

CD138 阴性的慢性子宫内膜炎患者胚胎移植时干预治疗的价值

唐春利¹, 岳英¹, 刘云²

天津爱维医院:1. 妇科;2. 生殖中心胚胎实验室, 天津 300000

摘要:目的 探讨宫腔镜检查符合慢性子宫内膜炎(CE)标准,而免疫组化 CD138 染色检查结果阴性的患者在辅助生殖方面进行胚胎移植时是否有干预治疗的价值。方法 回顾性分析 2017 年 1 月至 2020 年 12 月在该院接受辅助生殖技术助孕,从而行宫腔镜及病理组织检查的患者共计 2 621 例,按检查结果和试验要求筛选出 60 例宫腔镜下符合 CE 诊断标准而免疫组化 CD138 染色检查结果阴性的患者,以是否接受干预治疗分为两组,其中 A 组 30 例患者行宫腔镜及病理组织检查后未接受干预治疗;B 组 30 例患者行宫腔镜及病理组织检查后接受干预治疗。分析所有患者宫腔镜及病理组织检查结果;B 组患者按照 CE 干预治疗 14 d 后,比较两组患者转化日内膜厚度、移植胚胎数、优质胚胎数;比较两组囊胚占比、临床妊娠率及足月活产率。结果 A、B 组转化日内膜厚度、移植胚胎数、优质胚胎数、囊胚占比比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);B 组临床妊娠率、足月活产率均高于 A 组,差异有统计学意义($P<0.05$)。结论 胚胎移植时需重视部分患者宫腔镜下表现为 CE 而免疫组化 CD138 染色检查结果阴性的情况,结合临床经验可适当进行干预治疗后再进行胚胎移植助孕,以获得更好的临床妊娠率和足月活产率。

关键词:宫腔镜; 慢性子宫内膜炎; CD138; 胚胎移植; 干预治疗
中图分类号:R446.4 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2022)14-1982-04

随着辅助生殖技术的不断发展,现阶段体外受精和胚胎移植成功率大大提高,但仍有部分患者出现反复胚胎移植失败。近年来,越来越多的学者认为慢性子宫内膜炎(CE)与胚胎移植失败、复发性流产的发生密切相关^[1-5]。CE 是子宫内膜的持续性炎症,患者通常无明显的临床症状或者仅有轻微白带与月经量增多,盆腔区域隐痛及痛经等^[6],因此 CE 经常被忽视,往往不孕是首诊的主要原因之一^[7]。目前,对于 CE 的诊断方法主要有病理组织检查[包括常规苏木精-伊红(HE)染色和免疫组化 CD138 染色]和宫腔镜检查,且病理组织检查是诊断 CE 公认的金标准。免疫组化 CD138 染色在诊断 CE 方面远优于常规 HE 染色,因为前者可以避免浆细胞样细胞的干扰,缩短了诊断所需时间,提高了显微镜下浆细胞鉴定的灵敏度,使假阳性率低于常规 HE 染色^[8]。近年来,宫腔镜在国内临床的应用日渐普遍,作为一种微创妇科诊疗手段,其在诊断各种子宫疾病方面也发挥了重要作用^[9],对 CE 的诊断直观简便,特异度及灵敏度高^[10]。在临床实际工作中发现有些患者病理组织检查结果与宫腔镜检查结果不符,特别是有少部分患者病理组织检查结果阴性而宫腔镜检查结果符合 CE 诊断标准。为了了解这部分患者是否需要临床干预治疗,治疗疗效如何,本研究按检查结果和试验要求筛选出 60 例宫腔镜检查符合 CE 诊断标准而免疫组化 CD138 染色检查结果阴性的患者,对其相关数据展开分析讨论。

1 资料与方法

1.1 一般资料 回顾性分析 2017 年 1 月至 2020 年

12 月在本院接受辅助生殖技术助孕,从而行宫腔镜及病理组织检查的女性患者共计 2 621 例。按检查结果和试验要求筛选出 60 例宫腔镜检查符合 CE 诊断标准而免疫组化 CD138 染色检查结果阴性的患者,纳入标准:(1)有 ≥ 1 次胚胎移植失败史或 ≥ 1 次流产史,在本院进行胚胎移植的不孕患者,且具有完整的病历资料;(2)均为已婚女性,年龄 40 岁以下;(3)宫腔镜检查诊断为 CE 且免疫组化 CD138 染色检查结果阴性;(4)近 3 个月未使用过抗菌药物。排除标准:(1)月经期;(2)妇科炎症急性期;(3)放置宫内节育器;(4)子宫粘连及子宫纵隔;(5)妊娠试验阳性;(6)大量子宫出血;(7)凝血功能障碍;(8)子宫内膜息肉和子宫黏膜下肌瘤;(9)子宫内膜不典型增生;(10)子宫内膜异位症;(11)初次诊断为子宫内膜癌或既往有子宫内膜癌病史。以是否接受过干预治疗将 60 例纳入研究对象分为两组,其中 A 组 30 例患者行宫腔镜及病理组织检查后未接受干预治疗;B 组 30 例患者行宫腔镜及病理组织检查后接受干预治疗。A 组平均年龄(32.52 ± 3.64)岁,体质指数(BMI)为(23.19 ± 3.23) kg/m^2 ;B 组平均年龄(32.86 ± 3.78)岁,BMI 为(23.28 ± 3.42) kg/m^2 ,两组平均年龄、BMI 比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

1.2 方法

1.2.1 宫腔镜检查 患者月经干净 1 周内,术前均行腹部超声检查,在全身麻醉下进行宫腔镜(日产奥林巴斯)检查。镜外鞘直径为 5.5 mm,将 0.9%的氯化钠溶液作为膨宫介质,维持 80~100 mm Hg 的压

力,100~200 mL/min 流量,排空镜内的空气,置入弯管式检查性宫腔镜,置入过程应缓慢,避免其他副损伤。待膨宫满意、膨宫液体转清后做全面检查。依次观察宫颈管黏膜、宫腔形态、后壁、前壁、宫底、双侧壁及输卵管开口,最后一边退镜一边再次检查宫颈管形态,观察时应逐一进行,避免遗漏。同时详细检查宫腔有无粘连、黏膜下肌瘤、息肉、充血、间质水肿,以及内膜厚度、内膜颜色、腺体开口是否丰富等。所有患者均用金属小号刮匙轻刮宫腔内膜一周,术后子宫内膜组织送病理组织检查。检查结束后,待患者麻醉清醒,询问患者有无术后不适。诊断标准为满足以下任意一项或多项特征即为 CE:(1)子宫内膜散在或弥漫性充血,腺体开口覆盖白色点状物;(2)子宫内膜间质水肿;(3)子宫内膜多发微小息肉(<1 mm)。宫腔镜检查由 1 名副主任医师带领 1 名主治医师完成。

1.2.2 病理组织检查 对子宫内膜组织进行常规 HE 染色,根据是否出现典型的子宫内膜浆细胞(ES-PC)浸润判断结果为阳性或阴性。免疫组化 CD138 染色检查,每 400 倍高倍镜视野下见到 5 个或以上典型的 ESPC 可诊断为 CE,未见到 ESPC 或每 400 倍高倍镜视野下见到的 ESPC 小于 5 个即为非 CE^[11]。

1.2.3 干预治疗 B 组给予左氧氟沙星 0.5 g,每日 1 次,联合甲硝唑 0.2 g,每日 3 次,连续口服 14 d,或者联合多西环素 0.1 g,每日 2 次,连续口服 14 d。

1.2.4 胚胎移植 根据患者排卵及内膜情况选择自然周期、人工周期或微刺激周期行胚胎移植。两组患者在子宫内膜厚度≥8 mm 或排卵后进行内膜转化,对胚胎进行评级、移植,术后予以黄体支持治疗,后续观察妊娠情况。胚胎评级标准:(1)第 3 天卵裂胚,优质胚胎为卵裂球数目为 7~9 个的 I、II 级胚胎。(2)第 5~6 天囊胚,优质囊胚为评分在 4BB 级及以上胚胎。妊娠情况:(1)临床妊娠,移植后 23~25 d 行超声检查发现孕囊且囊内见胎芽。(2)足月活产,妊娠至 37~<42 周分娩的活胎。

1.3 观察指标 分析所有患者宫腔镜及病理组织检查结果;B 组患者按照 CE 干预治疗 14 d 后,比较两组患者转化日内膜厚度、移植胚胎数、优质胚胎数;比较两组囊胚占比率、临床妊娠率及足月活产率。采用阴道 B 超测量转化日内膜厚度,倒置显微镜下计数移植胚胎数及优质胚胎数。囊胚占比率=组内有囊胚人数/组内总人数×100%,临床妊娠率=组内有孕囊且囊内见胎芽人数/组内总人数×100%,足月活产率=组内分娩活胎的人数/组内总人数×100%。

1.4 统计学处理 采用 SPSS19.0 统计软件进行数据处理及统计分析,呈正态分布、方差齐的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以例数或百分率表示,组间比较采用 χ^2 检验。以 $P < 0.05$

为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 宫腔镜及病理组织检查结果 60 例患者中,宫腔镜检查发现子宫内膜充血伴微小息肉占 53.33%(32/60)、子宫内膜充血占 33.33%(20/60)、广泛微小息肉占 10.00%(6/60)、子宫内膜间质水肿占 3.33%(2/60),而子宫内膜行常规 HE 染色及免疫组化 CD138 染色回报均为阴性。

2.2 两组转化日内膜厚度、移植胚胎数、优质胚胎数比较 B 组患者按照 CE 干预治疗 14 d 后,两组患者转化日内膜厚度、移植胚胎数、优质胚胎数比较,差异无统计学意义($P > 0.05$)。见表 1。

表 1 两组转化日内膜厚度、移植胚胎数、优质胚胎数比较($\bar{x} \pm s$)

组别	<i>n</i>	转化日内膜厚度 (mm)	移植胚胎数 (枚)	优质胚胎数 (枚)
A 组	30	9.83±1.76	1.75±0.43	1.47±0.50
B 组	30	9.66±0.90	1.67±0.48	1.24±0.43
<i>t</i>		1.403	0.879	1.952
<i>P</i>		>0.05	>0.05	>0.05

2.3 两组囊胚占比率、临床妊娠率及足月活产率比较 两组囊胚占比率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$);B 组临床妊娠率、足月活产率高于 A 组,差异有统计学意义($P < 0.05$)。见表 2。

表 2 两组囊胚占比、临床妊娠、足月活产情况比较[*n*(%)]

组别	<i>n</i>	囊胚占比	临床妊娠	足月活产
A 组	30	15(50.0)	6(20.0)	2(6.7)
B 组	30	12(40.0)	15(50.0)	9(30.0)
χ^2		0.606	5.934	5.455
<i>P</i>		0.604	0.029	0.042

3 讨 论

胚胎移植已成为临床上治疗不孕症的重要手段,但仍存在较多患者经 1 次或数次胚胎移植未成功妊娠的情况。有研究认为,胚胎移植是否成功有两个关键的因素,即胚胎的质量和内膜的容受性,而绝大多数患者都有优质胚胎可供移植,但其移植后的胚胎种植率、临床妊娠率仍不理想,说明子宫内膜容受性起着重要作用^[12]。多项研究表明,CE 可通过影响子宫内膜容受性,从而影响辅助生殖助孕妊娠结局^[13-14]。治愈 CE 可改善不孕症、胚胎移植反复植入失败及复发性流产患者的妊娠结局^[15-16]。因此,对 CE 的准确诊断和及时治疗尤为重要。

目前,CE 诊断的金标准主要是病理组织检查,但

由于常规 HE 染色方法存在一定缺陷,随着近几年免疫组化 CD138 染色技术的出现,越来越多的学者认为 CD138 对 CE 的诊断更有价值^[17-19],而宫腔镜检查在 CE 诊断中的特异度、阳性预测值相对较低^[20]。但在宋冬梅等^[21]的报道中却提出宫腔镜检查诊断 CE 较病理组织检查诊断 CE 更有价值。宫腔镜检查能够直视宫腔,其结合病理组织检查被认为是诊断宫腔疾病的最佳方法,尤其是在发现不孕症女性宫腔疾病中具有重要价值。但是在实际工作中发现,少部分患者宫腔镜下完全符合 CE 的诊断标准,而病理组织检查为阴性,这给临床是否对此类患者进行干预治疗提出了难题。因此,本研究收集了近几年本院的宫腔镜检查符合 CE 诊断标准而免疫组化 CD138 染色检查结果阴性的患者展开研究,在基础资料无差异的情况下以是否接受过干预治疗分为两组,观察胚胎移植成功率。研究发现 B 组在经过干预治疗后,临床妊娠率及足月活产率均明显高于 A 组,这足以证明在仅有宫腔镜显示 CE 的情况下,根据临床经验进行适当的干预治疗可明显提高辅助生殖助孕的成功率,这与包洪初等^[22]的报道结论一致。一些学者指出宫腔镜下子宫内膜形态特征可以准确诊断 CE,并可据此给予相应治疗,以减少患者的痛苦和治疗费用。而病理组织检查结果会受到子宫内膜取样时间和不同的实验室质控标准影响^[23]。同时,在李洁等^[24]对 CE 患者(CD138 阳性)进行抗菌药物治疗使 CD138 转阴后,临床妊娠率明显升高,甚至高于非 CE 组(CD138 阴性),这足以说明准确诊断 CE 及干预治疗的重要性,并且应重视 CD138 阴性患者是否存在宫腔镜检查结果可以诊断为 CE 的情况,这部分患者可适当考虑通过干预治疗提高临床妊娠率。因此,在病理组织检查结果阴性的情况下,宫腔镜检查结合临床经验在诊断 CE 方面具有独特的价值。

综上所述,对于反复流产或者需要进行辅助生殖助孕的患者,在做宫腔镜及病理组织检查时,如果病理组织检查结果与宫腔镜诊断结果不一致,特别是病理组织检查结果为阴性而宫腔镜检查可以诊断为 CE 时,此时可以由比较有经验的医生综合判断是否有必要进行干预治疗,从而提升受孕概率。当然胚胎移植是否成功与移植前胚胎质量、心理状态、健康饮食、正常生活作息等因素也有很大关系,只有各个方面都得到保障才能大大提升胚胎移植成功率。

参考文献

[1] 张妍. 体外受精-胚胎移植失败患者中宫腔镜诊断慢性子宫内膜炎价值的研究[D]. 通辽:内蒙古民族大学,2018.
[2] 刘海玲. 慢性子宫内膜炎宫腔镜评分系统的建立及其对 IVF/ICSI 妊娠结局的影响[D]. 济南:山东大学,2019.

[3] 梁炎春,叶海花,陆丽美,等. 慢性子宫内膜炎对子宫内膜异位症相关性不孕妊娠结局的影响[J]. 山东大学学报(医学版),2021,59(3):55-60.
[4] 孟文静,孟庆霞,李红,等. 慢性子宫内膜炎在反复种植失败中的研究进展[J]. 生殖医学杂志,2021,30(4):541-545.
[5] ZARGAR M, GHAFOURIAN M, NIKBAKHT R, et al. Evaluating chronic endometritis in women with recurrent implantation failure and recurrent pregnancy loss by hysteroscopy and immunohistochemistry[J]. J Minim Invasive Gynecol, 2020, 27(1):116-121.
[6] 史晓芸,郑梅玲. 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.
[7] PUENTE E, ALONSO L, LAGANÀ A, et al. Chronic endometritis: old problem, novel insights and future challenges[J]. Int J Fertil Steril, 2020, 13(4):250-256.
[8] 邓智心,袁莹,邹志玲,等. 不孕症患者慢性子宫内膜炎的诊疗[J]. 医学信息,2021,34(11):31-34.
[9] 任素萍,念玲. 宫腔镜检查在慢性子宫内膜炎患者诊断中的应用价值研究[J]. 中国医学工程,2021,29(3):139-140.
[10] 邓锁,卢美松,李萌,等. 宫腔镜诊断慢性子宫内膜炎与不明原因不孕关系的探讨[C]//中华医学会妇产科分会妇科内镜学组. 中华医学会第六次全国妇科内镜及微创技术学术会议论文集. 北京:中华医学会,2005:230-231.
[11] 曹阳. 宫腔镜及 CD138 免疫组化检查对不孕症合并慢性子宫内膜炎的诊断价值及相关因素分析[D]. 青岛:青岛大学,2020.
[12] 庄燕燕,夏飞,周卫琴,等. 冷冻胚胎移植前应用宫腔镜检查联合子宫内膜轻创术的意义[J]. 实用妇产科杂志,2015,31(7):520-523.
[13] 卢秋敏. 子宫内膜息肉合并慢性子宫内膜炎对辅助生殖结局的影响[D]. 广州:南方医科大学,2020.
[14] KURODA K, HORIKAWA T, MORIYAMA A, et al. Impact of chronic endometritis on endometrial receptivity analysis results and pregnancy outcomes[J]. Immun Inflamm Dis, 2020, 8(4):650-658.
[15] 叶海花,陆丽美,戴郁菁,等. 慢性子宫内膜炎的诊治进展[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志,2019,38(6):514-518.
[16] VITAGLIANO A, SACCARDI C, NOVENTA M, et al. Effects of chronic endometritis therapy on in vitro fertilization outcome in women with repeated implantation failure: a systematic review and meta-analysis [J]. Fertil Steril, 2018, 110(1):103-112.
[17] 欧水英. CD38 和 CD138 在合并慢性子宫内膜炎不孕症患者中的诊疗价值[J]. 深圳中西医结合杂志,2021,31(1):66-68.
[18] RIMMER M P, FISHWICK K, HENDERSON I, et al. Quantifying CD138+ cells in the endometrium to assess chronic endometritis in women at risk of recurrent pregnancy loss: a prospective cohort study and rapid review [J]. J Obstet Gynaecol Res, 2021, 47(2):689-697.

[19] LI Y,XU S,YU S,et al. Diagnosis of chronic endometri-
tis:how many CD138+ cells/HPF in endometrial stroma
affect pregnancy outcome of infertile women? [J]. Am J
Reprod Immunol,2021,85(5):e13369.

[20] 徐汉杰,张雨,郑圣霞,等. 白细胞分化抗原 38、白细胞分
化抗原 138 联合宫腔镜检查对反复胚胎移植失败患者慢
性子宫内膜炎的诊断价值[J]. 安徽医药,2020,24(12):
2429-2432.

[21] 宋冬梅,黄晓武. 慢性子宫内膜炎的宫腔镜诊断[J]. 国际
生殖健康/计划生育杂志,2017,36(3):234-237.

[22] 包洪初,刘振腾,郝翠芳. 慢性子宫内膜炎在体外受精-胚
• 临床探讨 • DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2022.14.027

胎移植中的研究进展[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志,
2016,35(1):70-72.

[23] 武利芳,周麟宛,张翊,等. 不孕女性中慢性子宫内膜炎的
临床诊断研究[J]. 实用妇产科杂志,2021,37(4):311-
314.

[24] 李洁,肖卓妮,李雪瑶,等. 抗生素治疗对胚胎反复着床失
败合并子宫内膜炎患者妊娠结局的影响[J]. 生殖医学杂
志,2021,30(9):1152-1157.

(收稿日期:2021-10-22 修回日期:2022-03-22)

56 006 例女性人乳头瘤病毒流行特征分析

赵 昕¹, 龚致平^{2#}, 游海波², 彭必江¹, 聂 珂³, 陶 凤^{4△}

1. 重庆大学附属三峡医院检验科, 重庆 404000; 2. 重庆市长寿区中医院院办公室, 重庆 401220;
3. 重庆市长寿区人民医院检验科, 重庆 401220; 4. 重庆市长寿区中医院检验科, 重庆 401220

摘 要:目的 分析重庆大学附属三峡医院门诊就诊、体检、住院女性中人乳头瘤病毒(HPV)感染的流行特征,为重庆市万州地区 HPV 的检测、预防策略制订和治疗提供理论依据。**方法** 采用 PCR-反向点杂交法对 2016 年 3 月至 2020 年 11 月在重庆大学附属三峡医院就诊的 56 006 例女性宫颈脱落细胞标本进行 HPV 检测并统计分析。**结果** HPV 检出率为 27.80%(15 569/56 006),其检出率和多重感染率呈 U 型分布,其两个高峰分别是<21 岁(43.78%,22.49%)和≥56 岁(38.71%+39.33%,13.29%+16.82%)两个年龄段。41~<46 岁 HPV 阳性构成比最高(22.48%)。HPV 以单一感染为主(72.28%),多重感染以两种 HPV 型感染为主(19.87%);单一感染以高危型为主(79.88%,8 990/11 254),多重感染以单纯高危型感染和高低危型混合感染为主(96.89%,4 181/4 315);除 HPV83 型在 56~<61 岁组未检出外,其余 22 种 HPV 型别在各年龄组均有检出;高危型检出率居前 5 位的型别依次为 HPV52、HPV16、HPV58、HPV53、HPV51,低危型 HPV 检出率居前 3 位的型别依次为 HPV81、HPV43、HPV6。**结论** 万州地区女性 HPV 检出率较高,以高危感染为主,HPV 检出率和多重感染率呈 U 型分布,检出率居前 5 位的 HPV 型依次为 HPV52、HPV16、HPV58、HPV81、HPV53,高低危型 HPV 均有。

关键词:人乳头瘤病毒; 流行特征; 高危型感染
中图法分类号:R466.9 **文献标志码:**A **文章编号:**1672-9455(2022)14-1985-05

宫颈癌是女性中第四常见的癌症,是世界范围内
的主要公共卫生问题之一^[1]。据报道 2018 年全球约
有 570 000 例新发宫颈癌患者,311 000 例患者死于该
疾病,其中中国有 106 000 例新发宫颈癌患者,死亡
48 000 例^[2],并且全球每年有 100 万例新的生殖器疣
患者确诊^[3]。目前,已鉴定出的人乳头瘤病毒(HPV)
亚型超过 200 种,其中感染生殖道的 HPV 根据其
与宫颈癌及其癌前病变发展的相关性进一步分为高
危型和低危型。HPV 不同型别与宫颈癌及癌前病变
的相关程度有明显区别,且 HPV 型别众多,各地区各
型别的流行率存在很大的差异。因此,本研究旨在分
析万州地区女性中 HPV 流行特征及其变化趋势,为该
地区 HPV 的预防策略制订及治疗提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2016 年 3 月至 2020 年 11 月
在重庆大学附属三峡医院进行 HPV 检查的门诊就
诊、体检、住院女性共 56 006 例为研究对象,年龄
14~89 岁,根据其年龄不同分为 10 组:<21、21~<
26、26~<31、31~<36、36~<41、41~<46、46~<
51、51~<56、56~<61、≥61 岁组。所有研究对象或
家属均签署知情同意书。本研究得到重庆大学附
属三峡医院医学伦理委员会的批准。

1.2 仪器与试剂 PCR 扩增仪(型号:ETC811)购自
北京东胜创新生物科技有限公司;全自动核酸分子杂
交仪(型号:YN-H48)、HPV DNA 基因分型检测试剂
盒均由深圳亚能生物技术有限公司提供。试剂盒可

共同第一作者。 △ 通信作者,E-mail:505123215@qq.com。