馏水配制后的雷公藤多苷混悬液 40mg/kg 灌胃。所有小鼠自由采食、自由饮水。灌胃 4 周后,所有小鼠断颈处死并取材。

1.3.2 精子计数与活动力分析 取两组雄鼠附睾尾(梨状),尽可能去除血管、脂肪,在 G-IVF 液滴中洗 2~3 遍,置于 100 $\mu$ L G-IVF 液中,用镊子挤出其中膏状精子,将液体吸取至 200 $\mu$ L 离心管中,300r/min 离心 5min,取混悬液滴入细胞计数板进行观察,按常规方法计数。

1.3.3 睾丸组织病理形态分析 取出 4% 多聚甲醛中固定 12h 的睾丸组织,沿横轴切开后继续固定、冲洗,乙醇梯度浓度脱水,乙醇和二甲苯透明处理,再于 10% 多聚甲醛中浸泡 3h,冲洗;使用乙醇梯度浓度脱水;依次再加入石蜡、二甲苯混合液、石蜡浸泡,65 $^{\circ}$ C 恒温,对组织进行石蜡渗透处理,放入不锈钢组织包埋模后,倒入 65 $^{\circ}$ C 石蜡液。

1.3.4 RNA 提取与转录组测序 用 TRIzol 对总样品的 RNA 进行分离和纯化。再通过 Bioanalyzer 2100(Agilent,美国)对

RNA 的完整性进行检测,同时通过琼脂糖电泳的方案进行验证。浓度 > 50ng/ $\mu$ L, RIN > 7.0, OD260/280 > 1.8, 总 RNA > 1 $\mu$ g 满足下游实验。使用 oligo(dT) 磁珠通过两轮的纯化对其中的带有 PolyA(多聚腺苷酸)的 mRNA 进行特异性捕获。将捕获到的 mRNA 在高温条件下利用镁离子打断试剂盒进行片段化,94 $^{\circ}$ C 5~7min。将片段化的 RNA 在逆转录酶的作用下合成 cDNA。然后使用 E. coli DNA polymerase I, 与 RNase H 进行二链合成,将这些 DNA 与 RNA 的复合双链转化成 DNA 双链,同时在二链中掺入 dUTP Solution,将双链 DNA 的末端补齐为平末端。两端各加上一个 A 碱基后,再用磁珠对 DNA 片段进行筛选和纯化。以 UDG 酶消化二链,再通过 PCR(预变性 95 $^{\circ}$ C 保持 3min,98 $^{\circ}$ C 变性,总计 8 个循环,每次 15s,退火到 60 $^{\circ}$ C 保持 15s,72 $^{\circ}$ C 下延伸 30s,最后延伸 72 $^{\circ}$ C 保留 5min)使其形成大小为(300±50)bp 的片段。使用 illumina Novaseq<sup>™</sup> 6000 进行双端测序。

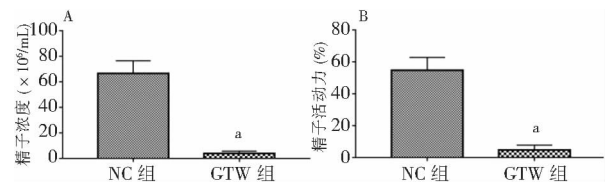
### 1.4 统计学处理

采用 cutadapt-1.9 处理原始数据得到 CleanData, hisat2-2.0.4 进行基因组比对,再使用 StringTie 软件对基因或转录本进行初组装及合并,gffcompare-0.9.8. Linux\_x86\_64 软件检测转录本与参考注释比较得到最终的组装注释结果,ballgown 包进行 FPKM 定量。样本间显著差异分析采用 R 包 DESeq2,将差异基因使用 R 包 clusterProfiler 进行 GO(gene ontology)和 KEGG(Kyoto encyclopedia of genes and genomes)功能及信号通路富集分析。

## 2 结果

### 2.1 两组精子浓度及精子活动力比较

与 NC 组比较,GTW 组精子浓度和精子活动力[前向运动精子百分率(PR)+非前向运动精子百分率(NP)]均显著降低,差异具有统计学意义( $P < 0.01$ )。具体结果详见图 1。



注:A 为精子浓度比较,B 为精子活动力比较;标有“a”项表示,与 NC 组比较, $P < 0.05$

图 1 两组精子浓度及精子活动力比较

### 2.2 两组睾丸组织病理形态学结果比较

NC 组各生精小管结构正常,排列紧密无空隙,管腔内各级生精细胞层次明显,规律排列,部分管腔的中心部分可见分化成熟的精子细胞;GTW 组中出现许多空腔型的生精小管,且管腔萎缩变小,排列不规整,相邻小管之间的间隙明显增大,观察腔内细胞发现,外层的精原细胞形态异常,精母细胞和精子细胞数量大大减少,GTW 组中仍有一定数量的精原细胞和粗线期精母细胞。具体结果详见图 2。

进一步将两组小鼠睾丸生精小管内的各级生精细胞进行计数并统计分析,结果显示,与 NC 组比较,GTW 组精原细胞显著减少,精母细胞和精子细胞大幅度缺失,差异具有统计学意义( $P < 0.01$ )。精母细胞和精子细胞减少的幅度远超过了精原细胞,具体结果详见图 3。

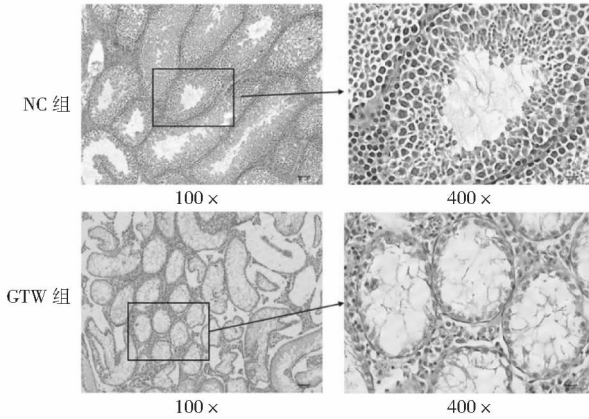
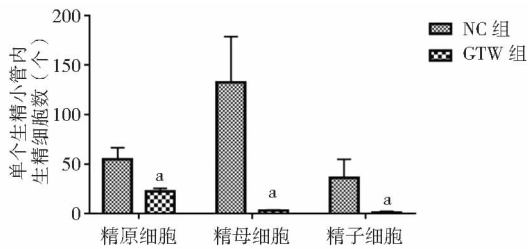


图2 两组睾丸组织病理形态学结果比较



注:标有“a”表示,与NC组比较, $P < 0.05$

图3 两组各级生精细胞计数比较

2.3 测序数据质控

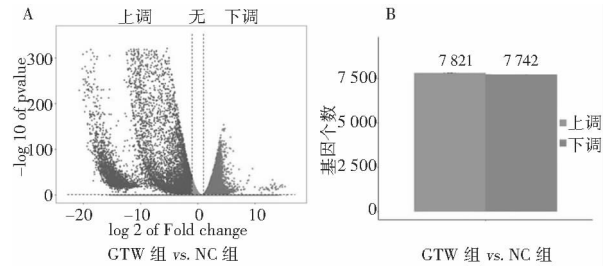
NC组与GTW组小鼠在HE染色病理形态学观察确定成模后,每组随机选取3个样本提取RNA进行高通量测序,经过滤除去低质量reads后,与mouse基因组数据进行比对分析,结果显示两组Q30、Q20(测序质量分数大于30的碱基占所有碱基的百分数)均大于95%,测序质量良好。具体结果详见表1。

表1 测序数据质控结果

组别	样本	有效率(%)	Q20(%)	Q30(%)	GC含量(%)
NC组	S01	98.40	99.97	98.31	49
	S02	98.51	99.97	98.29	49
	S03	98.39	99.97	98.29	49
GTW组	S11	97.51	99.96	98.21	49
	S12	97.40	99.96	98.29	49
	S13	94.74	99.96	98.13	49

2.4 差异基因的筛选

根据转录组RNA测序结果,共筛选出15563个差异基因,其中包括7821个上调基因和7742个下调基因(见图4)。以不同样本间P值最小的前100个基因进行了层次聚类分析。



注:A为火山图;B为上调下调基因柱状图

图4 两组基因表达水平分析结果

2.5 差异基因的GO生物学功能分析

GO的富集性分析结果柱状图可见在生物过程、细胞组分和分子功能富集的GO Term上差异显著基因的个数分布情况。在生物过程、细胞组分、分子功能这三种GO\_function上富集的GO\_Term分别挑选Top25、Top15、Top10,所涉及的生物过程包括细胞分化、细胞周期、凋亡过程等;细胞组分包括细胞膜、细胞质、细胞核等;分子功能包括ATP合成、蛋白合成、DNA合成等。具体结果详见图5。

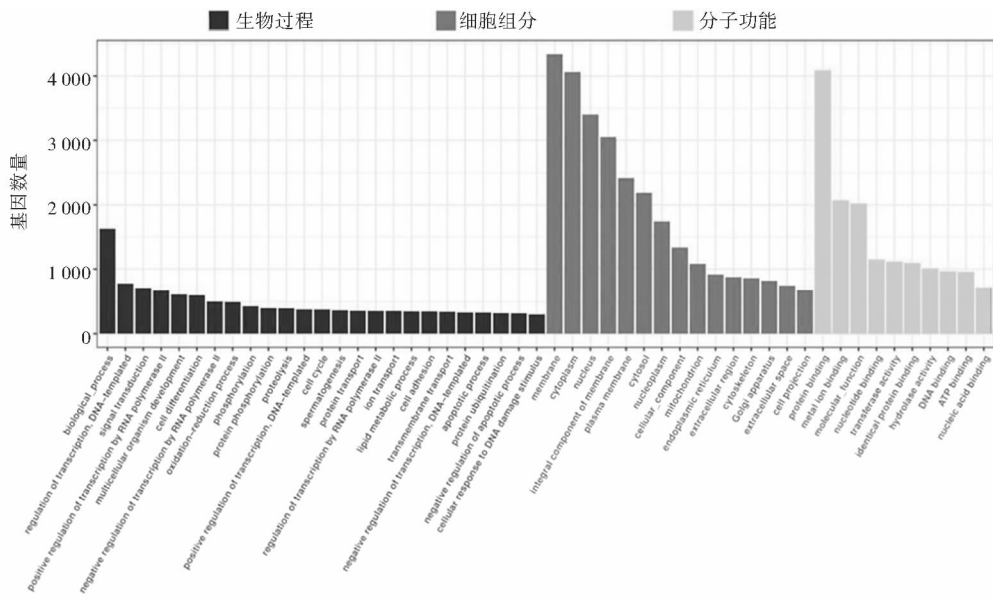


图5 差异基因的GO富集结果

采用 ggplot2 对 GO 富集分析结果以散点图(气泡图)的形式进行展示,其中横坐标 Rich factor 表示位于该 GO 的差异基因个数/位于该 GO 的总基因数(Rich factor = S gene number/B gene number),Rich factor 越大,GO 富集程度越高;纵坐标是 GO\_Term,即 GO 功能注释;散点图中,点的大小代表 S gene number,点的颜色代表富集分析的 P 值,即富集的显著性, $P \leq 0.05$  表示显著富集。GO 富集分析散点图是根据 P 值取 Top20 的 GO\_Term 进行绘图展示。结果表明,差异基因的主要生物学功能以细胞质、细胞骨架、蛋白合成等为主。

## 2.6 差异基因的 KEGG 信号通路分析

KEGG 信号通路分析结果表明,差异表达基因主要涉及的 TOP20 信号通路中与生精障碍相关的有磷脂酰肌醇 3-激酶/丝氨酸-苏氨酸激酶(PI3K/Akt)信号通路、丝裂原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路、GTP 结合蛋白(Ras)信号通路、环磷酸腺苷(cAMP)信号通路。其他富集性显著较高的信号通路与炎症疾病、病毒感染等疾病相关。具体结果详见图 6。

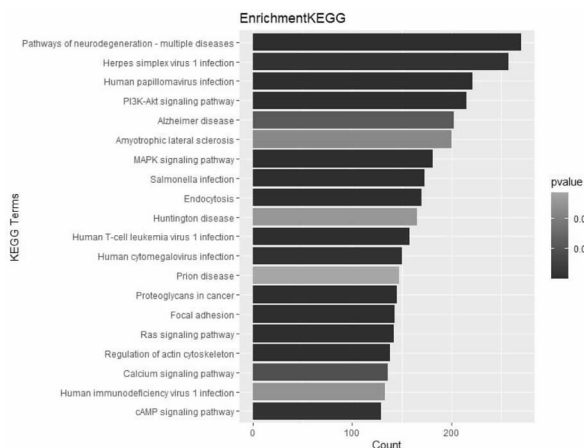


图 6 差异基因的 KEGG 通路富集结果

## 3 讨论

随着生育年龄推迟、生活压力增大等因素,男性不育症的发病率逐年升高<sup>[5]</sup>,生精功能下降导致的男性不育症当前缺乏有效的治疗手段,探究生精功能下降的机制将为不育症的治疗提供新的思路 and 方向。GTW 对模型动物造成的生精损伤类似于临床上少弱精子型男性不育症,通过查阅诸多文献,并进行预实验探究最佳浓度和造模时间<sup>[6]</sup>,本研究使用 40mg/kg 剂量干预 4 周。结果显示模型小鼠精子浓度与精子活动力都显著降低,睾丸生精小管内生精细胞大量缺失,主要表现为精原细胞的大幅度减少及精母细胞和精子细胞的几乎完全缺失。因此推测 GTW 生殖毒性的主要作用可能是影响精原细胞的有丝分裂及第一次减数分裂,具体原因仍有待进一步研究。我们又在每组随机挑选 3 例样本进行高通量测序,构建 mRNA 的差异表达谱,再通过 GO 分析与 KEGG 富集分析差异基因相关的生物学功能及信号通路,结果发现 GTW 主要可能影响的生物学功能为细胞分化、凋亡过程,以及 ATP、蛋白、DNA 合成等。最有可能相关的信号通路为 PI3K/Akt、MAPK、Ras、cAMP 通路。

精子的发生过程涉及许多蛋白及转录因子的调控<sup>[7]</sup>,细胞增殖、凋亡及线粒体功能的失衡都会对精子的发生产生巨大的影响。PI3K/Akt、MAPK、Ras、cAMP 信号通路都在细胞生长、分

化过程中扮演着重要角色,对细胞的有丝分裂、减数分裂及细胞的获能等起着重要的调控作用。

PI3K/Akt 参与雄性生殖的多个环节,例如对下丘脑-垂体-性腺轴的调节<sup>[8]</sup>。当 PI3K 被激活后,启动调节亚基,在催化亚基的作用下,下游效应分子 Akt 被激活,再激活下游靶基因<sup>[9]</sup>。SCF/c-kit 系统可通过 PI3K 通路使 c-kit 阳性精原细胞从 G1 期向 S 期过渡,还通过激活 MAPK 通路控制生精过程的进程<sup>[10]</sup>。MAPK 分为胞外信号调节激酶(ERKs)、Jun N-末端激酶(JNKs)和 p38 丝裂原活化蛋白激酶(p38 MAPK)三个家族<sup>[11]</sup>。ERK1/2 的激活与精子质量呈负相关<sup>[12]</sup>,JNKs 激活后精子的活动力和线粒体活性都显著降低,并且会增加精子凋亡样变化和 DNA 损伤<sup>[13]</sup>,p38 MAPK 通路对小鼠雄性生殖干细胞自我更新至关重要<sup>[14]</sup>。Ras 蛋白存在于成熟的精子细胞中,可以与 GTP 结合<sup>[15]</sup>。其中 c-Ras 可能在人类精子细胞的获能和/或顶体反应中起作用<sup>[16]</sup>。细胞内第二信使 cAMP 的减少导致精子活动力降低和穿透黏性介质的能力降低<sup>[17-18]</sup>,cAMP 还能调节精子获能<sup>[19]</sup>。

综上所述,GTW 能够通过影响 PI3K/Akt、MAPK、Ras、cAMP 等信号通路调控生精细胞的增殖与凋亡等生物途径,造成生殖功能的低下。本研究结果为 GTW 的毒性作用提供了有益参考,同时为实验构建生精障碍模型方法的选择提供了依据。

## 参考文献

- [1] 肖治均,刘传鑫,杨欣欣,等. 雷公藤研究进展及其质量标志物的预测分析[J]. 中草药,2019,50(19):4752-4768.
- [2] 郭健敏,黄远铿,雷夏凌,等. 雷公藤多苷对雄性 SD 大鼠生殖系统损伤的动态变化及其可能机制[J]. 中国药理学与毒理学杂志,2018,32(6):469-476.
- [3] Guan S, Zhu Y, Wang J, et al. A combination of Semen Cuscutae and Fructus Lycii improves testicular cell proliferation and inhibits their apoptosis in rats with spermatogenic dysfunction by regulating the SCF/c-kit-PI3K-Bcl-2 pathway[J]. J Ethnopharmacol, 2020, 251: 112525.
- [4] 马凰富,李海松,赵宗江,等. 雷公藤多苷诱导生精障碍大鼠模型的建立[J]. 中华男科学杂志,2015,21(2):179-184.
- [5] 欧阳斌,耿强. 针刺治疗男性不育症的疗效及作用机制述评[J]. 中国中西医结合杂志,2018,38(5):520-522.
- [6] Zhu Y, Dong L, Wang J, et al. Semen Cuscutae-Fructus Lycii improves spermatogenic dysfunction by repairing the blood-testis barrier in rats according to in silico and in vitro methods[J]. J Ethnopharmacol, 2021, 274: 114022.
- [7] Neto FT, Bach PV, Najari BB, et al. Spermatogenesis in humans and its affecting factors[J]. Semin Cell Dev Biol, 2016, 59: 10-26.
- [8] Deng CY, Lv M, Luo BH, et al. The role of the PI3K/AKT/mTOR signalling pathway in male reproduction[J]. Curr Mol Med, 2021, 21(7):539-548.
- [9] 段鹏,全超,黄文婷,等. PI3K-Akt/LKB1-AMPK-mTOR-p70S6K/4EBP1 信号通路参与调节睾丸发育和精子发生的研究进展[J]. 中华男科学杂志,2016,22(11):1016-1020.
- [10] 张芳,刘建荣,马月宏,等. 精液中 SCF/c-kit 值在肾虚男性不育辨证中的价值[J]. 湖南中医药大学学报,2016,36(4):25-27.
- [11] Yang F, Whelan EC, Guan X, et al. FGF9 promotes mouse spermatogonial stem cell proliferation mediated by p38 MAPK signalling[J]. Cell Prolif, 2021, 54(1): e12933.
- [12] Li X, Luo T, Li H, et al. Sphingomyelin Synthase 2 Participate in the Regulation of Sperm Motility and Apoptosis [J]. Molecules, 2020, 25(18):4231.



- [13] Llanovera M, Mateo-Otero Y, Delgado-Bermúdez A, et al. Deactivation of the JNK pathway by GSTP1 is essential to maintain sperm functionality [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9:627140.
- [14] 杨圆, 张长城, 张艳, 等. D-半乳糖 (D-gal) 通过激活 p38MAPK 通路引起小鼠睾丸 TM4 支持细胞屏障功能损伤 [J]. *细胞与分子免疫学杂志*, 2020, 36(11):1002-1008.
- [15] 杨俊玲, 徐斯凡. 原癌基因在生精细胞中的表达及其作用 [J]. *中华男科学杂志*, 2005, 11(7):532-535.
- [16] Naz RK, Ahmad K, Kaplan P. Expression and function of ras proto-oncogene proteins in human sperm cells [J]. *J Cell Sci*, 1992, 102 (Pt 3):487-494.
- [17] Ballbach M, Beckert V, Hansen JN, et al. Shedding light on the role of cAMP in mammalian sperm physiology [J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2018, 468:111-120.
- [18] Li Z, Zhang D, He Y, et al. Lipopolysaccharide compromises human sperm function by reducing intracellular cAMP [J]. *Tohoku J Exp Med*, 2016, 238(2):105-112.
- [19] 任枚琪, 杨瀚云, 史潇. 精子功能的生理机制及研究进展 [J]. *国际生殖健康/计划生育杂志*, 2020, 39(6):519-523.

(收稿日期:2021-08-10)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2021.11.002

· 男科与性医学 ·

## 肌醇治疗不育男性有效性的 Meta 分析

张国忠<sup>△</sup> 胡艳梅 杨宗富

攀枝花市妇幼保健院生殖医学中心, 四川 攀枝花 617000

**【摘要】** 目的 评价补充肌醇(MI)治疗不育男性的有效性。方法 检索 PubMed、the Cochrane Library、Embase、中国知网(CNKI)数据库,检索时间范围为建库至2021年1月。纳入关于补充MI治疗不育男性的临床实验文献,严格筛选文献、提取资料后,采用 RevMan 5.4 软件对文献进行质量评价和 Meta 分析。结果 纳入9篇临床实验文献,共1 005例患者,MI治疗能提高不育男性的精子浓度[OR(95% CI):4.29(2.34~6.24)]、精子总数[OR(95% CI):9.08(0.66~17.49)]、精子活力[OR(95% CI):8.11(4.96~11.27)]和精子正常形态率[OR(95% CI):4.09(2.23~5.95)],并提高临床妊娠率[OR(95% CI):5.39(1.88~15.45)],但对生殖激素无显著影响( $P>0.05$ )。结论 补充MI可以改善不育男性的精子质量和临床结局,对生殖激素无显著影响,但补充MI治疗不育男性的临床价值尚需更大规模的前瞻性随机对照实验进一步验证。

**【关键词】** 肌醇;不育男(雄)性;少精子症;弱精子症;畸形精子症;精子;精液分析;辅助生殖技术;Meta分析

【中图分类号】 R698

【文献标识码】 A

**Efficacy of myo-inositol in the treatment of infertile men: a Meta-analysis** ZHANG Guozhong<sup>△</sup>, HU Yanmei, YANG Zongfu. *Reproductive Medicine Center, Panzhihua City Maternal and Child Health Hospital, Panzhihua 617000, Sichuan, China*

**【Abstract】 Objective** To evaluate the efficacy of myo-inositol supplementation in the treatment of infertile men. **Methods** PubMed, the Cochrane Library, Embase and CNKI databases were searched from the establishment of the databases to January 2021. Clinical trial literature on MI supplementation for infertile men was included. After strict literature screening and data extraction, RevMan 5.4 software was used for literature quality evaluation and Meta analysis. **Results** Nine clinical trials were included, involving 1 005 patients. MI treatment can improve sperm concentration [OR (95% CI):4.29 (2.34-6.24)], sperm total number [OR (95% CI):9.08 (0.66-17.49)], sperm motility [OR (95% CI):8.11 (4.96-11.27)] and normal sperm morphology rate [OR (95% CI):4.09 (2.23-5.95)] and increased the clinical pregnancy rate [OR (95% CI):5.39 (1.88-15.45)], but had no significant effect on reproductive hormones ( $P>0.05$ ). **Conclusions** MI supplementation can improve sperm quality and clinical outcome of infertile men, but has no significant effect on reproductive hormones, but the clinical value of MI supplementation in the treatment of infertile men needs to be further verified by larger prospective randomized controlled trials.

**【Key words】** Myo-inositol; Infertility male; Oligospermia; Asthenozoospermia; Teratozoospermia; Spermatozoa; Semen analysis; Assisted reproductive techniques; Meta-analysis

**【基金项目】** 四川省医学青年创新科研课题计划(Q20011);攀枝花市指导性科技计划项目(2020ZD-S-18)

<sup>△</sup>**【通讯作者】** 张国忠, E-mail: zhangzhong2013@163.com

不孕不育是指夫妻双方同居1年以上,未采取任何避孕措施的情况下没有怀孕的症状。其中,由男性因素引起的不孕不育约占其中的50%<sup>[1]</sup>。氧化应激(oxidative stress)是导致男性不育的病理因素之一,活性氧(reactive oxygen species,ROS)与男性不育也密切相关<sup>[2]</sup>。高水平的ROS会中和精浆中的抗氧化剂,导致氧化应激,损伤男性精子细胞核和线粒体中的DNA,导致不育<sup>[3]</sup>。氧化应激还可以间接影响下丘脑-垂体-睾丸轴,扰乱性激素分泌,破坏男性生殖系统<sup>[4]</sup>。因此,抗氧化系统对平衡过量产生的ROS具有重要作用。口服抗氧化剂可以清除体内多余的ROS,维持机体的氧化还原动态平衡,治疗男性不育症<sup>[5]</sup>。目前认为,肌醇(myo-inositol,MI)是一种能够有效改善精子质量的抗氧化剂<sup>[6]</sup>,MI及其衍生物广泛分布于哺乳动物的组织细胞中,并参与男性射精后精子的运动、诱导顶体反应、获能,以及与卵母细胞膜相互识别等一系列复杂的受精过程<sup>[7]</sup>。补充MI治疗男性不育症报道日益增多,本研究通过Meta分析评价MI治疗男性不育症的疗效,以期为临床用药提供可靠依据。

## 1 资料与方法

### 1.1 检索策略

计算机检索PubMed、the Cochrane Library、Embase、中国知网(CNKI)数据库,检索时间范围为建库至2021年1月,所有检索均采用主题词与自由词相结合的方式。中文检索词:肌醇、精液质量、精子参数、少弱畸形精子症(OAT)、男性不育、夫精人工授精(AIH)、体外受精-胚胎移植(IVF-ET)、卵细胞质内单精子注射(ICSI)等。英文检索词:inositol, myo-inositol, MI, MYO, semen quality, semen parameter, oligoasthenospermia, OAT, male infertility, intrauterine insemination, AIH, in vitro fertilization-embryo transfer, IVF, intracytoplasmic sperm injection, ICSI等。

### 1.2 文献纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 ①已在线发表或正式出版的,使用MI治疗不孕不育患者的临床实验的原始论著;②研究对象为不孕不育或行AIH、IVF和ICSI治疗;③至少包含以下一个方面的结局指标:精液参数、生殖激素水平和妊娠率;④重复发表的文献若包含不同的结局指标,则均纳入,若结局指标一致,仅取样本量较大、信息较全的;⑤语种为中文或英文。

1.2.2 排除标准 ①信息不全或数据矛盾;②实验性研究、综述、Meta分析及个案报道;③未提供实验组与对照组精液参数的均数及标准差;④非治疗性临床实验、细胞组织研究、动物实验。

### 1.3 文献筛选与资料提取

所选文献由2名研究者按照统一的纳入标准及排除标准,分别对纳入文献进行资料提取和偏倚风险评估,当两者意见不一致时,通过讨论由第3名研究者进行裁定。根据Cochrane Handbook 5.1.0质量评价标准对纳入的随机对照研究(RCT)进行方法学质量评价,非随机的对照实验采用MINORS条目进行偏倚风险评估。

### 1.4 疗效判断指标

①精液参数(精子浓度、精子总数、精子活力、精子正常形态率);②生殖激素水平[黄体生成激素(LH)、卵泡刺激素(FSH)];③妊娠率。

### 1.5 统计学处理

采用RevMan 5.4软件对相关数据进行处理。研究间的异质性采用Q检验和I<sup>2</sup>评估,若P>0.10、I<sup>2</sup>≤50%,说明纳入研究间不存在明显异质性,采用固定效应模型进行Meta分析;若P≤0.10、I<sup>2</sup>>50%,表明纳入研究间存在异质性,对其进行异质性分析;若无法解决或无法判定异质性来源,采用随机效应模型进行Meta分析。P<0.05表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 纳入文献的基本特征与质量评价

共检索到678篇相关文献(其中PubMed 521篇,Embase 124篇,the Cochrane Library 33篇),NoteExpress去重后获得文献638篇,阅读标题及摘要后获得文献30篇,阅读全文及剔除无法进行数据转换的文献,最终纳入文献9篇<sup>[8-16]</sup>。

9篇文献累计样本量1 005例,其中7篇文献<sup>[9-14,16]</sup>采用口服MI治疗不育男性(共819例);2篇文献<sup>[8,15]</sup>采用含MI的阴道栓剂治疗不孕不育夫妇(共186例)。使用Cochrane Handbook 5.1.0质量评价标准对纳入的4篇RCT文献研究进行质量评估,评定为偏倚的低风险;使用MINORS条目对5篇非RCT文献研究进行质量评估,评定为偏倚的低风险。具体结果详见表1。

### 2.2 异质性检验

采用RevMan 5.4软件对各个危险因素进行异质性检验,结果显示,精子浓度、精子总数、精子活力、精子正常形态率、LH和FSH均存在异质性(P≤0.10,I<sup>2</sup>>50%),选用随机效应模型;临床妊娠率不存在明显异质性(P>0.10,I<sup>2</sup>≤50%),选用固定效应模型。具体结果详见表2。

表1 纳入文献的基本特征及质量评价结果

纳入文献	研究类型	样本量(T/C)	干预措施		治疗时间	结局指标	Cochrane风险评估	MINORS条目评分(分)
			T	C				
Montanino Oliva M等 <sup>[8]</sup> ,2020	RCT	43/43	MI 阴道栓	安慰剂	直至妊娠	③⑦	低风险	—
Canepa P等 <sup>[9]</sup> ,2018	非 RCT	100/100	1 000mg MI,qd	治疗前	90d	①②③④	—	22
Capece M等 <sup>[10]</sup> ,2017	RCT	28/30	1 000mg MI,qd	安慰剂	90d	①②③④⑤⑥	低风险	—
Dinkova A等 <sup>[11]</sup> ,2017	非 RCT	109/109	1 000mg MI,bid	治疗前	3个月	③	—	20
Korosi T等 <sup>[12]</sup> ,2017	RCT	22/13	1 000mg MI,bid	不干预	2个月	⑦	低风险	—
Gulino FA等 <sup>[13]</sup> ,2016	非 RCT	13/13	4 000mg MI,qd	治疗前	2个月	②③	—	20
Montanino Oliva M等 <sup>[14]</sup> ,2016	非 RCT	45/45	1 000mg MI,bid	治疗前	3个月	①③④⑤⑥	—	20
Montanino Oliva M等 <sup>[15]</sup> ,2016b	非 RCT	50/50	MI 阴道栓	治疗前	2个周期	③⑦	—	20
Calogero AE等 <sup>[16]</sup> ,2015	RCT	98/96	2 000mg MI,bid	安慰剂	3个月	①③⑤⑥	低风险	—

注:T为实验组,C为对照组;①为精子浓度,②为精子总数,③为精子活力,④为精子正常形态率,⑤为LH,⑥为FSH,⑦为妊娠率;为区分Montanino Oliva M等在2016年发表的两篇文献,第2篇文献的年份标注为2016b;RCT采用Cochrane风险评估方法,非RCT采用MINORS条目评分进行风险评估

### 2.3 各危险因素 Meta 分析

采用 RevMan 5.4 软件对各个危险因素进行 Meta 分析,结果显示,使用 MI 治疗不育男性可以显著改善其精液质量( $P <$

0.05),并提高临床妊娠率( $P < 0.05$ ),但对生殖激素水平无显著影响( $P > 0.05$ )。具体结果详见表 2。

表 2 MI 治疗不育男性有效性的 Meta 分析结果

危险因素	纳入文献	异质性检验结果		效应模型	Meta 分析结果	
		P 值	I <sup>2</sup> (%)		OR (95% CI)	P 值
精液质量						
精子浓度	4 <sup>[9-10, 14, 16]</sup>	0.009	74	随机	4.29 (2.34 ~ 6.24)	<0.000 1
精子总数	4 <sup>[9-10, 14, 16]</sup>	0.000 8	86	随机	9.08 (0.66 ~ 17.49)	0.030
精子活力	8 <sup>[8-11, 13-16]</sup>	<0.000 01	93	随机	8.11 (4.96 ~ 11.27)	<0.000 01
精子正常形态率	3 <sup>[9-10, 14]</sup>	0.006	81	随机	4.09 (2.23 ~ 5.95)	<0.000 1
生殖激素水平						
LH	3 <sup>[10, 14, 16]</sup>	<0.000 01	97	随机	-0.15 (-1.66 ~ 1.35)	0.840
FSH	3 <sup>[10, 14, 16]</sup>	<0.000 01	97	随机	-0.14 (-1.57 ~ 1.29)	0.850
临床妊娠率	3 <sup>[8, 12, 15]</sup>	0.390	0	固定	5.39 (1.88 ~ 15.45)	0.002

### 3 讨论

OAT 是引起男性不育的常见原因之一,其特征是精子数量减少、活力降低和畸形精子增多。为改善不育男性的生育能力,药理学研究通过药物干预改善患者的精子参数。研究发现,精子具有独立调控自身新陈代谢的能力,精子获能与男性配子的代谢重编程有关<sup>[17]</sup>。目前认为口服抗氧化剂可通过减少氧化损伤改善精子质量,抗氧化剂的种类较多,价格低廉,但大多数抗氧化剂的有效性存在争议。Smits RM 等<sup>[18]</sup>比较了口服的具有直接抗氧化作用的物质(肉碱、微量元素、辅酶 Q10 等)和间接抗氧化作用的物质(MI、白藜芦醇等)与安慰剂或不治疗对不育男性的生育结局的改善情况,结果表明,口服抗氧化剂治疗不育男性能够改善不孕不育夫妇的临床妊娠率和活产率。

MI 是一种多元醇,有 9 种立体异构体,是一种“假维生素 B”,在细胞膜形成和脂质合成中起重要作用,是卵母细胞、精子和胚胎发育的重要物质。MI 可通过增加内源性抗氧化酶直接作用于线粒体,增加线粒体膜电位(MMP),起到抗氧化剂的作用<sup>[19]</sup>。研究发现,使用 MI 治疗不育男性可显著改善其精子功能,且口服 MI 可以改善不育男性的某些精子参数、激素水平和代谢相关疾病<sup>[13-14, 16]</sup>。MI 还可改善 OAT 患者的精子 MMP,从而改善不育男性的精子活力<sup>[20]</sup>。此外,胰岛素抵抗、弱精子症和低 MMP 患者对 MI 均有药理学反应。本研究纳入的文献中,均使用口服 MI 结合一种或多种其他抗氧化剂的联合方法治疗不育男性,尚未检索到单独使用 MI 治疗不育男性的相关研究报道。这可能与机体对 MI 的吸收率较低有关,需要 MI 与其他具有协同作用的抗氧化剂同时补充,再添加微量元素等精子成熟所必需的物质提高其吸收效率,才能有效治疗不育男性。Monastra G 等<sup>[21]</sup>根据 D-手性肌醇(DCI)和 MI 活性可能涉及不同的生物学机制,将 MI 和 DCI 以对应于其生理血浆相对量(40:1)的比例组合,用于治疗多囊卵巢综合征患者,发现其能够改善患者的卵巢功能。

本研究系统评价了补充 MI 治疗不育男性对其精液质量、生殖激素水平和妊娠率的影响,发现补充 MI 治疗不育男性能够显著改善其精液质量和妊娠率,但对生殖激素水平无显著影

响。纳入文献中仅有一项研究报道 MI 治疗不育男性后显著升高血清抑制素 B 水平和精子顶体反应率<sup>[16]</sup>,但数据较少,未进行 Meta 分析。仅有一项研究报道 MI 治疗不育男性后显著降低患者精子 DNA 碎片率,并认为这是治疗 OAT 的一种新的植物疗法<sup>[10]</sup>,但数据较少,仍未进行 Meta 分析。抑制素 B 是由睾丸分泌的糖蛋白,可通过负反馈机制参与调节 FSH 的分泌,与精子浓度和睾丸体积密切相关<sup>[16]</sup>,与 FSH 相比,抑制素 B 也许能更好地预测男性的生精功能<sup>[22]</sup>。另外,研究表明,DNA 断裂是所有精子的共同属性,只是不同精子的 DNA 损伤程度可能不同<sup>[23]</sup>。精子 DNA 断裂也可能是内在因素的结果,精子染色质的结构容易受到氧化应激诱导的 DNA 损伤,导致精子发生凋亡。研究发现,精子 DNA 碎片率是宫腔内人工授精治疗结局的一个很好的预测指标,与 IVF 治疗周期的妊娠结局具有较强的相关性,但与 ICSI 治疗结局的相关性较小<sup>[24]</sup>。因此,可推测补充 MI 治疗不育男性,也能够提高血清抑制素 B 水平,降低精子 DNA 碎片率,改善其临床结局。

综上所述,补充 MI 能够改善不育男性的精液质量和妊娠率,但对生殖激素水平无显著影响。本研究尚存在一定的局限性,如文献数量少,且只有精子活力这一结局指标的纳入研究达到 8 篇,其他结局指标的纳入研究均较少;纳入的研究除 2 篇仅采用 MI 阴道栓治疗外,其他研究均采用 MI 联合其他药物进行治疗,无单独口服 MI 治疗不育男性的相关报道。因此,未来需要大样本的随机对照研究进一步评估采用 MI 治疗不育男性对其各项结局指标的影响,并进一步明确单独使用 MI 治疗不育男性的临床应用效果。

### 参 考 文 献

- [1] Agarwal A, Mulgund A, Hamada A, et al. A unique view on male infertility around the globe[J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2015, 13: 37.
- [2] Agarwal A, Prabakaran S, Allamaneni SS. Relationship between oxidative stress, varicocele and infertility: a meta-analysis[J]. *Reprod Biomed Online*, 2006, 12(5): 630-633.
- [3] Bui AD, Sharma R, Henkel R, et al. Reactive oxygen species impact on sperm DNA and its role in male infertility[J]. *Andrologia*, 2018,

50(8):e13012.

[4] Darbandi M, Darbandi S, Agarwal A, et al. Reactive oxygen species and male reproductive hormones[J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2018, 16(1):87.

[5] Barati E, Nikzad H, Karimian M. Oxidative stress and male infertility: current knowledge of pathophysiology and role of antioxidant therapy in disease management[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2020, 77(1):93-113.

[6] Vazquez-Levin MH, Verón GL. Myo-inositol in health and disease: its impact on semen parameters and male fertility[J]. *Andrology*, 2020, 8(2):277-298.

[7] 张国忠, 郑杰, 胡艳梅, 等. 补充肌醇对不育男性精子质量的影响[J]. *国际生殖健康/计划生育杂志*, 2020, 39(6):524-528.

[8] Montanino Oliva M, Buonomo G, Carra MC, et al. Myo-inositol impact on sperm motility in vagina and evaluation of its effects on foetal development[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2020, 24(5):2704-2709.

[9] Canepa P, Dal Lago A, De Leo C, et al. Combined treatment with myo-inositol, alpha-lipoic acid, folic acid and vitamins significantly improves sperm parameters of sub-fertile men: a multi-centric study[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2018, 22(20):7078-7085.

[10] Capece M, Romeo G, Ruffo A, et al. A phytotherapeutic approach to reduce sperm DNA fragmentation in patients with male infertility[J]. *Urologia*, 2017, 84(2):79-82.

[11] Dinkova A, Martinov D, Konova E. Efficacy of myo-inositol in the clinical management of patients with asthenozoospermia[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(Suppl 2):62-65.

[12] Korosi T, Barta C, Rokob K, et al. Physiological intra-cytoplasmic sperm injection (PICSi) outcomes after oral pretreatment and semen incubation with myo-inositol in oligoasthenoteratozoospermic men: results from a prospective, randomized controlled trial[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(Suppl 2):66-72.

[13] Gulino FA, Leonardi E, Marilli I, et al. Effect of treatment with myo-inositol on semen parameters of patients undergoing an IVF cycle: in vivo study[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2016, 32(1):65-68.

[14] Montanino Oliva M, Minutolo E, Lippa A, et al. Effect of myo-inositol

and antioxidants on sperm quality in men with metabolic syndrome[J]. *Int J Endocrinol*, 2016, 2016:1674950.

[15] Montanino Oliva M, Poverini R, Lisi R, et al. Treating woman with myo-inositol vaginal suppositories improves partner's sperm motility and fertility[J]. *Int J Endocrinol*, 2016, 2016:7621942.

[16] Calogero AE, Gullo G, La Vignera S, et al. Myo-inositol improves sperm parameters and serum reproductive hormones in patients with idiopathic infertility: a prospective double-blind randomized placebo-controlled study[J]. *Andrology*, 2015, 3(3):491-495.

[17] Santoro M, Aquila S, Russo G. Sperm performance in oligoasthenoteratozoospermic patients is induced by a nutraceuticals mix, containing mainly myo-inositol[J]. *Syst Biol Reprod Med*, 2021, 67(1):50-63.

[18] Smits RM, Mackenzie-Proctor R, Yazdani A, et al. Antioxidants for male subfertility [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2019, 3(3):CD007411.

[19] Condorelli RA, La Vignera S, Mongiò LM, et al. Myo-inositol as a male fertility molecule: speed them up! [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2017, 21(Suppl 2):30-35.

[20] Condorelli RA, La Vignera S, Bellanca S, et al. Myo-inositol: does it improve sperm mitochondrial function and sperm motility? [J]. *Urology*, 2012, 79(6):1290-1295.

[21] Monastra G, Unfer V, Harrath AH, et al. Combining treatment with myo-inositol and D-chiro-inositol (40:1) is effective in restoring ovary function and metabolic balance in PCOS patients[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2017, 33(1):1-9.

[22] Pierik FH, Vreeburg JT, Stijnen T, et al. Serum inhibin B as a marker of spermatogenesis [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 1998, 83(9):3110-3114.

[23] Simon L, Aston KI, Emery BR, et al. Sperm DNA damage output parameters measured by the alkaline Comet assay and their importance [J]. *Andrologia*, 2017, 49(2):e1260.

[24] Simon L, Emery B, Carrell DT. Sperm DNA fragmentation: consequences for reproduction [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2019, 1166:87-105.

(收稿日期:2021-07-24)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2021.11.003

· 男科与性医学 ·

## 性治疗联合真空负压水动气动气泡按摩在临时性射精障碍中的应用研究

高庆强 郑淑娟 余文 徐杨 宋涛 韩友峰 徐志鹏 戴玉田<sup>△</sup>

南京大学医学院附属鼓楼医院男科, 南京 210008

【摘要】目的 探讨性治疗联合真空负压水动气动气泡按摩在临时性射精障碍中的临床应用效果。  
方法 选取2019年1月至2021年1月南京大学医学院附属鼓楼医院诊治的85例拟行辅助生殖, 主诉在家

【基金项目】国家自然科学基金资助(81671452)

<sup>△</sup>【通讯作者】戴玉田, E-mail:13913957628@163.com

高庆强和郑淑娟对本文有同等贡献, 为共同第一作者

夫妻同房、手淫可射精,来院后手淫临时取精困难患者(非女方取卵日)作为研究对象。门诊给予国际勃起功能指数5(IIEF-5)评分调查患者的勃起情况。告知后续治疗方案,患者及家属自主选择后将其分为两组,A组( $n=43$ )为性治疗联合真空负压水动气动气泡按摩组,B组( $n=42$ )为来院取精当日口服西地那非组。1个月后统计两组手淫取精结果。结果 85例患者IIEF-5评分范围为22~25分,均无勃起功能障碍。来院取精当日,A组成功取精37例(86.05%),B组成功取精23例(54.76%),差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。结论 相较于单纯临时口服西地那非,男性临时性射精障碍患者采用性治疗联合真空负压水动气动气泡按摩的方法可以有效提高手淫获精率。

【关键词】 性治疗;真空负压水动气动气泡按摩;西地那非;临时性射精障碍;辅助生殖

【中图分类号】 R698

【文献标识码】 A

**Application of sexual therapy combined with vacuum negative pressure hydro pneumatic/pneumatic bubble massage in male temporary ejaculation failure** GAO Qingqiang, ZHENG Shujian, YU Wen, XU Yang, SONG Tao, HAN Youfeng, XU Zhipeng, DAI Yutian<sup>△</sup>. Department of Andrology, Drum Tower Hospital Affiliated to Medical College of Nanjing University, Nanjing 210008, Jiangsu, China

【Abstract】 **Objective** To investigate the clinical effect of sex therapy combined with vacuum negative pressure hydro pneumatic/pneumatic bubble massage in male temporary ejaculation failure. **Methods** From January 2019 to January 2021, 85 patients who planned to receive assisted fertility treatment in Drum Tower Hospital Affiliated to Medical College of Nanjing University were selected as the research subjects. The chief complaint was that they could ejaculate when having sex at home with wife or masturbation, while having temporarily difficulty in obtaining sperm in the hospital (not the date of female egg retrieval). The erectile status of the patients was investigated by the international index of erectile function-5 (IIEF-5) score in the outpatient. The follow-up treatment plan was informed. The patients and their family members were divided into two groups after their independently selection: group A ( $n=43$ , sex therapy combined with vacuum negative pressure hydropneumatic bubble massage), and group B ( $n=42$ , sildenafil oral treatment on the day of coming to the hospital for extraction). After one month of treatment, the results of sperm extraction in the two groups were observed. **Results** IIEF-5 scores of 85 patients were 22-25 respectively, and none of them had erectile dysfunction. On the day of sperm collection, 37 cases (86.05%) in group A and 23 cases (54.76%) in group B were successfully collected, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). **Conclusions** Compared with temporary oral sildenafil alone, sex therapy combined with vacuum negative pressure hydropneumatic bubble massage can improve the rate of masturbation in male patients with temporary ejaculatory dysfunction more effectively.

【Key words】 Sexual therapy; Vacuum negative pressure hydro pneumatic/pneumatic bubble massage; Sildenafil; Temporary ejaculation failure; Assisted reproduction technology

随着我国二孩、三孩政策的逐步放开,不孕不育的发病率和就诊率持续走高<sup>[1]</sup>。人类辅助生殖技术的快速发展使既往无法或者很难自然生育的家庭拥有了生育自己后代的希望。辅助生殖的基本和核心技术是体外受精-胚胎移植(in vitro fertilization-embryo transfer, IVF-ET)<sup>[2]</sup>。女方取卵当日,男方是否可以提供可用精子直接影响了辅助生殖的成败<sup>[3,4]</sup>。在临床诊断和辅助生殖过程中,手淫取精法是最常用的方法<sup>[5]</sup>。然而这看似简单的方法,部分男性却因自身或外在压力等原因出现临时性射精障碍(temporary ejaculation failure, TEF)。针对此类情况,南京大学医学院附属鼓楼医院男科采用性治疗联合真空负压水动气动气泡按摩取得了较好的效果。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选取2019年1月至2021年1月南京大学医学院附属鼓楼医院诊治的85例拟行辅助生育,主诉在家夫妻同房、手淫可射精,来院后手淫临时取精困难患者(非女方取卵日)作为研究对象。年龄范围25~48岁,年龄( $36.3 \pm 1.4$ )岁,所有患者均行国际勃起功能指数5(IIEF-5)评分(总分25分,≤21分为异常,

>21分为正常)。纳入标准:①结婚1年以上,性生活正常,在家同房或手淫能正常射精,未采取避孕措施,因女方原因行辅助生殖;②未服用5型磷酸二酯酶(PDE5)抑制剂类药物;③近期除不孕不育外无大的应激或创伤事件。排除标准:①先天性生殖器官畸形或发育不良;②勃起功能障碍;③既往射精障碍(射精延迟、逆行射精、射精不全);④既往无手淫史;⑤既往无遗精史;⑥服用影响射精的药物且无法停止;⑦精神疾病;⑧其他严重疾病史。本研究获南京大学医学院附属鼓楼医院伦理委员会批准。

### 1.2 诊断标准

1.2.1 延迟射精 充分性唤起及性刺激阴茎充分勃起后30min甚至更长时间才能发生射精。

1.2.2 射精不全 射精完毕后,精液量较平时明显减少,在未丢失的情况下少于0.5mL,仍有射精不尽的感觉。

1.2.3 TEF 既往通过手淫或性交可以射精但临时手淫无法射精,本研究排除了延迟射精、射精不全和逆向射精等情况。

### 1.3 研究方法

所有患者均对研究内容知情同意并签署知情同意书。告

知后续治疗方案,患者及家属自主选择治疗方法后将其分为两组,A组( $n=43$ )为性治疗联合真空负压水气动气泡按摩组,B组( $n=42$ )为来院取精当日口服西地那非组。两组社会人口学因素特征(年龄、文化程度、经济水平、职业)、生理病理因素、心理社会因素等比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

1.3.1 A组(性治疗联合真空负压水气动气泡按摩组) 性治疗师根据患者具体情况,对该组患者进行心理疏导,身心并治,找到临时射精障碍的原因,消除患者的消极心理,愉悦患者身心,增强患者的自信心,帮助患者正视心理问题,积极配合治疗,掌握针对性问题的特殊训练方法和技巧,纠正过去形成的错误信念和习惯,及时发现训练过程中出现的各种问题并沟通解决。必要时夫妻双方一起接受性咨询和治疗。性治疗师在性治疗的同时采用SW3502型男性性功能康复治疗仪(三维医疗科技江苏股份有限公司)定期治疗(每周2~4次)。具体治疗方法如下:将阴茎放入阴茎套筒内,调节负压强度至患者可承受程度,将温水吸入阴茎套筒中,调节最大量气泡开始治疗,随时根据患者治疗情况进行调整。每次30~40min。治疗期间规律射精频率,保持生活习惯,每周1~2次于取精室进行模拟手淫取精。

1.3.2 B组(来院取精当日口服西地那非组) 来院取精当日给予患者100mg西地那非口服,1h后手淫取精。若手淫射精记录为取精成功,若手淫无法射精记录为取精失败。

#### 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。计数资料采用 $\chi^2$ 检验,以频数(百分数)[ $n(\%)$ ]表示; $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组 IIEF-5 评分比较

根据 IIEF-5 评分标准,85 例患者评分范围为 22~25 分,均无勃起功能障碍。

### 2.2 两组取精成功率比较

1 个月后再次医院内手淫取精,A 组成功取精 37 例(86.05%),B 组成功取精 23 例(54.76%),两组比较差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。A 组 6 例(13.95%)、B 组 19 例(45.24%)仍无法手淫射精的患者给予睾丸、附睾穿刺获得精子。

## 3 讨论

精液常规分析在一定程度上可以客观反映男性的生育能力。虽然大多数男性可以通过手淫取精获得精液,但有部分男性无法成功取精。既往通过手淫或性交可以射精但临时手淫无法射精者即为 TEF。该类患者多表现为心理压力较大、敏感、感知压力高、病耻感强、情绪调控能力差。发生射精障碍后会加重上述不良情绪的程度,更加不利于再次取精<sup>[6]</sup>。不孕不育症虽不会危及患者生命,但对患者的婚姻、双方情感造成不良影响,甚至引起心理问题<sup>[7]</sup>。既往研究表明,在辅助生殖过程中存在一定的 TEF 发生率<sup>[8]</sup>。TEF 是指性功能正常、平时性交或者手淫可以射精,由于某些心理社会因素的影响临时发生射精障碍。本研究选取的 85 例患者表现为在家同房或者手淫正常排精,因女方原因需行辅助生殖,男方拟行精液检查,取精室手淫取精时即出现无法射精(非女方取卵日)。引起 TEF 的因素很多,既往研究表明,高龄男性发生 TEF 的概率较年轻男

性高。这可能与高龄男性雄激素水平下降、性欲降低而射精阈值升高相关。感知压力、病耻感、自我调控能力等与 TEF 的发生有密切的相关性。在辅助生殖过程中男性可能会受到多方面的压力,进而引起不良情绪的产生,这些负面情绪可导致垂体泌乳素水平升高、男性性欲下降,引起 TEF 的发生<sup>[9]</sup>。部分不孕不育的患者在接受辅助生殖或领养后自然受孕,这可能与患者消除了压力后负面情绪解除有关<sup>[10]</sup>。病耻感是指由于自身的某种疾病所表现出来的自卑、耻辱感等负性情绪体验<sup>[11-12]</sup>。不孕不育给夫妻双方都带来了一定的负面情绪,部分患者在辅助生殖过程中,仍然认为自己和别人不同,给予夫妻双方较大压力,加重了病耻感<sup>[13]</sup>。而男性负面情绪的加重,导致在手淫取精过程中可能会发生 TEF。研究表明,那些自我调节能力强、自信、敢于接受挑战、积极向上、乐观的男性发生 TEF 的概率较低,而自我调节能力差、心态差、悲观、韧性低的男性发生 TEF 的概率高<sup>[14-17]</sup>。从上述结果可以发现,TEF 的发生受到了患者较强的负面情绪的影响。而解决患者的不良情绪可能会起到意想不到的效果。

性治疗是针对男女性功能障碍和各种性困惑实施心理分析和行为矫正等治疗手段和方法的总称。该方法是适应“生理-心理-社会”的医学模式而产生,治疗的重点在于对患者症状的克服和消除。在性治疗的过程中,性治疗师应该积极消除患者的焦虑,通过询问和检查患者的性态度和性行为方式、人格特征、婚姻状况等找出问题,进行必要的行为观测记录和行为分析,制定治疗目标。在治疗过程中,性治疗师和患者应该是平等关系,性治疗师需要通过同理心来建立和巩固与患者的特殊人际关系。每例患者的问题可能都是不同的,所以在性治疗的过程中,要根据不同情况采用不同的方式,不应该为性治疗制定既定的目标。针对本研究的 TEF 患者,在性治疗的过程中,应改变男性对辅助生殖获得后代的认知,减少男性病耻感和负面情绪。定期让患者模拟手淫取精,这类类似于脱敏治疗,同时进行放松训练,加强患者的自信心。临床上主要将真空负压吸引技术用于男性勃起功能障碍的康复治疗,通过增加阴茎血流,使其达到在非性交状态下勃起的目的<sup>[18]</sup>。真空负压水气动气泡按摩是在真空负压技术上改进而来的。笔者之所以加入该技术,是在对 TEF 患者询问病史时发现,部分患者由于心理压力,在取精过程中往往会出现阴茎无法勃起或者勃起不坚的现象,而这种状态会加重患者的心理负担,进一步加剧取精失败的概率。真空负压水气动气泡按摩可以使患者全程看到阴茎勃起,进而缓解内心焦虑和心理压力,同时增加性治疗的依从性和信心。

综上所述,针对 TEF 患者,相较于取精当日口服西地那非,性治疗联合真空负压水气动气泡按摩可以明显提高患者的手淫获精率。

## 参 考 文 献

- [1] 孟琴琴,张亚黎,任爱国.中国育龄夫妇不孕率系统综述[J].中华流行病学杂志,2013,34(8):826-831.
- [2] Bhattacharya S, Maheshwari A, Mollison J. Factors associated with failed treatment; an analysis of 121,744 women embarking on their first IVF cycles[J]. PLoS One, 2013, 8(12):1-13.
- [3] 薛明明. IVF 治疗中男性临时射精障碍相关心理社会因素[D].

济南:山东大学,2018.

- [4] Gana K, Jakubowska S. Relationship between infertility-related stress and emotional distress and marital satisfaction[J]. *J Health Psychol*, 2016, 21(6):1043-1054.
- [5] 田晓华, 赵邦霞, 陈冬丽. 夫精人工授精治疗中取精失败患者的干预对策和效果评估[J]. *现代中西医结合杂志*, 2013, 22(15):1637-1638.
- [6] Robson SJ, Campbell S, McDonald J, et al. Pregnancy and childhood health and developmental outcomes with the use of posthumous human sperm[J]. *Human Reprod*, 2015, 30(10):2259-2262.
- [7] 李明, 汪玉宝. 不孕不育心理支持治疗的研究进展[J]. *国外医学计划生育分册*, 2005, 24(2):54.
- [8] Glina S, Soares J, Antunes N, et al. Testicular histopathological diagnosis as a predictive factor for retrieving spermatozoa for ICSI in non-obstructive azoospermic patients[J]. *Int Braz J Urol*, 2005, 31(6):587-588.
- [9] Luciano AA. Clinical presentation of hyperprolactinemia[J]. *Reprod Med*, 1999, 44(12):1085-1090.
- [10] 陈金荣, 任晓丹, 侯思理. 心理疗法在男科治疗学中的临床意义[J]. *北京中医药大学学报*, 2003, 26(1):72-74.
- [11] Sibitz I, Unger A, Woppmann A, et al. Stigma resistance in patients with schizophrenia[J]. *Schizophr Bull*, 2011, 37(2):316-323.
- [12] Sermrittirong S, Brakel WH. Stigma in leprosy: concepts, causes and determinants[J]. *Lepr Rev*, 2014, 85(1):36-47.
- [13] Mascayano F, Armijo JE, Yang IH. Addressing stigma relating to mental illness in low-and middle-income countries[J]. *Front Psychiatry*, 2015, 6(38):1-4.
- [14] Bardi SD, Lorenzoni G, Gregori D. Social support to elderly pacemaker patients improves device acceptance and quality of life[J]. *Eur Geriatr Med*, 2016, 7(2):149-156.
- [15] 李文文. 起搏器植入患者自我效能与生活质量相关性及对策研究[D]. 太原:山西医科大学, 2013.
- [16] Luthans F, Avey JB, Avolio BJ. Psychological capital development: toward a micro-intervention [J]. *J Organ Behav*, 2006, 27(3):387-393.
- [17] Li L, Ran P, Wei S, et al. Functional social support, psychological capital, and depressive and anxiety symptoms among people living with HIV/AIDS employed full-time [J]. *BMC Psychiatry*, 2013, 13(1):324.
- [18] 吕伯东, 王文志, 颜俊峰, 等. 非性交勃起在勃起功能障碍患者阴茎康复中的应用[J]. *中华男科学杂志*, 2017, 23(8):675-679.

(收稿日期:2021-08-16)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2021.11.004

· 男科与性医学 ·

## 肥胖与精液质量及精浆肿瘤标志物的相关性研究

邓佩佩<sup>1</sup> 马婧<sup>1</sup> 宫雅雯<sup>2</sup> 孙博<sup>3</sup> 黄鑫<sup>2</sup> 王树松<sup>1△</sup>

1 河北省计划生育科学技术研究院, 国家卫生健康委员会计划生育与优生重点实验室, 河北省生殖医学重点实验室, 石家庄 050000

2 河北师范大学化学与材料科学学院, 石家庄 050000

3 河北医科大学研究生学院, 石家庄 050000

**【摘要】** **目的** 探讨肥胖对精液质量及精浆肿瘤标志物表达的影响。**方法** 选取2019年1月至6月在河北省人类精子库捐精的44例体重指数(BMI) < 24 kg/m<sup>2</sup>的志愿者作为对照组,另选取河北省生殖医学中心就诊的39例BMI ≥ 28 kg/m<sup>2</sup>的男性不育患者作为观察组。采用计算机辅助精液分析(CASA)系统检测精液参数,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测精浆糖类抗原125(CA125)、糖类抗原199(CA199)、糖类抗原153(CA153)、转化生长因子β1(TGF-β1)、表皮生长因子(EGF)、细胞角蛋白19片段(CYFRA21)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、酸性成纤维细胞生长因子-1(aFGF-1)、癌胚抗原(CEA)、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)、血管内皮生长因子(VEGF)、可溶性人白细胞抗原-G(sHLA-G)水平。**结果** 与对照组比较,观察组体重、BMI明显升高( $P < 0.01$ ),精子浓度、精子总数明显降低( $P < 0.05$ ),精浆VEGF表达水平明显降低( $P < 0.01$ ),sHLA-G表达水平明显升高( $P < 0.01$ );除VEGF、sHLA-G两个因子外,CA125、CA199、CA153、TGF-β1、CEA、NSE、CYFRA21、EGF、aFGF-1、IGF-1相互间均显著相关( $P < 0.01$ ),sHLA-G仅与IGF-1因子具有相关性( $P < 0.05$ ),VEGF与其他因子均无相关性( $P > 0.05$ )。**结论** 肥胖导致精液质量下降,精浆VEGF与sHLA-G水平可能是肥胖人群精液质量下降的重要原因之一。

**【关键词】** 肥胖;精液质量;肿瘤标志物;血管内皮生长因子;可溶性人白细胞抗原-G

**【中图分类号】** R697

**【文献标识码】** A

**【基金项目】** 河北省科技计划重点项目(2037715D)

**△【通讯作者】** 王树松, E-mail: wshsong@sina.com

**Correlation of obesity with semen quality and seminal plasma tumor markers** DENG Peipei<sup>1</sup>, MA Jing<sup>1</sup>, GONG Yawen<sup>2</sup>, SUN Bo<sup>3</sup>, HUANG Xin<sup>2</sup>, WANG Shusong<sup>1△</sup>. 1. Hebei Research Institute for Family Planning Science and Technology, Key Laboratory of National Health Commission for Family Planning and Healthy, Hebei Key Laboratory of Reproductive Medicine, Shijiazhuang 050000, Hebei, China; 2. School of Chemistry and Materials Science, Hebei Normal University, Shijiazhuang 050000, Hebei, China; 3. Graduate School, Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, Hebei, China

**[Abstract] Objective** To investigate the effect of obesity on semen quality and seminal plasma tumor markers. **Methods** 44 volunteers with body mass index (BMI) <24kg/m<sup>2</sup> who donated sperm in Human Sperm Bank of Hebei Province from January to June 2019 were selected as the control group, and 39 male infertility patients with BMI ≥28kg/m<sup>2</sup> who received treatment in Reproductive Medical Center of Hebei Province were selected as the observation group. Semen parameters were detected using a computer aided semen analysis (CASA) system. ELISA were used to detect carbohydrate antigen 125 (CA125), carbohydrate antigen 199 (CA199), carbohydrate antigen 153 (CA153), transforming growth factor β1 (TGF-β1) and epidermal growth factor (EGF), cytokeratin 19 fragment (CYFRA21), neuron specific enolase (NSE), acidic fibroblast growth factor (aFGF), carcinoembryonic antigen (CEA), insulin-like growth factor-1 (IGF-1), vascular endothelial growth factor (VEGF), soluble human leukocyte antigen-G (sHLA-G). **Results** Compared with the control group, body weight and BMI in observation group were significantly increased ( $P < 0.01$ ), sperm concentration and sperm total number were significantly decreased ( $P < 0.05$ ), the expression of VEGF in seminal plasma was significantly decreased ( $P < 0.01$ ), and the expression of sHLA-G was significantly increased ( $P < 0.01$ ). In addition to VEGF and sHLA-G, CA125, CA199, CA153, TGF-β1, CEA, NSE, CYFRA21, EGF, aFGF-1 and IGF-1 were significantly correlated with each other ( $P < 0.01$ ). sHLA-G was only correlated with IGF-1 factor ( $P < 0.05$ ), while VEGF was not correlated with other factors ( $P > 0.05$ ). **Conclusions** Obesity can lead to decreased semen quality, and the levels of VEGF and sHLA-G in seminal plasma may be one of the important factors of decreased semen quality in obese people.

**[Key words]** Obesity; Semen quality; Tumor markers; Vascular endothelial growth factor; Soluble human leukocyte antigen-G

肿瘤标志物是肿瘤细胞分泌的一类产物,其对肿瘤检测的意义众所周知,但临床研究结果显示,除在肿瘤性疾病中检测到肿瘤标志物外,在某些非肿瘤疾病的血液及其他体液中也发现有肿瘤标志物,如在一些羊水、腹膜液、精液等体液中存在高浓度的肿瘤相关抗原<sup>[1,2]</sup>。随着我国物质生活水平的提高,肥胖患者人数逐年增多,由其导致的疾病逐渐显现出来,目前已有较多肥胖导致男性不育的报道,随着男性体重指数 (body mass index, BMI) 的增高,精液质量受到不同程度的影响。但关于肥胖对精浆肿瘤标志物的影响,以及精浆肿瘤标志物在肥胖不育人群中的作用目前报道很少。基于此,本研究对肥胖男性的精液质量及精浆肿瘤标志物水平进行检测,以探讨肥胖对精液质量及精浆肿瘤标志物的影响。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选取2019年1月至6月在河北省人类精子库捐精的44例BMI <24kg/m<sup>2</sup>的志愿者作为对照组,另选取河北省生殖医学中心就诊的39例BMI ≥28kg/m<sup>2</sup>的男性不育患者作为观察组。纳入标准:①年龄范围21~43岁;②自愿参与本研究,患者及家属签署知情同意书。排除标准:①有遗传性疾病家族史、腮腺炎病史、性功能障碍病史;②有外生殖器异常、重度和中度精索静脉曲张;③工作生活环境有对精子造成影响的因素(如高温或接触有毒物质等);④患有感染性疾病或其他全身性疾病;⑤有异常饮食偏好,长期服用维生素类药物、减肥药,或以其他方式减肥;⑥患有无精子症;⑦有酗酒、嗜烟等不良嗜好。本研究经

河北省计划生育科学技术研究院伦理委员会批准。

### 1.2 检测方法

1.2.1 精液标本采集与常规检测 研究对象禁欲2~7d,通过手淫法获取精液留存于无菌取精杯中,严格按照WHO《人类精液检验与处理实验室手册》(第5版)要求,应用计算机辅助精液分析(CASA)系统进行精液分析。记录精液体积,检测精子数量、浓度及前向运动精子百分率。将精液标本经775 × g离心10min后分离精浆备用。

1.2.2 精浆肿瘤标志物检测 采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测精浆肿瘤标志物水平,精浆糖类抗原125(CA125)、糖类抗原199(CA199)、糖类抗原153(CA153)、转化生长因子β1(TGF-β1)、表皮生长因子(EGF)、细胞角蛋白19片段(CYFRA21)、神经元特异性烯醇化酶(NSE)、酸性成纤维细胞生长因子-1(aFGF-1)、癌胚抗原(CEA)、胰岛素样生长因子-1(IGF-1)试剂盒购自Elisa Biotech公司,血管内皮生长因子(VEGF)试剂盒购自北京索莱宝科技有限公司,可溶性人白细胞抗原-G(sHLA-G)试剂盒购自酶联生物公司。

### 1.3 统计学处理

采用SPSS 25.0软件对相关数据进行统计分析。计量资料采用 $t$ 检验,以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示;采用Spearman检验进行相关性分析; $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组基线资料比较

两组年龄、身高、禁欲天数比较,差异无统计学意义( $P >$



0.05);观察组体重、BMI明显高于对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.01$ )。具体结果详见表1。

### 2.2 两组精液质量比较

与对照组比较,观察组精子浓度、精子总数明显降低,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );两组精液量、前向运动精子百分率比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。具体结果详见表2。

### 2.3 两组精浆中肿瘤标志物表达水平比较

与对照组比较,观察组精浆 VEGF 表达明显降低,sHLA-G 表达明显升高,差异具有统计学意义( $P < 0.01$ );两组精浆

CA125、CA199、CA153、TGF- $\beta$ 1、CEA、NSE、CYFRA21、EGF、aFGF-1、IGF-1 水平比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。具体结果详见表3。

### 2.4 肿瘤标志物之间相关性分析

除 VEGF、sHLA-G 两个因子外,CA125、CA199、CA153、TGF- $\beta$ 1、CEA、NSE、CYFRA21、EGF、aFGF-1、IGF-1 相互间均显著相关( $P < 0.01$ ),sHLA-G 仅与 IGF-1 因子具有相关性( $P < 0.05$ ),VEGF 与其他因子均无相关性( $P > 0.05$ )。具体结果详见表4。

表1 两组基线资料比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	年龄(岁)	身高(cm)	体重(kg)	BMI(kg/m <sup>2</sup> )	禁欲天数(d)
观察组	39	31.87 ± 6.08	174.77 ± 5.89	93.78 ± 10.37 <sup>a</sup>	30.63 ± 2.08 <sup>a</sup>	4.54 ± 1.62
对照组	44	29.52 ± 5.25	174.93 ± 3.96	71.46 ± 9.28	23.36 ± 2.99	4.02 ± 1.09

注:标有“<sup>a</sup>”项表示,与对照组比较, $P < 0.01$

表2 两组精液质量比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	精液量(mL)	精子浓度( $\times 10^6$ /mL)	精子总数( $\times 10^6$ )	前向运动精子百分率(%)
观察组	39	2.87 ± 0.73	51.70 ± 28.90 <sup>a</sup>	151.53 ± 100.20 <sup>a</sup>	39.44 ± 11.85
对照组	44	2.95 ± 0.99	68.73 ± 33.13	198.90 ± 112.35	42.73 ± 9.41

注:标有“<sup>a</sup>”项表示,与对照组比较, $P < 0.05$

表3 两组精浆中肿瘤标志物表达水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	CA125 (U/mL)	CA199 (U/mL)	CA153 (U/mL)	VEGF (pg/mL)	TGF- $\beta$ 1 (ng/mL)	CEA (ng/mL)
观察组	39	57.25 ± 49.00	5.99 ± 8.01	52.15 ± 49.79	2097.20 ± 224.47 <sup>a</sup>	64.19 ± 66.73	39.57 ± 38.84
对照组	44	46.38 ± 41.71	4.92 ± 6.91	41.30 ± 40.01	2206.64 ± 109.36	54.93 ± 59.52	41.13 ± 38.49
组别	例数	NSE (ng/mL)	CYFRA21 (ng/mL)	EGF (pg/mL)	aFGF-1 (pg/mL)	IGF-1 (ng/mL)	sHLA-G (ng/mL)
观察组	39	9.18 ± 8.93	7.33 ± 8.09	178.33 ± 241.32	413.93 ± 397.96	161.87 ± 215.24	10.15 ± 2.86 <sup>a</sup>
对照组	44	8.68 ± 8.54	6.28 ± 7.11	173.48 ± 220.15	400.01 ± 379.69	132.51 ± 163.88	8.62 ± 1.78

注:标有“<sup>a</sup>”项表示,与对照组比较, $P < 0.01$

表4 肿瘤标志物之间相关性分析

肿瘤标志物	CA125 (U/mL)	CA199 (U/mL)	CA153 (U/mL)	VEGF (pg/mL)	TGF- $\beta$ 1 (ng/mL)	CEA (ng/mL)	NSE (ng/mL)	CYFRA21 (ng/mL)	EGF (pg/mL)	aFGF-1 (pg/mL)	IGF-1 (ng/mL)	sHLA-G (ng/mL)
CA125(U/mL)	1											
CA199(U/mL)	0.956 <sup>a</sup>	1										
CA153(U/mL)	0.904 <sup>a</sup>	0.870 <sup>a</sup>	1									
VEGF(pg/mL)	0.149	0.073	0.079	1								
TGF- $\beta$ 1(ng/mL)	0.968 <sup>a</sup>	0.925 <sup>a</sup>	0.903 <sup>a</sup>	0.061	1							
CEA(ng/mL)	0.958 <sup>a</sup>	0.932 <sup>a</sup>	0.912 <sup>a</sup>	0.106	0.971 <sup>a</sup>	1						
NSE(ng/mL)	0.962 <sup>a</sup>	0.929 <sup>a</sup>	0.913 <sup>a</sup>	0.112	0.982 <sup>a</sup>	0.980 <sup>a</sup>	1					
CYFRA21(ng/mL)	0.959 <sup>a</sup>	0.974 <sup>a</sup>	0.887 <sup>a</sup>	0.075	0.943 <sup>a</sup>	0.953 <sup>a</sup>	0.949 <sup>a</sup>	1				
EGF(pg/mL)	0.958 <sup>a</sup>	0.914 <sup>a</sup>	0.804 <sup>a</sup>	0.103	0.855 <sup>a</sup>	0.870 <sup>a</sup>	0.867 <sup>a</sup>	0.903 <sup>a</sup>	1			
aFGF-1(pg/mL)	0.936 <sup>a</sup>	0.905 <sup>a</sup>	0.901 <sup>a</sup>	0.101	0.977 <sup>a</sup>	0.972 <sup>a</sup>	0.988 <sup>a</sup>	0.936 <sup>a</sup>	0.842 <sup>a</sup>	1		
IGF-1(ng/mL)	0.951 <sup>a</sup>	0.936 <sup>a</sup>	0.863 <sup>a</sup>	0.154	0.923 <sup>a</sup>	0.920 <sup>a</sup>	0.921 <sup>a</sup>	0.938 <sup>a</sup>	0.880 <sup>a</sup>	0.893 <sup>a</sup>	1	
sHLA-G(ng/mL)	-0.228	-0.168	-0.155	-0.173	-0.182	-0.211	-0.146	-0.220	-0.169	-0.152	-0.247 <sup>b</sup>	1

注:标有“<sup>a</sup>”项表示  $P < 0.01$ ;标有“<sup>b</sup>”项表示  $P < 0.05$

### 3 讨论

肥胖是育龄男性的常见问题,多项临床研究显示肥胖易导致男性精液质量降低、勃起功能障碍、睾酮分泌减少等<sup>[3,4]</sup>。本研究结果显示,观察组精子浓度、精子总数明显降低( $P < 0.05$ )。肿瘤标志物除在肿瘤中高表达外,在精浆中含量较高,精浆中肿瘤标志物的来源以及与生殖的关系需要深入研究。有研究结果显示,精浆中肿瘤标志物含量明显高于外周血,但其临床意义尚不明确<sup>[5,6]</sup>。

sHLA-G 是表达于母胎界面绒毛膜外滋养细胞中的非经典 HLA-I 类分子,HLA-G 以可溶性形式存在于人类精浆中,在附睾和睾丸中表达,Nilsson LL 等<sup>[7]</sup>报道精浆 sHLA-G 的浓度与妊娠没有明显的相关性。关于精浆 sHLA-G 对男性生育的影响的相关报道较少,本研究显示观察组 sHLA-G 浓度明显增高,在研究的肿瘤因子中 sHLA-G 仅与 IGF-1 具有弱相关性。而 IGF-1 参与各种生殖过程,调节精子发生<sup>[8]</sup>。有研究显示,精浆 IGF-1 水平与精子前向运动率、精子速度呈正相关<sup>[9]</sup>,不育症组精浆 IGF-1 含量明显降低<sup>[10]</sup>。白双勇等<sup>[11]</sup>研究显示 BMI 与 IGF-1 水平呈正相关,IGF-1 与精子前向运动率呈正相关。但 Lee HS 等<sup>[12]</sup>研究显示,精子异常男性血清 IGF-1 水平明显降低,精浆 IGF-1 水平没有显著变化。有关精浆中 IGF-1 浓度与精子生殖能力关系的报道结论不一。本研究显示观察组精浆 IGF-1 浓度高于对照组,但无统计学差异,考虑到实验方法、实验人群和数量的影响,精浆 IGF-1 对肥胖男性生育的影响需要进一步探讨研究。本研究表明,肥胖人群精浆 sHLA-G 浓度增加间接影响精浆 IGF-1,进而影响精液质量。sHLA-G 与 IGF-1 相互作用可能是导致肥胖男性精液质量下降的因素之一,但具体机制还需要更多研究证实。

VEGF 是具有多种生物学功能的细胞因子,可能参与并调节生殖系统各器官的血管生成和血管通透性,精子本身也是 VEGF 的靶细胞之一<sup>[13]</sup>。精液中存在 VEGF,文献报道若男性精浆中 VEGF 水平较高,其配偶妊娠率则相对增加,精液中 VEGF 浓度与男性年龄、精子参数无相关性<sup>[14]</sup>。肥胖与慢性炎症有关,李思琦等<sup>[15]</sup>的研究显示,抑制小鼠 VEGF 表达能够上调白介素-17(IL-17)信号通路,增加棕色脂肪中的炎症反应,而阻断 IL-17 可减轻脂肪组织炎症、促进脂肪细胞分化以及葡萄糖摄取,提示 VEGF 在肥胖中的作用机制。本研究显示,观察组 VEGF 水平明显下降,且 VEGF 与其他各因子均无相关性,提示 VEGF 在肥胖男性生育中的独立作用。进一步说明肥胖会引起精浆 VEGF 水平降低,影响精子的功能,导致男性精液质量的下降,VEGF 对肥胖人群精液质量的影响应引起重视。

精浆糖类抗原 CA125、CA199、CA153 的临床研究相对较多,研究显示精液中 CA125 浓度很高<sup>[16]</sup>,CA125 浓度与精子数量、活力、形态无相关性<sup>[1,17]</sup>,无精子者、精子异常者精浆内 CA199 浓度明显高于正常人群<sup>[5,18]</sup>。但关于精浆 CEA、TGF- $\beta$ 1、EGF、CYFRA21、NSE、aFGF-1 等研究较少,本研究显示与正常男性相比,肥胖不育患者精浆 CA125、CA199、CA153、CEA、TGF- $\beta$ 1、EGF、CYFRA21、NSE、aFGF-1 水平无明显变化。

综上所述,不育肥胖人群精子浓度、精子总数、精浆 VEGF 水平明显降低,且与其他因子均无相关性,提示了精浆 VEGF 在

肥胖不育人群中的作用。精浆 sHLA-G 明显升高,其仅与 IGF-1 因子具有相关性。精浆 VEGF 与 sHLA-G 可能是肥胖人群精液质量下降的重要原因之一。

### 参 考 文 献

- [1] Meisser A, Campana A, Bischof P. CA 125 in seminal plasma: correlation with semen parameters [J]. Hum Reprod, 1996, 11 (3): 574-578.
- [2] 桂勇,夏琴. 化学发光仪检测精浆中四种肿瘤标志物水平结果分析[J]. 中国现代医生, 2010, 48(1): 83-84.
- [3] 康桂娟,孔祥玲. 肥胖对生育和不孕的影响[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2020, 39(4): 329-335.
- [4] Rastrelli G, Lotti F, Reisman Y, et al. Metabolically healthy and unhealthy obesity in erectile dysfunction and male infertility [J]. Expert Rev Endocrinol Metab, 2019, 14(5): 321-334.
- [5] Panidis DK, Vlassis GD, Papameletiou A, et al. CA19-9 in seminal plasma of infertile men [J]. Arch Androl, 1988, 21(1): 51-58.
- [6] 徐志强,唐宝松,金丽娟,等. 人精浆中五种肿瘤标志物在生殖功能中的意义[J]. 中国性科学, 2005, 14(12): 3-5.
- [7] Nilsson LL, Hornstrup MB, Perin TL, et al. Soluble HLA-G and TGF- $\beta$  in couples attending assisted reproduction: a possible role of TGF- $\beta$  isoforms in semen? [J]. J Reprod Immunol, 2020, 137: 102857.
- [8] Dyck MK, Ouellet M, Gagn M, et al. Testes-specific transgene expression in insulin-like growth factor-I transgenic mice [J]. Mol Reprod Dev, 1999, 54(1): 32-42.
- [9] Selvaraju S, Sivasubramani T, Raghavendra BS, et al. Effect of dietary energy on seminal plasma insulin-like growth factor-1 (IGF-1), serum IGF-1 and testosterone levels, semen quality and fertility in adult rams [J]. Theriogenology, 2012, 78(3): 646-655.
- [10] 高菊兴,张纪云. 不育症患者精浆 Lep 与 IGF-1 浓度测定的意义 [J]. 中国男科学杂志, 2007, 21(10): 39-41, 46.
- [11] 白双勇,王剑松,孟昱时. 超重和肥胖不育患者精浆中 IGF-1、ROS 水平变化及意义 [J]. 山东医药, 2014, 54(47): 1-4.
- [12] Lee HS, Park YS, Lee JS, et al. Serum and seminal plasma insulin-like growth factor-1 in male infertility [J]. Clin Exp Reprod Med, 2016, 43(2): 97-101.
- [13] 艾庆燕,田宏,张洁,等. 血管内皮生长因子和其受体 Flt-1 在青春期大鼠睾丸、附睾及附睾内精子上的表达研究 [J]. 中华男科学杂志, 2008, 14(10): 871-875.
- [14] 巫新春,曹云霞. VEGF 及其受体在生殖系统的表达和作用 [J]. 国外医学(计划生育分册), 2005, 24(5): 219-222.
- [15] 李思琦,芦小单,王国庆,等. VEGF 调控肥胖小鼠棕色脂肪组织炎症反应相关基因表达及通路的研究 [J]. 中国免疫学杂志, 2021, 37(13): 1543-1546, 1552.
- [16] Halila H. Detection of ovarian cancer marker CA 125 in human seminal plasma [J]. Tumour Biol, 1985, 6(3): 207-212.
- [17] Dodd J, Sculfort CJ, Tyler JP. Cancer antigen 125 in semen [J]. Clin Reprod Fertil, 1987, 5(1-2): 85-86.
- [18] 高正洪,朱燕兰. 不育男性精浆四种肿瘤标志物的检测及其与不育关系的探讨 [J]. 男科学报, 1998, 4(4): 242-244.

(收稿日期:2021-05-03)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2021.11.005

· 男科与性医学 ·

# 改良经尿道前列腺电切术对体积 >80mL 良性前列腺增生患者逼尿肌稳定性的影响

黄克岭<sup>△</sup> 孙新光 王伟 于艳辉

开滦总医院泌尿外科,河北唐山 063000

**【摘要】 目的** 分析改良经尿道前列腺电切术(TURP)对体积>80mL良性前列腺增生患者逼尿肌稳定性的影响。**方法** 选取2018年8月至2020年8月开滦总医院诊治的90例体积>80mL良性前列腺增生患者作为研究对象。将采用TURP的45例患者纳入常规组,采用改良TURP的45例患者纳入改良组。观察患者逼尿肌稳定性,评价患者临床症状、生活质量,观察手术相关指标及术后并发症情况。**结果** 两组术后逼尿肌稳定性相关指标均高于术前,且改良组高于常规组( $P<0.05$ )。两组术后6个月IPSS评分低于术前,QOL评分高于术前;且改良组IPSS评分低于常规组,QOL评分高于常规组( $P<0.05$ )。改良组术中出血量少于常规组,住院时间、导尿管留置时间短于常规组( $P<0.05$ )。改良组术后并发症发生率低于常规组( $P<0.05$ )。**结论** 改良TURP能显著提高体积>80mL良性前列腺增生患者逼尿肌稳定性,改善患者临床症状,提高其生活水平,减少手术并发症,手术效果显著。

**【关键词】** 改良经尿道前列腺电切术;前列腺增生;逼尿肌

**【中图分类号】** R691

**【文献标识码】** A

**The effect of modified TURP on the stability of detrusor in patients with benign prostatic hyperplasia with a volume greater than 80mL** HUANG Keling<sup>△</sup>, SUN Xinguang, WANG Wei, YU Yanhui. Department of Urology Surgery, Kailuan General Hospital, Tangshan 063000, Hebei, China

**【Abstract】 Objective** To analyze the effect of modified transurethral resection of prostate (TURP) on detrusor stability in patients with BPH >80mL. **Methods** 90 patients with benign prostatic hyperplasia (BPH) with volume >80mL treated in Kailuan General Hospital from August 2018 to August 2020 were selected as the study subjects. 45 patients receiving TURP were enrolled in the conventional group and 45 patients receiving modified TURP were enrolled in the modified group. The stability of the patient's detrusor muscle was observed, the clinical symptoms and quality of life were evaluated, and the operative indicators and postoperative complications were observed. **Results** The stability related indexes of detrusor in both groups were higher than those before operation, and those in modified group were higher than those in conventional group ( $P<0.05$ ). IPSS score 6 months after operation was lower than that before operation, and QOL score was higher than that before operation. The IPSS score of the modified group was lower than that of the conventional group, and the QOL score was higher than that of the conventional group ( $P<0.05$ ). The amount of intraoperative blood loss in modified group was less than that in conventional group, and the length of hospital stay and indwelling catheter time were shorter than that in conventional group ( $P<0.05$ ). The incidence of postoperative complications in modified group was lower than that in conventional group ( $P<0.05$ ). **Conclusions** Modified TURP can significantly improve the stability of detrusor in patients with BPH >80mL, improve the clinical symptoms and the living standard of patients, and reduce surgical complications.

**【Key words】** Modified transurethral resection of prostate; Prostatic hyperplasia; Detrusor

60岁以上男性发生良性前列腺增生的概率高于50%,并且随着男性年龄的增大,发病风险也会相应增高。良性前列腺增生临床表现为排尿障碍、尿频、尿潴留等<sup>[1-2]</sup>。大体积良性前列腺增生较为多见,首选外科手术治疗,可有效改善下尿路梗阻症状<sup>[3]</sup>。经尿道前列腺电切术(transurethral resection of prostate, TURP)是治疗前列腺增生的首选术式,但是其存在部分缺

点,例如术中出血量较大、可能发生包膜穿孔、术后可能发生性功能障碍等,而改良TURP具有创伤小、止血快、切割精准等优势,在临床中应用效果显著<sup>[4-5]</sup>。本研究旨在分析改良TURP术治疗体积>80mL良性前列腺增生的临床效果及对患者逼尿肌稳定性的影响,为临床治疗体积>80mL良性前列腺增生提供参考。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选取2018年8月至2020年8月开滦总医院诊治的90例

**【基金项目】** 河北省医学科学研究课题计划(20201297)

**△【通讯作者】** 黄克岭, E-mail: huangkeling886@163.com

体积 > 80mL 良性前列腺增生患者作为研究对象。将采用 TURP 的 45 例患者纳入常规组,采用改良 TURP 的 45 例患者纳入改良组。纳入标准:①年龄 55 ~ 75 岁;②符合《中国泌尿外科疾病诊断和治疗指南》中关于良性前列腺增生的诊断标准<sup>[6]</sup>;③患者及家属均签署知情同意书。排除标准:①有手术禁忌;②合并其他肿瘤;③合并肝、肾、心、肺等重要器官损害;④中途退出研究;⑤精神异常;⑥合并传染性疾病。本研究经开滦总医院医学伦理委员会批准。

### 1.2 手术方法

常规组采用 TURP 治疗:经尿道置入电切镜,使用甘露醇对膀胱充盈,确定患者精阜位置,将切割功率调整为 80W,将患者前列腺包膜层切开,手术完成后进行腹压试验,保证患者排尿通畅,留置三腔导尿管,使用 0.9% 氯化钠注射液对患者膀胱进行反复清洗。术后行抗感染治疗。

改良组采用改良 TURP 治疗:选用改良式等离子双级电切系统(珠海市司迈科技有限公司,型号 744000),360° 旋转,电切功率为 160W,电凝功率为 80W,冲洗液为 0.9% 氯化钠注射液。经尿道置入电切镜,观察患者前列腺、膀胱、尿道、精阜位置。将中叶、侧叶切除后,继续切除 1-11 点部位,将前列腺包膜给予完整保存,处理患者精阜周围及前列腺尖部组织,电凝止血,修建创面。之后使用 0.9% 氯化钠注射液反复冲洗,将组织碎片清除干净,止血。手术完成后进行腹压试验,保证患者排尿通畅,留置三腔导尿管,再使用 0.9% 氯化钠注射液对患者膀胱反复清洗。术后行抗感染治疗。

### 1.3 观察指标

①患者于术前、术后 1 周检测逼尿肌稳定性相关指标:严格

按照《尿动力学检查操作指南》2010 版<sup>[7]</sup>检测患者首次尿意容量(FDV)、最大尿意容量(MDV)、排尿后残尿量(PVR)、逼尿肌压力。②患者于术前、术后 6 个月评估国际前列腺症状评分(IPSS)、生活质量(QOL)评分:采用 IPSS 量表评估患者临床症状<sup>[8]</sup>,0 ~ 7 分为轻度,8 ~ 19 分为中度,20 ~ 35 分为重度;采用 QOL 量表评估患者生活质量<sup>[9]</sup>,量表包括 12 项内容,总分 60 分,51 ~ 60 分为良好,41 ~ 50 分为较好,31 ~ 40 分为一般,21 ~ 30 分为差,<20 分为极差。③观察患者术中出血量、住院时间、导尿管留置时间、手术时间及术后并发症发生情况(尿道狭窄、尿失禁、膀胱颈挛缩)。

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

## 2 结果

### 2.1 两组基线资料比较

常规组年龄(61.75 ± 3.75)岁,前列腺体积(107.10 ± 15.33)mL,前列腺特异性抗原水平(4.50 ± 1.15)ng/mL;改良组年龄(60.97 ± 3.93)岁,前列腺体积(106.33 ± 14.75)mL,前列腺特异性抗原水平(4.39 ± 1.27)ng/mL。两组基线资料比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05),具有可比性。

### 2.2 两组手术前后逼尿肌稳定性相关指标比较

两组手术前逼尿肌稳定性相关指标比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05)。两组术后逼尿肌稳定性相关指标均高于术前,且改良组高于常规组,差异具有统计学意义(*P* < 0.05)。具体结果详见表 1。

表 1 两组手术前后逼尿肌稳定性相关指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	FDV (mL)		MDV (mL)		PVR (mL)		逼尿肌压力 (cmH <sub>2</sub> O)	
		术前	术后 6 个月	术前	术后 6 个月	术前	术后 6 个月	术前	术后 6 个月
改良组	45	97.18 ± 23.39	140.35 ± 31.26 <sup>a</sup>	190.55 ± 35.84	329.24 ± 60.15 <sup>a</sup>	63.69 ± 15.12	141.94 ± 32.11 <sup>a</sup>	33.95 ± 4.69	46.69 ± 10.75 <sup>a</sup>
常规组	45	96.45 ± 20.15	120.18 ± 21.62 <sup>a</sup>	191.25 ± 36.05	245.28 ± 40.16 <sup>a</sup>	62.68 ± 12.20	100.12 ± 20.02 <sup>a</sup>	35.26 ± 3.13	40.18 ± 8.17 <sup>a</sup>
<i>t</i> 值		0.159	3.560	0.092	7.787	0.349	7.414	1.559	3.234
<i>P</i> 值		0.874	0.001	0.927	0.001	0.728	0.001	0.123	0.002

注:标有“<sup>a</sup>”项表示,与同组术前比较,*P* < 0.05

### 2.3 两组手术前后 IPSS、QOL 评分比较

两组术前 IPSS、QOL 评分比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05)。两组术后 6 个月 IPSS 低于术前,QOL 评分高于术前;且改良组 IPSS 低于常规组,QOL 评分高于常规组,差异均具有统计学意义(*P* < 0.05)。具体结果详见表 2。

表 2 两组手术前后 IPSS、QOL 评分比较(分, $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	IPSS		QOL 评分	
		术前	术后 6 个月	术前	术后 6 个月
改良组	45	21.18 ± 6.01	11.78 ± 3.29 <sup>a</sup>	16.15 ± 3.16	33.61 ± 6.62 <sup>a</sup>
常规组	45	20.63 ± 5.33	15.61 ± 5.15 <sup>a</sup>	15.35 ± 3.15	20.85 ± 5.39 <sup>a</sup>
<i>t</i> 值		0.459	4.204	1.203	10.030
<i>P</i> 值		0.647	0.001	0.232	0.001

注:标有“<sup>a</sup>”项表示,与同组术前比较,*P* < 0.05

### 2.4 两组手术相关指标比较

改良组术中出血量少于常规组,住院时间、导尿管留置时间短于常规组,差异具有统计学意义(*P* < 0.05);两组手术时间比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05)。具体结果详见表 3。

表 3 两组手术相关指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	术中出血量 (mL)	手术时间 (min)	住院时间 (d)	导尿管留置时间 (d)
改良组	45	241.15 ± 67.35	71.35 ± 6.15	16.25 ± 1.15	5.10 ± 0.62
常规组	45	344.40 ± 61.15	72.35 ± 6.11	30.62 ± 5.15	6.12 ± 0.71
<i>t</i> 值		7.614	0.774	18.27	7.259
<i>P</i> 值		0.001	0.441	0.001	0.001

## 2.5 两组术后并发症比较

改良组术后并发症发生率为4.44% (尿道狭窄1例,膀胱颈挛缩1例),低于常规组的20.00% (尿道狭窄3例,尿失禁4例,膀胱颈挛缩2例),差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。

## 3 讨论

相关研究显示,逼尿肌功能在评估膀胱功能障碍等疾病类型、病情严重程度及患者治疗效果方面发挥着重要作用<sup>[10]</sup>。良性前列腺增生失代偿期患者膀胱逼尿肌结构被破坏,导致细胞增殖速度减慢,逼尿肌肌层表面血供减少,膀胱纤维化出现,这也是膀胱逼尿肌功能不稳定的主要原因<sup>[11-12]</sup>。大部分前列腺增生患者为膀胱出口梗阻,梗阻早期常导致膀胱逼尿肌出现代偿性肥厚,收缩能力增强,受排尿压力的影响,压力足够会达到正常排尿的效果,随着逼尿肌兴奋性增加会出现逼尿肌不稳定,导致大量的胶原纤维增殖、变薄,收缩能力降低<sup>[13-15]</sup>。本研究认为,改良TURP通过提高前列腺增生患者FDV、MDV、PVR、逼尿肌压力指标水平,从而提高患者逼尿肌稳定性,维持患者尿动力学稳定。分析原因为改良TURP以0.9%氯化钠注射液为介质,使局部电路产生,气化切割患者病变组织对患者尿道括约肌带来的伤害较小,有助于排尿流畅<sup>[16-17]</sup>。

TURP在临床应用中能有效改善患者排尿、储尿期症状<sup>[18]</sup>。本研究结果也得出,改良TURP能降低前列腺增生患者IPSS,表明改良TURP可改善患者前列腺症状,提高患者生活水平。分析原因为改良TURP可对前列腺包膜起到最大程度的保护作用,保证膀胱括约肌的完整性,避免神经反射发生。本研究结果中,改良TURP能显著提高患者术后QOL评分,提示改良TURP能提高患者生活质量。本研究中,改良TURP治疗前列腺增生患者出血量较少,住院时间、导尿管留置时间缩短,说明改良TURP对患者带来的创伤较小,可加快患者康复进程。主要原因为改良TURP主要采取姑息性“隧道式”手术,手术切除深度不需要达到患者前列腺包膜,对患者尿道括约肌产生的伤害较小<sup>[19]</sup>。

改良TURP术中需先建立一个宽敞通道,解除患者下尿路梗阻,因此手术伤害较小,并发症较少发生<sup>[20]</sup>。本研究结果证实,改良TURP并发症发生率较低,提示改良TURP在治疗体积>80mL良性前列腺增生中的安全性较高。

综上所述,改良TURP能显著提高体积>80mL良性前列腺增生患者逼尿肌稳定性,改善患者临床症状,提高其生活水平,减少手术并发症,手术效果显著。

## 参 考 文 献

- [1] 赵阳,李书航,刘松林,等. 3D打印模型辅助下经尿道前列腺手术治疗良性前列腺增生症的临床观察[J]. 临床和实验医学杂志,2021,20(6):646-649.
- [2] 王立民,胡锦涛,李立坤,等. 经尿道柱状水囊前列腺扩开术治疗良性前列腺增生的临床疗效分析[J]. 中华男科学杂志,2021,27(2):150-154.
- [3] 黄邦高,黄新晔,杨运北,等. 低功率直出绿激光汽化剝除术治疗体积>90 ml前列腺增生的疗效[J]. 中华泌尿外科杂志,2020,41(7):522-526.

- [4] 陈一鸣,徐仁芳,经浩,等. 经尿道前列腺低压电切术与经尿道钬激光前列腺剝除术治疗良性前列腺增生的对比研究[J]. 临床泌尿外科杂志,2020,35(11):874-877.
- [5] 张宇,刘永强,张军,等. 改良经尿道前列腺电切术对良性前列腺增生患者性功能及下尿路症状的临床影响分析[J]. 中国性科学,2016,25(10):11-14.
- [6] 孙卫兵,蒋思雄.《中国泌尿外科疾病诊断和治疗指南》点评——前列腺增生症的诊断[J]. 医学与哲学,2007,28(8):54-55.
- [7] 沈宏,陈忠,付光,等. 尿动力学检查操作指南2010版[R]. 北京:中华医学会泌尿科学分会,2010.
- [8] 徐冀东,姜宁,胡传义,等. “六步法”大功率侧出绿激光经尿道前列腺剝除术治疗良性前列腺增生的初步疗效[J]. 中华泌尿外科杂志,2021,42(3):197-202.
- [9] 厉进雪,曹勇,厉波. 1 470 nm 激光顺行法前列腺剝除术治疗前列腺增生症的疗效观察及对患者应激反应、生活质量的影响[J]. 中国基层医药,2020,27(14):1720-1724.
- [10] 黄冠银. 良性前列腺增生致膀胱出口梗阻合并逼尿肌功能减弱患者行经尿道前列腺电切术疗效的影响因素分析[J]. 数理医学杂志,2019,32(8):1122-1124.
- [11] 李征,刘磊,朱清,等. 术前逼尿肌功能状态对良性前列腺增生患者PKRP术后膀胱痉挛的影响[J]. 现代泌尿外科杂志,2018,23(4):279-282.
- [12] 张学才. PKEP术中出血量和术后膀胱痉挛与逼尿肌功能状态的关系[J]. 西南国防医药,2018,28(12):1171-1173.
- [13] 李海滨. 腹部B超老年前列腺增生梗阻膀胱形态改变在诊断膀胱出口梗阻严重程度临床价值分析[J]. 当代医学,2015,21(6):61-62.
- [14] 张文瑾,张利,张雁钢. 自制双腔硅胶膀胱测压导管在尿动力检查中的应用[J]. 中国实用护理杂志,2020,36(26):2050-2054.
- [15] 王宗祥. 良性前列腺增生致膀胱出口梗阻合并逼尿肌功能减弱的电切术治疗疗效及对围术期神经生长因子水平的影响[J]. 中国性科学,2020,29(12):31-35.
- [16] 黄益平,吴慧玲,何桂兵,等. 同时保留膀胱颈和前列腺尖部尿道的经尿道前列腺等离子剝除术对BPH患者术后逆行射精的影响[J]. 中华泌尿外科杂志,2021,42(2):132-136.
- [17] 杨晓亮,张艳斌,魏灿,等. 经尿道双极等离子前列腺电切术或 $\alpha$ 1A受体阻滞剂联合内分泌治疗晚期前列腺癌伴膀胱出口梗阻的疗效观察[J]. 中华临床医师杂志(电子版),2018,12(3):142-147.
- [18] 姚宏涛,孔令强,徐军,等. 膀胱逼尿肌压力与良性前列腺增生患者TURP术后排尿情况相关性分析[J]. 中国性科学,2017,26(8):11-13.
- [19] Lin YH,Hou CP,Chen TH,et al. Transurethral resection of the prostate provides more favorable clinical outcomes compared with conservative medical treatment in patients with urinary retention caused by benign prostatic obstruction[J]. BMC Geriatr,2018,18(1):15.
- [20] Ergesi B,Winkler Y,Kistler T,et al. Prevalence and management of lower urinary tract symptoms related to benign prostatic obstruction in a contemporary series of renal transplant recipients[J]. Nephrourol Mon,2016,8(2):e35497.

(收稿日期:2021-03-30)

# 广东地区男性生育力保存肿瘤患者来源分析

叶桂芳<sup>1,2,3</sup> 舒小妹<sup>1,4</sup> 罗璐璐<sup>1,2,3</sup> 林维新<sup>1,2,3</sup> 伍欣<sup>1,2,3</sup> 钟恺欣<sup>1,2,3</sup> 王奇玲<sup>1,2,3△</sup>

1 国家卫生健康委员会男性生殖与遗传重点实验室,广州 510600

2 广东省生殖科学研究所男科,广州 510600

3 广东省生殖医院人类精子库,广州 510600

4 广东省生殖医院护理部,广州 510600

**【摘要】** 目的 分析广东地区实施男性生育力保存的肿瘤患者的来源,为我国人类精子库拓展男性肿瘤患者的生育力保存服务提供参考。方法 选取2017年—2020年广东省生殖医院人类精子库接收的252例进行生育力保存的男性肿瘤患者相关信息进行回顾性分析。按肿瘤类型、地区来源及推荐生育力保存的医院规模等进行分组,分析不同肿瘤类型、地区来源、医院分布等指标。结果 252例男性肿瘤患者中,以淋巴瘤、睾丸肿瘤、鼻咽癌、肠道癌和白血病为主,占84.52%;患者所在地区主要分布在广东省珠三角地区,其中广州最多,为84.92%,广东省内其他地区患者仅占1.98%;推荐生育力保存的医院主要来自三级甲等肿瘤综合性医院、三级甲等综合性医院,分别占48.41%及46.03%,剩余5.56%来自其他医院,如二级甲等医院或民营医院等。结论 我国男性肿瘤患者生育力保存的比例极低,应加强生育力保存相关医疗知识的宣传,提高相关科室医生对生育力保存的认知;提供快捷的生育力保存途径,针对经济特别困难的患者减免一定的保存费用,最大限度提升我国男性肿瘤患者生育力保存的比例,使更多育龄男性肿瘤患者拥有自己的生物学子代。

**【关键词】** 生育力保存;肿瘤;育龄男性

**【中图分类号】** R697

**【文献标识码】** A

**Source analysis of fertility preservation of male cancer patients in Guangdong** YE Guifang<sup>1,2,3</sup>, SHU Xiaomei<sup>1,4</sup>, LUO Lulu<sup>1,2,3</sup>, LIN Weixin<sup>1,2,3</sup>, WU Xin<sup>1,2,3</sup>, ZHONG Kaixin<sup>1,2,3</sup>, WANG Qiling<sup>1,2,3△</sup>. 1. NHC Key Laboratory of Male Reproduction and Genetics, Guangzhou 510600, Guangdong, China; 2. Department of Andrology, Guangdong Provincial Reproductive Science Institute, Guangzhou 510600, Guangdong, China; 3. Human Sperm Bank, Guangdong Provincial Fertility Hospital, Guangzhou 510600, Guangdong, China; 4. Department of Nursing, Guangdong Provincial Fertility Hospital, Guangzhou 510600, Guangdong, China

**【Abstract】 Objective** To analyze the source of fertility preservation of male cancer patients in Guangdong, and provide suggestions for expanding the fertility preservation service of male tumor patients in China's human sperm bank. **Methods** Data of 252 male tumor patients with fertility preservation received from Human Sperm Bank, Guangdong Provincial Fertility Hospital from 2017 to 2020 were retrospectively analyzed. They were grouped by tumor type, regional origin, and hospital scale recommended for fertility preservation. **Results** Among 252 male tumor patients, lymphoma, testicular tumor, nasopharyngeal cancer, leukemia and intestinal cancer were dominant, accounting for 84.52%. The cases were mainly distributed in the Pearl River Delta region of Guangdong Province, with 84.92% in Guangzhou, and only 1.98% in other regions of Guangdong province. The hospitals recommended for fertility preservation mainly came from grade III level-A affiliated tumor hospitals and grade III level-A general hospitals, accounting for 48.41% and 46.03% respectively, and the rest 5.56% came from other hospitals, such as Grade II level-A hospitals or private hospitals. **Conclusions** The proportion of fertility preservation of male cancer patients in China is very low. We should strengthen the publicity of medical knowledge related to fertility preservation and improve the doctors' cognition of fertility preservation; provide a fast way of fertility preservation and reduce certain preservation costs for patients with special economic difficulties, so as to maximize the proportion of fertility preservation of male tumor patients in China, so that more male tumor patients of childbearing age have their own biological children.

**【基金项目】** 广州市科技计划项目(202002030480);广东省自然科学基金(2021A1515011544);广东省计划生育科学技术研究所创新团队培育计划项目(C01);广东省医学科研基金(B2020077)

**△【通讯作者】** 王奇玲, E-mail: 732704908@qq.com

**【Key words】** Fertility preservation; Tumor; Male of childbearing age

肿瘤的发病率呈现不断上升的趋势,据文献报道,2012年—2015年我国恶性肿瘤发病患者数约占世界总发病患者数的25.49%,居世界第1位<sup>[1-3]</sup>。肿瘤发病也呈现出年轻化趋势,许多肿瘤患者正处于育龄期,有些患者还未生育或者希望继续生育<sup>[4,6]</sup>。但是,由于目前大多数肿瘤的治疗方法(如化疗药物或放疗等)会严重损害男性生殖系统<sup>[7]</sup>,从而影响男性的生育能力,所以保存男性患者的生育力十分重要。国外开展男性肿瘤患者生育力保存研究比较早,非常重视肿瘤治疗对生育力的影响,如美国临床肿瘤学会专门出台了癌症患者生育力保存的指南<sup>[8]</sup>,该指南推荐了男性生育力保存路径。然而,国内男性肿瘤患者生育力保存的研究及应用严重不足,2015年我国22家人类精子库进行生育力保存的人数中肿瘤患者仅为268例<sup>[9]</sup>。本研究旨在通过分析近4年来广东地区男性肿瘤患者生育力保存的现状,为进一步开展男性肿瘤患者的生育力保存服务提供建议。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

2017年1月以来共有303例肿瘤患者意愿在广东省人类精子库进行自精保存,其中51例患者因取不出精液(2例)、精液质量未达到保存标准(46例)、期待停止化疗后生育力恢复(3例)等原因没能保存精液,占意愿存精者的16.8%。其余252例肿瘤患者如愿冻存了自身精液。本研究选取2017年—2020年广东省生殖医院人类精子库接收的252例进行生育力保存的男性肿瘤患者存精前的诊疗信息,包括就诊医院和就诊科室、存精时的肿瘤类型以及肿瘤状况等进行回顾性分析。本研究获得广东省生殖医院生殖医学伦理委员会的批准同意。

### 1.2 研究方法

①自精保存流程:意愿自精保存的肿瘤患者携带医院出具的疾病诊断证明和(或)病理、影像等检查结果报告单前来精子库,签署知情同意后取精,患者根据精液检查结果决定是否保存此次精液。如选择保存,须进行抽血检查其他感染性疾病和遗传性疾病等,签署存精协议。②肿瘤分类:肿瘤类型采用《国际疾病与有关健康问题的国际分类(第10版)》(ICD-10)分类。

### 1.3 统计学处理

应用SPSS 19.0软件对相关数据进行统计分析,分析不同肿瘤类型、地区来源、医院分布等指标。

## 2 结果

### 2.1 肿瘤自精保存者的特征

252例肿瘤自精保存者年龄范围14~59岁,年龄(28.27±6.48)岁;未生育者占83.33%(210/252);自精保存者中,人数最多的前5类肿瘤分别是淋巴瘤、睾丸肿瘤、鼻咽癌、肠道癌和白血病,占84.52%(213/252)。具体结果详见表1。

### 2.2 肿瘤自精保存者的就诊特征

2.2.1 肿瘤自精保存者就诊地区的分布 252例肿瘤自精保存者在广东省内外54家医院就诊后接受医生的建议在进一步抗肿瘤治疗前来精子库保存自身精液。广东省内的肿瘤患者占97.22%,广州及珠三角其他地区的患者占95.24%,广东省内其他地区患者仅占1.98%。具体结果详见表2。

表1 252例肿瘤自精保存者肿瘤类型分布

肿瘤类型	例数	占比(%)
淋巴瘤	70	27.78
睾丸肿瘤	58	23.02
鼻咽癌	39	15.48
肠道癌 <sup>a</sup>	29	11.51
白血病	17	6.75
骨癌	3	1.19
胃癌	3	1.19
其他肿瘤	33	13.10

注:标有“a”项表示,肠道癌包括直肠癌16例,结肠癌13例

表2 252例肿瘤自精保存者就诊地区分布

省内/外	地区	例数	占比(%)
广东省内	广州市区	214	84.92
	珠三角其他地区 <sup>a</sup>	26	10.32
	省内其他地区	5	1.98
广东省外	省外其他地区 <sup>b</sup>	7	2.78

注:标有“a”项表示,深圳15例,中山4例,东莞3例,佛山2例,惠州、肇庆各1例;标有“b”项表示,福建4例,香港、上海、北京各1例

2.2.2 肿瘤自精保存者就诊医院的分布 252例肿瘤自精保存者中来自三级甲等肿瘤综合性医院占48.41%,三级甲等综合性医院占46.03%,来自二级甲等医院或民营医院最少。具体结果详见表3。

表3 252例肿瘤自精保存者就诊医院分布

医院类型	例数	占比(%)
肿瘤综合性医院(三级甲等)	122	48.41
综合性医院(三级甲等)	116	46.03
其他医院	14	5.56

## 3 讨论

世界卫生组织国际癌症研究机构最新发布的2020年全球最新癌症负担数据显示,2020年中国男性新发肿瘤病例数约为248万例,约占全部新发肿瘤数的54%,其中新发病例数前10位的肿瘤分别是肺癌、胃癌、结直肠癌、肝癌、食管癌、前列腺癌、胰腺癌、膀胱癌、甲状腺癌、非霍奇金淋巴瘤,它们约占男性新发肿瘤例数的84%<sup>[10]</sup>。青少年患者最常见的肿瘤类型包括睾丸肿瘤、淋巴瘤、白血病、结直肠癌和胃癌<sup>[11]</sup>。本研究资料显示,70%以上肿瘤自精保存者患有上述肿瘤;其次,广东地区是鼻咽癌高发地区,因鼻咽癌存精的肿瘤患者占了15%以上。本研究结果提示不同类型的青年肿瘤患者都有较强的生育力保存需求。

肿瘤的治疗一定程度上会对男性的生殖功能产生毒性作用,抗肿瘤治疗前进行生育力保存是规避化疗生殖毒性的最佳方案<sup>[12-14]</sup>。美国临床肿瘤学会在2018年的临床指南中明确指出,临床医生应在治疗前告知患者治疗对生育力的潜在危

险,建议临床医生在治疗开始前尽早评估不育的可能性<sup>[8]</sup>;日本的一项调查研究显示,有42%的医生每天与患者讨论生育力相关问题,并有30%的医生将患者转诊给生育力保护专家的经验<sup>[15]</sup>。英国的研究显示,大多数医生会向肿瘤患者提供关于治疗对生育力影响的相关信息,并有2/3的医生会将生育问题的患者转给专业的生育服务机构<sup>[16]</sup>。但是与国外的研究相比,国内对男性肿瘤患者生育力保存的研究及应用严重不足。有研究数据显示<sup>[9]</sup>,2015年全国22家人类精子库仅有268例的肿瘤患者做生育力保存,仅占男性新发肿瘤患者的0.01%。在国内最新的一项调查研究发现,仅有12.7%的患者了解生育力保存相关信息,并且仅9.0%的患者是由医生告知生育力保存的相关信息<sup>[17]</sup>。有文献报道,实际工作中某三级甲等肿瘤医院仅有28.1%的医师向肿瘤患者进行了相关生育力保存的推荐,意味着肿瘤专科医师的生育力保存意识非常有必要进一步加强<sup>[18]</sup>。

国内男性肿瘤患者生育力保存的比例非常低,主要原因是宣传不到位,患者知晓率低。本研究通过分析广东地区男性生育力保存肿瘤患者来源发现,超过90%的肿瘤患者来自珠三角地区的大医院,仅有约2%的肿瘤患者来自广东的其他地区,如粤东、粤西等地;有48.41%的患者来自三级甲等肿瘤综合性医院,46.03%来自三级甲等综合性医院,仅有5.56%来自其他二级甲等或民营医院;有90%左右的肿瘤患者来源于肿瘤科、血液科、泌尿外科、普外科等4个主要科室。本研究资料显示,16.8%肿瘤患者想受精但因为精液质量达不到保存标准而被迫放弃,源于精液保存信息在肿瘤诊断一段时间以后才获知,部分肿瘤患者还是在开始放化疗等治疗措施后才听说有生育力保存这个选择。今后有必要进一步拓展针对肿瘤患者的生育力保存相关宣传渠道和宣传方式,使肿瘤患者及早有生育力保存的意识,尽早来精子库保存精子,避免肿瘤恶化过程中对男性生育力的持续损伤。

根据本研究的患者来源特征,我们可以有针对性地制定提高肿瘤患者生育力保存比例的对策。①在对肿瘤医院及综合性三甲医院宣传的同时,应加强基层医院的宣传力度,尤其是肿瘤科、血液科、泌尿外科、普外科等4个主要科室的宣传,以提高相关科室医生对生育力保存的认知;②优化人类精子库生育力保存的流程,尝试在其他地区设立生育力保存分中心,以最大限度为一些距离省会城市较远的肿瘤患者生育力保存提供便利;③提供相关的费用减免政策或医疗保险措施,减轻肿瘤患者的经济负担。

综上所述,国内肿瘤患者生育力保存仍不乐观,不仅是肿瘤患者,医务人员对相关的医疗知识也较为匮乏,希望能够通过生育力保存相关专家及相关医疗机构的努力,为肿瘤患者提供更好的生育力保存措施及流程,避免有需要的患者失去繁衍

后代的机会。

## 参 考 文 献

- [1] 任晓跃,赵红,冯谢敏,等. 国内外恶性肿瘤发病率及死亡率数据分析[J]. 医药前沿,2018,8(9):376-377.
- [2] 吴菲,林国桢,张晋昕. 我国恶性肿瘤发病现状及趋势[J]. 中国肿瘤,2012,21(2):81-85.
- [3] 曹毛毛,陈万青. 中国恶性肿瘤流行情况及防控现状[J]. 中国肿瘤临床,2019,46(3):145-149.
- [4] Ayensu-Coker L, Bauman D, Lindheim SR, et al. Fertility preservation in pediatric, adolescent and young adult female cancer patients [J]. *Pediatr Endocrinol Rev*, 2012, 10(1):174-187.
- [5] Steliarova-Foucher E, Colombet M, Lynn AGR, et al. International incidence of childhood cancer, 2001-10; a population-based registry study [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(6):719-731.
- [6] 王嘉承. 浅谈癌症的年轻化趋势[J]. 科学中国人,2017(9):62.
- [7] 杨殊琳,李娟,马俊颖,等. 青少年肿瘤患者的生育咨询[J]. 发育医学电子杂志,2015,3(2):108-115.
- [8] Oktay K, Harvey BE, Partridge AH, et al. Fertility preservation in patients with cancer:ASCO clinical practice guideline update [J]. *J Clin Oncol*, 2018, 36(19):1994-2001.
- [9] 刘茜,邢柳,王彩奕,等. 男性肿瘤患者生育力保存的现状与展望 [J]. 中国医师杂志,2017,19(4):481-486.
- [10] 李哲轩,张阳,周彤,等. 2020 全球癌症统计报告解读 [J]. 肿瘤综合治疗电子杂志,2021,7(2):1-13.
- [11] 张龄予,张莉梅. 大连市区1991-2010年学龄期青少年恶性肿瘤流行趋势分析 [J]. 中国肿瘤,2013,22(1):22-26.
- [12] 刘晓华,伍嘉宝,唐运革. 肿瘤及其治疗对男性患者生育力的影响及遗传风险分析 [J]. 中国计划生育学杂志,2018,26(5):415-419.
- [13] 李定明,蒋敏. 睾丸肿瘤患者的生育力保存 [J]. 实用医院临床杂志,2018,15(4):257-259.
- [14] Gauthier-Fisher A, Kauffman A, Librach CL. Potential use of stem cells for fertility preservation [J]. *Andrology*, 2020, 8(4):862-878.
- [15] Takeuchi E, Kato M, Wada S, et al. Physicians' practice of discussing fertility preservation with cancer patients and the associated attitudes and barriers [J]. *Support Care Cancer*, 2017, 25(4):1-7.
- [16] Adams E, Hill E, Watson E. Fertility preservation in cancer survivors: a national survey of oncologists' current knowledge, practice and attitudes [J]. *Br J Cancer*, 2013, 108(8):1602-1615.
- [17] 张凤春,张硕渊,陈天恩,等. 男性肿瘤患者生育力保存认知现状调查 [J]. 上海交通大学学报(医学版),2021,41(1):82-88.
- [18] 张凤春,马越,林玉梅,等. 三级甲等医院肿瘤相关科室医师对于患者生育力保存认知度的调查 [J]. 上海交通大学学报(医学版),2018,38(5):36-41.

(收稿日期:2021-08-10)



DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2021.11.007

· 男科与性医学 ·

# 密度梯度离心中离心力和时间对精子回收率的影响分析

马国燕<sup>△</sup> 张志革 贾亚男 关俊玮 乔少彬  
邢台市第三医院生殖医学科,河北 邢台 054500

**【摘要】** 目的 分析采用密度梯度离心进行精液处理时,不同离心力和离心时间对精子回收率的影响。方法 选取2019年6月至2020年12月在邢台市第三医院行精液常规检测的84例不育患者作为研究对象。其中36例精子浓度低于 $15 \times 10^6/\text{mL}$ 而精子活动率正常(低浓度患者),48例精子活动率低于40%而精子浓度正常(低活动率患者)。按照密度梯度离心操作时的不同离心条件,将离心力 $300 \times \text{g}$ 、离心时间20min处理的精液纳入A组, $400 \times \text{g}$ 、20min处理的纳入B组, $500 \times \text{g}$ 、10min处理的纳入C组,分析比较各组精子处理后的精子情况。结果 低浓度患者处理后B组和C组的精子浓度及回收率均高于A组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );而B组和C组的回收率比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );但C组的精子活动率明显低于A组和B组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。低活动率患者处理后B组精子浓度、精子活动率及精子回收率均高于A组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );B组活动率及精子回收率高于A组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );但是C组精子活动率及回收率与B组、A组比较,差异无统计学意义( $P < 0.05$ )。结论 不同离心条件会对精子的浓度、活动率及回收率有一定影响,应根据精液情况选择合适的离心条件,从而提高优化处理的效果。

**【关键词】** 宫腔内人工授精;精子;回收率;密度梯度离心

**【中图分类号】** R697

**【文献标识码】** A

## Analysis of the influence of centrifugal force and time on sperm recovery in density gradient centrifugation

MA Guoyan<sup>△</sup>, ZHANG Zhige, JIA Ya'nan, GUAN Junwei, QIAO Shaobin. Department of Reproductive Medicine, the Third Hospital of Xingtai, Xingtai 054500, Hebei, China

**【Abstract】 Objective** To analyze the influence of centrifugal force and time on sperm recovery during semen processing. **Methods** 84 infertility patients who underwent routine semen testing in the Third Hospital of Xingtai from June 2019 to December 2020 were selected as the research subjects. Among them, 36 cases had normal sperm motility with sperm concentration lower than  $15 \times 10^6/\text{mL}$  (low concentration patients), and 48 cases had normal sperm motility with sperm concentration lower than 40% (low motility patients). According to different centrifugal conditions of density gradient centrifugation, semen treated with centrifugal force of  $300 \times \text{g}$  and centrifugation time of 20min was included in group A, and semen treated with centrifugal force of  $400 \times \text{g}$  and centrifugation time of 20min was included in group B, the semen treated with  $500 \times \text{g}$  and 10 min was included in group C, and the sperm condition of each group after sperm treatment was analyzed and compared. **Results** After treatment of low-concentration patients, the sperm concentration and recovery rates of group B and C were higher than those of group A ( $P < 0.05$ ); while the recovery rates of group B and C were not statistically significant ( $P > 0.05$ ); but the sperm motility rate of group C was significantly lower than that of group A and group B ( $P < 0.05$ ). After treatment of patients with low activity rate, the sperm concentration, sperm motility rate and sperm recovery rate of group B were higher than those of group A ( $P < 0.05$ ); the motility rate and sperm recovery rate of group B were higher than that of group A ( $P < 0.05$ ); however, the sperm motility rate and recovery rate of group C were not statistically significant ( $P < 0.05$ ) compared with group B and group A. **Conclusions** Different centrifugation conditions will have a certain impact on the concentration, activity rate and recovery rate of sperm. Appropriate centrifugation conditions should be selected according to the semen condition to improve the effect of optimized treatment.

**【Key words】** Intrauterine insemination; Sperm; Recovery rate; Density gradient centrifugation

精液优化处理是人类辅助生殖实验室技术人员的常规操

作,目前常用方法有密度梯度离心法和上游法,其中密度梯度离心法的前向运动精子回收率较高,处理时间较短,有研究发现密度梯度离心法比上游法能更好地降低精子DNA碎片率<sup>[1]</sup>,是辅助生殖实验室中最常用的精液处理方法。精液优化处理

**【基金项目】** 邢台市科技计划项目(2019ZC276)

<sup>△</sup>**【通讯作者】** 马国燕, E-mail: maguoyan@yeah.net

的目的主要是获取更多的前向运动精子,从而增加授精成功率,改善妊娠结局。但是对于一些参数水平较低的精子,优化处理完的数量和质量可能达不到授精要求,尤其是进行宫腔内人工授精(intrauterine insemination, IUI)时,原卫生部176号文件要求进行IUI时前向运动精子总数应不低于 $10 \times 10^6/\text{mL}$ <sup>[2]</sup>,多篇文献认为优化处理后的精液参数对IUI的成功率具有重要的预测价值,处理后前向精子总数大于 $10 \times 10^6/\text{mL}$ 可以获得满意的妊娠率<sup>[3-8]</sup>。以往研究发现精子浓度、精液体积、精子活动率及前向运动精子数均会影响优质精子回收率<sup>[9]</sup>。相关研究通过对IUI妊娠组和非妊娠组的精子参数比较发现,妊娠组的精子回收率高于非妊娠组,研究认为影响妊娠的重要因素包括回收率、处理前精子浓度、正常形态精子百分率及处理前前向精子百分率,这是保证进入宫腔的精子数量和质量的的重要因素<sup>[10]</sup>。因此为提高妊娠率,需要选择合适的方法来提高前向运动精子的回收率。基于此,本研究旨在通过比较精液参数水平较低的精液在使用不同离心力和离心时间优化处理后的回收率,以寻找合适的离心条件,提高优质精子回收率,从而提高妊娠结局。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选取2019年6月至2020年12月在邢台市第三医院行精液常规检测的84例不育患者作为研究对象。根据《世界卫生组织人类精液检查与处理实验室手册》第5版<sup>[11]</sup>中的精液参数下限筛选病例,其中36例精子浓度低于 $15 \times 10^6/\text{mL}$ 而精子活动率正常(低浓度患者),48例精子活动率低于40%而精子浓度正常(低活动率患者)。本研究已获患者及家属签署知情同意书,并获邢台市第三医院伦理委员会批准。

### 1.2 研究方法

1.2.1 精液收集及常规分析 患者需禁欲2~7d,采用手淫法取精,置恒温水箱液化30min后,按照《世界卫生组织人类精液检查与处理实验室手册》第5版<sup>[11]</sup>的要求进行常规分析,采用德加计算机辅助精液分析(CASA)系统对优化处理前后的精子浓度、精子活动率等常规参数进行分析。

1.2.2 精液优化处理 本研究参考《生殖医学实验室技术》<sup>[12]</sup>的操作指导,在超净工作台中进行,采用密度梯度离心法进行精液处理。梯度液于室温复温30min后,取锥形离心管加入1.5mL 80%的密度梯度离心液,再沿管壁轻轻加入1.5mL 40%的离心液,注意不要破坏液面分层,充分混匀精液,吸10 $\mu\text{L}$ 至计数板,采用CASA系统进行分析并记录。将其余精液按分组吸至梯度液上,以 $300 \times g$ 离心20min后,精子沉淀用洗精液洗涤,再以 $300 \times g$ 离心5min,弃上清,用0.5mL洗精液混悬沉淀,对处理后精子参数进行分析并记录,计算不同离心条件下的精子回收率。

1.2.3 梯度实验分组设置 将低浓度患者的精液充分混匀后,平均分为三份,将使用离心力 $300 \times g$ 、离心时间20min处理的精液纳入A组,使用 $400 \times g$ 、20min处理的精液纳入B组, $500 \times g$ 、10min处理的精液纳入C组,分析提高离心力和改变离心时间对精子的回收率的影响。按照同样的方法处理低活动率患者的精液。

### 1.3 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

采用 $t$ 检验,以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示; $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 低浓度患者不同方法处理后精液指标比较

低浓度患者处理前精子浓度为 $(12.38 \pm 2.11) \times 10^6/\text{mL}$ ,精子活动率为 $(52.00 \pm 11.80)\%$ 。处理后B组和C组的精子浓度及回收率均高于A组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );而B组和C组的回收率比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );但C组的精子活动率明显低于A组和B组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。具体结果详见表1。

表1 低浓度患者不同方法处理后精液指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	精子浓度 ( $\times 10^6/\text{mL}$ )	精子活动率 (%)	精子回收率 (%)
A组	36	14.20 $\pm$ 4.87 <sup>ab</sup>	68.33 $\pm$ 13.72 <sup>b</sup>	41.21 $\pm$ 14.76 <sup>ab</sup>
B组	36	17.40 $\pm$ 5.46	65.22 $\pm$ 15.88 <sup>b</sup>	47.42 $\pm$ 15.21
C组	36	16.92 $\pm$ 3.67	60.23 $\pm$ 10.43	45.12 $\pm$ 13.12

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

### 2.2 低活动率患者不同方法处理后精液指标比较

低活动率患者处理前精子浓度为 $(63.64 \pm 31.45) \times 10^6/\text{mL}$ ,精子活动率为 $(31.23 \pm 6.45)\%$ 。处理后B组精子浓度、精子活动率及精子回收率均高于A组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );B组活动率及精子回收率高于A组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );但是C组精子活动率及回收率与B组、A组比较,差异无统计学意义( $P < 0.05$ )。具体结果详见表2。

表2 低活动率患者不同方法处理后精液指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	精子浓度 ( $\times 10^6/\text{mL}$ )	精子活动率 (%)	精子回收率 (%)
A组	48	39.44 $\pm$ 16.93 <sup>ab</sup>	63.16 $\pm$ 11.34 <sup>a</sup>	50.57 $\pm$ 17.60 <sup>a</sup>
B组	48	52.00 $\pm$ 25.22	70.24 $\pm$ 15.32	60.12 $\pm$ 14.87 <sup>b</sup>
C组	48	45.26 $\pm$ 19.73	65.00 $\pm$ 13.65	52.44 $\pm$ 15.33

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

## 3 讨论

IUI是一种简单无创的辅助生殖技术,费用低,风险低,可以在一定程度上避免多胎妊娠的发生率<sup>[13]</sup>,比体外受精或者卵胞浆内单精子注射更容易被不孕不育患者接受。密度梯度离心法是人类辅助生殖实验室进行精液处理最常用的方法,利用密度梯度离心液通过离心去除畸形精子、不活动精子及杂质,收集到更多的活力较好的正常精子,从而获得较满意的妊娠结局<sup>[14-17]</sup>。处理后的精液参数在辅助生殖技术中对受精方式的选择具有重要的指导意义,选择IUI助孕有可能导致不受精,而选择体外受精或者卵胞浆内单精子注射又可能导致过度干预,存在一些未知风险<sup>[18]</sup>,尤其是对于单纯精子因素不育的患者,因此要严格保证精液处理的效果。

本研究在常规密度梯度离心处理方法的基础上,通过改变

离心力和离心时间分析提高优质精子回收率的效果。低浓度患者中采用400×g离心20min、500×g离心10min的精子浓度及回收率均高于300×g离心20min( $P < 0.05$ ),但是500×g离心10min处理后的精子活动率明显低于400×g离心20min及300×g离心20min( $P < 0.05$ )。低活动率患者中采用400×g离心20min的精子浓度、精子活动率及精子回收率均高于300×g离心20min( $P < 0.05$ ),400×g离心20min的精子活动率及精子回收率高于300×g离心20min( $P < 0.05$ )。因此,使用不同离心力和离心时间均会影响优质精子的回收效果,对于低精子浓度和低精子活动率的患者可以增加离心力,提高回收效果。因此,有必要在实际操作中根据处理前的精液参数选择合适的离心条件,提高优质精子的回收率,提高前向活动精子数,以进一步提高IUI的妊娠结局。实验室人员也可以在进入辅助生殖周期前,根据经验依据精液参数预估精子可以达到的回收率,估算出处理后所得活动精子数量,为患者选择合适的受精方法,进一步提高成功率。

综上所述,不同离心条件会对精子浓度、活动率及回收率有一定影响,应根据精液情况选择合适的离心条件,从而提高优化处理的效果。

#### 参 考 文 献

- [1] 朱佳,余柯达,陈晓,等. Isolate 密度梯度离心法和上流法对精子DNA碎片率及人工授精结局的影响[J]. 浙江实用医学,2020,25(1):1-2,6.
- [2] 中华人民共和国卫生部. 卫生部关于修订人类辅助生殖技术与人类精子库相关技术规范、基本标准和伦理原则的通知[卫科教发(2003)176号][A/OL]. (2003-06-27)[2003-09-30]. <http://www.nhc.gov.cn/bgt/pw10303/200708/68ba58984aba4a44a3bcf74b0c3e2048.shtml>.
- [3] Guan H, Tang H, Pan L, et al. Pregnancy predictors in unexplained infertility after intrauterine insemination[J]. J Gynecol Obstet Hum Reprod,2021,50(8):102071.
- [4] 林丽娜,张哲欢,周欣业,等. 男性因素宫腔内人工授精临床妊娠率的独立危险因素分析[J]. 中国当代医药,2020,27(30):67-70.
- [5] Zarinara A, Zeraati H, Kamali K, et al. The success rate and factors affecting the outcome of assisted reproductive treatment in subfertile

- men[J]. Iran J Public Health,2020,49(2):332-340.
- [6] 张婷婷,何茜冬,叶云,等. IUI 优化处理后正常形态精子可否预测精子其他参数及妊娠结局[J]. 中国实用医药,2020,15(36):84-86.
- [7] Ombelet W, Dhont N, Thijssen A, et al. Semen quality and prediction of IUI success in male subfertility: a systematic review[J]. Reprod Biomed Online,2014,28(3):300-309.
- [8] Mohammadi F, Mehdinia Z, Ghasemi S, et al. Relationship between sperm parameters and clinical outcomes of Intra Uterine Insemination (IUI)[J]. Caspian J Intern Med,2021,12(1):70-76.
- [9] 马国燕,田晓荟,张志革,等. 精子参数对密度梯度离心法回收率的影响分析[J]. 中国性科学,2020,29(7):10-12.
- [10] 尹志辉,董月稳,孙巧敏,等. 精液多参数联合分析对宫腔内人工授精妊娠率的影响[J]. 中国性科学,2020,29(12):13-16.
- [11] 世界卫生组织. 世界卫生组织人类精液检查与处理实验室手册[M]. 5版. 谷群翔,译. 北京:人民卫生出版社,2010:10-86.
- [12] 刘平,乔杰. 生殖医学实验室技术[M]. 北京:北京大学医学出版社,2013:214-216.
- [13] Cohlen B, Bijkerk A, Vander PS, et al. IUI: review and systematic assessment of the evidence that supports global recommendations[J]. Hum Reprod Update,2018,24(3):300-319.
- [14] 黄娟华,梁晓丽,万小妍,等. Pureception™ 量和密度梯度离心法优选精子在夫精人工授精中的应用评价[J]. 国际检验医学杂志,2015,36(14):1979-1981.
- [15] 张清健,宋革,祝晓丽,等. 梯度密度离心中离心力、时间和梯度液体积对精子回收率和受精潜能的影响[J]. 中国男科学杂志,2016,30(8):23-27.
- [16] 陈华,王慧春,郭永新. 夫精宫腔内人工授精临床妊娠率及其影响因素[J]. 中国生育健康杂志,2019,29(3):258-261.
- [17] Bai F, Wang DY, Fan YJ, et al. Assisted reproductive technology service availability, efficacy and safety in mainland China:2016[J]. Hum Reprod,2020,35(2):446-452.
- [18] Bahadur G, Homburg R, Bosmans JE, et al. Observational retrospective study of UK national success, risks and costs for 319,105 IVE/ICSI and 30,669 IUI treatment cycles[J]. BMJ Open, 2020, 10(3):e034566.

(收稿日期:2021-02-22)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2021.11.008

• 男科与性医学 •

## 特发性低促性腺激素性性腺功能减退症 2 例临床观察

张换换 陈慧<sup>△</sup>

兰州大学第二医院内分泌与代谢科,兰州 730030

【摘要】目的 报道兰州大学第二医院内分泌与代谢科2017年—2018年收治的2例主因第二性征发育不全就诊的特发性低促性腺激素性性腺功能减退症(IHH)青年患者,2例患者就诊年龄、身高及青春发育水平相似,分别选择了促性腺激素释放激素(GnRH)泵、人绒毛膜促性腺激素(HCG)治疗,通过观察2例患

<sup>△</sup>【通讯作者】陈慧,E-mail:chenhui@lzu.edu.cn

者治疗后的激素水平变化、第二性征发育情况评估两种治疗方案的效果。方法 病例1选择GnRH泵(戈那瑞林)10μg/90min脉冲式输注治疗;病例2选择注射用绒促性素2000U肌内注射3次/周治疗。结果 对2例患者治疗效果观察1~2年,发现其治疗3~6个月后青春发育明显,第二性征发育水平接近成人,可进行正常性生活,卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)及睾酮(T)水平逐步升高。结论 通过对2例患者的疗效观察,在GnRH泵或HCG长期、规范治疗的前提下,IHH可以有效治疗且治疗效果良好,且GnRH泵脉冲式治疗效果优于单纯HCG治疗。

【关键词】 特发性低促性腺激素性性腺功能减退症;促性腺激素释放激素泵;注射用绒促性素

【中图分类号】 R697 【文献标识码】 A

**Clinical observation of 2 cases of idiopathic hypogonadotropin hypogonadism** ZHANG Huanhuan, CHEN Hui<sup>△</sup>. Department of Endocrinology and Metabolism, Lanzhou University Second Hospital, Lanzhou 730030, Gansu, China

【Abstract】 **Objective** 2 young patients with idiopathic hypogonadotropin hypogonadism (IHH) who were treated in the Department of Endocrinology and Metabolism of Lanzhou University Second Hospital from 2017 to 2018 were reported. The age, height and youth development level of the two patients were similar. Gonadotropin-releasing hormone (GnRH) pump and human chorionic gonadotropin (HCG) were selected for treatment respectively, and the effects of the two treatments were evaluated by observing the changes of hormone levels and the development of secondary sexual characteristics in 2 patients after treatment. **Methods** Case 1 was treated with GnRH pump (gonarelin) pulse infusion at 10μg/90min. Case 2 was treated by intramuscular injection of 2000U chorionic tropin 3 times per week. **Results** The treatment effect of 2 patients was observed for 1-2 years. It was found that the youth development was obvious after 3-6 months of treatment, the development level of secondary sexual characteristics was close to that of adults, and the normal sexual life could be carried out. The levels of FSH, LH and T gradually increased. **Conclusions** Through the observation of the efficacy of 2 patients, IHH can be effectively treated and the therapeutic effect is good under the premise of long-term and standardized treatment with GnRH pump or HCG, and the effect of GnRH pump pulse therapy is better than that of HCG alone.

【Key words】 Idiopathic hypogonadotropin hypogonadism; GnRH pump; Human chorionic gonadotropin for injection

特发性低促性腺激素性性腺功能减退症 (idiopathic hypogonadotropic hypogonadism, IHH) 是由于促性腺激素释放激素 (gonadotropin releasing hormone, GnRH) 缺乏或低下而引起的性腺功能减退症,根据是否合并嗅觉功能障碍分为卡尔曼综合征和嗅觉正常的 IHH (normsmic IHH, nIHH)<sup>[1]</sup>。临床中以第二性征发育迟缓而就诊的青少年患者,尤其是严重者,仅凭经验和超声检查技术可能会漏诊 IHH,延误治疗,影响患者发育水平及生育能力。本研究分析了兰州大学第二医院收治的 2 例 IHH 患者的诊治经过和随访结果,现报道如下。

## 1 病例 1

### 1.1 基本情况

男性,25岁,因“发现外生殖器停止发育10余年”就诊。患者于入院前10余年无明显诱因出现外生殖器发育停止,表现为外生殖器发育幼稚,第二性征发育未启动,伴有嗅觉减退,喉结未发育,无嗓音改变;无生长迟缓,无智力障碍,无唇裂、腭裂、耳聋、色盲,无头痛、头晕、视物模糊、视野缺损,未系统诊治;否认家族史;既往有腹股沟疝手术史。

### 1.2 查体

身高180cm,体重65kg,无喉结,腋毛、阴毛稀疏,外生殖器幼稚(Tanner II期),乳腺、心、肺、腹未查及异常。

### 1.3 入院后相关检查

①性腺激素全套:催乳素(PRL)7.64ng/mL(正常范围2.10~17.70 ng/mL),卵泡刺激素(FSH)0.520mIU/mL(正常范围

1.400~18.100mIU/mL),黄体生成素(LH)0.003mIU/mL(正常范围1.500~9.300mIU/mL),雌二醇(E<sub>2</sub>)14.43pg/mL(正常范围0.00~39.80pg/mL),睾酮(T)33.160ng/dL(正常范围123.060~813.860ng/dL),孕酮(P)0.690ng/mL(正常范围0.280~1.220ng/mL)。促肾上腺皮质激素(ACTH)水平及皮质醇的昼夜规律正常,甲功、肝肾功能未见明显异常。②性腺B超示:双侧睾丸小,左侧2.1cm×1.0cm×0.7cm,右侧1.9cm×1.1cm×0.6cm;附睾体积小,阴茎小(长度约4.8cm),生殖器各项参数均相当于3~7岁水平。③GnRH兴奋试验:使用戈那瑞林(马鞍山丰原制药有限公司,国药准字H10960063),在禁食过夜后静脉注射100μg,于30s内完成,于注射后0min、30min、60min、90min、120min测静脉血浆FSH、LH水平。FSH水平分别为0.91mIU/mL、1.62mIU/mL、1.76mIU/mL、2.29mIU/mL、3.18mIU/mL, LH水平分别为0.03mIU/mL、0.62mIU/mL、1.01mIU/mL、1.12mIU/mL、0.72mIU/mL, LH峰值为1.12mIU/mL,低于正常参考值下限,出现在90min时,较正常峰值时间(15~30min)延迟,提示延迟反应。④人绒毛膜促性腺激素(HCG)兴奋试验:禁食过夜后肌内注射注射用绒促性素(丽珠集团丽珠制药厂,国药准字H10940097)2000IU,分别于注射后0h、24h、48h、72h检测血浆T水平,结果分别为25.72ng/dL、39.83ng/dL、59.79ng/dL、83.73ng/dL,峰值83.73ng/dL,较基础值升高2倍以上,提示睾丸间质细胞储备功能正常。⑤MR垂体+鞍旁结构精扫:垂体精扫未见明显异常。⑥基因检查:提示染色体46XY

未发现已知 IHH 相关致病基因位点的突变。结合患者病史、体征及化验检查结果,明确诊断卡尔曼综合征。

### 1.4 治疗

予以 GnRH 泵(上海微创生命医学科技有限公司,型号 LF-S-1-1,配套储药器 LFA-C 最大容量 3mL,输注器为 LFA-V 和 LFA-NV 系列),以戈那瑞林 10 $\mu$ g/90min 脉冲式输注治疗,并于 GnRH 泵治疗开始时、治疗 6 个月及治疗 1 年后复查性腺激素水平,FSH、LH、T 水平逐渐上升。具体结果详见表 1。GnRH 泵治疗 1 年后患者嗓音明显变低沉,与正常成年男性相比无明显差异;阴毛、腋毛及喉结发育明显,外生殖器发育明显,阴囊变大,色素沉着,基本达到成人水平;有晨勃,可行正常性生活。该患者用药 1 年余后因注射部位皮下硬结原因而自行停药。

表 1 病例 1 治疗前后激素水平

指标	正常参考范围	治疗前	治疗后 6 个月	治疗后 1 年
FSH (mIU/mL)	1.400 ~ 18.100	0.520	0.570	8.550
LH (mIU/mL)	1.500 ~ 9.300	0.003	0.004	4.860
T (ng/dL)	123.060 ~ 813.860	33.160	50.910	125.620

## 2 病例 2

### 2.1 基本情况

男性,24 岁,因“发现喉结、体毛、外生殖器发育异常 10 年余”就诊。患者于入院前 10 年余发现与同龄男性相比,无喉结发育,不长胡须,且阴毛、腋毛稀疏,外生殖器发育迟缓,嗓音与儿时相比无改变。无嗅觉缺失或减退,无头痛、头晕,无恶心、呕吐,无视物模糊,无智力障碍、无视野缺损,无脱发、皮肤干燥、脱屑,无怕冷、浮肿、记忆力减退。否认家族史。

### 2.2 查体

身高 176cm,体重 61kg,指间距 183cm,上部量 88cm,下部量 88cm。无胡须,腋毛、阴毛稀疏,无喉结,双侧甲状腺无肿大,未触及结节,无压痛。阴茎小,双侧睾丸对称,无皱褶及色素沉着(Tanner II 期)。

### 2.3 入院后相关检查

①性腺激素全套:PRL 7.05ng/mL,FSH 0.670mIU/mL,LH 0.230mIU/mL,E<sub>2</sub> 22.39pg/mL,T 34.660ng/dL,P 0.580ng/mL。②GnRH 兴奋试验:0min,30min,60min,90min,120min 的 FSH 水平分别为 0.24mIU/mL、1.49mIU/mL、1.79mIU/mL、1.39mIU/mL、1.53mIU/mL,LH 水平分别为 0.32mIU/mL、2.01mIU/mL、2.96mIU/mL、3.59mIU/mL、1.69mIU/mL,LH 峰值 3.59mIU/mL,出现在 90min,提示延迟反应。③HCG 兴奋试验:0h、24h、48h、72h 的 T 水平分别为 32.82ng/dL、43.91ng/dL、77.73ng/dL、87.69ng/dL,峰值 87.69ng/dL,出现在 72h,为反应型。④血清 ACTH 水平及皮质醇昼夜规律均正常,甲状腺功能及其余垂体激素、肝肾功能均未见明显异常。⑤外生殖器彩超:可见双侧睾丸体积小,左侧 1.9cm × 1.3cm × 0.9cm,右侧 1.9cm × 1.2cm × 1.0cm。双侧睾丸微石症,双侧附睾未见明显异常。⑥MR 垂体+鞍旁结构扫:可见垂体体积较小,信号尚均匀,未见明显占位性病变。⑦左手 X 线检查:提示左手尺桡骨远端骨骺及部分掌骨头骨骺未闭合,骨龄 17 岁。结合患者病史、体征及相关化验

检查结果,诊断为 nIHH。

### 2.4 治疗

予以注射用绒促性素(丽珠集团丽珠制药厂,国药准字 H10940097)2 000U 肌内注射,3 次/周,治疗 3 个月后患者嗓音明显变低沉,胡须生长,阴毛及腋毛较前浓密,呈倒三角生长,阴毛卷曲;生殖器发育接近成人水平,阴囊体积变大,褶皱及色素沉着;患者自诉有晨勃,可进行正常性生活。于治疗后 4 个月、19 个月复查激素水平,LH、T 水平治疗 4 个月后明显升高,该病例治疗 4 个月后因当地医院无注射用绒促性素而自行停药,19 个月后复查时各项激素水平较治疗 4 个月时明显降低。具体结果详见表 2。治疗 1 年后患者结婚,因生育要求进行精液分析,检查提示精液中不存在有活力的精子。

表 2 病例 2 治疗前后激素水平

指标	正常参考范围	治疗前	治疗后 4 个月	治疗后 19 个月
FSH (mIU/mL)	1.400 ~ 18.100	0.670	0.380	0.460
LH (mIU/mL)	1.500 ~ 9.300	0.230	0.850	0.870
T (ng/dL)	123.060 ~ 813.860	34.660	53.280	15.690

## 3 讨论

IHH 临床较为少见,发病率为 1/100 000 ~ 1/10 000<sup>[2]</sup>,男女比例为 5:1<sup>[3]</sup>。IHH 的发病原因是下丘脑或垂体发育过程中存在缺陷,导致 GnRH 的分泌障碍或合成减少,造成促性腺激素的选择性缺乏,进一步影响机体正常的性发育<sup>[4]</sup>。IHH 的临床表现为青春期第二性征的完全或部分缺失,血清 T(或 E<sub>2</sub>)水平低下,血清 LH、FSH 低下或处于正常水平,同时下丘脑-垂体的其他激素水平处于正常<sup>[5]</sup>。如果不规律治疗 IHH,患者终生不会经历青春期,也不会获得第二性征的发育和生育能力,因此该病有绝对治疗适应证<sup>[6]</sup>。早期、长期、生理剂量的激素替代治疗是必要的,激素替代治疗分为性激素替代治疗和促性腺激素治疗,其中促性腺激素治疗根据激素作用部位的不同分为作用于垂体的 GnRH 泵脉冲式输注治疗和直接作用于性腺的促性腺激素治疗<sup>[7-8]</sup>。

本研究报道的 2 例以主因第二性征发育不全就诊的青年患者,其主诉、就诊年龄、身高及青春发育水平相似,且 2 例患者就诊时没有生育诉求,治疗主要以维持第二性征为主,但考虑到后续的生育问题,均选择了促性腺激素治疗,以便为后续的生育做准备。由于家庭经济水平的不同,2 例患者分别选择了不同的治疗方案,病例 1 选择了 GnRH 泵脉冲式输注治疗,病例 2 选择了 HCG 治疗。2 例患者治疗效果显著,嗓音变低沉,喉结发育,胡须生长、变硬,阴毛、腋毛生长浓密,外生殖器发育,阴囊体积变大,阴囊及皮肤褶皱处色素沉着,出现晨勃,可进行正常性生活。

GnRH 泵治疗适用于有生育要求且垂体前叶存在足够数量功能完整的促性腺激素细胞的 IHH 患者<sup>[9]</sup>。病例 1 行 GnRH 兴奋试验,结果显示为延迟反应,提示病例 1 病变部位在下丘脑,患者体内长期缺乏 GnRH,对外源性 GnRH 不能及时反应,但垂体储备功能尚可,GnRH 泵治疗的适应证明确。GnRH 泵

皮下脉冲式注射 GnRH,模拟下丘脑生理性脉冲式释放 GnRH,促进垂体分泌 FSH、LH,进而促进睾丸发育并达到生精效果<sup>[10-12]</sup>。GnRH 泵具有操作简单、可个体化设置输注时间和剂量、剂量精准、安全性高、便于患者长期携带的优点<sup>[9]</sup>。但已有报道部分患者采用 GnRH 泵治疗期间出现注射部位皮下小结、皮肤红肿、皮疹等,以留置针超过 10d 者多见<sup>[13]</sup>,这与病例 1 停药原因一致。上述报道称,通过更换皮下注射部位、局部热敷或涂敷百多邦治疗后,皮下硬结及红肿消失。病例 1 使用 GnRH 泵治疗 1 年后复查 FSH、LH 及 T 水平均较治疗前明显升高,外生殖器、睾丸发育明显,体积较前明显变大,阴囊及褶皱处色素沉着,第二性征发育水平明显改善,可进行正常的性生活,但最终能否恢复正常生育机能有待进一步随访。

HCG 治疗的主要原理是 HCG 与 LH 的  $\alpha$  亚单位相同且与  $\beta$  亚单位相似,可在体内模拟 LH 对睾丸间质细胞(Leydig 细胞)产生刺激作用,促进 T 产生,维持第二性征的同时可促进睾丸产生精子<sup>[14-15]</sup>。病例 2 经 HCG 治疗 4 个月后第二性征明显改善,可进行正常性生活,1 年后行精液分析提示虽有精液但不存在有活力的精子。据报道,IHH 患者经 HCG 强化治疗 1~2 年后,即使精子浓度未能达到正常值水平,仍能使其配偶自然妊娠<sup>[16]</sup>。根据 Liu PY 等<sup>[17]</sup>的报道,绝大多数 IHH 患者经 HCG 治疗后预后良好,患者的睾丸可逐渐增大,并可恢复生精能力。病例 2 经治疗后精液中不存在有活力的精子,考虑为患者治疗中途自行停药,治疗周期不够,以致生精效果不理想。

综上所述,IHH 是一种发病率比较低的内分泌疾病,在青少年中多见,男性发病率较女性高,主要就诊原因为第二性征发育不全,早期诊断是治疗的关键<sup>[18]</sup>。在明确诊断后,患者应早期、规律地以生理剂量的激素替代治疗,以促进青春发育,尽早使患者获得生育能力。本研究报道的 2 例 IHH 患者的主诉、就诊年龄、身高及青春发育水平相似,分别选择了 GnRH 泵和 HCG 治疗。对 2 例患者治疗效果观察 1~2 年,发现其治疗 3~6 个月后青春发育明显,第二性征发育水平接近成人,可进行正常性生活,FSH、LH 及 T 水平逐步升高。其中病例 1 治疗 1 年后 FSH、LH、T 水平达到正常范围,病例 2 治疗 4 个月后激素水平明显升高,但在自行停药后 1 年后复查激素水平降至治疗前水平。结合两名患者的诊治经过及随访结果,并复习相关文献报道,发现在 GnRH 泵或 HCG 长期、规范治疗的前提下,IHH 可以有效治疗且治疗效果良好。

### 参 考 文 献

[1] Brioude F, Bouliqand J, Trabado S, et al. Non-syndromic congenital hypogonadotropic hypogonadism: clinical presentation and genotype-phenotype relationships [J]. *Eur J Endocrinol*, 2010, 162 (5): 835-851.

[2] Fromantin M, Gineste J, Didier A, et al. Impuberism and hypogon-

adism at induction into military service: statistical study [J]. *Probl Actuels Endocrinol Nutr*, 1973, 16: 179-199.

[3] Bianco SD, Kaiser UB. The genetic and molecular basis of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism [J]. *Nat Rev Endocrinol*, 2009, 5 (10): 569-576.

[4] Topaloğlu AK. Update on the genetics of idiopathic hypogonadotropic hypogonadism [J]. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*, 2017, 9 (Suppl 2): 113-122.

[5] 中华医学会内分泌学分会性腺学组. 特发性低促性腺激素性腺功能减退症诊治专家共识 [J]. *中华内科杂志*, 2015, 54 (8): 739-744.

[6] 高学林, 王春艳, 郑万祥, 等. 5 例低促性腺激素性腺功能减退症的治疗体会 [J]. *临床医学研究与实践*, 2020, 5 (16): 12-14.

[7] 孙启虹, 窦京涛. 男性低促性腺激素性腺功能减退的临床诊断及药物治疗 [J]. *药品评价*, 2013, 10 (7): 21-28.

[8] 王海, 李宏军. 特发性低促性腺激素性腺功能减退症的药物治疗 [J]. *生殖医学杂志*, 2016, 25 (11): 1035-1039.

[9] 孙首悦, 王卫庆, 蒋怡然, 等. 微量泵脉冲输注戈那瑞林治疗特发性低促性腺激素性腺功能减退症 [J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2011, 27 (8): 654-658.

[10] Pitteloud N, Hayes FJ, Dwyer A, et al. Predictors of outcome of long-term GnRH therapy in men with idiopathic hypogonadotropic hypogonadism [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87 (9): 4128-4136.

[11] Sanyal D, Chatterjee S. Treatment preferences and outcome in male hypogonadotropic hypogonadism: an Indian perspective [J]. *Andrologia*, 2016, 48 (5): 601-602.

[12] Hoffman AR, Crowley WF Jr. Induction of puberty in men by long-term pulsatile administration of low-dose gonadotropin-releasing hormone [J]. *N Engl J Med*, 1982, 307 (20): 1237-1241.

[13] 张靖. hCG 和 u-FSH 序贯治疗低促性腺激素性腺功能减退症疗效和安全性分析 [J]. *国际感染杂志 (电子版)*, 2018, 7 (3): 84-85.

[14] 熊英, 徐克惠. 特发性低促性腺激素性腺功能减退症的诊治 [J]. *实用妇产科杂志*, 2017, 33 (8): 561-563.

[15] 赵芳雅, 陈海冰. 男性低促性腺激素性腺功能减退症的诊治 [J]. *中华内分泌代谢杂志* 2013, 29 (11): 998-1001.

[16] 王海, 杨彬, 李宏军. 男性特发性低促性腺激素性腺功能减退症 2 例报告暨文献复习 [J]. *中国性科学*, 2017, 26 (3): 5-7.

[17] Liu PY, Baker HW, Jayadev V, et al. Induction of spermatogenesis and fertility during gonadotropin treatment of gonadotropin-deficient infertile men: predictors of fertility outcome [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2009, 94 (3): 801-808.

[18] 江抒恬, 匡延平. 低促性腺激素性腺功能减退症患者助孕治疗的研究进展 [J]. *上海交通大学学报 (医学版)*, 2017, 37 (1): 128-133.

(收稿日期:2021-06-26)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2021.11.009

· 男科与性医学 ·

# 非梗阻性无精子症检测指标对显微取精获精结局的预测价值

赵唤<sup>1,2</sup> 孙洪英<sup>3△</sup>

1 黑龙江上德妇产医院生殖中心,哈尔滨 150030

2 沈阳菁华医院男科,沈阳 110005

3 吉林大学第二医院妇科一病区,长春 130041

**【摘要】** 目的 分析非梗阻性无精子症(NOA)患者不育年限、体重指数(BMI)、睾丸体积、内分泌激素水平、Johnsen评分等指标与显微取精获精结局的相关性。方法 选取2019年3月至2020年9月黑龙江上德妇产医院及沈阳菁华医院诊治的93例NOA患者作为研究对象,根据显微镜下睾丸切开取精术(MD-TESE)的取精情况分为A组(取到精子,33例)和B组(未取到精子,60例),统计不育年限、BMI、睾丸体积、内分泌激素指标[卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)、雌二醇(E<sub>2</sub>)、睾酮(T)、T/E<sub>2</sub>]及术后病理回报Johnsen评分,分析临床指标与取精成功的相关性。结果 两组不育年限、BMI、睾丸体积及内分泌激素水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );两组Johnsen评分、T/E<sub>2</sub>比较,差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。受试者工作特征(ROC)曲线分析结果显示,右侧睾丸和左侧睾丸的切点值均为7mL,对应AUC分别为0.520和0.574;BMI切点值为23.105kg/m<sup>2</sup>,对应AUC为0.489;Johnsen评分切点值为6.5分,对应AUC为0.565;T/E<sub>2</sub>切点值为2.225,对应AUC为0.417。结论 NOA患者术前指标对显微取精成功与否的预判评价中,Johnsen评分及T/E<sub>2</sub>是最具有潜力的预测指标,值得进一步研究。

**【关键词】** 非梗阻性无精子症;睾丸切开取精;显微外科;参数;预测

**【中图分类号】** R697

**【文献标识码】** A

## Predictive value of non-obstructive azoospermia index on the outcome of microscopic sperm retrieval

ZHAO Huan<sup>1,2</sup>, SUN Hongying<sup>3△</sup>. 1. Reproductive Center, SUND Materernity Hospital of Heilongjiang, Harbin 150030, Heilongjiang, China; 2. Department of Andrology, Jinghua Hospital of Shenyang, Shenyang 110005, Liaoning, China; 3. First Treatment Area of Department of Gynecology, the Second Hospital of Jilin University, Changchun 130041, Jilin, China

**【Abstract】 Objective** To analyze the correlation of infertility years, body mass index (BMI), testicular volume, endocrine hormone level, Johnsen score and microscopic semen extraction outcome in patients with non-obstructive azoospermia (NOA). **Methods** 93 NOA patients treated and treated in SUND Materernity Hospital of Heilongjiang and Jinghua Hospital of Shenyang from March 2019 to September 2020 were selected, and divided into group A (sperm was collected, 33 cases) and group B (sperm was not collected, 60 cases) according to the results of MD-TESE. Infertility years, BMI, testicular volume, endocrine hormone indexes (FSH, LH, E<sub>2</sub>, T, T/E<sub>2</sub>) and Johnsen score were counted, and the correlation between clinical indexes and sperm collection success was analyzed. **Results** There were no significant differences in infertility years, BMI, testicular volume and endocrine hormone levels between the two groups ( $P>0.05$ ). There were statistically significant differences in Johnsen score and T/E<sub>2</sub> between the two groups ( $P<0.05$ ). ROC curve analysis showed that the tangent value of the right and left testicle was 7mL, and the corresponding AUC was 0.520 and 0.574, respectively. BMI pointcut value was 23.105kg/m<sup>2</sup>, corresponding AUC was 0.489. The cut-off point of Johnsen score was 6.5, and the corresponding AUC was 0.565. The tangent value of T/E<sub>2</sub> is 2.225, and the corresponding AUC is 0.417. **Conclusions** Johnsen score and T/E<sub>2</sub> are the most potential predictors of the success of microscopic semen extraction in NOA patients, which deserve further study.

**【Key words】** Non-obstructive azoospermia; Testicular sperm extraction; Microsurgery; Parameters; Prediction

非梗阻性无精子症(non-obstructive azoospermia, NOA)是男

性不育症最为常见的原因之一,临床患者约占无精子症的2/3,多为生精环境的改变导致睾丸衰竭,占男性不育症的1/10<sup>[1-3]</sup>。NOA病因复杂,发病受多因素影响,目前没有可靠的治疗方法。

△【通讯作者】孙洪英, E-mail: 461zh@sina.com

临床可通过药物治疗后再行显微镜下睾丸切开取精术(microdissection testicular sperm extraction, MD-TESE),有一定的概率获得精子,之后再通过辅助生殖技术获得子代<sup>[46]</sup>。但是显微外科干预也是试探性地寻找精子,术前也无特定指标可以预测患者的生精情况<sup>[7-8]</sup>。因此,本研究分析了NOA患者的临床指标,以探究其预测患者生精情况的价值。

### 1 对象与方法

#### 1.1 研究对象

选取2019年3月至2020年9月黑龙江上德妇产医院及沈阳菁华医院诊治的93例NOA患者作为研究对象,年龄22~54岁,经≥3次精液检查及超声和内分泌激素检测确诊为NOA,无其他基础代谢疾病。将患者根据MD-TESE取精情况分为A组(取到精子,33例)和B组(未取到精子,60例)。本研究经黑龙江上德妇产医院及沈阳菁华医院医学伦理委员会批准,且患者均签署知情同意书。

#### 1.2 取精方法

MD-TESE具体操作方法为:行阴囊切口,逐层切开皮肤、肉膜,将睾丸及其他组织挤出切口处,切开睾丸鞘膜,显露睾丸白膜,在睾丸表面正中无血管横行处切开睾丸白膜,轻轻翻出其内睾丸组织,手术显微镜下仔细寻找曲细精管,观察曲细精管形态,于睾丸平面不同位置选择多根饱满的曲细精管,置入培养液中查找精子。

#### 1.3 观察指标

①临床一般资料:不育年限、体重指数(BMI)、睾丸体积;②术前内分泌激素水平:包括卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)、雌二醇(E<sub>2</sub>)、睾酮(T)、T/E<sub>2</sub>;③术后病理Johnsen评分:用以评价睾丸生精功能,评分范围为1~10分,评分越高表示睾丸生精状态越好。

#### 1.4 统计学处理

采用SPSS26.0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;采用受试者工作特征曲线(ROC)的曲线下面积(AUC)评估指标预测结果的准确性;P<0.05表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组临床指标比较

分析结果显示,两组不育年限、BMI、两侧睾丸体积、FSH、LH、E<sub>2</sub>、T水平比较,差异无统计学意义(P>0.05);两组Johnsen评分和T/E<sub>2</sub>比较,差异具有统计学意义(P<0.05)。具体结果详见表1。

### 2.2 ROC曲线分析结果

选取睾丸体积、BMI、Johnsen评分、T/E<sub>2</sub>的切点值,根据ROC曲线AUC来评估预测结果的约登指数、灵敏度和特异度。①睾丸体积:左侧约登指数为1.121,右侧为1.172;左侧灵敏度、特异度为0.534、0.587,右侧为0.556、0.616;两侧睾丸的截断点(cut-off值)均为7mL。②BMI:约登指数为1.032,灵敏度为0.519,特异度为0.513, cut-off值为23.105kg/m<sup>2</sup>, AUC为0.489。③Johnsen评分:约登指数为1.372,灵敏度为0.677,特异度为0.695, cut-off值为6.5分, AUC为0.565。④T/E<sub>2</sub>:约登指数为1.153,灵敏度为0.584,特异度为0.569, cut-off值为2.225, AUC为0.417。具体结果详见图1~图4。

表1 两组临床指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

指标	A组(n=33)	B组(n=60)	t值	P值
不育年限(年)	2.66 ± 1.90	2.67 ± 1.75	-0.042	0.966
BMI(kg/m <sup>2</sup> )	24.62 ± 3.46	24.36 ± 3.34	0.345	0.731
右侧睾丸体积(mL)	8.55 ± 4.23	8.78 ± 3.84	-0.254	0.802
左侧睾丸体积(mL)	7.86 ± 4.59	8.80 ± 3.80	-1.000	0.320
FSH(mIU/mL)	26.48 ± 18.80	23.89 ± 16.57	0.651	0.517
LH(mIU/mL)	13.37 ± 12.22	12.12 ± 8.55	0.545	0.587
E <sub>2</sub> (pmol/L)	40.42 ± 38.61	39.57 ± 42.93	0.090	0.928
T(nmol/L)	6.57 ± 5.58	5.88 ± 4.63	0.602	0.549
Johnsen评分	1.79 ± 2.09	2.72 ± 1.40	-2.157	0.037
T/E <sub>2</sub>	0.52 ± 0.52	0.29 ± 0.37	2.128	0.039

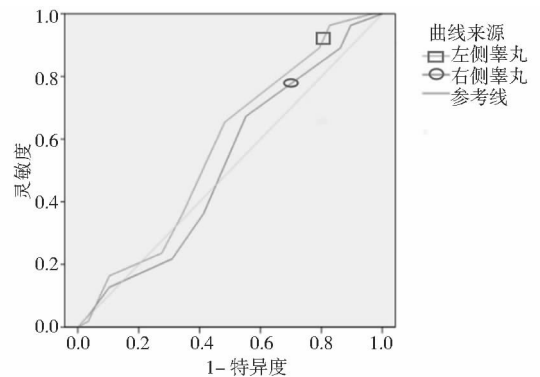


图1 睾丸体积的ROC曲线

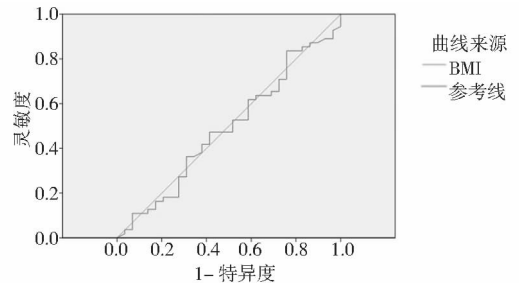


图2 BMI的ROC曲线

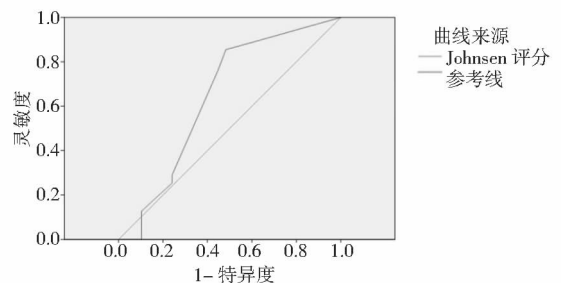


图3 Johnsen评分的ROC曲线



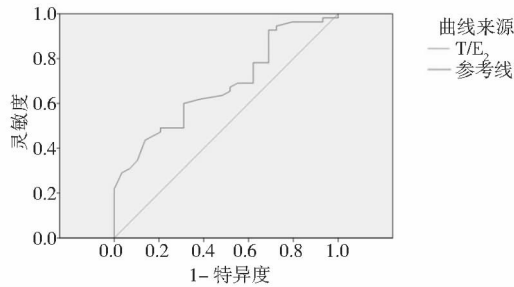


图4 T/E<sub>2</sub>的ROC曲线

### 3 讨论

临床上对于无精子症患者目前常用的干预手段是 MD-TESE,该操作是沿着睾丸的赤道切开白膜,在 20~25 倍显微镜下寻找饱满、不透明的生精小管,以期获得精子<sup>[9-12]</sup>。本研究对 93 例实施 MD-TESE 的 NOA 患者的临床资料进行分析,获取到精子的与未获取到精子的两组患者睾丸体积比较无明显差异,在 ROC 曲线中也无法获取到切点值。胡皓睿等<sup>[8]</sup> 报道,睾丸体积与睾丸穿刺结果成正相关,Turunc T 等<sup>[13]</sup> 亦报道睾丸的穿刺成功率与睾丸体积有关,他认为如果睾丸穿刺能够获取精子,那么睾丸切开取精成功率会更高,但是本研究中并没有得出相似结果,这可能与所纳入的病例含量有关。两组 BMI、内分泌激素水平(FSH、LH、E<sub>2</sub>、T)比较无差异,ROC 曲线中也无获得可靠证据,但是在胡皓睿等<sup>[8]</sup> 的报道中,FSH 水平与睾丸穿刺的结果成负相关,Turunc T 等<sup>[13]</sup> 报道则认为精子获得率与 FSH 水平无相关性,Guler I 等<sup>[3]</sup> 报道则认为精子获得率与 T 水平有关,但本研究分析 ROC 曲线得知 FSH、LH、E<sub>2</sub>、T 与精子获得情况无明显关系。Johnsen 评分为术后病理回报,从获得精子的病例结果中可知当评分在 6.5 分以上获取精子的概率可能会增加,同样 T/E<sub>2</sub> 在 2.2 以上也可能会增加获得精子的概率,但是从各项分析指标中得知 AUC 均在 0.7 以下,说明预测的准确性均较低。

既往关于 MD-TESE 的研究多为规范手术操作的要点和专业术语<sup>[14]</sup>,对于如何术前评估取精成功率一直无定论,国内外许多研究的结果也不一致。睾丸显微取精耗时较长,对操作者的技术要求也比较高<sup>[15]</sup>,该技术在国内起步较晚,但发展迅速,近年来国内关于显微取精的研究越来越多,但是都局限在显微取精的结局和操作过程中<sup>[16-18]</sup>。MD-TESE 在辅助生殖技术中占有重要的地位,值得我们不断地研究和探索,笔者认为应将手术操作的改良和术前的预测作为重要的研究方向,以提升显微外科在辅助生殖领域的应用效果。

综上所述,NOA 患者术前的检测指标对显微取精能否成功的预判中,Johnsen 评分及 T/E<sub>2</sub> 是最具有潜力的预测指标,值得扩大样本量进一步深入探讨。

### 参 考 文 献

[1] 王磊,唐启胜,马建军. 显微镜下睾丸切开取精术在非梗阻性无精子症治疗中的应用[J]. 临床医学研究与实践,2018,3(25): 9-10.  
 [2] 王先龙,马刚,陈砦,等. 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[J]. 中国性科学,2020,29(9):13-16.

[3] Guler I, Erdem M, Erdem A, et al. Impact of testicular histopathology as a predictor of sperm retrieval and pregnancy outcome in patients with nonobstructive azoospermia: correlation with clinical and hormonal factors. [J]. Andrologia, 2016, 48(7): 765-773.  
 [4] Ran R, Kohn TP, Ramasamy R. Innovations in surgical management of nonobstructive azoospermia [J]. Indian J Urol, 2016, 32(1): 15-20.  
 [5] Cissen M, Meijerink AM, D'Hauwers KW, et al. Prediction model for obtaining spermatozoa with testicular sperm extraction in men with non-obstructive azoospermia [J]. Hum Reprod, 2016, 31(9): 1934-1941.  
 [6] Yang HL, Shao XJ, Zhu YY, et al. Predictive factors of testicular sperm extraction in men with non-obstructive azoospermia. [J]. Zhonghua Nan Ke Xue, 2016, 22(5): 462-466.  
 [7] Xu T, Peng L, Lin X, et al. Predictors for successful sperm retrieval of salvage microdissection testicular sperm extraction (TESE) following failed TESE in nonobstructive azoospermia patients [J]. Andrologia, 2016, 49(4): 1-6.  
 [8] 胡皓睿, 周晓明, 廖明, 等. 睾丸体积和生殖激素水平对非梗阻性无精子症患者睾丸中有无精子的预测价值研究 [J]. 中国全科医学, 2020, 23(6): 678-681.  
 [9] Alrabeeah K, Witmer J, Ruiz S, et al. Mini-incision microdissection testicular sperm extraction: a useful technique for men with cryptozoospermia [J]. Andrology, 2016, 4(2): 284-289.  
 [10] Saccà A, Pastore AL, Roscigno M, et al. Conventional testicular sperm extraction (TESE) and non-obstructive azoospermia: is there still a chance in the era of microdissection TESE? Results from a single non-academic community hospital [J]. Andrology, 2016, 4(3): 425-429.  
 [11] 王希涛, 郝林, 张文达, 等. 预测非梗阻性无精子症精子获取因素的研究 [J]. 临床泌尿外科杂志, 2020, 35(12): 1007-1010.  
 [12] Hessel M, de Vries M, D'Hauwers KW, et al. Cytological evaluation of spermatogenesis: a novel and simple diagnostic method to assess spermatogenesis in non-obstructive azoospermia using testicular sperm extraction specimens [J]. Andrology, 2015, 3(3): 481-490.  
 [13] Turunc T, Gul U, Haydardedeoglu B, et al. Conventional testicular sperm extraction combined with the microdissection technique in non-obstructive azoospermic patients: A prospective comparative study [J]. Fertil Steril, 2010, 94(6): 2157-2160.  
 [14] Kato Y, Shiraiishi K, Matsuyama H. Expression of testicular androgen receptor in non-obstructive azoospermia and its change after hormonal therapy [J]. Andrology, 2014, 2(5): 734-740.  
 [15] Deruyver Y, Vanderschueren D, Van der Aa F. Outcome of microdissection TESE compared with conventional TESE in non-obstructive azoospermia: a systematic review [J]. Andrology, 2014, 2(1): 20-24.  
 [16] Ashraf MC, Singh S, Raj D, et al. Micro-dissection testicular sperm extraction as an alternative for sperm acquisition in the most difficult cases of Azoospermia: technique and preliminary results in India [J]. J Hum Reprod Sci, 2013, 6(2): 111-123.  
 [17] 周雨, 唐雨倩, 邓存灿, 等. 非梗阻性无精子症患者血清及精浆生殖激素水平对显微取精的预测价值 [J]. 中华男科学杂志, 2021, 27(2): 177-179.  
 [18] 王大川. 睾丸显微取精手术获精率预测指标的研究进展 [J]. 中国男科学杂志, 2018, 32(5): 64-67.

(收稿日期: 2021-05-20)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2021.11.010

## 经尿道双波长激光前列腺汽化术对良性前列腺增生患者性功能的影响

孙杨 刘洋<sup>△</sup> 王绍平

抚顺市中心医院泌尿外科,辽宁抚顺 113006

**【摘要】 目的** 探讨经尿道双波长激光前列腺汽化术对良性前列腺增生患者性功能的影响。**方法** 选取2017年4月至2019年2月抚顺市中心医院收治的101例良性前列腺增生患者作为研究对象。随机分为试验组( $n=51$ )和对照组( $n=50$ )。试验组采用经尿道双波长激光前列腺汽化术,对照组采用经尿道前列腺电切术。比较分析两组术前和术后6个月国际前列腺症状评分法(IPSS)评分、生活质量量表(QOL)评分、国际勃起功能指数(IIEF-5)评分以及男性性健康调查问卷-射精功能障碍(MSHQ-EjD)评分。**结果** 两组术后IPSS评分、QOL评分均显著低于术前,差异具有统计学意义( $P<0.05$ );试验组IPSS评分、QOL评分降低情况优于对照组,差异具有统计学意义( $P<0.05$ );对照组术后IIEF-5评分与术前相比,无明显改善,差异无统计学意义( $P>0.05$ );试验组IIEF-5评分与术前相比升高,差异具有统计学意义( $P<0.05$ );试验组术后IIEF-5评分改善情况优于对照组,差异具有统计学意义( $P<0.05$ );对照组术后MSHQ-EjD评分与术前相比降低,差异具有统计学意义( $P<0.05$ );试验组MSHQ-EjD评分与术前相比无明显变化,差异无统计学意义( $P>0.05$ );试验组术后MSHQ-EjD评分情况优于对照组,差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论** 采用经尿道双波长激光前列腺汽化术治疗良性前列腺增生患者,可在有效改善患者排尿梗阻症状的同时,改善患者性功能。

**【关键词】** 前列腺增生;经尿道前列腺电切术;经尿道双波长激光前列腺汽化术;性功能;射精功能

**【中图分类号】** R697

**【文献标识码】** A

**Effect of transurethral dual-wavelength laser vaporization of prostate on sexual function in patients with benign prostatic hyperplasia** SUN Yang, LIU Yang<sup>△</sup>, WANG Shaoping. Department of Urology, Fushun Central Hospital, Fushun 113006, Liaoning, China

**【Abstract】 Objective** To investigate the effect of transurethral dual-wavelength laser vaporization of prostate on sexual function in patients with benign prostatic hyperplasia. **Methods** 101 patients with benign prostatic hyperplasia admitted to Fushun Central Hospital from April 2017 to February 2019 were selected as the study subjects. They were randomly divided into experimental group ( $n=51$ ) and control group ( $n=50$ ). The experimental group was treated with transurethral dual wavelength laser vaporization of prostate, while the control group with transurethral resection of prostate. International prostate symptom score (IPSS) score, quality of life scale (QOL) score, international index of erectile function (IIEF-5) score and male sexual health questionnaire-ejaculatory dysfunction (MSHQ-EjD) score were compared and analyzed between the two groups before and 6 months after operation. **Results** The postoperative IPSS score and QOL score of the two groups were significantly lower than those before operation, the IPSS score and QOL score of the test group were significantly lower than those of the control group, and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). There was no significant difference in IIEF-5 score between the control group and the control group ( $P>0.05$ ). The IIEF-5 score of the patients in the test group was significantly higher than that before operation, and the improvement of IIEF-5 score in the test group was significantly better than that in the control group ( $P<0.05$ ), while the MSHQ-EjD score in the control group was significantly worse compared with that before operation ( $P<0.05$ ). The MSHQ-EjD score of the patients in the test group was not obvious changed compared with that before operation ( $P>0.05$ ), and the improvement of MSHQ-EjD score in the test group was better than that in the control group ( $P<0.05$ ). **Conclusions** Transurethral dual-wavelength laser vaporization of prostate can not only effectively improve the symptoms of voiding obstruction, but also improve sexual function in the treatment of benign prostatic hyperplasia.

**【Key words】** Benign prostatic hyperplasia; Transurethral resection of prostate; Transurethral dual-wavelength laser vaporization of prostate; Sexual function; Ejaculatory function

<sup>△</sup>【通讯作者】刘洋, E-mail: liuyangf01@163.com

良性前列腺增生(benign prostatic hyperplasia, BPH)是威胁中老年男性日常生活及身体健康的常见疾病,随着我国人口老龄化的加剧,BPH发病率逐年攀升<sup>[1]</sup>。BPH引起的下尿路症状(lower urinary tract symptoms, LUTS)严重困扰中老年男性,导致其生活质量显著下降<sup>[2]</sup>。有研究显示,男性LUTS-BPH患者中,勃起功能障碍(erecile dysfunction, ED)的发病率高达70%~80%,并且ED与LUTS-BPH症状的严重程度呈正相关<sup>[3,4]</sup>。以往经尿道前列腺电切术(transurethral resection of the prostate, TURP)被认为是治疗BPH的主要手术方式,但随着该技术的广泛应用,人们发现TURP术中出血多、术后尿失禁、术后性功能障碍等并发症发生率较高,这些并发症也会对患者的生活质量造成不良影响<sup>[5-7]</sup>。因此,应运而生的各种激光治疗手术方式开始被应用于临床,其中经尿道双波长龙激光前列腺汽化术逐渐成为BPH治疗中较为先进的一种手术方式<sup>[8,9]</sup>。本研究采用前瞻对照回顾性分析,探讨传统TURP和经尿道双波长龙激光前列腺汽化术对BPH患者性功能的影响。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选取2017年4月至2019年2月抚顺市中心医院收治的104例良性前列腺增生患者作为研究对象,采用随机数字表法分为试验组和对照组。入组资料完整并完成随访101例(97.12%),失访3例(2.88%),最终试验组51例,对照组50例。纳入标准:①经直肠指检、泌尿系彩超、尿流动力学等检查符合《中国泌尿外科疾病诊断治疗指南2019版》的手术标准;②术前有阴茎勃起及规律性生活;③同意手术治疗并无明显手术禁忌证;④自愿参加本研究,签署知情同意书。排除标准:①术前有前列腺特异性抗原(PSA)升高或影像学怀疑前列腺癌;②伴有严重的慢性病(如高血压、糖尿病、冠心病等)或系统性疾病;③合并外生殖器畸形、尿道狭窄等无法行腔内手术。本研究经抚顺市中心医院伦理委员会审核批准。

### 1.2 手术方法

对照组采用TURP,术中电切功率为120W,电凝功率为60~80W,将从膀胱颈部的5、7点之间开始切除,先修切前列腺中叶,远端至精阜水平,切除多余腺体,以此为参照依次切除左、右侧叶以及12点位置腺体,深达前列腺包膜,边切边止血,最后修切精阜部前列腺组织,使前列腺段尿道呈洞状开放,切除完成后冲洗出切除组织。

试验组采用经尿道双波长龙激光前列腺汽化术治疗,双波长龙激光型号为德国佰礼200W双波长龙激光发生器,自膀胱颈6点位置切开,汽化前列腺组织,形成标准平面,以横切口将两侧进行联通,之后在切口分离层上部分向两侧进行旋转切割,逐层汽化,完成后用冲洗器冲洗出切除组织。

### 1.3 观察指标

比较两组术前、术后6个月排尿症状[采用国际前列腺症状评分法(IPSS)评分]、生活质量量表(QOL)评分、勃起功能[采用国际勃起功能指数(IIEF-5)评分]和射精功能[采用男性健康调查问卷-射精功能障碍(MSHQ-EjD)评分]等指标的变化。

### 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; $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组基线资料比较

术前,两组年龄、前列腺体积、术前残余尿量(PVR)比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。具体结果详见表1。

表1 两组术前年龄、前列腺体积、PVR比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	年龄(岁)	前列腺体积(mL)	PVR(mL)
试验组	51	67.20 $\pm$ 5.97	63.90 $\pm$ 11.40	75.28 $\pm$ 15.44
对照组	50	68.78 $\pm$ 6.15	61.51 $\pm$ 12.72	77.90 $\pm$ 17.36
$t$ 值		-1.31	1.19	-1.34
$P$ 值		0.192	0.796	0.254

### 2.2 两组术前、术后IPSS、QOL评分比较

两组术后IPSS、QOL评分均明显低于术前,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );试验组术后IPSS、QOL评分均优于对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。具体结果详见表2。

表2 两组术前、术后IPSS、QOL评分比较(分, $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	IPSS评分		QOL评分	
		术前	术后6个月	术前	术后6个月
试验组	51	23.27 $\pm$ 3.75	4.57 $\pm$ 1.52 <sup>a</sup>	5.94 $\pm$ 1.01	2.26 $\pm$ 1.01 <sup>a</sup>
对照组	50	24.10 $\pm$ 3.74	6.50 $\pm$ 2.16 <sup>a</sup>	6.01 $\pm$ 0.68	3.03 $\pm$ 0.96 <sup>a</sup>
$t$ 值		-0.86	-4.00	-0.36	-3.04
$P$ 值		0.393	0.000	0.720	0.004

注:标有“<sup>a</sup>”项表示,与本组术前比较, $P < 0.05$

### 2.3 两组术前、术后性功能比较

对照组术后IIEF-5评分较术前相比无明显变化,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );试验组术后IIEF-5评分较术前明显升高,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );试验组术后IIEF-5评分高于对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。具体结果详见表3。

表3 两组术前、术后IIEF-5评分比较(分, $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	术前	术后6个月	$t$ 值	$P$ 值
试验组	51	11.93 $\pm$ 1.23	15.33 $\pm$ 1.54	-11.57	0.000
对照组	50	12.10 $\pm$ 0.80	12.57 $\pm$ 0.94	-1.73	0.095
$t$ 值		-0.62	8.42		
$P$ 值		0.537	0.000		

### 2.4 两组术前、术后射精功能的比较

对照组术后MSHQ-EjD各项评分较术前降低,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );试验组术后MSHQ-EjD各项评分较术前无明显变化,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );试验组术后MSHQ-EjD各项评分均优于对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。具体结果详见表4。

表4 两组术前、术后 MSHQ-EjD 评分比较(分,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	射精功能评分		射精困扰度评分	
		术前	术后6个月	术前	术后6个月
试验组	51	6.91 ± 1.04	6.76 ± 0.97	3.15 ± 0.47	3.07 ± 0.43
对照组	50	6.77 ± 1.14	5.46 ± 0.82 <sup>a</sup>	3.12 ± 0.45	3.92 ± 0.51 <sup>a</sup>
<i>t</i> 值		0.48	3.18	0.19	-2.34
<i>P</i> 值		0.630	0.005	0.853	0.010

注:标有“<sup>a</sup>”项表示,与本组术前比较, $P < 0.05$

### 3 讨论

BPH 是中老年男性最常见的泌尿系统疾病之一,其引起的 LUTS 严重影响中老年男性的日常生活和身体健康,同时其引起的性功能障碍也是中老年男性 ED 的主要原因之一。随着疾病的进展,20% ~ 30% 的 BPH 患者需要采取手术治疗<sup>[10]</sup>。以往很长一段时期 TURP 是治疗的 BPH 的首选手术方式,因其采取自然腔道进行手术而具有创伤小、恢复快、疗效显著的优势,替代了传统开放手术,但随着该项技术的应用,同样暴露出一些问题,如术中出血多、术后并发症发生率高、术后性功能障碍等,同样对中老年男性的预后造成严重不良影响。

随着 1960 年激光的问世,以及对激光功率和光纤的不断改进,科学家将其与腔内微创技术相结合,为 BPH 的治疗方式开创了全新的时代<sup>[11]</sup>。本研究采用的双波长龙激光就是将激光技术与腔内微创技术相结合的治疗 BPH 的“新武器”。双波长龙激光将 980nm 和 1470nm 两种激光整合后持续、稳定输出,由于其可被组织中的水分和血红蛋白同时吸收,所以其可在快速高效地切割汽化组织的同时,还可凝闭组织内血管,减少术中出血<sup>[12]</sup>。研究显示,沈周俊等最早开始在我国应用双波长龙激光治疗 BPH,取得了显著的效果,可在快速汽化组织的同时,减少术中出血量,降低术后并发症发生率,与传统 TURP 相比,其疗效更显著<sup>[13]</sup>。本研究结果与其相似:与术前比较,两组术后 IPSS 评分、QOL 评分均显著降低,且试验组临床症状缓解情况以及生活质量提升情况均优于对照组。

LUTS-BPH 是中老年 ED 的主要病因之一,其发病率高达 70% ~ 80%,并且 ED 与 LUTS-BPH 症状的严重程度呈正相关<sup>[3,4]</sup>。研究认为,LUTS-BPH 与 ED 间存在切实联系,两种疾病间存在大量病理、生理学机制共同点,一氧化氮(NO)信号通路是两者共病的关键所在<sup>[14]</sup>。有研究认为,BPH 患者前列腺组织中 NO 缺乏,氮能神经支配减弱,引起膀胱出口、前列腺平滑肌张力增加,从而出现 LUTS;同时 BPH 患者阴茎海绵体内 NO 表达降低,海绵体血管平滑肌舒张受限,导致血流灌注下降引起 ED<sup>[15]</sup>。也有学者认为,在前列腺腔内微创手术过程中,支配阴茎勃起的神经血管束(NVB)热损伤是引起 ED 的重要因素之一<sup>[16]</sup>。传统的 TURP 术后增生腺体残留较多,且术中电切、电凝过程中紧贴前列腺的 NVB 热损伤的概率更大,均可能导致术后勃起功能无明显改善或进一步加重。而经尿道双波长龙激光前列腺汽化术对 NVB 的热损伤较小,避免术后出现 ED,同时可彻底剷除增生腺体,改善患者的勃起功能。本研究结果进一步印证了上述理论:对照组术后 6 个月 IIEF-5 评分无明显变化,而试验组术后 6 个月 IIEF-5 评分较术前升高,且试验组术后 IIEF-5 评分较对照组明显增加。主要原因为:LUTS-BPH 是

ED 的主要病因之一,而试验组术后排尿症状、生活质量改善更明显,所以试验组术后勃起功能也得到明显改善。

对于射精功能方面,以往多项研究表明,TURP 术后患者易出现逆行射精、射精无力等情况<sup>[17-18]</sup>。本研究结果也证实了这一点,对照组术后 MSHQ-EjD 评分差于术前,而试验组术后 MSHQ-EjD 评分与术前相比无明显变化,试验组术后 MSHQ-EjD 评分优于 TURP 组。出现这一情况的原因可能为:经尿道双波长龙激光前列腺汽化术最大限度保护了尿道内、外括约肌,对其损伤较小,并且增生腺体切除彻底,尿道内阻力明显下降,因此,患者术后射精功能及射精困扰情况明显优于对照组。

综上所述,与传统 TURP 相比,经尿道双波长龙激光前列腺汽化术在改善 BPH 患者排尿梗阻症状,提升生活质量方面更有优势,对患者术后性功能的恢复有益,对射精功能无明显影响。

### 参 考 文 献

- [1] Djavan B, Eckersberger E, Finkelstein J, et al. Benign prostatic hyperplasia: current clinical practice [J]. *Prim Care*, 2010, 37(3): 583-597.
- [2] Egan KB. The epidemiology of benign prostatic hyperplasia associated with lower urinary tract symptoms [J]. *Urol Clin North Am*, 2016, 43(3): 289-297.
- [3] Mehraban D, Naderi GH, Yahyazadeh SR, et al. Sexual dysfunction in aging men with lower urinary tract symptoms [J]. *Urol J*, 2008, 5(4): 260-264.
- [4] 梁国庆, 郑俊彪, 吴昊, 等. 下尿路症状男性人群勃起功能调查 [J]. *中华男科学杂志*, 2014, 20(2): 129-132.
- [5] Rassweiler J, Teber D, Kuntz R, et al. Complications of transurethral resection of the prostate (TURP)-incidence, management, and prevention [J]. *Eur Urol*, 2006, 50(5): 969-979.
- [6] Starkman JS, Santucci RA. Comparison of bipolar transurethral resection of the prostate with standard transurethral prostatectomy: shorter stay, earlier catheter removal and fewer complications [J]. *BJU Int*, 2005, 95(1): 69-71.
- [7] Cornu JN, Ahayi S, Bachmann A, et al. A systematic review and meta-analysis of functional outcomes and complications following transurethral procedures for lower urinary tract symptoms resulting from benign prostatic obstruction: an update [J]. *Eur Urol*, 2015, 67(6): 1066-1096.
- [8] Echeverria L, Gomez F, Choi B, et al. 1999 multicentre prospective study of the evolve dual 150W Laser for bladder outflow obstruction-1 year follow up [J]. *J Urol*, 2013, 189(4): 820-821.
- [9] Muir G, Gomez F, Choi B, et al. Multicenter prospective study of evolve: dual 150w laser for bladder outflow obstruction: preliminary results [J]. *Urology*, 2011, 78(3): 59-66.
- [10] Unnikrishnan R, Almassi N, Fareed K, et al. Benign prostatic hyperplasia: evaluation and medical management in primary care [J]. *Cleve Clin J Med*, 2017, 84(1): 53-64.
- [11] 孙颖浩. 激光技术在我国腔内泌尿外科应用的现状 [J]. *中华泌尿外科杂志*, 2005, 26(1): 15-16.
- [12] Seitz M, Ruszat R, Bayer T, et al. Ex vivo and in vivo investigations of the novel 1,470 nm diode laser for potential treatment of benign prostatic enlargement [J]. *Lasers Med Sci*, 2009, 24(3): 419-424.
- [13] 吴忠, 高鹏, 王路加, 等. 高功率双波长龙激光汽化术治疗良性前列腺增生症 [J]. *临床泌尿外科杂志*, 2017, 33(4): 255-259.

- [14] McVary KT, Roehrborn CG, Kaminetsky JC, et al. Tadalafil relieves lower urinary tract symptoms secondary to benign prostatic hyperplasia [J]. J Urol, 2007, 177(4): 1401-1407.
- [15] Rosen RC, Wei JT, Althof SE, et al. Association of sexual dysfunction with lower urinary tract symptoms of BPH and BPH medical therapies: results from the BPH registry [J]. Urology, 2009, 73(3): 562-566.
- [16] Rosen R, Altwein J, Boyle P, et al. Lower urinary tract symptoms and male sexual dysfunction: the multinational survey of the aging male (MSAM-7) [J]. Eur Urol, 2003, 44(6): 637-649.
- [17] Cacciamani GE, Cuhna F, Tafuri A, et al. Anterograde ejaculation preservation after endoscopic treatments in patients with bladder outlet obstruction: systematic review and pooled-analysis of randomized clinical trials [J]. Minerva Urol Nefrol, 2019, 71(5): 427-434.
- [18] Liao J, Zhang X, Chen M, et al. Transurethral resection of the prostate with preservation of the bladder neck decreases postoperative retrograde ejaculation [J]. Wideochir Inne Tech Maloinwazyjne, 2019, 14(1): 96-101.

(收稿日期: 2021-03-03)

DOI: 10.3969/j.issn.1672-1993.2021.11.011

• 男科与性医学 •

## 老年良性前列腺增生患者术后性功能障碍发生的风险预测模型构建研究

王健宇<sup>△</sup> 汪飞 薛荣波 刘凯 冯越  
攀枝花学院附属医院泌尿外科, 四川 攀枝花 617000

**【摘要】** 目的 分析老年良性前列腺增生(BPH)患者术后性功能障碍(SD)发生的风险因素,构建风险预测模型并分析其效能。**方法** 选取2017年6月至2021年6月攀枝花学院附属医院诊治的231例术后发生SD的老年BPH患者(发生SD组)和同期275例术后未发生SD的老年BPH患者(未发生SD组)进行回顾性分析。收集两组的基线资料,比较两组基线资料的差异,经Logistic回归分析检验老年BPH患者术后SD发生的风险因子,构建SD预测模型,绘制受试者工作特征(ROC)曲线,评价SD预测模型的预测效能,并采用Hosmer-Lemeshow拟合优度检验。**结果** 经Logistic回归分析结果显示,年龄大、术前国际前列腺症状评分法(IPSS)评分高、一氧化氮(NO)低、一氧化氮合成酶(NOS)低、前列腺素E2(PGE2)低、有焦虑、有抑郁是老年BPH患者术后SD发生的风险因子( $P < 0.05$ );拟合方程式为:  $SD = 0.142 \times \text{年龄} + 0.329 \times \text{术前IPSS评分} - 2.016 \times \text{NO} - 0.04 \times \text{NOS} - 0.1 \times \text{PGE2} + 0.616 \times \text{焦虑} (1 = \text{是}, 0 = \text{否}) + 0.596 \times \text{抑郁} (1 = \text{是}, 0 = \text{否})$ ;绘制ROC曲线发现,SD预测模型预测老年BPH患者术后SD发生风险的曲线下面积(AUC)为0.844,有一定预测价值;内部验证结果提示,Hosmer-Lemeshow拟合优度检验  $\chi^2 = 9.719, P = 0.285 > 0.05$ ,模型矫正能力良好,拟合满意。**结论** 老年BPH患者术后SD发生受多个风险因子影响,结合多个风险因子建立SD预测模型,对预测老年BPH患者术后SD发生有一定效能。

**【关键词】** 良性前列腺增生;性功能障碍;风险预测模型

**【中图分类号】** R697 **【文献标识码】** A

**Construction of risk prediction model for postoperative sexual dysfunction in elderly patients with benign prostatic hyperplasia** WANG Jianyu<sup>△</sup>, WANG Fei, XUE Rongbo, LIU Kai, FENG Yue. Department of Urology, Affiliated Hospital of Panzhihua University, Panzhihua 617000, Sichuan, China

**【Abstract】 Objective** To analyze the risk factors of postoperative sexual dysfunction (SD) in elderly patients with benign prostatic hyperplasia (BPH), to build a risk prediction model. **Methods** From June 2017 to June 2021, 231 elderly BPH patients with postoperative SD (SD group) and 275 elderly BPH patients without postoperative SD (non-SD group) in Affiliated Hospital of Panzhihua University were retrospectively analyzed. The baseline data of the two groups were collected, and the differences between the two groups were compared. The risk factors of postoperative SD in elderly BPH patients were tested by Logistic regression analysis, the SD prediction model was constructed, the receiver operating characteristic (ROC) curve was drawn, and the prediction efficiency of the SD prediction model was evaluated. Hosmer-lemeshow goodness of fit test was used. **Results** Logistic re-

<sup>△</sup>【通讯作者】王健宇, E-mail: wangjianyupzh@163.com

gression analysis showed that older age, high preoperative international prostate symptom score (IPSS) score, low nitric oxide (NO), low nitric oxide synthase (NOS), low prostaglandin E2 (PGE2), anxiety and depression were the risk factors for SD in elderly patients with BPH ( $P < 0.05$ ). The fitting equation was:  $SD = 0.142 \times \text{age} + 0.329 \times \text{preoperative IPSS score} - 2.016 \times \text{NO} - 0.04 \times \text{NOS} - 0.1 \times \text{PGE2} + 0.616 \times \text{anxiety} (1 = \text{yes}, 0 = \text{no}) + 0.596 \times \text{depression} (1 = \text{yes}, 0 = \text{no})$ ; ROC curve was drawn and the area under the curve (AUC) of SD prediction model to predict the risk of postoperative SD in elderly patients with BPH was 0.844, which had certain predictive value. The results of internal validation showed that Hosmer-Lemeshow goodness of fit test  $\chi^2 = 9.719, P = 0.285 > 0.05$ , the model had good correction ability and the fit was satisfactory. **Conclusions** The incidence of postoperative SD in elderly patients with BPH is affected by multiple risk factors, the SD prediction model is established by the combination of multiple risk factors, and is effective in predicting the incidence of SD in elderly patients with BPH.

**【Key words】** Benign prostatic hyperplasia; Sexual dysfunction; Risk prediction model

良性前列腺增生 (benign prostatic hyperplasia, BPH) 在老年男性中的发生风险较高, 患者首选药物治疗, 而对于药物不敏感或病情严重的患者, 推荐选择手术治疗<sup>[1]</sup>。但是, 手术具有一定的创伤性, 可能会影响患者术后性功能状态, 易发生术后性功能障碍 (sexual dysfunction, SD), 不利于预后的改善<sup>[2]</sup>。因此, 早期预测和预防老年 BPH 患者术后 SD 的发生较为重要。目前, 多通过国际勃起功能指数 5 (international index of erectile function-5, IIEF-5) 评分或肌电图、超声等影像学的方式评估 BPH 患者术后性功能情况。虽然均具有评估价值, 但是 IIEF-5 适用人群有限, 影像学检查预测效能较低, 存在一定的局限<sup>[3]</sup>。本研究尝试构建 SD 预测模型, 为后续老年 BPH 患者术后 SD 的预防提供参考。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选取 2017 年 6 月至 2021 年 6 月攀枝花学院附属医院诊治的 231 例术后发生 SD 的老年 BPH 患者 (发生 SD 组) 和同期 275 例术后未发生 SD 的老年 BPH 患者 (未发生 SD 组) 进行回顾性分析。纳入标准: ①符合《良性前列腺增生中西医结合诊疗指南 (试行版)》<sup>[4]</sup> 中 BPH 诊断标准; ②超声检查显示腺体体积  $\geq 20\text{mL}$ ; ③排尿困难、排尿不尽、下腹部不适等症状; ④前列腺特异性抗原  $\leq 4\text{ng/mL}$ ; ⑤国际前列腺症状评分法 (IPSS) 评分<sup>[5]</sup>  $> 7$  分; ⑥完成经尿道前列腺切除术; ⑦年龄  $> 60$  岁; ⑧资料完整。排除标准: ①合并恶性肿瘤; ②合并其他生殖系统疾病如前列腺炎; ③术前 SD; ④前列腺疾病治疗史; ⑤合并尿路感染、尿道结石等疾病。本研究已经攀枝花学院附属医院医学伦理委员会审核批准。

### 1.2 研究方法

1.2.1 基线资料收集 记录患者的年龄、体重指数、吸烟、饮酒、术前 IPSS 评分、前列腺体积、手术时间、术中出血量、一氧化氮 (NO)、一氧化氮合成酶 (NOS)、前列腺素 E2 (PGE2)、焦虑、抑郁情况。①IPSS 的 Cronbach's  $\alpha$  值为 0.90 ~ 0.98, 组内相关系数为 0.91 ~ 0.99, 包括排尿频次、间隔时间等 7 个指标, 每个指标以 likert5 评分, 评分越高表示前列腺症状越严重。②通过症状自评量表 (SCL-90)<sup>[6]</sup> 评估焦虑、抑郁, 焦虑因子包括 10 个项目, 抑郁因子包括 13 个项目, 每个项目使用 5 级评分评为 1 ~ 5 分, 焦虑因子  $> 30$  分表示有焦虑障碍, 抑郁因子  $> 39$  分表示有抑郁障碍。③NO、NOS 检测方法: 术后 7d, 从阴茎海绵体内抽取血液 2mL, 3 000r/min 离心 10min, 分离出血清, 置入

-20℃ 冰箱待测, 以分光光度比色法、硝酸还原酶法测定血浆中 NO、NOS。④PGE2 检测方法: 术后 7d, 采集 2mL 空腹肘静脉血, 采用上海瑞齐生物科技提供试剂盒, 以酶联免疫吸附试验法检测 PGE2。

1.2.2 SD 评估方法 将性欲障碍、勃起功能障碍、射精功能障碍的患者纳入 SD。性欲障碍和勃起功能障碍符合《性欲和勃起障碍的诊断和治疗指南-德国泌尿外科学会指南》中关于性欲障碍和勃起功能障碍的诊断标准<sup>[7]</sup>。射精功能障碍符合《国际性医学学会早泄诊断和治疗指南》中射精功能障碍的诊断标准<sup>[8]</sup>。

### 1.3 统计学处理

采用 SPSS 24.0 软件对相关数据进行统计分析。计数资料采用  $\chi^2$  检验, 以频数 (百分数)  $[n(\%)]$  表示; 计量资料均经 Shapiro-Wilk 正态性检验, 符合正态分布的以  $\bar{x} \pm s$  表示, 组间比较采用独立样本  $t$  检验; 采用 Logistic 回归分析检验老年 BPH 患者术后 SD 发生的影响因素, Logistic 回归方程公式构建 SD 预测模型, 绘制受试者工作特征 (ROC) 曲线, 并计算曲线下面积 (AUC), 检验 SD 预测模型预测老年 BPH 患者术后发生 SD 风险的价值,  $AUC < 0.50$  表示无预测效能,  $0.50 \leq AUC < 0.70$  表示预测效能较低,  $0.70 \leq AUC < 0.90$  表示预测效能中等,  $AUC \geq 0.90$  表示预测效能高;  $P < 0.05$  表示差异具有统计学意义。采用 Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验评价 SD 预测模型的预测效能,  $P > 0.05$  提示模型矫正能力良好。

## 2 结果

### 2.1 两组基线资料比较

两组年龄、术前 IPSS 评分、NO、NOS、PGE2、焦虑及抑郁发生情况比较, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 两组其余基线资料比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。具体结果详见表 1。

### 2.2 Logistic 回归分析检验老年 BPH 患者术后 SD 发生的风险因子

将年龄、术前 IPSS 评分、NO、NOS、PGE2、焦虑、抑郁作为自变量, 将术后 SD 发生情况作为因变量 (1 = 发生, 0 = 未发生), 经 Logistic 回归分析结果显示, 年龄大、术前 IPSS 评分高、NO 低、NOS 低、PGE2 低、有焦虑、有抑郁是老年 BPH 患者术后 SD 发生的风险因子 ( $OR = 1.152, 1.390, 0.133, 0.532, 0.961, 1.852, 1.815, P = 0.037, < 0.001, < 0.001, < 0.001, < 0.001, < 0.001, 0.015, 0.021$ )。

表1 两组基线资料比较[ $\bar{x} \pm s/n(\%)$ ]

项目	发生 SD 组 (n=231)	未发生 SD 组 (n=275)	$t/\chi^2$ 值	P值
年龄(岁)	67.20 ± 4.38	64.54 ± 4.32	6.849	<0.001
体重指数(kg/m <sup>2</sup> )	24.02 ± 0.52	23.97 ± 0.53	1.017	0.310
吸烟			0.060	0.806
是	105(45.45)	122(44.36)		
否	126(54.55)	153(55.64)		
饮酒			1.111	0.292
是	98(42.42)	104(37.82)		
否	133(57.58)	171(62.18)		
术前 IPSS 评分(分)	23.63 ± 3.24	19.60 ± 3.75	12.816	<0.001
前列腺体积(cm <sup>3</sup> )	48.28 ± 4.71	48.20 ± 4.39	0.215	0.830
手术时间(min)	67.94 ± 7.51	67.49 ± 6.54	0.705	0.481
术中出血量(mL)	140.25 ± 15.74	138.82 ± 12.45	1.140	0.255
NO(μmol/L)	4.94 ± 0.43	5.35 ± 0.47	10.130	<0.001
NOS(U/mL)	12.63 ± 1.56	14.06 ± 1.43	10.694	<0.001
PGE2(ng/mL)	108.79 ± 10.34	114.39 ± 12.93	5.304	<0.001
焦虑			6.011	0.014
是	44(19.05)	31(11.27)		
否	187(80.95)	244(88.73)		
抑郁			5.441	0.020
是	42(18.18)	30(10.91)		
否	189(81.82)	245(89.09)		

## 2.3 构建 SD 预测模型

参照 Logistic 回归方程式:  $\text{logit}(P) = B_0 + B_1 X_1 + B_2 X_2 + B_3 X_3 + \dots + B_i X_i = B_0 + \sum B_i X_i$ 。推测得到,  $\sum B_i X_i = B_1 X_1 + B_2 X_2 + B_3 X_3 + \dots + B_i X_i$ ,  $P = f(\sum B_i X_i) = \frac{e^{(B_0 + \sum B_i X_i)}}{[e^{(B_0 + \sum B_i X_i)} + 1]}$ 。将各危险因素指标以及回归系数代入,得到最终的拟合方程式为:  $\text{SD} = 0.142 \times \text{年龄} + 0.329 \times \text{术前 IPSS 评分} - 2.016 \times \text{NO} - 0.04 \times \text{NOS} - 0.1 \times \text{PGE2} + 0.616 \times \text{焦虑}(1 = \text{是}, 0 = \text{否}) + 0.596 \times \text{抑郁}(1 = \text{是}, 0 = \text{否})$ 。  $P = \frac{e^{(6.385 + \text{SD})}}{[e^{(6.385 + \text{SD})} + 1]}$ 。

## 2.4 SD 预测模型预测效能评价

绘制 ROC 曲线发现,SD 预测模型得到的预测值用于预测老年 BPH 患者术后 SD 发生风险的 AUC 为 0.844 > 0.80,有一定预测价值。

## 2.5 模型的验证

在原有研究人群的基础上采用 Bootstrap 法重采样 100 次,获得内部验证人群,将建立的风险预测评分系统对内部验证人群患者进行风险评估,结果提示, Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验  $\chi^2 = 9.719$ ,  $P = 0.285 > 0.05$ ,模型矫正能力良好,拟合满意。

## 3 讨论

BPH 会对男性的生殖系统机能产生负面影响,手术是 BPH 常见的治疗方式,但是手术具有一定的创伤性,可能进一步影响患者性功能,导致 SD<sup>[9]</sup>。因此,预测 BPH 患者术后 SD 是有必要的,对防治术后 SD,改善预后具有积极意义。

本研究经 Logistic 回归分析,结果显示,年龄大、术前 IPSS 评分高、NO 低、NOS 低、PGE2 低、有焦虑、有抑郁是老年 BPH 患者术后 SD 发生的风险因子。分析原因可能为: 睾丸激素会影

响人的性欲和能量水平,从而控制对大脑的唤醒冲动。随着年龄的增长,睾丸激素水平自然降低,抑制对大脑的唤醒冲动,人的性欲逐渐下降,加上手术刺激,增加术后 SD 发生风险<sup>[10]</sup>。术前 IPSS 评分高的患者症状相对更严重,机体阴茎、膀胱、前列腺结构异常更明显,加重阴茎海绵体供血障碍,可能引起 SD; 而且,症状严重的患者可能存在严重的自主神经肾上腺素能亢进,抑制射精的神经生理过程,导致勃起障碍、射精障碍等,增加术后 SD 发生风险<sup>[11]</sup>。NO、NOS 和男性生殖系统中的神经内分泌活动具有紧密的联系,影响男性生殖器官中的雄激素合成,刺激垂体,增加促卵泡激素和促黄体生成素,保证睾丸正常产生睾酮、精子,因此,缺乏 NO、NOS 可能会影响性功能<sup>[12-13]</sup>。NO、NOS 调控海绵体内的平滑肌组织的收缩和舒张,而 NO、NOS 缺乏会增强平滑肌组织的收缩,减少阴茎海绵体的供血,造成组织变性,影响阴茎正常勃起,增加术后 SD 发生风险<sup>[14]</sup>。PGE2 在男性生殖系统中具有广泛的作用,能对下丘脑产生刺激,也能直接促进睾丸间质细胞分泌,增加精子活动,PGE2 水平降低会可能对精子活动产生一定影响,加之手术刺激,增加 SD 发生风险<sup>[14]</sup>。PGE2 对平滑肌的收缩也有调节作用,能松弛海绵体组织,扩张阴茎海绵体平滑肌,PGE2 不足可能不利于维持射精时的蠕动作用,造成勃起障碍、射精障碍等<sup>[16]</sup>。PGE2 结合血管上皮受体,可活化腺苷酸环化酶,对去甲肾上腺素产生抑制作用,PGE2 水平降低会使去甲肾上腺素增加,造成血管痉挛,加重平滑肌收缩,引起术后 SD<sup>[17]</sup>。BPH 患者术前即存在一定的症状,可能出现睾丸疼痛、会阴部疼痛等,影响患者的心理状态,术后短期内又难以获得理想的恢复效果,部分患者形成较严重的心理压力,可能影响性欲水平,增加 SD 发生风险<sup>[18]</sup>。术后 BPH 患者可能对手术效果、术后并发症等情况有所顾虑,焦虑、恐惧的情绪可能加重,心理压力更大,造成激素紊乱,影响性功能,导致术后 SD 发生<sup>[19]</sup>。结合上述风险因子建立 SD 预测模型,绘制 ROC 曲线发现,SD 预测模型用于预测老年 BPH 患者术后 SD 发生风险的 AUC 为 0.844 > 0.80,有一定预测价值;SD 预测模型经 Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验  $\chi^2 = 9.719$ ,  $P = 0.285 > 0.05$ ,模型矫正能力良好,拟合满意。

综上所述,老年 BPH 患者术后 SD 发生受多个风险因子影响,结合多个风险因子建立 SD 预测模型,对预测老年 BPH 患者术后 SD 发生有一定效能。

## 参 考 文 献

- [1] Langan RC. Benign prostatic hyperplasia [J]. Prim Care, 2019, 46(2): 223-232.
- [2] 童占表. 经尿道前列腺电切术对前列腺增生症患者泌尿系统及性功能的影响 [J]. 中国性科学, 2019, 28(11): 15-20.
- [3] Cheng H, Niu Z, Xin F, et al. A new method to quantify penile erection hardness: real-time ultrasonic shear wave elastography [J]. Transl Androl Urol, 2020, 9(4): 1735-1742.
- [4] 孙自学, 宋春生, 邢俊平, 等. 良性前列腺增生中西医结合诊疗指南(试行版) [J]. 中华男科学杂志, 2017, 23(3): 280-285.
- [5] Xi Y, Colonnello E, Ma G, et al. Validity of erectile function assessment questionnaires in premature ejaculation patients: a comparative study between the abridged forms of the international index of erectile function and proposal for optimal cutoff redefinition [J]. J Sex Med, 2021, 18(3): 440-447.

- [6] Wei Y, Li H, Wang H, et al. Psychological status of volunteers in a phase I clinical trial assessed by symptom checklist 90 (SCL-90) and eysenck personality questionnaire (EPQ)[J]. Med Sci Monit, 2018, 17(24):4968-4973.
- [7] German Society of Urology. Guideline for diagnosis and therapy of libido and erection disorders. Guidelines of the German Society of Urology[J]. Urologe A, 2001, 40(4):331-339.
- [8] Althof SE, Abdo CH, Dean J, et al. International society for sexual medicine's guidelines for the diagnosis and treatment of premature ejaculation[J]. J Sex Med, 2010, 7(9):2947-2969.
- [9] 何海宝, 王涛, 张建勋, 等. 两种不同电切手术方案对前列腺增生病人临床疗效及性功能的影响对比研究[J]. 中国性科学, 2019, 28(3):15-17.
- [10] 杨帆, 蒋小波, 曹洪义, 等. 成都市社区中老年男性迟发性性腺功能减退症的年龄切入点研究[J]. 中国全科医学, 2019, 22(24):2996-2999.
- [11] 张建中, 李海松, 赵勇, 等. 男性不育患者中勃起功能障碍患病率及相关因素分析[J]. 中华男科学杂志, 2020, 26(11):979-983.
- [12] Segura A, Ballester P, Ajo R, et al. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and erectile dysfunction in chronic pain[J]. Gene X, 2019, 2(1):100005.
- [13] 李雷, 姜啸焯, 李海, 等. 良性前列腺增生对患者性功能影响及相关研究[J]. 中国实验诊断学, 2019, 23(4):634-635.
- [14] Gao L, Zhao Z, Guo F, et al. Association of endothelial nitric oxide synthase polymorphisms with an increased risk of erectile dysfunction[J]. Asian J Androl, 2017, 19(3):330-337.
- [15] Mizoguchi S, Wolf-Johnson AS, Ni J, et al. The role of prostaglandin and E series prostaglandin receptor type 4 receptors in the development of bladder overactivity in a rat model of chemically induced prostatic inflammation[J]. BJU Int, 2019, 124(5):883-891.
- [16] 吴凤迪, 邓宇. 前列腺素 E<sub>2</sub> 在环境内分泌干扰物对雄性生殖健康影响中的作用[J]. 中国工业医学杂志, 2018, 31(3):192-195.
- [17] Wu S, Huang D, Su X, et al. The prostaglandin synthases, COX-2 and L-PGDS, mediate prostate hyperplasia induced by low-dose bisphenol A[J]. Sci Rep, 2020, 10(1):13108.
- [18] 刘俊, 谭艳, 刘鑫, 等. 人文关怀对无性伴侣勃起功能障碍患者焦虑与抑郁的影响[J]. 中国性科学, 2018, 27(1):143-146.
- [19] Preeti S, Jayaram SD, Chittaranjan A. Sexual dysfunction in patients with antidepressant-treated anxiety or depressive disorders: a pragmatic multivariable longitudinal study[J]. East Asian Arch Psychiatry, 2018, 28(1):9-16.

(收稿日期:2021-07-27)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2021.11.012

· 男科与性医学 ·

## 精索静脉曲张青年患者采用不同手术干预后的精液质量比较

祁晓燕<sup>1△</sup> 张明华<sup>2</sup> 杨小利<sup>3</sup> 徐春萍<sup>1</sup>

- 1 杭州市余杭区第三人民医院检验科, 杭州 311115
- 2 浙江省湖州市中心医院泌尿外科, 浙江 湖州 313000
- 3 杭州市第一人民医院检验科, 杭州 310000

**【摘要】** 目的 探讨青年精索静脉曲张患者采用不同手术干预对精液质量的影响。方法 选取2018年4月至2020年4月杭州市余杭区第三人民医院手术治疗的171例精索静脉曲张患者的临床资料进行回顾性分析。依据手术方式不同将患者分为开放组( $n=42$ )、腹腔镜组( $n=45$ )、显微镜组( $n=44$ )、介入栓塞组( $n=40$ )。开放组行传统开放精索静脉结扎术,腹腔镜组行腹腔镜下精索静脉高位结扎术,显微镜组行显微镜下精索静脉结扎术,介入栓塞组行介入栓塞术。对比四组围术期相关指标及术后并发症发生率、复发率,检测并对比四组手术前后精液质量(精子密度、精子存活率、精子畸形率)。结果 四组手术时间比较,介入栓塞组>显微镜组>腹腔镜组>开放组( $P<0.05$ );四组住院时间比较,开放组>腹腔镜组、显微镜组>介入栓塞组( $P<0.05$ )。四组术后精子密度、精子存活率显著高于术前,而精子畸形率显著低于术前( $P<0.05$ );显微镜组术后精子密度、精子存活率显著高于开放组、腹腔镜组、介入栓塞组,而精子畸形率显著低于开放组、腹腔镜组、介入栓塞组( $P<0.05$ )。腹腔镜组、显微镜组术后并发症发生率及复发率显著低于开放组、介入栓塞组( $P<0.05$ )。结论 显微镜下精索静脉结扎术治疗青年精索静脉曲张能够更好地改善患者精液质量,且术后并发症发生率、复发率较低。

**【关键词】** 精索静脉曲张;手术;精液质量;性激素

**【中图分类号】** R697

**【文献标识码】** A

<sup>△</sup>【通讯作者】祁晓燕, E-mail: mhjsmh1@163.com



## Comparison of semen quality after different surgical interventions for varicocele in young patients

QI Xiaoyan<sup>1,△</sup>, ZHANG Minghua<sup>2</sup>, YANG Xiaoli<sup>3</sup>, XU Chunping<sup>1</sup>. 1. Laboratory Department, the Third People's Hospital of Yuhang District, Hangzhou 311115, Zhejiang, China; 2. Department of Urology, Huzhou Central Hospital, Huzhou 313000, Zhejiang, China; 3. Laboratory Department, the First People's Hospital of Hangzhou, Hangzhou 310000, Zhejiang, China

**【Abstract】 Objective** To investigate the effect of different surgical intervention on semen quality in young patients with varicocele. **Methods** The clinical data of 171 patients with varicocele treated by the Third People's Hospital of Yuhang District of Hangzhou from April 2018 to April 2020 were analyzed retrospectively and divided into open group ( $n = 42$ ), laparoscopic group ( $n = 45$ ), microscope group ( $n = 44$ ) and interventional embolization group ( $n = 40$ ) according to different surgical methods. The open group received traditional open spermatic vein ligation, the laparoscopic group received high spermatic vein ligation, the microscope group received microscopic spermatic vein ligation, and the interventional embolization group received interventional embolization. The perioperative indicators, postoperative complications and recurrence rates of the four groups were compared, and the semen quality (sperm density, sperm survival rate and sperm malformation rate) before and after the operation of the four groups were detected and compared. **Results** Comparison of operation time among the four groups: interventional embolization group > microscope group > laparoscopic group > open group ( $P < 0.05$ ); The length of hospital stay in the four groups: the open group > the laparoscopic group, the microscope group > the interventional embolization group ( $P < 0.05$ ). The sperm density and sperm survival rate in four groups were significantly higher after operation than before operation, while the sperm malformation rate was significantly lower than before operation ( $P < 0.05$ ). The sperm density and sperm survival rate in the microscope group were significantly higher than those in the open group, laparoscopic group and interventional embolization group, while the sperm malformation rate was significantly lower than that in the open group, laparoscopic group and interventional embolization group ( $P < 0.05$ ). The incidence and recurrence rate of postoperative complications in laparoscopic group and microscope group were significantly lower than those in open group and interventional embolization group ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** Microscopical varicocele ligation in the treatment of young varicocele can better improve the semen quality, and the incidence of postoperative complications and recurrence is low.

**【Key words】** Varicocele; Surgery; Semen quality; Sex hormones

精索静脉曲张是因精索内蔓状静脉丛不正常伸长、扩张或迂曲起病,是青壮年男性常见的一种血管病变,也是导致男性不育的重要原因<sup>[1-2]</sup>。在既往的研究中已有学者指出精索静脉曲张为男性不育最常见的病因,在男性群体中发病率达10%~15%,且患病群体多集中于青壮年<sup>[3]</sup>。手术是治疗精索静脉曲张的常用方式,如传统开放精索静脉结扎术、腹腔镜下精索静脉高位结扎术、显微镜下精索静脉结扎术、介入栓塞术等,但不同手术方式治疗该疾病的优劣也存在较多的争议,且尚无统一的定论<sup>[4-5]</sup>。本研究分别采取上述手术方式对青年精索静脉曲张患者进行治疗,并观察不同手术治疗的效果差异,为此类患者手术治疗方式的选择提供参考。

### 1 对象与方法

#### 1.1 研究对象

选取2018年4月至2020年4月杭州市余杭区第三人民医院手术治疗的171例精索静脉曲张患者的临床资料进行回顾性分析。依据手术方式不同将患者分为开放组( $n = 42$ )、腹腔镜组( $n = 45$ )、显微镜组( $n = 44$ )、介入栓塞组( $n = 40$ )。纳入标准:①参照《中国泌尿外科疾病诊断治疗指南手册(2011版)》<sup>[6]</sup>中精索静脉曲张中相关标准确诊;②年龄15~35岁;③临床资料信息完善;④患者及家属签署知情同意书。排除标准:①凝血功能异常;②既往存在胸腹部手术史;③因肿瘤、肾积水等导致的继发疾病;④同时存在严重的心、肝、肾功能异

常;⑤精神异常无法配合本研究。本研究经杭州市余杭区第三人民医院伦理委员会批准(伦理批号2018-15号)。

#### 1.2 研究方法

1.2.1 开放组行传统开放精索静脉结扎术 患者硬膜外麻醉后取平卧位,于内环口上方两指往外上方平行于腹股沟韧带处作一切口,长3~4cm,切开腹外斜肌腱膜后钝性分离腹内斜肌与腹横肌,再切开腹横筋膜、推开腹膜,于腹膜后寻找精索并辨认曲张精索内静脉与睾丸动脉,逐一结扎精索内静脉后检查无遗漏,出血则逐层关闭切口,结束手术。对侧处理方式相同。

1.2.2 腹腔镜组行腹腔镜下精索静脉高位结扎术 患者气管插管、全身麻醉后取头低脚高位,垫高臀部、抬高患侧(15°~20°)后于脐下作一弧形切口,长10mm,建立气腹(气腹压15mmHg)后插入直径10mm的trocar腹腔镜,随后在左右侧麦氏点分别插入5mm trocar腹腔镜,完成后于内环寻找精索血管束,置入剪刀后在内环口3cm处沿精索血管表面剪开侧腹膜,长2~3cm,识别睾丸动脉后分离曲张精索静脉,结扎切断后无遗漏、活动性出血则退镜关闭手术切口。

1.2.3 显微镜组行显微镜下精索静脉结扎术 患者持续硬膜外麻醉后取平卧位,选择患侧腹股沟外环口下方1cm处作一横向切口,长1cm,逐层切开皮肤、皮下层后锐性分离至精索内筋膜,再次分离、游离一段筋膜后以L形拉钩牵出筋膜,固定后借助手术显微镜放大8~10倍,打开精索内膜,对伴行精索内动

脉、淋巴管予以保护后结扎可见的精索内静脉,完成后关闭切口,结束手术。

1.2.4 介入栓塞组行介入栓塞术 患者局麻后于右侧股动脉穿刺,经超细导丝引导置入导管至精索静脉,注入造影剂后观察左侧迂曲精索静脉团,再注入泡沫硬化剂、置入弹簧栓行静脉介入栓塞治疗,随后再次对左侧精索静脉进行造影,无显影即栓塞成功,此时可拔除导管、管鞘,加压包扎穿刺部位,最后患者无局部出血则结束手术。右侧处理方式相同。

1.3 观察指标

①围术期相关指标:包括手术时间、术后住院时间。②手术前后精液质量:分别在患者术前及术后3个月取精液检测精子质量,观察精子密度、精子存活率、精子畸形率。各项指标参考值:精子密度 $\geq 20 \times 10^6/\text{mL}$ ,精子存活率 $\geq 50\%$ ,精子畸形率

$< 86\%$ 。③术后并发症、复发情况:于患者住院期间记录并发症发生情况,包括阴囊水肿、睾丸疼痛、输精管损伤、睾丸动脉损伤,于患者出院后开展1年随访,记录随访期间患者复发情况。

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

2 结果

2.1 四组基线资料比较

开放组、腹腔镜组、显微镜组、介入栓塞组年龄、患侧、曲张程度、婚姻状况比较,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 四组基线资料比较 [ $\bar{x} \pm s/n(\%)$ ]

组别	例数	年龄(岁)	患侧		曲张程度		婚姻状况	
			左侧	右侧	Ⅱ级	Ⅲ级	已婚	未婚
开放组	42	25.43 $\pm$ 2.16	24(57.14)	18(42.86)	25(59.52)	17(40.48)	25(59.52)	17(40.48)
腹腔镜组	45	25.40 $\pm$ 2.11	25(55.56)	20(44.44)	24(53.33)	21(46.67)	25(55.56)	20(44.44)
显微镜组	44	25.51 $\pm$ 2.31	23(52.27)	21(47.73)	25(56.82)	19(43.18)	23(52.27)	21(47.73)
介入栓塞组	40	25.39 $\pm$ 2.14	24(60.00)	16(40.00)	22(55.00)	18(45.00)	21(52.50)	19(47.50)
$\chi^2/F$ 值		0.029	0.533		0.369		0.586	
$P$ 值		0.993	0.912		0.945		0.900	

2.2 四组围术期相关指标比较

四组手术时间比较:介入栓塞组 $>$ 显微镜组 $>$ 腹腔镜组 $>$ 开放组,四组住院时间比较:开放组 $>$ 腹腔镜组、显微镜组 $>$ 介入栓塞组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。具体结果详见表2。

2.3 四组手术前后精液质量比较

四组术后精子密度、精子存活率显著高于术前,而精子畸形率显著低于术前,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );显微镜组术后精子密度及精子存活率显著高于开放组、腹腔镜组、介入栓塞组,而精子畸形率显著低于开放组、腹腔镜组、介入栓塞组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。具体结果详见表3。

表2 四组围术期相关指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	手术时间(min)	住院时间(d)
开放组	42	24.80 $\pm$ 6.41	6.44 $\pm$ 2.49
腹腔镜组	45	40.12 $\pm$ 8.45 <sup>a</sup>	3.57 $\pm$ 1.34 <sup>a</sup>
显微镜组	44	67.13 $\pm$ 10.24 <sup>ab</sup>	3.57 $\pm$ 1.40 <sup>a</sup>
介入栓塞组	40	94.25 $\pm$ 25.13 <sup>abc</sup>	1.43 $\pm$ 0.58 <sup>abc</sup>
$F$ 值		194.500	67.480
$P$ 值		0.000	0.000

注:标有“a”项表示,与开放组比较, $P < 0.05$ ;标有“b”项表示,与腹腔镜组比较, $P < 0.05$ ;标有“c”项表示,与显微镜组比较, $P < 0.05$

表3 四组手术前后精液质量比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	精子密度( $\times 10^6/\text{mL}$ )		精子存活率(%)		精子畸形率(%)	
		术前	术后	术前	术后	术前	术后
开放组	42	42.11 $\pm$ 20.13	53.13 $\pm$ 25.16 <sup>ab</sup>	48.16 $\pm$ 10.36	54.59 $\pm$ 15.46 <sup>ab</sup>	43.16 $\pm$ 15.20	28.38 $\pm$ 13.55 <sup>ab</sup>
腹腔镜组	45	42.13 $\pm$ 20.15	53.15 $\pm$ 25.20 <sup>ab</sup>	48.14 $\pm$ 10.35	54.58 $\pm$ 15.44 <sup>ab</sup>	43.20 $\pm$ 15.15	28.35 $\pm$ 13.44 <sup>ab</sup>
显微镜组	44	42.09 $\pm$ 20.10	66.43 $\pm$ 27.22 <sup>a</sup>	48.19 $\pm$ 10.40	66.47 $\pm$ 28.93 <sup>a</sup>	43.19 $\pm$ 15.10	21.26 $\pm$ 10.25 <sup>a</sup>
介入栓塞组	40	42.15 $\pm$ 20.15	53.10 $\pm$ 25.14 <sup>ab</sup>	48.20 $\pm$ 10.40	54.60 $\pm$ 15.50 <sup>ab</sup>	43.33 $\pm$ 15.25	28.40 $\pm$ 13.42 <sup>ab</sup>
$\chi^2/F$ 值		0.000	2.916	0.000	3.911	0.001	3.314
$P$ 值		1.000	0.036	1.000	0.010	1.000	0.021

注:标有“a”项表示,与同组术前比较, $P < 0.05$ ;标有“b”项表示,与显微镜组比较, $P < 0.05$

## 2.4 四组术后并发症、复发情况比较

腹腔镜组、显微镜组术后并发症发生率及复发率显著低于开放组、介入栓塞组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。具体结果详见表4。

表4 四组术后并发症、复发情况比较 [ $n$ (%)]

组别	例数	并发症	复发
开放组	42	12(28.57)	10(23.81)
腹腔镜组	45	3(6.67) <sup>a</sup>	2(4.44) <sup>a</sup>
显微镜组	44	3(6.82) <sup>a</sup>	2(4.55) <sup>a</sup>
介入栓塞组	40	9(22.50)	10(25.00)
$\chi^2$ 值		11.995	14.027
$P$ 值		0.007	0.003

注:标有“<sup>a</sup>”项表示,与开放组、介入栓塞组比较, $P < 0.05$

## 3 讨论

精索静脉曲张是由静脉回流受阻、静脉瓣功能失效等导致的精索静脉内蔓状静脉丛异常迂曲、扩张形成的血流淤积,对于临床症状明显或不育的患者往往选择手术予以治疗。目前手术治疗精索静脉曲张的方式较多,既往多选择传统的开放手术治疗,但对患者造成的创伤较大,术后并发症发生风险较高,不利于患者术后恢复,随着微创技术的快速发展,腹腔镜、显微镜外科技术开始应用于临床,并受到较多患者的青睐<sup>[7-10]</sup>。

本研究结果显示,四组手术时间比较介入栓塞组 > 显微镜组 > 腹腔镜组 > 开放组,四组住院时间比较开放组 > 腹腔镜组、显微镜组 > 介入栓塞组,提示腹腔镜下精索静脉高位结扎术、显微镜下精索静脉结扎术、介入栓塞术用于青年精索静脉曲张治疗会增加手术时间,但患者术后恢复较为迅速。刘子明等<sup>[11]</sup>在精索静脉曲张的治疗中指出,显微镜下手术治疗会明显延长患者手术时间,该结论与本次研究结果相互印证。至于本研究中开放组手术时间较短可能与开放手术提供了更加清晰的手术视野,便于手术开展有关。而腹腔镜组、显微镜组于腹腔镜、显微镜辅助下开展手术,手术于腹腔内进行,对手术操作的精细程度要求较高,一定程度上增加了手术操作的难度,故手术时间明显增加<sup>[12-13]</sup>。另外,开放组手术过程中会对患者造成较大的机体创伤,不利于患者术后的恢复,而腹腔镜组、显微镜组、介入栓塞组则以微创的方式开展手术,对患者造成的创伤轻微,故术后恢复较快,术后住院时间明显缩短<sup>[14-15]</sup>。

本研究对四组术后并发症、复发情况进行观察,发现腹腔镜组、显微镜组术后并发症发生率及复发率显著低于开放组、介入栓塞组,表明腹腔镜下精索静脉高位结扎术、显微镜下精索静脉结扎术治疗精索静脉曲张能够降低术后并发症发生及复发风险。其中开放组并发症、复发发生率高可能与手术对患者造成的损伤较大有关,同时与术中为保护睾丸动脉漏扎部分静脉分支,导致精索静脉结扎不完全相关<sup>[16-17]</sup>。而介入栓塞组术中使用泡沫硬化剂与弹簧圈进行治疗,无法对潜在曲张静脉进行结扎,容易增加术后并发症及复发风险。与陈赞等<sup>[18]</sup>研究结果基本一致。

综上所述,显微镜下精索静脉结扎术治疗青年精索静脉曲张

张能够更好地改善患者精液质量,且术后并发症、复发发生率较低。

## 参考文献

- [1] Samanta L, Agarwal A, Swain N, et al. Proteomic signatures of sperm mitochondria in varicocele: clinical utility as biomarkers of varicocele-associated infertility [J]. *J Urol*, 2018, 200(2): 414-422.
- [2] Niederberger C. Re: men with severe oligospermia appear to benefit from varicocele repair: a cost-effectiveness analysis of assisted reproductive technology [J]. *J Urol*, 2018, 200(3): 484.
- [3] Zini A. Varicocele: Evaluation and treatment [J]. *J Sex Reprod Med*, 2002, 2(1): 119-124.
- [4] Çayan S, Şahin S, Akbay E. Paternity rates and time to conception in adolescents with varicocele undergoing microsurgical varicocele repair vs observation only: a single institution experience with 408 patients [J]. *J Urol*, 2017, 198(1): 195-201.
- [5] 王冠群, 周立新. 精索静脉显微结扎术治疗原发性精索静脉曲张的疗效观察 [J]. *中国性科学*, 2019, 28(3): 51-54.
- [6] 那彦群, 叶章群, 孙光. 中国泌尿外科疾病诊断治疗指南手册: 2011版 [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2011: 91-92.
- [7] Barqawi A, Furness P, Koyle M. Laparoscopic Palomo varicolectomy in the adolescent is safe after previous ipsilateral inguinal surgery [J]. *BJU Int*, 2002, 89(3): 269-272.
- [8] Fine RG, Franco I. Laparoscopic orchiopexy and varicolectomy: is there really an advantage? [J]. *Urol Clin North Am*, 2015, 42(1): 19-29.
- [9] Schiff J, Kelly C, Goldstein M, et al. Managing varicoceles in children: results with microsurgical varicolectomy [J]. *BJU Int*, 2005, 95(3): 399-402.
- [10] 黄泽海, 梁燊, 王子明, 等. 3种手术方式治疗成人精索静脉曲张疗效比较 [J]. *实用医学杂志*, 2018, 34(23): 3929-3932.
- [11] 刘子明, 朱文平, 黄定平, 等. 三种术式治疗精索静脉曲张的临床回顾性分析 [J]. *微创泌尿外科杂志*, 2019, 8(1): 36-39.
- [12] 杨立杰, 刘庆军. 不同精索静脉曲张手术治疗精索静脉曲张的疗效对比 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2016, 15(10): 1016-1020.
- [13] 郭健敏, 黄远铨, 雷夏凌, 等. 雷公藤多苷对雄性SD大鼠生殖系统损伤的动态变化及其可能机制 [J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2018, 32(6): 469-476.
- [14] 莫美兰, 宋明哲, 曾勇, 等. 不育男性血清和精浆抑制素B水平与生精功能的关系 [J]. *生殖医学杂志*, 2018, 27(1): 42-48.
- [15] 王澍弘, 李晶, 李行, 等. 来曲唑治疗睾丸生精功能障碍疗效及对性激素水平的影响 [J]. *中国生育健康杂志*, 2020, 31(3): 223-226, 249.
- [16] 刘红军, 梁新安, 李秀宁, 等. 生精汤联合腹腔镜下精索静脉高位结扎术在精索静脉曲张性不育症中的应用价值研究 [J]. *中国计划生育和妇产科*, 2020, 12(10): 67-71.
- [17] 朱德元. 三种术式治疗青年精索静脉曲张效果比较及其对血清抗精子抗体和精液质量的影响 [J]. *山东医药*, 2018, 58(2): 86-89.
- [18] 陈赞, 徐志鹏, 陈海, 等. 精索静脉曲张5种术式的疗效及并发症的对比观察 [J]. *中华男科学杂志*, 2015, 21(9): 803-808.

(收稿日期: 2021-05-11)

# 人脐间充质干细胞外泌体调控 Fascin-1 介导的自噬 对子宫内膜癌细胞生长和转移的调控研究

周明 付玉兰 许昭 刘俊丽<sup>△</sup>

陕西省肿瘤医院妇瘤科,西安 710061

**【摘要】** 目的 探究人脐间充质干细胞(hucMSCs)外泌体(hucMSCs exo)对子宫内膜癌细胞生长和转移能力的影响。方法 提取并鉴定 hucMSCs exo,将 ECC1 细胞与 10 $\mu$ g/mL hucMSCs exo(hucMSCs exo 组)以及等体积 PBS 共孵育,ECC1 细胞分别转染 si-NC 和 si-Fascin-1 (si-NC 组和 si-Fascin-1 组),ECC1 细胞转染 Fascin-1 质粒的同时与 hucMSCs exo 孵育(hucMSCs exo + Fascin-1 组),MTT 法检测 ECC1 细胞增殖能力,Transwell 小室法检测 ECC1 细胞迁移和侵袭能力,Western blot 法检测 Fascin-1、LC3-II、p62 的表达水平。结果 差速离心法提取的 hucMSCs exo 符合外泌体的特征。相比于 PBS 组,hucMSCs exo 组 ECC1 细胞增殖、迁移和侵袭能力显著降低,Fascin-1 表达显著下调,LC3-II 表达显著上调,p62 表达显著下调( $P < 0.05$ )。相比于 si-NC 组,si-Fascin-1 组细胞 LC3-II 表达显著上调,p62 表达显著下调。hucMSCs exo + Fascin-1 组细胞增殖、迁移和侵袭能力显著高于 hucMSCs exo 组细胞( $P < 0.05$ )。结论 hucMSCs exo 显著抑制 Fascin-1 而诱导细胞自噬,进而抑制子宫内膜癌细胞的生长和转移。

**【关键词】** 间充质干细胞外泌体;Fascin-1;自噬;子宫内膜癌细胞;生长和转移

**【中图分类号】** R711

**【文献标识码】** A

**Human umbilical mesenchymal stem cell exosomes regulate Fascin-1-mediated autophagy to regulate the growth and metastasis of endometrial cancer cells.** ZHOU Ming, FU Yulan, XU Zhao, LIU Junli<sup>△</sup>. Department of Gynecology, Shaanxi Cancer Hospital, Xi'an 710061, Shaanxi, China

**【Abstract】 Objective** To explore the effect of human umbilical mesenchymal stem cell (hucMSCs) exosomes (hucMSCs exo) on the growth and metastasis of endometrial cancer cells. **Methods** Extract and identify the hucMSCs exo. 10 $\mu$ g/mL hucMSCs exo (hucMSCs exo group) and equal volume PBS were co-incubated with ECC1 cells. ECC1 cells were transfected with si-NC and si-Fascin-1 (si-NC group and si-Fascin-1 group) respectively. ECC1 cells were transfected with Fascin-1 plasmid and incubated with hucMSCs exo (hucMSCs exo + Fascin-1 group). The proliferation of ECC1 cells was detected by MTT method, and the migration and invasion of ECC1 cells were detected by Transwell chamber method. The expressions of Fascin-1, LC3-II and p62 were detected by Western blot. **Results** The hucMSCs exo extracted by differential centrifugation met the characteristics of exosomes. Compared with the PBS group, the proliferation, migration and invasion ability of ECC1 cells in the hucMSCs exo group was significantly reduced, the expression of Fascin-1 was significantly down-regulated, the expression of LC3-II was significantly up-regulated, and the expression of p62 was significantly down-regulated. Compared with the si-NC group, the expression of LC3-II in the si-Fascin-1 group was significantly up-regulated, and the expression of p62 was significantly down-regulated. The cell proliferation, migration and invasion ability of hucMSCs exo + Fascin-1 group was significantly higher than that in hucMSCs exo group. **Conclusions** Human umbilical mesenchymal stem cell exosomes significantly inhibit Fascin-1 and induce autophagy, thereby inhibiting the growth and metastasis of endometrial cancer cells.

**【Key words】** Mesenchymal stem cell exosomes; Fascin-1; Autophagy; Endometrial cancer cells; Growth and metastasis

子宫内膜癌是常见的妇科恶性肿瘤之一,发病率逐年升高,但其发病机制还不清楚<sup>[1-2]</sup>。研究表明,子宫内膜癌的发生发展可能与原癌基因和抑癌基因的突变、细胞增殖异

常、信号转导异常等病理生理过程密切相关<sup>[3]</sup>。真核细胞的自噬能够清除胞内异常表达的蛋白,是细胞的一种自我修复<sup>[4]</sup>,在肿瘤进程中,早期的自噬可抑制细胞癌变,抑制肿瘤的发展。而在肿瘤的发展过程中,肿瘤细胞自噬可影响肿瘤微环境而发挥促癌作用<sup>[5-7]</sup>,所以通过调控自噬而干扰子宫内膜癌的发生发展是目前医学研究的热点。间充质干细胞外泌体被认为具

**【基金项目】** 陕西省重点研发计划项目(2019SF-106)

**△【通讯作者】** 刘俊丽, E-mail: freshing84tq@163.com

有良好的肿瘤治疗潜力,研究表明,间充质干细胞外泌体能够抑制多种肿瘤的生长和转移<sup>[8]</sup>。基于此,本文探究了间充质干细胞是否能够通过调控细胞自噬而影响肿瘤的生长和转移,并分析其发生机制。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

人脐带间充质干细胞(hucMSCs)(购自上海联迈生物工程有限公司),子宫内膜癌细胞 ECC1(购自中科院上海细胞库),噻唑蓝(MTT)试剂盒(购自沈阳万类生物技术有限公司),Lipofectamine 2000 转染试剂(购自美国 invitrogen 公司),CD9、CD63、CD81、Fascin-1、LC3-II、p62、甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)一抗、山羊抗兔 IgG(购自武汉三鹰生物技术有限公司),细胞凋亡检测试剂盒(购自沈阳万类生物技术有限公司)。

### 1.2 研究方法

1.2.1 细胞培养 hucMSCs 培养于含 10% 胎牛血清、1% 非必需氨基酸、1% 谷氨酰胺的 DMEM/F12 的培养基中,人子宫内膜癌细胞 ECC1 培养于含 10% 胎牛血清的 DMEM 培养基中,细胞培养于含 5% CO<sub>2</sub>、37℃ 的培养箱中。

1.2.2 外泌体的提取与鉴定 使用差速离心法提取 hucMSCs 外泌体(hucMSCs exo),主要步骤为:将 hucMSCs 培养基更换为含 10% 无外泌体胎牛血清的完全培养基培养 48h,4℃ 条件下,300 × g 离心 10min,取上清液 2 000 × g 离心 10min,取上清液 100 000 × g 离心 90min,所得沉淀用 100μL PBS 溶液重悬,-80℃ 条件下保存。透射电镜观察外泌体结构,Western blot 法检测外泌体 CD9、CD63、CD81 表达。

1.2.3 细胞转染 使用 Lipofectamine 2000 试剂盒转染 Fascin-1 siRNA (si-Fascin-1)、Negative control (si-NC)、Fascin-1 质粒(Fascin-1)、空白质粒(Vector),将 ECC1 细胞接种至 6 孔板中,细胞生长密度为 60%,取一支离心管将 100pmol si-Fascin-1(或 si-NC、Fascin-1、Vector)溶解于 250μL Opti-MEM 培养基中,另取一支离心管将 5μL Lipofectamine 2000 试剂溶解于 250μL Opti-MEM 培养基中,混匀室温放置 5min,将两支离心管中的溶液混合,放置 20min,去除 6 孔板中的培养基,将上述混合溶液加入 6 孔板中,6h 后更换为含 10% 胎牛血清的完全培养基。

1.2.4 细胞增殖 ECC1 细胞稀释为 1 × 10<sup>6</sup> 个/mL,96 孔板每孔接种 100μL 上述细胞,然后每孔加入适量外泌体,使外泌体浓度为 10μg/mL,分别于 24h、48h、72h 时取出对应的 96 孔板,每孔加入 20μL 溶液,继续孵育 6h,弃掉板内液体后,每孔加 150μL 二甲基亚砜(DMSO)溶液,混匀后,采用酶标仪于 490nm 处检测吸光度值。

1.2.5 细胞迁移和侵袭 ECC1 细胞用 DMEM 空白培养基稀释,然后以 1 × 10<sup>4</sup> 个/200μL 的浓度接种于 Transwell 小室中,用于检测细胞迁移能力,200μL 细胞接种于铺有 Matrigel 胶的 Transwell 小室中用于检测细胞侵袭能力,细胞接种至小室后,小室中加入外泌体 10μg/mL,小室放置于含 DMEM 完全培养基的 24 孔板中,继续培养 48h,然后将小室底部用无水甲醇固定 30min,结晶紫染色后,清洗晾干,显微镜下观察并统计各组迁移和侵袭数。

1.2.6 Western blot RIPA 试剂盒提取外泌体及细胞蛋白,BCA 蛋白定量后,每组取 10μg 蛋白上样,进行 SDS-PAGE 凝胶电泳,然后使用 PVDF 膜转膜,封闭后,将 PVDF 膜分别与 CD9、

CD63、CD81、Fascin-1、LC3-II、p62、GAPDH 抗体 4℃ 孵育过夜,洗膜后与二抗室温孵育 1.5h,根据 ECL 试剂盒曝光并拍照,用 Image J 软件进行定量。

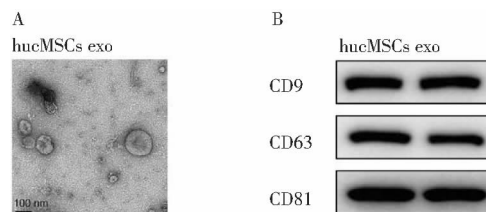
### 1.3 统计学处理

采用 SPSS 22.0 软件对相关数据进行统计分析。计量资料多组间比较采用 one-way ANOVA 分析,两组间比较采用 LSD-t 检验,以均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示;计数资料采用  $\chi^2$  检验,以频数(百分数)[ $n(\%)$ ]表示; $P < 0.05$  表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 间充质干细胞外泌体鉴定结果

本研究提取的外泌体粒径在 30 ~ 100nm 之间,具有双层膜结构,形态呈杯托样,表达外泌体标志蛋白 CD9、CD63、CD81,符合外泌体的结构和生物学特征。具体结果详见图 1。

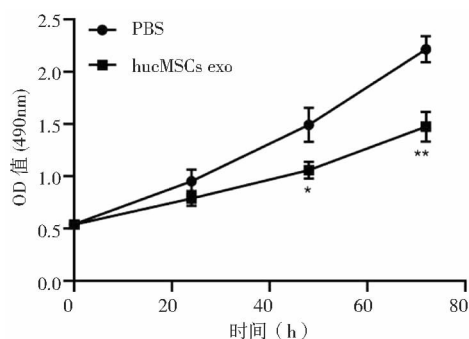


注:A 为透射电镜鉴定外泌体结果,B 为 Western blot 鉴定外泌体标志蛋白表达

图 1 外泌体鉴定结果

### 2.2 间充质干细胞外泌体抑制子宫内膜癌细胞增殖

细胞增殖检测结果显示,在 48h 和 72h 时,相比于 PBS 组,与 hucMSCs exo 共孵育后人子宫内膜癌细胞 ECC1 增殖能力显著降低,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。说明间充质干细胞外泌体能够显著抑制人子宫内膜癌细胞增殖能力。具体结果详见图 2。



注:标有“\*”表示,与 PBS 组比较, $P < 0.05$ ;标有“\*\*”表示,与 PBS 组比较, $P < 0.001$

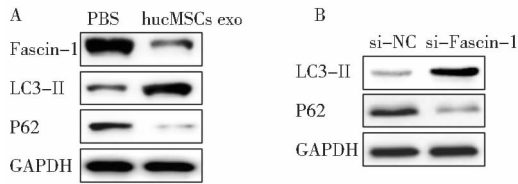
图 2 间充质干细胞外泌体抑制 ECC1 细胞增殖

### 2.3 间充质干细胞外泌体抑制子宫内膜癌细胞的转移能力

Transwell 小室法检测结果显示,hucMSCs exo 组 ECC1 细胞的迁移数( $39.00 \pm 8.18$ )和侵袭数( $31.67 \pm 7.50$ )均显著低于 PBS 组( $202.70 \pm 15.50$ 、 $150.30 \pm 7.51$ ),差异具有统计学意义( $P < 0.001$ )。说明间充质干细胞外泌体能够显著抑制子宫内膜癌细胞 ECC1 的转移能力。

## 2.4 间充质干细胞外泌体促进 Fascin-1 介导的自噬

Western blot 检测结果显示,相比于 PBS 组 (Fascin-1 表达  $1.44 \pm 0.85$ 、p62 表达  $0.54 \pm 0.07$ 、LC3-II 表达  $0.35 \pm 0.07$ ), hucMSCs exo 组 ECC1 细胞中 Fascin-1 ( $0.57 \pm 0.08$ )、p62 表达 ( $0.14 \pm 0.06$ ) 显著下调,细胞自噬标志蛋白 LC3-II 表达 ( $1.19 \pm 0.11$ ) 显著上调,差异具有统计学意义 ( $P < 0.001$ ),说明间充质干细胞外泌体能够显著抑制 Fascin-1 表达,促进细胞自噬。相比于 si-NC 组 (LC3-II 表达  $0.11 \pm 0.03$ 、p62 表达  $1.04 \pm 0.06$ ), si-Fascin-1 组 ECC1 细胞自噬标志蛋白 LC3-II 表达 ( $1.08 \pm 0.06$ ) 显著上调,p62 表达 ( $0.08 \pm 0.02$ ) 显著下调,差异具有统计学意义 ( $P < 0.001$ )。提示间充质干细胞外泌体通过抑制 Fascin-1 表达而促进 ECC1 细胞自噬。具体结果详见图 3。

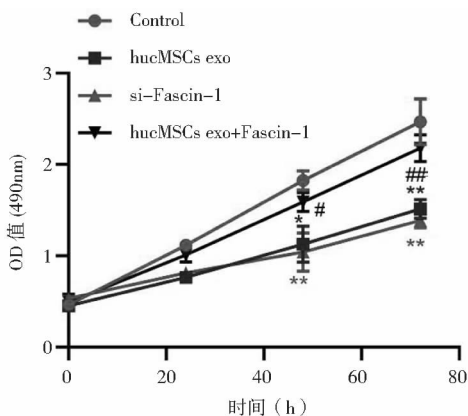


注:A 为 hucMSCs exo,B 为 Fascin-1

图 3 hucMSCs exo 和 Fascin-1 对 ECC1 细胞 Fascin-1、LC3-II、p62 表达的影响

## 2.5 间充质干细胞外泌体调控 Fascin-1 介导的自噬而抑制子宫内 膜癌的增殖能力

细胞增殖检测结果显示,相比于 Control 组,hucMSCs exo 组和 si-Fascin-1 组细胞增殖能力显著下降,hucMSCs exo + Fascin-1 组 ECC1 细胞增殖能力显著高于 hucMSCs exo 组,差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。说明间充质干细胞外泌体通过抑制 Fascin-1 表达促进自噬进而抑制 ECC1 细胞增殖。具体结果详见图 4。



注:标有“\*”表示,与 Control 组比较, $P < 0.01$ ;标有“\*\*\*”表示,与 Control 组比较, $P < 0.001$ ;标有“#”表示,与 hucMSCs exo 组比较, $P < 0.01$ ;标有“###”表示,与 hucMSCs exo 组比较, $P < 0.001$

图 4 间充质干细胞外泌体调控 Fascin-1 介导的自噬而抑制子宫内 膜癌的增殖能力

## 2.6 间充质干细胞外泌体调控 Fascin-1 介导的自噬而抑制子 宫内膜癌的转移能力

Transwell 小室法检测结果显示,相比于 Control 组 (细胞迁移数  $203.70 \pm 7.73$ 、细胞侵袭数  $162.00 \pm 7.21$ ),hucMSCs exo 组和 si-Fascin-1 组细胞迁移 ( $51.67 \pm 10.21$ 、 $49.67 \pm 9.07$ ) 和侵袭数 ( $22.00 \pm 4.36$ 、 $23.67 \pm 8.02$ ) 显著下降,hucMSCs exo + Fascin-1 组 ECC1 细胞迁移 ( $200.00 \pm 10.54$ ) 和侵袭数 ( $176.00 \pm 9.85$ ) 显著高于 hucMSCs exo 组,差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。说明间充质干细胞外泌体通过抑制 Fascin-1 表达促进自噬进而抑制 ECC1 细胞转移。

## 3 讨论

在干细胞的研究中,HucMSCs 具有良好的自我更新及多向分化能力,能够对肿瘤微环境发挥重要的调控作用,因此被认为具有良好的肿瘤治疗前景。研究表明,间充质干细胞能够以旁分泌的方式分泌携带遗传物质的外泌体,作用于远端的靶组织和靶器官,是一种新型的肿瘤治疗策略<sup>[9-10]</sup>。外泌体作为一种新的细胞间信号转导机制,可通过不同的作用机制参与肿瘤免疫、转移、侵袭及化疗耐药等过程,其调控机制主要包括调控肿瘤血管新生、肿瘤淋巴生成、免疫逃逸、细胞自噬等<sup>[11-13]</sup>,本文即探究了间充质干细胞外泌体对子宫内 膜癌体外生长和转移的影响,旨在为子宫内 膜癌的研究提供帮助。

研究表明,间充质干细胞外泌体可调控多种肿瘤的发生发展过程,例如,间充质干细胞外泌体可通过诱导上皮-间充质转化而增强胃癌细胞的增殖、迁移和侵袭能力<sup>[14]</sup>,也可通过激活 Wnt 信号通路而促进乳腺癌细胞的生长和转移能力<sup>[15]</sup>。为了探究 hucMSCs exo 对子宫内 膜癌细胞的生长和转移的影响,本研究将 hucMSCs exo 与 ECC1 细胞共孵育,检测发现 hucMSCs exo 可显著促进 ECC1 细胞的增殖、迁移和侵袭能力,说明 hucMSCs exo 亦能够调控 ECC1 细胞的生长和转移能力。

真核细胞自噬是其清除异常蛋白和受损细胞器的主要方式,能够维持细胞稳态和代谢平衡,在肿瘤发生早期,细胞自噬可发挥抑癌作用<sup>[16-17]</sup>。研究发现<sup>[18]</sup>,间充质干细胞外泌体可通过激活自噬而促进骨肉瘤的进展。本研究将 hucMSCs exo 与 ECC1 细胞共孵育,检测发现 ECC1 细胞中 LC3-II 表达显著上调,p62 表达显著下调。研究表明,LC3-II 的表达水平与细胞自噬活性呈正相关,而 p62 表达与自噬水平呈负相关,当 LC3-II 表达水平升高而 p62 降低时,细胞自噬活性提高,进而可抑制肿瘤的生长和转移<sup>[19]</sup>,提示 hucMSCs exo 是通过诱导细胞自噬而抑制 ECC1 细胞的增殖、迁移和侵袭能力。

研究表明,Fascin-1 可介导肿瘤自噬,且 Fascin-1 在子宫内 膜癌中显著高表达<sup>[20]</sup>,所以本研究分析了 hucMSCs exo 是否可通过抑制 Fascin-1 而诱导 ECC1 细胞的自噬,首先发现 hucMSCs exo 可显著下调 ECC1 细胞中 Fascin-1 的表达,提示 hucMSCs exo 或许可调控 Fascin-1 介导的自噬,在 ECC1 细胞中转染 Fascin-1 siRNA 抑制 Fascin-1 表达后发现 ECC1 细胞中 LC3-II 表达显著上调,p62 表达显著下调,即抑制 Fascin-1 可诱导 ECC1 细胞自噬。并且发现 hucMSCs exo + Fascin-1 组 ECC1 细胞的增殖、迁移和侵袭能力均显著高于 hucMSCs exo 组。

综上所述,hucMSCs exo 可通过抑制子宫内 膜癌细胞中 Fascin-1 表达而提高肿瘤细胞自噬,进而抑制子宫内 膜癌细胞的生长和转移能力,然而外泌体中何种物质发挥调控作用还需进一步探究。

参 考 文 献

[1] Abdulfatah E, Wakeling E, Sakr S, et al. Molecular classification of endometrial carcinoma applied to endometrial biopsy specimens: towards early personalized patient management [J]. *Gynecol Oncol*, 2019, 154(3):467-474.

[2] McAlpine J, Leon-Castillo A, Bosse T. The rise of a novel classification system for endometrial carcinoma; integration of molecular subclasses[J]. *J Pathol*, 2018, 244(5):538-549.

[3] Vermij L, Smit V, Nout R, et al. Incorporation of molecular characteristics into endometrial cancer management[J]. *Histopathology*, 2020, 76(1):52-63.

[4] Wang C, Liu B. miR-101-3p induces autophagy in endometrial carcinoma cells by targeting EZH2 [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2018, 297(6):1539-1548.

[5] Sun T, Liu H, Ming L. Multiple roles of autophagy in the sorafenib resistance of hepatocellular carcinoma[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2017, 44(2):716-727.

[6] Yamamoto K, Venida A, Yano J, et al. Autophagy promotes immune evasion of pancreatic cancer by degrading MHC-I[J]. *Nature*, 2020, 581(7806):100-105.

[7] Yang S, Wang H, Li D, et al. Role of endometrial autophagy in physiological and pathophysiological processes [J]. *J Cancer*, 2019, 10(15):3459-3471.

[8] Xunian Z, Kalluri R. Biology and therapeutic potential of mesenchymal stem cell-derived exosomes[J]. *Cancer Sci*, 2020, 111(9):3100-3110.

[9] Mendt M, Rezvani K, Shpall E. Mesenchymal stem cell-derived exosomes for clinical use[J]. *Bone Marrow Transplant*, 2019, 54(Suppl 2):789-792.

[10] Harrell CR, Jovicic N, Djonov V, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes and other extracellular vesicles as new remedies in the therapy of inflammatory diseases[J]. *Cells*, 2019, 8(12):1605.

[11] Tian X, Shen H, Li Z, et al. Tumor-derived exosomes, myeloid-derived suppressor cells, and tumor microenvironment[J]. *J Hematol Oncol*, 2019, 12(1):84-101.

[12] Li I, Nabet BY. Exosomes in the tumor microenvironment as mediators of cancer therapy resistance[J]. *Mol Cancer*, 2019, 18(1):32.

[13] Raimondi L, De Luca A, Gallo A, et al. Osteosarcoma cell-derived exosomes affect tumor microenvironment by specific packaging of microRNAs[J]. *Carcinogenesis*, 2020, 41(5):666-677.

[14] Gu H, Ji R, Zhang X, et al. Exosomes derived from human mesenchymal stem cells promote gastric cancer cell growth and migration via the activation of the Akt pathway[J]. *Mol Med Rep*, 2016, 14(4):3452-3458.

[15] Lin R, Wang S, Zhao RC. Exosomes from human adipose-derived mesenchymal stem cells promote migration through Wnt signaling pathway in a breast cancer cell model[J]. *Mol Cell Biochem*, 2013, 83(1-2):13-20.

[16] Dai E, Han L, Liu J, et al. Autophagy-dependent ferroptosis drives tumor-associated macrophage polarization via release and uptake of oncogenic KRAS protein[J]. *Autophagy*, 2020, 16(11):2069-2083.

[17] Zhou T, Lin D, Chen Y, et al.  $\alpha$ -synuclein accumulation in SH-SY5Y cell impairs autophagy in microglia by exosomes overloading miR-19a-3p[J]. *Epigenomics*, 2019, 11(15):1661-1677.

[18] Huang Y, Liu W, He B, et al. Exosomes derived from bone marrow mesenchymal stem cells promote osteosarcoma development by activating oncogenic autophagy[J]. *J Bone Oncol*, 2020, 21:100280.

[19] Kimura T, Jia J, Claude-Taupin A, et al. Cellular and molecular mechanism for secretory autophagy [J]. *Autophagy*, 2017, 13(6):1084-1085.

[20] Arlt MJ, Kuzmanov A, Snedeker JG, et al. Fascin-1 enhances experimental osteosarcoma tumor formation and metastasis and is related to poor patient outcome[J]. *BMC Cancer*, 2019, 19(1):83-92.

(收稿日期:2021-04-30)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2021.11.014

• 妇科与生殖医学 •

## 前置胎盘患者血清和胎盘组织中 miR-1233 的表达及临床意义

詹文彬 向雪芹 邓玉艳<sup>△</sup>

成都市第三人民医院妇产科,成都 610014

**【摘要】目的** 观察前置胎盘患者血清和胎盘组织中 miR-1233 表达水平,并探究其临床意义。**方法** 选取成都市第三人民医院 2017 年 8 月至 2019 年 10 月收治的 92 例前置胎盘患者作为观察组,另取同期分娩的 92 例健康孕妇作为对照组。采集两组研究对象的血清及胎盘组织,采用实时定量 PCR (RT-qPCR) 检测 miR-1233 表达水平,采用 Pearson 法分析 miR-1233 在血清及胎盘组织中表达水平的相关性;采用 Logistic 回归模型分析前置胎盘的发生与相关指标的关系。**结果** 两组年龄、分娩孕周、体重指数 (BMI)、生育史、吸

**【基金项目】** 四川省卫生和计划生育委员会科研项目 (150015)

**△【通讯作者】** 邓玉艳, E-mail:24004646@qq.com

烟史、剖宫产史、早产史相比,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );与对照组相比,观察组血清和胎盘组织中 miR-1233 表达水平均较高( $P < 0.05$ )。血清与胎盘组织中 miR-1233 表达水平呈正相关( $r = 0.492, P < 0.05$ )。血清和胎盘组织中 miR-1233 表达水平与前置胎盘患者年龄、吸烟史、早产史无关( $P > 0.05$ ),与生育史、剖宫产史、临床类型有关( $P < 0.05$ )。生育史、剖宫产史、胎盘 miR-1233 高表达水平均与前置胎盘的发生独立相关( $P < 0.05$ )。结论 miR-1233 在前置胎盘患者血清和胎盘组织中表达水平显著上调,及时监测便于早期诊断与评估。

【关键词】 前置胎盘;miR-1233;血清;胎盘组织;表达

【中图分类号】 R714

【文献标识码】 A

**Expression and clinical significance of miR-1233 in serum and placental tissue of patients with placenta previa** ZHAN Wenbin, XIANG Xueqin, DENG Yuyan<sup>△</sup>. Department of Obstetrics and Gynecology, Chengdu Third People's Hospital, Chengdu 610014, Sichuan, China

【Abstract】 **Objective** To observe the expression of miR-1233 in serum and placenta tissues of patients with placenta previa and explore its clinical significance. **Methods** 92 patients with placenta previa admitted to the Chengdu Third People's Hospital from August 2017 to October 2019 were selected as the observation group, and 92 healthy pregnant women who delivered during the same period were selected as the control group. Serum and placental tissues of the two groups were collected, and the expression level of miR-1233 was detected by real-time quantitative PCR (RT-qPCR). The correlation between the expression level of miR-1233 in serum and placental tissues was analyzed by Pearson method. Logistic regression model was used to analyze the relationship between placenta previa occurrence and related indexes. **Results** There were no significant differences in age, gestational age, body mass index (BMI), birth history, smoking history, cesarean section history and premature birth history between the two groups ( $P > 0.05$ ). Compared with the control group, the expression level of miR-1233 in serum and placental tissues in the observation group was higher ( $P < 0.05$ ). There was a positive correlation between miR-1233 expression level in serum and placental tissue ( $r = 0.492, P < 0.05$ ). The expression level of miR-1233 in serum and placental tissues was not related to the age, smoking history and preterm birth history of patients with placenta previa ( $P > 0.05$ ), but was related to the birth history, cesarean section history and clinical type ( $P < 0.05$ ). The birth history, cesarean section history and the high expression level of miR-1233 in placenta previa were independently correlated with the occurrence of placenta previa ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** The expression of miR-1233 in serum and placental tissues of patients with placenta previa is significantly up-regulated, and timely monitoring is convenient for early diagnosis and evaluation.

【Key words】 Placenta previa; MicroRNA-1233; Serum; Placenta tissue; Expression

前置胎盘是一种严重妊娠并发症,国内发生率为 0.24% ~ 1.57%,国外报道约为 0.5%,且发病率呈上升趋势<sup>[1-2]</sup>,临床主要症状为无诱因、无痛性反复阴道出血,患者可伴有因出血多所致的贫血、胎儿窘迫等表现,严重威胁母婴生命健康<sup>[3-4]</sup>,然而目前关于前置胎盘发生的病因尚不完全清楚。微小 RNA (miRNA) 是一种长度 18 ~ 22 个核苷酸的内源性非编码 RNA,广泛存在于真核生物体内,研究发现某些 miRNA 在人类胎盘中显著高表达,可随妊娠妇女绒毛滋养层进入母体循环,与妊娠期多种疾病发生发展有关<sup>[5-6]</sup>。有报道指出,miR-1233 特异表达于妊娠妇女胎盘中,与妊娠高血压疾病有关<sup>[7]</sup>,但目前关于 miR-1233 与前置胎盘的关系尚鲜有研究,本研究就此问题展开研究。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选取成都市第三人民医院 2017 年 8 月至 2019 年 10 月收治的 92 例前置胎盘患者作为观察组,超声结果显示,其中完全性前置胎盘患者 43 例,部分性前置胎盘患者 26 例,边缘性前置胎盘患者 23 例。84 例患者选择 > 36 终止妊娠,8 例患者因胎儿窘迫、产前出血、胎膜早破并发宫腔感染等原因于 < 34 周或

34 ~ 36 周终止妊娠,具体情况详见表 1。将同期来院分娩的健康孕妇 92 例作为对照组。纳入标准:①观察组符合《前置胎盘的诊断与处理指南(2020)》中关于前置胎盘疾病的诊断标准<sup>[8]</sup>;②均为单胎妊娠;③孕周 ≥ 31 周且 ≤ 40 周;④无高血压、糖尿病等其他妊娠期并发症;⑤研究对象及家属知情同意。排除标准:①患有肝炎、结核等传染性疾病;②合并重要脏器功能不全或贫血。本研究经成都市第三人民医院医学伦理委员会审核批准。

表 1 观察组前置胎盘类型与终止妊娠孕周时机情况[n(%)]

前置胎盘类型	例数	<34 周	34 ~ 36 周	36 + ~ 37 周	>37 周
完全性	43	2(4.65)	4(9.30)	14(32.56)	23(53.49)
部分性	26	0(0.00)	1(3.85)	5(19.23)	20(76.92)
边缘性	23	0(0.00)	1(4.35)	2(8.70)	20(86.96)

### 1.2 主要试剂及仪器

Trizol 试剂采购于上海碧云天生物技术有限公司,货号 R0016;PrimeScript™ RT reagent Kit (Perfect Real Time)、Prime-



Script™ II 1st Strand cDNA Synthesis Kit 采购于大连 TaKaRa 公司,编号分别为:RR037A、6210A;引物采购于上海吉玛生物科技有限公司;UV-2600 型紫外可见分光光度计采购于日本岛津公司;7500 Fast 型 RT-qPCR 仪采购于美国 ABI 公司。

### 1.3 研究方法

1.3.1 血清及胎盘组织收集 采集观察组患者住院第2天及同期对照组孕妇正常体检时清晨(7:00~9:00)空腹外周静脉血4mL,3 000 r/min,有效离心半径10cm,室温离心5min,收集血清,置于-80℃保存备用。分娩后,采集两组孕妇胎盘母面中央胎盘组织,大小约1.5cm×1.5cm×1.5cm,注意避开坏死灶和钙化灶,迅速置于液氮中保存备用。

1.3.2 血清及胎盘组织中 miR-1233 表达水平检测 采用 Trizol 提取总 RNA,检测浓度及纯度。反转录得到 cDNA,保存于-20℃冰箱。采用实时定量 PCR (RT-qPCR) 检测标本中 miR-1233 表达水平。反应条件:95℃,30s;95℃,5s;64℃,30s,40 个循环;增加溶解曲线。miR-1233 上游引物:5'-GGAGACATGAGAGCTGCCAAC-3',下游引物:5'-CCAGCAGCATGTCGAAGATC-3';使用 U6 作为内

参,U6 上游引物:5'-GCTTCGGCAGCACATATACTAAAAT-3',下游引物:5'-CGCTTCACGAATTTGCGTGTTCAT-3'。采用  $2^{-\Delta\Delta CT}$  法定量分析 miR-1233 相对表达量。

### 1.4 统计学处理

采用 SPSS 22.0 软件对相关数据进行统计分析。计数资料以频数(百分数)[ $n(\%)$ ]表示,行  $\chi^2$  检验;计量资料符合正态分布者,以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,两组间比较采用  $t$  检验,三组间比较采用方差分析和 SNK- $q$  检验;采用 Pearson 法分析 miR-1233 在血清及胎盘组织中表达水平的相关性;采用 Logistic 回归模型分析前置胎盘与相关指标的关系; $P < 0.05$  表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组基线资料比较

两组年龄、分娩孕周、体重指数(BMI)及有生育史、吸烟史、剖宫产史、早产史占比相比,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。具体结果详见表2。

表2 两组基线资料比较[ $\bar{x} \pm s/n(\%)$ ]

组别	例数	年龄(岁)	分娩孕周(周)	BMI(kg/m <sup>2</sup> )	生育史	吸烟史	剖宫产史	早产史
对照组	92	31.42 ± 5.37	37.04 ± 3.15	24.89 ± 3.65	66(71.74)	20(21.74)	31(33.70)	10(10.87)
观察组	92	30.67 ± 5.93	36.21 ± 4.02	25.17 ± 2.94	63(68.48)	29(31.52)	36(39.13)	15(16.30)
$t/\chi^2$ 值		0.899	1.599	0.573	0.104	1.780	0.376	0.741
$P$ 值		0.370	0.121	0.567	0.747	0.182	0.540	0.389

### 2.2 两组血清和胎盘组织中 miR-1233 表达水平比较

与对照组相比,观察组血清和胎盘组织中 miR-1233 表达水平升高,差异有统计学意义( $P < 0.001$ )。具体结果详见表3。

表3 两组血清和胎盘组织中 miR-1233 表达水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	miR-1233/U6	
		血清	胎盘
对照组	92	1.03 ± 0.21	1.01 ± 0.20
观察组	92	2.72 ± 0.51	3.24 ± 0.69
$t$ 值		29.390	29.774
$P$ 值		<0.001	<0.001

### 2.3 观察组血清和胎盘组织中 miR-1233 表达水平的相关性分析

Pearson 法分析显示,观察组血清与胎盘组织中 miR-1233 表达水平呈正相关( $r = 0.492, P < 0.05$ )。具体结果详见图1。

### 2.4 观察组血清和胎盘组织中 miR-1233 表达水平与临床参数关系

观察组血清和胎盘组织中 miR-1233 表达水平与年龄、吸烟史、早产史无关,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );与生育史、剖宫产史、临床类型有关,差异有统计学意义( $P < 0.05$ )。具体结果详见表4。

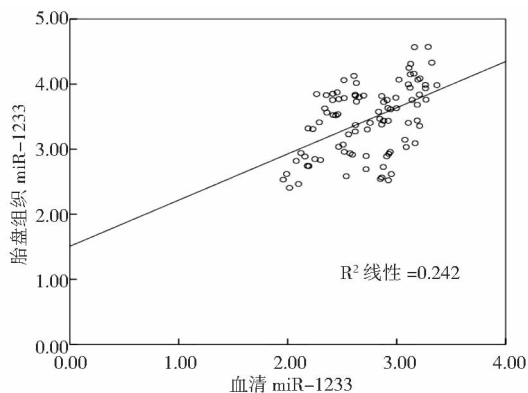


图1 观察组血清和胎盘组织中 miR-1233 表达水平的相关性分析

### 2.5 Logistic 回归分析前置胎盘的发生与相关指标的关系

以前置胎盘是否发生为因变量(是=1,否=0),自变量有生育史、剖宫产史、临床类型、血清 miR-1233 及胎盘 miR-1233 表达水平。共线性分析结果显示,血清 miR-1233 与胎盘 miR-1233 表达水平存在高度共线性,为构建最优 Logistic 回归模型,将自变量血清 miR-1233 表达水平剔除,以生育史、剖宫产史、临床类型、胎盘 miR-1233 表达水平为自变量行多因素 Logistic 回归分析。结果发现,生育史、剖宫产史、胎盘 miR-1233 高表达水平均与前置胎盘的发生独立相关,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。具体结果详见表5。

表4 观察组血清和胎盘组织中 miR-1233 表达水平与临床参数的关系( $\bar{x} \pm s$ )

临床参数	例数	血清 miR-1233	t/F 值	P 值	胎盘 miR-1233	t/F 值	P 值
年龄(岁)			1.028	0.307		0.585	0.560
≥30	39	2.79 ± 0.53			3.27 ± 0.66		
<30	53	2.68 ± 0.49			3.19 ± 0.64		
生育史			2.115	0.037		2.526	0.013
初产	29	2.55 ± 0.52			2.95 ± 0.55		
经产	63	2.81 ± 0.56			3.31 ± 0.67		
吸烟史			1.050	0.297		0.806	0.422
有	29	2.78 ± 0.53			3.30 ± 0.58		
无	63	2.66 ± 0.50			3.19 ± 0.62		
剖宫产史			1.994	0.049		2.667	0.009
有	36	2.83 ± 0.57			3.43 ± 0.65		
无	56	2.60 ± 0.52			3.07 ± 0.62		
早产史			1.879	0.064		1.519	0.132
有	15	2.87 ± 0.53			3.41 ± 0.60		
无	77	2.59 ± 0.52			3.16 ± 0.58		
临床类型			3.390	0.038		3.757	0.027
完全性	43	2.95 ± 0.53			3.57 ± 0.72		
部分性	26	2.70 ± 0.52			3.33 ± 0.68		
边缘性	23	2.64 ± 0.49			3.09 ± 0.63		

表5 Logistic 回归分析前置胎盘的发生与相关指标的关系

自变量	$\beta$	SE	Wald	P 值	OR	95% CI
生育史	0.419	0.169	6.138	0.013	1.520	1.091 ~ 2.117
剖宫产史	0.663	0.186	12.694	0.000	1.940	1.347 ~ 2.793
临床类型	0.268	0.162	2.731	0.098	1.307	0.951 ~ 1.795
胎盘 miR-1233	1.100	0.275	15.998	0.000	3.004	1.752 ~ 5.150

### 3 讨论

随剖宫产率的增加及二胎政策的开放,前置胎盘发生率呈上升趋势<sup>[9-10]</sup>。前置胎盘的病因及发病机制尚未明确,有研究发现,其发生可能与子宫内膜基层层损伤、瘢痕形成、胎盘异常、辅助生殖技术等因素单独或共同作用有关,原因可能是胎盘发育及其功能异常等因素导致子宫螺旋小动脉及血管腔狭窄,进而引起胎盘血流异常,最终引发胎盘前置<sup>[11-12]</sup>。其中凶险性前置胎盘孕妇发生失血性休克、子宫切除、新生儿窒息等不良妊娠结局风险较高<sup>[13-14]</sup>。因此,及时诊治前置胎盘对改善妊娠结局具有积极意义。

miRNA 是一类内源性非编码小 RNA,可通过与其靶基因 3'UTR 区结合,影响靶基因转录表达<sup>[15-16]</sup>。越来越多研究发现,miRNA 是胎盘发育和功能的重要调控因子,超过 600 个 miRNAs 在正常胎盘组织中特异表达,其中包括 miR-1233。相关学者研究发现,胎盘组织中 miR-1233 表达水平升高与妊娠期高血压疾病的发生及患者病情的严重程度有关<sup>[7,17]</sup>。刘侃等<sup>[18]</sup>研究报告,miR-1233-3p 可能通过调控环腺苷酸/蛋白激酶 A 信号通路相关蛋白的表达参与妊娠期高血压的发生及发展。然而关于 miR-1233 在前置胎盘患者中的研究甚少,因此本文研究了 miR-1233 在此类患者血清及胎盘组织中的表达情况。本研究结果发现,观察组血清和胎盘组织中 miR-1233 表达水平均显著高

于对照组,提示母体血清和胎盘组织中 miR-1233 表达水平升高可能与前置胎盘发生有关。研究还显示,血清与胎盘组织中 miR-1233 表达水平呈正相关,可能与母体通过胎盘与胎儿建立母胎循环,胎儿所需营养均来自母体血液有关,提示血清中 miR-1233 表达水平在一定程度上可反映胎盘中 miR-1233 表达情况,可能具有一定临床应用价值。另外,血清和胎盘组织中 miR-1233 表达水平与生育史、剖宫产史、临床类型有关,提示血清和胎盘组织中 miR-1233 水平异常表达可能与剖宫产、多次妊娠存在密切联系。进一步 Logistic 回归分析结果显示,生育史、剖宫产史、胎盘 miR-1233 高表达水平均与前置胎盘的发生独立相关,提示应重点关注经产妇及有剖宫产史孕妇,且前期监测血清 miR-1233 表达水平可能对前置胎盘病情监控及诊疗评估有重要意义。

综上所述,miR-1233 在前置胎盘患者血清和胎盘组织中显著上调,及时监测 miR-1233 水平变化有利于进行早期诊治,以改善妊娠结局,提高生育质量。但针对 miR-1233 水平是否与孕周有关以及关于 miR-1233 在前置胎盘发生发展过程中具体作用机制,受研究样本量、研究时间等限制未对比分析,有待后期进行大样本的深入探究,为早期临床诊断提供辅助依据。

### 参 考 文 献

- [1] Jauniaux E, Grønbeck L, Bunce C, et al. Epidemiology of placenta previa accreta: a systematic review and meta-analysis[J]. BMJ Open, 2019, 9(11): 31193-31197.
- [2] 黄伟娟,唐敬菊. 个性化护理对前置胎盘患者孕期及产后并发症发生率的影响研究[J]. 当代医药论丛, 2020, 18(12): 236-238.
- [3] 杨贺勤,王清,周莲娥,等. 前置胎盘的特点及其对母儿妊娠结局的影响的分析研究[J]. 医学研究杂志, 2020, 49(6): 165-170.

- [4] 马文娟,王建锋,李江鹏,等. 探讨 TVS 联合 FIESTA 对植入型凶险性前置胎盘的分析[J]. 中国性科学,2021,30(2):82-84.
- [5] Romero-Ruiz A, Avendano MS, Dominguez F, et al. Deregulation of miR-324/KISS1/kisspeptin in early ectopic pregnancy: mechanistic findings with clinical and diagnostic implications [J]. Am J Obstet Gynecol,2019,220(5):480-481.
- [6] 熊智慧,王欣晨,官海涟. 妊娠期高血压病中医证候与体质分布及循环 MicroRNA 的研究[J]. 浙江临床医学,2020,22(4):494-496.
- [7] 赵影庭,龚时鹏,刘玮. 妊娠高血压病患者胎盘组织中 miR-1233 和 HoxB3 的表达水平及临床意义[J]. 河北医药,2019,41(3):338-342.
- [8] 中华医学会妇产科学分会产科学组. 前置胎盘的诊断与处理指南(2020)[J]. 中华妇产科杂志,2020,55(1):3-8.
- [9] 王艳丽. 多学科合作在凶险性前置胎盘并胎盘植入剖宫产中的价值[J]. 中华介入放射学电子杂志,2018,6(3):195-198.
- [10] 马凯. 前置胎盘妊娠妇女妊娠中期的超声影像学表现对 PPP 的预测价值[J]. 云南医药,2020,41(5):500-501.
- [11] 陈敏. 前置胎盘患者胎盘组织中 MMP-9、VEGF 的表达水平及意义[J]. 中国妇幼保健,2018,33(14):3162-3166.
- [12] 晁亚萍,娄英,华金凤. 不同止血术在植入型凶险性前置胎盘患者剖宫产术中止血效果的比较研究[J]. 中国临床医生杂志,2020,48(4):482-484.
- [13] 孙雅琳,付纯. 疤痕子宫合并前置胎盘孕妇的妊娠结局及预后分析[J]. 海南医学,2019,30(5):604-606.
- [14] 颜宇博. 不同类型的前置胎盘伴瘢痕子宫的妊娠结局比较分析[J]. 当代医学,2021,27(19):151-153.
- [15] Chen S, Pang D, Li Y, et al. Serum miRNA biomarker discovery for placenta accreta spectrum [J]. Placenta,2020,101(1):215-220.
- [16] 卢健翔,石瑾秋,周明. miR-574-5p 在子痫前期中的表达研究[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2018,34(7):805-807.
- [17] 马晓晋,徐学娟,陈燕. miR-574 联合 miR-1233 对妊娠期高血压及子痫前期的预测价值[J]. 中国妇产科临床杂志,2021,22(3):281-282.
- [18] 刘侃,王秋明,宋婉玉,等. 妊娠期高血压患者血清中 miR-204-5p, miR-1233-3p 及 miR-95-5p 的表达及作用机制[J]. 现代妇产科进展,2019,28(12):904-908.

(收稿日期:2021-07-28)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2021.11.015

• 妇科与生殖医学 •

## 妊娠晚期孕妇生殖道多耐药 B 族链球菌基因型鉴定及 B 族链球菌阳性与母婴结局的相关性分析

孙雪晶<sup>1</sup> 张静<sup>1△</sup> 于丽玲<sup>2</sup> 孙艳丽<sup>1</sup> 舒静<sup>1</sup> 魏娜<sup>1</sup> 周林<sup>1</sup> 席作明<sup>1</sup>

1 聊城市东昌府区妇幼保健院医学遗传实验室,山东 聊城 252000

2 聊城市东昌府区妇幼保健院门诊,山东 聊城 252000

**【摘要】** 目的 探究妊娠晚期孕妇生殖道多耐药 B 族链球菌(GBS)基因型鉴定及 GBS 阳性与母婴结局的相关性。方法 选取 2017 年 1 月至 2020 年 6 月聊城市东昌府区妇幼保健院诊治的 1 300 例 32~37 周孕妇作为研究对象。入院时取阴道及直肠分泌物进行细菌培养,对 127 株菌株 GBS 基因型分析,比较 GBS 阳性(GBS 阳性组)和 GBS 阴性(GBS 阴性组)孕妇的基线资料、母婴结局,Pearson 分析 GBS 阳性与母婴结局的相关性,受试者工作特征(ROC)曲线分析风险评估模型对不良母婴结局的评估效能。结果 1 300 例妊娠晚期孕妇 GBS 阳性感染率为 9.77%(127/1 300)。两组的分娩方式、妊娠糖尿病、妊娠高血压、妊娠贫血、阴道炎比较,差异具有统计学意义( $P < 0.01$ )。127 株 GBS 菌株排名前 3 的耐药基因型为 *ermB*、*ermTR*、*mef*,分别占 52.75%、11.81% 和 10.24%。GBS 阳性孕妇早产、胎膜早破、宫内感染、羊水污染、新生儿黄疸、新生儿肺炎、新生儿窒息的发生率明显高于 GBS 阴性孕妇,差异具有统计学意义( $P < 0.01$ )。*ermB*、*ermTR*、*mef* 与产后出血、早产、胎膜早破、宫内感染、羊水污染、新生儿黄疸、胎儿窘迫、新生儿肺炎和新生儿窒息呈正相关,ROC 曲线显示不良评分模型的预测准确性良好。结论 GBS 感染是造成不良母婴结局发生的影响因素,通过鉴定多耐药 GBS 基因型,了解 GBS 感染的流行病学特征,可为临床预防和治疗提供重要的指导价值。

**【关键词】** 妊娠晚期;多耐药 B 族链球菌;基因型鉴定;B 族链球菌阳性;母婴结局**【中图分类号】** R714**【文献标识码】** A**【基金项目】** 山东省医药卫生科技发展计划项目(2015WS0458)**△【通讯作者】** 张静, E-mail: zhangjing88227@126.com

**The genotypes identification of multidrug-resistant group B streptococcus in the reproductive tract of pregnant women in the third trimester and the correlation between and positive group B and maternal and fetal outcomes** SUN Xuejing<sup>1</sup>, ZHANG Jing<sup>1△</sup>, YU Liling<sup>2</sup>, SUN Yanli<sup>1</sup>, SHU Jing<sup>1</sup>, WEI Na<sup>1</sup>, ZHOU Lin<sup>1</sup>, XI Zuoming<sup>1</sup>. 1. Laboratory of Medical Genetics, Dongchangfu Maternal and Child Health Hospital, Liaocheng 252000, Shandong, China; 2. Outpatient Department, Dongchangfu Maternal and Child Health Hospital, Liaocheng 252000, Shandong, China

**【Abstract】 Objective** To explore the genotype identification of multidrug-resistant group B streptococcus (GBS) in the reproductive tract of pregnant women in the third trimester and the correlation between GBS positive and maternal and fetal outcome. **Methods** 1,300 pregnant women with gestation age from 32 to 37 weeks enrolled in the Dongchangfu Maternal and Child Health Hospital from January 2017 to June 2020 were selected. The vaginal and rectal secretions were collected for bacterial culture on admission, and the GBS genotypes of 127 strains were analyzed. The baseline data and maternal and fetus outcomes of GBS positive (GBS positive group) and GBS negative (GBS negative group) of pregnant women were compared. Pearson was used to analyze the correlation between GBS positive and maternal and fetus outcomes. Receiver operating characteristic (ROC) curve was used to evaluate the efficacy of risk scoring model for adverse maternal and fetus outcomes. **Results** The positive rate of GBS in 1,300 pregnant women in the third trimester was 9.77% (127/1,300). There were statistically significant differences in delivery mode, gestational diabetes mellitus, gestational hypertension, gestational anemia and vaginitis between the two groups ( $P < 0.01$ ). The top 3 drug resistance genotypes of 127 GBS strains were ermB, ermTR, mef, accounting for 52.75%, 11.81% and 10.24%, respectively. The incidences of premature delivery, premature rupture of membranes, intrauterine infection, amniotic fluid contamination, neonatal jaundice, neonatal pneumonia and neonatal asphyxia in GBS positive pregnant women were significantly higher than those in GBS negative pregnant women ( $P < 0.01$ ). ErmB, ermTR, mef were positively correlated with postpartum hemorrhage, premature delivery, premature rupture of membranes, intrauterine infection, amniotic fluid contamination, neonatal jaundice, fetal distress, neonatal pneumonia and neonatal asphyxia. ROC curve showed that the prediction accuracy of poor scoring model was good. **Conclusions** GBS infection is the influential factor causing adverse maternal and fetus outcomes. Identifying multidrug-resistant GBS genotypes and understanding the epidemiological characteristics of GBS infection can provide important guidance for clinical prevention and treatment.

**【Key words】** Third trimester; Multidrug-resistant group B streptococcus; Genotyping; Group B streptococcus positive; Maternal and fetus outcome

B族链球菌(group B streptococcus, GBS)是一种常见的革兰氏阳性兼性厌氧链球菌,通常存在于育龄妇女的阴道或下消化道中,带菌率为10%~40%<sup>[1]</sup>。50%的GBS感染孕妇在分娩过程中可能传染给新生儿,导致新生儿死亡或出现神经系统后遗症<sup>[2]</sup>。怀孕期间发生GBS感染可导致死产、早产、产后败血症等<sup>[3]</sup>。研究GBS基因型分布及耐药性有助于GBS疫苗的研制及感染的防治<sup>[4]</sup>,但国内外对于妊娠晚期孕妇生殖道多耐药GBS基因型和耐药性方面的研究较少<sup>[5]</sup>。研究表明,孕妇在妊娠晚期发生生殖道GBS感染可能引发胎膜早破、新生儿败血症和肺炎等<sup>[6-7]</sup>。因此,及早确定妊娠晚期孕妇生殖道GBS感染情况,了解其流行病学特征,分析其影响因素,并及时给予干预,对改善母婴结局有重要意义。基于此,本研究分析了1300例妊娠晚期孕妇的GBS感染状况及其妊娠结局,确定GBS感染的影响因素,鉴定GBS耐药性基因型,探讨不同基因型与母婴结局的相关性,构建不良母婴结局的评分模型,为临床治疗GBS感染提供指导。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选取2017年1月至2020年6月聊城市东昌府区妇幼保健院诊治的1300例32~37周孕妇作为研究对象。年龄范围

23~40岁,年龄(31.85±4.03)岁。纳入标准:①宫内妊娠;②入院前15d内无性生活及未使用抗生素;③患者及其家属理解并配合研究,已签署知情同意书。排除标准:①习惯性流产;②急性感染;③伴生殖器官畸形。本研究已经聊城市东昌府区妇幼保健院医学伦理委员会审核批准。

### 1.2 基因型鉴定方法

收集孕妇的基线资料,包括年龄、孕前体重、产次、流产史等,计算体重指数(BMI),记录母婴结局。无菌棉球擦拭孕妇阴道口分泌物,无菌棉拭子采集阴道下段1/3处及肛门直肠处标本,置于无菌管内,35℃培养24h,接种于血平板。当菌落边缘出现β溶血环时,进行革兰氏染色镜检、触酶和环磷酸腺苷试验。细菌鉴定怀疑菌落,聚合酶链反应(PCR)扩增、测序,比对测序结果。纸片扩散法进行7种抗菌药物耐药性试验,质控菌株按CLSI-2017标准判读结果<sup>[8]</sup>。

### 1.3 观察指标

母婴结局的判定依照《中华妇产科学》的相关标准<sup>[9]</sup>。早产:28周<妊娠<37周分娩;胎膜早破:临产前胎膜自然破裂;宫内感染:产前体温>38℃,心率>100次/min等;产后出血:胎儿娩出24h内产妇阴道出血量>500mL;新生儿窒息:新生儿出生1min Apgar评分<8分;新生儿肺炎:有呼吸困难、气道阻塞

等;胎儿窘迫:心率 > 160 次/min 或 < 110 次/min 等。

#### 1.4 风险评分模型

参考张涵<sup>[10]</sup>的研究建立风险评估模型,孕妇不良妊娠结局包括产后出血、早产、胎膜早破、宫内感染和羊水污染,每种情况为1分,总分0~5分,分数越低提示孕妇妊娠结局越好。不良新生儿结局包括新生儿黄疸、新生儿肺炎、新生儿窒息及胎儿窘迫,总分0~4分,分数越低提示新生儿结局越好。

#### 1.5 统计学处理

采用SPSS 25.0软件对相关数据进行统计分析。计量资料采用*t*检验,以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示;计数资料采用 $\chi^2$ 检验,以频数(百分数)[*n*(%)]表示;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析风险评分模型的预测价值;*P* < 0.05表示差异具有统计学意义。

### 2 结果

#### 2.1 两组基线资料比较

妊娠晚期孕妇 GBS 感染阳性率为 9.77% (127/1 300),将其分为 GBS 阳性组和 GBS 阴性组。两组年龄、产次、流产史比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05);两组分娩方式、妊娠糖尿病、妊娠高血压、妊娠贫血、阴道炎比较,差异具有统计学意义(*P* < 0.05)。具体结果详见表1。

表1 两组基线资料比较[*n*(%)]

项目	GBS 阳性组 ( <i>n</i> = 127)	GBS 阴性组 ( <i>n</i> = 1 173)	$\chi^2$ 值	<i>P</i> 值
年龄(岁)			0.082	0.775
<30	97(76.38)	909(99.49)		
≥30	30(23.62)	264(22.51)		
产次(次)			0.675	0.411
1	71(55.91)	700(59.68)		
>1	56(44.09)	473(40.32)		
流产史(次)			2.514	0.113
<2	112(88.19)	1 082(92.24)		
≥2	15(11.81)	91(7.76)		
妊娠糖尿病			20.065	0.000
是	71(55.91)	418(35.64)		
否	56(44.09)	755(64.36)		
妊娠高血压			33.441	0.000
是	68(53.54)	335(28.56)		
否	59(46.46)	838(71.44)		
妊娠贫血			23.094	0.000
是	78(61.42)	461(39.30)		
否	49(38.58)	712(60.70)		
阴道炎			10.380	0.001
是	73(57.48)	499(42.54)		
否	54(42.52)	674(57.46)		
分娩方式			5.001	0.025
顺产	49(38.58)	575(49.02)		
剖宫产	78(61.42)	598(50.98)		

#### 2.2 两组妊娠结局、新生儿结局比较

GBS 阳性组早产、胎膜早破、宫内感染、羊水污染、新生儿黄疸、新生儿肺炎和新生儿窒息发生率均明显高于 GBS 阴性组,差异具有统计学意义(*P* < 0.01);GBS 阳性组产后出血、胎儿窘迫发生率高于 GBS 阴性组,但差异无统计学意义(*P* > 0.05)。具体结果详见表2。

表2 两组妊娠结局、新生儿结局比较[*n*(%)]

母婴结局	GBS 阳性组 ( <i>n</i> = 127)	GBS 阴性组 ( <i>n</i> = 1 173)	$\chi^2$ 值	<i>P</i> 值
妊娠结局				
产后出血	28(22.05)	198(16.88)	2.131	0.144
早产	24(18.90)	98(8.35)	14.979	0.000
胎膜早破	45(35.43)	82(6.99)	30.420	0.000
宫内感染	21(16.54)	70(5.97)	19.658	0.000
羊水污染	57(44.88)	354(30.18)	11.458	0.001
新生儿结局				
新生儿黄疸	27(21.26)	78(6.65)	32.946	0.000
胎儿窘迫	66(51.97)	519(44.25)	2.762	0.097
新生儿肺炎	38(29.92)	198(16.88)	13.117	0.000
新生儿窒息	40(31.50)	196(16.71)	16.863	0.000

#### 2.3 耐药基因型分析

127株 GBS 菌株耐药基因以红霉素耐药基因为主,鉴定出的基因型为 *ermB*、*ermTR*、*mef*、*ermA*、*ermC* 的 GBS 菌株分别有 67 株(52.76%)、15 株(11.81%)、13 株(10.24%)、1 株(0.79%)、1 株(0.79%),另外还有克林霉素耐药基因 *linB* 基因型的 GBS 菌株 9 株(7.09%),四环素耐药基因 *tetM*、*tetO* 基因型的 GBS 菌株分别有 11 株(8.66%)和 10 株(7.87%),*ermB*、*ermTR*、*mef* 占比较高。

#### 2.4 耐药基因型与孕妇妊娠结局、新生儿结局相关性

*ermB*、*ermTR*、*mef* 基因型分别与孕妇妊娠结局的产后出血(*r* = 0.701、0.820、0.675)、早产(*r* = 0.455、0.587、0.742)、胎膜早破(*r* = 0.690、0.516、0.509)、宫内感染(*r* = 0.431、0.729、0.703)、羊水污染(*r* = 0.586、0.621、0.624)、新生儿结局的新生儿黄疸(*r* = 0.765、0.471、0.862)、胎儿窘迫(*r* = 0.625、0.553、0.402)、新生儿肺炎(*r* = 0.364、0.723、0.472)和新生儿窒息(*r* = 0.374、0.816、0.779)呈正相关(*P* < 0.05);*linB*、*ermA*、*ermC*、*tetM*、*tetO* 基因型与母婴结局无显著性关联(*P* > 0.05)。

#### 2.5 ROC 曲线分析

ROC 曲线显示,风险评估模型预测母婴结局的 AUC 分别为 0.836、0.702,95% *CI* 分别为 0.782~0.889、0.623~0.781,灵敏度分别为 69.35% 和 67.82%,特异度分别为 79.41% 和 76.09%,风险评估模型对不良母婴结局具有较好的预测价值。具体结果详见图1。

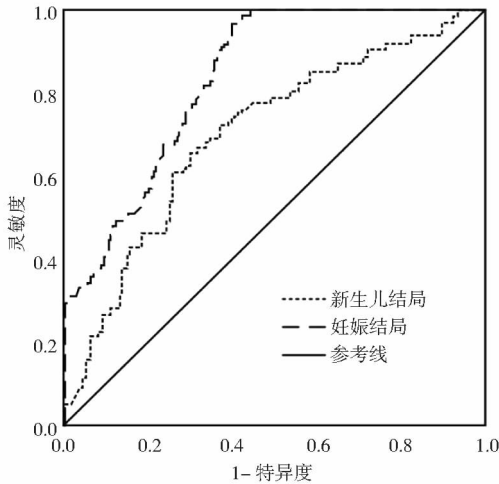


图1 诊断患者预测的 ROC 曲线

### 3 讨论

GBS为革兰氏阳性链球菌,孕产妇是其主要的感染群体<sup>[11]</sup>。目前发现的GBS基因型有1000多种,不同基因型的致病特点不同,大部分基因型为无症状携带,但部分基因型与妊娠晚期不良母婴结局密切相关<sup>[12-14]</sup>。因此,有必要将GBS筛查纳入妊娠晚期孕妇的常规检验项目,了解耐药性GBS基因型的分布特征,并分析GBS阳性的影响因素,有助于预防和治疗母婴GBS感染,以便降低不良妊娠结局发生率。

张世丽等<sup>[15]</sup>研究发现,妊娠糖尿病、阴道念珠菌病、分娩史和流产史是妊娠晚期孕妇GBS感染的危险因素。本研究结果显示,两组分娩方式、妊娠糖尿病、妊娠高血压、妊娠贫血、阴道炎比较,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),GBS阳性组的不良母婴结局发生率均明显高于GBS阴性组,与孙小燕等<sup>[16]</sup>研究结果一致。

随着抗生素的大量使用,临床上GBS的耐药性问题日趋严重,应根据耐药基因种类及药敏结果合理选择抗生素<sup>[17]</sup>。因此,多耐药GBS基因型的鉴定就尤为重要。邹霞<sup>[18]</sup>对孕晚期妇女感染GBS相关耐药基因的研究发现,erm基因为主要耐药基因型。本研究获得的耐药基因型包括ermB、ermTR、mef、ermA、ermC、linB、tetM及tetO,其中,ermB是主要耐药基因型;ermB、ermTR、mef基因型与母婴结局呈正相关;风险评分模型对不良母婴结局具有较好的预测价值。

综上所述,GBS感染增加了妊娠晚期孕妇、新生儿发生不良事件的风险,ermB是主要的GBS菌株耐药基因,ermB、ermTR、mef与围产期母婴的不良结局密切相关,通过多耐药GBS基因型的鉴定,了解GBS耐药流行情况,可为临床对GBS感染的预防和治疗提供重要的指导价值。

### 参 考 文 献

[1] Vekemans J, Moorthy V, Friede M, et al. Maternal immunization against group B streptococcus: world health organization research and development technological roadmap and preferred product characteristics[J]. Vaccine, 2018, 37(50): 7391-7393.

[2] Kim SY, Nguyen C, Russell LB, et al. Cost-effectiveness of a potential group B streptococcal vaccine for pregnant women in the United States [J]. Vaccine, 2017, 35(45): 6238-6247.

[3] Vornhagen J, Adams Waldorf KM, Rajagopal L. Perinatal group B streptococcal infections: virulence factors, immunity, and prevention strategies[J]. Trends Microbiol, 2017, 25(11): 919-931.

[4] Nielsen M, Sheikh N, Fitzgerald E, et al. Screening for early-onset invasive group B streptococcal disease in neonates in an Irish hospital (2001-2014): a retrospective audit[J]. Infect Dis (Lond), 2017, 49(6): 466-470.

[5] Farr A, Sustr V, Kiss H, et al. Oral probiotics to reduce vaginal group B streptococcal colonization in late pregnancy[J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 19745-19753.

[6] 李霞. 妊娠晚期孕妇生殖道B族链球菌感染与其胎膜早破的相关性及其对不良妊娠结局的影响[J]. 抗感染药学, 2018, 15(2): 273-274.

[7] Ji W, Liu H, Jin Z, et al. Disease burden and antimicrobial resistance of invasive group B streptococcus among infants in China: a protocol for a national prospective observational study[J]. BMC Infect Dis, 2017, 17(1): 377-378.

[8] Wojtera M, Cheng H, Fiorini K, et al. Group B streptococcal cellulitis and necrotizing fasciitis in infants: a systematic review[J]. Pediatr Infect Dis J, 2018, 37(9): e241-e245.

[9] 曹泽毅. 中华妇产科学[M]. 3版. 北京: 人民卫生出版社, 2014.

[10] 张涵. 孕晚期妇女不良妊娠结局风险评估及防控策略研究[D]. 长春: 吉林大学, 2019.

[11] Marius NN, Gonsu KH, Abange BW, et al. Streptococcus agalactiae prevalence and antimicrobial susceptibility pattern in vaginal and anorectal swabs of pregnant women at a tertiary hospital in Cameroon [J]. BMC Res Notes, 2018, 11(1): 480-481.

[12] Yeo KT, Lahra M, Bajuk B, et al. Long-term outcomes after group B streptococcus infection a cohort study[J]. Arch Dis Child, 2018, 102(4): 172-178.

[13] Eskandarian N, Neela V, Ismail Z, et al. Group B streptococcal bacteremia in a major teaching hospital in Malaysia: a case series of eighteen patients[J]. Int J Infect Dis, 2019, 17(9): e777-e780.

[14] Wang P, Ma Z, Tong J, et al. Serotype distribution, antimicrobial resistance, and molecular characterization of invasive group B streptococcus isolates recovered from Chinese neonates[J]. Int J Infect Dis, 2015, 37(1): 115-118.

[15] 张世丽, 马明华, 郭峥, 等. 阴道B群链球菌感染孕妇临床影响因素及对母婴预后影响[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(21): 111-115.

[16] 孙小燕, 曹明, 祁鑫. 孕妇妊娠晚期B群链球菌感染对妊娠结局及新生儿的影响[J]. 广西医科大学学报, 2016, 33(5): 836-838.

[17] Nanduri SA, Petit S, Smelser C, et al. Epidemiology of invasive early-onset and late-onset group B streptococcal disease in the United States, 2006 to 2015[J]. JAMA Pediatr, 2019, 173(3): 224-233.

[18] 邹霞. 围产期孕妇感染B族链球菌耐药性及相关耐药基因检测[J]. 现代养生, 2019(16): 84-85.

(收稿日期: 2020-12-15)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2021.11.016

· 妇科与生殖医学 ·

# 细菌性阴道病患者的加德纳菌临床分离株对苦参凝胶和甲硝唑的敏感性分析

范琳媛<sup>1</sup> 白会会<sup>2</sup> 宗晓楠<sup>1</sup> 张展<sup>1</sup> 李婷<sup>1</sup> 刘朝晖<sup>1△</sup>

1 首都医科大学附属北京妇产医院(北京妇幼保健院)妇科,北京 100026

2 首都医科大学附属北京妇产医院(北京妇幼保健院)检验科,北京 100026

**【摘要】** 目的 观察细菌性阴道病(BV)患者的加德纳菌(GV)临床分离株对苦参凝胶和甲硝唑的敏感性,为临床治疗BV提供科学依据。**方法** 选取2018年12月至2019年12月首都医科大学附属北京妇产医院诊治的100例BV患者作为研究对象。采集其阴道分泌物,经分离纯化及16s rRNA测序鉴定得到GV临床菌株。通过微量肉汤稀释法检测GV临床菌株对甲硝唑及苦参凝胶的主要有效成分苦参总碱的敏感性。**结果** 共鉴定出66株BV临床菌株,其中GV最多,占45.5%(30/66)。药敏实验结果显示这些GV菌株对甲硝唑的耐药率为63.33%(19/30)。苦参总碱对包括甲硝唑耐药菌株在内的所有GV临床菌株均具有抑制和杀伤作用,其最低抑菌浓度(MIC)和最低杀菌浓度(MBC)范围分别为0.16~2.50mg/mL和0.31~5.00mg/mL。**结论** 苦参凝胶能够有效抑制和杀灭GV临床菌株,对于甲硝唑耐药的GV也具有较好的抗菌活性,说明苦参凝胶在治疗BV患者尤其是耐药患者方面具有较好的临床价值。

**【关键词】** 细菌性阴道病;阴道加德纳菌;临床菌株;苦参总碱;苦参凝胶;甲硝唑

**【中图分类号】** R711

**【文献标识码】** A

**Sensitivity analysis of *Gardnerella vaginalis* clinical isolates of bacterial vaginosis to Kushen gel and metronidazole** FAN Linyuan<sup>1</sup>, BAI Huihui<sup>2</sup>, ZONG Xiaonan<sup>1</sup>, ZHANG Zhan<sup>1</sup>, LI Ting<sup>1</sup>, LIU Zhaohui<sup>1△</sup>. 1. Department of Gynecology, Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital, Capital Medical University (Beijing Maternal and Child Health Care Hospital), Beijing 100026, China; 2. Department of Clinical Laboratory, Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital, Capital Medical University (Beijing Maternal and Child Health Care Hospital), Beijing 100026, China

**【Abstract】 Objective** To observe the sensitivity of *Gardnerella vaginalis* clinical isolates of bacterial vaginosis (BV) to Kushen gel and metronidazole, thus providing scientific basis for clinical treatment of BV. **Methods** 100 patients with BV in Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital, Capital Medical University from December 2018 to December 2019 were enrolled. The clinical strains were isolated from vaginal secretions of those patients, and then identified according to the 16s rRNA gene. The sensitivity of *Gardnerella vaginalis* (GV) clinical strains to metronidazole and sophora flavescens alkaloids which is the main active ingredient of Kushen gel were determined by micro-broth dilution method. **Results** 66 clinical strains of BV were identified, with GV accounting for 45.5% (30/66). Drug sensitivity test showed that the resistance rate of these GV strains to metronidazole was 63.33% (19/30). The sophora flavescens alkaloids had inhibitory and killing effects on all clinical strains of GV including metronidazole resistant strains, and its minimum inhibitory concentration (MIC) and minimum bactericidal concentration (MBC) ranged from 0.16 to 2.50mg/mL and 0.31 to 5.00mg/mL, respectively. **Conclusions** Kushen gel can effectively inhibit and kill GV clinical strains, and maintain good antibacterial activity against metronidazole-resistant GV, indicating that Kushen gel has clinical promotion value in the treatment of BV patients, especially resistant patients.

**【Key words】** Bacterial vaginosis; *Gardnerella vaginalis*; Clinical strain; Sophora flavescens alkaloids; Kushen gel; Metronidazole

细菌性阴道病(bacterial vaginosis, BV)是一类高发于育龄期女性下生殖道的感染性疾病,是指以阴道加德纳菌(*Gardnerella vaginalis*, GV)为主的厌氧性微生物异常增殖,阴道乳杆菌减少或消失,导致阴道菌群构成发生改变的临床综合征。其

与盆腔炎、不孕、不育、流产、早产、新生儿感染和宫颈人乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV)感染等多种疾病的发生有关<sup>[1-3]</sup>。作为BV治疗的常用药物,甲硝唑对BV的短期治愈率为70%~80%,但其复发率较高,可高达50%以上<sup>[4,6]</sup>。其中耐药菌株的产生是导致甲硝唑治疗效果不佳,乃至治疗无效或复发的重要原因。苦参是一种传统中药,现代药理学将苦参中的有

△【通讯作者】刘朝晖, E-mail: liuzhaohui@ccmu.edu.cn

效成分苦参总碱制成苦参凝胶,其具有清热燥湿、杀虫止痒、抗菌消炎等功效,临床上广泛应用于女性下生殖道感染,在恢复阴道微生态、减少阴道炎复发等方面有一定作用<sup>[7]</sup>。本研究通过研究苦参总碱对 BV 临床分离 GV 株,尤其是甲硝唑耐药 GV 菌株的体外抑制作用,为苦参凝胶治疗 BV 提供参考。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选取 2018 年 12 月至 2019 年 12 月首都医科大学附属北京妇产医院就诊的 100 例 BV 患者作为研究对象,对其临床菌株进行研究。纳入标准:①符合 Nugent 评分 $\geq 7$ 分且有 BV 临床症状;②年龄 18~50 岁;③能够完成规范治疗。排除标准:①妊娠期、哺乳期和绝经期;②因其他疾病长期服用激素类药物;③服用免疫抑制剂;④有心、肝、肾、内分泌等内科疾病(主要通过问诊);⑤患有滴虫、外阴阴道白假丝酵母菌病等其他阴道感染疾病;⑥甲硝唑过敏。本研究经首都医科大学附属北京妇产医院伦理委员会批准(伦理批件号:2018-KY-060-01),经患者知情同意后留取阴道分泌物标本。

### 1.2 菌株、药物及试剂

①菌株:采集患者阴道分泌物,经分离、纯化、PCR 扩增和 16s rRNA 基因测序鉴定为阴道 BV 感染。②药物:苦参总碱为苦参凝胶(贵阳新天药业股份有限公司)的生产原料(批号 170301),含苦参总碱以氧化苦参碱计 83.7%;甲硝唑由中国药品生物制品检定所提供,纯度 99.97%。③试剂:casman 琼脂培养基及脑心浸液培养基(BHI)均购自北京奥博星生物技术有限公司;PCR 相关试剂购自宝日医生物科技有限公司;通用引物(27F/1492R)购自北京诺赛基因组研究中心有限公司。

### 1.3 研究方法

1.3.1 样本采集及菌株分离培养 使用无菌棉拭子从患者阴道侧壁上 1/3 处取得阴道分泌物,涂于 casman 琼脂板上并装入厌氧袋中,放置于 37℃、5% CO<sub>2</sub> 环境静培养 48h。挑取圆形、针尖样、半透明单菌落涂在新的 casman 琼脂培养板上,37℃ 下厌氧培养 24~48h。连续纯化培养三代,同时从培养板上挑取单菌落,将获得的菌落放置于 30% 的甘油中混匀后, -80℃ 冻存。

1.3.2 临床分离株菌种鉴定 通过菌落 PCR,使用引物 27F/1492R(27F:5'-AGAGTTTGATCMTGGCTCA G-3';1492R:5'-TAC-GYTACCTTGTTACGACT-3')扩增临床分离菌株的 16s rRNA 基因全长,PCR 产物送北京诺赛基因组研究中心有限公司测序,将拼接结果的序列与 GenBank 数据库上的细菌 16srRNA 基因序列进行比对、鉴定菌株。

1.3.3 苦参凝胶和甲硝唑对 GV 临床分离株的体外抗菌活性测定 参照美国临床和实验室标准协会(CLSI)的《厌氧菌药物敏感性实验指南》中的微量肉汤稀释法<sup>[8]</sup>测定最低抑菌浓度(MIC)和最低杀菌浓度(MBC),选用脆弱拟杆菌标准株(ATCC 25285)作为质控菌。苦参总碱溶于无水乙醇配置成 400mg/mL 溶液备用,甲硝唑溶于无菌蒸馏水配置成 2.56mg/mL 溶液备

用。采用 2 倍梯度稀释法将药物用改良脑心浸液(BHI)培养基稀释于 96 孔板中,使甲硝唑终浓度从 128 $\mu$ g/mL 稀释至 0.125 $\mu$ g/mL,设定无菌蒸馏水为甲硝唑药物阴性对照;苦参总碱终浓度从 20mg/mL 稀释至 0.039mg/mL,设置等比例乙醇溶液(最高乙醇终浓度为 5%,倍比稀释)为苦参总碱阴性对照。将细菌培养至对数期,使菌量约为 0.5 麦氏浓度(约  $1.5 \times 10^8$  CFU/mL),1:15 稀释至菌量约为  $1 \times 10^7$  CFU/mL,将稀释好的菌悬液加到已备好的微量稀释板中,每孔内加 10 $\mu$ L,使最终菌量约为  $1 \times 10^6$  CFU/mL。将接种好的微量稀释板装进厌氧袋,放置于 37℃、5% CO<sub>2</sub> 静孵育 48h,观察结果,肉眼未见浑浊的最低药物浓度即为 MIC。然后,分别从未见浑浊的培养孔和对照孔各吸取 100 $\mu$ L 菌液,均匀涂布到不含药物的固体培养基上,厌氧培养 48h,相较于对照孔细菌总数减少 99.9% 或以上,该孔所对应的药物浓度即为 MBC。

1.3.4 药物敏感性判读 根据 2012 年版 CLSI 标准,甲硝唑 MIC $\leq 8\mu$ g/mL 表示敏感, MIC = 16 $\mu$ g/mL 表示中介, MIC  $\geq 32\mu$ g/mL 表示耐药。

### 1.4 统计学处理

采用 GraphPadPrism 8 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;MIC 和 MBC 采用 Kolmogorov-Smirnov 法进行正态分布检验,结果显示均不符合正态分布,则采用非参数 Mann-Whitney U 检验法进行比较; $P < 0.05$  表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 BV 患者临床 GV 菌株的分离培养和鉴定

本研究采集了 100 位 BV 患者的阴道分泌物,经分离培养得到 76 株临床菌株,行菌落 PCR 及测序鉴定,排除两例样本未长出菌落,8 例样本测序无结果,最终得到测序结果的菌株 66 株,共鉴定出 20 种不同细菌,其中 GV 最多,共 30 株(45.5%),其次为二路普雷沃菌 5 株(7.6%),咽峡炎链球菌、阿托波氏菌、嗜性乳杆菌和粪肠球菌各 3 株(4.5%),表皮葡萄球菌、消化链球菌、大芬戈尔德菌、普氏菌属和无乳链球菌各 2 株(3.0%),贪婪丙酸杆菌、克氏动弯杆菌、枝芽孢菌属、气球菌属、棒状杆菌属、贪心丙酸杆菌、香港放线菌属、尿生殖放线菌属和阴道乳杆菌各 1 株(1.5%)。

### 2.2 GV 临床菌株对甲硝唑的敏感性检测

体外药敏实验显示,在 30 株 GV 临床菌株中,甲硝唑对 19 株 GV 的 MIC $\geq 32\mu$ g/mL,达 63.33%,为耐药菌株,其中,18 株菌株 MIC 更是超过了 128 $\mu$ g/mL,未能测得;2 株(6.67%) MIC = 16 $\mu$ g/mL,为中介菌株;9 株(30.00%) MIC $\leq 8\mu$ g/mL,为敏感菌株。具体结果详见表 1。

### 2.3 苦参总碱对 GV 临床菌株的体外抗菌活性

对不同浓度的苦参总碱溶液处理分离得到的 30 株 GV 临床菌株行 MIC 和 MBC 检测。结果显示,苦参总碱对 GV 临床菌株的 MIC 仅为临床给药剂量(约 20mg/mL)的 1/128~1/8;MBC

表 1 甲硝唑对 GV 临床菌株的 MIC 分布情况

MIC( $\mu$ g/mL)	>128	128	64	32	16	8	4	2	1	0.5	0.25	0.125	<0.125
菌株数(株)	18	0	0	1	2	5	0	2	0	0	0	0	2



范围同样远低于临床给药剂量,说明苦参凝胶的主要成分苦参总碱对阴道 GV 临床菌株具有显著的抑制和杀伤作用。进一步分析苦参总碱对于耐/不耐甲硝唑 GV 株的 MIC 和 MBC,结果显示苦参总碱对耐甲硝唑的 MIC 和 MBC 高于不耐药菌株,差

异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。尽管甲硝唑耐药株对于苦参总碱的敏感性低于不耐药菌株,但苦参总碱仍可有效抑制耐甲硝唑 GV 株,且 MBC/MIC 保持在 2 左右,说明苦参总碱对于甲硝唑耐药的 GV 菌株依旧具有杀菌作用。具体结果详见表 2。

表 2 苦参总碱对阴道 GV 临床菌株的 MIC 和 MBC

菌株	株数	苦参总碱 MIC (mg/mL)		苦参总碱 MBC (mg/mL)	
		范围	$\bar{x} \pm s$	范围	$\bar{x} \pm s$
GV 临床菌株	30	0.156 ~ 2.500	0.714 ± 0.519	0.313 ~ 5.000	1.406 ± 1.047
不耐甲硝唑菌株	11	0.156 ~ 0.625	0.355 ± 0.141	0.313 ~ 1.250	0.653 ± 0.219
耐甲硝唑菌株	19	0.313 ~ 2.500	0.921 ± 0.546 <sup>a</sup>	0.625 ~ 5.000	1.842 ± 1.092 <sup>a</sup>

注:标有“<sup>a</sup>”项表示,与不耐甲硝唑菌株比较, $P < 0.05$

### 3 讨论

女性生殖道感染是女性,尤其是育龄期妇女最为常见的疾病,其中细菌性阴道病为发病率最高的妇科疾病,发病率达 18.8%<sup>[9]</sup>。正常阴道内的优势菌群为乳酸杆菌,由于性接触或非性接触等原因,GV 和其他厌氧菌进入阴道,粘附于宿主阴道上皮细胞,当阴道内 pH 发生改变时,原本处于弱势的菌株异常增殖,打破阴道内原有的微生物平衡<sup>[10]</sup>。GV 是一类兼性厌氧的革兰氏阴性杆菌,GV 形成生物膜的能力和毒性在 BV 相关致病菌中最强。此外,GV 还具有较强的阴道上皮粘附能力和溶血性,是 BV 发病、治疗失败和复发的重要原因<sup>[11-12]</sup>。

目前对于 BV 的治疗主要是整体或局部使用抗厌氧菌的抗生素,甲硝唑无疑是治疗 BV 的首选药物。但不良的性生活习惯、致病菌无法完全杀灭或者无法远离传染源等导致 BV 的复发率极高,49% ~ 66% 的患者会在一年后复发<sup>[13]</sup>。即便是使用甲硝唑维持治疗,在治疗后 12 周,仍有约 30% 的患者会出现复发的情况<sup>[14]</sup>。GV 甲硝唑耐药性的产生是影响甲硝唑临床使用效果的重要原因,目前的研究表明,细菌对甲硝唑耐药的机制包括降低摄取、增加排出、降低甲硝唑还原活化速率、灭活抗性决定簇和增加 DNA 修复效率等方面<sup>[15]</sup>。本研究分离得到的临床 GV 菌株中,有 63.33% 已产生对甲硝唑的耐药性,与以往报道的 45.4% ~ 76.7% 耐药比例相接近,控制甲硝唑耐药性已经成为 BV 治疗的关键<sup>[16]</sup>。

苦参凝胶是一种来源于传统中药,并以现代科技方法加以改进的纯天然植物药。苦参凝胶中的主要成分为苦参总碱,具有抗菌消炎、促进黏膜修复、抗肿瘤等多种药理活性。研究表明,苦参总碱能够通过调节 GADD45B、Bcl-2 和 caspase-3 等蛋白发挥抗癌作用<sup>[17-18]</sup>;通过调节 AGE 表达、Nrf 易位等调节抗炎反应<sup>[18-19]</sup>;通过影响 JAK2/STAT3、ATF6 等信号通路辅助治疗心血管疾病<sup>[20-21]</sup>。而关于苦参总碱的抗菌机制方面,有研究表明苦参总碱能够通过调节细菌自诱导分子的活性抑制细菌生物膜形成,从而发挥其良好的抗菌活性<sup>[22]</sup>。临床研究表明,苦参凝胶能够有效治疗 BV,显著改善临床症状<sup>[23-24]</sup>。但目前关于苦参凝胶或其有效成分对 BV 主要致病菌的抗菌活性未见报道。

本研究检测了 BV 患者临床分离 GV 菌株对于苦参总碱的敏感性,结果显示,苦参总碱对于 GV 菌株生长具有明显抑制效果,其有效抑菌浓度范围为 0.156 ~ 2.500mg/mL。目前临床许

多治疗 BV 的药物虽然具有抑制 GV 生长作用,但其杀菌效果并不理想,而本研究结果发现,苦参总碱还能有效杀灭 GV 菌株,使 GV 活菌生长减少 99% 的最低浓度仅为 0.312 ~ 5.000mg/mL,远低于临床给药剂量(20mg/mL),提示苦参凝胶可以安全且有效应用于临床 BV 患者的治疗。既往研究已表明苦参凝胶在临床给药剂量下不会抑制阴道常见乳杆菌,如卷曲乳杆菌、加氏乳杆菌和詹氏乳杆菌等<sup>[25]</sup>。因此,苦参凝胶不仅可以在低于临床给药剂量浓度范围内有效杀灭 BV 致病菌,同时也不影响阴道乳杆菌的增殖,从而起到改善阴道微环境的作用,或许可以作为临床治疗 BV 的理想选择。

进一步分析苦参总碱对耐甲硝唑和不耐甲硝唑 GV 的 MIC 和 MBC 发现,甲硝唑耐药的 GV 菌株,对于苦参总碱也产生了一定的抵抗性,考虑到苦参总碱与甲硝唑杀菌机制并不相似,我们推测本研究中 GV 甲硝唑耐药的机制可能有降低药物摄取和增加药物排出这两方面。而在降低药物摄取方面,GV 的生物膜形成可能起了重要作用,细菌生物膜的形成能够限制药物的渗透,降低细菌对药物的摄取,帮助细菌对抗药物<sup>[26]</sup>。本研究结果表明,虽然甲硝唑耐药 GV 对苦参总碱产生一定的抵抗性,但 MIC 和 MBC 结果显示苦参总碱对于这类甲硝唑耐药 GV 仍保持了较好的抑制和杀伤作用。

综上所述,苦参凝胶的主要成分苦参总碱对于 BV 的主要致病菌阴道 GV 有良好的抑制效果,对甲硝唑耐药菌株依旧保持良好的抑制和杀菌作用,因此苦参凝胶在治疗 BV,尤其是产生甲硝唑耐药的 BV 患者,可能具有一定的临床使用价值。

### 参 考 文 献

- [1] 中华医学会妇产科学分会感染性疾病协作组. 细菌性阴道病诊治指南(草案)[J]. 中华妇产科杂志,2011,46(4):317.
- [2] 赵淑云,李家锋,曾晓玲,等. 细菌性阴道病与早产、胎膜早破的相关性研究[J]. 贵阳医学院学报,2001,26(6):503-505.
- [3] 陈忆,吴丹,李柱南,等. 细菌性阴道病和阴道微生态改变与高危型人乳头瘤病毒感染的临床分析[J]. 中国医药导报,2018,15(21):86-89.
- [4] Wain AM. Metronidazole vaginal gel 0.75% (MetroGel-Vaginal): a brief review[J]. Infect Dis Obstet Gynecol,1998,6(1):3-7.
- [5] Joesoef MR, Schmid GP, Hillier SL. Bacterial vaginosis: review of treatment options and potential clinical indications for therapy[J]. Clin Infect Dis,1999,28(Suppl 1):S57-S65.

[6] Bradshaw CS, Morton AN, Hocking J, et al. High recurrence rates of bacterial vaginosis over the course of 12 months after oral metronidazole therapy and factors associated with recurrence [J]. *J Infect Dis*, 2006, 193 (11) :1478-1486.

[7] 胡珍真, 高妍, 张杰. 苦参凝胶临床应用研究进展 [J]. *中草药*, 2014, 45 (21) :3204-3207.

[8] Clinical and Laboratory Standards Institute. Methods for antimicrobial susceptibility testing of anaerobic bacteria [M]. 8th Edition. USA: Clinical and Laboratory Standards Institute, 2012.

[9] 张岱, 刘朝晖, 廖秦平, 等. 中国医院就诊人群阴道微生态状况调查 [J]. *中华检验医学杂志*, 2018, 41 (4) :287-291.

[10] Schwabe JR, Muzny CA, Josey WE. Role of Gardnerella vaginalis in the pathogenesis of bacterial vaginosis: a conceptual model [J]. *J Infect Dis*, 2014, 210 (3) :338-343.

[11] 牛小溪, 李婷, 刘朝晖. 细菌性阴道病病因学研究进展 [J]. *中国性科学*, 2017, 26 (5) :69-71.

[12] 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]. *Microbiology*, 2010, 156 (Pt 2) :392-399.

[13] Bradshaw CS, Morton AN, Hocking J, et al. High recurrence rates of bacterial vaginosis over the course of 12 months after oral metronidazole therapy and factors associated with recurrence [J]. *J Infect Dis*, 2006, 193 (11) :1478-1486.

[14] Sobel JD, Ferris D, Schwabe J, et al. Suppressive antibacterial therapy with 0.75% metronidazole vaginal gel to prevent recurrent bacterial vaginosis [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2006, 194 (5) :1283-1289.

[15] Dingsdag SA, Hunter N. Metronidazole: an update on metabolism, structure-cytotoxicity and resistance mechanisms [J]. *J Antimicrob Chemother*, 2018, 73 (2) :265-279.

[16] Jones BM, Geary I, Alawattegama AB, et al. In-vitro and in-vivo activity of metronidazole against Gardnerella vaginalis, Bacteroides spp.

and Mobiluncus spp. in bacterial vaginosis [J]. *J Antimicrob Chemother*, 1985, 16 (2) :189-197.

[17] Huang H, Wang Q, Du T, et al. Matrine inhibits the progression of prostate cancer by promoting expression of GADD45B [J]. *Prostate*, 2018, 78 (5) :327-335.

[18] Gu YY, Chen MH, May BH, et al. Matrine induces apoptosis in multiple colorectal cancer cell lines in vitro and inhibits tumour growth with minimum side effects in vivo via Bcl-2 and caspase-3 [J]. *Phyto-medicine*, 2018, 51 :214-225.

[19] Zhang Y, Yang X, Qiu C, et al. Matrine suppresses AGE-induced HAEC injury by inhibiting ROS-mediated NLRP3 inflammasome activation [J]. *Eur J Pharmacol*, 2018, 822 :207-211.

[20] Liu Z, Zhang Y, Tang Z, et al. Matrine attenuates cardiac fibrosis by affecting ATF6 signaling pathway in diabetic cardiomyopathy [J]. *Eur J Pharmacol*, 2017, 804 :21-30.

[21] Zhao XB, Qin Y, Niu YL, et al. Matrine inhibits hypoxia/reoxygenation-induced apoptosis of cardiac microvascular endothelial cells in rats via the JAK2/STAT3 signaling pathway [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 106 :117-124.

[22] Jia F, Zhou Q, Li X, et al. Total alkaloids of Sophora alopecuroides and matrine inhibit auto-inducer 2 in the biofilms of Staphylococcus epidermidis [J]. *Microb Pathog*, 2019, 136 :103698.

[23] 王婉萍, 张甦. 苦参凝胶治疗细菌性阴道炎 40 例 [J]. *实用医学杂志*, 2010, 26 (11) :2009-2010.

[24] 王小梅, 王雪梅, 戚桂杰, 等. 甲硝唑片联合苦参凝胶治疗细菌性阴道炎的临床疗效分析 [J]. *中国生化药物杂志*, 2015, 35 (7) :128-129.

[25] 陶址, 张瑞, 张蕾, 等. 苦参总碱对阴道常见乳杆菌增殖影响的体外研究 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2019, 35 (10) :1137-1141.

[26] 陈铁柱, 李晓声, 曾文魁, 等. 细菌生物膜耐药机制的研究与进展 [J]. *中国组织工程研究与临床康复*, 2010, 14 (12) :2205-2208.

(收稿日期:2021-03-08)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2021.11.017

· 妇科与生殖医学 ·

## 抗苗勒管激素水平对行体外受精-胚胎移植辅助受孕患者卵巢反应性的预测价值研究

孙海茹<sup>1</sup> 冀雪霞<sup>1△</sup> 苏辉<sup>2</sup> 王磊<sup>1</sup> 苗艳梅<sup>1</sup> 吴洋洋<sup>3</sup>

1 衡水市人民医院生殖医学科, 河北 衡水 053000

2 衡水市人民医院健康管理中心, 河北 衡水 053000

3 衡水市人民医院妇科, 河北 衡水 053000

**【摘要】** 目的 研究不同抗苗勒管激素 (AMH) 水平对接受体外受精-胚胎移植 (IVF-ET) 治疗患者卵巢反应性的预测价值。方法 选取 2019 年 2 月至 2020 年 2 月衡水市人民医院诊断为不孕症并接受 IVF-ET 治疗的 150 例患者作为研究对象。根据 AMH 水平分为高水平组、中水平组、低水平组, 评估 AMH 水平对患

**【基金项目】** 衡水市科技局项目 (2017014027Z)

**△【通讯作者】** 冀雪霞, E-mail: jxx13633188121@163.com

者卵巢反应性的预测价值。**结果** 低水平组年龄最大,中水平组基础黄体生成素(LH)水平最低,高水平组基础卵泡刺激素(FSH)水平最低,窦卵泡计数(AFC)水平最高,移植胚胎数与获卵数最多,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。月经期AMH(AMH1)、降调后AMH(AMH2)及扳机日AMH(AMH3)、AMH1~AMH3预测卵巢反应性的特异度、灵敏度均较高( $P < 0.05$ )。**结论** AMH1~AMH3、AMH1、AMH2及AMH3对卵巢反应性具有较高的预测能力,其可作为接受IVF-ET治疗患者卵巢反应的血清学标记物。

【关键词】 抗苗勒管激素;体外受精-胚胎移植;卵巢反应性

【中图分类号】 R714

【文献标识码】 A

**Predictive value of different AMH on ovarian response in patients receiving IVF-ET treatment** SUN Hai-ru<sup>1</sup>, JI Xuexia<sup>1△</sup>, SU Hui<sup>2</sup>, WANG Lei<sup>1</sup>, MIAO Yanmei<sup>1</sup>, WU Yangyang<sup>3</sup>. 1. Department of Reproductive Medicine, Hengshui People's Hospital, Hengshui 053000, Hebei, China; 2. Health Management Center, Hengshui People's Hospital, Hengshui 053000, Hebei, China; 3. Department of Gynecology, Hengshui People's Hospital, Hengshui 053000, Hebei, China

【Abstract】 **Objective** To investigate the predictive value of different AMH on ovarian response in patients receiving IVF-ET treatment. **Methods** 150 patients diagnosed with infertility and treated with IVF-ET in Hengshui People's Hospital from February 2019 to February 2020 were selected as the study subjects. According to AMH level, the patients were divided into high level group, medium level group and low level group to evaluate the predictive value of AMH level on ovarian reactivity. **Results** The low level group had the oldest age, the middle level group had the lowest basal LH level, and the high level group had the lowest basal FSH level and the highest AFC level, and the number of embryos transferred and eggs obtained was the largest, with statistically significant differences ( $P < 0.05$ ). The specificity and sensitivity of AMH (AMH1) during menstrual period, AMH (AMH2) after downmodulation, AMH (AMH3) on trigger day and AMH1-AMH3 were all higher in predicting ovarian response ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** AMH1-AMH3, AMH1, AMH2 and AMH3 have high predictive ability for ovarian response, which can be used as serological markers of ovarian response in patients receiving IVF-ET.

【Key words】 Anti-Müllerian hormone; In vitro fertilization-embryo transfer; Ovarian response

因生活节奏加快、不良生活方式、工作压力及生育年龄推迟等多种因素的影响,女性面临的生育困难问题逐渐加剧<sup>[1]</sup>。体外受精(in vitro fertilization, IVF)-胚胎移植(embryo transplantation, ET)是现阶段治疗不孕不育的有效手段。而卵巢储备功能、子宫内膜容受性、控制性超促排卵过程中的卵巢反应性、配子质量等是决定能否成功妊娠的重要因素<sup>[2-3]</sup>。抗苗勒管激素(anti-Müllerian hormone, AMH)为转化生长因子 $\beta$ -超家族成员,是由卵巢颗粒细胞与睾丸支持细胞分泌的一种糖蛋白,具有调节两性生殖细胞发育的功能,在不孕患者辅助生殖治疗中发挥着重要作用<sup>[4-5]</sup>。本文将研究不同AMH水平对接受IVF-ET治疗患者卵巢反应性的预测价值。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选取2019年2月至2020年2月衡水市人民医院诊断为不孕症并接受IVF-ET治疗的150例患者作为研究对象。年龄范围27~33岁,年龄( $29.3 \pm 2.6$ )岁;BMI( $22.5 \pm 3.1$ ) kg/m<sup>2</sup>;根据AMH水平不同分为高水平组( $> 2.57$  ng/mL)47例,中水平组( $1.21 \sim 2.57$  ng/mL)65例,低水平组( $< 1.21$  ng/mL)38例。纳入标准:①经阴道彩超证明双侧卵巢存在;②子宫无功能及形态学异常;③夫妻双方具有IVF-ET指征;④自然流产次数 $\leq 1$ 次;⑤签署知情同意书。排除标准:①有家族遗传基因病或先天畸形;②有多囊卵巢综合征、甲状腺疾病等影响妊娠结局的系统性疾病;③既往有卵巢手术病史;④有自身免疫性疾病、感染性疾病;⑤有严重肝、肾及心功能障碍;⑥实施冻胚移植;⑦

有血栓病史。本研究经衡水市人民医院伦理委员会批准。

### 1.2 研究方法

收集患者在月经期、降调后及扳机日的血标本5 mL, 1 500 r/min离心10 min,将收集到的上清液分管。采用电化学发光法检测AMH水平。

### 1.3 观察指标

观察患者年龄、不孕年限、体重指数、黄体生成素(LH)、雌二醇(E<sub>2</sub>)及卵泡刺激素(FSH)水平、促性腺激素(Gn)使用天数、Gn用量、窦卵泡计数(AFC)、移植胚胎数、子宫内膜厚度、获成熟卵率和获卵数。

### 1.4 统计学处理

采用SPSS 19.0软件对相关数据进行统计分析。计量资料多组间比较采用方差分析,两组间比较采用LSD-*t*检验,以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示;采用受试者工作特征(ROC)曲线评估卵巢反应性的预测价值; $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 不同AMH水平患者基线资料比较

低水平组和中水平组年龄高于高水平组,LH水平低于高水平组,FSH水平高于高水平组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );中水平组与高水平组Gn用量高于低水平组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );高水平组的AFC更高,移植胚胎数与获卵数更多,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。具体结果详见表1。

表1 不同AMH水平患者基线资料比较( $\bar{x} \pm s$ )

项目	高水平组( $n=47$ )	中水平组( $n=65$ )	低水平组( $n=38$ )	F值	P值
BMI( $\text{kg}/\text{m}^2$ )	23.14 ± 2.34	22.58 ± 2.25	22.86 ± 2.27	1.917	0.136
不孕年限(年)	5.37 ± 1.21	5.72 ± 1.25	5.24 ± 1.18	1.679	0.177
年龄(岁)	34.91 ± 4.92	38.72 ± 8.91 <sup>a</sup>	39.57 ± 9.32 <sup>a</sup>	4.437	0.001
基础LH(mIU/mL)	4.12 ± 0.72	3.18 ± 0.52 <sup>a</sup>	3.84 ± 0.42 <sup>a</sup>	3.336	0.011
基础FSH(mIU/mL)	5.32 ± 1.21	5.92 ± 1.32 <sup>a</sup>	6.97 ± 1.57 <sup>a</sup>	8.208	0.001
基础E <sub>2</sub> (pg/mL)	47.25 ± 8.67	49.14 ± 8.81	49.48 ± 9.14	1.953	0.130
Gn日数(d)	10.24 ± 2.14	11.06 ± 2.35	10.86 ± 2.11	0.649	0.444
Gn用量(支)	38.61 ± 8.75	38.16 ± 8.67	34.24 ± 8.53 <sup>ab</sup>	3.473	0.009
AFC(个)	14.32 ± 2.57	10.24 ± 2.26 <sup>a</sup>	6.43 ± 1.24 <sup>ab</sup>	26.023	0.001
AMH(ng/mL)	4.10 ± 1.12	1.83 ± 0.53 <sup>a</sup>	0.76 ± 0.23 <sup>ab</sup>	27.087	0.001
移植胚胎数(枚)	2.86 ± 0.53	2.53 ± 0.51 <sup>a</sup>	2.24 ± 0.46 <sup>a</sup>	8.526	0.001
子宫内膜厚度(mm)	10.84 ± 2.47	10.61 ± 2.41	10.35 ± 2.28	1.498	0.213
获成熟卵率(%)	89.57 ± 21.54	90.13 ± 21.68	91.24 ± 21.73	0.568	0.471
获卵数(枚)	7.34 ± 1.35	5.34 ± 1.02 <sup>a</sup>	3.15 ± 0.78 <sup>ab</sup>	25.452	0.001

注:标有“a”项表示,与高水平组比较, $P < 0.05$ ;标有“b”项表示,与中水平组比较, $P < 0.05$

### 2.2 不同时期AMH对卵巢反应性的预测价值

月经期AMH(AMH1)、降调后AMH(AMH2)及扳机日AMH(AMH3)、AMH1~AMH3对卵巢反应性具有较高的预测能力,特异度、灵敏度均较高( $P < 0.05$ )。具体结果详见表2。

表2 不同时期AMH对卵巢反应的预测价值

指标	95% CI	AUC	特异度 (%)	灵敏度 (%)	P值
AMH1~AMH3	0.681~0.801	0.751	74.3	75.4	0.001
月经期AMH1	0.737~0.913	0.716	81.1	67.3	0.001
降调后AMH2	0.581~0.824	0.682	56.2	81.8	0.005
扳机日AMH3	0.621~0.831	0.801	82.5	63.4	0.001

### 3 讨论

近年来,受生育年龄不断增长等因素的影响,不孕症的发病率呈上升趋势<sup>[6]</sup>。辅助生殖技术的核心是IVF-ET,其是目前解决不孕不育的重要手段,而成功妊娠还要取决于子宫内膜、生殖内分泌、精子与卵子、卵巢功能等<sup>[7-8]</sup>。而AMH是窦卵泡中颗粒细胞分泌以抑制卵泡启动和选择生长为主要作用的一种二聚体糖蛋白,临床主要用于卵巢储备功能的判断<sup>[9-10]</sup>。AMH的表达仅限于性腺,可促进苗勒管退化,参与早期性器官定向分化,主要由男女性腺细胞支持细胞和颗粒细胞分泌,且该指标可以抑制颗粒细胞的生长,在发生疾病时可成倍增长<sup>[11]</sup>。AMH与Gn有密切的关系,当有足量的Gn刺激时,大量的AMH发育成熟,这一现象是卵巢储备功能的直接体现,因此AMH直接反映了卵巢储备功能<sup>[12-13]</sup>。AMH的作用为抑制卵泡的启动和选择生长,在胚胎期两性生殖器官的发育、卵泡发育的过程中均发挥重要作用<sup>[14-15]</sup>。

临床上AMH水平的测定对辅助生殖技术具有重要作用,主要是诊断卵巢早衰、评估卵巢储备<sup>[16]</sup>。本研究显示,AMH1~AMH3、AMH1、AMH2及AMH3对卵巢反应性具有较高的预测能力,且特异度、灵敏度较高。分析原因为AMH对优势卵泡发

育产生抑制作用,并且可以预测卵泡的储备功能,且AMH分泌水平波动幅度较小,在整个月经周期有良好的稳定性,在口服避孕药、妊娠等情况下仍可保持恒定<sup>[17]</sup>。相关研究表明<sup>[18]</sup>, AFC与AMH在卵巢高反应患者中显著升高,在低反应患者中明显降低,可作为预测卵巢反应性的指标,本研究与其结论一致。

综上所述,AMH与卵巢反应性有关,AMH1~AMH3、月经期AMH1、降调后AMH2及扳机日AMH3对卵巢反应性具有较高的预测价值,其可在作为接受IVF-ET治疗患者卵巢反应性的血清学标记物。

### 参考文献

- [1] 宁艳春,韩宝生,刘秀荣,等. 子宫内膜异位症不孕患者的卵母细胞形态及体外受精-胚胎移植结局观察[J]. 山东医药, 2019, 59(36):61-63.
- [2] 李翔,曾秀蔓,罗宇迪,等. 体外受精-胚胎移植中移植不同培育时间、单双胚胎的不孕症患者受孕及妊娠结局观察[J]. 山东医药, 2019, 59(27):67-70.
- [3] 孙婧文,朱嵩岳,尹娜,等. 体外受精-胚胎移植术对子代肠系膜血管功能的影响[J]. 中国药理学通报, 2019, 35(9):1279-1283.
- [4] 陈圆辉,王倩,张亚楠,等. 抗苗勒管激素及年龄对体外受精-胚胎移植临床结局的预测价值[J]. 中华妇产科杂志, 2019, 54(4):239-244.
- [5] 孟丹,赵俊婷,何畏. 抗苗勒管激素评估促排卵治疗中卵巢反应性的临床应用[J]. 检验医学与临床, 2020, 17(1):20-24.
- [6] 吴荣,吴欢,王超,等. 多囊卵巢综合征不孕症人工授精失败的危险因素 Logistic 回归分析[J]. 中国性科学, 2019, 28(7):76-80.
- [7] 牛力华,李艳丽,郝天羽. 自制助推器在体外受精-胚胎移植中的应用效果[J]. 山东医药, 2017, 57(25):75-77.
- [8] 王培,丁卉,凌秀凤,等. 宫颈锥切术后患者行体外受精-胚胎移植后的妊娠结局分析[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2020, 39(4):284-286, 313.
- [9] 张阳阳,邹艳荣,王晟,等. 卵泡液中AMH水平与卵巢反应性及妊娠结局关系的探讨[J]. 中国性科学, 2019, 28(7):69-72.

- [10] 蒋其,许耀辉,李娜. AMH水平预测PCOS患者行辅助生殖技术超促排卵结果的价值[J]. 临床输血与检验, 2019, 21(5): 531-534.
- [11] Bedenk J, Vrtačnik-Bokal E, Virant-Klun I. The role of anti-Müllerian hormone (AMH) in ovarian disease and infertility[J]. J Assist Reprod Genet, 2020, 37(1): 89-100.
- [12] 唐小饰,温灿鑫,潘萍,等. GnRH激动剂长方案中不同促排卵药物对卵巢慢反应分娩结局的影响[J]. 中山大学学报(医学科学版), 2020, 41(1): 127-134.
- [13] Ishii R, Tachibana N, Okawa R, et al. Different anti-Müllerian hormone (AMH) levels respond to distinct ovarian stimulation methods in assisted reproductive technology (ART): clues to better ART outcomes [J]. Reprod Med Biol, 2019, 18(3): 263-272.
- [14] 林评樱,彭明,顾向明,等. 抗苗勒氏管激素联合卵泡刺激素对女性卵巢储备功能的评价价值研究[J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40(5): 582-585.
- [15] 张高,周琴,季丹丹,等. 联合抗苗勒氏管激素、卵泡刺激素、雌二醇检测在诊断卵巢早衰中的应用价值分析[J]. 中国卫生检验杂志, 2019, 29(11): 1381-1383.
- [16] Sonigo C, Beau I, Grynberg M, et al. AMH prevents primordial ovarian follicle loss and fertility alteration in cyclophosphamide-treated mice [J]. FASEB J, 2019, 33(1): 1278-1287.
- [17] 刘红,李雪梅,林碎玲,等. 血清抗苗勒氏管激素在体外授精-胚胎移植中预测卵巢反应性[J]. 中国优生与遗传杂志, 2018, 26(7): 110-112.
- [18] 邹宝玉. 抗苗勒氏管激素(AMH)预测卵巢储备功能及反应性的研究[J]. 中国优生与遗传杂志, 2018, 26(8): 125, 110. (收稿日期:2020-03-31)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2021.11.018

• 妇科与生殖医学 •

## 基于常规超声与超声弹性成像技术的列线图预测乳腺癌腋窝淋巴结转移的价值

杨秋晔<sup>△</sup> 林壮腾 叶小露

广州中医药大学第一附属医院医技科, 广州 510405

**【摘要】** 目的 探讨基于常规超声与超声弹性成像(UE)技术的列线图预测乳腺癌(BC)腋窝淋巴结(ALN)转移的价值。方法 选取2012年1月至2020年10月广州中医药大学第一附属医院诊治的224例女性右侧BC患者作为研究对象。根据ALN术后或穿刺活检的病理结果是否存在转移灶将患者分为转移组( $n=128$ )和非转移组( $n=96$ )。所有患者淋巴结术前均行常规超声及UE检测;乳腺肿瘤及右侧ALN均由术后或穿刺活检的病理诊断结果证实。观察并记录患者ALN短径、长径、短径/长径、距离皮肤深度、皮质厚度和弹性评分,并比较两组数据的差异。采用Logistic回归分析判定转移的独立预测因素,构建预测转移的列线图模型,绘制受试者工作特征(ROC)曲线评估各预测因素和列线图模型的预测能力。结果 ALN短径、短径/长径、皮质厚度和弹性评分是BC患者发生ALN转移的独立预测因素,其中皮质厚度( $\geq 2.92\text{mm}$ )和弹性( $\geq 3$ 分)的预测能力较强。构建的列线图预测转移的ROC曲线下面积(AUC)为0.996(0.995~0.998),预测能力优良。结论 常规超声和UE技术均可预测BC患者是否发生ALN转移,基于两种超声构建的列线图模型可作为量化工具用于BC患者ALN转移的预测,有助于术前治疗方案的制定,提高患者预后水平。

**【关键词】** 乳腺癌;腋窝淋巴结;转移;超声;超声弹性成像

**【中图分类号】** R711

**【文献标识码】** A

**The application value of a nomogram based on conventional ultrasound and ultrasound elastography for predicting axillary lymph node metastasis of breast cancer** YANG Qiuye<sup>△</sup>, LIN Zhuangteng, YE Xiaolu. Department of Medical Technology, the First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, Guangzhou 510405, Guangdong, China

**【Abstract】 Objective** To explore the value of nomogram based on conventional ultrasound and ultrasound elastography(UE) in predicting breast cancer (BC) axillary lymph node (ALN) metastasis. **Methods** Female patients with right BC who were treated in the First Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine

**【基金项目】** 广东省中医药局科研项目(20201113)

**△【通讯作者】** 杨秋晔, E-mail: yangqiuye020@126.com

from January 2012 to October 2020 were selected as the research objects. The study subjects were divided into metastatic group and non-metastatic group according to whether ALN metastasis occurred. The lymph nodes of all patients underwent routine ultrasound and UE detection before surgery; breast tumors and right ALNs were confirmed by pathological diagnosis results after surgery or needle biopsy. Observe and record the ALN short diameter, long diameter, short diameter/long diameter, skin depth, cortical thickness and elasticity score of the study subjects, and compare the difference between the data of two groups. Logistic regression analysis was used to determine the independent predictors of metastasis, construct a nomogram model for predicting metastasis, and receiver operating curve were used to evaluate the predictive ability of each predictor and nomogram model. **Results** ALN short diameter, short diameter/long diameter, cortical thickness and elasticity score were independent predictors of ALN metastasis in BC patients, among which cortical thickness ( $\geq 2.92\text{mm}$ ) and elasticity ( $\geq 3$  points) had strong predictive abilities. The area under ROC curve (AUC) of the nomograms for predicting metastasis was 0.996 (0.995-0.998), indicating excellent prediction ability. **Conclusions** Both conventional ultrasound and UE techniques can predict whether ALN metastasis occurs in BC patients. The nomogram model based on the two ultrasounds can be used as a quantitative tool to predict ALN metastasis in BC patients, which was helpful for the formulation of preoperative treatment plans, and improving the prognosis of patients.

**【Key words】** Breast cancer; Axillary lymph nodes; Ultrasound; Ultrasound elastography

乳腺癌(breast cancer, BC)是一种常见的恶性肿瘤,病死率高<sup>[1]</sup>,且易转移至腋窝淋巴结(axillary lymph node, ALN)<sup>[2]</sup>。由于ALN转移过程一般无明显症状,因此准确检测ALN可帮助BC患者制定合理的治疗方案并判断其治疗预后。与传统的ALN清除术及活体检测相比,超声弹性成像(ultrasound elastography, UE)检查具有无创、简便、无并发症的优势,加之无辐射、经济、可重复强、可准确反映癌变组织的质地与弹性等特征,已广泛应用于甲状腺、心脏、乳腺等检查<sup>[3]</sup>。目前国内采用UE技术预测BC患者ALN转移的相关研究正处于起步阶段,部分研究结果还存在争议<sup>[4]</sup>,因此还需要大样本及多中心的研究结果对其进行验证与补充。本研究旨在建立预测BC患者ALN转移的列线图模型,探讨常规超声联合UE技术对BC患者ALN转移的预测能力。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选取2012年1月至2020年10月广州中医药大学第一附属医院诊治的224例女性右侧BC患者作为研究对象。根据ALN术后或穿刺活检的病理结果是否存在转移灶将患者分为转移组( $n=128$ )和非转移组( $n=96$ )。纳入标准:①术前均行淋巴结常规超声及UE检测;②乳腺肿瘤及右侧ALN均由术后或穿刺活检的病理诊断结果证实;③患者及家属均签署知情同意书。排除标准:①既往有乳腺手术史;②超声检查前接受过放疗或化疗;③乳腺或全身感染性病变;④合并其他肿瘤或艾滋病;⑤资料不全。本研究经广州中医药大学第一附属医院医学伦理委员会批准。

### 1.2 检查方法

采用西门子Acuson Antares超声诊断仪(德国西门子公司)对患者进行超声检测,该诊断仪配有UE应用软件,高频探头频率设置为5~10MHz。所有患者的超声检查由同一位超声诊断医师操作。检测时,患者平躺并充分暴露乳房及腋窝。首先观察患者的可疑部位,测量并记录淋巴结的部位、长径、短径及皮质厚度,然后切换至UE模式,对淋巴结进行评估。超声检查结果均由两位影像学专家共同判定。

### 1.3 UE的评分标准

UE评分范围为1~4分,评分标准为:肿块整体变形且图像显示病灶与周边显示绿色为1分;肿块大部分有变形且图像显示绿色蓝色混合为2分;肿块边界变形,中心无变形,病灶呈周围绿中心蓝为3分;肿块无变形,病灶均为蓝色为4分。

### 1.4 统计学处理

采用SPSS 22.0软件和R软件3.5.1对相关数据进行统计分析。服从正态分布的计量资料采用 $t$ 检验,以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示;不服从正态分布的计量资料采用Mann-Whitney U检验,以中位数(四分位数)表示;计数资料采用 $\chi^2$ 检验,以频数(百分数)[ $n(\%)$ ]表示;采用Logistic回归分析筛选出预测BC患者ALN转移的独立预测因素,结果以OR和95%CI表示,建立列线图模型直观展示各危险因素预测能力;绘制受试者工作特征(ROC)曲线,以曲线下面积(AUC)评估,预测模型通过校正曲线和偏差校正C-index进行验证; $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组基线资料和超声资料比较

转移组年龄( $51.48 \pm 11.96$ )岁,ALN距皮肤深度和长径分别为( $12.71 \pm 2.59$ )mm和( $14.58 \pm 3.69$ )mm;非转移组年龄( $53.27 \pm 13.84$ )岁,ALN距皮肤深度和长径分别为( $12.73 \pm 2.52$ )mm和( $14.07 \pm 3.47$ )mm,两组比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。转移组短径、短径/长径、皮质厚度分别为( $10.03 \pm 1.95$ )mm、 $0.69 \pm 0.24$ 、( $4.11 \pm 0.93$ )mm,UE评分为1分2例,2分16例,3分44例,4分66例;非转移组短径、短径/长径、皮质厚度分别为( $4.04 \pm 1.55$ )mm、 $0.50 \pm 0.15$ 、( $1.33 \pm 0.48$ )mm,UE评分为1分65例,2分22例,3分7例,4分2例,两组比较,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。

### 2.2 BC患者ALN转移的Logistic回归分析

单因素Logistic回归分析结果显示,ALN的短径、短径/长径、皮质厚度和UE评分是BC患者ALN转移的影响因素( $P < 0.05$ );多因素Logistic回归分析结果显示,ALN的短径、短径/长径、皮质厚度和UE评分是BC患者ALN转移的独立预测因素( $P < 0.05$ )。具体结果详见表1。

表1 BC患者ALN转移的Logistic回归分析

变量	单因素分析		多因素分析	
	OR(95% CI)	P值	OR(95% CI)	P值
年龄	0.976(0.903~1.049)	0.671	—	—
距离皮肤深度	0.988(0.862~1.114)	0.753	—	—
短径	1.574(1.315~1.833)	<0.001	1.329(1.257~1.401)	<0.001
长径	0.931(0.826~1.036)	0.552	—	—
短径/长径	1.497(1.389~1.605)	<0.001	1.284(1.205~1.363)	<0.001
皮质厚度	2.040(1.851~2.229)	<0.001	1.891(1.725~2.057)	<0.001
UE评分	10.374(5.965~18.043)	<0.001	4.835(2.714~6.956)	<0.001

### 2.3 构建预测BC患者ALN转移的列线图模型

根据患者的具体情况,定位其各预测因素对应的线段在列线图模型评分标尺上的位置,加和各预测变量对应的分值并将总分定位于总分轴上,所对应的风险系数可反映该患者发生ALN转移的风险。结果显示,UE评分对BC患者发生ALN转移的预测能力最强,其次是ALN皮质厚度和短径,短径/长径的预测能力最弱。具体结果详见图1。

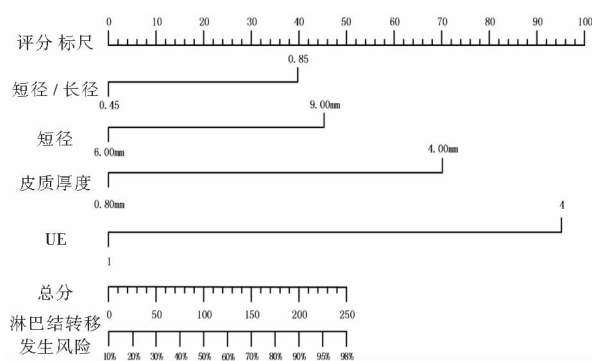


图1 预测BC患者发生ALN转移的列线图模型

### 2.4 列线图模型的准确度及有效性评价

对本研究建立的列线图模型的校准度和有效性进行评价,结果显示,校准图中实际曲线与理想曲线较为贴合,C-index为0.895(95%CI:0.843~0.947),表明列线图模型对BC患者ALN转移的预测情况与实际情况相符。

### 2.5 ROC曲线结果

皮质厚度预测的AUC为0.945(0.936~0.953),适宜临界值为2.92mm,灵敏度为82.74%,特异度为90.94%;短径预测的AUC为0.802(0.785~0.818),适宜临界值为8.65mm,灵敏度为69.14%,特异度为78.63%;短径/长径预测的AUC为0.791(0.776~0.806),适宜临界值为0.56,灵敏度为75.71%,特异度为69.85%;UE评分预测的AUC为0.970(0.966~0.975),适宜临界值为3分,灵敏度为97.23%,特异度为90.67%;本研究构建的列线图模型预测的AUC值为0.996(0.995~0.998),适宜临界值为182.63,灵敏度为98.21%,特异度为96.54%。

## 3 讨论

本研究采用常规超声与UE技术预测BC患者ALN转移情况。研究结果显示,ALN短径、短径/长径、皮质厚度和UE评分

是BC患者ALN转移的独立预测因素,与以往研究结果相符<sup>[6]</sup>。癌细胞向ALN转移时,会首先通过淋巴管入侵ALN的边缘部位,随后逐渐延伸至髓窦,直至充满整个ALN<sup>[7]</sup>,使其体积增大、皮质增厚变硬,最终导致ALN形态发生改变,由肾形结构变为卵圆形<sup>[8]</sup>。因此癌细胞转移后,ALN的长径变化不大,而短径和皮质厚度却会发生巨大变化。健康人ALN长径为(12±5)mm,短径为(3±1)mm<sup>[9]</sup>,而本研究中转移组与非转移组ALN长径分别为(14.58±3.69)mm和(14.07±3.47)mm,短径分别为(10.03±1.95)mm和(4.04±1.55)mm。可见与长径相比,短径以及短径/长径预测BC患者ALN转移情况的价值更大。ALN皮质厚度是公认的转移预测因素,然而其适宜截断值却一直存在争议:有研究认为判定ALN转移应以皮质厚度>2.3mm为标准<sup>[10]</sup>;也有研究认为健康的ALN皮质厚度不应大于2.7mm<sup>[11]</sup>;还有研究认为,良性ALN最大皮质厚度以3mm为界值较为合适<sup>[12]</sup>。本研究发现以皮质厚度大于2.92mm来预测ALN转移更为合适。

UE的工作原理是先对组织施加压力,使组织在物理作用下产生响应并反射回波信号,之后利用超声成像的方法,结合数字信号处理技术分析回波信号,进而估计组织内部的位移变化、形变程度和组织硬度<sup>[13]</sup>。当ALN转移发生时,癌细胞会先经淋巴管种植于淋巴窦内,之后随着癌细胞增殖、坏死及结缔组织反应而导致局部皮质明显增厚,弹性系数增大,评分增高<sup>[14]</sup>。本研究UE评分结果显示:转移组ALN的UE评分高于非转移组;ROC曲线结果显示,UE评分预测BC患者ALN转移的AUC高达0.970,以≥3分作为界值,灵敏度和特异度分别为97.23%和90.67%,说明UE评分的预测能力很强。

之前已有研究利用其他影像检测结果构建BC患者ALN转移的预测模型,如MRI<sup>[15]</sup>、钼靶影像特征<sup>[16]</sup>、常规腋窝超声<sup>[17]</sup>等,其AUC分别为0.963、0.806、0.801,然而检测手段较为单一;也有研究联合MRI和常规超声构建预测模型,但是模型的预测能力较差,AUC仅为0.773<sup>[18]</sup>。本研究的列线图模型联合了常规超声和UE技术,AUC高达0.996,预测能力很强。因此,该列线图模型可有效预测BC患者ALN的转移风险,协助临床医师为患者制定更为完善的治疗方案。

综上所述,常规超声和UE均可预测BC患者是否发生ALN转移。常规超声中,ALN的短径、短径/长径和皮质厚度均是BC患者ALN转移的独立预测因素。联合常规超声和UE构建的列线图具有很强的预测能力,可协助临床医师为患者制定个体化的治疗方案,有效提高BC患者治疗预后水平。

参 考 文 献

[1] 傅昭昭,马晓棠,何雪威,等. CT联合超声弹性成像判定乳腺癌腋窝淋巴结是否转移的价值[J]. 浙江临床医学,2018,20(1): 41-43.

[2] Bevers TB, Helvie M, Bonaccio E, et al. Breast cancer screening and diagnosis, version 3. 2018, NCCN clinical practice guidelines in oncology[J]. J Natl Compr Canc Netw, 2018, 16(11): 1362-1389.

[3] Giuliano AE, Edge SB, Hortobagyi GN. Eighth Edition of the AJCC cancer staging manual: breast cancer[J]. Ann Surg Oncol, 2018, 25(7): 1783-1785.

[4] Kim GR, Choi JS, Han BK, et al. Preoperative axillary US in early-stage breast cancer: potential to prevent unnecessary axillary lymph node dissection[J]. Radiology, 2018, 288(1): 55-63.

[5] Choi JJ, Kang BJ, Kim SH, et al. Role of sonographic elastography in the differential diagnosis of axillary lymph nodes in breast cancer[J]. J Ultrasound Med, 2011, 30(4): 429-436.

[6] 陈泳愉, 黄伟俊, 徐庆华, 等. 常规超声、彩色多普勒和弹性成像技术预测乳腺癌腋窝淋巴结转移的价值[J]. 分子影像学杂志, 2019, 42(1): 14-17.

[7] 姜莹. 乳腺癌患者乳腺肿块及腋窝淋巴结的超声声像图特征与腋窝淋巴结转移的关系[J]. 中国医疗器械信息, 2020, 26(5): 57-58.

[8] 沈吉, 韩运生, 陈文显. 乳腺癌超声弹性成像与组织学特征、分子生物学指标的相关性[J]. 中国老年学杂志, 2019, 39(1): 72-74.

[9] Andersson Y, Bergkvist L, Frisell J, et al. Long-term breast cancer survival in relation to the metastatic tumor burden in axillary lymph nodes[J]. Breast Cancer Res Treat, 2018, 171(2): 359-369.

[10] Zhao QL, Xia XN, Zhang Y, et al. Elastasonography and two-dimensional ultrasonography in diagnosis of axillary lymph node metastasis in breast cancer[J]. Clin Radiol, 2018, 73(3): 312-318.

[11] 魏宜霖, 柳建华, 杨毓雯. 乳腺癌超声多参数及临床病理学特点与腋窝淋巴结转移的关系[J]. 广州医药, 2018, 49(5): 89-93.

[12] 林周谊, 张群霞, 冉海涛. 乳腺癌腋窝淋巴结转移影像学诊断的研究进展[J]. 中国医学影像学杂志, 2018, 26(7): 552-555, 560.

[13] Radotra A, Begolli L, Rashed A. Efficacy of ultrasound in the evaluation of axillary lymph nodes in breast cancer[J]. Eur J Surg Oncol, 2018, 44(6): 862-918.

[14] 杨娟. 超声弹性成像联合常规超声评分诊断乳腺癌腋窝淋巴结转移的临床价值分析[J]. 实用中西医结合临床, 2018, 18(8): 126-127.

[15] Sadeghi M, Alamdaran SA, Daneshpajouhnejad P, et al. A logistic regression nomogram to predict axillary lymph node metastasis in early invasive breast cancer patients[J]. Breast J, 2019, 25(4): 769771.

[16] Liu C, Zhao Z, Gu X, et al. Establishment and verification of a baggedtreesbased model for prediction of sentinel lymph node metastasis for early breast cancer patients [J]. Front Oncol, 2019, 9(5): 282.

[17] Xie X, Tan W, Chen B, et al. Preoperative prediction nomogram based on primary tumor miRNAs signature and clinical related features for axillary lymph node metastasis in early stage invasive breast cancer [J]. Int J Cancer, 2018, 142(9): 19011910.

[18] 马微妹, 李姣, 何妮, 等. 基于乳腺 MRI 及腋窝超声的列线图预测早期乳腺癌前哨淋巴结转移风险的价值[J]. 中华放射学杂志, 2020, 54(7): 694-701.

(收稿日期:2021-01-20)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2021.11.019

· 妇科与生殖医学 ·

# 氟比洛芬酯辅助舒芬太尼对老年宫颈癌患者术后早期认知功能障碍发生率的影响

董天鑫<sup>△</sup> 高树强 张云鹏 李艳 张德利

承德医学院附属医院麻醉科, 河北 承德 067000

**【摘要】目的** 探讨氟比洛芬酯辅助舒芬太尼对老年宫颈癌患者术后早期认知功能障碍(POCD)发生率的影响。**方法** 选取2019年3月至2020年12月承德医学院附属医院诊治的74例老年宫颈癌患者作为研究对象。采用随机数字表法分为观察组(采用氟比洛芬酯联合舒芬太尼镇痛)和对照组(采用舒芬太尼镇痛组),每组37例。比较两组视觉模拟评分法(VAS)、简易智力状态检查量表(MMSE)、Ramsay镇静评分、术后静脉自控镇痛(PCIA)情况及血清S-100β蛋白、白细胞介素6(IL-6)、白细胞介素10(IL-10)、肿瘤坏死因子α(TNF-α)变化情况、POCD发生率。**结果** 术后4h、12h、24h、48h,观察组VAS、Ramsay评分低于对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );术后1h、24h,观察组自控按压次数、舒芬太尼用量均低于对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );术后1d、3d、5d,观察组MMSE评分、POCD发生率低于对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。

**【基金项目】** 承德市科学技术研究与发展计划项目(201804A032)

<sup>△</sup>**【通讯作者】** 董天鑫, E-mail: kjl17539@21cn.com



意义( $P < 0.05$ )；术后1d、3d、5d, 两组IL-6、IL-10、TNF- $\alpha$ 、S-100 $\beta$ 均呈下降趋势, 且观察组各指标均低于对照组, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论 氟比洛芬酯辅助舒芬太尼应用于老年宫颈癌患者术后, 能减轻患者术后早期POCD损伤。

【关键词】 氟比洛芬酯; 舒芬太尼; 老年宫颈癌; 认知功能

【中图分类号】 R711

【文献标识码】 A

**Effect of flurbiprofen axetil assisted sufentanil on the incidence of early postoperative cognitive dysfunction in elderly patients with cervical cancer** DONG Tianxin<sup>△</sup>, GAO Shuqiang, ZHANG Yunpeng, LI Yan, ZHANG Deli. Department of Anesthesiology, Affiliated Hospital of Chengde Medical College, Chengde 067000, Hebei, China

【Abstract】 **Objective** To investigate the effect of flurbiprofen axetil assisted sufentanil on the incidence of early postoperative cognitive dysfunction (POCD) in elderly patients with cervical cancer. **Methods** 74 elderly patients with cervical cancer treated in the Affiliated Hospital of Chengde Medical College from March 2019 to December 2020 were selected and divided into observation group (flurbiprofen ester combined with sufentanil for analgesia) and control group (sufentanil for analgesia) by random number table method, with 37 patients in each group. Visual analog scale (VAS), mini-mental state examination (MMSE), Ramsay sedation score, postoperative controlled intravenous analgesia (PCIA) and changes of serum S-100 $\beta$  protein, interleukin 6 (IL-6), interleukin 10 (IL-10), tumor necrosis factor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), incidence of POCD were compared between the two groups. **Results** VAS and Ramsay scores of the observation group were lower than those of the control group at 4h, 12h, 24h and 48h after surgery ( $P < 0.05$ ). At 1h and 24h after surgery, the number of self-controlled compressions and sufentanil dosage in the observation group were lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). 1d, 3d and 5d after surgery, MMSE score and POCD incidence in the observation group were lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). On 1d, 3d and 5d after surgery, IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$  and S-100 $\beta$  in both groups showed a downward trend, and all indexes in the observation group were lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** Flurbiprofen axetil assisted sufentanil in elderly patients with cervical cancer after surgery can reduce early postoperative cognitive disorder.

【Key words】 Flurbiprofen axetil; Sufentanil; Senile cervical cancer; Cognitive function

认知功能障碍(postoperative cognitive dysfunction, POCD)是老年患者术后常见并发症, 术后1周的发病率达到20%~40%<sup>[1-2]</sup>。雌激素存在于海马等与学习记忆有关的区域, 对认知功能具有保护作用, 妇女绝经后雌激素水平降低会影响胆碱能神经元的生长及存活, 因此老年妇女更易发生POCD。近年来, 研究发现, 术后炎性介质分泌增加导致中枢神经受损是引起POCD的重要机制之一<sup>[3-4]</sup>。研究证实, 围手术期应用非甾体类抗炎药对术中POCD存在潜在的保护作用<sup>[5-6]</sup>。氟比洛芬酯是常见的非甾体类抗炎镇痛药, 其对改善骨科手术患者术后认知功能具有一定作用<sup>[7-8]</sup>。而对老年宫颈癌术后患者认知功能是否具有保护作用, 尚需要进一步研究确认, 基于此, 本研究对其进行相关研究, 以期为临床应用提供参考依据。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选取2019年3月至2020年12月承德医学院附属医院诊治的74例老年宫颈癌患者作为研究对象。采用随机数字表法分为观察组和对照组, 各37例。纳入标准: ①年龄 $\geq 65$ 岁, 确诊为宫颈癌, 拟行宫颈癌根治术; ②美国医师协会(ASA)分级Ⅱ级或Ⅰ级; ③小学以上学历水平; ④患者知情同意并签署知情同意书。排除标准: ①伴有严重基础疾病; ②非甾体抗炎药过敏史; ③长期服用阿片类药物。本研究经承德医学院附属医院医学伦理委员会审核批准。

### 1.2 研究方法

两组均择期拟行全麻开腹宫颈癌根治术治疗, 术前常规检查。两组均采用全凭静脉麻醉。术后镇痛泵镇痛, 对照组采用2.5 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 舒芬太尼(宜昌人福药业有限责任公司, 国药准字H20054172, 规格: 2mL: 100 $\mu\text{g}$ ) + 200mL氯化钠注射液(0.9%), 观察组采用1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ 舒芬太尼 + 2.5mg/kg氟比洛芬酯(武汉大安制药有限公司, 国药准字H20183054, 规格: 5mL: 50mg) + 200mL氯化钠注射液(0.9%)。两组均在患者疼痛加重时自行按压, 镇痛泵设置: 按压剂量3mL, 背景剂量4mL/h, 锁定时间15min。

### 1.3 观察指标

①评估两组术后4h、12h、24h、48h视觉模拟评分法(VAS)、Ramsay镇静评分。②统计两组静脉自控镇痛(PCIA)情况, 包括术后1h、24h自控按压次数及舒芬太尼用量。③采用简易智力状态检查量表(MMSE)评估两组术前1d、术后1d、3d、5d认知功能, 术后MMSE评分较术前减少2分即可诊断为POCD。④统计并比较两组术前1d、术后1d、3d、5d血清S-100 $\beta$ 蛋白、白细胞介素6(IL-6)、白细胞介素10(IL-10)、肿瘤坏死因子 $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )水平。

### 1.4 统计学处理

采用SPSS 22.0软件对相关数据进行统计分析。计量资料采用 $t$ 检验, 以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示; 计数资料采用 $\chi^2$ 检验, 以频数(百分数)[ $n(\%)$ ]表示;  $P < 0.05$ 表示差异具有统计

学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组基线资料及手术情况比较

两组年龄、体重指数、ASA 分级、肿瘤分期、手术时间、术中出血量比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。具体结果详见表 1。

### 2.2 两组 VAS、Ramsay 评分比较

术后 4h、12h、24h、48h, 观察组 VAS、Ramsay 评分低于对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。具体结果详见表 2。

### 2.3 两组术后 PCIA 情况

观察组术后 1h、24h 自控按压次数、舒芬太尼用量均低于对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。具体结果详见表 3。

表 1 两组基线资料及手术情况比较 [ $\bar{x} \pm s/n(\%)$ ]

项目	观察组 (n=37)	对照组 (n=37)	$t/\chi^2$ 值	P 值
年龄(岁)	69.32 ± 2.77	70.05 ± 2.96	1.095	0.277
体重指数(kg/m <sup>2</sup> )	21.44 ± 2.35	21.70 ± 2.28	0.483	0.631
ASA 分级			0.237	0.626
I 级	23(62.16)	25(67.57)		
II 级	14(37.84)	12(32.43)		
肿瘤分期			0.881	0.348
I 期	18(48.65)	14(37.84)		
II 期	19(51.35)	23(62.16)		
手术时间(min)	128.42 ± 14.64	125.96 ± 15.82	0.694	0.490
术中出血量(mL)	127.65 ± 23.87	119.46 ± 22.57	1.517	0.134

表 2 两组不同时间点 VAS、Ramsay 评分比较(分,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	VAS 评分					Ramsay 评分				
		术后 0.5h	术后 4h	术后 12h	术后 24h	术后 48h	术后 0.5h	术后 4h	术后 12h	术后 24h	术后 48h
观察组	37	1.38 ± 0.32	3.12 ± 1.33	2.68 ± 1.27	1.87 ± 1.14	1.14 ± 0.82	1.98 ± 0.76	2.68 ± 0.39	2.37 ± 0.45	2.43 ± 0.38	2.10 ± 0.52
对照组	37	1.46 ± 0.41	4.53 ± 1.65	4.26 ± 1.79	3.19 ± 1.48	2.25 ± 1.15	1.96 ± 0.52	3.52 ± 0.48	2.81 ± 0.75	2.97 ± 0.54	2.47 ± 0.35
t 值		0.936	4.047	4.379	4.298	4.780	0.312	8.262	3.060	4.975	3.591
P 值		0.353	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.895	<0.001	0.003	<0.001	<0.001

表 3 两组术后 PCIA 情况比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	自控按压次数(次)		舒芬太尼用量(μg)	
		术后 1h	术后 24h	术后 1h	术后 24h
观察组	37	2.17 ± 1.05	5.82 ± 1.36	308.75 ± 43.77	467.74 ± 76.38
对照组	37	4.36 ± 1.42	10.75 ± 2.27	337.29 ± 46.12	615.92 ± 87.96
t 值		7.543	11.332	2.730	7.737
P 值		<0.001	<0.001	0.008	<0.001

### 2.4 两组认知功能比较

术后 1d、3d、5d, 观察组 MMSE 评分低于对照组, 术后 1d、3d, 观察组 POCD 发生率低于对照组, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ); 术后 5d, 两组 POCD 发生率比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。具体结果详见表 4。

### 2.5 两组血清指标变化情况比较

术后 1d、3d、5d, 两组 IL-6、IL-10、TNF-α、S-100β 均呈下降趋势, 且观察组 IL-6、IL-10、TNF-α、S-100β 均低于对照组, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。具体结果详见表 5。

表 4 两组认知功能比较 [ $\bar{x} \pm s/n(\%)$ ]

组别	例数	MMSE 评分(分)				POCD 发生率		
		术前 1d	术后 1d	术后 3d	术后 5d	术后 1d	术后 3d	术后 5d
观察组	37	28.64 ± 0.44	26.57 ± 1.02	27.53 ± 1.12	28.44 ± 0.52	8(21.62)	4(10.81)	0(0.00)
对照组	37	28.58 ± 0.51	25.83 ± 1.15	26.89 ± 1.24	27.38 ± 0.86	17(45.95)	12(32.43)	3(8.11)
$t/\chi^2$ 值		0.632	2.928	2.330	6.416	4.893	5.103	3.127
P 值		0.529	0.005	0.023	<0.001	0.027	0.024	0.077

表 5 两组血清指标变化情况比较 ( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	IL-6 (pg/mL)				IL-10 (pg/mL)			
		术前 1d	术后 1d	术后 3d	术后 5d	术前 1d	术后 1d	术后 3d	术后 5d
观察组	37	18.75 ± 4.28	60.58 ± 8.29	42.76 ± 6.46	32.68 ± 5.27	22.34 ± 5.67	44.77 ± 7.39	32.28 ± 5.47	27.86 ± 4.54
对照组	37	17.96 ± 4.77	67.44 ± 8.71	52.37 ± 7.35	44.83 ± 7.49	23.08 ± 5.81	56.39 ± 8.72	47.39 ± 5.92	36.29 ± 5.78
t 值		0.750	3.470	5.974	8.070	0.555	6.184	11.403	6.977
P 值		0.456	<0.001	<0.001	<0.001	0.581	<0.001	<0.001	<0.001

组别	例数	TNF-α (pg/mL)				S-100β (μg/L)			
		术前 1d	术后 1d	术后 3d	术后 5d	术前 1d	术后 1d	术后 3d	术后 5d
观察组	37	3.18 ± 1.07	8.36 ± 2.59	5.43 ± 2.18	4.26 ± 1.37	1.04 ± 0.15	1.40 ± 0.22	1.21 ± 0.18	1.08 ± 0.16
对照组	37	3.25 ± 1.24	10.75 ± 2.80	7.82 ± 2.34	6.08 ± 1.88	1.08 ± 0.14	1.58 ± 0.23	1.35 ± 0.19	1.24 ± 0.17
t 值		0.260	3.812	4.546	4.759	1.186	3.440	3.254	4.169
P 值		0.796	<0.001	<0.001	<0.001	0.240	0.001	0.002	<0.001

### 3 讨论

氟比洛芬酯是非甾体抗炎药,其代谢产物氟比洛芬能选择性聚集于手术切口、损伤部位,通过抑制外周及中枢环氧化酶的产生,降低前列腺素水平,减少炎症介质释放,减轻组织水肿,减少末梢伤害性感受和疼痛知觉。同时氟比洛芬酯注射给药,能避免口服给药引起的胃肠道黏膜刺激,见效更快,可缓解术后疼痛,也可与阿片类药物联合使用,减少阿片类药物的使用剂量,对于不能耐受阿片类药物的老年患者具有很好的止痛作用<sup>[9]</sup>。Hu JC等<sup>[10]</sup>研究显示,氟比洛芬具有显著的免疫保护作用,可更为有效地应用于围手术期镇痛。本研究结果显示,观察组术后镇痛镇痛效果均优于对照组,且自控按压次数、舒芬太尼用量均低于对照组,与刘颖等<sup>[11]</sup>研究结果类似,提示氟比洛芬酯辅助舒芬太尼具有良好的镇痛镇静效果,且能减少阿片类药物的用量,可提高用药安全性。得出这一结果的可能机制是术后联合用药可以更好地抑制中枢神经系统的超敏化。

脑组织对炎性介质的应答反应是导致POCD的主要原因之一<sup>[12-13]</sup>。临床研究发现,阿尔茨海默病患者脑脊液中明确存在各类炎性因子表达异常,且认知功能损伤越严重则其表达水平异常程度越高<sup>[14]</sup>。IL-6是一种与中枢神经系统炎症有关的细胞因子,其过度表达会导致机体内环境紊乱,研究表明,外周血中的IL-6与患者认知功能程度有明显的相关性<sup>[15]</sup>。TNF- $\alpha$ 是重要的促炎细胞因子;IL-10是由细胞素合成的抑制因子,能够抑制细胞活性,降低机体免疫应答能力。郑旭等<sup>[16]</sup>、王朝晖等<sup>[17]</sup>研究发现,POCD与IL-6、IL-10、TNF- $\alpha$ 呈正相关,且IL-10、IL-6、TNF- $\alpha$ 是POCD发生的独立危险因素。本研究结果显示,两组术后IL-6、IL-10、TNF- $\alpha$ 均呈下降趋势,且观察组各指标均低于对照组,提示氟比洛芬酯辅助用药能调节IL-6、IL-10、TNF- $\alpha$ 。MMSE评分侧重于对中枢神经系统认知功能方面的评估,能排除情绪异常、意识等因素干扰,具有操作简单、灵敏度高等优势,是评估术后认知功能的有效方法,尤其适用于老年术后患者的认知评价。S-100 $\beta$ 是能够比较客观地判断脑损伤程度指标,其含量越高,表示脑损伤程度越严重<sup>[18]</sup>。本研究结果显示,观察组术后MMSE评分、POCD发生率、S-100 $\beta$ 低于对照组,提示氟比洛芬酯用药在减轻老年宫颈癌患者术后早期POCD方面具有重要作用,其原因可能与氟比洛芬酯抗炎且镇痛效果显著有关。

综上所述,氟比洛芬酯辅助舒芬太尼应用于老年宫颈癌患者,在抗炎、镇痛、镇静等方面均具有显著高效果,可减轻术后早期POCD损伤,提高用药安全性。

### 参 考 文 献

[1] 龚海蓉,雷琳. 术后认知功能障碍研究进展[J]. 中国医药,2019,14(1):159-163.

[2] 郭鹏,胡常恩,鲁佳,等. 延长右美托咪定输注时间对老年患者髋部骨折术后认知功能障碍的影响[J]. 中国新药与临床杂志,2019,38(3):35-39.

[3] 高烜鹏,周志强,张利东,等. 神经炎症介导海马 $\gamma$ 振荡异常在术后认知功能障碍中的作用[J]. 医学研究生学报,2020,33(10):37-41.

[4] 王冬婷,杨彪. 血清S100 $\beta$ 蛋白、NSE、CRP及IL-6水平与老年术后认知功能障碍的关系分析[J]. 海南医学院学报,2019,25(13):61-65.

[5] Ding XF,Luan Y,Lu SM,et al. Effect of multimodal analgesia using periprostatic nerve block anesthesia combined with flurbiprofen in transperineal template-guided prostate biopsy[J]. Zhonghua Wai Ke Za Zhi,2019,57(6):428-433.

[6] Li X,Yu L,Yang J,et al. Correction to: multimodal analgesia with ropivacaine wound infiltration and intravenous flurbiprofen axetil provides enhanced analgesic effects after radical thyroidectomy: a randomized controlled trial[J]. BMC Anesthesiol,2019,19(1):210.

[7] 战海燕,周琪,张析哲,等. 不同剂量氟比洛芬酯对老年全髋关节置换术患者术后神经认知功能的影响[J]. 临床麻醉学杂志,2020,36(7):16-20.

[8] 陈俊峰,李艳,赵宁,等. 氟比洛芬酯联合髂筋膜间隙阻滞对全髋关节置换术后炎症反应及疼痛的影响[J]. 国际骨科学杂志,2020,41(2):48-53.

[9] Wang X,Wang Y,Hu Y,et al. Effect of flurbiprofen axetil on postoperative delirium for elderly patients [J]. Brain Behav, 2019, 9(6):e01290.

[10] Hu JC,Chai XQ,Wang D,et al. Intraoperative flurbiprofen treatment alters immune checkpoint expression in patients undergoing elective thoracoscopic resection of lung cancer[J]. Med Princ Pract,2020,29(2):150-159.

[11] 刘颖,张中军,张俊志. 氟比洛芬酯联合脊神经后支阻滞在腰椎后路手术后的镇痛效果观察[J]. 中国实验诊断学,2020,24(1):5-7.

[12] Shen XN,Niu LD,Wang YJ,et al. Inflammatory markers in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a meta-analysis and systematic review of 170 studies [J]. J Neurol Neurosurg Psychiatry, 2019,90(5):590-598.

[13] 李秀丽,朱志华,杨哲,等. 术后认知功能障碍的炎症病因学研究进展[J]. 中国实验诊断学,2019,23(10):1841-1844.

[14] 林巧,孟秀君,李明,等. 认知障碍程度对阿尔茨海默病患者脑脊液各类炎性细胞因子表达影响[J]. 西北国防医学杂志,2013,34(6):533-536.

[15] 郭敏,金迪,王培福,等. 阿尔茨海默病患者认知功能与其血清IL-6、hs-CRP、Hcy、CysC水平相关性分析[J]. 医学临床研究,2019,36(2):280-281,284.

[16] 郑旭,马正良,彭惠萍,等. 青少年特发性脊柱侧凸矫形术后认知功能障碍的发生及其与围术期血清IL-10和TNF- $\alpha$ 水平变化的关系[C]// 中国长江医学论坛——2015麻醉学年会暨江苏省第二十次麻醉学学术会议. 江苏泰州:江苏省医学会、江苏省麻醉学会麻醉学分会,2015.

[17] 王朝晖,吴兵,李荣. 缺血性心脏病病人冠状动脉搭桥术后认知功能与血清炎症因子的关系[J]. 中西医结合心脑血管病杂志,2019,17(10):1553-1557.

[18] Michetti F,D'Ambrosi N,Toesca A,et al. The S100B story: from biomarker to active factor in neural injury[J]. J Neurochem,2019,148(2):168-187.

(收稿日期:2021-04-11)

# 浆液性卵巢癌组织 miR-105-5p 表达变化及临床意义

陈宏丽<sup>1△</sup> 孙娇娇<sup>1</sup> 胡邳琚<sup>2</sup>

1 上海交通大学医学院附属瑞金医院舟山分院妇科,浙江 舟山 316000

2 上海交通大学医学院附属仁济医院妇科肿瘤科,上海 200127

**【摘要】** 目的 检测浆液性卵巢癌患者组织中微小 RNA (miR)-105-5p 表达变化及临床意义。方法 选取 2018 年 6 月至 2021 年 5 月上海交通大学医学院附属瑞金医院舟山分院和上海交通大学医学院附属仁济医院诊治的 90 例浆液性卵巢癌患者作为研究对象,获取其癌组织为研究组。选取同期诊治的 90 例卵巢良性肿瘤患者,获取其良性肿瘤组织为对照组。采用实时荧光定量聚合酶链反应 (RT-qPCR) 检测组织中 miR-105-5p 水平;分析 miR-105-5p 与浆液性卵巢癌临床病理特征的关系;采用 Spearman 分析浆液性卵巢癌组织中 miR-105-5p 与淋巴结转移的相关性;绘制受试者工作特性 (ROC) 曲线分析癌组织中 miR-105-5p 对浆液性卵巢癌淋巴结转移的预测价值。**结果** 与对照组比较,研究组 miR-105-5p 水平降低,差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。以浆液性卵巢癌癌组织中 miR-105-5p 水平  $< 0.72$  为 miR-105-5p 低表达组,以癌组织中 miR-105-5p 水平  $\geq 0.72$  为 miR-105-5p 高表达组,结果显示 miR-105-5p 与年龄、肿瘤体积、绝经情况、细胞分化程度、TNM 分期无关 ( $P > 0.05$ ),与淋巴结转移关系密切 ( $P < 0.05$ )。采用 Spearman 分析浆液性卵巢癌组织中 miR-105-5p 与淋巴结转移关系,结果显示 miR-105-5p 与淋巴结转移呈负相关 ( $P < 0.05$ );ROC 曲线显示,癌组织中 miR-105-5p 水平预测浆液性卵巢癌淋巴结转移的 ROC 曲线下面积为 0.753,截断值为 0.801,其灵敏度为 86.5%,特异度为 55.3%。**结论** 浆液性卵巢癌组织中 miR-105-5p 低表达,与淋巴结转移关系密切,对淋巴结转移有一定诊断价值。

**【关键词】** 浆液性卵巢癌;微小 RNA-105-5p;淋巴结转移

**【中图分类号】** R711

**【文献标识码】** A

**The expression change and clinical significance of miR-105-5p in serous ovarian cancer** CHEN Hongli<sup>1△</sup>, SUN Jiaojiao<sup>1</sup>, HU Zhiyun<sup>2</sup>. 1. Department of Gynecology, Zhoushan Branch of Ruijin Hospital Affiliated to School of Medicine of Shanghai Jiao Tong University, Zhoushan 316000, Zhejiang, China; 2. Department of Gynecological Oncology, Renji Hospital Affiliated to School of Medicine of Shanghai Jiao Tong University, Shanghai 200127, China

**【Abstract】 Objective** To detect the changes and clinical significance of microRNA (miR)-105-5p expression in the tissues of patients with serous ovarian cancer. **Methods** 90 patients with serous ovarian cancer treated in Zhoushan Branch Affiliated to Ruijin Hospital, School of Medicine of Shanghai Jiao Tong University and Renji Hospital Affiliated to Shanghai Jiao Tong University from June 2018 to May 2021 were selected as the study subjects. A total of 90 patients with benign ovarian tumor of the same period were selected as the control group. The level of miR-105-5p in tissues was detected by real-time fluorescence quantitative polymerase chain reaction (RT-QPCR). The relationship between miR-105-5p and the clinicopathological characteristics of serous ovarian carcinoma was analyzed. Spearman was used to analyze the correlation between miR-105-5p and lymph node metastasis in serous ovarian cancer tissues. Receiver operating characteristic (ROC) curves were drawn to analyze the predictive value of miR-105-5p in serous ovarian cancer lymph node metastasis in cancer tissues. **Results** Compared with the control group, miR-105-5p level was decreased in the study group ( $P < 0.05$ ). miR-105-5p  $< 0.72$  in serous ovarian cancer tissues as the low expression group, and miR-105-5p  $\geq 0.72$  in cancer tissues as the high expression group. The results showed that miR-105-5p was not related with age, tumor volume, menopausal status, degree of cell differentiation and TNM stage ( $P > 0.05$ ), but was closely related with lymph node metastasis ( $P < 0.05$ ). Spearman was used to analyze the relationship between miR-105-5p and lymph node metastasis in serous ovarian cancer tissues, and the results showed that miR-105-5p was negatively related with lymph node metastasis ( $P < 0.05$ ). The ROC curve showed that the area under the ROC curve and cut-off value of miR-105-5p level in cancer tissues for predicting serous ovarian cancer lymph node metastasis were 0.753 and 0.801, respectively, with a sensitivity of 86.5% and specificity of 55.3%. **Conclusions** The low expression of miR-105-5p in serous ovarian cancer tissues is closely related to lymph node metastasis, which has certain diagnostic value for lymph node metastasis.

<sup>△</sup>【通讯作者】陈宏丽, E-mail: chen\_fine@163.com

**[Key words]** Serous ovarian cancer; MicroRNA-105-5p; Lymph node metastasis

卵巢癌作为常见的女性生殖系统恶性肿瘤之一,生长位置比较隐匿,早期症状不明显,主要表现为腹部肿块、腹胀及腹水,且肿瘤类型多,大部分患者发现时已至晚期<sup>[1]</sup>。在卵巢癌中,浆液性卵巢癌可占40%~50%,是最主要的组织类型,且伴随广泛的盆腔和腹腔转移<sup>[2]</sup>。因此,及早预测并诊断对于治疗浆液性卵巢癌具有较高价值。微小RNA(microRNA, miRNA)对真核细胞的基因表达、增殖、凋亡等方面均有调控作用<sup>[3]</sup>,在癌组织中通过调控靶基因的表达,直接或间接影响肿瘤的生成或生物学行为<sup>[4-5]</sup>。miR-105-5p在人类癌症中具有重要作用,在肝癌中水平降低,其表达缺失与患者生存不良密切相关<sup>[6]</sup>;在胃癌中高表达,与胃癌的侵袭、迁移和增殖有关,可促进胃癌的发生发展过程<sup>[7]</sup>,但尚未发现其在浆液性卵巢癌中的研究。基于此,本研究检测浆液性卵巢癌患者癌组织中miR-105-5p的表达情况,探究其临床价值,为miR-105-5p在浆液性卵巢癌中的应用提供一定参考依据。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选取2018年6月至2021年5月上海交通大学医学院附属瑞金医院舟山分院和上海交通大学医学院附属仁济医院诊治的90例浆液性卵巢癌患者作为研究对象,获取其癌组织为研究组。选取同期诊治的90例卵巢良性肿瘤患者,获取其良性肿瘤组织为对照组。诊断标准:浆液性卵巢癌患者均在行卵巢癌肿瘤细胞减灭术后经组织病理学确诊为浆液性卵巢癌。纳入标准:①浆液性卵巢癌患者均符合上述诊断标准;②术前均未接受化疗治疗;③知情同意并签署知情同意书;④临床资料完整。排除标准:①合并其他肿瘤;②合并严重心、肝、肾等脏器功能损伤;③自身免疫缺陷。本研究符合2013年修订的《世界医学协会赫尔辛基宣言》要求,且已经通过上海交通大学医学院附属瑞金医院舟山分院和上海交通大学医学院附属仁济医院医学伦理委员会审核批准。

### 1.2 引物、试剂及仪器

引物均由上海生工生物工程有限公司合成;miRcute miRNA提取分离试剂盒(北京天根生化科技有限公司,货号:DP501);miRNA cDNA第一链合成试剂盒(北京百奥莱博科技有限公司,货号:BTN130911-VUA);2×SYBR聚合酶链反应(qPCR) Mix(北京庄盟国际生物基因科技有限公司,货号:ZF101-1);实时荧光定量(RT)-qPCR仪(赛默飞世尔,型号:SuperScript IV)。

### 1.3 RT-qPCR检测组织中miR-105-5p水平

组织取约30mg,miRcute miRNA提取分离试剂盒提取miRNA,miRcute增强型miRNA cDNA第一链合成试剂盒合成cDNA,RT-qPCR仪检测组织中miR-105-5p水平。引物序列miR-105-5p上游引物:5'-AGGACTCAAATGCTCAG-3',下游引物:5'-TCAAATGCTGAGACTGGTGT-3';U6上游引物:5'-CTCGCTTCG-GCAGCACA-3',下游引物:5'-AACGCTTCACGAATTTGCGT-3'。共20μL上样体系:2×SYBR qPCR Mix 10μL、200ng/μL cDNA 1μL、上游引物/下游引物(10μmol/L)各0.5μL、双蒸水8μL;反应条件:94℃、90s,95℃、30s,61℃、30s,40个循环。2<sup>-ΔΔCt</sup>法计算组织中miR-105-5p相对表达水平。

### 1.4 临床评价

比较两组miR-105-5p水平。收集浆液性卵巢癌患者年龄、肿瘤体积、绝经情况、细胞分化程度、肿瘤淋巴结转移(TNM)分期、淋巴结转移情况。以浆液性卵巢癌患者癌组织中miR-105-5p水平平均值(0.72)为界值进行分组,<0.72为miR-105-5p低表达组,≥0.72为miR-105-5p高表达组,分析miR-105-5p与年龄、肿瘤体积、绝经情况、细胞分化程度、TNM分期、淋巴结转移的关系。

### 1.5 统计学处理

采用SPSS 20.0软件对相关数据进行统计分析。计量资料采用t检验,以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示;计数资料采用 $\chi^2$ 检验,以频数(百分数)[ $n(\%)$ ]表示;采用Spearman分析浆液性卵巢癌组织癌组织中miR-105-5p与淋巴结转移的相关性;绘制受试者工作特性(ROC)曲线分析miR-105-5p对浆液性卵巢癌淋巴结转移的预测价值; $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组基线资料比较

研究组年龄范围20~66岁,年龄(46.89±6.25)岁。对照组年龄范围21~68岁,年龄(47.32±7.23)岁。两组年龄比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。

### 2.2 两组miR-105-5p水平比较

研究组miR-105-5p水平为(0.72±0.14),低于对照组的(1.01±0.19),差异具有统计学意义( $t = 11.659, P < 0.05$ )。

### 2.3 miR-105-5p与浆液性卵巢癌患者临床病理特征的关系

miR-105-5p与浆液性卵巢癌患者的年龄、肿瘤体积、绝经情况、细胞分化程度、TNM分期无关( $P > 0.05$ ),与淋巴结转移关系密切( $P < 0.05$ )。具体结果详见表1。

表1 miR-105-5p与浆液性卵巢癌患者临床病理特征的关系[n(%)]

项目	miR-105-5p		$\chi^2$ 值	P值
	低表达组 (n=43)	高表达组 (n=47)		
年龄(岁)			0.004	0.947
<50	18(41.86)	20(42.55)		
≥50	25(58.14)	27(57.45)		
肿瘤体积(cm)			0.323	0.570
<2	14(32.56)	18(38.30)		
≥2	29(67.44)	29(61.70)		
绝经			0.186	0.666
是	23(53.49)	23(48.94)		
否	20(46.51)	24(51.06)		
细胞分化程度			0.583	0.445
高	8(18.60)	6(12.77)		
低~中	35(81.40)	41(87.23)		
TNM分期			2.291	0.130
Ⅱ期	7(16.28)	14(29.79)		
Ⅲ~Ⅳ期	36(83.72)	33(70.21)		
淋巴结转移			12.142	0.000
有	33(76.74)	19(40.43)		
无	10(23.26)	28(59.57)		

### 2.4 浆液性卵巢癌组织中 miR-105-5p 水平与淋巴结转移的关系

采用 Spearman 分析癌组织中 miR-105-5p 与淋巴结转移关系,结果显示 miR-105-5p 与淋巴结转移呈负相关( $r = -0.415$ ,  $P < 0.05$ )。

### 2.5 浆液性卵巢癌组织中 miR-105-5p 对淋巴结转移的预测价值

ROC 曲线显示,癌组织中 miR-105-5p 水平预测浆液性卵巢癌淋巴结转移的 ROC 曲线下面积为 0.753 (95% CI: 0.649 ~ 0.857),截断值为 0.801,其灵敏度为 86.5%,特异度为 55.3%。具体结果详见图 1。

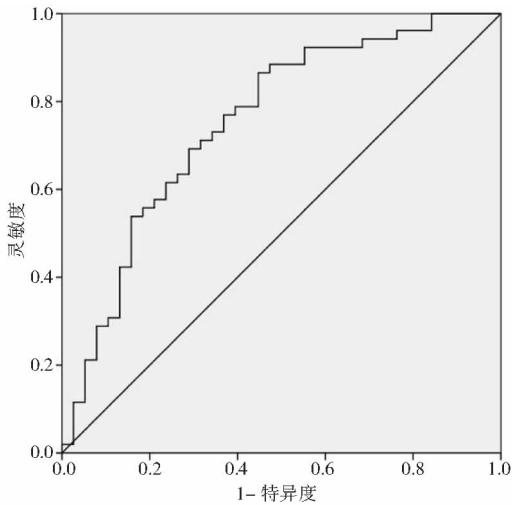


图 1 浆液性卵巢癌组织中 miR-105-5p 预测淋巴结转移的 ROC 曲线

## 3 讨论

卵巢癌的发病具有起病隐匿、进展迅速的特点,导致大部分患者确诊时已至晚期,给治疗带来巨大的挑战。上皮性卵巢肿瘤是最常见的卵巢肿瘤,占卵巢恶性肿瘤的 85% ~ 90%,且肿瘤恶性程度高、发展迅速<sup>[8,9]</sup>;其中浆液性卵巢癌占上皮性卵巢肿瘤的 75%,比例较高,且多数患者发现时已至中晚期,导致预后较差,严重危害患者的健康<sup>[10]</sup>。大部分中晚期卵巢癌患者已出现淋巴结转移,常需行肿瘤细胞减灭术,并联合铂类化疗,用药初期患者对药物敏感,但随着用药时间的延长,患者易出现药物耐药等,导致患者后期出现复发,并且无突破性进展,患者预后表现较差<sup>[11-12]</sup>。因此,寻找更加有潜力预测卵巢癌患者淋巴结转移发生的指标,对及早发现淋巴结转移并制定相应的治疗方案具有较高价值。

卵巢癌的细胞遗传学和分子表现特征主要集中在 miRNA 的相关研究中,miRNA 具有高度保守性,在肿瘤发生发展中发挥重要作用,miRNA 的表达失调可能成为肿瘤发生发展的关键步骤<sup>[13]</sup>。越来越多的研究证实,miRNA 异常表达与肿瘤的分化、增殖和凋亡等关系密切,且这些 miRNA 与靶基因的 3'端非翻译区完全互补配对后可影响 mRNAs 的表达,从而影响其抑癌/癌基因功能,调节癌细胞分化、增殖和凋亡<sup>[14]</sup>。48 个 miRNA 在转移性浆液性卵巢癌组织中异常升高或降低,其中

miR-19a 在转移性浆液性卵巢癌组织中表达上调,抑制 miR-19a 的表达能降低癌细胞活力<sup>[15]</sup>。miR-181a 过表达作为患者生存率低和疾病进展的独立预测分子,检测其表达有利于对浆液性卵巢癌患者预后进行风险分层,为改善浆液性卵巢癌患者预后提供了可能<sup>[16]</sup>。miR-105-5p 与肝癌、胶质瘤、前列腺癌、结直肠癌等恶性肿瘤的发生发展关系密切<sup>[7]</sup>,在结直肠癌中,miR-105-5p 表达升高,显示出致癌作用,参与癌细胞(SW480 和 SW620)的增殖、集落形成、侵袭、迁移、凋亡和信号通路的相关表达过程<sup>[17]</sup>;在胃癌中 miR-105-5p 表达下调,是微卫星不稳定性免疫治疗的预测生物标志物,也是导致胃癌形成的主要调节因子之一,可能改变 DNA 损伤修复基因的表达<sup>[18]</sup>。但尚未发现 miR-105-5p 在卵巢癌中的表达情况。本研究探讨了 miR-105-5p 在浆液性卵巢癌中表达,结果显示,miR-105-5p 在浆液性卵巢癌组织中低表达,可作为抑癌基因发挥作用。进一步探讨 miR-105-5p 与浆液性卵巢癌患者临床病理特征之间的关系,结果显示,癌组织中 miR-105-5p 与淋巴结转移关系密切,且与淋巴结转移呈负相关,当癌组织中 miR-105-5p 低于 0.801 时,患者发生淋巴结转移的概率较大。而淋巴结是否转移是影响卵巢癌患者预后的重要因素,淋巴结转移可使患者盆腹膜、大网膜和盆腹腔器官受累明显,严重影响患者的治疗效果,且易导致患者死亡<sup>[19]</sup>。miR-105-5p 水平变化可能影响浆液性卵巢癌淋巴结转移情况,靶向改变 miR-105-5p 的水平可能作为治疗浆液性卵巢癌的标志分子。

综上所述,浆液性卵巢癌患者癌组织中 miR-105-5p 低表达,与临床病理指标淋巴结转移关系密切,可能影响淋巴结转移情况。本研究首次验证 miR-105-5p 在浆液性卵巢癌中的表达情况,且初步探究 miR-105-5p 与临床病理指标之间关系,但具体分子机制需要在动物实验、细胞模型中进一步确定,这是我们未来研究的重点。

## 参 考 文 献

- [1] Yu M, Zhu Y, Teng LC, et al. Can circulating cell-free DNA or circulating tumor dna be a promising marker in ovarian cancer[J]. J Oncol, 2021, 2021(6): 1-10.
- [2] Wang CH, Wang JY, Shen XM, et al. LncRNA SPOCD1-AS from ovarian cancer extracellular vesicles remodels mesothelial cells to promote peritoneal metastasis via interacting with G3BP1[J]. J Exp Clin Cancer Res, 2021, 40(1): 101-117.
- [3] Berkel C, Cacan E. Transcriptomic analysis reveals tumor stage- or grade-dependent expression of miRNAs in serous ovarian cancer[J]. Hum Cell, 2021, 34(3): 862-877.
- [4] Zuo L, Li XL, Tan Y, et al. Prospective pathway signaling and prognostic values of microRNA-9 in ovarian cancer based on gene expression omnibus (GEO): a bioinformatics analysis[J]. J Ovarian Res, 2021, 14(1): 29-38.
- [5] Li P, Xin HY, Lu LL. Extracellular vesicle-encapsulated microRNA-424 exerts inhibitory function in ovarian cancer by targeting MYB[J]. J Transl Med, 2021, 19(1): 4-16.
- [6] Shen B, Li K, Zhang YT. Identification of modules and novel prognostic biomarkers in liver cancer through integrated bioinformatics analysis[J]. FEBS Open Bio, 2020, 10(11): 2388-2403.
- [7] 张雷, 王宇锋, 王亮, 等. miR-105-5p 在胃癌中的表达及其意义与

生物学功能[J]. 中国普通外科杂志, 2019, 28(4): 423-432.

- [8] 王方方, 韩宝生. 上皮性卵巢癌组织中 miR-199a-3p, COL12A1 的表达及作用机制研究[J]. 基础医学理论研究, 2021, 2(5): 15-17.
- [9] Yang SY, Li Z, Luo R. miR-34c targets MET to improve the anti-tumor effect of cisplatin on ovarian cancer[J]. *Onco Targets Ther*, 2020, 13(5): 2887-2897.
- [10] Salvi A, Amrine CS, Austin JR, et al. Verticillin A causes apoptosis and reduces tumor burden in high-grade serous ovarian cancer by inducing DNA damage[J]. *Mol Cancer Ther*, 2020, 19(1): 89-100.
- [11] Morden CR, Farrell AC, Sliowski M, et al. Chromosome instability is prevalent and dynamic in high-grade serous ovarian cancer patient samples[J]. *Gynecol Oncol*, 2021, 161(3): 769-778.
- [12] 官榭阳, 徐鹏, 葛长宇, 等. IL-6 在卵巢癌中的研究进展[J]. 中华全科医学, 2019, 17(3): 455-458.
- [13] 程凯, 陆牡丹, 陈道桢, 等. 外泌体源 miRNA 在卵巢癌的发生和诊治中的研究进展[J]. 现代肿瘤医学, 2020, 28(2): 178-181.
- [14] Aziz NB, Mahmudunnabi RG, Umer M, et al. MicroRNAs in ovarian cancer and recent advances in the development of microRNA-based

biosensors[J]. *Analyst*, 2020, 145(6): 2038-2057.

- [15] Wahab NA, Othman Z, Nasri N, et al. Inhibition of miR-141 and miR-200a increase DLC-1 and ZEB2 expression, enhance migration and invasion in metastatic serous ovarian cancer[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2020, 17(8): 2766-2783.
- [16] Panoutsopoulou K, Avgeris M, Magkou P, et al. MiR-181a overexpression predicts the poor treatment response and early-progression of serous ovarian cancer patients[J]. *Int J Cancer*, 2020, 147(12): 3560-3573.
- [17] Cui W, Dai JH, Ma JB, et al. CircCDYL/microRNA-105-5p participates in modulating growth and migration of colon cancer cells[J]. *Gen Physiol Biophys*, 2019, 38(6): 485-495.
- [18] Qu XF, Zhao LQ, Zhang RX, et al. Differential microRNA expression profiles associated with microsatellite status reveal possible epigenetic regulation of microsatellite instability in gastric adenocarcinoma[J]. *Ann Transl Med*, 2020, 8(7): 484-484.
- [19] 刘会琴, 郭延清. 经阴道彩色多普勒超声在卵巢癌淋巴结转移中的应用[J]. 中国肿瘤临床与康复, 2020, 27(11): 1359-1362.

(收稿日期: 2021-07-26)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2021.11.021

· 妇科与生殖医学 ·

## 产后 72h 乳汁分泌量的影响因素分析

韩兴思<sup>△</sup> 郝俊兰 王俊茹 王晶

河北省邢台市第三医院妇产科, 河北 邢台 054000

**【摘要】** 目的 分析产后 72h 乳汁分泌量的影响因素。方法 选取 2018 年 2 月至 2021 年 1 月河北省邢台市第三医院收治的 205 例进行产检及分娩的产妇作为研究对象。根据产后 72h 乳汁分泌量是否 > 50mL, 将其分成正常组( $n=140$ )和缺乏组( $n=65$ )。单因素分析两组的基线资料, 对差异具有统计学意义的指标进行 Logistic 回归分析, 探讨产妇乳汁分泌量缺乏的独立影响因素。结果 在 205 例产妇中, 乳汁分泌量缺乏有 65 例, 占 31.71% (65/205)。两组孕次、分娩方式、孕前体重指数、挤奶方式、开奶时间、24h 挤奶次数、乳头类型、每次挤奶时间、夜间挤奶次数、乳房按摩及乳房胀痛程度等基线资料比较, 差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。Logistic 回归分析结果表明, 剖宫产 ( $OR=2.342, 95\% CI: 1.170 \sim 4.687$ )、开奶时间 ( $>6h$ ) ( $OR=1.751, 95\% CI: 1.386 \sim 2.211$ )、24h 挤奶次数 ( $<6$  次) ( $OR=1.842, 95\% CI: 0.299 \sim 0.987$ )、重度抑郁 ( $OR=2.440, 95\% CI: 1.353 \sim 4.402$ ) 和乳房重度胀痛 ( $OR=2.646, 95\% CI: 1.435 \sim 4.877$ ) 等指标是乳汁分泌量缺乏的独立危险因素 ( $P<0.05$ ); 而乳房按摩 ( $OR=0.406, 95\% CI: 0.198 \sim 0.834$ ) 是乳汁分泌量的独立保护因素 ( $P<0.05$ )。结论 产妇产后 72h 乳汁分泌量缺乏的发生率较高, 分娩方式、开奶时间、24h 挤奶次数、抑郁、乳房按摩和乳房胀痛程度等指标是影响产妇乳汁分泌量的独立影响因素, 临床宜针对上述因素制定切实可行并有针对性的干预措施, 以增加乳汁分泌量, 提高母乳喂养率。

**【关键词】** 乳汁分泌量; Logistic 分析; 影响因素

**【中图分类号】** R714

**【文献标识码】** A

**Factors affecting breast milk secretion at 72 hours after delivery** HAN Xingsi<sup>△</sup>, HAO Junlan, WANG Junru, WANG Jing. Department of Gynaecology and Obstetrics, Xingtai Third Hospital, Xingtai 054000, Hebei, China

**【Abstract】 Objective** To explore the factors affecting breast milk secretion at 72 hours after delivery.

**Methods** 205 parturients admitted to the Xingtai Third Hospital from February 2018 to January 2021 for labor

**【基金项目】** 邢台市科技支撑计划项目 (2019ZC264)

<sup>△</sup>**【通讯作者】** 韩兴思, E-mail: 977833179@qq.com

check-up and delivery were selected as the research object. They were divided into normal group ( $n = 140$ ) and deficient group ( $n = 65$ ) according to whether the milk secretion was more than 50 ml within 72 hours. Univariate analysis was performed on the baseline data of the two groups, and Logistic regression analysis was performed on the indicators with statistically significant differences to explore the independent influencing factors of maternal milk secretion deficiency. **Results** There were 65 cases (31.71%, 65/205) of the 205 parturients with lack of milk secretion. There were statistically significant differences between the two groups in the baseline data of pregnancy number, delivery mode, pregnancy precursor quality index, milking method, milking time, 24-hour milking times, nipple type, each milking time, night milking times, breast massage and breast pain degree ( $P < 0.05$ ). Logistic regression analysis showed that cesarean section ( $OR = 2.342, 95\% CI: 1.170-4.687$ ), milk opening time ( $> 6h$ ) ( $OR = 1.751, 95\% CI: 1.386-2.211$ ), milking times of 24h ( $< 6$  times) ( $OR = 1.842, 95\% CI: 0.299-0.987$ ), severe depression ( $OR = 2.440, 95\% CI: 1.353-4.402$ ) and severe breast pain ( $OR = 2.646, 95\% CI: 1.435-4.877$ ) were independent risk factors for lack of milk secretion ( $P < 0.05$ ). However, breast massage ( $OR = 0.406, 95\% CI: 0.198-0.834$ ) was an independent protective factor of milk secretion ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** The incidence of lack of milk secretion was high. Delivery mode, milking time, 24-hour milking times, depression, breast massage and breast distension pain were the independent influencing factors of breast secretion. It is appropriate to formulate feasible and targeted intervention measures to increase milk secretion and improve breastfeeding rate.

**【Key words】** Breast secretion; Logistic analysis; Influence factors

母乳是婴幼儿首选的天然食品,其富含丰富的营养成分和天然免疫抗体,不仅可促进婴幼儿体格和智力的发育,而且还可以帮助婴幼儿抵抗病毒和疾病的侵袭<sup>[1-2]</sup>。研究表明<sup>[3-4]</sup>,母乳喂养可有效降低喂养不耐受、新生儿视网膜病变或败血症等疾病发生率,改善婴儿生存条件,但受到工作、社会压力等因素的影响,我国母乳喂养率正呈逐年下降趋势。产妇乳汁分泌量充足是确保母乳喂养的先决条件,乳汁分泌量缺乏是母乳喂养失败的主要原因,而泌乳Ⅱ期启动延迟是乳汁分泌量降低的生理因素<sup>[5]</sup>。研究发现<sup>[6]</sup>,乳房胀痛是哺乳期妇女常见的病症,可影响产妇心理状态,增加抑郁和焦虑的发生率,同时临床实践表明,乳房胀痛亦可影响乳汁分泌量。本研究基于 Logistic 回归分析法,分析影响产妇乳汁分泌量的因素,旨在为临床提供参考依据。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选取2018年2月至2021年1月河北省邢台市第三医院收治的205例进行产检及分娩的产妇作为研究对象。根据产后72h乳汁分泌量是否 $> 50\text{mL}$ <sup>[7]</sup>,将其分成正常组( $n = 140$ )和缺乏组( $n = 65$ )。纳入标准:①均在河北省邢台市第三医院规律产检并分娩,且分娩结局完好;②学历为小学以上,能正常沟通交流;③年龄 $\geq 18$ 岁,基线资料齐全、完整;④知情同意并积极参与本研究,已签署知情同意书。排除标准:①因生理、病理等因素无法母乳喂养;②存在严重心理和精神疾病,无法配合基线资料收集;③新生儿死亡。本研究河北省邢台市第三医院医学伦理委员会审核批准。

### 1.2 收集基线资料

研究人员自行设计调查问卷,收集产妇的基线资料,内容包括年龄、孕次、分娩方式、孕周、孕前体重指数、挤奶方式、开奶时间、乳头类型。产后24h内相关指标包括挤奶次数、每次挤奶时间、夜间挤奶次数、乳房按摩、乳房热敷、乳房胀痛程度及

抑郁程度<sup>[8]</sup>等。应用抑郁自评量表评估产妇抑郁情况,共20个条目,4级评分,分值越高,产妇抑郁程度越强,轻度抑郁为53~62分,中度抑郁为63~72分,重度抑郁为 $\geq 73$ 分。

### 1.3 乳房胀痛程度

应用10cm视觉模拟评分量表<sup>[9]</sup>评估产妇产后24h后乳房胀痛程度,总分10分,分值越高,产妇疼痛程度越高,轻度疼痛为1~3分,中度疼痛为4~6分,重度疼痛为6~10分,Cronbach's  $\alpha$ 系数为0.792,信效度较高。

### 1.4 质量控制

由研究人员成立小组,根据既往文献和临床经验自行设计调查问卷,并制定统一和规范化问卷指导用语,并以一问一答形式填写,双人复核。问卷在产后1周完成,并收集产妇身份证号、家庭住址及联系方式等,且研究人员不得用具有倾向性的语言干扰正常信息收集,在调查结束后复检10%的研究对象,抽查方式为电话形式的一问一答,抽查不合格率小于0.5%,确保采集资料的可靠性。

### 1.5 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,采用 $\chi^2$ 检验;采用Logistic回归分析影响因素; $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组基线资料比较

在205例产妇中,乳汁分泌量缺乏有65例(31.71%,缺乏组),乳汁分泌量正常有140例(68.29%,正常组)。两组孕次、分娩方式、孕前体重指数、挤奶方式、开奶时间、24h挤奶次数、乳头类型、每次挤奶时间、夜间挤奶次数、乳房按摩及乳房胀痛程度等基线资料比较,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。具体结果详见表1。



表1 两组基线资料比较[n(%)]

因素	缺乏组 (n=65)	正常组 (n=140)	$\chi^2$ 值	P值
孕前体重指数(kg/m <sup>2</sup> )			6.106	0.047
<18.5	10(15.38)	30(21.43)		
18.5~23.9	29(44.62)	85(60.71)		
≥24.0	26(40.00)	25(17.86)		
孕次(次)			7.952	0.005
1	52(80.00)	84(60.00)		
≥2	13(20.00)	56(40.00)		
分娩方式			9.151	0.003
剖宫产	26(40.00)	28(20.00)		
自然分娩	39(60.00)	112(80.00)		
挤奶方式			13.764	0.001
手法挤奶	18(27.69)	63(45.00)		
吸奶器吸奶	29(44.62)	28(20.00)		
联合使用	18(27.69)	49(35.00)		
开奶时间(h)			11.355	0.003
<1	14(21.54)	63(45.00)		
1~6	29(44.62)	50(35.71)		
>6	22(33.84)	27(19.29)		
24h挤奶次数(次)			10.002	0.002
<6	38(58.46)	49(35.00)		
6~8	27(41.54)	91(65.00)		
乳头类型			7.572	0.023
突出	24(36.92)	74(52.86)		
扁平	20(30.77)	43(30.71)		
凹陷	21(32.31)	23(16.43)		
每次挤奶时间(min)			18.241	<0.001
<10	20(30.77)	19(13.57)		
10~19	35(53.85)	60(42.86)		
20~30	10(15.38)	61(43.57)		
夜间挤奶次数(次)			6.655	0.010
0	30(46.15)	39(27.86)		
1~3	35(53.85)	101(72.14)		
乳房按摩			6.007	0.014
是	31(47.69)	92(65.71)		
否	34(52.31)	48(34.29)		
乳房胀痛程度			13.559	0.004
无	39(60.00)	99(70.71)		
轻度	5(7.69)	21(15.00)		
中度	10(15.38)	15(10.71)		
重度	11(16.93)	5(3.58)		

2.2 Logistic 回归分析

以单因素分析中差异具有统计学意义的指标为自变量,以产妇乳汁分泌量是否缺乏为因变量,进行 Logistic 回归分析,结果表明,剖宫产、开奶时间(>6h)、24h挤奶次数(<6次)、重度抑郁、乳房按摩及乳房重度胀痛等指标是乳汁分泌量缺乏的独立影响因素(P<0.05)。具体结果详见表2和表3。

表2 变量赋值情况

因素	变量	赋值
产妇乳汁分泌量是否缺乏	Y	“否”=0;“是”=1
孕次	X1	“≥2次”=0;“1次”=1
分娩方式	X2	“自然分娩”=0;“剖宫产”=1
孕前体重指数	X3	“<18.5kg/m <sup>2</sup> ”=0;“18.5~23.9kg/m <sup>2</sup> ”=1;“≥24.0kg/m <sup>2</sup> ”=2
挤奶方式	X4	“手法挤奶”=0;“联合使用”=1;“吸奶器吸奶”=2
开奶时间	X5	“<1h”=0;“1~6h”=1;“>6h”=2
24h挤奶次数	X6	“6~8次”=0;“<6次”=1;
乳头类型	X7	“突出”=0;“扁平”=1;“凹陷”=2
每次挤奶时间	X8	“20~30min”=0;“10~19min”=1;“<10min”=2
夜间挤奶次数	X9	“1~3次”=0;“0次”=1
乳房按摩	X10	“是”=0;“否”=1
乳房胀痛程度	X11	“无”=0;“轻度”=1;“中度”=2;“重度”=3

3 讨论

母乳喂养是新生儿汲取营养的主要途径,可在降低喂养不耐受的基础上给予婴儿成长所必需的营养物质和抗体,但因社会角色转变,女性不仅要承担家庭责任,而且还要兼顾工作,导致母乳喂养率急剧降低,不利于婴幼儿的生长、发育,已成为妇产科重点关注问题<sup>[10]</sup>。研究表明<sup>[11-12]</sup>,我国6个月内婴儿纯母乳喂养率为58.5%,与世界卫生组织提出的母乳喂养率85.0%仍有较大的距离,而乳汁分泌量是影响母乳喂养率的关键。乳汁分泌是指在神经系统的调节和催产素、催乳素的介导下产生乳汁的生理过程,其分泌量缺乏与年龄、母乳喂养知识及奶瓶喂养等因素相关,但临床尚无定论。

表3 Logistic 回归分析结果

赋值变量	$\beta$	S. E.	Wald $\chi^2$	P值	OR(95% CI)
剖宫产	0.851	0.354	5.779	0.016	2.342(1.170~4.687)
开奶时间(>6h)	0.560	0.119	22.145	<0.001	1.751(1.386~2.211)
24h挤奶次数(<6次)	0.611	0.305	4.013	0.045	1.842(0.299~9.987)
重度抑郁	0.892	0.301	8.782	0.003	2.440(1.353~4.402)
乳房按摩	-0.901	0.367	6.027	0.014	0.406(0.198~0.834)
乳房重度胀痛	0.973	0.312	9.726	0.002	2.646(1.435~4.877)
常数项	-1.094	0.316	11.986	0.001	—

本研究结果显示,在205例产妇中,乳汁分泌量缺乏有65例,占31.71%(65/205)。朱一民等<sup>[13]</sup>研究显示,在448例产褥期妇女中,母乳分泌不足占比为32.1%,与本研究结果一致。本研究 Logistic 回归分析结果表明,剖宫产、开奶时间(>6h)、24h挤奶次数(<6次)、重度抑郁、乳房按摩及乳房重度胀痛等指标是乳汁分泌量缺乏的独立影响因素( $P < 0.05$ )。分析认为,分娩方式是影响乳汁分泌的关键因素,本研究中剖宫产产妇乳汁分泌量明显低于自然分娩产妇,剖宫产产妇受到手术损伤、挤奶体位限制及伤口疼痛等因素影响,降低了催乳素和催产素的合成和分泌量,进而延迟泌乳启动时间,降低乳汁分泌量<sup>[14]</sup>。刘怡等<sup>[15]</sup>研究表明,阴道分娩可缩短泌乳时间,增加5-羟色胺分泌量,同时在剖宫产后,因伤口持续疼痛会导致产妇精神状态差,喂养积极性低,也会降低乳汁分泌量。国外研究表明<sup>[16]</sup>,挤奶次数可增加乳汁分泌量,与本研究结果一致。同时 Fugate K 等<sup>[17]</sup>研究发现,产后及早刺激乳头开奶,规律按摩乳房,可促进催乳素,并分泌初乳,且乳头形状为突出形状的泌乳量更高,而本研究中 Logistic 回归分析结果显示与乳头类型无关,可能受到样本量不同的影响。产妇患有抑郁症后会促进肾上腺素分泌,降低乳腺组织血流量。且 Fallon V 等<sup>[18]</sup>证实,抑郁情绪可促使内分泌神经系统合成抑乳因子,进而减小乳汁分泌量。产妇产后在各种激素的刺激下,生理会发生变化,乳房会因泌乳而发生不同程度的肿胀,主要与乳汁淤积或乳腺管堵塞相关,若其有明显的压痛、触痛,不仅会影响产妇心情,分泌抑乳因子,而且还会因淤积的乳汁滋生细菌,诱发炎症,降低乳汁质量<sup>[19]</sup>。临床宜根据上述因素制定适宜的健康宣教方式,以便提高母乳喂养认知度,根据产妇情况,尽量自然分娩,缩短开奶时间,增加24h挤奶次数,有规律按摩乳房,舒缓产妇抑郁情绪,并针对乳房胀痛,及时治疗和降低疼痛程度,以增加乳汁分泌量,提高母乳喂养率。本研究中的研究对象仅限于河北省邢台市第三医院特定期收治的205例产妇,并不能完全反映邢台地区产妇乳汁分泌量的全部独立影响因素,因而临床仍需进一步扩充样本量,纳入多中心研究样本,适当延长研究时间,以验证并补充本研究的缺陷。

综上所述,产妇产后72h乳汁分泌量缺乏的发生率较高,分娩方式、开奶时间、24h挤奶次数、抑郁、乳房按摩和乳房胀痛程度等指标是影响产妇乳汁分泌量的独立影响因素,临床宜针对上述因素制定切实可行并有针对性的干预措施,以增加乳汁分泌量,提高母乳喂养率。

### 参 考 文 献

[1] 金微娜,赵敏慧.母乳喂养社区支持体系的研究进展[J].中华护理杂志,2020,55(1):148-153.  
[2] Babic A, Sasamoto N, Rosner BA, et al. Association between breast-

feeding and ovarian cancer risk [J]. JAMA Oncol, 2020, 6(6):e200421.  
[3] Li Q, Tian J, Xu F, et al. Breastfeeding in China: a review of changes in the past decade [J]. Int J Environ Res Public Health, 2020, 17(21):8234.  
[4] Louis-Jacques AF, Stuebe AM. Enabling breastfeeding to support lifelong health for mother and child [J]. Obstet Gynecol Clin North Am, 2020, 47(3):363-381.  
[5] 幸伟杰,袁学雅,杨玉婵.胸背平衡松解术联合自拟增乳汤治疗产后乳汁淤积62例临床研究[J].江苏中医药,2020,52(9):63-65.  
[6] Qi X, Guo Y, Sun L. Effects of Kuntai capsule on breast pain and vaginal bleeding in postmenopausal women [J]. Pak J Pharm Sci, 2019, 32(5):2471-2476.  
[7] 刘怡,罗碧如.母婴分离产妇乳汁分泌量影响因素的调查研究[J].中国妇幼保健,2019,34(5):1142-1147.  
[8] Jokelainen J, Timonen M, Keinänen-Kiukaanniemi S, et al. Validation of the Zung self-rating depression scale (SDS) in older adults [J]. Scand J Prim Health Care, 2019, 37(3):353-357.  
[9] Johnsson A, Demmelmaier I, Sjövall K, et al. A single exercise session improves side-effects of chemotherapy in women with breast cancer: an observational study [J]. BMC Cancer, 2019, 19(1):1073.  
[10] 徐陈瑜,陈廷美,周乙华.母亲感染和母乳喂养[J].中华围产医学杂志,2019,22(7):436-440.  
[11] 朱毓,万宏伟,侯燕文,等.基于计划行为理论的护理干预在初产妇母乳喂养中的应用效果评价[J].中华现代护理杂志,2016,22(13):1782-1786.  
[12] 刘丽霞.临床护理路径配合中医对剖宫产产妇乳汁分泌及母乳喂养率的影响[J].检验医学与临床,2017,14(4):572-575.  
[13] 朱一民,刘坦,苏笑,等.产褥期妇女母乳分泌不足相关因素分析[J].中国生育健康杂志,2019,30(6):545-548.  
[14] 侯玉萍,刘梅.初产妇产后缺乳治疗的研究进展[J].医学综述,2020,26(8):1558-1562.  
[15] 刘怡,罗碧如.母婴分离产妇乳汁分泌量影响因素的调查研究[J].中国妇幼保健,2019,34(5):1142-1147.  
[16] Lussier MM, Tosi L, Brownell EA. Predictors of mother's own milk feeding at discharge in preterm infants [J]. Adv Neonatal Care, 2019, 19(6):468-473.  
[17] Fugate K, Hernandez I, Ashmeade T, et al. Improving human milk and breastfeeding practices in the NICU [J]. J Obstet Gynecol Neonatal Nurs, 2015, 44(3):426-438.  
[18] Fallon V, Groves R, Halford JC, et al. Postpartum anxiety and infant-feeding outcomes [J]. J Hum Lact, 2016, 32(4):740-758.  
[19] 徐碧红.中医综合治疗哺乳期急性乳腺炎早期30例的临床观察[J].中国中医急症,2018,27(9):1623-1625.

(收稿日期:2021-03-02)

# 性激素结合球蛋白与多囊卵巢综合征相关性的研究进展

张淼<sup>1</sup> 郑晶<sup>2△</sup>

1 山东中医药大学第一临床医学院中医妇科学专业 2019 级硕士研究生, 济南 250014

2 山东中医药大学附属烟台市中医医院妇产科, 山东 烟台 264000

**【摘要】** 多囊卵巢综合征(PCOS)是以月经紊乱、多毛、肥胖、不孕等为临床表现,并伴有高雄激素、高胰岛素及胰岛素抵抗(IR)等症状在内的生殖内分泌代谢疾病。性激素结合球蛋白(SHBG)是一种来源于肝脏的结合性激素的糖蛋白,其血清 SHBG 水平可预测患 PCOS 的风险,并参与到 PCOS 表型特征的发展,且能判定 PCOS 的治疗效果,因此在 PCOS 的发生发展及治疗中起着重要作用。本文对国内外 SHBG 与 PCOS 的研究进行总结,为 PCOS 的临床诊疗提供参考。

**【关键词】** 多囊卵巢综合征;性激素结合球蛋白;肥胖;胰岛素抵抗;研究进展

**【中图分类号】** R714

**【文献标识码】** A

## Research progress on the relationship between sex hormone-binding globulin and polycystic ovary syndrome

ZHANG Miao<sup>1</sup>, ZHENG Jing<sup>2△</sup>. 1. 2019 Master's Degree Student of Chinese Medicine Gynecology, the First Clinical Medical College of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250014, Shandong, China; 2. Yantai Hospital of Traditional Chinese Medicine Affiliated to Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Yantai 264000, Shandong, China

**【Abstract】** Polycystic ovary syndrome(PCOS) is a reproductive endocrine metabolic disease characterized by menstrual disorder, hairiness, obesity, infertility and acanthosis nigricans, accompanied by high androgen, high insulin and insulin resistance (IR). Sex hormone-binding globulin (SHBG) is a glycoprotein derived from the liver that binds to sex hormones. Serum SHBG level can predict the risk of PCOS, participate in the development of phenotypic characteristics of PCOS, and determine the therapeutic effect of PCOS. SHBG plays an important role in the occurrence, development and treatment of PCOS. This paper summarizes the research on SHBG and PCOS at home and abroad, so as to provide reference for the clinical diagnosis and treatment of PCOS.

**【Key words】** Polycystic ovary syndrome; Sex hormone-binding globulin; Obesity; Insulin resistance; Research progress

多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)是一种常见的妇科内分泌疾病,近年该病发病率呈上升趋势,对青春期和育龄期的女性健康产生了巨大的威胁<sup>[1]</sup>。有研究表明性激素结合球蛋白(sex hormone-binding globulin, SHBG)水平降低会促进 PCOS 的表型特征的发生和发展,SHBG 是由肝脏产生的能够特异性结合并转运性类固醇激素的一种糖蛋白,该糖蛋白能够调节血液中的性激素水平,SHBG 水平降低会增加雄激素的生物利用度,进而引发 PCOS 的表征,如肥胖、胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)、高雄激素血症(hyperandrogenism, HA)、代谢异常等<sup>[2]</sup>。也有研究表明,PCOS 的发生主要与 SHBG 基因多态性、遗传因素、精神心理因素及环境因素等相关<sup>[3]</sup>,但其具体发病原因尚不明确,本文就近几年 SHBG 与 PCOS 的研究进行总结和概述,为今后临床诊疗 PCOS 提供参考。

### 1 SHBG 基因多态性与 PCOS

PCOS 是一种多基因的遗传疾病,其中 SHBG 基因是 PCOS

的一个主要决定性因素,(TAAAA)<sub>n</sub>五核苷酸及某些单核苷酸多态性位点(SNP)的基因多态性通过影响血清中 SHBG 水平与 PCOS 的发生发展密切相关<sup>[4]</sup>。SHBG 基因启动因子(TA-AAA)<sub>n</sub>重复多态性被认为是 PCOS 的易感基因,其五核苷酸多态性位于基因上游启动子区的 ALU 序列内<sup>[5]</sup>,重复的次数影响 SHBG 启动因子的转录活性,从而致血清 SHBG 水平不同。Li Y 等<sup>[4]</sup>的荟萃分析包括 12 项研究,结果表明,8 个或更多(TA-AAA)<sub>n</sub>五核苷酸重复序列的 SHBG 多态性与患 PCOS 女性的血清 SHBG 浓度低相关,并指出 SHBG(TAAAA)<sub>n</sub>多态性有可能用于预测患 PCOS 的风险。但国内有研究发现(TAAAA)<sub>n</sub>重复多态及其分布与 PCOS 无明显相关,但(TAAAA)<sub>n</sub>多态 7/9 重复基因型与 PCOS 糖代谢异常发生、进展可能相关;9/9 基因型在 PCOS 患者 IR 组中高于胰岛素非抵抗组<sup>[6-7]</sup>。因此 SHBG 基因多态性与 PCOS 间的确切关系还有待进一步研究。

有研究表明,SHBG 单核苷酸多态性(SNP)位点中的 rs6259 和 rs727428 与 PCOS 有关。SNP 是单个核苷酸碱基改变而导致的核酸序列多态性。rs6259 单核苷酸多态性可以通过增加

△【通讯作者】郑晶, E-mail: zhengjing56@126.com

SHBG蛋白的半衰期并降低其清除率<sup>[8]</sup>,使SHBG总体浓度升高,从而减少患PCOS的风险。Liu Y等<sup>[8]</sup>选择SHBG基因的单核苷酸多态性位点rs6259作为研究对象,分析其与PCOS危险因素的相关性,结果表明与rs6259 GG载波相比,rs6259 GA + AA携带者中PCOS的发生率升高,这表明A等位基因是PCOS的危险因素。rs727428基因型与SHBG水平相关,可改变血清睾酮水平,并引发PCOS相关的HA<sup>[9]</sup>。Abu-Hijleh TM等<sup>[10]</sup>调查了242名PCOS女性和238名对照女性,用RT-PCR对其进行SHBG基因分型,研究结果发现,携带rs727428次要等位基因能够降低血清SHBG水平,增加患PCOS的风险。

## 2 SHBG与PCOS表型的相关性

### 2.1 SHBG与肥胖

肥胖是PCOS常见的特征之一,同时也是PCOS发生的重要因素之一。在我国,育龄期PCOS患者发生肥胖的概率约为50%<sup>[11]</sup>。肥胖会使PCOS患者的表征更加明显,肥胖的PCOS女性比正常体重的PCOS女性表现为更严重的HA和相关的临床特征。在PCOS患者中,SHBG水平较低的患者具有更高的体重指数(BMI)和腰围<sup>[12]</sup>。在肥胖与SHBG的关系的研究中,BMI被认为是循环SHBG浓度的主要决定因素。张红阳等<sup>[13]</sup>的研究结果显示,低SHBG组的BMI和腰臀比高于正常SHBG值组,且SHBG与BMI、腰臀比呈负相关。有研究表明,与体重正常的PCOS女性相比,肥胖的PCOS女性SHBG值较低,空腹血糖水平、胰岛素稳态模型、游离雄激素指数和总睾酮值较高<sup>[14]</sup>。Cho LW等<sup>[15]</sup>实验结果表明,肥胖的PCOS患者比非肥胖的具有更高的IR,这说明肥胖可能是引发PCOS患者IR的一个重要原因,这可能是由于肥胖的PCOS患者内脏中脂肪分泌的脂联素、肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、白介素-6等因子水平较高,进而促进了IR的发生,最终加重了病情<sup>[14]</sup>。

### 2.2 SHBG与代谢异常

2.2.1 SHBG与脂代谢异常 血脂异常是PCOS患者常见的代谢异常,以三酰甘油(TG)、低密度脂蛋白(LDL)水平升高,高密度脂蛋白(HDL)水平降低为主要表现,若PCOS患者伴有肥胖及高雄激素,其脂代谢异常更加明显<sup>[11]</sup>。近年来国外有研究发现,血清低水平SHBG的PCOS患者发生血脂异常的可能性更高,提示SHBG水平降低可能是PCOS患者发生血脂异常的重要原因之一<sup>[16]</sup>。王颖等<sup>[17]</sup>发现,PCOS患者血清SHBG水平与BMI、LDL、载脂蛋白B(ApoB)、ApoB/A1均呈负相关,与HDL、载脂蛋白A1(ApoA1)存在正相关,表明血清SHBG水平能很好地反映PCOS患者脂代谢的情况。也有研究报道,当血清SHBG < 36.430nmol/L,对PCOS患者血脂紊乱的临床诊断有提示意义<sup>[18]</sup>。国内有学者发现,PCOS伴IR患者中65%~81%存在血脂异常,并提出可能是SHBG水平降低,IR明显,致使血糖升高,抑制脂肪细胞内激素敏感性TG脂肪酶活性、胰岛素依赖性脂蛋白酯酶和LDL代谢作用,内源性TG合成增多,并影响载脂蛋白和脂蛋白向HDL转移,进而引起TG、LDL水平升高,HDL水平降低;SHBG水平降低还会增加肝脏脂肪酶活性,使HDL的清除率升高,进一步降低HDL水平<sup>[7,13]</sup>。

2.2.2 SHBG与糖代谢异常 据统计,PCOS女性较正常人群更易发生糖代谢异常,发生率约为24.5%,胰岛素抵抗在PCOS的代谢紊乱、无排卵中发挥着显著的作用,是PCOS患者发生糖代谢异常的主要原因<sup>[11]</sup>。IR是指胰岛素对葡萄糖的利用、摄

取能力下降,使靶细胞对正常胰岛素水平反应降低,具体表现为机体代偿性胰岛素分泌过多<sup>[19]</sup>。SHBG通过结合性激素类固醇蛋白,影响胰岛素受体的敏感性及游离胰岛素的结合状态,改变其生理活性的作用时间,从而促进PCOS患者病情的发展和进展<sup>[20]</sup>。郝晓园<sup>[21]</sup>在SHBG与育龄期PCOS患者糖代谢相关性的研究中发现,SHBG水平与IR呈负相关,指出血清中SHBG水平可作为PCOS合并糖代谢异常发生的一个预测性指标。Le S等<sup>[22]</sup>调查发现SHBG与多种循环代谢产物相关,并提出SHBG水平的下降能够预示IR的发展。Chen F等<sup>[23]</sup>的研究发现PCOS患者的SHBG与胰岛素稳态模型呈负相关,SHBG是胰岛素稳态模型的独立影响因素,可以用作PCOS患者(尤其是超重/肥胖患者)中IR的阳性预测指标。虽然已经证实SHBG水平与IR呈负相关,但关于SHBG与IR的作用机制尚不清楚。Feng C等<sup>[24]</sup>通过研究PI3K/AKT途径中的胎盘SHBG,以揭示将减少的SHBG与IR联系起来机制,研究表明低SHBG表达不仅参与局部IR的发展,而且可能在PI3K/AKT途径介导的全身性IR和妊娠糖尿病中起重要作用。Li MY等<sup>[25]</sup>提出单糖诱导的脂肪生成会降低肝脏的SHBG产生,将较低的SHBG水平与肝脂肪含量和肝脂肪变性联系在一起,肝脏中异位脂肪沉积会导致血脂异常和糖代谢异常。

### 2.3 SHBG与HA

HA是PCOS的一个重要的临床表现,70%~80%的PCOS患者都会出现不同程度的HA<sup>[19]</sup>。HA的临床表现为多毛、痤疮、毛孔粗大、皮肤油腻和脱发等<sup>[1]</sup>。雄激素过多还会通过影响卵巢颗粒细胞的功能和卵泡的发育导致PCOS患者不孕<sup>[19]</sup>。在临床实践中,SHBG是测定雄激素水平的有效辅助指标,研究表明血液里约65%的雄激素可与SHBG结合,所以测量血清中SHBG的水平可以确定血液中游离雌二醇和睾酮的水平。SHBG还可用来判断HA的严重程度和评估该病的治疗效果<sup>[2,26]</sup>。SHBG水平降低会使雄激素与SHBG结合减少从而增加雄激素的生物利用度和生物活性,恶化PCOS患者的HA。另外,研究表明雄激素会通过减少SHBG转录因子肝细胞核因子4 $\alpha$ 的水平,影响SHBG的转录活性与合成,降低血清SHBG浓度<sup>[27]</sup>。王文清等<sup>[28]</sup>探讨了雄激素、雄激素受体调节卵巢颗粒细胞中SHBG的表达机制,结果表明HA组中血清SHBG表达量低于对照组。杨艳婷等<sup>[29]</sup>研究表明,PCOS伴低SHBG患者的血清硫酸脱氢表雄酮及雄烯二酮水平显著高于PCOS伴正常SHBG患者,提示SHBG水平是判定PCOS患者HA严重程度的重要参数<sup>[26]</sup>。

## 3 SHBG在评价PCOS治疗效果中的意义

目前在临床上,对症治疗是PCOS的有效治疗手段,其中包含月经周期的恢复、抗HA的治疗、代谢紊乱的治疗、体重控制以及生活方式的改变。血清SHBG是评定PCOS治疗效果的有效生物标志物,也能预测不同药物对PCOS治疗的效果。Qu X等<sup>[2]</sup>指出,对患有PCOS的女性进行二甲双胍、肌醇和D-手性肌醇的治疗干预,能够修复和改善PCOS患者的卵巢功能和代谢功能,增加血清SHBG的水平。Amiri M等<sup>[30]</sup>在用复方口服避孕药对PCOS患者HA的临床和生化指标的影响的研究中发现,用药3~12个月,患者血清SHBG的水平有所增加,总睾酮、游离睾酮、雄烯二酮和硫酸脱氢表雄酮的水平降低。Deswal R等<sup>[31]</sup>的荟萃分析汇总了10项研究,比较了PCOS女性在各种

药物(二甲双胍、阿卡波糖、口服避孕药和亮丙瑞林)的治疗前和治疗后两个阶段的 SHBG 水平。治疗后,PCOS 患者的血清 SHBG 水平明显高于治疗前。Ottarsdottir K 等<sup>[32]</sup>研究提出,SHBG 的水平可预测 IR 的发展,通过检测 SHBG 可以间接反映机体 IR 程度。PCOS 患者经过胰岛素增敏剂治疗后 SHBG 明显提高,IR 得到改善,月经情况及排卵得到恢复<sup>[33]</sup>。因此,SHBG 在临床上可作为评价 PCOS 治疗疗效及预后的指标<sup>[34]</sup>。

#### 4 结语

SHBG 基因的多态性与患 PCOS 的风险相关;血清 SHBG 水平的下降被认为是异常代谢的重要标志之一,并且与 PCOS 患者的 IR、糖脂代谢异常有关;血清 SHBG 水平的下降也是 PCOS 患者 HA 的重要检测指标;在对 PCOS 进行诊断时,血清 SHBG 水平 < 37 nmol/L 对 PCOS 诊断灵敏度达 87.5%、特异度达 86.8%<sup>[23]</sup>。其次,血清 SHBG 水平还可作为评判不同治疗方式对 PCOS 的治疗效果的指标。虽然血清 SHBG 水平在对 PCOS 的早期诊断、筛查以及预后判断中都具有重要临床价值和指导意义,但目前有不少问题仍需进行进一步的研究,如 SHBG 与 IR 的相关机制、SHBG 基因多态性在不同种族 PCOS 患者间的差异。另外,还可对 SHBG 与 PCOS 患者远期并发症的关系进行研究。可见 SHBG 与 PCOS 的相关性是复杂的、多因素及双向的,未来还需作进一步的探讨。

#### 参 考 文 献

- [1] 乔杰,齐新宇,徐雅兰,等. 关注影响女性健康的重要生殖内分泌疾病多囊卵巢综合征[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2020,36(1):1-9.
- [2] Qu X, Donnelly R. Sex hormone-binding globulin (SHBG) as an early biomarker and therapeutic target in polycystic ovary syndrome[J]. *Int J Mol Sci*,2020,21(21):8191.
- [3] 何晓彤,孟祥雯,张雪娇,等. 多囊卵巢综合征病因与发病机制的研究进展[J]. 中国妇幼保健,2017,32(7):1588-1591.
- [4] Li Y, Fang L, Yan Y, et al. Association between human SHBG gene polymorphisms and risk of PCOS: a meta-analysis[J]. *Reprod Biomed Online*,2021,42(1):227-236.
- [5] 马丽娜,马红丽,高敬书,等. 多囊卵巢综合征的候选基因研究进展[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志,2021,40(2):153-156,162.
- [6] 孙静蕾,史惠蓉. 性激素结合球蛋白与多囊卵巢综合征的相关研究进展[J]. 中国计划生育和妇产科,2015,7(12):4-6,10.
- [7] 王君,刘月合,王春佟. 多囊卵巢综合征患者性激素结合球蛋白水平与糖脂代谢相关性[J]. 中国计划生育学杂志,2019,27(6):764-767.
- [8] Liu Y, Zhao XX, Hu XJ, et al. Effect of sex hormone-binding globulin polymorphisms on the outcome of in vitro fertilization-embryo transfer for polycystic ovary syndrome patients: A case-control study[J]. *J Cell Biochem*,2019,120(3):4675-4686.
- [9] Wickham EP, Ewens KG, Legro RS, et al. Polymorphisms in the SHBG gene influence serum SHBG levels in women with polycystic ovary syndrome[J]. *J Clin Endocrinol Metab*,2011,96(4):e719-e727.
- [10] Abu-Hijleh TM, Gammoh E, Al-Busaidi AS, et al. Common variants in the sex Hormone-Binding globulin (SHBG) gene influence SHBG levels in women with polycystic ovary syndrome[J]. *Ann Nutr Metab*,2016,68(1):66-74.
- [11] 袁莹莹,赵君利. 多囊卵巢综合征流行病学特点[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2019,35(3):261-264.
- [12] Luo X, Yang XM, Cai WY, et al. Decreased sex hormone-binding globulin indicated worse biometric, lipid, liver, and renal function parameters in women with polycystic ovary syndrome[J]. *Int J Endocrinol*,2020,6:7580218.
- [13] 张红阳,侯丽辉. 痰湿型多囊卵巢综合征性激素结合球蛋白的相关性研究[J]. 长春中医药大学学报,2020,36(1):91-94.
- [14] 冯丽萍. 性激素结合球蛋白与多囊卵巢综合征及其并发症关系的研究进展[J]. 宁夏医科大学学报,2019,41(10):1075-1078.
- [15] Cho LW, Sathyapalan T, Kilpatrick ES, et al. Androsterone glucuronide to dehydroepiandrosterone sulphate ratio is discriminatory for obese Caucasian women with polycystic ovary syndrome[J]. *BMC Endocr Disord*,2017,17(1):26.
- [16] Moran LJ, Munda PA, Teede HJ, et al. The association of the lipidomic profile with features of polycystic ovary syndrome[J]. *J Mol Endocrinol*,2017,59(1):93-104.
- [17] 王颖,匡洪影,杨艳婷,等. 性激素结合球蛋白与多囊卵巢综合征患者代谢综合征的相关性研究[J]. 医学研究杂志,2017,46(4):40-44.
- [18] 张晓冬,王鑫,赵丽娟,等. 多囊卵巢综合征患者性激素结合球蛋白的诊断价值[J]. 检验医学与临床,2021,18(12):1665-1669.
- [19] Zeng X, Xie YJ, Liu YT, et al. Polycystic ovarian syndrome: correlation between hyperandrogenism, insulin resistance and obesity[J]. *Clin Chim Acta*,2020,502:214-221.
- [20] 刘婕,袁园,张文博,等. 血清抵抗素、AMH、SHBG 与 PCOS 患者胰岛素抵抗的关系[J]. 实验与检验医学,2020,38(3):502-503,515.
- [21] 郝晓园. 性激素结合球蛋白在育龄期多囊卵巢综合征合并糖代谢异常患者血清中的表达及检测价值[J]. 现代中西医结合杂志,2017,26(2):172-174.
- [22] Le S, Xu L, Schumann M, et al. Does sex hormone-binding globulin cause insulin resistance during pubertal growth? [J]. *Endocr Connect*,2019,8(5):510-517.
- [23] Chen F, Liao Y, Chen M, et al. Evaluation of the efficacy of sex hormone-binding globulin in insulin resistance assessment based on HOMA-IR in patients with PCOS [J]. *Reprod Sci*,2021,28(9):2504-2513.
- [24] Feng C, Jin Z, Chi X, et al. SHBG expression is correlated with PI3K/AKT pathway activity in a cellular model of human insulin resistance [J]. *Gynecol Endocrinol*,2018,34(7):567-573.
- [25] Li MY, Rawal S, Hinkle SN, et al. Sex Hormone-binding globulin, cardiometabolic biomarkers, and gestational diabetes: a longitudinal study and meta-analysis[J]. *Matern Fetal Med*,2020,2(1):2-9.
- [26] Zhu JL, Chen Z, Feng WJ, et al. Sex hormone-binding globulin and polycystic ovary syndrome[J]. *Clin Chim Acta*,2019,499:142-148.
- [27] 冯丽萍. 多囊卵巢综合征(痰湿证)患者性激素结合球蛋白水平与糖脂代谢的相关性分析[D]. 哈尔滨:黑龙江中医药大学,2017.
- [28] 王文清,王道娟,王勇. 雄激素对卵巢颗粒细胞性激素结合球蛋白表达的调节[J]. 医学研究生学报,2017,30(5):453-458.
- [29] 杨艳婷,侯丽辉,孙森,等. 不同证型多囊卵巢综合征伴低水平性激素结合球蛋白患者的临床特征研究[J]. 现代中西医结合杂志,2020,29(26):2855-2860.
- [30] Amiri M, Kabir A, Nahidi F, et al. Effects of combined oral contraceptives on the clinical and biochemical parameters of hyperandrogenism in patients with polycystic ovary syndrome: a systematic review and meta-analysis [J]. *Eur J Contracept Reprod Health Care*,2018,23(1):64-77.

[31] Deswal R, Yadav A, Dang AS. Sex hormone binding globulin-an important biomarker for predicting PCOS risk; a systematic review and meta-analysis[J]. Syst Biol Reprod Med, 2018, 64(1):12-24.

[32] Ottarsdottir K, Hellgren M, Bock D, et al. Longitudinal associations between sex hormone-binding globulin and insulin resistance[J]. Endocrine Connect, 2020, 9(5):418-425.

[33] Xing C, Li C, He B. Insulin sensitizers for improving the endocrine

and metabolic profile in overweight women with PCOS [J]. Clin Endocrinol Metab, 2020, 105(9):2950-2963.

[34] Song SY, Yang JB, Song MS, et al. Effect of pretreatment with combined oral contraceptives on outcomes of assisted reproductive technology for women with polycystic ovary syndrome; a meta-analysis [J]. Arch Gynecol Obstet, 2019, 300(3):737-750.

(收稿日期:2021-06-10)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2021.11.023

· 妇科与生殖医学 ·

## 初产妇产后发生性功能障碍的影响因素及其列线图风险模型的构建

赵园园<sup>△</sup> 雷刘燕 张恩悦

丽水市中心医院妇产科,浙江 丽水 323000

**【摘要】** 目的 观察初产妇产后性功能障碍(PFSD)的影响因素,并构建列线图风险模型。方法 选取2020年1月至2021年1月在丽水市中心医院分娩的99例初产妇作为研究对象。收集产妇资料,根据产妇产后8周PFSD发生情况,将产妇分为PFSD组( $n=63$ )及未发生PFSD组( $n=36$ ),采用Logistic回归分析检验初产妇PFSD发生的危险因素,探讨列线图风险模型对初产妇PFSD发生风险的预测价值。结果 99例初产妇中,有63例发生PFSD,有36例未发生PFSD;初步比较PFSD组与未发生PFSD组基线资料后,经Logistic回归分析结果显示,年龄高、阴道分娩、母乳喂养、配偶不参与家务、产后<6周开始性生活、合并产后抑郁症、催乳激素(PRL)水平高等是产后PFSD发生的风险因子( $OR > 1, P < 0.05$ );使用Bootstrap内部验证法对PFSD发生的列线图风险模型进行验证,校准曲线几乎和 $Y=X$ 直线重合,模型校准度良好;并对列线图风险模型进行验证,绘制受试者工作特征(ROC)曲线发现,列线图风险模型预测初产妇PFSD发生风险的曲线下面积(AUC)  $> 0.80$ ,有一定预测价值。结论 初产妇发生PFSD的风险较高,与多项因素密切相关,构建列线图风险模型具有良好的区分度和精准度,并有较好的预测效能。

**【关键词】** 性功能障碍;初产妇;年龄;喂养;抑郁症;催乳激素

**【中图分类号】** R714

**【文献标识码】** A

**Influencing factors of postpartum female sexual dysfunction in primiparas and construction of its nomogram risk model** ZHAO Yuanyuan<sup>△</sup>, LEI Liuyan, ZHANG Enyue. Department of Obstetrics and Gynecology, Lishui Central Hospital, Lishui 323000, Zhejiang, China

**【Abstract】 Objective** To observe the influencing factors of postpartum female sexual dysfunction (PFSD) in primiparas, and construct its nomogram risk model. **Methods** 99 primiparas who gave birth in Lishui Central Hospital from January 2020 to January 2021 were selected as the research objects. Puerpera data were collected and divided into PFSD group ( $n=63$ ) and non-PFSD group ( $n=36$ ) according to the incidence of PFSD at 8 weeks postpartum. Logistic regression analysis was used to examine the risk factors of PFSD in primiparas, and to explore the predictive value of the risk model for the incidence of PFSD in primiparas. **Results** Among 99 primiparas, 63 had PFSD and 36 did not. After a preliminary comparison of the baseline data between the PFSD group and the non-PFSD group, Logistic regression analysis showed that high age, vaginal delivery, breastfeeding, spouse's non-involvement in housework, sexual intercourse < 6 weeks after delivery, combined with postpartum depression, and high level of prolactin hormone (PRL) were the risk factors for postpartum PFSD ( $OR > 1, P < 0.05$ ); Bootstrap internal verification method was used to verify the nomogram risk model of PFSD. The calibration curve almost coincided with the  $Y=X$  line, and the calibration degree of the model was good. The area under the curve (AUC) for predicting the risk of PFSD in primiparas was more than 0.80, which had certain predictive value. **Conclusions**

<sup>△</sup>【通讯作者】赵园园, E-mail: 602649208@qq.com

The risk of PFSD in primiparas is high, which is closely related to many factors, the nomogram risk model has good discrimination and accuracy, and has good prediction performance.

**【Key words】** Sexual dysfunction; Primipara; Age; Feed; Depression; Prolactin

分娩是导致女性性功能障碍的主要因素,产后女性功能障碍(postartum female sexual dysfunction, PFSD)发生率高,多表现为性高潮障碍、性交疼痛、性欲较低等,使女性不能参与所期望的性行为<sup>[1]</sup>。有研究指出,女性产后性生活恢复时间最早为6~7周,而PFSD患者性生活恢复时间为1年或以上,严重影响女性心理健康<sup>[2]</sup>。目前,有关PFSD发生的危险因素尚未明确,有报道指出,PFSD的发生可能与产妇产前情况及产后生活状态有关,但临床尚难以依据上述研究制定PFSD的有效预防措施<sup>[3]</sup>。针对此情况,分析PFSD的影响因素,并制定针对性措施尤为必要。基于此,本研究进一步观察初产妇PFSD的影响因素,并构建列线图风险模型。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选取2020年1月至2021年1月在丽水市中心医院分娩的99例初产妇作为研究对象。年龄范围20~36岁,年龄(28.38±5.27)岁;产前体重指数(BMI)范围17~21kg/m<sup>2</sup>,产前BMI(19.74±1.15)kg/m<sup>2</sup>;受教育程度:小学及以下9例,初中及高中33例,大学及以上57例。纳入标准:①孕前性功能正常;②均为单胎妊娠;③均为足月分娩;④新生儿健康状态良好;⑤产妇均有配偶;⑥围产期临床资料完整。排除标准:①因躯体疾病而导致的PFSD;②生殖器官畸形的产妇;③研究期间再次妊娠的产妇。本研究已获患者及家属签署知情同意书,并获丽水市中心医院伦理委员会批准。

### 1.2 研究方法

1.2.1 收集资料 记录产妇年龄、产前BMI、分娩孕周、分娩方式(剖宫产分娩、阴道分娩)、喂养方式(母乳喂养、人工喂养)、配偶是否参与家务、夫妻关系(良好和不良,以产妇及配偶主观评价为准)、婆媳关系(良好和不良,以产妇及婆婆主观评价为准)、吸烟史、饮酒史、家庭人均月收入(<3 000元、3 000~8 000元、>8 000元)、产后开始性生活时间(<6周、≥6周)、合并产后抑郁情况、性激素水平。产后抑郁评估:采用抑郁自评量表(SDS)<sup>[4]</sup>评估产妇抑郁情况,总分为20~80分,评分>53分判定为抑郁。性激素水平:于产后6周,抽取产妇空腹静脉血3mL,以3 000r/min的速度离心10min,取血清,采用全自动免疫分析仪(罗氏诊断产品有限公司Cobase601型)检测卵泡生成激素(FSH)、催乳激素(PRL)、黄体生成激素(LH)水平。

1.2.2 PFSD评价 于产后8周,采用中文版性功能量表(FSFI)<sup>[5]</sup>评估,共包括19个条目,总分为2~36分,评分<26分代表存在PFSD。根据产妇PFSD发生情况,将产妇分为PFSD组及未发生PFSD组,采用Logistic回归分析检验初产妇PFSD发生的危险因素,应用R语言建立预测初产妇PFSD的列线图风险模型,采用Bootstrap法进行模型验证,探讨列线图风险模型对初产妇PFSD发生风险的预测价值。

### 1.3 统计学处理

采用SPSS 24.0软件对相关数据进行统计分析。计量资料均经Shapiro-Wilk正态性检验,符合正态分布的以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示,采用t检验;计数资料采用 $\chi^2$ 检验,以频数(百分

数)[n(%)]表示;若期望值<5,采用连续校正 $\chi^2$ 检验;采用Logistic回归分析检验初产妇PFSD发生的影响因素;应用R(R4.1.0)软件包及rms程序包,建立预测初产妇PFSD的列线图风险模型;应用caret程序包进行Bootstrap法做内部验证,行模型验证;绘制受试者工作特征(ROC)曲线,得到曲线下面积(AUC),检验列线图风险模型对初产妇PFSD发生风险的预测效能,AUC<0.50表示无预测效能,0.50≤AUC<0.70表示预测效能较低,0.70≤AUC<0.90表示预测效能中等,AUC≥0.90表示预测效能高;P<0.05表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 PFSD发生情况

99例初产妇中,有63例(63.64%)发生PFSD(PFSD组),有36例(36.36%)未发生PFSD(未发生PFSD组)。

### 2.2 两组基线资料比较

PFSD组年龄、PRL水平高于未发生PFSD组,阴道分娩、母乳喂养、配偶不参与家务、产后开始性生活时间<6周、合并产后抑郁症占比高于未发生PFSD组,差异具有统计学意义(P<0.05);两组产前BMI、受教育程度、分娩孕周、夫妻关系、婆媳关系、吸烟史、饮酒史、家庭人均月收入、FSH及LH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 两组基线资料比较[ $\bar{x} \pm s/n(\%)$ ]

项目	PFSD组 (n=63)	未发生 PFSD组 (n=36)	t/ $\chi^2$ 值	P值
年龄(岁)	30.51±4.82	24.67±3.76	6.258	<0.001
产前BMI(kg/m <sup>2</sup> )	19.85±1.04	19.55±1.32	1.250	0.214
分娩孕周(周)	38.75±0.97	38.97±0.61	1.384	0.170
分娩方式			12.958	<0.001
剖宫产分娩	17(26.98)	23(63.89)		
阴道分娩	46(73.02)	13(36.11)		
喂养方式			5.593	0.018
母乳喂养	40(63.49)	14(38.89)		
人工喂养	23(36.51)	22(61.11)		
配偶是否参与家务			5.756	0.016
是	28(44.44)	25(69.44)		
否	35(55.56)	11(30.56)		
夫妻关系			0.253	0.615
良好	50(79.37)	27(75.00)		
不良	13(20.63)	9(25.00)		
婆媳关系			0.122	0.726
良好	39(61.90)	21(58.33)		
不良	24(38.10)	15(41.67)		
吸烟史			0.011	0.918
有	10(15.87)	6(16.67)		
无	53(84.13)	30(83.33)		

表 1 (续)

项目	PFSD 组 (n = 63)	未发生 PFSD 组 (n = 36)	$t/\chi^2$ 值	P 值
饮酒史			0.208	0.648
有	32(50.79)	20(55.56)		
无	31(49.21)	16(44.44)		
家庭人均月收入(元)			1.220	0.543
<3 000	5(7.94)	1(2.78)		
3 000 ~ 8 000	34(53.97)	20(55.56)		
>8 000	24(38.10)	15(41.67)		
产后开始性生活时间(周)			7.130	0.008
<6	35(55.56)	10(27.78)		
≥6	28(44.44)	26(72.22)		
产后抑郁症			3.986	0.046
合并	12(19.05)	1(2.78)		
未合并	51(80.95)	35(97.22)		
FSH(IU/L)	11.95 ± 1.64	12.06 ± 1.71	0.316	0.753
PRL(μg/L)	12.41 ± 2.68	10.57 ± 1.13	3.918	<0.001
LH(IU/L)	27.75 ± 2.81	28.26 ± 2.69	0.882	0.380

表 2 回归分析检验 PFSD 发生的影响因素

因素	B	SE	Wald	P 值	OR	95% CI
年龄	0.269	0.062	18.606	<0.001	1.308	1.158 ~ 1.478
分娩方式	1.566	0.448	12.203	<0.001	4.787	1.988 ~ 11.526
喂养方式	1.005	0.431	5.453	0.020	2.733	1.175 ~ 6.355
配偶是否参与家务	1.044	0.442	5.585	0.018	2.841	1.195 ~ 6.753
产后开始性生活时间	1.179	0.450	6.852	0.009	3.250	1.345 ~ 7.855
产后抑郁症	2.108	1.064	3.929	0.047	8.235	1.024 ~ 66.241
PRL	0.421	0.125	11.336	0.001	1.523	1.192 ~ 1.946

### 3 讨论

初产妇因初次分娩,缺乏经验,机体激素水平及身体状况变化需要一定时间进行适应,在产后性生活中极易出现 PFSD<sup>[6]</sup>。研究指出,PFSD 受多种因素影响,需从社会和生物等多个角度阐明因素,决定了治疗方案的多学科性,治疗存在一定难度,对 PFSD 进行及早预防有重要意义<sup>[7]</sup>。

黄佳鸥<sup>[8]</sup> 研究结果显示,初产妇 PFSD 发生率达 73.1%。本研究结果显示,99 例初产妇 PFSD 发生率为 63.64%。证实初产妇 PFSD 发生风险高。而 PFSD 可危害女性心理健康,影响家庭稳定,应引起临床重视。经 Logistic 回归分析结果显示,年龄高、阴道分娩、母乳喂养、配偶不参与家务、产后 <6 周开始性生活、合并产后抑郁症、PRL 水平高是产后 PFSD 发生的风险因子。对各项风险因子进行分析:①年龄:随着女性年龄的增长,其体内雌激素水平降低,阴道无法分泌充足黏液,易出现阴道疼痛及干涩,性欲逐渐减弱<sup>[9]</sup>;此外,随着年龄增长,女性产后盆底肌肉组织恢复较慢,可引起性生活不适,造成 PFSD<sup>[10]</sup>。②分娩方式:阴道分娩的产妇经产道娩出胎儿时,易发生盆底肌肉组织裂伤,产后盆底组织松弛或损伤,难以在短时间内恢复,对产妇心理状态有持续影响,可影响性生活顺利进行,易发生 PFSD<sup>[11]</sup>;此外,部分阴道分娩产妇因胎儿娩出难度较大,还需进行会阴侧切,导致盆底组织损伤或松弛加重,产后所需恢复时间进一步延长,增加 PFSD 发生风险<sup>[12]</sup>。③喂养方式与 PRL 关系:母乳喂养时,婴儿吸吮乳头,可促进产妇体内 PRL 升高,

### 2.3 Logistic 回归分析检验 PFSD 发生的影响因素

将年龄、分娩方式、喂养方式、配偶是否参与家务、产后开始性生活时间、产后抑郁症、PRL 纳入作为自变量,将产后 PFSD 发生情况作为因变量(1 = 发生 PFSD, 0 = 未发生 PFSD);经 Logistic 回归分析结果显示,年龄高、阴道分娩、母乳喂养、配偶不参与家务、产后 <6 周开始性生活、合并产后抑郁症、PRL 水平高是产后 PFSD 发生的风险因子( $OR > 1, P < 0.05$ )。具体结果详见表 2。

### 2.4 构建 PFSD 发生的列线图风险模型

基于年龄、分娩方式、喂养方式、配偶是否参与家务、产后开始性生活时间、产后抑郁症、PRL,建立 PFSD 发生的列线图风险模型。同时使用 Bootstrap 内部验证法对 PFSD 发生的列线图风险模型进行验证,校准曲线几乎和  $Y = X$  直线重合,模型校准度良好。并对列线图风险模型进行验证,绘制 ROC 曲线发现,列线图风险模型预测初产妇 PFSD 发生风险的 AUC 为 0.882 > 0.80,有一定预测价值,对应的 AUC 的 95% CI、P 值、特异度、灵敏度、约登指数分别为 0.801 ~ 0.962、< 0.001、0.806、0.921、0.727。

而 PRL 可反作用于下丘脑-垂体,抑制雌激素分泌,进而导致阴道分泌黏液减少,引起阴道干涩、性交不适,诱发 PFSD<sup>[13]</sup>;此外,因婴儿夜间需要喂养,行母乳喂养的产妇,常需要夜间哺乳,易引起孕妇生活方式改变,性生活不规律,加重疲劳,进一步增加 PFSD 发生风险<sup>[14]</sup>。④配偶是否参与家务:若配偶不参与家务,产妇产后需负担孩子的照顾工作,还需操持家务,劳动量大,可加重产妇疲劳,易引发产妇负面情绪及生理反应,进而诱发 PFSD<sup>[15]</sup>。⑤产后开始性生活时间:初产妇产后盆底组织、阴道需接受一段时间的调养修复,若较早进行性生活,易出现性器官疼痛、劳累等感受,易造成 PFSD<sup>[16]</sup>。⑥产后抑郁症:产后抑郁症是产褥期常见精神疾病,因生活压力、社会角色转变等因素的影响,产后抑郁症发生风险高,发病高峰期在产后 3 个月<sup>[17]</sup>;产妇发病后,表现为失落、心情压抑、悲伤易怒、烦躁等,产妇可伴有思维和行为改变,病情严重者,还可出现妄想,有伤人或自伤倾向,易发生产后 PFSD<sup>[18]</sup>。

本研究结果显示,列线图风险模型用于预测 PFSD 发生有良好的区分度和精准度。临床可根据风险模型检测结果,指导高危初产妇于产前或产后进行合理盆底功能锻炼,并鼓励产妇配偶参与家务,并为产妇提供心理支持,以预防 PFSD 发生。而因本研究未能完善纳入产妇各项性激素水平,结论尚有局限,应增加纳入多项指标,进一步分析初产妇发生 PFSD 的影响因素,完善列线图风险模型,完善相关预防措施。

综上所述,初产妇发生 PFSD 的风险较高,与多项因素密切



相关,构建列线图风险模型具有良好的区分度和精准度,并有一定的预测效能,利于为预测 PFSD 提供可行手段。

### 参 考 文 献

- [1] Clayton AH, Juarez EMV. Female sexual dysfunction[J]. Med Clin North Am, 2019, 103(4): 681-698.
- [2] Banaei M, Alidost F, Ghasemi E, et al. A comparison of sexual function in primiparous and multiparous women[J]. J Obstet Gynaecol, 2020, 40(3): 411-418.
- [3] O'Malley D, Higgins A, Begley C, et al. Prevalence of and risk factors associated with sexual health issues in primiparous women at 6 and 12 months postpartum; a longitudinal prospective cohort study (the MAMMI study)[J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2018, 18(1): 196.
- [4] Dunstan DA, Scott N. Clarification of the cut-off score for Zung's self-rating depression scale[J]. BMC Psychiatry, 2019, 19(1): 177.
- [5] Hevesi K, Meszaros V, Kovi Z, et al. Different characteristics of the female sexual function index in a sample of sexually active and inactive women[J]. J Sex Med, 2017, 14(9): 1133-1141.
- [6] Thomas HN, Neal-Perry GS, Hess R. Female sexual function at midlife and beyond[J]. Obstet Gynecol Clin North Am, 2018, 45(4): 709-722.
- [7] 朱兰, 姜文佳. 重视女性性功能障碍疾病[J]. 实用妇产科杂志, 2018, 34(6): 401-402.
- [8] 黄佳鸥. 初产妇产后性功能障碍发生状况及相关因素调查分析[J]. 中国药物与临床, 2019, 19(24): 4265-4267.
- [9] 魏颖, 毛宝宏, 王剑, 等. 应用分类树模型分析女性性功能障碍的

影响因素[J]. 中国性科学, 2019, 28(12): 83-89.

- [10] Adebuseye LA, Ogunbode O, Owonokoko KM, et al. Factors associated with sexual dysfunction among female patients in a nigerian ambulatory primary care setting[J]. Ann Ib Postgrad Med, 2020, 18(1): 9-17.
- [11] Quoc HNV, An LSP, Le SP, et al. Pelvic floor and sexual dysfunction after vaginal birth with episiotomy in vietnamese women[J]. Sex Med, 2019, 7(4): 514-521.
- [12] 吴珊, 陈晓辉. 会阴侧切对初产妇产后盆底肌功能和性功能影响的随访观察[J]. 中国性科学, 2018, 27(8): 96-99.
- [13] Szollosi K, Szabo L. The association between infant feeding methods and female sexual dysfunctions[J]. Breastfeed Med, 2021, 16(1): 93-99.
- [14] 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.
- [15] 王玉, 刘朝晖. 美国妇产科医师学会关于女性性功能障碍临床管理指南的解读[J]. 现代妇产科进展, 2020, 29(12): 942-946.
- [16] 蓝湘鑫, 张远丽, 李霞, 等. 美国妇产科医师协会《女性性功能障碍管理指南》解读[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2020, 36(7): 633-636.
- [17] 侯惠娟, 邹红霞. 陕西地区女性产后抑郁症流行病学调查及相关因素分析[J]. 解放军预防医学杂志, 2018, 36(10): 1344-1346.
- [18] 顾凤华, 张文跃, 宋义勇, 等. 安非他酮与选择性 5-羟色胺再摄取抑制剂对首发女性抑郁症患者性功能的影响[J]. 临床精神医学杂志, 2019, 29(3): 201-203.

(收稿日期: 2021-08-03)

DOI: 10.3969/j.issn.1672-1993.2021.11.024

· 妇科与生殖医学 ·

## 子宫内膜异位症不孕女性患者夫精人工授精助孕后发生自发性早产的相关因素及预测模型构建

叶林<sup>△</sup> 王德珠 朱霜 陈政红 陈万美

海南省妇女儿童医学中心产科, 海口 570206

**【摘要】** 目的 分析子宫内膜异位症(EMS)不孕女性患者夫精人工授精(AIH)助孕后发生自发性早产(SPB)的相关因素,并构建 SPB 预测模型,评估其效能。**方法** 选取 2019 年 4 月至 2020 年 4 月海南省妇女儿童医学中心收治的 165 例 EMS 不孕女性患者作为研究对象。记录患者基线资料,均行 AIH 助孕,统计 SPB 发生情况并分为 SPB 组和非 SPB 组,比较两组基线资料,构建 SPB 预测模型。**结果** 本研究内 165 例 EMS 不孕女性患者完成 AIH 助孕后,成功妊娠,32 例发生 SPB,发生率为 19.39%; Logistic 回归分析结果显示,孕前体重指数(BMI)高、多胎妊娠、孕 28 周宫缩频率高、AIH 前心理应激生活事件量表(LES)评分高是 EMS 不孕女性患者 AIH 助孕后发生 SPB 的风险因子( $OR > 1, P < 0.05$ ); 男方精子正常形态率(NSMR)高、孕 28 周宫颈长度长是 EMS 不孕女性患者 AIH 助孕后发生 SPB 的保护因素( $OR < 1, P < 0.05$ ); 拟合方程式为:  $SPB = 1.737 \times \text{孕前 BMI} - 0.032 \times \text{NSMR} + 1.027 \times \text{多胎妊娠}(\text{否} = 0, \text{是} = 1) - 0.281 \times \text{孕 28 周宫颈长度} + 1.022 \times \text{孕 28 周宫缩频率} + 0.185 \times \text{AIH 前心理应激}$ ; 绘制受试者工作特征(ROC)曲线发现, SPB 预测模型预测 EMS 不孕女性患者 AIH 助孕后发生 SPB 的 AUC 为 0.871, 有一定预测价值; SPB 预测模型经 Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验  $P > 0.05$ , 模型矫正能力良好, 拟合满意。**结论** EMS 不孕女性患者 AIH 助孕后发生 SPB 的相关因素包括孕前 BMI、是否多胎妊娠、孕 28 周宫缩频率、AIH 前 LES 评分、NSMR、孕 28 周宫颈长

<sup>△</sup>【通讯作者】叶林, E-mail: yl13198955799@163.com

度;建立 SPB 预测模型,对预测 EMS 不孕女性患者完成 AIH 助孕后 SPB 有一定效能。

【关键词】 子宫内膜异位症;夫精人工授精;自发性早产

【中图分类号】 R714

【文献标识码】 A

**Related factors and prediction model of spontaneous preterm birth after artificial insemination by husband in infertile women with endometriosis** YE Lin<sup>△</sup>, WANG Dezh, ZHU Shuang, CHEN Zhenghong, CHEN Wanmei. Department of Obstetrics, Hainan Women and Children Medical Center, Haikou 570206, Hainan, China

【Abstract】 **Objective** To analyze the related factors of spontaneous preterm birth (SPB) after artificial insemination by husband (AIH) in infertile women with endometriosis (EMS), and construct a SPB prediction model to evaluate its efficacy. **Methods** 165 infertile women with EMS treated in Hainan Women and Children Medical Center from April 2019 to April 2020 were selected as the research subjects. All cases underwent AIH assisted pregnancy, and were divided into SPB group and non-SPB group by whether the occurrence of SPB. The baseline data of patients were recorded and compared between the two groups to construct the SPB prediction model. **Results** Among 165 infertile women with EMS who underwent AIH, 32 cases developed SPB, with an incidence of 19.39%. Logistic regression analysis showed that high prepregnancy body mass index (BMI), multiple pregnancy, high frequency of contractions at 28 weeks of gestation, and high pre-AIH stress life events scale (LES) score were the risk factors for SPB in EMS infertile women after AIH ( $OR > 1, P < 0.05$ ). The higher NSMR of male sperm and the longer length of cervix at 28 weeks of gestation were the protective factors for SPB after AIH ( $OR < 1, P < 0.05$ ). The fitting equation was as follows:  $SPB = 1.737 \times \text{pre-pregnancy BMI} - 0.032 \times \text{NSMR} + 1.027 \times \text{multiple pregnancy (no = 0, yes = 1)} - 0.281 \times \text{cervical length at 28 weeks of pregnancy} + 1.022 \times \text{uterine contraction frequency at 28 weeks of pregnancy} + 0.185 \times \text{pre-AIH psychological stress}$ ; Receiver operating characteristic (ROC) curve was plotted. The AUC of SPB prediction model for infertile women with EMS after AIH pregnancy was 0.871, which had certain predictive value. According to Hosmer-Lemeshow goodness of fit test, the SPB prediction model showed good correction ability and satisfactory fitting,  $P > 0.05$ . **Conclusions** The related factors of SPB in infertile women with EMS after AIH included pre-pregnancy BMI, multiple pregnancy, frequency of contractions at 28 weeks of gestation, LES score before AIH, NSMR and cervical length at 28 weeks of gestation. The establishment of SPB prediction model has certain efficacy in predicting SPB in infertile women with EMS after AIH assisted pregnancy.

【Key words】 Endometriosis; Artificial insemination by husband; Spontaneous preterm birth

子宫内膜异位症(endometriosis,EMS)患者合并不孕的风险较高,部分有生育需求的女性患者可通过辅助生殖技术受孕。其中,夫精人工授精(artificial insemination by husband,AIH)是常见方式,已得到广泛的应用<sup>[1]</sup>。虽然 AIH 采取体内受精的方法,但是,EMS 经治疗后仍存在早产的情况<sup>[2]</sup>。研究指出,除了受妊娠期并发症的影响造成治疗性早产外,AIH 助孕后自发性早产(spontaneous preterm birth,SPB)的发生风险也较高,可影响新生儿各器官发育,造成机体耐受力不足,可能引起一系列疾病<sup>[3]</sup>。而影响采用辅助生殖技术助孕的女性患者的孕后早产相关因素较多,包括多胎、胎盘前置等<sup>[4]</sup>。单独某个因素易受多方面影响,而预测模型能全面分析患者的基线资料,提升预测的准确性。基于此,本研究尝试构建 SPB 预测模型,为后续 EMS 不孕女性患者 AIH 助孕后 SPB 的预防提供参考。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选取 2019 年 4 月至 2020 年 4 月海南省妇女儿童医学中心收治的 165 例 EMS 不孕女性患者作为研究对象。纳入标准:①符合《子宫内膜异位症的诊治指南》<sup>[5]</sup>中 EMS 诊断标准;②符合《妇产科学(第 8 版)》<sup>[6]</sup>不孕症诊断标准;③遗传学筛查正常;④AIH 助孕成功。排除标准:①医源性早产;②产科并发症;③流产、早产史;④合并恶性肿瘤;⑤合并子宫腺肌病、子宫肌瘤等;⑥心脑血管疾病;⑦急性、慢性感染疾病;⑧巨大创伤事件。

本研究已经海南省妇女儿童医学中心医学伦理委员会审核批准,患者与家属均知情且自愿签署知情同意书。

### 1.2 研究方法

1.2.1 基线资料收集 ①收集男方及女方的年龄、孕前体重指数(BMI)、不孕年限、孕史、产史、多胎妊娠资料。②AIH 前 2~7d 禁欲,收集男方精液于取精杯中,参照《人类精液及精子-宫颈粘液相互作用实验室检验手册》<sup>[7]</sup>方法,使用计算机辅助分析获得男方精液量、男方精子正常形态率(NSMR)。③孕 28 周时,使用彩色多普勒超声仪(荷兰 Philips 公司)测定宫颈长度、宫颈管宽度、宫缩频率。④AIH 前 1 周,采用心理应激生活事件量表(LES)<sup>[8]</sup>评估心理应激,各生活事件对受测者的影响分为 5 级,记 0~4 分;参照抑郁自评量表(SDS)与焦虑自评量表(SAS)<sup>[9]</sup>评估心理状况,均采用 4 级评分,各 20 个条目,标准分的分界值分别为 50 分、53 分。

1.2.2 AIH 助孕 参考《妇产科学(第 8 版)》实施 AIH 助孕。B 超监测卵泡发育,根据卵泡发育情况使用促排卵药物。当优势卵泡成熟后,在排卵前 48h 到排卵后 12h 内,对丈夫进行精液采集和洗精处理。精子通过软管送入女方的宫腔内,超声确认卵已排出后,进行口服黄体酮或达芙通等黄体支持治疗,14d 后通过检测人绒毛膜促性腺激素(>25U/L)判断是否怀孕。

1.2.3 SPB 的评估和分组 完成分娩后,参考《实用新生儿学》<sup>[10]</sup>评估研究对象 SPB 发生情况,将发生 SPB 的研究对象纳

入 SPB 组,未发生 SPB 的研究对象纳入非 SPB 组。

### 1.3 统计学处理

采用 SPSS 24.0 软件对相关数据进行统计分析。计数资料采用  $\chi^2$  检验,以频数(百分数) [ $n(\%)$ ] 表示;计量资料均经 Shapiro-Wilk 正态性检验,符合正态分布的以  $\bar{x} \pm s$  表示,组间比较采用独立样本  $t$  检验;采用 Logistic 回归分析检验 EMS 不孕女性患者 AIH 助孕后发生 SPB 的相关因素,Logistic 回归方程式建立 SPB 预测模型,绘制受试者工作特征(ROC)曲线,得到曲线下面积(AUC),检验 SPB 预测模型的预测价值,AUC < 0.50 表示无预测效能,0.50  $\leq$  AUC < 0.70 表示预测效能较低,0.70  $\leq$  AUC < 0.90 表示预测效能中等,AUC  $\geq$  0.90 表示预测效能高; $P < 0.05$  表示差异具有统计学意义。采用 Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验评价 SPB 预测模型的预测效能, $P > 0.05$  提示模型矫正能力良好。

## 2 结果

### 2.1 SPB 发生情况

165 例 EMS 不孕女性患者完成 AIH 助孕后,成功妊娠,32 例发生 SPB(SP B 组),133 例未发生 SPB(非 SP B 组),SPB 发生率为 19.39% (32/165)。

### 2.2 两组基线资料比较

两组孕前 BMI、男方 NSMR、多胎妊娠、孕 28 周宫颈长度、孕 28 周宫缩频率、AIH 前 LES 评分比较,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );两组其余基线资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。具体结果详见表 1。

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

项目	SPB 组 ( $n=32$ )	非 SPB ( $n=133$ )	$t/\chi^2$ 值	$P$ 值
女方年龄(岁)	31.13 $\pm$ 3.93	30.44 $\pm$ 3.83	0.898	0.370
孕前 BMI(kg/m <sup>2</sup> )	23.56 $\pm$ 0.83	22.42 $\pm$ 0.79	7.214	<0.001
不孕年限(年)	3.41 $\pm$ 0.50	3.53 $\pm$ 0.56	1.184	0.238
孕史			0.331	0.565
有	16(50.00)	59(44.36)		
无	16(50.00)	74(55.64)		
产史			0.052	0.819
有	12(37.50)	47(35.34)		
无	20(62.50)	86(64.66)		
男方年龄(岁)	33.25 $\pm$ 4.61	33.55 $\pm$ 3.42	0.413	0.681
男方精液量(mL)	4.26 $\pm$ 0.51	4.14 $\pm$ 0.55	1.195	0.234
男方 NSMR(%)	75.82 $\pm$ 12.83	80.70 $\pm$ 11.19	2.151	0.033
多胎妊娠			5.699	0.017
是	11(34.38)	21(15.79)		
否	21(65.63)	112(84.21)		
孕 28 周宫颈长度(mm)	29.61 $\pm$ 4.22	35.03 $\pm$ 4.44	6.264	<0.001
孕 28 周宫颈宽度(mm)	4.23 $\pm$ 0.89	3.98 $\pm$ 0.92	1.384	0.168
孕 28 周宫缩频率(次/min)	4.53 $\pm$ 1.02	3.91 $\pm$ 0.68	4.181	<0.001
AIH 前 LES 评分(分)	29.25 $\pm$ 3.44	27.25 $\pm$ 3.24	3.104	0.002
AIH 前 SDS 评分(分)	51.91 $\pm$ 5.08	50.30 $\pm$ 5.29	1.553	0.122
AIH 前 SAS 评分(分)	54.53 $\pm$ 4.83	53.42 $\pm$ 5.18	1.103	0.272

### 2.3 Logistic 回归分析

将孕前 BMI、男方 NSMR、多胎妊娠、孕 28 周宫颈长度、孕 28 周宫缩频率、AIH 前 LES 评分作为自变量,将 EMS 不孕女性患者 AIH 助孕后 SPB 发生情况作为因变量(1 = 发生,0 = 未发生),经 Logistic 回归分析结果显示,孕前 BMI 高、多胎妊娠、孕 28 周宫缩频率高、AIH 前 LES 评分高是 EMS 不孕女性患者 AIH 助孕后发生 SPB 的风险因子(OR 为 5.683、2.794、2.780、1.203, $P$  为 <0.001、0.020、<0.001、0.003);NSMR、孕 28 周宫颈长度长是 EMS 不孕女性患者 AIH 助孕后发生 SPB 的保护因素(OR 为 0.968、0.755, $P$  为 0.020、<0.001)。

### 2.4 构建 SPB 预测模型

参照 Logistic 回归方程式,将各危险因素指标以及回归系数代入,得到最终的拟合方程式为:SPB = 1.737  $\times$  孕前 BMI - 0.032  $\times$  NSMR + 1.027  $\times$  多胎妊娠(否 = 0,是 = 1) - 0.281  $\times$  孕 28 周宫颈长度 + 1.022  $\times$  孕 28 周宫缩频率 + 0.185  $\times$  AIH 前心理应激, $P = e^{(-46.544 + SPB)} / [e^{(-46.544 + SPB)} + 1]$ 。

### 2.5 SPB 预测模型预测效能评价

绘制 ROC 曲线,SPB 预测模型得到的预测值用于预测 EMS 不孕女性患者 AIH 助孕后发生 SPB 风险的 AUC 为 0.871 > 0.80,有一定预测价值。

### 2.6 模型的验证

在原有研究人群的基础上采用 Bootstrap 法重采样 100 次,获得内部验证人群,将建立的风险预测评分系统对内部验证人群进行风险评估,结果提示,Hosmer-Lemeshow 拟合优度检验  $\chi^2 = 13.833$ , $P = 0.086 > 0.05$ ,模型矫正能力良好,拟合满意。

## 3 讨论

AIH 是不孕女性的常见助孕方法,但是 AIH 完成后早发生风险较高,妊娠结局仍有待改善<sup>[11]</sup>。本研究结果显示,165 例 EMS 不孕女性患者 AIH 助孕后 SPB 发生率为 19.39%。说明 EMS 不孕女性患者完成 AIH 助孕后 SPB 发生风险较高,有必要分析相关因素。本研究 Logistic 回归分析结果显示,孕前 BMI 高、多胎妊娠、孕 28 周宫缩频率高、AIH 前 LES 评分高是 EMS 不孕女性患者 AIH 助孕后发生 SPB 的风险因子;NSMR、孕 28 周宫颈长度均是 EMS 不孕女性患者 AIH 助孕后发生 SPB 的保护因素。分析原因为:孕前 BMI 较高的女性糖脂代谢状态可能相对较差,影响黄体功能,降低子宫内膜容受性,从而增加早产的发生风险;孕前 BMI 较高的女性更可能存在肥胖问题,而肥胖会增加生殖道感染的风险,影响生殖道环境,破坏机体免疫平衡,诱发早产<sup>[12]</sup>。多胎妊娠的产妇产后子宫膨胀程度较大,容易出现胎膜早破,诱发早产;且多胎妊娠的产妇产后子宫张力相对较大,易诱发宫缩,从而增加早产的发生风险<sup>[13]</sup>。宫缩频率高的产妇产后胎盘血液循环状态不佳,容易影响胎儿生长,甚至引起胎儿宫内窘迫,增加早产风险;此外,宫缩频率高也更容易开大产妇产口,导致胎先露下降,诱使胎儿从宫腔内娩出,导致早产<sup>[14]</sup>。心理应激高的产妇情绪波动更大,心理压力更高,可能会影响产妇产后茶酚胺、皮质醇等激素的分泌,影响生殖生育,增加早产风险;心理应激也会影响下丘脑-垂体-肾上腺轴、卵巢轴,不利于卵巢功能的发挥,可能影响妊娠结局<sup>[15]</sup>。精子形态对辅助受孕的成功率和妊娠结局具有一定的影响,异常形态的精子可能会影响胚胎的质量从而增加早产风险<sup>[16]</sup>。异常形态的精子 DNA 完整率相对较低,可能存在较大的胚胎染色体异常

的风险,容易出现胚胎枯萎,引起早产,影响妊娠结局<sup>[17]</sup>。宫颈长度短的产妇可能在孕晚期出现无痛性宫颈扩张,胎膜成漏斗状进入宫颈内口,羊膜囊突出,羊水过多,提早临产,造成流产或早产<sup>[18]</sup>。同时,宫颈长度短的产妇可能子宫颈机能相对较低,随着妊娠时间延长,子宫对宫颈的压迫越来越明显,会导致宫口开放,从而引起流产<sup>[19]</sup>。结合上述风险因子建立 SPB 预测模型,绘制 ROC 曲线发现,SPB 预测模型预测 EMS 不孕女性患者 AIH 助孕后发生 SPB 有一定预测价值,模型矫正能力良好,拟合满意。

综上所述,EMS 不孕女性患者 AIH 助孕后发生 SPB 的相关因素为孕前 BMI、是否多胎妊娠、孕 28 周宫缩频率、AIH 前 LES 评分、NSMR、孕 28 周宫颈长度;建立 SPB 预测模型,对预测 EMS 不孕女性患者完成 AIH 助孕后 SPB 有一定效能。

### 参 考 文 献

[1] Luo Y, Wu S, Yuan J, et al. Evaluation of prognostic factors for clinical pregnancy rate following artificial insemination by husband in the Chinese population [J]. *Front Med ( Lausanne )*, 2021, 10 (8):638560.

[2] 虞慧婷,陈国武,钱耐思,等. 上海 2004-2015 年辅助生殖技术婴儿不良出生结局分析[J]. *中国公共卫生*, 2018, 34(1):56-59.

[3] Phillips C, Velji Z, Hanly C, et al. Risk of recurrent spontaneous preterm birth: a systematic review and meta-analysis [J]. *BMJ Open*, 2017, 7(6):e015402.

[4] 刘艳. 辅助生殖技术早产儿预后影响因素的研究进展[J]. *国际儿科学杂志*, 2019, 46(3):187-189.

[5] 中华医学会妇产科学分会子宫内膜异位症协作组. 子宫内膜异位症的诊治指南[J]. *中华妇产科杂志*, 2015, 50(3):161-169.

[6] 谢幸,苟文丽. 妇产科学[M]. 8 版. 北京:人民卫生出版社, 2013:456-457.

[7] 世界卫生组织. 人类精液及精子宫颈粘液相互作用实验室检验手册[M]. 4 版. 北京:人民卫生出版社, 2001:5-20.

[8] 高延,杨玉凤,洪琦,等. 孕妇生活事件量表的编制和信效度分析

[J]. *中国妇幼保健研究*, 2010, 21(6):743-746.

[9] 段泉泉,胜利. 焦虑及抑郁自评量表的临床效度[J]. *中国心理卫生杂志*, 2012, 26(9):676-679.

[10] 邵肖梅,叶鸿瑁,邱小汕. 实用新生儿学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2018:70-71.

[11] Bai F, Wang DY, Fan YJ, et al. Assisted reproductive technology service availability, efficacy and safety in mainland China; 2016 [J]. *Hum Reprod*, 2020, 35(2):446-452.

[12] Poston L, Caleyachetty R, Cnattingius S, et al. Preconceptional and maternal obesity: epidemiology and health consequences [J]. *Lancet Diabetes Endocrinol*, 2016, 4(12):1025-1036.

[13] Cheung KW, Seto MTY, Wang W, et al. Effect of delayed interval delivery of remaining fetus(es) in multiple pregnancies on survival: a systematic review and meta-analysis [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2020, 222(4):306-319.

[14] 周燕,关秀莹,曾靖燕,等. 宫颈分泌物联合宫颈超声检查对早产预测的临床价值[J]. *四川医学*, 2020, 41(5):485-488.

[15] 卢运萍,钟向真,李俊锋,等. 842 例高龄孕产妇心理健康影响因素及妊娠结局探讨[J]. *中国计划生育和妇产科*, 2019, 11(4):49-52.

[16] 刘利敏,吴志焕,柯洁荣,等. 精子形态异常与体外受精移植周期助孕结局及新生儿畸形率的相关性分析[J]. *河北医学*, 2020, 26(8):1367-1371.

[17] Liu L, Wu B, Li Z, et al. The influence of processed total non-forward and non-motile sperm count on the outcome of artificial insemination with the husband's semen [J]. *Transl Androl Urol*, 2020, 9(6):2730-2736.

[18] Son M, Miller ES. Predicting preterm birth; cervical length and fetal fibronectin [J]. *Semin Perinatol*, 2017, 41(8):445-451.

[19] 张冬梅,侯莉,刘杨,周等. 妊娠中期宫颈弹性参数联合宫颈长度对自发性早产的预测价值[J]. *中华超声影像学杂志*, 2021, 30(1):70-75.

(收稿日期:2021-07-08)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2021.11.025

· 妇科与生殖医学 ·

## 宫腔镜组织切除系统结合黄体酮软胶囊对子宫内膜息肉患者增殖细胞核抗原蛋白表达的影响

吕昕瞳<sup>1</sup> 吕静<sup>2△</sup> 古立红<sup>3</sup>

1 辽阳市第三人民医院产前诊断门诊,辽宁 辽阳 111000

2 辽阳市第三人民医院产科,辽宁 辽阳 111000

3 辽阳市第三人民医院妇科,辽宁 辽阳 111000

【摘要】目的 观察宫腔镜组织切除系统手术结合黄体酮软胶囊对子宫内膜息肉患者增殖细胞核抗原(Ki-67)蛋白表达的影响。方法 选取2018年1月至2020年1月辽阳市第三人民医院诊治的198例子宫

△【通讯作者】吕静, E-mail: teamotopaz@126.com

内膜息肉患者作为研究对象。按照随机数字表法分为观察组与对照组,各99例。两组均在月经干净后7d进行美奥舒(Myosure)宫腔镜组织切除系统手术,观察组术后给予黄体酮软胶囊进行治疗。观察两组治疗前与治疗结束时黄体生成素(LH)、促卵泡激素(FSH)、雌二醇( $E_2$ )水平,比较两组治疗前与治疗结束时、治疗结束后6个月雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)、Ki-67蛋白表达水平,比较两组的复发率及并发症发生率。**结果** 治疗前,两组LH、FSH、 $E_2$ 水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗结束时,观察组LH、FSH水平显著低于治疗前及对照组治疗结束时, $E_2$ 水平显著高于治疗前及对照组治疗结束时,差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。治疗前,两组PR、ER、Ki-67蛋白表达水平比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ );治疗结束后6个月,观察组PR、ER、Ki-67蛋白表达水平均显著低于治疗前、治疗结束时及对照组同时点,差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。观察组复发率显著低于对照组,差异具有统计学意义( $P<0.05$ );两组并发症发生率比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ )。**结论** 宫腔镜组织切除系统手术后加用黄体酮软胶囊可有效改善子宫内膜息肉患者Ki-67蛋白表达水平,同时可有效降低子宫内膜息肉的复发率。

【关键词】 黄体酮;子宫内膜息肉;宫腔镜

【中图分类号】 R711

【文献标识码】 A

**Effects of hysteroscopic tissue resection system combined with progesterone soft capsule on Ki-67 expression in patients with endometrial polyps** LYU Xintong<sup>1</sup>, LYU Jing<sup>2Δ</sup>, GU Lihong<sup>3</sup>. 1. Prenatal Diagnosis Clinic, Liaoyang Third People's Hospital, Liaoyang 111000, Liaoning, China; 2. Department of Obstetrics, Liaoyang Third People's Hospital, Liaoyang 111000, Liaoning, China; 3. Department of Gynecology, Liaoyang Third People's Hospital, Liaoyang 111000, Liaoning, China

【Abstract】 **Objective** To observe the effect of hysteroscopic tissue resection system combined with progesterone soft capsule on Ki-67 expression in patients with endometrial polyps. **Methods** 198 endometrial polyp patients admitted to Liaoyang Third People's Hospital from January 2018 to January 2020 were selected and divided into observation group and control group according to the random number table method, with 99 patients in each group. Both groups underwent Myosure hysteroscopic tissue resection system surgery 7 days after menstruation was cleaned, and the observation group was treated with progesterone soft capsule after surgery. Observed luteinizing hormone (LH), follicle-stimulating hormone (FSH), estradiol ( $E_2$ ) of the two groups before and after treatment, compared estrogen receptor (ER) and progesterone receptor (PR), Ki-67 protein expression level of the two groups before, immediately after and 2 months after surgery, compared recurrence rate and complication rates of the two groups. **Results** Before treatment, there were no significant differences in LH, FSH and  $E_2$  levels between the two groups ( $P>0.05$ ). At the end of treatment, the levels of LH and FSH in the observation group were significantly lower than before treatment and the control group at the end of treatment, while the level of  $E_2$  was significantly higher than before treatment and the control group at the end of treatment ( $P<0.05$ ). Before treatment, there was no significant difference in the expression levels of PR, ER and Ki-67 protein between 2 groups ( $P>0.05$ ). 6 months after treatment, the protein expression levels of PR, ER and Ki-67 in the observation group were significantly lower than those before treatment, at the end of treatment and the control group at the same time ( $P<0.05$ ). The recurrence rate of observation group was significantly lower than that of control group ( $P<0.05$ ). There was no significant difference in the incidence of complications between the two groups ( $P>0.05$ ). **Conclusions** Progesterone soft capsule can effectively improve Ki-67 protein expression level in patients with endometrial polyp and reduce the recurrence rate of endometrial polyp after hysteroscopic tissue removal system surgery.

【Key words】 Progesterone; Endometrial polyp; Hysteroscopy

子宫内膜息肉是妇科常见疾病,尽管对其的治疗技术已较为成熟,但仍具有一定危险性,尤其是妇女绝经后子宫内膜息肉癌变率高达4.10%<sup>[1-3]</sup>。研究显示,子宫内膜雌激素受体(estrogen receptor, ER)异常表达会导致子宫内膜增生以及血管的增殖<sup>[4]</sup>。此外,有研究显示<sup>[5]</sup>,增殖细胞核抗原Ki-67等多种蛋白质也与息肉的发生、发展相关,其水平增高可导致复发风险变高。黄体酮软胶囊常用于治疗黄体酮缺乏引起的疾病,包括月经失调、绝经前紊乱等,其可有效调节雌激素水平<sup>[6]</sup>。因此,本研究选取198例子宫内膜息肉患者作为研究对象,观察宫腔镜组织切除系统手术结合黄体酮软胶囊对子宫内膜息肉患者

Ki-67蛋白表达的影响,以期对子宫内膜息肉的治疗予以理论性指导。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选取2018年1月至2020年1月辽阳市第三人民医院诊治的198例子宫内膜息肉患者作为研究对象。按照随机数字表法分为观察组与对照组,各99例。纳入标准:①符合子宫内膜息肉诊断标准<sup>[7]</sup>;②有生育需求;③患者及患者家属知情本研究,并签署知情同意书。排除标准:①患有其他子宫疾病或生殖道感染;②存在凝血功能障碍或其他心血管及肝、肾功能异常等

疾病;③短时间内应用激素类药物;④放置宫内节育器;⑤因精神或体质问题无法有效配合研究。本研究经辽阳市第三人民医院伦理委员会审核批准(批号:2018-1号)。

1.2 研究方法

两组均在月经干净后7d进行美奥舒(Myosure)宫腔镜组织切除系统手术,术后根据患者情况判定是否需要口服抗生素。观察组在术后给予黄体酮软胶囊(浙江医药股份有限公司,国药准字H20040982,生产批号:20150525)治疗,100mg/次,2次/d,连续治疗2个月。

1.3 观察指标

两组均在治疗前与治疗结束时采用酶联免疫吸附试验法检测血清性激素水平,包括促卵泡激素(FSH)、黄体生成素(LH)、雌二醇(E<sub>2</sub>),试剂盒购自美国贝克曼库尔特有限公司。采用免疫组化法检测两组治疗前、治疗结束时、治疗结束后6个月的ER、孕激素受体(PR)、Ki-67蛋白表达。ER、PR以细胞核内存在棕黄色颗粒为阳性,Ki-67以细胞核呈棕黄色或细胞核、细胞质间同时呈棕黄色为阳性细胞,计算阳性细胞占比。两组均在治疗结束后通过电话、视频通话或实地考察的方式进行为期6个月的随访,统计两组的复发及并发症发生情况。

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

2 结果

2.1 两组基线资料比较

两组年龄、病程、息肉个数、体重指数(BMI)、不孕年限等基线资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。具体结果详见表1。

2.2 两组治疗前后血清性激素水平比较

治疗前,两组LH、FSH、E<sub>2</sub>水平比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗结束时,观察组LH、FSH水平显著低于治疗前及对照组治疗结束时,E<sub>2</sub>水平显著高于治疗前及对照组治疗结束时,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。具体结果详见表2。

2.3 两组不同时点PR、ER、Ki-67蛋白表达水平比较

治疗前,两组PR、ER、Ki-67蛋白表达水平比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗结束后6个月,观察组PR、ER、Ki-67蛋白表达水平均显著低于治疗前、治疗结束时及对照组同时点,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。具体结果详见表3。

表1 两组基线资料比较[ $\bar{x} \pm s/n(\%)$ ]

组别	例数	年龄(岁)	病程(年)	息肉个数		BMI(kg/m <sup>2</sup> )	不孕年限(年)
				单发	多发		
观察组	99	28.35 ± 5.23	1.24 ± 1.12	65(65.66)	34(34.34)	18.25 ± 4.13	2.15 ± 1.01
对照组	99	28.38 ± 5.22	1.21 ± 1.14	63(63.64)	36(36.36)	18.24 ± 4.20	2.14 ± 1.12
t/ $\chi^2$ 值		0.04	0.187	0.088		0.017	0.066
P值		0.968	0.852	0.766		0.987	0.947

表2 两组治疗前后血清性激素水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	LH(U/L)		FSH(U/L)		E <sub>2</sub> (mmol/L)	
		治疗前	治疗结束时	治疗前	治疗结束时	治疗前	治疗结束时
观察组	99	7.15 ± 0.53	5.65 ± 0.36 <sup>a</sup>	5.20 ± 0.14	3.12 ± 0.20a	290.41 ± 20.60	324.25 ± 24.50 <sup>a</sup>
对照组	99	7.16 ± 0.75	6.64 ± 0.55 <sup>a</sup>	5.25 ± 0.25	4.10 ± 0.28a	292.20 ± 19.42	307.33 ± 25.36 <sup>a</sup>
t值		0.108	14.985	1.736	28.338	0.629	4.774
P值		0.914	0.000	0.084	0.000	0.530	0.000

注:标有“a”项表示,与本组治疗前比较, $P < 0.05$

表3 两组不同时点PR、ER、Ki-67蛋白表达水平比较( $\%, \bar{x} \pm s$ )

组别	例数	PR			ER			Ki-67		
		治疗前	治疗结束时	治疗结束后6个月	治疗前	治疗结束时	治疗结束后6个月	治疗前	治疗结束时	治疗结束后6个月
观察组	99	45.21 ± 30.15	29.51 ± 18.11 <sup>a</sup>	20.25 ± 10.02 <sup>ab</sup>	52.72 ± 30.12	28.10 ± 20.20 <sup>a</sup>	20.32 ± 10.16 <sup>ab</sup>	0.35 ± 0.11	0.15 ± 0.01 <sup>a</sup>	0.10 ± 0.01 <sup>ab</sup>
对照组	99	45.22 ± 29.26	35.16 ± 20.01 <sup>a</sup>	29.21 ± 10.01 <sup>ab</sup>	52.67 ± 31.21	35.26 ± 20.14 <sup>a</sup>	28.33 ± 10.20 <sup>ab</sup>	0.34 ± 0.12	0.18 ± 0.01 <sup>a</sup>	0.15 ± 0.02 <sup>ab</sup>
t值		0.002	2.083	6.295	0.011	2.498	5.536	0.611	21.107	22.249
P值		0.998	0.039	0.000	0.991	0.013	0.000	0.542	0.000	0.000

注:标有“a”项表示,与本组治疗前比较, $P < 0.05$ ;标有“b”项表示,与本组治疗结束时比较, $P < 0.05$

### 2.4 两组复发率及并发症发生率比较

观察组复发率为 2.02% (2/99), 显著低于对照组的 10.10% (10/99), 差异具有统计学意义 ( $\chi^2 = 5.677, P = 0.017$ )。观察组发生子宫内膜损伤 1 例, 宫腔粘连 1 例, 并发症发生率为 2.02% (2/99); 对照组发生子宫内膜损伤 1 例, 宫腔粘连 2 例, 感染 1 例, 并发症发生率为 4.04% (4/99); 两组并发症发生率比较, 差异无统计学意义 ( $\chi^2 = 0.688, P = 0.407$ )。

### 3 讨论

子宫内膜息肉通常与局部炎症、内分泌紊乱、雌激素分泌过高等因素相关<sup>[8]</sup>。临床症状有出血、月经增多、经期延长、经间期出血等, 可影响宫腔环境, 导致不孕、流产等。目前, 子宫内膜息肉的治疗以宫腔镜手术为主, 如宫腔镜下刮宫术、Myosure 组织切除系统手术、息肉切除手术等, 而 Myosure 组织切除系统手术治疗子宫内膜息肉具有定位准确、微创、高效等优势, 且可保护正常内膜, 提高术后生育率。黄体酮可改变增生的子宫内膜, 促使子宫内膜完全脱落, 此外黄体酮可抑制 LH、FSH 水平, 特别是抑制内源性雌激素产生, 进一步抑制子宫内膜过度增生, 从而降低子宫内膜息肉的复发风险<sup>[9]</sup>。

本研究结果显示, 治疗结束时, 观察组 LH、FSH 水平显著低于治疗前及对照组治疗结束时,  $E_2$  水平显著高于治疗前及对照组治疗结束时, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。原因在于观察组术后联合应用黄体酮软胶囊进行治疗, 而既往研究显示, 黄体酮能够有效降低外周血雌性激素浓度, 从而减少 LH 的分泌, 也解除了激素对 FSH 的反馈作用, 提升  $E_2$  的水平<sup>[10]</sup>。说明宫腔镜组织切除术后使用黄体酮软胶囊可以使 LH、FSH、 $E_2$  的波动更小, 黄体酮可以通过对下丘脑进行负反馈作用, 从而抑制垂体促性腺激素的分泌, 防止增殖期子宫内膜过厚<sup>[11-13]</sup>。

本研究结果显示, 治疗结束后 6 个月, 观察组 PR、ER、Ki-67 蛋白表达水平均显著低于治疗前、治疗结束时及对照组同时点, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。有研究显示, Ki-67 蛋白表达水平可随着息肉的增大、增多而增高, 说明 Ki-67 蛋白表达水平能够较好地反映息肉的增生情况, 黄体酮软胶囊可加快患者子宫黏膜腺体的生长, 与雌激素共同作用, 可抑制子宫的活动性, 维护子宫环境<sup>[14-16]</sup>。另有研究显示, 息肉内 PR、ER 表达明显较高, 提示 PR、ER 持续高水平可促进细胞增殖, 进而导致息肉出现, 笔者考虑这可能是观察组复发率低于对照组的原因之一。本研究结果显示, 观察组复发率低于对照组, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 两组并发症发生率比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。提示宫腔镜组织切除系统手术结合黄体酮软胶囊安全有效, 值得临床推广<sup>[17-18]</sup>。

综上所述, 宫腔镜组织切除系统手术结合黄体酮软胶囊可有效改善子宫内膜息肉患者 PR、ER、Ki-67 水平, 且复发率较低, 安全性较高。

### 参 考 文 献

[1] 李雅静, 夏亲华. 基于数据对子宫内膜息肉中医用药规律分析[J]. 天津中医药, 2018, 35(3): 179-181.  
 [2] Kanthi JM, Remadevi C, Sumathy S, et al. Clinical study of endometri-

al polyp and role of diagnostic hysteroscopy and blind avulsion of polyp[J]. J Clin Diagn Res, 2016, 10(6): QC01-QC04.  
 [3] Bakir B, Sanli S, Bakir VL, et al. Role of diffusion weighted MRI in the differential diagnosis of endometrial cancer, polyp, hyperplasia, and physiological thickening[J]. Clin Imaging, 2017, 41: 86-94.  
 [4] 郭莹, 王懿, 方芳, 等. 宫腔镜联合药物三联疗法对不孕症合并子宫内膜息肉患者的助孕效果分析[J]. 中国性科学, 2017, 26(7): 120-122.  
 [5] 崔婷, 夏亚芳, 高娟. 宫腔镜电切术治疗子宫内膜息肉的临床疗效及安全性分析[J]. 江苏医药, 2017, 43(10): 740-742.  
 [6] 胡英, 李娟, 符艾艾, 等. 宫腔镜下电切术与刮宫术对子宫内膜息肉不孕的疗效分析[J]. 河北医药, 2017, 39(8): 1196-1198.  
 [7] 吴华臣, 黄迎春, 韩欣红, 等. 经阴道超声与宫腔镜对子宫内膜病变患者的诊断价值比较研究[J]. 现代生物医学进展, 2018, 18(14): 2683-2687.  
 [8] Meena J, Manchanda R, Kulkarni S, et al. Story of a giant endometrial polyp in asymptomatic postmenopausal female[J]. J Clin Diagn Res, 2017, 11(3): QD06-QD07.  
 [9] 魏莉, 高燕, 贺艳丽, 等. MyoSure 宫腔镜组织切除系统治疗难治性宫腔残留疗效评价[J]. 中国妇幼健康研究, 2018, 29(6): 142-146.  
 [10] Underwood M, Chadha R, Hudda A, et al. The role of the myoSure hysteroscopic tissue removal system in the office setting at detecting abnormal pathology in women with post-menopausal bleeding, who have had blind endometrial sampling reported as inadequate, inactive or benign endometrium[J]. J Minim Invasive Gynecol, 2017, 24(7): 143-145.  
 [11] 张亚琴, 王开林, 周建刚. 黄体酮联合结合雌激素治疗围绝经期综合征的临床研究[J]. 药物评价研究, 2020, 43(9): 1872-1875.  
 [12] 楼公先, 张文瑾. 血清孕酮检测联合子宫 B 超检查预测早期先兆流产预后的价值[J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(21): 5269-5271.  
 [13] Ono M, Tsuda H, Yoshida M, et al. Prognostic significance of progesterone receptor expression in estrogen-receptor positive, HER2-negative, node-negative invasive breast cancer with a low Ki-67 labeling index[J]. Clin Breast Cancer, 2017, 17(1): 41-47.  
 [14] 李建霞, 孙彩芹. 宫腔镜电切术联合左炔诺孕酮宫内缓释系统治疗子宫内膜息肉的临床疗效分析[J]. 现代妇产科进展, 2016, 25(7): 529-531.  
 [15] Tuomi T, Pasanen A, Leminen A, et al. Prediction of site-specific tumor relapses in patients with stage I ~ II endometrioid endometrial cancer[J]. Int J Gynecol Cancer, 2017, 27(5): 923-930.  
 [16] 刘泽星, 薛薇, 邓燕, 等. 阴道给药与肌肉注射黄体酮对子宫内膜孕激素水平影响的研究[J]. 实用妇产科杂志, 2017, 33(3): 220-222.  
 [17] Miller MR, Mannowetz N, Iavarone AT, et al. Unconventional endocannabinoid signaling governs sperm activation via the sex hormone progesterone[J]. Science, 2016, 352(6285): 555-559.  
 [18] 乔峤, 李秀芬. 宫腔镜手术联合孕激素对多发性子宫内膜息肉后复发的影响[J]. 中国妇产科临床杂志, 2017, 18(3): 259-260.

(收稿日期: 2021-05-11)

# 腹腔镜治疗休克型异位妊娠患者临床疗效的 Meta 分析

金荣<sup>△</sup> 曹霞 巢夏芬 吴雪琴 冯莉

丹阳市人民医院(南通大学附属丹阳医院)妇产科,江苏 丹阳 212300

**【摘要】 目的** 通过 Meta 分析比较腹腔镜手术和开腹手术治疗休克型异位妊娠患者的有效性及安全性。**方法** 通过中国知网(CNKI)、PubMed 等中英文数据库,以“异位妊娠”“休克”“腹腔镜”等关键词进行检索,文献类型为随机对照研究(RCT),检索时间截止至 2020 年 7 月 30 日。由 2 名研究者单独进行文献筛选、提取资料及质量评价。使用 RevMan 5.4 和 Stata15.0 进行 Meta 分析。**结果** 有 18 篇共 1 576 例患者纳入研究。腹腔镜手术患者的术中出血量[SMD = -1.53, 95% CI(-1.67, -1.39)]、手术时间[SMD = -0.63, 95% CI(-0.75, -0.50)]、术后疼痛[RR = 0.28, 95% CI(0.21, 0.36)]、术后感染[RR = 0.31, 95% CI(0.10, 0.93)]均低于开腹手术患者,差异具有统计学意义( $P < 0.001$ )。**结论** 对休克型异位妊娠患者而言,腹腔镜手术能够减少术中出血量,缩短手术时间,减轻术后疼痛程度,减少术后并发症的发生。

**【关键词】** 异位妊娠;失血性休克;腹腔镜;临床疗效;Meta 分析

**【中图分类号】** R711

**【文献标识码】** A

**Clinical efficacy of laparoscopy in the treatment of shock-type ectopic pregnancy: a Meta-analysis** JIN Rong<sup>△</sup>, CAO Xia, CHAO Xiafen, WU Xueqin, FENG Li. Department of Obstetrics and Gynecology, Danyang People's Hospital (Danyang Hospital Affiliated to Nantong University), Danyang 212300, Jiangsu, China

**【Abstract】 Objective** To compare the effectiveness and safety of laparoscopic surgery and open surgery in the treatment of shock-type ectopic pregnancy patients by Meta-analysis. **Methods** Keywords such as "ectopic pregnancy" "shock" and "laparoscopy" were searched through CNKI, PubMed and other Chinese and English databases by the randomized controlled study (RCT), and the search time was up to July 30, 2020. Literature screening, data extraction and quality evaluation were carried out by two researchers. Meta-analysis was performed using RevMan 5.4 and Stata15.0. **Results** A total of 18 articles with 1,576 patients were included in the study. Intraoperative blood loss [SMD = -1.53, 95% CI(-1.67, -1.39)], operation time [SMD = -0.63, 95% CI(-0.75, -0.50)], postoperative pain [RR = 0.28, 95% CI(0.21, 0.36)], postoperative infection [RR = 0.31, 95% CI(0.10, 0.93)] of laparoscopic surgery patients were lower than those of patients undergoing open surgery ( $P < 0.001$ ). **Conclusions** For patients with shock-type ectopic pregnancy, laparoscopic surgery can reduce intraoperative blood loss, shorten operation time, reduce postoperative pain and postoperative complications.

**【Key words】** Ectopic pregnancy; Hemorrhagic shock; Laparoscopy; Clinical efficacy; Meta-analysis

异位妊娠是指孕卵在子宫腔以外的部位着床并发育,包括输卵管、卵巢、腹腔等部位,以输卵管最为常见<sup>[1]</sup>。休克型异位妊娠是妊娠早期孕妇死亡的主要病因,应立即手术治疗。尽管腹腔镜手术是异位妊娠手术治疗的金标准术式,但国内外关于休克型异位妊娠应用何种术式仍存在分歧<sup>[2-4]</sup>。2016 年,英国皇家妇产科医师学院认为腹腔镜手术优于开腹手术<sup>[2]</sup>;2019 年,中国优生科学协会则推荐行开腹手术<sup>[3]</sup>;2019 年,英国国家卫生与临床优化研究所建议尽量选择腹腔镜手术,但应综合考虑患者情况<sup>[4]</sup>。本研究基于 Meta 分析评价腹腔镜手术与开腹手术治疗休克型异位妊娠的临床疗效,以期临床提供参考。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选择中国知网(CNKI)、万方数据库、中国生物医学文献数据库(CBM)、中文科技期刊数据库(VIP)、PubMed、Embase、CochraneLibrary 和 Web of Science 等数据库,以中文“异位妊娠”“休克”“腹腔镜”和英文“uterine tube pregnancy”“shock”“laparoscope”等进行主题词 + 自由词检索,检索时间截止至 2020 年 7 月 30 日。纳入标准:①文献类型为随机对照研究(RCT);②研究对象为异位妊娠伴失血性休克患者;③干预措施为观察组行腹腔镜手术,对照组行开腹手术;④结局指标为术中出血量、手术时间和术后并发症(术后疼痛、术后感染)。排除标准:①动物实验等基础研究;②其他治疗方法或其他方面的异位妊娠研究(如中医药、麻醉、护理等研究);③重复发表或与早期发表

<sup>△</sup>【通讯作者】金荣, E-mail: 14439021@qq.com



文献数据雷同的研究;④无法获取全文的研究;⑤信息不全或无相关结局指标的研究。纳入文献的数据由2名研究人员独立进行提取和录入,核实无误后确定最终数据,不能确定者寻求第三方帮助。数据包括患者姓名、数量、年龄及文献发表时间、随机方法、结局指标。

## 1.2 质量评估

依据 Cochrane 风险偏倚评估工具对纳入的文献进行质量评估。

## 1.3 统计学处理

1.3.1 Meta 分析 使用 RevMan 5.4 对数据进行 Meta 分析。术中出血量和手术时间为连续型数据,若存在差值过大、测量方法不一致或单位不一致,用标准化均数差(SMD)表示,否则以均数差(MD)表示;术后疼痛、术后感染以相对危险度(RR)表示;可信区间(CI)均取95%。

1.3.2 异质性检验及敏感性分析 使用 RevMan 5.4 制作森林

图进行异质性检验。以  $P > 0.1$  且  $I^2 < 50%$  表示通过异质性检测,采用固定效应模型。若  $P < 0.1$  或  $I^2 > 50%$ ,提示文献具有明显异质性,先予 Stata 进行 Meta 回归分析找出原因;若不能找出原因则予敏感性分析剔除异质文献,通过异质性检验则予固定效应模型,否则,若  $50\% \leq I^2 < 80%$  则选用随机效应模型,若  $I^2 > 80%$  则提示异质性强,不能进行 Meta 分析。

1.3.3 发表性偏倚检测 对纳入文献  $\geq 10$  篇的指标使用 RevMan 5.4 制作漏斗图进行发表偏倚分析。

## 2 结果

### 2.1 文献检索情况

共检索文献 208 篇(CNKI 47 篇、万方 72 篇、VIP 40 篇、CBM 48 篇、Embase 1 篇、其他途径 0 篇)。经去除重复文献、题目初筛、摘要次筛和全文终筛,最终纳入文献 18 篇<sup>[5-22]</sup>,共 1 576 例患者。文献基本信息见表 1。

表 1 纳入文献基本信息

study ID	是否随机	随机方法	例数		年龄(岁)		结局指标
			腹腔镜组	开腹组	腹腔镜组	开腹组	
Kang DF 2008 <sup>[5]</sup>	是	仅描述随机	50	50	23 ~ 44	25 ~ 45	①②③
Li N 2015 <sup>[6]</sup>	是	仅描述随机	33	33	27.7 ± 1.4	28.2 ± 1.6	①②③
Lin L 2015 <sup>[7]</sup>	是	随机数字表	60	60	29.8 ± 2.7(20 ~ 40)		①②③
Liu J 2017 <sup>[8]</sup>	是	仅描述随机	29	29	28.44 ± 3.40(22 ~ 38)	29.15 ± 5.30(19 ~ 69)	①②
Liu X 2016 <sup>[9]</sup>	是	随机数字表	32	32	27.5 ± 3.5(18 ~ 38)	27.4 ± 3.7(19 ~ 38)	①②③
Nie CD 2015 <sup>[10]</sup>	是	随机数字表	20	20	28.1 ± 2.1(20 ~ 38)		①②③
Peng QW 2018 <sup>[11]</sup>	是	仅描述随机	66	66	27.5 ± 5.3	27.6 ± 5.2	①②③
Ren XC 2014 <sup>[12]</sup>	是	仅描述随机	62	62	30.45 ± 2.58(21 ~ 39)	30.76 ± 2.65(20 ~ 41)	①②③
Snyman L 2017 <sup>[13]</sup>	是	信封	70	70	28.2 ± 5.8	28.3 ± 6.0	②③
Wang C 2020 <sup>[14]</sup>	是	仅描述随机	38	38	28.3 ± 3.6(24 ~ 39)	27.9 ± 3.1(23 ~ 37)	①②
Wang HY 2015 <sup>[15]</sup>	是	仅描述随机	45	45	29.54 ± 1.83(22 ~ 36)	30.03 ± 1.92(22 ~ 36)	①②
Wang M 2014 <sup>[16]</sup>	是	抽签	50	50	29.89 ± 5.30		①②③
Ying HF 2008 <sup>[17]</sup>	是	仅描述随机	48	48	28(18 ~ 35)		①②③
You J 2020 <sup>[18]</sup>	是	仅描述随机	44	44	27.42 ± 2.53(20 ~ 36)	27.26 ± 2.48(20 ~ 35)	①②③
Zeng RF 2016 <sup>[19]</sup>	是	仅描述随机	45	45	26.4 ± 3.1(20 ~ 35)	26.1 ± 3.6(19 ~ 32)	①③
Zhang HY 2013 <sup>[20]</sup>	是	仅描述随机	24	24	34.22 ± 1.21(21 ~ 45)		①②③
Zhang SP 2013 <sup>[21]</sup>	是	仅描述随机	30	30	34.76 ± 5.11(20 ~ 45)	33.13 ± 5.79(21 ~ 46)	①②
Zhu JC 2018 <sup>[22]</sup>	是	仅描述随机	42	42	33.41 ± 2.25(21 ~ 39)	33.46 ± 2.29(22 ~ 40)	①②③

注:①为术后出血量,②为手术时间,③为术后并发症

## 2.2 文献质量方法学评价

18 篇文献在双盲上均为高风险,在随机上多数风险未知,在结局指标盲法上风险未知。其原因在于腹腔镜手术与开腹手术无法做到盲法;随机风险上主要是研究者仅描述随机,而未清楚描述随机方法;结局指标盲法无法评估;其他偏倚风险主要来源于腹腔镜组和开腹组缺少基线资料比较,因此可能造成结局指标的偏倚。

## 2.3 Meta 分析

2.3.1 术中出血量 共有 17 篇文献含有术中出血量指标<sup>[5-12,14-22]</sup>。异质性检验示: $P < 0.1, I^2 = 89\% > 50%$ ,提示异质性强,高度怀疑异质性由患者病情严重程度、术者技术水平、患者年龄等多

种因素构成,故采用 Meta 回归分析查找原因。由于患者病情严重程度、术者技术水平文献中不能明确,故对有患者年龄的 10 篇文献<sup>[6,8-9,11-12,14,18-19,21-22]</sup>进行 Meta 回归分析,结果示  $Tau^2 = 0.5069, P = 0.169$ ,提示患者年龄不足以解释高异质性。因此使用敏感性分析,发现 5 篇文献异质性高,予以剔除后, $I^2 = 76\% < 80%$ ,予随机效应模型,结果示腹腔镜手术术中出血量少于开腹手术组,差异具有统计学意义[SMD = -1.53, 95% CI (-1.67, -1.39),  $Z = 21.17, P < 0.000 01$ ]。具体结果详见图 1。

2.3.2 手术时间 共有 16 篇文献含有手术时间指标<sup>[5-12,14-18,20-22]</sup>。异质性检验示: $P < 0.1, I^2 = 90\% > 50%$ ,提示异质性强,高度怀

疑文献间的异质性仍由患者病情严重程度、术者技术水平、患者年龄等多种因素构成,故采用 Meta 回归分析查找原因。方法同上,对有患者年龄的 9 篇文献<sup>[6, 8-9, 11-12, 14, 18, 21-22]</sup>进行 Meta 回归分析,结果示  $Tau^2 = 0.7996, P = 0.122 > 0.05$ ,提示患者年龄不足以解释高异质性。因此使用敏感性分析,发现 3 篇文献异质性高,予以剔除后,  $I^2 = 76% < 80%$ ,予随机效应模型,结果示腹腔镜手术时间明显短于开腹手术,差异具有统计学意义 [SMD = -0.63, 95% CI (-0.75, -0.50), Z = 9.83, P < 0.000 01]。具体结果详见图 2。

2.3.3 术后疼痛 共有 8 篇文献含有术后疼痛指标<sup>[5, 6, 9, 11, 16, 18-20]</sup>。异质性检验示:  $P > 0.1, I^2 < 50%$ ,提示无明显

异质性,予以固定效应模型分析,结果示腹腔镜手术术后疼痛发生率明显低于开腹手术,差异具有统计学意义 [RR = 0.28, 95% CI (0.21, 0.36), Z = 9.44, P < 0.000 01]。具体结果详见图 3。

2.3.4 术后感染 共有 8 篇文献含有术后感染指标<sup>[6, 7, 10-12, 16, 18, 22]</sup>,但 Revman 5.4 软件纳入分析的文献仅 4 篇<sup>[6, 11, 18, 22]</sup>。异质性检验示:  $P > 0.1, I^2 < 50%$ ,提示无明显异质性,予固定效应模型分析,结果示腹腔镜手术术后感染发生例数明显低于开腹手术,差异具有统计学意义 [RR = 0.31, 95% CI (0.10, 0.93), Z = 2.09, P < 0.001]。具体结果详见图 4。

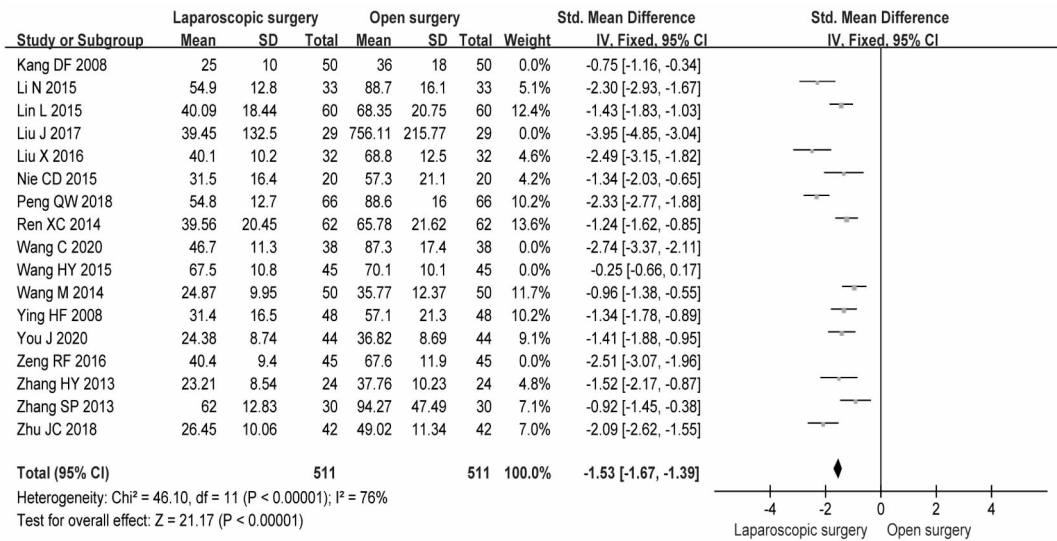


图 1 术中出血量森林图

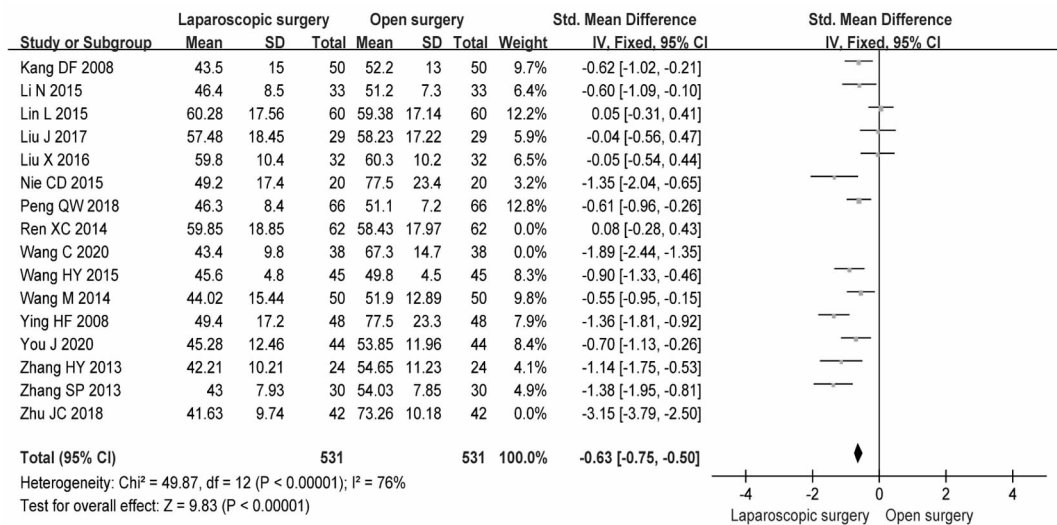


图 2 手术时间森林图

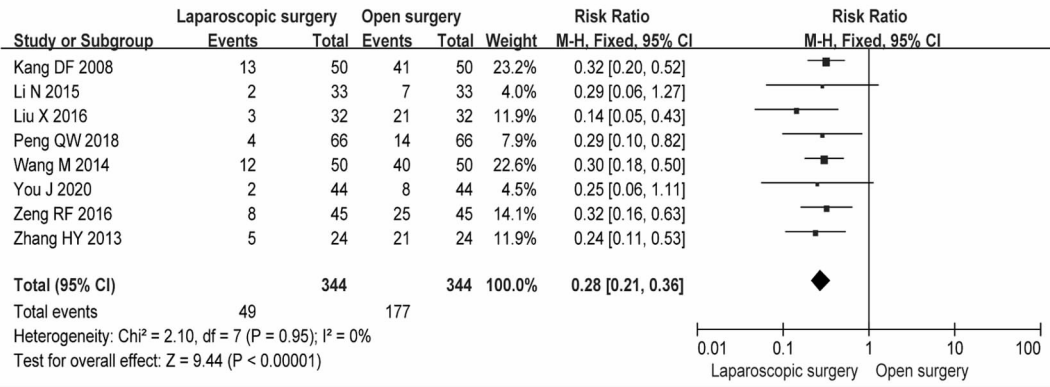


图3 术后疼痛森林图



图4 术中感染森林图

2.4 发表性偏倚检测

术中出血量和手术时间的文献数量超过10篇,予发表性偏倚检测。图5、图6示漏斗图左右基本对称,但多篇文献在95% CI以外,提示纳入文献中术中出血量、手术时间存在发表偏倚。

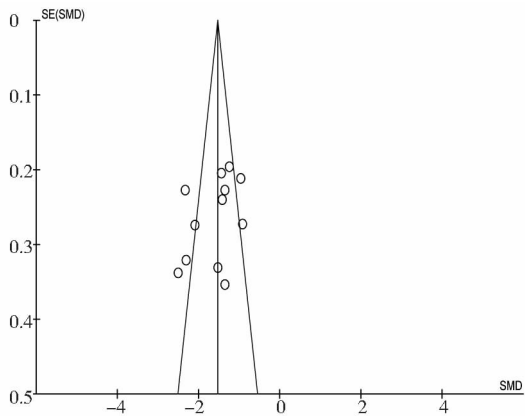


图5 术中出血量漏斗图

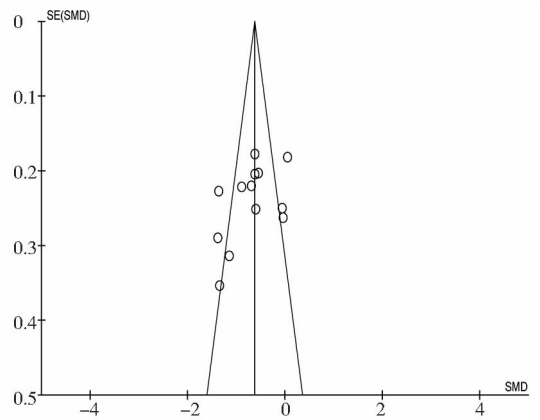


图6 手术时间漏斗图

3 讨论

休克型异位妊娠是妇科常见的危重急腹症,诊疗不及时可引起患者死亡<sup>[23]</sup>。随着腹腔镜技术的不断进步及临床医生的不断探索,腹腔镜治疗休克型异位妊娠患者的报道越来越多,临床疗效和安全性也初步得到验证。

本研究共纳入 18 篇 RCT, 共 1 576 例患者。由于腹腔镜手术与开腹手术存在明显不同, 且需要医患双方明确手术方式, 因此无法做到双盲, 尽管该风险属于高风险偏倚, 但不可避免。在随机风险中, 多数研究者仅提及随机分组, 但没有明确随机方法, 分配隐藏则极少数提及, 该风险程度不能明确, 可能导致严重的结果偏倚。在选择性报道和其他偏倚中, 本研究采取谨慎严格的态度, 对没有并发症报道的文献, 选择性报道偏倚中一律选择高风险, 对没有进行组间基线资料比较的, 其他偏倚中一律选择高风险。在 Meta 分析过程中, 进行了异质性、敏感性检验, 以期找到部分文献的异质性原因, 但异位妊娠患者的连续型数据受不可控因素干扰过多, 并没有找到明确的异质因素。

本研究 Meta 分析示, 与开腹手术比较, 采用腹腔镜手术治疗休克型异位妊娠患者可减少术中出血量、手术时间、术后疼痛、术后感染 ( $P < 0.001$ )。尽管腹腔镜手术优势明显, 但人工气腹导致的呼吸循环功能障碍等并发症仍不能忽视<sup>[24]</sup>。产生原因及解决策略如下: ①呼吸功能障碍产生原因为人工气腹导致膈肌上抬, 胸腔内压力增加, 肺舒张阻力增加, 继而引起气道阻力增加, 从而影响肺功能; 头低位时, 再次增加胸腔压力, 增加回心血量, 进一步加剧肺功能障碍。当患者出现肺功能障碍时, 可更改体位, 并适当调节有创呼吸机压力。②循环功能障碍产生原因为腹腔内高压增加外周血管阻力, 促进静脉回流, 增加心脏负荷; 血液吸收过多的二氧化碳 ( $CO_2$ ) 导致高碳酸血症, 从而改变原有酸碱平衡, 直接或间接引起心率加快, 心肌耗氧量增加, 进而改变原有血液动力学平衡。主要规避方法仍然是合理的腹腔压力, 以及及时调整呼吸机压力。

综上所述, 腹腔镜手术治疗休克型异位妊娠患者的临床疗效优于开腹手术, 术后并发症低于开腹手术。但本研究纳入文献的异质性较高, 其原因包括医生腹腔镜技术水平、患者个人意愿、可能的医保政策、适应证的个人决策等无法排除的因素, 以及无法明确的其他原因。因此, 仍然需要进行多中心、大样本的随机对照试验。

### 参 考 文 献

[1] Elizabeth L, Mayank M. Ectopic pregnancy [J]. *Obstetrics, Gynaecology & Reproductive Medicine*, 2020, 30(7): 205-212.

[2] Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Diagnosis and management of ectopic pregnancy: green-top guideline No. 21 [J]. *BJOG*, 2016, 123(13): e15-e55.

[3] 陆琦. 输卵管妊娠不同治疗方案对后续妊娠结局的影响 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2017, 33(9): 909-912.

[4] National Guideline Alliance (UK). Ectopic pregnancy and miscarriage: diagnosis and initial management [R]. London: National Institu-

te for Health and Care Excellence (UK), 2019.

[5] 康德凡, 李冰. 腹腔镜手术与剖腹手术治疗出血性休克型宫外孕的效果比较 [J]. *实用临床医学*, 2008, 9(7): 70-72.

[6] 李宁, 杜淑静. 腹腔镜手术治疗出血性休克型宫外孕患者的临床疗效观察 [J]. *中国保健营养*, 2017, 27(10): 98.

[7] 林丽, 吴海. 腹腔镜手术治疗出血性休克型异位妊娠的临床疗效观察 [J]. *海南医学院学报*, 2015, 21(3): 411-414.

[8] 刘静. 腹腔镜治疗休克型异位妊娠的临床探讨 [J]. *临床医药文献电子杂志*, 2017, 4(68): 13307-13308.

[9] 刘旭, 倪晓荣. 异位妊娠合并失血性休克腹腔镜手术治疗效果观察 [J]. *基层医学论坛*, 2016, 20(14): 1896-1897.

[10] 聂翠娣. 腹腔镜手术在异位妊娠并发失血性休克的临床效果观察 [J]. *世界最新医学信息文摘*, 2015, 15(57): 71, 77.

[11] 彭全文. 腹腔镜手术治疗出血性休克型宫外孕患者的临床疗效观察 [J]. *健康必读(下旬刊)*, 2018, 8(4): 119.

[12] 任小川. 腹腔镜手术治疗出血性休克型异位妊娠的临床研究 [J]. *临床和实验医学杂志*, 2014, 13(5): 392-395.

[13] Snyman L, Makulana T, Makin JD. A randomised trial comparing laparoscopy with laparotomy in the management of women with ruptured ectopic pregnancy [J]. *S Afr Med J*, 2017, 107(3): 258-263.

[14] 王翠. 腹腔镜手术治疗休克型异位妊娠的临床探讨 [J]. *中国现代药物应用*, 2020, 14(6): 63-64.

[15] 王鸿宇. 腹腔镜手术与开腹手术治疗异位妊娠伴失血性休克的对比研究 [J]. *中国卫生标准管理*, 2015, 6(22): 63-64.

[16] 王敏. 休克型宫外孕进行腹腔镜治疗的可靠性分析 [J]. *中国基层医药*, 2014, 21(10): 1534-1535.

[17] 应惠芬. 腹腔镜治疗异位妊娠并发失血性休克临床研究 [J]. *实用预防医学*, 2008, 15(1): 179-180.

[18] 由静. 腹腔镜下治疗休克型宫外孕的可行性分析 [J]. *中国医药指南*, 2020, 18(13): 49-50.

[19] 曾蓉凡. 腹腔镜手术治疗 90 例异位妊娠合并失血性休克患者临床效果分析 [J]. *东方食疗与保健*, 2016, 9(6): 13.

[20] 张红彦. 腹腔镜手术与剖腹手术治疗出血性休克型宫外孕的效果 [J]. *中国医药指南*, 2013, 11(20): 600-601.

[21] 张淑萍, 杨秀玮. 探讨休克型宫外孕进行腹腔镜治疗的效果 [J]. *中国保健营养(上旬刊)*, 2013, 23(7): 3597.

[22] 祝健婵, 熊小琴, 布占红, 等. 传统开腹与腹腔镜下手术对异位妊娠伴失血性休克的临床分析 [J]. *内蒙古医学杂志*, 2018, 50(8): 948-949.

[23] Pak JO, Durfee JK, Pedro L, et al. Retroperitoneal ectopic pregnancy [J]. *Obstet Gynecol*, 2018, 132(6): 1491-1493.

[24] Best EJ, Hellewell E. Pneumopericardium as a complication of laparoscopy for ovariectomy [J]. *J Small Anim Pract*, 2017, 58(4): 246-248.

(收稿日期: 2021-06-03)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2021.11.027

· 妇科与生殖医学 ·

# miR-875-5p 靶向基质抗原 2 对宫颈癌细胞迁移及侵袭行为的影响

何德娇<sup>1△</sup> 梁华<sup>2</sup> 欧阳晓飞<sup>2</sup> 凌娜<sup>1</sup> 李小丽<sup>1</sup> 梁轶岚<sup>1</sup>

1 武汉大学人民医院肿瘤内科,武汉 430060

2 武汉大学人民医院妇科,武汉 430060

**【摘要】** 目的 探讨 miR-875-5p 与基质抗原 2(STAG2)的靶向关系,并分析两者对宫颈癌 HeLa 229 细胞侵袭及迁移的影响。方法 选取 2018 年 10 月至 2020 年 10 月武汉大学人民医院收治的 120 例宫颈癌患者作为研究对象,留取其组织标本作为宫颈癌组。另选取同期武汉大学人民医院收治的 120 例子宫肌瘤患者,留取其宫颈组织标本作为对照组。体外培养 HeLa 229 细胞,分为空白对照组(NG 组)、阴性转染组(inhibitor-NC 组)、抑制 miR-875-5p 表达组(miR-875-5p-inhibitor 组)、共转染组(miR-875-5p-inhibitor + STAG2-siRNA 组)。采用实时荧光定量聚合酶链式反应法(qRT-PCR)检测组织及各组 HeLa 229 细胞中 miR-875-5p、STAG2 mRNA 水平;划痕实验、Transwell 实验分别检测各组 HeLa 229 细胞迁移、侵袭能力;免疫印迹法检测 STAG2 蛋白及侵袭迁移相关蛋白[E-钙粘附蛋白(E-cadherin)、N-钙粘附蛋白(N-cadherin)、波形蛋白(Vimentin)]表达情况;采用 TargetScan 数据库预测 miR-875-5p 与 STAG2 靶向关系并用双荧光素酶报告基因实验验证。结果 与对照组比较,宫颈癌组 miR-875-5p 水平升高,STAG2 mRNA 水平降低,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。与 NG 组、inhibitor-NC 组比较,miR-875-5p-inhibitor 组 HeLa 229 细胞 miR-875-5p 水平、划痕愈合率、侵袭细胞数、N-Cadherin、Vimentin 蛋白表达均降低,STAG2 mRNA 及其蛋白水平、E-Cadherin 蛋白表达均升高,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论 抑制 miR-875-5p 可能靶向上调 STAG2 表达,抑制宫颈癌 HeLa 229 细胞迁移及侵袭,其有望成为宫颈癌新的潜在治疗靶点。

**【关键词】** miR-875-5p;基质抗原 2;宫颈癌细胞;迁移;侵袭

**【中图分类号】** R711

**【文献标识码】** A

## Effects of miR-875-5p targeting STAG2 on the migration and invasion behavior of cervical cancer cells

HE Dejiao<sup>1△</sup>, LIANG Hua<sup>2</sup>, OUYANG Xiaofei<sup>2</sup>, LING Na<sup>1</sup>, LI Xiaoli<sup>1</sup>, LIANG Yilan<sup>1</sup>. 1. Department of Internal Medicine-Oncology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei, China; 2. Department of Gynaecology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, Hubei, China

**【Abstract】 Objective** To investigate the targeting relationship between miR-875-5p and stromal antigen 2 (STAG2), and analyze their effects on the invasion and migration of cervical cancer HeLa 229 cells. **Methods** 120 patients with cervical cancer admitted to Renmin Hospital of Wuhan University from October 2018 to October 2020 were selected as the cervical cancer group. Another 120 patients with uterine fibroids admitted to the hospital during the same period were selected as the control group. Both group tissue specimens were collected. HeLa 229 cells were cultured in vitro, and divided into blank control group (NG group), negative transfection group (inhibitor-NC group), inhibiting miR-875-5p expression group (miR-875-5p-inhibitor group), and co-transfection group (miR-875-5p-inhibitor + STAG2-siRNA group). Quantitative real-time fluorescence polymerase chain reaction (qRT-PCR) was used to detect miR-875-5p and STAG2 mRNA levels of HeLa 229 cells in all groups. The migration and invasion abilities of HeLa 229 cells in each group were detected by scratch test and Transwell test. The expression of STAG2 protein and invasion and migration related proteins (E-cadherin, N-cadherin, Vimentin) were detected by western blotting. The targeting relationship between miR-875-5p and STAG2 was predicted using TargetScan database and verified by dual luciferase reporter assay. **Results** Compared with the control group, miR-875-5p level was increased and STAG2 mRNA level was decreased in cervical cancer group, with statistical significance ( $P < 0.05$ ). Compared with NG group and inhibitor-NC group, miR-875-5p level, scratch healing rate, invasive cell number, N-cadherin and Vimentin protein expression of HeLa 229 cells in miR-875-5p-inhibitor group were decreased. STAG2 mRNA and protein levels and E-cadherin protein expression were increased, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** Inhibition of miR-875-5p may up-regulate STAG2 expression and inhibit the migration and invasion of

△【通讯作者】何德娇, E-mail: watch0032@163.com

HeLa 229 cells, which is expected to become a new potential therapeutic target for cervical cancer.

**【Key words】** MiR-875-5p; Stromal antigen 2; Cervical cancer cells; Migration; Invasion

宫颈癌是全球范围内的第4大女性常见癌症,且发展中国家的宫颈癌患者病死率高达85%<sup>[1]</sup>。微小RNA(microRNAs, miRNAs)可通过靶向调节基因转录参与肿瘤进展<sup>[2]</sup>。miR-875-5p在结直肠癌、胃癌等癌组织中异常高表达,且上调其表达可促进癌细胞增殖并抑制细胞凋亡<sup>[3]</sup>。基质抗原2(stromal antigen 2, STAG2)在多种癌症,如肾癌、尿路上皮癌组织中异常低表达,且上调其表达可抑制癌细胞增殖、侵袭及迁移等<sup>[4]</sup>。过表达miR-875-5p可抑制特异AT序列结合蛋白2(special AT-rich sequence binding protein 2, SATB2)表达促进肺癌细胞侵袭和迁移<sup>[5]</sup>。目前,有关miR-875-5p与STAG2在宫颈癌中的研究尚未见报道,因此,本研究探讨miR-875-5p与STAG2在宫颈癌组织中的表达情况,分析对癌细胞侵袭及迁移的影响及两者关系,以期临床寻找宫颈癌新型生物治疗靶标提供一定参考。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选取2018年10月至2020年10月武汉大学人民医院收治的120例宫颈癌患者作为研究对象,留取其组织标本作为宫颈癌组。另选取同期武汉大学人民医院收治的120例子宫肌瘤患者,留取其宫颈组织标本作为对照组。纳入标准:①宫颈癌患者均经病理证实为宫颈癌;②宫颈癌患者既往未接受抗肿瘤治疗如放疗等;③临床资料完整;④初诊;⑤已签署知情同意书。排除标准:①合并其他恶性肿瘤;②既往有宫颈疾病如宫颈上皮内瘤手术史;③伴有心脏、肝脏、肾脏等功能不全。本研究经武汉大学人民医院医学伦理委员会审批并通过。

### 1.2 研究方法

1.2.1 主要材料、试剂及设备 宫颈癌细胞系 HeLa 229 细胞株(bio-54141)购自北京百欧博伟生物技术有限公司;最低必需培养基(MEM)(FS-79003)、蛋白提取试剂盒(YT8865)、Lipofectamine™3000转染试剂盒(zyy-gm6771)购自焦作云之羽生物科技有限公司;靶向STAG2的特异性siRNA(STAG2-siRNA)由上海普迈生物科技有限公司设计合成;miR-875-5p-inhibitor及阴性对照miR-875-5p-inhibitor-NC由百奥迈科生物技术有限公司合成;兔抗人E-钙黏附蛋白(E-cadherin)(FNab10112)、N-钙黏附蛋白(N-cadherin)(FNab05571)、波形蛋白(Vimentin)(FNab09408)、STAG2(310565-T10)、β-肌动蛋白(β-actin)(FT-B3350S)、山羊抗兔辣根过氧化物酶(HRP)(656120)二抗均购自武汉菲恩生物科技有限公司。C1000型荧光定量PCR仪购自美国Bio-rad公司;Varioskan LUX型多功能酶标仪、E-Gel Imager型凝胶成像系统购自美国Thermo Fisher Scientific公司。

1.2.2 细胞培养 取HeLa 229细胞解冻、复苏,置于含20%灭活胎牛血清(FBS)的MEM培养液中,传代培养。

1.2.3 细胞分组及处理 取1.2.2对数生长期的HeLa 229细胞接种于96孔板。细胞转染分组:①空白对照组(NG组),细胞不做特殊处理;②阴性转染组(inhibitor-NC组),加入5μL Lipofectamine3000和50pmol/μL miR-875-5p-inhibitor-NC;③抑制miR-875-5p表达组(miR-875-5p-inhibitor组),加入5μL Lipofectamine™3000和50pmol/μL miR-875-5p-inhibitor;④共转染组(miR-875-5p-inhibitor + STAG2-siRNA组),用5μL Lipofectamine™3000与5μL

STAG2-siRNA及50 pmol/μL miR-875-5p-inhibitor共转染。

1.2.4 实时荧光定量聚合酶链反应法(qRT-PCR)检测组织标本及各组细胞中miR-875-5p、STAG2 mRNA表达水平 按照试剂盒说明书提取宫颈癌组、对照组及各组HeLa 229细胞中总RNA并测定浓度。逆转录合成cDNA。条件(40个循环):93℃ 30s、93℃ 5s、65℃ 30s。引物序列由赫澎(上海)生物科技有限公司设计并合成,以β-actin、U6为内参,以2<sup>-ΔΔCt</sup>法计算miR-875-5p、STAG2 mRNA相对表达量。

1.2.5 划痕实验检测各组HeLa 229细胞迁移能力 取1.2.3各组HeLa 229细胞,接种于96孔板,用枪头(100μL)划痕,倒置荧光显微镜下观察0h、24h划痕宽度(d),重复3次。划痕愈合率(%) = (d<sub>0h</sub> - d<sub>24h</sub>) / d<sub>0h</sub> × 100%

1.2.6 Transwell实验检测各组HeLa 229细胞侵袭能力 取1.2.3各组HeLa 229细胞,重悬,接种至Transwell小室上层(3 × 10<sup>3</sup>个/孔),下层加入600μL含10% FBS的培养基,孵育24h。用棉签擦除上层未迁移细胞,下层以4%甲醛溶液固定15min,去除固定液,0.2%结晶紫染色20min,清水冲洗,晾干封片。采用Image J软件统计拍照并统计各组细胞侵袭数。重复3次。

1.2.7 免疫印迹法检测侵袭及迁移相关蛋白表达情况 以放射免疫沉淀试验法(RIPA)裂解细胞,提取总蛋白并检测浓度及纯度,行10%十二烷基硫酸钠—聚丙烯酰胺凝胶(SDS-PAGE)电泳、转膜,以脱脂牛奶(5%)封闭,加入一抗E-cadherin、N-Cadherin、Vimentin、β-actin(内参),稀释比均为1:500,4℃过夜,清洗,加入HRP标记的山羊抗兔二抗(1:1000)孵育1h。显色、成像。分析各蛋白含量。

1.2.8 双荧光素酶报告基因实验 数据库(TargetScan)显示miR-875-5p与STAG2核苷酸存在结合位点,采用PCR技术构建STAG2野生型质粒(STAG2-WT),利用基因突变构建突变型质粒(STAG2-MT)。使用Lipofectamine™3000将STAG2-WT、STAG2-MT分别与inhibitor-NC、miR-875-5p-inhibitor共转染于HeLa 229细胞,分别为inhibitor-NC-STAG2-WT组、miR-875-5p-inhibitor-STAG2-WT组、inhibitor-NC-STAG2-MT组、inhibitor-NC-STAG2-MT组,转染48h后,用PBS洗涤细胞,加入RIPA裂解液(250μL),收集裂解液,加入50 μL荧光素酶检测试剂II,以自动荧光素酶检测仪测定荧光强度A,之后加入Stop&Glo,测定荧光强度B,以A/B表示荧光素酶相对活性。

### 1.3 统计学处理

采用SPSS 20.0软件对相关数据进行统计分析。计量资料多组比较采用单因素方差分析,进一步两两比较采用LSD-t检验,以均数 ± 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示;计数资料采用χ<sup>2</sup>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 宫颈癌组与对照组miR-875-5p、STAG2 mRNA表达水平比较 与对照组比较,宫颈癌组miR-875-5p水平[(1.78 ± 0.95) vs. (1.00 ± 0.55)]升高,STAG2 mRNA水平[(0.47 ± 0.26) vs. (1.00 ± 0.58)]降低,差异具有统计学意义(P < 0.05)。

2.2 各组HeLa 229细胞miR-875-5p、STAG2 mRNA水平比较 与NG组、inhibitor-NC组比较,miR-875-5p-inhibitor组HeLa

229 细胞 miR-875-5p 水平降低,STAG2 mRNA 水平升高,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );与 miR-875-5p-inhibitor 组比较,miR-875-5p-inhibitor + STAG2-siRNA 组 HeLa 229 细胞 STAG2 mRNA 水平降低,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。具体结果详见表 1。

表 1 各组 HeLa 229 细胞 miR-875-5p、STAG2 mRNA 水平比较( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

组别	miR-875-5p	STAG2 mRNA
NG 组	1.00 ± 0.15	1.00 ± 0.16
inhibitor-NC 组	1.01 ± 0.15	0.99 ± 0.15
miR-875-5p-inhibitor 组	0.61 ± 0.09 <sup>ab</sup>	2.55 ± 0.38 <sup>ab</sup>
miR-875-5p-inhibitor + STAG2-siRNA 组	0.60 ± 0.08 <sup>ab</sup>	1.75 ± 0.26 <sup>abc</sup>

注:标有“a”项表示,与 NG 组比较, $P < 0.05$ ;标有“b”项表示,与 inhibitor-NC 组比较, $P < 0.05$ ;标有“c”项表示,与 miR-875-5p-inhibitor 组比较, $P < 0.05$

### 2.3 各组 HeLa 229 细胞迁移情况比较

miR-875-5p-inhibitor 组 HeLa 229 细胞划痕愈合率为(19.55 ± 2.93)%,低于 NG 组的(47.25 ± 6.86)%及 inhibitor-NC 组的(45.73 ± 6.83)%,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );miR-875-5p-inhibitor + STAG2-siRNA 组 HeLa 229 细胞划痕愈合率为(25.78 ± 3.86)%,高于 miR-875-5p-inhibitor 组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。具体结果详见图 1。

### 2.4 各组 HeLa 229 细胞侵袭情况比较

miR-875-5p-inhibitor 组 HeLa 229 细胞侵袭细胞数为(106.79 ± 16.01)个,低于与 NG 组的(236.77 ± 35.52)个及 inhibitor-NC 组的(233.20 ± 34.98)个,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );miR-875-5p-inhibitor + STAG2-siRNA 组的 HeLa 229 细胞侵袭细胞数为(153.23 ± 22.98)个,大于 miR-875-5p-inhibitor 组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。具体结果详见图 2。

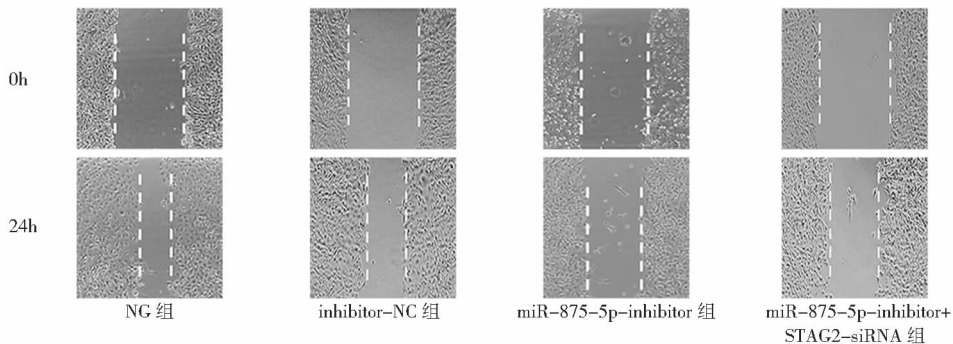


图 1 各组 HeLa 229 细胞迁移情况比较

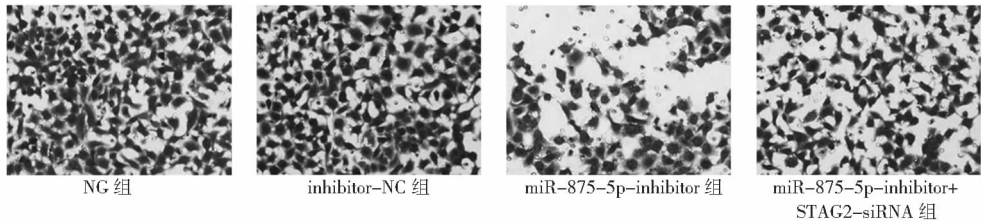


图 2 各组 HeLa 229 细胞侵袭情况比较(×200)

### 2.5 各组 HeLa 229 细胞 STAG2 蛋白、侵袭及迁移相关蛋白表达比较

与 NG 组、inhibitor-NC 组比较,miR-875-5p-inhibitor 组 HeLa 229 细胞 N-Cadherin、Vimentin 蛋白表达降低,STAG2、E-Cadherin 蛋白表达升高,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );与 miR-875-5p-inhibitor 组比较,miR-875-5p-inhibitor + STAG2-siRNA 组 HeLa 229 细胞 N-Cadherin、Vimentin 蛋白表达升高,STAG2、E-Cadherin 蛋白表达降低,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。具体结果详见图 3 和表 2。

### 2.6 双荧光素酶报告基因检测 miR-875-5p 与 STAG2 的转录调控

TargetScan (<http://www.targetscan.org/>) 预测结果显示,miR-875-5p 与 STAG2 基因序列存在结合位点。具体结果详见图 4。荧光素酶报告基因实验结果显示,转染 STAG2 WT 的实验中,miR-875-5p-inhibitor-STAG2-WT 组荧光素酶活性为(1.39 ± 0.20),高于 inhibitor-NC-STAG2-WT 组的(1.01 ± 0.13),差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。具体结果详见图 5。

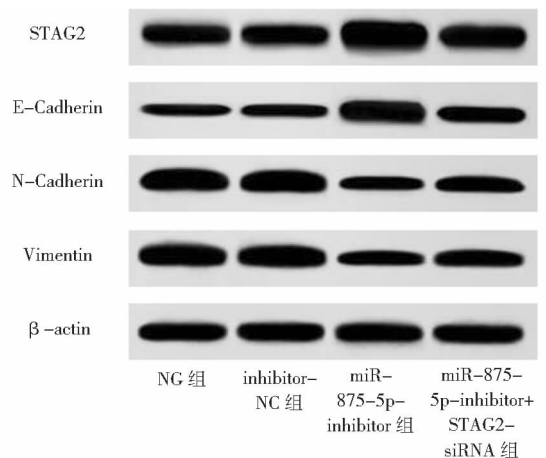


图 3 各组 HeLa 229 细胞侵袭及迁移相关蛋白表达比较

表2 各组 HeLa 229 细胞侵袭及迁移相关蛋白表达比较 ( $\bar{x} \pm s, n = 6$ )

分组	STAG2	Cadherin	Cadherin	Vimentin
NG 组	1.08 ± 0.16	0.55 ± 0.08	1.21 ± 0.18	1.17 ± 0.18
inhibitor-NC 组	1.05 ± 0.16	0.58 ± 0.09	1.19 ± 0.19	1.19 ± 0.19
miR-875-5p-inhibitor 组	1.59 ± 0.25 <sup>ab</sup>	1.17 ± 0.25 <sup>ab</sup>	0.52 ± 0.08 <sup>ab</sup>	0.60 ± 0.09 <sup>ab</sup>
miR-875-5p-inhibitor + STAG2-siRNA 组	1.21 ± 0.18 <sup>abc</sup>	0.87 ± 0.13 <sup>abc</sup>	0.79 ± 0.12 <sup>abc</sup>	0.83 ± 0.12 <sup>abc</sup>

注: 标有“a”项表示, 与 NG 组比较,  $P < 0.05$ ; 标有“b”项表示, 与 inhibitor-NC 组比较,  $P < 0.05$ ; 标有“c”项表示, 与 miR-875-5p-inhibitor 组比较,  $P < 0.05$

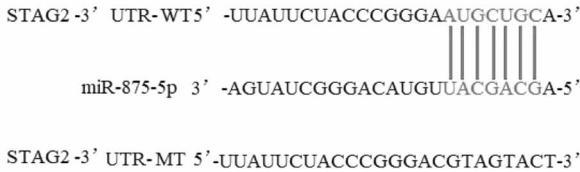
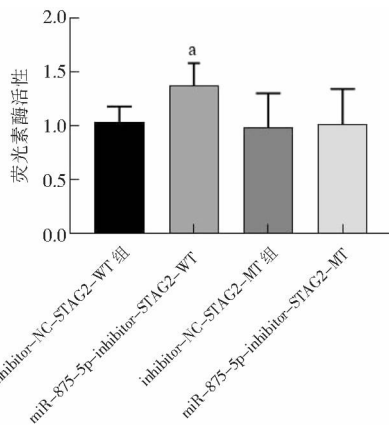


图4 miR-875-5p 与 STAG2 基因靶向关系



注: 标有“a”项表示, 与 inhibitor-NC-STAG2-WT 组比较,  $P < 0.05$

图5 荧光素酶实验结果

### 3 讨论

目前, 宫颈癌的治疗以手术为主, 放化疗为辅, 放化疗在杀伤癌细胞的同时也会对机体造成很大损伤。子宫淋巴管丰富, 癌细胞极易发生淋巴结转移进而影响癌症治愈率及预后<sup>[6]</sup>。因此, 迫切需要了解宫颈癌发生转移的分子机制, 以期对癌细胞的靶向治疗提供新的参考依据。

miR-875-5p 在结直肠癌中高表达, 上调其表达可促进肿瘤细胞增殖并抑制细胞凋亡, 可能是结直肠癌治疗的潜在靶点<sup>[7]</sup>。miR-875-5p 是肝细胞癌中一种极具前景的预后和治疗靶点<sup>[8]</sup>。本研究结果显示, miR-875-5p 在宫颈癌组织中上调, 暗示 miR-875-5p 可能参与调控宫颈癌的发生、发展过程。N-cadherin、Vimentin 是间质细胞标志蛋白, 能够促进肿瘤细胞向周边组织侵袭及迁移<sup>[9]</sup>。本研究结果发现, 下调 miR-875-5p 是通过上调 N-cadherin、Vimentin 表达, 下调 E-cadherin 表达来抑制宫颈癌 HeLa 229 细胞的迁移和侵袭, 表明 miR-875-5p 参与调控 HeLa 229 细胞的迁移和侵袭过程。

STAG2 基因表达下调可使染色体数目异常, 诱发肿瘤的发

生<sup>[10]</sup>。有研究显示, STAG2 在膀胱癌组织中异常低表达<sup>[11]</sup>, 且 STAG2 过表达可使细胞划痕愈合速度变慢, 侵袭细胞数量变少, 凋亡数量增多, 说明 STAG2 可能在肿瘤侵袭、迁移和凋亡中具有重要作用<sup>[12]</sup>。本研究结果显示, 宫颈癌组织中 STAG2 mRNA 水平降低, 暗示 STAG2 可能与宫颈癌发生、发展有关。同时, 抑制 miR-875-5p 表达可上调 STAG2 mRNA 和蛋白水平, 而下调 STAG2 表达则对 miR-875-5p 表达无影响。故推测, STAG2 可能是 miR-875-5p 靶标基因。根据生物信息学预测网站预测, 得知 STAG2 与 miR-875-5p 存在相互结合位点。通过双荧光素酶验证发现, miR-875-5p-inhibitor-STAG2-WT 组荧光素酶活性高于 inhibitor-NC-STAG2-WT 组, 表明 STAG2 可能是 miR-875-5p 直接作用靶点。随后通过进一步研究发现, 下调 STAG2 表达可逆转抑制 miR-875-5p 表达对 HeLa 229 细胞的迁移和侵袭的抑制作用。表明 miR-875-5p 是通过负调控 STAG2 表达参与调控 HeLa 229 细胞的迁移和侵袭。

综上所述, 下调 miR-875-5p 表达能抑制 HeLa 229 细胞侵袭及迁移, 可能是通过靶向上调 STAG2 表达实现的。但本研究结论尚未在动物模型中得到验证, 故存在一定的局限性; 且宫颈癌发生发展过程复杂, 关于其细胞生物学恶性行为进展中 miR-875-5p 对下游靶基因或相关通路的影响仍需深入探索。

### 参 考 文 献

- [1] 陈春林, 康山, 陈必良, 等. 不同肿瘤直径的 Ia1 (LVS1 阳性) ~ Ib1 期子宫颈癌腹腔镜与开腹手术的肿瘤学结局比较[J]. 中华妇产科杂志, 2020, 55(9): 589-599.
- [2] Zouari M, Campuzano S, Pingarrón JM, et al. Femtomolar direct voltammetric determination of circulating miRNAs in sera of cancer patients using an enzymeless biosensor[J]. Analytica Chimica Acta, 2020, 1104(287): 188-198.
- [3] 周士诚, 孙钦辉, 张红霞, 等. LncRNA C210rF96 通过调控 miR-875-5p 和 USF2 基因表达促进胃癌细胞的侵袭和转移[J]. 中华普通外科杂志, 2020, 35(1): 57-60.
- [4] 朱熹, 夏俊哲, 乔艳, 等. 多重分子标志物联合应用对膀胱尿路上皮癌预后的预测价值分析[J]. 国际外科学杂志, 2020, 47(5): 308-314.
- [5] Wang J, Lu Y, Ding H, et al. The miR-875-5p inhibits SATB2 to promote the invasion of lung cancer cells[J]. Gene, 2018, 644: 13-19.
- [6] Li M, Wu S, Xie Y, et al. Cervical invasion, lymphovascular space invasion, and ovarian metastasis as predictors of lymph node metastasis and poor outcome on stages I to III endometrial cancers: a single-center retrospective study[J]. World J Surg Oncol, 2019, 17(1):



193-205.

[7] 洪永刚,郑浩,黄智平,等. MicroRNA-875-5p 在结直肠癌组织的表达及其对结直肠癌细胞增殖,凋亡能力的影响[J]. 消化肿瘤杂志(电子版),2019,11(2):94-99.

[8] Chen T,Sun L,Yao B,et al. MicroRNA-875-5p inhibits tumor growth and metastasis of hepatocellular carcinoma by targeting eukaryotic translation initiation factor 3 subunit a[J]. *Oncol Rep*,2020,44(5):2067-2079.

[9] Zhai B,Zhang N,Han X,et al. Molecular targets of  $\beta$ -elemene, a herbal extract used in traditional Chinese medicine, and its potential role in cancer therapy: a review[J]. *Biomed Pharmacol*,2019,114(98):108812-108818.

[10] Romanov V,Gnatenko D,Forsyth E,et al. Liquid biopsy analysis of FGFR3,TERT promoter and STAG2 hotspot mutations for disease surveillance in bladder cancer[J]. *Clin Oncol Res*,2020,501(632):1-7.

[11] Qiao Y,Zhu X,Li A,et al. Complete loss of STAG2 expression is an indicator of good prognosis in patients with bladder cancer[J]. *Tumour Biol*,2016,37(8):10279-10286.

[12] 王翰,唐爱发. STAG2 基因在人膀胱癌细胞系 5637 侵袭迁移和凋亡过程中的作用[J]. *深圳中西医结合杂志*,2016,26(24):1-4.

(收稿日期:2021-07-07)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2021.11.028

· 妇科与生殖医学 ·

## 木犀草素对卵巢癌顺铂和细胞凋亡相关蛋白的影响

卢利新<sup>1</sup>△ 朱慧莉<sup>2</sup> 谢斌<sup>3</sup>

1 浙江省湖州市中心医院医务中医科,浙江 湖州 313000

2 浙江省湖州市妇幼保健院麻醉科,浙江 湖州 313000

3 浙江省湖州市中心医院妇科,浙江 湖州 313000

**【摘要】 目的** 观察木犀草素对卵巢癌细胞顺铂耐药细胞株的放射增敏作用及其对细胞因子的影响。  
**方法** 50份卵巢癌细胞顺铂耐药细胞株 SKOV3 随机分为阴性对照组、阳性对照组、1%木犀草素组、2%木犀草素组、4%木犀草素组。阴性对照组正常培养。阳性对照组以6MV光子线性加速器10Gy强度在模拟放射环境下培养。1%木犀草素组、2%木犀草素组、4%木犀草素组除模拟放射环境培养外,将1%、2%、4%木犀草素溶液1mL点滴于板孔中培养。观察各组的细胞形态学、放射增敏比、细胞凋亡因子等的变化情况。  
**结果** 培养72h时,阴性对照组、阳性对照组、1%木犀草素组、2%木犀草素组、4%木犀草素组的细胞放射生物学参数( $D_0$ 、 $D_q$ 、 $N$ )比较,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ), $D_0$ 、 $D_q$ 、 $N$ 均依次下降。培养72h时,阴性对照组、阳性对照组、1%木犀草素组、2%木犀草素组、4%木犀草素组的 survivin、Bcl-2、NF- $\kappa$ B 表达均依次降低,组间两两比较,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。  
**结论** 木犀草素对卵巢癌细胞顺铂耐药细胞株 SKOV3 具有放射增敏作用,其机制与木犀草素可改善 SKOV3 细胞促进凋亡相关基因表达降低有关。

**【关键词】** 顺铂耐药细胞株;放射增敏;卵巢癌;木犀草素;细胞凋亡

**【中图分类号】** R711

**【文献标识码】** A

**Effects of luteolin on cisplatin and apoptosis-related proteins in ovarian cancer** LU Lixin<sup>1</sup>△, ZHU Huili<sup>2</sup>, XIE Bin<sup>3</sup>. 1. Medical Department of Traditional Chinese Medicine, Huzhou Central Hospital, Zhejiang Province, Huzhou 313000, Zhejiang, China; 2. Department of Anesthesiology, Huzhou Maternal and Child Health Hospital, Zhejiang Province, Huzhou 313000, Zhejiang, China; 3. Department of Gynecology, Huzhou Central Hospital, Zhejiang Province, Huzhou 313000, Zhejiang, China

**【Abstract】 Objective** To observe the radiosensitization effects of luteolin on cisplatin and apoptosis-related proteins in ovarian cancer. **Methods** SKOV3 of 50 cisplatin-resistant cell lines were randomly divided into negative control group, positive control group, 1% luteolin group, 2% luteolin group and 4% luteolin group. The negative control group was cultured normally. The positive controls were cultured in simulated radiation environments at a 6MV photon linear accelerator 10Gy intensity. 1%, 2% and 4% luteolin solutions were incubated in the plate hole except for simulated radiation environment. The changes of cell morphology, radiosensitization ratio and apoptosis

△【通讯作者】卢利新,E-mail:evry90@163.com

factors were observed. **Results** After 72h, the radiobiological parameters ( $D_0, D_q, N$ ) of negative control group, positive control group, 1%, 2% and 4% groups were significantly different ( $P < 0.05$ ), and  $D_0, D_q, N$  all decreased successively. After 72h, survivin, Bcl-2 and NF- $\kappa$ B expression were decreased successively in negative control group, positive control group, 1%, 2% and 4% luteum groups, and the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** Luteolin has a radiosensitization effect on cisplatin-resistant ovarian cancer cell line SKOV3, the mechanism of which is related to luteolin's improvement of apoptosis-promoting gene expression reduction in SKOV3 cells.

**[Key words]** Cisplatin resistant cell line; Radiosensitization; Ovarian cancer; Luteolin; Cell apoptosis

卵巢癌在临床中属于常见的恶性肿瘤,且发病率呈显著性升高趋势。卵巢癌在女性增殖系统中属于常见的肿瘤,约占女性肿瘤疾病的30%<sup>[1-2]</sup>。临床针对卵巢癌的主要治疗方案为采用化疗或根治性手术进行治疗,但癌细胞转移或扩散的患者使用化疗进行治疗难以起到根治的作用。针对此类问题,在临床治疗过程中会转变治疗方案,行换药治疗或放射治疗,但目前尚未有放射治疗的相关标准<sup>[3-4]</sup>。有研究发现,木犀草素可用于治疗各类癌症,可抑制肝癌和食管癌细胞的增殖和生长<sup>[5]</sup>。但目前尚未有针对木犀草素具体疗效和对卵巢癌放疗敏感性的相关报道。基于此,本研究将卵巢癌细胞顺铂耐药细胞株 SKOV3 作为实验材料,观察并分析木犀草素对卵巢癌细胞顺铂耐药细胞株的放射增敏作用及细胞因子的影响。

## 1 材料与方 法

### 1.1 仪器与材料

1.1.1 细胞株 卵巢癌细胞顺铂耐药细胞株,由国家实验细胞资源平台提供,型号为 SKOV3,细胞株顺铂耐药强度(IC50)值为80%。

1.1.2 实验药物 木犀草素粉末,购自上海一研生物科技有限公司,批文号 2017008034,包装规格 1g/袋,10 袋/盒。

1.1.3 主要仪器 超净台:厂商为苏净集团安泰空气技术公司,批文号鲁械 2018257015。倒置显微镜:厂商为日本 OLYMPUS 公司,批文号 S10850002。酶标分析仪:厂商为深圳雷杜生命科学公司,批文号 ICP 备 09083614-45。微型离心机:厂商为北京大有泰莱生物技术有限公司,批文号 201914489。

1.1.4 主要试剂 RPMI 1640 培养基:厂商为上海中乔新舟生物科技公司,货号 ZQ-200,规格 500mL/瓶,CAS 号 201912118。胎牛血清:厂商为 NQBB 公司,批文号 GIBCO 10099-141。通用型 SP 试剂盒:厂商为碧云天生物技术公司,批文编号 SP-9000 WK152108。磷酸盐缓冲液:厂商为武汉奥普森实验设备公司,批文号 S10850002。

### 1.2 实验方法

1.2.1 细胞培养 实验期间将 SKOV3 细胞株在置于含 10% 胎牛血清的 RPMI 1640 培养基中,置于 37℃,5% CO<sub>2</sub> 培养箱中培养,使菌落生长 14 ~ 21d 后准备开始实验。

1.2.2 分组及给药 实验开始时于超净工作台取出细胞株置于洁净试管制备细胞悬浊液,离心计数后调整细胞浓度为  $1.0 \times 10^7$ /mL,种植于 96 孔板中培养,37℃ 孵育过夜。标记细胞 96 孔板标号(1 ~ 50),并随机分为阴性对照组、阳性对照组、1% 木犀草组、2% 木犀草组、4% 木犀草组。阴性对照组 SKOV3 细胞整个实验期间均正常无治疗措施下培养。阳性对照组采用 6MV 光子的线性加速器进行细胞进行模拟放射治疗,放射强度

10Gy。1% 木犀草组、2% 木犀草组、4% 木犀草组除模拟放射环境外,分别将 1%、2%、4% 木犀草素溶液(木犀草素粉末溶于纯洁生理盐水制备)1mL 点滴于板孔中培养。各组均连续培养 72h。

### 1.3 实验观察

1.3.1 形态学观察 于实验 72h 取出细胞株,置于倒置显微镜(10 倍 × 10 倍)进行细胞形态学观察。

1.3.2 放射增敏比观察 于实验 72h 取各组 SKOV3 细胞,去原培养液,以酶标仪在 492nm 处测定各孔吸光度(OD)值,计算细胞存活分数。 $D_0$  表示抗照射强度(具体指细胞存活 80% 时的细胞存活分数), $D_q$  表示平均细胞存活分数; $N$  值为细胞存活分数达 80% 时的时间。细胞存活分数( $D_q$ ) = (实验组 OD 值 - 阴性对照组 OD 值) / (阳性对照组 OD 值 - 阴性对照组 OD 值)。应用 SigmaPlot 10.0 软件和单击多靶模型  $S = 1 - (1 - e^{-D_q/D_0}) \times N$  拟合细胞存活曲线,并结合公式  $D_q = D_0 \ln(N)$  得出  $D_0, D_q$  和  $N$  等放射生物学参数。放射增敏比计数公式为:  $(D_0/D_q) \times N$ 。

1.3.3 细胞凋亡相关因子表达分析 取每组细胞株,以 0.25% 胰蛋白酶制成细胞密度为  $1 \times 10^5$  个/mL 的悬溶液,分别铺设于标记组别的 96 孔板中(每孔 100 $\mu$ L),以 TBS 冲洗细胞 2 ~ 3 次,吸弃残留液,加入 RIPA 裂解液 3 ~ 5min 后,冰浴 30min。15 000g 离心 5min。将胶片进行扫描存档,Alpha 软件处理系统分析目标带的 OD 值。以目标蛋白/ $\beta$ -Actin 的灰度值之比作为目标蛋白的相对表达水平。

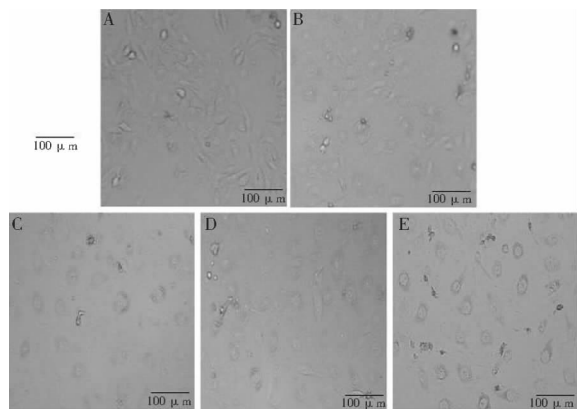
### 1.4 统计学处理

采用 SPSS 22.0 软件对相关数据进行统计分析。计量资料采用  $t$  检验,以均数  $\pm$  标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示;计数资料采用  $\chi^2$  检验,以频数(百分数)[ $n(\%)$ ]表示; $P < 0.05$  表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 SKOV3 细胞形态学

阴性对照组(图 1A):未受照射顺铂耐药细胞株 SKOV3 细胞饱满,边界清晰,较少细胞膜破损,基本无细胞碎片。阳性对照组(图 1B):与阴性对照组比较,受照射顺铂耐药细胞株 SKOV3 细胞形态有较大变化,细胞皱缩或萎缩,边界不清晰,有空泡细胞、细胞膜破损及细胞碎片等细胞凋亡等现象出现。与阴性对照组和阳性对照组比较,1% 木犀草组(图 1C)、2% 木犀草组(图 1D)、4% 木犀草组(图 1E)的顺铂耐药细胞株 SKOV3 细胞形态发生很大变化,除有与阳性对照组相同细胞变化外,细胞膜破损及细胞碎片等现象明显增多,提示细胞凋亡加剧,且阳性对照组、1% 木犀草组、2% 木犀草组、4% 木犀草组的细胞凋亡程度依次提升。



注:A为阴性对照组;B为阳性对照组;C为1%木犀草素组;D为2%木犀草素组;E为4%木犀草素组

图1 72h时SKOV3细胞形态学图

表1 各组细胞72h时放射生物学参数及放射增敏值比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	$D_0$ (%)	$D_q$ (%)	$N$ (%)	放射增敏值
阴性对照组	10	12.3 ± 0.8	2.2 ± 0.5	1.2 ± 0.4	—
阳性对照组	10	9.2 ± 0.7 <sup>a</sup>	1.7 ± 0.4 <sup>a</sup>	0.9 ± 0.3 <sup>a</sup>	1.4 ± 0.5
1%木犀草素组	10	6.1 ± 0.6 <sup>ab</sup>	1.3 ± 0.3 <sup>ab</sup>	0.7 ± 0.2 <sup>ab</sup>	2.1 ± 0.6 <sup>b</sup>
2%木犀草素组	10	3.4 ± 0.5 <sup>abc</sup>	1.1 ± 0.2 <sup>abc</sup>	0.5 ± 0.2 <sup>abc</sup>	2.5 ± 0.8 <sup>bc</sup>
4%木犀草素组	10	2.8 ± 0.3 <sup>abcd</sup>	0.8 ± 0.2 <sup>abcd</sup>	0.4 ± 0.1 <sup>abcd</sup>	3.6 ± 1.0 <sup>bed</sup>

注:标有“a”项表示,与阴性对照组比较, $P < 0.05$ ;标有“b”项表示,与阳性对照组比较, $P < 0.05$ ;标有“c”项表示,与1%木犀草素组比较, $P < 0.05$ ;标有“d”项表示,与2%木犀草素组比较, $P < 0.05$

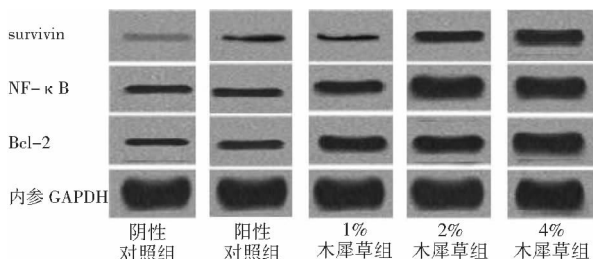


图2 各组SKOV3细胞72h时凋亡相关蛋白RT-PCR电泳图

### 3 讨论

目前,临床中主要采用放化疗或根治性手术治疗卵巢癌患者,但研究发现,化疗的耐药性是影响卵巢癌患者预后生存的主要因素,因此,有学者采用放射性治疗来规避化疗的耐药性,但放射治疗存在敏感性较差的问题<sup>[6-7]</sup>。研究发现,中草药中的木犀草具备明显的抗炎和抗肿瘤的作用,可直接参与肿瘤细胞的凋亡和修复,还可调控细胞信号级联反应<sup>[8-9]</sup>。刘青<sup>[10]</sup>的研究显示,木犀草素通过降低DNA修复酶的表达来抑制卵巢癌细胞自噬,进而增强卵巢癌细胞对放化疗的敏感性。本研究也得出了与其相似的研究结论,即木犀草素对SKOV3具有放射增敏作用,且具有一定的疗效关系。

细胞凋亡和细胞周期的分布情况与肿瘤细胞对药物产生的耐药作用有关<sup>[11-12]</sup>。肿瘤细胞出现缺氧状态时可降低氧扩散速率,从而造成肿瘤细胞供氧不足,而缺氧细胞若处于细胞周期G1期时,则会抑制肿瘤细胞的增殖或减缓增殖,若是处于G2/M期时,会出现促进细胞增殖的情况<sup>[13-15]</sup>。有研究显示,

### 2.2 SKOV3细胞的放射增敏作用

细胞放射生物学参数及放射增敏值数据显示,阴性对照组、阳性对照组、1%木犀草素组、2%木犀草素组、4%木犀草素组的细胞放射生物学参数( $D_0$ 、 $D_q$ 、 $N$ )均依次下降,但放射增敏值依次提升,且组间两两比较,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。具体结果详见表1。

### 2.3 SKOV3细胞凋亡相关蛋白分析

顺铂耐药细胞株SKOV3细胞RT-PCR检测细胞中survivin、Bcl-2、NF- $\kappa$ B与凋亡蛋白存在明显相关性:阴性对照组(1.56 ± 0.19)、阳性对照组(1.12 ± 0.07)、1%木犀草素组(1.08 ± 0.05)、2%木犀草素组(0.97 ± 0.12)、4%木犀草素组(0.85 ± 0.11)的survivin、Bcl-2、NF- $\kappa$ B表达均依次降低,且组间两两比较,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。具体结果详见图2。

Bcl-2基因过度表达可显著降低放化疗感性,对细胞凋亡产生影响<sup>[16-18]</sup>。本研究结果显示,木犀草素提升卵巢癌细胞顺铂耐药细胞株SKOV3放射治疗敏感性的机制,可能与降低了卵巢癌细胞顺铂耐药细胞株SKOV3的凋亡相关基因(survivin、Bcl-2、NF- $\kappa$ B)的表达有关。

综上所述,木犀草素可提升卵巢癌细胞顺铂耐药细胞株SKOV3的放疗增敏作用效果,其机制可能与改善SKOV3细胞周期分布和促进凋亡相关基因(survivin、Bcl-2、NF- $\kappa$ B)表达降低有关。本研究初次发现木犀草素的放射增敏作用,但仅为细胞株实验,具有局限性,仍需后续动物实验和临床实验的进一步证实。

### 参 考 文 献

- [1] 平文萍,陈超,陆洋,等.外周血循环肿瘤细胞对卵巢癌患者临床病理特征和预后关系的Meta分析[J].现代妇产科进展,2019,28(11):812-817.
- [2] Tavallae M, Steiner DF, Zehnder JL, et al. Coexistence of BRAF V600E and TERT promoter mutations in low-grade serous carcinoma of ovary recurring as carcinosarcoma in a lymph node; report of a case [J]. Int J Gynecol Pathol, 2019, 38(4):386-392.
- [3] 徐浩月,赵宗仁,李顺,等.缺氧响应特性的脂质-聚合物放疗增敏剂抑制脑胶质瘤增殖的研究[J].临床神经外科杂志,2019,16(2):93-98.
- [4] 李新丰,吕国荣,陈骥,等.肝细胞癌切除后门静脉定期化疗辅以高压氧对复发的影响[J].中华肝胆外科杂志,2001(7):409-410.
- [5] 曾培,付伟,潘梦娴,等.牛血清白蛋白及甘草酸共轭载药纳米粒

抗肝癌 Bel-7402 细胞活性筛选及结构表征检测[J]. 中药材, 2020,43(1):145-149.

[6] 胡轶,李雄,蒋桂英,等. 曲古抑菌素 A 下调 STAT3 增强卵巢癌细胞顺铂化疗敏感性的体外研究[J]. 华中科技大学学报,2019,48(3):253-257.

[7] 钟烨,王超,徐博,等. 木犀草素对甲状腺乳头状癌 TPC-1 细胞侵袭迁移的影响及其机制[J]. 中国比较医学杂志,2018,28(12):32-37.

[8] Kessler J, Hohmann T, Güttler A, et al. Radiosensitization and a less aggressive phenotype of human malignant glioma cells expressing isocitrate dehydrogenase 1 (IDH1) mutant protein; dissecting the mechanisms[J]. *Cancers (Basel)*, 2019,11(6):889.

[9] 喻道元,周炜,陈佳君,等. 高压氧治疗后立即放射治疗宫颈癌临床疗效观察[J]. 中华物理医学与康复杂志,2006(8):535-536.

[10] 刘青. 木犀草素提升卵巢癌细胞对顺铂敏感性分子机制的研究[D]. 济南:山东大学,2018.

[11] Farrow ES, Boulanger T, Wojcik T, et al. Magnetic resonance imaging and computed tomography in the assessment of mandibular invasion by squamous cell carcinoma of the oral cavity. Influence on surgical management and post-operative course[J]. *Rev Stomatol Chir Maxillofac Chir Orale*, 2016,117(5):311-321.

[12] 易均路,侯科名,陈蓉. 木犀草素对人卵巢癌 SKOV3 细胞增殖与

凋亡的影响[J]. 中药新药与临床药理,2020,31(2):125-133.

[13] 龚永媚,房子倩,徐昊,等. 木犀草素对人舌鳞状细胞癌 Tca8113 细胞凋亡及自噬的影响[J]. 中国现代医学杂志,2020,30(14):1-6.

[14] Chen YZ, Bai N, Bi J H, et al. Propranolol inhibits the proliferation, migration and tube formation of hemangioma cells through HIF-1 $\alpha$  dependent mechanisms [J]. *Braz J Med Biol Res*, 2017, 50(12):e6138.

[15] Hu LJ, Jiang T, Wang FJ, et al. Effects of artesunate combined with bortezomib on apoptosis and autophagy of acute myeloid leukemia cells in vitro and its mechanism[J]. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi*, 2019,40(3):204-208.

[16] 王瑞茵,林江涛,王静茹,等. 青蒿琥酯对哮喘小鼠嗜酸性粒细胞凋亡和 Fas、Bcl-2 基因蛋白表达的影响[J]. 南方医科大学学报, 2020,40(1):93-98.

[17] 倪晓彬,蔡志雄,李和慨,等. VEGF 和 Bcl-2 双基因修饰的 MSC 对缺氧心肌细胞凋亡的影响[J]. 广东医学,2019,40(11):1542-1545.

[18] Xu W, Guo G, Li J, et al. Activation of Bcl-2-caspase-9 apoptosis pathway in the testis of asthmatic mice[J]. *PLoS One*, 2016,11(3):e0149353.

(收稿日期:2021-08-09)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2021.11.029

· 妇科与生殖医学 ·

## 分泌型卷曲相关蛋白 5、长链非编码 RNA 人肺腺癌转移相关转录本、脂肪因子网膜蛋白-1 在妊娠糖尿病患者中的表达及其对妊娠结局的预测价值

鞠佳桂<sup>△</sup> 易敏

湖南师范大学附属长沙市妇幼保健院妇产科,长沙 410007

**【摘要】** 目的 研究分泌型卷曲相关蛋白 5(SFRP5)、长链非编码 RNA 人肺腺癌转移相关转录本(lncRNA MALAT1)、脂肪因子网膜蛋白-1(Omentin 1)在妊娠糖尿病(GDM)患者中的表达及其对妊娠结局的预测价值。方法 前瞻性选取 2020 年 1 月至 2021 年 1 月湖南师范大学附属长沙市妇幼保健院诊治的 194 例 GDM 患者作为研究对象(GDM 组)。另选取同期湖南师范大学附属长沙市妇幼保健院接收的 194 例体检健康孕妇作为对照组。测定两组 SFRP5、Omentin1 水平及 lncRNA MALAT1 表达量,分析 SFRP5、lncRNA MALAT1、Omentin 1 对 GDM 妊娠结局的预测价值。结果 与对照组比较,GDM 组血清 lncRNA MALAT1、Omentin 1 水平较低,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );与轻度组比较,重度组血清 SFRP5、lncRNA MALAT1、Omentin 1 水平较低,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。重度组不良妊娠结局发生率明显高于对照组与轻度组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。多因素 Logistic 回归模型分析结果显示,SFRP5、lncRNA MALAT1、Omentin 1 是影响不良妊娠结局发生的危险因素( $P < 0.05$ )。与单独 SFRP5、lncRNA MALAT1、Omentin 1 比较,三项联合对妊娠结局的预测价值更高( $P < 0.05$ )。结论 GDM 患者血清 SFRP5、lncRNA MALAT1、Omentin 1 水平均低于健康孕妇,且其不良妊娠结局随患者病情加重而增加。

**【关键词】** 分泌型卷曲相关蛋白 5;非长链编码 RNA;脂肪因子网膜蛋白-1;妊娠糖尿病;妊娠结局

**【中图分类号】** R714

**【文献标识码】** A

<sup>△</sup>【通讯作者】鞠佳桂,E-mail:jsy468@163.com

**Expression of secreted frizzled related protein 5, long non-coding RNA transcripts associated with metastasis in human lung adenocarcinoma and adipokine retinal protein-1 in gestational diabetes mellitus and their predictive value for pregnancy outcome** JU Jiagu<sup>△</sup>, YI Min. Department of Obstetrics and Gynecology, Changsha Maternal and Child Health Hospital Affiliated to Hunan Normal University, Changsha 410007, Hunan, China

**【Abstract】 Objective** To investigate the expression of secreted frizzled related protein 5 (SFRP5), long non-coding RNA transcripts associated with metastasis in human lung adenocarcinoma (lncRNA MALAT1), adipokine retinal protein-1 (Omentin 1) in patients with gestational diabetes mellitus (GDM) and their predictive value for pregnancy outcomes. **Methods** 194 patients with GDM in Changsha Maternal and Child Health Hospital Affiliated to Hunan Normal University from January 2020 to January 2021 were prospectively selected as subjects (GDM group). In addition, 194 healthy pregnant women from the same hospital were selected as the control group. The levels of SFRP5 and Omentin1 and the expression level of lncRNA MALAT1 in the two groups were measured, and the predictive value of SFRP5, lncRNA MALAT1 and Omentin1 for GDM pregnancy outcome was analyzed. **Results** Compared with the control group, serum lncRNA MALAT1 and Omentin 1 levels were lower in GDM group ( $P < 0.05$ ). Compared with mild group, levels of serum SFRP5, lncRNA MALAT1 and Omentin 1 were lower in severe group ( $P < 0.05$ ). The incidence of adverse pregnancy outcomes in severe group was significantly higher than that in control group and mild group ( $P < 0.05$ ). Multivariate Logistic regression model analysis showed that SFRP5, lncRNA MALAT1 and Omentin 1 were risk factors for adverse pregnancy outcomes ( $P < 0.05$ ). The combination of SFRP5, lncRNA MALAT1 and Omentin 1 had higher predictive value for pregnancy outcome than the three alone ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** The levels of serum SFRP5, lncRNA MALAT1 and Omentin 1 in GDM patients were lower than those in healthy pregnant women, and the adverse pregnancy outcomes increased with the severity of patients.

**【Key words】** Secreted frizzled related protein 5; Long non-coding RNA; Adipokine retinal protein-1; Gestational diabetes mellitus; Pregnancy outcomes

妊娠糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)作为妊娠期特有疾病,主要指妊娠发生后孕妇糖代谢产生异常所致的糖尿病<sup>[1-3]</sup>。研究表明,分泌型卷曲相关蛋白5(secreted frizzled related protein 5, SFRP5)作为新型抗炎脂肪因子,具有调节血糖,增加胰岛素敏感性作用,在胰岛素抵抗发生中发挥重要意义;而脂肪因子网膜蛋白-1(adipokine retinal protein-1, Omentin1)作为糖脂代谢紊乱标志物,在GDM患者外周血中存在异常表达,是诱发GDM发生的危险因素,但其具体临床意义需进一步研究证实。长链非编码RNA人肺腺癌转移相关转录本(long non-coding RNA transcripts associated with metastasis in human lung adenocarcinoma, lncRNA MALAT1),可在转录及转录后层面对基因表达进行调控,其表达与心血管疾病、肿瘤及糖尿病等多种疾病的发生、发展具有密切联系<sup>[4-5]</sup>。基于此,本研究通过测定GDM患者血清SFRP5、lncRNA MALAT1、Omentin 1表达,分析其对妊娠结局的预测价值。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

前瞻性选取2020年1月至2021年1月湖南师范大学附属长沙市妇幼保健院诊治的194例GDM患者作为研究对象(GDM组)。年龄范围22~30岁,年龄( $26.1 \pm 3.3$ )岁。按照中华医学会中的诊断标准将GDM组分为轻度组( $n = 91$ )与重度组( $n = 103$ )。纳入标准:①符合中华医学会对妊娠合并糖尿病诊断标准<sup>[6]</sup>;②血糖检查符合空腹血糖(FPG)  $\geq 5.1$  mmol/L, 1h血糖  $\geq 10.0$  mmol/L, 2h血糖  $\geq 8.5$  mmol/L中任一标准;③单胎妊娠。排除标准:①合并心、肺、肝、肾等重要脏器功能不全;②合并妊娠高血压及其他妊娠期并发症;③经产妇或高龄产妇;④合并肿瘤;⑤孕前存在高血压、糖尿病、甲亢等慢性疾病;

⑥合并感染、内分泌疾病;⑦精神紊乱、意识障碍。另选取同期湖南师范大学附属长沙市妇幼保健院接收的194例体检健康孕妇作为对照组。年龄范围20~32岁,年龄( $26.1 \pm 5.0$ )岁。本研究经湖南师范大学附属长沙市妇幼保健院伦理委员会批准,孕妇及家属均签署知情同意书。

### 1.2 观察指标

抽取受检孕妇空腹、餐后2h静脉血各5mL, 2 000r/min离心处理30min,静置分离血清,并保存于 $-80^{\circ}\text{C}$ 环境备用。血清FPG、餐后2h血糖(2hPG)、糖化血红蛋白(HbA<sub>1c</sub>)采用全自动生化分析仪(南京贝登医疗股份有限公司;型号:迈瑞BS-280)进行检测;空腹胰岛素(FINS)采用化学发光法试剂盒[(上海)西门子医学诊断产品有限公司]检测。酶联免疫吸附试验法检测胰岛 $\beta$ 细胞功能指数(HOMA- $\beta$ )、SFRP5、Omentin 1水平,试剂盒购自赛默飞世尔科技(中国)有限公司,操作严格按照试剂盒说明书进行。实时荧光定量逆转录聚合酶链反应(RT-qPCR)法检测lncRNA MALAT1表达,使用Primer5.0软件设计引物,采用 $2^{-\Delta\Delta\text{CT}}$ 方法计算,内参U6。

### 1.3 统计学处理

采用SPSS 20.0软件对相关数据进行统计分析。计量资料采用 $t$ 检验,以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示;计数资料采用 $\chi^2$ 检验,以频数(百分数)[ $n(\%)$ ]表示; $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组血糖、胰岛素水平比较

与对照组比较,GDM组血清FPG、2hPG、HbA<sub>1c</sub>、FINS水平较高,HOMA- $\beta$ 水平较低,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。具体结果详见表1。

表1 两组血糖、胰岛素水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	FBG (mmol/mL)	2hPG (mmol/mL)	HbA <sub>1c</sub> (%)	FINS	HOMA-β
GDM组	194	6.82 ± 0.87	10.51 ± 1.90	6.83 ± 1.21	5.38 ± 0.42	3.94 ± 0.87
对照组	194	4.01 ± 0.54	6.20 ± 1.16	4.80 ± 0.37	3.90 ± 0.67	180.74 ± 22.53
<i>t</i> 值		38.220	26.970	22.350	26.070	109.200
<i>P</i> 值		0.001	0.001	0.001	0.001	0.001

2.2 两组血清 SFRP5、lncRNA MALAT1、Omentin 1 水平比较

GDM 组血清 SFRP5、lncRNA MALAT1、Omentin 1 水平低于对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );与轻度组比较,重度组血清 SFRP5、lncRNA MALAT1、Omentin 1 水平较低,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。具体结果详见表2。

2.3 SFRP5、lncRNA MALAT1、Omentin 1 水平与 GDM 患者血糖、胰岛素指标的相关性分析

SFRP5、lncRNA MALAT1、Omentin 1 与 GDM 患者 FBG、2hPG、HbA<sub>1c</sub> 呈负相关( $P < 0.05$ ),SFRP5、lncRNA MALAT1、Omentin 1 与 GDM 患者 FINS、HOMA-β 呈正相关( $P < 0.05$ )。具体结果详见表3。

2.4 三组不良妊娠结局发生率比较

重度组不良妊娠结局发生率(23.30%,24/103)高于对照组(4.12%,8/194)和轻度组(12.08%,11/91),差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。

2.5 不良妊娠结局发生影响因素的多元 Logistic 回归分析

将不良妊娠结局发生(轻度=0,中重度=1)作为因变量,将 SFRP5、lncRNA MALAT1、Omentin 1 作为自变量,赋值升高设为1,正常设为0,纳入二分类多因素 Logistic 回归模型分析,结果显示,SFRP5、lncRNA MALAT1、Omentin 1 为影响不良妊娠结局发生的因素( $P < 0.05$ )。具体结果详见表4。

2.6 ROC 曲线分析 SFRP5、lncRNA MALAT1、Omentin 1 及三项联合对妊娠结局的预测价值

与 SFRP5、lncRNA MALAT1、Omentin 1 相比,三项联合对妊娠结局的预测价值较高( $P < 0.05$ )。具体结果详见表5和图1。

表2 两组血清 SFRP5、lncRNA MALAT1、Omentin 1 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	SFRP5 (ng/mL)	lncRNA MALAT1	Omentin 1
GDM组				
轻度组	91	13.35 ± 4.47	0.90 ± 0.26	215.34 ± 34.14
重度组	103	9.34 ± 2.75	0.71 ± 0.20	198.97 ± 28.53
对照组	194	22.48 ± 5.53	1.03 ± 0.31	337.45 ± 41.14
<i>F</i> 值		19.840	7.135	337.080
<i>P</i> 值		0.001	0.001	0.001

表3 SFRP5、lncRNA MALAT1、Omentin 1 水平与 GDM 患者血糖、胰岛素指标相关指标的相关性分析

指标	SFRP5		lncRNA MALAT1		Omentin 1	
	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值	<i>r</i> 值	<i>P</i> 值
FBG	-0.512	0.001	-0.418	0.023	-0.415	0.031
2hPG	-0.310	0.01	-0.403	0.018	-0.348	0.021
HbA <sub>1c</sub>	-0.215	0.01	-0.409	0.042	-0.419	0.019
FINS	0.847	0.034	0.517	0.001	0.864	0.028
HOMA-β	0.316	0.041	0.914	0.001	0.816	0.011

表4 不良妊娠结局发生影响因素的多元 Logistic 回归分析

自变量	Beta	SE	Wald	<i>P</i> 值	OR	95% CI
SFRP5	2.06	0.41	6.94	0.001	0.71	0.51 ~ 1.67
lncRNA MALAT1	1.85	0.37	5.87	0.001	0.84	0.48 ~ 1.78
Omentin 1	1.37	0.61	7.16	0.001	0.61	0.43 ~ 1.51

表5 ROC 曲线分析 SFRP5、lncRNA MALAT1、Omentin 1 及三项联合对妊娠结局的预测价值

项目	AUC	Z	<i>P</i> 值	cut-off	灵敏度(%)	特异度(%)	95% CI
SFRP5	0.736	2.257	0.004	16.97	89.57	90.44	0.596 ~ 0.877
lncRNA MALAT1	0.748	2.303	0.002	1.04	88.42	93.47	0.614 ~ 0.883
Omentin 1	0.768	2.296	0.001	289.74	90.31	89.86	0.639 ~ 0.897
三项联合	0.834	2.611	0.001	—	96.97	84.33	0.725 ~ 0.942

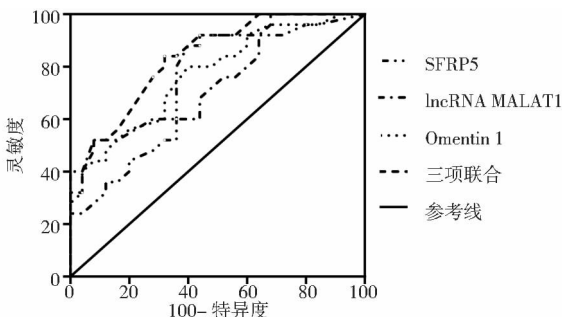


图1 ROC 曲线分析 SFRP5、lncRNA MALAT1、Omentin 1 及三项联合对妊娠结局的预测价值

3 讨论

临床研究表明,受经济变化、生活方式等因素影响,GDM 发生风险逐渐升高,对母婴安全造成严重威胁。因此,预防及降低 GDM 发生具有重要意义<sup>[7-8]</sup>。

本研究结果显示,GDM 患者血清 SFRP5 水平明显低于健康孕妇,由此提示 SFRP5 可能参与 GDM 的发生、发展。SFRP5 作为 Wnt 信号通路的天然拮抗剂,可对细胞分化、增殖及凋亡等多种细胞进程产生介导效果<sup>[9-10]</sup>。研究表明,Wnt 信号通路 LRP5 突变是造成肥胖及糖尿病发生的重要危险因素,而 SFRP5 可对 Wnt 经典信号通路产生抑制,进而发挥胰岛素抵抗效果,使得胰岛素敏感性增强<sup>[11-12]</sup>。相关学者指出,GDM 患者 SFRP5

水平低于健康孕妇,并与血糖、胰岛素存在相关性,由此,SFRP5可作为评估GDM的潜在标志物<sup>[13-14]</sup>。本研究结果显示,GDM患者外周血SFRP5水平呈异常高表达,且随疾病进展逐渐降低,提示SFRP5参与GDM的发生发展过程,与相关研究内容相符<sup>[15]</sup>。同时对妊娠结局进行分析发现,GDM患者不良妊娠结局发生率较高,证实SFRP5与GDM、不良妊娠结局的发生存在必要关联。说明测定SFRP5对预测GDM患者妊娠结局具有要意义。

研究表明,lncRNA MALAT1在2型糖尿病患者外周血中呈异常高表达,且在相关微血管功能障碍病理过程中发挥重要作用<sup>[16]</sup>。相关研究表明,GDM患者血清lncRNA MALAT1表达降低,且与HbA<sub>1c</sub>存在相关性,而HbA<sub>1c</sub>可有效反映血糖控制程度及糖基化水平,由此证实,GDM发生、发展中lncRNA MALAT1上调发挥保护作用,但是否可作为GDM诊断及妊娠结局评估指标仍需要进一步研究<sup>[17-18]</sup>。Omentin 1具有抑炎活性效果,可对炎症反应的级联激活产生阻碍效果,并对胰岛素转导发挥放大作用<sup>[19-20]</sup>。本研究结果显示,与健康孕妇比较,GDM患者血清lncRNA MALAT1、Omentin 1水平较低,由此证实lncRNA MALAT1、Omentin 1参与GDM的生理病理过程。同时对妊娠结局进行分析发现,GDM患者不良妊娠结局发生率较高,且随疾病加重增加,由此提示lncRNA MALAT1、Omentin 1与GDM、不良妊娠结局的发生存在必要关联。通过对其水平进行检测,对预测GDM患者妊娠结局具有独特意义。本研究对上述指标预测价值进行分析发现,SFRP5、lncRNA MALAT1、Omentin 1联合检测对GDM患者妊娠结局的价值明显高于单一指标检测,由此表明指标联合检测对降低不良妊娠结局的发生具有重要意义。

综上所述,GDM患者血清SFRP5、lncRNA MALAT1、Omentin 1水平均低于健康孕妇,且其不良妊娠结局随患者病情加重而增加。

## 参 考 文 献

- [1] 段茉莉,刘海燕,刁晓燕,等. 妊娠期糖尿病、妊娠期高血压疾病患者孕晚期血浆凝血因子、D-二聚体水平变化及临床意义[J]. 中国妇幼保健,2020,35(1):43-45.
- [2] Plows JF, Stanley JL, Baker PN, et al. The pathophysiology of gestational diabetes mellitus[J]. Int J Mol Sci,2018,19(11):3342.
- [3] 吴丽娜,凌莉,陈昕. 妊娠期糖尿病孕妇孕前不同体质指数和孕期体质指数增长对妊娠结局的影响[J]. 中国妇幼保健,2020,35(4):623-626.
- [4] ACOG practice bulletin No. 190: gestational diabetes mellitus[J]. Obstet Gynecol,2018,131(2):e49-e64.
- [5] Dias S, Pheiffer C, Abrahams Y, et al. Molecular biomarkers for gesta-

- ational diabetes mellitus[J]. Int J Mol Sci,2018,19(10):2926.
- [6] 中华医学会妇产科学分会产科学组,中华医学会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]. 中华妇产科杂志,2014,49(8):561-569.
- [7] Homayouni A, Bagheri N, Mohammad-Alizadeh-Charandabi S, et al. Prevention of gestational diabetes mellitus (GDM) and probiotics: mechanism of action: a review[J]. Curr Diabetes Rev,2020,16(6):538-545.
- [8] 邱海元. 空腹血糖、血清果糖胺及糖化血红蛋白联合检测在妊娠期糖尿病诊断中的临床意义[J]. 中国妇幼保健,2020,35(6):1018-1020.
- [9] 毛永宝,官文君,范茹茹. 孕产妇血清中SHBG、NF-κBp65、Sfrp-5表达与妊娠期糖尿病关系[J]. 中国计划生育学杂志,2019,27(8):1055-1057.
- [10] 杨敏,杨艳,叶佳. 妊娠期糖尿病孕妇VEGF和SFRP-5与胰岛素抵抗的相关性分析[J]. 分子诊断与治疗杂志,2021,13(1):128-131.
- [11] 孙东华,闫芳,陈凤玲,等. SFRP5对GDM患者妊娠结局的预测价值研究[J]. 河北医药,2020,42(11):1641-1644.
- [12] 陈凤玲,孙东华,杨洪英,等. 分泌性卷曲相关蛋白5在妊娠期糖尿病患者脂肪中的表达及其与胰岛素抵抗相关性研究[J]. 临床和实验医学杂志,2019,18(6):623-626.
- [13] 杨晓彦,王桂香,李弢. 妊娠期糖尿病孕妇孕期SFRP5表达与胰岛素抵抗的关系[J]. 中国医药导报,2017,14(35):71-74.
- [14] 王蓬春,高宁,王怡,等. 妊娠期糖尿病患者血糖水平与新生儿结局的相关性及其临床意义[J]. 中国临床医生杂志,2021,49(1):115-117.
- [15] 汤路路,韩秋峪,孟琳,等. 血清SFRP4、SFRP5与妊娠期糖尿病的相关性研究[J]. 医学研究杂志,2021,50(5):96-99.
- [16] 许菁祎,李华,冯明,等. lncRNA MALAT1在2型糖尿病微血管病变中的致病性作用[J]. 中华老年病研究电子杂志,2017,4(1):19-23.
- [17] 金善丰,廖锦容,陈增,等. lncRNA MALAT1在EGFR突变相关肺癌中的表达与临床意义[J]. 临床与病理杂志,2020,40(1):23-27.
- [18] 陈海英,孟涛. lncRNA MALAT1对人脐静脉内皮细胞HUVEC增殖与凋亡影响[J]. 中国公共卫生,2016,32(10):1340-1342.
- [19] 郑刘芳,赵富清,李娟. 血清Omentin-1和β-trophin对妊娠期糖尿病诊断及预后预测价值分析[J]. 医学综述,2020,26(14):2891-2895.
- [20] 孙军萍,黎宗保,韩耀光,等. 妊娠糖尿病患者血清Omentin-1、IRS-1、IRS-2与胰岛素抵抗的关系[J]. 中国妇产科临床杂志,2020,21(1):83-84.

(收稿日期:2021-07-09)

# 复发性流产患者吲哚胺 2,3-双加氧酶及 CD56、CD163 表达分析

聂柏林 李秀琴<sup>△</sup> 孙少华

解放军总医院第六医学中心妇产科,北京 100048

**【摘要】 目的** 探讨复发性流产(RSA)患者吲哚胺 2,3-双加氧酶(IDO)及 CD56、CD163 的表达分析。**方法** 选取2020年2月至2021年4月解放军总医院第六医学中心诊治的128例RSA患者作为研究对象,将其设为研究组。另选取同期解放军总医院第六医学中心收取的128例正常妊娠女性设为对照组。采集两组的子宫内膜组织细胞进行培养观察,并定量测定样本中 IDO、CD56 以及 CD163 的表达水平。**结果** 研究组 IDO 阳性表达率为 46.09%,低于对照组的 79.69%,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );对照组子宫内膜样本的免疫组化染色结果可观察到明显的 IDO 表达,研究组则以局部染色、弱染色为主。研究组 CD56<sup>+</sup>、CD56<sup>-</sup>表达水平明显高于对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );两组 CD163<sup>+</sup>、CD163<sup>-</sup>表达水平比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。CD56 染色结果可见研究组存在局部 CD56 的明显阳性表达,但整体仍趋于弱染色,对照组 CD56 阳性表达并不明显,整体呈现弱染色。CD163 染色结果在两组中均呈现明显的局部棕色,整体呈现中度染色,且两组表达并无明显差异。**结论** 在 RSA 患者子宫内膜细胞中,IDO 与 CD56 表达量呈上升趋势;RSA 的发病机制可能与自身免疫存在密切关系,但是否与 CD163 的抑制性免疫调节机制失调相关,目前尚不清楚。

**【关键词】** 复发性流产;吲哚胺 2,3-双加氧酶;CD56;CD163;子宫内膜

**【中图分类号】** R711

**【文献标识码】** A

**Analysis of the expression of indoleamine 2,3-dioxygenase, CD56 and CD163 in patients with recurrent spontaneous abortion** NIE Bolin, LI Xiuqin<sup>△</sup>, SUN Shaohua. Department of Obstetrics and Gynecology, the Sixth Medical Center, PLA General Hospital, Beijing 100048, China

**【Abstract】 Objective** To investigate the expression of indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO), CD56 and CD163 in patients with recurrent spontaneous abortion (RSA). **Methods** 128 patients with RSA treated in the Sixth Medical Center, PLA General Hospital from February 2020 to April 2021 were selected as the study group. Another 128 normal pregnant women collected from the Sixth Medical Center, PLA General Hospital during the same period were selected as the control group. Endometrial tissue cells of the two groups were collected for culture observation, and the expression levels of IDO, CD56 and CD163 in the samples were quantitatively determined. **Results** The positive expression rate of IDO in the study group was 46.09%, lower than 79.69% in the control group ( $P < 0.05$ ). Immunohistochemical staining results of endometrial samples in the control group showed obvious IDO expression, while in the study group, local staining and weak staining were dominant. The expression levels of CD56<sup>+</sup> and CD56<sup>-</sup> in the study group were significantly higher than those in the control group ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in the expression levels of CD163<sup>+</sup> and CD163<sup>-</sup> between the two groups ( $P > 0.05$ ). CD56 staining results showed that there was obvious positive expression of local CD56 in the study group, but the overall staining was still weak, while the positive expression of CD56 in the control group was not obvious, and the overall staining was weak. CD163 staining results showed obvious local brown color in both groups and moderate staining in the whole, and there was no significant difference in expression between the two groups. **Conclusions** The expression levels of IDO and CD56 in endometrial cells of RSA patients showed an upward trend. The pathogenesis of RSA may be closely related to autoimmunity, but whether it is related to the dysregulation of inhibitory immune regulation of CD163 is not clear at present.

**【Key words】** Recurrent spontaneous abortion; Indoleamine 2,3-dioxygenase; CD56; CD163; Endometrium

复发性流产(recurrent spontaneous abortion, RSA)主要指发

生次数≥3次的自然流产。现代医学认为,RSA发生的原因众多,如母亲生殖道异常、母亲内分泌异常、宫颈机能不全以及免疫功能异常等,而免疫相关机制所致的RSA近年来受到了学者

<sup>△</sup>【通讯作者】李秀琴,E-mail:fckmz@sina.cn



们的广泛关注<sup>[1-2]</sup>。有学者认为,从免疫学的角度来看,妊娠过程是属于一种半同种移植过程,在正常情况下,胚胎可在母亲自身免疫平衡的机制下正常发育;但如果母亲出现有免疫平衡机制失衡,则很可能由于母亲自身的免疫攻击而发生流产,这使得RSA更偏向于一种自身免疫的病理表现<sup>[3]</sup>。吡啶胺2,3-双加氧酶(indoleamine 2,3-dioxygenase,IDO)是一种可催化L-色氨酸向N-甲酰基色氨酸转化的胞内酶,其除了被认为是一种肿瘤相关酶以外,还与自身免疫性疾病有着密切关联<sup>[4]</sup>;而CD56、CD163细胞也在最新的报道中被认为可能参与了RSA患者免疫失衡过程<sup>[5]</sup>。本研究针对RSA患者子宫内膜的IDO表达以及CD56、CD163细胞表达进行了定量分析,旨在为RSA患者的免疫相关致病机制提供更多可参考依据。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选取2020年2月至2021年4月解放军总医院第六医学中心诊治的128例RSA患者作为研究对象,将其设为研究组。另选取同期解放军总医院第六医学中心收取的128例正常妊娠女性设为对照组。纳入标准:①配偶精液正常;②无妇科疾病;③无遗传解剖异常。排除标准:①生殖道感染;②入院3个月内曾有激素类药物使用史;③内分泌存在异常;④重要脏器或器官存在缺陷。所有研究对象均签署知情同意书,本研究经解放军总医院第六医学中心医学伦理委员会批准认证。

### 1.2 研究方法

1.2.1 免疫组化抗体使用 IDO抗体(Cell Signaling Technology, 86630, 稀释比1:300);CD56抗体(Gene Tech, GT200529, 稀释比1:400);CD163抗体(Novocastra, NCL-L-CD163, 稀释比1:200)。

1.2.2 组织染色 采用子宫内膜刮器收集两组子宫内膜组织,获得子宫内膜组织样本并去除血液后,利用4%多聚甲醛在室温下固定6~12h,完成固定后使用磷酸盐缓冲液(PBS)洗涤;48h内将所有样品以石蜡包埋并切片,切片厚度4 $\mu$ m,完成脱亲和脱水后进行免疫组化染色。滴加二抗后在室温条件下孵育30min, PBS洗涤3次,利用过氧化物酶底物3,3-二氨基联苯胺染色,苏木精复染,观察视野选取200倍大小(5个视野)。采用Vectra自动定量病理成像系统对IDO、CD56、CD163进行定量分析。

### 1.3 评价标准

免疫组化染色结果由2名经验丰富的工作者共同进行观察,依据观察结果综合给出染色强度与样本染色阳性评级:①1级为未发现细胞染色或仅存在微弱染色;②2级为细胞呈中度染色,细胞呈现局部阳性表达;③3级为细胞呈深度染色且弥漫性,阳性表达明显;阳性表达率=(2级+3级)/总例数 $\times$ 100%。

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

## 2 结果

### 2.1 两组基线资料比较

研究组年龄范围24~33岁,对照组年龄范围23~34岁;两

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

表1 两组基线资料比较( $\bar{x} \pm s$ )

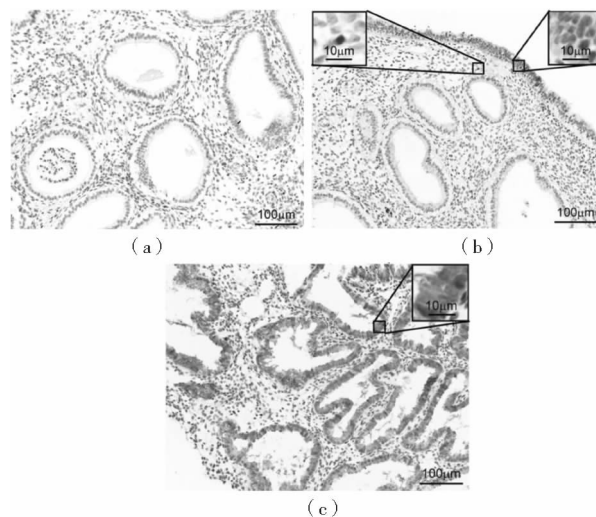
组别	例数	年龄(岁)	体重指数(kg/m <sup>2</sup> )	孕周(周)
研究组	128	28.24 $\pm$ 3.63	22.12 $\pm$ 2.35	8.02 $\pm$ 3.14
对照组	128	27.45 $\pm$ 4.01	21.98 $\pm$ 2.26	8.15 $\pm$ 3.08
t值		1.652	0.486	0.334
P值		0.100	0.628	0.738

### 2.2 IDO表达的免疫组化染色结果

研究组IDO阳性表达率低于对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。具体结果详见表2。两组IDO的免疫组化染色结果详见图1。

表2 两组IDO表达的免疫组化染色结果比较[n(%)]

组别	例数	1级	2级	3级	阳性表达率
研究组	128	69(53.91)	31(24.23)	28(21.86)	59(46.09)
对照组	128	26(20.31)	41(32.03)	61(47.66)	102(79.69)
$\chi^2$ 值					35.902
P值					0.000



注:(a)研究组,29岁,子宫内膜组织样本免疫组化染色结果未见明显的IDO染色区域,少许细胞膜外存在有微弱染色呈淡黄色,评价为1级染色,IDO表达阴性;(b)研究组,31岁,子宫内膜组织样本免疫组化染色结果可见有区域性的棕色,部分膜外呈现局部黄棕色,评价为2级染色,IDO表达阳性;(c)对照组,31岁,子宫内膜组织样本免疫组化染色结果可见明显的深棕色染色,评价为3级染色,IDO表达阳性

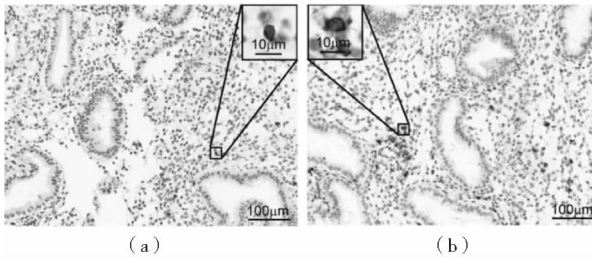
图1 两组IDO免疫组化染色结果

### 2.3 CD56、CD163表达的免疫组化染色结果

研究组CD56<sup>+</sup>、CD56<sup>-</sup>表达水平明显高于对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );两组CD163<sup>+</sup>、CD163<sup>-</sup>表达水平比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。具体结果详见表3。两组CD56、CD163的免疫组化染色结果详见图2和图3。

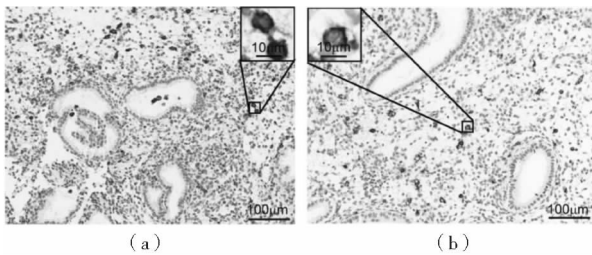
表3 两组 CD56、CD163 表达水平比较 (% ,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	CD56 <sup>+</sup>	CD56 <sup>-</sup>	CD163 <sup>+</sup>	CD163 <sup>-</sup>
研究组	128	6.39 ± 2.14	12.83 ± 4.74	2.05 ± 0.61	5.04 ± 1.06
对照组	128	3.86 ± 1.49	11.32 ± 3.98	1.94 ± 0.57	4.89 ± 0.87
t 值		10.977	2.760	1.491	1.238
P 值		0.000	0.006	0.137	0.217



注:(a)对照组,28岁,CD56表达的免疫组化染色结果可见少许的阳性表达,整体呈现弱染色;(b)研究组,30岁,CD56表达的免疫组化染色结果可见局部性的阳性表达,但整体染色区域同样较少,呈现弱染色

图2 CD56表达的免疫组化染色结果



注:(a)对照组,28岁,CD163表达的免疫组化染色结果可见局部明显的阳性表达,染色为深棕色,整体呈现中度染色;(b)研究组,31岁,CD163表达的免疫组化染色结果同样可见局部明显的阳性表达,染色为典型棕褐色,整体呈现中度染色

图3 CD163表达的免疫组化染色结果

### 3 讨论

作为一种与自身免疫平衡相关度较高的疾病,RSA的各类免疫学相关机制研究一直都在进行。本研究结果显示,研究组IDO阳性表达率低于对照组,CD56<sup>+</sup>、CD56<sup>-</sup>表达水平明显高于对照组,而CD163<sup>+</sup>、CD163<sup>-</sup>表达水平与对照组比较无明显差异。以上结果表明,RSA存在免疫相关机制的参与,其中部分机制可表现为IDO水平的下降与CD56水平的提高。

现代医学对IDO进行了深入研究,发现其在人体的多种免疫细胞中均存在高表达;而妊娠早期的母体胎盘界面的各种免疫细胞内均可观察到IDO的大量表达<sup>[6]</sup>。IDO可对色氨酸沿犬尿酸途径的分解代谢过程进行催化,而色氨酸作为一种人体细胞代谢过程中的必须氨基酸,除了参与血浆蛋白的动态更新过程,还参与妊娠动物抗体形成与抗体功能增强过程,因此,IDO的高表达可维持妊娠母体中的免疫调节机制处于动态平衡<sup>[7]</sup>。Albini E等<sup>[8]</sup>的研究提到,IDO在母体胎盘部位表达水平高,更多的是起到一种抑制母体T细胞免疫反应的作用,因此IDO的高表达所调节的更可能是母胎的免疫耐受。而在

Iwashashi N等<sup>[9]</sup>的研究中对IDO的调节作用进行了进一步解释分析,认为IDO除了对T细胞免疫反应具有调节作用外,其还可能参与了自然杀伤细胞、树突状细胞等介导的免疫反应的调节过程,具体机制便是在色氨酸经犬尿酸途径分解代谢过程中加快了色氨酸的消耗,上调犬尿酸相关活性物质,进而从抑制的角度参与免疫调节,这种机制也与IDO对T细胞免疫反应的作用是一致的。而当IDO水平下降时,上述平衡机制将会被破坏,抑制性的调节作用减弱,母体表现为免疫活跃进而可能出现自身免疫,导致流产。Philip S等<sup>[10]</sup>的研究中也提到了同样观点,认为IDO水平的下降影响了色氨酸正常分解代谢的过程,在血清样本中IDO的下降有大约32%的几率会引起流产。本研究通过分析了子宫内细胞中的IDO表达,得到了与其研究结果类似的结论。

CD56是一组相关的细胞表面蛋白,表达于人体各类免疫细胞的细胞膜上,研究显示,CD56在神经细胞相互作用、胚胎生长发育过程中都起到了重要的作用<sup>[11]</sup>。CD56主要表达的免疫细胞有自然杀伤细胞以及小部分活化的T淋巴细胞,而自然杀伤细胞在母胎子宫内细胞中的表达比例超过70%,通常对CD56<sup>+</sup>的具体表达量进行测定便可有效评估母胎子宫内细胞的免疫表达状况<sup>[12]</sup>。与IDO类似,本研究结果显示,CD56在RSA患者中的表达高于正常妊娠母体,即自然杀伤细胞的表达量出现了升高。既往研究显示,自然杀伤细胞的高表达与RSA存在密切关系;自然杀伤细胞可通过细胞胞浆颗粒向其靶细胞释放杀伤介质,即穿孔素,在自然杀伤细胞分泌穿孔素时,其可对靶细胞产生快速的溶解作用;在正常的免疫平衡机制下,CD56分泌的穿孔素并不会对母体子宫内其他自体细胞产生溶解作用,但当CD56表达升高达到局部的免疫失衡时,大量分泌的穿孔素可能开始溶解母体子宫内其余细胞,此时自然杀伤细胞也将出现毒性<sup>[13-14]</sup>。

CD163属于M2型巨噬细胞的标志物,是清道夫受体超家族的重要成员之一。在发挥免疫调节功能的过程中,CD163主要通过产生一种免疫调节抵抗炎症的作用参与调节机制,同时,其也被认为参与了肿瘤相关巨噬细胞所介导的肿瘤生理过程<sup>[15]</sup>。CD163作为一种具有抑制性功能的免疫调节因子,其可作为M1型巨噬细胞与M2型巨噬细胞的区别物,即M2型巨噬细胞可在母体中局部产生免疫抑制作用。近年来有研究显示,CD163与IDO可能在树突状细胞中存在同步表达<sup>[16-18]</sup>,并认为这可能是一种协同的抑制性免疫调节机制。本研究就此对RSA患者子宫内细胞中的CD163进行了测定,发现与正常妊娠患者相比并无明显区别,但尚不能得出具体结论。

综上所述,在RSA患者的子宫内细胞中,IDO与CD56表达量增加;RSA的发病机制可能与自身免疫存在密切关系,但是否与CD163的抑制性免疫调节机制失调相关,目前尚不清楚。

### 参 考 文 献

[1] 李莉,乔杰,王海燕.不明原因复发性流产免疫学发病机制的研究进展[J].中华生殖与避孕杂志,2017,32(2):160-165.  
 [2] 赵鑫鑫,张玉泉,杨晓清.免疫相关的复发性流产治疗研究进展[J].中国计划生育和妇产科,2020,12(1):20-24,33.  
 [3] Mekinian A, Cohen J, Kayem G, et al. Unexplained recurrent early

miscarriages: role of immunomodulation? [J]. La Revue De Medecine Interne, 2016, 38(4): 264-268.

[4] Obayashi Y, Ozaki Y, Goto S, et al. Role of indoleamine 2,3-dioxygenase and tryptophan 2,3-dioxygenase in patients with recurrent miscarriage [J]. Am J Reprod Immunol, 2016, 75(1): 69-77.

[5] Shin S, Kim YH, Yong MC, et al. Interpreting CD56<sup>+</sup> and CD163<sup>+</sup> infiltrates in early versus late renal transplant biopsies [J]. Am J Nephrol, 2015, 41(4-5): 362.

[6] Badawy AB, Namboodiri A, Moffett JR. The end of the road for the tryptophan depletion concept in pregnancy and infection [J]. Clin Sci, 2016, 130(15): 1327-1333.

[7] Gostner JM, Obermayr E, Braicu IE, et al. Immunobiochemical pathways of neopterin formation and tryptophan breakdown via indoleamine 2,3-dioxygenase correlate with circulating tumor cells in ovarian cancer patients—a study of the OVCAD consortium [J]. Gynecol Oncol, 2018, 149(2): 371-380.

[8] Albini E, Rosini V, Gargaro M, et al. Distinct roles of immunoreceptor tyrosine-based motifs in immunosuppressive indoleamine 2,3-dioxygenase 1 [J]. J Cell Mol Med, 2017, 21(1): 165-176.

[9] Iwahashi N, Yamamoto M, Nanjo S, et al. Downregulation of indoleamine 2,3-dioxygenase expression in the villous stromal endothelial cells of placentas with preeclampsia [J]. J Reprod Immunol, 2017, 119: 54-60.

[10] Philip S, Latchney SE, Reed JM, et al. Identification of the novel IDO1 imprinted locus and its potential epigenetic role in pregnancy loss [J]. Hum Mol Genet, 2018, 28(4): 662-674.

[11] Gao Y, Wang P, Zhang Z. Change of natural killer and T lymphocyte subsets in maternal-fetal interface in unexplained recurrent spontane-

ous abortion [J]. Med J Wuhan University, 2018, 39(1): 128-131.

[12] Smith-McCune KK, Hilton JF, Shanmugasundaram U, et al. Effects of depot-medroxyprogesterone acetate on the immune microenvironment of the human cervix and endometrium; implications for HIV susceptibility [J]. Mucosal Immunol, 2017, 10(5): 1270-1278.

[13] Hosseini S, Shokri F, Pour SA, et al. Diminished frequency of menstrual and peripheral blood NKT-like cells in patients with unexplained recurrent spontaneous abortion and infertile women [J]. Reprod Sci, 2018; 1933719118766261.

[14] Khadem F, Esmail N, Rezaei A, et al. The immunomodulatory effects of human amniotic epithelial cells on peripheral blood natural killer T (NKT) cells in women with unexplained recurrent spontaneous abortion (URSA) [J]. J Isfahan Medical School, 2018, 36(474): 331-336.

[15] Ohmatsu H, Humme D, Gonzalez J, et al. IL-32 induces indoleamine 2,3-dioxygenase + CD1c<sup>+</sup> dendritic cells and indoleamine 2,3-dioxygenase + CD163<sup>+</sup> macrophages; relevance to mycosis fungoides progression [J]. Oncoimmunology, 2017, 6(2): e1181237.

[16] Whitney BM, Guthrie BL, Srinivasan S, et al. Changes in key vaginal bacteria among postpartum African women initiating intramuscular depot-medroxyprogesterone acetate [J]. PLoS One, 2020, 15(3): e0229586.

[17] Solomon SD, Jhund PS, Claggett BL, et al. Effect of dapagliflozin in patients with HFrEF treated with sacubitril/valsartan [J]. JACC: Heart Failure, 2020, 8(10): 811-818.

[18] 梁逸仙, 林春明, 叶锦俊, 等. CD16<sup>+</sup>56<sup>+</sup>, CD19<sup>+</sup>, NKT 水平表达在原因不明复发性流产中的影响 [J]. 中国实用医药, 2016(16): 26-27.

(收稿日期: 2021-07-13)

DOI: 10.3969/j.issn.1672-1993.2021.11.031

· 妇科与生殖医学 ·

## 盆底修复重建手术联合电刺激对中重度盆底功能障碍的临床疗效及对盆底肌力、肌电和尿流动力学的影响

周娟<sup>△</sup> 沈兰兰 王君

陕西省汉中市 3201 医院, 陕西 汉中 723000

**【摘要】** **目的** 探讨盆底修复重建手术(Prolift)盆底重建联合电刺激对中重度盆底功能障碍(PFD)的临床疗效及对盆底肌力、肌电及尿流动力学的影响。**方法** 选取2016年1月至2018年12月陕西省汉中市3201医院收治的126例中重度PFD患者作为研究对象。随机数字表法分为观察组( $n=63$ )和对照组( $n=63$ ),对照组采取Prolift盆底重建术及常规康复训练治疗,观察组在对照组基础上采取电刺激治疗。比较两组治疗疗效以及治疗前后盆底功能及盆底肌力、肌电值、尿流动力学等指标的变化情况。**结果** 治疗3个月后,观察组客观治愈率显著高于对照组,差异具有统计学意义( $P<0.05$ );观察组ICI-Q-SF/PFIQ7评分显著低于对照组,PISQ-12评分显著高于对照组,差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。观察组Ⅰ类肌纤维肌力、Ⅱ类肌纤维肌力中0~Ⅲ级比例、Ⅰ和Ⅱ类纤维疲劳度显著低于对照组,差异具有统计学意义( $P<0.05$ );观察组阴道动态压力显著优于对照组,A3正常比例显著高于对照组,差异具有统计学意义( $P<0.05$ );观察组

<sup>△</sup>【通讯作者】周娟, E-mail: c20\_c20@126.com

最大膀胱测定容积、最大尿流率( $Q_{max}$ )均显著高于对照组,残余尿量(PVR)、逼尿肌最大压力( $P_{det_{max}}$ )以及 $Q_{max}$ 对应逼尿肌压力( $P_{de-tQ_{max}}$ )显著低于对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.001$ )。结论 Prolift 盆底重建术联合电刺激治疗 PFD,可明显改善患者症状以及盆底电生理指标和尿流动力学指标。

【关键词】 Prolift 盆底重建术;电刺激;盆底功能障碍;盆底肌;收缩力;尿流动力学

【中图分类号】 R714

【文献标识码】 A

**Clinical effect of Prolift pelvic floor reconstruction combined with electrical stimulation on moderate to severe pelvic floor dysfunction and its effect on pelvic floor muscle strength, electromyography and urodynamics** ZHOU Juan<sup>△</sup>, SHEN Lanlan, WANG Jun. 3201 Hospital, Hanzhong 723000, Shaanxi, China

【Abstract】 **Objective** To investigate the clinical effect of Prolift pelvic floor reconstruction combined with electrical stimulation on pelvic floor dysfunction (PFD) and its effects on pelvic floor muscle strength, electromyography and urodynamics. **Methods** A total of 126 patients with moderate to severe PFD admitted to 3201 Hospital from January 2016 to December 2018 were selected as the study subjects. Randomized number table method was used to divide the patients into observation group ( $n = 63$ ) and control group ( $n = 63$ ). The control group was treated with Prolift pelvic floor reconstruction and routine rehabilitation training, while the observation group was treated with electrical stimulation in addition to the control group. The therapeutic effect and the changes of pelvic floor function, pelvic floor muscle strength, electromyography and urine flow dynamics before and after treatment were compared between the two groups. **Results** After 3 months of postoperative treatment, the objective cure rate of the observation group was significantly higher than that of the control group ( $P < 0.05$ ). The scores of ICI-Q-SF, PFIQ7 in the observation group were significantly lower than those in the control group, and the score of PISQ-12 was significantly higher than that in the control group ( $P < 0.05$ ). The muscle strength of class I muscle fiber, the proportion of grade 0 ~ III in muscle strength of class II muscle fiber, and the fatigue degree of class I and II fiber in the observation group were significantly lower than those in the control group ( $P < 0.05$ ). The vaginal dynamic pressure in the observation group was significantly better than that in the control group, and the normal proportion of A3 was significantly higher than that in the control group ( $P < 0.05$ ). The maximum measured bladder volume and maximum urine flow rate ( $Q_{max}$ ) in the observation group were significantly higher than those in the control group, while residual urine volume (PVR), maximum detrusor pressure ( $P_{det_{max}}$ ) and detrusor pressure corresponding to  $Q_{max}$  ( $P_{de-tQ_{max}}$ ) were significantly lower than those in the control group ( $P < 0.001$ ). **Conclusions** Prolift pelvic floor reconstruction combined with electrical stimulation in the treatment of PFD can significantly improve the patient's symptoms, pelvic floor electrophysiological parameters and urodynamics parameters.

【Key words】 Prolift pelvic floor reconstruction; Electrical stimulation; Pelvic floor dysfunction; Pelvic floor muscles; Contractility; Urodynamics

盆底功能障碍(pelvic floor dysfunction, PFD)主要好发于中老年女性,且随着我国人口老龄化的加剧,妇女发生该疾病的风险和比例日益增加,严重影响了患者的生活质量和生命健康<sup>[1-2]</sup>。以往治疗 PFD 主要采取盆底重建术,主要包括阴道前后壁修补、全子宫切除以及会阴修补术等, Prolift 盆底重建术则是基于盆底吊床理论发展起来的一种重建术式,虽具有一定疗效但仍具有较高复发风险<sup>[3]</sup>。电刺激是一种新型辅助治疗手段,低频电刺激不仅可以有效唤醒患者受损神经元,同时能够通过刺激阴道及周围肌肉产生被动收缩以大大增强阴道及盆底肌肉肌力,从而促进神经和肌肉功能的恢复<sup>[4]</sup>。本研究通过采用 Prolift 盆底重建联合电刺激治疗 PFD 患者,观察临床效果并探讨其对患者对盆底肌力、肌电及尿流动力学的影响,以期临床 PFD 的治疗方法提供有益参考。

**1 对象与方法**

**1.1 研究对象**

选取 2016 年 1 月至 2018 年 12 月陕西省汉中市 3201 医院收治的 126 例中重度 PFD 患者作为研究对象。采用随机数字表法分为观察组( $n = 63$ )和对照组( $n = 63$ )。纳入标准:①符合

PFD 诊断标准<sup>[5]</sup>;②宫脱垂为 III ~ IV 度;③自愿接受手术治疗,且能够配合完成相关治疗及研究,并签署知情同意书。排除标准:①出现盆底感知障碍以及失去神经支配;②具有电刺激治疗禁忌证;③孕产妇及处于生理期;④盆底出现活动性出血、急性感染或水肿;⑤患有严重心律失常或安装有心脏起搏器;⑥患有泌尿系统或生殖系统或结直肠恶性肿瘤;⑦脑电图出现明显异常;⑧既往有子宫、卵巢等腹部手术史;⑨不愿主动配合治疗。本研究获得陕西省汉中市 3201 医院伦理委员会批准。

**1.2 治疗方法**

对照组采取 Prolift 盆底重建术及常规康复训练治疗,手术过程中根据患者病情确定选择前盆底、后盆底或者全盆底 3 种不同 Prolift 修补方案。

观察组在对照组治疗基础上使用神经肌肉刺激治疗仪(厂家:法国衫山,型号:PHENIX)采取电刺激治疗:在患者下腹部腹肌及左右两侧髂骨位置分别贴上电极片,使用生理盐水将电极充分冲洗干净后插入阴道,从 0mA 开始依次调大电流强度,并根据患者感觉反馈不断调整电流至合适强度,以患者可以明显感受到盆底肌肉收缩为准,电刺激治疗时间为 20min/次,电

刺激和放松周期均为8s,每3d治疗1次,治疗周期为3个月。

两组均采用盆底肌锻炼;先后进行I类和II类肌纤维锻炼;同时训练患者进行间断排尿,在进行易诱发尿失禁动作,如弯腰、咳嗽时,收缩盆底肌,锻炼20min/次,10次为1个疗程,每天或者每2d进行1次锻炼,治疗周期为3个月。

1.3 观察指标

1.3.1 疗效比较 治疗3个月后使用盆腔器官脱垂定量系统(POP-Q)量表对治疗效果进行评估<sup>[6]</sup>,客观痊愈:POP-Q分度≤I度;客观复发:POP-Q分度≥II度;客观治愈率=客观治愈例数/总例数×100%。

1.3.2 问卷调查 于治疗3个月后分别使用盆底障碍影响简易问卷(PIFQ-7)、尿失禁问卷量表(ICI-Q-SF)对两组的盆底功能、尿失禁情况进行评价,采用性生活质量问卷(PISQ-12)评估术后性生活质量。

1.3.3 盆底肌肉肌力等指标检测 分别于治疗前后使用神经肌肉刺激治疗仪对患者盆底肌肉肌力、肌肉疲劳度、A3反射、阴道动态压力等指标进行检测<sup>[7]</sup>。

1.3.4 尿流动力学指标检测 于治疗3个月对两组的残余尿量(PVR)、最大膀胱容积、逼尿肌最大压力(Pdet<sub>max</sub>)、最大尿流率(Q<sub>max</sub>)、Q<sub>max</sub>对应逼尿肌压力(Pde-tQ<sub>max</sub>)等尿流动力学指标进行检测。

1.4 统计学处理

采用SPSS 19.0软件对相关数据进行统计分析。计量资料

采用t检验,以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示;计数资料采用 $\chi^2$ 检验,以频数(百分数)[ $n(\%)$ ]表示;等级资料采用Mann-Whitney U秩和检验进行分析; $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组治疗疗效及各问卷评分比较

治疗3个月后,观察组客观治愈率90.48%(57/63)显著高于对照组76.19%(48/63),差异具有统计学意义( $\chi^2 = 4.629, P = 0.031$ );观察组ICI-Q-SF、PFIQ7评分显著低于对照组,PISQ-12评分显著高于对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。具体结果详见表1。

2.2 两组治疗后盆底肌力情况比较

治疗3个月后,观察组I类肌纤维肌力、II类肌纤维肌力中0~III级比例分别为36.51%(23/63)、33.33%(21/63),显著低于对照组的65.08%(41/63)、63.49%(40/63),差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。具体结果详见表2。

2.3 两组治疗后盆底肌电情况比较

观察组I、II类纤维疲劳度显著低于对照组,观察组阴道动态压力显著优于对照组,A3正常比例显著高于对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。具体结果详见表3。

2.4 两组尿流动力学指标比较

治疗3个月后,观察组最大膀胱测定容积、Q<sub>max</sub>均显著高于对照组,残余尿量(PVR)、Pdet<sub>max</sub>以及Pde-tQ<sub>max</sub>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4。

表1 两组治疗前后各问卷评分比较(分,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	PFIQ7 评分		PISQ-12 评分		ICI-Q-SF 评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	63	3.82 ± 1.02	0.75 ± 0.21 <sup>a</sup>	30.12 ± 5.12	36.45 ± 5.85 <sup>a</sup>	8.96 ± 2.02	3.85 ± 1.23 <sup>a</sup>
对照组	63	3.68 ± 1.14	1.23 ± 0.32 <sup>a</sup>	31.25 ± 5.41	33.98 ± 5.52 <sup>a</sup>	8.87 ± 2.18	5.76 ± 1.58 <sup>a</sup>
t 值		0.726	9.954	1.204	2.437	0.240	7.571
P 值		0.469	<0.001	0.231	0.016	0.810	<0.001

注:标有“<sup>a</sup>”项表示,与本组治疗前比较, $P < 0.05$

表2 两组患者治疗后盆底肌力情况比较(例, I / II / III / IV / V级)

组别	例数	I类纤维肌力		II类纤维肌力	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	63	25/15/15/8/0	5/6/5/7/18/22	26/12/18/3/0	3/4/6/8/17/25
对照组	63	22/17/19/5/0	6/15/15/5/10/12	30/18/14/1/0	6/12/14/8/8/15
U 值		3.449	15.230	2.858	12.355
P 值		0.486	<0.001	0.414	<0.001

表3 两组治疗后盆底肌电情况比较[ $\bar{x} \pm s/n(\%)$ ]

组别	例数	I类纤维疲劳度(%)		I类纤维疲劳度(%)		阴道动态压力(cmH <sub>2</sub> O)		A3反射(正常/不正常)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	63	-1.35 ± 0.24	-0.81 ± 0.22 <sup>a</sup>	-1.15 ± 0.22	-0.45 ± 0.12 <sup>a</sup>	52.54 ± 5.42	78.25 ± 5.48 <sup>a</sup>	5(7.94)/58(92.06)	52(82.54)/11(17.46) <sup>a</sup>
对照组	63	-1.32 ± 0.28	-1.15 ± 0.18 <sup>a</sup>	-1.18 ± 0.25	-0.98 ± 0.15 <sup>a</sup>	51.56 ± 5.39	72.26 ± 5.23 <sup>a</sup>	3(4.76)/60(95.24)	40(63.49)/23(36.51) <sup>a</sup>
t/ $\chi^2$ 值		0.646	9.494	0.715	21.899	1.020	6.276	0.534	5.801
P 值		0.520	<0.001	0.476	<0.001	0.310	0.002	0.465	0.016

注:标有“<sup>a</sup>”项表示,与本组治疗前比较, $P < 0.05$

表4 两组尿流动力学指标比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	最大膀胱容积(mL)		Pde-tQ <sub>max</sub> (cmH <sub>2</sub> O)		Pdet <sub>max</sub> (cmH <sub>2</sub> O)		Q <sub>max</sub> (mL/s)		PVR(mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	63	320.12 ± 40.42	485.26 ± 52.18 <sup>a</sup>	23.59 ± 3.28	12.52 ± 1.42 <sup>a</sup>	32.96 ± 3.85	22.64 ± 3.58 <sup>a</sup>	8.54 ± 1.34	18.65 ± 2.14 <sup>a</sup>	83.25 ± 8.47	40.56 ± 3.58 <sup>a</sup>
对照组	63	325.20 ± 42.64	421.74 ± 45.68 <sup>a</sup>	22.89 ± 3.41	19.23 ± 1.85 <sup>a</sup>	32.56 ± 3.52	26.59 ± 3.87 <sup>a</sup>	8.39 ± 1.41	12.80 ± 2.26 <sup>a</sup>	82.62 ± 8.63	58.68 ± 4.26 <sup>a</sup>
t值		0.686	7.270	1.174	22.837	0.609	5.947	0.612	14.919	0.414	25.846
P值		0.494	<0.001	0.243	<0.001	0.544	<0.001	0.542	<0.001	0.680	<0.001

注:标有“a”项表示,与本组治疗前比较,P<0.05

### 3 讨论

肛提肌作为盆底肌最上层的重要组成部分,在发挥盆底肌功能方面具有重要作用。肛提肌肌肉主要由 I 类和 II 类肌纤维构成,两者分别属于慢纤维和快纤维,其中慢纤维可以持久收缩且不易发生疲劳,快纤维虽可进行快速收缩但持续时间短且易疲劳<sup>[8-9]</sup>。I 类纤维主要参与盆腔支撑功能,II 类纤维则可以协助尿道括约肌的正常关闭,防止漏尿等现象发生。对两类肌纤维的电生理指标进行检测可以有效判断纤维的受损情况。而 PDF 患者均会存在不同程度的盆底 I、II 类肌纤维拉伸和损伤,可表现为肌电位的明显改变,张力指标主要包括动态张力、盆底肌收缩力等<sup>[10]</sup>。本研究结果说明电刺激治疗可以显著降低 I、II 类纤维疲劳度,提高肌肉最大和持续收缩力以及协调能力。主要是由于低频电刺激持续治疗可以对患者的神经元进行有效唤醒,同时可以促进盆底及周围肌肉产生被动收缩,从而大大增强肌肉肌力,促进肌肉和神经功能的正常恢复。另外盆底表面肌电可以通过记录盆底横纹肌的潜在电位,并对肌电振幅、运动速度以及运动肌纤维类型进行分析以评估盆底肌功能的异常情况,从而对患者盆底肌收缩功能作出准确评估<sup>[11]</sup>。

盆底肌肉训练是治疗压力性尿失禁的一种有效方法,在盆底肌肉训练基础上进行电刺激治疗可以进一步提高患者盆底肌肉自主收缩和放松能力,从而显著提高患者的控尿能力,改善患者治疗疗效和预后<sup>[12]</sup>。盆底正常收缩需要肛提肌、尿道和肛门括约肌的肌力的配合,故盆底肌肉锻炼主要是为了锻炼和提高上述肌肉的肌力<sup>[13-14]</sup>。曹韵清等<sup>[15]</sup>研究显示,盆腔脱垂程度以及收缩力大小与患者盆底肌肉厚薄程度存在显著相关性。本研究结果显示,治疗3个月后,观察组最大膀胱测定容积、Q<sub>max</sub>均显著高于对照组,PVR、Pdet<sub>max</sub>、Pde-tQ<sub>max</sub>显著低于对照组,差异具有统计学意义(P<0.05),说明观察组尿流动力学指标得到显著改善。同时,常规盆底肌康复训练有助于增加肌群弹性,对盆底神经产生有效刺激,提高盆底肌肌群弹性和收缩能力,从而增强盆底肌功能;而在常规盆底肌康复训练基础上联合电刺激治疗,可以使刺激达到组织深部,迫使神经受到足够强度的刺激,唤醒肌肉生理感受器,从而有效收缩肛提肌和外括约肌,加强盆底肌肌力和收缩力<sup>[16-17]</sup>;同时,在该刺激过程中可以间接发挥抑制逼尿肌兴奋性作用,从而有效激活患者排尿中枢反馈机制,改善患者压力性尿失禁状态,两者同时治疗可以达到协同增效目的,快速促进患者盆底功能恢复<sup>[18]</sup>。

综上所述,在常规治疗基础上联合使用电刺激治疗更有助于改善 PDF 患者盆底肌肉功能,电刺激治疗可以促进患者神经

轴突快速生长,从而短时间内恢复和改善肌肉的神经支配功能,进一步刺激肌肉纤维发生代偿性增生。

### 参 考 文 献

- [1] Schofield C, Newton RU, Cohen PA, et al. Health-related quality of life and pelvic floor dysfunction in advanced-stage ovarian cancer survivors: associations with objective activity behaviors and physiological characteristics[J]. Support Care Cancer, 2018, 26(7): 2239-2246.
- [2] Ohtake PJ, Borello-France D. Rehabilitation for women and men with pelvic-floor dysfunction[J]. Phys Ther, 2017, 97(4): 390-392.
- [3] Bordeianou LG, Carmichael JC, Paquette IM, et al. Consensus statement of definitions for anorectal physiology testing and pelvic floor terminology (revised)[J]. Dis Colon Rectum, 2018, 61(4): 421-425.
- [4] 蒋惠瑜, 黄亚莲, 张鸢, 等. 桂附地黄丸、盆底肌功能锻炼联合肌电刺激治疗盆底功能障碍性疾病的疗效观察[J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(9): 2269-2272.
- [5] 王建六, 张晓红. 女性盆底功能障碍性疾病的诊疗进展[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2008, 12(1): 30-33.
- [6] 浦静, 刘艳, 哈努努尔·吾买尔江, 等. 督导盆底康复训练治疗产后盆腔器官脱垂患者的疗效观察[J]. 中华物理医学与康复杂志, 2019, 41(4): 274-276.
- [7] 陈伟光, 余刚, 高绍青, 等. 生物反馈联合电刺激治疗盆底功能障碍性疾病的临床疗效[J]. 中国医药科学, 2016, 6(14): 35-38.
- [8] Song Y, Wang XJ, Chen YS, et al. Management of urinary incontinence before and after total pelvic reconstruction for advanced pelvic organ prolapse with and without incontinence[J]. Chin Med J (Engl), 2018, 131(5): 553-558.
- [9] 胡丽蓉, 冉海涛, 胡丽娜, 等. 盆底超声和肌电生理检查在女性压力性尿失禁中的临床应用[J]. 重庆医科大学学报, 2015, 40(12): 1532-1536.
- [10] Song W, Kim TH, Chung JW, et al. Anatomical and functional outcomes of prolift transvaginal mesh for treatment of pelvic organ prolapse[J]. Low Urin Tract Symptoms, 2016, 8(3): 159-164.
- [11] 肖兰凤, 孟海霞. 盆底表面肌电指导产后盆底康复对阴道分娩、产钳助产和剖宫产产妇盆底功能障碍发生的影响[J]. 中国妇产科临床杂志, 2018, 19(5): 423-425.
- [12] Beyar N, Groutz A. Pelvic floor muscle training for female stress urinary incontinence: five years outcomes[J]. Neurourol Urodyn, 2017, 36(1): 132-135.
- [13] Orhan C, Akbayrak T, Özgül S, et al. Effects of vaginal tampon training added to pelvic floor muscle training in women with stress urinary incontinence: randomized controlled trial[J]. Int J Urogynecol J,

2018,30(7):1-11.

[14] 邹燕齐,张光正,陈新明,等. 盆底神经肌肉电刺激和悬吊训练治疗产后腹直肌分离的效果[J]. 中国康复理论与实践,2020,26(11):1353-1357.

[15] 曹韵清,黄伟俊,温影红,等. 盆底三维超声评估肛提肌损伤对盆腔器官脱垂的价值[J]. 海南医学,2019,30(12):1571-1574.

[16] 金娟,周钦钦,刘炜,等. 盆底肌电刺激治疗脊髓损伤后神经源性膀胱的随机对照试验的 Meta 分析[J]. 中华物理医学与康复杂

志,2021,43(1):64-68.

[17] 孙东,宗雪萍. 老年人尿失禁非手术治疗的研究进展[J]. 中华老年医学杂志,2017,36(5):594-597.

[18] Castro-Pardiñas MA, Torres-Lacomba M, Navarro-Brazúlez B. Muscle function of the pelvic floor in healthy and puerperal women and with pelvic floor dysfunction[J]. Actas Urol Esp,2017,41(4):249-253.

(收稿日期:2021-04-12)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2021.11.032

· 妇科与生殖医学 ·

## 妊娠初期 Th 细胞因子与妊娠期糖尿病发生的相关性及对产后糖代谢异常的预测效能研究

蒋燕红<sup>1△</sup> 董娟<sup>2</sup> 石慧芬<sup>1</sup>

1 浙江省诸暨市妇幼保健院保健科,浙江 诸暨 311800

2 浙江省绍兴市妇幼保健院妇产科,浙江 绍兴 312000

**【摘要】** **目的** 分析妊娠初期辅助型 T 细胞(Th 细胞)因子与妊娠期糖尿病发生的相关性及对产后糖代谢异常的预测效能。**方法** 选取 2019 年 1 月至 2021 年 1 月在浙江省诸暨市妇幼保健院建档行规律产检、分娩的 238 例孕妇作为研究对象。在妊娠初期检测血清 Th1 细胞因子及 Th2 细胞因子,根据妊娠 24 ~ 28 周行 75g 葡萄糖耐量试验(OGTT)结果分为妊娠期糖尿病组( $n = 42$ )和对照组( $n = 196$ ),比较两组妊娠初期 Th 细胞因子水平及其比值,通过受试者工作特征(ROC)曲线下面积(AUC)评价妊娠初期 Th 细胞因子对产后糖代谢异常的预测效能。**结果** 妊娠期糖尿病组妊娠初期血清肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )水平高于对照组,白介素-10(IL-10)水平低于对照组,TNF- $\alpha$ /IL-4、IL-2/IL-10、 $\gamma$ -IFN/IL-10、TNF- $\alpha$ /IL-10 均大于对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );妊娠期糖尿病组妊娠 24 ~ 28 周胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、胰岛  $\beta$  细胞功能指数(HOMA- $\beta$ )水平均高于对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );经多因素 Logistic 回归分析,TNF- $\alpha$ 、IL-10 和 TNF- $\alpha$ /IL-10 均是妊娠期糖尿病发生的独立预测因素( $P < 0.05$ );经 Pearson 相关性分析,妊娠期糖尿病患者妊娠初期 TNF- $\alpha$ /IL-10 与妊娠 24 ~ 28 周 HOMA-IR、HOMA- $\beta$  均呈正相关( $P < 0.05$ );经 ROC 曲线分析,妊娠初期 TNF- $\alpha$ /IL-10 预测妊娠期糖尿病患者产后糖代谢异常的 AUC 为 0.912。**结论** 妊娠初期 TNF- $\alpha$ /IL-10 增大与妊娠期糖尿病发生的关系密切,对产后糖代谢异常具有较好的预测效能,可能成为早期筛查妊娠期糖尿病的重要指标。

**【关键词】** 妊娠期糖尿病;妊娠初期;Th 细胞因子;胰岛素抵抗;产后糖代谢异常

**【中图分类号】** R711

**【文献标识码】** A

### Correlation between T helper cell cytokines in early pregnancy and the occurrence of gestational diabetes mellitus and the prediction of abnormal postpartum glucose metabolism

JIANG Yanhong<sup>1△</sup>, DONG Juan<sup>2</sup>, SHI Hui fen<sup>1</sup>. 1. Health Branch, Zhejiang Zhuji Maternal and Child Health Care Hospital, Zhuji 311800, Zhejiang, China; 2. Department of Obstetrics and Gynecology, Zhejiang Shaoxing Maternal and Child Health Care Hospital, Shaoxing 312000, Zhejiang, China

**【Abstract】 Objective** To analyze the correlation between T helper cell (Th cell) cytokines in early pregnancy and the occurrence of gestational diabetes mellitus (GDM) and its predictive effect on postpartum glucose metabolism abnormalities. **Methods** From January 2019 to January 2021, 238 pregnant women who had regular labor check-up and delivery in Zhejiang Zhuji Maternal and Child Health Care Hospital were selected as the research objects. Serum Th1 cytokines and Th2 cytokines were detected at the beginning of gestation. According to the results

<sup>△</sup>【通讯作者】蒋燕红,E-mail:sdxqqd123@163.com

of 75g glucose tolerance test (OGTT) at 24 to 28 weeks of gestation, the two groups were divided into gestational diabetes group ( $n=42$ ) and control group ( $n=196$ ). The levels and ratios of Th cytokines in the two groups at the beginning of gestation were compared. The area under receiver-operating characteristic (ROC) curve (AUC) was used to evaluate the predictive efficacy of Th cytokines in early pregnancy for postpartum glucose metabolism abnormalities. **Results** The level of serum tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) in gestational diabetes group was higher than that in control group, interleukin-10 (IL-10) was lower than that in control group, and the levels of TNF- $\alpha$ /IL-4, IL-2/IL-10,  $\gamma$ -IFN/IL-10 and TNF- $\alpha$ /IL-10 were higher than those in control group ( $P<0.05$ ). The levels of insulin resistance index (HOMA-IR) and islet  $\beta$  cell function index (HOMA- $\beta$ ) in GDM group were higher than those in control group at 24 to 28 weeks of gestation ( $P<0.05$ ). Multivariate Logistic regression analysis showed that TNF- $\alpha$ , IL-10 and TNF- $\alpha$ /IL-10 were independent predictors of gestational diabetes ( $P<0.05$ ). Pearson correlation analysis showed that TNF- $\alpha$ /IL-10 was positively correlated with HOMA-IR and HOMA- $\beta$  at 24-28 weeks of gestation in gestational diabetes patients ( $P<0.05$ ). ROC curve analysis showed that the AUC of TNF- $\alpha$ /IL-10 in early pregnancy predicting abnormal glucose metabolism in gestational diabetes was 0.912. **Conclusions** The increase of TNF- $\alpha$ /IL-10 in early pregnancy is closely related to the occurrence of gestational diabetes, and has a good predictive effect on postpartum glucose metabolism abnormalities, which may be an important indicator for the early screening of gestational diabetes.

**【Key words】** Gestational diabetes mellitus; First trimester; Th cytokines; Insulin resistance; Abnormal postpartum glucose metabolism

妊娠期糖尿病是一种妊娠期特发、常见的合并症之一,其对母儿的危害取决于母体糖耐量异常程度及血糖控制水平<sup>[1]</sup>。近年来,我国妊娠期糖尿病发生率不断攀升,高达15.8%,若此类患者产后糖代谢异常不能恢复,会成为远期发生2型糖尿病的重要危险因素<sup>[2]</sup>。因此,提高对妊娠期糖尿病的筛查水平以及准确预测产后糖代谢异常发生可能极其重要。目前,有研究显示,妊娠应激是一种炎症状态,可影响辅助型T细胞(T helper cell, Th细胞)因子的分泌,破坏Th1/Th2动态平衡,从而导致妊娠期糖尿病的发生、发展<sup>[3]</sup>。另有研究显示,2型糖尿病患者血清Th细胞因子水平明显异常,呈现Th1/Th2平衡漂移, Th1细胞占优势<sup>[4]</sup>。鉴于妊娠期糖尿病患者产后远期发生2型糖尿病的风险明显增大,由此推测,妊娠期糖尿病可能是2型糖尿病发病基础或前期症状, Th细胞因子可能是参与妊娠期糖尿病患者胰岛素抵抗的重要因素,然而鲜有文献报道妊娠初期Th细胞因子与妊娠期糖尿病的相关性。本研究的目的在于分析妊娠初期Th细胞因子与妊娠期糖尿病患者发生的相关性及对产后糖代谢异常的预测效能,旨在为临床筛查及评估妊娠期糖尿病预后提供理论依据。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选取2019年1月至2021年1月在浙江省诸暨市妇幼保健院建档行规律产检、分娩的238例孕妇作为研究对象。根据妊娠24~28周的75g葡萄糖耐量试验(OGTT)结果是否为阳性分为两组,其中妊娠期糖尿病组42例,对照组196例。纳入标准:①年龄范围20~40岁;②单胎自然受孕;③规律产检并在浙江省诸暨市妇幼保健院分娩;④配合随访检查;⑤孕妇及其家属签署知情同意书。排除标准:①合并严重的重要脏器功能损害、恶性肿瘤、免疫性疾病;②糖代谢异常合并妊娠;③长期使用激素或免疫调节剂治疗;④有流产、死胎等严重不良妊娠史。本研究经浙江省诸暨市妇幼保健院医学伦理委员会批准。

### 1.2 检测方法

孕妇首次产检(妊娠12~14周)时抽取清晨空腹静脉血

5mL,经抗凝、离心处理,提取血清,使用酶联免疫吸附试验检测血清Th1细胞因子[白介素-2(IL-2)、 $\gamma$ -干扰素( $\gamma$ -IFN)、肿瘤坏死因子- $\alpha$ (TNF- $\alpha$ )]及Th2细胞因子(IL-4、IL-10),检测试剂盒均购自青岛瑞斯凯尔生物科技有限公司;妊娠24~28周时行OGTT,使用葡萄糖氧化酶法检测静脉血糖水平,酶联免疫吸附试验检测胰岛素;产后6~12周时行OGTT,使用葡萄糖氧化酶法检测静脉血糖水平,糖代谢异常情况包括空腹血糖调节受损(空腹血糖6.1~6.9mmol/L)、糖耐量异常(空腹血糖<7.0mmol/L同时OGTT 2h血糖 $\geq$ 7.8mmol/L且<11.1mmol/L)和糖尿病(空腹血糖 $\geq$ 7.0mmol/L或OGTT 2h血糖 $\geq$ 11.1mmol/L)<sup>[5]</sup>。

### 1.3 观察指标

①血清Th1细胞因子及Th2细胞因子:血清Th1细胞因子包括IL-2、 $\gamma$ -IFN、TNF- $\alpha$ ,血清Th2细胞因子包括IL-4、IL-10,并计算Th1/Th2(IL-2/IL-4、 $\gamma$ -IFN/IL-4、TNF- $\alpha$ /IL-4、IL-2/IL-10、 $\gamma$ -IFN/IL-10、TNF- $\alpha$ /IL-10);②OGTT及胰岛素:检测OGTT血糖水平并计算胰岛素抵抗指数(HOMA-IR)、胰岛 $\beta$ 细胞功能指数(HOMA- $\beta$ ),其中HOMA-IR=空腹血糖 $\times$ 空腹胰岛素/22.5, HOMA- $\beta$ =空腹胰岛素 $\times$ 20/(空腹血糖-3.5)。

### 1.4 统计学处理

采用SPSS22.0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以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x}\pm s$ )表示,两组间采用 $t$ 检验;采用多因素Logistic回归分析妊娠初期Th细胞因子及其比值与妊娠期糖尿病发生的关系;采用Pearson相关性分析两组计量资料之间的关系;使用Delong检验比较两组受试者工作特征(ROC)曲线下面积(AUC)评价妊娠初期Th细胞因子对产后糖代谢异常的预测效能; $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组基线资料比较

妊娠期糖尿病组年龄范围21~38岁,年龄( $29.82\pm 3.01$ )岁;孕前体重指数(BMI)范围19~27kg/m<sup>2</sup>, BMI( $22.98\pm 1.73$ )



kg/m<sup>2</sup>;孕次范围0~4次,孕次(1.51±0.35)次。对照组年龄范围22~39岁,年龄(27.14±2.86)岁;孕前BMI范围20~28kg/m<sup>2</sup>,BMI(21.53±1.62)kg/m<sup>2</sup>;孕次范围0~4次,孕次(1.46±0.31)次。两组基线资料比较,差异无统计学意义( $P>0.05$ ),具有可比性。

2.2 两组妊娠初期 Th 细胞因子及其比值比较

妊娠期糖尿病组妊娠初期血清 TNF-α 水平高于对照组,IL-10 水平低于对照组,TNF-α/IL-4、IL-2/IL-10、γ-IFN/IL-10、TNF-α/IL-10 均大于对照组,差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。具体结果详见表1。

表1 两组妊娠初期 Th 细胞因子及其比值比较( $\bar{x} \pm s$ )

指标	妊娠期糖尿病组 (n=42)	对照组 (n=196)	t 值	P 值
IL-2 (ng/mL)	6.12 ± 1.01	5.31 ± 1.58	1.879	0.113
γ-IFN (ng/mL)	5.56 ± 1.47	4.81 ± 1.42	1.902	0.098
TNF-α (ng/mL)	171.45 ± 36.28	89.21 ± 13.69	28.749	0.000
IL-4 (ng/mL)	0.74 ± 0.31	0.82 ± 0.37	2.012	0.091
IL-10 (ng/mL)	16.82 ± 4.53	37.41 ± 10.08	12.542	0.000
IL-2/IL-4	8.15 ± 6.72	6.75 ± 5.26	2.235	0.087
γ-IFN/IL-4	7.48 ± 5.96	6.35 ± 4.17	2.147	0.089
TNF-α/IL-4	232.46 ± 54.51	113.45 ± 38.74	51.478	0.000
IL-2/IL-10	0.36 ± 0.18	0.14 ± 0.11	5.607	0.044
γ-IFN/IL-10	0.33 ± 0.16	0.12 ± 0.10	5.541	0.046
TNF-α/IL-10	10.12 ± 2.39	2.38 ± 0.65	7.814	0.035

2.3 两组妊娠 24~28 周 HOMA-IR、HOMA-β 比较

妊娠期糖尿病组妊娠 24~28 周 HOMA-IR、HOMA-β 均大于对照组,差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。具体结果详见表2。

表2 两组妊娠 24~28 周 HOMA-IR、HOMA-β 比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	HOMA-IR	HOMA-β
妊娠期糖尿病组	42	1.91 ± 0.89	138.42 ± 35.84
对照组	196	1.27 ± 0.32	110.81 ± 21.96
t 值		5.471	10.471
P 值		0.048	0.016

2.4 多因素 Logistic 回归分析

以 TNF-α、IL-10 和 TNF-α/IL-10 为自变量,以是否发生妊娠期糖尿病为因变量,经多因素 Logistic 回归分析,TNF-α、IL-10 和 TNF-α/IL-10 均是妊娠期糖尿病发生的独立预测因素( $P<0.05$ )。具体结果详见表3。

表3 多因素 Logistic 回归分析

因素	B	SE	Wald	Sig.	Exp(B)	95% CI
TNF-α	4.058	0.218	9.452	0.038	5.842	2.171 ~ 28.352
IL-10	3.701	0.945	8.438	0.029	4.584	2.369 ~ 12.602
TNF-α/IL-10	2.715	0.835	5.640	0.022	0.136	0.035 ~ 0.812

2.5 相关性分析

经 Pearson 相关性分析,妊娠期糖尿病组患者妊娠初期 TNF-α/IL-10 与妊娠 24~28 周 HOMA-IR、HOMA-β 均呈正相关( $P<0.05$ )。具体结果详见表4。

表4 Th 细胞因子与 HOMA-IR、HOMA-β 的相关性分析

因素	HOMA-IR		HOMA-β	
	r 值	P 值	r 值	P 值
TNF-α	0.088	0.150	0.071	0.346
IL-10	-0.067	0.264	-0.108	0.095
TNF-α/IL-10	0.207	0.004	0.216	0.002

2.6 TNF-α/IL-10 预测产后糖代谢异常的 ROC 曲线分析

在 42 例妊娠期糖尿病患者中,产后 6~12 周糖代谢异常 15 例,占 35.71%。经 ROC 曲线分析,妊娠初期 TNF-α/IL-10 预测妊娠期糖尿病患者产后糖代谢异常的特异度为 92.68%、灵敏度为 93.58%,AUC 为 0.912,明显大于 TNF-α 的 0.632 和 IL-10 的 0.604,经 Delong 检验,差异具有统计学意义( $Z=2.715$ 、 $2.986$ , $P=0.000$ )。具体结果详见图1。

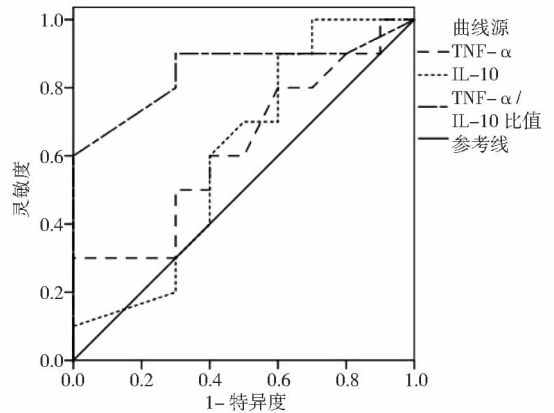


图1 TNF-α/IL-10 预测产后糖代谢异常的 ROC 曲线

3 讨论

妊娠期糖尿病容易造成一系列严重的母儿并发症,尤其孕期血糖控制不理想者对母儿的影响更为严重且持久。因此,妊娠初期准确预测妊娠期糖尿病的发生及产后糖代谢恢复情况,有助于此病的防治。越来越多的研究认为,此病的本质是一种炎症状态,与 Th 细胞因子动态平衡破坏有关<sup>[6-7]</sup>。国外有研究显示,Th1/Th2 失衡并向 Th1 偏移,预示着机体促炎和抑炎作用失去平衡而引起炎症反应<sup>[8]</sup>。从本研究结果可知,妊娠初期 Th 细胞因子的变化与随后发生的妊娠期糖尿病相关;与此同时,TNF-α、IL-10 和 TNF-α/IL-10 均是妊娠期糖尿病发生的独立预测因素( $P<0.05$ ),说明妊娠初期血清 TNF-α 水平越高,IL-10 水平越低,TNF-α/IL-10 越大,患妊娠期糖尿病风险越高。究其原因,考虑可能与炎症反应促进胰岛素抵抗,从而导致血糖代谢异常有关。叶华莹等<sup>[9]</sup>研究认为,低度慢性炎症可促进妊娠期糖尿病发生,加重胰岛素抵抗,亦佐证了上述观点,而关

于妊娠期糖尿病与炎症的关系,尚需后续研究来证明。

对于妊娠期糖尿病患者,胰岛素抵抗不仅是影响孕期血糖控制效果的主要原因,还是产后糖代谢异常的重要因素。徐海波等<sup>[10]</sup>研究表明,TNF- $\alpha$ 介导的免疫损伤可破坏胰岛细胞结构,可能是胰岛素抵抗的启动因子。也有研究显示,TNF- $\alpha$ 可能触发机体氧化应激,损害血管内皮,导致加重胰岛素抵抗<sup>[11]</sup>。IL-10对胰岛 $\beta$ 细胞具有保护作用,能够抑制TNF- $\alpha$ 表达,拮抗炎症反应<sup>[12]</sup>。由此推测,TNF- $\alpha$ /IL-10增大预示着孕中期胰岛素抵抗程度较重。从本研究结果可知,妊娠期糖尿病患者妊娠初期TNF- $\alpha$ /IL-10与妊娠24~28周胰岛素抵抗程度呈正相关,与Genc S等<sup>[13]</sup>的研究结果相似。出现上述结果的原因,考虑如下:①TNF- $\alpha$ 是一种促炎细胞因子,可损害胰岛素信号和 $\beta$ 细胞功能,导致胰岛素抵抗程度增大,促使妊娠期糖尿病发生<sup>[14]</sup>;②IL-10是一种抗炎因子,能够抑制妊娠期糖尿病患者体内慢性炎症发展,其表达下调,可能影响胰岛素信号传递,降低胰岛素敏感性<sup>[15]</sup>。

在本研究的42例妊娠期糖尿病患者中,产后6~12周糖代谢异常发生率为35.71%,与既往文献报道数据接近<sup>[16]</sup>,提示孕期血糖异常对产后糖代谢的影响较大。有研究显示,妊娠期糖尿病患者血清TNF- $\alpha$ 水平随孕周增大而逐渐升高,血清IL-10水平随之不断降低<sup>[17]</sup>。本研究通过ROC曲线分析显示,妊娠初期TNF- $\alpha$ /IL-10预测妊娠期糖尿病患者产后糖代谢异常的效能较好。出现上述结果的原因,可能在于TNF- $\alpha$ 表达上调和IL-10表达下调引起的炎症平衡失调导致产后存在胰岛素抵抗,从而影响血糖代谢。Muruzheva ZM等<sup>[18]</sup>研究表明,妊娠期糖尿病患者TNF- $\alpha$ 增加和IL-10减少可加剧胰岛素抵抗,导致产后糖代谢异常,亦支持本研究上述观点。基于本研究结果,临床要重视妊娠初期TNF- $\alpha$ /IL-10比值的监测,对已确诊的妊娠期糖尿病患者,在合理饮食和运动的同时,通过TNF- $\alpha$ 和IL-10作用靶点干预妊娠期糖尿病发展,有望成为产后糖代谢异常一级预防的有效措施,期待更多的研究关注这一方向。

综上所述,妊娠初期TNF- $\alpha$ /IL-10增大与妊娠期糖尿病的关系密切,对产后糖代谢异常具有较好的预测效能,可能成为早期筛查妊娠期糖尿病的重要指标。当然,本研究存在样本量不多、随访时间较短的不足之处,未能分析Th细胞因子与妇女远期糖代谢的关系,有待日后改进研究设计,为建立妊娠初期Th细胞因子的实验室标准打下基础。

## 参 考 文 献

[1] 陈汉青,邹粟花,杨建波,等.妊娠期糖尿病孕妇在预产期前后引产对母子结局的影响[J].中山大学学报(医学科学版),2017,38(1):113-117.

[2] 潘旭,郭文晴,陈元花,等.8 264例住院孕妇妊娠期糖尿病的发病率及其危险因素分析[J].现代预防医学,2019,46(20):5.

[3] 沈莺,刘芳.辅助性T细胞及其分泌的细胞因子在妊娠期糖尿病中的作用[J].中华医学杂志,2020,100(42):3367-3369.

[4] Behfarjam F, Hossein M, Nasseri-Moghaddam S, et al. Role of Th1/Th2 cells and related cytokines in autoimmune hepatitis[J]. Turk J Gastroenterol, 2017, 28(2): 110-114.

[5] 肖黄梦,陈妍,裴玲,等.妊娠期糖尿病患者孕期血脂水平对产后糖脂代谢的影响[J].中山大学学报(医学科学版),2020,41(3): 479-484.

[6] 李庆,徐金玲,方红娟,等.妊娠期糖尿病患者血清IL-17、IL-1 $\beta$ 、IL-10水平变化及其与胰岛素抵抗、血脂的关系[J].山东医药,2019,59(4):58-60.

[7] Doody NE, Doweiko MM, Akam EC, et al. The role of TLR4, TNF- $\alpha$  and IL-1 $\beta$  in type 2 diabetes mellitus development within a north Indian population[J]. Ann Hum Genet, 2017, 81(4): 141-146.

[8] Seck A, Hichami A, Doucouré S, et al. Th1/Th2 dichotomy in obese women with gestational diabetes and their macrosomic babies[J]. J Diabetes Res, 2018, 16(3): 1-7.

[9] 叶华莹,李华萍.妊娠期糖尿病孕妇血脂与血糖状态及胰岛素抵抗的相关性分析[J].上海交通大学学报(医学版),2019,39(7): 768-773.

[10] 徐海波,闫晓光,钟威.新诊断2型糖尿病患者血清Nesfatin-1、肿瘤坏死因子- $\alpha$ 水平与胰岛素抵抗的相关性研究[J].中国糖尿病杂志,2017,25(1):45-48.

[11] 毛倩云,王琛.慢性炎症反应在糖尿病胰岛 $\beta$ 细胞功能损伤中作用的新进展[J].上海医学,2019,42(4):242-246.

[12] Saucedo R, Valencia J, Gutierrez C, et al. Gene variants in the FTO gene are associated with adiponectin and TNF-alpha levels in gestational diabetes mellitus[J]. Diabetol Metab Syndr, 2017, 9(1): 32.

[13] Genc S, Kiraz ZK, Ervisoglu ED, et al. The relation of oxidative stress biomarkers with proinflammatory cytokines in gestational diabetes[J]. Clin Invest, 2017, 7(2): 43-48.

[14] 黄玉梅,罗静思,曹晓兰,等.PCOS患者血清HSP70、炎症-氧化应激指标表达及与胰岛素抵抗的关系[J].中国妇产科临床杂志,2020,21(3):79-80.

[15] Du K, Ming Z, Qi L, et al. Chlamydia trachomatis inhibits the production of pro-inflammatory cytokines in human PBMCs through induction of IL-10[J]. J Med Microbiol, 2018, 67(2): 240-248.

[16] 李嘉佩,赵维纲,袁涛,等.妊娠期高血糖患者产后远期糖代谢状态及其危险因素的研究[J].中华临床营养杂志,2019,27(2): 70-75.

[17] Bilgin IA, Hatipoglu E, Aghayeva A, et al. Predicting value of serum procalcitonin, C-reactive protein, drain fluid culture, drain fluid interleukin-6, and tumor necrosis factor- $\alpha$  levels in anastomotic leakage after rectal resection[J]. Surg Infect (Larchmt), 2017, 18(3): 350-356.

[18] Muruzheva ZM, Ivleva IS, Traktirov DS, et al. The relationship between serum interleukin-1 $\beta$ , interleukin-6, interleukin-8, interleukin-10, tumor necrosis factor- $\alpha$  levels and clinical features in essential tremor[J]. Int J Neurosci, 2020, 18(3): 1-9.

(收稿日期:2021-05-11)

# 云南地区精液不液化患者的中医体质类型分布规律调查

马栋 覃鹏 鲁晓玲 钟晓君 袁卓珺<sup>△</sup>

云南省中医医院(云南中医药大学第一附属医院)男科/生殖医学科,昆明 650000

**【摘要】 目的** 本研究对300例精液不液化患者进行问卷调查,分析其中医体质类型分布规律。**方法** 选取2018年1月至2019年12月云南省中医医院男科/生殖医学科诊治的300例精液不液化患者作为研究对象。运用整群抽样法探索其体质分布规律。**结果** 所调查患者中,最常见的中医体质类型依次为平和质(59.33%)、湿热质(32.33%)、阴虚质(24.67%)、血瘀质(23.67%),且与民族、精索静脉曲张及前列腺炎患病情况相关。**结论** 精液不液化患者最多的体质是平和质,在偏颇体质中湿热质、阴虚质、血瘀质最为常见,同时受民族、精索静脉曲张及前列腺炎患病情况等因素影响。

**【关键词】** 精液不液化;辨体论治;中医体质

**【中图分类号】** R277.5

**【文献标识码】** A

**An investigation on the distribution of TCM constitution types in patients with non-liquefaction of semen in Yunnan** MA Dong, QIN Peng, LU Xiaoling, ZHONG Xiaojun, YUAN Zhuojun<sup>△</sup>. Department of Andrology/Reproductive, Yunnan Hospital of Traditional Chinese Medicine (the First Affiliated Hospital of Yunnan University of Traditional Chinese Medicine), Kunming 650000, Yunnan, China

**【Abstract】 Objective** To investigate the distribution of TCM constitution of 300 patients with non-liquefied semen by a questionnaire survey. **Methods** Patients with non-liquefaction semen who were admitted to the Department of Andrology/Reproductive of Yunnan Hospital of Traditional Chinese Medicine from January 2018 to December 2019 were selected, and cluster sampling method was adopted to explore the constitution distribution. **Results** There were differences in the distribution of TCM constitution types in 300 patients. The common constitution types were placid quality (59.33%), damp heat quality (32.33%), Yin deficiency quality (24.67%) and blood stasis quality (23.67%), which were related to nationality, varicoceles and prostatitis. **Conclusions** The most common constitution of patients with non-liquefaction of semen is placid quality, Yin deficiency quality and blood stasis quality are the most common constitutions among the biased constitutions, which are also affected by the factors of nationality, varicocele and prostatitis.

**【Key words】** Semen non-liquefaction; Body differentiation and treatment; TCM constitution

精液不液化是生殖门诊常见疾病,也是导致不育症的重要因素<sup>[1]</sup>。由于精液凝固不化,进而导致精子游动阻力增加或发生凝集,从而影响精液的正常运动而导致不育。中医体质学系在中医基础理论的指导下,通过研究人类体质,达到对疾病的预防和养生康复的目的,包括相关概念阐释、体质分类,疾病预防、诊断、治疗,及现代体质研究方法等<sup>[2]</sup>。辨体论治在精液不液化的治疗中发挥着重要作用,笔者对云南地区300例精液不液化患者体质类型分布进行研究,初步总结出当代社会条件下中医体质类型的分布规律,为该病的个体化治疗以及预防和治疗提供参考依据。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选取2018年1月至2019年12月云南省中医医院男科/生殖医学科诊治的300例精液不液化患者作为研究对象。年龄范

围22~45岁,平均年龄32.47岁。纳入标准:①符合第5版《WHO男性不育标准化检查和诊疗手册》<sup>[3]</sup>精液参数异常标准;②自愿接受本调查。排除标准:①患有恶性肿瘤;②有重要脏器严重损害;③患有严重高血压;④有严重的精神疾病或心理异常。本研究经云南省中医医院伦理委员会批准。

### 1.2 诊断标准

参考第5版《WHO男性不育标准化检查和诊疗手册》<sup>[3]</sup>精液参数异常标准:精液离体后于37℃水浴箱或温箱内,超过1h后仍不液化或含有的凝集块可诊断为精液不液化。

### 1.3 调查工具及方法

本研究采用整群抽样方法,参考《中医体质分类与判定标准》制定调查表,依据患者所填内容,将患者体质类型判定为平和质、阳虚质、气虚质、阴虚质、湿热质、痰湿质、瘀血质、特禀质、气郁质。所填信息均为患者根据真实情况自愿填写,并由医师进行质控及数据分析。

### 1.4 统计学处理

采用SPSS 20.0软件对相关研究数据以构成比法进行统计,以频数(百分数)[n(%)]表示。

**【基金项目】** 国家自然科学基金资助项目(81260540);国家中医药“十一五”重点学科中医男科学建设项目[国中医药发(2009)30];云南省卫生科技计划项目(2017NS150)

<sup>△</sup>**【通讯作者】** 袁卓珺, E-mail: 357153202@qq.com

## 2 结果

### 2.1 调查对象资料及体征分布规律

本研究纳入的300例患者中汉族最多220例(73.33%),其次按人数排序为彝族26例(8.67%)、白族17例(5.67%)、回族14例(4.67%);精索静脉曲张检查结果显示,无曲张243例(81.00%),I度曲张34例(11.33%),II度曲张21例(7.00%),III度曲张2例(0.67%);前列腺液常规中白细胞满视野9例(3.00%),“+++”13例(4.33%),“++”13例(4.33%),“+”121例(40.33%),少见144例(48.00%)。

### 2.2 体质类型分布规律

为了便于统计,若存在复合体质患者,我们按排除其否定体质来计算,即所有被判定出的体质类型都纳入统计,9种基本体质类型中,占比较高的为平和质、湿热质、阴虚质、血瘀质。具体结果详见表1。

表1 300例患者体质类型分布[n(%)]

类型	分布	类型	分布
平和质	178(59.33)	气虚质	51(17.00)
湿热质	97(32.33)	气郁质	45(15.00)
阴虚质	74(24.67)	阳虚质	41(13.67)
血瘀质	71(23.67)	特禀质	23(7.67)
痰湿质	59(19.67)		

### 2.3 不同民族体质类型结果

汉族患者占比前3位的体质类型为:平和质144例(26.77%)、湿热质76例(14.13%)、阴虚质64例(11.90%);少数民族患者占比前3位的体质类型为:平和质34例(33.66%)、湿热质21例(20.79%)、痰湿质11例(10.89%)。

### 2.4 是否为精索静脉曲张患者的体质类型结果

精索静脉曲张患者占比前3位的体质类型为:平和质168例(29.53%)、湿热质85例(14.94%)、阴虚质70例(12.30%);而精索静脉曲张患者占比前3位的体质类型为:血瘀质15例(24.19%)、湿热质12例(19.35%)、气虚质11例(17.74%)。

### 2.5 前列腺液是否有白细胞患者的体质类型结果

前列腺液无白细胞患者占比前3位的体质类型为平和质、阴虚质、湿热质;前列腺液有白细胞患者占比前3位的体质类型为湿热质、平和质、气郁质。具体结果详见表2。

表2 前列腺液是否有白细胞患者的体质类型结果[n(%)]

类型	例数	前列腺液有白细胞	
		无	有
平和质	178	153(32.35)	25(14.37)
湿热质	97	69(14.59)	28(16.09)
阴虚质	82	70(14.80)	12(6.90)
血瘀质	71	56(11.84)	15(8.62)
痰湿质	59	39(8.25)	20(11.49)
气虚质	51	30(6.34)	21(12.07)
气郁质	45	22(4.65)	23(13.22)
阳虚质	41	21(4.44)	20(11.49)
特禀质	23	13(2.75)	10(5.75)

## 3 讨论

精液不液化属“不育”范畴,病位在“精室”,与“精稠”“精瘀”等病症有关。《医学衷中参西录》提出精室为“生精之处”与“化精之所”,现代医家多以“湿热”“痰浊”为其主要病因。徐福松教授将精液不液化归结为精寒、精热、精湿、精瘀四证进行论治<sup>[4]</sup>。王琦<sup>[5]</sup>从肾虚挟湿热瘀毒论治,认为其中邪实为多、肾虚为少。戴继灿等<sup>[6]</sup>通过中医诊治规律研究分析发现肾虚、肾阳虚、下焦湿热和痰瘀阻滞是精液不液化最常见的4种证候类型。然而,临床上精液不液化的患者就诊时可能仅仅表现为生育能力的下降,诊断也非常依赖精液分析的检查,就诊患者没有典型的症状与体征的情况也较为常见,这也为精液不液化的辨证论治带来挑战,因此有医家结合中医体质学的认识,提出了辨体辨证辨病三位一体的诊治观点<sup>[7]</sup>。

本研究所有患者中汉族患者220例,少数民族80例,其中彝族26例(8.67%),这与云南地区人口构成基本相符,据云南地区2010年第6次人口普查数据所示,云南总人口4597万人,其中少数民族1535万人,其中彝族人口高居榜首,显著高于其他少数民族<sup>[8]</sup>。

从患者异常体征分析,精索静脉曲张较为常见(19.00%),其可对睾丸及附睾的温度、血流、pH造成影响进而导致精子成熟障碍。此外精索静脉曲张还可导致盆腔内血运障碍,引起前列腺功能紊乱,下调液化因子的分泌<sup>[9]</sup>。本研究发现血瘀质、湿热质、气虚质在精索静脉曲张的患者中最为常见,故精液不液化患者若合并精索静脉曲张时应在辨病、辨证的基础上结合患者的体质类型适当加以活血、祛湿、补气之品。此外,尽管精索静脉曲张可以通过手术治疗,但是否能够提高患者的生育能力至今尚未明确<sup>[10]</sup>。

前列腺常规结果提示,52%的精液不液化患者前列腺液中有白细胞,可能提示精液不液化与前列腺炎存在相关性。因精浆是附属性腺混合分泌的产物,其中前列腺液约占34%、前列腺液中含有可促使精液液化的因子,如纤溶蛋白酶、蛋白分解酶等,所以前列腺炎的发生可能导致液化因子分泌失常,进而对精液的液化造成不利影响<sup>[11]</sup>。肖玮琳等<sup>[12]</sup>对精液不液化相关因素分析研究也发现,慢性前列腺炎是其发病首因,且精索静脉曲张患者精液不液化的发生率是正常人群的1倍,与本研究结果观点吻合。

在9种基本体质中,平和质最为多见,而在偏颇体质中最为常见3种体质依次为湿热质、阴虚质、血瘀质。从体质角度来说平和质比例最大,证明精液不液化患者往往临床症状不明显,可能仅仅表现为生育能力下降,临床上容易引起备孕夫妇的忽视,尤其部分备孕二胎或三胎的男性患者往往因为既往有正常生育史且没有临床症状而拒绝进行精液检查而导致漏诊。因此,在三孩政策实施的背景下,更应加强男性育前优生检查健康知识的宣传力度<sup>[13]</sup>。

在前3种偏颇体质中,湿热质最为常见,湿热质特征多为平素面垢油光,易生痤疮粉刺,大便燥结,或黏滞,小便短赤,易阴囊潮湿,舌质偏红,苔黄腻,容易口苦口干,身重困倦,性格急躁易怒等<sup>[14]</sup>。云南地区患者少数民族多,多喜饮酒,且喜油腻饮食,这些生活方式均为导致湿热体质的常见因素<sup>[15]</sup>。精室在男性生殖功能中非常重要,为奇恒之府,以通为用,喜清宁,最忌邪扰<sup>[16]</sup>,而湿热蕴结于精室,可烦扰精室引起精液不液化。阴虚质主要表现为口干咽干,食欲旺盛,大便干燥,或喜冷饮,脾气急,性格外向<sup>[17]</sup>。云南地处西南边陲,干燥少雨,燥为阳邪,容易伤津劫液,导致阴虚。一方面,肾主水,为水之下源,阴虚可直接影响肾主生殖的功能;另一方面,肺为水之上源,喜润

勿燥,若肺水长期受燥邪侵扰,则母病及子,损伤肾水。故燥邪可导致肾水不足,进而引起精液不液化。血瘀质主要特征为:形体偏瘦、口唇暗淡、面色晦暗、皮下易生紫斑或肌肤甲错,健忘,易烦躁等<sup>[18]</sup>。血瘀质患者因长期血液运行不畅、血脉不利,一方面,瘀血不去,则新血不生,肾精之充盈依赖气血所化之精气,气血不足则无以化精,从而影响肾主生殖的功能;另一方面,血瘀可壅滞精室,精窍不通而致液化功能失调<sup>[19]</sup>。基于辨体论治的临床思维,临床上根据患者常见体质类型可选用滋阴清热法、化湿导浊法、补肾活血法等<sup>[20]</sup>,然而由于体质具有稳定性特质,故体质调养不可急于一时,更宜缓图,长期用药应顾护脾胃,同时需综合考量,以血瘀质为例,在长期应用活血药时,还需防其久用耗气伤阴,故在活血祛瘀的基础上,宜兼顾益气、滋阴、养血,从而使偏颇体质得以有效干预<sup>[21]</sup>。

综上所述,随着中医体质学的发展,辨体论治的临床思维越来越值得重视,这也是个体化诊疗的重要体现<sup>[22]</sup>,本研究为精液不液化的辨体论治提供了一定的依据,同时在临床中及时通过健康指导及辨体用药调整易感患者体质,进而可以预防精液不液化的发生。

### 参 考 文 献

[1] 秦国政. 中医男科学[M]. 北京:中国中医药出版社,2012:177.  
 [2] 王琦. 中医体质学[M]. 北京:人民卫生出版社,2005:2.  
 [3] 曹兴午,林凯,李翠英,等. 评《WHO 人类精液检查与处理实验室手册》(第5版)[J]. 中华男科学杂志,2011,17(12):1059-1063.  
 [4] 王庆,孙志兴,樊千,等. 徐福松教授调精法治疗男性不育症经验[J]. 中国中西医结合杂志,2019,39(4):495-496.  
 [5] 王琦. 王琦男科学[M]. 郑州:河南科技出版社,2001:352.  
 [6] 戴继灿,王天芳,裴晓华,等. 基于现代文献报道的精液不液化所致男性不育的中医证治规律分析[J]. 世界中医药,2014,9(3):374-377,381.  
 [7] 王振宇,姚海强,王琦. 辨体-辨病-辨证诊疗模式的临床运用[J].

中医杂志,2016,57(22):1921-1924.  
 [8] 李强. 民族地区少数民族人口空间形态演化特征研究——以云南省为例[J]. 中国集体经济,2019,36:28-33.  
 [9] 常德贵,张培海,钟钦,等. 精液不液化病因学研究进展[J]. 中国中西医结合外科杂志,2007,13(5):501-503.  
 [10] 刘德云,莫曾南,黄伟华. 精索静脉曲张手术治疗改善男性生育能力的循证临床证据[J]. 广西医科大学学报,2012,29(6):876-878.  
 [11] 陶明荣,李学德,何庆鑫. 慢性前列腺炎对男性精液质量的影响[J]. 临床检验杂志(电子版),2019,8(2):109-110.  
 [12] 肖玮琳,宋小松. 男性精液不液化相关因素分析[J]. 齐齐哈尔医学院学报,2016,37(5):604-605.  
 [13] 庄晓斌. 男性孕前优生健康状况的不良影响因素分析[J]. 中国当代医药,2021,28(3):204-206.  
 [14] 徐祎聪,王建荣,汤毅. 湿热质研究进展[J]. 河南中医,2017,37(1):174-177.  
 [15] 吴佩珊,陈洁瑜,李斐,等. 湿热体质与生活方式的相关性探讨[J]. 世界科学技术-中医药现代化,2020,22(7):2460-2465.  
 [16] 袁轶峰,郭志斌,朱文雄,等. 精室辨证在中医男科中的应用探讨[J]. 新中医,2019,51(6):323-325.  
 [17] 钟鸣书,章莹,王飞. 阴虚体质研究进展[J]. 中医学报,2017,32(4):567-569.  
 [18] 杨培英,李玲菀,侯淑涓,等. 从血瘀谈辨体调体与辨证论治的异同[J]. 中华中医药杂志,2019,34(4):1345-1348.  
 [19] 王从俭,陆海旺,林思伟,等. 宾彬教授“以通为用”治疗不育症临证心得[J]. 中医药学报,2016,44(3):89-90.  
 [20] 朱勇,葛晓东,李享,等. 中医药治疗精液不液化的临床研究进展[J]. 中国性科学,2020,29(7):103-106.  
 [21] 衡旭君,倪诚. 血瘀体质调体主药主方的筛选[J]. 天津中医药,2020,37(2):144-147.  
 [22] 杨正,马明越,王济,等. “辨体-辨病-辨证”诊疗模式的创建与临床应用[J]. 现代中医临床,2017,24(3):9-12.

(收稿日期:2021-02-08)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2021.11.034

· 中医性学 ·

## 早泄从痰论治

刘建国<sup>1,2△</sup> 李姣姣<sup>2</sup>

1 陕西省中医医院男科,西安 710003

2 陕西中医药大学第一临床医学院,陕西 咸阳 712046

【摘要】 早泄是男性性功能障碍中较常见、较严重的一种临床疾病,发病率仅次于勃起功能障碍,对男性身心健康、家庭和睦及社会稳定有负面影响。历代医家多将早泄责之于肾,在治疗方面多以补肾固精为主,然早泄常见于青壮年,多无不适,非独肾虚,且随着现代人生活环境及生活作息的改变,早泄的病因病机也随之演变。笔者基于中医理论并结合多年临床经验,认为除肝肾亏虚,水火不济,脾胃亏虚等证型之外,实邪为患或本虚标实夹杂更易导致早泄发生,其中因痰致病者屡见不鲜。现从健脾化痰,滋阴化痰,温阳化痰,痰瘀并治方面出发,从痰论治早泄,以期临床对早泄的治疗提供新思路。

【基金项目】 国家自然科学基金项目(82174387,81603631);陕西省自然科学基金项目(2016JQ8034);陕西省中医药管理局(2021-GJ-JC006)

△【通讯作者】 刘建国, E-mail:kukuliushui@163.com

【关键词】 早泄;中医疗法;从痰论治

【中图分类号】 R275

【文献标识码】 A

**Premature ejaculation is treated from sputum** LIU Jianguo<sup>1,2△</sup>, LI Jiaojiao<sup>2</sup>. 1. Department of Andrology, Shaanxi Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Xi'an 710003, Shaanxi, China; 2. The First School of Clinical Medical of Shaanxi University of Chinese Medicine, Xianyang 712046, Shaanxi, China

【Abstract】 Premature ejaculation is a common and serious clinical disease in male sexual dysfunction, and its incidence is second only to erectile dysfunction. It has a significant negative impact on male physical and mental health, family harmony and social stability. Ancient doctors believed that kidney is responsible for premature ejaculation, so tonify the kidney to arrest spontaneous emission as the treatment. But premature ejaculation is common in the young and middle-aged, no discomfort, not only kidney deficiency, and with the change of modern living environment and schedule, the etiology and pathogenesis of premature ejaculation will also change. Based on the theory of traditional Chinese medicine and many years of clinical experience, the authors believe that in addition to the deficiency of liver and kidney, water and fire, spleen and stomach and other syndromes, the premature ejaculation is more likely to be caused by the real evil or the combination of the original deficiency and the standard real, among which the disease caused by phlegm is common. From the aspects of invigorating spleen and reducing phlegm, nourishing Yin and reducing phlegm, warming Yang and reducing phlegm and treating phlegm and blood stasis, this paper discusses the treatment of premature ejaculation from the perspective of phlegm, in order to provide a new idea for the clinical treatment of premature ejaculation.

【Key words】 Premature ejaculation; Chinese medicine therapy; Treatment based on sputum

早泄是一种男性很常见的性功能障碍疾病,以阴道内射精潜伏期短、射精控制能力差,且伴随如苦恼、焦虑、躲避性生活等不良情绪为临床主要表现。全球有20%~35%的男性患有此病<sup>[1-2]</sup>。早泄会打击患者自信心及自尊心,继而出现躲避性生活、焦虑、抑郁、怀疑自身等负面情绪,形成恶性循环加重患者病情。

中医对早泄认识由来已久,可归于“失精”“鸡精”“溢精”等范畴,明代万全的《万氏家传广嗣纪要》最早提出早泄病名,《沈氏尊生书》载有“未交即泄,或乍交即泄”,准确描述早泄临床表现,且与现代定义较一致。《秘本种子金丹》曰:“男子玉茎包皮柔嫩,少一捺,痒不可当,故每次交合,阳精已泄,阴精未流,名曰鸡精。”解释了早泄发病由来。

早泄之病机,众多临床医师多辨证为肝肾亏损虚火旺盛,或水火不济伤心肾,或忧愁思虑伤心脾。《诸病源候论》记载:“肾气虚弱,故精溢也……肾藏精,今虚弱不能制于精,故因见闻而精溢出也。”《格至余论·阳有余阴不足论》曰:“精之固约在肾,而精之排出由肝所司。”两者指出肝肾亏虚,精关开阖失灵不能正常固摄以致早泄。清代沈金鳌《杂病源流犀烛·色欲伤源流》曰:“心火旺,肾水衰……疾于施泄。”清代陈士铎《辨证录·梦遗门》曰:“夫心喜宁静,不喜过劳,过劳则心动……盖肾之气必得心气相通,而始能藏精而不泄。”两者皆提出心火亢盛,肾水难以制衡,心肾不交,导致早泄。故临证常用滋阴降火,益肾填精;或交通心肾,育阴潜阳;或补益心脾,安神固精<sup>[3-6]</sup>。但仍有一部分患者按照上述理论指导辨证治疗后效果不尽人意,提示临床患者证型并非一成不变,因此不能独守旧识,需得另辟蹊径。

随着生活方式的改变,早泄的病因病机也与早期临证稍有不同。目前人们生活面临诸多问题,如工作责任重,生活压力大,精神长期高度紧张以致思虑过度;饮食上油腻厚味,肆食豪饮,烟酒无度。这些因素往往会造成人体内脾气虚、虚火旺、气郁、血瘀等,导致水谷津液运化失常,积久酿湿成痰。所以现今男子因虚导致的早泄越来越少,而因痰邪所致的早泄顽证屡见

不鲜,诸多医家从痰邪角度治疗部分早泄患者,取得了不错的疗效<sup>[3-4]</sup>。《傅青主男科》着重强调了“痰”在导致早泄疾病发生起到的关键作用,其中祛痰湿药物如茯苓、白术、陈皮、半夏等药物的出现频次占全书用药的27.31%,说明祛痰湿的必要性<sup>[7]</sup>。《丹溪治法心要·卷二·痰第十九》云:“风痰多见奇证”,白兆芝受此理论影响,提出若某疾病出现其他病机难以明确解释其机理,或是治疗效果欠缺,皆可考虑从痰着手论治<sup>[8]</sup>。临床上从肝肾亏虚、虚火旺盛、心肾不交、心脾两虚等病因辨证论治后早泄仍未见明显好转,且患病机制难以梳理清楚,治疗也缺乏有标本兼治的特效方法等情况,而中医理论自古提出“百病皆由痰作祟”“人之为病者,有十病九痰”之理论,临床上治疗疑难杂症确有奇效。基于此,笔者提出早泄从痰论治,以痰邪为致病机理讨论治疗早泄的理论依据。

### 1 五脏六腑皆可生痰,导致早泄

《杂病源流犀烛》云:“故其为害,上至巅顶,下至涌泉……五脏六腑俱有。”表明五脏六腑皆能生痰,随气机升降,停留于精室,精关开阖失司。早泄的病因病机为精关失固,而痰邪留滞精室,致使精关不固无法正常开阖导致早泄发生。诸多医家认为<sup>[9-12]</sup>,痰证的病因为饮食失宜,脾虚蕴痰;房事劳伤,阴虚炼痰;情志致伤,凝结为痰;血瘀停滞,气阻成痰;因此以五脏六腑理论为基石,探究痰邪导致早泄之本源。

#### 1.1 脾虚生痰

《证治汇补·痰症》曰:“脾虚不运清浊,停留津液而痰生”,又指出“脾为生痰之源”,说明脾功能与痰生成密切相关。现代人喜食肥甘厚味、嗜食辛辣刺激,且饮食无度已成为常态,而脾主运化,疏布水谷精微,调节体内水液代谢,不良饮食习惯皆可损伤脾正常功能,导致水湿代谢失常凝练成痰;《辨证录》中记载:“人有精薄、精冷……或临门即泄,人以为命门火衰,谁知是脾胃之阳气不旺乎。”脾胃阳气不足,则固摄无力,痰阻精关气血运行不畅,精关疏泄无常,则发早泄<sup>[13]</sup>。

## 1.2 虚火生痰

丹溪云“阳常有余,阴常不足”,阴分为体内水谷精微化生,用于滋润、濡养各脏腑组织,除此之外还可以制约阳气,以免阳气外露。阳气的特点是热、动、升,阴分是寒、静、降为特点,与阳气两两对应。因现代生活环境、方式的改变,熬夜加班、过度纵欲等各种因素极易耗损阴液,加之盲目服用补肾壮阳药物,导致阴液损耗亦盛,阴津亏耗,相火妄动,久之肾阴亏损于下,虚火泛炎于上,炼津为痰,扰动精室,精关易开,发为早泄、遗精<sup>[14-15]</sup>。

## 1.3 阳虚生痰

《素问·六节藏象论》中记载:“肾者,主藏精,密精关司开合。”若是肾之先天消耗,脾之后天生化乏源,加之肺失其宣降之功,导致体内蒸腾气化无力,影响水液代谢失司,失其正常运行而停聚体内,凝练成痰;而痰邪属阴,易袭阳位,愈加耗损阳气,使得阳气更虚,痰邪生成更甚,导致阳虚-痰邪-阳虚恶性循环。而阳虚导致精室痰邪凝练,精关开合无度,发为早泄。

## 1.4 血瘀生痰

《诸病源候论》认为痰是由“血脉壅塞,饮水积聚”不消所致。叶天士在《临证指南医案》指出:“大凡经主气,络主血,久病血瘀……气滞则瘀血易生。”因此,若情志长期不畅,则肝气升发条达不利,脾气郁结于内,导致肝脾疏发失司,气机阻滞,气机推动血液运行无力,血行不畅,凝而成痰;血运不畅,脉络阻滞,又反向导致气不布津,津聚为痰。痰一旦形成又可阻滞气血的运行,故两者互为因果,最终导致痰瘀互阻。中医倡导“以通为用”,脏腑功能正常发挥的基础就是气血经络通畅,而痰瘀阻滞肝络,可使精关失养,开合无度,故而加重早泄症状。因此,痰瘀互阻是早泄后期患者的重要病机。

## 2 治法治则:早泄从痰论治

痰邪致病临床表现多样,追其宗源仍是内外二因,辨病当辨脏腑阴阳虚实。早泄患者常见的痰邪多为湿痰、阴虚痰、阳虚痰、瘀痰,治疗原则宜燥湿化痰,滋阴化痰,温阳化痰,活血化痰。同时治痰当溯其本源,不能盲目见痰治痰。

### 2.1 燥湿健脾以化痰

此法可用于痰湿蕴脾证。痰湿为阴,留滞经络易阻遏阳气,临床当以早泄、周身乏力困重、口中痰涎黏腻、大便黏滞不爽为辨证要点,治疗以温胆汤为基础加减化裁。脾为生痰之源,治痰必求于本,正如张景岳所云:“善治痰者,惟能使之不生,方是补天之手。”寻求生痰之根源才为上乘之法。而温胆汤中陈皮可以燥湿健脾以化痰,茯苓渗湿健脾以消痰,体现了标本同治的理论思想<sup>[15]</sup>。

### 2.2 滋阴生津以化痰

此法可用于肾阴亏损证。阴虚生内热,易影响津液运行,灼津为痰,临床当以早泄、潮热盗汗、五心烦热不能寐、口燥咽干、腰膝酸软、舌红少苔、脉滑数为辨证要点。周文彬等<sup>[16]</sup>认为化痰亦需养阴生津,以求阴中以求阳,增水以行舟,防药物温燥伤阴之根本。徐福松等<sup>[14]</sup>创立阴虚致痰说,以酸甘化阴,阴虚灼津成痰为法,自创乌梅甘草汤,以滋阴药为主,再加少量化痰之品,临床运用效果显著。笔者治疗此类患者多以滋阴潜阳方知柏地黄丸加减白术、陈皮、石菖蒲等,以达到滋阴生津祛痰之功。

### 2.3 温阳补虚以化痰

此法可用于阳虚痰阻证。脾肾阳虚,温煦不能导致体内津液停聚为痰,临床当以早泄、性欲减退、畏寒肢冷、精神疲懒、自汗不止、小便频且清长、大便不成形、舌淡苔滑、脉濡为辨证要点。故治

疗当以温阳补脾肾为主,作以化痰通络。门成福教授认为,早泄患者多伴有阳物举而不坚,故以温补肾阳,固涩填精为法<sup>[17]</sup>。笔者常以温阳化痰代表方温胆汤作以基础方加减治疗,再加熟地黄、枸杞子等补阴之物,以求“阴中求阳”,共奏温阳化痰之功。

### 2.4 行气化痰以消痰

此法可用于痰瘀互结证。临床当以早泄、痰多、体胖、舌紫暗或有瘀斑、苔腻、脉滑等为辨证要点。治疗痰瘀互结之症,临床治疗中以活血祛瘀,化痰通络为法,方能使瘀血去,新血生,痰浊化,气血通,诸病皆除。周仲瑛教授对疑难杂症辨证论治也多从“怪症多痰,久病多瘀”方向着手,治疗兼以化痰祛瘀,痰瘀同病同治,在临床中屡试不爽<sup>[18]</sup>。在具体应用方面,笔者在诊疗早泄兼有痰瘀患者时,采用温胆汤加减水蛭、川芎、地龙等。再配伍虫类有情之品水蛭、地龙后可达到行气逐瘀,剔痰通络之功。痰瘀去,则精窍得养,精关可固,早泄可治矣。

## 3 典型医案

患者男,38岁,已婚。主诉:性生活射精过快10年余,性欲减退2个月余。患者余10年前开始性生活时出现性生活射精过快,1~2min射精,患者未系统治疗。刻诊:性生活射精过快,1~2min射精,性欲一般,口干不欲饮,口苦,寐差,多梦,舌质淡红,苔厚腻,舌下脉络序曲,脉沉弦缓。查体:包皮略长,阴茎发育正常,阴囊潮湿。诊断:早泄;辨证:痰湿阻滞;处方:麸炒白术15g,肉桂10g,姜半夏10g,麸炒枳实10g,茯苓15g,炙甘草6g,干姜6g,泽泻20g,醋北柴胡12g,陈皮15g。14剂,1剂/d,水煎至400mL,每次200mL分早晚饭后温服。嘱患者调整心态,规律服药,规律作息及性生活,饮食清淡,戒烟戒酒,可适当做提肛运动。

2诊:2020年6月29日,患者自述服药后无其他特殊不适,性生活2~3min左右射精,仍有口干,偶晨起口苦,夜休差,多梦,眠浅易醒,舌质淡红,苔厚微腻,脉弦缓。上方去琥珀粉,加白芍10g,干姜15g,连续服用14剂,1剂/d,水煎至400mL,每次200mL分早晚饭后温服。

3诊:患者自述服药后无其他不适,性生活12min左右射精,口干、口苦症状明显减轻,夜休较前改善。嘱患者继续前方14剂,以巩固疗效。

按:患者患病日久,平素生活压力较大,加之性生活时双方均有不满足感,苦思忧虑,长久损伤脾气,脾失健运,津液代谢失司,津液疏布不畅,聚而成痰;患者病程日久,气机不畅,导致血行受阻,瘀血内停,脉络不通,又致气不布津,津聚为痰;痰阻滞气机运行,精液约束无权,则发早泄。来诊时患者自述性生活时射精过快,伴随性欲一般,口干不欲饮,口苦,寐差,多梦,舌质淡红,苔厚腻,舌下脉络序曲,脉沉弦缓,证属痰湿阻滞。

## 4 结语

笔者经多年临床观察研究,在温胆汤的基础上加化裁,制定壮胆延时汤,组方为:姜半夏、枳实、陈皮、茯苓、干姜、甘草、肉桂、泽泻。方中姜半夏燥湿化痰,枳实、陈皮理气化痰;茯苓、泽泻利水渗湿,主引痰下行之功;干姜、肉桂性温热,可扶助阳气,共奏温阳化痰之效,前期研究证明临床治疗效果显著<sup>[19]</sup>。在后期临床观察中以原方基础上再次斟酌化裁,易枳实为枳壳,加白术、大枣与炙甘草,去干姜,调整组方为:姜半夏、茯苓、陈皮、白术、枳壳、泽泻、肉桂、炙甘草、大枣。四诊合参,此次用药在壮胆延时汤的基础上再加醋北柴胡以疏肝解郁,麸炒白术以健脾化痰。2诊时患者仍有痰湿瘀积于体内,故加再加干姜6g以温阳化痰,加白芍12g以养阴揉肝理气。3诊时,依据效不



更方原则,继续服用上方以巩固疗效。因患者平时缺乏正确的心理疏导及性生活宣传教育,故在治疗过程中对夫妻双方都进行心理疏导及性生活知识普及,以期双方都能有满意的性生活。

### 参 考 文 献

[1] 杨林,贺大林. 2015 版欧洲性功能障碍指南最新简介——早泄[J]. 现代泌尿外科杂志,2016,21(9):717-719.

[2] Gao J, Peng D, Zhang X, et al. Prevalence and associated factors of premature ejaculation in the Anhui male population in China: evidence-based unified definition of lifelong and acquired premature ejaculation[J]. Sex Med,2017,5(1):e37-e43.

[3] 鲍丙豪,王彬,王继升,等. 李海松应用贯叶金丝桃治疗男科疾病经验[J]. 中医药导报,2020,26(11):203-205.

[4] 刘妍,杨丽廷,龙文杰,等. 基于数据挖掘技术研究 中药治疗早泄的规律[J]. 中华男科学杂志,2020,26(7):650-655.

[5] 陈盛德,方腾铎,方跃坤,等. 谢作钢治疗早泄经验介绍[J]. 新中医,2020,52(14):190-192.

[6] 曾海平,王峻,陈铭,等. 崔学教治疗早泄临床经验[J]. 中国中医药信息杂志,2019,26(4):115-117.

[7] 李自艳,曹奕,王彤.《傅青主男科》用药及组方特色研究[J]. 吉林中医药,2018,38(11):1356-1358.

[8] 白震宁,王海洋. 白兆芝从痰论治疑难杂病[J]. 山西中医,2019,35(8):6-7,23.

[9] 欧晓波,尤怡对《金匱要略》痰饮理论的阐发及其证治思想研究[D]. 广州:广州中医药大学,2016.

[10] 马金英. 张景岳论治痰证的学术思想研究[D]. 兰州:甘肃中医学院,2014.

[11] 葛少勇. 浅析《红炉点雪》对痰火证的论治[J]. 中医杂志,2005(4):315.

[12] 李霄,吕玲,金鑫瑶,等. 明清医家辨治痰证特色举要[J]. 中华中医药杂志,2021,36(3):1345-1347.

[13] 耿金海. 早泄患者中医证素及相关因素分布初步探讨[D]. 北京:北京中医药大学,2020.

[14] 徐福松,赵伟,章茂森. 从痰论治男科疾病钩玄[J]. 江苏中医药,2018,50(2):1-4.

[15] 王孙亚,李望辉,周兴,等. 谭新华治疗早泄临床药对浅析[J]. 中华中医药杂志,2019,34(1):181-183.

[16] 周文彬,钟毅,陈德宁,等. 从痰论治精液黏稠度增高浅析[J]. 新中医,2011,43(7):157-158.

[17] 孙自学,张文博,李鹏超. 门成福教授从肝肾论治早泄经验[J]. 中医研究,2017,30(4):43-45.

[18] 赵惠,王志英,周仲瑛. 周仲瑛从痰辨治恶性肿瘤用药分析[J]. 中医杂志,2015,56(9):740-744.

[19] 刘建国,赵红乐,赵宇涛,等. 壮胆延时汤与盐酸帕罗西汀治疗早泄疗效比较研究[J]. 西部中医药,2020,33(9):70-73.

(收稿日期:2021-07-26)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2021.11.035

· 中医性学 ·

## 中医外治法治疗男性不育症的研究进展

王相云<sup>1</sup> 仲崇副<sup>2</sup> 张超<sup>1</sup> 吕东方<sup>1</sup> 高兆旺<sup>2△</sup>

1 山东中医药大学中医外科学 2020 级硕士研究生,济南 250355

2 山东中医药大学附属医院男科,济南 250355

【摘要】 现代医学研究认为,夫妇有规律性生活1年以上,未采用任何避孕措施,由于男方因素造成女方无法自然受孕的称为男性不育症。随着社会的发展,环境污染、不良生活方式及个人压力大等因素导致男性精液质量严重下降,男性不育症发病率上升,给个人和社会带来了不利的影响。随着近年来对中医外治法的重视,各地中医院外治中心纷纷成立,中医外治法治疗男性不育症的研究日趋增多。本文针对性地总结了近年来中医外治法在男性不育症治疗方面的应用情况,从针灸、穴位埋线、穴位注射、推拿、耳穴压豆、中药熏洗、中药灌肠等方面进行综述,以期为临床应用中医外治法治疗男性不育症提供思路。

【关键词】 中医外治法;男性不育症;研究进展;针灸

【中图分类号】 R275 【文献标识码】 A

**Research progress of TCM external treatment on male infertility** WANG Xiangyun<sup>1</sup>, ZHONG Chongfu<sup>2</sup>, ZHANG Chao<sup>1</sup>, LYU Dongfang<sup>1</sup>, GAO Zhaowang<sup>2△</sup>. 1. 2020 Graduate Student of Shandong University of Traditional Chinese Medicine in Traditional Chinese Medicine Surgery, Jinan 250355, Shangdong, China; 2. Department of Andrology, Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, Shangdong, China

【Abstract】 Modern medical research contends that the couple has a regular sexual life of more than 1 year,

【基金项目】 山东中医药大学横向课题(H20210201-01);山东省中医药科技发展计划项目(2015-108);山东省科技惠民计划专项(2013-190403)

△【通讯作者】 高兆旺, E-mail: qlgzw@126.com



did not use any contraceptive measures, the woman cannot naturally conceived caused by the male factors, known as male infertility. With the development of society, affected by environmental pollution, bad lifestyle and personal pressure, the quality of male semen has seriously declined, and more and more male infertility patients have brought adverse effects to individuals and society. With the emphasis on TCM external treatment in recent years, TCM external treatment centers have been set up by traditional Chinese medicine hospitals, and the research on TCM external treatment for male infertility is increasing day by day. This paper summarizes the application of TCM external treatment in the treatment of male infertility in recent years, from acupuncture, acupoint embedding, acupoint injection, massage, ear point pressing bean, traditional Chinese medicine fumigation, traditional Chinese medicine enema, etc., in order to provide clinical application of TCM external treatment in the treatment of male infertility treatment.

**【Key words】** TCM external treatment; Male infertility; Research progress; Acupuncture

男性不育症是指夫妇有规律性生活1年以上,未采用任何避孕措施,由于男方因素造成女方无法自然受孕的疾病<sup>[1]</sup>。根据世界卫生组织调查,15%的育龄夫妇存在不孕不育的问题,这之中大约50%是由男性引起<sup>[2-4]</sup>。男性不育症是男科常见病,最近几年的临床发病率明显增加。现代研究认为,男性不育症主要是由于遗传、病理、职业、环境和生活习惯等因素引起。中医认为脏腑虚损为不育之本,水饮、气滞、痰湿、血瘀为不育之标;病位主要在肝、脾、肾三脏,其中与肾关系最为密切<sup>[5]</sup>。目前西医治疗男性不育症患者的方法主要有药物治疗、手术治疗及辅助生殖等<sup>[1]</sup>,但存在着花费多、创伤大和疗效不明确的不足。中医治疗上辨证论治围绕肝脾肾三脏,以补肾为主;有内治与外治两方面,其中外治法有着应用便捷、起效快速、费用低廉、安全性高等优点<sup>[6]</sup>,现将男性不育症的中医外治法研究进展进行综述。

## 1 针灸疗法

针灸疗法应用广泛,伴随着中华民族发展已有数千年历史,是祖国医学中不可或缺的一部分。针灸疗法在男性不育症的治疗中有着的良好疗效。

### 1.1 毫针刺法

以毫针刺法为主要的治疗手段,是通过对人体穴位的针刺,来调节营卫气血、调整脏腑功能,以达到治疗疾病的目的。刘海锋<sup>[7]</sup>把96例肾虚型不育症男性随机分成两组,对照组予口服归肾丸医治,观察组加用针刺治疗;治疗后观察组的精子数量、存活率及精液向前移动的速度较前提高,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),且可一定程度改善性功能。邓宇飞<sup>[8]</sup>对收治的60例肾虚血瘀型不育症男性随机划分为三组:口服益肾活血方组、针刺组和口服中药结合针刺组,最终得出针刺可改善精子活力,针药结合在改善精液质量上优于单纯针刺或中药治疗,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。杨莉莉等<sup>[9]</sup>把100例少弱精不育症男性分为两组,一组运用平补平泻针法治疗,二组采用安慰针法,一组患者精液各项指标明显提高且总有效率达86%。袁少英等对收治的精索静脉曲张合并不育症患者采用自创丹红通精方加减配合针刺4组治疗精索静脉曲张不育症的高效穴位疗效较好<sup>[10]</sup>。田野<sup>[11]</sup>将收治的少弱精不育症男性分成常规治疗组和针药结合组,结果显示补虚泻实法结合针刺对于改善精子密度和活力效果显著,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。张朋飞<sup>[12]</sup>采用口服麒麟丸加针刺疗法治疗肾阳虚型少弱精男性效果显著,有效率86.67%。刘聘进等<sup>[13]</sup>治疗不育症男性运用疏肝调神针法,选取四神聪、神门、百会、印堂、气海、关元等穴位行针刺,其中关元、气海并施用温针灸,配合中药治

疗,3个月后该患者配偶怀孕。另有研究表明,针刺可以刺激交感神经系统从而影响人体内脏器官的功能<sup>[14]</sup>。采用针刺配合相应的基础治疗可改善男性精液质量,治疗男性不育症。

### 1.2 针挑疗法

针挑疗法是指使用针具在人体特定腧穴挑刺,挑出纤维样物质,或将有毒物质挤出,以此刺激穴位、疏通经络,起到治疗疾患的作用。胡雷等<sup>[15]</sup>把收治的90例抗精子抗体阳性不育症患者随机分为三组,针挑组、针挑加泼尼松组和泼尼松组各30例,经治疗后,两针挑组总有效率(90%)明显高于泼尼松组(45%),针挑组的精子密度、活率、PR和正常形态精子比率有明显提高,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。周灵忠<sup>[16]</sup>运用补肾健脾养肝汤配合补肾针挑疗法治疗弱精子症不育,治疗后患者精液质量、顶体酶活性较治疗前显著提升,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。陈栋等<sup>[17]</sup>运用陈氏挑针疗法治疗109例精索静脉曲张不育症男性,并且与口服桂枝茯苓丸治疗相比较,结果显示针挑组精索静脉内径缩窄显著且精液常规指标改善明显。章岳娟等<sup>[18]</sup>运用平补平泻针挑疗法治疗30例精液异常不育症男性,经1个疗程治疗后,患者的性激素水平、精子密度及活力均有改善,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。可见,针挑疗法对于提高患者精液质量疗效确切,其作用机制或许是通过刺激内分泌系统调节性激素的分泌。

### 1.3 温针灸

温针灸主要指的是将中医的针刺和艾灸相结合的治疗方法,主要有温通人体经脉、行气活血等治疗功效。周璇等<sup>[19]</sup>把收治的70例肾虚血瘀型精索静脉曲张男性随机分为药物组(服用桂枝茯苓胶囊)和温针灸组(对气海、关元、足三里等穴位行温针灸),治疗后发现,两组精液质量均有改善,温针灸组精索静脉内径缩窄、反流时间缩短更明显,且复发率(14.2%)远低于药物组(47.1%)。苏孟媛<sup>[20]</sup>在研究右归丸联合温针灸治疗肾阳亏虚性不育症的疗效时,将患者随机划分为两组,两组均服用右归丸,治疗组加用温针灸天枢、关元、气海等穴,治疗3个疗程后,治疗组治疗有效率(90.32%)显著高于对照组(73.33%)。可见在治疗肾阳不足的男性不育症时温针灸作为辅助疗法可增强药物疗效。总结各学者运用温针灸治疗男性不育症经验发现,大都选取气海、关元两穴行温针灸佐以其他配穴行针刺及服中药治疗,气海、关元补益作用较强,温针灸此二穴对于各种肾虚型不育效果更佳。

## 2 穴位埋线

穴位埋线以针灸理论为基础,通过医疗针具和针灸药物的埋线刺激人体穴位,来疏通经络、调整脏腑、调和阴阳,以治疗疾病。

杨森<sup>[21]</sup>观察了64例脾肾两虚型不育症患者,均服用中药聚精助育汤加减治疗,其中32例加用穴位埋线疗法(取三阴交、足三里、关元等穴位),穴位埋线组愈显率达84.38%。梁燕科<sup>[22]</sup>将124名不育男性随机划分为两组,其中一组患者服用五子衍宗丸,另一组选用聚精生子汤并对应关元、气海、腰阳关、命门等穴位加以埋线治疗,经3个月治疗后,加用埋线疗法的治疗组有效率(92.06%)相比对照组(80.32%)明显提高。由此可知,穴位埋线对于男性不育症有较好疗效,并且可以改善患者其他伴随症状,疗效优于单纯口服中药。

### 3 穴位注射

穴位注射是将一种或多种药物注射进入特定腧穴以治疗某些疾病的方法。鲍刘君等<sup>[23]</sup>采用口服中西药并配合人胎盘组织液穴位注射的方式治疗1名不育症男性,选穴关元、足三里、三阴交,半年后配偶怀孕。王炎等<sup>[24]</sup>对收治的72例原发性少、弱精子症患者随机分为对照组(单纯服用中药治疗)和治疗组(辨证用药配合胎盘组织液穴位注射治疗),选取三阴交、命门、肾俞、中极、关元、足三里等穴位,交替进行穴位注射,治疗有效率可达71.43%。吕志刚<sup>[25]</sup>采用针刺结合对中极穴注射甲钴胺治疗少弱精不育男性证属肾虚精亏型疗效较好,治疗有效率93.33%。目前,多采用药物配合人胎盘组织液穴位注射治疗男性不育症,少数研究应用甲钴胺治疗,目的是通过经络传导以充分发挥药效。

### 4 推拿

推拿是指医生在患者体表特定的腧穴及不适、疼痛的部位运用双手行推、拿、按、摩、揉、捏、点、拍等手法,以达防治疾病的目的。黄胜<sup>[26]</sup>将精索静脉曲张伴精液质量下降且证属肾虚血瘀型患者随机分为手术组、推拿手法组、推拿手法联合手术组;治疗后,三组精液质量及睾酮水平提高,推拿手法联合手术组的精液质量、性激素水平、精索曲张程度、配偶受孕率都优于其他组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。Rinaldo R等<sup>[27]</sup>对收治的10例男性不育症患者采用推拿治疗30min并温灸5个艾柱,在关元、中极等穴位采用温针灸疗法,经治疗后,7例患者配偶怀孕。推拿治疗男性不育症患者虽病例较少,多与其他疗法配合应用,但疗效较好,对于提高精液质量及精索静脉曲张术后恢复有良好影响,值得深入研究。

### 5 耳穴压豆

耳穴压豆是指把药籽(一般采用王不留行籽)贴压于耳朵上相应的穴位,通过经络传动达到舒筋活络、调节气血、防治疾病等作用的治疗方法。陈智等<sup>[28]</sup>在治疗男性不育症伴精索静脉曲张时设置了对照组(常规治疗)和干预组(常规疗法加耳穴压豆),选取肝、肾、内分泌、内生殖器耳穴,干预组疗效显著高于对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ ),因而得出耳穴压豆对于提高男性精液质量及疗效具有重要意义。

### 6 中药熏洗

中药熏洗是将方药加热至一定温度,利用温热药气渗透进入人体皮肤毛窍、经络,以达到活血行气、杀虫止痒、祛风除湿等作用。陈智等<sup>[28]</sup>在治疗男性不育症伴精索静脉曲张时设置了对照组(常规治疗)和干预组(常规疗法加以中药熏洗),熏洗方为自创通络散结汤(桂枝30g,当归30g,丹参30g,五味子20g,山茱萸30g,芍药30g,覆盆子20g)。经治疗后干预组的精子密度、活率及PR+NP值相较于对照组增长更多,差异具有统计学意义

( $P < 0.05$ )。对于精索静脉曲张不育症患者,通过中药熏洗可改善局部血液循环,起到活血化瘀、改善症状的作用,且熏洗方可根据个人情况辨证加减,应用灵活性较好。

### 7 中药灌肠

中药灌肠是指将中药制剂或中药滴入直肠或灌入直肠而治疗全身或局部的疗法。纪宏伟<sup>[29]</sup>运用中药制剂灌肠医治无症状前列腺炎并观察其精液质量变化,将收治的患者分为治疗组(应用中药灌肠治疗)和对照组(应用前列安栓治疗),用药3个月后,治疗组有效率(88.9%)明显高于对照组(69.8%)。由此可知,中药灌肠能提高患者精液质量,改善患者生育能力。此外,中药灌肠还可对炎症反应有一定缓解作用,提高患者生活质量。

### 8 结语

通过对近几年文献的阅读及整理发现,中医外治法在男性不育症治疗方面有着应用形式多样、操作简便、效果明显等显著优点。通过合理运用中医外治法治疗男性不育症,提高了患者的精液质量及配偶的怀孕率,同时还可缓解患者其他不适症状,增加患者治疗依从性。中医外治法治疗男性不育症历史悠久,疗效较好。但现阶段研究仍存在以下不足之处:①中医外治法中推拿、中药灌肠、耳穴压豆等治疗男性不育症方面临床观察病例较少,且缺乏多中心研究,不利于大规模应用于临床治疗。②目前临床研究多为中医外治法与药物或手术联合应用,缺乏单独应用中医外治法治疗男性不育症的临床研究。在未来的研究中,要继续加强中医外治法治疗男性不育症机制的研究,充分发挥中医外治法的优势,更好地为临床治疗男性不育症服务。

### 参 考 文 献

- [1] 中国中西医结合学会男科专业委员会. 男性不育症中西医结合诊疗指南(试行版)[J]. 中国中西医结合杂志, 2015, 35(9): 1034-1038.
- [2] Hvidman HW, Petersen KB, Larsen EC, et al. Individual fertility assessment and pro-fertility counselling; should this be offered to women and men of reproductive age? [J]. Hum Reprod, 2015, 30(1): 9-15.
- [3] Inhorn MC, Patrizio P. Infertility around the globe: new thinking on gender, reproductive technologies and global movements in the 21st century[J]. Hum Reprod Update, 2015, 21(4): 411-426.
- [4] Zegers-Hochschild F, Adamson GD, Dyer S, et al. The International glossary on infertility and fertility care, 2017[J]. Hum Reprod, 2017, 32(9): 1786-1801.
- [5] 王旭昀, 李曰庆, 商建伟, 等. 男性不育症的中医临床诊断[J]. 吉林中医药, 2014, 34(11): 1096-1098.
- [6] 孙占学, 李曰庆, 张丰川, 等. 中医外治法源流[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(11): 4416-4419.
- [7] 刘海锋. 针刺联合归肾丸对肾虚男性不育患者精液常规指标和性功能的影响[J]. 上海针灸杂志, 2020, 39(8): 1012-1016.
- [8] 邓宇飞. 针药结合治疗肾虚血瘀型男性不育症临床疗效观察[D]. 广州: 广州中医药大学, 2019.
- [9] 杨莉莉, 张景欣. 针刺治疗少弱精不育症50例[J]. 中国中医药现代远程教育, 2019, 17(7): 89-91.
- [10] 刘勋明, 汪阳, 袁少英. 袁少英治疗精索静脉曲张合并不育症的经验[J]. 中医药导报, 2019, 25(19): 137-139.
- [11] 田野. 针刺联合补虚泻实法治疗男性不育少弱精症疗效观察[J]. 国际感染病学(电子版), 2019, 8(1): 125-126.

- [12] 张鹏飞. 针刺结合麒麟丸治疗肾阳虚型少弱精症的临床观察 [D]. 哈尔滨: 黑龙江省中医药科学院, 2018.
- [13] 刘聘进, 马祖彬. 疏肝调神针法配合中药治疗男性不育症验案 [J]. 实用中医药杂志, 2017, 33(2): 186-187.
- [14] 蔡荣林, 李姿慧, 胡玲. 交感神经系统在针刺机理研究中的应用探讨 [J]. 中华中医药学刊, 2007, 25(7): 1352-1354.
- [15] 胡雷, 王俊豪, 巢杏慧, 等. 针挑联合小剂量泼尼松治疗男性抗精子抗体阳性不育症的临床观察 [J]. 广州医科大学学报, 2020, 48(6): 24-28.
- [16] 周灵忠. 针挑联合补肾健脾汤治疗男性不育弱精子症疗效及对精液质量和精子顶体酶活性的影响 [J]. 按摩与康复医学, 2018, 9(7): 60-61.
- [17] 陈栋, 何肖, 陈卓铭, 等. 针挑治疗对精索静脉曲张不育患者血液流变指标及疗效的影响 [J]. 中国中西医结合杂志, 2017, 37(3): 326-330.
- [18] 章岳娟, 陈子平. 平补平泻针挑疗法对男性精子异常症患者性激素影响的疗效观察 [J]. 云南中医学院学报, 2015, 38(5): 56-58.
- [19] 周璇, 王祚邦. 温针灸治疗肾虚血瘀型精索静脉曲张临床观察 [J]. 中国性科学, 2018, 27(1): 58-61.
- [20] 苏孟媛. 右归丸联合温针灸治疗肾阳虚型男性不育症的临床研究 [D]. 广州: 广州中医药大学, 2017.
- [21] 杨森. 针药并用治疗脾肾两虚型特发性弱精子症的临床研究 [D]. 昆明: 云南中医药大学, 2019.
- [22] 梁燕科. 穴位埋线疗法合聚精子汤治疗男性不育症疗效观察 [J]. 按摩与康复医学, 2015, 6(18): 34-36.
- [23] 鲍刘君, 刘青武, 陈晓敏, 等. 人胎盘组织液穴位注射结合中西药口服治疗弱精症 1 例 [J]. 世界最新医学信息文摘, 2019, 19(71): 316.
- [24] 王炎, 赵甜甜. 穴位注射胎盘组织液联合辨证治疗特发性少、弱精子症随机平行对照研究 [J]. 实用中医内科杂志, 2017, 31(1): 71-73.
- [25] 吕志刚. 针刺结合穴位注射治疗肾虚精亏型少弱精症的临床研究 [D]. 福州: 福建中医药大学, 2016.
- [26] 黄胜. 推拿手法联合微创手术治疗肾虚血瘀型精索静脉曲张性不育症患者的临床观察 [J]. 大众科技, 2021, 23(1): 77-80.
- [27] Rinaldo R, Filomena P, Bangrazi S, et al. 针灸推拿治疗不育男性的 10 个病例 [C] // 2017 世界针灸学术大会暨 2017 中国针灸学会年会论文集. 北京: 中国针灸学会, 2017: 2.
- [28] 陈智, 胡国华, 邓先明, 等. 中医适宜技术综合运用对行显微精索静脉曲张结扎术的不育症患者的疗效分析 [J]. 实用中西医结合临床, 2016, 16(4): 7-9.
- [29] 纪宏伟. 无症状炎症性前列腺炎患者精液质量改变及中药灌肠治疗 [J]. 中华中医药学刊, 2005, 23(12): 2237-2238.

(收稿日期: 2021-07-16)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2021.11.036

· 中医性学 ·

## 基于“男子胞”理论辨治慢性前列腺炎

余妙华 臧春柳 韩福谦<sup>△</sup> 史春合 杨扬 苑坤娜

保定市第四中心医院中医科, 河北 保定 072350

**【摘要】** 慢性前列腺炎为中青年男性常见病, 西医治疗以改善症状及控制感染为主, 副作用较多, 疗效不佳。本研究根据古代先贤及现代医家研究, 认为前列腺属于男子胞系统, 归属于冲任督带四脉。慢性前列腺炎以虚为主, 病机为肾精亏虚, 冲任督三脉亏虚, 带脉失于固提。治疗上补肾填精, 通补三脉, 固带升提为治疗大法。治疗上以针药结合辅以中药水煎汤剂灌肠, 效果显著。附典型医案一则。

**【关键词】** 慢性前列腺炎; 精浊; 男子胞; 冲任督带

**【中图分类号】** R275

**【文献标识码】** A

**Treatment of chronic prostatitis based on the theory of "Nanzibao"** SHE Miaohua, ZANG Chunliu, HAN Fuqian<sup>△</sup>, SHI Chunhe, YANG Yang, YUAN Kunna. Department of Traditional Chinese Medicine, the Fourth Central Hospital of Baoding City, Baoding 072350, Hebei, China

**【Abstract】** Chronic prostatitis is a common disease in young and middle-aged men. Western medicine treatment focuses on improving symptoms and controlling infections, with many side effects and poor efficacy. Based on the research of ancient and modern physicians, this article believes that the prostate belongs to the "Nanzibao" system, which belongs to the "Chong channel, Ren channel, Du channel and Dai channel". Chronic prostatitis is predominantly deficient, and the pathogenesis is lack of kidney essence, the three pulses of "Chong channel, Ren channel and Du channel" are weak, and the "Dai channel" cannot be fixed. In the treatment, supplement the "Chong channel, Ren channel and Du channel", and to invigorate the kidney and fill the essence, and fix the "Dai

**【基金项目】** 河北省中医药管理局科研计划项目(2020458)

**△【通讯作者】** 韩福谦, E-mail: hgca5511@21cn.com

channels" as the treatment method. Combining acupuncture and decoction with Chinese herbal medicine enema, the effect is remarkable. A typical medical record is attached.

**【Key words】** Chronic prostatitis; Jingzhuo; Nanzibao; Chong channel, Ren channel, Du channel and Dai channel

慢性前列腺炎(chronic prostatitis, CP)属中医“精浊”范畴,约有10%的中青年男性患有此病<sup>[1-2]</sup>。CP症状多以尿频、尿急、排尿余沥不尽和排尿末可见白色分泌物等排尿伴发症状,以及会阴部疼痛,甚至性功能障碍等为主要症状。CP病情绵长,迁延难愈,严重影响男性的生活质量、家庭幸福和心理健康<sup>[3]</sup>。CP的治疗一直是现代医学的难点。西医在治疗CP时多以 $\alpha$ 受体阻滞剂等药物改善症状为主,但部分患者,尤其是老年患者应用时往往伴随低血压等副作用<sup>[4-5]</sup>。中医药受限于中国古代中医解剖学局限性,对于前列腺的认识存在一定不足,多采取整体辨证论治之法,往往不能准确作用于病位。本研究认为前列腺在中医理论体系下应属于“男子胞”,并据此给出治法,应用于临床治疗CP患者,且多次在院内及外院进行学术交流,证实其治法效果显著。

### 1 “男子胞”考据

《素问·五脏别论》言:“脑、髓、骨、脉、胆、女子胞”为奇恒之腑。又曰:“皆藏于阴而象于地,故藏而不泻,名曰奇恒之腑”。即不同于五脏也不同于六腑,奇恒之腑在其形状上类似六腑呈中空,但在功能上类似五脏内藏精气而满则泻。女性以子宫为女子胞,那么男性是否存在男子胞呢?隋·陈世铎在其《石室秘录》云:“胞胎……男女皆有……然男子未尝无胞胎之脉”。认为男性虽无女子胞,但在生理上有相同的胞胎之脉。《医经精义》云:“男子之胞,名丹田,名气海,名精室,以其为呼吸之根,藏精之所也。”这里唐容川虽明确提出了男子胞,并对其生理功能有一定认识,但对于其位置仍没有给出确切位置。众多先贤虽认为男性存在男子胞,但对于其位置并没有明确描述。但对于精室的位置则给出了详细的描述。对于精室的位置,《素问考注》云:“胞者,精室也。在膀胱之后,相分粘著左右。左右下口入尿管内,其全形则小薄膜囊,而迂回叠积如鱼胞状,其质嫩脆如凝脂。”这与现代医学中前列腺的解剖位置、形态极为接近。由此可见,大多古代先贤认为男子胞即为精室,而精室相当于包含睾丸、附睾、输精管以及前列腺的男子生殖系统,前列腺可归为男子胞体系。更有现代医家认为,男子胞就是前列腺<sup>[6-7]</sup>。

### 2 前列腺经络归属

胞中“一源三歧”发冲、任、督三脉出会阴,此胞在女子之身为女子胞,在男子之身则应为男子胞。若无男子胞,男子冲、任、督三脉岂非无源之水?多数现代医家认为,女子胞为包含子宫、卵巢、输卵管等在内的生殖系统,同样男子胞应为包含前列腺、睾丸、输精管、附睾等在内的生殖系统<sup>[8]</sup>。传统医学认为女子胞与肾、冲脉、任脉的关系最为密切<sup>[9]</sup>。自古医家多从肾、冲脉、任脉论治妇产科经、带、胎、产等疾病。而对于男科疾病,却罕见认为前列腺属冲、任二脉之言,更遑论以此论治。冲脉为五脏六腑之海,调气血,主生殖,调气机<sup>[10]</sup>。女子若冲脉血少则女子胞不得气血充裕,男子胞应同样无精可藏。任脉为阴脉之海,主生殖,内络肝脾肾三脏,又有任主胞胎之说。可见任脉与妊娠关系极为密切,与男子精子产生、排泄同样关系密

切<sup>[11-12]</sup>。《素问》曰:“任脉为病,男子内结七疝,女子带下瘕聚”。若任脉功能失常,其有形之邪多结聚于男子胞中。此外,督脉亦出于胞中。督脉为阳脉之海,男子为阳,女子为阴,虽男子胞为阴脉所主,但男子依赖阳气,若无督脉温煦,加剧阴毒凝聚,结于男子胞中<sup>[13]</sup>。带脉约束诸纵行经脉,主固提下焦脏器,与泌尿、生殖密切相关<sup>[14]</sup>。可见男子胞应络属于冲、任、督三脉,病理生理与三脉密切相关,此外也依赖带脉的固提作用。

### 3 从男子胞探讨CP病机

既往医家对于CP病机多认为肾火郁结,精液离经,化成白浊;或精室空虚,湿热内侵,湿热气血壅滞而成<sup>[15]</sup>。但CP病势缠绵,以排尿无力、等待、不畅更兼以会阴部下坠感为主症。观其证岂非气虚下沉之证?既往对于CP病机多重于解释其白浊的由来,但对于其症状的解释并不能完全被人信服。中医治病虽以先辨病再辨证,但观古籍,最典型的《金匱要略》,以方剂命名证型最为贴切。就CP来说,其症状应该归于虚证,病机为肾精亏虚,带脉不固,故有精液不循经,白浊进入尿道,故可见白浊;而带脉不固,无以约束诸纵行经脉,三脉失源,阴脉、阳脉甚至十二正经、奇经八脉皆失经脉滋养,先天之精空虚,肾气化无力,故排尿无力、等待;更兼任、督脉所结有形之邪结于男子胞,故排尿不畅。故引入男子胞的概念后,认为其病机肾精亏虚,带脉不固,冲、任、督三脉空虚,或因其病日久,失于温化,有形之邪,如瘀血、痰浊等结聚于男子胞;或因肾精空虚,膏淋白浊阻滞尿道,酿生湿热。

### 4 基于男子胞理论辨治CP

既往针对CP的证型,多以龙胆泻肝汤或八正散治疗湿热下注,前列腺汤治疗气滞血瘀证,知柏地黄丸治疗阴虚火旺证,济生肾气丸治疗肾阳亏虚证<sup>[16]</sup>。对于既往的中医病机证型可谓药证相符。但对于病位认识尚不准确,虽作用于整体,但其方药不直接作用于前列腺。基于男子胞理论,对前列腺病位进一步认识,对CP病机重新认识,应采用针、药、外用灌肠综合治理。方药以补肾填精,固脉提升为治疗大法。方选大补元煎合补中益气汤加减,以人参、黄芪、山药、龟板、鹿角胶、熟地、当归、杜仲、柴胡、升麻、山茱萸、枸杞为主方。方中龟板为补任脉之首选药物,鹿角胶为通督脉之要药,两者同用佐以枸杞、人参即为著名方剂鹿鹿二仙膏<sup>[17]</sup>;方中黄芪、当归、山药、枸杞益气补血,以充冲脉之血;杜仲、山茱萸温补肾阳;升麻提固带脉,升提诸脏。针灸选穴:关元、气海、百会、中极、命门、公孙、列缺、足临泣、后溪、肾俞。针灸选穴以任脉穴为主,任脉络男子胞,主胞胎,选其关元、气海、中极以固本培元,补益下焦诸脏腑,又取巅顶督脉要穴百会,为诸阳之汇,补气温阳又能升提诸脏腑,此四穴为主穴。又佐以冲脉交会穴公孙,带脉交会穴足临泣,任脉交会穴列缺,督脉交会穴后溪以充实四脉气血阴阳;命门、肾俞补肾填精,为治疗肾虚要穴。所选穴位以补为主,兼以升提。外治以土茯苓、淫羊藿、鳖甲、虎杖、肉桂等温补肾阳之品外用灌肠;若兼寒凝、痰浊、瘀血等有形之邪结聚于男子胞中,以莪术、虎杖、桃仁、山豆根等外用灌肠以温化有形之邪,若湿热之

邪乘虚沿尿道上行,以野菊花、黄柏、大黄以清利湿热之邪。前列腺位于直肠前,膀胱后,直肠给药直达病灶,乃治标之妙法<sup>[18]</sup>。

CP虽为虚证,但治疗时当灵活多变。前列腺外通于尿道,极易感受外邪。若外邪极盛,可先予中药汤剂灌肠,待标实已去,再予治本。既往虽以龙胆泻肝汤或八正散等清利湿热之邪,但不可避免有攻伐太过之嫌。或因诸脉虚弱,功能不足维持正常生理功能,气滞、痰浊及瘀血等实邪结于前列腺中,则依标本缓急,标实急则先治标实,本虚重则重治本虚。但治标不可滥用攻伐,当佐以补益之品,治本不可滋腻过度,辅以消散实邪。

## 5 典型医案

张某,男,55岁,2018年9月12日初诊。主诉:小便困难7年,加重半个月。现病史:7年前出现小便困难、尿线变细,当时未予重视。后症状逐渐加重,排尿等待、尿线分叉,尿尽见白色分泌物,小腹部坠胀不适,至外院诊断为CP,口服盐酸坦索罗辛缓释胶囊后症状缓解,但随即出现四肢无力,自行停药后症状再作。近年来,多于劳累后症状再作,时有尿道灼痛、尿频、尿急等,至社区医院予左氧氟沙星静脉滴注后情况好转。2个月前出现尿道灼痛至中医门诊就诊,予以中药方剂口服治疗半月后,尿道灼痛症状缓解(具体用药不详)。半个月前,患者排尿困难,排尿等待时间延长,甚至癃闭不出,点滴而下,下腹部坠胀。至外院行导尿术后,尿液方排,撤去尿袋后再次出现排尿灼痛、尿频、尿急,排尿困难,尿道口可见白色分泌物。为求诊治,特来保定市第四中心医院中医科就诊。刻下:排尿困难、疼痛,伴尿频、尿急,尿道口有白色分泌物,排尿后小腹部坠痛感,时感腰酸不适,饮食差,夜寐欠安,大便干。追问病史,患者诉有手淫恶习。查体:肛门指检前列腺肿大,前列腺沟不明显,触之疼痛不显。辅助检查:血常规:白细胞 $14.23 \times 10^9/L$ ,中性粒细胞 $11.56 \times 10^9/L$ ,中性粒细胞比值81.23%。尿常规:白细胞2+,细菌+。前列腺彩超:前列腺回声不均,多发钙化,静脉丛扩张,考虑CP。结合病史体征及理化检测,中医诊断:精浊;证型:肾精亏虚,湿热下注证;西医诊断:CP。治则:清利湿热为先,滋补肾精,通补三脉为后。先治标后治本。方剂:黄柏15g,野菊花15g,大黄9g,栀子10g,毛冬青12g,吴茱萸2g,15剂,水煎煮2次,日1剂,早晚灌肠。左氧氟沙星0.1g BID 静点。

2018年9月27日2诊,患者诉尿痛、尿急、尿频不显,仍排尿等待,尿线细,尿分叉,尿毕尿道口有白色分泌物,小腹部坠胀感,夜寐尚可,大便可。血常规:白细胞 $9.87 \times 10^9/L$ ,中性粒细胞 $6.58 \times 10^9/L$ ,中性粒细胞比值66.67%。尿常规未见明显异常。处方:人参15g,黄芪30g,山药15g,龟板12g,鹿角胶12g,熟地12g,当归10g,杜仲10g,柴胡15g,升麻15g,山茱萸10g,枸杞12g,荷叶6g,车前子12g(包煎),14剂,水煎煮,日1剂,早晚分服。针灸:关元、气海、百会、中极、命门、公孙、列缺、足临泣、后溪、肾俞。灸法:隔姜灸:气海、关元、中极。隔日1针1灸。灌肠方:土茯苓15g,淫羊藿12g,鳖甲12g,虎杖10g,肉桂9g,威灵仙10g,莪术12g,桃仁10g,15剂,水煎煮2次,日1剂,早晚灌肠。

2018年10月11日3诊,诉诸症皆缓,查体前列腺稍大,可触及前列腺沟。方药:前方去荷叶、车前子14付,针灸每周2次,停灌肠方,定期每2周随诊。6个月后随诊患者诉前症均

解,小便秘,未作尿痛、尿急、尿频,小便后不再有白色分泌物。

按语:患者为中年男性,多年手淫恶习,先天之精已虚,男子胞不得肾精滋养,冲任督三脉源头枯竭,任脉所结有形之邪于男子胞中,而督脉失于温煦,故有形之邪逐渐堆积,故排尿困难,尿线变细,冲脉虚,诸脏腑均失其气血灌溉,膀胱气化无力,故排尿无力;带脉固脱升提不得,故下腹坠痛,精液不循经,流入尿道形成白浊分泌物。又因患者尿管内多膏脂,酿生湿热,又循尿管上行,虽行西药控制感染,但疾病之本并未祛除,故反复复发。患者就诊时属本虚标实之证,虽属因虚致实,但标急本缓,如以补益之品,必滋生邪实,故以黄柏、野菊花、大黄、栀子等清热解毒,利湿祛浊之品,另予西医抗生素治疗以祛邪实。二诊时患者标实已缓解,故以补肾填精,固脉提升之品口服,兼以灌肠。但患者患病日久,前列腺中实结已成,口服和灌肠方剂补益的同时,佐荷叶、车前子以散结消肿。3诊时,标实已解,以补肾填精,通补三脉,固提带脉。

## 6 结语

中医药对于临床而言是非常珍贵的宝库,学习中医,不可拘泥于古人。发展中医,结合现代其他医家研究大胆实践。中医的发展在中医药的理论框架下,应结合时代,更何况古籍浩如烟海,如本研究所提男子胞理论,在《内经》成书年代或已存在,但年代久远,或已遗失。中医治疗疾病,需得其义,而不必墨守成规。

## 参 考 文 献

- [1] 孙自学.男科病诊疗与康复[M].北京:中国协和医科大学出版社,2018:403-428.
- [2] 潘俊杰,李结实,金星,等.慢性前列腺炎的辨证分型与治疗观察[J].四川中医,2011,29(11):57-59.
- [3] 耿强.前列倍喜胶囊在慢性前列腺炎中临床应用中国专家共识[J].中华男科学杂志,2021,27(4):366-369.
- [4] 梁启放,刘步平,陈晓虹,等.针药联合治疗湿热瘀滞型慢性前列腺炎疗效观察[J].中国针灸,2021,41(2):149-152.
- [5] 梁启放,刘步平,张善禹,等.穴位贴敷疗法治疗慢性前列腺炎临床疗效的系统评价[J].广州中医药大学学报,2020,37(5):996-1002.
- [6] 张耀圣,李彩芬.论男子胞[J].中医杂志,2016,57(24):2155-2158.
- [7] 秦云峰.对中医“男胞”——前列腺生理功能再认识[J].中华男科学,2003(1):76-78.
- [8] 郑东利,廉印玲,赵卫,等.确立精室为奇恒之腑的理论研究及临床意义[J].中国中医药信息杂志,2006(4):84-85.
- [9] 张倩,周美启.奇经八脉的经络脏腑相关研究[J].中国针灸,2017,37(12):1299-1302.
- [10] 张仁彦,王钧瑶,代勇.从冲任督脉论治不孕症[J].湖南中医杂志,2021,37(5):133-135.
- [11] 房连强,李星凌,袁双双,等.任脉区段药物铺灸联合低频 TEAS 治疗少弱精子症临床观察[J].中国针灸,2021,41(5):515-520.
- [12] 房连强,李星凌,郭勤,等.区域性任脉药物铺灸治疗少弱精子症的临床研究[J].南京中医药大学学报,2021,37(1):36-40.
- [13] 孙晓,韩璐,薛璐,等.隔姜灸任督之脉治疗老年良性前列腺增生疗效观察[J].现代中西医结合杂志,2020,29(30):3327-3330,3335.
- [14] 唐萍萍,李建兵,许砚之,等.吴旭教授通督温阳针法治疗间质性膀胱炎经验[J].南京中医药大学学报,2021,37(3):434-436.
- [15] 王超,陈利芳,周传龙,等.下针灸法对慢性前列腺炎症状及负面情绪影响的疗效观察[J].浙江中医杂志,2021,56(6):448-449.

[16] 王永,高庆和,王福,等. 中医药治疗慢性前列腺炎的研究进展[J]. 中国医学创新,2021,18(4):171-175.

[17] 胡海林,刘子毓,何清湖,等. 龟鹿二仙膏对阳虚型少弱精子症大鼠的改善作用及 CFTR 蛋白表达的影响[J]. 中医药信息,2021,38(6):15-20.

[18] 王柳均,陈苑珠,王伟,等. 脐针联合中药灌肠治疗气滞血瘀型ⅢB型慢性前列腺炎的疗效观察[J]. 上海针灸杂志,2021,40(6):733-738.

(收稿日期:2021-08-12)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2021.11.037

· 中医性学 ·

## 四逆清带汤治疗湿热瘀阻型盆腔炎性疾病后遗症慢性盆腔痛的疗效观察

陈苗苗<sup>△</sup> 胡欣欣 高楚楚

温州市中医院中医妇科,浙江 温州 325000

**【摘要】** 目的 探究四逆清带汤治疗湿热瘀阻型盆腔炎性疾病后遗症(SPID)慢性盆腔痛(CPP)的临床疗效。方法 选取2019年2月至2020年1月温州市中医院诊治的60例湿热瘀阻型SPID CPP患者作为研究对象。根据简单随机化法将研究对象分成研究组和常规组,各30例。研究组予以四逆清带汤治疗,常规组予以妇科千金胶囊治疗。比较两组治疗总有效率,治疗前及治疗2个疗程后根据中医证候积分变化评价两组症状,采用盆腔体征量表(McCormack)及视觉模拟评分法(VAS)评价盆腔体征和疼痛程度。结果 两组治疗总有效率比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗2个疗程,研究组McCormack、VAS评分以及带下量多、月经不调、肢体困倦中医证候积分较常规组明显降低,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。结论 四逆清带汤可明显改善湿热瘀阻型SPID CPP患者的中医证候,减轻疼痛程度,临床应用效果显著。

**【关键词】** 慢性盆腔痛;湿热瘀阻;四逆清带汤;疼痛程度

**【中图分类号】** R275

**【文献标识码】** A

**Observation on the curative effect of Sini Qingdai Decoction in the treatment of chronic pelvic pain with sequelae of damp-heat stasis type pelvic inflammatory disease** CHEN Miaomiao<sup>△</sup>, HU Xinxin, GAO Chuchu.

Department of Traditional Chinese Medicine and Gynecology, Wenzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Wenzhou 325000, Zhejiang, China

**【Abstract】 Objective** To explore the efficacy of Sini Qingdai Decoction in the treatment of sequelae of pelvic inflammatory disease (SPID) and chronic pelvic pain (CPP) (damp-heat stasis type). **Methods** A total of 60 patients with SPID CPP with damping-heat stasis from February 2019 to January 2020 in Wenzhou Hospital of Traditional Chinese Medicine were selected as the research subjects. According to the simple randomization method, the subjects were divided into study group and routine group, with 30 cases in each group. The study group was treated with Sini Qingdai Decoction, and the conventional group was treated with Fuke Qianjin capsule. The total effective rate of treatment was compared between the two groups. The symptoms of the two groups were evaluated according to the changes of TCM syndrome score before treatment and after 2 courses of treatment. The pelvic signs and pain degree were evaluated by McCormack and VAS. **Results** There was no significant difference in the total effective rate between the two groups ( $P > 0.05$ ). After 2 courses of treatment, the scores of McCormack, VAS and TCM syndrome scores of increased leucorrhea, irregular menstruation and drowsiness of limbs in the study group were significantly lower than those in the conventional group ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** Sini Qingdai Decoction can significantly improve the TCM syndromes of damp-heat stasis type SPID CPP patients and reduce the degree of pain, with significant clinical application effect.

**【Key words】** Chronic pelvic pain; Damp-heat stasis; Sini Qingdai Decoction; Pain degree

**【基金项目】** 温州市科技局项目(Y20180837)

<sup>△</sup>**【通讯作者】** 陈苗苗, E-mail: chen18857735396@163.com

盆腔炎性疾病指女性上生殖道感染所引发的一组感染性病症,如输卵管炎、子宫内膜炎等,若未获得及时有效的治疗,可转化为慢性炎症,引起盆腔炎症性粘连、瘢痕增生、盆腔充血等,从而导致盆腔炎性疾病后遗症(sequelae of pelvic inflammatory disease, SPID),如慢性盆腔痛(chronic pelvic pain, CPP)的发生<sup>[1]</sup>。CPP以下腹部、腰骶部的疼痛以及性交痛为主要表现,临床治疗棘手难愈,由于疼痛具有慢性、反复性的特点,给患者躯体、精神带来严重不良影响,可致其生活质量明显下降。目前临床对其尚无统一的治疗方案,西医治疗主要以抗生素及止痛药为主,由于药物耐药性及时效性的原因导致疗效欠佳。而中医基于其特色辨证理论,近年来中医在治疗SPID所致CPP方面积累了丰富的经验<sup>[2-3]</sup>。本研究基于SPID以“湿、瘀、热”为致病关键的认识,采用四逆清带汤治疗湿热瘀阻型SPID所致CPP,探讨其治疗效果,以期为临床应用提供参考依据。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选取2019年2月至2020年1月温州市中医院中医妇科诊治的60例湿热瘀阻型SPID CPP患者作为研究对象。根据简单随机化法将研究对象分成研究组和常规组,各30例。疾病诊断标准:参照西医《妇产科学》中SPID诊断标准<sup>[1]</sup>,同时以CPP为主症,即非周期性下腹部和(或)腰骶部疼痛,常在月经前后、性交后、劳累后加剧,持续6个月以上。症候(湿热瘀阻型)诊断标准<sup>[4]</sup>:①主症为小腹、腰骶部胀痛或刺痛,带下量多、色黄;②次症为经期盆腔疼痛加重,月经不调,肢体困倦,性交痛,排便痛,大便溏或秘结,口苦咽干;③舌象为舌质(暗)红,苔黄或白腻,有瘀斑瘀点;脉弦涩或弦滑。纳入标准:①符合疾病诊断及证候诊断标准;②入组前3个月未使用止痛药及同类中医药治疗;③愿意接受中医药治疗,签署知情同意书。排除标准:①血液系统疾病;②恶性肿瘤;③自身免疫性疾病;④严重器质性疾病;⑤认知功能不全;⑥过敏体质;⑦妊娠期、哺乳期;⑧精神类障碍;⑨痔疮伴急性出血感染期、直肠脱垂等肠道疾病;⑩近1个月有相关治疗史;⑪其他盆腔疾病引发的CPP。本研究经温州市中医院医学伦理委员会批准。

### 1.2 治疗方法

常规组口服妇科千金胶囊(株洲千金药业股份有限公司,国药准字Z20020024,规格:0.4g/粒),每次4粒,每天3次,经期停药,连续服用2周为1个疗程,间隔5d,继续下1个疗程,共治疗2个疗程。研究组服用四逆清带汤,组方:柴胡10g,白芍10g,枳实10g,大蓟10g,小蓟10g,半枝莲10g,蒲公英15g,红藤15g,败酱草15g,椿根皮15g,绵萆薢15g,土茯苓15g,炙甘草5g;由温州市中医院中药房统一煎制,每天1剂,早晚饭后30min分2次温服,每次200mL,经期停药,连续服用2周为1个疗程,间隔5d,继续下1个疗程,共治疗2个疗程。治疗期间开导患者,解除其思想顾虑,使其舒畅情志,避免暴怒,忌食寒凉、辛辣、刺激性食物,禁止性生活。

### 1.3 观察指标

1.3.1 中医证候积分 两组治疗前后中医证候(带下量多、月经不调、肢体困倦)积分情况,依照严重程度分为重、中、轻、无,分别计6分、4分、2分、0分<sup>[4]</sup>。

1.3.2 盆腔体征评分 比较两组治疗前后盆腔体征量表(McCormack)评分<sup>[5]</sup>。McCormack评分包括腹部压痛或反跳痛(左、右上腹、左、右下腹4个象限)、宫颈举摆痛、子宫压痛、左或右附件区压痛,每项0~3分,评分越高说明疼痛越严重。

1.3.3 疼痛评分 采用视觉模拟评分法(VAS)进行评价,共10分,评分与疼痛程度呈正相关。

### 1.4 疗效判定

依照McCormack评分判定疗效,临床治愈:McCormack评分下降(较治疗前) $>70\%$ ;临床改善:McCormack评分下降(较治疗前) $>30\%$ ,但 $\leq 70\%$ ;临床失败:McCormack评分下降(较治疗前) $\leq 30\%$ <sup>[5]</sup>;总有效率=临床痊愈率+临床改善率。

### 1.5 统计学处理

采用SPSS 25.0软件对相关数据进行统计分析。计量资料采用 $t$ 检验,以均数 $\pm$ 标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示;计数资料采用 $\chi^2$ 检验,以频数(百分数)[ $n(\%)$ ]表示; $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组基线资料比较

研究组年龄范围27~58岁,年龄( $42.37 \pm 5.33$ )岁;体重指数(BMI)范围18.8~27.5kg/m<sup>2</sup>,BMI( $23.06 \pm 1.42$ )kg/m<sup>2</sup>;病程范围6个月~7年,病程( $3.04 \pm 0.94$ )年;症状:下腹痛30例,腰骶疼痛22例,性交痛20例,会阴部及肛门坠痛10例。常规组年龄范围25~59岁,年龄( $41.64 \pm 5.25$ )岁;BMI范围18.3~27.2kg/m<sup>2</sup>,BMI( $22.81 \pm 1.40$ )kg/m<sup>2</sup>;病程7个月~5年,病程( $2.86 \pm 0.84$ )年;症状:下腹痛30例,腰骶疼痛20例,性交痛21例,会阴部及肛门坠痛8例。两组基线资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。

### 2.2 两组治疗总有效率比较

两组治疗总有效率比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。具体结果详见表1。

表1 两组治疗总有效率比较[n(%)]

组别	例数	临床治愈	临床改善	临床失败	总有效率
研究组	30	4(13.33)	25(83.33)	1(3.33)	29(96.67)
常规组	30	0(0.00)	23(76.67)	7(23.33)	23(76.67)
$\chi^2$ 值					3.606
$P$ 值					0.058

### 2.3 两组治疗前、治疗2个疗程中医证候积分比较

治疗前,两组带下量多、肢体困倦、月经不调中医证候积分经比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗2个疗程,两组带下量多、肢体困倦、月经不调积分均较治疗前降低,且研究组低于常规组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。具体结果详见表2。

### 2.4 两组治疗前、治疗2个疗程McCormack、VAS评分比较

治疗前,两组McCormack、VAS评分比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗2个疗程,两组McCormack、VAS评分均较治疗前降低,且研究组低于常规组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。具体结果详见表3。



表2 两组治疗前、治疗2个疗程中医证候积分比较(分,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	带下量多		月经不调		肢体困倦	
		治疗前	治疗2个疗程	治疗前	治疗2个疗程	治疗前	治疗2个疗程
研究组	30	4.72 ± 0.73	1.96 ± 0.52 <sup>a</sup>	4.28 ± 0.82	1.47 ± 0.47 <sup>a</sup>	4.07 ± 0.59	1.43 ± 0.52 <sup>a</sup>
常规组	30	4.53 ± 0.82	2.33 ± 0.57 <sup>a</sup>	4.06 ± 0.68	1.74 ± 0.42 <sup>a</sup>	3.86 ± 0.66	1.75 ± 0.58 <sup>a</sup>
<i>t</i> 值		0.948	2.627	1.131	2.346	1.299	2.250
<i>P</i> 值		0.347	0.011	0.263	0.022	0.199	0.028

注:标有“<sup>a</sup>”项表示,与本组治疗前比较,*P* < 0.05

表3 两组治疗前、治疗2个疗程 McCormack、VAS 评分比较(分,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	VAS 评分		McCormack 评分	
		治疗前	治疗2个疗程	治疗前	治疗2个疗程
研究组	30	5.64 ± 1.31	1.96 ± 0.74 <sup>a</sup>	5.01 ± 1.05	2.03 ± 0.67 <sup>a</sup>
常规组	30	5.37 ± 1.20	2.53 ± 0.94 <sup>a</sup>	5.23 ± 0.97	2.48 ± 0.80 <sup>a</sup>
<i>t</i> 值		0.832	2.610	0.843	2.362
<i>P</i> 值		0.409	<0.001	0.403	0.022

注:标有“<sup>a</sup>”项表示,与本组治疗前比较,*P* < 0.05

### 3 讨论

CPP 在中医属于“妇人腹痛”“腰痛”等范畴。中医认为, CPP 病因病机关键为“湿、瘀、热”,经期、产后或术后,余热未尽,湿热(毒)之邪乘虚直犯下焦而发病。研究亦证实,湿热质及气郁质在 SPID CPP 体质分布中多见<sup>[6]</sup>。湿为阴邪,困阻气机,致使血行不畅;瘀阻可致津液输布失常,从而加重湿阻;两者间互为因果,湿瘀胶结难解,久而化热,损伤正气,因此主张以清热利湿,益气活血之法治疗<sup>[7]</sup>。既往临床主要采用妇科千金胶囊治疗 SPID CPP 患者,但无法辨证施治,效果有限,仍需探寻更为科学高效的治疗方案。

四逆清带汤由柴胡、白芍、枳实、大蓟、小蓟、半枝莲、蒲公英、红藤、败酱草、椿根皮、绵萆薢、土茯苓、炙甘草组成。方中柴胡和解表里,疏肝升阳;白芍平肝止痛,养血调经;两者合用散收相使,调养气血,在排卵障碍性不孕、月经不调等多种妇科疾病中均有应用<sup>[8]</sup>;枳实始载于《神农本草经》,破气消积,化痰消痞<sup>[9]</sup>;大蓟、小蓟同科不同属,均具有凉血止血,祛瘀消肿之功效<sup>[10]</sup>;半枝莲凉血解毒,散瘀止痛,清热利湿<sup>[11]</sup>;蒲公英清热解毒<sup>[12]</sup>;红藤解毒消痈,活血止痛,祛风除湿<sup>[13]</sup>;败酱草清热解毒,祛痰排脓,与红藤相须而用,增加活血行瘀,清热解毒之功<sup>[14]</sup>;椿根皮清热燥湿,收涩止带<sup>[15]</sup>;绵萆薢利湿去浊,祛风除痹<sup>[16]</sup>;土茯苓解毒、除湿<sup>[17]</sup>;炙甘草益气和中,调和诸药<sup>[18]</sup>;诸药合用疏调气机,清利湿热。药理学研究发现,柴胡、白芍、半枝莲具有抗菌、抗炎、促进免疫功能等多重药理作用<sup>[8,11]</sup>;枳实可通过抑制中枢神经发挥镇痛功效,且有助于抑制血小板聚集,改善血液流变学指标<sup>[9]</sup>;大蓟、小蓟、蒲公英、败酱草、土茯苓对多种病原菌均有抑制作用<sup>[10,12,14,17]</sup>。本研究结果显示,治疗2个疗程,研究组 McCormack、VAS 评分以及带下量多、月经不调、肢体困倦中医证候积分较常规组明显降低,可见,四逆清带汤治疗湿热瘀阻型 SPID CPP 可有效减轻患者疼痛感,促进其病情恢复。但本研究结果显示,两组治疗总有效率无明显差异,这可能与本研究纳入患者例数较少有关,后期可扩大样本

量,作进一步深入探究。

综上所述,四逆清带汤治疗湿热瘀阻型 SPID CPP 可有效缓解患者主观不良感受及客观体征,改善中医证候,促使病情恢复。

### 参 考 文 献

- [1] 谢幸,孔北华,段涛. 妇产科学[M]. 9版. 北京:人民卫生出版社, 2018;251-258.
- [2] 王艳,李文青,任青玲,等. 中医药综合外治法治疗盆腔炎性疾病后遗症临床效果[J]. 中国计划生育学杂志,2018,26(8):740-743.
- [3] 周薇,周芳. 中医治疗盆腔炎性疾病后遗症慢性盆腔痛54例临床疗效观察[J]. 内蒙古中医药,2021,40(4):54-56.
- [4] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则(试行)[M]. 北京:中国医药科技出版社,2002:243-253.
- [5] 刘艳霞,刘朝晖,周德平,等. 金英胶囊治疗盆腔炎症性疾病(湿热蕴结证)的随机、双盲双模拟、阳性药平行对照、多中心临床研究[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2020,36(2):163-167.
- [6] 何静玲,郭清华,关玉兰. 基于中医经络健康检测仪对盆腔炎症性疾病后遗症慢性盆腔痛体质判断的研究[J]. 现代中西医结合杂志,2021,30(17):1853-1856.
- [7] 杨丽,时燕萍. 时燕萍治疗湿热瘀阻型盆腔炎症性疾病后遗症经验[J]. 长春中医药大学学报,2019,35(6):1065-1067.
- [8] 李冀,李想,高彦宇,等. 柴胡-白芍配伍临床应用及现代药理学研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报,2019,21(7):8-12.
- [9] 张霄潇,李正勇,马玉玲,等. 中药枳实的研究进展[J]. 中国中药杂志,2015,40(2):185-190.
- [10] 王卫明,刘亮,彭慧,等. 大蓟、小蓟功效的考证和现代研究[J]. 中国现代应用药学,2019,36(1):81-84.
- [11] 李娜,王平,孙铁锋,等. 半枝莲化学成分、药理作用及质量控制研究进展[J]. 中国中药杂志,2020,45(21):5117-5128.
- [12] 陈瑞军,王秋元,喇孝瑾,等. 蒲公英药用研究进展[J]. 现代中西医结合杂志,2021,30(5):563-567.
- [13] 汤建,赵康琦,朱锐灵,等. 红藤化学成分的研究进展[J]. 中国野生植物资源,2020,39(7):33-38.
- [14] 刘金凤. 败酱草在妇科疾病中的临床应用进展[J]. 中国中医药现代远程教育,2019,17(21):132-134.
- [15] 麦景标. 椿皮的化学成分研究[D]. 成都:成都中医药大学,2012:1-64.
- [16] 晁利平,刘艳霞,瞿璐,等. 绵萆薢的化学成分及药理作用研究进展[J]. 药物评价研究,2015,38(3):325-330.
- [17] 程双,彭财英,潘玲玲,等. 中药土茯苓的现代研究进展[J]. 江西中医药,2021,52(3):69-76.
- [18] 张玉龙,王梦月,杨静玉,等. 炙甘草化学成分及药理作用研究进展[J]. 上海中医药大学学报,2015,29(3):99-102.

(收稿日期:2021-10-12)



# 三阴交、合谷穴揸针联合关元穴灸法对药物流产患者的临床疗效研究

李虹虹<sup>△</sup> 林雯雯 张丽霞

温州市中西医结合医院中医妇科, 浙江 温州 325000

**【摘要】** 目的 分析三阴交、合谷穴揸针联合关元穴灸法对药物流产(MA)患者的临床效果。方法 选取2019年1月至2020年12月于温州市中西医结合医院接受MA的200例患者作为研究对象。按照随机数字表法分为试验组( $n=100$ )与对照组( $n=100$ )。对照组给予米非司酮、米索前列醇,试验组在对照组基础上给予双侧三阴交、合谷穴揸针及关元穴灸法治疗。观察两组腹痛情况、排囊时间、阴道流血情况及月经复潮时间;比较两组治疗前后血清孕酮(P)、雌二醇( $E_2$ )、人绒毛膜促性腺激素( $\beta$ -HCG)等激素水平;观察两组治疗期间不良反应。**结果** 试验组完全流产率大于对照组( $P<0.05$ )。试验组腹痛评分低于对照组,腹痛时间、排囊时间、阴道流血时间及月经恢复时间均短于对照组,阴道出血评分低于对照组( $P<0.05$ )。试验组血清 $E_2$ 水平高于对照组,P、 $\beta$ -HCG水平均低于对照组( $P<0.05$ )。**结论** 三阴交、合谷穴揸针联合关元穴灸法应用于MA患者,可提高完全流产率,改善机体雌孕激素水平,减少MA副作用,安全可靠。

**【关键词】** 三阴交穴;合谷穴;揸针;关元穴灸法;药物流产

**【中图分类号】** R271

**【文献标识码】** A

**Clinical effect of acupuncture at Sanyinjiao and Hegu combined with moxibustion at Guanyuan on medical abortion** LI Honghong<sup>△</sup>, LIN Wenwen, ZHANG Lixia. Department of Gynecology of Traditional Chinese Medicine, Wenzhou Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Wenzhou 325000, Zhejiang, China

**【Abstract】 Objective** To study the clinical effect of acupuncture at Sanyinjiao and Hegu combined with moxibustion at Guanyuan on medical abortion(MA). **Methods** 200 patients receiving MA in Wenzhou Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine from January 2019 to December 2020 were selected, and divided into experimental group ( $n=100$ ) and control group ( $n=100$ ) as the study subjects according to the random number table method. The control group was given mifepristone and misoprostol, while the experimental group was given bilateral Sanyinjiao and Hegu acupuncture and Guanyuan moxibustion on the basis of the control group. Abdominal pain, bladder discharge time, vaginal bleeding and menstrual revulsion time, serum progesterone (P), estradiol ( $E_2$ ), human chorionic gonadotropin ( $\beta$ -HCG) levels before and after treatment, adverse reactions during treatment, were observed. **Results** The total abortion rate in experimental group was higher than that in control group ( $P<0.05$ ). The abdominal pain score of the experimental group was lower than that of the control group, and the abdominal pain time, sac discharge time, vaginal bleeding time and menstrual recovery time were shorter than that of the control group, and the vaginal bleeding score was lower than that of the control group ( $P<0.05$ ). The serum  $E_2$  level of experimental group was higher than that of control group, and the levels of P and  $\beta$ -HCG were lower than those of control group ( $P<0.05$ ). **Conclusions** Sanyinjiao and Hegu acupuncture combined with Guanyuan moxibustion in MA patients can improve the rate of drug abortion, improve the level of estrogen progesterone in the body, reduce the side effects of drug abortion, which is safe and reliable.

**【Key words】** Sanyinjiao; Hegu; Acupuncture; Guanyuan moxibustion; Medical abortion

药物流产(medical abortion, MA)是以药物结束妊娠的人工流产方式,具有流产率高、痛苦小、方便快捷等优势<sup>[1]</sup>。但因MA的过程中,药物作用势必造成女性生殖系损伤,影响女性健康。米非司酮、米索前列醇为MA常用药物,上述药物尽管可达到流产的目的,但常导致腹痛、妊娠物残留、阴道出血等并发

症,如果处理不当甚至可导致宫颈炎、不孕等远期并发症<sup>[2]</sup>。中医学将上述并发症纳入胞衣残留、产后恶露不绝等范畴<sup>[3]</sup>。对于MA并发症,既往多行针刺辅助治疗,普通针刺尽管可使多数患者获益,但因针刺时间短、刺激强度弱且取穴单一,临床效果常不理想。揸针及灸法具有针刺时间长、穴位刺激强的优势,两种方法联合辅助MA更有助于缓解腹痛,促进残留胞衣排出,缩短阴道出血时间,减少出血量,促进患者康复<sup>[4]</sup>。本研究对200例MA流产患者采取三阴交、合谷穴揸针联合关元穴灸

**【基金项目】** 温州市科研项目(Y20190342)

**△【通讯作者】** 李虹虹, E-mail: uhj8124@163.com

法治疗,以探讨其临床效果。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选取2019年1月至2020年12月于温州市中西医结合医院接受MA的200例患者作为研究对象。按照随机数字表法分为试验组( $n=100$ )与对照组( $n=100$ )。纳入标准:①诊断为早孕及有MA适应证;②生命体征平稳;③患者及家属签署知情同意书。排除标准:①对研究药物过敏;②有凝血功能障碍;③生殖系统感染;④所选穴位及其周围皮肤破溃;⑤肝肾功能不全;⑥依从性差。本研究经温州市中西医结合医院医学伦理委员会批准。

### 1.2 研究方法

对照组给予米非司酮、米索前列醇治疗。米非司酮(北京法莫斯达制药科技有限公司,批号:2018110612,规格:25mg/片)150mg,治疗第1d清晨空腹口服;米索前列醇(华润紫竹药业有限公司,批号:2018100711,规格:0.2mg/片)0.6mg,治疗第3d上午空腹口服。

试验组在对照组基础上给予双侧三阴交、合谷穴揸针及关元穴灸法。①双侧三阴交、合谷穴揸针:治疗于服用米非司酮日开始,选择双侧三阴交、合谷穴,以酒精局部消毒,以揸针(0.2mm×1.2mm)针尖对准上述穴位,缓缓按下,直至揸入皮内,以手指轻轻按压,若患者无刺痛且存在酸胀感则留针,30min/次。②关元穴灸法:取艾灸盒置于关元穴上3cm处,期

间调整皮肤与艾灸盒间的距离,使患者皮肤微痒、红润最宜,30min/次。揸针及灸法1次/d,共治疗3d。

### 1.3 观察指标

①观察两组腹痛情况、排囊时间、阴道流血情况及月经复潮时间,腹痛以视觉模拟评分法(VAS)进行评估;②治疗前后以化学发光法检测血清孕酮(P)、雌二醇( $E_2$ )、人绒毛膜促性腺激素( $\beta$ -HCG)等激素水平;③观察治疗期间不良反应发生情况。

### 1.4 疗效评价标准

疗效评价标准依据《中华妇产科学》<sup>[5]</sup>相关标准制定。完全流产:胎囊排出完整,2周后子宫大小恢复正常,尿妊娠试验呈阴性,月经复潮正常;不完全流产:胎囊排出不完整,阴道出血时间>18d,最终行刮宫术;流产失败:8d内胎囊未排出,超声确认胎囊增大明显,最终行刮宫术。

### 1.5 统计学处理

采用SPSS 19.0软件对相关数据进行统计分析。计量资料采用 $t$ 检验,以均数±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示;计数资料采用 $\chi^2$ 检验,以频数(百分数)[ $n(\%)$ ]表示; $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组基线资料比较

两组年龄、孕次、停经时间、孕囊直径、 $\beta$ -HCG水平比较,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 两组基线资料比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	年龄(岁)	孕次(次)	停经时间(d)	孕囊直径(cm)	$\beta$ -HCG(IU/L)
试验组	100	25.38±2.78	2.46±0.25	39.27±4.22	15.02±1.71	25 009.26±2 725.67
对照组	100	25.62±2.85	2.50±0.29	39.73±4.28	15.09±1.80	24 987.38±2 720.35
$t/\chi^2$ 值		0.603	1.045	0.765	0.282	0.057
$P$ 值		0.547	0.297	0.445	0.778	0.955

### 2.2 两组流产效果比较

试验组完全流产率大于对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );两组不完全流产率和流产失败率比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。具体结果详见表2。

表2 两组流产效果比较[ $n(\%)$ ]

组别	例数	完全流产	不完全流产	流产失败
试验组	100	97(97.00)	2(2.00)	1(1.00)
对照组	100	89(89.00)	8(8.00)	3(3.00)
$\chi^2$ 值		4.891	3.771	1.015
$P$ 值		0.027	0.052	0.314

### 2.3 两组临床症状比较

试验组腹痛评分低于对照组,腹痛时间、排囊时间、阴道流血时间及月经恢复时间均短于对照组,阴道出血评分低于对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。具体结果详见表3。

### 2.4 两组血清激素水平比较

治疗前,两组血清P、 $E_2$ 、 $\beta$ -HCG水平比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );治疗后,两组血清P、 $E_2$ 、 $\beta$ -HCG水平均较治疗前降低,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );治疗后,试验组血清 $E_2$ 水平高于对照组,P、 $\beta$ -HCG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4。

### 2.5 两组不良反应比较

治疗期间,两组均未见明显不良反应。

表3 两组临床症状比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	治疗3d 腹痛 评分(分)	腹痛时间 (d)	排囊时间 (min)	阴道出血量 评分(分) <sup>a</sup>	阴道出血 时间(d)	月经复潮 时间(d)
试验组	100	1.48 ± 0.17	1.29 ± 0.15	150.69 ± 17.25	11.38 ± 1.30	11.69 ± 1.33	28.08 ± 3.29
对照组	100	3.08 ± 0.42	2.68 ± 0.34	194.25 ± 20.37	16.75 ± 1.81	16.98 ± 1.84	39.85 ± 4.31
<i>t</i> 值		35.312	37.404	16.319	24.097	23.284	21.707
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

注:标有“<sup>a</sup>”项表示,阴道出血量按照少于、等于、多于平时月经出血量分别评为 I、II、III级,阴道出血量评分 = 阴道出血量对应评级天数 × 阴道出血量评级

表4 两组血清激素水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	P(μg/L)		E <sub>2</sub> (pg/mL)		β-HCG(IU/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
试验组	100	20.79 ± 2.24	4.35 ± 0.45 <sup>a</sup>	182.24 ± 20.19	70.49 ± 7.26 <sup>a</sup>	25 009.26 ± 2 725.67	216.34 ± 23.67 <sup>a</sup>
对照组	100	20.68 ± 2.21	5.68 ± 0.58 <sup>a</sup>	178.35 ± 20.15	54.68 ± 5.62 <sup>a</sup>	24 987.38 ± 2 720.35	257.69 ± 28.07 <sup>a</sup>
<i>t</i> 值		0.350	18.118	1.364	17.220	0.057	11.262
<i>P</i> 值		0.727	0.000	0.174	0.000	0.955	0.000

注:标有“<sup>a</sup>”项表示,与同组治疗前比较,*P* < 0.05

### 3 讨论

近年来,随着婚内意外妊娠及未婚先孕人群的逐渐增加,选择 MA 的女性也越来越多<sup>[6]</sup>。米非司酮、米索前列醇是临床应用于 MA 的传统药物<sup>[7]</sup>。米非司酮经结合孕酮受体竞争性抑制孕激素,影响早孕蜕膜组织细胞,促进其变性、坏死,并最终从子宫壁脱落<sup>[8]</sup>。米非司酮可经抑制孕酮活性增强前列腺素对子宫平滑肌的作用,促进子宫收缩<sup>[9]</sup>。米非司酮可诱导降解宫颈胶原蛋白,促进宫颈扩张<sup>[10]</sup>。米索前列醇可促进宫颈软化,加快孕囊排出宫腔,快速终止妊娠<sup>[11]</sup>。MA 应用于早期妊娠中止尽管具有诸多优势,但因其为外力强行终止妊娠,致使气血损伤,运行失常,瘀于胞宫,以致腹痛不已、胞衣难下、恶露不绝<sup>[12]</sup>。

本研究中,试验组完全流产率大于对照组,腹痛评分低于对照组,腹痛时间、排囊时间、阴道流血时间及月经恢复时间均短于对照组,阴道出血评分低于对照组,说明三阴交、合谷穴揸针联合关元穴灸法配合药物可有效终止早期妊娠,提高完全流产率,缓解患者疼痛,促进 MA 后康复。中医学认为,刺激三阴交、合谷穴及关元穴具有堕胎的功效,三阴交穴为肝脾肾脉交会之穴,主阴血,合谷为手阳明大肠经之原穴,大肠乃肺腑,肺主气<sup>[13]</sup>。血易补不易泻,气易泻不易补,针刺三阴交、合谷穴可减阴血,增肺气,以致血衰气旺,胎元不固,终致胎堕。针刺三阴交穴可伤及冲任之脉,以致阴血下注失常,胎失濡养,若针刺合谷则肺气炽盛,气循经行,以致下胎<sup>[14]</sup>。关元穴属任脉,为机体元气之本,以艾灸之,可活血行气,调理胞宫,促进胎下<sup>[15]</sup>。此外,针刺三阴交可调理肝脾肾经,疏通气机,活血止痛,针刺合谷穴可行气活血、调理阴阳,通络止痛<sup>[16]</sup>。艾灸关元穴可温养冲任,止痛止血<sup>[17]</sup>。上述诸穴联用,可达止痛、止血,促进月经恢复之功。现代医学研究证明,穴位刺激可促进子宫有序、有效收缩,促进排出胚囊,降低出血量。穴位刺激可提高机体痛阈,缓解患者疼痛,对于子宫内膜还具有双向调节作用,可有效促进其剥脱及修复,对于胚囊排出、恢复月经来潮具有重要作用<sup>[18]</sup>。

正常的雌孕激素水平是 MA 患者治疗后康复的关键,纠正异

常雌孕激素水平可改善阴道出血状况,促进子宫内膜及卵巢功能恢复<sup>[19]</sup>。米非司酮、米索前列醇的应用可导致机体雌孕激素水平异常,但其对雌孕激素的影响多为一过性,停止使用药物后雌孕激素水平可逐渐恢复。穴位刺激可调节机体神经-内分泌系统,合成、释放多种介质,纠正内分泌功能<sup>[20]</sup>。本研究治疗后,试验组血清 E<sub>2</sub> 水平高于对照组, P、β-HCG 水平均低于对照组,说明三阴交、合谷穴揸针联合关元穴灸法可快速纠正机体雌孕激素水平,减少 MA 副作用,促进患者早期康复。此外,治疗期间,两组均未见明显不良反应,说明两组疗法均具有较高的安全性。

综上所述,三阴交、合谷穴揸针联合关元穴灸法应用于 MA 患者,可提高完全流产率,改善机体雌孕激素水平,减少 MA 副作用,安全可靠。

### 参 考 文 献

- [1] Endler M, Lavelanet A, Cleeve A, et al. Telemedicine for medical abortion: a systematic review[J]. BJOG, 2019, 126(9): 1094-1102.
- [2] Song LP, Tang SY, Li CL, et al. Early medical abortion with self-administered low-dose mifepristone in combination with misoprostol[J]. J Obstet Gynaecol Res, 2018, 44(9): 1705-1711.
- [3] 陈鹏典, 禹东慧, 宁艳, 等. 中医药干预药物流产作用机制的实验研究进展[J]. 现代中西医结合杂志, 2021, 30(2): 216-220.
- [4] 蓝关翠, 程慧芳. 针刺疗法改善药物流产后子宫复旧及卵巢功能 60 例临床观察[J]. 浙江中医杂志, 2018, 53(8): 604.
- [5] 曹泽毅. 中华妇产科学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 2575-2578.
- [6] Berer M, Hoggart L. Medical abortion pills have the potential to change everything about abortion[J]. Contraception, 2018, 97(2): 79-81.
- [7] Creinin MD, Hou MY, Dalton L, et al. Mifepristone antagonization with progesterone to prevent medical abortion: a randomized controlled trial[J]. Obstet Gynecol, 2020, 35(1): 158-165.
- [8] Hsia JK, Lohr PA, Taylor J, et al. Medical abortion with mifepristone and vaginal misoprostol between 64 and 70 days' gestation[J]. Contraception, 2019, 100(3): 178-181.

- [9] Løkeland M, Bjørge T, Iversen OE, et al. Implementing medical abortion with mifepristone and misoprostol in Norway 1998-2013[J]. *Int J Epidemiol*, 2017, 46(2): 643-651.
- [10] Schreiber CA, Creinin MD, Atrio J, et al. Mifepristone pretreatment for the medical management of early pregnancy loss[J]. *N Engl J Med*, 2018, 378(23): 2161-2170.
- [11] Raymond EG, Harrison MS, Weaver MA. Efficacy of misoprostol alone for first-trimester medical abortion: a systematic review[J]. *Obstet Gynecol*, 2019, 133(1): 137-147.
- [12] 郭玉兰, 孙小芳, 宋志秀, 等. 金风丸配合低频脉冲电治疗孕 11 ~ 16 周药物流产后阴道流血[J]. *长春中医药大学学报*, 2018, 34(2): 337-339.
- [13] 艾潇, 王琳, 刘晓瑜, 等. 电针合谷、三阴交穴辅助药物流产的临床观察[J]. *针刺研究*, 2018, 43(7): 456-459.
- [14] 艾潇. 电针“合谷、三阴交”穴辅助药物流产的临床观察[D]. 广州: 广州中医药大学, 2017.
- [15] 李春香, 宋建平, 姚炜, 等. 针灸联合产后复旧汤防治药流不全临床观察[J]. *上海针灸杂志*, 2017, 36(9): 1074-1077.
- [16] 李茂军, 王键, 未彬秀, 等. 潜伏期电针镇痛在硬膜外分娩镇痛中的作用与安全性研究[J]. *针刺研究*, 2020, 45(4): 325-329.
- [17] 谢丁一, 周梅, 李巧林, 等. 艾灸热敏态关元穴对原发性痛经患者脑功能连接网络影响的研究[J]. *世界中医药*, 2019, 14(8): 1922-1928, 1935.
- [18] 陆齐天, 周一辰, 曾薇薇, 等. 穴位贴敷在先兆流产中的临床应用概况[J]. *环球中医药*, 2019, 12(4): 628-631.
- [19] Jiang WX, He FF, Shen Q, et al. Factors related to completeness of medical abortion with mifepristone and misoprostol[J]. *J Chin Med Assoc*, 2017, 80(2): 96-102.
- [20] 顾颖, 许小凤, 顾灵. 中医药诱发排卵方案疗效评价[J]. *中华中医药杂志*, 2019, 34(12): 6002-6005.

(收稿日期: 2021-05-26)

DOI: 10.3969/j.issn.1672-1993.2021.11.039

· 中医性学 ·

## 扶正排毒祛湿汤治疗宫颈上皮内瘤变 I 级伴持续高危型人乳头瘤病毒感染的临床研究

孙军华 焦晓云<sup>△</sup> 李瑾 王伟

河北省民政总医院妇产科, 河北 邢台 054000

**【摘要】** 目的 探讨扶正排毒祛湿汤对低级别宫颈上皮内瘤变(CIN I级)伴持续高危型人乳头瘤病毒(HPV)感染的疗效分析。**方法** 选取 2018 年 1 月至 2020 年 1 月河北省民政总医院诊治的 86 例 CIN I 级伴持续高危型 HPV 感染患者作为研究对象。采用随机数字表法分为研究组和常规组, 各 43 例。常规组予以阴道用重组人干扰素  $\alpha 2b$  治疗, 研究组在常规组治疗基础上予以扶正排毒祛湿汤治疗。观察并比较两组治疗前后症状体征评分和病毒载量变化、临床疗效、治疗前后 T 细胞免疫水平变化以及不良反应发生情况。**结果** 两组治疗后症状体征评分、病毒载量、 $CD8^+$  占比均较治疗前下降, 且研究组治疗后上述指标均低于常规组, 两组治疗后  $CD3^+$  占比、 $CD4^+$  占比、 $CD4^+/CD8^+$  均较治疗前升高, 且研究组治疗后上述指标均高于常规组, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 两组临床疗效分布比较, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 研究组总有效率高于常规组, 差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ ); 两组不良反应发生率比较, 差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ )。**结论** 对 CIN I 级伴持续高危型 HPV 感染患者应用扶正排毒祛湿汤治疗, 可减轻其临床症状, 改善体征, 控制病毒载量, 增强临床疗效和 T 细胞免疫功能, 且安全可靠。

**【关键词】** 中药; 宫颈上皮内瘤变; 人乳头瘤病毒

**【中图分类号】** R711

**【文献标识码】** A

**Analysis of the therapeutic effect of Fuzhengpaiduqushi decoction in CIN I with persistent high-risk human papilloma virus infection** SUN Junhua, JIAO Xiaoyun<sup>△</sup>, LI Jin, WANG Wei. Department of Obstetrics and Gynecology, Hebei Civil Affairs General Hospital, Xingtai 054000, Hebei, China

**【Abstract】 Objective** To explore the therapeutic effect of Fuzhengpaiduqushi decoction in low-level cervical intraepithelial neoplasia (CIN I) with persistent high-risk human papilloma virus (HPV) infection. **Methods** 86 cases of CIN I patients with persistent high-risk HPV infection treated in Hebei Civil Affairs General Hospital from January 2018 to January 2020 were selected as the study subjects. Random number table method was

**【基金项目】** 邢台市科技计划项目(2014Zc122)

<sup>△</sup>**【通讯作者】** 焦晓云, E-mail: 1073039973@qq.com

used to divide them into study group and routine group, 43 cases in each group. The routine group was treated with recombinant human interferon  $\alpha 2b$ , and the study group was treated with Fuzhengpaiduqushi decoction on the basis of the routine treatment. The changes of symptom and sign score, viral load, clinical efficacy, T-cell immune level and adverse reactions before and after treatment were observed and compared between the two groups. **Results** After treatment, the scores of symptoms and signs, viral load, and the proportion of  $CD8^+$  in both groups were lower than those before treatment, which in the study group were lower than the routine group.  $CD3^+$  and  $CD4^+$  and  $CD4^+/CD8^+$  in the both groups were higher than those before treatment, which in the study group were higher than the routine group after treatment, with statistical significant differences ( $P < 0.05$ ). There was a significant difference in the distribution of clinical effect between the two groups ( $P < 0.05$ ). The total effective rate in the study group was higher than that in the routine group, with a statistically significant difference ( $P < 0.05$ ). There was no significant difference in the incidences of adverse reactions between the two groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusions** The application of Fuzhengpaiduqushi decoction in CIN I patients with persistent high-risk HPV infection can reduce symptoms, improve physical signs, control viral load, enhance clinical efficacy and T cell immune function, which is safe and reliable.

**【Key words】** Chinese traditional medicine; Cervical intraepithelial neoplasia; Human papilloma virus

宫颈上皮内瘤变(cervical intraepithelial neoplasia, CIN)是常见的宫颈癌前病变类型<sup>[1]</sup>。人乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV)感染则是宫颈癌的高危因素,尤其是高危型 HPV 持续感染,可显著增加宫颈癌的发生风险<sup>[2]</sup>。研究认为<sup>[3]</sup>, CIN I 级伴持续高危型 HPV 感染一旦进展为高级别 CIN 伴高危型 HPV 感染,可增加宫颈癌的患病风险。重组人干扰素  $\alpha 2b$  是目前常用的高危型 HPV 感染治疗药物,但该药物治疗后患者症状容易反复<sup>[4]</sup>。根据中医学理论, CIN I 级伴持续高危型 HPV 感染可归属于“带下病”,主要病因为正气亏虚,湿度内生,外感淫邪,应以扶正解毒,燥湿祛湿,去腐生肌为治疗原则<sup>[5]</sup>。基于此,本研究探讨扶正排毒祛湿汤治疗 CIN I 级伴持续高危型 HPV 感染患者的临床效果。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选取 2018 年 1 月至 2020 年 1 月河北省民政总医院诊治的 86 例 CIN I 级伴持续高危型 HPV 感染患者作为研究对象。采用随机数字表法分为研究组和常规组,各 43 例。纳入标准:①均证实为 CIN I 级,且均伴高危型 HPV 感染,HPV 感染持续时间  $\geq 6$  个月<sup>[6]</sup>;②辨证属于湿毒蕴结证,主症带下量多、色白、下腹疼痛、性欲减退等,次症四肢不温、神疲乏力、舌质暗紫、苔薄白、脉沉涩等<sup>[7]</sup>;③均签署知情同意书。排除标准:①伴有其他类型妇科疾病;②妊娠期或哺乳期;③伴有重要脏器功能障碍疾病;④存在精神障碍或本研究所用药物治疗禁忌证;⑤近 1 个月内接受其他方案治疗,可能影响本研究结果;⑥已经同意参与其他研究试验。本研究河北省民政总医院医学伦理委员会审核批准。

### 1.2 研究方法

对照组予以常规西药治疗。重组人干扰素  $\alpha 2b$  泡腾胶囊(上海华新生物高技术有限公司,国药准字 S20050075,规格:80 万 IU)阴道给药,将药物放置于阴道后穹隆处,隔日使用,每个月 5 次,3 个月为 1 个疗程,共治疗 1 个疗程,月经期间需停止用药。

研究组在对照组治疗的基础上予以扶正排毒祛湿汤治疗。组方:蒲公英、紫花地丁各 30g,炙黄芪、党参、白术各 20g,茵陈 15g,紫草、赤芍各 10g,丹皮、黄柏 6g;若患者脾胃虚寒则去除紫花地丁;若腰膝酸痛则加菟丝子 10g;若纳差则加白果 10g;每天

1 剂,分 2 次煎煮,早晚餐后 30min 服用,每次 200mL,持续治疗 3 个月。重组人干扰素  $\alpha 2b$  泡腾胶囊用法同对照组。

### 1.3 观察指标

①比较两组治疗前后症状体征评分和病毒载量:症状体征评分包括主症和次症评分<sup>[8]</sup>,主症每项共 6 分,次症每项共 3 分,评分越高表示对应症状越严重,计算总分;病毒载量采用第二代杂交捕获技术检测,采用美国 Digene 公司第二代杂交捕获法 HPV 检测试剂盒测定。②比较两组的临床疗效:计算疗效指数,即治疗前后症状体征评分差值与治疗前症状体征评分的比值;疗效指数  $> 90\%$ ,经阴道镜检发现宫颈上皮非典型增生和炎症浸润消失,病毒检测为阴性,记为临床治愈;疗效指数  $> 70\%$  且  $\leq 90\%$ ,经阴道镜检发现宫颈上皮非典型增生和炎症浸润有明显减轻但未完全消失,病毒检测为阴性,记为显效;疗效指数  $> 30\%$  且  $\leq 70\%$ ,经阴道镜检发现宫颈上皮非典型增生和炎症浸润有减轻但不明显,病毒检测为阴性或病毒载量降低  $> 30\%$ ,记为有效;未达上述标准,记为无效;总有效率 = 临床治愈率 + 显效率 + 有效率。③比较两组治疗前后 T 细胞免疫水平:分别于治疗前后采用流式细胞仪测定  $CD3^+$  占比、 $CD4^+$  占比、 $CD8^+$  占比,计算  $CD4^+/CD8^+$ 。④比较两组不良反应发生情况。

### 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;计数资料采用  $\chi^2$  检验,以频数(百分数) [ $n(\%)$ ] 表示;等级资料比较采用秩和检验; $P < 0.05$  表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组基线资料比较

研究组年龄范围 30 ~ 59 岁,年龄(44.75  $\pm$  5.86)岁;生育史:无 10 例,1 次 25 例,  $\geq 2$  次 8 例。常规组年龄范围 32 ~ 60 岁,年龄(45.25  $\pm$  5.78)岁;生育史:无 7 例,1 次 27 例,  $\geq 2$  次 9 例。两组年龄、生育史等基线资料比较,差异无统计学意义 ( $P > 0.05$ ),具有可比性。

### 2.2 两组治疗前后症状体征评分和病毒载量比较

两组治疗后症状体征评分、病毒载量均较治疗前下降,且研究组治疗后上述指标均低于常规组,差异具有统计学意义 ( $P < 0.05$ )。具体结果详见表 1。

表1 两组治疗前后症状体征评分和病毒载量比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	症状体征评分(分)		病毒载量(copies/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	43	29.85 ± 4.29	4.58 ± 0.94 <sup>a</sup>	701.40 ± 122.37	92.07 ± 12.71 <sup>a</sup>
常规组	43	30.20 ± 4.37	9.15 ± 1.96 <sup>a</sup>	697.24 ± 116.39	245.37 ± 20.86 <sup>a</sup>
<i>t</i> 值		0.375	13.786	0.162	41.153
<i>P</i> 值		0.709	<0.001	0.872	<0.001

注:标有“<sup>a</sup>”项表示,与本组治疗前比较,*P* < 0.05

### 2.3 两组临床疗效比较

研究组临床疗效分布与常规组比较,差异具有统计学意义(*P* < 0.05);研究组总有效率高于常规组,差异具有统计学意义(*P* < 0.05)。具体结果详见表2。

表3 两组治疗前后 T 细胞免疫水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	CD3 <sup>+</sup> (%)		CD4 <sup>+</sup> (%)		CD8 <sup>+</sup> (%)		CD4 <sup>+</sup> /CD8 <sup>+</sup>	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	43	60.27 ± 6.35	70.24 ± 7.26 <sup>a</sup>	26.12 ± 4.07	36.94 ± 6.05 <sup>a</sup>	29.29 ± 4.56	23.04 ± 3.70 <sup>a</sup>	0.89 ± 0.21	1.60 ± 0.27 <sup>a</sup>
常规组	43	61.36 ± 6.41	64.10 ± 7.35 <sup>a</sup>	25.38 ± 4.02	32.46 ± 5.78 <sup>a</sup>	31.20 ± 4.62	26.89 ± 4.14 <sup>a</sup>	0.81 ± 0.19	1.21 ± 0.22 <sup>a</sup>
<i>t</i> 值		0.792	3.897	0.848	3.511	1.929	4.547	1.852	7.343
<i>P</i> 值		0.430	<0.001	0.399	0.001	0.057	<0.001	0.067	<0.001

注:标有“<sup>a</sup>”项表示,与本组治疗前比较,*P* < 0.05

### 2.5 两组治疗期间不良反应发生情况比较

常规组无不良反应发生,不良反应发生率为 0.00% (0/43);研究组有 1 例腹泻,1 例腹痛,均未停药,未予以特殊治疗,不良反应发生率为 4.65% (2/43);两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义(*P* = 0.474)。

## 3 讨论

临床研究显示,高危型 HPV 感染可增加宫颈癌前病变和宫颈癌的发病风险,尤其是持续高危型 HPV 感染,应当对其予以积极有效的干预<sup>[9]</sup>。但目前常用的西医疗法对 CIN I 级伴持续高危型 HPV 感染患者的临床疗效并不理想,可能是由于作用靶点单一,未能改善患者的免疫力所致<sup>[10]</sup>。

关于带下病的中医典籍记载最早可追溯至《黄帝内经》,曰:“任脉为病,女子带下瘕聚……”,可知带下病与任脉络受损有关。带下病者,病位子门,可损及脾肾,与湿邪侵袭有关。现代中医学家认为,因六淫湿邪性质趋下,易侵袭阴位,故多于阴道致病<sup>[11]</sup>;加之湿性重浊,可致使带下过多、粘滞等症,病程漫长,缠绵难愈。湿邪之毒可分为外感湿泻和脾虚内生湿热,两者可相互影响,久而久之,伤及脾脏,引发正气亏虚,湿热蕴结之象<sup>[12]</sup>。扶正排毒祛湿汤中以炙黄芪、白术、党参为君药,可益气健脾,扶助正气,补中益气,增强机体抗病毒效应;以蒲公英、紫花地丁、赤芍、丹皮、黄柏为君药,司清热解毒,凉血祛湿,利水渗湿,去腐生肌之效。在此基础上辨证加减,依据化裁,可标本兼顾。故而全方合用,可达清热解毒,扶正益气,利水渗湿之效。现代药理研究指出,黄芪的有效成分能够有效抑制 HPV 的生长和增殖<sup>[13]</sup>;紫花地丁水提取物具有抗病毒、抗菌、抗肿瘤等作用<sup>[14]</sup>。本研究结果显示,扶正排毒祛湿汤应用于 CIN I 级伴持续高危型 HPV 感染患者,有助于控制其临床症状,还可降

表2 两组临床疗效比较[n(%)]

组别	例数	临床治愈	显效	有效	无效	总有效率
研究组	43	33(76.74)	7(16.28)	2(4.65)	1(2.33)	42(97.67)
常规组	43	19(44.19)	8(18.60)	8(18.60)	8(18.60)	35(81.40)
Z/χ <sup>2</sup> 值				6.325		6.081
<i>P</i> 值				0.011		0.014

### 2.4 两组治疗前后 T 细胞免疫水平比较

两组治疗后 CD8<sup>+</sup> 占比均较治疗前下降,且研究组低于常规组,两组治疗后 CD3<sup>+</sup> 占比、CD4<sup>+</sup> 占比、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 均较治疗前升高,研究组治疗后上述指标均高于常规组,差异具有统计学意义(*P* < 0.05)。具体结果详见表3。

低病毒载量,增强临床疗效。

CD3 是一类 T 淋巴细胞表面抗原,可参与 T 细胞对抗原的识别,CD3<sup>+</sup> 则是指成熟的 T 淋巴细胞,可参与抗原信号传递;CD4<sup>+</sup> 是另一类重要的免疫细胞,主要由辅助 T 细胞表达,也是辅助 T 细胞行使功能的重要因子;CD8 是一种白细胞分化抗原,也可参与 T 细胞活化信号转导,CD8<sup>+</sup> T 细胞是最具毒性杀伤能力的 T 细胞,其水平是评估 T 细胞免疫功能的重要参数。CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> 是 T 细胞免疫调节的一项重要指标,若两者比值 < 1.4 或 > 2.0 则表示细胞免疫功能紊乱<sup>[15]</sup>。有研究显示,黄芪中的皂苷类成分可增强机体 T 细胞免疫系统的功能,增强机体免疫力和自然杀伤细胞的生物学活性<sup>[16]</sup>;白术和党参的多种成分均可调节机体免疫力,维持正常的免疫功能,从而可保证有效抵抗致病微生物的入侵<sup>[17-18]</sup>。本研究结果显示,扶正排毒祛湿汤应用于 CIN I 级伴持续高危型 HPV 感染患者,有助于增强患者的机体免疫力。且两组不良反应发生率无显著差异,表明上述中西医结合治疗方案安全可靠。

综上所述,在 CIN I 级伴持续高危型 HPV 感染患者采用常规西药治疗的同时给予扶正排毒祛湿汤治疗,不仅可控制其症状体征的改变,还可有效降低病毒载量,增强临床疗效和 T 细胞免疫功能,且安全可靠。

## 参 考 文 献

- [1] 杜芳芳. CIN 临床分级与 HPV 分型感染的相关性[J]. 临床检验杂志(电子版),2018,7(2):197-199.
- [2] Kann H, Hortlund M, Eklund C, et al. Human papillomavirus types in cervical dysplasia among young HPV-vaccinated women: population-based nested case-control study [J]. Int J Cancer, 2020, 146(9): 2539-2546.

[3] Aitken CA, van Agt HME, Siebers AG, et al. Introduction of primary screening using high-risk HPV DNA detection in the Dutch cervical cancer screening programme: a population-based cohort study [J]. BMC Med, 2019, 17(1): 228.

[4] Tao X, Zhang H, Li J, et al. Prevalence of HPV-16/18 genotypes and immediate histopathologic correlation results in a Chinese population with negative cytology and positive high-risk HPV testing [J]. Cancer Cytopathol, 2019, 127(10): 650-657.

[5] 吴艳菲, 何海荣. 补中益气汤合四妙丸加减联合重组人干扰素治疗宫颈 HPV 感染疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2019, 28(2): 72-74, 78.

[6] 初永丽, 郭玉华, 李爱清, 等. 新编实用妇产科学[M]. 上海: 第二军医大学出版社, 2010: 178-182.

[7] 中华中医药学会. 中医妇科常见病诊疗指南[M]. 北京: 中国中医药出版社, 2012: 162-165.

[8] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则: 试行[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002: 182-190.

[9] Sait K, Turki R, Abuzenadah AM, et al. Genetic diversity and phylogenetic analysis of HPV 16 & 18 variants isolated from cervical specimens of women in Saudi Arabia [J]. Saudi J Biol Sci, 2019, 26(2): 317-324.

[10] 李群英, 戈娇. 益气化湿解毒法对宫颈炎伴 HPV 感染患者中医证候及 HPV 转阴率的影响[J]. 现代中西医结合杂志, 2018, 27(17): 87-89.

[11] 蒋婴, 张蔚苓. 高危型 HPV 感染患者 Th1/Th2 平衡与中医体质相关性研究[J]. 浙江中医药大学学报, 2019, 43(7): 669-672.

[12] 陈翊, 夏爱军, 周琴, 等. 扶正清毒法干预宫颈高危型 HPV 感染转归的临床研究[J]. 中医药导报, 2018, 24(21): 57-60.

[13] 李玉舸. 益气解毒方联合重组人干扰素  $\alpha$ -2b 凝胶治疗宫颈 HPV 感染[J]. 中医学报, 2018, 33(4): 663-666.

[14] 李娅. 宫颈高危型 HPV 感染患者的中医体质、证素分析及中药治疗的文献研究[D]. 北京: 北京中医药大学, 2018.

[15] 周建弟, 张蕾, 钱斌, 等. 功能性黄酒提高机体免疫力研究[J]. 中国酿造, 2019, 38(3): 18-22.

[16] 杜丽华. 中药内服、外用联合西药治疗宫颈人乳头瘤病毒感染 50 例[J]. 中医研究, 2018, 31(5): 18-20.

[17] 武晏屹, 田硕, 雷会霞, 等. 基于数据挖掘的中药增强机体免疫功能用药规律分析[J]. 中药药理与临床, 2020, 36(1): 41-45.

[18] 曲木, 黄成, 张宝龙, 等. 复方中草药对黄颡鱼生长、肉质及血清中补体 C3、补体 C4 含量的影响[J]. 中国饲料, 2018, 29(19): 77-82.

(收稿日期: 2021-04-02)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2021.11.040

· 中医性学 ·

## 显微镜下精索静脉结扎术联合麒麟丸治疗精索静脉曲张的疗效观察

徐涛<sup>△</sup> 俞保柱

长兴县人民医院泌尿外科, 浙江 长兴 313100

**【摘要】** 目的 观察显微镜下精索静脉结扎术联合麒麟丸治疗精索静脉曲张(VC)的疗效。方法 选取 2017 年 5 月至 2020 年 5 月长兴县人民医院收治的 77 例 VC 患者作为研究对象。依据随机数字表法分为观察组( $n=39$ )和对照组( $n=38$ )。对照组行显微镜下精索静脉结扎术治疗, 观察组在对照组基础上给予麒麟丸治疗 3 个月。比较两组临床疗效, 术前术后血清激素、精液质量, 以及 1 年内配偶自然怀孕率。结果 治疗 3 个月后, 观察组总有效率(92.31%) 高于对照组(68.42%), 差异具有统计学意义( $P<0.05$ ); 术后 3 个月, 两组睾酮(T)、人抑制素 B(INH-B)水平升高, 卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)水平降低, 观察组 T、INH-B 水平高于对照组, FSH、LH 水平低于对照组, 差异具有统计学意义( $P<0.05$ ); 术后 3 个月, 两组精液量、精子密度、a+b 精子活力升高, 精子畸形比例降低, 且观察组精液量、精子密度、a+b 精子活力高于对照组, 精子畸形比例低于对照组, 差异具有统计学意义( $P<0.05$ ); 随访至术后 1 年, 观察组术后 6 个月、术后 1 年配偶自然怀孕率(71.79%、79.49%) 高于对照组(47.37%、55.26%), 差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。结论 显微镜下精索静脉结扎术联合麒麟丸治疗 VC 疗效显著, 能有效提高患者精液质量, 改善血清激素水平, 提高配偶自然怀孕率。

**【关键词】** 精索静脉曲张; 显微镜下精索静脉结扎术; 麒麟丸; 疗效; 精液质量

**【中图分类号】** R277.5

**【文献标识码】** A

**【基金项目】** 2019 湖州市科技计划项目(2019GY67)

<sup>△</sup>**【通讯作者】** 徐涛, E-mail: lzhxv@sina.com

**Observation on the effect of microscopic ligation of spermatic vein combined with Qilin pill in the treatment of varicocele** XU Tao<sup>△</sup>, YU Baozhu. Department of Urology, the People's Hospital of Changxing County, Changxing 313100, Zhejiang, China

**[Abstract] Objective** To explore the effect of microscopic ligation of spermatic vein combined with Qilin pill in the treatment of varicocele (VC). **Methods** 77 VC patients admitted to the People's Hospital of Changxing County from May 2017 to May 2020 were selected, and divided into observation group ( $n=39$ ) and control group ( $n=38$ ) according to random number table method. The control group was treated with ligation of spermatic vein under microscope, and the observation group was additionally treated with Qilin pill for 3 months. The clinical efficacy, serum hormone and semen quality before and after operation, and the rate of natural pregnancy within 1 year were compared between the two groups. **Results** After 3 months of treatment, the total effective rate in the observation group (92.31%) was higher than that in the control group (68.42%), and the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). Three months after surgery, the levels of testosterone (T) and human inhibin B (INH-B) were increased, while the levels of follicle-stimulating hormone (FSH) and luteinizing hormone (LH) were decreased in both groups. The levels of T and INH-B in observation group were higher than those in control group, while the levels of FSH and LH were lower than those in control group ( $P<0.05$ ). Three months after surgery, the semen volume, sperm density and a + b sperm motility of 2 groups increased, while the proportion of sperm malformation decreased, and the semen volume, sperm density and a + b sperm motility of observation group were higher than those of control group, while the proportion of sperm malformation was lower than control group, the difference was statistically significant ( $P<0.05$ ). The patients were followed up to 1 year after surgery, and the natural pregnancy rates (71.79% and 79.49%) in the observation group 6 months and 1 year after surgery were higher than those in the control group (47.37% and 55.26%), with statistically significant differences ( $P<0.05$ ). **Conclusions** The microscopic spermatic vein ligation combined with Qilin pills has a significant effect on the treatment of varicocele, which can effectively improve the semen quality of the patient and the serum hormone level, and increase the spouse's natural pregnancy rate.

**[Key words]** Varicocele; Microscopic ligation of spermatic vein; Qilin pill; Efficacy; Semen quality

精索静脉曲张 (varicocele, VC) 在我国发病率高达 15% ~ 20%, 在男性不育患者中发病率为 35%, 其中 50% ~ 80% 患者伴有精子活力降低、精子数目减少<sup>[1]</sup>。VC 主要因阴囊内精索内外静脉相互交通形成静脉曲张, 出现异常扩张增粗、伸长迂曲所致, 主要表现为阴囊隐痛、坠胀感, 劳累久站后症状加重, 可放射至腰部<sup>[2]</sup>。显微镜下精索静脉曲张结扎术是治疗 VC 常用的手术方式, 通过直接解除静脉曲张达到治疗目的, 具有创伤小、恢复快的优势<sup>[3]</sup>。麒麟丸具有补肾填精、益气助阳的功效, 适用于肾虚精亏、血气不足、腰膝酸软、倦怠乏力, 有研究显示麒麟丸常用于治疗男性不育, 对面色不华、男子精液清稀、阳痿早泄具有一定疗效<sup>[4]</sup>。基于此, 本研究采用显微镜下精索静脉曲张结扎术联合麒麟丸治疗 VC, 观察其临床疗效。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选取 2017 年 5 月至 2020 年 5 月长兴县人民医院收治的 77 例 VC 患者作为研究对象。依据随机数字表法分为观察组 ( $n=39$ ) 和对照组 ( $n=38$ )。纳入标准: ①符合《中国泌尿外科疾病诊断治疗指南》中 VC 的诊断标准<sup>[5]</sup>, 阴囊查体可及曲张静脉团, 彩超提示精索静脉内径大于 2mm 以上, 精液质量存在异常 (精子浓度  $\geq 15 \times 10^6/\text{mL}$ 、精子总数  $\geq 39 \times 10^6/\text{mL}$ 、前向运动精子百分率  $\geq 32\%$  或前向运动精子百分率加非前向运动精子百分率  $\geq 40\%$ 、精子存活率  $\geq 58\%$ 、正常形态精子率  $\geq 4\%$ 、液化时间  $< 60\text{min}$ , 其中有一项不满足即为精液质量异常); ②夫妻规律性生活 1 年及以上且未采取避孕措施因男方因素导致不孕; ③患者及家属均签署知情同意书。排除标准: ①有精索静脉结

扎手术史; ②精液质量正常且无阴囊疼痛; ③其他已知原因所致不育; ④严重心肝肾功能不全; ⑤近期内使用过药物治疗; ⑥有染色体、性激素水平异常或生殖道感染; ⑦有其他泌尿系统疾病。本研究经长兴县人民医院医学伦理委员会批准。

### 1.2 研究方法

对照组行显微镜下精索静脉结扎术: 患者行腰硬联合麻醉, 取平卧位, 切口取左腹股沟区皮下环下方, 长度 2 ~ 4cm, 逐层切开后, 将 Scarpa 筋膜分离, 观察皮下环位置, 将腹外斜肌腱膜剖开 2cm 左右, 从切口处推出睾丸附睾, 将曲张引带静脉依次结扎, 纱布填塞止血后, 将睾丸附睾回纳, 在 15 倍显微镜 (日本奥林巴斯公司, 型号 CX33, 国械注进 20182220248) 下将输精管、精索动静脉、精索静脉伴行淋巴结依次分离, 套上保护套, 结扎并切断曲张明显的精索静脉, 注意保留搏动脉、淋巴管及提睾肌动脉, 常规缝合切口。观察组手术方式、操作过程同对照组, 另给予麒麟丸 (广东太安堂药业股份有限公司, 生产批号: 20150816、20180557, 规格 30g  $\times$  3 瓶) 口服, 6g/次, 3 次/d, 治疗 3 个月。

### 1.3 评价指标

①临床疗效: 治愈为精液质量恢复正常或配偶成功受孕; 显效为精子浓度提高大于 50%, 前向运动精子百分率提高大于 50% 或前向运动精子百分率加非前向运动精子百分率提高大于 50%; 有效为精子浓度提高大于 25%, 前向运动精子百分率提高大于 25% 或前向运动精子百分率加非前向运动精子百分率提高大于 25%; 无效为精液质量未改善或恶化<sup>[7]</sup>。总有效率 = (治愈例数 + 显效例数 + 有效例数) / 总例数  $\times 100\%$ 。②血清



激素指标:治疗前及治疗3个月后抽取患者空腹静脉血4mL,采用3 000r/min离心10min后取上清液,采用酶联免疫吸附试验测定睾酮(T)、人抑制素B(INH-B)、卵泡刺激素(FSH)及黄体生成素(LH)。③精液质量:采用精子分析系统(三维医疗科技江苏股份有限公司,苏械注准20172400112,型号SW-3701)检测治疗前、治疗3个月后患者精液量、精子密度、a+b级精子活力(精子活力即运动精子所占百分比)、精子畸形比例。④随访情况:通过门诊、微信及电话等方式随访两组患者至治疗后1年,记录术后6个月、术后1年患者配偶自然怀孕情况。

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±标准差( $\bar{x} \pm s$ )表示;计数资料采用 $\chi^2$ 检验,等级资料采用秩和检验,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 两组基线资料比较

观察组年龄范围22~35岁,年龄( $28.76 \pm 1.95$ )岁;病程范围1.0~8.0个月,病程( $4.72 \pm 1.25$ )个月;患侧为左侧26例,右侧2例,双侧11例;中度曲张25例,重度曲张14例。对照组年龄范围22~36岁,年龄( $28.81 \pm 1.98$ )岁;病程范围1.5~8.0个月,病程( $4.68 \pm 1.21$ )年;患侧为左侧28例,右侧1例,双侧9例;中度曲张26例,重度曲张12例。两组基线资料比

较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。

2.2 两组临床疗效比较

治疗3个月后,观察组总有效率高于对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。具体结果详见表1。

表1 两组临床疗效比较[n(%)]

组别	例数	治愈	显效	有效	无效	总有效
观察组	39	8(20.51)	19(48.72)	9(23.08)	3(7.69)	36(92.31)
对照组	38	4(10.53)	12(31.58)	10(26.32)	12(31.58)	26(68.42)
Z/ $\chi^2$ 值			2.672			7.001
P值			0.008			0.008

2.3 两组治疗前后血清激素水平比较

治疗3个月后,两组T、INH-B水平升高,FSH、LH水平降低;观察组T、INH-B高于对照组,FSH、LH低于对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。具体结果详见表2。

2.4 两组治疗前后精液质量比较

治疗3个月后,两组精液量、精子密度、a+b精子活力升高,精子畸形比例降低;观察组精液量、精子密度、a+b精子活力高于对照组,精子畸形比例低于对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。具体结果详见表3。

表2 两组治疗前后血清激素水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	T(nmol/L)		INH-B(ng/L)		FSH(IU/L)		LH(IU/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	39	10.24 ± 1.37	13.86 ± 2.01 <sup>a</sup>	83.05 ± 8.63	137.75 ± 12.52 <sup>a</sup>	6.51 ± 1.22	3.43 ± 0.85 <sup>a</sup>	5.53 ± 1.12	2.88 ± 0.75 <sup>a</sup>
对照组	38	10.21 ± 1.32	11.89 ± 1.75 <sup>a</sup>	82.93 ± 8.57	125.26 ± 11.82 <sup>a</sup>	6.47 ± 1.19	4.17 ± 0.92 <sup>a</sup>	5.49 ± 1.08	3.46 ± 0.87 <sup>a</sup>
t值		0.098	4.582	0.061	4.499	0.146	3.667	0.160	3.136
P值		0.922	<0.001	0.951	<0.001	0.885	0.001	0.874	0.002

注:标有“<sup>a</sup>”项表示,与同组治疗前比较, $P < 0.05$

表3 两组治疗前后精液质量比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	精液量(mL)		精子密度( $\times 10^6$ /mL)		a+b精子活力(%)		精子畸形比例(%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	39	1.38 ± 0.25	2.52 ± 0.47 <sup>a</sup>	16.88 ± 2.53	28.48 ± 3.82 <sup>a</sup>	28.93 ± 3.86	53.24 ± 4.36 <sup>a</sup>	83.65 ± 9.53	34.83 ± 4.56 <sup>a</sup>
对照组	38	1.40 ± 0.28	2.01 ± 0.43 <sup>a</sup>	16.93 ± 2.57	24.63 ± 3.35 <sup>a</sup>	29.05 ± 3.91	43.18 ± 4.06 <sup>a</sup>	83.59 ± 9.46	45.31 ± 5.04 <sup>a</sup>
t值		0.331	4.964	0.086	4.697	0.136	10.472	0.028	9.573
P值		0.742	<0.001	0.932	<0.001	0.893	<0.001	0.978	<0.001

注:标有“<sup>a</sup>”项表示,与同组治疗前比较, $P < 0.05$

2.5 两组配偶自然怀孕率比较

观察组术后6个月、术后1年配偶自然怀孕28例(71.79%)、31例(79.49%),均高于对照组的18例(47.37%)、21例(55.26%),差异具有统计学意义( $\chi^2 = 4.775, 5.151, P = 0.029, 0.023$ )。

3 讨论

VC的主要手术方式包括结扎术、吻合术、介入栓塞术等,其中显微镜下精索静脉结扎术近年来被应用于临床,可在显微镜下通过将曲张静脉结扎阻止血流返流,从而使睾丸内血气平衡得到恢复,提高血氧分压,并且能够改善精管的微循环,提高

性腺轴功能,使激素紊乱得到纠正,提高精子数及活动能力,达到治疗目的<sup>[8-10]</sup>。有研究表明,血清激素可调节精子分化的启动,其中INH-B对调节男性生育功能有重要作用,可反映睾丸组织功能;LH可促进睾丸间质细胞分泌T,FSH对生精管的形成具有促进作用,可促进精子生成<sup>[11]</sup>。但对于部分患者,手术治疗改善精液质量、激素水平效果并不理想,而手术联合中药治疗,可提高治疗效果<sup>[12]</sup>。

中医根据VC症状表现将其归于“筋瘤”“不育”范畴,精主要藏于肾脏,主生殖,肾可推动精、血、津液的转化,是生命活动的原动力,而肾气不足、亏损可致血液运行受阻、血瘀化毒,损

伤生殖之精,引发不育<sup>[13-14]</sup>。本研究结果显示,治疗3个月后,观察组总有效率高于对照组( $P < 0.05$ );观察组T、INH-B水平高于对照组,FSH、LH水平低于对照组( $P < 0.05$ );观察组术后6个月、术后1年配偶自然怀孕率均高于对照组( $P < 0.05$ )。说明显微镜下精索静脉曲张结扎术联合麒麟丸治疗VC疗效显著,能显著改善患者血清激素水平及精液质量,提高配偶自然怀孕率。麒麟丸配方中覆盆子性温味甘,可奏固精益肾之效;桑椹性寒味甘,可奏滋阴养血之效;枸杞性平味甘,可奏益精补肾之效;锁阳归肝肾经,可补肾润肠;旱莲草味甘性凉,可奏益阴补肾、助阳缩尿之效;淫羊可藿补肾阳;菟丝子可固精缩尿、滋补肝肾;制首乌可益精血、补肝肾;山药可补肾益精;黄芪可补气升阳。诸药合用,可起到阴阳双步、益精补肾之功效<sup>[15-16]</sup>。现代药理学表明,覆盆子水提物可调控性腺轴,调节性激素,且具有抗衰老的作用;桑椹具有增强免疫功能、抗衰老的作用;枸杞具有雌激素样作用,且能增强免疫力、抗衰老;锁阳能清除自由基、抗衰老,提高免疫功能,促进包皮腺、睾丸附睾功能;菟丝子能够促黄体功能分泌;制首乌可促进代谢、提高免疫;黄芪具有促进核酸代谢、抗氧化、抗衰老、抗应激作用,改善肾功能<sup>[17-18]</sup>。高培廷等<sup>[10]</sup>研究36例接受显微镜下精索静脉曲张结扎术联合麒麟丸治疗的患者,临床有效率高达91.67%,显著高于单独手术患者,提示联合治疗效果更为显著,与本研究结果一致。

综上所述,显微镜下精索静脉曲张结扎术联合麒麟丸能显著改善VC患者血清激素水平及精液质量,有利于提高临床治疗效果,提高配偶自然怀孕率。

### 参 考 文 献

[1] 赵冬,刘占军,王诗淼,等.精索静脉曲张不育患者精浆颗粒溶素与精液质量的相关性分析[J].国际泌尿系统杂志,2020,40(1):105-108.

[2] 邱晓东,李永廉,李建华,等.精索静脉曲张显微手术与腹腔镜手术术后并发症的对比分析[J].中华显微外科杂志,2019,42(2):177-178.

[3] Spinelli C, Strambi S, Busetto M, et al. Microsurgical inguinal varicocelectomy in adolescents: delivered versus not delivered testis procedure[J]. Can J Urol, 2016, 23(2): 8254-8259.

[4] 杨东,鲜红,滕文顶,等.五子衍宗丸与麒麟丸治疗男性特发性少

弱精子症的临床疗效和安全性[J].中国性科学,2019,28(10):77-80.

[5] 那彦群,叶章群,孙颖浩,等.中国泌尿外科疾病诊断治疗指南:2014版[M].北京:人民卫生出版社,2014:597-598.

[6] 方跃坤,崔云,郑军状,等.中医药治疗精索静脉曲张不育症的研究进展[J].浙江中医杂志,2017,52(1):71-73.

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

[8] Lv JX, Wang LL, Wei XD, et al. Comparison of treatment outcomes of different spermatic vein ligation procedures in varicocele treatment [J]. Am J Ther, 2016, 23(6): e1329-e1334.

[9] 王云炎,仲冰,冀鲁,等.显微镜精索静脉曲张结扎术治疗精索静脉曲张疗效观察[J].中国血液流变学杂志,2019,29(3):326-327.

[10] 高培廷,宋华,林长胜,等.显微镜下精索静脉曲张结扎术联合麒麟丸对精索静脉曲张不育患者术后精液质量及血清INH-B水平变化的影响[J].中国性科学,2019,28(2):56-59.

[11] Han H, Zhou XG, Qian XS, et al. Significant alterations of serum hormone levels in the spermatic vein plexus of patients with varicoceles [J]. Andrologia, 2016, 48(10): 1108-1112.

[12] 张长胜,曲小勇,孙天明.显微精索静脉曲张结扎手术联合少腹逐瘀汤治疗精索静脉曲张致少弱精子症[J].国际泌尿系统杂志,2020,40(1):102-105.

[13] 宋爱敏,张俊.滋阴活血中药联合马栗树籽提取物治疗肾虚血瘀型精索静脉曲张性不育疗效观察[J].现代中西医结合杂志,2019,28(12):1316-1318.

[14] 俞保柱,曹莉,王健,等.五子衍宗丸加味治疗精索静脉曲张性不育肾虚血瘀证的临床研究[J].中国性科学,2019,28(6):23-26.

[15] 刘纳川,王一洲,姚晨成,等.麒麟丸对无精子症模型小鼠睾丸生精功能的影响[J].中华男科学杂志,2018,24(9):811-818.

[16] 杨东,鲜红,滕文顶,等.五子衍宗丸与麒麟丸治疗男性特发性少弱精子症的临床疗效和安全性[J].中国性科学,2019,28(10):77-80.

[17] 程丹,李洁,周斌,等.覆盆子化学成分与药理作用研究进展[J].中药材,2012,35(11):1873-1876.

[18] 谭真真,刘颖,马丽杰.基于网络药理学的枸杞子药理作用及其机制研究[J].中国医药导刊,2020,22(1):28-33.

(收稿日期:2020-10-23)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2021.11.041

· 中医性学 ·

## 加味当归芍药散联合抗生素治疗湿热瘀结型慢性盆腔炎患者的疗效及对免疫功能的影响

张浩<sup>△</sup>  
六安市中医院妇产科,安徽六安 237000

【摘要】目的 探究加味当归芍药散联合抗生素治疗湿热瘀结型慢性盆腔炎(CPID)患者的疗效及对免疫功能的影响。方法 选取2019年5月至2020年5月六安市中医院就诊的76例湿热瘀结型CPID患者

<sup>△</sup>【通讯作者】张浩,E-mail:xwi4ja@163.com

作为研究对象。随机分为对照组( $n=38$ )和观察组( $n=38$ )。对照组采用抗生素治疗,观察组采用加味当归芍药散联合抗生素治疗。比较两组治疗效果、治疗前后的安全性指标、中医证候积分及免疫功能指标;采用随机行走模型评价两组免疫功能指标。**结果** 两组治疗后的C-反应蛋白(CRP)、白细胞计数、淋巴细胞计数、中医证候积分、 $CD8^+$ 水平显著降低,白介素(IL)-2、IL-10、 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 、自然杀伤细胞(NK细胞)水平显著上升,且观察组上述指标的改善效果显著优于对照组( $P<0.05$ );观察组的治愈率和总有效率显著高于对照组( $P<0.05$ )。**结论** 加味当归芍药散联合抗生素治疗能明显改善湿热瘀结型CPID患者的中医证候积分和免疫功能,提高患者的治疗效果,且用药安全。

【关键词】 加味当归芍药散;抗生素;湿热瘀结型;慢性盆腔炎;免疫功能

【中图分类号】 R275

【文献标识码】 A

**Effect of modified Danggui Shaoyao San combined with antibiotics on the efficacy and immune function of patients with chronic pelvic inflammation of damp-heat stasis type** ZHANG Hao<sup>△</sup>. Department of Obstetrics and Gynecology, Lu'an Hospital of Traditional Chinese Medicine, Lu'an 237000, Anhui, China

【Abstract】 **Objective** To explore the effect of modified Danggui Shaoyao San combined with antibiotic treatment on the efficacy and immune function of patients with chronic pelvic inflammation (CPID) of damp-heat stasis type. **Methods** 76 patients with damp-heat stasis CPID treated in Lu'an Hospital of Traditional Chinese Medicine from May 2019 to May 2020 were selected and randomly divided into control group ( $n=38$ ) and observation group ( $n=38$ ). The control group was treated with antibiotics, and the observation group was treated with modified Danggui Shaoyao Powder combined with antibiotics. General information, therapeutic effect, safety index, TCM syndrome score and immune function index before and after treatment were compared between the two groups. Random walking model was used to evaluate the immune function indexes of the two groups. **Results** After treatment, CRP, WBC count, lymphocyte count, TCM syndrome score and  $CD8^+$  were significantly decreased in 2 groups, while IL-2, IL-10,  $CD3^+$ ,  $CD4^+$ ,  $CD4^+/CD8^+$  and NK cells were significantly increased, and the improvement effect of above indicators in observation group was significantly better than control group. The cure rate and total effective rate of observation group were significantly higher than control group. **Conclusions** Modified Danggui Shaoyao San combined with antibiotics can significantly improve the TCM syndrome score and immune function of CPID patients with dampness-heat stasis, improve the therapeutic effect of patients, and medication safety.

【Key words】 Modified Danggui Shaoyao San; Antibiotic; Damp-heat stasis type; Chronic pelvic inflammatory disease; Immune function

盆腔炎(pelvic inflammatory disease, PID)主要发生于性活跃期的中青年女性<sup>[1]</sup>。白带增多、月经异常、腹痛等均是PID的临床表现<sup>[2]</sup>。PID的疾病类型包括输卵管卵巢脓肿、输卵管炎、子宫内膜炎和盆腔腹膜炎,其中急性盆腔炎(acute pelvic inflammatory disease, APID)可发展为慢性盆腔炎(chronic pelvic inflammatory disease, CPID),更加难以治愈<sup>[3]</sup>。CPID易反复发作,可引起不孕、异位妊娠、慢性盆腔痛等后遗症<sup>[4]</sup>。西医采用抗生素治疗起效快,但易产生耐药性<sup>[5]</sup>。中医认为CPID属于带下、痛经、不孕症等范畴,大多患者属于湿热瘀结型<sup>[6]</sup>。研究表明,中医药治疗湿热瘀结型CPID有很好的疗效,但起效慢<sup>[7]</sup>。本研究探讨了加味当归芍药散联合抗生素治疗湿热瘀结型CPID患者的效果。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选取2019年5月至2020年5月六安市中医院就诊的76例湿热瘀结型CPID患者作为研究对象。采用随机数字表法分为对照组( $n=38$ )和观察组( $n=38$ )。对照组采用抗生素治疗,观察组采用加味当归芍药散联合抗生素治疗。纳入标准:①符合西医CPID的诊断标准<sup>[8]</sup>;②中医辨证属湿热瘀结型<sup>[9]</sup>;③有性生活史;④年龄范围18~50岁;⑤签署知情同意书。排除标准:①妊娠期或哺乳期;②患严重心肝肾等疾病;③对研究药物

过敏;④合并有神经、精神疾患;⑤有造血系统疾病;⑥近期使用本研究同类药物。本研究通过六安市中医院伦理委员会审批。

### 1.2 诊断标准

1.2.1 西医CPID的诊断标准 参照《妇产科学》第9版<sup>[10]</sup>中CPID的诊断标准。①最低标准:附件区压痛或子宫压痛或子宫颈举痛;②附加标准:体温 $>38.3^{\circ}\text{C}$ ,红细胞沉降率(ESR)升高,子宫颈异常黏液脓性分泌物或脆性增加,血C-反应蛋白(CRP)升高,阴道分泌物见大量白细胞,子宫颈淋病奈瑟菌或衣原体阳性;③特异标准:子宫内膜活检组织学证实为CPID,磁共振或阴道超声检查显示输卵管增粗、积液、卵巢肿块,伴或不伴有盆腔积液,腹腔镜检查有盆腔炎性疾病征象。

1.2.2 中医辨证湿热瘀结型CPID诊断标准 参考《中药新药临床研究指导原则》<sup>[11]</sup>中湿热瘀结型CPID的诊断标准,满足3项主证+至少3项次证即可诊断:主证为带下黄稠、腰骶酸痛、下腹胀痛或刺痛、神疲乏力;次证为苔黄厚腻有瘀斑、经前胀痛加重、口干舌燥、脉弦或涩、舌质暗红、痛有定处。

### 1.3 研究方法

①对照组采用抗生素治疗:注射用阿莫西林纳克拉维酸钾(山东瑞阳制药有限公司,国药准字H20013187)1.2g 静脉滴注,每6~8h 1次;阿奇霉素片(浙江得恩德制药有限公司,国药

准字 H20064320)0.25g,每日1次,首剂加倍。连用7d。②观察组在对照组的基础上给予加味当归芍药散治疗:甘草6g,当归9g,桑寄生、蒲公英、苍术、党参、山药各10g,茯苓、白术各12g,路路通、威灵仙、川芎各15g,白芍、泽泻各24g。水煎服,1剂/d,治疗7d。抗生素使用剂量和疗程同对照组。

#### 1.4 观察指标

1.4.1 中医证候积分 根据《证候类中药新药临床研究技术指导原则》<sup>[12]</sup>中的相关标准评估患者治疗前和治疗7d后的中医证候积分,经期腹痛、低热疲乏、带下增多各1分,腰部、下腹坠胀酸痛3分,子宫活动受限及压痛、输卵管条索状压痛、子宫单(双)侧增厚伴压痛各5分,病程每增加1年加0.5分。

1.4.2 临床疗效 对两组治疗7d后的临床疗效进行评估。体征积分、临床症状减少 $\geq 95\%$ 为痊愈,体征积分、临床症状减少 $\geq 70\%$ 且 $< 95\%$ 为显效,体征积分、临床症状减少 $\geq 30\%$ 且 $< 70\%$ 为有效,体征积分、临床症状减少 $< 30\%$ 为无效。总有效率=痊愈、显效、有效患者占比之和。

1.4.3 炎症指标 治疗前和治疗后7d检测白介素-2(IL-2)、白介素-10(IL-10)、CRP、白细胞计数和淋巴细胞计数。

1.4.4 免疫功能指标 治疗前和治疗后7d检测自然杀伤细胞(NK细胞)、CD3<sup>+</sup>细胞、CD4<sup>+</sup>细胞及CD8<sup>+</sup>细胞,计算CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>。

1.4.5 安全性评价 观察术后不良事件的发生情况,包括盆腔粘连、痛经、性生活疼痛、恶心、呕吐、腹泻、皮疹、过敏。

#### 1.5 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 $\chi^2$ 检验,以频数(百分数)[ $n(\%)$ ]表示;采用ORACLE 10g工具评价两组免疫功能指标的随机行走模型; $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组基线资料比较

观察组年龄( $36.98 \pm 6.12$ )岁,BMI( $25.69 \pm 1.37$ ) $\text{kg}/\text{m}^2$ ,病程( $2.24 \pm 0.52$ )年,病情分级轻度10例,中度11例,重度17例;对照组分别为( $36.42 \pm 6.74$ )岁、( $25.42 \pm 1.28$ ) $\text{kg}/\text{m}^2$ 、( $2.12 \pm 0.45$ )年、14例、8例、16例。两组基线资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。

### 2.2 两组疗效比较

观察组痊愈率、显效率、有效率、无效率、总有效率分别为65.79%(25例)、28.95%(11例)、2.63%(1例)、2.63%(1例)、97.37%(37例),对照组分别为13.16%(5例)、23.68%(9例)、28.95%(11例)、34.21%(13例)、65.90%(25例),观察组痊愈率、总有效率明显高于对照组,无效率明显低于对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。

### 2.3 两组治疗前后中医证候积分比较

观察组治疗前的中医证候积分为( $17.92 \pm 3.28$ )分,对照组为( $17.85 \pm 3.25$ )分,两组比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );观察组治疗后的中医证候积分为( $5.82 \pm 2.41$ )分,对照组为( $10.69 \pm 2.85$ )分,均明显低于治疗前,且观察组明显低于对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。

### 2.4 两组治疗前后炎症指标比较

观察组治疗前的IL-2、IL-10、CRP、白细胞计数、淋巴细胞计数分别为( $3.08 \pm 0.35$ ) $\text{ng}/\text{mL}$ 、( $14.65 \pm 2.31$ ) $\text{ng}/\text{mL}$ 、( $40.79 \pm 15.82$ ) $\text{ng}/\text{mL}$ 、( $14.05 \pm 4.12$ ) $\times 10^9/\text{L}$ 、( $7.58 \pm 1.45$ ) $\times 10^9/\text{L}$ ,对照组分别为( $3.15 \pm 0.40$ ) $\text{ng}/\text{mL}$ 、( $14.83 \pm 2.47$ ) $\text{ng}/\text{mL}$ 、( $40.18 \pm 15.62$ ) $\text{ng}/\text{mL}$ 、( $13.81 \pm 4.05$ ) $\times 10^9/\text{L}$ 、( $7.52 \pm 1.50$ ) $\times 10^9/\text{L}$ ,两组比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );观察组治疗后的IL-2、IL-10水平分别为( $5.02 \pm 0.56$ ) $\text{ng}/\text{mL}$ 、( $24.25 \pm 2.98$ ) $\text{ng}/\text{mL}$ ,对照组分别为( $3.76 \pm 0.47$ ) $\text{ng}/\text{mL}$ 、( $19.69 \pm 2.85$ ) $\text{ng}/\text{mL}$ ,均明显高于治疗前,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );观察组治疗后的CRP、白细胞计数、淋巴细胞计数分别为( $24.52 \pm 8.70$ ) $\text{ng}/\text{mL}$ 、( $7.37 \pm 2.12$ ) $\times 10^9/\text{L}$ 、( $2.15 \pm 0.90$ ) $\times 10^9/\text{L}$ ,对照组分别为( $32.64 \pm 10.25$ ) $\text{ng}/\text{mL}$ 、( $9.05 \pm 2.52$ ) $\times 10^9/\text{L}$ 、( $3.31 \pm 1.05$ ) $\times 10^9/\text{L}$ ,均明显低于治疗前,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );观察组治疗后的炎症指标改善情况明显优于对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。

### 2.5 两组治疗前后免疫功能指标比较

观察组治疗前的CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>、NK细胞分别为( $51.02 \pm 5.84$ )%、( $26.89 \pm 4.06$ )%、( $28.31 \pm 3.03$ )%、( $0.95 \pm 0.27$ )、( $8.10 \pm 1.37$ )%,对照组分别为( $51.12 \pm 5.98$ )%、( $27.56 \pm 4.12$ )%、( $28.12 \pm 2.96$ )%、( $0.98 \pm 0.25$ )、( $8.14 \pm 1.45$ )%,两组比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ );观察组治疗后的CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>、NK细胞分别为( $62.42 \pm 7.69$ )%、( $39.25 \pm 6.01$ )%、( $1.70 \pm 0.48$ )、( $12.48 \pm 1.52$ )%,对照组分别为( $56.85 \pm 6.83$ )%、( $34.58 \pm 5.72$ )%、( $1.29 \pm 0.42$ )、( $10.16 \pm 1.42$ )%,均明显高于治疗前;观察组治疗后的CD8<sup>+</sup>为( $23.08 \pm 2.42$ )%,对照组为( $26.85 \pm 2.16$ )%,明显低于治疗前;且观察组免疫指标改善情况明显优于对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。

### 2.6 两组免疫功能指标随机行走模型评价

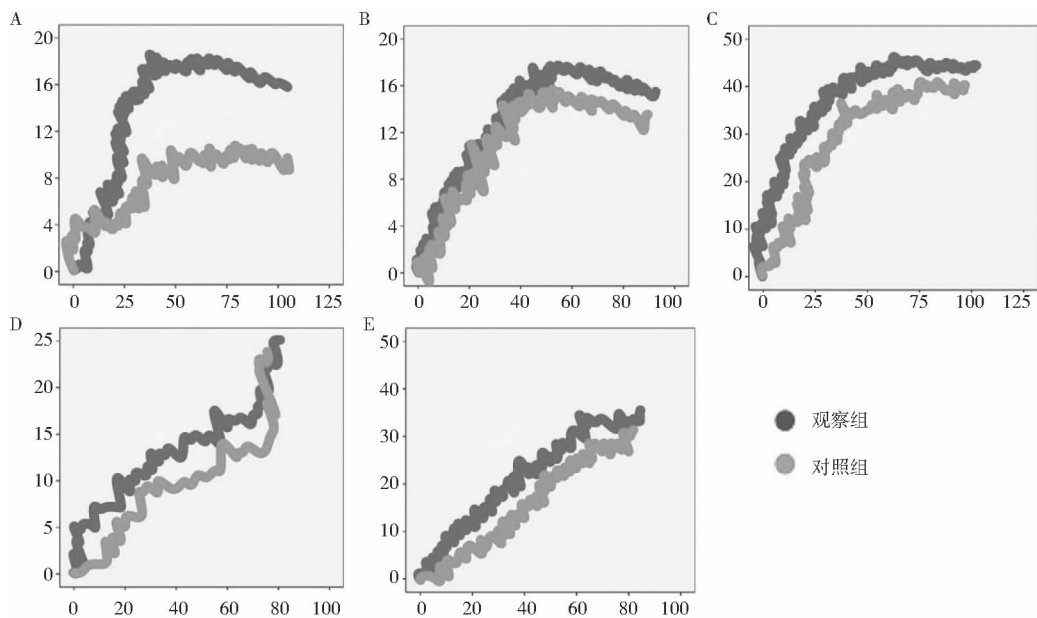
观察组CD3<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>、CD8<sup>+</sup>、CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup>、NK细胞分别有105、92、102、80、86次综合评价记录,对照组分别有102、89、98、76、82次;观察组的改善系数(步行正向增长率)分别为0.152、0.174、0.431、0.325、0.419,对照组分别为0.098、0.157、0.408、0.316、0.378。具体结果详见图1。

### 2.7 两组治疗安全性评价

观察组不良事件发生率为10.53%(痛经1例,盆腔粘连1例,性生活疼痛2例),对照组为7.89%(痛经1例,盆腔粘连1例,性生活疼痛1例),两组比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。两组治疗过程中均无恶心、呕吐、腹泻、皮疹、过敏等不良反应的发生。

## 3 讨论

中医认为,CPID属于“癥瘕”“带下病”等范畴,湿热瘀结是CPID的主要病因<sup>[13]</sup>。当归芍药散有缓急止痛、养血疏肝、活血化瘀、健脾利湿之功效,有研究表明,当归芍药散穴位敷贴对湿热瘀结型CPID有很好的治疗作用<sup>[14]</sup>。傅剑锋<sup>[15]</sup>研究表明,当归芍药散能够明显降低CPID患者的血液流变学指标和炎症因子水平,治疗的总有效率高达91.9%。在本研究中,观察组治疗后的中医证候积分明显低于对照组,治疗的总有效率明显高于对照组( $P < 0.05$ )。



注:A为 $CD3^+$ ;B为 $CD4^+$ ;C为 $CD8^+$ ;D为 $CD4^+/CD8^+$ ;E为NK细胞

图1 两组免疫功能指标的随机行走模型评价

有研究表明,当归芍药散穴位敷贴治疗湿热瘀结型PID能够明显降低患者CRP、IL-6、TNF- $\alpha$ 水平,提高治疗效果<sup>[16]</sup>。在本研究中,两组治疗后的CRP、白细胞计数、淋巴细胞计数显著降低,IL-2、IL-10水平显著上升,且观察组治疗后的炎症指标改善情况显著优于对照组( $P < 0.05$ )。提示加味当归芍药散联合抗生素可能是通过调节促炎/抗炎细胞因子平衡,控制炎症的发展,减轻慢性炎症对机体的损害,从而起到有效治疗湿热瘀结型CPID的作用。有研究表明,中西医结合治疗湿热瘀结型CPID能够显著增加 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 、NK细胞水平,降低 $CD8^+$ 水平,显著提高患者的免疫功能<sup>[17]</sup>。在本研究中,比较两组治疗后的免疫功能指标,结果显示,两组治疗后的 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 、NK细胞水平显著上升, $CD8^+$ 水平显著下降,且观察组治疗后的免疫功能指标改善情况显著优于对照组。结果表明,加味当归芍药散联合抗生素可能通过改善患者的免疫功能,从而发挥减轻患者临床症状的作用。

目前,对中医临床疗效的评价尚无系统、科学、准确、客观的评价指标。随机行走模型是集耗散结构理论和概率论于一体的探索事物运动规律的方法,可通过以西医实验室指标为基础构建模型,计算最大随机波动率与行走步数的比值,即步行正向增长率,评价中医的治疗效果<sup>[18]</sup>。在本研究中,观察组治疗后 $CD3^+$ 、 $CD4^+$ 、 $CD4^+/CD8^+$ 、NK细胞的步行正向增长率均明显高于对照组,表明加味当归芍药散联合抗生素能够提高湿热瘀结型CPID患者的治疗效果。本研究中,两组痛经、盆腔粘连、性生活疼痛的不良反应差异无统计学意义,均无恶心、呕吐、腹泻、皮疹、过敏等不良反应的发生,具有较高的安全性。

综上所述,加味当归芍药散联合抗生素治疗能够明显改善湿热瘀结型CPID患者的中医证候积分和免疫功能,提高患者的治疗效果,且用药安全。

## 参考文献

[1] Meira A, Djokovic D, Pereira H. EP31. 21: pelvic inflammatory dis-

ease in a young patient with coinciding ovarian mature teratoma and endometrioma: case report[J]. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 2019, 54(1): 430.

- [2] Zheng X, O'Connell CM, Zhong W, et al. Discovery of blood transcriptional endotypes in women with pelvic inflammatory disease[J]. *J Immunol*, 2018, 200(8): 2941-2956.
- [3] Hua F, Li H, Xiong J, et al. Moxibustion for treating chronic pelvic inflammatory disease: a protocol for systematic review and meta-analysis[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2020, 99(35): e21925.
- [4] Cheng Y, Yuan YC, Jin YH, et al. Acupuncture for chronic pelvic inflammatory disease: a systematic review protocol[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(13): e0225.
- [5] 贾利平,刘玉珠,周小飞. 中西医结合治疗慢性盆腔炎疗效观察及安全性分析[J]. *中华中医药学刊*, 2018, 36(4): 939-941.
- [6] 王梅,马振旺,白妍. 八髎穴为主隔姜灸治疗慢性盆腔炎的疗效观察[J]. *中国中医药科技*, 2018, 25(6): 920-921.
- [7] 陈丽君,唐琛. 穴位敷贴联合银甲丸、抗生素口服治疗湿热瘀结型慢性盆腔炎的临床效果[J]. *中国当代医药*, 2019, 26(11): 164-167.
- [8] Sandoval-Herrera C, Henson J. Management of cornual ectopic pregnancy with previous cesarean section and chronic pelvic inflammatory disease[J]. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*, 2018, 25(7): S218-S219.
- [9] 裴重重,李美妮,牟彩芬. 中医外治法治疗湿热瘀结型慢性盆腔炎52例临床观察[J]. *甘肃中医药大学学报*, 2018, 35(2): 76-79.
- [10] 谢幸,孔北华,段涛,等. 妇产科学[M]. 9版. 北京:人民卫生出版社,2018.
- [11] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:中国医药科技出版社,2002.
- [12] 黄蓓. 《证候类中药新药临床研究技术指导原则》发布[J]. *中医药管理杂志*, 2018, 26(21): 107.
- [13] 李春春,霍艳宁,刘筱茂,等. 银翘红酱汤对湿热瘀结型慢性盆腔炎继发性不孕症疗效研究[J]. *长春中医药大学学报*, 2020, 36(3): 529-532.

- [14] 朱红燕,耿小玲.当归芍药散穴位敷贴对湿热瘀结型 SPID 患者血液流变学、炎性因子的影响[J].实用妇科内分泌电子杂志,2019,6(19):148-159.
- [15] 傅剑锋.当归芍药散治疗慢性盆腔炎 62 例疗效观察[J].湖南中医杂志,2017,33(6):70-71.
- [16] 孙书青,马秀君,陈凤娟.当归芍药散穴位敷贴对湿热瘀结型盆腔炎性疾病后遗症患者血液流变学和炎性因子的影响[J].临床合理用药杂志,2017,10(12):91-92.
- [17] 刘春丽,杨慧,孙红燕.活血补肾方联合左氧氟沙星治疗湿热瘀结型慢性盆腔炎疗效及对机体免疫功能的影响[J].现代中西医结合杂志,2017,26(23):2558-2560.
- [18] 方妍妍,刘健,折凌,等.健脾单元疗法改善强直性脊柱炎患者血小板参数及免疫炎症指标的数据挖掘研究[J].中国免疫学杂志,2019,35(10):1245-1250.

(收稿日期:2021-01-11)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2021.11.042

· 中医性学 ·

## 阴虚体质早期先兆流产患者的中西医结合疗效观察

单伟斌<sup>1</sup> 盖其婷<sup>1</sup> 邢莹莹<sup>2△</sup>

1 南京医科大学附属明基医院妇产科,南京 210019

2 许昌市妇幼保健院妇产科,河南 许昌 461000

**【摘要】目的** 观察中西医结合治疗阴虚体质早期先兆流产患者的临床效果。**方法** 选取2019年3月至2020年2月南京医科大学附属明基医院收治的120例阴虚体质的早期先兆流产患者作为研究对象。采用随机数字表法将其分为研究组和对照组,各60例。对照组采用常规治疗(黄体酮软胶囊治疗和日常调理),研究组在常规治疗的基础上采用滋肾益阴安胎之寿胎丸加女贞子、早莲草、地黄治疗配合综合调理。两组均治疗3周,比较两组治疗前后的中医症状评分、血清β-人绒毛膜促性腺激素(β-HCG)、孕酮(P)、雌二醇(E<sub>2</sub>)、γ-干扰素(IFN-γ)、白细胞介素-4(IL-4)、IFN-γ/IL-4以及临床疗效和安全性。**结果** 治疗后,两组主症评分、次症评分、总分均低于治疗前,且研究组主症评分、次症评分、总分均低于对照组,差异具有统计学意义(P<0.05);研究组总有效率高于对照组,差异具有统计学意义(P<0.05);两组血清β-HCG、P、E<sub>2</sub>、IL-4水平在治疗后均升高,且研究组治疗后血清β-HCG、P、E<sub>2</sub>、IL-4水平均高于对照组,差异具有统计学意义(P<0.05);两组血清IFN-γ、IFN-γ/IL-4水平在治疗后均下降,且研究组治疗后血清IFN-γ、IFN-γ/IL-4水平均低于对照组,差异具有统计学意义(P<0.05);两组不良反应均可耐受,且两组不良反应发生率比较,差异无统计学意义(P>0.05)。**结论** 在常规治疗的基础上,对阴虚体质先兆流产患者应用滋肾益阴安胎之寿胎丸加女贞子、早莲草、地黄治疗配合综合调理,可显著减轻症状,增强疗效,提高血清β-HCG、P、E<sub>2</sub>水平,调节Th1/Th2平衡,且安全性好。

**【关键词】** 先兆流产;阴虚体质;临床疗效;β-人绒毛膜促性腺激素;孕酮;雌二醇

**【中图分类号】** R275;R714

**【文献标识码】** A

### Observation on curative effect of integrated traditional Chinese and Western medicine in early threatened abortion patients with Yin deficiency constitution

SHAN Weibin<sup>1</sup>, GAI Qiting<sup>1</sup>, XING Yingying<sup>2△</sup>.  
 1. Department of Gynecology and Obstetrics, Benq Hospital, Nanjing Medical University, Nanjing 210019, Jiangsu, China; 2. Department of Obstetrics and Gynecology, Xuchang Maternal and Child Health Hospital, Xuchang 461000, Henan, China

**【Abstract】 Objective** To observe the clinical effect of integrated traditional Chinese and Western medicine on early threatened abortion patients with Yin deficiency constitution. **Methods** 120 cases of threatened abortion patients with Yin deficiency in Benq Hospital, Nanjing Medical University from March 2019 to February 2020 were selected and divided into control group and study group by a random digital table, with 60 cases in each group. The control group was given routine treatment (progestin soft capsule treatment and daily care), while the research group was treated with Zishenyiyinantaishoutai pills plus NvZhenZi, Eclipta, Rehmannia glutinosa combined with comprehensive care on the basis of routine method, both for 3 weeks. TCM symptom score, serum β-human chorionic gonadotropin (β-HCG), progesterone (P), estradiol (E<sub>2</sub>), interferon-γ(IFN-γ), interleukin-4 (IL-4), IFN-γ/IL-4

△【通讯作者】邢莹莹, E-mail:1249572511@qq.com

and clinical efficacy and safety were compared between the two groups before and after treatment. **Results** The main symptom score, secondary symptom score and total score of 2 groups after treatment were lower than before, and the main symptom score, secondary symptom score and total score of study group were lower than those of control group ( $P < 0.05$ ). The total effective rate of the study group was higher than that of the control group ( $P < 0.05$ ). The levels of serum  $\beta$ -HCG, P,  $E_2$  and IL-4 in 2 groups were increased after treatment, and those in study group were higher than those in control group after treatment ( $P < 0.05$ ). The levels of serum IFN- $\gamma$  and IFN- $\gamma$ /IL-4 in both groups decreased after treatment, and those in the study group were lower than those in the control group after treatment ( $P < 0.05$ ). Adverse reactions were tolerable in both groups, and there was no statistical significance in the incidence of adverse reactions between the two groups ( $P > 0.05$ ). **Conclusions** On the basis of routine method, the Zishenyiyinantaishoutai pills plus NvZhenZi, Eclipta, Rehmannia glutinosa combined with comprehensive care in threatened abortion patients with Yin deficiency can significantly reduce the symptoms, enhance the curative effect, and improve the serum levels of  $\beta$ -HCG, P and  $E_2$ , regulate Th1/Th2 balance, with good safety.

**【Key words】** Threatened abortion; Yin deficiency; Clinical efficacy;  $\beta$ -human chorionic gonadotropin; Progesterone; Estradiol

先兆流产是指孕妇孕28周前出现一系列有流产征兆的产科疾病,常见表现有阴道出血、下腹痛或腰痛等,其中孕12周前发生的先兆流产称为早期先兆流产。调查指出<sup>[1]</sup>,先兆流产发生率为10%~18%,其中早期先兆流产中有10%~50%保胎失败,给孕妇造成严重的打击。黄体酮软胶囊是早期先兆流产患者的常用药,可提高其孕酮(progesterone, P)水平,达到保胎作用,但仍有部分患者疗效不佳,保胎失败<sup>[2]</sup>。根据中医学理论,早期先兆流产可归属于“胎动不安”“胎漏”等范畴,与气虚、肾亏、房劳、血热、外伤等均有关<sup>[3]</sup>。现代中医学家认为<sup>[4-5]</sup>,可以根据体质将胎动不安病的患者分为阴虚和阳虚两类,然后针对不同体质的患者予以不同治疗方案以达到理想的效果。目前,中西医结合治疗产科疾病已成为临床研究的新趋势,但是如何对阴虚体质的早期先兆流产患者实施中西医结合治疗及其临床效果仍有待深入探讨。基于此,本研究探讨了中西医结合治疗阴虚体质早期先兆流产患者的临床效果,以期为临床治疗提供可靠依据。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选取2019年3月至2020年2月南京医科大学附属明基医院收治的120例阴虚体质的早期先兆流产患者作为研究对象。采用随机数字表法将其分为研究组和对照组,各60例。纳入标准:①符合《中华妇产科学(第3版)》<sup>[6]</sup>中先兆流产的诊断标准,孕周<12周,B超探查有原始心血管搏动或胎心;②符合《中医妇产科学(第3版)》<sup>[7]</sup>中“胎动不安”“胎漏”的诊断标准,阴虚体质的主症包括妊娠期腰酸腹坠,阴道少量流血色红,五心烦热,口燥咽干,次症包括舌红苔少,脉细数,同时符合主症中至少3项和所有次症即可确诊;③年龄范围20~45岁;④记忆力正常;⑤自然妊娠、单胎;⑥已签署知情同意书。排除标准:①因遗传、生殖系统肿瘤等原因出现流产症状;②合并心、肝、肾和造血系统疾病;③有精神或心理疾病;④有不良生育史,如胎儿畸形、葡萄胎等。脱落标准:①发展为难免流产后经检测染色体异常或胎儿发育畸形;②未严格按照计划治疗;③转院或失访。本研究已经南京医科大学附属明基医院伦理委员会审核批准。

### 1.2 研究方法

两组均采用常规方法治疗,包括黄体酮软胶囊治疗,黄体

酮软胶囊(浙江爱生药业有限公司,国药准字H20031099)口服,100mg/次,每天早晚各服药1次,治疗3周;卧床休息,使患者保持心情舒畅,饮食清淡,忌刺激性饮食,多食果蔬,防寒保暖。

研究组在上述基础上采用滋肾益阴安胎之寿胎丸加女贞子、旱莲草、地黄治疗配合综合调理,其中组方为菟丝子30g,桑寄生20g,地黄15g,女贞子、旱莲草各12g,续断10g,阿胶9g,由药剂科统一煎制,每剂药分2次各煎至150mL,混匀后分成2包,每天早晚温热后各服用150mL,治疗3周;卧床休息,使患者保持心情舒畅,麦冬20g煎水代茶饮,饮食清淡,忌刺激性饮食,多食果蔬。

### 1.3 观察指标

①比较两组治疗前后的中医症状评分:主症每项为0~6分,次症每项为0~3分,评分降低表示症状减轻<sup>[8]</sup>;总分=主症评分+次症评分。②比较两组临床疗效:治疗后中医症状总分下降 $\geq 90\%$ ,临床表现均消失,超声检查显示单活胎为治愈;治疗后中医症状总分下降 $\geq 30\%$ 且 $< 90\%$ ,临床表现好转,超声检查显示单活胎为有效;治疗后中医症状总分下降 $< 30\%$ ,临床表现无好转甚至加重,症状持续存在或超声检查显示胎停为无效<sup>[9]</sup>;总有效率=治愈率+有效率。③比较两组治疗前后血清 $\beta$ -人绒毛膜促性腺激素( $\beta$ -HCG)、P、雌二醇( $E_2$ )水平,分别于治疗前后常规抽取空腹外周肘静脉血5mL,3500r/min离心分离5min后,采用酶联免疫吸附试验法检测血清 $\beta$ -HCG、P、 $E_2$ 水平,设备为日本日立7600型全自动生化分析仪,酶联免疫吸附试验试剂盒购自武汉菲恩生物科技有限公司。④比较两组治疗前后Th1/Th2平衡,包括 $\gamma$ -干扰素(IFN- $\gamma$ )、白细胞介素-4(IL-4)和IFN- $\gamma$ /IL-4,分别于治疗前后常规抽取空腹外周肘静脉血5mL,3500r/min离心分离5min后,采用酶联免疫吸附试验法检测血清IFN- $\gamma$ 、IL-4水平,设备为日本日立7600型全自动生化分析仪,酶联免疫吸附试验试剂盒购自武汉菲恩生物科技有限公司,并计算IFN- $\gamma$ /IL-4。⑤比较两组安全性,黄体酮软胶囊常见不良反应有头晕、厌食等;中药治疗不良反应有恶心、呕吐等。

### 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 $\chi^2$ 检验,以频数(百分数)[ $n(\%)$ ]表示;等级资料比较采用秩和检

验;  $P < 0.05$  表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组基线资料比较

研究组年龄范围 20~43 岁, 年龄(28.12 ± 5.37) 岁; 孕周范围 6~12 周, 孕周(8.21 ± 1.63) 周; 孕次: ≤3 次 34 例, >3 次 26 例; 生育史: 初产妇 38 例, 经产妇 22 例; 阴道出血量: 点滴淋漓 13 例, ≤ 月经量的 1/3 22 例, > 月经量的 1/3 ~ 月经量 18 例, > 月经量 7 例。对照组年龄范围 20~45 岁, 年龄(28.45 ± 5.26) 岁; 孕周范围 6~11 周, 孕周(8.17 ± 1.50) 周; 孕次: ≤3 次 36 例, >3 次 24 例; 生育史: 初产妇 41 例, 经产妇 19 例; 阴道出血量: 点滴淋漓 15 例, ≤ 月经量的 1/3 21 例, > 月经量的 1/3 ~ 月经量 16 例, > 月经量 8 例。两组基线资料比较, 差异无统计学意义( $P > 0.05$ ), 具有可比性。

### 2.2 两组治疗前后中医症状评分比较

研究组 1 例未严格按照计划治疗, 1 例转院, 2 例失访, 1 例流产后检查发现染色体异常(18 三体综合征), 均脱落, 余 55 例; 对照组 3 例未严格按照计划治疗, 1 例转院, 2 例失访, 均脱落, 余 54 例。两组主症评分、次症评分和总分在治疗后均下降, 且研究组治疗后主症评分、次症评分和总分均低于对照组, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。具体结果详见表 1。

### 2.3 两组总有效率比较

研究组治愈 44 例, 有效 10 例, 无效 1 例, 其中 1 例无效为胚胎停育; 对照组治愈 33 例, 有效 13 例, 无效 8 例, 其中 8 例无效中有 6 例症状仍持续存在, 有 2 例胚胎停育。研究组总有效率(98.18%) 高于对照组(85.19%), 差异具有统计学意义( $\chi^2 = 6.076, P = 0.014$ )。

### 2.4 两组治疗前后血清 $\beta$ -HCG、P、 $E_2$ 水平比较

两组血清  $\beta$ -HCG、P、 $E_2$  水平在治疗后均升高, 且研究组治疗后血清  $\beta$ -HCG、P、 $E_2$  水平均高于对照组, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。具体结果详见表 2。

### 2.5 两组治疗前后 Th1/Th2 比较

两组血清 IL-4 水平在治疗后均升高, 血清 IFN- $\gamma$ 、IFN- $\gamma$ /IL-4 水平在治疗后均降低, 且研究组治疗后血清 IL-4 水平高于对照组, 血清 IFN- $\gamma$ 、IFN- $\gamma$ /IL-4 水平均低于对照组, 差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。具体结果详见表 3。

### 2.6 两组安全性比较

两组不良反应均可耐受。研究组有 1 例头晕, 1 例厌食, 2 例恶心, 不良反应发生率为 7.27% (4/55); 对照组有 1 例头晕, 不良反应发生率为 1.85% (1/54); 两组不良反应发生率比较, 差异无统计学意义( $\chi^2 = 0.801, P = 0.371$ )。

表 1 两组治疗前后中医症状评分比较(分,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	主症评分		次症评分		总分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	55	18.25 ± 2.08	4.36 ± 0.80 <sup>a</sup>	4.29 ± 0.74	1.84 ± 0.33 <sup>a</sup>	22.54 ± 4.76	6.20 ± 1.07 <sup>a</sup>
对照组	54	18.11 ± 2.36	10.18 ± 2.04 <sup>a</sup>	4.52 ± 0.80	2.80 ± 0.41 <sup>a</sup>	22.63 ± 4.59	12.98 ± 2.19 <sup>a</sup>
<i>t</i> 值		0.329	19.674	1.559	13.479	0.100	20.594
<i>P</i> 值		0.743	0.000	0.122	0.000	0.920	0.000

注: 标有“<sup>a</sup>”项表示, 与本组治疗前比较,  $P < 0.05$

表 2 两组治疗前后血清  $\beta$ -HCG、P、 $E_2$  水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	$\beta$ -HCG ( $\times 10^4$ IU/L)		P (ng/mL)		$E_2$ (pg/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	55	15.28 ± 2.11	21.49 ± 3.74 <sup>a</sup>	25.28 ± 5.11	60.36 ± 10.28 <sup>a</sup>	1 508.76 ± 244.39	2 803.61 ± 402.83 <sup>a</sup>
对照组	54	15.39 ± 2.14	18.76 ± 3.20 <sup>a</sup>	26.37 ± 5.24	44.38 ± 6.15 <sup>a</sup>	1 502.39 ± 232.51	2 236.94 ± 340.85 <sup>a</sup>
<i>t</i> 值		0.270	4.091	1.100	9.826	0.139	7.921
<i>P</i> 值		0.788	0.000	0.274	0.000	0.889	0.000

注: 标有“<sup>a</sup>”项表示, 与本组治疗前比较,  $P < 0.05$

表 3 两组治疗前后 Th1/Th2 水平比较( $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	IFN- $\gamma$ (ng/L)		IL-4 (ng/L)		IFN- $\gamma$ /IL-4	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
研究组	55	346.74 ± 58.97	250.08 ± 40.79 <sup>a</sup>	10.28 ± 2.20	15.74 ± 3.16 <sup>a</sup>	33.73 ± 5.45	15.89 ± 2.39 <sup>a</sup>
对照组	54	343.20 ± 59.63	304.25 ± 49.33 <sup>a</sup>	10.39 ± 2.21	13.29 ± 2.55 <sup>a</sup>	33.03 ± 5.29	22.89 ± 4.18 <sup>a</sup>
<i>t</i> 值		0.312	6.253	0.260	4.450	0.680	10.757
<i>P</i> 值		0.756	0.000	0.795	0.000	0.498	0.000

注: 标有“<sup>a</sup>”项表示, 与本组治疗前比较,  $P < 0.05$



### 3 讨论

染色体异常、全身性疾病、内分泌异常、免疫功能障碍、营养缺乏等母体疾病,以及母体不良生活习惯、有害环境、情绪波动等均是先兆流产的常见病因<sup>[10]</sup>。根据中医学理论,体质是影响母儿健康的重要指标,且体质辨识也是中医理论的组成部分。有研究指出<sup>[11]</sup>,妇女妊娠后阴血聚于胞宫以濡养胎儿,气血聚于冲任以促使胎儿发育,使得妊娠与非妊娠的体质有较大差异。而阴虚体质主要由肾精亏损所致,可引发胎动不安、滑胎。故而探讨阴虚体质早期先兆流产的治疗策略和个体化的治疗方案也有重大意义。

针对阴虚体质的先兆流产患者,应对其进行补肾固精,强肾养阴等治疗。寿胎丸中菟丝子为君药,可补益肾精,肾旺则可荫胎;桑寄生、续断和阿胶为臣药,桑寄生与续断合用可补肝肾,固冲任,强壮胎气;阿胶可滋养阴血,补气养阴<sup>[12]</sup>。在此基础上,本研究对阴虚体质患者加用女贞子、早莲草、地黄等补气养阴、补益肾精的要药进行治疗,并配合麦冬煎水饮用,善用麦冬养阴生津、除燥安神之用,故而诸药合用可强健体质,使肾精充盈,冲任血旺,则诸症自消,胎气自固。药理研究表明<sup>[13]</sup>,寿胎丸可降低复发性流产孕鼠的流产率,推测该药物是通过子宫蜕膜组织调控水通道蛋白的活性发挥作用的,证实寿胎丸可增强复发性流产大鼠的生育能力。本研究结果显示,研究组治疗后主症评分、次症评分和总分均下降,且均低于对照组,表明与常规西医治疗对比,中西医结合治疗阴虚体质早期先兆流产患者对其症状的控制效果更佳;研究组总有效率高于对照组,表明该方案的效果更理想。

此外,血清 $\beta$ -HCG、P、 $E_2$ 水平在非孕状态下偏低,在妊娠后可显著升高,且随着孕周的增加,均表现出先升高后稳定的变化趋势,已被认为是判断妊娠状态的重要指标。有研究显示<sup>[14]</sup>,血清 $\beta$ -HCG、P水平可用于预测先兆流产患者的保胎结局,若两者持续处于较低水平,则进展为难免流产的风险显著升高;若两者在孕早期平稳增长,则保胎成功率可显著升高。另有报道指出,可利用血清 $\beta$ -HCG、P、 $E_2$ 水平指导先兆流产患者选择合理的治疗方案<sup>[15-16]</sup>。本研究中予以阴虚体质早期先兆流产患者菟丝子、续断、阿胶等具有安胎作用的中药材治疗,可有效调节血清 $\beta$ -HCG、P、 $E_2$ 水平,推测是通过调节下丘脑-垂体-卵巢轴实现上述作用的。本研究结果显示,治疗后两组血清 $\beta$ -HCG、P、 $E_2$ 水平均升高且研究组均高于对照组,提示中西医结合治疗方案可提高阴虚体质早期先兆流产患者的血清 $\beta$ -HCG、P、 $E_2$ 水平。

此外,Th1/Th2平衡在妊娠时胚胎逃避母体免疫攻击方面有十分重要的作用。正常妊娠时,机体以Th2反应为主,可抑制Th1反应从而避免损伤滋养细胞和胚胎,但是在先兆流产患者中,Th1反应增强而Th2反应受抑制,导致Th1/Th2失衡<sup>[17]</sup>。IFN- $\gamma$ 是Th1型细胞分泌的主要因子,能够促进自然杀伤细胞的增殖与活化,损害胚胎组织,并且还可抑制滋养层细胞的增殖;而IL-4则是Th2型细胞分泌的主要因子,不仅能够促进子宫胎盘细胞生长分化,还可抑制自然杀伤细胞的聚集,避免对滋养层细胞和胚胎产生免疫攻击。因此,调节Th1/Th2平衡对治疗先兆流产也尤为重要。本研究中的阿胶可调节Th1/Th2平衡<sup>[18]</sup>,避免向Th1漂移,结果显示,治疗后两组血清IFN- $\gamma$ 、IFN- $\gamma$ /IL-4均下降,IL-4升高,且研究组的优于对照组。本研究结果显示,两组不良反应均可耐受,且两组不良反应发生率无显著差异,证实中西医

结合方案治疗阴虚体质早期先兆流产患者安全可行。

综上所述,在常规治疗的基础上,对阴虚体质先兆流产患者应用滋肾益阴安胎之寿胎丸加女贞子、早莲草、地黄治疗配合综合调理,可显著减轻症状,增强疗效,提高血清 $\beta$ -HCG、P、 $E_2$ 水平,调节Th1/Th2平衡,且安全性好。

### 参 考 文 献

- [1] 陈坤,周秋明,杨宁,等. 妇幼保健系统建卡孕妇流产状况及其与空气质量的关系[J]. 武警后勤学院学报(医学版),2019,28(5):12-16.
- [2] Ku CW, Allen JC Jr, Lek SM, et al. Serum progesterone distribution in normal pregnancies compared to pregnancies complicated by threatened miscarriage from 5 to 13 weeks gestation: a prospective cohort study [J]. BMC Pregnancy Childbirth, 2018, 18(1):360.
- [3] 李晖. 褚氏安胎方联合黄体酮对肾虚型早期先兆流产患者的临床疗效[J]. 中成药, 2019, 41(11):2646-2650.
- [4] 周慧. 早期先兆流产的影响因素及与中医体质的关系研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2016.
- [5] 贺爱华. 补肾安胎饮治疗早期先兆流产的保胎成功率分析[J]. 中医临床研究, 2020, 12(10):77-79.
- [6] 曹泽毅. 中华妇产科学(上)(精)[M]. 3版. 北京: 人民卫生出版社, 2014:144-147.
- [7] 刘敏如. 中医妇产科学[M]. 3版. 北京: 人民卫生出版社, 2011:135-139.
- [8] 国家中医药管理局. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002:204-210.
- [9] 严滨, 吕恂怡. 妇产科学: 高级医师进阶[M]. 北京: 中国协和医科大学出版社, 2016:178-182.
- [10] Shehata NAA, Ali HAA, Hassan AEGMA, et al. Doppler and biochemical assessment for the prediction of early pregnancy outcome in patients experiencing threatened spontaneous abortion [J]. Int J Gynaecol Obstet, 2018, 143(2):150-155.
- [11] 章秋莲, 张爱金, 王丹, 等. 补肾安胎方剂治疗先兆流产的效果及对子宫血流动力学指标, 便秘发生情况的影响[J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(6):1500-1502.
- [12] 谭玉杰, 王颢, 海巨珺. 加味寿胎丸治疗肾虚型早期先兆流产疗效及保胎后妊娠结局的研究[J]. 中华中医药学刊, 2018, 36(9):2243-2245.
- [13] 梁程程, 雷磊, 毛思思, 等. 寿胎丸对复发性流产大鼠子宫蜕膜组织AQP表达的影响[J]. 中华中医药学刊, 2019, 37(11):2657-2661.
- [14] 程蓓蕾, 王福祥, 杨丹蓉. 血清hs-CRP、 $\beta$ -HCG和孕酮的联合检测在预测先兆流产中的临床应用[J]. 现代检验医学杂志, 2019, 34(1):57-60.
- [15] Whittaker PG, Schreiber CA, Sammel MD. Gestational hormone trajectories and early pregnancy failure: a reassessment [J]. Reprod Biol Endocrinol, 2018, 16(1):95.
- [16] 邓永红, 王璟, 颜爱华. 妊娠4~9周孕妇血清hCG、 $E_2$ 水平与先兆流产的相关性分析[J]. 标记免疫分析与临床, 2019, 26(4):78-81.
- [17] Turan K, Arslan A, Uçkan K, et al. Change of the levels of trace elements and heavy metals in threatened abortion [J]. J Chin Med Assoc, 2019, 82(7):554-557.
- [18] 梁荣, 樊琛, 李燕, 等. 小分子阿胶肽的免疫调节作用[J]. 食品工业科技, 2019, 40(22):306-310, 315.

(收稿日期:2021-04-02)

# 基于决策曲线分析血清白细胞介素-12、转化生长因子- $\beta$ 1水平对尖锐湿疣患者5-氨基酮戊酸光动力疗法治疗后复发的影响

王雨馨<sup>△</sup> 王芳 杨晓晶 李文海

北京大学人民医院皮肤科,北京 100044

**【摘要】** 目的 基于决策曲线分析血清白细胞介素-12(IL-12)、转化生长因子- $\beta$ 1(TGF- $\beta$ 1)水平对尖锐湿疣(CA)患者5-氨基酮戊酸(ALA)光动力(PDT)疗法治疗后复发的影响。方法 选取2019年1月至2020年1月北京大学人民医院诊治的104例接受ALA-PDT疗法治疗的CA患者作为研究对象。入院时,测定患者血清IL-12、TGF- $\beta$ 1水平,全部患者均于治疗完成后接受1年随访,依据随访期间是否复发分为复发组、未复发组,比较两组基线资料和入院时血清IL-12、TGF- $\beta$ 1,经Logistic回归分析血清IL-12、TGF- $\beta$ 1水平对CA患者ALA-PDT疗法治疗后复发的影响,绘制决策曲线分析入院时血清IL-12、TGF- $\beta$ 1水平预测CA患者ALA-PDT疗法治疗后复发的净受益率。结果 经ALA-PDT疗法治疗后,随访1年,结果显示,104例CA患者中,有41例复发,复发率为39.42%;复发组皮损数量多于未复发组,人乳头瘤病毒(HPV)多重感染占比大于未复发组,IL-12低于未复发组,TGF- $\beta$ 1高于未复发组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );Logistic回归分析结果显示,皮损数量、HPV感染情况、TGF- $\beta$ 1均可能是CA患者ALA-PDT疗法治疗后复发的影响因素( $OR > 1, P < 0.05$ );IL-12可能是CA患者ALA-PDT疗法治疗后复发的保护因素( $OR < 1, P < 0.05$ );绘制决策曲线,结果显示,当高风险阈值为0.00~0.57时,净受益率大于0,有临床意义,净受益率最大值为0.394;当阈值为0.17~0.71时,联合入院时血清IL-12、TGF- $\beta$ 1水平的预测模型预测CA患者ALA-PDT疗法治疗后复发的净受益率优于单纯IL-12或单纯TGF- $\beta$ 1。结论 血清IL-12、TGF- $\beta$ 1水平影响CA患者ALA-PDT疗法治疗后复发,可用于预测CA患者ALA-PDT疗法治疗后复发,且两者联合预测净受益率更高。

**【关键词】** 尖锐湿疣;5-氨基酮戊酸光动力;白细胞介素-12;转化生长因子- $\beta$ 1

**【中图分类号】** R759

**【文献标识码】** A

**The analysis on influence of serum IL-12 and TGF- $\beta$ 1 levels on recurrence after 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy in patients with condyloma acuminatum based on decision curve** WANG Yuxin<sup>△</sup>, WANG Fang, YANG Xiaojing, LI Wenhai. Department of Dermatology, People's Hospital of Peking University, Beijing 100044, China

**【Abstract】 Objective** To analyze the influence of serum interleukin-12 (IL-12) and transforming growth factor- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) levels on recurrence after 5-aminolevulinic acid (ALA) photodynamic therapy (PDT) in patients with condyloma acuminatum (CA). **Methods** 104 CA patients treated with ALA-PDT in People's Hospital of Peking University from January 2019 to January 2020 were selected as the research subjects. On admission, serum IL-12 and TGF- $\beta$ 1 levels were measured. All patients were followed up for 1 year after treatment, and were divided into recurrence group and non-recurrence group according to whether there was recurrence during the follow-up. Baseline data of and serum IL-12 and TGF- $\beta$ 1 at admission the two groups were compared. Logistic regression was used to analyze the influence of serum IL-12 and TGF- $\beta$ 1 levels on recurrence after ALA-PDT therapy in CA patients, and a decision curve was drawn to analyze the net benefit rate of recurrence after ALA-PDT therapy predicted by serum IL-12 and TGF- $\beta$ 1 levels at admission. **Results** After treatment with ALA-PDT, 41 of 104 CA patients relapsed, with a recurrence rate of 39.42%. The number of skin lesions in the recurrence group was higher than that in the non-recurrence group, the proportion of multiple infection of human papilloma virus (HPV) was higher than that in the non-recurrence group, IL-12 was lower than that in the non-recurrence group, and TGF- $\beta$ 1 was higher than that in the non-recurrence group, the differences were statistically significant ( $P < 0.05$ ). Logistic regression analysis showed that the number of lesions, HPV infection and TGF- $\beta$ 1 might be the influencing factors of recur-

<sup>△</sup>【通讯作者】王雨馨, E-mail: PeppaPig0811@163.com

rence after ALA-PDT therapy in CA patients ( $OR > 1, P < 0.05$ ). IL-12 may be a protective factor for recurrence after ALA-PDT therapy in CA patients ( $OR < 1, P < 0.05$ ). The result of decision curve showed that, when the risk threshold was between 0.00 and 0.57, the net benefit rate was greater than 0, which was clinically significant. The maximum net benefit rate was 0.394. When the threshold was 0.17 to 0.71, the combined prediction model of serum IL-12 and TGF- $\beta$ 1 levels at admission for predicting the net benefit rate of recurrence after ALA-PDT therapy in CA patients was better than IL-12 alone or TGF- $\beta$ 1 alone. **Conclusions** Serum IL-12 and TGF- $\beta$ 1 levels affect recurrence of CA patients after ALA-PDT therapy, and can be used to predict recurrence of CA patients after ALA-PDT therapy, and the net benefit rate predicted by the combined of the two is higher.

**[Key words]** Condyloma acuminatum; 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy; Interleukin-12; Transforming growth factor- $\beta$ 1

5-氨基酮戊酸(5-aminolevulinic acid, ALA)光动力(photo dynamic therapy, PDT)疗法是治疗尖锐湿疣(condyloma acuminatum, CA)较为有效的常用方法,能用化学反应破坏病变组织,使坏死的病变组织脱落,具有一定的治疗效果<sup>[1]</sup>。但CA患者经ALA-PDT疗法治疗后复发率仍然较高,治疗现状不佳<sup>[2]</sup>。CA的持续、复发或消退均与宿主的免疫功能有关,而白细胞介素-12(interleukin-12, IL-12)不仅是一种趋化因子,也是自然杀伤细胞(natural killer cell, NK)的刺激因子,可刺激NK、T细胞等分泌干扰素 $\gamma$ (interferon- $\gamma$ , IFN- $\gamma$ ),影响机体免疫<sup>[3]</sup>。转化生长因子- $\beta$ 1(transforming growth factor- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 1)是一种多效性细胞因子,可调节血管生成,增加CA病灶组织内新生血管<sup>[4]</sup>。基于此,本研究分析血清IL-12、TGF- $\beta$ 1水平对CA患者ALA-PDT疗法治疗后复发的影响预测价值,以期为后续CA患者的治疗提供参考。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选取2019年1月至2020年1月北京大学人民医院诊治的104例接受ALA-PDT疗法治疗的CA患者作为研究对象。男45例,女59例;年龄范围22~65岁,年龄(30.53 $\pm$ 4.39)岁;婚况:已婚64例,未婚40例;皮损数量范围1~15个,皮损数量(8.13 $\pm$ 0.95)个;皮损部位范围1~3个,皮损部位(1.91 $\pm$ 0.21)个;人乳头瘤病毒(HPV)感染情况:多重感染38例,单一感染66例。纳入标准:①符合《尖锐湿疣临床诊疗与防治指南(一)》<sup>[5]</sup>中CA诊断标准;②醋酸白试验阳性;③初诊;④单个疣体直径<0.5cm或者疣体团角直径<1.0cm;⑤完成ALA-PDT疗法治疗。排除标准:①除HPV外的其他病毒感染;②合并其他性传播疾病;③严重自身免疫性疾病、系统性疾病;④研究药物使用禁忌证;⑤研究前3个月内接受局部或全身免疫治疗;⑥妊娠期或哺乳期女性;⑦失访。本研究经北京大学人民医院医学伦理委员会审核通过,患者与家属均知情且自愿签署知情同意书。

### 1.2 研究方法

1.2.1 血清指标检测 患者入院时,采集2mL空腹静脉血,3 000r/min离心处理10min,使用法国Immumotech公司提供的试剂盒,采用酶联免疫吸附试验法测定血清IL-12、TGF- $\beta$ 1水平。

1.2.2 基线资料调查 入院时,收集患者基线资料,包括性别、年龄、婚况(已婚/未婚)、皮损数量、皮损部位、HPV感染情况(多重感染/单一感染)、是否正确使用安全套。

1.2.3 治疗 予以ALA-PDT疗法治疗,用ALA(上海复旦张江生物医药股份有限公司,国药准字H20070027)和生理盐水,配

置20%ALA凝胶,皮损处消毒,涂抹20%ALA凝胶,保鲜膜封包3h,半导体激光(光斑直径2cm,波长632.8nm)照射,能量密度100J/cm,照射时间20~40min,1次/周,连续治疗3个月。

1.2.4 复发评估分组 参考《尖锐湿疣临床诊疗与防治指南(一)》对复发进行评估,ALA-PDT疗法治疗完成后症状、局部病灶完全消失,第3个月、第6个月、第9个月、第12个月分别进行复诊,以复发为终点事件停止随访,醋酸白试验结果为阳性,且HPV检测结果为阳性,则诊断为CA复发。将复发患者纳入复发组,未复发的患者纳入未复发组。

### 1.3 统计学处理

采用SPSS 24.0软件对相关数据进行统计分析。计数资料采用 $\chi^2$ 检验,以频数(百分数)[ $n(\%)$ ]表示;计量资料均经Shapiro-Wilk正态性检验,符合正态分布的以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 $t$ 检验,若两组方差不齐采用校正 $t$ 检验;采用Logistic回归分析检验血清IL-12、TGF- $\beta$ 1水平对CA患者ALA-PDT疗法治疗后复发的影响; $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。采用R4.1.0统计分析软件和“rmda”软件包,以净受益率为纵坐标,高风险阈值为横坐标,绘制决策曲线,分析联合血清IL-12、TGF- $\beta$ 1水平预测CA患者ALA-PDT疗法治疗后复发的净受益率。

## 2 结果

### 2.1 复发情况

经ALA-PDT疗法治疗后,随访1年,结果显示,104例CA患者中,有41例复发(复发组),复发率为39.42%(41/104),有63例未复发(未复发组)。

### 2.2 两组基线资料、血清指标比较

复发组皮损数量多于未复发组,HPV多重感染占比大于未复发组,IL-12低于未复发组,TGF- $\beta$ 1高于未复发组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ );两组其他资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。具体结果详见表1。

### 2.3 血清IL-12、TGF- $\beta$ 1水平对CA患者ALA-PDT疗法治疗后复发影响的回归分析

将CA患者ALA-PDT疗法治疗后复发情况作为状态变量(1=复发,0=未复发),皮损数量、HPV感染情况、IL-12、TGF- $\beta$ 1将作为自变量,经二元Logistic回归分析后, $P$ 值放宽至<0.1,建立多元回归模型,结果显示,皮损数量、HPV感染情况、TGF- $\beta$ 1均可能是CA患者ALA-PDT疗法治疗后复发的影响因素( $OR = 2.451, 2.381, 1.279, P < 0.05$ );IL-12可能是CA患者ALA-PDT疗法治疗后复发的保护因素( $OR = 0.018, P < 0.05$ )。

表1 两组基线资料、血清指标比较[n(%)/ $\bar{x} \pm s$ ]

项目	复发组 (n=41)	未复发组 (n=63)	$\chi^2/t$ 值	P 值
性别			0.497	0.481
男	16(39.02)	29(46.03)		
女	25(60.98)	34(53.97)		
年龄(岁)	30.59 ± 4.10	30.49 ± 4.59	0.105	0.916
婚况			0.101	0.751
已婚	26(63.41)	38(60.32)		
未婚	15(36.59)	25(39.68)		
皮损数量(个)	8.59 ± 0.95	7.83 ± 0.83	4.303	<0.001
皮损部位			1.687	0.194
多个部位	28(68.29)	35(55.56)		
单个部位	13(31.71)	28(44.44)		
HPV 感染情况			4.374	0.036
多重感染	20(48.78)	18(28.57)		
单一感染	21(51.22)	45(71.43)		
正确使用安全套			0.425	0.514
是	31(75.61)	51(80.95)		
否	10(24.39)	12(19.05)		
IL-12 (pg/mL)	2.61 ± 0.31	3.12 ± 0.46	6.779 <sup>a</sup>	<0.001 <sup>a</sup>
TGF-β1 (pg/mL)	50.42 ± 6.87	41.65 ± 5.80	7.004	<0.001

注:标有“<sup>a</sup>”项表示,两组方差不齐采用校正 t 检验

2.4 入院时血清 IL-12、TGF-β1 水平预测 CA 患者 ALA-PDT 疗法治疗后复发的决策曲线

以净受益率为纵坐标,高风险阈值为横坐标,绘制决策曲线,结果显示,当高风险阈值为 0.00 ~ 0.57 时,净受益率大于 0,有临床意义,且高风险阈值取值越小,净受益率越大,净受益率最大值为 0.394;当阈值为 0.17 ~ 0.71 时,联合入院时血清 IL-12、TGF-β1 水平的预测模型预测 CA 患者 ALA-PDT 疗法治疗后复发的净受益率优于单纯 IL-12 或单纯 TGF-β1。具体结果详见图 1。

作。ALA-PDT 疗法是治疗 CA 的重要方法,通过光敏剂、光源等,刺激细胞毒作用杀灭病灶细胞,达到治疗 CA 的作用<sup>[6]</sup>。但是,ALA-PDT 疗法治疗后仍存在较高的复发风险。

本研究结果显示,经 ALA-PDT 疗法治疗后,随访 1 年,104 例 CA 患者中有 41 例复发,复发率为 39.42%。说明经 ALA-PDT 疗法治疗后,CA 患者复发风险较高,有必要分析与复发相关的因素,从而指导后续治疗方案的优化,改善 CA 预后。IL-12 是一种炎症因子,参与机体免疫性疾病、感染性疾病等免疫调节,能针对病原微生物产生免疫作用<sup>[7]</sup>。而 CA 患者的病情和预后被证实与机体免疫功能具有重要的联系<sup>[8]</sup>,因此,IL-12 可能会影响 CA 患者 ALA-PDT 疗法治疗后复发。TGF-β1 产生于人体的巨噬细胞、内皮细胞等,与受体结合后会影响到上皮细胞的生长,与组织中血管的生成有关,可能通过刺激 CA 患者病灶中血管生成、生长而影响治疗效果<sup>[9]</sup>。可见,TGF-β1 可能也对 CA 患者治疗后复发有影响。本研究经 Logistic 回归分析结果显示,TGF-β1 可能是 CA 患者 ALA-PDT 疗法治疗后复发的影响因素;IL-12 可能是 CA 患者 ALA-PDT 疗法治疗后复发的保护因素。分析原因可能为:IL-12 能刺激 Th0 细胞分化为 Th1,促进 Th1 的增殖和发育,调节 Th1/Th2 细胞免疫功能的平衡,选择性诱导 Th1 型免疫应答,增强细胞杀伤作用,减轻 HPV 感染<sup>[10]</sup>。若 IL-12 不足可能会减少 Th1 的增殖,影响 Th1 的活化,造成机体无法有效启动 Th1 细胞对 HPV 的应答反应,降低机体对 HPV 的清除力,增加 CA 患者 ALA-PDT 疗法治疗后复发风险<sup>[11]</sup>。IL-12 刺激 NK、T 淋巴细胞分泌 IFN-γ,而 IFN-γ 介导促炎作用,IL-12 降低会使 NK、T 细胞活性减小,造成细胞免疫反应受到抑制,导致机体免疫功能受损,影响机体对 HPV 的杀伤作用,造成 CA 患者 ALA-PDT 疗法治疗后复发风险升高<sup>[12]</sup>。CA 感染 HPV 后,HPV 刺激角质形成细胞的微环境改变,造成 TGF-β1 水平升高<sup>[13]</sup>。TGF-β1 能抑制角质形成细胞分裂和刺激间质来源细胞增生,增加成纤维细胞、角质形成细胞,刺激 CA 间质细胞增生,加重 CA 病变<sup>[14]</sup>。TGF-β1 能刺激血管内皮生长因子水平升高,促进血管扩张,增加新生微血管,加重 CA 病变,而且为 HPV 异常增殖提供氧气与养分,造成持续感染,影响 ALA-PDT 疗法治疗后复发<sup>[15]</sup>。同时,TGF-β1 结合受体后会促进上皮细胞成熟、分化,增加细胞外基质,对机体免疫反应产生抑制作用,降低机体免疫功能,增加复发风险<sup>[16]</sup>。TGF-β1 抑制 NK、T 细胞的增殖,降低 NK、T 细胞的杀伤活性,减少 B 细胞分泌免疫球蛋白,抑制免疫反应,甚至形成免疫抑制微环境,增加复发风险<sup>[17]</sup>。TGF-β1 水平升高会刺激 Treg 细胞增殖分化,对机体特异性免疫应答产生抑制,影响抵抗病毒复制能力,造成 HPV 潜伏于机体中,逃避机体的免疫监视,导致机体无法清除 HPV 感染<sup>[18]</sup>。此外,本研究绘制决策曲线,结果显示,当高风险阈值为 0.00 ~ 0.57 时,净受益率大于 0,有临床意义,净受益率最大值为 0.394;当阈值为 0.17 ~ 0.71 时,联合入院时血清 IL-12、TGF-β1 水平的预测模型预测 CA 患者 ALA-PDT 疗法治疗后复发的净受益率优于单纯 IL-12 或单纯 TGF-β1。

综上所述,血清 IL-12、TGF-β1 水平影响 CA 患者 ALA-PDT 疗法治疗后复发,可用于预测 CA 患者 ALA-PDT 疗法治疗后复发,且两者联合预测净受益率更高。

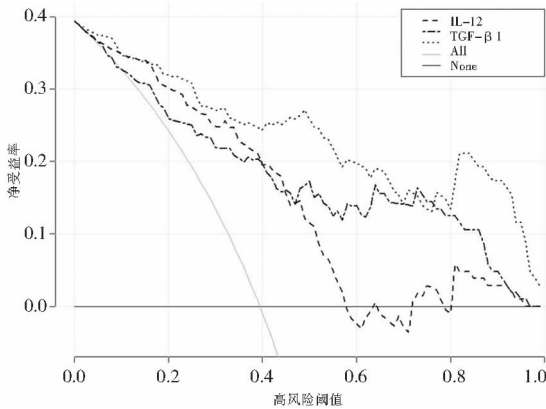


图1 入院时血清 IL-12、TGF-β1 水平预测 CA 患者 ALA-PDT 疗法治疗后复发的决策曲线

3 讨论

CA 早期症状不明显,确诊时一般病情严重,容易反复发

参 考 文 献

[1] Hu S, Yang Y, Jiang B, et al. Treatment of condyloma acuminatum u-

sing the combination of laser ablation and ALA-PDT[J]. Photodiagnosis Photodyn Ther,2019,15(25):193-196.

[2] Zhao W, Shan XF, Wang CL, et al. Topical 5-aminolevulinic acid photodynamic therapy for intra anal-rectal warts[J]. J Dermatolog Treat, 2020,31(3):241-244.

[3] Simova J, Sapega O, Imrichova T, et al. Tumor growth accelerated by chemotherapy-induced senescent cells is suppressed by treatment with IL-12 producing cellular vaccines [J]. Oncotarget, 2016, 7(34):54952-54964.

[4] 王东,王珺,任凯芳,等. ALA-PDT 疗法联合卡介苗多糖核酸肌内注射治疗 46 例尖锐湿疣患者的中期随访研究及血清 NGF、T 细胞亚群水平分析[J]. 中国性科学,2019,28(3):123-127.

[5] 中华医学会皮肤性病学分会性病学组,中国医师协会皮肤科分会性病亚专业委员会. 尖锐湿疣临床诊疗与防治指南(一)[J]. 中国艾滋病性病,2015,21(2):172-174.

[6] Hu Z, Li J, Liu H, et al. Treatment of latent or subclinical genital HPV infection with 5-aminolevulinic acid-based photodynamic therapy [J]. Photodiagnosis Photodyn Ther,2018,13(23):362-364.

[7] 黄孝雯,岳灿,石杏先,等. HPV 疫苗接种者与宫颈癌前病变及宫颈癌患者的 HPV16 特异性免疫特征[J]. 中华实验和临床病毒学杂志,2021,35(3):246-251.

[8] 齐铁军,马婷婷,孔连委,等. 尖锐湿疣疣体内 TLR9 表达水平与免疫应答和细胞凋亡的相关性研究[J]. 临床和实验医学杂志,2020,19(3):296-299.

[9] 梁罗娇,魏文斐,王筱玥,等. HPV16 整合感染人宫颈上皮细胞分泌外泌体介导宫颈成纤维细胞转化体外研究[J]. 中华肿瘤防治杂志,2020,27(9):698-705.

[10] Bermúdez-Morales VH, Fierros-Zarate G, García-Meléndrez C, et al. In vivo antitumor effect of an HPV-specific promoter driving IL-12 expression in an HPV 16-positive murine model of cervical cancer[J]. J Cancer,2016,7(14):1950-1959.

[11] 马亚平. 尖锐湿疣患者外周血 IL-2、IL-12、IFN- $\gamma$ 、IL-4 因子水平检测及临床意义[J]. 检验医学与临床,2020,17(2):183-185.

[12] Hasan Y, Furtado L, Tergas A, et al. A phase 1 trial assessing the safety and tolerability of a therapeutic DNA vaccination against HPV16 and HPV18 E6/E7 oncogenes after chemoradiation for cervical cancer [J]. Int J Radiat Oncol Biol Phys, 2020, 107(3):487-498.

[13] 肖卫棉,周杰,廖志中. 黄芪祛疣汤对尖锐湿疣患者外周血 Treg/Th17 细胞免疫的影响[J]. 中国中西医结合皮肤性病学期杂志,2019,18(3):219-222.

[14] Ju W, Luo X, Zhang N. LncRNA NEF inhibits migration and invasion of HPV-negative cervical squamous cell carcinoma by inhibiting TGF- $\beta$  pathway[J]. Biosci Rep,2019,39(4):BSR20180878.

[15] Wang X, Wang G, Zhang L, et al. LncRNA PVT1 promotes the growth of HPV positive and negative cervical squamous cell carcinoma by inhibiting TGF- $\beta$ 1[J]. Cancer Cell Int,2018,8(18):70.

[16] 段智,李代强,陈辉,等. 宫颈癌患者人乳头瘤病毒感染和 HSP70 表达及 Treg 细胞分布研究[J]. 中华医院感染学杂志,2020,30(5):729-733.

[17] Chu X, Li Y, Huang W, et al. Combined immunization against TGF- $\beta$ 1 enhances HPV16 E7-specific vaccine-elicited antitumor immunity in mice with grafted TC-1 tumours [J]. Artif Cells Nanomed Biotechnol,2018,46(2):1199-1209.

[18] 张玲,曲芃芃. HR-HPV 持续感染宫颈局部 8 种细胞因子变化的研究[J]. 中国妇产科临床杂志,2018,19(1):6-8.

(收稿日期:2021-08-11)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2021.11.044

· 皮肤性病学 ·

## 行为分阶段转变理论护理对艾滋病患者自我管理效能、遵医行为及生活质量的影响

吴珍珍 李雪梅<sup>△</sup> 刘锦峰 袁佳洋

南通大学附属南通第三医院感染二科, 江苏 南通 226006

**【摘要】** 目的 探讨行为分阶段转变理论护理对艾滋病(AIDS)患者自我管理效能、遵医行为及生活质量的影响。方法 选取2019年1月至2020年12月南通大学附属南通第三医院诊治的90例AIDS患者作为研究对象。应用随机数字表法将患者分为观察组( $n=45$ )和对照组( $n=45$ ),两组均接受人类免疫缺陷病毒(HIV)抗病毒治疗。对照组治疗期间行常规护理指导,观察组在对照组基础上应用行为分阶段转变理论对患者实施护理。比较两组干预前后心理困扰、自我管理效能、遵医行为及生活质量改善情况。结果 干预后观察组遵医行为总评分、自我效能总评分及生活质量总评分明显高于对照组,而心理困扰总评分明显低于对照组,差异具有统计学意义( $P<0.05$ )。结论 行为分阶段转变理论护理能有效减轻 AIDS 患者心理困扰,提高患者自我管理效能及遵医行为,进而改善患者生活质量。

**【基金项目】** 南通市市级科技计划(指导性)项目(MSZ18070);南通市市级科技计划(指令性)项目(MS12019006,MS12019010)

**△【通讯作者】** 李雪梅,E-mail: 1845447323@qq.com

【关键词】 行为分阶段转变理论护理;艾滋病;自我管理效能;遵医行为;生活质量

【中图分类号】 G479

【文献标识码】 A

**The effect of behavioral stage change theory nursing on self-management efficacy, compliance behavior and quality of life of AIDS patients** WU Zhenzhen, LI Xuemei<sup>△</sup>, LIU Jinfeng, YUAN Jiayang. Second Department of Infection, Nantong Third Hospital Affiliated to Nantong University, Nantong 226006, Jiangsu, China

**【Abstract】 Objective** To explore the effect of behavioral stage change theory nursing on self-management efficacy, compliance behavior and quality of life of AIDS patients. **Methods** 90 cases of AIDS patients treated in Nantong Third Hospital Affiliated to Nantong University from January 2019 to December 2020 were selected and divided into observation group ( $n=45$ ) and control group ( $n=45$ ) by random number table. Both groups received HIV antiviral therapy. The control group received routine nursing guidance during treatment, while the observation group was nursed according to the behavioral stage change theory. Psychological distress, self-management efficacy, compliance behavior and improvement of life quality were compared between the two groups before and after intervention. **Results** After intervention, the scores of self-management efficacy, compliance behavior and quality of life scale in the observation group were significantly improved compared with the control group ( $P<0.05$ ), while the psychological distress scores in the observation group were significantly decreased compared with the control group ( $P<0.05$ ). **Conclusions** Behavioral stage change theory nursing can effectively alleviate the psychological distress, improve the self-management efficiency and compliance behavior of AIDS patients, thereby improving the quality of life of patients.

**【Key words】** Behavioral stage change theory nursing; AIDS; Self-management efficacy; Compliance behavior; Quality of life

艾滋病(acquired immune deficiency syndrome, AIDS)是因感染人类免疫缺陷病毒(human immunodeficiency virus, HIV)导致免疫系统受破坏而出现一系列综合征<sup>[1]</sup>。目前临床上可通过实施高效抗逆转录病毒治疗(highly active anti-retroviral therapy, HAART)抑制 HIV 复制及减少患者在性传播途径上的传染风险,从而改善患者生活质量<sup>[2]</sup>。然而受患者认知水平、药物副作用及患者不良情绪等因素影响,导致部分患者遵医行为较差,从而影响 HAART 效果<sup>[3]</sup>。行为分阶段转变模式可满足患者需求,使患者从不健康的生活状态中转变出来,全面认识疾病和增强自我护理能力,从而提高患者遵医行为<sup>[4]</sup>。既往行为分阶段转变模式主要用于心血管疾病患者的二级预防中<sup>[5]</sup>,而在 AIDS 患者抗病毒治疗中缺乏相关研究。因此,本研究将探讨行为分阶段转变理论护理对 AIDS 患者自我管理效能、遵医行为及生活质量的影响,旨在提高 AIDS 患者抗病毒治疗效果。

## 1 对象及方法

### 1.1 研究对象

选取 2019 年 1 月至 2020 年 12 月南通大学附属南通第三医院诊治的 90 例 AIDS 患者作为研究对象。应用随机数字表法将患者分为观察组( $n=45$ )和对照组( $n=45$ )。纳入标准:①符合《中国艾滋病诊疗指南(2018 版)》<sup>[6]</sup>中对 AIDS 的诊断标准;②年龄 > 18 岁;③临床资料完整;④接受 HAART 治疗;⑤对本研究知情且愿意配合。排除标准:①合并脏器功能障碍;②具有言语沟通障碍或患精神病;③患其他全身性免疫系统疾病或传染性疾病;④同时参与其他相似研究。本研究经南通大学附属南通第三医院医学伦理委员会批准。

### 1.2 研究方法

两组均接受 HIV 抗病毒治疗,对照组治疗期间行常规护理指导(包括健康饮食、情绪控制、用药管理、运动方式管理、药物治疗副作用应对等),同时在患者出院后以定期电话或门诊随

访的方式跟踪患者健康情况,并对患者进行健康指导。观察组在对照组基础上应用行为分阶段转变理论对患者实施护理。

1.2.1 组建行为干预小组 小组成员共 5 名,包括主治医师 1 名,传染科护士长 1 名,主管护师 3 名。小组对患者进行 AIDS 健康宣教,包括向患者讲解 HIV 的传播方式、预防手段及对身体的危害。同时干预小组基于患者不同阶段的行为差异,设计专门的行为干预计划,同时监督患者落实健康行为。

1.2.2 对健康行为划分阶段 ①前意向阶段(实施第 1 周):患者在第一阶段往往不了解 AIDS 知识及治疗方法,干预小组在患者住院后向其发放《艾滋病相关健康教育手册》,并为患者提供阅读指引,着重强调 AIDS 治疗过程中需要注意的地方。组织患者进行集体健康宣教,每周 1 次,每次讲座持续时间为 40~60min,通过健康教育活动提高患者对 AIDS 的认知,帮助患者树立正确的健康意识。②意向阶段(实施第 2 周):第二阶段的患者对 AIDS 略有了解,但未付诸行动。干预小组与患者进行面对面交流,对影响患者遵医行为的相关因素进行分析,同时找到提高患者依从性的方法,进一步增强患者的治疗信心,帮助患者提高自我管理效能。③准备阶段(实施第 3 周):第三阶段的患者通常已实施一定的治疗措施(包括按时赴院检查、科学饮食、遵从医嘱、认真学习健康教育讲座的内容与知识等)。小组定期为 AIDS 患者提供居家护理视频,帮助患者更好地进行自我护理。④行动阶段(实施第 4 周):第四阶段的患者已使用正确的干预方法来维持自身健康。小组以随访的方式(门诊、微信、电话)系统评价患者的护理措施,参考患者的评估结果对护理方案中与实际不相符的地方迅速做出调整,如在医生的建议下通过评估患者病情的活跃程度调整用药方案,并根据患者饮食方式设计有针对性的饮食健康指导,确保患者有足够的休息时间,尽量减少身体疲惫感。⑤维持阶段(实施第 5 周):第五阶段的患者已养成健康积极的行为方式,小组将实施

干预措施的重心转移到患者付出的努力及改变上,并给予肯定和信任,提高患者护理主动性,便于医护人员进行管理。对患者进行随访,以提高患者对抗病毒治疗的认识及积极性。在合理时间内对患者各方面进行评估,包括生活和运动方式、情绪控制、服药情况、饮食习惯及按时复查,评估后对患者出现的不同情况制定不同的护理方案,帮助患者坚定地改变自身行为,增强患者遵医用药意识。

### 1.3 观察指标

①心理困扰:采用凯斯勒心理困扰量表(K10)<sup>[7]</sup>进行评价,该量表用于测量患者过去1个月焦虑、抑郁等心理状况,量表共10个条目,每个条目采用1~5级评分,总评分10~50分,分值越高表示患者心理困扰症状越明显。②遵医行为:采用自拟的“艾滋病遵医行为调查问卷”进行评价,问卷由3位艾滋病专家共同阅读并修订,量表共30个条目,每个条目根据患者遵医行为情况赋值1~4分,1分为从不,2分为偶尔,3分为经常,4分为总是,总评分范围30~120分,分值越高提示患者遵医行为水平越高,量表Cronbach's  $\alpha$ 系数为0.892,提示量表具有良好信效度。③自我护理能力:采用成年人健康自我管理能力评定量表(AHSMRS)<sup>[8]</sup>进行评价,量表包括3个维度,分别为健康自我管理环境、健康自我管理认知、健康自我管理行为,合计49个条目,每个条目采用Likert 5级评分,总评分49~245分,分值越高提示患者自我管理能力水平越高。④生活质量:采用世界卫生组织生活质量简表(WHOQOL-BREF)<sup>[9]</sup>评估患者生活质量,

量表包括4大维度(生理状况、精神与心理健康、社会适应性、情感状况),每个维度采用百分制评分法,总评分为各维度平均分,分值越高提示患者生活质量水平越高。

### 1.4 统计学处理

通过Epidata 3.0软件双人录入数据,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 $\chi^2$ 检验,以频数(百分数)[ $n(\%)$ ]表示; $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 两组基线资料比较

观察组男34例,女11例;年龄范围19~72岁,年龄( $42.25 \pm 4.10$ )岁;病程范围1~12年,病程( $4.12 \pm 0.78$ )年;文化程度:小学6例,初中14例,高中10例,大专或以上15例。对照组男36例,女9例;年龄范围20~72岁,年龄( $42.78 \pm 4.20$ )岁;病程范围1~12年,病程( $4.22 \pm 0.82$ )年;文化程度:小学7例,初中13例,高中12例,大专或以上13例。两组基线资料比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ ),具有可比性。

### 2.2 两组观察指标比较

两组干预前遵医行为总评分、心理困扰总评分、自我效能总评分及生活质量总评分比较,差异无统计学意义( $P > 0.05$ )。干预后观察组遵医行为总评分、自我效能总评分及生活质量总评分明显高于对照组,心理困扰总评分低于对照组,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。具体结果详见表1。

表1 两组干预前后遵医行为、心理困扰、自我效能及生活质量总评分比较(分,  $\bar{x} \pm s$ )

组别	例数	遵医行为总评分		心理困扰总评分		自我效能总评分		生活质量总评分	
		干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后	干预前	干预后
观察组	45	56.90 $\pm$ 4.98	98.78 $\pm$ 4.98	38.96 $\pm$ 3.98	11.98 $\pm$ 2.02	58.33 $\pm$ 5.63	107.92 $\pm$ 6.23	61.25 $\pm$ 5.10	82.80 $\pm$ 6.10
对照组	45	55.68 $\pm$ 3.78	76.70 $\pm$ 5.10	38.12 $\pm$ 4.02	15.78 $\pm$ 2.55	58.39 $\pm$ 5.89	89.71 $\pm$ 5.88	61.68 $\pm$ 5.78	73.02 $\pm$ 5.70
$t$ 值		1.309	20.779	0.996	7.836	0.049	14.259	0.374	7.858
$P$ 值		0.194	0.000	0.322	0.000	0.961	0.000	0.709	0.000

## 3 讨论

### 3.1 行为分阶段转变理论护理对 AIDS 患者遵医行为的影响

行为转变理论指出个体的行为可划分为5个不同的阶段(无意识期、有意识期、准备期、行动期和维持期),呈现出连续化、多样化、逐步深入化的特征,该理论模式强调转变的过程,针对个体的差异和阶段的差异可给予个体化护理指导,以此在患者中树立健康生活的意识,从而提高患者遵医行为<sup>[10]</sup>。本次研究基于行为分阶段转变理论模式对 AIDS 患者进行针对性的护理干预,结果显示干预后观察组遵医行为总评分显著高于对照组( $P < 0.05$ ),提示对 AIDS 患者采用基于行为分阶段转变理论的护理指导能有效提高患者遵医行为。这是由于基于行为分阶段转变理论的护理指导强调行为转变的过程,使患者能正确对待其所在阶段的差异性,同时针对不同个体的需求差异和阶段差异实施个体化干预措施,能帮助患者清楚了解疾病情况,提高患者健康规律生活的自觉性和意识,从而培养患者良好的遵医行为<sup>[11]</sup>。

### 3.2 行为分阶段转变理论护理对 AIDS 患者心理困扰评分及自我管理效能的影响

由于目前社会对 AIDS 患者存在一定的歧视,给患者带来

较大的心理负担,导致患者容易出现情绪低落、悲伤、消极等心理困扰问题<sup>[12]</sup>。自我管理效能是指个体为疾病康复而开展自我照顾的行为能力,患者自我管理效能水平越高,越有助于患者采取积极的心态应对疾病,从而减轻患者心理困扰<sup>[13]</sup>。本研究结果显示,干预后观察组自我管理效能评分高于对照组,而心理困扰评分低于对照组( $P < 0.05$ ),表明行为分阶段转变理论护理能有效增强 AIDS 患者自我管理效能,减轻患者心理困扰。这是由于行为分阶段转变理论能按照个性化需求为患者匹配相应的转变方式,能在不同阶段为患者制订个体化干预措施,不仅使患者养成良好的生活习惯,而且有助于增强患者自我管理信心,改善患者不良情绪<sup>[14-16]</sup>。

### 3.3 行为分阶段转变理论护理对 AIDS 患者生活质量的影响

本研究结果显示,干预后观察组生活质量总评分明显高于对照组( $P < 0.05$ ),表明行为分阶段转变理论护理干预可提高 AIDS 患者生活质量。考虑可能由于基于行为分阶段转变理论护理干预按照个性化需求为患者匹配相应的转变方式,能在不同阶段为患者护理做出专门性的干预计划,有效提高患者遵医行为,培养患者健康生活的习惯,能有效纠正人为控制的不良

因素,进一步控制病情发展,改善患者生活水平<sup>[17-18]</sup>。

综上所述,行为分阶段转变理论护理可根据患者不同阶段遵医行为情况对其进行针对性护理指导及健康宣教,从而能有效减轻 AIDS 患者心理困扰,提高患者自我管理效能及遵医行为,进而改善患者生活质量。

### 参 考 文 献

[1] 陈柏妍,徐凤娇,陈智,等. 杭州市萧山区 HIV/AIDS 患者抗病毒治疗情况及影响因素[J]. 中国皮肤性病学杂志,2020,34(8):903-909.

[2] 谢彩英,韦彩云,胡雁,等. HIV 感染者/AIDS 疼痛病人躯体及心理症状的相关性分析[J]. 护理研究,2020,34(1):146-149.

[3] 喻莉莉,文静,唐建,等. HIV 感染者心理弹性的质性研究[J]. 中华现代护理杂志,2021,27(2):214-218.

[4] 金小雅,王莉,康永,等. 认知-存在团体干预对艾滋病合并耳鼻喉疾病患者心理状态、自我管理的影响[J]. 贵州医药,2020,44(8):1252-1253.

[5] 王辉. 基于行为分阶段式转变模型的健康教育对慢性心力衰竭患者遵医行为及自护能力的影响[J]. 河南医学研究,2020,29(13):2483-2484.

[6] 中华医学会感染病学分会艾滋病丙型肝炎学组,中国疾病预防控制中心. 中国艾滋病诊疗指南(2018 版)[J]. 传染病信息,2018,31(6):481-499,504.

[7] 徐浩,熊华英,陈跃辉,等. 凯斯勒心理疾患量表中文 10 项版与 6 项版在大学生心理调查中的应用[J]. 现代预防医学,2013,40(24):4493-4496.

[8] 岳爱红. 健康自我管理能力和老年慢性病患者自测健康与抑郁

的中介效应[J]. 齐鲁护理杂志,2017,23(9):55-57.

[9] 李佳玲,赵艳霞,顾菁,等. 基于项目反应理论修订生存质量测定量表简表 WHOQOL-BREF[J]. 中山大学学报(医学科学版),2015,36(2):284-293.

[10] 张霞,金湘东,卢洁,等. 河南省部分地区艾滋病患者抗病毒治疗知识知晓状况及影响因素分析[J]. 河南预防医学杂志,2020,31(1):11-15.

[11] 矫洁,代丽丽,陈晓红. 艾滋病快速抗病毒治疗策略的研究进展[J]. 中国艾滋病性病,2020,26(6):660-663.

[12] 李思燕,兰玲鲜,苏春雄,等. 抗逆转录病毒治疗对艾滋病患者认知功能影响研究[J]. 解放军预防医学杂志,2020,38(2):44-46.

[13] 吕春容,赵霞,邬晓丽,等. 老年艾滋病住院患者衰弱与认知功能现状及相关性研究[J]. 皖南医学院学报,2019,38(6):589-592.

[14] 平小娟,黄华,覃卓亨. 基于行为转变理论的护理干预在多重耐药菌感染预防与控制中的应用[J]. 齐鲁护理杂志,2020,26(3):112-114.

[15] 冯万兰,张红丽,沈秀梅. 行为分阶段转变理论护理对肺结核患者自我效能、自护能力及生活质量的影响[J]. 齐鲁护理杂志,2020,26(23):26-30.

[16] 刘辉. 延续性健康教育对提高艾滋病病人抗病毒治疗服药依从性的作用评价[J]. 新疆医学,2020,50(4):392-394.

[17] 徐霞,李雪梅. 艾滋病抗逆转录病毒治疗依从性的影响因素分析及护理对策[J]. 护理实践与研究,2020,17(13):75-77.

[18] 李蕊,崔立新,张晓丹. 艾滋病病人病耻感、自我效能感及自我管理行为的影响因素及相关分析[J]. 全科护理,2020,18(35):5013-5017.

(收稿日期:2021-03-24)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2021.11.045

· 皮肤性病学 ·

## 普外科梅毒初筛阳性患者对梅毒相关知识的知晓状况及影响因素分析

金慧莉<sup>△</sup> 丁莉莉

复旦大学附属华山医院外科病房,上海 200040

**【摘要】** 目的 分析普外科梅毒初筛阳性患者对梅毒相关知识的知晓状况及其影响因素。方法 选取 2019 年 6 月至 2020 年 12 月复旦大学附属华山医院普外科手术前梅毒初筛阳性的 225 例患者作为研究对象。采用自制基本资料问卷调查表收集患者一般资料,包括性别、年龄、婚姻状况、文化程度、性取向、职业、月收入、是否参加过相关宣传活动等,采用自制梅毒传播与防治相关知识问卷调查患者梅毒相关知识知晓情况,根据调查结果分为知晓组( $n=52$ )和不知晓组( $n=173$ ),采用 Logistic 回归分析患者对梅毒相关知识知晓情况的独立相关因素。**结果** 225 例普外科梅毒初筛阳性患者中,梅毒相关知识知晓率为 23.11%,各项知识中,“非传播途径”“母婴阻断”知晓率最低,均低于 50%;多因素 Logistic 回归分析显示,年龄 < 20 岁、初中及以下文化程度、未曾参加过相关宣传活动为影响普外科梅毒初筛阳性患者梅毒知识知晓的独立相关因素( $P < 0.05$ )。**结论** 普外科梅毒初筛阳性患者梅毒相关知识知晓率处于较低水平,知晓情况主要与年龄、文化程度、是否参加过相关宣传活动有关,可予以针对性健康宣教,以减少梅毒传播,控制医源性感染。

<sup>△</sup>【通讯作者】金慧莉,E-mail:jinhuiwq@163.com



【关键词】 普外科;梅毒;初筛阳性;梅毒相关知识;知晓状况;影响因素

【中图分类号】 R759

【文献标识码】 A

**Awareness status of related disease knowledge and influencing factors in patients with positive initial screening for syphilis in department of general surgery** JIN Huili<sup>△</sup>, DING Lili. Department of General Surgery, Huashan Hospital Affiliated to Fudan University, Shanghai 200040, China

**【Abstract】 Objective** To analyze the awareness status of related disease knowledge and influencing factors in patients with positive initial screening for syphilis in department of general surgery. **Methods** 225 patients with positive initial screening for syphilis before surgical procedure in Huashan Hospital Affiliated to Fudan University from June 2019 to December 2020 were selected as the research subjects. A self-made basic data questionnaire was used to collect general data of patients, including gender, age, marital status, education level, sexual orientation, occupation, average monthly income and presence or absence of participation in relevant publicity activities. A self-made syphilis transmission and prevention-related knowledge questionnaire was used to investigate the awareness status of syphilis-related knowledge. According to the survey results, the patients were divided into awareness group and non-awareness group. Logistic regression analysis was used to analyze the independent related factors of related disease knowledge awareness of patients with positive initial screening for syphilis in department of general surgery.

**Results** Among the 225 syphilis positive patients in the initial screening in the general surgery department, the awareness rate of syphilis related knowledge was 23.11%. Among all knowledge, the awareness rate of "non-transmission route" and "mother-to-child blocking" was the lowest, both lower than 50%. Multivariate Logistic regression analysis showed that age < 20 years old, education level of junior middle school or below, and not participating in relevant publicity activities were independent related factors affecting syphilis knowledge of patients with positive initial screening for syphilis in department of general surgery ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** The awareness rate of related disease knowledge is at a low level among patients with positive initial screening for syphilis in department of general surgery, which is mainly related to age, education level and presence or absence of participation in relevant publicity activities. It is necessary to give targeted health education to reduce the spread of syphilis and control the i-atrogenic infection.

**【Key words】** Department of general surgery; Syphilis; Positive initial screening; Syphilis knowledge; Awareness status; Influencing factors

获得性梅毒主要通过性接触传播,也存在少数医源性感染,包括患者感染、医务人员感染<sup>[1]</sup>。在为患者检查、治疗过程中如有不慎,可能造成医务人员感染。外科围术期实施梅毒血清学检测可发现早期感染,应对患者予以治疗并加强防护,以控制医源性感染<sup>[2-3]</sup>。近年来,我国梅毒虽得到一定控制,但传播形势依然严峻<sup>[4]</sup>。掌握梅毒初筛阳性患者对梅毒相关知识的知晓状况并探究其影响因素可为梅毒防治工作提供参考依据。本研究对225例外科手术前梅毒初筛阳性患者进行研究,调查其对梅毒相关知识的知晓情况,并分析其影响因素。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

选取2019年6月至2020年12月复旦大学附属华山医院普外科手术前梅毒初筛阳性的225例患者作为研究对象。其中男94,女131例;年龄范围18~60岁,年龄(35.67±9.62)岁。纳入标准:①年龄≥18岁;②行普外科手术;③梅毒快速血浆反应素环片状实验(RPR)阳性;④自愿参与本研究。排除标准:①有认知障碍或精神障碍;②既往梅毒史或已患梅毒并接受相关治疗。本研究经复旦大学附属华山医院医学伦理委员会批准。

### 1.2 研究方法

采用自制调查问卷进行不记名、面对面调查,现场纠错补

漏,保证回收问卷有效,无缺漏项。

1.2.1 基本信息调查 设计基本信息调查问卷,内容包括性别、年龄、婚姻状况、文化程度、性取向、职业、月收入、是否参加过相关宣传活动。

1.2.2 梅毒相关知识知晓情况调查 采用自制梅毒传播与防治相关知识问卷,调查患者梅毒相关知识知晓情况。问卷包含梅毒基本知识(4个条目)、非传播途径(4个条目)、可能传播途径(4个条目)、正确使用安全套(1个条目)、母婴阻断(4个条目),每个条目选项为“知晓”或“不知晓”。将“知晓”条目≥15条作为患者对梅毒相关知识知晓的标准。

### 1.3 统计学处理

采用SPSS 19.0软件对相关数据进行统计分析。计数资料采用 $\chi^2$ 检验,等级资料采用Z检验,以频数(百分数)[ $n(\%)$ ]表示;多因素分析采用Logistics回归模型; $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 患者梅毒相关知识知晓率及各项知识知晓情况

225例外科梅毒初筛阳性患者中,梅毒相关知识知晓患者52例(23.11%,知晓组),不知晓173例(76.89%,不知晓组)。各项知识中“非传播途径”“母婴阻断”知晓率最低,均低于50%。各项知识知晓情况见表1。

表1 225例患者各项梅毒相关知识知晓情况[n(%)]

条目	知晓	条目	知晓
基本知识		可能传播途径	
看起来健康的人也可能是梅毒感染者	198(88.00)	母婴传播	182(80.89)
梅毒具有传染性	211(93.78)	不安全性行为	217(96.44)
梅毒可预防	207(92.00)	共用注射器	203(90.22)
梅毒可治愈	107(47.56)	输血	212(94.22)
非传播途径		母婴阻断	
同桌用餐	98(43.56)	孕产妇可接受免费检测与咨询	92(40.89)
握手	109(48.44)	知晓有母婴阻断措施	112(49.78)
共用劳动工具	104(46.22)	母婴阻断基本常识	90(40.00)
蚊虫叮咬	102(45.33)	母婴阻断药物是免费的	79(35.11)
正确使用安全套	194(86.22)		

2.2 影响梅毒相关知识知晓率的单因素分析

单因素分析结果显示,不知晓组异性恋、年龄<20岁、初中及以下文化程度、未参加相关宣传活动占比低于知晓组,差异具有统计学意义(P<0.05)。具体结果详见表2。

2.3 影响梅毒相关知识知晓率的多因素Logistics回归分析

多因素Logistic回归分析显示,年龄<20岁、初中及以下文化程度、未参加相关宣传活动为影响外科梅毒初筛阳性患者梅毒相关知识知晓的独立相关因素(P<0.05)。具体结果详见表3。

3 讨论

梅毒是一种慢性系统性疾病,以母婴传播、性传播为主要传播方式<sup>[5]</sup>。自20世纪90年代以来,该疾病在我国感染率呈现增长趋势,且多数患者患病年龄为20~40岁,处于育龄期,因此对个体健康乃至社会稳定影响较大<sup>[6]</sup>。外科日常工作中各个环节若不加谨慎,均可能增加感染风险,因此应对梅毒患者加强管理,避免医源性感染<sup>[7]</sup>。

表2 影响梅毒相关知识知晓率的单因素分析[n(%)]

因素	不知晓组 (n=173)	知晓组 (n=52)	χ <sup>2</sup> 值	P值
年龄(岁)			12.479	<0.001
<20	69(39.88)	7(13.46)		
≥20	104(60.12)	45(86.54)		
性取向			4.729	0.030
异性恋	141(81.50)	35(67.31)		
同性恋	32(18.50)	17(32.69)		
文化程度			10.009	0.002
初中及以下	79(45.66)	11(21.15)		
高中/中专及以上	94(54.34)	41(78.85)		
参加相关宣传活动			17.257	<0.001
是	31(17.92)	24(46.15)		
否	142(82.08)	28(53.85)		

表3 影响梅毒相关知识知晓率的多因素Logistics回归分析

因素	β	SE	Waldχ <sup>2</sup>	OR	P值	95%CI
年龄<20岁	2.032	0.673	9.116	7.629	0.003	2.040~28.534
初中及以下文化程度	1.117	0.511	4.778	3.056	0.029	1.222~8.319
未参加相关宣传活动	2.144	0.695	9.517	8.534	0.002	2.185~33.321

了解患者梅毒相关知识知晓情况,并分析其影响因素,可为防治工作提供参考依据<sup>[8]</sup>。本研究结果显示,225例普外科梅毒初筛阳性患者中,梅毒相关知识知晓率为23.11%,这一结果与既往相关研究基本一致<sup>[9]</sup>,表明患者梅毒相关知识知晓情况较差。对各项知识的知晓情况进行分析发现,“非传播途径”“母婴阻断”知晓率最低,均在50%以下。多数患者对梅毒传播途径存在很大误解,多数对“握手”“同桌用餐”“蚊虫叮咬”“共用劳动工具”为非传播途径并不知晓。这些误解是造成人们在生活中疏远梅毒患者的主要原因,而存在这些误解的患者可能担心在社会中受到歧视和疏远而产生病耻感,不愿告知他人甚至拒绝主动就医,因而丧失获取医疗帮助的机会<sup>[10]</sup>。相关研究表明,在健康教育中,澄清误解的难度远远大于提高知晓率的难度,提示在今后的健康教育工作中,要加强对易造成误解的信息的宣教力度<sup>[11]</sup>。本研究结果还表明,人们对母婴传播阻断知识的知晓率也较低。

控制先天性梅毒是梅毒防控中的重要环节,而对母婴传播阻断相关知识的认知则是有效防控先天性梅毒的关键<sup>[12]</sup>。针对女性梅毒发病率高的现状,更应增加相关知识的宣传力度<sup>[13]</sup>。

本研究针对影响患者梅毒相关知识知晓情况的多因素Logistic回归分析显示,年龄<20岁、初中及以下文化程度、未曾参加相关宣传活动为影响外科梅毒初筛阳性患者梅毒相关知识知晓的独立相关因素。既往研究显示,性病知识知晓率有随着年龄增长而升高的趋势<sup>[14]</sup>,本研究中,年龄<20岁患者对梅毒相关知识知晓情况明显更差,与既往研究结论一致<sup>[15]</sup>。文化程度高的患者更倾向于积极主动地了解相关知识,其获取知识的渠道也相对广泛,如书籍、网络等多种途径,同时理解能力相对较强,更容易透彻、无偏差地掌握新知识<sup>[16]</sup>。而文化程度较低的患者获取梅毒防治知识等途径少,对新知识的接受能力相对也较差<sup>[17]</sup>。是否参加过相关宣传活动也是外科梅毒初筛阳

性患者梅毒相关知识知晓情况的独立影响因素,参加过的患者知晓率显著高于未参加过的患者( $P < 0.05$ )。可能原因是梅毒传播与防治知识宣传活动可提高患者对梅毒相关知识的认知水平<sup>[18]</sup>。临床工作中可结合患者的文化程度及对梅毒相关知识的认识度,开展深入浅出的健康宣教,重点讲解梅毒的传播途径及防治常识,强化性知识教育。

综上所述,外科梅毒初筛阳性患者梅毒相关知识知晓率较低,尤其以非传播途径、母婴阻断相关知识知晓情况最差,总体知晓率主要与年龄、文化程度、是否参加过相关宣传活动有关,提示临床可予以针对性的宣教,以防控梅毒传播,避免外科医源性感染。

### 参 考 文 献

[1] 闫学莉,高明伟,王志强,等. 山西省吕梁地区不同人群梅毒防治知识知晓率调查[J]. 中国药物与临床,2018,18(9):1517-1518.

[2] 孙燕鸣,徐敏,李桂英,等. 北京市男男性行为者梅毒预防知识知晓情况及影响因素分析[J]. 中国艾滋病性病,2020,26(2):81-84.

[3] 刘宗霞. 邢台市性病防治医务人员梅毒知识知晓情况调查[J]. 热带医学杂志,2018,18(12):121-123,127.

[4] 郑铁洪,朱红,帅俊,等. 2015年深圳市城市居民梅毒防治知识知晓情况调查分析[J]. 中国艾滋病性病,2017,23(4):326-329.

[5] Nkamba D, Mwenechanya M, Kilonga AM, et al. Barriers and facilitators to the implementation of antenatal syphilis screening and treatment for the prevention of congenital syphilis in the Democratic Republic of Congo and Zambia: results of qualitative formative research [J]. BMC Health Services Research, 2017, 17(1):556.

[6] 郑铁洪,曾泰生,帅俊,等. 深圳市艾滋病自愿咨询检测人群梅毒知晓情况调查[J]. 中国热带医学,2018,18(8):783-786.

[7] 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]. 中国皮肤性病学杂志,2017,31(6):

636-640,670.

[8] 徐增辉,计国平,洪涛,等. 安徽省孕妇产梅毒防治知识调查分析[J]. 中国艾滋病性病,2018,24(3):279-282.

[9] 朱海霞,李平. 2016—2018年济宁地区暗娼人群艾滋病相关知识及HIV、梅毒和丙肝感染情况分析[J]. 华南预防医学,2019,45,23(4):363-366.

[10] 豆正东,芮蓓,方艳姣,等. 2017年芜湖市暗娼人群艾滋病知识、行为及艾滋病与梅毒感染状况调查[J]. 中国热带医学,2018,18(12):1239-1243.

[11] 卢飞豹,廖清华,易志强,等. 安远县妇科门诊病人性病预防知识行为及感染现状[J]. 中国艾滋病性病,2017,23(4):352-353.

[12] Balón IC, Lopez-Rios J, Dolezal C, et al. Low sexually transmissible infection knowledge, risk perception and concern about infection among men who have sex with men and transgender women at high risk of infection[J]. Sex Health, 2019, 16(6):580-586.

[13] 董文斌,赵金仙,李世福,等. 400例MSM行为特征及HIV、HAV、HCV、HEV、梅毒感染状况的横断面调查[J]. 现代预防医学,2019,46(10):1875-1878,1903.

[14] 刘晓霞,张明辉,叶鲁,等. 对镇江市MSM开展以梅毒筛查和转介为主的综合干预的研究[J]. 中国艾滋病性病,2018,24(3):283-285,301.

[15] 赵鹏鹏,胡锦涛,孙修福,等. 淮安市4类人群梅毒预防知识知晓现状[J]. 职业与健康,2017,33(19):2660-2662.

[16] 多吉旺姆,卢娜,雅西,等. 西藏自治区2015年暗娼等7类艾滋病重点人群HIV、梅毒和HCV横断面调查[J]. 中华流行病学杂志,2017,38(7):921-925.

[17] 焦寒梅,蒋跃辉. 郑州市医疗机构梅毒母婴阻断效果影响因素分析[J]. 中国计划生育学杂志,2019,27(3):374-378.

[18] 陈祥生. 我国梅毒防治面临的挑战和对策[J]. 国际流行病学传染病学杂志,2020,47(4):289-292.

(收稿日期:2021-06-21)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2021.11.046

· 性教育与性健康 ·

## 贵州地区特殊儿童性教育需求现状与性教育干预研究

夏卉芳<sup>△</sup>

贵州师范学院教育科学学院,贵阳 550018

**【摘要】目的** 完善贵州地区特殊儿童性教育内容与方法,建立特殊儿童性教育干预体系。**方法** 对贵州地区2所特殊教育学校特殊儿童一线特殊教育教师、家长进行“特殊儿童存在的性相关问题、性教育知识技能需求、性教育干预中存在的困惑”三方面调查、访谈。数据采用SPSS 19.0软件进行分析,同时根据教育的主旨内涵和联合国《国际性教育技术指导纲要》中对于性教育概念内容的界定来建立特殊儿童性教育干预体系。**结果** 贵州地区2所特殊教育学校特殊儿童存在有性冲动管理困难、暴露身体隐私部位、不

**【基金项目】** 贵州省教育科学规划特殊教育专项课题(2018TJZX006);贵州省教育厅青年科技人才成长项目(黔教合KY[2016]222)

**△【通讯作者】** 夏卉芳, E-mail: xiahuifanggy@163.com

知道自己被性侵等性问题,以及教师与家长有对特殊儿童性教育效果差、不知道怎样开口性教育、专业性知识缺乏等问题。**结论** 贵州地区2所特殊教育学校特殊儿童由于存在身心不足、个人识别理解力差、交流能力弱、抵抗能力不足等身心特殊原因,更应该尽早家校结合应用特殊儿童性教育干预体系对其进行性教育,并且要反复强调重点性知识、隐私与防性侵能力等方面的内容。

【关键词】 特殊儿童;隐私教育;预防性侵;家校共育;性教育干预体系

【中图分类号】 G479

【文献标识码】 A

**The situation of sex education needs and intervention for special children in Guizhou** XIA Huiyang<sup>△</sup>. *School of Education Science, Guizhou Education University, Guiyang 550018, Guizhou, China*

【Abstract】 **Objective** To improve the content and methods of sex education for special children in Guizhou, and establish an intervention system of sex education for special children. **Methods** Establish the intervention system for sex education for special children, through surveys and investigated about sex education with front-line special education teachers and parents of special children of 2 special education schools in Guizhou, including“sex-related problems of special children, the needs of sex education knowledge and skills, and the confusions in sex education interventions”, and at the same time according to the main content of sex education and the United Nations the definitions of the concepts and contents of sex education in the *International Sex Education Technology Guidelines*. Data analysis uses SPSS 19.0 software. **Results** Special children have difficulties in managing sex impulses, exposing private parts of their bodies, and not knowing that they have been sexually assaulted. Teachers and parents have problems such as poor sex education, not knowing how to teach sex knowledge, and lack of professional knowledge for special children of 2 special education schools in Guizhou. **Conclusions** Due to physical and mental insufficiency, poor personal identification and understanding, weak communication skills, insufficient resistance, and other special physical and mental reasons, the special children in two schools should apply special children's sex education intervention system as early as possible by family and school together, and repeatedly stress education key knowledge, privacy, and ability to prevent sexual assault etc.

【Key words】 Special children; Privacy education; Prevent sexual assault; Home-school co-education; Sex education intervention system

特殊儿童的机体异常一般是由生殖系统以外的异常所致,所以绝大多数特殊儿童的性生理发育与正常儿童没有任何差异,特殊儿童和正常儿童一样需要接受性教育<sup>[1-5]</sup>。社会适应方面,特殊儿童由于身心不足、个人识别理解力差、交流能力弱、抵抗能力不足等身心特殊原因,更加容易出现受到他人性侵害或在公共场所自己暴露隐私部位等两性安全方面的社会问题<sup>[6]</sup>。特殊儿童性教育必不可少,而且更应该早期进行、持续反复教育,并且要反复强调重点性知识、如何保护隐私与防性侵等<sup>[7-9]</sup>。

2021年6月1日起施行的《中华人民共和国未成年人保护法》第二十九条和第四十条规定,学校应当帮助身心异常学生建立预防性侵害与性骚扰的工作制度,同时学校应当开展适合其年龄的性教育,提高未成年人防范性侵害、性骚扰的自我保护意识和能力。这就意味着从法律层面上要求学校必须对特殊儿童进行性教育,体现了性教育对特殊儿童身心健康的重要作用<sup>[10]</sup>。

但目前我国对特殊儿童的性教育相对缺乏,更缺乏系统规范的性教育体系。基于此,现对贵州省2所特殊教育学校性教育现状进行调查,为建立特殊儿童性教育干预体系提供依据。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

采用随机抽样方式对贵州地区2所特殊教育学校中重度智障、唐氏综合征、脑瘫、智力发育迟缓及多重障碍等各种病症特殊学生的一线特殊教育教师27名、直系亲属家长31名进行问

卷及访谈调查。

### 1.2 研究方法

1.2.1 调查问卷 从“特殊儿童存在的性相关问题、性教育知识技能需求、性教育干预中存在的困惑”三方面随机调查访谈贵州省2所特殊教育学校一线特殊教育教师与直接照顾特殊儿童的直系亲属家长。

1.2.2 建立特殊儿童性教育干预体系 依据对特殊儿童一线特殊教育教师、家长调查访谈,及对特殊儿童行为的观察,同时根据性教育的主旨和内涵,并以联合国《国际性教育技术指南》中对于性教育概念内容的界定确定特殊儿童性教育知识大纲与教学方法进行干预<sup>[11-12]</sup>。即全面性教育是基于课程探讨性的认知、情感、身体和社会层面意义的教学过程。全面性教育培养相互尊重的社会关系和性关系,帮助儿童和年轻人学会考虑选择如何影响自己和他人的幸福,并终其一生懂得维护自身权益。

### 1.3 统计学处理

采用SPSS 19.0软件对相关数据进行统计分析。计数资料采用 $\chi^2$ 检验,以频数(百分数) $[n(\%)]$ 表示; $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 特殊儿童性知识和性行为现状

调查结果显示,74.074%教师认为特殊儿童性冲动管理困难,41.935%家长认为特殊儿童性冲动管理困难,差异具有统计学意义( $\chi^2 = 6.078, P = 0.014$ );48.148%教师认为特殊儿童异

性拥抱接触过密,74.194%家长认为特殊儿童异性拥抱接触过密,差异具有统计学意义( $\chi^2 = 4.158, P = 0.041$ )。具体结果详见表1。

表1 特殊儿童性知识和性行为现状 [n(%)]

性相关问题	教师	家长	$\chi^2$ 值	P值
1. 公共场所自慰	12(44.444)	12(38.710)	0.196	0.658
2. 性冲动管理困难	20(74.074)	13(41.935)	6.078	0.014
3. 不清楚自己的性别	12(44.444)	14(45.161)	0.003	0.956
4. 异性拥抱接触过密	13(48.148)	23(74.194)	4.158	0.041
5. 暴露身体隐私部位	15(55.556)	21(67.742)	0.910	0.340
6. 不知道自己被性侵	16(59.259)	22(70.968)	0.876	0.349

### 2.2 特殊儿童性教育知识技能需求

调查结果显示,性教育知识技能需求排列第1位的是性别差异,92.593%教师和77.419%家长认为特殊儿童需要了解性别差异知识。性教育知识技能需求教师与家长差异最大的2项是:14.815%教师和70.968%家长认为特殊儿童需要了解隐私常识,差异具有统计学意义( $\chi^2 = 18.398, P = 0.000$ );96.296%教师和41.935%家长认为特殊儿童需要了解防止性侵害,差异具有统计学意义( $\chi^2 = 19.360, P = 0.000$ )。具体结果详见表2。

### 2.3 特殊儿童性教育干预中存在的困惑

调查结果显示,性教育干预中存在的困惑占比最高的前2项是:96.296%教师和96.774%家长困惑性教育方法,92.593%

表2 特殊儿童性教育知识技能需求 [n(%)]

性教育知识技能需求	教师	家长	$\chi^2$ 值	P值
7. 性别差异	25(92.593)	24(77.419)	2.534	0.111
8. 从哪里来	3(11.111)	14(45.161)	8.075	0.004
9. 隐私常识	4(14.815)	22(70.968)	18.398	0.000
10. 防止性侵害	26(96.296)	13(41.935)	19.360	0.000
11. 青春期健康教育	22(81.481)	17(54.839)	4.650	0.031
12. 异性正常交往常识	11(40.741)	11(35.484)	0.169	0.681

教师和93.548%家长困惑专业性教育知识缺乏。具体结果详见表3。

表3 特殊儿童性教育干预中存在的困惑 [n(%)]

性教育干预困惑	教师	家长	$\chi^2$ 值	P值
13. 特殊儿童性教育效果差	23(85.185)	28(90.323)	0.359	0.549
14. 不知道怎样开口性教育	21(77.778)	17(54.839)	3.361	0.067
15. 专业性知识缺乏	25(92.593)	29(93.548)	0.021	0.886
16. 不知道性教育方法	26(96.296)	30(96.774)	0.010	0.921

### 2.4 建立特殊儿童性教育干预体系

依据表1~表3问卷及访谈调查结果及本课题组前期研究综合分析研判,建立特殊儿童性教育干预课程体系。具体情况详见表4<sup>[11-13]</sup>。

表4 特殊儿童性教育课程体系

主题	具体内容	教学方法
生命的诞生	卵子、精子、受精卵、着床、各孕期、分娩、现代生殖技术等	绘本教学、动画教学、演示教学等
性别教育	男女外形差异、男女内外生殖器形态	图片教学、动画教学、演示教学等
隐私教育	男女哪些部位是隐私、男女哪些行为要隐私、哪些是公共场所、哪些是隐私场所等	情景模拟教学、行为导向教学、涂画教学等
防性侵教育	哪些是性骚扰行为、哪些场所不安全、隐私部位、怎样保护自己、艾滋病防治常识、性侵害高发人群特点等	角色扮演游戏、案例教学、情景模拟教学、行为导向教学
青春期性教育	青春期人体结构功能生理发育变化等性知识,例如月经、遗精	图片教学、动画教学、演示教学、对比教学等
性冲动与自慰的处理	性冲动的识别与原因、性冲动的处理、自慰的利与弊、科学自慰等	案例教学、情景模拟教学、行为导向教学
正确处理男女生关系	男女异性之间的话语、视觉、行为、场所触碰危险警报;男女安全交往常识等	案例教学、情景模拟教学、行为导向教学
与性相关的法律	《中华人民共和国刑法》《民法典》《中华人民共和国未成年人保护法》中涉及性骚扰、强奸的处罚条例	案例教学、情景模拟教学、视频教学

## 3 讨论

由于特殊儿童的身心与正常儿童的差异,导致特殊儿童的性行为表达方式与正常儿童有一定不同<sup>[14]</sup>。例如表1中“特殊儿童性知识和性行为现状”问卷及访谈调查结果显示,特殊儿童有在公共场所自慰、暴露身体隐私部位和性冲动管理困难等特殊行为,如果这些行为不及时纠正,不但对特殊儿童身心造成伤害,还会降低特殊儿童社会适应能力,甚至威胁社会公共安全。针对有这些行为的特殊儿童,教师和家长均要应用科学管理方法反复强调什么是隐私、人体隐私解剖部位及性冲动(尤其是对在公共场所性冲动管理困难的特殊儿童)。

性教育的知识包括性别认识、性别认同、性心理、预防性侵犯、青春期知识教育及艾滋病防治知识等,对特殊儿童的性教育从幼龄期就要开始,而且在特殊教育学校整个就读期间都应该持续进行特殊儿童性教育干预。例如表2中“特殊儿童性教育知识技能需求”问卷及访谈调查显示,“从哪里来、隐私常识、和异性正常交往常识”三大必须而且对特殊儿童性行为问题指导很重要的性教育知识仅有不到50%的特殊儿童教师认为需要进行。在调查访谈中,极少教师认识到要教育特殊儿童了解识别常见的性骚扰行为,而对特殊儿童的防性侵教育的重点和关键点是如何识别常见的性骚扰行为。

如表3中显示,无论是特殊儿童教师还是特殊儿童家长,对这些特殊儿童怎么进行性教育、教哪些内容以及怎样开口等都是难题,难题排第1位的是不知道性教育方法,排第2位的是专业性知识缺乏。

综上所述,每个特殊儿童的情况差异很大,特殊儿童性教育要有针对性,必须教师-家长共同针对特殊儿童个体的性相关问题、智力水平、身心发育、生活环境等开展个案性教育,明确阶段性目标,循序渐进教育指导<sup>[15-16]</sup>。特殊儿童性教育是一个长期工程,需要教师和家长使用多种教育方法、反复强调及进行行为指导等。尤其是自闭症和重度智力障碍特殊儿童的性教育,教师和家长可以先采取“性行为问题纠正指导+少量必需性知识教育”,也就是遵循简单、实用原则。总之,正确的性教育可以提升特殊儿童更好地融入社会的能力、独立生活能力、安全文明社交能力和工作适应能力。

### 参 考 文 献

[1] 陈宛妮. 学前性教育目标与内容的研究[J]. 成才之路, 2019, (4):73.

[2] 郭雪如,程东亚,李玉,等. 近年来中国学前儿童性教育研究状况评析[J]. 陕西学前师范学院学报, 2019, 35(1):75-78.

[3] 中华人民共和国教育部. 中小学健康教育指导纲要[M]. 北京:人民教育出版社, 2009.

[4] 卞蓉,唐小红. 特殊儿童家长性教育实施情况、需求调查及其启示[J]. 中国性科学, 2018, 27(7):157-160.

[5] 李雨朦,刘文利. 中国学校性教育政策发展变迁的特点[J]. 中国

学校卫生, 2020, 41(10):1459-1462, 1467.

[6] 中国青年网. 妇联残联齐发声强烈谴责广东茂名一智障女童被性侵犯致一年怀孕两次[EB/OL]. (2019-11-18) [2021-02-06]. [http://news.youth.cn/fzlm/201911/t20191118\\_12121811.htm](http://news.youth.cn/fzlm/201911/t20191118_12121811.htm).

[7] 张庭浩,余小鸣,石琰琴. 我国义务教育阶段课程中性教育内容框架分析[J]. 中国学校卫生, 2017, 38(8):1127-1130.

[8] 孙军玲,季成叶,何忠虎,等. 北京市智力落后学生青春期发育及家庭性教育情况[J]. 中国学校卫生, 2007, 28(3):214-215.

[9] 时毓媛. 智障孩子性保护和性教育问题分析[J]. 中小企业管理与科技, 2015, 35:136.

[10] 全国人民代表大会. 中华人民共和国未成年人保护法(2020修正)[Z]. 北京:全国人民代表大会, 2020.

[11] 联合国教科文组织. 国际性教育技术指导纲要[Z]. 巴黎:联合国教科文组织, 2018.

[12] 夏卉芳. 不同层次学生性健康教育课程的主要内容与教学方法研究[J]. 中国性科学, 2019, 28(12):151-154.

[13] 贵阳市教育局. 乌当区举办特殊儿童性教育培训活动[EB/OL]. (2020-12-18) [2021-02-06]. [http://yj. guiyang.gov.cn/jyjydt/jyjxdt/jyjwdq/202012/t20201218\\_65639056.html](http://yj. guiyang.gov.cn/jyjydt/jyjxdt/jyjwdq/202012/t20201218_65639056.html).

[14] 王苗苗,努尔比耶. 新疆地区特殊教育学校性教育现状分析及对策研究[J]. 中国性科学, 2019, 28(9):146-149.

[15] 蒋宇,李欢. 性教育主题教学对改善培智学校低年级学生自我保护行为的行动研究[J]. 绥化学院学报, 2019, 39(4):54-59.

[16] 刘爽,刘敬云,王丽红,等. 特殊儿童性教育课程干预及效果评估[J]. 中国学校卫生, 2019, 40(11):1720-1724.

(收稿日期:2021-08-29)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2021.11.047

· 性教育与性健康 ·

## 某高校女大学生性观念和性知识水平现状分析

李红飞<sup>1,2△</sup> 方水婷<sup>1</sup>

1 广州新华学院公共治理学院,广州 510520

2 华东理工大学社会与公共管理学院,上海 200237

**【摘要】 目的** 了解某高校女大学生性观念和性知识水平现状,为开展更为有效的大学生性教育提供依据。**方法** 采用方便抽样方法对423名女大学生进行有关性观念、性现象观的自编问卷线上匿名调查。**结果** 女大学生性观念总体自我评价与其年级、户籍所在地以及专业类型比较,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。不同户籍、不同年级、不同专业女大学生对待“约炮”行为、婚前性行为、婚外性行为方面比较,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。相对于低年级女大学生,高年级女大学生的性知识水平反而降低( $P < 0.05$ )。**结论** 不同户籍、不同年级、不同专业女大学生性观念差异明显。学校应加强相关性教育课程建设和干预,促使女大学生树立科学、健康的性观念,减少危险性行为的发生。

**【关键词】** 女大学生;性观念;性知识

**【中图分类号】** G479

**【文献标识码】** A

**【基金项目】** 广东省普通高校青年创新人才类项目(2020WQNCX107);中山大学新华学院教学质量与教学改革工程项目(2020J019)

**△【通讯作者】** 李红飞, E-mail: hongfeilee@foxmail.com

**A survey on sexual concept and sexual knowledge of female college students** LI Hongfei<sup>1,2Δ</sup>, FANG Shuiting<sup>1</sup>.  
1. School of Public Administration, Guangzhou Xinhua University, Guangzhou 510520, Guangdong, China; 2. School of Social and Public Administration, East China University of Science and Technology, Shanghai 200237, China

**【Abstract】 Objective** To understand the situation of sexual concept and knowledge of female college students, and provide a basis for more effective sexual education among college students. **Methods** The convenience sampling method was used to conduct an online anonymous self-made questionnaire survey among 423 female college students. **Results** There were statistically significant differences in the overall self-evaluation of female college students' sexuality concept, grade, domicile location and major type ( $P < 0.05$ ). There were statistically significant differences between female college students with different household registration, different grades and different majors in their attitude to sexual solicitation, homosexuality and extramarital sex ( $P < 0.05$ ). The sexual knowledge level of female college students decrease with the growth of grades ( $P < 0.05$ ). **Conclusions** The significant differences of sexual attitudes and sexual knowledge are found among female college students with different majors, household register and grades. To improve female college students' healthy sexual concepts and reduce the occurrence of dangerous sexual behaviors, colleges should strengthen the construction and intervention of sex education courses.

**【Key words】** Female college students; Sexual concepts; Sexual knowledge

近年来,青少年因存在性知识缺乏、性态度偏差等情况导致轻易发生危险性行为的情况时有发生,造成意外怀孕、流产、性疾病传播等一系列不良后果,女生受其影响尤为严重<sup>[1-4]</sup>。2019年—2020年全国大学生性与生殖健康调查报告中指出,到大学本科毕业时,有超过一半的学生(53.0%)已经发生过插入式性行为。其中,15.6%大学生首次性行为没有采取避孕措施,5%左右的大学生曾经历过意外怀孕,而在意外怀孕大学生中94%选择人工流产的处理方式<sup>[5]</sup>。不安全人工流产会给女性带来严重的健康风险,包括并发症和继发不孕<sup>[6]</sup>。本研究旨在调查当代女大学生性观念和性知识水平现状,为开展更为有效的大学生性教育提供依据。

## 1 对象与方法

### 1.1 研究对象

采用方便抽样方法,对广东省某独立院校女大学生开展线上问卷调查,共发放并回收500份问卷,其中有效问卷为423份,问卷有效率为84.60%。其中,大一71名(16.79%),大二103名(24.35%),大三119名(28.13%),大四130名(30.73%);年龄(21.30 ± 1.55)岁;农村户籍209名(49.41%),城镇户籍214名(50.59%);文科类253名(59.81%),理科类164名(38.77%),艺术类6名(1.42%)。

### 1.2 研究方法

1.2.1 工具 问卷包括一般人口学、性观念和性知识相关内容。此次问卷根据研究问题和目的,在参阅国内外大学生性观念与性教育相关文献资料的基础上进行编制<sup>[7-9]</sup>。问卷各维度的Cronbach'α系数在0.802~0.873,信度良好。

1.2.2 调查方法 采用问卷星软件设计生成问卷二维码,在说明调查者自身身份、研究内容和目的后,遵循知情自愿的原则,发送网络问卷链接进行匿名形式填写。

### 1.3 统计学处理

采用SPSS 26.0软件对相关数据进行统计分析。计数资料单因素分析采用 $\chi^2$ 检验,以频数(百分数)[ $n(\%)$ ]表示;女大学生性观念及性知识的影响因素采用多因素线性回归分析;

$P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 性观念的自我评价比较

交叉分析结果显示,女大学生性观念总体自我评价与其年级、户籍所在地及专业类型比较,差异具有统计学意义( $P < 0.001$ )。相对于低年级,高年级女大学生性观念更为开放;相比于城镇户籍女大学生,农村户籍性观念较为传统;文科专业学生性观念相比于理科专业开放。具体结果详见表1。

表1 不同人口统计学特征的女大学生性观念总体自我评价比较 [ $n(\%)$ ]

项目	传统/一般 ( $n=288$ )	开放 ( $n=135$ )	$\chi^2$ 值	P 值
年级			17.14	<0.001
低年级	138(79.31)	36(20.69)		
高年级	150(60.24)	99(39.76)		
户籍			46.55	<0.001
农村	175(83.73)	34(16.27)		
城镇	113(50.28)	101(47.20)		
专业类型			18.60	<0.001
文科	152(60.08)	101(39.92)		
理科	131(79.88)	33(20.12)		
艺术	5(83.33)	1(16.67)		

注:低年级包括大一和大二,高年级包括大三和大四

### 2.2 女大学生性观念的总体特征比较

2.2.1 女大学生性观念的户籍差异比较 调查结果显示,不同户籍女大学生调查的所有项目比较,差异均具有统计学意义( $P < 0.001$ )。城镇户籍女大学生对“约炮”行为及婚前性行为的接受度高,而农村户籍女大学生对待同性恋者态度和婚外性行为更为传统和保守。具体结果详见表2。

2.2.2 女大学生性观念的年级差异比较 调查结果显示,高低

年级女大学生除在对待同性恋态度外,其他各项比较,差异均具有统计学意义( $P < 0.05$ )。随着年级的增长,高年级女大学生更能接受“约炮”行为、婚外性行为 and 婚前性行为。具体结果详见表3。

表2 女大学生性观念的户籍差异比较[n(%)]

项目	户籍		$\chi^2$ 值	P 值
	农村 (n = 209)	城镇 (n = 214)		
如何评价“约炮”行为			35.24	<0.001
理解,正常的生理需求	17(8.13)	37(17.29)		
中立	32(15.31)	104(48.60)		
不理解,这是滥交	160(76.56)	73(34.11)		
对同性恋的态度			19.77	<0.001
接受	52(24.88)	85(39.72)		
不接受	47(22.49)	19(8.88)		
无所谓	110(52.63)	110(51.40)		
如何评价婚外性行为			28.85	<0.001
背叛,绝不原谅	194(92.82)	162(75.70)		
可以原谅	3(1.44)	32(14.95)		
是社会发展的正常现象	12(5.74)	20(9.35)		
对婚前性行为的态度			19.62	<0.001
双方愿意即可	89(42.58)	137(64.02)		
中立	119(56.94)	76(35.51)		
道德谴责或法律制裁	1(0.48)	1(0.47)		

表3 女大学生性观念的年级差异比较[n(%)]

项目	年级		$\chi^2$ 值	P 值
	低年级 (n = 174)	高年级 (n = 249)		
如何评价“约炮”行为			12.79	<0.01
理解,正常的生理需求	22(12.64)	32(12.85)		
中立	28(16.09)	77(30.92)		
不理解,这是滥交	124(71.26)	140(56.22)		
对同性恋者的态度			0.84	>0.05
接受	54(31.03)	83(33.33)		
不接受	25(14.37)	41(16.47)		
无所谓	95(54.60)	125(50.20)		
如何评价婚外性行为			13.91	<0.01
背叛,绝不原谅	156(89.65)	200(80.32)		
可以原谅	4(2.30)	31(12.45)		
是社会发展的正常现象	14(8.05)	18(7.23)		
对婚前性行为的态度			7.65	<0.05
双方愿意即可	79(45.41)	147(59.04)		
中立	94(54.02)	101(40.56)		
道德谴责或法律制裁	1(0.57)	1(0.40)		

2.2.3 女大学生性观念的专业差异比较 调查结果显示,不同专业女大学生在“约炮”行为、同性恋态度、婚外性行为方面比较,差异均具有统计学意义( $P < 0.05$ )。文科女生在“约炮”行为、同性恋态度、婚外性行为以及婚前性行为等方面的接受程度均高于理科类女生。具体结果详见表4。

表4 女大学生性观念的专业差异比较[n(%)]

项目	专业			$\chi^2$ 值	P 值
	文科类(n = 253)	理工科类(n = 164)	艺术类(n = 6)		
如何评价“约炮”行为				24.49	<0.001
理解,正常的生理需求	35(13.83)	18(10.98)	1(16.67)		
中立	82(32.41)	21(12.80)	2(33.33)		
不理解,这是滥交	136(53.75)	125(76.22)	3(50.00)		
对同性恋者的态度				11.00	<0.05
接受	89(35.18)	46(28.05)	2(33.33)		
不接受	31(12.25)	32(19.51)	3(50.00)		
无所谓	133(52.57)	86(52.44)	1(16.67)		
如何评价婚外性行为				15.96	<0.01
背叛,绝不原谅	199(78.66)	152(92.68)	5(83.33)		
可以原谅	29(11.46)	5(3.05)	1(16.67)		
是社会发展的正常现象	25(9.88)	7(4.27)	0(0.00)		
对婚前性行为的态度				14.19	<0.01
双方愿意即可	154(60.87)	69(42.07)	3(50.00)		
中立	98(38.74)	94(57.32)	3(50.00)		
道德谴责或法律制裁	1(0.40)	1(0.61)	0(0.00)		



### 2.3 女大学生性知识水平比较

以女大学生的性知识得分为因变量,一般人口学因素(年级、户籍、专业)为自变量进行多因素 Logistic 回归分析。性知识得分通过询问调查对象“您认为安全避孕的方式”问题,选项

“安全期避孕、阴道冲洗、体外排精”为错误选项,每一选项均赋值为0,“口服避孕药、使用避孕套”为正确选项,赋值为1。结果显示,相对于低年级组,高年级组性知识水平反而更低,差异具有统计学意义( $P < 0.05$ )。具体结果详见表5。

表5 女大学生性知识水平影响因素的多因素 Logistic 回归分析

解释变量	回答正确学生[n(%)]	OR	95% CI	P 值
年级参照(低年级组)	157(90.23)			
高年级组	210(84.34)	0.472	0.236~0.941	0.033
户籍参照(农村)	177(84.69)			
城镇	190(88.79)	1.747	0.950~3.213	0.073
专业参照(文科)	219(86.56)			
理工科	143(87.20)	1.012	0.469~1.773	0.786
艺术类	5(83.33)	0.729	0.081~6.583	0.778

注: $R^2 = 0.016$ ,  $\Delta R^2 = 0.030$

## 3 讨论

### 3.1 户籍、年级、专业影响女大学生的性观念

户籍、年级和专业对女大学生性观念存在影响。与城镇户籍的女大学生相比,农村户籍女大学生性观念更为保守,对婚前性行为、“约炮”行为、婚外性行为等行为的接受程度更低,可能原因是农村户籍女生接受传统父权社会的贞操教育较多<sup>[10]</sup>。而女大学生性观念随着年级的增长呈开放趋势,因为高年级女大学生适应大学生活后,通过互联网或同学间交流性内容的频率增加,性观念趋于开放和包容。此外,相对于文科类女大学生,理科类女生的性观念更为开放。原因可能是理科类女生处于男生较多的理科专业氛围中,谈及性内容话题比较多,因而对婚前性行为、“约炮”等行为接受程度更高。因此进行性教育时应充分考虑不同户籍、年级、专业的差异性,针对性设置性教育课程。

### 3.2 女大学生性观念持开放包容趋势

调查结果表明,79.9%女大学生认为只要是基于爱情、两情相悦,或是以结婚为目的即可发生婚前性行为。此调查结果高于2017年林家乐等<sup>[11]</sup>对某地女大学生婚前性行为的态度(34.85%)以及2015年王成岗等<sup>[12]</sup>对济南市3所高校女大学生赞成婚前性行为发生率的调查结果(23.5%)。女大学生对婚前性行为的接受程度日渐提高,对社会新兴性行为现象越发接纳。学校应加强和重视性健康知识的教育和宣传,引导学生树立积极、健康的性观念和性道德观<sup>[13-14]</sup>。

### 3.3 学校应发挥性教育的主体作用

总的来说,女大学生对性教育需求大<sup>[15]</sup>。学校是性教育传播与普及的主要渠道与阵地,是实现全球可持续发展的需要<sup>[16-17]</sup>。在现实生活中,由于学生的考学压力以及性教育师资力量匮乏,性教育课程在学校教育体系中往往会被迫“让道”<sup>[18]</sup>。调查结果显示,88.18%女大学生表示不定期的性教育讲座是学校开展性教育的主要形式,有10.17%女大学生声称在校期间没有接受过任何形式的性知识教育。学校应自觉承担起性教育的重任,探索有效可行的性教育形式。如充分利用现代教育手段,建设网络资源教育平台,加强性知识的传播和宣传,提高女大学生自我保护的意识。

本研究为横断面研究,部分调查内容涉及女生个人隐私,

不排除出现隐藏报告的现象。总体上,随着经济社会的发展,女大学生的性观念越发开放,对社会新兴的性行为现象越发包容。因此需要提升女大学生性知识水平,引导女大学生树立健康的性观念。

## 参 考 文 献

- [1] Li C, Cheng Z, Wu T, et al. The relationships of school-based sexuality education, sexual knowledge and sexual behaviors: a study of 18,000 Chinese college students [J]. *Reprod Health*, 2017, 14(1): 103.
- [2] Yu B, Chen J, Jin Y, et al. The knowledge and skills related to sexual abuse prevention among Chinese children with hearing loss in Beijing [J]. *Disabil Health J*, 2017, 10(9): 344-349.
- [3] 马子坤,高梦炜,刘婷婕,等. 以性为特色的大学生婚恋观现状及影响因素调查[J]. *健康研究*, 2019, 39(4): 378-380, 388.
- [4] 吴晓雪,孙建乐. 温州市大学生性教育、性观念及性行为状况调查[J]. *医学与社会*, 2018, 31(7): 52-54.
- [5] 中国计划生育协会,中国计生协中国青年网络,清华大学公共健康研究中心. 2019-2020年全国大学生性与生殖健康调查报告[EB/OL]. (2020-05-05) [2021-02-02]. <https://www.163.com/dy/article/FC1DJV4T0514CJV0.html>.
- [6] 陈青霞,赵波凌,何少颖. 边缘女青少年不安全性行为与父母教养方式的关系研究——以福州市某青少年特训营为例[J]. *妇女研究论丛*, 2010(3): 40-44.
- [7] 赵文君. 当代大学生性心理健康教育现实困境与改进策略[D]. 哈尔滨:黑龙江大学, 2018.
- [8] 郗瑜. “90后”女大学生性观念教育研究[D]. 西安:长安大学, 2015.
- [9] 赵天睿. “90后”女大学生性观念调查及性教育对策研究[D]. 长春:长春师范大学, 2013.
- [10] 杨秀芬. 从贞操文化谈性侵害和性教育[J]. *中国性科学*, 2018, 27(6): 143-146.
- [11] 林家乐,罗晨玲. 女大学生性行为现状调查[J]. *重庆医学*, 2019, 48(15): 2625-2629.
- [12] 王成岗,王婷婷,李广钊,等. 济南市女大学生性观念、性行为及性知识调查[J]. *中国性科学*, 2016, 25(4): 148-151.
- [13] 张成选,陈船,张玉媛,等. 海南中职女生性相关行为现状及影响因素分析[J]. *中国学校卫生*, 2020, 41(7): 1074-1077.

[14] 陈华显,王琬萍,林国桢,等.中国大学生性观念、性行为 and 性知识研究进展[J].湖北民族学院学报(医学版),2013,30(1):65-69.

[15] 黄梅香,肖瑶,王舒梵.互联网背景下广州市6所高校大学生性观念和性行为现状调查[J].中国性科学,2020,29(10):157-160.

[16] 刘文利.学校开展全面性教育是实现儿童健康、福祉与尊严的必

由之路[J].人民教育,2021(5):47-50.

[17] 肖瑶,萧志昊,丁月明.粤港澳大湾区高校大学生性观念与性行为及影响因素调查[J].职业与健康,2020,36(9):1259-1262.

[18] 杨云娟,王永兴,刘宏,等.云南省大学生非婚性行为及多性伴性行为现状[J].中国学校卫生,2016,37(10):1464-1466.

(收稿日期:2021-02-02)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2021.11.048

· 性人文社会科学 ·

## 男性生育力保存的现状和伦理思考

许灵波<sup>1</sup> 刘海飞<sup>1</sup> 沈豪飞<sup>2</sup> 常晓英<sup>1</sup> 张学红<sup>3△</sup> 张爱萍<sup>3△</sup>

1 兰州大学第一临床医学院妇产科学专业 2020 级硕士研究生,兰州 730000

2 兰州大学第一临床医学院妇产科学专业 2019 级博士研究生,兰州 730000

3 兰州大学第一医院生殖医学中心,兰州 730000

**【摘要】** 由于全世界不育症的高发,以往被忽略的男性生育力保存问题近年来也成为了生殖医学和男科学关注的热点。男性生育力的保存可以为一些人群提供生育保障,比如疾病影响、职业暴露和推迟生育的人群。人类精子库超低温冷冻保存精子是目前男性生育力保存的主要途径,而在其具体应用过程中面临着来自伦理、道德等方面的挑战。本文对目前国内外男性生育力保存的现状、方法、适应人群以及应用过程中涉及到的相关伦理问题加以思考,以期对男性生育力保存的进一步研究和更好发挥社会学效应提供新思路。

**【关键词】** 男性;生育力;精子库;肿瘤;伦理

**【中图分类号】** G479

**【文献标识码】** A

**The situation and ethical thinking of male fertility preservation** XU Lingbo<sup>1</sup>, LIU Haifei<sup>1</sup>, SHEN Haofei<sup>2</sup>, CHANG Xiaoying<sup>1</sup>, ZHANG Xuehong<sup>3△</sup>, ZHANG Aiping<sup>3△</sup>. 1. 2020 Master Candidate in Obstetrics and Gynecology, the First Clinical Medical College of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu, China; 2. 2019 Doctoral Student Majoring in Obstetrics and Gynecology, the First Clinical Medical College of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu, China; 3. Reproductive medicine center, the First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000, Gansu, China

**【Abstract】** Due to the high incidence of infertility in the world, male fertility preservation, which was previously neglected, has become a hot topic in reproductive medicine and andrology in recent years. Preservation of male fertility can provide fertility protection for populations affected by disease, occupational exposure and delayed child-bearing. Cryopreservation of sperm in human sperm banks is the main way to preserve male fertility at present, but its application is faced with challenges from ethical and moral aspects. This article discussed the current status of male fertility preservation at home and abroad, methods, intended population and related ethical issues, in order to provide new ideas for the further study of male fertility preservation and produce better sociological effects.

**【Key words】** Male; Fertility; Sperm bank; Tumor; Ethics

据世界卫生组织 2010 年发布的第 5 版《人类精液检查与处理实验室手册》报道,男性精子质量的下降已经影响到了世界上 7% 的育龄期男性。2015 年我国也针对育龄期人群做了一项社会调查,结果显示,我国不孕不育人口已超过 5 000 万,其中男性因素约占 1/2<sup>[1]</sup>。在这种情况下,适时保存男性生育力显得尤为重要。男性生育力保存是指通过冻存男性精子或睾丸

组织以预防未来生育风险,并借助人辅助生殖技术(assisted reproductive technology, ART)助孕达到生育目的的技术和方法<sup>[2]</sup>。同时,男性生育力保存仅需通过手淫取精不会对身体造成伤害。因此,对于有合理需求的男性在生殖中心或人类精子库进行生育力保存有着巨大社会意义。

### 1 国内外男性生育力保存的现状

自美国临床肿瘤学会(ASCO)2006 年发布《肿瘤患者生育力保存指南》以来,世界上的很多国家陆续发布与本国国情相适应的指南和建议<sup>[3]</sup>,但在具体落实的过程中存在较大差异。据 Chen W 等<sup>[4]</sup>统计,2015 年中国约有 429.2 万例新发肿瘤病例,其中男性患约占所有病例的 58.2%,而据中信湘雅生殖中

**【基金项目】** 甘肃省自然科学基金(20JR10A675)

**△【通讯作者】** 张学红, E-mail: zhangxueh@lzu.edu.cn; 张爱萍, E-mail: 1481708533@qq.com

心的统计,同年选择生育力保存的男性肿瘤患者仅268例,不足0.01%。相反,美国、瑞典、德国、加拿大、日本等发达国家对生育力保存的重要性十分肯定,Shnorhavorian M等<sup>[5]</sup>对美国7个州和2个肿瘤机构40岁以下的肿瘤患者生育力保存情况进行调查,结果显示,有70%以上的患者有被告知肿瘤治疗对生育力有负面影响,有30%的男性患者进行了生育力的保存,由此可见,国外对男性肿瘤患者生育力保存高度重视。

而关于非肿瘤人群生育力保存以及自精保存的文献,在国内外均鲜有报道,如暴露于高温的厨师、久坐的司机、部队官兵和夫妻长期分居两地者等,此类人群面临着迫切的生育力保存需求。因此,加强生殖领域和男科学医生对生育力保存的宣教和应用,将人类生育问题的关口前移,是我国目前亟需解决的问题。

## 2 男性生育力保存的方法

精子的保存是将其冷冻于低温环境,使细胞代谢缓慢甚至处于休眠状态,从而达到长久保存的目的。目前男性生育力保存的主要方法包括外周精子、睾丸和附睾穿刺获得的微量精子以及睾丸组织超低温冷冻保存。截至今年,我国已有27家国家卫生健康委员会批准的人类精子库有资质进行精子的冷冻,可以为有需要的患者提供生育力保存服务。

外周精子的保存适用于绝大多数标准化患者,一般禁欲2~7d手淫取精即可。对于梗阻性无精子症和勃起功能障碍等患者而言,睾丸及附睾穿刺取精是一种有效的取精方式<sup>[6]</sup>,可通过睾丸穿刺抽吸或睾丸活检过程中获得的微量精子进行冻存,而后再通过ART进行助孕。

男性生育力保存方法中最具挑战的仍然是青春期前的男性。对于青春期前男性必要情况下需要进行生育力保存时,睾丸组织及精原干细胞可能是唯一的保存途径。性成熟前的睾丸组织中有少量精原干细胞,可通过睾丸组织自体移植手术,使精原干细胞再次进入细精管,从而启动精子形成<sup>[7]</sup>。尽管睾丸组织冻存在青春期前男孩的生育力保存中仍认为是实验性的,但鉴于在动物模型中取得了突破性的结果,目前很多的生殖中心及精子库都在探索人睾丸组织及精原干细胞冻存的保护方法,希望能为更多青春期前需要进行生育力保存的患者提供服务<sup>[8]</sup>。

## 3 男性生育力保存的适应人群

### 3.1 肿瘤患者

随着医学诊断技术的进步,肿瘤患者的检出率逐年增加,医患双方在面对疾病时往往仅着眼于治疗疾病本身,忽略放疗对生殖系统的危害及后期的生育需求,如霍奇金淋巴瘤(HL)是对生殖系统危害较大的肿瘤之一,其持续的低热对精液量、精液浓度和精子活力等参数的影响非常显著,常导致少精或无精现象,而环磷酰胺等化疗药对精子及生精组织产生损伤已被证实<sup>[2,9]</sup>。但同时,此类肿瘤患者的预后非常好,Traila A等<sup>[10]</sup>研究表明,80%~90%的HL患者经联合化疗可治愈,约50%的复发性或难治性患者可获得完全临床缓解并长期生存。据报道,全球每年约有100万青少年新发癌症病例,多种治疗模式和联合化疗明显提高其生存率,近80%的患者可获得长期治愈<sup>[11]</sup>。但是,这种治疗带来的生殖道、睾丸等的损害对患者成年后的生育影响巨大<sup>[12]</sup>。生育力问题关乎国家人口大计,在肿瘤治疗前对男性生育力及时保存是家庭、社会和医务工作者共同的责任。

### 3.2 职业暴露人群

温度对精子的影响一直是男科学研究的重要内容。睾丸低于体温2~3℃的温度是产生精子及维持活性的必要条

件<sup>[13]</sup>。高温直接导致精子的代谢异常和DNA、线粒体等受损;间接导致代谢紊乱和精子的形态及运动异常<sup>[14]</sup>。孙文涛等<sup>[14]</sup>研究证实了厨师职业的正常精子形态、精子密度和精子活力显著低于正常对照组。

一项关于司机职业对男性精子DNA完整性影响的报告指出,司机组的精子碎片指数和正常对照组比较,其结果明显升高,且随着驾龄的增长成正相关<sup>[15]</sup>。产生这种影响的主要原因是司机长时间取坐位,造成下肢和局部的血液回流不畅而导致静脉回流不畅、局部温度升高,使精子DNA损伤。

矿区工作人员日常接触的重金属会对人体多系统造成损害,其中对生殖系统的损伤也随着全球男性生育力下降而逐渐被人们所认知。铅(Pb)是最早证明对生殖系统有害的物质之一,铅对男性的生殖毒性表现在Pb<sup>2+</sup>进入体内蓄积于睾丸的任意部位,使睾丸生精细胞减少、疏松,甚至脱落,干扰精子的生成与成熟,引起精子的活动度及密度下降<sup>[16]</sup>。

除此之外,对生育力影响较大的人群还有军人、警察、消防官兵等,由于其职业的特殊性,近年来已婚官兵的不育症发病率逐年升高<sup>[17]</sup>。随着军事现代化的发展,其暴露于磁场、生化武器等的概率大大增加,其有害性除了常见的外科损伤,也影响到了军人的生育能力,严重者可导致不育或子代畸形。生育保险功能为军人生育力提供了有力保障,有助于稳定官兵训练作战情绪,减轻官兵在生育方面的后顾之忧,同时志愿者供精也能为部队中因各种原因导致无精子症的官兵提供治疗,从而解决这部分官兵的生育问题。

### 3.3 晚育人群

当今社会生活节奏加快,人们婚育观发生转变,倾向于推迟生育的年轻人越来越多。随着年龄的增长,受时间和环境因素的综合影响,男性生精能力下降,精子发生遗传学改变,导致子代罹患认知神经疾病、常染色体显性疾病、先天性疾病的风险大大增加<sup>[18-19]</sup>。尽管对于男性生育力下降的年龄尚无明确共识,但大多数专家都定义了40岁及以上的高龄男性与自然受孕及ART助孕的成功率降低有关,且妊娠结局较差<sup>[20]</sup>。

## 4 男性生育力保存的伦理问题及思考

肿瘤患者通常面临着复杂的法律和伦理问题。有研究表明,即使癌症患者幸存者下来,除了影响其寿命,生育能力也明显下降<sup>[21]</sup>。在这样的背景下,帮助寿命缩短的人为人父母是否合理,是否符合孩子意愿值得探讨。一项对11~25岁青少年的调查显示<sup>[22]</sup>,青少年们都期望自己有年轻的父母,希望自己出生时母亲的年龄不超过30岁,父亲不超过35岁。但是肿瘤患者本身疾病的治疗周期和妻子的促排卵准备往往导致真正生育的年龄更大。

我国未将辅助生殖技术产生的医疗费用纳入医保报销范畴,生育力保存期间将会产生一定的费用。那么此项服务是否只会提供给有经济能力的人?可以大胆预测,那些受教育程度高、社会经济地位高、有长期职业目标、难以找到长期伴侣的人更倾向于保存生育力。然而,一些伦理学家认为,这又带来了新的社会问题,比如高龄夫妻养育年幼的孩子等。因此,我们更应该告诉适婚孕龄夫妇,宜婚则婚,宜育则育,保留生育力不应该是首选。

接下来,我们还必须问保存的精子在男性死亡后该如何处理?可否供亲属使用?是否可以捐赠他人或者用于研究?曾经有相关报道,男子冷冻了精子,男子死后家属来精子库要求取回精子,我国的做法是拒绝将精子交予家属,而国外的做法是将精

子交予女友为其助孕。存精可视为一种寄存,当寄存人死后寄存物品变成死者遗产,家属可以取回死者遗物,但上述案件我国法院的判决是家属无法取回冻存在精子库的精子。家属取回死者精子无非是想用此标本给遗孀助孕,但我国《人类辅助生殖技术管理办法》明确规定,体外受精-胚胎移植(IVF-ET)技术需要夫妻双方签字的知情同意书,而男方死亡的情况下是无法签署有效知情同意书的,因此,无法完成助孕,也未将精子交予家属。将逝者的精子为其遗孀助孕,对其遗孀或其他家属确实能带去些许安慰,但对于出生在单亲家庭的子代又不符合有利于后代的原则,对于这样一个棘手的问题,还需要更多专家思考斟酌。

还有,我们如何为患有严重疾病但仍然可能治愈的儿童做出决定?一项对青少年的定性研究表明<sup>[23]</sup>,青少年希望参与有关他们的医疗保健的选择。鉴于生育力保存往往是采用知情同意书的形式严格执行文件,因此,可以让律师作为团队的一员,让机构律师定期审查该知情同意书,一旦儿童达到成年人年龄,他们应更新关于他们希望将来如何处置精子的新文件。

医务人员应严格遵守职业操守,按照《男性生育力保存的专家共识》<sup>[24]</sup>中的适应证和禁忌证进行精子或睾丸组织冻存,不得因精液获取容易而对精液进行买卖,医务人员有义务在冻存之前做好充分的宣教和检查。在整个生育力保存过程中严格履行保密原则和知情同意原则并签署书面文件。因此,应在健全相关指南和法律条文的同时充分发挥伦理委员会的督查作用,以便更好地对男性生育力保存提供法律依据。生育力保存是近年才在生殖医学领域发展起来的一个分支,其在具体的实施过程中面临着未知风险和伦理问题也在所难免,但相信在广大学者和患者应用过程中会逐步趋于完整。

## 5 结语

人口问题是我国进入21世纪以来面临的一项重大挑战。全球生育力下降的趋势严重,我国的人口出生率和老龄化问题尤其突出。生育力下降已经成为世界范围内影响人口健康及生活质量的重大医学难题,尤其针对年轻的癌症患者、职业暴露和推迟生育的群体等。对于年轻的癌症患者,不仅要提高人文关怀和疾病的治愈率,还应注意癌症预后的生存质量,包括生殖内分泌功能、生育后代的能力和出生子代的安全性<sup>[8]</sup>。

面对生育力保存的迅速发展,这项技术的应用仍旧产生了很多伦理方面的问题,需要在未来实践中充分发挥伦理和法律的监督作用保护患者隐私、保护后代权益,充分尊重患者的主观意愿、充分告知生育力保存的利弊,严防商业化。此外,实施一致的法律和道德标准不仅需要专业机构和法律界的合作,还需要患者本人的认真投入<sup>[25]</sup>。

## 参 考 文 献

- [1] 中国人口协会. 中国不孕不育现状调研报告[C]//中国人口协会. 中国国际不孕不育高峰论坛资料汇编. 北京:中国人口协会,2009.
- [2] Qiao J, Li R. Fertility preservation: challenges and opportunities[J]. *Lancet*, 2014, 384(9950):1246-1247.
- [3] Lee SJ, Schover LR, Partridge AH, et al. American society of clinical oncology recommendations on FP in cancer patients[J]. *J Clin Oncol*, 2006, 24(18):2917-2931.
- [4] Chen W, Zheng R, Baade PD, et al. Cancer statistics in China, 2015[J]. *CA Cancer J Clin*, 2016, 66(2):115-132.
- [5] Shnorhavorian M, Harlan LC, Smith AW, et al. Fertility preservation knowledge, counseling, and actions among adolescent and young adult patients with cancer: a population-based study[J]. *Cancer*, 2015, 121(19):3499-3506.
- [6] Jahnukainen K, Ehmcke J, Hou M, et al. Testicular function and fertility preservation in male cancer patients[J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2011, 25(2):287-302.
- [7] Liu HC, Xie Y, Deng CH, et al. Stem cell-based therapies for fertility preservation in males: current status and future prospects[J]. *World J Stem Cells*, 2020, 12(10):1097-1112.
- [8] Klipstein S, Fallat ME, Savelli S. Fertility preservation for pediatric and adolescent patients with cancer: medical and ethical considerations[J]. *Pediatrics*, 2020, 145(3):e20193994.
- [9] Bahadur G, Ling KL, Hart R, et al. Semen production in adolescent cancer patients[J]. *Hum Reprod*, 2002, 17(10):2654-2656.
- [10] Traila A, Dima D, Achimas-Cadariu P, et al. Fertility preservation in Hodgkin's lymphoma patients that undergo targeted molecular therapies: an important step forward from the chemotherapy era[J]. *Cancer Manag Res*, 2018, 10:1517-1526.
- [11] Barr RD, Ferrari A, Ries L, et al. Cancer in adolescents and young adults: a narrative review of the current status and a view of the future[J]. *JAMA Pediatr*, 2016, 170(5):495-501.
- [12] Moss JL, Choi AW, Fitzgerald Keeter MK, et al. Male adolescent fertility preservation[J]. *Fertil Steril*, 2016, 105(2):267-273.
- [13] Zhang LF, Ma F, Liu JF, et al. Impact of high temperature on sperm function: an update[J]. *Zhonghua Nan Ke Xue*, 2019, 25(9):843-847.
- [14] 孙文涛, 刘睿智, 许宗革, 等. 长春市不育司机和厨师精子质量的变化[J]. *中国职业医学*, 2007, 34(3):245-246.
- [15] 王琛, 刘安娜, 王厚照. 司机职业对男性精子DNA完整性的影响分析[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2014, 22(8):130, 67.
- [16] Whitehead LS, Buchanan SD. Childhood lead poisoning: a perpetual environmental justice issue? [J]. *J Public Health Manag Pract*, 2019, 25(Suppl 1):S115-S120.
- [17] 张龙, 刘纪南, 冯玉慧. 部队官兵不孕不育问题分析与对策[J]. *海军医学杂志*, 2016, 37(2):107-108, 175.
- [18] Moskovtsev SI, Willis J, Mullen JB. Age-related decline in sperm deoxyribonucleic acid integrity in patients evaluated for male infertility[J]. *Fertil Steril*, 2006, 85(2):496-499.
- [19] 李维娜, 宋文兵, 唐章明, 等. 16835例中国不育男性的精液质量分析[J]. *中南大学学报(医学版)*, 2014, 39(2):157-160.
- [20] Fayomi AP, Peters K, Sukhwani M, et al. Autologous grafting of cryopreserved prepubertal rhesus testis produces sperm and offspring[J]. *Science*, 2019, 363(6433):1314-1319.
- [21] Gilbertson-White S, Sherwood P, Donovan H, et al. Use of distress screening to identify shorter life expectancy in patients with advanced cancer newly referred to palliative care[J]. *J Palliat Med*, 2016, 19(8):800-801.
- [22] Kocourková J, Konečná H, Burcin B, et al. How old is too old? A contribution to the discussion on age limits for assisted reproduction technique access[J]. *Reprod Biomed Online*, 2015, 30(5):482-492.
- [23] Quinn GP, Murphy D, Knapp C, et al. Who decides? Decision making and Fertility Preservation in Teens with Cancer[J]. *J Adolesc Health* 2011, 49(4):337-346.
- [24] 中国男性生育力保存专家共识编写组. 中国男性生育力保存专家共识[J]. *中华生殖与避孕杂志*, 2021, 41(3):191-198.
- [25] Shah DK, Goldman E, Fisseha S. Medical, ethical, and legal considerations in fertility preservation[J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2011, 115(1):11-15.