

目次

2021年4月 第30卷 第4期(总第255期)

卷首语

中国性学会发声:建议将性教育纳入《中华人民共和国家庭教育法》…………… 中国性学会宣传部

论著

·男科与性医学·

- 动脉性勃起功能障碍临床诊断的现状…………… 王久林 孙晓磊 戴玉田(1)
- 二元应对干预对老年前列腺癌患者及其配偶情绪管理和生活质量的影响
…………… 袁红 邓军洪 陈业辉 梁宇翔 陈艳娟 沈少仪 李淑霞(4)
- 运动干预对男性精子质量的影响研究进展…………… 盛佳智 弓腊梅(7)
- 不育男性精子自发顶体反应率、顶体酶活性与精液常规参数及精子功能指标的
相关性分析…………… 周欢群 蒋满波 周文 谢妍 吴爱华 王爱爱 倪运萍 陆杉(10)
- 经尿道直出绿激光前列腺汽化切除术治疗良性前列腺增生的疗效观察
…………… 李小鑫 朱建 鞠建 崔宏亮 解吕中(13)
- 显微镜下精索静脉结扎术联合生精固元膏治疗精索静脉曲张伴不育症的疗效分析
…………… 李美材 王顺德 王澍弘 龙腾博 文家渝 刘涛 余清霞 孙迪 谢孟凌 游希 钟良才(16)
- Y染色体AZFc区微缺失对卵细胞质内单精子注射助孕结局的影响
…………… 李彩虹 李春义 程东凯 于洪君 许蓬 李芄(19)
- 西宁地区502例不育症患者精子形态及其影响因素对体外受精-胚胎移植结局分析… 黄文军 马雪娟(22)
- 关于HoLEP术后射精功能变化的讨论… 杨龙雨禾 邱学德 王跃强 张贵福 黄曦 杨智明 卫娜(25)

·妇科与生殖医学·

- 瘦素在多囊卵巢综合征中作用机制的研究进展…………… 郭尧 刘建荣(29)
- 阴道微环境相关因素对水通道蛋白2mRNA在阴道上皮细胞中表达的影响
…………… 张晶 周自云 夏海萍 马洁桦(32)
- 氧化应激与妊娠期糖尿病相关性研究进展…………… 陈欢 崔佳文 李爱玲 康心怡 陈丽平 赵敏(35)
- 盆腔器官脱垂和压力性尿失禁术后补片相关并发症的研究进展…………… 高岩岩 邢玲溪 张萍(38)
- SPRY4-IT1在子痫前期患者胎盘中的表达及对滋养层细胞增殖、侵袭的影响
…………… 李莎 刘能英 蔡强 陈莉 曾丽(42)
- 卵巢癌患者血清HE4和Ki67水平的诊断价值及与临床病理特征和预后的关系…………… 郑翠 王燕华 陆维仙(45)
- 初产妇阴道分娩产程评估研究进展…………… 王秋静 沈苏桃 潘慧敏 曾珊 李亚兰(49)
- 内质网相关降解蛋白Derlin-1在子宫内膜癌中的表达及临床意义
…………… 张阳 叶佳 顾梦薇 汪惠芳 张金伟 吕蓓(52)
- 血清1,25-(OH)₂D₃水平与盆腔子宫内膜异位症的相关性研究
…………… 吴椒虹 陈新艳 郭敏 刘丽 陈聪 陈育梅 吕杰强(55)
- 壳多糖酶3样蛋白1对卵巢癌SKOV3细胞基质金属蛋白酶表达的影响
及其对细胞侵袭能力的调控作用…………… 何建清 杨立芬 宋伟 赵洁 武军(58)
- 泌乳确认法对初产妇母乳喂养的影响观察…………… 孙金燕 万丽(62)
- 腹腔镜子宫肌瘤切除术和超声引导下经皮微波消融治疗单发肌壁间子宫肌瘤的
疗效比较…………… 林俊东 王祖琛 徐绍鹏 叶南芳(65)

子痫前期患者肝功能及胎盘生长因子对妊娠结局的影响

..... 祁麟 杨翠 崔玉娇 王莉莎 王熙 何红美 王海娇 王毅 李红(69)

中性粒细胞与淋巴细胞比值对宫颈癌切除术后复发的预测价值..... 施丽景 李小君 朱晓华 陈丹(72)

乌拉地尔联合酚妥拉明对妊娠高血压的治疗效果及对高迁移率族蛋白1、脂联素

水平的影响..... 刘志薇 詹艳萍 向琼 向劲松(75)

外阴阴道假丝酵母菌病对患者婚姻质量的影响及微生态制剂干预效果的研究

..... 刘叶 张文亮 金芳 薛娟 赵敏英(78)

孕期高危型人乳头瘤病毒与阴道微生物菌群的相关性及对妊娠结局的影响

..... 李春梅 王城城 罗蔓莉 陈秀敏 秦小敏(82)

绒促性素联合 G-CSF 宫内灌注对薄型子宫内膜不孕患者妊娠的影响 贾姣姣 陈辉莲 唐慧珍(85)

妊娠期糖尿病产妇和胎儿胰岛素受体表达及 DNA 甲基化的改变 杜宝丽 李晓燕 孙琪(89)

二甲双胍对不同肥胖类型多囊卵巢综合征患者生殖指标的影响比较..... 陈石 彭海娟 柏怡(92)

腹腔镜输卵管切除术与输卵管开窗取胚术对急诊异位妊娠患者临床结局、远期预后的

影响..... 罗艳 吕红 袁琼(95)

妊娠糖尿病对新生儿免疫功能的影响及预测新生儿感染性疾病的价值研究..... 董佳 杨鑫(99)

卵母细胞人工激活的研究进展 赵明朋 程东凯 于洪君 李宝山(102)

协同生殖健康教育模式对接受体外受精-胚胎移植治疗的不孕患者认知水平

及不良反应的影响 倪燕萍 曹文丽(106)

卵泡期长效长方案与高孕激素下促排卵方案来源囊胚在冻融胚胎移植中应用促性腺

激素释放激素激动剂降调节-激素替代治疗内膜准备方案的临床效果 祝珊珊 张昌军(109)

· 中医性学 ·

浅述男性不育症的气血津液辨治 仲崇副 刘丰瑞 王永 王福(112)

程氏葶藶分清饮治疗慢性前列腺炎的网络药理学研究 陈曙辉 任毅轩 曹继刚(115)

基于数据挖掘分析戚广崇教授治疗勃起功能障碍的用药规律研究

..... 傅伟 游旭军 吴丽通 车祖钊 远庚彦 丁劲 陈柏书 李其信(119)

运用数据挖掘法浅析陈其华教授治疗前列腺癌用药规律 刘德果 李姿蓉 胡金辉 陈其华(122)

中医治未病对不同体质高危型人乳头瘤病毒感染者的干预效果研究 ... 吕娜 彭艳 冯铁为 王鸿波(125)

穴位贴敷联合补肾活血法治疗复发性流产的临床效果研究 杨洁 毕亚菊 梁志超(128)

酮康唑联合苦参凝胶阴道用药对复发性霉菌性阴道炎患者症状及炎症因子水平的

影响 殷琦(131)

自拟固胎煎对复发性流产小鼠外周血 IL-6、IL-10、IL-17 及 TGF- β 1 的影响

..... 周兰 徐彩 黄海涛 左茜茜 张芸娜 黄文玲 卜晓玲 陈倩(134)

复方苦参凝胶辅助治疗妊娠期细菌性阴道病的临床研究分析 王丽芳 王慧春 邓元琪(138)

· 皮肤性病学 ·

miR-203 和 p63 在尖锐湿疣男性患者组织中的表达及意义 高云 柯锦(140)

尖锐湿疣患者行局部光动力疗法治疗中疼痛的影响因素分析 皮庆友 李晶 孔泽琳 陈璐(145)

非婚非商业异性性行为性病感染者的状况及影响因素调查分析 蒋迪剑 阮洁(148)

· 性心理学 ·

LGB 群体约会暴力现状及相关因素 彭红玉 王革 叶忠兴 杨海 李芸(151)

中老年人性生活状况及对心理健康的影响研究 于足 俞波(155)

· 性教育与性健康 ·

学龄前儿童性教育实施影响因素及建议 苟芬 潘婷 张筱岚(158)

CONTENTS

April 2021 Vol. 30 No. 4 (Total No. 255)

Commentary

Voice from China Sexology Association: Sex education should be included in the

Family Education Law of the People's Republic of China Department of Publicity and Education, CSA

Academic Articles

· **Andrology and Sexual Medicine** ·

The status of clinical diagnosis of arterial erectile dysfunction WANG Jiulin, SUN Xiaolei, DAI Yutian(1)

Effect of dyadic coping intervention on emotion management and quality of life in elderly patients with prostate cancer and their spouses

..... YUAN Hong, DENG Junhong, CHEN Yehui, LIANG Yuxiang, CHEN Yanjuan, SHEN Shaoyi, LI Shuxia(4)

Progress on the effect of exercise intervention on male sperm quality SHENG Jiazhi, GONG Lamei (7)

Correlation of sperm spontaneous acrosome reaction rate and acrosomal enzyme activity with semen routine parameters and sperm function indexes in infertile men

..... ZHOU Huanqun, JIANG Manbo, ZHOU Wen, XIE Yan, WU Aihua, WANG Ai'ai, NI Yunping, LU Shan(10)

Observation on the transurethral straight greenlight photoselective vaporesction of the prostate

in treating benign prostatic hyperplasia LI Xiaoxin, ZHU Jian, JU Jian, CUI Hongliang, XIE Lyuzhong(13)

Effect analysis of microsurgical varicocelectomy combined with Shengjingguyuan paste on

varicocele with infertility LI Meicai, WANG Shuhong, LONG Tengbo, WEN Jiayu,

LIU Tao, YU Qingxia, SUN Di, XIE Mengling, YOU Xi, ZHONG Liangcai(16)

Effects of microdeletions in AZFc region of Y chromosome on the outcome of assisted pregnancy

by intracytoplasmic single sperm injection LI Caihong, LI Chunyi, CHENG Dongkai, YU Hongjun, XU Peng, LI Peng(19)

Analysis on the outcome of IVF-ET fertilization in 502 infertility patients with sperm morphology

and its influencing factors in Xining HUANG Wenjun, MA Xuejuan(22)

Discussion on changes of ejaculation function after HoLEP operation

..... YANG Longyuhe, QIU Xuede, WANG Yueqiang, ZHANG Guifu, HUANG Xi, YANG Zhiming, WEI Na(25)

· **Gynecology and Reproductive Medicine** ·

Research progress in mechanism of leptin in polycystic ovary syndrome GUO Yao, LIU Jianrong(29)

Effects of vaginal microenvironment related factors on AQP2mRNA expression in vaginal epithelial cells

..... ZHANG Jing, ZHOU Ziyun, XIA Haiping, MA Jiehua(32)

Research progress on oxidative stress and gestational diabetes mellitus

..... CHEN Huan, CUI Jiawen, LI Ailing, KANG Xinyi, CHEN Liping, ZHAO Min(35)

Research progress of postoperative mesh related complications of pelvic organ prolapse and

stress urinary incontinence GAO Yanyan, XING Lingxi, ZHANG Ping(38)

Expression of SPRY4-IT1 in placenta of preeclampsia and its effects on proliferation and invasion

of trophoblast cells LI Sha, LIU Nengying, CAI Qiang, CHEN Li, ZENG Li(42)

Diagnostic value of serum HE4 and Ki67 levels in patients with ovarian cancer and their relationship

with clinicopathological features and prognosis ZHENG Cui, WANG Yanhua, LU Weixian(45)

Research progress in the evaluation of the labor process of primipara vaginal delivery

..... WANG Qiuqing, SHEN Sutaoyao, PAN Huimin, ZENG Shan, LI Yalan(49)

Expression and clinical significance of endoplasmic reticulum-related degradation protein-1 in

endometrial carcinoma ZHANG Yang, YE Jia, GU Mengwei, WANG Huifang, ZHANG Jimwei, LYU Bei(52)

Correlation between serum 1,25-(OH)₂D₃ levels and pelvic endometriosis

..... WU Jiaohong, CHEN Xinyan, GUO min, LIU Li, CHEN Cong, CHEN Yumei, LYU Jieqiang(55)

Effects of chitinase 3-like 1 on MMP expression in ovarian cancer SKOV3 cells and its regulation

on cell invasion ability HE Jianqing, YANG Lifan, SONG Wei, ZHAO Jie, WU Jun(58)

Observation on the effect of lactation confirmation method on breastfeeding of primipara

..... SUN Jinyan, WAN Li(62)

Comparison of curative effects of laparoscopic myomectomy and MWA in treatment of single

symptomatic intramural hystero myoma LIN Jundong, WANG Zuchen, XU Shaopeng, Ye Nanfang(65)

Effects of liver function and placental growth factor on pregnancy outcome in patients with preeclampsia

..... QI Lin, YANG Cui, CUI Yujiao, WANG Lisha, WANG Xi, HE Hongmei, WANG Haijiao, WANG Yi, LI Hong(69)

Prognostic value of neutrophil to lymphocyte ratio in recurrence of cervical cancer after resection
 *SHI Lijing, LI Xiaojun, ZHU Xiaohua, CHEN Dan*(72)

The effect of urapidil combined with phentolamine on pregnancy induced hypertension and the
 level of high mobility group protein 1 and adiponectin *LIU Zhiwei, ZHAN Yanping, XIANG Qiong, XIANG Jinsong*(75)

The effect of vulvovaginal candidiasis on patients' marriage quality and intervention effect of
 microecological preparations *LIU Ye, ZHANG Wenliang, JIN Fang, XUE Juan, ZHAO Mingying*(78)

Correlation between high risk human papilloma virus and vaginal microflora during pregnancy
 and its effect on pregnancy outcome *LI Chunmei, WANG Chengcheng, LUO Manli, CHEN Xiumin, QIN Xiaomin*(82)

Effect of intrauterine infusion of chorionic gonadotropin combined with G-CSF on pregnancy in
 patients with thin endometrial infertility *JIA Jiaojiao, CHEN Huilian, TANG Huizhen*(85)

Expression of insulin receptor and changes in DNA methylation in women with GDM and fetus
 *DU Baoli, LI Xiaoyan, SUN Qi*(89)

Comparison of the effects of metformin on reproductive indexes in women with different obesity
 types of polycystic ovary syndrome *CHEN Shi, PENG Haijuan, BO Yi*(92)

Effect of laparoscopic salpingectomy and salpingostomy of tubal embryo on clinical outcome and
 long-term prognosis of emergency patients with ectopic pregnancy *LUO Yan, LYU Hong, YUAN Qiong*(95)

Effect of gestational diabetes on neonatal immune function and value of predicting neonatal
 infectious diseases *DONG Jia, YANG Xin*(99)

Progress of assisted oocyte activation *ZHAO Xuanpeng, CHENG Dongkai, YU Hongjun, LI Baoshan*(102)

Effect of collaborative reproductive health education model on cognitive level and adverse reactions in
 infertile patients with in vitro fertilization-embryo transfer *NI Yanping, CAO Wenli*(106)

Clinical effect of GnRHa down-regulating HRT endometrial preparation for blastocysts in FET
 with a long-acting long regimen and a high-progesterone ovulation induction regimen *ZHU Shanshan, ZHANG Changjun*(109)

• **Sexology of Traditional Chinese Medicine** •

Discussion on differentiation and treatment of qi, blood and fluid in male infertility
 *ZHONG Chongfu, LIU Fengrui, WANG Yong, WANG Fu*(112)

Study on the network pharmacology of Chengshi Bixie Fenqinyin in the treatment of
 chronic prostatitis *CHEN Shuhui, REN Yixuan, CAO Jigang*(115)

Study on the medication rule of Professor Qi Guangchong in the treatment of erectile dysfunction based
 on data mining *FU Wei, YOU Xujun, WU Litong, CHE Zuzhao, YUAN Gengyan, DING Jin, CHEN Baishu, LI Qixin*(119)

Analysis on the rule of Professor Chen Qihua's medication for prostate cancer with data mining
 *LIU Deguo, LI Zirong, HU Jinhui, CHEN Qihua*(122)

Intervention effect of traditional Chinese medicine on human papilloma virus infection with
 high risk type of different constitutions *LYU Na, PENG Yan, FENG Tiewei, WANG Hongbo*(125)

Clinical effect of acupoint application combined with kidney-tonifying and blood-activating on
 recurrent spontaneous abortion *YANG Jie, BI Yaju, LIANG Zhichao*(128)

Effect of ketoconazole combined with sophora gel on symptom and inflammatory factor level
 in patients with recurrent mycotic vaginitis *YIN Qi*(131)

Effects of self-prepared Gutai Decoction on IL-6, IL-10, IL-17 and TGF- β 1 in peripheral
 blood of mice with recurrent abortion *ZHOU Lan, XU Cai, HUANG Haitao, ZUO Qianqian,
 ZHANG Yunna, HUANG Wenling, BU Xiaoling, CHEN Qian*(134)

Clinical study of compound matrine gel in adjuvant treatment of bacterial vaginosis during pregnancy
 *WANG Lifang, WANG Huichun, DENG Yuanqi*(138)

• **Dermatovenerology** •

Expression and significance of miR-203 and p63 in tissues of male patients with condyloma acuminatum *GAO Yun, KE Jin*(141)

Influencing factors of pain in patients with condyloma acuminatum treated by local
 photodynamic therapy *PI Qingyou, LI Jing, Kong Zelin, CHEN Lu*(145)

Investigation and analysis on the situation and influencing factors of sexually transmitted diseases
 in non-marital and non-commercial heterosexuals *JIANG Dijian, RUAN Jie*(148)

• **Sexual Psychology** •

Current situation of dating violence and its related factors among LGB groups
 *PENG Hongyu, WANG Ping, YE Zhongxing, YANG Hai, LI Yun*(151)

A survey of sexual behavior status of middle-aged and old people and its influence on mental health *YU Zu, YU Bo*(155)

• **Sexual Education and Sexual Health** •

Influence factors and suggestions for the implementation of sex education in preschool children
 *GOU Fen, PAN Ting, ZHANG Xiaolan*(158)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2021.04.001

· 男科与性医学 ·

动脉性勃起功能障碍临床诊断的现状

王久林^{1,2} 孙晓磊¹ 戴玉田^{1△}

1 南京医科大学鼓楼临床学院男科,南京 210008

2 江苏省老年病医院泌尿外科,南京 210024

【摘要】 随着动脉性勃起功能障碍发病率越来越高,发病类型越来越复杂,临床上对其诊断手段的需求也越来越高。本研究总结了现阶段临床上在动脉性勃起功能障碍诊断中常用的手段,大致分为间接性和直接性诊断方法。间接性诊断方法主要包括各种调查问卷、阴茎夜间勃起测试、听视觉性刺激 Rigiscan 等;直接性诊断方法主要包括阴茎海绵体彩色多普勒超声检查、选择性阴部内动脉造影、螺旋 CT 阴茎动脉成像、数字型光电容积扫描等。本研究对各种诊断方法的原理、实施过程、优势和缺点进行综述。

【关键词】 动脉性勃起功能障碍;临床诊断;研究进展

【中图分类号】 R698

【文献标识码】 A

The status of clinical diagnosis of arterial erectile dysfunction WANG Jiulin^{1,2}, SUN Xiaolei¹, DAI Yutian^{1△}.

1. Department of Andrology, Drum Tower Clinical Medical School of Nanjing Medical University, Nanjing 210008, Jiangsu, China; 2. Department of Urology, Jiangsu Geriatric Hospital, Nanjing 210024, Jiangsu, China

【Abstract】 With the incidence of arterial erectile dysfunction increasing, and the disease type is becoming more and more complex, the demand for diagnostic means is increasing. This paper summarizes the common methods in the diagnosis of arterial erectile dysfunction, which can be divided into indirect and direct methods. Indirect diagnosis methods mainly include several questionnaires, nocturnal penile tumescence, audiovisual sexual stimulation rigiscan. Direct diagnosis methods mainly include color doppler duplex ultrasonography, selective internal pudendal arteriography, spiral CT penile artery imaging, digital photoplethysmography, etc. In this paper, the implementation process, advantages and disadvantages of various diagnostic methods are reviewed in detail.

【Key words】 Arterial erectile dysfunction; Clinical diagnosis; Research progress

由于动脉性勃起功能障碍(arterial erectile dysfunction, AED)的直接病因在于阴部内动脉、阴茎背动脉以及阴茎海绵体动脉的病变带来的阴茎血流动力学的改变,那么临床上诊断 AED 的方法也大多由此为基础而设计^[1]。虽然目前临床上诊断 AED 的方法多种多样,但大致可以归纳为两类:一类是间接评价方法,通过病史的采集,阴茎勃起功能的监测和评价等来评估阴茎动脉供血的功能,如阴茎海绵体血管活性药物注射试验;另一类是直接评价的方法,通过各种影像学 and 血流动力学检测手段,直接显示供应阴茎的动脉形态,或者直接评估阴茎动脉的血流动力学,从而达到直接显示病变的部位,评价 AED 严重程度的目的。

1 间接评价 AED 的诊断方法

1.1 勃起功能障碍(ED)的相关问卷

由于自填式调查问卷具有无创、高效、廉价的特点,能够在一定程度上描述患者的勃起功能,或者能反应其与配偶的性生活情况,因此往往将其作为临床上接诊 AED 患者时的首选方法^[2]。临床上常用相关问卷包括:勃起功能国际指数问卷(IIEF-5)、勃起硬度分级(EHS)、勃起质量量表(QEQ)。

IIEF-5 用于不同病因的研究中,该问卷包括 15 个项目,分为 5 个部分:勃起功能、插入的满意度、性高潮、性欲以及总体满意度。由患者根据自身近 6 个月性生活情况对每项做出评分, IIEF-5 总分越低表示 ED 越严重^[3,4]。

勃起的硬度是 ED 评价的核心组成部分。EHS 分为 5 级:0 级,阴茎无增大;1 级,阴茎增大但不硬;2 级,阴茎变硬但不足以插入阴道;3 级,阴茎变硬可以插入阴道但不完全坚挺;4 级,阴茎完全勃起并坚挺。目前普遍认为良好的勃起功能需 EHS 达到 3~4 级^[5-7]。

QEQ 是专门用来评价患者对阴茎勃起质量满意度的问卷,问卷的调查时间范围为 4 周,由患者根据过去 4 周自身性生活的情况进行填写。其包括 15 个问题,分为 4 个部分:勃起持续时间、勃起硬度、受刺激时的敏感性或感受到愉悦的程度、勃起质量的总体情况和感受。总分为 0~60 分,分数越高说明勃起质量越好^[8]。

以上这些调查问卷都是通过患者对自身近期性生活状态的回顾来填写和总结,患者对各个量表的评分存在一定的主观性,因此量表虽然使用方便,但并不能客观反应患者的勃起功能,同时这些量表仅仅对患者的勃起功能做出评价,并不能对患者的 ED 做出分类,因此还需要进一步的检查方法。

1.2 阴茎夜间勃起测试(NPT)

阴茎良好的夜间勃起是男性勃起功能正常的标志,NPT 正是

【基金项目】 国家自然科学基金资助(81671452)

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

通过连续记录阴茎夜间勃起次数、持续时间、膨大程度以及硬度来评价阴茎勃起功能的方法。过去临床上通过邮票试验来进行夜间勃起的检测,也就是用一张未撕开的联孔邮票,睡前围绕阴茎于重叠处粘住,如晨起苏醒时发现票孔处有撕裂即表示夜间曾有有效的勃起,如果邮票完整或者重叠部分脱粘则无意义^[9]。这种方法能间接反应患者夜间阴茎是否有勃起,但并不能记录勃起的次数、每次勃起的时间、强度等具体信息。随着男科设备的更新和发展,目前多采用 Rigiscan 阴茎硬度测量仪来记录患者夜间勃起的情况。Rigiscan 阴茎硬度测量仪是一个移动式数据载体,检测中将阴茎套圈放置于阴茎的冠状沟处和根部,根据设定的间隔时间收集一次根部和头部的周径数据。此方法能够定量地记录患者夜间勃起的时间、次数、强度等勃起基本信息,但是该检测受睡眠质量影响较大,患者初次接受检测往往存在心理上的不适应,因此通常需要连续监测 2~3 个晚上,才能给出较为正确的评价^[10]。该方法可以用来鉴别心理性和器质性 ED,也能对阴茎的勃起功能作出客观评价。

1.3 听视觉性刺激 (AVSS) Rigiscan 检测

通过 Rigiscan 检测并量化勃起的硬度指数 (EHS),以评价患者的勃起功能。AVSS 正是使用视频和音频设备对患者进行持续一段时间听觉与视觉的性刺激,使得患者阴茎勃起,同时使用 Rigiscan 记录阴茎的硬度和维度的变化^[11]。AVSS 与 NPT 不同处在于它是在患者清醒状态下进行勃起功能检测,通过视听觉的刺激模拟正常的性刺激以激发患者的阴茎勃起,从而评价患者的真实性功能。目前部分学者发现检查前患者预先服用 PDE-5 抑制剂得到的结果更准确。2018 年 Wang T 等^[12]对 1 169 例 ED 患者进行 PDE-5i 联合 AVSS 检测,结果表明,该方法用来区分心理性 ED 和器质性 ED 有效、可靠。由于该检查用来评估非睡眠状态下的勃起功能,因此不受睡眠质量的影响。

1.4 阴茎海绵体血管活性药物注射试验 (ICI)

ICI 是有创检查,用于鉴别血管性、神经性和心理性 ED。注射药物一般为前列腺素 E1 为 10~20 μ g,或罂粟碱 30~60mg(或加酚妥拉明 1~2mg)。注药后 10min 测量阴茎长度、周径以及勃起阴茎硬度。①勃起硬度 \geq Ⅲ级,持续 30min 以上为阳性勃起反应,提示勃起功能正常;②若勃起硬度 \leq Ⅱ级,提示有血管病变;③硬度Ⅱ~Ⅲ级为可疑;④注药 15min 后阴茎缓慢勃起,常表明阴茎动脉供血不全;⑤若注药后勃起较快,又迅速疲软,说明血液流出较快,提示阴茎小静脉闭塞功能障碍。由于精神心理、药物剂量和试验环境都可以影响试验结果,因此即使勃起不佳也不能肯定有血管病变,需进行进一步检查。如果勃起角度小于 60°,持续时间小于 30min,可以排除心理性 ED 的可能^[13]。

2 直接评价 AED 的诊断方法

2.1 阴茎海绵体彩色多普勒超声检查 (CDDU)

阴茎海绵体 (CDDU)通过彩色多普勒超声观察阴茎血管的病变情况(血管斑块、钙化灶等),同时测定阴茎血管的血流速度,由此评价阴茎的血管功能。由于接受检查时阴茎多呈疲软状态,阴茎动脉血流较少,从而影响血管的观测,目前临床上大多采用双能超声检查与阴茎海绵体内血管活性物质注射结合的方法来提提高诊断的准确率^[14-15]。常用的评价参数是:阴茎海绵体动脉内径、收缩期峰值流速 (PSV)、舒张末期流速 (EDV) 和阻力指数 (RI),目前认为,如果左右海绵体动脉 PSV 分别 > 25cm/s 或者左右海绵体动脉 PSV 相加 > 50cm/s,提示海绵体动

脉功能正常。反之则认为海绵体动脉功能异常,存在 AED 可能。但是此检查对操作者经验要求较高,操作的手法、探头放置的部位、角度不同可能会带来不同的结果。

2.2 选择性阴部内动脉造影 (IPA)

IPA 检查通过向阴部内动脉注射造影剂,使得阴部内动脉以及其分支动脉在 X 线下显影,从而能显示病变的部位和严重程度、有无血管畸形等,并可以同时介入治疗^[16-17]。IPA 的检查通常在介入手术室施行,需要由具有丰富介入操作经验的医师完成。该检查常规可以在局部麻醉下操作,结合阴茎海绵体血管活性药物应用后,阴茎动脉的血管平滑肌松弛,血管阻力降低,使得造影剂能充分地充盈小血管,摄片显示病变部位。而另可选择在腰麻下进行操作,因麻醉阻断了交感神经系统,使血管阻力降低,小血管能充分地充盈^[18]。虽然阴部内动脉造影是观察阴茎动脉形态学变化的金标准检查,但国内外开展较少,究其原因该方法有一定创伤性并且操作具有一定的难度,会导致局部血肿、血管损伤等并发症;另一方面,没有标准化的检查流程导致检查结果的客观性与可重复性不足;再者,对于 IPA 的 X 线显影结果的判读也没有统一标准。目前该诊断方法需要掌握严格的适应证,一般用于有明确骨盆外伤病史的 ED 患者^[19]。

2.3 螺旋 CT 阴茎动脉成像

随着螺旋 CT 设备的进步,CT 影像技术越来越发达,CT 对于血管的显影越来越清晰。特别是 2007 年 320 排动态容积 CT 问世后,其扫描层厚薄、后重组功能好、扫描速度快,并且扫描范围能够达到 16cm,同时其在软件方面也有巨大进步,提高了时间和空间分辨力,可将血管运动的伪影降到最低,因此 320 排 CT 成像已成为冠心病筛查、冠状动脉支架术后复查的首选方法^[20]。采用螺旋 CT 血管造影技术对阴部内动脉和阴茎动脉进行血管成像,同样取得了较清晰的血管影像。利用三维立体成像技术可以显示两侧髂内动脉、阴部内动脉、阴茎背动脉以及阴茎海绵体动脉的走行,了解各支血管是否存在狭窄或者闭塞^[21-22]。螺旋 CT 阴茎血管造影是一种新的无创检查技术,无需侵入血管,大大降低了并发症,提高了患者的接受度,但受限于 CT 显影的清晰度,对细小动脉的显影较差,并且造影剂并非针对性地注入阴部内动脉,因此其精准度还是远不如选择性阴部内动脉造影,灵敏度不高,目前在临床上仍属于探索阶段。

2.4 数字型光电容积扫描 (DPPG)

DPPG 是近年来开始出现的检查手段,通过探头发射红外线,红外线被血管内的红细胞吸收,反射回的红外线被收集后绘制成图形,所探测的血管内红细胞流动速度随着该动脉血压的变化而不同,反应的图形也不同,目前已广泛应用于血管外科诊断动脉硬化、血栓等疾病^[23-24]。Naoki U 等^[25]通过 PPG 手段显示阴茎动脉的波形,并将微型袖带置于阴茎海绵体根部,通过测得阴茎根部血压与肱动脉压计算比值,得出茎肱指数 (PBI),并发现 PBI 与 CDDU 检测到的 PSV 存在关联性,为 DPPG 在 AED 诊断中的应用起到了指引价值。代拥军等^[26]设定 PBI < 0.6 为异常、> 0.75 为正常、两者之间为供血不足,并将 DPPG 和彩色 Doppler 所测得的 PBI 数值相比较,发现两者有较好的一致性。但由于 DPPG 检查影响的因素较多,如患者的肤色、年龄、微型袖带的松紧程度、体位、患者阴茎的硬度等均可能影响检测结果,目前如何提高诊断准确率仍是关键方向。

2.5 阴茎海绵体核素显像

阴茎海绵体核素显像是指在患者静脉内注射一定剂量的放射性核素,在阴茎海绵体内连续发生放射性的变化,通过断层计算机扫描进行记录。自从 Shirai M 等^[27]首先采用¹³¹I 人血白蛋白混悬液对 ED 进行鉴别诊断以来,目前有许多核素被用来检测阴茎的血流动力学情况,最常用的有¹³¹I、¹³³Xe 以及^{99m}Tc 等。目前在国外,一般采用^{99m}Tc-RBC 或¹³¹I 人血白蛋白进行 ED 的动脉系统放射性核素动态显像,用放射性核素¹³³Xe 进行 ED 的静脉动态显像。这种动脉系统显像的原理主要是运用同位素血池技术,通过计算示踪剂放射活性在阴茎局部的清除率,从而间接了解阴茎的血流变化情况。^{99m}Tc-RBC 和^{99m}Tc-PHY 阴茎海绵体动、静脉显像是 ED 检查的一项无创伤检查手段。但是这种手段还是存在极大的局限性,主要是海绵体内压力调整时对核素的清除率的结果有很大影响^[28]。

3 AED 临床诊断手段发展的趋势

随着糖尿病、高血压、动脉粥样硬化等动脉血管性疾病的年轻化和发病率增加,AED 患者也不断增多。如何有效地识别此类患者并准确地反映阴部内动脉以及阴茎动脉的形态结构和血供情况,是当前 ED 研究领域的难点。过去 AED 的诊断常常依赖于病史的采集和体格检查,依赖于比较主观的调查问卷,对各类 ED 的区分都比较困难,对于 AED 的诊断以及严重程度的评判更是难上加难。近年来,随着临床辅助检查技术的飞速发展,检查设备的升级,各种物理检查手段开始在诊断中扮演越来越重要的角色。然而每种检查手段都有各自的优缺点,例如,CDDU 和 DPPG 虽然简便无创,但是干扰因素较多,准确度不高;IPA 虽然最为精准,但是创伤大、费用高,因此,临床上尚需要为 AED 的诊断寻找新的手段。随着高场超导磁共振的广泛运用,其三维成像等技术可极大地提高磁共振成像对血管形态的显示能力,但因伪影的存在,对细小的阴茎动脉的观察仍有一定难度,因此仍需要该技术与计算机软件技术的配合发展。可以说,目前 AED 诊断手段的发展趋势为:一方面,紧密联系医学发展前沿,尝试采用新的医学诊断手段,或者借鉴其他领域的诊断手段在本学科进行改进;另一方面,深入挖掘现有的诊断手段,根据各自的优缺点将现有检查手段进行融合,期望制定出一条既能准确诊断,又能将创伤和医疗费用降到最低的诊断路径,从而最终使患者受益。

综上所述,由于涉及到供应阴茎相关动脉的结构和血流动力学方面的因素,AED 的临床诊断方法多样而复杂,各种方法针对的重点不同,目前还没有一个相对完善的诊断方法。为了更加精准地诊断 AED 并评估其严重程度,还需要设计更加完善的诊断方法或者完备的诊断方案。

参 考 文 献

- [1] 邢俊平,宁亮,陈惠明,等. 心血管疾病患者并发勃起功能障碍的危险因素分析 [J]. 中华男科学杂志,2016,22(3):219-224.
- [2] Yafi FA, Huynh LM, Ahlering T, et al. What is a "validated questionnaire"? A critical review of erectile function assessment [J]. J Sex Med, 2020, 17(5):849-860.
- [3] Yule M, Davison J, Brotto L. The international index of erectile function: a methodological critique and suggestions for improvement [J]. J Sex Marital Ther, 2011, 37(4):255-269.
- [4] Vickers AJ, Tin AL, Singh K, et al. Updating the international index

of erectile function; evaluation of a large clinical data set [J]. J Sex Med 2020, 17(1):126-132.

- [5] Yohei M, Shin-Ichi H, Yoshiaki K, et al. Correlation between erection hardness score and nocturnal penile tumescence measurement [J]. J Sex Med, 2014, 11(9):2272-2276.
- [6] Miyake H, Miyazaki A, Yao A, et al. Significance of erection hardness score as a diagnostic tool to assess erectile function recovery in Japanese men after robot-assisted radical prostatectomy [J]. Robot Surg, 2016, 10(3):221-226.
- [7] Garcia-Cruz E, Romero OJ, Martínez Salamanca JL, et al. Linguistic and psychometric validation of the erection hardness score to Spanish [J]. J Sex Med, 2011, 8(2):470-474.
- [8] Hvidsten K, Carlsson M, Stecher VJ, et al. Clinically meaningful improvement on the quality of erection questionnaire in men with erectile dysfunction [J]. Int J Impot Res, 2010, 1-2(1):45-50.
- [9] 李宏, 李佳琦, 李树森. 勃起功能障碍的诊疗进展 [J]. 海南医学院学报, 2006, 12(4):379-382.
- [10] 陈伟中, 陈志光, 凤仪萍. 诊断夜间阴茎勃起和心因性勃起监测功能障碍中的比较 [J]. 中国实用医药, 2009, 4(9):94-95.
- [11] Soh J, Naya Y, Ushijima S, et al. Efficacy of sildenafil for Japanese patients with audio-visual sexual stimulation (AVSS) test by the rigiScan plus [J]. Arch Androl, 2006(3):163-168.
- [12] Wang T, Zhuan L, Liu Z, et al. Audiovisual sexual stimulation and rigiscan test for the diagnosis of erectile dysfunction [J]. Chin Med J (Engl), 2018, 131(12):1465-1471.
- [13] Rastrelli G, Corona G, Monami M, et al. Poor response to alprostadil ICI test is associated with arteriogenic erectile dysfunction and higher risk of major adverse cardiovascular events [J]. J Sex Med, 2011, 8(12):3433-3445.
- [14] 贺祺, 张忠磊, 董昌元, 等. 彩色多普勒超声结合阴茎海绵体注射在阴茎勃起功能障碍诊断中的应用 [J]. 临床超声医学杂志, 2009, 11(8):530-533.
- [15] Arafa M, Eid H, Shamloul R, et al. Significance of phentolamine re-dosing during prostaglandin E1 penile color Doppler ultrasonography in diagnosis of vascular erectile dysfunction [J]. Int J Urol, 2007, 14(5):476-477.
- [16] Stavros S, Nadeem S, Konstantinos K, et al. The role of interventional radiology in the diagnosis and management of male impotence [J]. Cardiovasc Intervent Radiol, 2013, 36:1204-1212.
- [17] Babaev A, Jhaveri RR. Angiography and endovascular revascularization of penile artery atherosclerotic disease in patients with medically refractory erectile dysfunction [J]. J Invasive Cardiol, 2012, 24(5):236-240.
- [18] Mueller SC, von Wallenberg-Pachaly H, Voges GE, et al. Comparison of selective internal iliac pharmaco-angiography, penile brachial index and duplex sonography with pulsed Doppler analysis for the evaluation of vasculogenic (arteriogenic) impotence [J]. J Urol, 1990, 143(5):928-932.
- [19] 蒋跃庆, 王忠, 姚德鸿, 等. 血管性勃起功能障碍特殊检查得临床应用 [J]. 中华男科学杂志, 2007, 21(8):31-34.
- [20] 李加松. 320 排动态容积 CT 冠状动脉成像诊断冠状动脉狭窄的临床价值 [J]. 蚌埠医学院学报, 2016, 41(8):1079-1081.
- [21] 兰永, 姜隽, 姜睿. 阴部内动脉的多层螺旋 CT 血管造影成像及价值 [J]. 中华男科学杂志, 2012, 18(4):296-301.
- [22] Xu CC, Ruan XZ, Tang YF, et al. Diagnostic value of four-dimensional CT angiography in arterial erectile dysfunction using 320-detector row dynamic volume CT [J]. Biosci Rep, 2017, 37(4):BSR20170200.

[23] Beutner F, Teren A, Gielen S, et al. Automated photoplethysmography-based determination of ankle-brachial index; a validation study against Doppler sonography [J]. Clin Res Cardiol, 2012, 101(11): 875-883.

[24] Chan G, Cooper R, Hosanee M, et al. Multi-site photoplethysmography technology for blood pressure assessment; challenges and recommendations [J]. J Clin Med, 2019, 8(11): 1827.

[25] Naoki U, Kazunori I, Hiroshi M, et al. Automated bedside measurement of penile blood flow using pulse-volume plethysmography [J]. Surg Today, 2006, 36(3): 257-261.

[26] 代拥军, 尹海军, 张小伟. 光电容积描记和超声多普勒评价阴茎动脉供血的比较 [J]. 河北医药, 2007, 29(2): 132-133.

[27] Shirai M, Nakamura M. Differential diagnosis of organic and functional impotence by use of 133I-human serum albumin [J]. Tohoku J Exp Med, 1970, 101: 317.

[28] 陈斌, 王益鑫, 黄钢. 核素在血管性勃起功能障碍诊断中的应用 [J]. 中国男科学杂志, 1999, 13(2): 115.

(收稿日期: 2020-05-06)

DOI: 10.3969/j.issn.1672-1993.2021.04.002

· 男科与性医学 ·

二元应对干预对老年前列腺癌患者及其配偶情绪管理和生活质量的影响

袁红^{1△} 邓军洪² 陈业辉¹ 梁宇翔¹ 陈艳娟¹ 沈少仪¹ 李淑霞³

1 广州市第一人民医院泌尿外科, 广州 510180

2 广州市第一人民医院男性专科, 广州 510180

3 广州市第一人民医院外科部, 广州 510180

【摘要】 目的 探讨二元应对干预对老年前列腺癌患者及其配偶情绪管理和生活质量的影响。
方法 选择2017年2月至2019年12月广州市第一人民医院诊治的70对老年前列腺癌患者及其配偶作为研究对象。采用随机数字表法分为干预组(一般护理+二元应对干预, $n=35$)和对照组(一般护理, $n=35$), 比较两组患者及其配偶的情绪管理和生活质量。
结果 护理后, 干预组患者及其配偶情绪管理评分、心理困扰程度、健康状况调查简表(SF-36)评分均优于对照组患者及其配偶, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。
结论 二元应对干预可减轻老年前列腺癌患者及其配偶消极情绪, 提高其生活质量。

【关键词】 二元应对干预; 老年前列腺癌; 情绪管理; 生活质量

【中图分类号】 R697

【文献标识码】 A

Effect of dyadic coping intervention on emotion management and quality of life in elderly patients with prostate cancer and their spouses YUAN Hong^{1△}, DENG Junhong², CHEN Yehui¹, LIANG Yuxiang¹, CHEN Yanjuan¹, SHEN Shaoyi¹, LI Shuxia³. 1. Department of Urology, Guangzhou First People's Hospital, Guangzhou 510180, Guangdong, China; 2. Department of Andrology, Guangzhou First People's Hospital, Guangzhou 510180, Guangdong, China; 3. Department of Surgical, Guangzhou First People's Hospital, Guangzhou 510180, Guangdong, China

【Abstract】 Objective To investigate the effect of dyadic coping intervention on emotion management and quality of life in elderly patients with prostate cancer and their spouses. **Methods** 70 elderly patients with prostate cancer and their spouses treated in Guangzhou First People's Hospital from February 2017 to December 2019 were selected as the research subjects, and were divided into intervention group (general care + binary coping intervention, $n=35$) and control group (general care, $n=35$) by using random number table method. The emotional management and quality of life of patients and their spouses in the two groups were compared. **Results** After nursing, the emotional management score, the degree score of psychological distress and SF-36 health score of patients and their spouses in the intervention group were better than those in the control group ($P < 0.05$). **Conclusions** Dyadic coping intervention can alleviate the negative emotions of elderly prostate patients and their spouses, improve their quality of life.

【Key words】 Dyadic coping intervention; Prostate cancer in the elderly; Emotion management; Quality of life

【基金项目】 广州市创投科技计划资助项目(201804010408); 广东省自然科学基金资助项目(2018A030313668)

△【通讯作者】 袁红, E-mail: 417955662@qq.com

前列腺癌是一种常见的老年男性生殖系统肿瘤,其发病率和病死率逐年增高^[1],成为排名第1位的危害男性健康的恶性肿瘤。年龄为前列腺癌发生的重要因素,大多在>50岁的男性中发病,>75岁的男性发病率急剧上升。癌症患者的生活质量及情绪状况比生存率、病死率更能准确反映患者的治疗效果和康复状况^[2]。近年来,已有较多报道对前列腺癌患者的疾病及治疗后导致的生殖系统问题作出了探讨,认为大部分前列腺癌患者及其配偶的生活质量、自我形象认知、情绪状况均会因为疾病诊治情况受到显著影响^[3-4]。二元应对护理是指伴侣双方在面对压力事件时的共同反应和决策,已有文献证实正确的干预利于患者及家属调整心态并提高适应环境的能力^[5]。本研究就此展开报道,以期对前列腺癌患者及其配偶生活质量的改善提供新的策略依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择2017年2月至2019年12月广州市第一人民医院诊治的70对老年前列腺癌患者及其配偶作为研究对象。采用随机数字表法分为干预组(一般护理+二元应对干预, $n=35$)和对照组(一般护理, $n=35$)。纳入标准:①诊断符合《前列腺癌规范化标本取材及病理诊断共识》^[6];②年龄范围50~85岁;③于广州市第一人民医院首次确诊,入院前未进行过放疗;④已婚且配偶仍存活;⑤患病期间以配偶照顾为主;⑥肝、肾、心功能均正常;⑦对本研究知情并自愿签署知情同意书。排除标准:①无法配合治疗,无法对自我认知情况做出相关判断;②不识字,基础生命体征差;③合并精神疾病或严重沟通障碍;④病例资料不齐全,相关检查不完善;⑤配偶为二婚或再婚;⑥配偶排除合并严重精神疾病或沟通认知障碍。本研究已经广州市第一人民医院医学伦理委员会审核批准。

1.2 护理方法

对照组在住院期间行一般护理,且主要针对患者进行,包括对症治疗、一般护理和病情观察、出院健康教育。

干预组行一般护理+二元应对干预:由具有10年以上三甲医院工作经历的硕士学历医生1名、泌尿专科护士2名、护师2名组成二元应对干预小组,医生负责将干预措施与治疗方案融合并达到治疗目的,专科护士负责核实、处理医嘱并对患者及其配偶生理、心理和社会问题进行收集、分析、解答和沟通,护师对相关数据资料进行收集、整理、分析、探讨、反馈和学习;在院期间对患者及其配偶采取面对面沟通(一般于15:00~17:00进行,可根据患者时间调整)或文本沟通(内容以真诚、简单、通俗为原则),出院患者采用电话或微信视频沟通(一般于18:00~21:00进行,可根据患者时间调整);参考既往相关报道^[7],预计每周干预2次,每次60min,共干预3周。具体干预内容如下:①初始阶段:了解并熟悉患者及其配偶的基线资料、社会背景等,对患者及其配偶加以关心、照顾、支持和鼓励,与患者及其配偶建立合作和信任关系。②评估、分析问题:建立信任后进一步沟通了解患者及其配偶的心理困扰问题、原因及需求,根据问题轻重缓急确定下一步沟通内容。③实施干预措施:通过观看视频、发放宣传册、口头叙述等方式让患者及其配偶了解疾病相关知识,能深入了解和正确处理疾病;鼓励、关心患者及其配偶,通过转移注意力方式(听音乐、沟通、观看影片等)、渐进性肌肉放松术(取舒适体位,由上到下放松身体各个部位肌

肉,并同时深吸深呼气30~40s)等帮助患者及其配偶缓解心理压力,使其学会自我调适;亲自给患者配餐并教授给患者配偶配餐方法及原则,为患者提供高营养、高维生素的食物,督促多喝水、多吃新鲜水果蔬菜、少食多餐,保持皮肤清洁;保证患者充足睡眠和适当运动,告知养成健康规律生活的重要性;夫妻关系强化应贯穿整个干预过程,可通过引导患者自由畅谈方式让其主动向配偶表达自己观念、想法、情绪和焦虑,也可通过制定共同目标来增进患者与配偶间的感情,患者与配偶应相互理解,共同轻松面对疾病,尽量帮助对方减少负性情绪,增加陪伴等,树立抗癌信心。

1.3 观察指标

均于治疗后24h内(护理前)和护理1周后评估。①情绪评分:通过抑郁自评量表(SDS)、焦虑自评量表(SAS)评估其抑郁、焦虑程度,取两者平均分表示情绪问题程度;②心理困扰管理量表(DM)评分:本研究仅采用心理困扰问题列表,其表示患者所经历的心理困扰,主要通过生理问题(21个)、情绪问题(6个)、家庭问题(2个)、实际问题(5个)、宗教信仰问题(1个)5个维度、3个条目判断,以“是”或“否”回答并分别计分,分数越高说明心理困扰程度越高;③生活质量:采用健康状况调查简表(SF-36),量表条目计分,评分高对应生活质量高,参考相关文献报道^[8],本研究仅对护理后总条目平均分进行评估。

1.4 质量控制

所有量表填写均由小组成员配合患者配偶完成,评估量表填写真实性和准确性。

1.5 统计学处理

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

2 结果

2.1 两组基线资料比较

干预组年龄范围58~85岁,年龄(72.35 ± 10.21)岁;肿瘤临床分期:T1a 6例,T2a 9例,T2b 10例,T3a 10例;有明显压迫症状12例,出现转移症状3例。对照组年龄范围60~84岁,年龄(72.10 ± 10.19)岁;肿瘤临床分期:T1a 8例,T2a 9例,T2b 10例,T3a 8例;有明显压迫症状10例,出现转移症状2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 两组情绪评分比较

干预组患者情绪评分为(52.02 ± 13.38)分,低于对照组患者的(78.14 ± 15.54)分,差异具有统计学意义($t = 7.536, P < 0.001$);干预组配偶情绪评分为(50.55 ± 11.75)分,低于对照组配偶的(60.44 ± 12.35)分,差异具有统计学意义($t = 3.432, P < 0.001$)。

2.3 两组DM评分比较

护理前,干预组患者及其配偶和对照组患者及其配偶的生理、情绪、家庭、实际问题评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);护理后,干预组患者及其配偶和对照组患者及其配偶的生理、情绪、家庭、实际问题评分低于护理前,且干预组患者及其配偶相关评分低于对照组患者及其配偶,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见表1。

表1 两组DM评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	项目	例数	护理前	护理后	t 值	P 值
干预组		35				
患者	生理问题		0.63 ± 0.10	0.40 ± 0.05 ^a	12.171	<0.001
	情绪问题		0.59 ± 0.09	0.41 ± 0.07 ^a	9.340	<0.001
	家庭问题		0.64 ± 0.11	0.43 ± 0.06 ^a	9.915	<0.001
	实际问题		0.56 ± 0.07	0.38 ± 0.04 ^a	13.208	<0.001
配偶	生理问题		0.45 ± 0.06	0.22 ± 0.03 ^a	20.284	<0.001
	情绪问题		0.42 ± 0.05	0.23 ± 0.02 ^a	20.873	<0.001
	家庭问题		0.57 ± 0.08	0.30 ± 0.05 ^a	16.932	<0.001
	实际问题		0.44 ± 0.05	0.26 ± 0.02 ^a	19.775	<0.001
对照组		35				
患者	生理问题		0.60 ± 0.09	0.49 ± 0.07	5.708	<0.001
	情绪问题		0.61 ± 0.10	0.51 ± 0.09	4.397	<0.001
	家庭问题		0.62 ± 0.10	0.52 ± 0.09	4.397	<0.001
	实际问题		0.54 ± 0.05	0.45 ± 0.07	6.190	<0.001
配偶	生理问题		0.46 ± 0.07	0.34 ± 0.05	8.253	<0.001
	情绪问题		0.40 ± 0.04	0.31 ± 0.03	10.649	<0.001
	家庭问题		0.52 ± 0.06	0.41 ± 0.05	8.332	<0.001
	实际问题		0.45 ± 0.05	0.36 ± 0.04	8.315	<0.001

注:标有“^a”项表示,与对照组护理后比较, $P < 0.05$

2.4 两组生活质量比较

干预组患者生活质量评分为(64.30 ± 6.66)分,高于对照组患者的(42.05 ± 4.79)分,差异具有统计学意义($t = 16.046, P < 0.001$);干预组配偶生活质量评分为(75.68 ± 8.05)分,高于对照组配偶的(52.02 ± 5.33)分,差异具有统计学意义($t = 14.498, P < 0.001$)。

3 讨论

本研究结果显示,干预组患者及其配偶的情绪评分低于对照组患者及其配偶,说明二元应对干预护理可减轻患者及其配偶的不良情绪;干预组患者及其配偶心理困扰4个维度评分均显著低于对照组患者及其配偶,说明二元应对干预可减轻诊疗过程中产生的各种心理困扰。二元应对干预护理是1995年德国学者Bodenmann基于系统相互作用理论基础发展起来的,主要内容为其中一方发生变故或疾病后,患者及其配偶均可产生一定的心理压力,而双方可通过共同积极应对、相互鼓励的方式减轻双方心理压力,从而提高双方应对疾病的能力^[9]。

本研究结果与既往多项研究结果均符合,如陈清香等^[10]采用健康信念模式护理对前列腺癌患者进行护理,发现护理后患者负性情绪减少而生活质量提高;Jiang SS等^[11]对前列腺癌患者采取相关干预措施后,患者生活质量评分显著升高。前列腺癌的发生给患者生理造成了痛苦,而心理问题随着身体症状的出现而产生。Okada A等^[12]的一项大数据研究结果显示,79.5%的患者因心理问题而不愿意求助他人,甚至不敢向家属表达自己的情绪和意愿,进一步加重患者的心理困扰。根据国内学者朱晓丹等^[13]和国外学者Corbett T等^[14]的报道,前列腺癌患者会担心配偶是否对自己嫌弃,产生拒绝治疗、抑郁、焦虑的不良行为和情绪。二元应对干预将患者及其配偶作为一个整体,通过共情、沟通、帮助、实施等方式,逐步加强患者及其配偶对疾病的了解、战胜疾病的信心、共同帮助克服困难的动力。

本研究主要通过初始阶段、评估分析问题和实施措施3个步骤来逐步增强患者及其配偶对疾病采取相应有效应对措施的能力。且配偶对患者给予帮助和鼓励,对缓解患者不良情绪和疼痛均有重要价值,而患者良好的生理、心理反应可正反馈给配偶,可同时减轻配偶的负性情绪。在二元应对干预过程中可构建轻松愉快的环境,医护人员对患者及其配偶加以关注,向其表达自己的关心和显示出专业的医务水平,患者及其配偶心理健康得到改善,进而生活质量得到提高。本研究结果显示,干预组患者及其配偶生活质量评分高于对照组患者及其配偶,符合焦鸿梅等^[15]的研究结果。本研究首次指出患者及其配偶的情绪管理和生活质量改善同样重要,由于治疗负担加重、自身社会生活受到影响以及患者病情及疼痛,配偶承受着巨大的压力,导致其出现焦虑、抑郁等负性情绪。二元应对干预联合夫妻双方,提高双方信任感和安全感,可同时提高患者及其配偶生活质量,这符合国外相关研究结果,如Moussa AS^[16]指出配偶向患者表露自己的情绪对降低双方心理困扰水平有重要作用;Jing LW等^[17]指出,二元支持应对在癌症患者及其配偶间起到缓解关系和不良情绪的作用,双方通过交流、共情可维持或重建个人和(或)双方内稳定。罗晓等^[18]指出,患者及其配偶有关癌症的沟通越多,各自的亲密感受越强。另外,在干预过程中,医务人员为其提供专业的指导和帮助,包括疾病相关知识及如何缓解压力、培养正确的生活习惯、强化夫妻关系等,让夫妻双方共同应对癌症,加强了患者及其配偶战胜疾病的信心。

综上所述,二元应对干预对降低前列腺癌患者及其配偶心理困扰、情绪问题和提高生活质量有重要价值,有望成为临床癌症护理领域中新的干预方法。但由于癌症患者的生理、心理健康受到纳入研究对象的地区、接触环境等因素的影响,在今后的临床工作中仍需设计更为严密的、多中心、大样本的研究,来全面分析对癌症患者的更为严谨全面的护理措施。

参 考 文 献

- [1] Mahendran R, Lim HA, Tan JYS, et al. Evaluation of a brief pilot psychoeducational support group intervention for family caregivers of cancer patients: a quasi-experimental mixed-methods study [J]. Health Qual Life Outcomes, 2017, 15(1):17.
- [2] Titler MG, Visovatti MA, Shuman C, et al. Effectiveness of implementing a dyadic psychoeducational intervention for cancer patients and family caregivers [J]. Supportive Care Cancer, 2017, 25(11):3395-3406.
- [3] 方震,姚旭东,杜广,等. DCs-CIK 细胞免疫治疗联合化疗对转移性前列腺癌患者免疫功能及生活质量的影响[J]. 现代生物医学进展, 2017, 17(14):2650-2654.
- [4] Petersen KS, Momsen AH, Stapelfeldt C, et al. Return to work intervention during cancer treatment - the providers' experiences [J]. Eur J Cancer Care (Engl), 2017, 27(2):e12793.
- [5] 邱英,何江玲,李勤,等. 手术前后心理干预对前列腺癌去势手术患者焦虑抑郁情绪及QLQ-C30评分的影响[J]. 中国健康心理学杂志, 2018, 26(11):1631-1634.
- [6] 中华医学会病理学分会泌尿男性生殖系统疾病病理专家组. 前列腺癌规范化标本取材及病理诊断共识[J]. 中华病理学杂志, 2016, 45(10):676-680.
- [7] 任立威,薛伟男. 二元应对干预对肠癌病人及其配偶心理困扰和

- 亲密关系的影响[J]. 护理研究, 2019, 33(15): 2568-2572.
- [8] 周文杰, 丁屹. 认知护理干预对2期子宫内膜癌患者疼痛及生活质量的影响[J]. 国际护理学杂志, 2017, 36(2): 159-163.
- [9] Kubo A, Altschuler A, Kurtovich E, et al. Apilot mobile-based mindfulness intervention for cancer patients and their informal caregivers [J]. *Mindfulness*, 2018, 9(4): 1-10.
- [10] 陈清香, 陈水兰. 健康信念模式护理对老年前列腺手术患者术后生活质量的影响[J]. 实用临床医药杂志, 2017, 21(20): 172-173.
- [11] Jiang SS, Zhang J, Qi YY, et al. Effect of early enteral immunonutrition intervention on gastrointestinal hormones, stress hormones and immune response after pancreatic cancer surgery [J]. *J Hainan Med Univer*, 2017, 23(16): 547-549.
- [12] Okada A, Ueda T. Effect of non-pharmacological intervention for apathy: response to one-on-one reminiscence-based intervention [J]. *BMJ Case Rep*, 2017, 22(9): 256-258.
- [13] 朱晓丹, 陆箴琦, 顾晓锋. 前列腺癌患者照护需求、症状负担及心理状况分析[J]. 护士进修杂志, 2019, 9(16): 1478-1481.
- [14] Corbett T, Walsh JC, Groarke AM, et al. Cancer-related fatigue in post-treatment cancer survivors: theory-based development of a web-based intervention [J]. *JMIR Cancer*, 2017, 3(2): e8-e10.
- [15] 焦鸿梅, 成慧霞, 牛丽红, 等. 信息化延续护理在前列腺癌患者中的应用研究[J]. 西北国防医学杂志, 2018, 39(6): 406-410.
- [16] Moussa AS, Ragheb AM, Abdelbary AM, et al. Outcome of botulinum toxin-A intraprostatic injection for benign prostatic hyperplasia induced lower urinary tract symptoms: a prospective multicenter study [J]. *Prostate*, 2019, 79(5): 785-789.
- [17] Jing LW, Zhang C, Jin F, et al. Development of a quality of sexual life questionnaire for breast cancer survivors in mainland China [J]. *Med Sci Monit*, 2018, 8(24): 4101-4112.
- [18] 罗晓, 卢红荪, 李耀军, 等. 前列腺癌患者免疫功能及其与前列腺癌临床病理特点的关系 [J]. 中华全科医学, 2019, 22(7): 1118-1120.

(收稿日期: 2020-08-03)

DOI: 10.3969/j.issn.1672-1993.2021.04.003

· 男科与性医学 ·

运动干预对男性精子质量的影响研究进展

盛佳智¹ 弓腊梅^{2△}

1 四川文理学院体育学院运动与健康促进实验室, 四川 达州 635000

2 四川文理学院康养产业学院, 四川 达州 635000

【摘要】 全球男性精子质量显著下降引起学者们的广泛关注, 如何通过改变日常行为改善男性精子质量是一个重要议题。近年来, 运动对男性精子质量的影响不断被报道, 探明其中的机制对指导临床实践具有积极的作用。本研究主要结合课题组前期的工作, 通过系统综述运动干预对男性精子质量的影响, 并探讨其潜在机制。积极锻炼有助于男性精子健康, 在锻炼的强度和剂量方面, 中等强度的有氧运动是保持或者促进精子参数健康的手段, 而力竭性锻炼和长时间大运动量锻炼会抑制生精进程。有氧运动通过激活超氧化物歧化酶降低氧化应激水平, 预防脂质过氧化, 从而保证精子细胞的完整性。理解运动对精子发生和成熟的影响和机制, 有助于指导临床实践治疗男性不育问题, 同时对于帮助养成健康积极的生活方式具有促进作用。

【关键词】 精子数量; 精子密度; 有氧锻炼; 氧化应激

【中图分类号】 R697

【文献标识码】 A

Progress on the effect of exercise intervention on male sperm quality SHENG Jiazhil¹, GONG Lamei^{2△}.

1. Sports and Health Promotion Laboratory, College of Physical Education, Sichuan University of Arts and Sciences, Dazhou 635000, Sichuan, China; 2. Kangyang Industry College, Sichuan University of Arts and Sciences, Dazhou 635000, Sichuan, China

【Abstract】 The significant decline in global male semen quality has caused widespread concern among scholars. How to improve the quality of male sperm by changing daily behaviors is an important issue. In recent years, the effect of exercise on male sperm quality has been continuously reported, and it is proved that the mechanism has a positive effect on guiding clinical practice. This article mainly combines the previous work of the research group, through a systematic review of the effects of exercise intervention on male sperm quality, and explores the po-

【基金项目】 四川省教育厅项目(16ZA0396)

△【通讯作者】 弓腊梅, E-mail: sh135923@126.com

tential mechanism. Active exercise helps men's sperm health. In terms of exercise intensity and dosage, moderate-intensity aerobic exercise is the means to maintain or promote the health of sperm parameters, while exhaustive exercise and long-term large-volume exercise will inhibit the process of spermatogenesis. Aerobic exercise reduces the level of oxidative stress and prevents lipid peroxidation by activating superoxide dismutase, thereby ensuring the integrity of sperm cells. Understanding the effects and mechanisms of exercise on spermatogenesis and maturation can help guide clinical practice for the treatment of male infertility, and at the same time promote the development of a healthy and active lifestyle.

【Key words】 Sperm count; Sperm density; Aerobic exercise; Oxidative stress

目前,人们的生活和工作模式较过去发生了巨大变化,体力活动不足、久坐的生活、工作模式已经成为导致肥胖以及严重危害男性精子质量的重要因素。研究表明,男性肥胖程度越高,其精子质量越差^[1]。一项针对精子质量正常与质量较低群体的对比研究^[2]发现,精子质量低的群体,其肥胖率是精子质量正常群体的3倍,其认为久坐行为和肥胖状态共同导致了精子质量下降。而针对丹麦参加孕检男性的横断面调查研究发现,不同久坐时间男性的精子质量无差异,不支持久坐不动是精液异常的危险因素^[3]。因此,久坐时间对男性精子质量的影响需要更多的研究来探索。一项在波士顿开展的对体育锻炼与男性精子质量关系的前瞻性队列研究指出,虽然没有发现体育运动与精子质量之间有关联,但如果自行车运动员周骑行时间 ≥ 5 h,则表现出精子浓度和总运动精子数目均较低的情况,提示长时间骑行的运动方式对男性精子质量是不利的^[4]。关于体育锻炼对男性精子质量的影响研究,比较系统的是德国学者针对久坐肥胖男性的研究^[4-6],而对国内男性精子质量的研究只有2项^[7-8],且样本量相对较少。因此,本研究主要结合笔者前期的工作^[7-8],综合探讨运动干预对男性精子质量的影响以及其的潜在机制,希望为理解和改善男性精子质量的机制提供理论依据。

1 体力活动与男性精子质量关系的横断面研究

久坐缺乏充足的体力活动是诱发代谢紊乱,导致超重和肥胖的重要因素,久坐的姿势会增加睾丸的温度,睾丸温度升高会干扰精液的产生^[3]。Vaamonde D等^[9]通过对比经常锻炼久坐群体的精液情况发现,经常锻炼男性的快速游动精子a%、b%和a%+b%均显著高于久坐群体。刊登在英国运动医学杂志上的一项横断面调查^[10]发现,在健康男性群体中,精子密度和数目与其体力活动水平直接相关,每周中到高强度运动 > 15 h,比 < 5 h的精子密度高73.00%,提示体力活动的重要性。一项对河北省746名男性的横断面研究^[11]发现,总代谢当量和中到高强度代谢当量与前进精子百分比和总精子游动性显著正相关;与最低体力活动组相比,总量最高组和中到剧烈运动组前进的精子分别比最低体力活动组高16.10%和17.30%,总精子游动性高15.20%和16.40%,然而没有发现久坐时间与精液参数之间的关系。这可能因为对于久坐的定义不一致,以及久坐期间是否摄入高热量零食有关。而以白人、黑人和亚洲人等为研究对象的横断面调查^[12]发现,每周中到剧烈强度运动3.2h的群体具有较高的精子浓度,每周户外运动 > 1.5 h群体的精子浓度也显著高于久坐不动组。值得注意的是那些每周骑行 > 1.5 h的男性,其精子密度比不骑行的低34.00%,说明从事运动的种类也非常重要,提示长时间骑行对男性精子生成是不利的。而针对优秀运动员和休闲积极活动男性的横断面调

查^[13]发现,运动员的精液量和精子游动能力显著低于后者,但是浓度显著高于后者。这可能与长时间、大强度或者大运动量造成的较高的氧化应激有关^[14]。以上的横断面调查发现,充足的体力活动水平是保证精子健康的重要因素,而长时间骑行常伴随较低的精子质量。久坐行为与精子质量的关系是有争议的,可能与对于“久坐行为”的定义有一定关系。过去大多数界定为2.5梅脱(能量代谢当量:metabolic equivalent of energy, MET)。2017年,体力活动关于久坐行为的共识表达为小于等于1.5梅脱。且这些研究大多没有报道饮食的情况,久坐期间研究对象是否摄入大量高热量零食也会影响精子质量。上述的研究涉及白人、黑人和亚洲人等,有不育的男性,也有优秀的运动员,人员特征太广,加上不同体型的影响,所以很难确定运动对男性精子的影响,更无法明确剂量-效应关系,未来需要更多的研究来论证运动在此领域的价值。

2 运动干预对男性精子质量的影响

目前,检索到运动干预对男性精子质量影响的相关研究有9篇,而来自国内的报道仅占2篇^[7-8]。张晓玲等^[7]对久坐大学生进行为期6周、每周6次的前后对照干预实验,发现运动干预提升了久坐肥胖大学生的精子质量和体重正常大学生的精子活动度,然而此研究是一项自身前后对照实验,且样本量有待增加。同时研究发现,精子活动度随着运动诱导的体重指数(BMI)下降的幅度显著上升^[8]。

国外学者Vaamonde D等^[15]早在2006年将8名男性作为运动组、8名男性作为对照组进行为期2周的递增负荷干预,研究发现,运动组的精子密度、a类精子百分比、b类精子百分比和正常精子的形态均显著降低。暗示递增负荷的力竭运动对男性的精子质量是不利的。相关研究^[16]对有锻炼习惯的男性分别进行60周的高强度、中等强度的有氧训练,发现高强度训练组与中强度训练组比较,60周以后,精子的数目、密度、游动精子的百分比和直行的精子的比例均显著下降,在中强度训练组,精子数目和密度显著下降,其他精液参数没有显著变化;低强度恢复训练以后,中强度训练组和高强度训练组的精液参数与基础值没有显著差异;高强度训练与精子数目、游动能力、形态显著负相关,提示低强度有氧训练干预对保持精子质量是有帮助的。针对日本男性的为期30d的运动干预发现^[17],与40%最大心率组相比,80%最大心率组表现出搏出量显著增加,其他参数没有显著差异。Maleki BH等^[5]对443名德国久坐不运动生活方式的肥胖不育男性进行递增负荷有氧运动干预24周后发现,运动显著改善了男性精液参数。Maleki BH等^[18]2017年通过针对不同运动方式对男性精液参数的影响研究发现,与高强度持续训练和高强度间歇训练相比,中等强度持续训练的精子质量优于前两者。Rosety MÁ等^[19]对西班牙肥胖久坐男性进

行递增负荷的有氧运动干预研究发现,干预显著提高了精液排出量、密度、向前游动精子的百分比和精子正常的形态比例。Maleki BH 等^[6]2018 年对久坐行为的德国肥胖男性进行了 24 周的递增负荷抗阻训练发现,干预提升了男性精子质量。Maleki BH 等^[4]在 2019 年通过进一步比较有氧训练、抗阻训练和混合训练(有氧联合抗阻训练)对男性精液参数的影响发现,对于改善男性精液参数,中等强度有氧训练效果最为显著。可见,中低强度的有氧训练或者抗阻训练在提升男性精子质量方面是有效的,而高强度训练或者力竭性训练不利于精子质量的维持或提升。在运动时间方面,每次持续 30~60min 是比较适宜的,超过 90min 是不被推荐的。针对运动项目来说,骑行不利于男性精子质量的维持或者提高,具体的原因是该行为导致的氧化应激水平较高,且运动中睾丸的温度增加不利于精子的生成与发育。中等强度运动和抗阻训练干预通过激活超氧化物歧化酶进而抑制氧化应激过程^[20]、降低脂质过氧化水平^[21]、从而确保精子细胞的完整性^[22]。适宜运动通过激活超氧化物歧化酶降低氧化应激水平,预防脂质过氧化,从而保证精子细胞的完整性。同时可以改善睾丸生精环境,刺激精子健康生成,适度的体育运动改变了机体“下丘脑-垂体-性腺轴”的分泌调节,建立了新的分泌平衡。高强度运动应激性的刺激导致激素的改变或者睾丸组织的损伤,导致睾丸组织中超氧化物歧化酶活性显著下降,组织中抗氧化体系失衡,促使氧自由基对生殖细胞膜脂、蛋白和 DNA 损伤,进而引发细胞器的改变,导致精子的存活率下降。

3 结语

中等强度的有氧运动干预对于精子参数是有利的,高强度锻炼和久坐行为对精子健康是不利的。积极活跃的生活方式是男性精子质量提高和保持的重要行为因素,在锻炼的强度和计量方面,力竭性锻炼和长时间大运动量锻炼是不可取的,就运动项目而言,除骑行外,应尽可能采用多样化、可长期坚持的运动项目。理解运动对精子发生和成熟的影响和机制,有助于指导临床实践针对治疗男性不育的问题,同时对于健康积极生活方式的养成具有促进作用。未来的研究可能需要兼顾运动联合饮食干预对精子质量影响的“剂量-效应”关系。

参 考 文 献

- [1] Larsen SH, Wagner G, Heitmann BL. Sexual function and obesity[J]. *Int J Obes*, 2007, 31(8): 1189-1198.
- [2] Magnúsdóttir EV, Thorsteinnsson T, Thorsteinsdóttir S, et al. Persistent organochlorines, sedentary occupation, obesity and human male subfertility[J]. *Human Reprod*, 2005, 20(1): 208-215.
- [3] Støy J, Hjólund NHI, Mortensen JT, et al. Semen quality and sedentary work position[J]. *Int J Androl*, 2004, 27(1): 5-11.
- [4] Maleki BH, Tartibian B, Chehrizi M. Effects of aerobic, resistance, and combined exercise on markers of male reproduction in healthy human subjects: a randomized controlled trial[J]. *J Strength Cond Res*, 2019, 33(4): 1130-1145.
- [5] Maleki BH, Tartibian B. High-intensity exercise training for improving reproductive function in infertile patients: a randomized controlled trial[J]. *J Obstet Gynaecol Can*, 2017, 39(7): 545-558.
- [6] Maleki BH, Tartibian B. Resistance exercise modulates male factor in-
- [7] 张晓玲, 盛佳智, 王静, 等. 有氧运动对男性大学生精液质量的影响定量生物学分析[J]. *中国性科学*, 2019, 28(2): 49-52.
- [8] Sheng JZ, Gong LM. Exercise-induced BMI decline were association with increased sperm motility in college students[J]. *Int J Sci*, 2019, 6(6): 69-74.
- [9] Vaamonde D, Da Silva-Grigoletto ME, García-Manso JM, et al. Physically active men show better semen parameters and hormone values than sedentary men [J]. *Eur J Appl Physiol*, 2012, 112(9): 3267-3273.
- [10] Gaskins AJ, Mendiola J, Afeiche M, et al. Physical activity and television watching in relation to semen quality in young men [J]. *Br J Sports Med*, 2015, 49(4): 265-270.
- [11] Sun B, Messerlian C, Sun ZH, et al. Physical activity and sedentary time in relation to semen quality in healthy men screened as potential sperm donors[J]. *Hum Reprod*, 2019, 34(12): 2330-2339.
- [12] Gaskins AJ, Afeiche MC, Hauser R, et al. Paternal physical and sedentary activities in relation to semen quality and reproductive outcomes among couples from a fertility center[J]. *Hum Reprod*, 2014, 29(11): 2575-2582.
- [13] Tartibian B, Maleki BH. Correlation between seminal oxidative stress biomarkers and antioxidants with sperm DNA damage in elite athletes and recreationally active men [J]. *Clin J Sport Med*, 2012, 22(2): 132-139.
- [14] Hajzadeh MB, Tartibian B, Eghbali M, et al. Comparison of seminal oxidants and antioxidants in subjects with different levels of physical fitness [J]. *Andrology*, 2013, 1(4): 607-614.
- [15] Vaamonde D, Da Silva ME, Poblador MS, et al. Reproductive profile of physically active men after exhaustive endurance exercise [J]. *Int J Sports Med*, 2006, 27(9): 680-689.
- [16] Safarinejad MR, Azma K, Kolahi AA. The effects of intensive, long-term treadmill running on reproductive hormones, hypothalamus-pituitary-testis axis, and semen quality: a randomized controlled study [J]. *J Endocrinol*, 2009, 200(3): 259-271.
- [17] Maeshima E, Tanaka Y, Matsuda N, et al. Effects of short-term exercise on reproductive hormones and semen quality [J]. *Gazz Med Ital*, 2012, 171: 27-33.
- [18] Maleki BH, Tartibian B, Chehrizi M. The effects of three different exercise modalities on markers of male reproduction in healthy subjects: a randomized controlled trial [J]. *Reproduction*, 2017, 153(153): 157-174.
- [19] Rosety MÁ, Díaz A, Rosety JM, et al. Exercise improved semen quality and reproductive hormone levels in sedentary obese adults [J]. *Nutr Hosp*, 2017, 34(3): 608-612.
- [20] Azizbeigi K, Azarbayjani MA, Atashak S, et al. Effect of moderate and high resistance training intensity on indices of inflammatory and oxidative stress [J]. *Res Sports Med*, 2015, 23(1): 73-87.
- [21] Edwards DG, Schofield RS, Lennon SL, et al. Effect of exercise training on endothelial function in men with coronary artery disease [J]. *Am J Cardiol*, 2004, 93(5): 617-620.
- [22] Agarwal A, Mulgund A, Alshahrani S, et al. Reactive oxygen species and sperm DNA damage in infertile men presenting with low level leukocytospermia [J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2014, 126(12): 3390.

(收稿日期: 2020-06-22)

不育男性精子自发顶体反应率、顶体酶活性与精液常规参数及精子功能指标的相关性分析

周欢群 蒋满波 周文 谢妍 吴爱华 王爱爱 倪运萍 陆杉[△]
广东省中医院生殖医学科,广州 510006

【摘要】 目的 探讨不育男性精子自发顶体反应率、顶体酶活性与精液常规参数及精子功能指标的相关性。方法 选取2019年4月至2020年2月广东省中医院生殖医学科诊治的77例不育男性作为研究对象。收集其实验室检测的精液分析数据进行回顾性分析。收集患者精子自发顶体反应、顶体酶活性、精子-透明质酸结合试验、精子DNA碎片、精子核蛋白、混合抗球蛋白反应试验(MAR)、精液常规分析的数据资料。采用Spearman相关性分析精子自发顶体反应率、顶体酶活性与精液常规参数及精子功能指标的相关性。结果 精子自发顶体反应率与精子总数、尾部畸形率呈正相关($r=0.221, 0.278, P=0.045, 0.015$),与平均路径速度(VAP)、顶体酶活性呈负相关($r=-0.223, -0.253, P=0.043, 0.037$);精子顶体酶活性与精子存活率呈正相关($r=2.84, P=0.018$),与尾部畸形率呈显著负相关($r=-0.304, P=0.001$)。精子自发顶体反应率、顶体酶活性与精子DNA碎片率、精子核蛋白不成熟度、精子-透明质酸结合率及MAR均无明显相关性($P>0.05$)。结论 精子自发顶体反应率、顶体酶活性与部分精液参数有相关性,但与多项精子功能指标无明显相关性。

【关键词】 自发顶体反应;顶体酶活性;精子DNA碎片;精子核蛋白;精子-透明质酸结合试验

【中图分类号】 R697

【文献标识码】 A

Correlation of sperm spontaneous acrosome reaction rate and acrosomal enzyme activity with semen routine parameters and sperm function indexes in infertile men ZHOU Huanqun, JIANG Manbo, ZHOU Wen, XIE Yan, WU Aihua, WANG Ai'ai, NI Yunping, LU Shan[△]. Department of Reproductive Medicine, Traditional Chinese Medicine Hospital of Guangdong Province, GuangZhou 510006, Guangdong, China

【Abstract】 Objective To investigate the correlation among sperm spontaneous acrosome reaction rate and acrosomal enzyme activity with semen routine parameters and sperm function indexes in infertile men. **Methods** 77 infertile men treated in the Traditional Chinese Medicine Hospital of Guangdong Province from April 2019 to February 2020 were selected as the research subjects. Semen analysis data from laboratory tests were collected for retrospective analysis. The data of sperm spontaneous acrosome reaction, acrosomal enzyme activity, sperm-hyaluronic acid binding test, sperm DNA fragment, sperm nucleoprotein, mixed antiglobulin reaction test (MAR), and routine analysis of semen were collected. Spearman correlation was used to analyze the correlation of spontaneous acrosome reaction rate and acrosomal enzyme activity with semen routine parameters and sperm function indexes. **Results** The spontaneous acrosome reaction rate of sperm was positively correlated with the total number of sperm and the rate of tail malformation ($r=0.221, 0.278, P=0.045, 0.015$), and negatively correlated with the average path velocity (VAP) and acrosomal enzyme activity ($r=-0.223, -0.253, P=0.043, 0.037$). The sperm acrosomal enzyme activity was positively correlated with the sperm survival rate ($r=2.84, P=0.018$), and negatively correlated with the rate of tail malformation ($r=-0.304, P=0.001$). Sperm spontaneous acrosomal reaction rate and acrosomal enzyme activity had no significant correlation with sperm DNA fragmentation rate, sperm nucleoprotein immaturity, sperm-hyaluronic acid binding rate and MAR ($P>0.05$). **Conclusions** Sperm spontaneous acrosome reaction, acrosin activity were correlated with some semen parameters, but has no significant correlation with multiple sperm function indexes.

【Key words】 Spontaneous acrosome reaction; Acrosin activity; Sperm DNA fragmentation; Sperm nucleoprotein; Sperm-hyaluronan binding assay

【基金项目】 广东省卫生和计划生育委员会基金(A2017152)

[△]**【通讯作者】** 陆杉, E-mail: gzlushan@126.com

精卵结合是受精发生的重要阶段,只有顶体完整的精子才可发生顶体反应,从而穿透卵透明带并与卵子质膜融合。顶体反应的发生可分为诱导性与自发性,体外添加透明带、孕酮、钙离子载体等化学物质可诱导精子发生顶体反应,而在活性氧(reactive oxygen species, ROS)的影响下也会自然发生^[1]。顶体位于精子头赤道带上端,其结构类似于高尔基体、溶酶体,内含多种水解酶类,统称为顶体酶^[2]。近年来,顶体反应及顶体酶活性检测已成为男性生育力评估的重要手段,较传统精液常规分析更能反映精子的受精潜能,有利于发现潜在不育因素。研究显示,精子诱导顶体反应率、顶体酶活性与人类辅助生殖技术(assisted reproductive technology, ART)临床结局及部分精液参数有一定的关联,但报道结果存在争议^[3-5],且少见自发顶体反应与精子功能指标相关性的报道,难以说明自然条件下精子发生顶体反应对生育力的影响。因此,本研究综合评估精子自发顶体反应率、顶体酶活性与精液常规参数及精子功能指标的相关性,探讨精子顶体的形态及功能与各项精子参数的关联。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2019年4月至2020年2月广东省中医院生殖医学科男科诊治的77例不育男性作为研究对象。收集其实验室检测的精液分析数据进行回顾性分析。纳入标准:①未避孕未育1年以上;②年龄范围18~45岁;③均于广东省中医院生殖医学科男科实验室完成各项检测;④知情同意并签署知情同意书。排除标准:圆头精子症、死精子症、不动精子症。判定标准:①畸形精子症(精子正常形态率<4%);②少精子症(精子浓度< 15×10^6 /mL或精子总数< 39×10^6 条);③弱精子症(前向运动精子百分比<32%);④白细胞精液症(白细胞浓度> 1×10^6 /mL)。纳入77例患者中,畸形精子症43例,少精子症4例,弱精子症32例,白细胞精液症3例,不明原因不育5例;年龄(32.71 ± 4.11)岁。本研究获得广东省中医院伦理委员会批准。

1.2 研究方法

收集患者精子自发顶体反应、顶体酶活性、精子-透明质酸结合试验、精子DNA碎片、精子核蛋白、混合抗球蛋白反应试验(MAR)、精液常规分析的数据资料,并进行Spearman相关性分析。分析精子自发顶体反应率、顶体酶活性与精液常规参数及精子功能指标的相关性。

1.2.1 精液采集 要求患者检查前禁欲2~7d,采用手淫法,于生殖医学科取精室采集精液标本,置于一次性无菌无毒取精杯内,37℃恒温孵育至完全液化,记录精液量、粘稠度、液化时间、pH等理化参数,再进行下一步检测。各项目均严格按照《WHO人类精液检验与处理实验室手册(第5版)》操作。

1.2.2 精液常规分析及MAR检测 采用西班牙CASA计算机辅助精液分析系统进行精液常规分析,计算精子浓度、总数、活动力参数[前向运动精子百分比(PR)、非前向运动精子百分比(NP)、总活力]、运动轨迹参数(平均路径速度(VAP)、曲线速

度(VCL)、直线速度(VSL)、直性指数(STR)、线性指数(LIN)、振动指数(WOB)、头部侧向平均振幅(ALH)、鞭打频率(BCF)];采用伊红染色法计算精子存活率,过氧化物酶染色法计算精子白细胞浓度。精子形态学分析采用珠海贝索生产的试剂盒,计算正常形态率、头部畸形率、中段畸形率、尾部畸形率、精子畸形指数(SDI)、畸形精子指数(TZI)。MAR检测采用安科生物生产的试剂盒, MAR阳性率=结合微球精子数/计数总精子数 $\times 100\%$ 。

1.2.3 精子DNA碎片、精子核蛋白检测 精子DNA碎片检测采用深圳华康生产的试剂盒,计算精子DNA碎片率=(小晕环精子数+无晕环精子数)/计数总精子数 $\times 100\%$ 。精子核蛋白不成熟度检测采用深圳博锐德生产的试剂盒,计算精子核蛋白不成熟度=蓝染精子数/计数精子总数 $\times 100\%$ 。

1.2.4 精子-透明质酸结合试验 精子透明质酸结合试验采用深圳博锐德生产的试剂盒,计算精子透明质酸结合率=尾部原地快速鞭打精子数/计数活动精子总数 $\times 100\%$ 。

1.2.5 精子自发顶体反应率及顶体酶活性检测 精子自发顶体反应率检测采用安科生物生产的试剂盒,计算精子自发顶体反应(AR)率=AR精子数/(AI精子数+AR精子数) $\times 100\%$ 。精子顶体酶活性测定采用深圳博锐德生产的试剂盒,计算顶体酶活性($\mu\text{IU}/10^6$)=(测试管-空白管)吸光度 $\times 1 \times 10^6$ /转换液吸光度 $\times 594 \times 7.0$ 。

1.3 统计学处理

采用MedCalc 19.0软件对相关数据进行统计分析。计量资料采用Mann-Whitney检验,以中位数(Median)、数值范围(Range)表示;两组数据之间的相关性采用Spearman相关性分析; $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 精子自发顶体反应率、顶体酶活性与精液常规参数的相关性分析

精子自发顶体反应率与精子总数、尾部畸形率呈正相关($r = 0.221, 0.278, P = 0.045, 0.015$),与VAP呈负相关($r = -0.223, P = 0.043$),与禁欲时间、精液量、存活率、浓度、总活力、PR、NP、VCL、VSL、STR、LIN、WOB、ALH、BCF、正常形态率、头部畸形率、中段畸形率、TZI、SDI均无明显相关性($P > 0.05$)。精子顶体酶活性与精子存活率呈正相关($r = 2.84, P = 0.018$),与尾部畸形率呈负相关($r = -0.304, P = 0.001$),与禁欲时间、精液量、浓度、精子总数、总活力、PR、NP、VCL、VAP、VSL、STR、LIN、WOB、ALH、BCF、正常形态率、头部畸形率、中段畸形率、TZI、SDI均无明显相关性($P > 0.05$)。具体结果详见表1。

2.2 精子自发顶体反应率、顶体酶活性与精子功能指标的相关性分析

精子自发顶体反应率与顶体酶活性呈负相关性($r = -0.253, P = 0.037$),精子自发顶体反应率、顶体酶活性与精子DNA碎片率、精子核蛋白不成熟度、精子-透明质酸结合率及MAR均无明显相关性($P > 0.05$)。具体结果详见表2。

表1 精子自发顶体反应率、顶体酶活性与精液常规参数的相关性分析

参数	中位数	范围	与精子自发顶体反应率的相关性		与顶体酶活性的相关性	
			r 值	P 值	r 值	P 值
禁欲时间(d)	4.0	2.0~15.0	0.250	0.101	-0.126	0.302
精液量(mL)	3.3	1.1~8.8	-0.191	0.098	0.101	0.412
存活率(%)	70.0	40.0~94.0	-0.146	0.209	0.284	0.018 ^a
浓度(×10 ⁶ /mL)	51.4	4.6~262.4	-0.050	0.666	0.076	0.537
精子总数(×10 ⁶ 条)	185.7	9.7~1 005.0	0.229	0.045 ^a	0.103	0.401
总活力(%)	56.7	22.1~92.8	-0.159	0.171	0.216	0.075
PR(%)	38.0	4.2~79.0	-0.144	0.215	0.123	0.314
NP(%)	16.8	6.9~47.5	0.047	0.688	0.100	0.414
VAP(μm/s)	26.6	17.0~38.2	-0.233	0.043 ^a	-0.019	0.876
VCL(μm/s)	43.9	25.4~66.4	-0.202	0.081	0.064	0.603
VSL(μm/s)	16.8	8.8~34.3	-0.168	0.148	-0.017	0.890
STR(%)	62.4	46.3~92.8	-0.027	0.817	-0.004	0.974
LIN(%)	36.6	26.2~67.7	-0.009	0.942	-0.083	0.497
WOB(%)	60.5	50.6~74.4	0.058	0.621	-0.105	0.389
ALH(μm)	2.1	0.0~3.8	-0.148	0.203	0.161	0.186
BCF(Hz)	8.3	0.0~11.0	-0.204	0.077	0.021	0.864
正常形态率(%)	3.5	0.0~9.0	-0.202	0.863	0.103	0.399
头部畸形率(%)	96.0	91.0~100.0	0.009	0.941	0.073	0.553
中段畸形率(%)	8.0	1.0~27.0	-0.033	0.780	-0.004	0.973
尾部畸形率(%)	7.0	2.0~21.0	0.278	0.015 ^a	-0.304	0.001 ^a
TZI	1.2	1.1~1.5	0.126	0.279	-0.178	0.145
SDI	1.1	1.0~1.4	0.133	0.253	-0.189	0.119

注:标有“^a”项表示, P < 0.05

表2 精子自发顶体反应率、顶体酶活性与精子功能指标的相关性

参数	中位数	范围	与精子自发顶体反应率的相关性		与顶体酶活性的相关性	
			r 值	P 值	r 值	P 值
精子自发顶体反应率(%)	4.5	0.0~12.0	-	-	-0.253	0.037
精子DNA碎片率(%)	18.2	5.0~46.0	0.013	0.924	-0.248	0.076
精子核蛋白不成熟度(%)	21.5	7.5~44.5	0.006	0.967	0.088	0.557
精子透明质酸结合率(%)	55.1	0.8~93.8	0.250	0.101	0.107	0.509
MAR阳性率(%)	2.0	0.0~15.0	0.056	0.651	-0.039	0.755
顶体酶活性(μIU/10 ⁶)	86.2	17.5~279.3	-0.194	0.110	-	-

3 讨论

顶体反应与顶体酶分别是受精过程中的关键阶段及物质^[6],在评估精子受精能力时具有重要意义。临床难以实时观察精卵结合时的顶体反应,但可以通过检测体外诱导顶体反应及自发顶体反应间接评估精子受精能力^[7]。本研究重点分析了精子自发顶体反应与精子功能指标的相关性。

与精液常规参数的相关性结果显示,精子自发顶体反应率与精子总数呈正相关,与徐芳^[8]研究结果一致,原因可能为精子总数增加导致随机碰撞机会增高、氧自由基水平升高,促进精子自发顶体反应。此外,还发现精子自发顶体反应率与尾部畸形率呈正相关,与VAP呈负相关,提示精子自发顶体反应率可能与精子运动潜能及运动速度有关。刘永杰等^[9]报道自发顶体反应率与精子浓度呈负相关、且与a、b级精子百分比(WHO第4版的a、b级精子相当于第5版的PR级精子)呈正

相关,而本研究结果未发现自发顶体反应率与精子浓度、PR精子百分比的相关性,可能因为该研究中禁欲时间短,与正常禁欲时间的精子质量存在较大差异。本研究中与精子功能的相关性结果显示,精子自发顶体反应率与精子顶体酶活性呈显著负相关,与部分诱导顶体反应的相关报道一致^[10-11],因为发生了顶体反应的精子顶体内含物均已释放,这会导致顶体酶活性的降低。邢荣威等^[12]研究显示,精浆抗精子抗体阳性可抑制孕酮诱导精子自发顶体反应率,但对精子自发顶体反应率无影响,与本研究精子MAR阳性率与精子自发顶体反应率无相关性的结果一致。精子DNA碎片的发生主要由ROS损伤引起,与自发顶体反应发生的生理因素一致,但本研究未发现两者的相关性,可能与样本量较少有关。此外,未发现精子自发顶体反应率与精子透明质酸结合试验、核蛋白不成熟度的关联,提示精子自发顶体反应率与精子成熟度无明显相关性。

本研究结果显示,精子顶体酶活性与精子存活率呈正相关,与丁锦丽等^[13]、蔡昭炜等^[14]、梁光林等^[15]的报道结果一致,原因为存活精子顶体酶可保持活性,而死精子顶体酶逐渐代谢降解。此外,本研究结果显示,精子自发顶体反应率与尾部畸形率呈负相关,提示除顶体形态异常外,尾部畸形率高的患者应筛查顶体酶活性。本研究未发现精子顶体酶活性与精子DNA碎片率的关联,王箭等^[16]、郭杰^[17]、张宁锋等^[18]、李雪瑶等^[19]、王箭等^[20]研究均发现精子顶体酶活性与DNA碎片指数无相关性,与本研究结果一致;本研究未发现精子顶体酶活性与精子透明质酸结合试验、核蛋白不成熟度的关系,提示精子DNA损伤及精子成熟度与精子顶体酶活性无明显相关性。

综上所述,精子自发顶体反应率、顶体酶活性与部分精液参数存在密切关系,但未见与多项精子功能指标的相关性,这可能与样本量少有关,未来将扩大样本量继续探讨精子自发顶体反应率与精子功能的关系。

参 考 文 献

- [1] Hirohashi N, Yanagimachi R. Sperm acrosome reaction: its site and role in fertilization [J]. *Biol Reprod*, 2018, 99(1): 127-133.
- [2] Stival C, Puga Molina Ldel C, Paudel B, et al. Sperm capacitation and acrosome reaction in mammalian sperm [J]. *Adv Anat Embryol Cell Biol*, 2016, 220: 93-106.
- [3] Parinaud J, Vieitez G, Moutaffian H, et al. Andrology: variations in spontaneous and induced acrosome reaction: correlations with semen parameters and in-vitro fertilization results [J]. *Hum Reprod*, 1995, 10(8): 2085-2089.
- [4] 杜鹏, 黄志承, 史哲, 等. 精子顶体反应率与精液相关参数之间关系的研究 [J]. *临床医学工程*, 2013, 20(10): 1206-1208.
- [5] 温子娜, 卢奋坚, 段礼, 等. 精子顶体酶活性对辅助生殖治疗方案选择的影响 [J]. *中国性科学*, 2018, 27(5): 24-26.
- [6] Hirohashi N, Yanagimachi R. Sperm acrosome reaction: its site and role in fertilization [J]. *Biol Reprod*, 2018, 99(1): 127-133.
- [7] 玄绪军, 许超, 赵跃然, 等. 精子自发顶体反应率用于体外受精-胚胎移植结局预测的临床意义 [J]. *中华医学杂志*, 2016, 96(16):

1285-1288.

- [8] 徐芳. 关于人类精子自发顶体反应率与 ART 结局相关性关系研究 [D]. 长沙: 中南大学, 2014, 29-31.
- [9] 刘永杰, 吴静, 张帆, 等. 短时两次取精精子质量的差异性分析 [J]. *中华男科学杂志*, 2019, 25(11): 1045-1047.
- [10] Liu RZ, Na WL, Zhang HG, et al. Assessment of released acrosin activity as a measurement of the sperm acrosome reaction [J]. *Asian J Androl*, 2008, 10(2): 236-242.
- [11] 郭小桥, 余波澜, 周华, 等. 钙离子载体 A23187 诱发的精子顶体反应率、顶体酶总活性与精液参数及体外受精结局的关系研究 [J]. *中华临床医师杂志(电子版)*, 2013, 7(18): 8226-8232.
- [12] 邢荣威, 赵大伟, 马圣君, 等. IgA 抗精子抗体对精子顶体反应的影响 [J]. *中国男科学杂志*, 2005, 19(6): 37-39.
- [13] 丁锦丽, 杨菁, 张怡, 等. 男性精子顶体酶活性与精液常规参数的相关性分析 [J]. *中国性科学*, 2015, 24(8): 95-97.
- [14] 蔡昭炜, 赵丽, 李雪玲, 等. 精子顶体酶活性与精液参数的相关性分析 [J]. *中国性科学*, 2017, 26(12): 91-93.
- [15] 梁光林, 李永强, 陈晓文, 等. 精子顶体酶活性与精液有关参数的研究 [J]. *上海医药*, 2018, 39(15): 53-54, 65.
- [16] 王箭, 吴方贵, 邹红艳, 等. 精子DNA碎片率、精子形态率与精子顶体酶之间的关系及其对妊娠结局影响的研究 [J]. *中国妇幼保健*, 2015, 30(22): 3845-3847.
- [17] 郭杰. 男性年龄与精子顶体酶活性及精子DNA碎片指数的相关性分析 [J]. *临床医学*, 2019, 39(2): 24-26.
- [18] 张宁锋, 刘彩霞, 郑灵燕, 等. 精子DNA碎片率及顶体酶活性对男性不育的诊断价值 [J]. *中山大学学报(医学版)*, 2018, 39(1): 93-100.
- [19] 李雪瑶, 杨菁, 李洁, 等. 男性年龄与精子顶体酶活性及精子DNA碎片指数的相关性分析 [J]. *生殖医学杂志*, 2017, 26(9): 869-873.
- [20] 王箭, 吴方贵, 邹红艳, 等. 精子DNA碎片率、精子形态率与精子顶体酶之间的关系及其对妊娠结局影响的研究 [J]. *中国妇幼保健*, 2015, 30(22): 3845-3847.

(收稿日期: 2020-03-21)

DOI: 10.3969/j.issn.1672-1993.2021.04.005

· 男科与性医学 ·

经尿道直出绿激光前列腺汽化切除术治疗良性前列腺增生的疗效观察

李小鑫 朱建 鞠建 崔宏亮[△] 解吕中

南通大学附属南通中医院泌尿外科, 江苏 南通 226001

【摘要】目的 探讨经尿道直出绿激光前列腺汽化切除术(PVRP)治疗良性前列腺增生(BPH)的安全性及有效性。方法 选取2017年1月至2019年3月南通大学附属南通中医院收治的72例采用经尿道直

【基金项目】南通市卫健委科研项目(WKZL2018042);南通市科技局科研项目(MSZ18213)

[△]【通讯作者】崔宏亮, E-mail: hongliangcui@126.com

出绿激光 PVRP 治疗的 BPH 患者作为研究对象。记录患者的手术时间、手术前后血红蛋白变化、膀胱冲洗时间、留置导尿管时间和并发症发生率,比较手术前后国际前列腺症状评分法 (IPSS) 评分、生活质量评分法 (QOL) 评分、残余尿量 (PVR) 和最大尿流率 (Qmax) 相关指标。**结果** 本组 72 例 BPH 患者均完成 PVRP 手术,手术时间 (56.8 ± 15.2) min,术后血红蛋白浓度降低 (16.5 ± 3.6) g/L,术后膀胱冲洗时间 (23.5 ± 7.4) h,留置导尿管时间 (4.8 ± 1.2) d,术后无大出血,无包膜或膀胱穿孔,无复发再次手术病例;尿失禁发生率;术后 IPSS 评分、QOL 评分、Qmax、PVR 较术前明显改善,差异具有统计学意义 ($P < 0.01$)。**结论** 经尿道直出绿激光 PVRP 治疗 BPH 是一种安全有效的手术方式。

【关键词】 绿激光前列腺汽化切除术;良性前列腺增生;激光手术;临床疗效

【中图分类号】 R697

【文献标识码】 A

Observation on the transurethral straight greenlight photoselective vaporessection of the prostate in treating benign prostatic hyperplasia LI Xiaoxin, ZHU Jian, JU Jian, CUI Hongliang[△], XIE Lyuzhong. Department of Urology, Affiliated Traditional Chinese Medicine Hospital of Nantong University, Nantong 226001, Jiangsu, China

【Abstract】 **Objective** To evaluate the safety and efficacy of transurethral straight greenlight photoselective vaporessection of the prostate for the treatment of patients with benign prostatic hyperplasia (BPH). **Methods** 72 patients with BPH treated by tranurethral straight greenlight PVRP in Affiliated Traditional Chinese Medicine Hospital of Nantong University from January 2017 to March 2019 were selected as the research subjects. The operative time, the change of hemoglobin before and after surgery, the time of bladder irrigation, the time of indwelling catheter and the incidence of complications were recorded. The international prostatic symptom score (IPSS), quality of life score (QOL), residual urine volume (PVR) and maximum urine flow rate (Qmax) were compared before and after surgery. **Results** All the 72 patients with BPH completed PVRP operation, the operation time was (56.8 ± 15.2) min, the postoperative hemoglobin concentration was decreased (16.5 ± 3.6) g/L, the postoperative bladder irrigation time was (23.5 ± 7.4) h, the indwelling catheter time was (4.8 ± 1.2) d. There was no case of massive hemorrhage or re-operation. No prostatic capsule or bladder perforation was reported, and the complication rate of urinary incontinence was low. Postoperative IPSS score, QOL score, Qmax and PVR were significantly improved compared with preoperative ($P < 0.01$). **Conclusions** Greenlight PVRP is a safe and effective surgical method in the treatment of BPH.

【Key words】 Greenlight photoselective vaporessection of the prostate; Benign prostatic hyperplasia; Laser surgery; Clinical efficacy

良性前列腺增生 (benign prostatic hyperplasia, BPH) 是引起中老年男性下尿路症状 (lower urinary tract symptoms, LUTS) 的常见原因,随着我国老年化进程加快, BPH 的发病率逐年上升^[1]。得益于科学技术的不断发展,绿激光借助其高效的汽化切割功能和良好的止血作用,成为近年来 BPH 微创手术的新兴能量系统。本研究选取 2017 年 1 月至 2019 年 3 月南通大学附属南通中医院收治的 72 例 BPH 患者,采用经尿道直出绿激光前列腺汽化切除术 (photoselective vaporessection of the prostate, PVRP) 结合组织刨削器治疗,近期疗效满意。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2017 年 1 月至 2019 年 3 月南通大学附属南通中医院收治的 72 例 BPH 患者作为研究对象。年龄 (73.1 ± 9.1) 岁;病程 (6.2 ± 1.3) 年;前列腺体积 (67.8 ± 18.2) mL;并发膀胱结石 6 例;术前国际前列腺症状评分法 (IPSS) 评分 (28.6 ± 3.8) 分;生活质量评分法 (QOL) 评分 (4.8 ± 0.7) 分;最大尿流率 (Qmax) (7.1 ± 3.0) mL/s;残余尿量 (PVR) (113.6 ± 46.5) mL;术前血红蛋白 (129.6 ± 12.4) g/L。本研究已经南通大学附属南通中医院医学伦理委员会审核批准。

1.2 研究方法

1.2.1 研究设备 本研究采用北京瑞尔通 160W 绿激光系统,

绿激光专用直出光纤;杭州 Hawk 公司激光镜、操作手件 (F27) 及 YSB-III 刨削器;美国科医人 100W 钬激光系统。

1.2.2 研究操作 采用硬膜外麻醉或全身麻醉,取截石位,以无菌等渗液为灌注液体,经尿道置入操作镜,常规观察前列腺形状和增生情况及精阜和两侧输尿管开口位置;合并膀胱结石患者予以钬激光碎石后再行经尿道直出绿激光 PVRP;术中采用三叶法剝除增生腺体,绿激光汽化功率为 100W,于膀胱颈 7 点、5 点处至精阜近端分别汽化出纵行的标志沟,宽度约 1cm,深至前列腺包膜层面,沿该层面将两标志沟连接,借助操作鞘前端采用轻剥推腺体、绿激光汽化切割相结合的方式,沿包膜层面剝除中叶增生腺体并推入膀胱;同法于膀胱颈 12 点处汽化一纵行的标志沟至精阜近端上方,沿包膜层面先顺时针切除前列腺左侧叶,再逆时针切除右侧叶;绿激光功率上调至 160W,将切除的创面汽化平整。经操作鞘置入组织刨削器将膀胱内腺体吸出送检;观察创面无出血后,留置 F22 三腔导尿管,等渗液膀胱冲洗。

1.3 观察指标

记录患者行绿激光 PVRP 术的手术时间、手术前后血红蛋白变化、导尿管留置时间、膀胱冲洗时间,以及并发症发生率和手术前后 IPSS 评分、QOL 评分、Qmax、PVR。

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; $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象手术相关指标

本研究 72 例患者均成功完成手术,手术时间 (56.8 ± 15.2) min,术后血红蛋白浓度降低 (16.5 ± 3.6) g/L,术后膀胱冲洗时间 (23.5 ± 7.4) h,留置尿管时间 (4.8 ± 1.2) d。

2.2 研究对象并发症发生情况

本研究 72 例患者术后均无经尿道电切综合征、无输血及膀胱损伤和包膜穿孔发生;无术后谵妄、无复发再次手术病例。2 例 (2.8%) 术中出血,采用经尿道前列腺电切术辅助止血后完成;2 例 (2.8%) 术后出血,经保守治疗后控制;术后 1 例 (1.4%) 出现尿潴留,予以留置尿管,5d 后通畅排尿;2 例 (2.8%) 出现尿道外口狭窄,行尿道扩张治疗;3 例 (4.2%) 有压力性尿失禁症状,行盆地训练 2 至 4 周恢复正常;7 例 (9.7%) 有不同程度的排尿不适症状,经对症处理或抗炎药物治疗后缓解。

2.3 研究对象随访结果

记录术后第 6 个月的随访情况,患者术后 IPSS 评分、QOL 评分、Qmax 和 PVR 较术前均有明显改善,差异具有统计学意义 ($P < 0.01$)。具体结果详见表 1。

表 1 72 例患者术前和术后 IPSS 评分、QOL 评分、Qmax 和 PVR 比较 ($\bar{x} \pm s$)

时间	IPSS 评分 (分)	QOL 评分 (分)	Qmax (mL/s)	PVR (mL)
术前	28.6 \pm 3.8	4.8 \pm 0.7	7.1 \pm 3.0	113.6 \pm 46.5
术后 6 个月	9.3 \pm 2.4	1.4 \pm 0.5	17.0 \pm 2.3	21.8 \pm 2.5
t 值	18.72	9.65	-15.62	19.53
P 值	<0.01	<0.01	<0.01	<0.01

3 讨论

由于 BPH 是一种临床进展性疾病,其中约 30% 的患者最终需要通过手术来解除症状^[2]。尽管经尿道前列腺电切术被认为是治疗 BPH 的“金标准”,但是该术式出现诸多劣势,如经尿道电切综合征、出血、尿失禁等,在临床工作中不容忽视。近年来,随着各种激光系统成功用于 BPH 腔内微创手术中,各种并发症发生率明显降低,经尿道前列腺电切术的“金标准”地位受到不同程度的挑战^[3]。其中绿激光自上世纪开始被用于治疗 BPH,经过 20 多年的发展,其激光功率不断提升,同时相应的操作器械不断改进,使其具有手术效率高、出血少、术后恢复快、并发症少等优势,逐渐被国内外学者认可^[4,6]。

绿激光和钬激光是目前治疗 BPH 最为常用的激光。钬激光治疗 BPH 的主要手术方式为经尿道钬激光前列腺剜除术 (HoLEP),虽然它的临床疗效已被国内外学者所证实^[7,9],利用其精确的爆破切割优势容易找到前列腺包膜并剜除增生腺体^[10],但该技术相对复杂,学习曲线较长^[11-12],凝固止血技术较难掌握,在一定程度上限制了其在临床上的开展^[13]。绿激光

治疗 BPH 的优势在于其止血效果好,术中出血少,视野清晰,操作相对容易,且术者可根据各自掌握的术式对增生的腺体行单纯汽化或汽化剜除术。传统的侧出式经尿道绿激光前列腺汽化术虽相对容易掌握,学习曲线短^[14],但是侧出式经尿道绿激光前列腺汽化术存在手术效率相对较低、残余腺体多、远期疗效不确切以及术后再次手术率高等问题^[15]。而本研究中采用绿激光专用直出光纤,借助其高效汽化切割、不出血的特点,采用三叶法剜除增生腺体,结果显示,术后患者 IPSS 评分、QOL 评分、PVR 以及 Qmax 较术前明显改善,术后恢复效果好,无大出血、经尿道电切综合征、谵妄等并发症出现,提示经尿道直出绿激光 PVRP 安全性高,疗效满意。

对于本研究采用的经尿道直出绿激光 PVRP,笔者有以下几点体会:①首先观察前列腺形态,按三叶法剜除增生的腺体,容易把握剜除的方向,层次清晰。②做 5 点、7 点的标志沟,尽量留宽,约 1cm,汽化至前列腺包膜层面,沿该层面运用操作鞘前端推剥腺体、绿激光汽化切割的方式剜除腺体;在剜除腺体过程中,增生腺体中有时可见不规则结节,可先汽化切割结节,避免干扰剜除层面。③剜除增生腺体后,创面不平整或有腺体残留,调节绿激光功率至 160W 汽化修整手术创面,减少患者术后因手术创面毛躁、高低不平引起 LUTS 的可能^[16]。④若术中出血较多、视野不清时,可加压调快冲洗速度,辨别出血点,绿激光功率下调至 30~40W 后,激光近距离作用于出血点止血,可达到良好的止血效果;另外,术中如遇到绿激光止血失败的情况,需要借助经尿道前列腺电切术止血,勿盲目以绿激光止血,避免造成包膜穿孔、大出血等并发症。⑤本研究中,经尿道直出绿激光 PVRP 利用组织刨削器粉碎,采用反向组织粉碎术^[17]将切除的腺体吸出,清除组织效率高且安全;在置入组织刨削前,需确保创面无活动性出血,保持操作视野清晰;在刨削器粉碎组织时,需确保膀胱充盈,以免误吸造成膀胱损伤。⑥本研究运用操作鞘前端轻剥推腺体、绿激光汽化切割相结合的手法,可避免剜除腺体过程中用力过大造成尿道括约肌的损伤;以低功率 (60~80W) 能量处理尖部腺体,减少对尿道外括约肌的热损伤;另外,保留尿道外括约肌处长约 0.5cm 的尿道黏膜,有助于增加尿道闭高压^[18],降低尿失禁的发生率。因此,本研究中无重度尿失禁病例发生,出现的 3 例压力性尿失禁患者,均经盆底训练完全恢复。

综上所述,经尿道直出绿激光 PVRP 作为治疗 BPH 的另一个手术方式,配合组织刨削器,手术效率高,并发症少,疗效满意,值得推广应用。

参 考 文 献

- Lim KB. Epidemiology of clinical benign prostatic hyperplasia [J]. Asian J Urol, 2017, 4(3): 148-151.
- Rohmann S, Katzke V, Kaaks R. Prevalence and progression of lower urinary tract symptoms in an aging population [J]. Urology, 2016, 95: 158-163.
- Daniele C, Luca C, Cosimo DN, et al. Comparison between thulium laser vaporization and greenlight laser photoselective vaporization of the prostate in real-life setting: propensity score analysis [J]. Urology, 2018, 121: 147-152.
- 傅晶, 陈其, 陈彦博, 等. 经尿道 180W XPS 绿激光前列腺汽化术

日间手术模式的初探[J]. 中国医师杂志, 2019, 21(1): 136-138.

[5] Valdivieso R, Hueber PA, Meskawi M, et al. Multicentre international experience of 532-nm laser photoselective vaporization with Green-Light XPS in men with very large prostates[J]. BJU Int, 2018, 122(5): 873-878.

[6] Sun J, Shi A, Tong Z, et al. Green Light photoselective vaporization of the prostate: a safe and effective treatment for elderly high-risk benign prostate hyperplasia patients with gland over 80 mL[J]. Lasers Med Sci, 2018, 33(8): 1693-1698.

[7] Zhong J, Feng Z, Peng Y, et al. A systematic review and meta-analysis of efficacy and safety following holmium laser enucleation of prostate and transurethral resection of prostate for benign prostatic hyperplasia[J]. Urology, 2019, 131: 14-20.

[8] 朱建, 李小鑫, 解吕中. 经尿道前列腺绿激光汽化切除与钬激光剝除治疗良性前列腺增生的疗效对比分析[J]. 微创泌尿外科杂志, 2018, 7(5): 342-345.

[9] 石磊, 满江位, 杨立. 经尿道钬激光剝除术治疗良性前列腺增生的研究现状[J]. 中国男科学杂志, 2019, 33(4): 74-76.

[10] 李小鑫, 朱建, 许一鸣, 等. 前列腺钬激光剝除术治疗良性前列腺增生 80 例疗效观察[J]. 南通大学学报(医学版), 2019, 39(4): 308-310.

[11] Robert G, Cornu JN, Fourmarier M, et al. Multicentre prospective evaluation of the learning curve of holmium laser enucleation of the prostate(HoLEP)[J]. BJU Int, 2016, 117(3): 495-499.

[12] 张峻峰, 周彦, 薄隽杰, 等. 经尿道钬激光前列腺剝除术治疗良性前列腺增生的疗效及学习曲线[J]. 中国男科学杂志, 2019, 33(5): 28-31.

[13] Gratzke C, Bachmann A, Descalcaud A, et al. EAU guidelines on the assessment of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms including benign prostatic obstruction[J]. Eur Urol, 2015, 67(6): 1099-1109.

[14] Bachmann A, Tubaro A, Barber N, et al. A European multicenter randomized noninferiority trial comparing 180W green light XPS laser vaporization and transurethral resection of the prostate for the treatment of benign prostatic obstruction: 12-month results of the Goliath study[J]. J Urol, 2015, 193(2): 570-578.

[15] 曲华伟, 金洋, 刘辉, 等. 直出式绿激光前列腺剝离汽化术与传统绿激光汽化术治疗大体积 BPH 的疗效比较[J]. 中华男科学杂志, 2017, 23(6): 570-573.

[16] 冯瑞, 李中兴, 王星. 经尿道 160W 绿激光前列腺汽化术治疗良性前列腺增生疗效观察[J]. 微创泌尿外科杂志, 2018, 7(4): 258-262.

[17] 徐欢, 谷猛, 陈其, 等. 反向组织粉碎术在钬激光前列腺剝除术中的应用[J]. 中华男科学杂志[J], 2016, 22(11): 991-995.

[18] 谷猛, 陈其, 徐欢, 等. 钬激光剝除治疗前列腺增生术中保留尿控功能的技巧分析[J]. 现代泌尿外科杂志, 2016, 21(5): 349-352.

(收稿日期: 2020-02-26)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2021.04.006

· 男科与性医学 ·

显微镜下精索静脉曲张结扎术联合生精固元膏治疗精索静脉曲张伴不育症的疗效分析

李美材 王顺德 王澍弘[△] 龙腾博 文家渝 刘涛 余清霞 孙迪 谢孟凌 游希 钟良才

重庆大学附属三峡医院男性科, 重庆 404000

【摘要】 目的 探索显微镜下精索静脉曲张结扎术联合生精固元膏治疗精索静脉曲张伴不育症的临床效果。方法 选取 2016 年 6 月至 2017 年 6 月重庆大学附属三峡医院收治的 100 例精索静脉曲张伴不育症患者(中医辨证为肾精亏虚证)作为研究对象。采用随机数字表法分为治疗组($n=50$)和对照组($n=50$)。对照组行显微镜下精索静脉曲张结扎术, 治疗组行显微镜下精索静脉曲张结扎术联合口服生精固元膏治疗。在术后 3 个月复查并比较两组的精子质量。结果 治疗组总有效率高于对照组, 差异具有统计学意义($P<0.05$); 治疗后, 治疗组精子浓度、精子活力及精子存活率较对照组改善更明显, 差异具有统计学意义($P<0.05$); 治疗后, 两组精液量、精液 pH、精液液化时间比较, 差异无统计学意义($P>0.05$), 但两组精液液化时间均有所缩短。结论 针对精索静脉曲张伴不育症引起的局部病理改变, 通过显微镜下精索静脉曲张结扎术联合口服生精固元膏治疗, 可有效改善术后精子质量, 值得临床推广。

【关键词】 精索静脉曲张; 男性不育; 显微镜下精索静脉曲张结扎术; 生精固元膏

【中图分类号】 R697

【文献标识码】 A

【基金项目】 2017 年重庆市中医药科技项目(ZY201703066); 2019 年重庆市卫健委科卫联合中医药科研项目(2019ZY023128); 重庆市中医药重点(培育)学科建设项目[渝中医(2019)11 号]

[△]**【通讯作者】** 王澍弘, E-mail: 635784196@qq.com

Effect analysis of microsurgical varicocelectomy combined with Shengjingguyuan paste on varicocele with infertility LI Meicai, WANG Shunde, WANG Shuhong[△], LONG Tengbo, WEN Jiayu, LIU Tao, YU Qingxia, SUN Di, XIE Mengling, YOU Xi, ZHONG Liangcai. Department of Andrology, Chongqing University Three Gorges Hospital, Chongqing 404000, China

【Abstract】 Objective To explore the effect analysis of microsurgical varicocelectomy combined with Shengjingguyuan paste on varicocele with infertility. **Methods** 100 patients with varicocele and infertility (deficiency of kidney essence in TCM) admitted to Chongqing University Three Gorges Hospital from June 2016 to June 2017 were selected as the research objects, and divided into treatment group ($n=50$) and control group ($n=50$) by random number table method. The control group was treated with microsurgical varicocelectomy alone, while the treatment group was combined with Shengjingguyuan paste. Sperm quality in the two groups was compared 3 months after surgery. **Results** The total effective rate in treatment group was higher than that in control group ($P<0.05$). After treatment, the improvement of sperm concentration, sperm motility and sperm survival rate in the treatment group was more obvious than that in the control group ($P<0.05$). There were no significant differences in semen volume, pH and liquefaction time between the two groups ($P>0.05$), but the liquefaction time was shortened in both groups. **Conclusions** For the pathological changes caused by varicocele, microsurgical varicocelectomy with Shengjingguyuan Paste can effectively improve the sperm quality, which is worthy of clinical promotion.

【Key words】 Varicocele; Male infertility; Microsurgical varicocelectomy; Shengjingguyuan paste

精索静脉曲张作为引起原发性男性不育的常见病因,其在原发性男性不育中的发病率为35%~44%,在继发性男性不育中的发病率可达到45%~81%^[1]。目前,保守治疗效果甚微,多采用精索静脉结扎术进行治疗,包括传统开刀术式、腹腔镜术式和显微镜术式,其中显微镜精索静脉结扎术式能使精索内静脉结扎更彻底,具有复发率低、创伤小、阴囊水肿发生率低等优点,目前已作为治疗精索静脉曲张的“金标准”^[2]。部分患者术后精子质量恢复欠佳,而中医药在治疗男性不育症中有独到见解,可促进生精功能恢复^[3]。本研究采用显微镜下精索静脉结扎术联合生精固元膏治疗精索静脉曲张伴不育症。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2016年6月至2017年6月重庆大学附属三峡医院收治100例精索静脉曲张伴不育症患者(中医辨证为肾精亏虚证)作为研究对象。采用随机数字表法分为治疗组($n=50$)和对照组($n=50$)。诊断标准:①以《2014版中国泌尿外科疾病诊断治疗指南》^[4]为诊断精索静脉曲张的标准:其中Ⅲ度为患者站立时能看到扩张静脉在阴囊皮肤出现,如成团蚯蚓,容易摸到;Ⅱ度为在扪诊时极易触及扩张静脉,但不能看见;Ⅰ度为触诊不明显,但Valsalva试验时可出现。术前通过阴囊彩超证实精索静脉曲张(直径均 $>2\text{mm}$),并见静脉返流 $>1\text{s}$ 。②参照世界卫生组织(WHO)《不育夫妇标准检查与诊断手册》^[5]诊断男性不育:夫妻有规律性生活1年以上,未采用任何避孕措施,由于男方因素造成女方不孕。③精液异常参照《WHO人类精液及处理实验室手册(第5版)》^[6]:精液量 $\geq 1.5\text{mL}$;pH ≥ 7.2 ;精子浓度 $\geq 15 \times 10^6/\text{mL}$;精子总数 $39 \times 10^6/\text{mL}$;精子活力:前向运动精子百分率(PR) $\geq 32\%$ 或PR+非前向运动精子百分率(NP) $\geq 40\%$;精子存活率 $\geq 58\%$;正常形态精子率 $\geq 4\%$;液化时间 $<60\text{min}$ 。不满足上述条件即为异常。纳入标准:①符合上述诊断标准;②年龄小于40岁;③已签署知情同意书。排除标准:①因免疫因素、内分泌性、医源性、全身性、先天性异常或后天获得性睾丸损害、精囊发育异常等因素造成的不育;②无精

子症;③男性附属性腺感染;④患有严重心、肝、肾等重要脏器疾病;⑤未采用相关药物或手术治疗;⑥依从性差。本研究已经重庆大学附属三峡医院医学伦理委员会审核批准。

1.2 治疗方法

对照组采用腰硬联合麻醉,常规在腹股沟外环下方,沿皮肤纹路做长约3cm的斜形切口,逐层切开,挤出睾丸,观察引带静脉有无曲张,如有予以结扎切断。在显微镜下,切开精索内外筋膜、提睾肌,将输精管及输精管动静脉分离,以自制方形橡皮条压于其下方保护,以另一自制方形橡皮条托起余下精索,仔细寻找睾丸动脉、提睾肌动脉及淋巴管,并予以保护,分离所有精索内外静脉、提睾肌静脉,予以结扎切断。若输精管静脉直径大于2mm,可予以结扎。最后检查2~3遍,确认无漏扎静脉及肉眼可见出血点,缝合精索筋膜,还纳精索,逐层关闭切口。

治疗组在对照组手术方法的基础上,于术后第2d服用生精固元膏。生精固元膏由重庆大学附属三峡医院药剂科制备。组方为鹿角胶250g,核桃仁250g,黑芝麻250g,菟丝子250g,枸杞子250g,黄精150g,覆盆子150g,车前子120g,制五味子60g。上述诸药以颗粒剂入药,配以黄酒500mL和冰糖250g制成膏,后切片约60片,早晚各1片,每日2次。连续口服3个月。

1.3 观察指标

分别于术前、术后3个月对两组进行精液分析,取精前禁欲2~7d,采用手淫法取精,装于无菌塑料杯中立即送检。精子质量采用上海北昂精密光电仪器有限公司精子质量分析仪进行测定,型号BEION S3。

治愈^[7-8]:精子浓度 $\geq 15 \times 10^6/\text{mL}$;精子总数 $\geq 39 \times 10^6/\text{mL}$,PR $\geq 32\%$ 或PR+NP $\geq 40\%$ 或治疗期间配偶怀孕;显效:未达治愈,精子浓度提高 $>50\%$,PR提高 $>50\%$ 或PR+NP提高 $>50\%$;有效:未达显效,精子浓度提高 $>20\%$,PR $>25\%$ 或PR+NP提高 $>25\%$;无效:未达上述标准,甚至精子质量变差。总有效率=(治愈例数+显效例数+有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.4 统计学处理

采用SPSS 20.0软件对相关数据进行统计分析。计量资料

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

2 结果

2.1 两组基线资料比较

治疗组年龄范围 20 ~ 38 岁,年龄 (28.42 ± 3.98) 岁;静脉曲张:Ⅲ度 30 例,Ⅱ度 12 例,Ⅰ度 8 例;左侧 33 例,右侧 4 例,双侧 13 例。对照组年龄范围 21 ~ 35 岁,年龄 (27.58 ± 4.47) 岁;静脉曲张:Ⅲ度 28 例,Ⅱ度 17 例,Ⅰ度 5 例;左侧 36 例,右侧 5 例,双侧 9 例。两组年龄、精索静脉曲张程度等基线资料比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。

2.2 两组治疗效果比较

治疗组治愈 5 例,显效 15 例,有效 24 例,无效 6 例,总有效率为 88.0%;对照组治愈 3 例,显效 11 例,有效 21 例,无效 14 例,总有效率为 72.0%;治疗组总有效率高于对照组,差异具有统计学意义 ($\chi^2 = 4.00, P = 0.046$)。

2.3 两组治疗前后精子质量相关指标比较

治疗后,治疗组精子浓度、精子活力及精子存活率较对照组改善更明显,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$);治疗后,两组精液量、精液 pH、精液液化时间比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),但两组精液液化时间均有所缩短。具体结果详见表 1。

表 1 两组治疗前后精子质量相关指标比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	精子浓度 ($\times 10^6/\text{mL}$)	精子活力 (%)		精子存活率 (%)	精液 pH	精液量 (mL)	精液液化时间 (min)
			PR	PR + NP				
治疗组	50							
治疗前		12.01 \pm 2.22	21.43 \pm 6.91	35.88 \pm 6.82	45.26 \pm 8.95	7.47 \pm 0.21	2.27 \pm 0.36	35.92 \pm 8.82
治疗后		22.54 \pm 5.65	31.42 \pm 7.45	45.52 \pm 7.20	60.84 \pm 6.84	7.59 \pm 0.22	2.43 \pm 0.41	33.70 \pm 4.36
对照组	50							
治疗前		11.62 \pm 2.27	20.32 \pm 6.12	33.98 \pm 4.93	44.20 \pm 9.43	7.55 \pm 0.23	2.16 \pm 0.31	38.34 \pm 10.78
治疗后		18.36 \pm 5.30	26.80 \pm 6.02	38.72 \pm 6.84	56.26 \pm 4.87	7.56 \pm 0.16	2.44 \pm 0.47	35.50 \pm 4.44
t_1/P_1 值		-0.873/0.385	-0.848/0.399	-1.593/0.115	-0.576/0.566	1.891/0.062	-1.867/0.065	1.227/0.223
t_2/P_2 值		-3.813/0.000	-3.409/0.001	-4.848/0.000	-3.856/0.000	-0.558/0.578	0.112/0.911	1.899/0.060
t_3/P_3 值		-8.254/0.000	-5.328/0.000	-3.970/0.000	-8.028/0.000	-0.250/0.803	-3.457/0.001	1.721/0.088
t_4/P_4 值		-12.259/0.000	-6.944/0.000	-6.871/0.000	-9.778/0.000	-2.856/0.011	-1.893/0.061	1.546/0.125

注: t_1/P_1 为治疗前组间比较, t_2/P_2 为治疗后组间比较, t_3/P_3 为对照组治疗前后组内比较, t_4/P_4 为治疗组治疗前后组内比较

3 讨论

目前,研究显示,精索静脉曲张导致男性不育与阴囊内温度升高、局部组织缺氧、性激素失调、肾上腺和肾脏的代谢产物返流、抗精子抗体形成、氧化应激等因素相关^[9]。外科手术治疗精索静脉曲张伴不育症可通过阻断静脉回流,在一定程度上改善上述因素,提高精子质量^[10]。显微镜下精索静脉结扎术具有并发症少,恢复快等优势,已成为精索静脉曲张治疗的“金标准”^[11-13]。然而,单纯显微镜下精索静脉结扎术,虽可改善上述不利因素,但对于其引起的睾丸生精细胞、非生精细胞及曲细精管凋亡等病理变化作用有限,目前证实,在精索静脉曲张伴不育症治疗中辅以中医药手段,可在一定程度纠正精索静脉曲张造成的睾丸生精功能损伤^[14-15]。

在我国传统医学中,精索静脉曲张伴不育症属于“筋瘤”“无子”“绝育”范畴,其病因病机复杂,多数学者认为该病肾虚为本,血瘀为标,肾虚导致血瘀,瘀阻于下,脉络暴露,弯曲而成筋瘤,血瘀又可加重肾虚,因此治疗精索静脉曲张伴不育症以补肾生精为要旨^[16-17]。目前,研究表明,补肾中药在调节下丘脑-垂体-性腺轴的功能及内分泌异常,改善精子质量,调节免疫功能等方面有显著功效^[18]。

生精固元膏传统膏方以中医药基本理论为指导,根据疾病特点辩证论治,有“固本培元”的功效,又称“固元膏”。本研究采用膏方在传统膏方上进行改进,取“古今种子第一方”五子衍宗丸,辅以补肾益精要药鹿角胶及黄精,可调节性腺轴,补充

微量元素,影响精子微观结构^[18]。全方中鹿角胶补肾益精,为君药;菟丝子温肾益精,枸杞子滋肾填精助君强精固肾,为臣药;黄精、覆盆子温肾而不燥,固精而不凝共为佐药;车前子味甘微寒,涩中兼通,利水窍以固精,为反佐药;五味子益气补虚强阴涩精,补肺益肾,为使药;核桃仁、黑芝麻调和膏方口味,可兼补肝肾^[19-21]。该方药味温和,以补肾精为主,兼补肾阴肾阳,疏利肾气,配以上述诸药熬制生精固元膏,配伍适度,药性平和,不燥不峻,避免传统膏方的滋腻,具有服用便捷、副作用小、口感怡人的优势,用于术后患者恢复时期,大大解决患者不能长期坚持服药的弊端,可有效改善显微镜下精索静脉结扎术后精子质量。

本研究结果显示,治疗组总有效率高于对照组,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$);治疗后,治疗组精子浓度、精子活力及精子存活率较对照组改善更明显,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$);治疗后,两组精液量、精液 pH、精液液化时间比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),但两组精液液化时间均有所缩短。

综上所述,针对精索静脉曲张伴不育症引起的局部病理改变,通过显微镜下精索静脉结扎术联合口服生精固元膏治疗,可有效改善术后精子质量,值得临床推广。

参 考 文 献

- [1] Jensen CFS, Østergren P, Dupree JM, et al. Varicocele and male infertility[J]. Nat Rev Urol, 2017, 14(9): 523-533.
- [2] Mehta A, Goldstein M. Microsurgical varicocelectomy: a review[J].

Asian J Androl, 2013, 15: 56-60.

- [3] 许永德,雷洪恩,崔万寿,等. 精索静脉曲张临床诊疗进展[J]. 中国男科学杂志, 2015, 29(2): 55-57.
- [4] 那彦群,叶章群,孙颖浩,等. 2014 版中国泌尿外科疾病诊断治疗指南[M]. 北京:人民卫生出版社, 2013: 597-598.
- [5] 李铮,张忠平,黄翼然,等. 世界卫生组织男性不育标准化检查与诊疗手册[S]. 北京:人民卫生出版社, 2007: 38.
- [6] Trevor GC, John A, Jacques A, et al. WHO laboratory manual for the Examination and processing of human semen (5 edition) [S]. World Health Organization, 2010: 239.
- [7] 江志勇,李学德,何庆鑫,等. 中药联合低位显微镜下精索静脉曲张结扎术治疗精索静脉曲张致不育症的疗效分析[J]. 中国性科学, 2014, 23(10): 82-84.
- [8] 人民解放军总后勤部卫生部. 临床疾病诊断依据治愈好转标准[M]. 2版. 北京:人民军医出版社, 2004: 463.
- [9] 谢胜,王金国,谭艳,等. 精索静脉曲张不育患者显微手术后精液质量、精浆生殖激素水平及氧化应激水平临床研究[J]. 中国性科学, 2018, 27(9): 8-10.
- [10] Marmar JL, Agarwal A, Prabakaran S, et al. Reassessing the value of varicocelectomy as a treatment for male subfertility with a new meta-analysis[J]. Fertil Steril, 2007, 88(3): 639-648.
- [11] Marmar JL. The evolution and refinements of varicocele surgery[J]. Asian J Androl, 2016, 18(2): 171-181.
- [12] 聂欢,高强利,陈磊,等. 三种精索静脉曲张手术疗效的对比观察[J]. 中国性科学, 2017, 26(3): 24-27.
- [13] Baazeem A, Belzile E, Ciampi A, et al. Varicocele and male factor infertility treatment: a new meta-analysis and review of the role of varicocele repair[J]. Eur Urol, 2011, 60(4): 796-808.
- [14] 沈腾,于志勇,唐丽丽,等. 迷你切口腹腔镜精索静脉高位结扎术加用补肾活血中药治疗原发性精索静脉曲张的研究[J]. 中国性科学, 2020, 29(1): 108-111.
- [15] Romeo C, Santoro G. Free radicals in adolescent varicocele testis[J]. Oxid Med Cell Longev, 2014, 2014: 912878.
- [16] 江志勇,李学德,何庆鑫,等. 中药联合低位显微镜下精索静脉曲张结扎术治疗精索静脉曲张致不育症的疗效分析[J]. 中国性科学, 2014, 23(10): 82-84.
- [17] 盛文,李宪锐,丁劲,等. 从五脏论治少弱精子症的理论探析[J]. 中国性科学, 2018, 27(7): 113-115.
- [18] 史亚磊,张敏建,程宛钧. 五子衍宗汤与五子衍宗丸治疗弱精症临床对照研究[J]. 中国性科学, 2017, 26(12): 73-75.
- [19] 李民王,春艳,李士栋,等. 鹿角胶的研究进展[J]. 中国药物评价, 2014, 31(5): 310-312.
- [20] 孙冬梅,黄小梅. 固元膏的成分及作用分析[J]. 吉林医药学院学报, 2012, 33(2): 91-92.
- [21] 韦妮娜,徐曼曼,高少才,等. 黄精治疗认知障碍的研究进展[J]. 中国医药导报, 2019, 16(30): 42-45.

(收稿日期:2020-03-16)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2021.04.007

· 男科与性医学 ·

Y染色体AZFc区微缺失对卵细胞质内单精子注射助孕结局的影响

李彩虹 李春义 程东凯 于洪君 许蓬 李芃[△]
沈阳菁华医院生殖中心, 沈阳 110005

【摘要】 目的 探讨Y染色体AZFc区微缺失对卵细胞质内单精子注射(ICSI)助孕结局的影响。方法 选取2012至2018年沈阳菁华医院采用自体精子行体外受精-胚胎移植(IVF-ET)治疗的AZFc区微缺失无精子症及少弱精子患者的178个周期作为研究对象,将其纳入缺失组;在并未发现AZFc区微缺失的IVF-ET的无精子症及少弱精子患者中,按照倾向性得分匹配(PSM)1:1匹配出178个周期纳入对照组。比较两组受精率、卵裂率、优质胚胎率、囊胚形成率、临床妊娠率等指标。结果 两组行ICSI助孕后受精率、卵裂率、囊胚形成率等胚胎发育指标及临床妊娠率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 Y染色体AZFc区微缺失对ICSI治疗周期胚胎发育及临床妊娠结局无显著影响。

【关键词】 Y染色体微缺失;AZFc;男性不育;卵细胞质内单精子注射;妊娠结局

【中图分类号】 R697

【文献标识码】 A

Effects of microdeletions in AZFc region of Y chromosome on the outcome of assisted pregnancy by intracytoplasmic single sperm injection Li Caihong, Li Chunyi, CHENG Dongkai, YU Hongjun, XU Peng, Li Peng[△]. Fertility Center, Shenyang Jinghua Hospital, Shenyang 110005, Liaoning, China

【Abstract】 Objective To investigate the effects of microdeletions in AZFc region of Y chromosome on the

[△]【通讯作者】李芃, E-mail: lpwxqlzj@sohu.com

outcome of assisted pregnancy by intracytoplasmic single sperm injection. **Methods** 178 cycles of AZFc microdeletion azoospermia and oligospermia sperm treated with autologous sperm in vitro fertilization and embryo transfer (IVF-ET) in Shenyang Jinghua Hospital from 2012 to 2018 were included in the deletion group; Among azoospermia and oligospermia patients undergoing IVF-ET with no microdeletion of AZFc region, 178 cycles were selected according to propensity score matching (PSM) 1:1 and included in the control group. The fertilization rate, cleavage rate, blastocyst formation rate and clinical pregnancy rate were compared between the two groups. **Results** There was no significant difference in the fertilization rate, cleavage rate, blastocyst formation rate and clinical pregnancy rate between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusions** Microdeletion of AZFc region on Y chromosome had no significant effect on embryo development and clinical pregnancy outcome during ICSI treatment cycle.

【Key words】 Y chromosome microdeletion; AZFc; Male infertility; Intra cytoplasmic sperm injection; Clinical outcome

卵细胞质内单精子注射 (intra cytoplasmic sperm injection, ICSI) 的应用, 让以前人们普遍认为不能生育的无精子症和严重少弱精子症患者能够获得自己的遗传学后代。Y 染色体长臂 (Yq) 上的无精子因子 (azoospermia factor, AZF) 在精子发生过程中起重要作用, 这一区域异常与非梗阻性无精子症的发生密切相关。据报道, 10% ~ 20% 的非梗阻性无精子症、少精子症患者存在 AZF 基因 c 区微缺失^[1]。由于 ICSI 操作本身绕过了自然选择屏障, AZFc 区微缺失的患者其男性后代将面临遗传缺陷垂直传递的风险。然而 AZFc 区微缺失是否会对 ICSI 助孕过程中早期胚胎发育及临床妊娠结局产生不良影响尚无定论。因此, 本研究分析了 AZFc 区微缺失与否的无精子症及严重少弱精子症患者 ICSI 助孕结局, 以期为此类患者的临床治疗提供参考依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2012 至 2018 年沈阳菁华医院采用自体精子行体外受精-胚胎移植 (IVF-ET) 治疗的 AZFc 区微缺失无精子症及少弱精子患者的 178 个周期作为研究对象, 将其纳入缺失组; 在并未发现 AZFc 区微缺失的行 IVF-ET 的无精子症及少弱精子患者中, 按照女方年龄、不育年限、体重指数、男方年龄、平均获卵数等 5 个指标进行倾向性得分匹配 (PSM), 按 1:1 匹配出 178 个周期纳入对照组。纳入标准: ①诊断为严重少弱精或无精[无精子症患者采用睾丸显微取精 (micro-TESE) 方式获得精子]; ②按照 WHO《人类精液检查与处理实验室手册》(第 5 版) 进行精液分析, 精子浓度均在 $0 \sim 5 \times 10^6/\text{mL}$; ③进行染色体核型分析和 Y 染色体微缺失检测, 缺失组诊断为 AZFc 区微缺失。排除标准: ①男性输精管阻塞或缺如等输精道阻塞性疾病; ②有家族遗传病史; ③女方不孕因素。本研究经沈阳菁华医院医学伦理委员会审核批准。

1.2 研究方法

采用常规卵巢刺激方案 (长方案或短方案) 进行治疗, 采取长方案患者于前一月经周期第 21d 起每天行促性腺激素释放激素 a (GnRHa) 皮下注射, 两种方案均于月经周期第 3d 起每天皮下注射 150 ~ 225IU 促性腺激素; 至 B 超监测到 ≥ 2 枚直径 $\geq 18\text{mm}$ 的卵泡时人绒毛膜促性腺激素 (HCG) 扳机, 36h 后取卵。取卵后第 3d 胚胎移植, 移植后 14d 血 β -HCG 阳性者判断为生化妊娠, 移植后 4 ~ 5 周 B 超下见胎心搏动者确认为临床妊娠。

1.3 观察指标

ICSI 周期中 2PN 受精率 = (2PN 数/M II 卵子数) $\times 100\%$, 卵裂率 = (卵裂数/正常受精数) $\times 100\%$, 优质胚胎率 = (优质胚胎数/卵裂数) $\times 100\%$, 囊胚形成率 = (囊胚形成数/用于养囊胚胎数) $\times 100\%$, 临床妊娠率 = (临床妊娠周期数/移植周期数) $\times 100\%$ 。

1.4 统计学处理

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

2 结果

2.1 两组基线资料比较

缺失组严重少弱精子症 167 例, 无精子症 11 例, 对照组严重少弱精子症 176 例, 无精子症 2 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。具体情况详见表 1。

2.2 两组 ICSI 后胚胎发育情况及临床妊娠结局比较

除优质胚胎率外, 两组受精率、卵裂率、囊胚形成率等胚胎发育指标及临床妊娠率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。具体结果详见表 2。

表 1 两组基线资料比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	女方年龄 (岁)	女方 BMI (kg/m^2)	男方年龄 (岁)	不育年限 (年)	平均获卵数 (枚)
缺失组	178	31.52 \pm 4.74	23.03 \pm 3.37	33.2 \pm 5.0	6.44 \pm 4.68	13.37 \pm 8.27
对照组	178	32.56 \pm 5.56	23.03 \pm 2.91	34.67 \pm 6.18	6.28 \pm 4.68	11.74 \pm 7.05
t 值		-1.899	-0.006	-2.441	0.317	2.001
P 值		0.550	0.159	0.590	0.938	0.174

表2 两组胚胎发育情况及妊娠结局比较[%(n/N)]

组别	例数	2PN 受精率	卵裂率	优质胚胎率	囊胚形成率	临床妊娠率
缺失组	178	70.3(1 288/1 832)	93.5(1 332/1 425)	48.1(641/1 332)	36.2(402/1 110)	41.1(58/141)
对照组	178	72.7(1 151/1 584)	93.3(1 205/1 292)	52.8(636/1 205)	39.2(382/974)	50.0(65/130)
<i>t</i> 值		2.314	0.047	5.489	1.994	2.145
<i>P</i> 值		0.129	0.877	0.020	0.160	0.179

3 讨论

存在于Y染色体长臂上的AZF区是微缺失的高发区域, AZF区进一步分为AZFa、AZFb、AZFc和AZFd 4个亚区,不同区域缺失引起的睾丸生精功能障碍程度不同^[2]。有研究表明,对生殖影响最大的是AZFa区微缺失患者,一般表现为唯支持细胞综合征,无法通过ICSI获得后代;其次为AZFb区微缺失患者,同样表现为无精子症,精子发生过程停滞于次级精母细胞或精子细胞阶段,亦无精子生成;与前两者相比,AZFc区微缺失患者临床表现多样,少弱精或无精都有;影响最小的为AZFd区微缺失,仅表现为精子数量正常或轻度少精子症,形态异常精子比例升高^[3,4]。

对Y染色体AZFc区微缺失是否会对患者的ICSI治疗结局产生不良影响目前研究不多,且结果存在争议。已有研究大多都存在样本量少、组间不均衡的问题。本研究采用PSM平衡了年龄、不育年限、获卵数等多个变量,筛选出与AZFc区微缺失组基线数据类似,同期行ICSI助孕的少弱精或无精子症患者作为对照组,与以往其他研究相比,避免了已知混杂变量带来的影响,得到的结果更具有可比性。研究结果表明,两组受精率、卵裂率、囊胚形成率等胚胎发育指标比较,差异无统计学意义。此外,对AZFc区微缺失临床表现为无精的患者,采用micro-TESE的方式取精,获精率达50%(11/22),与其他病因所致的非梗阻性无精子症患者手术获精率比较,差异无统计学意义。

虽然本结果显示,两组间ICSI过程中胚胎发育情况和妊娠结局并无显著差异,然而AZFc区包含21个候选基因和11个家族的转录单位,其中部分基因为多拷贝基因,在生精过程的调节中存在剂量累积效应,拷贝数不同对生精过程的影响也不同^[5-6]。此外,不同位点基因缺失对精子生成的影响表现多样,从无精子症到中度至重度少精子症都有^[7-8]。因此AZFc区上不同位点缺失对ICSI治疗结局的影响可能不同。AZFc区中的重要基因——DAZ(deleted in azoospermia),编码一种RNA结构蛋白,仅在早期生殖细胞表达,负责在减数分裂前期激活沉默的mRNAs,其缺失可导致偶联期延长,且染色体凝集减少,与精子发生缺陷有关^[9]。但其主要功能是参与早期精子发生,若能生成正常形态精子,则对后续胚胎发育的影响不大。另一个基因CDY(chromosome domain Y)的表达产物主要位于圆形精细胞核中,参与精子变形过程中组蛋白置换成鱼精蛋白的过程^[10]。对AZFc区其他位点基因缺失的研究较少,但若这些位点基因缺失影响减数分裂过程中精母细胞的染色体分离,则容易形成染色体异常精子,对后续胚胎发育、流产等有重要影响^[11]。如果对AZFc区微缺失的不同缺失位点按基因分类讨论其对ICSI治疗结局的影响,可能会得出不同结论。随着检测技术的进步,更多与生精过程相关的基因将会被发现,其参与精子发生的作用机制也会更明确,为原发型不育症患者的诊断

及治疗提供更多遗传学根据。

目前已发表的关于AZFc区微缺失的文章大都是单中心回顾性研究,样本量有限,且未按照缺失位点基因做具体分类,所以得出不同的结论,有些研究认为AZFc区微缺失不影响早期胚胎发育^[12-13],而有些研究中,AZFc区微缺失组受精率、卵裂率显著低于未缺失组^[14-15]。此外,不同种族人群中AZFc区微缺失的临床表现不同,AZFc区微缺失的临床表现多样化是否与不同种族、甚至同一种族不同区域的分布有关还有待进一步研究^[16-18]。

虽然本研究结果表明AZFc区微缺失未对ICSI助孕结局产生显著影响,但是AZF微缺失的遗传学检查对于指导临床诊疗具有重要意义。首先,AZFc区微缺失患者助孕后会将缺失垂直传递给男性后代,因此出生的男性后代将来同样会面临生育问题,而且部分病例其出生后代的缺失区域会扩大,导致无精子症^[19-20]。其次,性腺肿瘤的候选基因一直被认为在Y染色体上,Y染色体微缺失会增加睾丸癌发生率^[21]。

综上所述,Y染色体AZFc区微缺失对ICSI治疗周期胚胎发育及临床妊娠结局无显著影响。对AZFc区微缺失的无精子症患者可以尝试手术取精,如获得精子再行ICSI助孕。对AZFc区缺失合并严重少弱精子症的患者建议行ICSI助孕,并对所形成胚胎行胚胎植入前遗传学诊断(PGD)选择女性胚胎移植,避免遗传缺陷垂直传播,从而达到优生优育的目的^[22]。

参 考 文 献

- [1] Lahn BT, Page DC. A human sex-chromosomal gene family expressed in male germ cells and encoding variably charged proteins[J]. Hum Mol Genet, 2000, 9(2): 311-319.
- [2] Vogt PH, Edelmann A, Kirsch S, et al. Human Y chromosome azoospermia factors (AZF) mapped to different subregions in Yq11[J]. Hum Mol Genet, 1996, 5(7): 933-943.
- [3] Kent-First M, Muallem A, Shultz J, et al. Defining regions of the Y-chromosome responsible for male infertility and identification of a fourth AZF region (AZFd) by Y-chromosome microdeletion detection[J]. Mol Reprod Dev, 1999, 53(1): 27-41.
- [4] Kuo PL, Wang ST, Lin YM, et al. Expression profiles of the DAZ gene family in human testis with and without spermatogenic failure[J]. Fertil Steril, 2004, 81(4): 1034-1040.
- [5] Yu XW, Wei ZT, Jiang YT, et al. Y chromosome azoospermia factor region microdeletions and transmission characteristics in azoospermic and severe oligozoospermic patients[J]. Int J Clin Exp Med, 2015, 8(9): 14634-14646.
- [6] Rozen SG, Marszałek JD, Irenze K, et al. AZFc deletions and spermatogenic failure: a population-based survey of 20,000 Y chromosomes[J]. Am J Hum Genet, 2012, 91(5): 890-896.
- [7] Nailwal M, Chauhan JB. Azoospermia factor C subregion of the Y

- chromosome[J]. J Hum Reprod Sci, 2017, 10(4): 256-260.
- [8] Abur U, Gunes S, Asci R, et al. Chromosomal and Y-chromosome microdeletion analysis in 1,300 infertile males and the fertility outcome of patients with AZFc microdeletions [J]. Andrologia, 2019, 51(11): e13402.
- [9] Alimardanian L, Saliminejad K, Razi S, et al. Analysis of partial azoospermia factor c deletion and DAZ copy number in azoospermia and severe oligozoospermia[J]. Andrologia, 2016, 48(9): 890-894.
- [10] Vogt PH. AZF deletions and Y chromosomal haplogroups: history and update based on sequence[J]. Hum Reprod Update, 2005, 11(4): 319-336.
- [11] Dewan S, Puscheck EE, Coulam CB, et al. Y-chromosome microdeletions and recurrent pregnancy loss[J]. Fertil Steril, 2006, 85(2): 441-445.
- [12] Choi JM, Chung P, Veeck L, et al. AZF microdeletions of the Y chromosome and in vitro fertilization outcome[J]. Fertil Steril, 2004, 81(2): 337-341.
- [13] 李明昭, 赵小利, 任文娟, 等. Y染色体AZFc区完全缺失患者ICSI治疗妊娠结局分析[J]. 生殖医学杂志, 2015, 24(11): 948-951.
- [14] Zhu YC, Wu TH, Li GG, et al. Decrease in fertilization and cleavage rates, but not in clinical outcomes for infertile men with AZF microdeletion of the Y chromosome[J]. Zygote, 2015, 23(5): 771-777.
- [15] Liu XH, Qiao J, Li R, et al. Y chromosome AZFc microdeletion may not affect the outcomes of ICSI for infertile males with fresh ejaculated sperm[J]. J Assist Reprod Genet, 2013, 30(6): 813-819.
- [16] Colaco S, Modi D. Genetics of the human Y chromosome and its association with male infertility [J]. Reprod Biol Endocrinol, 2018, 16(1): 14.
- [17] Kim SY, Kim HJ, Lee BY, et al. Y Chromosome microdeletions in infertile men with non-obstructive azoospermia and severe oligozoospermia[J]. J Reprod Infertil, 2017, 18(3): 307-315.
- [18] Zhu X B, Feng Y, Zhi EL, et al. [Y chromosome microdeletions: detection in 1 052 infertile men and analysis of 14 of their families] [J]. Zhonghua Nan Ke Xue, 2014, 20(7): 637-640.
- [19] Zhang F, Lu C, Li Z, et al. Partial deletions are associated with an increased risk of complete deletion in AZFc: a new insight into the role of partial AZFc deletions in male infertility [J]. J Med Genet, 2007, 44(7): 437-444.
- [20] Zhu XB, Liu YL, Zhang W, et al. Vertical transmission of the Yq AZFc microdeletion from father to son over two or three generations in infertile Han Chinese families [J]. Asian J Androl, 2010, 12(2): 240-246.
- [21] Huang H, Wang C, Tian Q. Gonadal tumour risk in 292 phenotypic female patients with disorders of sex development containing Y chromosome or Y-derived sequence [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2017, 86(4): 621-627.
- [22] 《男性生殖遗传学检查专家共识》编写组, 中华医学会男科学分会. 男性生殖遗传学检查专家共识 [J]. 中华男科学杂志, 2015, 21(12): 1138-1142.

(收稿日期: 2020-02-06)

DOI: 10.3969/j.issn.1672-1993.2021.04.008

· 男科与性医学 ·

西宁地区 502 例不育症患者精子形态及其影响因素对体外受精-胚胎移植结局分析

黄文军[△] 马雪娟

青海红十字医院生殖中心, 西宁 810000

【摘要】 目的 探讨西宁地区 502 例不育症患者精子形态对体外受精-胚胎移植(IVF-ET)结局的影响。方法 选取 2017 年 1 月至 2018 年 12 月在青海红十字医院生殖中心接受 IVF-ET 治疗的 502 例不育症患者作为研究对象。根据其精子形态($\geq 4\%$)为正常组($n=348$),精子形态($< 4\%$)为异常组($n=154$),两组均进行 IVF-ET,对比其受精结果。**结果** 正常组的精子密度以及活动率显著高于异常组,差异具有统计学意义($P < 0.05$);精子缺陷位置分布方面,异常组的头部缺陷比例显著高于其他缺陷,差异具有统计学意义($P < 0.05$);精子形态异常的影响因素方面,异常组的年龄、酗酒史以及吸烟史比例明显高于正常组,精子活力以及精子密度显著低于正常组,差异具有统计学意义($P < 0.05$);IVF-ET 结局对比方面,异常组的受精率显著低于正常组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。**结论** 西宁地区精子形态对 IVF-ET 中的受精率有一定影响,精子形态 $< 4\%$ 时明显影响 IVF-ET 受精率。因此,精子形态分析结果可成为临床上选择 IVF-ET 还是卵细胞内单精子注射(ICSI)受精方式的参考依据,从而避免 IVF-ET 受精失败。精子形态与卵裂率、优胚率、种植率、妊娠率及早期流产率无明显相关。

【关键词】 西宁地区;不育症;精子形态;体外受精;影响**【中图分类号】** R697**【文献标识码】** A[△]【通讯作者】黄文军, E-mail: 101hwj@163.com

Analysis on the outcome of IVF-ET fertilization in 502 infertility patients with sperm morphology and its influencing factors in Xining HUANG Wenjun[△], MA Xuejuan. Reproductive Center, Qinghai Red Cross Hospital, Xining 810000, Qinghai, China

【Abstract】 Objective To investigate the effect of sperm morphology on the outcome of in vitro fertilization - embryo transfer (IVF-ET) in 502 infertile patients in Xining. **Methods** 502 infertile patients who received IVF-ET treatment in the Reproductive Center of Qinghai Red Cross Hospital from January 2017 to December 2018 were selected, and divided into normal group ($\geq 4\%$, $n = 348$) and abnormal group ($< 4\%$, $n = 154$) according to the sperm morphology. Both groups underwent IVF-ET fertilization and compared their fertilization results. **Results** The sperm density and motility rate in normal group were significantly higher than those in abnormal group ($P < 0.05$). In terms of location distribution of sperm defects, the proportion of head defects in the abnormal group was significantly higher than that of other defects ($P < 0.05$). As for the influencing factors of abnormal sperm morphology, the proportion of age, history of alcohol abuse and smoking in abnormal group was significantly higher than that in normal group, while sperm motility and sperm density were significantly lower than that in normal group ($P < 0.05$). In terms of IVF-ET outcome comparison, the fertilization rate of the abnormal group was significantly lower than that of the normal group ($P < 0.05$). **Conclusions** Sperm morphology in Xining had a certain influence on the fertility rate of IVF-ET, and sperm morphology $< 4\%$ significantly affected the fertility rate of IVF-ET. Therefore, the results of sperm morphology analysis can be used as a reference for the selection of IVF-ET or ICSI fertilization method in clinical practice, so as to avoid IVF-ET fertilization failure. Sperm morphology had no significant correlation with cleavage rate, excellent embryo rate, implantation rate, pregnancy rate and early abortion rate.

【Key words】 Xining; Infertility; Sperm morphology; In vitro fertilization; Effect

不孕不育症指性生活正常的夫妻,在不避孕超过1年后仍然未能生育的情况,其中40%属于男性因素^[1]。常用来判断男性生育能力的指标之一是精子形态,相当一部分的男性不育症是精子形态异常诱发的^[2]。目前,精液常规分析成为诊断治疗不育症的重要内容,但是常规分析无法准确体现精子能力,因此,医务人员更倾向于检测精子功能,从而综合判断男性的生育能力。本研究选择西宁地区502例不育症男性的精液标本,分析精子形态对体外受精结局的影响,现报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2017年1月至2018年12月在青海红十字医院生殖中心接受体外受精-胚胎移植(IVF-ET)治疗的502例不育症患者作为研究对象。根据其精子形态($\geq 4\%$)为正常组($n = 348$),精子形态($< 4\%$)为异常组($n = 154$)。年龄范围22~39岁,年龄(30.5 ± 1.6)岁。纳入标准:①男方既往无外伤史,无输精管以及附睾异常;②女方各项基础指标均正常或仅为输卵管梗阻、非不明原因的不孕,年龄小于35岁;③夫妻双方均无染色体异常问题,没有家族性遗传病史,知情同意本研究并签署知情同意书。排除标准:①女性不孕因素对卵子质量、受精、着床等产生影响;②存在家族遗传病史;③合并严重肝、肾功能障碍。本研究经过青海红十字医院伦理委员会审核批准。

1.2 研究方法

按照WHO《世界卫生组织人类精液分析实验室技术手册》(第5版)^[3]标准进行精液质量分析,禁欲2~7d后采用手淫法留取精液。精液液化之后记录精液量、体积、pH以及颜色等,采用伟力9000精子质量检测系统分析精液密度、精子活动率以及精子活动力。分析精子形态,取液化精液0.5mL,加入生理盐水1mL,3 000r/min离心5min,共离心2次,去除精浆。用生理盐水调整精子密度至 $(40 \sim 60) \times 10^6/\text{mL}$,取20 μL 于清洁的载玻

片上,均匀涂片后待其自然干燥,应用Diff-Quick快速染色法完成染色之后计数200个精子,统计正常精子形态 $\geq 4\%$ 为正常组, $< 4\%$ 为异常组。

1.3 辅助生殖方法

女方采用促性腺激素释放激素激动剂(GnRH-a)/促卵泡激素(FSH)/人绒毛膜促性腺激素(HCG)长方案或短方案促超排卵。精液处理采用上游法或密度梯度离心法,在受精4~6h后转移受精皿中的受精卵到卵裂培养液中,置于37 $^{\circ}\text{C}$ 、5% CO_2 培养箱中持续培养,在受精16h后去除颗粒细胞并判断受精状况^[4]。

1.4 观察指标

受精之后依据卵裂球大小、形态、胞质均质以及空间分布等指标评估其形态学。胚胎移植后2周检测血HCG以及尿HCG,其中阳性者判断为妊娠,4周后B超发现宫外或宫内妊娠且有胎心搏动判断为临床妊娠^[5]。受精率 = (受精数 + 卵裂数)/卵母细胞数;卵裂率 = 卵裂数/受精卵数。胚胎评分^[6]: I级为胚胎发育速度正常、卵裂球均匀、无空泡、碎片 $< 10\%$; II级为胚胎发育速度正常、卵裂球均匀或大致均匀、数目均等或大致均等、无空泡、AFC 10%~20%; III级为胚胎发育速度大致正常、卵裂球不均匀/均匀、数目均等/不均等、少量空泡、AFC 21%~50%; IV级为胚胎发育速度异常、卵裂球不均匀、数目不均等、大量空泡、AFC $> 50\%$ 。优质胚胎率 = (I级胚胎数 + II级胚胎数)/正常卵裂数;早期流产率 = 小于12周流产数/妊娠数;妊娠率 = 妊娠数/移植周期数;胚胎种植率 = B超检测胚囊数/移植胚胎数。

1.5 统计学处理

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

学意义。

2 结果

2.1 两组常规精液分析结果比较

502例不育症患者精子形态异常154例,精子形态正常348

例,其中精子形态异常的影响因素方面,异常组的年龄、酗酒史以及吸烟史比例明显高于正常组,精子活力以及精子密度显著低于正常组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见表1。

表1 两组常规精液分析结果比较[$\bar{x} \pm s/n(\%)$]

组别	例数	年龄 (岁)	体重指数 (kg/m^2)	精子密度 ($\times 10^6/\text{L}$)	精子活力 (%)	吸烟史	酗酒史
正常组	348	27.9 ± 3.6	22.6 ± 2.8	45.3 ± 19.8	58.4 ± 5.9	36(10.3)	33(9.5)
异常组	154	33.6 ± 2.5	23.4 ± 3.6	11.5 ± 9.6	23.6 ± 4.8	81(52.6)	41(26.7)
<i>t</i> 值		11.853	2.461	16.422	13.082	15.938	18.015
<i>P</i> 值		<0.05	>0.05	<0.05	<0.05	<0.05	<0.05

2.2 异常组的缺陷位置分布

分析每例异常组患者的200个精子的形态,统计头部缺陷、尾部缺陷、体部缺陷以及混合缺陷情况,结果显示,头部缺陷的比例显著高于其他缺陷。具体结果详见表2。

2.3 两组 IVF-ET 结局比较

异常组的受精率显著低于正常组,差异具有统计学意义($P < 0.05$);两组种植率、卵裂率、妊娠率、优胚率以及早期流产率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。具体结果详见表3。

表2 154例异常组的缺陷位置分布

缺陷位置	例数	精子形态(% , $\bar{x} \pm s$)	构成比(%)
头部	101	163.8 ± 14.2	65.6
体部	43	22.5 ± 10.1	27.9
尾部	6	6.4 ± 5.1	3.9
混合缺陷	4	16.3 ± 8.4	2.6

表3 两组 IVF-ET 结局比较[$n(\%)$]

组别	例数	受精率	优胚率	卵裂率	妊娠率	早期流产率	种植率
正常组	348	262(75.3)	129(37.1)	335(96.3)	169(48.6)	33(9.5)	128(36.8)
异常组	154	91(59.1)	72(46.8)	142(92.2)	73(47.4)	12(7.8)	59(38.3)
χ^2 值		6.891	2.159	1.023	1.115	1.568	1.401
<i>P</i> 值		<0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05	>0.05

3 讨论

西宁地区男性不育门诊就诊患者中,弱精子症和畸形精子症是导致本地区男性不育的主要原因^[7]。为进一步了解西宁地区男性不育的影响因素,本研究重点探讨西宁地区男性精子形态对 IVF-ET 结局的影响。

目前,研究发现,精子异常是由于多种不利因素相互作用造成的^[8]。本研究结果显示,精子形态异常154例,精子形态正常348例,其中正常组的精子密度以及活动率显著高于异常组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。在精子形态学方面,存在头部缺陷、尾部缺陷、体部缺陷以及混合缺陷的情况,其中,头部缺陷的比例显著高于其他缺陷。提示西宁地区男性精子形态影响了精液常规参数,如精子密度和活动率。在精子的生成和成熟过程中,雄性激素睾酮起到重要作用。西宁地区海拔2261m,全年平均日照为1939h。在高原低氧环境下,成年男性睾酮的含量比平原地区低^[9],可能与环境的适应及低氧抑制或性腺功能损伤密切相关^[10]。另有研究显示,在低氧环境下,氧自由基的增加伴有或不伴有抗氧化物的减少,导致精子膜上多聚不饱和脂肪酸发生过氧化反应而产生大量脂质过氧化物及新的活性氧等,从而严重引起精子细胞膜的受损,导致精子DNA完整性、精子活力及代谢等发生不可逆改变,降低精子的

存活率,导致精子形态异常^[11-12]。因此,西宁地区单纯精子常规检查对于评价男性的生育能力有很大的局限性,需进一步行精子功能性检测。

目前,精子形态分析在 IVF-ET 中的影响仍然存在一定程度的争议。本研究结果显示,异常组的受精率显著低于正常组,差异具有统计学意义($P < 0.05$);两组种植率、卵裂率、妊娠率、优胚率以及早期流产率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。与国内研究报道相一致^[13-15]。可能在低氧环境下,畸形精子症患者的精子细胞膜完整性受损,导致辅助生殖技术助孕难度增加。精子形态影响 IVF-ET 妊娠率已被多个研究发现,Ambe AK等^[16]、宋岳强等^[17]、史轶超等^[18]研究发现,当精子畸形率 > 70%时,尤其精子头部畸形率较高,男性的 IVF-ET 能力也随之显著下降,同时流产率也会出现一定程度的上升。提示精子形态是 IVF-ET 结局的重要影响因素。本研究结果显示,在西宁地区精子形态异常的影响因素方面,异常组年龄、酗酒史以及吸烟史比例明显高于正常组,精子活力以及精子密度显著低于正常组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。这提示在对西宁地区不育男性进行干预治疗时,应当从上述风险因素着手,提供针对性的治疗措施,从而改善其 IVF-ET 结局。

综上所述,西宁地区精子形态异常男性的 IVF-ET 成功率更

低,应采取精子形态学、精子活率检查对西宁地区男性不育症患者的生育能力进行综合评估,尽可能选择合理的治疗方案,以提高临床妊娠率。

参 考 文 献

- [1] 陈曦,吴茜,高静,等. SQA-V 精子质量分析仪与精子形态学分析在精液检测中的应用[J]. 热带医学杂志, 2016, 16(10): 1254-1256.
- [2] 陆金春. 精子形态学分析的是与非[J]. 中华男科学杂志, 2013, 19(4): 291-295.
- [3] 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. 人民卫生出版社, 2011: 53-62.
- [4] Vingris L, Setti AS, De Almeida Ferreira Braga DP, et al. Sperm morphological normality under high magnification predicts laboratory and clinical outcomes in couples undergoing ICSI [J]. Hum Fertil (Camb), 2015, 18(2): 81-86.
- [5] Bronson R. Reliability of sperm morphology in predicting function [J]. Hum Reprod, 2016, 31(7): 1629-1630.
- [6] 黄国宁,孙海翔,何方方,等. 体外受精-胚胎移植实验室技术[M]. 人民卫生出版社, 2012: 236-242.
- [7] 张树娜,李燕子,卿芳,等. 西宁地区1260例男性不育门诊就诊者精液质量与精子形态分析[J]. 青海医药杂志, 2018, 48(6): 12-14.
- [8] 田志军,贺卫萍,米安明. 氧疗对高原男性精子质量的实验研究[J]. 西北国防医学杂志, 2013, 34(5): 438-439.
- [9] 崔建华,张西洲,周新梅,何富文,朱国斌. 海拔4300m高原世居藏族和移居汉族性激素的变化[J]. 西藏医药杂志, 2001(1): 7-8, 69.
- [10] Okumura A, Fuse H, Kawachi Y, et al. Changes in male reproductive function after high altitude mountaineering[J]. High Alt Med Biol, 2003, 4(3): 349-353.
- [11] 黄付敏. 模拟海拔5000米高原低氧环境对雄性小鼠性功能及行为学的影响[D]. 北京:北京协和医学院, 2011.
- [12] 戢开丽,郭江华,梁辉洪,等. 精子形态可否预测精子其他参数和受精结局[J]. 中国男科学杂志, 2016, 30(1): 38-42.
- [13] 廖宏庆,聂玉林,赵魁,等. 精子形态与体外受精结局的影响[J]. 中国男科学杂志, 2015, 29(8): 44-47.
- [14] Lundin K, Soderlund B, Hamberger L. The relationship between sperm morphology and rates of fertilization, pregnancy and spontaneous abortion in an in-vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection programme[J]. Hum Reprod, 1997, 12(12): 2676-2681.
- [15] 刘利敏,陈志云,余相,等. 精子活力和形态对常规IVF-ET胚胎质量的影响[J]. 齐齐哈尔医学院学报, 2014, 35(12): 1727-1728.
- [16] Ambe AK, Mondragon EC, Gonzales SE. Impact of spermatozoid head anomalies as predictor factor of non-determined infertility[J]. Ginecol Obstet Mex, 2008, 76(3): 151-155.
- [17] 宋岳强,沙艳伟,丁露,等. 影响常规IVF体外受精的相关因素探讨[J]. 中国妇幼保健, 2014, 29(22): 3619-3622.
- [18] 史轶超,沈丽燕,程洪波,等. 精子形态与体外受精胚胎移植临床妊娠结局的关系[J]. 中华男科学杂志, 2014, 20(8): 690-696.

(收稿日期:2020-02-29)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2021.04.009

· 男科与性医学 ·

关于 HoLEP 术后射精功能变化的讨论

杨龙雨^{1,2} 邱学德^{1△} 王跃强² 张贵福² 黄曦² 杨智明² 卫娜²

1 云南省昆明医科大学第二附属医院泌尿外科二病区,昆明 650032

2 云南省红河州第一人民医院泌尿外科,云南 蒙自 661100

【摘要】 目的 研究采用钦激光前列腺剜除术(HoLEP)治疗良性前列腺增生患者对其术后射精功能和射精满意度的影响。方法 采用问卷调查的方法,随访2016年10月至2019年8月云南省红河州第一人民医院泌尿外科收治的225例行HoLEP的患者作为研究对象。对其中年龄不超过75岁且手术前后有性生活史的166例患者进行问卷调查,最终纳入135例。比较患者术前术后国际勃起功能指数问卷表(IIEF)的勃起功能专项评分(IIEF-EF)。结果 问卷患者中,术前勃起功能正常63例(46.7%),术后勃起功能正常84例(62.2%)。尽管术后勃起功能正常的84例患者中有60例(71.4%)有射精功能障碍,但无论射精与否,75例(89.3%)有射精快感。有射精经历患者的射精满意度明显高于没有射精经历患者。结论 HoLEP术后对患者性功能有影响,问卷结果提示术后射精功能的改变可能影响射精的满意度。

【关键词】 良性前列腺增生;钦激光前列腺剜除术;勃起功能障碍;射精功能

【中图分类号】 R697

【文献标识码】 A

[△]【通讯作者】邱学德, E-mail: scottqucn@126.com

Discussion on changes of ejaculation function after HoLEP operation YANG Longyuhe^{1,2}, QIU Xuede^{1△}, WANG Yueqiang², ZHANG Guifu², HUANG Xi², YANG Zhiming², WEI Na². 1. The Second Ward of the Department of Urology, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Yunnan Province, Kunming 650032, Yunnan, China; 2. Department of Urology, the First People's Hospital of Honghe, Yunnan Province, Mengzi 661100, Yunnan, China

【Abstract】 Objective To study the effect of holmium laser enucleation of prostate (HoLEP) on postoperative ejaculation function and ejaculation satisfaction in patients with benign prostatic hyperplasia. **Methods** 225 HoLEP patients admitted to the Department of Urology of the First People's Hospital of Honghe, Yunnan Province from October 2016 to August 2019 were selected as the research subjects and followed up. A questionnaire survey was conducted among 166 patients aged less than 75 years and with a sexual life history before and after surgery, and 135 patients were eventually included. The erectile function specific score (IIEF-EF) on the international index of erectile function (IIEF) before and after surgery was compared. **Results** Among the patients surveyed, 63 cases (46.7%) had normal erectile function before surgery and 84 cases (62.2%) had normal erectile function after surgery. Although 60 (71.4%) of 84 patients with normal erectile function had ejaculation dysfunction, 75 (89.3%) had ejaculation pleasure regardless of ejaculation. The ejaculation satisfaction of patients with ejaculation experience was significantly higher than that of patients without ejaculation experience. **Conclusions** HoLEP can affect the sexual function of patients after operation. The results of the questionnaire suggested that the changes of postoperative ejaculation function might affect the satisfaction of ejaculation.

【Key words】 Benign prostatic hyperplasia; Holmium laser enucleation of prostate; Erectile dysfunction; Ejaculation function

关于钬激光前列腺剜除术(holmium laser enucleation of prostate, HoLEP)术后性功能的变化,大多数报告都会使用勃起功能国际问卷(international index of erectile function, IIEF)的调查结果,均显示勃起功能无变化,或因下尿路症状(lower urinary tract symptoms, LUTS)减轻而有所改善^[1-2]。另外,关于射精功能的变化,调查结果显示,有70%~80%的患者发生逆行性射精^[3,4],但对射精满足感以及性功能满足感的影响尚不明确。本研究以问卷调查为基础,对良性前列腺增生患者(benign prostatic hyperplasia, BPH)HoLEP术后勃起功能和射精功能的变化以及射精满足度进行了分析研究。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2016年10月至2019年8月云南省红河州第一人民医院泌尿外科收治的225例实施HoLEP治疗的BPH患者为研究对象。纳入标准:①年龄不超过75岁;②手术前后有性生活史;③术前诊断为BPH;④依据诊疗指南具有手术指征;⑤告知患者及家属,取得其知情同意并签署知情同意书。排除标准:①不能按时完成问卷调查;②有严重心脑血管疾病史;③偶有性生活但无长期规律性生活者;④术后病理学证实为前列腺癌。年龄不超过75岁且手术前后有性生活史的166例,再次排除19例未作答以及12例未完成随访,最终纳入135例患者。本研究已经云南省红河州第一人民医院医学伦理委员会审核批准。

1.2 研究方法

1.2.1 基本信息 收集患者的基线资料、围手术期数据,包括患者年龄、切除组织重量(g)、总手术时间(分)、切除时间(分)、使用能量(kJ)。

1.2.2 评价标准 根据手术前和手术后1个月左右的国际前

列腺症状评分法(IPSS)评分、生活质量(QOL)评分判定治疗效果。针对手术前的性功能(有无勃起、射精),采用3-国际勃起功能指数问卷(IIEF-EF)中的第1题和第9题进行调查。第1题的[a-d]定义为“无勃起功能障碍”,[e,f]定义为“勃起功能障碍”。第9题的[a-d]定义为“有射精”,[e,f]定义为“无射精”。

1.2.3 术后勃起功能、射精功能、射精满足问卷 使用问题问卷的方法调查并研究术后有无勃起、射精功能的变化以及射精满足度。关于勃起功能,第1题的[a]定义为“无勃起功能障碍”,[b]定义为“勃起功能障碍”。关于射精功能的变化,第3题的[c~e]定义为“有射精,有快感”,[f]定义为“有射精,无快感”,[b]定义为“无射精,有快感”,[a]定义为“无射精,无快感”。关于射精满足度,第4题的回答序号作为QOL评分进行计算。具体内容详见表1。

1.2.4 手术方法 经尿道置入24F电切镜,依次观察尿道、精阜及前列腺,进入膀胱观察膀胱颈、双侧输尿管口及膀胱内壁。遵循最先切除中叶,然后再切除左右侧叶的顺序进行切除。粉碎按照hand-piece反转法进行。术后留置22F三腔尿管,持续膀胱冲洗6~12h,留置尿管2~4d。手术设备为24F持续远流式切除镜(Karl Storz公司生产),30°光学视管,550μm激光纤维(Slimline, Lumenis公司生产),钬激光发生装置(VerssaPulse Select, Lumenis公司生产)。

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。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本Mann-Whitney U检验,组内治疗前后比较采用配对资料Wilcoxon秩和检验;检验水准为双侧 $\alpha = 0.05$; $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

表1 术后勃起功能、射精功能、射精满足问卷调查表

本表问题为接受前列腺切除手术的患者现在(最近1个月)的性生活状态的问题。

第1题 从手术到现在,您有性行为(性交、自慰等)的机会吗?

- a 有
b 没有

*第1题中回答“有”的,请继续回答下列问题。

第2题 性行为时,关于射精和之前相比有没有感觉到不对劲的?

- a 有
b 没有

*第2题中回答“有”的,请继续回答第3、第4题,回答“没有”的只回答第4题。

第3题 关于射精的不协调感,请回答下述事项。

- a 无快感,无射精
b 有快感,但无精液排出
c 有快感,但精液量减少
d 有快感有精液,但到射精所用时间变长
e 有快感有精液,但到射精所用时间变短
f 有射精,但无快感(或快感减弱)
g 其他

第4题 如果现在射精的这种不协调感持续一生,您会作何感想?

- 0 开心 1 满足 2 基本满足 3 满足与不满足之间 4 有点不满足 5 郁闷 6 难过

2 结果

2.1 研究对象基线资料

135例患者,年龄范围54~75岁,年龄(70.6 ± 4.5)岁;切除组织重量范围10~120g,切除组织重量(47.5 ± 5.5)g;总手术时间范围58~163min,总手术时间(79.2 ± 7.1)min;切除时间范围33~118min,切除时间(50.0 ± 10.3)min;切除组织使用能量范围158.4~566.4kJ,切除组织使用能量(434.0 ± 28.9)kJ。

2.2 研究对象术前术后IPSS评分、QOL评分比较

术前IPSS评分范围1~35分,IPSS评分(21.0 ± 1.2)分,术后IPSS评分范围0~26分,IPSS评分(6.9 ± 0.7)分;术前QOL评分范围2~6分,QOL评分(4.9 ± 0.7)分,术后QOL评分范围0~6分,QOL评分(1.5 ± 0.4)分;术前术后IPSS评分、QOL评分比较,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

2.3 研究对象术前术后勃起功能、射精功能变化情况

135例患者,术前勃起功能正常63例(46.7%),勃起功能障碍72例(53.3%);术后勃起功能正常84例(62.2%),其中术前勃起功能正常60例、术前勃起功能障碍改善为勃起功能正常24例,勃起功能障碍51例(37.8%,其中术前勃起功能障碍48例、术前勃起功能正常恶化为勃起功能障碍3例)。

术后勃起功能正常84例中,射精功能正常24例(28.6%),

其中21例有射精快感;射精功能障碍60例(71.4%),其中54例有射精快感。75例有射精快感的QOL评分范围为1~3分,QOL评分(1.4 ± 0.3)分;9例无射精快感的QOL评分范围为1~5分,QOL评分(3.3 ± 0.7)分;有射精快感的QOL评分高于无射精快感,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

2.4 术前勃起功能障碍和勃起功能正常基线资料比较

术前勃起功能障碍和勃起功能正常年龄、切除组织重量比较,差异具有统计学意义($P < 0.05$);术前勃起功能改和勃起功能正常总手术时间、切除时间、切除组织使用能量、IPSS评分以及QOL评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。具体结果详见表2。

2.5 术后勃起功能障碍、勃起功能改善和勃起功能正常基线资料比较

术后勃起功能障碍和勃起功能正常年龄、切除组织重量比较,差异具有统计学意义($P < 0.05$);术后勃起功能改善和勃起功能正常年龄、切除组织重量比较,差异具有统计学意义($P < 0.05$);术后勃起功能障碍和勃起功能正常总手术时间、切除时间、切除组织使用能量、IPSS评分以及QOL评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);术后勃起功能改善和勃起功能正常总手术时间、切除时间、切除组织使用能量、IPSS评分以及QOL评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。具体结果详见表3。

表2 术前勃起功能障碍和勃起功能正常基线资料比较($\bar{x} \pm s$)

情况	例数	年龄 (岁)	切除组织重量 (g)	总手术时间 (min)	切除时间 (min)	切除组织 使用能量(kJ)	IPSS评分 (分)	QOL评分 (分)
勃起功能障碍	72	71.4 ± 1.1	60.1 ± 2.3	79.2 ± 7.1	50.0 ± 10.3	434.2 ± 28.9	21.9 ± 2.8	4.9 ± 0.7
勃起功能正常	63	65.6 ± 0.7	39.1 ± 2.1	77.5 ± 6.7	49.5 ± 10.5	418.4 ± 42.1	22.6 ± 3.2	4.8 ± 0.43
<i>t</i> 值		-1.113	61.137	4.355	1.196	7.053	-3.475	-0.372
<i>P</i> 值		0.049	0.023	0.876	0.235	0.701	0.601	0.711

表3 术后勃起功能障碍、勃起功能改善和勃起功能正常基线资料比较($\bar{x} \pm s$)

情况	例数	年龄 (岁)	切除组织重量 (g)	总手术时间 (min)	切除时间 (min)	切除组织 使用能量(kJ)	IPSS 评分 (分)	QOL 评分 (分)
勃起功能障碍	51	73.6 ± 2.1	60.1 ± 2.3	78.9 ± 7.0	49.8 ± 10.2	433.2 ± 28.6	6.9 ± 0.7	1.5 ± 0.4
勃起功能正常	60	67.5 ± 1.7	39.8 ± 2.1	77.5 ± 6.7	49.8 ± 10.5	418.4 ± 42.1	7.1 ± 0.6	1.7 ± 0.6
勃起功能改善	24	68.1 ± 0.9	39.1 ± 2.1	76.7 ± 8.2	48.9 ± 11.5	423.4 ± 37.8	6.8 ± 0.8	1.4 ± 0.3
t_1 值		-1.113	61.137	2.355	1.156	8.123	-4.098	-0.772
P_1 值		0.049	0.023	0.876	0.255	0.781	0.569	0.687
t_2 值		0.714	121.293	2.196	0.406	0.777	0.312	-0.072
P_2 值		0.021	0.000	0.205	0.686	0.439	0.756	0.943

注: t_1 值/ P_1 值为勃起功能正常与勃起功能障碍比较; t_2 值/ P_2 值为勃起功能正常与勃起功能改善比较

3 讨论

流行病学调查数据显示,老年男性患者的 LUTS/BPH 与其性功能障碍有关^[5-7]。在欧美多国老年男性观察研究(MSAM-7)中,LUTS 的总患病率为 90%,勃起功能障碍总患病率为 49%,其中 10% 的患者完全无法勃起;勃起问题与 LUTS 的严重程度密切相关^[8-9]。

有研究显示,HoLEP 对勃起功能没有负面影响,术后勃起功能不变,或者因 LUTS 改善,勃起功能得到恢复^[10-12]。

本研究结果显示,术后勃起功能障碍的年龄大于勃起功能改善和勃起功能正常,说明勃起功能障碍与年龄相关,与相关研究结论相似^[13]。关于术后恢复性功能的时间,有研究显示,术后 6~12 个月性功能能达到基准线同等水平或超过基准线并维持稳定状态^[14]。

有研究显示,HoLEP 引起的射精功能障碍的发生率高达 70%~80%^[15]。同时研究报告显示,HoLEP 对射精快感无明显影响^[16]。本研究结果显示,术后 84 例勃起功能正常患者中,75 例(89.3%)有射精快感。射精功能障碍虽然对射精满足度和性功能满足度未带来明显影响,但仍有人指出,射精功能障碍可能会成为导致术后性功能满足度下降的原因之一^[17]。

IIIEF-EF 一般用于性功能调查中,虽然其问题均与勃起功能和性生活满足度相关,但是其中没有关于射精满足度的项目,因此,射精功能障碍是否对射精满足度和性功能满足度带来影响,仍是调查的一个盲点。本研究结果显示,术后有射精快感的 QOL 评分高于无射精快感,差异具有统计学意义($P < 0.05$),提示射精功能障碍会给射精满足度带来不良影响。但本研究未评价射精功能障碍对性功能满足度带来的影响,射精功能障碍与性功能满足度的关系将成为我们今后的研讨课题。

综上所述,HoLEP 术后对患者性功能有影响,问卷结果提示术后射精功能的改变可能影响射精的满意度。

参 考 文 献

[1] 洪锴,刘余庆,卢剑,等. 钬激光与铥激光前列腺剜除术的效果以及对勃起功能影响的比较研究[J]. 中华男科学杂志,2015,21(3):245-250.

[2] 赵启群,孟旭辉,薛璐. 前列腺电切术对勃起功能的影响(附 64 例报告)[J]. 中华男科学杂志,2013,19(8):710-713.

[3] Kim JK, Cho MC, Son H, et al. Patient perception of ejaculatory volume reduction after holmium laser enucleation of the prostate (HoLEP)[J]. Urology,2017,99:142-147.

[4] Meng F, Gao B, Fu Q, et al. Change of sexual function in patients before and after Ho: YAG laser enucleation of the prostate[J]. J Androl,2007,28(2):259-261.

[5] 金重睿,徐月敏,吴登龙,等. 良性前列腺增生症状参数与性功能关系的临床分析[J]. 中国男科学杂志,2008,22(10):36-39.

[6] Griebing TL. Re: prostatic artery embolization for the treatment of symptomatic benign prostatic hyperplasia in men ≥ 75 years; a prospective single-center study[J]. J Urol,2018,199(1):11-12.

[7] Oelke M, Bachmann A, Descazeaud A, et al. EAU guidelines on the treatment and follow-up of non-neurogenic male lower urinary tract symptoms including benign prostatic obstruction[J]. Eur Urol,201,64(1):118-140.

[8] Elshal AM, Elmansy HM, Elkoushy MA, et al. Male sexual function outcome after three laser prostate surgical techniques: a single center perspective[J]. Urology,2012,80(5):1098-1104.

[9] Jaidane M, Arfa NB, Hmida W, et al. Effect of transurethral resection of the prostate on erectile function: a prospective comparative study[J]. Int J Impot Res,2010,22(2):146-151.

[10] 王策正,刘玉强,袁明振,等. 经尿道前列腺钬激光剜除术对勃起功能的影响[J]. 中华临床医师杂志(电子版),2013,7(12):3612-2614.

[11] 王康扬,王震霆. 保留膀胱颈完整性对等离子前列腺电切术后患者性功能及尿流动力学指标的影响[J]. 中国性科学,2018,27(9):17-20.

[12] 李立昌,刘玉婷,王长青,张华. 尿道前列腺电切术对前列腺增生患者性功能影响的研究[J]. 中国性科学,2017,26(11):13-15.

[13] 熊文举,姜睿. MRI 在勃起功能障碍病因诊断中的研究进展[J]. 中华男科学杂志,2018,24(12):1138-1141.

[14] 万齐福,宋洪飞,何安仁. 经尿道前列腺等离子剜除术对良性前列腺增生患者性功能的影响分析[J]. 中国性科学,2017,26(4):8-10.

[15] 黄鹏. 改良 HoLEP 术式与 TURP 术式对良性前列腺增生患者术后性功能和生活质量的影响研究[J]. 国际泌尿系统杂志,2019(1):84-87.

[16] 张挺,周云峰,柏金明,等. 经尿道 HoLEP 对患者勃起功能的影响[J]. 中国现代医学杂志,2018,28(35):126-128.

[17] 姜彦飞. 经尿道前列腺电切术与经尿道双极等离子电切术治疗前列腺增生的效果及对患者逆行射精的影响[J]. 当代医学,2019,25(9):117-119.

(收稿日期:2019-12-19)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2021.04.010

· 妇科与生殖医学 ·

瘦素在多囊卵巢综合征中作用机制的研究进展

郭尧 刘建荣[△]

山西医科大学附属人民医院生殖科,太原 030001

【摘要】 多囊卵巢综合征(PCOS),又称 Stein-Leventhal 综合征,是一种非常普遍的以多种激素失衡为特征的内分泌代谢紊乱疾病,是无排卵性不孕的主要原因。PCOS 的临床特征具有复杂性和异质性,其发生发展与脂肪组织功能失调密切相关。瘦素(leptin)主要由白色脂肪组织分泌。目前多项研究显示 leptin 水平与 PCOS 胰岛素抵抗、肥胖、炎症等密切相关,本文主要从激素合成、代谢、炎症等方面阐述 leptin 在 PCOS 发生发展过程中的相关机制,以期为 PCOS 的诊治提供参考。

【关键词】 多囊卵巢综合征;瘦素;胰岛素抵抗;肥胖;炎症

【中图分类号】 R714

【文献标识码】 A

Research progress in mechanism of leptin in polycystic ovary syndrome GUO Yao, LIU Jianrong[△]. Department of Reproduction, People's Hospital Affiliated to Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi, China

【Abstract】 Polycystic ovary syndrome (PCOS), also known as Stein-Leventhal syndrome, is a very common endocrine and metabolic disorder characterized by the imbalance of multiple hormones, which is the main cause of anovulatory infertility. The clinical characteristics of PCOS are complex and heterogeneous, and its occurrence and development are closely related to the dysfunction of adipose tissue. leptin is secreted mainly by white adipose tissue. At present, a number of studies have shown that leptin level is closely related to insulin resistance, obesity and inflammation of PCOS. In this paper, the relevant mechanism of leptin in the occurrence and development of PCOS is described mainly from the aspects of hormone synthesis, metabolism and inflammation, in order to provide some reference for the diagnosis and treatment of PCOS.

【Key words】 PCOS; leptin; Insulin resistance; Obesity; Inflammation

多囊卵巢综合征(PCOS)是一种非常普遍的内分泌代谢紊乱疾病,在育龄期女性中发病率高达18%,影响女性的生殖(高雄激素血症、排卵功能障碍和亚生育力)、代谢(胰岛素抵抗、葡萄糖耐量受损、糖尿病、血脂异常和心血管疾病)和心理(抑郁、焦虑及其他精神问题)^[1],对女性健康造成严重影响。目前PCOS的发病机制尚未明确,研究发现PCOS与脂肪组织功能、遗传易感性、代谢及内分泌的紊乱、生活方式和环境因素等有关,这些共同导致高胰岛素血症、高雄激素血症和胰岛素抵抗。白色脂肪组织被认为是一个内分泌器官,它能够分泌多种脂肪因子,瘦素(leptin)是其中之一,leptin与PCOS胰岛素抵抗、肥胖、炎症等密切相关,本文主要从leptin对激素合成、代谢、炎症等方面进行综述。

1 leptin 简介

leptin是一种脂肪因子,位于7号染色体上,包含由2个内含子和3个外显子,1994年被发现。其由leptin基因表达,167个氨基酸组成,主要在白色脂肪组织分泌,其以脉动的方式分泌,夜间血液中的leptin水平最高,显示出与促肾上腺皮质激素和皮质醇相反的节律性。leptin的作用是通过结合特定的leptin受体介导的,leptin受体中最重要的亚型是Ob-Ra和Ob-Rb。

leptin受体是一种单跨膜蛋白,属于I类细胞因子受体家族。leptin和leptin受体的相互作用主要激活Janus激酶信号转导-转录激活子因子信号(JAK-STAT)通路,这是能量稳态最重要的调节因子^[2-4]。其次,还可以激活以下途径:①磷脂酰肌醇3激酶(PI3K),它对调节食物摄入和葡萄糖稳态都很重要^[5];②丝裂原活化的蛋白激酶/细胞外信号调节激酶途径,它在调节脂肪合成中发挥作用^[6];③50-腺苷单磷酸活化蛋白激酶是胰腺B细胞和胰岛素分泌的潜在协同调节通路^[7];④哺乳动物雷帕霉素的靶点,促进肠道细胞增殖的途径^[8]。leptin是一种多功能激素,还在介导调节免疫应答、血管功能、骨和软骨生长、神经内分泌、全身炎症反应及生殖系统中等发挥重要作用。

2 leptin 与类固醇激素的合成

leptin可作为代谢信号传递至大脑神经网络以调节下丘脑-垂体-卵巢轴(HPO)。下丘脑的促性腺激素释放激素(GnRH)细胞是生殖轴的主要调节器,调节青春期和排卵。leptin对HPO轴具有直接的刺激作用,可以增加下丘脑GnRH神经元的搏动活性^[9],从而加速了GnRH的分泌。GnRH分泌到垂体门静脉血管中,并控制垂体促性腺激素、黄体生成素(LH)和卵泡刺激素(FSH)的分泌。leptin是垂体释放GnRH所必需的,Turner RT、Herrid M等研究发现雌性ob/ob小鼠(leptin缺乏)显示出雌激素水平降低^[10-11],Martins FF等研究发现雄性ob/ob小鼠还显示GnRH水平降低,LH、FSH以及睾丸激素(维持雄性生育能力和睾丸功能的必要激素)的分泌减少^[12]。Yu WH

【基金项目】 国家自然科学基金面上项目(81973864)

△【通讯作者】 刘建荣, E-mail: liujianrong3@sina.com

等在垂体组织培养研究的结果表明, leptin 还可通过激活促性腺激素中的一氧化氮合酶诱导 LH、FSH 和催乳激素释放量增加^[13]。有报道表明, 通过 leptin 治疗可以逆转限制进食对 LH 分泌的抑制作用, 这表明 LH 分泌与 leptin 之间存在正相关^[14-16]。leptin 和胰岛素抵抗增加了卵巢对 LH 的敏感性, 并促进了 PCOS 患者的雄激素过多和无排卵^[17]。而高雄激素血症是 PCOS 典型临床特征, leptin 能抑制芳香化酶活性, 此酶是雄激素向雌二醇转化的关键酶, 从而造成高雄激素血症, 高雄激素血症影响卵泡生长和发育, 从而引起排卵功能障碍。

3 leptin 与胰岛素抵抗

60% ~ 80% 的 PCOS 患者具有胰岛素抵抗, 胰岛素抵抗和相关的高胰岛素血症能诱导 PCOS 的内分泌和生殖特性。leptin 可以激活由糖尿病基因编码的 leptin 基因长形受体同工型发挥其生物学作用^[18], PCOS 患者发生 2 型糖尿病的风险增加, 提示胰岛素在调节 leptin 中发挥重要作用。leptin 与胰岛素之间有双向调节作用, 一方面, 胰岛素可增加 leptin mRNA 表达, 增加 leptin 的血浆浓度。另一方面, leptin 通过激活 PI3K 信号转导调节葡萄糖代谢, leptin 还通过直接激活 AMP 活化蛋白激酶 (AMPK), 通过中枢神经通路介导的间接作用限制甘油三酯在肝脏和骨骼肌中的积累, 从而改善胰岛素敏感性^[19]。对肥胖啮齿动物的研究表明, leptin 抵抗与 leptin 通过血脑屏障的转运障碍有关, leptin 介导的 JAK-STAT 信号的减少, 诱导细胞因子信号转导抑制因子-3 (SOCS-3)^[20], 衰减大脑对 leptin 的敏感性导致甘油三酯过量, 脂肪组织及肌肉、肝脏和胰腺的堆积, 导致胰岛素敏感性和分泌受损。胰岛素还通过直接激活卵巢细胞中的促有丝分裂途径并增加急性类固醇生成调节蛋白和几种关键的类固醇生成酶的转录而触发高雄激素血症。此外, 卵巢中雄激素产量的增加反过来可能使胰岛素恶化, 从而使胰岛素抵抗-高胰岛素血症-高雄激素血症的恶性循环长期存在。

4 leptin、leptin 抵抗与肥胖

PCOS 是女性失调性不孕的一种主要形式, 通常与肥胖和胰岛素抵抗相关, 这两者都是 leptin 及其受体相关的特征。肥胖女性的血清 leptin 水平较高, 肥胖会改变胰岛素敏感性和促性腺激素动力学, 并与排卵障碍有关, 中国 PCOS 患者中肥胖率为 34.09%^[21]。

众所周知, 由于 leptin 基因或 leptin 受体基因的突变, 先天性 leptin 缺乏会导致肥胖和青春期发育的障碍。leptin 受体介导的 JAK-STAT 信号及 PI3K 信号对调节食物摄入和体重至关重要, PI3K 活性的阻断可以阻止 leptin 的厌食作用, leptin 信号通过诱导 SOCS-3 终止, SOCS-3 是抑制 JAK-STAT 信号传导的蛋白质家族的成员^[22], SOCS-3 单倍体不足可提高 leptin 敏感性并防止肥胖^[23]。更具体地说, 神经元中的 SOCS-3 消融增强了 leptin 的作用, 导致 STAT3 激活, 下丘脑阿黑皮素表达增加, 减少食物摄入和体重^[24]。众所周知, 蛋白-酪氨酸磷酸酶-1b 可以终止胰岛素的作用, 也可以通过抑制 JAK2 的失活来抑制 leptin 信号传导^[22]。与此一致的是, Zabolotny JM 等^[25]研究发现, 蛋白酪氨酸磷酸酶-1b 缺陷的小鼠表现出更高的 leptin 敏感性, 增加下丘脑 STAT3 磷酸化和抵抗肥胖。AMPK 是另一个有趣的靶点^[26], AMPK 在禁食或细胞应激时被磷酸化和激活, 从而刺激脂肪酸氧化。AMPK 与 STAT3 和与能量有关的下丘脑肽共同维持能力平衡。下丘脑 AMPK 磷酸化和活性在空腹时增加,

而在 leptin 缺乏、胰岛素抵抗和各种厌食症患者中则降低^[27]。Münzberg H 等^[28]研究发现, 在治疗中增加内源性 leptin 或外源性 leptin 并不能阻止肥胖人群的体重增加, 这种明显的“胰岛素抵抗”可能是由于大脑运输的减少或 leptin 信号在下丘脑和其他中枢神经系统靶的衰减。leptin 在外周血单核细胞中的信号似乎反映了它在其他代谢重要组织中的信号, 如肌肉和脂肪组织, 当体重减轻 10% ~ 15% 会导致 leptin 水平下降, 同时, 他们的外周血单个核细胞的 STAT3 磷酸化水平也降低。leptin 减少下丘脑神经肽 Y 的产生, 神经肽 Y 会增加食物摄入量, 长期服用会导致肥胖。Jalilian N 等^[29]研究发现, PCOS 女性中 leptin 水平变化与体重指数和 LH 呈正相关的, 胰岛素抑制肝脏循环性激素结合球蛋白的分泌, 导致游离睾酮水平升高。肥胖或中心型肥胖会进一步增加性激素结合球蛋白的降低, 导致雄激素生物利用度的增加。反过来, 雄激素过多会导致内脏脂肪的增加^[30]。

5 leptin 与炎症

PCOS 的发生、发展可能与低级别炎症状态和炎症标志物有关。众所周知, 炎症过程参与了排卵, 并在卵巢卵泡动力学中发挥重要作用。值得注意的是, 内脏脂肪组织与炎症的发展有关, 同样, 在 PCOS 腹部肥胖的女性中更为常见, 通过增加炎症细胞因子、单核细胞趋化蛋白和免疫细胞的聚集, 导致内脏脂肪组织炎症反应, 维持脂肪细胞的炎症状态^[31]。高 leptin 血症和 leptin 抵抗性导致 LH 分泌的改变, 以及卵巢胶原酶的下调, 并促进慢性炎症状态, 高 leptin 血症在免疫功能调节中具有重要作用, 包括促炎性细胞因子 [如肿瘤坏死因子 (TNF)、白介素 (IL)-6 和 IL-12] 的产生, 刺激多形核细胞趋化性, 通过抑制 Fas 介导的信号传导抑制淋巴细胞凋亡以及诱导肥胖和非肥胖女性 PCOS T 辅助细胞 1 分化的发生^[32]。Xiong YL 等^[33]研究报告显示, 患有肥胖和体重正常的 PCOS 女性, 其 TNF、C 反应蛋白、单核细胞和淋巴细胞循环水平升高, 并在卵巢组织中出现炎症浸润, TNF 的作用在胰岛素抵抗和 PCOS 中的作用尤为重要, 它可以通过蛋白激酶 C 使胰岛素受体底物-1 丝氨酸磷酸化, 从而增强了胰岛素敏感性, 此外, TNF 抑制孕激素产生的相关基因的表达, 导致排卵减少, 从而减少孕激素的产生^[34]。

leptin 对炎症的调节在不同的细胞中作用不同。Tong KM 等^[35]研究发现, 在人类和鼠类软骨细胞的培养中, leptin 与干扰素 γ 或 IL-1 β 的结合通过 JAK2、PI3K 和有丝分裂原激活激酶 (MEK1 和 p38) 的机制协同激活了 2 型一氧化氮合酶。IL-1 β 作为一种炎症细胞因子, 通过调节类固醇激素的生成, 在排卵和受精过程中起着重要作用。Tong KM 等^[35]研究发现, 在滑膜成纤维细胞, leptin 通过涉及与 leptin 受体和 NF- κ B 的典型机制诱导滑膜成纤维细胞中 IL-8 的产生。Conde J 等^[36]研究证明 leptin 本身也能够增加血管细胞粘附分子 1 的表达, 这种粘附分子参与了白细胞从循环血液到发炎关节的聚集和外渗。此外, leptin 能够调节 T 细胞, 它是自身免疫的有效抑制因子, leptin 可通过促进效应 T 细胞增殖和抑制 T 细胞扩增来维持 T 辅助细胞 1 的免疫力^[37]。虽然排卵是一种半炎症状态, 但炎症因子的升高会加重胰岛素抵抗, 使胰岛素敏感性降低, 反过来导致代谢异常进一步加剧 PCOS 进程。

6 结语

leptin 水平的变化参与 PCOS 及其代谢异常的发展过程, 是

今后 PCOS 诊断和治疗的重要生化指标。另外, leptin 与 PCOS 中的肥胖、胰岛素抵抗、炎症等具有密切关系。因此, 通过检测 leptin 水平, 可能对预测 PCOS 及其远期并发症具有重要的临床应用价值。

参 考 文 献

- [1] March WA, Moore VM, Willson KJ, et al. The prevalence of polycystic ovary syndrome in a community sample assessed under contrasting diagnostic criteria[J]. *Hum Reprod*, 2010, 25(2):544-551.
- [2] Bates SH, Stearns WH, Dundon TA, et al. STAT3 signalling is required for leptin regulation of energy balance but not reproduction[J]. *Nature*, 2003, 421(6925):856-859.
- [3] Moon HS, Huh JY, Dincer F, et al. Identification and saturable nature of signaling pathways induced by metreleptin in humans; comparative evaluation of in vivo, ex vivo, and in vitro administration[J]. *Diabetes*, 2015, 64(3):828-839.
- [4] Chan JL, Moschos SJ, Bullen J, et al. Recombinant methionyl human leptin administration activates signal transducer and activator of transcription 3 signaling in peripheral blood mononuclear cells in vivo and regulates soluble tumor necrosis factor- α receptor levels in humans with relative leptin deficiency[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90(3):1625-1631.
- [5] Niswender KD, Morton GJ, Stearns WH, et al. Intracellular signalling. Key enzyme in leptin-induced anorexia [J]. *Nature*, 2001, 413(6858):794-795.
- [6] Mauvoisin D, Prévost M, Ducheix S, et al. Key role of the ERK1/2 MAPK pathway in the transcriptional regulation of the Stearoyl-CoA Desaturase (SCD1) gene expression in response to leptin[J]. *Mol Cell Endocrinol*, 2010, 319(1-2):116-128.
- [7] Chen PC, Kryukova YN, Shyng SL. Leptin regulates KATP channel trafficking in pancreatic β -cells by a signaling mechanism involving AMP-activated protein kinase (AMPK) and cAMP-dependent protein kinase (PKA) [J]. *J Biol Chem*, 2013, 288(47):34098-34109.
- [8] Fazolini NP, Cruz AL, Werneck MB, V et al. Leptin activation of mTOR pathway in intestinal epithelial cell triggers lipid droplet formation, cytokine production and increased cell proliferation[J]. *Cell Cycle*, 2015, 14(16):2667-2676.
- [9] Elias CF, Purohit D. Leptin signaling and circuits in puberty and fertility[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2013, 70(5):841-862.
- [10] Turner RT, Philbrick KA, Kuah AF, et al. Role of estrogen receptor signaling in skeletal response to leptin in female ob/ob mice [J]. *J Endocrinol*, 2017, 233(3):357-367.
- [11] Herrid M, Palanisamy SK, Ciller UA, et al. An updated view of leptin on implantation and pregnancy: a review [J]. *Physiol Res*, 2014, 63(5):543-557.
- [12] Martins FF, Aguila MB, Mandarim-de-Lacerda CA. Impaired steroidogenesis in the testis of leptin-deficient mice (ob/ob -/-) [J]. *Acta Histochem*, 2017, 119(5):508-515.
- [13] Yu WH, Walczewska A, Karanth S, et al. Nitric oxide mediates leptin-induced luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) and LHRH and leptin-induced LH release from the pituitary gland[J]. *Endocrinology*, 1997, 138(11):5055-5058.
- [14] Amstalden M, Garcia MR, Stanko RL, et al. Central infusion of recombinant ovine leptin normalizes plasma insulin and stimulates a novel hypersecretion of luteinizing hormone after short-term fasting in mature beef cows[J]. *Biol Reprod*, 2002, 66(5):1555-1561.
- [15] Henry BA, Goding JW, Tilbrook AJ, et al. Intracerebroventricular infusion of leptin elevates the secretion of luteinising hormone without affecting food intake in long-term food-restricted sheep, but increases growth hormone irrespective of bodyweight [J]. *J Endocrinol*, 2001, 168(1):67-77.
- [16] Morrison CD, Daniel JA, Holmberg BJ, et al. Central infusion of leptin into well-fed and undernourished ewe lambs; effects on feed intake and serum concentrations of growth hormone and luteinizing hormone [J]. *J Endocrinol*, 2001, 168(2):317-324.
- [17] Khashchenko E, Uvarova E, Vysokikh M, et al. The relevant hormonal levels and diagnostic features of polycystic ovary syndrome in adolescents [J]. *J Clin Med*, 2020, 9(6):1831.
- [18] Scotece M, Conde J, López V, et al. Adiponectin and leptin: new targets in inflammation [J]. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*, 2014, 114(1):97-102.
- [19] Kondo H, Shimomura I, Matsukawa Y, et al. Association of adiponectin mutation with type 2 diabetes: a candidate gene for the insulin resistance syndrome [J]. *Diabetes*, 2002, 51(7):2325-2328.
- [20] Das K, Lin Y, Widen E, et al. Chromosomal localization, expression pattern, and promoter analysis of the mouse gene encoding adipocyte-specific secretory protein Acrp30 [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2001, 280(4):1120-1129.
- [21] 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.
- [22] Flier JS. Obesity wars: molecular progress confronts an expanding epidemic [J]. *Cell*, 2004, 116(2):337-350.
- [23] Howard JK, Cave BJ, Oksanen LJ, et al. Enhanced leptin sensitivity and attenuation of diet-induced obesity in mice with haploinsufficiency of *Socs3* [J]. *Nat Med*, 2004, 10(7):734-738.
- [24] Mori H, Hanada R, Hanada T, et al. *Socs3* deficiency in the brain elevates leptin sensitivity and confers resistance to diet-induced obesity [J]. *Nat Med*, 2004, 10(7):739-743.
- [25] Zabolotny JM, Bence-Hanulec KK, Stricker-Krongrad A, et al. PTP1B regulates leptin signal transduction in vivo [J]. *Dev Cell*, 2002, 2(4):489-495.
- [26] Kahn BB, Alquier T, Carling D, et al. AMP-activated protein kinase: ancient energy gauge provides clues to modern understanding of metabolism [J]. *Cell Metab*, 2005, 1(1):15-25.
- [27] Minokoshi Y, Alquier T, Furukawa N, et al. AMP-kinase regulates food intake by responding to hormonal and nutrient signals in the hypothalamus [J]. *Nature*, 2004, 428(6982):569-574.
- [28] Münzberg H, Myers MG Jr. Molecular and anatomical determinants of central leptin resistance [J]. *Nat Neurosci*, 2005, 8(5):566-570.
- [29] Jalilian N, Haghazari L, Rasolinia S. Leptin and body mass index in polycystic ovary syndrome [J]. *Indian J Endocrinol Metab*, 2016, 20(3):324-328.
- [30] Pasquali R, Gambineri A, Pagotto U. The impact of obesity on reproduction in women with polycystic ovary syndrome [J]. *BJOG*, 2006, 113(10):1148-1159.
- [31] Deligeorgoglou E, Vrachnis N, Athanasopoulos N, et al. Mediators of chronic inflammation in polycystic ovarian syndrome [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2012, 28(12):974-978.

[32] Martin SS, Qasim A, Reilly MP. Leptin resistance; a possible interface of inflammation and metabolism in obesity-related cardiovascular disease[J]. J Am Coll Cardiol, 2008, 52(15):1201-1210.

[33] Xiong YL, Liang XY, Yang X, et al. Low-grade chronic inflammation in the peripheral blood and ovaries of women with polycystic ovarian syndrome[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2011, 159(1):148-150.

[34] Yamamoto Y, Kuwahara A, Taniguchi Y, et al. Tumor necrosis factor alpha inhibits ovulation and induces granulosa cell death in rat ovaries [J]. Reprod Med Biol, 2015, 14(3):107-115.

[35] Tong KM, Shieh DC, Chen CP, et al. Leptin induces IL-8 expression

via leptin receptor, IRS-1, PI3K, Akt cascade and promotion of NF-kappaB/p300 binding in human synovial fibroblasts[J]. Cell Signal, 2008, 20(8):1478-1488.

[36] Conde J, Scotece M, López V, et al. Adiponectin and leptin induce VCAM-1 expression in human and murine chondrocytes [J]. PLoS One, 2012, 7(12):e52533.

[37] De Rosa V, Procaccini C, Cali G, et al. A key role of leptin in the control of regulatory T cell proliferation [J]. Immunity, 2007, 26(2):241-255.

(收稿日期:2020-09-21)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2021.04.011

· 妇科与生殖医学 ·

阴道微环境相关因素对水通道蛋白 2mRNA 在阴道上皮细胞中表达的影响

张晶¹ 周自云² 夏海萍³ 马洁桦^{4△}

1 江苏卫生健康职业学院药学院, 南京 210000
 2 无锡市儿童医院儿童保健科, 江苏 无锡 214000
 3 日照市人民医院检验科, 山东 日照 276800
 4 南京市妇幼保健院医学研究中心, 南京 210000

【摘要】 目的 明确阴道微环境对水通道蛋白 2 (AQP2) mRNA 在阴道上皮细胞中表达的影响。方法 选取 2014 年 5 月购自美国菌种保藏中心(ATCC)的 VK2/E6E7 细胞作为研究对象。体外培养 VK2/E6E7 细胞, 分别予以不同浓度的雌二醇、睾酮、孕酮、白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-8(IL-8)及不同 pH 的培养基干预细胞, 观察并收集干预 24h 及 48h 后的细胞, 采用 Real Time PCR 技术, 明确 AQP2mRNA 的表达水平。结果 高浓度雌二醇可增加 AQP2mRNA 表达水平; 较低浓度孕酮增加 AQP2mRNA 表达水平, 高浓度孕酮降低 AQP2mRNA 表达水平; 睾酮、炎症因子(IL-6、IL-8)及 pH 均对 AQP2mRNA 表达水平无显著影响规律, 但不同 pH 会影响阴道上皮细胞的生存状态, 进而影响阴道润滑。结论 阴道微环境会影响 AQP2mRNA 在阴道上皮细胞中的表达, 雌激素缺乏可能是女性阴道润滑障碍的致病因素。

【关键词】 阴道微环境; 女性功能障碍; 水通道蛋白 2mRNA

【中图分类号】 R711 **【文献标识码】** A

Effects of vaginal microenvironment related factors on AQP2mRNA expression in vaginal epithelial cells
 ZHANG Jing¹, ZHOU Ziyun², XIA Haiping³, MA Jiehua^{4△}. 1. Department of Pharmacy, Jiangsu Health Vocational College, Nanjing 210000, Jiangsu, China; 2. Department of Child Healthcare Department, Wuxi Children's Hospital, Wuxi 214000, Jiangsu, China; 3. Department of Clinical Laboratory, Rizhao People's Hospital, Rizhao 276800, Shandong, China; 4. Department of Medical Research Center, Nanjing Maternal and Child Health College, Nanjing 210000, Jiangsu, China

【Abstract】 Objective To investigate the effect of vaginal microenvironment on AQP2mRNA expression in vaginal epithelial cells. **Methods** The VK2/E6E7 cells purchased from American type culture collection (ATCC) in May 2014 were selected as the research objects. VK2/E6E7 cells were cultured in vitro. The cells were pretreated

【基金项目】 国家自然科学基金(81501239, 81771572); 江苏省高等学校自然科学研究面上项目(18KJB320002); 2019 江苏高校“青蓝工程”资助, 江苏卫生健康职业学院校级科研项目(JKB201912)

△【通讯作者】 马洁桦, E-mail: majiehua@126.com
张晶和周自云对本文有同等贡献, 为共同第一作者

with different concentrations of estradiol, testosterone, progesterone, IL-6, IL-8 and different pH values. The cells were observed and collected 24 hours and 48 hours after intervention. The expression of AQP2mRNA was determined by real time PCR. **Results** High concentration of estradiol can increase the expression level of AQP2mRNA. Low concentration of progesterone increased the expression level of AQP2mRNA, while high concentration of progesterone decreased the expression level of AQP2mRNA. Testosterone, inflammatory cytokines (IL-6, IL-8) and pH had no significant effect on the expression level of AQP2mRNA, but different pH would affect the survival state of vaginal epithelial cells, and then affect vaginal lubrication. **Conclusions** Vaginal microenvironment can affect the expression of AQP2mRNA in vaginal epithelial cells. Estrogen deficiency may be the pathogenic factor of vaginal lubrication disorders in women.

【Key words】 Vaginal microenvironment; Female sexual dysfunction; AQP2mRNA

女性功能障碍 (female sexual dysfunction, FSD) 会给女性的生殖健康带来诸多不良影响,如性交疼痛、受孕困难、焦虑抑郁情绪、影响伴侣性功能、破坏家庭和谐等。在我国, FSD 的发生率高达 37.6% (全球发生率为 25% ~ 63%)^[1], 其中阴道润滑障碍最为常见, 发病率占总发病率的 97.9%。目前, 有关阴道润滑障碍的病理生理机制研究认为, 水通道蛋白 (aquaporin, AQP) 是调节细胞内、细胞间及整个生物体内水分平衡的重要物质^[2], 在水通道蛋白家族中, 水通道蛋白 2 (aquaporin2, AQP2) 主要表达在阴道上皮细胞, 并且在性兴奋时处于通道开放状态^[3]。目前, 在阴道润滑障碍的治疗方面, 已知雌激素替代治疗可缓解围绝经期、卵巢早衰等由于雌激素缺乏而引起的阴道润滑障碍, 但其机制尚不明确。基于此, 本研究着重探索阴道微环境相关因素与 AQP2mRNA 表达的关系, 为 FSD 的机制研究提供理论依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象、试剂与仪器

VK2/E6E7 细胞于 2014 年 5 月购自美国菌种保藏中心 (ATCC); 上皮细胞无血清培养液购自 Invitrogen 公司, 雌二醇、睾酮、孕酮、白细胞介素-6 (IL-6)、白细胞介素-8 (IL-8)、酸碱调节剂均购自阿拉丁试剂 (上海) 有限公司; 显微镜 (Carl Zeiss AG)、实时荧光定量 PCR 仪 (Applied Biosystems)。

1.2 研究方法

1.2.1 性激素对 AQP2mRNA 在阴道上皮细胞中表达的影响

VK2/E6E7 细胞的培养及传代按文献^[4]进行, 种于 6 孔板内。①加入梯度浓度 50、100、250、500、1 000、2 000 nmol/L 的雌二醇, 培养 24h 和 48h, 收集细胞; ②加入梯度浓度 0.5、1.0、2.0、4.0 nmol/L 的睾酮培养 24h 和 48h, 收集细胞; ③加入梯度浓度 5、10、50、100、150 nmol/L 的孕酮培养 24h 和 48h, 收集细胞。采用 Real Time PCR 技术, 观察性激素浓度对 AQP2mRNA 在阴道上皮细胞中表达的影响。

1.2.2 pH 对 AQP2mRNA 在阴道上皮细胞中表达的影响 体外培养 VK2/E6E7 细胞, 加入 pH 依次调节为 3、4、5、6 的培养基培养 24h 和 48h 后, 收集细胞。采用 Real Time PCR 技术, 观察 pH 对 AQP2mRNA 在阴道上皮细胞中表达的影响。

1.2.3 炎症因子对 AQP2mRNA 在阴道上皮细胞中表达的影响 体外培养 VK2/E6E7 细胞, 分别加入梯度浓度的 IL-6、IL-8 培养 24h 和 48h 后, 收集细胞。采用 Real Time PCR 技术, 观察细胞因子 IL-6、IL-8 对 AQP2 在阴道上皮细胞中表达的影响。

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。两组间分

析用独立样本 *t* 检验, 三组及以上分析采用单因素方差分析, 以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示; $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。采用 Graphpad prism 5 软件进行绘图分析。

2 结果

2.1 不同浓度性激素对 AQP2mRNA 在阴道上皮细胞中表达的影响

当雌二醇浓度 > 100 nmol/L 时, 随着雌二醇浓度的增加, VK2/E6E7 细胞体外培养 24h 和 48h 的 AQP2mRNA 表达水平均会逐渐升高; 当雌二醇浓度为 250、500、1 000、2 000 nmol/L 时, 24h 与 48h 的 AQP2mRNA 表达水平比较, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。随着睾酮浓度增加, 24h 与 48h 的 AQP2mRNA 表达水平均在睾酮浓度为 1.0 nmol/L 时达到最大, 之后逐渐减小, 24h 与 48h 的 AQP2mRNA 表达水平比较, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。当孕酮浓度为 10 nmol/L 时, 24h 及 48h 的 AQP2mRNA 表达水平均为最高; 当孕酮浓度为 50、100、150 nmol/L 时, 48h 的 AQP2mRNA 表达水平明显降低, 且低于 24h, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。具体结果详见表 1。

表 1 不同浓度性激素对 AQP2mRNA 表达的影响

激素	浓度 (nmol/L)	24h	48h	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值
雌二醇	50	0.70 ± 0.11	0.90 ± 0.14	-2.747	0.018
	100	0.58 ± 0.30	0.87 ± 0.13	-2.216	0.051
	250	0.93 ± 0.10	1.29 ± 0.80	-1.105	0.294
	500	1.36 ± 0.15	2.21 ± 0.41	-4.811	0.001
	1 000	1.63 ± 0.20	3.23 ± 0.45	-7.912	0.000
	2 000	0.94 ± 0.05	3.92 ± 0.40	-18.169	0.000
睾酮	0.5	2.83 ± 0.17	0.18 ± 0.05	36.294	0.000
	1.0	4.79 ± 0.12	2.00 ± 0.72	9.336	0.000
	2.0	1.80 ± 0.48	0.25 ± 0.07	7.704	0.000
	4.0	1.93 ± 0.11	1.58 ± 0.27	2.862	0.017
孕酮	5	2.45 ± 0.77	1.80 ± 0.17	2.031	0.070
	10	5.49 ± 0.86	6.35 ± 0.49	-2.117	0.060
	50	1.20 ± 0.33	0.63 ± 0.09	4.022	0.002
	100	2.14 ± 0.67	0.42 ± 0.08	6.241	0.000
	150	1.18 ± 0.49	0.26 ± 0.19	4.880	0.002

2.2 不同 pH 对 AQP2mRNA 在阴道上皮细胞中表达的影响

当 pH 为 4 时, AQP2mRNA 表达水平达到最大, 然后随着 pH 的升高逐渐降低; pH 为 3 时, 24h 与 48h 的 AQP2mRNA 表达

水平比较,差异具有统计学意义($P < 0.05$);pH 为 4、5、6 时,24h 与 48h 的 AQP2mRNA 表达水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。细胞的生存状态显示,在 pH 为 6 的培养基中,镜下可见大量细胞坏死,细胞形态明显改变;在 pH 为 4 的培养基中,细胞形态完整,细胞生存良好。具体结果详见表 2 和图 1。

表 2 不同 pH 对 AQP2mRNA 表达的影响

pH	24h	48h	t 值	P 值
3	3.74 ± 0.42	2.83 ± 0.41	3.812	0.003
4	4.58 ± 1.31	3.91 ± 1.08	0.973	0.354
5	3.05 ± 1.02	2.85 ± 0.42	0.433	0.674
6	1.87 ± 0.25	1.44 ± 0.31	2.670	0.068

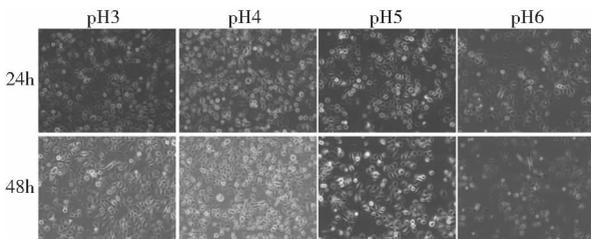


图 1 不同 pH 培养基中细胞生存状态

2.3 不同浓度炎症因子对 AQP2mRNA 在阴道上皮细胞中表达的影响

随着 IL-6 浓度的增加,AQP2mRNA 表达水平逐渐降低;IL-6 浓度为 10nmol/L 时,24h 与 48h 的 AQP2mRNA 表达水平比较,差异具有统计学意义($P < 0.05$);IL-6 浓度为 5、25、50nmol/L 时,24h 与 48h 的 AQP2mRNA 表达水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。随着 IL-8 浓度的增加,AQP2mRNA 表达水平逐渐降低,IL-8 浓度为 50、100、250nmol/L 时,24h 与 48h 的 AQP2mRNA 表达水平比较,差异具有统计学意义($P < 0.05$);IL-8 浓度为 500、1 000nmol/L 时,24h 与 48h 的 AQP2mRNA 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。

表 3 不同浓度炎症因子对 AQP2mRNA 表达的影响

炎症因子	浓度 (nmol/L)	24h	48h	t 值	P 值
IL-6	5	2.40 ± 1.04	3.35 ± 0.49	-2.036	0.069
	10	1.67 ± 0.73	2.68 ± 0.53	-2.760	0.020
	25	1.18 ± 1.09	1.29 ± 0.25	-0.238	0.817
	50	0.58 ± 0.18	0.84 ± 0.62	-0.975	0.353
IL-8	50	4.97 ± 0.97	2.31 ± 0.71	5.405	0.000
	100	4.60 ± 0.97	1.24 ± 0.35	7.967	0.000
	250	2.40 ± 0.90	0.95 ± 0.49	3.473	0.006
	500	1.87 ± 0.73	1.11 ± 0.39	2.226	0.050
	1 000	1.34 ± 0.33	0.88 ± 0.62	1.596	0.142

3 讨论

目前,阴道润滑障碍的病理生理机制研究进展缓慢。从有

限的文献报道可知,阴道润滑的可能机制为:当机体受到刺激,随着阴道血流动力学的改变,阴道黏膜下层毛细血管中的液体漏出,通过阴道上皮层到达阴道黏膜表面,润滑阴道;另外,宫颈、尿道周围腺体也会分泌黏液参与阴道润滑^[5-7]。发生阴道润滑障碍的生理原因主要涉及内分泌紊乱、血管内皮损伤、神经系统异常等,主要病变组织包括神经、血管、阴道平滑肌和阴道上皮^[8]。上皮组织作为阴道润滑的最后关卡,负责离子、水等分子的转运和重新配比,对阴道润滑液的形成具有重要作用^[9],因此,流体转运在阴道润滑中的作用日益受到重视^[10-11],其主要包括水、甘油、离子等小分子的转运^[12-13]。研究发现,雌激素、雄激素、孕激素、离子通道调控、水通道蛋白、P2Y2 等^[10]可能与阴道上皮的流体转运调控相关。

本研究结果显示,高浓度雌二醇促进 AQP2mRNA 表达水平的显著提高。赵玉荣等^[14]研究证实,宫颈阴道上皮细胞中 AQP2 的表达与雌二醇呈正相关。Fernandes T 等^[15]报道显示,聚丙烯酸、睾酮、雌激素治疗绝经期妇女的阴道萎缩症状 12 周,可得到自述性功能改善的结果,其有关雌激素的研究结果与本研究相符。雌激素的缺乏可导致女性宫颈阴道上皮细胞中的蛋白表达下调,使阴道分泌物减少,因此,笔者认为,增加局部雌二醇水平可用来治疗阴道润滑障碍。本研究结果显示,睾酮和孕酮浓度对于 AQP2mRNA 的表达水平无明显相关性,可能与试验样本量较少有关。

育龄女性阴道 pH 同时受雌激素水平和阴道微环境的影响,正常范围为 3.8~4.4。过酸或过碱状态均可导致疾病的发生,如阴道炎、盆腔炎、不孕症等,相对稳定的阴道 pH,对阴道健康至关重要。本研究结果显示,阴道 pH 显著影响阴道上皮细胞的生存状态,提示适合的阴道 pH 是阴道上皮细胞生存和发挥正常生理功能的先决条件。Tuntiviriyapun P 等^[16]研究结果显示,阴道 pH 与阴道萎缩症状显著相关,这与本研究结果一致。本研究未得出 pH 与 AQP2mRNA 表达水平的数量关系,但依据阴道上皮细胞的生存状态,笔者依然认为阴道 pH 紊乱对阴道润滑障碍存在影响。

炎症因子水平反应阴道炎症状态,目前,关于阴道炎症与女性功能障碍的研究提示,当女性患泌尿生殖道感染性疾病时,较多会引起相关炎症反应,从而导致与性交有关的疼痛,继而使患者对性生活产生心理压力,对性反应周期中的各个阶段产生不良影响^[17],导致性生活困难,甚至引发性功能障碍。本研究结果显示,IL-6、IL-8 浓度与 AQP2mRNA 表达水平均呈负相关,提示炎症因子可能能导致阴道上皮细胞 AQP2mRNA 表达水平下调,从而介导阴道润滑障碍。

综上所述,阴道微环境影响 AQP2mRNA 在阴道上皮细胞中的表达,雌激素缺乏可能是女性阴道润滑障碍的致病因素,提示临床上增加局部雌二醇水平可用来治疗阴道润滑障碍

参 考 文 献

[1] Ma J, Pan L, Lei Y, et al. Prevalence of female sexual dysfunction in urban Chinese women based on cutoff scores of the Chinese version of the female sexual function index: a preliminary study[J]. J Sex Med, 2014, 11(4):909-919.

[2] Radin MJ, Yu MJ, Stuedkilde L, et al. Aquaporin-2 regulation in health and disease[J]. Vet Clin Pathol, 2012, 41(4):455-470.

- [3] Park K, Han HJ, Kim SW, et al. Expression of aquaporin channels in rat vagina: potential role in vaginal lubrication [J]. *J Sex Med*, 2008, 5:77-82.
- [4] Fichorova RN, Rheinwald JG, Anderson DJ. Generation of papilloma-virus-immortalized cell lines from normal human ectocervical, endocervical, and vaginal epithelium that maintain expression of tissue-specific differentiation proteins [J]. *Biol Reprod*, 1997, 57 (4): 847-855.
- [5] Levin RJ. The physiology of sexual function in women [J]. *Clin Obstet Gynecol*, 1980, 7:213-251.
- [6] D'Amati G, Di Gioia CR, Proietti Pannunzi L, et al. Functional anatomy of the human vagina [J]. *J Endocrinol Invest*, 2003, 26 (3 Suppl): 92-96.
- [7] Shabsihg A, Buttyan R, Burchardt T, et al. The microvascular architecture of the rat vagina revealed by image analysis of vascular corrosion casts [J]. *Int J Impot Res*, 1999, 11 (Suppl 1): S23-S30.
- [8] Traish AM, Botchevar E, Kim NN. Biochemical factors modulating female genital sexual arousal physiology [J]. *J Sex Med*, 2010, 7 (9): 2925-2946.
- [9] Levin RJ. The mechanisms of human female sexual arousal [J]. *Ann Rev Sex Res*, 1992, 3:1.
- [10] Sun Q, Huang J, Yang DL, et al. Activation of β -adrenergic receptors during sexual arousal facilitates vaginal lubrication by regulating vaginal epithelial Cl⁻ secretion [J]. *J Sex Med*, 2014, 11 (8): 1936-1948.
- [11] Gorodeski GI. Aging and estrogen effects on transcervical-transvaginal epithelial permeability [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2005, 90 (1): 345-351.
- [12] Narita K, Takeda S. Cilia in the choroid plexus: their roles in hydrocephalus and beyond [J]. *Front Cell Neurosci*, 2015, 9:39.
- [13] Bednar AD, Beardall MK, Brace RA, et al. Differential expression and regional distribution of aquaporins in amnion of normal and gestational diabetic pregnancies [J]. *Physiol Rep*, 2015, 3 (3): e12320.
- [14] 赵玉荣, 赖爱鸾. 水通道蛋白-2 在宫颈阴道上皮细胞的表达及意义 [J]. *现代妇产科进展*, 2011, 20 (2): 124-127.
- [15] Fernandes T, Costa-Paiva LH, Pedro AO, et al. Efficacy of vaginally applied estrogen, testosterone, or polyacrylic acid on vaginal atrophy: a randomized controlled trial [J]. *Menopause*, 2016, 23 (7): 792.
- [16] Tuntiviriyapun P, Panyakhamlerd K, Triratanachat S, et al. Newly developed vaginal atrophy symptoms II and vaginal pH: a better correlation in vaginal atrophy? [J]. *Climacteric*, 2015, 18 (2): 246-251.
- [17] Yee L, Sundquist K. Female sexual dysfunction [J]. *Australian Doctor*, 2012: 21-28.

(收稿日期: 2020-01-14)

DOI: 10.3969/j.issn.1672-1993.2021.04.012

· 妇科与生殖医学 ·

氧化应激与妊娠期糖尿病相关性研究进展

陈欢^{1,2} 崔佳文¹ 李爱玲¹ 康心怡¹ 陈丽平^{1,Δ} 赵敏³

1 南通大学第二附属医院产科, 江苏 南通 226000

2 盐城市大丰人民医院妇产科, 江苏 盐城 224100

3 无锡市妇幼保健院产科, 江苏 无锡 214000

【摘要】 妊娠期糖尿病(GDM)是常见的妊娠并发症之一,可引起母儿不良妊娠结局。近年来研究表明,氧化应激在GDM的发生发展中发挥重要的作用,并在其胎儿不良结局中扮演重要角色。本文围绕氧化应激对GDM及其对宫内胎儿的影响进行论述。

【关键词】 氧化应激; 妊娠期糖尿病; 胎儿; 妊娠结局

【中图分类号】 R714

【文献标识码】 A

Research progress on oxidative stress and gestational diabetes mellitus CHEN Huan^{1,2}, CUI Jiawen¹, LI Ailing¹, KANG Xinyi¹, CHEN Liping^{1,Δ}, ZHAO Min³. 1. Department of Obstetrics, Second Affiliated Hospital of Nantong University, Nantong 226000, Jiangsu, China; 2. Department of Obstetrics and Gynecology, Yancheng Dafeng People's Hospital, Yancheng 224100, Jiangsu, China; 3. Department of Obstetrics, Wuxi Maternal and Child Health Hospital, Wuxi 214000, Jiangsu, China

【Abstract】 Gestational diabetes mellitus (GDM) is one of the common complications of pregnancy, which can lead to adverse pregnancy outcomes in both mother and child. Recent researches have shown that oxidative stress plays an important role in the occurrence and development of GDM and in fetal adverse outcomes. This article

【基金项目】 国家自然科学基金资助项目-青年科学基金项目(81100437)

Δ【通讯作者】 陈丽平, E-mail: wangxiaohui0421@163.com

focuses on the effects of oxidative stress on GDM and on intrauterine fetus.

【Key words】 Oxidative stress; Gestational diabetes mellitus; Fetus; Pregnancy outcome

妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)是常见的妊娠并发症之一,它不仅对母体产生不良影响,还会引起胎儿畸形、早产、生长发育异常、宫内缺氧、胎死宫内等的发生,严重危害母婴健康^[1]。因此,采取有效措施降低GDM的发生十分重要。然而,GDM的发病机制尚不明确,大多数学者认为GDM的发生与胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)和胰岛 β 细胞的功能障碍有关,妊娠期因机体内分泌出现改变,致使IR增加,胰岛 β 细胞对IR的代偿能力存在个体化差异,而 β 细胞功能较低的女性则可出现高血糖,最终形成GDM。而只有 β 细胞分泌胰岛素的功能受损时,在IR存在的基础上,GDM才会发生。近期的研究显示,氧化应激介导的IR及胰岛 β 细胞损伤,在诱导GDM的发生中可能起到主要作用,并在GDM对胎儿的不良影响中扮演重要角色。本文就氧化应激在GDM及其胎儿中的作用进行综述,旨在为GDM的发生及其对母儿的影响研究探索新的思路。

1 氧化应激

氧化应激是指体内氧化-抗氧化系统失衡,氧化作用占优势,导致生物大分子如脂质、蛋白质、核酸等发生氧化反应,产生大量氧化中间产物,最终导致细胞、组织损伤的病理过程。

机体内氧化系统主要包括超氧阴离子、过氧化氢、次氯酸、羟自由基、一氧化氮等。因为氧化剂的氧化活性强,一般难以直接检测,所以常用一些氧化产物来衡量体内氧化情况,常见的有:①脂质过氧化物,如异前列腺素(ISOP)、丙二醛(MDA)、4-羟基壬醛(4-HNE);②蛋白质氧化产物,如蛋白质羰基化合物、晚期氧化蛋白产物(AOPP);③核酸氧化产物如8-羟基-2'-脱氧鸟苷(8-OH-dG);④脂蛋白代谢产物,如氧化低密度脂蛋白(OX-LDL)等。

机体内抗氧化系统主要包括:①酶类抗氧化系统,如超氧化物歧化酶(SOD)、过氧化氢酶(CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)等;②非酶类抗氧化系统,如维生素A、维生素E、维生素C、褪黑素等。一般直接测量抗氧化剂来衡量体内的抗氧化状态。

氧化-抗氧化系统保持动态平衡在抵御外界不良刺激及维持细胞正常功能中起重要作用。在内环境稳态失衡、外界不良刺激、体内抗氧化剂不足等因素作用下,氧化系统增强,产生大量相关代谢产物,加重氧化-抗氧化失衡,引起组织器官损伤,最终表现为相关疾病,其中包括了GDM及其不良妊娠结局的发生。

2 氧化应激参与GDM的发生过程

GDM发生的主要原因是IR和(或)胰岛 β 细胞的功能损害^[2]。所以能引起IR和胰岛 β 细胞功能受损的因素,均可能参与GDM的发生。糖尿病氧化应激的产生机制主要与以下几个方面相关:①葡萄糖自身氧化。葡萄糖自身氧化作用的明显提升会产生大量活性氧。②蛋白质的非酶促糖基化。患者机体内长期高血糖可造成各类蛋白质出现糖基化反应,而因为糖化作用会延长而产生糖基化终产物,但其产生过程中会继续生产自由基,促进活性氧的形成。③活性增强的多元醇通路。机体处于高血压状况时,葡萄糖多元醇代谢途径会活化,其同时会消耗还原型GSH,从而促进活性氧合成量增加。④活化蛋白激酶。高血糖会激活机体蛋白激酶C,从而诱导活性氧大量生产并引发脂质过氧化作用。⑤抗氧化作用清除功能降低。高

血糖会致使抗氧化酶活性降低,造成维生素C等抗氧化剂含量下降,患者机体内抗氧化防御体系减弱最终无法有效去除自由基。研究显示,脂肪因子、细胞因子、炎症反应及氧化应激等都可能参与了IR和胰岛 β 细胞的功能损害^[3]。肥胖是GDM的主要危险因素,而脂肪组织作为内分泌器官可分泌多种脂肪因子,促进体内炎症反应及氧化应激的发生;相反,氧化应激的发生,又可进一步刺激炎症因子、脂肪因子的释放,最终形成恶性循环,导致组织器官损伤^[4]。因此,氧化应激在诱导GDM的发生中可能发挥着重要作用。

在一项小规模的前瞻性研究中^[5],采集怀孕16周孕妇尿液,测量尿中8-OH-dG水平,结果显示,发展为GDM的女性尿中8-OH-dG水平比未发展为GDM的女性高26%,并且尿8-OH-dG大于8.01ng/mg肌酐水平的女性比低于4.23ng/mg肌酐水平的女性患GDM的可能性高3.79倍。除此之外,多个研究发现,GDM患者体内氧化应激标记物增多。例如,Aydemir B等^[6]指出,GDM患者血浆OX-LDL水平升高。李宁^[7]指出,GDM患者血浆AOPP表达水平明显高于正常妊娠组,并且AOPP的表达水平与GDM的发病呈正相关;同时,GDM孕妇胎盘组织中的脂质过氧化产物MDA、8-ISOP水平也显著高于正常孕妇^[8]。Rizzo MR等^[9]发现,对空腹血糖升高患者给予维生素C和维生素E,可有效降低血糖及前列腺素的水平。可见氧化应激很可能参与了GDM的发生,并在GDM的发展中起到重要作用。

3 氧化应激与GDM胎儿不良结局

GDM可引起胎儿畸形、早产、胎儿生长受限、巨大儿、宫内缺氧,甚至死胎的发生。而GDM患者体内异常升高的氧化应激,可能与其不良妊娠结局的发生相关。

3.1 胎儿畸形

GDM可引起多种胎儿畸形,其中较为常见的是先天性心脏病和神经管缺陷。

绝大多数先天性心脏病由环境因素造成。多个动物实验指出,糖尿病母体胚胎细胞内氧化应激增加,子代复杂心脏畸形的发生率显著增加。在高糖环境下,心脏神经脊发育成先天性心脏畸形的概率显著增加;并且此致畸作用在使用抗氧化剂后,心脏畸形的发生率明显下降,说明高糖的致畸作用很可能是其诱导的氧化应激导致的^[10]。

神经管缺陷是遗传因素和环境因素共同作用的结果。在胚胎发育中,Wnt基因调控着重要的信号传导系统。Mei X等^[11]指出,多个氧化应激通路可引起Wnt信号失调,使得 β -catenin在细胞内积累,最终诱导了神经管缺陷的发生。Wei D等^[12]实验发现,糖尿病小鼠体内增高的氧化应激,导致Pax3甲基化水平升高,从而使Pax3表达抑制,最终诱发了神经管缺陷的发生。以上实验均说明环境中增多的氧化应激,可能通过影响基因转录表达,从而导致了神经管缺陷的发生,该实验的结果表明糖尿病母亲胎儿畸形发生率的增加,很有可能是由于体内晚期糖基化终末产物介导的氧化应激而引起的。目前普遍认为补充叶酸可有效减少神经管缺陷的发生,叶酸可通过降低氧化酶活性减少氧化应激,这可能是叶酸预防神经管畸形发生的作用机制之一。

3.2 早产

GDM是早产的高危因素之一。GDM体内增高的氧化应激水平可能是其诱导早产发生的重要原因。据Aydemir B等^[6]研究显示,GDM患者体内多个氧化应激产物增高,如蛋白质羰基化合物、MDA、ISOP等。Ferguson KK等^[13]在30名足月和30名早产女性分娩后,立即采集产妇血浆并监测血浆中蛋白质羰基、MDA含量,结果显示,早产组的蛋白质羰基及MDA含量显著高于足月分娩组。Zhang C等^[14]指出,GDM患者血清MDA水平升高,GSH和SOD水平下降,并且GDM组早产的发生与血清SOD密切的关系。这些研究结果表明,GDM患者体内异常表达的氧化应激可能是引起早产的原因。

氧化应激引起早产及机制尚不明确。目前的研究指出,氧化应激可能通过以下途径,参与了早产的发生:①氧化应激可作为炎症反应的前兆,促进肿瘤坏死因子(TNF)- α 等释放,进而合成血清基质金属蛋白酶-3,降解胎膜及宫颈的细胞外基质,增加宫颈扩张度,诱发早产^[15];②氧化应激导致异常蛋白质积累,限制子宫肌细胞中孕激素受体B等稳定因子的产生,从而促进子宫肌层收缩;③氧化应激通过多种机制广泛地破坏胎膜,导致胎膜早破的发生;④氧化应激引起胎盘合体滋养细胞凋亡,损害子宫肌壁的螺旋小动脉侵袭,导致胎盘功能失调,从而导致治疗性早产的发生^[16]。

3.3 胎儿宫内窘迫

胎盘、脐带作为连接母儿的纽带,对于胎儿氧气及能量的供应起到重要作用。GDM体内增高的氧化应激不仅可引起胎盘氧化,使胎盘血管形成缺陷、胎盘血流灌注减少,引起胎儿供氧障碍;而且氧化应激产物前列腺素还有强效的血管收缩作用,引起脐带血流的异常,促使胎儿宫内窘迫的发生^[17]。

Perrone S等^[18]对胎龄小于29⁺⁶周母体胎盘进行了胎盘组织学检查及脐带血氧化应激产物检验,结果显示,胎盘的病理学损伤及胎盘血流灌注不足与脐血内ISOP和AOPP水平显著相关,胎盘的功能障碍与脐血中氧化应激标志物水平的增高相关。瓦增成等^[19]对胎心监护出现频繁晚期减速等胎儿宫内缺氧指征的200例孕妇进行实验,采集分娩后30min内的胎盘组织及脐带血,检验其氧化应激产物水平,结果显示,新生儿缺氧组分娩前脐带血流超声参数出现明显异常,并与脐带血及胎盘组织中氧化应激产物MDA、OX-LDL、8-ISOP水平显著相关,表明脐带血流异常引起的胎儿缺氧与母体及胎儿的氧化应激程度相关。另外,多个研究指出,抗氧化剂的使用可以显著改善胎儿宫内缺氧。Sales F等^[20]在实验组应用抗氧化剂维生素C和维生素E后,改善了脐带的血流并增加胎儿自身的抗氧化能力,从而改善胎儿宫内缺氧,另一种抗氧化剂褪黑素也被报道有改善胎儿缺氧的作用。

3.4 胎儿出生体重异常

妊娠合并糖尿病对胎儿出生体重的影响中,胎儿宫内生长受限的发生率为21%,而巨大儿的发生率高达25%~42%^[2]。目前,GDM体内氧化应激水平对分娩胎儿出生体重的研究,多有矛盾;如Aydemir B等^[6]指出,与健康对照组相比,GDM患者血浆OX-LDL水平升高,而且这些GDM患者产下大于胎龄儿。然而,Maisonneuve E等^[21]的实验指出,对于存在多普勒读数有异常的宫内生长受限婴儿,其脐血OX-LDL水平显著升高。同样,Karowicz-Bilinska A等^[22]的研究显示,对于妊娠34~38周超声诊断的宫内生长受限胎儿,其母体血清MDA水平升高。

而GDM孕中晚期患者机体存在明显氧化应激反应现象,并且血清升高的MDA水平与巨大儿相关。

胎儿生长受限或胎儿过度生长是GDM的两个非常不同的胎儿结局,确定一个能预测GDM女性胎儿生长增加或减少的标志物将是一个重要的研究课题。Kumagai A等^[23]研究发现,GDM患者胎盘中的腺苷酸活化蛋白激酶(AMPK)的表达水平增加,体内AMPK的激活,可以降低氧化系统和MDA的产生,胎盘可能通过增加胎盘AMPK的表达来抵御氧化应激的损伤。然而,AMPK通路的激活,可以增加胎盘能量转运,使得胎儿的脂肪含量增加及糖转运进入胎儿循环增多,同时还可以抑制前列腺素或增加一氧化氮的产生来增加子宫动脉的血流速度,增加胎盘血流灌注^[24],这些可能促使了巨大儿的发生。胎儿出生体重是否取决于胎盘对氧化应激反应的结果需要进一步实验论证。

4 结语

GDM是妊娠期才出现的糖尿病,将增加母儿远期罹患高血压、糖尿病的风险,严重危害母婴健康。近年的研究显示,氧化应激可介导IR及胰岛 β 细胞损伤,从而诱导GDM的发生,而GDM的发病可导致更高的氧化应激,促进GDM发展,并对其宫内胎儿产生不良影响。就目前而言,氧化应激的标志物经常被报道为GDM及其不良妊娠结局的生物标志物。很少有研究明确地确定氧化标记物对GDM预测或诊断的适用性,仅仅强调了可作为生物标记物使用的关联。未来的研究需要测试这些氧化应激标志物是否可以作为GDM及其不良妊娠结局的有效生物标志物。

参 考 文 献

- [1] 谢幸. 妇产科学[M]. 9版. 北京:人民卫生出版社,2018:137-138.
- [2] 张宏秀,陈文玮,孙丽洲. 妊娠期糖尿病胰岛素抵抗的研究进展[J]. 中国妇产科临床杂志,2011,12(2):154-156.
- [3] 张岩,陈晓亭,宋惠珠,等. 肥胖所导致的胰岛素抵抗分子机制的研究进展[J]. 检验医学,2014,29(7):774-778.
- [4] 陈薇,赵晓娟,王楠楠. Apelin与糖尿病及其血管并发症相关性研究进展[J]. 中华临床医师杂志(电子版),2013,7(24):314-316.
- [5] Qiu C, Hevner K, Abetew D, et al. Oxidative DNA damage in early pregnancy and risk of gestational diabetes mellitus: a pilot study[J]. Clin Biochem, 2011, 44(11):804-808.
- [6] Aydemir B, Baykara O, Cinemre FB, et al. LOX-1 gene variants and maternal levels of plasma oxidized LDL and malondialdehyde in patients with gestational diabetes mellitus[J]. Arch Gynecol Obstet, 2016, 293(3):517-527.
- [7] 李宁. 正常妊娠妇女不同孕周、妊娠期糖尿病血浆晚期氧化蛋白的表达水平及临床意义[D]. 广州:南方医科大学,2013.
- [8] Li H, Dong A, Lv X. Advanced glycation end products and adipocytokines and oxidative stress in placental tissues of pregnant women with gestational diabetes mellitus[J]. Exp Ther Med, 2019, 18(1):685-691.
- [9] Rizzo MR, Abbatecola AM, Barbieri M, et al. Evidence for anti-inflammatory effects of combined administration of vitamin E and C in older persons with impaired fasting glucose; impact on insulin action[J]. J Am Coll Nutr, 2008, 27(4):505-511.
- [10] Zhao Z. TGF β and Wnt in cardiac outflow tract defects in offspring of diabetic pregnancies[J]. Birth Defects Res B Dev Reprod Toxicol, 2014, 101(5):364-370.
- [11] Mei X, Qi D, Zhang T, et al. Inhibiting MARSs reduces hyperhomo-

cysteinemia-associated neural tube and congenital heart defects [J]. *EMBO Mol Med*, 2020, 12 (3) : e9469.

[12] Wei D, Loeken MR. Increased DNA methyltransferase 3b (Dnmt3b)-Mediated CpG island methylation stimulated by oxidative stress inhibits expression of a gene required for neural tube and neural crest development in diabetic pregnancy [J]. *Diabetes*, 2014, 63 (10) : 3512-3522.

[13] Ferguson KK, McElrath TF, Chen YH, et al. Repeated measures of urinary oxidative stress biomarkers during pregnancy and preterm birth [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2015, 212 (2) : 201-208.

[14] Zhang C, Yang Y, Chen R, et al. Aberrant expression of oxidative stress related proteins affects the pregnancy outcome of gestational diabetes mellitus patients [J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11 (1) : 269-279.

[15] 王海涛, 陈乔珠. 血清炎症因子检测对早产的预测效果及机制 [J]. *中国妇幼健康研究*, 2014, 25 (3) : 438-440.

[16] Lannon SM, Vanderhoeven JP, Eschenbach DA, et al. Synergy and interactions among biological pathways leading to preterm premature rupture of membranes [J]. *Reprod Sci*, 2014, 21 (10) : 1215-1227.

[17] Sultana Z, Maiti K, Aitken J, et al. Oxidative stress, placental ageing-related pathologies and adverse pregnancy outcomes [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2017, 77 (5) : e12653.

[18] Perrone S, Tataranno ML, Negro S, et al. Placental histological examination; the relationship with oxidative stress in preterm infants [J]. *Placenta*, 2016, 46 : 72-78.

[19] 瓦增成, 杜婷. 宫内缺氧胎儿脐血流超声参数与母体、胎儿氧化应激损伤的关系 [J]. *山东医药*, 2017, 57 (29) : 50-52.

[20] Sales F, Peralta OA, Naerona E, et al. Rapid communication; maternal melatonin implants improve fetal oxygen supply and body weight at term in sheep pregnancies [J]. *J Anim Sci*, 2019, 97 (2) : 839-845.

[21] Maisonneuve E, Delvin E, Edgard A et al. Oxidative conditions prevail in severe IUGR with vascular disease and Doppler anomalies [J]. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2015, 28 (12) : 1471-1475.

[22] Karowicz-Bilinska A, Ke dziora-Kornatowska K, Bartosz G. Indices of oxidative stress in pregnancy with fetal growth restriction [J]. *Free Radic Res*, 2007, 41 (8) : 870-873.

[23] Kumagai A, Itakure A, Koya D, et al. AMP-Activated Protein (AMPK) in pathophysiology of pregnancy complications [J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19 (10) : 3076.

[24] Skeffington KL, Higgins JS, Mahmoud AD, et al. Hypoxia, AMPK activation and uterine artery vasoreactivity [J]. *J Physiol*, 2016, 594 (5) : 1357-1369.

(收稿日期: 2020-07-01)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2021.04.013

· 妇科与生殖医学 ·

盆腔器官脱垂和压力性尿失禁术后补片相关并发症的研究进展

高岩岩 邢玲溪 张萍[△]

上海交通大学医学院附属新华医院妇产科, 上海 200092

【摘要】 盆腔器官脱垂和压力性尿失禁是常见的盆底功能障碍性疾病, 严重影响了中老年患者的生活质量, 手术治疗是解决重度脱垂最有效的方法。其中放置补片的修复手术能纠正各腔室的缺陷, 与传统手术相比, 具有更高的解剖治愈率, 且手术操作较为简化。但经过放置补片的手术治疗后, 在随访期间常出现一系列并发症, 如补片暴露或侵蚀、疼痛、性交困难、泌尿系统并发症等, 常需要进一步诊疗。为进一步明确补片相关并发症的发生率、诊断方法、危险因素、预防措施及处理方式, 本研究对既往补片放置相关的研究进行综述。

【关键词】 盆腔器官脱垂; 压力性尿失禁; 补片/网片

【中图分类号】 R711

【文献标识码】 A

Research progress of postoperative mesh related complications of pelvic organ prolapse and stress urinary incontinence GAO Yanyan, XING Lingxi, ZHANG Ping[△]. Department of Obstetrics and Gynecology, Xinhua Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University School of Medicine, Shanghai 200092, China

【Abstract】 Pelvic organ prolapse and stress urinary incontinence are common diseases of pelvic floor dysfunction, which seriously affect the quality of life of middle-aged and elderly patients. Surgical treatment is the most effective method to solve severe prolapse, in which the repair surgery with the placement of mesh can correct the defects of each chamber. Compared with the traditional surgery, it has a higher anatomical cure rate and the surgical

【基金项目】 2019 年国家自然科学基金 (81801704)

[△]**【通讯作者】** 张萍, E-mail: sjqzp@126.com

operation is simplified. Mesh surgery for these two diseases can result in complications such as mesh exposure, mesh extrusion, pain, dyspareunia and urinary complications during follow-up which often need further diagnosis and treatment. In order to further clarify the incidence, diagnosis, risk factors, preventive measures and treatment methods of mesh-related complications, this article reviews the previous research related to mesh placement.

【Key words】 Pelvic organ prolapse; Stress urinary incontinence; Mesh

盆腔器官脱垂 (pelvic organ prolapse, POP) 和压力性尿失禁 (stress urinary incontinence, SUI) 是常见的可能会对女性的生活质量产生负面影响的疾病。研究表明, 41.00% 绝经后女性在盆底检查时发现 POP^[1-2]。SUI 是指在腹压增加时无意识漏尿, 据估计, 这一问题影响了全世界 1/3 女性的生活质量^[3,4]。在大多数情况下, POP 和 SUI 的治疗是基于外科手术干预^[5,6]。与传统的修复手术相比, 经阴道植入补片的盆底重建术 (transvaginal mesh, TVM) 对治疗 POP 具有更高的解剖治愈率^[7]。经耻骨后和经闭孔无张力尿道中段悬吊术 (tension-free vaginal tape obturator, TVT-O) 因治疗效果好, 手术操作简单, 目前是治疗 SUI 的常用方法^[8]。然而, 随着盆底手术中补片的应用越来越普遍, 术后补片相关的并发症逐渐增多。美国食品药品监督管理局在 2008 年和 2011 年提出补片相关并发症, 包括补片暴露或侵蚀、疼痛、感染、出血、性交困难、器官穿孔和泌尿问题等, 并对补片的使用发起了安全警示^[9-10]。针对上述并发症, 目前没有充足的证据表明该如何进行妥善处理。本研究通过分析既往补片放置相关的研究, 对盆腔器官脱垂和 SUI 术后补片相关并发症的发生率、诊断方法、危险因素、预防措施及目前的处理方式进行综述。

1 补片暴露或侵蚀

1.1 发生率及诊断方法

补片暴露指补片暴露于阴道或盆腔器官周围, 最常见的部位为既往手术切口的中线位置, 可能与缝线破裂、组织坏死、潜在的感染或血肿有关。补片侵蚀可出现阴道出血、阴道分泌物异常、疼痛、性交困难等症状。它是 TVM 术后最常见的并发症以及 TVT-O 术后第 2 常见并发症, 发生率为 0% ~ 25%, 通常发生在术后 1 年内。盆底检查时可看到或触及外露或突起的补片, 诊断的关键在于全面彻底地检查阴道黏膜, 另外 CT、B 超、MRI 等影像学方法或阴道镜检查可帮助诊断并明确补片暴露或侵蚀的部位及程度。如补片穿孔至膀胱或直肠, 会出现疼痛、尿瘘、排便困难、大便失禁、便血或黏液排出等症状, 此时可行直肠指检、肠镜、膀胱镜等检查明确诊断^[11-13]。

1.2 危险因素及预防

发生此并发症最常见的潜在危险因素为是否伴随子宫切除术, 其他危险因素包括患者的年龄、是否多产、是否有糖尿病、吸烟情况、既往盆腔放疗史、手术医生的操作熟练度及是否经阴道前壁手术^[14-15]。目前, 研究表明, 保留宫颈或子宫的手术能降低补片暴露率, 而经阴道放置补片、肥胖、性生活活跃可增加补片暴露的风险^[16-17]。为减少补片暴露或侵蚀, 对于阴道严重萎缩的患者建议术前阴道局部使用雌激素。

1.3 治疗方法

补片暴露的治疗方法包括保守治疗和手术治疗。保守治疗即非手术治疗, 包括局部使用雌激素或抗生素, 主要针对面积小于 1cm² 的补片暴露, 且治疗期间需要进行 3 个月的随访。对于性生活不活跃的年老患者, 推荐药物治疗, 但一项荟萃分析提示, 非手术治疗的失败风险是手术干预的 4.32 倍^[18]。手

术治疗包括部分或全部移除补片, 用于补片暴露面积大、拒绝药物治疗或非手术治疗 3 个月后无效的患者。对于经腹部或腹腔镜放置补片的患者, 可能需要经过腹部手术取出补片并治疗并发病, 如果存在补片慢性感染或者已形成脓肿的情况, 应尽可能完全去除补片^[19-20]。通过手术治疗可一定程度上缓解或解除症状, 但有研究表明, 在术后随访期间约 9% 的患者仍有持续性补片暴露^[21-22]。另外, 在移除补片术后 8 周的随访期间, 有 16.70% 的患者因再次出现补片暴露且需要二次手术治疗^[23]。与部分移除补片相比, 完全移除补片增加了术后出现 SUI 的风险 (8.30% vs. 43.80%, $P=0.02$)^[24]。手术治疗可一定程度上治疗补片暴露或侵蚀, 但完全移除补片增加了术后尿失禁和脱垂复发的风险, 而部分移除补片有再次出现补片暴露的风险。

2 放置补片术后引起的疼痛

2.1 发生率及诊断方法

放置补片术后引起的疼痛包括盆腔痛、腹股沟区疼痛、腿痛、腰背痛及性交困难等。疼痛具有以下特点: 持续性疼痛或新发疼痛持续时间超出正常预期术后病程; 疼痛往往伴随着补片暴露或侵蚀; 体格检查时发现沿着手术路径的组织张力较高或压痛阳性; 疼痛的部位常常与神经分布相关, 如闭孔神经等。TVT-O 术后的疼痛多见于经耻骨后途径放置补片的手术, 发生率约为 2.3%^[25]。而 TVM 术后疼痛和性交困难发生率分别约为 15.60% 和 19.00%, 主要表现为盆腔痛或会阴痛^[26]。可通过进行盆底症状调查问卷或疼痛问卷、神经系统的检查 (疼痛分布、感觉和肌力变化)、影像学检查等方法进行评估和诊断。另外, 补片的暴露和挛缩均可引起慢性盆腔疼痛和性交困难, 可通过定位补片放置或暴露的位置与疼痛的关系明确诊断^[27-28]。

2.2 危险因素及预防

在术中放置套管针的过程中损伤到神经, 可能是术后 3 周 ~ 6 个月出现疼痛的原因。肥胖、既往有慢性疼痛综合征、膀胱容量减少、补片张力过大等可增加术后疼痛的发生风险。感染可能是疼痛的诱因, 但在难治性病例中, 也可能受其他多种因素的影响^[29-30]。术中精准操作对避免术后疼痛的发生至关重要, 如术中套管针放置不当, 损伤到闭孔神经或长内收肌, 术后会出现持续性疼痛及性交困难。另外, 手术期间降低补片张力也可减少术后发生疼痛的风险。

2.3 治疗方式

局部使用雌激素、止痛药、心理咨询、物理治疗等非手术治疗可一定程度上缓解症状。如疼痛的发生与补片暴露或侵蚀有关, 或存在感染, 则需要进行手术干预, 部分或全部去除补片。相关研究报道, 19.00% ~ 100.00% 的患者术后疼痛症状显著改善或完全消失, 44.90% ~ 86.00% 的患者性交困难症状得到缓解, 并可降低盆底功能影响问卷 (PFIQ) 评分^[31-35]。但一些研究提示, 仍有 7.60% ~ 24.10% 的患者术后仍存在持续性疼痛^[21-22, 36-37], 在其中一项研究中, 23.00% 的患者术后疼痛无明显改善, 且在术后 25 周的随访期间有 51.50% 的患者出现了多

部位的疼痛,如腹部、臀部、腿部、骨盆、直肠和阴道的疼痛,但无法确定是新发或持续存在的^[37]。部分或全部移除补片对疼痛的缓解无明显差异,但全部移除补片增加了患者术后 SUI 的风险(28.60% vs. 65.40%, $P=0.01$)^[24, 38-39]。如在移除补片后仍有持续性疼痛,尤其既往有慢性盆腔疼痛史的患者,可考虑采用盆腔物理治疗。

3 术后常见的泌尿系统并发症

3.1 发生率及诊断方法

术后常见的泌尿系统并发症包括补片侵蚀至膀胱或尿道、反复感染、排尿和储尿症状,如急迫性尿失禁(UUI)、排尿障碍、排尿疼痛、膀胱过度活动症等。目前,研究表明,TVT-O 术后网片侵蚀至膀胱的发生率为 2.50%~3.80%,主要发生于经耻骨后途径放置吊带^[25, 40]。膀胱镜检查、尿流动力学检查、膀胱容量及残余尿的测定等可协助诊断。

3.2 危险因素及预防

据研究,肥胖的患者因耻骨后大量脂肪组织将膀胱与补片的距离加大,可减少补片侵蚀至膀胱的风险^[41]。为减少泌尿系统并发症,术前需排空膀胱,术中放置套管针的路径尽量远离膀胱及尿道,术后可行膀胱镜检查,明确补片位置并进行相应的调整,术后应留置导尿管 2~7d,并保持排尿通畅。

3.3 治疗方式

如补片侵蚀至膀胱或尿道,则无论通过内镜或开放手术的方法,侵蚀的补片均需全部取出^[42]。通过移除网片,23.5% 的患者的 UUI 和 78.90% 的患者排尿障碍症状完全消失^[43]。但有研究提示,术后约有 6.00% 的患者 UUI 未得到缓解^[3, 32, 44], 5.00%~26.00% 的患者出现了新发的 SUI, 15.00%~25.00% 的患者出现了新发的 UUI^[3, 31, 33, 37]。与部分移除补片相比,完全移除补片增加了术后发生 SUI 的风险(56.10% vs. 13.00%, $P=0.02$)^[45]。

综上所述,对于泌尿系统并发症,手术治疗可以一定程度上缓解症状,但术后可能会出现一系列新的并发症,甚至尿瘘,另外全部去除补片增加了术后 SUI 及脱垂复发的风险。

4 结语

盆腔器官脱垂和 SUI 术后补片相关并发症常常是持续性、不会衰减的,甚至终生影响患者术后的生活质量。与传统手术相比,放置补片术后 5 年的随访时间内再次手术或治疗的风险明显增高,且其中 20% 的患者是因补片并发症进行的再次干预。目前,补片在临床上的应用因其术后并发症受到了限制。尽管目前放置补片的手术量较前减少,但已放置了补片的患者,其并发症仍持续存在,需要密切随访及处理^[46]。由于大部分研究没有明确处理并发症的指征,也没有对各项治疗策略进行归纳比较,且因最初手术中使用的补片类型不同,与之相关的并发症也有很大的差异性,目前并没有充足的证据证明何种为最有效的方法处理补片并发症。通过部分或全部移除补片可一定程度上缓解或治愈补片相关并发症,且术中器官损伤的发生率低于 4.00%,但仍 有患者在移除补片后症状未得到改善,或者出现了新的并发症,甚至需要进一步手术治疗^[31, 33, 36-37, 47-48]。

由于目前有关放置补片的研究数据有限,对不同治疗方式尤其手术干预无法提供一个可靠和有效的评估,故本研究对不同处理方式进行了综合性叙述。目前没有充足的证据证明何种为处理补片相关并发症的最佳治疗策略,因此,为了正确管理补片相关并发症,迫切需要大量的研究提供诊断及治疗策

略。由于补片并发症常常多种症状同时存在,且进行手术治疗后存在器官损伤,并发症未得到缓解甚至加重,有脱垂复发、尿失禁及再次手术等风险,根据 2019 年英国国家卫生与临床优化研究所(NICE)发布的《女性压力性尿失禁及盆腔器官脱垂管理指南》,关于补片并发症的处理,患者需要充分了解手术风险及综合多学科专家的意见,再决定是否进行手术治疗及手术方式的选择^[49]。对于放置补片的初始手术,需要严格把握适应症,也需要手术医生术中规范操作及精细解剖,以减少手术相关的补片并发症。目前,有基础研究提出可以使用新型材料,如子宫内间充质干细胞合成补片,但仍停留在实验阶段,其疗效性及安全性仍需进一步验证^[50]。

参考文献

- [1] Wu JM, Vaughan CP, Goode PS, et al. Prevalence and trends of symptomatic pelvic floor disorders in U. S. women [J]. *Obstet Gynecol*, 2014, 123(1):141-148.
- [2] Hendrix SL, Clark A, Nygaard I, et al. Pelvic organ prolapse in the women's health initiative: gravity and gravidity [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2002, 186(6):1160-1166.
- [3] Singla N, Aggarwal H, Foster J, et al. Management of urinary incontinence following suburethral sling removal [J]. *J Urol*, 2017, 198(3):644-649.
- [4] Whooley J, Cunnane EM, Amaral RD, et al. Stress urinary incontinence and pelvic organ prolapse: biologic graft materials revisited [J]. *Tissue Eng Part B Rev*, 2020, 26(5):475-483.
- [5] Nygaard I. Prevalence of symptomatic pelvic floor disorders in US women [J]. *JAMA*, 2008, 300(11):1311-1316.
- [6] Nager CW, Visco AG, Richter HE, et al. Effect of vaginal mesh hysteropexy versus vaginal hysterectomy with uterosacral ligament suspension on treatment failure in women with uterovaginal prolapse: a randomized clinical trial [J]. *JAMA*, 2019, 322(11):1054-1065.
- [7] Su TH, Lau HH, Huang WC, et al. Single-incision mesh repair versus traditional native tissue repair for pelvic organ prolapse: results of a cohort study [J]. *Int Urogynecol J*, 2014, 25(7):901-908.
- [8] Rogo-Gupta L, Litwin MS, Saigal CS, et al. Trends in the surgical management of stress urinary incontinence among female medicare beneficiaries, 2002-2007 [J]. *Urology*, 2013, 82(1):38-42.
- [9] Daneshgari F. Words of wisdom. Re: FDA public health notification: serious complications associated with transvaginal placement of surgical mesh in repair of pelvic organ prolapse and stress urinary incontinence [J]. *Eur Urol*, 2009, 55(5):1235-1236.
- [10] Wein, Alan J. Re: FDA safety communication: update on serious complications associated with transvaginal placement of surgical mesh for pelvic organ prolapse [J]. *J Urol*, 2011, 186(6):2328-2330.
- [11] Withagen MI, Vierhout ME, Hendriks JC, et al. Risk factors for exposure, pain, and dyspareunia after tension-free vaginal mesh procedure [J]. *Obstet Gynecol*, 2011, 118(3):629-636.
- [12] Lee D, Zimmern PE. Management of complications of mesh surgery [J]. *Curr Opin Urol*, 2015, 25(4):284-291.
- [13] Davila GW, Jijon A. Managing vaginal mesh exposure/erosions [J]. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2012, 24(5):343-348.
- [14] Khrucharoen U, Ramart P, Choi J, et al. Clinical predictors and risk factors for vaginal mesh extrusion [J]. *World J Urol*, 2018, 36(2):299-304.
- [15] Kokanali MK, Doğanay M, Aksakal O, et al. Risk factors for mesh erosion after vaginal sling procedures for urinary incontinence [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2014, 177:146-150.

- [16] Li YL, Chang YW, Yang TH, et al. Mesh-related complications in single-incision transvaginal mesh (TVM) and laparoscopic abdominal sacrocolpopexy (LASC)[J]. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2020, 59(1): 43-50.
- [17] Wan OY, Chan SS, Cheung RY, et al. Mesh-related complications from reconstructive surgery for pelvic organ prolapse in Chinese patients in Hong Kong[J]. *Hong Kong Med J*, 2018, 24(4): 369-377.
- [18] Barski D, Otto T, Gerullis H. Systematic review and classification of complications after anterior, posterior, apical, and total vaginal mesh implantation for prolapse repair[J]. *Surg Technol Int*, 2014, 24: 217-224.
- [19] Abed H, Rahn DD, Lowenstein L, et al. Incidence and management of graft erosion, wound granulation, and dyspareunia following vaginal prolapse repair with graft materials; a systematic review[J]. *Int Urogynecol J*, 2011, 22(7): 789-798.
- [20] No authors listed. Committee opinion no. 694: management of mesh and graft complications in gynecologic surgery[J]. *Obstet Gynecol*, 2017, 129(4): e102-e108.
- [21] Skala CE, Renezeder K, Albrich S, et al. Mesh complications following prolapse surgery: management and outcome[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2011, 159(2): 453-456.
- [22] Renezeder K, Skala CE, Albrich S, et al. Complications following the use of alloplastic materials in urogynecological surgery[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2011, 158(2): 354-357.
- [23] Cheng YW, Sun TH, Wang H, et al. Risk factors and management of vaginal mesh erosion after pelvic organ prolapse surgery[J]. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2017, 56(2): 184-187.
- [24] Jambusaria LH, Heft J, Reynolds WS, et al. Incontinence rates after midurethral sling revision for vaginal exposure or pain[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2016, 215(6): 764 e1-764 e5.
- [25] Brubaker L, Norton PA, Albo ME, et al. Adverse events over two years after retropubic or transobturator midurethral sling surgery: findings from the trial of midurethral slings (TOMUS) study[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2011, 205(5): 498. e1-498. e6.
- [26] Geller EJ, Babb E, Nackley AG, et al. Incidence and risk factors for pelvic pain after mesh implant surgery for the treatment of pelvic floor disorders[J]. *J Minim Invasive Gynecol*, 2017, 24(1): 67-73.
- [27] Mock S, Reynolds WS, Dmochowski RR. Trans-vaginal mesh revision: a comprehensive review on etiologies and management strategies with emphasis on postoperative pain outcomes[J]. *Lower Urinary Tract Symptoms*, 2014, 6(2): 69-75.
- [28] Nolfi AL, Brown BN, Liang R, et al. Host response to synthetic mesh in women with mesh complications[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2016, 206: e1-206. e8.
- [29] Tooze-Hobson P, Cardozo L, Hillard T. Managing pain after synthetic mesh implants in pelvic surgery[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2019, 234: 49-52.
- [30] Danford JM, Osborn DJ, Reynolds WS, et al. Postoperative pain outcomes after transvaginal mesh revision[J]. *Int Urogynecol J*, 2015, 26(1): 65-69.
- [31] Lee D, Dillon B, Lemack G, et al. Transvaginal mesh kits-how "Serious" are the complications and are they reversible? [J]. *Urology*, 2013, 81(1): 43-48.
- [32] Parden AM, Tang Y, Szychowski J, et al. Characterization of lower urinary tract symptoms before and after midurethral sling revision[J]. *J Minim Invasive Gynecol*, 2016, 23(6): 979-985.
- [33] Fabian G, Kociszewski J, Kuszka A, et al. Vaginal excision of the suburethral sling: analysis of indications, safety and outcome [J]. *Arch Med Sci*, 2015, 11(5): 982-988.
- [34] Misrai V, M Rouprêt, Xylinas E, et al. Surgical resection for suburethral sling complications after treatment for stress urinary incontinence [J]. *J Urol*, 2009, 181(5): 2198-2203.
- [35] Rac G, Greiman A, Rabley A, et al. Analysis of complications of pelvic mesh excision surgery using the Clavien-Dindo classification system[J]. *J Urol*, 2017, 198(3): 638-643.
- [36] Warembourg S, Labaki M, Tayrac RD, et al. Reoperations for mesh-related complications after pelvic organ prolapse repair: 8-year experience at a tertiary referral center[J]. *Int Urogynecol J*, 2017, 28(8): 1139-1151.
- [37] Cardenas-Trowers OO, Malekzadeh P, Nix DE, et al. Vaginal mesh removal outcomes: eight years of experience at an academic hospital [J]. *J Pelvic Med Surg*, 2017, 23(6): 382-386.
- [38] Crosby EC, Abernethy M, Berger MB, et al. Symptom resolution after operative management of complications from transvaginal mesh [J]. *Obstet Gynecol*, 2014, 123(1): 134-139.
- [39] Hou JC, Alhalabi F, Lemack GE, et al. Outcome of transvaginal mesh and tape removed for pain only [J]. *J Urol*, 2014, 192(3): 856-860.
- [40] Ford AA, Rogerson L, Cody JD, et al. Mid-urethral sling operations for stress urinary incontinence in women [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017, 7(7): CD006375.
- [41] Osborn DJ, Dmochowski RR, Harris CJ, et al. Analysis of patient and technical factors associated with midurethral sling mesh exposure and perforation [J]. *Int J Urol*, 2015, 21(11): 1167-1170.
- [42] MacDonald S, Terlecki R, Costantini E, et al. Complications of transvaginal mesh for pelvic organ prolapse and stress urinary incontinence: tips for prevention, recognition, and management [J]. *Eur Urol Focus*, 2016, 2(3): 260-267.
- [43] Crescenze IM, Abraham N, Li J, et al. Urgency incontinence before and after revision of a synthetic mid urethral sling [J]. *J Urol*, 2016, 196(2): 478-483.
- [44] Rogo-Gupta L, Grisales T, Huynh L, et al. Symptom improvement after prolapse and incontinence graft removal in a case series of 306 patients [J]. *Female Pelvic Med Reconstr Surg*, 2015, 21(6): 319-324.
- [45] Shaw J, Wohlrud K, Rardin C. Recurrence of stress urinary incontinence after midurethral sling revision: a retrospective cohort study [J]. *Female Pelvic Med Reconstr Surg*, 2017, 23(3): 184-187.
- [46] Chughtai B, Mao J, Asfaw TS, et al. Long-term device outcomes of mesh implants in pelvic organ prolapse repairs [J]. *Obstet Gynecol*, 2020, 135(3): 591-598.
- [47] Hokenstad ED, El-Nashar SA, Blandon RE, et al. Health-related quality of life and outcomes after surgical treatment of complications from vaginally placed mesh [J]. *Female Pelvic Med Reconstr Surg*, 2015, 21(3): 176-180.
- [48] George A, Mattingly M, Woodman P, et al. Recurrence of prolapse after transvaginal mesh excision [J]. *Female Pelvic Med Reconstr Surg*, 2013, 19(4): 202-205.
- [49] NICE Guidance. Urinary incontinence and pelvic organ prolapse in women: management [EB/OL]. (2019-04-02) [2019-06-24]. <https://www.nice.org.uk/guidance/NG123>.
- [50] Emmerson S, Mukherjee J, Melendez-Munoz F, et al. Composite mesh design for delivery of autologous mesenchymal stem cells influences mesh integration, exposure and biocompatibility in an ovine model of pelvic organ prolapse [J]. *Biomaterials*, 2019, 225: 119495.

SPRY4-IT1 在子痫前期患者胎盘中的表达及对滋养层细胞增殖、侵袭的影响

李莎¹ 刘能英² 蔡强³ 陈莉¹ 曾丽^{1△}

1 宜宾市第二人民医院产科,四川 宜宾 644000

2 宜宾市第二人民医院检验科,四川 宜宾 644000

3 宜宾市第二人民医院儿科,四川 宜宾 644000

【摘要】 目的 探讨 SPRY4 内含子转录本 1 (SPRY4-IT1) 在子痫前期 (PE) 患者胎盘中的表达及对滋养层细胞增殖、侵袭的影响。**方法** 选取 2017 年 6 月至 2019 年 6 月在宜宾市第二人民医院产科行剖宫产手术的 34 例 PE 患者 (PE 组) 和 32 例正常妊娠孕妇 (对照组) 作为研究对象。采用实时荧光定量 PCR (qRT-PCR) 法检测胎盘中 SPRY4-IT1 表达水平。将 HTR8/SVneo 细胞分为空白对照组 (不转染)、无义转染组 (转染空载体) 和上调组 (转染 SPRY4-IT1 过表达载体); 检测各组 HTR8/SVneo 细胞增殖、周期分布、细胞凋亡、侵袭情况及细胞中基质金属蛋白酶 (MMP)-2、MMP-9 蛋白表达情况。**结果** PE 组胎盘组织中 SPRY4-IT1 表达水平较对照组显著下调 ($P < 0.05$); 上调组 HTR8/SVneo 细胞 OD 值, S 期、G₂/M 期 HTR8/SVneo 细胞比例、穿膜细胞数, MMP-2、MMP-9 蛋白表达水平均较无义转染组、空白对照组显著升高 ($P < 0.05$), HTR8/SVneo 细胞凋亡率、G₀/G₁ 期 HTR8/SVneo 细胞比例均较无义转染组、空白对照组显著降低 ($P < 0.05$)。**结论** SPRY4-IT1 在 PE 患者胎盘组织中呈低表达, SPRY4-IT1 可能通过上调 MMP-2、MMP-9 表达, 调控细胞周期, 参与促进 HTR8/SVneo 细胞增殖、侵袭及抑制其凋亡过程。

【关键词】 SPRY4 内含子转录本 1; 子痫前期; 胎盘; 滋养层细胞; 增殖; 侵袭

【中图分类号】 R714

【文献标识码】 A

Expression of SPRY4-IT1 in placenta of preeclampsia and its effects on proliferation and invasion of trophoblast cells LI Sha¹, LIU Nengying², CAI Qiang³, CHEN Li¹, ZENG Li^{1△}. 1. Department of Obstetrics, Yibin Second People's Hospital, Yibin 644000, Sichuan, China; 2. Clinical Laboratory, Yibin Second People's Hospital, Yibin 644000, Sichuan, China; 3. Department of Pediatrics, Yibin Second People's Hospital, Yibin 644000, Sichuan, China

【Abstract】 Objective To investigate the expression of SPRY4 intronic transcript 1 (SPRY4-IT1) in placenta of preeclampsia (PE) and its effects on the proliferation and invasion of trophoblast cells. **Methods** 34 PE patients (PE group) and 32 normal pregnant women (control group) who underwent cesarean section in the Department of Obstetrics of Yibin Second People's Hospital from June 2017 to June 2019 were selected as research subjects. The expression of SPRY4-IT1 in the placenta was detected by real-time quantitative fluorescence PCR (qRT-PCR). HTR8/SVneo cells were divided into blank control group (non-transfected), meaningless transfection group (empty vector transfected) and upregulated group (SPRY4-IT1 overexpressed vector transfected). Proliferation, cycle distribution, apoptosis, invasion and expression of matrix metalloproteinase (MMP-2) and MMP-9 in HTR8/SVneo cells were detected in each group. **Results** The expression level of SPRY4-IT1 in placenta of PE group was significantly lower than that of control group ($P < 0.05$); the OD value of HTR8/SVneo cells, the proportions of HTR8/SVneo cells in S phase and G₂/M phase, the number of transmembrane cells, the protein expression levels of MMP-2 and MMP-9 in the up-regulated group were significantly higher than those in the nonsense transfection group and the blank control group ($P < 0.05$), while the apoptosis rate of HTR8/SVneo cells and the proportion of HTR8/SVneo cells in G₀/G₁ phase were significantly lower than those in the nonsense transfection group and the blank control group ($P < 0.05$). **Conclusions** SPRY4-IT1 is low expressed in placental tissues of PE patients. SPRY4-IT1 may regulate the cell cycle by up-regulating the expression of MMP-2 and MMP-9, and participate in promoting the proliferation and invasion of HTR8/SVneo cells and inhibiting their apoptosis.

【Key words】 SPRY4 intronic transcript 1; Preeclampsia; Placenta; Trophoblast; Proliferation; Invasion

【基金项目】 四川省卫计委科研项目 (150253)

△【通讯作者】 曾丽, E-mail: ybyqv40@163.com

子痫前期(preeclampsia, PE)是发生于妊娠20周后的妊娠期特有疾病,是导致孕妇、围生儿死亡的主要原因之一。研究表明,PE的发生与因胎盘浅着床和子宫螺旋动脉重塑障碍导致的胎盘功能下降、胎盘低灌注有关^[1-2]。滋养层细胞是胎盘绒毛特化细胞,在正常妊娠中可侵入并重铸子宫螺旋动脉,形成母体-胎盘血液循环^[3]。研究多认为,滋养层细胞增殖、侵袭不足导致的子宫螺旋动脉重塑障碍、胎盘灌注减少,是引起PE的主要原因^[4]。SPRY4内含子转录本1(SPRY4 intronic transcript 1, SPRY4-IT1)是癌症研究较多的一种长链非编码RNA(long non-coding RNAs, lncRNAs),在妊娠及胎盘疾病中异常表达,但其影响机制尚不明确^[5]。本文研究了SPRY4-IT1在PE患者胎盘中表达及对滋养层细胞增殖、侵袭的影响,旨在为PE临床治疗提供新思路。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2017年6月至2019年6月在宜宾市第二人民医院产科行剖宫产术的34例PE患者纳入PE组,选取同期32例正常妊娠孕妇纳入对照组。纳入标准:①PE组确诊为PE,且为单胎产妇^[6];②两组研究对象均签署知情同意书。排除标准:①有高血压、肾脏病、心脏病、糖尿病及甲状腺功能异常等合并症或病史;②有不良孕产史;③有吸烟、长期服药史。本研究经宜宾市第二人民医院医学伦理委员会审批同意。

1.2 试剂与仪器

人正常绒毛膜滋养层细胞系HTR8/SVneo、RPMI-1640培养基(货号DC410、ZY-3291R)购自上海泽叶生物科技有限公司;基质金属蛋白酶(MMP)-2抗体、MMP-9抗体、GAPDH抗体(货号K002140P、K002225P、M1000110)购自上海恒斐生物科技有限公司;pcDNA3.1空载体、pcDNA3.1-SPRY4-IT1表达载体(货号PVT1004、PVTB00828-2a)购自武汉维克赛思科技有限公司;四甲基偶氮唑蓝(MTT)试剂、ANNEXIN V-FITC/PI凋亡试剂盒、辣根过氧化物酶标记的羊抗兔抗体(货号BTN111105-KRE、WK304、BTN131149)购自北京百奥莱博科技有限公司;全自动酶标仪(型号ELX800)购自美国Bio-Tek公司;流式细胞仪(型号BD FACSCanto II)购自美国BD公司;显微镜(型号CX31)购自日本奥林巴斯公司;化学发光成像系统(型号ChemiDoc XRS)购自美国Bio-Rad公司。

1.3 研究方法

两组于胎盘娩出5min内,避开血块、梗死或钙化点,在胎盘母体面中央绒毛区的近脐带根部剪取胎盘组织(1.0cm×1.0cm×1.0cm),用生理盐水反复冲洗后置于液氮中速冻,-80℃冰箱保存备用。

1.3.1 实时荧光定量PCR(qRT-PCR)法检测胎盘中SPRY4-IT1表达水平 两组均取50~100mg样本,提取总RNA,逆转录合成cDNA,qRT-PCR法检测SPRY4-IT1表达水平,内参为GAPDH基因。SPRY4-IT1上游引物:5'-AGCCACATAAATTCAGCAGA-3',下游引物:5'-CGATGTAGTAGGATCCTTCA-3';GAPDH上游引物:5'-GACTCATGACCACAGTCCATGC-3',下游引物:5'-AGAG-GCA-GGGATGATGCTCTG-3'。SPRY4-IT1相对表达值以 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算。

1.3.2 细胞培养与处理 将HTR8/SVneo细胞培养于含10%胎牛血清的RPMI-1640培养基中,37℃、5%CO₂培养箱中培养,

细胞融合率达到80%左右时传代培养。取对数期细胞接种于培养板中,分为上调组(转染pcDNA3.1-SPRY4-IT1表达载体)、无义转染组(转染pcDNA3.1空载体)和空白对照组(不转染)。qRT-PCR法确定转染成功后,将HTR8/SVneo细胞制备悬液接种于96孔培养板中,待后续实验使用。

1.3.3 MTT显色法检测转染后HTR8/SVneo细胞增殖情况 将1.3.2中三组HTR8/SVneo细胞分别培养24h、48h、72h,实验终止前4h每孔加10μL MTT溶液,4h后每孔中加150μL DM-SO,室温震荡10min显色,酶标仪检测波长450nm下每孔吸光度值(OD值)。

1.3.4 流式细胞仪检测转染后HTR8/SVneo细胞凋亡情况 收集1.3.2中培养48h的三组HTR8/SVneo细胞,制备细胞浓度为 1×10^6 个/mL细胞悬浮液,加5μL Annexin V-FITC;15min后加10μL碘化丙啶(PI)孵育1h,流式细胞仪检测HTR8/SVneo细胞凋亡率。

1.3.5 流式细胞仪检测转染后HTR8/SVneo细胞周期分布情况 收集1.3.2中培养48h的三组HTR8/SVneo细胞,-20℃预冷的70%乙醇固定1h,加PI染液避光孵育30min,流式细胞仪检测HTR8/SVneo细胞周期分布情况。

1.3.6 Transwell法检测转染后HTR8/SVneo细胞侵袭情况 用50μL Matrigel基质胶(1:8稀释)铺胶,用无血清培养液将1.3.2中的三组HTR8/SVneo细胞稀释为 2.5×10^5 个/mL细胞悬液,取200μL接种于Transwell小室上室,下室中加500μL含10%胎牛血清的培养液,37℃、5%CO₂培养箱孵育24h,擦去人工基底膜上层细胞,4%多聚甲醛固定10min,用0.5%结晶紫染液染色20min。倒置在显微镜下,随机选取5个视野,统计每个视野中细胞数目,取平均值。

1.3.7 蛋白印迹法检测转染后HTR8/SVneo细胞中MMP-2、MMP-9蛋白表达 收集1.3.2中培养48h的三组HTR8/SVneo细胞,提取总蛋白,测定蛋白浓度并定量。电泳分离、转膜、封闭,MMP-2抗体(1:1000)、MMP-9抗体(1:1000)、GAPDH抗体(1:1000)4℃孵育过夜,辣根过氧化物酶标记的羊抗兔二抗(1:3000)孵育1h,化学发光法显色,化学发光成像系统检测蛋白质印迹条带,Image Lab图像分析软件进行分析,目的蛋白相对含量=目的蛋白灰度值/GAPDH灰度值。

1.4 统计学处理

采用SPSS 24.0软件对相关数据进行统计分析。计量资料两组比较采用 t 检验,多组间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; $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 PE组和对照组基线资料比较

PE组年龄(30.31±6.14)岁,孕周(38.11±0.68)周;对照组年龄(31.01±6.52)岁,孕周(38.35±0.71)周。两组年龄、孕周比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。具有可比性。

2.2 PE组和对照组胎盘组织中SPRY4-IT1表达水平比较

PE组胎盘组织中SPRY4-IT1表达水平(0.67±0.18)低于对照组(1.00±0.00),差异具有统计学意义($P<0.05$)。

2.3 转染后三组HTR8/SVneo细胞增殖能力比较

HTR8/SVneo细胞OD值随培养时间延长均显著升高,上调组HTR8/SVneo细胞OD值较无义转染组、空白对照组均显著

升高,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见表1。

表1 转染后三组 HTR8/SVneo 细胞 OD 值比较($\bar{x} \pm s$)

组别	重复数	OD 值		
		24h	48h	72h
空白对照组	5	0.14 ± 0.03	0.36 ± 0.09 ^c	0.62 ± 0.14 ^{cd}
无义转染组	5	0.17 ± 0.04	0.38 ± 0.12 ^c	0.65 ± 0.17 ^{cd}
上调组	5	0.28 ± 0.07 ^{ab}	0.60 ± 0.14 ^{abc}	0.97 ± 0.20 ^{abcd}
F 值		11.014	6.318	6.379
P 值		0.002	0.013	0.013

注:标有“a”项表示,与空白对照组比较, $P < 0.05$;标有“b”项表示,与无义转染组比较, $P < 0.05$;标有“c”项表示,与同组 24h 比较, $P < 0.05$;标有“d”项表示,与同组 48h 比较, $P < 0.05$

2.4 转染后三组 HTR8/SVneo 细胞凋亡率比较

上调组 HTR8/SVneo 细胞凋亡率(4.51 ± 0.33)低于无义转染组(6.12 ± 0.94)、空白对照组(6.28 ± 0.87),差异具有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见图1。

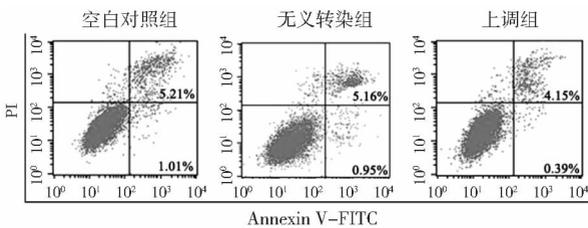


图1 转染后三组 HTR8/SVneo 细胞凋亡率比较

2.5 转染后三组 HTR8/SVneo 细胞周期分布比较

与无义转染组(G_0/G_1 期、S期、 G_2/M 期分别为 65.12 ± 4.23 、 18.92 ± 2.76 、 14.01 ± 1.97)、空白对照组(G_0/G_1 期、S期、 G_2/M 期分别为 69.54 ± 4.35 、 17.03 ± 2.01 、 12.47 ± 1.63)比较,上调组 G_0/G_1 期 HTR8/SVneo 细胞比例(58.31 ± 4.09)显著降低,S期、 G_2/M 期 HTR8/SVneo 细胞比例(23.08 ± 2.34 、 18.15 ± 2.68)均显著升高,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见图2。

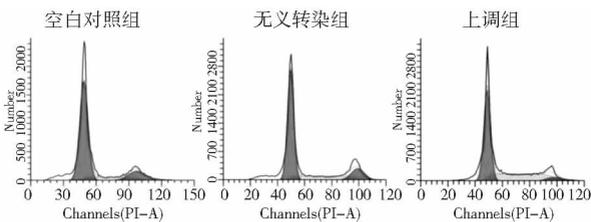


图2 转染后三组 HTR8/SVneo 细胞周期分布比较

2.6 转染后三组 HTR8/SVneo 细胞侵袭情况比较

上调组 HTR8/SVneo 穿膜细胞数(258.93 ± 48.15)高于无义转染组(185.39 ± 44.71)、空白对照组(172.31 ± 42.82),差异具有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见图3。

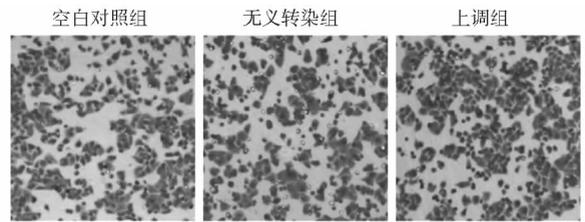


图3 转染后三组 HTR8/SVneo 细胞侵袭情况比较

2.7 转染后三组 HTR8/SVneo 细胞中 MMP-2、MMP-9 蛋白表达水平比较

上调组 HTR8/SVneo 细胞中 MMP-2、MMP-9 蛋白表达水平(0.91 ± 0.18 、 0.93 ± 0.24)均高于无义转染组(0.59 ± 0.17 、 0.56 ± 0.16)、空白对照组(0.46 ± 0.15 、 0.44 ± 0.15),差异具有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见图4。

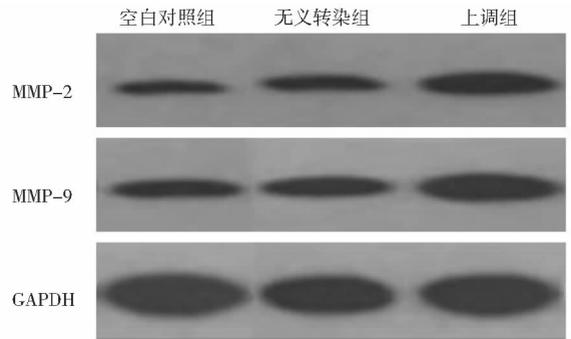


图4 转染后三组 HTR8/SVneo 细胞中 MMP-2、MMP-9 蛋白表达水平比较

3 讨论

胎盘异常是 PE 发生的主要因素,其中滋养层细胞在正常妊娠中侵入子宫螺旋动脉和子宫蜕膜,完成子宫螺旋动脉的重塑过程,其增殖、侵袭特性与肿瘤细胞相似,可影响胎盘发育、灌注,如有异常则会引起 PE 发生^[7-8]。研究已发现,多种 lncRNAs 在孕妇胚泡和蜕膜中差异表达,并参与滋养层细胞增殖和侵袭^[9-10]。SPRY4-IT1 在非小细胞肺癌、结直肠癌中高表达,可促进癌细胞增殖^[11-12]。本研究显示,PE 组胎盘组织中 SPRY4-IT1 表达水平较对照组显著下调,上调组 HTR8/SVneo 细胞 OD 值、穿膜细胞数较无义转染组、空白对照组均显著升高,细胞凋亡率显著降低,表明 SPRY4-IT1 能促进 HTR8/SVneo 细胞增殖、侵袭并抑制其凋亡,呈低表达可能与 PE 发生发展有关。

既往研究表明,细胞增殖、凋亡、迁移过程与细胞周期失调密切相关^[13]。本研究发现,上调组 G_0/G_1 期 HTR8/SVneo 细胞比例较无义转染组、空白对照组显著降低,S期、 G_2/M 期 HTR8/SVneo 细胞比例显著升高,表明上调 SPRY4-IT1 可影响细胞周期分布,SPRY4-IT1 可能通过促进 HTR8/SVneo 细胞脱离 G_0/G_1 期,由静止期进入细胞周期,并顺利完成细胞周期,发挥促进细胞增殖、抑制细胞凋亡作用。

MMP 是一类锌离子依赖的蛋白水解酶家族,能降解细胞外基质、基底膜的多种成分^[14]。其中,MMP-2、MMP-9 是在肿瘤细胞侵袭过程中研究最多的 MMP 家族成员,在乳腺癌、纤维肉瘤

等肿瘤细胞侵袭中均发挥重要作用^[15-16]。研究发现,MMP-9在PE孕妇胎盘组织中表达下调,在滋养层细胞植入中发挥重要作用^[17]。王莉等^[18]研究表明,MMP-9表达可影响滋养层细胞增殖、侵袭能力。本研究显示,上调组 HTR8/SVneo 细胞中 MMP-2、MMP-9 蛋白表达水平较无义转染组、空白对照组均显著升高,表明上调 HTR8/SVneo 细胞中 SPRY4-IT1 表达可促进 MMP-2、MMP-9 蛋白表达,SPRY4-IT1 对滋养层细胞侵袭的影响可能是通过 MMP-2、MMP-9 途径介导。

综上所述,SPRY4-IT1 可能通过调控 MMP-2、MMP-9 表达,调节细胞周期进程,发挥促进细胞增殖、侵袭并抑制细胞凋亡的作用。但细胞增殖、侵袭过程复杂,SPRY4-IT1 影响滋养层细胞具体机制还需进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Fisher SJ. Why is placentation abnormal in preeclampsia? [J]. Am J Obstet Gynecol, 2015, 213(4 Suppl):S115-122.
- [2] Mol BWJ, Roberts CT, Thangaratinam S, et al. Pre-eclampsia [J]. Lancet, 2016, 387(10022):999-1011.
- [3] Xu Y, Ge Z, Zhang E, et al. The lncRNA TUG1 modulates proliferation in trophoblast cells via epigenetic suppression of RND3 [J]. Cell Death Dis, 2017, 8(10):E3104.
- [4] 刘兴会, 王晓东, 何国琳. 子痫前期发病机制的研究现状及展望 [J]. 四川大学学报(医学版), 2015, 46(1):99-103.
- [5] 唐昌青, 周开宇. 妊娠及胎盘疾病相关 lncRNA 的研究进展 [J]. 实用妇产科杂志, 2018, 34(2):105-109.
- [6] 中华医学会妇产科学分会妊娠期高血压疾病学组. 妊娠期高血压疾病诊治指南(2015) [J]. 中华围产医学杂志, 2016, 19(3):161-169.
- [7] Shen L, Diao Z, Sun HX, et al. Up-regulation of CD81 inhibits cytotrophoblast invasion and mediates maternal endothelial cell dysfunction in preeclampsia [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2017, 114(8):1940-1945.
- [8] 吴秋雨, 邹金亮. 颗粒蛋白前体通过调控滋养层细胞的侵袭和凋亡影

响子痫前期发病 [J]. 第三军医大学学报, 2018, 40(20):1858-1864.

- [9] 王瑞, 吴淑贞, 李杨, 等. 长链非编码 RNA-TCL6 在胎盘植入组织中的表达水平及对滋养层细胞活性和迁移的影响 [J]. 实用医学杂志, 2019, 35(13):2112-2115, 2119.
- [10] Xu Y, Wu D, Liu J, et al. Downregulated lncRNA HOXA11-AS affects trophoblast cell proliferation and migration by regulating RND3 and HOXA7 expression in PE [J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2018, 12(1):195-206.
- [11] 胡宝利, 王作培, 张锋, 等. SPRY4-IT1 通过激活锌指蛋白 703 基因表达增强肺癌细胞增殖能力 [J]. 中华实验外科杂志, 2017, 34(2):249-251.
- [12] 张德保, 邢春根. 长链非编码 RNA SPRY4-IT1 对结肠直肠癌细胞 HT-29 增殖凋亡的影响及机制 [J]. 山东医药, 2017, 57(13):1-4.
- [13] Hu A, Huang JJ, Zhang JF, et al. Curcumin induces G2/M cell cycle arrest and apoptosis of head and neck squamous cell carcinoma in vitro and in vivo through ATM/Chk2/p53-dependent pathway [J]. Oncotarget, 2017, 8(31):50747-50760.
- [14] 石福英, 王文霞. PELP1 对人卵巢癌 OVCAR3 细胞株侵袭能力及 MMP-2、MMP-9 表达的影响 [J]. 山东医药, 2015, 55(27):32-33.
- [15] Chien YC, Liu LC, Ye HY, et al. EZH2 promotes migration and invasion of triple-negative breast cancer cells via regulating TIMP2-MMP-2/-9 pathway [J]. Am J Cancer Res, 2018, 8(3):422-434.
- [16] Lee SG, Karadeniz F, Oh JH, et al. Inhibitory effect of hizikia fusiformis solvent-partitioned fractions on invasion and MMP activity of HT1080 human fibrosarcoma cells [J]. Prev Nutr Food Sci, 2017, 22(3):184-190.
- [17] Espino Y Sosa S, Flores-Pliego A, Espejel-Nuñez A, et al. New insights into the role of matrix metalloproteinases in preeclampsia [J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(7):1448.
- [18] 王莉, 陈小菊, 郑林媚. miR-204 在子痫前期患者胎盘组织中的表达及对滋养细胞增殖和侵袭功能影响观察 [J]. 山东医药, 2018, 58(35):14-18.

(收稿日期:2019-12-19)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2021.04.015

· 妇科与生殖医学 ·

卵巢癌患者血清 HE4 和 Ki67 水平的诊断价值及与临床病理特征和预后的关系

郑翠 王燕华 陆维仙[△]

苏州市立医院妇产科, 江苏 苏州 215001

【摘要】目的 检测卵巢癌患者血清人附睾蛋白 4(HE4)和细胞核相关抗原 Ki67 水平,分析其对卵巢癌的诊断价值,及与临床病理特征和预后的关系。**方法** 选取 2016 年 3 月至 2019 年 3 月苏州市立医院诊治的 56 例卵巢癌患者纳入卵巢癌组,选取同期 40 例卵巢良性病变患者纳入良性组,选取同期 40 例体检健康女性纳入对照组。检测研究对象血清 HE4、Ki67 水平。以受试者操作特征(ROC)曲线下面积(AUC)评价血清 HE4、Ki67 水平对卵巢癌患者诊断价值。采用单因素分析和多元 Logistic 回归模型分析卵巢癌患者血清 HE4、Ki67 水平与临床病理特征的关系。采用 Kaplan-Meier 生存曲线分析卵巢癌患者血清 HE4、Ki67 水

【基金项目】江苏省卫生计生委课题(QNRC2016247)

△【通讯作者】陆维仙, E-mail:jjccx578@163.com

平与预后的关系。**结果** 卵巢癌组血清 HE4、Ki67 水平均高于良性组和对照组 ($P < 0.05$)。血清 HE4 诊断卵巢癌 AUC 为 0.730, 血清 Ki67 诊断卵巢癌 AUC 为 0.723, 两者联合诊断卵巢癌 AUC 为 0.812。组织学分化程度、FIGO 分期、淋巴结转移是血清 HE4 高水平的影响因素。FIGO 分期、淋巴结转移是血清 Ki67 高水平的影响因素。截至 2020 年 3 月, 56 例随访患者死亡 30 例。其中 HE4 ≥ 140 pmol/L 患者中位生存时间为 21 个月, < 140 pmol/L 患者为 43 个月。Ki67 ≥ 50 pg/mL 患者中位生存时间为 23 个月, < 50 pg/mL 患者为 44 个月。**结论** 卵巢癌患者存在血清 HE4、Ki67 水平的升高。血清 HE4、Ki67 水平能够作为诊断卵巢癌的指标, 两者联合诊断价值更高。血清 HE4 < 140 pmol/L、Ki67 < 50 pg/mL 患者预后相对较好。

【关键词】 卵巢癌; 人附睾蛋白 4; 细胞核相关抗原 Ki67; 诊断价值; 临床病理特征; 预后

【中图分类号】 R711

【文献标识码】 A

Diagnostic value of serum HE4 and Ki67 levels in patients with ovarian cancer and their relationship with clinicopathological features and prognosis ZHENG Cui, WANG Yanhua, LU Weixian[△]. Department of Obstetrics and Gynecology, Suzhou Municipal Hospital, Suzhou 215001, Jiangsu, China

【Abstract】 **Objective** To detect the diagnostic value of serum human epididymis protein 4 (HE4) and Ki67 levels in patients with ovarian cancer and their relationship with clinicopathological features and prognosis. **Methods** 56 patients with ovarian cancer diagnosed and treated in Suzhou Municipal Hospital from March 2016 to March 2019 were included in the ovarian cancer group, 40 patients with benign ovarian lesions during the same period were included in the benign group, and 40 healthy women during the same period were included in the control group. Serum HE4 and Ki67 levels were detected. The diagnostic value of serum HE4 and Ki67 levels in ovarian cancer patients was evaluated by the area under receiver operating characteristic (ROC) curve (AUC). Univariate analysis and multiple Logistic regression model were used to analyze the relationship between serum HE4 and Ki67 levels and clinicopathological characteristics of ovarian cancer patients. Kaplan-Meier survival curve was used to analyze the relationship between serum HE4 and Ki67 levels and prognosis of ovarian cancer patients. **Results** Serum levels of HE4 and Ki67 in ovarian cancer group were higher than those in benign group and control group ($P < 0.05$). The AUC of serum HE4 in ovarian cancer was 0.730, that of serum Ki67 in ovarian cancer was 0.723, and that of the combined diagnosis of ovarian cancer was 0.812. The degree of histological differentiation, FIGO stage and lymph node metastasis were the influencing factors for the high serum HE4 level. FIGO stage and lymph node metastasis were the influencing factors of high serum Ki67 level. By March 2020, 30 of 56 follow-up patients had died. The median survival time of patients with HE4 ≥ 140 pmol/L was 21 months, and that of patients with HE4 < 140 pmol/L was 43 months. The median survival time was 23 months for patients with Ki67 ≥ 50 pg/mL and 44 months for patients with Ki67 < 50 pg/mL. **Conclusions** Patients with ovarian cancer have elevated serum HE4 and Ki67 levels. Serum HE4 and Ki67 levels can be used as indicators for the diagnosis of ovarian cancer, and their combined diagnostic value is higher. Patients with serum HE4 < 140 pmol/L and Ki67 < 50 pg/mL had better prognosis.

【Key words】 Ovarian cancer; Human epididymis protein 4; Nuclear associated antigen Ki67; Diagnostic value; Clinicopathological characteristics; Prognosis

卵巢癌是女性生殖系统常见的恶性肿瘤之一, 具有较高的发病率和致死率。卵巢癌早期无典型发病症状, 且恶性程度相对较高, 约有 70% 的卵巢癌患者确诊时已处于晚期, 治疗效果不佳^[1-3]。肿瘤标志物是肿瘤细胞异常表达的物质, 对肿瘤的诊疗、检测和预后评估等方面具有重要意义^[4]。人附睾蛋白 4 (human epididymis protein 4, HE4) 是一种新型肿瘤标志物, 高表达于卵巢癌组织, 而在正常卵巢或卵巢良性肿瘤组织中呈低表达或不表达^[5,6]。细胞核相关抗原 Ki67 是存在于增殖细胞核中的核抗原, 参与细胞的有丝分裂, 其表达高低可反映细胞的增殖活性^[7-8]。本研究通过检测卵巢癌患者血清 HE4 和 Ki67 水平, 探讨其诊断价值, 分析其与临床病理特征及预后的关系, 以期对卵巢癌的早期筛查和预后提供临床依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2016 年 3 月至 2019 年 3 月苏州市立医院诊治的 56

例卵巢癌患者纳入卵巢癌组, 选取同期 40 例卵巢良性病变患者纳入良性组, 选取同期 40 例体检健康女性纳入对照组。纳入标准: ①均经相关检查确诊; ②随访资料完整; ③对研究内容知情并签署知情同意书。排除标准: ①有糖尿病、冠心病等病史; ②有心、肝、肾等重要脏器功能障碍; ③存在乳房和子宫异常; ④合并其他肿瘤。本研究经苏州市立医院医学伦理委员会批准。

1.2 研究方法

1.2.1 血清 HE4 和 Ki67 水平测定 受试者清晨空腹或体检前采血 3 ~ 5 mL, 分离血清。采用 Cobase602 全自动电化学发光免疫分析仪检测血清 HE4、Ki67 水平, 试剂盒由罗氏公司提供, 严格按照说明书执行操作。当 HE4 水平 ≥ 140 pmol/L 时判定为阳性; Ki67 水平 ≥ 50 pg/mL 时判定为阳性。

1.2.2 收集患者临床资料 包括年龄、腹水量、组织学分化程度、组织学类型、FIGO 分期、淋巴结转移等。

1.2.3 随访 随访时间截至2020年3月。通过电话、信函和查阅医院病案记录等方式随访,总生存期定义为根治手术当日至死亡时间或失访。

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。计量资料比较采用单因素方差分析,两两比较采用SNK-q法,以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示;计数资料采用 χ^2 检验,以频数(百分数)[$n(\%)$]表示;以受试者操作特征(ROC)曲线下面积(AUC)评价血清HE4、Ki67水平对卵巢癌患者诊断价值;以Kaplan-Meier生存曲线分析卵巢癌患者血清HE4、Ki67水平与预后生存期的关系,比较采用Log-rank检验。 $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 三组基线资料比较

卵巢癌组年龄范围21~76岁,年龄(45.14 ± 12.54)岁;良性组年龄范围25~75岁,年龄(43.94 ± 10.37)岁;对照组年龄范围22~72岁,年龄(44.22 ± 11.49)岁。三组年龄比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。具有可比性。

2.2 三组血清HE4和Ki67水平比较

卵巢癌组血清HE4、Ki67水平高于良性组和对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见表1。

表1 三组血清HE4和Ki67水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	HE4(pmL/L)	Ki67(pg/mL)
卵巢癌组	56	268.78 ± 86.45 ^{ab}	58.74 ± 1.63 ^{ab}
良性组	40	41.54 ± 10.37	18.69 ± 5.33
对照组	40	35.76 ± 8.99	14.56 ± 4.58
F值		59.802	46.745
P值		0.000	0.000

注:标有“a”项表示,与对照组比较, $P < 0.05$;标有“b”项表示,与良性组比较, $P < 0.05$

表2 血清HE4和Ki67水平与卵巢癌患者临床病理特征的单因素分析[n(%)]

因素	例数	HE4 阳性	χ^2 值	P值	Ki67 阳性	χ^2 值	P值
年龄(岁)			0.389	0.533		0.176	0.675
≥45	32	25(78.13)			23(71.88)		
<45	24	17(70.83)			16(66.67)		
腹水量(mL)			6.222	0.013		0.253	0.615
≥100	42	35(83.33)			30(71.43)		
<100	14	7(50.00)			9(64.29)		
组织学分化程度			8.145	0.008		9.726	0.004
高	23	16(69.57)			14(60.87)		
中	20	14(70.00)			13(65.00)		
低	13	12(92.31)			12(92.31)		
组织学类型			0.940	0.625		1.397	0.497
浆液性	30	24(80.00)			19(63.33)		
黏液性	14	10(71.43)			11(78.57)		
其他	12	8(66.67)			9(75.00)		
FIGO分期			7.513	0.006		8.689	0.003
I-II	13	6(46.15)			5(38.46)		
III-IV	43	36(83.72)			34(79.07)		
淋巴结转移			6.627	0.010		4.368	0.037
有	31	28(90.32)			25(80.65)		
无	25	14(56.00)			14(56.00)		

2.3 血清HE4和Ki67水平对卵巢癌的诊断价值

血清HE4诊断卵巢癌的AUC为0.730(95%CI 0.601~0.858),当最佳截断值为0.438时,敏感度为68.80%,特异度为75.00%。血清Ki67诊断卵巢癌的AUC为0.723(95%CI 0.596~0.850),当最佳截断值为0.367时,敏感度为68.80%,特异度为67.90%。血清HE4联合Ki67诊断卵巢癌的AUC为0.812(95%CI 0.702~0.923),当最佳截断值为0.599时,敏感度为81.30%,特异度为79.60%。具体结果详见图1。

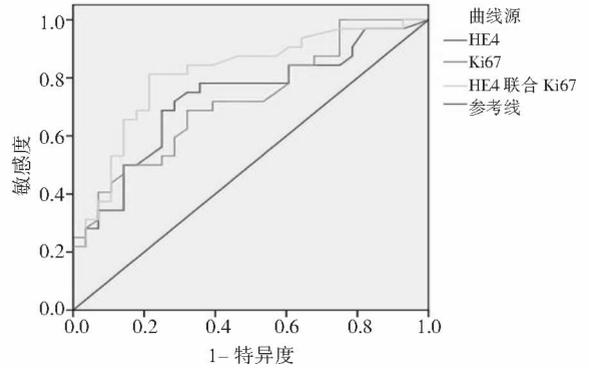


图1 血清HE4和Ki67水平诊断卵巢癌的ROC曲线

2.4 血清HE4和Ki67水平与卵巢癌患者临床病理特征的单因素分析

腹水量≥100mL、组织学低分化、FIGO分期为III-IV、有淋巴结转移的患者血清HE4水平升高,差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。组织学低分化、FIGO分期为III-IV、有淋巴结转移的患者血清Ki67水平升高,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见表2。

2.5 血清 HE4 和 Ki67 水平与卵巢癌患者临床病理特征的多因素分析

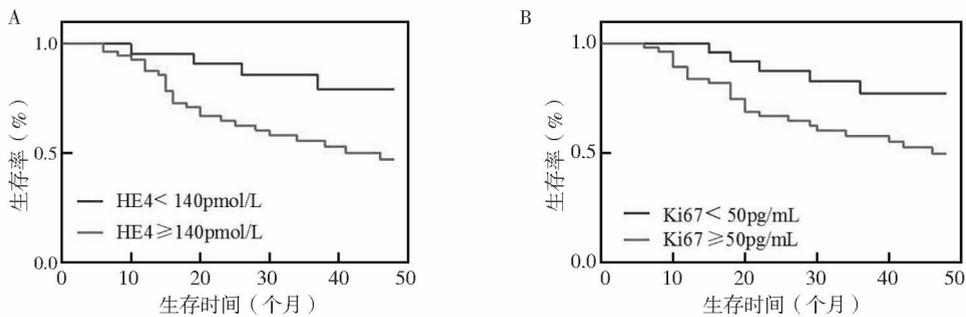
组织学分化程度、FIGO 分期、淋巴结转移是血清 HE4 高水平的影响因素 ($P < 0.05$)。FIGO 分期、淋巴结转移是血清 Ki67 高水平的影响因素 ($P < 0.05$)。具体结果详见表 3。

2.6 血清 HE4 和 Ki67 水平与卵巢癌患者预后的关系

截至 2020 年 3 月,卵巢癌组 56 例患者中,死亡 30 例。其中血清 HE4 ≥ 140 pmol/L 患者中位生存时间为 21 个月, < 140 pmol/L 患者为 43 个月, Log-rank 检验为 $P = 0.019$, 差异有统计学意义。血清 Ki67 ≥ 50 pg/mL 患者中位生存时间为 23 个月, < 50 pg/mL 患者为 44 个月, Log-rank 检验为 $P = 0.022$, 差异有统计学意义。具体结果详见图 2 A、B。

表 3 血清 HE4 和 Ki67 水平与卵巢癌患者临床病理特征的多因素分析

影响因素	B	SE	Walds	df	Sig.	Exp(B)
HE4						
腹水量	0.842	0.413	1.097	1	0.453	1.874
组织学分化程度	1.436	0.497	2.795	2	0.032	5.620
FIGO 分期	2.208	0.585	4.086	1	0.008	7.721
淋巴结转移	1.958	0.544	3.661	1	0.012	6.898
Ki67						
组织学分化程度	0.887	0.483	1.156	2	0.139	2.078
FIGO 分期	1.396	0.478	2.658	1	0.037	5.542
淋巴结转移	1.778	0.526	3.426	1	0.023	6.347



注:A. 血清 HE4 水平与卵巢癌患者生存期的关系; B. 血清 Ki67 水平与卵巢癌患者生存期的关系

图 2 血清 HE4、Ki67 水平与卵巢癌患者生存期的关系

3 讨论

卵巢癌的发生发展机制较为复杂,其早期症状不典型。卵巢癌的高发率和高致死率导致患者术后的预后总体较差,因此寻找标志物对卵巢癌进行早期诊断、筛查具有重要意义^[9-10]。血清学指标检测在生殖、消化系统等肿瘤早期筛查中发挥着重要作用^[11]。在恶性肿瘤中,由于基因调控异常,早期沉默的 HE4 基因持续表达,血清 HE4 水平异常上升,导致肿瘤细胞发生分化和凋亡障碍^[12-13]。Ki67 能识别细胞周期,参与细胞的有丝分裂。Ki67 水平能够反映肿瘤细胞增殖的活跃程度,与肿瘤的侵袭、迁移等多种恶性行为学相关^[7,14]。本研究结果显示,卵巢癌组血清 HE4、Ki67 水平均高于良性组和对照组。提示两者的异常表达极有可能参与卵巢癌的病情进展。可能与 HE4 蛋白影响癌胚成分转化、Ki67 促进肿瘤血管的生成有关^[15-16]。

ROC 曲线显示,血清 HE4 诊断卵巢癌的 AUC 为 0.730,血清 Ki67 诊断卵巢癌的 AUC 为 0.723,两者联合诊断卵巢癌的 AUC 为 0.812。说明血清 HE4、Ki67 都能有效诊断卵巢癌,若两者联合进行诊断效果更佳。高度重视患者各项指标的联合,有助于卵巢癌的早期诊断和检测。临床病理特征分析显示,组织学分化程度、FIGO 分期、淋巴结转移是血清 HE4 高水平的影响因素,表明 HE4 对肿瘤细胞的分化、临床分期和远处转移具有较为直接的作用^[17-18]。FIGO 分期、淋巴结转移是血清 Ki67 高水平的影响因素,表明 Ki67 高水平能够促进肿瘤细胞增殖、调控细胞周期,进而促进肿瘤发展进程^[19-20]。

140 pmol/L 和 < 140 pmol/L 患者的中位生存时间分别为 21 个月和 43 个月。血清 Ki67 ≥ 50 pg/mL 和 < 50 pg/mL 患者中位生存时间分别为 23 个月和 44 个月。说明血清 HE4、Ki67 的高表达预示着卵巢癌患者的预后不良,但其具体的作用机制有待于进一步研究。

综上所述,卵巢癌患者存在血清 HE4、Ki67 水平的升高。血清 HE4、Ki67 水平能够作为诊断卵巢癌的指标,两者联合诊断价值更高。血清 HE4 < 140 pmol/L、Ki67 < 50 pg/mL 患者预后相对较好。

参 考 文 献

- [1] 柳金凤,周厚菊. 卵巢癌患者血清 MMP12、MMP13 水平与临床病理参数和预后的关系 [J]. 中国妇幼保健, 2019, 34 (19): 4411-4415.
- [2] 杨琴,李雪峰,龚钿,等. 血清 TK1、FOLR1 在卵巢癌患者中的表达及临床意义 [J]. 国际检验医学杂志, 2019, 40 (13): 1578-1582.
- [3] Feng LY, Liao SB, Li L. Preoperative serum levels of HE4 and CA125 predict primary optimal cytoreduction in advanced epithelial ovarian cancer: a preliminary model study [J]. J Ovarian Res, 2020, 13 (1): 17.
- [4] Yang WL, Lu Z, Bast RJ. The role of biomarkers in the management of epithelial ovarian cancer [J]. Expert Rev Mol Diagn, 2017, 17 (6): 577-591.
- [5] 柳莹,魏佳希. HE4 联合 CA125 检测在卵巢癌患者中的应用及诊断价值研究 [J]. 中国性科学, 2019, 28 (6): 38-41.

截至 2020 年 3 月,56 例随访患者中死亡 30 例。血清 HE4 \geq

- [6] 李飞霞,田刚,余婷,等. 血清 CA125、HE4 联合 PLR、NLR、MLR 诊断上皮性卵巢癌的临床价值[J]. 山东医药,2020,60(10):70-72.
- [7] 尚丽,杜二球,李咏梅,等. 凋亡抑制蛋白 Survivin 与 Ki67 在无排卵性功血患者子宫内膜中的表达及临床意义[J]. 中国性科学,2019,28(6):58-62.
- [8] Menon SS, Guruvayoorappan C, Sakthivel KM, et al. Ki-67 protein as a tumour proliferation marker[J]. Clin Chim Acta, 2019, 491(12):39-45.
- [9] 赵丽萍,陈文洁. 血清 SDF-1、CXCL5 及 CEA 联合检测在卵巢癌中的应用分析[J]. 检验医学与临床,2019,16(20):2975-2977.
- [10] 高全霞,杨贵岚,张立欣,等. CA19-9、HE4、CEA 联合超声造影诊断卵巢癌的价值[J]. 中国妇幼保健,2018,33(10):2369-2372.
- [11] Zhang L, Chen Y, Wang K. Comparison of CA125, HE4, and ROMA index for ovarian cancer diagnosis[J]. Curr Probl Cancer, 2019, 43(2):135-144.
- [12] 魏秀丽,黄恺,吕薇,等. 血清间皮素、HE4、CA125 及 VEGF-c 检测在卵巢癌诊断中的应用价值分析[J]. 中国性科学,2019,28(5):47-50.
- [13] Huang J, Chen J, Huang Q. Diagnostic value of HE4 in ovarian cancer: A meta-analysis[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2018, 231(8):35-42.
- [14] Yang C, Zhang J, Ding M, et al. Ki67 targeted strategies for cancer therapy[J]. Clin Transl Oncol, 2018, 20(5):570-575.
- [15] 包媛媛,洛若愚. 血清 CA125、HE4 联合 ROMA 指数在早期卵巢癌及卵巢子宫内膜异位囊肿中的鉴别诊断价值[J]. 中国性科学,2019,28(12):29-32.
- [16] 张彦宁,王翠芝,魏雪静,等. p16、p53 和 Ki-67 在子宫平滑肌瘤中的诊断价值[J]. 诊断病理学杂志,2019,26(5):288-291,273.
- [17] 孟立群,朱海萍,章宇. 卵巢癌患者 PLR、HE4 及 CA125 的表达及意义研究[J]. 重庆医学,2020,49(2):219-222.
- [18] 杨慧,徐叶芳,李富娟,等. PLR、HE4 及 CA125 在卵巢癌患者中的表达及其意义[J]. 医学临床研究,2019,36(12):2467-2468.
- [19] 马春艳. 卵巢癌组织中 Ki67 蛋白的表达及临床病理特征与预后的相关性[J]. 河北医学,2019,25(7):1102-1104.
- [20] Grabowski JP, Martinez Vila C, Richter R, et al. Ki67 expression as a predictor of chemotherapy outcome in low-grade serous ovarian cancer[J]. Int J Gynecol Cancer, 2020, 30(4):498-503.

(收稿日期:2020-05-19)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2021.04.016

· 妇科与生殖医学 ·

初产妇阴道分娩产程评估研究进展

王秋静 沈苏桃[△] 潘慧敏 曾珊 李亚兰

武汉市中心医院产科,武汉 430000

【摘要】 本文主要对初产妇产程进展中的产程时限、产程体位、产程用力时机以及产程预测进展的临床应用现状及其局限性进行阐述与分析总结,以期对阴道试产产程进展评估与管理提供早期风险预警,实施有效的个体化预防管理。

【关键词】 产程进展;产程时限;体位;用力时机;预测

【中图分类号】 R714

【文献标识码】 A

Research progress in the evaluation of the labor process of primipara vaginal delivery WANG Qiuqing, SHEN Suta[△], PAN Huimin, ZENG Shan, LI Yalan. Department of Obstetrics, The Central Hospital of Wuhan, Wuhan 430000, Hubei, China

【Abstract】 This article analyzes and summarizes birth process, the labor position, labor force timing; and the progress of clinical application and its limitations of labor predict, so as to provide an early risk warning system for the evaluation and management of the progress of labor in vaginal trial labor, and implement effective individualized prevention management.

【Key words】 Labor progress; Labor time; Labor position; Force timing; Predicted

随着“促进自然分娩”的大力提倡,以及《新产程标准及处理的专家共识(2014)》的发布,严格控制和降低剖宫产率成为产科质量的重要指标之一^[1-2]。原发性剖宫产中 82.70% 为初

产妇^[3],阴道试产是助产士及产科医师必须面对的问题。产科专家已结合现状达成安全避免初次剖宫产专家共识^[4],但我国初次剖宫产率并没有降低。阴道分娩产程进展评估是分娩过程中重要的决定性因素,产程的正确处理对促进安全分娩、降低初次剖宫产率有十分重要的影响^[5]。目前助产士对产程中各种评估与预判一致性较差,助产士主要靠临床经验评估产妇产程进展,推测可能的预后,易引起母婴不良分娩结局。如何

【基金项目】 2019 年度武汉市中心医院护理类科研资助项目(H201905)

△【通讯作者】 沈苏桃, E-mail: 463000948@qq.com

有效评估产程,有待进一步提出改进措施,探索规范化循证路径。针对当前产程评估困境,笔者对当前产时评估、阴道分娩影响因素现状进行综述,为临床产科医务人员提供参考。

1 产程时限评估

临床上应用的产程时间参数是 Friedman 通过采集 500 例初产妇产程数据总结得到的。在此基础上 Zhang J 等^[6]研究发现,宫口扩张 4~10cm 平均时间为 5.5h,同 Friedman 报道的 4.9h 比较有所延长。此外美国国家儿童健康和人类发育研究所、美国母胎医学学会和美国妇产科医师学会联合明确了活跃期起始点为宫口扩张 6cm,修改了活跃期停滞和第二产程停滞的定义,同时明确了潜伏期延长的剖宫产指征、引产失败的定义^[7-8]。

土耳其一项研究发现,496 名初产妇活跃期平均持续时间为 5.75h^[9],与 Friedman 调查结果相比,延长了 1.5h。而王淑雯等^[10]报道,初产妇评估活跃期时限为 4.33h,最长为 8.85h。大部分助产士及产科医师主张宫口扩张 6cm 作为活跃期的起点,由于人群个体差异性,有部分人群在宫口开大 6cm 就进入活跃期,另外部分人群宫口扩张 6cm 后才进入活跃期。对 1 091 例初产妇研究发现,第一产程的平均时限约为 9.1h,宫口扩张 5~9cm 这个阶段,宫口每扩张 1cm 需要耗时 2h 及以上^[11],同 Friedman 曲线具有差异性,产程图尚缺乏判断活跃期统一标准。由此可见,产程时限评估过程中应严密观察,进行个体化评估。当产程进展缓慢,应警惕头位难产的可能。难产诊断包括症状、体征和相关辅助检查,产程管理的新旧观点冲突常集中体现在产程时限的界定上,忽略了母儿双方整体评估^[12]。因此 Friedman 曲线作为当前产程进展过程中的重要指导理论时,相对西方女性的产程情况,中国女性的产程进展得更为缓慢。应基于西方国家的产程研究数据建立我国产程管理模式。

2 产程中体位评估

2018 年 WHO 发布了“产时管理改进分娩体验”指南推荐,强调了 4 个决定女性分娩体验的重要因素:个人期望、支持鼓励程度、医患关系的质量和决策制定中的患者参与^[13]。产程中选择合适的分娩体位是改进分娩体验、减轻分娩痛苦的重要因素。产时通过调整体位可能会改善分娩结局,获得较高的分娩体验。郭胜斌等^[14]研究发现,枕后位的初产妇给予分娩机制动画配合解说,干预阶段采取个性化体位干预有利于改善分娩结局,促进自然分娩。枕后位或持续性枕横位避免采用仰卧位,仰卧位在此阶段会加剧胎头位置异常,抵消重力作用。常态情况下,仰卧位有利于产妇休息,当遇到第二产程进展缓慢,则不推荐使用仰卧位^[15]。马娜等^[16]研究显示,第二产程持续仰卧膀胱截石位会引起产妇仰卧位低血压,导致产妇不良分娩结局。国内一项关于初产妇体位研究的荟萃分析研究发现,侧卧位比较其他体位可降低会阴侧切发生率^[17]。原因为侧卧位第二产程会使产妇会阴放松,张力下降,胎头下降具有可控性,更有利于助产保护会阴^[18]。更多情况下产妇的个体差异,会因张力不等、胎位异常、骨盆异常等情况下,根据分娩机制,在循证思维背景下调整产妇体位,发挥产程过程中最大的干预效应。

3 产妇用力时机

产妇阴道分娩过程中第二产程最为关键,此时胎头已降至盆腔,阻力最大,是多种母婴并发症高发阶段。屏气用力是第二产程中重要的处理方法,传统的屏气用力在第二产程进行,

正常情况下应由宫缩带动,产妇用力对于将胎头推至盆底几乎无效。延长屏气用力会导致静脉回心血量下降,心排出量下降等,用力时间会更长^[19-20]。一项观察研究第二产程产妇行为的研究发现,与强行用力相比,宫缩过程中呼吸次数较多,但是胎先露下降较少^[21-22]。因此,应采取多种姿势进行自然分娩,避免最大限度延长屏气用力力和仰卧位带来副作用。医务人员在合适时机表扬与鼓励产妇用力,强调会阴放松的作用,而不是屏气用力数到 10。临床产妇还存在一种用力不集中现象,可能会导致产程无进展,分散用力多表现在产妇眼睛紧闭,用力时间长但产程毫无进展。此时应转化为“自我引导用力”^[22]。

4 阴道分娩影响因素

选择低危且合适的孕妇进行阴道试产,是提高初产妇阴道试产成功率、获得良好分娩体验以及降低试产失败风险的前提。目前,国内外研究显示^[23-24],超声检查能够监测产程进展,尚缺乏系统预测初次阴道试产风险预测评分工具及模型参数,此外产后经会阴超声评估第二产程子宫收缩强度,子宫收缩强度通过国际电联评估,第二胎分娩开始测量可以预测未生育妇女第二胎分娩的持续时间^[25]。当前确定孕妇能否顺利阴道分娩是对产科、麻醉科及新生儿科医师的一项巨大挑战,胎头双顶径和骨盆径线、产道、胎儿的体重、枕位及胎儿下降时的旋转过程等决定着分娩过程,难以预测。挪威学者研究表明,产妇基本特征、产时风险评分可以预测产妇阴道分娩过程^[26]。如胎头与会阴距离、头后肢位、枕骨后位、母亲年龄、胎龄、母亲体重指数均为主要预测变量。其次,Burke N 等^[27]提出的预测因素有 5 个参数:产妇年龄、体重指数、身高、胎儿腹围和头围。同时 Cho GJ 等^[28]研究表明,孕妇年龄、孕妇体重和胎儿体重增加,阴道试产成功率会降低,但孕妇身高则是阴道试产成功的保护因素。Boz I 等^[9]研究发现,较高的胎龄延长分娩的活跃期。Alavifard S 等^[29]的一项推导阴道分娩 Logistic 回归模型发现,产妇年龄、胎次、孕前体重指数、分娩时体重以及诱导时的宫颈扩张是引产后阴道分娩重要预测指标。中国和日本妇女怀孕前 BMI 相似,但低于美国妇女。研究发现,随着 BMI 的增加,分娩的速度会变慢。中国婴儿的出生体重与美国新生儿相似,但比日本婴儿重。产程进展顺序为:美国>中国>日本。产妇年龄、产妇体重、新生儿体重可以解释这些差异。

阴道试产风险评估管理首要原则是预防,阴道试产失败原因常客观存在,一部分在临产前可以发现,一部分在产程中可以识别。这种识别需要产程评估与管理者通过与分娩者充分的接触并对其全面的评估来实现。而风险预测因素最早被用于心血管病研究领域,是以疾病的多风险因素为基础,按影响程度大小划分分值,利用数学公式计算某个人未来某种事件发生概率的一种统计性评估方式^[30]。可按照概率的大小分层,如极低危、低危、中危和高危,以供评估者对不同风险概率的群体在临床实践中进行针对性的治疗护理。对孕妇进行全面细致的初始评估和分类对正常分娩具有重要意义,其目的在于可以提供针对性的产前咨询和保健,规划分娩期护理等级和要求,制定分娩计划^[31]。有必要将经验性评估和统计性评估方法结合起来,形成结构化、循证思维的临床判断,促进产妇顺利分娩^[32]。因此,明确初产妇阴道试产的危险因素对早期产程评估工作极为重要,构建风险预测因素参数,筛选阴道试产高危人群,是进行阴道试产风险预测的首要工作。

5 结语

国外已开展了产妇阴道试产预测因素系列研究,许多研究尝试通过产前诊断胎儿头盆不称、巨大儿等高危因素来预测阴道试产失败发生率,但其有效性未经临床证实。另有研究试图通过神经网络和产时超声检查来进行预测,但因方法学过于复杂而无法常规应用。目前助产士对产程中的各种评估与预判的相关研究结果一致性较差,尚缺乏金标准或特异性标志物,且研究多属于历史回归性研究,缺乏大型前瞻性队列研究。因此既往文献中的结论对助产士在产程中的风险评估的应用可借鉴性值得商榷,目前助产士仍然主要靠临床经验评估分娩产妇的产程进展,从而推测可能的预后,不能量化评价病情的严重程度及其对于分娩结局的进行科学、快速的评估,仅仅凭工作经验等原因对孕妇的产程进展及预后判断结果有所不同。因此,我国助产士及其医师应通过充分做好阴道试产产程时限、产时体位、产时用力时机、孕妇年龄、胎龄、临产前体重及新生儿体重等多方面考量,探索适合我国临床环境的阴道试产影响因素及预测模型,对于辅助助产士及产科医护人员筛查、识别阴道分娩过程中高危人群有重要意义,并可为初产妇阴道试产产程进展危险因素评估及预防措施提供临床依据。

参 考 文 献

[1] 时春艳,李博雅. 新产程标准及处理的专家共识(2014)[J]. 中华妇产科杂志,2014,49(7):486.

[2] 祝志梅,黄丽华,冯志仙,等. 产科护理质量敏感性指标的构建[J]. 中华护理杂志,2016,51(5):573-577.

[3] Moni M. A study on obstetric profile of mothers undergoing primary caesarean section and their neonatal outcome in a tertiary care centre, South Kerala[J]. Parity,2015,60(70):80.

[4] 龚琳,刘兴会,张力. 安全避免首次剖宫产[J]. 中华妇幼临床医学杂志(电子版),2016,12(2):221-227.

[5] 李博雅,杨慧霞. 产程进展研究带给新产程的思考[J]. 中华围产医学杂志,2019,22(6):400-402.

[6] Zhang J, Troendle JF, Yancey MK. Reassessing the labor curve in nulliparous women[J]. Am J Obstet Gynecol,2002,187(4):824-828.

[7] Caughey AB, Cahill AG, Guise JM, et al. Safe prevention of the primary cesarean delivery[J]. Am J Obstet Gynecol,2014,210(3):179-193.

[8] Uma MR, Alfred Z, Abuhamad MD, et al. Fetal imaging: executive summary of a joint Eunice Kennedy Shriver national institute of child health and human development, society for maternal-fetal medicine, American institute of ultrasound in medicine, American college of obstetricians and gynecologists, American college of radiology, society for pediatric radiology, and society of radiologists in ultrasound fetal imaging workshop[J]. Am J Obstet Gynecol,2014,210(5):387-397.

[9] Boz I, Kumru S, Buldum A, et al. Reassessing the length of labour in healthy Turkish women: a retrospective and descriptive study[J]. J Obstet Gynecol,2019,39(4):468-473.

[10] 王淑雯,岳琰. 中国产科生理常数研究与难产防治[M]. 天津:天津科学技术出版社,2002:414-415.

[11] Shi Q, Tan XQ, Liu XR, et al. Labour patterns in Chinese women in Chongqing[J]. BJOG,2016,123(Suppl 3):57-63.

[12] 石琪,漆洪波. 产程时限与分娩安全[J]. 实用妇产科杂志,2019,

35(1):1-3.

[13] 段然,漆洪波. “WHO-产时管理改进分娩体验(2018)”第一产程相关推荐的解读[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2019,35(4):431-434.

[14] 郭胜斌,江秀敏,刘秀武,等. 产程体位干预配合视频宣教对枕后位产妇分娩的影响[J]. 中华护理杂志,2015,50(10):1199-1202.

[15] 贺晶,陈璐. 分娩时体位选择[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2015,31(2):112-116.

[16] 马娜,李娜. 初产妇第二产程采用非常规体位分娩对母婴结局的影响[J]. 中国医刊,2018,53(4):429-432.

[17] 金蕾,曾洁,潘丽,等. 初产妇第二产程7种体位对母婴结局影响的网状Meta分析[J]. 护理学杂志,2019,34(15):37-40.

[18] 魏琳娜,时元菊,王雪燕. 第二产程采取侧卧位分娩对母婴围生期结局的影响[J]. 重庆医学,2017,46(31):4460-4463.

[19] 黄丽华,肖霖萍. 初产妇第二产程最佳用力时机探讨[J]. 现代妇产科进展,2012,21(8):662-663.

[20] 侯静静,付子毅,孙志岭. 自由体位结合自主屏气用力对初产妇自我效能、分娩控制感的影响[J]. 中国妇产科临床杂志,2019,20(1):70-71.

[21] Beynon CL. The normal second stage of labour; a plea for reform in its conduct[J]. J Obstet Gynaecol Br Emp,1957,64(6):815-820.

[22] Roberts J, Hanson L. Best practices in second stage labor care: maternal bearing down and positioning[J]. Journal of Midwifery and Womens Health,2007,52(3):238-245.

[23] 姜燕. 超声检查在产程进展观察中替代传统阴道指诊的可行性研究[D]. 济南:山东大学,2017.

[24] Eggebo TM, Hassan WA, Salvesen KA, et al. Sonographic prediction of vaginal delivery in prolonged labor: a two-center study[J]. Ultrasound in Obstetrics and Gynecology,2014,43(2):195-201.

[25] Muramoto M, Ichizuka K, Hasegawa J, et al. Intrapartum transperineal ultrasound for evaluating uterine contraction intensity in the second stage of labor[J]. J Med Ultrason,2017,44(1):117-122.

[26] Eggebo TM, Wilhelm-Benartzi C, Hassan WA, et al. A model to predict vaginal delivery in nulliparous women based on maternal characteristics and intrapartum ultrasound[J]. Am J Obstet Gynecol,2015,213(3):362.

[27] Burke N, Burke G, Breathnach F, et al. Prediction of cesarean delivery in the term nulliparous woman: results from the prospective, multi-center Genesis study[J]. Am J Obstet Gynecol,2017,216(6):591-598.

[28] Cho GJ, Kim LY, Min K, et al. Prior cesarean section is associated with increased preeclampsia risk in a subsequent pregnancy[J]. BMC Pregnancy and Childbirth,2015,15(1):24.

[29] Alavifard S, Meier K, Shulman Y, et al. Derivation and validation of a model predicting the likelihood of vaginal birth following labour induction[J]. BMC Pregnancy Childbirth,2019,19(1):130.

[30] 张蕊,郑黎强,潘国伟. 疾病发病风险预测模型的应用与建立[J]. 中国卫生统计,2015,32(4):724-726.

[31] 余昕焯,漆洪波. 昆士兰临床指南:正常分娩(2017版)要点解读[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2018,34(10):1115-1118.

[32] 夏杰,段霞,于婵,等. 产科危重症预警评估工具的研究进展[J]. 护理管理杂志,2018,18(12):883-888.

(收稿日期:2020-02-10)

内质网相关降解蛋白 Derlin-1 在子宫内膜癌中的表达及临床意义

张阳 叶佳 顾梦薇 汪惠芳 张金伟 吕蓓[△]

南京医科大学附属无锡人民医院妇产科,江苏 无锡 214023

【摘要】 目的 探讨子宫内膜癌组织中内质网相关降解蛋白 Derlin-1 的表达及临床意义。方法 选取 2010 年 1 月至 2019 年 1 月南京医科大学附属无锡人民医院病理科的 160 例患者的石蜡块标本作为研究对象。50 例正常子宫内膜蜡块纳入正常组,50 例不典型增生蜡块纳入增生组,60 例子官内膜癌蜡块纳入子宫内膜癌组。利用免疫组织化学法检测 Derlin-1 蛋白表达,并分析其与临床病理特征的关系。结果 正常组、增生组、子宫内膜癌组 Derlin-1 阳性表达率呈上升趋势(36.0%、56.0%、80.0%),差异具有统计学意义($\chi^2 = 22.014, P = 0.000$)。子宫内膜癌组不同 FIGO 分期、组织分级、肌层肿瘤深度 Derlin-1 阳性表达率比较,差异具有统计学意义($P < 0.05$),不同年龄、是否绝经和是否淋巴结转移的 Derlin-1 阳性表达率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。Derlin-1 阳性表达与 FIGO 分期、组织分级、肌层肿瘤深度密切相关,是子宫内膜癌发病的独立危险因素($P < 0.05$)。结论 Derlin-1 在子宫内膜癌组织中高表达可能与子宫内膜癌的发生发展有关。

【关键词】 内质网相关降解蛋白;Derlin-1;子宫内膜癌;内质网应激;免疫组化

【中图分类号】 R711 **【文献标识码】** A

Expression and clinical significance of endoplasmic reticulum-related degradation protein-1 in endometrial carcinoma ZHANG Yang, YE Jia, GU Mengwei, WANG Hui Fang, ZHANG Jinwei, LYU Bei[△]. Department of Gynecology and Obstetrics, the Affiliated Wuxi People's Hospital of Nanjing Medical University, Wuxi 214023, Jiangsu, China

【Abstract】 Objective To investigate the expression and clinical significance of endoplasmic reticulum-related degradation protein Derlin-1 in endometrial carcinoma. **Methods** Paraffin blocks were collected from 160 patients in the Department of Pathology, Wuxi People's Hospital Affiliated to Nanjing Medical University from January 2010 to January 2019. 50 cases of normal endometrial blocks were included in the normal group, 50 cases of atypical hyperplasia were included in the hyperplasia group, and 60 cases of endometrial cancer blocks were included in the endometrial cancer group. The expression of Derlin-1 protein was detected by immunohistochemistry, and the relationship between Derlin-1 protein expression and clinicopathological characteristics was analyzed. **Results** The positive expression rate of Derlin-1 in normal group, hyperplasia group and endometrial carcinoma group was increased (36.0%, 56.0%, 80.0%), and the difference was statistically significant ($\chi^2 = 22.014, P = 0.000$). There was statistically significant difference in the positive expression rate of Derlin-1 among endometrial cancer group with different FIGO stages, tissue grade and muscle layer tumor depth ($P < 0.05$), while there was no statistically significant difference in the positive expression rate of Derlin-1 among endometrial cancer group with different age, menopause or lymph node metastasis ($P > 0.05$). The positive expression of Derlin-1 was closely correlated with FIGO stage, tissue grade and depth of muscular tumor, and was an independent risk factor for endometrial cancer ($P < 0.05$). **Conclusions** The high expression of Derlin-1 protein in endometrial carcinoma may be related to the carcinogenesis and development of endometrial carcinoma.

【Key words】 Endoplasmic reticulum-related degradation protein-1; Derlin-1; Endometrial carcinoma; Endoplasmic reticulum stress; Immunohistochemistry

近年来因体重指数上升、晚育及饮食结构改变等因素,子宫内膜癌的发病年龄趋于年轻,且发病率上升^[1]。近年研究发

现,肿瘤与内质网应激关系密切,可通过多个环节影响肿瘤的发展。内质网相关降解蛋白 Derlin-1 表达减少会导致错误蛋白在细胞中积聚,内质网自身修复失败,细胞进入凋亡状态^[2]。而 Derlin-1 过度表达能将细胞内错误蛋白降解,促进细胞增殖,避免其发生凋亡、自噬^[3]。本文主要探讨 Derlin-1 在子宫内膜癌

【基金项目】 无锡市卫生健康委妇幼保健科研项目(FYKY201905)

△【通讯作者】 吕蓓, E-mail: lbwxsy@hotmail.com

中的表达及临床意义。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2010年1月至2019年1月南京医科大学附属无锡人民医院病理科的160例患者的石蜡块标本作为研究对象。50例正常子宫内膜蜡块纳入正常组,50例不典型增生蜡块纳入增生组,60例子宫内膜癌蜡块纳入子宫内膜癌组。排除合并其他系统恶性肿瘤且均未接受激素、生物和化疗治疗。子宫内膜癌组患者年龄范围:28~86岁,≥55岁48例,<55岁12例;内膜癌组织学分级:G1期(高分化)18例,G2期(中分化)30例,G3期(低分化)12例;肌层肿瘤深度分类:<1/2肌层36例,≥1/2肌层24例;最新子宫内膜癌FIGO病理分期^[4]:I+II期40例,III+IV期20例。

1.2 研究方法

1.2.1 免疫组化法检测 Derlin-1 表达 石蜡块标本连续切成4μm薄片,分次浸入二甲苯、梯度乙醇脱蜡至水。将切片在室温下与3%过氧化氢一起温育,并用柠檬酸盐修复抗原,滴加Derlin-1抗体(北京博奥森生物技术有限公司,批号ac1018562)4℃孵育过夜,加入第二抗体室温20min后,以链霉亲和素-生物素复合物法作用后显色。将切片再次染色,脱水和透明后密

封,并在显微镜下鉴定染色结果。

1.2.2 结果判定 两位资深病理医师采用双盲法判读结果。细胞染色级别判定方法为:棕褐色为强阳性(+++),棕黄色为阳性(++),浅棕色为弱阳性(+),不着色为阴性(-);最后,根据两名医师的判定结果进行综合评价,总阳性率=(强阳性例数+阳性例数+弱阳性例数)/总例数×100%。

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。计数资料采用χ²检验,以频数(百分数)[n(%)]表示;Derlin-1表达与子宫内膜癌相关性采用多因素Logistic回归分析;P<0.05表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 三组 Derlin-1 阳性表达水平比较

正常组、增生组、子宫内膜癌组内膜组织中 Derlin-1 均有表达(镜检结果详见图1),阳性表达率分别为36.0%(18/50)、56.0%(28/50)、80.0%(48/60),三组 Derlin-1 阳性表达率比较,差异具有统计学意义(χ²=22.014,P=0.000)。增生组、子宫内膜癌组均高于正常组,差异具有统计学意义(χ²=4.026,P=0.045;χ²=22.000,P=0.000),子宫内膜癌组高于增生组,差异具有统计学意义(χ²=7.356,P=0.007)。

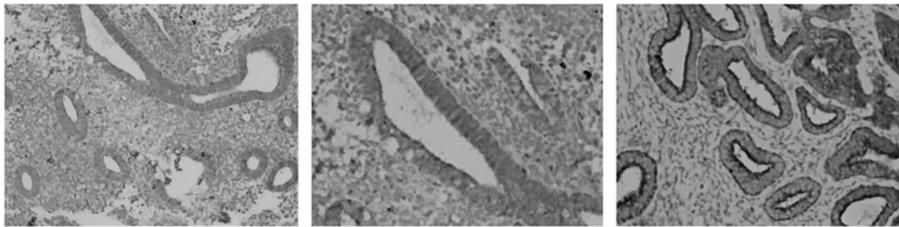


图1 正常组、增生组、子宫内膜癌组内膜组织中 Derlin-1 表达 (SP×400)

2.2 子宫内膜癌组不同病理特征 Derlin-1 阳性表达比较

子宫内膜癌组不同FIGO分期、组织分级、肌层肿瘤深度 Derlin-1 阳性表达率比较,差异具有统计学意义(P<0.05),不同年龄、是否绝经和是否淋巴结转移的 Derlin-1 阳性表达率比较,差异无统计学意义(P>0.05)。具体结果详见表1。

表1 子宫内膜癌组不同病理特征 Derlin-1 阳性表达率比较[n(%)]

病理参数	例数	Derlin-1 阳性表达	χ ² 值	P值
年龄(岁)			1.667	0.197
<55	12	8(66.67)		
≥55	48	40(83.33)		
FIGO 病理分期			4.219	0.040
I+II期	40	29(72.50)		
III+IV期	20	19(95.00)		
组织分级			9.618	0.008
G1	18	10(55.56)		
G2	30	27(90.00)		
G3	12	11(91.67)		
肌层肿瘤深度			6.267	0.012
<1/2 肌层	36	25(69.44)		
≥1/2 肌层	24	23(95.83)		

表1(续)

病理参数	例数	Derlin-1 阳性表达	χ ² 值	P值
淋巴结转移			3.429	0.064
无	50	24(48.00)		
有	10	8(80.00)		
绝经			2.330	0.127
是	41	35(85.37)		
否	19	13(68.42)		

2.3 Derlin-1 阳性表达与子宫内膜癌多因素 Logistic 回归分析

Derlin-1 阳性表达与 FIGO 分期、组织分级、肌层肿瘤深度密切相关,是子宫内膜癌发病的独立危险因素(P<0.05)。具体结果详见表2。

表2 Derlin-1 阳性表达与子宫内膜癌多因素 Logistic 回归分析

因素	β	S. E.	Wald	P值	OR	95% CI
FIGO 分期	1.745	0.750	5.412	0.020	5.727	1.316~24.914
组织分级	1.613	0.803	4.033	0.045	5.019	1.040~24.231
肌层肿瘤深度	1.767	0.796	4.935	0.026	0.171	0.036~0.812

3 讨论

近年发现未折叠蛋白反应、内质网应激等与肿瘤有关,可增强肿瘤细胞存活、血管生成、免疫抑制,增加肿瘤细胞耐药性^[5-7]。肿瘤细胞存活的重要原因之一是清除细胞内错误蛋白。Derlin-1 通过多种途径对错误蛋白质进行降解,减轻细胞负担并使细胞功能恢复^[8]。作为蛋白跨膜转运的 Derlin-1 将错误蛋白转运至细胞质后降解,在内质网应激质控中起重要作用^[9]。Derlin-1 是 E3 连接酶的中介物,它能将已识别的靶蛋白与胞质中泛素介导的蛋白酶体降解联系起来,使靶蛋白反向移位到胞质中被蛋白酶体降解^[10]。Derlin-1 位于内质网膜中,并在各种肿瘤细胞的细胞膜上表达,如乳腺癌、肺癌、结肠癌、宫颈癌细胞等^[11]。在肿瘤组织中 Derlin-1 表达水平增高,并参与肿瘤的信号转导、减少自噬和细胞凋亡^[12]。

Dong QZ 等^[13]利用 siRNA 技术敲除了 Derlin-1 在肺癌细胞 A549 和 H1299 细胞中的表达,Derlin-1 表达下调会抑制肿瘤细胞的侵袭;将 Derlin-1 质粒加载到肺癌 HBE 细胞内,Derlin-1 表达上升会增加肿瘤细胞的侵袭。Dong Q 等^[14]研究发现 Derlin-1 在膀胱癌细胞中通过胞外信号调节激酶(ERK)/基质金属蛋白酶(MMP)和磷脂酰肌醇 3-激酶(PI3K)/丝氨酸苏氨酸蛋白激酶(Akt)/B 细胞淋巴瘤-2 蛋白(Bcl-2)信号通路上调 MMP-2 和 MMP-9 水平,促进肿瘤细胞的侵袭和增生,而 Derlin-1 降低则会抑制细胞增生。将 MMP-2/9 抗体加入肿瘤细胞中,能阻断 Derlin-1 对肿瘤细胞的作用,表明 MMP-2 和 MMP-9 在 Derlin-1 诱导的侵袭中起中心作用。Derlin-1 在肿瘤细胞中与以下信号通路相关:促分裂素原活化蛋白激酶(MAPK)信号通路、PI3K/Akt/Bcl-2 信号通路、Janus 蛋白酪氨酸激酶 2(JAK2)/信号传导及转录激活因子 3(STAT3)信号通路等。Tan X 等^[15]发现沉默 Derlin-1 后通过影响 PI3K/Akt 信号通路能抑制结肠癌细胞生长并促进凋亡,而 Derlin-1 升高会促进细胞增殖。Ran Y 等^[16]在结肠癌小鼠模型体内注射 Derlin-1 抗体,发现 Derlin-1 抗体能迅速与小鼠体内肿瘤细胞结合,并使肿瘤细胞减少 40%,而其他正常组织几乎没有表达,这为 Derlin-1 肿瘤靶向治疗提供了实验依据。Liu Y 等^[17]应用 siRNA 干扰 Derlin-1 后促进凋亡并抑制乳腺癌细胞增殖。Derlin-1 表达下调可抑制 p-Akt 和 Cyclin D1 蛋白水平并上调 Caspase3 和 Bax 蛋白水平。异黏蛋白(MT-DH)和三磷酸腺苷酶家族蛋白 2(ATAD2)是 Derlin-1 的下游靶基因,在 Derlin-1 基因敲除细胞中 MTDH 和 ATAD2 表达受抑制。Zeng J 等^[18]研究发现 Derlin-1 通过与泛素耦联酶基因(UBE2C)的相互作用发挥致癌性,是乳腺癌患者预后不良的独立因素。Derlin-1 能直接与 UBE2C 结合,增加 Akt 和 ERK 的磷酸化,Derlin-1 的异常表达促进了乳腺癌细胞的增殖和迁移,而 Derlin-1 的下调则会抑制肿瘤细胞增殖。

本研究中 Derlin-1 随着内膜病变程度阳性表达率逐渐上升,说明 Derlin-1 在内膜癌病变中起重要作用。Derlin-1 在内膜癌不同 FIGO 分期、组织分级、肌层肿瘤深度中阳性表达率差异具有统计学意义($P < 0.05$)。多因素 Logistic 回归分析显示,Derlin-1 是子宫内膜癌发病的独立危险因素。内质网应激能够导致 Derlin-1 表达增加,Derlin-1 在子宫内膜癌疾病演变过程中发挥作用。

综上所述,Derlin-1 可能参与了子宫内膜癌的发病,子宫内膜癌的发病与内质网应激关系密切,但内质网应激引起子宫内

膜癌的发病机制需进一步研究。

参考文献

- [1] Connor EV, Rose PG. Management strategies for recurrent endometrial cancer[J]. *Expert Rev Anticancer Ther*, 2018, 18(9): 873-885.
- [2] Mao M, Zhang J, Jiang J. Overexpression of Derlin-1 is associated with poor prognosis in patients with non-small cell lung cancer[J]. *Ann Clin Lab Sci*, 2018, 48(1): 29-34.
- [3] Liu Y, Wang Z, Liu H, et al. Derlin-1 functions as a growth promoter in breast cancer[J]. *Biol Chem*, 2020, 401(3): 377-387.
- [4] 林仲秋.《FIGO 2015 妇癌报告》解读连载二——子宫内膜癌诊治指南解读[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2015, 31(11): 986-991.
- [5] Moon HW, Han HG, Jeon YJ. Protein quality control in the endoplasmic reticulum and cancer[J]. *Int J Mol Sci*, 2018, 19(10): 3020.
- [6] Preston GM, Brodsky JL. The evolving role of ubiquitin modification in endoplasmic reticulum-associated degradation[J]. *Biochem J*, 2017, 474(4): 445-469.
- [7] Oakes SA, Papa FR. The role of endoplasmic reticulum stress in human pathology[J]. *Annu Rev Pathol*, 2015, 10: 173-194.
- [8] Wu Z, Wang C, Zhang Z, et al. High expression of Derlin-1 is associated with the malignancy of bladder cancer in a Chinese Han population[J]. *PLoS One*, 2016, 11(12): e0168351.
- [9] Wang G, Zhou P, Chen X, et al. The novel autophagy inhibitor elaiophylin exerts antitumor activity against multiple myeloma with mutant TP53 in part through endoplasmic reticulum stress-induced apoptosis[J]. *Cancer Biol Ther*, 2017, 18(8): 584-595.
- [10] Kadowaki H, Satrimafitrah P, Takami Y, et al. Molecular mechanism of ER stress-induced pre-emptive quality control involving association of the translocon, Derlin-1, and HRD1[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 7317.
- [11] Zeng J, Tian Q, Zeng Z, et al. Derlin-1 exhibits oncogenic activities and indicates an unfavorable prognosis in breast cancer[J]. *Cell Biol Int*, 2020, 44(2): 593-602.
- [12] Hwang J, Qi L. Quality Control in the Endoplasmic Reticulum: crosstalk between ERAD and UPR pathways[J]. *Trends Biochem Sci*, 2018, 43(8): 593-605.
- [13] Dong QZ, Wang Y, Tang ZP, et al. Derlin-1 is overexpressed in non-small cell lung cancer and promotes cancer cell invasion via EGFR-ERK-mediated up-regulation of MMP-2 and MMP-9[J]. *Am J Pathol*, 2013, 182(3): 954-964.
- [14] Dong Q, Fu L, Zhao Y, et al. Derlin-1 overexpression confers poor prognosis in muscle invasive bladder cancer and contributes to chemoresistance and invasion through PI3K/AKT and ERK/MMP signaling[J]. *Oncotarget*, 2017, 8(10): 17059-17069.
- [15] Tan X, He X, Jiang Z, et al. Derlin-1 is overexpressed in human colon cancer and promotes cancer cell proliferation[J]. *Mol Cell Biochem*, 2015, 408(1-2): 205-213.
- [16] Ran Y, Hu H, Hu D, et al. Derlin-1 is overexpressed on the tumor cell surface and enables antibody-mediated tumor targeting therapy[J]. *Clin Cancer Res*, 2008, 14(20): 6538-6545.
- [17] Liu Y, Wang Z, Liu H, et al. Derlin-1 functions as a growth promoter in breast cancer[J]. *Biol Chem*, 2020, 401(3): 377-387.
- [18] Zeng J, Tian Q, Zeng Z, et al. Derlin-1 exhibits oncogenic activities and indicates an unfavorable prognosis in breast cancer[J]. *Cell Biol Int*, 2020, 44(2): 593-602.

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2021.04.018

· 妇科与生殖医学 ·

血清 1,25-(OH)₂D₃ 水平与盆腔子宫内膜异位症的相关性研究

吴椒虹¹ 陈新艳¹ 郭敏¹ 刘丽¹ 陈聪¹ 陈育梅^{1△} 吕杰强²

1 温州市人民医院妇产科,浙江 温州 325000

2 温州医科大学附属第二医院妇科,浙江 温州 325000

【摘要】 目的 探讨 106 例盆腔子宫内膜异位症(EMs)患者血清 1,25-二羟基维生素 D₃ [1,25-(OH)₂D₃] 水平及其与 EMs 的相关性。方法 选取 2018 年 1 月至 2019 年 7 月温州市人民医院妇产科收治的 106 例盆腔 EMs 患者纳入观察组,另选取同期具有 EMs 临床表现但经病理检查确诊为卵巢其他良性肿瘤的 57 例患者纳入对照组。观察两组血清 Ca²⁺、维生素 D 和 1,25-(OH)₂D₃ 水平等指标,观察组收集患者临床症状,并根据美国生殖医学会(ASRM)分期标准进行分期。分析血清 1,25-(OH)₂D₃ 水平与 ASRM 评分的相关性。结果 观察组 ASRM 分期 I 期 14.15% (15 例), II 期 13.21% (14 例), III 期 42.45% (45 例), IV 期 30.19% (32 例);两组血清 Ca²⁺ 水平比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$);观察组血清维生素 D 和 1,25-(OH)₂D₃ 水平均低于对照组 ($P < 0.05$);ASRM 不同分期患者血清 Ca²⁺ 水平比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$);ASRM III 期患者血清维生素 D 和 1,25-(OH)₂D₃ 水平均低于 I 期和 II 期患者,IV 期患者血清维生素 D 和 1,25-(OH)₂D₃ 水平均低于 I 期、II 期和 III 期患者 ($P < 0.05$);Pearson 相关性分析显示,血清 1,25-(OH)₂D₃ 水平与 ASRM 评分呈负相关 ($r = -0.800, P < 0.001$)。结论 盆腔 EMs 患者血清 1,25-(OH)₂D₃ 水平降低,与病情严重程度呈正相关。1,25-(OH)₂D₃ 对盆腔 EMs 的发生发展具有一定评估价值。

【关键词】 盆腔子宫内膜异位症;维生素 D;1,25-二羟基维生素 D₃;相关性

【中图分类号】 R711

【文献标识码】 A

Correlation between serum 1,25-(OH)₂D₃ levels and pelvic endometriosis WU Jiaohong¹, CHEN Xinyan¹, GUO min¹, LIU Li¹, CHEN Cong¹, CHEN Yumei^{1△}, LYU Jieqiang². 1. Department of Obstetrics and Gynecology, Wenzhou People's Hospital, Wenzhou 325000, Zhejiang, China; 2. Department of Gynecology, the Second Affiliated Hospital of Wenzhou Medical University, Wenzhou 325000, Zhejiang, China

【Abstract】 Objective To investigate the serum level of 1,25-dihydroxyvitamin D₃ [1,25-(OH)₂D₃] in 106 patients with pelvic endometriosis (EMs) and its correlation with EMs. **Methods** 106 patients with pelvic EMs admitted to the Department of Gynecology and Obstetrics of Wenzhou People's Hospital from January 2018 to July 2019 were included in the observation group. 57 patients with EMs clinical manifestations but confirmed as other benign ovarian tumors by pathological examination during the same period were included in the control group. Serum Ca²⁺, vitamin D and 1,25-(OH)₂D₃ levels were observed in the two groups. Clinical symptoms of the patients in the observation group were collected, and the patients were staged according to the American Society for Reproductive Medicine (ASRM) staging criteria. The correlation between serum 1,25-(OH)₂D₃ level and ASRM score was analyzed. **Results** In the observation group, the ratio of patients with ASRM stage I was 14.15% ($n = 15$), the ratio of patients with ASRM stage II was 13.21% ($n = 14$), the ratio of patients with ASRM stage III was 42.45% ($n = 45$) and the ratio of patients with ASRM stage IV was 30.19% ($n = 32$). There was no statistically significant difference in serum level of Ca²⁺ between the two groups ($P > 0.05$). The serum levels of vitamin D and 1,25-(OH)₂D₃ in the observation group were lower than those in the control group ($P < 0.05$). There was no statistically significant difference in serum level of Ca²⁺ in patients with different ASRM stages ($P > 0.05$). The serum levels of vitamin D and 1,25-(OH)₂D₃ in patients with ASRM stage III were lower than those in patients with stage I and stage II ($P < 0.05$). The serum levels of vitamin D and 1,25-(OH)₂D₃ in patients with ASRM stage IV were lower than those in patients with stage I, stage II and stage III ($P < 0.05$). Pearson analysis showed that serum level of 1,25-(OH)₂D₃ was negatively correlated with ASRM score ($r = -0.800, P < 0.001$). **Conclusions** The serum level of

【基金项目】 温州市科技局项目(Y20170588);浙江省自然科学基金项目(LY16C120001)

△【通讯作者】 陈育梅, E-mail: w31chenyumei@126.com

1,25-(OH)₂D₃ decrease in patients with pelvic EMs, which is positively correlated with the severity of illness. 1,25-(OH)₂D₃ has evaluated value on the occurrence and development of pelvic EMs.

【Key words】 Pelvic endometriosis; Vitamin D; 1,25-dihydroxyvitamin D₃; Correlation

子宫内膜异位症(endometriosis, EMs)是指具有生理活性的内膜细胞转移并种植于子宫内以外组织的妇科疾病,由于子宫腔与盆腔其他部位相通,内膜细胞可以通过输卵管进入盆腔,因此盆腔EMs较为多见^[1-2]。维生素D不仅可以调节钙磷代谢,还具有调节免疫的作用,近年研究发现,维生素D能够通过影响内膜细胞特殊基因的表达和免疫调控参与盆腔EMs的发生发展^[3-4]。1,25-二羟基维生素D₃[1,25-(OH)₂D₃]由维生素D经羟化生成,能够反映维生素D体内活性^[5]。本研究旨在通过收集106例盆腔EMs患者的临床资料,分析其血清1,25-(OH)₂D₃水平,探讨盆腔EMs与血清1,25-(OH)₂D₃的相关性。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2018年1月至2019年7月温州市人民医院妇产科收治的106例盆腔EMs患者纳入观察组。纳入标准:①年龄≥18岁;②符合《子宫内膜异位症的诊治指南(2015)》^[6]相关诊断标准;③经病理学检查确诊;④临床资料完整。排除标准:①合并心肺功能、肝肾功能严重异常及恶性肿瘤;②凝血异常;③近6个月内曾服用过影响维生素D、激素或钙磷代谢的药物。另选取同期具有EMs临床表现但经病理检查确诊为卵巢其他良性肿瘤的57例患者纳入对照组。两组患者均签署知情同意书,本研究经温州市人民医院医学伦理委员会审批通过。

1.2 研究方法

收集两组患者的临床资料,包括血清Ca²⁺、维生素D和1,25-(OH)₂D₃水平等。观察组收集患者临床症状,根据美国生殖医学会(ASRM)分期标准进行分期,根据腹膜、卵巢病变大小、卵巢病变深浅、卵巢和输卵管粘连范围、输卵管粘连程度和直肠子宫陷凹封闭程度评分。I期为ASRM评分1~5分,微小病变;II期为ASRM评分6~15分,轻度病变;III期为ASRM评分16~40分,中度病变;IV期为ASRM评分>40分,重度病变。

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。正态分布计量资料采用SNK-q检验,多组比较采用方差分析,以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示;非正态分布计量资料比较采用Wilcoxon秩和检验,以中位数(最小值,最大值)表示;计数资料采用χ²检验,以频数(百分数)[n(%)]表示;相关性采用Pearson相关性分析;P<0.05表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线资料比较

观察组年龄范围18~43岁,年龄(29.84±6.16)岁;体重范围45~80kg,体重(51.22±6.41)kg;月经初潮年龄范围11~16岁,初潮年龄(13.52±3.32)岁;孕次3(1,4)次,产次1(1,3)次;有足月剖宫产史45例,有足月阴道分娩史35例,未生育但有人工流产史或其他经阴道手术史26例。对照组年龄范围19~43岁,年龄(30.12±5.32)岁;体重范围40~78kg,体重(49.63±5.32)kg;月经初潮年龄范围12~16岁,初潮年龄

(14.12±2.32)岁;孕次3(1,5)次,产次1(1,3)次;单纯卵巢肿瘤17例,卵巢畸胎瘤28例,卵巢浆液性囊腺瘤12例。两组年龄、体重、初潮年龄、孕产次比较,差异无统计学意义(P>0.05),具有可比性。

2.2 观察组临床症状和ASRM分期分布情况

观察组出现盆腔疼痛33.96%(36例),附件包块42.45%(45例),不孕症36.79%(39例),月经过多23.58%(25例)。观察组ASRM分期 I期14.15%(15例),II期13.21%(14例),III期42.45%(45例),IV期30.19%(32例)。

2.3 两组血清Ca²⁺、维生素D和1,25-(OH)₂D₃水平比较

两组血清Ca²⁺水平比较,差异无统计学意义(P>0.05);观察组血清维生素D和1,25-(OH)₂D₃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1。

表1 两组血清Ca²⁺、维生素D和1,25-(OH)₂D₃水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	Ca ²⁺ (mmol/L)	维生素D (ng/mL)	1,25-(OH) ₂ D ₃ (ng/mL)
观察组	106	2.21±0.32	15.58±3.96	10.85±3.26
对照组	57	2.15±0.41	24.26±4.57	17.62±4.67
t值		1.032	12.636	10.818
P值		0.304	0.000	0.000

2.4 观察组不同ASRM分期患者血清Ca²⁺、维生素D和1,25-(OH)₂D₃水平比较

观察组不同ASRM分期患者之间血清Ca²⁺水平比较,差异均无统计学意义(P>0.05)。III期患者血清维生素D和1,25-(OH)₂D₃水平均低于I期和II期患者,IV期患者低于I期、II期和III期患者,差异均具有统计学意义(P<0.05)。具体结果详见表2。

表2 观察组不同ASRM分期患者血清Ca²⁺、维生素D和1,25-(OH)₂D₃水平比较($\bar{x} \pm s$)

ASRM分期	例数	Ca ²⁺ (mmol/L)	维生素D (ng/mL)	1,25-(OH) ₂ D ₃ (ng/mL)
I期	15	2.35±0.38	19.06±2.56	14.65±2.78
II期	14	2.29±0.42	18.38±2.98	14.43±2.05
III期	45	2.15±0.64	15.25±4.69 ^{ab}	10.68±3.96 ^{ab}
IV期	32	2.10±0.61	13.19±3.16 ^{abc}	7.75±2.34 ^{abc}
F值		0.892	10.729	9.876
P值		0.638	0.000	0.000

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

2.5 观察组ASRM评分与1,25-(OH)₂D₃水平的相关性分析

Pearson相关性分析显示,血清1,25-(OH)₂D₃水平与ASRM评分呈负相关(r=-0.800,P<0.001)。具体结果详见图1。

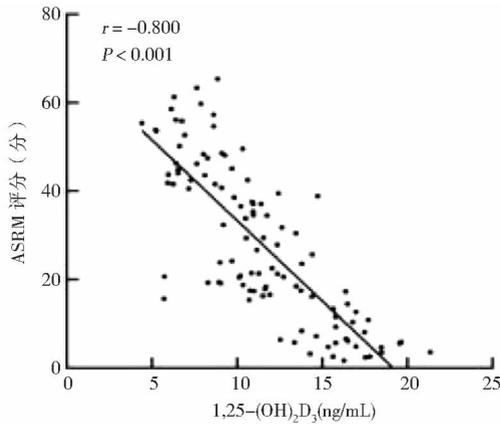


图1 ASRM评分与1,25-(OH)₂D₃的相关性散点图

3 讨论

EMs好发于育龄期女性,发病率为10%~15%,临床表现以痛经、盆腔疼痛和月经异常最为常见,严重影响患者的生活质量和生命健康^[7]。也有部分患者无明显症状,难以及时确诊和及早治疗,因此EMs的实际发病率可能更高。EMs的发展、转移机制与肿瘤具有相似性,子宫内膜细胞在雌激素作用下进行转移,种植于盆腔内其他生殖器官及邻近组织的腹膜面,并伴有周围纤维组织增生和粘连形成,最终发展为盆腔EMs^[8-9]。ASRM分期是快速评估EMs病情严重程度的方法,评价客观,在临床得到广泛应用^[10]。本研究结果显示,106例盆腔EMs患者中,附件包块发生率最高,其次为不孕症和盆腔疼痛,而ASRM分期以Ⅲ期、Ⅳ期居多,表明中度、重度病情占比较高。

维生素D属于人体必需微量元素,参与多种生理病理过程,对免疫细胞的活化、增殖和分化具有一定调节作用,与机体的免疫调节、防御和损伤修复密切相关^[11-13]。1,25-(OH)₂D₃以维生素D为主要化学成分,具有多种生理活性,在甲状腺炎、高血压、慢性心力衰竭等多种疾病中发挥重要作用^[14-16]。本研究结果可见,观察组血清维生素D和1,25-(OH)₂D₃水平均低于对照组,而且病情程度越严重,血清维生素D和1,25-(OH)₂D₃水平越低,提示维生素D和1,25-(OH)₂D₃可能参与盆腔EMs的发生发展。

在子宫内膜组织细胞中,维生素D受体及其相关酶均有表达,维生素D通过与受体结合,参与调节卵巢上皮细胞中类固醇激素结合蛋白的合成,改变子宫内膜容受性,以达到缓解EMs临床症状的目的^[17-18]。另外,维生素D还能通过免疫调节途径抑制EMs的发生和增殖,通过抑制炎症因子分泌来影响免疫细胞表达,减轻炎症细胞浸润,提高机体免疫能力,以此干扰免疫应答在EMs发展中的生理过程^[19-20]。本研究对盆腔EMs患者ASRM评分和血清1,25-(OH)₂D₃水平进行相关性分析,结果显示,血清1,25-(OH)₂D₃水平与ASRM评分呈负相关,表明血清1,25-(OH)₂D₃水平对盆腔EMs的病情严重程度具有一定评估价值,也进一步显示维生素D与盆腔EMs具有关联。

综上所述,盆腔EMs患者血清1,25-(OH)₂D₃水平降低,与病情严重程度呈正相关。1,25-(OH)₂D₃水平对盆腔EMs的发生发展具有一定评估价值。

参考文献

- [1] 中国医师协会妇产科医师分会子宫内膜异位症专业委员会,中华医学会妇产科学分会子宫内膜异位症协作组. 子宫内膜异位症长期管理中国专家共识[J]. 中华妇产科杂志,2018,53(12):836-841.
- [2] 郎景和. 子宫内膜异位症和肿瘤:兼论子宫内膜异位症恶变[J]. 中华妇产科杂志,2019,54(9):577-581.
- [3] Symons LK, Miller JE, Kay VR, et al. The immunopathophysiology of endometriosis [J]. Trends Mol Med,2018,24(9):748-762.
- [4] 张丽凤,张信美. 维生素D在子宫内膜异位症中的作用研究进展[J]. 浙江大学学报(医学版),2018,47(4):413-418.
- [5] Gorman S, Zafraou MZ, Lim EM, et al. High-dose intramuscular vitamin d provides long-lasting moderate increases in serum 25-hydroxyvitamin d levels and shorter-term changes in plasma calcium [J]. J AOAC Int,2017,100(5):1337-1344.
- [6] 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.
- [7] 张信美,钱洪浪. 子宫内膜异位症的临床表现[J]. 山东大学学报(医学版),2019,57(6):16-22.
- [8] Angioni S. New insights on endometriosis[J]. Minerva Ginecol,2017,69(5):438-439.
- [9] Peiris AN, Chaljub E, Medlock D. Endometriosis [J]. JAMA,2018,320(24):2608.
- [10] Andres MP, Borrelli GM, Abrão MS. Endometriosis classification according to pain symptoms: can the ASRM classification be improved? [J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol,2018,51(8):111-118.
- [11] 李晓云,王世玉. 维生素D临床应用研究新进展[J]. 重庆医学,2018,47(21):2844-2845.
- [12] Ciavattini A, Serri M, Delli Carpini G, et al. Ovarian endometriosis and vitamin D serum levels [J]. Gynecol Endocrinol,2017,33(2):164-167.
- [13] 李秋敏,袁峰,王亚琴. 血清维生素D水平对子宫内膜异位症的评估价值[J]. 中国医学前沿杂志(电子版),2019,11(3):128-131.
- [14] 王万民,宁云绸,乔高红,等. 血清1,25(OH)₂D₃及IL-8在桥本甲状腺炎甲减患者中的检测价值[J]. 中国实验诊断学,2019,23(10):1749-1751.
- [15] 周茜,白洁. 老年女性高血压患者血清GPER、1,25(OH)₂D₃水平与高血压的相关性研究[J]. 河北医科大学学报,2019,40(12):1469-1471.
- [16] 吴曼,潘超,刘丽檀. PTH、1,25(OH)₂D₃在慢性心力衰竭患者中的表达及其意义[J]. 医学临床研究,2019,36(8):1501-1503.
- [17] Pazhohan A, Amidi F, Akbari-Asbagh F, et al. Expression and shedding of CD44 in the endometrium of women with endometriosis and modulating effects of vitamin D: a randomized exploratory trial [J]. J Steroid Biochem Mol Biol,2018,178(1):150-158.
- [18] Králíčkóvá M, Fiala L, Losan P, et al. Altered immunity in endometriosis: what came first? [J]. Immunol Invest,2018,47(6):569-582.
- [19] 姜雪,张宗峰. 免疫功能障碍与子宫内膜异位症发生发展的研究现状[J]. 国际妇产科学杂志,2019,46(5):532-535.
- [20] 杨筱凤,王丽. 维生素D与子宫内膜异位症的相关研究[J]. 中国妇幼健康研究,2019,30(8):908-912.

壳多糖酶 3 样蛋白 1 对卵巢癌 SKOV3 细胞基质金属蛋白酶表达的影响及其对细胞侵袭能力的调控作用

何建清^{1△} 杨立芬¹ 宋伟² 赵洁¹ 武军¹

1 河北省唐山市妇幼保健院妇产科,河北 唐山 063000

2 河北省唐山市妇幼保健院质管办,河北 唐山 063000

【摘要】 目的 探究壳多糖酶 3 样蛋白 1(CHI3L1)对卵巢癌 SKOV3 细胞基质金属蛋白酶(MMP)表达及细胞侵袭能力的影响。方法 将 SKOV3 细胞分为对照组、CHI3L1 组和 siCHI3L1 组,通过质粒转染方法过表达或沉默 CHI3L1。采用 qPCR 和 Western blot 检测 mRNA 和蛋白。细胞计数试剂盒-8(CCK-8)法、细胞划痕和 Transwell 实验检测细胞生长、迁移和侵袭能力。通过荷瘤裸鼠实验检测 CHI3L1 对肿瘤生长的影响。结果 CHI3L1 组的 CHI3L1 mRNA 和蛋白水平高于对照组,siCHI3L1 组低于对照组($P < 0.05$)。CHI3L1 组的细胞活力、迁移和侵袭能力高于对照组,siCHI3L1 组低于对照组($P < 0.05$)。CHI3L1 组肿瘤体积、质量、CHI3L1、MMP2 和 MMP9 蛋白和 PI3K/AKT 通路水平高于对照组,siCHI3L1 组低于对照组($P < 0.05$)。结论 过表达 CHI3L1 会促进卵巢癌细胞系 SKOV3 生长、迁移和侵袭,并且体内实验也证实了 CHI3L1 可能通过上调 PI3K/AKT 通路促进 MMP2 和 MMP9 蛋白的表达,进而促进肿瘤的生长。

【关键词】 卵巢癌;壳多糖酶 3 样蛋白 1;迁移;侵袭

【中图分类号】 R711

【文献标识码】 A

Effects of chitinase 3-like 1 on MMP expression in ovarian cancer SKOV3 cells and its regulation on cell invasion ability HE Jianqing^{1△}, YANG Lifen¹, SONG Wei², ZHAO Jie¹, WU Jun¹. 1. Department of Gynaecology and Obstetrics, Tangshan Maternal and Child Health Hospital, Tangshan 063000, Hebei, China; 2. Quality Control Office, Tangshan Maternal and Child Health Hospital, Tangshan 063000, Hebei, China

【Abstract】 Objective To investigate the effects of chitinase 3-like 1 on MMP expression in ovarian cancer SKOV3 cells and its regulation on cell invasion ability. **Methods** SKOV3 cells were divided into control group, CHI3L1 group and siCHI3L1 group, and CHI3L1 cells were overexpressed or silenced by plasmid transfection. mRNA and protein were detected by qPCR and Western blot. Cell Counting Kit-8 (CCK-8) assay, cell scratch assay and Transwell assay were used to detect cell growth, migration and invasion. The effect of CHI3L1 on tumor growth was detected in nude mice with tumor. **Results** The mRNA and protein levels of CHI3L1 in CHI3L1 group were significantly higher than those in control group, and those in siCHI3L1 group were significantly lower than those in control group ($P < 0.05$). The cell viability, migration and invasion ability in CHI3L1 group were higher than those in control group, and those in siCHI3L1 group were lower than those in control group ($P < 0.05$). Tumor volume, mass, protein levels of CHI3L1, MMP2 and MMP9 and PI3K/Akt pathway in the CHI3L1 group were higher than those in the control group, and those in the siCHI3L1 group were lower than those in the control group ($P < 0.05$).

Conclusions Overexpression of CHI3L1 can promote the growth, migration and invasion of ovarian cancer cell line SKOV3, and in vivo experiments have also confirmed that CHI3L1 may promote the expression of MMP2 and MMP9 proteins by up-regulating the PI3K/AKT pathway, thereby promoting tumor growth.

【Key words】 Ovarian cancer; Chitinase 3-like 1; Migration; Invasion

转移和复发是卵巢癌患者预后差的主要因素^[1-2],临床研究显示,高水平的壳多糖酶 3 样蛋白 1(chitinase 3-like 1, CHI3L1)与卵巢癌患者的不良预后有关。CHI3L1 是分泌蛋白,由内皮细胞、滑膜细胞、肿瘤细胞等分泌,研究显示 CHI3L1 可

通过调节 S100A9 的表达促进肿瘤细胞增殖^[3],其也可能是引起卵巢癌耐药的重要因素^[4]。基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)具有降解细胞外基质的作用,是破坏肿瘤组织学屏障、促进肿瘤转移的重要因素^[5]。本研究主要通过体外和体内实验分析 CHI3L1 对卵巢癌细胞迁移和侵袭的影响,以及对 MMPs 表达的影响。

【基金项目】 2019 年度河北省医学科学课题研究计划(20191534)

△【通讯作者】 何建清, E-mail: hking733@163.com

1 对象与方法

1.1 材料和设备

人卵巢癌细胞系 SKOV3(美国 ATCC 公司),DMEM 培养基(美国 Invitrogen 公司),CHI3L1 过表达和 CHI3L1 沉默质粒(美国 Thermo Fisher 公司),Lipofectamine 2000 试剂盒(美国 Invitrogen 公司),细胞计数试剂盒-8(CCK-8)(中国 Beyotime 生物技术有限公司),Transwell 小室(美国 Becton Dickinson 公司),PCR 引物(中国 Genewiz 公司),逆转录 cDNA 试剂盒和 SYBR Green PCR Master Mix qPCR 试剂盒(瑞士 Roche 公司),CHI3L1、MMP、MMP9 和甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)抗体(美国 Abcam 公司),聚偏二氟乙烯(PVDF)膜(美国 Bio-Rad 公司),酶联免疫检测仪(美国 Bio-Rad 公司),倒置显微镜(日本 Olympus 公司)。雄性 C57BL/6 小鼠购自河北省实验动物实验室。

1.2 细胞培养、分组和转染

将 SKOV3 细胞(DMEM 培养基中培养)分为对照组、CHI3L1 组和 siCHI3L1 组。使用 Lipofectamine 2000 试剂盒进行瞬时转染,CHI3L1 组细胞转染 CHI3L1 pcDNA3.1 的质粒过表达 CHI3L1, siCHI3L1 组细胞转染 siCHI3L1 质粒以沉默 CHI3L1,对照组细胞转染等量的空载质粒作为阴性对照。在转染 24h 后收集细胞进行后续实验。

1.3 qPCR 检测 mRNA

萃取细胞中总 RNA,采用 cDNA 试剂盒将 1 μ g 的 RNA 逆转录合成 cDNA,然后将合成的 cDNA 采用 SYBR Green PCR Master Mix qPCR 试剂盒进行 qPCR 实验。设置 3 个平行实验,GAPDH 作为内参,采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法分析 mRNA 水平。

1.4 Western blot 检测蛋白

在液氮环境下,将细胞研磨、裂解并测量总蛋白含量。将蛋白样本通过 SDS-PAGE 分离等量的总蛋白(120V 下电泳 90min),然后转移到 PVDF 膜上(50V,120min),再将 PDVF 膜封闭后与一抗(1:500 稀释)在 4 $^{\circ}$ C 孵育过夜,然后加入 1:5 000 稀释的 HRP 偶联二抗在室温下孵育 1h。设置 3 个平行实验,使用 ECL 试剂盒可视化蛋白条带,GAPDH 作为内参,并使用 Image PD 软件对蛋白条带的灰度进行定量。

1.5 CCK-8 检测细胞生长

将 1×10^5 个细胞接种于 96 孔板,在培养第 24h、48h 和 72h 加入 10 μ L CCK-8 试剂并在 37 $^{\circ}$ C 下培养,通过酶联免疫检测仪 450nm 处的光密度计算相对细胞活力,设置 3 个平行实验。

1.6 细胞划痕实验

将各组细胞消化后分别接种在 6 孔板中,每孔 1×10^6 个,培养直至约 90% 汇合。然后使用 200 μ L 移液枪头从上至下做划痕,将划掉的细胞洗去,在相同条件下继续培养 24h。设置 3 个平行实验,测量细胞前缘移动距离百分比(前缘移动距离/划痕宽度 $\times 100\%$)。

1.7 Transwell 检测细胞侵袭能力

在 Transwell 小室的上室接种细胞 1×10^5 个,在 Transwell 小室的底室加入 DMEM 完全培养基,孵育 48h 使上室的细胞侵入底室。孵育后洗去未侵入的细胞,然后将侵入的细胞用 20% 甲醇固定并用 0.2% 结晶紫染色。设置 3 个平行实验,在倒置显微镜下随机选择 3 个高倍视野,计数每个侵入底室的细胞数目。

1.8 荷瘤裸鼠实验

将 9 只 C57BL/6 裸鼠随机分为 3 组,即对照组、CHI3L1 组和 siCHI3L1 组,每组 3 只。根据 1.2 中的三组细胞建立荷瘤裸鼠模型。分别将三组细胞制成 0.2mL 的细胞悬液(5×10^6 个),皮下注射到相对应组别的裸鼠中。饲养 28d 后处死小鼠,检测肿瘤体积和质量。然后通过 Western blot 检测肿瘤中 CHI3L1 和 MMP2、MMP9 蛋白的水平。本研究符合动物实验伦理规定。

1.9 统计学处理

采用 SPSS 19.0 软件对相关数据进行统计分析。计量资料三组间比较采用方差分析,两两比较使用 LSD-*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 三组细胞 CHI3L1 mRNA 和蛋白水平比较

CHI3L1 组的 CHI3L1 mRNA 和蛋白水平显著高于对照组, siCHI3L1 组显著低于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$),提示转染实验成功。具体结果详见表 1 和图 1。

表 1 三组细胞 CHI3L1 mRNA 和蛋白水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	CHI3L1 mRNA	CHI3L1 蛋白
对照组	2.13 \pm 0.18	1.47 \pm 0.12
CHI3L1 组	24.82 \pm 2.05 ^a	3.82 \pm 0.35 ^a
siCHI3L1 组	0.31 \pm 0.03 ^a	0.71 \pm 0.07 ^a
<i>F</i> 值	135.064	48.315
<i>P</i> 值	0.000	0.000

注:标有“a”项表示,与对照组比较, $P < 0.05$

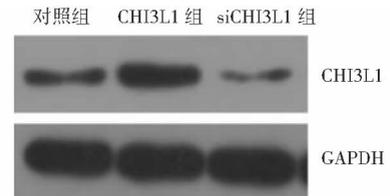


图 1 Western blot 检测三组细胞中 CHI3L1 蛋白表达水平

2.2 三组细胞活力比较

24h 时,三组细胞活力比较,差异无统计学意义($P > 0.05$); 48h 和 72h 时,CHI3L1 组的细胞活力高于对照组, siCHI3L1 组低于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见表 2。

表 2 三组细胞活力比较($\bar{x} \pm s$)

组别	24h	48h	72h
对照组	100.00 \pm 1.83	100.00 \pm 2.68	100.00 \pm 2.25
CHI3L1 组	106.74 \pm 2.04	110.93 \pm 2.57 ^a	124.21 \pm 3.34 ^a
siCHI3L1 组	97.21 \pm 1.92	91.39 \pm 1.78 ^a	82.73 \pm 2.48 ^a
<i>F</i> 值	2.138	9.315	17.315
<i>P</i> 值	0.201	0.032	0.000

注:标有“a”项表示,与对照组比较, $P < 0.05$

2.3 三组细胞迁移能力比较

划痕后 24h, CHI3L1 组的细胞迁移能力 $[(65.83 \pm 4.29)\%]$ 高于对照组 $[(39.27 \pm 2.64)\%]$, siCHI3L1 组 $[(28.04 \pm 2.51)\%]$ 低于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。具体结果详见图 2(图中黑线为划痕后的细胞前沿位置)。

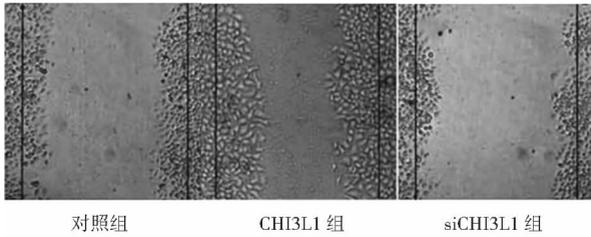


图 2 细胞划痕实验检测三组细胞迁移能力 ($\times 200$)

2.4 三组细胞侵袭能力比较

划痕后 24h, CHI3L1 组的细胞侵袭能力 $[(119.21 \pm 6.32)\%]$ 高于对照组 $[(66.34 \pm 4.02)\%]$, siCHI3L1 组 $[(34.74 \pm 3.75)\%]$ 低于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。具体结果详见图 3。

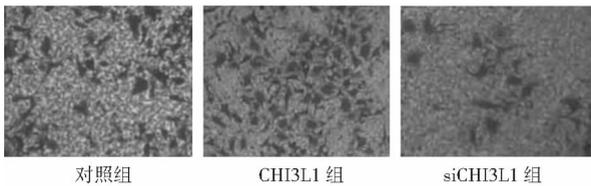


图 3 Transwell 实验检测三组细胞迁移能力 ($\times 200$)

2.5 三组荷瘤裸鼠模型中肿瘤生长情况比较

CHI3L1 组的肿瘤体积和质量高于对照组, siCHI3L1 组低于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。具体结果详见表 3。

表 3 三组荷瘤裸鼠模型肿瘤体积和质量比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	体积(mm^3)	质量(g)
对照组	3	983.56 \pm 153.42	0.76 \pm 0.08
CHI3L1 组	3	1 639.29 \pm 253.79 ^a	1.38 \pm 0.15 ^a
siCHI3L1 组	3	603.50 \pm 104.43 ^a	0.43 \pm 0.05 ^a
F 值		26.522	29.335
P 值		0.000	0.000

注: 标有“a”项表示, 与对照组比较, $P < 0.05$

2.6 三组荷瘤裸鼠模型肿瘤组织中 CHI3L1、MMP2 和 MMP9 水平比较

CHI3L1 组的 CHI3L1、MMP2 和 MMP9 水平高于对照组, siCHI3L1 组低于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。具体结果详见表 4 和图 4。

表 4 三组荷瘤裸鼠模型肿瘤组织中 CHI3L1、MMP2 和 MMP9 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	CHI3L1	MMP2	MMP9
对照组	3	1.38 \pm 0.16	1.56 \pm 0.14	1.04 \pm 0.11
CHI3L1 组	3	2.94 \pm 0.27 ^a	3.25 \pm 0.35 ^a	2.19 \pm 0.20 ^a
siCHI3L1 组	3	0.75 \pm 0.09 ^a	0.94 \pm 0.10 ^a	0.62 \pm 0.06 ^a
F 值		32.298	32.901	29.765
P 值		0.000	0.000	0.000

注: 标有“a”项表示, 与对照组比较, $P < 0.05$

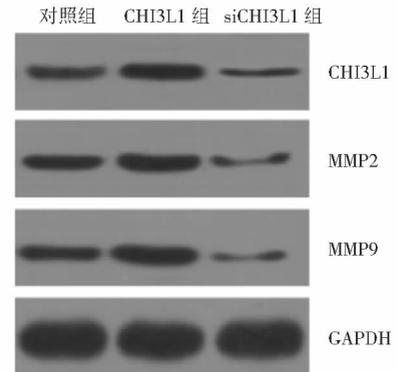


图 4 Western blot 检测三组肿瘤组织中 CHI3L1、MMP2 和 MMP9 水平

2.7 三组荷瘤裸鼠模型肿瘤组织中 PI3K/AKT 通路水平比较

CHI3L1 组的 PI3K 和 AKT 蛋白水平高于对照组, siCHI3L1 组低于对照组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。具体结果详见表 5 和图 5。

表 5 三组荷瘤裸鼠模型肿瘤组织中 PI3K 和 AKT 蛋白水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	鼠数	PI3K	AKT
对照组	3	1.24 \pm 0.11	1.07 \pm 0.12
CHI3L1 组	3	2.78 \pm 0.25 ^a	3.31 \pm 0.28 ^a
siCHI3L1 组	3	0.36 \pm 0.04 ^a	0.28 \pm 0.03 ^a
F 值		40.956	48.214
P 值		0.000	0.000

注: 标有“a”项表示, 与对照组比较, $P < 0.05$

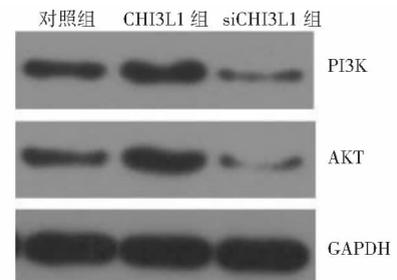


图 5 Western blot 检测三组肿瘤组织中 PI3K 和 AKT 水平

3 讨论

肿瘤的转移和复发是晚期卵巢癌治疗失败和预后不佳的主要危险因素^[6]。CHI3L1可由免疫细胞、内皮细胞、炎性细胞和癌细胞分泌^[7-8]，具有促癌作用，包括甲状腺癌、结直肠癌和胰腺癌等^[9-11]。临床研究结果显示，高水平的CHI3L1与肝癌、肺癌等的恶性表型有关，可作为生物标志因子^[12-13]，CHI3L1具有促进胃癌和乳腺癌转移的作用^[14]。临床研究发现，CHI3L1在浆液性卵巢肿瘤组织中显著上调，CHI3L1的免疫组化检测结果可作为一种有效鉴定卵巢癌的标志物^[15]。本研究通过质粒转染技术分别构建CHI3L1过表达或沉默的卵巢癌SKOV3细胞系，结果显示过表达CHI3L1促进细胞的活力、迁移和侵袭能力，沉默CHI3L1显示相反的结果，这说明在卵巢癌中，过表达CHI3L1也具有促进肿瘤转移的作用。

为进一步验证CHI3L1对卵巢癌的影响，通过荷瘤裸鼠实验在体内验证CHI3L1对肿瘤生长的影响，结果显示CHI3L1组的肿瘤体积和质量高于对照组，siCHI3L1组则低于对照组。MMP2和MMP9是与肿瘤细胞外基质降解相关的两种蛋白，而MMP2和MMP9的表达水平又受到多种通路的调节，PI3K/AKT通路是引起MMP2和MMP9基因表达水平升高和促进卵巢癌转移的重要通路^[16]。本研究结果显示，CHI3L1组的CHI3L1、MMP2和MMP9蛋白和PI3K/AKT通路水平高于对照组，siCHI3L1组则低于对照组。最早的一项研究结果显示CHI3L1可通过调节PI3K/AKT通路减少病原性细菌对结肠上皮细胞的粘附^[17]，并且CHI3L1的过表达可以激活肠上皮细胞中的AKT相关通路^[18]。这提示在卵巢癌中，CHI3L1可能通过上调PI3K/AKT通路促进MMP2和MMP9蛋白的表达，从而促进卵巢癌生长和转移。

综上所述，过表达CHI3L1会促进卵巢癌细胞系SKOV3生长、迁移和侵袭，并且体内实验也证实了CHI3L1可能通过上调PI3K/AKT通路促进MMP2和MMP9蛋白的表达，进而促进肿瘤的生长。关于CHI3L1在卵巢癌中的意义值得进一步研究，且CHI3L1促进PI3K/AKT通路的机制仍需要进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Eisenhauer EA. Real-world evidence in the treatment of ovarian cancer[J]. *Ann Oncol*, 2017, 28(suppl 8): 61-65.
- [2] Qin W, Xiong Y, Chen J, et al. DC-CIK cells derived from ovarian cancer patient menstrual blood activate the TNFR1-ASK1-AIP1 pathway to kill autologous ovarian cancer stem cells[J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(7): 3364-3376.
- [3] Low D, Subramaniam R, Lin G, et al. Chitinase 3-like 1 induces survival and proliferation of intestinal epithelial cells during chronic inflammation and colitis-associated cancer by regulating S100A9[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(34): 36535-36550.
- [4] Chiang YC, Lin HW, Chang CF, et al. Overexpression of CHI3L1 is associated with chemoresistance and poor outcome of epithelial ovarian carcinoma[J]. *Oncotarget*, 2015, 6(37): 39740-39755.
- [5] Yu L, Wang CY, Shi J, et al. Estrogens promote invasion of prostate cancer cells in a paracrine manner through up-regulation of matrix

metalloproteinase 2 in prostatic stromal cells [J]. *Endocrinology*, 2011, 152(3): 773-781.

- [6] Rosendahl M, Høgdall CK, Mosgaard BJ. Restaging and survival analysis of 4036 ovarian cancer patients according to the 2013 FIGO classification for ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2016, 26(4): 680-685.
- [7] Marion CR, Wang J, Sharma L, et al. Chitinase 3-Like 1 (Chil1) regulates survival and macrophage-mediated interleukin-1 β and tumor necrosis factor alpha during pseudomonas aeruginosa pneumonia [J]. *Infect Immun*, 2016, 84(7): 2094-2104.
- [8] Montgomery TA, Xu L, Mason S, et al. Breast regression protein-39/chitinase 3-like 1 promotes renal fibrosis after kidney injury activation of myofibroblasts [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2017, 8(11): 3218-3226.
- [9] Luo D, Chen H, Lu P, et al. CHI3L1 overexpression is associated with metastasis and is an indicator of poor prognosis in papillary thyroid carcinoma [J]. *Cancer Biomark*, 2017, 18(3): 273-284.
- [10] Shantha Kumara HM, Gaita D, Miyagaki H, et al. Plasma chitinase 3-like 1 is persistently elevated during first month after minimally invasive colorectal cancer resection [J]. *World J Gastrointest Oncol*, 2016, 8(8): 607-614.
- [11] Ma YF, He LM, Wu Q, et al. Detection of chitinase 3-like 1 combined with other biomarkers for diagnosis of pancreatic cancer [J]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 2018, 38(4): 450-454.
- [12] 谢而付, 张巧娣, 马建锋, 等. 壳多糖酶 3 样蛋白 1 的性能评价及其在肝细胞癌诊断中的初步应用 [J]. *实用医学杂志*, 2016, 32(19): 3248-3250.
- [13] 张实, 张明周, 吴学玲. 支气管肺泡灌洗液 4 种新型肿瘤标志物检测对周围型肺癌的诊断价值 [J]. *解放军医学杂志*, 2015, 40(3): 206-211.
- [14] Chen Y, Zhang S, Wang Q, et al. Tumor-recruited M2 macrophages promote gastric and breast cancer metastasis via M2 macrophage-secreted CHI3L1 protein [J]. *J Hematol Oncol*, 2017, 10(1): 36-39.
- [15] Stawarski P, Wąrowska-Danilewicz M, Stasikowska-Kanicka O, et al. Increased tissue immunoreexpression of YKL-40 protein in high grade serous ovarian cancers [J]. *Pathol Res Pract*, 2011, 207(9): 573-576.
- [16] Gao Y, Guan Z, Chen J, et al. CXCL5/CXCR2 axis promotes bladder cancer cell migration and invasion by activating PI3K/AKT-induced upregulation of MMP2/MMP9 [J]. *Int J Oncol*, 2015, 47(2): 690-700.
- [17] Chen CC, Moghimi AM, Eurich K, et al. W1603 Carbohydrate-Binding Like Domain of Chitinase 3-Like-1 (CHI3L1/YKL-40) Specifically Activates PI3K/AKT Pathway and Regulates Potentially Pathogenic Bacterial Adhesion to Colonic Epithelial Cells [J]. *Gastroenterology*, 2009, 136(5): 697-700.
- [18] Chen CC, Llado V, Eurich K, et al. Carbohydrate-binding motif in chitinase 3-like 1 (CHI3L1/YKL-40) specifically activates Akt signaling pathway in colonic epithelial cells [J]. *Clin Immunol*, 2011, 140(3): 268-275.

(收稿日期: 2019-12-21)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2021.04.020

· 妇科与生殖医学 ·

泌乳确认法对初产妇母乳喂养的影响观察

孙金燕[△] 万丽

南京医科大学附属南京医院(南京市第一医院)产科,南京 210006

【摘要】 目的 探讨泌乳确认法对初产妇母乳喂养的影响。**方法** 选取2017年12月至2019年12月南京医科大学附属南京医院诊治的130例足月分娩初产妇作为研究对象。按照随机数字表法分为观察组($n=65$)和对照组($n=65$)。对照组产妇产后常规干预,观察组产妇产后泌乳确认法干预。对比两组产后纯母乳喂养率、泌乳量及母乳喂养信心。**结果** 观察组产后24h、48h、72h纯母乳喂养率均高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。观察组产后24h、48h、72h泌乳量均多于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。观察组产后24h、48h、72h母乳喂养技能和内心活动评分均高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 泌乳确认法应用于初产妇母乳喂养中可显著提高纯母乳喂养率及泌乳量,增强产妇母乳喂养信心。

【关键词】 泌乳确认法;初产妇;母乳喂养;泌乳量;喂养信心

【中图分类号】 R714

【文献标识码】 A

Observation on the effect of lactation confirmation method on breastfeeding of primipara SUN Jinyan[△], WAN Li. Department of Obstetrics, Nanjing Hospital Affiliated to Nanjing Medical University (Nanjing First Hospital), Nanjing 210006, Jiangsu, China

【Abstract】 Objective To explore the effect of lactation confirmation method on breastfeeding of primipara.

Methods 130 primiparas with term delivery who were treated in Nanjing Hospital Affiliated to Nanjing Medical University from December 2017 to December 2019 were selected as the research subjects. According to random number table method, they were divided into observation group ($n=65$) and control group ($n=65$). The control group received routine intervention, and the observation group received lactation confirmation intervention. The rate of postpartum exclusive breastfeeding, milk production and breastfeeding confidence were compared between the two groups. **Results** The rates of exclusive breastfeeding at 24h, 48h and 72h in the observation group were higher than those in the control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). The milk yield of observation group at 24h, 48h and 72h postpartum was higher than that of control group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). **Conclusions** The application of lactation confirmation method in the breastfeeding of primiparas can significantly improve the rate of exclusive breastfeeding and milk production, and enhance the maternal feeding confidence.

【Key words】 Lactation confirmation method; Primipara; Breastfeeding; Lactation amount; Feeding confidence

母乳是公认的新生儿最适宜的天然食物,其富含新生儿所需各类营养物质及抗体,对身体及神经发育均起到重要作用^[1]。但随着人们生活节奏的加快,产妇精神、工作压力的增加,以及奶粉等替代品的出现,使得产妇产后母乳喂养信心不足,造成母乳喂养率下降,因此需给予产妇有效干预以提高母乳喂养率^[2-3]。泌乳确认法是对产妇进行产后手法按摩以明确是否能够泌乳的方法,该方法可使产妇直观了解自身母乳分泌状况,消除其无法知晓自身能否泌乳而产生的焦虑情绪,提高产妇产后母乳喂养的决心和信心^[4-5]。本研究对足月分娩初产妇给予泌乳确认法干预,并与常规干预做对比,分析其干预效果。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2017年12月至2019年12月南京医科大学附属南京医院诊治的130例足月分娩初产妇作为研究对象。按照随机数字表法分为观察组($n=65$)和对照组($n=65$)。纳入标准:①初产妇;②足月、单胎;③产妇意识清晰;④新生儿指标正常;⑤产妇语言交流能力较好;⑥产妇及其家属均签署知情同意书。排除标准:①伴随严重心、肺等脏器疾病;②伴随严重产科并发症;③存在哺乳禁忌证;④存在乳头、乳房发育缺陷;⑤拒绝配合研究。本研究经南京医科大学附属南京医院医学伦理委员会批准。

1.2 研究方法

1.2.1 对照组 实施常规干预,具体内容有:①健康宣教。干预人员对产妇实施常规口头健康知识宣教,告知产后母乳喂养相关知识及技巧;干预人员协助产妇在产后半小时与新生儿进

【基金项目】 南京医科大学科技发展基金(2017NJMUZD100)

△【通讯作者】 孙金燕, E-mail: huahuaa1004@163.com

行首次接触。②泌乳准备。嘱咐产妇在与新生儿首次接触时将自身胸、腹部与新生儿相贴,新生儿下颌贴近产妇乳房,从而充分提升产妇母乳喂养意愿。此外,干预人员指导产妇学会正确清洁手部和乳房的方法。③母乳喂养。干预人员嘱咐产妇安排每日固定时间对新生儿进行母乳喂养,促进催乳素的产生,并建立稳定的泌乳反射,按需哺乳。在母乳喂养后嘱咐产妇观察乳房局部是否有淤积、肿块、波动感等,对存在乳汁淤积情况则立即使用吸奶器吸干。对存在乳房疼痛者给予适当乳房按摩,在乳汁排尽后采用75%的酒精擦拭乳房,再用温水清洗,进而避免乳腺炎等并发症出现。④乳房按摩。按摩前用45~50℃热毛巾对乳房进行热敷,时间为10min,再进行自我乳房按摩,用双手手指于乳房外围至乳头进行螺旋式按摩,6min/次,1~2次/d,直至观察到乳汁外渗。

1.2.2 观察组 在对照组干预的基础上实施泌乳确认法干预。干预人员指导患者使用标准手法挤压乳房,并明确是否有乳汁分泌。具体操作为干预人员用拇指和食指分别置于乳晕左右两侧,向胸壁方向挤压3次,再将拇指和食指分别置于乳晕上下挤压3次,此为1轮,直至分泌乳汁后为泌乳确认阳性;若未见乳汁分泌,则继续挤压6轮,若仍未有乳汁分泌则为泌乳确认阴性。

1.3 观察指标

①纯母乳喂养率:统计两组产后24h、48h、72h纯母乳喂养产妇人数,计算纯母乳喂养率。②泌乳量:两组产后24h、48h、72h评估产妇泌乳量。以哺乳前产妇乳房膨胀,哺乳时能听到新生儿连续吞咽声,哺乳后新生儿安然入睡且睡眠时间较长则表示为乳汁满足新生儿需要。以能满足新生儿需要且仍有乳汁剩余则评为乳量多;能满足新生儿需要无乳汁剩余则评为乳量一般;不能满足新生儿需要则评为乳量少;哺乳时新生儿哭闹,用拇指和食指挤压乳晕无乳汁分泌则评价为无。③母乳喂养信心:采用母乳喂养自信心量表(BSES)对两组产后24h、48h、72h的母乳喂养信心进行评价,该量表包含技能、内心活动2个维度,每个维度共15项内容,每项内容1~5分,总分30~150分,分数越高,母乳喂养的信心越高^[6]。

1.4 统计学处理

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

2 结果

2.1 两组基线资料比较

观察组年龄范围22~37岁,年龄(28.18 ± 3.49)岁;孕周范围37~42周,孕周(39.56 ± 0.61)周;分娩方式:顺产43例,剖宫产22例;文化水平:小学及以下7例,初中25例,高中或中专23例,大专及以上学历10例;新生儿体重范围2 515~4 505g,体重($3 140.47 \pm 221.58$)g。对照组年龄范围22~38岁,年龄(28.44 ± 3.51)岁;孕周范围37~42周,孕周(39.83 ± 0.55)周;分娩方式:顺产45例,剖宫产20例;文化水平:小学及以下8例,初中21例,高中或中专25例,大专及以上学历11例;新生儿体重范围2 505~4 525g,体重($3 150.22 \pm 215.63$)g。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 两组纯母乳喂养率比较

观察组产后24h、48h、72h纯母乳喂养率均高于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见表1。

表1 两组纯母乳喂养率比较[$n(\%)$]

组别	例数	产后24h	产后48h	产后72h
观察组	65	30(46.15)	45(69.23)	59(90.77)
对照组	65	19(29.23)	26(40.00)	35(53.85)
χ^2 值		3.963	11.203	22.128
P 值		0.047	0.001	0.000

2.3 两组产后泌乳量比较

观察组产后24h、48h、72h泌乳量均多于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见表2。

表2 两组产后泌乳量比较[$n(\%)$]

组别	例数	乳量多	乳量一般	乳量少或无
观察组	65			
产后24h		5(7.69)	8(12.31)	42(64.62)
产后48h		22(33.85)	29(44.62)	14(21.54)
产后72h		41(63.08)	22(33.85)	2(3.08)
对照组	65			
产后24h		1(1.54)	10(15.38)	54(83.08)
产后48h		13(20.00)	24(36.92)	28(43.08)
产后72h		31(47.69)	25(38.46)	9(13.85)

注:产后24h两组比较, $\chi^2 = 6.452, P = 0.040$;产后48h两组比较, $\chi^2 = 7.453, P = 0.024$;产后72h两组比较, $\chi^2 = 6.035, P = 0.049$

2.4 两组BSES评分比较

观察组产后24h、48h、72h母乳喂养技能和内心活动评分均高于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见表3。

表3 两组BSES评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	技能	内心活动
观察组	65		
产后24h		50.24 \pm 3.85	40.65 \pm 3.46
产后48h		63.26 \pm 4.03	55.74 \pm 4.01
产后72h		69.02 \pm 5.04	68.14 \pm 5.15
对照组	65		
产后24h		50.16 \pm 3.91	40.38 \pm 3.52
产后48h		55.37 \pm 3.94	47.33 \pm 3.82
产后72h		60.04 \pm 4.36	59.27 \pm 4.73

注:产后24h,两组技能比较, $t = 0.118, P = 0.907$;两组内心活动比较, $t = 0.441, P = 0.660$ 。产后48h,两组技能比较, $t = 11.287, P = 0.000$;两组内心活动比较, $t = 12.243, P = 0.000$ 。产后72h,两组技能比较, $t = 10.864, P = 0.000$;两组内心活动比较, $t = 10.227, P = 0.000$

3 讨论

母乳喂养是新生儿生长发育的重要保障,初产妇由于对母乳喂养相关知识的认知不足,且分娩后喂养信心较差,所以通

常会出现泌乳量少,甚至乳汁淤积,导致母乳喂养失败^[7-8]。相关研究表明,产妇母乳喂养信心高低直接影响其母乳喂养的持续时间及喂养程度^[9]。因此干预人员不仅需在初产妇分娩后给予及时的母乳喂养知识健康宣教,让其与新生儿尽早接触刺激泌乳,还需帮助产妇建立母乳喂养信心^[10]。泌乳确认法能够在干预人员的协助下明确产妇是否有乳汁外渗,从而明确判断其母乳分泌情况,提升产妇母乳喂养信心^[11]。

本研究表明,观察组产后24h、48h、72h纯母乳喂养率均高于对照组($P < 0.05$),表明泌乳确认法可有效提升初产妇产后纯母乳喂养率。分析原因主要为,产妇产后乳汁是由乳房在产妇神经内分泌系统调节下形成的,其过程中产妇的心理情绪会对母乳分泌造成较大影响,焦虑等负性情绪会阻碍催乳反射的形成,影响乳汁正常流通,而积极、乐观心态会促进母乳产生^[12]。产妇通常在产后24h内无法感受到胀乳,且觉得无泌乳产生,认为虽然新生儿吮吸乳头但并无乳汁分泌;部分产妇在传统观念影响下,认为产后2~3d才能泌乳^[13],且早期纯母乳喂养难以喂饱新生儿,因而早期母乳喂养信心较低,使人工奶粉喂养比例上升^[14-15]。而观察组中干预人员通过泌乳确认法帮助初产妇明确自身有乳汁分泌,提升了其母乳喂养的信心,促使其主动母乳喂养新生儿,提升早期纯母乳喂养率^[16]。同时,本研究结果可见,观察组产后早期泌乳量多于对照组($P < 0.05$)。分析原因主要为,产妇产后早期自我泌乳感无法反映真实乳汁分泌情况,而泌乳确认法可及时纠正产妇过往错误认知,让其意识到产后即泌乳的现实,通过早期母乳喂养,新生儿对产妇乳头的刺激,帮助产妇提升泌乳素的产生量,而产妇产后母乳分泌量与喂养次数直接相关,新生儿吮吸乳头次数越多,则泌乳量越多,因而观察组产妇产后泌乳量明显提升^[17]。本研究中,观察组产后母乳喂养技能、内心活动评分均高于对照组($P < 0.05$),表明泌乳确认法可显著提升初产妇产后母乳喂养信心。分析原因主要为,初产妇中年轻产妇占较大比重,其缺乏分娩经验,且常因自身生活压力、家庭经济负担等因素而出现产后抑郁、焦虑、抑郁等情绪,加之受传统观念影响,因而产后早期母乳喂养信心较差。而泌乳确认法通过揉搓乳头,快速明确产妇早期乳汁分泌情况,让产妇明确自己已泌乳,从而赋予其角色转变的使命感,提升其母乳喂养的信心^[18]。

综上所述,泌乳确认法应用于产妇母乳喂养中可显著提高纯母乳喂养率及泌乳量,增强产妇喂养信心,值得推广。

参 考 文 献

- [1] 黄艳萍,刘军,段志英,等.早期母婴皮肤接触对新生儿母乳喂养的影响[J].中华现代护理杂志,2018,24(30):3684-3687.
- [2] 黄琼,蒋盘华,陆浩雅,等.责任亲情交互护理模式对初产妇母乳喂养及自我效能的影响[J].护理研究,2018,32(16):2588-2590.
- [3] Nadaf MI, Lima L, Stranieri I, et al. Passive acquisition of anti-Staphy-

lococcus aureus antibodies by newborns via transplacental transfer and breastfeeding, regardless of maternal colonization [J]. Clinics (Sao Paulo), 2016, 71(12):687-694.

- [4] 惠丽雅,顾红,陈慧娟.基于行为改变整合理论护理对初产妇母乳喂养率及自我效能的影响[J].临床护理杂志,2018,17(1):8-11.
- [5] 冯晓燕,杨晓畅,徐红兵,等.剖宫产术中即刻母婴皮肤接触对母乳喂养的影响[J].中国护理管理,2019,19(1):48-51.
- [6] 于桂玲,刘芙蓉,孔燕,等.自然分娩初产妇0~6个月纯母乳喂养成功体验的质性研究[J].中国实用护理杂志,2018,34(7):517-521.
- [7] Jalal M, Dolatian M, Mahmoodi Z, et al. The relationship between psychological factors and maternal social support to breastfeeding process [J]. Electron Physician, 2017, 9(1):3561-3569.
- [8] 韩瑛婷,谭梅芳.基于自我效能理论的伴侣参与式护理干预对母乳喂养的影响[J].护理学杂志,2018,33(10):27-30.
- [9] 康凤英,贺建霞,石惠,等.基于行为阶段转变理论的护理干预在初产妇母乳喂养指导中的应用[J].中国实用护理杂志,2019,35(6):430-435.
- [10] Grzeskowiak LE, Amir LH, Smithers LG. Longer-term breastfeeding outcomes associated with domperidone use for lactation differs according to maternal weight [J]. Eur J Clin Pharmacol, 2018, 74(8):1071-1075.
- [11] 戴小红,唐梅银,李小芒.基于建构主义理论的立体化平台在母乳喂养健康教育中的应用[J].护理学杂志,2019,34(14):62-65.
- [12] 郑雅宁,丁颖,吴玲玲.基于自我效能的集中群组保健模式对产妇产后母乳喂养的效果观察[J].护理学报,2018,25(5):75-78.
- [13] Lee SH, Weerasinghe WMSP, van der Werf JHJ. Genotype-environment interaction on human cognitive function conditioned on the status of breastfeeding and maternal smoking around birth [J]. Sci Rep, 2017, 7(1):6087.
- [14] 蔡贤华,储燕.剖宫产术后产妇产主观幸福感与母乳喂养自我效能、母亲角色适应的关系分析[J].中华现代护理杂志,2019,25(30):3908-3912.
- [15] 季雨楠,谢铃莉,李晨阳,等.同伴教育在孕产妇母乳喂养实践中的应用现状[J].中国护理管理,2018,18(4):552-555.
- [16] Pakseresht S, Pourshaban F, Khalesi ZB. Comparing maternal breastfeeding self-efficacy during first week and sixth week postpartum [J]. Electron Physician, 2017, 9(2):3751-3755.
- [17] Whipps MD. Education attainment and parity explain the relationship between maternal age and breastfeeding duration in U. S. mothers [J]. J Hum Lact, 2017, 33(1):220-224.
- [18] 常鹏环,林铃,陈彩云,等.212例产妇产后母乳喂养知识短期健康教育效果评价[J].护理研究,2018,32(12):1962-1964.

(收稿日期:2019-01-01)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2021.04.021

· 妇科与生殖医学 ·

腹腔镜子宫肌瘤切除术和超声引导下经皮微波消融治疗单发肌壁间子宫肌瘤的疗效比较

林俊东^{1△} 王祖琛² 徐绍鹏³ 叶南芳⁴

1 福建省漳州市中医院介入科,福建 漳州 363000

2 福建省漳州市芗城区妇幼保健院妇女保健科,福建 漳州 363000

3 福建省漳州市中医院超声科,福建 漳州 363000

4 福建省漳州市中医院妇产科,福建 漳州 363000

【摘要】 目的 探讨腹腔镜子宫肌瘤切除术(LM)和超声引导下经皮微波消融(MWA)治疗单发肌壁间子宫肌瘤的临床疗效。方法 选取2016年4月至2018年8月漳州市中医院和漳州市芗城区妇幼保健院收治的51例单发肌壁间子宫肌瘤患者作为研究对象。其中行MWA治疗患者纳入观察组(23例),行LM治疗患者纳入对照组(28例)。比较两组手术指标及术后恢复情况、应激反应指标、并发症发生率、肌瘤残留及复发率、卵巢功能指标及性功能指标。结果 与对照组比较,观察组手术时间、术后肛门排气时间和住院时间均较短,术中出血量少,术后镇痛率低($P < 0.05$)。术后两组去甲肾上腺素(NE)、P物质(SP)和肾上腺素(E)水平均明显上升,但观察组低于对照组;两组谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)水平下降,但观察组高于对照组($P < 0.05$)。观察组并发症发生率明显低于对照组($P < 0.05$)。观察组肌瘤残留率和复发率均明显低于对照组($P < 0.05$)。两组术前、术后3个月血清黄体生成素(FSH)、卵泡刺激素(LH)、雌二醇(E_2)水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);与术前比较,两组术后3个月血清 E_2 水平均显著降低($P < 0.05$)。两组手术前后性功能指标比较差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 LM和MWA治疗单发肌壁间子宫肌瘤疗效确切、安全可靠。相对于LM,MWA具有微创、手术时间短、并发症少、术后恢复快、子宫肌瘤残留率、复发率低的优势。

【关键词】 子宫肌瘤;腹腔镜子宫肌瘤切除术;超声;微波消融

【中图分类号】 R711

【文献标识码】 A

Comparison of curative effects of laparoscopic myomectomy and MWA in treatment of single symptomatic intramural hysteromyoma LIN Jundong^{1△}, WANG Zuchen², XU Shaopeng³, Ye Nanfang⁴. 1. Department of Intervention, Zhangzhou Traditional Chinese Medical Hospital, Zhangzhou 363000, Fujian, China; 2. Department of Maternal Health, Zhangzhou Xiangcheng District Maternal and Child Health Hospital, Zhangzhou 363000, Fujian, China; 3. Department of Ultrasonography, Zhangzhou Traditional Chinese Medical Hospital, Zhangzhou 363000, Fujian, China; 4. Department of Obstetrics and Gynecology, Zhangzhou Traditional Chinese Medical Hospital, Zhangzhou 363000, Fujian, China

【Abstract】 Objective To explore the clinical effects of laparoscopic myomectomy(LM)and microwave ablation(MWA)in the treatment of single symptomatic intramural hysteromyoma. **Methods** A total of 51 patients suffering single symptomatic intramural hysteromyoma admitted to Zhangzhou Traditional Chinese Medical Hospital and Zhangzhou Xiangcheng District Maternal and Child Health Hospital from April 2016 to August 2018 were selected and divided into a control group and an observation group according to patients' choice. The observation group ($n = 23$)received MWA treatment, and the control group ($n = 28$)received LM treatment. The operative indexes, conditions of recovery, stress response indexes, incidence of complications, residual rate and recurrence rate, ovarian function indexes, and sexual function indexes were compared between the two groups. **Results** Compared with the control group, the operative time, postoperative anal exhaust time and hospital stay of the observation group were shorter, the amount of intraoperative blood loss was less, and the postoperative analgesia rate was lower ($P < 0.05$). After operation, the levels of norepinephrine (NE), substance P (SP) and epinephrine (E) in two groups were significantly increased, but the observation group was lower than the control group; The level of glutathione peroxi-

【基金项目】 福建省漳州市自然科学基金(ZZ2017J14)

△【通讯作者】 林俊东, E-mail: jundonglin@126.com

dase (GSH-Px) decreased in both groups, but the observation group was higher than the control group ($P < 0.05$). The incidence of complications in observation group was significantly lower than that in control group ($P < 0.05$). The residual rate and recurrence rate of fibroids in observation group were significantly lower than those in control group ($P < 0.05$). There were no significant differences in serum FSH, LH and E_2 levels between the two groups before and 3 months after operation ($P > 0.05$). Compared with preoperation, serum E_2 level was significantly decreased in both groups 3 months after operation ($P < 0.05$). There was no significant difference in sexual function between the two groups before and after operation ($P > 0.05$). **Conclusions** LM and MWA are effective, safe and reliable in the treatment of single intramural hysteromyoma. Compared with LM, MWA has the advantages of minimally invasive, short operation time, less complications, quick postoperative recovery, low residual rate of uterine fibroids and low recurrence rate.

【Key words】 Hysteromyoma; Laparoscopic myomectomy; Ultrasonography; Microwave ablation

子宫肌瘤在育龄女性中发生率高达80%^[1],其中约50%子宫肌瘤患者伴有明显的临床症状,包括经期长、经量多、继发性贫血、尿频、尿急、便秘、下腹坠胀、腰酸背痛、不孕、流产等^[2]。随着诊疗技术和器械的发展以及“损伤控制”理念的提出,临床对子宫肌瘤的治疗逐步转向维持患者子宫功能,保持盆底解剖结构完整性的微创模式^[3]。本研究采用腹腔镜子宫肌瘤切除术(laparoscopic myomectomy, LM)和超声引导下经皮微波消融(microwave ablation, MWA)治疗单发肌壁间子宫肌瘤,旨在评价两种微创治疗方法的临床疗效和安全性。

1 对象和方法

1.1 研究对象

选取2016年4月至2018年8月漳州市中医院和漳州市芗城区妇幼保健院收治的51例单发肌壁间子宫肌瘤患者作为研究对象。其中行MWA治疗患者纳入观察组(23例),行LM治疗患者纳入对照组(28例)。纳入标准:①经临床诊断、增强磁共振成像或/和超声检查明确诊断为单发肌壁间子宫肌瘤;②症状为经期长、经量多、尿频、下腹坠胀、腰痛、流产或不孕等;③对研究内容知情,签署知情同意书。排除标准:①有子宫肌瘤短期内迅速增大病史(存在子宫肌瘤恶变的可能);②有严重心、肝、肾等重要脏器功能不全;③有盆腔感染、粘连;④儿童、月经期、哺乳期、孕妇或绝经后女性;⑤存在认知障碍;⑥存在凝血功能异常;⑦有肌瘤介入及外科手术史。本研究经漳州市中医院和漳州市芗城区妇幼保健院医学伦理委员会批准。

1.2 研究方法

1.2.1 仪器设备 微波消融治疗仪(南京康友医疗科技有限公司,型号KY-2000),微波发射频率为2 450 MHz,有连续波和脉冲波2种工作方式。微波针为15G,针型,内水冷植入式硬质缝隙微波发射,防粘,前极11mm,有效工作长度180mm。彩色多普勒超声诊断仪(美国GE公司,型号LOGIQ E9),凸阵探头,频率为3.5~4.6 MHz,有穿刺引导架和低机械指数造影功能。

1.2.2 MWA治疗 治疗前8h禁食、4h禁水,术前30min给予镇静药,建立静脉通路,选择静脉麻醉或连续硬脊膜外腔麻醉,心电监护并监测血氧饱和度、心率、血压等生命体征。患者取仰卧位,超声扫查确定皮肤穿刺点,根据病灶与周围脏器的位置关系确定是否建立人工腹水,常规消毒铺巾,先行子宫肌瘤超声造影术,了解子宫肌瘤的大小、位置,明确进针方向、深度,选择单针或双针。一般<3cm或乏血供的子宫肌瘤置入1根微波针行单点消融,>5cm富血供的子宫肌瘤置入2根针,病灶则行多点消融。设定微波消融时间为420~900s,输出功率40~

60W。在超声引导下将微波针置入肌瘤,按照由深到浅,由后至前的原则进行消融治疗,消融过程中超声实时监测消融区内及其周围组织回声变化,当高回声到达预定消融区边缘约0.3cm时,从三维空间上覆盖整个瘤体停止微波辐射,再次造影观察肌瘤消融结果。

1.2.3 LM治疗 采用气管插管及静脉复合麻醉。手术开始前取截石位,腿部低平,气腹建立后取头低臀高仰卧位,角度约30°。麻醉满意后常规会阴和腹部消毒、铺巾,术者位于患者的左侧,第一穿刺点位于脐缘上方2cm处,确认穿刺成功后充入二氧化碳气体,使腹压达10mmHg(1mmHg=0.133kPa)后在腹腔镜监视下依次置入麦氏点、反麦氏点5mm Trocar及左上腹12mm Trocar,确认患者子宫肌瘤的具体位置及大小,在肌瘤周围子宫肌层处注射稀释后的垂体后叶素(6U垂体后叶素+40mL 0.9%氯化钠注射液)直到肌瘤周边浆膜面苍白,宫体迅速收缩,同时将缩宫素20IU加入静脉输液瓶中缓慢静滴。单极切开肌瘤假包膜,切口深达瘤核时,将肌瘤钻旋入肌瘤内并提起肌瘤,术者沿假包膜钝锐结合分离剥除肌瘤,利用肌瘤粉碎器切割成条状后用病理袋装入取出,进行病理检查。如有明显活动性出血则用双极电凝止血,子宫肌瘤剥除后的创面采用0号可吸收线连续缝合。检查创面无活动性出血,0.9%氯化钠注射液冲洗盆腹腔,取出器械,尽量排空二氧化碳气体,缝合穿刺孔,手术结束。术后放置24h硅胶负压球,并予以缩宫素、米索前列醇等促宫缩治疗。

1.3 观察指标

1.3.1 手术指标及术后恢复情况 记录两组手术时间、术中出血量、术后镇痛率及术后排气时间和住院时间。

1.3.2 体内应激反应指标 术前和术后分别检测去甲肾上腺素(NE)、P物质(SP)、肾上腺素(E)和谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-Px)水平。

1.3.3 并发症 观察术后并发症情况,包括发热、切口感染、盆腔粘连、肠梗阻等。

1.3.4 术后肌瘤残留及复发 治疗后每3个月随访1次,术后3个月影像提示子宫肌瘤,诊断为子宫肌瘤术后残留;术后3个月影像未提示子宫肌瘤,术后6个月或之后提示子宫肌瘤,诊断为子宫肌瘤术后复发。

1.3.5 卵巢功能指标 术前和术后3个月分别检测黄体生成素(LH)、卵泡刺激素(FSH)、雌二醇(E_2)水平。

1.3.6 性功能 术前和术后6个月时分别采用女性性功能指数(FSFI)量表评价患者性功能,包括性唤起、性欲、阴道润

滑、性交痛、性高潮、性生活满意度6个方面。

1.4 统计学处理

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

2 结果

2.1 两组基线资料比较

观察组年龄范围31~40岁,年龄(35 ± 2)岁;病程范围7~32个月,病程(11.04 ± 1.34)月;肌瘤大小(52.68 ± 19.07) cm^3 。对照组年龄范围27~43岁,年龄(36 ± 4)岁;病程范围6~30个月,病程(12.20 ± 1.24)个月;肌瘤大小(51.69 ± 22.09) cm^3 。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 两组手术指标及术后恢复情况比较

观察组手术时间、术中出血量、术后镇痛率、术后肛门排气时间和住院时间分别为(28.3 ± 9.9)min、(4.9 ± 2.3)mL、30.4%、(16.2 ± 4.2)h、(3.5 ± 1.2)d,对照组分别为(68.4 ± 10.2)min、(79.7 ± 18.6)mL、57.1%、(19.6 ± 4.5)h、(4.6 ± 2.3)d,组间比较,差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。

2.3 两组手术前后应激反应指标比较

两组术前NE、SP、E、GSH-Px水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。术后两组NE、SP和E水平均上升,观察组均低于

对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$);两组GSH-Px水平均下降,观察组均高于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见表1。

2.4 两组术后并发症情况比较

观察组术后仅有2例发热,并发症发生率为8.70%;对照组发热3例、切口感染1例、盆腔粘连2例、肠梗阻1例,并发症发生率为25.00%,差异具有统计学意义($\chi^2 = 9.48, P < 0.05$)。

2.5 两组术后肌瘤残留及复发情况比较

术后3个月随访,观察组肌瘤残留率为8.70%(2例),对照组为32.14%(9例),差异具有统计学意义($P < 0.05$)。术后6、9、12个月随访,观察组肌瘤复发率为4.35%(1例),对照组为25.00%(7例),差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

2.6 两组卵巢功能指标比较

两组术前、术后3个月血清FSH、LH、 E_2 水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);与术前比较,两组术后3个月血清 E_2 水平均显著降低,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见表2。

2.7 两组手术前后性功能比较

术前及术后6个月两组性欲望、性唤起、阴道润滑、性高潮、性交痛及性生活满意度比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$)。具体结果详见表3。

表1 两组手术前后应激反应指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	NE (ng/L)		SP ($\mu\text{g}/\text{mL}$)		E (ng/L)		GSH-Px (U/L)	
		术前	术后	术前	术后	术前	术后	术前	术后
观察组	23	321.40 \pm 31.20	348.29 \pm 32.10 ^a	3.69 \pm 0.42	4.08 \pm 0.51 ^a	56.35 \pm 5.19	69.97 \pm 8.45 ^a	90.09 \pm 8.94	80.05 \pm 6.17 ^a
对照组	28	328.02 \pm 34.12	360.17 \pm 38.20 ^a	3.67 \pm 0.48	5.06 \pm 0.76 ^a	56.43 \pm 5.23	81.49 \pm 12.32 ^a	90.22 \pm 9.15	72.07 \pm 7.04 ^a
t 值		0.095	3.187	0.122	16.983	0.461	17.817	0.019	14.813
P 值		0.890	0.002	0.957	<0.001	0.895	<0.001	0.909	<0.001

注:标有“^a”项表示,与同组治疗前比较, $P < 0.05$

表2 两组手术前后卵巢功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	FSH (U/L)		LH (U/L)		E_2 (pmol/L)	
		术前	术后3个月	术前	术后3个月	术前	术后3个月
观察组	23	18.7 \pm 1.2	22.2 \pm 1.6	17.6 \pm 1.7	20.1 \pm 1.8	286.0 \pm 11.7	243.9 \pm 19.7 ^a
对照组	28	18.3 \pm 1.5	20.5 \pm 1.8	17.4 \pm 1.5	19.6 \pm 1.3	287.2 \pm 12.3	232.1 \pm 13.6 ^a
t 值		0.156	0.832	0.068	0.869	0.909	0.072
P 值		0.199	0.539	0.189	0.439	0.152	0.143

注:标有“^a”项表示,与同组治疗前比较, $P < 0.05$

表3 两组手术前后性功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	性欲望		性唤起		阴道润滑		性高潮		性交痛		性生活满意度	
		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	术前	术后6个月	术前	术后6个月
观察组	23	5.79 \pm 0.83	5.72 \pm 0.86	14.32 \pm 2.17	13.96 \pm 1.82	15.60 \pm 2.37	14.79 \pm 3.27	11.70 \pm 2.23	11.86 \pm 2.06	11.28 \pm 3.57	11.16 \pm 2.73	11.09 \pm 2.37	11.01 \pm 1.70
对照组	28	5.90 \pm 0.75	5.85 \pm 0.98	14.47 \pm 2.25	13.51 \pm 1.78	15.72 \pm 2.43	14.52 \pm 3.78	11.52 \pm 2.75	11.65 \pm 2.38	11.44 \pm 3.85	11.21 \pm 2.88	11.22 \pm 2.63	11.07 \pm 2.16
t 值		0.874	0.632	0.168	0.439	0.175	0.372	0.446	0.422	0.253	0.164	0.439	0.795
P 值		0.760	0.739	0.321	0.276	0.431	0.305	0.132	0.135	0.102	0.096	0.090	0.087

3 讨论

子宫是卵巢的靶器官,是重要的生殖器官,分泌多种生物活性物质,参与调节局部及全身功能。子宫切除可根治症状性子宫肌瘤,防止肌瘤恶变^[4-5],但术中极易对卵巢造成牵拉刺激,或结扎子宫动脉、切断子宫动脉卵巢支,降低卵巢血液灌注,影响卵泡发育。子宫切除创伤大,使患者丧失生育能力,导致盆腔解剖结构异常、脏器脱垂、卵巢早衰、性生活质量下降及心理疾病等问题^[6-8]。故保留患者生育能力和盆腔解剖结构完整性,维持子宫生理功能的微创治疗子宫肌瘤方式逐步被医患接受。

LM对腹腔内环境干扰小,术后盆腔粘连、感染率低、疼痛轻微,能快速恢复患者胃肠道等生理功能,住院时间短、费用少^[9]。随着腹腔镜器械的改进、手术技术的成熟,以及女性对腹壁美容的愿望,LM已成为保留子宫的首选方案^[10]。MWA是指在超声影像实时监控下将微波针置入子宫肌瘤内,应用微波对组织离子加热和偶极子加热的原理,使微波针周围组织温度在短时间内迅速升至使蛋白质发生不可逆凝固性坏死的水平,肌瘤细胞原位失活,瘤体缩小或经自然腔道排出体外。因其更加微创、治疗时间更短、疗效同样可靠,也被临床医师和患者认可^[11]。

LM需建立人工气腹,应调节操作距离,保持良好的视野,防止肌瘤附近的脏器、血管受损。在肌瘤剥离时先将怒张血管结扎,或在肌瘤周围推注止血药,对基底部电凝,然后紧贴瘤体切断肌瘤与子宫联系,缝合创面才能结束手术^[12]。MWA用超声确定皮肤穿刺点,根据病灶与周围脏器的位置关系,判断是否建立人工腹水,在超声引导下将微波针置入肌瘤,超声造影证实肌瘤完全消融后即可结束操作。故LM手术流程复杂,时间长,切口和肌瘤剔除后创面易出血,而底部深窄的创腔缝合困难,易遗留死腔,使出血量增大。大量出血或子宫内暴露,损伤无法彻底修复,部分患者则要中转行开腹手术^[13]。MWA手术切口仅仅是大约3mm的皮肤切口,满足15G微波针置入肌瘤即可。即便微波针误穿肌瘤血管,启动开关进行消融,也能马上电凝止血,手术创伤极小,术中出血量可以忽略不计,并发症的发生率、手术指标及术后恢复情况与对照组比较,差异有统计学意义($P < 0.05$)。本研究虽然两组术后NE、SP和E水平均上升,但观察组低于对照组($P < 0.05$);GSH-Px水平均下降,观察组却高于对照组($P < 0.05$)。说明观察组采用的术式对患者刺激较小,各项应激指标变化幅度较小,应激反应程度较轻。

LM视觉从三维转为二维,且存在触觉反馈消失效应,位于肌层深部及体积小的肌瘤,因未引起浆膜形状发生改变,易造成清除的遗漏或肌瘤组织的残留^[14],有学者为了防止子宫的创伤,认为没有必要清除小且深的肌瘤^[15],这些都是LM术后肌瘤复发的原因。MWA术后还需造影判断,如发现残留或小肌瘤会补充消融。本组复发病例的肌瘤最大直径大于5cm且毗邻输尿管,推测可能是血供丰富,热沉降导致消融不彻底,抑或因毗邻输尿管,没有安全消融边界而残留。患者肥胖、肠道气体影响超声诊断,布针方式也会影响消融结果。即便如此,观察组肌瘤残留及复发明显低于对照组($P < 0.05$)。FSH、LH是评估卵巢储备功能的重要指标,E₂则是反映卵巢内分泌功能的重要指标,本研究中两组术前及术后3个月FSH、LH、E₂水平比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),说明两种技术对卵巢功能未见明显影响。32%~40%肌瘤造影可见子宫卵巢血管吻合支,且占50%~70%的卵巢血供^[16],为了减少术中出血,LM用腹腔镜下子宫动脉阻断^[17],可造

成卵巢血液灌注下降。故对照组E₂水平下降明显,说明对卵巢有一定刺激。两组术前和术后6个月性功能指标比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),也说明术式并不影响患者的卵巢功能。

LM在旋切组织标本过程中形成喷雾状或细小的组织碎片,脱落于腹腔中,造成子宫内膜异位症、寄生性平滑肌瘤、腹膜播散性平滑肌瘤病等。假如术前误诊,可导致恶性肿瘤组织种植、转移,甚至短期内浸润生长、复发;且经粉碎后的肉瘤组织,病理医师易误诊为肌瘤,延误了治疗时机^[18-19]。MWA消融过程中组织升温快且温度高,可控性差,需要熟练掌握超声诊断技术,否则病灶定位不准确,使消融周围组织损伤,所以该技术学习曲线长。

本研究的局限性。其一,回顾性单中心资料,样本量少,限制了统计学效能;其二,随访时间短,无法评估患者妊娠及分娩期并发症情况,有待于将来进行大样本的前瞻性多中心随机对照研究。

综上所述,LM和MWA治疗单发肌壁间子宫肌瘤疗效确切、安全可靠。相对于LM,MWA具有微创、手术时间短、并发症少、术后恢复快、子宫肌瘤残留率、复发率低的优势。

参 考 文 献

- [1] Gubern JM, Rosemeyer CJ, Barter JF, et al. Comparison of robotic, laparoscopic, and abdominal myomectomy in a community hospital [J]. JSLS, 2013, 17(1): 116-120.
- [2] 谢幸, 孔北华, 段涛. 妇产科学[M]. 9版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 303-306.
- [3] Weng SS, Chou YC, Sun FJ. Single port access laparoscopic subtotal-hysterectomy using contained manual morcellation: Experience from a tertiary referral center in Taiwan [J]. Taiwan J Obstet Gynecol, 2018, 57(1): 28-31.
- [4] 杨淑英, 向群, 陈雪兰, 等. 腹腔镜子宫肌瘤切除手术难度评分系统在腹腔镜子宫肌瘤切除手术中应用评估[J]. 中国性科学, 2015, 24(1): 24-26.
- [5] Bartels CB, Cayton KC, Chuong FS, et al. An evidence-based approach to the medical management of fibroids: a systematic review [J]. Clin Obstet Gynecol, 2016, 59(1): 30-52.
- [6] Hai N, Zhang J, Xu R, et al. Percutaneous microwave ablation with artificial ascites for symptomatic uterine adenomyosis: initial experience [J]. Int J Hyperthermia, 2017, 33(6): 646-652.
- [7] 胡喜珍, 梁彤. 全子宫与次全子宫切除术治疗子宫肌瘤对女性卵巢功能的影响[J]. 现代医院, 2017, 17(4): 551-553, 557.
- [8] 周艳荷, 汪盛参, 闫彩霞, 等. 子宫动脉介入栓塞术治疗症状性子宫肌瘤的效果及安全性[J]. 白求恩医学杂志, 2018, 16(5): 464-466.
- [9] 姜丽丽, 佟德明, 冯子懿, 等. ERAS在子宫肌瘤腹腔镜手术中的应用[J]. 现代妇产科进展, 2018, 27(9): 686-688, 692.
- [10] 谢璇丞, 范宏杰, 赵卫, 等. 子宫肌瘤介入治疗现状及研究进展[J]. 介入放射学杂志, 2019, 28(9): 905-909.
- [11] 林俊东, 徐绍鹏, 叶南芳. 超声引导下经皮微波消融治疗子宫肌瘤的现状与展望[J]. 微创医学, 2019, 14(5): 635-639, 654.
- [12] 孙茹, 朱剑飞, 刘海燕. 腹腔镜下两种子宫动脉阻断法对子宫肌瘤剔除术的应用价值[J]. 中华腔镜外科杂志(电子版), 2017, 10(1): 50-52.
- [13] 崔楠, 张景宏. 腹腔镜下子宫肌瘤剔除术对子宫肌瘤患者术后胃肠功能恢复及血清IFN- γ 、Ang II水平变化的影响[J]. 实用医学

杂志,2017,33(24):4130-4133.

- [14] 郝焰,吴青青,卢丹,等.腹腔镜超声在腹腔镜子宫肌瘤剔除术中的应用价值[J].中国微创外科杂志,2017,17(6):483-486.
- [15] 薛文丹,邢孔丽,李小青.腹腔镜超声辅助在子宫肌瘤患者微创手术中的应用研究[J].中国内镜杂志,2017,23(11):46-50.
- [16] Kim HS, Tsai J, Patra A, et al. Effects of utero-ovarian anastomoses on clinical outcomes and repeat intervention rates after uterine artery embolization[J]. J Vasc Interv Radiol, 2006, 17(5):783-789.

- [17] 杨淑萍.腹腔镜下子宫动脉阻断术对子宫肌瘤患者卵巢功能及生育状况的影响[J].中国临床医生杂志,2019,47(3):346-348.
- [18] 刘福军.腹腔镜子宫肌瘤手术组织粉碎的播散问题及其预防[J].肿瘤防治研究,2017,44(9):627-630.
- [19] 梁茵,史玉林,刘岩松,等.腹腔镜下子宫肌瘤切除术中标本不同取出方式临床分析[J].中国实用妇科与产科杂志,2019,35(6):689-692.

(收稿日期:2020-02-15)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2021.04.022

· 妇科与生殖医学 ·

子痫前期患者肝功能及胎盘生长因子对妊娠结局的影响

祁麟¹ 杨翠² 崔玉娇¹ 王莉莎³ 王熙⁴ 何红美¹ 王海娇¹ 王毅¹ 李红^{1△}

- 1 石家庄市第四医院检验科,石家庄 050000
2 石家庄市鹿泉区妇幼保健院检验科,石家庄 050000
3 河北医科大学第一医院检验科,石家庄 050000
4 石家庄市妇幼保健院遗传科,石家庄 050000

【摘要】 目的 分析子痫前期患者肝功能与胎盘生长因子(PLGF)对妊娠结局的影响。方法 选取2018年2月至2019年2月石家庄市第四医院诊治的137例子痫前期患者作为研究对象。将其中70例轻度子痫前期患者纳入轻度组,67例重度子痫前期患者纳入重度组。另选取80例同期正常产检孕妇作为对照组。观察三组肝功能指标[胆碱酯酶(CHE)、谷氨酰转氨酶(GGT)、谷草转氨酶(AST)、谷丙转氨酶(ALT)、总蛋白(TP)、白蛋白(Alb)、总胆红素(TBIL)]与PLGF水平及妊娠结局。**结果** 对照组与轻度组肝功能各指标比较,差异无统计学意义($P>0.05$);重度组CHE、GGT、AST、ALT水平较对照组高,TP、Alb水平较对照组低,差异具有统计学意义($P<0.05$);重度组GGT、AST、ALT较轻度组高,TP、Alb、TBIL水平较轻度组低,差异具有统计学意义($P<0.05$);重度组PLGF水平较轻度组、对照组低,且轻度组PLGF水平较对照组低,差异具有统计学意义($P<0.05$);重度组新生儿Apgar评分和体重较轻度组及对照组低,且轻度组新生儿Apgar评分和体重较对照组低,差异具有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 子痫前期患者PLGF、肝功能指标均出现改变,对胎儿生长发育影响较大。

【关键词】 子痫前期;肝功能;胎盘生长因子;妊娠结局

【中图分类号】 R714 **【文献标识码】** A

Effects of liver function and placental growth factor on pregnancy outcome in patients with preeclampsia
QI Lin¹, YANG Cui², CUI Yujiao¹, WANG Lisha³, WANG Xi⁴, HE Hongmei¹, WANG Haijiao¹, WANG Yi¹, LI Hong^{1△}. 1. Clinical Laboratory, Shijiazhuang the Fourth Hospital, Shijiazhuang 050000, Hebei, China; 2. Clinical laboratory, Luquan District Maternal and Child Health Hospital, Shijiazhuang 050000, Hebei, China; 3. Clinical Laboratory, the First Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, Hebei, China; 4. Genetic Service, Shijiazhuang Maternal and Child Health Hospital, Shijiazhuang 050000, Hebei, China

【Abstract】 Objective To analyze the effects of liver function and placental growth factor (PLGF) on pregnancy outcome in patients with preeclampsia. **Methods** 137 cases of preeclampsia patients treated in Shijiazhuang the Fourth Hospital from February 2018 to February 2019 were selected as the research subjects. Seventy patients with mild preeclampsia were included in the mild group and 67 patients with severe preeclampsia in the severe group. An-

【基金项目】 2019年度河北省重点课题计划(20191432)

△【通讯作者】 李红, E-mail: 148065647@qq.com

other 80 cases of pregnant women with normal prenatal examination during the same period were selected as control group. Liver function indexes (CHE, GGT, AST, ALT, TP, Alb, TBIL), PLGF levels and pregnancy outcomes were observed in three groups. **Results** There was no significant difference in liver function indexes between control group and mild group ($P > 0.05$). The levels of CHE, GGT, AST and ALT in severe group were higher than those in control group, while the levels of TP and Alb were lower than those in control group ($P < 0.05$). The levels of GGT, AST and ALT in severe group were higher than those in mild group, while those of TP, Alb and TBIL were lower than those in mild group ($P < 0.05$). PLGF level in severe group was lower than that in mild group and control group, and PLGF level in mild group was lower than that in control group ($P < 0.05$). Apgar score and body weight of neonates in severe group were lower than those in mild group and control group, and Apgar score and body weight of neonates in mild group were lower than those in control group ($P < 0.05$). **Conclusions** The PLGF and liver function indexes in patients with preeclampsia will change, and bring a great influence on fetal growth and development.

【Key words】 Pre-eclampsia; Liver Function; Placental Growth Factor; Pregnancy Outcome

子痫前期为妊娠晚期常见并发症,好发于孕 20 周后,为导致产妇、围产儿死亡的主要原因之一^[1]。血管内皮损伤及免疫调节功能障碍、滋养细胞侵袭异常是导致子痫前期发生的重要原因,且对肝脏的损伤较为明显^[2]。经研究发现,胎盘生长因子(placental growth factor, PLGF)所诱发的母体对胎儿免疫耐受紊乱与子痫前期的发生发展关系密切,故对患者 PLGF 水平进行测定,对预测及指导子痫前期的治疗具有重要意义^[3-4]。本研究对子痫前期患者肝功能与 PLGF 水平与妊娠结局的相关性进行分析。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2018 年 2 月至 2019 年 2 月石家庄市第四医院诊治的 137 例子痫前期患者作为研究对象。将其中 70 例轻度子痫前期患者纳入轻度组,67 例重度子痫前期患者纳入重度组。另选取 80 例同期正常产检孕妇作为对照组。纳入标准:①子痫前期患者依据《妊娠期高血压疾病诊治指南》^[5]中相关标准诊断;②单胎妊娠;③临床资料完整;④对本研究知情,且签署知情同意书。排除标准:①有严重心、肝、肾等器质性病变;②存在胎膜早破;③患有原发性高血压。本研究经石家庄市第四医院医学伦理委员会批准。

1.2 研究方法

三组均采集 5mL 空腹肘静脉血,置于真空硅胶采血管内,以 4 000r/min 离心 5min 分离血清。采用 AU5800 全自动生化分析仪(美国贝克曼公司),以酶联免疫吸附试验(试剂盒由上海恒远生物科技有限公司提供)检测 PLGF 水平;以速率法测定胆碱酯酶(CHE)、谷氨酰转氨酶(GGT)、谷草转氨酶(AST)、谷丙转氨酶(ALT)水平,采用双缩脲法检测总蛋白(TP)水平,采用溴甲酚紫法测定白蛋白(Alb)水平,重氮法测定总胆红素

(TBIL)水平,肝功能指标检测试剂盒由美国贝克曼公司提供。

1.3 观察指标

观察三组肝功能指标、PLGF 水平及妊娠结局,记录三组新生儿 Apgar 评分、体重,其中 Apgar 评分主要包括脉搏、肌张力、对刺激的反应、呼吸及外貌等,评分范围 0~10 分,0~3 分则窒息严重。

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。计量资料多组比较采用方差分析,两两比较采用 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 三组基线资料比较

轻度组年龄范围 21~43 岁,年龄(32.10 ± 2.85)岁;分娩孕周范围 34~41 周,孕周(36.71 ± 1.65)周;经产妇、初产妇分别为 45 例、25 例。重度组年龄范围 21~45 岁,年龄(32.12 ± 2.87)岁;分娩孕周范围 33~41 周,孕周(35.84 ± 1.60)周;经产妇、初产妇分别为 44 例、23 例。对照组年龄范围 20~43 岁,年龄(32.07 ± 2.86)岁;分娩孕周范围 34~41 周,孕周(38.14 ± 1.42)周;经产妇、初产妇分别为 50 例、30 例。三组基线资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

2.2 三组肝功能比较

对照组与轻度组肝功能各指标比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);重度组 CHE、GGT、AST、ALT 水平较对照组高,TP、Alb 水平较对照组低,差异具有统计学意义($P < 0.05$);重度组 GGT、AST、ALT 较轻度组高,TP、Alb、TBIL 水平较轻度组低,差异具有统计学意义($P < 0.05$);对照组与重度组 TBIL 水平比较,轻度组与重度组 CHE 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 三组肝功能指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CHE(kU/L)	GGT(U/L)	AST(U/L)	ALT(U/L)	TP(g/L)	Alb(g/L)	TBIL(μ mol/L)
对照组	80	5.68 \pm 1.02	12.36 \pm 5.97	18.67 \pm 5.71	10.78 \pm 6.52	63.45 \pm 6.63	35.14 \pm 3.85	7.15 \pm 2.61
轻度组	70	5.94 \pm 1.70	13.89 \pm 6.32	20.39 \pm 8.54	12.43 \pm 5.96	62.74 \pm 6.29	34.12 \pm 4.15	7.85 \pm 2.79
重度组	67	6.45 \pm 2.06 ^a	35.74 \pm 16.25 ^{ab}	34.69 \pm 17.12 ^{ab}	27.14 \pm 12.09 ^{ab}	54.57 \pm 7.89 ^{ab}	28.31 \pm 5.40 ^{ab}	6.51 \pm 2.24 ^b
F 值		4.193	111.099	43.015	78.628	35.317	47.673	4.684
P 值		0.016	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001	0.010

注:标有“a”项表示,与对照组比较, $P < 0.05$;标有“b”项表示,与轻度组比较, $P < 0.05$

2.3 三组 PLGF 水平比较

重度组 PLGF 水平较轻度组、对照组低,轻度组 PLGF 水平较对照组低,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见表 2。

2.4 三组妊娠结局比较

重度组新生儿 Apgar 评分和体重较轻度组、对照组低,且轻度组新生儿 Apgar 评分和体重较对照组低,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见表 2。

表 2 三组 PLGF 水平及妊娠结局比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	PLGF (pg/mL)	Apgar 评分(分)	体重(kg)
对照组	80	206.37 ± 14.50	9.42 ± 0.30	3.39 ± 0.45
轻度组	70	146.87 ± 8.57 ^a	8.52 ± 0.68 ^a	2.71 ± 0.50 ^a
重度组	67	71.52 ± 2.46 ^{ab}	7.96 ± 0.53 ^{ab}	1.53 ± 0.42 ^{ab}
F 值		3 214.520	149.346	303.864
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

注:标有“^a”项表示,与对照组比较, $P < 0.05$;标有“^b”项表示,与轻度组比较, $P < 0.05$

3 讨论

妊娠期高血压疾病多包括子痫、子痫前期、妊娠期高血压等,其中子痫前期发生率约占 5%^[6]。子痫前期作为产科重症之一,对母婴健康影响较大,极易导致围产儿死亡。全身小血管痉挛、升压反应增加、内皮细胞激活等为子痫前期病理生理的重要改变,临床上多以蛋白尿、血压升高表现为主,随着病情加重,出现上腹不适、呕吐、头晕等症状,极易导致肝脏功能损伤^[7-8]。目前,子痫前期确切的发病机制仍未完全明晰,但临床普遍认为其发生与胎盘血管重铸异常所诱发的胎盘功能不全有关,孕早期血管生成与正常胎儿胎盘血管网络的建立具有密切联系^[9-10]。

PLGF 属于重要的促血管生成蛋白,由滋养细胞分泌,多在胎盘表达,PLGF 可通过与受体结合而激活受体,出现磷酸化改变,且可将激活的信号经酪氨酸蛋白激酶激活途径传入细胞浆,进而可发挥生物学效应。PLGF 为血管内皮生长因子,基因定位于 14q24-q31,在诱导血管生成、保障血管正常功能及结构中均发挥了重要作用,同时 PLGF 血管生成特性显著,利于调节内皮细胞、滋养细胞功能,进而可促进胎盘形成、胎儿发育,若 PLGF 表达异常将增加妊娠相关并发症及不良妊娠结局发生风险^[11]。经临床实践发现,在未孕女性体内,PLGF 表达极低,正常孕妇血清中 PLGF 水平较高,目前临床多可通过测定孕妇血清 PLGF 水平对胎盘功能不全进行评估,进而可预测并鉴别子痫前期,对治疗效果进行监测^[12]。本研究结果显示,重度组 PLGF 水平较轻度组和对照组低,轻度组 PLGF 水平较对照组低,由此可见,子痫前期孕妇血清 PLGF 水平较低,且随着病情的加重,PLGF 水平将不断下降,故可通过检测 PLGF 水平反映患者病情发生、发展情况。

肝脏作为常见的受损脏器,隆维东等^[13]研究指出,重度子痫前期患者肝功能损伤严重,AST、ALT、GGT 等指标将出现明显改变,且对胎儿生长发育影响较大。本研究结果得出,对照组与轻度组肝功能各指标对比无显著差异;重度组 CHE、GGT、AST、ALT 水平较对照组高,TP、Alb 水平较对照组低;重度组 GGT、AST、ALT 较轻度组高,TP、Alb、TBIL 水平较轻度组低,提示子痫前期患者随着尿蛋白排泄的增多及血压的上升,将导致肝脏功能损伤加重,造成肝脏合成蛋白质功能异常,而若蛋白质缺失较多,将导致孕妇出现水肿及低蛋白血症,且可与血

压升高所致的血管源性脑水肿形成双重效应,极易增加抽搐发生风险。经研究发现,子痫前期患者 CHE、GGT、AST、ALT 指标改变明显,则反映肝功能损伤严重,且蛋白水平变化可对围生儿结局进行预测,保障母体 Alb 水平,有助于促使围生儿结局的改善,故加强该类患者的围产保健管理,对子痫前期患者肝功能指标进行检查,及时观察患者肝功能变化,利于及早采取针对性干预措施^[14]。同时本研究结果得出,重度组新生儿 Apgar 评分和体重较轻度组和对照组均低,且轻度组新生儿 Apgar 评分和体重较对照组低。分析原因可能为,终止妊娠为妊娠期高血压疾病治疗唯一有效方法,尤其针对重度子痫前期患者而言,延长孕周将增加相关并发症发生风险,而过早终止妊娠将导致胎儿不成熟,极易降低新生儿体重、增加新生儿窒息风险^[15]。

综上所述,子痫前期患者 PLGF、肝功能指标将出现改变,对胎儿生长发育影响较大。

参 考 文 献

- [1] 庄旭,陆漪婷,陈云燕,等. 子痫前期与妊娠合并慢性肾脏病孕妇血清免疫球蛋白、B2 微球蛋白和转铁蛋白水平的比较[J]. 中华妇产科杂志,2018,53(2):77-81.
- [2] 孙白云,乔东艳,于红. 滋养细胞焦亡与子痫前期发病机制的研究进展[J]. 国际妇产科学杂志,2017,44(6):610-613,625.
- [3] 韩清,王英华,薛亚丽,等. 子宫螺旋动脉血流参数与孕妇血清胎盘生长因子对早发型子痫前期预测[J]. 中国超声医学杂志,2016,32(2):153-156.
- [4] 刘浏. 子痫前期患者三维能量多普勒超声检测指标和胎盘生长因子及可溶性血管内皮细胞生长因子受体-1 表达的相关性[J]. 中华全科医学,2017,15(8):1398-1401.
- [5] 中华医学会妇产科学分会妊娠期高血压疾病学组. 妊娠期高血压疾病诊治指南(2015)[J]. 中华围产医学杂志,2016,19(3):161-169.
- [6] 朱君花,雷侠. 高风险子痫前期孕妇妊娠期高血压疾病影响因素的临床研究[J]. 中国实验诊断学,2017,21(2):250-253.
- [7] 李笑天. 子痫前期的定义、分类及其循证依据[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2018,34(5):471-474.
- [8] Christiansen M, Hedley PL, Placing S, et al. Maternal serum resistin is reduced in first trimester preeclampsia pregnancies and is a marker of clinical severity[J]. Hypertens Pregnancy, 2015, 34(4):422-433.
- [9] Killian M. New hypertension in pregnancy guidelines[J]. MCN Am J Matern Child Nurs, 2015, 40(2):128.
- [10] 赵先兰,王永红,刘彩. Notch 信号通路配体 Jagged1 在子痫前期胎盘组织中的表达及其与胎盘血管形成的关系[J]. 中华妇产科杂志,2016,51(9):693-696.
- [11] 江魁明,钟熹,谭昱,等. 合并后部可逆性脑病综合征的子痫前期孕妇的头颅 MRI 表现与血清胎盘生长因子、可溶性内皮糖蛋白水平的关系[J]. 中华妇产科杂志,2016,51(11):840-844.
- [12] 贾冬丽,方丽丽,司晓辉. 血清血小板衍生生长因子-B、胎盘生长因子和可溶性 Fms 样酪氨酸激酶 1 水平检测在预测子痫前期发生中的意义[J]. 安徽医药,2018,22(4):685-688.
- [13] 隆维东,朱良苗,黄冬悦,等. 重度子痫前期患者肝功能异常程度对母胎结局的影响[J]. 中国医药,2018,13(2):262-265.
- [14] 周凯苏,赵卫华,柯玮琳. 重度子痫前期患者肝功能损害与围产儿结局的相关性研究[J]. 标记免疫分析与临床,2017,24(3):263-266.
- [15] 华绍芳,李月琴. 早发子痫前期患者血浆胎盘生长因子水平与围生结局的研究[J]. 实用妇产科杂志,2017,33(10):768-771.

(收稿日期:2019-12-27)

中性粒细胞与淋巴细胞比值对宫颈癌切除术后复发的预测价值

施丽景[△] 李小君 朱晓华 陈丹

丽水市中心医院妇产科, 浙江 丽水 323000

【摘要】目的 探讨血清中性粒细胞与淋巴细胞比值(NLR)对宫颈癌患者术后复发的预测价值。**方法** 选取2013年1月至2019年1月在丽水市中心医院行宫颈癌切除术的307例患者作为研究对象。记录患者基线资料、临床资料以及术后随访资料,评估不同NLR水平患者之间的预后差异,并分析相关性。**结果** 单因素分析显示术前外周血NLR水平与边缘浸润阳性、白细胞(WBC)计数较高、血小板-淋巴细胞比率(PLR)升高、绝对淋巴细胞计数(ALC)减低、绝对中性粒细胞计数(ANC)升高呈正相关($P < 0.05$)。高NLR组的复发率显著高于低NLR组($P < 0.05$)。多因素Logistic回归模型分析进一步证实,NLR升高、术中切除组织过少、边缘浸润阳性是宫颈癌患者术后复发的独立危险因素。**结论** 宫颈癌患者NLR升高提示患者术后预后不良,密切监测NLR水平对宫颈癌术后患者的预后具有重要的预测价值。

【关键词】 宫颈癌;中性粒细胞与淋巴细胞比值;预后价值

【中图分类号】 R711

【文献标识码】 A

Prognostic value of neutrophil to lymphocyte ratio in recurrence of cervical cancer after resection SHI Lijing[△], LI Xiaojun, ZHU Xiaohua, CHEN Dan. Department of Obstetrics and Gynecology, Lishui Central Hospital, Lishui 323000, Zhejiang, China

【Abstract】Objective To investigate the prognostic value of neutrophil to lymphocyte ratio (NLR) in recurrence of cervical cancer after resection. **Methods** 307 patients underwent cervical resection in Lishui Central Hospital from January 2013 to January 2019 were selected as the study subjects. Baseline data, clinical data and postoperative follow-up data were recorded to evaluate the prognostic differences among patients with different NLR levels and analyze the correlation. **Results** Univariate analysis showed that preoperative peripheral blood NLR level was positively correlated with positive marginal infiltrates, higher WBC count, increased platelet-lymphocyte ratio (PLR), decreased absolute lymphocyte count (ALC), and increased absolute neutrophils count (ANC). The recurrence rate in the high NLR group was significantly higher than that in the low NLR group. Multivariate Logistic regression model analysis further confirmed that increased NLR, less intraoperative excised tissue and positive edge infiltration were independent risk factors for postoperative recurrence of cervical cancer patients. **Conclusions** Increased NLR in patients with cervical cancer suggests poor postoperative prognosis, and close monitoring of NLR level has important predictive value for prognosis of patients with cervical cancer.

【Key words】 Cervical carcinoma; Neutrophils to lymphocytes ratio; Prognostic value

宫颈癌是全球女性发病率最高的三种恶性肿瘤之一,每年导致约25万例患者死亡^[1]。临床宫颈癌的治疗主要以手术和放化疗为主,但部分患者术后出现复发转移,且治疗后复发率高达32%。及时排除宫颈癌术后复发的危险因素,发现靶向宫颈癌复发的重要因素,对患者治疗效果的改善以及远期预后的判断具有重要的意义。但目前用于预测宫颈癌术后复发的指标有限且敏感度低,缺乏大规模临床研究。因此需要引入更简单、廉价和广泛可用的生物标志物,来作为预测宫颈癌复发的指标。已有研究表明炎症反应与肿瘤息息相关^[2]。中性粒细胞与淋巴细胞比值(neutrophil-lymphocyte ratio, NLR)是一种简

单有效的炎症标志物,通过将外周绝对血中性粒细胞计数除以绝对淋巴细胞计数来反映机体的炎症状态^[3]。本研究的目的是探究NLR与宫颈癌患者术后复发之间的关系,同时探讨与NLR相关的危险因素。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2013年1月至2019年1月在丽水市中心医院行宫颈癌切除术的307例患者作为研究对象,对其进行回顾性分析。患者年龄(41.35±9.54)岁。纳入标准:①均行宫颈癌切除术;②病历档案和随访记录完整;③患者及家属均签署书面知情同意书。排除标准:①入院时医疗信息不全和全血细胞计数不全;②既往有局部或全身感染病史;③入院时有感染;④应用骨髓抑制或服用免疫抑制药物。本研究通过了丽水市中心医院医学伦理委员会批准。

【基金项目】 浙江省医药卫生科技计划项目(2017KY730)

△【通讯作者】 施丽景, E-mail: kwedlop@163.com

1.2 研究方法

根据受试者操作特征(ROC)曲线,兼顾敏感性和特异性,取NLR=1.9作为截点,将NLR<1.9的209例患者纳入低NLR组,NLR≥1.9的98例患者纳入高NLR组。收集患者基本资料及临床资料,包括年龄、人乳头瘤病毒(HPV)感染史、肿瘤大小、CIN分期、肿瘤分化程度、手术边缘浸润程度、血细胞计数等。

1.3 随访及研究终点

患者出院后进行定期随访,随访时间为术后6个月和12个月,然后每年1次。所有患者随访至2019年7月,随访时间范围6~79个月,随访时间(35.36±35.36)个月。随访采用阴道镜检查检查,随访终点为宫颈癌复发,结果基于组织病理学检验。

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±标准差($\bar{x} \pm s$)表示;计数资料采用 χ^2 检验,以频数(百分数)[$n(\%)$]表示;采用非条件单因素及多因素Logistic回归模型分析预后因素; $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基本资料和临床资料比较

两组年龄、HPV感染率、宫颈癌分化程度比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);高NLR组边缘浸润阳性率明显高于低NLR组,肿瘤直径更小,差异具有统计学意义($P < 0.05$);两组白细胞(WBC)计数、血小板与淋巴细胞比值(PLR)、绝对淋巴细胞计数(ALC)、绝对中性粒细胞计数(ANC)比较,差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见表1。

2.2 两组术后复发情况的比较

低NLR组复发率为33.37%(71例),高NLR组为65.30%(64例),组间差异有统计学意义($\chi^2 = 8.351, P = 0.015$)。

2.3 影响宫颈癌术后复发的单因素分析

单因素分析显示,提高复发风险的因素有年龄较大、HPV感染、边缘浸润阳性以及较低的ANC、PLR、WBC和较高的ALC($P < 0.001$)。具体结果详见表2。

表1 两组基本资料和临床资料比较[$\bar{x} \pm s/n(\%)$]

变量	低NLR组 ($n=209$)	高NLR组 ($n=98$)	t/χ^2 值	P 值
年龄	41.64±9.51	41.76±6.54	0.487	0.529
肿瘤直径(cm)				
<4	158(75.6)	77(78.6)	12.113	0.003
>4	51(24.4)	21(21.4)		
HPV感染				
无	177(84.7)	78(79.6)	2.113	0.595
有	32(15.3)	10(10.2)		
宫颈癌分化程度			1.011	0.730
正常	91(43.5)	38(38.8)		
LSIL	24(11.5)	10(10.2)		
HSIL	16(7.7)	6(6.1)		
ASCUC	44(21.1)	21(21.4)		
炎症	14(6.7)	8(8.2)		
不详	20(9.6)	15(15.3)		
边缘浸润阳性	14(6.7)	14(14.3)		0.031
WBC	7 093.33±1 691.78	7 627.66±2 092.62	8.351	0.018
PLR	101.72±36.38	137.80±54.47	9.356	<0.001
PLT	261.83±61.37	256.55±71.43	2.022	0.509
AMC	377.14±212.98	371.98±173.52	1.059	0.833
ALC	2 744.84±686.76	2 012.70±531.86	11.003	<0.001
ANC	3 738.01±1 112.73	4 906.63±1 580.16	10.152	<0.001

注:LSIL为低级别鳞状上皮内瘤变;HSIL为高级别鳞状上皮内瘤变;ASCUC为非典型鳞状细胞;PLT为血小板计数;AMC为绝对单核细胞计数

2.4 影响宫颈癌术后复发的多因素分析

多因素Logistic回归模型分析进一步证实NLR升高、手术切除组织过小、边缘浸润阳性是宫颈癌患者术后复发的独立危险因素。具体结果详见表3。

表2 影响宫颈癌术后复发的单因素分析[$\bar{x} \pm s/n(\%)$]

变量	宫颈癌术后复发		P 值	OR(95%CI)
	是	否		
年龄(岁)	40.95±9.05	36.18±8.79	0.003	0.941(0.904~0.980)
HPV感染	267(88.1)	36(11.9)	0.049	7.420(1.016~54.298)
边缘浸润阳性	18(64.3)	10(35.7)	<0.001	4.986(2.095~11.849)
WBC	7 168.40±1 660.57	7 939.55±275.52	0.017	1.244(1.043~1.475)
PLR	110.15±43.253	135.97±58.50	0.002	1.015(0.003~1.027)
ALC	2 579.64±702.26	2 021.67±711.93	<0.001	0.290(0.164~0.513)
ANC	3 998.23±1 192.99	4 909.70±2 216.21	<0.001	1.527(1.203~1.911)

表3 影响宫颈癌患者术后复发的多因素分析

因素	回归系数	标准误	χ^2 值	P 值	OR(95%CI)
NLR水平	0.612	0.286	0.029	0.008	1.867(1.046~3.608)
切除组织大小	0.342	0.352	0.002	<0.001	0.041(0.013~0.135)
边缘浸润阳性	0.387	0.234	0.023	0.013	6.705(1.493~30.046)

3 讨论

CIN组织学分级、腺体受累情况、持续的HPV感染、年龄、免疫功能低下是影响宫颈癌术后复发的重要因素,有研究将230例早期宫颈癌手术切除患者分为低和高NLR组,结果证实NLR是早期宫颈癌患者无复发生存的重要预后因素^[4-5]。另有研究对56例宫颈癌患者进行研究,同样发现NLR是影响患者

整体生存率和无复发生存率的预后因素,高 NLR 水平患者整体生存率和无复发生存率都较低^[6]。多项研究均证实了 NLR 与各种类型癌症的预后有关,如对结直肠癌和非小细胞肺癌等不同癌症的研究表明,手术前 NLR 水平高与预后不良密切相关^[7-8]。在其他研究中,术前 NLR 水平较高可导致前列腺癌和上皮性卵巢癌患者的肿瘤预后较差,复发率较高^[9]。本研究发现,NLR 升高是宫颈癌患者术后复发的独立危险因素。NLR 可能类似于众所周知的生物标志物,较高水平的 NLR 指导治疗方案的制定,同时意味着较短的无复发生存率^[10],与本研究结果一致。

本研究还发现,手术切缘病理切片阳性患者有较高的复发率,并且是宫颈癌术后复发的独立危险因素,这与其他研究结果一致^[11]。由于宫颈癌病灶具有多灶性、跳跃性发病的特点^[12],因此术中切除较大体积的组织意味着治疗相关副作用发生的可能性越大,如宫颈狭窄和妊娠相关并发症等,如何保持两者平衡是手术医师应该重点考虑的问题。在本研究中,切除组织的大小和边缘受累的信息是可知的,但是病变距离边缘和游离边缘的数量是未知的,这是研究的局限性。现有的证据表明,在手术中切除更多的组织的确能减少复发的机会,因此建议对边缘阳性的患者进行二次手术。根据这一发现,建议在早期宫颈癌的病理研究中进行游离缘的研究。

NLR 与炎症之间有很强的相关性。白细胞增多和中性粒细胞减少是实体肿瘤中最常见的血清学变化,与疾病的进展和预后息息相关^[13-14]。在癌症进展的所有阶段几乎都发现了慢性炎症的存在。大约 20% 的癌症病例与未解决的慢性炎症有关,这些慢性炎症可能由细菌或病毒感染引起,也可能与吸烟或自身免疫性疾病等环境刺激有关^[15]。例如,HPV 增加了细胞环境中白介素 6 和白介素 8 的水平,这两种细胞因子与 80% 的宫颈癌有关^[16]。免疫反应也会引起血液中白细胞水平的变化^[17]。中性粒细胞迁移是机体在对抗肿瘤活性时发生的最重要的免疫反应^[18]。中性粒细胞浓度的增加不仅可以促进肿瘤的进展,还能抑制淋巴细胞的抗肿瘤特性。目前,NLR 作为各种类型癌症的预后因子,也用于免疫系统的检查^[19]。因此,NLR 可能被认为是癌细胞活跃状态和机体免疫状态之间平衡的标志,较高的 NLR 可能预示着肿瘤的发展^[20]。多项研究均表明,NLR 水平高的宫颈癌个体有很高的复发风险^[21-22],与本研究结果一致。

综上所述,NLR 可作为预测早期宫颈癌患者切除治疗后复发的预后因素。因此,术前 NLR 水平高的患者可选择在手术过程中切除更多的组织,或者缩短此类患者的随访间隔时间。用血液学标记物来作为宫颈癌预后的评价指标不仅简单可靠,而且费用较低。但本研究是一项回顾性研究,存在一定的局限性,为了证实这些结果,需要更大规模的研究样本和更长的随访时间进行验证,同时也需要进一步的研究来证实 NLR 在宫颈癌患者中发挥作用的具体机制。

参 考 文 献

[1] Arbyn M, Redman CW, Verdoodt F, et al. Incomplete excision of cervical precancer as a predictor of treatment failure: a systematic review and meta-analysis [J]. *Lancet Oncol*, 2017, 18(12): 1665-1679.

[2] Ashrafganjoei T, Mohamadianamiri M, Farzaneh F, et al. Investigating preoperative hematologic markers for prediction of ovarian cancer surgical outcome [J]. *Asian Pac J Cancer Prev*, 2016, 17(3):

1445-1448.

[3] 王燕萍, 吴素慧. 中性粒细胞与淋巴细胞比值在妇科恶性肿瘤中的应用[J]. *医学综述*, 2020, 26(7): 1304-1313.

[4] Chen JY, Wang ZL, Wang ZY, et al. The risk factors of residual lesions and recurrence of the high-grade cervical intraepithelial lesions (HSIL) patients with positive-margin after conization [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97(41): e12792.

[5] Chun S, Shin K, Kim KH, et al. The neutrophil-lymphocyte ratio predicts recurrence of cervical intraepithelial neoplasia [J]. *J Cancer*, 2017, 8(12): 2205-2211.

[6] Huang QT, Man QQ, Hu J, et al. Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio in cervical cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies [J]. *Oncotarget*, 2017, 8(10): 16755-16764.

[7] 何立香, 周宇, 王美清, 等. 术前和术后中性粒细胞与淋巴细胞比值变化预测结直肠癌病人预后的研究[J]. *安徽医药*, 2021, 25(1): 84-88.

[8] 鲍欣然, 哈敏文. NLR, PLR, CEA 在晚期非小细胞肺癌预后中的价值[J]. *临床荟萃*, 2021, 36(2): 139-143.

[9] Guo J, Fang J, Huang X, et al. Prognostic role of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in prostate cancer: a meta-analysis of results from multivariate analysis [J]. *Int J Surg*, 2018, 60: 216-223.

[10] Muriana P, Carretta A, Ciriaco P, et al. Assessment of the prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio following complete resection of thymoma [J]. *J Cardiothorac Surg*, 2018, 13(1): 119.

[11] Serati M, Siesto G, Carollo S, et al. Risk factors for cervical intraepithelial neoplasia recurrence after conization: a 10-year study [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2012, 165(1): 86-90.

[12] 闫平钊, 杨小花, 王建华. 中性粒细胞/淋巴细胞比值对II期结直肠癌手术预后意义研究[J]. *陕西医学杂志*, 2018, 47(6): 751-754.

[13] 黄影蓓, 李翠丽. 术前血浆 D-二聚体与早期宫颈癌术后复发相关性研究[J]. *中华肿瘤防治杂志*, 2017, 24(8): 566-569.

[14] Pestic M, Greten FR. Inflammation and cancer: tissue regeneration gone awry [J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2016, 43: 55-61.

[15] 童欢欢, 刘杉杉, 李京京, 等. 癌症病人症状群炎症机制的研究进展[J]. *护理研究*, 2021, 35(7): 1184-1188.

[16] Wright JD. Cervical intraepithelial neoplasia: terminology, incidence, pathogenesis and prevention [J]. *Lancet*, 2014, 370: 1609-1621.

[17] Walsh SR, Cook EJ, Goulder F, et al. Neutrophil-lymphocyte ratio as a prognostic factor in colorectal cancer [J]. *J Surg Oncol*, 2005, 91(3): 181-184.

[18] Tavares-Murta BM, Mendonça MA, Duarte NL, et al. Systemic leukocyte alterations are associated with invasive uterine cervical cancer [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2010, 20(7): 1154-1159.

[19] Guthrie GJ, Charles KA, Roxburgh CS, et al. The systemic inflammation-based neutrophil-lymphocyte ratio: experience in patients with cancer [J]. *Crit Rev Oncol Hematol*, 2013, 88(1): 218-230.

[20] Proctor MJ, McMillan DC, Morrison DS, et al. A derived neutrophil to lymphocyte ratio predicts survival in patients with cancer [J]. *Br J Cancer*, 2012, 107(4): 695-699.

[21] Karim S, Souho T, Benlemlih M, et al. Cervical cancer induction enhancement potential of chlamydia trachomatis: a systematic review [J]. *Curr Microbiol*, 2018, 75(12): 1667-1674.

[22] 孙影, 王晶, 刘天伯, 等. 血小板升高与妇科恶性肿瘤的影响 [J]. *现代生物医学进展*, 2019, 19(3): 580-582.

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2021.04.024

· 妇科与生殖医学 ·

乌拉地尔联合酚妥拉明对妊娠高血压的治疗效果及对高迁移率族蛋白1、脂联素水平的影响

刘志薇^{1△} 詹艳萍² 向琼³ 向劲松⁴

1 湖北省宜昌市第三人民医院妇产科,湖北 宜昌 443000

2 湖北省宜昌市中心人民医院妇产科,湖北 宜昌 443000

3 湖北省宜昌市伍家医院妇产科,湖北 宜昌 443000

4 湖北省宜都市妇幼保健院妇产科,湖北 宜昌 443300

【摘要】 目的 研究乌拉地尔联合酚妥拉明对妊娠高血压的治疗效果及对高迁移率族蛋白1(HMGB1)、脂联素(APN)水平的影响。方法 选取2016年6月至2017年6月湖北省宜昌市第三人民医院诊治的92例妊娠高血压患者作为研究对象。随机分为联合组($n=46$)和酚妥拉明组($n=46$)。酚妥拉明组给予酚妥拉明注射液治疗,联合组在酚妥拉明组基础上给予乌拉地尔治疗。检测两组HMGB1、APN、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6(IL-6)、血压水平,统计两组不良结局发生率、不良反应发生率。结果 治疗后,两组HMGB1、TNF- α 、IL-6水平以及舒张压、收缩压、平均动脉压均低于治疗前,APN水平高于治疗前,差异具有统计学意义($P<0.05$);治疗后,联合组HMGB1、TNF- α 、IL-6水平以及舒张压、收缩压、平均动脉压低于酚妥拉明组,APN水平高于酚妥拉明组,差异具有统计学意义($P<0.05$);联合组不良结局发生率低于酚妥拉明组,差异具有统计学意义($P<0.05$);联合组不良反应发生率高于酚妥拉明组,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 乌拉地尔联合酚妥拉明对妊娠高血压的治疗效果显著,能改善患者HMGB1和APN水平以及母婴结局,控制患者血压。

【关键词】 乌拉地尔;酚妥拉明;妊娠高血压;高迁移率族蛋白1;脂联素

【中图分类号】 R714

【文献标识码】 A

The effect of urapidil combined with phentolamine on pregnancy induced hypertension and the level of high mobility group protein 1 and adiponectin LIU Zhiwei^{1△}, ZHAN Yanping², XIANG Qiong³, XIANG Jinsong⁴.

1. Department of Gynaecology and Obstetrics, Yichang Third People's Hospital, Yichang 443000, Hubei, China;

2. Department of Gynaecology and Obstetrics, Yichang Central People's Hospital, Yichang 443000, Hubei, China;

3. Department of Gynaecology and Obstetrics, Yichang Wujia Hospital, Yichang 443000, Hubei, China;

4. Department of Gynaecology and Obstetrics, Yidu Maternal and Child Health Hospital, Yichang 443000, Hubei, China

【Abstract】 Objective To investigate the effect of urapidil combined with phentolamine on pregnancy induced hypertension and the level of high mobility group protein 1 (HMGB1) and adiponectin (APN). **Methods** A total of 92 pregnancy-induced hypertension patients treated in Yichang Third People's Hospital from June 2016 to June 2017 were selected as the research subjects, and randomly divided into combined group ($n=46$) and phentolamine group ($n=46$). The phentolamine group was treated with phentolamine injection, and the combined group was combined with Urapidil on the basis of the phentolamine group. The levels of HMGB1, APN, tumor necrosis factor- α (TNF- α), interleukin-6 (IL-6) and blood pressure in the two groups were detected, and the incidence of adverse outcomes and adverse reactions in the two groups were statistically analyzed. **Results** After treatment, the levels of HMGB1, TNF- α , IL-6, diastolic blood pressure, systolic blood pressure and mean arterial blood pressure in 2 groups were lower than before treatment, and the level of APN was higher than before treatment ($P<0.05$). The levels of HMGB1, TNF- α , IL-6, diastolic blood pressure, systolic blood pressure and mean artery in combined group were lower than those in phentolamine group, while the level of APN in combined group was higher than that in phentolamine group ($P<0.05$). The incidence of adverse outcomes in the combined group was lower than that in the phenolamine group ($P<0.05$). The incidence of adverse reactions in the combined group was higher than that in

【基金项目】 湖北省卫生健康委员会项目资助(20181209-1)

△【通讯作者】 刘志薇, E-mail: zlkv25@163.com

the phentolamine group ($P > 0.05$). **Conclusions** Urapidil combined with phentolamine has significant therapeutic effect on pregnancy hypertension, which can improve HMGB1 and APN levels, maternal and infant outcomes, and control blood pressure of patients.

【Key words】 Urapidil; Phentolamine; Pregnancy hypertension; High mobility group protein 1; Adiponectin

妊娠高血压是妊娠期常见的一种并发症,患者主要表现为血压升高,伴随蛋白尿、水肿发生,病情较为严重的患者会发生抽搐、昏迷、多脏器功能紊乱,最终导致母婴死亡^[1]。临床中主要通过解痉和降压的方法治疗妊娠高血压,但效果不理想^[2]。当组织发生损伤,免疫细胞受到刺激会促进高迁移率族蛋白1 (high mobility group protein 1, HMGB1)分泌,具有促炎因子以及化学趋化因子相关的作用,导致炎症反应发生。赵金梅^[3]研究结果显示,妊娠高血压患者的 HMGB1 水平较高,与其全身炎症发生有紧密的联系。脂联素 (adiponectin, APN) 对胰岛素敏感性具有一定的增强作用,可保护血管内皮细胞,发挥抗炎作用,参与妊娠高血压的发病过程^[4]。酚妥拉明属于一种 α 受体阻滞剂,具有扩张血管作用,对患者外周阻力、心脏负担有减轻效果,从而起到降压的目的^[5]。乌拉地尔具有降低外周阻力、中枢的双重作用,临床中常用来治疗急性高血压。本研究旨在探讨乌拉地尔联合酚妥拉明对妊娠高血压的治疗效果及对 HMGB1、APN 水平的影响,为临床治疗妊娠高血压提供新的研究方向。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2016 年 6 月至 2017 年 6 月湖北省宜昌市第三人民医院诊治的 92 例妊娠高血压患者作为研究对象。年龄范围 20 ~ 35 岁,年龄 (26.1 ± 5.7) 岁;孕周范围 30 ~ 38 周,孕周 (32.1 ± 2.0) 周。将其随机分为联合组 ($n = 46$) 和酚妥拉明组 ($n = 46$)。纳入标准:①符合妊娠高血压综合征的诊断标准;②单胎妊娠;③精神正常,意识清醒;④患者及其家属均知情本研究,并签署知情同意书。排除标准:①其他组织、器官发生严重损伤;②治疗前 1 个月进行妊娠高血压治疗;③对本研究用药物过敏。本研究已经湖北省宜昌市第三人民医院医学伦理委员会审核批准。

1.2 研究方法

1.2.1 治疗方法 两组先进行常规治疗,包括合理扩容、镇静、解痉、吸氧、卧床休息。酚妥拉明组给予甲磺酸酚妥拉明注射液[葵花药业集团(吉林)临江有限公司生产,国药准字 H22021785]治疗,将 10mg 的酚妥拉明注射液注入到 5% 的 200mL 葡萄糖注射液中进行静脉滴注,剂量为 10 μ g/min,根据患者血压情况调整滴注速度。联合组在酚妥拉明组的治疗基础上给予乌拉地尔注射液(广州万正药业有限公司,国药准字 H20010806)治疗,将 100mg 的乌拉地尔注入到 30mL 的生理盐水中,静脉泵入,初始速度为 2mg/h,之后将速度调整到 9mg/h,1 次/d。两组均连续治疗 1 周。

1.2.2 HMGB1、APN、TNF- α 、IL-6 水平检测 抽取两组治疗前、治疗后清晨空腹静脉血 5mL,离心半径 5cm,转速为 3 000r/min,离心处理 10min,保存。采用酶联免疫吸附试验法检测两组 HMGB1、APN、肿瘤坏死因子- α (TNF- α)、白细胞介素-6 (IL-6) 水平。

1.2.3 血压检测 通过标准水银柱血压测量仪测量两组的舒

张压、收缩压,统计平均动脉压。

1.2.4 不良结局发生率、不良反应发生率统计 观察两组治疗后不良结局,包括宫缩乏力、产后出血、早产、新生儿窒息、新生儿死亡,统计不良结局发生率。观察两组治疗后不良反应,包括头晕、皮肤瘙痒、胸闷、心悸等,统计不良反应发生率。

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

2 结果

2.1 两组基线资料比较

联合组年龄 (26.2 ± 5.0) 岁,孕周 (32.5 ± 2.1) 周;酚妥拉明组年龄 (26.2 ± 5.1) 岁,孕周 (32.3 ± 2.1) 周。两组年龄、孕周等基线资料比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。

2.2 两组治疗前后 HMGB1、APN 水平比较

治疗前,两组 HMGB1、APN 水平比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$);治疗后,两组 HMGB1 水平低于治疗前,APN 水平高于治疗前,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$);治疗后,联合组 HMGB1 水平低于酚妥拉明组,APN 水平高于酚妥拉明组,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 HMGB1、APN 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	HMGB1 (mg/L)		APN (mg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
酚妥拉明组	46	3.90 ± 1.25	1.36 ± 0.50 ^a	9.04 ± 2.30	11.34 ± 3.05 ^a
联合组	46	3.86 ± 1.30	1.02 ± 0.30 ^a	8.98 ± 3.35	13.42 ± 2.50 ^a
t 值		0.150	3.955	0.100	3.577
P 值		0.881	0.001	0.920	0.001

注:标有“a”项表示,与本组治疗前比较, $P < 0.05$

2.3 两组治疗前后 TNF- α 、IL-6 水平比较

治疗前,两组 TNF- α 、IL-6 水平比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$);治疗后,两组 TNF- α 、IL-6 水平低于治疗前,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$);治疗后,联合组 TNF- α 、IL-6 水平低于酚妥拉明组,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。具体结果详见表 2。

表 2 两组治疗前后 TNF- α 、IL-6 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	TNF- α (fmol/mL)		IL-6 (ng/mL)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
酚妥拉明组	46	4.89 ± 1.12	3.36 ± 1.05 ^a	0.64 ± 0.12	0.34 ± 0.09 ^a
联合组	46	4.78 ± 1.09	2.82 ± 0.54 ^a	0.65 ± 0.11	0.15 ± 0.04 ^a
t 值		0.477	3.102	0.417	13.080
P 值		0.634	0.003	0.678	0.001

注:标有“a”项表示,与本组治疗前比较, $P < 0.05$

2.4 两组治疗前后血压比较

治疗前,两组舒张压、收缩压、平均动脉压比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);治疗后,两组舒张压、收缩压、平均动脉压低于治疗前,差异具有统计学意义($P < 0.05$);治疗后,联合组舒张压、收缩压、平均动脉压低于酚妥拉明组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见表3。

表3 两组治疗前后舒张压、收缩压、平均动脉压比较(mmHg, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	舒张压		收缩压		平均动脉压	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
酚妥拉明组	46	93.52 ± 4.32	85.33 ± 5.12 ^a	154.61 ± 9.70	135.30 ± 4.81 ^a	137.40 ± 11.50	120.85 ± 10.05 ^a
联合组	46	93.22 ± 4.20	80.22 ± 4.22 ^a	154.58 ± 9.02	127.11 ± 4.60 ^a	136.98 ± 11.80	108.55 ± 9.80 ^a
<i>t</i> 值		0.338	5.223	0.015	8.346	0.173	5.943
<i>P</i> 值		0.736	0.001	0.988	0.001	0.863	0.001

注:标有“^a”项表示,与本组治疗前比较, $P < 0.05$;1mmHg = 0.133kPa

表4 两组不良结局发生率比较[n(%)]

组别	例数	宫缩乏力	产后出血	早产	新生儿窒息	新生儿死亡	不良结局
酚妥拉明组	46	4(8.70)	2(4.35)	3(6.52)	1(2.17)	0(0.00)	10(21.74)
联合组	46	2(4.35)	0(0.00)	1(2.17)	0(0.00)	0(0.00)	3(6.52)
χ^2 值							4.389
<i>P</i> 值							0.036

表5 两组不良反应发生率比较[n(%)]

组别	例数	头晕	皮肤瘙痒	胸闷	心悸	不良反应
酚妥拉明组	46	1(2.17)	1(2.17)	1(2.17)	1(2.17)	4(8.70)
联合组	46	2(4.35)	2(4.35)	1(2.17)	2(4.35)	7(15.22)
χ^2 值						0.929
<i>P</i> 值						0.335

3 讨论

妊娠高血压是引起孕妇、新生儿死亡的重要原因^[6]。目前,妊娠高血压的发病机理尚不明确。研究显示,妊娠高血压可能与患者的高龄、贫血、多胎妊娠、肥胖以及子宫张力过高有关^[7]。也有研究指出,妊娠高血压患者伴随全身小动脉痉挛,宫腔变窄,产生蛋白尿、水肿,患者机体会因为缺血、缺氧导致各器官发生损伤,发生并发症,继而对母婴生命安全造成严重威胁^[8-9]。

HMGB1是一种晚期炎症介质,当机体发生损伤会被大量释放到细胞外^[10]。耿慧等^[11]研究指出,HMGB1参与妊娠高血压疾病的发生和发展。APN作为脂源性细胞因子,发挥着抗动脉粥样硬化、糖脂代谢调节、抑制炎症反应作用,保护血管内皮细胞,避免血管内皮发生损伤^[12]。Wang Y等^[13]研究指出,APN在妊娠高血压患者血清中水平降低,并且与患者的病情严重程度有关。本研究结果显示,治疗后,联合组HMGB1水平降低,APN水平升高,说明乌拉地尔联合酚妥拉明能改善患者HMGB1、APN水平,从而减轻患者炎症和血管内皮损伤,促进患者恢复。与张栋等^[14]研究结果保持一致。刘恩令等^[15]研究指出,HMGB1被释放到细胞外,会促进TNF- α 、IL-6释放,促进慢性炎症发生。本研究结果显示,治疗后,联合组TNF- α 、IL-6水

2.5 两组不良结局发生率比较

联合组不良结局发生率低于酚妥拉明组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见表4。

2.6 两组不良反应发生率比较

联合组不良反应发生率高于酚妥拉明组,差异无统计学意义($P > 0.05$)。具体结果详见表5。

平降低明显,说明乌拉地尔联合酚妥拉明能降低患者TNF- α 、IL-6水平,从而控制其慢性炎症发展。

乌拉地尔是一种芳香基咪唑类降压药物,通过阻断机体中血管突触 α_1 受体参与交感神经传递过程,有助于中枢5-羟色TA受体产生兴奋,对交感神经反馈调节作用有促进作用,起到降压效果,同时也能降低反射性心率速度^[16-17]。本研究结果显示,治疗后,联合组舒张压、收缩压、平均动脉压降低,说明乌拉地尔联合酚妥拉明能降低患者血压。李彩霞等^[18]研究结果认为,乌拉地尔能显著的降低妊娠高血压患者血压水平,本研究结果与其研究结果保持一致。

本研究结果显示,联合组不良结局发生率降低,说明乌拉地尔联合酚妥拉明能改善患者母婴结局。刘颖等^[19]以及许玉姣等^[20]研究指出,妊娠高血压患者采用乌拉地尔治疗后,其血压在降到正常水平后,不再继续降低,可避免低血压发生,从而降低患者不良反应发生率。本研究结果显示,联合组不良反应发生率与酚妥拉明组比较无显著差异,说明乌拉地尔联合酚妥拉明的临床应用有一定的安全性。

综上所述,乌拉地尔联合酚妥拉明对妊娠高血压的治疗效果显著,能改善患者HMGB1和APN水平以及母婴结局,控制患者血压,为临床治疗妊娠高血压提供新的研究方向。

参 考 文 献

- [1] 潘苗,蔡建壮.维生素E辅助药物三联法对妊娠期高血压妊娠结局及血清S100-B、PAPP-A、IL-6的影响[J].中国妇幼保健,2019,34(2):255-257.
- [2] 余晓梅,桂定清.硫酸镁联合酚妥拉明及硝苯地平治疗妊娠高血压综合征的临床效果分析[J].现代预防医学,2012,39(23):6137-6138,6141.

[3] 赵金梅. 拉贝洛尔联合硫酸镁对妊娠期高血压孕妇血清炎症因子、肾功能及分娩结局的影响[J]. 中国药业, 2016, 25(1): 20-22.

[4] Zhou Y, Chen ZH, Zhao XL, et al. Effect of serum high molecular weight adiponectin level on the occurrence of eclampsia during subsequent pregnancy in patients with primary pregnancy induced hypertension[J]. Eur Rev Med Pharmacol Sci, 2017, 21(2): 213-218.

[5] 李瑞娟. 硝苯地平联合酚妥拉明及硫酸镁对妊娠期高血压患者血流动力学及凝血功能的影响[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(19): 4401-4404.

[6] Murakami Y, Miura K, Sato S, et al. Reference values for circulating pregnancy-associated microRNAs in maternal plasma and their clinical usefulness in uncomplicated pregnancy and hypertensive disorder of pregnancy[J]. J Obstet Gynaecol Res, 2018, 44(5): 840-851.

[7] Tooher J, Thornton C, Makris A, et al. All hypertensive disorders of pregnancy increase the risk of future cardiovascular disease[J]. Hypertension, 2017, 70(4): 798-803.

[8] Anthony J, Damasceno A, Ojiji D. Hypertensive disorders of pregnancy: what the physician needs to know[J]. Cardiovasc J Afr, 2016, 27(2): 104-110.

[9] Leeman L, Dresang LT, Fontaine P. Hypertensive disorders of pregnancy[J]. Am Fam Physician, 2016, 93(2): 121-127.

[10] 殷旭光, 刘紫燕, 王楚平. HMGB1 和 VEGF 在妊娠期高血压疾病中的作用及其相关性研究[J]. 中国优生与遗传杂志, 2015, 23(3): 18-19.

[11] 耿慧, 段彼得, 丁霄雁. 甲基多巴联合拉贝洛尔对妊娠期高血压

疾病患者血清高迁移率蛋白-1、半胱氨酸蛋白酶抑制剂及分娩结局的影响[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(19): 4341-4344.

[12] Eleuterio NM, Palei AC, Machado JS, et al. Role of adiponectin on antioxidant profile: evaluation during healthy and hypertensive disorders of pregnancy[J]. Blood Press, 2016, 25(4): 241-243.

[13] Wang Y, Liu RX, Liu H. Association of adiponectin gene polymorphisms with hypertensive disorder complicating pregnancy and disorders of lipid metabolism [J]. Genet Mol Res, 2015, 14(4): 15213-15223.

[14] 张栋, 宋艳飞, 陈凤燕. 乌拉地尔联合硫酸镁与硝苯地平对妊娠期高血压疾病患者血清 HMGB1、APN 水平及母婴结局的影响[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(8): 1745-1747.

[15] 刘恩令, 柴连海. 妊娠期高血压疾病孕妇血清及胎儿脐血中 HMGB1 和 MIF 检测及临床意义[J]. 中国妇幼保健, 2014, 29(33): 5404-5406.

[16] 袁春辉, 雍海江. 乌拉地尔在老年高血压急症患者急救中应用效果的研究[J]. 中国急救医学, 2016, 36(z1): 5-6.

[17] 丁顺才, 陈政文, 施泽金, 等. 乌拉地尔用于高血压精神病患者无抽搐电休克治疗 45 例[J]. 医药导报, 2017, 36(z1): 7-9.

[18] 李彩霞, 金红梅. 盐酸乌拉地尔注射液联合甲钴胺治疗妊娠期高血压疾病的效果[J]. 中国妇幼保健, 2017, 32(20): 4937-4939.

[19] 刘颖, 李敏, 王玉萍, 等. 乌拉地尔治疗中、重度妊娠高血压综合征的临床观察[J]. 中日友好医院学报, 2003, 17(3): 156-158.

[20] 许玉姣, 陈安, 陈建明. 乌拉地尔治疗重度妊娠高血压综合征的疗效安全性[J]. 心脑血管病防治, 2004, 4(3): 16-18.

(收稿日期: 2020-04-08)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2021.04.025

· 妇科与生殖医学 ·

外阴阴道假丝酵母菌病对患者婚姻质量的影响及生态制剂干预效果的研究

刘叶^{1△} 张文亮² 金芳³ 薛娟¹ 赵敏英⁴

- 1 河北省第七人民医院(河北中医学院第二附属医院)妇产科, 河北 定州 073000
- 2 河北省第七人民医院(河北中医学院第二附属医院)神经外科, 河北 定州 073000
- 3 河北省第七人民医院(河北中医学院第二附属医院)检验科, 河北 定州 073000
- 4 石家庄市第一医院生殖医学科, 石家庄 050011

【摘要】 目的 研究外阴阴道假丝酵母菌病(VVC)对患者生活质量、婚姻质量的影响以及生态制剂在改善VVC患者性生活质量中的应用价值。**方法** 选择2018年1月至2019年6月在河北省第七人民医院和石家庄市第一医院就诊的62例VVC患者作为研究对象(病例组)。选择同期在河北省第七人民医院和石家庄市第一医院健康体检的30例妇女作为健康组。采用生存质量测定量表调查两组生活质量, 采用Olson婚姻质量问卷调查两组婚姻质量。将病例组随机分为干预组和对照组, 两组均给予硝酸咪康唑阴道软胶囊治疗, 干预组在此基础上加用乳杆菌活菌胶囊, 采用国际女性性功能评估量表对两组的性生活质量进行调查。**结果** 在生活质量方面, 病例组的心理领域、生理领域、社会关系领域及环境领域评分均低于健康组, 差异具有统计学意义($P < 0.01$); 在婚姻质量方面, 病例组的婚姻满意度、夫妻交流及业余活动评分

【基金项目】河北省石家庄市科学技术研究与发展计划项目(161462523)

△【通讯作者】刘叶, E-mail: 1297149349@qq.com

均低于健康组,差异具有统计学意义($P < 0.05$);在治疗后性生活质量方面,干预组的性欲望、阴道湿润度、性高潮和性交疼痛方面评分均高于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。结论 VVC 对患者的生活质量和婚姻质量产生不良影响,微生态制剂干预有助于改善 VVC 患者的性生活质量。

【关键词】 外阴阴道假丝酵母菌病;生活质量;婚姻质量;微生态制剂;性生活质量

【中图分类号】 R711

【文献标识码】 A

The effect of vulvovaginal candidiasis on patients' marriage quality and intervention effect of microecological preparations LIU Ye^{1,Δ}, ZHANG Wenliang², JIN Fang³, XUE Juan¹, ZHAO Mingying⁴. 1. Department of Gynaecology and Obstetrics, Seventh People's Hospital of Hebei Province (the Second Affiliated Hospital of Hebei University of Traditional Chinese Medicine), Dingzhou 073000, Hebei, China; 2. Department of Neurosurgery, Seventh People's Hospital of Hebei Province (the Second Affiliated Hospital of Hebei University of Traditional Chinese Medicine), Dingzhou 073000, Hebei, China; 3. Department of Clinical Laboratory, Seventh People's Hospital of Hebei Province (the Second Affiliated Hospital of Hebei University of Traditional Chinese Medicine), Dingzhou 073000, Hebei, China; 4. Department of Reproductive Medicine, the First Hospital of Shijiazhuang City, Shijiazhuang 050011, Hebei, China

【Abstract】 **Objective** To study the effects of vulvovaginal candidiasis (VVC) on patients' quality of life and marital quality, and the application value of probiotics in improving the sexual life quality of patients with VVC.

Methods 62 VVC patients admitted to the Seventh People's Hospital of Hebei Province and the First Hospital of Shijiazhuang City from January 2018 to June 2019 were selected as the study subjects (case group), another 30 women who underwent physical examination as the health group. The quality of life of the two groups was investigated by the quality of life measurement scale, and the marital quality of the two groups was investigated by the Olson marital quality questionnaire. The case group was randomly divided into the intervention group and the control group. The two groups were treated with miconazole nitrate vaginal soft capsule, and the intervention group was added with live Lactobacillus capsule. The sexual life quality of the two groups was investigated by using the International Female Sexual Function Assessment Scale. **Results** In terms of life quality, the case group scored lower than the control group in the aspects of psychology, physiology, social relationship and environment ($P < 0.01$). In terms of marriage quality, the case group scored lower than the control group in the aspects of marriage satisfaction, couple communication, and leisure activities ($P < 0.05$). In terms of sexual life quality after treatment, the intervention group scored higher than the control group in the aspects of sexual desire, vaginal moistness, orgasm, and sexual intercourse ($P < 0.05$). **Conclusions** VVC has a negative effect on the quality of life and marriage of patients, and the microecological preparations intervention is helpful to improve the quality of sexual life of patients with VVC.

【Key words】 Vulvovaginal candidiasis; Life quality; Marriage quality; Microecological preparation; Quality of sexual life

外阴阴道假丝酵母菌病(vulvovaginal candidiasis, VVC)是由假丝酵母菌感染引起的阴道炎,是妇科常见病之一^[1-2]。在欧美等西方国家 VVC 的发病率高达 29%~49%^[3]。美国疾病控制中心的一项研究显示,大约有 75% 的女性患过 VVC^[4]。同时相关的研究显示, VVC 是一种内源性的难治性疾病,有 5%~10% 的患者会复发,成为复发性生殖道假丝酵母菌病(recurrent vulvovaginal candidiasis, RVVC)^[5]。Nguyen Y 等^[6] 研究显示, VVC 可以导致患者的生活质量下降。但是关于国内 VVC 患者生活质量和婚姻质量的相关研究报道较少。目前,乳酸杆菌等微生态制剂被研究证实可以改善 VVC 的临床治疗效果^[7]。同时 Buchholz S 等^[8] 研究证实,乳酸杆菌等微生态制剂可改善老年萎缩性阴道炎患者的性生活质量。基于此,本研究调查了 VVC 对患者生活质量和婚姻质量的影响,并观察乳酸杆菌等微生态制剂在改善 VVC 患者性生活质量等方面的应用价值,现报道如下。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择 2018 年 1 月至 2019 年 6 月在河北省第七人民医院和石家庄市第一医院就诊的 62 例 VVC 患者作为研究对象(病例组)。按年龄匹配的原则,另选择同期在河北省第七人民医院和石家庄市第一医院健康体检的 30 例妇女作为健康组。纳入标准:①病例组符合中华医学会妇产科分会感染协作组制定的 VVC 诊治规范修订稿中关于 VVC 的相关诊断标准^[9],均为初次感染;②健康组经过体检排除各种阴道炎疾病;③均为初婚,夫妻同居一地;④知情同意参与本研究,并签署知情同意书。排除标准:①有严重的精神疾病、智力障碍等;②妊娠期妇女。本研究已经河北省第七人民医院和石家庄市第一医院医学伦理委员会审核批准。

1.2 研究指标

①生活质量:采用生存质量测定量表简表(QOL-BREF)对两组生活质量情况进行评估,该量表包括心理领域、生理领域、

社会关系领域以及环境领域等4个方面,评定分值越高说明生活质量越好。②婚姻质量:采用Olson婚姻质量问卷对婚姻质量进行调查,该调查量表选择了12个与婚姻质量有关的因素,本研究中因在阴道炎的临床工作中,未进行治疗的患者不建议进行性生活,因此选择了婚姻满意度、夫妻交流、业余活动、角色平等性等4个因素进行调查。

1.3 治疗方法

将病例组随机分为干预组($n=31$)和对照组($n=31$)。对照组采用硝酸咪康唑阴道软胶囊(西安杨森制药有限公司,国药准字J20040071)治疗,每天1粒,连用3d。干预组在对照组基础上采用阴道用乳杆菌活菌胶囊(内蒙古双奇药业股份有限公司,国药准字S20030005)治疗,每次1粒,每晚1次,10d为1个疗程,连续治疗3个疗程。

1.4 临床疗效

在干预组和对照组治疗1个月后,观察并比较两组的性生活质量,采用国际女性性功能评估量表(FSFI)中文版对两组的性生活质量进行调查,包括6个维度,每个维度分值均为6分,分值越高说明性生活质量越好^[10]。

1.5 统计学处理

采用SPSS 22.0软件对相关数据进行统计分析。计量资料采用 t 检验,以均数±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 病例组和健康组基线资料比较

病例组年龄范围24~42岁,年龄(33.48 ± 6.34)岁。健康组年龄范围25~44岁,年龄(34.34 ± 6.78)岁。两组基线资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

2.2 病例组和健康组生活质量比较

病例组的心理领域、生理领域、社会关系领域及环境领域评分均低于健康组,差异具有统计学意义($P < 0.01$)。具体结果详见表1。

2.3 病例组和健康组婚姻质量比较

病例组的婚姻满意度、夫妻交流及业余活动评分均低于对照组($P < 0.05$);病例组和健康组角色平等性评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。具体结果详见表2。

2.4 干预组和对照组性生活质量比较

治疗后,对照组有1例症状未缓解,建议禁止性生活,未调查该患者的性生活情况;干预组的性欲、阴道湿润度、性高潮及性交疼痛评分均高于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$);干预组和对照组性唤起、性生活的满意度评分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。具体结果详见表3。

表1 病例组和健康组生活质量比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	心理领域	生理领域	社会关系领域	环境领域
病例组	62	11.89 ± 3.90	9.42 ± 3.38	7.12 ± 1.08	13.43 ± 3.34
健康组	30	21.93 ± 3.92	23.34 ± 3.34	14.34 ± 2.43	25.29 ± 4.86
t 值		11.556 2	18.588 2	19.781 6	13.690 8
P 值		0.000 0	0.000 0	0.000 0	0.000 0

表2 病例组和健康组婚姻质量比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	婚姻满意度	夫妻交流	业余活动	角色平等性
病例组	62	33.78 ± 6.79	29.54 ± 7.45	28.12 ± 4.56	27.45 ± 4.34
健康组	30	38.45 ± 7.86	35.34 ± 9.89	31.45 ± 6.67	29.54 ± 6.56
t 值		2.935 9	3.136 5	2.808 2	1.821 0
P 值		0.004 2	0.002 3	0.006 1	0.071 9

表3 干预组和对照组性生活质量比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	性欲	性唤起	阴道润滑度	性高潮	性生活的满意度	性交疼痛
干预组	31	5.65 ± 0.89	4.42 ± 0.78	5.12 ± 1.67	4.91 ± 0.78	4.92 ± 1.47	4.93 ± 0.93
对照组	31	4.96 ± 0.92	4.24 ± 0.84	4.34 ± 1.24	4.32 ± 0.90	4.43 ± 1.39	4.24 ± 0.85
t 值		3.448 1	1.011 9	2.270 6	3.232 9	1.525 0	3.428 2
P 值		0.000 9	0.314 3	0.025 6	0.001 7	0.130 8	0.000 9

3 讨论

3.1 外阴阴道假丝酵母菌病对患者生活质量和婚姻质量的影响

随着时代的进步以及医学模式的转变,人们不仅关注疾病的病死率和发病率等情况,而且越来越重视疾病对生活质量等方面的影响。本研究采用QOL-BREF对VVC患者的生活质量进行分析,结果显示,病例组的生活质量明显低于健康组,这与

Nguyen Y等^[6]的研究结果一致。这可能是由于VVC是由于假丝酵母菌感染所导致的生殖系统疾病,患者常常伴有外阴的灼痛和瘙痒感,阴道分泌物增多,多为凝乳状分泌物,同时伴有尿频、尿急等临床症状和临床表现,身体上的不适导致患者心理情绪低落,不良心理情绪升高,从而导致生活质量下降。

婚姻质量作为生活质量的重要组成部分,已经逐渐受到人们的重视,婚姻质量的好坏不仅影响夫妻双方的关系和情感,

还影响家庭的稳定,甚至会影响社会的和谐。因此,本研究在调查患者生活质量的基础上进一步调查了VVC患者的婚姻质量,结果显示,病例组婚姻满意度、夫妻交流及业余活动评分均低于健康组,这说明VVC不仅影响患者的生活质量,而且会导致患者的婚姻质量下降,患者发生感染不仅会导致外阴不适,而且会发生性交痛,同时未进行治疗的VVC患者不能进行性生活,性生活是夫妻生活的重要组成部分,因此会导致VVC患者的婚姻质量明显下降。这一结果说明VVC对患者的生活质量和婚姻质量均可能产生更深层的不良影响,因此,在临床工作中应该在治疗的基础上给予患者更多的心理干预和行为干预。

3.2 微生态制剂对VVC患者性生活的影响

女性的阴道是一个开放的腔体,存在众多的阴道菌群,其中90%以上为乳酸杆菌,其可以产生乳酸和一些细菌素和表面活性物质,抑制致病菌的生长,从而保证了阴道的生态平衡^[11-12]。但是阴道微生态平衡非常容易遭到破坏,当阴道正常生态菌群失调时,会导致致病菌大量繁殖,从而导致阴道各种炎症发生^[13-14]。国内外相关研究显示,乳酸杆菌在VVC的治疗中发挥重要作用^[15-17]。但是,目前的研究多集中在临床疗效,对于患者性生活质量的影响报道较少,而性生活质量同样是临床关注的问题之一。在临床治愈VVC前,不建议患者进行性生活,并且调查过程中发现,部分患者存在外阴瘙痒情况,在疼痛等症状后已经主动停止性生活。基于此,本研究调查了VVC患者治疗后的性生活情况,结果显示,干预组的性欲、阴道湿润度、性高潮及性交疼痛评分均高于对照组。许莉莉等^[18]研究结果显示,采用乳酸杆菌治疗可以有效改善子宫全切术后患者阴道干涩的情况,缓解其性交痛等,与本研究结果相似,这可能与乳酸杆菌能维持阴道的酸碱环境,降低阴道pH,调节阴道菌群的平衡,并且可以发挥缓解患者阴道干涩和缓解性交疼痛等症状的效果有关。

综上所述,VVC对患者的生活质量和婚姻质量均存在一定的负性作用,在临床的治疗过程中,应在药物治疗的基础上给予对应的心理干预,同时,采用乳酸杆菌等微生态制剂辅助治疗,可在一定程度上提高临床治疗效果,改善患者的性生活质量。但是本研究的时间有限,暂时未明确相关治疗是否可以改善患者复发率等情况,未来可进一步加大样本含量,并对患者的预后进行长期随访,进一步明确乳酸杆菌等微生态制剂的辅助治疗效果。

参 考 文 献

[1] Maraki S, Mavromanolaki VE, Stafylaki D, et al. Epidemiology and antifungal susceptibility patterns of candida isolates from Greek women with vulvovaginal candidiasis[J]. *Mycoses*, 2019, 62(8): 692-697.

[2] Yazdanparast SA, Khodavaisy S, Fakhim H, et al. Molecular characterization of highly susceptible candida africana from vulvovaginal

candidiasis[J]. *Mycopathologia*, 2015, 180(5-6): 317-323.

[3] Foxman B, Muraglia R, Dietz JP, et al. Prevalence of recurrent vulvovaginal candidiasis in 5 European countries and the United States: results from an internet panel survey[J]. *J Low Genit Tract Dis*, 2013, 17(3): 340-345.

[4] Centers for Disease Control and Prevention, Workowski KA, Berman SM. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2006 [J]. *MMWR Recomm Rep*, 2006, 55(RR-11): 1-94.

[5] 高晓红, 朱玲. 复发性外阴阴道假丝酵母菌病与阴道免疫[J]. *中国免疫学杂志*, 2014, 30(7): 985-987.

[6] Nguyen Y, Lee A, Fischer G. Quality of life in patients with chronic vulvovaginal candidiasis: a before and after study on the impact of oral fluconazole therapy [J]. *Australas J Dermatol*, 2017, 58(4): e176-e181.

[7] 王艳, 张雪艳, 王琼琳. 硝呋太尔制霉菌素阴道软胶囊联合阴道用乳杆菌活菌胶囊治疗妊娠期外阴阴道假丝酵母菌病的疗效观察[J]. *中国妇产科临床杂志*, 2015, 16(3): 63-64.

[8] Buchholz S, Mögele M, Lintermans A, et al. Vaginal estriol-lactobacilli combination and quality of life in endocrine-treated breast cancer[J]. *Climacteric*, 2015, 18(2): 252-259.

[9] 刘朝晖, 廖秦平. 外阴阴道假丝酵母菌病(VVC)诊治规范修订稿[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2012, 28(6): 401-402.

[10] 楼青青, 张琴薇, 姚慧岚, 等. 女性性功能量表的汉化及其信效度评价[J]. *中国实用护理杂志*, 2013, 29(10): 23-26.

[11] 徐文宣, 尤丽芳. 纽曼思益生菌联合凯妮汀阴道栓治疗RVVC的疗效及其对阴道微生态的影响[J]. *现代实用医学*, 2018, 30(7): 904-906.

[12] 乔娜, 范淑静, 郭彩萍. 阴道微生态状况对女性性生活质量的影响分析[J]. *中国性科学*, 2018, 27(4): 60-62.

[13] 张帝开, 梁茂连. 妊娠早期阴道微生态改变的影响因素与阴道炎[J]. *实用妇产科杂志*, 2018, 34(10): 8-10.

[14] 张瑞, 种魏芳, 吴文湘, 等. 乳杆菌功能改变与外阴阴道假丝酵母菌病[J]. *中国妇产科临床杂志*, 2019, 20(3): 223-226.

[15] Rajawat AS, Shrivastava V, Shrivastava A, et al. In vitro evaluation of inhibitory activity of probiotic lactobacilli against candida species isolated from the vaginal flora of immunocompromised patients[J]. *Microb Ecol*, 2013, 57(2): 276-285.

[16] 邱海凡. 乳杆菌活菌胶囊联合克霉唑治疗妊娠期外阴阴道假丝酵母菌病的疗效观察[J]. *中国医院药学杂志*, 2011, 31(19): 1625-1627.

[17] 李星烁, 卢晓博, 董梦婷, 等. 微生态检测在评价单纯性外阴阴道假丝酵母菌病治疗效果中的应用价值[J]. *中华检验医学杂志*, 2018, 41(4): 292-295.

[18] 许莉莉, 莫云, 赵仁峰. 阴道用乳杆菌活菌胶囊对改善子宫全切术后性生活质量的效果分析[J]. *中国微生态学杂志*, 2016, 28(5): 587-589.

(收稿日期: 2020-01-28)

孕期高危型人乳头瘤病毒与阴道微生物菌群的相关性及对妊娠结局的影响

李春梅[△] 王城城 罗蔓莉 陈秀敏 秦小敏

四川省中西医结合医院检验科,成都 610041

【摘要】 目的 探究孕期高危型人乳头瘤病毒(HR-HPV)与阴道微生物菌群的相关性及对妊娠结局的影响。方法 选取2016年6月至2019年6月四川省中西医结合医院诊治的80例HR-HPV感染孕妇作为研究对象。将其纳入HR-HPV组。选取同期80例低危型HPV(LR-HPV)感染孕妇纳入LR-HPV组,另选取同期80例HPV阴性健康孕妇纳入对照组。检测各组阴道微生物丰度和多样性,收集各组妊娠结局,检测新生儿HPV感染情况。结果 LR-HPV组和HR-HPV组的乳杆菌丰度显著低于对照组,且HR-HPV组显著低于LR-HPV组($P < 0.05$)。LR-HPV组和HR-HPV组芽孢杆菌、巨球菌、链球菌的丰度值显著高于对照组($P < 0.05$),且HR-HPV组的芽孢杆菌和巨球菌丰度值显著高于LR-HPV组($P < 0.05$)。LR-HPV组和HR-HPV组的Ace指数、Sobs指数和Shannon指数显著高于对照组($P < 0.05$),HR-HPV组的Ace指数和Sobs指数显著高于LR-HPV组($P < 0.05$)。LR-HPV组和HR-HPV组的Simpson指数显著低于对照组($P < 0.05$)。HR-HPV组早产、胎膜早破和胎儿生长受限的发生率显著高于对照组($P < 0.05$)。LR-HPV组新生儿HPV感染率为35.00%,HR-HPV组为37.50%。LR-HPV组和HR-HPV组不同分娩方式与新生儿是否感染HPV无关($P > 0.05$)。结论 感染HR-HPV可能会降低阴道中乳杆菌的丰度,并提高阴道菌群的多样性,使不良妊娠结局的发生率升高。

【关键词】 人乳头瘤病毒;阴道微生物;妊娠结局

【中图分类号】 R711

【文献标识码】 A

Correlation between high risk human papilloma virus and vaginal microflora during pregnancy and its effect on pregnancy outcome LI Chunmei[△], WANG Chengcheng, LUO Manli, CHEN Xiumin, QIN Xiaomin.

Department of Laboratory, Sichuan Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital, Chengdu 610041, Sichuan, China

【Abstract】 Objective To explore the relationship between high-risk human papilloma virus (HR-HPV) during pregnancy and vaginal microflora and its influence on pregnancy outcome. **Methods** 80 pregnant women with HR-HPV infection treated in Sichuan Integrated Traditional Chinese and Western Medicine Hospital from June 2016 to June 2019 were included in the HR-HPV group, 80 pregnant women with low-risk HPV (LR-HPV) infection during the same period were selected as the LR-HPV group, and 80 healthy pregnant women with HPV-negative infection during the same period were selected as the control group. The abundance and diversity of vaginal microorganisms in each group were detected, the pregnancy outcome of each group was collected, and the neonatal HPV infection was detected. **Results** The abundance of lactobacilli in the LR-HPV group and HR-HPV group was significantly lower than that in the control group, and the HR-HPV group was significantly lower than that in the LR-HPV group ($P < 0.05$). The abundance values of Bacillus, Macrocooccus and Streptococcus in the LR-HPV group and HR-HPV group were significantly higher than those of the control group ($P < 0.05$), and the abundance values of Bacillus and Macrocooccus in the HR-HPV group were significantly higher than those of LR-HPV group ($P < 0.05$). The Ace index, Sobs index and Shannon index of the LR-HPV group and HR-HPV group were significantly higher than those of the control group ($P < 0.05$), and the Ace index and Sobs index of the HR-HPV group were significantly higher than those of the LR-HPV group ($P < 0.05$). The Simpson index of the LR-HPV group and HR-HPV group was significantly lower than that of the control group ($P < 0.05$). The incidence of premature delivery, premature rupture of membranes and fetal growth restriction in the HR-HPV group was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). The HPV infection rate of newborns in the LR-HPV group was 35.00%, and that of the HR-HPV group was 37.50%. The different delivery methods of LR-HPV group and HR-HPV group were not re-

[△]【通讯作者】李春梅,E-mail:lking7345@163.com

lated to whether the newborn was infected with HPV ($P > 0.05$). **Conclusions** Infection with HR-HPV may reduce the abundance of lactobacilli in the vagina, increase the diversity of vaginal flora, and increase the incidence of adverse pregnancy outcomes

[Key words] Human papilloma virus; Vaginal microorganisms; Pregnancy outcomes

人乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV)感染是引起宫颈上皮病变和宫颈癌的主要因素之一,目前已经发现 100 多种 HPV 亚型,其中有 13 种被确定为高风险 HPV (high-risk HPV, HR-HPV),与尖锐湿疣、宫颈癌病变等疾病密切相关^[1]。有研究显示,HPV 感染与阴道菌群失调有关,HPV 可能使阴道中致病菌的比例升高^[2]。而阴道菌群的改变还可能与妊娠结局有关,有研究显示妊娠中晚期阴道菌群的异常繁殖可能导致胎膜早破、新生儿感染、产褥感染等不良妊娠结局的发生^[3],分娩时母体的 HPV 也可传给新生儿。此外,由于妊娠期女性的机体代谢本身会影响微生物菌群,因此,HPV 感染可能增加阴道炎等相关疾病的发生风险,从而引起新生儿不良结局^[4]。基于此,本研究主要分析了孕期 HPV 感染与阴道微生物和妊娠结局的相关性。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2016 年 6 月至 2019 年 6 月四川省中西医结合医院诊治的 80 例 HR-HPV 感染孕妇作为研究对象。将其纳入 HR-HPV 组。选取同期 80 例低危型 HPV (LR-HPV) 感染孕妇纳入 LR-HPV 组,选取同期 80 例 HPV 阴性健康孕妇纳入对照组。纳入标准:①年龄 20 ~ 40 岁;②单胎妊娠;③经超声等检测显示胎儿健康、无先天性疾病;④三组均经 HPV 检测为 HR-HPV 阳性、LR-HPV 阳性、HPV 阴性;⑤对研究知情同意。排除标准:①合并妊娠期高血压、糖尿病等并发症;②合并恶性肿瘤或精神疾病;③合并习惯性流产;④合并血液、肝肾系统疾病。本研究经四川省中西医结合医院医学伦理委员会审批同意。

1.2 研究方法

1.2.1 孕妇、新生儿 HPV 检测 通过无菌棉签收集孕妇阴道分泌物并放入试管中无菌保存;在分娩时抽取脐静脉血、羊水样本无菌保存;对女性新生儿收集外阴分泌物、对男性新生儿收集咽喉分泌物。采用 PCR-膜杂交法检测 HPV 亚型,试剂盒购买于联迈生物工程有限公司(中国)。通过酚-氯仿-异戊醇法提取样本中的 HPV-DNA,使用引物进行 PCR,所有引物均由 Sangon 生物科技公司(中国上海)合成。PCR 循环的过程为 94℃/5min,94℃/30s,55℃/1min,72℃/1min 下进行 30 个循环。其中 Taq DNA 聚合酶和其他生物试剂购自 Dingguo 公司(中国)。然后在 1% 琼脂糖凝胶上分析 PCR 产物,并在紫外光下观察。从琼脂糖凝胶中回收用于 DNA 测序的 PCR 产物,使用 DNA 连接反应将回收的 PCR 产物插入 pMD-18T 质粒载体中。然后将连接混合物转染到大肠杆菌 JM109 中。从菌落中分离的质粒由 Sangon 生物科技公司(中国上海)测序。试验中的 DNA 连接酶、pMD18-T 载体、大肠杆菌 JM109 和所有限制性内切核酸酶均购自 Takara 生物科技公司(日本)。HPV16、18、31、33、35、39、45、51、52、56、58、59、66、68、53 为高危型;HPV6、11、42、43、44、CP8304 为低危型。若为复合型感染,则存在一个高

危型即视为高危型。

1.2.2 阴道菌群检测 收集阴道下 1/3 处分泌物,在无菌 EP 管中冷冻保存。检测时将样本解冻,然后通过 QIAamp DNA 纯化裂解液收集微生物 DNA (Qiagen 公司,德国)。采用 DNA1% 琼脂糖凝胶电泳评估总基因组 DNA 质量,并使用 Nanodrop ND-2000 超微量分光光度计(赛默飞世尔科技公司,美国)测量 DNA 浓度。使用引物 338F (ACTCCTACGGGAGGCAGCA) 和 806R (GGACTACHVGGGTWTCTAAT) 对 16S rRNA 基因的 V3-4 高变区进行扩增,将 8bp 条形码序列添加到正向和反向引物的末端。使用 TransStart 快速 DNA 聚合酶(TransGen 生物科技公司,中国)将 200nM 的引物和 2μL 的模板分别进行扩增。采用 9700 系列 PCR 热循环仪(赛默飞世尔科技公司,美国)进行反应,反应过程为 94℃/2min,94℃/30s 下进行 30 个循环,57℃/30s,72℃/30s,72℃/10min 后在 4℃ 下保存。合并每三个 PCR 产物以减少 PCR 偏差。通过 2% 琼脂糖凝胶电泳分离 PCR 产物,然后使用 AxyPrep DNA 凝胶提取试剂盒(Axygen 公司,美国)纯化。使用 QuantiFluor-ST™ 系统(Promega 公司,中国)对扩增产物进行定量。测序结果在 Illumina MiSeq 平台(Majorbio 生物制药技术公司,上海)进行。通过 QIIME 软件将检测到的序列进行操作分类单元(OUT)聚类,聚类相似度为 97%。通过 RDP 软件注释,计算微生物的丰度和多样性。

1.2.3 妊娠结局观察 统计患者母婴结局,包括剖宫产率、早产、产后出血、胎膜早破、胎儿生长受限等。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 19.0 软件对相关数据进行统计分析。计量资料采用 t 检验和 F 检验,以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示;计数资料采用 χ^2 检验和 F 检验,以频数(百分数) [$n(\%)$] 表示;丰度值的差异采用 Wilcoxon 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 三组基线资料比较

HR-HPV 组年龄范围 22 ~ 37 岁,年龄 (29.43 ± 2.74) 岁,初产妇 52 例。LR-HPV 组年龄范围 22 ~ 38 岁,年龄 (29.97 ± 2.65) 岁,初产妇 49 例。对照组年龄范围 21 ~ 39 岁,年龄 (28.29 ± 2.83) 岁,初产妇 53 例。三组基线资料比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。

2.2 三组微生物丰度比较

三组阴道乳杆菌、芽孢杆菌、巨球菌、链球菌的丰度值比较,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$);LR-HPV 组和 HR-HPV 组的乳杆菌丰度显著低于对照组,HR-HPV 组显著低于 LR-HPV 组,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$);LR-HPV 组和 HR-HPV 组芽孢杆菌、巨球菌、链球菌的丰度值显著高于对照组,HR-HPV 组显著高于 LR-HPV 组,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。具体结果详见表 1。

表1 三组微生物丰度值比较(%)

微生物	对照组(n=80)	LR-HPV组(n=80)	HR-HPV组(n=80)	U值	P值
乳杆菌(Lactobacillus)	41.63	34.96 ^a	24.67 ^{ab}	8.152	0.000
加德纳菌(Gardnerella)	9.08	9.12	9.24	0.641	0.428
芽孢杆菌(Bacillus)	0.37	1.86 ^a	4.01 ^{ab}	7.658	0.000
巨球菌(Megasphaera)	0.81	2.45 ^a	3.22 ^{ab}	7.581	0.000
链球菌(Streptococcus)	0.94	1.98 ^a	2.31 ^a	6.477	0.003
双歧杆菌(Bifidobacterium)	0.00	0.04	0.02	0.089	0.964
支原体(Mycoplasma)	0.00	0.03	0.02	0.057	0.975
纤毛球菌(Sneathia)	1.49	1.58	1.54	0.164	0.917
海洋杆菌(Oceanobacillus)	0.02	0.05	0.06	0.078	0.955
埃希菌(Escherichia)	0.02	0.02	0.02	0.000	1.000
普氏菌(Prevotella)	2.10	2.02	2.16	0.078	0.947

注:标有“^a”项表示,与对照组比较,P<0.05;标有“^b”项表示,与LR-HPV组比较,P<0.05

2.3 三组阴道微生物多样性比较

三组阴道微生物多样性比较,差异具有统计学意义(P<0.05);LR-HPV组和HR-HPV组的Ace指数、Sobs指数和Shannon指数显著高于对照组,HR-HPV组的Ace指数和Sobs指数显著高于LR-HPV组,差异具有统计学意义(P<0.05);LR-HPV组和HR-HPV组的Simpson指数显著低于对照组,差异具有统计学意义(P<0.05)。具体结果详见表2。

表2 三组阴道微生物多样性指标比较

组别	例数	Ace指数	Sobs指数	Shannon指数	Simpson指数
对照组	80	71.54	36.05	0.89	0.61
LR-HPV组	80	164.89 ^a	115.32 ^a	1.47 ^a	0.45 ^a
HR-HPV组	80	243.49 ^{ab}	147.32 ^{ab}	1.68 ^a	0.40 ^a
U值		15.647	27.026	7.924	5.148
P值		0.000	0.000	0.000	0.027

注:标有“^a”项表示,与对照组比较,P<0.05;标有“^b”项表示,与LR-HPV组比较,P<0.05

2.4 三组妊娠结局比较

HR-HPV组早产、胎膜早破和胎儿生长受限的发生率显著高于对照组,差异具有统计学意义(P<0.05)。具体结果详见表3。

表3 三组妊娠结局比较[n(%)]

妊娠结局	对照组(n=80)	LR-HPV组(n=80)	HR-HPV组(n=80)	F值	P值
终止妊娠	1(1.25)	2(2.50)	4(5.00)	0.312	0.725
剖宫产	37(46.25)	41(51.25)	40(50.00)	0.347	0.698
早产	2(2.50)	5(6.25)	12(15.00) ^a	7.985	0.009
稽留流产	2(2.50)	1(1.25)	3(3.75)	0.185	0.897
产后出血	2(2.50)	4(5.00)	4(5.00)	0.215	0.874
产褥感染	1(1.25)	2(2.50)	5(6.25)	0.348	0.701
胎膜早破	5(6.25)	9(11.25)	17(21.25) ^a	8.622	0.007
胎儿生长受限	3(3.75)	6(7.50)	13(16.25) ^a	7.218	0.011
胎儿畸形	2(2.50)	3(3.75)	2(2.50)	0.124	0.905

注:标有“^a”项表示,与对照组比较,P<0.05

2.5 LR-HPV组和HR-HPV组新生儿HPV感染情况

LR-HPV组28例新生儿感染HPV,感染率为35.00%;HR-HPV组30例新生儿感染HPV,感染率为37.50%。LR-HPV组和HR-HPV组不同分娩方式下新生儿HPV感染率比较,差异无统计学意义(P>0.05)。具体结果详见表4。

表4 LR-HPV组和HR-HPV组新生儿HPV感染情况比较[n/N(%)]

组别	例数	自然分娩	剖宫产
LR-HPV组	80	13/39(33.33)	15/41(36.59)
HR-HPV组	80	14/40(35.00)	16/40(40.00)
χ ² 值		0.278	0.384
P值		0.810	0.752

3 讨论

高度多样化的微生物群落通常被认为是健康的标志,但是在阴道环境中,较低的微生物多样性是健康阴道环境的特点^[5]。本研究使用OUT工具进行聚类分析,可获得阴道细菌的丰度和多样性^[6],某种细菌的丰度值越高提示该种细菌的数目越多,而Ace指数、Sobs指数和Shannon指数水平越高及Simpson指数水平越低则提示阴道微生物菌群的生物多样性越高。本研究结果显示,三组阴道细菌的丰度值和菌群多样性比较差异显著,LR-HPV组和HR-HPV组的乳杆菌丰度显著低于对照组,LR-HPV组和HR-HPV组芽孢杆菌、巨球菌、链球菌的丰度值显著高于对照组,HR-HPV组的菌群丰度异常情况较LR-HPV组严重。并且HR-HPV组的菌群多样性高于LR-HPV组。HPV感染患者通常表现为乳杆菌水平降低,而有害菌升高^[7]。乳杆菌是阴道中少数的有益菌之一,也是阴道最常见的菌落,一方面,乳杆菌使乳酸、细菌素和活性氧(ROS)等维持正常的酸碱度,从而防止外源性病原体定殖;另一方面,乳杆菌可以与致病菌竞争黏液层的粘附位点,从而维持阴道健康^[8]。本研究结果还显示,HR-HPV的致病菌感染程度较LR-HPV严重。

子宫颈对于维持妊娠非常重要,其屏障和免疫机制可以保护胎儿成长^[9]。HPV感染可能改变宫颈功能,可能增加宫内感染的风险及随后的并发症^[10-11]。但是也有研究显示,HPV感染与妊娠结局无关^[12]。而阴道菌群失调也会引起不良妊娠结局,这可能由于细菌与机体免疫系统具有互相调节的作用,特别是

阴道炎等的发生可能直接引起不良妊娠结局^[13]。本研究结果显示,HR-HPV组早产、胎膜早破和胎儿生长受限的发生率显著高于对照组,而LR-HPV组不良妊娠结局发生率略有升高但不显著。LR-HPV组新生儿HPV感染率为35.00%,HR-HPV组为37.50%,LR-HPV组和HR-HPV组不同分娩方式与新生儿HPV感染率无关,这提示母体感染HPV会引起新生儿HPV感染,但与分娩方式无关。马丹等^[14]研究显示,HPV感染可提高早产、胎膜早破和胎儿生长异常的比例,该比例显著高于健康者。但也有研究发现,HPV感染与阴道微生态环境无关^[15]。一方面,这可能与入组例数不同有关,另一方面,本研究只对是否感染HPV以及HPV感染的亚型进行了诊断,并没有多病毒载量进行具体分析。

综上所述,本研究结果发现,感染HR-HPV可能会降低阴道中乳杆菌的丰度,并提高阴道菌群的多样性,使不良妊娠结局的发生率升高。但是本研究中,入组患者较少,并且未对HPV感染持续时间、病毒载量进行分析,关于HPV感染与阴道微生物菌群的相关性及对妊娠结局的影响仍需进一步研究。

参 考 文 献

- [1] Burk RD, Kelly P, Feldman J, et al. Declining prevalence of cervicovaginal human papillomavirus infection with age is independent of other risk factors[J]. 2016, 23(4):333-341.
- [2] Di Pietro M, Filardo S, Porpora MG, et al. HPV/Chlamydia trachomatis co-infection: Metagenomic analysis of cervical microbiota in asymptomatic women[J]. New Microbiol, 2018, 41(1):34-41.
- [3] 邓玉娟, 谢汉彬. 妊娠中晚期阴道菌群与妊娠结局的相关性研究[J]. 河北医学, 2014, 6(6):897-900.
- [4] 罗秀清, 任保辉, 谢芸. 阴道微生态检测与高危型HPV感染的710例临床报告分析[J]. 中国妇产科临床杂志, 2018, 19(5):441-442.
- [5] Macintyre DA, Chandiramani M, Lee YS, et al. The vaginal microbiome during pregnancy and the postpartum period in a European population[J]. Sci Rep, 2015, 5(1):8988.

- [6] Virtanen S, Kalliala I, Nieminen P, et al. Comparative analysis of vaginal microbiota sampling using 16S rRNA gene analysis[J]. PLoS One, 2017, 12(7):e0181477.
- [7] Reimers LL, Mehta SD, Massad LS, et al. The cervicovaginal microbiota and its associations with human papillomavirus (HPV) Detection in HIV-infected and HIV-uninfected women[J]. J Infect Dis, 2016, 214(9):1361-1369.
- [8] Kim JH, Yoo SM, Sohn YH, et al. Predominant Lactobacillus species types of vaginal microbiota in pregnant Korean women quantification of the five Lactobacillus species and two anaerobes[J]. J Matern Fetal Neonatal Med, 2017, 30(19):2329-2333.
- [9] Nott JP, Bonney EA, Pickering JD, et al. The structure and function of the cervix during pregnancy[J]. Translational Research in Anatomy, 2016, 2(3):1-7.
- [10] Kyrgiou M, Athanasiou A, Paraskevaidi M, et al. Adverse obstetrical outcomes after local treatment for cervical pre-invasive and early invasive disease according to the cone depth: a systematic review and meta-analysis[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2016, 354:646-648.
- [11] Ambühl LM, Baandrup U, Dybkær K, et al. Human papillomavirus infection as a possible cause of spontaneous abortion and spontaneous preterm delivery[J]. Infect Dis Obstet Gynecol, 2016:3086036.
- [12] Subramaniam A, Lees BF, Becker DA, et al. Evaluation of human papillomavirus as a risk factor for preterm birth or pregnancy-related hypertension[J]. Obstet Gynecol, 2016, 127(2):233-240.
- [13] 徐梅, 韩晓静, 梁金丽, 等. 乳酸菌阴道胶囊干预对孕晚期细菌性阴道病患者阴道菌群及分娩结局的影响[J]. 中国微生态学杂志, 2019, 31(7):827-830.
- [14] 马丹, 宋淑荣, 李嘉, 等. 人乳头瘤病毒感染型别对妇女妊娠结局的影响[J]. 中华医院感染学杂志, 2019, 29(5):753-755.
- [15] 苑晓微, 张雯, 何平, 等. 人乳头状瘤病毒感染与阴道微生态环境之间的关系研究[J]. 中国性科学, 2019, 28(1):102-105.

(收稿日期:2020-01-04)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2021.04.027

· 妇科与生殖医学 ·

绒促性素联合 G-CSF 宫内灌注对薄型子宫内膜不孕患者妊娠的影响

贾姣姣[△] 陈辉莲 唐慧珍

湖南省妇幼保健院生殖医学中心,长沙 410008

【摘要】目的 探讨绒促性素联合粒细胞集落刺激因子(G-CSF)宫内灌注对薄型子宫内膜不孕患者妊娠的影响。**方法** 选取2015年6月至2017年6月湖南省妇幼保健院收治的100例薄型子宫内膜不孕患者作为研究对象。按照随机数字表法分为灌注组($n=50$)和联合组($n=50$)。灌注组采用G-CSF宫内灌注治疗,联合组在灌注组基础上加用绒促性素进行治疗。对两组治疗前后临床指标、血管阻力指数(RI)、子宫动脉搏动指数(PI)、雌二醇(E_2)、孕酮(P)、血管内皮生长因子(VEGF)、微血管密度(MVD)水平进行检测,统计妊娠率、治疗效果及不良反应发生情况。**结果** 治疗后联合组子宫内膜厚度、卵泡直径,以及 E_2 、P、

[△]【通讯作者】贾姣姣, E-mail: k21u56@163.com

VEGF、MVD水平均高于灌注组,RI、PI低于灌注组,差异具有统计学意义($P < 0.05$);联合组治疗后妊娠率为94.00%(47例),显著高于灌注组80.00%(40例),差异具有统计学意义($\chi^2 = 5.300, P = 0.021$)。联合组治疗总有效率为96.00%(48例),显著高于灌注组82.00%(41例),差异具有统计学意义($\chi^2 = 5.986, P = 0.014$)。联合组治疗过程中不良反应发生率为14.00%(7例),高于灌注组8.00%(4例),但差异无统计学意义($\chi^2 = 1.099, P = 0.294$)。结论 绒促性素联合G-CSF宫内灌注可有效提高薄型子宫内膜不孕患者子宫内膜厚度及妊娠率,改善患者症状,效果显著。

【关键词】 绒促性素;粒细胞集落刺激因子;宫内灌注;薄型子宫内膜不孕

【中图分类号】 R714

【文献标识码】 A

Effect of intrauterine infusion of chorionic gonadotropin combined with G-CSF on pregnancy in patients with thin endometrial infertility JIA Jiaojiao[△], CHEN Huilian, TANG Huizhen. Reproductive Medicine Center, Hunan Maternal and Child Health Hospital, Changsha 410008, Hunan, China

【Abstract】 **Objective** To investigate the effect of intrauterine infusion of chorionic gonadotropin combined with granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) on pregnancy in patients with thin endometrial infertility.

Methods A total of 100 patients with thin endometrial infertility treated in Hunan Maternal and Child Health Hospital from June 2015 to June 2017 were selected as the research subjects, and divided into perfusion group ($n = 50$) and combined group ($n = 50$) according to random number table method. Intrauterine perfusion therapy with G-CSF was used in the perfusion group, while the combined group was treated with chorionic gonadotropin on the basis of the perfusion group. Clinical indexes, vascular resistance index (RI), uterine arterial pulse index (PI), estradiol (E_2), progesterone (P), vascular endothelial growth factor (VEGF), microvascular density (MVD) levels were detected before and after treatment in the two groups, and pregnancy rate, treatment effect and the incidence of adverse reactions were counted. **Results** After treatment, endometrial thickness, follicle diameter, and levels of E_2 , P, VEGF and MVD in combined group were higher than those in perfusion group, while RI and PI were lower than those in perfusion group ($P < 0.05$); the pregnancy rate in the combination group was 94.00% (47 cases), which was significantly higher than that in the perfusion group (80.00%, 40 cases), and the difference was statistically significant ($\chi^2 = 5.300, P = 0.021$). The total effective rate (96.00%, 48 cases) in the combined group was significantly higher than that in the perfusion group (82.00%, 41 cases), and the difference was statistically significant ($\chi^2 = 5.986, P = 0.014$). The incidence of adverse reactions in the combination group was 14.00% (7 cases), which was higher than that in the perfusion group (8.00%), but the difference was not statistically significant ($\chi^2 = 1.099, P = 0.294$). **Conclusions** Intrauterine infusion of chorionic gonadotropin combined with G-CSF can effectively improve endometrial thickness and pregnancy rate in patients with thin endometrial infertility, and improve the symptoms of patients with significant effect.

【Key words】 Chorionic gonadotropin; Granulocyte colony-stimulating factor; Intrauterine infusion; Thin endometrial infertility

薄型子宫内膜是一种常见的妇科疾病,当子宫内膜厚度 $< 8\text{mm}$,即为薄型子宫内膜症^[1]。研究表明^[2],子宫内膜变薄的主要原因是雌激素水平较低,导致生长激素缺乏。薄型子宫内膜会直接导致胚胎种植不良、增加流产风险,对患者的健康生活带来严重的影响^[3]。目前临床上通常采用药物进行治疗缓解症状,但不能完全治愈,长期药物治疗也会对患者带来一定影响。另有研究表明,粒细胞集落刺激因子(granulocyte-colony stimulating factor, G-CSF)宫内灌注能在一定程度上改善患者子宫内膜厚度,提高妊娠率^[4]。绒促性素属于促性腺激素,与黄体生成素相似,有促进卵泡成熟等作用,进而可促进患者分泌孕激素^[5]。本研究分析了绒促性素联合G-CSF宫内灌注对薄型子宫内膜不孕患者的治疗效果,为临床上治疗薄型子宫内膜不孕提供参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2015年6月至2017年6月湖南省妇幼保健院收治的

100例薄型子宫内膜不孕患者作为研究对象。按照随机数字表法分为灌注组($n = 50$)和联合组($n = 50$)。纳入标准:①符合薄型子宫内膜不孕诊断标准;②月经第10d子宫内膜厚度 $< 7\text{mm}$;③性生活正常,一年内未采取任何避孕措施但没有成功妊娠;④患者及其家属均对研究内容知情,且签署知情通知书。排除标准:①非薄型子宫内膜不孕症;②严重心肺功能不全;③患有精神疾病。本研究经湖南省妇幼保健院医学伦理委员会审批通过。

1.2 研究方法

1.2.1 灌注组 采用重组人粒细胞刺激因子注射液(北京双鹭药业股份有限公司,国药准字S20030048,规格100 μg /瓶)对患者进行灌注治疗。患者呈平躺位,使用扩阴器将宫颈完全暴露,并对外阴和阴道进行消毒处理。用移植管和2mL注射器组合成的灌注器抽取重组人粒细胞刺激因子注射液2mL。将移植管慢慢放入宫腔内,缓慢推入灌注液。术毕,患者卧床休息30min。1次/d,治疗3周。

1.2.2 联合组 在灌注组的基础上使用绒促性素(上海上药第一生化药业有限公司,国药准字H31022062,规格150U)进行

治疗,肌肉注射4 000U/次。1次/3d,治疗3周。

1.3 观察指标

1.3.1 临床指标 患者在入院时及治疗周期结束后采用彩色多普勒妇科阴道彩超(美国通用公司,型号 Voluson E10)检测子宫内膜厚度和卵泡直径。

1.3.2 血管阻力指数(RI)、子宫动脉搏动指数(PI) 患者在入院时及治疗周期结束后采用脉冲多普勒(德国西门子股份公司,型号 ACUSON Antares)检测RI、PI水平。

1.3.3 雌二醇(E₂)、孕酮(P)、血管内皮生长因子(VEGF)、微血管密度(MVD)水平检测 患者在入院时及治疗周期结束后,取清晨空腹外周静脉血以3 000r/min离心10min后,分离上层血清,在-80℃环境下保存,待用。采用放射免疫分析法对E₂进行检测;采用竞争法对P进行检测;采用SP免疫组化染色法对VEGF、MVD进行检测。

1.3.4 临床妊娠情况 两组均在排卵14d后月经未来潮时,常规抽取静脉血检测人绒毛膜促性腺激素(HCG),当HCG>5IU/L时,判定为妊娠。在停经45~50d时,经阴道B超检测,宫内见孕囊、胚芽及胎心,则判定为临床妊娠;若血或尿检中检测到HCG,但未见孕囊,则判断为生化妊娠^[6]。妊娠率=(临床妊娠+生化妊娠)/总例数×100%。

1.3.5 治疗效果 将治疗效果分为痊愈、显效、有效和无效4个等级。痊愈:B超显示卵泡直径≥18mm,子宫内膜厚度≥8mm;显效:B超显示提示卵泡直径≥18mm,子宫内膜厚度≥8mm已有两个周期,月经量明显增多;有效:B超显示卵泡直径≥18mm,子宫内膜厚度增加1~2mm,月经量较治疗前增多;无效:症状无改善或病情加重,月经量减少或无变化。总有效率=(痊愈例数+显效例数+有效例数)/总例数×100%。

1.3.6 不良反应 观察治疗中恶心、胃胀、皮疹、肾功能损害等不良反应发生情况。

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

2 结果

2.1 两组基线资料比较

灌注组年龄范围35~40岁,年龄(38.2±2.5)岁;联合组年龄范围33~38岁,年龄(35.2±2.2)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 两组治疗前后临床指标比较

治疗前两组卵泡直径、子宫内膜厚度比较,差异无统计学

意义(*P*>0.05);治疗后两组卵泡直径、子宫内膜厚度均增大,且联合组均大于灌注组,差异具有统计学意义(*P*<0.05)。具体结果详见表1。

表1 两组治疗前后临床指标比较(mm, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	卵泡直径		子宫内膜厚度	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
灌注组	50	15.25±1.22	17.25±1.88 ^a	5.97±0.58	7.21±0.85 ^a
联合组	50	15.38±1.52	19.33±1.65 ^a	5.88±0.61	8.86±0.91 ^a
<i>t</i> 值		0.472	5.880	0.756	9.370
<i>P</i> 值		0.638	0.001	0.451	0.001

注:标有“^a”项表示,与同组治疗前比较,*P*<0.05

2.3 两组治疗前后RI、PI比较

治疗前两组RI、PI比较,差异无统计学意义(*P*>0.05);治疗后两组RI、PI均低于治疗前,且联合组RI、PI均低于灌注组,差异具有统计学意义(*P*<0.05)。具体结果详见表2。

表2 两组治疗前后RI、PI比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	RI		PI	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
灌注组	50	0.85±0.05	0.67±0.04 ^a	2.83±0.12	2.22±0.11 ^a
联合组	50	0.84±0.06	0.48±0.02 ^a	2.81±0.21	1.75±0.15 ^a
<i>t</i> 值		0.905	30.040	0.585	17.870
<i>P</i> 值		0.367	0.001	0.561	0.001

注:标有“^a”项表示,与同组治疗前比较,*P*<0.05

2.4 两组治疗前后E₂、P、VEGF、MVD水平比较

治疗前两组E₂、P、VEGF、MVD水平比较,差异无统计学意义(*P*>0.05);治疗后两组E₂、P、VEGF、MVD水平均高于治疗前,且联合组均高于灌注组,差异具有统计学意义(*P*<0.05)。具体结果详见表3。

2.5 两组治疗后妊娠率比较

联合组治疗后妊娠率为94.00%(47例),显著高于灌注组80.00%(40例),差异具有统计学意义($\chi^2=5.300, P=0.021$)。

2.6 两组治疗效果比较

联合组治疗总有效率为96.00%(痊愈20例,显效18例,有效10例,无效2例),显著高于灌注组82.00%(痊愈15例,显效20例,有效6例,无效9例),差异具有统计学意义($\chi^2=5.986, P=0.014$)。

表3 两组治疗前后E₂、P、VEGF、MVD水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	E ₂ (pmol/L)		P(nmol/L)		VEGF(mg/mL)		MVD(条/视野)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
灌注组	50	278.35±38.56	336.77±43.56 ^a	28.56±3.56	39.88±6.15 ^a	1.36±0.26	1.88±0.45 ^a	12.83±1.22	15.66±2.11 ^a
联合组	50	277.59±38.25	450.25±48.59 ^a	27.88±3.85	52.59±7.19 ^a	1.35±0.28	2.33±0.56 ^a	12.85±1.25	18.96±2.55 ^a
<i>t</i> 值		0.099	12.300	0.917	9.499	0.185	4.429	0.081	7.050
<i>P</i> 值		0.921	0.001	0.361	0.001	0.854	0.001	0.936	0.001

注:标有“^a”项表示,与同组治疗前比较,*P*<0.05

2.7 两组不良反应情况比较

联合组治疗过程中不良反应发生率为 14.00% (恶心想吐 2 例,胃胀 1 例,皮疹 3 例,肾功能损害 1 例),高于灌注组 8.00% (恶心想吐 1 例,胃胀 1 例,皮疹 1 例,肾功能损害 1 例),但差异无统计学意义($\chi^2 = 1.099, P = 0.294$)。

3 讨论

薄型子宫内膜主要临床特征为月经量少、血管发育不良、腺上皮生长缓慢等。有研究认为,胚胎着床失败的重要原因是子宫内膜较薄^[7-8]。G-CSF 宫内灌注能够促进子宫内膜细胞增生,较好地改善子宫内膜的容受性,还对子宫内膜炎有治疗作用^[9]。G-CSF 作为一种糖蛋白,能够改善子宫内膜厚度,有助于胚胎着床^[10-11]。绒毛膜促性腺激素属于一种糖蛋白激素,能够加速卵泡成熟,促进排卵,常用于治疗习惯性流产、性功能低下、闭经、不孕症等。绒毛膜促性腺激素与黄体生成素拥有相同的亚单位结构和免疫活性,均能够加速卵泡生成^[12-13]。谢莺等^[14]研究认为,采用绒毛膜促性腺激素治疗不孕不育效果更为显著,可改善患者激素水平,有效提高妊娠率。本研究采用绒毛膜促性腺激素联合 G-CSF 宫内灌注对薄型子宫内膜不孕患者进行治疗,结果显示,两者联合可增加子宫内膜厚度,降低 RI、PI 水平,改善临床症状,效果显著。

E₂是一种雌激素,当 E₂水平越高时,其妊娠率越高,反之,妊娠率就越低^[15]。P 是一种活性孕激素,其主要由卵巢分泌,可有效保护子宫内膜。E₂和 P 两者密切相关,E₂能够促使女性发育成熟,则 P 在其基础上进一步促使第二性征发育成熟,两者相互促进^[16-17]。VEGF 能够促进内皮细胞的增殖,对子宫内膜修复也发挥着重要作用^[18]。李建青等^[19]研究认为,卵泡液中 VEGF 能够作为检测子宫内膜异位不孕症的重要指标。MVD 能够较好地反映子宫内膜的生成情况,其水平升高时,则表示新生毛细血管越丰富,因此被称为衡量血管生成的金标准。李群等^[20]研究指出,子宫内膜的状态是着床的关键,且 MVD、VEGF 水平的高低可有效反映子宫内膜血流情况。本研究中对两组治疗前后 E₂、P、VEGF、MVD 水平进行比较,结果显示,治疗后 E₂、P、VEGF、MVD 水平均高于治疗前,且联合组高于灌注组,说明联合治疗可有效改善患者 E₂、P、VEGF、MVD 水平。

综上所述,绒毛膜促性腺激素联合 G-CSF 宫内灌注可有效提高薄型子宫内膜不孕患者妊娠率,改善子宫内膜厚度及临床症状,效果显著。

参 考 文 献

[1] 杨晓梅,刘宏宇,崔丽芳. 神经肌肉刺激治疗仪治疗薄型子宫内膜不孕症的效果观察[J]. 山东医药,2015,55(45):31-33.

[2] 朱森华,周晓明. 鹿胎膏对子宫内膜偏薄型不孕症患者 E₂、P 的影响及临床疗效评价[J]. 中国生化药物杂志,2016,36(10):121-123.

[3] 羊妹琴,郑新秋,华海琴,等. 补肾养宫汤联合芬吗通对薄型子宫内膜不孕患者子宫内膜厚度、雌激素水平及妊娠率的影响[J]. 中药药理与临床,2018,34(2):112-115.

[4] Jain S, Mahey R, Malhotra N, et al. Effect of intrauterine perfusion of granulocyte colony-stimulating factor on endometrial parameters and in vitro fertilization outcome in women undergoing in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles: a randomized controlled trial [J]. J Hum Reprod Sci, 2018, 11(3):254-260.

[5] Eftekhar M, Sayadi M, Arabjahvani F. Transvaginal perfusion of G-CSF for infertile women with thin endometrium in frozen ET program: A non-randomized clinical trial [J]. Iran J Reprod Med, 2014, 12(10):661-666.

[6] 余小英,马科,胡卫华,等. 复方玄驹胶囊联合小剂量雌激素治疗肾阳虚型薄型子宫内膜不孕症患者的临床疗效观察[J]. 生殖与避孕,2015,35(9):612-617.

[7] Asante A, Coddington CC, Schenck L, et al. Thin endometrial stripe does not affect likelihood of achieving pregnancy in clomiphene citrate/intrauterine insemination cycles [J]. Fertil Steril, 2013, 100(6):1610-1614.

[8] Xia L, Meng Q, Xi J, et al. The synergistic effect of electroacupuncture and bone mesenchymal stem cell transplantation on repairing thin endometrial injury in rats [J]. Stem Cell Res Ther, 2019, 10(1):244.

[9] Gleicher N, Kim A, Michaeli T, et al. A pilot cohort study of granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of unresponsive thin endometrium resistant to standard therapies [J]. Hum Reprod, 2013, 28(1):172-177.

[10] Xie Y, Zhang T, Tian Z, et al. Efficacy of intrauterine perfusion of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) for infertile women with thin endometrium: a systematic review and meta-analysis [J]. Am J Reprod Immunol, 2017, 78(2):e12701.

[11] Shi H, Lan L, Lv X, et al. Effect of pidotimod combined with azithromycin on children with mycoplasma pneumonia and the expression levels of IL-10 and G-CSF in serum [J]. Exp Ther Med, 2019, 18(3):1800-1806.

[12] Fournier T. Human chorionic gonadotropin: different glycoforms and biological activity depending on its source of production [J]. Ann Endocrinol (Paris), 2016, 77(2):75-81.

[13] Min KS, Park JJ, Byambargachaa M, et al. Characterization of tethered equine chorionic gonadotropin and its deglycosylated mutants by ovulation stimulation in mice [J]. BMC Biotechnol, 2019, 19(1):60.

[14] 谢莺,张庆华,徐君超,等. 绒毛膜促性腺激素序贯治疗低促性腺激素性闭经致不孕不育效果观察[J]. 中国计划生育学杂志, 2019, 27(3):316-319.

[15] Dreer M, van de Poel S, Stubenrauch F. Control of viral replication and transcription by the papillomavirus E8*E2 protein [J]. Virus Res, 2017, 231:96-102.

[16] Czyzyk A, Podfigurna A, Genazzani AR, et al. The role of progesterone therapy in early pregnancy: from physiological role to therapeutic utility [J]. Gynecol Endocrinol, 2017, 33(6):421-424.

[17] Massoni RSS, Aranha AMF, Matos FZ, et al. Correlation of periodontal and microbiological evaluations, with serum levels of estradiol and progesterone, during different trimesters of gestation [J]. Sci Rep, 2019, 9(1):11762.

[18] Park JY, Ji YS, Zhu H, et al. Anti-angiogenic effect of asperchalasin a via attenuation of VEGF signaling [J]. Biomolecules, 2019, 9(8):358.

[19] 李建青,丁鸿燕,叶银才. 子宫内膜异位症不孕患者卵泡液 VEGF 的变化及意义 [J]. 检验医学, 2013, 28(3):233-235.

[20] 李群,王立红,赵延坤,等. 改进养膜方对肾虚血瘀型薄型子宫内膜不孕症患者妊娠结局的影响 [J]. 实用临床医药杂志, 2017, 21(17):162-164.

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2021.04.028

· 妇科与生殖医学 ·

妊娠期糖尿病产妇和胎儿胰岛素受体表达及 DNA 甲基化的改变

杜宝丽^{1△} 李晓燕¹ 孙琪²

1 深圳市坪山区人民医院妇产科,广东 深圳 518110

2 深圳市人民医院妇产科,广东 深圳 518001

【摘要】目的 探究妊娠期糖尿病(GDM)产妇和胎儿脂肪组织和血液中胰岛素受体(IR)表达和 DNA 甲基化的改变。**方法** 选取2015年8月至2017年5月深圳市坪山区人民医院诊治60例实施剖宫产手术的产妇作为研究对象。其中30例GDM产妇纳入GDM组,30例正常糖耐量(NGT)产妇纳入对照组。通过PCR和蛋白质免疫印迹检测产妇腹腔内脏脂肪组织(VAT)和皮下脂肪组织(SAT)及空腹母体血(MB)中的IR基因和蛋白质表达;通过DNA甲基化分析检测母体(SAT、VAT、MB)和胎儿脐带血(CB)中IR启动子和内含子区的DNA甲基化水平。**结果** 在SAT、VAT和血液中,GDM组IR mRNA/蛋白表达均降低($P < 0.05$)。DNA甲基化模式在组织间相似,并且在母亲和胎儿组间显示明显变化($P < 0.05$)。**结论** GDM产妇脂肪组织和血液中IR表达量降低,GDM产妇和胎儿DNA甲基化存在上升或下降的改变。

【关键词】 糖尿病;葡萄糖耐量;DNA甲基化;胰岛素受体

【中图分类号】 R781.6⁺⁴

【文献标识码】 A

Expression of insulin receptor and changes in DNA methylation in women with GDM and fetus DU Baoli^{1△}, LI Xiaoyan¹, SUN Qi². 1. Department of Obstetrics and Gynecology, Shenzhen Pingshan People's Hospital, Shenzhen 518110, Guangdong, China; 2. Department of Obstetrics and Gynecology, Shenzhen People's Hospital, Shenzhen 518110, Guangdong, China

【Abstract】Objective To investigate the decreased expression of insulin receptor (IR) and changes in DNA methylation in adipose tissue and blood of women with gestational diabetes mellitus (GDM) and fetus. **Methods** 60 cases of cesarean section in Pingshan people's Hospital of Shenzhen from August 2015 to May 2017 were selected as the research objects. Among them, 30 GDM pregnant women were included in GDM group, and 30 normal glucose tolerance (NGT) pregnant women were included in control group. The expression of IR gene and protein in abdominal visceral adipose tissue (VAT), subcutaneous adipose tissue (SAT) and blood tissue samples were detected by PCR and Western blot. The DNA methylation levels of IR promoter and intron in maternal and fetal cord blood (CB) were detected by DNA methylation analysis. **Results** In SAT, VAT and blood, the expression of IR mRNA/protein decreased in GDM group ($P < 0.05$). DNA methylation patterns were similar among tissues, and showed significant changes between maternal and fetal groups ($P < 0.05$). **Conclusions** The expression of IR in adipose tissue and blood of GDM women decreased, and DNA methylation of GDM women and fetus increased or decreased.

【Key words】 Diabetes mellitus; Glucose tolerance; DNA methylation; Insulin receptor

中度胰岛素抵抗有助于维持最佳的胎儿营养供应^[1]。胰岛素抵抗过程中的紊乱可促进妊娠期糖尿病(gestational diabetes mellitus, GDM)的发展^[2],其可导致产妇和胎儿的不良预后转归结果^[3]。胰岛素受体(insulin receptor, IR)是传递胰岛素葡萄糖/脂质代谢和能量稳态的决定性因素^[4-6]。迄今为止关于胰岛素信号传导途径的IR研究尚缺失。DNA甲基化是关键的表现遗传调节标记,与IR转录机制密切相关^[7-8]。尽管DNA甲基化的功能很复杂且其机制尚未完全清楚,但启动子区域中

CpG二核苷酸的高甲基化通常与基因转录的抑制有关^[9]。GDM产妇的胎儿表现出对生命后期葡萄糖不耐受和相关紊乱易感性的增加^[10]。本研究探讨了GDM产妇和胎儿脂肪组织及血液中IR表达的降低和DNA甲基化的改变状况。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2015年8月至2017年5月深圳市坪山区人民医院诊治60例实施剖宫产手术的产妇作为研究对象。其中30例GDM产妇纳入GDM组,30例正常糖耐量(NGT)产妇纳入对照组。纳入标准:①年龄20~35岁;②有剖腹产手术适应证;③对本研究知情同意,且签署知情同意书。排除标准:①孕前体重

【基金项目】 广东省科技计划项目(503273750020);广东省中医药局科研课题(20151131)

△【通讯作者】 杜宝丽, E-mail: dubaoli197704@126.com

指数(BMI) $\geq 25 \text{ kg/m}^2$; ②高龄产妇; ③有造血系统等严重原发疾病。本研究获深圳市坪山区人民医院伦理委员会批准。

1.2 研究方法

1.2.1 组织取样和血浆测量 在剖腹产术中获取产妇腹腔内脏脂肪组织(VAT)和皮下脂肪组织(SAT),在液氮中快速冷冻并储存在 -80°C 环境中。在剖腹产之前采用10mL涂有EDTA的采集管收集产妇空腹母体血(MB),并于胎儿出生后立即采集脐带血(CB),储存在 -80°C 环境中。

1.2.2 脂肪组织基因表达分析 采用微小脂质组织试剂盒(德国Qiagen公司)从100mg脂肪组织中分离总RNA,根据说明书操作。使用可程式化试剂盒(美国Bio-Rad公司)用300ng RNA合成cDNA,包括必需的对照(无逆转录酶)。采用7500型实时荧光定量PCR仪(美国Applied Biosystems公司),进行PCR检验。PCR引物序列详见表1。

表1 PCR引物序列

基因	F-端引物序列(5'→3')	R-端引物序列(5'→3')
IR	CTCCTGACATCGAGGAATTC	GCCGACGGCCAATTCATTTAG
β -actin	GAGTCTAGCCCGTCTGTAAT	GCAGGATGAATGCTGCATGAT

1.2.3 脂肪组织蛋白表达分析 使用微量总蛋白提取试剂盒(美国Invent公司)从80mg脂肪组织和血液中分离总蛋白。使用电泳系统(美国Bio-Rad公司)在8% SDS-PAGE凝胶上分离50 μg 蛋白质量,使用伯乐全能型蛋白转印系统(美国Bio-Rad公司)电转移到0.2 μm 硝酸纤维素膜上。磷酸盐吐温缓冲液(PBST)中加入10%脱脂奶粉在室温下封闭膜2h,并用1:200稀释的IR(β 链,德国Herford公司)的初级单克隆抗体进行免疫印迹。在室温下封闭溶液(5%脱脂奶粉/PBST)2h并在 4°C 下过夜。将所有印迹与第二HRP-缀合的抗体(英国Abcam公司)在封闭溶液(5%脱脂奶粉/PBST)中以1:5000稀释在室温下孵育1h。 β -微管蛋白用作标准化的内源对照(英国Abcam公司),并在封闭溶液(5%脱脂奶粉/PBST)中以1:1000稀释度在室温下施用45min。通过ECL试剂开发膜并用ChemiDoc成像系统(美国Bio-Rad公司)显影。使用Image Lab软件(美国Bio-Rad公司)分析结果。

1.2.4 DNA甲基化分析 使用基因组DNA组织试剂盒和快速DNA试剂盒(美国酵母菌研究公司)从30mg脂肪组织和1mL混合血细胞相中提取基因组DNA。用微量紫外分光光度计(美吉赛默飞世尔公司)评估DNA的数量和纯度。使用EZ DNA甲基化金试剂盒(美国酵母菌研究公司)对400ng DNA进行亚硫酸氢盐处理。为分析IR启动子(转录起始位点上游-1.5kb,TSS)和内含子区域的DNA甲基化谱,分析了甲基化测定,覆盖了CpG岛/岸区的边界,并表征了激活/灭活转录因子的结合位点。使用烙印分析设计软件v.2.0(美国Qiagen公司)设计甲基化测定。焦磷酸测序用焦磷酸测序仪(美国Qiagen公司)进行,包括每次测定中的亚硫酸氢盐转化检查。测试亚硫酸氢盐处理和焦磷酸测序测定,并使用重复样品,验证各种组织类型和甲基化标度(0~100%)的再现性。

1.3 统计学处理

采用SPSS 22.0软件对相关数据进行统计分析。计量资料

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

2 结果

2.1 两组基线资料比较

两组基线资料,包括年龄、孕次、产次、产前体重指数(BMI)比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。具体结果详见表2。

表2 两组基线资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄(岁)	孕次(次)	产次(次)	产前BMI(kg/m^2)
GDM组	30	28.23 \pm 6.17	1.65 \pm 0.36	1.21 \pm 0.26	20.05 \pm 3.82
对照组	30	27.35 \pm 7.20	1.79 \pm 0.29	1.33 \pm 1.55	19.90 \pm 4.65
t 值		0.13	0.36	0.11	0.27
P 值		0.452	0.276	0.215	0.182

2.2 两组脂肪组织和血液中IR mRNA表达量比较

与对照组比较,GDM组的VAT、SAT和MB中IR mRNA的表达量均降低,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见表3。

表3 两组脂肪组织和血液中IR mRNA表达量比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IR mRNA表达量		
		VAT	SAT	MB
GDM组	30	53.27 \pm 4.98	42.37 \pm 5.36	70.54 \pm 6.41
对照组	30	80.23 \pm 6.47	70.24 \pm 5.49	92.78 \pm 4.37
t 值		6.47	1.05	3.46
P 值		<0.001	<0.001	<0.001

2.3 两组脂肪组织和血液中IR- β 、 β -actin表达量比较

与对照组比较,GDM组VAT、SAT和MB中的IR- β 水平均较低。具体结果详见图1。

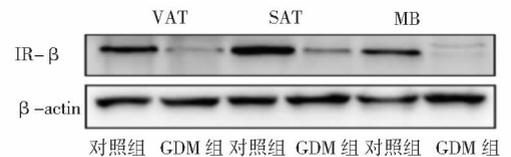


图1 两组脂肪组织和血液中IR- β 、 β -actin表达量

2.4 两组脂肪组织和血液中IR启动子和内含子区域的总体DNA甲基化水平比较

在组织中发现了相当保守的(非组织特异性)DNA甲基化模式。在TSS约1.0kb的区域通常是低甲基化的($< 10\%$);但在CpG岛(上游约1.2kb和TSS下游约0.6kb)的可变甲基化水平高达50%。虽然Region1的DNA甲基化模式(TSS上游约1.2kb)在组织间相对相似,但Intron1的甲基化水平(TSS下游约0.6kb)将血脂细胞与血细胞分离,CB Intron1显示甲基化程度高达50%,其次是MB($< 45\%$),VAT($< 30\%$)和SAT($< 25\%$)。

2.5 两组脂肪组织和血细胞中 IR 启动子和内含子区域的特异性 DNA 甲基化水平比较

在 SAT 中,与对照组比较,GDM 组 Regin1-CpG9 和 AP-2&SP1-CpG4 甲基化程度较低,而 GRE1-CpG9 和 intron1-CpG5 甲基化程度较高,差异具有统计学意义($P < 0.05$);在 VAT 中,与对照组比较,GDM 组 Regin1-CpG9 和 intron1-CpG2 甲基化程度较高,而 AP-2&SP1-CpG2 和 GRE1-CpG4 甲基化程度较低,差异具有统计学意义($P < 0.05$);在 MB 中,与对照组比较,GDM 组 GRE2-CpG6 和 GRE1-CpG2 甲基化程度较高,而 FOXO-CpG3 甲基化程度较低,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见表 4。

表 4 两组脂肪组织和血液中 CpG 甲基化水平比较($\bar{x} \pm s$)

项目	GDM 组 (n=30)	对照组 (n=30)	t 值	P 值
SAT Regin1-CpG9	20.14 ± 0.85	25.34 ± 1.27	3.74	0.034
SAT AP-2&SP1-CpG4	3.25 ± 0.21	8.53 ± 0.45	1.54	0.039
SAT GRE1-CpG9	1.25 ± 0.02	0.13 ± 0.01	4.37	0.025
SAT intron1-CpG5	8.54 ± 0.47	3.15 ± 0.03	5.34	0.041
VAT Regin1-CpG9	22.45 ± 2.34	15.37 ± 1.24	1.58	0.024
VAT AP-2&SP1-CpG2	3.17 ± 0.03	5.03 ± 0.42	3.92	0.017
VAT GRE1-CpG4	0.85 ± 0.07	3.64 ± 0.13	1.55	0.001
VAT intron1-CpG2	32.54 ± 3.73	22.87 ± 1.48	3.53	0.007
MB GRE2-CpG6	1.31 ± 0.04	0.34 ± 0.02	1.52	0.006
MB FOXO-CpG3	1.04 ± 0.05	2.37 ± 0.06	4.81	0.018
MB GRE1-CpG2	3.03 ± 0.07	1.37 ± 0.04	4.81	0.001

2.6 两组胎儿 CB 中 IR 启动子和内含子区域的特异性 DNA 甲基化水平比较

在 CB 中,与对照组比较,GDM 组 Regin1-CpG2 和 AP-2&SP1-CpG4 甲基化水平较低,而 GRE1-CpG8 和 intron1-CpG1 甲基化水平较高,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见表 5。

表 5 两组胎儿 CB 中 CpG 甲基化水平比较($\bar{x} \pm s$)

项目	GDM 组 (n=30)	对照组 (n=30)	t 值	P 值
Regin1-CpG2	5.43 ± 0.01	8.42 ± 0.03	1.55	0.013
AP-2&SP1-CpG4	4.32 ± 0.13	6.58 ± 0.25	3.88	0.005
GRE1-CpG8	3.97 ± 0.06	1.14 ± 0.05	3.58	0.012
intron1-CpG1	55.37 ± 3.48	48.24 ± 1.25	4.66	0.005

3 讨论

肥胖和糖尿病可能会对 SAT 中的 IR 基因表达产生累加效应^[11-12]。IR 表达增强与母体 BMI 及血糖/胰岛素抵抗存在稳健的相关性^[13]。VAT IR 蛋白水平与胎儿的葡萄糖、胰岛素和胰岛素抗体指数相关。这表明,VAT 中的缺陷最终会使胎儿存在高血糖和胰岛素抵抗^[14-16]。

IR 启动子区域具有总体低甲基化水平,其通常与允许转录起始的 CpG 岛启动子相关^[17-18]。除 Intron1 区域外,所有已处

理的组织在所研究的基因组位点上显示出相似的甲基化谱。SAT、VAT、MB 和 CB 间的甲基化程度不同,与其他位置比较,Intron1 区域的个体间变化较大。与对照组比较,GDM 组 SAT 和 VAT 中各种 CpG 的位点特异性 DNA 甲基化水平均发生了改变。Region1 包括 DNaseI 超敏感位点,它通常与基因调控元件相关。此外,先前已经强调了内含子区域在转录调节中的潜在功能^[15-16]。本研究发现两组数个 CpG 位点均存在差异,在激活 TFBS(AP-2 和 SP1)的 CpG 处的高甲基化一般伴随着抑制性转录因子的结合位点(TFBS)的低甲基化。本研究仅限于取样的组织,因此可能受到组织/受试者间细胞类型组成差异的影响。

综上所述,脂肪组织和血液中 IR 表达的降低,与 GDM 的病理生理学密切相关,受影响的 GDM 产胎儿的 CB 中的 DNA 甲基化模式与母体发生类似的改变。

参 考 文 献

- [1] Gojnic M, Stefanovic T, Perovic M, et al. Prediction of fetal macrosomia with ultrasound parameters and maternal glycemic controls in gestational diabetes mellitus [J]. Clin Exp Obstet Gynecol, 2012, 39 (4):512-515.
- [2] Uemura H, Hiyoshi M, Arisawa K, et al. Gene variants in PPAR α and PPAR γ are associated with timing of natural menopause in the general Japanese population [J]. Maturitas, 2012, 71 (4):369-375.
- [3] Boucher J, Kleinridders A, Kahn CR. Insulin receptor signaling in normal and insulin-resistant states [J]. Cold Spring Harb Perspect Biol, 2014, 6 (1):a009191.
- [4] 王慧霞, 王德芬. 妊娠期糖尿病妇女脂肪细胞中胰岛素受体底物-1 的研究 [J]. 山西医药杂志, 2009, 38 (9):774-776.
- [5] 朱颖, 朱旋. 妊娠期糖尿病患者腹部皮下脂肪组织胰岛素受体底物表达及其酪氨酸磷酸化的变化 [J]. 实用医学杂志, 2009, 25 (23):3962-3965.
- [6] 孙宝, 张伟. DNA 甲基化与 2 型糖尿病发病机制研究进展 [J]. 药学进展, 2017, 41 (8):614-618.
- [7] Houshmand-Oregaard A, Hansen NS, Hjort L, et al. Differential adipokine DNA methylation and gene expression in subcutaneous adipose tissue from adult offspring of women with diabetes in pregnancy [J]. Clin Epigenetics, 2017, 9 (1):37.
- [8] Haertle L, Hajj NE, Dittrich M, et al. Epigenetic signatures of gestational diabetes mellitus on cord blood methylation [J]. Clin Epigenetics, 2017, 9 (1):28.
- [9] 朱颖, 吴超英, 孙永玉. 过氧化物酶体增殖物激活受体 γ 2 在妊娠期糖尿病患者腹部皮下脂肪组织中的表达 [J]. 实用医学杂志, 2009, 25 (21):3592-3594.
- [10] 伍丽. 妊娠期糖尿病与体重过度增长对孕妇骨骼肌和脂肪组织胰岛素信号通路的影响 [D]. 重庆:重庆医科大学, 2011.
- [11] Ott R, Stupin JH, Loui A, et al. Maternal overweight is not an independent risk factor for increased birth weight, leptin and insulin in newborns of gestational diabetic women: observations from the prospective "EaCH" cohort study [J]. BMC Pregnancy & Childbirth, 2018, 18 (1):250.
- [12] Léveillé P, Ardilouze JL, Pasquier JC, et al. Fatty acid profile in cord blood of neonates born to optimally controlled gestational diabetes mellitus [J]. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids, 2016, 115 (10):48-52.
- [13] 李晓红, 陈卓, 马润蛟, 等. IRS-1/-2 及 PI-3K 在妊娠期糖尿病孕

妇女网膜脂肪组织中的表达[J]. 中国妇幼保健, 2013, 28(35): 5872-5876.

[14] Gillberg L, Jacobsen SC, Rönn T, et al. PPARGC1A DNA methylation in subcutaneous adipose tissue in low birth weight subjects—impact of 5 days of high-fat overfeeding. [J]. *Metabolism*, 2014, 63(2): 263-271.

[15] Song AQ, Sun LR, Zhao YX, et al. Effect of insulin and metformin on methylation and glycolipid metabolism of peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator-1A of rat offspring with gestational diabetes mellitus[J]. *Asian Pac J Trop Med*, 2016, 9(1): 91-95.

[16] Liu Y, Hou W, Meng X, et al. Heterogeneity of insulin resistance and

beta cell dysfunction in gestational diabetes mellitus: a prospective cohort study of perinatal outcomes [J]. *J Transl Med*, 2018, 16(1): 289.

[17] Khalaj-Kondori M, Hosseinnejad M, Hosseinzadeh A, et al. Aberrant hypermethylation of OGDHL gene promoter in sporadic colorectal cancer [J]. *Curr Probl Cancer*, 2020, 44(1): 100471.

[18] Shokraii F, Moharrami M, Motamed N, et al. Histone Modification marks strongly regulate CDH1 Promoter in prostospheres as a model of prostate cancer stem like cells [J]. *Cell J*, 2019, 21(2): 124-134.

(收稿日期: 2019-11-27)

DOI: 10.3969/j.issn.1672-1993.2021.04.029

· 妇科与生殖医学 ·

二甲双胍对不同肥胖类型多囊卵巢综合征患者生殖指标的影响比较

陈石[△] 彭海娟 柏怡

中国人民解放军联勤保障部队第九六七医院妇产科, 辽宁 大连 116000

【摘要】 目的 探究二甲双胍对不同肥胖类型多囊卵巢综合征患者生殖指标的影响。方法 选取2017年10月至2018年6月中国人民解放军联勤保障部队第九六七医院诊治的78例多囊卵巢综合征肥胖患者作为研究对象。按照肥胖类型将患者分为中心性肥胖组(腰围 ≥ 80 cm, $n = 41$)和全身性肥胖组(腰围 < 80 cm, $n = 37$)。两组均给予二甲双胍配合炔雌醇环丙孕酮治疗, 比较两组3个月后性激素[雌二醇(E_2)、卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)和睾酮(T)]水平、治疗期间不良反应发生率、月经周期改善率及排卵率和妊娠率。结果 两组治疗前 E_2 、FSH、LH、T水平比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 治疗后, 全身性肥胖组 E_2 、FSH、LH、T水平分别为(115.42 \pm 18.53) pmol/L、(3.12 \pm 0.84) U/L、(6.33 \pm 1.05) U/L、(1.43 \pm 0.51) nmol/L, 中心性肥胖组分别为(80.26 \pm 14.98) pmol/L、(5.31 \pm 1.01) U/L、(9.22 \pm 1.17) U/L、(3.20 \pm 0.62) nmol/L, 组间比较, 差异均具有统计学意义($P < 0.05$); 全身性肥胖组不良反应发生率为31.71%, 中心性肥胖组为29.73%, 组间比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 全身性肥胖组治疗后BMI为(25.24 \pm 1.66) kg/m², 中心性肥胖组为(25.19 \pm 1.91) kg/m², 差异具有统计学意义($P < 0.05$); 全身性肥胖组治疗后月经周期改善率为97.56%, 排卵率为92.68%, 妊娠率为58.54%, 中心性肥胖组分别为89.19%、81.08%、37.84%, 组间比较, 差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。结论 二甲双胍用于治疗多囊卵巢综合征患者时, 全身性肥胖患者性激素水平和月经周期改善情况优于中心性肥胖患者, 且排卵率和妊娠率更高。

【关键词】 二甲双胍; 中心性肥胖; 全身性肥胖; 多囊卵巢综合征; 生殖指标

【中图分类号】 R711

【文献标识码】 A

Comparison of the effects of metformin on reproductive indexes in women with different obesity types of polycystic ovary syndrome CHEN Shi[△], PENG Haijuan, BO Yi. Department of Obstetrics and Gynecology, 967 Hospital of the Joint Logistics Support Force of the Chinese People's Liberation Army, Dalian 116000, Liaoning, China

【Abstract】 Objective To explore the effects of metformin on the reproductive indexes of patients with different obesity types of polycystic ovary syndrome. **Methods** 78 obese patients with polycystic ovary syndrome diagnosed and treated in the 967 Hospital of the Joint Logistic Support Force of the People's Liberation Army from October 2017 to June 2018 were selected as the subjects. According to the type of obesity, the patients were divided into the central obesity group (waist circumference ≥ 80 cm, $n = 41$) and the systemic obesity group (waist circumference < 80 cm, $n = 37$). Both groups were treated with metformin combined with eparelestradiol cyproterone. The sex hor-

[△]【通讯作者】陈石, E-mail: taxue136@163.com

mone [estradiol (E_2), follicle stimulating hormone (FSH), luteinizing hormone (LH) and testosterone (T)] levels, the incidence of adverse reactions during treatment, the rate of menstrual cycle improvement, ovulation rate and pregnancy rate were compared between the two groups 3 months later. **Results** There were no significant differences in the levels of E_2 , FSH, LH and T between the two groups before treatment ($P > 0.05$). After treatment, the levels of E_2 , FSH, LH and T were (115.42 ± 18.53) pmol/L, (3.12 ± 0.84) U/L, (6.33 ± 1.05) U/L, (1.43 ± 0.51) nmol/L in the group of systemic obesity. In the central obesity group, the levels were (80.26 ± 14.98) pmol/L, (5.31 ± 1.01) U/L, (9.22 ± 1.17) U/L and (3.20 ± 0.62) nmol/L, respectively, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The incidence of adverse reactions was 31.71% in the systemic obesity group and 29.73% in the central obesity group, and there was no significant difference between the two groups ($P > 0.05$). After treatment, BMI was (25.24 ± 1.66) kg/m² in the systemic obesity group and (25.19 ± 1.91) kg/m² in the central obesity group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). After treatment, the menstrual cycle improvement rate, ovulation rate and pregnancy rate in the systemic obesity group were 97.56%, 92.68% and 58.54%, respectively, and those in the central obesity group were 89.19%, 81.08% and 37.84%, respectively, and the differences among the groups were statistically significant ($P < 0.05$).

Conclusions When metformin is used in the treatment of patients with polycystic ovary syndrome, the improvement of sex hormone levels and menstrual cycle in patients with systemic obesity is better than that of patients with central obesity, and the ovulation rate and pregnancy rate are higher.

【Key words】 Metformin; Central obesity; Systemic obesity; Polycystic ovary syndrome; Reproductive indicators

多囊卵巢综合征是指卵巢增大并伴有多个充满液体的小囊,且不能排卵的内分泌疾病,常与糖代谢异常并存,多发于15~50岁女性,其发病机制复杂,往往会造成无排卵性不孕^[1-2]。炔雌醇环丙孕酮是临床上常用的治疗多囊卵巢综合征的药物,其作用是调节患者的雄激素水平^[3]。近年来,国内外医学者广泛关注二甲双胍对多囊卵巢综合征患者的治疗效果^[4],二甲双胍除能发挥降糖作用外,还能够改善胰岛素抵抗,降低患者体内的睾酮水平,而且能够改善患者的排卵功能,促进妊娠^[5]。多囊卵巢综合征常常会导致患者出现肥胖,目前二甲双胍在不同肥胖类型多囊卵巢综合征患者中的应用效果鲜有报道^[6]。本文以不同肥胖类型多囊卵巢综合征患者作为研究对象,分析二甲双胍对其生殖指标的影响,为临床治疗多囊卵巢综合征提供参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2017年10月至2018年6月中国人民解放军联勤保障部队第九六七医院诊治的78例多囊卵巢综合征肥胖患者作为研究对象。按照肥胖类型^[7]将患者分为中心性肥胖组(腰围 ≥ 80 cm, $n = 41$)和全身性肥胖组(腰围 < 80 cm, $n = 37$)。纳入标准:①近3个月内未服用激素类药物;②患者精神正常,能配合完成整个研究;③有生育要求且配偶精液检测正常;④同意参与本研究,并签署知情同意书。排除标准:①合并高泌乳素血症、糖尿病;②合并心、肺等重要器官病变;③有二甲双胍过敏反应。本研究已获中国人民解放军联勤保障部队第九六七医院医学伦理委员会批准。

1.2 研究方法

两组均口服炔雌醇环丙孕酮片(上海信谊天平药业有限公司,国药准字H20094005,规格0.035mg/片),1片/次,1次/d;同时口服二甲双胍片(北京京丰制药集团有限公司,国药准字H20023370,规格0.25g/片),餐前半小时口服,1片/次,3次/d。叮嘱患者坚持清淡饮食,减少辛辣、刺激性食品的摄入,每日进

行半小时的体育锻炼。治疗3个月,结束后进行自然周期试孕。

1.3 观察指标

1.3.1 性激素水平检测 于治疗前后月经开始后第5天清晨抽取患者的空腹静脉血,采用电化学发光法检测患者的雌二醇(E_2)、卵泡刺激素(FSH)、黄体生成素(LH)和睾酮(T)水平。

1.3.2 不良反应 观察并统计治疗期间恶心呕吐、腹泻、疲倦乏力等不良反应发生情况。

1.3.3 体重指数(BMI) 观察治疗前及治疗3个月后BMI。

1.3.4 月经改善、排卵和妊娠检测 治疗3个月后,评估患者的月经周期,若两次月经间隔时间为28~30d,则记为月经周期改善;对所有患者进行B超监测排卵,当卵泡直径 ≥ 18 mm时给予肌肉注射10 000U人绒毛膜促性腺激素(HCG)并嘱咐同房,36~48h后再次B超检查,若成熟卵泡明显缩小或消失,或伴子宫直肠陷凹呈现出游离液体,则为排卵;排卵后16d患者若无月经来潮则行尿妊娠试验,若为阳性即为生化妊娠;妊娠6~7周B超检查可见妊娠囊,则为临床妊娠。

1.4 统计学处理

采用SPSS 19.0软件对相关数据进行统计分析。计量资料采用 t 检验,以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示;计数资料采用 χ^2 检验,以频数(百分数)[$n(\%)$]表示; $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线资料比较

中心性肥胖组年龄范围25~36岁,年龄(30.24 ± 1.03)岁,BMI(28.41 ± 3.68)kg/m²,月经周期(42.31 ± 4.88)d,出现多毛13例,痤疮11例;全身性肥胖组年龄范围25~38岁,年龄(30.61 ± 1.12)岁,BMI(28.57 ± 3.59)kg/m²,月经周期(43.05 ± 5.02)d,出现多毛12例,痤疮10例。两组年龄、BMI、月经周期等基线资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。具有可比性。

2.2 两组治疗前后性激素水平比较

两组治疗前 E_2 、FSH、LH、T水平比较,差异无统计学意义

($P > 0.05$); 治疗后全身性肥胖组 E_2 水平高于中心性肥胖组, ($P < 0.05$)。具体结果详见表 1。
FSH、LH、T 水平低于中心性肥胖组, 差异均具有统计学意义

表 1 两组治疗前后性激素水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	E_2 (pmol/L)		FSH (U/L)		LH (U/L)		T (nmol/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
全身性肥胖组	41	20.17 ± 3.88	115.42 ± 18.53 ^a	5.91 ± 1.13	3.12 ± 0.84 ^a	15.94 ± 3.77	6.33 ± 1.05 ^a	6.35 ± 1.29	1.43 ± 0.51 ^a
中心性肥胖组	37	21.50 ± 2.97	80.26 ± 14.98 ^a	5.86 ± 1.20	5.31 ± 1.01 ^a	16.02 ± 4.03	9.22 ± 1.17 ^a	6.19 ± 1.41	3.20 ± 0.62 ^a
<i>t</i> 值		1.803	2.251	1.765	2.137	1.902	2.204	1.844	2.081
<i>P</i> 值		0.065	0.027	0.068	0.036	0.055	0.031	0.061	0.042

注: 标有“^a”项表示, 与本组治疗前比较, $P < 0.05$

2.3 两组不良反应发生率比较

两组治疗期间恶心呕吐、腹泻、疲倦乏力等不良反应发生率比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$)。具体结果详见表 2。

表 2 两组治疗期间不良反应发生率比较[n (%)]

组别	例数	恶心呕吐	腹泻	疲倦乏力	不良反应
全身性肥胖组	41	5(12.20)	4(9.76)	4(9.76)	13(31.71)
中心性肥胖组	37	4(10.81)	3(8.11)	4(10.81)	11(29.73)
χ^2 值					2.917
<i>P</i> 值					0.072

2.4 两组治疗前后 BMI 水平比较

两组治疗前 BMI 比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$); 治疗后, 全身性肥胖组 BMI 低于中心性肥胖组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见表 3。

表 3 两组治疗前后 BMI 水平比较($kg/m^2, \bar{x} \pm s$)

组别	例数	BMI	
		治疗前	治疗后
全身性肥胖组	41	28.41 ± 3.68	23.24 ± 1.66
中心性肥胖组	37	28.57 ± 3.59	25.19 ± 1.91
<i>t</i> 值		1.834	3.226
<i>P</i> 值		0.061	0.031

2.5 两组月经周期改善率、排卵率和临床妊娠率比较

全身性肥胖组治疗后月经周期改善率、排卵率和临床妊娠率均高于中心性肥胖组, 差异具有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见表 4。

表 4 两组月经周期改善率、排卵率和临床妊娠率比较[n (%)]

组别	例数	月经周期改善	排卵	临床妊娠
全身性肥胖组	41	40(97.56)	38(92.68)	24(58.54)
中心性肥胖组	37	33(89.19)	30(81.08)	14(37.84)
χ^2 值		4.876	5.381	5.024
<i>P</i> 值		0.032	0.021	0.025

3 讨论

炔雌醇环丙孕酮是由炔雌醇和环丙孕酮复合物制成, 在减少

卵巢内雄激素的合成、促进月经规律中作用明显^[8,9], 目前已被广泛应用于多囊卵巢综合征的治疗中, 且疗效显著^[10]。国外研究证实, 二甲双胍应用于多囊卵巢综合征患者不仅能够改善患者的胰岛功能和血脂情况, 而且能够降低患者血清游离的雄激素水平和 T 水平, 抑制细胞色素 P450C17 的酶活性, 促进患者排卵^[11]。多囊卵巢综合征并发肥胖患者由于体内大量脂肪堆积, 心搏出量、有效循环血容量及心脏负担加重, 总耗氧量增加, 且多囊卵巢综合征患者内分泌代谢紊乱, 血浆氨基酸和血糖水平异常会刺激胰岛细胞, 加重肥胖, 形成恶性循环^[12]。与中心性肥胖患者相比, 全身性肥胖多囊卵巢综合征患者往往是由于遗传和长期营养过剩导致的, 而中心性肥胖多囊卵巢综合征患者是由于内分泌代谢紊乱引起的, 内分泌异常情况较全身性肥胖患者更严重^[13]。本研究数据显示, 两组治疗前 E_2 、FSH、LH、T 水平比较, 差异无统计学意义($P > 0.05$), 治疗后全身性肥胖组 E_2 水平高于中心性肥胖组, FSH、LH、T 水平低于中心性肥胖组($P < 0.05$), 表明二甲双胍能够作用于肠道及外周组织, 增加机体对葡萄糖的利用和吸收, 减少肝糖原增生, 改善糖类代谢, 阻断内分泌紊乱的恶性循环, 因此作用于中心性肥胖患者效果更显著^[14]。

本研究数据显示, 两组不良反应发生率比较差异无统计学意义($P > 0.05$), 提示二甲双胍应用于不同肥胖类型的多囊卵巢综合征患者中不会增加不良反应的发生, 随着 E_2 、FSH、LH、T 等性激素水平的改变, 患者体内雄激素受体、雌激素受体及孕激素受体的表达也会随之发生周期性改变, 从而改善月经异常情况^[15], 随着雌激素的增加, 雄激素的减少, 雄激素对卵泡成熟过程的抑制作用下降, 因而促进卵泡排卵, 增加妊娠率^[16]。本研究数据显示, 全身性肥胖组治疗后月经周期改善率、排卵率和妊娠率均高于中心性肥胖组($P < 0.05$), 但本次研究纳入样本量较少, 因此需要进一步研究。

综上所述, 二甲双胍用于治疗多囊卵巢综合征患者时, 全身性肥胖患者性激素水平和月经周期改善情况优于中心性肥胖患者, 且排卵率和妊娠率更高。

参 考 文 献

- [1] Giri TK, Choudhary C, Alexander A, et al. Sustained release of diltiazem hydrochloride from cross-linked biodegradable IPN hydrogel beads of pectin and modified xanthan gum[J]. Indian J Pharm Sci, 2013, 75(6):619-627.
- [2] 宋培, 郑秋艳, 郭丽. 二甲双胍用于多囊卵巢综合征不孕症患者

- 治疗中的效果[J]. 实用妇科内分泌杂志(电子版), 2018, 5(30):135,141.
- [3] Liu Y, Sun Y, Sun J, et al. Preparation and in vitro/in vivo evaluation of sustained-release venlafaxine hydrochloride pellets [J]. *Int J Pharm*, 2012, 426(1-2):21-28.
- [4] 王雅琦, 王美鑑, 董涵之, 等. 二甲双胍治疗绝经后内分泌失调激素受体阳性晚期乳腺癌的疗效和安全性[J]. 实用医学杂志, 2017, 33(9):1377-1380.
- [5] Momoh MA, Kenchukwu FC, Attama AA. Formulation and evaluation of novel solid lipid microparticles as a sustained release system for the delivery of metformin hydrochloride[J]. *Drug Deliv*, 2013, 20(3-4):102-111.
- [6] 赵松青, 方成霞, 刘正华, 等. 炔雌醇环丙孕酮联合二甲双胍对多囊卵巢综合征患者内分泌及糖脂代谢的影响[J]. 徐州医学院学报, 2016, 36(9):578-581.
- [7] 毛维维, 伊桂叶. 不同肥胖类型患者血清代谢指标与内脏脂肪指数的相关性分析[J]. 现代检验医学杂志, 2019, 34(5):1-3, 8.
- [8] Mughal MA, Saripella KK, Kouba C, et al. Coated hydralazine hydrochloride beads for sustained release after oral administration[J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2013, 39(9):1439-1446.
- [9] Yadav K, Yadav D, Srivastava AK, et al. Evaluation of hydrophilic, hydrophobic and waxy matrix excipients for sustained release tablets of venlafaxine hydrochloride[J]. *Drug Dev Ind Pharm*, 2013, 39(8):1197-1206.
- [10] 刘新艳, 贾爱华, 王荣, 等. 达英-35 联合二甲双胍治疗多囊卵巢综合征对内分泌及脂代谢指标的影响[J]. 检验医学与临床, 2018, 15(11):1685-1688.
- [11] Sun L, Wang T, Gao L, et al. Multivesicular liposomes for sustained release of naltrexone hydrochloride: design, characterization and in vitro/in vivo evaluation [J]. *Pharm Dev Technol*, 2013, 18(4):828-833.
- [12] 刘湾湾, 唐玲丽, 李东海, 等. 二甲双胍对中心性肥胖和非中心性肥胖多囊卵巢综合征患者生殖内分泌及糖脂代谢的影响[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2019, 39(1):57-60.
- [13] Peng Y, Li J, Li J, et al. Optimization of thermosensitive chitosan hydrogels for the sustained delivery of venlafaxine hydrochloride[J]. *Int J Pharm*, 2013, 441(1-2):482-490.
- [14] Saeedi M, Morteza-Semnani K, Sagheb-Doust M, et al. Evaluation of *Plantago major* L. seed mucilage as a rate controlling matrix for sustained release of propranolol hydrochloride[J]. *Acta Pharm*, 2013, 63(1):99-114.
- [15] 赵瑾, 史瑞杰. 不同方法治疗多囊卵巢综合征合并不孕症的临床疗效观察[J]. 当代医学, 2015, 21(15):140-141.
- [16] Upadhyay P, Nayak K, Patel K, et al. Formulation development, optimization, and evaluation of sustained release tablet of valacyclovir hydrochloride by combined approach of floating and swelling for better gastric retention[J]. *Drug Deliv Transl Res*, 2014, 4(5-6):452-464.

(收稿日期:2019-12-16)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2021.04.030

· 妇科与生殖医学 ·

腹腔镜输卵管切除术与输卵管开窗取胚术对急诊异位妊娠患者临床结局、远期预后的影响

罗艳 吕红[△] 袁琼

成都市第三人民医院蒲江县人民医院妇产科, 成都 611630

【摘要】 目的 探究腹腔镜输卵管切除术与输卵管开窗取胚术对急诊异位妊娠患者临床结局、远期预后的影响。方法 选择2014年2月至2017年2月成都市第三人民医院蒲江县人民医院收治的110例行急诊腹腔镜手术的急诊异位妊娠患者作为研究对象。其中行输卵管切除术的患者纳入切除组($n=38$),行输卵管开窗取胚术的患者纳入开窗组($n=72$)。比较两组围手术期指标、血清人绒毛膜促性腺激素(β -HCG)水平,随访统计两组输卵管通畅率、宫内妊娠率及再次异位妊娠率情况。结果 两组手术时间、术中出血量、住院时间比较,差异无统计学意义($P>0.05$);开窗组术后3、7d血清 β -HCG下降百分比显著低于切除组,差异具有统计学意义($P<0.05$);开窗组血清 β -HCG恢复至正常的时间长于切除组,差异具有统计学意义($P<0.05$);开窗组术后3个月输卵管通畅率为83.33%;远期随访切除组及开窗组宫内妊娠率分别为36.84%、51.39%,组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$);开窗组再发异位妊娠率显著高于切除组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。结论 输卵管开窗取胚术与切除术在手术、住院时间与术中出血量等手术基本情况差异不大,且开窗术对患者 β -HCG恢复有一定影响,该术式可在一定程度上提高术后宫内妊娠率,但再发异位妊娠的风险可能更高。

【关键词】 输卵管切除术;输卵管开窗取胚术;异位妊娠;宫内妊娠

【中图分类号】 R711

【文献标识码】 A

[△]【通讯作者】吕红, E-mail: zczedc@163.com

Effect of laparoscopic salpingectomy and salpingostomy of tubal embryo on clinical outcome and long-term prognosis of emergency patients with ectopic pregnancy LUO Yan, LYU Hong[△], YUAN Qiong. Department of Obstetrics and Gynecology, Pujiang People's Hospital of Chengdu Third People's Hospital, Chengdu 611630, Sichuan, China

[Abstract] Objective To explore the effects of laparoscopic salpingectomy and salpingostomy of tubal embryo on clinical outcome and long-term prognosis of emergency patients with ectopic pregnancy. **Methods** 110 patients with ectopic pregnancy who underwent emergency laparoscopic surgery in Pujiang People's Hospital of Chengdu Third People's Hospital from February 2014 to February 2017 were selected as the research subjects. Patients who underwent salpingectomy were included in the salpingectomy group ($n=38$), and patients who underwent salpingostomy of tubal embryos were included in the salpingostomy group ($n=72$). The perioperative indexes and serum levels of human chorionic gonadotropin β (β -HCG) were compared between the two groups. The rate of fallopian tube patency, intrauterine pregnancy rate and second ectopic pregnancy rate of the two groups were followed up.

Results There was no significant difference in operation time, intraoperative blood loss or hospitalization time between the two groups ($P>0.05$). At 3d and 7d after surgery, decrease percentage of serum β -HCG in salpingostomy was significantly lower than that in salpingectomy group ($P<0.05$), while time returning to normal was longer than that in salpingectomy group ($P<0.05$). Of 60 patients in salpingostomy group, tubal patency rate was 83.33% at 3 months after surgery. The intrauterine pregnancy rates of patients by long-term follow-up in salpingectomy group and salpingostomy group were 36.84% and 51.39%, respectively ($P>0.05$). The re-ectopic pregnancy rate in salpingostomy group was significantly higher than that in salpingectomy group ($P<0.05$).

Conclusions The differences in the basic surgical conditions such as surgery, length of stay and intraoperative bleeding between tubal salpingostomy and salpingectomy were not significant, and the salpingostomy had some effect on the recovery of β -HCG in patients. This procedure can improve the postoperative intrauterine pregnancy rate to a certain extent, but the risk of ectopic pregnancy may be higher.

[Key words] Salpingectomy; Salpingostomy of tubal embryo; Ectopic pregnancy; Intrauterine pregnancy

异位妊娠是妇产科常见急腹症,其中输卵管妊娠占比95%以上,异位妊娠囊破裂可导致腹腔内出血,危及患者生命。目前,异位妊娠的治疗主要包括外科手术及药物治疗,对于病情较为危急的急诊患者来说,外科手术是挽救患者生命的有效措施^[1]。近年来,腹腔镜在异位妊娠中的诊断及治疗价值已得到广泛认可,相较于传统开腹手术,其具有全身创伤轻、对脏器干扰小、术后恢复快等优点。急诊腹腔镜可在短时间内完成腹腔探查,对于患者呼吸及循环干扰小;另外行急诊腹腔镜手术可缩短保守观察时间,对于挽救患者生命及提高预后具有一定优势^[2]。对于输卵管妊娠,临床多采用输卵管切除术及输卵管开窗取胚术治疗,两种术式有其适应证,其中输卵管切除术适用于无生育需求或输卵管受累较重者,而输卵管开窗取胚术适用于有生育需求且输卵管受累较轻者^[3]。目前,两种术式对输卵管妊娠患者预后的影响报道较多,但结果不尽相同。本研究以成都市第三人民医院蒲江县人民医院收治的110例行急诊腹腔镜的输卵管妊娠患者作为研究对象,分析输卵管切除术、输卵管开窗取胚术对患者近、远期预后的影响,旨在为异位妊娠的术式选择提供参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选择2014年2月至2017年2月成都市第三人民医院蒲江县人民医院收治的110例行腹腔镜手术的急诊异位妊娠患者作为研究对象。其中38例患者行输卵管切除术,纳入切除组;72例行输卵管开窗取胚术,纳入开窗组。纳入标准:①均表现为停经、腹痛、不规则阴道流血;②经实验室检查示人绒毛膜促性

腺激素 β (β -HCG)阳性;③经B超检查示盆腔积液;④有明确生育需求;⑤符合手术适应证;⑥对研究知情并签署知情同意书。排除标准:①合并妊娠高血压、妊娠糖尿病等其他妊娠期疾病;②伴心肺等重要脏器功能不全;③伴精神障碍类疾病,难以配合治疗。本研究经成都市第三人民医院蒲江县人民医院伦理委员会审批通过。

1.2 研究方法

患者入院后均于急诊科开辟静脉通路,进行补液抗休克治疗,配血并根据病情进行输血治疗,同时移送手术室行急诊手术。常规全身麻醉,进行持续心电监护,取膀胱截石位,以脐部上部穿刺点进行穿刺,建立CO₂气腹,气腹压力为11~14mmHg(1mmHg=0.133kPa),置入腹腔镜进行腹腔探查;于下耻骨左、右缘分别开穿刺窗,置入1.0cm、0.5cm穿刺套筒,小心吸除积血,暴露患侧输卵管后明确损伤情况并决定下一步术式。

输卵管切除术:手术适应证为输卵管受累严重,难以保全的患者;术中采用单极或双极电钩,分离输卵管系膜至伞部切断,直达输卵管峡部,在子宫角近端部位切断输卵管,经1cm穿刺套筒取出并送病理检测。

输卵管开窗取胚术:手术适应证为异位妊娠囊未发生破裂或输卵管破口 ≤ 3 cm,输卵管长度 ≥ 5 cm的患者;术中先探查盆腔,解除粘连组织,将包含妊娠囊的输卵管固定于宫体前方,于妊娠囊薄弱处进行输卵管纵向切开,使用抓钳将妊娠组织抓出或抓碎,操作过程中避免损伤输卵管壁层,出现出血时进行系膜电凝止血或肾上腺素盐水浸润;将甲氨蝶呤注射液20mg稀释后于病灶处注入。

1.3 观察指标

统计两组手术时间、术中出血量、住院时间等围手术期指标,于术前及术后1、3、7d时测定患者血清 β -HCG水平,统计血清 β -HCG恢复正常的时间。

治疗后随访:术后3个月经周期月经后3~7d时行子宫输卵管碘油造影,统计输卵管通畅率;随访2年内妊娠率、宫内妊娠率、再次异位妊娠率情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 20.0软件对相关数据进行统计分析,计数资料以频数(百分数)[$n(\%)$],组间比较采用 χ^2 检验或Fisher精确检验;计量资料以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用独立样本 t 检验;检验水准 $\alpha = 0.05$; $P < 0.05$ 表示差异具有统计

学意义。

2 结果

2.1 两组基线资料比较

切除组年龄范围24~35岁,年龄(30.28 ± 2.15)岁;初产妇8例,经产妇30例。开窗组年龄范围23~36岁,年龄(29.64 ± 2.38)岁;初产妇21例,经产妇51例。两组年龄、产史等基线资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

2.2 两组病灶情况比较

两组急诊腹腔镜手术均成功,无中转开腹病例,术中所见妊娠部位、输卵管完整性、盆腔粘连情况比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。具体结果详见表1。

表1 两组病灶情况比较[$n(\%)$]

组别	例数	妊娠部位				输卵管破裂	盆腔粘连			对侧输卵管异常
		伞部	壶腹部	峡部	间质部		无	轻	重	
切除组	38	1(2.63)	32(84.21)	3(7.89)	2(5.26)	4(10.53)	27(71.05)	9(23.68)	2(5.26)	6(15.79)
开窗组	72	1(1.39)	68(94.44)	2(2.78)	1(1.39)	3(4.17)	45(62.50)	24(33.33)	3(4.17)	7(9.72)
χ^2/Z 值			3.300			0.790		1.116		0.396
P 值			0.348			0.374		0.572		0.531

2.3 两组围手术期指标比较

两组手术时间、术中出血量、住院时间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。具体结果详见表2。

表2 两组围手术期指标比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	手术时间(min)	术中出血量(mL)	住院时间(d)
切除组	38	50.49 \pm 10.28	11.89 \pm 4.35	5.36 \pm 0.81
开窗组	72	49.10 \pm 8.87	13.05 \pm 4.51	5.20 \pm 0.99
t 值		0.739	1.298	0.856
P 值		0.461	0.197	0.394

2.4 两组术后持续性异位妊娠发生率及血清 β -HCG变化情况比较

切除组术后血清 β -HCG水平均于2周内转阴,无持续性异位妊娠病例;开窗组2例出现术后持续性异位妊娠,其中1例血清 β -HCG升高,B超检查提示附件包块,术后8d行患侧输卵管切除术;2例血清 β -HCG下降缓慢,后逐渐升高,使用甲氨蝶呤注射治疗,于3周后转阴。开窗组术后3、7d血清 β -HCG下降百分比显著低于切除组,差异具有统计学意义($P < 0.05$);开窗组血清 β -HCG恢复至正常的时间长于切除组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见表3。

2.5 两组近期及远期随访情况比较

开窗组54例患者术后3个月时均行输卵管碘油造影,其中45例患侧输卵管通畅,输卵管通畅率为83.33%。两组术后均获得随访,切除组及开窗组宫内妊娠率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);开窗组再发异位妊娠率显著高于切除组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见表4。

表3 两组血清 β -HCG变化情况分析($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	血清 β -HCG下降百分比(%)			血清 β -HCG恢复至正常时间(d)
		术后1d	术后3d	术后7d	
切除组	38	65.97 \pm 9.84	85.81 \pm 3.92	98.50 \pm 2.72	11.85 \pm 3.09
开窗组	72	64.08 \pm 8.76	92.73 \pm 3.51	95.68 \pm 3.61	14.63 \pm 3.41
t 值		1.031	9.441	4.221	4.196
P 值		0.305	<0.001	<0.001	<0.001

表4 两组随访情况分析[$n(\%)$]

组别	例数	宫内妊娠率			再发异位妊娠率
		分娩	流产	合计	
切除组	38	13(34.21)	1(2.63)	14(36.84)	5(13.16)
开窗组	72	35(48.61)	2(2.78)	37(51.39)	1(1.39)
χ^2/F 值				2.117	4.593
P 值				0.146	0.032

3 讨论

腹腔镜具有清晰的视野,对患者全身影响较小,患者术后恢复较快,目前已被广泛用于妇科手术中。腹腔镜治疗输卵管妊娠的优势现已得到广泛的认同,但其术式的选择仍有一定争议。治疗输卵管妊娠的术式主要分为保守性手术及根治性手术,前者主要适用于输卵管损伤较小且需保留生育能力的患者,后者对于输卵管粘连、损伤程度较大的患者更为适用^[4-5]。输卵管妊娠有一定复发性,但输卵管作为重要的生殖部位,其切除与否势必会影响患者术后的生育,如何权衡两者之间的关系并选择合适的术式非常重要。输卵管妊娠手术后极易出现持续性异位妊娠,术后血清 β -HCG下降水平可用于判断手术效果及是否存在持续性异位妊娠^[6-7]。本研究结果显示,切除组

术后2周后血清β-HCG均下降至正常水平,而开窗组有3例患者出现血清β-HCG不降反升,且开窗组整体血清β-HCG下降幅度小于切除组,提示输卵管开窗取胚术后有发生持续性异位妊娠的风险。分析两种术式术后血清β-HCG变化出现差异的原因发现,输卵管开窗取胚术为保守性治疗术式,术中可能存在妊娠组织清除不彻底,或残存的滋养细胞继续生长或种植到其他地方的情况,导致血清β-HCG不下降或反而升高,造成持续性异位妊娠的存在^[8,9]。

既往研究表明,输卵管保留与否与卵巢储备功能、术后排卵、妊娠功能相关^[10-11]。本研究中,两组远期妊娠情况结果显示,切除组宫内妊娠率略低于开窗组,但组间比较,差异无统计学意义($P>0.05$),但切除组术后再发宫内妊娠的比例较低,提示与根治性手术相比,输卵管开窗取胚术可小幅度提高术后宫内妊娠率,但有较大的再发异位妊娠风险。目前,临床对输卵管切除与输卵管妊娠患者术后妊娠功能、术后再发异位妊娠之间的关系存在一定争议。王玉等^[12]研究证实,输卵管开窗取胚术与输卵管切除术术后持续性异位妊娠及重复异位妊娠发生率均无明显差异,而输卵管开窗取胚术宫内妊娠率为69.09%,显著高于输卵管切除术。也有学者认为,对于输卵管妊娠患者来说,术后生殖情况、再发异位妊娠率与对侧输卵管状态相关,术中选择手术治疗方法及途径对患者生育功能影响不大,如输卵管妊娠患者术后再发输卵管妊娠的主要原因是对侧输卵管损伤^[13]。有研究也表明,对侧输卵管异常患者术后宫内妊娠率降低,而对侧输卵管正常患者术后宫内妊娠率不受治疗方式及方法的影响^[14]。本研究结果与后者研究结果类似。目前认为,输卵管手术后输卵管管腔狭窄、粘连或瘘管形成是影响受精卵运行,引发再次异位妊娠的重要原因,保守性手术虽保留输卵管,但切开取胚等操作必然会损伤输卵管,尤其是术中电凝止血可造成黏膜的损伤及瘢痕的形成,另外盆腔手术操作引起的盆腔粘连也可引起输卵管结构及功能的改变,加大术后再发异位妊娠的风险;在术后妊娠方面,保守性手术中损伤的输卵管难以维持其正常功能,对提高宫内妊娠率获益不大^[15]。

综上所述,与输卵管切除术相比,输卵管开窗取胚术可小幅度提高术后宫内妊娠率,但有较大的再发异位妊娠风险。但本研究样本量较少,受系统误差影响较大,两种急诊术式对输卵管妊娠患者远期结局的影响仍有待研究进一步证实。

参 考 文 献

[1] 蓝洁珍. 急诊腹腔镜手术治疗异位妊娠合并失血性休克68例分析[J]. 中华全科医学, 2013, 11(7): 1034-1035.

[2] Chen L, Zhu D, Wu Q, et al. Fertility outcomes after laparoscopic sal-

pingectomy or salpingotomy for tubal ectopic pregnancy: a retrospective cohort study of 95 patients [J]. *Int J Surg*, 2017, 8(48): 59.

[3] Setúbal AG, Alves JS, Lavado O, et al. Mini-laparoscopy for removal (partial) of adnexae at the time of hysterectomy [J]. *J Minim Invasive Gynecol*, 2017, 24(2): 201-202.

[4] 孙恒, 王佳, 李小娟, 等. 腹腔镜下不同术式对输卵管妊娠治疗后生育功能的影响 [J]. *中国妇产科临床杂志*, 2019, 11(3): 262-263.

[5] 冯军艳, 郑兴邦, 于晓明, 等. 输卵管Ⅲ期损伤保留输卵管的手术方式对体外受精-胚胎移植妊娠结局的影响 [J]. *中国妇产科临床杂志*, 2018, 11(4): 22-24.

[6] 王洪玲, 张琰. 早期异位妊娠患者β-HCG、E₂和P水平变化及预测分析 [J]. *现代预防医学*, 2019, 46(1): 64-67.

[7] Inal ZO, Inal HA. Comparison of four methods of treating ectopic pregnancy: a retrospective cohort study [J]. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 2018, 78(1): 70-77.

[8] 王彩芳, 高树生, 刘艳香, 等. 经脐单孔腹腔镜输卵管妊娠开窗取胚术19例分析 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2012, 10(6): 449-450.

[9] Zhang Y, Chen J, Lu W, et al. Clinical characteristics of persistent ectopic pregnancy after salpingostomy and influence on ongoing pregnancy [J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2017, 43(3): 564-570.

[10] 张春梅, 刘贵鹏, 周灵娟. 腹腔镜下输卵管积水处理方式对卵巢储备功能及体外受精-胚胎移植的影响 [J]. *中国医科大学学报*, 2015, 44(4): 55-58.

[11] Venturella R, Morelli M, Lico D, et al. Wide excision of soft tissues adjacent to the ovary and fallopian tube does not impair the ovarian reserve in women undergoing prophylactic bilateral salpingectomy: results from a randomized, controlled trial [J]. *Fertil Steril*, 2015, 104(5): 1332-1339.

[12] 王玉, 卢丹. 输卵管妊娠腹腔镜下输卵管切除术与输卵管切开取胚术应用比较 [J]. *中国介入影像与治疗学*, 2016, 13(5): 289-292.

[13] 戴毓欣, 朱兰, 刘珠凤, 等. 输卵管重复异位妊娠危险因素与临床特点病例对照研究 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2017, 10(6): 585-589.

[14] Hurrell A, Reeba O, Funlayo O. Recurrent ectopic pregnancy as a unique clinical sub group: a case control study [J]. *Springerplus*, 2016, 5(1): 1-7.

[15] Robertson JJ, Long B, Koyfman A. Emergency medicine myths: ectopic pregnancy evaluation, risk factors, and presentation [J]. *J Emerg Med*, 2017, 53(6): 38-40.

(收稿日期: 2019-09-11)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2021.04.031

· 妇科与生殖医学 ·

妊娠糖尿病对新生儿免疫功能的影响及预测新生儿感染性疾病的价值研究

董佳 杨鑫[△]

石家庄市第三医院检验科,石家庄 050011

【摘要】 目的 分析妊娠糖尿病对新生儿免疫功能的影响及预测新生儿感染性疾病的价值。**方法** 选取2018年5月至2019年5月在石家庄市第三医院分娩的152例孕母为妊娠糖尿病的新生儿(观察组)作为研究对象。另选择同期在石家庄市第三医院分娩的152例孕母为健康产妇的新生儿作为对照组。比较两组各项免疫功能指标水平,C反应蛋白(CRP)、白细胞介素-6(IL-6)、降钙素原(PCT)的阳性率,羊水葡萄糖水平以及新生儿感染性疾病发生率,采用受试者工作特征曲线(ROC)分析羊水葡萄糖对新生儿感染性疾病的预测价值。**结果** 观察组血清IgG、C3水平均明显低于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$);观察组外周血CD3、CD4、CD4/CD8水平均明显低于对照组,CD8水平明显高于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$);观察组血清CRP、IL-6和PCT的阳性率均明显高于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$);两组羊水葡萄糖水平及新生儿感染性疾病发生率比较,差异具有统计学意义($P < 0.05$);经ROC分析,羊水葡萄糖预测新生儿感染性疾病的AUC为0.835,最佳截断值为1.57mmol/L。**结论** 妊娠糖尿病降低新生儿免疫功能,增大感染性疾病发生风险,检测羊水葡萄糖水平预测感染性病理状况的效能较好。

【关键词】 妊娠糖尿病;新生儿;免疫功能;感染性疾病;羊水葡萄糖

【中图分类号】 R714

【文献标识码】 A

Effect of gestational diabetes on neonatal immune function and value of predicting neonatal infectious diseases DONG Jia, YANG Xin[△]. Department of Clinical Laboratory, the Third Hospital of Shijiazhuang, Shijiazhuang 050011, Hebei, China

【Abstract】 Objective To analyze the effect of gestational diabetes on neonatal immune function and predict the value of neonatal infectious diseases. **Methods** 152 neonates with gestational diabetes (observation group) who delivered in the Third Hospital of Shijiazhuang from May 2018 to May 2019 were selected as the subjects. 152 healthy newborns delivered in the Third Hospital of Shijiazhuang were selected as the control group. The levels of various immune function indexes, the positive rates of C-reactive protein (CRP), interleukin-6 (IL-6) and procalcitonin (PCT), the level of amniotic fluid glucose and the incidence of neonatal infectious diseases were compared between the two groups. The predictive value of amniotic fluid glucose for neonatal infectious diseases was analyzed by receiver operating characteristic curve (ROC). **Results** Serum IgG and C3 levels in the observation group were significantly lower than those in the control group ($P < 0.05$). The levels of CD3, CD4 and CD4/CD8 in peripheral blood of the observation group were significantly lower than those of the control group, and the level of CD8 was significantly higher than that of the control group ($P < 0.05$). The positive rates of serum CRP, IL-6 and PCT in observation group were significantly higher than those in control group ($P < 0.05$). There was statistical significance in the level of amniotic fluid glucose and the incidence of neonatal infectious diseases between the two groups ($P < 0.05$). By ROC analysis, the AUC of amniotic fluid glucose for predicting neonatal infectious diseases was 0.835, and the best cutoff value was 1.57mmol/L. **Conclusions** Gestational diabetes reduces the immune function of neonates and increases the risk of infectious diseases. Detection of amniotic fluid glucose level is effective in predicting infectious pathological conditions.

【Key words】 Gestational diabetes; Neonatal; Immune function; Infectious disease; Amniotic fluid glucose

近年来,妊娠糖尿病的发病率不断升高,是影响妊娠结局的重要并发症之一,发病机制尚未明确^[1]。既往研究显示,妊娠糖尿病患者长期糖代谢异常,可能影响新生儿免疫功能,且

血糖控制效果与妊娠结局及新生儿预后有关^[2-3]。但是,对于妊娠糖尿病是否降低新生儿免疫功能以及增加新生儿感染性疾病发生率,仍缺乏大规模前瞻性对照研究证实。与此同时,妊娠糖尿病可以增加胎盘C反应蛋白(C reactive protein, CRP)、白细胞介素-6(interleukin-6, IL-6)和降钙素原(procalcitonin,

[△]【通讯作者】杨鑫, E-mail: 903531310@qq.com

PCT)mRNA 表达量,导致妊娠糖尿病被认为是直接影响胎儿免疫系统的重要机制^[4]。然而,关于妊娠糖尿病预测新生儿感染性疾病的研究鲜有报道,目前国内缺乏检测羊水葡萄糖水平预测新生儿感染性疾病的报道。对此,本研究的目的在于分析妊娠糖尿病对新生儿免疫功能的影响及预测新生儿感染性疾病的价值。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2018年5月至2019年5月在石家庄市第三医院分娩的152例孕母为妊娠糖尿病的新生儿(观察组)作为研究对象。另选择同期在石家庄市第三医院分娩的152例孕母为健康产妇的新生儿作为对照组。纳入标准:①孕母单胎自然妊娠;②年龄范围22~40岁;③观察组孕母符合妊娠糖尿病的诊断标准;④观察组孕母孕期接受饮食控制及(或)降糖治疗;⑤孕母已签署知情同意书。排除标准:①孕母合并严重的基础性疾病或其他妊娠并发症;②既往有不良生育史;③分娩孕周短于28周。本研究经石家庄市第三医院伦理委员会批准,批准文号:市三院伦审[2018]2号。

1.2 实验室检测

采集所有新生儿静脉血5mL,采用美国 Backman Immay 免疫浊度分析仪及其配套试剂检测血清免疫球蛋白(IgG、IgM、IgA)、补体(C3、C4)水平;采用日本 On-chip 分选型流式细胞仪检测外周血 CD3、CD4、CD8,计算 CD4/CD8;采用酶联免疫吸附试验法检测血清 CRP、IL-6 和 PCT,阳性标准:CRP ≥ 8mg/L、IL-6 ≥ 7pg/mL、PCT ≥ 0.5ng/mL;在分娩前行羊膜腔穿刺采集羊水3mL,经2000r/min离心10min,取其上清液,采用葡萄糖氧化酶法检测羊水葡萄糖水平。

1.3 观察指标

比较两组血清免疫球蛋白、补体水平,外周血 T 细胞亚群水平,CRP、IL-6 和 PCT 的阳性率,羊水葡萄糖水平及新生儿感染性疾病发生率,以受试者工作特征曲线(ROC)下面积(AUC)量化羊水葡萄糖对新生儿感染性疾病的预测价值。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 18.0 软件对相关数据进行统计分析。符合正态

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

2 结果

2.1 两组基线资料比较

观察组152例,男78例,女74例;胎龄范围31~42周,胎龄(39.14 ± 1.37)周;母体年龄范围22~40岁,母体年龄(29.25 ± 2.74)岁;母体孕前体重指数(BMI)范围18~28kg/m²,母体孕前BMI(23.15 ± 1.87)kg/m²;母体产次:初产妇103例,经产妇49例。对照组152例,男76例,女76例;胎龄范围31~42周,胎龄(40.70 ± 1.23)周;母体年龄范围22~40岁,母体年龄(30.12 ± 2.58)岁;母体孕前BMI范围18~28kg/m²,母体孕前BMI(22.98 ± 1.91)kg/m²;母体产次:初产妇94例,经产妇58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 两组血清免疫球蛋白、补体水平比较

观察组血清 IgG、C3 水平均明显低于对照组,差异具有统计学意义(*P* < 0.05)。具体结果详见表1。

2.3 两组外周血 T 细胞亚群水平比较

观察组外周血 CD3、CD4、CD4/CD8 水平均明显低于对照组,CD8 水平明显高于对照组,差异具有统计学意义(*P* < 0.05)。具体结果详见表2。

2.4 两组血清 CRP、IL-6 和 PCT 的阳性率比较

观察组血清 CRP、IL-6 和 PCT 的阳性率均明显高于对照组,差异具有统计学意义(*P* < 0.05)。具体结果详见表3。

2.5 羊水葡萄糖预测新生儿感染性疾病的效能分析

观察组羊水葡萄糖水平为(1.36 ± 0.59)mmol/L,明显高于对照组的(0.82 ± 0.43)mmol/L,新生儿感染性疾病发生率为17.76%(27/152),明显高于对照组的3.95%(6/152),差异具有统计学意义(*t* = 8.712, $\chi^2 = 14.991$, *P* = 0.000)。经 ROC 分析,羊水葡萄糖预测新生儿感染性疾病的 AUC 为 0.835,最佳截断值为 1.57mmol/L,特异度为 81.47%,灵敏度为 86.43%。具体结果详见图1。

表1 两组血清免疫球蛋白、补体水平比较(g/L, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IgG	IgM	IgA	C3	C4
观察组	152	8.12 ± 1.02	0.15 ± 0.14	0.29 ± 0.13	0.76 ± 0.16	0.16 ± 0.10
对照组	152	10.85 ± 1.87	0.18 ± 0.13	0.32 ± 0.15	1.22 ± 0.21	0.18 ± 0.09
<i>t</i> 值		5.814	0.625	0.574	5.236	0.408
<i>P</i> 值		0.021	0.374	0.425	0.026	0.591

表2 两组外周血 T 细胞亚群水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CD3(%)	CD4(%)	CD8(%)	CD4/CD8
观察组	152	53.28 ± 3.08	27.91 ± 3.41	35.69 ± 5.82	0.91 ± 0.43
对照组	152	65.58 ± 4.26	43.17 ± 5.28	30.82 ± 4.71	1.52 ± 0.74
<i>t</i> 值		8.541	12.256	7.824	4.025
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.013	0.038

表3 两组血清 CRP、IL-6 和 PCT 的阳性率比较[*n*(%)]

组别	例数	CRP	IL-6	PCT
观察组	152	37(23.34)	49(32.24)	45(29.61)
对照组	152	6(3.95)	5(3.29)	7(4.61)
χ^2 值		26.031	43.596	33.499
<i>P</i> 值		0.000	0.000	0.000

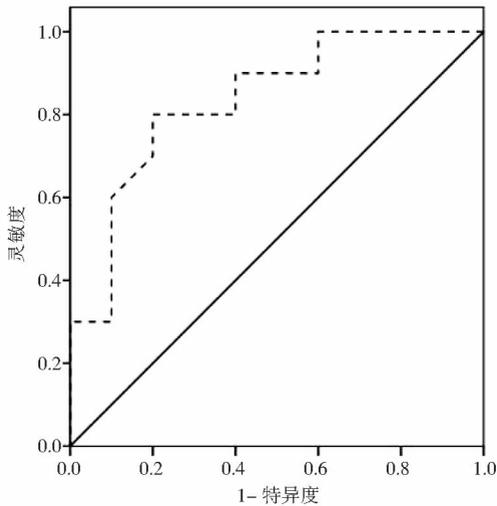


图1 羊水葡萄糖预测新生儿感染性疾病的 ROC 分析

3 讨论

妊娠糖尿病是一种非生理性的糖代谢异常,与妊娠期妇女难以耐受高血糖量、对胰岛素敏感性降低、胰岛素抵抗程度增大等因素有关^[5]。国内外研究显示,随着孕周增加,妊娠糖尿病病情随之加剧,可能严重影响母体及胎儿的免疫功能^[6-7]。对比健康成年人,新生儿缺乏记忆性免疫 T 淋巴细胞,自然杀伤(NK)细胞数目较少,而血清 IgG 处于高表达水平^[8]。本研究结果显示,两组血清 IgM、IgA 水平比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),这可能与 IgM、IgA 不能穿透胎盘屏障有关。对此,可以认为新生儿血清 IgG 主要来源于母体,影响新生儿免疫功能。本研究结果显示,观察组血清 IgG 水平明显低于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$),与 Mazzoni E 等^[9]的研究结果相似,说明妊娠糖尿病可影响新生儿免疫功能。究其原因在于,妊娠糖尿病的本质是一种炎症反应,抑制母体内 IgG 生成,减少胎儿体内 IgG 数量,进而降低新生儿免疫功能。也有研究提示,妊娠糖尿病对新生儿血清免疫球蛋白和补体水平并未明显影响^[10],与本研究结果不同,这可能与两项研究对象的病情严重程度、血糖控制效果不同有关。值得注意的是,本研究结果显示,观察组血清 C3 水平明显低于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$),进一步说明孕母妊娠糖尿病的新生儿存在免疫功能紊乱。

鉴于 CD3 和 CD4 均具有诱导、辅助免疫功能,CD8 是一种抑制性 T 细胞,主要调控 CD3、CD4 功能,而 CD4/CD8 是评价机体免疫功能的主要指标之一^[11]。本研究结果显示,观察组外周血 CD3、CD4、CD4/CD8 水平均明显低于对照组,CD8 水平明显高于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$),说明妊娠糖尿病可影响新生儿外周血 T 细胞亚群,降低其免疫功能。Nguyen-Thi-Dieu T 等^[12]研究证实,新生儿外周血 CD3、CD4、CD4/CD8 水平与妊娠糖尿病患者的血糖控制效果呈正相关,血糖控制效果不满意时,可能降低新生儿免疫功能,与本研究结果相吻合,说明妊娠糖尿病与新生儿免疫功能密切相关。也有研究显示,妊娠糖尿病并未明显影响新生儿外周血 T 细胞亚群水平^[13],与本研究结果不同,究其原因,考虑与妊娠糖尿病的病情存在明显个体差异性、样本量不同有关。另外,笔者在临床实践中体会,CRP、IL-6 和 PCT 是评价新生儿炎症反应的重要指标,与免

疫功能密切相关。本研究结果显示,观察组血清 CRP、IL-6 和 PCT 的阳性率均明显高于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$),提示炎症反应可能是妊娠糖尿病的病因之一,导致胎儿体内 CRP、IL-6 和 PCT 的水平明显增加。

越来越多研究证实,妊娠糖尿病患者外周血中葡萄糖易经胎盘输送给胎儿,除约 50% 被胎儿利用外,剩余部分经胎儿尿液排入羊膜腔内^[14-15]。由此可见,胎儿尿液是羊水葡萄糖的最主要来源之一,检测羊水葡萄糖水平,有望在预测新生儿感染性疾病上取得重要进展^[16]。本研究结果显示,观察组羊水葡萄糖水平明显高于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$),与既往相关研究结果相似^[17-18],说明检测羊水葡萄糖水平,有助于反映新生儿预后。本研究结果显示,观察组新生儿感染性疾病发生率明显高于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$),这可能与观察组免疫功能降低,增大感染性疾病发生风险有关。基于上述研究结果,提示羊水葡萄糖水平与新生儿感染性疾病具有一定相关性。对此,本研究通过 ROC 分析,发现羊水葡萄糖预测新生儿感染性疾病的 AUC 为 0.835,提示检测羊水葡萄糖水平预测感染性病理状况的效能较好。此外,本研究结果显示,羊水葡萄糖预测新生儿感染性疾病的最佳截断值为 1.57mmol/L,可能有助于为临床预防新生儿感染性疾病提供依据,有待日后前瞻性对照研究予以证实。

综上所述,妊娠糖尿病降低新生儿免疫功能,增大感染性疾病发生风险,检测羊水葡萄糖水平预测感染性病理状况的效能较好。本研究创新点在于分析了妊娠糖尿病与新生儿免疫功能的关系,为预测新生儿感染性病理状况开拓了新方向。然而,本研究受限于单中心、小规模研究,随访时间不长,未来可扩大研究规模,深入分析妊娠糖尿病患者的血糖控制效果与新生儿免疫功能的关系,为指导妊娠糖尿病患者降糖治疗提供证据支持。

参考文献

- [1] 姜艳,李光辉,刘晓巍. 孕母年龄及孕早期空腹血糖水平在预测妊娠期糖尿病发病中的临床价值研究[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2018,34(2):176-180.
- [2] Yamamoto S. Preliminary validation of an exercise program suitable for pregnant women with abnormal glucose metabolism: inhibitory effects of Tai Chi Yuttari-exercise on plasma glucose elevation[J]. J Phys Ther Sci,2016,28(12):3411-3415.
- [3] Kang SG, Hwang EC, Jung SI, et al. Poor preoperative glycemic control is associated with dismal prognosis after radical nephroureterectomy for upper tract urothelial carcinoma: a Korean multicenter study [J]. Cancer Res Treat,2016,48(4):1293-1301.
- [4] Wojcik M, Mac-Marcjanek K, Wozniak LA, et al. The elevated gene expression level of the A(2B) adenosine receptor is associated with hyperglycemia in women with gestational diabetes mellitus[J]. Diabetes,2014,30(1):42-53.
- [5] 杜习羽,董玉楠,肖立,等. 视黄醇结合蛋白 4 在妊娠期糖尿病孕妇不同孕周中的表达及其与糖代谢指标的相关性[J]. 实用妇产科杂志,2016,32(10):747-751.
- [6] 王蓁,徐品颖,肖利. 妊娠期显性糖尿病与妊娠期糖尿病在妊娠晚期临床特点的比较[J]. 首都医科大学学报,2017,38(1):103-107.
- [7] Zarrin M, Gossen-Rösti L, Bruckmaier RM, et al. Elevation of blood

- β -hydroxybutyrate concentration affects glucose metabolism in dairy cows before and after parturition [J]. *J Dairy Sci*, 2017, 100(3):2323.
- [8] 郑乐朋,徐莉敏,刘春艳,等. 极低出生体重早产儿和足月儿外周血T淋巴细胞亚群及血清IgG水平比较[J]. *现代免疫学*, 2017,37(4):328-330.
- [9] Mazzoni E, Di SM, Fiore JR, et al. Serum IgG antibodies from pregnant women reacting to mimotopes of simian virus 40 large T antigen, the viral oncoprotein[J]. *Front Immunol*, 2017, 8(1):411.
- [10] 李丽红,肖泽兰,莫培晖,等. 糖尿病患者妊娠期感染及免疫状态变化观察[J]. *中华医院感染学杂志*, 2016,26(17):4047-4049.
- [11] Behairy BE, Ehsan N, Anwer M, et al. Expression of intrahepatic CD3, CD4, and CD8 T cells in biliary atresia[J]. *Clin Exp Hepatol*, 2018, 4(1):7-12.
- [12] Nguyen-Thi-Dieu T, Le-Thi-Thu H, Duong-Quy S. The profile of leukocytes, CD3 +, CD4 +, and CD8 + T cells, and cytokine concentrations in peripheral blood of children with acute asthma exacerbation [J]. *J Int Med Res*, 2017, 45(6):1658-1669.
- [13] 陈春莹,程丽琴,付艳霞. 妊娠期糖尿病孕妇IGF-1表达与新生儿免疫球蛋白和T细胞亚群的相关性分析[J]. *中南医学科学杂志*, 2018, 46(3):68-74.
- [14] 张宝,孙磊,郑阳,等. 性激素结合球蛋白、胰岛素信号转导蛋白和葡萄糖转运蛋白在妊娠期糖尿病胎盘组织中的表达及相关性分析[J]. *中国医科大学学报*, 2017, 46(2):97-102.
- [15] Abbasalizadeh F, Saleh P, Dousti R, et al. Effects of atorvastatin on proteinuria of type 2 diabetic nephropathy in patients with history of gestational diabetes mellitus; a clinical study[J]. *Niger Med J*, 2017, 58(2):63-67.
- [16] 李晶晶,陆婧,毕艳,等. 胎儿葡萄糖窃取在妊娠合并糖尿病中的病理生理作用及临床意义[J]. *医学综述*, 2018, 24(5):833-837.
- [17] Santamaria A, Corrado F, Baviera G, et al. Second trimester amniotic fluid myo-inositol concentrations in women later developing gestational diabetes mellitus or pregnancy-induced hypertension [J]. *J Matern Fetal Med*, 2016, 29(14):2245-2247.
- [18] Ortega-Senovilla H, Schaefer-Graf U, Herrera E. Pregnant women with gestational diabetes and with well controlled glucose levels have decreased concentrations of individual fatty acids in maternal and cord serum[J]. *Diabetologia*, 2020, 63(9):1-11.

(收稿日期:2020-03-20)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2021.04.032

· 妇科与生殖医学 ·

卵母细胞人工激活的研究进展

赵昞朋 程东凯[△] 于洪君 李宝山
沈阳菁华医院生殖中心, 沈阳 110005

【摘要】 受精时,精子诱导卵母细胞胞浆内Ca²⁺发生一系列升高,成熟的卵母细胞激活进而继续发育,这个过程称为钙振荡。钙振荡在卵胞浆内单精子注射(ICSI)后也会出现,它主要由精子蛋白磷脂酶C-zeta(PLC ζ)触发。目前,ICSI是使卵母细胞受精的有效方法,但一部分卵母细胞在ICSI后仍受精失败,这种情况似乎与PLC ζ 缺乏有关。在辅助生殖领域常通过卵母细胞人工激活(AOA)技术来改善受精失败患者的结局。本研究综述了卵母细胞激活的科学背景,并对AOA技术做了一些讨论。

【关键词】 钙振荡;卵胞浆内单精子注射;磷脂酶C-zeta;卵母细胞人工激活

【中图分类号】 R714

【文献标识码】 A

Progress of assisted oocyte activation ZHAO Xuanpeng, CHENG Dongkai[△], YU Hongjun, LI Baoshan. *Fertility Center, Shenyang Jinghua Hospital, Shenyang 110005, Liaoning, China*

【Abstract】 During fertilization, sperm induce a series of increases in the intracytoplasmic calcium ions concentration in the oocyte, the mature oocyte is activated and continues to develop, the process is known as calcium oscillations. Calcium oscillations also can appear after intracytoplasmic sperm injection(ICSI), it is mainly triggered by sperm protein phospholipase C-zeta(PLC ζ). ICSI is an effective method of fertilization, but fertilization failure still exists in part of the oocytes, it seems to be related to PLC ζ deficiency. In assisted reproduction, artificial oocyte activation is often used to improve the outcome of patients with fertilization failure. This article reviews the scientific background of oocyte activation and discussed artificial oocyte activation.

【Key words】 Calcium oscillation; Intracytoplasmic sperm injection; Phospholipase C-zeta; Artificial oocyte activation

[△]【通讯作者】程东凯, E-mail:759430426@qq.com

受精前哺乳动物卵母细胞在第二次减数分裂中期停滞。受精时卵母细胞激活,减数分裂恢复,卵母细胞释放第二极体^[1]。第二极体形成数小时后雌雄双原核形成,减数分裂完成,受精卵进入合子期^[2]。在激活过程中胞浆内游离 Ca^{2+} 升高并在精卵相互作用中持续数小时^[3],这些升高称为钙振荡,钙振荡激活卵母细胞是精子启动胚胎发育的关键。本研究概述了 Ca^{2+} 在受精时激活卵母细胞的相关知识以及对人卵母细胞的一些认识,为卵母细胞人工激活的应用提供一些参考。

1 卵母细胞受精激活

卵母细胞激活是 Ca^{2+} 依赖过程,该过程始于配子融合。精子提供磷脂酶C-zeta(PLC ζ)将磷脂酰肌醇二磷酸水解成三磷酸肌醇(IP3)和二酰甘油(DAG),IP3与内质网受体结合使胞内 Ca^{2+} 升高,DAG则通过刺激蛋白激酶C启动下游信号通路,进一步刺激并维持钙振荡^[4]。对人卵母细胞行胞浆内单精子注射(ICSI)可引起与自然受精类似的钙振荡,Buitrago M等^[5]认为,ICSI操作对精子的“损伤”可促进PLC ζ 释放。

PLC ζ 对受精时精子引发卵母细胞钙振荡具有重要意义^[6]。PLC ζ 位于精子顶体后区域,这也是精卵融合的地方,只有足够数量的PLC ζ 才能引发正常钙振荡^[2]。Hachem A等^[7]研究发现,缺乏PLC ζ 的精子不能引起钙振荡。Nozawa K等^[8]认为,缺乏PLC ζ 的精子可激活约70%卵母细胞,这些受精卵原核形成时间延迟且多精受精率较高。精子中可能存在一种未知因子使卵母细胞释放 Ca^{2+} ,但它在引起 Ca^{2+} 释放方面没有PLC ζ 有效且作用是延迟的,所以,目前PLC ζ 仍是卵母细胞激活的主要刺激因子。

除了减数分裂恢复,卵母细胞的激活还包括皮质颗粒胞吐和透明带反应等,这都是由胞内 Ca^{2+} 增加进而刺激钙调蛋白激酶触发的^[3]。卵母细胞中依赖于 Ca^{2+} 的细胞周期蛋白B和细胞周期蛋白依赖性激酶(CDK1)使卵母细胞在减数分裂中期停滞^[1]。如果CDK1活性处于较低水平,卵母细胞将完成减数分裂进入间期,形成原核。

2 钙振荡对卵母细胞激活的重要性

多数激活剂不能模拟自然受精时的反应,广泛用于激活鼠卵的7%无水乙醇通常只引起卵母细胞内单次 Ca^{2+} 升高^[9]。Yanagida K等^[10]将卵母细胞置于高强度电场进行电激活, Ca^{2+} 通过质膜内流在短时间内大幅上升,但不足以引发钙振荡。在小鼠模型中,用 Sr^{2+} 替代 Ca^{2+} 在培养液中孵育,只要 Sr^{2+} 存在,钙振荡就会发生,但通常需要2h才能激活鼠卵^[11]。对于ICSI受精失败鼠卵,与使用钙离子载体相比,使用 Sr^{2+} 培养液更能诱导卵母细胞激活和后续发育^[12]。这表明, Sr^{2+} 诱导的钙振荡是一种比钙离子载体诱导的单个 Ca^{2+} 大幅升高在刺激小鼠胚胎早期发育方面更有效。

Duccibella T等^[13]对卵母细胞进行电穿孔,每次电穿孔后用培养液快速灌注卵母细胞,重复电穿孔和快速灌注可诱导一定幅度和持续时间的 Ca^{2+} 升高,但这种电刺激需要多次 Ca^{2+} 升高才能使CDK1活性降低足够长的时间,直到受精卵形成原核。在小鼠中,与对照组受精卵自发的2~3个 Ca^{2+} 尖峰相比,通过电穿孔得到的20多个 Ca^{2+} 尖峰受精卵的着床率更高^[14],这表明 Ca^{2+} 不仅影响卵母细胞的激活还可能影响胚胎的后续发育和植入。

Kashir J等^[15]利用人细胞系表达重组人PLC ζ 蛋白,将该蛋

白注入鼠卵中,能够产生与正常受精相似的强烈钙振荡。Yoneda A等^[16]将PLC ζ cRNA注射到鼠卵中发现,低频率的 Ca^{2+} 尖峰有助于囊胚形成,但如果注入PLC ζ cRNA数量过多则会造成胚胎发育停滞,即高频钙振荡会抑制着床前胚胎的发育。

可见,用非常大的 Ca^{2+} 升高刺激卵母细胞可有效激活卵母细胞,通常持续不到10min的单次 Ca^{2+} 升高只会激活一小部分卵母细胞,诱导多次低频钙振荡是成功激活卵母细胞并获得良好后期发育的最佳方案。对于人卵母细胞,正常受精的钙振荡模式可能是每30~60min间隔内发生10~20个 Ca^{2+} 瞬变^[5]。

3 辅助生殖中卵母细胞激活失败

受精后16~18h观察卵母细胞原核形成情况,没有观察到原核即受精失败^[17]。由于ICSI直接将精子注射到卵母细胞中,如果ICSI后受精失败,推测通常与卵母细胞激活失败有关^[4]。研究表明,ICSI后受精失败可能与精子相对缺乏PLC ζ 或者PLC ζ 突变影响其在卵母细胞中活性有关^[18]。Escoffier J等^[19]发现,一对孪生兄弟精子PLC ζ 的C2区域发生纯合突变,PLC ζ 活性受到破坏导致其在精子中表达降低。全基因组测序表明,这是已知的会破坏蛋白质结构的基因突变。此外,球形精子患者往往缺乏PLC ζ ,这可能与Dpy1912基因突变有关。在Dpy1912基因缺失的小鼠模型中,精子顶体缺少PLC ζ ,精子不能激活卵母细胞^[20]。对人类而言,精子中PLC ζ 缺陷可能是ICSI受精失败的原因之一^[6]。

受精失败的原因可能是缺乏足够的激活刺激,即便是有生育能力的男性,其精子激活卵母细胞的能力也是可变的。Buitrago M等^[5]研究表明,约70%精子对卵母细胞能引起3个以上 Ca^{2+} 尖峰,约20%精子能引起1~2个 Ca^{2+} 尖峰,剩余约10%精子不会引起任何 Ca^{2+} 尖峰。也就是说,30%左右的精子在刺激卵母细胞获取有效 Ca^{2+} 信号方面效果不理想,正常精子产生 Ca^{2+} 信号的能力是可变的。Kashir J等^[21]对精子抗体染色显示,生育力正常的男性精子中也会有PLC ζ 不表达的情况。

4 卵母细胞人工激活方法

4.1 钙离子载体激活

对卵母细胞激活刺激的不足,尤其是PLC ζ 活性和钙信号的缺乏,是许多ICSI受精失败的原因。生殖中心往往使用钙离子载体提供单独刺激来对ICSI受精失败进行补救,包括在卵母细胞激活失败后使用钙离子载体,或在后续治疗周期中直接对所有卵母细胞使用钙离子载体。一项多中心研究表明,钙离子载体可使卵母细胞激活并显著提高临床妊娠率^[22]。Vanden MF等^[23]以同源卵母细胞作对照发现,对于缺乏钙释放活性的患者,注射 Ca^{2+} 后使用双离子霉素治疗可有效提高受精率和妊娠率。但Aydinuraz B等^[24]在ICSI后使用A23187激活,受精率没有明显改善。并不是所有患者会从钙离子载体激活中受益,或者只有当诱导不止一次 Ca^{2+} 升高时,这种效果才更明显^[25]。

关于钙离子载体是否会产生毒性或破坏卵母细胞,Nikiforaki D等^[25]将钙离子载体用于受精后鼠卵并进行短暂孵育,从胚胎发育直到幼鼠足月来看是正常的。目前没有研究指出钙离子载体引起的额外 Ca^{2+} 升高对小鼠发育有明显负面影响。Mateizel I等^[26]使用钙离子载体对人卵母细胞激活,随访显示卵母细胞人工激活(AOA)与常规ICSI新生儿各方面数据比较差异无统计学意义。目前,钙离子载体对胚胎以及后代健康的影响,需要收集更多数据并进行长期随访。

在 ICSI 过程中,卵母细胞受到机械刺激也会使 Ca^{2+} 大量而持久地升高^[27],单独应用钙离子载体激活卵母细胞能力可能十分有限,当 AOA 与 ICSI 联合使用时情况可能会有所不同。由于 ICSI 操作注入了精子,引入了少量的 PLC ζ 后可能会提高卵母细胞对钙离子激活剂的敏感性。Darwish E 等^[28]已经证实,ICSI 后应用钙离子载体会产生较大的 Ca^{2+} 升高和较小的钙振荡。

4.2 电激活

在 Ca^{2+} 存在下使用电激活也是一种实现人类卵母细胞激活的方法。Mansour R 等^[29]以同源卵母细胞为对照的研究发现,电激活可使 ICSI 后受精率增加。电激活还可以刺激圆形精子症患者卵母细胞激活并提高活产^[30]。在显微注射圆形精子后使用电脉冲可触发一系列 Ca^{2+} 尖峰,Ozil JP 等^[14]认为圆形精子引入了少量 PLC ζ ,使卵母细胞对电穿孔诱导的 Ca^{2+} 内流敏感。Yazawa H 等^[31]发现人类圆形精子中所含有的少量 PLC ζ 可使小鼠卵母细胞引起钙振荡。

目前,多次低频刺激只应用于小鼠和兔卵母细胞研究中,人卵母细胞通常使用单个电脉冲,或者在短时间 (<s) 内使用一系列脉冲,因此只有一次较大的 Ca^{2+} 增加^[10]。微流控电穿孔设备比较复杂,专业性较强,出于技术原因,很少应用于临床。

4.3 其他激活

Yamaguchi T 等^[32]对 ICSI 受精失败卵母细胞注射 PLC ζ cRNA,成功刺激卵母细胞发生钙振荡并继续发育成囊胚。不同卵母细胞 PLC ζ 蛋白含量可能有很大的不同,PLC ζ 过多表达会导致小鼠和人胚胎卵裂期停滞^[16]。RNA 作为遗传物质,将其注射到卵母细胞用于临床是不被允许的。研究表明,将重组 PLC ζ 蛋白注射到小鼠或人卵母细胞中可引起长时间钙振荡^[9],但重组 PLC ζ 蛋白很容易失活,使用前需对其活性进行校准,很难应用于临床。

Sr^{2+} 在动物中应用广泛,但其对人卵母细胞的激活效果仍不确定。Kim JW 等^[33]将人卵母细胞在 ICSI 后使用 Sr^{2+} 培养液孵育已获得妊娠和活产,但 Sr^{2+} 处理是否能诱导卵母细胞激活尚不清楚。Reddy R 等^[34]使用 Sr^{2+} 激活人卵母细胞发现 Sr^{2+} 处理缺乏 Ca^{2+} 反应。 Sr^{2+} 通常不能有效穿过质膜,在鼠卵中发生的 Sr^{2+} 内流是通过质膜 TRPV3 通道介导的,该通道可以被 2-APB 和香芹酚等化学物质刺激开放^[35]。人卵母细胞中也存在 TRPV3 通道,在 Sr^{2+} 存在的情况下,孵育 6h 仍没有钙振荡^[34]。

对于鼠卵,除 Sr^{2+} 外仅有少量化学物质能引起钙振荡。研究表明,显微注射 IP3 可使鼠卵发生较短暂钙振荡,虽可触发一些胞吐作用,但不足以导致卵母细胞完全激活^[36]。注射 IP3 受体激动剂腺磷酸腺苷可引起持续时间更长的钙振荡,激活猪卵母细胞^[37]。

此外,研究发现硫柳汞可对小鼠、猪和人卵母细胞引起大幅钙振荡,硫柳汞是一种巯基试剂,会对纺锤体造成损害。Machaty Z 等^[38]通过添加二硫苏糖醇减少蛋白质上的巯基来逆转其对纺锤体的作用,使 Ca^{2+} 大量升高并激活猪卵母细胞。但二硫苏糖醇须在使用硫柳汞后 10min 内加入,在硫柳汞作用终止之前,可能只有一次 Ca^{2+} 升高的时间。因此,硫柳汞不能用来触发低频钙振荡。

一些化学物质可在不引起 Ca^{2+} 升高的情况下激活卵母细胞。TPEN 是一种 Zn^{2+} 螯合剂,可将 Zn^{2+} 从细胞周期阻滞蛋白 EMI2 中分离出来使减数分裂恢复^[39]。研究表明,TPEN 能激活人卵母细胞,但只限于减数分裂中期到后期,而不是原核形成^[40]。TPEN 可激活猪卵母细胞,与钙离子载体结合使用效果更好,这与嘌呤霉素等试剂的作用相似^[39]。

5 结语

Ca^{2+} 对卵母细胞激活的作用最早发现于 20 世纪 70 年代,现已知 IP3 和 PLC ζ 在触发钙振荡中起作用。通过小鼠和其他动物的研究已证实,钙振荡比单次 Ca^{2+} 大幅升高更有效。卵母细胞激活失败是 ICSI 后受精失败的常见原因,实验室常使用钙离子载体激活卵母细胞。钙离子载体可有效提高 ICSI 后受精失败患者的激活率,对胚胎的后续发育没有负面影响。关于人卵母细胞激活的最佳方案还没有达成共识,最好可以提供一种与自然受精时相似的低频率、大幅度的钙振荡刺激。到目前为止,对于人卵母细胞,可能做到这一点的候选方案是重组 PLC ζ 蛋白和多重电穿孔。

参考文献

- [1] Bonte D, Ferrer-Buitrago M, Dhaenens L, et al. Assisted oocyte activation significantly increases fertilization and pregnancy outcome in patients with low and total failed fertilization after intracytoplasmic sperm injection; a 17-year retrospective study [J]. *Fertil Steril*, 2019, 112(2):266-274.
- [2] Sanders JR, Swann K. Molecular triggers of egg activation at fertilization in mammals [J]. *Reproduction*, 2016, 152(2):41-50.
- [3] Mu J, Zhang Z, Wu L, et al. The identification of novel mutations in PLCZ1 responsible for human fertilization failure and a therapeutic intervention by artificial oocyte activation [J]. *Mol Hum Reprod*, 2020, 29, 26(2):80-87.
- [4] Buitrago M, Bonte D, Dhaenens L, et al. Assessment of the calcium releasing machinery in oocytes that failed to fertilize after conventional ICSI and assisted oocyte activation [J]. *Reprod Biomed Online*, 2019, 38(4):497-507.
- [5] Buitrago M, Dhaenens L, Lu Y, et al. Human oocyte calcium analysis predicts the response to assisted oocyte activation in patients experiencing fertilization failure after ICSI [J]. *Hum Reprod*, 2018, 33(3):416-425.
- [6] 李冬宏, 郭玉佳, 林晨, 等. PLC ζ 对小鼠圆形精子细胞注射后卵母细胞受精及胚胎发育的影响 [J]. *中国实验动物学报*, 2018, 26(6):793-798.
- [7] Hachem A, Godwin J, Ruas M, et al. PLC ζ is the physiological trigger of the Ca^{2+} oscillations that induced embryogenesis in mammals but conception can occur in its absence [J]. *Development*, 2017, 144(16):2914-2924.
- [8] Nozawa K, Satouh Y, Fujimoto T, et al. Sperm borne phospholipase C zeta 1 ensures monospermic fertilization in mice [J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1):1315.
- [9] Sanusi R, Yu Y, Nomikos M, et al. Rescue of failed oocyte activation after ICSI in a mouse model of male factor infertility by recombinant phospholipase C ζ [J]. *Mol Hum Reprod*, 2015, 21(10):783-791.
- [10] Yanagida K, Fujikura Y, Katayose H. The present status of artificial oocyte activation in assisted reproductive technology [J]. *Reprod Med*

- Biol, 2008, 7(3):133-142.
- [11] Tatone C, Delle MS, Iorio R, et al. Possible role for Ca^{2+} calmodulin-dependent protein kinase II as effector of the fertilization Ca^{2+} signal in mouse oocyte activation [J]. *Mol Hum Reprod*, 2002, 8(8): 750-757.
- [12] Vanden MF, Nikiforaki D, De RC, et al. Comparison of pre and post implantation development following the application of three artificial activating stimuli in a mouse model with round-headed sperm cells deficient for oocyte activation [J]. *Hum Reprod*, 2013, 28(5): 1190-1198.
- [13] Duccibella T, Schultz RM, Ozil JP. Role of calcium signals in early development [J]. *Sem Cell Dev Biol*, 2006, 17(2):324-332.
- [14] Ozil JP. Role of calcium oscillations in mammalian egg activation: experimental approach [J]. *Biophys Chem*, 1998, 72(1-2):141-152.
- [15] Kashir J, Jones C, Lee HC, et al. Loss of activity mutations in phospholipase C zeta (PLC ζ) abolishes calcium oscillatory ability of human recombinant protein in mouse oocytes [J]. *Hum Reprod*, 2011, 26(12):3372-3387.
- [16] Yoneda A, Watanabe T. Involvement of mouse and porcine PLC ζ -induced calcium oscillations in preimplantation development of mouse embryos [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2015, 460(2): 476-481.
- [17] Ferrer-Vaquer A, Barragan M, Freour T, et al. PLC ζ sequence, protein levels, and distribution in human sperm do not correlate with semen characteristics and fertilization rates after ICSI [J]. *J Assist Reprod Genet*, 2016, 33(6):747-756.
- [18] Kashir J, Nomikos M, Lai F. Phospholipase C zeta and calcium oscillations at fertilisation: the evidence, applications, and further questions [J]. *Adv Biol Regul*, 2018, 67(1):148-162.
- [19] Escoffier J, Lee HC, Yassine S, et al. Homozygous mutation of PLCZ1 leads to defective human oocyte activation and infertility that is not rescued by the WW-binding protein PAWP [J]. *Hum Mol Genet*, 2016, 25(5):878-891.
- [20] Escoffier J, Yassine S, Lee HC, et al. Subcellular localization of phospholipase C ζ in human sperm and its absence in DPY19L2-deficient sperm are consistent with its role in oocyte activation [J]. *Mol Human Reprod*, 2015, 21(2):157-168.
- [21] Kashir J, Jones C, Mounce GV, et al. Variance in total levels of phospholipase C zeta in human sperm may limit the applicability of quantitative immunofluorescent analysis as a diagnostic indicator of oocyte activation capability [J]. *Fertil Steril*, 2013, 99(1):107-117.
- [22] Ebner T, Montag M, Oocyte Activation Study Group, et al. Live birth after artificial oocyte activation using the read-to-use ionophore: a prospective multicentre study [J]. *Reprod BioMed Online*, 2015, 30(4):359-365.
- [23] Vanden MF, Nikiforaki D, De GS, et al. Assisted oocyte activation is not beneficial for all patients with a suspected oocyte-related activation deficiency [J]. *Hum Reprod*, 2012, 27(7):1977-1984.
- [24] Aydinuraz B, Dirican EK, Olgan S, et al. Artificial oocyte activation after intracytoplasmic morphologically selected sperm injection: a prospective randomized sibling oocyte study [J]. *Hum Fertil*, 2016, 19(4):282-288.
- [25] Nikiforaki D, Vanden MF, de Roo C, et al. Effect of two assisted oocyte activation protocols used to overcome fertilization failure on the activation potential and calcium releasing pattern [J]. *Fertil Steril*, 2016, 105(3):798-806.
- [26] Mateizel I, Verheyen G, Van der Velde H, et al. Obstetric and neonatal outcome following ICSI with assisted oocyte activation by calcium ionophore treatment [J]. *J Assist Reprod Genet*, 2018, 35(6): 1005-1010.
- [27] Markoulaki S, Kurokawa M, Yoon SY, et al. Comparison of Ca^{2+} and CaMK II responses in IVF and ICSI in the mouse [J]. *Mol Hum Reprod*, 2007, 13(4):265-272.
- [28] Darwish E, Magdi Y. A preliminary report of successful cleavage after calcium ionophore activation at ICSI in cases with previous arrest at the pronuclear stage [J]. *Reprod Biomed Online*, 2015, 31(6): 799-804.
- [29] Mansour R, Fahmy I, Tawab NA, et al. Electrical activation of oocytes after intracytoplasmic sperm injection: a controlled randomized study [J]. *Fertil Steril*, 2009, 91(1):133-139.
- [30] Tanaka A, Nagayoshi M, Takemoto YF, et al. Fourteen babies born after round spermatid injection into human oocytes [J]. *Proc Natl Acad Sci*, 2015, 112(47):14629-14634.
- [31] Yazawa H, Yanagida K, Sato A. Human round spermatids from azoospermic men exhibit oocyte-activation and Ca^{2+} oscillation-inducing activities [J]. *Zygote*, 2007, 15(4):337-346.
- [32] Yamaguchi T, Ito M, Kuroda K, et al. The establishment of appropriate methods for egg-activation by human PLC ζ RNA injection into human oocyte [J]. *Cell Calcium*, 2017, 65(1):22-30.
- [33] Kim JW, Kim SD, Yang SH, et al. Successful pregnancy after SrCl $_2$ oocyte activation in couples with repeated low fertilization rates following calcium ionophore treatment [J]. *Systems Biol Reprod Med*, 2014, 60(3):177-182.
- [34] Reddy R, Lu Y, Ferrer BM, et al. Strontium fails to induce Ca^{2+} release and activation in human oocytes despite the presence of functional TRPV3 channels [J]. *Hum Reprod Open*, 2018(3):hoy005.
- [35] Carvacho I, Lee HC, Fissore RA, et al. TRV3 channels mediate strontium-induced mouse-egg activation [J]. *Cell Rep*, 2013, 5(5):1375-1386.
- [36] Zhang N, Fissore RA. Role of caspase-3 cleaved IP3 R1 on Ca^{2+} homeostasis and developmental competence of mouse oocytes and eggs [J]. *J Cell Physiol*, 2014, 229(11):1842-1854.
- [37] Tseng JK, Ju JC. Calcium release of heat-shocked porcine oocytes induced by thimerosal or inositol 1, 4, 5-trisphosphate (IP3) [J]. *Anim Reprod Sci*, 2009, 111(1):41-53.
- [38] Machaty Z, Wang WH, Day BN, et al. Complete activation of porcine oocytes induced by the sulfhydryl reagent, thimerosal [J]. *Biol Reprod*, 1997, 57(5):1123-1127.
- [39] Lee K, Davis A, Zhang L, et al. Pig oocyte activation using a Zn^{2+} chelator, TPEN [J]. *Theriogenology*, 2015, 84(6):1024-1032.
- [40] Duncan FE, Que EL, Zhang N, et al. The zinc spark is an organic signature of human egg activation [J]. *Sci Rep*, 2016, 6:24737.

协同生殖健康教育模式对接受体外受精-胚胎移植治疗的不孕患者认知水平及不良反应的影响

倪燕萍 曹文丽[△]

舟山市妇幼保健院生殖中心,浙江 舟山 316000

【摘要】 目的 探究协同生殖健康教育模式对接受体外受精-胚胎移植(IVF-ET)治疗的不孕患者认知水平及不良反应的影响。方法 选取2018年1月至2019年7月舟山市妇幼保健院收治的125例接受IVF-ET治疗的不孕患者作为研究对象。按照随机数字表法将其分为观察组($n=63$)和对照组($n=62$),对照组采用常规健康教育,观察组在对照组基础上进行协同生殖健康教育,观察干预后两组的认知水平、人绒毛膜促性腺激素(HCG)阳性率、临床妊娠率、不良反应率和满意度。结果 观察组在黄体知识、药物知识、护理知识等方面认知合格率高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$);观察组外阴瘙痒、阴道不规则出血、恶心、臀部硬结等不良反应发生率低于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$);两组HCG阳性率、妊娠率比较,差异无统计学意义($P>0.05$);观察组满意度(98.4%)高于对照组(90.3%),差异具有统计学意义($P<0.05$)。结论 协同生殖健康教育模式能提高接受IVF-ET治疗的不孕患者的认知水平和满意度,同时降低不良反应发生率,值得推广和应用。

【关键词】 协同生殖健康教育;体外受精-胚胎移植;认知水平;不良反应

【中图分类号】 R711

【文献标识码】 A

Effect of collaborative reproductive health education model on cognitive level and adverse reactions in infertile patients with in vitro fertilization-embryo transfer NI Yanping, CAO Wenli[△]. Reproductive Center, Zhoushan Maternal and Child Care Hospital, Zhoushan 316000, Zhejiang, China

【Abstract】 Objective To investigate the effect of collaborative reproductive health education model on cognitive level and adverse reactions in infertile patients with in vitro fertilization-embryo transfer (IVF-ET). **Methods** A total of 125 infertile patients with IVF-ET treated in Zhoushan Maternal and Child Care Hospital from January 2018 to July 2019 were selected as the research subjects, and divided into the observation group ($n=63$) and the control group ($n=62$) according to random number table method. The control group used routine health education, while the observation group conducted collaborative reproductive health education on the basis of the control group. The cognitive level, HCG positive rate, clinical pregnancy rate, adverse reaction rate and satisfaction of the two groups were observed. **Results** The passing rate of luteal knowledge, drug knowledge and nursing knowledge in the observation group was higher than that in the control group ($P<0.05$). The incidence of vulva pruritus, irregular vaginal bleeding, nausea, buttock sclerosis and other adverse reactions in the observation group was lower than that in the control group ($P<0.05$). There was no significant difference in HCG positive rate and pregnancy rate between the two groups ($P>0.05$). The satisfaction of the observation group was higher than that of the control group (98.4% vs. 90.3%, $P<0.05$). **Conclusions** The collaborative reproductive health education model can improve the cognitive level and satisfaction in infertile patients with IVF-ET treatment, and reduce the incidence of adverse reactions, which has a positive effect on improving the nurse-patient relationship.

【Key words】 Collaborative reproductive health education; In vitro fertilization-embryo transfer; Cognitive level; Adverse reactions

体外受精-胚胎移植(in vitro fertilization-embryo transfer, IVF-ET)是一种应用较为广泛的辅助生殖技术,给众多不孕不育夫妇带来了希望^[1]。IVF-ET治疗过程程序复杂、周期长、费用高,患者对治疗不同阶段的认知程度和心理状态可对治疗效果产生较大影响^[2]。健康教育是临床上提高患者认知的重要

手段,但IVF-ET治疗程序复杂,需要掌握知识点较多,目前临床不孕患者总体认识水平并不理想。协同生殖健康教育是指医护人员同心协力、相互配合对患者进行生殖健康教育,相对于传统健康教育具有更好的效果^[3]。为提高患者对疾病及药物相关知识的认知,改善IVF-ET临床妊娠率和降低并发症的发生率,本研究以舟山市妇幼保健院收治的125例行IVF-ET治疗的不孕患者为研究对象,探究协同生殖健康教育模式对接受IVF-

[△]【通讯作者】曹文丽,E-mail:cwl1968hjn@sina.com

ET 治疗的不孕患者认知水平及不良反应的影响。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2018 年 1 月至 2019 年 7 月舟山市妇幼保健院收治的 125 例接受 IVF-ET 治疗的不孕患者作为研究对象。按照随机数字表法将其分为观察组 ($n = 63$) 和对照组 ($n = 62$)。纳入标准:①首次接受 IVF-ET 治疗的不孕患者^[4];②年龄范围 20 ~ 40 周岁;③能正常沟通交流,具有一定阅读能力;④患者知情并签署知情同意书。排除标准:①合并糖尿病、心血管疾病;②存在沟通、认知障碍。本研究经舟山市妇幼保健院医学伦理委员会审核通过。

1.2 研究方法

所有患者均进行 IVF-ET 治疗,围手术期均进行健康教育。

对照组进行常规教育,由护理人员单独制定健康教育计划并实施,直至患者出院。

观察组进行协同生殖健康教育。①组建协同健康教育小组:小组包括 1 名主治医师和 2 名护理人员担任责任护士。②制定生殖健康教育计划:首诊时将主治医师和责任护士介绍给患者,通过简单访谈了解患者心理状态和对 IVF-ET 认知情况,制定不同阶段的健康教育内容。③实施健康教育:对患者发放 IVF-ET 宣传册,介绍手术适应证、流程、费用、黄体支持类药物作用及可能出现的不良反应等,对患者担忧问题进行解答和疏导,帮助其树立信心和完善常规检查。责任护士跟随医师进行查房,共同探讨手术方案及护理方法。并在促排卵前对患者进行用药和生活习惯进行指导,提醒患者复诊时间及进行激素检查。取卵前主治医师告知患者手术大体步骤及常见并发症处理,取卵后护理人员对患者进行密切观察,对阴道出血等并发症进行及时处理,同时为患者讲解原理,提高患者自护水平。胚胎移植前责任护士对患者心理问题进行疏导,可播放轻柔缓和音乐使患者能轻松配合主治医师治疗,并对移植后注意事项进行宣教,如饮食规律、保持良好生活习惯、避免性生活等。同时加强对黄体支持类药物知识的宣教,可配合 PPT 及视频材料进行宣讲,主治医师对黄体功能、支持类药物种类、价格及治疗目的进行讲解,责任护士告知用药方法、可能出现不良反应及处理方式,并提醒患者术后 2 周复诊进行人绒毛膜促性

腺激素(HCG)检查。④随访:患者出院前对其信息进行建档,责任护士通过电话、微信等方式对患者妊娠及药物使用情况进行讲解,对于患者存在的疑问,可请主治医师给予指导和回答。

1.3 观察指标和判定标准

观察干预后两组认知水平、HCG 阳性率、临床妊娠率、不良反应率和满意度。①药物认识水平通过制作调查问卷^[5]了解患者对相关知识掌握情况,本调查量表经信效度检验,总量表 Cronbach α 系数为 0.924,分半系数为 0.841,各分量表 α 系数 0.702 ~ 0.864,说明本量表与分量表内部一致性,符合标准。调查问卷于出院前 1d 发放,包括黄体分泌对胚胎种植和妊娠率的影响、药物知识、术后护理知识等 3 个方面,每个方面 25 题,每题 4 分,以 70 分以上为合格。②随访 4 周,比较两组 HCG 阳性率及临床妊娠率,胚胎移植 2 周后进行血 HCG 检测,血 HCG > 5mIU/mL 即为阳性。并于移植 4 周后进行 B 超检查,发现孕囊即为临床妊娠。③胚胎移植 4 周时记录患者不良反应发生情况,如外阴瘙痒、阴道不规则出血、恶心、臀部硬结等。④护理满意度根据舟山市医院管理局下发的满意度量表,于治疗结束后发放,分为非常满意、满意和不满意 3 类,满意度 = (非常满意例数 + 满意例数) / 总例数 $\times 100\%$ 。

1.4 统计学处理

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

2 结果

2.1 两组基线资料比较

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。

2.2 两组健康教育知识认知情况比较

观察组在黄体知识、药物知识、护理知识等方面认知合格率高于对照组,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。具体结果详见表 2。

2.3 两组 HCG 阳性率及妊娠率比较

两组 HCG 阳性率和妊娠率比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。具体结果详见表 3。

表 1 两组基线资料比较 [$\bar{x} \pm s/n(\%)$]

组别	例数	年龄 (岁)	体重指数 (kg/m ²)	不孕年限 (年)	不孕原因			
					输卵管因素	不排卵	男性不育	不明
观察组	63	32.4 \pm 2.0	23.2 \pm 3.8	5.21 \pm 0.47	30(47.62)	18(28.57)	9(14.29)	6(9.52)
对照组	62	33.2 \pm 2.7	22.7 \pm 4.1	5.30 \pm 0.42	32(51.61)	15(24.19)	8(12.90)	7(11.29)
t/χ^2 值		1.884	0.707	1.128				0.465
P 值		0.062	0.481	0.261				0.927

表 2 两组健康教育知识认知合格率比较 [$n(\%)$]

组别	例数	黄体知识	药物知识	护理知识
观察组	63	61(96.8)	59(93.7)	61(96.8)
对照组	62	49(79.0)	42(82.4)	50(98.0)
χ^2 值		9.368	13.521	8.226
P 值		0.002	0.000	0.004

表 3 两组 HCG 阳性率及妊娠率比较 [$n(\%)$]

组别	例数	HCG 阳性	妊娠
观察组	63	34(54.0)	30(47.6)
对照组	62	32(51.6)	27(43.5)
χ^2 值		0.070	0.209
P 值		0.792	0.648

2.4 两组不良反应发生率比较

观察组外阴瘙痒、阴道不规则出血、恶心、臀部硬结等不良反应发生率明显低于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见表4。

表4 两组不良反应发生率比较[n(%)]

组别	例数	外阴瘙痒	阴道不规则出血	恶心	臀部硬结	不良反应发生率
观察组	63	2(3.2)	2(3.2)	1(1.6)	0(0.0)	5(7.9)
对照组	62	3(4.8)	6(11.8)	2(3.9)	2(3.9)	13(21.0)
χ^2 值		0.225	2.206	0.358	2.065	4.159
P值		0.635	0.138	0.550	0.151	0.041

2.5 两组满意度比较

观察组满意度高于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见表5。

表5 两组满意度比较

组别	例数	非常满意(例)	满意(例)	不满意(例)	满意度(%)
观察组	63	58	3	1	98.4
对照组	62	51	5	6	90.3
χ^2 值					3.869
P值					0.049

3 讨论

IVF-ET是目前临床上不孕患者进行助孕的重要手段,但其手术难度较大,周期较长,在治疗过程中容易受多种因素影响引发临床妊娠率低^[67]。而患者对整个治疗过程及目的的的认知水平不足会引发患者心理波动,从而对治疗效果造成影响^[8]。对患者进行健康教育是提高患者对疾病及药物认知水平的主要方式,而医护人员协同进行生殖健康教育,能根据患者不同情况进行有针对性进行宣教,在满足患者需求的同时提高患者对疾病的认知^[9-10]。此外,医护人员共同首诊、查房、术前签字、IVF-ET各阶段治疗、护理时间进行分段教育能有效提高健康教育效果^[11]。相关心理研究发现,对知识点进行反复学习和巩固能提高大脑记忆力^[12]。因此,医护人员将健康教育内容在IVF-ET治疗过程中分多次进行实施,如主治医师在手术当天向患者及家属介绍当前阶段操作步骤、术中风险,讲解后要求患者复述以加深记忆。在术后告知患者手术情况,护理人员对术后可能并发症进行预防讲解,使患者对自身情况及风险有详细的了解,从而避免过多的恐慌和担忧^[13-14]。

本研究结果显示,观察组对黄体知识、药物知识、护理知识的认知合格率高于对照组,提示协同生殖健康教育能有效提高患者的认知水平。患者对药物知识和护理知识的提高能有效提升其自我关注度和自护能力^[15]。本研究结果显示,观察组外阴瘙痒、阴道不规则出血、恶心、臀部硬结等不良反应发生率明显低于对照组,提示患者对认知水平提高对控制术后并发症的发生具有积极作用。本研究结果显示,观察组满意度高于对照组,表明进行协同生殖健康教育患者满意度显著提高。临床工作中一线护士年龄较小,患者对年资较长的医师较为信任和依赖,因此充分利用主治医师专业知识的权威性,让其参与到生殖健康教育中来,能最大限度发挥医护人员的不同专业优势,为患者提供更全面的

健康教育^[16-17]。其中主治医师主要负责将疾病知识、IVF-ET操作步骤、预期效果进行权威性讲解,而护理人员主要介绍围手术期各项注意事项、手术过程配合及对术后注意事项进行宣教,从不同角度、不同专业特点给予患者知识,从而提高患者对护理的满意度^[18]。此外,医护人员协同合作是一个互动交流的过程,双方可对发现的不同问题进行反馈和讨论,讨论结果能提供给患者更理想的解决方案,从而改善患者治疗效果。

综上所述,协同生殖健康教育模式能提高接受IVF-ET治疗的不孕患者的认知水平和满意度,同时降低不良反应发生率。

参 考 文 献

- [1] 李涵,杨志勇,千日成. 卵母细胞体外成熟技术的临床应用进展[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志,2017,36(5):412-416.
- [2] Zheng X, Lin D, Zhang Y, et al. Inositol supplement improves clinical pregnancy rate in infertile women undergoing ovulation induction for ICSI or IVF-ET[J]. Medicine, 2017, 96(49):842-846.
- [3] 刘冰,李咏,段爱红,等. 医护协同健康教育模式在有生育需求子宫肌瘤剔除术患者管理中的应用[J]. 北京医学,2016,38(11):1235-1237.
- [4] 中国医师协会生殖医学专业委员会. 高龄女性不孕诊治指南[J]. 中华生殖与避孕杂志,2017,37(2):87-100.
- [5] 杨丛品,王丽丽,李爱民. 不孕妇女心理应激状态对IVF-ET妊娠结局的影响[J]. 河北医科大学学报,2018,39(7):806-809.
- [6] 薛雪梅,郝岚,何凌云,等. 心理疏导在IVF-ET治疗中的应用[J]. 中国生育健康杂志,2017,28(2):178-180.
- [7] Lai Q, Xiang W, Li Q, et al. Oxidative stress in granulosa cells contributes to poor oocyte quality and IVF-ET outcomes in women with polycystic ovary syndrome[J]. Front Med, 2017, 5(3):1-7.
- [8] 吴方贵,覃金洲,田菁燕,等. 行为干预对睡眠障碍IVF-ET患者妊娠结局的影响[J]. 中国妇产科临床杂志,2019,20(1):71-72.
- [9] 欧阳旭平,陈丹,汤华清,等. 不同原因IVF-ET治疗的男性焦虑抑郁情绪与妊娠结局的相关性[J]. 中华男科学杂志,2018,24(4):380-383.
- [10] Wang R, Wang F, Yang L, et al. Effects of long-acting GnRH-a prolonged protocol in assisted pregnancy via IVF-ET in infertile patients with PCOS[J]. Minerva Chir, 2018, 7(6):274-276.
- [11] 张东颖,薄海欣,李蕊,等. 体外受精-胚胎移植孕妇孕期体力活动水平及影响因素研究[J]. 护理学杂志,2019,34(1):36-39.
- [12] 杨晓平,陈洁. 聚焦解决模式对体外受精-胚胎移植治疗的女性不孕症患者负性情绪和生命质量的影响[J]. 中国实用护理杂志, 2018, 34(30):2346-2350.
- [13] Lai Q, Xiang W, Li Q, et al. Oxidative stress in granulosa cells contributes to poor oocyte quality and IVF-ET outcomes in women with polycystic ovary syndrome[J]. Front Med, 2018, 12(5):25-31.
- [14] 李元华,唐婷,邓丽,等. 音乐放松想象训练对IVF-ET取卵患者的治疗效果研究[J]. 检验医学与临床,2017,14(9):1300-1302.
- [15] 张雯碧,孙晗娟,陈军玲,等. 高龄患者IVF-ET周期不同促排方案的临床结局分析[J]. 生殖医学杂志,2017,4(6):6-13.
- [16] Jie OS, Ji HJ, Kim SH, et al. Does vitamin D deficiency affect the IVF-ET outcomes in infertile Korean women? [J]. Reprod Biomed Online, 2018, 37(5):124-129.
- [17] 梁红梅,王鸿英. 情志护理联合阶段性健康教育模式在辅助生殖技术助孕患者中的效果分析[J]. 中国药物与临床,2019,7(6):2499-2501.
- [18] 康晓菲,韩新美,李国鹏,等. 331例首次经体外受精-胚胎移植患者配偶心理困扰现状及影响因素分析[J]. 护理学报,2019,26(2):49-54.

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2021.04.034

· 妇科与生殖医学 ·

卵泡期长效长方案与高孕激素下促排卵方案来源囊胚在冻融胚胎移植中应用促性腺激素释放激素激动剂降调节-激素替代治疗内膜准备方案的临床效果

祝珊珊^{1,2} 张昌军^{1,2,3△}

1 十堰市人民医院(湖北医药学院附属人民医院)生殖医学中心,湖北 十堰 442000

2 湖北省生殖医学临床医学研究中心,湖北 十堰 442000

3 湖北医药学院生物医学工程学院,湖北 十堰 442000

【摘要】 目的 探讨卵泡期长效长方案和高孕激素下促排卵(PPOS)方案来源的囊胚在冻融胚胎移植(FET)中应用促性腺激素释放激素激动剂(GnRHa)降调节-激素替代治疗(HRT)内膜准备方案的临床效果。方法 选取2018年1月1日至2018年12月31日十堰市人民医院(湖北医药学院附属人民医院)生殖医学中心收治的741例行FET治疗的不孕症患者作为研究对象。对其进行回顾性分析。根据囊胚来源方案分为两组,卵泡期长效长方案为A组($n=361$),PPOS方案为B组($n=380$),A组、B组根据年龄分为不同的亚组,即a组 <30 岁,b组30~35岁,c组 >35 岁,比较A组、B组的基线资料种植率、临床妊娠率、流产率、多胎率、异位妊娠率、活产率和不同年龄亚组的妊娠结局。结果 A组和B组的年龄、种植率、临床妊娠率及活产率比较,差异具有统计学意义($P<0.05$);A组和B组不孕年限、体重指数(BMI)、雌激素水平、子宫内膜厚度、胚胎移植个数、多胎率、流产率及异位妊娠率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。结论 与PPOS方案相比,卵泡期长效长方案来源的囊胚在FET中应用GnRHa降调节-HRT内膜准备方案,可提高种植率、临床妊娠率及活产率,但不同年龄段患者平均活产率无明显差异。

【关键词】 冻融胚胎移植;促性腺激素释放激素激动剂降调节;囊胚;胚胎来源

【中图分类号】 R711

【文献标识码】 A

Clinical effect of GnRHa down-regulating HRT endometrial preparation for blastocysts in FET with a long-acting long regimen and a high-progesterone ovulation induction regimen ZHU Shanshan^{1,2}, ZHANG Changjun^{1,2,3△}. 1. Reproductive Medicine Center, Renmin Hospital, Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, Hubei, China; 2. Hubei Clinical Research Center for Reproductive Medicine, Shiyan 442000, Hubei, China; 3. Bio-medical Engineering College, Hubei University of Medicine, Shiyan 442000, Hubei, China

【Abstract】 Objective To explore the clinical effect of blastocysts from long-acting gonadotropin releasing hormone agonist (GnRHa) long protocol during follicular phase and progestin primed ovarian stimulation (PPOS) in frozen thawed embryo with GnRHa down-regulation plus HRT endometrial preparation program. **Methods** 741 infertile patients undergoing FET treatment were selected as the subjects who were admitted to Reproductive Medicine Center of Renmin Hospital, Hubei University of Medicine from January 1, 2018 to December 31, 2018. It was retrospectively analyzed. According to the blastocyst source scheme, long protocol as group A ($n=361$) and PPOS as group B ($n=380$). Both groups were re-divided into three sub-groups; sub-group a <30 years old, sub-group b 30~35 years old, sub-group c >35 years old. Baseline data of implantation rate, clinical pregnancy rate, abortion rate, multiple pregnancy rate, ectopic pregnancy rate, live birth rate and pregnancy outcome of different age sub-groups were compared between group A and group B. **Results** There were statistically significant differences in age, implantation rate, clinical pregnancy rate and live birth rate between group A and group B ($P<0.05$). There were no significant differences in the number of years of infertility, body mass index (BMI), estrogen level, endometrial thickness, the number of embryos transferred, the rate of multiple pregnancies, the rate of abortion and the rate of ectopic pregnancy between group A and B ($P>0.05$). **Conclusions** Compared with the PPOS, blastocysts from long-acting GnRHa long protocol during follicular phase in frozen thawed embryo with GnRHa down-regulation plus HRT endometrial preparation program can improve the implantation rate, clinical pregnancy rate and live birth rate, but there was no significant difference in the average live birth rate among patients of different ages.

△【通讯作者】张昌军, E-mail: 542690700@qq.com

【Key words】 Frozen thawed embryo transfer; Gonadotropin releasing hormone agonist down-regulation; Blastocyst; Origin of embryo

冻融胚胎移植(frozen thawed embryo transfer, FET)作为体外受精/卵胞浆内单精子注射-胚胎移植(in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection-embryo transfer, IVF/ICSI-ET)的补充技术,在临床上得到了广泛的应用。FET影响妊娠结局的主要因素包括胚胎质量、子宫内膜容受性及胚胎与子宫内膜的同步化^[1-2],因此,可通过改善胚胎质量,提高子宫内膜容受性及“种植窗”等技术提高FET的妊娠率。近年来,促性腺激素释放激素激动剂(gonadotropin releasing hormone agonist, GnRHa)降调节-激素替代治疗(hormone replacement therapy, HRT)内膜准备方案在FET周期中得到广泛应用。研究显示^[3],GnRHa降调节通过降低体内雌激素水平,提高子宫内膜容受性,改善胚胎与子宫内膜同步性,改善妊娠结局。Lambalk CB等^[4]、吴雅琴等^[5]研究指出,在FET中应用GnRHa降调节-HRT内膜准备方案的种植率、妊娠率高于其他内膜准备方案。Ding J等^[6]研究FET周期中是否行GnRHa降调节不影响妊娠结局,研究结果参差不齐。但一项Meta分析^[7]表明,目前研究无明显证据证明哪种内膜准备方案是FET的最佳方案。总之,FET周期中应用GnRHa降调节能否改善妊娠结局仍有待进一步证实,FET应用GnRHa降调节-HRT内膜准备方案导致不同的妊娠结局是否与不同方案来源的胚胎有关,目前暂未发现对FET周期中应用GnRHa降调节-HRT内膜准备方案的不同方案来源胚胎的探讨。本研究主要探讨卵泡期长效方案与高孕激素下促排卵(progesterin primed ovarian stimulation, PPOS)方案来源的囊胚在FET中应用GnRHa降调节-HRT内膜准备方案的临床效果。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2018年1月1日至2018年12月31日十堰市人民医院(湖北医药学院附属人民医院)生殖医学中心收治的741例行FET治疗的不孕症患者作为研究对象。对其进行回顾性分析。纳入标准:①女方年龄 ≤ 45 岁;②行卵泡期长效方案或PPOS方案助孕;③至少有1枚囊胚冷冻;④FET周期行GnRHa降调节-HRT内膜准备方案;⑤知情同意并签署知情同意书。排除标准:①子宫畸形;②宫腔粘连;③严重的全身性疾病及恶性肿瘤;④FET周期取消移植。将741个治疗周期按囊胚来源方案分为A组(采用卵泡期长效方案, $n=361$)和B组(采用PPOS方案, $n=380$),A组、B组根据年龄分为3个亚组,即 <30 岁为a组,30~35岁为b组, >35 岁为c组。本研究已经十堰市人民医院(湖北医药学院附属人民医院)生殖医学中心医学伦理委员会审核批准。

1.2 胚胎来源

本研究中囊胚来源方案包括卵泡期长效方案和PPOS方案,月经期根据患者年龄、抗苗勒管激素(AMH)、基础窦卵泡数等基本情况为患者制定促排卵方案,促排卵治疗后扳机、经阴道超声下取卵术及胚胎培养,本研究选择PPOS方案冷冻保存的囊胚,或卵泡期长效方案IVF/ICSI-ET后有剩余囊胚冷冻择期行FET。

1.3 内膜准备方案

患者于月经第2~3d检查基础性激素及B超,皮下注射3.75mg GnRHa(达菲林,益普生,法国),35d后给予戊酸雌二醇

(补佳乐,拜耳,德国)3~4mg/d,根据子宫内膜厚度和雌激素水平调整补佳乐剂量及是否应用芬吗通(白片含雌二醇1mg/片,灰片含雌二醇1mg+地屈孕酮10mg/片,雅培制药,美国)。当补佳乐用药16d左右,内膜 ≥ 8 mm时,给予黄体酮注射液(20mg/支,浙江仙琚药业)80mg/d或雪诺同(黄体酮阴道缓释凝胶,默克雪兰诺,德国)90mg/d,转化内膜后第5d行胚胎移植术,根据患者病史及个人意愿,移植1~2枚囊胚,并签署知情同意书,继续给予黄体支持。

1.4 胚胎解冻胚胎及移植

囊胚的评分采用Gardner^[8]评分系统,分为6期3级:根据囊腔扩张程度分为1~6期,然后对4~6期的囊胚根据内细胞团和滋养外胚层细胞评为A~C级,4~6期且A级或B级囊胚为优质胚胎,所有患者至少有1枚优质囊胚,在FET周期按照玻璃化冷冻操作常规解冻囊胚,转化内膜后第5d移植1~2枚囊胚,每个周期最多移植2枚囊胚。

1.5 移植结局

移植后14d行血 β -人绒毛膜促性腺激素(β -HCG)妊娠试验,确定生化妊娠。移植后30d阴道超声见孕囊或心管搏动则确定为临床妊娠,继续给予黄体支持。

1.6 观察指标

比较两组的基线资料、种植率、临床妊娠率、流产率、多胎率、异位妊娠率、活产率和不同年龄亚组的妊娠结局。

种植率=着床胚胎数/胚胎移植数 $\times 100\%$;临床妊娠率=临床妊娠数/移植周期数 $\times 100\%$;流产率=流产的周期数/临床妊娠周期数 $\times 100\%$;多胎率=多胎妊娠数/临床妊娠周期数 $\times 100\%$;异位妊娠率=异位妊娠数/临床妊娠周期数 $\times 100\%$;活产率=分娩周期数/移植周期数 $\times 100\%$

1.7 统计学处理

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

2 结果

2.1 两组基线资料比较

两组年龄比较,差异具有统计学意义($P < 0.05$);两组不孕年限、体重指数(BMI)、雌二醇(E_2)水平、子宫内膜厚度、胚胎移植个数等基线资料比较,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($\bar{x} \pm s$)

基线资料	A组 ($n=361$)	B组 ($n=380$)	t 值	P 值
年龄(岁)	29.78 \pm 3.88	33.47 \pm 4.76	11.53	<0.05
BMI(kg/m ²)	23.07 \pm 4.91	23.24 \pm 3.71	0.54	>0.05
不孕年限(年)	3.70 \pm 2.50	3.81 \pm 2.62	2.06	>0.05
E_2 水平(pg/mL)	556.97 \pm 312.68	571.86 \pm 362.44	0.59	>0.05
子宫内膜厚度(mm)	10.33 \pm 2.28	10.62 \pm 2.44	1.66	>0.05
胚胎移植个数(枚)	1.76 \pm 0.43	1.72 \pm 0.45	1.34	>0.05

2.2 妊娠结局

Logistic 回归分析结果显示,年龄、胚胎移植个数及囊胚来源

源方案是影响临床妊娠结局的因素($P < 0.05$)。具体结果详见表2。

表2 临床妊娠率相关影响因素 Logistic 回归分析

影响因素	B	SE	Wald	P 值	OR	95% CI
年龄(岁)	0.08	0.02	19.49	0.00	1.09	1.05 ~ 1.13
不孕年限(年)	0.02	0.03	0.31	0.57	1.02	0.92 ~ 1.07
BMI(kg/m ²)	0.11	0.19	0.34	0.56	1.01	0.97 ~ 1.05
子宫内膜厚度(mm)	0.21	0.04	0.33	0.57	0.98	0.91 ~ 1.03
雌激素水平(pg/mL)	0.00	0.00	0.32	0.57	1.00	0.99 ~ 1.00
胚胎移植个数(枚)	0.67	0.18	13.59	0.00	1.21	1.11 ~ 1.32
囊胚来源方案	0.35	0.18	14.43	0.02	1.11	1.02 ~ 1.51

两组种植率、临床妊娠率、活产率比较,差异具有统计学意义($P < 0.05$);两组多胎率、流产率及异位妊娠率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。具体结果详见表3。

表3 两组冻融胚胎移植结局比较[%(n/N)]

结局	A组(n=361)	B组(n=380)	χ^2 值	P 值
种植率	63.31(402/635)	50.46(329/652)	21.62	<0.05
临床妊娠率	78.39(283/361)	60.79(231/380)	26.99	<0.05
多胎率	35.68(101/283)	35.06(81/231)	0.02	>0.05
流产率	16.96(48/283)	12.98(30/231)	1.56	>0.05
异位妊娠率	0.71(2/283)	0.87(2/231)	0.04	>0.05
活产率	64.54(233/361)	52.37(199/380)	11.28	<0.05

A组不同年龄段患者种植率及临床妊娠率均高于B组,差异具有统计学意义($P < 0.05$);两组不同年龄段患者活产率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),但A组不同年龄段患者活产率均高于B组。具体结果详见表4。

表4 两种囊胚来源方案不同年龄妊娠结局的比较[%(n/N)]

结局	A组(n=361)	B组(n=380)	χ^2 值	P 值
种植率				
a组	62.46(223/357)	47.91(89/167)	3.97	<0.05
b组	66.67(150/225)	57.82(159/275)	4.01	<0.05
c组	54.71(29/53)	38.57(81/210)	4.53	<0.05
临床妊娠率				
a组	78.17(154/197)	66.67(60/90)	4.31	<0.05
b组	84.61(110/130)	72.83(118/162)	5.84	<0.05
c组	55.88(19/34)	41.41(53/128)	4.49	<0.05
活产率				
a组	65.48(129/197)	60.00(54/90)	0.81	>0.05
b组	70.76(92/130)	61.73(100/162)	2.62	>0.05
c组	35.29(12/34)	35.16(45/128)	0.01	>0.05

3 讨论

在辅助生殖技术中,卵泡期长效方案促排卵患者因卵巢过度刺激综合征(OHSS)高危倾向行全胚冷冻或新鲜胚胎移植后剩余胚胎冷冻而行FET助孕。研究显示,PPOS方案在高龄、卵巢

储备减退患者中可获得优质胚胎,改善妊娠结局^[9]。PPOS方案使用大量外源性孕激素对子宫内膜容受性有无影响暂无确切证据,因此常规行全胚冷冻后择期FET助孕。目前,随着胚胎冷冻技术逐渐发展,FET已成为一种安全、经济、有效的方案。

FET周期影响妊娠结局的关键因素之一为子宫内膜与胚胎的一致性^[10],目前,FET周期中对不同内膜准备方案及类型胚胎研究甚多,结果表明,FET周期中移植囊胚较卵裂期胚胎种植率和妊娠率更高^[11]。与卵裂期胚胎相比,囊胚具有更好的发育潜能,使子宫内膜发育更加同步^[12]。本研究中,FET周期均选择囊胚及GnRHa降调节-HRT内膜准备方案,故胚胎质量及内膜准备方案不是影响胚胎着床的主要因素;本研究Logistic回归分析结果显示,年龄、胚胎移植个数及囊胚来源方案是影响妊娠结局的因素,两组胚胎移植个数比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),在控制混杂因素年龄后,囊胚来源方案则是影响妊娠结局的独立因素,说明不同囊胚来源方案是影响妊娠结局的原因。

本研究结果显示,增加移植个数可提高妊娠率($OR = 1.21$)。有研究^[13-14]结果显示,增加胚胎移植个数可改善妊娠结局,与本研究结果一致,但在实际的临床工作中,为了降低多胎妊娠率,降低母婴妊娠期并发症,需要控制胚胎移植个数。张帆^[15]和胡琳莉等^[16]研究显示,新鲜周期卵泡期长效方案与黄体期短效方案相比可获得更高的种植率及妊娠率,可能与长效GnRHa降调节提高子宫内膜容受性有关,可改善妊娠结局。卵泡期长效方案囊胚来源于长效GnRHa降调节,而PPOS方案囊胚来源于非降调节方案,因此,本研究结果的差异可能是降调节方案来源的囊胚在FET时更适合GnRHa降调节-HRT内膜准备方案,说明其子宫内膜与胚胎同步性更好。

本研究Logistic回归分析结果显示,年龄是影响妊娠结局的重要因素,随着年龄增大,子宫内膜容受性逐渐减低,影响妊娠成功率,为控制混杂因素年龄差异对妊娠结局的影响,分析了不同年龄段不同方案来源囊胚患者的妊娠结局,A组不同年龄段患者的种植率和临床妊娠率均明显高于B组,差异具有统计学意义($P < 0.05$),且随着年龄增大,种植率和妊娠率降低,在<30岁中的妊娠率最高。苏雁等^[17]研究显示,年龄是影响着床的重要因素,随着年龄增大,妊娠率降低,本研究与其结果一致。

本研究结果显示,两组多胎率、流产率及异位妊娠率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),与Tsai HW等^[18]结果一致。本

研究中,B组的年龄较A组大,在控制年龄因素后,不同年龄段A组的妊娠结局均优于B组,说明导致妊娠结局差异主要与囊胚来源方案不同相关,而本研究中,两组年龄差异主要与促排卵方案选择有关。

综上所述,与PPOS方案相比,卵泡期长效长方案来源的囊胚FET行GnRHa降调节-HRT内膜准备方案可获得更高的种植率、妊娠率和活产率。

参 考 文 献

[1] 郝丽,黄元华,黄海溶. GnRH 激动剂应用于子宫内膜准备对冻胚移植后妊娠结局影响的 meta 分析[J]. 生殖医学杂志,2018,27(2):150-154.

[2] 付磊,沙伟,褚大鹏,等. 不同促排卵方案在体外受精-胚胎移植中应用的比较[J]. 武汉大学学报:医学版,2016(2):254-257.

[3] 郭燕红,张雷,邵素霞,等. GnRHa 长方案超促排卵对围着床期小鼠子宫内膜溶血磷脂酸受体 3 (LPAR3) 蛋白的表达及胞饮突发育的影响[J]. 生殖与避孕,2011(5):5-9.

[4] Lambalk CB, Banga FR, Huime JA, et al. GnRH antagonist versus long agonist protocols in IVF: a systematic review and meta-analysis accounting for patient type[J]. Hum Reprod Update,2017;23(5):560-579.

[5] 吴雅琴,马文敏. GnRHa 联合激素替代方案在冻融胚胎移植周期反复着床失败患者中的研究[J]. 吉林医学,2019,40(8):1808-1809.

[6] Ding J, Rana N, Dmowski WP. GnRH-agonist down-regulation is not essential for the success of frozen embryo transfers[J]. Fertil Steril, 2010,94(4):S174-S175.

[7] Ghobara T, Gelbaya TA, Ayeleke RO. Cycle regimens for frozen-thawed embryo transfer[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2017,7(7):CD003414.

[8] Gardner DK, Vella P, Lane M, et al. Culture and transfer of human blastocysts increases implantation rates and reduces the need for multiple embryo transfers[J]. Fertil Steril,1998,69(1):84-88.

[9] 张欣,张玉,王雪莹,等. 高孕激素状态促排卵与长方案用于不同

年龄组供精体外受精的结局[J]. 生殖医学杂志,2017,26(5):452-456.

[10] Järvelä IY, Sladkevicius P, Kelly S, et al. Evaluation of endometrial receptivity during in-vitro fertilization using three-dimensional power Doppler ultrasound[J]. Ultrasound Obstet Gynecol,2005,26(7):765-766.

[11] Mangalraj AM, Muthukumar K, Aleyamma T, et al. Blastocyst stage transfer vs cleavage stage embryo transfer[J]. J Hum Reprod Sci, 2009,2(1):23-25.

[12] Glujovsky D, Farquhar C, Quinteiro Retamar AM, et al. Cleavage stage versus blastocyst stage embryo transfer in assisted reproductive technology[J]. Cochrane Database Syst Rev,2016,2(18):223-225.

[13] Gardner DK, Lane M, Stevens J, et al. Blastocyst score affects implantation and pregnancy outcome: towards a single blastocyst transfer[J]. Fertil Steril,2000,73(6):1155-1158.

[14] Hill MJ, Miller KA, Frattarelli JL. A GnRH agonist and exogenous hormone stimulation protocol has a higher live-birth rate than a natural endogenous hormone protocol for frozen-thawed blastocyst-stage embryo transfer cycles: an analysis of 1391 cycles[J]. Fertil Steril,2010,93(2):420-422.

[15] 张帆. 卵泡期长效长方案与黄体期短效长方案在卵巢储备良好患者 IVF-ET 中的应用比较[J]. 中国优生与遗传杂志,2019,27(2):245-246.

[16] 胡琳莉,代玮,孙莹璞. 长效/短效 GnRH 激动剂长方案分别用于卵泡期/黄体期的临床效果比较[J]. 生殖医学杂志,2016,25(10):919-925.

[17] 苏雁,季晓媛,凌秀凤,等. 降调节联合激素替代方案在冻融胚胎移植中的临床应用价值[J]. 中国妇幼保健,2019,34(17):4027-4030.

[18] Tsai HW, Wang PH, Lin LT, et al. Using gonadotropin-releasing hormone agonist before frozen embryo transfer may improve ongoing pregnancy rates in hyperandrogenic polycystic ovary syndrome women[J]. Gynecol Endocrinol,2017,1(4):686-689.

(收稿日期:2020-02-17)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2021.04.035

· 中医性学 ·

浅述男性不育症的气血津液辨治

仲崇副¹ 刘丰瑞¹ 王永² 王福^{3△}

- 1 山东中医药大学附属医院男科, 济南 250011
- 2 济宁市中西医结合医院男科, 山东 济宁 272000
- 3 中国中医科学院西苑医院男科, 北京 100091

【摘要】 男性不育症是男科常见疾病,其病机和症状复杂多变,中医药的治疗多以脏腑辨证为基础。临床中,采用气血津液辨证,分别从气病、血病和津液病3个方面对男性不育症展开论治,亦取得一定的临床

【基金项目】 国家自然科学基金面上项目(81473527);国家自然科学基金青年项目(81703929);中国中医科学院“优势病种-医院制剂-新药”研发专项(ZZ15-XY-CT-02);北京市中医药科技发展资金项目(JJ-2020-76)

△【通讯作者】 王福, E-mail: fu311306@163.com

疗效。本研究从气血津液辨治男性不育症,以供临床参考。

【关键词】 男性不育症;气血津液辨证;症状;病机

【中图分类号】 R275

【文献标识码】 A

Discussion on differentiation and treatment of qi, blood and fluid in male infertility ZHONG Chongfu¹, LIU Fengrui¹, WANG Yong², WANG Fu^{3△}. 1. Department of Andrology, Affiliated Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250011, Shandong, China; 2. Department of Andrology, Jining Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Jining 272000, Shandong, China; 3. Department of Andrology, Xiyuan Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100091, China

【Abstract】 Male infertility is a common disease in andrology. Its pathogenesis and symptoms are complex and changeable. The treatment with traditional Chinese medicine is based on the syndrome differentiation of zang-fu organs. The syndrome differentiation of qi, blood and body fluid is used in clinical practice. The treatment of male infertility is carried out from the three aspects of qi disease, blood disease and body fluid disease, and some clinical effects are achieved. In this paper, theory of qi, blood and body fluid is used to treat male infertility for clinical reference.

【Key words】 Male infertility; Syndrome differentiation of qi, blood and body fluid; Symptoms; Pathogenesis

夫妻不避孕同居1年以上,因男方因素致女方不孕称为男性不育症,其发病原因复杂,通常难以明确,治疗亦需要较长时间,随着社会节奏、生活环境等的改变,男性不育症得到更多的重视。中医药在治疗男性不育症方面具有独特优势,其脏腑辨证、气血津液辨证等辨证方法为中医药的治疗奠定了基础,男性不育症的治疗,临床中多重视脏腑辨证论治^[1-2]。以气血津液辨治男性不育症,从气、血、津液3个方面出发,亦取得较好的疗效,可以更好地指导临床,完善其辨证体系。

1 “百病生于气也”——从气辨治

男性不育症的气病病机主要表现为气虚和气滞。《素问·举痛论》有云:“百病生于气也。”气作为人生命活动最基本的物质,有推动、防御、固摄等作用,气本身不足,导致功能无法正常发挥,谓之气虚。气之运动为“气机”,气机不调,升降出入失去调和,就会生病。

气虚病机多为先天不足或后天耗伤,致肾中精气亏虚^[3],不能化生精液而精少精弱,甚至无精;元气损伤,气虚无法推动致射精障碍或精室失于温养致精液清冷^[4]。临床上,患者常生活无规律或房事过度,导致脾肾气虚,精子化生乏源,通常表现为:精子数量少,成活率低,活动力弱,性欲减退,阳事不兴;神疲乏力,少气懒言,腰膝脚软,小便不利等。其中尤以元气亏虚最易致男性不育,元气是人体之气中最重要的气,其主要作用之一就是推动人体的生长发育和生殖,与繁衍后代有直接的关系,少精、弱精严重甚或无精者多表现为先天精气亏虚,可见形体瘦削,身材矮小,睾丸较小等。气虚日久进一步发展可导致阳虚,出现男性不育症的阳气不足证,出现精液清冷,畏寒肢冷,腰膝酸软,性欲减退等症状,正如《金匱要略》记载:“男子脉浮弱而涩,为无子,精气清冷。”论述了虚劳无子的脉症。因气虚致不育者,以补气为主,可大量使用黄芪、白术、山药等,结合具体脏腑虚损情况,可以四君子汤等为基础加减治疗,先天禀赋不足者着重补益先天精气,脾肾气虚者补益脾胃。

气滞表现为气运行不畅。气在体内以升降出入的形式协调平衡运行,顺畅条达,当这种平衡被打破时,某一脏腑、部位或经络的气机阻滞,运行不畅,就会气滞^[5]。“盖气有不调之处,即病本所在之处也。”男性不育症的气滞主要表现为肝气郁

结,《格致余论》指出:“司疏泄者,肝也;主闭藏者,肾也。”调畅气机,促进生殖是肝生理功能的重要体现,男子精气排泄就依赖于肝主疏泄功能的调节^[6]。情志失调,肝气郁结,影响生殖系统,出现精液黏滞不化,精子活动力低,精神抑郁,两胁胀痛,脉弦细等。另外,肝经绕阴器,阴茎属肝,阴茎勃起与肝的生理功能密切相关^[7],情志不舒,郁怒伤肝,肝气郁结,可致宗筋萎而不举^[8]。肝气郁结导致阳痿不举,房事失败,进而导致不育。此外,男性不育症患者欲求子而不得,心情焦虑,长期更有可能肝气不舒,致气郁气滞,加重肝郁证型,形成恶性循环。对于气滞或气郁型男性不育症,着重理气,可用柴胡疏肝散等治疗。另外,气郁可致瘀、化火、生湿^[9],清代医家陈士铎指出,孕育后代应舒心气、顺肝气^[10],治疗时应辅以楮实子、佛手、玫瑰花等药。

2 “精者,血之所成也”——从血辨治

男性不育症血病病机主要是血虚和血瘀。巢元方在《诸病源候论》中有云:“肾藏精,精者,血之所成也。”精血同源互化,血的充足与否和运行状况直接影响男性生殖,还通过影响精的化生间接影响男性生殖。

血虚主要有3个方面:一是脾胃虚弱等导致生化不足,血液化生无源;二是血液损耗过多,新血未及时补充,或劳神太过,阴血暗耗;三是血脉阻塞致血运障碍,影响新血化生。血虚不能濡养生殖系统,致精子生成障碍;不能濡养精子,致精子发育不良,精少精弱,甚或无精^[11]。临床上通常会表现为:精子数量少,成活率低,活动力弱;神疲倦怠,面色无华等。治疗时要注意补气养血,使用当归、熟地等,用四物汤、归脾汤等加减来治疗。

血瘀指血液运行不畅,瘀血内阻。男性不育症的血瘀主要是气滞而血行不畅,以致血脉瘀滞;气虚而运血无力,血行迟缓,形成瘀血。血瘀阻塞精窍或精道,影响精液的正常生成和排泄。临床主要表现为精子稀少,活力下降,阳痿不举或性交时不能射精,少腹或睾丸疼痛,胸胁胀满等。因血瘀导致的男性不育症,要注意活血化瘀,可以采用桃核承气汤等加减来治疗。尤其对于没有明显症状的男性不育症,适当加入活血药物,如丹参、水蛭、桃仁等,可改善睾丸血液循环,减少氧化应激

的损伤,利于生精^[12];改善组织供血,促进前列腺液化酶的分泌,促进精液的液化^[13];还可以治疗导致男性不育症的前列腺炎等疾病,提高受孕率。此外,血瘀导致的一些疾病会间接导致男性不育症,如筋疝、精浊等。筋疝作为男性不育症的重要原因^[14],可使睾丸温度升高,致睾丸内分泌功能失常和微循环障碍等睾丸损伤,进而造成生精异常^[15]。在常规辨证论治的同时,适度加入水蛭、怀牛膝、丹皮等活血化瘀药物,能显著改善筋疝患者的精液质量^[16]。

气主动,血主静,气血相互依存,男性不育症的气血常相兼为病,如气血两虚、气虚血瘀、气滞血瘀等,辨证和治疗时要综合考量。

3 “津液者,各走其道,变化多端”——从津液辨治

男性不育症的津液病机主要为水液停聚和津液亏虚。《灵枢·五癯津液别》曰:“津液各走其道。”津液指机体内一切正常水液,不正常的称之为痰饮水湿,是水液代谢失常产生的病理产物,同时它们又可作为致病因素进一步引发他病,津液代谢失常会直接或间接造成男性不育。

水液停聚证主要包括湿证、水停证、痰证、饮证,或两者兼加,或加之热邪等。精液属阴津之类,精液正常液化有赖于阳气气化作用,“湿盛则阳微”。痰饮水湿属阴邪,易损伤阳气,影响精液液化,且湿性重浊,易下趋,袭阴位,“伤于湿者,下先受之”。更易影响位于身体下部的男性生殖系统。痰饮水湿内停,阻塞精道,清浊相干^[17],致精液液化问题,或湿热下注,熏蒸精室,致精液质量问题。痰饮水湿虽在性状、致病特点等方面不同,但许多情况下很难截然分开,常相提并论,如痰饮、痰湿、水饮等。男性不育症的痰湿内阻证、湿热下注证、脾虚湿盛证都运用了津液辨证法。痰湿内阻证偏重于“痰”和“阻”,可有精液稠厚,液化不良,伴有肢体困重,脘腹胀闷等;湿热下注证在水湿基础上加之热邪,精液色黄味臭,常规检查可见脓细胞增多,小便短赤等;脾虚湿盛证是由脾虚不运,水液停聚所致,精液量多,精子偏少,食少纳呆,大便溏泄等。男性不育症的津液运行障碍,要注意清热利湿,祛痰化湿,健脾和胃等。恣食肥甘辛辣易助湿生热,导致湿热瘀毒的产生^[18],治疗时可用程氏萆薢分清饮、三仁汤、四妙丸等清热利湿解毒,湿热瘀毒去则精窍通。水湿停聚生殖系统致精液液化或精子质量问题,可用白扁豆、茯苓、白术等健脾化湿药物^[19]。

津液亏虚证主要是指津液亏少,阴血不足,不能充养,引起精液量少,精子数量少,畸形精子较多,遗精滑精,伴有口渴尿少,舌质红少苔,脉沉细。津液有质而静,主要起滋润和濡养作用,属阴,津液亏虚属阴虚,阴虚易致火旺,阴愈虚,火愈炽,火盛灼伤津液,致津液粘稠不化,成精液不液化症。治疗此证型男性不育症要滋阴降火,多用酸味药、甘味药,酸甘化阴,如沙参、麦冬、石斛等,同时适当配伍清热药,如知柏地黄丸。

4 结语

男性不育症是临床常见病和多发病,据统计,目前全球有10%~15%的夫妇饱受不孕不育症的困扰,其中男性不育症占其中约50%的比重,并呈现逐年上升趋势^[20]。中医学对男性不育症的论述较为丰富,《周易》首次出现“不育”之名,《黄帝内经》称为“无子”,并记载天癸的变化,系统论述了男性生殖生理

的变化,《诸病源候论》等都有相关论述。临床中,男性不育症患者常常无明显临床症状,但精液化验结果却呈现异常,此时,从气血津液辨证,分别从气病、血病和津液病3个方面对男性不育症展开论治,精子数量减少应责之于津液亏虚或血亏,精子成活率和活动率降低归咎于气虚,精子形态异常常辨证为湿热瘀毒等。可见,气血津液辨证使男性不育症的辨治体系更加系统全面,可明显提高男性不育症的临床疗效。

参 考 文 献

- [1] 张跃辉,许洪飞,孙玉华,等.当代中医对男性不育的辨证思路[J].辽宁中医杂志,2019,46(7):1422-1424.
- [2] 周春宇,马富富,王彬,等.男性不育症中医辨治思路[J].中医杂志,2016,57(13):1105-1108.
- [3] 郭军,宋春生,耿强,等.男性不育症辨证论治思路与方法总结[J].北京中医药,2012,31(1):65-66.
- [4] 王骥生,赵冰,李海松,等.李海松从气论治男性不育症经验探讨[J].世界中西医结合杂志,2014,9(11):1162-1164.
- [5] 何鑫,张云山.基于“虚气留滞”理论探讨勃起功能障碍[J].中国民间疗法,2019,27(22):3-4.
- [6] 王明晶,王鑫杰,刘燕,等.浅论肝司生殖[J].中华中医药杂志,2016,31(12):4953-4955.
- [7] 孙自学,李鹏超.从肝论治勃起功能障碍[J].辽宁中医杂志,2018,45(4):701-703.
- [8] 盛文,韩亮,李宪锐,等.李曰庆教授从心、肝、肾论治勃起功能障碍的经验[J].现代中医临床,2017,24(2):33-35.
- [9] 刘祺,杨希,曹继刚.气郁体质与男性不育[J].河南中医,2016,36(6):1071-1073.
- [10] 蒋健.郁证发微(三十五)——郁证不育论[J].上海中医药杂志,2018,52(6):9-14.
- [11] 姚增民,赵玉,张健,等.加味肾气丸方治疗肾虚血瘀型少弱精子症[J].中国中西医结合外科杂志,2018,24(5):634-636.
- [12] 莫旭威,王彬,李海松,等.活血法在男性不育症中应用探讨[J].环球中医药,2013,6(8):603-605.
- [13] 汪亚玲,李玉华,胡洪亮,等.精液液化异常的中、西医机制与治疗研究进展[J].中国男科学杂志,2020,34(2):76-80.
- [14] 袁轶峰,朱文雄,刘涛,等.显微镜下精索静脉曲张扎术联合益肾生精膏治疗精索静脉曲张性不育症[J].中国中西医结合外科杂志,2017,23(1):36-39.
- [15] 朱治亚,周青,闵杰,等.从肝郁血瘀论治精索静脉曲张不育的探讨[J].现代医药卫生,2020,36(5):641-643.
- [16] 孙志兴,周玉春,刘涛,等.加减聚精2号方治疗精索静脉曲张致男性不育的临床研究[J].中华男科学杂志,2016,22(7):645-648.
- [17] 王琦.王琦男科学[M].河南:河南科学技术出版社,2007:344-345.
- [18] 袁卓珺,袁安,杨毅坚,等.再谈少弱精症从肾虚湿热瘀毒虫立论诊治[J].云南中医中药杂志,2015,36(5):31-32.
- [19] 武鹏涛,莫然,董哲,等.孙建明教授治疗男性不育症经验[J].辽宁中医杂志,2020,47(3):1-5.
- [20] 王福,于文晓,晏斌,等.精子DNA甲基化研究现状[J].中国计划生育学杂志,2019,27(7):973-975.

(收稿日期:2020-07-01)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2021.04.036

· 中医性学 ·

程氏萆薢分清饮治疗慢性前列腺炎的网络药理学研究

陈曙辉 任毅轩 曹继刚[△]

湖北中医药大学中医临床学院, 武汉 430065

【摘要】 目的 基于网络药理学方法探讨程氏萆薢分清饮治疗慢性前列腺炎的作用机制。**方法** 通过中药系统药理学分析平台筛选程氏萆薢分清饮的有效成分及相应的靶蛋白,通过 Genecards、OMIM 数据库筛选出慢性前列腺炎的靶点,利用 R 语言获取药物与疾病的共同靶点并作出维恩图,构建“化合物-靶点-疾病”网络,绘制蛋白互作网络(PPI),并对其有效作用靶点进行基因本体论(GO)功能、京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析。**结果** 筛选出程氏萆薢分清饮有效成分 150 个,对应有效作用靶点 216 个以及 198 个药物-疾病共同靶点,发现槲皮素、木犀草素、山奈酚等可能是程氏萆薢分清饮治疗慢性前列腺炎的关键成分,PPI 发现 AKT1、MAPK1、MAPK8 等可能是程氏萆薢分清饮治疗慢性前列腺炎的关键靶点。GO 功能分析与 KEGG 通路富集分析发现 198 个靶基因影响了 190 个生物功能并显著富集在 169 条通路上。**结论** 该研究初步揭示了程氏萆薢分清饮作为经典名方治疗慢性前列腺炎的关键靶点和涉及的生物学过程及信号通路,为阐释其治疗慢性前列腺炎的作用机制与物质基础提供依据。

【关键词】 程氏萆薢分清饮;慢性前列腺炎;网络药理学

【中图分类号】 R275

【文献标识码】 A

Study on the network pharmacology of Chengshi Bixie Fenqingyin in the treatment of chronic prostatitis

CHEN Shuhui, REN Yixuan, CAO Jigang[△]. Clinical College of Traditional Chinese Medicine, Hubei University of Chinese Medicine, Wuhan 430065, Hubei, China

【Abstract】 Objective To investigate the mechanism of Chengshi Bixie Fenqingyin in the treatment of chronic prostatitis based on network pharmacology. **Methods** Through the pharmacological analysis platform of Chinese medicine system, the effective components and corresponding target proteins of Chengshi Bixie Fenqingyin were screened. The targets of chronic prostatitis were screened through Genecards and OMIM database, the common targets of drugs and diseases were obtained by R language, and a Venn diagram was made to construct a "compound - target - disease" network. Protein interaction network (PPI) was mapped, and gene ontology (GO) function and Kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG) pathway enrichment analysis were performed on the effective action targets. **Results** 150 effective ingredients of Chengshi Bixie Fenqingyin were screened out, corresponding to 216 effective action targets and 198 drug-disease common targets. It was found that quercetin, luteolin, kaempferol and other ingredients may be the key ingredients of Chengshi Bixie Fenqingyin in the treatment of chronic prostatitis. PPI found that AKT1, MAPK1 and MAPK8 may be the key targets of Chengshi Bixie Fenqingyin in the treatment of chronic prostatitis. GO functional analysis and KEGG pathway enrichment analysis revealed that 198 target genes affected 190 biological functions and were significantly enriched in 169 pathways. **Conclusions** This study initially revealed the key target of Chengshi Bixie Fenqingyin as a classic prescription in the treatment of chronic prostatitis, as well as the biological processes and signal pathways involved, and provided a basis for the interpretation of the mechanism and material basis of its treatment of chronic prostatitis.

【Key words】 Chengshi Bixie Fenqingyin; Chronic prostatitis; Network pharmacology

慢性前列腺炎(chronic prostatitis, CP)是泌尿男科的常见病和多发病,对男性的生活质量、性功能及精子质量产生严重不良影响。我国的慢性前列腺炎发病率逐年升高,为 6.0% ~ 32.9%,高于国外^[1]。本病属于中医“精浊”“白浊”“淋证”范

畴,其病位主要在精室,多因湿热蕴结、气滞血瘀、肝气郁结、肾阴或肾阳亏虚等导致^[2]。一项包含 1 300 例患者的多中心临床研究调查发现,湿热下注(92.44%)和气滞血瘀(85.02%)是临床最常见的慢性前列腺炎证型^[3]。

程氏萆薢分清饮出自清代程钟龄《医学心悟·卷四 赤白浊》,原文记载^[4]“浊之因有二……一由湿热渗入膀胱……湿热者,导湿之中必兼理脾。盖土旺则能胜湿,且土坚凝则水自澄清也……导湿,萆薢分清饮主之”。本方由川萆薢、黄柏、石菖

【基金项目】 第四批全国中医优秀人才研修项目(国中医药人教发[2017]24号);武汉市卫生健康委员会文件(武卫[2019]17号)

△【通讯作者】 曹继刚, E-mail: 774941339@qq.com

蒲、茯苓、白术、莲子心、丹参、车前子组成,其能清热利湿,益气活血。临床多项研究^[5-7]发现,该方对慢性前列腺炎疗效确切。然而其治疗慢性前列腺炎的作用机制尚未完全阐明,网络药理学为中药复方研究提供了新的思路和方法,它能够从多成分、多靶点、多通路角度探索其作用机制,这恰好体现了中医整体观与辨证论治的中医特色^[8-9]。因此,本研究希望借助网络药理学技术,系统分析程氏萆薢分清饮治疗慢性前列腺炎的主要有效成分和作用信号通路,试探析其治疗作用机制。

1 对象与方法

1.1 程氏萆薢分清饮中各中药有效成分及靶点检索并筛选

中药系统药理学数据库和分析平台(TCMSP)收录了近500余种《中国药典》中收录的药物,可以提供中药成分数据及靶标、疾病信息。口服生物利用度(OB)和类药性(DL)是药物筛选的关键参数,是评价一个化合物可否开发为药物的重要指标,一般设置 $OB \geq 30\%$ 和 $DL \geq 0.18$ 作为候选药效成分。本研究借助TCMSP数据库分别检索程氏萆薢分清饮中“Bixie”“Huangbai”“Shichangpu”“Fuling”“Baizhu”“Lianzixin”“Danshen”“Cheqianzi”,获得其有效成分,并在Unitprot数据库(<http://www.Uniport.org/>)查询获得各相关靶点基因。

1.2 慢性前列腺炎的相关靶点获取

在GeneCards数据库(<http://www.GeneCards.org/>)中检索“chronic prostatitis”,得到与人类慢性前列腺炎相关的基因,作为慢性前列腺炎的候选靶点基因。

1.3 “中药化合物-作用靶点”网络构建

将获得的程氏萆薢分清饮各中药相关靶点与慢性前列腺炎靶点基因相映射,进行维恩图分析,获得两者交集靶点基因,然后使用Cytoscape3.7.1软件进行“中药化合物-作用靶点”网络构建,根据化合物与靶点连接情况筛选出程氏萆薢分清饮作用于慢性前列腺炎的关键化合物。

1.4 靶蛋白相互作用网络的构建及关键靶点筛选

将药物-疾病交集靶点基因通过相互作用数据库平台String(<http://String-db.org/>)构建蛋白相互作用网络(PPI),选择高等置信度为标准,得到萆薢分清饮治疗慢性前列腺炎的体内反应网络。通过拓扑分析筛选出PPI中关键靶蛋白。

1.5 基因本体论(GO)功能分析和京都基因与基因组百科全书(KEGG)通路富集分析

利用生物学信息注释数据库DAVID6.8,对程氏萆薢分清饮治疗慢性前列腺炎的靶基因进行GO功能分析和KEGG通路富集分析,以研究程氏萆薢分清饮治疗慢性前列腺炎靶点的主要生物学过程和代谢通路,并将结果进行图表可视化。

2 结果

2.1 程氏萆薢分清饮成分及靶点筛选结果

在TCMSP下条件筛选程氏萆薢分清饮有效成分,获得150个(含重复的7个)有效成分,累计对应1696个靶基因(含重复靶基因1480个),故实际对应216个靶基因。

2.2 慢性前列腺炎相关靶基因获取结果

慢性前列腺炎相关基因在GeneCards数据库中得到TP53、IL6、TNF等基因8170个;在OMIM数据库中得到CTRC、CLCR、GFI1等基因66个。删去重复14个基因,两者共计获得慢性前列腺炎相关靶基因8222个。将216个萆薢分清饮靶基因与8222个慢性前列腺炎靶基因进行维恩分析,获得药物-疾病交集基因198个。具体结果详见图1。

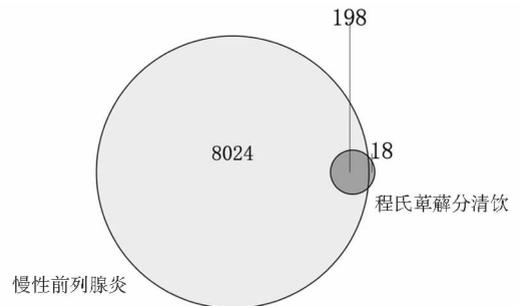


图1 药物-疾病交集基因维恩图

2.3 药物-疾病靶点预测结果

借助Cytoscape3.7.1构建“中药化合物-靶点”网络,经统计学分析,度值较高的化合物为槲皮素(querctetin)、木犀草素(luteolin)、山奈酚(kaempferol)等,这些可能是程氏萆薢分清饮治疗慢性前列腺炎的关键化合物。具体结果详见表1。

表1 程氏萆薢分清饮有效化合物度值表(度值前5)

主要活性成分名称	中文名	Degree(度值)
querctetin	槲皮素	391
luteolin	木犀草素	99
kaempferol	山奈酚	47
tanshinone II A	丹参酮II A	33
beta-sitosterol	β -谷甾醇	25

2.4 靶蛋白相互作用PPI分析

将198个药物-疾病交集靶点通过String数据库进行PPI分析,计算统计筛选出PPI中靶点相互作用数量前30个,提示排序前列的AKT1、MAPK1、MAPK8、IL6、JUN等这些蛋白靶点是程氏萆薢分清饮治疗慢性前列腺炎的关键靶点。具体结果详见图2。

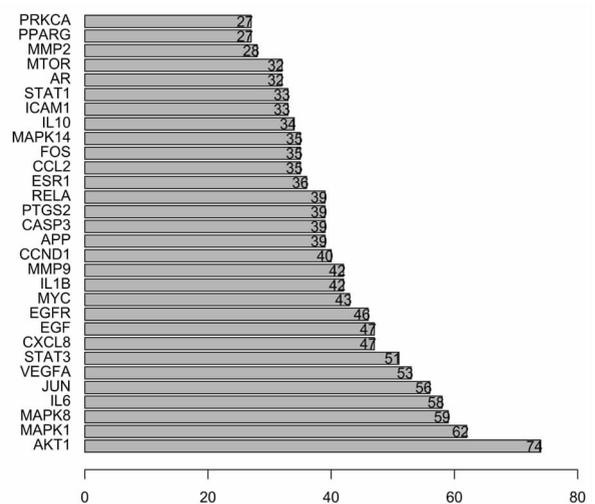


图2 程氏萆薢分清饮治疗慢性前列腺炎的关键蛋白靶点

2.5 GO功能分析

GO功能分析发现程氏萆薢分清饮治疗慢性前列腺炎的198个靶基因影响了190个生物功能($P < 0.05$),选取排名前20靶基因功能信息,发现程氏萆薢分清饮化合物主要富集在两个方

面:①针对各类受体、因子、酶等的活性,如核受体的活动、类固醇激素受体活性等;②针对各种酶、因子等的结合,如儿茶酚胺结合、细胞因子受体结合、血红素结合等。具体结果详见图3。

2.6 KEGG 通路富集分析

KEGG 通路富集分析发现,198 个交集靶点显著富集在 169 条通路上($P < 0.05$),根据显著性选取排名前 20 位的通路,发

现程氏菖藨分清饮治疗慢性前列腺炎主要影响的通路有:磷脂酰肌醇-3-激酶/蛋白激酶 B (PI3K-Akt) 信号通路、白细胞介素-17 (IL-17) 信号通路、辅助性 T 细胞 17 (Th17) 细胞分化通路、缺氧诱导因子 1 (HIF-1) 信号通路等多条途径。其中富集数量最多的为 PI3K-Akt 信号通路。具体结果详见图 4。

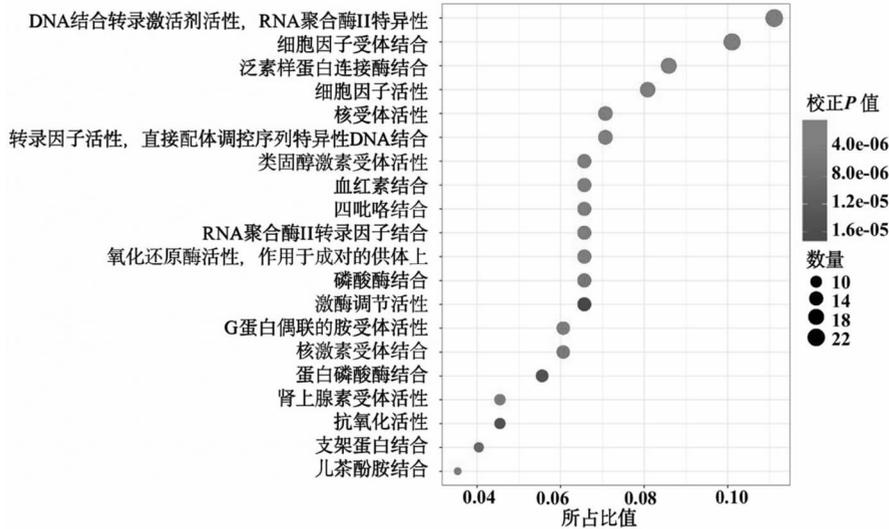


图3 GO 富集分析气泡图

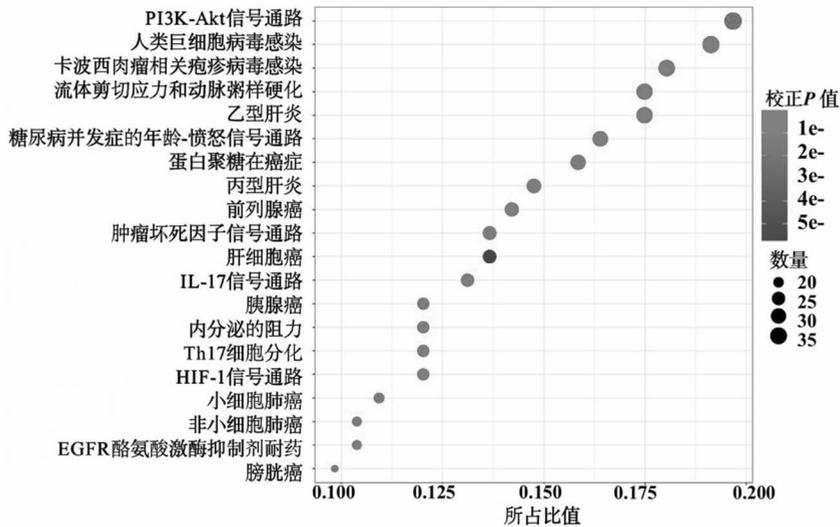


图4 KEGG 通路富集分析气泡图

3 讨论

慢性前列腺炎好发于青壮年,病因复杂,中医一般认为其发病缘由与青壮年平素喜食烟酒、辛辣肥甘刺激、生活起居不节、相火偏旺、忍精不泄等有关,湿热之邪最为缠绵,久郁致腺脉瘀阻,则湿热为病、瘀浊阻滞多为其病机特点,其病位在精室,故中医常以“精浊”称之。清代程钟龄之菖藨分清饮有清热利湿、益气活血、分清别浊之功效,方中川菖藨为君以利湿通淋、分清别浊,车前子利水通淋、清利膀胱湿热,黄柏燥湿清热,菖蒲化湿通窍,佐以茯苓、白术健脾祛湿,脾旺则水湿运化得权,伍以莲子心清心火并防心热下移小肠,丹参化痰通滞止痛。

全方配伍构思严谨,组方精当,是治疗湿热瘀滞型慢性前列腺炎的经典名方。

本研究基于网络药理学的方法,借助相关数据库和软件对程氏菖藨分清饮治疗慢性前列腺炎作用机制进行了科学探讨。本研究结果显示,程氏菖藨分清饮与慢性前列腺炎交集靶基因有 198 个,结合“单味药-活性成分-作用靶点网络”,发现程氏菖藨分清饮有效成分槲皮素、木犀草素、山奈酚等能匹配到较多的基因靶点,可能是程氏菖藨分清饮治疗慢性前列腺炎的关键有效成分。槲皮素能通过其显著的抗氧化和抗炎作用机制,有效改善慢性前列腺炎患者的症状^[10]。实验研究验证发现,槲皮

素能通过 NF- κ B 和 MAPK 信号通路对大鼠慢性前列腺炎有保护作用,其可改善模型大鼠前列腺组织病理变化,降低促炎细胞因子白细胞介素-1(IL-1)、白细胞介素-2(IL-2)、白细胞介素-6(IL-6)等的表达,提高了抗氧化能力,抑制 NF- κ B 和 MAPKs 的磷酸化,从而发挥其治疗作用^[11],且细胞因子在慢性前列腺炎患者的精液和前列腺液中明显升高^[12]。木犀草素可以多途径缓解炎症反应,通过影响花生四烯酸的代谢和多种炎症信号通路,如 NF- κ B 信号通路^[13]、MAPK 和 AP-1 信号通路^[14]、JAK 和 STAT 信号通路^[15]等,抑制炎症细胞因子和炎症介质的表达。山奈酚具有十分明显的抗炎作用,其作用机制主要表现在抑制炎症细胞功能以及抑制促炎细胞因子和趋化因子的表达^[16],还能显著抑制还原型辅酶 II 或 Fe²⁺ 诱导的脂质过氧化^[17],清除超氧化物阴离子,发挥抗氧化应激反应的作用^[18]。

GO 功能分析发现程氏葶藶分清饮治疗慢性前列腺炎的基因功能主要体现在分子功能上(Q 值排序前 20 基本为分子功能),生物学途径和细胞组成占比较少。体现在两个方面,其一是具有生物学活性,如受体配体活性、细胞因子活性;其二是使酶、蛋白质、类固醇等结合,如磷酸酶结合、细胞因子受体结合等,对分子的代谢与合成等生物学功能普遍具有正向调节作用。均主要是与炎症反应、氧化应激等相关。

KEGG 通路富集分析得到 140 条通路,程氏葶藶分清饮主要活性成分相关靶点富集最多的通路为 PI3K-Akt 信号通路,共有富集 6 个基因。疼痛是慢性前列腺炎最让人困扰的症状之一,而 PI3K-Akt 信号通路在慢性疼痛方面发挥着关键作用^[19]。一项结合行为药理学、单细胞全细胞记录、脊髓薄片全细胞记录和免疫组化及分子生物学技术的慢性前列腺炎疼痛模型研究发现,PI3K-Akt 信号通路是慢性前列腺炎疼痛发生和维持的重要途径,一方面能促进在疼痛的脊髓中枢敏化过程,另一方面通过调控三磷酸腺苷(ATP)、Ca²⁺ 浓度和神经生长因子(NGF)等多种方式来发挥作用^[20]。研究发现,IL-17 信号通路在实验性自身免疫性前列腺炎的发病中起重要作用,并可能对慢性前列腺炎伴盆腔疼痛也有调节作用^[21]。另一项实验研究也证实,IL17 介导了实验性自身免疫性前列腺炎的盆腔疼痛^[22]。慢性前列腺炎的病因目前尚不清楚,其自身免疫性已被认为是病因之一。研究表明,以辅助性 T 细胞 1(Th1)/Th17 混合模式为特征的特异性细胞反应,其特异性 T 细胞主要表达在浸润和损伤前列腺组织^[23],且 Th17 对免疫性前列腺炎的发病起着关键作用^[24]。炎症反应发生时,炎症细胞的渗透和高代谢率使组织代谢活性增强,导致氧需求提高,炎症因子使血管收缩,供氧进一步降低,导致 HIF-1 大量表达^[25]。

综上所述,本研究基于网络药理学的方法,对程氏葶藶分清饮治疗慢性前列腺炎的作用机制进行了分析,发现程氏葶藶分清饮通过多方面、多靶点、多通路协调发挥治疗慢性前列腺炎的作用。从分子层面对程氏葶藶分清饮作为经典名方治疗慢性前列腺炎的主要作用机制提供一定的参考依据。

参 考 文 献

- [1] 米华,陈凯,莫曾南. 中国慢性前列腺炎的流行病学特征[J]. 中华男科学杂志,2012,18(7):579-582.
- [2] 秦国政,张春和. 中医男科学[M]. 北京:科学出版社,2017:189-190.
- [3] 李兰群,王传航,刘春英. 慢性前列腺炎中医证型分布频率研究[J]. 中华中医药杂志,2005,20(4):245-246.
- [4] (清)程国彭. 医学心悟[M]. 北京:人民卫生出版社,2006:196.

- [5] 孙云飞,程氏葶藶分清饮治疗慢性前列腺炎 112 例分析[J]. 河北中医学报,2010,25(2):23.
- [6] 朱政衡,沈涛. 程氏葶藶分清饮加味治疗慢性前列腺炎 62 例[J]. 云南中医中药杂志,2009,30(5):26.
- [7] 王权胜,唐振宇. 程氏葶藶分清饮治疗慢性前列腺炎 40 例效果观察[J]. 现代中西医结合杂志,2004(12):1571-1572.
- [8] 解静,高杉,李琳,等. 网络药理学在中药领域中的研究进展与应用策略[J]. 中草药,2019,50(10):2257-2265.
- [9] 张雨,李恒,李克宁,等. 复方中药网络药理学研究进展[J]. 中成药,2018,40(7):1584-1588.
- [10] Shoskes DA, Nickel JC. Quercetin for chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome[J]. Urol Clin North Am,2011,38(3):279-284.
- [11] Meng LQ, Yang FY, Wang MS, et al. Quercetin protects against chronic prostatitis in rat model through NF- κ B and MAPK signaling pathways[J]. Prostate,2018,78(11):790-800.
- [12] He L, Wang Y, Long Z, et al. Clinical significance of IL-2, IL-10, and TNF-alpha in prostatic secretion of patients with chronic prostatitis[J]. Urology,2010,75(3):654-657.
- [13] Kang OH, Choi JG, Lee JH, et al. Luteolin isolated from the flowers of *Ionicera japonica* suppresses inflammatory mediator release by blocking NF-kappaB and MAPKs activation pathways in HMC-1 cells[J]. Molecules,2010,15(1):385-398.
- [14] Choi EM, Lee YS. Luteolin suppresses IL-1beta-induced cytokines and MMPs production via p38 MAPK, JNK, NF-kappaB and AP-1 activation in human synovial sarcoma cell line, SW982[J]. Food Chem Toxicol,2010,48(10):2607-2611.
- [15] Kao TK, Ou YC, Lin SY, et al. Luteolin inhibits cytokine expression in endotoxin/cytokine-stimulated microglia[J]. J Nutr Biochem,2011,22(7):612-624.
- [16] Devi KP, Malar DS, Nabavi SF, et al. Kaempferol and inflammation: from chemistry to medicine[J]. Pharmacol Res,2015,99:1-10.
- [17] Soucek P, Kondrova E, Hermanek J, et al. New model system for testing effects of flavonoids on doxorubicin-related formation of hydroxyl radicals[J]. Anticancer Drugs,2011,22(2):176-184.
- [18] Rajendran P, Rengarajan T, Nandakumar N, et al. Kaempferol, a potential cytostatic and cure for inflammatory disorders[J]. Eur J Med Chem,2014,86:103-112.
- [19] Chen SP, Zhou YQ, Liu DQ, et al. PI3K/Akt pathway: a potential therapeutic target for chronic pain[J]. Curr Pharm Des,2017,23(12):1860-1868.
- [20] 王立国. PI3K-Akt 信号转导通路在慢性前列腺炎疼痛中的作用及机制研究[Z]. 吉林:吉林医药学院,2015.
- [21] Liu X, Fan S, Zheng M, et al. The mediation of interleukin-17 and chemokine ligand 2 in pelvic pain of experimental autoimmune prostatitis[J]. Exp Ther Med,2017,14(1):51-58.
- [22] Murphy SF, Schaeffer AJ, Done J, et al. IL17 mediates pelvic pain in experimental autoimmune prostatitis (EAP)[J]. PLoS One,2015,10(5):e0125623.
- [23] Bresler ML, Motrich RD, Sanchez LR, et al. Expression of CXCR3 on specific T cells is essential for homing to the prostate gland in an experimental model of chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome[J]. J Immunol,2013,190(7):3121-3133.
- [24] 周玉海,赵升田,袁明振,等. Th17T 淋巴细胞相关细胞因子在免疫性前列腺炎组织中的表达[J]. 山东大学学报(医学版),2010,48(2):63-66.
- [25] Karhausen J, Haase VH, Colgan SP. Inflammatory hypoxia: role of hypoxia-inducible factor[J]. Cell Cycle,2005,4(2):256-258.

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2021.04.037

· 中医性学 ·

基于数据挖掘分析戚广崇教授治疗勃起功能障碍的用药规律研究

傅伟 游旭军 吴丽通 车祖钊 远庚彦 丁劲 陈柏书 李其信[△]

深圳市宝安区中医院(集团)(广州中医药大学附属宝安中医院)男科,广东 深圳 518133

【摘要】 目的 基于V2.5版本中医传承辅助系统软件,分析挖掘戚广崇教授治疗勃起功能障碍的中医处方用药经验。方法 选取2019年1月至12月戚广崇教授在深圳市宝安区中医院(集团)男科门诊出诊治疗的100例勃起功能障碍患者作为研究对象。将其相关病历录入V2.5版本中医传承辅助系统,利用该软件的集成规则分析、无监督的熵层次聚类、改进的五信息法、复杂系统熵聚类、四气五味归经分析等方法,分析挖掘戚广崇教授治疗勃起功能障碍的处方规律。结果 对筛选出的100个处方进行分析,使用频次前10位的分别是淫羊藿、甘草、枸杞子、大枣、肉苁蓉、赤芍、巴戟天、锁阳、怀小麦、黄芪;核心药物组合为桂枝-当归-川芎、赤芍-蜈蚣-柴胡、远志-大枣-柴胡;治疗勃起功能障碍的新方为白芍-当归-黄芪-桂枝-川芎、蜈蚣-党参-赤芍-柴胡、大枣-柴胡-赤芍-远志。结论 戚广崇教授治疗勃起功能障碍多以温平甘性药物为主,用药王道,活血补肾温阳为法,并据其兼症加减治疗。

【关键词】 戚广崇;勃起功能障碍;中医传承辅助系统;用药规律

【中图分类号】 R275

【文献标识码】 A

Study on the medication rule of Professor Qi Guangchong in the treatment of erectile dysfunction based on data mining FU Wei, YOU Xujun, WU Litong, CHE Zuzhao, YUAN Gengyan, DING Jin, CHEN Baishu, LI Qixin[△]. Department of Andrology, Shenzhen Bao'an Chinese Medicine Hospital (Group), Guangzhou University of Traditional Chinese Medicine Bao'an Hospital, Shenzhen 518133, Guangdong, China

【Abstract】 Objective To analyze and excavate the TCM prescription experience of Professor Qi Guangchong in the treatment of erectile dysfunction, based on the TCM inheritance assistant system software (V2.5). **Methods** 100 cases of patients with erectile dysfunction treated by Professor Qi Guangchong in the department of andrology of Shenzhen Bao'an Chinese Medicine Hospital (Group) from January 2019 to December 2019 were collected as the research subjects, and inputted into the "TCM Assistant System (V2.5)". Using the integrated rules analysis, unsupervised entropy hierarchical clustering, improved mutual information method, complex system entropy clustering, analysis of the four qi and five flavors of the software, Professor Qi Guangchong's prescription for treating erectile dysfunction was analyzed and mined. **Results** Data analysis was conducted on the selected 100 prescriptions. Top 10 most frequently used were Epimedium, Licorice, Lycium Fructus, Jujube, Cistanche deserticola, Red Paeonia lactiflora, Morinda officinalis, Solarum songaricum, Huai wheat and Astragalus. The core drug combinations were Guizhi-Danggui -chuanxiong, Radix Paeonia -Centipede -Chaihu, and Polygalori -Jujube -Chaihu. The new prescriptions for the treatment of erectile dysfunction are Baishao-Danggui- Astragalus -Guizhi-Chuanxiong, Centipede - Codonopsis Radix - Radix Paeonia-Chaihu, Jujube - Chaihu - Radix Paeonia- Polygala. **Conclusions** Professor Qi Guangchong treats erectile dysfunction mainly with warm, plain and sweet drugs, medication Wang Tao, promoting blood circulation and kidney warming, and add or reduce drugs according to the combinations.

【Key words】 Qi Guangchong; Erectile dysfunction; Traditional Chinese medicine assistant system; Medication rules

勃起功能障碍是临床上最常见的男性性功能障碍疾病。《黄帝内经》称勃起功能障碍为“阳痿”“阴器不用”“筋痿”,明代《慎斋遗书》称为阳痿,目前“阳痿”与“阳萎”病名通用,其临

床特点是阴茎痿软,或举而不坚,不能插入阴道进行性交。全国著名中医男科专家戚广崇教授,主任医师,系当代中医男科学及男科学会创始人之一,享受国务院特殊津贴专家,现任中国民族医药学会男科分会会长、中华中医药学会男科分会名誉主任委员、世界中医药联合会男科分会顾问等学术任职。戚广崇教授从医40余年,擅长中医诊治疑难勃起功能障碍等男科疾病及亚健康调理。本研究采用复杂系统熵聚类、关联规则等数据挖掘方法,分析处方中药物的使用频次及药物之间的处方规

【基金项目】 2017年深圳市宝安区科技创新局课题(2017JD092);2018年深圳市宝安区科技创新局课题(2018JD010);深圳市科技计划项目(JCYJ20160426095604511);深圳市科技计划项目(JCYJ20180302144752020)

△【通讯作者】 李其信, E-mail: liqixin6831@163.com

律,探讨戚广崇教授治疗勃起功能障碍患者的用药经验,希冀为阐明戚广崇教授学术思想提供参考。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2019年1月至12月戚广崇教授在深圳市宝安中医院(集团)男科门诊出诊治疗的100例勃起功能障碍患者作为研究对象。采用V7.0版本东华医院信息管理系统筛选,获得100个戚广崇教授治疗勃起功能障碍的处方。纳入标准:①临床表现为性交时阴茎不能勃起,或虽然勃起但勃起不坚,或勃起不能维持,以致不能完成性交全过程的患者;②根据通用的勃起功能国际问卷(IIEF-5)进行评分来判断是否勃起功能障碍,纳入 ≤ 21 分患者;③年龄范围20~60岁;④已签署知情同意书。排除标准:①既往存在泌尿系统手术史;②合并肝、肾功能不全,心脑血管疾病;③近2周内使用过其他治疗勃起功能障碍的药物;④不能配合治疗和观察,患有精神障碍。本研究已经深圳市宝安中医院(集团)医学伦理委员会审核批准。

1.2 分析软件

采用中国中医科学院中药研究所提供的V2.5版本的中医传承辅助系统进行分析研究。

1.3 处方的录入和核对

将筛选后的处方录入V2.5版本的中医传承辅助系统。双人数据录入审核及校对,务必保证数据的真实与可靠。利用V2.5版本的中医传承辅助系统中数据分析模块进行方剂处方挖掘分析^[1-3]。

1.4 数据分析

①提取治疗勃起功能障碍的全部方剂,将勃起功能障碍处方中各个药味的出现频率进行排序,导出频率数据。②在所有药物中同时出现的次数为“支持度个数”,初步调整为20,置信度设置为0.60,导出数据进行分析。③利用改进的互信息法、复杂系统熵聚类,先选择合适的惩罚度和相关度,调整好相关数据,然后导出新处方,也可进行网络化显示相关图像^[4-6]。

2 结果

2.1 药物频率

对戚广崇教授治疗勃起功能障碍的100个中医处方进行频率分析,共有22味中药出现20次以上,其中,使用频次前10位的分别是淫羊藿、甘草、枸杞子、大枣、肉苁蓉、赤芍、巴戟天、锁阳、怀小麦、黄芪。

2.2 基于关联规则的方剂组方规律研究

“甘草、淫羊藿”“淫羊藿、枸杞子”“淫羊藿、肉苁蓉”“甘草、枸杞子”“甘草、大枣”是最常见的药物组合,对进行关联规则网络展示。具体结果详见图1和图2。

2.3 基于熵聚类的方剂组方规律分析

2.3.1 基于改进的互信息法的药物间关联度分析 设置惩罚度2,相关度5,进行聚类分析,可以得到每2个药物之间的关联系数。将0.12以上的药物关联系数进行统计:当归-煅龙骨0.2599599、桂枝-桑螵蛸0.2360424、白芍-干姜0.2143449、当归-干姜0.2114322、煅牡蛎-黄芪0.1720189、桂枝-熟地黄0.1422194、煅牡蛎-熟地黄0.1422194、白芍-川芎0.1416169、煅龙骨-熟地黄0.1372722、当归-熟地黄0.1352656、川芎-熟地黄0.1241667、桂枝-黄芪0.1236646。基于复杂系统熵聚类的药物核心组合进行研究,发现戚广崇教授治疗勃起功能障碍的3个核心频率组合的中药处方分别为桂枝-当归-川芎-赤芍-蜈蚣-柴胡-远志-大枣-柴胡。

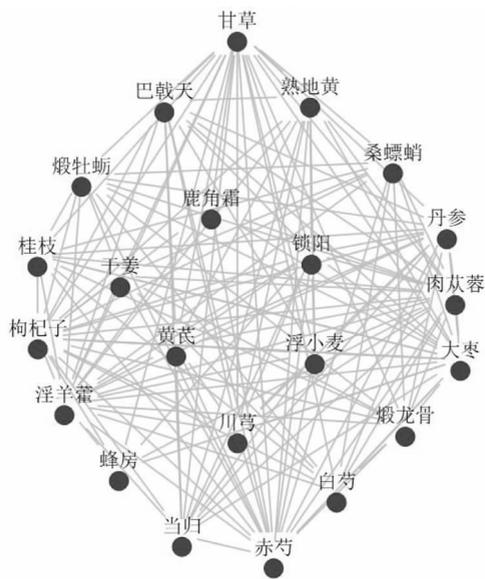


图1 支持度20,置信度为0.9的药物网络展示

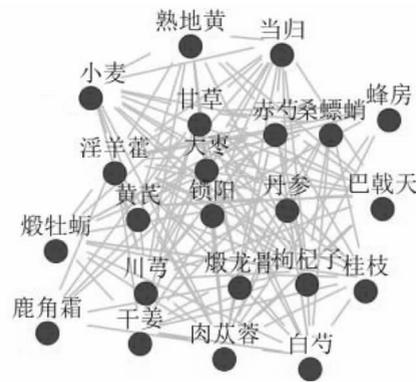


图2 支持度20,置信度为0.60的药物网络展示

2.3.2 基于无监督熵层次聚类的新处方分析 研究发现,戚广崇教授治疗勃起功能障碍有3个新处方,分别为白芍-当归-黄芪-桂枝-川芎-蜈蚣-党参-赤芍-柴胡-大枣-柴胡-赤芍-远志。此为中医传承辅助系统新形成的处方。

2.4 四气、五味、归经分析

V2.5版本的中医传承辅助系统也可以进行中医四气、五味、归经统计研究,温性(812次,50.49%)>平性(393次,24.44%)>寒性(296次,18.4%)>凉性(63次,3.91%)>热性(44次,2.73%);甘味(1111次,47.21%)>辛味(488次,20.73%)>苦味(352次,14.95%)>咸味(186次,7.9%)>酸味(124次,5.26%)>涩味(92次,3.9%);戚广崇教授治疗勃起功能障碍使用药物归经排在前5位的分别是肝经、肾经、脾经、心经、胃经。

3 典型医案

2019年7月8日深圳市宝安中医院(集团)收治王某某,男,33岁。主诉:阴茎勃起障碍6个月余。现病史:患者6个月渐进性出现阴茎勃起不坚,无晨夜勃起,伴性欲低下。既往史、个人史、家族史:无特殊。查体:生殖器发育良好。直肠指检:前列腺大小正常,质软,中央沟存在,表面光滑,无结节,触痛(-),指套退出无血污。舌淡红,苔薄白,脉弱。辅助性激素检查:血

清促卵泡刺激素 2.25IU/L,血清睾酮测定 5.76 μ g/L,血清雌二醇 69.00ng/L,血清促黄体生成素 4.02IU/L,血清泌乳素测定 8.19 μ g/L。予以健脾补肾,助阳固精为法。拟方如下:鹿角霜 10g,盐巴戟天 10g,淫羊藿 15g,酒苁蓉 10g,黄芪 30g,菟藜 10g,甘草片 3g,山萸肉 10g,酒黄精 15g,制何首乌 10g,蜂房 10g,盐菟丝子 10g,沙苑子 10g,大枣 10g,金樱子肉 10g,芡实 10g,怀小麦 30g,共 14 剂。2019 年 7 月 29 日二诊,勃起硬度增强,性生活持续时间延长,上方去金樱子肉 10g,芡实 10g;加锁阳 10g,三七粉 5g,增强活血补肾之功,共 14 剂。2019 年 8 月 15 日电话随访,患者基本痊愈,未诉不适。

4 讨论

本研究应用聚类算法和关联规则分析戚广崇教授治疗勃起功能障碍的用药经验。经过中医传承辅助系统中关联算法分析研究,提炼出戚广崇教授治疗勃起功能障碍使用频次比较多的中药材有淫羊藿、甘草、枸杞子、大枣、肉苁蓉、赤芍、巴戟天、锁阳、怀小麦、黄芪、川芎、丹参、当归、白芍、煅牡蛎、桂枝、煅龙骨、干姜、蜂房、熟地黄、桑螵蛸、鹿角霜等,这些中药材具有补肾、温阳、健脾、行气、活血、安神等治疗作用。戚广崇教授治疗勃起功能障碍常用的组合用药有:①甘草、淫羊藿;②淫羊藿、枸杞子;③淫羊藿、肉苁蓉;④甘草、枸杞子;⑤甘草、大枣;⑥甘草、淫羊藿、枸杞子;⑦大枣、淫羊藿;⑧甘草、肉苁蓉;⑨甘草、淫羊藿、肉苁蓉;⑩肉苁蓉、枸杞子等。利用分析软件中的聚类算法发现,戚广崇教授喜爱用的药对有:当归-煅龙骨、桂枝-桑螵蛸、白芍-干姜、当归-干姜、煅牡蛎-黄芪、桂枝-熟地黄、煅牡蛎-熟地黄、白芍-川芎、煅龙骨-熟地黄、当归-熟地黄等。戚广崇教授治疗勃起功能障碍的核心药物组合为桂枝-当归-川芎、赤芍-蜈蚣-柴胡、远志-大枣-柴胡。中医传承辅助系统推算发现,戚广崇教授治疗勃起功能障碍的新处方为:白芍-当归-黄芪-桂枝-川芎-蜈蚣-党参-赤芍-柴胡-大枣-柴胡-赤芍-远志。分析软件研究发现,温性、平性、寒性药味使用较多;甘味、辛味、苦味药物使用较多;归肝经、肾经、脾经为戚广崇教授喜爱调理的脏腑。

肾为先天之本,主生殖而司二阴。肝藏血,主筋,其经脉绕阴器,前阴为宗筋之所聚^[7]。脾为后天之本,气血生化之源,与阳明胃为表里。阳明主润宗筋。肝郁气滞,实邪内阻,宗筋不用;或脏腑虚损,精血不足,宗筋失养,均可导致阳痿。其病主要涉及肝、肾、阳明经。其基本病理变化多为肾虚、血淤^[8-15]。本研究结果显示,戚广崇教授在治疗勃起功能障碍方面首先注重补肾健脾,擅用淫羊藿、枸杞子、大枣、肉苁蓉、巴戟天、锁阳、黄芪、蜂房、熟地黄、鹿角霜等补肾健脾之品。淫羊藿本品辛甘性温,功能补肾阳,长于壮阳起痿^[16-19]。《食医心镜》单用本品浸酒服,以益丈夫兴阳,理腰膝冷痛;枸杞子本品甘平,入肝肾经,长于滋肾精,补肝血,为平补肾精肝血之品,《本草经疏》言其“为肝肾真阴不足,劳乏内热补益之要药”;大枣本品甘温,归脾、胃经,能补脾益气,养心血,安心神;肉苁蓉本品甘温助阳,质润滋养,咸以入肾,能补肾阳,益精血;巴戟天本品甘润不燥,入肾经,补肾助阳,并能强筋骨;锁阳本品甘温,入肾经,能补肾助阳、益精血;黄芪本品甘温,入脾经,为补益脾气之要药;蜂房本品性味甘平,归脾经,富含营养成分的补脾益气药,既能补中助阳,又能缓急止痛,标本兼顾;熟地黄本品甘温质润,补阴益精以生血,《珍珠囊》言其“大补血虚不足”,为治疗血虚证之要药;鹿角霜本品归肝肾经,功能温肾助阳,益精血,为治疗肾阳

亏虚,精血不足之佳品。

戚广崇教授治疗勃起功能障碍其次多以温性平性甘性药物为主,活血补肾温阳为治疗大法,其对勃起功能障碍的治疗非常注重兼顾患者服用药物的口感,中草药调理勃起功能障碍一般需要一段时间,戚广崇教授常言道“良药不苦口利于病”更加适合勃起功能障碍患者。本研究结果显示,戚广崇教授在治疗勃起功能障碍处方中,经常会使用怀小麦(57%)、大枣(87%)、甘草(94%)等,调和诸药,用药王道,并据其兼症加减治疗,解决了很多疑难勃起功能障碍患者病痛。

综上所述,戚广崇教授治疗勃起功能障碍多以温平甘性药物为主,用药王道,活血补肾温阳为法,并据其兼症加减治疗。

参 考 文 献

- [1] 唐仕欢,陈建新,杨洪军,等.基于复杂系统熵聚类方法的中药新药处方发现研究思路[J].世界科学技术(中医药现代化),2009,11(2):225-228.
- [2] 杨洪军,赵亚丽,唐仕欢,等.基于熵方法分析中风病方剂中药物之间的关联度[J].中国中医基础医学杂志,2005(9):706-709.
- [3] 李健,卢朋,唐仕欢,等.基于中医传承辅助系统的治疗肺病方剂组方规律分析[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(2):254-257.
- [4] 孙敬昌,王燕平.基于中医传承辅助系统的治疗水肿方剂用药规律分析[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(10):11-16.
- [5] 卢笑晖,单琦玮.基于中医传承辅助系统分析卢尚岭教授治疗头风病用药经验[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(9):5-9.
- [6] 李健,卢朋,张瑞贤,等.《中医方剂大辞典》中治疗肺痿方剂的用药规律分析[J].中国实验方剂学杂志,2012,18(10):1-5.
- [7] 赵丹,杨赛,高亚,等.疏肝益肾汤治疗青年勃起功能障碍疗效分析[J].中国性科学,2019,28(8):116-119.
- [8] 戚广崇.实用中医男科学[M].上海:上海科学技术出版社,2018:99.
- [9] 陈志强,江海身.男科专病中医临床诊治[M].2版.北京:人民卫生出版社,2005:306-307.
- [10] 钱程,成鹏,郑维维,等.基于网络药理学探讨山海丹颗粒治疗勃起功能障碍的潜在作用机制[J].中国药理学通报,2020,36(6):864-870.
- [11] 李莉,郑孟凯.活血化瘀药在勃起功能障碍治疗中的应用[J].中国处方药,2020,18(5):14-16.
- [12] 林贤仁,袁卓琼.广西桂北地区勃起功能障碍患者中医证型流行病学调查[J].中国性科学,2019,28(6):127-130.
- [13] 黄奉献,李培轮,刘擎,等.中医药治疗勃起功能障碍研究进展[J].中华全科医学,2020,18(4):646-650.
- [14] 翟新宇,葛昱晔,赵建华.右归丸治疗肾阴阳两虚型糖尿病性勃起功能障碍的临床研究[J].上海中医药杂志,2020,54(S1):61-63.
- [15] 黄俊山,吴成翰,周小炫,等.中医治未病·老年男性勃起功能障碍专家共识[J].中医学报,2020,35(1):67-71.
- [16] 李其信,傅伟,游旭军,等.肾虚血瘀型良性前列腺增生患者勃起功能及生活质量的临床研究[J].临床泌尿外科杂志,2020,35(2):94-98.
- [17] 任安吉,任立江,王永传.清热逐瘀汤治疗Ⅲ型前列腺炎伴勃起功能障碍[J].中医学报,2019,34(10):2227-2230.
- [18] 李瑞国,孙自学.温针灸联合自拟助阳化气汤治疗肾阳虚型勃起功能障碍疗效观察[J].北京中医药,2019,38(9):924-926.
- [19] 轩立华,孙松,李兰群.“活血振威汤”治疗肾虚血瘀型糖尿病性勃起功能障碍68例临床研究[J].江苏中医药,2019,51(4):35-38.

(收稿日期:2020-02-01)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2021.04.038

· 中医性学 ·

运用数据挖掘法浅析陈其华教授治疗前列腺癌用药规律

刘德果^{1,2} 李姿蓉¹ 胡金辉² 陈其华^{2△}

1 湖南中医药大学研究生院,长沙 410008

2 湖南中医药大学第一附属医院中医外科,长沙 410000

【摘要】 目的 运用数据挖掘法分析陈其华教授治疗前列腺癌的用药规律。方法 选取2017年10月至2019年10月陈其华教授在湖南中医药大学第一附属医院治疗的前列腺癌患者作为研究对象。共纳入337首有效处方。采用关联规则分析、复杂系统熵聚类分析等数据挖掘方法进行分析。结果 共纳入处方337首,涉及药物98味,频数>100次的药物共16味。药物四气以温、寒、平为主;五味以甘、辛、苦为主;归经以肝、肾、脾为主。频数>40次的药对共24个,前5位分别为黄芪-茯苓(207次)、黄芪-甘草(173次)、茯苓-甘草(165次)、黄芪-鹿角胶(147次)、茯苓-鹿角胶(141次);聚类分析共获得6个核心药对及5个新药物组合。结论 陈其华教授治疗前列腺癌以辨证论治为基础,遵循“扶正祛邪、温阳益气”的治疗原则,同时兼顾阴阳气血盛衰,药物以补益药、活血祛瘀药以及化痰散结药为主,体现“扶正祛邪”“以通为用”及“病证结合”的用药思路。

【关键词】 前列腺癌;陈其华教授;数据挖掘;用药规律;聚类分析

【中图分类号】 R275

【文献标识码】 A

Analysis on the rule of Professor Chen Qihua's medication for prostate cancer with data mining LIU Deguo^{1,2}, LI Zirong¹, HU Jinhui², CHEN Qihua^{2△}. 1. Graduate School, Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410008, Hunan, China; 2. Department of Chinese Medicine Surgery, the First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine, Changsha 410000, Hunan, China

【Abstract】 Objective To analyze on the rule of Professor Chen Qihua's medication for prostate cancer with data mining. **Methods** Patients with prostate cancer treated by Professor Chen Qihua in the First Affiliated Hospital of Hunan University of Chinese Medicine from October 2017 to October 2019 were selected as the research subjects. A total of 337 effective prescriptions were included. Data mining methods such as association rule analysis and complex system entropy clustering analysis were used to analyze the data. **Results** A total of 337 prescriptions were included, involving 98 drugs, and 16 drugs with frequency >100 times. As to the four Qi of medicine, warm, cold and flat were mainly used. To the five Flavors, sweet, spicy and bitter are mainly used; The main meridians are liver, kidney and spleen. There were 24 drug pairings with the frequency of >40 times, and the top 5 were Astragalus-Poria (207 times), Astragalus-Licorice (173 times), Poria Coing-Licorice (165 times), Astragalus-Stag-horn gum (147 times), and Poria Coing-Stag-horn gum (141 times). Six core drug pairs and five new drug combinations were obtained by cluster analysis. **Conclusions** Professor Chen Qihua's treatment on prostate cancer is based on syndrome differentiation and treatment, following the principle of "reinforcing the body and eliminating pathogenic factors, warming yang and transforming qi", while taking into account the rise and fall of yin and yang qi and blood. The drugs are mainly tonifying drugs, to promote blood circulation and remove blood stasis, and to dissolve phlegm and disperse constipation, which reflecting the medication idea of "strengthening the body and eliminating evils", "using the general purpose" and "combining disease and syndrome".

【Key words】 Prostate cancer; Professor Chen Qihua; Data mining; Medication rule; Cluster analysis

前列腺癌是男性泌尿系统发病率及病死率最高的恶性肿

瘤,但目前仍无较有效的治疗方法^[1-3]。前列腺癌根据其临床表现及病机可归于“癥瘕”“癃闭”“尿血”等疾病范畴^[4]。诸多研究表明,中医药在改善前列腺癌患者具体症状,调控其精神、心理状态等方面具有明显的疗效^[5-7]。陈其华教授为全国名中医、湖南中医药大学第一附属医院主任医师、中医外科学科带头人、湖南省中医男科临床医学研究中心主任,从事前列腺疾病的中西医结合治疗及科研教学30余年。陈其华教授在治疗

【基金项目】 2021年度湖南省中医药科研计划重点项目(2021001); 2020年度湖南省临床医疗技术创新引导项目(2020SK51403);湖南省临床医学研究中心及临床医疗技术示范基地组建计划(2018SK4012);湖南省自然科学基金面上项目(2020JJ4068);2020年湖南中医药大学研究生创新课题立项项目(2020CX23)

△【通讯作者】 陈其华, E-mail: 1105165868@qq.com

前列腺癌方面具有丰富的临床经验,对前列腺癌的病因病机认识较为全面,并获得较好的临床疗效^[8]。本研究运用数据挖掘法将陈其华教授治疗前列腺癌的用药模式及规则进行分析,以期总结陈其华教授治疗前列腺癌的临床遣方用药规律,并初步探索其相关机制。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2017年10月至2019年10月陈其华教授在湖南中医药大学第一附属医院治疗的前列腺癌患者作为研究对象。共纳入有效处方337首。

1.2 处方录入与建立数据库

剔除错误、重复及杂糅数据,同时参考《中国药典》(2010年版)^[9]及《中药学》^[10]中的标准药物名称,对方处方中的药物名称进行规范化处理,并将药物的功用、四气五味及归经等资料进行整理备用。双人复核处理后的处方数据后,将其录入中医传承辅助平台(V2.50)建立数据库。收集前列腺癌患者的基线资料、辨证分型、相关辅助检查等资料以备查验复核。

1.3 数据分析

本研究采用“中医传承辅助系统(V2.50)”软件^[11]进行数据分析。在“数据分析”板块进行方剂分析。在“统计报表”板块对方处方中的药物频数及线性资料进行分析。在“关联规则”板块中进行处方用药规律分析,设置支持度为100(34.6%),“置信度”为0.7,获得陈其华教授治疗前列腺癌用药规律;在“新方分析”板块,设置“相关度”为8,“惩罚度”为2,进行处方药物聚类分析,提取新的药物组合,并以网络可视化展示。

2 结果

2.1 陈其华教授治疗前列腺癌整体用药分析

纳入的337首方剂中共出现药物97味,频次最高的药物为黄芪(241次)。频次>100次的药物共16味,频次>50次的药物共40味。药物四气以温、寒、平为主;五味以甘、辛、苦为主;归经以肝、肾、脾为主。具体结果见详表1和表2。

表1 纳入处方中药物出现频数前10位统计(次)

序号	中药	使用频数	序号	中药	使用频数
1	黄芪	241	6	肉苁蓉	143
2	茯苓	216	7	肉桂	141
3	甘草	186	8	补骨脂	135
4	鹿角胶	175	9	白术	130
5	鳖甲	162	10	土茯苓	124

表2 纳入处方中药物四气五味及归经前5位情况(次)

药物四气	频数	药物五味	频数	药物归经	频数
温	3 541	甘	4 021	肾	3 846
寒	1 768	辛	2 306	脾	3 063
平	1 093	苦	2 155	肝	2 309
热	102	咸	1 237	膀胱	1 727
凉	81	酸	965	心	920

2.2 陈其华教授治疗前列腺癌组方用药模式及规律分析

采用1.3的数据分析方法对方处方中用药规律进行分析,获

得23个常用药物组合及7个3味药的核心药对,总计涉及13味药物。具体结果详见表3、表4和图1。

表3 纳入处方中常用药对前10位频数统计

序号	药对	使用频数	序号	药对	使用频数
1	黄芪-茯苓	207	6	黄芪-鹿角胶-鳖甲	145
2	黄芪-甘草	173	7	黄芪-甘草-鹿角胶	142
3	黄芪-茯苓-甘草	171	8	茯苓-鹿角胶	141
4	茯苓-甘草	165	9	鹿角胶-鳖甲	136
5	黄芪-鹿角胶	147	10	甘草-鹿角胶	131

表4 纳入处方中药物关联规则前10位分析

序号	关联规则	置信度	序号	关联规则	置信度
1	黄芪、白术→茯苓	0.88	6	黄芪→白术	0.76
2	茯苓、白芍→白术	0.93	7	熟地黄→鹿角胶	0.81
3	茯苓、甘草→黄芪	0.82	8	半枝莲→白花蛇舌草	0.92
4	肉桂→肉苁蓉	0.91	9	肉桂→补骨脂	0.75
5	党参、白术→茯苓	0.89	10	补骨脂→肉苁蓉	0.81

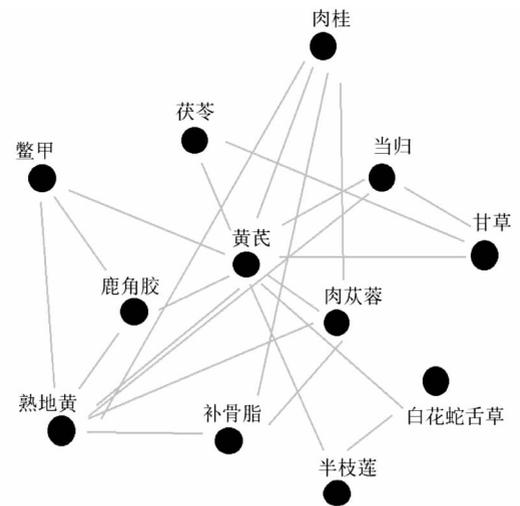


图1 核心药物的关联网络图

2.3 基于无监督熵层次聚类的新处方分析

设置相关系数为8,惩罚系数为5,对方处方中药物进行无监督熵层次聚类分析,共聚类为5个新处方,分别为肉桂-姜萎-麻黄-桂枝-黄芪,白花蛇舌草-半枝莲-合欢皮-山慈姑-全蝎,三棱-莪术-王不留行-黄精-西洋参-土茯苓,藤梨根-大黄-柴胡-当归-栀子,黄芪-防风-露蜂房-猫爪草-柴胡。

3 讨论

陈其华教授认为,前列腺癌病在男性之精窍,与肾、脾、肝等脏密切相关,脾肾虚衰、阴阳失调为发病之因,情志饮食伤及脏腑为起病之源,瘀毒久积、邪郁下焦为致病之标^[12]。在治疗前列腺癌时,倡导衷中参西、古为今用,在准确辨证的基础上,遵循“扶正祛邪、温阳化气”的治疗原则,同时兼顾阴阳气血盛衰,辅之以燥湿健脾、活血祛瘀、化痰散结等治法随证治之,最终获得病证结合、标本同治的疗效。

本研究结果显示,在陈其华教授治疗前列腺癌的337首方

剂中,共出现药物97味,从侧面印证了前列腺癌的难治,病因病机的复杂性,以及采用大方大法应对前列腺癌复发及进展的必要性。处方中频数>100次的药物共16味,出现频数>50次的药物共40味,相对较为集中,提示陈其华教授使用药物虽因辨证或疾病阶段不同而有所差异,但其治疗原则却相对一致。陈其华教授常综合四诊资料详察患者阴阳气血之盛衰,确定治法治则时始终强调邪正盛衰的关系,并基于此调整“扶正”与“祛邪”药物的比例,其是陈其华教授治疗前列腺癌用药的基本思路之一。正气不足贯穿于前列腺癌发生、发展的全过程,因此,“扶正”是中医药治疗前列腺癌的基础。联系前列腺癌的发病形式、病程阶段以及兼证、变证的差异,并结合前列腺癌病程较长、迁延难愈、易于复发转移等多方面特点^[13-14]思考,陈其华教授强调对前列腺癌患者进行个性化辨证,主张分期分阶段辨证,认为脾肾虚衰、阴阳失调是本病发病之病机^[15],故“扶正祛邪、温阳化气”的治疗原则应贯穿前列腺癌辨证的全过程。

本研究结果显示,黄芪-茯苓是出现频数最高的药对,其余依次为黄芪-茯苓、黄芪-甘草、茯苓-甘草、黄芪-鹿角胶、茯苓-鹿角胶等。在3味药核心组合中,黄芪-茯苓-甘草是出现频数最高的药物组合。根据“以方测证”理论^[16],出现频数较高的药对及核心药物组合多以扶正祛邪、温阳化气为主。因前列腺癌病证的特殊性,陈其华教授多应用黄芪、鹿角胶、肉苁蓉、肉桂、补骨脂等温阳化气、益气健脾,以土茯苓、白术、半枝莲、白花蛇舌草等清热解毒、祛湿通络、活血化瘀等使邪有出路。

本研究结果显示,陈其华教授治疗前列腺癌所采用药物与中医经典方剂中阳和汤、理中丸、益肾通癥汤等的主要药物较为相似,如熟地黄、鹿角胶、补骨脂、肉苁蓉、人参、甘草、白术等。其中阳和汤出自于王洪绪所著《外科证治全生集》,以温阳化气、散寒通络为治则^[17];理中丸为张仲景所著《伤寒论》之名方,能够温中散寒,益气健脾^[18];益肾通癥汤为陈其华教授治疗前列腺癌的经验方,具有益肾健脾,补气活血,化瘀散结的功效,在临床上获得了较显著的疗效^[12]。通过对处方中药物进行关联规则分析,可知肉苁蓉、鹿角胶、补骨脂等药物的相关性最高,即以益肾通癥汤去生地黄并联合燥湿健脾、活血祛瘀等功效药物为陈其华教授治疗前列腺癌的核心药物组合,进一步验证了陈其华教授治疗前列腺癌的处方以“扶正祛邪、温阳化气”为原则,同时体现了“病证结合”原则。

此外,陈其华教授治疗前列腺癌常使用清热解毒、活血祛瘀、化痰散结等功效药物,如三棱、莪术、王不留行、全蝎等,这在新处方分析中亦有所体现,显示出陈其华教授治疗前列腺癌“以通为用”的治疗思路。“通”即通畅条达,无所阻碍,如人体五脏经络的经气流通、气血津液在体内运行、适时泄精、新陈代谢的通畅无阻,亦指气机升降出入的通畅条达;“通”是保证各脏腑机能正常有序运行的基础。前列腺癌患者常因癌毒留滞局部,膀胱水道不利,各代谢及生病理产物泄出不畅,导致痰饮、水湿、血瘀等在局部蓄积。因此,陈其华教授临证辨治前列腺癌时多注重“通”法应用,根据患者的分期及辨证灵活选用,如温通、清通、消通、调通等,针对前列腺癌的病因病机,结合整体辨治,以平为期。

综上所述,本研究运用数据挖掘法对陈其华教授治疗前列腺癌的遣方用药规律进行了初步的归纳总结,为陈其华教授治疗前列腺癌的临床经验与传承提供了参考及借鉴,同时初步分析了治疗前列腺癌的基本点及机制,为在“扶正祛邪、温阳化

气”治疗原则指导下的前列腺癌中医治疗提供了佐证依据。本研究仍存在不足,鉴于人群体质、经济条件、社会环境的差异造成的病因病机差异,故对陈其华教授治疗前列腺癌各证型的用药规律需进一步挖掘。同时本研究受到样本量的限制,数据挖掘法亦有其局限性,所挖掘出的新处方仍需更进一步的评价分析。但本研究为诸多名医临证经验的传承构建了优秀的平台,值得进一步推广,笔者亦将在临床及基础研究中进一步探讨其疗效及作用机制。

参 考 文 献

- [1] Lieng H, Kneebone A, Hayden AJ, et al. Radiotherapy for node-positive prostate cancer: 2019 recommendations of the Australian and New Zealand radiation oncology genito-urinary group [J]. *Radiation Oncology*, 2019, 140(13): 68-75.
- [2] Guo YS, Xu XF, Li N, et al. Gene expression profiles in normal human prostate epithelial cells exposed to low-dose cadmium: a bioinformatics analysis [J]. *Zhonghua Nan Ke Xue*, 2019, 25(2): 103-109.
- [3] Zhou X, Han S, Wilder-romans K, et al. Neddylation inactivation represses androgen receptor transcription and inhibits growth, survival and invasion of prostate cancer cells [J]. *Neoplasia*, 2020, 22(4): 192-202.
- [4] 邓仁芬, 姚杨, 李小江, 等. 贾英杰“守方微调”治疗前列腺癌经验 [J]. *中医杂志*, 2019, 60(20): 1724-1727.
- [5] 刘樊, 粟宏伟. 中医药治疗前列腺癌研究进展 [J]. *海南医学*, 2018, 29(20): 2946-2949.
- [6] 李小江, 冯梦哈, 牟睿宇, 等. 中医药干预前列腺癌内分泌治疗后部分雄激素缺乏综合征的研究进展 [J]. *天津中医药*, 2020, 37(7): 831-835.
- [7] 陈炽炜, 林曼迪, 刘昊, 等. 去势抵抗性前列腺癌患者的中医证型分布及其早期进展原因的多因素分析 [J]. *广州中医药大学学报*, 2020, 37(7): 1241-1247.
- [8] 涂雅玲, 陈其华. 陈其华教授辨治慢性前列腺炎湿热夹瘀证经验 [J]. *湖南中医药大学学报*, 2019, 39(11): 1343-1345.
- [9] 国家药典委员会. 中华人民共和国药典 [M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2015.
- [10] 周祯祥, 唐德才. 中药学 [M]. 北京: 中国中医药出版社, 2016.
- [11] 刘德果, 李姿蓉, 刘凯, 等. 乳腺癌(乳岩)古今文献用药规律数据挖掘 [J]. *湖南中医药大学学报*, 2016, 36(4): 70-73.
- [12] 徐文静, 陈其华, 宾东华. 益肾通癥汤对前列腺癌去势治疗的减毒增效作用临床观察 [J]. *湖南中医药大学学报*, 2020, 40(5): 617-620.
- [13] 马云飞, 孙旭, 于明薇, 等. 郁仁存教授治疗老年中晚期前列腺癌的经验探析 [J]. *环球中医药*, 2019, 12(9): 1406-1408.
- [14] 韩诗筠, 黄硕, 何若苹. 何若苹治疗前列腺癌经验探析 [J]. *中医杂志*, 2020, 61(14): 1230-1233.
- [15] 胡晓华, 朱文静, 彭培初, 等. 彭培初从肾论治前列腺癌临床经验 [J]. *浙江中医杂志*, 2020, 55(5): 325-326.
- [16] 李奕, 沈照波. 从逻辑关系角度考察“以方测证”法 [J]. *中医学报*, 2019, 34(4): 714-716.
- [17] 邵轶群, 杨明, 贾默然, 等. 阳和汤对晚期前列腺癌患者疼痛及生活质量的改善作用 [J]. *陕西中医*, 2016, 37(3): 319-321.
- [18] 李波男, 何清湖, 周兴, 等. 谭新华治疗前列腺癌临床经验 [J]. *中华中医药杂志*, 2019, 34(7): 3074-3076.

(收稿日期: 2020-04-13)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2021.04.039

· 中医性学 ·

中医治未病对不同体质高危型人乳头瘤病毒感染者的干预效果研究

吕娜¹ 彭艳¹ 冯铁为¹ 王鸿波^{2△}

1 黑龙江中医药大学附属第一医院治未病中心, 哈尔滨 150040

2 黑龙江中医药大学附属第一医院物理诊断科, 哈尔滨 150040

【摘要】 目的 观察并分析不同体质高危人乳头瘤病毒(HR-HPV)感染者经中医治未病干预的临床效果。方法 选取2017年1月至2018年12月黑龙江中医药大学附属第一医院治未病中心招募的200例HR-HPV感染者作为研究对象。按照招募时间顺序分为实验组($n=100$)和对照组($n=100$)。实验组行中医治未病干预,对照组行常规药物干预,对比两组治疗效果。结果 200名HR-HPV感染者中,中医体质类型主要为湿热质(22.50%)、气虚质(20.00%)和痰湿质(16.00%);干预前,两组临床症状积分、病毒载量、血清白介素-6(IL-6)水平比较,差异无统计学意义($P>0.05$);干预后,实验组临床症状评分均低于对照组($P<0.05$),病毒转阴率显著高于对照组($P<0.05$),病毒载量和血清IL-6水平均低于对照组($P<0.05$)。结论 HR-HPV感染者经中医治未病干预后,患者临床症状改善,病毒转阴率提高,血清IL-6水平降低。治未病干预为HPV感染者癌变提供了有效的预防途径。

【关键词】 中医;治未病;体质;宫颈癌;高危人乳头瘤病毒;感染

【中图分类号】 R275

【文献标识码】 A

Intervention effect of traditional Chinese medicine on human papilloma virus infection with high risk type of different constitutions LYU Na¹, PENG Yan¹, FENG Tiewei¹, WANG Hongbo^{2△}. 1. Center for Disease Prevention, the First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Ha'erbin 150040, Heilongjiang, China; 2. Department of Physical Diagnosis, the First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine, Ha'erbin 150040, Heilongjiang, China

【Abstract】 Objective To observe and analyze the clinical effect of high-risk human papillomavirus (HR-HPV) infection with different risk factors of cervical cancer. **Methods** 200 patients with HR-HPV infection recruited from January 2017 to December 2018 in the Center for Disease Prevention of the First Affiliated Hospital of Heilongjiang University of Traditional Chinese Medicine were selected as the research subjects. They were divided into experimental group ($n=100$) and control group ($n=100$) according to the chronological order of recruitment. The experimental group was treated without disease intervention, while the control group with conventional drug intervention. The treatment effect of the two groups was compared. **Results** Among the 200 patients with HR-HPV infection, the TCM constitution types were mainly damp and hot (22.50%), qi deficiency (20.00%) and phlegm and dampness (16.00%). Before intervention, there were no significant differences in clinical symptom score, viral load and serum interleukin-6 (IL-6) levels between the two groups ($P>0.05$). After intervention, the clinical symptom score of the experimental group was lower than that of the control group ($P<0.05$), the virus conversion rate was significantly higher than that of the control group ($P<0.05$), the viral load and serum IL-6 level were lower than that of the control group ($P<0.05$). **Conclusions** After the intervention of TCM treatment, the clinical symptoms of the patients improved, the virus conversion rate increased, and the serum IL-6 value decreased. The intervention for treatment of the disease provides an effective way to prevent HPV infected persons from canceration.

【Key words】 Traditional Chinese medicine; Prevention of disease; Constitution; Cervical cancer; HR-HPV; Infection

宫颈癌是妇科常见恶性肿瘤,主要致病因素为人乳头瘤病

毒(human papilloma virus, HPV)感染,另外还包括吸烟、性生活过早、服用避孕药、服用免疫抑制剂等其他因素。高危型 HPV (high-risk HPV, HR-HPV) 是一类 DNA 病毒,90% 的宫颈癌伴随高危型 HPV 感染^[1],其感染率高、病程漫长、容易反复发作,对患者的身体和生活造成了极大的影响^[2],据统计 20~34 岁女性

【基金项目】 2017 年度黑龙江中医药大学校科研项目(201721); 中国博士后科学基金一等资助(2018M640315)

△【通讯作者】 王鸿波, E-mail: y2019123456@126.com

HR-HPV 感染率 $\geq 2\%$ ^[3]。随着中医药的发展,治未病理念逐渐广泛付诸临床^[4],中医治未病干预对阻断 HPV 感染者宫颈癌变有着重要影响^[5]。本文选取 200 例 HR-HPV 感染者作为研究对象,观察中医治未病干预对不同体质 HR-HPV 感染者的干预效果。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2017 年 1 月至 2018 年 12 月黑龙江中医药大学附属第一医院治未病中心招募的 200 例 HR-HPV 感染者作为研究对象。按照招募时间顺序分为实验组($n=100$)和对照组($n=100$)。诊断标准:①HR-HPV 检测持续阳性时间超过半年,检查次数 >2 次;②宫颈液基细胞学检测结果正常或炎性反应;③宫颈液基细胞学检查结果为不典型鳞状细胞(ASC-US)或低级别鳞状上皮内病变(LSIL)者,再行组织病理学检查,结果为炎症;④宫颈柱状上皮外移;⑤异常阴道出血。纳入标准:①年龄 18~60 岁,有性生活史;②就诊前未做过宫颈相关疾病的治疗;③自愿参加研究并签署知情同意书。排除标准:①滴虫、支原体、衣原体感染;②近期内参加其他研究;③患有心血管或肝肾等重大脏器疾病、全身慢性消耗性疾病;④患有精神类疾病,或无法配合治疗。本研究经黑龙江中医药大学附属第一医院医学伦理委员会审批通过。

1.2 研究方法

1.2.1 对照组 行常规药物干预,采用 α -干扰素栓(长春长生基因药业股份有限公司,国药准字 S10970094, 2mL/枚),临睡前清洁外阴,置于阴道后穹隆,1枚/次,1次/d,连续用药 3 个月。

1.2.2 实验组 在对照组基础上,根据中医治未病思想中“既病防变、愈后防复”理论实施干预。①平和质:保持心态平和;饮食以五谷杂粮、蔬菜瓜果为主,少食油腻、辛辣食物,注意粗细合理搭配;忌过饥过饱;戒烟戒酒;生活起居要合理;保持睡眠质量;劳逸结合;进行穴位调理(足三里等)。②气虚质:保持心态乐观向上,禁止过度劳累;饮食以性平偏温、健脾益气食物为主;注意劳逸结合,避免损伤正气;防止出汗受风;选择柔和的运动项目,如瑜伽、散步等,禁止剧烈运动;进行穴位调理(温灸气海、关元)。③阳虚质:保持积极状态;饮食以甘温补脾阳、温肾阳为主;忌在潮湿、阴暗的地方工作或生活;注意背部、腰部、下肢保暖;勤在阳光充足的户外活动;进行穴位调理(温灸关元、命门)。④阴虚质:加强自我修养;饮食以甘凉滋润为主;起居环境适宜安静;注意日常防晒,确保皮肤的湿润;禁止熬夜,戒烟;适宜小强度运动,控制出汗量,时刻补充水分;进行穴位调理(太溪、三阴交)。⑤痰湿质:多参加社会活动,培养广泛爱好;饮食以健脾助运、祛湿化痰为主;起居环境宜干燥,不宜潮湿;养成早睡早起习惯;长期进行运动,根据自身情况循序渐进;进行穴位调理(足三里、阴陵泉)。⑥湿热质:保持情绪稳定、尽量避免烦恼;饮食以甘寒或苦寒食物为主;起居环境保持干燥,通风良好;禁烟禁酒;保持大便通畅;多进行大强度运动,如长跑、武术、游泳;进行穴位调理(阴陵泉、支沟)。⑦气郁质:保持性格开朗、与他人相处良好;饮食以理气解郁食物为主;起居环境适宜安静、明亮;多进行涉外活动及生活社交;参加社会体育活动;每晚睡前防止过度兴奋;进行穴位调理(合谷、太冲)。⑧血瘀质:遇事应沉稳;饮食以通畅气血为主;女性若在

月经期禁用活血类食物;起居环境宜温暖舒适;避免长时间坐立;多进行户外活动;进行穴位调理(膈俞、血海)。⑨特禀质:避免情绪紧张,饮食以均衡、益气固表的食物为主,少食用辛辣、腥食物;起居环境适宜通风良好,避免接触过敏源;多进行户外活动;进行穴位调理(神阙、曲池)。

1.3 观察指标

①中医体质类型分布:根据中医体质分类与判定中的标准,将中医体质分为平和质、气虚质、阳虚质、阴虚质、痰湿质、湿热质、气郁质、血瘀质、特禀质^[6]。②中医临床症状积分:带下(正常为 0 分,量多无异味为 1 分,量多有异味为 2 分,量多异味大为 3 分);外阴瘙痒、小腹坠痛(正常为 0 分,较轻为 1 分,较重但不影响生活为 2 分,影响生活为 3 分);小便(正常为 0 分,尿黄为 1 分,尿频尿黄为 2 分,尿频尿痛尿黄为 3 分);舌质(正常为 0 分,舌红舌苔厚为 1 分,舌红舌苔黄腻为 2 分);脉象(正常为 0 分,滑数为 1 分)^[7]。③病毒转阴率:转阴性的例数在总人数中所占比例。④病毒载量:采用荧光定量 PCR 检测患者宫颈分泌物中的 HPV 载量。⑤血清白介素-6(IL-6)水平:采用酶联免疫吸附试验检测血清 IL-6^[8]。

1.4 统计学处理

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

2 结果

2.1 两组基线资料比较

实验组年龄范围 26~40 岁,年龄(30.12 ± 2.34)岁;病程范围 1.6~3.4 年,病程(2.65 ± 0.22)年。对照组年龄范围 29~45 岁,年龄(32.23 ± 4.21)岁;病程范围 2.0~3.0 年,病程(2.24 ± 0.45)年。两组年龄、病程资料比较,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。

2.2 中医体质类型分布情况

200 例患者中,中医体质类型主要为湿热质 45 例(22.50%)、气虚质 40 例(20.00%)和痰湿质 32 例(16.00%),其次为阴虚质 20 例(10.00%)、阳虚质 15 例(7.50%)、平和质 15 例(7.50%)、气郁质 14 例(7.00%)、血瘀质 10 例(5.00%)、特禀质 9 例(4.50%)。

2.3 两组干预前后临床症状积分比较

干预前,两组带下、外阴瘙痒、小便、脉象、舌质、小腹疼痛临床症状积分比较,差异无统计学意义($P>0.05$);干预后,实验组各项临床症状评分均低于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。具体结果详见表 1。

2.4 两组病毒转阴率比较

干预后,实验组病毒转阴率为 56.00%(56 例),显著高于对照组的 72.00%(72 例),差异具有统计学意义($\chi^2=5.556, P=0.018$)。

2.5 两组干预前后病毒载量和血清 IL-6 水平比较

干预前,两组病毒载量、血清 IL-6 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);干预后,实验组病毒载量和血清 IL-6 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 2。

表1 两组干预前后临床症状积分变化(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	带下		外阴瘙痒		小便		脉象		舌质		小腹疼痛	
		干预前	干预后										
实验组	100	2.58 ± 0.42	1.25 ± 0.35 ^a	2.40 ± 0.59	0.67 ± 0.23 ^a	2.05 ± 0.58	1.03 ± 0.02 ^a	0.55 ± 0.21	0.03 ± 0.21 ^a	1.31 ± 0.61	0.65 ± 0.43 ^a	2.21 ± 0.79	0.98 ± 0.56 ^a
对照组	100	2.64 ± 0.15	1.52 ± 0.49 ^a	2.32 ± 0.55	0.89 ± 0.59 ^a	2.21 ± 0.23	1.56 ± 0.63 ^a	0.52 ± 0.36	0.65 ± 0.03 ^a	1.38 ± 0.55	1.03 ± 0.45 ^a	2.05 ± 0.68	1.93 ± 0.62 ^a
t 值		0.951	3.171	0.701	2.457	1.813	5.946	0.509	20.667	0.603	4.317	1.085	8.040
P 值		0.344	0.002	0.485	0.016	0.073	0.000	0.612	0.000	0.548	0.000	0.280	0.000

注:标有“a”项表示,与同组干预前比较, $P < 0.05$

表2 两组干预前后病毒载量和血清 IL-6 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	病毒载量($\times 10^6$ copies/mL)		血清 IL-6 (ng/mL)	
		治疗前	治疗后	干预前	干预后
实验组	100	4.65 ± 1.03	1.64 ± 0.36 ^a	82.87 ± 63.69	55.67 ± 40.78 ^a
对照组	100	4.36 ± 1.24	2.04 ± 0.36 ^a	80.45 ± 62.34	79.48 ± 62.36 ^a
t 值		1.272	5.556	0.192	2.260
P 值		0.203	0.000	0.848	0.026

注:标有“a”项表示,与同组干预前比较, $P < 0.05$

3 讨论

中医治未病理念最早见于《黄帝内经》,是集预防、保健、康复于一体的一种中医综合性防治理念。中医治未病将增强人体的抗病能力作为基本准则,其主要包括未病先防、既病防变及愈后防复三方面。未病先防主要指在疾病尚未发生时调养正气,以达到增强免疫、祛除邪气、预防疾病的效果^[9-10]。既病防变主要指疾病发生早期,遵循疾病发展规律辨证施治,先安未受邪之处,以防邪气深入,加重病情。愈后防复主要是病后初愈应匡扶正气、调节阴阳,做到除邪务尽,预防疾病复发。中医治未病理念为临床疾病的治疗提供了新思路,形成了治其未生,治其未发,治其未盛,治其未传,治其未复的治未病理论体系^[11-12]。体质是指机体在生长及发育过程中形成的与外界社会环境以及自然环境相适应的生理功能及心理状态等人体个性特征,是因先天遗传或是后天获得形成^[13-14]。研究体质可分析疾病的发生,为疾病的治疗提供依据。人体正气的强弱盛衰或是抗病能力的强弱是疾病发展的主要因素^[15]。体质的强弱会影响疾病的发展及身体恢复,具有重要作用。中医重视个体之间的体质差异,将患者的体质特点作为基础,寻找发病原因及规律^[16]。中医认为,不同体质类型 HPV 感染者的免疫系统清除能力不同。依据中医体质辨治 HPV 持续性感染的机制主要与体质决定致病因子的易感性相关,HR-HPV 感染者多数存在明显的体质偏向^[17]。此外,依据中医体质不同可推断疾病转归。

HR-HPV 感染具有病程迁延、易反复发作的特性,经久不愈可发展为宫颈癌前病变,最终可演变为宫颈癌,是宫颈癌发病的主要病因^[18-19]。宫颈 HR-HPV 持续性感染是机体湿热之邪入侵及机体正气不足所致^[20]。本研究显示,200 例宫颈 HR-HPV 感染者中,中医体质类型以湿热质(22.50%)、气虚质(20.00%)和痰湿质(16.00%)居多。叶银利等^[21]在宫颈 HPV 感染患者体质与中医证型研究中指出,宫颈 HPV 感染者的中医体质类型以湿热质、痰湿质、气虚质为主,占全部类型的 55.97%,其对体质类型的调查统计与本研究存在高度一致性。宫颈 HR-HPV 持续性感染者多存在脾虚症状,水谷运化失调、

水湿内停,脾虚湿阻。患者素体气虚,则气血生化不足、卫外不固。另女性心思细腻,患病后易肝郁气结、气机不畅。患者脾虚湿盛兼夹肝郁气结,常见湿热质、气虚质、痰湿质。

机体外邪入侵后,因体质不同可诱导不同的病变倾向。依据中医体质可预判 HPV 感染的临床结局,进而给予针对性的预防治疗,阻断疾病迁延进展途径。本研究通过中医治未病进行辨体调质后,实验组临床症状评分低于对照组($P < 0.05$),说明中医治未病理念指导下进行辨体调质,可有效改善宫颈 HR-HPV 感染者的临床症状,达到强体质、扶正气的效果。本研究实验组病毒载量低于对照组,病毒转阴率高于对照组,血清 IL-6 水平低于对照组($P < 0.05$),纪国义^[22]在临床研究中采取中医治未病理念进行 HPV 感染患者的健康管理,患者治疗显效率及 HPV 转阴率均明显高于常规治疗患者,与本研究一致性高。说明中医治未病辨体调质后,可有效排毒祛邪、增强免疫力,达到“既病防变、愈后防复”的效果。为宫颈癌的防控提供了一条新的预防思路。

综上所述,中医治未病干预后,患者临床症状得到改善,患者病毒转阴率得到提高,血清值降低,有效提高了 HPV 感染者宫颈癌变的预防效果,值得推广并应用。

参考文献

- [1] 谢秀超. 基于中医“毒、瘀、虚”理论探讨中医“治未病”思想防控宫颈 HPV 感染的应用[J]. 中国中医基础医学杂志, 2019, 25(1): 41-43.
- [2] 马启慧, 张晓旻, 孔德松, 等. 基于治未病理论运用中医体质学说防治 HR-HPV 持续性感染[J]. 中医药信息, 2019, 36(3): 56-59.
- [3] 林寒梅, 庞秋华, 班胜, 等. 宫炎消治疗宫颈 HR-HPV 感染的临床研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2014, 23(11): 1170-1171.
- [4] 郑玉娇, 逢冰, 刘文科, 等. 中医“治未病”临床研究的现状及对策探析[J]. 环球中医药, 2018, 11(8): 1329-1332.
- [5] 白若冰, 严泽, 白启明. HPV 感染相关的慢性宫颈炎患者中医体质分布特点分析[J]. 慢性病学杂志, 2015, 16(5): 505-507.
- [6] 蔡晓纯, 陈鑑强, 许少敏. 宫颈 HPV 感染高危型与中医体质与证型的分析研究[J]. 中国医药科学, 2018, 175(7): 64-66, 131.
- [7] 贺建民, 霍大志, 陈益明. 益气化湿解毒汤对宫颈炎伴 HPV 感染中医症候评分及 HPV 转阴率的影响[J]. 中华中医药学刊, 2015, 33(10): 2390-2392.
- [8] 陈明科, 朱永. 柴芍承气汤联合床边持续血液滤过对重症急性胰腺炎患者生存质量及血清 IL-6 水平的影响[J]. 实用医学杂志, 2019, 35(14): 2334-2337.
- [9] 曹丹丹, 任青玲, 孙凤丹. 治未病在 HR-HPV 持续性感染防治中的应用[J]. 四川中医, 2018, 36(1): 37-39.
- [10] 蒋力生, 叶明花. 中医“治未病”的文化意蕴探论[J]. 中华中医药杂志, 2018, 33(12): 5313-5316.

- [11] 陈静娴,苗天池.“治未病”理论在中医护理中的应用[J]. 内蒙古中医药,2017,36(23):221-222.
- [12] 高鹤,林翠如,李会娟. 中医“治未病”思想临床研究进展[J]. 中国城乡企业卫生,2019,34(4):25-27.
- [13] 包丽红,张丽伟,王冬梅,等. 宫颈 HR-HPV 感染与中蒙医体质的相关性研究[J]. 中国民族医药杂志,2019,25(8):59-62.
- [14] 夏楠,任青玲. 基于中医体质学说论述宫颈 HPV 感染的成因及防治[J]. 江苏中医药,2017,49(7):5-7.
- [15] 王琳,姜晓春,陈瑶,等. 高危型人乳头瘤病毒持续感染与中医体质的相关性研究[J]. 陕西中医药大学学报,2019,42(2):111-114.
- [16] 张蔚苓,赵珊琼. 高危型人乳头瘤病毒感染与中医体质的相关性研究[J]. 中国中医药科技,2019,26(4):486-490.
- [17] 刘君,李娅,马秀丽,等. 宫颈高危型人乳头瘤病毒感染患者中医体质相关性研究[J]. 世界中西医结合杂志,2019,14(12):1649-1651,1715.
- [18] Velentzis LS, Brotherton JML, Canfell K. Recurrent disease after treatment for cervical pre-cancer; determining whether prophylactic HPV vaccination could play a role in prevention of secondary lesions[J]. Climacteric,2019,22(6):596-602.
- [19] 徐玲,赖凤娣,康川川,等. 宫颈高危型人乳头瘤病毒持续性感染相关危险因素研究进展[J]. 赣南医学院学报,2019,39(4):385-389,395.
- [20] Ryser MD, Myers ER, Durrett R. HPV clearance and the neglected role of stochasticity[J]. PLoS Comput Biol,2015,11(3):e1004113.
- [21] 叶银利,桑晓庆,熊翡,等. 宫颈 HPV 感染患者的体质与中医证型分析[J]. 浙江中医杂志,2016,51(3):168-169.
- [22] 纪国义. 中医治未病联合健康管理在宫颈癌危险因素 HPV 感染患者中的临床应用[J]. 临床医药文献电子杂志,2015,2(32):6576-6577.

(收稿日期:2019-12-24)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2021.04.040

· 中医性学 ·

穴位贴敷联合补肾活血法治疗复发性流产的临床效果研究

杨洁[△] 毕亚菊 梁志超

石家庄市中医院妇科,石家庄 050000

【摘要】 目的 分析穴位贴敷联合补肾活血法对复发性流产(RSA)的临床疗效。方法 选取2017年1月至2019年1月石家庄市中医院收治的90例RSA患者为研究对象。采用随机数字表法分为A组($n=30$)、B组($n=30$)和C组($n=30$)。其中A组给予西药治疗,B组给予西药+补肾活血法治疗,C组给予西药+穴位贴敷+补肾活血法治疗。对比三组治疗前后中医症状评分,治疗后抗心磷脂抗体(ACA)转阴率、临床疗效,治疗前后血清 β -人绒毛膜促性腺激素(β -HCG)、孕酮(P)水平和血小板最大聚集率。结果 与治疗前比较,三组治疗后主症评分、次症评分和总症状评分均下降,且C组<B<A组($P<0.05$);C组ACA转阴率及总有效率显著高于A组和B组($P<0.01$);与治疗前比较,治疗后三组 β -HCG、P水平均升高,且C组>B组>A组($P<0.05$);血小板最大聚集率均降低,且C组<B组<A组($P<0.05$)。结论 针对RSA患者在常规西药治疗的基础上,加以穴位贴敷联合补肾活血法的中医综合治疗,可以更大程度缓解患者临床症状,提高ACA转阴率以及 β -HCG、P水平,降低血小板最大聚集率,提升临床疗效。

【关键词】 穴位贴敷;补肾活血法;复发性流产

【中图分类号】 R275

【文献标识码】 A

Clinical effect of acupoint application combined with kidney-tonifying and blood-activating on recurrent spontaneous abortion YANG Jie[△], BI Yaju, LIANG Zhichao. Department of Gynecology, Shijiazhuang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Shijiazhuang 050000, Hebei, China

【Abstract】 Objective To investigate the clinical effect of acupoint application combined with kidney-tonifying and blood-activating on recurrent spontaneous abortion (RSA). **Methods** 90 patients with RSA admitted to Shijiazhuang Hospital of Traditional Chinese Medicine from January 2017 to January 2019 were selected as the research subjects, and divided into group A ($n=30$), group B ($n=30$) and group C ($n=30$) by random number

【基金项目】 河北省中医药管理局中医药类科研计划项目(2019445)

[△]**【通讯作者】** 杨洁, E-mail: wdylx64@163.com

table method. Among them, group A was treated with western medicine, group B was treated with western medicine + kidney-tonifying and blood-activating method, and group C was treated with western medicine + acupoint application + kidney-tonifying and blood-activating method. TCM symptom scores, anti-cardiolipin antibody (ACA) negative conversion rate, clinical efficacy, serum β -human chorionic gonadotropin (β -HCG), progesterone (P) levels and maximum platelet aggregation rate were compared between the three groups before and after treatment.

Results Compared with before treatment, primary symptom score, secondary symptom score and total symptom score in the three groups decreased after treatment, and group C < group B < group A ($P < 0.05$); The negative conversion rate and total effective rate of ACA in group C were significantly higher than those in groups A and B ($P < 0.01$); the levels of β -HCG and P in three groups increased after treatment, and the levels of group C > group B > group A ($P < 0.05$); The maximum platelet aggregation rate decreased, and group C < group B < group A ($P < 0.05$). **Conclusions** For patients with RSA, on the basis of conventional western medicine treatment, combined with acupoint application and kidney-tonifying and blood-activating method of Chinese medicine comprehensive treatment, can alleviate the clinical symptoms of patients to a greater extent, improve the negative rate of ACA and β -HCG, P levels, reduce the maximum platelet aggregation rate, improve clinical efficacy.

【Key words】 Acupoint application; Kidney-tonifying and blood-activating method; Recurrent spontaneous adortion

复发性流产(recurrent spontaneous adortion, RSA)是妊娠期女性常见病,发病率为1%~5%,其中40%~80%的RSA患者病因不明^[1]。目前常采用黄体酮或阿司匹林等药物治疗,但治疗效果不甚理想^[2]。RSA归属于“滑胎”范畴,属本虚标实、虚实夹杂之症,以肾虚为本,脾肾亏虚,气血不足,夹有血瘀等标实,阴虚血热。治疗应补肾健脾,益气养血,活血化瘀,调理冲任^[3]。补肾活血法既能补肾元,又可活血瘀,标本兼顾^[4]。穴位贴敷可刺激穴位并增强药物疗效,中药内服佐以穴位外敷,能够互补、互通^[5]。本研究采用穴位贴敷联合补肾活血中药联合治疗RSA,以探讨其临床效果。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2017年1月至2019年1月石家庄市中医院收治的90例RSA患者为研究对象。采用随机数字表法分为A组($n=30$)、B组($n=30$)和C组($n=30$)。纳入标准:①符合RSA中西医诊断标准^[6-7];②处于育龄阶段;③早孕,需保胎;④精神或认知功能正常,依从性良好;⑤签署知情同意书。排除标准:①女方内分泌、遗传、感染等因素导致的流产;②男方存在遗传缺陷或感染因素;③有家族复发性流产史、遗传病史或近亲结婚等情况;④不同意随访。本研究经石家庄市中医伦理委员会批准。

1.2 研究方法

三组均给予基础治疗,肌肉注射黄体酮(浙江仙琚制药股份有限公司,国药准字H33020828,规格1mL:20mg),20mg/次,1次/d,持续治疗至孕12周。①A组给予阿司匹林(神威药业,国药准字H13023716,规格25mg×100片)75mg/次,1次/d,治疗至孕12周。②B组在A组基础上加用补肾活血方,组方为:菟丝子15g,川断15g,桑寄生15g,阿胶6g,熟地15g,太子参15g,茯苓15g,白术12g,桂枝10g,赤芍10g,桃仁10g,牡丹皮10g,山萸肉10g,随症加减。每日1剂,水煎至200mL,早晚分服,治疗至孕12周。③C组在B组基础上加用穴位贴敷法治疗,贴敷双肾俞穴、双涌泉穴、双公孙穴,4~6h/次,1次/d,治疗至孕12周。

1.3 观察指标

1.3.1 治疗前后中医症状评分 主症:①屡孕屡堕,甚或如期

而堕(堕胎次数 ≥ 2 次);②阴道流血色黯或夹血块;③小腹疼痛;④腰酸。每项均0~6分(无为0分,轻为1~2分,中为3~4分,重为5~6分),主症评分为各项评分相加。次症:①两膝酸软;②头晕耳鸣;③夜尿频多;④舌脉。每项均0~3分(无为0分,轻为1分,中为2分,重为3分),次症评分为各项评分相加。总症状评分=主症评分+次症评分。

1.3.2 抗心磷脂抗体(ACA)转阴率 均于治疗前、治疗结束后采集患者空腹静脉血2mL,采用酶联免疫吸附试验(ELISA)检测ACA,检测结果以结合指数(BI)表示,BI=样品吸光度(A)/标准样品A值,若样品BI大于正常对照BI均值 ± 2 倍标准差,则表示ACA阳性。

1.3.3 临床疗效 参照《中药新药临床研究指导原则》^[8]拟定疗效判定标准:ACA阴性,中医症状总评分减少 $\geq 70\%$,正常妊娠记为治愈;ACA阳性,30% \leq 中医症状总评分减少 $< 70\%$,正常妊娠记为好转;ACA阳性,中医症状评分减少 $< 30\%$,流产或死胎记为未愈。总有效率=(治愈例数+好转例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.3.4 治疗前后 β 人绒毛膜促性腺激素(β -HCG)、孕酮(P)水平和血小板最大聚集率 均于治疗开始前、治疗结束后抽取患者空腹静脉血4mL,采用化学发光法检测 β -HCG、P水平,采用比浊法检测二磷酸腺苷诱导的血小板最大聚集率。

1.4 统计学处理

采用SPSS 24.0软件对相关数据进行统计分析。计量资料多组间比较采用单因素方差分析,两组间比较采用SNK- q 检验,同组间比较采用配对 t 检验,以均数 \pm 标准差($\bar{x} \pm s$)表示;计数资料采用 χ^2 检验,若理论频数 T 为1~5需校正,以频数(百分数)[$n(\%)$]表示; $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 三组基线资料比较

A组年龄范围22~38岁,年龄(28.17 \pm 4.16)岁;孕周范围7~11周,孕周(8.97 \pm 1.63)周。B组年龄范围22~39岁,年龄(27.89 \pm 4.07)岁;孕周范围7~10周,孕周(9.05 \pm 1.69)周。C组年龄范围23~39岁,年龄(28.41 \pm 4.28)岁;孕周范围8~11周,孕周(8.94 \pm 1.66)周。三组基线资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

2.2 三组治疗前后中医症状评分比较

与治疗前比较,三组治疗后主症评分、次症评分和总症状评分均下降,且C组 < B < A组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见表1。

2.3 三组 ACA 转阴率比较

A组、B组、C组治疗后ACA转阴率分别为33.33% (10例)、56.67% (17例)、86.67% (26例)。C组ACA转阴率显著高于A组和B组,差异具有统计学意义($P < 0.01$)。

2.4 三组临床疗效比较

A组治愈10例,好转3例,未愈17例,总有效率为43.33% ;

B组治愈17例,好转5例,未愈8例,总有效率为73.33% ;C组治愈26例,好转4例,未愈0例,总有效率为100.00%。C组总有效率显著高于A组和B组,差异具有统计学意义($P < 0.01$)。

2.5 三组 β -HCG、P水平和血小板最大聚集率比较

与治疗前比较,治疗后三组 β -HCG、P水平均升高,且C组 > B组 > A组,差异具有统计学意义($P < 0.05$) ;血小板最大聚集率均降低,且C组 < B组 < A组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见表2。

表1 三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		总症状评分	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A组	30	14.46 ± 2.35	11.42 ± 2.06 ^a	5.58 ± 1.20	3.29 ± 0.64 ^a	20.04 ± 3.54	14.71 ± 2.71 ^a
B组	30	14.38 ± 2.26	7.64 ± 1.74 ^{ab}	5.51 ± 1.19	2.59 ± 0.41 ^{ab}	19.89 ± 3.37	10.23 ± 2.05 ^{ab}
C组	30	14.67 ± 2.38	6.46 ± 1.24 ^{abc}	5.69 ± 1.22	2.07 ± 0.39 ^{abc}	20.36 ± 3.59	8.53 ± 1.66 ^{abc}

注:标有“a”项表示,与同组治疗前比较, $P < 0.05$;标有“b”项表示,与A组比较, $P < 0.05$;标有“c”项表示,与B组比较, $P < 0.05$

表2 三组 β -HCG、P水平和ACA血小板最大聚集率比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	β -HCG(IU/L)		P(nmol/L)		血小板最大聚集率(%)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
A组	30	3.25 ± 0.56	70.82 ± 5.36 ^a	0.66 ± 0.13	98.34 ± 3.47 ^a	56.21 ± 4.53	48.96 ± 3.38 ^a
B组	30	3.32 ± 0.62	78.43 ± 5.42 ^{ab}	0.65 ± 0.13	105.63 ± 3.62 ^{ab}	55.87 ± 4.34	45.66 ± 3.32 ^{ab}
C组	30	3.29 ± 0.59	83.75 ± 5.48 ^{abc}	0.63 ± 0.11	110.25 ± 3.91 ^{abc}	56.16 ± 4.46	42.37 ± 3.11 ^{abc}

注:标有“a”项表示,与同组治疗前比较, $P < 0.05$;标有“b”项表示,与A组比较, $P < 0.05$;标有“c”项表示,与B组比较, $P < 0.05$

3 讨论

RSA是孕龄期与同一性伴侣妊娠,连续发生2次及以上的自然流产,其不仅给患者的身体和精神带来巨大负担,还会增加继发性不孕的概率^[9]。RSA的病因复杂,除与染色体异常、感染、生殖器官畸形及环境污染相关,还与免疫系统、内分泌失调、血栓等因素相关,从而加大治疗难度^[10]。常规西药治疗能够促进滋养细胞增殖,抑制血小板内血栓素的生成,对抗血小板聚集成^[11]。但常规西药治疗效果有限,往往不能达到理想的治疗效果。

据现代中医辨证,RSA属“滑胎”的范畴,“滑胎之说”源于《彤园医书》中记载“怀孕每至三五月内,无故而胎自堕,至下次受孕,亦复如是,数数堕胎,则谓之滑胎”。现代医家归结病机为脾肾亏虚,气血虚弱,血热血瘀等,表明生殖孕育的根本在于肾和血,“肾为五脏之根”“血为五脏之源”,肾气不足,气滞血瘀以致胎动不安。中医治疗着眼于整体,讲求辨证论治,遵循虚则补之,实则泻之的治疗原则,补肾活血法可补肾固本,益气养血。穴位贴敷是一种将药物贴于相应穴位的中医外治疗法,可通经络,活瘀血,增强药物的治疗效果^[12]。本研究采用西药联合中医内服外敷的综合疗法,研究结果发现,治疗后三组主症评分、次症评分和总症状评分均下降,且C组 < B < A组。说明穴位贴敷联合补肾活血法能够更好地缓解症状,改善患者身体状况。另外,本研究治疗后ACA转阴率和总有效率比较,C组 > B组 > A组,提示在西药治疗的基础上,给予穴位贴敷联合

补肾活血法治疗的效果更佳。ACA与RSA发生密切相关,可与胚胎血管内携带负电荷的磷脂反应,引发局部血管中血小板聚集并形成血栓,造成胚胎供血不足、胎盘功能丧失,使胎儿缺血、缺氧,以致自然流产^[13]。徐海冰等^[14]研究发现,穴位贴敷联合补肾活血的中医综合治疗能够更好地改善不明原因RSA中医症状,增强机体免疫功能,与本研究相符。

补肾活血法以补肾气、化血瘀、保胎安胎为主要功效,方中菟丝子、熟地和山萸肉归肝、肾经,可养阴补血,益肾填精,补益肝肾;桑寄生、川断可补肝肾、调血脉,强筋健骨,止血安胎;阿胶滋阴补血,治血虚;太子参、茯苓、白术可益气健脾,燥湿利水;赤芍、牡丹皮可清热凉血,散瘀止痛;桃仁活血化瘀;桂枝可温通经脉,助阳化气,用于缓解寒凝血滞引起的疼痛。穴位贴敷相应穴位可以达到调和气血、固肾健脾、养血安胎之功效^[15]。贴敷肾俞穴可缓解疼痛,改善肾功能;涌泉穴是足少阴肾穴的井穴,为补肾要穴;公孙穴属足太阴脾经,贴敷可健脾益胃,通调经脉。穴位贴敷通过药物与穴位的相互作用达到治疗目的^[16]。补肾活血方中诸药为伍,佐以穴位贴敷,共达补肾活血、益气安胎之功效。

本研究还发现,治疗后三组 β -HCG、P水平均升高,且C组 > B组 > A组;血小板最大聚集率均降低,且C组 < B组 < A组。提示穴位贴敷联合补肾活血法能够更好地提高患者体内的 β -HCG和P水平,减轻血小板聚集。 β -HCG是一种由胎盘滋养层细胞分泌的糖蛋白,P是一种卵巢分泌的类固醇激素,

RSA患者体内 β -HCG和P水平较低,血小板易发生聚集形成血栓,影响妊娠进程和胎儿健康^[17-18]。冯晓玲等^[19]研究发现补肾活血法可以提升不明原因RSA患者体内 β -HCG和P水平,改善妊娠结局,与本研究结果一致。中医综合疗法联合中药的内服和外敷可提高RSA患者 β -HCG和P水平,抑制血小板聚集,协同调整患者机体状态。

综上所述,针对RSA患者在常规西药治疗的基础上,加以穴位贴敷联合补肾活血法的中医综合治疗,可以更大程度缓解患者临床症状,提高ACA转阴率以及 β -HCG、P水平,降低血小板最大聚集率,提升临床疗效,有助于保胎安胎。但受医院病例数的限制,本研究所选样本量稍少,后期应扩大样本量进一步探讨。

参 考 文 献

- [1] 阮祥燕,宋菁华. 妇科内分泌疾病与复发性流产[J]. 实用妇产科杂志,2016,32(2):83-85.
- [2] Mesdaghinia E, Mohammad-Ebrahimi B, Foroozanfard F, et al. The effect of vitamin E and aspirin on the uterine artery blood flow in women with recurrent abortion: a single-blind randomized controlled trial [J]. Int J Reprod Biomed, 2017, 15(10): 635-640.
- [3] 王娜娜,李艳红,刘莹. 从肝肾脾论治复发性流产[J]. 中医杂志, 2017, 58(11): 979-981.
- [4] 李估,蔡诗莹,戴煜婷,等. 补肾活血法治疗复发性流产的临床观察[J]. 浙江中医药大学学报, 2017, 41(8): 677-681.
- [5] 董萍培,孙津津,徐秀玲,等. 安胎I号穴位贴敷对先兆流产肾虚证患者腰酸症状的影响[J]. 中医学报, 33(10): 2031-2035.
- [6] 乐杰. 妇产科学[M]. 7版. 北京:人民卫生出版社, 2007: 352-365.
- [7] 刘敏如,谭万信. 中医妇科学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2001: 93-115.
- [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: 68-73.

- [9] 邹琳,何红华,庞小艳,等. 复发性流产患者诊治流程图规范化的临床研究[J]. 中国全科医学, 2018, 21(11): 1336-1340.
- [10] Maged AM, Abdelhafiz A, Mostafa WA, et al. The role of prophylactic use of low dose aspirin and calheparin in patients with unexplained recurrent abortion [J]. Gynecol Endocrinol, 2016, 32(12): 970-972.
- [11] Nazari Z, Ghaffari J, Ebadi A. Comparison of the effect of aspirin and heparin with or without intravenous immunoglobulin in treatment of recurrent abortion with unknown etiology: a clinical study [J]. J Nat Sci Biol Med, 2015, 6(Suppl 1): S17-S21.
- [12] 向英,邓阿黎,金晶,等. 中药补肾活血方联合穴位贴敷治疗封闭抗体阴性复发性流产的疗效及对患者IL-10、TGF- β 1指标的影响[J]. 世界中医药, 2018, 13(6): 1424-1427.
- [13] Al Jameil N, Tyagi P, Al Shenefy A. Incidence of anticardiolipin antibodies and lupus anticoagulant factor among women experiencing unexplained recurrent abortion and intrauterine fetal death [J]. Int J Clin Exp Pathol, 2015, 8(3): 3204-3209.
- [14] 徐海冰,包玲燕,刘贵年,等. 中西医结合治疗原因不明复发性自然流产[J]. 吉林中医药, 2015, 25(12): 1241-1243.
- [15] 毛燕舞,徐素君,徐晓敏,等. 中药内服外敷对肾虚型早期先兆流产患者性激素水平及短期妊娠预后的影响[J]. 上海中医药杂志, 2018, 52(3): 58-61.
- [16] 曾志玲. 寿胎丸和穴位贴敷结合免疫治疗对不明原因复发性流产的效果[J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(4): 850-852.
- [17] 王敬华,张弘. 不明原因复发性流产患者凝血功能状态观察[J]. 山东医药, 2016, 56(2): 82-83.
- [18] 苏辉,左莉莉,孙海茹,等. 血清 β -HCG、孕酮水平与复发性流产女性早期妊娠流产的相关性[J]. 实用医学杂志, 2016, 32(4): 595-597.
- [19] 冯晓玲,李强,李嘉玮,等. 补肾活血方对不明原因复发性流产患者血清中IL-13、IL-33的影响[J]. 广州中医药大学学报, 2019, 36(5): 625-630.

(收稿日期:2019-12-26)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2021.04.041

· 中医性学 ·

酮康唑联合苦参凝胶阴道用药对复发性霉菌性阴道炎患者症状及炎症因子水平的影响

殷琦[△]

无锡市第五人民医院妇产科,江苏 无锡 214000

【摘要】 目的 探讨酮康唑联合苦参凝胶阴道用药对复发性霉菌性阴道炎患者症状及炎症因子水平的影响。**方法** 选取2017年10月至2018年10月无锡市第五人民医院收治的80例复发性霉菌性阴道炎患者作为研究对象。按照随机数字表法分为观察组($n=40$)和对照组($n=40$)。对照组接受酮康唑治疗,观察组在此基础上联合苦参凝胶阴道用药治疗。对比两组临床疗效、复发率、炎症因子水平、症状改善时间、不良反应等指标。**结果** 观察组总有效率高于对照组,复发率低于对照组($P<0.05$);治疗后两组C反应蛋

【基金项目】 无锡市科技发展指导性计划项目(CSZON1620)

△【通讯作者】 殷琦, E-mail: mdtpg89@sina.com

白(CRP)、白介素-6(IL-6)水平均低于治疗前,且观察组 CRP、IL-6 水平均低于对照组($P < 0.05$);观察组外阴疼痛消失时间、黏膜充血消失时间、外阴瘙痒消失时间均短于对照组($P < 0.05$);两组不良反应发生率差异无统计学意义($P > 0.05$)。结论 酮康唑联合苦参凝胶阴道用药治疗复发性霉菌性阴道炎可改善患者的临床症状,降低炎症因子水平,临床疗效高,且复发率较低。

【关键词】 复发性霉菌性阴道炎;酮康唑;苦参凝胶;炎症因子

【中图分类号】 R275

【文献标识码】 A

Effect of ketoconazole combined with sophora gel on symptom and inflammatory factor level in patients with recurrent mycotic vaginitis YIN Qi[△]. Department of Obstetrics and Gynecology, Wuxi Fifth People's Hospital, Wuxi 214000, Jiangsu, China

【Abstract】 **Objective** To explore the effect of ketoconazole combined with sophora gel on symptom improvement and inflammatory factor level in patients with recurrent mycotic vaginitis. **Methods** 80 patients with recurrent mycotic vaginitis admitted to Wuxi Fifth People's Hospital from October 2017 to October 2018 were selected as the research subjects. According to random number table method, they were divided into observation group ($n = 40$) and control group ($n = 40$). The control group was treated with ketoconazole, and the observation group was combined with Sophora flavescens gel. Clinical efficacy, recurrence rate, inflammatory cytokine level, symptom improvement time, adverse reactions and other indicators were compared between the two groups. **Results** The total effective rate of observation group was higher than control group, and the recurrence rate of observation group was lower than control group ($P < 0.05$). After treatment, CRP and IL-6 in both groups were lower than before, and the levels of CRP and IL-6 in observation group were lower than those in control group ($P < 0.05$). The disappearance time of vulva pain, mucosal congestion and vulva pruritus in observation group were shorter than those in control group ($P < 0.05$). There was no significant difference in the incidence of adverse reactions between the two groups ($P > 0.05$). **Conclusions** Ketoconazole combined with matrine gel for vaginal treatment of recurrent mycotic vaginitis can improve the clinical symptoms of patients, reduce the level of inflammatory factors, with high clinical efficacy and low recurrence rate.

【Key words】 Recurrent mycotic vaginitis; Ketoconazole; Sophora gel; Inflammatory cytokines

霉菌性阴道炎的致病菌为假丝酵母菌,其发病率约为25%^[1],症状主要表现为外阴瘙痒、外阴充血肿胀等^[2],复发性霉菌性阴道炎的发病率约为5%。在温暖潮湿地区,假丝酵母菌繁殖旺盛,这些地区霉菌性阴道炎容易反复发作^[3]。霉菌性阴道炎与阴道内糖原增多、机体免疫力下降、阴道酸碱度改变等多种因素有关,严重影响患者的生活质量。目前临床上针对复发性霉菌性阴道炎的治疗包括口服抗真菌药和阴道用抗真菌药,但治疗效果欠佳^[4]。研究表明,苦参可有效抗炎抑菌,已经被应用于多种临床疾病的治疗中^[5]。酮康唑为广谱抗真菌药,常用于阴道炎的治疗中。目前关于二者联合应用于复发性霉菌性阴道炎的研究较为少见。本文探讨了酮康唑联合苦参凝胶阴道用药对复发性霉菌性阴道炎患者症状及炎症因子水平的影响,以期临床治疗提供理论依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2017年10月至2018年10月无锡市第五人民医院收治的80例复发性霉菌性阴道炎患者作为研究对象。按照随机数字表法分为观察组($n = 40$)和对照组($n = 40$)。纳入标准:①符合中华医学会妇产科学分会感染协会《外阴阴道假丝酵母菌病(VVC)诊治规范修订稿》^[6]中复杂性霉菌性阴道炎的临床诊断标准;②涂片培养假丝酵母菌阳性;③1年内发作次数 ≥ 4 次;④签署知情同意书。排除标准:①妊娠期或哺乳期女性;②合并细菌性阴道炎、沙眼衣原体感染等混合感染;③伴有严重心、肝、肾功能不全;④长时间使用激素、抗生素;⑤酮康唑、苦参凝

胶过敏。本研究已获得无锡市第五人民医院伦理委员会的批准同意。

1.2 研究方法

对照组口服酮康唑片(永信药品工业有限公司,国药准字10H14023534,规格200mg \times 10s),400mg/次,1次/d。观察组在对照组基础上联合苦参凝胶(贵阳新天药业股份有限公司,国药准字Z20050058)治疗,每晚睡前清洗外阴后,将药物置于阴道后穹隆处,1支/d。两组均连续治疗1个月。

1.3 观察指标

1.3.1 临床疗效 疗效评价指标包括疼痛、阴道分泌物、瘙痒等,采用5级评分,0分为无异常,1分为症状不明显,2分为症状较明显,3分为症状明显,4分为症状非常明显且难以忍受。症状积分下降指数(SSRI) = (治疗前症状评分-治疗后症状评分)/治疗前症状评分 $\times 100\%$ 。SSRI $\geq 90\%$ 为治愈, $\geq 60\%$ 且 $< 90\%$ 为显效, $\geq 20\%$ 且 $< 60\%$ 为有效, $< 20\%$ 为无效。总有效率 = (治愈例数 + 显效例数 + 有效例数)/总例数 $\times 100\%$ 。

1.3.2 复发情况 治疗后观察3个月,若患者出现症状和体征,真菌检查转为阳性,记录为复发。

1.3.3 炎症因子 治疗前后采集患者空腹肘静脉血3mL,保存在抗凝管中,采用离心机(3000r/min,15min)离心后取上清液,置于-80℃环境冷藏。采用免疫比浊法检测患者血清中C反应蛋白(CRP)水平,采用酶联免疫吸附试验检测患者白介素-6(IL-6)水平,试剂盒均来自上海信裕生物技术发展有限公司,操作步骤严格按照说明书进行。

1.3.4 症状改善时间 比较两组外阴疼痛消失、黏膜充血消失时间、外阴瘙痒消失时间。

1.3.5 不良反应和安全性 记录患者治疗期间恶心、呕吐等不良反应发生情况,检测患者肝功能、肾功能、血常规、粪常规及心电图,对其安全性进行评价。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 20.0 软件对相关数据进行统计分析。计量资料采用 t 检验,以均数 \pm 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示;计数资料采用 χ^2 检验,以频数(百分数)[$n(\%)$]表示; $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线资料比较

观察组年龄范围 20 ~ 35 岁,年龄 (28.3 ± 1.5) 岁,病程

(9.3 ± 0.9) 个月。对照组年龄范围 21 ~ 36 岁,年龄 (28.7 ± 1.3) 岁,病程 (9.2 ± 0.8) 个月。两组年龄、病程比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。

2.2 两组临床疗效和复发率比较

观察组总有效率高于对照组,复发率低于对照组,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。具体结果详见表 1。

2.3 两组治疗前后炎症因子水平比较

两组治疗前 CRP、IL-6 水平比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$);治疗后,两组 CRP、IL-6 水平均低于治疗前,且观察组均低于对照组,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。具体结果详见表 2。

表 1 两组临床疗效和复发率比较 [$n(\%)$]

组别	例数	治愈	显效	有效	无效	总有效	复发
观察组	40	15(37.50)	15(37.50)	8(20.00)	2(5.00)	38(95.00)	2(5.00)
对照组	40	12(30.00)	13(32.50)	5(12.50)	10(25.00)	30(75.00)	8(20.00)
χ^2 值						6.270	4.110
P 值						0.012	0.042

表 2 两组治疗前后炎症因子水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	CRP (ng/mL)		IL-6 (pg/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	40	9.15 \pm 0.42	3.94 \pm 1.72 ^a	9.54 \pm 0.86	2.68 \pm 1.21 ^a
对照组	40	9.13 \pm 0.37	5.92 \pm 1.33 ^a	9.47 \pm 0.94	5.69 \pm 1.36 ^a
t 值		0.266	5.760	0.347	10.458
P 值		0.822	0.000	0.792	0.000

注:标有“^a”项表示,与治疗前比较, $P < 0.05$

2.4 两组临床症状改善时间比较

观察组外阴疼痛消失时间、黏膜充血消失时间、外阴瘙痒消失时间均短于对照组,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。具体结果详见表 3。

表 3 两组临床症状改善时间比较 ($d, \bar{x} \pm s$)

组别	例数	外阴疼痛	黏膜充血	外阴瘙痒
		消失时间	消失时间	消失时间
观察组	40	3.21 \pm 0.56	7.59 \pm 2.26	4.85 \pm 1.62
对照组	40	6.45 \pm 1.31	11.27 \pm 1.82	7.65 \pm 1.34
t 值		14.383	8.021	8.423
P 值		0.000	0.000	0.000

2.5 两组不良反应和安全性比较

观察组不良反应发生率为 15.00% (恶心、腹泻、呕吐各 2 例),对照组为 7.50% (恶心、腹泻、呕吐各 1 例),组间比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗前后两组患者肝功能、肾功能、血常规、粪常规及心电图均正常。

3 讨论

近年来,由于耐药性增加,药物敏感度下降,导致复发性霉

菌性阴道炎的发病率逐年升高^[7],且反复发作、迁延不愈^[8-9]。机体免疫力下降、阴道微环境被破坏等多种因素均可诱发复发性霉菌性阴道炎^[10]。酮康唑是咪唑类抗真菌药,对假丝酵母菌、皮肤真菌等具有较好的抗菌活性^[11]。甾醇是真菌细胞膜的主要成分,酮康唑可降低真菌 CYP450 酶的活性,限制甾醇的生物合成,从而影响真菌细胞膜的正常合成^[12]。但仅用酮康唑治疗,其耐药性和复发率均较高,临床效果不理想。

中医临床认为,复发性霉菌性阴道炎多由脾虚引起,脾虚导致体内水湿内停。本病多发于潮湿地区,内外之湿合而为患,流注下焦,带脉不固,发为带下。苦参为常用的中草药,性寒味苦,具有清热、杀虫、利尿等作用,有效成分为苦参碱和氧化苦参碱。大量研究表明,苦参具有抗肿瘤、抗真菌、抑制炎症等多种功效,可用于心律失常、病毒性心肌炎等多种疾病^[13]。苦参凝胶是以苦参的有效成分——苦参碱为主的胶冻状水溶性凝胶,有抗菌消炎的功效,常用于妇科慢性炎症的治疗。本研究结果显示,观察组临床疗效、临床症状改善时间、复发率均优于对照组 ($P < 0.05$)。提示酮康唑联合苦参凝胶阴道用药治疗复发性霉菌性阴道炎可改善患者的临床症状,降低疾病的复发率。酮康唑可有效抑制假丝酵母菌的生长和繁殖,而苦参可抗菌消炎,健脾除湿,清热解毒,其凝胶剂型有助于延长局部用药时间,起效快,作用持久。二者作用机制不同,协同作用可提高临床治疗效果,联用能够产生协同作用从而提高疗效。本研究结果可见,两组不良反应发生率差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。分析其原因为,苦参凝胶与阴道黏膜具有较好的相容性,其 pH 值与阴道内微环境相近,对阴道的正常菌群和酸碱度影响较小,副作用小。廖凌云^[14] 研究结果显示,苦参凝胶的不良反应较小,与本文研究结果相一致。有研究表明,苦参碱可抑制假丝酵母菌对阴道上皮的粘附,减少炎症介质的释放,疗效与糖皮质激素相似,能够抑制炎症因子的释放,降低炎症反应^[15]。本研究可见,治疗后观察组

CRP、IL-6 水平低于对照组 ($P < 0.05$),提示酮康唑联合苦参凝胶阴道用药治疗复发性霉菌性阴道炎可改善患者的炎症因子水平。

综上所述,酮康唑联合苦参凝胶阴道用药治疗复发性霉菌性阴道炎可改善患者的临床症状,降低炎症因子水平,临床疗效高,且复发率较低。

参 考 文 献

[1] Pericolini E, Gabrielli E, Ballet N, et al. Therapeutic activity of a *Saccharomyces cerevisiae*-based probiotic and inactivated whole yeast on vaginal candidiasis[J]. *Virulence*, 2017, 8(1): 74-90.

[2] Nakamura-Vasconcelos SS, Fiorini A, Zanni PD, et al. Emergence of *Candida glabrata* in vulvovaginal candidiasis should be attributed to selective pressure or virulence ability? [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2017, 296(3): 519-526.

[3] 吴晓燕, 宋莹莹, 马利平. 乳酸菌阴道胶囊联合戊酸雌二醇对老年性阴道炎患者阴道分泌物 IL-6、TNF- α 、IL-8 的影响[J]. *中国医师杂志*, 2017, 19(12): 1893-1895.

[4] 雷蕾. 臭氧联合氟康唑对外阴阴道假丝酵母菌病患者的近远期疗效及安全性[J]. *中国医药*, 2017, 12(9): 1399-1402.

[5] 朱利利, 陈睿. 苦参三黄汤联合夫西地酸软膏治疗湿疹并感染疗效观察[J]. *现代中西医结合杂志*, 2017, 26(21): 2355-2357.

[6] 刘朝晖, 廖秦平. 外阴阴道假丝酵母菌病(VVC) 诊治规范修订稿

[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2012, 28(6): 401-402.

[7] 胡红珍, 魏春霞, 李丽萍, 等. 复发性外阴阴道假丝酵母菌病发病的相关因素[J]. *广东医学*, 2016, 37(2): 167-169.

[8] 胡红珍, 王丽娟, 李丽萍, 等. 复发性外阴阴道假丝酵母菌病的菌种及药物敏感度研究[J]. *新医学*, 2016, 47(9): 604-608.

[9] 李晓芳, 周凤勤. 不同妊娠期外阴阴道感染假丝酵母菌感染分析及其对妊娠结局影响的临床研究[J]. *中国性科学*, 2016, 25(10): 115-118.

[10] 李星烁, 卢晓博, 董梦婷, 等. 微生态检测在评价单纯性外阴阴道假丝酵母菌病治疗效果中的应用价值[J]. *中华检验医学杂志*, 2018, 41(4): 292-295.

[11] 张华, 袁宁霞, 车虹彩. 酮康唑单独及联合克霉唑栓治疗老年念珠菌性阴道炎的效果对比[J]. *心理医生*, 2016, 22(24): 29-30.

[12] 张彬玉, 党亚茹. 霉菌性阴道炎给予克霉唑阴道片联合酮康唑软膏治疗的疗效观察[J]. *临床医学研究与实践*, 2016, 1(23): 38-39.

[13] 黄琦, 屈玟珊, 高世军, 等. 苦参生物碱和黄酮体外抑菌活性比较[J]. *广东药学院学报*, 2016, 32(5): 577-581.

[14] 廖凌云. 苦参合剂治疗典型区域性湿热下注型细菌性阴道炎的临床研究[J]. *现代诊断与治疗*, 2016, 27(16): 2980-2981.

[15] 李晓红, 王玉红. 康妇炎胶囊联合苦参碱栓治疗阴道炎的临床研究[J]. *现代药物与临床*, 2016, 31(8): 1220-1223.

(收稿日期:2020-01-04)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2021.04.042

· 中医性学 ·

自拟固胎煎对复发性流产小鼠外周血 IL-6、IL-10、IL-17 及 TGF- β 1 的影响

周兰¹ 徐彩^{2 Δ} 黄海涛² 左茜茜³ 张芸娜² 黄文玲² 卜晓玲² 陈倩²

1 北京中医药大学第二临床医学院, 北京 100029

2 北京中医药大学东方医院妇科, 北京 100078

3 河北中医学院中西医结合学院, 石家庄 050091

【摘要】 目的 观察自拟固胎煎对复发性流产模型小鼠外周血白细胞介素-6(IL-6)、白细胞介素-10(IL-10)、白细胞介素-17(IL-17)、转化生长因子- β 1(TGF- β 1)表达及对妊娠结局的影响。**方法** 选取 SPF 级 CBA/J 雌鼠($n=48$)、BALB/C 雄鼠($n=4$)、DBA/2 雄鼠($n=20$)作为研究对象。采用 CBA/J 雌鼠 \times BALB/c 雄鼠建立正常妊娠模型,以 CBA/J 雌鼠 \times DBA/2 雄鼠建立复发性流产模型,复发性流产模型孕鼠随机分为中药组、地屈孕酮组和复发性流产组,且将中药组分为高剂量亚组、中剂量亚组、低剂量亚组,正常妊娠组和复发性流产组给予生理盐水,中药高剂量亚组、中剂量亚组、低剂量亚组依次给予 28.5g/kg、14.25g/kg、7.125g/kg 自拟固胎煎汤剂,地屈孕酮组给予 3.0mg/kg 地屈孕酮溶液,连续灌胃 2 周,每天 1 次。给药结束后处死并解剖小鼠,观察子宫胚胎数量并计算胚胎丢失率,酶联免疫吸附试验(ELISA)法检测外周血 IL-6、IL-10、IL-17 及 TGF- β 1 的表达水平。**结果** 与复发性流产组比较,中药中剂量亚组、高剂量亚组和地屈孕酮组胚胎丢失率均显著降低,差异具有统计学意义($P < 0.05$);与复发性流产组比较,中药中剂量亚组、高剂量亚组和地屈孕酮组的 IL-6 和 IL-17 的表达均显著降低,IL-10 和 TGF- β 1 的表达均显著升高,差异具有统计学

【基金项目】2018 年度校级青年教师项目(2018-JYBZZ-JS105)

Δ 【通讯作者】徐彩, E-mail: xucui02@126.com

意义($P < 0.05$)。结论 自拟固胎煎可能通过上调 IL-10、TGF- β 1 的表达水平,下调 IL-6、IL-17 的表达水平,诱导免疫耐受,减少胚胎丢失率,从而改善妊娠结局。

【关键词】 中医药;白细胞介素-6;白细胞介素-10;白细胞介素-17;转化生长因子- β 1;复发性流产

【中图分类号】 R275

【文献标识码】 A

Effects of self-prepared Gutai Decoction on IL-6, IL-10, IL-17 and TGF- β 1 in peripheral blood of mice with recurrent abortion

ZHOU Lan¹, XU Cai^{2Δ}, HUANG Haitao², ZUO Qianqian³, ZHANG Yunna², HUANG Wenling², BU Xiaoling², CHEN Qian². 1. The Second Clinical Medical College, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100029, China; 2. Department of Gynecology, Beijing University of Chinese Medicine Dongfang Hospital, Beijing 100078, China; 3. College of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Hebei University of Chinese Medicine, Shijiazhuang 050091, Hebei, China

【Abstract】 **Objective** To observe the effects of self-prepared Gutai Decoction on the expression of interleukin-6 (IL-6), interleukin-10 (IL-10), interleukin-17 (IL-17), transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1) in peripheral blood of recurrent abortion model mice and the pregnancy outcome. **Methods** SPF CBA/J female rats ($n = 48$), BALB/C male rats ($n = 4$) and DBA/2 male rats ($n = 20$) were selected as the study subjects. CBA/J female mouse and BALB/c male mouse were made as the normal pregnancy group, and CBA/J female mouse and DBA/2 male mouse as the recurrent spontaneous abortion group. The recurrent spontaneous abortion group was randomly divided into Chinese medicine group, dydrogesterone group, and recurrent abortion group. And Chinese medicine group was divided into high, medium and low dose subgroup. Normal pregnancy group and recurrent spontaneous abortion group were given saline. High, medium and low dose subgroups in Chinese medicine group were given 28.5g/kg, 14.25g/kg, 7.125g/kg self-prepared Gutai Decoction, and the dydrogesterone group was given 3.0mg/kg dydrogesterone, all with stomach perfusion for 2 weeks, once a day. After that, mice were dissected to observe the number of uterine embryos and calculate the rate of embryo loss, and detect the expression levels of IL-6, IL-10, IL-17 and TGF- β 1 in peripheral blood by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). **Results** Compared with recurrent abortion group, embryo loss rate in medium dose subgroup, high dose subgroup and dydrogesterone group was significantly decreased ($P < 0.05$). The expressions of IL-6 and IL-17 in medium dose subgroup, high dose subgroup and dydrogesterone group were significantly decreased, and the expressions of IL-10 and TGF- β 1 were significantly increased ($P < 0.05$). **Conclusions** Self-prepared Gutai Decoction may improve the pregnancy outcome by up-regulating the expression levels of IL-10 and TGF- β 1, down-regulating the expression levels of IL-6 and IL-17, inducing immune tolerance and reducing the rate of embryo loss.

【Key words】 Traditional Chinese medicine; Interleukin-6; Interleukin-10; Interleukin-17; Transforming growth factor- β 1; Recurrent abortion

复发性流产是指与同性伴侣在妊娠 20 周内连续有超过 2 次的自然流产的现象,临床亦称为习惯性流产,是生育障碍的常见病症之一^[1]。

复发性流产目前是生殖领域的一大难点,越来越受到临床的重视及关注。复发性流产的明确病因包括父母染色体、母亲子宫结构、内分泌、自身免疫等异常,但仍有 40% 的人群无法明确病因^[2],直接影响临床治疗方法及效果。目前,对于复发性流产的热点聚焦于免疫排斥及免疫耐受。母-胎免疫耐受微环境失调是复发性流产的重要影响因素^[3]。近年来,参与免疫反应相关的白细胞介素-6 (Interleukin-6, IL-6)、白细胞介素-10 (Interleukin-10, IL-10)、白细胞介素-17 (Interleukin-17, IL-17)、转化生长因子- β 1 (transforming growth factor- β 1, TGF- β 1) 备受关注,有越来越多的证据证明,其均参与了妊娠的建立与维持^[4-6]。

中医认为复发性流产的病机主要责之脾肾两虚、气血不足。临床诸家报道多以健脾益肾、益气养血安胎为基本治疗方法^[7-8]。基于此,本研究采用复发性流产模型小鼠,观察中药自拟固胎煎对复发性流产小鼠模型胚胎丢失率及 IL-6、IL-10、IL-17 和 TGF- β 1 表达的影响,探讨该方对复发性流产的治疗机制

及作用机理。

1 对象与方法

1.1 研究对象

无特定病原体 (SPF) 级 CBA/J 雌鼠 48 只, BALB/C 雄鼠 4 只, DBA/2 雄鼠 20 只, 周龄范围 8 ~ 10 周, 体重 (20 ± 2) g。CBA/J 雌鼠购于北京华阜康生物科技有限公司 [许可证号: SCXK (京) 2014-0004]; BALB/C 雄鼠、DBA/2 雄鼠购于北京维通利华生物科技有限公司 [许可证号: SCXK (京) 2016-0006]。本研究已通过北京中医药大学东方医院动物伦理委员会审查。

1.2 研究药物

自拟固胎煎组成: 桑寄生 10g, 菟丝子 15g, 覆盆子 10g, 苘麻根 9g, 白术 10g, 茯苓 10g, 女贞子 15g, 墨旱莲 10g, 莲须 6g, 中药饮片购于北京中医药大学东方医院。制备: 用 8 倍水浸泡, 过夜, 先煮沸 30min, 倒出药液, 再加入 8 倍水, 煮沸 20min, 最后再加 5 倍水, 煮沸 20min, 合并药液并减压浓缩, 最后配制成自拟固胎煎煎剂 (含生药 1.425g/mL), 置于 -20℃ 冰箱备用。地屈孕酮溶液: 将地屈孕酮片 [Abbott Biologicals B. V. (荷兰); 批号: H20130110; 规格: 10mg/片] 3 片溶于 200mL 蒸馏水制成, 稀释

至 1.5×10^{-4} mg/mL, 放置于 -20°C 冰箱备用。

1.3 试剂及仪器

IL-6、IL-10、IL-17 和 TGF- β 1 检测试剂盒及全自动生化分析系统均购自 Proteintech group 公司。

1.4 研究方法

1.4.1 造模、分组及给药 将 CBA/J 雌鼠与 BALB/c 雄鼠 2:1 合笼, 建立正常妊娠模型 (CBA/J \times BALB/c 组), 参照 Clark 经典模型将 CBA/J 雌鼠与 DBA/2 雄鼠 2:1 合笼, 建立复发性流产模型 (CBA/J \times DBA/2 组)^[9]。每天 20:00 开始合笼, 早上 8:00 检查阴栓, 肉眼观察阴道口有无乳白色、固态胶状物, 发现明显阴栓者为阳性。检出阴栓的小鼠计为妊娠第 0 天。正常妊娠组予以 0.9% 生理盐水灌胃; 复发性流产模型孕鼠随机分为复发性流产组、地屈孕酮组、中药组, 且中药组分成高剂量亚组、中剂量亚组、低剂量亚组, 每组 8 只。按公式“小鼠每千克体重剂量 = 人类体重剂量 \times (小鼠剂量折算系数/人剂量折算系数)”计算小鼠灌胃剂量, 中药组给予 14.25g/kg 自拟固胎煎汤剂, 中药高剂量亚组、中剂量亚组、低剂量亚组按 4:2:1 比例分别给予 28.5g/kg、14.25g/kg、7.125g/kg 自拟固胎煎汤剂灌胃, 地屈孕酮组给予 3.0mg/kg 地屈孕酮溶液灌胃, 复发性流产组给予 0.9% 生理盐水灌胃, 每组灌胃量均稀释至 0.4mL, 连续灌胃 2 周, 每天 1 次。

1.4.2 胚胎吸收率的计算 孕 14d 断颈处理小鼠, 迅速解剖, 用镊子撕开子宫, 记录被吸收的胚胎数和存活胚胎数。胚胎丢失率 (ELR) 的计算方法按下列公式进行: $\text{ELR} = \frac{\text{丢失胚胎数}}{\text{丢失胚胎数} + \text{存活胚胎数}} \times 100\%$ 。

1.4.3 酶联免疫吸附试验 (ELISA) 法检测外周血 IL-6、IL-10、IL-17 和 TGF- β 1 表达水平 孕 14d 后, 各组小鼠眼眶采血, 在血液室温静置 10min 后, 于 4°C 低温离心机进行 3 000r/min 的离心处理 10min, 吸取上层清液, 严格按照 ELISA 试剂盒操作说明书, 检测小鼠血清中 IL-6、IL-10、IL-17 和 TGF- β 1 的表达水平。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 22.0 软件对相关数据进行统计分析。计量资料符合正态性及方差齐性则采用单因素方差分析, 均数多重比较采用 LSD 方法, 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 各组胚胎丢失率比较

与正常妊娠组比较, 复发性流产组、地屈孕酮组、中药组流产率均明显升高, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 与复发性流产组比较, 中剂量亚组、高剂量亚组和地屈孕酮组流产率均明显降低, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$), 低剂量亚组流产率与复发性流产组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 与低剂量亚组比较, 中剂量亚组、高剂量亚组和地屈孕酮组流产率均明显降低, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。具体结果详见表 1。

表 1 各组胚胎丢失率比较 ($\bar{x} \pm s$)

组别	数量 (只)	总胚胎数	吸收胚胎数	流产率 (%)
中药组	24	230	44	19.33 \pm 7.39
低剂量亚组	8	77	19	25.25 \pm 8.08 ^a
中剂量亚组	8	76	12	15.50 \pm 3.89 ^{abc}
高剂量亚组	8	77	13	17.25 \pm 6.11 ^{abc}
地屈孕酮组	8	76	11	14.75 \pm 5.36 ^{abc}
复发性流产组	8	78	20	25.75 \pm 6.54 ^a
正常妊娠组	8	76	4	5.63 \pm 6.14
F 值				11.862
P 值				< 0.001

注: 标有“a”项表示, 与正常妊娠组比较, $P < 0.05$; 标有“b”项表示, 与复发性流产组比较, $P < 0.05$; 标有“c”项表示, 与低剂量亚组比较, $P < 0.05$

2.2 各组外周血 IL-6、IL-10、IL-17 和 TGF- β 1 的表达水平比较

与正常妊娠组比较, 复发性流产组、地屈孕酮组、中药组的 IL-6 和 IL-17 表达均明显升高, IL-10 和 TGF- β 1 表达水平均明显降低, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 与复发性流产组比较, 中剂量亚组、高剂量亚组和地屈孕酮组的 IL-6 和 IL-17 表达均明显升高, IL-10 和 TGF- β 1 表达均明显降低, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); 低剂量亚组 IL-6、IL-10、IL-17 和 TGF- β 1 表达与复发性流产组比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 与低剂量亚组比较, 中剂量亚组、高剂量亚组和地屈孕酮组 IL-6 和 IL-17 表达均明显降低, IL-10 和 TGF- β 1 表达均明显升高, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。具体结果详见表 2。

表 2 各组外周血 IL-6、IL-10、IL-17 和 TGF- β 1 的表达水平比较 (pg/mL, $\bar{x} \pm s$)

组别	数量 (只)	IL-6	IL-10	IL-17	TGF- β 1
中药组	24	125.73 \pm 13.43	58.23 \pm 16.98	156.33 \pm 15.65	137.79 \pm 18.23
低剂量亚组	8	143.18 \pm 3.36 ^a	35.19 \pm 2.67 ^a	176.50 \pm 6.35 ^a	113.13 \pm 2.49 ^a
中剂量亚组	8	114.54 \pm 4.03 ^{abc}	70.44 \pm 1.49 ^{abc}	143.50 \pm 1.90 ^{abc}	151.13 \pm 2.85 ^{abc}
高剂量亚组	8	119.45 \pm 4.14 ^{abc}	69.06 \pm 1.84 ^{abc}	149.00 \pm 5.69 ^{abc}	149.13 \pm 2.27 ^{abc}
地屈孕酮组	8	115.82 \pm 1.75 ^{abc}	70.69 \pm 1.05 ^{abc}	145.00 \pm 2.08 ^{abc}	152.88 \pm 4.63 ^{abc}
复发性流产组	8	147.46 \pm 9.20 ^a	34.16 \pm 1.01 ^a	180.25 \pm 4.27 ^a	109.38 \pm 3.54 ^a
正常妊娠组	8	94.18 \pm 4.84	93.14 \pm 1.62	120.75 \pm 3.01	173.63 \pm 1.37
F 值		75.841	911.656	139.251	341.816
P 值		< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001

注: 标有“a”项表示, 与正常妊娠组比较, $P < 0.05$; 标有“b”项表示, 与复发性流产组比较, $P < 0.05$; 标有“c”项表示, 与低剂量亚组比较, $P < 0.05$

3 讨论

IL-6、IL-10 作为 Th2 型细胞因子,其基本作用为参与炎症反应和免疫应答,诱导多种细胞因子的分泌。其中,IL-6 可调节诱导细胞基因的表达,被认为是一种妊娠保护因子,而 IL-10 的作用主要是诱导产生 Treg 细胞,且又可促进 IL-10 的分泌,故而起到调节母体免疫耐受和保胎作用^[10-12]。来源于相同祖细胞的 Treg 亚群和 Th17 亚群,有不同的分化路径,在 TGF- β 1 的单独作用下,T 细胞仅向 Treg 亚群分化,可促进免疫耐受,而在 TGF- β 1 与 IL-6 共同作用下,T 细胞则向 Th17 亚群分化,进而促进炎症反应。同时,TGF- β 1 在维持 Treg 细胞的功能及数量上有很大作用,而 Treg 细胞又能合成分泌 IL-10 和 TGF- β 1,两者共同作用,起到抑制免疫炎症反应,发挥抗免疫效应的作用^[12-14]。相关研究表明,不明原因复发性流产(URSA)患者血清中的 TGF- β 1 和 IL-10 含量明显低于正常孕妇^[13]。有研究证实,低水平的 IL-6 状态对维持正常妊娠至关重要,高浓度的 IL-6 可促进 Th17 细胞大量分泌 IL-17,而 IL-17 能够通过募集炎症细胞,促进子宫内膜的炎症损伤,影响受精卵着床,从而导致胚囊种植子宫内膜深度下降,故而引起胎囊的损害和流产的发生^[15-18]。同时,IL-6 和 IL-17 能使机体孕激素受体表达下降,孕激素缺乏足够的受体与之结合,胚胎营养供应不足,使子宫蜕膜无法正常发育,进而导致流产的发生^[11]。因此,IL-6、IL-17 可破坏胚胎细胞引起流产,而 IL-10、TGF- β 可起到免疫耐受,维持妊娠的作用。

复发性流产属于中医“滑胎”的范畴,临床上以脾肾两虚为多见,自拟固胎煎是在经方寿胎丸基础上化裁而来,方中的菟丝子为均要,滋补肝肾、固精安胎,桑寄生、覆盆子补肝肾、固精益血,白术、茯苓健脾益气,茯苓宁心安神,以上诸药合用共为臣药,补先天生化之本,健后天气血化生之源。女贞子、墨旱莲补肾滋阴,清热凉血,苎麻根清热安胎,莲须固肾涩精,四者合为佐药。诸药合用,共奏补肾健脾,清热安胎之效。自拟固胎煎为北京中医药大学东方医院经验用方,临床疗效佳。本研究采用自拟固胎煎汤剂灌胃,探讨其对复发性流产的治疗机制及作用机理。结果表明,自拟固胎煎中剂量亚组、高剂量亚组均可下调外周血 IL-6 和 IL-17 的表达,上调 IL-10 和 TGF- β 1 的表达,诱导免疫耐受,促进胚胎发育,从而改善妊娠结局。低剂量亚组在调节 IL-6、IL-17、IL-10 和 TGF- β 1 表达上与自然流产组比较,虽无统计学差异,但可看出其存在改善的趋势,进一步佐证自拟固胎煎可改善妊娠结局。

综上所述,自拟固胎煎可能通过上调 IL-10、TGF- β 1 的表达水平,下调 IL-6、IL-17 的表达水平,诱导免疫耐受,减少胚胎丢失率,从而改善妊娠结局。

参 考 文 献

[1] 吴佩蔚,胡旭,崔莹,等.复发性流产与夫妇染色体异常及多态性的关系[J].实用预防医学,2020,27(1):78-80.
[2] 苏亚芳.复发性流产的病因分析及治疗新进展[J].世界最新医学信息文摘,2019,19(58):43-44.

[3] 杨卓轩,卞姝晨.妊娠时母体子宫淋巴细胞的免疫调节[J].黑龙江科学,2019,10(16):50-51.
[4] Kheshtchin N, Gharagozloo M, Andalib A, et al. The expression of Th1 and Th2-related chemokine receptors in women with recurrent miscarriage: the impact of lymphocyte immunotherapy[J]. Am J Reprod Immunol, 2016, 64(2):104.
[5] Freis A, Schlegel J, Daniel V, et al. Cytokines in relation to hCG are significantly altered in asymptomatic women with miscarriage-apilot study[J]. Reprod Biol Endocrinol, 2018, 16(1):93.
[6] Tong Q, Wang XL, Li SB, et al. Combined detection of IL-6 and IL-8 is beneficial to the diagnosis of early stage esophageal squamous cell cancer: a preliminary study based on the screening of serum markers using protein chips [J]. Onco Targets Ther, 2018, 12(11): 5777-5787.
[7] 陈颖颖,赵宏利.赵宏利治疗 NK 细胞异常复发性流产经验[J].浙江中医药大学学报,2019,43(5):471-473.
[8] 樊琼茵,奚婷,熊彩君,等.吴克明教授治疗复发性流产经验简介[J].世界最新医学信息文摘,2017,17(95):181-182.
[9] Clark DA, McDermott MR, Szwczuk MR. Impairment of host - versus - graft reaction in pregnant mice. II. Selective suppression of cytotoxic T-cell generation correlates with soluble suppressor activity and with successful allogeneic pregnancy [J]. Cell Immunol, 1980, 52(1): 106-118.
[10] 元敏,曲芸芸.原因不明复发性流产患者 Th1/Th2 型细胞因子、M-CSF、封闭抗体检查价值分析[J].中国医药科学,2019,9(17):117-119.
[11] 李周源,曹毅.孕酮口服液治疗先兆性流产和习惯性流产临床观察[J].中国性科学,2016,25(2):122-124.
[12] 石琰,张晓莉,马媛媛,等.黄体酮治疗不明原因复发性自然流产的临床研究及对 IL-10、TGF- β 1 表达的影响[J].中外女性健康研究,2018(20):41-42.
[13] 赖楠楠,李紫薇,王丽,等.寿胎丸调节树突状细胞功能治疗 URSA 作用与机制研究[J].中医中药与免疫,2015,31(10):1337-1341.
[14] 张晓娜.静脉用免疫球蛋白联合补肾化瘀汤治疗原因不明复发性自然流产的疗效及对血栓前状态和外周血 Th17/Treg 免疫失衡的影响[J].现代中西医结合杂志,2017,26(35):3903-3905.
[15] 谷兆琪,尹训强,王东梅,等.原因不明复发性自然流产患者外周血 IL-6、let-7d-5p 水平变化及其关系[J].山东医药,2019,59(2):23-27.
[16] 陈静,李慕军,黄千贻,等.不明原因复发性流产患者外周血及蜕膜组织中 Th17 细胞相关效应细胞因子的表达及意义[J].实用临床医学杂志,2015,19(9):91-93.
[17] 钟光芹,王小红,顾爱玲.复发性流产患者血清 IFN- γ 、IL-4、IL-17 变化分析[J].中国计划生育学杂志,2019,27(7):912-914.
[18] Rajendiran S, Senthil Kumar GP, Nimesh A, et al. Diagnostic significance of IL-6 and IL-8 in tubal ectopic pregnancy [J]. J Obstet Gynaecol, 2016, 36(7):909-911.

(收稿日期:2020-02-14)

复方苦参凝胶辅助治疗妊娠期细菌性阴道病的临床研究分析

王丽芳^{1△} 王慧春² 邓元琪¹

1 首都医科大学附属复兴医院妇产科,北京 100038

2 北京市海淀区妇幼保健院生殖中心,北京 100080

【摘要】 目的 探讨复方苦参凝胶辅助治疗妊娠期细菌性阴道病(BV)的临床效果。**方法** 选取2016年10月至2018年1月首都医科大学附属复兴医院诊治的130例妊娠期BV患者作为研究对象。采用随机数字表法将其分为联合组($n=65$)和对照组($n=65$)。对照组给予甲硝唑栓和乳杆菌活菌胶囊的常规治疗,联合组在常规治疗基础上加用复方苦参凝胶,均治疗1周。对比两组治疗后阴道菌群Chao1指数和Shannon指数水平、临床疗效、不良反应、复发情况及不良妊娠结局情况。**结果** 治疗后联合组阴道菌群Chao1指数和Shannon指数均高于对照组($P<0.05$);联合组总有效率为92.31%,与对照组78.46%相比显著较高($P<0.05$);治疗期间两组不良反应发生率相近($P>0.05$);停药1个月,联合组复发率为6.15%,与对照组23.08%相比显著较低($P<0.05$);联合组胎膜早破、早产、新生儿感染及低体重儿不良妊娠结局发生率与对照组相比显著较低($P<0.05$)。**结论** 复方苦参凝胶辅助治疗妊娠期BV效果显著,可显著改善阴道菌群丰富度,减少复发及不良妊娠结局情况。

【关键词】 复方苦参凝胶;妊娠期;细菌性阴道病

【中图分类号】 R275

【文献标识码】 A

Clinical study of compound matrine gel in adjuvant treatment of bacterial vaginosis during pregnancy

WANG Lifang^{1△}, WANG Huichun², DENG Yuanqi¹. 1. Department of Obstetrics and Gynecology, Fuxing Hospital, Capital Medical University, Beijing 100038, China; 2. Reproductive Center, Haidian District Maternal and Child Health Hospital, Beijing 100080, China

【Abstract】 Objective To investigate the effect and role of compound matrine gel in the adjuvant treatment of bacterial vaginosis (BV) during pregnancy. **Methods** 130 patients with BV during pregnancy treated in Fuxing Hospital of Capital Medical University from October 2016 to January 2018 were selected as the research subjects, and they were divided into a combined group ($n=65$) and a control group ($n=65$) by random number table method. The control group was given conventional treatment with metronidazole suppository and live Lactobacillus capsule, while the combined group was given compound matrine gel on the basis of conventional treatment for 1 week. The levels of Chao1 index and Shannon index of vaginal flora, clinical efficacy, adverse reactions, recurrence and adverse pregnancy outcomes were compared between the two groups after treatment. **Results** After treatment, the Chao1 index and Shannon index of vaginal flora in combination group were higher than those in control group ($P<0.05$). The total effective rate of combined group was 92.31%, which was significantly higher than that of control group (78.46%, $P<0.05$). The incidence of ADR in the two groups was similar during treatment ($P>0.05$). After 1 month of drug withdrawal, the recurrence rate of combined group was 6.15%, which was significantly lower than that of control group (23.08%, $P<0.05$). Compared with the control group, the incidence of premature rupture of membranes, premature delivery, neonatal infection and adverse pregnancy outcomes of low birth weight infants in the combined group were significantly lower ($P<0.05$). **Conclusions** The adjuvant effect of compound matrine gel in the adjuvant treatment of BV during pregnancy is significant, which can significantly improve the richness of vaginal flora and reduce the recurrence and adverse pregnancy outcomes.

【Key words】 Compound matrine gel; Pregnancy; Bacterial vaginosis

细菌性阴道病(bacterial vaginosis, BV)是妊娠期女性常见疾病,妊娠期BV的发病率为10%~50%^[1]。BV不仅可将致病

菌通过性传播途径传染给配偶,也可能透过胎膜,增加胎膜早破、早产、围生儿感染等不良妊娠结局的发生风险,对孕妇及胎儿健康造成严重影响^[2]。目前,临床多采用甲硝唑、乳杆菌制剂等药物调节阴道菌群的方式治疗BV,有一定临床效果,但仍

△【通讯作者】王丽芳, E-mail: dingdu5@163.com

有部分患者复发^[3]。因此,制定及时有效的治疗策略对妊娠期BV治疗、疾病预后及妊娠结局至关重要。研究发现,苦参碱具有抗炎、解热、镇痛、免疫调节等多种药理学作用^[4],复方苦参凝胶对BV有较好的治疗作用^[5],但关于其联合乳杆菌活菌胶囊治疗妊娠期BV的研究尚少。为探索更好的妊娠期BV的治疗方法,本研究尝试将复方苦参凝胶与乳杆菌活菌胶囊合用,探究其治疗效果、安全性及复发情况。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2016年10月至2018年1月首都医科大学附属复兴医院诊治的130例妊娠期BV患者作为研究对象。采用随机数字表法将其分为联合组($n=65$)和对照组($n=65$)。纳入标准:①符合《妇产科学》BV诊断标准^[6];②近2周内未应用其他抗菌药物治疗;③签署知情同意书。排除标准:①合并高血压、糖尿病;②合并羊水异常、子痫前期、胎盘早剥等可能导致早产的疾病;③有阴道出血或血液系统疾病;④超声检查提示胎儿异常;⑤咪唑类药物过敏。本研究经首都医科大学附属复兴医院伦理委员会批准。

1.2 治疗方法

对照组睡前温水清洗外阴,于阴道后穹隆处放置甲硝唑栓(马应龙药业集团股份有限公司,国药准字H42020376,规格0.5g×5粒×2板)1粒;第二天睡前放置乳杆菌活菌胶囊(西安正浩生物制药有限公司,国药准字H10980293,规格0.25g×5粒)2粒,如此交替用药,共治疗1周。联合组睡前温水清洗外阴后,将复方苦参凝胶(贵阳新天药业股份有限公司,国药准字Z20050058,规格5g×4支)推入阴道深处,1支/d,再放置甲硝唑栓或乳杆菌活菌胶囊(用药方法同对照组),共治疗1周。治疗期间禁止性生活,禁用其他药物或抗生素治疗。

1.3 观察指标

1.3.1 治疗后阴道菌群Chao1指数和Shannon指数 采用高通量测序方法,Chao1指数为群落中含OTU数目的指数,Shannon指数可评价阴道分泌物样本中微生物多样性。

1.3.2 临床疗效 参考《妇科感染诊治指南》^[7]评估临床疗效。患者外阴瘙痒、灼烧感等症状和白带增多体征消失,阴道分泌物pH正常,胺试验和线索细胞均为阴性,记为治愈;症状和体征均显著好转,白带减少,阴道分泌物pH<4.5,胺试验和线索细胞均为阴性,记为显效;症状和体征有所好转,白带减少,阴道分泌物pH>4.5,胺试验或线索细胞为阳性,记为好转;症状和体征无改善或有所加重,阴道分泌物pH>4.5,胺试验或线索细胞为阳性记为无效。总有效率=[(治愈例数+显效例数+好转例数)/总例数]×100%。

1.3.3 不良反应情况 统计治疗期间患者用药后灼烧、过敏等不良反应发生情况。

1.3.4 复发率 停药1个月后复查,经实验室检查确诊是否复发。

1.3.5 不良妊娠结局情况 随访患者早产、新生儿感染等不良妊娠结局发生情况。

1.4 统计学处理

采用SPSS 26.0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;计数资料理论频数为0的组间计数资料采用Fisher精确检验,理论频数在1~5间采

用校正检验,理论频数>5采用 χ^2 检验,等级计数资料采用秩和检验,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

联合组年龄范围22~35岁,年龄(29.41 ± 3.09)岁;孕周范围20~37周,孕周(29.17 ± 2.93)周。对照组年龄范围22~35岁,年龄(29.22 ± 3.45)岁;孕周范围20~37周,孕周(29.67 ± 3.30)周。两组孕妇均有不同程度外阴瘙痒、白带异常等症状。两组基线资料比较,差异无统计学意义($P<0.05$)。

2.2 两组治疗后阴道菌群Chao1指数和Shannon指数比较

联合组治疗后阴道菌群Chao1指数和Shannon指数均高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。具体结果详见表1。

表1 两组治疗后阴道菌群Chao1指数和Shannon指数比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	Chao1 指数	Shannon 指数
联合组	65	432.10 ± 58.60	3.15 ± 0.56
对照组	65	362.50 ± 56.20	2.67 ± 0.42
t 值		6.911	5.528
P 值		0.000	0.000

2.3 两组临床疗效比较

两组临床疗效等级分布比较,差异具有统计学意义($P<0.05$),联合组总有效率显著高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。具体结果详见表2。

表2 两组临床疗效比较[$n(\%)$]

组别	例数	治愈	显效	好转	无效	总有效
联合组	65	31(47.69)	20(30.77)	9(13.85)	5(7.69)	60(92.31)
对照组	65	20(30.77)	17(26.15)	14(21.54)	14(21.54)	51(78.46)
Z/χ^2 值			7.230			4.993
P 值			0.003			0.025

2.4 两组不良反应情况比较

联合组与对照组不良反应发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。具体结果详见表3。

表3 两组不良反应情况比较[$n(\%)$]

组别	例数	过敏	用药后灼烧感	不良反应
联合组	65	1(1.54)	3(4.62)	4(6.15)
对照组	65	2(3.08)	6(9.23)	8(12.31)
χ^2 值		0.157	0.478	0.826
P 值		0.772	0.490	0.363

2.5 两组复发率比较

停药1个月,联合组复发率为6.15%(4例),低于对照组的23.08%(15例),差异具有统计学意义($\chi^2=7.459, P=0.006$)。

2.6 两组不良妊娠结局比较

联合组胎膜早破、早产、新生儿感染及低体重儿发生率均低于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。具体结果详见

表4。其中联合组胎膜早破未足月,对照组11例胎膜早破中有7例未足月,4例足月;对照组低体重儿中有4例未足月,3例足月。感染新生儿分泌物均经细菌培养和鉴定证实与母体妊娠期BV有关,致病菌一致,多为嗜血杆菌、棒状杆菌、加德纳菌、链球菌等。

表4 两组不良妊娠结局情况比较[n(%)]

组别	例数	胎膜早破	早产	新生儿感染	低体重儿
联合组	65	1(1.54)	2(3.08)	2(3.08)	0(0.00)
对照组	65	11(16.92)	10(15.38)	12(18.46)	7(10.77)
χ^2 值		7.436	4.499	6.484	—
P 值		0.006	0.034	0.011	0.020

3 讨论

健康女性阴道内菌群结构和数量均处于动态平衡状态,菌群可产生适量过氧化氢以维持阴道局部偏酸性微环境^[8]。妊娠期女性是BV的高发人群,机体免疫力下降、雌激素水平升高、营养过剩及不洁性生活等多种因素共同导致阴道菌群微生态失衡,原有优势菌群如乳杆菌数量下降,而原有劣势菌群如弯曲杆菌、加德纳菌等数量增加,阴道菌群结构紊乱,进而导致阴道感染,BV发生^[9]。因此,在恢复优势菌群数量的同时抑制劣势菌群生长,重建阴道正常菌群结构,对妊娠期BV治疗至关重要,甲硝唑阴道给药与乳杆菌活菌胶囊交替治疗可有效抑制致病菌,但同时也破坏了阴道微生态环境,且复发率较高。

复方苦参凝胶是由苦参碱、辣椒碱、卡波姆等制成的复方制剂。苦参碱是从苦参、苦豆子等中药材中提取出的活性成分^[10],具有抗病毒、抗炎、镇痛等多种生物学作用。辣椒碱是从辣椒中提取的一种含酚羟基的生物碱,可通过作用于感觉神经元P物质而抑制疼痛、瘙痒等皮肤症状^[11]。该复方制剂选用卡波姆作为敷料,无刺激性,且可附着于阴道黏膜,粘附效果好,同时卡波姆可与生物碱形成可溶性凝胶复合物,增加凝胶稳定性^[12]。有报道证实^[13],复方苦参凝胶能够杀灭阴道有害细菌,改善局部微生态环境。另有研究显示^[14],复方苦参凝胶治疗BV患者可促进阴道内优势菌群——乳杆菌的恢复,改善阴道微生态结构。该药物与阴道酸碱度一致,不会产生不良刺激,且还可抑制阴道黏膜水肿与炎症反应,增强其自然免疫功能。乳杆菌活菌胶囊中含有人工培养的乳杆菌活菌,属于益生菌制剂,可通过占位性保护作用、调节酸性环境、代谢抑菌产物等多种途径治疗BV,经阴道给药可有效补充乳酸杆菌数量,辅助局部微生态恢复平衡^[15]。研究发现,妊娠期BV不仅对母体健康有严重影响,而且可能导致不良妊娠结局^[16]。妊娠期BV是导致早孕的危险因素之一,其中孕16周前检出BV,早产风险增加约7倍,若孕16~20周检出BV,则早产风险增加约4倍,超过20周则相对较低^[17]。因此,早期发现在常规治疗的基础上联合复方苦参凝胶可减少不良妊娠结局发生情况,且对减少复发有重要意义。

研究表明^[18],乳杆菌活菌胶囊通过补充阴道原优势菌群乳酸杆菌数量,使其恢复优势地位,同时乳杆菌在阴道内定植后,其代谢产物可增强机体免疫力,且与复方苦参凝胶联用后抗炎

作用效果增强,药物在局部停留时间延长,减少停药后复发情况^[19]。复方苦参凝胶在妊娠期阴道炎治疗中的应用效果也有相关报道证实^[20],提示该药物不仅可改善阴道微生态,增强常规药物治疗的效果,并且对改善妊娠结局也有积极作用,还具有理想的安全性。

本研究发现,联合组治疗后阴道菌群Chao1指数和Shannon指数均高于对照组($P < 0.05$),提示复方苦参凝胶辅助治疗妊娠期BV可改善其阴道微生态结构。联合组总有效率高于对照组,而复发率、胎膜早破、早产、新生儿感染及低体重儿不良妊娠结局发生率均低于对照组($P < 0.05$),提示复方苦参凝胶辅助治疗妊娠期BV效果显著,显著减少复发及不良妊娠结局情况,安全可靠。且对于本研究而言,在给予甲硝唑栓杀灭致病菌的同时,给予乳杆菌活菌胶囊可补充优势菌群数量,另一方面,联合复方苦参凝胶对BV的治疗效果更佳,分析原因,与复方苦参凝胶中多种生物碱抗炎、解热、镇痛及缓解皮肤症状有关,同时可能与卡波姆可有效增强甲硝唑、乳酸杆菌的附着作用有关^[21],三者联合可提高临床效果、减少复发情况。

综上所述,在甲硝唑栓、乳杆菌活菌胶囊的基础上,联合复方苦参凝胶治疗妊娠期BV效果显著,可显著改善其阴道微生态环境,减少复发及不良妊娠结局情况。此外,本研究不足之处在于选取样本量较少,且患者对用药后灼烧的不良反应评价存在主观性,可能造成统计结果产生偏倚,在今后的研究中应扩大样本量,并增加多样化评价指标,减少结果误差以进一步证实研究结果的准确性。

参 考 文 献

- [1] 贺佳. 甲硝唑联合维生素C对妊娠期细菌性阴道病疗效分析[D]. 大连:大连医科大学,2017.
- [2] Afolabi BB, Moses OE, Oduyeye OO. Bacterial vaginosis and pregnancy outcome in Lagos, Nigeria [J]. Open Forum Infect Dis, 2016, 3(1):30-35.
- [3] 蒋莉莉,施素华,郭小龙. 影响阴道炎复发因素的临床分析[J]. 现代仪器与医疗, 2016, 22(3):94-96.
- [4] 杨丽,邓扬鸣,吴世星,等. 苦参碱镇痛作用及其阿片受体非相关性的研究[J]. 中华中医药杂志, 2016, 31(3):998-1001.
- [5] 王宇晗. 替硝唑联合苦参凝胶治疗细菌性阴道病的临床研究[J]. 中国冶金工业医学杂志, 2016, 33(4):384-385.
- [6] 谢幸,苟文丽. 妇产科学[M]. 8版. 北京:人民卫生出版社, 2013:56-59.
- [7] 薛凤霞,廖秦平. 妇科感染诊治指南[M]. 北京:人民卫生出版社, 2013:79-81.
- [8] 陈瑞红,刘玉玲. 甲硝唑联合乳酸菌阴道片对细菌性阴道病阴道微生态菌群调节作用的研究[J]. 中国临床医生杂志, 2017, 45(11):92-93.
- [9] Tibaldi C, Cappello N, Latino MA, et al. Maternal risk factors for abnormal vaginal flora during pregnancy [J]. Int J Gynaecol Obstet, 2016, 133(1):89-93.
- [10] 刘丹,王雪,杨毅,等. PEG胁迫对萌动苦豆子子叶抗旱生理及氧化苦参碱含量的影响[J]. 干旱地区农业研究, 2016, 34(3):165-168, 239.
- [11] 杨闰平,刘元林. 皮肤瘙痒症血清P物质的检测及辣椒碱软膏的

- 疗效观察[J]. 中国皮肤性病学杂志, 2012, 26(11): 974-976.
- [12] 庞晓晨, 成睿珍, 赵静. 肛肠科外用凝胶剂的制备及其体外透皮性能考察[J]. 中国全科医学, 2018, 21(6): 737-740.
- [13] 姜联明. 苦参凝胶结合氟康唑胶囊治疗复发性霉菌性阴道炎临床效果观察[J]. 山西医药杂志, 2018, 47(21): 2563-2565.
- [14] 刘清华. 苦参凝胶联合舒阴汤治疗霉菌性阴道炎的效果分析[J]. 中国处方药, 2018, 16(5): 94-95.
- [15] Dols JA, Molenaar D, van der Helm JJ, et al. Molecular assessment of bacterial vaginosis by Lactobacillus abundance and species diversity [J]. BMC Infect Dis, 2016, 16(1): 180-184.
- [16] Haahr T, Ersbøll AS, Karlsen MA, et al. Treatment of bacterial vaginosis in pregnancy in order to reduce the risk of spontaneous preterm delivery—a clinical recommendation [J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2016, 95(8): 850-860.
- [17] 王叶平, 潘利琴, 邵洁白, 等. 纵向研究妊娠期妇女的阴道微生态状况[J]. 中国微生态学杂志, 2012, 24(5): 437-439, 441.
- [18] 牛小溪, 肖冰冰, 王奔, 等. 甲硝唑治疗细菌性阴道病前后阴道菌群的结构变化及其预后相关性[J]. 中国微生态学杂志, 2016, 28(7): 831-836.
- [19] 王羽丰, 姜琦, 姚嵩梅. 苦参凝胶联合替硝唑治疗细菌性阴道炎疗效及安全性分析[J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(21): 4512-4514.
- [20] 钟苑仪, 廖东霞, 曾丽兰. 苦参凝胶联合乳酸菌阴道胶囊治疗妊娠期假丝酵母菌病患者的疗效及其对阴道微生态的影响[J]. 中国妇幼保健, 2018, 33(24): 5704-5706.
- [21] 王盈. 采用含有 Transcutol P 的卡波姆水凝胶增强他克莫司局部给药效率[J]. 中国医药工业杂志, 2016, 47(8): 976.

(收稿日期: 2019-06-21)

DOI: 10.3969/j.issn.1672-1993.2021.04.044

· 皮肤性病学 ·

miR-203 和 p63 在尖锐湿疣男性患者组织中的表达及意义

高云¹ 柯锦^{2△}

1 鄂州市疾病预防控制中心皮防所, 湖北 鄂州 436000

2 上海市浦东医院皮肤科, 上海 201399

【摘要】 目的 检测微小 RNA-203 (miR-203) 及其下游靶基因 p36 在尖锐湿疣 (CA) 组织中的表达水平, 探讨其在 CA 治疗中的意义。方法 选取 2017 年 9 月至 2018 年 12 月鄂州市疾病预防控制中心皮防所诊治的 40 例 CA 男性患者作为研究对象。将其纳入 CA 组。选取同期行包皮环切术的 40 例男性患者纳入对照组。采用实时荧光定量 PCR 法检测受试者 miR-203 和 p63 的表达, HE 染色观察组织形态学特征, 免疫组化法检测 CA 组织中 p36 蛋白的表达。结果 HE 染色观察 CA 组织表皮出现乳头瘤样增生, 颗粒层出现空泡化细胞均为 CA 的典型组织形态学特征。与对照组比较, CA 组 miR-203 表达水平下降, p63 mRNA 表达水平升高, p63 蛋白阳性率升高 ($P < 0.05$)。CA 组 p63 蛋白表达与临床病理指标关系进行分析, p63 蛋白表达水平与患者年龄、发病部位和 HPV DNA 载量无相关性 ($P > 0.05$), 与 HPV 感染类型有关 ($P < 0.05$)。CA 组 miR-203 表达与 p63 蛋白表达呈负相关 ($P < 0.05$)。结论 miR-203 在 CA 组织中表达显著降低, p63 表达显著升高, miR-203 与 p63 表达呈负相关, 可能影响 CA 发生。

【关键词】 尖锐湿疣; 微小 RNA-203; p63; 临床病理

【中图分类号】 R759

【文献标识码】 A

Expression and significance of miR-203 and p63 in tissues of male patients with condyloma acuminatum

GAO Yun¹, KE Jin^{2△}. 1. Institute of Dermatology, Ezhou Center for Disease Control and Prevention, Ezhou 436000, Hubei, China; 2. Department of Dermatology, Shanghai Pudong Hospital, Shanghai 201399, China

【Abstract】 Objective To detect the expression of microRNA-203 (miR-203) and its downstream target gene p36 in the tissues of condyloma acuminatum (CA), and to explore its significance in the treatment of CA.

Methods 40 male patients with CA diagnosed and treated in the Institute of Dermatology of Ezhou Center for Disease Control and Prevention from September 2017 to December 2018 were included in the CA group, and 40 male patients who underwent circumcision in the same period were included in the control group. The expression of miR-203 and p63 in each group were detected by real-time fluorescence quantitative PCR, the histomorphology was ob-

△【通讯作者】柯锦, E-mail: gzalpac6@163.com

served by HE staining, and the expression of p36 protein in condyloma acuminatum was detected by immunohistochemistry. **Results** HE staining showed that papillomatous hyperplasia in the epidermis of Condyloma Acuminatum and the vacuolated cells in granular layer were typical histomorphological characteristics of condyloma acuminatum. Compared with the control group, the expression level of miR-203 in condyloma acuminatum decreased ($P < 0.05$), the expression level of p63 mRNA increased ($P < 0.05$), and the positive rate of p63 protein increased ($P < 0.05$). The analysis on relationship between the expression of p63 protein and clinicopathological indexes in condyloma acuminatum showed that the expression of p63 protein was not correlated with the age, location of the disease and HPV DNA load ($P > 0.05$), but with the type of HPV infection ($P < 0.05$). The expression of miR-203 in condyloma acuminatum was negatively correlated with the expression of p63 protein ($r = -0.830, P < 0.05$). **Conclusions** The expression of miR-203 was significantly decreased in CA tissues, while the expression of p63 was significantly increased. The expression of miR-203 was negatively correlated with p63, which may affect the occurrence of CA.

【Key words】 Condyloma acuminatum; MicroRNA-203; p63; Clinicopathology

尖锐湿疣(condyloma acuminatum, CA)是由人乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV)感染引起的传染性强的性传播疾病。HPV属于Papillomaviridae家族^[1],目前检测出约有200种亚型,根据其致病力强弱可分为高危型和低危型,低危型HPV6、HPV11与尖锐湿疣病变有关,高危型HPV16、HPV18、HPV31等易诱发鳞状上皮细胞癌、生殖器官肿瘤等恶性肿瘤^[2]。研究报道,高危型及混合有高危型HPV感染的CA患者逐年增多,增加了CA患者复发和癌变风险^[3]。因此,人们越来越重视对CA发病机制的研究。微小RNA-203(microRNA-203, miR-203)异常表达与多种肿瘤疾病的发生、发展密切相关,miR-203靶向其下游基因(p63等)调控宫颈癌细胞增殖、迁移等生物学活性^[4,5]。目前,关于miR-203、p63在CA发病中的相关研究较少,本研究通过实时荧光定量PCR和免疫组化等方法检测miR-203和p63在CA组织中的表达,分析其与临床病理特征的关系,以期对CA的预防和治疗提供理论依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2017年9月至2018年12月鄂州市疾病预防控制中心皮肤科所诊治的40例CA男性患者作为研究对象。将其纳入CA组。纳入标准:临床确诊为CA,纳入研究前未进行治疗;排除标准:有其他性病史。选取同期行包皮环切术的40例男性患者纳入对照组,纳入标准:包皮外观正常;排除标准:患者及配偶有CA等性病发病史,患者有不洁性史。收集患者临床资料,包括疣体大小、数量、分布部位、HPV感染类型、HPV DNA载量等。本研究HPV感染类型中单一感染指单一亚型感染,主要是HPV6或HPV11感染,混合感染指有两种或两种以上HPV感染。本研究获得鄂州市疾病预防控制中心皮肤科医学伦理委员会审查批准,且患者均签署知情同意书。

1.2 研究方法

1.2.1 试剂及仪器 PrimeScript RT reagent Kit试剂盒(货号RR047A)购自日本Takara公司;AceQ qPCR SYBR Green Master Mix试剂盒(货号Q111-02)购自南京诺唯赞生物科技有限公司;TRizol试剂(货号TR118-100)购自上海索尔生物科技有限公司;P63兔抗人单克隆抗体(货号ab169707)、羊抗兔二抗(货号ab205718)购自abcam公司;免疫组化SP法检测试剂盒(货

号QN2715)购自北京百奥莱博公司;柠檬酸抗原修复液(货号C1031)、二氨基联苯胺显色试剂盒(货号DA1010)购自北京索莱宝科技有限公司;HPV分型检测试剂盒(国械注准20173404697)购自上海透景生命科技股份有限公司;DNA抽取试剂盒(货号Y5-12123)购自德国Qiagen公司;实时荧光定量PCR所需引物由生工生物工程上海股份有限公司合成;杂交捕获Ⅱ代(HC-Ⅱ)检测系统和HPV试剂购自美国Digene公司。

1.2.2 实时荧光定量PCR(qRT-PCR)检测miR-203和p63 mRNA表达 用TRizol提取组织总RNA,通过PrimeScript RT reagent Kit试剂盒将其反转成cDNA,根据AceQ qPCR SYBR Green Master Mix试剂盒说明书配置PCR体系,进行PCR反应。95℃ 30s,95℃ 10s,60℃ 20s,70℃ 10s,共40个循环,以甘油醛-3-磷酸脱氢酶(GAPDH)、U6为内参,每个样品设置3个重复,反应结束后,miR-203和p63 mRNA的相对表达量用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算。引物序列详见表1。

表1 qRT-PCR引物序列

基因	上游引物序列(5'→3')	下游引物序列(5'→3')
miR-203	TCCAGTGGTTCCTAACAGTTCA	GGTCTAGTGGTCCTAAACATTTC
p63	GGCTFGGCACGCTTTGT	TTTCCCACGGCATCAGTC
GAPDH	CCAAGGTATCCATGACAAC	TGTCATACCAGGAAATGAGC
U6	GCTTGCITCAGCAGCACATA	AAAAACATGGAAGCTTCTCAGC

1.2.3 CA组织HE染色 将CA组织放入甲醛溶液中固定、脱水、石蜡包埋,然后进行切片,烘烤干后用苏木红进行染色、脱水,用中性树脂封片,低倍镜下观察切片。

1.2.4 免疫组化SP法检测p63蛋白表达 按照免疫组化SP法检测试剂盒说明书进行操作,先进行组织固定、石蜡包埋后进行切片,切片厚度4μm左右,用不同浓度的乙醇进行脱水,置柠檬酸修复液中,修复抗原,加入兔抗人p63单克隆抗体,4℃孵育过夜,PBS清洗后,加入二抗,室温孵育2h,用3,3'-二氨基联苯胺四盐酸盐(DAB)显色液进行显色反应,中性树脂封片,在显微镜下观察拍照。用已知阳性的病理切片作为阳性对照,PBS代替一抗作为空白对照。实验结果在两名经验丰富的病理医师指导下,根据双盲原则,通过所取样品的阳性染色强度和

阳性细胞所占百分比来共同判定。阳性强度评分:细胞核、质中无染色0分,细胞质中出现淡黄色1分,细胞核、质中出现黄色2分,细胞核、质中出现棕黄色3分。在显微镜下,每张切片任意选择3个($\times 200$)高倍视野,计算每个视野中阳性细胞的平均百分比。评分标准:阳性细胞所占比例0~5%为0分,6%~25%为1分,26%~50%为2分,>50%为3分。根据染色指数(即染色强度与阳性细胞所占比例的评分乘积)将免疫组化结果进行等级划分:0~1分为阴性(-),2~3分为弱阳性(+),4~6分为中度阳性(++),7~9分为强阳性(+++)。阴性和弱阳性表示低表达,中度阳性和强阳性表示高表达。

1.2.5 HPV DNA 载量检测 采用 HC-II 检测系统进行检测, HPV 试剂为 13 种高危型及 5 种低危型。主要步骤:裂解、杂交、捕获、反应、冲洗、收集信号和读数。HPV DNA 载量与 HC-II 检测系统判读的相对发光单位(RLU)成正比,计算受检标本 RLU/标准阳性对照(CO),如 $RLU/CO \geq 1.0$ 为高危型或低危型 HPV 阳性。按 HPV 病毒载量的不同分为 4 组:阴性组为 $RLU/CO < 1.0$,低载量组为 $1.0 \leq RLU/CO < 10$,中载量组为 $10 \leq RLU/CO < 100$,高载量组为 $RLU/CO \geq 100$ 。

1.3 统计学处理

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

2 结果

2.1 两组基线资料比较

两组均为男性,CA 组年龄(34.15 ± 5.31)岁,对照组年龄(30.15 ± 9.18)岁,两组年龄比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 CA 组织 HE 染色结果

CA 组织切片在显微镜下可见表皮呈乳头瘤样增生,棘层增厚和颗粒状层出现空泡细胞,真皮血管增生,血管周围有淋巴细胞浸润现象,均为 CA 的病理特征。具体结果详见图 1。

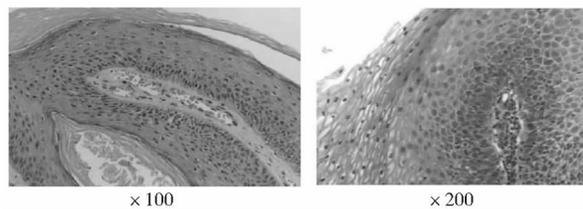


图 1 CA 组织 HE 染色结果

2.3 两组 miR-203 和 p63 mRNA 表达水平比较

CA 组 miR-203 表达水平(1.35 ± 0.12)低于对照组(0.48 ± 0.05),p63 mRNA 表达水平(1.28 ± 0.19)高于对照组(4.01 ± 0.45),差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

2.4 两组 p63 蛋白表达水平比较

细胞核中出现棕黄色颗粒为 p63 蛋白阳性表达,CA 组中 p63 蛋白阳性率[95.00% (38/40)]高于对照组[62.50% (25/40)],差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

2.5 CA 组 miR-203 和 p63 蛋白表达与临床病理指标的关系

CA 组 miR-203 和 p63 蛋白表达水平均与患者的 HPV 感染类型有关($P < 0.05$),与年龄和发病部位、HPV DNA 载量无关($P > 0.05$)。具体结果详见表 2。

2.6 CA 组 miR-203、p63 表达的相关性

CA 组 miR-203、p63 表达呈负相关($r = -0.830, P = 0.000$)。具体结果详见图 2。

表 2 CA 组织中 miR-203 和 p63 表达与临床病理指标的关系[n(%)]

指标	例数	miR-203		P 值	p63 蛋白		P 值
		低表达	高表达		低表达	高表达	
年龄(岁)				0.533			0.230
<30	18	16(88.89)	2(11.11)		1(5.56)	17(94.44)	
≥ 30	22	18(81.82)	4(18.18)		4(18.18)	18(81.82)	
发病部位				0.369			0.702
肛周	13	12(92.31)	1(7.69)		2(15.38)	11(84.62)	
生殖器	27	22(81.48)	5(18.52)		3(11.11)	24(88.89)	
HPV 感染类型				0.001			0.005
单一	11	6(54.55)	5(45.45)		4(36.36)	7(63.64)	
混合	29	28(96.55)	1(3.45)		1(3.45)	28(96.55)	
HPV DNA 载量				0.155			0.165
阴性	6	5(83.33)	1(16.67)		1(16.67)	5(83.33)	
低载量	8	7(87.50)	1(12.50)		1(12.50)	7(87.50)	
中载量	11	9(81.82)	2(18.18)		1(9.10)	10(90.90)	
高载量	15	13(86.67)	2(13.33)		2(13.33)	13(86.67)	

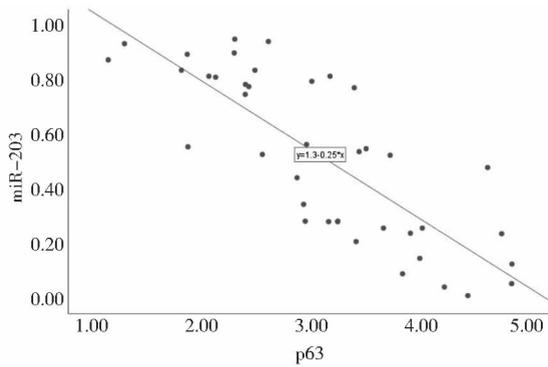


图2 CA组 miR-203、p63 表达的相关性

3 讨论

CA是最常见的性传播疾病之一,CA患病人群多为中青年,其可通过疫苗接种进行预防,但感染后无法治愈,且治疗后复发率高,对患者的生活和身体健康造成极大影响^[6-7]。本研究发现,CA切片在显微镜下观察,表皮呈乳头瘤样增生,棘层增厚和颗粒状层出现空泡细胞,提示CA组织中细胞、血管异常增生。

miRNA是长度为20~25个核苷酸的小型非编码RNA分子,通过与mRNA分子碱基配对调控基因表达翻译,参与细胞增殖、细胞凋亡等生理过程^[8-10]。Marthaler AM等^[11]研究表明,miR-203在HPV8阳性疣状表皮增生症中表达下调,是表皮增殖和分化的关键调节剂。苏传丽等^[12]研究发现,miR-203在CA组织中表达下调。本研究发现,与对照组相比,CA组miR-203表达水平下降,提示miR-203可能与CA的发生密切相关,推测miR-203可能通过与其靶标基因 Δ Np63结合,调控角质形成细胞的增殖、分化,参与CA形成^[5]。

转录因子p63是肿瘤抑制基因p53家族成员之一,是miR-203的主要靶标。p63主要有2种异构体,其中TAp63有酸性N末端反式激活结构域,与p53和p73功能相似^[13-14],可激活转录并诱导细胞凋亡; Δ Np63则缺少N末端反式激活域,在维持角质形成细胞的“干性”和增殖能力中起着关键作用,且可抑制角质形成细胞的分化^[15]。早年研究发现,p63在CA组织中表达升高,Soares E等^[16]发现p63仅在高级CIN角质形成细胞中表达,在表皮角质形成细胞增殖和分化中起关键作用。本研究发现,与对照组比较,CA组织中p63 mRNA表达水平、蛋白表达水平显著升高,提示p63的表达可能与CA的发生密切相关。

庄乐等^[17]研究发现,在瘢痕疙瘩皮损中miR-203表达下调,其下游靶基因p63表达上调,且二者呈负相关,共同参与瘢痕疙瘩的发病。本研究发现,在CA组织中miR-203与p63表达呈负相关,提示二者可能存在相互作用,共同影响CA发病。本研究进一步分析发现CA组织中miR-203和p63表达水平均与患者HPV感染类型有关,提示miR-203、p63可能协同不同类型HPV影响疾病进展。

综上所述,miR-203在CA组织中表达显著降低,p63表达

显著升高,二者表达呈负相关,可能与CA发生有关。但收集的样本数量较少,需要增加样本量进一步研究miR-203、p63表达与CA及HPV基因型的临床病理关系及其具体机制。

参考文献

- [1] Gravitt PE, Winer RL. Natural History of HPV infection across the lifespan: role of viral latency [J]. *Viruses*, 2017, 9(10): 267.
- [2] Betz SJ. HPV-related papillary lesions of the oral mucosa: a review [J]. *Head Neck Pathol*, 2019, 13(1): 80-90.
- [3] Piña AR, Fonseca FP, Pontes FS, et al. Benign epithelial oral lesions-association with human papillomavirus [J]. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 2019, 24(3): 290-295.
- [4] Wang L, Mou Y, Meng D, et al. MicroRNA-203 inhibits tumour growth and metastasis through PDPN [J]. *Clin Otolaryngol*, 2017, 42(3): 620-628.
- [5] Coimbra EC, DA Conceição Gomes Leitão M, Júnior MR, et al. Expression profile of micromiR-203 and its target p63 in cervical carcinogenesis: prospects for cervical cancer screening [J]. *Anticancer Res*, 2016, 36(8): 3939-3946.
- [6] Rodriguez O, Kovarik CL. Immunostaining for high-risk human papillomavirus in condyloma lesions in immunocompromised patients [J]. *Am J Clin Dermatol*, 2017, 18(3): 413-417.
- [7] Brummeisl W, Lausenmeyer E, Weber F, et al. Urethral condylomata acuminata [J]. *Urologe A*, 2015, 54(3): 378-384.
- [8] 岳晓丽, 龚向东, 李婧, 等. 2008—2016年中国性病监测点尖锐湿疣流行特征分析 [J]. *中华皮肤科杂志*, 2017, 50(5): 321-325.
- [9] 刘卜玮, 蔡明成, 杨雪, 等. microRNA调控细胞凋亡的研究进展 [J]. *生理科学进展*, 2018, 49(4): 309-314.
- [10] 王梦珍, 傅斌. miRNA-16与肿瘤的研究进展 [J]. *癌症进展*, 2019, 17(6): 28-32, 104.
- [11] Marthaler AM, Podgorska M, Feld P, et al. Identification of C/EBP α as a novel target of the HPV8 E6 protein regulating miR-203 in human keratinocytes [J]. *PLoS Pathog*, 2017, 13(6): e1006406.
- [12] 苏传丽, 吴志洪, 钟江, 等. 土龙祛疣洗剂对尖锐湿疣皮损microRNA表达的影响 [J]. *西部中医药*, 2016, 29(10): 1-4.
- [13] Awais R, Spiller DG, White MR, et al. p63 is required beside p53 for PERP-mediated apoptosis in uveal melanoma [J]. *Br J Cancer*, 2016, 115(8): 983-992.
- [14] Maues De Paula A, Vasiljevic A, Giorgi R, et al. A diagnosis of giant cell-rich tumour of bone is supported by p63 immunohistochemistry, when more than 50% of cells is stained [J]. *Virchows Arch*, 2014, 465(4): 487-494.
- [15] Subramanian M, Francis P, Bilke S, et al. A mutant p53/let-7i-axis-regulated gene network drives cell migration, invasion and metastasis [J]. *Oncogene*, 2015, 34(9): 1094-1104.
- [16] Soares E, Zhou H. Master regulatory role of p63 in epidermal development and disease [J]. *Cell Mol Life Sci*, 2018, 75(7): 1179-1190.
- [17] 庄乐, 马伟元. miR-203及其下游靶基因p63和survivin在瘢痕疙瘩皮损中的表达 [J]. *中国麻风皮肤病杂志*, 2017, 33(7): 413-415.

(收稿日期: 2019-11-20)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2021.04.045

· 皮肤性病学 ·

尖锐湿疣患者行局部光动力疗法治疗中疼痛的影响因素分析

皮庆友[△] 李晶 孔泽琳 陈璐

山东省立第三医院皮肤性病科, 济南 250031

【摘要】 目的 探讨局部光动力疗法(PDT)治疗尖锐湿疣(CA)时引起疼痛的相关因素,并提出减轻疼痛的对策。**方法** 选取2016年12月至2019年12月山东省立第三医院诊治的150例行PDT治疗的CA患者作为研究对象。采用视觉模拟评分法(VAS)对所有研究对象进行疼痛评估,按照疼痛程度分为疼痛组($n=98$)和无疼痛组($n=52$)。收集人口统计学资料、疾病资料、手术资料,并分析其与疼痛的相关性。**结果** 单因素分析结果显示,性别因素、皮损部位、皮损面积、是否首次治疗、光源类型、止痛方式在疼痛组和非疼痛组之间的差异具有统计学意义($P<0.05$);而年龄、体重指数、嗜烟、嗜酒、高血压、糖尿病、皮损数量在两组间差异无统计学意义($P>0.05$)。Logistic多元回归分析显示,男性、皮损部位为尿道口/肛周、皮损面积 $\geq 1\text{cm}^2$ 、首次治疗、光源类型为红光、止痛方式为表面麻醉均是治疗时疼痛的独立危险因素($P<0.05$),这些因素分别使治疗时疼痛危险增加1.536倍、2.042倍、1.520倍、1.263倍、1.523倍和3.360倍。**结论** 男性、皮损部位为尿道口/肛周、皮损面积 $\geq 1\text{cm}^2$ 、首次治疗、光源类型为红光、止痛方式为表面麻醉均是PDT治疗CA引起疼痛的危险因素。PDT治疗时需综合考虑危险因素、临床实际情况及患者自身条件,以选取最佳治疗方案。

【关键词】 尖锐湿疣;光动力疗法;疼痛;危险因素

【中图分类号】 R759

【文献标识码】 A

Influencing factors of pain in patients with condyloma acuminatum treated by local photodynamic therapy

PI Qingyou[△], LI Jing, KONG Zelin, CHEN Lu. Department of Dermatology, Shandong Provincial Third Hospital, Jinan 250031, Shandong, China

【Abstract】 Objective To explore the related factors of pain caused by local photodynamic therapy (PDT) in the treatment of condyloma acuminatum (CA), and put forward the countermeasures for pain relief. **Methods** 150 CA patients receiving PDT treatment in the Shandong Provincial Third Hospital from December 2016 to December 2019 were selected as the research subjects. Visual analogue scale (VAS) was used to assess the pain of all subjects, and they were divided into pain group ($n=98$) and pain-free group ($n=52$). Demographic data, disease data, and surgical data were collected and analyzed for their correlation with pain. **Results** Univariate analysis showed that gender factors, lesion site, lesion area, whether or not the first treatment, light source type, analgesic methods were significantly different between the pain group and the pain-free group ($P<0.05$). There were no significant differences in age, body mass index, smoking and alcohol addiction, hypertension, diabetes and the number of skin lesions between the two groups ($P>0.05$). Logistic multiple regression analysis showed that male, urethral/perianal lesion site, lesion area $\geq 1\text{cm}^2$, first treatment, red light as the light source, analgesic method of surface anesthesia were all independent risk factors for pain during treatment ($P<0.05$). These factors increased the risk of pain by 1.536, 2.042, 1.520, 1.263, 1.523 and 3.360 times, respectively. **Conclusions** Male, urethral orifice/perianal lesions, skin lesion area $\geq 1\text{cm}^2$, first treatment, red light as the light source, analgesic method of surface anesthesia were all risk factors for pain induced by PDT treatment of CA. In the treatment of PDT, risk factors, clinical conditions and patients' own conditions should be considered comprehensively to select the best treatment plan.

【Key words】 Condyloma acuminatum; Photodynamic therapy; Pain; Risk factors

尖锐湿疣(condyloma acuminatum, CA)是由皮肤或黏膜感染人乳头瘤病毒(human papilloma virus, HPV)引起的一种性传播疾病^[1]。局部光动力疗法(photodynamic therapy, PDT)是一

种治疗CA的新型方式,通过特定光源照射激发细胞组织内的光敏剂产生以单线态氧为主的活性氧(reactive oxygen species, ROS),通过破坏病变细胞结构,以达到治疗目的^[2]。PDT治疗CA已得到广泛应用,对于大面积、多发性、难治性、复发性CA而言,PDT联合传统治疗方法疗效确切^[3]。但PDT治疗过程中

[△]【通讯作者】皮庆友, E-mail: piqingyou@163.com

有疼痛,治疗后局部红肿、色素沉着或减退、水疱及创面感染等不良反应^[46],患者耐受性欠佳。其中,难以忍受的疼痛是 PDT 治疗过程中常见的不良反应。大多数患者在治疗过程中会感到疼痛,个体间的疼痛程度差异很大,视觉模拟评分法(visual analogue scale, VAS)评分多为 3~5 分(表示轻度至中度疼痛),最高可达 7.5 分^[7]。患者经历的疼痛表现为局部皮肤或黏膜烧灼感、刺痛感等不适症状^[8]。因治疗过程中短时间内的疼痛程度难以预测,甚至部分患者因剧烈疼痛而终止 PDT 治疗,大大降低治疗依从性。本研究分析了 CA 患者在 PDT 治疗期间经历的疼痛情况及其影响因素,以便更好地预测疼痛并完善缓解疼痛的策略,为积极防治提供重要的参考依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2016 年 12 月至 2019 年 12 月山东省立第三医院诊治的 150 例行 PDT 治疗的 CA 患者作为研究对象。年龄范围 22 岁~56 岁,年龄(30.59 ± 10.54)岁。纳入标准:①经病理活检或典型临床表现诊断为 CA;②接受 PDT 治疗;③病例资料完整;④自愿接受调查。排除标准:①患有其他性传播疾病;②意识不清或患有精神疾病,不能准确表达;③有外伤、骨折、胆结石、腰椎间盘突出等疾病引起的疼痛。本研究不影响正常诊疗过程,所有患者均签署知情同意书。本研究经山东省立第三医院医学伦理委员会批准。

1.2 研究方法

1.2.1 疼痛评估 患者在 PDT 治疗后立即采用 VAS 对疼痛程度进行评分^[9],0 分无疼痛,1~3 分轻度疼痛,4~6 分中度疼痛,7~10 分重度疼痛。

1.2.2 分组 将疼痛评估结果为中度疼痛和重度疼痛的患者纳入疼痛组,无疼痛和轻度疼痛的患者纳入无疼痛组。

1.2.3 资料收集 ①人口统计学资料:性别、年龄、体重指数(BMI);②疾病资料:皮损部位、皮损面积、皮损数量;③手术资料:治疗次数、光源类型、光照强度、止痛方式。

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,以均数标准差($\bar{x} \pm s$)表示;计数资料采用 χ^2 检验,以频数(百分数)[*n*(%)]表示;多因素分析采用 Logistic 多元回归分析。*P* < 0.05 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 患者一般资料相关危险因素分析

150 例患者中,疼痛组 98 例(中度疼痛 90 例,重度疼痛 8 例),无疼痛组 52 例(无疼痛 3 例,轻度疼痛 49 例)。相关危险因素分析显示,两组男性患者分布比较,差异具有统计学意义(*P* < 0.05),两组年龄、BMI 比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05)、嗜烟者、嗜酒者及高血压、糖尿病患者分布比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05)。具体结果详见表 1。

2.2 患者临床资料相关危险因素分析

150 例患者中有 34 例为多发感染,共有 184 处病灶;疣体部位分别是外阴(25.33%, 38 例)、肛周(21.33%, 32 例)、尿道口(14.00%, 21 例)、其他部位(39.33%, 59 例)。相关因素分析显示,两组不同皮损部位、不同皮损面积患者分布比较,差异具有统计学意义(*P* < 0.05),而不同皮损数量患者分布比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05)。具体结果详见表 2。

表 1 人口统计学相关危险因素分析 [*n*(%)/ $\bar{x} \pm s$]

因素	疼痛组 (<i>n</i> = 98)	无疼痛组 (<i>n</i> = 52)	χ^2/t 值	<i>P</i> 值
性别(男)	62(63.27)	24(46.15)	6.234	0.015
年龄(岁)	31.26 ± 10.21	30.56 ± 9.47	0.816	0.218
BMI(kg/m ²)	21.86 ± 5.07	22.41 ± 4.48	0.673	0.236
嗜烟	28(28.57)	15(28.85)	2.171	0.214
嗜酒	21(21.43)	11(21.15)	0.336	0.547
高血压	27(27.55)	14(26.92)	0.459	0.492
糖尿病	8(8.16)	4(7.69)	1.096	0.125

表 2 临床资料相关危险因素分析 [*n*(%)]

因素	疼痛组 (<i>n</i> = 98)	无疼痛组 (<i>n</i> = 52)	χ^2 值	<i>P</i> 值
皮损部位			11.340	0.010
外阴	23(23.47)	15(28.85)		
肛周	26(26.53)	6(11.54)		
尿道口	15(15.31)	6(11.54)		
其他	34(34.69)	25(48.08)		
皮损面积(cm ²)			3.942	0.045
≥1	85(86.73)	35(67.31)		
<1	13(13.27)	17(32.69)		
皮损数量			1.614	0.214
单发	67(68.37)	49(94.23)		
多发	31(31.63)	3(5.77)		

2.3 患者治疗资料相关危险因素分析

在治疗过程中,疼痛组有 7 例短暂中断治疗,缓解后继续采取 PDT 治疗,中断时间范围 1~10min,中断时间(6.46 ± 1.22)min。结果显示,两组是否为首次治疗及不同光源类型、不同止痛方式间比较,差异具有统计学意义(*P* < 0.05)。具体结果详见表 3。

表 3 治疗资料相关危险因素分析 [*n*(%)]

因素	疼痛组 (<i>n</i> = 98)	无疼痛组 (<i>n</i> = 52)	χ^2 值	<i>P</i> 值
首次治疗			3.943	0.041
是	31(32.63)	10(19.23)		
否	67(68.37)	42(80.77)		
光源类型			6.207	0.016
红光	54(55.10)	21(40.38)		
蓝光	44(44.90)	31(59.62)		
止痛方式			6.249	0.014
表面麻醉	63(64.29)	21(40.38)		
注射麻醉	35(35.71)	31(59.62)		

2.4 患者治疗时疼痛危险因素的多因素分析

男性、皮损部位为尿道口/肛周、皮损面积 ≥ 1cm²、首次治疗、光源类型为红光、止痛方式为表面麻醉被认为是 CA 患者行 PDT 治疗中疼痛的潜在危险因素,将这些因素纳入多变量分析

中,结果显示,其均为治疗时疼痛的独立危险因素($P < 0.05$),这些因素分别使治疗时疼痛的危险增加 1.536 倍、2.042 倍、1.520 倍、1.263 倍、1.523 倍和 3.360 倍。具体结果详见表 4。

表 4 治疗时疼痛危险因素的多因素分析

因素	协变量	OR(95% CI)	P 值
性别	男/女	1.536(1.100 ~ 3.512)	0.012
皮损部位	外阴/肛周/尿道口/其他	2.042(1.105 ~ 3.152)	0.025
皮损面积	$\geq 1\text{cm}^2 / < 1\text{cm}^2$	1.520(1.054 ~ 3.246)	0.036
首次治疗	是/否	1.263(0.923 ~ 4.130)	0.045
光源类型	红光/蓝光	1.523(1.236 ~ 5.461)	0.034
止痛方式	表面麻醉/注射麻醉	3.360(2.136 ~ 5.423)	0.006

3 讨论

与传统治疗相比,PDT 治疗 CA 具有组织选择性、低复发性等优势^[10],已在临床得到广泛应用。治疗过程中产生的疼痛会干扰治疗进程,引起患者的不适感及抵触情绪,加重患者的焦虑,不利于治疗的有效开展。因此,有必要找到 PDT 治疗时疼痛的相关因素,并提出相应的对策。

本研究中,CA 皮损部位主要位于外阴、肛周、尿道口等部位。分析结果显示,CA 皮损部位是 PDT 治疗中疼痛的独立危险因素($OR = 2.042, CI = 1.105 \sim 3.152, P = 0.025$)。其原因可能为不同部位皮肤厚度、光敏剂原卟啉(PpIX)蓄积能力、神经分布有差异^[11-13],其共同作用使 PDT 引起的光化性损伤程度亦有差异。另外,性别对疼痛程度的影响尚存在争议,本研究发现性别因素是独立危险因素($OR = 1.536, CI = 1.100 \sim 3.512, P = 0.012$),这与 Gholam P 等^[14]的研究结果一致,认为男性疼痛较女性更为严重。尽管很多研究认为男性对疼痛的耐受性高于女性^[15],但本研究认为男性在 PDT 治疗过程中疼痛感更强烈,这可能是由于男性 CA 好发部位多位于尿道口、肛周等皮肤与黏膜交界的位置,其神经分布较为密集,因此 PDT 治疗时引起疼痛感相对较剧烈。此外,皮损面积是独立危险因素($OR = 1.520, CI = 1.054 \sim 3.246, P = 0.036$),即皮损面积越大,面积 $\geq 1\text{cm}^2$ 时,PDT 治疗引起的疼痛感越强烈。本研究中,首次治疗、光源类型为红光、止痛方式为表面麻醉是独立危险因素,使疼痛风险分别增加了 1.263 倍、1.523 倍和 3.360 倍。光源类型成为影响疼痛感的重要影响因素,主要是由于红光和蓝光波长不一致,虽然红光对卟啉的效应较弱,但由于其具有更深的穿透力,因此引起的疼痛感更强烈。在治疗期间,局部外用麻醉剂没有显示出有效的控制疼痛的效果。其原因可能是由于 PDT 治疗中使用的光敏剂如艾拉光敏剂(ALA)偏酸性,而大部分外用麻醉剂酸碱度则为偏碱性,因此联合使用时效果不佳。

在 PDT 治疗过程中尽量减轻甚至是消除患者的疼痛感,一直是临床工作者的重点和难点。目前用于控制 PDT 治疗 CA 疼痛的主要方法有局部降温、口服镇痛药物、二步照射法、外用表面麻醉、注射麻醉等方式^[16-18]。治疗前可外敷利多卡因凝胶等表面麻醉,对疼痛高危人群,如男性、皮损面积大、皮损位于神经敏感部位的患者可采用注射麻醉剂。治疗过程中,保持病灶部位位于光斑范围内。观察患者对光照的耐受度,如感到剧烈疼痛,可适当中止治疗,采用渐进性治疗或二段式治疗,同时采用冰敷、冷喷等方式缓解痛感,待疼痛缓解后继续治疗。如患

者出现剧烈疼痛,可将设备的功率下调至 $80\text{mW}/\text{cm}^2$,同时延长治疗时间。同时,操作人员需安抚患者,消除其紧张感和恐惧感。治疗后立即采用冰敷、冷喷、冷风吹等物理方式缓解疼痛,必要时可口服止痛药物。

总而言之,男性、皮损部位为尿道口/肛周、皮损面积 $\geq 1\text{cm}^2$ 、首次治疗、光源为红光、止痛方式为表面麻醉是 PDT 治疗 CA 引起疼痛的危险因素。临床工作中,医护人员需要结合引起疼痛的危险因素、临床实际情况及患者自身条件综合考虑后,选取最佳方法,以努力克服和避免患者疼痛。

参 考 文 献

- [1] 赵平安,张久存,赵红波,等. 尖锐湿疣 136 例患者 HPV 基因型分析[J]. 宁夏医学杂志,2019,41(6):566-568.
- [2] 李志嘉,冯颖君,肖紫璇,等. 5-氨基酮戊酸光动力疗法治疗尖锐湿疣的机制研究进展[J]. 皮肤性病诊疗学杂志,2019,26(5):315-318.
- [3] 云健健,黄熙. 光动力疗法治疗尖锐湿疣的临床进展[J]. 华夏医学,2016,29(6):138-143.
- [4] 郭晓兰,何家俊,傅美芹. 二氧化碳激光联合 5-氨基酮戊酸光动力疗法治疗肛周尖锐湿疣疗效观察[J]. 皮肤与性病,2019,41(4):513-515.
- [5] 周孔香. 二氧化碳激光联合艾拉光动力治疗尖锐湿疣的临床效果[J]. 中国当代医药,2019,26(33):114-116.
- [6] 李欣,胡玲玲,刘子重,等. SOD 抗自由基喷剂在减轻光动力治疗痤疮不良反应中的应用[J]. 中国皮肤性病学杂志,2019,33(7):783-787.
- [7] 靳峰阳,石卫东. 光动力疗法相关性疼痛治疗的新进展[J]. 中国皮肤性病学杂志,2019,33(12):1429-1432.
- [8] 冯丽君,陈静. 光照强度对局部 ALA-PDT 疗法的疼痛及效果的影响[J]. 世界最新医学信息文摘,2019,19(28):150-151.
- [9] 牛彬,石年,张靓. 光动力治疗尖锐湿疣吸入 N_2O 的镇痛效果观察[J]. 中国性科学,2018,27(9):109-112.
- [10] 贾鑫璇,陈金. 光动力疗法原理及其治疗尖锐湿疣的研究进展[J]. 实用医院临床杂志,2013,10(3):182-185.
- [11] 高英姝,王拥军,张在强,等. 应用两种方法评价表皮神经的对比研究[J]. 中国全科医学,2010,13(15):1653-1655.
- [12] 张蓉,胡全忠,张淑坤,等. 不同海拔地区正常人群表皮神经纤维密度和微血管密度的研究[J]. 高原医学杂志,2016,26(2):14-18.
- [13] 刘晓峥,范莉,王玮菁,等. 不同照光剂量对 5-氨基酮戊酸光动力治疗痤疮患者疼痛的影响[J]. 护理实践与研究,2016,13(23):122-123.
- [14] Gholam P, Denk K, Sehr T, et al. Factors influencing pain intensity during topical photodynamic therapy of complete cosmetic units for actinic keratoses[J]. J Am Acad Dermatol,2009,63(2):213-218.
- [15] 许访方. 音乐疗法对降低光动力治疗尖锐湿疣疼痛的影响[J]. 微创医学,2017,12(5):712-713.
- [16] 曹峰. 光动力治疗过程中的疼痛和缓解对策[J]. 上海医药,2016,37(13):62-65.
- [17] 戴红,陈金波,黄茜,等. N_2O 吸入与口服曲马多缓解光动力治疗尖锐湿疣术中疼痛的疗效观察[J]. 中国皮肤性病学杂志,2016,30(3):278-280,288.
- [18] 张黎峰,叶静,杨光艳,等. 利多卡因局麻对光动力治疗尖锐湿疣疗效的影响[J]. 中国激光医学杂志,2014,23(3):155-159.

(收稿日期:2020-01-09)

非婚非商业异性性行为性病感染者的状况及影响因素调查分析

蒋迪剑^{1△} 阮洁²

1 浙江省诸暨市疾病预防控制中心防疫科,浙江 绍兴 311800

2 绍兴市越城区疾病预防控制中心防疫科,浙江 绍兴 312000

【摘要】 目的 调查分析非婚非商业异性性行为性病感染者的状况及影响因素。方法 下载2018年1月至2019年12月浙江省诸暨市疾病预防控制中心新报告的2 856例性病感染者数据作为研究对象。采用连续采样方法启动性病感染者的定性访谈和问卷调查,收集调查对象的一般人口学特征、非婚非商业异性性行为为发生情况、性病相关知识掌握情况等信息,分析和比较不同特征性病感染病例经商业性行为传播和非商业性行为传播的比例。结果 新报告性病感染者2 856例,其中异性性行为性病感染者1 200例(占42.02%,1 200/2 856),非婚异性性行为性病感染者1 085例(占37.99%,1 085/2 856)。1 085例非婚异性性行为性病感染者中,非婚非商业异性性行为性病感染者583例(占53.73%,583/1 085)。583例非婚异性性行为性病感染者中,性病相关知识掌握的总体正确率为54.20%(316/583)。多因素Logistic回归分析结果显示,女性、<30岁、大专及以上学历、未婚、性伴数0~3个、性行为频次>5次/月及不愿意每次都使用安全套为影响非婚非商业异性性行为性病感染者的独立危险因素。结论 非婚非商业异性性行为性病感染者在人群中的分布较为广泛,应根据高危人群的特点和变化调整行为干预模式,强化健康宣教,采取针对性的防治措施,推广安全套的使用。

【关键词】 非婚;非商业;异性性行为;性病感染;影响因素

【中图分类号】 R759

【文献标识码】 A

Investigation and analysis on the situation and influencing factors of sexually transmitted diseases in non-marital and non-commercial heterosexuals JIANG Dijian^{1△}, RUAN Jie². 1. Department of Epidemic Prevention, Center for Disease Control and Prevention of Zhuzhi City, Shaoxing 311800, Zhejiang, China; 2. Department of Epidemic Prevention, Center for Disease Control and Prevention of Yuecheng District, Shaoxing 312000, Zhejiang, China

【Abstract】 Objective To investigate and analyze the situation and influencing factors of sexually transmitted diseases(STD) in non-marital and non-commercial heterosexuals. **Methods** Data of 2,856 STD infections newly reported in Center for Disease Control and Prevention of Zhuzhi City from January 2018 to December 2019 were downloaded as the study subjects. Qualitative interviews and questionnaire surveys were conducted among individuals with sexually transmitted diseases by continuous sampling method. Information of the surveyed subjects such as general demographic characteristics, the occurrence of non-marital and non-commercial heterosexual behaviors, and knowledge related to sexually transmitted diseases was collected. The percentages of sexually transmitted diseases developed by commercial and non-commercial sexual transmission were compared between cases with different characteristics.

Results There were 2,856 newly reported STDs, including 1,200 heterosexually infected (42.02%, 1,200/2,856) and 1,085 non-marital heterosexually infected (37.99%, 1,085/2,856). Among the 1,085 non-marital heterosexually infected patients, 583 cases (53.73%, 583/1,085) were infected with non-commercial heterosexually infected patients. The overall correct rate of STD knowledge was 54.20% (316/583) in 583 heterosexual heterosexually infected with STD. Multivariate Logistic regression analysis showed that female, <30 years old, junior college or above, unmarried, 0~3 sexual partners, frequency of >5 times per month, and unwillingness to use condoms every time were independent risk factors for non-marital and non-commercial heterosexuals infected with STDs. **Conclusions** People with sexually transmitted diseases are relatively common in unmarried and non-commercial heterosexuals, so the behavioral intervention models should be adjusted according to the characteristics and changes of high-risk groups, health education, and targeted prevention and treatment measures should be strengthened, and condom should be promoted.

【Key words】 Non-marital; Non-commercial; Heterosexual behavior; Sexually transmitted disease; Influencing factor

[△]【通讯作者】蒋迪剑,E-mail:forever77899@163.com

非婚非商业异性性行为是指发生在没有合法婚姻关系的当事人之间且不以金钱交易为目的(本研究称“非商业”)的异性性行为,多为临时性伴和固定的男女朋友^[1-2]。一般大众缺乏对性病流行状况的了解,也不知道如何防治^[3-4],普遍认为性病离自己很远,在发生非婚非商业异性性行为时缺乏自我防护意识,造成性病感染^[5-6]。目前,对于非婚非商业异性性行为传播性病的流行特征鲜有报道,为进一步提高浙江省各级疾控机构性病流行病学综合分析能力,本研究对浙江省诸暨市疾病预防控制中心监测数据进行调查分析,了解非婚非商业异性性行为为性病感染者的状况及影响因素,为有针对性地制订控制性病传播的干预措施提供支持依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

下载2018年1月至2019年12月浙江省诸暨市疾病预防控制中心新报告的2 856例性病感染者数据作为研究对象。纳入标准:①现居住地为浙江省诸暨市;②诊断年龄>16岁;③性病传播途径为非婚异性性行为(未婚或婚外的异性性行为传播)。排除标准:①查无此人;②既往报告存在性病感染;③性病传播途径为同性性行为或注射吸毒。本研究已经浙江省诸暨市疾病预防控制中心伦理委员会批准。

1.2 研究方法

采用连续采样方法启动性病感染者的定性访谈和问卷调查,在知情同意的前提下,对符合条件者开展现场扫码自填式问卷调查。收集调查对象的一般人口学特征、非婚非商业异性性行为发生情况(性伴数、性行为频次、寻找性伴方式、发生性行为场所、知情交友、安全套使用)、性病相关知识掌握情况等信息,分析和比较不同特征性病感染者经商业性行为传播和非商业性行为传播的比例。

1.3 统计学处理

采用SPSS 20.0软件对相关数据进行统计分析。计数资料采用 χ^2 检验,以频数(百分数)[$n(\%)$]表示;多因素采用 Logistic 回归分析; $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象基线资料

新报告性病感染者2 856例,其中异性性行为性病感染1 200例(占42.02%,1 200/2 856),非婚异性性行为性病感染1 085例(占37.99%,1 085/2 856)。非婚异性性行为性病感染者中,男824例(占75.94%,824/1 085),女261例(占24.06%,261/1 085);汉族1 024例(占94.38%,1 024/1 085);年龄范围:<30岁238例(占21.94%,238/1 085),30~40岁267例(占24.61%,267/1 085),40~50岁212例(占19.54%,212/1 085),50~60岁185例(占17.05%,185/1 085),>60岁183例(占16.87%,183/1 085);文化程度:小学及以下288例(占26.54%,288/1 085),初中及高中597例(占55.02%,597/1 085),大专及以上学历200例(占18.43%,200/1 085);职业:农民354例(占32.63%,354/1 085),干部/企事业单位职工112例(占10.32%,112/1 085),务工424例(占39.08%,424/1 085),无业195例(占17.97%,195/1 085);已婚563例(占51.89%,563/1 085),未婚227例(占20.92%,227/1 085),离异/丧偶295例(占27.19%,295/1 085)。

2.2 研究对象性病感染状况

1 085例非婚异性性行为性病感染者中,非婚非商业异性性行为性病感染者583例(占53.73%,583/1 085),其中淋病153例(占26.24%,153/583),非淋病性尿道炎285例(占48.89%,285/583),梅毒65例(占11.15%,65/583),尖锐湿疣32例(占5.49%,32/583),艾滋病21例(占3.60%,21/583),生殖器疱疹18例(占3.09%,18/583),软下疳9例(占1.54%,9/583)。583例非婚非商业异性性行为性病感染者均为被动检测发现,因身体不适到医院就诊时发现267例(占45.80%,267/583),阳性配偶检测发现126例(占21.61%,126/583),社区居民筛查发现44例(占7.54%,44/583),孕产妇筛查发现57例(占9.78%,57/583),婚检发现68例(占11.66%,68/583),无偿献血发现21例(占3.60%,21/583)。

2.3 研究对象非婚非商业异性性行为发生情况

583例非婚非商业异性性行为性病感染者中,非婚性伴数:0~3个411例(占70.50%,411/583),>3个172例(占29.50%,172/583);性行为频次:≤5次/个月208例(占36.68%,208/583),>5次/个月375例(占64.32%,375/583);通过工作、朋友或同学聚会方式结交非商业性伴254例(占43.57%,254/583),通过网络、手机App寻找附近潜在非商业性伴329例(占56.43%,329/583);在宾馆发生非商业性行为356例(占61.06%,356/583),在双方家中发生非商业性行为227例(占38.94%,227/583);安全套使用意愿:愿意每次都使用276例(占47.34%,276/583),不愿意每次都使用307例(占52.66%,307/583)。双方之间的信任度和亲密度,以及采取其他避孕措施是非商业性行为中不愿意使用安全套的主要原因,部分男性认为“商业性行为才需要使用安全套,情人之间就不需要使用”,甚至还有7例男性认为情人之间使用安全套伤感情。

2.4 研究对象性病相关知识掌握情况

583例非婚异性性行为性病感染者的性病相关知识掌握的总体正确率为54.20%(316/583)。583例非婚异性性行为性病感染者性病相关知识具体掌握情况如下:正确使用安全套可预防性病感染回答正确人数526人(90.22%),多性伴会增加性病感染率回答正确人数488人(83.70%),固定性伴可减少性病感染率回答正确人数437人(74.96%),性行为后立即清洗生殖器不能避免性病感染回答正确人数395人(67.75%),与外表健康的人发生性行为也可能发生性病感染回答正确人数355人(60.89%),感染性病会增加艾滋病感染率回答正确人数336人(57.63%),并非所有的性病都可以完全治愈回答正确人数320人(54.89%)。

2.5 非婚非商业异性性行为性病感染者的单因素分析

非婚商业异性性行为性病感染者和非婚非商业异性性行为性病感染者的性别、年龄、文化程度、婚姻状况、性伴数和安全套使用意愿方面比较,差异具有统计学意义($P < 0.05$);非婚非商业异性性行为性病感染者中,女性、<30岁、大专及以上学历、未婚、性伴数0~3个、性行为频次>5次/个月及不愿意每次都使用安全套的比例较高。具体数据详见2.1。

2.6 非婚非商业异性性行为性病感染者的多因素 Logistic 回归分析

以非婚非商业异性性行为性病感染者为因变量,性别、年龄、文化程度、职业、婚姻状况、性伴数和安全套使用意愿作为

自变量进行赋值纳入多因素 Logistic 回归分析,结果显示,女性、<30岁、大专及以上学历、未婚、性伴数0~3个、性行为频次>5

次/个月及不愿意每次都使用安全套为影响非婚非商业异性性行为者性病感染状况的独立危险因素。具体结果详见表1。

表1 非婚非商业异性性行为者性病感染者的多因素 Logistic 回归分析

因素	回归系数	标准误差	Wald χ^2	OR(95% CI)	P 值
女性	0.724	0.255	8.061	2.063(1.251~3.400)	0.005
<30岁	0.524	0.248	4.465	1.669(1.689~2.746)	0.035
大专及以上学历	0.623	0.312	3.987	1.865(1.012~3.437)	0.046
未婚	0.826	0.410	4.059	2.284(1.023~5.102)	0.045
性伴数0~3个	1.126	0.520	4.689	3.083(1.113~8.544)	0.031
性行为频次>5次/个月	1.258	0.487	6.673	3.518(1.355~9.139)	0.010
不愿意每次都使用安全套	0.459	0.154	8.883	1.582(1.170~2.140)	0.003

3 讨论

2018—2019年诸暨市新报告的性病感染者中,异性性行为者占性行为传播性病感染者的42.02%,低于2016年全国数据报道^[7-8]的67.1%;非婚异性性行为者占新报告感染者的37.99%,占同期异性性行为者感染者的90.42%(1085/1200),高于2014年全国数据报道^[9-10]的88.2%;非婚非商业异性性行为者占同期非婚异性性行为者感染者的53.73%^[11-12],高于2015年陈方方等^[13]报道的32.0%,与陈珺芳等^[14]2018年报道的50.83%较为接近。与传统较易识别的性病高危人群相比,既往发生过非婚非商业异性性行为者感染的人群分布更加广泛^[15],已成为普通人群中的性病次高危人群^[16]。此外,本研究调查显示,目前多数人对性病的认知不高,存在较多认知误区,性病防治知识宣传和普及亟待加强。

本研究结果显示,女性在非婚非商业异性性行为者中的比例高达90.80%(237/261),原因在于女性在性行为中常处于弱势地位,再加上对固定性伴的信任,常常不采取或不能坚持采取安全性行为,更易通过男性固定性伴感染性病。近年来,非婚性行为更加隐蔽、多样,年轻人、文化程度较高者对婚前性行为的包容性更高^[17]。

综上所述,非婚非商业异性性行为者感染者在人群中分布范围较广,需要根据高危人群的特点及变化进行行为干预模式的调整,利用微信公众号、视频等网络化方式与社区宣传、集体授课等现场宣教方式相结合以加强健康教育及安全套推广使用工作。本研究也存在一定局限性,除地区因素外,本研究的调查数据是基于自我报告记录的,无法从其他途径证实,可能有部分男男性行为者受社会文化规范压迫而隐瞒同性性行为史,部分女性隐瞒自身商业性行为史,还需收集更多研究对象及多维度信息深入分析复核。

参 考 文 献

- [1] 李婧,蒋宁,岳晓丽,等.7省(自治区)性病门诊首诊性病者中HIV检测和感染状况分析[J].中华流行病学杂志,2016,37(3):358-361.
- [2] 彭志行,王璐,喻荣彬,等.亚洲艾滋病流行模型及其在我国艾滋病疫情预测中的应用[J].中华预防医学杂志,2010,44(2):97-100.
- [3] 孙永合,严秀丽.性病门诊就诊者艾滋病相关知识及HIV、梅毒感

- [4] 染状况调查[J].中国麻风皮肤病杂志,2015,31(4):251-252.
- [4] 中国疾病预防控制中心,性病艾滋病预防控制中心.2016年10月全国艾滋病性病疫情[J].中国艾滋病性病,2016,22(9):675.
- [5] 中国艾滋病性病.2014年第1季度全国艾滋病性病疫情及主要防治工作进展[J].中国艾滋病性病,2014,23(5):303.
- [6] 伍尚华,王澜,陈英,等.2014-2018年韶关市某性病门诊就诊者HIV和性病感染状况[J].热带医学杂志,2019,19(12):1557-1560.
- [7] 张兵兵,郑敏,张玉琼,等.贵州省50岁及以上性病门诊就诊者HIV感染及其危险因素研究[J].现代预防医学,2020,47(4):588-591.
- [8] 岳晓丽,龚向东,滕菲,等.2008—2015年中国性病监测点生殖道沙眼衣原体感染流行特征分析[J].中华皮肤科杂志,2016,49(5):308-313.
- [9] 王小亮,丁建平,胡海洋,等.2006—2011年江苏省尖锐湿疣、生殖器疱疹和生殖道沙眼衣原体感染的流行特征分析[J].中国皮肤性病学杂志,2014,28(5):496-498.
- [10] 俞秋嫣,王方林,徐鹏,等.黔东南苗族侗族自治州HIV经非婚非商业异性性行为传播流行特征[J].中华预防医学杂志,2017,51(11):977-981.
- [11] 温泉,李晓,何佳雪,等.长春地区939例性病门诊患者HPV感染特征分析[J].中国实验诊断学,2020,24(5):743-746.
- [12] 吴敏娟,吴敏智,李晋,等.苏州地区皮肤性病门诊患者人乳头瘤病毒感染状况[J].国际流行病学传染病学杂志,2020,47(2):137-141.
- [13] 陈方方,郭巍,王丽艳,等.我国部分地区艾滋病非婚异性性行为传播病例感染方式构成及特征分析[J].中国艾滋病性病,2015,21(7):550-553.
- [14] 陈珺芳,吴虹,张兴亮,等.杭州市2015-2017年非婚非商业的异性性行为传播新报告艾滋病病毒感染者特征分析[J].中华流行病学杂志,2018,39(12):1602-1606.
- [15] 胡婷,董丽芳,丁正伟,等.西安市和咸阳市性病门诊男性就诊者HIV/STD感染及相关行为特征比较[J].中华流行病学杂志,2017,38(12):1634-1637.
- [16] 鲁建瑜,许琼军,李立康.2013-2017年海南省性病流行病学特征分析[J].现代预防医学,2020,47(9):1547-1549,1580.
- [17] 刘玄华,朱秋映,孟琴,等.广西壮族自治区2015-2018年新报告非婚非商业异性性行为传播HIV/AIDS特征分析[J].中华流行病学杂志,2020,41(4):537-541.

(收稿日期:2020-03-25)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2021.04.047

· 性心理学 ·

LGB 群体约会暴力现状及相关因素

彭红玉¹ 王芊¹ 叶忠兴² 杨海¹ 李芸^{1△}

1 成都中医药大学管理学院心理学教研室,成都 611137

2 西南民族大学应用心理学系,成都 610041

【摘要】 目的 了解LGB(男同性恋、女同性恋、双性恋)群体约会暴力发生情况及相关影响因素。方法 使用冲突策略量表(CTS2)、亲密关系经历量表(ECR)和自我控制量表(SCS)对525名LGB群体进行网络问卷调查,统计调查结果。结果 超过70%的LGB群体(L:73.7%;G:77.6%;B:76.9%)施加过约会暴力。心理暴力发生率(63%~68%)最高,在不同LGB群体间比较,差异无统计学意义($P>0.05$);双性恋的身体暴力发生率最高;男同性恋性暴力发生率最高。恋爱次数5次及以上的群体比其他的人群心理暴力和性暴力都更严重。线性回归分析显示,有工作能预测心理暴力、身体暴力和性暴力($\beta=0.67\sim 1.64, P<0.05$);经常喝酒能预测身体暴力和性暴力($\beta=1.39\sim 1.73, P<0.05$);依恋回避和依恋焦虑能正向预测心理暴力和身体暴力($\beta=0.03\sim 0.08, P<0.05$);自我控制总分能负向预测3种心理暴力($\beta=-0.17\sim -0.04, P<0.05$)。结论 LGB群体约会暴力的发生情况较严重,存在诸多影响因素,并受成人依恋和自我控制等因素的影响,应予以重视。

【关键词】 男同性恋;女同性恋;双性恋;约会暴力;成人依恋;自我控制

【中图分类号】 G479

【文献标识码】 A

Current situation of dating violence and its related factors among LGB groups PENG Hongyu¹, WANG Ping¹, YE Zhongxing², YANG Hai¹, LI Yun^{1△}. 1. Department of Psychology, Chengdu University of Traditional Chinese Medicine, Chengdu 611137, Sichuan, China; 2. Applied Psychology Department, Southwest University for Nationalities, Chengdu 610041, Sichuan, China

【Abstract】 Objective To understand the incidence of dating violence in LGB (lesbian, gay and bisexual) groups and its related influencing factors. **Methods** A internet questionnaire survey was conducted on 525 LGB subjects using the conflict tactics scale (CTS2), the experiences in close relationships inventory (ECR), and the self-control scale (SCS). **Results** More than 70% of the LGB population (L:73.7%, G:77.6%, B:76.9%) have committed dating violence. The incidence of psychological violence (63%~68%) was the highest, and there was no significant difference among different LGB groups ($P>0.05$). Bisexuals have the highest rates of physical violence. Gay men have the highest rates of sexual violence. People who have been in love five or more times are more likely to experience psychological and sexual violence than the rest of the population. The linear regression analysis showed that having a job could predict psychological violence, physical violence and sexual violence ($\beta=0.67\sim 1.64, P<0.05$). Regular drinking could predict physical violence and sexual violence ($\beta=1.39\sim 1.73, P<0.05$). Attachment avoidance and attachment anxiety could positively predict psychological violence and physical violence ($\beta=0.03\sim 0.08, P<0.05$). Total self-control score could negatively predict three kinds of psychological violence ($\beta=-0.17\sim -0.04, P<0.05$). **Conclusions** Dating violence in LGB group was serious and affected by factors such as adult attachment and self-control, which should be paid more attention.

【Key words】 Gay; Lesbian; Bisexual; Dating violence; Adult attachment; Self-control

约会暴力指在恋爱关系中试图控制对方的暴力行为,可能造成身体、心理和性方面的伤害^[1]。从全球来看,约会暴力已成为广受关注的公共卫生问题^[2]。国外对于LGB(L为女同性恋者,G为男同性恋者,B为双性恋者)群体的研究发现,其约会

暴力的发生率大概为45%,显著高于异性恋者^[3]。施暴行为可能带来直接的精神伤害和死亡,约会暴力会增加各种不良健康后果的发生风险,包括性传播感染、心理困扰、药物滥用和身体伤害等^[4-5]。近年来,有研究认为,约会暴力与自我控制和依恋关系息息相关^[6]。目前,有关约会暴力的研究多在发达国家中进行,同时国内关于LGB群体约会暴力的研究较少,仅有的研究提示LGB群体可能存在更为严重的约会暴力^[7-10]。因此,本研究选取LGB群体作为调查对象,使用国际上广泛使用的调查工具进行调查,旨在取得有代表性的LGB群体约会暴力相关资料,并结合人口学、成人依恋、自我控制和约会暴力相关信息,

【基金项目】 四川省哲学社会科学重点研究基地心理健康教育研究中心项目“社会性别视角下四川高校学生恋爱暴力的心理社会因素研究”(西南交通大学四川省心理健康教育重点研究基地资助项目);四川省卫生健康委员会科研课题(编号19PJ193)

△【通讯作者】 李芸, E-mail: liyun@cdutcm.edu.cn

分析影响因素,为教育管理者以及社会公众了解该群体的亲密关系现状提供基础资料,并为进一步开展亲密关系教育提供参考依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

采用滚雪球抽样法,于2019年1月20日至2019年2月20日,从性少数群体的QQ群、微信群、同志公益组织等中找到659人LGB群体作为研究对象。对其发放网络问卷进行调查,排除没有恋爱经历、有明显规律性答案及性取向为其他的问卷,得到有效问卷525份,有效率79.7%。其中女同性恋(L)217人,男同性恋(G)152人,双性恋(B)156人;男174人,女351人;年龄范围16~47岁,中位年龄22岁。本研究经过了成都中医药大学伦理委员会批准,所有研究对象均知情同意并签署知情同意书。

1.2 研究工具

1.2.1 自编人口学信息 本研究调查的人口学信息包括性别、年龄、生源地、性取向(L、G、B、其他)、是否有工作、是否抽烟(抽烟、以前抽现在不抽、不抽)、是否喝酒(经常喝、偶尔喝、以前喝现在不喝、从来不喝)、是否有固定性伴侣、是否发生过性行为、恋爱次数(0次、1次、2次、3或4次、5次及以上)。

1.2.2 冲突策略量表(CTS2) 本研究采用杨春梅^[11]于2011年修订的CTS2量表中文版。CTS2是Straus MA等^[12]在1996年修订。该量表可用来测量恋爱中的暴力情况。本研究主要关注CTS2中的3个维度(共27题),分别为心理暴力、身体暴力和性暴力。该问卷奇数题目(测试被试主动发出的暴力)和偶数题目(被试遭受的暴力)是相对应的。本研究主要研究奇数条目,即被调查对象施加的暴力。量表有7个选项表示约会暴力曾发生频次,分别为1次、2次、3~5次、6~10次、11~20次、>20次、0次。分别对应取中值为1次、2次、4次、8次、15次、25次、0次。本研究中此量表内部一致性为0.85。

1.2.3 亲密关系经历量表(ECR) 本研究采用李同归等^[13]修订的中文版亲密关系经历量表来测量LGB群体的成人依恋现状。两个分量表分别为依恋回避分量表(内部一致性系数为0.82)和依恋焦虑分量表(内部一致性系数为0.77),共36个题目。量表采用Likert7级评分,1分为“一点都不符合”,7分为“完全符合”。根据两个分量表可以得出安全、害怕、专注、冷漠型4种依恋方式类型。在本研究中亲密关系经历量表的整体内部一致性系数为0.81。

1.2.4 自我控制(SCS) 此量表共13个题目,为Tangney JP等^[14]在2004年编订(内部一致性系数为0.93)。评分方式为Likert5级评分。在对4个反向计分的项目(1、6、9、11)进行处理后,总得分越高说明自我控制能力越高。本研究中自我控制量表的内部一致性系数为0.78。

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。计量资料符合正态分布的以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,不符合正态分布的以中位数(最大值,最小值),采用独立样本t检验对性别等人口学信息进行差异比较,采用F检验及事后多重检验对恋爱次数等人口学信息进行差异比较;计数资料以频数(百分数)[$n(\%)$]表示,采用 χ^2 检验;采用多元回归分析对约会暴力分维度的相关影响因素进行分析;检验标准(α)为0.05; $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 LGB群体3类约会暴力发生率比较

有75.8%的研究对象被施加过至少1种约会暴力。其中,心理暴力发生率最高,在不同LGB群体间比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);不同LGB群体间身体暴力发生率比较,差异具有统计学意义($P < 0.001$),具体发生率为 $B > L > G$;不同LGB群体间性暴力发生率比较,差异具有统计学意义($P < 0.001$),具体发生率为 $G > L > B$ 。具体结果详见表1。

表1 LGB群体3类约会暴力发生率比较[n(%)]

不同LGB群体	人数	心理暴力	身体暴力	性暴力	发生过约会暴力
L	217	147(67.7)	50(23.0)	44(20.3)	160(73.7)
G	152	97(63.8)	18(11.8)	57(37.5)	118(77.6)
B	156	101(64.7)	47(30.1)	26(16.7)	120(76.9)
合计	525	345(65.7)	115(21.9)	127(24.2)	398(75.8)
χ^2 值		0.70	15.33	21.31	0.89
P 值		>0.05	<0.001	<0.001	>0.05

2.2 LGB群体CTS2的各类约会暴力发生频次在人口学方面的差异比较

就暴力的发生频次而言,约会暴力的分数在性别、性取向、有无工作、是否有过性行为和恋爱次数方面比较,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。主要表现为男性的性暴力比女性严重($P < 0.001$);男同性恋比女同性恋和双性恋的性暴力更严重($P < 0.001$);有工作者的心理暴力和性暴力比没有工作者更严重($P < 0.01$);有过性行为的调查对象比没有性行为的调查对象的心理暴力和性暴力更严重($P < 0.01$);恋爱次数5次及以上人群心理暴力和性暴力比其他群体严重($P < 0.01$)。具体结果详见表2。

表2 不同人口学信息的CTS2的分维度差异检验($\bar{x} \pm s$)

人口学信息	人数	心理暴力	身体暴力	性暴力
性别				
男	174	12.0 ± 6.9	8.5 ± 5.4	5.7 ± 3.2
女	351	12.4 ± 6.2	8.2 ± 2.8	4.8 ± 2.0
t 值		-0.790	0.599	3.560
P 值		0.430	0.522	<0.001
生源地				
城镇	416	12.4 ± 6.5	8.4 ± 4.0	5.1 ± 2.6
农村	109	11.6 ± 6.0	7.9 ± 3.1	5.0 ± 2.1
t 值		1.209	1.495	0.384
P 值		0.227	0.136	0.701
性取向				
L	217	12.2 ± 6.1	8.1 ± 2.7	4.8 ± 2.2
G	152	12.2 ± 7.2	8.7 ± 5.8	5.8 ± 3.4
B	156	12.2 ± 6.1	8.3 ± 2.6	4.6 ± 1.6
F 值		0.004	1.094	11.666
P 值		0.996	0.398	<0.001
LSD				G > L, G > B
有无工作				
有工作	199	13.2 ± 7.3	8.7 ± 4.8	5.6 ± 3.0
无工作	326	11.6 ± 5.8	8.1 ± 3.2	4.7 ± 2.1
t 值		2.701	1.504	3.710
P 值		0.007	0.134	<0.001

表2(续)

人口学信息	人数	心理暴力	身体暴力	性暴力
是否抽烟				
抽烟	126	13.1 ± 7.3	8.7 ± 5.1	5.5 ± 3.1
以前抽现不抽	62	12.4 ± 5.3	8.6 ± 4.0	5.2 ± 3.0
从来不抽	337	11.9 ± 6.2	8.1 ± 3.3	4.9 ± 2.1
<i>F</i> 值		1.171	1.768	2.374
<i>P</i> 值		0.172	0.311	0.097
是否喝酒				
经常喝酒	34	14.0 ± 10.0	10 ± 8.5	6.6 ± 5.0
偶尔喝	359	12.4 ± 6.1	8.2 ± 3.1	5.0 ± 2.2
以前喝现不喝	32	11.8 ± 6.2	8.3 ± 5.1	5.5 ± 3.5
从来不喝	100	11.4 ± 6.2	8.1 ± 3.2	5.7 ± 1.7
<i>F</i> 值		1.107	0.557	2.089
<i>P</i> 值		0.351	0.645	0.109
有无固定性伴侣				
有固定性伴	230	12.9 ± 6.5	8.2 ± 2.8	5.1 ± 2.0
无固定性伴	295	11.8 ± 6.3	8.4 ± 4.5	5.0 ± 2.8
<i>t</i> 值		1.954	-0.861	0.507
<i>P</i> 值		0.051	0.390	0.613
是否有过性行为				
未有过性行为	423	12.7 ± 6.5	8.3 ± 3.8	5.2 ± 2.5
有过性行为	102	10.5 ± 5.9	8.2 ± 4.0	4.4 ± 2.5
<i>t</i> 值		3.336	0.310	3.035
<i>P</i> 值		0.001	0.757	0.003
恋爱次数(次)				
A	135	10.6 ± 6.3	8.1 ± 4.5	4.8 ± 3.0
B	118	11.9 ± 6.3	8.3 ± 4.3	4.9 ± 2.5
C	174	12.7 ± 6.0	8.2 ± 2.8	5.0 ± 1.8
D	98	14.3 ± 7.1	8.8 ± 4.0	5.9 ± 2.7
<i>F</i> 值		6.311	0.600	3.497
<i>P</i> 值		0.001	0.615	0.016
<i>LSD</i>		D > C > A, D > A, D > B		D > A, D > B, D > C

注:A为1次,B为2次,C为3或4次,D为5次或5次以上

2.3 CTS2 的各类约会暴力相关因素的回归分析

为了探究约会暴力的影响因素,本研究将经过虚拟变量转化后的人口学信息(性别、性取向、是否有工作、是否吸烟、是否喝酒是否有固定性伴侣、是否发生过性行为、恋爱次数)、ECR的依恋回避维度和依恋焦虑维度、SCS总分作为自变量,以CTS2三个分维度为因变量进行线性回归分析。结果显示,有无工作、是否喝酒、依恋回避、依恋焦虑和自我控制对CTS2有显著预测作用($P < 0.05$)。其中有工作、恋爱次数大于1次、有过性行为、依恋回避得分较高、依恋焦虑得分较高、自我控制较差的调查者心理暴力较严重;有工作、经常喝酒、依恋回避得分较高、依恋焦虑得分较高和自我控制较差的调查者身体暴力较严重;男同性恋、有工作、经常喝酒、自我控制较差的调查者的性暴力较严重。具体结果详见表3。

3 讨论

本研究分析了LGB群体约会暴力的发生情况,结果显示,LGB群体中有超过70%的被调查者(L:73.7%,G:77.6%,B:76.9%)施加过至少一种约会暴力。国外研究发现,61.1%的双性恋女性、37.3%的双性恋男性、43.8%的女同性恋、26.0%的男同性恋经历过约会暴力^[15]。由于施测方法不同,要确定LGB约会暴力的发生率是比较困难的^[15]。而LGB群体的约会暴力发生率究竟是否比非LGB群体更高,还需要直接的对比研究进行验证。本研究结果显示,LGB群体心理暴力发生率(63%~68%)最高并且没有群体间差异,并且国内对性少数群体的研究结果也支持心理暴力是所有暴力类型中发生率最高的结果^[10]。LGB群体由于受到社会的排挤与污名化,其普遍存在比较压抑和焦虑的情绪,可能较容易选择相对隐匿并且施加成本更小的心理暴力。本研究结果显示,双性恋的身体暴力发生率最高,这可能与他们同时遭受着来自异性恋和同性恋群体的边缘化有关^[16];男同性恋的性暴力最严重,同时线性回归结果进一步揭示男同性恋更容易发生性暴力,这可能是由于男同性恋有较高概率的无套肛交、口交,这与性暴力的发生息息相关^[6]。

表3 以CTS2分维度为自变量的线性回归分析

因变量	自变量	偏回归系数				标准化回归系数	R^2	R_{adj}^2
		系数(β)	标准误(SE)	<i>t</i> 值	<i>P</i> 值			
心理暴力	有无工作	1.64	0.58	2.82	0.005	0.12	0.18	0.15
	恋爱次数	-1.78	0.88	-0.28	0.044	-0.12		
	性行为	1.47	0.74	1.99	0.048	0.09		
	依恋回避	0.08	0.03	2.73	0.007	0.12		
	依恋焦虑	0.06	0.02	3.21	0.001	0.15		
	SCS	-0.17	0.04	-4.57	0.000	-0.20		
身体暴力	有无工作	0.83	0.36	2.38	0.023	0.10	0.10	0.07
	是否喝酒	1.73	0.80	2.18	0.030	0.11		
	依恋回避	0.05	0.02	2.83	0.005	0.13		
	依恋焦虑	0.03	0.01	2.19	0.029	0.10		
	SCS	-0.07	0.02	-2.93	0.004	-0.14		
性暴力	性取向	1.22	0.52	2.32	0.021	0.22	0.14	0.11
	有无工作	0.67	0.23	2.92	0.004	0.13		
	是否喝酒	1.39	0.27	1.43	0.154	0.06		
	SCS	-0.04	0.01	-2.52	0.012	-0.12		

从人口学信息方面进行分析,笔者发现,LGB群体中男性的性暴力比女性严重。何影^[17]认为,性别是恋爱暴力主要的影响因素之一,在异性恋中,男性性胁迫经历更多,可以推测LGB群体中男性也比女性在性互动中更居主动地位。发生过性行为的LGB群体发生暴力行为的次数更多^[11],可能因为,有过性行为的情侣彼此的关系更亲近,这也更容易相互发现缺点而发生暴力行为。本研究结果显示,恋爱次数更多的人心理暴力更严重。经常更换恋爱伴侣者可能面对更多的压力,并且在后来的恋爱关系中循环重复着恋爱暴力的行为模式^[18]。同时,因为LGB群体身份的特殊性,他们往往会害怕家人和朋友知道自己性取向或恋情,进而有可能遭受到亲友或社会的排挤,这种焦虑与无助感随着恋爱次数的增多而累积,导致可能以暴力发泄。

本研究线性回归结果显示,有工作的LGB群体约会暴力发生率更高。修慧兰等^[19]对大学生的研究也得出了相似的结果。可能是因为调查者进入社会后的环境更复杂,工作后伴随着各种各样的压力,导致恋爱中的暴力发生率提高。经常饮酒的调查者约会暴力的发生率更高。有研究显示,饮酒是在恋爱关系中施暴的重要原因之一,LGB群体遭受的如歧视或骚扰等不良经历可能会增加与饮酒相关的施暴行为发生概率^[16]。对于负面情绪难以排解的性少数群体而言,经常饮酒可能是约会暴力的危险因素,值得关注。

成人依恋也是约会暴力的危险因素。不安全型依恋者在面对恋爱关系中的压力时,更可能以不恰当的约会暴力方式来解决^[20]。对于比较特殊的LGB群体,其一方面受到来自亲戚朋友及社会的压力,使其在恋爱当中产生更严重的焦虑与逃避感;另一方面,LGB群体可能存在更严重的自我同一性冲突,使其更难在恋爱中建立安全型的依恋模式。值得关注的是,本研究结果显示,自我控制是LGB群体发生约会暴力的保护性因素。和过往的研究结果一致,个体缺乏愤怒控制能力和恰当愤怒表达方式会使其更多地使用暴力手段处理冲突^[21]。这些都提示我们,对于约会暴力发生较严重的LGB群体,培养安全型依恋方式、提高个体的自我控制水平、鼓励理性的恋爱冲突解决方式是较为重要的。另外,本研究总体样本和双性恋样本中女性多于男性,尚未探讨其约会暴力是针对同性还是异性以及两者的区别。双性恋作为性少数群体中的性少数,比同性恋者和异性恋者暴露于更高的约会暴力比例中^[3],未来可进一步考虑双性恋中同性和异性之间的约会暴力等更微观的方向。当然,由于抽样的局限性,本研究的样本并不能全面反映LGB群体约会暴力的现状,故结果仅做借鉴和参考。国内关于性少数群体约会暴力还处在研究的起步阶段,未来还需进一步的探讨。

参 考 文 献

- [1] Wekerle C, Wolfe DA. Dating violence in mid-adolescence: theory, significance, and emerging prevention initiatives [J]. *Clin Psychol Rev*, 1999, 19(4):435-456.
- [2] Freedner N, Freed LH, Yang YW, et al. Dating violence among gay, lesbian, and bisexual adolescents: results from a community survey [J]. *J Adolesc Health*, 2002, 31(6):469-474.
- [3] Moschella EA, Potter SJ, Moynihan MM. Disclosure of sexual violence

victimization and anticipated social reactions among lesbian, gay, and bisexual community college students [J]. *J Bisex*, 2020, 1-20.

- [4] Temple JR, Freeman DH. Dating violence and substance use among ethnically diverse adolescents [J]. *J Interpers Violence*, 2011, 26(4):701-718.
- [5] Costa ECV, Gomes SC. Social support and self-esteem moderate the relation between intimate partner violence and depression and anxiety symptoms among Portuguese women [J]. *J Fam Violence*, 2018, 33(5):355-368.
- [6] Stults CB, Javdani S, Greenbaum CA, et al. Intimate partner violence and sex among young men who have sex with men [J]. *J Adolesc Health*, 2016, 58(2):215-222.
- [7] Barter C. In the name of love: exploitation and violence in teenage dating relationships [J]. *Br J Soc Work*, 2009, 39(2):232.
- [8] Dank M, Lachman P, Zweig JM, et al. Dating violence experiences of lesbian, gay, bisexual, and transgender youth [J]. *J Youth Adolesc*, 2014, 43(5):846-857.
- [9] Porter JL, Mcquillier Williams L. Dual marginality: the impact of auditory status and sexual orientation on abuse in a college sample of women and men [J]. *J Aggress Maltreat T*, 2013, 22(6):577-589.
- [10] 庾泳,肖水源,吴婷.广州市区男同性恋人群的约会暴力病例对照研究 [J]. *中国心理卫生杂志*, 2018, 32(4):338.
- [11] 杨春梅. 大学生约会暴力现状与影响因素的研究 [D]. 云南: 云南师范大学, 2011.
- [12] Straus MA, Hamby SL, Boney-McCoy SUE, et al. The revised conflict tactics scales (CTS2): development and preliminary psychometric data [J]. *J Fam Issues*, 1996, 17(3):283-316.
- [13] 李同归, 加藤和生. 成人依恋的测量: 亲密关系经历量表 (ECR) 中文版 [J]. *心理学报*, 2006, 38(3):406.
- [14] Tangney JP, Baumeister RF, Boone AL. High self-control predicts good adjustment, less pathology, better grades, and interpersonal success [J]. *J Pers*, 2004, 72(2):271-324.
- [15] Rollé L, Giardina G, Caldarella AM, et al. When intimate partner violence meets same sex couples: a review of same sex intimate partner violence [J]. *Front Psychol*, 2018, 9:1506-1506.
- [16] Shorey RC, Stuart GL, Brem MJ, et al. Advancing an integrated theory of sexual minority alcohol-related intimate partner violence perpetration [J]. *J Fam Violence*, 2019, 34(4):357-364.
- [17] 何影. 大学生恋爱及恋爱暴力调查与暴力影响因素研究 [D]. 湖南: 中南大学, 2010.
- [18] Williams TS, Connolly J, Pepler D, et al. Risk models of dating aggression across different adolescent relationships: a developmental psychopathology approach [J]. *J Consult Clin Psychol*, 2008, 76(4):622-632.
- [19] 修慧兰, 孙颂贤. 大学生约会暴力行为之测量与调查 [J]. *教育与心理研究*, 2003, 26(3):499.
- [20] Wei M, Vogel DL, Ku TY, et al. Adult attachment, affect regulation, negative mood, and interpersonal problems: the mediating roles of emotional reactivity and emotional cutoff [J]. *J Couns Psychol*, 2005, 52(1):14-24.
- [21] Kinsfogel KM, Grych JH. Interparental conflict and adolescent dating relationships: integrating cognitive, emotional, and peer influences [J]. *J Fam Psychol*, 2004, 18(3):505-515.

(收稿日期:2020-01-07)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2021.04.048

· 性心理学 ·

中老年人性生活状况及对心理健康的影响研究

于足[△] 俞波

金华市第二医院老年科,浙江 金华 321000

【摘要】 目的 分析中老年人性生活状况及性行为对心理健康的影响,为促进中老年人健康性行为和心理健康提供科学依据。**方法** 选取2017年6月至2019年6月金华市第二医院附近社区的367名中老年人进行抽样调查。采用调查问卷对其进行性生活、抑郁、焦虑状况进行分析。**结果** 本研究共纳入367名40~70岁中老年人,其中男性156名(42.5%),女性211名(57.5%)。性别间每月性生活频度、每次性交时间、性满意度、配偶高潮频数差异不显著($P>0.05$),而男性性生活质量总分、性欲得分、配偶性满意度、高潮频数均显著高于女性($P<0.05$)。有51名(13.9%)中老年伴有焦虑,其每月性生活频度、每次性交时间、性生活质量总分、性欲得分、性满意度、配偶性满意度、配偶高潮频数均显著低于无焦虑者。有46名(12.5%)中老年人伴有抑郁,其每月性生活频度、每次性交时间、性生活质量总分、性满意度、配偶高潮频数均显著低于无抑郁者($P<0.05$)。**结论** 中老年人焦虑和抑郁的发生与性生活频次低、持续时间短、性生活质量低相关,应关注中老年人性生活状况,通过科普宣教等方式,促进中老年人健康性行为,减少不良心理问题的发生。

【关键词】 中老年人;性生活;心理健康;焦虑;抑郁

【中图分类号】 G479

【文献标识码】 A

A survey of sexual behavior status of middle-aged and old people and its influence on mental health YU Zu[△], YU Bo. Department of Geriatrics, the Second Hospital of Jinhua, Jinhua 321000, Zhejiang, China

【Abstract】 Objective To analyze the influence of sexual life and sexual behavior on mental health of middle-aged and old people, and to provide scientific basis for promoting healthy sexual behavior and mental state of middle-aged and old people. **Methods** From June 2017 to June 2019, a sample survey was conducted among 367 middle-aged and elderly people in communities near the Second Hospital of Jinhua. Questionnaires were used to analyze their sexual life, depression and anxiety. **Results** 367 middle-aged and elderly people aged 40 to 70 years were included in this study, including 156 males (42.5%) and 211 females (57.5%). There were no significant differences in the average monthly sexual frequency, time of sexual intercourse, sexual satisfaction and orgasm frequency of spouses between the sexes ($P>0.05$), but the total score of sexual quality, sexual desire score, sexual satisfaction of spouses and orgasm frequency of males were significantly higher than those of females ($P<0.05$). 51 (13.9%) middle-aged and elderly patients with anxiety were significantly lower than those without anxiety in terms of sexual frequency, time of sexual intercourse, total score of sexual quality, sexual desire score, sexual satisfaction, sexual satisfaction and orgasm frequency of spouse. There were 46 (12.5%) middle-aged and elderly patients with depression, and their monthly sexual frequency, sexual intercourse time, total score of sexual quality, sexual satisfaction and orgasm frequency of spouse were significantly lower than those without depression symptoms ($P<0.05$). **Conclusions** The occurrence of anxiety and depression in middle-aged and elderly people is related to low sexual frequency, short duration and low sexual quality. We should pay attention to the sexual life of middle-aged and elderly people, promote healthy sexual behaviors and reduce the occurrence of adverse psychological problems by means of science popularization and education.

【Key words】 Middle-aged and old people; Sexual behavior; Mental health; Anxiety; Depression

随着我国老龄化的加剧,中老年人群占总人口的比重越来越高。中老年人丧失配偶的比例明显高于年轻人,而受社会道德观念等影响,中老年人性生活状况往往容易被忽视,而中老年人对于性生活仍有较大的需求^[1-2]。虽然中老年人随着年龄

的增长,体力会逐渐下降,但是,配合适宜的体位等仍然可以较好地完成性行为过程^[3-5]。以往的研究报道提示,适宜的性生活不仅能够使人体得到愉悦感和放松,而且能够促进心理健康,性生活的缺乏以及性生活质量的下降会增加心理疾病发生的风险^[6-8]。现有研究多将中老年人定义为45岁及以上人群^[1],考虑到性生活的发生与年龄密切相关,本研究纳入40~70岁中老年人进行分析,探究中老年人性生活现状以及性行为

[△]【通讯作者】于足,E-mail:yz131618@163.com

对心理健康的影响。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2017年6月至2019年6月金华市第二人民医院附近社区的中老年人进行抽样调查。根据中老年人抑郁和焦虑发生情况等变量参数,估算调查最小样本量为310人。本研究共纳入367名中老年人作为调查对象。纳入标准:①年龄40~70岁;②参与度高,能够配合调查,完成调查问卷;③对本研究知情同意。排除标准:①患有严重肝肾功能不全、癌症等疾病;②行动不方便,如长期卧床等。本研究经金华市第二人民医院医学伦理委员会批准。

1.2 调查方法

①收集调查对象性别、年龄、婚姻状况等基本信息。②采用9条目患者健康问卷(PHQ-9)^[9]、广泛性焦虑量表-7(GAD-7)^[10]分别对受访者抑郁和焦虑状况进行调查。PHQ-9得分范围为0~27分,0~4分为无抑郁,≥5分则为抑郁,PHQ-9的Cronbach' α系数为0.85,信度系数为0.88^[9]。GAD-7得分范围为0~21分,0~4分为无焦虑,≥5分则为焦虑,GAD-7的Cronbach' α系数为0.90,信度系数为0.76^[10]。③性生活质量评价采用中国早泄患者性功能评价表,主要包括10个维度,每个维度1~5分^[11-12],得分越高提示性生活质量越高。本研究选择性欲得分、性满意度、配偶性满意度、高潮频数、配偶高潮频数及总分进行评价。

1.3 统计学处理

采用Epidata 3.1对数据进行录入,采用SPSS 17.0软件对相关数据进行统计分析。计量资料采用t检验,以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示;计数资料采用 χ^2 检验,以频数(百分数)[n (%)]表示; $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象基线资料

367名中老年调查对象中,性别:男156名(42.5%),女211名(57.5%);年龄:40~50岁164名(44.7%),51~60岁138名(37.6%),61~70岁65名(17.7%);婚姻状态:已婚172名(46.9%),丧偶90名(24.5%),离异82名(22.3%),其他23名(6.3%);地区:农村158名(43.1%),城市209名(56.9%);基础疾病:无基础疾病103名(28.1%),1~2种189名(51.5%),3种及以上75名(20.4%)。

2.2 研究对象性生活状况比较

男性性生活质量总分(40.7 ± 5.4)分、性欲(3.5 ± 0.6)分、配偶性满意度(3.3 ± 1.2)分、高潮频数(4.1 ± 1.2)分,均高于女性得分[(38.4 ± 6.1)分、(3.3 ± 0.8)分、(3.0 ± 1.1)分、(3.4 ± 1.3)分],差异具有统计学意义($P < 0.05$)。不同性别每月性生活平均频度、每次性交时间、性满意度、配偶高潮频数得分比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。

2.3 研究对象是否焦虑对性生活状况的影响

本研究51名(13.9%)研究对象判定为焦虑状态,其每月性生活频度、每次性交时间、性生活质量总分、性欲得分、性满意度、配偶性满意度、配偶高潮频数均显著低于非焦虑状态研究对象,差异具有统计学意义($P < 0.05$),而高潮频数比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。具体结果详见表1。

表1 研究对象是否焦虑对性生活状况的影响($\bar{x} \pm s$)

变量	研究对象焦虑状态		t值	P值
	是($n=51$)	否($n=316$)		
每月性生活频度(次)	1.2±0.7	2.2±1.2	5.79	<0.001
每次性交时间(min)	3.0±1.1	4.6±1.9	5.85	<0.001
性生活质量总分(分)	32.5±6.7	43.5±5.9	12.12	<0.001
性欲(分)	2.9±0.7	3.9±1.1	6.29	<0.001
性满意度(分)	1.8±0.7	3.3±1.2	8.69	<0.001
配偶性满意度(分)	2.7±0.9	3.6±1.2	5.13	<0.001
高潮频数(分)	3.6±1.2	3.8±1.4	0.96	0.336
配偶高潮频数(分)	3.4±1.1	3.7±0.8	2.35	0.020

2.4 研究对象是否抑郁对性生活状况的影响

本研究46名(12.5%)研究对象判定为抑郁状态,其每月性生活频度、每次性交时间、性生活质量总分、性满意度、配偶高潮频数均显著低于非抑郁状态研究对象,差异具有统计学意义($P < 0.05$),而性欲得分、配偶性满意度、高潮频数比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。具体结果详见表2。

表2 研究对象是否抑郁对性生活状况的影响($\bar{x} \pm s$)

变量	研究对象抑郁状态		t值	P值
	是($n=46$)	否($n=321$)		
每月性生活频度(次)	1.4±0.8	2.3±1.1	5.38	<0.001
每次性交时间(min)	3.2±1.0	4.5±1.8	4.79	<0.001
性生活质量总分(分)	33.6±5.9	44.2±6.2	10.91	<0.001
性欲得分(分)	3.5±0.8	3.8±1.2	1.64	0.101
性满意度(分)	1.7±0.5	3.4±1.0	11.32	<0.001
配偶性满意度(分)	2.8±0.9	3.2±1.6	1.66	0.098
高潮频数(分)	3.5±1.5	3.7±1.6	0.80	0.425
配偶高潮频数(分)	3.2±1.2	3.6±1.1	2.28	0.023

3 讨论

性生活是夫妻生活的重要组成部分,与动物单纯生殖功能不同的是,人类性生活更多为了满足生理和心理的需求^[8]。女性绝经后,卵巢功能衰退,性激素的分泌减少。男性50岁以后,睾酮等性激素的分泌也呈逐年下降的趋势^[13]。再加上中老年人随着骨骼肌肉的老化和萎缩,其行动能力大大减弱^[14-15]。这些因素均会降低中老年人性生活的质量。本研究结果提示,中老年男性每月性生活平均频度为(1.7 ± 0.9)次,女性为(1.6 ± 0.7)次,与文献报道相似,均低于40岁以下人群^[16-17]。中老年人每次性交时间、性生活质量总分等也显著下降,提示中老年人性功能以及性生活质量的下降。人们对于性交的定义倾向于有性器官相接触的行为,而性交时间多认为是射精前的性交持续时间。有研究指出,射精时间存在较大的个体差异,亦会受到环境等因素影响,而中老年人性行为不应单纯认为是性器官相接触的行为,对性器官及身体的抚摸等行为也能够促使其产生身心愉悦感,因此,对于探究中老年人性生活状况,应该采用多维度和多视角^[13, 16-17]。

本研究中男性中老年人性生活质量总分、性欲得分、配偶性满意度、高潮频数均显著高于女性,而不同性别在每次性交

时间、性满意度、配偶高潮频数差异不显著。这可能与两性生理、心理存在一定的差异相关。在性生活过程中,男性多以射精为标志达到性高潮,持续时间的长短对于性高潮的获得影响不大,比较容易获得性满足^[13, 15-16, 18]。而对于女性则有较大的差异,女性需要有较长的前戏,让身体处于适宜的状态,如阴道液体的分泌等,需要一定时间和刺激才能获得性高潮。如果配偶配合不当,则难以获得较高的满意度^[13, 15-16, 18]。

本研究有 13.9% 和 12.5% 中老年人提示伴有焦虑症状或抑郁症状,其他研究报道中老年人中有神经系统不良症状者高达 35.3%,这提示中老年人的心理健康需要重点关注^[14, 17, 19]。中老年人性需求往往被忽视,尤其是失去配偶的人群。而随着城镇化的进程,中老年人间的沟通交流也逐渐减少,再加上年轻人与父母间的沟通越来越少,中老年人心理的压力难以得到有效的疏导和缓解。本研究焦虑状态的中老年人中,每月性生活频度、每次性交时间、性生活质量总分、性欲得分、性满意度、配偶性满意度、配偶高潮频数均显著低于非焦虑状态者,而伴有抑郁状态中老年人每月性生活频度、每次性交时间、性生活质量总分、性满意度、配偶高潮频数均显著低于非抑郁状态者。这说明性生活缺乏或者质量降低可能会增加中老年心理问题的风险。也有研究指出,性生活缺乏或者质量降低与不良心理问题存在互为因果关系^[17-18]。健康和适宜的性行为能够增加神经系统中多巴胺的分泌,多巴胺能够促进负面情绪的排解^[12, 16, 20]。不良心理问题也可以对与情绪相关的功能产生负面的影响,如抑制脊髓勃起中枢的作用等。

综上所述,本研究对 367 名中老年人进行性生活状况和心理健康状况的调查,结果提示焦虑和抑郁的发生与性生活频次低、持续时间短、性生活质量低相关,应关注中老年人性生活状况,通过科普宣教等方式,促进中老年人健康性行为,减少不良心理问题的发生。

参 考 文 献

- [1] Fu TC, Herbenick D, Dodge B, et al. Relationships among sexual identity, sexual attraction, and sexual behavior: results from a nationally representative probability sample of adults in the United States [J]. Arch Sex Behav, 2019, 48(5): 1483-1493.
- [2] 江光熨, 张维, 吴国辉, 等. 重庆市 50 岁及以上中老年人新近感染艾滋病后行为变化研究 [J]. 现代预防医学, 2019, 46(11): 1924-1926, 1940.
- [3] Freak-Poli R, De Castro Lima G, Direk N, et al. Happiness, rather than depression, is associated with sexual behaviour in partnered older adults [J]. Age Ageing, 2017, 46(1): 101-107.
- [4] Mahieu L, Gastmans C. Older residents' perspectives on aged sexuality in institutionalized elderly care: a systematic literature review [J]. Int J Nurs Stud, 2015, 52(12): 1891-1905.

- [5] 印雪芬, 虞哲彬, 鲍成臻, 等. 杭州市老年人主观幸福感及影响因素分析 [J]. 预防医学, 2017, 29(5): 433-437.
- [6] Kleinstäuber M. Factors associated with sexual health and well-being in older adulthood [J]. Curr Opin Psychiatry, 2017, 30(5): 358-368.
- [7] Skałacka K, Gerymski R. Sexual activity and life satisfaction in older adults [J]. Psychogeriatrics, 2019, 19(3): 195-201.
- [8] 汤梦君, 王焱. 老年人生殖健康现状与需求的研究进展 [J]. 老龄科学研究, 2018, 6(7): 46-57.
- [9] 卜崔冬, 何筱衍, 钱洁, 等. 患者健康问卷抑郁症状群量表在综合性医院中的应用研究 [J]. 同济大学学报(医学版), 2009, 30(5): 136-140.
- [10] 王瑜, 陈然, 张岚. 广泛性焦虑量表-7 在中国综合医院住院患者中的信效度研究 [J]. 临床精神医学杂志, 2018, 28(3): 168-171.
- [11] 袁亦铭, 辛钟成, 金泰乙, 等. 中国早泄患者性功能评价表对早泄患者的多维评估 [J]. 中国男科学杂志, 2003, 17(5): 302-306.
- [12] 龚宇, 湛斌, 易红, 等. 老年男性血清睾酮水平及性生活频率与健康状况的相关性研究 [J]. 第三军医大学学报, 2019, 41(12): 1181-1186, 封 3.
- [13] Kolodziejczak K, Rosada A, Drewelies J, et al. Sexual activity, sexual thoughts, and intimacy among older adults: links with physical health and psychosocial resources for successful aging [J]. Psychol Aging, 2019, 34(3): 389-404.
- [14] 李瑶, 沈军. 护士对老年人性行为态度的现况调查及影响因素分析 [J]. 护理学杂志, 2018, 33(4): 80-83.
- [15] 曾兆兰, 杨翔. 老年人性需求的相关因素分析 [J]. 重庆医学, 2017, 46(34): 4857-4860.
- [16] Freak-Poli R, Kirkman M, De Castro Lima G, et al. Sexual activity and physical tenderness in older adults: cross-sectional prevalence and associated characteristics [J]. J Sex Med, 2017, 14(7): 918-927.
- [17] Pinyopornpanish K, Thanamee S, Jiraporncharoen W, et al. Sexual health, risky sexual behavior and condom use among adolescents' young adults and older adults in Chiang Mai, Thailand: findings from a population-based survey [J]. BMC Res Notes, 2017, 10(1): 682.
- [18] Sinković M, Towler L. Sexual Aging: a systematic review of qualitative research on the sexuality and sexual health of older adults [J]. Qual Health Res, 2019, 29(9): 1239-1254.
- [19] 江光熨, 吴国辉, 裴迎新, 等. 中国老年人群 HIV 感染现状及行为学特征研究进展 [J]. 实用预防医学, 2019, 26(4): 510-512, 封 3.
- [20] Cunningham GR, Stephens-Shields AJ, Rosen RC, et al. Association of sex hormones with sexual function, vitality, and physical function of symptomatic older men with low testosterone levels at baseline in the testosterone trials [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2015, 100(3): 1146-1155.

(收稿日期: 2019-12-19)

学龄前儿童性教育实施影响因素及建议

苟芬¹ 潘婷² 张筱岚^{3△}

1 大理大学护理学院社区护理学专业 2019 级硕士研究生,云南 大理 671000

2 大理大学护理学院临床护理学专业 2019 级硕士研究生,云南 大理 671000

3 大理大学护理学院内儿护理学教研室,云南 大理 671000

【摘要】 本文主要描述和分析了学龄前儿童性教育的实施现状及影响因素,并基于循证理念,从学龄前儿童性教育实施方案的构建和实施途径层面提出建议,以促使学龄前儿童性教育的常态化开展,进而推动国内学龄前儿童性教育的发展与进步。

【关键词】 学龄前儿童;性教育;影响因素;实施建议

【中图分类号】 G479

【文献标识码】 A

Influence factors and suggestions for the implementation of sex education in preschool children GOU Fen¹, PAN Ting², ZHANG Xiaolan^{3△}. 1. 2019 Master of Community Nursing, College of Nursing, Dali University, Dali 671000, Yunnan, China; 2. 2019 Master of Clinical Nursing, College of Nursing, Dali University, Dali 671000, Yunnan, China; 3. Department of Internal Medicine and Pediatrics Nursing, College of Nursing, Dali University, Dali 671000, Yunnan, China

【Abstract】 This article mainly describes and analyzes the implementation status and influencing factors of sex education for preschool children. Based on evidence-based concepts, suggestions were made on the construction and implementation approaches of sex education programs for preschool children, to promote the normalization and the development and progress of sex education for preschool children in China.

【Key words】 Preschool children; Sex education; Influencing factors; Implement Suggestions

学者晏涵文^[1]提出,把性学研究的结果与教育学相结合,从出生开始应用于人的一生各个阶段即为性教育,亦可称之为“人格教育”。3~6岁的学龄前儿童处于性蕾期,此时实施性教育将有利于满足幼儿性关键期的认知发展需要、保障个体未来性心理健康,有助于其健康人格的形成^[2-3]。此时若不进行正确的性教育,儿童长大后很可能出现性倒错、性变态等异常情况^[2]。而且缺乏高质量且符合年龄与发展阶段的性教育,可能会导致儿童更容易遭受性伤害^[4]。近年来,儿童性侵案件频发且被侵害对象低龄化,一定程度上反映出国内幼儿性教育的缺失。虽然目前国内大众对幼儿性教育的重视度不断提高,但是由于各种原因导致实际开展情况不容乐观。因此,本文通过对学龄前儿童性教育实施过程中的目标、内容、方法以及途径进行综述,并基于循证理念提出实施建议,期望进一步推动国内学龄前儿童性教育的有效实施。

1 学龄前儿童性教育实施现状及影响因素

1.1 学龄前儿童性教育实施现状

国外儿童性教育起源于20世纪50年代~70年代,美国、瑞典等西方国家实施较早,经过半个多世纪的发展,形成了完整的性教育课程体系^[5]。我国性教育起步较晚,直到20世纪

90年代才开始对学龄前儿童性教育开展研究。经过30多年的发展,虽取得了一定成果,但仍处于探索阶段。目前,国内学龄前儿童性教育的研究文献大多是针对性教育的现状、目标、内容、方法等方面的单一研究^[6],缺乏系统的实施方案。且通过文献检索发现,学龄前儿童性教育研究多采用问卷调查,仅有几位学者使用行动研究法进行学龄前儿童性教育的实施研究。因此,国内目前亟需开展学龄前儿童性教育的实证研究,构建适合学龄前儿童身心发展特点的性教育实施方案,才能有效促进学龄前儿童性教育的进步与发展。

1.2 学龄前儿童性教育实施影响因素

理论研究表明,对学龄前儿童实施性教育既必要亦可行。但实施过程因受多方面因素影响,使得学龄前儿童性教育实际开展情况并不乐观。

1.2.1 性教育认知与宣传不足 国内受传统文化影响,大众对学前阶段的性教育普遍存在误解。部分甚至混淆了青春期的性教育与幼儿性教育,不能正确理解两者之间的区别。或者简单地认为性教育等同性生理教育、防性侵教育。可见,国内幼儿性教育宣传不到位,导致幼儿性教育内容不为社会大众所理解。所以,要推动学龄前儿童性教育的实施与发展,首先要加强性教育的宣传与认识,帮助社会大众正确理解幼儿性教育,从而获得社会舆论支持。

1.2.2 性教育主体缺乏性知识 《中国儿童发展纲要(2011—2020年)》^[7]要求加强适龄儿童性与生殖健康服务,但幼儿教师和教师由于自身存在性知识的缺乏,且很少接受性教育相关培

【基金项目】 云南省教育厅科学研究基金(2013Y501);大理大学2018年度护理学/康复治疗学专项科研基金(2018HLKYSJ005);大理大学2020年度护理学院研究生科研项目专项基金(hly005)

△【通讯作者】 张筱岚, E-mail:652784808@qq.com

训,导致幼儿性教育不能有效开展。因此,有必要在对学龄前儿童实施早期性教育之前,由国内权威性学专家、专门的性教育机构以及相关社会团体(如“女童保护”),通过官方微博、微信、抖音、网络性学课堂、进学校或社区开展讲座与培训班等线上线下相结合的教学方式,对家长和教师进行性教育知识的普及与培训,不断提高家长和教师自身性教育能力,为科学实施学龄前儿童性教育奠定基础。

1.2.3 性教育体系不完善 瑞典的性教育之所以能开展得如此成功,离不开全面系统的性教育支持体系^[8]。瑞典的性教育从家庭、学校到社区,深入到社会生活多层面。而目前我国幼儿性教育多以家庭和幼儿园为主体,社会层面的相关研究较少^[6]。学校性教育又因缺乏统一规范的性教育教材、具体实施方案、专业的性教育师资队伍以及配套的法律法规,导致性教育实施与推广受阻。因此,政府应联合学校、社会团体,尽快制定一套适合不同年龄阶段的学龄前儿童性教育大纲,并将性教育作为一门独立课程纳入幼儿园常规教学项目,不断推进学龄前儿童性教育体系建设。

1.2.4 性教育实践与理论脱节 “女童保护”调查显示,94.29%的家长期望有关机构能对儿童进行专业、系统的性教育,表明国内大众呼唤幼儿性教育^[9]。但通过大量文献查询发现,已有的学龄前儿童性教育研究,大多为调查类研究,实施研究较少。且一些幼儿机构有意愿开展幼儿性教育,但缺乏具体的实施方案,存在需求与教育脱节现象。所以,开展学龄前儿童性教育需要性教育研究者与性教育工作者相互合作,注重学龄前儿童性教育理论研究成果的转化应用,促进学龄前儿童性教育的实施与推广。

2 学龄前儿童性教育实施建议

2.1 构建学龄前儿童性教育实施方案

学龄前儿童性教育实施过程中应明确实施目标、内容与方式,进而构建系统实施方案,促进性教育的有效开展。

2.1.1 实施目标 学龄前儿童实施性教育的正式场所主要在幼儿园,幼儿机构应首先明确性教育的目标。夏卉芳^[10]指出在学前阶段的性教育课程目标主要包括生命来源认知、性别意识与性别平等观念的培养、认识自己的身体以及识别性侵犯的性安全与性保护教育。幼儿通过认识自己的身体获得基本的性生理知识,形成一定的自我保护意识;性心理维度培养积极健康的性观念;性社会层面应了解生命起源、热爱生命,具有积极的社会性情感。

3~6岁的幼儿开始出现了性好奇,对出生和性别充满了疑惑。为满足幼儿的性好奇并帮助其建立正确的性别或身份认同,需要教授符合幼儿年龄特点的科学性生理、性心理知识,并在此基础上帮助幼儿树立初步的性道德观,学会尊重自己和他人的身体。同时帮助幼儿学会识别隐私部位,养成自我保护意识,防止性侵害的发生。所以,幼儿性教育的最终目的就是给孩子传递正确的性价值观,让幼儿学会爱与尊重、学会保护自己,热爱生命、珍惜生命,构建健康性心理、树立健康性观念。

2.1.2 实施内容 社会大众普遍认为学前阶段开展的性教育就是防性侵教育,但性教育的内容绝非仅限于此。儿童性心理发展与性教育专家胡萍^[11]指出性教育至少应包含性别教育(生理性别、心理性别和性别角色)、爱与生命的教育、情感和责任教育以及道德与法制的教育(学习防范性伤害等)。马瑞洁

等^[12-13]认为,学龄前儿童性教育应围绕个体生命来源和性别角色认知进行,包含身体卫生护理和自我隐私保护等方面。

近年来,随着儿童被性侵案件的大量曝光,公众对儿童防性侵教育的重视不断提高。调查^[14]发现,大多数幼儿对于预防性侵害相关内容掌握较好,但缺乏科学的身体认知与平等的性别意识。因此,急需对学龄前儿童开展全面的性教育。可从性别教育、身体保护及生命教育出发,向幼儿讲授性生殖器官、身体清洁护理、生命诞生等性生理知识,帮助幼儿认识自己和他人的身体,培养性别自认与性别角色认同能力;同时加强性安全教育,通过隐私部位的识别提高幼儿自我保护能力,防范性侵害的发生。

2.1.3 实施方法 《基础性教育指南》^[15]中提出,最适合学前阶段的性教育方法是绘本阅读。徐莹^[16]也介绍了英、日、韩等国家通过选用合适的性教育绘本,构建系统、适用的绘本性教育模式,对幼儿开展生动、科学、有效的性教育。推荐适合学龄前儿童性教育的绘本有《我宝贵的身体》《我是女孩,我弟弟是男孩》《小威向前冲》《不要随便摸我》等。家长和教师可通过亲子共同朗读感受法、观察图画法、互动式阅读法、自主阅读法和情境阅读法^[17]等方式开展教学,既能增进亲子间情感,又能向幼儿有效传达相关性知识。

学龄前儿童性教育既要开展正规的课程性教育,又应进行非正规的日常性教育,保证性教育的连续性和系统性。正规的性教育活动可利用绘本、性教育教材等专门的性教育材料,以主题活动、单元活动等方式开展;非正规的性教育可通过日常生活的随机教育和游戏途径进行^[18-19]。沈明泓等^[20]指出,通过游戏的方式将性教育知识“寓教于乐”,既满足了幼儿的性好奇,又促进了幼儿性心理的顺利发展,有利于健全人格的形成。建议父母通过五官游戏、认识身体等游戏方式,自然而生动的对幼儿实施性教育^[21]。

宋丽博等^[22]对3~6岁幼儿按年龄特点分班开展性教育。小班通过开展性教育亲子主题活动加强家园共育,同时教师在日常活动中对幼儿进行性别意识的引导;中班应加强性别角色特点的学习,通过角色模拟帮助幼儿理解男女性别角色的不同;大班则通过故事讲解或动画讨论性别角色的方式,帮助幼儿加强性别角色认同。由此可知,学龄前儿童性教育应根据幼儿性发展规律循序渐进,有差别地、科学地实施。对于具有科普性的性生理知识,可借助阅读绘本、故事讲解、多媒体动画(如“深读君”科普动漫)等方式集中开展主题教育活动;而有关幼儿日常生活中的性疑惑问题,则应结合日常情境予以正面科学的解答。

2.2 明确学龄前儿童性教育实施路径

开展学龄前儿童性教育,需要全社会突破传统性观念,在国家政策支持下全方位多渠道地进行。

2.2.1 家庭性教育 个体一出生即进入家庭,父母的性观念、对性别角色的正确认识等,都会影响孩子的性价值观。因此,幼儿性教育首先应以家庭为中心,由父母担当幼儿性教育的启蒙者,共同承担同等的性教育责任并统一性教育方式^[21]。家庭作为实施学龄前儿童性教育的起点,应在日常生活情景中渗透性教育相关内容,例如父母可在陪同幼儿观看动画片时自然而然地融入性别教育、身体保护等性教育知识,通过以上方式贯穿到儿童性教育的整个过程。

2.2.2 学校性教育 3~6岁的学龄前儿童大多已进入幼儿机构,幼儿园成为家庭性教育的重要补充。李雨朦等^[23]指出,基于课程对学校性教育是实施性教育最重要的途径。新修订通过的《中华人民共和国未成年人保护法》^[24]中,也明确规定幼儿园应开展适合儿童年龄发展阶段的性教育,学校作为性教育实施的正式途径得到了法律认可。因此,幼儿园应积极地将全面性教育课程引入课堂,并加强与家长的互动交流,将家庭个别教育与学校群体教育相结合,共同保障性教育的有效开展^[25]。

2.2.3 社会性教育 晏涵文^[1]将性教育分为家庭、学校和社会性教育,进一步说明学龄前儿童性教育需要家庭、学校和社会的协同合作。我国澳门地区的性教育就是由政府、民间机构和学校共同开展,充分发挥护士作为最广泛的健康教育群体优势,通过导师带领护生开展性教育健康促进项目、学校护士定期在学校推广健康教育以及组成护士专业团队到社区进行性教育的推广与咨询服务等方式,有效推动了澳门地区性教育的广泛实施^[26]。我国内地可借鉴澳门地区性教育推广方式,结合当前国家大力发展社区卫生服务背景,以幼儿生活的社区为基地,充分利用社区医疗护理团队,通过举办形式多样的性教育主题宣讲活动普及性知识、宣传性教育。

3 结语

目前,国内学龄前儿童性教育实施过程中存在认知与宣传不足,性教育主体性知识缺乏、性教育体系不完善以及理论与实践应用脱节等问题。其中,加强性教育的认知与宣传,改变社会观念尤为重要。日前,新修订的《中华人民共和国未成年人保护法》,将性教育正式纳入其中,为国内性教育的普及提供了有力的法律支持与保障。今后,为了进一步推动国内学龄前儿童性教育的广泛实施,应充分利用大众媒体、网络资源加强性教育的宣传与推广,并尽快出台适合学龄前儿童的性教育教学大纲,将性教育列入常规教学项目,不断推动国内学龄前儿童性教育的发展与进步。

参 考 文 献

[1] 晏涵文. 性、两性关系与性教育[M]. 2版. 台北:心理出版社, 2011:23-24.

[2] 西格蒙德·弗洛伊德. 性学三论与爱情心理学[M]. 李伟霞,译. 北京:台海出版社,2016:2-10.

[3] 廖珩,夏茂林. 基于精神分析理论对我国幼儿性教育问题的思考[J]. 科教文汇(上旬刊),2016(8):111-112.

[4] UNESCO. 国际性教育技术指导纲要(修订版)[EB/OL]. (2018-07-17)[2020-01-22]. <https://china.unfpa.org/en/node/34365>.

[5] 陈明英. 国内外儿童性教育研究进展与对策[J]. 中小学心理健康教育,2016(12):8-10,4.

[6] 秦晋芳,李雪平. 国内幼儿性教育研究二十年——基于CNKI数据库的文献计量及可视化分析[J]. 昭通学院学报, 2017, 39

(4):120-124.

[7] 国务院. 中国儿童发展纲要(2011—2020年)[EB/OL]. (2011-08-08)[2019-12-02]. <http://www.scio.gov.cn/ztk/xwfb/46/11/Document/976030/976030.htm>.

[8] 何相材. 瑞典学校性教育的特点以及对我国的启示[J]. 文学教育(上),2016(9):180-182.

[9] 北京众一公益基金会. “女童保护”2019年性侵儿童案例统计及儿童防性侵教育调查报告[EB/OL]. (2020-05-18)[2020-9-20]. <http://www.all-in-one.org.cn/newsinfo/353182.html>.

[10] 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.

[11] 胡萍. 要让孩子有健康的羞耻心[N]. 中国教育报,2015-01-14(4).

[12] 马瑞洁,张聪. 关于生命的思考与智慧——儿童性教育绘本研究[J]. 出版科学,2019,27(5):45-51.

[13] 谢宇飞,任雪敏,李云萍. 幼儿园性教育课程的开发与实施[J]. 教育观察,2019,8(12):17-18.

[14] 郭凌风,李雨朦,李佳洋,等. 北京市昌平区3~6岁幼儿性知识态度行为调查[J]. 中国学校卫生,2020(10):1-5.

[15] 玛丽斯特普. 基础性教育指南[EB/OL]. (2019-08-23)[2020-01-20]. <http://www.mariestopes.org.cn/xizai/showdownload.php?id=21>.

[16] 徐莹. 境外绘本性教育对我国幼儿性教育的启示[J]. 现代教育科学,2013(6):51-53.

[17] 杜娟. 幼儿性教育图画书分类及阅读策略指导[J]. 文教资料, 2015(22):57-59.

[18] 孙逊. 关于开设幼儿园性教育课程的思考[J]. 基础教育研究, 2018(23):78-80.

[19] 童翩. 3-6岁幼儿性教育方式研究[D]. 安庆:安庆师范大学,2018.

[20] 沈明泓,安静. 幼儿园游戏与幼儿性教育[J]. 中国性科学,2013, 22(8):68-70.

[21] 李佳洋,刘文利. 学龄前儿童的家庭性教育[J]. 江苏教育,2019(56):38-40.

[22] 宋丽博,傅路军. 3—6岁幼儿性发展的年龄特点[J]. 黑龙江教育学院学报,2018,37(2):74-76.

[23] 李雨朦,刘文利. 立足学校进行全面性教育的优势分析[J]. 中国性科学,2020,29(1):141-144.

[24] 全国人民代表大会常务委员会. 中华人民共和国未成年人保护法[EB/OL]. (2020-10-18)[2020-10-20]. http://www.xinhuanet.com/politics/2020-10/18/c_1126624505.htm?baike.

[25] 胡宇乐. 学龄前儿童性教育体系反思与重构——问题分析与实践探索[J]. 中国卫生产业, 2018,15(3):185-189.

[26] 余惠莺,黄翠萍,李雪屏. 澳门护士推行性教育现状与建议[J]. 中国性科学 2015,24(9):104-106.

(收稿日期:2020-07-17)