

· 诊断研究 ·

(文章编号) 1007-0893(2021)23-0074-03

DOI: 10.16458/j.cnki.1007-0893.2021.23.024

慢性子宫内膜炎合并不孕症患者 CD138 表达 及其与妊娠结局相关性研究

冯菊香 倪明军 邱淑琴

(惠州市惠阳区妇幼保健院, 广东 惠州 516001)

[摘要] **目的:** 探究膜硫酸乙酰肝素蛋白多糖配体蛋白聚糖-1 (CD138) 在慢性子宫内膜炎所致不孕症患者中的阳性表达情况, 并探究其对慢性子宫内膜炎致不孕症患者妊娠结局的预测价值。**方法:** 选取惠州市惠阳区妇幼保健院 2019 年 5 月至 2021 年 1 月期间收治的 80 例不孕症患者, 所有患者均进行子宫内膜活检, 根据其子宫内膜苏木精-伊红染色法 (HE) 染色结果分为病例组 22 例和阴性组 58 例。两组患者均进行子宫内膜 CD138 免疫组化检查, 比较各组 CD138 阳性率。同时对病例组患者予以规范的抗菌药物治疗, 两组患者均随访 6 个月以上追踪受孕成功情况, 并分析受孕成功者 CD138 阳性率。**结果:** 病例组 CD138 阳性率为 95.45%, 显著高于阴性组的 3.45%, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。随访 6 个月以上, 病例组患者经规范抗感染治疗后有 3 例宫内妊娠, 阴性组患者经治疗后有 21 例宫内妊娠, 其中 CD138 阳性者受孕成功率显著低于 CD138 阴性者, 差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。**结论:** 慢性子宫内膜炎合并不孕症患者的子宫内膜 CD138 阳性率高, 且 CD138 阳性表达的慢性子宫内膜炎合并不孕患者其宫内妊娠成功率低, 因此临床有望可通过检测 CD138 诊断慢性子宫内膜炎合并不孕, 并预测其妊娠结局, 为临床治疗提供指导。此外, 积极治疗子宫内膜炎, 使 CD138 由阳性转为阴性有利于提高妊娠成功率。

[关键词] 慢性子宫内膜炎; 不孕症; 膜硫酸乙酰肝素蛋白多糖配体蛋白聚糖-1

[中图分类号] R 711.32 **[文献标识码]** B

Study on the Expression of CD138 in Patients with Chronic Endometritis and Infertility and its Correlation with Pregnancy Outcome

FENG Ju-xiang, NI Ming-jun, QIU Shu-qin

(Huizhou City Huiyang District Maternal and Child Health Care Hospital, Guangdong Huizhou 516001)

[Abstract] **Objective** To explore the positive expression of CD138 in infertility patients caused by chronic endometritis and its predictive value for pregnancy outcome of infertility patients caused by chronic endometritis. **Methods** 80 infertility patients treated at Huizhou Huiyang Maternal and Child Health Hospital from May 2019 to January 2021 were selected. All patients underwent endometrial biopsy and were divided into case group with 22 cases and negative group with 58 cases. According to the results of endometrial hematoxylin eosin staining. Immunohistochemical examination of CD138 in endometrium was performed in both groups, and the positive rate of CD138 in each group was compared. At the same time, the patients in the case group were treated with standardized antibiotics. The patients in both groups were followed up for more than 6 months, followed up the success of pregnancy, and analyzed the positive rate of CD138 in the successful pregnancy. **Results** The positive rate of CD138 in case group was 95.45%, which was significantly higher than that in negative group 3.45%, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). Follow-up for more than 6 months, there were 3 cases of intrauterine pregnancy in the case group after standard anti-infection treatment, and 21 cases of intrauterine pregnancy in the negative group after treatment, among which the pregnancy success rate of CD138-positive patients was significantly lower than that of CD138-negative patients, the difference was statistically significant ($P < 0.05$). **Conclusion** The positive rate of CD138 in endometrium of patients with chronic endometritis complicated with infertility is high, and the success rate of intrauterine pregnancy of patients with chronic endometritis complicated with infertility with positive expression of CD138 is low. Therefore, it is expected to diagnose chronic endometritis complicated with infertility by detecting CD138, predict its pregnancy outcome, and provide guidance for clinical treatment. In addition, actively treating

[收稿日期] 2021-09-29

[基金项目] 惠州市科技计划项目资助课题 (2019Y297)

[作者简介] 冯菊香, 女, 主治医师, 主要从事妇产科临床疾病预防、诊断与治疗工作。

endometritis and turning CD138 from positive to negative is conducive to improving the success rate of pregnancy.

(Key Words) Chronic endometritis; Infertility; CD138

慢性子宫内膜炎是不孕症发生的主要危险因素之一，慢性子宫内膜炎主要是由于急性子宫内膜炎未经处理或治疗不彻底而引起的，大部分患者症状较轻、临床表现较隐蔽，容易被忽略，诊治难度大，往往因诊断不及时而延误治疗，进而影响不孕症诊疗效果^[1]。因此，及早发现和及时治疗慢性子宫内膜炎可为不孕症提供有利的条件。有研究表明^[2]，子宫内膜间质中浆细胞异常表达可成为慢性子宫内膜炎致不孕症的确诊依据。膜硫酸乙酰肝素蛋白多糖配体蛋白聚糖-1 (CD138) 为浆细胞的特异性指标，现为进一步明确 CD138 在慢性子宫内膜炎所致不孕症患者中的表达情况及其对患者妊娠结局的预测价值，旨在为临床诊治慢性子宫内膜炎致不孕症提供指导依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取本院 2019 年 5 月至 2021 年 1 月期间收治的 80 例不孕症患者，患者年龄 22~42 岁，平均年龄(31.05±4.01)岁，孕次 0~3 次，平均孕次(1.69±0.51)次，产次 0~1 次，平均产次(0.47±0.16)次。

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 (1) 年龄 20~42 岁；(2) 已婚，性生活规律且未采取避孕措施，≥1 年未孕；(3) 均进行宫腔镜诊治，并自愿接受子宫内膜活检。

1.2.2 排除标准 (1) 合并生殖道恶性肿瘤；(2) 伴有严重内外科合并症及并发症，如心脏病、严重高血压病、肝病急性期等；(3) 有饮酒、吸烟、吸毒史；(4) 伴有急性盆腔炎、阴道炎。

1.3 方法

1.3.1 样本收集和处理 在患者月经干净后 3~7 d 进行宫腔镜检查术，在麻醉起效后于宫腔镜直视下钳取患者部分子宫内膜组织。用 0.9% 氯化钠注射液冲洗子宫内膜以将残存的血液洗掉。

1.3.2 染色 用 10% 甲醛水溶液将子宫内膜组织固定后送病理科进行脱水、石蜡包埋、切片、苏木精-伊红 (hematoxylin-eosin, HE) 染色及阅片。慢性子宫内膜炎诊断标准^[3]：HE 染色后在显微镜下见子宫内膜间质有浆细胞分布。若未见有浆细胞分布则为非慢性子宫内膜炎。

1.3.3 分组 根据子宫内膜 HE 染色结果，将 80 例不孕症患者分为病例组 22 例和阴性组 58 例。

1.3.4 免疫组化检测子宫内膜 CD138 病理科取“1.3.2”步骤中的子宫内膜石蜡切片，应用免疫组化法进行 CD138 的测定。免疫组化结果判断^[4]：阳性浆细胞：显微镜下见浆细胞细胞膜显示为强阳性染色(呈棕黄色)，而浆细胞细胞质为弱阳性，且见浆细胞细胞核呈圆形，偏于细胞一侧，染

色质粗。CD138 阳性：显微镜下密集区 1 个 400 倍高倍视野下阳性浆细胞≥5 个；CD138 阴性：显微镜下密集区 1 个 400 倍高倍视野下阳性浆细胞<5 个。

1.4 治疗方法

80 例不孕症患者中病例组 22 例慢性子宫内膜炎，其中 8 例合并宫腔粘连、4 例合并子宫内膜息肉、1 例合并子宫内膜增生不伴非典型增生、1 例合并不全纵膈子宫；阴性组 58 例不孕症患者中有 22 例宫腔粘连，11 例子官内膜息肉，9 例输卵管堵塞，6 例多囊卵巢综合征，5 例子官内膜增生不伴非典型增生，3 例盆腔粘连，1 例不全纵膈子宫，1 例子官内膜异位症。针对以上病因分别予以针对性治疗。

宫腔粘连或纵膈子宫予以宫腔镜下宫腔粘连分离术或纵膈切除术+球囊子宫支架放置术，术后行雌孕激素人工周期(戊酸雌二醇片(补佳乐，拜耳医药保健有限公司，国药准字 J20171038)在月经周期第 5 天口服，每日 1 mg，连续服用 21 d，并在用药第 12 天加服地屈孕酮片(荷兰 Solvay Pharmaceuticals B.V，国药准字 H20090470)，10 mg·次⁻¹，2 次·d⁻¹)治疗 3 个月，术后 1 个月取出球囊子宫支架；子宫内膜息肉予以宫腔镜下内息肉摘除术或刮宫术；输卵管堵塞予以输卵管通液术或宫腔镜下输卵管口插管通液术；多囊卵巢综合征予以指导调整生活方式，口服炔雌醇环丙孕酮片(浙江仙琚制药股份有限公司，国药准字 H20065479，每片含醋酸环丙孕酮 2 mg 和炔雌醇 0.035 mg)，1 片·d⁻¹，连用 21 d，口服二甲双胍(中美上海施贵宝制药有限公司，国药准字 H20023371)0.85 g·次⁻¹，1 次·d⁻¹，治疗 3~6 个月后予药物促排卵治疗；子宫内膜增生不伴非典型增生予以刮宫术+孕激素转化子宫内膜+药物促排卵治疗；子宫内膜异位症予以腹腔镜下子宫内膜异位灶电灼术；盆腔粘连予以盆腔粘连松解术。所有慢性子宫内膜炎患者经上述针对性治疗后均进行抗感染治疗，具体方案：阿奇霉素片(国药准字 H10980218，石药集团欧意药业有限公司)口服 1.0 g，1 次·d⁻¹，治疗 1 d 或者口服 0.5 g，1 次·d⁻¹，治疗 3 d；或应用多西环素肠溶胶囊(永信药品工业(昆山)股份有限公司，国药准字 H20030627)口服 0.1 g，2 次·d⁻¹，治疗 10 d。

1.5 观察指标

(1) 比较病例组与阴性组的 CD138 阳性率；(2) 随访 6 个月以上并记录两组经治疗后的成功妊娠情况，比较 CD138 阳性率者与阴性率者的受孕成功率差异。

1.6 统计学方法

采用 SPSS 20.0 软件进行数据处理，计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示，采用 t 检验，计数资料用百分比表示，采用 χ^2 检验，P<0.05 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 病例组与阴性组的 CD138 阳性率比较

病例组 CD138 阳性率为 95.45 % (21/22)，高于阴性组的 3.45 % (2/58)，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。

2.2 CD138 阳性与阴性者的受孕成功率比较

随访 6 个月以上，病例组 22 例患者经针对性治疗及规范抗感染治疗后有 3 例宫内妊娠 (2 例 CD138 阳性者，1 例 CD138 阴性表达)，阴性组 58 例患者经针对性治疗后有 21 例宫内妊娠 (均为 CD138 阴性者)。其中，CD138 阳性者受孕成功率 8.70 % (2/23)，低于 CD138 阴性者 38.60 % (22/57)，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，见表 1。

表 1 CD138 阳性与阴性者的受孕成功率比较 (n (%))

| CD138 | n | 病例组 | 阴性组 | 合计 |
|-------|----|---------|-----------|-----------------------|
| 阴性 | 57 | 1(1.75) | 21(36.84) | 22(38.60) |
| 阳性 | 23 | 2(8.70) | 0(0.00) | 2(8.70) ^a |

与阴性比较，^a $P < 0.05$

注：CD138 一膜硫酸乙酰肝素蛋白多糖配体蛋白聚糖-1

3 讨论

近年，随着社会环境污染、宫腔疾病高发等多因素的影响，不孕症发生率呈逐年升高的趋势。慢性子宫内膜炎为不孕症发生的常见诱因。一旦发生子宫内膜炎，内膜持续受到炎症因子的刺激，致使其分泌紊乱和异常增生，造成子宫内膜出现炎细胞浸润、溃疡、糜烂、毛细血管增生等病理改变，不利于受精卵着床。此外，炎症介质渗出还会继发机体免疫应答，促使内膜分泌大量致敏活性物质，对胚胎存在一定的毒性作用，而且免疫应答产生的免疫抗体还会排斥胚胎形成，故在多种机制相互作用下慢性子宫内膜炎极易伴有不孕症。

对于不孕症患者，需准确诊断，根据病因予以针对性治疗。目前组织病理学检查是诊断慢性子宫内膜炎的金标准，但研究发现^[5]，HE 染色的病理检查易受检测试剂性能、切片质量、炎症病变范围等多因素影响，难以准确区分内膜间质细胞与浆细胞，致使慢性子宫内膜炎的诊断率偏低。有学者提出^[6]，在常规 HE 染色中浆细胞无法辨认时，应用 CD138 进行免疫组化染色可有效显示子宫内膜中的浆细胞，明显提高慢性子宫内膜炎的诊断率。本研究结果也显示，慢性子宫内膜炎病例组 CD138 阳性率为 95.45 %，高于阴性组的 3.45 %，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)。提示慢性子宫内膜炎合并不孕症患者子宫内膜 CD138 呈高阳性率。

CD138 是反映浆细胞的一种特异性指标，应用免疫组化对 CD138 进行染色处理可检出浆细胞，识别出 HE 染色容易漏诊的圆形浆细胞、纺锤形浆细胞，进而有助于消除形态相似细胞对检测结果的干扰，使诊断准确率升高^[7]。因此，对于慢性子宫内膜炎合并不孕症的诊断可采用内膜 HE 染色联合 CD138 表达检测。

本研究中所有不孕患者均根据临床指南标准进行针对性病因治疗，随访 6 个月以上发现，CD138 阳性者受孕成功率低于 CD138 阴性者，差异具有统计学意义 ($P < 0.05$)，提示 CD138 阳性者受孕成功率偏低。因此，对于检测到 CD138 阳性表达的慢性子宫内膜炎不孕症患者应积极予以抗炎治疗，通过改善子宫内膜相关炎症状况，促使 CD138 转为阴性，有可能会增加慢性子宫内膜炎病人的妊娠率，这也给临床治疗不孕症提供一定的思路。但受研究对象个体差异、研究设计局限性的影响，研究结果有待更大样本、设计更精确严格的对照试验进一步分析和研究。

综上，慢性子宫内膜炎合并不孕症患者的子宫内膜 CD138 阳性率高，且 CD138 阳性表达不孕症患者的妊娠成功率低，故临床可通过检测 CD138 辅助诊断慢性子宫内膜炎致不孕，并预测患者的妊娠结局。

〔参考文献〕

- (1) 董鑫焱, 王嵩明. 慢性子宫内膜炎影响女性生殖结局的相关机制探讨 (J). 生殖医学杂志, 2020, 29(1): 130-134.
- (2) 叶海花, 陆丽美, 王兴, 等. 慢性子宫内膜炎与生殖预后之间的关系及其研究进展 (J). 国际妇产科学杂志, 2020, 47(6): 705-711.
- (3) 史晓芸. 慢性子宫内膜炎与复发性流产 (J). 国际生殖健康 / 计划生育杂志, 2018, 37(1): 81-86.
- (4) 万瑞雪, 陈静思, 别嘉, 等. 不明原因反复胚胎种植失败与子宫内膜 CD38、CD138 表达的相关性 (J). 昆明医科大学学报, 2020, 41(10): 108-113.
- (5) 田海英, 徐祥波, 王嵩明, 等. 反复移植失败伴慢性子宫内膜炎不同检测方法比较及高危因素分析 (J). 中国计划生育学杂志, 2017, 25(4): 263-266.
- (6) 史晓芸, 郑梅玲, 张桂林, 等. 慢性子宫内膜炎与复发性流产关系的研究 (J). 中国医师杂志, 2019, 21(3): 426-428.
- (7) 杨思丽, 王彬, 罗万训. CD138 对慢性子宫内膜炎合并不孕患者的诊断价值 (J). 世界复合医学, 2020, 6(3): 105-107.