

CD138对不孕合并慢性子宫内膜炎的诊断价值及其 相关因素分析

陈玉清^{1*}, 方瑞丽¹, 罗苑娜², 罗灿娇³, 聂钊堂³

(中山大学附属第一医院 1.妇产科, 2.病案管理科, 3.病理科, 广东广州 510080)

摘要:【目的】探讨 CD138 免疫组化在慢性子宫内膜炎(CE)诊断中的作用,及助孕患者合并 CE 的高危因素。【方法】选取 93 例检查证实为正常宫腔形态,准备行助孕治疗的患者为研究对象,取子宫内膜组织进行常规 HE 染色和 CD138 免疫组化染色,同时收集患者病史、跟踪其生殖预后。【结果】①CE 的检出率:CD138 免疫组化高于 HE 染色(27.96% vs 26.89%, $P < 0.05$);②妊娠率:CD138 阳性患者(7.7%)比 CD138 阴性患者(31.3%)低($P = 0.017$);③单因素分析结果表明既往有月经淋漓不尽史、人流史及合并有输卵管堵塞等与 CE 有一定联系 ($P < 0.05$),Logistic 回归分析结果证实月经淋漓不尽 ($P = 0.014$, OR = 5.394, 95% CI 1.405–20.699),既往人流史 ($P = 0.029$, OR = 3.194, 95% CI 1.125–9.073)、输卵管堵塞 ($P = 0.028$, OR = 3.274, 95% CI 1.139–9.415)是 CD138 阳性的独立危险因素。【结论】CD138 免疫组化可提高 CE 诊断率,既往淋漓不尽病史、人流史输卵管堵塞病史是慢性子宫内膜炎的高危因素,应建议其进行 CD138 免疫组化检测。

关键词:慢性子宫内膜炎;CD138;不孕

中图分类号:R71 文献标志码:A 文章编号:1672-3554(2015)04-0569-05

Enhancement of Diagnosis of Chronic Endometritis by CD138 and Assessment of Risk Factors Associated with Chronic Endometritis on Infertility

CHEN Yu-qing^{1*}, FANG Rui-li¹, LUO Yuan-na², LUO Can-qiao³, NiE Zhao-tang³

(1.Department of Gynecology and Obstetrics, China, 2.Department of Medical Records, 3.Department of Pathology, First Affiliated Hospital, Sun Yat-sen University, Guangzhou 510080, China)

Corresponding to: CHEN Yu-qing, E-mail: fangchenyq@163.com

Abstract:【Objective】 To evaluate the detected diagnostic value of CD138 in chronic endometritis and compare with that of conventional HE staining as well as investigate the risk factors in infertile patients with chronic endometritis. 【Methods】 Endometrial tissue of 93 infertile patients who recently received hysteroscopy and laparoscopy to confirm with normal uterine cavity for being prepared for assisted reproductive therapy was taken to routine HE staining and immunohistochemical staining for CD138. Clinical data of all patients were analyzed retrospectively and pregnant outcomes were followed up. 【Results】 ① The detection rate: Immunohistochemical staining for CD138 can raise the detected capacity of chronic endometritis compared with HE staining (27.96% vs 26.89%, $P < 0.05$). ② Clinical pregnancy rate: Compared with patients without chronic endometritis (31.3%), patients with chronic endometritis (7.7%) were less likely to be pregnant ($P = 0.017$). Univariate analysis and further regression analysis showed chronic endometritis correlated with history of dripping wet ungodliness ($P = 0.014$, OR = 5.394, 95% CI 1.405–20.699), induced abortion ($P = 0.029$, OR = 3.194, 95% CI 1.125–9.073) and fallopian tube blockages ($P = 0.028$, OR = 3.274, 95% CI 1.139–9.415). 【Conclusion】 Immunohistochemical staining for CD138 can improve the detected capacity of chronic endometritis as a remmendation for patients with risk factors included history of dripping wet ungodliness, induced abortion and fallopian tube blockages.

Key words: chronic endometritis; CD138; infertility

[J SUN Yat-sen Univ(Med Sci), 2015, 36(4):569–573]

收稿日期:2015-03-05

基金项目:广东省科技计划项目(2013B021800237, 2012B040304007);广州市科技计划项目(201300000169)

作者简介:陈玉清, * 通信作者, 副主任医师, 硕士生导师, 研究方向:妇科腔镜, 普通妇科, E-mail: fangchenyq@163.com

不孕症是妇科较常见的疾病,近年来发病率有所升高。相关研究表明,不孕患者中慢性子宫内膜炎(chronic endometrial, CE)的发生率在 0.2%至 46%^[1-2]。不孕与自然流产和 CE 存在一定联系^[1, 3-4],CE 通常没有症状,临床上容易被忽视^[2, 4-5]。CE 的诊断依据是在子宫内膜间质中发现异常浆细胞的浸润^[6]。采用传统的苏木精伊红染色(Hematoxylin and Eosin, HE),浆细胞有时难以与子宫内膜间质的成纤维细胞和单核细胞区分,加上所获取活检组织的局限性,CE 获得准确诊断及治疗的成功率均不高^[7]。膜硫酸乙酰肝素蛋白多糖配体蛋白聚糖-1 (the transmembrane heparan sulfate proteoglycan syndecan-1, CD138)是一种多配体聚糖,是浆细胞的特异性标志物之一,因此,目前临床上有用 CD138 免疫组化来检测慢性子宫内膜炎,提高慢性子宫内膜炎的诊断率^[8],但由于 CE 在临床上容易被忽略,而且人们对 CE 与不孕的关系认识不深,很少用到这种方法进一步检测。本研究,探讨 CD138 免疫组化相比普通 HE 染色在慢性子宫内膜炎诊断的敏感性差异,同时进一步分析慢性子宫内膜炎发生的相关性影响因素,为临床诊治提供参考。

1 材料与方 法

1.1 一般资料

前瞻性收集 2013 年 4 月至 2013 年 12 月因不孕在中山大学附属第一医院拟行助孕治疗,并于近期行宫腹腔镜检查的 93 例患者,患者年龄在 23 ~ 43 (34.36 ± 4.63) 岁,孕次(1.3 ± 1.3),产次(0.50 ± 0.56)。93 例助孕患者中均没有慢性腹痛或腰骶部疼痛的病人,宫腹腔镜检查证实其中 43 例合并有单侧输卵管堵塞,1 例合并双侧输卵管堵塞。其中,月经淋漓不尽者 12 例,曾行人流术的 32 例,曾有盆腔炎病史的 12 例,合并男性少弱精者 12 例。其中,月经淋漓不尽主要是指月经期延长或者月经周期间出血。

病例入选标准:①均已婚;②有规律性生活,未避孕未孕 1 年以上。③临床诊断为输卵管因素不孕或男方因素不孕或不明原因不孕病例剔除标准:①合并其他宫腔病变,如宫腔粘连、黏膜下子宫肌瘤、子宫纵隔等子宫畸形;②合并子宫肌瘤、子宫内膜异位症、卵巢肿瘤、输卵管积液;③女性

性激素异常;④阴道白带检查有异常,或妇科检查有盆腔压痛,怀疑阴道炎或盆腔炎。本研究通过了中山大学附属第一医院伦理委员会的审查([2014]64),并得到参与患者的知情同意。

1.2 标本收集和制作

子宫内膜取材方法及时机:所有患者选择在卵泡早期进行宫腹腔镜手术。麻醉后在宫腹腔镜手术开始前刮取部分子宫内膜标本,分别进行 HE 染色后再进行免疫组化染色。免疫组化的方法按照试剂盒(DAKO, Carpinteria, Calif)的具体步骤进行。

病理结果判定由 2 名经验丰富的病理医师分别独立对同一切片寻找浆细胞并确诊,有分歧处由 2 名病理医师对所获取结果进行商量确定,必要时请第 3 位病理医师参与。

慢性子宫内膜炎病理诊断标准^[6]:在 HE 染色标本中判断标准:①诊断慢性子宫内膜炎组:子宫内膜间质中见到典型的浆细胞;②疑诊慢性子宫内膜炎组:子宫内膜 HE 染色中未查见浆细胞,子宫内膜间质细胞呈梭形似纤维化及淋巴细胞,在子宫内膜间质细胞中灶状聚集;③非慢性子宫内膜炎组:HE 染色结果未发现以上情况。

CD138 免疫组化染色判断标准^[6]:CD138 免疫组化染色后在浆细胞胞膜可显示强阳性,胞质弱阳性染色为特征,视野下可见到核圆但偏于细胞一侧,染色质粗,沿核膜呈辐射状排列成车轮状。细胞质呈嗜碱性。①诊断慢性子宫内膜炎:每 400 倍高倍镜视野下,子宫内膜间质中见到 5 个或以上典型的浆细胞;②诊断非慢性子宫内膜炎:CD138 免疫组化染色标本中未见到浆细胞或每 400 倍高倍镜视野下浆细胞少于 5 个。

1.3 随 访

术后所有患者均获得 12 个月或以上的随访,随访问隔为 3 个月,通过电话及门诊随访了解所有患者的累计妊娠率。

1.4 统计学方法

所有数据均采用 SPSS13.0 社会统计学软件包进行分析。计量资料以均数±标准差($\bar{x} \pm s$)表示,对于符合正态分布的数据采用单向分析 *t* 检验;不符合正态分布的数据采用 Wilcoxon 秩和检验,计数资料采用卡方检验,不适合 χ^2 检验条件的数据采用 Fisher 精确概率法,采用 Pearson χ^2 独立性检验进行分类变量的关联性分析,对单因素分析

中所有 $P < 0.05$ 的变量以逐步向前法纳入多因素非条件 logistic 回归模型中。以 $P < 0.05$ 代表差异有统计学意义。

2 结果

2.1 HE 组和 CD138 免疫组化染色组的阳性率

按照上述标准,将 HE 组分为慢性子宫内膜炎组,疑诊慢性子宫内膜炎组(图 1A)和非慢性子宫内膜炎组(图 1B);CD138 免疫组化组分为慢性子宫内膜炎组(图 2A)和非慢性子宫内膜炎组(图 2B)。采用卡方检验比较两组的阳性率(表 1),HE 组阳性率为 0,可疑阳性率为(26.89%,25/93),均低于 CD138 免疫组化阳性率(27.96%,26/93),差异有统计学意义($P = 0.041$)。根据 CD138 免疫组化结果,将 93 例患者分为两组,慢性子宫内膜炎组(CE, $n = 26$)和非慢性子宫内膜炎组(NCE, $n = 67$),两组的临床资料见表 2,两组间除了输卵管堵塞有统计学差异外($P = 0.030$),其他资料差异均无统计学意义($P > 0.05$)。

2.2 CD138 对不孕患者受精卵着床的影响

93 例患者术后均在适当的时机行辅助妊娠治疗(IVF-ET 和 5 例人工授精),23 例术后成功受孕,20 例为 IVF-ET 辅助受孕,3 例为人授助孕。CD138 阴性患者妊娠率(31.3%,21/67)高于 CD138 阳性患者(7.7%,2/26),差异有统计学意义($P = 0.017$;表 2)。

表 1 HE 和 CD138 免疫组化染色对慢性子宫内膜炎检出率对比

Table 1 Comparison of diagnosis rate for CE between HE and immunohistochemical staining of CD138

HE	CD138		Totality
	Positive	Negative	
Positive	0	0	0
Probable positive	3	22	25
Negative	23	45	68
Totality	26	67	93

$P = 0.041$

2.3 CD138 阳性的高危因素分析

分析 CD138 阳性患者的临床资料,对 CD138 阳性患者各可能因素采用 Pearson χ^2 独立性检验进行分类变量的关联性分析(表 3),结果显示:月经淋漓不尽($\chi^2 = 10.250, P < 0.05, r = 0.315$)、既往人流史($\chi^2 = 6.042, P = 0.014 < 0.05, r = 0.247$)、输卵管堵塞($\chi^2 = 4.729, P < 0.05, r = 0.220$)等因素与 CE 存在一定联系。进一步将这些因素作为自变量,CD138 阳性作为因变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果证实月经淋漓不尽($P = 0.014, OR = 5.394, 95\% CI 1.405-20.699$),既往人流史($P = 0.029, OR = 3.194, 95\% CI 1.125-9.073$)、输卵管堵塞($P = 0.028, OR = 3.274, 95\% CI 1.139-9.415$)是 CD138 阳性的独立危险因素(表 4)。

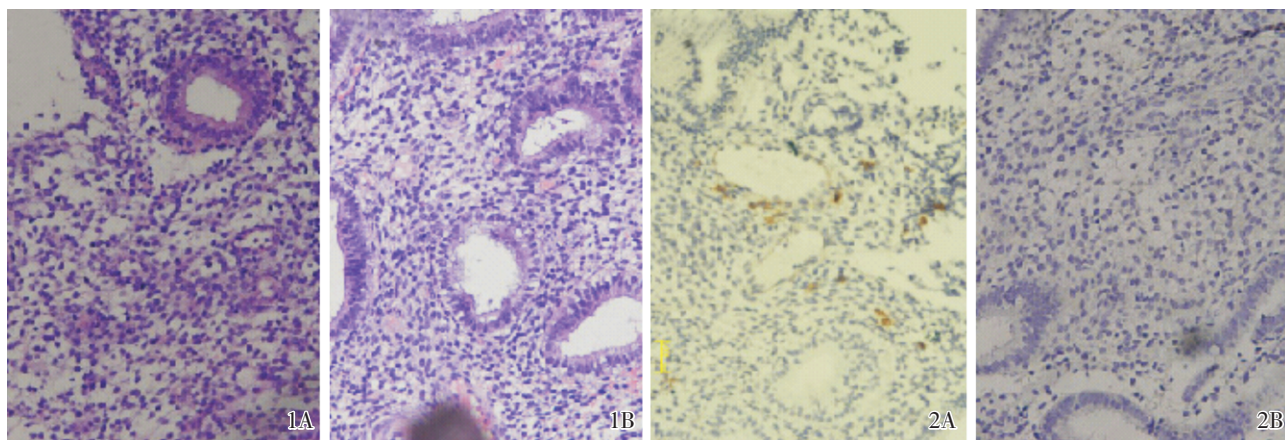


图 1 疑诊慢性子宫内膜炎(A)和非慢性子宫内膜炎(B)

Fig.1 HE staining performance of suspected chronic endometritis(A) and non-chronic endometritis (B), $\times 200$

图 2 慢性子宫内膜炎 CD138 阳性表达(A)和非慢性子宫内膜炎 CD138 阴性表达(B)

Fig.2 Positive staining of CD138 in chronic endometritis(A) and negative staining of CD138 in non-chronic endometritis (B), $\times 200$

表 2 两组患者一般情况比较

Table 2 Comparison of the general conditions

	CE(<i>n</i> = 26)	NCE(<i>n</i> = 67)	<i>t</i> / χ^2 / <i>Z</i>	<i>P</i>
Age/years	35.50 ± 3.89	33.92 ± 4.84	-1.515 ¹⁾	0.130
Body mass index/kg/m ²	21.50 ± 1.54	21.31 ± 3.42	-0.767 ¹⁾	0.443
Menstrual Cycle/d	28.36 ± 2.24	29.40 ± 3.93	-0.666 ¹⁾	0.505
menstrual period/d	5.57 ± 1.28	5.22 ± 1.70	-1.007 ¹⁾	0.314
Gravidity	1.29 ± 1.18	1.26 ± 1.36	-0.276 ¹⁾	0.782
Parity	0.38 ± 0.48	0.54 ± 0.58	-1.104 ¹⁾	0.270
Infertility duration/years	3.42 ± 1.47	3.33 ± 1.31	-0.630 ¹⁾	0.529
Primary infertility (<i>n</i>)	9(34.6)	28(41.8)	0.403 ²⁾	0.526
Male asthenospermia and oligospermia (<i>n</i>)	6(23.1)	6(9.0)	3.324 ²⁾	0.068
Tubal blockage (<i>n</i>)	17(65.4)	27(40.3)	4.729 ²⁾	0.030 ³⁾

CE: Patients with chronic endometritis; NCE: patients without chronic endometritis, 1)Mann-Whitney U Test, 2)Chi-square test, 3) Significant difference at $P < 0.05$, $n = 93$

3 讨 论

不孕症是妇科常见病。子宫内膜是孕卵着床的基础,慢性子宫内膜炎可能影响子宫内膜容受性受损,导致不孕或流产。相关研究表明^[4],伴慢性子宫内膜炎的不孕患者,其胚胎转移的着床率明显低于那些非慢性子宫内膜炎的不孕患者。Erika 等^[8]也发现慢性子宫内膜炎患者其子宫内膜的植入失败率更高的情况。而对这些出现反复的着床失败和复发性流产的病人预防性使用抗生素,却能有效地提高他们的生殖预后^[4, 8]。本研究结果显示,不孕患者中,慢性子宫内膜炎的检出率为 27.96%,而且,接受辅助生殖技术者,非慢性子宫内膜炎组术后 1 年内累积妊娠率(31.3%)明显高于慢性子宫内膜炎组(7.7%; $P = 0.017$, < 0.05),表明慢性子宫内膜炎很可能是不孕患者的病因之一,改善子宫内膜的炎症状态,有望提高患者的妊娠率。

慢性子宫内膜炎通常是没有症状的,如我们研究中确诊的 26 例慢性子宫内膜炎患者,均无腹痛或腰骶部疼痛等盆腔炎的症状,其确诊的主要依据仍依赖于浆细胞的存在。但是由于子宫体属于免疫隔离部位,子宫内膜的免疫反应不强,病变中浆细胞较少或标本处理不当、组织中颗粒细胞和纤维细胞的干扰,HE 染色切片中的浆细胞难以辨认,即使经验丰富的病理医生,也很容易出现漏诊,而且,处于不同分期的子宫内膜组织学变化,

也会对浆细胞的识别和 CE 的诊断产生干扰。在月经后期或者内膜增殖期早期,子宫内膜组织中出现明显的单核细胞浸润、间质中活跃的核分裂、间质细胞增殖或者浆细胞样间质细胞浸润、分泌后期出现的明显的经前反应等,均有可能在组织中出现类似浆细胞的干扰细胞,干扰慢性子宫内膜炎的诊断^[6],因此误诊、漏诊率高。

膜硫酸乙酰肝素蛋白多糖配体蛋白聚糖-1 (CD138)是浆细胞最特异的指标,采用免疫组化对 CD138 进行特异染色,直接检测浆细胞的存在,可以排除一些形态相似的细胞的干扰,有望提高慢性子宫内膜炎诊断准确率。本研究对 93 例助孕患者子宫内膜组织进行了 HE 染色,其中 0 例确诊为慢性子宫内膜炎,25 例为慢性子宫内膜炎疑似病例,68 例为非慢性子宫内膜炎。而 CD138 免疫组化结果显示,疑诊 CE 的 25 例病例,CD138 免疫组化的阳性率为 12%,而非慢性子宫内膜炎的 68 例子宫内膜组织中 CD138 阳性率均为 33.8%,差异结果有统计学意义。这表明,即使病理是慢性子宫内膜炎诊断的金标准,但由于浆细胞识别的困难,导致常规的病理诊断存在很大的主观性,造成一定的误诊及漏诊。CD138 免疫组化染色可提高慢性子宫内膜炎的诊断率及诊断的准确率。

慢性子宫内膜炎病因尚不明确,既往研究认为慢性子宫内膜炎可能与细菌感染、宫内节育器、宫内异常如子宫内膜息肉、子宫内膜骨化生、子宫内膜癌患者辅助放疗及子宫内膜淋巴上皮瘤样癌等有关^[1],本实验提示:患者既往有月经淋漓不尽

表3 慢性子宫内膜炎患者相关因素分析

Table 3 The related risk factors for chronic endometritis

Factors	Totally <i>n</i>	CE (<i>n</i> = 26)	NCE (<i>n</i> = 67)	χ^2	<i>P</i>	<i>r</i>
Prolonged menstrual bleeding				10.25	0.003 ¹⁾	0.315
Yes	12	8	4			
No	81	18	63			
Delivery history				1.621	0.203	0.131
Yes	42	9	33			
No	51	17	34			
Previous abortion history				6.042	0.014 ¹⁾	0.247
Yes	32	14	18			
No	61	12	49			
History of spontaneous abortion				1.817	0.178	0.138
Yes	14	6	8			
No	79	20	59			
History of vaginitis				0.119	0.73	0.036
Yes	51	15	36			
No	42	11	31			
History of pelvic inflammation				3.324	0.068	0.186
Yes	12	6	6			
No	81	20	61			
History of cervical mycoplasma infection				1.547	0.214	0.128
Yes	6	3	3			
No	87	23	64			
History of cervical chlamydial infection				1.547	0.214	0.128
Yes	6	3	3			
No	87	23	64			
Tubal blockage				4.729	0.030 ¹⁾	0.22
Yes	44	17	27			
No	49	9	40			
Pregnancy outcome				5.629	0.017 ¹⁾	-0.246
Pregnancy	23	2	21			
Unpregnancy	70	24	46			

1) Significant difference at $P < 0.05$, $n = 93$.

表4 慢性子宫内膜炎相关因素的Logistics回归分析拟合结果

Table 4 Logistic regression analysis for chronic endometritis

Variable	B value	<i>P</i> value	Odds ratio	95% CI
Prolonged menstrual bleeding	1.685	0.014 ¹⁾	5.394	1.405-20.699
Previous abortion history	1.161	0.029 ¹⁾	3.194	1.125-9.073
Tubal blockage	1.186	0.028 ¹⁾	3.274	1.139-9.415

1) Significant difference at $P < 0.05$, $n = 93$.

炎的发生存在一定联系,是慢性子宫内膜炎的独立危险因素,因此,对有以上这些高危因素的不孕患者,尤其是准备行助孕治疗的患者,应建议行子宫内膜CD138免疫组化病理检查,以明确诊断、及时处理来降低助孕失败发生率,改善患者生殖预后。

综上所述,在常规子宫内膜HE染色常规病理的基础上,增加CD138免疫组化染色可有效弥补形态学检查的不足,防止部分不典型病例的漏诊和误诊,既往有月经淋漓不尽病史人流史、或合并有输卵管堵塞的不孕患者,可能是慢性子宫内膜炎的高危患者,应建议其行子宫内膜CD138免疫组化检查,以明确诊断,及时处理,以改善其生殖预后。但是目前缺乏多中心、大样本的循证医学证据,其价值仍需进一步的临床研究证实。

参考文献

- [1] Kasius JC, Fatemi HM, Bourgain C, et al. The impact of chronic endometritis on reproductive outcome [J]. *Fertil Steril*, 2011, 96(6): 1451-1456.
- [2] Carvalho FM, Aguiar FN, Tomioka R, et al. Functional endometrial polyps in infertile asymptomatic patients: a possible evolution of vascular changes secondary to endometritis [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2013, 170(1): 152-156.
- [3] Polisseni F, Bambirra EA, Camargos AF. Detection of chronic endometritis by diagnostic hysteroscopy in asymptomatic infertile patients [J]. *Gynecol Obstet Invest*, 2003, 55(4): 205-210.
- [4] Kitaya K. Prevalence of chronic endometritis in recurrent miscarriages [J]. *Fertil Steril*, 2011, 95(3): 1156-1158.
- [5] Tortorella C, Piazzolla G, Matteo M, et al. Interleukin-6, interleukin-1beta, and tumor necrosis factor alpha in menstrual effluents as biomarkers of chronic endometritis [J]. *Fertil Steril*, 2014, 101(1): 242-247.
- [6] Adegboyega PA, Pei Y, McLarty J. Relationship between eosinophils and chronic endometritis [J]. *Hum Pathol*, 2010, 41(1): 33-37.
- [7] Kiviat NB, Wølner-Hanssen P, Eschenbach DA, et al. Endometrial histopathology in patients with culture-proved upper genital tract infection and laparoscopically diagnosed acute salpingitis [J]. *Am J Surg Pathol*, 1990, 14(2): 167-175.
- [8] Johnston-MacAnanny EB, Hartnett J, Engmann LL, et al. Chronic endometritis is a frequent finding in women with recurrent implantation failure after in vitro fertilization [J]. *Fertil Steril*, 2010, 93(2): 437-441.

(编辑 徐杰)

病史、人流史或合并输卵管堵塞时,与慢性子宫内膜