

• 论 著 • DOI:10. 3969/j. issn. 1672-9455. 2024. 11. 012

MUM-1、CD138、CD38 对慢性子宫内膜炎的诊断价值 及其与生殖预后的关系*

姜玉婵¹, 赵 静¹, 李 敏², 徐小飞³

1. 山东省济南市第二妇幼保健院生殖健康科, 山东济南 271199; 2. 山东省济南市第二妇幼保健院病理科, 山东济南 271199; 3. 山东大学齐鲁医院生殖医学中心, 山东济南 250012

摘 要:目的 分析多发性骨髓瘤癌基因-1(MUM-1)、白细胞分化抗原(CD)138、CD38 在对慢性子宫内膜炎(CE)中的诊断价值及其与生殖预后的关系。方法 选取 2018 年 1 月至 2021 年 12 月因不孕症于山东省济南市第二妇幼保健院生殖健康科就诊,并在山东大学齐鲁医院生殖医学中心接受体外受精-胚胎移植(IVF-ET)的 194 例患者作为研究对象。所有研究对象术前均接受宫腔镜检查,记录宫腔情况,取子宫内膜组织进行 MUM-1、CD138、CD38 标志物免疫组织化学染色及子宫内膜活检,并将子宫内膜苏木精-伊红染色法(HE)染色结果作为金标准,免疫组织化学染色结果与 HE 染色结果的一致性分析使用 Kappa 检验,分析免疫组织化学染色 MUM-1、CD138、CD38 单独及 3 项指标联合检测对 CE 的诊断效能。根据生殖预后将 194 例患者分为失败组和成功组,比较失败组和成功组的临床资料,采用多因素 Logistic 回归分析 IVF-ET 失败的危险因素。结果 HE 染色结果显示,194 例接受 IVF-ET 的患者中 90 例确诊为 CE;MUM-1、CD138、CD38 单独及 3 项指标联合检测的免疫组织化学结果与 HE 染色结果的一致性分析显示,Kappa 值分别为 0.475、0.537、0.464、0.752($P<0.05$);3 项指标联合诊断 CE 的灵敏度、准确度、阳性预测值均高于 MUM-1、CD138、CD38 单独诊断,差异均有统计学意义($P<0.05$);CD38 单独诊断 CE 的灵敏度高于 MUM-1、CD138 单独诊断,特异度低于 MUM-1、CD138 单独诊断,差异均有统计学意义($P<0.05$)。194 例接受 IVF-ET 的患者中妊娠失败 106 例,妊娠成功 88 例。失败组与成功组年龄、体质量指数、不孕年限、月经经期、月经周期,以及基础内膜厚度、基础促卵泡刺激素、基础雌二醇、基础促黄体生成激素水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);失败组继发性不孕、人工流产次数 ≥ 1 次、CE、MUM-1 阳性、CD138 阳性、CD38 阳性患者比例均高于成功组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。多因素 Logistic 回归分析结果显示,继发性不孕、人工流产次数 ≥ 1 次、患有 CE、MUM-1 阳性、CD138 阳性、CD38 阳性是 IVF-ET 失败的危险因素($P<0.05$)。结论 MUM-1、CD138、CD38 联合检测可提升对 CE 的诊断效能,且患有 CE、MUM-1 阳性、CD138 阳性、CD38 阳性是 IVF-ET 失败的危险因素。

关键词:体外受精-胚胎移植; 慢性子宫内膜炎; 多发性骨髓瘤癌基因-1; 白细胞分化抗原 138; 白细胞分化抗原 38; 生殖预后

中图法分类号:R711.32;R446.8

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2024)11-1562-06

Diagnostic value of MUM-1,CD138 and CD38 in chronic endometritis and their relationship with reproductive prognosis*

JIANG Yuchan¹, ZHAO Jing¹, LI Min², XU Xiaofei³

1. Department of Reproductive Health, the Second Maternal and Child Health Hospital of Jinan, Jinan, Shandong 271199, China; 2. Department of Pathology, the Second Maternal and Child Health Hospital of Jinan, Jinan, Shandong 271199, China; 3. Center for Reproductive Medicine, Qilu Hospital of Shandong University, Jinan, Shandong 250012, China

Abstract: Objective To analyze the diagnostic value of multiple myeloma oncogene-1 (MUM-1), leukocyte differentiation antigen (CD)138 and CD38 in chronic endometritis (CE) and their relationship with reproductive prognosis. **Methods** A total of 194 infertile patients who visited the Department of Reproductive Health of the Second Maternal and Child Health Hospital of Jinan due to infertility and underwent in vitro fertilization-embryo transfer (IVF-ET) in the Center for Reproductive Medicine of Qilu Hospital of Shandong University from January 2018 to December 2021 were selected as the research objects. All subjects underwent hysteroscopy before operation, and the uterine cavity conditions were recorded. The endometrial tissues were taken for MUM-1, CD138, CD38 marker immunohistochemical staining and endometrial biopsy, and the results

* 基金项目:山东省济南市卫生健康委员会科技发展计划项目(2020-4-157)。

作者简介:姜玉婵,女,副主任医师,主要从事不孕症的中西医结合诊疗方向的研究。

of endometrial hematoxylin-eosin (HE) staining were used as the gold standard. The consistency between the results of immunohistochemical staining and HE staining was analyzed by Kappa test. The diagnostic efficacy of immunohistochemical MUM-1, CD138, CD38 alone and three markers combination in CE was analyzed. According to the reproductive prognosis, the 194 patients were divided into the failure group and the success group. The clinical data of the failure group and the success group were compared, and the risk factors for IVF-ET failure were analyzed by multivariate Logistic regression. **Results** HE staining showed that 90 of 194 patients were diagnosed as CE. Consistency analysis of immunohistochemical results of MUM-1, CD138, CD38 alone and combined detection of three markers with the results of HR staining showed that Kappa values were 0.475, 0.537, 0.464, 0.752 ($P < 0.05$). The sensitivity, accuracy and positive predictive value of the combination of the three markers in the diagnosis of CE were higher than those of MUM-1, CD138 and CD38 alone, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). The sensitivity of CD38 alone in the diagnosis of CE was higher than that of MUM-1 or CD138 alone, and the specificity of CD38 alone in the diagnosis of CE was lower than that of MUM-1 or CD138 alone, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Among 194 patients who underwent IVF-ET, 106 cases failed pregnancy and 88 cases achieved successful pregnancy. There were no significant differences in age, body mass index, duration of infertility, menstrual period, menstrual cycle, basal endometrial thickness, basal follicle-stimulating hormone, basal estradiol and basal luteinizing hormone levels between the failure group and the success group ($P > 0.05$). The proportion of patients with secondary infertility, number of induced abortion ≥ 1 , CE, MUM-1 positive, CD138 positive and CD38 positive in the failure group were higher than those in the success group, and the differences were statistically significant ($P < 0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that secondary infertility, number of induced abortions ≥ 1 , CE, MUM-1 positive, CD138 positive and CD38 positive were risk factors for IVF-ET failure ($P < 0.05$). **Conclusion** The combined detection of MUM-1, CD138 and CD38 can improve the diagnostic efficiency of CE, and CE, MUM-1 positive, CD138 positive and CD38 positive are risk factors for failure in IVF-ET.

Key words: in vitro fertilization-embryo transfer ; chronic endometritis; multiple myeloma oncogene-1; leukocyte differentiation antigen 138; leukocyte differentiation antigen 38; reproductive prognosis

随着实验室胚胎培育技术与辅助生殖技术中超促排卵方案的不断改进与完善,体外受精-胚胎移植(IVF-ET)的成功率也随之上升,着床率可高达60.0%^[1]。但仍有部分患者在经历多次移植后出现种植失败,临床上称之为反复种植失败^[2]。目前,临床针对反复种植失败的发生机制尚未完全明确,有研究认为与淋巴细胞数量稳态失衡、炎症因子水平升高、母体内部抗体异常所致子宫内膜容受性异常、胚胎发育异常等相关^[3]。多项研究发现,慢性子宫内膜炎(CE)的发生率在反复种植失败、复发性流产、不孕等患者中明显升高,提示其可能会增加反复种植失败的风险^[4-5]。因此,早期检出CE并给予合理治疗,在改善患者生殖预后、预防反复种植失败中尤为关键。苏木精-伊红染色法(HE)是常见的诊断CE的手段,但HE难以区分子宫内膜间质单核细胞、子宫内膜间质浆细胞与成纤维细胞。因此,探讨一种灵敏度、特异度高的标志物在早期识别CE高危人群、改善患者生殖预后中尤为关键。基于此,本研究以HE染色结果作为金标准,分析多发性骨髓瘤癌基因-1(MUM-1)、白细胞分化抗原(CD)138、CD38免疫组织化学染色在CE中的诊断价值及其与IVF-ET反复种植失败的相关性,旨在为改善接受IVF-ET患者的生殖预后提供思路。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2018年1月至2021年12月因不孕症于山东省济南市第二妇幼保健院生殖健康科就诊,并在山东大学齐鲁医院生殖医学中心接受IVF-ET的194例患者作为研究对象。患者年龄为24~36岁,平均 (32.98 ± 2.74) 岁;体质指数 $19 \sim 28 \text{ kg/m}^2$,平均 $(23.19 \pm 1.32) \text{ kg/m}^2$;不孕类型:继发型106例,原发型88例;人工流产次数为0次的患者有159例,人工流产次数 ≥ 1 次的患者有35例。纳入标准:(1)年龄为20~36岁;(2)已婚且性生活规律;(3)基础内分泌功能正常;(4)接受宫腔镜检查与免疫组织化学染色检查;(5)接受IVF-ET;(6)临床资料完整。排除标准:(1)染色体异常;(2)合并子宫内膜异位症、卵巢肿瘤;(3)入组前12周内接受卵巢手术、宫腔手术或激素治疗;(4)合并内分泌疾病,包括高泌乳素血症、甲状腺功能异常等;(5)有严重子宫内膜结核、生殖道解剖结构异常、子宫内膜癌、未处理的输卵管积水等;(6)无可供移植的优质胚胎。本研究经山东省济南市第二妇幼保健院医学伦理委员会批准(2017-9-0052),所有患者及家属均知情同意并签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 样本收集与处理 患者于月经干净后的3~7

d 接受宫腔镜检查,仪器选用日本奥林巴斯宫腔镜系统与连续灌流式液体膨宫机(生产厂家:南昌广源医疗科技有限公司),将 0.9%生理盐水作为膨宫液,膨宫压力设置为 90~120 mmHg,流速设置为 12 mL/min。取膀胱截石位,消毒,铺巾。子宫颈钳夹持宫颈,连接宫腔镜系统与宫腔镜检查镜。宫腔镜检查后,用 20 mL 的注射器从宫腔镜的出水孔中抽吸子宫内膜和宫内的液体,对于不能获得足够的样本或者怀疑有子宫内膜疾病的患者,可以使用阴道窥器,镜下定位活检或者用刮勺将内膜组织刮出后放入样本瓶中,再用 4.0%甲醛固定 6~24 h,进行 HE 染色和免疫组织化学染色。采集患者月经第 3~5 天的 3 mL 晨起空腹静脉血,以 3 000 r/min 的速度离心 10 min,取上层血清,借助化学发光法测定患者血清基础促黄体生成激素(LH)、雌二醇(E₂)、促卵泡刺激素(FSH)水平,配套仪器为电化学发光全自动免疫分析仪(罗氏 cobas e 601 型,生产厂家:德国罗氏公司)。

1.2.2 HE 染色 常规脱水,用石蜡包埋,连续切片,片厚 4 μm,进行 HE 染色与阅片。结果判定标准:HE 染色后子宫内膜间质中出现核呈偏心性,染色质呈车轮状或钟面状等典型浆细胞特征的细胞判定为 CE,未见浆细胞分布则为非 CE^[6]。

1.2.3 MUM-1、CD138、CD38 免疫组织化学染色 洗净载玻片备用,石蜡切片,脱蜡,抗原修复,加一抗[MUM-1 抗体(1:500;PL0403233)、CD138 抗体(1:100;CM167CK)、CD38 抗体(1:1500;HPA 022132)],置于 4℃冰箱过夜,加二抗(PV6000 工作液),加入链霉亲和素生物素过氧化物酶复合物试剂,再加入二氨基联苯胺工作液显色,使用 HE 复染,再脱水至透明,使用中性的树胶封片,置于显微镜下观察。结果判定标准:阳性为 CD138 细胞质或细胞膜出现棕黄色;MUM-1 细胞核出现棕黄色;CD38 细胞膜出现棕黄色。在满足上述标准基础上,若有子宫内膜间质淋巴细胞增多,伴有淋巴滤泡形成,间质可见浆细胞浸润,在高倍视野下浆细胞数量≥5 个,则判定为 CE。

1.2.4 治疗与生殖预后 确诊为 CE 的患者给予抗菌药物治疗。轻度 CE 患者的治疗方案为经验性口服抗菌药物治疗,使用多西环素 100 mg 口服,每天 2 次,共 14 d 或使用甲硝唑 400 mg 口服,每天 2 次,联合口服左氧氟沙星 0.5 g,每天 1 次,共 14 d。中重度 CE 患者的治疗方案为口服抗菌药物 2~3 个周期后复查宫腔镜并进行子宫内膜组织病理学检查,均提示正常后再进行 IVF-ET。根据生殖预后将 194 例患者分为失败组(至少经历 3 个治疗周期,IVF-ET 的总胚胎数≥3 个或移植≥3 次优质胚胎仍未获得临床妊娠)、成功组(移植胚胎数<3 个,且 IVF-ET 1 次即获得临床妊娠)^[7]。

1.2.5 收集患者一般资料 收集成功组和失败组患者的一般资料,包括年龄、体质量指数、月经周期、不孕年限、月经经期、基础内膜厚度、基础性激素(FSH、

E₂、LH)水平、不孕类型、人工流产次数、CE 的患病情况、MUM-1 阳性比例、CD138 阳性比例、CD38 阳性比例等。

1.3 统计学处理 采用 SPSS23.0 统计软件分析数据。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用独立样本 *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;将 HE 染色结果作为金标准,免疫组织化学染色检查结果与 HE 染色结果的一致性分析使用 Kappa 检验;采用 Logistic 回归分析 IVF-ET 失败的危险因素。以 *P*<0.05 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 HE 染色结果 HE 染色结果显示,194 例接受 IVF-ET 的患者中 90 例确诊为 CE,104 例为非 CE。

2.2 一致性分析 MUM-1、CD138、CD38 单独及 3 项指标联合检测的免疫组织化学结果与 HE 染色结果的一致性分析显示,Kappa 值分别为 0.475、0.537、0.464、0.752(*P*<0.05)。见表 1~4。

表 1 MUM-1 单独检测的免疫组织化学结果(<i>n</i>)			
MUM-1	HE 染色结果		合计
	阳性	阴性	
阳性	56	16	72
阴性	34	88	122
合计	90	104	194

表 2 CD138 单独检测的免疫组织化学结果(<i>n</i>)			
CD138	HE 染色结果		合计
	阳性	阴性	
阳性	58	12	70
阴性	32	92	124
合计	90	104	194

表 3 CD38 单独检测的免疫组织化学结果(<i>n</i>)			
CD38	HE 染色结果		合计
	阳性	阴性	
阳性	67	29	96
阴性	23	75	98
合计	90	104	194

表 4 3 项指标联合检测的免疫组织化学结果(<i>n</i>)			
3 项联合	HE 染色结果		合计
	阳性	阴性	
CE	79	13	92
非 CE	11	91	102
合计	90	104	194

2.3 MUM-1、CD138、CD38 单独及 3 项指标联合诊断 CE 的效能分析 将 HE 染色结果作为金标准,3

项指标联合诊断 CE 的灵敏度、准确度、阳性预测值均高于 MUM-1、CD138、CD38 单独诊断,差异均有统计学意义($P<0.05$);CD38 单独诊断 CE 的灵敏度高于 MUM-1、CD138 单独诊断,特异度低于 MUM-1、CD138 单独诊断,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 5。

表 5 MUM-1、CD138、CD38 单独及 3 项指标联合诊断 CE 的效能分析					
指标	灵敏度 (%)	特异度 (%)	准确度 (%)	阳性预测值	阴性预测值
MUM-1	62.22 ^{ab}	84.62 ^b	74.23 ^a	0.78 ^a	0.72
CD138	64.44 ^{ab}	88.46 ^b	77.32 ^a	0.83 ^a	0.74
CD38	74.44 ^a	72.12	73.20 ^a	0.70 ^a	0.77
3 项联合	87.78	87.50	87.63	0.86	0.89
χ^2	18.277	12.710	14.794	8.147	10.901
P	<0.001	0.005	0.002	0.043	0.012

注:与 3 项联合比较,^a $P<0.05$;与 CD38 比较,^b $P<0.05$ 。

2.4 失败组 and 成功组临床资料比较 194 例接受

表 6 失败组和成功组临床资料比较[$\bar{x}\pm s$ 或 n/n 或 $n(\%)$]

组别	n	年龄 (岁)	体质量指数 (kg/m ²)	不孕年限 (年)	月经周期 (d)	月经经期 (d)	基础内膜厚度 (mm)	基础 FSH (IU/L)	基础 E ₂ (pg/mL)
失败组	106	33.31±2.16	23.15±1.52	3.41±0.45	29.62±3.15	6.16±0.96	6.36±1.74	6.76±1.74	43.67±10.12
成功组	88	32.68±2.57	23.32±1.68	3.39±0.54	29.36±3.28	6.31±0.85	6.26±1.67	6.52±1.62	44.65±10.18
t/χ^2		1.855	-0.739	0.281	0.562	-1.141	0.406	0.987	-0.670
P		0.065	0.461	0.779	0.575	0.255	0.685	0.325	0.504

组别	n	基础 LH (IU/L)	不孕类型 (继发性/原发性)	人工流产次数 (0 次/≥1 次)	CE	MUM-1 阳性	CD138 阳性	CD38 阳性
失败组	106	5.74±1.34	67/39	80/26	62(58.5)	51(48.1)	46(43.4)	63(59.4)
成功组	88	5.91±1.45	39/49	79/9	28(31.8)	21(23.9)	24(27.3)	33(37.5)
t/χ^2		-0.848	6.951	6.951	13.968	12.399	5.489	9.334
P		0.398	0.008	0.008	<0.001	<0.001	<0.001	0.002

表 7 IVF-ET 失败的多因素 Logistic 回归分析

因素	β	SE	Wald χ^2	P	OR	OR 的 95%CI
不孕类型	0.769	0.294	6.834	0.009	2.158	1.212~3.843
人工流产次数	1.048	0.418	6.289	0.012	2.852	1.257~6.473
CE	1.105	0.302	13.385	0.000	3.019	1.670~5.458
MUM-1	1.085	0.317	11.726	0.001	2.959	1.590~5.504
CD138	0.715	0.309	5.344	0.021	2.044	1.115~3.749
CD38	0.893	0.296	9.097	0.003	2.442	1.367~4.362

3 讨 论

CE 属于一种持续存在于子宫内膜局部的慢性炎症,多因宫腔中长期存在的细菌、衣原体、支原体等引起,少数患者表现为慢性盆腔痛、异常子宫出血或白带异常,大部分患者症状隐匿^[8-9]。近年来诸多研究

IVF-ET 的患者中妊娠失败 106 例,妊娠成功 88 例。失败组与成功组年龄、体质量指数、不孕年限、月经经期、月经周期、基础内膜厚度,以及基础 FSH、基础 E₂、基础 LH 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);失败组继发性不孕、人工流产次数≥1 次、CE、MUM-1 阳性、CD138 阳性、CD38 阳性患者比例均高于成功组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。见表 6。

2.5 IVF-ET 失败的多因素 Logistic 回归分析 以 IVF-ET 结果作为因变量(0=成功,1=失败),将表 6 中差异有统计学意义的变量[不孕类型(继发性不孕=1,原发性不孕=0)、人工流产次数(人工流产次数≥1 次=1,人工流产次数为 0 次=0)、是否患有 CE (是=1,否=0)、MUM-1(阳性=1,阴性=0)、CD138 (阳性=1,阴性=0)、CD38(阳性=1,阴性=0)]作为自变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示继发性不孕、人工流产次数≥1 次、患有 CE、MUM-1 阳性、CD138 阳性、CD38 阳性是 IVF-ET 失败的危险因素($P<0.05$)。见表 7。

证实,CE 与女性反复流产、不孕、IVF-ET 失败有关,如 CICINELLI 等^[10]纳入 95 例不明原因不孕症患者发现,CE 发生率为 56.8%。MCQUEEN 等^[11]在一项病例对照研究中发现,反复种植失败患者中 CE 检出率为 56.1%。因此,CE 的早检出、早诊断与早治疗

在改善女性生殖预后中尤为关键。虽然宫腔镜检查可检出 CE,但由于缺乏统一的诊断标准且受检查者经验、膨宫介质、个体免疫性因素等影响,宫腔镜诊断的准确度在各项研究中的差异较大。HE 是常见的诊断 CE 方法,但 HE 难以区分子宫内膜间质单核细胞、子宫内膜间质浆细胞与成纤维细胞。

CD138 有 4 个跨膜糖蛋白,免疫组织化学染色细胞膜及细胞质呈棕黄色,可维持子宫内膜上皮细胞稳定性^[12]。正常生理状态下,成人子宫内膜组织中 CD138 仅于上皮细胞中表达。子宫内膜受损时,上皮细胞膜外的 CD138 分子脱落,并与成纤维细胞或细菌结合,在机体炎症反应与内膜组织修复过程中发挥重要作用^[13]。此外,CD138 可结合趋化因子,抑制 T 淋巴细胞迁移,调节白细胞、内皮细胞反应,诱导中性粒细胞聚集于炎症部位,促进滋养层的侵袭与迁移^[14]。子宫内膜 CD138 免疫组织化学染色是诊断 CE 的常见手段,但由于受 CD138 免疫组织化学染色高背景反应、取材受限等因素影响,临床上常出现漏诊、误诊等情况,故需与其他指标联合诊断。MUM-1 是淋巴细胞特异性转录因子,表达于活化的 T 淋巴细胞、浆细胞与诸多淋巴造血系统肿瘤中,免疫组织化学染色细胞核呈棕黄色^[15]。PARKS 等^[16]研究发现,检测子宫内膜浆细胞时,MUM-1 阳性的检出率比 CD138 高。CICINELLI 等^[17]在一项多中心、回顾性研究中报道,MUM-1、CD138 单独检测的免疫组织化学结果诊断 CE 的灵敏度分别为 79.59%、89.13%,特异度分别为 85.03%、93.48%,二者总体诊断准确度相似。CD38 主要表达于早期的 CD34 阳性骨髓前体细胞、胸腺细胞、活化 B 淋巴细胞、活化 T 淋巴细胞、前 B 淋巴细胞中,免疫组织化学染色细胞膜呈棕黄色^[18]。但目前国内外关于 CD138、MUM-1、CD38 单独及 3 项指标联合检测对 CE 的诊断效能的研究较少。本研究将 HE 染色结果作为金标准,MUM-1、CD138、CD38 单独及 3 项指标联合检测的免疫组织化学结果与 HE 染色结果的一致性分析显示,Kappa 值分别为 0.475、0.537、0.464、0.752($P<0.05$);3 项指标联合诊断 CE 的灵敏度、准确度、阳性预测值均高于 MUM-1、CD138、CD38 单独诊断,差异均有统计学意义($P<0.05$);CD38 单独诊断 CE 的灵敏度高于 MUM-1、CD138 单独诊断,特异度低于 MUM-1、CD138 单独诊断,差异均有统计学意义($P<0.05$)。这提示 MUM-1、CD138、CD38 免疫组织化学染色均可有效检出 CE,且诊断效能相近。上皮细胞与浆细胞虽均可表达 CD138,但子宫内膜上皮细胞的腺样结构识别容易,不会对浆细胞形成干扰;除浆细胞外,CD38 还可表达于其他类型炎症细胞,故特异度仅为 72.12%,低于 MUM-1、CD138 单独检测;MUM-1 主要表达于细胞核内,由于细胞质染色稍浅,故浆细胞识别难度低。由本研究结果可看出,CD38 虽谱系较广,但在识别是否为浆细胞中特异度较低,而 MUM-1、CD138 在识别

浆细胞中灵敏度高。此外,本研究发现,3 项指标联合诊断 CE 的结果与 HE 染色结果的一致性为 0.752,灵敏度、准确度分别为 87.78%、87.63%,均高于单项指标检测,故建议临床可联合进行 MUM-1、CD138、CD38 免疫组织化学检测,辅助诊断 CE。

胚胎着床过程受母-胎界面的免疫反应调控,趋化因子、细胞因子、白细胞等均在调节滋养层的免疫反应与生长中发挥关键作用。BOUET 等^[19]将每高倍镜 >5 个浆细胞作为诊断标准,发现 46 例反复移植失败患者中 CE 的检出率为 14.0%。另有部分研究将每高倍镜 >1 个浆细胞作为诊断标准发现,CE 在反复种植失败患者中的检出率为 30.3%~57.5%^[20]。本研究结果发现,失败组中共有 62 例 CE 患者,检出率为 58.5%,符合上述检出范围,且本研究中 Logistic 回归分析结果显示,患有 CE 是 IVF-ET 失败的危险因素($P<0.05$),分析原因可能与 CE 在胚胎着床过程中的以下几点机制相关:(1)子宫内膜中存在 T 淋巴细胞亚群、自然杀伤细胞、巨噬细胞等诸多免疫活性细胞浸润,促炎性细胞因子水平上升或白细胞亚群比例紊乱均会对子宫内膜容受性产生不利影响,干扰正常着床过程;(2)性激素受体异常表达可造成子宫内膜无法启动蜕膜过程,而 CE 会通过影响性激素受体表达减弱孕酮作用,降低子宫内膜基质细胞分化潜能,提升增殖潜能,难以启动蜕膜化,不利于胚胎植入,影响妊娠结局^[21];(3)CE 可通过影响绒毛血管生成,致使女性绒毛间质血管生成障碍与绒毛分化障碍,影响胚胎-胎盘血管网络构建,进而增加不良妊娠结局发生率。此外,本研究还发现,MUM-1 阳性、CD138 阳性、CD38 阳性是 IVF-ET 失败的危险因素($P<0.05$),与李西雅等^[22]研究结果相似,推测原因可能在于 MUM-1 阳性、CD138 阳性、CD38 阳性提示患者子宫内膜存在炎症反应,而炎症反应可能致使子宫内膜血液供应障碍、子宫血流动力学紊乱、子宫内膜发育不良,从而影响胚胎正常着床后的稳定性,或导致胚胎无法着床于子宫内膜,最终造成 IVF-ET 失败。

综上所述,MUM-1、CD138、CD38 联合检测可提升对 CE 的诊断效能,且患有 CE、MUM-1 阳性、CD138 阳性、CD38 阳性是 IVF-ET 失败的危险因素。但本研究仍存在一定不足,如样本来源单一、样本量少等,且本研究属于回顾性分析,在收集患者资料时可能存在一定误差,致使结果存在偏倚,故后期需进一步展开大样本量、多中心的前瞻性研究。

参考文献

[1] 屠世炯,李洁. 子宫内膜容受性预测体外受精胚胎移植成功率的价值[J]. 中国妇幼保健,2022,37(4):668-670.
[2] JIN R,MA W,TANG D,et al. Correlation between endometrial vascular endothelial growth factor expression and pregnancy outcome of frozen-thawed embryo transfer in

patients with repeated implantation failure[J]. *Appl Biomech*, 2022, 2022; 1937714.

[3] 武曹阳. 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]. 青岛大学, 2020.

[4] 曾中虹, 杨一华. 不明原因反复胚胎种植失败和不明原因反复流产的病因学差异[J]. *生殖医学杂志*, 2022, 31(7): 998-1003.

[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] 郑文新, 沈丹华, 郭东辉. 妇产科病理学[M]. 北京: 科学出版社, 2021: 496-506.

[7] COUGHLAN C, LEDGER W, WANG Q, et al. Recurrent implantation failure: definition and management[J]. *Reprod Biomed Online*, 2014, 28(1): 14-38.

[8] 尚芸婕, 肖卓妮, 桂娟, 等. 慢性子宫内膜炎在胚胎植入失败患者中的临床研究[J]. *中国计划生育和妇产科*, 2022, 14(6): 100-104.

[9] 王彦飞, 倪亚莉. 慢性子宫内膜炎病因及抗生素治疗临床疗效的影响因素[J]. *实用妇产科杂志*, 2022, 38(8): 625-628.

[10] CICINELLI E, MATTEO M, TROJANO G, et al. Chronic endometritis in patients with unexplained infertility: prevalence and effects of antibiotic treatment on spontaneous conception[J]. *Am J Reprod Immunol*, 2018, 79(1): e12782.

[11] MCQUEEN D B, PERFETTO C O, HAZARD F K, et al. Pregnancy outcomes in women with chronic endometritis and recurrent pregnancy loss[J]. *Fertil Steril*, 2015, 104(4): 927-931.

[12] SHETA M, GÖTTE M. Syndecan-1 (CD138) as a pathogenesis factor and therapeutic target in breast cancer[J]. *Curr Med Chem*, 2021, 28(25): 5066-5083.

[13] HERLIHY N S, KLIMCZAK A M, TITUS S, et al. The role of endometrial staining for CD138 as a marker of chronic endometritis in predicting live birth[J]. *J Assist Reprod Genet*, 2022, 39(2): 473-479.

[14] CHEN Y Q, FANG R L, LUO Y N, et al. Analysis of the diagnostic value of CD138 for chronic endometritis, the risk factors for the pathogenesis of chronic endometritis and the effect of chronic endometritis on pregnancy: a cohort study[J]. *BMC Womens Health*, 2016, 16(1): 60.

[15] CHO Y R, SEO J W, OH S Y, et al. The expressions of MUM-1 and Bcl-6 in ALK-negative systemic anaplastic large cell lymphoma with skin involvement and primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma[J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2020, 13(7): 1682-1687.

[16] PARKS R N, KIM C J, AL-SAFIZ A, et al. Multiple myeloma 1 transcription factor is superior to CD138 as a marker of plasma cells in endometrium[J]. *Int J Surg Pathol*, 2019, 27(4): 372-379.

[17] CICINELLI E, HAIMOVICH S, DE ZIEGLER D, et al. MUM-1 immunohistochemistry has high accuracy and reliability in the diagnosis of chronic endometritis: a multicentre comparative study with CD-138 immunostaining[J]. *J Assist Reprod Genet*, 2022, 39(1): 219-226.

[18] 郑捷, 陈培琼, 涂金花. MUM1/CD38 双染在诊断慢性子宫内膜炎中的应用[J]. *诊断病理学杂志*, 2018, 25(4): 316-317.

[19] BOUET P E, EL HACHEM H, MONCEAU E, et al. Chronic endometritis in women with recurrent pregnancy loss and recurrent implantation failure: prevalence and role of office hysteroscopy and immunohistochemistry in diagnosis[J]. *Fertil Steril*, 2016, 105(1): 106-110.

[20] CICINELLI E, MATTEO M, TINELLI R, et al. Prevalence of chronic endometritis in repeated unexplained implantation failure and the IVF success rate after antibiotic therapy[J]. *Hum Reprod*, 2015, 30(2): 323-330.

[21] HAN S, CICEK A F, TOKMAK A, et al. Effects of resveratrol on receptor expression and serum levels of estrogen and progesterone in the rat endometritis model[J]. *Reprod Sci*, 2021, 28(9): 2610-2622.

[22] 李西雅, 赵冬梅, 张洁, 等. 子宫内膜组织 CD138 阳性表达联合宫腔镜检查对体外受精-胚胎移植反复种植失败患者合并慢性子宫内膜炎的诊断价值[J]. *中华实用诊断与治疗杂志*, 2022, 36(2): 168-172.

(收稿日期: 2023-10-26 修回日期: 2024-01-05)

(上接第 1561 页)

[16] 陈浩, 吴谦, 章如山, 等. 江西婺源高血压患者体重指数和腰高比与高尿酸血症的关联性研究[J]. *中华全科医学*, 2023, 21(8): 1284-1286.

[17] TAN Y, FU Y, HUANG F, et al. Association between blood metal exposures and hyperuricemia in the U. S. general adult: a subgroup analysis from NHANES[J]. *Chemosphere*, 2023, 318: 137873.

[18] YANG L, HE Z, GU X, et al. Dose-response relationship between BMI and hyperuricemia[J]. *Int J Gen Med*, 2021, (14): 8065-8071.

[19] KAHAER M, ZHANG B, CHEN W, et al. Triglyceride glucose index is more closely related to hyperuricemia than obesity indices in the medical checkup population in Xinjiang, China[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 861760.

[20] 张进兰, 詹艳, 石琳琳, 等. 体检人群血浆致动脉硬化指数与尿酸水平的相关性研究[J]. *中国现代医生*, 2023, 61(8): 87-91.

(收稿日期: 2023-12-16 修回日期: 2024-02-08)