

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2023.06.001

· 男科与性医学 ·

可膨胀阴茎假体植入手术治疗勃起功能障碍的系统性回顾与荟萃分析

王首洋¹ 方杨毅^{2,3} 林浩成² 洪锴^{2,3,△}

1 首都医科大学附属北京天坛医院泌尿外科,北京 100070

2 北京大学第三医院泌尿外科,北京 100191

3 北京大学第三医院生殖医学科,北京 100191

【摘要】目的 对可膨胀阴茎假体(IPP)植入手术治疗勃起功能障碍(ED)的有效性和安全性进行系统评价。方法 通过系统检索 PubMed、Embase、Cochrane、万方数据库、中国知网和维普数据库,纳入有关 IPP 植入手术治疗 ED 的临床研究,使用 Comprehensive Meta-Analysis V3 (CMA, Biostat) 软件进行荟萃分析,评估该手术技术治疗 ED 后的满意率及并发症发生情况。结果 分析涵盖了 537 篇文献,最终有 20 篇文献符合纳入标准,总患者数 2 314 例。荟萃分析结果显示术后患者满意率为 89.7% (95% CI: 86.4% ~ 92.3%, $I^2 = 60.635\%$),总并发症发生率为 12.7% (95% CI: 8.7% ~ 18.1%, $I^2 = 85.185\%$),假体总取出或翻修率为 8.6% (95% CI: 6.1% ~ 12.1%, $I^2 = 67.771\%$)。结论 IPP 植入手术治疗 ED 具有很好的有效性和安全性,是一线、二线治疗无效的重症 ED 患者理想的治疗方式。但受限于技术特点,患者术后近期内有需要再次手术的可能。

【关键词】 勃起功能障碍;可膨胀阴茎假体;满意率;并发症;荟萃分析

【中图分类号】 R698

【文献标识码】 A

Surgical treatment of erectile dysfunction with inflatable penile prosthesis: a systematic review and Meta-analysis WANG Shouyang¹, FANG Yangyi^{2,3}, LIN Haocheng², HONG Kai^{2,3,△}. 1. Department of Urology, Beijing Tiantan Hospital, Capital Medical University, Beijing 100070, China; 2. Department of Urology, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China; 3. Department of Reproductive Medicine, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China

【Abstract】 **Objective** To systematically evaluate the efficacy and safety of inflatable penile prosthesis (IPP) for surgical treatment of erectile dysfunction (ED). **Methods** PubMed, Embase, Cochrane, Wanfang Database, CNKI, VIP database were systematically searched to include clinical studies on the surgical treatment of ED with IPP implantation. Comprehensive Meta-analysis V3 (CMA, Biostat) was used to conduct Meta-analysis, and to assess satisfaction after this ED surgical treatment and the occurrence of complication. **Results** The analysis included 537 articles, of which 20 met the inclusion criteria, with a total of 2,314 patients. Meta-analysis showed that postoperative satisfaction rate was 89.7% (95% CI: 86.4%~92.3%, $I^2 = 60.635\%$), and the total complication rate was 12.7% (95% CI: 8.7%~18.1%, $I^2 = 85.185\%$), the total removal or revision rate of prosthesis was 8.6% (95% CI: 6.1%~12.1%, $I^2 = 67.771\%$). **Conclusions** IPP implantation has good efficacy and safety in the treatment of ED, and is an ideal treatment for severe ED patients who have failed first-line and second-line treatment. However, due to the technical characteristics, the patient may need reoperation in the near future after implantation.

【Key words】 Erectile dysfunction; Inflatable penile prosthesis; Satisfaction rate; Complication; Meta-analysis

【基金项目】国家自然科学基金项目(81601272);北京市自然科学基金项目(7212134)

△【通讯作者】洪锴, E-mail: kenhong99@bjmu.edu.cn

勃起功能障碍 (erectile dysfunction, ED) 是常见的男性性功能障碍疾病,40 ~ 70 岁的男性约半数有不同程度的 ED,且病情与患者的年龄增长、基础疾病及不良生活习惯相关^[1-2]。在临床实践中,口服 5 型磷酸二酯酶抑制剂是治疗 ED 的一线药物治疗方法。在口服药物治疗不理想的情况下,二线治疗可以选择海绵体内注射血管扩张剂改善症状。而对于上述药物治疗方案难以改善症状的重症 ED 患者,三线治疗可以选择阴茎假体植入手术^[3]。在阴茎假体植入手术技术的发展过程中,所植入假体的结构和材料在持续演变。自 1973 年 Scott^[4] 发明了三件式可膨胀阴茎假体 (inflatable penile prosthesis, IPP) 以来,IPP 逐步成为了主流的假体类型,并逐步完善与革新。本研究旨在系统性回顾 IPP 植入治疗 ED 的研究,荟萃分析该技术的安全性和有效性,为临床工作提供循证医学证据。据检索可知,这是第一篇关于 IPP 植入手术治疗 ED 的荟萃分析。

1 资料和方法

1.1 文献检索策略

本系统性回顾和荟萃分析遵循系统评价和荟萃分析的首选报告项目 (preferred reporting items for systematic reviews and Meta-analysis, PRISMA), 以及 MOOSE 观察性研究的荟萃分析和系统评价指南。

本研究检索 PubMed、Embase、Cochrane、万方数据库、中国知网和维普数据库,检索时限为 1973 年 1 月至 2022 年 7 月。英文数据库检索式以 PubMed 为例: (("erectile dysfunction" [All Fields]) OR ("impotence" [All Fields])) AND (("inflatable penile prosthesis" [All Fields]) OR ("inflatable prosthesis" [All Fields])) , 中文数据库检索式以万方数据库为例: “勃起功能障碍” and ((“可膨胀” OR “可膨性” OR “膨胀型” OR “膨胀性” OR “可充胀” OR “可充性” OR “充胀型” OR “充胀性”) AND (“阴茎假体” OR “阴茎支撑体”)) OR “阴茎起搏器” OR “阴茎勃起器” OR “阴茎起勃器”) 。

1.2 纳入和排除标准

纳入标准: (1) 前瞻性或回顾性临床研究文献; (2) 研究对象为具有假体植入手术指征的 ED 患者; (3) 治疗方式为 IPP 植入手术; (4) 研究结果包括治疗后患者满意率评估、主要手术相关并发症及假体留置后结局等。排除标准: (1) IPP 植入手术治疗联用其他治疗手段; (2) IPP 植入手术与其他类型假体植入手术未区分统计、研究; (3) 研究对象并非皆为重症 ED 患者且未分别研究讨论; (4) 病案报道、基础动物实验、

综述性研究及相同团队重复研究等; (5) 文献发表语言非中文或英文的研究; (6) 经评估其他文献质量较差的研究。

1.3 文献筛选与资料提取

检索与纳入过程由 2 名研究者分别单独完成, 然后汇总讨论校对, 按照纳入、排除标准严格筛选, 通过阅读题目、摘要及全文, 确定纳入研究; 分歧时可请教第 3 名有经验的研究者, 并最终手工检索纳入研究的参考文献。

从检索到的研究中提取以下数据: 第 1 作者、发表年份、总样本量、IPP 型号、患者年龄、患者满意率、并发症、术后假体是否取出或翻修, 以及随访时间等。

1.4 文献质量评价

本研究采用美国国立卫生研究院 (NIH) “没有对照组的事前-事后研究的质量评估工具” 评估文献质量, 该评估工具可从 <https://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/study-quality-assessment-tools> 获取。该工具由 12 个项目组成, 分别可回答“是”“否”“未报告”或“不适用”, 每项研究的整体质量可分为“好”“一般”或“差”。由于本研究特点, 各项研究的第 12 项总应回答为“不适用”, 因此理论上各项研究的最高质量分数是 11 分而非 12 分。

1.5 统计学处理

本研究采用 Comprehensive Meta-Analysis V3 (CMA, Biostat) 进行荟萃分析, 质量评价采用 SPSS 24.0 (IBM) 软件进行统计分析。研究调查了二分变量的事件发生率 95% 置信区间 (CI)。考虑所纳入研究的异质性, 采用随机效应模型。P < 0.05 (双侧) 为差异具有统计学意义。患者治疗后的满意率、并发症发生率以及假体总取出或翻修率分别以森林图形式展示。森林图中, 不同研究事件发生率的预估情况以横线表示, 其上的方形图标面积大小体现对应研究的权重。在各项研究下方, 荟萃各项研究所得 95% CI 以菱形图标表示。

2 结果

2.1 检索结果及纳入研究的特征

共检索到 537 篇文献 (536 篇通过数据库检索获得, 1 篇通过其他资源补充获得), 阅读文献题目初筛排除 429 篇, 阅读文献摘要复筛排除 44 篇, 阅读文献全文终筛排除 44 篇 (综述性研究 19 篇, 非中文或英文 5 篇, 不同假体类型未分开研究 2 篇, 其他文献质量较差研究 18 篇), 最终保留 20 篇符合要求的文献用于系统性回顾与荟萃分析^[5-24]。在最终纳入的 20 项研究中, 共计收录了 2 314 例患者的基本信息和研究特征 (表 1)。

表1 纳入研究的基本信息与研究特征

第一作者	发表年份	患者例数	IPP 型号	患者年龄 /岁	患者满意率 /%	并发症 /%	感染 /%	侵蚀 /%	假体故障或失效 /%	假体穿出 /%	假体取出或翻修 /%	随访时间 /个月	质量评分 /分
Merrill	1986	206	Mentor	54	98	12.1	1.9	0	7.3	0	N/A	18.1	8
George	1995	50	Mentor	55	86	28.0	4.0	6.0	4.0	0	14.0	52.18	9
Randrup	1995	180	AMS700, Flexiflate Mentor Mark II/ Alpha-1	59.3	N/A	17.8	5.0	0	7.2	1.1	13.3	43.5	9
Goldstein	1997	434	Mentor Alpha-1	61	86	9.2	2.8	0.7	2.5	0.5	6.9	22.2	9
Anafarta	1998	120	Dynaflax	52	83.3	14.2	4.2	0	7.5	0	4.2	42	9
朱选文	2002	20	国产三件套	38	80	20.0	0	5.0	0	15.0	20.0	30	6
邓振农	2003	47	Mentor Alpha-1, AMS700CX/CXM	47	N/A	42.6	4.3	0	0	0	0	87	6
玄绪军	2003	29	国产三件套	36	N/A	10.3	3.4	0	6.9	0	3.5	18	6
金哲	2010	110	AMS700CXM	35.9	96.4	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	82.1	8
Chung	2013	138	AMS700CX, Coloplast Titans	57.7	87.7	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	6.0	38.7	8
Vitarelli	2013	80	AMS700CX/CXR	56	89.2	N/A	2.5	6.3	12.5	0	21.3	68.7	7
Simsek	2014	18	三件套	55.7	88.9	11.1	5.6	0	0	5.6	11.1	20.8	6
郭庆华	2014	29	YHZ3 型	38	N/A	3.4	0	0	3.4	0	3.4	26	6
Ji	2015	74	AMS700CXM	57.0	86.8	27.0	2.7	0	24.3	0	10.8	105.5	8
Antonini	2016	180	AMS700CX, Coloplast Titans	64.7	93.3	2.8	2.2	0	0	0.6	N/A	12	7
Gentile	2016	42	AMSAmbicor, Coloplast Excel	61	88.9	9.5	4.8	0	2.4	0	N/A	27	6
Blewniewski	2017	28	ZSI 475	60	92.86	10.7	0	0	7.1	0	7.1	35.11	6
Jorissen	2019	126	Coloplast Titans, AMS700LGX/CXR, Ultrex	58.32	83.2	N/A	0	0.8	7.1	0	11.9	39.39	7
Kim	2019	342	AMS700LGX/CXR/CX	58.3	N/A	3.2	0.3	0	2.9	0	0.3	12	7
Bayrak	2020	61	AMSAmbicor	56.27	97.7	13.1	6.6	3.3	0	0	8.2	N/A	6

注:IPP 为可膨胀阴茎假体。

2.2 质量评估和发表偏倚

通过“没有对照组的事前-事后研究的质量评估工具”得到的质量评分记录于表1中。评分数据通过SPSS分析,得到平均质量评分为7.2分(四分位数间距6.8分)。本研究发表偏倚漏斗图见图1。IPP植入手术治疗ED的满意率研究不存在发表偏倚($P = 0.069 > 0.05$, Egger's test)。

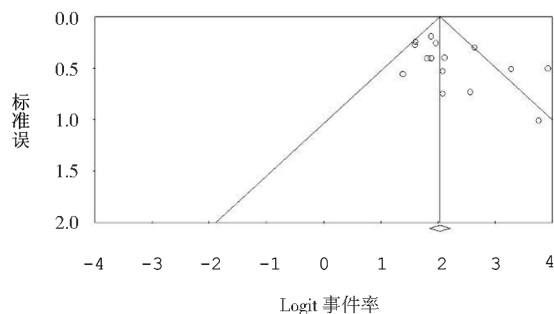


图1 IPP植入手术治疗ED术后患者满意率漏斗图

2.3 术后患者满意率

患者术后满意率情况是评价IPP植入手术治疗

ED有效性的重要指标。在纳入的20项研究中,可以获得15项研究的患者术后满意率情况。上述研究通过调查表等随访形式获取患者满意率情况。患者总体术后满意率为89.7%(95%CI:86.4%~92.3%, $I^2 = 60.635\%$)(图2)。

2.4 手术并发症

术后并发症发生情况是评价IPP植入手术治疗ED安全性的重要参考依据。在所纳入的全部20项研究中,有16项研究对患者术后并发症进行了综合统计报道,患者术后并发症总体发生率为12.7%(95%CI:8.7%~18.1%, $I^2 = 85.185\%$)(图3)。

在各种并发症中,感染、组织侵蚀、假体故障或失效、假体穿出阴茎是相对严重而与假体植入关系密切的并发症,有18项研究报道了这些主要并发症,分别为感染3.2%(95%CI:2.5%~4.2%, $I^2 = 0.000\%$),组织侵蚀1.5%(95%CI:0.8%~2.7%, $I^2 = 39.174\%$),假体穿出阴茎1.1%(95%CI:0.6%~2.2%, $I^2 = 39.786\%$),假体故障或失效5.4%(95%CI:3.5%~8.3%, $I^2 = 74.251\%$)(图4~图7)。

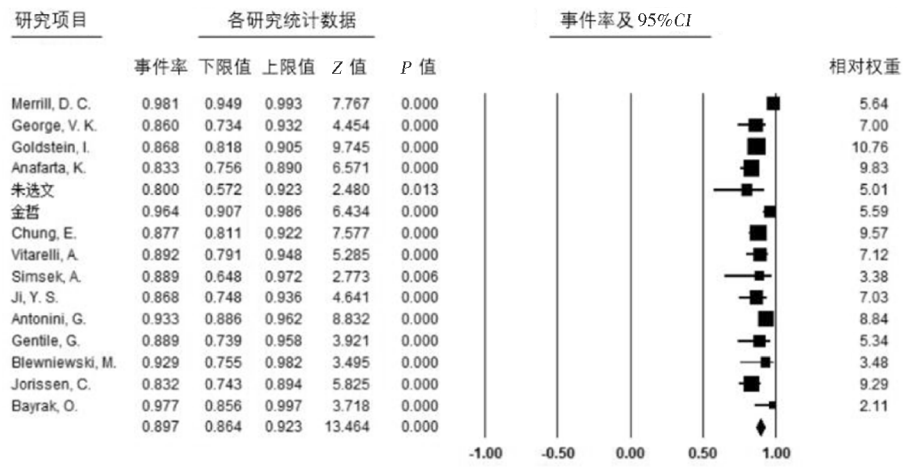


图2 术后患者满意率森林图

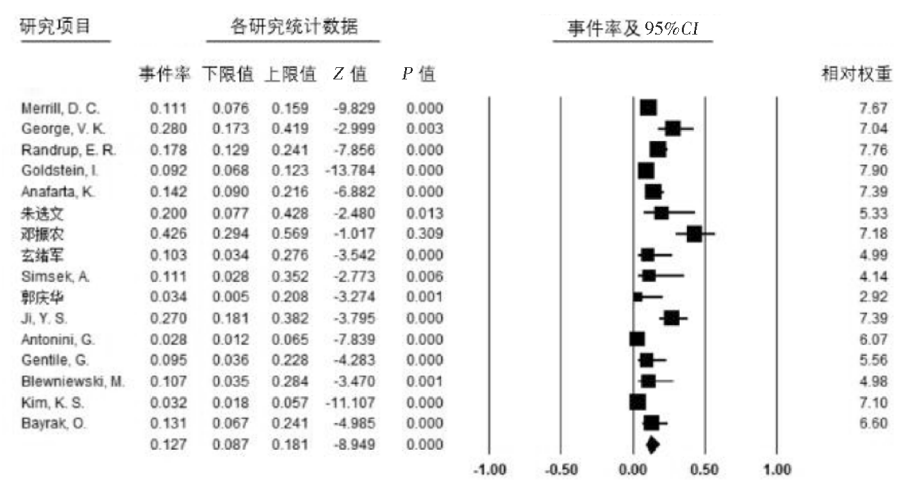


图3 术后患者并发症总体发生率森林图

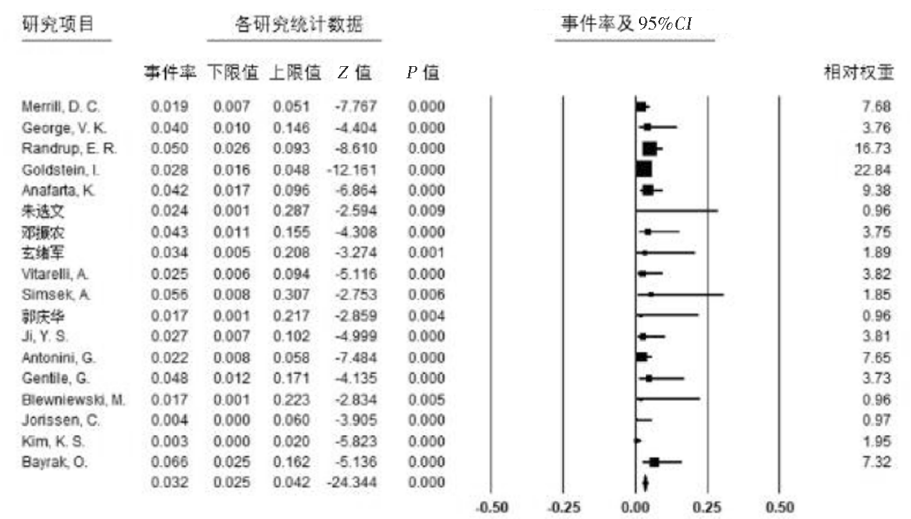


图4 感染发生率森林图

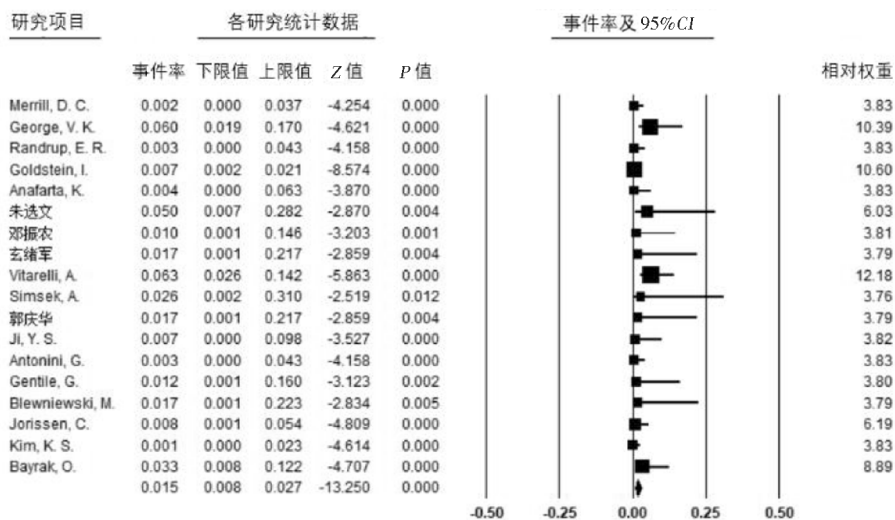


图 5 组织侵蚀发生率森林图

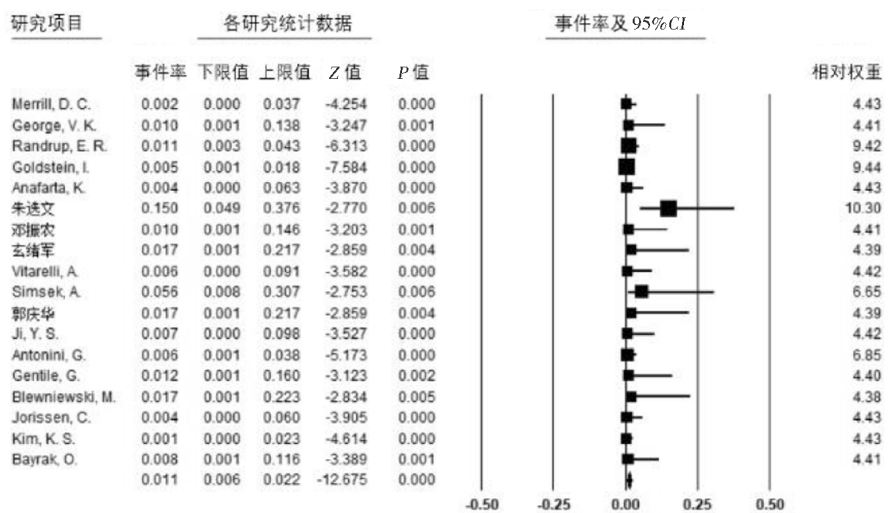


图 6 假体穿出阴茎发生率森林图

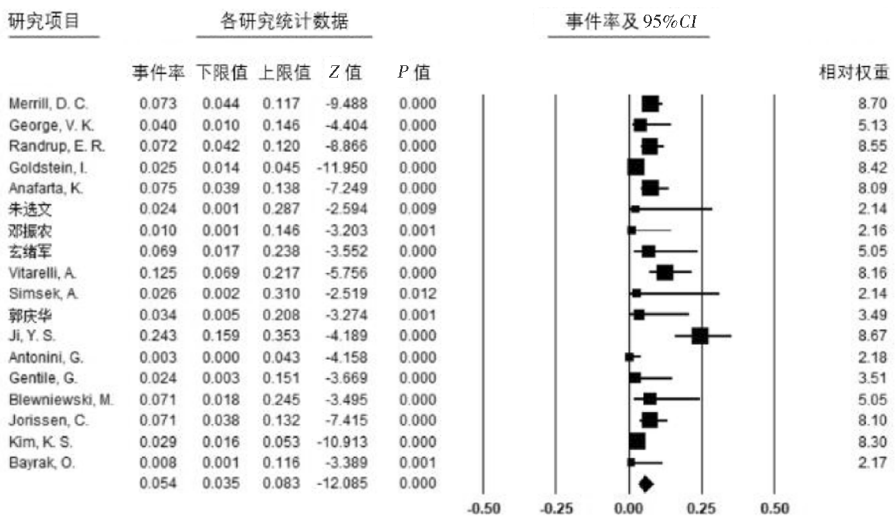


图 7 假体故障或失效率森林图

2.5 假体提前取出或翻修

当诸如感染、假体故障等并发症难以通过保守治疗纠正时,假体提前取出或翻修是最终手段,另有部分患者术后不满意假体植入后的感受,要求提前取出假

体。这种情况将对患者造成经济损失,影响患者身心健康。在纳入的 20 项研究中,16 项研究记录了假体提前取出或翻修的情况,总取出或翻修率 8.6% (95% CI: 6.1% ~ 12.1% , $I^2 = 67.771\%$) (图 8)。

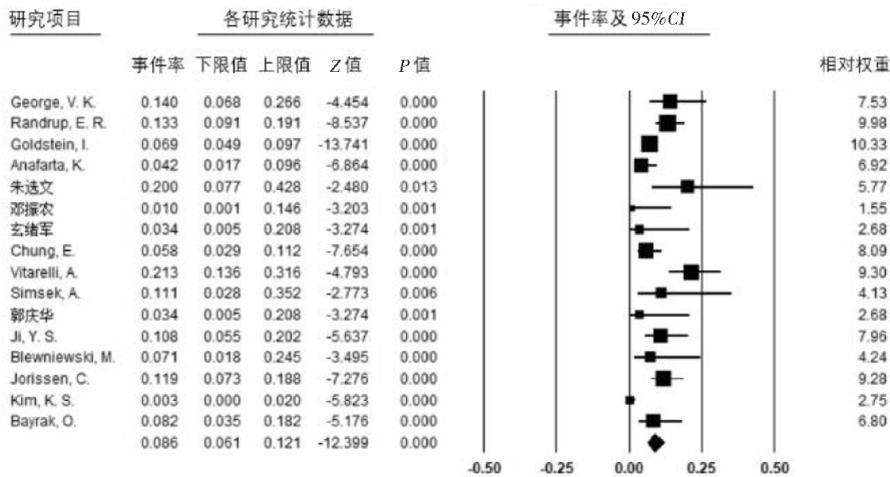


图 8 假体取出或翻修发生率森林图

3 讨论

性功能自古以来都在很大程度上影响着男性身心健康甚至社会地位,ED 是男性功能障碍中最常见的疾病之一。从古至今,人们都在不断探索治疗 ED 快速而有效的方法。最早出现通过假体植入治疗 ED 这一设想的年代已经无从考证。Bogaras 在 20 世纪 30 年代发明并实施了第 1 例以肋软骨为支架的阴茎假体植入手术,此后多种类型阴茎假体伴随着材料与技术的发展相继面世。技术发展至今,目前最常使用的阴茎假体类型为半硬可屈性阴茎假体和 IPP 两大类。

半硬柱形硅胶假体是早期的人造假体类型,这类假体虽然能协助患者完成性交,但因其伸屈性、隐蔽性差,被后来问世的半硬可屈性阴茎假体取代。这种假体可以在阴茎体部做 90°弯曲或伸直的动作,在协助完成性生活的同时,具备更好的隐蔽性,但这类假体仍无法模拟正常人勃起前后阴茎直径的变化以满足患者需求^[25-26]。

为弥补半硬可屈性阴茎假体无法充分模拟自然勃起功能这一不足,多种 IPP 相继问世。这类假体主要结构包括水囊、水泵和柱体;根据结构组成不同又分为单件套、两件套和三件套 3 种主要类型。通过本研究的荟萃分析可知,IPP 植入手术治疗 ED 在所纳入研究的随访时限内具有近九成的满意率(89.7%)。对于一线、二线治疗无效的重症 ED 患者,选择 IPP 植入手术治疗将有效改善性生活质量。

通过本研究荟萃分析可知,IPP 植入手术治疗 ED

的总体并发症发生率为 12.7%。但是在纳入的各项研究中,诸如疼痛、出血等较轻或可自行缓解的并发症,不同研究对于是否报道取舍有所不同,因而总体并发症的发生率在各项研究中的报道存在差异。但是,感染、组织侵蚀、假体穿出阴茎和假体故障或失效这 4 项可能导致假体提前取出或翻修的并发症,在各项研究中均重点报道。经本研究荟萃分析可知,这 4 种并发症的发生率分别为 3.2%、1.5%、1.1% 和 5.4%。在这 4 种主要并发症中,感染的发生主要与无菌操作、患者自身条件有关,是各类人造材料植入人体所共通的常见并发症;通过严格无菌操作,改善患者一般情况、积极治疗基础疾病(如糖尿病)等,有可能减少患者手术相关的感染发生。组织侵蚀多与植入物与组织的挤压及摩擦刺激相关,常发生在假体留置的组织层次不理想(如过于邻近皮肤或人体自然腔道);熟练手术技术、合理植入假体是减少这类并发症发生的关键。假体穿出阴茎主要与假体型号尺寸选择过大有关(相反则可能引起阴茎头塌陷);术前充分评估患者,选择合适型号尺寸的假体,可以有效避免此类并发症。上述三类并发症由于其发生机制的特点,在各种类型的阴茎假体植入手术后发生情况相仿。但假体故障或失效在不同类型的阴茎假体植入手术中有所区别。有研究对比了半硬可屈性阴茎假体与 IPP 的有效性和安全性,认为 IPP 具有更高的术后患者满意率,但是机械故障发生率更高^[6, 13, 24]。另有研究认为假体结构越复杂化,出现机械故障或失去功能的潜在风险越高,且故

障的发生与随访时间相关^[7, 27]。因此,进一步改善IPP的制作工艺将降低此类并发症的发生率。

本研究通过荟萃分析得到IPP植入后,提前取出或翻修情况的发生率为8.6%,这意味着患者潜在的财产损失风险与额外可能经受的病痛。这种情况的发生与多种因素相关,除了前文所提到的并发症因素,患者自身对假体的主观感受不佳也可能导致假体的提前取出。通过前文所提到的方法降低并发症的发生,可以在一定程度上降低假体提前取出或翻修的概率,但对于计划进行IPP植入手术治疗ED的患者,需充分告知其相关的风险,由患者慎重考虑后,决定是否接受手术。

本研究结论仍存在一定的局限性。受限于国际与国内现有研究情况,所纳入研究的平均随访时间不足3年,考虑到假体植入后时间越久,发生故障的可能性越高,因此更多长时间随访的研究将更有助于客观评估这一手术技术。虽然IPP因其更真实地模仿男性的勃起过程成为目前主流的假体选择与研发方向,但半硬可屈性阴茎假体因其更好的稳定性仍具有一定优势。因此,进一步进行对这两类假体治疗ED的临床对照研究,将为医疗实践中假体类型的选择提供更好的循证医学证据,使患者获益。

综上所述,IPP植入手术治疗ED具有很好有效性和安全性,是一线、二线治疗无效的重症ED患者理想的治疗方式。但受限于技术特点,患者术后近期内有需要再次手术的可能。

参 考 文 献

- [1] Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, et al. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts male aging study[J]. J Urol, 1994, 151(1): 54-61.
- [2] Shamloul R, Ghanem H. Erectile dysfunction[J]. Lancet, 2013, 381(9861): 153-165.
- [3] Mulcahy JJ, Austoni E, Barada JH, et al. The penile implant for erectile dysfunction[J]. J Sex Med, 2004, 1(1): 98-109.
- [4] Scott FB, Bradley WE, Timm GW. Management of erectile impotence. Use of implantable inflatable prosthesis[J]. Urology, 1973, 2(1): 80-82.
- [5] Merrill DC. Clinical experience with mentor inflatable penile prosthesis in 206 patients[J]. Urology, 1986, 28(3): 185-189.
- [6] George VK, Erkhan S, Dhabuwala CB. Follow-up with mentor two-piece inflatable penile prosthesis[J]. Int J Impot Res, 1995, 7(1): 17-21.
- [7] Randrup ER. Clinical experience with 180 inflatable penile prosthesis[J]. South Med J, 1995, 88(1): 47-51.
- [8] Goldstein I, Newman L, Baum N, et al. Safety and efficacy outcome of mentor alpha-1 inflatable penile prosthesis implantation for impotence treatment[J]. J Urol, 1997, 157(3): 833-839.
- [9] Anafarta K, Yaman O, Aydos K. Clinical experience with Dynaflex penile prostheses in 120 patients[J]. Urology, 1998, 52(6): 1098-1100.
- [10] 朱选文, 沈月洪, 余家琦, 等. 可膨胀型阴茎假体植入治疗勃起功能障碍(附20例报告)[J]. 中华泌尿外科杂志, 2002, 23(1): 40-42.
- [11] 邓振农, 陈志光, 凤仪萍. 三件套可膨胀型阴茎支撑体植入术治疗阴茎勃起功能障碍[J]. 中华男科学杂志, 2003, 9(2): 109-110, 114.
- [12] 玄绪军, 孙鹏, 袁燕, 等. 国产三件套可膨胀型阴茎假体植入术对勃起功能障碍患者的治疗[J]. 中华医学杂志, 2003, 83(7): 561-563.
- [13] 金哲, 朱一辰, 崔万寿, 等. 阴茎起勃器植入手术治疗重度勃起功能障碍的效果和患者满意度[J]. 北京大学学报(医学版), 2010, 42(4): 413-417.
- [14] Chung E, Solomon M, DeYoung L, et al. Comparison between AMS 700™ CX and Coloplast™ Titan inflatable penile prosthesis for Peyronie's disease treatment and remodeling: clinical outcomes and patient satisfaction[J]. J Sex Med, 2013, 10(11): 2855-2860.
- [15] Vitarelli A, Divenuto L, Fortunato F, et al. Long term patient satisfaction and quality of life with AMS700CX inflatable penile prosthesis[J]. Arch Ital Urol Androl, 2013, 85(3): 133-137.
- [16] Simsek A, Kucuktopcu O, Ozgor F, et al. Self and partner satisfaction rates after 3 part inflatable penile prosthesis implantation[J]. Arch Ital Urol Androl, 2014, 86(3): 219-221.
- [17] 郭庆华, 张立元, 陈小勇. 可膨胀阴茎支撑体植入术的临床治疗与随访研究[J]. 中国男科学杂志, 2014, 28(11): 30-32.
- [18] Ji YS, Ko YH, Song PH, et al. Long-term survival and patient satisfaction with inflatable penile prosthesis for the treatment of erectile dysfunction[J]. Korean J Urol, 2015, 56(6): 461-465.
- [19] Antonini G, Busetto GM, De Berardinis E, et al. Minimally invasive infrapubic inflatable penile prosthesis implant for erectile dysfunction: evaluation of efficacy, satisfaction profile and complications[J]. Int J Impot Res, 2016, 28(1): 4-8.
- [20] Gentile G, Franceschelli A, Massenio P, et al. Patient's satisfaction after 2-piece inflatable penile prosthesis implantation: an Italian multicentric study[J]. Arch Ital Urol Androl, 2016, 88(1): 1-3.
- [21] Blewniewski M, Ostrowski I, Pottek T, et al. Safety and efficacy outcomes of ZSI 475 penile prosthesis[J]. Urologia, 2017, 84(2): 98-101.
- [22] Jorissen C, De Bruyna H, Baten E, et al. Clinical outcome: patient and partner satisfaction after penile implant surgery[J]. Curr Urol, 2019, 13(2): 94-100.
- [23] Kim KS, Bae WJ, Kim SW, et al. Experience with AMS 700 LGX penile prostheses for preserving penile length in Korea[J]. BMC Urol, 2019, 19(1): 6.
- [24] Bayrak O, Erturhan S, Seckiner I, et al. Comparison of the patient's satisfaction underwent penile prosthesis, malleable versus ambicor: single center experience[J]. Arch Ital Urol Androl, 2020, 92(1): 25-29.
- [25] Jonas U, Jacobi GH. Silicone-silver penile prosthesis: description, operative approach and results[J]. J Urol, 1980, 123(6): 865-867.
- [26] Dorflinger T, Bruskewitz R. AMS malleable penile prosthesis[J]. Urology, 1986, 28(6): 480-485.
- [27] Munoz JJ, Ellsworth PI. The retained penile prosthesis reservoir: a risk[J]. Urology, 2000, 55(6): 949.

低频神经肌肉电刺激联合他达拉非小剂量每日一次方案治疗勃起功能障碍的临床应用研究

陈华志^{1,2} 魏灿¹ 井俊峰¹ 齐伟¹ 徐忠乐¹ 张艳斌^{1,2△}

1 安徽医科大学附属合肥医院(合肥市第二人民医院)泌尿外科,合肥 230011

2 安徽医科大学第五临床医学院,合肥 230032

【摘要】 目的 探讨低频神经肌肉电刺激(NMES)联合他达拉非小剂量每日一次(OAD)方案治疗男性勃起功能障碍(ED)的临床疗效和安全性。**方法** 选取合肥市第二人民医院诊治的 90 例 ED 患者作为研究对象,随机分成 A、B、C 三组,各 30 例。A 组给予他达拉非小剂量 OAD 方案治疗,B 组给予低频 NMES 治疗,C 组采取低频 NMES 联合他达拉非小剂量 OAD 方案联合治疗。比较治疗前、治疗 1 个月后和治疗 3 个月后三组的国际勃起功能指数-5 (IIEF-5) 评分、勃起硬度评分 (EHS) 和视听性刺激 (AVSS) 下 RigiScan 阴茎硬度,评估低频 NMES 的安全性和有效性,并观察治疗期间的不良反应。**结果** 85 例患者完成随访。治疗前三组 IIEF-5 评分、EHS 和 AVSS 下阴茎硬度比较,差异均无统计学意义 ($P > 0.05$)。治疗后三组 IIEF-5 评分、EHS 和 AVSS 下阴茎硬度均较治疗前增加,差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$)。治疗 1 个月和 3 个月后,C 组 IIEF-5 评分、EHS 和 AVSS 下阴茎硬度均高于 A 组和 B 组,且 A 组均高于 B 组,差异均具有统计学意义 ($P < 0.05$)。三组患者均未见严重不良反应。**结论** 低频 NMES 联合他达拉非小剂量 OAD 方案治疗 ED 疗效优于单一治疗方案,并未增加不良反应,有望成为治疗 ED 的新选择。

【关键词】 勃起功能障碍;他达拉非;小剂量;每日一次方案;低频神经肌肉电刺激

【中图分类号】 R698 **【文献标识码】** A

Clinical application of low frequency neuromuscular electrical stimulation combined with low-dose tadalafil once a day in the treatment of erectile dysfunction CHEN Huazhi^{1,2}, WEI Can¹, JING Junfeng¹, QI Wei¹, XU Zhongle¹, ZHANG Yanbin^{1,2△}. 1. Department of Urology, Hefei Hospital Affiliated to Anhui Medical University (the Second People's Hospital of Hefei), Hefei 230011, Anhui, China; 2. The fifth Clinical Medical College of Anhui Medical University, Hefei 230032, Anhui, China

【Abstract】 Objective To investigate the clinical efficacy and safety of low-frequency neuromuscular electrical stimulation (NMES) combined with tadalafil low-dose once a day (OAD) regimen in the treatment of male erectile dysfunction (ED). **Methods** A total of 90 ED patients treated in the Second People's Hospital of Hefei were selected as research objects and randomly divided into three groups, A, B and C, with 30 cases each. Group A was treated with tadalafil low-dose OAD regimen, group B was treated with low-frequency NMES, group C was treated with low frequency NMES combined with tadalafil low-dose OAD regimen. The international index of erectile function-5 (IIEF-5) score, erectile hardness score (EHS) and RigiScan penile hardness under audio visual sexual stimulation (AVSS) of the three groups were compared before treatment, 1 month after treatment and 3 months after treatment. The safety and efficacy of low-frequency NMES were evaluated and adverse reactions during treatment were observed. **Results** A total of 85 patients were followed up. Before treatment, there were no significant differences in IIEF-5 score, EHS and penis hardness under AVSS in three groups ($P > 0.05$). The levels of IIEF-5 score, EHS and penis hardness under AVSS in the three groups were increased after treatment, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). After 1 month and 3 months of treatment, the levels of IIEF-5 score, EHS and penis hardness under AVSS in group C were higher than

【基金项目】 国家卫生健康委医药卫生科技发展研究中心项目(HDSL202001047);蚌埠医学院自然科学基金项目(2020byzd300)

[△]**【通讯作者】** 张艳斌, E-mail: doczyb@sina.com

those in group A and B, and the levels in group A were higher than those in group B, with statistical significance ($P < 0.05$). No serious adverse reactions were observed in the three groups. **Conclusions** The efficacy of low-frequency NMES combined with tadalafil low-dose OAD regimen in the treatment of ED is better than that of single regimen, and no adverse reactions are increased, so it is expected to be a new choice for ED treatment.

【Key words】 Erectile dysfunction; Tadalafil; Low-dose; Once a day regimen; Low frequency neuromuscular electrical stimulation

勃起功能障碍(erection dysfunction, ED)是男科常见疾病之一,其严重程度与年龄、心理和疾病等有关^[1]。5型磷酸二酯酶抑制剂(phosphodiesterase 5 inhibitor, PDE5i)治疗是ED的一线治疗方法,但仍有部分患者治疗效果不佳^[2-3]。电刺激(electrical stimulation, ES)作为一种非侵入性疗法已逐渐用于男科疾病的治疗,其疗效已得到部分临床试验证实。本研究采用低频神经肌肉电刺激(neuromuscular electrical stimulation, NMES)联合PDE5i(他达拉非)小剂量每日一次(once a day, OAD)方案治疗ED,通过对比探究其安全性和有效性。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2021年6月至2022年6月合肥市第二人民医院诊治的90例ED患者作为研究对象,采用随机数字表法分为A、B、C组,各30例。纳入标准:(1)ED病史至少3个月,国际勃起功能指数-5(IIEF-5)评分 ≤ 21 分;(2)已婚且性伴侣固定,身体总体健康;(3)自愿参加本研究并签署知情同意书。排除标准:(1)有严重疾病,存在较大试验风险;(2)先天性生殖器畸形和解剖学异常;(3)近2周服用过治疗ED的药物或做过ED相关治疗。本研究经合肥市第二人民医院伦理委员会批准(编号:[2020]478)。

1.2 研究方法

A组给予他达拉非(希爱力,美国礼来公司,规格:5 mg)5 mg OAD方案,5 mg/次,每晚1次,治疗3个月;B组给予低频NMES治疗仪[网约家康杉山(广东)健康科技有限公司]治疗,1 h/次,每周2次,治疗3个月;C组采取低频NMES联合他达拉非小剂量OAD方案联合治疗。

低频NMES治疗仪使用步骤如下:(1)将型号为C1770的体表电极片分别包裹于阴茎头部和根部,将型号为E6595的电极片贴于骶2~骶4神经。(2)将电极片的另一端插入主机,同时通过蓝牙将主机与软件连接起来;C1770体表电极片前30 min调节为平滑肌EE14模式(频率30 Hz,脉宽500 Us),后30 min调节为血管BB8模式(频率10 Hz,脉宽300 Us);型号

E6595电极片一直调节为神经CC17模式(频率40 Hz,脉宽250 Us)。(3)调节主机电流强度,直至患者产生最适电流强度。

1.3 观察指标

比较治疗前、治疗1个月和3个月后IIEF-5评分、勃起硬度评分(EHS)和视听性刺激(AVSS)下阴茎硬度检测指标,并记录不良反应。

1.4 统计学处理

采用SPSS 23.0软件对相关数据进行统计分析。符合正态分布的计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用单因素方差分析,组内比较采用配对 t 检验;不符合正态分布的计量资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示,组间比较采用Kruskal-Wallis H 秩和检验,组内比较采用Friedman秩和检验;计数资料以频数(百分数)[$n(\%)$]表示,采用 χ^2 检验; $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 三组基线资料比较

85例患者完成随访,其中A组29例,B组27例,C组29例。三组患者基线资料比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。具体结果详见表1。

2.2 三组治疗前后IIEF-5评分、EHS比较

治疗前,三组IIEF-5评分、EHS比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);三组治疗后的IIEF-5评分、EHS均高于治疗前,差异均具有统计学意义($P < 0.05$);治疗后1个月和3个月,C组IIEF-5评分、EHS较A组和B组均增高,且A组高于B组,差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见表2和表3。

2.3 三组治疗前后阴茎头部和根部硬度 $\geq 60\%$ 的维持时间比较

治疗前,三组阴茎头部和根部硬度 $\geq 60\%$ 的维持时间比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$);三组治疗后阴茎头部和根部硬度 $\geq 60\%$ 的维持时间均长于治疗前,差异均具有统计学意义($P < 0.05$);治疗后1个月和3个月,C组阴茎头部和根部硬度 $\geq 60\%$ 的维持时间均较A、B组长,且A组长于B组,差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见表4和表5。

表 1 三组基线资料比较[$\bar{x} \pm s/M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	年龄/岁	总胆固醇/(mmol/L)	睾酮/(ng/mL)	空腹血糖/(mmol/L)	甘油三酯/(mmol/L)
A 组	29	41.14 ± 10.99	5.06 ± 0.88	3.69 ± 1.09	5.30(4.85, 5.49)	1.58(1.46, 1.72)
B 组	27	40.70 ± 9.79	5.41 ± 0.99	3.66 ± 1.14	5.45(5.01, 5.72)	1.68(1.11, 2.01)
C 组	29	39.93 ± 9.44	5.14 ± 1.24	3.71 ± 1.41	5.21(4.72, 5.67)	1.67(1.24, 2.39)
<i>F/H</i>		0.106	0.844	0.013	1.474	1.187
<i>P</i>		0.889	0.434	0.987	0.479	0.552

表 2 三组治疗前后 IIEF-5 评分比较 [分, $M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	治疗前	治疗后 1 个月	治疗后 3 个月	χ^2	<i>P</i>
A 组	29	12.00(7.00, 14.00)	16.00(10.50, 19.50)	21.00(19.50, 23.00)	58.00	<0.001
B 组	27	11.00(8.00, 13.00)	12.00(9.00, 15.00)	16.00(14.00, 19.00)	51.53	<0.001
C 组	29	13.00(7.50, 15.00)	20.00(16.50, 22.00)	23.00(22.00, 24.00)	58.00	<0.001
<i>H</i>		1.909	34.402	46.812		
<i>P</i>		0.385	<0.001	<0.001		

注:IIEF-5 为国际勃起功能指数-5。

表 3 三组治疗前后 EHS 比较[分, $M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	治疗前	治疗后 1 个月	治疗后 3 个月	χ^2	<i>P</i>
A 组	29	1.00(1.00, 2.00)	3.00(2.00, 3.00)	4.00(3.00, 4.00)	49.404	<0.001
B 组	27	1.00(1.00, 2.00)	2.00(2.00, 3.00)	3.00(3.00, 3.00)	41.618	<0.001
C 组	29	2.00(1.00, 2.00)	3.00(3.00, 4.00)	4.00(4.00, 4.00)	51.415	<0.001
<i>H</i>		0.608	26.000	35.248		
<i>P</i>		0.738	<0.001	<0.001		

注:EHS 为勃起硬度评分。

表 4 三组治疗前后阴茎头部硬度≥60%的维持时间比较[min, $M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	治疗前	治疗后 1 个月	治疗后 3 个月	t/χ^2	<i>P</i>
A 组	29	12.00(2.50, 16.00)	15.00(8.50, 18.50)	20.00(14.00, 22.50)	52.207	<0.001
B 组	27	8.00(5.50, 13.00)	10.00(6.00, 14.00)	15.50(10.50, 18.00)	47.682	<0.001
C 组	29	9.50(4.25, 15.25) ^①	19.00(17.00, 21.75) ^②	23.00(21.00, 25.25) ^③		<0.001
<i>H</i>		1.633	31.970	35.843		
<i>P</i>		0.442	<0.001	<0.001		

注:①与治疗后 1 个月比较, $t = -12.038$; ②与治疗后 3 个月比较, $t = -12.856$; ③与治疗前比较, $t = -16.747$ 。

表 5 三组治疗前后阴茎根部硬度≥60%的维持时间比较[min, $M(P_{25}, P_{75})$]

组别	例数	治疗前	治疗后 1 个月	治疗后 3 个月	t/χ^2	<i>P</i>
A 组	29	6.00(2.50, 11.50) ^①	9.00(7.00, 15.25) ^②	15.50(11.50, 19.00) ^③		<0.001
B 组	27	6.50(3.50, 9.50)	7.50(5.00, 10.50)	11.50(8.50, 13.50)	53.057	<0.001
C 组	29	7.00(0.75, 14.00)	16.00(11.00, 19.25)	20.00(16.75, 22.75)	55.635	<0.001
<i>H</i>		0.277	26.102	32.009		
<i>P</i>		0.870	<0.001	<0.001		

注:①与治疗后个 1 月比较, $t = -10.465$; ②与治疗后 3 个月比较, $t = -10.736$; ③与治疗前比较, $t = -14.956$ 。

2.4 安全性评价

A 组有 2 例患者口服药物后出现头痛伴头晕, 1 例自行好转, 另 1 例终止后好转。B 组有 1 例患者治疗时感阴茎麻木不适, 终止后好转。C 组有 1 例患者

诉背部酸痛, 终止后好转; 1 例诉阴茎麻木不适, 适应后自行好转。

3 讨论

ED 是指阴茎无法实现或维持勃起以完成满意的

性交,它严重影响患者的身心健康和家庭关系^[4]。据国内文献报道,我国目前ED发病率为21.6%,40岁以上高达40.2%,预估2025年全球ED患者将达到3.22亿^[5]。目前临床上首选治疗ED的一线疗法为PDE5i,他达拉非为代表药物,其具有半衰期长、不受食物和时间等因素干扰的优点^[6]。近几年,他达拉非小剂量OAD方案作为ED治疗一线方案已在我国形成专家共识,但其无法从病理生理学角度改善ED^[7-8]。因此,寻找一种可持续改善阴茎勃起功能,并从根本上治愈ED的方法成为当今社会研究的热点。近年来,真空负压吸引和体外冲击波治疗ED兴起,逐渐开拓出物理治疗在男科领域的新天地。

ES的原理是影响机体细胞去极化,促使电能转化为热能、化学能等。其作用机制为调节细胞增殖、分化和基质形成等,从而改善血液循环、恢复神经和再生肌肉等^[3]。动物试验表明,ES通过调节神经系统对刺激的反应,上调脑源性神经营养因子及其受体,进而上调再生相关基因,加速损伤的周围神经或中枢神经再生,以此恢复勃起功能^[9-10]。另一项研究显示ES可以激活施万细胞增加神经营养因子、神经生长因子和多种蛋白等的表达,促进神经恢复和再生^[11]。Sturny等^[12]也证明了长期接受ES可以促进海绵体神经的恢复,改善大鼠勃起功能。也有研究表明,ES可以促进一氧化氮(NO)和环磷酸鸟苷(cGMP)的形成致使海绵体平滑肌松弛^[13]。临床研究报告,低频脉冲穴位ES可以通过降低球海绵体肌电位,影响海绵体神经,恢复轻度ED患者的勃起功能^[14]。李韬等^[15]研究证明了ES联合药物治疗可显著改善患者的勃起功能。Carboni等^[16]也验证了功能性ES通过诱导海绵体平滑肌再生改善勃起功能。可见,ES主要通过作用于阴茎海绵体血管内皮细胞、平滑肌和阴部神经恢复患者的勃起功能^[17]。

鉴于ES对阴茎神经、血管和平滑肌具有兴奋和修复等作用,本研究采用IIEF-5、EHS和阴茎头部及根部硬度 $\geq 60\%$ 维持时间指标,分别于治疗前、治疗1个月和治疗3个月后对患者的勃起功能进行评估。IIEF-5、EHS是目前诊断ED的重要指标,但容易受到主观因素的影响。AVSS下RigiScan阴茎硬度检测具有快捷、不受主观因素影响,且与夜间阴茎胀大硬度检测(NPTR)结果相似的特点,常可替代NTPR^[18]。本研究发现,联合治疗组各项指标水平均较药物治疗组和ES治疗组提高,且药物治疗组的各项指标均高于ES治疗组,说明三种治疗方法均可以改善患者的勃起功能,但

联合治疗组疗效优于任一单一疗法组,药物治疗疗效优于ES治疗。因此,联合治疗有望成为一种新的治疗ED的方案,这一结论与已有研究结果相符^[15]。

如今,NMES治疗ED的原理尚不完全明确,但其作为一项安全、有效和无创的治疗手段值得临床推广和深入研究。本课题的创新点在于将IIEF-5、EHS产生的主观评估和AVSS下RigiScan阴茎硬度检测产生的客观评估结合起来,更全面地评估了NMES治疗ED的疗效和安全性。最重要的是,本研究证明了NMES改善ED患者勃起功能的安全有效性,为临床提供了客观依据。本研究的不足之处在于,治疗和随访时间较短、未对ED患者进行分型分析疗效、样本量不足。在后期的研究中,我们会加大样本量、延长治疗周期和随访时间,探讨低频NMES治疗不同分型ED的长期疗效和安全性。

参 考 文 献

- [1] 贺炳麟,范钧泓,高广黔,等. 成年男性勃起功能障碍病情进展相关危险因素分析[J]. 中国医科大学学报,2021,50(10): 894-898.
- [2] 吴金华,王璐霞,郭树林,等. 负压助勃装置联合PDE5i药物治疗勃起功能障碍的临床效果分析[J]. 当代医学,2020,26(22): 13-15.
- [3] 中华医学会男科学分会电生理适宜技术在男科疾病诊疗中的应用中国专家共识编写组. 电生理适宜技术在男科疾病诊疗中的应用中国专家共识[J]. 中华男科学杂志,2022,28(4): 366-377.
- [4] 屠民琦,史朝亮,马赞颂,等. 功能性电刺激治疗男性勃起功能障碍的疗效观察[J]. 现代泌尿外科杂志,2022,27(7): 548-551.
- [5] 牛阳九,杨培,牛立盼,等. 氧化应激诱导勃起功能障碍机制的研究进展[J]. 医学综述,2022,28(10): 1890-1895.
- [6] 吴畏,齐伟,王伟,等. 规律性真空负压吸引联合他达拉非OAD方案治疗ED的临床效果观察[J]. 中国性科学,2019,28(7): 36-40.
- [7] 姜辉,邓春华,商学军,等. “他达拉非5mg每日一次治疗勃起功能障碍”中国专家共识[J]. 中国男科学杂志,2018,32(1): 57-62,72.
- [8] 陈鑫,黄华伟,朱晓博,等. 点状低能量体外冲击波治疗勃起功能障碍疗效的初步观察(附32例报告)[J]. 中华男科学杂志,2018,24(6): 529-532.
- [9] Balog BM, Deng K, Labhasetwar V, et al. Electrical stimulation for neuroregeneration in urology: a new therapeutic paradigm[J]. Curr Opin Urol, 2019, 29(4): 458-465.
- [10] Campbell JD, Burnett AL. Neuroprotective and nerve regenerative approaches for treatment of erectile dysfunction after cavernous nerve injury[J]. Int J Mol Sci, 2017, 18(8): 1794.
- [11] Kim IS, Song YM, Cho TH, et al. Biphasic electrical targeting plays a significant role in schwann cell activation[J]. Tissue Eng Part A, 2011, 17(9-10): 1327-1340.
- [12] Sturny M, Karakus S, Fraga-Silva R, et al. Long-term low intensity

electrostimulation of injured cavernosal nerve improves erectile function recovery in a rat model postprostatectomy erectile dysfunction [J]. The J Sexual Med, 2019, 16(5):S13-S14.

[13] Ignarro LJ, Bush PA, Buga GM, et al. Nitric oxide and cyclic GMP formation upon electrical field stimulation cause relaxation of corpus cavernosum smooth muscle [J]. Biochem Biophys Res Commun, 1990, 170(2):843-850.

[14] 李行, 李美材, 黄羽, 等. 低频脉冲刺激穴位影响轻度勃起功能障碍患者球海绵体肌反射的临床研究[J]. 中华男科学杂志, 2021, 27(5):476-479.

[15] 李韬, 谭艳, 谢子平, 等. 中频穴位电刺激联合他达拉非治疗糖尿病性勃起功能障碍的疗效观察[J]. 中国性科学, 2018, 27(1):21-23.

[16] Carboni C, Fornari A, Bragante KC, et al. An initial study on the effect of functional electrical stimulation in erectile dysfunction: a randomized controlled trial [J]. Int J Impot Res, 2018, 30(3):97-101.

[17] 张绍, 张胜民, 刘凯峰, 等. 经皮神经肌肉电刺激治疗勃起功能障碍的临床疗效观察[J]. 中华男科学杂志, 2022, 28(8):691-695.

[18] 张炎, 张海涛, 王忠, 等. RigiScan 勃起功能障碍诊治临床应用中国专家共识[J]. 中国性科学, 2019, 28(12):5-10.

(收稿日期:2022-11-30)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2023.06.003 · 男科与性医学 ·

蚕蛾公补合剂联合他达拉非治疗男性勃起功能障碍的临床疗效观察

高晶晶 马愉快 高攀 彭党委 张耀 杜俊华 张贤生[△]
安徽医科大学第一附属医院泌尿外科, 合肥 230022

【摘要】 目的 探讨蚕蛾公补合剂联合他达拉非治疗勃起功能障碍(ED)的临床疗效。方法 选取2019年6月至2021年9月安徽医科大学第一附属医院男科门诊诊治的120例ED患者作为研究对象。根据不同治疗方案将其分为A组($n=30$, 采用蚕蛾公补合剂)、B组($n=30$, 采用他达拉非)和C组($n=60$, 采用蚕蛾公补合剂联合他达拉非)。并于治疗前和治疗4、8周后评估治疗效果。结果 治疗4、8周后, 三组国际勃起功能指数-5(IIEF-5)评分、ED严重程度及勃起相关病情均较治疗前改善($P<0.05$);其中C组改善程度最显著($P<0.05$)。结论 蚕蛾公补合剂联合他达拉非治疗ED显著优于他达拉非单一药物治疗方案, 尤其在提升性欲方面具有显著优势。

【关键词】 勃起功能障碍; 蚕蛾公补合剂; 他达拉非; 联合药物治疗; 临床疗效

【中图分类号】 R698 【文献标识码】 A

The clinical efficacy observation of Can'e Gongbu Mixture combined with tadalafil in the treatment of male erectile dysfunction GAO Jingjing, MA Yukuai, GAO Pan, PENG Dangwei, ZHANG Yao, DU Junhua, ZHANG Xiansheng[△]. Department of Urology, the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230022, Anhui, China

【Abstract】 **Objective** To observe the clinical efficacy of Can'e Gongbu Mixture combined with tadalafil in the treatment of erectile dysfunction (ED). **Methods** A total of 120 ED patients diagnosed in the andrology clinic of the First Affiliated Hospital of Anhui Medical University from June 2019 to September 2021 were selected as the study subjects. Patients were divided to group A ($n=30$, Can'e Gongbu Mixture), group B ($n=30$, tadalafil) and group C ($n=60$, Can'e Gongbu Mixture combined with tadalafil). The efficacy of patients were evaluated before treatment, 4 and 8 weeks after treatment. **Results** After 4 and 8 weeks of treatment, international index of erectile function-5(IIEF-5) scores, ED severity and erectile-related conditions

[△]【通讯作者】张贤生, E-mail: xiansheng-zhang@163.com
高晶晶和马愉快对本文有同等贡献, 为共同第一作者

in three groups were improved from baseline ($P < 0.05$). Group C showed the most significant improvement in the disease condition ($P < 0.05$). **Conclusions** In the treatment of ED, Can'e Gongbu Mixture combined with tadalafil is significantly superior to single drug treatment regimen of tadalafil, especially in promoting sexual desire.

【Key words】 Erectile Dysfunction; Can'e Gongbu Mixture; Tadalafil; Combination drug therapy; Clinical efficacy

勃起功能障碍 (erectile dysfunction, ED) 是常见的男性功能障碍疾病, 病因复杂, 发病率高, 与血管、内分泌及精神心理密切相关^[1], 其患病率随着年龄的增长逐年上升^[2-4]。ED 的一线治疗主要以调整身心状态、生活方式及口服药物为主, 强调综合性和个体化。5 型磷酸二酯酶抑制剂 (phosphodiesterase 5 inhibitor, PDE5i) 虽可显著改善患者的勃起功能^[5], 但部分患者在治疗中因观念排斥、性欲下降等原因存在依从性差、治疗效果不显著等问题^[6]。中医药在 ED 的治疗方面也积累了宝贵的经验, 其可以系统、多点及多部位地作用于全身整体, 温和滋补及调理改善, 使海绵体逐渐恢复硬度和持久力^[7-9]。

蚕蛾公补合剂源自明代名医张景岳著作中的“赞育丹”, 组方中的雄蚕蛾具有补肾壮阳、祛风及增强免疫力的功效^[10-11]。目前有关蚕蛾公补合剂联合 PDE5i 治疗 ED 的疗效观察尚未见报道。本研究通过收集整理 ED 患者的相关治疗资料, 系统分析和比较不同治疗方案的疗效, 以期对 ED 治疗的个体化选择提供新的思路。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2019 年 6 月至 2021 年 9 月安徽医科大学第一附属医院男科门诊诊治的 120 例 ED 患者作为研究对象。根据不同治疗方案将其分为 A 组 ($n = 30$, 采用蚕蛾公补合剂治疗)、B 组 ($n = 30$, 采用他达拉非治疗) 和 C 组 ($n = 60$, 采用蚕蛾公补合剂联合他达拉非治疗)。纳入标准: (1) 年龄 ≥ 18 岁; (2) 有稳定的性生活及固定的性伴侣, 持续时间 ≥ 6 个月; (3) 可以自主理解研究内容并回答相关问题; (4) 已签署知情同意书。排除标准: (1) 有生殖器畸形或解剖学异常; (2) 患有其他可能影响勃起功能的疾病, 如早泄、性激素异常等; (3) 近 4 周口服影响勃起功能的药物; (4) 对治疗药物有过敏史。本研究方案经过安徽医科大学第一附属医院临床医学研究伦理委员会批准。

1.2 勃起功能判定标准

采用国际勃起功能指数-5 (IIEF-5) 评估勃起功能, IIEF-5 评分 ≤ 21 分诊断为 ED, 其中轻、中、重度评

分分别为 0 ~ 7、8 ~ 11、12 ~ 21 分^[12]。

1.3 研究方法

所有患者均在接受药物治疗前进行问卷的评估。包括 IIEF-5 评分和以下问题: 是否出现晨勃状态 (如晨勃硬度或晨勃次数), 性欲状态及性交频率是否下降, 是否出现焦虑情绪。治疗 4、8 周后, 增加以下随访内容: 与治疗前比较, 治疗后上述病情是否改善, 治疗期间是否存在药物不良反应等。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 22.0 软件对相关数据进行统计分析。计量资料采用 t 检验, 以均数 $\pm$ 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) [$n(\%)$] 或百分数 (频数/总例数) [$\% (n/N)$] 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

三组年龄及治疗前 IIEF-5 评分、ED 的严重程度、其他有关 ED 的病情比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 具有可比性。具体结果详见表 1。

2.2 治疗后三组勃起功能比较

治疗 4 周后, 三组 IIEF-5 评分较治疗前均有不同程度提升, 且在 ED 病情评估方面, 三组均有不同比例的勃起功能恢复正常。C 组 IIEF-5 评分高于 A 组和 B 组, B 组高于 A 组, 三组间差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); A 组、B 组、C 组分别有 10.00%、16.67% 和 36.67% 勃起功能恢复正常, C 组勃起功能恢复正常的占比高于 A 组和 B 组。治疗 8 周后, 三组 IIEF-5 评分和勃起功能恢复正常的占比较治疗 4 周后有进一步提升, C 组勃起功能恢复正常的占比大于 A 组和 B 组, B 组大于 A 组。具体结果详见表 2 和表 3。

2.3 治疗后三组勃起相关病情比较

治疗 4 周、8 周后, C 组晨勃、性欲、性交频率、焦虑情绪的改善比例均高于 A 组和 B 组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。在 A 组中, 其他有关 ED 的病情改善情况, 以性欲改善的占比最高。而在 B 组中, 以晨勃改善的占比最高。具体结果详见表 2 和表 3。

表 1 三组基线资料比较[$\bar{x} \pm s/n(\%)$]

因素	A 组($n=30$)	B 组($n=30$)	C 组($n=60$)	F/χ^2	P
年龄/岁	36.10 $\pm$ 8.73	36.93 $\pm$ 11.83	36.60 $\pm$ 10.08	0.05	0.95
IIEF-5 评分/分	12.53 $\pm$ 4.67	12.87 $\pm$ 5.53	12.63 $\pm$ 4.68	0.04	0.96
ED 的严重程度				0.72	0.95
轻度	15(50.00)	17(56.67)	32(53.33)		
中度	13(43.33)	10(33.33)	23(38.33)		
重度	2(6.67)	3(10.00)	5(8.33)		
其他有关 ED 的病情					
晨勃状态下降	25(83.33)	22(73.33)	47(78.33)	0.88	0.64
性欲状态下降	17(56.67)	15(50.00)	33(55.00)	0.30	0.86
性交频率下降	26(86.67)	25(83.33)	50(83.33)	0.19	0.91
出现焦虑情绪	12(40.00)	14(46.67)	26(43.33)	0.27	0.87

注:IIEF-5 为国际勃起功能指数-5,ED 为勃起功能障碍。

表 2 治疗 4 周后三组疗效比较[$\bar{x} \pm s/n(\%) / \% (n/N)$]

因素	A 组($n=30$)	B 组($n=30$)	C 组($n=60$)	F/χ^2	P
IIEF-5 评分/分	14.70 $\pm$ 6.22	16.77 $\pm$ 4.83	18.90 $\pm$ 5.40	6.06	<0.01
ED 的严重程度				12.91	0.04
勃起功能恢复正常	3(10.00)	5(16.67)	22(36.67)		
轻度	13(43.33)	15(50.00)	27(45.00)		
中度	12(40.00)	8(26.67)	9(15.00)		
重度	2(6.67)	2(6.67)	2(3.33)		
其他有关 ED 的病情					
晨勃状态改善	24.00(6/25)	59.09(13/22)	76.60(36/47)	18.60	<0.01
性欲状态改善	35.29(6/17)	53.33(8/15)	72.73(24/33)	6.69	0.04
性交频率上升	26.92(7/26)	40.00(10/25)	70.00(35/50)	14.46	<0.01
焦虑情绪改善	16.67(2/12)	42.86(6/14)	61.54(16/26)	6.74	0.03

注:IIEF-5 为国际勃起功能指数-5,ED 为勃起功能障碍。

表 3 治疗 8 周后三组疗效比较[$\bar{x} \pm s/n(\%) / \% (n/N)$]

因素	A 组($n=30$)	B 组($n=30$)	C 组($n=60$)	F/χ^2	P
IIEF-5 评分/分	15.03 $\pm$ 6.16	17.23 $\pm$ 4.35	20.48 $\pm$ 6.23	9.51	<0.01
ED 的严重程度				15.19	0.02
勃起功能恢复正常	4(13.33)	9(30.00)	31(51.67)		
轻度	15(50.00)	13(43.33)	21(35.00)		
中度	9(30.00)	6(20.00)	7(11.67)		
重度	2(6.67)	2(6.67)	1(1.67)		
其他有关 ED 的病情					
晨勃状态改善	28.00(7/25)	63.64(14/22)	82.98(39/47)	16.22	<0.01
性欲状态改善	52.94(9/17)	53.33(8/15)	84.85(28/33)	7.68	0.02
性交频率上升	30.77(8/26)	52.00(13/25)	74.00(37/50)	13.48	<0.01
焦虑情绪改善	25.00(3/12)	57.14(8/14)	69.23(18/26)	6.53	0.04

注:IIEF-5 为国际勃起功能指数-5,ED 为勃起功能障碍。

2.4 三组不良反应发生情况比较

仅在治疗 4 周时,A 组出现轻度消化道不适症状 1 例,C 组出现腰膝酸痛 1 例。上述不良反应症状对治疗均未见影响,且自行缓解。

3 讨论

ED 是一种多因素参与致病、性伴侣共病的男科疾病,发病率较高^[13]。ED 所带来的勃起及性谐问题也会影响两性健康^[1]。ED 的治疗主要为个体化的综

合治疗,需结合患者病情特点,个体化调整药物使用剂型和剂量。相关研究显示,中西医药物联合治疗优于单类型药物治疗,可有效提升疗效、缩短周期等^[14]。

以西地那非、他达拉非为代表的PDE5i已广泛用于临床,其通过抑制用于降解环鸟苷酸的5型磷酸二酯酶(PDE5)活性,使阴茎海绵体内的平滑肌不断松弛,进一步促进勃起^[15]。中医药治疗主要强调整体平衡,相关提取物可能具有提升性欲、改善阴茎海绵体内环境和微循环、减少纤维化形成和平滑肌细胞凋亡等作用。蚕蛾公补合剂具有改善循环、固本藏精的功效,已广泛用于ED的治疗中。其主要成分雄蚕蛾具有补肾壮阳、涩精、止血、解毒消肿的功效,能提高血浆睾酮和皮质醇水平;其他成分,如淫羊藿也具有雄激素样作用,能通过下丘脑-垂体-性腺轴的调节作用促进睾酮分泌。中西医药物的联合治疗,可能在ED治疗的整体和有效性方面取长补短、相辅相成^[16]。

本研究结果显示,治疗4、8周后,三组IIEF-5评分、ED严重程度及与勃起相关的其他病情均较治疗前改善,其中C组的改善程度最为显著。A组在提升性欲方面具有优势,C组可以显著提高晨勃和性欲,并进一步影响和改善患者的性交频率和焦虑状态。

研究显示,雄激素水平可能与性欲、性交频率等因素相互关联,蚕蛾公补合剂的雄激素样成分可能通过提升性欲促使男性患者性交冲动增加,从而可能影响性交频率,这对改善ED病情产生积极作用。相关研究发现,在给予患者他达拉非治疗后,患者晨勃状态改善,且其性自信也显著提升^[17]。蚕蛾公补合剂联合他达拉非治疗,可同步改善海绵体的微循环,同时提升了性交欲望,这对进一步改善性交信心,以及改善焦虑情绪提供了帮助。邵凌琦^[18]研究结果与本研究结果相似,其联合药物治疗较单一药物治疗在综合改善勃起功能方面具有显著优势。

综上所述,蚕蛾公补合剂联合他达拉非治疗ED显著优于他达拉非单一药物治疗方案,尤其在提升性欲方面具有显著优势。

参 考 文 献

[1] Rosen RC. Psychogenic erectile dysfunction. Classification and management[J]. Urol Clin North Am, 2001, 28(2):269-278.

- [2] Nicolosi A, Moreira EJ, Shirai M, et al. Epidemiology of erectile dysfunction in four countries: cross-national study of the prevalence and correlates of erectile dysfunction[J]. Urology, 2003, 61(1): 201-206.
- [3] Pinnock CB, Stapleton AM, Marshall VR. Erectile dysfunction in the community: a prevalence study[J]. Med J Aust, 1999, 171(7): 353-357.
- [4] Nicolosi A, Glasser DB, Kim SC, et al. Sexual behaviour and dysfunction and help-seeking patterns in adults aged 40-80 years in the urban population of Asian countries [J]. BJU Int, 2005, 95(4):609-614.
- [5] Hatzimouratidis K, Amar E, Eardley I, et al. Guidelines on male sexual dysfunction: erectile dysfunction and premature ejaculation [J]. Eur Urol, 2010, 57(5):804-814.
- [6] Hatzimouratidis K, Hatzichristou DG. A comparative review of the options for treatment of erectile dysfunction: which treatment for which patient? [J]. Drugs, 2005, 65(12):1621-1650.
- [7] 秦国政, 李曰庆, 裴晓华, 等.《基于肝郁血瘀肾虚论治阳痿》专家共识[J]. 辽宁中医杂志, 2016, 43(8):1622-1625.
- [8] 陈锦华, 李莉. 复方玄驹胶囊联合山海丹颗粒治疗勃起功能障碍临床疗效观察. [J]. 中国男科学杂志, 2020, 34(1):56-58.
- [9] 王启新, 卢文吉, 孟慧, 等. 男性勃起功能障碍机制及中医药防治进展 [J]. 中国中医基础医学杂志, 2020, 26(10):1578-1581.
- [10] 李绍峰, 虞晓华, 席鹏伟, 等. 蚕蛾营养及保健功能研究与应用进展 [J]. 江苏蚕业, 2013, 35(1):5-8.
- [11] 姜立科, 董浩, 张仁堂, 等. 雄蚕蛾功能作用及开发利用研究进展 [J]. 中国食物与营养, 2015, 21(3):72-73.
- [12] van Kollenburg R, de Bruin DM, Wijkstra H. Validation of the electronic version of the international index of erectile function (IIEF-5 and IIEF-15): a crossover study [J]. J Med Internet Res, 2019, 21(7):e13490.
- [13] Feldman HA, Goldstein I, Hatzichristou DG, et al. Impotence and its medical and psychosocial correlates: results of the Massachusetts male aging study [J]. J Urol, 1994, 151(1):54-61.
- [14] 张敏建, 常德贵, 贺占举, 等. 勃起功能障碍中西医结合诊疗指南(试行版) [J]. 中国男科学杂志, 2016, 22(8):751-757.
- [15] Hackett G, Kirby M, Wylie K, et al. British society for sexual medicine guidelines on the management of erectile dysfunction in men-2017 [J]. J Sex Med, 2018, 15(4):430-457.
- [16] 梁茂新.《中药新药临床研究指导原则》中脏腑诸证逻辑问题分析 [J]. 中华中医药杂志, 2008, 23(11):949-951.
- [17] 方丹波. 勃起功能障碍患者重获晨勃及性自信 [J]. 中华男科学杂志, 2007, 13(9):861-862.
- [18] 邵凌琦. 蚕蛾公补片联合他达拉非治疗轻中度勃起功能障碍的临床研究[D]. 南昌:南昌大学医学部, 2022.

(收稿日期:2023-04-21)

密度梯度离心法对辅助生殖患者精子 DFI 的改善作用及精子 DFI 与 AIH 妊娠率的相关性研究

潘静¹ 王叶庭¹ 白海栋¹ 王桢² 诺明途^{1△}

1 内蒙古自治区妇幼保健院生殖医学科,呼和浩特 010020

2 内蒙古医科大学研究生院,呼和浩特 010110

【摘要】 目的 分析密度梯度离心法对行夫精人工授精(AIH)患者精子 DNA 碎片率(DFI)的改善作用,以及精子 DFI 与 AIH 妊娠率的相关性。**方法** 选取 2019 年 9 月至 2021 年 10 月在内蒙古自治区妇幼保健院实施 AIH 治疗患者的 320 个周期作为研究对象,采用流式细胞法获得密度梯度离心法优选前后的精子 DFI,并进行统计学分析。**结果** AIH 周期患者精子 DFI 异常($\geq 15\%$)率为 25.94%;精子优选处理后 DFI 得到了显著改善($P < 0.01$),经密度梯度离心法处理后 DFI $\geq 15\%$ 的精液标本占比从 25.94% 下降到了 9.07%,经随访 95.24% 的妊娠个案来自优选处理后精子 DFI $< 15\%$ 的分组。**结论** 密度梯度离心法对精子的 DFI 有显著改善作用;AIH 周期的男性患者处理前精子 DFI 与该周期妊娠率无显著相关性;优选处理后较低精子 DFI 对应较高的妊娠率,优选处理后的精子 DFI 对患者的妊娠结局更有预测价值。

【关键词】 密度梯度离心法;精子 DNA 碎片率;夫精人工授精;妊娠率

【中图分类号】 R697 **【文献标识码】** A

Improvement effect of density gradient centrifugation on sperm DNA fragmentation index in assisted reproduction patients and the correlation between sperm DNA fragmentation index and artificial insemination by husband pregnancy rate PAN Jing¹, WANG Yeting¹, BAI Haidong¹, WANG Zhen², NUO Mingtu^{1△}. 1. Reproductive Medicine Center, Inner Mongolia Maternal and Child Health Hospital, Hohhot 010020, Inner Mongolia, China; 2. Graduate School, Inner Mongolia Medical University, Hohhot 010110, Inner Mongolia, China

【Abstract】 Objective To analyze the improvement effect of density gradient centrifugation on sperm DNA fragmentation index (DFI) of artificial insemination by husband (AIH) patients, and the correlation between sperm DFI and AIH pregnancy rate. **Methods** From September 2019 to October 2021, 320 cycles of patients receiving AIH treatment in Inner Mongolia Maternal and Child Health Hospital were selected as research objects. Flow cytometry was used to obtain sperm DFI before and after optimization by density gradient centrifugation method, and statistical analysis was conducted. **Results** The abnormal sperm DFI ($\geq 15\%$) rate of AIH cycle patients was 25.94%. Sperm DFI was significantly improved after optimal sperm treatment ($P < 0.01$), the proportion of semen samples with DFI $\geq 15\%$ decreased from 25.94% to 9.07% after density gradient centrifuge treatment, and after follow-up, 95.24% of pregnancy cases were from the group with DFI $< 15\%$ after optimal sperm treatment. **Conclusions** Density gradient centrifugation can significantly improve sperm DFI. There was no significant correlation between pre-treatment sperm DFI and pregnancy rate in men with AIH cycle. The lower sperm DFI after optimal treatment corresponds to higher pregnancy rate, and sperm DFI after optimal treatment is more valuable to predict the pregnancy outcome of patients.

【Key words】 Density gradient centrifugation; Sperm DNA fragmentation index; Artificial insemination by husband; Pregnancy rate

【基金项目】 内蒙古自然科学基金项目(2018LH08018)

[△]**【通讯作者】** 诺明途, E-mail: nomtu@qq.com

我国育龄夫妇的不孕不育发病率约为10%~15%，且在不孕不育的原因中，男方因素占50%^[1]。其中精子染色体的完整性差被证实为男性原因的不育、胚胎停育及复发性流产的重要原因之一^[2-4]。而男性精子染色质的损伤主要受到遗传、环境和生活习惯等多因素的影响^[5-7]。在临床工作中评价精子染色质损伤最有效、最客观的手段是精子DNA碎片率(DNA fragmentation index, DFI)检查^[8]。精子DFI是反映精子染色质DNA损伤程度最为直观量化的指标。统计显示，未筛选人群精子DFI为14%，已证实配偶怀孕男性的精子DFI为12%，而不育症人群精子DFI为23%，不育症人群的精子DFI显著高于普通育龄人群^[9-10]。因此精子DFI可作为评价男性生育力的重要指标之一^[11]。

精子优选处理是辅助生殖技术中获取优质精源的重要步骤，主要通过上游法或密度梯度离心法^[12]实现减少或去除精液中影响正常精子的白细胞、死精子、活性氧等物质，获得活力更好、浓缩且具备受精能力优质精源的目的。本研究选择进入夫精人工授精(artificial insemination by husband, AIH)周期，并使用密度梯度离心法优选处理的男方精子，对优选处理前后的精子DFI进行比较分析，结合随访结果，讨论密度梯度离心法对辅助生殖患者精子DFI的改善作用及患者精子DFI与AIH妊娠率的相关性。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2019年9月至2021年10月内蒙古自治区妇幼保健院实施AIH辅助生殖技术治疗不孕夫妇的320个周期作为研究对象。女方平均年龄(31.57 ± 3.34)岁，男方平均年龄(32.38 ± 3.55)岁，平均不孕年限(3.03 ± 1.63)年。纳入标准：(1)在本院实施AIH的不孕不育夫妇；(2)留取精子优选处理前后微量男方精液标本；(3)随访数据完整；(4)签署相关临床数据可用于临床科学研究的知情同意书。排除标准：在AIH过程中因各种因素中止手术操作，未完整实施手术。本研究经内蒙古妇幼保健院医学伦理委员会批准(编号：[2019]伦审第[002-2]号)。

1.2 精子优选处理

采用密度梯度离心法进行精子优选处理，步骤为：(1)患者取精后在恒温平板上放置30 min左右进行液化，留取微量精液原液标记为“处理前样本”；(2)取患者精液加入已加好Lower梯度液和Upper梯度液的15 mL离心管中，500 g离心20 min；(3)取出离心管，小心去除上层废液，加入平衡好的SpermRinse洗精液，混

匀重悬沉淀后500 g离心10 min；(4)重复步骤3再次洗涤；(5)取出离心管，去上清，加入0.5 mL平衡好的SpermRinse洗精液混匀后移入5 mL带盖试管备用；(6)吸取微量优选处理后的精子悬液标记为“处理后样本”。

精子计数及活力分级参照《世界卫生组织人类精液检查与处理实验室手册》^[13]相关标准。

1.3 DFI检测

使用安科精子DNA碎片染色试剂盒(流式细胞仪法)进行标本处理后，采用艾森流式细胞仪(ACEA艾森生物有限公司，型号：NovoCyte D2040R)以精子染色质结构分析(SCSA)^[14]法进行精子DFI检测，具体方法为：(1)将“处理前样本”及“处理后样本”用生理盐水分别稀释至 10×10^6 个精子/mL；(2)根据试剂盒说明书进行实验操作；(3)使用预制模板分析样本精子DFI数据并记录；(4)结果判读：DFI < 15% 视为正常， $15\% \leq \text{DFI} < 30\%$ 视为一般， $\text{DFI} \geq 30\%$ 视为差。

1.4 宫腔内人工授精及术后随访

AIH当日将经过密度梯度离心法处理后的男方精子悬液通过宫腔内人工授精的方式注入女方宫腔内。术后14 d检测女方血人绒毛膜促性腺激素(HCG)水平，术后35 d回访临床妊娠情况。

1.5 统计学处理

采用SPSS 27.0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；密度梯度离心法对精子DFI的影响分析采用单因素方差分析，精子DFI与妊娠率相关性分析采用两两抽样误差分析法； $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 研究对象实验室检验及妊娠结局

320个周期平均前向运动精子率为(30.94 ± 16.78)%；其中妊娠56个周期(17.50%)，临床妊娠42个周期(13.13%)，经随访临床妊娠周期均已获得活产，均无出生缺陷。

2.2 密度梯度离心法处理前后精子DFI比较

经密度梯度离心法进行精子优选处理后的精子DFI[(5.83 ± 8.73)%]显著低于处理前[(12.04 ± 10.57)%]，差异具有统计学意义($t = 15.59$, $P = 0.000$)。将320个周期根据精子DFI分为DFI < 15%组、 $15\% \leq \text{DFI} < 30\%$ 组、 $\text{DFI} \geq 30\%$ 三组，具体结果详见表1。将320个周期根据处理前的精子DFI梯度由低到高分9个区间，经单因素方差分析，各区间处理前后DFI比较，差异均具有统计学意义($P < 0.01$)。具体结果详见图1。

表 1 经密度梯度离心法处理前后不同 DFI 分组周期数情况

组别	处理前 周期数	处理后 周期数	周期数差值
DFI < 15% 组	237	290	+ 63
15% ≤ DFI < 30% 组	62	23	- 39
DFI ≥ 30% 组	21	7	- 14

注:DFI 为精子 DNA 碎片率。

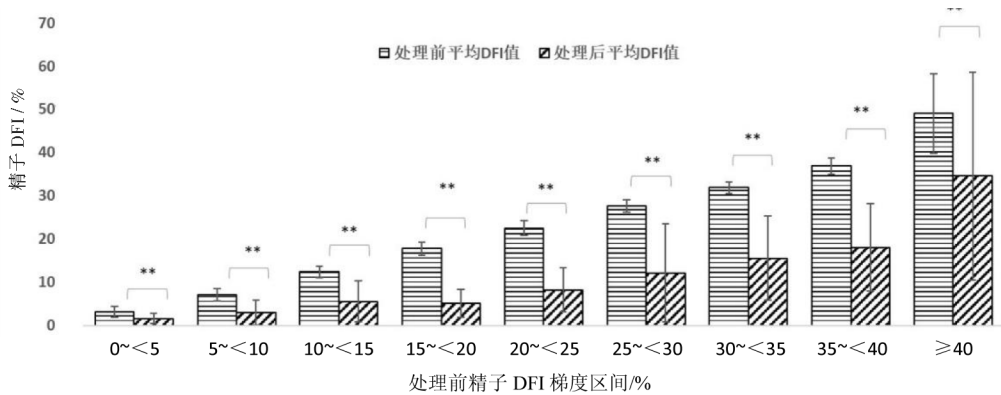
2.3 密度梯度离心法对精子 DFI 改善效果的定量评价

对密度梯度离心法的改善效果进行定量评价,设置 DFI 改善程度的评价指标,将其定义为 Δ%,公式

为:Δ% = (处理后 DFI - 处理前 DFI)/处理前 DFI × 100%。大多数情况下 Δ% > 0,为确保数据分析的代表性与有效性,根据 Δ% 排除离群异常数据,采用 SPSS 软件箱图工具排除离群异常值 14 个。经筛选后共剩余有效数据 306 个周期,不同组别经优选处理后精子 DFI 改善情况详见表 2。

2.4 精子 DFI 与妊娠率的相关性分析

将经密度梯度离心法优选处理前后不同精子 DFI 组的对应妊娠率与全部 320 个周期总妊娠率进行两两抽样误差分析,患者的妊娠率差异详见图 2。



注:DFI 为精子 DNA 碎片率; * * 表示 $P < 0.01$ 。

图 1 不同精子 DFI 梯度区间处理前后 DFI 比较

表 2 密度梯度离心法对精子 DFI 的改善效果($\bar{x} \pm s$)

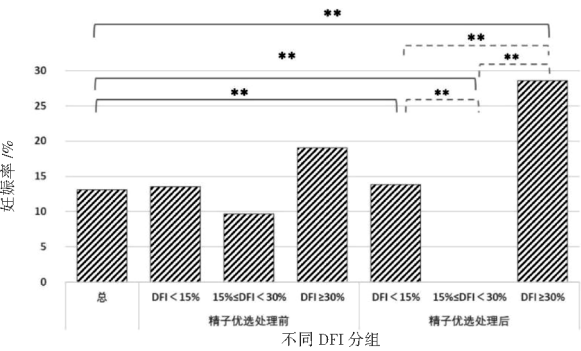
组别	周期数	改善效果(Δ%)
DFI < 15% 组	224	52.05 ± 39.15
15% ≤ DFI < 30% 组	61	65.13 ± 27.50
DFI ≥ 30% 组	21	41.29 ± 38.75
合计	306	53.92 ± 37.54

注:DFI 为精子 DNA 碎片率。

3 讨论

本研究以用于 AIH 的男方精源作为研究对象,发现进入 AIH 周期的患者精子 DFI 异常率为 25.94% (DFI ≥ 15%)。本研究 AIH 临床妊娠率为 13.13%,与中华医学会生殖医学分会发布的 2016、2017、2018 年辅助生殖技术数据报告^[15-16] AIH 妊娠率(13.47%、13.65% 和 13.74%)无显著差异,入组数据有较强的代表性,符合统计学规律。实验室前向运动精子率也在 30% 以上,采用的密度梯度离心法技术成熟可靠,精子优选处理效果良好。

经密度梯度离心法处理后精子 DFI 大多得到了显著改善,DFI ≥ 15% 的精液标本占比从 25.94% 下降到了 9.07%。患者 DFI 平均改善程度达到 53.92%,患者精子 DFI 改善程度与患者妊娠率的提高具有显著相关性,本研究认为精子优选处理提高患者妊娠率的机制可能不仅限于精子活动力的提高,精子优选提高患者 DNA 完整性好的精子占比也可能是提高辅助生殖



注:DFI 为精子 DNA 碎片率;虚线表示不同 DFI 组间妊娠率差异,实线表示不同 DFI 组妊娠率与总妊娠率差异; * * 表示 $P < 0.01$ 。

图 2 不同组别妊娠率与总妊娠率比较

妊娠率的重要机制之一。

对精子 DFI 与妊娠率的相关性研究发现,进入辅助生殖周期的男性患者的精子 DFI 与患者妊娠结局没有显著相关性;患者经过精子优选处理的不同精子 DFI 组对应了不同的妊娠率:处理后 DFI < 15% 组妊娠个案占全部妊娠个案的 95.24%,相较处理前,优选后精子 DFI 的高低与患者妊娠率有更强的相关性,优选处理后的精子 DFI 对患者妊娠率更有预测价值。

之前的大部分研究认为,精子优选处理时精子 DFI 可能会因人为的体外操作发生异常,其主要证据为精子优选过程也会去除精浆中的抗氧化酶,且多次离心会刺激精子产生大量活性氧诱发氧化应激^[17],精子脂膜破坏产生的丙二醛等也能导致精子 DNA 发生断裂^[18]。也有学者认为,辅助生殖过程中取精后精液暴露于外界的高氧环境会提高精子 DFI,引起体外受精后的不良妊娠结局^[19-22]。

综上所述,使用密度梯度离心法进行精子优选处理并不会引起患者精子 DFI 的增高,反而对精子 DFI 指标的下降有重要作用,且显著提高了患者的周期妊娠率。因此,本研究认为对患者的治疗效果而言,精子优选处理筛选出精子 DNA 完整性更好的精子,降低精子 DFI 的获益远大于优选操作可能对精子造成损伤的风险。

致谢 内蒙古自治区妇幼保健院对该项研究提供联合资助,谨致谢忱

参 考 文 献

- [1] World Health Organization. WHO manual for the standardized investigation and diagnosis of the infertile couple [J]. London: Cambridge University Press, 1993.
- [2] 王心如,夏彦恺,顾爱华,等. 环境与遗传因素对男性生殖功能的影响[A]//中国毒理学会. 第六届全国毒理学大会论文摘要[C]. 北京:中国毒理学会, 2013:7-8.
- [3] Bojar I, Witczak M, Wdowiak A. Biological and environmental conditionings for a sperm DNA fragmentation. [J]. Ann Agric Environ Med, 2013, 20(4): 865-868.
- [4] Ward WS. Function of sperm chromatin structural elements in fertilization and development[J]. Mol Hum Reprod, 2010, 16(1): 30-36.
- [5] 米莹,刘春莲,徐仙. 男性因素与复发性流产关系的研究进展[J]. 宁夏医学杂志, 2012, 34(9): 935-937.
- [6] 李宏军. 复发性流产的男性因素及治疗[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2013, 29(2): 118-122.
- [7] 濮义福,卢少明. 精子 DNA 碎片与复发性流产相关性的系统评价[J]. 中国男科学杂志, 2020, 34(1): 40-46.
- [8] 乔坤,杨志勇,谢媛,等. 精子 DNA 碎片率对男性生育力评估的预测价值[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2018, 37(6): 450-453.
- [9] Evenson DP, Wixon R. Data analysis of two in vivo fertility studies using Sperm Chromatin Structure Assay-derived DNA fragmentation index vs. pregnancy outcome[J]. Fertil Steril, 2008, 90(4): 1229-1231.
- [10] Venkatesh S, Singh A, Shamsi MB, et al. Clinical significance of sperm DNA damage threshold value in the assessment of male infertility[J]. Reprod Sci, 2011, 18(10): 1005-1013.
- [11] Aitken RJ, De Iuliis GN. Value of DNA integrity assays for fertility evaluation[J]. Soc Reprod Fertil Suppl, 2007, 65: 81-92.
- [12] 李志凌,谢文燕. 辅助生殖技术中的精液优选处理[J]. 生殖医学杂志, 2007, 16(3): 209-212.
- [13] 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[J]. 北京:人民卫生出版社, 2011.
- [14] 杨静薇,邓成艳,黄学锋,等. 中华医学会生殖医学分会年度报告:2017 年辅助生殖技术数据分析[J]. 生殖医学杂志, 2020, 29(2): 143-148.
- [15] 杨静薇,邓成艳,黄学锋,等. 中华医学会生殖医学分会 2018 年度辅助生殖技术数据报告[J]. 生殖医学杂志, 2021, 30(4): 419-425.
- [16] 陈振文,谷龙杰. 精液分析标准化和精液质量评估——WHO《人类精液检查与处理实验室手册》(第 5 版)出版[J]. 中国计划生育学杂志, 2012, 20(1): 58-62.
- [17] 余宏,董乃俊,袁杨杨. 不孕症患者宫腔内人工授精精子优选方法分析[J]. 中华男科学杂志, 2008, 14(11): 1007-1010.
- [18] Shamsi MB, Kumar R, Dada R. Evaluation of nuclear DNA damage in human spermatozoa in opting for assisted reproductions[J]. Indian J Med Res, 2008, 127(2): 115-123.
- [19] 陈泯燕,黄国宁,王亚平,等. 精子 DNA 碎片与体外受精结局的关系[J]. 生殖与避孕, 2010, 30(11): 732-737.
- [20] 方小武,韦剑洪,陈捷,等. 精子 DNA 碎片率与体外受精实验室结局的关系[J]. 中国优生与遗传杂志, 2014, 22(6): 125-126.
- [21] Nemoto S, Combs CA, French S, et al. Themammalian longevity-associated gene product p66shc regulates mitochondrial metabolism[J]. J Biol Chem, 2006, 281(15): 10555-10560.
- [22] Sergerie M, Laforest G, Boulanger K, et al. Longitudinal study of sperm DNA fragmentation as measured by terminal uridine nick end-labelling assay[J]. Hum Reprod, 2005, 20(7): 1921-1927.

(收稿日期:2022-05-06)

肾移植与男性生育力的研究进展

孙祥阳 李健 仕治达[△]
山东省妇幼保健院生殖医学中心, 济南 250000

【摘要】 终末期肾脏疾病在全球范围内呈增长趋势, 在影响人类身体健康的同时, 还会导致男性生育力下降或不育, 主要表现为性腺功能低下、精液质量下降或无精子症及勃起功能障碍等。随着我国医学诊疗技术和肾移植水平的不断提高, 接受肾移植的终末期肾脏疾病患者的生存时间变得更长, 生活质量得到很大改善, 许多育龄期男性肾移植患者对于生育的要求也日渐增高。然而, 对于有关肾移植前后男性生育力变化, 相关研究依然不足, 甚至有一些研究结果相互矛盾。本文就肾移植与性激素的变化、肾移植与精液质量的变化、肾移植与勃起功能障碍, 以及免疫抑制剂对肾移植术后患者生育力的影响等问题展开综述。

【关键词】 终末期肾脏疾病; 肾移植; 男性生育力; 性激素; 精液质量; 勃起功能障碍; 免疫抑制剂

【中图分类号】 R698 **【文献标识码】** A

Research progress on kidney transplantation and male fertility SUN Xiangyang, LI Jian, SHI Zhida[△].
Center of Reproductive Medicine, Shandong Maternal and Child Health Hospital, Jinan 250000, Shandong, China

【Abstract】 Affecting human health and leading to decreased male fertility or infertility, end-stage renal disease is on the rise globally, mainly manifested by decreased gonadal function, decreased semen quality, azoospermia, and erectile dysfunction. With the continuous improvement of medical diagnosis and treatment technology and kidney transplantation level in China, the survival time of end-stage renal disease patients receiving kidney transplantation has become longer, and the quality of life has been greatly improved. Many male kidney transplant patients of childbearing age also have increasing requirements for fertility. However, there are still insufficient researches on the changes in male fertility before and after kidney transplantation, and some research results are even contradictory. This paper reviews issues such as changes in kidney transplantation and sexual hormones, semen quality, erectile dysfunction, and the impact of immunosuppressants on fertility in patients after kidney transplantation.

【Key words】 End-stage renal disease; Kidney transplantation; Male fertility; Sexual hormones; Semen quality; Erectile dysfunction; Immunosuppressants

目前, 我国每年进行肾移植的患者数量居世界第 2 位^[1]。由于接受肾移植的患者中约有 40% 处于育龄期^[2], 因此, 肾移植术后男性生育力成为重点关注问题。虽然肾移植受者是一特殊群体, 但他们同样有求偶、结婚、生育的需求。尤其是对于育龄期男性, 在拥有一个幸福家庭的同时, 也渴望自己能生育一个健康的孩子。基于此, 本文综述了肾移植对性激素、精液质量和勃起功能障碍的影响, 同时也阐述了免疫抑制剂对男性生育力及精液质量的影响。

1 肾移植与性激素的变化

肾脏是参与性激素调节的重要器官^[3]。终末期肾脏疾病的男性患者在出现肾功能衰竭的同时, 下丘脑-垂体-睾丸性腺轴通常也会随之出现明显异常^[4]。性腺轴的异常主要表现为性激素的变化。终末期肾脏疾病男性患者性激素变化主要表现为黄体生成素 (LH) 升高、催乳素 (PRL) 升高、抗苗勒管激素 (AMH) 降低、睾酮 (T) 降低^[5]。性激素紊乱会造成睾丸生精功能异常, 进而影响男性生育。

越来越多的文献表明, 肾移植对于改善终末期肾脏疾病所致下丘脑-垂体-睾丸轴功能的异常具有重要作用, 可以使终末期肾脏疾病患者内分泌激素紊乱情况得以纠正^[6], 并且肾移植成功后 5 ~ 6 个月, 患者激素平

[△]【通讯作者】仕治达, E-mail: shizhida1@126.com

衡就会恢复^[7]。Kazemeini 等^[8]在肾移植对终末期肾疾病所致的性腺功能减退和勃起功能障碍的影响的研究中发现,肾移植后,终末期肾疾病患者的性腺功能减退得到改善,而且血浆 T 水平较移植前增加。Eckersten 等^[9]研究认为,肾移植在改善 T 水平的同时,还可以降低 LH 和 PRL 的分泌。迟凯凯等^[10]研究发现,终末期肾疾病患者在肾移植术后,T 水平较移植前升高,PRL 和雌激素水平则降低,性激素失衡状态得以改善。

然而,Reinhardt 等^[11]研究发现,终末期肾疾病男性患者中约有 40% 会出现性腺功能减退,有 50% 以上的患者持续到移植后 1 年;移植后 3 个月,睾丸激素显著改善,FSH 和 LH 保持不变,但雌激素和 PRL 在移植后迅速下降。还有研究表明,肾移植后 6 个月 LH(降低)和 FSH(升高)均发生了显著变化^[12]。此外,Xu 等^[13]认为,肾移植术后 2~6 个月,与尿毒症时期相比,性激素水平显著改善,并且 T 水平与正常组相比无显著差异。

肾移植术后尿毒症患者的性激素水平短期内明显改善的原因可能与肾功能随时间恢复相关。随着患者肾功能的逐渐恢复,体液内的毒素会被慢慢除去,受损的内分泌功能也会逐渐恢复,相应的性激素水平得到改善。对于终末期肾疾病患者而言,肾移植术后性激素的变化存在一定差异,这些差异有可能是因为终末期肾疾病潜在病因学不同,亦或是受移植后服用免疫抑制剂的影响,或研究对象存在其他差异,仍待进一步观察。因此,终末期肾疾病是否能够使性腺功能长期减退,肾移植是否可以长期维持性激素水平的正常化仍待证实。

2 肾移植与精液质量的变化

终末期肾疾病男性患者晚期会出现射精量减少的情况,其精子数量和浓度也降低^[14],睾丸支持细胞间的紧密连接普遍被破坏,并在胞质内出现大量溶酶体颗粒,血睾屏障的破坏可导致有害物质进出生精小管,破坏精子的发生,并增加了自身免疫性不育的机会^[15]。终末期肾疾病患者血液透析后精子活力、浓度及形态较正常者降低约 50%^[16],同时,睾丸纤维化增加,生殖细胞增殖减少^[17]。其中,精子活力和形态是精液参数中受尿毒症影响最大的两个指标,精子活力降低与透析的持续时间直接相关^[18]。此外,精子超微结构分析也显示出明显的形态变化,包括精子顶体缺失,头部和尾部异常^[19]。不仅如此,其的囊性纤维化跨膜电导调节因子基因低于健康和不育男性^[13]。

肾移植术后,随着患者体内毒素的排出,肾功能及内分泌功能逐渐恢复,精液质量也得到改善。Tainio 等^[20]在儿童或青少年时期肾移植术后男性睾丸功能、精液质量和生育能力的变化的研究中发现,虽然精原细胞、精子和精母细胞数量有所增加,但是支持细胞的数量没有增加。Lim 等^[21]通过研究部分年轻男性在肾移植前后精液参数的变化发现,移植前少精子症和无精子症患者在移植后约 12 个月,其精子数量和运动能力逐渐改善。De Celis 等^[22]研究认为,肾移植后精子数量和活力得到改善,同时精子的正常形态率也较移植前提高。许龙根等^[23]对肾移植前后男性精液质量变化进行了比较研究,也证明了肾移植术后 3 个月患者精液质量明显提高。此外,他们还发现肾移植术后约 7 个月时,患者的精子存活率明显较术前改善,但精子形态及密度的改善并不明显^[24],肾移植术后 2 年内患者的生育力和精子质量低于正常组。Zhang 等^[25]的研究也证明了肾移植可以改善终末期肾病患者的精液质量,包括精子浓度和精子活力。一项有关肾移植术后尿毒症患者婚姻和生育状况的多中心研究表明,男性肾移植术后能结婚正常生育小孩,肾移植对生育影响不大^[26]。肾移植术后需要 1~2 年的等待期,之后生育被认为对后代影响不大。

虽然目前多数研究证实肾移植术后精子浓度有显著改善,但是仍有部分男性患者术后精液不改善甚至出现无精子症^[27]。Inci 等^[28]研究显示,与成年患者相比,青少年的精液质量受到更为严重的影响,当患者在青春期前或青春期(精子发生的关键时期)发生尿毒症时,肾移植后其精子发生不会得到改善。对于青少年来说,尿毒症发病越早,持续时间越长,对其的生殖功能损害越大,应用免疫抑制剂及糖皮质激素也会对精子生成有严重不良影响^[29]。青少年肾移植患者成年后,睾丸体积小,睾丸激素和游离 T 水平较低,LH 水平升高,精液质量差^[20]。肾移植术后患者精液质量下降和睾丸体积减小可能是由于术后大量使用持续的免疫抑制剂,破坏了睾丸间质细胞。青少年尿毒症或长期使用免疫抑制(或两者兼而有之)都会导致男性生育能力受损。

成人尿毒症患者肾移植后,目前的研究大多认为患者的生育力与精子质量会得到显著改善,2 年后患者的生育力恢复到可生育状态。而青少年患者肾移植后,由于睾丸尚未发育完全,以及肾移植后长期使用免疫抑制剂等原因,导致其成年后睾丸萎缩,精子生成受阻,生育力下降。目前的研究尚未分析出青少年在多

大年龄进行肾移植对成年后生育力与精子质量影响较小,有待以后进一步研究。

3 肾移植与勃起功能障碍

勃起功能障碍是最常见的男性性功能障碍,指阴茎持续不能达到或维持足够的勃起以完成满意的性生活^[30]。勃起功能障碍患者往往因为不能维持充分的勃起,性交时难以插入阴道,不能在阴道内射精而导致不育。终末期肾疾病患者发生勃起功能障碍占比20%~80%^[31]。勃起功能障碍与终末期肾疾病相关,据报道,在长期血液透析或尿毒症患者中,勃起功能障碍发生的比例较高^[32]。男性血液透析患者勃起功能障碍与 β -受体阻滞剂、激素水平、高龄、抑郁程度和生活质量等因素密切相关^[33]。

肾移植在治愈终末期肾疾病患者的同时,对其性功能障碍也有明显的改善效果^[34],改善的程度在不同研究中存在很大的差异。Shamsa等^[35]发现约有超过50%的患者肾移植术后勃起功能较前改善。滕立臣等^[36]研究表明,肾移植能改善患者的勃起功能,其中病史和透析时间短的患者改善效果更明显;性激素水平的变化可能在其中发挥一定作用。Raiz等^[37]随访了214例男性肾移植患者的性功能状况,认为年龄是影响患者勃起功能的主要因素,并认为肾功能衰竭患者越早进行肾移植,越有益于移植肾的长期存活和勃起功能的恢复。然而,Mirone等^[32]认为,在接受肾移植的年轻男性患者中,其的勃起功能并没有得到很好改善。

肾移植提高了男性患者的生存质量,但对勃起功能的影响仍存在争议。肾移植术后勃起功能障碍究竟能否改善,勃起功能改善的具体机制,以及肾移植术后与勃起功能障碍有关的男性不育仍需要作进一步的研究。

4 免疫抑制剂对男性生育力的影响

肾移植术后患者会应用免疫抑制剂来减少免疫排斥反应,免疫抑制方案的选择及不同免疫抑制剂药物的应用均可对男性生育力产生一定的影响,每种药物都有副作用,在应用时需考虑这些药物的副作用。

钙调神经磷酸酶抑制剂是免疫抑制方案中的核心药物,它通过阻断激活的T细胞的核因子去磷酸化和中断白介素-2的合成来调节免疫。目前,这类药物主要包括环孢素和他克莫司两种。有动物实验表明,他克莫司对精子形成的有害影响最小,而含环孢素或西罗莫司可引起低精子运动能力、正常形态率和T水平下降,以及睾丸结构改变^[38]。Xu等^[39]研究发现,环

孢素治疗的男性肾移植患者的精液参数相对正常,环孢素对精液参数的影响似乎是剂量依赖的。采用相对高剂量的他克莫司的动物研究显示,睾丸发生了包括细胞死亡、支持细胞和精母细胞数量减少等变化^[40]。他克莫司是否会在一定程度上抑制男性生育能力需要作进一步研究。

西罗莫司、依维莫司和替西罗莫司是哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mTOR)和磷酸肌醇-3激酶(PI3K)通路的抑制剂,通过抑制mTOR和PI3K通路来调节免疫,此类药物还能够抑制性腺轴^[41],导致性腺功能减退。从理论上而言,这可能对精子形成产生严重的不良影响。有研究表明,移植术后应用西罗莫司的患者精子数量减少,精子活动力较差,自发妊娠率显著降低,并有未知的额外出生缺陷风险^[42],这些变化是否可逆目前存在争议。因此,肾移植术后患者应用此类药物时应向其讲明相关风险。

霉酚酸酯是嘌呤合成的可逆性非竞争性抑制剂,它通过抑制淋巴细胞中的DNA合成发挥免疫抑制作用。虽然霉酚酸酯在怀孕期间似乎具有致畸性^[43],但对精子发生和亲子关系的影响尚不清楚,霉酚酸酯的应用可使精子数量和运动能力下降^[43],但尚未在人类中进行研究。有关男性肾移植术后的亲子关系数据表明^[44],男性患者移植术后应用霉酚酸酯,其配偶自然流产、早产、活产和妊娠异常的发生率均与普通人群无显著差异。

肾移植术后应用免疫抑制剂是否在一定程度上抑制男性生育力及影响精液质量,免疫抑制剂又是如何改变精液参数的,以及免疫抑制剂对男性生育力产生的影响是否可逆等一系列问题仍有待我们进一步研究。

5 结语

终末期肾疾病患者会出现性激素紊乱、精液质量下降及勃起功能障碍,从而导致其的生育能力大大降低。尽管肾移植在一定程度上提高了患者的生育力,但仍有不少患者生育力没有得到改善。生精功能和精液质量的持续抑制很可能与睾丸的慢性结构变化、性腺轴的紊乱及免疫抑制有关。随着医学诊疗水平的进步,对男性肾移植患者这一特殊群体而言,我们要做的不仅是保证肾功能的稳定,更要确保肾移植后患者的生育功能不受影响并得到改善。有关肾移植术后男性生育力与精子质量变化的研究还有很多工作没有完成,如肾移植后免疫抑制剂的使用对男性生育力有多大影响,青少年肾移植的适宜年龄,T是否适用于慢性

肾病生育力受损患者的治疗等,这些问题仍需医学工作者的进一步研究。

参 考 文 献

- [1] 石炳毅. 继往开来, 中国器官移植的发展现状——在 2018 年华医学会器官移植学年会上的报告[J]. 器官移植, 2019, 10(1): 32-35.
- [2] Huyghe E, Zairi A, Nohra J, et al. Gonadal impact of target of rapamycin inhibitors (sirolimus and everolimus) in male patients: an overview[J]. Transpl Int, 2007, 20(4): 305-311.
- [3] Iglesias P, Carrero JJ, Díez JJ. Gonadal dysfunction in men with chronic kidney disease: clinical features, prognostic implications and therapeutic options[J]. J Nephrol, 2012, 25(1): 31-42.
- [4] Lehtihet M, Hylander B. Semen quality in men with chronic kidney disease and its correlation with chronic kidney disease stages[J]. Andrologia, 2015, 47(10): 1103-1108.
- [5] Eckersten D, Giwercman A, Christensson A. Male patients with terminal renal failure exhibit low serum levels of antimüllerian hormone[J]. Asian J Androl, 2015, 17(1): 149-153.
- [6] Kang J, Tian J, Lu Y, et al. Erectile function after kidney transplantation: a meta-analysis[J]. Transl Androl Urol, 2020, 9(5): 1967-1979.
- [7] Szypulka-Kozłarska D, Misiakiewicz-Has K, Wiszniewska B. Hormonal (Im) balance and reproductive system's disorders in transplant recipients—a review[J]. Biology (Basel), 2021, 10(4): 271.
- [8] Kazemeini SM, Mogharabian N, Asadpour A, et al. The effect of renal transplant on hypogonadism and erectile dysfunction due to end-stage renal disease[J]. Saudi J Kidney Dis Transpl, 2021, 32(4): 923-928.
- [9] Eckersten D, Giwercman A, Pihlgård M, et al. Impact of kidney transplantation on reproductive hormone levels in males: a longitudinal study[J]. Nephron, 2018, 138(3): 192-201.
- [10] 迟凯凯, 王光策, 张文荟, 等. 比较血液透析与肾移植对男性性关系、勃起功能及性激素水平的影响[J]. 中国男科学杂志, 2016, 30(2): 13-16.
- [11] Reinhardt W, Kübber H, Dolff S, et al. Rapid recovery of hypogonadism in male patients with end stage renal disease after renal transplantation[J]. Endocrine, 2018, 60(1): 159-166.
- [12] Hamdi SM, Walschaerts M, Bujan L, et al. A prospective study in male recipients of kidney transplantation reveals divergent patterns for inhibin B and testosterone secretions[J]. Basic Clin Androl, 2014, 24: 11.
- [13] Xu HM, Li HG, Xu LG, et al. The decline of fertility in male uremic patients is correlated with low expression of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator protein (CFTR) in human sperm[J]. Hum Reprod, 2012, 27(2): 340-348.
- [14] Eckersten D, Tsatsanis C, Giwercman A, et al. MicroRNA-155 and anti-müllerian hormone: new potential markers of subfertility in men with chronic kidney disease[J]. Nephron Extra, 2017, 7(1): 33-41.
- [15] 俞建军, 马小琴. 不育症精子成熟障碍的电镜观察[J]. 中国计划生育学杂志, 2002, 10(10): 595-596.
- [16] Xu LG, Xu HM, Zhu XF, et al. Examination of the semen quality of patients with uraemia and renal transplant recipients in comparison with a control group[J]. Andrologia, 2009, 41(4): 235-240.
- [17] Shiraiishi K, Shimabukuro T, Naito K. Effects of hemodialysis on testicular volume and oxidative stress in humans[J]. J Urol, 2008, 180(2): 644-650.
- [18] Xu L, Xu H, Zhu X, et al. Effect of uremia on semen quality and reproductive function in humans[J]. Cell Biochem Biophys, 2012, 62(1): 29-33.
- [19] Xu LG, Shi SF, Qi XP, et al. Morphological characteristics of spermatozoa before and after renal transplantation[J]. Asian J Androl, 2005, 7(1): 81-85.
- [20] Tainio J, Jahnukainen K, Nurmio M, et al. Testicular function, semen quality, and fertility in young men after renal transplantation during childhood or adolescence[J]. Transplantation, 2014, 98(9): 987-993.
- [21] Lim VS, Fang VS. Gonadal dysfunction in uremic men. A study of the hypothalamo-pituitary-testicular axis before and after renal transplantation[J]. Am J Med, 1975, 58(5): 655-662.
- [22] De Celis R, Pedrón-Nuevo N. Male fertility of kidney transplant patients with one to ten years of evolution using a conventional immunosuppressive regimen[J]. Arch Androl, 1999, 42(1): 9-20.
- [23] 许龙根, 徐惠明, 宋启哲, 等. 肾移植前后男性精液质量变化的对比分析[J]. 中华泌尿外科杂志, 2004, 25(6): 32-34.
- [24] 徐惠明, 许龙根, 张军荣, 等. 肾移植对精子形态及运动参数的影响[J]. 现代泌尿外科杂志, 2006, 11(3): 134-137.
- [25] Zhang Y, Zhang F, Zhang W, et al. Kidney transplantation improve semen quality in patients with dialysis: a systematic review and meta-analysis[J]. Andrologia, 2021, 53(9): e14158.
- [26] Xu LG, Wang HW, Peng WL, et al. Marital status and fertility of 185 male renal transplant recipients in China[J]. J Androl, 2008, 29(6): 618-621.
- [27] Prem AR, Puneekar SV, Kalpana M, et al. Male reproductive function in uraemia: efficacy of haemodialysis and renal transplantation[J]. Br J Urol, 1996, 78(4): 635-638.
- [28] Inci K, Duzova A, Aki FT, et al. Semen variables and hormone profiles after kidney transplantation during adolescence[J]. Transplant Proc, 2006, 38(2): 541-542.
- [29] Koyun M, Baysal YE, Usta MF, et al. Evaluation of reproductive functions in male adolescents following renal transplantation[J]. Pediatr Transplant, 2009, 13(6): 697-700.
- [30] 陈建淮, 黄新飞, 项子良, 等. 勃起功能障碍患者阴茎血流检测及心理测评结果分析[J]. 中华男科学杂志, 2019, 25(10): 890-895.
- [31] Navaneethan SD, Vecchio M, Johnson DW, et al. Prevalence and correlates of self-reported sexual dysfunction in CKD: a meta-analysis of observational studies[J]. Am J Kidney Dis, 2010, 56(4): 670-685.
- [32] Mirone V, Longo N, Fusco F, et al. Renal transplantation does not improve erectile function in hemodialysed patients[J]. Eur Urol, 2009, 56(6): 1047-1053.

[33] 连芬,李朋,沈虹,等. 血液透析患者勃起功能障碍影响因素的临床调查分析[J]. 中国性科学,2015,24(5):10-12.

[34] Tavallai SA, Mirzamani M, Heshmatzade Behzadi A, et al. Sexual function;a comparison between male renal transplant recipients and hemodialysis patients[J]. J Sex Med,2009,6(1):142-148.

[35] Shamsa A, Motavalli SM, Aghdam B. Erectile function in end-stage renal disease before and after renal transplantation[J]. Transplant Proc,2005,37(7):3087-3089.

[36] 滕立臣,王长希,陈立中,等. 肾移植对男性勃起功能及性激素水平的影响[J]. 临床泌尿外科杂志,2009,24(6):427-429.

[37] Raiz L, Davies EA, Ferguson RM. Sexual functioning following renal transplantation[J]. Health Soc Work,2003,28(4):264-272.

[38] Chen Y, Zhang Z, Lin Y, et al. Long-term impact of immunosuppressants at therapeutic doses on male reproductive system in unilateral nephrectomized rats;a comparative study[J]. Biomed Res Int,2013,2013:690382.

[39] Xu LG, Yang YR, Wang HW, et al. Characteristics of male fertility after renal transplantation[J]. Andrologia,2011,43(3):203-207.

[40] Caneguim BH, Cerri PS, Spolidório LC, et al. Structural alterations in the seminiferous tubules of rats treated with immunosuppressor tacrolimus[J]. Reprod Biol Endocrinol,2009,7:19.

[41] Tondolo V, Citterio F, Panocchia N, et al. Sirolimus impairs improvement of the gonadal function after renal transplantation[J]. Am J Transplant, 2005, 5(1):197.

[42] Zuber J, Anglicheau D, Elie C, et al. Sirolimus may reduce fertility in male renal transplant recipients[J]. Am J Transplant,2008,8(7):1471-1479.

[43] Perez-Aytes A, Ledo A, Boso V, et al. In utero exposure to mycophenolate mofetil;a characteristic phenotype? [J]. Am J Med Genet A,2008,146A(1):1-7.

[44] Jones A, Clary MJ, McDermott E, et al. Outcomes of pregnancies fathered by solid-organ transplant recipients exposed to mycophenolic acid products[J]. Prog Transplant,2013,23(2):153-157.

(收稿日期:2022-05-27)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2023.06.006 · 男科与性医学 ·

精浆弹性蛋白酶与男性不育症精子 DNA 完整性和精子质量的相关性分析

谭姿辉^{1,2} 翟志瑾² 张硕² 王树玉^{3△}

1 首都医科大学附属北京妇产医院生殖科,北京 100191
2 北京家恩德运医院生殖科,北京 100191
3 首都医科大学附属北京妇产医院生殖医学科,北京 100020

【摘要】 目的 分析精浆弹性蛋白酶与男性不育症患者精子 DNA 完整性和精子质量的相关性,为临床应用提供依据。方法 选取 2020 年 1 月至 2022 年 1 月北京家恩德运医院收治的 180 例男性不育症患者作为研究对象,设为观察组。另选取同期的 100 例正常男性作为对照组。检测受试者精浆弹性蛋白酶、精子 DNA 碎片率 (DFI)、a 级和 b 级精子百分率、精子密度及活力水平;采用 Spearman 相关性检验分析精浆弹性蛋白酶与精子 DNA 完整性和精子质量的相关性。结果 观察组精浆弹性蛋白酶、DFI、精子密度均高于对照组,a 级或 b 级精子百分率、精子活力均明显低于对照组,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。精浆弹性蛋白酶高表达组精浆弹性蛋白酶、DFI、精子密度均明显高于正常表达组,a 级精子百分率、b 级精子百分率和精子活力均明显低于正常表达组,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。男性不育症患者精子 DFI、精子密度与精浆弹性蛋白酶呈显著正相关,与 a 级或 b 级精子百分率、精子活力、精浆弹性蛋白酶呈显著负相关 ($P < 0.05$)。结论 男性不育症患者精子 DNA 完整性、精子密度与精浆弹性蛋白酶、精子质量呈高度相关关系。

【关键词】 精浆弹性蛋白酶;男性不育症;精子 DNA 完整性;精子质量;相关性

【中图分类号】 R697 【文献标识码】 A

Correlation analysis between seminal plasma elastase and sperm DNA integrity and sperm quality in male infertility

TAN Zihui^{1,2}, ZHAI Zhijin², ZHANG Shuo², WANG Shuyu^{3△}. 1. Department of Reproductive, Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100191, China; 2. Department of Reproductive, Beijing Jia'en Hospital, Beijing 100191, China; 3. Department of Reproductive Medicine, Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital Affiliated to Capital Medical University, Beijing 100020, China

[Abstract] Objective To analyze the correlation between seminal plasma elastase and sperm DNA integrity and sperm quality in male infertility, to provide a basis for clinical application. **Methods** A total of 180 male infertility patients admitted to Beijing Jia'en Hospital from January 2020 to January 2022 were selected as the research subjects and set as the observation group. 100 normal males were selected as the control group. The subjects' seminal plasma elastase, sperm DNA fragmentation index (DFI), percentage of grade a and b sperm, sperm density and motility level were detected. Spearman correlation test was used to analyze the correlation between seminal plasma elastase and sperm DNA integrity and sperm quality. **Results** The seminal plasma elastase, DFI and sperm density of the observation group were higher than those of the control group, and the percentage of grade a or b sperm and sperm motility were significantly lower than those of the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). The seminal plasma elastase, DFI and sperm density of the patients with high protease expression group were significantly higher than those of the normal expression group, and the percentage of grade a sperm, grade b sperm percentage and sperm motility were significantly lower than those of the normal expression group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Sperm DFI and sperm density in male infertile patients were significantly positively correlated with seminal plasma elastase, and the percentage of grade a or b sperm and sperm motility were significantly negatively correlated with seminal plasma elastase, with a statistical significance ($P < 0.05$). **Conclusions** Sperm DNA integrity and sperm density were highly correlated with seminal plasma elastase and sperm quality in male infertile patients.

[Key words] Seminal plasma elastase; Male infertility; Sperm DNA integrity; Sperm quality; Correlation

不孕不育是当代生殖医学面临的重大挑战,临床中对不孕不育患者进行治疗时,应尽可能依照其发病原因进行针对性干预,治疗过程中注重保证妊娠和分娩机会^[1]。临床治疗不孕不育的 3 种主要策略包括:辅助生殖技术(assisted reproductive technology, ART)、药物治疗、手术治疗^[2]。近几十年来,ART 治疗不孕不育的成果显著,其中,体外受精(in vitro fertilization, IVF)与卵胞浆内单精子注射(intracytoplasmic sperm injection, ICSI)是最常用的 ART,已成功治疗许多既往无法治疗的病例,特别是在生育力保存、非整倍体植入前筛查、子宫移植和线粒体替代技术等领域取得巨大进步^[3]。但仍有 ART 失败的情况,其中,精子质量是导致 ART 失败的重要原因,许多研究证实了精子形态对 ART 结局的影响,精子 DNA 完整性也是影响 ART 成功率的重要因素^[4]。目前,精浆弹性蛋白酶是临床生殖科医师广泛关注的重要生殖道炎症标志物之一,其在对多种潜在隐匿性炎症进行筛选时,具有十分重要的筛选价值^[5]。但其与精子质量和 DNA 完整性的关系有待进一步研究。基于此,本研究选取男性不育

症患者作为研究对象,分析精浆弹性蛋白酶与男性不育症患者精子 DNA 完整性和精子质量的相关性。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2020 年 1 月至 2022 年 1 月北京家恩德运医院生殖科收治的 180 例男性不育症患者作为研究对象,设为观察组。另选取同期的 100 例正常男性作为对照组。观察组纳入标准:(1)体检均未发现附睾、睾丸、输精管异常;(2)夫妻性生活正常且未采取避孕措施;(3)未合并炎症感染及系统性疾病;(4)采用的助孕方法为 IVF 或 ICSI;(5)男女双方染色体均正常;(6)女方年龄 ≤ 35 岁;(7)女方子宫正常;(8)对本研究知情并签署知情同意书。排除标准:(1)黄体生成素(LH)、卵泡刺激素(FSH)、垂体催乳素(PRL)等性激素检测结果异常;(2)有家族遗传学病史;(3)染色体核型检测结果异常;(4)女方合并子宫畸形、宫腔粘连、子宫内膜炎、子宫内膜息肉、子宫肌瘤、子宫腺肌症、瘢痕子宫、子宫憩室等疾病;(5)女方合并任一侧输卵管积水;(6)女方合并子宫内膜异位症、糖尿

病、原发性高催乳素血症、肾上腺皮质功能亢进等影响受孕的因素;(7)妊娠前 3 个月或妊娠期有放射线、重金属、毒物及致畸药物的接触史;(8)合并其他系统严重疾病,会影响持续妊娠;(9)女方因素导致不孕;(10)临床资料不全或缺失,以及主动退出本研究。本研究已通过北京家恩德运医院伦理委员会审议并得到批准。

1.2 研究方法

1.2.1 精液标本采集

参照《人类精液及精子宫颈黏液相互作用实验室检查手册》^[6]规定进行精液标本采集,取精前叮嘱患者严格禁欲 1 周,采用手淫法一次性采集精液,在无菌干燥广口容器中室温液化。

1.2.2 精浆弹性蛋白酶浓度测定

离心处理液化后的精液,利用双抗体夹心法对精浆弹性蛋白酶进行测定,酶标仪为赛默飞世尔 MK3 型。若精浆弹性蛋白酶浓度 <290 ng/mL 判定为正常表达(纳入正常表达组),否则判定为高表达(纳入高表达组)。

1.2.3 DNA 完整性检测

应用精子染色质结构分析(SCSA)试剂盒(浙江星博公司),严格按照产品说明书进行操作,完成样品处理后,采用流式细胞仪(FACS Canto II美国 BD 公司)通过检测细胞标记荧光信号计算精子 DNA 碎片率(DFI)。采用精子碎片检测试剂盒(SCD)法检测精子 DNA 碎片,所有操作均严格遵照试剂盒说明书进行。依照精子晕环与头部横径比例分为大晕环、中晕环、小晕环、无晕环,其中中晕环和大晕环判定为精子 DNA 无碎片,且 DNA 完整,否则判定为精子 DNA 断裂,存在碎片。 $DFI = [(无晕环 + 小晕环) / 总晕环数] \times 100\%$ 。

1.2.4 精液质量分析

依照世界卫生组织推荐的标准^[6]和方法,采用清华同方 CASAS-QH-III 计算机辅助精液分析仪对精液质量进行分析,检测指标包括 a 级精子百分率、b 级精子百分率、精子密度、精子活力。所有操作均遵照标准操作规程进行。

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;采用 Spearman 相关性检验分析男性不育症患者精子 DNA 完整性和精子质量与精浆弹性蛋白酶相关性;*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

观察组平均年龄(26.48 ± 3.92)岁,平均病程(4.12 ± 3.28)年;对照组平均年龄(27.19 ± 5.01)岁。两组年龄比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05)。

2.2 两组检测结果比较

观察组精浆弹性蛋白酶、DFI、a 级精子百分率、b 级精子百分率、精子密度、精子活力分别为(291.83 ± 13.96)ng/mL、(18.39 ± 4.16)%、(21.73 ± 4.02)%、(12.03 ± 2.74)%、(35.49 ± 2.98) × 10⁶/mL、(34.38 ± 5.20)%;对照组精浆弹性蛋白酶、DFI、a 级精子百分率、b 级精子百分率、精子密度、精子活力分别为(190.39 ± 10.91)ng/mL、(10.02 ± 2.11)%、(32.84 ± 3.91)%、(14.39 ± 2.11)%、(23.28 ± 3.01) × 10⁶/mL、(46.95 ± 4.12)%;观察组精浆弹性蛋白酶、DFI、精子密度均显著高于对照组,a 级精子百分率、b 级精子百分率和精子活力均显著低于对照组,差异具有统计学意义(*P* < 0.05)。

2.3 不同精浆弹性蛋白酶表达水平患者各指标检测结果

高表达组 DFI、a 级精子百分率、b 级精子百分率、精子密度、精子活力分别为(20.12 ± 1.21)%、(19.48 ± 1.54)%、(10.85 ± 0.94)%、(36.98 ± 0.79) × 10⁶/mL、(32.19 ± 0.99)%;正常表达组 DFI、a 级精子百分率、b 级精子百分率、精子密度、精子活力分别为(17.13 ± 1.09)%、(23.37 ± 1.38)%、(12.89 ± 1.02)%、(34.40 ± 0.83) × 10⁶/mL、(35.98 ± 1.05)%;高表达组 DFI、精子密度均显著高于正常表达组,a 级精子百分率、b 级精子百分率和精子活力均显著低于正常表达组,差异具有统计学意义(*P* < 0.05)。

2.4 男性不育症患者精浆弹性蛋白酶与精子 DNA 完整性和精子质量的相关性

男性不育症患者精子 DFI、精子密度与精浆弹性蛋白酶呈显著正相关,a 级精子百分率、b 级精子百分率和精子活力与精浆弹性蛋白酶呈显著负相关(*P* < 0.05)。具体结果详见表 1。

表 1 精子 DNA 完整性和精子质量与精浆弹性蛋白酶的相关性

指标	<i>r</i>	<i>P</i>
DFI	0.754	<0.05
a 级精子百分率	-0.812	<0.05
b 级精子百分率	-0.792	<0.05
精子密度	0.693	<0.05
精子活力	-0.747	<0.05

3 讨论

作为体内重要的有效水解弹性蛋白生物活性物质,弹性蛋白广泛分布在中性粒细胞、胰腺、巨噬细胞等多种细胞和组织中,并主要以产生部位命名,且不同弹性蛋白酶也具有明显的差异性抗原性^[7]。有学者指出,在中性粒细胞中存在的弹性蛋白酶是 30 kd 的糖蛋白,属于丝氨酸中性蛋白水解酶,其宜 pH 为 7.5 ~ 8.5,广泛存在于中性粒细胞嗜酸性颗粒中,并在高尔基体和核膜等多种细胞器中也有少量分布^[8]。弹性蛋白酶可与体内多种蛋白酶结合形成复合物,且复合物水平与弹性蛋白酶释放量高度相关,其不仅具备明确的抗炎作用,还可有效刺激细胞合成和释放多种活性氧自由基,并通过脂质过氧化作用导致精子膜酶损伤和膜功能障碍,对精子产生明显的毒性效应,并最终导致细胞损伤、死亡^[9-10]。一般情况下,当男性生殖道出现炎症反应后,中性粒细胞和巨噬细胞会产生大量氧自由基,起到杀伤细菌的作用,且氧自由基主要由白细胞合成和释放,其与白细胞和其他炎性细胞产物、弹性蛋白酶增强内毒素和细胞因子生成^[11]。此外,在炎症反应过程中,可能出现不同程度的氧自由基清除系统功能障碍^[12]。本研究结果显示,男性不育症患者精浆弹性蛋白酶水平明显高于正常男性,且患者的精子质量和 DNA 完整性也明显劣于正常男性。分析认为:随着患者精浆弹性蛋白酶水平的异常升高,会伴随出现不同程度的生殖道炎症反应,进而可能导致患者精子质量降低。当男性生殖道出现炎症反应后,并在吞噬病原体过程中伴随粒细胞参与,导致大量弹性蛋白酶被分泌至胞外,与过氧化氢、活性氧、氢氧根离子等其他氧化物共同发挥抗炎效应。

精液中含有一定量的前列腺细胞、泌尿生殖道上皮细胞、白细胞、生精细胞等非精子细胞成分^[13]。精子 DNA 是人体内重要的人类遗传物质载体,精子 DNA 完整性对人工授精、自然受孕、胚胎、生长发育等产生重要影响,其也是临床中导致出现反复流产的重要因素,甚至可能导致患者出现不育^[14-16]。精子 DNA 或染色质出现任何损伤,均可能导致男性不育症,当精子损伤率大于 30% 后,男性生育能力损伤程度显著增加^[17-18]。本研究结果显示,精浆弹性蛋白酶高表达组 DFI、精子密度均明显高于正常表达组,a 级精子百分率、b 级精子百分率和精子活力均明显低于正常表达组。相关性分析结果显示,男性不育症患者精浆弹性蛋白酶与精子 DFI、精子密度呈显著正相关,与 a 级精子百分率、b 级精子百分率和精子活力呈显著负相关。

提示随着精浆弹性蛋白酶水平异常升高,会导致精子完整性降低,并可能导致男性不孕;精浆蛋白酶水平升高后会导致炎症反应加重,并显著增加活性氧自由基水平,对 DNA 直接造成损伤和破坏,加重患者不育。精浆弹性蛋白酶水平升高会诱发精子活动和存活出现不同程度改变。

综上所述,男性不育症患者精子 DNA 完整性、精子密度与精浆弹性蛋白酶、精子质量呈高度相关关系。

参 考 文 献

- [1] Michos IA, Tsakmakidis IA, Tsantariotou M, et al. Effect of seasonal infertility period on boar sperm proteins and quality characteristics [J]. *Journal of the Hellenic Veterinary Medical Society*, 2020, 70 (4):1875.
- [2] Wang F, Yang W, Ouyang S, et al. The vehicle determines the destination: the significance of seminal plasma factors for male fertility [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21 (22):8499.
- [3] Fernandez-Encinas A, García-Peiró A, Rey JD, et al. Proteomic analysis in seminal plasma of fertile donors and infertile patients with sperm DNA fragmentation [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21 (14):5046.
- [4] 陈其桂, 李大文, 成俊萍, 等. 精子 DNA 碎片指数对补救卵胞浆内单精子注射胚胎发育及临床结局的影响 [J]. *中国性科学*, 2021, 30 (8):4.
- [5] Verdi A, Sahraei SS, Asa E, et al. The effect of rhFSH on sperm DNA fragmentation and sperm parameters in oligozoospermia infertile men [J]. *Res Mol Med*, 2020, 8 (2):55-62.
- [6] 谷翊群. 人类精液及精子-宫颈黏液相互作用实验室检验手册 [M]. 北京:人民卫生出版社, 2001.
- [7] Liu Y, Zhang F, Dai L. Cyclooxygenase 1 (COX1) as an indicator of sperm quality in humans [J]. *Andrologia*, 2020, 52 (4):e13537.
- [8] Fatima S, Alwazna HR, Aljuraiban GS, et al. Effect of seminal redox status on lipid peroxidation, apoptosis and DNA fragmentation in spermatozoa of infertile Saudi males [J]. *Saudi Med J*, 2020, 41 (3):238-246.
- [9] Jannatifar R, Parivar K, Roodbari NH, et al. The effect of N-acetylcysteine on NRF2 antioxidant gene expression in asthenoteratozoospermia men: a clinical trial study [J]. *Int J Fertil Steril*, 2020, 14 (3):171-175.
- [10] 熊标, 朱里, 卢童, 等. 前列腺炎合并不育症患者弹性蛋白酶, miR-551b 水平及诊断疾病价值 [J]. *中国计划生育学杂志*, 2020, 28 (7):3.
- [11] Morgan HL, Paganopoulou P, Akhtar S, et al. Paternal diet impairs F1 and F2 offspring vascular function through sperm and seminal plasma specific mechanisms in mice [J]. *J Physiol*, 2020, 598 (4):699-715.
- [12] Fa A, Naaaa A, Dd A, et al. Could leptin be responsible for the reproductive dysfunction in obese men? -Science Direct [J]. *Reprod Biol*, 2020, 20 (1):106-110.
- [13] Abbasi B, Abbasi H, Niroumand H. Synbiotic (FamiLact) administration in idiopathic male infertility enhances sperm quality, DNA integrity, and chromatin status: a triple-blinded randomized clinical trial [J]. *Int J Reprod Bio Med*, 2021, 19 (3):235.

[14] 曲仕浩,罗英,周益平,等. 精子 DNA 碎片指数对体外受精胚胎及囊胚发育的影响[J]. 生殖医学杂志,2021,30(12):3.

[15] Kolek L,Szczygie J,Napora-Rutkowski U,et al. Effect of trypanoplasma borreli infection on sperm quality and reproductive success of common carp (Cyprinus carpio L.) males[J]. Aquaculture,2021,539(3):736623.

[16] Taherimoghaddam M, Bahmanzadeh M, Maghsood AH, et al. Toxoplasma gondii induced sperm DNA damage on the experimentally infected rats[J]. J Parasit Dis,2021,45(2):351-358.

[17] Peris-Frau P,Soler AJ,Iniasta-Cuerda M,et al. Sperm cryodamage in ruminants: understanding the molecular changes induced by the cryopreservation process to optimize sperm quality[J]. Int J Mol Sci,2020,21(8):2781.

[18] Folorunsho AA,Akhigbe RE. Codeine-induced sperm DNA damage is mediated predominantly by oxidative stress rather than apoptosis[J]. Redox Rep,2020,25(1):33-40.

(收稿日期:2022-05-19)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2023.06.007 · 男科与性医学 ·

帕金森病患者性功能障碍及治疗的研究进展

奥泽宏¹ 张熙¹ 张驰峰¹ 郭强² 王璟琦² 郝川^{2△}

1 山西医科大学第二临床医学院 2020 级外科学专业硕士研究生,太原 030000

2 山西医科大学第二医院泌尿外科,太原 030000

【摘要】 帕金森病是常见的神经系统疾病,会对人体多方面的机能产生影响。性功能障碍在帕金森病患者中普遍存在,包括男性勃起功能障碍和射精障碍等问题。女性患者更多表现为性高潮障碍、性欲减退和性唤起障碍等症状。帕金森病患者常出现运动和非运动症状,这些症状都可能对性功能产生负面影响。而性欲亢进与帕金森病的治疗相关。针对帕金森病患者的性功能障碍,需要采取有效的治疗措施,遵循个体化原则,根据患者的具体情况作出最适合的治疗方案。本文就帕金森病患者性功能障碍及治疗的研究进展进行综述。

【关键词】 帕金森病;性功能障碍;性欲亢进

【中图分类号】 R698 【文献标识码】 A

Research progress in sexual dysfunction and treatment in patients with Parkinson's disease

AO Zehong¹, ZHANG Xi¹, ZHANG Chifeng¹, GUO Qiang², WANG Jingqi², HAO Chuan^{2△}. 1. Master Degree Candidate of Surgery Enrolled in 2020, the Second School of Clinical Medicine, Shanxi Medical University, Taiyuan 030000, Shanxi, China; 2. Department of Urology, the Second Hospital of Shanxi Medical University, Taiyuan 030000, Shanxi, China

【Abstract】 Parkinson's disease is a common neurological disease that affects many functions of the human body. Sexual dysfunction is common in people with Parkinson's disease and includes problems such as erectile dysfunction and ejaculation disorders in men. Female patients are more likely to show symptoms such as orgasmic disorders, decreased libido and sexual arousal disorders. Parkinson's disease patients often experience both motor and non-motor symptoms, which can negatively affect sexual function. Hypersexuality has been linked to treatment of Parkinson's disease. For sexual dysfunction of Parkinson's disease patients, it is necessary to take effective treatment measures, follow the principle of individuation, and make the most suitable treatment plan according to the specific situation of patients. This article reviews the research progress of sexual dysfunction and treatment in patients with Parkinson's disease.

【Key words】 Parkinson's disease; Sexual dysfunctions; Hypersexuality

△【通讯作者】 郝川, E-mail: haochuan2003@126.com

帕金森病(Parkinson's disease, PD)是一种好发于老年人的慢性多系统神经退行性疾病,以典型的运动迟缓、僵硬、静止性震颤和姿势不稳等运动症状为特征^[1]。PD的非运动症状(non-motor symptoms, NMS)往往被忽略,包括睡眠障碍、焦虑、抑郁、下尿路症状、性功能障碍(sexual dysfunctions, SDs)、胃肠功能障碍及疼痛等,是导致PD患者生活质量下降的重要因素^[2]。据推测,到2030年,全球将有约867万例PD患者,其中中国约494万例,这将给家庭和社会造成巨大负担^[3]。

性是一项基本人权,是健康生活的重要组成部分^[4]。世界卫生组织宣布性健康是生活的一个基本方面,无论是否存在SDs,每个人都有权在获得充分的信息和治疗的情况下处理他们的性行为^[5]。维持性功能是老年人十分关注的一个问题,83%的老年男性认为性很重要,59%的老年女性性生活活跃^[6-7]。对于慢性疾病患者而言,性可以给他们带来舒适、愉悦和亲密感,是决定生活质量的重要因素^[8]。在PD患者中,SDs严重影响着他们及伴侣的生活质量,性生活和生活总体满意度均降低^[5,9]。

近年来,国内外对PD患者的SDs及治疗研究颇有进展,故本文对PD患者的SDs及其发病机制和相关治疗研究进展进行综述,旨在提高临床医生对PD患者SDs的认识,更好地服务PD患者,改善其性功能,提高其生活质量。

1 PD患者SDs发病机制研究进展

性功能是一个复杂的生理过程,它需要充分协调人的心理、感觉和运动等多个层面,并依赖神经、血管和内分泌系统的正常功能,以保证生殖器官有充足的血液供应、稳定的内分泌系统和健康的情绪状态。性功能既受家庭及个人因素影响,也与年龄、生活经历、各种疾病及其治疗有关^[4]。老年PD患者认为其性欲和性能力下降是正常的,并且相对于其他症状而言,部分患者认为SDs无关紧要,但其忽视了健康的性生活既是他们的权利,也是提高生活质量的重要因素之一^[10]。

PD导致SDs的因素有多个方面,包括神经功能障碍、运动功能障碍、非运动症状及药物治疗的副作用。目前尚不明确PD患者大脑的病理改变是否对其SDs有决定性影响,多巴胺分泌不足和自主神经功能障碍可能会导致SDs^[4]。一些运动症状,如震颤和笨拙的动作会干扰整个性过程。NMS是导致SDs的重要因素,45%的PD患者伴有抑郁症,抑郁程度及抗抑郁

药,如选择性5-羟色胺再摄取抑制剂与SDs密切相关;62%~70%的PD患者会出现不同部位的疼痛或不适感,慢性盆腔疼痛的严重程度与早泄(PE)和勃起功能障碍(ED)之间存在明显的相关性;睡眠障碍会迫使伴侣分床睡而失去床上的亲密关系;外在形象的改变也会降低患者对异性的吸引力^[10-11]。药物副作用导致的SDs也不容忽视,左旋多巴或多巴胺激动剂的使用及服用剂量与性欲亢进(HS)显著相关;高血压和糖尿病等基础疾病及治疗用药也会造成不同程度的SDs^[11-12]。此外,年龄是SDs的独立危险因素,高龄合并PD等慢性疾病会加剧性功能恶化^[4];但有研究表明,与晚发型PD患者相比,SDs在早发型PD患者中更为常见,PD患者SDs与疾病本身的关系可能比高龄更紧密^[13]。

2 PD患者的SDs

PD患者的SDs存在性别差异。多项对PD患者SDs的研究中报道,37%的女性和65%的男性对性生活不满意;性欲减退在女性患者(75%)中比在男性患者(59%)中更常见;女性性高潮障碍比例(75%)也明显高于男性(40%),表明PD患者的SDs存在性别差异^[14]。另一项对30150人(PD患者5437人)的荟萃分析显示,PD与男性SDs风险呈正相关,而与女性SDs风险无相关性^[15]。

2.1 男性PD患者的SDs

相关研究报告显示,PD患者组60%患有ED,而非PD组ED的患病率只有37.5%^[14]。PE在PD患者中的发病率为41%~51%。此外,一些男性PD患者会出现不射精、射精延迟及性高潮障碍等问题。这些症状会导致患者因不能满足伴侣的性期望而逃避性活动,甚至有与伴侣分离的想法,伴侣也会质疑自己的吸引力,甚至怀疑患者不忠,破坏家庭和谐^[14,16-17]。

2.2 女性PD患者的SDs

针对女性PD患者的SDs研究较少,最突出的是性唤起障碍(87.5%)、性欲减退(50%)和性高潮障碍(75%)^[14]。Sakakibara等^[18]的研究报告显示,女性PD患者性欲减退(83%)和性行为减少(88%)的发生率明显高于健康女性。另一项研究报告显示,女性PD患者性欲减退(26.2%)、性唤起障碍(27.9%)和性高潮障碍(26.2%)的发生率显著高于对照组,并且女性PD患者更容易出现焦虑、阴道挛缩及尿失禁^[19]。

2.3 HS

PD患者的HS发生率仅为1.7%~3.5%,但其却严重困扰着PD患者。一方面,HS患者通常会遭受很

大的折磨,他们渴望通过性途径来释放难以克制的性冲动,但失败的表现(如 ED、PE 等)会驱使他们反复尝试性交。另一方面,PD 患者的 HS 不仅表现为性行为频率的增加,还包括性行为性质的改变,如异装癖、性反常行为及性别认同障碍等。此外,HS 还可能涉及性传播疾病(如艾滋病)、性骚扰或性虐待及人身伤害等法律问题^[20-21]。

3 PD 患者 SDs 对其伴侣性功能的影响

SDs 会让 PD 患者的性欲、性唤醒(勃起、润滑)及性高潮等方面发生变化,这些变化使他们被迫重塑性行为及伴侣关系,也对伴侣的性功能造成不同程度的影响。52% 的女性伴侣有中度至重度的 SDs,而只有 9% 和 18% 的男性伴侣发生 ED 和 PE。一些因素可以解释女性伴侣性功能受影响的原因:一方面,随着疾病对患者的身体和精神造成负面影响,伴侣的照顾负担变得更重,没有精力投入性生活中;另一方面,PD 患者的反常行为和外在形象改变,会降低其对伴侣的吸引力。鉴于伴侣在精神及身体方面的双重折磨,医务人员更应该关注伴侣的需求,制定切实可行的干预措施,改善伴侣的身心健康,提高 PD 患者及其伴侣的生活质量^[9,20]。

4 PD 患者 SDs 的治疗

如何治疗 PD 患者的 SDs 是一个需要综合考虑的问题,尽管年龄和疾病会对性功能造成影响,但他们有保持性需求的权利。首先,需要让患者和伴侣确信他们可以像正常人一样拥有性生活;其次,PD 患者的性功能可以通过药物治疗及心理治疗进行改善;最后,PD 患者 SDs 的成功治疗需要多学科团队合作(泌尿外科、妇科、神经科和性治疗师)。

4.1 主动沟通

当 PD 患者面对 SDs 时,可能没有把这些症状与疾病联系起来,也没有寻求医疗帮助的意愿。谈论 SDs 有助于疾病治疗,但大多数的患者喜欢由医生来发起此类谈话。因此,医生在评估疾病症状时,应将 SDs 考虑在内。在 PD 患者 SDs 临床管理的实用策略中,“开放性交流”(OSEC)模块有利于帮助医生与患者展开讨论并明确困扰,进而提出解决方案。例如,可以使用“你的疾病是如何影响你的性生活的?”等开放性问答模式评估并解决 SDs^[11,22]。

4.2 心理治疗

许多心理因素会对性功能产生负面影响,与性行为有关的焦虑、冲动及压力等会使性生活变得困难甚至不能进行。心理治疗有助于改善与心理因素相关的

SDs,是治疗 SDs 的重要措施。例如,正念冥想能够识别一个人对压力的生理反应,强化自我审视和应对负面情绪的能力,同时也能够改变思维方式和自我认知。有限的证据表明,正念冥想对女性 SDs 的治疗是有益的,但在治疗男性 SDs 方面的潜力仍需要进一步证实^[23]。

4.3 药物治疗及其他干预

4.3.1 ED

5 型磷酸二酯酶抑制剂是治疗 ED 常用的药物,西地那非治疗 PD 患者 ED 的有效率可达 85%,常用剂量是 50 ~ 100 mg,多在性生活前 1 h 服用,对于胃肠道运动减慢的患者可提前 2 h 用药,主要的不良反应为头痛、潮红、消化不良和视力障碍,但大多可以耐受^[20,24];阿扑吗啡是一种多巴胺受体激动剂,舌下含服 2 ~ 3 mg 阿扑吗啡安全有效,并且易给药、见效快。相关研究显示,服用阿扑吗啡可显著改善患者的勃起功能,其中恶心是最常见的不良反应,发生率与使用剂量相关^[25-26];对于口服药物疗效差的患者,可以使用阴茎海绵体内注射前列腺素 E1,初始小剂量使用(2 ~ 5 mg),必要时增加剂量。一项针对中国男性 ED 的研究报告显示,50 mg 前列腺素 E1 治疗 ED 是安全的,且有 62.7% 的患者疗效满意。注射药物最常见和最严重的副作用分别是疼痛和阴茎异常勃起^[4,27]。

4.3.2 PE

目前只有两种药物被正式批准用于治疗 PE,分别为口服药物(达泊西汀)和表面麻醉剂(利多卡因 + 丙氯卡因)。达泊西汀常用起始剂量为 30 mg,性生活前 1 ~ 3 h 服用,每 24 h 不超过 1 次,副作用主要包括恶心、头痛及失眠等。在阴茎龟头表面涂抹麻醉剂可降低敏感性,进而延迟射精,但不影响射精和高潮的感觉。表面麻醉剂有良好的安全性,男性患者中最常见的副作用是生殖器局部感觉减退(4.5%)和 ED(4.4%),女性伴侣中最常见的副作用是外阴和阴道烧灼感(3.9%)和生殖器感觉减退(1.0%)^[28]。

4.3.3 射精延迟

治疗射精延迟的药物具有多样性,应根据患者自身情况选择合理药物(卡麦角林、催产素、睾酮等)。同时纠正患者对性高潮障碍的误解(男性性高潮通常伴随射精,但性高潮不等于射精),鼓励有意愿的患者和伴侣参与角色扮演活动等方式来改善射精及性高潮减少问题^[17,29]。

4.3.4 女性 SDs 的治疗

女性 PD 患者的 SDs 目前只有一些探索性的研

究,西地那非有助于阴蒂充血,可用于治疗女性性唤起障碍。另外,润滑剂可以改善润滑不良的问题,提前排空膀胱可以防止性交期间尿失禁^[18]。

4.3.5 HS

PD 患者的 HS 治疗比较复杂。首先应该考虑减少左旋多巴或多巴胺激动剂的剂量,但减少药物剂量不是在所有情况下都可行或有效的,并且可能出现多巴胺激动剂戒断反应。一些药物通过抗雄激素的作用来治疗 HS,如螺内酯和甲羟孕酮^[30]。

4.3.6 性欲减退

20%~25% 的男性 PD 患者因睾酮缺乏导致性欲减退,皮下注射雄激素类药物不仅可提高性欲,还可改善其他 NMS 和运动性症状^[14]。黑皮质激素受体4 (MC4r) 激动剂 (Bremelanotide, 布雷默浪丹) 可用于治疗女性绝经前性欲减退^[18]。氟班色林 (Flibanserin) 通过减少抑制性欲的 5-羟色胺来提高多巴胺水平。在 3 项对照试验中,1 187 名女性在就寝时使用了 100 mg 的氟班色林,1 188 名接受安慰剂,结果表明氟班色林可增强性欲^[31]。

5 性治疗

性治疗是把医学和心理治疗与行为矫正技术有机结合起来治疗男女 SDs 和解决各种性疑惑的一种新方法。性治疗的最终目的不是彻底改善或增强性功能,而是恢复持久且令人满意的性关系。针对 PD 患者,性治疗师通过帮助患者和伴侣改变性习惯(时间和位置),提高性技巧,适应不同的性表达模式(如没有性高潮的性生活)来改善性功能和性关系。此外,性治疗师还需要考虑可能导致 SDs 多种因素之间的复杂相互作用。例如,当 PD 患者谈及 ED 时,应考虑所有可能影响勃起功能的因素进而提出综合的建议,如体位改变(男女位置)会影响勃起功能,应该选择合适的体位;服用西地那非没有明显改善勃起功能可能是胃肠道蠕动缓慢导致药物吸收缓慢,可以适当延长等待时间;但当患者疲惫时,即使勃起功能正常也可能导致勃起失败,应该建议患者选择合适的时间并创造最有利的条件进行性生活^[14]。

6 结语

SDs 是 PD 患者常见的 NMS 之一,严重影响患者及伴侣的生活质量。本文对 PD 患者的 SDs 及其发病机制和治疗等方面经行分析阐述:PD 患者的 SDs 通常是多因素导致的,并且存在性别差异;治疗 PD 患者的 SDs 极具挑战性,需要多学科团队合作,通过积极的主动沟通、药物治疗、心理治疗及性治疗等措施可以改善

PD 患者的性功能及生活质量。但未来仍需不断努力探索更加有效的治疗方式,进一步完善 PD 患者 SDs 的治疗体系。

参 考 文 献

- [1] Radhakrishnan DM, Goyal V. Parkinson's disease: a review [J]. *Neurol India*, 2018, 66 (Supplement): S26-S35.
- [2] 冯丽荣, 张英菊, 王为民, 等. 帕金森病患者非运动症状的主要表现及其治疗的研究进展 [J]. *实用心脑血管病杂志*, 2020, 28 (8): 131-135.
- [3] 刘疏影, 陈彪. 帕金森病流行现状 [J]. *中国现代神经疾病杂志*, 2016, 16 (2): 98-101.
- [4] Bronner G, Vodušek DB. Management of sexual dysfunction in Parkinson's disease [J]. *Ther Adv Neurol Disord*, 2011, 4 (6): 375-383.
- [5] Santa Rosa Malcher CM, Roberto da Silva Gonçalves Oliveira K, Fernandes Caldato MC, et al. Sexual disorders and quality of life in Parkinson's disease [J]. *Sex Med*, 2021, 9 (1): 100280.
- [6] Nicolosi A, Buvat J, Glasser DB, et al. Sexual behaviour, sexual dysfunctions and related help seeking patterns in middle-aged and elderly Europeans: the global study of sexual attitudes and behaviors [J]. *World J Urol*, 2006, 24 (4): 423-428.
- [7] Thomas HN, Hess R, Thurston RC. Correlates of sexual activity and satisfaction in midlife and older women [J]. *Ann Fam Med*, 2015, 13 (4): 336-342.
- [8] McInnes RA. Chronic illness and sexuality [J]. *Med J Aust*, 2003, 179 (5): 263-266.
- [9] Bronner G, Cohen OS, Yahalom G, et al. Correlates of quality of sexual life in male and female patients with Parkinson disease and their partners [J]. *Parkinsonism Relat Disord*, 2014, 20 (10): 1085-1088.
- [10] Bhattacharyya KB, Rosa-Grilo M. Sexual dysfunctions in Parkinson's disease: an underrated problem in a much discussed disorder [J]. *Int Rev Neurobiol*, 2017, 134: 859-876.
- [11] Bronner G. Sexual problems in Parkinson's disease: the multidimensional nature of the problem and of the intervention [J]. *J Neurol Sci*, 2011, 310 (1-2): 139-143.
- [12] 朱骏, 沈柏, 潘杨, 等. 帕金森病患者性功能障碍发生率及相关因素分析 [J]. *中华老年医学杂志*, 2016, 35 (1): 27-32.
- [13] Raciti L, De Cola MC, Ortellì P, et al. Sexual dysfunction in Parkinson disease: a multicenter Italian cross-sectional study on a still overlooked problem [J]. *J Sex Med*, 2020, 17 (10): 1914-1925.
- [14] Bronner G, Korczyn AD. The of sex therapy in the management of patients with Parkinson's disease [J]. *Mov Disord Clin Pract*, 2017, 5 (1): 6-13.
- [15] Zhao S, Wang J, Xie Q, et al. Parkinson's disease is associated with risk of sexual dysfunction in men but not in women: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Sex Med*, 2019, 16 (3): 434-446.
- [16] Revicki D, Howard K, Hanlon J, et al. Characterizing the burden of premature ejaculation from a patient and partner perspective: a multi-country qualitative analysis [J]. *Health Qual Life Outcomes*, 2008, 6: 33.

[17] Abdel-Hamid IA, Ali OI. Delayed ejaculation: pathophysiology, diagnosis, and treatment[J]. World J Mens Health, 2018, 36(1): 22-40.

[18] Sakakibara R, Kishi M, Ogawa E, et al. Bladder, bowel, and sexual dysfunction in Parkinson's disease[J]. Parkinsons Dis, 2011, 2011: 924605.

[19] Varanda S, Ribeiro da Silva J, Costa AS, et al. Sexual dysfunction in women with Parkinson's disease[J]. Mov Disord, 2016, 31(11): 1685-1693.

[20] Bronner G, Aharon-Peretz J, Hassin-Baer S. Sexuality in patients with Parkinson's disease, Alzheimer's disease, and other dementias[J]. Handb Clin Neurol, 2015, 130: 297-323.

[21] Palma JA, Kaufmann H. Treatment of autonomic dysfunction in Parkinson disease and other synucleinopathies[J]. Mov Disord, 2018, 33(3): 372-390.

[22] Bronner G. Practical strategies for the management of sexual problems in Parkinson's disease[J]. Parkinsonism Relat Disord, 2009, 15(Suppl 3): S96-S100.

[23] Jaderek I, Lew-Starowicz M. A systematic review on mindfulness meditation-based interventions for sexual dysfunctions[J]. J Sex Med, 2019, 16(10): 1581-1596.

[24] Safarinejad MR, Taghva A, Shekarchi B, et al. Safety and efficacy of sildenafil citrate in the treatment of Parkinson-emergent erectile dysfunction: a double-blind, placebo-controlled, randomized study[J]. Int J Impot Res, 2010, 22(5): 325-335.

[25] Dula E, Keating W, Siami PF, et al. Efficacy and safety of fixed-dose and dose-optimization regimens of sublingual apomorphine versus placebo in men with erectile dysfunction. The apomorphine study group[J]. Urology, 2000, 56(1): 130-135.

[26] Guillén V, Rueda JR, Lopez-Argumedo M, et al. Apomorphine for the treatment of erectile dysfunction: systematic review and meta-analysis[J]. Arch Sex Behav, 2020, 49(8): 2963-2979.

[27] He L, Wen J, Jiang X, et al. Long-term efficacy and safety of self-intracavernous injection of prostaglandin E1 for treatment of erectile dysfunction in China[J]. Andrologia, 2011, 43(3): 208-212.

[28] Waldinger MD. Drug treatment options for premature ejaculation[J]. Expert Opin Pharmacother, 2018, 19(10): 1077-1085.

[29] Martin-Tuite P, Shindel AW. Management options for premature ejaculation and delayed ejaculation in men[J]. Sex Med Rev, 2020, 8(3): 473-485.

[30] Balami J, Robertson D. Parkinson's disease and sexuality[J]. Br J Hosp Med (Lond), 2007, 68(12): 644-647.

[31] Margolesky J, Betté S, Singer C. Management of urologic and sexual dysfunction in Parkinson disease[J]. Clin Geriatr Med, 2020, 36(1): 69-80.

(收稿日期: 2022-04-27)

DOI: 10.3969/j.issn.1672-1993.2023.06.008 • 男科与性医学 •

血清同型半胱氨酸水平与男性勃起功能障碍相关性的系统评价和 Meta 分析

刘泓键^{1△} 贺炜² 奉友刚¹ 钱鑫¹ 龚杨洋¹ 康永明¹

1 遂宁市中心医院泌尿外科, 四川 遂宁 629000

2 遂宁市中心医院肾内科, 四川 遂宁 629000

【摘要】 目的 通过系统评价的方法探索血清同型半胱氨酸(Hcy)水平与男性勃起功能障碍(ED)的相关性。**方法** 检索 EMbase、PubMed、Cochrane Library、CNKI、CBM、万方和维普数据库, 搜集关于血清 Hcy 水平与男性 ED 相关性的临床研究。由 2 位研究员独立进行文献筛选、资料提取和纳入研究偏倚风险评估。采用 ReMan 5.4 软件和 Stata 12 软件进行 Meta 分析。**结果** 共纳入 16 项研究, 包括 3 474 例研究对象, ED 组 1 648 例, 健康对照组 1 826 例。Meta 分析结果显示, 与健康对照组相比, ED 患者的血清 Hcy 水平更高[SMD 1.23(95% CI 0.74 ~ 1.72, $P < 0.000 1$)]。根据血清 Hcy 的检测方法不同进行亚组分析, 结果如下: 荧光偏振免疫分析法亚组与高效液相色谱法亚组, ED 患者的血清 Hcy 水平未显著高于健康对照组[SMD 0.95(95% CI 0.03 ~ 1.92, $P < 0.000 1$)]、SMD 0.82(95% CI 0.38 ~ 1.25, $P < 0.000 1$)]。酶循环法亚组、酶联免疫吸附试验测定法亚组与其他检测方法亚组, ED 患者的血清 Hcy 显著高于健康对照组[SMD 1.01(95% CI 0.20 ~ 2.22, $P < 0.000 1$)]、SMD 1.52(95% CI 0.59 ~ 3.63, $P < 0.000 1$)]、SMD 2.17(95% CI 0.49 ~ 3.84, $P < 0.000 1$)]。**结论** ED 患者血清 Hcy 水平明显更高。但纳

[△]【通讯作者】刘泓键, E-mail: andro_liuhongjian@163.com

入研究的质量有限,还需开展更多高质量研究予以验证。

【关键词】 同型半胱氨酸;勃起功能障碍;系统评价;Meta分析

【中图分类号】 R698

【文献标识码】 A

The correlation between serum homocysteine levels and male erectile dysfunction: a systematic review and Meta analysis

LIU Hongjian^{1△}, HE Wei², FENG Yougang¹, QIAN Xin¹, GONG Yangyang¹, KANG Yongming¹. 1. Department of Urology, Suining Central Hospital, Suining 629000, Sichuan, China;

2. Department of Nephrology, Suining Central Hospital, Suining 629000, Sichuan, China

【Abstract】 **Objective** To evaluate the correlation between serum homocysteine levels and male erectile dysfunction by systematic review. **Methods** EMbase, PubMed, Cochrane Library, CNKI, CBM, Wanfang and VIP databases to collect clinical studies on the correlation between serum homocysteine (Hcy) levels and male erectile dysfunction (ED). Two researchers independently performed literature screening, data extraction, and risk of bias assessment of included studies. Meta-analysis was performed using ReMan 5.4 software and Stata 12 software. **Results** A total of 16 studies were included, including 3,474 subjects, 1,648 in the ED group and 1,826 in the healthy control group. Meta-analysis results showed that compared with healthy controls, ED patients had higher serum Hcy levels [SMD 1.23 (95% CI 0.74-1.72, $P < 0.000, 1$)]. Subgroup analysis was carried out according to different detection methods of serum Hcy, and the analysis results were in the subgroup of fluorescence polarization immunoassay and high performance liquid chromatography, the serum Hcy level of ED patients was not significantly higher than that of healthy control group [SMD 0.95 (95% CI 0.03-1.92, $P < 0.000, 1$), SMD 0.82 (95% CI 0.38-1.25, $P < 0.000, 1$)]. The serum Hcy of ED patients was significantly higher than that of healthy controls [SMD 1.01 (95% CI 0.20-2.22, $P < 0.000, 1$), SMD 1.52 (95% CI 0.59-3.63, $P < 0.000, 1$), SMD 2.17 (95% CI 0.49-3.84, $P < 0.000, 1$)]. **Conclusions** The serum Hcy level is significantly higher in ED patients. However, the quality limitations of the included studies need to be verified by more high-quality studies.

【Key words】 Homocysteine; Erectile dysfunction; Systematic review; Meta-analysis

据报道,男性勃起功能障碍(erectile dysfunction, ED)的患病率逐年增加^[1],其发病机制可能涉及内分泌、神经系统损伤、血管功能障碍及心理等多种因素^[2]。研究表明,ED与内皮功能障碍相关^[3],但与血清同型半胱氨酸(homocysteine, Hcy)的关系尚未得到证实。研究表明,高同型半胱氨酸(High homocysteine, HHcy)与动脉粥样硬化和一氧化氮合酶活性受损有关^[4]。目前有研究表明,HHcy与ED有相关性,但这些研究质量不高,不能提供确凿的证据。本文通过系统评价血清Hcy与ED的相关性,旨在为ED的预防与治疗提供参考依据。

1 资料与方法

1.1 文献检索策略

计算机检索 EMbase、PubMed、Cochrane Library、CNKI、CBM、万方和维普数据库,搜集关于血清Hcy水平与男性ED相关性的临床研究,检索时限均为建库至2022年3月。同时追溯纳入研究的参考文献,以补充获取相关文献。英文检索词包括:erectile dysfunction、male impotence、impotence、male sexual impotence、sexual impotence、homocysteine。中文检索词

包括:勃起功能障碍、同型半胱氨酸。

1.2 纳入与排除标准

纳入标准:(1)报告年龄大于18岁的受试者;(2)比较ED患者与健康对照组的血清Hcy水平;(3)报告相关结果的定量数据及使用经过验证的工具诊断ED。排除标准:(1)没有与定量数据相关的结果;(2)评论、动物实验、病例报告类文献。

1.3 文献筛选与资料提取

由两位研究者独立对纳入文献进行评估并提取相关数据。如果遇到分歧通过协商决定,若未达成一致意见则由第三名研究者决定。由于不同的研究使用不同的试剂盒和工具,故使用标准均数差(SMD)测量ED组与健康对照组受试者之间的Hcy水平差异。

1.4 纳入研究质量评价

采用 Newcastle-Ottawa Scale (NOS) 文献质量评价表对所纳入的研究进行证据质量评价^[5]。质量评价是由两名研究者独立进行的。如果遇到分歧通过两位研究者协商达成共识,如果没有达成一致意见由第三名研究者裁定。

1.5 统计学处理

采用 ReMan 5.4 软件和 Stata 12 软件进行统计学分析。两位研究者提取检索到的研究数据,并两次输入两个单独的标准 Excel 模板,然后由另一名研究者进行交叉核对。提取的数据包括数据来源、研究方法、受试者特征和研究结果。采用 I^2 检验评估血清 Hcy 水平的异质性。即使异质性低时,也采用了随机效应模型,因为异质性检验的有效性可能会受到所纳入研究量少的限制。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果

初检出相关文献 99 篇,经逐层筛选后,最终纳入 16 个研究^[6-21],包括 3 474 例研究对象,ED 患者(实验组)1 648 例,健康受试者(对照组)1 826 例。

2.2 纳入研究的基本特征

纳入研究的基本特征详见表 1。

表 1 纳入研究的基本特征($\bar{x} \pm s$)

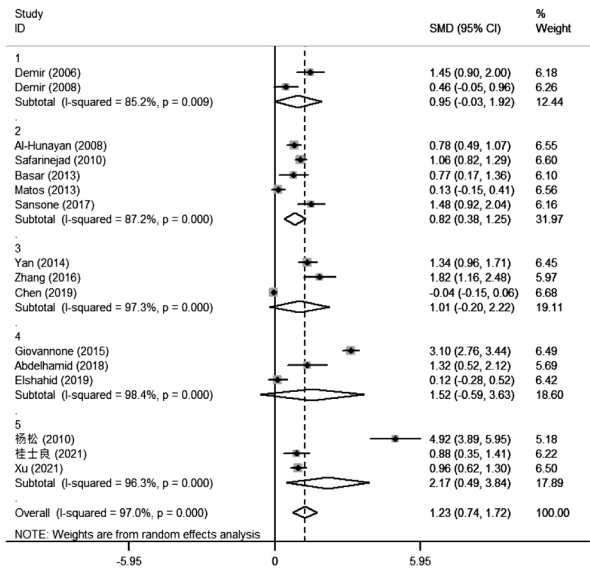
研究者	年份	国家	诊断标准	检测方法	对照组(健康受试者)			实验组(ED 患者)		
					例数	年龄/岁	Hcy/(ng/mL)	例数	年龄/岁	Hcy/(ng/mL)
Demir ^[6]	2006	土耳其	IIEF-EF < 25	荧光偏振免疫分析法	33	44.5 ± 4.7	10.7 ± 1.6	31	55.6 ± 8.4	16.4 ± 5.4
Al-Hunayan ^[7]	2008	科威特	IIEF-EF < 25	高效液相色谱法	97	47.6 ± 10.1	8.8 ± 2.6	97	46.6 ± 9.9	11.2 ± 3.5
Demir ^[8]	2008	土耳其	IIEF-EF < 25	荧光偏振免疫分析法	30	53.6 ± 6.5	13.1 ± 2.5	32	54.2 ± 7.3	15.5 ± 6.9
Safarinejad ^[9]	2010	伊朗	IIEF-EF < 25	高效液相色谱法	228	31.7 ± 6.6	9.82 ± 2.35	114	32.2 ± 6.4	12.29 ± 2.32
Basar ^[10]	2013	土耳其	IIEF-5 < 22	高效液相色谱法	20	38.6 ± 8.2	10.4 ± 2.4	28	40.2 ± 7.5	13.2 ± 4.3
Matos ^[11]	2013	巴西		高效液相色谱法	306	38.60 ± 13.99	11.09 ± 4.37	57	54.10 ± 12.83	11.66 ± 4.61
Yan ^[12]	2014	中国	IIEF-5 < 21	酶循环法	66	29.41 ± 4.42	7.98 ± 2.80	67	29.12 ± 4.41	11.73 ± 2.81
Sansone ^[13]	2017	意大利	IIEF-5 < 21	高效液相色谱法	31	49.14 ± 13.63	9.17 ± 2.32	31	52.83 ± 11.89	13.61 ± 3.55
Zhang ^[14]	2016	中国	IIEF-5 < 21	酶循环法	20	32.80 ± 7.80	9.60 ± 2.60	32	34.08 ± 11.99	18.94 ± 6.19
Giovannone ^[15]	2015	意大利	IIEF-EF < 25	酶联免疫吸附试验测定	145	57.80 ± 4.10	9.55 ± 3.69	141	55.30 ± 3.50	28.38 ± 7.80
Abdelhamid ^[16]	2018	埃及	IIEF-EF < 25	酶联免疫吸附试验测定	10	51.1 ± 7.4	10.7 ± 3.8	25	54.0 ± 6.2	17.2 ± 5.3
Chen ^[17]	2019	中国	IIEF-5 < 21	酶循环法	693	34.18 ± 8.47	15.34 ± 11.09	688	37.99 ± 10.75	14.97 ± 4.11
杨松 ^[18]	2010	中国	IIEF-5 < 21	免疫散射比浊法	30	46.6 ± 9.5	7.21 ± 1.10	30	51.2 ± 8.1	12.87 ± 1.20
桂士良 ^[19]	2021	中国	IIEF-5 < 21	NOS	17	29.5 ± 6.4	11.5 ± 3.3	95	40.3 ± 7.0	20.1 ± 10.5
Elshahid ^[20]	2019	埃及	IIEF-5 < 21	酶联免疫吸附试验测定	50	43.05 ± 8.30	0.90 ± 1.19	46	42.80 ± 6.70	2.84 ± 23.42
Xu ^[21]	2021	中国	IIEF-5 < 21	化学发光免疫测定	50	29.00 ± 6.67	7.95 ± 1.02	134	31.00 ± 7.40	11.40 ± 4.15

注:IIEF-EF 为国际勃起功能指数-专项评分;IIEF-5 为国际勃起功能指数-5;NOS 为文献质量评价表;Hcy 为同型半胱氨酸。

2.3 结果分析

2.3.1 Meta 结果分析

与对照组相比,实验组(ED 患者)的血清 Hcy 水平更高[SMD 1.23(95% CI 0.74 ~ 1.72, $P < 0.000 1$)]。根据血清 Hcy 的检测方法不同进行亚组分析,其结果如下:荧光偏振免疫分析法亚组与高效液相色谱法亚组,ED 患者的血清 Hcy 水平未显著高于健康对照组[SMD 0.95(95% CI 0.03 ~ 1.92, $P < 0.000 1$)、SMD 0.82(95% CI 0.38 ~ 1.25, $P < 0.000 1$)]。酶循环法亚组、酶联免疫吸附试验测定法亚组与其他检测方法亚组,ED 患者的血清 Hcy 显著高于健康对照组[SMD 1.01(95% CI 0.20 ~ 2.22, $P < 0.000 1$)、SMD 1.52(95% CI 0.59 ~ 3.63, $P < 0.000 1$)、SMD 2.17(95% CI 0.49 ~ 3.84, $P < 0.000 1$)]。具体结果详见图 1。



注:1 为荧光偏振免疫分析法;2 为高效液相色谱法;3 为酶循环法;4 为酶联免疫吸附试验测定;5 为其他检测方法。

图 1 实验组和对照组血清 Hcy 水平的森林图

2.3.2 敏感性分析

血清 Hcy 水平在 ED 组与对照组的敏感性分析中,剔除任何一个研究,合并结果和异质性均无明显改变。

2.3.3 发表偏倚检验

血清 Hcy 水平与男性 ED 相关性采用 Egger's 法分析发表偏倚, $P = 0.161$, $P > 0.05$ 提示不存在发表偏倚。

3 讨论

20 世纪 90 年代的研究表明 ED 与心血管疾病(CVD)之间有密切相关性^[22]。而 Hcy 也被证实为 CVD 的有用标志物^[23]。因此,我们假设 Hcy 可能是 ED 的一个危险因素。本次 Meta 分析共纳入 16 项研究,3 474 例研究对象,其结果显示,与对照组相比,ED 患者的血清 Hcy 显著高于对照组[SMD 1.23 (95% CI 0.74 ~ 1.72, $P < 0.0001$)]。与之前发表的 Meta 分析结果相似,进一步证实血清 Hcy 可能是 ED 的危险因素之一。

心血管疾病与 ED 具有共同发病机制,即血管内皮功能障碍,其核心机制是一氧化氮合酶表达减少和活性降低,一氧化氮(NO)产生减少。目前血清 Hcy 引起 ED 可能机制如下:(1) Hcy 可加速动脉粥样硬化,从而损害血管内皮修复能力,促进血小板活化,导致脂质代谢失调^[24]; (2) HHcy 也可能破坏内皮细胞的稳态,干扰 NO 的代谢^[25]; (3) Hcy 不仅抑制 NO 的形成,还通过自由基的产生来诱导 ED 发生^[26]。随着对血清 Hcy 深入研究,相信以后还有更多、更确切的机制来阐释 ED 的发生。

引起血清 Hcy 升高的主要原因是由于体内缺乏维生素 B6、B12 及叶酸等营养素所致,还与肾病、甲状腺疾病、糖尿病等有关,以及与 Hcy 代谢过程中关键酶的基因突变有关,如:5,10-亚甲基四氢叶酸还原酶(MTHFR)。Zeng 等^[27]的研究表明,补充叶酸纠正血清 Hcy 水平在心血管疾病中起到保护作用。也有研究通过补充叶酸或维生素 B 降低 Hcy 水平,观察治疗 ED 的疗效。一项随机、双盲、安慰剂对照试验表明,与安慰剂相比,4 g 维生素 B12 和 400 μ g 叶酸联合用药显著改善了 176 例 2 型糖尿病 ED 患者的国际勃起功能指数-5(IIEF-5)评分和阴茎血流动力学参数^[28]。另一项随机双盲试验显示,针对 2 型糖尿病 ED 患者,他达拉非联合叶酸治疗比单用他达拉非治疗, IIEF-5 评分改善显著^[29]。由于数据有限,需要更多高质量的研究来进一步证实补充叶酸或维生素 B 降低血清 Hcy

水平能治疗 ED 的结论。

本次 Meta 分析存在较高的异质性。为了分析本研究的异质性来源,我们进行了亚组分析和敏感性分析,但未找到确切原因。造成异质性可能的原因包括:样本量、年龄、ED 的持续时间、ED 的诊断方法、Hcy 的检测方法以及对照组纳入排除标准。纳入的研究主要基于 IIEF-5 的问卷调查,而不是夜间勃起功能检测、阴茎多普勒超声检查等客观检测方法。因此,未来需要更多的高质量研究进一步证实血清 Hcy 水平和 ED 之间的关系。

参 考 文 献

- [1] Shamloul R, Ghanem H. Erectile dysfunction[J]. Lancet, 2013, 381 (9861): 153-165.
- [2] Yafi FA, Jenkins L, Albersen M, et al. Erectile dysfunction[J]. Nat Rev Dis Primers, 2016, 2: 16003.
- [3] Aversa A, Bruzziches R, Francomano D, et al. Endothelial dysfunction and erectile dysfunction in the aging man[J]. Int J Urol, 2010, 17 (1): 38-47.
- [4] Jiang W, Xiong L, Bin Y, et al. Hyperhomocysteinaemia in rats is associated with erectile dysfunction by impairing endothelial nitric oxide synthase activity[J]. Sci Rep, 2016, 6: 26647.
- [5] Cumpston M, Li T, Page MJ, et al. Updated guidance for trusted systematic reviews: a new edition of the cochrane handbook for systematic reviews of interventions[J]. Cochrane Database Syst Rev, 2019, 10: Ed000142.
- [6] Demir T, Comlekci A, Demir O, et al. Hyperhomocysteinemia: a novel risk factor for erectile dysfunction[J]. Metabolism, 2006, 55 (12): 1564-1568.
- [7] Al-Hunayan A, Thalib L, Kehinde EO, et al. Hyperhomocysteinemia is a risk factor for erectile dysfunction in men with adult-onset diabetes mellitus[J]. Urology, 2008, 71 (5): 897-900.
- [8] Demir T, Comlekci A, Demir O, et al. A possible new risk factor in diabetic patients with erectile dysfunction; homocysteinemia[J]. J Diabetes Complications, 2008, 22 (6): 395-399.
- [9] Safarinejad MR, Safarinejad S, Shafiei N. Role of methylenetetrahydrofolate reductase gene polymorphisms (C677T, A1298C, and G1793A) in the development of early onset vasculogenic erectile dysfunction[J]. Arch Med Res, 2010, 41 (6): 410-422.
- [10] Basar MM, Ozkan Y, Kisa U, et al. Serum homocysteine levels and sildenafil 50 mg response in young-adult male patients without vascular risk factors[J]. Indian J Biochem Biophys, 2013, 50 (3): 215-220.
- [11] Matos G, Hirotsu C, Alvarenga TA, et al. The association between TNF-alpha and erectile dysfunction complaints[J]. Andrology, 2013, 1 (6): 872-878.
- [12] Yan WJ, Yu N, Yin TL, et al. A new potential risk factor in patients with erectile dysfunction and premature ejaculation: folate deficiency[J]. Asian J Androl, 2014, 16 (6): 902-906.

[13] Sansone M, Sansone A, Romano M, et al. Folate: a possible role in erectile dysfunction? [J]. *Aging Male*, 2018, 21(2): 116-120.

[14] Zhang Z, Xu Z, Dai Y, et al. Elevated serum homocysteine level as an independent risk factor for erectile dysfunction: a prospective pilot case-control study[J]. *Andrologia*, 2017, 49(6): e12684.

[15] Giovannone R, Busetto GM, Antonini G, et al. Hyperhomocysteinemia as an early predictor of erectile dysfunction: international index of erectile function (IIEF) and penile Doppler ultrasound correlation with plasma levels of homocysteine [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2015, 94(39): e1556.

[16] Abdelhamid AA, Sherief MH, Nemr NA, et al. Homocysteine, insulin-like growth factor one and oestrogen levels in patients with erectile dysfunction-associated chronic hepatitis C virus infection [J]. *Andrologia*, 2018, 50(10): e13116.

[17] Chen Y, Li J, Li T, et al. Association between homocysteine, vitamin B 12, folic acid and erectile dysfunction: a cross-sectional study in China[J]. *BMJ Open*, 2019, 9(5): e023003.

[18] 杨松, 赵家军, 韩辉, 等. 初发 2 型糖尿病患者勃起功能障碍与同型半胱氨酸关系的初步探讨[J]. *中华内分泌代谢杂志*, 2010, 26(4): 287-290.

[19] 桂士良, 赵健, 迟宝进, 等. 男性勃起功能障碍患者同型半胱氨酸水平及相关危险因素分析[J]. *中国性科学*, 2021, 30(6): 17-19.

[20] Elshahid ARM, Shahein IM, Mohammed YF, et al. Folic acid supplementation improves erectile function in patients with idiopathic vasculogenic erectile dysfunction by lowering peripheral and penile homocysteine plasma levels: a case-control study [J]. *Andrology*, 2020, 8(1): 148-153.

[21] Xu J, Xu Z, Ge N, et al. Association between folic acid, homocysteine, vitamin B12 and erectile dysfunction-a cross-sectional study [J]. *Andrologia*, 2021, 53(11): e14234.

[22] Mobley DF, Khera M, Baum N. Recent advances in the treatment of erectile dysfunction[J]. *Postgrad Med J*, 2017, 93(1105): 679-685.

[23] Feldman HA, Johannes CB, Derby CA, et al. Erectile dysfunction and coronary risk factors: prospective results from the Massachusetts male aging study[J]. *Prev Med*, 2000, 30(4): 328-338.

[24] Katsiki N, Perez-Martinez P, Mikhailidis DP. Homocysteine and non-cardiac vascular disease [J]. *Curr Pharm Des*, 2017, 23(22): 3224-3232.

[25] Cui K, Luan Y, Tang Z, et al. Human tissue kallikrein-1 protects against the development of erectile dysfunction in a rat model of hyperhomocysteinemia[J]. *Asian J Androl*, 2019, 21(5): 508-515.

[26] Kaplan P, Tatarkova Z, Sivonova MK, et al. Homocysteine and mitochondria in cardiovascular and cerebrovascular systems[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(20): 7698.

[27] Zeng R, Xu CH, Xu YN, et al. The effect of folate fortification on folic acid-based homocysteine-lowering intervention and stroke risk: a meta-analysis[J]. *Public Health Nutr*, 2015, 18(8): 1514-1521.

[28] Agostini R, Rossi F, Pajalich R. Myoinositol/folic acid combination for the treatment of erectile dysfunction in type 2 diabetes men: a double-blind, randomized, placebo-controlled study [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2006, 10(5): 247-250.

[29] Hamidi MA, Asadolahzade A, Mokhtari G, et al. Assessment of the efficacy of combination therapy with folic acid and tadalafil for the management of erectile dysfunction in men with type 2 diabetes mellitus[J]. *J Sex Med*, 2013, 10(4): 1146-1150.

(收稿日期: 2022-07-04)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2023.06.009

· 男科与性医学 ·

睾丸扭转的早期识别与生育力保护的研究进展

关立军¹ 刘贵中^{2△} 白文俊³

1 天津美津宜和妇儿医院生殖医学中心, 天津 300100

2 天津大学津南医院泌尿外科, 天津 300350

3 北京大学人民医院泌尿外科, 北京 100000

【摘要】 睾丸扭转好发于青春期的男童, 以夜间发病多见。其发生原因与精索结构异常及睾丸活动度过大有关, 如睾丸引带缺如、精索冗长、睾丸附着点缺如、迷走神经张力高等。突发阴囊疼痛是睾丸扭转的典型症状, 而非阴囊首发症状的睾丸扭转在临床上也较常见, 如突发下腹部或腹股沟区疼痛的青春期男童, 应警惕睾丸扭转的可能。体格检查睾丸肿胀、触痛、抬举试验阳性, 超声示睾丸血流减少或消失, 即可高度怀疑或确诊本病。早期睾丸探查术可防止睾丸因进一步坏死而切除, 从而保护男性生育力。

[△]【通讯作者】刘贵中, E-mail: liuguizhong0613@163.com

一期手术同时行对侧睾丸固定术,有利于防止健侧睾丸扭转,防止男性生育力丧失。

【关键词】 睾丸扭转;睾丸坏死;阴囊探查;生育力保护

【中图分类号】 R697

【文献标识码】 A

Research progress on early stage identification of testicular torsion and fertility protection

GUAN Lijun¹, LIU Guizhong^{2△}, BAI Wenjun³. 1. Reproductive Medicine Center, Tianjin Amcare Women and children's Hospital, Tianjin 300100, China; 2. Department of Urological, Tianjin University Jinnan Hospital, Tianjin 300350, China; 3. Department of Urological, Peking University People's Hospital, Beijing 100000, China

【Abstract】 Testicular torsion usually tends to occur in adolescent boys, especially commonly observed at night. The etiology is related to abnormal spermatic cord structure and excessive testicular activity, such as absence of testicular gubernaculum, long spermatic cord, absence of testicular attachment and increased vagal tone. Sudden scrotal pain is a typical symptom of testicular torsion. Some testicular torsion patients, with the first symptom notin scrotum, is also common in clinic. Attention should be paid to adolescent boys with sudden pain in lower abdominal or groin areas for the alert of testicular torsion. Physical examination on testicular swelling, tenderness and positive lifting test, and testicular blood flow decreases or disappears by ultrasound, can highly suspect or diagnose the disease. Early testicular exploration can prevent testicular resection due to further necrosis, to protect male fertility. One stage surgery with contralateral orchiopexy is helpful to prevent contralateral testicular torsion and male fertility loss.

【Key words】 Testicular torsion; Testicular necrosis; Scrotal exploration; Fertility protection

睾丸扭转(testicular torsion)也称精索扭转,是在睾丸与精索解剖结构异常或活动度异常增大的基础上,精索发生扭曲扭转,进而导致睾丸血液供应障碍的疾病,严重者可引起睾丸缺血、梗死^[1]。睾丸扭转是泌尿外科急症之一,需要紧急干预。

Delasiauve 于 1840 年首次描述了睾丸扭转的病例,在 Rigby 和 Howard 于 1907 年发表相关文献后,睾丸扭转逐渐得到广泛认识和重视。机械性的动脉缺血是其病理生理基础,详细的病史、肿痛的睾丸及超声检查在睾丸扭转的迅速诊断中起着至关重要的作用,而早期诊断识别对提高睾丸挽救率、预防睾丸梗死及生育力保护至关重要。

1 睾丸扭转的病因

研究发现,导致睾丸扭转的病因复杂,有许多因素,精索发育异常、阴囊创伤、遗传因素和环境因素等均可引起睾丸扭转^[2]。最常见的如鞘膜宽大、睾丸引带缺如、精索冗长、睾丸附着点缺如、睾丸位置及活动度异常,其他因素包括迷走神经兴奋张力过高引起的提睾肌异常收缩,既往的阴囊、腹股沟部位的手术及外伤等,另外剧烈活动、体位突然改变、睡眠姿势改变、气温骤降等也会增加睾丸扭转的风险。

2 睾丸扭转的流行病学

睾丸扭转可发生在任何年龄阶段,呈双峰分布,第一个高峰发生在出生后不久,第二个高峰为青春期前

后。多见于 12~18 岁,其次是婴幼儿期,青春期后发病率逐渐下降,25 岁以下发病率为 1/4 000^[3-4]。多数睾丸扭转为单侧发病,左侧发病率高于右侧,双侧发病少见,发生率约为 2%。

根据睾丸扭转部位的不同可分为鞘膜内扭转和鞘膜外扭转。鞘膜内扭转最常见,发生部位在睾丸鞘膜内,约占睾丸扭转的 94%,以青春期和年龄较大的男性常见。鞘膜外扭转较少见,发生部位在睾丸鞘膜外的精索部分,以婴幼儿多见。

3 睾丸扭转的早期识别

3.1 临床表现

睾丸扭转的典型症状是突发阴囊剧烈疼痛,查体发现病变侧睾丸明显触痛,睾丸多呈横位,精索短缩,睾丸抬举试验阳性。睾丸扭转的非典型症状是非特异性的,从而导致诊断困难,容易漏诊误诊导致治疗延迟,并发症发生风险更高。国内相关研究报道显示^[5],以急性腹痛为首发症状的睾丸扭转病例更易误诊为急性阑尾炎。王富军等^[6]的研究数据显示,在 68 例睾丸扭转病例中,8 例以下腹痛、腹股沟疼痛为首发症状。另一项研究报告总结了 39 例非阴囊首发症状的睾丸扭转病例,其中首发症状为腰痛、腹股沟区疼痛、下腹疼痛、脐周疼痛、哭闹拒食、恶心呕吐和发热等^[7-8]。因此,临床医生应特别注意非阴囊首发症状的睾丸扭转,尤其是处于青春期前后的男童,应重点提高对本病的

认识,防止漏诊误诊。

睾丸扭转的鉴别诊断范围很广^[9],与睾丸扭转相似的睾丸病变包括睾丸附件扭转、睾丸外伤等;与精索静脉曲张相关的静脉血栓;与阴囊相关的病变如阴囊蜂窝织炎、阴囊脓肿等;与睾丸周围结构相关的病变如白膜破裂、提睾肌痉挛、精囊扭转等;另外如嵌顿性绞窄性疝、急性阑尾炎等也均可能出现与睾丸扭转相似的阴囊急症表现。王定勇等^[10]报道了113例睾丸扭转的首次误诊率为84.3%,主要在于仅靠简单的病史询问和查体而盲目诊断为附睾睾丸炎,表现为腰腹疼痛而误诊为尿路结石等。Gaither等^[11]报道了美国54例睾丸扭转引起的医疗纠纷案例,其中发现约31%的患者首发症状不典型,导致了睾丸扭转的延误诊治。在一项关于诉讼索赔案件的回顾性研究报告中,睾丸扭转病例中有61%被误诊为附睾炎^[12]。睾丸扭转不典型的临床表现和假阴性的超声检查是导致误诊并引起纠纷的主要原因^[13]。

3.2 辅助检查

多年来,各种辅助检查包括彩色多普勒超声(CDUS)、近红外光谱(NIRS)、磁共振成像(MRI)和手术探查已被广泛用于睾丸扭转的诊断和鉴别中。

CDUS可以轻松观察睾丸的形态、大小、位置、回声强度、睾丸内血流信号变化,在诊断睾丸扭转中有较高的准确性,因此,CDUS被认为是评估阴囊急症的首选成像方式^[14-15],广泛用于评估疑似睾丸扭转患者的睾丸血流量。

在睾丸完全扭转的患者中,因患侧睾丸完全无血流,通常可以通过CDUS检查轻松诊断^[16]。而在不完全扭转、间歇性扭转的病例中,患侧睾丸要么有轻微的血流量减少,要么血流量与对侧睾丸对称,且症状多不典型,导致CDUS检查具有很高的假阴性率,发生误诊^[17]。另外,即使睾丸发生完全扭转(360°或更大)时,有时也可能仅表现为血流量减少甚至正常,只有扭转持续一定时间(>24 h)后才表现出睾丸内血流完全消失或减少,所以CDUS检查结果不仅取决于睾丸扭转的程度,还取决于扭转持续的时间^[18]。

由于睾丸抢救是时间依赖性的,而临床检查又无法在所有病例中排除睾丸扭转,因此,当高度怀疑睾丸扭转时,尤其是各种辅助检查均不能明确诊断时,必须考虑早期手术探查。虽然手术探查是侵入性措施,但它仍然是诊断睾丸扭转的金标准。

4 临床决策与生育力保护

睾丸扭转的治疗原则是挽救睾丸的同时保护生育

力,睾丸扭转是一种对时间敏感的诊断,早期正确诊断并及时采取有效的治疗方案是挽救睾丸的关键^[1]。

4.1 手法复位

1893年,手法复位被首次描述用于逆转睾丸缺血,手法复位以疼痛的瞬时消退和睾丸重建血流为有效指标,适用于睾丸扭转早期、阴囊内水肿和渗出较轻的患者,诊断一旦确立,建议首先在CDUS监测睾丸血流信号下进行复位,先尝试将睾丸向外旋转,注意,当睾丸扭转超过360°时,可能需要多次旋转才能完成睾丸复位。对于高度怀疑睾丸扭转的病例,不应为了明确诊断而耽误时间,应当检查和复位同步进行,以期不延误手术治疗,同时提高手术探查来挽救睾丸的成功率^[19-20]。一项关于26例睾丸扭转和高度疑似患者的研究报告显示^[21],有20例通过手动扭转成功复位,与没有进行手法复位直接行手术探查的患者相比,获得的中位无缺血时间提高了90(20~240)min。另一项对133例睾丸扭转患者的研究发现,成功的手法复位组睾丸挽救率为97%,而未尝试或手法复位失败的患者睾丸挽救率为75%^[19]。

4.2 手术探查

应在术前充分告知患者会在术中根据睾丸探查结果决定最终手术方式,即双侧睾丸固定术或睾丸切除术,同时保留睾丸术后有睾丸萎缩的可能^[22]。手术方式的选择取决于扭转睾丸的术中表现,睾丸扭转最佳的治疗时机是发病6 h内且扭转小于360°,此时间窗口内手术探查行睾丸复位固定术成功率高,挽救成功率可达90%以上,超过这个时间窗,睾丸缺血坏死风险增加,所以在无法排除睾丸扭转的阴囊急症中,建议及早进行手术探查以最大限度增加挽救睾丸的可能性。若扭转超过12 h,则睾丸保留成功率降至50%,若扭转持续24 h或以上,睾丸存活率低于10%^[23-24]。睾丸扭转超过360°且持续时间超过24 h,睾丸留存的概率几乎为零^[25]。睾丸扭转程度是影响睾丸抢救成功率的又一重要因素,扭转角度90°、180°、270°、360°时发生睾丸坏死时间分别为7、3~4、2~3 d及12~24 h^[26]。一项系统评价在分析了2 116例病例后得出结论^[22],扭转时间0~6 h时进行手术探查,97.2%的睾丸存活,扭转时间24~48 h后,睾丸存活率仅24.4%。

另外,即使睾丸扭转时间超过了最佳抢救窗口,也不应该延迟或放弃手术,对于一些睾丸扭转不完全或部分性的患者,睾丸可能在几天内仍然保持活力,此时手术依然有成功挽救睾丸的可能^[27]。

4.3 生育力保护

早发现、早诊断、早治疗是预防睾丸扭转坏死、辜

丸切除的最好方式,是保护男性生育力的最有效手段。睾丸扭转延误诊治易致睾丸坏死,术后常出现少弱精子症,导致男性生育力下降^[28-29],睾丸坏死切除术也会对男性生育力产生更严重的不良影响^[30]。陈晓峰等^[31]报道了85例睾丸扭转患者总体睾丸切除和功能丧失率为81.1%。Thomas等^[32]在对67例睾丸扭转患者进行长期随访时评估了其精液质量,结果显示仅14%的患者精液参数正常,39%的患者精子浓度 $<2 \times 10^7/\text{mL}$,64%的患者精子活力或正常精子形态率异常低。而另一项比较了睾丸固定术与睾丸切除术后精液质量的研究发现^[33],睾丸切除术后精子浓度(平均精子密度 2.9×10^7 万/mL)显著降低,而睾丸固定术后精液参数与术前比较无显著差异。总之,预防睾丸扭转后坏死切除,对于保护男性生育力至关重要。

根据睾丸扭转的发病特点,应做好对儿童及家长的疾病科普宣教,知识进课堂,中小學生、家长和教师应高度重视,了解睾丸扭转的相关知识,重视睾丸扭转的常见症状和诱因,在青春期男童突发阴囊疼痛、下腹部疼痛、腹股沟区疼痛时,要想到睾丸扭转的可能,自我触诊睾丸肿大疼痛时尽早就诊,不可延误,做到早发现^[34]。睾丸扭转一旦确定或高度疑似,即刻进行手术探查,争取保留睾丸的可能性。

由于解剖异常因素存在,病变侧睾丸扭转,对侧睾丸同样容易发生扭转,睾丸切除术后患者可能因此永久丧失生育能力^[35-36]。所以,对于睾丸扭转术后患者,无论病变睾丸保留与否,一期病变睾丸切除或固定术后,健侧睾丸固定术也是紧急且必要的,可有效预防对侧睾丸发生扭转致睾丸坏死,这对男性生育力保护至关重要^[37]。另外,对于睾丸扭转术后(包括手术复位成功和睾丸切除)有生育需求的男性,建议其实施精子冷冻保存来保护生育力。

病变侧睾丸扭转功能受损同样会影响对侧睾丸的功能,这是因为血睾屏障破坏,抗精子抗体的产生及再灌注损伤导致对侧神经介导的血管收缩,这些因素均可影响健侧睾丸功能^[38-39]。因此,尽早切除坏死睾丸对于健侧睾丸功能保护具有积极意义,能有效保护健侧睾丸的生精功能。

5 结语

睾丸扭转是一种泌尿外科和泌尿男科的急症,及早发现、及时就医、明确诊断、尽早治疗是本病治疗的关键。任何就医延误、漏诊或误诊都有可能导​​致患侧睾丸结构和功能的损害,影响睾丸的生精功能,造成不良后果。所以,对大众进行科普宣教,使其了解睾丸扭

转,提高其对本病的认识尤为重要。此外,泌尿外科医生和男科医生更应该高度重视本病、熟知本病,了解其特点,做到不延误救治。

睾丸扭转的治疗目的是挽救睾丸、保护生育力和内分泌功能。一旦发生睾丸扭转应尽早进行手术探查,提高睾丸的挽救率。对丧失活力睾丸应行手术切除,并行健侧睾丸固定术,这对保护患者生育力有重要意义。对于有生育需求的睾丸扭转患者,应实施精子冷冻保存,尤其是对于有对侧睾丸发育不良或生精功能低下的患者更是十分有必要的,通过保存其精子来保护生育力,同时倡议发生过睾丸扭转有生育需求的患者尽早解决生育问题。

参 考 文 献

- [1] 中华医学会男科学分会,睾丸扭转诊断与治疗指南编写组. 睾丸扭转诊断与治疗指南[J]. 中华男科学杂志, 2022, 28(3): 252-261.
- [2] Ta A, D'Arcy FT, Hoag N, et al. Testicular torsion and the acute scrotum: current emergency management[J]. Eur J Emerg Med, 2016, 23(3): 160-165.
- [3] Karaguzel E, Kadihasanoglu M, Kutlu O. Mechanisms of testicular torsion and potential protective agents[J]. Nat Rev Urol, 2014, 11(7): 391-399.
- [4] Hazeltine M, Panza A, Ellsworth P. Testicular torsion: current evaluation and management[J]. Urol Nurs, 2017, 37(2): 61-71, 93.
- [5] 李月明, 张茂玉, 武晨琳, 等. 以急性腹痛为首发症状的睾丸扭转[J]. 中国男科学杂志, 2017, 31(3): 43-45, 51.
- [6] 王富军, 韩哲. 以急性腹痛为首发症状的青少年及幼儿睾丸扭转临床分析[J]. 中华泌尿外科杂志, 2015, 36(6): 454-457.
- [7] 齐灿, 周云, 褚登伟, 等. 非阴囊首发症状的睾丸扭转临床分析[J]. 中华小儿外科杂志, 2020, 41(12): 1118-1122.
- [8] 王文杰, 张维平, 谢向辉, 等. 儿童腹股沟管隐睾睾丸扭转的治疗和预后分析[J]. 中华泌尿外科杂志, 2020, 41(9): 687-691.
- [9] Feher AM, Bajory Z. A review of main controversial aspects of acute testicular torsion[J]. J Acute Dis, 2016, 5(1): 1-8.
- [10] 王定勇, 邓金华, 宋大清, 等. 睾丸扭转误诊113例分析[J]. 中华男科学杂志, 2004, 10(11): 864-866.
- [11] Gaither TW, Copp HL. State appellant cases for testicular torsion: case review from 1985 to 2015[J]. J Pediatr Urol, 2016, 12(5): 291. e1-291. e5.
- [12] Hadway P, Reynard JM. The six-hour rule for testis fixation in testicular torsion: is it history? [J]. J Clin Urol, 2013, 6(2): 84-88.
- [13] 潘峰, 章小平. 重视并规范睾丸扭转的诊治[J]. 中华医学杂志, 2018, 98(46): 3729-3731.
- [14] 杨会, 余晓梅, 杨国梁. 小儿睾丸扭转的超声诊断及临床影响因素分析[J]. 中国性科学, 2022, 31(4): 39-42.
- [15] 张洁, 胡春峰, 陈玉龙, 等. 分析小儿急性睾丸附件扭转的超声表现和诊断价值[J]. 中国男科学杂志, 2021, 35(1): 38-41.
- [16] Cassar S, Bhatt S, Paltiel HJ, et al. Role of spectral doppler

sonography in the evaluation of partial testicular torsion [J]. J Ultrasound Med, 2008, 27: 1629-1638.

[17] Munden M, Williams J, Zhang W, et al. Intermittent testicular torsion in the pediatric patient: sonographic indicators of a difficult diagnosis [J]. AJR Am J Roentgenol, 2013, 201: 912-918.

[18] Drlik M, Kocvara R. Torsion of spermatic cord in children: a review [J]. J Pediatr Urol, 2013, 9: 259-266.

[19] Dias Filho AC, Oliveira Rodrigues R, Riccetto CL, et al. Improving organ salvage in testicular torsion: comparative study of patients undergoing vs not undergoing preoperative manual detorsion [J]. J Urol, 2017, 197(3 Pt 1): 811-817.

[20] Yecies T, Bandari J, Schneck F, et al. Direction of rotation in testicular torsion and identification of oredictors of testicular salvage [J]. Urology, 2018, 114: 163-166.

[21] Demirbas A, Demir DO, Ersoy E, et al. Should manual detorsion be a routine part of treatment in testicular torsion? [J]. BMC Urol, 2017, 17(1): 84.

[22] Mellick LB, Sinex JE, Gibson RW, et al. A systematic review of testicle survival time after a torsion event [J]. Pediatr Emerg Care, 2019, 35(12): 821-825.

[23] Burud IAS, Alsagoff SMI, Ganesin R, et al. Correlation of ultrasonography and surgical outcome in patients with testicular torsion [J]. Pan Afr Med J, 2020, 36: 45.

[24] Pogorelec Z, Neumann C, Jukic M. An unusual presentation of testicular torsion in children: a single-centre retrospective study [J]. Can J Urol, 2019, 26(6): 10026-10032.

[25] Yang C, Song B, Tan J, et al. Testicular torsion in children: a 20-year retrospective study in a single institution [J]. Scientific World Journal, 2011, 11: 362-368.

[26] Guo X, Sun L, Lei W, et al. Management of testicular torsion < 360° in children: a single-center, retrospective study [J]. J Int Med Res, 2020, 48(4): 300060519895861.

[27] Anjum N, Anna R. Testicular torsion with preserved flow: key sonographic features and value-added approach to diagnosis [J]. Pediatr Radiol, 2018, 48(5): 735-744.

[28] 蒲九州, 刘帅, 李绪, 等. 睾丸扭转的研究进展 [J]. 中华泌尿外科杂志, 2020, 41(4): 318-320.

[29] 张志宏, 赵文锋, 纪祥, 等. 睾丸扭转 24j 以上患者的临床诊治体会 [J]. 国际泌尿系统杂志, 2020, 40(4): 709-711.

[30] 杨明根, 许振强. 评估不同处理方式对单侧睾丸扭转患者远期生育能力的影响 [J]. 中华男科学杂志, 2021, 27(7): 616-620.

[31] 陈晓峰, 张威, 邓毕华, 等. 85 例睾丸扭转的临床特点及诊治分析报告 [J]. 国际泌尿系统杂志, 2021, 41(2): 345-347.

[32] Thomas WE, Cooper MJ, Crane GA, et al. Testicular exocrine malfunction after torsion [J]. Lancet, 1984, 2: 1357-1360.

[33] Arap MA, Vicentini FC, Cocuzza M, et al. Late hormonal levels, semen parameters, and presence of antisperm antibodies in patients treated for testicular torsion [J]. J Androl, 2007, 28: 528-532.

[34] 杨佳佳, 王肖, 王铭, 等. 家长应对方式与患儿睾丸扭转治疗结局的相关性研究 [J]. 中国男科学杂志, 2022, 36(1): 77-80.

[35] 李文, 张孝斌, 程帆, 等. 成人双侧睾丸扭转病例分析并文献复习 [J]. 中华男科学杂志, 2014, 20(10): 912-915.

[36] 马涛, 杨文增, 周洪月, 等. 异时双侧睾丸扭转诊治体会 [J]. 中华急诊医学杂志, 2011, 20(1): 95-96.

[37] 刘杰, 姜博, 宁刚. 睾丸扭转的术中逐步复位及患睾去留选择 [J]. 现代泌尿外科杂志, 2021, 26(10): 856-858.

[38] Pentyla S, Lee J, Yalamanchili P, et al. Testicular torsion: a review [J]. J Low Genit Tract Dis, 2001, 5(1): 38-47.

[39] 傅广波, 钱立新, 崔毓桂, 等. 睾丸扭转诱发抗精子抗体产生及对睾丸功能的影响 [J]. 中华男科学杂志, 2006, 12(11): 988-991.

(收稿日期: 2022-04-28)

DOI: 10. 3969/j. issn. 1672-1993. 2023. 06. 010

· 男科与性医学 ·

视听性刺激联合他达拉非诊断心理性勃起功能障碍的临床研究

谢明亮 程尚[△] 张同殿 赵守国 赵士凯 赵昌波 侯方方
聊城市人民医院男科, 山东 聊城 252000

【摘要】 目的 探讨视听性刺激 (AVSS) 联合他达拉非诊断心理性勃起功能障碍 (ED) 的临床价值。方法 选取 2019 年 9 月至 2021 年 8 月聊城市人民医院男科诊治的 551 例 ED 患者作为研究对象, 均进行勃起功能检测。根据国际勃起功能指数-5 (IIEF-5) 评分分为轻度组、中度组、重度组, 计算三组正常勃起、有效勃起及正常勃起占有有效勃起的比例, 统计三组勃起硬度 $\geq 60\%$ 持续时间、冠状沟平均硬度、

[△]【通讯作者】程尚, E-mail: 44989153@qq.com

冠状沟平均胀大周径、基底部平均硬度及基底部平均胀大周径,并进行组间比较;根据检测结果分成心理性ED组和非心理性ED组,比较分析两组的ED相关危险因素。**结果** 轻、中、重度组正常勃起、有效勃起及正常勃起占有效勃起的比例随ED程度加重而下降,三组勃起参数比较,轻度组优于中度组,中度组优于重度组,差异具有统计学意义($P<0.05$);心理性ED组和非心理性ED组年龄 ≥ 40 岁、吸烟史 >5 年、饮酒史 >10 年、高血压、糖尿病、夫妻关系不和、心理负荷过重等占比比较,差异具有统计学意义($P<0.05$)。**结论** AVSS联合他达拉非诊断心理性ED与IIEF-5评分显示出有较高的匹配度,且具备良好的客观性。

【关键词】 视听性刺激;他达拉非;心理性勃起功能障碍;国际勃起功能指数-5

【中图分类号】 R698

【文献标识码】 A

Clinical study of audiovisual sexual stimulation combined with tadalafil in the diagnosis of psychological erectile dysfunction XIE Mingliang, CHENG Shang[△], ZHANG Tongdian, ZHAO Shouguo, ZHAO Shikai, ZHAO Changbo, HOU Fangfang. Department of Andrology, Liaocheng People's Hospital, Liaocheng 252000, Shandong, China

【Abstract】 **Objective** To investigate the clinical value of audiovisual sexual stimulation (AVSS) combined with tadalafil in the diagnosis of psychological erectile dysfunction (ED). **Methods** A total of 551 ED patients diagnosed and treated in Department of Andrology of Liaocheng People's Hospital were selected as research objects from September 2019 to August 2021. All of them were tested for ED. They were divided into mild group, moderate group and severe group according to international index of erectile function-5 (IIEF-5) score, and the proportion of normal erection, effective erection and normal erection to effective erection in the three groups was calculated. The duration of erectile hardness $\geq 60\%$, the average hardness and dilated circumference of coronary ditch, the average hardness and dilated circumference of base were recorded and compared among the three groups. According to the test results, patients were divided into psychological ED group and non-psychological ED group, and the ED related risk factors was compared between the two groups. **Results** In the mild, moderate and severe groups, the proportion of normal erection, ratio of effective erection and normal erection to effective erection decreased with the aggravation of ED. The comparison of erectile parameters of each group showed that the mild group was better than the moderate group, and the moderate group was better than the severe group, the difference was statistically significant ($P<0.05$); Men with age ≥ 40 years old, smoking history >5 years, drinking history >10 years, hypertension, diabetes, marital discord, and psychological overload were compared between the psychological ED group and the non-psychological ED group, the differences were statistically significant ($P<0.05$). **Conclusions** AVSS combined with tadalafil showed a high match with IIEF-5 score in the diagnosis of psychological ED with good objectivity.

【Key words】 Audiovisual sexual stimulation; Tadalafil; Psychological erectile dysfunction; International index of erectile function-5

勃起功能障碍(erectile dysfunction, ED)指男性不能持续获得和维持足够的阴茎勃起以完成满意的性生活^[1-2],其致病因素复杂,包括心理性、神经性、内分泌性、血管性、创伤性、药物诱导性等^[3]。视听性刺激(audiovisual sexual stimulation, AVSS)是一种在清醒状态下结合视听刺激进行的无创性功能检查方式,是在门诊进行的一种快速鉴别器质性ED和心理性ED的方法^[4],但是由于受到门诊环境、心理及视频内容等因素影响,其对心理性ED的检出率不高^[5-6]。他达拉非是一种长效的5型磷酸二酯酶抑制剂,可有效改善患者的勃起功能,减少血管和心理因素的干扰。基于此,本研究探讨AVSS联合他达拉非诊断心理性ED的临床价值。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2019年9月至2021年8月聊城市人民医院男科门诊诊治的551例ED患者作为研究对象。年龄22~58岁,病程3个月~12年。纳入标准:(1)近1年有稳定的性生活和固定性伴侣;(2)病程3个月以上;(3)国际勃起功能指数-5(IIEF-5)评分 ≤ 21 分;(4)自愿接受检测并签署知情同意书。排除标准:(1)生殖器有畸形不能进行性生活;(2)正在服用硝酸酯类的药物;(3)因重大外伤而导致ED;(4)存在精神或意识障碍;(5)患有性传播疾病;(6)检测过程中线圈自动脱落或射精。本研究经聊城市人民医院医学伦理委员

会审批同意。

1.2 研究方法

1.2.1 评估方法

对所有患者进行详细病史询问、体格检查及专科查体,填写临床资料问卷:IIEF-5、抑郁自评量表(SDS)、年龄、身高、体重、发病时间、烟酒史、合并疾病、夫妻关系、心理负荷、教育水平等。

心理性 ED 评估标准:参考国内研究^[7]提出的 5 型磷酸二酯酶抑制剂联合 AVSS 对心理性 ED 的判定标准,即阴茎基底部勃起硬度超过 60% 的时间 ≥ 8.75 min,冠状沟平均硬度至少为 43.5%,基底部平均硬度至少为 50.5%。

有效勃起评估标准:当周长比基准线增加 20%,并持续至少 3 min,回到基准线值至少 5 min,即为有效勃起。

各类量表的评估标准:IIEF-5 评分, ≤ 7 分为重度 ED,8~11 分为中度 ED,12~21 分为轻度 ED;SDS 评分, < 50 分为无抑郁, ≥ 50 分为有抑郁。

1.2.2 干预方法

嘱患者口服他达拉非(江苏天士力帝益药业有限公司,规格:20 mg/片)20 mg,并在待诊区休息 30 min 后进入检测环节;在 RigiScan Plus 的初始化界面录入新患者信息,完成初始化并关闭 RigiScan 仪器;待蜂鸣音结束后断开仪器与数据线的连接,将 RigiScan 仪器的检测环分别套置于阴茎根部和头部,开启仪器;前 15 min 给予舒缓的视频画面,保持基线期,15 min 后,观看视听性刺激视频资料 30 min;检测结束后,读取并打印患者结果信息。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 21.0 软件对相关数据进行统计分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多个样本比较采用 F 检验,经 F 检验后若差异具有统计学意义,再采

用 SNK- q 检验进行两两间均数比较;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 轻、中、重度组检测结果比较

551 例 ED 患者中,有 28 例未被纳入研究,其中阴茎硬结症 5 例,正在服用硝酸酯类药物 6 例,梅毒 3 例,非淋菌性尿道炎 2 例,检测过程中射精 8 例,中途因事检测中断 4 例,最终纳入 523 例。其中正常勃起占 54.11%(283/523),有效勃起占 63.09%(330/523);按 IIEF-5 评分分为轻度组($n = 76$)、中度组($n = 325$)、重度组($n = 122$),三组正常勃起、有效勃起及正常勃起占有效勃起的比例的结果详见图 1。

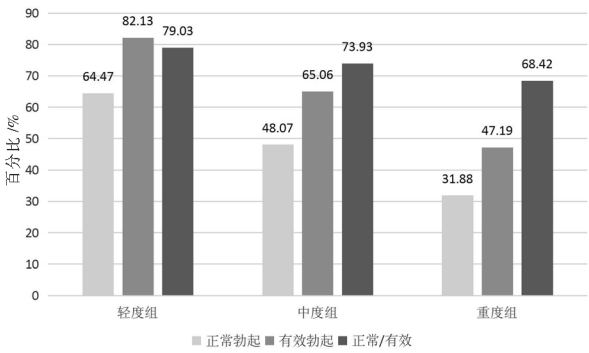


图 1 轻、中、重度组检测结果比较

2.2 轻、中、重度组勃起参数比较

三组勃起硬度 $\geq 60\%$ 持续时间、冠状沟平均硬度、冠状沟平均胀大周径、基底部平均硬度及基底部平均胀大周径比较,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见表 1。

表 1 轻、中、重度组勃起参数值比较($\bar{x} \pm s$)

参数	轻度组($n = 76$)	中度组($n = 325$)	重度组($n = 122$)	P	SNK- q 检验
勃起硬度 $\geq 60\%$ 持续时间/min	17.22 $\pm$ 9.63	13.18 $\pm$ 6.52	10.93 $\pm$ 7.26	<0.01	<0.05 ^① <0.05 ^② <0.05 ^③
冠状沟平均硬度/%	68.91 $\pm$ 22.27	50.38 $\pm$ 7.16	36.38 $\pm$ 19.66	<0.01	<0.05 ^① <0.05 ^② <0.05 ^③
冠状沟平均胀大周径/cm	2.15 $\pm$ 0.85	1.34 $\pm$ 0.69	1.09 $\pm$ 0.74	<0.05	<0.05 ^① <0.05 ^② <0.05 ^③
基底部平均硬度/%	64.61 $\pm$ 18.24	53.21 $\pm$ 16.43	41.73 $\pm$ 18.31	<0.05	<0.05 ^① <0.05 ^② <0.05 ^③
基底部平均胀大周径/cm	1.98 $\pm$ 0.83	1.46 $\pm$ 0.78	0.95 $\pm$ 0.62	<0.01	<0.05 ^① <0.05 ^② <0.05 ^③

注:①轻度组与中度组比较;②中度组与重度组比较;③轻度组与重度组比较。

2.3 ED 相关危险因素分析

将纳入的 523 例患者根据检测结果分为两组,即心理性 ED 组($n = 283$)和非心理性 ED 组($n = 240$),

对两组的 ED 相关危险因素进行比较分析,结果显示,两组年龄 ≥ 40 岁、吸烟史 > 5 年、饮酒史 > 10 年、高血压、糖尿病、夫妻关系不和、心理负荷过重等占比比较,

差异具有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见表 2。

表 2 ED 相关危险因素分析 [$n(\%)$]

因素	心理性 ED 组 ($n = 283$)	非心理性 ED 组 ($n = 240$)	χ^2	P
年龄 ≥ 40 岁	71 (25.09)	155 (64.58)	82.55	< 0.01
体重指数 $\geq 24.9 \text{ kg/m}^2$	166 (58.66)	139 (57.92)	0.02	> 0.05
吸烟史 > 5 年	103 (36.40)	178 (74.17)	74.52	< 0.01
饮酒史 > 10 年	95 (33.57)	156 (65.00)	51.40	< 0.01
高血压	79 (27.92)	103 (42.92)	12.88	< 0.01
糖尿病	53 (18.73)	97 (40.42)	29.86	< 0.01
SDS 评分 ≥ 50 分	198 (69.96)	76 (31.67)	76.36	< 0.01
夫妻感情不和	238 (84.10)	91 (37.92)	32.71	< 0.01
学历 (高中以下)	127 (44.88)	134 (47.92)	0.48	> 0.05

3 讨论

ED 是一种常见的男性性功能障碍,其不仅影响夫妻双方的生活质量,也可能是心血管或外周血管病变的早期预警信号^[8]。流行病学资料表明,ED 患病率逐年增高,至 2025 年世界范围内 ED 患者将增至 3.22 亿例^[9]。而随着阴茎硬度测量仪的广泛应用,尤其是 AVSS 模式,其耗时短、花费少、检测便捷,可对门诊 ED 患者进行快速和客观地诊断,对心理性 ED 的初筛具有较大优势^[10-11]。本研究选取了 523 例门诊患者在口服他达拉非 20 mg 后行 AVSS 检测,其中正常勃起占比 54.11%,有效勃起占比 63.09%,与朱选文等^[12]报道结果相近。结合图 1,轻、中、重度组正常勃起、有效勃起及正常勃起占有效勃起的比例随 ED 程度加重而降低。对三组勃起硬度 $\geq 60\%$ 持续时间、冠状沟平均硬度、冠状沟平均胀大周径、基底部平均硬度及基底部平均胀大周径进行统计分析发现,轻度组优于中度组,中度组优于重度组,也间接体现该研究与 IIEF-5 评分较高的匹配度。

按照心理性 ED 评估标准,将 523 例患者分为心理性 ED 组和非心理性 ED 组,两组年龄 < 40 岁的患者分别占 74.91% 和 35.42%,心理性 ED 组中年龄 < 40 岁占比较大。相关研究表明^[13],该年龄段患者工作、生活等压力较大,睡眠不规律,手淫负罪感、长期早泄不能满足性伴侣造成的心理负担过重,也更容易表现出焦虑、抑郁等心理状态,易导致心理性 ED;非心理性 ED 组中老年人占比较大,其工作生活状态相对稳定,心态更趋于成熟,受心理因素干扰较小,但身体生理机能的减退及合并各种血管神经病变等,更易致器质性 ED。

国内研究发现^[14],烟酒龄、烟酒量与一氧化氮

(NO)合酶活性及血浆 NO 含量存在负相关,而 NO 合酶功能下降或 NO 合成减少则容易出现 ED^[15],并提示长期吸烟、饮酒是动脉性 ED 的独立危险因素,且可能协同或增强其他危险因子作用;高血压、糖尿病、血脂异常等因素则主要通过影响与勃起有关的血管、内分泌、神经等方面导致病理改变,因此,相较于心理性 ED,长期烟酒史、高血压及糖尿病等因素在器质性 ED 中占比高。本研究结果显示,非心理性 ED 组中吸烟史 > 5 年患者占比 74.17%,饮酒史 > 10 年患者占比 65.00%,高血压占比 42.92%,糖尿病占比 40.42%,均明显高于心理性 ED 组;而夫妻感情不和、心理负荷过重会抑制欲望,对性心理产生负面影响^[16],使其注意力无法集中到性刺激带来的感受,导致 ED 发生。本研究结果显示,夫妻感情不和及心理负荷过重等精神因素在心理性 ED 组占比高,且两组比较差异显著;结合年龄、烟酒史、合并疾病及心理层面等 ED 危险因素一致分布,体现出本研究在诊断心理性 ED 时的良好客观性。

在教育水平这一层面,普遍观点认为教育程度对勃起功能起到正面作用,低教育水平常伴随对性健康的不重视及对性的认知能力差,故推测低教育水平患者在心理性 ED 组占比较高。本研究结果显示,心理性 ED 组和非心理性 ED 组学历比较差异不显著,笔者认为,一方面可能是由于非心理性 ED 组年龄偏大,接受教育程度相对低一些,使得研究结果受到一定干扰;另一方面可能与人对性的认知能力、家庭环境及社会经历等因素有关。肥胖作为 ED 的另一项重要危险因素^[17],在本研究中两组比较未见显著差异,可能与样本量较少有关,后期还应该增加样本量,进行多中心、大规模对照研究。

尽管 AVSS 的正常结果可以认为受试者有正常的阴茎勃起功能,但 AVSS 检测阴性却不能否认受试者存在 ED,除非同时证实大脑处于性兴奋状态而无勃起反应时才能诊断为器质性 ED^[18]。此结果也应向患者及性伴侣作充分的说明,必要时可行进一步脑活动状况测试。

综上所述,AVSS 联合他达拉非在诊断心理性 ED 方面具有良好的客观性,且方法安全便捷。

参 考 文 献

- [1] Gratzke C, Angulo J, Chitaley K, et al. Anatomy, physiology, and pathophysiology of erectile dysfunction [J]. J Sex Med, 2010, 7: 445-475.
- [2] Hatzimouratidis K, Amar E, Eardley I, et al. Guidelines on male

- sexual dysfunction; erectile dysfunction and premature ejaculation [J]. *Eur Urol*, 2010, 57(5):804-814.
- [3] Hatzimouratidis K, Giuliano F, Moncada I, et al. EAU guidelines on male sexual dysfunction [M]. Arnheim: EAU Guidelines Office, 2018.
- [4] 陈辉熔, 田汝辉, 李朋, 等. 视听性刺激联合阴茎海绵体注射在勃起功能障碍患者阴茎胀大硬度监测中的作用 [J]. *中国男科学杂志*, 2017, 31(5):29-33.
- [5] Wu HT, Lee CH, Chen CJ, et al. Penile arterial waveform analyzing system for early identification of young adults with high risk of erectile dysfunction [J]. *J Sex Med*, 2012, 9(4):1094-1105.
- [6] Martins FE, Reis JP. Visual erotic stimulation test for initial screening of psychogenic erectile dysfunction: a reliable noninvasive alternative [J]. *J Urol*, 1997, 157(1):134-139.
- [7] 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.
- [8] Gandaglia G, Briganti A, Jackson G, et al. A systematic review of the association between erectile dysfunction and cardiovascular disease [J]. *Eur Urol*, 2014, 65(5):968-978.
- [9] Corona G, Mannucci E, Forti G, et al. Hypogonadism, ED, metabolic syndrome and obesity: a pathological link supporting cardiovascular diseases [J]. *Int J Androl*, 2009, 32(6):587-598.
- [10] 黄燕平, 刘炜, 张涛, 等. 视听性刺激勃起检测 (AVSS) 对勃起功能障碍诊断价值的临床研究 [J]. *中国男科学杂志*, 2017, 31(5):24-28.
- [11] 陈乔, 戴宁, 程易, 等. 轻症勃起功能障碍基本证型相关因素的多元 Logistic 回归分析 [J]. *中国性科学*, 2017, 26(1):86-89.
- [12] 朱选文, 郭君平, 张峰彬, 等. 性视频刺激加 5 型磷酸二酯酶抑制剂激发阴茎勃起实验在勃起功能障碍诊治中的应用 [J]. *中华男科学杂志*, 2008, 14(5):445-447.
- [13] 郭文彬, 邹亚光, 李飞, 等. 年龄对勃起功能障碍患者夜间勃起检测结果的影响 [J]. *中华男科学杂志*, 2010, 16(10):915-918.
- [14] 姚金良, 张士更. 长期饮酒、吸烟对前列腺增生患者勃起功能及血清一氧化氮合酶与一氧化氮水平影响的研究 [J]. *中国性科学*, 2015, 24(5):5-7.
- [15] 林秀芳, 杨茗, 董碧蓉. 良性前列腺增生症与代谢综合征的相关性研究 [J]. *中国循证医学杂志*, 2012, 12(5):524-526.
- [16] Salmimies P, Kockott G, Pirke KM, et al. Effects of testosterone replacement on sexual behavior in hypogonadal men [J]. *Arch Sex Behav*, 1982, 11(4):345-353.
- [17] 崔腾腾, 桂士良, 王宝田, 等. RigiScan AVSS 硬度监测参数值与勃起功能障碍危险因素的相关性分析 [J]. *中国性科学*, 2021, 30(2):22-26.
- [18] 张炎, 张海涛, 王忠, 等. RigiScan 勃起功能障碍诊治临床应用中国专家共识 [J]. *中国性科学*, 2019, 28(12):5-10.

(收稿日期:2022-05-06)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2023.06.011

• 男科与性医学 •

男性勃起功能障碍发生的影响因素及列线图风险模型的构建

杨绍威^{1△} 康春卯¹ 赵辉¹ 李军¹ 刘俊鹤²

1 廊坊市第四人民医院泌尿外科, 河北 廊坊 065700

2 廊坊市第四人民医院中医康复科, 河北 廊坊 065700

【摘要】 目的 探讨男性勃起功能障碍(ED)发生的影响因素, 构建 ED 发生的列线图风险模型, 并评价模型的预测效能。**方法** 选取 2019 年 2 月至 2021 年 6 月在廊坊市第四人民医院行健康体检的 199 例成年男性作为研究对象。采用国际勃起功能指数-5 (IIEF-5) 进行评定, 根据有无 ED 分成 ED 组 ($n=56$) 和非 ED 组 ($n=143$)。获取两组人口学特征、手术史、日常行为情况、合并疾病、心理状况、血清性激素水平等资料开展单因素分析, 通过 Logistic 回归分析确定成年男性 ED 发生的影响因素, 利用 R 软件中的 RMS 包绘制预测成年男性 ED 发生的列线图风险模型, 并通过受试者工作特征 (ROC) 曲线下面积 (AUC) 和 H-L 拟合优度验证其区分度和精确度。**结果** 199 例成年男性中, 56 例发生 ED, 发生率为 28.14%。两组年龄、糖尿病比例、血脂异常比例、前列腺增生比例、焦虑比例、血清睾酮水平比较, 差异具有统计学意义 ($P<0.05$); Logistic 回归分析结果显示, 成年男性 ED 发生的影响因素主要有年龄、糖尿病、前列腺增生、焦虑、血清睾酮水平 ($P<0.05$); ROC 和校准曲线分析结果显示, 构建的风险模型区分度 (AUC 为 0.792, 95% CI 为 0.729~0.855) 和精确度 (H-L 拟合优度检验 $\chi^2=12.500$, $P=0.130$) 均较

【基金项目】 河北省中医药管理局科研课题 (2022579)

△【通讯作者】 杨绍威, E-mail: ysw1001yang@163.com

高。结论 基于年龄、糖尿病、前列腺增生、焦虑、血清睾酮水平等5项因素构建的列线图风险模式对成年男性发生ED的预测效果较好。

【关键词】 勃起功能障碍;影响因素;列线图风险模型

【中图分类号】 R697

【文献标识码】 A

Influencing factors of male erectile dysfunction and construction of nomogram risk model YANG Shaowei^{1,Δ}, KANG Chunmao¹, ZHAO Hui¹, LI Jun¹, LIU Junhe². 1. Department of Urology, Langfang Fourth People's Hospital, Langfang 065700, Hebei, China; 2. Rehabilitation Department of Traditional Chinese Medicine, Langfang Fourth People's Hospital, Langfang 065700, Hebei, China

【Abstract】 **Objective** To explore the influencing factors of male erectile dysfunction (ED), construct a nomogram risk model for ED, and evaluate the predictive efficiency of this model. **Methods** Adult males who came to Langfang Fourth People's Hospital for health checkup from February 2019 to June 2021 were selected as the research subjects. Their erectile function were assessed by the international index of erectile function-5 (IIEF-5), and were divided into ED group ($n = 56$) and non-ED group ($n = 143$) according to the presence of ED. The data of the two groups were obtained for demographic characteristics, surgical history, daily behavior, co-morbidities, psychological status and serum sex hormone levels, and Logistic regression analysis was used to determine the factors influencing the occurrence of ED. The regression model strategies (RMS) package in the R software was used to develop a nomogram risk model for predicting the occurrence of ED in adult males, and its differentiation and accuracy were verified by area under curve (AUC) of receiver operating characteristic curve (ROC) and H-L goodness of fit test. **Results** This study included 199 adult males, of which 56 had ED, with incidence rate of 28.14%. There were significant differences in age, diabetes ratio, dyslipidemia ratio, prostate hyperplasia ratio, anxiety ratio, serum testosterone level between ED group and non-ED group ($P < 0.05$); Logistic regression analysis showed that the main influencing factors of ED in adult males were age, diabetes, prostatic hyperplasia, anxiety and serum testosterone level ($P < 0.05$); ROC and calibration curve analysis results showed that the constructed risk model had higher discrimination (AUC: 0.792, 95% CI: 0.729-0.855) and precision (H-L goodness of fit test $\chi^2 = 12.500$, $P = 0.130$).

Conclusions The nomogram risk model constructed based on five factors including age, diabetes, prostatic hyperplasia, anxiety and serum testosterone level has a well prediction effect on the occurrence of ED in adult males.

【Key words】 Erectile dysfunction; Influencing factors; Nomogram risk model

ED是指阴茎不能勃起或勃起不坚,难以获得满意的性生活。近年来,随着生活节奏的加快和工作压力的增大,来男科就诊的性功能障碍,尤其是勃起功能障碍(erectile dysfunction, ED)患者越来越多^[1]。ED可对男性健康造成较大困扰,并影响其夫妻关系和家庭和谐,故需对其进行有效防控^[2-3]。目前,临床局限于利用 Logistic 回归分析法探讨影响成年男性发生ED的因素,因其无法做到对ED发生的精准预测,导致开展的防控工作缺乏针对性。为此,本研究探讨成年男性发生ED的影响因素,并构建预测ED发生的列线图模型,分析其应用效果。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2019年2月至2021年6月在廊坊市第四人民医院行健康体检的199例成年男性作为研究对象。

根据有无ED分成ED组($n = 56$)和非ED组($n = 143$)。纳入标准:(1)年龄18~70岁;(2)已婚或未婚但有固定的性伴侣;(3)意识清晰,认知无异常;(4)已签署知情同意书。排除标准:(1)有前列腺、阴茎或尿道手术或外伤史;(2)生殖系统先天异常;(3)近1个月内使用可能导致ED的药物;(4)严重脏器病变、恶性肿瘤等重大躯体疾病;(5)有吸毒史;(6)有精神疾病。本研究获得廊坊市第四人民医院伦理委员会批准。

1.2 ED判定方法

采用国际勃起功能指数-5(IIEF-5)^[4]判定研究对象有无ED及其程度。IIEF-5包括5个问题,均以6级评分法(0~5分)进行评分,共计25分。评分<22分判定为ED,反之无ED。

1.3 问卷内容

(1)人口学特征:年龄、体重指数、学历、家庭经济状况;(2)手术史及日常行为情况:有无不洁性行为史、包皮环切手术史及夫妻关系;(3)合并疾病:有无高血压、糖尿病、血脂异常、前列腺炎、前列腺增生等;(4)心理状况:采用焦虑、抑郁自评量表^[5]进行评定,上述量表评分分别达到 50、53 分时可判定为存在焦虑、抑郁状况;(5)性激素水平:采集两组空腹静脉血 3 mL,分离获得血清后采用放射免疫法测定催乳素、卵泡刺激素、睾酮水平。

1.4 调查方法

在调查前需向研究对象介绍此次调查的原因和具体事项,以解除其疑惑。研究对象在填写问卷时如存在疑问,应为其及时解答。对于学历较低者,可由调查人员向其复述问卷内容,当其回答后,调查人员代为填写。问卷回收后当场查看,确定有无漏写、填写错误等问题,如有,请研究对象立即补充或更正。

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;采用 Logistic 回归分析了解 ED 发生的影响因素,利用 R 软件中的 RMS 包并基于预测变量绘制列线图模型;通过 Bootstrap 法行内部验证,利用校正曲线及受试者工作特征(ROC)曲线评价模型预测效能;*P* < 0.05 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 影响成年男性 ED 发生的单因素分析

两组年龄、合并糖尿病、血脂异常、前列腺增生、焦虑、血清睾酮水平比较,差异具有统计学意义(*P* < 0.05)。具体结果详见表 1。

2.2 成年男性 ED 发生的多因素 Logistic 回归分析

以成年男性是否发生 ED(否 = 0,是 = 1)为因变量,将年龄(连续变量)、糖尿病(否 = 1,是 = 2)、血脂异常(否 = 1,是 = 2)、前列腺增生(否 = 1,是 = 2)、焦虑(否 = 1,是 = 2)、血清睾酮(连续变量)等 6 项有临床意义的因素作为自变量,进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示,年龄、糖尿病、前列腺增生、焦虑、血清睾酮水平为成年男性 ED 发生的影响因素(*P* < 0.05)。具体结果详见表 2。

表 1 影响成年男性 ED 发生的单因素分析[$\bar{x} \pm s/n$ (%)]

因素	ED 组 (<i>n</i> = 56)	非 ED 组 (<i>n</i> = 143)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
年龄/岁	52.57 ± 9.85	47.61 ± 8.19	3.623	0.000
体重指数/(kg/m ²)	25.67 ± 5.31	24.71 ± 4.07	1.368	0.173
学历			0.183	0.913
初中或以下	18(32.14)	42(29.37)		
高中或中专	24(42.86)	62(43.36)		
大专或以上	14(25.00)	39(27.27)		
家庭月收入/元			0.547	0.761
<3 000	21(37.50)	46(32.17)		
3 000 ~ 5 000	23(41.07)	62(43.36)		
>5 000	12(21.43)	35(24.48)		
不洁性行为史	28(50.00)	63(44.06)	0.573	0.449
有包皮环切手术史	21(37.50)	47(32.87)	0.384	0.535
夫妻关系			0.380	0.538
融洽	31(55.36)	86(60.14)		
不融洽	25(44.64)	57(39.86)		
合并疾病				
高血压	22(39.29)	45(31.47)	1.101	0.294
糖尿病	20(35.17)	28(19.58)	5.723	0.017
血脂异常	21(37.50)	33(23.08)	4.234	0.040
前列腺炎	15(26.79)	32(22.38)	0.433	0.510
前列腺增生	24(42.86)	37(25.87)	5.460	0.019
心理状况				
焦虑	27(48.21)	45(31.47)	4.887	0.027
抑郁	18(32.14)	39(27.27)	0.467	0.494
血清催乳素/(ng/mL)	11.40 ± 2.57	10.97 ± 2.13	1.206	0.229
血清卵泡刺激素/(IU/L)	23.61 ± 4.59	24.56 ± 5.71	1.112	0.268
血清睾酮/(ng/mL)	4.52 ± 1.36	5.87 ± 1.85	4.958	0.000

表 2 成年男性 ED 发生的多因素 Logistic 回归分析

变量	<i>B</i>	<i>S. E</i>	Wald χ^2	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>
年龄	0.298	0.049	37.116	0.000	1.347	1.224 ~ 1.482
糖尿病	1.626	0.633	6.593	0.010	5.085	1.469 ~ 17.593
前列腺增生	1.264	0.524	5.813	0.016	3.539	1.267 ~ 9.888
焦虑	1.186	0.572	4.295	0.038	3.273	1.067 ~ 10.044
血清睾酮	-0.994	0.245	16.450	0.000	0.370	0.229 ~ 0.598

2.3 预测 ED 发生的列线图模型构建

将 5 项确认的因素引入 R 软件,构建预测 ED 发生的列线图模型,结果显示,年龄在 25 岁基础上每增加 5 岁,权重分增加 12.0 分;睾酮水平在 8 ng/mL 基础上每降低 1 ng/mL,权重分增加 7.5 分;合并糖尿病患者,权重分增加 12.0 分;合并前列腺增生者,权重分增加 10.0 分;存在焦虑情绪者,权重分增加 10.0 分。具体结果详见图 1。

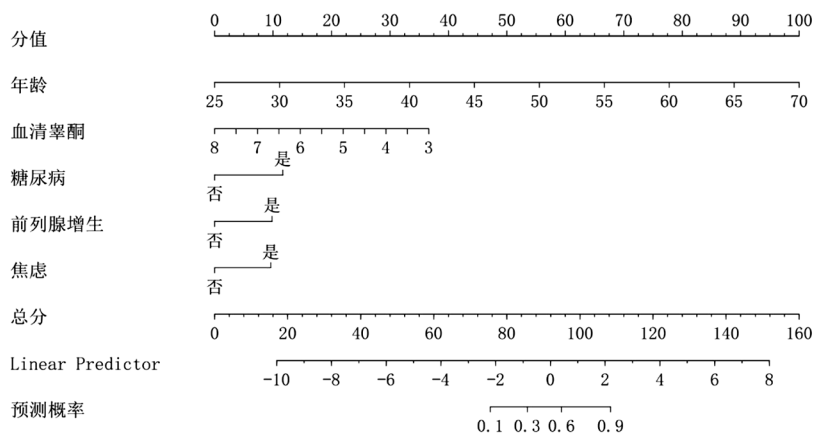


图1 预测ED发生的列线图模型构建

2.4 预测ED发生的列线图模型的内部检验

列线图模型预测的ROC曲线下面积(AUC)为0.792(95%CI:0.729~0.855),提示区分度较好(图2)。校准曲线斜率趋近1(图3),且H-L拟合优度检验 $\chi^2=12.500$, $P=0.130$,提示精准度亦较好。

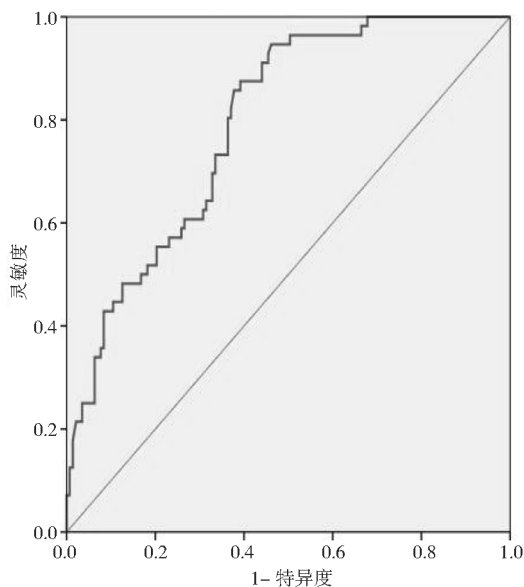


图2 模型预测成年男性ED发生的ROC曲线

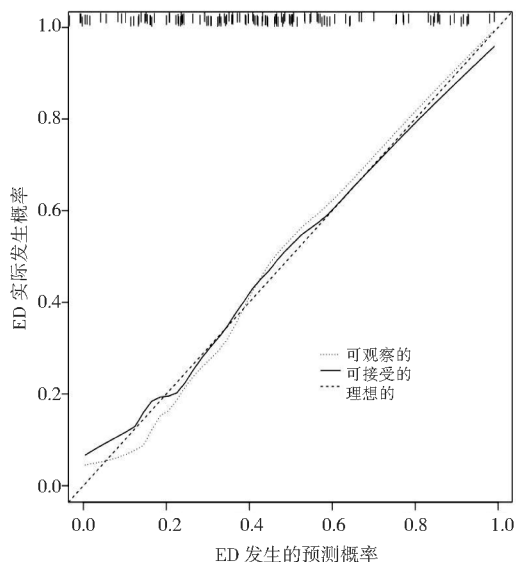


图3 模型预测成年男性ED发生的校准曲线

3 讨论

ED是男性常见的性健康问题,有研究指出,其发生率为26.1%~52.0%^[6]。在本研究中,199例成年男性ED发生56例,发生率为28.14%,和上述研究结果相似。ED会显著损害患者的心理健康,也会极大地降低患者及其配偶的幸福感和生活质量。故筛查出ED发生的高风险人群并采取针对性的防控策略极为必要。

本研究行Logistic回归分析,筛选出以下5项影响成年男性发生ED的因素。(1)年龄:成年男性ED发生风险可随年龄增加而升高,和崔龙等^[7]研究结果相近。可能原因是年龄不断增大,尤其到达60岁后,胶原纤维可在阴茎海绵体内大量沉积,且平滑肌数量下降,活性氧自由基含量升高,从而影响勃起功能^[8]。(2)糖尿病:合并糖尿病的成年男性更易发生ED,原因在于该病可影响神经血管系统,致使组织发生病理损害,如微血管钙化、平滑肌退变等,造成阴茎血供减少,从而可引起ED^[9-10]。(3)前列腺增生:存在前列腺增生的成年男性更易发生ED,考虑其原因是此病发生后可导致一氧化氮合酶活性降低,继而使得一氧化氮的生成量减少。一氧化氮可作用于海绵体内平滑肌,诱导后者舒张,从而使勃起功能启动^[11-12]。故当一氧

化氮含量下降时,可致平滑肌持续处于收缩状态,导致海绵体血流减少,从而发生 ED。(4)焦虑:存在焦虑情绪的 ED 患者发生 ED 的风险显著高于无焦虑情绪者,这是由于长期焦虑可刺激交感神经,诱导其兴奋,继而增强海绵体平滑肌收缩力,导致进入海绵体的血流不足,从而影响勃起功能启动^[13-14]。(5)血清睾酮:睾酮在阴茎结构维持、海绵体血流调节和勃起相关的生物活性因子调节等方面发挥着重要作用^[15]。故低睾酮水平可通过影响上述过程导致 ED。

列线图可将 Logistic 回归分析中的预测变量进行有效整合,并通过不同长度线段的图形呈现,继而可实现对某类事件发生概率的直观化预测^[16]。目前,尚缺少有关列线图在成年男性 ED 发生风险预测中的应用研究,导致 ED 的防控在针对性上存在不足。故本研究将年龄、糖尿病、前列腺增生、焦虑、血清睾酮 5 项因素引入 R 软件,构建预测成年男性 ED 发生风险的列线图模型,在模型中各因素均被赋以 1 个加权分值,用以评估该因素对 ED 发生的影响程度。对 5 项因素分值求和获得总分,总分越高,成年男性发生 ED 的风险越高^[17-18]。使用 ROC 及校准曲线行模型预测效能的内部检验,结果显示,AUC 为 0.792,校准曲线斜率趋于 1,提示模型对成年男性 ED 发生风险的预测效果较好。医护人员可参考上述模型筛查 ED 高风险男性,并采取相应的干预策略,能够实现对 ED 的有效防控。

综上所述,基于年龄、糖尿病、前列腺增生、焦虑、血清睾酮水平 5 项因素构建的列线图风险模式对成年男性 ED 发生风险具有较好的预测效果,可为 ED 防控工作的开展提供指导依据。

参 考 文 献

[1] 王启新,卢文吉,孟慧,等. 男性勃起功能障碍机制及中医药防治进展[J]. 中国中医基础医学杂志,2020,26(10):1578-1581.

[2] McMahon CG. Current diagnosis and management of erectile dysfunction[J]. Med J Aust,2019,210(10):469-476.

[3] Raheem OA, Natale C, Dick B, et al. Novel treatments of erectile dysfunction:review of the current literature[J]. Sex Med Rev,2021,9(1):123-132.

[4] Lee JH, Kwon H, Park YW. Association of lower urinary tract symptom/benign prostatic hyperplasia measures with international index of erectile function 5 in middle-aged policemen of Korea and

the role of metabolic syndrome and testosterone in their relationship [J]. Urology,2013,82(5):1008-1012.

[5] 苏占清,康冰,邵伟波,等. 脑卒中后焦虑、抑郁自评量表测评的临床研究[J]. 现代康复,2001,5(3):20-21.

[6] 张建中,李海松,赵勇,等. 男性不育患者中勃起功能障碍患病率及相关因素分析[J]. 中华男科学杂志,2020,26(11):979-983.

[7] 崔龙,赵艳,袁海. 慢性肾衰竭男性患者血液透析后性功能障碍的影响因素研究[J]. 中国性科学,2018,27(11):24-27.

[8] 朱江,李颖毅,张辉. 男性泌尿系统疾病患者性功能障碍调查[J]. 中国性科学,2016,25(5):23-25.

[9] Raharinalaona SA, Chevalier N, Gruel C, et al. What is the best biological parameter to predict erectile dysfunction in men aged >55 years with type 2 diabetes? [J]. J Diabetes Investig,2020,11(1):170-173.

[10] Fan J, Peng T, Hui J, et al. Erectile dysfunction in type-2 diabetes mellitus patients:predictors of early detection and treatment[J]. Urol Int,2021,105(11-12):986-992.

[11] Montiel-Jarquín ÁJ, Gutiérrez-Quiroz CT, Pérez-Vázquez AL, et al. Quality of life and erectile dysfunction in patients with benign prostatic hyperplasia[J]. Cir Cir,2021,89(2):218-222.

[12] Calogero AE, Burgio G, Condorelli RA, et al. Lower urinary tract symptoms/benign prostatic hyperplasia and erectile dysfunction:from physiology to clinical aspects [J]. Aging Male, 2018, 21(4):261-271.

[13] Calzo JP, Austin SB, Charlton BM, et al. Erectile dysfunction in a sample of sexually active young adult men from a U. S. cohort: demographic, metabolic and mental health correlates [J]. J Urol, 2021,205(2):539-544.

[14] Li XC, Zhang XB, Liao ZC, et al. Is mild erectile dysfunction associated with severe psychological symptoms in Chinese patients with moderate-to-severe chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome? [J]. Asian J Androl,2021,23(3):319-324.

[15] Huang YP, Liu W, Chen SF, et al. Free testosterone correlated with erectile dysfunction severity among young men with normal total testosterone[J]. Int J Impot Res,2019,31(2):132-138.

[16] Tang M, Wang H, Cao Y, et al. Nomogram for predicting occurrence and prognosis of liver metastasis in colorectal cancer: a population-based study[J]. Int J Colorectal Dis,2021,36(2):271-282.

[17] 赵园园,雷刘燕,张恩悦. 初产妇产后发生性功能障碍的影响因素及其列线图风险模型的构建[J]. 中国性科学,2021,30(11):74-77.

[18] 徐国栋,凌煜玮,朱江,等. 甲状腺癌术后迁延性甲状旁腺功能减退风险的列线图预测模型研究[J]. 中国普外基础与临床杂志,2022,29(1):24-31.

(收稿日期:2022-05-09)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2023.06.012

· 男科与性医学 ·

叙事情境下心理管理对前列腺癌患者术后身心康复的影响

王滨 肖龙 缪阳 孙中义[△]

深圳大学总医院泌尿外科,广东 深圳 518000

【摘要】 目的 探讨叙事情境下的心理管理对前列腺癌患者前列腺癌根治术后身心康复的影响。方法 选取2020年1月至2022年1月深圳大学总医院收治的60例采用前列腺癌根治术治疗的前列腺癌患者作为研究对象。采用随机数字表法分为对照组与观察组,各30例。对照组采用常规心理管理,观察组在常规心理管理基础上施行基于叙事情境下的心理管理,比较两组的身體康复情况,比较两组术后1个月的负性情绪情况。结果 观察组术后首次下床活动时间、排气时间、进食时间及排便时间均显著早于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。术后1个月,观察组焦虑自评量表、抑郁自评量表评分低于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。结论 对采用前列腺癌根治术治疗的前列腺癌患者施行基于叙事情境下的心理管理,可促进其术后的身心功能康复。

【关键词】 心理管理;前列腺癌;胃肠功能;控尿能力

【中图分类号】 R395

【文献标识码】 A

Study on the effect of psychological management based on narrative context on postoperative physical and psychological rehabilitation of prostate cancer patients WANG Bin, XIAO Long, MIAO Yang, SUN Zhongyi[△]. Department of Urology, Shenzhen University General Hospital, Shenzhen 518000, Guangdong, China

【Abstract】 **Objective** To explore the effect of psychological management in a narrative context on the physical and psychological rehabilitation of prostate cancer patients after radical prostate cancer surgery. **Methods** A total of 60 prostate cancer patients treated by radical prostate cancer surgery admitted to Shenzhen University General Hospital from January 2020 to January 2022 were selected as study subjects. The random number table method was used to divide the control group and observation group for 30 cases each. In the control group, conventional psychological management was used, while in the observation group, psychological management based on narrative context was implemented on the basis of conventional psychological management. The physical recovery of the two groups and the negative emotions of the two groups 1 month after surgery were compared. **Results** The time of first bed activity, time of exhaustion, time of eating and time of defecation in the observation group were significantly earlier than those in the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). One month after surgery, the scores of anxiety self-rating scale and depression self-rating scale in the observation group were lower than those in the control group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusions** Psychological management based on narrative context for prostate cancer patients treated by radical prostatectomy can promote their physical and psychological functional rehabilitation after surgery.

【Key words】 Psychological management; Prostate cancer; Gastrointestinal function; Urinary continence ability

前列腺癌是我国男性的常见恶性肿瘤,其发病率及病死率近年呈逐渐上升趋势,严重影响了老年男性的生存时间与生活质量^[1-3]。对于预期寿命 > 10 年的

早期局限性前列腺癌,根治性前列腺切除术是最为有效的治疗手段,但患者术后易出现胃肠功能紊乱、尿失禁与性功能障碍等并发症,需较长时间康复^[4-5]。此外,我国多数患者存在闻癌色变、对疾病认知程度不足的情况,易出现恐慌、焦躁不安等情绪,不利于病情的快速康复^[6]。因此,给予患者有效的心理管理具有重

[△]【通讯作者】孙中义,E-mail:2285464510@qq.com

要的临床意义。基于此,本研究探讨了基于叙事情境下的心理管理对前列腺癌患者前列腺癌根治术后身心康复的影响。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2020年1月至2022年1月深圳大学总医院收治的60例采用前列腺癌根治术治疗的前列腺癌患者作为研究对象。采用随机数字表法将其分为对照组与观察组,各30例。纳入标准:(1)穿刺病理确诊为前列腺癌,肿瘤临床分期为T1cN0M0~T3bN0M0,采用根治性前列腺切除术治疗;(2)术后认知良好、手术效果及病情状况基本一致;(3)知情同意本研究,已签署知情同意书。排除标准:(1)既往有前列腺手术史;(2)具有严重心脑血管疾病;(3)肝、肾功能不全;(4)合并其他恶性肿瘤;(5)有精神类疾病,无法正常沟通交流;(6)临床资料不全;(7)依从性不佳。本研究已经过深圳大学总医院医学伦理委员会审核通过。

1.2 研究方法

对照组采用常规心理管理:患者入院后,向其详细介绍医院环境、疾病相关知识、围术期注意事项、饮食注意事项等;并由医院心理医师进行相应心理疏导;叮嘱患者家属给予心理支持。

观察组采用常规心理管理联合基于叙事情境下的心理管理。(1)收集心理管理材料:由深圳大学总医院3~4名资历较深、经验丰富的心理医师、主治医师、护士等组成心理管理小组,展开对应心理管理工作。护士收集患者病历资料,主要包括性别、文化程度、疾病类型、家庭环境、经济水平、术后并发症等,并结合患者性格特点、文化程度,以最通俗易懂的方式与其进行面对面沟通交流。交流期间,主要引导患者对前列腺癌疾病知识、手术治疗应注意事项、心理状态的利弊等有一定了解及认知,以改善其心理状态。(2)评价叙事内容:对患者展开叙事情境下的心理管理后,以其心理状态、功能康复为叙事内容的评价标准。由护士对所收集的叙事资料进行整理、筛选,评价其可用性,并由主治医师及心理医师展开讨论,制定对患者有良好影响并可增强患者心理状态、生存质量的管理方案。(3)编辑所筛选的叙事资料:再次对所收集资料的积极因素、消极因素进行文学性的修改,并选择合理性、针对性的主题,由专业人员制作,形成可具拍摄程

度的剧本,之后邀请护理学专家再次评价剧本的可用性,并进行整理,根据专家意见再次修改,制作成专业的主题性质的视频材料。(4)播放视频、建立叙事日记本:由心理管理小组组织召开集体会议,邀请患者及患者家属(1名)按时参加,以多媒体播放所编辑的视频资料;之后邀请患者及其家属加入小组群微信群,将视频发送至群里,并定时提醒患者观看,以进一步加深对相关知识的了解。观看视频3d后,心理医师与患者进行面对面沟通交流,交流时间<1h,护理人员引导患者讲出视频观后感,并保证不打断患者叙事。之后引导患者对某一件事进行完整叙述,并为其建立叙事日记本,鼓励其发泄自身情绪,在此期间不打断其节奏,以眼神交流法给予鼓励,并耐心倾听患者叙述,将其叙述事件详细记录,并密切观察其倾诉时的情绪变化。根据患者叙事记录,整理其病历资料,由心理医师指导帮助患者重新调整自我,使其心理有一定空间关注新生活、新事件,改善既往不良心理状态。

两组均持续干预至术后1个月。

1.3 观察指标

身体康复:统计患者术后首次下床活动时间、排气时间、进食时间、排便时间。

负性情绪评分判定标准^[7-8]:采用焦虑自评量表(SAS)评价患者的焦虑状态,共20个项目,4级评分标准,相加得出粗分,再乘以1.25取整数部分为标准分,分界值为50分,<50分表示无焦虑症状,分值越高焦虑症状越严重;抑郁评分判定标准:采用抑郁自评量表(SDS)评价患者的抑郁症状,共20个项目,4级评分标准,相加得出粗分,再乘以1.25取整数部分为标准分,分界值为53分,<53分表示无抑郁症状,分值越高患者抑郁症状越严重。量表Cronbach's α 系数为0.914。

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

两组年龄、病程、肿瘤T分期、术前负性情绪等基线资料比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。具体结果详见表1。

表 1 两组基线资料比较[$\bar{x} \pm s/n(\%)$]

组别	例数	年龄/岁	病程/年	术前	术前	术前生活质量	肿瘤分期		
				SAS 评分/分	SDS 评分/分	评分/分	T1c ~ T2a	T2b	T2c ~ T3b
观察组	30	68.50 ± 4.98	2.00 ± 0.11	58.62 ± 11.04	60.34 ± 12.14	43.00 ± 2.13	13(43.33)	11(36.67)	6(20.00)
对照组	30	67.00 ± 5.12	2.03 ± 0.12	57.33 ± 12.01	60.32 ± 11.54	42.12 ± 2.16	14(46.67)	10(33.33)	6(20.00)
t/χ^2		-1.150	0.689	-0.443	-0.007	-1.589		0.170	
P		0.255	0.817	0.667	0.995	0.118		0.790	

2.2 两组身体康复情况比较

观察组术后首次下床活动时间、排气时间、进食时间及排便时间均显著早于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见表 2。

表 2 两组身体康复情况比较($h, \bar{x} \pm s$)

组别	例数	首次下床活动时间	排气时间	进食时间	排便时间
观察组	30	17.44 ± 5.38	16.65 ± 4.38	17.75 ± 4.21	22.12 ± 4.44
对照组	30	20.82 ± 6.71	19.78 ± 5.56	20.25 ± 4.56	25.11 ± 4.80
t		2.153	2.422	2.206	2.505
P		0.036	0.019	0.031	0.015

2.3 两组术后 1 个月负性情绪评分比较

术后 1 个月,观察组 SAS、SDS 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 3。

表 3 两组术后 1 个月负性情绪评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	SAS 评分	SDS 评分
观察组	30	39.02 ± 11.45	38.93 ± 11.54
对照组	30	51.36 ± 11.45	52.38 ± 12.30
t		4.174	4.368
P		<0.050	<0.050

3 讨论

前列腺癌是主要发生于前列腺的上皮恶性肿瘤,是男性泌尿生殖系统常见的恶性肿瘤之一,近年来,该病发病率不断上升,对广大男性的性功能造成了极为不利的影响,严重降低了其的生活质量,甚至危及患者的生命安全^[9-10]。手术技巧的改进可有效避免神经血管束的损伤,从而降低尿失禁及勃起功能障碍的发生率,提高患者生活质量^[11-12]。但手术治疗效果还受到患者的心理情绪、耐受情况等其他因素的影响,且术后会出现感染、出血等并发症,对患者的快速康复造成不良影响,预后不佳^[13-14]。

相关报道显示,患者的生活质量是社会、心理、躯体等多个方面功能适应状态的综合测量,可全面反映

患者总体健康水平状况,通过有效的心理干预,可有效消除患者的紧张感,缓解其的不良心理情绪,提高生活质量^[15]。有研究指出,叙事医学模式可有效唤起护理人员的悲悯、恻隐之心,有助于提高护理人员的同理心,从而可构建护患情感-命运共同体^[16]。通过对患者应用叙事医学模式,恰当地引导患者宣泄自身不良情感,可为患者提供有效的疾病信息,还可将医疗观、价值观等以叙事的方式传递至患者,使其感受到被理解,增加对医护人员的信任感,改善不良情绪。本研究结果显示,与对照组比较,观察组首次排气、首次排便时间更短,说明采用基于叙事情境下的心理管理,可促进胃肠功能的早期康复。这可能是由于通过叙事情境下的心理管理工作,可增加患者对医务人员的信任感与依赖感,从而可提高患者的依从性,积极配合医生工作,促进病情早期康复。本研究结果显示,与对照组比较,观察组 SAS、SDS 评分更低,说明基于叙事情境下的心理管理可显著缓解患者焦虑、抑郁等不良情绪。分析其原因为:通过收集患者的病历资料,可了解其的疾病情况,然后以心理状态、生活质量作为叙事内容评价,并由专业人员编辑叙事内容,可保证视频的有效、可行性。播放视频时组织患者参加播放视频会议,宣讲方式更加多样化,可满足不同文化程度患者的需求,增加乐趣与接受度,从而有助于改善叙事效果,进一步增加其对前列腺癌疾病知识、手术注意事项、心理状态利弊等相关知识的认知度,树立正确的认知,纠正不良观念,缓解患者心理焦虑、抑郁等不良心理状态,提高依从性。以叙事形式进行心理管理有助于稳定患者的自主神经系统;引导患者完整叙述某一事件,并保证不打断,有助于促进患者对自身不良情绪的宣泄,改善不良情绪状态。以叙事日记本法记录患者的叙事内容,有助于后期结合患者临床资料进行分析,及时调整管理方案。以叙事的方式讲述相关知识,可使患者做好心理准备,避免出现恐慌、极度紧张不安的心理状态^[17]。

综上所述,对采用前列腺癌根治术治疗的前列腺癌患者施行基于叙事情境下的心理管理,可促进其术后身心功能的康复。

参 考 文 献

[1] 卢芳,王英,张洪琼. 前列腺癌患者不同治疗阶段心理弹性与生存质量的关系研究[J]. 实用医院临床杂志,2018,15(2):50-53.

[2] 董南南,谭云辉,贾丽娟,等. 快速康复理念对前列腺癌患者术后疗效,盆底肌康复训练依从性及控尿功能的影响[J]. 癌症进展,2018,16(15):1933-1936.

[3] 李琳. 支持性心理干预联合疼痛管理对甲状腺手术患者负性情绪疼痛及生活质量的影响[J]. 中国药物与临床,2019,19(4):679-681.

[4] 邱志磊,牛海涛,孙光. 2005 年欧洲泌尿外科会议前列腺癌诊断治疗指南[J]. 国际泌尿系统杂志,2006,26(5):583-586.

[5] 方友强,周祥福. 2020 版美国国立综合癌症网络前列腺癌临床实践指南要点解读[J]. 中华腔镜泌尿外科杂志(电子版),2020,14(6):405-408.

[6] 陈璐,倪婷,张莹. 腹腔镜前列腺癌根治术联合心理干预对局限性前列腺癌患者预后影响[J]. 国际精神病学杂志,2020,47(3):602-605.

[7] Miyahira AK, Sharp A, Ellis L, et al. Prostate cancer research: the next generation; report from the 2019 coffey-holden prostate cancer academy meeting[J]. Prostate,2020,80(2):113-132.

[8] 李才玉,赵云,李蓓,等. 心理干预联合家庭参与在前列腺癌患者中的应用[J]. 中国煤炭工业医学杂志,2018,21(2):210-214.

[9] 冷区,苏维,李军,等. 血浆纤维蛋白原水平与前列腺癌临床病理特征的关系研究[J]. 中华腔镜泌尿外科杂志(电子版),2020,

14(1):12-15.

[10] 陈霞,姚世凯,吴小文. 心理干预对前列腺增生患者围手术期舒适度、睡眠质量及并发症的影响[J]. 中国煤炭工业医学杂志,2018,21(2):218-221.

[11] 杨沙,蒋玉梅,白晓静. 机器人辅助腹腔镜下前列腺癌根治术后病人并发症的护理[J]. 护理研究,2018,32(24):3978-3980.

[12] 吴杰,曾范慧,高亢. 围术期心理干预对行 TURP 治疗的老年晚期前列腺癌患者心理状态,术后恢复的影响[J]. 现代肿瘤医学,2019,27(18):3288-3293.

[13] 刘娜. 舒适护理在改善前列腺癌腹腔镜根治术患者心理状况和降低其术后并发症的作用研究[J]. 中国卫生统计,2016,33(2):278-279.

[14] 朱晓丹,陆箴琦,顾晓锋. 前列腺癌患者症状负担及影响因素分析[J]. 中国实用护理杂志,2019,35(15):1168-1172.

[15] 万颂,周宇林,习明,等. 前列腺癌组织中酪氨酸硫酸化转移酶 1 (TPST1) 的表达水平及临床意义[J]. 中华腔镜泌尿外科杂志(电子版),2020,14(2):140-144.

[16] Matoso A, Epstein JI. Defining clinically significant prostate cancer on the basis of pathological findings[J]. Histopathology, 2019, 74(1):135-145.

[17] 江平,林宁,林小丹,等. 叙事护理模式在腹腔镜下前列腺癌根治术患者中的应用及效果[J]. 当代护士(学术版),2019,26(8):46-48.

(收稿日期:2022-05-09)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2023.06.013

· 男科与性医学 ·

手术室综合护理在预防老年前列腺手术患者术中低温及寒战中的应用

蒋保芳^{1△} 叶嵩² 刁晓燕¹

1 天长市人民医院手术室,安徽 天长 239300

2 天长市人民医院麻醉科,安徽 天长 239300

【摘要】 目的 探讨手术室综合护理在预防老年前列腺手术患者术中低温及寒战中的应用效果。**方法** 选取天长市人民医院 2020 年 1 月至 2021 年 8 月收治的 106 例择期行经尿道前列腺等离子电切术(TURP)的老年良性前列腺增生(BPH)患者,按照随机数字表法分为研究组($n=53$,手术室综合护理干预)和对照组($n=53$,常规优质护理干预)。比较两组手术情况、术中生命体征变化及寒战发生情况、手术并发症发生率。**结果** 研究组手术时长短于对照组($P<0.05$);研究组麻醉后 10 min、持续冲洗 30 min、持续冲洗 60 min、冲洗完毕时和术毕各时间点的口腔体温均高于对照组,持续冲洗 60 min、冲洗完毕时和术毕各时间点的核心体温均低于对照组($P<0.05$);研究组患者寒战发生率及严重程度均低于对照组($P<0.05$);两组手术并发症发生率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 手术室

[△]【通讯作者】蒋保芳,E-mail:b115155013626@126.com

综合护理能够有效降低老年 TURP 患者术中低温和寒战发生风险,维持稳定血流动力,减轻应激反应。

【关键词】 手术室;综合护理;老年;前列腺增生;经尿道前列腺等离子电切术;低体温;寒战

【中图分类号】 R691

【文献标识码】 A

Application of comprehensive nursing in operating room to prevent intraoperative hypothermia and chills in elderly patients undergoing prostate surgery JIANG Baofang^{1△}, YE Song², DIAO Xiaoyan¹.

1. Operating room, Tianchang People's Hospital, Tianchang 239300, Anhui, China; 2. Department of Anaesthesia, Tianchang People's Hospital, Tianchang 239300, Anhui, China

【Abstract】 **Objective** To explore the application of comprehensive nursing in operating room to prevent the intraoperative hypothermia and chills in elderly patients undergoing prostate surgery. **Methods** A total of 106 elderly patients with benign prostatic hyperplasia (BPH) who underwent elective transurethral resection of prostate (TURP) in Tianchang People's Hospital from January 2020 to August 2021 were selected and divided into study group ($n=53$, comprehensive nursing intervention in operating room) and control group ($n=53$, routine high-quality nursing intervention) according to the random number table method. The surgical conditions, changes of intraoperative vital signs, occurrence of chills and incidence rates of surgical complications were compared between the two groups. **Results** The surgical duration in study group were shorter than that in control group ($P<0.05$). The oral body temperature in study group was higher than that in control group at 10 min after anesthesia, after 30 min of continuous irrigation, after 60 min of continuous irrigation, at the end of irrigation and at the end of surgery, and the heart rate and mean arterial pressure were lower than that in control group after 60 min of continuous irrigation, at the end of irrigation and at the end of surgery ($P<0.05$). The incidence rate and severity of chills in study group were lower than those in control group ($P<0.05$). There was no significant difference in the surgical complication rate between the two groups ($P>0.05$). **Conclusions** Comprehensive nursing in operating room can effectively reduce the risk of intraoperative hypothermia and chills in elderly patients with TURP, maintain the stable hemodynamics, and prevent the stress response.

【Key words】 Operating room; Comprehensive nursing; Elderly; Benign prostatic hyperplasia; Transurethral resection of prostate; Hypothermia; Chills

经尿道前列腺等离子电切术(transurethral resection of prostate, TURP)是临床治疗良性前列腺增生(benign prostate hyperplasia, BPH)的常用术式,具有创伤小、操作简便等特点。但术中需进行生理盐水不间断冲洗,易引发术中低体温现象,尤其是老年患者,机体各项功能减退,体温降低及寒战可增加患者耗氧量,减慢麻醉药物代谢速度致使患者苏醒时间延长,影响患者凝血功能,甚至出现心功能异常而严重威胁生命健康^[1-2]。故采取科学有效的干预措施减少老年 BPH 患者 TURP 术中低体温、寒战的发生十分必要。综合护理是以护理程序为核心的系统化干预形式,其将责任制及小组制护理融合起来,能够发挥整体护理协调统一的优势^[3]。低温干预是手术室综合护理中的重要护理程序,通过采取相应保温措施能够及时预防患者术中发生低体温^[4]。然而,目前有关老年 TURP 患者综合护理的研究报道较少,临床关注重点多在患者围术期心理护理方面^[5]。基于此,本研究以低体温、寒战反应为切入点,分析手术室综合护理在老年前列

腺手术患者中的应用效果。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2020 年 1 月到 2021 年 8 月天长市人民医院收治的 106 例老年 BPH 患者,按照随机数字表法分为研究组和对照组,各 53 例。纳入标准:(1)年龄 ≥ 60 岁;(2)经影像学诊断为 BPH^[6];(3)择期行 TURP 治疗;(4)术前核心体温 $36\sim 37\text{ }^{\circ}\text{C}$;(5)均实施腰硬联合椎管内麻醉;(6)患者及其家属签署知情同意书。排除标准:(1)患有前列腺结石;(2)伴严重甲状腺功能低下或亢进;(3)伴精神认知障碍。本研究已获天长市人民医院医学伦理委员会审核批准[编号:伦研批第(20231003)号]。

1.2 干预方法

对照组采用常规优质护理干预,护理内容包括巡回护士术前访视、评估患者心理状态并给予辅导、手术宣教,完善术前备皮及胃肠道准备;术中协助安置患者体位、术野外部位包裹保暖手术巾、观察术中病情变

化、配合麻醉和手术医生的相关工作、做好手术记录并与病房护士进行交接,手术全程严格遵循无菌操作原则。研究组在对照组基础上采取手术室综合护理,具体内容如下。(1)组建综合护理干预小组。建立由护士长管理领导的以 1 名巡回护士为核心,2 名护士进行辅助工作的护理小组,实施层级制管理,明确各成员的护理职责,护士长主要负责汇报病情、协调人员及检查护理完成情况;巡回护士负责联通其他部门,建立手术护理路径,使手术护理操作更加标准化及程序化,带领其他护士全程把控护理质量。(2)术前护理。a)术前访视及交接:巡回护士于术前进行病房探视,充分掌握患者基本情况,详细与病房护士进行交接核对,指导患者沐浴及局部备皮处理,主动与患者及其家属沟通交流,讲解手术成功案例,安抚患者恐惧、紧张等情绪,建立护患信任感。b)术前准备:包括环境准备及患者准备。巡回护士应备齐手术所需物品,术前 30 min 调节手术室内温度维持在 21 ~ 25 ℃,相对湿度维持在 40% ~ 60%,巡回护士同另 1 名辅助护士一起协助患者安置体位并实施保温干预,于脐部至颈部及双上肢盖以充气式升温毯,温度调节至 40 ℃,升温毯表面加盖普通棉被,在患者双足脚掌部外粘贴一次性自发热贴进行主动保温,播放舒缓音乐帮助患者放松。c)麻醉前心理护理:麻醉前多与患者进行言语交流或握手动作安抚,正面引导患者进行有效麻醉配合。(3)术中护理。a)输液及输血配合:巡回护士将术中作为冲洗液的 0.9% 氯化钠溶液及静脉输入液体预置于 35 ~ 37 ℃ 输血输液加温仪中加热,密切观察患者静脉通路通畅性及术中失血情况,统计失血量并及时报告手术医生。若需输入库存血,先采用快速血液加温仪复温 5 min 至 37 ℃,再使用加温仪维持输入血液温度在 37 ℃,对于失血性低体温者,及时进行复温处理,若出现输血反应立即停止输血,并启动应急预案。b)手术

操作配合:巡回护士术中尽量减少患者不必要的皮肤暴露,与手术医生密切配合,充分了解手术步骤、手术器械及医生的工作习惯、用语表达等,快速精准传递手术器械,提高手术效率。(4)术后护理。术后巡回护士使用温水擦拭患者皮肤残留消毒液及血迹,帮助患者穿戴好衣服,盖好升温毯及被子。严密观察引流管是否妥当,观察引流液颜色和性质等,与各部门做好交接,确保管道固定妥善且通畅,保证患者病历资料完整无缺失,告知患者及其家属术后注意事项并定期随访。

1.3 观察指标

(1)手术相关情况:记录并比较两组患者手术时间、术中出血量、总输液量、冲洗液总量。(2)生命体征:记录并比较两组患者入手术室时(T1)、麻醉后 10 min(T2)、持续冲洗 30 min(T3)、持续冲洗 60 min(T4)、冲洗完毕时(T5)及术毕(T6)的口腔温度、心率、平均动脉压。(3)寒战:记录两组患者寒战发生情况,采用 Wrench 分级法^[7]评估寒战程度,无寒战为 0 级,竖毛、外周血管收缩或外周青紫但无肌颤为 1 级,仅有 1 组肌群肌颤为 2 级,不止 1 组肌颤但未全身肌颤为 3 级,全身肌颤为 4 级。(4)手术并发症:统计两组患者术后发生恶心呕吐、头痛、肌肉酸痛、心律失常、呼吸抑制、伤口感染等并发症情况。

1.4 统计学处理

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

2 结果

2.1 两组基线资料比较

两组年龄、麻醉分级、基础疾病情况比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05),具有可比性。具体情况详见表 1。

表 1 两组基线资料比较[$\bar{x} \pm s/n$ (%)]

组别	例数	年龄/岁	麻醉分级			基础疾病	
			I 级	II 级	III 级	高血压	糖尿病
研究组	53	72.91 ± 5.76	14(26.42)	27(50.94)	12(22.64)	22(41.51)	7(13.21)
对照组	53	74.36 ± 6.28	16(30.19)	26(49.06)	11(20.75)	21(39.62)	4(7.55)
<i>t/U/χ²</i>		1.239		0.413		0.039	0.913
<i>P</i>		0.218		0.680		0.843	0.339

2.2 两组手术情况比较

研究组手术时间短于对照组,差异具有统计学意义(*P* < 0.05);两组术中出血量、总输液量及冲洗液总

量比较,差异均无统计意义(*P* > 0.05)。具体结果详见表 2。

表 2 两组手术情况比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	手术时间/ min	术中出血量/ mL	总输血量/ mL	冲洗液总量/ L
研究组	53	84.04 ± 12.26	46.54 ± 5.09	411.94 ± 31.37	22.45 ± 5.27
对照组	53	89.75 ± 14.13	48.36 ± 5.48	403.37 ± 32.35	21.59 ± 5.46
<i>t</i>		2.222	1.772	1.385	0.825
<i>P</i>		0.028	0.079	0.169	0.411

2.3 两组围术期生命体征比较

两组围术期口腔体温、心率及平均动脉压存在组间、时间及交互效应($P < 0.05$)。研究组 T2、T3、T4、T5 和 T6 时间点的口腔体温均高于对照组, T4、T5 和 T6 时间点的心率及平均动脉压均低于对照组, 差异均具有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见表 3。

表 3 两组围术期生命体征比较($\bar{x} \pm s$)

项目	研究组 ($n=53$)	对照组 ($n=53$)
口腔体温/℃		
T1	36.69 ± 0.24	36.74 ± 0.23
T2	37.08 ± 0.27 ^①	36.67 ± 0.26
T3	36.96 ± 0.32 ^①	36.61 ± 0.25
T4	36.81 ± 0.31 ^①	36.55 ± 0.23
T5	36.76 ± 0.29 ^①	36.43 ± 0.21
T6	36.73 ± 0.27 ^①	36.32 ± 0.16
$F_{\text{组间}}/P_{\text{组间}}$	195.800/ <0.001	
$F_{\text{时间}}/P_{\text{时间}}$	25.720/ <0.001	
$F_{\text{交互}}/P_{\text{交互}}$	12.080/ <0.001	
心率/(次/min)		
T1	68.52 ± 5.67	68.74 ± 5.79
T2	69.45 ± 6.09	70.39 ± 6.24
T3	68.79 ± 6.35	72.06 ± 7.15
T4	68.32 ± 6.54 ^①	73.18 ± 6.92
T5	70.54 ± 7.21 ^①	76.32 ± 7.43
T6	68.65 ± 6.83 ^①	74.48 ± 7.26
$F_{\text{组间}}/P_{\text{组间}}$	43.650/ <0.001	
$F_{\text{时间}}/P_{\text{时间}}$	6.297/ <0.001	
$F_{\text{交互}}/P_{\text{交互}}$	3.578/0.003	
平均动脉压/mmHg ^②		
T1	82.74 ± 6.07	82.43 ± 5.96
T2	80.69 ± 5.94	81.47 ± 6.13
T3	81.52 ± 6.43	83.58 ± 6.37
T4	81.97 ± 6.62 ^①	85.75 ± 7.15
T5	83.36 ± 7.05 ^①	87.62 ± 7.32
T6	82.42 ± 7.13 ^①	86.38 ± 6.94
$F_{\text{组间}}/P_{\text{组间}}$	21.930/ <0.001	
$F_{\text{时间}}/P_{\text{时间}}$	6.084/ <0.001	
$F_{\text{交互}}/P_{\text{交互}}$	2.247/0.048	

注: ①与对照组比较, $P < 0.05$; ②1 mmHg = 0.133 kPa。

2.4 两组患者寒战发生率及严重程度比较

研究组 1 级寒战 1 例, 寒战发生率为 1.89% (1/53); 对照组 1 级寒战 4 例、2 级寒战 2 例、3 级寒战 1 例, 寒战发生率为 13.21% (7/53)。研究组寒战发生率及严重程度均低于对照组, 差异均具有统计学意义($\chi^2/U=4.867、2.167, P=0.027、0.030$)。

2.5 两组患者手术并发症比较

研究组恶心呕吐 2 例, 肌肉酸痛 1 例, 心律失常 1 例, 伤口感染 1 例, 手术并发症总发生率为 9.43% (5/53); 对照组发生恶心呕吐 3 例, 头痛 2 例, 肌肉酸痛 1 例, 心律失常 2 例, 伤口感染 2 例, 手术并发症总发生率为 16.98% (9/53)。两组手术并发症发生率比较, 差异无统计意义($\chi^2=1.317, P=0.251$)。

3 讨论

低体温是围术期患者较常出现的不良反应, 研究发现 TURP 中低体温发生率高达 64.1%, 尤其是生理机能减退的老年患者, 对体温及外界温度变化敏感性降低, 自我调节能力减弱, 低体温发生风险及其影响更加严重^[8-10]。因此, 采取科学有效手术室护理方案及保温措施对预防老年 TURP 患者低体温及寒战发生有重要意义。

综合护理是将护理目标、护士职责、护理计划、健康宣教、护理文书、护理质量控制等纳入护理程序框架的护理模式, 各护理程序间环环相扣, 与医师诊疗保持整体协调统一, 以保障护理服务水平及质量^[11]。手术室综合护理将护理程序贯通于患者围术期的各个阶段, 能减少常规护理中片面性、缺乏系统性等问题^[12]。彭晓芳^[13]研究发现, 手术室综合护理可以明显缩短腹腔镜下结直肠肿瘤切除术患者手术时长, 提高患者治疗依从性。孙永红^[14]研究则表明, 对于全麻下行腹部手术的老年患者, 围术期进行手术室综合护理可明显改善患者苏醒质量, 缩短术后意识恢复时间。本研究结果与以往研究类似, 经手术室综合护理的老年 TURP 患者手术时间短于常规护理患者, 说明手术室综合护理可提高 TURP 手术效率, 提示其可能在预防手术时间过长增加患者低体温风险方面有一定作用。

本研究结果显示, 研究组患者麻醉后 10 min、持续冲洗 30 min、持续冲洗 60 min、冲洗完毕时和术毕各时间点的口腔体温均高于对照组, 证实手术室综合护理能够预防老年 TURP 患者低体温。低体温患者易出现血液动力学不稳定情况, 与本研究中对对照组患者心率

及平均动脉压各时间点间变化差异较大相符合。手术室综合护理将保温干预作为重要护理程序,不同于常规护理中术野外部位包裹保暖手术巾的保温措施,对老年患者进行充气式升温毯、自热足贴联合冲洗液、输液、输血加温的全方位保温处理,升温毯经压力充气持续主动为患者上肢及躯干提供热传递;自热足贴通过自主发热可为患者远端肢体保暖,促进血液循环,提高患者代谢水平,防止躯体表面热量散发,有效预防低体温^[15]。另外,综合护理强调心理干预,巡回护士通过语言疏导、非语言安抚、音乐干预、正向暗示等多项手段,帮助患者建立对疾病和手术的正确认知,保持良好态度,提高手术信心,也能有效分散患者注意力,减轻负向情绪及应激反应,使患者维持稳定血流动力^[16]。

研究表明,低体温可使患者体温中枢产热功能减弱,机体通过骨骼肌肉纤维颤动来补充热能,而骨骼肌过快节律性收缩会导致患者发生寒战现象^[17]。多项研究发现,充气式升温毯联合冲洗液加温,对 TURP 术中患者保温效果较好,能明显减少其术后寒战发生率^[18-19],本研究与以往研究结果一致,这与综合护理保温干预能使老年 TURP 患者更好地维持术中体温有关。因此,手术室综合护理在确保老年 TURP 患者体温正常的同时可以预防寒战,有利于患者术后康复。

综上所述,在手术室护理工作中采取综合护理模式,强调了保温干预、心理干预的重要性,能够有效降低老年 TURP 患者术中低温和寒战发生风险,维持稳定的血流动力,预防应激反应及手术并发症发生。

参 考 文 献

[1] 车新艳,于书慧,王为,等.经尿道前列腺电切术和钬激光剝除术治疗良性前列腺增生的早期尿控分析[J].微创泌尿外科杂志,2022,11(3):194-198.

[2] 周文武,卢彩琼.室温状态的灌洗液在经尿道前列腺电切术围手术期中的应用效果观察[J].中国基层医药,2018,25(22):2947-2951.

[3] 周磊,贾成玲,肖丽.手术室综合护理预防老年泌尿外科手术患者感染效果分析[J].齐鲁护理杂志,2022,28(16):54-56.

[4] Yilmaz H, Khorshid L. The effects of active warming on core body temperature and thermal comfort in patients after transurethral resection of the prostate; a randomized clinical trial[J]. Clin Nurs Res, 2022, 30(1):10547738221090593.

[5] 姚岚,郭菲.手术室护理干预对甲状腺手术患者应激反应及心理

状态的影响[J].长春中医药大学学报,2020,36(6):1294-1296.

[6] 张祥华,王行环,王刚,等.良性前列腺增生临床诊治指南[J].中华外科杂志,2007,45(24):1704-1707.

[7] 中国中西医结合学会男科专业委员会.良性前列腺增生中西医结合诊疗指南(试行版)[J].中华男科学杂志,2017,23(3):280-285.

[8] Canturk M, Hakki M, Kocaoglu N. Effects of isothermic irrigation on core body temperature during endoscopic urethral stone treatment surgery under spinal anesthesia; a randomized controlled trial[J]. Urol J, 2020, 17(1):1-7.

[9] Becerra Á, Valencia L, Saavedra P, et al. Effect of prewarming on body temperature in short-term bladder or prostatic transurethral resection under general anesthesia; a randomized, double-blind, controlled trial[J]. Sci Rep, 2021, 11(1):20762.

[10] Chalari E, Intas G, Zyga S, et al. Perioperative inadvertent hypothermia among urology patients who underwent transurethral resection with either TURis or transurethral resection of the prostate method[J]. Urologia, 2019, 86(2):69-73.

[11] 赵雅茹,杨慧美.综合护理干预对良性前列腺增生症患者激光术后疼痛和焦虑的影响[J].现代中西医结合杂志,2018,27(4):442-445.

[12] 张欢,李小妮,许友.手术室综合保温干预对甲状腺肿瘤手术患者心理生理应激反应及并发症的影响[J].国际护理学杂志,2021,40(23):4287-4290.

[13] 彭晓芳.手术室综合护理在腹腔镜下结直肠肿瘤切除术中的应用分析[J].中华肿瘤防治杂志,2019,26(S01):214-216.

[14] 孙永红.手术室综合护理在老年全身麻醉腹部手术患者中的应用分析[J].山西医药杂志,2018,47(16):1991-1993.

[15] 马吉宁,梁宵,王志萍,等.不同保温措施对全麻下经尿道前列腺电切术患者低体温的治疗效果观察[J].徐州医科大学学报,2020,40(4):281-286.

[16] 李莉.手术室无缝隙护理模式对前列腺电切术患者临床体征及负性情绪的影响[J].贵州医药,2019,43(3):491-492.

[17] 叶婷,汪兰.手术室护理对经尿道前列腺电切术患者手术效果及生活质量的影响[J].实用心脑血管病杂志,2018,26(z1):307-308.

[18] 钱旭芳,姜映华,刘旭东.术中3种不同保温措施对经尿道前列腺电切术患者寒战的影响[J].广东医学,2020,41(18):1919-1923.

[19] Zhang R, Chen X, Xiao Y. The effects of a forced-air warming system plus electric blanket for elderly patients undergoing transurethral resection of the prostate; a randomized controlled trial[J]. Medicine (Baltimore), 2018, 97(45):e13119.

(收稿日期:2023-01-11)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2023.06.014

· 妇科与生殖医学 ·

个体化方案治疗多囊卵巢综合征新视角

王露丹¹ 李颖^{2△} 张东洋¹

1 河南中医药大学, 郑州 450046

2 河南省第二人民医院生殖科, 河南 新郑 451191

【摘要】 多囊卵巢综合征(PCOS)是一种复杂的多系统疾病,在生命的各个阶段对代谢、内分泌、心理、生育和妊娠等产生影响。由于本病病因和发病机制的复杂性,目前临床没有专用药物。因此,需要临床工作者根据患者症状及诉求为其进行个体化治疗。鉴于此,本文综述了近期就 PCOS 患者不同表型和年龄选择治疗方案的文献,为医生和患者选择治疗方案时提供新思路,并为本领域学者后续研究提供方向。

【关键词】 多囊卵巢综合征;个体化治疗;表型;年龄

【中图分类号】 R711

【文献标识码】 A

A new perspective on individualized treatment of polycystic ovary syndrome WANG Ludan¹, LI Ying^{2△}, ZHANG Dongyang¹. 1. Henan University of Chinese Medicine, Zhengzhou 450046, Henan, China; 2. Reproductive Department, Henan Provincial Second People's Hospital, Xinzheng 451191, Henan, China

【Abstract】 Polycystic ovary syndrome(PCOS) is a complex multisystem disease that affects metabolism, endocrinology, psychology, fertility and pregnancy at all stages of life. Due to the complexity of the etiology and pathogenesis of the PCOS, there is no specific clinical drug available. As a result, clinicians need to conduct individualized treatment for patients according to their symptoms and appeals. In view of this, this article reviews the recent literatures on the selection of treatment options for PCOS patients with different phenotypes and ages, to provide new ideas for physicians and patients when choosing treatment options, and to provide direction for subsequent research for scholars in this field.

【Key words】 Polycystic ovary syndrome; Individualized treatment; Phenotype; Age

多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)作为一种临床异质性综合征,具有生殖特征、代谢特征和心理特征^[1],可增加卵巢癌、子宫内膜癌等疾病的发病风险。PCOS 具有强烈的表观遗传易感性,与遗传、饮食及生活环境密切相关,其体征和症状通常在儿童时期出现,在青春期、成年期及老年期继续演变,影响整个生命周期^[2]。

高雄激素血症作为 PCOS 的关键特征,生物活性睾酮升高与多囊卵巢形态、2 型糖尿病和子宫内膜癌之间存在因果关系^[3],而 PCOS 中高雄激素血症主要是由于卵巢雄激素分泌过多导致。PCOS 女性体内高促性腺激素释放激素(gonadotropin-releasing hormone, GnRH)脉冲频率导致黄体生成素(luteinizing hormone, LH)分泌过多,进一步刺激卵巢卵泡膜细胞产生雄激

素,导致内源性卵巢高雄激素血症。LH/卵泡刺激素(follicle-stimulation hormone, FSH)比值的改变抑制卵泡成熟^[4],导致卵泡停滞和多囊卵巢形态以及少或无排卵。大量窦前卵泡和小窦卵泡刺激卵巢颗粒细胞产生抗苗勒管激素(anti-Müllerian hormone, AMH)。AMH 水平升高会增加 GnRH 神经元活性,刺激依赖性黄体激素的分泌,进一步加重高雄激素血症。胰岛素抵抗(insulin resistance, IR)和继发于 IR 的高胰岛素血症会减少性激素结合球蛋白的合成,以减少其与睾丸激素的结合,增加总睾酮和游离睾酮循环浓度^[5]。PCOS 发病机制和诊断的复杂性要求医生在 PCOS 患者的临床管理中需个性化治疗,现从不同表型及患者年龄角度探讨个性化治疗方案。

1 个体化方案在 PCOS 中的制定

1.1 不同表型间治疗有侧重

根据鹿特丹标准^[6]的表型分析,生殖和代谢特性在表型 A 和 B 中最为明显,而表型 C(排卵型 PCOS)发生 IR 和代谢性综合征危险性较低。表型 D(雄激素

【基金项目】国家重点研发计划课题(2020YFC2006605);河南省科技攻关联合项目(LHGJ20200234);河南省中医药科学研究专项课题(2014ZY01015)

△【通讯作者】李颖, E-mail:1415779835@qq.com

正常 PCOS) 表现为无排卵和多囊卵巢形态。研究发现, 体重指数升高会加重生殖和代谢特征, 并可能改变表型, 因此在临床中应考虑体重对 PCOS 患者影响^[7]。在一项研究改良版生酮饮食方案对超重或肥胖患者的影响中, “混合生酮” 方案新增根据身体成分提供蛋白质配额措施, 受试者服用多种维生素以避免营养不足。摄入的蛋白质来源于乳清蛋白粉与动物蛋白, 碳水和脂肪含量接近零。受试者根据自己的饮食习惯从食物列表选取可坚持的饮食方案^[8]。该饮食模式减轻了受试者体重, 腰臀比、脂肪量、循环睾酮和基础代谢率均有所下降, 恢复 LH/FSH 比值, 性激素结合球蛋白 (SHBG) 显著增加, 月经周期恢复。而每周 150 ~ 250 min 中等强度运动可帮助肥胖或超重 PCOS 患者减轻体重, 预防反弹^[9]。

由于内脏脂肪组织数量和激素水平相似^[10], 非肥胖 PCOS 患者的代谢和生殖风险与肥胖患者相似。因缺乏典型体征, 瘦型 PCOS 在临床上诊断难度增大。若无法确定此类患者是否存在少或无排卵和高雄激素血症, 可借助 AMH 或超声检查卵巢窦卵泡计数辅助诊断^[11]。瘦型 PCOS 患者主要目标是保持体重, 改善身体成分, 防止内脏脂肪量增加。抗炎饮食如地中海饮食更适合瘦型 PCOS 患者。该饮食模式以患者所在国家的传统食物为主, 易遵循且营养全面, 饮食中均衡分布的常量营养素可改善机体炎症状态。

通过对 PCOS 患者饮食模式研究发现, 以高雄激素血症、少经/闭经和多囊卵巢形态为特征的 PCOS 患者饱和脂肪摄入较高, 而这种饮食对下丘脑-垂体-卵巢 (HPO) 轴功能和生育力有不利影响^[12]。钠-葡萄糖协同转运蛋白 2 抑制剂是一种新型脂溶性抗糖尿病药物, 可减少脑部氧化应激, 改善下丘脑神经炎症, 恢复 GnRH 峰释放而使 HPO 轴功能恢复正常, 恢复正常排卵功能, 改善人体测量参数和身体成分^[13]。在四种表型中, 高雄激素血症表型 (A、B、C) 患 2 型糖尿病风险高于患表型 D 的患者^[14], 因此在随访中需重视高雄激素表型患者的血糖改变以及及时使用胰岛素增敏剂和降糖药。

促卵泡素 δ 是一种新型重组卵泡刺激素, 根据个体化给药方案 (患者体重和治疗前 AMH 水平) 可降低卵巢过度刺激综合征风险。根据算法, 表型 B 日剂量最高, 表型 A 和 C 日剂量相对较低。该方法可用于接受体外受精/卵胞浆内单精子注射且卵母细胞冷冻的 PCOS 女性^[15]。研究发现, 表型 A 和 D 患者在冻融胚胎移植 (FET) 中的流产率高于其他表型^[16], 可能与月

经紊乱和卵巢多囊样改变 (PCOM) 影响卵母细胞质量和黄体形成有关。故此类患者在接受 FET 前应通过生活方式减轻体重, 在子宫内膜准备方案中首先考虑自然周期或诱导排卵周期, 并在获得临床妊娠后加强随访。有研究发现, 焦虑抑郁等心理疾病在表型 A 和 B 中发病率较高, 诱因包括高雄激素血症、多毛痤疮等身体形象问题及性生活不和谐等^[17]。故医者应关注表型 A、B 患者的心理健康情况, 适时给予相应的治疗和护理措施。

1.2 在不同年龄阶段制定的治疗方案

1.2.1 青春期

2018 年国际循证指南规定^[18], 青少年初潮后 8 年内不推荐盆腔超声诊断 PCOS。一项荟萃分析表明测量 AMH 和瘦素水平可辅助诊断青少年 PCOS^[19]。此外, 卵巢功能障碍既可表现为月经紊乱, 也可表现为月经规律, 此时可通过血清孕酮水平验证排卵是否正常^[20]。当临床高雄激素血症未检出时, 建议使用高质量检测方法 (如液相色谱-质谱法) 对 PCOS 患者的总睾酮或游离睾酮进行准确评估, 确定生化高雄激素血症。

研究证实 PCOS 青少年患心理疾病风险高于正常人^[21]。指南建议医生在诊断青少年 PCOS 患者时应对其心理状态进行常规筛查^[22]。作为抑郁症和焦虑症高危人群, PCOS 青少年并未达到精神类药物的使用标准, 盲目使用药物可能导致过度治疗, 增加患者精神压力。青少年抑郁症预测模型^[23]可从 PCOS 青少年中识别出患抑郁症的高危人群, 及时对高危人群进行心理干预以防发展。以社会支持为基础的心理调节沟通系统^[24]通过移动网络对抑郁症高风险的 PCOS 青少年进行预防性干预, 包括医务人员的帮助、父母和同伴的情感肯定性支持, 是一个受众广泛、时间灵活且成本较低的心理治疗方式。在瘦型 PCOS 青少年中, 肌醇联合屈螺酮/炔雌醇方案可防止 13 ~ 19 岁患者体重增加, 恢复月经周期, 改善代谢特征和激素参数^[25]。奥利司他和利拉鲁肽 (3.0 mg)^[26]可用于 12 岁以上肥胖青少年减肥用药。在运动方面, 张宏波^[27]结合宣教, 根据 PCOS 青少年病史、体质和兴趣特点制定的个体化运动方案可有效改善青少年体重指数、糖代谢和内分泌指标。

1.2.2 育龄期

对于月经周期不规则且无生育要求的 PCOS 女性, 建议使用低剂量、天然雌激素和低血栓栓塞风险的复方口服避孕药以调节月经周期, 管理高雄激素血

症^[18]。通过生活方式干预减轻体重仍是超重或肥胖 PCOS 女性的一线治疗。在饮食方面,应鼓励患者减少饱和脂肪和精制碳水的摄入,增加富含蛋白质食物摄入,这样可增加患者饱腹感,改善胰岛素敏感性^[29]。研究发现,与口服避孕药(OCP)相比,通过改变生活方式减轻体重的患者排卵率和活产率更高,可能与 OCP 增加血小板微粒水平,继而增加静脉血栓栓塞风险有关^[30]。然而,与生活方式改变或二甲双胍相比,胰高血糖素样肽 1 激动剂对患或不患糖尿病的 PCOS 患者似乎有更好的减肥效果,但患者需在服药期间避孕,并且在怀孕前需间隔一个停药清除期^[31]。

非肥胖 PCOS 女性患围产期抑郁症、产后子痫、产后抑郁症和脑血管疾病的风险高于正常女性^[32],建议医生在诊治此类患者时提高警惕,做好预防措施。由于患 PCOS 的孕妇发生心理并发症的风险较高,建议产前保健提供者定期评估 PCOS 孕妇的焦虑和抑郁情况,可参考爱丁堡产后抑郁量表的第 3、4 和 5 项对此类高危人群进行筛查^[33]。睡眠障碍会增加脂肪组织沉积,加剧 IR,是心血管疾病的危险因素之一^[34]。单独服用褪黑激素或与镁联合服用(18~40岁)可改善 PCOS 患者睡眠质量指数和焦虑抑郁状态,降低胰岛素、低密度脂蛋白和睾酮水平^[35];一项荟萃分析发现,补充 10 mg/d 的褪黑激素持续 12 周以上可减少肿瘤坏死因子- α 、白介素-6 和 C-反应蛋白等促炎介质^[36],改善 PCOS 患者炎症状态。

1.2.3 绝经后至老年期

卵巢体积和卵泡数量随年龄增长而减少,因此超声识别 PCOM 似乎不适用于绝经期妇女。因此,根据 PCOS 评估和管理的国际循证指南的建议,只有在育龄期间有 PCOS 既往诊断病史,存在长期月经周期不规律史、高雄激素血症(HA)和/或 PCOM,才能诊断绝经后 PCOS^[37]。

机体老化是正常的生理现象,绝经后至老年本身就伴随着健康风险,如在激素改变的大环境下,围绝经期使体内脂肪再次分布而出现腹部肥胖,腹部肥胖和低雌激素水平会激活肾素-血管紧张素系统,促进机体慢性炎症、氧化应激和内皮功能障碍^[38]。目前尚无强有力的证据表明 PCOS 会增加 40 岁以上女性患肥胖、2 型糖尿病、心血管疾病和癌症等疾病的风险^[39]。但考虑到 PCOS 的病理生理改变,在临床中仍需对此类患者加强健康筛查。

2 研究前景

2.1 完善检测方法和筛查工具

现有文献证明,在 PCOS 患者中已发现体内炎症

因子水平升高或比例紊乱、胃肠道生态失调、维生素缺乏^[40]等发病机制,未来可考虑增加检测肠道菌群、粪便菌群和维生素含量等项目,并对 PCOS 患者进行营养和身体成分评估^[41],从而为 PCOS 患者提供个体性指导方案。作为患抑郁症和焦虑症高发人群,临床应根据不同年龄阶段选择相应的心理健康筛查量表,比如孕妇可参考使用爱丁堡产后抑郁量表、通过移动网络加强对青春期 PCOS 患者的跟踪治疗等。

2.2 加强多学科会诊,优化处方模式

借鉴美国家庭儿童医院多学科方法在 PCOS 治疗和管理中的成功经验,创办多学科 PCOS 诊所,包括内分泌科医生、心理学家、妇科医生、营养学家和运动生理学家。心理学家可以在肥胖 PCOS 患者咨询时充分评估导致肥胖的心理社会因素,同营养学家和运动学家协商制定可最大限度坚持改变生活方式的方案。建议开发微信小程序或软件,采用多学科护理模式量身定制治疗方案。

2.3 关注 PCOS 中老年人群

目前尚不清楚 PCOS 妇女的患病风险因素是否会持续到绝经后。建议进一步开展以社区为基础的大规模队列研究,对健康组和表型明显的 PCOS 患者组从生育年龄到绝经期进行随访调查。这些未来研究将有助于确定该人群的最佳筛查方案和管理策略。

3 总结

PCOS 是一种以多种代谢和内分泌障碍为特征的多因素综合征,在整个生命周期中会对患者的健康和经济产生重大影响。基于对文献的回顾,本文归纳总结了针对不同表型及不同年龄阶段而采取针对性个体化的治疗方案。研究人员、健康专业人员和 PCOS 患者之间的伙伴关系对于解决这些问题至关重要,未来应加强合作共同开发有效的治疗方法。

参 考 文 献

- [1] Przybycien P, Gasior-Perczak D, Placha W. Cannabinoids and PPAR ligands; the future in treatment of polycystic ovary syndrome women with obesity and reduced fertility[J]. Cells, 2022, 11(16): 2569.
- [2] Joham AE, Norman RJ, Stener-Victorin E, et al. Polycystic ovary syndrome[J]. Lancet Diabetes Endocrinol, 2022, 10(9): 668-680.
- [3] Ruth KS, Day FR, Tyrrell J, et al. Using human genetics to understand the disease impacts of testosterone in men and women[J]. Nat Med, 2020, 26(2): 252-258.
- [4] Moolhuijsen L, Visser JA. Anti-mullerian hormone and ovarian reserve; update on assessing ovarian function[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2020, 105(11): 3361-3373.
- [5] Torre-Villalvazo I, Bunt AE, Aleman G, et al. Adiponectin synthesis and secretion by subcutaneous adipose tissue is impaired during

obesity by endoplasmic reticulum stress[J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(7):5970-5984.

[6] Group REAP. Revised 2003 consensus on diagnostic criteria and long-term health risks related to polycystic ovary syndrome (PCOS)[J]. *Hum Reprod*, 2004, 19(1):41-47.

[7] Carmina E. Need to introduce the finding of obesity or normal body weight in the current diagnostic criteria and in the classification of PCOS[J]. *Diagnostics (Basel)*, 2022, 12(10):2555.

[8] Cincione RI, Losavio F, Ciolli F, et al. Effects of mixed of a ketogenic diet in overweight and obese women with polycystic ovary syndrome[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2021, 18(23):12409.

[9] Teede HJ, Misso ML, Costello MF, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome[J]. *Hum Reprod*, 2018, 33(9):1602-1618.

[10] Satyaraddi A, Cherian KE, Kapoor N, et al. Body composition, metabolic characteristics, and insulin resistance in obese and nonobese women with polycystic ovary syndrome[J]. *J Hum Reprod Sci*, 2019, 12(2):78-84.

[11] Walters KA, Moreno-Asso A, Stepto NK, et al. Key signalling pathways underlying the aetiology of polycystic ovary syndrome[J]. *J Endocrinol*, 2022, 255(1):R1-R26.

[12] Navarro-Lafuente F, Arense-Gonzalo JJ, Sanchez-Ferrer ML, et al. Fat intake pattern in women with polycystic ovary syndrome[J]. *Reprod Biomed Online*, 2022, 44(1):93-103.

[13] Marinkovic-Radošević J, Cigrovski BM, Kruezi E, et al. Exploring new treatment options for polycystic ovary syndrome: review of a novel antidiabetic agent SGLT2 inhibitor[J]. *World J Diabetes*, 2021, 12(7):932-938.

[14] Persson S, Elenis E, Turkmen S, et al. Higher risk of type 2 diabetes in women with hyperandrogenic polycystic ovary syndrome[J]. *Fertil Steril*, 2021, 116(3):862-871.

[15] Yacoub S, Cadesky K, Casper RF. Low risk of OHSS with follitropin delta use in women with different polycystic ovary syndrome phenotypes: a retrospective case series[J]. *J Ovarian Res*, 2021, 14(1):31.

[16] Wang Q, Zheng Y, Li P, et al. Increased risk of abortion after frozen-thawed embryo transfer in women with polycystic ovary syndrome phenotypes A and D[J]. *Sci Rep*, 2022, 12(1):14852.

[17] Pastoor H, Both S, Timman R, et al. Sexual function in women with polycystic ovary syndrome: design of an observational prospective multicenter case control study[J]. *Sex Med*, 2020, 8(4):718-729.

[18] Teede HJ, Misso ML, Costello MF, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome[J]. *Hum Reprod*, 2018, 33(9):1602-1618.

[19] Tsukui Y, Kitahara Y, Hasegawa Y, et al. Anti-Müllerian hormone levels in the diagnosis of adolescent polycystic ovarian syndrome: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Endocr J*, 2022, 69(8):897-906.

[20] Pena AS, Witchel SF, Hoeger KM, et al. Adolescent polycystic ovary syndrome according to the international evidence-based guideline[J]. *BMC Med*, 2020, 18(1):72.

[21] Sari SA, Celik N, Uzun CA. Body perception, self-esteem, and comorbid psychiatric disorders in adolescents diagnosed with polycystic ovary syndrome[J]. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 2020, 33(6):691-696.

[22] Li L, Feng Q, Ye M, et al. Metabolic effect of obesity on polycystic ovary syndrome in adolescents: a Meta-analysis[J]. *J Obstet Gynaecol*, 2017, 37(8):1036-1047.

[23] Ding R, Zhou H, Yan X, et al. Development and validation of a prediction model for depression in adolescents with polycystic ovary syndrome: a study protocol[J]. *Front Psychiatry*, 2022, 13:984653.

[24] Tan H, Gao L, Guo Y, et al. Development and evaluation of a psychological adjustment communication system for adolescents with polycystic ovary syndrome at a high risk of depression: a mixed-method study protocol[J]. *Front Psychiatry*, 2022, 13:937280.

[25] Pkhaladze L, Russo M, Unfer V, et al. Treatment of lean PCOS teenagers: a follow-up comparison between Myo-Inositol and oral contraceptives[J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2021, 25(23):7476-7485.

[26] Kelly AS, Auerbach P, Barrientos-Perez M, et al. A randomized, controlled trial of liraglutide for adolescents with obesity[J]. *N Engl J Med*, 2020, 382(22):2117-2128.

[27] 张宏波. 治疗青春期多囊卵巢综合征运动处方的研究[J]. *广州体育学院学报*, 2014:90-93.

[28] Trico D, Galderisi A, Van Name MA, et al. A low n-6 to n-3 polyunsaturated fatty acid ratio diet improves hyperinsulinaemia by restoring insulin clearance in obese youth[J]. *Diabetes Obes Metab*, 2022, 24(7):1267-1276.

[29] Papadakis E, Sarigianni M, Tziomalos K, et al. Oral contraceptives increase platelet microparticle levels in normal-weight women with polycystic ovary syndrome[J]. *Hormones (Athens)*, 2020, 19(4):565-571.

[30] Jensterle M, Herman R, Janez A. Therapeutic potential of glucagon-like peptide-1 agonists in polycystic ovary syndrome: from current clinical evidence to future perspectives[J]. *Biomedicines*, 2022, 10(8):1989.

[31] Alur-Gupta S, Boland MR, Barnhart KT, et al. Postpartum complications increased in women with polycystic ovary syndrome[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2021, 224(3):280-281.

[32] Bahri KM, Teede HJ, Joham AE, et al. Clinical management of pregnancy in women with polycystic ovary syndrome: an expert opinion[J]. *Clin Endocrinol (Oxf)*, 2022, 97(2):227-236.

[33] Zhang J, Ye J, Tao X, et al. Sleep disturbances, sleep quality, and cardiovascular risk factors in women with polycystic ovary syndrome: systematic review and Meta-analysis[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13:971604.

[34] Alizadeh M, Karandish M, Asghari JM, et al. Metabolic and hormonal effects of melatonin and/or magnesium supplementation in women with polycystic ovary syndrome: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial[J]. *Nutr Metab (Lond)*, 2021, 18(1):57.

[35] Li H, Liu M, Zhang C. Women with polycystic ovary syndrome (PCOS) have reduced melatonin concentrations in their follicles and have mild sleep disturbances[J]. *BMC Womens Health*, 2022, 22(1):79.

[36] Teede HJ, Misso ML, Costello MF, et al. Recommendations from the international evidence-based guideline for the assessment and management of polycystic ovary syndrome[J]. *Fertil Steril*, 2018, 110(3):364-379.

- [37] Helvacı N, Yildiz BO. The impact of ageing and menopause in women with polycystic ovary syndrome [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2022, 97 (3): 371-382.
- [38] Helvacı N, Yildiz BO. The impact of ageing and menopause in women with polycystic ovary syndrome [J]. Clin Endocrinol (Oxf), 2022, 97 (3): 371-382.
- [39] Dinicola S, Unfer V, Facchinetti F, et al. Inositols: from established

- knowledge to novel approaches [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22 (19): 10575.
- [40] Barrea L, Frias-Toral E, Verde L, et al. PCOS and nutritional approaches: differences between lean and obese phenotype [J]. Metabol Open, 2021, 12: 100123.

(收稿日期: 2022-10-24)

DOI: 10.3969/j.issn.1672-1993.2023.06.015

• 妇科与生殖医学 •

血管生成素样蛋白 4 在子痫前期患者中的表达及其对低氧条件下血管内皮细胞功能的影响

王茹[△] 钟桂兰 王小花 李波

海南省妇女儿童医学中心妇科, 海口 570000

【摘要】 目的 探究血管生成素样蛋白 4 (ANGPTL4) 在子痫前期 (PE) 患者中的表达及其作用机制。**方法** 选取 2020 年 1 月至 2021 年 10 月于海南省妇女儿童医学中心定期产检且住院分娩的 100 例孕产妇作为研究对象, 其中 50 例为 PE 组, 50 例为 Nor 组。采用免疫组织化学染色与实时荧光定量聚合酶链反应 (RT-PCR)、Western blotting 和酶联免疫吸附试验 (ELISA) 法检测 ANGPTL4 在 PE 组和 Nor 组患者胎盘组织和外周血中的表达; 将 si-ANGPTL4 转染至人脐静脉内皮细胞 (HUVECs) 并分为 Nox 组、Hyp + si-NC 组、Hyp + si-ANGPTL4 组和 Hyp + rhANGPTL4 组, 采取 RT-PCR 与 Western blotting 法检测 ANGPTL4 表达, 采取 CK-8、划痕、小管生成和 Annexin V-FITC/PI 流式细胞实验法检测各组 HUVECs 的增殖、迁移、血管形成和凋亡能力。**结果** 与 Nor 组相比, ANGPTL4 在 PE 患者外周血和胎盘组织中的表达均降低; 与 si-NC 组相比, si-ANGPTL4 组 ANGPTL4 表达水平均降低; 与 Nox 组相比, Hyp + si-NC 组和 Hyp + si-ANGPTL4 组增殖活力、迁移与血管形成能力降低, 凋亡率增加; 与 Hyp + si-NC 组相比, Hyp + si-ANGPTL4 组增殖活力、迁移与血管形成能力增加, 凋亡率降低。**结论** ANGPTL4 在 PE 患者外周血与胎盘组织中的表达显著降低, ANGPTL4 可促进低氧环境下内皮细胞的增殖、迁移及血管生成, 降低细胞的凋亡水平, 从而发挥保护作用。

【关键词】 子痫前期; 血管生成素样蛋白 4; 血管内皮细胞; 低氧; 增殖; 凋亡; 迁移; 血管形成能力

【中图分类号】 R714

【文献标识码】 A

The expression of angiopoietin like protein 4 in patients with preeclampsia and its effect on vascular endothelial cell function under hypoxia WANG Ru[△], ZHONG Guilun, WANG Xiaohua, LI Bo. Department of Gynecology, Hainan Women and Children's Medical Center, Haikou 570000, Hainan, China

【Abstract】 Objective To investigate the expression and mechanism of angiopoietin like protein 4 (ANGPTL4) in patients with preeclampsia (PE). **Methods** From January 2020 to October 2021, 100 pregnant women admitted in Hainan Women and Children's Medical Center were selected as the research objects, of which 50 were PE group and 50 were Nor group. Immunohistochemical staining, realtime fluorescence quantitative polymerase chain reaction (RT-PCR), Western blotting and enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) were used to detect the expression of ANGPTL4 in placental tissues and peripheral blood of PE group and Nor group. Human umbilical vein endothelial cells (HUVECs) were

【基金项目】 海南省卫生计生行业科研项目 (20A200035); 海南省临床医学中心建设项目资助 (琼卫医函 [2021] 75 号)

[△]**【通讯作者】** 王茹, E-mail: t18992273@163.com

transfected with si-ANGPTL4 and divided into Nox group, Hyp + si-NC group, Hyp + si-ANGPTL4 group and Hyp + rhANGPTL4 group. The expression of ANGPTL4 was detected by RT-PCR and Western blotting. CK-8 experiment, scratching assay, tubule formation assay and Annexin V-FITC/PI flow cytometry were used to detect the proliferation, migration, angiogenesis and apoptosis of HUVECs in each group. **Results** Compared with Nor group, the expression of ANGPTL4 in PE patients' peripheral blood and placental tissue was significantly decreased ($P < 0.05$). Compared with si-NC group, the mRNA and protein expression levels of ANGPTL4 in si-ANGPTL4 group were significantly decreased ($P < 0.05$). Compared with Nox group, the proliferation activity, migration and angiogenesis ability of Hyp + si-NC group and Hyp + si-ANGPTL4 group were decreased, and the apoptosis rate was increased. Compared with the Hyp + si-NC group, the proliferation activity, migration and angiogenesis ability of Hyp + si-ANGPTL4 were increased, and the apoptosis rate was decreased. **Conclusions** The expression of ANGPTL4 in peripheral blood and placental tissues of PE patients is significantly decreased. ANGPTL4 can promote the proliferation, migration and angiogenesis of endothelial cells under hypoxic environment, and reduce the level of cell apoptosis, thus playing a protective role.

【Key words】 Preeclampsia; Angiopoietin like protein 4; Vascular endothelial cells; Hypoxia environment; Proliferation; Apoptosis; Migration; Angiogenesis

子痫前期(preeclampsia, PE)属于妊娠期特有的疾病,是临床导致孕产妇和围产儿发病率和死亡率升高的主要原因^[1]。目前,PE 的病因与发病机制仍未完全阐明。血管生成素样蛋白 4 (angiopoietin like protein 4, ANGPTL4)属于血管生成素家族成员,在糖脂代谢、炎症反应、血管生成等多种生物学功能中发挥着重要的调节作用^[2]。ANGPTL4 参与妊娠发生过程中的多个生理环节,且其异常表达影响多种妊娠相关疾病发生与进展^[3-4],但 ANGPTL4 的具体生物学效应仍不清楚,鲜有研究报道 ANGPTL4 在 PE 血管内皮细胞功能损伤中的作用。本研究利用体外低氧条件模拟 PE 的体外环境探究调控 ANGPTL4 表达对血管内皮细胞增殖、凋亡、迁移及血管生成行为的影响,以期能进一步阐明 PE 的发生机制。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2020 年 1 月至 2021 年 10 月于海南省妇女儿童医学中心定期产检且住院分娩的 100 例孕产妇作为研究对象,其中 50 例为 PE 组,50 例为 Nor 组。纳入标准:(1)PE 组诊断标准参考第 9 版《妇产科学》的诊疗标准^[5];(2)年龄 ≥ 20 岁且 ≤ 35 岁;(3)既往无肝、肾、心脑血管、糖尿病等内分泌、免疫系统疾病;(4)均为自然单胎受孕;(5)均经阴道分娩,临床资料完整。排除标准:(1)有吸烟、酗酒史;(2)合并妊娠相关疾病;(3)合并早产、宫内死胎、胎儿染色体异常等不良分娩史。患者及家属均签署知情同意书,本研究获得海南省妇女儿童医学中心医学伦理委员会批准。

1.2 研究方法

1.2.1 细胞系与主要试剂

人脐静脉内皮细胞 (HUVECs, 美国 ATCC);

Lipofectamine RNAiMAX 转染试剂(美国 Invitrogen 公司);人血清 ANGPTL4 的酶联免疫吸附试验 (ELISA)检测试剂盒(美国 Thermo 公司);大鼠抗 ANGPTL4、GAPDH 抗体(美国 Abcam 公司);人工重组 ANGPTL4 (rhANGPTL4, 美国 R&D 公司);CCK-8 试剂盒(上海碧云天生物技术有限公司);Annexin V-FITC/PI 凋亡染色试剂盒(美国 BD Biosciences 公司);靶向沉默 ANGPTL4 的 siRNA (si-ANGPTL4)及阴性对照序列 si-NC 由广州锐博生物科技有限公司设计与合成;实时荧光定量聚合酶链反应 (RT-PCR)引物序列由上海生工构建与合成。

1.2.2 ELISA 法检测血清中 ANGPTL4 含量

于晨起取患者空腹肘静脉血约 5 mL 用于检测 ANGPTL4 含量。离心收集上层血清,根据人血清 ANGPTL4 的 ELISA 检测试剂盒说明书检测 ANGPTL4 含量。实验单独重复 3 次。

1.2.3 免疫组织化学染色法检测胎盘组织中 ANGPTL4 表达

从母体面至胎儿面贯穿取大小约 1 cm $\times$ 1 cm $\times$ 1 cm 胎盘组织, -80°C 保存。将收集的胎盘组织经固定、石蜡包埋、切片,脱蜡至水后,置于柠檬酸钠溶液中煮沸,3% 过氧化氢室温下孵育,3% 牛血清白蛋白封闭 1 h 后,加入 ANGPTL4 抗体(1 : 200),孵育过夜后,再加入山羊抗大鼠 IgG 二抗(1 : 1 000),DAB 显色,苏木精复染,再次脱水、透明后,封片镜检。随机选取切片中 5 个视野进行拍照,Image-Pro Plus 6.0 测量累积光密度值。实验单独重复 3 次。

1.2.4 细胞培养、转染与处理

常规复苏培养 HUVECs。按 Lipofectamine

RNAiMAX 试剂说明书将 si-ANGPTL4 与 si-NC 转染至 HUVECs,分为 si-ANGPTL4 组、si-NC 组。RT-PCR 与 Western blotting 法检测 ANGPTL4 mRNA 表达。1% 氧气(O_2)、94% 氮气(N_2)和 5% 二氧化碳(CO_2)的条件为低氧环境^[6]。将转染的 HUVECs 分为四组,正常 37℃、5% CO_2 、95% 空气环境下培养的 HUVECs 为常氧处理组(Nox 组),低氧(Hyp)处理的 si-ANGPTL4 或 si-NC 组为 Hyp + si-ANGPTL4 组或 Hyp + si-NC 组,低氧环境下使用 100 nM 的 rhANGPTL4 进行处理的 HUVECs 为低氧 + rhANGPTL4 处理组^[7]。取上述各组培养 24 h 后的细胞进行后续相关实验。

1.2.5 RT-PCR 法检测 ANGPTL4 mRNA 表达

提取组织或细胞中的总 RNA 并进行逆转录。按照试剂盒说明书进行 RT-PCR 检测。引物序列为: ANGPTL4-F 为 5'-GGACCACAAGCACCTAGACCA-3', ANGPTL4-F 为 5'-GATCCCCAAACCCCGCCTT-3'; GAPDH-F 为 5'-CCATCACCATCTTCCAGGAG-3', GAPDH-R 为 5'-CCTGCTTACCACCTTCTTG-3'。以 GAPDH 为内参,采用 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算分析 ANGPTL4 mRNA 的表达水平。实验单独重复 3 次。

1.2.6 Western blotting 法检测 ANGPTL4 蛋白表达

提取细胞总蛋白,SDS-PAGE 分离蛋白,并转移至 PVDF 膜,加入稀释后的 ANGPTL4(1:500)与 GAPDH(1:500)抗体,孵育过夜后,加入山羊抗鼠二抗(1:5 000),室温孵育 2 h,采用凝胶成像系统进行蛋白条带可视化。Image-Pro Plus 6.0 测定条带密度,以 GAPDH 为内参,分析 ANGPTL4 表达水平。实验单独重复 3 次。

1.2.7 CCK-8 法检测 HUVECs 增殖

各组 HUVECs 按 4×10^3 /孔接种至 96 孔板中,在 24 h 时向每孔加入 10 μ L 的 CCK-8 试剂,37℃ 孵育 2 h,检测 450 nm 处吸光度值。每组每个时间点设置 5 个复孔,仅含有培养液的孔作为空白对照组,以各孔的吸光度值与空白对照组的比值作为细胞增殖活性。实验单独重复 3 次。

1.2.8 划痕实验检测 HUVECs 迁移能力

各组 HUVECs 按 2×10^5 /孔接种至 24 孔板,待细胞生长汇合至 95%,无菌移液器枪头尖端垂直于培养板进行划痕,形成 1 mm 宽的无细胞空白区域,PBS 冲洗以去除刮除掉的细胞后,倒置显微镜下拍照,置于相应环境中进行培养 24 h 后,再次拍照,Image-Pro Plus 6.0 计算划痕愈合率。实验单独重复 3 次。

1.2.9 小管生成实验检测 HUVECs 小管形成能力

预先在 96 孔板中包被约 50 μ L 的 BD 基质胶,37℃ 孵育使其固化。各组 HUVECs 按 3×10^4 个/孔接种在铺有基质胶的 96 孔板,置于相应环境中培养 24 h。每组随机选取 5 个视野进行拍照观察血管形成情况。Image-Pro Plus 6.0 计算分支点数量。实验单独重复 3 次。

1.2.10 Annexin V-FITC/PI 染色检测 HUVECs 凋亡

收集各组 HUVECs,按 Annexin V-FITC/PI 染色试剂盒说明书,流式细胞仪检测各组 HUVECs 的凋亡发生率。实验单独重复 3 次。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 21.0 和 GraphPad Prism 5.0 软件对相关数据进行统计分析。两组比较采用独立样本 t 检验,三组及三组以上比较采用单因素方差分析(one-way ANOVA),组间两两比较采用 Tukey 多重检验;采用 Pearson's 相关系数进行相关分析; $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 PE 组与 Nor 组基线资料比较

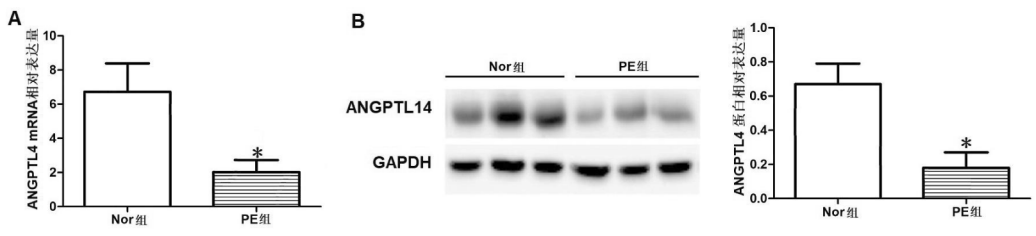
与 Nor 组相比,PE 组年龄、孕周、体重指数(BMI)和新生儿体重差异无统计学意义($P > 0.05$);而收缩压、舒张压和尿蛋白水平均显著升高,血清 ANGPTL4 含量显著降低,差异具有统计学意义($P < 0.01$)。具体结果详见表 1。

表 1 PE 组与 Nor 组基线资料比较($\bar{x} \pm s$)

项目	PE 组($n=50$)	Nor 组($n=50$)	t	P
年龄/岁	30.43 $\pm$ 3.61	29.70 $\pm$ 4.15	0.94	0.62
孕周/周	37.66 $\pm$ 0.39	38.91 $\pm$ 0.82	1.93	0.44
收缩压/mmHg	155.90 $\pm$ 4.10	118.00 $\pm$ 6.60	34.49	<0.01
舒张压/mmHg	105.79 $\pm$ 13.80	77.31 $\pm$ 7.10	12.98	<0.01
尿蛋白/(g/24 h)	2.81 $\pm$ 0.69	0	28.79	<0.01
新生儿体重/g	3 034.14 $\pm$ 328.31	3 342.19 $\pm$ 213.74	5.56	0.41
ANGPTL4/(ng/mL)	17.05 $\pm$ 11.42	44.31 $\pm$ 21.09	8.04	<0.01

2.2 ANGPTL4 在 PE 胎盘组织中的表达

免疫组化染色法结果显示,与 Nor 组(16.53 $\pm$ 4.28)相比,ANGPTL4 在 PE 组(9.25 $\pm$ 2.46)中的表达强度显著降低,差异具有统计学意义($P < 0.05$);RT-PCR 与 Western blotting 法检测结果显示,与 Nor 组相比,PE 组胎盘组织中 ANGPTL4 mRNA 与蛋白表达水平均显著降低,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见图 1。



注:A为RT-PCR法检测ANGPTL4 mRNA表达,B为Western blotting法检测ANGPTL4蛋白表达;*与Nor组比较, $P < 0.05$ 。

图1 ANGPTL4在PE胎盘组织中表达的检测

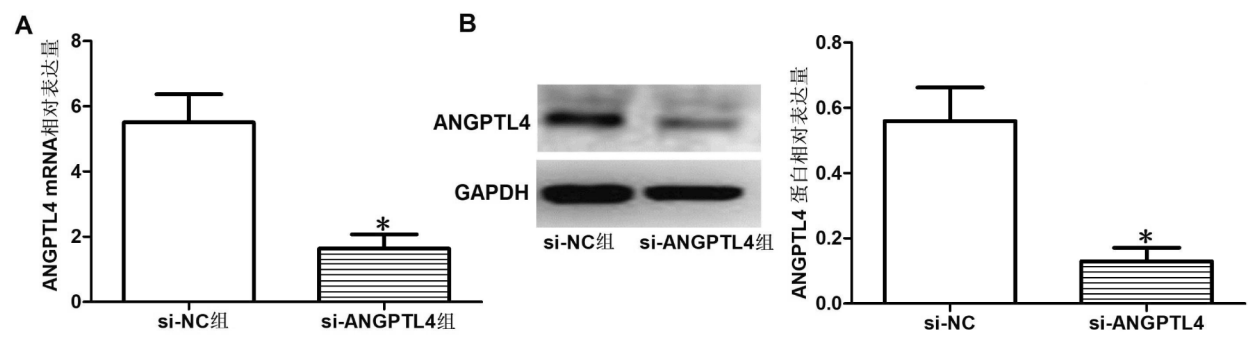
2.3 低氧条件下调控ANGPTL4表达对HUVECs增殖的影响

与 si-NC 组相比, si-ANGPTL4 组细胞中 ANGPTL4 mRNA 与蛋白表达水平均降低, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。具体结果详见图 2。CCK-8 法检测结果显示, 与 Nox 组 [98.24 ± 6.32] % 相比, Hyp + si-NC 组 [61.73 ± 4.26] %、Hyp + si-ANGPTL4 组 [46.63 ± 6.74] % 与 Hyp + rhANGPTL4 组 [$82.23\% \pm 5.53$] % 细胞 24 h 增殖活力均明显降低; 而与 Hyp + si-NC 组 [61 ± 4] % 相比, Hyp + si-ANGPTL4 组 [46 ± 6] % 中细胞 24 h 的增殖活力显著降低, 但

Hyp + rhANGPTL4 明显 [$(82 \pm 5)\%$] 却显著升高, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。

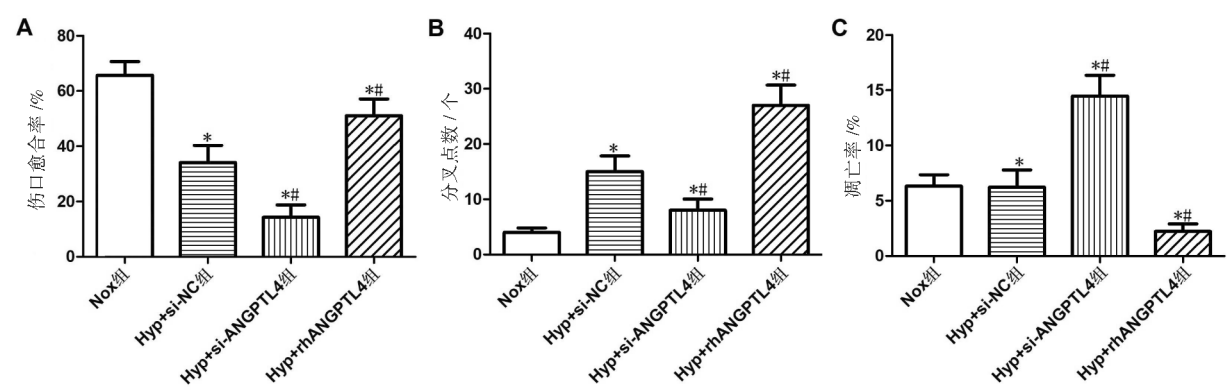
2.4 低氧条件下调控ANGPTL4表达对HUVECs迁移

与 Nox 组相比, Hyp + si-NC 组、Hyp + si-ANGPTL4 组与 Hyp + rhANGPTL4 组细胞的迁移能力均显著降低、细胞分支数量均显著减少、细胞凋亡率均显著升高, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$) ; 与 Hyp + si-NC 组相比, Hyp + si-ANGPTL4 组的迁移能力降低、分支数量减少、凋亡率升高, 而 Hyp + rhANGPTL4 组迁移能力显著升高、分支数量显著增加、凋亡率显著降低, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。具体结果详见图 3。



注:A为RT-PCR法检测ANGPTL4 mRNA表达,B为Western blotting法检测ANGPTL4蛋白表达;*与si-NC组比较, $P < 0.05$ 。

图2 CCK-8法检测调控ANGPTL4表达对低氧条件下HUVECs的增殖的影响



注:A为划痕实验检测调控ANGPTL4表达对低氧条件下HUVECs的迁移能力的影响,B为血管生成实验检测调控ANGPTL4表达对低氧条件下HUVECs的血管形成的影响,C为Annexin V-FITC/PI实验检测调控ANGPTL4表达对低氧条件下HUVECs凋亡的影响。*与Nox组比较, $P < 0.05$;#与Hyp + si-NC组比较, $P < 0.05$ 。

图3 低氧条件下调控ANGPTL4表达对HUVECs迁移能力、血管生成和凋亡的影响

3 讨论

PE 是一种多因素、多机制及多通路导致的疾病,是一种可危及全身各脏器与系统的妊娠期特有疾病^[8]。ANGPTL4 位于人 19 号染色体 p13.3 上,可编码分泌性糖蛋白,是参与脂质代谢、伤口愈合和血管生成的多功能因子^[9-10]。研究发现,PE 患者胎盘组织中 ANGPTL4 表达异常降低,提示 ANGPTL4 在妊娠与胚胎的发育过程中可能起着重要的保护作用^[11]。在本研究中,ANGPTL4 在 PE 患者中的表达水平较正常妊娠女性呈明显降低现象,同时 ANGPTL4 在 PE 患者外周血中含量亦显著下降。载脂蛋白 A-I 可增加细胞中 ANGPTL4 的转录与表达来促进内皮细胞增殖、迁移,从而发挥治疗作用^[12-13]。中药通心络上调人心脏微血管内皮细胞中 ANGPTL4 的表达,从而降低内皮细胞的通透性并促进其血管生成^[14]。为进一步明确 ANGPTL4 在 PE 血管内皮细胞损伤中的作用,本研究在体外利用低氧条件来模拟 PE 的致病环境进行探究。

妊娠初期,胎盘的血管网尚未完全建立,胎儿及胎盘组织处于生理性低氧状态,这种低氧环境对于滋养层干细胞或祖细胞维持细胞内稳态、防止 DNA 损伤和选择性分化是必不可少的^[15-16]。但在 PE 发生过程中由于遗传、免疫及环境等因素损伤滋养层细胞的浸润功能,进而引起胎盘的浅着床与子宫螺旋动脉的重铸障碍,并导致持续的胎盘低氧状态则诱发了血管内皮细胞损伤^[17-18]。本研究结果表明,低氧损伤了 HUVECs 的增殖、迁移及血管生成能力,但外源性给予 rhANGPTL4 则能明显减轻低氧的上述作用,并降低细胞凋亡的发生,而沉默其表达则能损伤内皮细胞的功能。

综上,ANGPTL4 在 PE 患者外周血与胎盘组织中的表达显著降低,外源性予以 ANGPTL4 则能通过促进低氧环境下内皮细胞的增殖、迁移及血管生成能力,降低细胞的凋亡发挥保护作用,沉默其表达则进一步损伤了低氧环境下内皮细胞的上述功能,促进其凋亡的发生。本研究进一步揭示了 ANGPTL4 在 PE 发生中的作用及功能,为 ANGPTL4 在胎盘发育中的生物学作用提供了新的参考。

参 考 文 献

- [1] Ives CW, Sinkey R, Rajapreyar I, et al. Preeclampsia-pathophysiology and clinical presentations: JACC state-of-the-art review [J]. J Am Coll Cardiol, 2020, 76(14): 1690-1702.
- [2] Olshan DS, Rader DJ. Angiotensin-like protein 4: a therapeutic target

- for triglycerides and coronary disease? [J]. J Clin Lipidol, 2018, 12(3): 583-587.
- [3] Li M, Hu J, Yao L, et al. Decreased ANGPTL4 impairs endometrial angiogenesis during peri-implantation period in patients with recurrent implantation failure [J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(18): 10730-10743.
- [4] Liu L, Zhuang X, Jiang M, et al. ANGPTL4 mediates the protective role of PPAR γ activators in the pathogenesis of preeclampsia [J]. Cell Death Dis, 2017, 8(9): e3054.
- [5] 谢幸, 孔北华, 段涛. 妇产科学[M]. 9 版. 北京: 人民卫生出版社, 2019: 83-90.
- [6] 杨晓涛, 韩顶立, Philip NB, 等. 体外缺氧诱导子痫前期滋养细胞模型优化及代谢组学鉴定 [J]. 重庆医科大学学报, 2017, 42(8): 1045-1052.
- [7] Cheng JC, Fang L, Li Y, et al. G protein-coupled estrogen receptor stimulates human trophoblast cell invasion via YAP-mediated ANGPTL4 expression [J]. Commun Biol, 2021, 4(1): e1285.
- [8] 胡继林, 朱宝生. 二甲双胍预防妊娠期糖尿病, 肥胖, 多囊卵巢综合征孕妇产前研究进展 [J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2021, 37(2): 4.
- [9] Grootaert C, Van de Wiele T, Verstraete W, et al. Angiotensin-like protein 4: health effects, modulating agents and structure-function relationships [J]. Expert Rev Proteomics, 2012, 9(2): 181-199.
- [10] Vangrieken P, Remels AHV, Al-Nasiry S, et al. Placental hypoxia-induced alterations in vascular function, morphology, and endothelial barrier integrity [J]. Hypertens Res, 2020, 43(12): 1361-1374.
- [11] Duttaray AK, Basak S. Maternal dietary fatty acids and their roles in human placental development [J]. PLEFA, 2020, 22(155): e102080.
- [12] 涂宛晴, 梁秋儿, 谢鹏程, 等. 基于 TNF- α /IKK β /NF- κ B 信号通路研究消积丸治疗 ApoE/小鼠动脉粥样硬化的机制 [J]. 中草药, 2022, 53(16): 11.
- [13] Theofilatos D, Fotakis P, Valanti E, et al. HDL-apoA-I induces the expression of angiotensin like 4 (ANGPTL4) in endothelial cells via a PI3K/AKT/FOXO1 signaling pathway [J]. Metabolism, 2018, 19(87): 36-47.
- [14] Qi K, Yang Y, Geng Y, et al. Tongxinluo attenuates oxygen-glucose-serum deprivation/restoration-induced endothelial barrier breakdown via peroxisome proliferator activated receptor- α /angiotensin-like 4 pathway in high glucose-incubated human cardiac microvascular endothelial cells [J]. Medicine (Baltimore), 2020, 99(34): e21821.
- [15] Zhao H, Wong RJ, Stevenson DK. The impact of hypoxia in early pregnancy on placental cells [J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(18): 9675-9682.
- [16] Dunwoodie SL. The role of hypoxia in development of the Mammalian embryo [J]. Dev Cell, 2009, 17(6): 755-773.
- [17] 朱林, 卢冉, 郭飞. 多层螺旋 CT 多参数对急性肺动脉栓塞危险分层的评估 [J]. 中华全科医学, 2022, 19(12): 2093-2097.
- [18] 魏刚, 许保刚, 贺朝, 等. HASTE/TrueFISP 影像组学模型联合游离 β 绒毛膜促性腺激素产前预测胎盘植入性病变 [J]. 中国计划生育学杂志, 2022, 30(9): 4.

(收稿日期: 2022-08-22)

妊娠期地中海贫血产妇血清血红蛋白、铁蛋白、转铁蛋白受体水平变化及与母婴结局的关系

苏艳芳[△] 毛靖霞 覃政

1 南宁市第一人民医院产科, 南宁 500022
2 南宁市第一人民医院检验科, 南宁 500022

【摘要】 目的 探究妊娠期地中海贫血产妇血清血红蛋白(Hb)、铁蛋白(SF)、转铁蛋白受体(TfR)水平变化及与母婴结局的关系。**方法** 以2019年1月至2022年1月南宁市第一人民医院收治的204例妊娠期地中海贫血产妇(地贫组)及72例体检产妇(对照组)作为研究对象,采用免疫比浊法检测受试者血清Hb、SF、TfR水平。分析各指标联合检查对病情严重程度的评估价值及与病情程度、不良妊娠结局的关系。**结果** 重度组血清Hb、SF水平低于轻度组、中度组,TfR水平高于轻度组、中度组($P < 0.05$);中度组血清Hb、SF水平低于轻度组,TfR水平高于轻度组($P < 0.05$)。联合检查评估地中海贫血严重程度的曲线下面积(AUC)大于血清Hb、SF、TfR水平单独检测($P < 0.05$)。血清Hb、SF水平与妊娠期地中海贫血严重程度呈负相关,TfR水平与病情严重程度呈正相关($P < 0.05$)。地中海贫血患者随着妊娠进展,Hb、SF水平呈下降趋势,TfR水平呈上升趋势($P < 0.05$)。地贫组不良妊娠结局发生率为33.33%;不良妊娠结局组血清Hb、SF水平低于妊娠结局较好组,TfR水平高于妊娠结局较好组($P < 0.05$)。血清TfR升高是不良妊娠结局发生的危险因素,血清Hb、SF水平升高为保护因素($P < 0.05$)。**结论** 妊娠期地中海贫血产妇血清Hb、SF、TfR水平变化与孕周及病情严重程度相关,并对病情严重程度具有评估价值,且各指标异常变化可影响患者妊娠结局。

【关键词】 妊娠期地中海贫血; 血红蛋白; 铁蛋白; 转铁蛋白受体; 血清水平; 母婴结局

【中图分类号】 R714 **【文献标识码】** A

Changes of serum hemoglobin, ferritin and transferrin receptor levels in puerperae with thalassemia during pregnancy and their relationship with maternal-infant outcomes SU Yanfang[△], MAO Jingxia, QIN Zheng. 1. Department of Obstetrics, the First People's Hospital of Nanning, Nanning 500022, Guangxi, China; 2. Department of Laboratory Medicine, the First People's Hospital of Nanning, Nanning 500022, Guangxi, China

【Abstract】 Objective To explore the changes of levels of serum hemoglobin (Hb), serum ferritin (SF) and transferrin receptor (TfR) in puerperae with thalassemia during pregnancy and their relationship with maternal-infant outcomes. **Methods** 204 puerperae with thalassemia during pregnancy (thalassemia group) and 72 puerperae who underwent physical examination (control group) from the First People's Hospital of Nanning from January 2019 to January 2022 were selected as the research subjects. Immunoturbidimetry was used to detect the levels of serum Hb, SF and TfR of the subjects. The evaluated value of combined examination of various indicators on the severity of disease and the relationship with disease severity and adverse pregnancy outcomes were analyzed. **Results** Serum Hb and SF levels in severe group were lower while TfR level was higher compared to mild group and moderate group ($P < 0.05$). The levels of serum Hb and SF were lower while the TfR level was higher in moderate group compared to mild group ($P < 0.05$). The area under the curve (AUC) of combined examination in evaluating the severity of thalassemia was higher than that of serum Hb, SF or TfR alone ($P < 0.05$). The levels of serum Hb and SF were negatively correlated with the severity of thalassemia during pregnancy, and the level of TfR was positively correlated with the disease severity ($P <$

【基金项目】 广西壮族自治区卫生健康委员会自筹科研课题(Z20210802)

[△]**【通讯作者】** 苏艳芳, E-mail: syf20230216@163.com

0.05)。With the progression of pregnancy, the Hb and SF levels in patients with thalassemia showed downward trends while TfR level showed an upward trend ($P < 0.05$)。The incidence rate of poor pregnancy outcomes in thalassemia group was 33.33%。The levels of serum Hb and SF in adverse pregnancy outcome group were lower than those in good pregnancy outcome group while the level of TfR was higher than that in good pregnancy outcome group ($P < 0.05$)。Increased serum TfR was a risk factor for poor pregnancy outcomes, and increased serum Hb and SF levels were protective factors ($P < 0.05$)。Conclusions The changes of serum Hb, SF and TfR levels in puerperae with thalassemia during pregnancy are related to the gestational age and disease severity, and they have evaluation value for the disease severity, and the abnormal changes of indicators can affect the pregnancy outcomes of patients.

【Key words】 Thalassemia during pregnancy; Hemoglobin; Ferritin; Transferrin receptor; Serum levels; Maternal-infant outcomes

地中海贫血是一种单基因遗传性溶血性疾病,是因珠蛋白基因突变引起珠蛋白链合成障碍,导致血红蛋白(haemoglobin, Hb)组成成分改变,而出现的慢性溶血性贫血疾病。临床资料显示,妊娠期地中海贫血可对母体及胎儿造成一定影响,是导致母婴不良妊娠结局发生的重要因素^[1]。Hb为红细胞关键组成成分,可反映贫血程度。相关研究指出,妊娠期地中海贫血患者存在Hb水平降低现象^[2]。血清铁蛋白(serum ferritin, SF)是机体中贮存铁的蛋白质,可用于反映机体铁贮存总量。转铁蛋白受体(transferrin receptor, TfR)是一种跨膜糖蛋白,可与血浆中携铁的转铁蛋白结合,并经胞饮作用转运至细胞内,在调节细胞铁的摄取中起重要作用。有报道指出, TfR水平变化可影响细胞铁摄取量,从而调控细胞铁的吸收^[3]。相关研究发现,妊娠期合并地中海贫血可显著增加孕期及围产期母婴不良结局发生风险^[4]。但目前有关血清Hb、SF、TfR水平与妊娠期地中海贫血产妇妊娠结局的关系尚处于探索阶段。故本研究通过分析妊娠期地中海贫血产妇血清Hb、SF、TfR水平变化,旨在探究各指标与病情严重程度的相关性以及对妊娠结局的影响。

1 对象与方法

1.1 研究对象

以2019年1月至2022年1月南宁市第一人民医院收治的204例妊娠期地中海贫血产妇(地贫组)及72例体检产妇(对照组)作为研究对象。纳入标准:(1)符合关于妊娠期地中海贫血的诊断标准^[5];(2)单胎妊娠;(3)临床资料完整;(4)年龄20~42岁。排除标准:(1)其他贫血性疾病;(2)合并严重妊娠合并症;(3)合并血液病;(4)双胞胎或多胎妊娠;(5)合并其他染色体异常;(6)胎儿患有先天性疾病。本研究经南宁市第一人民医院伦理委员会审核批准。

1.2 研究方法

1.2.1 血清Hb、SF、TfR水平测定

于受试者入院后24 h内采集其静脉血3 mL,以3 500 r/min的速率进行离心处理,分离血清,采用免疫比浊法检测受试者血清Hb、SF、TfR水平,试剂盒由罗氏公司提供。

1.2.2 病情严重程度分组

根据《地中海贫血妊娠期管理专家共识》^[6]贫血程度将地贫组分为轻度组(轻型,胎儿期无临床表现, Hb轻度降低、平均红细胞体积 < 82 fL、平均红细胞血红蛋白含量 < 27 pg、HbA₂ $< 2.5\%$)、中度组(中间型,胎儿期无临床表现, Hb轻中度降低、其他实验室指标同轻型)、重度组(重型,胎儿期即可出现重度贫血、严重水肿、肝脾肿大、发育迟缓、胎盘水肿增厚、基本不能存活至出生,母亲并发镜像综合征、妊娠期高血压疾病等, Hb重度降低、其他实验室指标同轻型)。

1.2.3 随访

地贫组患者均随访至妊娠结束,患者在住院期间根据病情进展情况给予益血生胶囊、生血宝颗粒等药物治疗,存在铁缺乏者给予多糖铁复合物胶囊补铁。根据地贫组患者不良妊娠结局发生情况将其分为不良妊娠结局组及妊娠结局较好组,不良妊娠结局包括终止妊娠、产后出血、早产、死产、低出生体重儿等。

1.3 观察指标

(1)不同病情严重程度患者及对照组血清Hb、SF、TfR水平,分析各指标联合检查对病情严重程度的评估价值及各指标与病情程度的相关性。(2)不同孕周患者的血清Hb、SF、TfR水平。(3)不良妊娠结局组及妊娠结局较好组血清Hb、SF、TfR水平,分析各指标对不良妊娠结局发生的影响。

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。

计量资料经正态检验后采用 t 检验,以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示;计数资料采用 χ^2 检验,以频数(百分数) [$n(\%)$] 表示;采用 Spearman 检验分析血清 Hb、SF、TfR 水平与地中海贫血严重程度的相关性;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析各指标联合检测对地中海贫血严重程度的评估价值;采用 Logistic 回归分析各指标对不良妊娠结局发生的影响; $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 地贫组和对照组基线资料比较

地贫组年龄 20 ~ 42 岁,平均 (32.52 ± 4.17) 岁;孕期:早孕期 68 例、中孕期 81 例、晚孕期 55 例;经产妇 89 例、初产妇 115 例;地中海贫血类型: α -地中海贫血 121 例, β -地中海贫血 83 例。对照组年龄 22 ~ 41 岁,平均 (32.08 ± 4.32) 岁;孕期:早孕期 24 例、中孕期 30 例、晚孕期 18 例;经产妇 32 例、初产妇 40 例。两组年龄、孕期、生育情况比较,差异无统计学意义 ($P >$

0.05),具有可比性。

2.2 地贫组和对照组血清 Hb、SF、TfR 水平比较

轻度组、中度组、重度组及对照组血清 Hb、SF、TfR 水平分别为 (110.58 ± 10.07) g/L、(51.37 ± 5.08) μ g/L、(3.22 ± 0.63) mg/L、(97.62 ± 11.34) g/L、(46.21 ± 4.62) μ g/L、(4.16 ± 0.49) mg/L、(84.38 ± 9.73) g/L、(41.45 ± 4.01) μ g/L、(5.12 ± 0.58) mg/L、(121.71 ± 10.22) g/L、(59.35 ± 10.28) μ g/L、(2.13 ± 0.41) mg/L。重度组血清 Hb、SF 水平低于轻度组、中度组,TfR 水平高于轻度组、中度组;中度组血清 Hb、SF 水平低于轻度组,TfR 水平高于轻度组,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.3 血清 Hb、SF、TfR 水平对地中海贫血严重程度的评估价值

联合检查评估地中海贫血严重程度的曲线下面积 (AUC) 大于血清 Hb、SF、TfR 水平单独检测 ($P < 0.05$)。具体结果详见表 1 和图 1。

表 1 血清 Hb、SF、TfR 水平对地中海贫血严重程度的评估价值

项目	截点值	AUC	SE	95% CI	灵敏度/%	特异度/%
Hb	95.26 g/L	0.766	0.038	0.702 ~ 0.823	85.00	59.76
SF	44.41 μ g/L	0.789	0.039	0.727 ~ 0.843	80.00	70.73
TfR	4.51 mg/L	0.787	0.046	0.724 ~ 0.841	72.50	80.49
联合		0.896	0.034	0.846 ~ 0.934	85.00	84.15

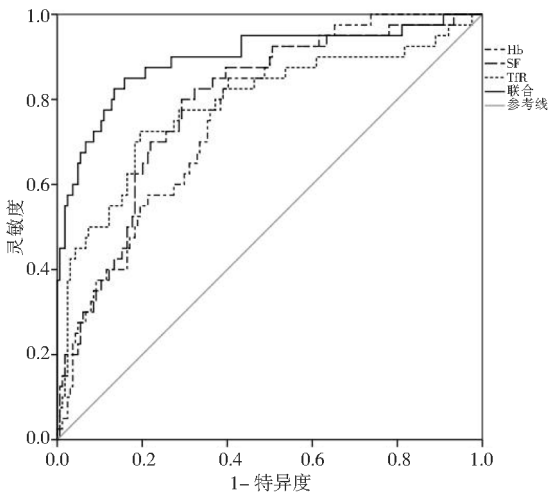


图 1 血清 Hb、SF、TfR 水平评估地中海贫血病情严重程度的 ROC 曲线

2.4 血清 Hb、SF、TfR 水平与病情严重程度的相关性

血清 Hb、SF 水平与妊娠期地中海贫血严重程度呈负相关,TfR 水平与病情严重程度呈正相关 ($r = -0.507、-0.349、0.471, P < 0.05$)。

2.5 不同孕期地中海贫血患者的血清 Hb、SF、TfR 水平比较

早孕期、中孕期、晚孕期患者血清 Hb、SF、TfR 水平分别为 (108.85 ± 10.71) g/L、(49.62 ± 5.38) μ g/L、(3.53 ± 0.59) mg/L、(100.33 ± 9.68) g/L、(47.37 ± 6.09) μ g/L、(3.98 ± 0.61) mg/L、(92.50 ± 12.16) g/L、(45.74 ± 6.13) μ g/L、(4.28 ± 0.53) mg/L。地中海贫血患者随着妊娠进展,Hb、SF 水平呈下降趋势,TfR 水平呈上升趋势,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.6 不同妊娠结局患者的血清 Hb、SF、TfR 水平比较

地贫组中共出现终止妊娠 15 例、产后出血 11 例、早产 28 例、死产 3 例、低出生体重儿 11 例,不良妊娠结局发生率为 33.33%。不良妊娠结局组血清 Hb [(90.03 ± 10.59) g/L vs. (106.58 ± 11.32) g/L]、SF [(43.15 ± 7.31) μ g/L vs. (49.95 ± 8.04) μ g/L] 水平低于妊娠结局较好组,TfR [(4.72 ± 0.85) mg/L vs. (3.51 ± 0.67) mg/L] 水平高于妊娠结局较好组,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.7 血清 Hb、SF、TfR 水平与不良妊娠结局发生的 Logistic 回归分析

血清 TfR 升高是不良妊娠结局发生的危险因素,血清 Hb、SF 水平升高为保护因素($P < 0.05$)。具体结果详见表 2。

表 2 血清 Hb、SF、TfR 水平与不良妊娠结局发生的 Logistic 回归分析

指标	β	SE	Wald χ^2	OR	95% CI	P
Hb	0.921	0.216	18.181	0.398	0.261 ~ 0.608	<0.001
SF	0.441	0.105	17.640	0.643	0.524 ~ 0.790	<0.001
TfR	-1.925	0.428	20.229	6.855	2.963 ~ 15.861	<0.001

3 讨论

地中海贫血是因珠蛋白基因缺乏或异常合成受阻,使 Hb 组成发生变化,而出现的慢性溶血性贫血^[7]。相关研究指出,其可导致胎儿生长受限,增加不良妊娠结局发生的危险性^[8]。既往研究指出,组织缺铁时 TfR 水平可用于反映骨髓红细胞生成过程中缺铁程度^[9-10]。TfR 是机体介导铁代谢的主要蛋白质之一,在铁的运输、转化和利用中起着重要的作用,可作为缺铁性贫血的判定指标。SF 也是一项公认的可反映机体铁负荷状况且灵敏度、特异度均较高的指标,其能够贮存铁,而铁为生成 Hb 不可缺少的部分,故两者均参与了贫血发生发展过程^[11]。本研究发现,妊娠期地中海贫血患者存在血清 Hb、SF、TfR 水平异常变化现象,与相关研究结果相符^[12],且本研究经进一步分析发现,各指标均与地中海贫血严重程度相关,提示其或可用于评估病情进展,这主要与地中海贫血可影响 Hb 生成,而导致体内铁含量异常升高有关。临床资料显示,轻型地中海贫血一般不需输血治疗,而重症地中海贫血患者需进行及时治疗,否则会影响胎儿发育,导致不良妊娠结局的发生,故临床评估地中海贫血严重程度对于早期给予合理干预极为重要^[13]。本研究发现,血清 Hb、SF、TfR 水平联合检测对地中海贫血严重程度具有评估价值,故或可通过检测各指标血清水平变化来评估病情进展。另外,本研究发现,地中海贫血患者随着妊娠进展,Hb、SF 水平呈下降趋势,TfR 水平呈上升趋势,表明患者 Hb、SF 及 TfR 水平与妊娠进展有关,提示需对地中海贫血孕妇给予早期诊断、干预。

既往研究发现,地中海贫血妊娠患者机体防御能力减弱,对于阴道分娩及剖宫产手术耐受性减低,易发生失血性休克状况等现象,而导致不良妊娠结局的发生^[14]。本研究发现,患者血清 Hb、SF 及 TfR 水平与妊娠结局有关。其原因在于,地中海贫血妊娠患者 Hb 指标较低,常存在轻度贫血及中度贫血现象,可导致血

液稀释,且患者凝血功能减弱,而使其易在顺产或剖宫产术中出现出血现象,而血清 TfR 水平异常时,可导致幼红细胞吸收铁功能障碍,最终影响造血功能,加重贫血程度^[15-16]。本研究结果显示,血清 TfR 升高是不良妊娠结局发生的危险因素,血清 Hb、SF 水平升高为保护因素,这主要是因为孕妇自身 Hb 水平降低,导致经胎盘输送至胎儿营养物质减少,进而可影响新生儿出生质量,而血清 TfR 水平出现异常升高时,可影响幼红细胞铁吸收作用,导致血清 SF 水平降低,影响造血功能,而增加不良妊娠结局发生的危险性^[17-18]。

综上所述,妊娠期地中海贫血产妇血清 Hb、SF、TfR 水平变化与孕周及病情严重程度相关,并对病情严重程度具有评估价值,且各指标异常变化可影响患者妊娠结局。同时,地中海贫血孕妇也存在铁缺乏可能,应及时根据检验结果指导补铁治疗,有效改善孕妇缺铁及贫血状况,改善不良妊娠结局。

参 考 文 献

- [1] 罗李莉,梁旭霞,马艳华,等. 东南亚缺失型 α -地中海贫血孕妇孕期血清铁蛋白水平变化及妊娠结局分析[J]. 海南医学,2021,32(5):574-577.
- [2] Jamwal M, Kaur J, Chhabra S, et al. De novo haemoglobin sabine masquerading as double heterozygosity for HbQ-India and β -thalassaemia trait: first report from South Asia[J]. J Clin Pathol, 2020,73(4):236-238.
- [3] 李芬,安文茜,贺杰,等. 血清同型半胱氨酸、维生素 B12 和可溶性转铁蛋白受体联合检测对妊娠期贫血早期诊断的价值分析[J]. 安徽医药,2022,26(7):1336-1340.
- [4] 刘显川,刘涛,焦震华. 地中海贫血孕妇母婴结局的影响因素分析[J]. 北京医学,2021,43(6):564-566.
- [5] 中华医学会血液学分会红细胞疾病学组. 非输血依赖型地中海贫血诊断与治疗中国专家共识(2018 年版)[J]. 中华血液学杂志,2018,39(9):705-708.
- [6] 中华医学会围产医学分会,中华医学会妇产科学分会产科学组. 地中海贫血妊娠期管理专家共识[J]. 中华围产医学杂志,2020,23(9):577-584.
- [7] Adler A, Wainstock T, Sheiner E. Prenatal exposure to maternal β -thalassaemia minor and the risk for long-term hematologic morbidity in the offspring: a population-based cohort study[J]. Early Hum Dev, 2021,158(1):105397.
- [8] 王金梅,郑琳. 轻型地中海贫血孕妇孕晚期血液特点及妊娠结局[J]. 中国计划生育学杂志,2021,29(10):2162-2165.
- [9] 王丽,赵艳莉,金瑄,等. 缺铁性贫血患者铁代谢与血小板参数的相关性研究[J]. 血栓与止血学,2020,26(6):916-918.
- [10] Hou L, Lu J, Jiang X, et al. Analytical evaluation of three soluble transferrin receptor measurement systems for diagnosis of iron deficiency anemia: a retrospective study[J]. J Clin Lab Anal, 2020,34(8):e23342.
- [11] 周晓萍,邓雨萍,杨鑫,等. 轻型地中海贫血孕妇孕早期铁蛋白水平、甲状腺功能及胰腺功能检测结果分析[J]. 中国医药导报,2022,19(23):93-96.

- [12] Chen M, Huang H, Chen L, et al. First report of the spectrum of δ -globin gene mutations among women of reproductive age in Fujian area-Discrimination of δ -thalassemia, α -thalassemia, and iron deficiency anemia[J]. J Clin Lab Anal, 2020, 34(11): e23479.
- [13] 叶茹, 乔晓林, 崔蕾. 妊娠期缺铁性贫血预防性干预时机对母婴健康的影响[J]. 中国妇幼健康研究, 2022, 33(6): 67-70.
- [14] Boonrusmee S, Thongkhao A, Wongchanchailert M, et al. Coexisting iron deficiency anemia and thalassemia traits in infants; implication for an anemia screening program[J]. J Trop Pediatr, 2022, 68(4): fmac044.
- [15] 倪爱青, 何大强, 杨金军. 妊娠期糖尿病患者孕期甲状腺功能和贫血指标的变化及与母婴结局的相关性[J]. 中国妇幼保健, 2022, 37(2): 193-196.
- [16] Daude S, Remen T, Chateau T, et al. Comparative accuracy of ferritin, transferrin saturation and soluble transferrin receptor for the diagnosis of iron deficiency in inflammatory bowel disease [J]. Aliment Pharmacol Ther, 2020, 51(11): 1087-1095.
- [17] 洪秀珍. 乐清地区妊娠中晚期妇女血清铁蛋白水平, 孕妇缺铁性贫血患病情况及其对妊娠结局的影响[J]. 中国妇幼保健, 2020, 35(6): 995-998.
- [18] 黎丽嫦, 张海花, 班正贺. 妊娠合并地中海贫血者 HGB、SF 变化及母婴结局[J]. 中国计划生育学杂志, 2020, 28(3): 446-448.

(收稿日期: 2023-02-21)

DOI: 10.3969/j.issn.1672-1993.2023.06.017

· 妇科与生殖医学 ·

基于结构方程模型的宫内人工授精影响因素的信度与效度分析

王占武¹ 张秀婷¹ 马国燕^{2△} 洪庆文² 尹志辉³

1 河北省邢台市第三医院核医学科, 河北 邢台 054000

2 河北省邢台市第三医院生殖医学科, 河北 邢台 054000

3 河北省邢台市第三医院检验科, 河北 邢台 054000

【摘要】 目的 采用结构方程模型的信度与效度分析评价精液参数、患者资料、性激素和甲状腺功能等因素对宫内人工授精妊娠结局的影响。**方法** 选取2018年1月至2020年12月在邢台市第三医院生殖医学中心实施宫内人工授精的207对夫妻的387个治疗周期的临床资料和实验室检查结果作为研究对象。纳入影响因素作为模型观察变量并进行编号, 将具有相同性质的观察变量归为同一潜变量, 构建结构方程模型并进行信度和效度分析。**结果** (1) 精液参数、患者资料、性激素和精液优化质量的Cronbach's α 系数为0.6~0.8, 通过信度检验; 甲状腺功能的Cronbach's α 系数<0.6, 未通过信度检验。(2) 探索性因子分析, 得出精液参数、患者资料、性激素和精液优化质量具有良好的结构效度。(3) 验证性因子分析结果, 提示模型与实际数据拟合程度符合要求。**结论** 模型信度和效度分析显示筛选后影响因素可用于评价宫内人工授精妊娠结局, 并具有一定临床应用价值。

【关键词】 宫内人工授精; 结构方程模型; 信度分析; 效度分析

【中图分类号】 R711

【文献标识码】 A

Reliability and validity analysis of influencing factors of intrauterine insemination based on structural equation model WANG Zhanwu¹, ZHANG Xiuting¹, MA Guoyan^{2△}, HONG Qingwen², YIN Zhihui³.

1. Department of Nuclear Medicine, Third Hospital of Xingtai City, Xingtai 054000, Hebei, China;

2. Department of Reproductive Medicine, Third Hospital of Xingtai City, Xingtai 054000, Hebei, China;

3. Department of Clinical Laboratory, Third Hospital of Xingtai City, Xingtai 054000, Hebei, China

【Abstract】 Objective To evaluate the influence of factors such as semen parameters, patient data, sex hormones and thyroid function on the pregnancy outcome of intrauterine insemination (IUI) using structural

【基金项目】 河北省邢台市科技计划项目(2019ZC323)

[△]**【通讯作者】** 马国燕, E-mail: www.yin.cn@163.com

equation model reliability and validity analysis. **Methods** From January 2018 to December 2020, the clinical data and laboratory test results of 387 treatment cycles of 207 couples who underwent intrauterine insemination in the Department of Reproductive Medicine of the Third Hospital of Xingtai City were selected as the research objects. The influencing factors were included as the observed variables of the model and numbered, and the structural equation model was constructed and the reliability and validity were analyzed. **Results** (1) The Cronbach's α coefficient of the four variables of the men's semen quality, patient data, sex hormones and semen optimization quality was between 0.6 and 0.8, passing the reliability test. The Cronbach's α coefficient of thyroid function was < 0.6 , which failed the reliability test. (2) Exploratory factor analysis found that the men's semen quality, patient data, sex hormones and semen optimization quality had good construct validity. (3) Confirmatory factor analysis results, indicated that the fitting degree of the model and the actual data meets the requirements. **Conclusions** The reliability and validity analysis of the model shows that the influencing factors after screening can be used to evaluate the pregnancy outcome of IUI, and have certain clinical application value.

【Key words】 Intrauterine insemination; Structural equation modeling; Reliability analysis; Validity analysis

女性的生育能力会随着年龄增加而逐渐降低,为了满足生育意愿,有越来越多的不孕症夫妻求助于辅助生殖技术^[1]。宫内人工授精(intrauterine insemination, IUI)在临床上已经广泛开展,在一定程度上可提高妊娠成功率^[2],但仍存在多种类型因素对 IUI 妊娠结局产生不良影响^[3]。以往很难确定相关影响因素与妊娠结局之间的量化关系,而引入结构方程模型(structural equation modeling, SEM)即可解决该问题,SEM 可获得每个观察变量对最终结果产生的影响^[4]。基于此,本研究回顾性分析了 IUI 数据和相关实验室检查结果数据,并构建 SEM,分析 IUI 的主要影响因素,以及计算每种影响因素对临床妊娠结局影响权重,以期提高 IUI 临床妊娠率。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2018 年 1 月至 2020 年 12 月在邢台市第三医院生殖医学中心实施 IUI 的 207 对夫妻的 387 个治疗周期的临床资料和实验室检查结果作为研究对象。纳入观察变量(变量编码):(1)精液参数,包括处理前精液量、处理前精子密度、处理前精子活率和处理前前向运动精子率(FSQ1 ~ FSQ4);(2)精液优化参数,包括优化后精子密度、优化后精子活率、优化后前向运动精子率、回收率和优化后前向运动精子总数(OQS1 ~ OQS5);(3)患者资料,包括女方年龄、男方年龄、女方体重指数、不育类型、不育时间、女方诊断指征、授精情况、治疗方式、扳机日卵泡数、临床妊娠结果(PBI1 ~ PBI10);(4)女方激素结果,包括三碘甲状腺原氨酸、四碘甲状腺原氨酸、促甲状腺激素、甲状腺球蛋白抗体、抗甲状腺过氧化物酶抗体(TF1 ~ TF5),孕酮、睾酮、催乳素、黄体生成素、卵泡刺激素、雌二醇(OF1 ~

OF6)。纳入标准:(1)男性少精、弱精、畸精子症,精液不液化或液化不良,射精困难引起不育;(2)女性排卵障碍、高龄、宫颈因素引起不孕。排除标准:(1)资料不全;(2)纳入变量存在缺失值数据;(3)明确甲状腺功能亢进症与甲状腺功能减退症。所有患者资料均按照原卫生部第 14 号令《人类辅助生殖技术管理办法》^[5]规定进行管理。本研究已经通过邢台市第三医院伦理委员会审核批准(编号:2019-KY-30)。

1.2 SEM 建立

1.2.1 构建理论模型-理论框架图

通过既有研究确定潜变量和观察变量,将具有相同性质的观察变量归为一个潜变量,并确立潜变量之间的关系,采用带箭头的线段进行连接。

1.2.2 变量操作定义与观察变量

精液参数是妊娠成功的最重要的遗传物质基础,包括:FSQ1 ~ FSQ4^[6-7]。精液优化质量是妊娠成功的直接因素,包括:OQS1 ~ OQS5^[8-9]。患者资料是评估双方生殖能力基础,包括:PBI1 ~ PBI10^[7,10]。性激素用于指导 IUI 授精时机还能对 IUI 结局产生影响,包括:OF1 ~ OF6^[11-12]。甲状腺功能与许多不利的生殖结局有关,包括:TF1 ~ TF6^[13]。

1.2.3 信度检验

对不同潜变量观察变量信度分析,结果以 Cronbach's α 系数值进行一致性检验。根据结果确定是否进行探索性因子分析。

1.2.4 效度检验

(1)探索性因子分析:对每个主成分赋予有效观察变量含义,并命名。根据观察变量的球形检验结果判断是否行验证性因子分析。(2)验证性因子分析:反映模型差异性观察变量卡方值/自由度(χ^2/df)、近

似误差均方根(RMSEA)、反映模型相似性观察变量拟合优度指数(GFI)、修正拟合优度指数(AGFI)、相对拟合指数(NFI)、比较拟合指数(CFI)。收敛效度通过*t*检验方法确认观察变量间收敛效度是否符合要求。主要观察变量包括组合信度(CR)和平均变异数萃取量(AVE)。

区分效度主要观察变量为不同潜变量间相关系数、各潜变量 AVE 平方根值。

1.3 各指标判断标准^[14-15]

信度检验,Cronbach's α 系数 > 0.6,信度良好。效度检验:KMO > 0.6,*P* < 0.05。旋转成分矩阵各主成分载荷系数 > 0.5。 $\chi^2/df < 3$,RMSEA < 0.08,GFI、AGFI、NFI 和 CFI > 0.8;CR > 0.7,AVE > 0.5;潜变量相关系数 < AVE 平方根值。

1.4 统计学处理

采用 SPSS22.0 软件对相关数据进行管理并进行探索性因子分析,采用 SPSSAMOS 23 软件分析验证性因子并绘制路径系数图。计数资料采用 χ^2 检验,以频数(百分数)[*n*(%)]表示;偏态分布数据以中位数(四分位数间距)[*M*(*P*25,*P*75)]表示;*P* < 0.05 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 观察变量信度检验

观察变量间信度检验结果显示,精液参数、患者资料、性激素和精液优化质量的 Cronbach's α 系数均 > 0.6(表 1),认为观察变量间一致性符合要求,可进行继续分析。甲状腺功能各观察变量未通过信度检验,将该潜变量舍弃。

2.2 效度分析

2.2.1 探索性因子分析

KMO 和 Barlett 球形检验结果:KMO = 0.649; $\chi^2 = 2\,969.498$,*P* = 0.000,适宜行效度分析。纳入因子的累计方差贡献率为 68.462% > 60%,可反映原始数据特性;通过正交旋转法提取主成分和共同因子,即精液参数、患者资料、性激素和精液优化质量具有较好的结构效度。不同主成分的观察变量和载荷系数分别为:精液参数为 FSQ2 (0.889),FSQ3 (0.826),FSQ4 (0.763);患者资料为 PBI1 (0.919),PBI2 (0.889),PBI3 (0.745),PBI4 (0.671);性激素为 OF1 (0.680),OF4 (0.861),OF5 (0.785);精液优化质量为 OQS1

(0.922),OQS2 (0.774),OQS3 (0.922),OQS5 (0.885)。

表 1 SEM 模型各观察变量信度检验汇总表

潜变量	观察变量	CITC (总相关系数)	Cronbach's α 系数
精液参数	FSQ2	0.878	0.606
	FSQ3	0.379	
	FSQ4	0.515	
患者资料	PBI1	0.572	0.776
	PBI2	0.609	
	PBI3	0.722	
	PBI4	0.848	
性激素	OF1	0.701	0.603
	OF4	0.211	
	OF5	0.275	
精液优化质量	OQS1	0.548	0.635
	OQS2	0.604	
	OQS3	0.641	
	OQS4	0.656	
	OQS5	0.361	
甲状腺功能	TF3	0.588	0.447 *
	TF4	0.035	
	TF5	0.008	

注:* 为未通过信度检验。

2.2.2 验证性因子分析

(1)模型适配度:不同影响因素对 IUI 妊娠结局的因子模型,验证性因子分析发现,模型拟合结果各观察变量结果为 CMIN = 228.143,*df* = 98,*P* = 0.000,CMIN/*df* = 2.328,GFI = 0.934,NFI = 0.913,CFI = 0.948,AGFI = 0.908,RMSA = 0.059,均符合可接受范围,模型适配度可以接受。(2)收敛效度:收敛效度分析显示大部分观察变量的标准化负荷量均在 0.5 ~ 0.9,孕酮为 0.462 略低于 0.5;组合信度分别在 0.7 ~ 0.9,平均变异数萃取量在 0.6 ~ 0.7,性激素为 0.471 略低(表 2)。模型收敛效度符合要求,即观察变量间存在较强收敛效度。(3)区分效度:精液参数、精液优化质量、患者资料和性激素之间,差异均具有统计学意义(*P* < 0.05),相关性系数绝对值均 < 0.5,且均小于所对应的 AVE 的平方根,说明各个潜变量之间具有一定相关性,且彼此之间又具有一定区分度,说明数据区分效度符合要求。

表 2 不同潜变量观察变量分析

潜变量	观察变量	标准化 负荷量	非标准化 负荷量	S. E.	t	P	项目信度 (SMC)	组合信度 (CR)	平均变异数 萃取量 (AVE)
男方精液质量	FSQ2	0.569	2.105	0.182	11.549	<0.001	0.323	0.832	0.632
	FSQ3	0.931	1.292	0.062	20.989	<0.001	0.867		
	FSQ4	0.840	1.000	—	—	—	0.706		
精液优化质量	OQS1	0.923	2.175	0.071	30.571	<0.001	0.852	0.863	0.689
	OQS2	0.533	0.230	0.019	11.856	<0.001	0.284		
	OQS5	0.966	1.000	—	—	—	0.933		
患者资料	PBI1	0.959	1.000	—	—	—	0.736	0.840	0.679
	PBI2	0.858	0.871	0.042	20.913	<0.001	0.919		
	PBI3	0.617	0.617	0.046	13.533	<0.001	0.381		
	PBI4	0.534	0.062	0.006	11.231	<0.001	0.285		
性激素	OF1	0.462	1.000	—	—	—	0.213	0.712	0.471
	OF4	0.915	10.204	1.695	6.019	<0.001	0.837		
	OF5	0.603	5.462	0.715	7.641	<0.001	0.364		

注:—为无数据。

3 讨论

IUI 是通过在无菌条件下将精液优化处理后,再送入子宫腔内,以提高因性交困难、男方少弱精,或因精液液化不良而致不孕症的妊娠机会^[16]。该技术以解决男性因素为主,然而许多因女方因素导致的不孕症也在 IUI 中占有很大比重。众多影响因素综合起来,主要包括:男方因素、女方因素、女方激素水平、双方基础资料和实验室操作等不同方面,各影响因素除了对妊娠结局产生影响外,在影响因素之间还会相互影响。SEM 可以将复杂相关关系拆解成数个线性回归模型,利用以往研究将影响因素作为观察变量分成若干潜变量,构建模型然后导入收集数据加以验证^[17],因此可明确因素对妊娠结局影响大小量化数值。

本研究结果显示,SEM 模型对 30 项观察变量进行分析,获得 5 个主成分 18 项与 IUI 临床妊娠结局有因果关系的影响因素。根据主成分共同特征归纳为精液参数、患者资料、性激素、精液优化质量、甲状腺功能,并作为潜变量用于建立 SEM 模型。除甲状腺功能外,各潜变量信度检验,获得 Cronbach's α 系数均 >0.6;观察变量的标准化负荷量均在 0.5~0.9,组合信度分别在 0.7~0.9,平均变异数萃取量在 0.6~0.7,潜变量间相关性系数绝对值均 <0.5,且均小于所对应的 AVE 的平方根,模型筛选数据能够很好地拟合 SEM 模型。路径图中的女方年龄、男方年龄、女方体重指数和不孕类型对 IUI 结局产生负向影响,育龄期夫妇的最佳生育年龄是 20~30 岁,特别是女方。因此女性不孕与年龄的相关性极强,对于不孕不育的咨询和诊疗,应将其作为第一考虑因素。性激素中的孕酮、黄体生成素和卵泡刺激素,以及精液质量参数和优化后精液参

数中的精子密度、精子活率和前向运动精子总数可对 IUI 结局产生正向影响,即为精液各项参数越高越利于提高临床妊娠率。性激素筛选指标既反映生育系统基本状态,还能反映卵巢功能,在考虑年龄的基础上,以上指标适度增加有利于提高临床妊娠率。

综上所述,精液参数、患者资料、性激素和精液优化后参数是最基本也是最重要的检查项目,因指标多且相互间存在交叉影响,临床应用价值有限。利用 SEM 进行筛选优化后,具有良好信度与效度,更有利于评价 IUI 结局,为提升助孕成功率提供了可行性方法。

参 考 文 献

- [1] 陈子江,刘嘉茵,黄荷凤,等. 不孕症诊断指南[J]. 中华妇产科杂志,2019,54(8):505-510.
- [2] Poppe K, Velkeniers B, Glinooer D. Thyroid disease and female reproduction[J]. Clin Endocrin,2007,66:309-321.
- [3] Merviel P, Heraud MH, Grenier N, et al. Predictive factors for pregnancy after intrauterine insemination (IUI): an analysis of 1,038 cycles and a review of the literature[J]. Fertil Steril,2010,93(1):79-88.
- [4] 李慧勤,孙仙,Michael R,等. 基于结构方程模型的宁夏地区高脂血症影响因素分析[J]. 公共卫生与预防医学,2022,33(1):53-57.
- [5] 中华人民共和国卫生部. 人类辅助生殖技术管理办法(卫生部令第14号)[S]. (2001-02-19). [2022-04-29]. <http://www.nhc.gov.cn/wjw/bmgz/200804/56c333396f3b4e2ab150491c33129f5a.shtml>.
- [6] 熊承良,谷翊群,唐运革,等. 弱精子症诊疗中国专家共识[J]. 中华生殖与避孕杂志,2021,41(7):593-599.
- [7] 杨洪毅,李刚,宋文妍,等. 精子 DNA 碎片指数与精液常规参数和生活方式关系及其对夫精人工授精妊娠结局的影响[J]. 中华生殖与避孕杂志,2020,40(1):19-23.

- [8] 姚冠颖,胡旭. 处理后精液参数对促排卵周期夫精宫腔内人工授精(IUI)临床结局的影响分析[J]. 四川解剖学杂志,2020,28(1):194-195.
- [9] 郭馨云,王养民,张斌,等. 多次精液优化对 IUI 成功率的影响[J]. 临床军医杂志,2015,43(1):65-66.
- [10] 张晓菊,唐乾坤,王梅. 夫精宫腔内人工授精妊娠成功率及相关影响因素分析[J]. 临床和实验医学杂志,2021,20(17):1873-1877.
- [11] 倪金莲,彭璇,王海英. 血清黄体生成素、雌二醇及孕酮指导宫腔内人工受精时机的临床研究[J]. 中国妇幼保健,2019,34(11):2563-2566.
- [12] 张婷婷,何茜冬,叶云,等. 探讨血清孕酮及雌二醇水平对妊娠结局的影响[J]. 中国现代药物应用,2021,15(9):77-79.
- [13] 陈逗逗,刘坤钰,郑旭琴. 甲状腺疾病对生殖障碍的影响[J]. 中国现代医学杂志,2020,30(16):55-58.
- [14] Hu LT, Bentler PM. Cutoff criteria for fit indexes in covariance structure analysis:conventional criteria versus new alternatives[J]. Structural Equation Modeling: a Multidisciplinary Journal,1999,6(1):1-55.
- [15] Fornell, C, Larcker, DF. Structural equation models with unobservable variables and measurement error:algebra and statistics[J]. J Market Res,1981,18(1):382-388.
- [16] 中华人民共和国卫生部. 人类辅助生殖技术规范(卫科教发[2001]143 号)[S]. (2001-05-14). [2022-04-29]. <http://www.nhc.gov.cn/qjjys/s3581/200805/f69a925d55b44be2a9b4ada7fcddec835.shtml>.
- [17] Stein CM, Morris NJ, Nock NL. Structural equation modeling[J]. Methods Mol Biol,2012,175(3):495-512.

(收稿日期:2022-05-30)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2023.06.018

• 妇科与生殖医学 •

重组人黄体生成素不同添加时机在早卵泡期长方案促排卵不孕患者中的应用比较

邢孔芸[△] 邓岳红 龚婷

三亚中心医院(海南省第三人民医院)妇产科,海南 三亚 572000

【摘要】 目的 探究重组人黄体生成素(r-LH)不同添加时机在行早卵泡期长方案促排卵不孕患者中的应用效果。**方法** 回顾性分析 2020 年 1 月至 2022 年 1 月在三亚中心医院行早卵泡期长方案促排卵的 242 例不孕患者的病历资料,根据不同 r-LH 添加方案分为对照组(未添加 r-LH, $n=55$)、A 组(卵泡中期添加 r-LH, $n=74$)和 B 组(全程添加 r-LH, $n=113$)。比较三组患者的促排卵相关指标和妊娠结局。**结果** B 组人绒毛膜促性腺激素(hCG)日的血清孕酮(P)水平高于对照组和 A 组,且对照组高于 A 组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。三组 hCG 日的 LH、雌二醇(E_2)、P 水平和子宫内膜厚度比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。B 组获卵数低于对照组和 A 组,优质胚胎率高于对照组和 A 组,且 A 组获卵数低于对照组,优质胚胎数高于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$);三组正常受精率和可移植胚胎数比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。B 组着床率和临床妊娠率均高于对照组和 A 组,差异具有统计学意义($P<0.05$);但对照组和 A 组的着床率、临床妊娠率及三组的早期流产率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 为早卵泡期长方案促排卵不孕患者全程添加 r-LH 可提高优质胚胎率、着床率和临床妊娠率,有效改善不孕患者的妊娠结局,但患者获卵数下降。

【关键词】 不孕症;排卵诱导;辅助生殖;促黄体生成素;妊娠结局

【中图分类号】 R711

【文献标识码】 A

Comparison of the application of recombinant human luteinizing hormone at different adding times in infertile patients undergoing ovulation induction in early follicular phase XING Kongyun[△], DENG Yuehong, GONG Ting. Department of Obstetrics and Gynecology, Sanya Central Hospital (Hainan Third People's Hospital), Sanya 572000, Hainan, China

【Abstract】 Objective To explore application effect of recombinant human luteinizing hormone (r-LH)

【基金项目】 海南省卫生计生行业科研项目(16A200038)

[△]**【通讯作者】** 邢孔芸, E-mail: xingkongyun0431@163.com

added at different times in infertile patients undergoing ovulation induction in early follicular phase. **Methods** The clinical data of 242 infertile patients who underwent long early follicular phase ovulation induction in Sanya Central Hospital from January 2020 to January 2022 were retrospectively analyzed. According to different r-LH addition schemes, they were divided into control group ($n=55$, without r-LH), group A ($n=74$, with r-LH in the middle of follicular) and group B ($n=113$, with r-LH in the whole process). The three groups of related indexes of ovulation promotion and pregnant outcome were in comparison. **Results** The serum progesterone (P) level of group B on the day of human chorionic gonadotropin (hCG) was higher than that of control group and group A, and that of control group was higher than that of group A, with a statistically significant difference ($P<0.05$). The difference was not statistically significant between the levels of LH, estradiol (E_2), P and endometrial thickness of the three groups on the day of hCG ($P>0.05$). The number of eggs obtained in group B was lower than that in control group and A, and the rate of high-quality embryos was higher than that in control group and A, and the number of eggs obtained in group A was lower than that in control group and the number of high-quality embryos was higher than that in control group, with a statistically significant difference ($P<0.05$). The difference was not statistically significant between the normal fertilization rate and the number of transferable embryos in three groups ($P>0.05$). The implantation rate and clinical pregnancy rate in group B were higher than those in control group and group A, with a statistically significant difference ($P<0.05$). However, the difference was not statistically significant in the implantation rate, clinical pregnancy rate and early abortion rate between the control group and group A ($P>0.05$). **Conclusions** The addition of r-LH in whole process of ovulation induction in infertile patients with early follicular phase can increase rate of high-quality embryos, implantation and clinical pregnancy, and effectively improve the pregnancy outcome of infertile patients, but the number of eggs obtained in patients decreased.

【Key words】 Infertility; Ovulation induction; Assisted reproduction; Luteinizing hormone; Pregnancy outcome

辅助生殖是不孕症首选的治疗手段,在超促排卵环节获取数量适中的优质卵子和胚胎是成功妊娠的关键^[1]。卵泡刺激素(follicle stimulating hormone, FSH)和黄体生成素(luteinizing hormone, LH)是卵泡生长发育和排卵过程中两种必不可少且具有协同作用的调控激素^[2]。有研究指出,血清 LH 水平过低可增加辅助生殖失败风险^[3]。早卵泡期长方案是辅助生殖促排卵过程中的经典方案,但该方案也存在垂体降调过深导致血清 LH 持续低水平的弊端,影响卵泡发育和卵子质量^[4]。目前,已有研究推荐对行辅助生殖治疗的患者可在促排卵时添加外源性 LH,以纠正促排卵过程中血清 LH 水平过低的不足^[5]。但关于 LH 的添加时机的掌握和把控仍是辅助生殖助孕患者治疗中的难点,且相关研究鲜有报道,现有研究结论也并未达成共识。本研究通过回顾性分析 r-LH 不同添加方案在行早卵泡期长方案促排卵不孕患者中的应用效果,探析不同 r-LH 添加时机对促排卵、妊娠结局等的影响。

1 对象与方法

1.1 研究对象

回顾性分析 2020 年 1 月至 2022 年 1 月在三亚中心医院行早卵泡期长方案促排卵的 242 例不孕患者的病历资料,根据不同 r-LH 添加方案分为对照组(未添

加 r-LH, $n=55$)、A 组(卵泡中期添加 r-LH, $n=74$)和 B 组(全程添加 r-LH, $n=113$)。纳入标准:(1)不孕症符合《妇产科学》^[6]中诊断标准;(2)原发性不孕症;(3)首次行体外受精(IVF)或卵泡质内单精子注射(ICSI)治疗;(4)行早卵泡期长方案促排卵并取卵;(5)病历资料完整。排除标准:(1)合并卵巢肿瘤等卵巢异常和子宫畸形;(2)输卵管积水;(3)宫腔粘连、子宫内膜异位症和子宫腺肌症;(4)复发性流产;(5)染色体异常;(6)内分泌功能障碍;(7)男方严重少弱畸精子症;(8)伴认知障碍、精神障碍。本研究已获三亚中心医院医学伦理委员会批准[编号:(2019)教第 015 号]。

1.2 治疗方法

三组患者均接受早卵泡期长方案促排卵,于月经来潮第 1~3 天(排除妊娠)开始使用促长效性腺激素释放激素激动剂(GnRH-a, 法国博福益普生制药有限公司,批准文号 H20090274)3.75 mg 降调节,皮下注射。降调后 30~35 d 检测基础激素水平并进行超声检查观察窦卵泡和子宫内膜情况。若达到垂体降调节标准[血清 FSH <5 U/L, LH <5 U/L, 雌二醇(E_2) <183 pmol/L, 窦卵泡直径 3~5 mm, 子宫内膜厚度 <5 mm], 则启动促排卵。根据患者年龄、体重指数、基础性激素

和窦卵泡数等进行综合评估,采用 r-FSH 150 ~ 225 U 启动,用药 5 d 后,根据患者卵泡大小和激素水平调整用量。对照组在此过程中不添加 r-LH。A 组在促排卵第 6 ~ 8 天,卵泡直径 < 10 mm 或卵泡生长直径 < 1 mm/d,添加 r-LH 75 U/d 至触发日。B 组则从启动促排卵日联合添加 r-FSH 和 r-LH (75 U/d)。当卵泡生长达到触发标准(直径 ≥ 17 mm 的卵泡 > 2 个或直径 ≥ 16 mm 的卵泡 > 3 个)时,予以重组人绒毛膜促性腺激素(hCG)6 500 U 激发排卵,在激发排卵 36 ~ 38 h 后于阴道超声引导下实施取卵术。

1.3 观察指标

(1) 血清激素水平和子宫内膜厚度:记录三组 hCG 日的 FSH、LH、E₂ 和孕酮(P)等激素水平及 hCG 日子宫内膜厚度。(2) 获卵、受精和胚胎获取情况:记录三组的获卵数、正常受精率[卵子送至实验室常规受精(根据男方精液常规检查结果选择 IVF 或 ICSI),于 16 ~ 18 h 后观察,若出现双原核或两个极体则为正常受精]、移植胚胎数和优质胚胎率。

(3) 妊娠结局:记录三组的临床妊娠率、着床率、早期流产率。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 25.0 软件对相关数据进行统计分析。正态分布的计量资料采用 *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,以百分数(频数/总例数)[%(*n*/*N*)]表示,若期望值 < 5,采用连续校正 χ^2 检验;*P* < 0.05 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 三组基线资料比较

对照组年龄 26 ~ 35 岁,平均(30.51 ± 2.93)岁;受精方式:IVF 42 例,ICSI 13 例。A 组年龄 25 ~ 35 岁,平均(31.07 ± 2.72)岁;受精方式:IVF 56 例,ICSI 18 例。B 组年龄 25 ~ 34 岁,平均(29.78 ± 2.82)岁;受精方式:IVF 85 例,ICSI 28 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 三组血清激素水平和子宫内膜厚度比较

B 组 hCG 日的血清 P 水平高于对照组和 A 组,且对照组高于 A 组,差异具有统计学意义(*P* < 0.05);三组 hCG 日的 LH、E₂、P 水平和子宫内膜厚度比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05)。具体结果详见表 1。

2.3 三组获卵、受精和胚胎获取情况比较

B 组获卵数低于对照组和 A 组,优质胚胎率高于对照组和 A 组,且 A 组获卵数低于对照组,优质胚胎数高于对照组,差异具有统计学意义(*P* < 0.05);三组正常受精率和可移植胚胎数比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05)。具体结果详见表 2。

表 1 三组 hCG 日的血清激素水平和子宫内膜厚度比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	LH/(U/L)	E ₂ /(pmol/mL)	P/(nmol/L)	子宫内膜厚度/mm
A 组	74	0.52 ± 0.24	2 691.47 ± 636.29	1.56 ± 0.78 ^②	10.75 ± 1.93
B 组	113	0.45 ± 0.21	2 789.65 ± 586.14	1.05 ± 0.41 ^{①②}	11.12 ± 1.74
对照组	55	0.51 ± 0.20	2 589.63 ± 521.48	2.81 ± 1.13	10.98 ± 2.20
<i>F</i>		2.832	2.217	103.758	0.832
<i>P</i>		0.061	0.111	< 0.001	0.437

注:①与 A 组比较,*P* < 0.05;②与对照组比较,*P* < 0.05。

表 2 三组获卵、受精和胚胎获取情况比较($\bar{x} \pm s$ /%(*n*/*N*))

组别	例数	获卵数/个	正常受精率	移植胚胎数/个	优质胚胎率
A 组	74	7.49 ± 3.11 ^②	68.59(380/554)	1.49 ± 0.71	49.21(187/380) ^②
B 组	113	6.52 ± 3.45 ^{①②}	71.64(528/737)	1.58 ± 0.77	59.09(312/528) ^{①②}
对照组	55	8.58 ± 3.22	65.25(308/472)	1.31 ± 0.66	42.53(131/308)
<i>F</i>		7.406	5.541	2.488	22.857
<i>P</i>		0.001	0.063	0.085	< 0.001

注:①与 A 组比较,*P* < 0.05;②与对照组比较,*P* < 0.05。

2.4 三组妊娠结局比较

全部患者均采用鲜胚移植。B 组着床率和临床妊娠率均高于对照组和 A 组,差异具有统计学意义(*P* <

0.05);但对照组和 A 组的着床率、临床妊娠率及三组的早期流产率比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05)。具体结果详见表 3。

表3 三组妊娠结局比较[%(n/N)]

组别	例数	着床率	临床妊娠率	早期流产率
A组	74	31.82(35/110)	37.84(28/74)	25.00(7/28)
B组	113	46.63(83/178) ^①	55.75(63/113) ^①	17.46(11/63)
对照组	55	29.17(21/72)	34.55(19/55)	21.05(4/19)
<i>F</i>		9.679	9.205	0.859
<i>P</i>		0.008	0.010	0.688

注: ^①与A组比较, $P < 0.05$ 。

3 讨论

早卵泡期长方案可有效获取合适数量和优质卵子,从而得到优质胚胎顺利完成辅助生殖助孕^[7]。但早卵泡期长方案会因降调过深而抑制垂体和下丘合成和分泌 LH,低浓度 LH 可影响卵泡内环境的激素水平,延长卵泡成熟时间和促进子宫内膜增生,从而造成卵子质量和受精率下降等不良情况^[8]。

在卵泡发育的中后期,颗粒细胞内会出现 LH 受体且具备了对 LH 的反应性,卵泡膜细胞及颗粒细胞上的 LH 受体会逐渐增高,LH 可代替 FSH 刺激芳香化酶系统及诱导和促进卵泡成熟,因而中晚卵泡期更加需要 LH 的支持^[9]。目前已有研究提出,在辅助生殖促排卵过程中添加外源性 LH 制剂可弥补内源性 LH 的不足^[10],但具体添加的时间尚无统一标准,患者不同时添加外源性 LH 的获益情况也未明确。本研究结果发现,全程添加 r-LH 可更好地弥补不孕症患者内源性 LH 的不足,卵泡内环境中的激素缺乏得到良好补充,卵泡生长成熟地更好、更快,证实了为行早卵泡期长方案促排卵不孕患者添加 r-LH 的有效性。而全程添加 r-LH 的不孕症患者可更早弥补 LH 水平的不足,LH 不仅能够刺激雄烯二酮和 E₂ 生成,还可通过颗粒细胞的旁分泌系统,增强卵泡对 LH 刺激的敏感程度,从而有效改善卵巢反应性^[11-12]。这一研究结果与 Bosch 等^[13]研究结论基本一致,但是该研究仅观察了全程添加 r-LH 和未添加 r-LH 患者的妊娠结局,并未观察中期添加 r-LH 患者。

本研究结果还发现,全程添加 r-LH 的不孕症患者优质胚胎率更高,但获卵数较少。分析原因可能是全程添加 r-LH 的不孕症患者在早卵泡期添加 r-LH 易引起 LH 水平过高而导致卵泡闭锁或黄素化,这可能是获卵数下降的原因^[14]。但尽早补充 r-LH 的不孕症患者在早期即可有效补充内源性 LH,可下调凋亡相关因子血管内皮生长因子(VEGF)水平、抑制颗粒细胞凋亡,促使卵母细胞分裂,从而更有利于获取优质胚胎^[15-16]。本研究发现,全程添加 r-LH 的不孕症患者着床率和临床妊娠率更高。分析原因为,LH 可激活表皮生长因子受体进而通过细胞外信号调节激酶 1/2 及蛋

白激酶 B 途径,抑制颗粒细胞的凋亡和促进增殖,提高卵母细胞的质量^[17];并且全程添加 LH 还可更早促进卵泡内雄激素的生成,调控卵泡内低雄激素水平,改善卵母细胞发育的微环境,进一步提高卵母细胞质量,从而有效提高不孕症着床率和临床妊娠率^[18]。此外有研究认为,LH 可改善子宫内膜容受性,促进雌孕激素受体活化,还可调控集落细胞刺激因子、整合素等信号促进胚胎与子宫内膜的对话,提高临床妊娠率^[19]。

综上所述,全程添加 r-LH 的早卵泡期长方案促排卵不孕患者优质胚胎率、着床率和临床妊娠率更高,妊娠结局更好,但患者的获卵数有所下降。

参 考 文 献

- [1] Cai P, Ouyang Y, Lin G, et al. Pregnancy outcome after in-vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection in women with congenital uterus didelphys[J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2022, 59(4): 543-549.
- [2] Bosch E, Alviggi C, Lispi M, et al. Reduced FSH and LH action: implications for medically assisted reproduction[J]. *Hum Reprod*, 2021, 36(6): 1469-1480.
- [3] Khattak M, Sultana N, Usman R, et al. Luteinizing hormone to follicle stimulating hormone ratio in patients with polycystic ovary syndrome[J]. *J Ayub Med Coll Abbottabad*, 2020, 32(2): 255-258.
- [4] 王琳, 王菁, 胡艳秋, 等. 不同时机添加重组黄体生成素对高龄不孕症患者早卵泡期长方案促排卵妊娠结局的影响[J]. *中华妇产科杂志*, 2022, 57(10): 758-766.
- [5] Dashti S, Eftekhari M. Luteal-phase support in assisted reproductive technology: an ongoing challenge[J]. *Int J Reprod Biomed*, 2021, 19(9): 761-772.
- [6] 谢率, 孔北华, 段涛. 妇产科学[M]. 9 版. 北京: 人民卫生出版社, 2018: 361-363.
- [7] Huang Q, Nong Y, Zhang X, et al. Effects of increasing serum luteinizing hormone levels during early phase of the gonadotropin-releasing hormone antagonist protocol on clinical outcomes of the in vitro fertilization cycle[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2022, 38(2): 135-139.
- [8] Zhang D, Zhang D, Sun Z, et al. The effect of a transient premature luteinizing hormone surge without elevated serum progesterone on in vitro fertilization outcomes in a gonadotropin-releasing hormone antagonist flexible protocol[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2020, 36(6): 550-553.
- [9] Kol S. LH supplementation in ovarian stimulation for IVF: the individual, LH deficient, patient perspective[J]. *Gynecol Obstet Invest*, 2020, 85(4): 307-311.
- [10] Huang C, Shen X, Mei J, et al. Effect of recombinant LH supplementation timing on clinical pregnancy outcome in long-acting GnRHa downregulated cycles[J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2022, 22(1): 632.
- [11] 姜薇, 李慧, 赵纯, 等. 拮抗剂方案中 LH 水平对妊娠结局的影响[J]. *中国妇幼保健研究*, 2020, 31(11): 1573-1577.
- [12] 朱光丽, 韩潇, 张玉婷, 等. 超重/肥胖患者应用拮抗剂方案添加重组人黄体生成素的临床效果[J]. *生殖医学杂志*, 2022, 31(10): 1380-1384.
- [13] Bosch E, Labarta E, Crespo J, et al. Impact of luteinizing hormone administration on gonadotropin-releasing hormone antagonist cycles:

- an age-adjusted analysis[J]. Fertil Steril, 2011, 95(3):1031-1036.
- [14] 刘嫻, 马帅, 李媛. GnRH 拮抗剂方案促排卵过程中平均 LH 水平对妊娠结局的影响[J]. 生殖医学杂志, 2022, 31(5):591-597.
- [15] 欧阳密霞, 阳翎, 唐慧珍, 等. 黄体期添加生长激素对辅助生殖助孕患者治疗结局的影响[J]. 中国医师杂志, 2022, 24(5):672-675, 681.
- [16] 邱佳慧, 李小红. 外源性黄体生成素在控制性促排卵低预后患者中的应用[J]. 中国性科学, 2022, 31(2):32-35.
- [17] 张风敏, 郭兴萍, 李红霞, 等. 卵泡期长效方案中不同时间添加黄体生成素对体外受精-胚胎移植结局的影响[J]. 中国药物与临床, 2020, 20(21):3653-3655.
- [18] 史爱红, 曹义娟, 葛志娟, 等. 促排卵过程中添加重组人生长激素对卵巢储备功能低下患者 IVF-ET 结局的影响及妊娠结局的影响因素探讨[J]. 现代生物医学进展, 2022, 22(15):2965-2970.
- [19] 夏容, 杨盼, 李建军, 等. 早卵泡期长方案促排卵过程中添加 LH 制剂对 IVF/ICSI 临床结局的影响[J]. 中国医药导报, 2020, 17(3):90-109.

(收稿日期:2023-02-13)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2023.06.019

· 妇科与生殖医学 ·

子宫内膜息肉组织中基质细胞衍生因子-1、信号转导与转录激活子 1 表达水平与患者息肉切除术后发生宫腔粘连的关系

李晓丽[△] 邢秀月 麦月施 徐川微
琼海市人民医院妇科, 海南 琼海 571400

【摘要】 目的 探讨基质细胞衍生因子-1(SDF-1)、信号转导与转录激活子 1(STAT1)在行子宫内膜息肉切除手术患者息肉组织中的变化,及其与息肉切除术后发生宫腔粘连的关系。**方法** 选取 2019 年 1 月至 2021 年 6 月在琼海市人民医院行子宫内膜息肉切除手术的 338 例患者作为研究对象,收集术后切除的子宫内膜息肉组织,实时荧光定量聚合酶链反应(qRT-PCR)法对组织中 SDF-1、STAT1 表达水平进行检测;术后进行随访,根据检查结果分为粘连组(发生宫腔粘连, $n=101$)和未粘连组(未发生宫腔粘连, $n=237$)。采用受试者工作特征(ROC)曲线评价子宫内膜息肉组织中 SDF-1 和 STAT1 水平对术后发生宫腔粘连的诊断价值;采用多因素 Logistic 回归分析法分析息肉切除术后发生宫腔粘连的影响因素。**结果** 粘连组患者子宫内膜息肉组织中 SDF-1、STAT1 mRNA 的表达水平均低于未粘连组($P<0.05$);Logistic 回归分析结果显示,STAT1、SDF-1、孕次、剖宫产史、刮宫史、盆腔炎史、息肉直径均是影响息肉切除术后宫腔粘连发生的独立危险因素($P<0.05$);ROC 曲线结果显示,STAT1、SDF-1 水平预测子宫内膜息肉患者息肉切除术后发生宫腔粘连的曲线下面积分别为 0.909、0.811,对应的灵敏度分别为 84.16%、75.25%,特异度分别为 87.76%、77.64%,二者联合预测的曲线下面积为 0.959,灵敏度为 96.04%,特异度为 89.45%。**结论** 与未发生宫腔粘连患者相比,发生宫腔粘连患者子宫内膜息肉组织中 SDF-1、STAT1 表达均降低,且二者是息肉切除术后发生宫腔粘连的独立危险因素,二者联合检测可用于预测术后宫腔粘连的发生。

【关键词】 子宫内膜息肉;宫腔粘连;基质细胞衍生因子-1;信号转导与转录激活子 1

【中图分类号】 R711 **【文献标识码】** A

Relationship between the expression levels of stromal cell-derived factor-1 and signal transducer and activator of transcription 1 in endometrial polyp tissue and intrauterine adhesions after polypectomy

LI Xiaoli, XING Xiuyue, MAI Yueshi, XU Chuanwei. Department of Gynecology, Qionghai People's Hospital, Qionghai 571400, Hainan, China

【Abstract】 Objective To investigate the level changes of stromal cell-derived factor-1 (SDF-1) and

【基金项目】 海南省自然科学基金青年基金项目(821QN1008)

[△]**【通讯作者】** 李晓丽, E-mail: lx1571400@163.com

signal transducer and activator of transcription 1 (STAT1) in polyp tissue of patients with endometrial polypectomy, and their correlation with intrauterine adhesions after polypectomy. **Methods** A total of 338 patients who underwent endometrial polypectomy in Qionghai People's Hospital from January 2019 to June 2021 were selected as the research objects, and postoperatively resected endometrial polyp tissue were collected, and the expression levels of SDF-1 and STAT1 in the tissues were detected by real-time fluorescence quantitative reverse transcription polymerase chain reaction (qRT-PCR). Patients were followed-up postoperatively and separated into adhesion group (with intrauterine adhesions, $n = 101$) and non-adhesion group (no intrauterine adhesions, $n = 237$) according to the examination results. Receiver operating characteristic (ROC) curve was performed to evaluate the diagnostic value of SDF-1 and STAT1 levels in endometrial polyps for postoperative intrauterine adhesions; multivariate Logistic regression analysis was performed to analyze the influencing factors of intrauterine adhesions after polypectomy. **Results** The expression levels of SDF-1 and STAT1 mRNA in the endometrial polyps in the adhesion group were lower than those in the non-adhesion group ($P < 0.05$); Logistic regression analysis showed that STAT1, SDF-1, pregnancy times, history of cesarean section, history of curettage, history of pelvic inflammatory disease, and polyp diameter were independent risk factors for the occurrence of intrauterine adhesions after polypectomy ($P < 0.05$); ROC curve results showed that the areas under the curve of STAT1 and SDF-1 levels for predicting intrauterine adhesions in patients with endometrial polyps after polypectomy were 0.909 and 0.811, respectively, the corresponding sensitivities were 84.16% and 75.25%, and the specificities were 87.76%, 77.64%, respectively, the area under the curve of the combined prediction was 0.959, the sensitivity was 96.04%, and the specificity was 89.45%. **Conclusions** Compared with patients without intrauterine adhesions, the expression of SDF-1 and STAT1 in endometrial polyp tissue of patients with intrauterine adhesions is decreased, and they are independent risk factors for intrauterine adhesions after polypectomy. Combined detection can be applied to predict the occurrence of postoperative intrauterine adhesions.

【Key words】 Endometrial polyps; Intrauterine adhesions; Stromal cell-derived factor-1; Signal transducer and activator of transcription 1

子宫内膜息肉是由子宫内膜间质、腺体和血管构成的局限性子宫内膜过度增生,影响10%~40%的女性^[1-2]。传统的治疗方法是刮宫术,但近年来的研究表明,宫腔镜在彻底清除内膜方面比刮宫术更安全、更有效^[3]。然而,息肉切除术后会导致感染、出血及宫腔粘连等术后常见并发症^[4]。术后宫腔粘连是子宫内膜修复出现异常纤维化所导致的,可能会引起慢性腹痛、月经异常、流产、胎膜早破、早产等后果。此外,术后宫腔粘连是继发性不孕症的主要原因之一^[5]。因此对息肉切除术后发生宫腔粘连进行及时诊断具有重要意义。基质细胞衍生因子-1(stromal cell-derived factor-1, SDF-1)是研究最广泛的趋化因子之一,已广泛应用于损伤组织的修复^[6],其主要作用是引导细胞迁移,进一步刺激炎症细胞趋化,诱导细胞表面产生整合素^[7]。此外, SDF-1还在胚胎发育、免疫反应、血管生成、肿瘤的浸润转移、炎症中扮演重要角色^[8-9],信号转导与转录激活因子1(signal transducer and activator of transcription 1, STAT1)是一种信号传导和转录激活因子的蛋白,参与细胞周期、细胞凋亡、血管生成及免疫监视等生物学过程^[10],在机体的生长发育、稳态维持中有重要作用^[11]。因此,本研究旨在通过检测患者子宫内膜息肉组织中 SDF-1、STAT1 的变化,探讨二者与宫腔粘

连发生的关系及临床意义。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2019年1月至2021年6月在琼海市人民医院行子宫内膜息肉切除手术的338例患者作为研究对象,术后随访发现101例出现宫腔粘连纳入粘连组,237例未发生宫腔粘连纳入未粘连组。纳入标准:(1)子宫内膜息肉诊断参考《妇产科学》第八版,检查结果以宫腔镜为准;(2)首次进行息肉切除术。排除标准:(1)患有恶性肿瘤、自身免疫性疾病或子宫异常;(2)有精神疾病或认知功能障碍;(3)临床资料不完整。本研究获得琼海市人民医院伦理委员会批准,患者及家属签署知情同意书。

1.2 研究方法

1.2.1 基线资料收集

所有患者在宫腔镜引导下进行子宫内膜息肉切除术,于宫腔镜下观察息肉部位、直径等。采用环形电极切除息肉组织,随后进行病理学诊断。收集所有研究对象的年龄、产次、孕次、体重指数(BMI)、引产史、剖宫产史、宫内节育器史、刮宫史、盆腔炎史、是否伴有内膜增生或子宫肌瘤等。

1.2.2 实时荧光定量聚合酶链反应(qRT-PCR)法检测子宫内膜息肉组织 SDF-1、STAT1 水平

提取子宫内膜息肉组织总 RNA,分光光度计检测浓度。反转录获得 cDNA,qRT-PCR 法检测 SDF-1、STAT1 的表达水平。PCR 反应体系:上下游引物各 2.0 μL,cDNA 模板 1 μL,超纯水 3.0 μL,MgCl₂ 1.5 μL,dNTP Mix 10 μL。反应条件:95 ℃ 预变性 5 min;94 ℃ 变性 30 s;56 ℃ 退火 30 s;70 ℃ 延伸 20 s 的条件进行,共设 40 个循环,所有条件均按照检测系统严格进行。采用 2^{-ΔΔCt} 法对 SDF-1、STAT1 表达水平进行定量分析。

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。符合正态分布的计量资料采用 *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;采用受试者工作特征(ROC)曲线评估组织中 SDF-1 和 STAT1 水平对宫腔粘连的诊断价值;采用多因素 Logistic 回归分析法探讨影响息肉切除术后发生宫腔粘连的因素;*P* < 0.05 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线资料比较

两组年龄、BMI、产次、引产史、子宫肌瘤史、息肉部位比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05)。两组孕次、剖宫产史、刮宫史、宫内节育器史、盆腔炎史、内膜增生史及息肉直径比较,差异具有统计学意义(*P* < 0.05)。具体结果详见表 1。

表 1 两组基线资料比较[$\bar{x} \pm s/n$ (%)]

项目	粘连组 (<i>n</i> = 101)	未粘连组 (<i>n</i> = 237)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
年龄/岁	36.54 ± 5.50	35.64 ± 6.70	1.190	0.235
BMI/(kg/m ²)	23.30 ± 1.85	22.80 ± 2.32	0.921	0.056
孕次/岁	3.55 ± 1.10	3.15 ± 0.80	3.741	0.000
产次/次	1.75 ± 0.55	1.65 ± 0.50	1.633	0.103
引产史	16(15.84)	28(11.81)	1.014	0.314
剖宫产史	51(50.49)	76(32.07)	10.253	0.001
刮宫史	70(69.31)	95(40.08)	24.204	0.000
宫内节育器史	56(55.45)	94(39.66)	7.147	0.008
盆腔炎史	44(43.56)	50(21.09)	17.286	0.000
子宫肌瘤史	24(23.76)	43(18.14)	1.407	0.236
内膜增生史	53(52.48)	83(35.02)	8.972	0.003
息肉部位			0.425	0.935
前壁	23(22.77)	51(21.52)		
后壁	25(24.75)	60(25.32)		
侧壁	27(26.73)	58(24.47)		
宫角	26(25.75)	68(28.69)		
息肉直径/cm			22.732	0.000
> 1	35(34.65)	149(62.87)		
≤ 1	66(65.35)	88(37.13)		

注:BMI 为体重指数。

2.2 两组子宫内膜息肉组织中 SDF-1 和 STAT1 水平比较

粘连组患者子宫内膜息肉组织中 SDF-1 mRNA、STAT1 mRNA 的表达水平均低于未粘连组,差异具有统计学意义(*P* < 0.05)。具体结果详见表 2。

表 2 两组子宫内膜息肉组织中 SDF-1、STAT1 表达水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	STAT1 mRNA	SDF-1 mRNA
粘连组	101	0.83 ± 0.28	0.96 ± 0.16
未粘连组	237	1.54 ± 0.51	1.22 ± 0.21
<i>t</i>		13.164	11.138
<i>P</i>		0.000	0.000

2.3 子宫内膜息肉组织中 SDF-1、STAT1 水平对术后宫腔粘连的诊断价值

ROC 曲线结果显示,子宫内膜息肉组织 STAT1、SDF-1 水平预测息肉切除术后发生宫腔粘连的曲线下面积分别为 0.909(95% *CI*: 0.873 ~ 0.937)、0.811(95% *CI*: 0.765 ~ 0.851),对应的灵敏度分别为 84.16%、75.25%,特异度分别为 87.76%、77.64%,STAT1、SDF-1 水平联合预测的曲线下面积为 0.959(95% *CI*: 0.932 ~ 0.978),灵敏度为 96.04%,特异度为 89.45%。具体结果详见图 1 和表 3。

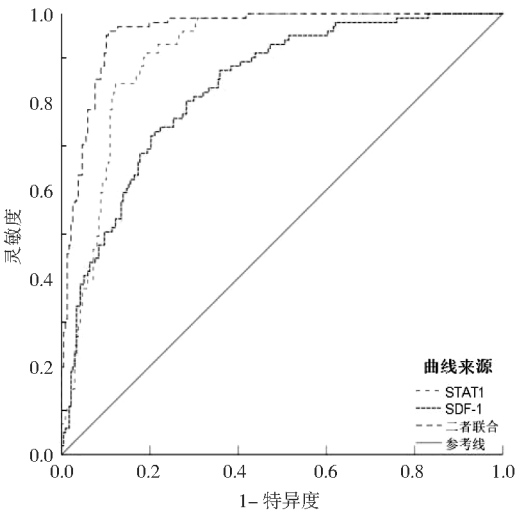


图 1 子宫内膜息肉组织 SDF-1、STAT1 水平诊断术后发生宫腔粘连的 ROC 曲线

表 3 子宫内膜息肉组织 SDF-1、STAT1 水平对术后发生宫腔粘连的诊断价值

指标	截断值	曲线下面积	灵敏度(%)	特异度(%)	95% <i>CI</i>
STAT1	≤ 1.06	0.909	84.16	87.76	0.873 ~ 0.937
SDF-1	≤ 1.05	0.811	75.25	77.64	0.765 ~ 0.851
联合诊断		0.959	96.04	89.45	0.932 ~ 0.978

2.4 影响术后宫腔粘连发生的多因素 Logistic 回归分析

以发生术后宫腔粘连为因变量,以 STAT1、SDF-1 及 2.1 中比较差异具有统计学意义的因素(孕次、剖宫

产史等)为自变量,进行 Logistic 回归分析,结果显示,STAT1、SDF-1、孕次、剖宫产史、刮宫史、息肉直径、盆腔炎史均是影响术后宫腔粘连发生的独立危险因素($P < 0.05$)。具体结果详见表 4。

表 4 影响术后宫腔粘连发生的多因素 Logistic 回归分析

因素	β	SE	Wald χ^2	P	OR	95% CI
STAT1	0.848	0.326	6.767	0.009	2.335	1.233 ~ 4.424
SDF-1	0.959	0.424	5.115	0.024	2.609	1.136 ~ 5.989
孕次	0.464	0.156	8.861	0.003	1.591	1.172 ~ 2.160
剖宫产史	0.837	0.278	9.061	0.002	2.1019	1.339 ~ 3.982
刮宫史	0.892	0.424	4.422	0.035	2.439	1.063 ~ 5.599
宫内节育器史	0.509	0.302	2.849	0.091	1.665	0.921 ~ 3.009
盆腔炎史	0.522	0.183	8.147	0.004	1.686	1.179 ~ 2.413
内膜增生史	0.307	0.216	2.016	0.155	1.359	0.889 ~ 2.075
息肉直径	0.903	0.383	5.569	0.018	2.469	1.165 ~ 5.230

3 讨论

宫腔粘连最常发生在子宫内层基底层创伤后,如刮宫术、剖宫产术、子宫肌瘤切除术、宫腔镜下肌瘤、息肉或子宫纵隔切除术后^[5]。一些措施可以减少术后宫腔粘连的形成,包括减少电切手术的使用、子宫内层破裂后在宫腔内放置不同的药物(如聚氧乙烯-羧甲基纤维素钠凝胶和透明质酸)、物理屏障(气囊导管或宫内节育器)等。但目前并没有防止粘连形成的最佳方法^[4]。本研究通过观察 STAT1、SDF-1 在子宫内层息肉患者中的表达,分析 STAT1、SDF-1 表达与息肉切除术后发生宫腔粘连的关系,探讨与宫腔粘连发生的相关性。

STAT1 是一种胞质转录因子,介导 I 型[干扰素(IFN)- α 和 IFN- β]、II 型(IFN- γ)和 III 型(IFN- λ)和白介素-27(IL-27)的信号转导,调节细胞增殖、分化和生存^[12]。作为抵抗病原体的保护性免疫的基本组成部分,STAT1 通常以不活跃形式存在于细胞质中^[13]。在本研究中粘连组患者子宫内层息肉组织 STAT1 表达水平低于未粘连组,该结果可能与子宫内层基底层损伤后修复过程中一些相关生长因子受体的激活相关,STAT1 表达水平的降低减弱了子宫内层的修复能力,造成宫腔粘连。ROC 曲线结果显示,子宫内层息肉组织中 STAT1 水平预测术后宫腔粘连发生的曲线下面积为 0.909,灵敏度为 84.16%,特异度为 87.76%。表明 STAT1 可在一定程度下预测患者子宫内层息肉切除术后宫腔粘连的发生。

SDF-1 是一种在体液、组织和器官中广泛存在的细胞因子,由骨髓基质细胞分泌,可以和趋化因子受体

4(CXCR4)特异性结合,募集干细胞归巢至损伤部位并进行再生或者修复^[14-15]。有研究发现 SDF-1/CXCR4 在多种肿瘤的发生、发展和转移中发挥重要作用^[16]。姚燕婷等^[17]研究表明,SDF-1 在子宫内层异位症患者中表达升高,可能通过参与子宫内层增殖及侵袭过程导致不孕的发生。Zhou 等^[18]探讨了纤维性因子 ER α 和 SDF-1/CXCR-4 轴在宫腔粘连中的表达,提示宫腔粘连的形成和发展可能与 TGF- β 1 和 MMP-9 有关的子宫内层纤维化微环境异常,以及与各种生长因子和细胞因子有关的正常子宫内层再生不足密切相关。因此,在子宫内层损伤的早期阶段,特异性干预对于抑制过度纤维化和通过促进子宫内层修复提供保护作用至关重要。本研究中粘连组患者子宫内层息肉组织中 SDF-1 表达水平低于未粘连组,提示 SDF-1 参与宫腔粘连的发生,其机制可能是因为 SDF-1 释放降低,使子宫内层修复能力降低,最终导致宫腔粘连的发生。Logistic 回归分析结果显示,STAT1、SDF-1、孕次、剖宫产史、刮宫史、盆腔炎史、息肉直径均是影响子宫内层息肉切除手术患者术后宫腔粘连发生的独立危险因素,ROC 曲线结果显示,SDF-1 表达水平预测术后宫腔粘连发生的曲线下面积为 0.811,对应的灵敏度为 75.25%,特异度为 77.64%,STAT1、SDF-1 二者联合预测的曲线下面积为 0.959,灵敏度为 96.04%,特异度为 89.45%,提示二者可能作为诊断息肉切除术后宫腔粘连发生的组织标志物,且二者联合检测的灵敏度和特异度高于单一指标检测。

综上所述,SDF-1、STAT1 在宫腔镜子宫内层息肉切除手术患者子宫内层息肉组织中表达均降低,二者

与术后发生宫腔粘连密切相关,联合检测可作为术后宫腔粘连发生的早期诊断指标。

参 考 文 献

[1] Sasaki LMP, Andrade KRC, Figueiredo ACMG, et al. Factors associated with malignancy in hysteroscopically resected endometrial polyps: a systematic review and Meta-analysis[J]. J Minim Invasive Gynecol, 2018, 5(5): 777-785.

[2] Namazov A, Gerner O, Bart O, et al. Effect of menopausal status on the diagnosis of endometrial polyp[J]. J Obstet Gynaecol Can, 2019, 41(7): 926-929.

[3] Luerti M, Vitagliano A, Di Spiezio Sardo A, et al. Effectiveness of hysteroscopic techniques for endometrial polyp removal: the Italian multicenter trial[J]. J Minim Invasive Gynecol, 2019, 26(6): 1169-1176.

[4] Chiu CS, Hwu YM, Lee RK, et al. Intrauterine adhesion prevention with Malecot catheter after hysteroscopic myomectomy: a novel approach[J]. Taiwan J Obstet Gynecol, 2020, 59(1): 56-60.

[5] Sebbag L, Even M, Fay S, et al. Early second-look hysteroscopy: prevention and treatment of intrauterine post-surgical adhesions[J]. Front Surg, 2019, 6: 50.

[6] Li X, Wei L, Li J, et al. Multifunctional SDF-1-loaded hydroxyapatite/poly lactic acid membranes promote cell recruitment, immunomodulation, angiogenesis, and osteogenesis for biomimetic bone regeneration[J]. Applied Materials Today, 2021, 22: 100942.

[7] Wang ZL, Huang CY. Duhuo Jisheng Decoction inhibits SDF-1-induced inflammation and matrix degradation in human degenerative nucleus pulposus cells in vitro through the CXCR4/NF- κ B pathway[J]. Acta Pharmacol Sin, 2018, 39(6): 912-922.

[8] 杜伟平, 张瑞. 子痫前期孕妇血清 Gas6、SDF-1 水平变化及其临床意义[J]. 山东医药, 2019, 59(31): 1-4.

[9] 刘小慧, 贺曼曼, 张伟, 等. SDF-1 与 E-cadherin 在胃癌及转移淋

巴结中的表达及意义[J]. 消化肿瘤杂志(电子版), 2019, 11(1): 34-40.

[10] 卢奎, 周孝峰, 韩涛, 等. 食管鳞癌组织 RNF168 和 STAT1 蛋白表达及预后观察[J]. 中华肿瘤防治杂志, 2021, 28(23): 1798-1804.

[11] 张娟, 张栋栋, 徐蕾, 等. 转录因子 NF- κ B 家族、STAT1、ELK1 核表达对中晚期宫颈癌患者预后的评估价值[J]. 中国妇产科临床杂志, 2022, 23(1): 28-30.

[12] 车祺, 刘素英, 董曦. 白细胞介素-6 和磷酸化信号转导和转录激活因子 3 在子宫内膜癌中的表达及相关性研究[J]. 癌症进展, 2020, 18(19): 2030-2045.

[13] Mizoguchi Y, Okada S. Inborn errors of STAT1 immunity[J]. Current Opinion in Immunology, 2021, 72: 59-64.

[14] 林熹, 韦慧妮, 陈文霞. 利格列汀对骨髓血运重建术后 SDF-1 表达及骨髓组织再生的影响[J]. 广西医科大学学报, 2020, 37(4): 593-598.

[15] Zhou Q, Wu X, Dai X, et al. The different dosages of estrogen affect endometrial fibrosis and receptivity, but not SDF-1/CXCR4 axis in the treatment of intrauterine adhesions[J]. Gynecol Endocrinol, 2018, 34(1): 49-55.

[16] 王飞鹏, 张晓英, 姜晓春. 子宫内膜异位症患者 SDF-1、CXCR-4 水平的变化及临床意义[J]. 海南医学, 2019, 30(18): 2379-2382.

[17] 姚燕婷, 赵霞, 宋勤. SDF-1/CXCR4 在子宫内膜异位症合并不孕患者子宫内膜表达[J]. 中国计划生育学杂志, 2020, 28(10): 1650-1653.

[18] Zhou Q, Wu X, Hu J, et al. Abnormal expression of fibrosis markers, estrogen receptor α and stromal derived factor1/chemokine (CXC motif) receptor4 axis in intrauterine adhesions[J]. Int J Mol Med, 2018, 42(1): 81-90.

(收稿日期: 2022-04-01)

2019 年—2021 年某三甲医院妇科手术患者疾病构成变化趋势分析

徐伟仙[△] 王艳 邵日智 戚红燕 李锦 徐林军
杭州市妇产科医院(杭州市妇幼保健院)手术室, 杭州 310008

【摘要】目的 分析 2019 年至 2021 年杭州市妇产科医院妇科手术疾病及术式的构成, 为常见妇科手术的早期治疗、优质妇科手术管理提供理论依据。方法 回顾性分析 2019 年 1 月至 2021 年 12 月

【基金项目】浙江省医药卫生科技计划项目(2019PY067)

[△]【通讯作者】徐伟仙, E-mail: xianxianhzfb@163.com

在杭州市妇产科医院接受妇科手术的患者的临床资料,共纳入 1 577 例,按国际疾病分类(ICD)-10 标准进行分类,以第一诊断和第一术式为研究指标。**结果** 妇科手术患者平均年龄为 (37.95 ± 11.15) 岁,所患疾病可分为 6 大类。位列前 3 位的疾病依次是:泌尿生殖系统(52.69%)、肿瘤(22.89%)、妊娠/分娩和产褥期(22.76%)。妇科手术的前三位疾病为子宫平滑肌瘤、卵巢囊肿、子宫阴道脱垂。妇科常见病采用的手术方式中腹腔镜手术占总手术量的 57.45%。**结论** 妇科手术主要疾病负担相对集中,采用腹腔镜治疗子宫平滑肌瘤、卵巢囊肿、异位妊娠等妇科疾病已成为主流。应该针对性地增加或调整人力、物力和财力投入,提高妇科疾病诊治、管理水平。

【关键词】 妇科手术;卵巢囊肿;腹腔镜;异位妊娠;妊娠

【中图分类号】 R711

【文献标识码】 A

Analysis of the changing trend of disease composition of gynecological surgery patients in a tertiary hospital from 2019 to 2021 XU Weixian[△], WANG Yan, SHAO Rizhi, QI Hongyan, LI Jin, XU Linjun. Operating Room, Hangzhou Obstetrics and Gynecology Hospital (Hangzhou Maternal and Child Health Hospital), Hangzhou 310008, Zhejiang, China

【Abstract】 **Objective** To analyze the composition of gynecological surgical diseases and procedures in Hangzhou Obstetrics and Gynecology Hospital from 2019 to 2021, to provide a theoretical basis for the early treatment of common gynecological surgeries and high-quality management of common gynecological surgeries.

Methods A clinical data of 1,577 patients who underwent gynecological surgery in Hangzhou Obstetrics and Gynecology Hospital from January 2019 to December 2021 were retrospectively analyzed. The diseases were classified according to the International Classification of Diseases-10 (ICD-10) standard, and the first diagnosis and first procedure were used as research indicators. **Results** The average age of gynecological surgery patients in our hospital was (37.95 ± 11.15) years old, and their diseases could be divided into 6 categories. The top three diseases were genitourinary system diseases (52.69%), tumor (22.89%), pregnancy/delivery and puerperium (22.76%). The top three diseases of gynecological surgery were uterine leiomyoma, ovarian cyst, and utero-vaginal prolapse. Among the surgical methods used for common gynecological diseases, laparoscopic surgery accounted for 57.45% of the total surgical volume. **Conclusions** The main disease burden of gynecological surgery is relatively concentrated, and endoscopic treatment has become the mainstream for gynecological diseases such as uterine leiomyoma, ovarian cyst, and ectopic pregnancy. We should increase or adjust manpower, materials, and financial investment to improve the level of diagnosis, treatment, and management of gynecological diseases.

【Key words】 Gynecological surgery; Ovarian cysts; Endoscope; Ectopic pregnancy; Pregnancy

近年来随着生活方式以及饮食习惯的改变,妇科良性疾病和恶性肿瘤的发病率逐年提高,且呈现出低龄化的趋势,手术疾病谱发生了相应的变化^[1-2]。同时随着妇科手术和器械、设备的不断改进,微创技术在临床治疗中发挥的作用越发重要^[3-4]。为了更好地了解杭州地区妇科手术疾病及术式的构成,以便为研究、预防和治疗妇科疾病,合理制定手术计划,提高手术资源利用率提供参考,本研究对 2019 年至 2021 年杭州市妇产科医院妇科手术疾病谱进行了深入分析。

1 对象与方法

1.1 研究对象

回顾性研究 2019 年 1 月至 2021 年 12 月在杭州市妇产科医院接受妇科手术患者的临床资料,共纳入 1 577 例,平均年龄 (37.95 ± 11.15) 岁。排除数据不

完整病例及孕 28 周后无胎儿畸形的活胎顺产和剖宫产病例。

1.2 研究方法

以第一诊断和第一术式为研究指标,以患者出院主要诊断为准,按世界卫生组织(WHO)国际疾病分类(ICD)-10 进行分类,对妇科手术疾病构成及年龄段变化、手术方式等因素进行分析。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 19.0 软件对相关数据进行统计分析。计数资料采用 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 按照 ICD-10 标准各系统疾病排位分析

1 577 例手术患者的疾病类型按照 ICD-10 标准一

级编码共有 6 大类。其中泌尿生殖系统、肿瘤和妊娠/分娩/产褥期 3 类系统疾病负担最重,分别占 52.69%、22.89%、22.76%。2019 年至 2021 年,泌尿

生殖系统类疾病手术量年均增长 4.38%,肿瘤类疾病手术量年均增长 14.81%,妊娠/分娩/产褥期类疾病手术量年均增长 17.36%。具体结果详见表 1。

表 1 2019 年—2021 年妇科手术患者 ICD 编码疾病谱构成情况[n(%)]

疾病类别	一级编码	2019 年	2020 年	2021 年	合计
泌尿生殖系统疾病	14(N00-N99)	259	279	293	831(52.69)
肿瘤	2(C00-D48)	99	119	143	361(22.89)
妊娠、分娩、产褥期	15(O00-O99)	96	117	146	359(22.76)
先天性畸形、变形和染色体异常	17(Q00-Q99)	6	2	2	10(0.06)
影响健康状态和保健机构接触的因素	21(Z00-Z99)	0	3	7	10(0.06)
损伤、中毒和外阴的某些其他后果	19(S00-T98)	2	2	2	6(0.04)
合计		462(29.30)	522(33.10)	593(37.60)	1 577(100.00)

2.2 妇科手术前 3 位系统疾病单病种及年龄构成

2.2.1 泌尿生殖系统疾病

按照 ICD-10 标准(二级编码),前 5 位病种依次为卵巢囊肿(N83)172 例、子宫阴道脱垂(N81)155 例、子宫内膜息肉(N84)122 例、宫颈上皮内肿瘤(N87)60 例、子宫腺肌病(N70)56 例,累计占该系统疾病的 68.00%(565/831)。上述 5 个单病种患者平均年龄分别为(34.72±9.09)、(46.40±16.17)、(40.35±10.82)、(40.88±12.20)和(36.93±7.28)岁。

2.2.2 肿瘤

构成按照 ICD-10 标准(二级编码),前 5 位病种依次为子宫平滑肌瘤(D25)259 例、宫颈恶性肿瘤(C54)41 例、子宫内膜恶性肿瘤(D27)26 例、卵巢恶性肿瘤(C53)20 例、卵巢良性肿瘤(C56)9 例,累计占该系统疾病的 98.34%(355/361)。患者平均年龄依次为(40.87±9.75)、(38.27±7.36)、(46.12±15.93)、(41.60±15.75)、(35.11±6.99)岁。

2.2.3 妊娠、分娩、产褥期

按照 ICD-10 标准(二级编码),前 5 位病种依次为医疗性流产相关疾病(O04)140 例、异位妊娠(O00)102 例、稽留流产(O02)86 例、畸胎瘤(O34)25 例、葡萄胎(O01)6 例,累计占该系统疾病的 100.00%(359/359)。患者平均年龄分别为(32.75±6.77)、(32.27±5.87)、(33.35±5.83)、(36.08±8.25)、(34.67±3.39)岁。

2.3 2019 年—2021 年妇科手术单病种术式构成

1 577 例手术患者中,腔镜手术占总病例数的 57.45%(906/1 577),其中子宫内膜息肉采用该术式比例最高,占 95.60%(117/122);阴式手术占总病例数的 33.61%(530/1 577),其中医疗性流产相关疾病和稽留流产采用该术式比例最高,占 100.00%;开腹

手术占总病例数的 8.94%(141/1 577),其中宫颈恶性肿瘤采用该术式比例最高,占 75.61%(31/41)。具体结果详见表 2。

表 2 2019 年—2021 年妇科手术单病种前 10 位疾病术式构成[n(%)]

疾病名称	开腹手术	腔镜手术	阴式手术	合计
子宫平滑肌瘤	35	207	17	259(16.42)
卵巢囊肿	14	155	4	173(10.97)
子宫阴道脱垂	3	0	152	155(9.83)
医疗性流产相关	0	0	140	140(8.88)
子宫内膜息肉	0	117	5	122(7.74)
异位妊娠	2	87	13	102(6.47)
稽留流产	0	0	86	86(5.45)
宫颈上皮内肿瘤	1	52	7	60(3.80)
子宫腺肌病	1	44	11	56(3.55)
宫颈恶性肿瘤	31	5	5	41(2.60)
其他	54	239	90	383(24.27)
合计	141(8.94)	906(57.45)	530(33.61)	1 577(100.00)

3 讨论

本研究统计分析了 2019 年—2021 年 1 577 例妇科手术患者的疾病构成,以泌尿生殖系统疾病居首位,其次是妊娠、分娩和产褥期和肿瘤疾病,这 3 大类疾病占有手术疾病的 92.78%,这与我国学者研究妇科常见疾病构成结果一致^[5-6]。

在泌尿生殖系统疾病中,卵巢囊肿手术病例居首位,手术患者平均年龄为(34.72±9.09)岁。卵巢囊肿是妇科的常见疾病之一,可发生于任何年龄段^[7],大多为良性病变,但是随着病情的发展,会发生蒂扭转、囊肿破裂等并发症,治疗方式为手术治疗。子宫阴道脱垂手术病例位于泌尿生殖系统疾病第 2 位,临床研究表明,年龄大于 60 岁的女性约 20% 以上患有或轻

或重的子宫阴道脱垂^[8-9]。有学者对产后康复42 d产妇进行调查,发现26.09%的产妇患有不同程度的子宫阴道脱垂^[10]。本研究中,51岁以上年龄段子宫阴道脱垂手术患者占36.77%,31~40岁年龄段患者占34.19%,21~30岁年龄段占15.48%,可见子宫脱垂的发病年轻化应值得格外关注。

本研究妇科手术治疗肿瘤以良性为主,子宫平滑肌瘤手术病例占总手术构成比的16.42%,平均年龄为 (40.87 ± 9.75) 岁,30~50岁的手术患者占该病总手术患者的70.27%。有学者研究显示^[11-12],子宫肌瘤患病率在30~49岁呈现快速上升态势,因此,一旦出现经量增多及经期延长、白带增多,下腹坠胀不适等症状应及时就医。本研究手术患者中恶性肿瘤以宫颈恶性肿瘤、子宫内膜恶性肿瘤最为常见。宫颈恶性肿瘤平均年龄为 (38.27 ± 7.36) 岁,子宫内膜恶性肿瘤平均年龄在40~50岁。有研究显示^[13-14],宫颈恶性肿瘤和子宫内膜恶性肿瘤的好发年龄在40岁左右,因此定期进行妇科检查、选择宫颈脱落细胞学筛查(TCT)、人乳头瘤病毒(HPV)检查等实验室检测手段,能够起到早期发现和早治疗的作用。本研究发现,医疗性流产相关疾病和异位妊娠手术患者平均年龄为 (32.75 ± 6.77) 岁和 (32.27 ± 5.87) 岁,且在10~15岁年龄段中均有病患,应尽早如何加强科学生育、合理有效避孕,减少不必要的人工流产。

目前,腹腔镜及宫腔镜等微创手术适应症日益扩大,2019年—2021年腔镜手术占总手术的57.45%,应用腹腔镜进行子宫肌瘤剔除术和子宫切除术的构成比例高达79.92%。有研究分别利用腹腔镜与传统开腹手术治疗子宫肌瘤患者,结果显示腹腔镜组术中出血量、平均手术时间、住院天数、肛门排气时间等指标均少于传统的开腹手术,并且腹腔镜术后3、6、18 h疼痛程度均显著降低;传统开腹手术术后1周的 γ 干扰素(IFN- γ)表达水平明显高于腹腔镜,另外腹腔镜手术在术后安全性、有效性和妊娠率方面更具优势^[15-16]。

本研究中,2019年—2021年手术治疗的卵巢肿瘤共有29例,其中20例为恶性肿瘤。卵巢癌发现时多为晚期,确诊需组织学检查,分期靠手术分期。有研究对腹腔镜和开腹手术在早期卵巢癌全面分期手术进行研究,腹腔镜在出血量、淋巴结清扫数量、术后复发率方面具有很大的优势,同时可获得与开腹手术相当的远期预后,有效性与安全性均较高^[17-18]。

综上,妇科手术主要疾病负担相对集中,应该针对

性地增加或调整人力、物力和财力投入,提高诊治、管理水平。通过对住院患者的疾病谱分析,找出主要的疾病类型及主要的疾病分布情况,从而有针对性地开展防治工作,使卫生资源得到合理规划,最终提升服务效率。

参 考 文 献

- [1] 李伟荣,王慧英. 2002年—2016年某医院妇科手术疾病谱和手术方式的变迁[J]. 中国病案,2017,18(10):77-80.
- [2] 孙大为. 中国大陆妇科单孔腹腔镜及 NOTES 手术的探索发展及现状[J]. 中华腔镜外科杂志(电子版),2018,11(1):6-8.
- [3] 黄晓天,纪妹,赵墨,等. 1 000例机器人系统妇科手术的手术并发症及其影响因素分析[J]. 中华妇产科杂志,2021,56(5):341-348.
- [4] 梁春梅,陈凯,阮惟群,等. 子宫切除的阴式手术治疗进展[J]. 局解手术学杂志,2019,28(2):160-164.
- [5] 周玲玲,黄燕. 2013年—2017年某医院妇科出院手术患者疾病谱分析[J]. 安徽医药,2021,25(2):381-384.
- [6] 孙红霞,王芳. 2014—2018年妇科出院患者疾病构成分析[J]. 中国医院统计,2020,27(2):128-131.
- [7] Guillaume A, Pirrello O. Preservation of fertility in surgery of benign and borderline malignant ovarian tumors[J]. J Visc Surg,2018,155:S17-S21.
- [8] 许韵. 子宫脱垂患者影响因素分析与护理干预对策[J]. 护理实践与研究,2019,16(10):104-105.
- [9] Jefferis H, Price N, Jackson S. Laparoscopic hysteropexy: 10 years' experience[J]. Int Urogynecol J,2017,28(8):1241-1248.
- [10] 韩耀伟,李德胜,殷观梅,等. 2017年天津市滨海新区产后恢复情况的调查分析[J]. 中国城乡企业卫生,2019,34(6):22-24.
- [11] 赵菊花. 不同职业妇女子宫肌腺症流行病学因素分析[J]. 临床医学研究与实践,2016,1(5):65.
- [12] 王亚金,马佳莉,李荫锐,等. 嘉峪关市女性子宫肌瘤的发病情况分析[J]. 医学食疗与健康,2021,19(14):218-219.
- [13] 贺红英. 广西三甲医院妇科恶性肿瘤住院患者调查分析[J]. 中国肿瘤,2019,28(9):672-679.
- [14] 赵军芳. 山西晋城某企业妇科疾病普查结果分析[J]. 山西医药杂志,2019(3):303-305.
- [15] Kan X, Shen X, Feng L, et al. Comparison of safety and efficacy between laparoscopic myomectomy and traditional laparotomy for patients with uterine fibroids and their effect on pregnancy rate after surgery[J]. Exp Ther Med,2021,22(3):1-7.
- [16] 马静波. 腹腔镜与开腹手术治疗早期(I~II期)卵巢癌有效性、安全性的对比研究[J]. 腹腔镜外科杂志,2019,24(2):147-151.
- [17] 王登凤,张国楠. 从妇科肿瘤医生角度看子宫颈腺癌腹腔镜手术[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2020,36(4):313-317.
- [18] 韦迪霞. 某院2015—2017年产科住院病人疾病谱及剖宫产指征变化分析[J]. 中国卫生统计,2019,36(2):283-284.

(收稿日期:2022-10-15)

肾素-血管紧张素-醛固酮系统基因多态性与先兆子痫相关性的 Meta 分析

王颖^{1△} 王微²

1 保定市妇幼保健院内科,河北 保定 071000

2 保定市妇幼保健院妇科,河北 保定 071000

【摘要】 目的 评价肾素-血管紧张素-醛固酮系统中的 4 个重要基因多态性与先兆子痫的相关性。**方法** 检索 Pubmed、Web of Science、Science Direct、NCBI、万方和维普数据库中肾素-血管紧张素-醛固酮系统基因多态性与先兆子痫相关性的文献,检索时间为建库至 2022 年 10 月 18 日,纳入 4 个基因多态性与先兆子痫相关性的病例对照研究,使用 R 4.2.1 进行 Meta 合并效应量分析,采用漏斗图和 Egger's 检验评估发表偏倚。**结果** Meta 分析结果发现,CYP11B2-C344T 多态性显性模型下与先兆子痫的发生有相关性($RR=0.78,95\%CI:0.62\sim0.97,P=0.01$);ACE(I/D)基因多态性显性模型下与先兆子痫的发生有相关性($RR=0.95,95\%CI:0.89\sim1.01,P<0.01$);AGTR1-A1166C 基因多态性显性模型下与先兆子痫的发生无相关性($RR=1.0,95\%CI:0.99\sim1.02,P=0.40$);AGT-M235T 基因多态性显性模型下与先兆子痫的发生有相关性($RR=1.01,95\%CI:0.95\sim1.08,P<0.01$)。**结论** CYP11B2-C344T、ACE(I/D)和 AGT-M235T 基因多态性可能和先兆子痫的发生具有相关性,携带风险基因的人群需要注意预防先兆子痫。

【关键词】 肾素-血管紧张素-醛固酮系统;基因多态性;先兆子痫;相关性;Meta 分析

【中图分类号】 R714 **【文献标识码】** A

Association between renin-angiotensin-aldosterone system gene polymorphisms and preeclampsia: a Meta-analysis WANG Ying^{1△}, WANG Wei². 1. Department of Internal Medicine, Baoding Maternal and Child Health Care Hospital, Baoding 071000, Hebei, China; 2. Department of Obstetrics and Gynecology, Baoding Maternal and Child Health Care Hospital, Baoding 071000, Hebei, China

【Abstract】 Objective To evaluate the relationship between the polymorphisms of 4 important genes in renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) and preeclampsia. **Methods** PubMed, Web of Science, ScienceDirect, NCBI, Wanfang and VIP databases were used to search for literature related to RAAS gene polymorphisms and pre-eclampsia, the retrieval time was from the establishment of the database to October 18, 2022. A number of case-control study of the gene polymorphisms of 4 important genes associated with preeclampsia were included. Meta-analysis combined effect size analysis was performed using R 4.2.1, and publication bias was assessed using funnel plots test and Egger's test. **Results** The results of Meta analysis found that CYP11B2-C344T polymorphism was associated with the occurrence of pre-eclampsia under the dominant model ($RR=0.78, 95\%CI: 0.62-0.97, P=0.01$), ACE (I/D) polymorphism was associated with the occurrence of pre-eclampsia under the dominant model ($RR=0.95, 95\%CI: 0.89-1.01, P<0.01$), AGTR1-A1166C polymorphism was not associated with the occurrence of pre-eclampsia in the dominant model ($RR=1.0, 95\%CI: 0.99-1.02, P=0.40$); AGT-M235T polymorphism was associated with the occurrence of pre-eclampsia under the dominant model ($RR=1.01, 95\%CI: 0.95-1.08, P<0.01$). **Conclusions** CYP11B2-C344T, ACE (I/D) and AGT-M235T polymorphisms may be associated with the occurrence of preeclampsia. This suggests that people with risk polymorphisms need to pay attention to preventing pre-eclampsia.

【Key words】 Renin-angiotensin-aldosterone system; Gene polymorphism; Preeclampsia; Correlation; Meta analysis

先兆子痫是妊娠 20 周后常见的妊娠并发症,以高血压($>140/90$ mmHg,1 mmHg=0.133 kPa)和蛋白尿(>300 mg/L)为主要特征,是全世界孕产妇和新生儿发病和死亡的主要原因之一^[1-2]。流行病学调查显示

△【通讯作者】王颖,E-mail:wjohntsetgrk505@21cn.com

世界上5%~7%的孕妇患有这种疾病^[3],对孕产妇和新生儿的生命健康造成了极大的威胁,因而了解先兆子痫的危险因素对其预防和治疗至关重要。在先兆子痫发生的危险因素中,遗传因素在其形成过程中起着重要作用,特别是血管紧张素原(angiotensinogen, AGT)的T等位基因引发了广泛的关注^[4],这表明肾素-血管紧张素-醛固酮系统(renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS)基因多态性在先兆子痫的发生中发挥着重要作用。

正常妊娠期间肾素和醛固酮是由RAAS刺激引起,维持血容量和血压的平衡^[5],而在先兆子痫患者中观察到RAAS抑制并伴随着血管阻力增加,提示了RAAS在先兆子痫的发病中起着至关重要的作用^[6]。RAAS中的重要基因有醛固酮合成酶(aldosterone synthase, CYP11B2)、血管紧张素转换酶[angiotensin converting enzyme deletion/insertion, ACE(I/D)],血管紧张素Ⅱ型1受体(angiotensinⅡ type 1 receptor, AGTR1)AGT基因等,有报道称这些基因的多样性是先兆子痫发生的危险因素,但是由于目前相关的研究还不够深入,且存在着一些分歧^[1],因而本研究采用Meta分析的方法对RAAS中CYP11B2-C344T、ACE(I/D)、AGTR1-A1166C和AGT-M235T基因多态性与先兆子痫相关性进行分析,以期寻找先兆子痫的危险基因,为先兆子痫的预防和治疗提供理论基础。

1 资料和方法

1.1 文献检索策略

该研究从Pubmed、Web of Science、Science Direct、NCBI、万方和维普数据库检索关于RAAS基因多态性与先兆子痫相关性的文献,检索语言限定为中文和英文,检索日期为各个数据库建库起至2022年10月18日。中文检索词:基因多态性、血管紧张素转换酶、醛固酮合成酶、血管紧张素、血管紧张素受体、先兆子痫等,英文检索词:renin-angiotensin-aldosterone system, RAAS, angiotensin converting enzyme (ACE), angiotensinⅡ receptor type 1, AGTR1, AGT, preeclampsia, ACE deletion/insertion (D/I), rs5186等,检索式以Pubmed数据库检索为例,如下:

#1 preeclampsia

#2 renin-angiotensin-aldosterone system OR RAAS OR angiotensin converting enzyme (ACE) OR angiotensinⅡ receptor type 1 OR AGTR1 OR AGT

#3 ACE deletion/insertion (D/I) OR CYP11B2 OR rs5186 OR rs669

#4 #1 AND #2 OR #3

本研究纳入标准:(1)病例对照研究或队列研究;

(2)病例组诊断为先兆子痫患者,对照组为健康人;(3)研究因素包含ACE(I/D)、AGTR1、AGT或CYP11B2基因;(4)英文或中文文章。排除标准:(1)重复的文章或结果;(2)明确的数据错误;(3)研究设计为非随机、会议报告、系统综述等;(4)无相关数据或数据无法提取。

1.2 质量评估和数据提取

本研究分别由两名研究者使用检索策略检索数据库,根据纳入和排除标准进行筛选,以确保尽可能纳入所有相关的文献,主要提取两类信息:纳入文献的基本信息及研究结果。纳入文献的基本信息包含作者姓名、出版年份、国家、样本量、年龄等。主要临床结果包括ACE(I/D)、AGTR1、AGT或CYP11B2基因多态性数据。文献质量评价使用纽卡斯尔-渥太华评分(NOS)标准,NOS评分在7分及以上的研究可认为质量较高。当两名研究者对文献质量评价或数据提取存在分歧时,引入第三名研究者共同协商解决。

1.3 统计学处理

所有统计分析均使用R 4.2.1,采用 χ^2 检验和 I^2 检验判定合适的分析模型。当 $I^2 \leq 50\%$ 表明异质性可接受,使用固定效应模型,反之则使用随机效应模型。本研究中使用显性模型分析基因多态性与先兆子痫相关性,纳入的数据为二分类变量,使用相对风险和95%CI为效应量进行Meta分析; $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 文献检索概述

通过检索式检索得到1856篇文献,其中1636篇经软件去重和标题/摘要审查被剔除,剩下的220篇文章下载全文进行全文阅读,结果有210篇文章被排除,最终剩余10篇符合标准的文献纳入研究。具体情况详见图1和表1。

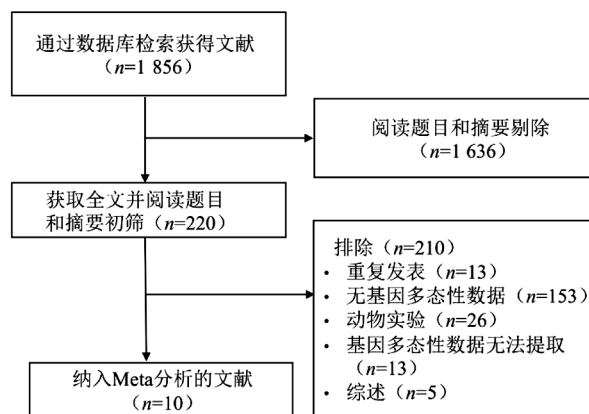


图1 文献检索流程

表 1 纳入文献的基本信息

作者	年份	地区	研究类型	样本量		平均年龄/岁		孕龄/周		基因
				对照组	病例组	对照组	病例组	对照组	病例组	
Aung ^[4]	2018	南美	CCS	201	129	30	26	29 ± 6	37 ± 2	(1)(2)
Azimi-Nezhad ^[7]	2020	伊朗	CCS	103	117	28.5	28.5	NA	NA	(1)(3)
Bogacz ^[8]	2016	美国	CCS	118	70	26.7	26	NA	NA	(1)
Bouba ^[9]	2003	希腊	CCS	102	41	31	29	34.3 ± 3.6	38.9 ± 1.2	(2)(3)(4)
Li ^[10]	2016	中国	CCS	316	130	25	27	39.00 ± 0.34	39.00 ± 0.38	(3)(4)
Procopciuc ^[11]	2019	罗马尼亚	CCS	130	87	28.4	28.7	NA	NA	(1)(2)(3)(4)
Rahimi ^[12]	2013	伊朗	CCS	100	70	29	27.4	30 ~ 39	36 ~ 39	(2)(3)
Roberts ^[13]	2003	南美	CCS	338	469	25	26.3	34.4 ± ?	38.8 ± ?	(2)(3)(4)
Timokhina ^[14]	2019	俄罗斯	CCS	30	55	25.3	24.7	34.2 ± 3.8	39.4 ± 1.2	(2)(3)
Zhang ^[15]	2017	中国	CCS	349	238	28.33	28.77	38.46 ± 2.48	37.29 ± 2.47	(2)(3)(4)

注:CCS 为病例对照研究;(1)为 *CYP11B2* (*C-344T*),(2)为 *ACE* deletion/insertion (*D/I*),(3)为 *AGTR1* (*A1166C*),(4)为 *AGT* (*M235T*)。

2.2 纳入文献风险偏倚评价

对纳入的文献进行风险偏移风险评价,NOS 评分 7 分或以上为高质量文献,本文采纳的 10 篇文献评分均≥7 分,均为高质量文献,符合 Meta 分析要求。具体结果详见表 2。

表 2 纳入研究的偏倚风险评价结果

研究	发表年份	研究对象	组间	暴露或	NOS 评分
		选择	可比性	结局测量	
Aung ^[4]	2018	3	1	3	7
Azimi-Nezhad ^[7]	2020	4	1	3	8
Bogacz ^[8]	2016	4	1	2	7
Bouba ^[9]	2003	4	1	3	8
Li ^[10]	2016	3	1	3	7
Procopciuc ^[11]	2019	4	2	3	9
Rahimi ^[12]	2013	4	2	3	9
Roberts ^[13]	2003	3	2	3	8
Timokhina ^[14]	2019	4	2	3	9
Zhang ^[15]	2017	4	2	3	9

2.3 *CYP11B2*(*C344T*) 基因多态性与先兆子痫相关性的 Meta 分析

4 篇文献报道了 *CYP11B2*(*C344T*) 多态性与先兆子痫之间的相关性,在显性基因模型下分析发现 $I^2 = 73\%$,采用随机效应模型,结果显示 *CYP11B2*(*C344T*) 多态性显性模型下与先兆子痫的發生的相关性具有统计学意义($RR = 0.78, 95\% CI: 0.62 \sim 0.97, P = 0.01$),具体结果详见图 2。发表偏倚评价发现,1 篇文献在漏斗图外,但是整体仍呈现出对称性,具体结果详见图 3。进行 Egger's 检验发现 $t = -3.00, P = 0.09$,纳入的文献不存在发表偏移。

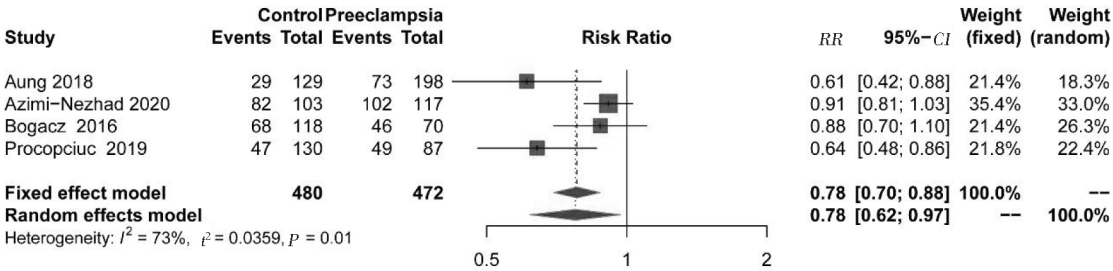


图 2 *CYP11B2*(*C344T*) 基因多态性与先兆子痫相关性

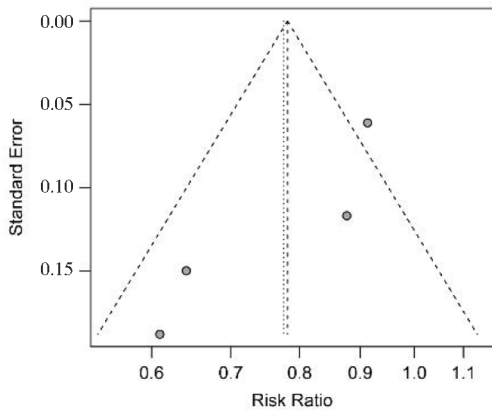


图3 CYP11B2 (C344T) 基因多态性与先兆子痫相关性的漏斗图

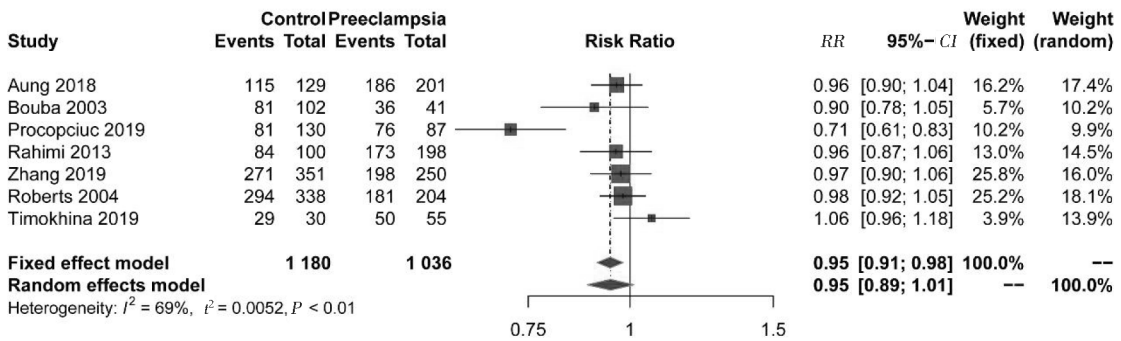


图4 ACE (D/I) 基因多态性与先兆子痫相关性

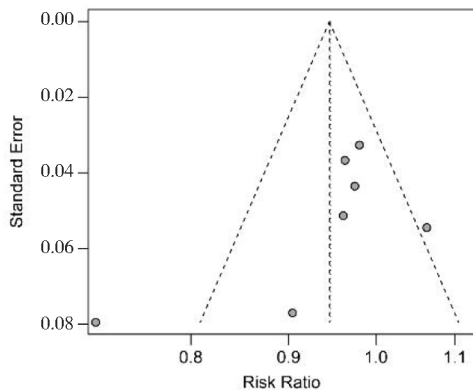


图5 ACE (D/I) 基因多态性与先兆子痫相关性的漏斗图

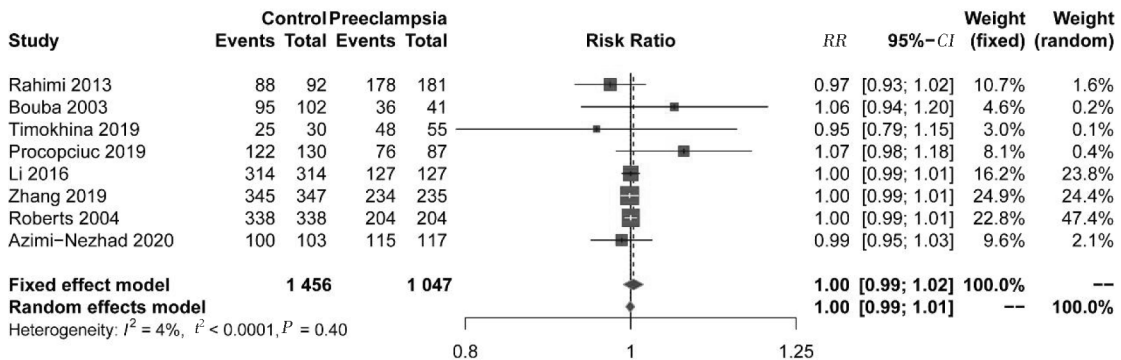


图6 AGTR1 (A1166C) 基因多态性与先兆子痫相关性

2.4 ACE (I/D) 基因多态性与先兆子痫关联的 Meta 分析

7 篇文献报道了 ACE (I/D) 基因多态性与先兆子痫之间的相关性,在显性基因模型下分析发现 $I^2 = 69\%$,因而采用随机效应模型,结果发现 ACE (I/D) 基因多态性显性模型下与先兆子痫发生的相关性具有统计学意义 ($RR = 0.95$, $95\% CI: 0.89 \sim 1.01$, $P < 0.01$),具体结果详见图 4。发表偏倚评价发现,虽然有 2 篇文献在漏斗图外,具体结果详见图 5,但进行 Egger's 检验后发现 $t = -1.53$, $P = 0.19$,因而纳入的文献不存在发表偏移。

2.5 AGTR1 (A1166C) 基因多态性与先兆子痫关联的 Meta 分析

8 篇文献报道了 AGTR1 (A1166C) 基因多态性与先兆子痫之间的相关性,在显性基因模型下分析发现 $I^2 = 4\%$,采用固定效应模型,结果发现 AGTR1 (A1166C) 基因多态性显性模型下与先兆子痫发生的相关性无统计学意义 ($RR = 1.0$, $95\% CI: 0.99 \sim 1.02$, $P = 0.40$),具体结果详见图 6,发表偏倚评价发现,纳入文献在漏斗图内且呈现出对称性,具体结果详见图 7,因而纳入的文献不存在发表偏移。

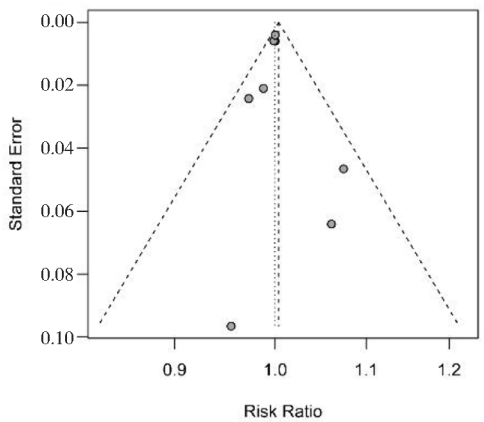


图 7 *AGTR1* (*A1166C*) 基因多态性与先兆子痫相关性的漏斗图

Study	Control		Preeclampsia	
	Events	Total	Events	Total
Bouba 2003	90	102	29	41
Procopciuc 2019	115	130	65	87
Li 2016	302	311	125	128
Zhang 2019	317	347	234	252
Roberts 2004	311	338	201	204
Fixed effect model	1 228		712	
Random effects model				
Heterogeneity: $I^2 = 85\%$, $\tau^2 = 0.0039$, $P < 0.01$				

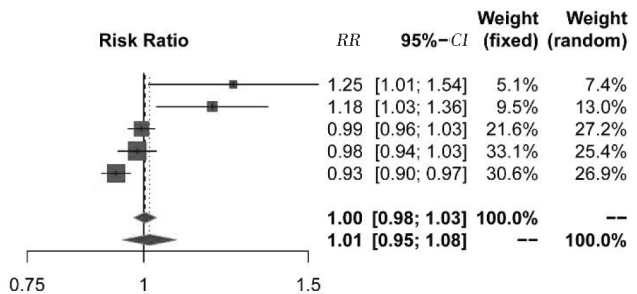


图 8 *AGT* (*M235T*) 基因多态性与先兆子痫相关性

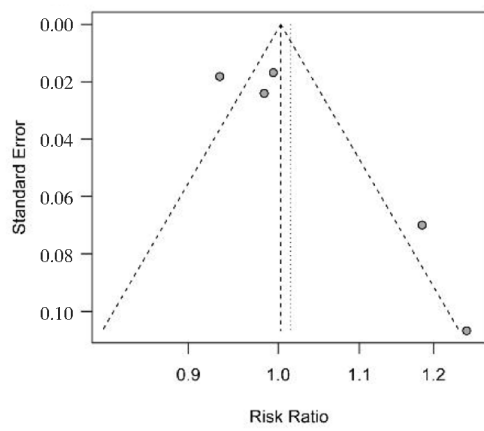


图 9 *AGT* (*M235T*) 基因多态性与先兆子痫相关性的漏斗图

3 讨论

RAAS 的组成部分涉及胎盘形成和螺旋动脉的重塑,因而 RAAS 基因多态性影响 RAAS 活性,可能与胎盘异常相关,从而导致先兆子痫^[1, 11]。一些研究已经证明 RAAS 中关键基因多样性与先兆子痫的发生存在相关性,比如 *AGT-M235T*、*ACE (I/D)*、*AGT-T174M* 等^[12, 16],但是在 Lin 等^[17]的一项 Meta 分析中发现 *AGT-M235T* 基因的多态性与先兆子痫显著相关,而 *AGT-T174M* 基因多态性与先兆子痫的发生无相关性。

2.6 *AGT* (*M235T*) 基因多态性与先兆子痫相关性的 Meta 分析

5 篇文献报道了 *AGT* (*M235T*) 基因多态性与先兆子痫之间的相关性,在显性基因模型下分析发现 $I^2 = 85\%$,采用随机效应模型,结果发现 *AGT* (*M235T*) 基因多态性显性模型下与先兆子痫的发生的相关性有统计学意义 ($RR = 1.01$, $95\% CI: 0.95 \sim 1.08$, $P < 0.01$),具体结果详见图 8,发表偏倚评价发现,虽然有 3 篇文献在漏斗图外,具体结果详见图 9,但进行 Egger's 检验后发现 $t = 2.21$, $P = 0.11$,因而纳入的文献不存在发表偏移。

可见 RAAS 与先兆子痫的发生的相关性还存在着一定的争议,因而本研究对 RAAS 相关基因与先兆子痫相关性进行 Meta 分析。

本文分析了 *CYP11B2-C344T* 多态性与先兆子痫发生的相关性,结果发现 *CYP11B2-C344T* 与先兆子痫存在显著相关性 ($P = 0.01$),这一结果与先前的研究结果^[4, 7-8, 11]结果一致。*CYP11B2 C344* 作为最常见的序列变异之一,与正常妊娠孕妇相比在先兆子痫的患者中 C/T 基因型的分布呈现出增加的趋势,相对的 T/T 的分布概率降低,这一结果与 Escher 等^[18]的研究相似。在先前的一些 Meta 分析结果发现, *ACE (I/D)* 基因多态性与先兆子痫发生显著相关^[19-20],事实上正常孕妇在孕期也会出现 *ACE* 水平的增高,虽然一些患者的血压可以正常维持,但也有患者因 RAAS 系统被扰乱而诱发先兆子痫^[12, 21]。也有研究表明, *ACE* 的 D 等位基因通过提高 *ACE* 活性,进而调节血压以及母体子宫胎盘和胎儿脐带的联系。本研究结果也验证了 *ACE (I/D)* 基因多态性与先兆子痫的发生相关 ($P < 0.01$)。有研究报道了 *AGTR1-A1166C* 基因多态性显性模型下与先兆子痫发生的相关性^[9, 11, 15],但是本研究结果发现该基因与先兆子痫的发生没有相关性 ($P = 0.40$)。 *AGT-M235T* 与 *ACE (I/D)* 基因多态性在子先

兆子痫的发生风险上存在显著的相互作用,但是两者之间的相互作用也仅仅局限在 *ACE DD* 基因型携带 *AGT-M235T* 等位基因的先兆子痫孕妇中^[22], *AGT-M235T* 等位基因可能是生理变化失败的标志,导致 *AGT II* 水平升高,进而导致了患者的血压升高^[9]。本研究也发现 *AGT-M235T* 基因多态性显性模型下与先兆子痫的发生具有相关性 ($P < 0.01$),这些都提示着 RAAS 基因多样性与先兆子痫具有密切的关系。

本文中仅纳入 10 篇文献,虽然文献的质量比较高,但是样本量不大,而且研究均为病例对照研究。文献中的病例来自世界各地,地域因素和人种因素都有可能造成较高的异质性,因而亟待更多 RAAS 基因多样性与先兆子痫相关性的随机对照研究证实 RAAS 基因多样性与先兆子痫的相关性。

综上, *CYP11B2-C344T*、*ACE (I/D)* 和 *AGT-M235T* 基因多态性可能和先兆子痫的发生具有相关性,携带风险基因的人群需要注意预防先兆子痫。

参 考 文 献

- [1] Yang J, Shang J, Zhang S, et al. The role of the renin-angiotensin-aldosterone system in preeclampsia: genetic polymorphisms and microRNA [J]. J Mol Endocrinol, 2013, 50(2): R53-66.
- [2] González-Garrido JA, García-Sánchez JR, Tovar-Rodríguez JM, et al. Preeclampsia is associated with ACE I/D polymorphism, obesity and oxidative damage in Mexican women [J]. Pregnancy hypertension, 2017, 10: 22-27.
- [3] Kuc S, Wortelboer EJ, Van Rijn BB, et al. Evaluation of 7 serum biomarkers and uterine artery Doppler ultrasound for first-trimester prediction of preeclampsia: a systematic review [J]. Obstet Gynecol Surv, 2011, 66(4): 225-239.
- [4] Aung M, Konoshita T, Moodley J, et al. Association of gene polymorphisms of aldosterone synthase and angiotensin converting enzyme in pre-eclamptic South African Black women [J]. Pregnancy hypertension, 2018, 11: 38-43.
- [5] Aung M, Konoshita T, Moodley J, et al. Association of gene polymorphisms of four components of renin-angiotensin-aldosterone system and preeclampsia in South African black women [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2017, 215: 180-187.
- [6] Zitouni H, Ben Ali GM, Raguema N, et al. Contribution of angiotensinogen M235T and T174M gene variants and haplotypes to preeclampsia and its severity in (North African) Tunisians [J]. JRAAS, 2018, 19(1): 1470320317753924.
- [7] Azimi Nezhad NM, Teymouri A, Ebrahimzadeh-Vesal R. Association of CYP11B2 gene polymorphism with preeclampsia in north east of Iran (Khorasan province) [J]. Gene, 2020, 733: 144358.
- [8] Bogacz A, Bartkowiak-Wieczorek J, Procyk D, et al. Analysis of the gene polymorphism of aldosterone synthase (CYP11B2) and atrial natriuretic peptide (ANP) in women with preeclampsia [J]. Eur J

- Obstet Gynecol Reprod Biol, 2016, 197: 11-15.
- [9] Bouba I, Makrydimas G, Kalaitzidis R, et al. Interaction between the polymorphisms of the renin-angiotensin system in preeclampsia [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2003, 110(1): 8-11.
- [10] Li X, Tan H, Zhou S, et al. Renin-angiotensin-aldosterone system gene polymorphisms in gestational hypertension and preeclampsia: a case-control gene-association study [J]. Sci Rep, 2016, 6: 38030.
- [11] Procopciuc LM, Nemeti G, Buzdugan E, et al. Renin-angiotensin system gene variants and risk of early- and late-onset preeclampsia: a single center case-control study [J]. Pregnancy hypertension, 2019, 18: 1-8.
- [12] Rahimi Z, Rahimi Z, Mozafari H, et al. Preeclampsia and angiotensin converting enzyme (ACE) I/D and angiotensin II type-1 receptor (AT1R) A1166C polymorphisms: association with ACE I/D polymorphism [J]. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst, 2013, 14(2): 174-180.
- [13] Roberts CB, Rom L, Moodley J, et al. Hypertension-related gene polymorphisms in pre-eclampsia, eclampsia and gestational hypertension in Black South African women [J]. J Hypertens, 2004, 22(5): 945-948.
- [14] Timokhina EV, Strizhakov AN, Ignatko IV, et al. Genetic aspects of preeclampsia: the role of polymorphisms in the genes of the renin-angiotensin system [J]. Biochemistry Biokhimiia, 2019, 84(2): 181-186.
- [15] Zhang H, Li YX, Peng WJ, et al. The gene variants of maternal/fetal renin-angiotensin system in preeclampsia: a hybrid case-parent/mother-control study [J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 5087.
- [16] Afshariani R, Roozbeh J, Sharifian M, et al. Association between angiotensinogen M235T polymorphism and preeclampsia in Iranian pregnant women [J]. J Family Reprod Health, 2014, 8(4): 169-173.
- [17] Lin R, Lei Y, Yuan Z, et al. Angiotensinogen gene M235T and T174M polymorphisms and susceptibility of pre-eclampsia: a Meta-analysis [J]. Ann Hum Genet, 2012, 76(5): 377-386.
- [18] Escher G, Cristiano M, Causevic M, et al. High aldosterone-to-renin variants of CYP11B2 and pregnancy outcome [J]. Nephrol Dial Transplant, 2009, 24(6): 1870-1875.
- [19] Liu Y, Li P. Meta-analysis of angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism and pre-eclampsia susceptibility [J]. J Obstet Gynaecol Res, 2020, 46(9): 1744-1757.
- [20] Serrano NC, Díaz LA, Pérez MC, et al. Angiotensin-converting enzyme I/D polymorphism and preeclampsia risk: evidence of small-study bias [J]. PLoS Medicine, 2006, 3(12): e520.
- [21] Ringholm L, Pedersen-Bjergaard U, Thorsteinsson B, et al. A high concentration of prorenin in early pregnancy is associated with development of pre-eclampsia in women with type 1 diabetes [J]. Diabetologia, 2011, 54(7): 1615-1619.
- [22] Tamura T, Johanning GL, Goldenberg RL, et al. Effect of angiotensin-converting enzyme gene polymorphism on pregnancy outcome, enzyme activity, and zinc concentration [J]. Obstet Gynecol, 1996, 88(4 Pt 1): 497-502.

子宫动脉上行支结扎联合海曼式缝合治疗剖宫产术中难治性产后出血的临床研究

程虹[△] 符爱贞 邢少宁 陈颖
海口市妇幼保健院产科,海口 570203

【摘要】 目的 分析双侧子宫动脉上行支结扎联合海曼式缝合术在剖宫产术中难治性产后出血 (PPH) 患者中的应用价值。**方法** 将 2018 年 1 月至 2022 年 6 月期间海口市妇幼保健院收治的 120 例剖宫产术中难治性 PPH 患者纳入研究,依据手术方法不同分为试验组 ($n=60$) 及对照组 ($n=60$) 进行回顾性分析;观察两组手术指标、术后 2 h 及 24 h 出血量、术后 7 d 及 3 个月子宫恢复情况、月经恢复时间、子宫切除率。**结果** 两组患者手术时间并无显著差异 ($P>0.05$), 试验组术中出血量、输血量及术后 2 h、4 h 出血量显著少于对照组 ($P<0.05$), 试验组术后 7 d、3 个月子宫恢复情况明显优于对照组 ($P<0.05$), 试验组月经恢复时间及子宫切除率较对照组更低 ($P<0.05$)。**结论** 剖宫产术中难治性 PPH 采用双侧子宫动脉上行支结扎联合海曼式缝合术可有效减少产妇术中及术后的出血量,促进子宫功能恢复,且具有较高安全性。

【关键词】 双侧子宫动脉上行支结扎术;海曼式缝合术;出血量;子宫切除

【中图分类号】 R714 **【文献标识码】** A

Clinical study of superior branch of uterine artery ligation combined with Hyman suture in the treatment of refractory postpartum hemorrhage during cesarean section CHENG Hong[△], FU Aizhen, XING Shaoning, CHEN Ying. Department of Obstetrics, Haikou Maternal and Child Health Hospital, Haikou 570203, Hainan, China

【Abstract】 Objective To analyze the application value of bilateral superior branch of uterine artery ligation combined with Hyman suture in patients with refractory postpartum hemorrhage (PPH) during cesarean section. **Methods** A total of 120 patients with refractory PPH during cesarean section admitted to Haikou Maternal and Child Health Hospital from January 2018 to June 2022 were included in the study and divided into experimental group ($n=60$) and control group ($n=60$) according to operation method. The surgical indexes, blood loss 2 h and 24 h after surgery, uterine recovery at 7 d and 3 months after surgery, menstrual recovery time and hysterectomy rate of the two groups were observed. **Results** There was no significant difference in operation time between the two groups ($P>0.05$). The intraoperative blood loss, blood transfusion and 2 h and 4 h postoperative blood loss of experimental group were significantly lower than those of control group ($P<0.05$). The uterine recovery of experimental group was significantly better than that of control group at 7 d, 3 months after operation ($P<0.05$). The menstrual recovery time and hysterectomy rate of experimental group were lower than those of control group ($P<0.05$). **Conclusions** For refractory PPH during cesarean section, bilateral superior branch of uterine artery ligation combined with Hyman suture can effectively reduce intraoperative and postoperative blood loss, promote the recovery of uterine function with a high safety.

【Key words】 Bilateral superior branch of uterine artery ligation; Hyman suture; Blood loss; Excision of uterus

产后出血 (postpartum hemorrhage, PPH) 是产妇产
后死亡的主要危险因素,产妇分娩后 24 h 内出血量达

到或超过 1 000 mL 称为 PPH^[1-2]。而采用宫缩剂、持
续性子宫按压等措施无法止血的称为难治性 PPH,更
是加重了产妇死亡的风险^[3-4]。通常难治性 PPH 会采
取子宫按摩及按压、宫缩剂、子宫腔填纱等治疗措施,
但效果均欠佳,发展严重时则需要切除子宫^[5]。有文

【基金项目】 海南省卫生健康行业科研项目 (20A200295)
[△]**【通讯作者】** 程虹, E-mail: chenghong663553@126.com

献报道,我国剖宫产子宫切除率为0.50%~0.62%,对产妇的身心健康造成严重影响^[6]。双侧子宫动脉上行支结扎术对难治性PPH有一定效果,但具有一定局限性,疗效尚有上升空间,基于此,本研究将双侧子宫动脉上行支结扎术与海曼式缝合术相结合,分析两者联合在剖宫产术中难治性PPH患者中的应用效果。

1 对象与方法

1.1 研究对象

将2018年1月至2022年6月海口市妇幼保健院收治的120例剖宫产术中难治性PPH患者纳入研究,依据手术方法不同分为试验组及对照组进行回顾性分析,每组60例。纳入标准:(1)符合难治性PPH诊断标准^[7];(2)经常规处理后无效、宫缩未改善;(3)因出血导致凝血功能障碍;(4)精神正常,可以进行有效沟通。排除标准:(1)资料缺失;(2)依从性较差;(3)伴有血液系统疾病;(4)无法全程参与本研究。本研究经海口市妇幼保健院伦理委员会批准(编号:202001008)。

1.2 治疗方法

观察患者确定无其他并发症后给予缩宫素、纱布压迫等常规干预,子宫完整性恢复后,子宫收缩仍欠佳则进行后续干预。

对照组产妇行单一双侧子宫动脉上行支结扎术,先将子宫托出腹腔,将其牵拉至对侧,使缝合部分充分露出,观察子宫峡部两侧动脉的搏动情况;以可吸收线1-0进行缝合,从血管内侧约2 cm处起进行贯穿式缝合(从前往后),值得注意的是,千万不要穿透子宫内层;最后,从血管最外侧无血管区向前穿过,打结;对侧方法同上,结扎处可定为另一侧向下1 cm处。试验组在对照组基础上增加海曼式缝合术,压迫试验后下推膀胱腹膜返折,进针处及出针处选择右侧子宫切口下2 cm、子宫内侧3 cm的前壁及后壁,对子宫前后壁行贯穿式缝合、加压,然后绕到宫底打结;左侧采用同样方法操作;依据实际情况,若缝合感觉不牢固,可在中间采用缝线加固,随后对产妇进行观察,生命体征稳定后即可关腹。

1.3 统计学处理

采用SPSS 26.0软件对相关数据进行统计分析。计量资料两组间采用 t 检验,多组间采用 F 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;重复测量方差分析组间各个时间段数据,行球形检验; $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线资料比较

试验组年龄22~29岁,平均(27.21 ± 1.22)岁;孕周35~39周,平均(38.52 ± 1.19)周。对照组年龄23~30岁,平均(27.69 ± 1.31)岁;孕周36~39周,平均(38.79 ± 1.09)周。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 两组手术指标比较

两组手术时间比较,差异无统计学意义($P>0.05$);但试验组比对照组术中出血量及输血量少,差异具有统计学意义($P<0.05$)。具体结果详见表1。

表1 两组手术指标比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	手术时间/min	术中出血量/mL	输血量/mL
试验组	60	63.19 $\pm$ 4.61	1 598.34 $\pm$ 11.24	826.78 $\pm$ 85.33
对照组	60	63.24 $\pm$ 6.21	1 958.14 $\pm$ 98.27	1 227.11 $\pm$ 104.61
t		0.137	9.816	8.992
P		0.112	<0.001	<0.001

2.3 两组术后2 h、24 h出血量及止血时间比较

试验组术后2 h、24 h出血量及止血时间均少于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。具体结果详见表2。

表2 两组术后2 h、24 h出血量及止血时间比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	出血量/mL		止血时间/h
		术后2 h	术后24 h	
试验组	60	107.87 $\pm$ 12.98	301.43 $\pm$ 24.71	2.24 $\pm$ 1.07
对照组	60	208.34 $\pm$ 11.13	399.76 $\pm$ 25.34	7.15 $\pm$ 0.09
t		9.881	8.557	8.776
P		<0.001	<0.001	<0.001

2.4 两组术后7 d、3个月子宫恢复情况比较

术后7 d、3个月试验组产妇宫缩评分及宫底高度均低于对照组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。具体结果详见表3。

表3 两组术后7 d、3个月子宫恢复情况比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	宫缩评分/分		宫底高度/cm	
		术后7 d	术后3个月	术后7 d	术后3个月
试验组	60	8.11 $\pm$ 0.96	4.78 $\pm$ 0.96	16.32 $\pm$ 1.11	12.35 $\pm$ 1.03
对照组	60	9.13 $\pm$ 0.98	6.83 $\pm$ 0.95	17.31 $\pm$ 1.15	14.47 $\pm$ 1.10
t		9.824	12.347	10.763	7.824
P		<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

2.5 两组月经恢复时间及子宫切除率比较

试验组月经恢复期间及子宫切除率显著低于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见表 4。

表 4 两组月经恢复时间及子宫切除率比较[$\bar{x} \pm s/n(\%)$]			
组别	例数	月经恢复时间/个月	子宫切除率/%
试验组	60	7.09 ± 3.09	0(0)
对照组	60	8.23 ± 4.32	3(5.00)
t/χ^2		8.991	9.671
P		<0.001	<0.001

3 讨论

剖宫产属于产科领域的急救手术,该生育方式可以有效解决难产及其他无法顺产的分娩问题^[8-9]。但手术期间出现 PPH 的可能性也更大,还有可能引发其他并发症,增加产妇死亡的可能性^[10]。难治性 PPH 常采用的子宫填纱极易造成宫腔积血,掩盖原有出血征象,易发生切口感染^[11]。据报道,双侧子宫动脉上行支结扎对难治性 PPH 治愈率达到 70% 以上,但仍有部分问题无法解决,故本研究将海曼式缝合术与之相结合,观察两者联合的疗效。

本研究发现,试验组较对照组手术指标更优,罗虹等^[12]学者同样证实该结论,说明双侧子宫动脉上行支结扎术联合海曼式缝合术可以有效减少产妇术中出血量,其原因在于,双侧子宫动脉上行支结扎术采用的是可吸收缝线,具有较高韧性,方便打结,且该方式缝针时会在宫底浆肌层左右两侧各垂直固定 2 针,避免缝线脱落;同时,海曼式缝合术主要通过对于子宫进行压迫缝合,子宫壁弓状血管被挤压,导致血流减缓,造成子宫肌层缺血,从而使血窦关闭止血^[13]。此外,本研究还发现,试验组术后 2 h、24 h 出血量及止血时间明显少于对照组,说明两种缝合方式结合可以显著降低出血时间及术后出血量。剖宫产产妇产后出血原因主要是剖宫产中产妇子宫下段收缩力较差,肌纤维组织较薄弱,附着于此的前置胎盘无法完全剥离,从而无法将剥离面开放的血窦进行关闭处理,导致剖宫产术后出血现象。而海曼式缝合术是对子宫前后壁行贯穿式缝合,使前后壁紧贴,更易于止血,该结论与张慧等^[14]学者研究一致;两种手术方式结合,可避免手术缝线脱落造成的出血风险,恢复更快,减轻术后出血。

难治性 PPH 会进一步导致子宫功能下降,影响产妇正常生活及心理健康,本研究通过双侧子宫动脉上行支结扎联合海曼式缝合术发现,试验组子宫恢复情

况明显优于对照组,甄海花^[15]学者与本结论一致,更佐证本结论真实可靠。说明两种方式结合可以明显改善难治性 PPH 产妇的子宫功能,促进子宫恢复。究其原因,海曼式缝合术止血速度较快,缝合位置正确,既减少了输血风险及输血量,还可以有效快速止血,同时子宫前后壁紧贴,避免了宫腔积血,止血彻底,减少再次手术风险,从而加快子宫恢复^[16-17]。同时,本研究还发现,双侧子宫动脉上行支结扎联合海曼式缝合术可以进一步减少月经恢复时间、子宫切除率及不良反应发生率。分析该机制为:双侧子宫动脉上行支结扎及海曼式缝合术两者发挥协同作用,即可以保证缝线自然吸收,不影响再次妊娠,保护产妇生育能力,还可以有效减轻产妇术中及术后出血,促进子宫恢复,从而改善月经恢复时间;两者结合手术成功率及治愈率更高,则子宫切除的风险降低;同时,两种方式结合可以加快血窦关闭,快速止血,避免切口感染,患者恢复加快,还可以进一步减轻心理压力,改善因并发症造成的产后抑郁情况,从而加快产妇恢复^[18-19]。

综上所述,采用双侧子宫动脉上行支结扎及海曼式缝合联合,可以在最短时间内迅速控制出血,损伤小,并发症少,大大减少孕妇产后出血量、临床用血量及切除子宫的风险,可为产妇临床干预提供依据。但本研究的观察时间较短,结果可能会存在一定误差,后续还需进行更大样本量的进一步研究。

参 考 文 献

[1] 刘亚杰,曹冬如,史俊梅,等. Bakri 子宫填塞球囊用于宫缩乏力性剖宫产术后出血患者临床效果观察及对血红蛋白和 D-二聚体的影响[J]. 中国性科学,2020,29(5):117-120.

[2] Bellos I,Pergialiotis V. Tranexamic acid for the prevention of postpartum hemorrhage in women undergoing cesarean delivery:an updated Meta-analysis[J]. Am J Obstet Gynecol,2022,226(4):510-523.

[3] 陈蕾,揣云海,高金芳,等. 难治性产后出血围产期急症子宫切除术 19 例临床分析[J]. 中国妇产科临床杂志,2021,22(2):159-161.

[4] Jung YM,Kim HJ,Choi WS,et al. CT angiography for the management of postpartum hemorrhage refractory to conservative treatment[J]. J Matern Fetal Neonatal Med,2022,35(21):4081-4088.

[5] 钟英,曹金丽,段芳芹,等. 两种子宫压迫缝合术治疗难治性产后出血的临床疗效比较[J]. 中国计划生育和妇产科,2020,12(8):59-61.

[6] 周翠香,蒋凌明,折瑞莲,等. 难治性产后出血中紧急子宫切除的高危因素及不良结局[J]. 广东医学,2021,42(3):308-312.

[7] 蔡雁,王晓莹. 难治性产后出血治疗方法选择和转诊策略[J]. 中华产科急救电子杂志,2020,9(1):20-24.

[8] 林桦,蒋维连,韦春俏,等. 剖宫产手术可调式充气装置的研制与应用[J]. 护理学杂志,2020,35(8):42-56.

- [9] Zheng Y, Xia Y, Ye W, et al. The effect of skin-to-skin contact on postoperative depression and physical recovery of parturients after cesarean section in obstetrics and gynecology department[J]. Comput Math Methods Med, 2022, 2022: 9927805.
- [10] 贺端端, 张华, 张江超, 等. 不同麻醉方案椎管内麻醉用于剖宫产手术的比较研究[J]. 中国微创外科杂志, 2020, 20(1): 4-9.
- [11] 周惠人, 赵俊卿, 李玉静, 等. 氨甲环酸联合垂体后叶素治疗难治性产后出血的临床研究[J]. 现代药物与临床, 2020, 35(8): 1597-1600.
- [12] 罗虹, 程楚云, 徐小凤. 双侧子宫动脉上行支结扎联合改良子宫背带式缝合术治疗剖宫产难治性产后出血的效果观察[J]. 临床和实验医学杂志, 2020, 19(13): 1424-1428.
- [13] 李鑫伟, 张颖. 海曼式缝合术在前置胎盘产妇中的应用[J]. 浙江创伤外科, 2022, 27(2): 288-289.
- [14] 张慧, 张小兰, 周海霞, 等. 改良式海曼式子宫缝合术在治疗剖宫产产后出血的临床效果观察[J]. 养生保健指南, 2021(13): 34.
- [15] 甄海花. 双侧子宫动脉上行支结扎联合米索前列醇对产后出血患者血流动力学的影响[J]. 中国药物与临床, 2021, 21(19): 3300-3302.
- [16] 张翠平. 子宫背带式缝合联合子宫动脉上行支缝合在剖宫产术中产后出血中的应用[J]. 中国药物与临床, 2020, 20(16): 2738-2739.
- [17] 孙婉颖. 改良 B-Lynch 缝合术 + 双侧子宫动脉上行支结扎在剖宫产难治性产后出血患者中的应用[J]. 黑龙江医药科学, 2022, 45(2): 139-140.
- [18] 耿迎春, 贺军. 观察对剖宫产术中发生难治性产后出血患者行双侧子宫动脉上行支结扎、改良式子宫背带式缝合术联合治疗止血价值分析[J]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2019, 6(12): 50-51.
- [19] 吴东雅. 改良 B-lynch 缝合术联合双侧子宫动脉上行支结扎在剖宫产术中难治性产后出血中的应用及安全性分析[J]. 实用中西医结合临床, 2020, 20(13): 79-80.

(收稿日期: 2022-11-04)

DOI: 10.3969/j.issn.1672-1993.2023.06.023

· 妇科与生殖医学 ·

环状 RNA UBAP2 和环状 RNA VRK1 在子痫前期患者血清中的表达及其与妊娠结局的关系

王海娇^{1,2} 王毅¹ 崔玉娇¹ 祁麟¹ 何红美^{1,Δ}

1 石家庄市第四医院检验科, 石家庄 050400

2 河北省母胎医学重点实验室, 石家庄 050400

【摘要】 目的 探讨环状 RNA UBAP2(circUBAP2)、环状 RNA VRK1(circVRK1)在子痫前期(PE)患者血清中的表达水平及其与妊娠结局的关系。方法 选取2019年10月至2022年8月于石家庄市第四医院分娩的134例PE患者作为PE组,另选取同期分娩的134例健康孕妇作为健康组。比较PE组、健康组血清 circUBAP2、circVRK1 表达水平及不良妊娠结局发生率。依据 PE 患者妊娠结局,将其分为妊娠良好组($n=94$)和妊娠不良组($n=40$);比较血清 circUBAP2、circVRK1 表达水平;采用受试者工作特征(ROC)曲线分析血清 circUBAP2、circVRK1 预测 PE 患者妊娠结局的价值;采用 Logistic 回归分析 PE 患者妊娠结局的影响因素。结果 PE 组患者血清 circUBAP2 表达水平低于健康组($P<0.05$), circVRK1 表达水平及总不良妊娠结局发生率高于健康组($P<0.05$)。妊娠不良组 PE 患者收缩压、重度 PE 占比、血清 circVRK1 表达水平高于妊娠良好组($P<0.05$)。血清 circUBAP2、circVRK1 预测 PE 患者妊娠结局的曲线下面积(AUC)分别为 0.869、0.686,截断值分别为 0.39、2.50,灵敏度分别为 77.5%、70.0%,特异度分别为 84.0%、63.8%。重度 PE、低表达 circUBAP2、高表达 circVRK1 与 PE 患者妊娠不良结局密切相关($P<0.05$)。结论 PE 患者血清 circUBAP2 表达水平较低, circVRK1 表达水平较高,与 PE 患者妊娠结局密切相关,且 circUBAP2 或可成为临床预测 PE 患者妊娠结局的辅助指标。

【关键词】 环状 RNA UBAP2;子痫前期;环状 RNA VRK1;妊娠结局

【中图分类号】 R714

【文献标识码】 A

【基金项目】 石家庄市 2020 年度河北省医学科学研究重点课题计划(20201380)

Δ【通讯作者】 何红美, E-mail: qtmk01@163.com

Expression of circular RNA UBAP2 and circular RNA VRK1 in serum of patients with preeclampsia and their relationship with pregnancy outcome

WANG Haijiao^{1,2}, WANG Yi¹, CUI Yujiao¹, QI Lin¹, HE Hongmei^{1△}. 1. Department of Laboratory, Shijiazhuang Fourth Hospital, Shijiazhuang 050400, Hebei, China; 2. Hebei Key Laboratory of Maternal and Fetal Medicine, Shijiazhou 050400, Hebei, China

[Abstract] Objective To investigate the expression levels of circular RNA UBAP2 (circUBAP2) and circular RNA VRK1 (circVRK1) in the serum of patients with preeclampsia (PE) and their relationship with pregnancy outcome. **Methods** A total of 134 PE patients delivered in Shijiazhuang Fourth Hospital from October 2019 to August 2022 were regarded as PE group, another 134 healthy pregnant women who delivered at the same time were included as the healthy group. The expression levels of circUBAP2 and circVRK1 in serum and the incidence of adverse pregnancy outcome were compared between PE group and healthy group. According to the pregnancy outcome of PE patients, they were divided into good pregnancy group ($n = 94$) and poor pregnancy group ($n = 40$), the expression levels of circUBAP2 and circVRK1 in serum were compared; receiver operator characteristic (ROC) curve was performed to analyze the value of serum circUBAP2 and circVRK1 in predicting pregnancy outcome of PE patients; Logistic regression analysis was used to analyze the influencing factors of pregnancy outcome in PE patients. **Results** The expression level of circUBAP2 in PE group was lower than that in healthy group ($P < 0.05$), the expression level of circVRK1 and the incidence of adverse pregnancy outcome were higher than those in the healthy group ($P < 0.05$). The systolic blood pressure, the proportion of severe PE, and the expression level of circVRK1 in serum of PE patients in poor pregnancy group were higher than those in good pregnancy group ($P < 0.05$). The area under the curve (AUC) of circUBAP2 and circVRK1 in serum to predict pregnancy outcome of PE patients was 0.869 and 0.686, respectively, with cut-off value of 0.39 and 2.50, respectively, with sensitivity of 77.5% and 70.0%, respectively, and specificity of 84.0% and 63.8%, respectively. Severe PE, low expression of circUBAP2 and high expression of circVRK1 were closely related to adverse pregnancy outcomes in PE patients ($P < 0.05$). **Conclusions** The expression level of circUBAP2 in serum of PE patients is low, and the expression level of circVRK1 is high, which is closely related to the pregnancy outcome of PE patients, and circUBAP2 may be an auxiliary index for clinical prediction of pregnancy outcome of PE patients.

[Key words] Circular RNA UBAP2; Preeclampsia; Circular RNA VRK1; Pregnancy outcome

子痫前期(preeclampsia, PE)是妊娠期常见的一种高血压疾病,其不仅可损伤孕妇心、肝、肾等器官,还可增加不良妊娠结局发生风险^[1-2]。PE发生发展与免疫功能紊乱、滋养层细胞增殖及迁移、炎症反应、血管内皮损伤、环状RNA(circular RNA, circRNA)异常表达、氧化应激等有关^[3-4]。circRNA是一种非编码RNA分子,其可参与滋养层细胞浸润、侵袭,具有诊断PE的潜在价值^[5]。circUBAP2、circVRK1均是circRNA的成员,其中circUBAP2在PE中呈低表达,其可能是PE的诊治靶标^[6];而circVRK1在PE中表达上调,其可能参与PE发病过程^[7]。但血清circUBAP2、circVRK1表达水平与PE患者妊娠结局的关系研究较少。基于此,本研究通过测定circUBAP2、circVRK1在PE患者血清中的表达水平,旨在分析circUBAP2、circVRK1与PE患者妊娠结局的关系。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2019年10月至2022年8月于石家庄市第

四医院分娩的134例PE患者作为PE组,另选取同期于同院分娩的134例健康孕妇作为健康组。PE组纳入标准:(1)符合《妇产科学》中PE的判定标准^[8];(2)单胎妊娠;(3)妊娠结局随访记录完善;(4)自然受孕;(5)患者及家属签署知情同意书;(6)孕前无高血压史。健康组纳入标准:(1)血压<140/90 mmHg(1 mmHg = 0.133 kPa);(2)自然受孕,单胎妊娠;(3)无蛋白尿;(4)无心脏病、糖尿病和/或其他妊娠相关疾病。排除标准:(1)有高血压家族史;(2)孕前伴有肾病综合征、心脏病、慢性肾炎;(3)有烟酒不良嗜好;(4)合并凝血功能异常、严重胆囊炎、肝损伤;(5)合并急慢性感染、免疫功能障碍或有传染病史;(6)患有慢性糖尿病;(7)合并甲状腺功能亢进、其他妊娠疾病。本研究经石家庄市第四医院伦理委员会批准。

1.2 研究方法

1.2.1 资料收集

收集PE孕妇年龄、文化程度、PE严重程度、孕周、是否阴道分娩、孕前体重指数、是否为初产妇、舒张压、

收缩压等临床资料。

1.2.2 样本收集

收集所有孕妇在妊娠 21 ~ 27 周时的 5 ~ 6 mL 清晨空腹外周血,自然凝固 30 min,4 800 r/min 离心 10 min,分离血清,存于 -80℃ 冰箱。

1.2.3 实时荧光定量聚合酶链反应 (qRT-PCR) 法检测血清 circUBAP2、circVRK1 表达水平

解冻所有孕妇血清,加 Trizol LS Reagent (货号: 10296010, Invitrogen 公司) 以提取总 RNA,以 First-Strand

cDNA Synthesis Kit (货号: K1072, APEXBIO 公司) 制备 cDNA; 使用 Realtime PCR Master Mix (SYBR Green) (货号: KGA1339-1, 江苏凯基生物科技股份有限公司) qRT-PCR 仪 (型号: MyGo Pro, IT-IS 公司) 扩增 cDNA, 确定 circUBAP2、circVRK1 等循环阈值 (CT)。扩增参数: 98.4℃ 预变性 8 min; 97.6℃ 变性 30 s, 72.5℃ 退火 15 s, 68.5℃ 延伸 15 s, 循环 40 次。GAPDH 是 circUBAP2、circVRK1 的内参基因 (引物序列见表 1)。circUBAP2、circVRK1 相对表达量以 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 法计算。

表 1 circUBAP2、circVRK1、GAPDH 引物序列

基因	正向引物 5'-3'	反向引物 5'-3'
circUBAP2	TACCACCACCCCAAGTACAC	GCTTCTGAGGCTTGACTGTG
circVRK1	ATTGGACCTCAGTGTGTGGGA	CAAATTGTCTTGCAAGATGTCTC
GAPDH	CAAATTCCATGGCACCGTCA	AGCATCGCCCCACTTGATT

1.2.4 妊娠结局及分组

不良妊娠结局包括死胎、胎膜早破、产后出血、胎儿窘迫、低体重儿、Apgar 评分 < 4 分等。比较 PE 组、健康组不良妊娠结局发生率,并根据 PE 组是否发生上述不良妊娠结局,将 PE 患者分为妊娠良好组 ($n = 94$) 和妊娠不良组 ($n = 40$)。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 22.0 软件对相关数据进行统计分析。计量资料采用 t 检验,以均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示;计数资料采用 χ^2 检验,以频数 (百分数) [n (%)] 表示;采用受试者工作特征 (ROC) 曲线评估血清 circUBAP2、circVRK1 预测 PE 患者妊娠结局的价值;采用 Logistic 回归法分析影响 PE 患者妊娠结局的因素; $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 PE 组、健康组基线资料比较

PE 组年龄 23 ~ 35 岁,平均 (29.88 $\pm$ 4.36) 岁;孕周 21 ~ 27 周,平均 (24.17 $\pm$ 2.14) 周。健康组年龄 23 ~ 35 岁,平均 (29.66 $\pm$ 4.29) 岁;孕周 21 ~ 27 周,平均 (24.26 $\pm$ 2.20) 周。两组孕妇分娩孕周、年龄比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$),具有可比性。

2.2 PE 组、健康组血清 circUBAP2、circVRK1 表达水平比较

与健康组 (1.08 $\pm$ 0.22、1.03 $\pm$ 0.21) 比较,PE 组血清 circUBAP2 表达水平 (0.49 $\pm$ 0.13) 降低 ($t = 26.727, P < 0.05$), circVRK1 表达水平 (2.35 $\pm$ 0.42) 升高 ($t = 32.540, P < 0.05$)。

2.3 PE 组、健康组妊娠结局比较

健康组胎膜早破 2 例、产后出血 3 例、胎儿窘迫 2

例、低体重儿 2 例,而 PE 组死胎 2 例、胎膜早破 3 例、产后出血 7 例、胎儿窘迫 3 例、低体重儿 12 例、Apgar 评分 < 4 分 13 例。与健康组 (6.72%) 比较,PE 组患者总不良妊娠结局发生率 (29.85%) 升高,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.4 PE 患者不良妊娠结局的单因素分析

妊娠不良组 PE 患者收缩压、重度 PE 占比、血清 circVRK1 表达水平高于妊娠良好组,血清 circUBAP2 表达水平低于妊娠良好组,差异具有统计学意义 ($P < 0.05$);年龄、文化程度、孕周、阴道分娩、舒张压、孕前体重指数、初产妇占比比较,差异无统计学意义 ($P > 0.05$)。具体结果详见表 2。

表 2 PE 患者不良妊娠结局的单因素分析 [$\bar{x} \pm s/n$ (%)]

因素	妊娠良好组 ($n = 94$)	妊娠不良组 ($n = 40$)	t/χ^2	P
年龄/岁	29.67 $\pm$ 4.31	30.36 $\pm$ 4.49	0.824	0.412
孕前体重指数/ (kg/m ²)	21.98 $\pm$ 2.06	22.07 $\pm$ 2.11	0.228	0.820
孕周/周	24.15 $\pm$ 2.12	24.23 $\pm$ 2.18	0.196	0.845
阴道分娩	49 (52.13)	19 (47.50)	0.240	0.624
初产妇	48 (51.06)	17 (42.50)	0.824	0.364
轻度 PE	70 (74.47)	16 (40.00)	14.501	< 0.001
文化程度			1.036	0.596
本科及以上	21 (22.34)	6 (15.00)		
大中专	45 (47.87)	22 (55.00)		
高中及以下	28 (29.79)	12 (30.00)		
舒张压/mmHg	107.12 $\pm$ 10.32	109.83 $\pm$ 10.53	1.371	0.173
收缩压/mmHg	133.51 $\pm$ 11.43	159.76 $\pm$ 13.86	10.543	< 0.001
circUBAP2	0.56 $\pm$ 0.14	0.33 $\pm$ 0.11	10.183	< 0.001
circVRK1	2.14 $\pm$ 0.36	2.84 $\pm$ 0.56	7.283	< 0.001

2.5 血清 circUBAP2、circVRK1 对 PE 患者妊娠结局的预测价值

ROC 曲线分析显示,血清 circUBAP2 预测 PE 患者不良妊娠结局的曲线下面积(AUC)为 0.869(95% CI:0.803 ~ 0.935),截断值为 0.39,约登指数为 0.615,其灵敏度、特异度分别为 77.5%、84.0%;血清 circVRK1 预测 PE 患者不良妊娠结局的 AUC 为 0.686(95% CI:0.582 ~ 0.789),截断值为 2.50,约登指数为 0.338,其灵敏度、特异度分别为 70.0%、63.8%。具体结果详见图 1。

2.6 Logistic 回归分析 PE 患者妊娠结局的影响因素

以 PE 严重程度(轻度 = 0,重度 = 1)、circUBAP2(实测值)、收缩压(实测值)、circVRK1(实测值)为自变量,以 PE 患者妊娠结局为因变量(妊娠良好 = 0,妊娠不良 = 1),行多因素 Logistic 回归分析,结果显示,重度 PE、低表达 circUBAP2、高表达 circVRK1 与 PE 患者妊娠不良结局密切相关($P < 0.05$)。具体结果详见表 3。

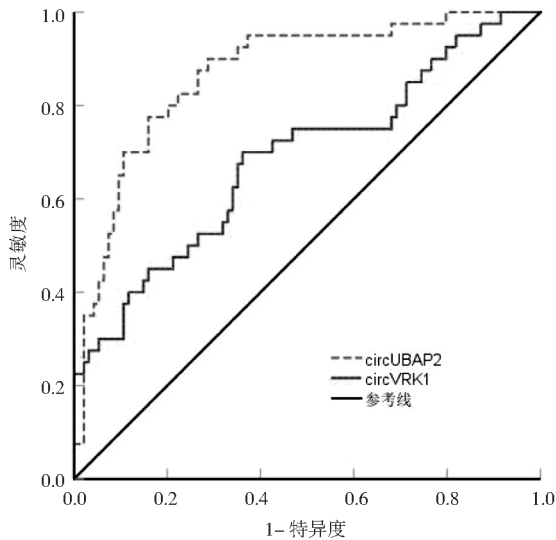


图 1 血清 circUBAP2 预测 PE 妊娠结局的 ROC 曲线

表 3 影响 PE 患者妊娠结局的 Logistic 回归分析

因素	<i>B</i>	<i>SE</i>	Wald χ^2	<i>P</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>
PE 严重程度	1.011	0.252	16.091	<0.001	2.748	1.677 ~ 4.503
收缩压	0.082	0.107	0.581	0.446	1.085	0.880 ~ 1.338
circUBAP2	-0.383	0.102	14.079	<0.001	0.682	0.558 ~ 0.833
circVRK1	1.041	0.264	15.538	<0.001	2.831	1.687 ~ 4.750

3 讨论

circRNA 可调节 miRNA 表达,影响蛋白质翻译,与慢性高血压、PE 等病理变化相关^[9-10]。circ_0007121 在 PE 中呈低表达,可靶向调节微小 RNA-421 表达,进而影响滋养层细胞增殖、迁移,从而影响 PE 病变进程^[11-12]。circUBAP2 在肝细胞癌中表达上调,与预后显著相关,circUBAP2 可能是评估肝细胞癌患者预后的生物指标^[13];另外,circUBAP2 在体外膜肺氧合的心源性休克患者中表达下调,与微循环灌注相关,circUBAP2 具有评估心源性休克患者预后的潜在价值^[14]。现已有的报道多是 circUBAP2 与癌症的关系,而其与 PE 及妊娠结局的关系研究较少。本研究 PE 患者血清 circUBAP2 表达水平较低,与 Qi 等^[6]研究趋势一致,提示 circUBAP2 可能与 PE 病变过程关系紧密,推测低表达 circUBAP2 通过促进滋养层细胞增殖、迁移进而在 PE 中发挥调控作用。PE 是导致孕产妇、胎儿不良妊娠结局的重要因素。本研究显示,PE 患者总不良妊娠结局发生率较高,与王奋勤等^[15]研究结果类似,且妊娠不良组 PE 患者血清 circUBAP2 表达水平

低于妊娠良好组,表明血清 circUBAP2 表达水平与 PE 患者妊娠结局密切相关。ROC 曲线分析发现,血清 circUBAP2 预测 PE 患者妊娠结局的 AUC 为 0.869,提示 circUBAP2 对 PE 患者妊娠结局有一定预测价值,且 circUBAP2 或可成为辅助预测 PE 患者妊娠结局的血清指标。

有关报道显示,circVRK1 作为一种稳定的环状 RNA,其可抑制骨肉瘤增殖、侵袭,进而在骨肉瘤中发挥抑制作用,circVRK1 与骨肉瘤预后显著有关,其可能是诊治骨肉瘤、评估骨肉瘤患者预后的分子靶标^[16-17]。另外,Li 等^[18]研究发现,circVRK1 在乳腺癌中表达下调,其可通过抑制乳腺癌细胞增殖,促进乳腺癌细胞凋亡,与乳腺癌患者生存率密切相关。本研究中 PE 患者血清 circVRK1 表达水平较高,与 Li 等^[7]研究趋势相符,提示 circVRK1 表达水平异常升高可能与 PE 发生过程有关,推测高表达 circVRK1 可能通过调节有关基因表达,影响滋养层细胞迁移、侵袭,进而在 PE 中发挥重要作用。进一步研究发现,妊娠不良组 PE 患者血清 circVRK1 表达水平高于妊娠良好组,且

血清 circVRK1 预测 PE 患者妊娠结局的 AUC 为 0.686 (<0.800), 表明 circVRK1 与 PE 患者妊娠结局有关, 但其预测 PE 患者妊娠结局的效能较低, 可能不宜作为临床预测 PE 患者妊娠结局的指标。此外, Logistic 回归分析显示, 血清 circUBAP2 表达水平降低、circVRK1 表达水平升高, 重度 PE 均可能会增加 PE 患者发生不良妊娠结局的概率, 表明及时监测血清 circUBAP2、circVRK1 水平, 确定 PE 严重程度, 有助于临床及早预防不良妊娠结局发生。

综上, PE 患者血清 circUBAP2 表达水平较低, circVRK1 表达水平较高, 与 PE 患者妊娠结局关系密切, 且检测 circUBAP2 水平可能有益于辅助临床预测 PE 患者妊娠结局。本研究是回顾性分析, 样本量较小, 后期将扩大样本量展开多中心前瞻性研究。

参 考 文 献

- [1] 吴海荣, 种莹莹, 丁建, 等. 血浆 H2S、PIGF 在子痫前期中的表达及与围生结局的关系[J]. 中国妇产科临床杂志, 2022, 23(1): 83-84.
- [2] 乔小改, 蔡大军, 张庆. 载脂蛋白 B/A1 比值对子痫前期患者妊娠结局的预测价值[J]. 现代妇产科进展, 2022, 31(8): 597-600.
- [3] Li C, Li Q. Circular RNA circ_0111277 serves as ceRNA, targeting the miR-424-5p/NFAT5 axis to regulate the proliferation, migration, and invasion of trophoblast cells in preeclampsia[J]. Reprod Sci, 2022, 29(3): 923-935.
- [4] Gai S, Sun L, Wang H, et al. Circular RNA hsa_circ_0007121 regulates proliferation, migration, invasion, and epithelial-mesenchymal transition of trophoblast cells by miR-182-5p/PGF axis in preeclampsia[J]. Open Med, 2020, 15(1): 1061-1071.
- [5] Shafabakhsh R, Mirhosseini N, Chaichian S, et al. Could circRNA be a new biomarker for pre-eclampsia[J]. Mol Reprod Dev, 2019, 86(12): 1773-1780.
- [6] Qi T, Zhang D, Shi X, et al. Decreased circUBAP2 expression is associated with preeclampsia by limiting trophoblast cell proliferation and migration[J]. Reprod Sci, 2021, 28(8): 2237-2245.
- [7] Li Z, Zhou X, Gao W, et al. Circular RNA VRK1 facilitates preeclampsia progression via sponging miR-221-3P to regulate PTEN/Akt[J]. J Cell Mol Med, 2022, 26(6): 1826-1841.
- [8] 谢幸, 苟文丽. 妇产科学[M]. 8 版. 北京: 人民卫生出版社, 2013: 83-85.
- [9] Liu J, Yang Y, Liu W, et al. Circ_0085296 inhibits the biological functions of trophoblast cells to promote the progression of preeclampsia via the miR-942-5p/THBS2 network[J]. Open Med, 2022, 17(1): 577-588.
- [10] Wang W, Liu J, Pan E. CircHIPK3 contributes to human villous trophoblast growth, migration and invasion via modulating the pathway of miR-346/KCMF1[J]. Placenta, 2022, 118(2): 46-54.
- [11] Zhou F, Liu H, Zhang R, et al. Circ_0007121 facilitates trophoblastic cell proliferation, migration, and invasion via the regulation of the miR-421/ZEB1 axis in preeclampsia[J]. Reprod Sci, 2022, 29(1): 100-109.
- [12] Wei N, Song H. Circ-0002814 participates in proliferation and migration through miR-210 and FUS/VEGF pathway of preeclampsia[J]. J Obstet Gynaecol Res, 2022, 48(7): 1698-1709.
- [13] Yu MC, Ding GY, Ma P, et al. CircRNA UBAP2 serves as a sponge of miR-1294 to increase tumorigenesis in hepatocellular carcinoma through regulating c-Myc expression[J]. Carcinogenesis, 2021, 42(10): 1293-1303.
- [14] Li J, Yu Z, Zeng J, et al. Circular RNA UBAP2 (hsa_circ_0007367) correlates with microcirculatory perfusion and predicts outcomes of cardiogenic shock patients undergoing extracorporeal membrane oxygenation support[J]. Shock, 2022, 57(6): 200-210.
- [15] 王奋勤, 张调平, 王苗苗, 等. 子痫前期孕妇孕中期血清 sEng、sFlt-1 水平与妊娠结局的关系研究[J]. 中国妇产科临床杂志, 2020, 21(5): 535-536.
- [16] 吴晗, 朱旭, 吴学建. 沉默环状 RNA circ_0052012 对骨肉瘤细胞增殖和侵袭的影响[J]. 中华实验外科杂志, 2020, 37(12): 2274-2277.
- [17] Cheng C, Zhang H, Dai Z, et al. Circular RNA circVRK1 suppresses the proliferation, migration and invasion of osteosarcoma cells by regulating zinc finger protein ZNF652 expression via microRNA miR-337-3p[J]. Bioengineered, 2021, 12(1): 5411-5427.
- [18] Li Y, Li H. Circular RNA VRK1 correlates with favourable prognosis, inhibits cell proliferation but promotes apoptosis in breast cancer[J]. J Clin Lab Anal, 2020, 34(1): 2980-2987.

(收稿日期: 2022-10-20)

冻融胚胎移植使用阿托西班、子宫内膜搔刮、粒细胞集落刺激因子宫腔灌注对反复移植失败患者妊娠结局的影响

吕爱霞 秦红平 莫少康 常飞 马晓艳 程耀萍 王玲[△]

中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院妇产科生殖中心,兰州 730050

【摘要】 目的 探讨阿托西班、子宫内膜搔刮、粒细胞集落刺激因子宫腔灌注治疗对反复移植失败患者妊娠结局的影响。**方法** 回顾性分析中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院妇产科生殖中心行冻融胚胎移植治疗的 227 个反复种植失败患者的临床资料及周期资料。根据患者的治疗方式分为 A 组(阿托西班治疗)、B 组(子宫内膜搔刮治疗)、C 组(粒细胞集落刺激因子宫腔灌注治疗)。比较三组临床妊娠率、活产率、足月产率及早产率、流产、异位妊娠率,并分析妊娠结局为活产的患者发生非足月产的风险因素。**结果** 三组治疗后临床妊娠率、足月产率比较,差异具有统计学意义($P < 0.05$);A 组高于 B 组和 C 组。单因素、多因素 Logistic 风险回归分析结果显示,子宫调节方案、是否双胎妊娠是妊娠结局为活产的患者发生非足月产的独立风险因素。行子宫内膜搔刮、粒细胞集落刺激因子宫腔灌注的患者发生非足月产的风险高于阿托西班治疗($OR = 1.865, P = 0.044$);双胎妊娠患者发生非足月产的风险高于单胎妊娠患者($OR = 3.203, P = 0.035$)。**结论** 对于反复移植失败患者采用阿托西班治疗,不但妊娠结局优于子宫内膜搔刮、粒细胞集落刺激因子宫腔灌注治疗,而且还可以减少非足月产的风险。

【关键词】 阿托西班;子宫内膜搔刮;粒细胞集落刺激因子宫腔灌注;冻融胚胎移植;临床妊娠率

【中图分类号】 R711 **【文献标识码】** A

Effects of using atosiban, endometrial curettage and granulocyte colony stimulating factor intrauterine perfusion in freeze-thaw embryo transfer on pregnancy outcome of patients with repeated transplantation failure LYU Aixia, QIN Hongping, MO Shaokang, CHANG Fei, MA Xiaoyan, CHENG Yaoping, WANG Ling[△]. *Reproductive Center of Obstetrics and Gynecology Department, the 940th Hospital of the Joint Logistic Support Force of the People's Liberation Army, Lanzhou 730050, Gansu, China*

【Abstract】 Objective To investigate the effect of atosiban, endometrial curettage and granulocyte colony stimulating factor intrauterine perfusion on pregnancy outcome of patients with repeated transplantation failure. **Methods** The clinical data and cycle data of 227 patients with repeated transplantation failure who underwent freeze-thaw embryo transfer in the Reproductive Center of Obstetrics and Gynecology Department of the 940th Hospital of the Joint Logistic Support Force of the People's Liberation Army were retrospectively analyzed. Patients were divided into groups A (atosiban), B (endometrial curettage), and C (granulocyte colony stimulating factor intrauterine perfusion) according to the type of treatment they received. The clinical pregnancy rate, live birth rate, full-term birth rate, premature birth rate, abortion rate and ectopic pregnancy rate of the three groups were compared, and the risk factors of non-term birth in the patients whose pregnancy outcome was live birth were analyzed. **Results** The clinical pregnancy rate and full-term birth rate were compared among the three groups after treatment, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Group A is higher than group B and C. Univariate and multivariate Logistic risk regression analysis showed that uterine regulation plan and twin pregnancy were independent risk factors for non-term birth in patients with live pregnancy outcome. The risk of non-term birth was higher in patients treated with endometrial curettage and granulocyte colony stimulating factor intrauterine perfusion than in patients treated with atosiban ($OR =$

[△]【通讯作者】王玲, E-mail:348237853@qq.com

1.865, $P=0.044$). The risk of non-term delivery was higher in twin pregnancies than in single pregnancies ($OR=3.203$, $P=0.035$). **Conclusions** For patients with repeated transplantation failure, atosiban not only has better pregnancy outcome than endometrial curettage and granulocyte colony stimulating factor intrauterine perfusion, but also reduces the risk of non-term birth.

【Key words】 Atosiban; Endometrial curettage; Granulocyte colony stimulating factor intrauterine infusion perfusion; Freeze-thaw embryo transfer; Clinical pregnancy rate

辅助生殖技术中,胚胎移植治疗的胚胎着床率和临床妊娠率仍然低于预期。着床率和临床妊娠率依赖于胚胎移植过程中涉及的技术和材料、胚胎质量和多种因素,还有子宫内膜的接受能力^[1]。据估计,胚胎植入失败率高达85%,并受到依赖于胚胎和子宫内膜质量的复杂机制的控制^[2]。虽然胚胎非整倍体被认为是胚胎成功植入的主要限制因素,但过度子宫收缩被认为是体外受精/卵胞浆内单精子显微注射周期中着床率降低的子宫内膜限制因素。由于子宫的收缩或蠕动活动可以将植入的胚胎移向输卵管或子宫颈,甚至可能将其完全驱逐出子宫。这种向输卵管的蠕动机制被认为是辅助生殖技术中异位妊娠率升高的原因^[3]。最近发表的一项研究表明,子宫内膜容受性也是影响临床妊娠率的重要因素^[4]。临床中,阿托西班可以减少前列腺素的产生和进入细胞的钙的量,从而发挥抑制子宫收缩的作用。目前,阿托西班主要用于临床抑制子宫收缩预防早产^[5]。其次,已有的研究发现在黄体期进行子宫内膜搔刮可以改善子宫内膜容受性^[6]。有研究发现在反复移植失败的患者中,子宫内膜搔刮对妊娠率有积极影响^[7]。基础实验表明粒细胞集落刺激因子对改善缺血再灌注导致的特异性组织损伤有重要作用,因此宫腔灌注可以改善患者妊娠结局^[8]。上述研究表明冻融胚胎移植过程中使用阿托西班、子宫内膜搔刮、粒细胞集落刺激因子宫腔灌注均可以改善反复移植失败患者的妊娠结局。为了探讨它们之间的疗效差异,本研究回顾性对比分析了冻融胚胎移植过程中使用3种方法对反复移植失败患者妊娠结局的影响。

1 对象和方法

1.1 研究对象

回顾性分析中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院妇产科生殖中心行冻融胚胎移植治疗的227个反复种植失败患者的临床资料及周期资料。根据患者的治疗方式分为A组($n=86$,阿托西班治疗)、B组($n=69$,子宫内膜搔刮治疗)、C组($n=72$,粒细胞集落刺激因子宫腔灌注治疗)。纳入标准:(1)年龄20~45岁;(2)既往至少2次及以上植入失败;(3)经阴道超声检查宫腔形态正常。排除标准:(1)子宫畸形;

(2)患有子宫腺肌症、子宫肌瘤、子宫内膜息肉、输卵管积液;(3)有盆腔手术史。本研究通过中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院伦理委员会审核批准。

1.2 治疗方法

1.2.1 子宫内膜准备

所纳入的患者均采用促性腺激素释放激素激动剂联合激素替代周期。患者于排卵后3~5 d行垂体降调,并给予黄体酮类药物协助内膜转化;无排卵者予人工周期,同时监测内膜变化,在使用黄体酮类药物转化内膜的第3~5天子降调。使用贝依(注射用醋酸亮丙瑞林,3.75 mg/支)皮下注射,降调成功后予激素替代方案,黄体支持同激素替代治疗周期。

1.2.2 各组治疗措施

A组患者在移植前30 min静脉滴注阿托西班,药量为6.75 mg,并以18 mg/h的速度继续输注1 h。胚胎移植后,阿托西班剂量降至6 mg/h,继续输注2 h。阿托西班的总剂量为37.5 mg。B组患者在月经周期第3天进行子宫内膜搔刮,将Pipelle导管(北京赛普九洲科技发展有限公司)经宫颈向上诱导至宫腔,然后旋转360°,并上下移动4次后撤出。同时对子宫内膜组织进行苏木精和伊红染色,并在显微镜下观察,以评估子宫内膜取样器损伤的大小和水平,验证子宫内膜增殖的状态。所有手术均由两名受过专门培训的高级医生进行。C组患者于自然周期卵泡破裂日或激素替代人工周期内膜转化日行粒细胞集落刺激因子宫腔灌注。外阴和阴道常规消毒后用5 mL注射器连接人工授精软管,抽取重组人粒细胞集落刺激因子注射液(瑞白,齐鲁制药有限公司)150 μg ,超声引导下缓慢注入宫腔后卧床休息30 min。

1.3 观察指标

(1)临床妊娠率、活产率及足月产率。胚胎移植约5周后通过超声检查妊娠囊确认临床妊娠率,活产率由胚胎移植后的活产数计算。(2)早产率、流产率和异位妊娠率。流产率由20周前流产次数除以临床妊娠次数,异位妊娠率由异位妊娠人数除以所有确诊妊娠人数。

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;采用单因素、多因素 Logistic 回归分析三组患者发生非足月产的风险因素; $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 三组基线资料比较

三组年龄、不孕时间、体重指数(BMI)、既往移植周期数、不孕类型、移植的冻胚级别比较,差异无统计学意义($P > 0.05$),具有可比性。

2.2 三组治疗后妊娠结局比较

三组治疗后临床妊娠率、足月产率比较,差异具有统计学意义($P < 0.05$);A 组高于 B 组和 C 组。具体结果详见表 1。

2.3 非足月产患者单因素和多因素 Logistic 回归分析

单因素 Logistic 回归分析显示,子宫内膜调节方案、不孕类型、是否双胎妊娠是妊娠结局为活产的患者发生非足月产的风险因素。行子宫内膜搔刮、粒细胞集落刺激因子宫腔灌注的患者发生非足月产的风险高于阿托西班牙治疗的患者($OR = 3.407, P = 0.039$; $OR = 3.690, P = 0.029$);继发不孕的患者发生非足月产的风险高于原发不孕的患者($OR = 2.786, P = 0.038$);双胎妊娠的患者发生非足月产的风险高于单胎妊娠的患者($OR = 3.680, P = 0.012$)。对单因素 Logistic 回归分析中差异具有统计学意义的风险指标进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示子宫调节方案、是否双胎妊娠是妊娠结局为活产的患者发生非足月产的独立风险因素($OR = 1.865, P = 0.044$; $OR = 3.203, P = 0.035$)。具体结果详见表 2。

表 1 三组妊娠结局比较[$n(\%)$]

组别	例数	临床妊娠率	活产率	早产率	足月产率	流产率	异位妊娠率
A 组	86	45(52.33)	39(45.35)	7(8.14)	32(37.21)	4(4.65)	2(2.33)
B 组	69	27(39.13)	23(33.33)	10(14.49)	13(18.84)	3(4.35)	1(1.45)
C 组	72	26(36.11)	21(21.17)	10(13.89)	11(15.28)	3(4.17)	1(1.39)
χ^2		6.763	4.871	1.875	11.956	0.023	0.255
P		0.034	0.088	0.392	0.003	0.989	0.880

表 2 非足月产患者单因素和多因素 Logistic 回归分析

因素	单因素回归分析		多因素回归分析	
	OR(95% CI)	P	OR(95% CI)	P
年龄	0.967(0.852 ~ 1.097)	0.603		
不孕时间	1.022(0.818 ~ 1.278)	0.845		
体重指数	0.974(0.865 ~ 1.098)	0.670		
既往移植周期数	1.353(0.883 ~ 2.072)	0.164		
子宫调节方案				
阿托西班牙	1			
子宫内膜搔刮	3.407(1.065 ~ 10.898)	0.039		
粒细胞集落刺激因子	3.690(1.141 ~ 11.932)	0.029	1.865(1.018 ~ 3.418)	0.044
不孕类型				
原发不孕	1			
继发不孕	2.786(1.059 ~ 7.329)	0.038	2.722(0.964 ~ 7.689)	0.059
冻胚级别				
全优胚	1			
优劣混合胚	1.500(0.550 ~ 4.090)	0.428		
双胎妊娠				
否	1			
是	3.680(1.325 ~ 10.223)	0.012	3.203(1.087 ~ 9.439)	0.035

3 讨论

本研究回顾性对比了抑制子宫蠕动与调节子宫内膜容受性的干预措施对反复移植失败患者采用移植妊娠结局的影响。结果发现采用抑制子宫蠕动的妊娠结局优于调节子宫内膜容受性的干预措施。采用阿托西班牙治疗的患者临床妊娠率、足月产率均优于子宫内搔刮、粒细胞集落刺激因子宫腔灌注治疗。其次,还发现阿托西班牙对于发生非足月产的结局是一种保护性因素。

理想的宫内植入条件包括适当的子宫内膜状态、足够的子宫内膜灌注和无子宫内过度收缩。反复的宫内操作甚至创伤刺激子宫内收缩明显加快,这可能会影响冻融胚胎移植的妊娠结局。很多研究证实阿托西班牙可以减少子宫收缩和改善子宫血供,并且报道了使用阿托西班牙辅助治疗反复移植失败患者的妊娠疗效^[9],结果显示使用阿托西班牙临床妊娠率显著高于安慰剂组。此外,Wu等^[4]还研究发现阿托西班牙是一种潜在的提高冻融胚胎移植的治疗方法,特别是对于需要两个以上移植周期的不孕妇女。本研究结果也显示接受阿托西班牙输注的妇女的妊娠结局,显著高于未使用阿托西班牙的患者。

子宫内膜容受性已被证明是决定着床成功的最重要因素之一。研究表明子宫内搔刮是一种非常有效的方法^[7],其可能有助于植入的最初证据来自体内研究,后来大量研究证明了子宫内搔刮在改善体外受精患者预后方面的有效性^[10]。然而,目前的证据并不完全支持为了提高临床妊娠率首次尝试子宫内搔刮^[11-12]。因此,子宫内搔刮的临床应用仍存在争议,尤其是在冻融胚胎移植的应用中缺乏证据。本研究中也发现采取子宫内搔刮的妊娠结局不及使用阿托西班牙组,妊娠指标也存在显著的统计学差异。

此外,有研究显示宫腔内灌注药物刺激子宫内,可以激活内分泌和旁分泌途径使多种内源性细胞因子释放,进而可以改善子宫的着床功能^[13-15]。研究显示粒细胞集落刺激因子对子宫内生长有一定作用,宫腔灌注粒细胞集落刺激因子能增加子宫内厚度^[16]。葛丽娜等^[17]研究发现宫腔灌注粒细胞集落刺激因子后子宫内厚度高于灌注前。试验组临床妊娠率明显高于对照组。同时,罗燕群等^[18]探讨了宫腔灌注粒细胞集落刺激因子次数对反复移植失败患者临床结局的影响。研究结果表明对于此类患者宫腔灌注粒细胞集落刺激因子可增加人绒毛膜促性腺激素阳性率和临床妊娠率,且宫腔灌注2次效果优于灌注1次者。此外,

Busnelli等^[19]系统评估了反复移植失败患者采取不同治疗方案对后续移植周期结局的影响。结果发现皮下粒细胞集落刺激因子给药是最有前途的治疗选择。本研究中宫腔灌注粒细胞集落刺激因子组临床妊娠率为36.11%,对于反复移植失败的患者是一个良好的指标,然而,相较于阿托西班牙治疗组较低。

本研究通过回顾性研究发现对反复移植失败患者采用冻融胚胎移植通过抑制子宫蠕动相较于调节子宫内容受性的干预措施妊娠结局更好。这也是国内外首次对这3种治疗方法进行的疗效对比。本研究由于是单中心的研究也存在一定的局限性。由于临床样本量纳入有限,可能会对结果产生偏倚;其次,由于临床资料受限,未纳入未给予干预措施的患者进行对照。然而,本研究的数据资料详实,所得出的结论是科学、可靠的。

综上所述,本研究发现对反复移植失败采用冻融胚胎移植的患者通过抑制子宫蠕动相较于调节子宫内容受性的干预措施妊娠结局更好。同时还发现阿托西班牙还可以减少此类患者发生非足月产的风险。

参 考 文 献

- [1] Sallam HN. Embryo transfer: factors involved in optimizing the success[J]. Curr Opin Obstet Gynecol, 2005, 17: 289-298.
- [2] Paulson R, Sauer M, Lobo R. Factors affecting embryo implantation after human in vitro fertilization: a hypothesis [J]. Am J Obstet Gynecol, 1990, 163: 2020-2023.
- [3] Zhu L, Che H, Xiao L, et al. Uterine peristalsis before embryo transfer affects the chance of clinical pregnancy in fresh and frozen-thawed embryo transfer cycles [J]. Hum Reprod, 2014, 29: 1238-1243.
- [4] Wu MH, Lin CW, Su PF, et al. Atosiban and Pregnancy Outcomes Following In Vitro Fertilization Treatment for Infertile Women Requiring One, Two, or More Embryo Transfer Cycles: A Longitudinal Cohort Study [J]. Reprod Sci (Thousand Oaks, Calif), 2020, 27(3): 853-859.
- [5] 钱晨月,胡展红,徐敏芹,等.阿托西班牙治疗早产的快速卫生技术评估[J].中国医院药学杂志,2022,42(10):1041-1045.
- [6] Gürgan T, Kalem Z, Kalem MN, Ruso H, Benkhalifa M, Makrigiannakis A. Systematic and standardized hysteroscopic endometrial injury for treatment of recurrent implantation failure. Reprod Biomed Online, 2019, 39(3): 477-483.
- [7] Kanazawa E, Nakashima A, Yonemoto K, et al. Injury to the endometrium prior to the frozen-thawed embryo transfer cycle improves pregnancy rates in patients with repeated implantation failure[J]. J Obstet Gynaecol Res, 2017, 43(1): 128-134.
- [8] 贾姣姣,陈辉莲,唐慧珍.绒毛膜促性腺激素联合G-CSF宫内灌注对薄型子宫内不孕患者妊娠的影响[J].中国性科学,2021,30(4): 85-88.

- [9] 李周兰,陈慧连,张力.阿托西班联合利托君治疗先兆早产的临床疗效及其对母婴结局的影响[J].临床合理用药杂志,2022,15(3):162-164.
- [10] Yuan C, Song H, Fan L, et al. The effect of atosiban on patients with difficult embryo transfers undergoing in vitro fertilization-embryo transfer [J]. Reprod Sci, 2019, 26(12):1613-1617.
- [11] Vitagliano A, Andrisani A, Alviggi C, et al. Endometrial scratching for infertile women undergoing a first embryo transfer: a systematic review and Meta-analysis of published and unpublished data from randomized controlled trials [J]. Fertil Steril, 2019, 111(4):734-746.
- [12] Van Hoogenhuijze NE, Kasius JC, Broekmans FJM, et al. Endometrial scratching prior to IVF: does it help and for whom? A systematic review and Meta-analysis [J]. Peer J, 2019(1):25.
- [13] 郭静,薛聿婷,王丽,等.冻融胚胎移植周期宫腔灌注改善子宫内膜容受性的研究进展[J].中华医学杂志,2020,100(6):478-479,480.
- [14] 黎欣韵,董融,王宝娟,等.宫腔灌注改善子宫内膜容受性的研究进展[J].中华生殖与避孕杂志,2019,39(6):5.
- [15] 茹慧波,王树松,张亦心,等.粒细胞集落刺激因子在生殖领域应用的研究现状[J].中国临床药理学杂志,2020,36(7):161-163,167.
- [16] 丁桂清,王晶. G-CSF 对子宫内膜的修复作用及相关机制研究[J].华南国防医学杂志,2018,32(11):4.
- [17] 葛丽娜,张丽,闫蒙.宫腔灌注人粒细胞集落刺激因子对薄型子宫内膜患者冻融胚胎移植结局的影响[J].中国医药导报,2021,18(24):4.
- [18] 罗燕群,朱秀兰,黄莉,等.宫腔灌注粒细胞刺激因子不同次数对反复种植失败患者冻融胚胎移植临床结局的影响[J].重庆医学,2022,51(1):5.
- [19] Busnelli A, Somigiana E, Cirillo F, et al. Efficacy of therapies and interventions for repeated embryo implantation failure: a systematic review and Meta-analysis [J]. Sci Rep, 2021, 11(1):1747.

(收稿日期:2022-09-16)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2023.06.025

• 妇科与生殖医学 •

联合检测血人绒毛膜促性腺激素、孕酮、雌二醇及 B 超对早期宫内妊娠结局的预测价值研究

耿媛媛^{1△} 李燕² 郭伟¹ 孙屹梅¹

1 衡水市第二人民医院产一科,河北 衡水 053000

2 衡水市第二人民医院妇科,河北 衡水 053000

【摘要】 目的 探究血人绒毛膜促性腺激素(β -HCG)、孕酮(P)、雌二醇(E_2)联合 B 超对早期宫内妊娠结局预测价值。**方法** 选取 2018 年 6 月至 2020 年 6 月在衡水市第二人民医院产科进行孕检的 320 例孕早期孕妇作为研究对象。根据早期宫内妊娠结局将正常妊娠及胚胎停育孕妇分为对照组($n=210$)与研究组($n=110$),依据孕妇入组时孕周将 5~6⁺周、7~8⁺周、9~11⁺周孕妇分为对照 A 组($n=64$)、对照 B 组($n=71$)、对照 C 组($n=75$)与研究 A 组($n=36$)、研究 B 组($n=31$)、研究 C 组($n=43$)。所有孕妇均行腹部 B 超及血 β -HCG、P、 E_2 水平测定,分析各指标联合对早期宫内妊娠结局的预测价值。**结果** 研究组 5~6⁺周、7~8⁺周、9~11⁺周子宫动脉阻力指数(PI)、搏动指数(RI)水平高于对应孕周对照组,而 β -HCG、P、 E_2 水平低于对应孕周对照组($P<0.05$);受试者工作特征曲线显示,5~6⁺周时 PI、RI、 β -HCG、P、 E_2 及各指标联合预测早期宫内妊娠结局曲线下面积(AUC)分别为 0.609、0.590、0.651、0.647、0.670、0.790;7~8⁺周时 AUC 分别为 0.623、0.671、0.701、0.666、0.761、0.883;9~11⁺周时 AUC 分别为 0.728、0.720、0.855、0.669、0.720、0.930。**结论** 血 β -HCG、P、 E_2 联合 B 超测定血流参数有助于提高对早期宫内妊娠结局预测价值。

【关键词】 人绒毛膜促性腺激素;孕酮;雌二醇;B 超;宫内妊娠;妊娠结局

【中图分类号】 R714

【文献标识码】 A

【基金项目】 衡水市科技计划项目(2020014042Z)

[△]**【通讯作者】** 耿媛媛, E-mail: hseygyy@163.com

Study on the predictive value of serum β -human chorionic gonadotropin, progesterone and estradiol combined with B-ultrasound in predicting early intrauterine pregnancy outcomes GENG Yuanyuan^{1,Δ}, LI Yan², GUO Wei¹, SUN Yimei¹. 1. The First Department of Obstetrics, Hengshui Second People's Hospital, Hengshui 053000, Hebei, China; 2. Department of Gynecology, Hengshui Second People's Hospital, Hengshui 053000, Hebei, China

【Abstract】 Objective To investigate the predictive value of serum β -human chorionic gonadotropin (β -HCG), progesterone (P) and estradiol (E_2) combined with B-ultrasound in predicting early intrauterine pregnancy outcomes. **Methods** A total of 320 pregnant women in early pregnancy who received antenatal care in Department of Obstetrics of Hengshui Second People's Hospital from June 2018 to June 2020 were selected as the research subjects. Pregnant women with normal pregnancy and those with abortive embryo were defined as the control group ($n = 210$) and the study group ($n = 110$), respectively. According to gestational age, pregnant women with gestational age of 5-6⁺⁶ weeks, 7-8⁺⁶ weeks and 9-11⁺⁶ weeks were included into the control group A ($n = 64$), the control group B ($n = 71$), the control group C ($n = 75$), the study group A ($n = 36$), the study group B ($n = 31$) and the study group C ($n = 43$). All pregnant women underwent abdominal B-ultrasound examination and were tested for serum β -HCG, P and E_2 . The predictive value of the combination of these indicators for early intrauterine pregnancy outcomes was analyzed. **Results** Uterine artery pulsatile index (PI) and resistance index (RI) were higher, and the levels of β -HCG, P and E_2 were lower in the three study groups than in the three control groups ($P < 0.05$). The receiver operating characteristic curves showed that at 5-6⁺⁶ weeks, 7-8⁺⁶ weeks and 9-11⁺⁶ weeks, the area under the curve (AUC) values of PI, RI, β -HCG, P, E_2 alone and in combination to predict early intrauterine pregnancy outcomes were (0.609, 0.590, 0.651, 0.647, 0.670, 0.790), (0.623, 0.671, 0.701, 0.666, 0.761, 0.883) and (0.728, 0.720, 0.855, 0.669, 0.720, 0.930), respectively. **Conclusions** Serum β -HCG, P and E_2 combined with blood flow parameters measured by B-ultrasound can improve the prediction value of early intrauterine pregnancy outcomes.

【Key words】 β -human chorionic gonadotropin; Progesterone; Estradiol; B-ultrasound; Intrauterine pregnancy; Pregnancy outcome

胚胎停育是发生于妊娠早期的常见病理妊娠类型,近年来,胚胎停育所致不良妊娠结局发生率呈上升趋势,给家庭带来极大困扰^[1-2]。临床上胚胎停育主要采用超声进行检查,但是超声在停经 5、6 周时才可以分别观察到孕囊、原始心管搏动,而采用腹部超声检查时,该诊断时间还需要往后再延 1 周,导致胚胎停育诊断时间比患者实际病情晚^[3-4]。因此,临床研究者一直致力于寻找可以提前判断胚胎发育情况指标,以便及时采取合适措施改善不良妊娠结局。激素如人绒毛膜促性腺激素(β -human chorionic gonadotropin, β -HCG)、孕酮(progesterone, P)、雌二醇(estradiol, E_2)等可以反映胚胎发育情况及母体生殖分泌状态,进而预测妊娠结局^[5]。目前已有研究将血清激素指标与超声检查联用于预测妊娠结局中^[6],但是其在孕早期诊断妊娠结局中的应用尚需要更多研究予以证实。基于此,本研究探究了血 β -HCG、P、 E_2 联合 B 超对早期宫内妊娠结局预测价值,以期为后期各指标联合应用提供更多临床参考依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2018 年 6 月至 2020 年 6 月在衡水市第二人

民医院产科进行孕检的 320 例孕早期孕妇作为研究对象。根据早期宫内妊娠结局将正常妊娠及胚胎停育孕妇分为对照组($n = 210$)与研究组($n = 110$),依据孕妇入组时孕周将 5~6⁺⁶周、7~8⁺⁶周、9~11⁺⁶周孕妇分为对照 A 组($n = 64$)、对照 B 组($n = 71$)、对照 C 组($n = 75$)与研究 A 组($n = 36$)、研究 B 组($n = 31$)、研究 C 组($n = 43$)。纳入标准:(1)孕妇入组时情况正常,妊娠结局依据腹部 B 超结果进行判断^[7],即至妊娠 12 周时无异常为正常妊娠,出现稽留流产或胚胎停育为胚胎停育;(2)孕早期;(3)宫内妊娠,且均为单胎;(4)孕妇可以配合研究中各项检查;(5)孕妇及其家属同意参与研究,已签署知情同意书。排除标准:(1)伴内分泌或内科疾病;(2)应用辅助生殖技术进行妊娠;(3)存在反复流产史或胚胎染色体异常;(4)入组前已经接受保胎治疗;(5)存在宫颈炎或其他严重妇科疾病。本研究已经通过衡水市第二人民医院医学伦理委员会审核批准。

1.2 研究方法

1.2.1 血清指标测定

孕妇入组后均测定血清 β -HCG、P、 E_2 水平,所有

孕妇均在晨起空腹 6 ~ 8 h 时采集静脉血 3 mL,离心处理后保留上清液,随后采用化学发光免疫法进行测定,由医院检验科工作人员参照试剂盒说明书进行操作。

1.2.2 超声检查

孕妇超声检查采用 C1-5-D 信号多普勒超声诊断仪(美国 GE 公司),检查探头频率选择 3 ~ 5 MHz,检查选择平卧位,测定子宫动脉阻力指数(PI)、搏动指数(RI)。

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;采用受试者操作特征(ROC)曲线分析各指标对早期宫内妊娠结局的预测价值;*P* < 0.05 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 各组基线资料比较

各组基线资料比较,差异无统计学意义(*P* >

0.05),具有可比性。具体结果详见表 1。

表 1 各组基线资料比较[$\bar{x} \pm s/n$ (%)]

组别	例数	年龄/岁	产次(初产/经产)
对照 A 组	64	27.65 ± 3.84	43(67.19)/21(32.81)
对照 B 组	71	27.02 ± 3.46	57(80.28)/14(19.72)
对照 C 组	75	27.51 ± 3.59	52(69.33)/23(30.67)
研究 A 组	36	27.64 ± 3.72	21(58.33)/15(41.67)
研究 B 组	31	27.44 ± 3.38	18(58.06)/13(41.94)
研究 C 组	43	27.18 ± 3.55	25(58.14)/18(41.86)
<i>F</i> / χ^2		0.311	9.760
<i>P</i>		0.906	0.082

2.2 相同孕周不同妊娠结局孕妇超声血流参数及血 β -HCG、P、E₂ 水平比较

研究组 5 ~ 6⁺⁶周、7 ~ 8⁺⁶周、9 ~ 11⁺⁶周 PI、RI 水平高于对应孕周对照组,而 β -HCG、P、E₂ 水平低于对应孕周对照组,差异具有统计学意义(*P* < 0.05)。具体结果详见表 2 ~ 表 4。

表 2 5 ~ 6⁺⁶周孕妇超声血流参数及血 β -HCG、P、E₂ 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	PI	RI	β -HCG/(U/mL)	P/(nmol/L)	E ₂ /(pmol/L)
对照 A 组	64	1.16 ± 0.36	0.46 ± 0.13	35.76 ± 9.95	87.67 ± 20.87	2 943.72 ± 925.71
研究 A 组	36	1.30 ± 0.28	0.53 ± 0.19	30.66 ± 7.91	77.85 ± 23.41	2 427.63 ± 793.99
<i>t</i>		2.014	2.180	2.814	3.161	2.812
<i>P</i>		0.047	0.032	0.006	0.033	0.006

注:PI 为阻力指数,RI 为搏动指数, β -HCG 为人绒毛膜促性腺激素,P 为孕酮,E₂为雌二醇。

表 3 7 ~ 8⁺⁶周孕妇超声血流参数及血 β -HCG、P、E₂ 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	PI	RI	β -HCG/(U/mL)	P/(nmol/L)	E ₂ /(pmol/L)
对照 B 组	71	1.20 ± 0.38	0.53 ± 0.16	79.02 ± 20.70	72.83 ± 17.84	3 333.82 ± 787.31
研究 B 组	31	1.38 ± 0.37	0.64 ± 0.20	64.95 ± 17.40	62.41 ± 16.59	2 436.13 ± 852.44
<i>t</i>		2.198	3.005	3.541	2.769	4.961
<i>P</i>		0.030	0.003	0.001	0.007	<0.001

注:PI 为阻力指数,RI 为搏动指数, β -HCG 为人绒毛膜促性腺激素,P 为孕酮,E₂为雌二醇。

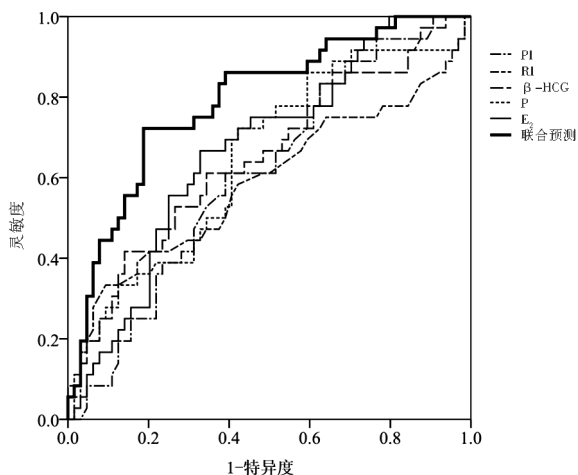
表 4 9 ~ 11⁺⁶周孕妇超声血流参数及血 β -HCG、P、E₂ 水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	PI	RI	β -HCG/(U/mL)	P/(nmol/L)	E ₂ /(pmol/L)
对照 C 组	75	1.45 ± 0.40	0.64 ± 0.18	59.26 ± 21.20	83.59 ± 24.15	3 841.42 ± 1 075.91
研究 C 组	43	1.75 ± 0.27	0.80 ± 0.21	39.02 ± 14.02	69.26 ± 21.19	2 950.99 ± 1 064.92
<i>t</i>		4.386	4.348	7.617	3.241	4.343
<i>P</i>		<0.001	<0.001	<0.001	0.002	<0.001

注:PI 为阻力指数,RI 为搏动指数, β -HCG 为人绒毛膜促性腺激素,P 为孕酮,E₂为雌二醇。

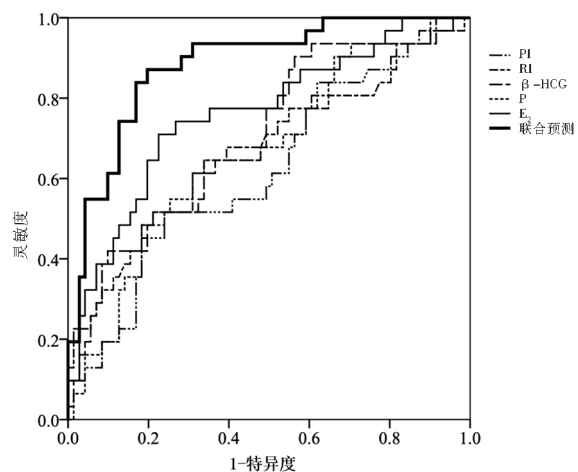
2.3 超声血流参数及血 β -HCG、P、 E_2 联合对早期宫内妊娠结局预测价值分析

ROC 曲线显示,5~6⁺周时 PI、RI、 β -HCG、P、 E_2 及各指标联合预测早期宫内妊娠结局曲线下面积 (AUC) 为 0.609、0.590、0.651、0.647、0.670、0.790 (图 1);7~8⁺周时 PI、RI、 β -HCG、P、 E_2 及各指标联合预测早期宫内妊娠结局 AUC 为 0.623、0.671、0.701、0.666、0.761、0.883 (图 2);9~11⁺周时 PI、RI、 β -HCG、P、 E_2 及各指标联合预测早期宫内妊娠结局 AUC 为 0.728、0.720、0.855、0.669、0.720、0.930 (图 3)。



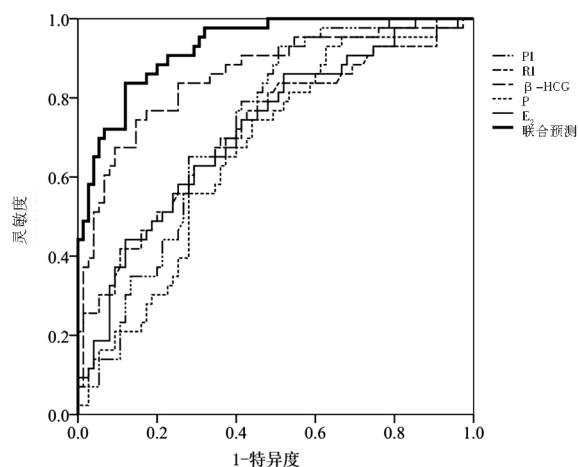
注:PI为阻力指数,RI为搏动指数, β -HCG为人绒毛膜促性腺激素,P为孕酮, E_2 为雌二醇。

图1 5~6⁺周时 PI、RI、 β -HCG、P、 E_2 及各指标联合预测早期宫内妊娠结局的 ROC 曲线



注:PI为阻力指数,RI为搏动指数, β -HCG为人绒毛膜促性腺激素,P为孕酮, E_2 为雌二醇。

图2 7~8⁺周时 PI、RI、 β -HCG、P、 E_2 及各指标联合预测早期宫内妊娠结局的 ROC 曲线



注:PI为阻力指数,RI为搏动指数, β -HCG为人绒毛膜促性腺激素,P为孕酮, E_2 为雌二醇。

图3 9~11⁺周时 PI、RI、 β -HCG、P、 E_2 及各指标联合预测早期宫内妊娠结局的 ROC 曲线

3 讨论

孕早期胚胎发育情况与母体 β -HCG、P、 E_2 等激素水平关系密切,若是母体上述激素水平异常,难以满足胚胎发育需要,会导致胚胎停育等不良妊娠结局^[8-9]。本研究结果显示,研究组 5~6⁺周、7~8⁺周、9~11⁺周 β -HCG、P、 E_2 水平明显低于对应孕周对照组,显示妊娠结局不良孕妇体内 β -HCG、P、 E_2 等激素水平异常。分析认为 β -HCG 水平过低表示机体对胚胎的保护作用减轻,孕妇出现妊娠不良结局风险增加;P 水平降低表示滋养细胞活力降低,黄体发育不良,患者可能存在流产风险; E_2 在孕早期由黄体分泌,可以反映优势卵泡质量及卵巢黄体功能,水平过低会使妊娠异常,导致妊娠不良结局发生^[10-12]。龚智勇等^[13] 研究显示,孕早期孕妇血清 E_2 、P 及 β -HCG 水平异常出现不良妊娠结局风险上升,因此在产前筛查中需要密切关注上述血清指标水平,若是出现单项或多项异常时,需要增加产检次数,尽量避免不良妊娠结局发生。

子宫动脉为血液循环重要组成部分,其分支可以将营养物质送至绒毛间隙,以完成胚胎血形成物质交换,对维持胚胎发育具有积极作用^[14-15]。本研究结果显示,妊娠结局不良孕妇 PI、RI 水平高于对应孕周正常妊娠孕妇,说明子宫动脉血流参数有助于判断孕妇妊娠结局,分析认为正常情况下要保证胚胎正常发育,子宫血管会出现部分生理性重铸,血管管腔变大,因此血流变快,舒张期切迹减少或消失,PI、RI 减小;病理情况下孕妇胎盘绒毛血管水肿,其会导致血管管腔变窄,因此孕妇子宫动脉 PI、RI 变大^[16]。研究显示,子宫螺旋动脉血流参数与血清癌胚抗原 125、 β -HCG 及

P联合预测早期先兆流产妊娠结局的灵敏度、特异度、准确度均优于单独检测,显示超声血流参数联合血清指标有助于提高对于不良妊娠结局的预测价值^[17]。本研究 ROC 曲线结果显示,5~6⁺周、7~8⁺周、9~11⁺周时各指标联合预测早期宫内妊娠结局的AUC分别为0.790、0.883、0.930,较不同孕周单一指标AUC高,均显示血清指标与超声血流参数联合有助于提高对早期宫内妊娠结局的预测价值。

综上所述,血β-HCG、P、E₂水平联合B超测定子宫动脉血流参数有助于反映孕早期孕妇妊娠情况,各指标联用可以有效提高对于妊娠结局预测价值,为孕妇病情评估提供参考资料。本研究局限之处在于:由于各组孕妇入组时间不同,本研究并未研究不同孕周β-HCG、P、E₂、B超测定子宫动脉血流参数变化,这将是后续研究的关注重点。

参 考 文 献

[1] 黄晓珍,刘明星,许培,等.早期胚胎停育患者中绒毛染色体异常的相关因素分析[J].实用医学杂志,2020,36(21):2937-2941.

[2] 邢丽丽,赵白信,黄蕾.子宫动脉血流动力学超声检测参数对胚胎停育的预测价值[J].中国计划生育学杂志,2020,28(12):2049-2051,2137.

[3] 韩华,李建玲,杨丹丹.胚胎停育孕妇妊娠早期子宫动脉、甲状腺上动脉血流参数和血清激素水平测定[J].郑州大学学报(医学版),2022,57(1):102-107.

[4] 王嘉宁,陈珊珊,庄燕燕,等.CLEC14A、VEGF在胚胎停育患者蜕膜组织中的表达及其与超声血流参数的相关性研究[J].现代妇产科进展,2019,28(6):401-406.

[5] 孟晶晶,黄煜,宋黄贝,等.联合检测血清孕酮、雌二醇对早期宫内妊娠结局的预测价值[J].中国计划生育和妇产科,2020,12

(5):33-38.

[6] 姜海娜,孙卓贵.血管紧张素Ⅱ联合超声评估子痫前期及妊娠结局的临床价值[J].中国实验诊断学,2022,26(4):511-515.

[7] 谢红宁.妇产科超声诊断学[M].北京:人民卫生出版社,2005.

[8] 范宏艳,梁甜甜.早孕期超声参数联合孕酮和β-hCG对自然流产的预测价值[J].影像科学与光化学,2020,38(6):1082-1087.

[9] 邵雨萍,吴方,周春,等.抗米勒管激素、血管内皮生长因子水平对子宫内腺异位症患者腹腔镜手术后妊娠结局的影响[J].中国现代医学杂志,2022,32(9):19-24.

[10] 曾成碧,颜璐,雷娇,等.孕妇血清游离β-hCG及uE₂水平对妊娠期并发症及妊娠结局影响[J].中国计划生育学杂志,2021,29(8):1714-1717.

[11] 陈惠燕,彭雪梅,张丽云.低剂量黄体酮联合低分子肝素钠对先兆流产患者的性激素及妊娠结局的影响[J].海南医学,2021,32(8):990-992.

[12] 钟树怀,伍玉燕,谢立汉.联合检测血清雌二醇及β-hCG水平预测胚胎移植妊娠结局[J].中国计划生育学杂志,2021,29(3):533-536,636.

[13] 龚智勇,胥银宇.孕早期白细胞介素-17及妊娠相关激素水平与不良妊娠[J].中国计划生育学杂志,2021,29(12):2675-2678.

[14] 邵琦,沈鲁娜,钱诚,等.彩色多普勒超声评价反复自然流产患者子宫内膜容受性的价值及与妊娠结局的相关性[J].中国妇幼保健,2022,37(9):1720-1723.

[15] 吴於萍,单腾飞,杜易.子痫前期孕妇血清干扰素γ诱导蛋白16的表达及与子宫动脉血流的相关性[J].中国计划生育学杂志,2022,30(6):1327-1330.

[16] 张敏,阮加里,FREMPONG,等.孕早期子宫动脉血流动力学参数对反复妊娠丢失患者妊娠结局的预测价值[J].中华生殖与避孕杂志,2021,41(7):624-630.

[17] 于亚莉.动态监测子宫螺旋动脉血流参数、血清CA125、β-hCG、孕酮在预测早期先兆流产妊娠结局中的临床价值[J].中国妇幼保健,2019,34(6):1331-1334.

(收稿日期:2022-11-03)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2023.06.026

· 中医性学 ·

基于网络药理学的补肾活血汤治疗糖尿病勃起功能障碍的作用机制研究

王执栋¹ 王旭昀^{2Δ} 孙占学³ 董杰昌²

- 1 首都医科大学附属北京中医医院怀柔医院外科,北京 101400
- 2 首都医科大学附属北京中医医院男科,北京 101499
- 3 北京中医药大学第三附属医院皮肤科,北京 100029

【摘要】 目的 使用网络药理学的方法,探寻补肾活血汤治疗糖尿病勃起功能障碍的分子机制。

【基金项目】北京市中医药科技发展资金项目(QN2016-11);首都中医药研究专项(17ZY11)

Δ【通讯作者】王旭昀,E-mail:xuyun1102@sina.com

方法 采用 TCMSP 数据库及 Swiss 数据平台筛选出补肾活血汤方中的主要有效化合物及其靶点;运用 Cytoscape 3.8 绘制补肾活血汤成分-靶点网络;通过 Genecards、OMIM 及 Drugbank 数据库检索糖尿病勃起功能障碍的相关靶点;通过韦恩图得到补肾活血汤方、糖尿病勃起功能障碍的共同靶点;使用 String 平台构建化合物-疾病共同靶点的蛋白互作用 (PPI) 网络;使用 Metascape 数据库进行 GO 富集分析和 KEGG 通路分析。**结果** 本研究共获得补肾活血汤 42 个活性成分, 427 个相关靶点, 糖尿病、勃起功能障碍相关靶点分别为 736、743 个, 补肾活血汤调节糖尿病勃起功能障碍的作用靶点 50 个, 再次筛选得到核心共同靶点 10 个; GO 富集分析结果显示, 补肾活血汤调节糖尿病勃起功能障碍的生物学过程主要包括生殖器、前列腺和性腺发育等。KEGG 通路分析得到核心信号通路 3 条。**结论** 补肾活血汤可能作用于 IGF1BP3、TP53、ESR1 等靶点, 途经 p53 通路治疗糖尿病勃起功能障碍。

【关键词】 糖尿病; 勃起功能障碍; 网络药理学; 补肾活血汤; 机制

【中图分类号】 R698

【文献标识码】 A

Exploring the mechanism of Bushen Huoxue soup for the treatment of diabetes mellitus erectile dysfunction based on the mechanism of network pharmacology WANG Zhidong¹, WANG Xuyun^{2△}, SUN Zhanxue³, DONG Jiechang². 1. Department of Surgery, Beijing Huairou Hospital of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University, Beijing 101400, China; 2. Department of Andrology, Beijing Hospital of Traditional Chinese Medicine, Capital Medical University, Beijing 101499, China; 3. Department of Dermatology, Beijing University of Chinese Medicine Third Affiliated Hospital, Beijing 100029, China

【Abstract】 **Objective** To explore the molecular mechanism of Bushenhuoxue soup for the treatment of diabetes mellitus erectile dysfunction using a network pharmacology approach. **Methods** The traditional Chinese medicine systems pharmacology (TCMSP) database and Swiss data platform were used to screen the main effective compounds and their targets in Bushen Huoxue soup; Cytoscape 3.8 was used to map the drug component-target network; Genecards, online mendelian inheritance in man (OMIM) and Drugbank databases were used to retrieve the targets related to diabetes mellitus erectile dysfunction; Venn diagrams were used to obtain the common targets of Bushen Huoxue soup formula and diabetes mellitus erectile dysfunction. The String platform was used to construct protein-protein interaction (PPI) networks of compound-disease common targets. The Metascape database was used for gene ontology (GO) analysis and the kyoto encyclopedia of genes and genomes (KEGG) pathway analysis. **Results** In this study, 42 active ingredients and 427 related targets were obtained, 736 targets related to diabetes and 743 targets related to erectile dysfunction, and 50 targets related to Bushen Huoxue soup, and 10 core common targets were obtained by re-screening. GO enrichment analysis showed that the biological process of regulating diabetes mellitus erectile dysfunction by Bushen Huoxue soup mainly includes genital, prostate and gonad development. 3 core signal pathways were obtained by KEGG pathway analysis. **Conclusions** Bushen Huoxue soup may act on IGF1BP3, TP53, ESR1 and other targets, and treat diabetes mellitus erectile dysfunction through p53 pathway.

【Key words】 Diabetes mellitus; Erectile dysfunction; Network pharmacology; Bushen Huoxue soup; Mechanism

糖尿病是引起勃起功能障碍的重要原因。糖尿病勃起功能障碍 (diabetes mellitus erectile dysfunction, DMED) 的治疗涉及内分泌、男科等诸多学科, 西医治疗疗效通常较差, 严重影响了患者的生活质量^[1]。中医学认为, 肾虚血瘀是 DMED 的基本病机, 因此, 临床上应以补肾活血为基本治则^[2], 具体治法又可分为温肾活血通络法、养阴活血益气法、补肾活血理气法、补肾活血化痰法、补肾活血填精法。临床基于这一基本治则自拟补肾活血汤 (水蛭、熟地黄、淫羊藿、川牛膝) 加减治疗 DMED 患者, 得到了一定的临床效果, 然而

其机制目前尚不清楚^[3]。因此, 本研究拟通过网络药理学的方法对补肾活血汤治疗 DMED 的靶标进行筛选, 以期揭示补肾活血汤的治疗机制。

1 对象与方法

1.1 补肾活血汤方有效成分与潜在靶点筛选

使用 TCMCP 数据库平台获取并筛选补肾活血汤方中淫羊藿、熟地黄、川牛膝这 3 味中药全部化学成分与靶点, 条件为口服生物利用度 (OB) $\geq 30\%$ 及类药性 (DL) ≥ 0.18 。将此 3 味中药的靶点提交至 Uniprot 数据库使名称标准化。搜索文献数据库获得水蛭的成

分, 阅览 PubChem 数据库得到分子结构式 (Smiles), 录入 Swiss Target Prediction 数据库摘取并筛选水蛭的靶点, 标准为可能性 >0。

1.2 补肾活血汤方靶点-网络构建

将筛选的成分使用 Uibot Creator 自动化办公软件重新编码后, 自动化汇总 4 种药物的成分与靶点, 使用 Cytoscape 3.8 软件绘制药物-成分-靶点网络图, 并分析网络的 Degree 值 (自由度, 是重要有效成分的依据)。

1.3 DMED 靶点的收集及药物疾病共同靶点的筛选

以“erectile dysfunction”“diabetes”为关键词, 录入 Genecards、OMIM、Drugbank 等数据库在线搜索, 获取与 DMED 相关靶点后去重, 使用 Python 3.7 的 Matplotlib-venn 库绘制韦恩图, 并获得该方与 DMED 交集靶点。

1.4 蛋白互相作用 (PPI) 网络构建

将补肾活血汤、DMED-疾病交集靶点使用基于 Python 的 String 数据库的应用程序接口 (API) 构建上述交集靶点的网络, 靶点的分类“Homo sapiens”且实验数据置信度高于 0.4, 导出的 Excel 文件 (xlsx 格式) 可使用 Cytoscape 3.8 软件分析、绘图, 并进一步以自由度、中介中心度、接近中心度及邻里连通性为依据筛选核心靶点。

1.5 GO 富集分析和 KEGG 通路分析

采用 Metascape 数据平台对核心靶点进行 GO 富集分析和 KEGG 通路分析, 可得补肾活血汤治疗 DMED 潜在的生物过程、分子功能及信号通路, 构建成分-靶点-通路网络并使用 Cytoscape 3.8 软件进行绘图分析。利用微生信在线平台绘制 GO 分析条状图及 KEGG 富集气泡图。

2 结果

2.1 活性成分及有效靶点的筛选

根据设定的条件筛选 4 味药物的有效成分共 42 个, 靶点 427 个, 每味中药的成分数量如下: 水蛭 15 个、熟地黄 2 个、淫羊藿 23 个、川牛膝 4 个, 以及共有成分 2 个^[4-8]。以拼音的首字母进行编码, 共有成分编号为 GY1、GY2。采用 Cytoscape 3.8 绘制补肾活血汤方“药物-成分-靶点”网络, 包含 473 个节点, 933 条边。

2.2 药物疾病共有靶点的获取

药物疾病靶点的获取数量情况详见表 1, 绘制韦恩图详见图 1^[9-10]。

表 1 各数据库所得疾病靶点数量 (个)

疾病/靶点数量	Drugbank 平台	OMIM 数据库	去重后合计数量
勃起功能障碍	650	109	743
糖尿病	650	123	736

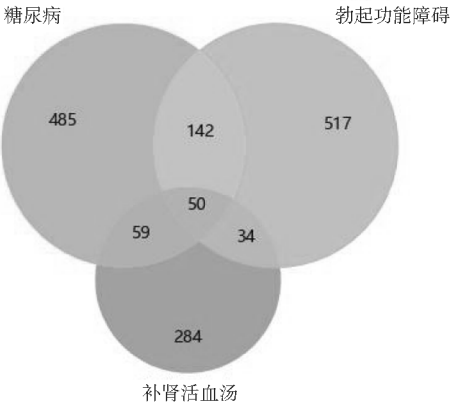
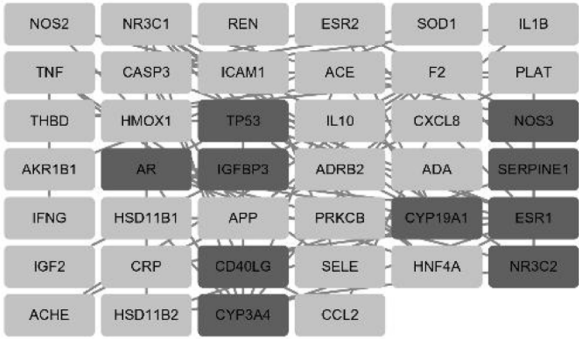


图 1 补肾活血汤与 DMED 靶点韦恩图

2.3 共同靶点 PPI 网络构建

绘制 PPI 网络图, 以 Degree ≥ 2、BC ≥ 0.032、CC ≥ 0.034、NC ≥ 6.1 为条件, 筛选得出 10 个核心靶点。具体结果详见图 2。



注: 浅色和深色矩形均为共同靶点, 其中深色矩形为核心靶点。

图 2 补肾活血汤-DMED 共同靶点 PPI 网络图

2.4 GO 富集分析和 KEGG 通路分析

GO 富集分析结果显示, 补肾活血汤-DMED 交集基因的生物学过程 (BP) 包括生殖器发育 (genitalia development)、前列腺发育 (prostate gland development)、性腺发育 (gonad development) 等; 主要的分子功能 (MF) 集中于 RNA 聚合酶 II 基础转录因子结合 (RNA polymerase II basal transcription factor binding)、类固醇结合 (steroid binding)、核受体活性 (nuclear receptor activity) 等^[11-12]。具体结果详见图 3。

3.2 补肾活血汤治疗 DMED 的网络药理学分析

本研究查阅 TCMS 数据库并利用 Swiss 数据平台筛选出 42 个补肾活血汤的主要有效化合物,包括槲皮素、淫羊藿 A、胆固醇、脱水角蛋白、甜菜素等。有研究显示,淫羊藿 A 可以提高一氧化氮合酶 mRNA 和蛋白质的表达,起到治疗勃起功能障碍的作用。根据 PPI 网络得到 10 个核心靶点,主要包括 IGF1、ESR1、TP53 等,这些靶点可作用于 p53 信号通路,该信号通路可消除或修复受损细胞,激活编码 DNA 修复靶基因对有缺陷的 DNA 进行修复,起到降低其传播突变风险的作用。补肾活血汤可能通过多种有效成分作用于 AR、ESR1、TP53、IGF1、SERPINE1 等靶点,通过 p53 信号通路、细胞衰老等信号通路治疗 DMED。

综上所述,补肾活血汤可通过槲皮素、淫羊藿 A、胆固醇、脱水角蛋白、甜菜素等有效成分作用于 IGF1、TP53、ESR1 等靶点,途经 p53 通路,改善勃起功能,从而达到治疗 DMED 的目的。

参 考 文 献

[1] 王旭昀,张宏,商建伟,等. 补肾活血汤治疗男科疾病浅析[J]. 中国性科学,2018,27(8):130-132.

[2] 王旭昀,商建伟,盛文,等. 糖尿病勃起功能障碍中医饮食治疗浅析[J]. 中国医药导报,2018,15(31):124-126.

[3] 王旭昀,张宏,商建伟. 中医男科基础理论新说浅析[J]. 中国医药导报,2018,15(12):125-128.

[4] 杨煜木,杨志惠,姜睿. 淫羊藿苷上调 NRF2 改善 SHR 大鼠勃起功能[J]. 中华男科学杂志,2021,27(2):106-113.

[5] 孟宇,王李卓,陈靠山. 山奈素对大鼠动脉性勃起功能障碍治疗作用的机制研究[J]. 通化师范学院学报,2019,40(12):53-56.

[6] 于旭东,刘蕊嘉,王继升,等. 填精通络方对糖尿病性勃起功能障碍大鼠组织 RhoA/Rho 信号通路相关因子表达的影响[J]. 世界科学技术-中医药现代化,2020,22(6):2087-2094.

[7] 李波男,周海亮,肖丹,等. 雄蚕益肾方对肝郁肾虚 ED 大鼠阴茎 eNOS、cGMP 表达的影响[J]. 中华男科学杂志,2020,26(2):167-173.

[8] 曹江,周东升,张岩,等. 男性 2 型糖尿病患者勃起功能障碍与抑郁症共病情况的探讨[J]. 中华全科医学,2019,17(10):1697-1700.

[9] 翟新宇,葛旻垚,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.

[10] 李宪锐,张耀圣,王景尚,等. 糖尿病性勃起功能障碍中西医机理研究及治疗进展[J]. 中国性科学,2020,29(1):111-115.

[11] 贾晓岳,张育军,段玉红,等. 少腹逐瘀汤联合西地那非治疗气滞血瘀型 2 型糖尿病性勃起功能障碍疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志,2021,30(9):931-935.

[12] 姚亮宇,丛戎,孟祥虎,等. MicroRNAs 在勃起功能障碍发生机制中的研究进展[J]. 中华男科学杂志,2020,26(10):934-937.

[13] 顾成娟,吴学敏,王涵. 川芎、白芍、蜈蚣粉治疗糖尿病性勃起功能障碍经验——全小林三味小方撮萃[J]. 吉林中医药,2020,40(11):1417-1419.

[14] 邓伟民,孙大林,金保方. 糖尿病性勃起功能障碍发病机制研究进展[J]. 中华泌尿外科杂志,2018,39(1):73-75.

[15] 卢元帅,徐宁,杨茂光,赵岩. 糖尿病性勃起功能障碍发病机制研究进展[J]. 中国实验诊断学,2019,23(8):1476-1478.

[16] Settimio D, Elisa M, Chiara C, et al. Independent association of erectile dysfunction and low testosterone levels with life dissatisfaction in men with chronic spinal cord injury[J]. J Sex Med,2020,17(5):911-918.

[17] 姚亮宇,丛戎,孟祥虎,等. microRNAs 在勃起功能障碍发生机制中的研究进展[J]. 中华男科学杂志,2020,26(10):934-937.

[18] 彭天文,左翼,陈劲果,等. 2 型糖尿病患者罹患勃起功能障碍血管相关危险因素分析[J]. 中华男科学杂志,2020,26(5):399-408.

[19] 孟农钦,杨文涛,孙桂丽. 勃起功能障碍的中西医治疗研究概况[J]. 山东中医杂志,2020,39(11):1261-1265.

[20] 冯宜菽,来积芳,董万涛,等. 基于网络药理学的“淫羊藿-熟地黄”配伍治疗骨质疏松症作用机制研究[J]. 中国骨质疏松杂志,2021,27(6):875-881.

[21] 黄秋阳,冷静,甘奇超,等. 水蛭及其制剂在心脑血管疾病中的应用[J]. 中成药,2019,41(8):1915-1920.

[22] 盛文,吴松立,刘菡,等. 糖尿病性勃起功能障碍的中医理论探析[J]. 中国性科学,2017,26(6):89-91.

[23] 王旭昀,张宏,商建伟,等. 补肾活血汤治疗糖尿病勃起功能障碍浅析[J]. 中国现代药物应用,2018,12(12):218-220.

[24] Hurt KJ, Musicki B, Palese MA, et al. Akt-dependent phosphorylation of endothelial nitric-oxide synthase mediates penile erection[J]. Proc Natl Acad Sci U S A,2002,99(6):4061-4066.

[25] 商建伟,盛文,李宪锐,等. 填精通络方及其拆方对糖尿病性勃起功能障碍大鼠的性激素及阴茎海绵体 eNOS 酶表达的影响[J]. 世界科学技术-中医药现代化,2019,21(3):547-552.

(收稿日期:2022-03-17)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2023.06.027

· 中医性学 ·

知柏地黄丸对性早熟女童身高、骨龄及下丘脑-垂体-性腺轴的调节效应分析

杨春华^{1△} 赵天兰¹ 任盛¹ 夏梅梅¹ 宋冠²

1 绵阳市人民医院儿科,四川 绵阳 621000

2 绵阳市妇幼保健院儿科,四川 绵阳 621000

【摘要】 目的 探讨知柏地黄丸在性早熟女童中的应用效果。**方法** 选取2019年1月至2021年10月就诊于绵阳市人民医院的82例性早熟女童作为研究对象,采取双盲法随机分组,对照组采用亮丙瑞林治疗,在此基础上观察组辅以知柏地黄丸治疗。观察两组临床疗效、治疗前后子宫及卵巢体积、性激素[雌二醇(E_2)、黄体生成素(LH)、卵泡刺激素(FSH)]、血清指标[辛基酚(OP)、双酚A(BPA)、4-壬基酚(4-NP)]。**结果** 观察组总有效率97.56%高于对照组的80.49% ($P < 0.05$);治疗后观察组子宫、左右侧卵巢体积均小于对照组 ($P < 0.05$);治疗后观察组 E_2 、LH、FSH及血清BPA、OP、4-NP水平低于对照组 ($P < 0.05$)。**结论** 亮丙瑞林、知柏地黄丸联合治疗性早熟女童疗效确切,其可通过下调下丘脑-垂体-性腺轴、减轻环境内分泌干扰物污染程度而产生性早熟抑制作用,促进患儿正常发育。

【关键词】 亮丙瑞林;知柏地黄丸;性早熟;女童;骨龄;身高;性激素

【中图分类号】 R711

【文献标识码】 A

Analysis of the regulatory effects of Zhibai Dihuang Pill on height, bone age and hypothalamic-pituitary-gonadal axis in girls with precocious puberty YANG Chunhua^{1△}, ZHAO Tianlan¹, REN Sheng¹, XIA Meimei¹, SONG Guan². 1. Department of Pediatrics, Mianyang People's Hospital, Mianyang 621000, Sichuan, China; 2. Department of Pediatrics, Mianyang Maternal and Child Health Hospital, Mianyang 621000, Sichuan, China

【Abstract】 Objective To investigate the effect of Zhibai Dihuang Pill in girls with precocious puberty. **Methods** A total of 82 girls with precocious puberty who were admitted to Mianyang People's Hospital from January 2019 to October 2021 were selected as study objects. The patients were randomly grouped by double blind method. The control group was treated with leuprolide, and the observation group was supplemented with Zhibai Dihuang Pill. The clinical efficacy, uterine and ovarian volumes, sex hormones [estradiol (E_2), luteinizing hormone (LH), follicle-maturation hormone (FSH)] and serum indices [octylphenol (OP), bisphenol A (BPA), 4-nonylphenol (4-NP)] were observed in both groups before and after treatment. **Results** The total effective rate of the observation group was 97.56% higher than that of the control group 80.49% ($P < 0.05$); the uterine and left and right ovary volumes of the observation group were smaller than those of the control group after treatment ($P < 0.05$); the E_2 , LH, FSH and serum BPA, OP and 4-NP levels of the observation group were lower than those of the control group after treatment ($P < 0.05$). **Conclusions** The combination of leuprolide and Zhibai Dihuang Pill is effective in treating girls with precocious puberty, which can produce the inhibitory effect of precocious puberty by down-regulating the hypothalamic-pituitary-gonadal axis and reducing the degree of environmental endocrine disruptor pollution, and promote the normal development of the affected children.

【Key words】 Leuprolide; Zhibai Dihuang Pill; Precocious puberty; Girls; Bone age; Height; Sex hormones

【基金项目】 四川省医学(青年创新)科研课题(S20064)

[△]**【通讯作者】** 杨春华, E-mail: mcsheete853@21cn.com

性早熟是常见的儿童内分泌疾病,促性腺激素释放激素拮抗剂(亮丙瑞林)是目前儿童性早熟常用的治疗药物,可抑制性发育进程,避免骨骺提前闭合影响小儿身高,同时可有效避免社会退缩、自卑等心理问题^[1-2]。但因亮丙瑞林治疗时间长,为改善成年身高的目的疗程至少需要 2 年,且部分出现生长速度减慢,通常需联合生长激素治疗,会增加治疗费用^[3]。近年来,中医药治疗本病取得理想效果,诊疗指南认为,性早熟分为 3 个主要证型,其中阴虚火旺最为多见。研究表明,滋阴泻火中药可抑制下丘脑-垂体-生长轴及成骨细胞活动,防止长骨干骺端过早融合,提高最终高度^[4]。而知柏地黄丸是滋阴降火基础方,主要用于潮热盗汗、阴虚火旺、口干咽痛、耳鸣遗精等症状的治疗。基于此,本研究针对阴虚火旺性早熟女童,以中西医结合理念为指导,在亮丙瑞林基础上加用知柏地黄丸,从生长发育、性激素及血清指标辛基酚(octylphenol, OP)、双酚 A(bisphenol A, BPA)、4-壬基酚(4-Nonylphenol, 4-NP)等方面进一步探究该方案的应用效果,以期为提高性早熟治疗效果、缩短治疗时间、减少治疗费用奠定基础。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2019 年 1 月至 2021 年 10 月就诊于绵阳市人民医院的 82 例性早熟女童作为研究对象,采取双盲法随机分组,每组 41 例。纳入标准:(1)符合《中枢性性早熟诊断与治疗共识》^[5],结合症状和体征诊断为性早熟;(2)符合中医阴虚火旺证,主证为月经来潮、乳房增大、少苔/舌质红、脉细数;次证为颧红、五心烦热、口干咽燥;(3)患儿家属签署知情同意书。排除标准:(1)严重器官损害;(2)其他急慢性严重疾病;(3)恶性肿瘤;(4)先天性疾病。本研究经绵阳市人民医院伦理委员会审批通过(编号:20181754)。

1.2 治疗方法

对照组采用亮丙瑞林(上海丽珠制药有限公司,国药准字 H20093852,规格:3.75 mg)治疗,皮下注射,首剂 3.75 mg,之后剂量为 80~100 μg/kg,1 次/4 周。

观察组在上述基础上加用知柏地黄丸(仲景宛西制药股份有限公司,国药准字 Z41021904,规格:360 粒)口服,<6 岁:1.5 g/次,3 次/d;>6 岁:3 g/次,2 次/d。

两组连续用药 6 个月。

1.3 观察指标

(1)临床疗效:目前我国没有统一的疗效评定指

标,评估上临床表现以能抑制第二性征过早成熟、减慢骨龄提前以改善最终身高作为普遍认可的疗效指标。根据《小儿性早熟的中医临床路径研究》制定评估标准,治疗 6 个月后疗效评估,显效为乳房缩小至青春前期、阴毛停止生长、阴道分泌物消失,卵巢、子宫体积分别≤1 mL、≤2.5 mL;有效为乳房缩小、阴道出血及阴道分泌物消失、阴毛生长减缓,卵巢、子宫体积分别≤2 mL、≤3 mL;无效为未达以上标准^[6]。显效、有效计入总有效。(2)子宫体积及卵巢体积:治疗前后采用盆腔 B 超检测患儿卵巢、子宫体积变化,详细记录检测结果。(3)性激素:治疗前后分别采集空腹静脉血,离心(3 500 r/min,共 10 min)取血清,放射免疫法检测雌二醇(E₂)、黄体生成素(LH)、卵泡刺激素(FSH)含量。(4)血清指标:治疗前后取血液样本,离心取上清液,3 000 r/min,10 min,半径 15 cm,采用高效液相色谱分析 BPA、OP、4-NP 水平变化。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 23.0 软件对相关数据进行统计分析。计量资料采用 *t* 检验,以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示;计数资料采用 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

对照组年龄(5.78±1.00)岁,病程(1.62±0.36)年;观察组年龄(5.36±1.12)岁,病程(1.68±0.42)年。两组年龄、病程等资料比较,差异无统计学意义(*P*>0.05),具有可比性。

2.2 两组临床疗效比较

观察组总有效率 97.56% 高于对照组的 80.49%,差异具有统计学意义(*P*<0.05)。具体结果详见表 1。

表 1 两组临床疗效比较[n(%)]

组别	例数	显效	有效	无效	总有效率
观察组	41	36(87.80)	4(9.76)	1(2.44)	40(97.56)
对照组	41	26(63.41)	7(17.07)	8(19.51)	33(80.49)
χ^2					4.493
<i>P</i>					0.034

2.3 两组子宫及卵巢体积比较

治疗前,两组子宫及卵巢体积比较,差异无统计学意义(*P*>0.05);治疗后观察组子宫、左右侧卵巢体积均小于对照组,差异具有统计学意义(*P*<0.05)。具体结果详见表 2。

2.4 两组性激素比较

治疗前,两组性激素水平比较,差异无统计学意义

($P > 0.05$);治疗后观察组 E_2 、LH、FSH 低于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见表 3。

2.5 两组血清指标比较

治疗前,两组血清指标水平比较,差异无统计学意

义($P > 0.05$);治疗后观察组血清 BPA、OP、4-NP 水平低于对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见表 4。

表 2 两组子宫及卵巢体积比较(mL, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	子宫		右侧卵巢		左侧卵巢	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	41	2.53 $\pm$ 0.65	2.02 $\pm$ 0.43 ^①	2.98 $\pm$ 0.25	1.68 $\pm$ 0.17 ^①	2.78 $\pm$ 0.28	1.59 $\pm$ 0.16 ^①
对照组	41	2.48 $\pm$ 0.62	2.21 $\pm$ 0.38 ^①	2.87 $\pm$ 0.31	2.12 $\pm$ 0.22 ^①	2.67 $\pm$ 0.35	1.97 $\pm$ 0.25 ^①
<i>t</i>		0.356	2.120	1.769	10.133	1.571	8.198
<i>P</i>		0.723	0.037	0.081	<0.001	0.120	<0.001

注:①与同组治疗前比较, $P < 0.05$ 。

表 3 两组性激素水平比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	$E_2/(pmol/L)$		LH/(H/L)		FSH/(H/L)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	41	84.25 $\pm$ 8.12	51.36 $\pm$ 4.33 ^①	22.47 $\pm$ 3.12	5.36 $\pm$ 1.10 ^①	15.10 $\pm$ 2.87	6.15 $\pm$ 1.00 ^①
对照组	41	85.10 $\pm$ 10.78	56.22 $\pm$ 6.33 ^①	20.98 $\pm$ 4.25	6.78 $\pm$ 2.11 ^①	14.87 $\pm$ 3.12	8.47 $\pm$ 1.25 ^①
<i>t</i>		0.403	8.967	1.810	6.549	0.347	9.124
<i>P</i>		0.688	<0.001	0.074	<0.001	0.729	<0.001

注:①与同组治疗前比较, $P < 0.05$ 。

表 4 两组血清指标比较($\mu g, \bar{x} \pm s$)

组别	例数	BPA		OP		4-NP	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
观察组	41	9.28 $\pm$ 2.11	4.11 $\pm$ 1.00 ^①	7.47 $\pm$ 1.96	2.95 $\pm$ 1.00 ^①	6.49 $\pm$ 1.28	2.32 $\pm$ 0.87 ^①
对照组	41	9.18 $\pm$ 2.36	5.68 $\pm$ 1.15 ^①	7.59 $\pm$ 2.12	5.11 $\pm$ 1.32 ^①	6.37 $\pm$ 1.46	4.00 $\pm$ 1.13 ^①
<i>t</i>		0.202	6.597	0.266	8.352	0.396	7.543
<i>P</i>		0.840	<0.001	0.791	<0.001	0.693	<0.001

注:①与同组治疗前比较, $P < 0.05$ 。

3 讨论

性早熟是小儿常见疾病,流行病学调查显示,性早熟患病率达 10%,占内分泌疾病的第二位^[7]。目前,延缓第二性征发育程度和发育速度、改善患儿终身高是性早熟主要治疗目标,以期恢复与实际年龄相符的身心状态^[8]。近年来,亮丙瑞林是治疗本病的有效药物,可促进性腺暂停发育,调节性激素水平,但其疗效仍需进一步提升^[9]。

中医认为,肾阴、肝阴不足是性早熟的基础病机,造成肾虚火旺、阴阳失衡,故以补虚为主^[10]。补虚重在清泻相火、滋阴补肾。肝失疏泄,肝郁化火,终而“天癸”早至。近年来,临床采用补肾利尿、滋阴降火之组方治疗性早熟儿童亦效果显著。鉴于此,本研究在亮丙瑞林治疗基础上加用较典型的滋阴泻火中药主方知柏地黄丸,其成分有熟地黄、山茱萸、泽泻、茯苓、

黄柏、牡丹皮、知母、山药等^[11]。其中黄柏可泻火除蒸、清热燥湿;知母可生津燥热、清热泻火;山茱萸可补肾益肝;熟地黄可达益精填髓、补血滋阴之效;山药健脾宁心、利水渗湿;泽泻利便清湿热^[12]。诸药和合,可达滋阴清热之效,从而促进患儿发育正常。结果显示,观察组总有效率高于对照组,子宫及卵巢体积均低于对照组($P < 0.05$),可见相比单一亮丙瑞林治疗,中西医联合治疗能显著提高疗效,对下丘脑-垂体-生长轴产生强效抑制,防止第二性特征过度发育。知柏地黄丸作为较典型的一种滋阴泻火中药主方,可使人体下丘脑神经元活性下降,通过调节 LH、FSH 而降低基因表达,产生下丘脑-垂体-性腺轴功能抑制作用,这对调控第二性特征,避免其过度发育具有重要作用^[13]。同时,知柏地黄丸可降低腺垂体生长激素基因水平,抑制蛋白质表达,同时骨钙素基因表达、胰岛素样生长因子

也随之大幅下降,因此可有效抑制成骨细胞活动,减缓骨骼成熟速度,避免长骨干骺端过早融合,以达到提高最终身高的目的^[14]。He Y^[15]、尹蔚萍等^[16]试验得知,大剂量滋阴泻火方能调节性早熟大鼠瘦素 mRNA 和促性腺激素表达,从而抑制抑制瘦素分泌和性激素释放。禹远远等^[17]中西医治疗 6 个月后,性早熟女童的性腺抑制情况及 E₂、LH、FSH 水平均显著优于单一西药治疗组,其中联合组可达滋补肾阴之效,符合中医关于“肾阴虚”的病机。而从本研究数据分析,治疗后两组性激素均有明显降低,且观察组优于对照组($P < 0.05$),再次证实知柏地黄丸能对下丘脑-垂体-性腺轴的效应产生抑制作用。因此,本研究中中西医结合治疗可获得理想疗效,延缓性早熟进程。

为进一步深入探究联合方案的有效性及其作用机制的多面性,本研究从环境内分泌干扰物方面分析,OP、BPA、4-NP 是国内外公认的环境内分泌干扰物,当其进入人体后会出现雌激素活性,结合靶器官的雌激素受体,导致骨骼、生殖器提早发育,成为性早熟主要致病因素之一^[18]。研究报道,与正常女童相比,性早熟女童 4-NP、OP、BPA 污染程度明显升高,且其对卵巢、子宫体积存在较高大影响,与女童性早熟发生、进展密切相关^[19]。本研究发现,治疗后,两组 OP、BPA、4-NP 水平均显著降低,且观察组降低幅度更大,提示环境内分泌干扰物调节可能是亮丙瑞林、知柏地黄丸联合治疗性早熟女童发挥疗效的重要机制之一,但其具体作用机制还需临床深入探究。

综上,本研究针对阴虚火旺证性早熟女童采用亮丙瑞林联合知柏地黄丸治疗,能很大程度地抑制患儿早熟症状,疗效显著,具备临床推广价值。但仍需多中心、大样本、长期的联合随机对照研究以进一步支持试验效果。

参 考 文 献

[1] Klein KO, Freire A, Gryngarten MG, et al. Phase 3 trial of a small-volume subcutaneous 6-month duration leuprolide acetate treatment for central precocious puberty [J]. J Clin Endocrinol Metab, 2020, 105(10):3660-3663.

[2] Bereket A. A critical appraisal of the effect of gonadotropin-releasing hormone analog treatment on adult height of girls with central precocious puberty [J]. J Clin Res Pediatr Endocrinol, 2017, 30(2):33-48.

[3] Luo X, Hou L, Zhong Y, et al. An open label, multicenter clinical trial that investigated the efficacy and safety of leuporelin treatment of central precocious puberty in Chinese children [J]. Medicine

(Baltimore), 2021, 100(51):28158.

[4] 杨文庆,李淑闽,林魁,等.女童特发性中枢性性早熟中医证素特点研究[J].中国中西医结合杂志,2020,40(1):31-34.

[5] 罗小平.中枢性性早熟诊断与治疗共识(2015)[J].中华儿科杂志,2015,53(6):7.

[6] Ramos CO, Canton APM, Seraphim CE, et al. Anthropometric, metabolic, and reproductive outcomes of patients with central precocious puberty treated with leuporelin acetate 3-month depot(11.25 mg)[J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2021, 34(11):1371-1377.

[7] Yang K, Qi RF, Li RM, et al. Pelvic ultrasound parameters of long-acting depot formulation of leuporelin in the treatment of idiopathic central precocious puberty in girls [J]. Drug Des Devel Ther, 2021, 7(15):1479-1484.

[8] 蒋颖,顾威.性早熟患儿促性腺激素释放激素类似物治疗中甲状腺功能的变化[J].山东医药,2021,61(14):54-57.

[9] Odabasi Gunes S, Akin O, Eray S. Evaluation of the resilience of the girls with central precocious puberty treated with gonadotropin-releasing hormone analog [J]. J Pediatr Endocrinol Metab, 2021, 34(11):1379-1384.

[10] 陆超元,赵璠,朱盛国,等.500 例上海地区性早熟女童中医证型分布特点的多中心研究[J].中华全科医学,2020,18(5):843-845.

[11] 蔡颢,黄钢花.基于网络药理学的知柏地黄丸治疗性早熟机制研究[J].中国现代中药,2021,23(3):475-484.

[12] 王学玲,木金雪,王轻轻,等.苍苓化痰抑早方治疗特发性中枢性性早熟女童临床疗效观察[J].广州中医药大学学报,2022,39(2):305-311.

[13] 傅倩云,梁家红,戴燕青,等.知柏地黄丸辅助治疗儿童中枢性性早熟有效性和安全性的系统评价[J].中国现代应用药学,2020,37(1):85-90.

[14] Dai L, Chan KK, Mao JC, et al. Modified Zhibai Dihuang pill, a traditional Chinese medicine formula, on steroid withdrawal in systemic lupus erythematosus: a systematic review and Meta-analysis [J]. J Integr Med, 2020, 18(6):478-491.

[15] He Y, Han X, Sun W, et al. Precocious puberty and the lin28/let7 pathway: the therapeutic effect of the nourishing "Yin" and purging "Fire" traditional Chinese medicine mixture in a rat model [J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2018, 9(20):4868.

[16] 尹蔚萍,夏杰,祁燕,等.疏肝泻火方对雌性中枢性性早熟大鼠下丘脑 KISS-1/G 蛋白偶联受体 54 系统的影响[J].河北中医,2018,40(7):1071-1074,1088.

[17] 禹远远,侯卫东,丁红霞,等.丹栀逍遥散联合醋酸曲普瑞林治疗特发性中枢性性早熟女性患儿疗效观察[J].新乡医学院学报,2021,38(11):1048-1052.

[18] Yang L, Jiang M, Yu R, et al. A case report of precocious puberty related to Rett syndrome and a literature review [J]. Pharmazie, 2021, 76(11):559-561.

[19] 高宇,田英.关注环境内分泌干扰物,保护妇女儿童健康[J].环境与职业医学,2020,37(11):1037-1041.

(收稿日期:2022-08-05)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2023.06.028

· 中医性学 ·

易医脐针联合填精化瘀方治疗宫腔镜下宫腔粘连分解术后患者的临床疗效

赵雯雯¹ 孙晶^{2△} 王鹤¹ 马淑敏¹

1 辽宁中医药大学研究生学院 2021 级中医妇科学专业硕士研究生, 沈阳 110847

2 辽宁中医药大学附属第一医院妇产科, 沈阳 110032

【摘要】 目的 探究易医脐针联合填精化瘀方治疗宫腔镜下宫腔粘连分解术(TCRA)后患者的临床疗效和作用机制。**方法** 选取 2021 年 3 月至 2022 年 9 月辽宁中医药大学附属第一医院妇科门诊诊治的宫腔粘连(IUA)肾虚血瘀证患者作为研究对象。采用随机数字表法分为口服对照组(口服组,采用西药治疗, $n=31$)和脐针治疗组(脐针组,采用易医脐针+填精化瘀方+西药治疗, $n=32$)。比较两组的治疗效果。**结果** (1)治疗后,两组 IUA 评分均低于治疗前,且脐针组低于口服组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。(2)治疗后,两组子宫内膜厚度(Em)均较治疗前增加,搏动指数(PI)均较治疗前减少,仅脐针组的阻力指数(RI)较治疗前降低,且脐针组 Em 高于口服组,PI、RI 低于口服组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。(3)治疗后,两组中医证候积分均低于治疗前,且脐针组低于口服组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。**结论** 易医脐针联合填精化瘀方能够显著提高 IUA 患者 TCRA 术后的临床疗效,降低 IUA 评分,改善子宫内膜容受性,降低中医证候积分。

【关键词】 脐针;肾虚血瘀;宫腔粘连;宫腔粘连分解术;临床研究**【中图分类号】** R711**【文献标识码】** A

The clinical effect of navel acupuncture combined Tianjing Huayu prescription in treating patients after transcervical resection of adhesion ZHAO Wenwen¹, SUN Jing^{2△}, WANG He¹, MA Shumin¹. 1. Master Degree Candidate of Gynecology of Traditional Chinese Medicine Enrolled in 2021, Graduate School, Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110847, Liaoning, China; 2. Department of Obstetrics and Gynecology, the First Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine, Shenyang 110032, Liaoning, China

【Abstract】 Objective To investigate the clinical efficacy and mechanism of navel acupuncture combined with Tianjing Huayu prescription in treating patients after transcervical resection of adhesion(TCRA).

Methods Intrauterine adhesion(IUA) patients with kidney deficiency and blood stasis syndrome diagnosed and treated in the gynecology clinic of the First Affiliated Hospital of Liaoning University of Traditional Chinese Medicine from March 2021 to September 2022 were selected as the research objects. The patients were randomly divided into two groups: oral control group (oral group, treated with western medicine, $n=31$) and the navel acupuncture treated group (navel acupuncture group, treated with the navel acupuncture + Tianjing Huayu prescription + western medicine, $n=32$). **Results** (1) After treatment, the score of IUA in the two groups was lower than that before treatment, and that in the navel acupuncture group was lower than that in the oral group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). (2) After treatment, compared with before treatment, the endometrial thickness (Em) increased and the pulsatility index (PI) decreased in both groups; the resistance index (RI) in the navel acupuncture group was lower than that before treatment, and the Em in the navel acupuncture group was higher than that in the oral group, while PI and RI were lower than those in the oral group, and the difference was statistically significant ($P<0.05$). (3) After treatment, the traditional

【基金项目】 辽宁省辽派中医学术经验和技能活态传承项目(辽卫中综合字[2021]19号);2021年度沈阳市科学技术计划-公共卫生研发专项(联合项目)(21-174-9-06);2022年度沈阳市科学技术计划-公共卫生研发专项(常见多发病医疗技术提升项目)(22-321-33-45)

△【通讯作者】 孙晶, E-mail: Sunjing790825@126.com

Chinese medicine syndrome scores of the two groups were lower than those before treatment, and that of the navel acupuncture group was lower than that of the oral group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** Navel acupuncture combined with Tianjing Huayu prescription can significantly improve the clinical effect, reduce IUA score, improve endometrial receptivity and reduce the score of traditional Chinese medicine syndrome of IUA patients after TCRA.

[Key words] Navel acupuncture; Kidney deficiency and blood stasis syndrome; Intrauterine adhesion; Transcervical resection of adhesion; Clinical research

宫腔粘连 (intrauterine adhesion, IUA) 的首要症状为月经改变, 部分患者可出现腹痛乃至不孕等症状, IUA 的发生有 90% 的概率与反复宫腔操作相关^[1]。目前, 即使将宫腔镜技术用于诊断和治疗 IUA^[2], 术后病情再次发作的情况仍然存在, 其中轻度 IUA 患者复发率高达 30%, 重度 IUA 患者的复发率甚至可以达到 62.5%^[3]。西医治疗采用以物理隔离为主、性激素为辅的综合疗法, 但临床疗效有待进一步考证^[4]。随着专家共识^[5]的推出, 临床已实现诊断标准统一、手术操作规范的诊疗模式, 下一步, 确切修复损伤的内膜成为当下治疗的重点。故本研究以辽宁中医药大学附属医院收治的 IUA 肾虚血瘀证患者作为研究对象, 探讨易医脐针联合填精化瘀方对 IUA 患者宫腔粘连分解术 (transcervical resection of adhesion, TCRA) 术后临床疗效的影响, 以期为临床治疗提供新思路。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2021 年 3 月至 2022 年 9 月辽宁中医药大学附属第一医院妇科门诊诊治的 64 例 IUA 肾虚血瘀证患者作为研究对象。采用随机数字表法分为口服对照组和脐针治疗组 (以下简称口服组和脐针组), 每组 32 例。口服组有 1 例因家庭变故脱落, 最终纳入 31 例。西医诊断标准^[6]: (1) 病史, 包括但不限于诊刮等宫腔操作史; (2) 症状, 月经量少或闭经、腹痛、不孕等; (3) 超声提示, 子宫内膜菲薄 (2~5 mm) 和 (或) 内膜线连续性中断和 (或) 内膜区可见条带状回声; (4) 确诊, 宫腔镜检查。中医证型辨证诊断标准^[7]: (1) 主证, 月经过少或闭经, 月经色黯, 夹有血性结块; (2) 次证, 小腹疼痛, 腰膝酸软, 头晕无力, 健忘耳鸣; (3) 舌脉, 舌质和 (或) 舌下络脉青紫, 有瘀斑瘀点, 脉象沉细或细涩。以上主证齐备, 次证 ≥ 2 项, 符合舌脉特征即可诊断肾虚血瘀证。纳入标准: (1) 满足上述中西医诊断标准; (2) 未接受过激素类药物治疗, 或接受过激素类药物治疗但已停用 3 个月及以上; (3) 年龄 25~40 岁; (4) 有生育需求; (5) 已签署知情同意书。排除标准: (1) 性腺轴异常导致月经量少甚或闭经; (2) 妊娠期或哺

乳期; (3) 生殖系统缺陷或畸形; (4) 合并严重脏器疾病或精神疾病; (5) 腹部水肿、脐部溃疡等使用外用药物; (6) 对治疗药物过敏。本研究经辽宁中医药大学伦理委员会批准, 符合伦理要求 [编号: 2021072CS (KT)-047-01]。

1.2 治疗方法

患者由相同资质的医师在月经结束后 3~7 d 于辽宁中医药大学附属第一医院进行宫腔镜检查, 确诊 IUA 后完成术前 IUA 评分, 并于下次月经同一时间段行 TCRA; 闭经患者根据血清激素判断为早卵泡期时重复上述操作。术中分离粘连组织, 镜下视野见恢复正常宫腔形态, 置入自制球囊, 术后第 7 天取出。

1.2.1 口服组

术后予以西药治疗, 共 3 个月经周期, 具体方案为: 术后第 2 天开始口服雌二醇片 (芬吗通, Abbott Healthcare products B. V., 批准文号: H20150345), 雌二醇片红片 2 mg bid $\times$ 14 d + 雌二醇地屈孕酮复合片黄片 bid $\times$ 14 d (第 15 天起服)。服用 1 个月经周期后停药 1 周, 若不见月经来潮则在停药第 8 天开始续服下阶段药物; 若停药期间月经应时而下则于当月月经第 5 天续服上述药物。

1.2.2 脐针组

术后予以易医脐针 + 填精化瘀方 + 西药联合治疗, 脐针隔日 1 次, 每周 3 次; 中药早晚各 1 剂分服; 其余同口服组。(1) 中药方案: 术后第 2 天予以辽宁中医药大学附属第一医院百草园药局煎煮袋装汤剂填精化瘀方治疗, 并根据月经中的阴阳变化随证加减, 行经期加用泽兰、红花、桃仁, 经后期加用女贞子、沙苑子, 经前期加用仙灵脾、鹿角霜。填精化瘀方具体方药为熟地 20 g, 茯苓 20 g, 枸杞 20 g, 杜仲 20 g, 盐菟丝子 20 g, 川芎 15 g, 益母草 15 g, 当归 15 g, 佛手 10 g, 麸炒山药 30 g, 山萸肉 15 g, 合欢皮 10 g, 郁金 10 g。(2) 易医脐针方案: 针刺处方为坤位、兑位、坎位、震位、离位^[8]。具体操作为, 嘱患者取仰卧位, 选用齐脐齐久牌吴江市神灵医疗器材有限公司制备的五色针, 配合“天地定位”的比合关系, 根据“离火用红、坤土用

黄、兑金用白、肾水用黑、震木用绿”选择针灸器具,针刺时针尖背离脐部中心向四周平刺 0.5 寸,肥胖者可适当加深深度。要求捻转进针,针柄相连贯通经脉之气,留针 30 min,留针期间施术者不得擅自离开。

1.3 观察指标

1.3.1 安全性检测指标

课题进程中,监测检查指标,评价药物的不良反应;在针刺过程中,观测患者是否存在晕针等不良事件,并做好记录。

1.3.2 IUA 评分标准^[9]

由相同资质医师分别在患者治疗前月经干净的第 3~7 天和全部治疗结束后首次月经的同一时间段行宫腔镜检查术,并进行 IUA 评分;若是闭经患者则根据血清性激素水平判断为早卵泡期时进行上述操作。具体 IUA 评分标准详见表 1。

表 1 IUA 评分标准

评估项目	治则	评分/分
粘连范围	<1/3	1
	1/3~2/3	2
	>2/3	4
粘连类型	薄膜样	1
	薄膜与致密之间	2
	致密	4
月经状况	月经稀少/发	2
	闭经	4

注:总分 1~4 分为轻度 IUA;总分 5~8 分为中度 IUA;总分 9~12 分为重度 IUA。

1.3.3 子宫内膜容受性指标

由相同资质的医师分别在患者入组后第 1 个月经周期的第 13~24 天内任意一天和整体治疗结束后首次月经周期内与上一次检测相应的同一时间进行经阴道彩色多普勒超声(日立医疗系统欧洲控股股份有限公司,Prosound a6)检查;若为闭经患者则根据血清性激素水平判断为黄体期内重复上述操作,测量并记录相关数值。

1.3.4 中医证候评分

依据前文拟定的肾虚血瘀证 IUA 中医证型辨证诊断标准,由相同资质的医师分别在两组患者入组时及治疗后首次经期结束的第 3~7 天进行中医证候评

分,并记录相关数值。

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。符合正态分布的计量资料采用 t 检验,以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x}\pm s$)表示;不符合正态分布的计量资料采用秩和检验;计数资料采用 χ^2 检验,以频数(百分数)[$n(\%)$]表示; $P<0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线资料比较

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 2。

表 2 两组基线资料比较($\bar{x}\pm s$)

组别	例数	年龄/岁	病程/个月	宫腔操作次数/次
脐针组	32	32.2 $\pm$ 4.4	17.6 $\pm$ 5.4	2.4 $\pm$ 1.3
口服组	31	31.9 $\pm$ 4.9	17.1 $\pm$ 5.9	2.5 $\pm$ 1.4
t		-0.271	-0.323	0.466
P		0.788	0.748	0.643

2.2 两组 IUA 评分比较

治疗前,两组 IUA 评分比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组 IUA 评分均较治疗前降低,且脐针组明显低于口服组,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 IUA 评分比较(分, $\bar{x}\pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后	t	P
脐针组	32	5.1 $\pm$ 1.6	2.4 $\pm$ 1.1	7.747	0.000
口服组	31	5.1 $\pm$ 2.0	3.2 $\pm$ 1.4	4.188	0.000
t		0.226	2.452		
P		0.895	0.017		

2.3 两组子宫内膜容受性比较

治疗前,两组子宫内膜厚度(Em)、搏动指数(PI)、阻力指数(RI)比较,差异无统计学意义($P>0.05$);治疗后,两组 Em 均较治疗前增加,PI 均较治疗前减少,仅脐针组的 RI 较治疗前降低,且脐针组 Em 高于口服组,PI、RI 低于口服组,差异具有统计学意义($P<0.05$)。具体结果详见表 4。

表 4 两组子宫内膜容受性比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	Em/mm		PI		RI	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
脐针组	32	4.9 ± 0.9	7.1 ± 1.5 ^①	2.0 ± 0.6	1.5 ± 0.5 ^①	0.7 ± 0.2	0.5 ± 0.1 ^①
口服组	31	5.1 ± 0.9	6.2 ± 1.6 ^①	2.0 ± 0.6	1.8 ± 0.6 ^①	0.7 ± 0.2	0.7 ± 0.2
<i>t</i>		0.874	-2.235	-0.204	-2.020	0.209	3.281
<i>P</i>		0.386	0.029	0.839	0.048	0.835	0.002

注: ①与本组治疗前比较, $P < 0.05$; Em 为子宫内膜厚度, PI 为搏动指数, RI 为阻力指数。

2.4 两组中医证候积分比较

治疗前, 两组中医证候积分比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 治疗后, 两组中医证候积分均低于治疗前, 且脐针组低于口服组, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。具体结果详见表 5。

表 5 两组中医证候积分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	治疗前	治疗后	<i>t</i>	<i>P</i>
脐针组	32	14.4 ± 2.5	6.3 ± 1.4	15.971	0.000
口服组	31	13.9 ± 2.3	9.3 ± 1.4	9.580	0.000
<i>t</i>		-0.877	8.375		
<i>P</i>		0.384	0.000		

3 讨论

从中医经典中含英咀华, 虽未曾探及关于 IUA 的明确记载, 但根据患者的临床表现可归为“月经过少”“不孕”等范围。肾藏精, 肾精所化肾气能够促进生殖器的发育和成熟, 肾气推动肾精输布使得脉道充盈, 肾精化生成天癸月经按时产生, 因此肾与女子月经节律、生殖生产密不可分。多次宫腔操作使得 IUA 患者耗伐肾气, 金刃损伤胞宫, 术中失血过多, 气虚无力运行出现血瘀, 故本病以肾虚为本, 血瘀为标^[10]。此外, 患者久受 IUA 所累, 多出现肝郁的表现。针对以上病因病机, 自拟填精化瘀方, 由补肾、活血、疏肝三组药物组成。研究表明, 补肾类中药参与调节血清转化生长因子(TGF)-β1/Smad 蛋白通路^[11-12], 抑制子宫内膜基质细胞向成肌纤维细胞转化^[13], 补肾疏肝法通过增加多种因子的表达以改善子宫内膜容受性^[14]。亦有研究发现, 成纤维细胞聚集在受损的内膜处, 日久逐渐取代新生内膜阻碍血管形成, 继而出现缺血、瘢痕等表现^[15], 恰与中医血瘀证的实质相契合, 因此活血化瘀药物可通过降解局部病灶区纤维降低血流阻力, 促进子宫内膜再生。中药方案顺应女性阴阳嬗动的周期性变化, 于月经期着重行气活血^[16], 经后期着重滋补肾阴, 经前期着重滋补肾阳, 诸药合用使胞宫藏泻有度, 有效改善临床症状。

阴阳变化揭示了万物发展规律, 《易经》记述的八

卦学说蕴藏着多层次阴阳平衡, 因此女性生殖及周期节律与八卦联系密切^[17]。易医脐针以脐部为中心映射后天八卦, 融汇五行生克八卦理论与针刺理论创立。研究表明, 一方面, 脐下脂肪层的缺乏使针刺能够更加高效地刺激神经末梢参与调节自主神经功能^[18]; 另一方面, 针刺不仅能够改善自身内分泌功能^[19], 同时还能减轻患者的焦虑抑郁症状^[20]。中医理论认为, 脐处于人体的正中点, 通过带脉连系任督两经, 又与冲脉相会, 故脐针治疗妇科专病有独特优势。脐针方案采用后天八卦与人体结构相应的原则, 应用“补肾三针(坤坎)”以滋肾阴; 坎离为用, 使任脉督脉相接, 畅通经络, 调气行血; 单针震位针刺以疏肝行气, 气行血行, 瘀血得化。诸穴合用, 充分发挥脐针的疗效。

综上所述, 易医脐针联合填精化瘀方能够显著提高 IUA 患者 TCRA 术后的临床疗效, 降低 IUA 评分, 改善子宫内膜容受性, 降低中医证候积分。

参 考 文 献

[1] 曾佳, 刘丽影, 王丽. 宫腔粘连诊断和治疗研究进展[J]. 临床军医杂志, 2020, 48(9): 1116-1118, 1120.

[2] 马德云, 张卫民, 王晓平, 等. 宫腔镜电切术治疗宫腔粘连对子宫内膜修复的影响[J]. 中南医学科学杂志, 2020, 48(1): 45-48.

[3] 蔡慧华, 何援利. 子宫内膜损伤的病因与发病机制[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2022, 38(9): 869-873.

[4] 林凤. 子宫腔整复手术后再粘连的防治[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2022, 38(9): 881-885.

[5] 段华, 甘露. 宫腔粘连诊治的现状与存在问题[J]. 实用妇产科杂志, 2017, 33(10): 721-723.

[6] 中华医学会妇产科学分会. 宫腔粘连临床诊疗中国专家共识[J]. 中华妇产科杂志, 2015, 50(12): 881-887.

[7] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京: 中国医药科技出版社, 2002.

[8] 齐永. 脐针入门[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2015.

[9] The American fertility society classifications of adnexal adhesions, distal tubal occlusion, tubal occlusion secondary to tubal ligation, tubal pregnancies, müllerian anomalies and intrauterine adhesions [J]. Fertil Steril, 1988, 49(6): 944-955.

[10] 詹妮, 邓阿黎, 金晶, 等. 姜惠中教授从补肾活血论治宫腔粘连的经验[J]. 现代中西医结合杂志, 2021, 30(5): 511-514.

[11] Salma U, Xue M, Ali Sheikh MS, et al. Role of transforming growth

- factor- β 1 and smads signaling pathway in intrauterine adhesion[J]. Mediators Inflamm, 2016, 2016:4158287.
- [12] 徐佳, 谭雅莉, 彭壮, 等. 防粘汤对宫腔粘连大鼠 TGF- β 1/Smad 信号通路的影响[J]. 中华中医药杂志, 2021, 36(12):7350-7355.
- [13] Xu C, Bao M, Fan X, et al. EndMT: new findings on the origin of myofibroblasts in endometrial fibrosis of intrauterine adhesions[J]. Reprod Biol Endocrinol, 2022, 20(1):31.
- [14] 耿丹丹, 杜惠兰, 魏学聪, 等. 补肾助孕方、逍遥丸对超促排卵小鼠围着床期妊娠结局和子宫内膜容受性的影响[J]. 中国中西医结合杂志, 2019, 39(9):1095-1102.
- [15] AAGL Elevating Gynecologic Surgery. AAGL practice report: practice guidelines on intrauterine adhesions developed in collaboration with the European society of gynaecological endoscopy (ESGE) [J]. Gynecol Surg, 2017, 14(1):6.
- [16] 刀双婷, 徐继跃, 肖炯, 等. 基于数据挖掘的当代中医治疗宫腔粘连的用药规律研究[J]. 现代中西医结合杂志, 2021, 30(11):1197-1201, 1208.
- [17] 夏桂成, 谈勇. 从《易经》理论再论月周律与调周法[J]. 南京中医药大学学报, 2019, 35(5):507-512.
- [18] 齐永. 时间医学、六经辨证与脐针疗法[J]. 中国针灸, 2005, 25(8):591-593.
- [19] 常惠, 付新, 沈文娟, 等. 针刺治疗多囊卵巢综合征焦虑的研究进展[J]. 中华中医药杂志, 2020, 35(8):4063-4066.
- [20] 陈英华, 孙玮, 李俊峰, 等. 和调督任法针刺治疗广泛性焦虑症 56 例[J]. 中国针灸, 2021, 41(5):510.
- (收稿日期:2022-11-16)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2023.06.029

• 中医性学 •

通管消癥饮治疗湿热瘀阻型输卵管阻塞性不孕的临床观察

高蕊¹ 张意浦² 曹琳果² 李艳青^{1△}

1 河南省中医院妇科, 郑州 450003

2 河南中医药大学第二临床医学院, 郑州 450003

【摘要】 目的 探究通管消癥饮对湿热瘀阻型输卵管阻塞性不孕症患者的治疗效果。方法 选取 2020 年 8 月至 2021 年 5 月在河南省中医院就诊的 82 例输卵管阻塞性不孕症患者作为研究对象, 随机分为治疗组和对照组, 各 41 例。对照组给予输卵管通液术治疗, 治疗组给予通管消癥饮口服, 比较两组临床疗效、治疗后妊娠情况、治疗前后中医证候得分、治疗前后血液流变及炎症因子水平。结果 治疗后, 治疗组输卵管复通总有效率显著高于对照组; 两组在降低中医证候总积分方面均有效, 且治疗组与对照组相比有显著优势; 治疗组在增加妊娠方面较对照组优势更显著; 治疗后两组红细胞压积、血沉水平较治疗前显著降低, 治疗组较对照组下降显著; 治疗后两组白介素-6(IL-6)、肿瘤坏死因子(TNF- α)水平较治疗前显著降低, 治疗组较对照组下降显著。结论 通管消癥饮整体疗效较输卵管通液术优势显著, 不仅能提高总有效率, 提高妊娠率, 降低中医证候积分, 还能显著降低血液流变学指标和炎症因子水平。

【关键词】 通管消癥饮; 湿热瘀阻型; 输卵管阻塞性不孕; 血液流变; 炎症因子; 临床观察

【中图分类号】 R711

【文献标识码】 A

Clinical observation of Tongguan Xiaozheng decoction in the treatment of tubal obstructive infertility of dampness heat and blood stasis type GAO Rui¹, ZHANG Yipu², CAO Linguo², LI Yanqing^{1△}.

1. Department of Gynecology, Henan Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450003, Henan, China; 2. The Second Clinical Medical College of Henan University of Traditional Chinese Medicine, Zhengzhou 450003, Henan, China

【Abstract】 Objective To observe the clinical effect of Tongguan Xiaozheng decoction on patients with

【基金项目】 河南省中医药科学研究专项课题(2019ZY2047)

△【通讯作者】 李艳青, E-mail: lyq3849@163.com

tubal obstructive infertility of damp heat and blood stasis type. **Methods** A total of 82 patients with tubal obstructive infertility who were treated at Henan Provincial Hospital of Traditional Chinese Medicine from August 2020 to May 2021 were selected as the study subjects and randomly divided into a treatment group and a control group. The control group was treated with tubal fluid dredging and the treatment group was treated with Tongguan Xiaozheng decoction. The clinical efficacy, traditional Chinese Medicine (TCM) syndrome score before and after treatment, pregnancy after treatment, hemorheology and inflammatory factor levels before and after treatment were compared between the two groups. **Results** After treatment, the total effective rate of the treatment group was significantly higher than that of the control group; both groups were effective in reducing the total score of TCM syndromes, and the treatment group had obvious advantages compared with the control group; the clinical pregnancy rate in the treatment group was significantly higher than that in the control group; the levels of hematocrit and erythrocyte sedimentation rate in the two groups were significantly lower than those before treatment, and the treatment group was significantly lower than that in the control group; interleukin-6 (IL-6), tumor necrosis factor- α (TNF- α) level was significantly lower than that before treatment, and the treatment group was significantly lower than that of the control group. **Conclusions** Tongguan Xiaozheng decoction has obvious curative effect in the treatment of tubal obstructive infertility of damp heat and blood stasis type. It can not only improve the total effective rate, increase the pregnancy rate, reduce the TCM syndrome score, but also significantly reduce the level of hemorheology and inflammatory factors.

【Key words】 Tongguan Xiaozheng decoction; Damp heat stasis type; Tubal obstructive infertility; Blood pressure rheology; Inflammatory factors; Clinical observation

由输卵管炎症引起的输卵管阻塞常被认为是不孕症发病的首要因素^[1]。目前西医治疗此病主要以手术方式对输卵管进行疏通为主,但手术不仅具有创伤大、疼痛、感染等副作用,且存在诸多并发症^[2]。中医药治疗被认为是一种安全、毒副作用小、比较容易被患者接受的疗法,更重要的是可弥补西医治疗的不足,避免副作用、并发症的发生。导师李艳青教授结合多年临床经验发现输卵管阻塞性不孕症的患者以湿热瘀结型为主,因此以“清热利湿、活血化瘀”为指导思想,自创通管消癥饮,取得了良好的临床疗效。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2020 年 8 月至 2021 年 5 月期间就诊于河南省中医院妇产科门诊的 82 例湿热瘀阻型输卵管阻塞性不孕症患者作为研究对象,按照随机数字表法将患者分为治疗组和对照组,各 41 例。

西医诊断标准:1 对夫妇未采取避孕措施,有规律性生活至少 12 个月未能获得临床妊娠称为不孕症^[3]。经子宫输卵管造影检查后显示输卵管通而不畅或阻塞且排除其他原因导致即可诊断输卵管阻塞性不孕^[4]。输卵管通畅度分类标准^[5]:Ⅰ类为角部梗阻,即造影剂仅充盈子宫腔,输卵管近端(间质部)完全阻塞而无造影剂进入;Ⅱ类为峡部梗阻,即造影剂充盈子宫腔后,输卵管仅显影一部分至峡部;Ⅲ类为伞部梗阻;Ⅳ类为部分伞部梗阻合并少许造影剂排出,盆腔腹膜未见散

在造影剂;Ⅴ类为部分伞部梗阻合并少许造影剂排出,盆腔腹膜可见散在造影剂;Ⅵ类为造影剂排出输卵管,盆腔内弥散迅速、均匀。湿热瘀阻型中医辨证标准^[6]:主证为(1)下腹疼痛,痛处固定;(2)腰骶部酸困或疼痛;(3)带下异常,量多,色黄黏稠或异味重。次证为(1)经期出现腹痛加重;(2)经量增多;(3)口干、腻或纳呆;(4)大便溏或燥结;(5)小便黄。舌脉为舌红或暗红,苔黄腻或白腻,脉弦滑或滑数。主证三项必须具备,且具有其他次证任意两项,参照舌脉即可诊断。

纳入标准:(1)符合西医诊断标准及中医湿热瘀阻型辨证标准;(2)年龄 21 ~ 40 岁,且有生育要求;(3)治疗前行输卵管造影(HSG)检查,结果提示双侧输卵管通畅性属Ⅳ类、Ⅴ类。排除标准:(1)先天生殖器官畸形或内分泌、免疫等因素导致不孕;(2)合并女性妇科肿瘤、盆腔包块、结核等妇科器质性疾病;(3)合并有其他基础疾病或精神病;(4)配偶患有男性不育症。

1.2 治疗方法

治疗组采用通管消癥饮(三九免煎颗粒冲剂)内服。药物组成:黄芪 10 g×3 袋、桂枝 6 g×1 袋、连翘 10 g×2 袋、薏苡仁 10 g×3 袋、败酱草 15 g×2 袋、丹参 10 g×3 袋、醋三棱 10 g×3 袋、醋莪术 10 g×3 袋、川牛膝 10 g×1 袋、路路通 10 g×1 袋、通草 10 g×1 袋、皂角刺 6 g×2 袋、香附 10 g×1 袋。中药免煎颗粒,1 剂/d,2 次/d,水冲 200 mL,早晚饭后半小时

冲服。

对照组行输卵管通液术,通液药物为庆大霉素 8 万 U、糜蛋白酶 5 mg、地塞米松 5 mg,加入生理盐水 20 mL。月经干净后第 3~7 天(禁止性生活)开始通液治疗,隔日 1 次,3 次/月,3 个月为 1 疗程。以上参考《输卵管性不孕诊治的中国专家共识》^[7]相关内容制定。

两组治疗经期均停用。两组治疗 3 个月后,分别于月经干净 3~7 d 内(无性生活)行子宫输卵管造影术复查输卵管情况;治疗期间告知患者必须严格避孕。

1.3 疗效指标

(1)临床疗效^[8]:所有患者治疗结束后行输卵管造影检查评估。痊愈为治疗后 HSG 显示双侧输卵管均为Ⅵ类;显效为治疗后 HSG 显示有一侧输卵管为Ⅵ类;有效为治疗后 HSG 显示至少有一侧输卵管为Ⅴ类;无效为治疗后 HSG 显示未妊娠且输卵管阻塞无改善或加重。(2)检测指标:治疗前后血液流变学指标、炎症因子水平的变化。(3)妊娠情况:治疗结束后对 HSG 显示双侧输卵管均通畅或有一侧输卵管通畅的患者,嘱其避孕 2 个月后试孕,随访 6 个月的妊娠情况。(4)中医证候临床评分。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 25.0 软件对相关数据进行统计分析。计量资料经 S-W 检验判断是否符合正态分布,符合正态分布采用配对样本 *t* 检验或独立样本 *t* 检验,以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示;不符合正态分布采用秩和检验。计数资料采用 χ^2 检验,以频数(百分数)[*n*(%)]表示。等级资料数据采用秩和检验。*P* < 0.05 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线资料比较

治疗组年龄 24~38 岁,平均(30.46 ± 4.04)岁;双侧输卵管阻塞Ⅳ类 18 例,Ⅴ类 23 例。对照组年龄 24~39 岁,平均(31.20 ± 4.43)岁;双侧输卵管阻塞Ⅳ类 20 例,Ⅴ类 21 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 两组总有效率比较

治疗组输卵管复通总有效率为 92.68%,对照组为 78.04%,治疗组总有效率高于对照组,差异具有统计学意义(*P* < 0.05)。具体结果详见表 1。

2.3 两组治疗后妊娠率比较

治疗组妊娠数为 17 例,彩超提示均为宫内妊娠,妊娠率为 41.46%;对照组妊娠数为 8 例,彩超提示均

为宫内妊娠,妊娠率为 19.51%。治疗组妊娠率高于对照组,差异具有统计学意义(*P* < 0.05)。

表 1 两组总有效率比较[*n*(%)]

组别	例数	痊愈	显效	有效	无效	总有效
治疗组	41	16(39.02)	18(43.90)	4(9.77)	3(7.32)	38(92.68)
对照组	41	8(19.51)	12(29.27)	12(29.27)	9(21.96)	32(78.04)
χ^2						10.867
<i>P</i>						0.012

2.4 两组治疗前后中医证候积分比较

治疗前,治疗组中医证候积分为(21.73 ± 3.17)分,对照组中医证候积分为(21.27 ± 3.72)分;治疗后,治疗组中医证候积分为(8.54 ± 2.38)分,对照组中医证候积分为(18.78 ± 3.73)分。两组中医证候积分治疗后均降低,且治疗组较对照组下降更显著,差异具有统计学意义(*P* < 0.05)。

2.5 两组血液流变学指标比较

治疗后,两组红细胞压积、血沉均较前略有降低,治疗组较对照组下降更显著,差异具有统计学意义(*P* < 0.05)。具体结果详见表 2。

表 2 两组红细胞压积、血沉比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	红细胞压积/%		血沉/(mm/h)	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	41	53.26 ± 5.36	43.49 ± 5.27 ^①	25.14 ± 4.58	17.85 ± 1.78 ^①
对照组	41	53.09 ± 5.24	50.81 ± 5.41 ^①	25.24 ± 4.12	21.34 ± 2.32 ^①
<i>t</i>		0.138	-7.663	-0.101	-3.919
<i>P</i>		0.890	0.000	0.920	0.000

注:①与治疗前比较,*P* < 0.05。

2.6 两组炎症因子指标比较

治疗后,两组 IL-6、TNF-α 均较前略有降低,治疗组较对照组下降更显著,差异具有统计学意义(*P* < 0.05)。具体结果详见表 3。

表 3 两组 IL-6、TNF-α 比较(pg/mL, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	IL-6		TNF-α	
		治疗前	治疗后	治疗前	治疗后
治疗组	41	9.45 ± 2.21	3.59 ± 1.07 ^①	23.58 ± 4.42	10.21 ± 2.54 ^①
对照组	41	9.30 ± 2.42	6.60 ± 1.71 ^①	23.35 ± 4.27	17.94 ± 4.01 ^①
<i>t</i>		0.284	8.490	-0.017	-7.600
<i>P</i>		0.777	0.000	0.986	0.000

注:①与治疗前比较,*P* < 0.05。

3 讨论

现代研究表明,输卵管阻塞多由炎症造成^[9],炎症是机体对各种损伤的反应,在炎症过程中,炎症刺激局部组织出现损伤,局部组织化学介质被激活,血管通透性受到影响,血浆渗出到局部,白细胞趋化形成新的肉芽,出现结缔组织增生,血液黏稠度增加,血液流速减慢、循环障碍甚至不通,不利于输卵管黏膜损伤修复,输卵管功能出现问题,导致输卵管不通甚至阻塞进而导致受孕困难^[10-11]。因此,血液流变学指标对于输卵管炎症患者的诊断具有较高价值^[12-13]。TNF- α 、IL-6 作为炎症细胞因子,往往因为其细胞内部因子系统被激活而产生病理改变,机体炎症反应往往与其有密不可分的关系^[14]。IL-6 是机体免疫调节重要的细胞因子,生殖系统修复或者再生过程与其具有重要关系^[15]。目前西医治疗主要以手术方式对输卵管进行疏通为主,尽管短期起效快、针对性强、疗效尚可,但长期疗效不确切、存在诸多并发症且费用较高。中医药治疗输卵管阻塞性不孕疗效明显,不仅创伤小、价格低廉、不良反应少,且患者易于接受。

中医学认为本病大多由于经期或产后胞脉空虚导致的湿浊热毒侵袭,或因脏腑功能失调导致湿热内生、湿热瘀结则导致胞脉不通,影响精卵结合不能怀孕^[16-17]。本研究以清热利湿、活血化瘀为治则,自拟通管消癥饮加减。其中黄芪健脾、益气、扶正,既有助于活血通络和活血祛瘀,又可以有效防止正邪攻破过度,祛邪伤正。薏苡仁性甘淡而寒,能清热利湿、排脓消肿;败酱草则性辛苦而微寒,泻热解毒、活血散结排脓;连翘清热解毒、散瘀排脓而止痛;丹参常治疗癥瘕积聚、瘀滞腹痛;三棱、莪术作为活血化瘀代表药物,常用来治疗各种血滞经闭腹痛,两药配伍加强活血化瘀消癥之功效;皂角刺、通草、路路通三药共用起到活血通络之功效;川牛膝有引药下行、直达病所之功效,并可增强其活血通经之功效;香附有疏肝理气、散结消肿、散寒止痛之功效;佐以桂枝温通血脉、助阳化气,可增强祛瘀通络之功效。纵观全方,共十三味药,以清热利湿、活血化瘀为主贯穿全方,兼以益气扶正以培本固源,最终达到促进精卵相合而受孕之目的。现代药理研究亦表明,活血化瘀类药物可畅通气血、消瘀散结,通过改善血液循环障碍,降低血液黏稠度,促进局部血管通畅性,能够更好地促进血液流动,降低血液黏稠度,从而改善输卵管的功能^[18]。清热利湿解毒类药物有抗菌消炎作用,可提高机体免疫功能,修复炎症损伤,改善输卵管部分黏连,促进生殖系统再生及修复^[19]。

综上所述,通管消癥饮与输卵管通液术相比,能够显著提高输卵管再通率和宫内妊娠率,降低患者中医证候积分,且血液流变指标、炎性因子水平明显下降,治疗期间未出现不良反应,安全性良好。

参 考 文 献

[1] 符丽,刘琴,潘小敏,等. 输卵管炎性不孕中西医认识[J]. 亚太传统医药,2016,12(8):52-53.

[2] 李紫艳,陈圆,陈乐. 宫腹腔镜手术联合中药治疗输卵管阻塞性不孕症临床观察[J]. 光明中医,2021,36(24):4230-4232.

[3] 谢幸,孔北华,段涛,等. 妇产科学[M]. 9版,北京:人民卫生出版社,2018:361.

[4] 郑筱萸. 中药新药临床研究指导原则[M]. 北京:中国医药科技出版社,2002:243-253.

[5] 杨柯. 临床妇产科子宫输卵管造影学[M]. 2版. 天津:天津人民出版社,2007:74.

[6] 张玉珍. 中医妇科学[M]. 北京:中国中医药出版社,2007:2.

[7] 林小娜,黄国宁,孙海翔,等. 输卵管性不孕诊治的中国专家共识[J]. 生殖医学杂志,2018,27(11):1048-1056.

[8] 郑国,苗杰,孙巍. 输卵管造影技术规范中国专家共识(2022年版)[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2022,38(2):165-169.

[9] 李家增,贺石林,王鸿利,等. 血栓病学[M]. 1版. 北京:科学出版社,1998:91-96.

[10] 彭志华,韩霞,杨丽霞,等. 针灸联合中药对输卵管炎性阻塞性不孕症血液流变学的影响[J]. 中医学报,2017,32(10):1966-1968.

[11] 韩霞,彭志华,金素芳. 化瘀孕方对输卵管炎性阻塞性不孕症大鼠 ICAM-1 表达及血流变学的影响[J]. 新中医,2017,49(7):13-16.

[12] Sufrin CB,Postlethwaite D,Armstrong MA,et al. Neisseria gonorrhea and Chlamydia trachomatis screening at intrauterine device insertion and pelvic inflammatory disease[J]. Obstetrics & Gynecology,2012,120(6):1314-1321.

[13] 张毅,陈鹏. 黄芪注射液穴位注射对慢性盆腔炎患者血液流变学和血浆炎症因子的影响[J]. 福建中医药,2011,42(4):13-14.

[14] 冯月芬,赵京儒,张海晓,等. 自拟中药方辅助输卵管阻塞性不孕症对患者血清 CRP、TNF- α 水平的影响[J]. 临床合理用药杂志,2015,31(8):74-75.

[15] 白雪,李冬梅,郝妍,等. 输卵管通液术前后患者血清中炎症因子的表达及意义[J]. 中国妇幼保健,2015,30(11):1752-1754.

[16] 孙森,侯丽辉,吴效科. 中西医结合诊治输卵管炎性不孕[J]. 辽宁中医药大学学报,2008(6):43-45.

[17] 姜卉,付金荣. 中医药治疗输卵管阻塞性不孕症近况综述[J]. 云南中医中药杂志,2012,33(5):61-63.

[18] 陈林,王若光,蒋文君,等. 王若光教授治疗子宫内异症致不孕临床经验[J]. 湖南中医药大学学报,2017,37(12):1345-1348.

[19] 苗雨露,张雯霞,王玉娥,等. 清热解毒类中药抗炎机制研究进展[J]. 中国实验方剂学杂志,2018,24(9):228-234.

(收稿日期:2022-03-29)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2023.06.030

· 中医性学 ·

从心脾论治高龄女性不孕症

刘莹¹ 谷春华² 李艳红^{1△}

1 中国中医科学院广安门医院妇科,北京 100053

2 北京市昌平区中医医院妇产科,北京 102200

【摘要】 高龄不孕发病率越来越高,已成为重要的社会问题。高龄女性难以受孕,且孕后胎停育流产的风险增加。西医往往根据检查结果对症治疗,但临床效果欠佳,既往中医学针对此病多以补肾为主。本文结合《黄帝内经》条文认为五七之数女性以阳明脉衰、气血不足为其生理特征,据此认为应以调养心脾、补益气血为治疗原则,并应用于临床,效果显著。

【关键词】 高龄不孕;不孕;阳明脉;心脾论治

【中图分类号】 R271

【文献标识码】 A

Treatment of infertility in advanced age women from viewpoint of Heart and Spleen LIU Ying¹, GU Chunhua², LI Yanhong^{1△}. 1. Department of Gynecology, Guang'anmen Hospital, China Academy of Chinese Medical Sciences, Beijing 100053, China; 2. Department of Obstetrics and Gynecology, Beijing Changping District Hospital of Traditional Chinese Medicine, Beijing 102200, China

【Abstract】 The increasing incidence of infertility in the elderly has become an important social problem. Advanced age women not only have trouble conceiving, but also have an increased risk of abortion. Western medicine often treats symptomatically based on the examination results, but the clinical effect is not good. Traditional Chinese medicine used to focus on this syndrome and mainly used to invigorate the Kidney. Based on *Huangdi Neijing*, this paper holds that the physiological characteristics of women with the number of Wuqi are the failure of Yangming pulse and the deficiency of Qi and Blood. Therefore, it is believed that the treatment principle should be to nourish the Heart and Spleen and replenish Qi and Blood. Applied in clinical practice, the effect is remarkable.

【Key words】 Infertility in advanced age; Infertility; Yangming Pulse; Treatment of Heart and Spleen

随着现代女性生活方式的改变及国家“三孩政策”的全面施行,我国女性的平均生育年龄正逐渐增大,然而高龄女性生殖系统功能下降,往往难以受孕,带来一系列社会问题^[1-2]。既往对于高龄女性不孕症多以肾精亏虚论治,但大部分年龄在35岁以上的备孕女性,应属于“五七”之数,阴血亏虚为其特征,冲任不得阴血充养,尚不属于肾精亏虚之列。若年逾“七七”,肾精亏虚则为生理现象。且妇人以血为本,正如《灵枢·五音五味》所言:“妇人之生,有余于气而不足于血,以其数脱血也。”心与脾在生理上主要表现在血液生成和血液运行上,心主血,而脾胃为气血生化之源,而血液的生成也依赖心气^[3-4]。即脾胃运化水谷精微,上行经心气赤化成血。阴血充足,血满而盈,而月

事以时下,两精交合故有子。现代生活压力增大,而高龄备孕女性正处中年,多忧思过度,心脾受损从而血脉失充,血失统御,冲任失约,引发多种妇科疾病。现代医学研究也表明高龄不孕患者多存在窦卵泡数下降及子宫内膜变薄的特征,而调血补血对其疗效明显^[5-6]。本文从心脾论治高龄女性不孕,疗效满意,与各位同道分享,望共同探讨。

1 高龄女性不孕

不孕症是指女性正常性生活一年以上,无避孕措施未孕^[7]。35岁以上患有不孕症的女性称为高龄不孕^[8]。近年来,选择二胎、三胎的家庭数量逐年上升,但现代女性面临教育时间的不断延长以及工作的限制,女性生育年龄不断升高,不孕症的发病率逐年升高。而女性卵巢储备功能与年龄呈反比,年龄增加流产的风险增加^[9]。现代医学对于高龄不孕患者多采用体外受精-胚胎移植的方式进行治疗,但仍受到卵巢储备功能下降的影响^[10]。有研究表明,35~40岁以后

【基金项目】中国中医科学院科技创新工程(C12021A02413)

△【通讯作者】李艳红, E-mail: lyhxn420@163.com

妊娠机会显著减少。在辅助生殖技术中,胚胎种植率、妊娠率和胎儿活产率均伴随年龄的增长明显下降,无可用胚胎的发生率明显升高。年龄 ≥ 41 岁时这种变化趋势更为明显,妊娠流产率高达84.6%,活产率仅为2.3%,移植取消率达9.3%^[11]。而长期以来中医药在调理女性不孕方面,积累了许多经验。因此,对于高龄不孕患者采用中医药治疗的临床研究也成为了研究的热点。

2 高龄不孕病因病机再认识

对于不同年龄女性的生理机能,《黄帝内经》给出了非常详细的描述,认为女性生理机能由盛转衰,是由35岁左右开始的。《素问·上古天真论》曰:“五七阳明脉衰,面始焦,发始堕。”即女性35岁开始发生阳明脉衰,面色开始晦暗,头发开始脱落。而阳明脉多气多血,冲脉隶属阳明,女子阳明脉衰而气血生化乏源,冲脉不得气血充养,女子胞气血亏虚,不得盈溢,月事不依时依量而下,故生育能力下降^[12]。从中可知,女性身体机能由盛转衰是从气血衰弱开始的。然则大多医者从他处着手,认为高龄不孕女性应从肾精亏虚治疗。但《素问·上古天真论》又曰:“七七任脉虚……,故形坏而无子。”即女性50岁左右即发生冲任虚衰,生殖功能衰竭,此处方为肾虚冲任失调导致无子,但此时已为生理现象,不为病理现象,不需特殊治疗。而关于妇人以血为本的生理特性,早在《黄帝内经·灵枢·五音五味》云:“今妇人之生,有余于气,不足于血,以其数脱血也。”从生理特性上解释了妇人以血为本的原因,亦为后期治疗提供了一定思考。《诸病源候论》认为“胎之在胞,血气资养”,说明胎儿被母体气血供养,血虚则胎儿受损。宋代陈自明则明确提出了“妇人以血为本”的观点,在治疗疾病时“女子调其血”,说明女性各种妇科疾病,应以调理气血为基本治疗方法,调血并不可少。《临证指南医案》云“女子以血为主,血旺则经调而子嗣”,认为血旺而月经调,月经调方能受孕^[13]。而朱丹溪在《丹溪心法》中则更加明确指出:“妇人无子者,多有血少不能摄精。”从病理上解释了血虚不能受精的原因,即认为不能摄精受孕者,多有血虚。对于血虚经枯月事不下,《黄帝内经》曰“二阳之病发心脾,有不得隐曲,在女子为不月”,夫二阳者,阳明胃腑也。张锡纯注之“盖心主神,脾主思,人有不得隐曲,其神思郁结,胃腑必减少酸汁(化食赖酸汁,欢喜则酸汁生者多,忧思则酸汁生者少),不能消化饮食,以生血液,所以在女子为不月也。夫女子不月,既由于胃腑有病,不能消化饮食”,认为血虚月经不下主

要责之于心脾。心脾者主血液的生成和运行,心脾功能完善,则血液生成充足,女子胞得血濡养,则易怀胎,而心脾功能失常,则导致血亏运行不畅,女子胞血亏不能摄精,阴阳不得交合,故无子。

由此可见,对于五七之数女性阳明脉虚,应以血虚为主,究其病因病机,当以心脾亏虚为主。

3 从心脾论治高龄不孕症

针对高龄女性不孕,中医学有补肾、疏肝、健脾等法,既往尤以补肾法为主,往往忽视五七之数女性阳明脉虚,血亏经枯之证。心主神,主血脉,属火。心主神与主血脉互为因果,相互为用,心之血脉是濡养心神的物质基础,同时,心神调达与否直接影响血脉的运行调畅。正常生理状态下,心神颐养调畅,血脉充盈、运营周身,脏腑荣润无疾。病理状态时,或情志失调,或心火亢盛,或血脉不畅等,心神失养,心神浮越,血脉运行失调,均可使脏腑失养而患病。《素问·灵兰秘典论》有云“心者君主之官,神明出焉”,认为心是君主之官,主神明。虽五脏各有所藏之神魂魄意志,但统归于心。而心功能失常,可导致各种情志病变的发生,从而导致功能失调。对于血亏而导致的月经与胎孕异常的治疗,张景岳在《景岳全书·妇人规》中云“妇人所重在血,血能构精,胎孕乃成,欲察其病,惟于经候见之。欲治其病,惟于阴分调之”,说明滋补阴血对于孕育胎儿的重要性,在治疗上,应调补气血,以供应女子胞,患病时应调治阴血^[14-15]。对于五七之数不孕女性,其阳明脉虚当以补阳明为先,而阳明之气血在于脾胃,故补阳明当以脾胃为先。心者为君主之官,主血脉,藏神,全身功能活动均在其主导下。而《阴阳十一脉灸经》曰“惕然舒厥,是阳明脉主治”,认为阳明脉与心及神志有关^[16]。又因心在志为喜,脾在为志思,心情愉悦,则食欲旺盛,生血有源,忧思郁结,则饮食不下,气血生化乏源。《南雅堂医案》云:“用心过度,阴血必受损耗。”元代朱丹溪指出,气血失调是诸病之源。《丹溪心法》曰:“气血冲和,万病不生。一有怫郁,诸病生焉。”心脾两脏也常互相影响,如思虑过度,不仅可以耗伤心血,也可引起脾的运化功能失常,出现纳呆、腹胀等症;若脾失健运,气血生化无源,或劳心过度,耗伤阴血,最终可以导致“心脾两虚”,出现眩晕、心悸、失眠、多梦、腹胀、食少、体倦、面色无华等症。五七之数女性处于生理和心理由盛转衰之期,经云“五七”“六七”女性生殖由盛变衰的原因是“阳明脉衰”直至“三阳脉衰于上”,从而导致“任脉虚,太冲脉衰少,天癸竭”的过程。中年女性为焦虑抑郁的多发群体^[17],易出现心脾两

虚、阴血亏虚的病理状态。对于阴血亏虚之证,中医学以益气补血为大法,清代医家张秉成在《成方便读》中论归脾汤主要用以治疗“思虑过度,劳伤心脾”之证。清代程国彭提出了归脾汤治疗心血不足而致的卧不安。《医学心悟》云“有心血空虚卧不安者,皆由思虑太过,神不藏也,归脾汤主之”,说明治疗心脾两虚证以归脾汤为代表方剂。方中除健脾之品,应用了大量的宁心补心要药,可见一斑。对于血虚经枯之证张锡纯以资生通脉汤治之。方中白术、生怀山药、生鸡内金益胃健脾,龙眼肉又以宁心。前人指出了心脾两虚证的治疗之法,同时提出调情志饮食,药物为辅的治疗方案。《孤鹤医案》:“省事以养心,调饮食以和脾。中有元气,久必自复。药仅足为助而已。拟方补气以生阴,滋养以化气,二者不能偏也。”

中医认识和治疗疾病,既辨证又辨病。同一种病,由于致病因素、气候地域、机体反应的不同,常常表现为不同的证。所以,必须在辨病的基础上结合辨证,才能有效地施治。传统的高龄不孕多以补肾论治,但是基于多年的临床观察,因思虑忧郁造成心脾损伤,心血耗伤、脾气受损、心神失养而失眠,进而出现性欲减退,造成月经不调等症状。虽症状表现不同,但从心脾论出发,以调节心脾功能为上,本文依据先贤之法,以健脾补心、补益气血为目的来拟心脾资生汤。方药具体如下:黄芪30 g,炒白术15 g,龙眼肉12 g,山药30 g,当归10 g,茯神12 g,酸枣仁10 g,鸡内金10 g,枸杞10 g,山萸肉15 g,炙甘草6 g。方中黄芪、炒白术益气健脾,龙眼肉补血养心,共为君药,山药滋胃之阴、当归为补血之要药,茯神健脾宁心共为臣,酸枣仁安神助眠、鸡内金助运化水谷,枸杞、山萸肉补肾养血为佐,炙甘草调和诸药为使。

4 典型医案

李某,女,38岁,2020年7月26日初诊。主诉:未避孕3年未孕。现病史:3年前开始不避孕,性生活正常未怀孕。月经3~4/50~70 d,量偏少(2~3片卫生巾/周期),色淡,无血块,痛经呈隐痛,乳胀,腰酸无力,LMP:2020.5.28,PMP:2020.4.1。带下量少,色白,质稀,无阴痒,无异味。妇科彩超检查:子宫大小正常,子宫内膜5 mm,双附件未见异常,输卵管检查未见明显异常,心电图显示窦性心动过缓。男方精液分析未见异常。现证见:月经量偏少,色淡,无血块,每逢经期后面肢浮肿,纳谷不下,伴随心慌,时有下腹部隐痛,乳房胀痛、腰酸乏力,时常叹息,精神紧张,夜不安寐,多梦,小便调,大便溏。中医四诊:面白,焦虑面容,

爪甲色淡,舌淡苔薄白,脉细弱。

中医诊断:不孕症;证型:血虚证。西医诊断:不孕症。治则:健脾补心,补益气血。处方:心脾资生汤加减。黄芪30 g,炒白术15 g,龙眼肉12 g,山药30 g,当归10 g,茯神12 g,酸枣仁10 g,鸡内金10 g,枸杞10 g,白芍10 g,柴胡10 g,山萸肉15 g,炙甘草6 g。14剂,水煎煮,日一剂,早晚分服。配合针刺双侧足三里、血海、关元、气海、子宫。艾灸两侧足三里、子宫。

2020年8月9日二诊。患者诉服药七剂后,月经即至,持续5 d,量偏少,色红,痛经呈胀痛,无血块,腰酸不甚,纳食可,夜间多醒,二便调。中医四诊:面淡红,爪甲色浅,舌淡红苔薄白,脉细。方药:前方改酸枣仁15 g,加牛膝15 g。14剂,水煎煮,日一剂,早晚分服。患者诉月经期间未行针灸治疗,嘱患者继续治疗。

2020年8月23日三诊。患者诉情绪转好,周身乏力减轻,无腰酸乏力,纳食可,食后偶有反酸,夜寐安,二便调。中医四诊:面淡红,爪甲色淡红,舌淡红苔薄白,脉浮。前方去鸡内金、酸枣仁。予海螵蛸20 g,7付,煎煮每日早餐后服用半剂。患者因家庭变故,需至外地,嘱患者如病情转好,可去海螵蛸继服调理。

2020年12月13日,患者至我院复诊,近几月月经5~7/28~35 d。妇科彩超检查:子宫大小正常,子宫内膜9 mm,双附件未见异常。嘱患者月经第10天开始监测排卵,排卵期前后同房。排卵前继予心脾资生汤加减调治。

2021年3月21日,患者停经52 d,B超检查示宫内早孕可见胎芽,约7周⁺,有胎心,血人绒毛膜促性腺激素(HCG):42 521 mIU/mL。

按语:患者38岁,未避孕3年而未孕,高龄不孕诊断明确。月经后延且量少,经血色淡,心悸怔忡,失眠少寐,四肢肌肉疲软无力,倦怠食少,面色萎黄,舌淡,脉细弱。结合中医四诊,皆为血枯不足之象,中医辨证为血虚证。患者曾至外院行西医雌孕激素治疗(具体治疗方案不详),雌激素可使子宫内膜厚度提升,但患者呈血虚之证,虽可受孕,但胎儿缺乏气血供养,虽着床于胞宫,仍无法正常发育^[18]。孕育胎儿十月,时程长,治本甚于治标,当结合患者生理情况,整体调治。患者因备孕日久而不得孕,时常叹息,兼有气郁之证。故在心脾资生汤的基础上,予柴胡、白芍疏肝理气,柴胡为疏肝理气之要药,白芍柔肝而不伤肝。针灸足三里、血海以补益气血,针灸关元、气海、子宫以温养女子胞。二诊时,患者血气已得充,但药力在上,充养胞宫之力不足,且多梦易醒,故加酸枣仁以安眠,加牛膝引

药下行以充养胞宫。三诊时,患者诸证已解,胃内酸汁分泌旺盛,去鸡内金、酸枣仁以缓其酸汁,加海螵蛸以抑酸止痛,但应中病即止。患者五七之数,阳明脉衰,予早餐后阳明脉经时服药,以补益阳明脉。

5 小结

高龄不孕已成为我国重要的社会问题,虽目前临床多使用补肾法,亦有辨证论治,但结合《黄帝内经》之言,切不可忘记益心脾以补气血。本文并无凡高龄不孕者皆以此法治疗之意,而是意在提示辨证论治不可遗忘阳明脉衰为五七之数女性共同的生理特性。所选医案也为典型。

参 考 文 献

[1] Lebovitz O, Haas J, James KE, et al. The expected cumulative incidence of live birth for patients starting IVF treatment at age 41 years or older[J]. Reprod Biomed Online, 2018, 37(5):533-541.

[2] 谢妍,林德伟,熊露,等. 女性年龄和获卵数对 PESA-ICSI 治疗结果的影响[J]. 暨南大学学报(自然科学与医学版), 2011, 32(6):629-631.

[3] 柳侠平,苏林红,朱小区. 加味归脾汤对心脾两虚型肝硬化相关贫血患者炎症指标的影响[J]. 浙江中医杂志, 2018, 573(12):886.

[4] 韩晓,张晓,韩光玺,等. 归脾汤加减联合铁剂治疗早产儿贫血的临床研究[J]. 云南中医学院学报, 2015, 171(5):70-73.

[5] 丁宁,姜秀新,徐世杰. 基于“女子以血为本”思想论治薄型子宫内膜不孕症[J]. 中国实验方剂学杂志, 2021, 27(14):215-221.

[6] 王欣,吴维城. 养精种玉汤治疗女性肾亏血虚型不孕的疗效机制

分析[J]. 中医临床研究, 2017, 9(11):122-123.

[7] 谢幸,苟文丽. 妇产科学[M]. 北京:人民卫生出版社, 2013, 369-373.

[8] 潘永芹,罗志娟,吴媛媛,等. 广西名中医罗志娟教授“三分法”治疗高龄女性不孕症经验浅析[J]. 海南医学院学报, 2020, 26(13):1033-1036.

[9] 陈丹妮,孙晓溪. 改善高龄妇女 IVF-ET 结局的临床研究进展[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2008(2):87-90.

[10] 王琳. 行 IVF-ET 高龄妇女肾气虚的机理探讨与二至天葵颗粒疗效评估[D]. 济南:山东中医药大学, 2008.

[11] 邓彬,李予,王文军,等. 高龄妇女体外受精-胚胎移植助孕结局分析[J]. 国际妇产科学杂志, 2011(5):458-460.

[12] 梁潇元,耿静然,夏宛廷,等. 基于阳明脉衰浅析高龄妇女生殖问题[J]. 四川中医, 2016, 34(8):21-23.

[13] 李素平,王波,吴效科. 小议女子以血为本[J]. 中国中医基础医学杂志, 2008(11):864-867.

[14] 王爱静,贺丰杰. 基于“妇人以血为本”的思想探析黄体功能不足性异常子宫出血的诊疗[J]. 中国医药导报, 2020, 17(24):138-141, 168.

[15] 王田平,魏世胤,韩雪梅,等. 试论《景岳全书·妇人规》求嗣种子之法[J]. 四川中医, 2016, 34(7):3-5.

[16] 刘水馨,刘洁. “胃藏神”的现代认识[J]. 中医学报, 2021, 36(7):1409-1413.

[17] 孟建英,李小军. 中年女性轻度焦虑抑郁障碍共病的中医证候分布研究[J]. 山西中医药大学学报, 2020, 21(1):31-34.

[18] 王欣,吴维城. 养精种玉汤治疗女性肾亏血虚型不孕的疗效机制分析[J]. 中医临床研究, 2017, 9(11):122-123.

(收稿日期:2022-01-11)

DOI:10. 3969/j. issn. 1672-1993. 2023. 06. 031

· 中医性学 ·

针刺合谷穴、腕踝穴配合连续硬膜外药物镇痛在剖宫产镇痛中的应用研究

郭荣春¹ 张鹏鹏¹ 顾彦² 白淑芬^{2Δ}

1 南京市浦口区中医院麻醉科,南京 211800

2 南京市浦口区中医院妇产科,南京 211800

【摘要】 目的 探讨针刺合谷穴、腕踝穴配合连续硬膜外药物镇痛在剖宫产镇痛中的作用。方法 选取南京市浦口区中医院 2019 年 5 月至 2022 年 5 月收治的 240 例剖宫产初产妇作为研究对象。采用随机数字表法分为 A 组、B 组、C 组和对照组,各 60 例。在剖宫产手术麻醉中,对照组采用常规 0.15% 罗哌卡因, A 组予以针刺合谷穴、腕踝穴配合 0.08% 罗哌卡因, B 组予以针刺合谷穴、腕踝穴配合

【基金项目】 2019 年江苏卫生健康职业学院校级科研项目(JKC201966)

Δ【通讯作者】 白淑芬, E-mail: bshfylxjch@163.com

0.12% 罗哌卡因, C 组予以针刺合谷穴、腕踝穴配合 0.15% 罗哌卡因。比较四组麻醉效果及不良反应。

结果 B 组、C 组手术 10 min、手术结束时、术后 2 h 疼痛评分均低于 A 组、对照组 ($P < 0.05$); B 组、C 组麻醉满意率均高于 A 组、对照组 ($P < 0.05$); A 组、B 组不良反应发生率均低于 C 组、对照组 ($P < 0.05$)。

结论 针刺合谷穴、腕踝穴配合连续硬膜外麻醉可减轻剖宫产疼痛, 在降低罗哌卡因浓度的同时还可增强麻醉效果, 且安全。

【关键词】 针刺; 连续硬膜外麻醉; 剖宫产

【中图分类号】 R714

【文献标识码】 A

Application of acupuncture at Hegu and wrist ankle points combined with continuous epidural drug analgesia in cesarean section analgesia GUO Rongchun¹, ZHANG Pengpeng¹, GU Yan², BAI Shufen^{2△}.

1. Department of Anesthesiology, Nanjing Pukou District Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 211800, Jiangsu, China; 2. Department of Obstetrics and Gynecology, Nanjing Pukou District Hospital of Traditional Chinese Medicine, Nanjing 211800, Jiangsu, China

【Abstract】 **Objective** To explore the role of acupuncture at Hegu and wrist ankle points combined with continuous epidural analgesia in analgesia of cesarean section. **Methods** 240 primipara of cesarean section treated in Nanjing Pukou District Hospital of Traditional Chinese Medicine from May 2019 to May 2022 were selected as research objects and divided into 4 groups with 60 cases in each by the random digital table method. During anesthesia during cesarean section, the control group was given conventional 0.15% ropivacaine, and group A was given acupuncture at Hegu point, wrist ankle point and 0.08% ropivacaine, and group B was given acupuncture at Hegu point, wrist ankle point and 0.12% ropivacaine, while group C was given acupuncture at Hegu point, wrist ankle point and 0.15% ropivacaine. The anesthetic effects and adverse reactions were compared among the four groups. **Results** The pain scores of group B and C at 10 min of operation, at the end of operation and after 2 h of operation were lower than those of group A and control group ($P < 0.05$). The satisfactory rates of anesthesia in group B and C were higher than those in group A and control group ($P < 0.05$). The incidences of adverse reactions in group A and B were lower than those in group C and control group ($P < 0.05$). **Conclusions** Acupuncture at Hegu and wrist ankle points combined with continuous epidural anesthesia can reduce the pain of cesarean section, reduce the concentration of ropivacaine, and enhance the anesthetic effect at the same time, with safety.

【Key words】 Acupuncture; Continuous epidural anesthesia; Cesarean section

剖宫产是目前广泛应用的一种胎儿娩出方法, 在孕妇骨盆异常、巨大儿、胎儿宫内窘迫等情况下常用。调查指出^[1], 我国剖宫产率为 36% ~ 58%。另有资料指出^[2], 当剖宫产率增加至 10%, 产妇和胎儿的死亡率可显著下降, 表明剖宫产对保障母体和胎儿的健康有重要作用。罗哌卡因连续硬膜外麻醉是剖宫产术中常规的镇痛手段, 但镇痛效果有待提升^[3]。针刺合谷穴、腕踝穴均有镇痛作用, 且既往已有研究证实二者均可减轻分娩疼痛^[4-5], 且安全。但关于针刺合谷穴、腕踝穴配合连续硬膜外麻醉在剖宫产术中的镇痛效果及罗哌卡因最佳用药浓度尚不清楚。基于此, 本研究选取 240 例剖宫产手术探讨上述问题, 旨在为此类患者提供一种高效安全的镇痛策略。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取南京市浦口区中医院 2019 年 5 月至 2022 年

5 月收治的 240 例剖宫产初产妇作为研究对象。采用随机数字表法分为 A 组、B 组、C 组和对照组, 各 60 例。纳入标准: (1) 具有剖宫产指征^[6], 包括母体因素 (如骨盆异常、阴道横膈)、胎儿因素 (巨大儿)、胎盘和脐带因素 (前置胎盘、胎盘早剥、脐带脱垂)、难产因素 (头盆不称、横位、臀位); (2) 均为初产妇, 且年龄 20 ~ 34 岁; (3) 患者及家属签署知情同意书。排除标准: (1) 非自然妊娠; (2) 双胞胎或多胎妊娠; (3) 有妊娠合并症如妊高症等; (4) 有其他原因所致的胎儿宫内缺氧, 如母体重度贫血、急性失血等; (5) 合并精神或认知障碍; (6) 有本研究所用药物或治疗方案的禁忌证。本研究已通过南京市浦口区中医院伦理委员会审核批准。

1.2 麻醉方法

对照组采用常规 0.15% 罗哌卡因 (广东嘉博制药有限公司, 批号 20200811), 侧卧位, 选取 L₂ ~ L₃ 间隙

穿刺,置入硬膜外导管 3 cm,给予 0.15% 罗哌卡因 10 mL 实施连续硬膜外麻醉,术中将麻醉平面控制在 T₈ 以下。

A 组予以针刺合谷穴、腕踝穴配合 0.08% 罗哌卡因,参照对照组方法实施连续硬膜外麻醉,罗哌卡因给药浓度换为 0.08%,然后针刺合谷穴、腕踝穴:取合谷穴、双侧腕部、双侧踝部针刺,采用 0.5% 碘伏消毒,选用无菌毫针(华佗牌,0.25 mm×25 mm),针与皮肤呈 30°角斜刺,针刺合谷穴时进针约 20 mm,针刺腕踝穴时针灸针进入皮下浅层后平行进针约 20 mm,后行提插捻转手法,以产生酸麻胀感和伸曲旋转腕部、足部无明显不适为宜,留针 30 min。B 组予以针刺合谷穴、腕踝穴配合 0.12% 罗哌卡因,连续硬膜外麻醉和针刺操作均分别参照对照组、A 组,罗哌卡因给药浓度换为 0.12%。C 组予以针刺合谷穴、腕踝穴配合 0.15% 罗哌卡因,连续硬膜外麻醉和针刺操作均分别参照对照组、A 组。

所有患者均于剖宫产术后实施硬膜外自控镇痛,镇痛方案:0.2% 罗哌卡因 +0.5 g/mL 舒芬太尼(宜昌人福药业有限责任公司,批号 20201025),负荷量 5 mL、单次剂量 2 mL、锁定时间 15 min、背景速度 2 mL/h,持续给药至术后 72 h。

1.3 观察指标

(1)疼痛评分:观察四组术前、手术 10 min、手术结束时、术后 2 h 疼痛评分,采用视觉模拟评分法(VAS)0~10 分定量评价,评分下降表示疼痛减轻。(2)麻醉效果^[7]:于胎儿娩出时评价,将麻醉完善、无痛、肌松良好、安静为手术提供良好条件记为 I 级;将麻醉欠完善、轻度疼痛、肌松欠佳、有牵引痛记为 II 级;将麻醉不完善、中度疼痛、肌松差、有呻吟躁动记为 III 级;将需改用其他麻醉方法方能完成手术记为 IV 级。I 级和 II 级占比之和记为麻醉满意率。(3)新生儿缺氧和不良反应:将新生儿出生 1 min 或 5 min Apgar 评分 <7 分者记为新生儿缺氧;罗哌卡因不良反应包

括低血压、恶心/呕吐、心动过缓等;针刺不良反应有针刺点红肿、出血等。

1.4 统计学处理

采用 SPSS 20.0 软件对相关数据进行统计分析。符合正态分布且方差齐的计量资料采用单因素方差分析和 SNK-*q* 检验,同组内比较采用配对 *t* 检验,以均数 ± 标准差($\bar{x} \pm s$)表示;计数资料采用 χ^2 检验,以频数(百分数)[*n*(%)]表示;等级分布资料采用秩和法检验;*P* < 0.05 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 四组基线资料比较

A 组年龄 20~34 岁,平均(26.15 ± 4.03)岁;体重 55~78 kg,平均(67.15 ± 6.18)kg;孕周 35~40 周,平均(38.10 ± 2.11)周;美国麻醉医师协会(ASA)分级:Ⅰ级 45 例、Ⅱ级 15 例。B 组年龄 20~33 岁,平均(26.32 ± 4.11)岁;体重 55~71 kg,平均(67.01 ± 6.32)kg;孕周 35~41 周,平均(38.38 ± 2.04)周;ASA 分级:Ⅰ级 42 例、Ⅱ级 18 例。C 组年龄 20~34 岁,平均(26.58 ± 4.36)岁;体重 57~75 kg,平均(68.04 ± 6.59)kg;孕周 35~41 周,平均(38.15 ± 2.17)周;ASA 分级:Ⅰ级 40 例、Ⅱ级 20 例。D 组年龄 20~34 岁,平均(26.10 ± 4.07)岁;体重 56~75 kg,平均(67.55 ± 6.43)kg;孕周 36~40 周,平均(38.54 ± 2.30)周;ASA 分级:Ⅰ级 43 例、Ⅲ级 17 例。四组年龄、体重、孕周、ASA 分级比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05),具有可比性。

2.2 四组不同时刻疼痛评分比较

针刺患者均未出现明显不适,无终止针刺情况。四组手术 10 min、手术结束时疼痛评分均低于术前,术后 2 h 疼痛评分均高于术前、手术 10 min、手术结束时;B 组、C 组手术 10 min、手术结束时、术后 2 h 疼痛评分均低于 A 组、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 四组不同时刻疼痛评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	术前	手术 10 min	手术结束时	术后 2 h
A 组	60	3.05 ± 0.58	2.15 ± 0.37 ^①	2.17 ± 0.35 ^①	3.90 ± 0.72 ^{①②③}
B 组	60	3.02 ± 0.61	1.48 ± 0.21 ^{①④⑤}	1.46 ± 0.23 ^{①④⑤}	2.85 ± 0.41 ^{①②③④⑤}
C 组	60	3.08 ± 0.60	1.45 ± 0.22 ^{①④⑤}	1.43 ± 0.24 ^{①④⑤}	2.88 ± 0.45 ^{①②③④⑤}
对照组	60	3.00 ± 0.61	2.18 ± 0.35 ^①	2.15 ± 0.32 ^①	3.93 ± 0.71 ^{①②③}
<i>F</i>		0.204	111.600	122.093	63.364
<i>P</i>		0.894	0.000	0.000	0.000

注:①与术前比较,*P* < 0.05;②与手术 10 min 比较,*P* < 0.05;③与手术结束时比较,*P* < 0.05;④与对照组比较,*P* < 0.05;⑤与 A 组比较,*P* < 0.05。

2.3 四组麻醉效果比较

四组麻醉效果等级分布和麻醉满意率比较,差异具有统计学意义($P < 0.05$);B组、C组麻醉满意率均高于A组与对照组,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见表2。

表2 四组麻醉效果比较 [$n(\%)$]

组别	例数	I级	II级	III级	麻醉满意率
A组	60	33(55.00)	15(25.00)	12(20.00)	48(80.00)
B组	60	48(80.00)	8(13.33)	4(6.67)	56(93.33) ^{①②}
C组	60	50(83.33)	7(11.67)	3(5.00)	57(95.00) ^{①②}
对照组	60	31(51.67)	16(26.67)	13(21.67)	47(78.33)
Z/χ^2		3.559			3.148
P		0.030			0.032

注:①与对照组比较, $P < 0.05$;②与A组比较, $P < 0.05$ 。

2.4 四组新生儿缺氧率和不良反应发生率比较

A组、B组、C组、对照组新生儿缺氧率分别为8.33%、6.67%、5.00%、6.67%,新生儿缺氧率比较,差异无统计学意义($\chi^2 = 0.228, P = 0.713$)。A组针刺点肿痛2例;B组低血压1例、针刺点肿痛1例;C组低血压、恶心/呕吐和心动过缓各3例,针刺点肿痛2例;对照组低血压4例、恶心/呕吐与心动过缓各3例。四组不良反应发生率分别为3.33%、3.33%、18.33%、16.67%,A组、B组不良反应发生率均低于C组、对照组,差异无统计学意义($P < 0.05$)。

3 讨论

3.1 探讨新的剖宫产镇痛方法的意义

剖宫产患者疼痛的原因包括宫缩、手术创伤及心理紧张等,其中手术创伤是最主要的原因^[8]。罗哌卡因作为一种新型的酰胺类局麻药,起效时间短,且作用维持时间长,低浓度即可产生感觉与运动神经的分离阻滞,既能够产生有效的镇痛作用,又不会对运动神经产生显著阻滞,在剖宫产术中和术后镇痛中常用^[9]。但是单一应用罗哌卡因常无法满足剖宫产术中的镇痛需求。

3.2 针刺合谷穴、腕踝穴在剖宫产术中应用的中医理论基础

根据中医学理论,不通则痛,可知剖宫产疼痛与气血瘀滞有关,《灵枢·刺节真邪》曰:“用针之类,在于调气……各行其道”,提示针刺是畅通气血的要法。合谷穴是手阳明经原穴,针刺双侧合谷穴可理气、调气、行血、催产,通则不痛^[10];腕踝穴是以张心曙教授腕踝针为基础,结合三阴三阳学说发展而来的。本研究选腕部和踝部一共12个针刺点,对应12分区、12皮部,《素问·皮部论》云:“凡十二经络脉者,皮之部

也……”,可知针刺腕踝穴是以经脉体表分布为依据的。腕踝穴连通四肢,针刺可激发营卫之气、疏通经络,发挥镇痛之效^[11]。

3.3 不同镇痛方案对剖宫产的效果

本研究中,四组术前疼痛评分均相当,且均表现出先下降后升高的趋势,与手术操作有关,这也印证了手术创伤是导致剖宫产疼痛的主要原因;B组、C组手术10 min、手术结束时、术后2 h疼痛评分均低于A组与对照组,说明针刺合谷穴、腕踝穴配合0.12%或0.15%罗哌卡因均可起到良好的镇痛效果,且其效果均优于针刺合谷穴、腕踝穴配合0.08%罗哌卡因或单纯0.15%罗哌卡因连续硬膜外麻醉,本研究麻醉效果分布及满意率比较结果与上述趋势一致,也证实了针刺合谷穴、腕踝穴配合0.12%或0.15%罗哌卡因是剖宫产患者理想的麻醉策略。参照既往报道^[12-14],本研究对对照组和C组均予以常规0.15%的罗哌卡因,而B组应用0.12%的罗哌卡因、A组应用0.08%的罗哌卡因以证实针刺合谷、腕踝穴能够降低罗哌卡因的给药浓度,结果也证实针刺合谷穴、腕踝穴配合0.12%的罗哌卡因在剖宫产术中的作用优于单纯应用0.15%的罗哌卡因。有研究显示^[15],针刺合谷穴可通过刺激深部组织感受器引起中枢神经及体液改变,进而增加痛阈并激活血浆 β -内啡肽,可使得疼痛感减轻。另有报道指出^[16],腕踝针可启动内源性痛觉调控机制,促使机体释放 β -内啡肽和抑制P物质,抑制痛觉信号的传导。薛青等^[17]报道显示腕踝针可影响皮肤感受器产生的电位差冲动的传导,控制病灶部位兴奋,并缓解肌痉挛、恢复血循环,疼痛感也随之减轻甚至消除。因此针刺合谷穴、腕踝穴在剖宫产术中有良好的镇痛效果,且使用降低连续硬膜外麻醉中罗哌卡因的剂量也可达到减痛目的。

3.4 不同镇痛方案在剖宫产术中安全性的比较分析

本研究四组新生儿缺氧率相当,提示不同镇痛方法不会显著增加剖宫产新生儿缺氧;A组、B组不良反应发生率均低于C组、对照组,说明针刺合谷穴、腕踝穴配合0.08%或0.12%罗哌卡因连续硬膜外麻醉的安全性优于针刺合谷穴、腕踝穴配合0.15%罗哌卡因或单纯0.15%罗哌卡因连续硬膜外麻醉,可能是因为前者罗哌卡因的浓度更低、针刺操作严格把握进针深度、留针时间等所致。罗哌卡因快相半衰期为14 min,终末半衰期为1.8 h,代谢迅速且安全可靠,但是随着浓度增加可导致不良反应增多^[18];针刺合谷穴、腕踝针可加快血液循环,还可抑制手术部位肌肉神经的兴奋性,在发挥镇痛作用的同时不会对机体产生明显伤害。因此针刺合谷穴、腕踝穴配合小剂量的罗哌卡因

连续硬膜外麻醉安全可靠。

综上所述,针刺合谷穴、腕踝穴配合 0.12% 或 0.15% 罗哌卡因连续硬膜外麻醉在剖宫产术中的效果均更佳,且二者效果相当,而针刺合谷穴、腕踝穴配合 0.12% 罗哌卡因连续硬膜外麻醉的安全性高于配合 0.15% 罗哌卡因,因此建议在剖宫产术中采用针刺合谷穴、腕踝穴配合 0.12% 罗哌卡因连续硬膜外麻醉,在保证安全性的同时可减轻疼痛、增强麻醉效果,且不会增加新生儿缺氧率。

参 考 文 献

[1] 王雪茵,张小松. 剖宫产率的趋势和预测:基于全球和地区估计[J]. 中华围产医学杂志,2021,24(10):788.

[2] Bollag L, Lim G, Sultan P, et al. Society for obstetric anesthesia and perinatology: consensus statement and recommendations for enhanced recovery after cesarean [J]. Anesth Analg, 2021, 132(5): 1362-1377.

[3] 刘超,陶中龙. 小剂量盐酸罗哌卡因联合舒芬太尼用于剖宫产手术的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志,2021,37(2):111-114.

[4] 卢丽雅,麦冠梁. 硬膜外阻滞联合针刺分娩镇痛的可行性及安全性[J]. 山东医药,2014,54(7):33-35.

[5] 陈世云,周鹏,庄婷婷,等. 腕踝针分娩镇痛的临床研究[J]. 上海针灸杂志,2019,38(10):1154-1158.

[6] 徐丛剑,华克勤. 实用妇产科学[M]. 4 版. 北京:人民卫生出版社,2018:241-258.

[7] 盛卓人,王俊科. 实用临床麻醉学[M]. 北京:科学出版社,2009:140-155.

[8] Mashiah R, Burke YZ. Optimal isthmocele management: hysteroscopic, laparoscopic, or combination [J]. J Minim Invasive Gynecol, 2021, 28

(3):565-574.

[9] 吴永华,陈学强,黄春贵,等. 低剂量等比重罗哌卡因腰硬联合麻醉在高原剖宫产中的应用[J]. 中国新药与临床杂志,2020,39(4):217-220.

[10] 于森,赵宪华,魏宝霞,等. 地塞米松联合经皮穴位电刺激或托烷司琼预防剖宫产产妇围术期恶心呕吐的临床观察[J]. 中国药师,2021,24(1):91-93,98.

[11] 梅群丽,张微,宋祖琪,等. 腕踝针联合针刺夹脊穴治疗带状疱疹后遗神经痛的疗效及对 VAS 评分影响[J]. 四川中医,2020,38(9):198-200.

[12] 郑紫磊,唐润林,孔长青,等. 舒芬太尼或芬太尼混合罗哌卡因用于剖宫产后硬膜外镇痛的效果比较[J]. 河北医药,2013,35(17):2598-2600.

[13] Barney EZ, Pedro CD, Gamez BH, et al. Ropivacaine and ketorolac wound infusion for post-cesarean delivery analgesia: a randomized controlled trial[J]. Obstet Gynecol, 2020, 135(2):427-435.

[14] Steingrimsdóttir GE, Hansen CK, Børglum J. Ultrasound-guided transmuscular quadratus lumborum catheters for elective caesarean section: a protocol for a single-centre, double-blind randomised trial [J]. Acta Anaesthesiol Scand, 2020, 64(8):1218-1223.

[15] 钟嘉明,黄键澎,蒋丽,等. 电针合谷穴所产生的运动皮层手面区之间的可塑性[J]. 针刺研究,2020,45(10):829-834.

[16] 刘玉霞,邓三飞. 腕踝针联合麻醉镇痛泵在产科术后中的应用[J]. 辽宁中医杂志,2020,47(11):173-175.

[17] 薛青,张雪姣,刘霞,等. 腕踝针对分娩镇痛效果及减少并发症的影响[J]. 河北中医药学报,2021,36(5):35-37.

[18] Figueroa-Fernández NP, Hernández-Miramontes YA, Alonso-Castro ÁJ, et al. A Meta-analysis on the efficacy of the ropivacaine infiltration in comparison with other dental anesthetics[J]. Clin Oral Investig, 2021, 25(12):6779-6790.

(收稿日期:2022-10-24)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2023.06.032

· 中医性学 ·

基于调理脾肾法针刺治疗不育症的理论基础及选穴思路

卢冬冬 郭喜平 付月婉 刘菡 王杰 武艺超 商建伟 张耀圣[△]
北京中医药大学东直门医院泌尿外科,北京 100700

【摘要】 男性不育症是男科常见病,针刺治疗具有一定优势,选穴时需以辨证为前提,以提升疗效。目前,不育症的病机多以脾肾亏虚为本,湿热、血瘀、肝郁为标,调理脾肾法是针刺治疗不育症的基本大法,选穴时应以健脾补肾为基础,佐以清热利湿、活血化瘀、疏肝解郁。本文从脾肾治疗男性不育症的中医理论和现代机制出发,探讨调理脾肾针刺治疗不育症的选穴思路,以供临床参考。

【基金项目】 CJ 特岗学者科研项目(2021 年);北京中医药大学东直门医院横向课题科研项目(XS1619070048-HR18016170)

[△]【通讯作者】 张耀圣, E-mail: ysz3129@163.com

【关键词】 调理脾肾法;针刺;男性不育症;选穴思路;现代机制

【中图分类号】 R277.5

【文献标识码】 A

Theoretical basis and point selection of acupuncture treatment of infertility based on Spleen-Kidney

Regulation Theory LU Dongdong, GUO Xiping, FU Yuewan, LIU Han, WANG Jie, WU Yichao, SHANG Jianwei, ZHANG Yaosheng[△]. Department of Urology, Dongzhimen Hospital, Beijing University of Traditional Chinese Medicine, Beijing 100700, China

【Abstract】 Male infertility is a common disease in andrology, and acupuncture treatment has certain advantages. Acupoint selection should be based on syndrome differentiation to improve curative effect. At present, the pathogenesis of infertility is mostly based on deficiency of the spleen and kidney, marked by damp-heat, blood stasis, and liver stagnation. Spleen-Kidney Regulation Theory is the basic method of acupuncture treatment of infertility. Acupoint selection should be based on strengthening spleen and tonifying kidney, supplemented with clearing heat and removing dampness, promoting blood circulation and removing blood stasis, soothing the liver and relieving stagnation. Based on the traditional Chinese medicine (TCM) theory with spleen and kidney treatment and modern mechanism, this paper discusses the idea of acupoint selection for the acupuncture treatment of infertility for regulating spleen and kidney for clinical reference.

【Key words】 Spleen-Kidney Regulation Theory; Acupuncture; Male infertility; Acupoint selection ideas; Modern mechanism

男性不育症是性生活正常的夫妻同居至少1年以上不采取避孕措施,由于男性原因造成女方不能怀孕^[1],约50%的不孕由男方所致^[2],男性不育症正成为全世界关注的公共卫生问题。目前,男性不育的治疗主要以药物及辅助生殖为主。药物治疗主要包括雄激素、促性腺激素、抗催乳素激素、抗雌激素药物等,均可促进睾丸生精,但也会引起精子减少、淤积性肝炎等不良反应^[3]。辅助生殖治疗如人工授精、体外受精-胚胎移植是不育患者保守治疗无效时最后的选择,但辅助生殖存在诸多伦理和社会问题。相较于西医治疗,用祖国传统医学治疗男性不育症被更多的医者接受并广泛应用于临床。

针刺是传统中医疗法之一,具有简、便、验、廉、绿色安全、禁忌证少的特点。针刺需秉承中医辨证论治的理念,如王琼梅^[4]从肾虚血瘀为主论治不育,发现取穴肾俞、太溪、关元、气海、中极、血海、三阴交、水道能补肾活血。陈家胜等^[5]从脾肾论治不育,发现足三里、脾俞、肾俞、命门可健脾补肾,益气生精。针刺治疗不育的临床研究颇多,但从脾肾方面为主针刺治疗不育的相关研究仍然不足,故本文从不育症病因病机、从脾肾论治不育的现代研究机制、选穴处方原则等方面就针刺在不育症诊疗中的应用进行论述。

1 从脾肾论治男性不育症的理论基础

肾为“封藏之本”,藏精主生殖。《素问·上古天真论》云:“丈夫二八,肾气盛,天癸至,精气溢泻,阴阳和,故能有子……肾者主水,受五脏六腑之精而藏之,

故五脏盛,乃能泻。今五脏皆衰,筋骨解堕,天癸尽矣,故发鬓白,身体重,行步不正,而无子耳”,确立了肾精亏虚是导致男性不育症的首要病机。脾为“后天之本”,为精血生化之源。《素问·灵兰秘典论》曰:“脾胃者,仓廪之官,五味出焉”,指出脾胃化生气血精微周养全身。肾所藏先天之精赖脾胃运化的后天之精所濡养,水土两脏相互为用,以发挥肾主生殖的功用。脾肾功能失常,气血化生乏源,先后天之精失于化生和濡养,势必导致男性不育症。《灵枢·五癃津液别》曰:“津液各走其道”。脾主运化水液,肾主水,若脾肾功能失司,则津液运行不归常道,可产生湿热、血瘀等病理产物,易致精道不畅,产生瘀积。反之,通过调理脾肾二脏,改善先后天之精,祛邪通精,则生殖有望。

《景岳全书·脾胃论》曰:“水谷之海本赖先天为之主,而精血之海又必赖后天为之资”。陈修园在《慎柔五书》言:“人之既生,全赖于中宫输精与肾,而后肾得以补益”。上述医家均阐释了脾肾二脏相互为用的密切关系。脾肾功能受损,则精血乏源,生殖受碍。明代医家岳甫嘉遵循“善补肾者,当于脾胃求之”的种子理念,收效颇佳^[6]。现代医家徐福松重视脾肾同治治疗不育,疗效显著;邓旺生^[7]研究发现健脾补肾汤能显著改善精子质量,提高受孕率;张耀圣教授临床辨治不育,用药注重调补脾肾,效果甚可。故调理脾肾法历来是治疗不育的基本大法。临床诸多肝郁、湿热、血瘀等所致不育者,这些病理产物均与脾肾功能失常密切相关,故无论不育的病机如何,均应将调理脾肾法贯穿治

疗始终。针灸亦可以根据调理脾肾法选择腧穴处方治疗不育症,并结合脾肾经脉相关腧穴,疗效可能更佳。

2 调理脾肾治疗不育的现代研究机制

不育的发病机制主要集中在下丘脑-垂体-睾丸性腺轴紊乱、人体抗氧化机能减退、生殖系统炎症、免疫机能失衡、精浆生化指标失常等方面。(1)下丘脑-垂体-睾丸性腺轴能释放卵泡刺激素、黄体生成素、睾酮等男性激素调控睾丸产生精子,脾肾亏虚可导致该性腺轴紊乱,使男性激素下降,降低精子质量,针刺健脾补肾后可使其明显升高^[8-9]。(2)活性氧和过氧化物歧化酶是人体抗氧化机制的两种重要物质,若二者之间的动态平衡被破坏,则精浆中活性氧增多,直接损伤精子及其功能^[10]。研究表明脾肾亏虚可使机体抗氧化能力下降,温补脾肾后能有效提升机体抗氧化能力^[11]。(3)生殖系统炎症可造成局部组织白细胞吞噬、细菌侵袭、氧化能力减弱、性激素分泌紊乱,最终影响睾丸生精功能导致不育^[12]。(4)生殖道炎症、梗阻等因素会严重损害血睾屏障平衡,或出现输精管、射精管等生殖道淋巴细胞变性导致免疫耐受机制失衡,产生抗精子抗体,最终导致不育^[13]。研究表明,脾虚和肾虚均可导致免疫器官萎缩,使体液免疫、细胞免疫及神经内分泌免疫功能下降,健脾补肾治疗可改善免疫器官的形态和质地,提高免疫功能^[14-15]。(5)精浆是精液的重要组成部分,其中的精浆锌参与精子的生成,精浆果糖、中性 α -葡萄糖苷酶能为精子提供动力^[13]。研究显示,补肾健脾治疗可提升精浆锌、精浆果糖、 α -葡萄糖苷酶的生化指标,进而提升精子质量^[16]。综上,不育的病因复杂,健脾补肾能从微观上改善精子质量,而针刺可调节脾肾功能。故推断针刺调理脾肾可改善不育发病机制,从而达到治疗不育的目的。

3 针刺调理脾肾治疗不育症的选穴处方原则

3.1 调理脾肾应贯穿始终

如前文所述,脾肾亏虚是产生湿热、血瘀、肝郁导致不育的基本原因,针刺调理脾肾能从微观机制改善精子质量,故调理脾肾应贯穿男性不育症治疗的始终。针刺选穴时亦应遵循调理脾肾的基本治法,笔者认为调理脾肾可选取三阴交、足三里、脾俞、章门、肾俞、京门、太溪、关元、命门为主穴,健脾补肾、益气养血、育精种子。盖三阴交、脾俞乃足太阴脾经本穴,具有健脾益气、调血通络之效;章门是足太阴脾经之募穴,乃脾之精气输注之处;脾经与胃经相表里,足三里为胃经下合穴,多气多血,可健脾扶正,调气养血;肾俞、太溪乃足少阴肾经本穴,太溪又为肾经原穴,有补肾益气之效;

京门为肾经之募穴,为肾之精气所聚之处;任督二脉与男性生殖关系密切,关元、命门分属任、督二脉,是温肾益精的生殖要穴。男性正常生殖的关键在于阴阳和,脾俞与章门、肾俞与京门为俞募配穴,关元、命门一阴一阳,总求平衡脏腑阴阳,改善脏腑功能,有利于调治顽疾,育精种子。孙一鸣等^[17]研究显示,针刺三阴交、足三里、阴陵泉、关元、气海调理脾肾能促进精子生成、成熟;王文熠等^[18]研究表明针刺三阴交、足三里、命门、肾俞等补肾健脾之穴,可提升精浆抗氧化能力,改善精子质量。

3.2 辨证选穴

男性不育症在现代临床中,证型并不单一,常见肾虚湿热、肾虚肝郁、肾虚血瘀等证型,这些证型均应建立在脾肾亏虚的根本之上。针刺治疗时,对于湿热、血瘀、肝郁等兼证,应结合病机辨证加增减选穴,在调理脾肾的基础上佐以清热利湿、活血化瘀、疏肝解郁等。

3.2.1 佐以清热利湿

《素问》有云:“伤于湿者,下先受之”,男性疾病的病位主要在下焦,故男性不育患者多见湿邪为患。湿热是男性不育症的主要兼证,湿热之邪相互搏结于下焦,熏灼精窍,扰动精室,阻滞精道,耗伤阴精,可致精子活力下降、液化时间延长、畸形率升高等,从而导致不育^[19]。笔者认为湿热型不育可在调理脾肾的基础上配伍阴陵泉、三阴交、中极、蠡沟清热利湿。阴陵泉有“健脾利湿第一穴”之称;三阴交可祛湿通络;中极为膀胱经之募穴,可疏调膀胱、清热利湿;蠡沟能清热利湿、疏肝理气。湿重者加丰隆穴化湿通络,并加强阴陵泉、三阴交的刺激和留针时间;热重者可加曲池穴清热通腑,并加强中极、蠡沟的刺激和留针时间。研究表明,针刺清热利湿能显著改善精子质量。陈加达^[20]发现针刺次髎、三阴交、阴陵泉、蠡沟清热利湿能明显改善精液液化时间,提升精子活力;李晨^[21]研究表明丛刺电针中极、关元、三阴交、阴陵泉、足三里等穴清热利湿能显著提高精液常规参数,改善性激素水平。

3.2.2 佐以活血化瘀

现代男性受生活、情志、饮食起居等影响,不育患者常兼血瘀之证。精血同源,瘀阻不畅可出现精液不液化、畸形精子增多、少精子、精子活力降低^[22]。笔者认为血瘀者需以调理脾肾为基本大法,配伍肝俞、血海、膈俞行气活血,血行络通,则精排有道,种子有望。研究表明针刺能提高不育患者血瘀兼证的疗效,闫朋宣^[23]治疗肾虚血瘀型精索静脉曲张型不育105例,选穴以调理脾肾为基础,并配伍血海、膈俞、地机、归来活

血化瘀,结果显示精子密度、活力、形态得到改善,精索静脉管径也有缩小。邓宇飞^[24]针刺治疗肾虚血瘀型不育,以调理先后天为基本原则,血瘀则配伍膈俞、肝俞、次髎、地机治疗行气活血,结果发现前向运动精子率明显升高,不动精子率明显下降。

3.2.3 佐以疏肝解郁

《灵枢》指出肝经环绕男性生殖器,其络脉“上睾,结于茎”。《石室秘录》提出气郁是男性不育的主要病因,肝脉循行不畅,血流缓慢,郁滞经脉,睾络不畅,致精子活动力下降,故临床用药应注重疏肝解郁。笔者认为肝郁者可佐以肝俞、太冲、行间、阳陵泉疏肝解郁,肝郁化火者予以太冲、阳陵泉针刺泻法以理气泻火。研究表明,针刺疏肝解郁可改善精子质量。吕志刚^[25]针刺治疗少弱精症 60 例,以调理脾肾为前提,肝郁加太冲、曲泉,结果明显提升了精子活力,改善了中医证候积分。孙敦坡等^[26]研究发现以调理脾肾为基,温针灸治疗肾虚肝郁型弱精子症,配伍肝俞、太冲、足临泣疏利肝胆、行气解郁,能明显提升精子活力、精浆果糖和中性 α -葡萄糖苷酶含量。

4 小结

男性不育症以脾肾亏虚为本,无论病机如何,临床治疗不育时,均应建立在调理脾肾的基础上。针刺治疗不育,常选用三阴交、足三里、脾俞、章门、肾俞、京门、太溪、关元、命门为主穴健脾补肾,益气养血,育精种子。现代社会中,多数男性生活压力大、工作久坐、饮食膏粱厚味、接触辐射、吸烟酗酒等,导致湿热、血瘀、肝郁等兼证尤为常见,因此男性不育症不应唯脾肾论治,需遵循中医整体观,在调理脾肾的基础上,采用个体化综合辨证,才能逐步提高诊治水平。可予阴陵泉、三阴交、中极、蠡沟清热利湿;以肝俞、血海、膈俞活血化瘀;以肝俞、太冲、行间、阳陵泉疏肝解郁。笔者查阅文献发现基于调理脾肾针刺治疗男性不育症有较充分的理论基础,也取得了显著的临床效果,但大样本的临床研究不足,存在诊断不明确、疗效评价标准不统一、选穴不规范的问题,且基础实验研究较少,今后亟待更加深入地开展高水平实验室研究和临床大样本的临床研究。

参 考 文 献

- [1] Kliesch S. Rational diagnosis and treatment of male infertility[J]. Urologe A, 2017, 56(9): 1116-1128.
- [2] Minhas S, Bettocchi C, Boeri L, et al. European association of urology guidelines on male sexual and reproductive health: 2021 update on male infertility[J]. Eur Urol, 2021, 80(5): 603-620.
- [3] 范欣,孙欣慧,贾燕,等. 男性不育的治疗现状[J]. 吉林医药学院

学报, 2013, 34(1): 55-57.

- [4] 王琼梅. 针灸治疗精索静脉曲张致男性不育症 32 例[J]. 中国针灸, 2010, 30(3): 251-252.
- [5] 陈家胜, 李汉福, 郭群. 针刺治疗男性不育症 60 例临床体会[J]. 中国民族民间医药, 2015, 24(9): 140.
- [6] 卢宗林. 从岳甫嘉医案探讨“脾肾相关”与男性不育[J]. 新中医, 2016, 48(5): 274-277.
- [7] 邓旺生. 健脾补肾汤治疗男性不育的临床研究[J]. 黑龙江医药科学, 2014, 37(2): 106-107.
- [8] 王昕, 滕静如, 晋志高, 等. 针药结合对脾虚证大鼠性激素的影响[J]. 中国中医基础医学杂志, 2013, 19(10): 1170-1172.
- [9] 金磊, 张鹏飞, 胡剑北. 中医“肾”与性功能低下相关性理论研究[J]. 亚太传统医药, 2010, 6(2): 3-4.
- [10] 曾杰, 王杰, 王传航, 等. 健脾补肾法治疗男性不育症的抗氧化机制探讨[J]. 中国性科学, 2018, 27(2): 93-95.
- [11] 宾彬, 陆海旺, 王杰, 等. 强精煎对奥硝唑所致少弱精子症大鼠抗氧化作用实验研究[J]. 中国中医基础医学杂志, 2016, 22(4): 484-487.
- [12] 李萍, 潘伯臣, 谭书韬. 慢性细菌性与非细菌性前列腺炎对男性精液质量及精子功能影响[J]. 中国医科大学学报, 2020, 49(4): 354-356.
- [13] 欧阳斌, 耿强. 针刺治疗男性不育症的疗效及作用机制述评[J]. 中国中西医结合杂志, 2018, 38(5): 520-522.
- [14] 熊斌, 钱会南. 中医脾虚证与免疫功能关系研究进展[J]. 湖北中医杂志, 2013, 35(6): 76-78.
- [15] 张坚. 基于脾肾相关辨治不育症的理论研究——兼五四育精汤治疗少弱精子症的临床观察[D]. 南京: 南京中医药大学, 2018.
- [16] 刘鹏, 毛剑敏, 孙建明. 生精 2 号方对少弱精子症精浆 α -葡萄糖苷酶、锌及精子形态的影响[J]. 国际检验医学杂志, 2018, 39(19): 2383-2385.
- [17] 孙一鸣, 李世大, 刘丽, 等. 针刺治疗少弱精子症对下丘脑-垂体-睾丸轴功能紊乱调节的影响[J]. 针灸临床杂志, 2015, 31(11): 25-27.
- [18] 王文熠, 倪丽伟, 耿强. 针灸对少、弱精子症的临床疗效及氧化应激损伤的影响[J]. 时珍国医国药, 2016, 27(4): 886-887.
- [19] 黄甜甜, 闵杰, 吴泳蓉, 等. 清利湿热法治疗男性不育症的思路探讨[J]. 中国性科学, 2021, 30(3): 92-94.
- [20] 陈加达. 针刺化湿方对精液不液化症的疗效观察[D]. 福州: 福建中医药大学, 2012.
- [21] 李晨. 丛刺电针治疗男性少弱精子症所致不育症的临床观察[D]. 哈尔滨: 黑龙江省中医药科学院, 2020.
- [22] 李宪锐, 张耀圣, 何军琴, 等. “从瘀论治”在男性不育症临床诊疗中的应用[J]. 中国性科学, 2019, 28(7): 129-131.
- [23] 闫朋宣. 针药合用治疗肾虚血瘀型精索静脉曲张性不育症的临床观察[D]. 北京: 中国中医科学院, 2014.
- [24] 邓宇飞. 针药结合治疗肾虚血瘀型男性不育症临床疗效观察[D]. 广州: 广州中医药大学, 2019.
- [25] 吕志刚. 针刺结合穴位注射治疗肾虚精亏型少弱精症的临床研究[D]. 福州: 福建中医药大学, 2016.
- [26] 孙敦坡, 姜明孝, 马小闵, 等. 大艾段温针灸法治疗弱精症肾虚肝郁型疗效观察[J]. 现代中西医结合杂志, 2021, 30(3): 250-254.

(收稿日期: 2022-03-23)

145 567 例梅毒血清学试验结果分析

虞宝磊 周栋[△]
浙江省宁波市鄞州区第二医院检验科, 浙江 宁波 315192

【摘要】 目的 通过分析浙江省宁波市鄞州区第二医院就诊患者梅毒螺旋体 (TP) 感染状况, 为本地区 TP 的防治提供实验室依据。**方法** 收集 2017 年 1 月至 2021 年 10 月浙江省宁波市鄞州区第二医院住院和门诊就诊患者的 TP 特异性抗体 (TP-Ab) 和甲苯胺红不加热血清试验 (TRUST) 检测结果, 统计调查人群的 TP 检测阳性率, 阳性患者性别分布、年龄分布和 TRUST 滴度分布。**结果** 本研究共检测 145 567 例, 检出阳性 5 054 例, 阳性率为 3.15%, 男女阳性比例 1.49:1; 男性 40~79 岁、女性 20~59 岁人群 TP 阳性率最高; 在 TP 阳性患者中, TRUST 阳性 2 388 例, 阳性率为 47.25%; ≤19 岁的 TRUST 阳性率最高, 滴度以 1:32 为主。**结论** 宁波鄞州中心地区 TP 感染患者中, 男性多于女性, 中青年女性、中老年男性是 TP 感染的主要人群, 青少年是 TP 现症感染主要人群。应进一步加强对流动人口的管理, 加强对高发人群梅毒防治的宣传教育, 加强规范现症 TP 的诊疗医治。

【关键词】 梅毒; 感染; 血清学试验
【中图分类号】 R759 **【文献标识码】** A

Analysis of 145,567 syphilis serologic test results YU Baolei, ZHOU Dong[△]. Department of Clinical Laboratory, Ningbo Yinzhou No. 2 Hospital, Ningbo 315192, Zhejiang, China

【Abstract】 Objective To analyze the infection status of treponema pallidum (TP) among patients in Ningbo Yinzhou No. 2 Hospital, so as to provide laboratory basis for the prevention and treatment of TP in the area. **Methods** The results of TP specific antibody (TP-Ab) and toluidine red unheated serum test (TRUST) of inpatients and outpatients in Ningbo Yinzhou No. 2 Hospital from January 2017 to October 2021 were collected, the positive rate of TP, TRUST titer distribution, age distribution and sex distribution of positive patients were analysed. **Results** A total of 145,567 cases were detected in this study, 5,054 cases were positive, the positive rate was 3.15%, and the positive ratio of male to female was 1.49:1. The positive rate of TP was the highest in men aged 40-79 years old and women aged 20-59 years old. Among the TP positive patients, 2,388 cases were TRUST positive, with a positive rate of 47.25%. The positive rate of TRUST was the highest in the age group less than 19 years old, and the titer was the highest at 1:32. **Conclusions** In the central area of Yinzhou, Ningbo, the infection rate of TP in males is higher than that in females, young and middle-aged women and middle-aged and elderly men are the main groups of TP infection, and teenagers are the main groups of TP infection. It is necessary to further strengthen the management of floating population, strengthen the publicity and education of syphilis prevention and treatment among high-risk people, and strengthen the standardization of diagnosis and treatment of TP.

【Key words】 Syphilis; Infection; Serologic test

梅毒是由梅毒螺旋体感染人体引起的慢性、系统
性传播疾病,能侵犯机体多个系统或器官,并造成损
害^[1]。据世界卫生组织估计,每年约有 560 万人感染
梅毒^[2];在我国内地,梅毒发病率也较高,2017 年的 1 项
调查报告显示,中国内地 31 个省、直辖市、自治区的梅毒
总发病数为 475 860 例,年发病率为 34.49/10 万^[3]。及时

了解梅毒的感染和流行趋势,对开展防治工作具有重
要意义。本研究对 2017 年 1 月至 2021 年 10 月在宁
波市鄞州区第二医院进行梅毒检测的住院、门诊患者
的梅毒感染情况进行分析,旨在为本地区的梅毒防治
提供实验室依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取 2017 年 1 月至 2021 年 10 月在浙江省宁波

[△]【通讯作者】周栋, E-mail: 27810624@qq.com

市鄞州区第二医院住院和门诊就诊的梅毒抗体筛查检测者作为研究对象,剔除重复检测者,共 145 567 例,其中男 78 178 例,女 67 389 例,年龄 1~100 岁。纳入标准:(1)首次进行梅毒抗体检测;(2)有梅毒螺旋体特异性抗体(TP-Ab)和非特异性抗体血清学检验结果。排除标准:(1)病历资料不全;(2)重复检测。本研究经宁波市鄞州区第二医院医学伦理委员会批准。

1.2 研究方法

采集受检患者静脉血于免疫促凝管,轻轻颠倒混匀数次,待血液凝固后,3 000 r/min 离心 10 min,吸取血清进行梅毒抗体检测。TP-Ab 初筛检测采用酶联免疫吸附试验(ELISA)法,试剂购自上海科华生物有限公司。TP-Ab 结果阳性时采用甲苯胺红不加热血清试验(TRUST)进一步鉴别其现症或治愈梅毒,试剂购自中国上海荣盛生物药业有限公司,结果异常时选择特异性更强的梅毒螺旋体颗粒凝集试验(TPPA)进行确证试验,试剂购自日本富士瑞株式会社。试剂均在有效期内使用,试验操作和结果判定均严格按照试剂说明书进行。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 23.0 软件对相关数据进行统计分析。计数资料采用 χ^2 检验,以百分数(频数/总例数)[%(n/N)]或频数(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 研究对象梅毒阳性率

共检测 145 567 例,检出阳性 5 045 例,阳性率为 3.47%;其中男性 3 016 例,阳性率 2.07%(3 016/145 567),女性 2 029 例,阳性率 1.40%(2 029/145 567);男女阳性比例 1.49:1。男性与女性阳性率比较,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。

2.2 梅毒阳性患者年龄分布情况

不同年龄段的阳性率比较,差异具有统计学意义($P < 0.05$);各年龄段男性患者阳性率比较,差异具有统计学意义($P < 0.05$);各年龄段女性患者阳性率比较,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见表 1。

表 1 梅毒阳性患者年龄、性别分布[n (%)]

年龄/岁	例数	阳性	男性阳性	女性阳性
≤19	5 831	103(1.77)	40(0.69)	63(1.08)
20~39	42 774	1 391(3.25)	705(1.65)	686(1.60)
40~59	52 295	2 050(3.92)	1 203(2.30)	847(1.62)
60~79	38 210	1 324(3.47)	952(2.49)	372(0.97)
≥80	6 457	177(2.74)	116(1.80)	61(0.94)
合计	145 567	5 045(3.47)	3 016(2.07)	2 029(1.40)

2.3 不同年龄段梅毒阳性患者 TRUST 阳性结果

选取 5 045 例梅毒阳性患者进行 TRUST 试验,共检出 TRUST 阳性 2 118 例,阳性率为 41.98%。TRUST 阳性率随年龄的增加而降低;≤19 岁 TRUST 结果 1:32 阳性率最高;其余年龄段 TRUST 结果 1:1 阳性率最高,且阳性率随滴度增高而降低。不同年龄段 TRUST 阳性率比较,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见表 2。

2.4 不同性别梅毒阳性患者 TRUST 阳性结果

男性和女性梅毒阳性患者 TRUST 试验阳性率分别为 43.06%(1 298/3 016)和 40.41%(820/2 029);男性和女性梅毒阳性患者 TRUST 结果 1:1 阳性率最高,≥1:128 阳性率最低。不同性别阳性率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。具体结果详见表 3。

表 2 不同年龄段梅毒阳性患者 TRUST 阳性结果[n (%)]

年龄/岁	梅毒阳性例数	TRUST 阳性	TRUST 阳性滴度分布							
			阳性 1:1	阳性 1:2	阳性 1:4	阳性 1:8	阳性 1:16	阳性 1:32	阳性 1:64	≥阳性 1:128
≤19	103	81(78.64)	9(8.74)	12(11.65)	8(7.77)	12(11.65)	11(10.68)	18(17.48)	9(8.74)	2(1.94)
20~39	1 391	812(58.38)	202(14.52)	146(10.50)	107(7.69)	76(5.46)	98(7.05)	96(6.90)	51(3.67)	36(2.59)
40~59	2 050	699(34.10)	239(11.66)	141(6.88)	97(4.73)	57(2.78)	55(2.68)	49(2.39)	40(1.95)	21(1.02)
60~79	1 324	519(39.20)	182(13.75)	92(6.95)	62(4.68)	40(3.02)	30(2.27)	26(1.96)	23(1.74)	14(1.06)
≥80	177	57(32.20)	26(14.69)	14(7.91)	6(3.39)	5(2.82)	4(2.26)	0(0.00)	2(1.13)	0(0.00)
合计	5 045	2 118(41.98)	658(13.04)	405(8.03)	280(5.55)	190(3.77)	198(3.92)	189(3.75)	125(2.48)	73(1.45)

表 3 不同性别梅毒阳性患者 TRUST 阳性结果[*n*(%)]

性别	梅毒阳性 例数	TRUST 阳性	TRUST 阳性滴度分布							
			阳性 1 : 1	阳性 1 : 2	阳性 1 : 4	阳性 1 : 8	阳性 1 : 16	阳性 1 : 32	阳性 1 : 64	≥ 阳性 1 : 128
男性	3 016	1 298(43. 06)	357(11. 84)	220(7. 29)	171(5. 67)	129(4. 28)	136(4. 51)	127(4. 21)	96(3. 18)	62(2. 06)
女性	2 029	820(40. 41)	301(14. 83)	185(7. 29)	109(5. 37)	61(3. 01)	62(3. 06)	62(3. 06)	29(1. 43)	11(0. 54)
合计	5 045	2 118(41. 98)	658(13. 04)	405(8. 03)	280(5. 55)	190(3. 77)	198(3. 92)	189(3. 75)	125(2. 48)	73(1. 45)

3 讨论

梅毒感染人体的病程较长,临床表现多样,甚至可以模拟多种皮肤病的症状,这为临床诊断梅毒增加了难度。梅毒的实验室检查可以直接检测到梅毒抗原或抗体,是诊断梅毒重要、可靠的手段^[4]。梅毒的实验室检测方法众多,其中血清学实验操作简单,适合人群筛查。中国疾病预防控制中心专家在其编写的《性病防治培训手册·实验室检测》中指出,梅毒血清学检测策略可选择其中的一种梅毒血清学检测方法作为筛查试验,筛查阳性者需通过另外一种梅毒血清学检测方法复检确证^[5]。有关专家建议,在筛查检测样本量较大的实验室,可以选择灵敏度较高的 ELISA 法或化学发光免疫法测定进行 TP-Ab 筛查,结果阳性时再选择特异度强的 TPPA 方法进行确证试验;同时需采用非梅毒螺旋体抗原血清试验进一步鉴别其现症或治愈梅毒^[6]。此策略被称之为梅毒逆序诊断程序,该程序显著提高了梅毒诊断的特异度和灵敏度,已被欧洲地区大多数国家所接受^[7]。基于此,同时结合本实验室实际情况,本研究中梅毒血清学检测策略采用 ELISA 法进行 TP-Ab 筛查,结果阳性时需补充非梅毒螺旋体抗原血清试验 TRUST,结果异常时需用 TPPA 方法进行复核确证,结果报告时注明检测方法。上述结果异常是指非既往感染的 TP-Ab 阳性、TRUST 阴性的情况。

本研究结果显示,2017 年 1 月至 2021 年 10 月浙江省宁波市鄞州区第二医院梅毒检测总阳性率为 3. 47%,高于李观华等^[8]报道的九江地区梅毒检测阳性率。这可能与宁波沿海地区经济发展较快,生活水平较高,人口流入较大有关^[9]。有文献报道表明,梅毒发病率与社会经济人均 GDP、居民消费水平呈正相关^[10]。杨振等^[11]研究发现,在经济发展物质条件改善的同时,传统的婚恋观念、性行为方式也发生较大变化,同性恋、多性伴侣等现象促进梅毒等性病的流行和蔓延。此外,流动人口对本地公共卫生服务的利用不足,接受健康教育内容不够全面等因素也可能有利于梅毒的流行传播^[12]。这提示公安部门应加强对流动人口的登记管理,卫生防疫部门应加强对人口流动较大地区进行梅毒防治的宣传教育工作,同时应呼吁社

会倡导正确的婚恋观念和健康的性生活方式。

本研究结果显示,梅毒阳性率男性高于女性,这与姚强等^[13]报道的浙江省 2016 年后男性和女性梅毒流行趋势一致。近年来,男男性行为者(MSM)数量明显增多,已成为男性性病快速传播的主要原因之一^[14]。本研究对不同年龄段梅毒患者阳性率进行比较发现,男性 40 ~ 59 岁和 60 ~ 79 岁的梅毒阳性率要高于其他年龄段。中老年男性仍然存在正常的生理需求,且部分人群缺少家人陪伴关怀^[15],如具有较好的经济物质基础,其更容易发生婚外性行为^[16];同时,中老年男性,尤其是老年男性对相关健康教育知识了解不足,这都可能是增加梅毒感染机会的因素。这提示我们要加强对中老年男性群体,尤其是留守、空巢老人的关怀,卫生防疫部门应加强对中老年男性群体进行梅毒防治的宣传教育工作。女性 20 ~ 39 岁和 40 ~ 59 岁的梅毒阳性率要高于其他年龄段,可能与适育龄时期女性性活跃,感染梅毒性病风险较高有关^[17]。这提示妇女保健机构等部门应加强对女性健康教育的宣传;建议医疗机构广泛开展孕产妇梅毒血清筛查工作,提高梅毒阳性检出率,及时阻断母婴传播。

梅毒螺旋体非特异性抗体一般在梅毒感染 6 周左右出现,常结合 TP-Ab 检测用于梅毒的现症感染诊断及治疗效果监测^[18]。目前梅毒非特异性抗体的检测方法主要有快速血浆反应素试验(RPR)、TRUST 及性病研究实验室试验(VDRL)。本研究采用 TRUST 方法,原理是以心磷脂、卵磷脂和胆固醇等为原料配成 VDRL 抗原,再将其重悬于特制的甲苯胺红溶液中,若血清中存在梅毒非特异性抗体,则二者结合出现凝集反应。本研究结果显示,梅毒阳性患者 TRUST 阳性率为 41. 98%,高于焦妍妍等^[19]报道的郑州市梅毒阳性患者非特异性抗体阳性比例。不同年龄段梅毒患者 TRUST 阳性率及滴度分布均有所不同。≤19 岁梅毒患者 TRUST 阳性率最高,且滴度高峰在阳性 1 : 32,说明该年龄段患者现症感染比例较大,提示家长需要多关心孩子的身心健康,配合学校等部门做好青少年性启蒙教育工作,同时卫生防疫部门加强对青少年进行梅毒防治的宣传教育工作,并引导感染患者至正规医疗机构及时就诊。其余年龄段患者 TRUST 滴度处于

低水平,以 $\leq 1:4$ 为主。有研究表明在梅毒早期进行规范治疗,有助于提高 TURUST 滴度下降率和阴转率^[20]。这提示梅毒患者应重视自身健康,及时就医,积极配合治疗,以期早日康复。

综上所述,宁波鄞州中心地区梅毒抗体阳性率、滴度分布具有自身特点,且感染患者的性别、年龄存在差异。提示加强对流动人口的管理,加大对高发人群的宣传教育,规范现症梅毒的诊疗医治,有助于该地区梅毒疫情的防治。

参 考 文 献

- [1] 中国疾病预防控制中心性病控制中心,中华医学会皮肤性病学会性病学组,中国医师协会皮肤科医师分会性病亚专业委员会.梅毒、淋病和生殖道沙眼衣原体感染诊疗指南(2020 年)[J].中华皮肤科杂志,2020,3(53):168-179.
- [2] Wasserheit J, Schünemann H, Garcia P, et al. WHO guidelines for the treatment of treponema pallidum (syphilis) [M]. Geneva: World Health Organization Press, 2016; 1.
- [3] 田婷婷,侯雅宣,李雨晴,等.中国梅毒发病率的时空分布特征分析[J].上海交通大学学报(医学版),2021,41(5):648-652.
- [4] O'Byrne P, MacPherson P. Syphilis [J]. BMJ, 2019, 365: 14159.
- [5] 尹跃平.性病防治培训手册·实验室检测(学员用书)[M].北京:人民卫生出版社,2011:123.
- [6] 郑和平.梅毒实验室诊断技术与质量控制[M].北京:人民卫生出版社,2015:134.
- [7] Janier M, Unemo M, Dupin N, et al. 2020 european guideline on the management of syphilis [J]. J Eur Acad Dermatol Venereol, 2021, 35(3): 574-588.
- [8] 李观华,梅锦,刘青,等.九江地区 26 125 例梅毒螺旋体检测结果分析[J].当代医学,2020,26(15):34-36.
- [9] 段成荣,赵畅,吕利丹.中国流动人口流入地分布变动特征(2000—2015)[J].人口与经济,2020(1):89-99.
- [10] 张惠林,陈玉燕,肖瑶,等.2010—2016 年我国(不含港澳台)梅毒时空分布及影响因素[J].中国医药导报,2019,16(26):57-63,190.
- [11] 杨振,王念,王宇.中国性病疫情的时空差异与经济驱动机制——以淋病、梅毒为例[J].热带地理,2016,36(5):761-766.
- [12] 张晓芳,李琛,何甜田,等.湖北省流动人口基本公共卫生服务利用及影响因素分析[J].中国公共卫生,2019,35(6):693-696.
- [13] 姚强,曾凡荣,费丽娟,等.浙江省 2010-2019 年梅毒流行趋势分析[J].中华流行病学杂志,2020,41(8):1313-1318.
- [14] Korenromp EL, Zhang W, Zhang X, et al. The spectrum-sti groups model: syphilis prevalence trends across high-risk and lower-risk populations in yunnan, china [J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 5472.
- [15] 潘春燕,谢春英,徐羽中.中老年人性传播疾病感染特点分析[J].现代中西医结合杂志,2014,23(13):1457-1458.
- [16] 孔泽宇.谁会出轨?——基于 chfls 的实证分析[J].太原学院学报(社会科学版),2021,22(2):33-43.
- [17] 吴杨昊天,郭曼,陈航,等.2009—2019 年泸州市梅毒流行趋势分析[J].预防医学,2021,33(11):1126-1129.
- [18] Workowski KA, Bachmann LH, Chan PA, et al. Sexually transmitted infections treatment guidelines, 2021 [J]. MMWR Recomm Rep, 2021, 70(4): 1-187.
- [19] 焦妍妍,武会锋,宋春仙.2014-2018 年郑州某院就诊患者梅毒与 hiv 抗体血清学检测分析[J].河南预防医学杂志,2021,32(4):288-290.
- [20] Seña AC, Wolff M, Behets F, et al. Rate of decline in nontreponemal antibody titers and seroreversion after treatment of early syphilis [J]. Sex Transm Dis, 2017, 44(1): 6-10.

(收稿日期:2022-05-18)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2023.06.034

· 性心理学 ·

D 型人格与女性终末期肾病患者性功能障碍发生风险的关系

熊洁 张成亮 钱晓灵 张璟 吴卿 胡晓颖[△]

上海中医药大学附属曙光医院血透室,上海 201203

【摘要】目的 探究 D 型人格与女性终末期肾病患者性功能障碍(SD)发生风险的关系。**方法** 选取 2020 年 7 月至 2022 年 3 月上海中医药大学附属曙光医院诊治的 109 例终末期肾病且行腹膜透析的女性患者作为研究对象。根据 D 型人格量表(DS14)评分分为 D 型人格组($n=63$)与非 D 型人格组($n=46$)。比较两组的女性性功能指数(FSFI)总分及各维度评分,并采用 Pearson 分析 D 型人格与女性终末期肾病患者 FSFI 评分的关系,同时对女性终末期肾病患者发生 SD 进行单因素及多因素分析。

【基金项目】 国家自然科学基金委员会资助项目(81904124)

△【通讯作者】 胡晓颖, E-mail: huxiaoyingsg@163.com

结果 D 型人格组 FSFI 总分及各维度评分均低于非 D 型人格组,差异具有统计学意义($P < 0.05$); Pearson 分析结果显示,DS14 评分与性欲、性唤起、性高潮、阴道湿润、性满意度及性交痛等各维度评分及 FSFI 总分均呈负相关关系($P < 0.05$);终末期肾病患者 SD 发病率为 73.39% (80/109),单因素分析结果显示,不同 C 反应蛋白(CRP)、甘油三酯(TG)、肌酐(Cr)、血尿素氮(BUN)、甲状旁腺激素(PTH)、血红蛋白(Hb)、白蛋白(ALB)的研究对象的 SD 发生情况比较,差异具有统计学意义($P < 0.05$);多因素分析结果显示,高表达 CRP、TG、Cr、BUN、PTH 及 DS14 低评分是女性终末期肾病患者发生 SD 的独立危险因素。**结论** D 型人格可能在一定程度上提高女性终末期肾病患者发生 SD 的风险,因此对于这种人格特征的患者,应提前拟定对应干预方案,以预防 SD 的发生或改善 SD 状态。

【关键词】 终末期肾病;女性患者;D 型人格;性功能障碍

【中图分类号】 R395 **【文献标识码】** A

Relationship between D-type personality and the risk of sexual dysfunction in women with end-stage renal disease XIONG Jie, ZHANG Chengliang, QIAN Xiaoling, ZHANG Jing, WU Qing, HU Xiaoying[△]. Department of Hemodialysis Room of Nephrology, Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 201203, China

【Abstract】 Objective To explore the relationship between D-type personality and the risk of sexual dysfunction (SD) in women with end-stage renal disease. **Methods** A total of 109 female patients with end-stage renal disease who underwent peritoneal dialysis and were treated at Shuguang Hospital Affiliated to Shanghai University of Traditional Chinese Medicine from July 2020 to March 2022 were selected as the research subjects. According to the D-type personality inventory (DS14) score, patients were divided into a D-type personality group ($n = 63$) and a non-D-type personality group ($n = 46$). The total female sexual function index (FSFI) scores and various dimensional scores between two groups were compared, and Pearson analysis were conducted to investigate the relationship between D-type personality and FSFI scores in female end-stage renal disease patients. At the same time, the occurrence of SD in female patients with end-stage renal disease was analyzed by univariate and multivariate analysis. **Results** The results showed that the total FSFI score and scores in all dimensions of the D-type personality group were lower than those of the non D-type personality group, and the difference was statistically significant ($P < 0.05$); Pearson analysis showed that the DS14 score was negatively correlated with various dimensions such as sexual libido, sexual arousal, orgasm, vaginal wetness, sexual satisfaction, and pain during intercourse, as well as the total FSFI score ($P < 0.05$). The incidence rate of SD in patients with end-stage renal disease was 73.39% (80/109). The results of single factor analysis showed that the incidence of SD in different subjects of C-reactive protein (CRP), triglyceride (TG), creatinine (Cr), blood urea nitrogen (BUN), parathyroid hormone (PTH), hemoglobin (Hb), albumin (ALB) was statistically significant ($P < 0.05$). The results of multivariate analysis showed that high expression of CRP, TG, Cr, BUN, PTH, and low DS14 scores were independent risk factors for SD in women with end-stage renal disease. **Conclusions** D-type personality may increase the risk of SD in women with end-stage renal disease to some extent. Therefore, for patients with this personality trait, corresponding intervention plans should be formulated in advance to prevent the occurrence of SD or improve SD status.

【Key words】 End-stage renal disease; Female patients; D-type personality; Sexual dysfunction

终末期肾病多指各类慢性肾脏疾病的终末阶段,而腹膜透析(peritoneal dialysis,PD)是此类患者重要的肾脏替代疗法,且 PD 技术可明显提升终末期肾病患者的生存率。一项临床实践指出^[1], >50% 的终末期肾病患者在透析过程中存在性生活,但性功能障碍(sexual dysfunction,SD)在终末期肾病特别是接受 PD 的患者中非常常见,主要表现为性欲下降、阴茎勃起障碍、性交障碍及性交疼痛等症状,严重影响其的生活质

量。国外学者^[2]使用女性性功能指数(female sexual function index,FSFI)调查女性人群及女性终末期肾病患者 SD 发病率,结果显示后者的发病率(81.0%)显著高于前者(50.0%)。D 型人格作为一种独特的人格亚类,此类个体多伴随着忧虑、烦躁、悲观等不良心理状态,且与诸多疾病的发生发展密切相关^[3-4]。现阶段临床上就 D 型人格是否与女性终末期肾病患者发生 SD 存在相关性的研究尚较为缺乏。基于此,本研

究对其进行探讨,旨在为改善此类患者的性生活质量提供相关资料。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取2020年7月至2022年3月上海中医药大学附属曙光医院诊治的109例终末期肾病且行PD的女性患者作为研究对象,进行横断面调查研究。纳入标准:(1)符合终末期肾病的诊断标准,且规律PD ≥ 3 个月^[5];(2)年龄18~60岁,有固定性伴侣,且性伴侣健康状况良好;(3)神志、意识正常;(4)可进行长期规律的门诊和电话随访;(5)已签署知情同意书。排除标准:(1)伴有可能导致发生SD的器质性疾病或功能性疾病;(2)1个月内使用过干预垂体-性腺轴的药物;(3)不能完成本研究选用量表;(4)合并严重的器质性疾病;(5)1个月内发生过腹膜炎或其他部位严重感染。本研究已通过上海中医药大学附属曙光医院医学伦理委员会批准(论审科第22-13号)。

1.2 研究方法

1.2.1 临床资料收集

收集患者的临床资料,包括年龄、体重指数(BMI)、终末期肾病病程,以及实验室指标,包括血红蛋白(Hb)、C反应蛋白(CRP)、甘油三酯(TG)、总胆固醇(TC)、白蛋白(ALB)、肌酐(Cr)、血尿素氮(BUN)、血清钙(Ca)、甲状旁腺激素(PTH)等。

1.2.2 D型人格评价

采用D型人格量表(DS14)对所有受试者进行评价,包括负性情感和社交抑制2个维度,每个维度7个条目,共14个条目,满分28分,其中第1、3条目为反向记分题。DS14各维度在我国D型人格调查研究中的Cronbach α 系数为0.720~0.834,提示其具有一定的信度和可靠度^[6]。D型人格的确定标准为DS14评分 >10 分。经评价109例患者中63例为D型人格(D型人格组),46例为非D型人格(非D型人格组)。

1.2.3 性功能评价

采用FSFI评分对所有受试者进行性功能状况判定,包含6个次量,共19题,第1~2题目的分值为1~5分,第3~19题目的分值为0~5分,总分范围2~36分,得分与性功能呈显著正相关关系。FSFI评分的Cronbach α 系数为0.882,各维度Cronbach α 系数为0.722~0.898^[7]。总分 ≥ 25 分提示性功能正常, <25 分提示为SD。

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,以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用单因素方差分析;计数资料采用 χ^2 检验,以频数(百分数)[$n(\%)$]表示;采用Pearson相关性分析D型人格与女性终末期肾病患者FSFI评分之间的相关性,采用单因素及多重线性回归分析女性终末期肾病患者发生SD的影响因素; $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 两组基线资料比较

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

表1 两组基线资料比较($\bar{x} \pm s$)

组别	例数	年龄/岁	BMI/(kg/m ²)	PD病程/年
D型人格组	63	58.69 $\pm$ 5.42	22.86 $\pm$ 2.51	3.86 $\pm$ 0.43
非D型人格组	46	59.04 $\pm$ 5.51	22.93 $\pm$ 2.57	3.70 $\pm$ 0.45
t		0.330	0.142	0.467
P		0.742	0.888	0.642

2.2 两组FSFI评分及各维度评分比较

与非D型人格组比较,D型人格组FSFI总分及各维度评分均更低,差异具有统计学意义($P < 0.05$)。具体结果详见表2。

表2 两组FSFI评分及各维度评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

组别	例数	性欲降低	性唤起障碍	性交疼痛	性生活满意度	性高潮	阴道润滑程度	总分
D型人格组	63	2.78 $\pm$ 0.25	2.95 $\pm$ 0.30	2.81 $\pm$ 0.28	3.57 $\pm$ 0.34	2.27 $\pm$ 0.23	3.20 $\pm$ 0.33	17.58 $\pm$ 1.86
非D型人格组	46	4.51 $\pm$ 0.47	4.39 $\pm$ 0.44	4.62 $\pm$ 0.48	4.95 $\pm$ 0.50	4.71 $\pm$ 0.48	4.77 $\pm$ 0.49	27.95 $\pm$ 2.94
t		22.727	19.179	22.889	16.185	31.906	18.835	21.045
P		0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000

2.3 相关性分析

Pearson相关性分析结果显示,DS14评分与性欲、性唤起、性交疼痛、性生活满意度、性高潮、阴道湿润程

度及FSFI总分均呈负相关($r = -0.613$ 、 -0.687 、 -0.624 、 -0.705 、 -0.672 、 -0.712 、 -0.889 , $P < 0.05$)。

2.4 发生 SD 的单因素分析

终末期肾病患者 SD 的发病率为 73.39% (80/109)。单因素分析结果显示,不同 CRP、TG、Cr、BUN、PTH、Hb、ALB 的研究对象 SD 发生情况比较,差异具有统计学意义($P < 0.05$);不同 TC、Ca 的研究对象 SD 发生情况比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。具体结果详见表 3。

表 3 发生 SD 的单因素分析($\bar{x} \pm s$)

因素	SD 组 (<i>n</i> = 80)	非 SD 组 (<i>n</i> = 29)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
年龄/岁	58.72 ± 5.33	59.11 ± 5.46	0.392	0.696
BMI/(kg/m ²)	22.71 ± 2.40	22.86 ± 2.46	0.335	0.739
PD 病程/年	3.80 ± 0.38	3.76 ± 0.35	0.604	0.547
Hb/(g/L)	71.58 ± 6.69	90.21 ± 8.87	12.385	0.000
CRP/(mg/L)	20.13 ± 2.11	8.65 ± 7.92	9.550	0.000
TC/(mmol/L)	5.30 ± 4.76	4.08 ± 3.52	1.667	0.098
TG/(mmol/L)	2.02 ± 0.23	1.07 ± 0.11	32.080	0.000
ALB/(g/L)	24.28 ± 2.30	30.64 ± 2.97	12.550	0.000
Ca/(mmol/L)	1.97 ± 0.20	2.02 ± 0.21	1.318	0.191
BUN/(mmol/L)	25.78 ± 2.41	17.38 ± 1.63	23.683	0.000
PTH/(ng/L)	402.56 ± 29.27	259.74 ± 18.76	33.978	0.000

2.5 SD 影响因素的多重线性回归分析

以 FSFI 评分为因变量,CRP、TG、Cr、BUN、PTH、Hb、ALB 及 DS14 评分为自变量,建立多重线性回归方程,结果显示,高表达 CRP、TG、Cr、BUN、PTH 及 DS14 低评分是女性终末期肾病患者发生 SD 的独立危险因素。具体结果详见表 4。

表 4 SD 影响因素的多重线性回归分析

因素	非标准化系数		标准系数	<i>t</i>	<i>P</i>
	β	标准误差			
CRP	1.347	0.076	0.103	4.187	0.000
TG	1.586	0.103	0.098	2.257	0.028
Cr	1.684	0.135	0.113	2.628	0.014
BUN	1.134	0.123	0.068	3.153	0.008
PTH	1.028	0.011	0.125	3.858	0.002
Hb	-1.597	0.086	-0.136	1.140	0.099
ALB	-1.314	0.071	-0.118	1.201	0.091
DS14 评分	1.206	0.094	0.162	3.198	0.007

3 讨论

近年来,在我国接受 PD 的患者日益增多,且多数患者能够获得较为理想的预后。相关调查研究显示^[8],现阶段,我国部分地区行 PD 的患者远期生存率已超过 60%。部分患者的关注点不仅局限于生存预后,同时也

开始重视治疗后的生活质量^[9]。接受 PD 治疗的患者受基础疾病、心理障碍和激素紊乱等因素影响,往往会受到性功能障碍困扰,尤其是对于女性患者^[10-11]。在本研究纳入的 109 例女性终末期肾病患者中,SD 发病率为 73.39%,远超市非 SD 患者,提示女性终末期肾病患者普遍存在 SD,这与章琴等^[12]的研究结论基本一致。

虽然 SD 在女性终末期肾病患者中具备临床普遍性,然而此类群体人格特质与 SD 发生风险关系的相关研究仍较少。既往研究指出^[13-14],D 型人格作为一种独特的人格亚型,包含 2 个维度特质,即负性情感和社交抑制,且 D 型人格人群多是上述两种心理特质同时存在,能够在一定程度上反映其治疗后的生活质量、健康状态、心理状态等因素,而其中任何一个单独因素都不会引起如此强烈的人格变化。本研究结果显示,与非 D 型人格组比较,D 型人格组 FSFI 总分及各维度评分均更低($P < 0.05$),证实 D 型人格会影响女性终末期肾病患者 PD 治疗过程中的性功能。究其原因,女性终末期肾病患者由于长期进行 PD 治疗,多存在焦虑抑郁等不良心理状态,再加之 D 型人格人群相较于正常人群更趋向于产生负面情绪且在社会交往中抑制自我表达,这往往会导致此类群体性认知缺失、性渴望隐退、性高潮缺失等,进一步造成 SD 相关特征出现^[15-16]。Pearson 相关性分析结果显示,DS14 评分与性欲、性唤起、性高潮、阴道湿润、性满意度、性交痛及 FSFI 总分均呈负相关,进一步提示 D 型人格对女性终末期肾病患者 SD 状态具有显著加重作用。

SD 的单因素和多因素分析结果显示,不同 CRP、TG、Cr、BUN、PTH、DS14 评分的研究对象的 SD 发生情况差异显著,可见炎症、代谢、营养状况、人格特质、尿毒症毒素蓄积等与 SD 的发生密切相关。现阶段,有关女性终末期肾病患者 PD 治疗过程中 SD 发生的具体机制仍未完全阐明,但笔者结合本研究结果推测其可能与以下几个途径有关。(1)女性终末期肾病患者多伴有微炎症状态,可能造成中枢神经系统免疫炎症损伤,而正常的性反应有赖于神经系统调控,过度的炎症损伤可能会降低性动机,增加性厌恶感;过度的炎症反应亦可能影响内分泌功能,干扰雌激素和孕激素的合成和活性,性激素含量减少可直接影响女性性唤醒程度,从而导致 SD 发生^[17]。(2)长时间 PD 能够造成机体营养不良、脂质代谢紊乱等,造成血管内皮功能障碍、血管钙化加快,最终导致阴道干涩、性交痛,影响性生活质量^[18]。

综上所述,D 型人格可能在一定程度上提高女性终末期肾病患者发生 SD 的风险,因此,对于这种人格特征的患者,应提前拟定对应干预方案,以便预防 SD 的发生或改善 SD 状态。

参 考 文 献

- [1] 张勇林,张维明,屈明. 中年男性慢性肾功能不全患者性功能障碍的危险因素分析[J]. 中国性科学, 2020, 29(11):213-215.
- [2] Pyrgidis N, Mykoniatis I, Tishukov M, et al. Sexual dysfunction in women with end-stage renal disease: a systematic review and meta-analysis[J]. J Sex Med, 2021, 18(3):473-481.
- [3] Jordi S, Misselwitz B, S Bégre. Editorial: type D personality and its relationship with depression and disease activity in inflammatory bowel disease-authors' reply[J]. Aliment Pharmacol Ther, 2021, 54(1):132-135.
- [4] Majaluoma S, Seppä T, Kautiainen H, et al. Type D personality and metabolic syndrome among Finnish female municipal workers[J]. BMC Women's Health, 2020, 20(1):202-206.
- [5] Tarantino G, Vinciguerra M, Ragosta A, et al. Dotransferrin levels predict haemodialysis adequacy in patients with end-stage renal disease? [J]. Nutrients, 2019, 11(5):841-845.
- [6] 王梦雨,李家磊,郭虹,等. D 型人格对老年人抑郁情绪的影响机制:社会支持和心理弹性的中介作用[J]. 中华老年多器官疾病杂志, 2021, 20(9):215-219.
- [7] 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.
- [8] 陈敬涵. 腹膜透析患者生存率及影响因素的年龄分层分析[J]. 江苏医药, 2021, 47(9):206-211.
- [9] 靳引红,李昭,杨亚丽,等. 腹膜透析患者社会支持状况及相关因素分析[J]. 西安交通大学学报(医学版), 2020, 41(2):188-191.
- [10] 王志云,黄益麒,金一鸣. 女性腹膜透析患者性功能障碍与血清 25-羟维生素 D3 和抑郁情绪的相关性[J]. 江苏医药, 2020, 46(12):374-377.
- [11] Hassan K, Elimeleh Y, Shehadeh M, et al. Associations of peritoneal glucose load with male sexual dysfunction and depression in peritoneal dialysis patients[J]. Ther Apher Dial, 2018, 22(4):380-388.
- [12] 章琴,黄益麒,金一鸣. 女性终末期肾病患者性功能障碍与腹膜透析充分性的相关性研究[J]. 浙江医学, 2020, 18(5):412-416.
- [13] Raykh OI, Sumin AN, Korok EV. The influence of personality type D on cardiovascular prognosis in patients after coronary artery bypass grafting: data from a 5-year-follow-up study[J]. Int J Behav Med, 2021, 48(20):1-11.
- [14] Israelsson J, Persson C, Bremer A, et al. Dyadic effects of type D personality and perceived control on health-related quality of life in cardiac arrest survivors and their spouses using the actor-partner interdependence model[J]. Eur J Cardiovasc Nurs, 2020, 50(19):367-372.
- [15] 黄志强. D 型人格与乳腺癌根治术后性功能障碍发生风险的关联性[J]. 中国性科学, 2020, 29(12):498-501.
- [16] Cardona N, Berman AK, Sims-Knight JE, et al. Covariates of theseverity of aggression in sexual crimes: psychopathy and borderline characteristics[J]. Sex Abuse, 2020, 32(2):154-178.
- [17] Selvi I, Sarikaya S, Atilgan KG, et al. Is dialysis adequacy a useful predictor for sexual function in males and females with end-stage renal disease[J]. Rev Int Androl, 2020, 11(4):24-36.
- [18] Zhao Y, Lin A, Jiao L. Eight weeks of resistance training with blood flow restriction improve cardiac function and vascular endothelial function in healthy young Asian males[J]. Int Health, 2020, 12(5):5-10.

(收稿日期:2022-05-10)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2023.06.035

· 性心理学 ·

接受辅助生殖治疗的不孕症患者的抑郁情绪及影响因素

詹佛子¹ 杨海龙^{2△} 孙小玲³ 朱颖春⁴ 孟芳芳⁵

1 南京中医药大学中西医结合鼓楼临床医学院 2019 级应用心理专业硕士研究生,南京 210008

2 南京大学医学院附属鼓楼医院医学心理科,南京 210008

3 南京大学医学院附属鼓楼医院江北国际医院门诊部,南京 210008

4 南京大学医学院附属鼓楼医院生殖医学中心,南京 210008

5 南京大学医学院 2020 级护理学专业硕士研究生,南京 210008

【摘要】 目的 调查接受辅助生殖治疗的不孕症患者的抑郁情绪发生情况,并探讨其的影响因素。

△【通讯作者】杨海龙, E-mail: psydoctoryhl@163.com

方法 随机选取 2020 年 11 月至 2021 年 11 月在南京大学医学院附属鼓楼医院接受辅助生殖治疗的 216 例女性不孕症患者作为研究对象。采用自编一般情况调查问卷、9 项患者健康问卷(PHQ-9)、广泛性焦虑量表(GAD-7)、生育问题调查问卷(FPI)进行调查,分析调查结果。**结果** 216 例患者的抑郁检出率为 70.4% (152/216),抑郁评分为(8.04±5.22)分;居住在乡村、文化程度较低、全职备孕、家庭月收入较低、接受辅助生殖治疗时间较长、接受治疗次数较多的患者抑郁情绪较重;焦虑及生育压力对抑郁有正向预测作用。**结论** 接受辅助生殖治疗的不孕症患者普遍存在抑郁情绪,应及时进行筛查,并有针对性地干预,以促进患者身心健康。

【关键词】 辅助生殖治疗;不孕症;抑郁

【中图分类号】 R395 【文献标识码】 A

Depression and its influencing factors in infertility patients treated with assisted reproductive technology
ZHAN Fozhi¹, YANG Hailong^{2△}, SUN Xiaoling³, ZHU Yingchun⁴, MENG Fangfang⁵. 1. Master Degree Candidate of Applied Psychology Enrolled in 2019, Nanjing Drum Tower Hospital Clinical College of Traditional Chinese and Western Medicine, Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing 210008, Jiangsu, China; 2. Department of Medical Psychology, Affiliated Drum Tower Hospital, Medical School of Nanjing University, Nanjing 210008, Jiangsu, China; 3. Outpatient Department of Jiangbei International Hospital, Affiliated Drum Tower Hospital, Medical School of Nanjing University, Nanjing 210008, Jiangsu, China; 4. Reproductive Medicine Center, Affiliated Drum Tower Hospital, Medical School of Nanjing University, Nanjing 210008, Jiangsu, China; 5. Master Degree Candidate of Nursing Enrolled in 2020, Medical School of Nanjing University, Nanjing 210008, Jiangsu, China

【Abstract】 **Objective** To investigate the depression in infertility patients treated with assisted reproductive technology (ART) and explore the influencing factors of depression. **Methods** A total of 216 female infertility patients treated with ART in the Affiliated Drum Tower Hospital, Medical School of Nanjing University from November 2020 to November 2021 were randomly selected as the research objects. The general data questionnaire, patient health questionnaire-9 (PHQ-9), generalized anxiety disorder-7 (GAD-7) and fertility problem inventory (FPI) were used to investigate the patients and the investigation results were analyzed. **Results** The detection rate of depression in 216 patients was 70.4% (152/216), and the score of PHQ-9 was (8.04 ± 5.22); patients who live in rural areas, with lower educational level, full-time pregnancy preparation, lower family monthly income, longer duration of ART and more times of treatment are more depressed; anxiety and fertility pressure has a positive predictive effect on depression. **Conclusions** Depression is common in infertility patients treated with ART, so timely screening and targeted intervention should be carried out to promote the physical and mental health of the patients.

【Key words】 Assisted reproductive technology; Infertility; Depression

世界卫生组织将不孕症定义为有规律性生活、未采取任何避孕措施至少 1 年仍未受孕^[1]。当今社会由于经济的快速发展,人们生活节奏加快,生活压力也随之增加,再加上生态环境恶化等原因,不孕症的患病率不断升高,据统计,全世界育龄夫妇不孕症的患病率为 10%~15%^[2],在中国的备孕妇女中,不孕症的患病率高达 25%^[3]。国外研究发现,有 79% 的不孕症患者存在一定程度的抑郁情绪,有 49% 的不孕症患者存在中度甚至重度抑郁^[4]。在接受辅助生殖治疗的患者中,抑郁会对患者的妊娠结局产生不良影响^[5],可见抑郁情绪对不孕症患者危害较大,值得关注。基于此,本研究调查了接受辅助生殖治疗的不孕症患者的抑郁情绪,并对其影响因素进行探讨,为有效预防和干预不孕

症患者的抑郁情绪提供临床依据。

1 对象与方法

1.1 研究对象

随机选取 2020 年 11 月至 2021 年 11 月在南京大学医学院附属鼓楼医院接受辅助生殖治疗的女性不孕症患者作为研究对象。采用纸质问卷对其进行调查,共发放问卷 236 份,回收问卷 236 份,其中有效问卷 216 份,有效率为 91.5%。纳入标准:(1)符合不孕症诊断标准^[6]且正在接受治疗;(2)具备理解和阅读问卷的能力;(3)能配合完成本研究要求的量表;(4)在问卷调查前均被告知研究方案,并自愿参加本研究问卷调查。排除标准:(1)智能障碍;(2)精神分裂症、双相情感障碍等重性精神障碍;(3)严重躯体疾病。剔

除标准:作答过程明显不认真或有规律作答。本研究获得南京大学医学院附属鼓楼医院医学伦理委员会批准(编号:2021-303-02)。

1.2 评估工具

1.2.1 自编一般情况调查问卷

采用自编一般情况调查问卷收集患者的社会人口学特征和不孕症相关治疗状况。人口学特征主要包括年龄、居住地、婚龄、文化程度、工作状态、家庭月收入。治疗状况主要包括接受辅助生殖治疗的时长、接受辅助生殖治疗的次数。

1.2.2 9项患者健康问卷(PHQ-9)

用于评估患者的抑郁情绪,共计9个条目,各条目的分值为0~3分,总分0~27分,在应用过程中根据总分来评估患者抑郁症状严重程度,分数越高,抑郁症状越严重,5、10、15、20分别为轻度、中度、中重度、重度的阈值分^[7]。其灵敏度为91%,特异度为97%,Kappa值为0.884,在国内临床研究应用中具有良好的信度和效度^[8]。

1.2.3 广泛性焦虑量表(GAD-7)

用于评估患者的焦虑情绪,共计7个条目,各条目的分值为0~3分,总分0~21分,在应用过程中根据总分来评估患者焦虑症状严重程度,分数越高,焦虑症状越严重,5、10、15分别为轻度、中度、重度的阈值分^[9]。其灵敏度为86.2%,特异度为95.5%,Kappa值为0.825,在国内临床研究应用中具有良好的信度和效度^[10]。

1.2.4 生育问题调查问卷(FPI)

用于评估患者的生育压力,共计46个条目,包括5个因子,分别为社会压力、性压力、拒绝没有孩子的生活方式、夫妻关系和父母角色的需要,其中各个条目采用Likert 6点计分法,从1=“非常不同意”到6=“非常同意”,总分越高表示患者的生育压力越大,其可以很好地测量因不孕带来的压力问题^[11]。该量表及各维度的Cronbach α 系数为0.68~0.81,具有良好的信度和效度^[12]。

1.3 统计学处理

采用SPSS 26.0软件对相关数据进行统计分析。计量资料采用独立样本 t 检验或方差分析,以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示;采用Pearson积差相关分析焦虑、生育压力与抑郁的关系;采用多元逐步回归分析不孕症患者抑郁的相关因素; $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 不同人口学特征接受辅助生殖治疗的不孕症患者的抑郁评分比较

216例患者的抑郁检出率为70.4%(152/216)。

不同居住地、文化程度、工作状态、家庭月收入、接受辅助生殖治疗的时长及接受辅助生殖治疗的次数的患者抑郁评分比较,差异具有统计学意义($P < 0.05$);居住在乡村、文化程度较低、全职备孕、家庭月收入较低、接受辅助生殖治疗时间较长、接受辅助生殖治疗次数较多的患者抑郁评分较高。具体结果详见表1。

表1 不同人口学特征接受辅助生殖治疗的不孕症患者的抑郁评分比较(分, $\bar{x} \pm s$)

项目	例数	抑郁评分	t/F	P
年龄/岁			0.02	0.986
≤30	90	8.04 ± 5.09		
>30	126	8.03 ± 5.33		
居住地			2.58	0.011
乡村	79	9.23 ± 5.22		
城市	137	7.35 ± 5.11		
婚龄/年			0.22	0.830
≤5	136	8.10 ± 5.13		
>5	80	7.94 ± 5.40		
文化程度			3.09	0.028
初中及以下	50	9.06 ± 5.28		
高中或中专	50	8.26 ± 5.51		
本科或大专	102	7.93 ± 5.06		
研究生及以上	14	4.36 ± 3.63		
工作状态			2.13	0.034
全职备孕	108	8.79 ± 5.22		
处于工作状态	108	7.29 ± 5.13		
家庭月收入/元			3.90	0.010
≤5 000	39	9.08 ± 5.97		
>5 000 ~ 10 000	83	8.51 ± 5.18		
>10 000 ~ 15 000	44	8.66 ± 4.98		
>15 000	50	5.90 ± 4.36		
接受辅助生殖治疗的时长/年			4.13	0.017
≤2	100	7.12 ± 5.03		
>2 ~ 5	95	8.48 ± 5.12		
>5	21	10.38 ± 5.78		
接受辅助生殖治疗的次数/次			-2.13	0.034
≤2	121	7.37 ± 5.27		
>2	95	8.88 ± 5.06		

2.2 接受辅助生殖治疗的不孕症患者抑郁评分与焦虑评分及生育压力总分的相关性分析

经Pearson相关性分析发现,接受辅助生殖治疗的不孕症患者抑郁评分与焦虑评分及生育压力总分呈显著正相关($P < 0.01$)。具体结果详见表2。

表2 抑郁评分与焦虑评分、生育压力总分的相关性分析

项目	r	P
焦虑	0.792	0.000
生育压力	0.570	0.000

2.3 接受辅助生殖治疗的不孕症患者抑郁的多元逐步回归分析

以抑郁评分为因变量,以表 1 中差异具有统计学意义的影响因素(居住地、文化程度、工作状态、家庭月收入、接受辅助生殖治疗的时长、接受辅助生殖治疗的次数)及焦虑评分和生育压力总分作为自变量,进行多元逐步回归。结果显示,焦虑评分及生育压力总分对患者的抑郁评分具有显著预测作用。具体结果详见表 3。

表 3 接受辅助生殖治疗的不孕症患者抑郁的多元逐步回归分析					
自变量	回归系数	标准误	标准化回归系数	t	P
常量	-1.64	1.00		-1.64	0.103
焦虑	0.72	0.05	0.69	13.90	0.000
生育压力	0.03	0.01	0.17	3.39	0.001

注: $R^2=0.646$,调整后 $R^2=0.643$, $F=194.416$, $P<0.001$ 。

3 讨论

本研究结果显示,有 70.4% 接受辅助生殖治疗的不孕症患者存在抑郁情绪,这与国内外相关研究结果基本一致^[13-14]。通过进一步分析发现,居住在乡村的患者存在较高的抑郁情绪,这与王静等^[15]的研究结果相同。受传统观念影响,在乡村居住的患者对拥有孩子的渴望较为强烈,渴望与现实的冲突往往导致患者产生抑郁情绪。文化程度较低的患者抑郁情绪较重,这与 Abdishahshahani 等^[16]的研究结果一致。低学历患者在接受辅助生殖治疗过程中的主动性及依从性相对较低,往往会对治疗进度及结果造成影响,进而导致了患者抑郁情绪的产生。全职备孕的患者抑郁情绪显著高于处于工作状态的患者,全职备孕的患者无法通过处理工作事务转移对自身不孕问题的关注,且与外界的人际交流较少,较难缓解因不孕带来的情绪问题,因此全职备孕的患者抑郁情绪较重。家庭月收入较低的患者抑郁情绪较重,这与张鑫等^[17]的研究结果一致。辅助生殖治疗不仅需要花费大量的时间,还伴随着高额的治疗费用,对于家庭月收入较低的患者,其所承受的经济压力较大,因此其的抑郁情绪较重。接受辅助生殖治疗时间较长的患者抑郁情绪较重,因为辅助生殖治疗的特殊性,在治疗过程中需要患者频繁至医院检查就诊,这严重影响了患者的正常工作生活,再加上患者长时间怀孕未果,抑郁情绪随之产生。接受辅助生殖治疗次数较多的患者抑郁情绪较重,胡素文等^[18]研究发现,因多次治疗失败,接受辅助生殖治疗次数较多的患者会产生较为严重的挫败感,挫败感会

削弱患者应对负面情绪的能力,导致患者的抑郁情绪加重。

通过回归分析发现,焦虑及生育压力可以正向预测患者的抑郁。因为渴望拥有一个孩子及辅助生殖治疗结果的不确定性,患者在治疗过程中容易产生焦虑情绪,而辅助生殖治疗周期较长,长时间的焦虑得不到有效缓解,使其容易出现抑郁情绪并逐渐加重。不孕症患者因无法正常怀孕,往往承受着较大的生育压力,患者表现为回避各种人际关系交往,与家庭成员关系紧张,性生活困难,且会出现一些不良认知,如“觉得自己不是一个正常的女性,没有孩子不算一个真正的成年人”。人际关系的孤立、紧张的夫妻关系、对于自身负性的评价及与现实不符的想法均会导致患者产生抑郁情绪。

综上所述,接受辅助生殖治疗的不孕症患者普遍存在抑郁情绪,在不孕症患者进行治疗的过程中,应关注其的心理健康状况,鼓励每例患者积极参加工作,增加人际接触,以改善患者的抑郁情绪。同时对于居住在乡村、文化程度较低、全职备孕、家庭月收入较低、接受辅助生殖治疗时间较长、接受辅助生殖治疗次数较多、焦虑情绪较重及生育压力较大的患者,应对其进行相应的心理健康教育及心理干预,以降低患者的抑郁情绪,从而提高辅助生殖治疗的成功率。

参 考 文 献

[1] 杨一华,黄国宁,孙海翔,等.不明原因不孕症诊断与治疗中国专家共识[J].生殖医学杂志,2019,28(9):984-992.

[2] 朱来晴,汪珣,孙国海,等.不同 Y 染色体微缺失类型对生精功能的影响研究[J].中华男科学杂志,2021,27(6):517-521.

[3] Zhou Z,Zheng D,Wu H,et al.Epidemiology of infertility in China:a population-based study[J].BJOG,2018,125(4):432-441.

[4] Yusuf L. Depression, anxiety and stress among female patients of infertility:a case control study[J].Pak J Med Sci,2016,32(6):1340-1343.

[5] Terzioğlu F,Türk R,Yücel C,et al.The effect of anxiety and depression scores of couples who underwent assisted reproductive techniques on the pregnancy outcomes[J].Afr Health Sci,2016,16(2):441-450.

[6] 陈子江,刘嘉茵,黄荷凤,等.不孕症诊断指南[J].中华妇产科杂志,2019,54(8):505-511.

[7] Kroenke K,Spitzer RL,Williams JB. The PHQ-9: validity of a brief depression severity measure[J].J Gen Intern Med,2001,16(9):606-613.

[8] 卞崔冬,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.

[9] Spitzer RL,Kroenke K,Williams JB,et al. A brief measure for

- assessing generalized anxiety disorder: the GAD-7[J]. Arch Intern Med, 2006, 166(10): 1092-1097.
- [10] 何筱衍, 李春波, 钱洁, 等. 广泛性焦虑量表在综合性医院的信度和效度研究[J]. 上海精神医学, 2010, 22(4): 200-203.
- [11] Newton CR, Sherrard W, Glavac I. The fertility problem inventory: measuring perceived infertility-related stress[J]. Fertil Steril, 1999, 72(1): 54-62.
- [12] Peng T, Coates R, Merriman G, et al. Testing the psychometric properties of Mandarin version of the fertility problem inventory (M-FPI) in an infertile Chinese sample [J]. J Psychosom Obstet Gynaecol, 2011, 32(4): 173-181.
- [13] 时梦醒, 王康霞, 鲁智敏, 等. 辅助生殖夫妇术前抑郁情绪的影响因素及其对活产率的影响[J]. 安徽医科大学学报, 2020, 55(2): 272-276.
- [14] Mahadeen A, Mansour A, Al-Halabi J, et al. Psychosocial wellbeing of infertile couples in Jordan[J]. East Mediterr Health J, 2018, 24(2): 169-176.
- [15] 王静, 程诚, 艾佳佳, 等. 体外受精-胚胎移植患者焦虑、抑郁状况调查及其影响因素分析[J]. 中国妇产科临床杂志, 2020, 21(1): 46-48.
- [16] Abdishahshahani M, Torabi M, Kazemi A. Investigating related factors to psychological symptoms of infertile couples undergoing assisted reproductive treatment[J]. J Educ Health Promot, 2020, 9: 21.
- [17] 张鑫, 郭帅帅, 刘丽英, 等. 心理弹性在女性不孕症患者生育压力与抑郁症状间的中介作用[J]. 中国卫生统计, 2020, 37(6): 898-901.
- [18] 胡素文, 鲍祎敏, 唐诗, 等. 行体外受精-胚胎移植的不孕症患者挫败感现状及影响因素分析[J]. 中国护理管理, 2021, 21(5): 692-696.

(收稿日期: 2022-05-02)

DOI: 10.3969/j.issn.1672-1993.2023.06.036

• 性教育与性健康 •

基于知信行模式的 HIV/AIDS 患者高效抗逆转录病毒治疗服药依从性及影响因素分析

郭会敏¹ 单慧斌² 张雨楠³ 苏慧勇⁴ 张兵¹ 栾玉泉^{1△}

1 大理大学护理学院 2019 级护理专业硕士研究生, 云南 大理 671000

2 大理州人民医院疾控科, 云南 大理 671000

3 大理大学护理学院 2020 级护理专业硕士研究生, 云南 大理 671000

4 大理州人民医院感染科, 云南 大理 671000

【摘要】 目的 了解大理地区人类免疫缺陷病毒/获得性免疫缺陷综合征(HIV/AIDS)患者高效抗逆转录病毒治疗(HAART)服药依从性相关知识、态度和行为及其影响因素, 为提高 HAART 效果提供依据。**方法** 采用便利抽样方法, 于 2021 年 1 月至 4 月对大理地区 528 例 HIV/AIDS 患者进行面对面问卷调查, 分析调查结果。**结果** 服药知识总体知晓率 26.1%, 其中 30 ~ < 40 岁患者 ($P < 0.01$, $OR = 6.829$) 是服药知识的危险因素; 生活好而不需为生活担忧的患者 ($P = 0.006$, $OR = 0.349$) 是服药知识的促进因素。服药信念总得分、必要性、顾虑性及必要性顾虑性得分之差分别为 (34.26 ± 5.86)、(18.78 ± 3.50)、(15.83 ± 3.29) 及 (3.29 ± 3.43) 分。患者总体服药依从性较高, Logistic 回归分析结果显示, 相较于 ≥ 50 岁患者, < 30 岁患者 ($B = 1.026$, $P < 0.05$) 的依从性行为最高, 其次是 30 ~ < 40 岁 ($B = 0.680$, $P < 0.05$), 经常饮酒是服药依从性的危险因素。**结论** HIV/AIDS 患者 HAART 服药知识和态度不理想, 但服药依从性较高, 应针对性加强相关防治知识的健康教育, 提高 HIV/AIDS 患者的认知水平, 减少服药顾虑, 强化患者持续保持和巩固较高水平的服药依从性行为。

【关键词】 人类免疫缺陷病毒/获得性免疫缺陷综合征; 高效抗逆转录病毒治疗; 服药依从性; 知信行模式

【中图分类号】 G479

【文献标识码】 A

【基金项目】 国家自然科学基金(71673057); 云南省教育厅基金(2020Y0528); 大理大学护理学与康复治疗学专项科研基金项目(2018HLKYSJ001)

△【通讯作者】 栾玉泉, E-mail: 1249054941@qq.com

Analysis of highly active antiretroviral therapy medication adherence and influencing factors of human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome patients based on the Knowing, Believing, Acting model GUO Huimin¹, SHAN Huibin², ZHANG Yunan³, SU Huiyong⁴, ZHANG Bing¹, LUAN Yuquan^{1△}. 1. Master Degree Candidate of Nursing Enrolled in 2019, the School of Nursing Class, Dali University, Dali 671000, Yunnan, China; 2. Department of Quality Control Section, Dali Prefecture People's Hospital, Dali 671000, Yunnan, China; 3. Master Degree Candidate of Nursing Enrolled in 2020, the School of Nursing Class, Dali University, Dali 671000, Yunnan, China; 4. Department of Infection, Dali Prefecture People's Hospital, Dali 671000, Yunnan, China

【Abstract】 Objective To understand the knowledge, attitudes and behaviors related to highly active antiretroviral therapy (HAART) medication compliance and its influencing factors among human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome (HIV/AIDS) patients in Dali area, and provide a basis for improving the effect of HAART. **Methods** Using the convenience sampling method, a face-to-face questionnaire survey was conducted among 528 HIV/AIDS patients in Dali from January to April 2021, and the survey results were analyzed. **Results** The overall awareness rate of medication knowledge was 26.1%, of which patients aged 30-40 ($P < 0.01$, $OR = 6.829$) were risk factors for medication knowledge. The patients who lived well without worrying about life ($P = 0.006$, $OR = 0.349$) were the promoting factors of medication knowledge. The differences of the total score of medication belief, necessity, concern and necessity concern were 34.26 ± 5.86 , 18.78 ± 3.50 , 15.83 ± 3.29 and 3.29 ± 3.43 , respectively. The patient's overall medication compliance was high. The results of Logistic regression analysis showed that, compared with ≥ 50 years old, patients < 30 years old ($B = 1.026$, $P < 0.05$) had the highest compliance behavior, followed by 30-40 years old ($B = 0.680$, $P < 0.05$), regular alcohol consumption is a risk factor for medication compliance. **Conclusions** The knowledge and attitude of HAART medication in HIV/AIDS patients are not ideal, but the medication compliance is high. Health education on relevant prevention and treatment knowledge should be strengthened in a targeted manner, the cognitive level of HIV/AIDS patients should be improved, the anxiety of taking medication should be reduced, and strengthen patients to maintain and consolidate a high level of medication compliance behavior.

【Key words】 Human immunodeficiency virus/acquired immunodeficiency syndrome; Highly active antiretroviral therapy; Medication compliance; Knowing, believing, acting model

获得性免疫缺陷综合征(acquired immunodeficiency syndrome, AIDS)是全球关注的重要公共卫生问题^[1]。尽早使用高效抗逆转录病毒治疗 (highly active antiretroviral therapy, HAART)是目前最为有效的预防措施^[2]。HAART 即联合 3 种及以上抗病毒药物,抑制人类免疫缺陷病毒 (human immunodeficiency virus, HIV)的复制,减少 HIV 对人体 CD4 细胞的破坏,减缓发病进程。当 HIV/AIDS 患者服药依从性 $\geq 95\%$ 时,治疗 6 个月后 81% 的 HIV 可被抑制,但依从性容易受多种因素影响,长期规律服药,是保证治疗效果的关键^[3]。知信行是国内外行为改变理论中较为经典的模型之一,较高的知识、良好的态度能够很好地指导、提高依从性行为,从不同角度阐明 AIDS 的传播、流行和防控措施。基于此,本研究基于知信行模式对大理地区 HIV/AIDS 患者进行问卷调查分析,以了解其服药依从性知信行状况和影响因素。

1 对象与方法

1.1 研究对象

采用便利抽样方法,于 2021 年 1 月至 4 月对大理地区 528 例 HIV/AIDS 患者进行面对面问卷调查。纳入标准:(1)接受 HAART;(2)服药时间 ≥ 7 d;(3)年龄 ≥ 18 岁;(4)已知情同意本研究。排除标准:(1)妊娠期、哺乳期;(2)有认知障碍或言语表达缺陷。本研究获得大理白族自治州人民医院伦理学委员会批准。

1.2 调查内容

1.2.1 基线资料

包括性别、年龄、婚姻状况、文化程度、经济状况、最近 1 个月饮酒状况。

1.2.2 知信行依从性调查

(1)服药依从性知识调查问卷:参考李灵^[4]设计的问卷,其在 AIDS 患者中有良好的信度和效度。该量表共 13 个条目,且均为判断题,计时先将逆向计分条目 1、7、8、10、12 正向转换;每个条目回答正确计

1分,回答错误或不清楚计0分,将13个条目得分相加计为总分,总分范围为0~13分。(2)服药信念量表(BMQ):该量表最早由英国学者Horne等^[5]编制,经我国学者司在霞等^[6]翻译成中文版,该量表在国内AIDS患者中的Cronbach's α 系数为0.724^[7]。该量表共10个条目,包括必要性和顾虑性两个维度,各5个条目,采用Liker 5级评分法,分为“非常不同意、不同意、不确定、同意、非常同意”,分别计1、2、3、4、5分,统计各维度总分,得分越高,说明患者服药信念必要性(顾虑性)越高,必要性得分和顾虑性得分之差的范围为-20~+20,正分表示对服药必要性的意识占多数,负分表示顾虑意识占多数。(3)服药依从性问卷(MMAS-8):该问卷由Morisky制定,通过8个问题进行评定,在AIDS患者中的Cronbach's α 系数为0.718^[8]。问题1~7答“否”记1分,“是”不计分;问题5为反向题,问题8“从不”“偶尔”“有时”“经常”“一直”分别计分1.00、0.75、0.5、0.25和0分。量表总分为8分,<6分为依从性差,6~7分为依从性中等,>7分为依从性好。

1.3 质量控制

本研究由调查者进行问卷调查,并对问卷进行现场人工审核,及时查漏补缺。问卷数据由两组录入人员平行录入,完成后由专人对数据进行审核。

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 $\pm$ 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;不符合正态性、方差齐性的资料,采用非参数检验;HIV/AIDS患者HAART服药依从性知行影响因素分析采用单因素、多因素Logistic、多重线性回归方法进行分析,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 基线资料

共调查服用HAART药物的HIV/AIDS患者552例,合格问卷528份,有效回收率95.7%。其中男性321例,占60.8%,女性207例,占39.2%;年龄19~79岁,平均(46.0 ± 9.9)岁;婚姻状况中,未婚/离异/丧偶/分居占比较高。具体情况详见表1。

2.2 HIV/AIDS患者服药依从性知行现状

对HAART服药知识有关的13道题目回答情况进行打分,将得分 ≥ 11 分定义为高分组,0~10分为低分组。 ≥ 11 分占26.1%,其中答对13、12题者分别占2.1%、6.8%,全部答错者占0.4%。知晓率高于90.0%的有2题。528例HIV/AIDS患者HAART服药依从性信念、必要性、顾虑性得分分别为(34.26 ± 5.86)、(18.78 ± 3.50)、(15.83 ± 3.29)分,必要性顾虑性得分之差为(3.29 ± 3.43)分。对HIV/AIDS患者的HAART服药依从性进行描述性分析,发现HIV/AIDS患者的服药依从处于较高水平,依从性差占11.9%,依从性中等占40.0%,依从性好占48.1%。具体结果详见表1。

2.3 HIV/AIDS患者服药依从性知行单因素分析

单因素分析结果显示,HAART服药知识在不同年龄段、文化程度、婚姻状况、经济状况方面比较,差异具有统计学意义($P<0.05$)。HAART服药信念在民族、不同年龄段、文化程度、最近1个月是否饮酒方面比较,差异具有统计学意义($P<0.05$)。HAART服药依从性在不同年龄段、文化程度、经济状况、最近1个月是否饮酒方面比较,差异具有统计学意义($P<0.05$)。具体结果详见表1。

2.4 HIV/AIDS患者服药依从性知行多因素分析

将单因素分析中差异具有统计学意义的自变量纳入回归分析。服药知识Logistics回归分析结果显示,相较于<30岁,30~<40岁患者的 $P<0.05$ 、 $OR=6.829$ 、95%CI为2.489~18.735,30~<40岁患者的服药知识是<30岁患者的6.829倍,30~<40岁患者是服药知识的危险因素;相较于经济状况差的患者,经济状况好、不需为生活担忧的患者 $P=0.006$ 、 $OR=0.349$ 、95%CI为0.165~0.740,其是服药知识的促进因素,具体结果详见表2。服药态度的多重线性分析结果显示,年龄每增长1岁,服药态度下降0.913个单位,具体结果详见表3。对服药依从性行为进行Logistic回归分析结果显示,相较于 ≥ 50 岁患者,<30岁患者($B=1.026$, $P<0.05$)的依从性行为最高,其次是30~<40岁($B=0.680$, $P<0.05$)。具体结果详见表2。

表 1 HIV/AIDS 患者服药依从性知行单因素分析[$n(\%) / \bar{x} \pm s$]

变量	服药知识			服药信念/分		服药依从性			$Z/H/\chi^2(P)$
	低分组 ($n=390$)	高分组 ($n=138$)	$Z/H/\chi^2(P)$	得分	$t/F/H(P)$	好 ($n=254$)	中 ($n=211$)	差 ($n=63$)	
性别			1.642(0.101)		0.155(0.877)				-0.133(0.910)
男	229(58.72)	92(66.67)		34.11 $\pm$ 5.87		155(61.02)	128(60.66)	38(60.32)	
女	161(41.28)	46(33.33)		34.49 $\pm$ 5.34		99(38.98)	83(39.34)	25(39.68)	
年龄/岁			36.940(<0.001)		8.327(0.040)				21.822(<0.001)
<30	8(2.05)	19(13.77)		36.63 $\pm$ 5.64		9(3.54)	10(4.74)	8(12.70)	
30~<40	55(14.10)	28(20.29)		35.29 $\pm$ 5.47		31(12.20)	38(18.01)	14(22.22)	
40~<50	169(43.33)	57(41.30)		34.17 $\pm$ 5.60		99(38.98)	100(47.39)	27(42.86)	
≥ 50	158(40.52)	34(24.64)		33.58 $\pm$ 6.23		115(45.28)	63(29.86)	14(22.22)	
文化程度			23.168(<0.001)		13.68(0.008)				12.384(0.015)
小学及以下	117(30.00)	17(12.32)		33.12 $\pm$ 6.23		72(28.35)	56(26.54)	6(9.52)	
初中	136(34.87)	56(40.58)		34.92 $\pm$ 5.23		77(30.31)	84(39.81)	31(49.21)	
高中或中专	67(17.18)	31(22.46)		34.55 $\pm$ 5.32		56(22.05)	29(13.74)	13(20.64)	
大专	62(15.90)	24(17.40)		33.93 $\pm$ 6.00		42(16.54)	34(16.11)	10(15.87)	
本科及以上	8(2.05)	10(7.24)		35.67 $\pm$ 2.74		7(2.75)	8(3.80)	3(4.76)	
婚姻状况			2.504(0.012)		2.392(0.122)				0.887(0.375)
已婚	248(63.59)	142(51.45)		34.03 $\pm$ 5.90		157(61.81)	128(60.66)	34(53.97)	
未婚/离异/丧偶	71(36.41)	67(48.55)		34.60 $\pm$ 5.79		97(38.19)	83(39.34)	29(46.03)	
经济状况			19.678(<0.001)		3.866(0.145)				6.270(0.044)
好,不需为生活担忧	31(7.95)	26(18.84)		34.00 $\pm$ 5.06		20(7.87)	32(15.17)	5(7.94)	
一般,不太担心生活	232(59.49)	88(63.77)		34.74 $\pm$ 5.69		149(58.67)	128(60.66)	43(68.25)	
差,需为生活担忧	127(32.56)	24(17.39)		33.32 $\pm$ 6.38		85(33.46)	51(24.17)	15(23.81)	
最近 1 个月是否饮酒			3.202(0.221)		6.920(0.031)				13.040(0.001)
经常	27(6.92)	13(9.42)		34.70 $\pm$ 4.22		14(5.51)	20(9.48)	6(9.52)	
偶尔	81(20.77)	36(26.09)		33.37 $\pm$ 5.34		45(17.72)	49(23.22)	23(36.51)	
不喝酒	282(72.31)	89(64.49)		34.49 $\pm$ 6.14		195(76.77)	142(67.30)	34(53.97)	

表 2 HIV/AIDS 患者服药依从性知行多因素分析

变量	B	$S.E.$	$Wald\chi^2$	OR	95% CI	P
服药知识						
年龄 30 ~ <40 岁	1.851	0.485	14.560	6.829	2.489 ~ 18.735	0.000
经济状况好,不需为生活担忧	-1.052	0.383	7.530	0.349	0.165 ~ 0.740	0.006
服药依从性						
年龄 <30 岁	1.026	0.420	5.960		0.202 ~ 1.849	0.015
年龄 30 ~ <40 岁	0.680	0.276	6.043		0.138 ~ 1.222	0.014

表 3 HIV/AIDS 患者 HAART 服药态度的多重线性回归分析结果

变量	非标准化系数		标准化系数 β	t	P
	B	SE			
年龄段	-0.913	0.299	-0.132	-3.050	0.002

3 讨论

本研究结果显示,大理地区 HIV/AIDS 患者 HAART 服药知识的总体知晓情况不高,服药信念不理想,与有关要求尚有差距^[9],但服药依从性行为较好,提示服药情况存在“知行分离”现象,与许向东等^[10]

的研究结果一致,认为主要与治疗知识掌握不全和对服药知识重视度不高有关,南非的一项研究也有相同结论^[9]。国外研究证实,HAART 服药知识是影响患者服药依从性的主要因素^[11-12],服药知识缺乏导致服药依从性降低和耐药比例上升,增加了患者的疾病负担^[13]。因此,医护人员应通过多元健康教育形式,向患者介绍 HAART 药物和最新研究成果及进展等相关知识。

本研究中,HIV/AIDS 患者总体服药态度得分为(34.26 $\pm$ 5.86)分,与总分 50 分比较,说明其服药态度

不容乐观。究其原因:患者未充分认知到 HAART 药物在整个治疗方案中的重要性,以及对药物远期效应的误解,外加患者对健康转归效益的考虑,导致其出现服药态度不佳的现状。本研究中,服药信念必要性评分高于顾虑性评分,表明 HIV/AIDS 患者对 HAART 药物的必要性有更强的信念,但也不可忽视其服药顾虑性。医护人员要注重挖掘患者的服药意识,让其在生活行为方面保持良好心态,有效掌握正确服药方式及处理药物不良反应的能力,减少其顾虑,提高服药依从性^[14-15]。服药依从性知信行结果显示,不同年龄段、文化程度、婚姻状况、经济状况、最近1个月是否饮酒对其 HAART 服药依从性知信行有一定影响。HAART 服药知识更容易在中青年 AIDS 患者中传播,本研究中>40岁患者占79.2%且文化程度不高,可能与“知行分离”结果有一定关系。老年人对知识的接受能力相对较差,应制定针对大理地区老龄化、文化层次低的群体进行有重点的个性化健康教育,逐渐强化服药知识宣传的深度和广度。对于文化程度较高的患者,其防控意识强,直接影响对待 AIDS 的态度和行为。已婚患者的服药依从性高于其他婚姻状况患者,这主要与家庭支持相关。因此,应根据患者特征,落实 HAART 指南并制定合理用药方案^[16-18],避免产生不良反应和耐药,保证治疗的延续性,并提高服药依从性^[19-20]。同时利用同伴教育强化知信行,转变服药态度,增强服药信念,改善服药依从性。

基于本研究结果,建议:(1)加强服药依从性教育,提高 HIV/AIDS 患者的认知水平;(2)优化治疗方案,定期随访并采取措施减轻不良反应和耐药;(3)加强对医护人员的 HIV 预防和治疗培训,重点提高服药依从性,包括制定用药方案、服药前的健康教育、用药期间的随访和干预。

参 考 文 献

- [1] WHO. 关于艾滋病毒/艾滋病的重要事实[EB/OL]. (2019-11-28) [2020-02-07]. <https://www.who.int/zh/news-room/factsheets/detail/hiv-aids>.
- [2] 吴雪韵,沈银忠. 艾滋病抗病毒治疗新进展[J]. 传染病信息, 2019,32(1):81-87.
- [3] 金玫华,杨中荣,李婧,等. 潮州市艾滋病患者抗病毒治疗服药依从性分析[J]. 预防医学,2018,30(12):1231-1233.
- [4] 李灵. 对话式教育在提高艾滋病患者抗病毒治疗依从性的应用研究[D]. 长沙:中南大学,2012.
- [5] Horne R, Weinman J, Hankins M. The beliefs about medicines questionnaire: the development and evaluation of a new method for assessing the cognitive representation of medication [J]. 1998, 14 (1):1-24.
- [6] 司在霞,周敏,曹广庆,等. 中文版服药信念特异性问卷用于换瓣术后抗凝患者的信效度检验[J]. 护理学杂志,2013,28(4):20-23.
- [7] Haro Márquez C, Cantudo Cuenca MR, Almeida González CV, et al. Patients' adherence-related beliefs about medicines prescribed for long-term conditions in HIV patients[J]. Farm Hosp, 2015, 39(1):23-28.
- [8] 付晓丽,牛卫理,杨淑敏,等. Morisky 问卷测量 AIDS 患者服药依从性的信度和效度[J]. 郑州大学学报(医学版),2016,51(3):421-423.
- [9] 国务院办公厅. 中国遏制与防治艾滋病“十三五”行动计划的通知[EB/OL]. (2017-01-09) [2020-02-07]. http://www.gov.cn/gongbao/content/2017/content_5171331.htm.
- [10] 许向东,潘杰. 潮州市区≥50岁男男同性恋者艾滋病健康教育及行为干预效果分析[J]. 中国健康教育,2021,37(11):1041-1044.
- [11] 张继红. 宁波市接受抗病毒治疗的 HIV/AIDS 病人生存状况影响因素分析[D]. 宁波:宁波大学,2017.
- [12] Martiana I, Waluyo A, Yona S. Assessing the relationship between knowledge of antiretroviral therapy and stigma regarding adherence to ART among men who have sex with men [J]. Enfermeria Clinica, 2019,29(Supl 2):321-325.
- [13] Terblanche LM, Stellenberg EL. Patient knowledge of HIV and its treatment in South Africa [J]. Afr J Prim Health Care Fam Med, 2014,6(1):E1-7.
- [14] 龙声丽. 心理护理结合健康宣教对艾滋病病人自我效能的影响观察[J]. 实用临床护理学电子杂志,2018,3(52):195,8.
- [15] 赵银,肖寒. 艾滋病抗病毒治疗耐药研究进展[J]. 海南医学,2021,32(7):895-899.
- [16] 张秋月,张彤. 艾滋病抗病毒治疗现状及其研究进展[J]. 中国病毒病杂志,2018,8(2):103-108.
- [17] 魏顺远,康冰,王世斌,等. 492例艾滋病抗病毒治疗病人停药原因及影响因素分析[J]. 皮肤性病诊疗学杂志,2021,28(4):323-327.
- [18] 梁辉勇,丁亚,彭小青,等. 三种常用高效抗逆转录病毒治疗方案疗效的比较[J]. 中国医院药学杂志,2021,41(19):1998-2000,2005.
- [19] 曾亮,马烨,豆智慧,等. 我国艾滋病抗病毒治疗标准调整前后治疗病人生存情况研究[J]. 中国艾滋病性病,2016,22(7):488-492.
- [20] 梁欣,彭晓霞. 中国 HIV 感染者/AIDS 患者服用抗病毒治疗药物后耐药性的系统综述[J]. 中国感染控制杂志,2016,15(4):254-257,61.

(收稿日期:2022-05-11)

女性性欲评估工具及其研究应用进展

罗澜¹ 黄晶晶^{2,3} 李华芳^{2,3,4△}

- 1 上海交通大学医学院 2015 级临床医学(八年制)专业博士研究生,上海 200030
- 2 上海交通大学医学院附属精神卫生中心普通精神科,上海 200030
- 3 上海市精神心理疾病临床医学研究中心,上海 200030
- 4 上海市重性精神病重点实验室,上海 200030

【摘要】 性欲低下障碍是最常见的女性性功能障碍,性欲低下影响了约 21.6% 的中国女性的生活质量。女性性欲评估工具种类繁多,为方便我国医师和研究者选用合适的工具进行女性性欲低下障碍的相关研究和诊疗工作,本文综述了近十余年国内外可用于这一目的的工具,介绍了包括女性性功能指数、女性性兴趣和性欲量表、性功能问卷、性欲量表、女性性欲减退筛查表在内的 17 个工具的研究应用进展及优缺点,并就不同应用目的给出了工具建议。

【关键词】 性欲;性欲低下障碍;女性性兴趣/唤起障碍;量表;结局评估

【中图分类号】 G479 【文献标识码】 A

Assessment instruments of women's sexual desire and their research and application advances
LUO Lan¹, HUANG Jingjing^{2,3}, LI Huafang^{2,3,4△}. 1. Doctoral Degree Candidate of Clinical Medicine (Eight-year Program) Enrolled in 2015, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200030, China; 2. Department of Psychiatry, Shanghai Mental Health Center, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200030, China; 3. Shanghai Clinical Research Center for Mental Health, Shanghai 200030, China; 4. Shanghai Key Laboratory of Psychotic Disorders, Shanghai 200030, China

【Abstract】 Hypoactive sexual desire disorder (HSDD) is the most prevalent female sexual dysfunction (FSD). Low sexual desire affects 21.6% of Chinese women and has a detrimental effect on their quality of life. There are currently many different validated instruments examining women's sexual desire. To facilitate the proper use of these instruments in HSDD-related research and clinical work for Chinese physicians and researchers, this paper reviewed measurement options over the last ten years (e.g., the female sexual function index, sexual interest and desire inventory-female, sexual function questionnaire, 28-item version, elements of desire questionnaire, the decreased sexual desire screener), introduced their research and application advances, advantages/disadvantages, and provide suggestions on the choice for different application purpose.

【Key words】 Sexual desire; Hypoactive sexual desire disorder; Female sexual interest/arousal disorder; Scale; Outcome assessment

性欲低下障碍(hypoactive sexual desire disorder, HSDD)是最常见的女性性功能障碍(female sexual dysfunction, FSD)^[1],特点为持续性或经常性的性幻想和性欲不足或缺失,并由此造成显著的苦恼或人际关系问题^[2]。我国 HSDD 的患病率数据尚少^[3,4],但有多达 21.6% 的女性存在性欲低下^[5]。HSDD 与人际关系满意度低下和总体幸福感低下显著相关^[6],性欲低

下也常伴随抑郁和婚姻问题^[7]。我国 HSDD 的治疗主要为性治疗和心理治疗,但由于相关培训普及困难等原因,性医学门诊鲜有开设,在精神科、妇产科也存在患者羞于求医^[8]、医生诊疗能力有限、时间不足^[9]等现实问题。

随着我国女性性健康需求的提高和国外 HSDD 治疗新药获批,医师对于简便可靠的筛查、诊断及疗效评估工具的需求日益迫切。鉴于此,本文综述了近十余年可用于 HSDD 评估的女性性欲评估工具及其研究应用进展,将 17 个可用工具按推荐用途择要介绍如下。具体情况详见表 1。

【基金项目】上海交通大学医学院转化医学协同创新中心合作研究项目(TM202016)

△【通讯作者】李华芳,E-mail:lihuafang@smhc.org.cn

表 1 女性性欲评估工具概况及度量性能

推荐 用途	工具简称	题项数	回忆 期限	施测 方式	施测时间 (min)	题项 来源	内容 效度	结构效度			界值	评估维度
								聚合	发散	已知组		
筛查	FSFI	19	4 周	自评	5	E,P	#	*	*	FSD、 HSDD	*	性欲、主观性唤起、阴道润滑、性高潮、性 满意、性交疼痛
	B-PFSF	7	2~3 个月	自评	5~10	P	##	*	NR	HSDD	*	NA
	CSFQ-14	14	1 个月	自评/他评	3~5	P	NR	*	NR	FSD	*	性欲、性唤起、性高潮
	HSDD 筛查表	4	3 个月	自评	<5	E	##	*	NR	HSDD	*	NA
	SIDI-F	13	4 周	他评	15~25	E	##	*	*	HSDD	*	性欲、可能共病或使个体易患性欲功能障 碍的性功能障碍、性行为、性关系
	SFQ-28	28	4 周	自评	15~20	P	##	*	NR	FSD、 HSDD	*	性欲、躯体性唤起-感觉、躯体性唤起-润 滑、主观性唤起、性愉悦、性高潮、性交疼 痛、伴侣关系
	EDQ	9	1 d/4 周	自评	NR	E	##	*	*	NR	NR	性欲
	MSIQ	10	1 周	自评	NR	E	##	*	*	HSDD	NR	性欲、性反应、性满意
	HISD	25	NR	自评	NR	NR	#	*	*	NR	NR	NR
	DLSA	9	24 h	自评	NR	NR	NR	*	*	HSDD	NR	NA
疗效 评估	SDI	14	1 个月	自评	NR	E	##	*	*	NR	NR	个人性欲、他人性欲
	RBF-D	18	3 d	自评	NR	E	NR	*	*	NR	NR	与主要性伴侣的性活动、对主要性伴侣的 性欲、与非主要性伴侣的性活动、对非主 要性伴侣的性欲、自慰行为
	FSDQ	50	4 周	自评	30	P	##	*	NR	NR	NR	他人性欲、个人性欲、抵抗、积极关系、性 自我形象、担忧
诊断	DSDS	5	NA	自评/他评	NR	E	##	NA	NA	HSDD	*	NA
	WSID-SF	9	3 个月	自评	NR	E	NR	*	*	HSDD	NR	NA
	SDM	NA	NA	他评	60	E	NR	*	NA	*	NA	NA
其他	CSDS	40	NR	NR	NR	P	NR	NR	*	*	NR	情感联系线索、色情/外显线索、视觉/接 近线索和浪漫/内隐线索

注: E 为题项源自专家; P 为题项源自患者访谈; # 为存在争议或报告不充分, ## 为有报告; * 为效度良好或有参考界值; NA 为不适用; NR 为未见报告; 已知组效度下所列疾病代表该病患者的量表总分/维度分与健康对照比较, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$); HSDD 为性欲低下障碍, DS14FSD 为女性性功能障碍, DS14FSFI 为女性性功能指数, DS14B-PFSF 为简版女性性功能简表, DS14CSFQ-14 为性功能改变问卷-14, DS14HSDD 筛查表为性欲低下障碍筛查表, DS14SIDI-F 为女性性兴趣和性欲量表, DS14SFQ-28 为性功能问卷-28, DS14EDQ 为性欲问卷, DS14MSIQ 为绝经后性兴趣问卷, DS14HISD 为性欲指数, DS14DLSA 为性活动日志, DS14SDI 为性欲量表, DS14RBF-D 为情绪行为报告-性欲量表, DS14FSDQ 为女性性欲问卷, DS14DSDS 为女性性欲减退筛查表, DS14WSID-SF 为简版女性性兴趣诊断访谈, DS14SDM 为结构化诊断方法, CSDS 为性欲线索量表。

1 HSDD 筛查工具

1.1 女性性功能指数 (FSFI)

FSFI^[10] 应用广泛, 但近 1 个月无性交者的总分不具备临床意义。性欲分量表 (FSFI-d) 可单独应用, 但被学界和美国食品药品监督管理局 (FDA) 质疑内容效度^[11]、结构效度欠佳^[12-13]。汉化版 FSFI^[3,14-15] 信效度良好, 且有筛查 FSD [总分 ≤ 23.45 (2~36) 分] 和 HSDD [FSFI-d ≤ 2.7 (1.2~6) 分] 的异常界值^[4]。

1.2 简版女性性功能简表 (B-PFSF)

B-PFSF^[8] 总分 ≤ 20 分筛查 HSDD 的灵敏度 (Sen)

和特异度 (Spe) 较高, 但检验仅见于绝经后患者。

1.3 性功能改变问卷-14 (CSFQ-14)

CSFQ-14^[9] 总分 ≤ 43 分可用于筛查 FSD^[16] (Sen 为 91.1%, Spe 为 62.5%), 兼有男性版和医师施测版。

1.4 HSDD 筛查表

HSDD 筛查表^[17] 总分 ≥ 7 分可用于筛查 HSDD (Sen 为 82%, Spe 为 99%), 但检验尚仅见于绝经后女性。

2 HSDD 疗效评估工具

2.1 女性性兴趣和性欲量表 (SIDI-F)

SIDI-F^[18] 覆盖症状较多,较 FSFI 和 CSFQ-14 的已知组效度更好^[19]。其汉化版信效度良好^[20],但效标为 FSFI-d 而非专家诊断,或需进一步研究验证。

2.2 性功能问卷-28 (SFQ-28)

SFQ-28^[21] 信效度良好^[7],简版性功能问卷 (ASFQ)^[22] 可减轻患者负担,也可评估性唤起障碍亚型。

2.3 性欲问卷 (EDQ)

EDQ^[23] 覆盖症状较多,分为日版和月版,信效度和反应度良好。

2.4 绝经后性兴趣问卷 (MSIQ)

MSIQ^[24] 用于许多临床研究,但仅限绝经后女性。

2.5 性欲指数 (HISD)

HISD^[25] 具备应用潜力。

2.6 性活动日志 (DLSA)

DLSA^[26] 专为 HSDD 评估研制,通过交互式语音响应系统 (IVRS) 施测。

2.7 性欲量表 (SDI)

SDI^[27] 评估个人性欲 (自慰的欲望)、他人性欲 (与另一人进行性活动的欲望),经广泛验证,不限年龄、性别、性活动。但他人性欲是否进一步分为非伴侣性欲 (对非伴侣的性吸引力对象的性欲) 和伴侣性欲尚待检验^[28]。

2.8 情绪行为报告-性欲量表 (RBF-D)

RBF-D^[11] 维度与 SDI 相似,编制后应用尚少。

2.9 女性性欲问卷 (FSDQ)

FSDQ^[29] 维度与 PFSF 相似,有简版,纳入症状多,具备应用潜力。

3 HSDD 诊断工具

3.1 女性性欲减退筛查表 (DSDS)

DSDS^[30] 可辅助诊断广泛性、获得性 HSDD,与标准诊断访谈相比准确度为 85.2%,验证跨文化效度后即可应用。

3.2 简版女性性兴趣诊断访谈 (WSID-SF)

WSID-SF^[26] 经 IVRS 施测,可用于绝经后患者 (Spe 为 89%,Sen 为 70%)。

3.3 结构化诊断方法 (SDM)

SDM^[31] 含 4 份自评问卷和结构化诊断访谈。非

专家医师诊断一致性好,但需培训、耗时 1 h^[8]。

4 其他

性欲线索量表 (CSDS):CSDS^[32] 可辅助心理治疗和性治疗。

5 结语

综上所述,量表选择需综合考虑研究目的、对象、条件等诸多因素:(1) 筛查 HSDD 可选用 FSFI-d、DSDS、B-PFSF、HSDD 筛查表;筛查各 FSD 亚型可选用 FSFI、CSFQ-14、ASFQ;(2) 临床上快速诊断 HSDD 首选 DSDS;(3) 评估疗效可选用 SIDI-F、SFQ-28、EDQ 等。

需注意的是,筛查及疗效评估均需搭配性苦恼量表^[23],许多量表应用前需汉化。FSFI、SIDI-F 已有汉化,SDI、CSFQ-14 也有应用,但仍需在 HSDD 患者中检验和修订。除研究应用现状的差异,各量表纳入的症状差异很大。自慰的欲望 (SDI、FSDQ)、性欲的维持 (HSDD 筛查表、DLSA、FSDQ)、反应性性欲 (FSDQ、SIDI-F)、亲密接触的欲望 (SFQ、SIDI-F) 并非见于所有量表,性行为是否纳入评估也有争议^[33]。虽然“性欲”“性兴趣”的频率和强度各量表都有涉及,但“性欲”概念较为抽象^[34],易与性唤起混淆。笼统的“性欲”改善 (如 FSFI-d) 也难以反映改善来自伴侣性欲、性幻想还是自慰的欲望,因而难以判断实际临床价值。各量表差异度大反映出性欲评估的困难,也提醒了研究者摒弃“拿来主义”,结合研究目的审慎选取或自行研发。

量表汉化需参考药品评审中心对患者报告结局的要求,自行研发则需充分吸取国外量表编制和临床研究终点摸索中的经验教训。可通过患者访谈将“性欲”概念具体化,避免宽泛;审慎考虑“性行为频率”对评估的意义,避免降低敏感度或限定目标人群;区分自发性/反应性性欲及自慰/伴侣性欲,避免语义模糊带来的应答负担及临床意义判定的困难;关注计算机自适应测试等先进评估方法的应用。

参 考 文 献

[1] Shifren JL, Monz BU, Russo PA, et al. Sexual problems and distress in the United States women: prevalence and correlates [J]. Obstet Gynecol, 2008, 112 (5) :970-978.
[2] American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 4th edition, text revised [M]. Washington, DC: American Psychiatric Association, 2000.
[3] Sun X, Li C, Jin L, et al. Development and validation of Chinese version of female sexual function index in a Chinese population-a

- pilot study[J]. J Sex Med, 2011, 8(4):1101-1111.
- [4] 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.
- [5] Tong J, Zhang C, Zhang L, et al. Analysis of low sexual desire in Chinese women; a national population-based epidemiological survey in Chinese mainland[J]. Sex Health, 2020, 17(1):61-68.
- [6] Parish SJ, Hahn SR. Hypoactive sexual desire disorder; a review of epidemiology, biopsychology, diagnosis, and treatment[J]. Sex Med Rev, 2016, 4(2):103-120.
- [7] Dennerstein L, Guthrie JR, Hayes RD, et al. Sexual function, dysfunction, and sexual distress in a prospective, population-based sample of mid-aged, Australian-born women[J]. J Sex Med, 2008, 5(10):2291-2299.
- [8] Rust J, Derogatis L, Rodenberg C, et al. Development and validation of a new screening tool for hypoactive sexual desire disorder; the brief profile of female sexual function (B-PFSF) [J]. Gynecol Endocrinol, 2007, 23(11):638-644.
- [9] Keller A, McCarvey EL, Clayton AH. Reliability and construct validity of the changes in sexual functioning questionnaire short-form (CSFQ-14) [J]. J Sex Marital Ther, 2006, 32(1):43-52.
- [10] Rosen R, Brown C, Heiman J, et al. The female sexual function index (FSFI): a multidimensional self-report instrument for the assessment of female sexual function[J]. J Sex Marital Ther, 2000, 26(2):191-208.
- [11] Velten J, Dawson SJ, Suschinsky K, et al. Development and validation of a measure of responsive sexual desire[J]. J Sex Marital Ther, 2020, 46(2):122-140.
- [12] Forbes MK, Baillie AJ, Schniering CA. Critical flaws in the female sexual function index and the international index of erectile function [J]. J Sex Res, 2014, 51(5):485-491.
- [13] Meyer-Bahlburg HFL, Dolezal C. The female sexual function index; a methodological critique and suggestions for improvement[J]. J Sex Marital Ther, 2007, 33(3):217-224.
- [14] 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(10):23-26.
- [15] Liu H, Yu J, Chen Y, et al. Sexual function in cervical cancer patients: psychometric properties and performance of a Chinese version of the female sexual function index[J]. Eur J Oncol Nurs, 2016, 20:24-30.
- [16] Garcia-Portilla MP, Saiz PA, Fonseca E, et al. Psychometric properties of the Spanish version of the changes in sexual functioning questionnaire short-form (CSFQ-14) in patients with severe mental disorders[J]. J Sex Med, 2011, 8(5):1371-1382.
- [17] Leiblum S, Symonds T, Moore J, et al. A methodology study to develop and validate a screener for hypoactive sexual desire disorder in postmenopausal women[J]. J Sex Med, 2006, 3(3):455-464.
- [18] Sills T, Wunderlich G, Pyke R, et al. The sexual interest and desire inventory-female (SIDI-F): item response analyses of data from women diagnosed with hypoactive sexual desire disorder[J]. J Sex Med, 2005, 2(6):801-818.
- [19] Clayton AH, Goldmeier D, Nappi RE, et al. Validation of the sexual interest and desire inventory-female in hypoactive sexual desire disorder[J]. J Sex Med, 2010, 7(12):3918-3928.
- [20] 刘晨晨, 郭广玲, 张超, 等. 女性性趣及性欲望减退量表的汉化和验证[J]. 中国实用护理杂志, 2021, 37(36):2807-2813.
- [21] Quirk FH, Heiman JR, Rosen RC, et al. Development of a sexual function questionnaire for clinical trials of female sexual dysfunction [J]. J Womens Health Gend Based Med, 2002, 11(3):277-289.
- [22] Williams K, Abraham L, Symonds T. Psychometric validation of an abbreviated version of the sexual function questionnaire (ASFQ) [J]. Value Health, 2010, 13(7):A381.
- [23] Revicki DA, Althof SE, Derogatis LR, et al. Reliability and validity of the elements of desire questionnaire in premenopausal women with hypoactive sexual desire disorder[J]. J Patient Rep Outcomes, 2020, 4(1):82.
- [24] Rosen RC, Lobo RA, Block BA, et al. Menopausal sexual interest questionnaire (MSIQ): a unidimensional scale for the assessment of sexual interest in postmenopausal women[J]. J Sex Marital Ther, 2004, 30(4):235-250.
- [25] Apt CV, Hurlbert DF. Motherhood and female sexuality beyond one year postpartum: a study of military wives[J]. J Sex Educ Ther, 1992, 18(2):104-114.
- [26] DeRogatis LR, Allgood A, Auerbach P, et al. Validation of a women's sexual interest diagnostic interview-short form (WSID-SF) and a daily log of sexual activities (DLSA) in postmenopausal women with hypoactive sexual desire disorder [J]. J Sex Med, 2010, 7(2):917-927.
- [27] Spector IP, Carey MP, Steinberg L. The sexual desire inventory: development, factor structure, and evidence of reliability[J]. J Sex Marital Ther, 1996, 22(3):175-190.
- [28] Moyano N, Vallejo-Medina P, Sierra JC. Sexual desire inventory: two or three dimensions? [J]. J Sex Res, 2017, 54(1):105-116.
- [29] Goldhammer DL, McCabe MP. Development and psychometric properties of the female sexual desire questionnaire (FSDQ) [J]. J Sex Med, 2011, 8(9):2512-2521.
- [30] Clayton AH, Goldfischer ER, Goldstein I, et al. Validation of the decreased sexual desire screener (DSDS): a brief diagnostic instrument for generalized acquired female hypoactive sexual desire disorder (HSDD) [J]. J Sex Med, 2009, 6(3):730-738.
- [31] Utian WH, Maclean DB, Symonds T, et al. A methodology study to validate a structured diagnostic method used to diagnose female sexual dysfunction and its subtypes in postmenopausal women[J]. J Sex Marital Ther, 2005, 31(4):271-283.
- [32] McCall K, Meston C. Cues resulting in desire for sexual activity in

women[J]. J Sex Med, 2006, 3(5): 838-852.

[33] Bryan TC. Qualitative examination of sex therapists' perspectives regarding women with low sexual desire[D]. Florida: University of South Florida, 2022.

[34] Pyke RE. FDA decisions on measures of hypoactive sexual desire disorder in women: a history, with grounds to consider clinical judgment. [J]. Sex Med Rev, 2021, 9(2): 186-193.

(收稿日期: 2022-06-01)

DOI:10.3969/j.issn.1672-1993.2023.06.038

• 性教育与性健康 •

山东省有性行为大学生安全套使用及影响因素分析

陈怡冰^{1,2} 鲁志鸿³ 李新蕊⁴ 荆现华³ 王丽君^{1△}

- 1 山东中医药大学管理学院, 济南 250355
- 2 吉林大学公共卫生学院, 长春 130021
- 3 济南市疾病预防控制中心, 济南 250021
- 4 济南市长清区疾病预防控制中心, 济南 250399

【摘要】 目的 分析山东省有性行为大学生安全套使用现状, 特别是安全套坚持使用率及其影响因素。**方法** 对山东省济南市 11 所高校 16 001 名大学生采用问卷调查获取基本资料、性行为发生情况和安全套使用情况的数据, 整理并分析有性行为大学生安全套使用的影响因素, 采用 χ^2 检验和非条件 Logistic 回归分析。**结果** 共 1 224 名大学生有过性行为, 688 人 (56.21%) 始终使用安全套, 72 人 (5.88%) 没有使用安全套, 924 人 (75.49%) 在首次性行为时使用了安全套, 873 人 (86.78%) 在最近的一次性行为中使用了安全套; Logistic 回归分析显示“首次性行为使用了安全套” ($OR = 5.180$) 是安全套坚持使用的主要影响因素。**结论** 影响大学生安全套使用的影响因素较多, 包括性别、艾滋病知晓情况、首次性行为对象、首次性行为安全套使用情况以及性行为对象性别。应实施更具针对性的干预措施, 如根据性别实施差异化性安全教育、注重同伴教育、性教育关口前移、引导谨慎性行为等措施。

【关键词】 大学生; 安全套使用; 性行为; 艾滋病

【中图分类号】 G479 **【文献标识码】** A

Analysis of condom use and influencing factors among college students with sexual behavior in Shandong Province CHEN Yibing^{1,2}, LU Zhihong³, LI Xinrui⁴, JING Xianhua³, WANG Lijun^{1△}. 1. School of Management, Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250355, Shandong, China; 2. School of Public Health, Jilin University, Changchun 130021, Jilin, China; 3. Jinan Center for Disease Control and Prevention, Jinan 250021, Shandong, China; 4. Changqing District Center for Disease Control and Prevention, Jinan 250399, Shandong, China

【Abstract】 Objective To understand the current situation of condom use among college students who have sexual behaviors in Shandong Province, especially the persistent use rate of condoms and its influencing factors. **Methods** A total of 16,001 college students from 11 colleges and universities in Jinan City of Shandong Province were surveyed to obtain basic information, data on sexual behavior and condom use, and the influencing factors of condom use among college students with sexual behavior were sorted out and analyzed. The χ^2 test and unconditional Logistic regression analysis. **Results** A total of 1224 college students had sex, 688 (56.21%) used condoms all the time, 72 (5.88%) did not use condoms, and 924 (75.49%) used condoms at the first time sex, 873 (86.78%) used condoms in last sex. Logistic regression analysis showed that

【基金项目】 2021 年中国性病艾滋病防治协会高校防艾基金项目 (2021370100A000173)

[△]**【通讯作者】** 王丽君, E-mail: wanglijun2604@126.com

"condom use for the first time" ($OR = 5.180$) was the main influencing factor of persistent condom use.

Conclusions There are many influencing factors that affect college students' condom use, including gender, acquired immune deficiency syndrome (AIDS) awareness, first-time sexual behavior object, first-time sexual behavior condom use, and sexual behavior object's gender. More targeted interventions should be implemented, such as implementing differentiated sex safety education according to gender, focusing on peer education, advancing the threshold of sex education, and guiding prudent sexual behavior.

【Key words】 College students; Condom use; Sexual behavior; Acquired immune deficiency syndrome

随着公众对待性的态度的转变,特别是随着年轻人对婚前性行为接受度的提高,婚前性行为不断增多^[1]。研究表明,当今青少年初次性行为的年龄提前,且有更多的性伴侣^[2]。另有研究表明,性传染病在全球范围内发病率上升,在20~30岁的年轻人中^[2] 25岁以下人群有更高的传染病的可能性^[3]。而正确使用安全套是有效预防大学生艾滋病经性行为传播的最佳措施^[4]。本文旨在对山东省11所驻济南大学开展相关研究,分析影响有性行为大学生安全套使用的相关因素,促进有性行为大学生坚持使用安全套,减少大学生的不安全性行为,从而有效预防艾滋病等性相关疾病。

1 对象与方法

1.1 研究对象

选取山东省济南市11所大学中回答“有过性交经历”的1224名在校大学生作为研究对象,其对此项研究均知情同意。

1.2 方法

调查由济南市长清区疾病预防控制中心于2021年11月至12月具体实施,各高校校医院按照随机抽样计算出的各学校所需样本量配合发放,采用网络问卷自填的方式收集数据。

横断面研究设计的随机整群抽样中样本量的计算: $n = 400 \times q/p$,允许误差为10%。 p 为估计现患率,即大学生性行为发生率^[5],约20%; $q = 1 - p$; $n = 1\ 600$,即每所学校需要调查的样本量为1600。故11所大学共发放问卷17600份,剔除答题时间过短(<2 min)或过长(>15 min)的问卷,经筛选后共获得16001份有效问卷,将回答“有过性交经历”的1224份问卷纳入研究,占总有效问卷的7.6%。

本研究自行设计问卷,为严格把握问卷内容的科学性,以2016年印发的《中国疾病预防控制中心关于印发艾滋病宣传教育核心知识与艾滋病知识知晓率问卷的通知》为参考^[5],问卷内容包括基线资料、大学生艾滋病知晓率情况(国八条)、大学生性行为基本情况、大学生性行为安全意识、大学生对尿检试剂的接受

情况。由“疾控中心-校医院-辅导员-学生”的传达方式将网络问卷发放到研究对象手中,并通过回收问卷完成页截图的方式保证问卷回收数量。本文对安全套使用的变量进行设定,应答“从未使用”=从未使用安全套,应答“有时使用”=曾经使用安全套,应答“每次都”=坚持使用安全套。

1.3 质量控制

严格遵照抽样方法的要求,确保抽样过程中的随机化原则的完全实施;提高研究对象的依从性和受检率;组织调查员进行统一培训,统一标准和认识;选择正确的统计分析方法,辨析混杂因素及其影响。

1.4 统计学处理

采用Excel 2016、SPSS 25.0建立数据库,并对相关数据进行统计分析。所得数据为分类变量,采用 χ^2 检验,以例数(百分数)[$n(\%)$]表示;得到相关因素后采用Logistic回归探究大学生安全套使用情况与这些影响因素的具体关系; $P < 0.05$ 表示差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 大学生性行为和安全性套使用基本情况

在本次调查中,回收有效问卷16001份,其中12738人知晓艾滋病的基本知识,艾滋病综合知晓率为79.61%(综合知晓率判断标准:国八条的8个问题中正确回答6个以上者为知晓)。首次发生性行为时的对象为恋爱中的男/女朋友占比达到91.58%,首次性行为发生时使用安全套的人数占75.49%;根据调查,有过性行为的大学生近一年再次发生性行为的比例达到82.19%,性行为对象多为异性(95.63%),对象为同性(2.88%)或都发生过(1.49%)的占比较少,最近一次发生性行为时使用安全套的比例是86.78%。在未使用安全套的133个人中调查发现,不使用安全套的原因有很多,认为没必要使用的有42人(占31.58%),对方不愿使用或自己不想使用的有37人(各占27.82%);另外,38人认为已采取其他避孕措施故不必再使用避孕套的占28.57%,忘记使用的21人(占比15.79%),5.26%的学生因为价格昂贵而没有使用安全套,没买到和不知道去哪里买的人各占

6.77% 和 2.26%,觉得不好意思买的人占 5.26%。在回答更想如何获得安全套时,71.65% 的学生选择自动售货机购买,13.97% 希望学校自助设备免费提供,14.38% 的同学希望学校社团或相关机构免费发放。

2.2 有性行为大学生安全套使用情况的单因素分析

1 224 名有性行为的大学生中,688 人坚持使用安全套,安全套坚持使用率为 56.21%。其中,女生、艾滋病知识知晓的大学生安全套坚持使用率高于男生、艾滋病知识不知晓的大学生,差异均具有统计学意义($P<0.05$)。异性间发生性行为的大学生安全套坚持使用率高于同性间发生性行为的大学生,首次性行为对象是男女朋友的安全套坚持使用率高于其他,在首次性行为时使用了安全套的大学生其安全套坚持使用率高于首次性行为未使用安全套者,差异均具有统计学意义($P<0.05$)。具体结果详见表 1。

2.3 有性行为大学生安全套坚持使用多因素分析

因变量为有性行为大学生安全套坚持使用情况,单因素分析中 $P<0.05$ 的变量为自变量,对其进行赋值,因变量:安全套使用情况(0 = 未坚持使用安全套,1 = 坚持使用安全套);自变量:性别(0 = 女,1 = 男)、艾滋病知晓情况(0 = 不知晓,1 = 知晓)、首次性行为对象(0 = 其他,1 = 男/女朋友)、首次性行为是否使用安全套(0 = 否,1 = 是)、近一年性行为对象(0 = 异性,1 = 同性)。

根据 $\alpha=0.05$ 检验标准,把影响因素导入模型,根据 P 值以及 OR 的 95% 置信区间可知,艾滋病知晓情况、首次性行为对象、首次性行为是否使用安全套对应的 OR 值均具有统计学意义。针对 OR 值的解释如下:其他因素不变时艾滋病知识知晓的学生坚持使用安全套的可能性是不知道学生的 1.631 倍;其他因素不变时首次性行为对象为男女朋友的学生坚持使用安全套的可能性是首次性行为对象为其他学生的 2.613 倍;

其他因素不变时首次性行为使用了安全套的学生坚持使用安全套的可能性是首次性行为未使用安全套的学生的 5.180 倍。具体结果详见表 2。

表 1 大学生性行为与安全套使用单因素分析[$n(\%)$]				
因素	人数	坚持使用安全套	χ^2	P
性别			7.600	0.006
男	578	301(52.08)		
女	646	387(59.91)		
学校			3.960	0.138
本科大学	81	49(60.49)		
本科学院	696	404(58.05)		
高等职业学校	447	235(52.57)		
年级			12.590	0.052
大一	392	199(50.77)		
大二	328	184(56.10)		
大三	272	169(62.13)		
大四	183	113(61.75)		
其他	49	23(46.94)		
艾滋病知晓情况			13.068	<0.001
知晓	1 040	607(58.37)		
不知晓	184	81(44.02)		
首次性行为对象			13.379	<0.001
男/女朋友	1 121	664(59.23)		
其他	103	24(23.30)		
首次性行为是否使用安全套			129.235	<0.001
是	924	614(66.45)		
否	229	59(25.76)		
近一年性行为对象			6.978	0.008
同性	29	13(44.83)		
异性	962	670(69.65)		

表 2 有性行为大学生安全套坚持使用影响因素 Logistic 回归分析								
因素	比较组	参照组	B	$S.E.$	$Wald\chi^2$	P	OR	95% CI
性别	男	女	-0.229	0.126	3.316	0.069	0.796	0.622 ~ 1.018
艾滋病知晓情况	知晓	不知晓	0.489	0.174	7.873	0.005	1.631	1.159 ~ 2.296
首次性行为对象	男/女朋友	其他	0.960	0.262	13.459	<0.001	2.613	1.564 ~ 4.364
首次性行为是否使用安全套	是	否	1.645	0.155	112.408	<0.001	5.180	3.822 ~ 7.021
近一年性行为对象	同性	异性	-0.056	0.355	0.025	0.874	0.945	0.471 ~ 1.897

3 讨论

本研究存在一定局限性:(1)由于调查问卷多为封闭式问题,答案不易列全,导致所得的部分结果缺乏进一步分析的数据支持,在之后的研究中需针对性别差异、艾滋病预防知识的“知-信-行”、首次性行为的影响等方面开展深入的调查和分析。(2)样本自身的局限性,本文虽采用科学可靠的方法进行问卷收集,但由于时间、人力和物力上的限制,仅调查了驻济南的11所高校,所得结果可能不足以代表整个山东省的实际情况,在之后的研究中需要扩大样本收集范围,增加结果的可靠性。

调查显示,山东省大学生安全套坚持使用率为56.21%,略高于刘天军等^[6]关于北京市大学生的调查结果,且明显高于刘志浩等^[7]关于南京市大学生的调查结果,不同城市间的差异或由地区文化差异引起;5.8%的大学生从没用使用过安全套,该结果低于刘志浩等^[7]、马世伟等^[8]研究,略低于2006年一项调查中高危人群7.5%的水平^[9],这说明山东省有性行为大学生使用安全套的意识较强。

研究表明,大学生是否坚持使用安全套的影响因素分别是性别、艾滋病知晓情况、首次性行为对象、首次性行为安全套使用情况以及性行为对象性别。从性别维度来看,男生对安全套的坚持使用率明显低于女生,这与杨罗等^[10]的研究结果一致。可能的原因是:男性更重视性行为的质量即“性交的感受”和“性行为顺利进行”^[11],使得男生在性行为的过程中更容易忽视安全问题,加之男性生理结构和在两性关系中的主导优势,就会导致在性行为时不坚持使用安全套的行为发生。故建议根据性别差异进行有效干预^[11],对男生的性健康教育要侧重于“尊重对方”,如主动购买安全套、正确佩戴安全套等;对女生可侧重于“自我保护”,如主动要求对方佩戴安全套、正确使用安全套保护自己,这会成为之后性健康教育相关工作的突破重点。

本研究中艾滋病知识知晓是坚持使用安全套的促进因素,与刘天军等^[6]研究结果一致,国内外研究也显示,将艾滋病预防与性健康教育相结合可以通过提高艾滋病知晓水平来减少大学生的不良性行为^[12-13]。但若仅仅通过讲座等“自上而下”的方式提高艾滋病知晓率也是不科学的,因为部分知晓艾滋病基础知识的大学生无法将知晓转为行动,这会导致“知-信-行”

分离^[14]。故建议各高校利用学生社团进行同伴教育^[15],定期培训一批学生组成宣讲团,在同学间平等的交流中分享如何正确使用安全套预防艾滋病,以促进从知晓艾滋病知识到坚持使用安全套这一行动的转化。

首次性行为使用安全套是大学生坚持使用安全套的促进因素,这一结果与高建美等^[16]的研究结果一致,不同的是本研究中首次性行为使用安全套是对大学生坚持使用安全套影响最为显著的因素,这表明首次性行为安全套的使用情况会直接影响今后安全套的使用习惯^[17]。若在首次性行为时没有使用安全套那么大学生将更容易发生知行分离^[18],在之后的性行为中更加难以坚持安全套的使用。本文认为大学生第一次性行为的安全意识培养极其重要,加之首次性行为发生的年龄逐渐提前^[19],未来性安全教育的关口仍需提前,如果在大学新生导学或军训讲座中增加性安全教育知识,特别是安全套正确使用的内容,就可以尽量在首次性行为发生前提高大学生的性安全意识。

研究发现同性间性行为的安全套使用率偏低,可能的原因是行为人并不完全清楚安全套的作用,简单将“安全套”与“避孕套”划等号^[20],而同性性行为多为肛交不会妊娠,且同性性行为具有隐匿性^[21],这将大大增加同性间性行为不使用安全套的可能性。未来同性间性行为仍然是艾滋病防治以及性健康教育重中之重,需由高校和疾控中心合作定期对大学生同性性行为的情况进行调查,动态跟踪采取有针对性的防范措施。首次性行为对象是恋爱对象的大学生在之后的性行为中安全套坚持使用率更高,但产生这一结果的原因需要进一步研究,本文推测首次性行为对象是男女朋友的大学生对于对方和自身的性安全意识更强,因此更有可能坚持使用安全套,建议各高校加强对大学生责任感和道德感的培养,帮助其树立正确的婚恋观。

综上所述,山东省有性行为大学生安全套坚持使用率较高,但仍然存在不安全的性行为,性别、艾滋病知晓情况、首次性行为对象、首次性行为安全套使用情况、性行为对象性别是是否坚持使用安全套的影响因素。故在大学生中开展科学系统的性健康教育,安全套使用技能教育十分重要^[22],在引导大学生“安全性行为”的同时还要强调“谨慎性行为”^[23],防止大学生

产生坚持使用安全套就可以频繁性交甚至滥交的想法。

参 考 文 献

[1] Sun X, Fan L, Chang C, et al. HIV/AIDS related perception and behavior: a comparative study among college students of different majors in China[J]. *Int J Nurs Sci*, 2020, 7(Suppl 1): S74-S79.

[2] Cheung KK, Montgomery D, Benjamins LJ. Prevalence of sexually transmitted infections among adolescents entering child protective services[J]. *J Pediatr Adolesc Gynecol*, 2015, 28(5): 324-326.

[3] Mmbaga EJ, Leonard F, Leyna GH. Incidence and predictors of adolescent's early sexual debut after three decades of HIV interventions in Tanzania: a time to debut analysis[J]. *PLoS One*, 2012, 7(7): e41700.

[4] WHO. Protecting young people from HIV and AIDS: the role of health services Geneva[M]. Geneva: WHO, 2004: 15-16.

[5] 邵英, 李建维, 王张丽, 等. 三城市部分大学生中有性行为者对 HIV 非职业暴露后预防的知识知晓率及服务接受情况[J]. *中华疾病控制杂志*, 2021, 25(12): 1436-1440, 1469.

[6] 刘天军, 王更新, 张曦月, 等. 有性行为大学生安全套正确使用情况及影响因素[J]. *中国艾滋病性病*, 2019, 25(9): 968-969, 975.

[7] 刘志浩, 卫平民, 黄明豪, 等. 南京市有性行为大学生安全套使用情况及影响因素分析[J]. *中国卫生统计*, 2013, 30(5): 635-637.

[8] 马世伟, 李谊, 杨小丽. 大学生性行为及安全套使用情况调查[J]. *中国学校卫生*, 2010, 31(7): 795-796, 798.

[9] 《中国护理管理》编辑部. 《中国艾滋病防治联合评估报告(2007 年)》概要[J]. *中国护理管理*, 2008, 8(7): 18-19.

[10] 杨罗, 李响, 金涛, 等. 四川省成都市大学生性行为态度及知识现状调查[J]. *中国计划生育学杂志*, 2010, 18(1): 36-38.

[11] 孙霄, 朱广荣, 季成叶, 等. 大学生使用安全套态度的深度访谈[J]. *中国性科学*, 2013, 22(1): 55-58, 72.

[12] 王曦影, 张林林. 中国 21 世纪性教育干预研究系统综述[J]. *中国学校卫生*, 2021, 42(1): 146-152.

[13] Robinson BB, Bockting WO, Rosser BR, et al. The sexual health

model: application of a sexological approach to HIV prevention[J]. *Health Educ Res*, 2002, 17(1): 43-57.

[14] 赵伟江, 缪秋月, 施月英. 余姚市 2016—2020 年人工流产中学生艾滋病知晓和安全套使用情况[J]. *中国学校卫生*, 2022, 43(6): 860-863, 868.

[15] Ceylan E, Koç A. Effect of peer education model on nursing students' knowledge and attitudes towards HIV/AIDS[J]. *Nurse Educ Today*, 2021, 99: 104808.

[16] 高建美, 杨波, 段振华, 等. 成都市在校大学生性行为中安全套的使用及影响因素[J]. *寄生虫病与感染性疾病*, 2021, 19(2): 57-62.

[17] 杨义, 叶运莉, 杨艳芳, 等. 影响大学生安全套使用的相关性研究[J]. *生殖与避孕*, 2014, 34(11): 955-960.

[18] 叶雨果, 余彬, 裴容, 等. 四川省高校新生艾滋病知识与行为的现状[J]. *中国艾滋病性病*, 2020, 26(1): 88-89, 94.

[19] 呼志丽, 包冉彤, 李尚曹, 等. 沈阳市大学新生首次性行为年龄及 HIV 相关高危行为的关联性分析[J]. *中国艾滋病性病*, 2020, 26(2): 160-164.

[20] 潘晓红, 丛黎明, 马瞧勤, 等. 浙江省 2785 名有性行为大学生艾滋病感染危险感知及安全套使用情况的调查[J]. *中华流行病学杂志*, 2006, 27(6): 499-502.

[21] Veronese V, Clouse E, Wirtz AL, et al. "We are not gays... don't tell me those things": engaging 'hidden' men who have sex with men and transgender women in HIV prevention in Myanmar[J]. *BMC Public Health*, 2019, 19(1): 63.

[22] 武俊珍, 陈晶琦, 马爽, 等. 北京市某职业学院女生预防艾滋病基本知识及性行为状况调查研究[J]. *中国性科学*, 2019, 28(1): 145-148.

[23] Barchi F, Apps H, Ntshebe O, et al. Social and behavioral correlates of adolescent sexual experience and intention to use condoms in Northwestern Botswana[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2021, 18(11): 5583.

(收稿日期: 2022-05-19)

欢迎订阅 2023 年度《中国性科学》杂志