

宫腔镜联合 CD138 检查胚胎种植失败者中的应用研究

阮路海 蔡馥蔓 罗宇迪 王兴红 何娟

玉林市妇幼保健院 广西 玉林 537000

【摘要】目的：分析宫腔镜联合 CD138 检查用于胚胎种植失败者的价值。**方法：**选取 2020 年 1 月—2021 年 12 月在本院开展辅助生殖技术 (ART) 治疗有 1 次及以上种植失败病史的 100 例患者作为研究对象, 依据随机数字表法将其分成观察组 (再次移植胚胎前在卵泡早期行宫腔镜检查联合内膜病理 CD138 免疫检查)、对照组 (宫腔镜检查联合内膜普通病理检查), 每组 50 例。比较两组患者子宫内炎症 (CE) 检出率, 分析观察组镜下诊断 CE 率与病理诊断率的符合率, 两组诊断 CE 患者单因素分析的有关高危因素, 比较两组再次移植后的临床妊娠率、生化妊娠率、异位妊娠率及早期自然流产率情况。**结果：**观察组 CE 诊断率为 50.00%, 高于对照组 38.00% ($P < 0.05$); 观察组病理诊断显示 CE 共 5 例, 镜下诊断 CE 25 例, 镜下诊断率与病理诊断率的符合率为 25%。发生 CE 组、未发生 CE 组在年龄、不孕时间、体质量、文化程度等方面无显著差异 ($P > 0.05$), 但在反复种植失败次数、有无月经淋漓不尽病史、有无人流史、有无宫腔粘连史、有无输卵管积水等方面存在显著差异 ($P < 0.05$)。将上述有差异资料输入 logistic 回归方程计算, 发现反复种植失败次数 > 3 次、月经淋漓不尽病史、人流史、宫腔粘连史、输卵管积水等情况均为发生 CE 的高危因素, OR 值均 > 1 。观察组再次移植后的临床妊娠率高于对照组 ($P < 0.05$)。**结论：**胚胎种植失败者再次行胚胎移植前, 采取宫腔镜联合 CD138 检测能提升 CE 检出率及妊娠率, 避免漏诊及对患者的过度检查和治疗。另外, 种植失败次数 > 3 次、月经淋漓不尽病史、人流史、宫腔粘连史、输卵管积水等情况均是 CE 发生的高危因素。

【关键词】 宫腔镜; CD138 检查; 胚胎种植失败; 子宫内炎症; 高危因素

【中图分类号】 R711.74

【文献标识码】 B

【文章编号】 2096-1685(2022)12-0019-03

当前体外受精-胚胎移植 (IVF-ET) 是不孕症治疗中的主要方式, 而 IVF-ET 单周期妊娠率约为 60%, 妊娠率累计已达到 80% 左右; 但除去高龄、染色体异常、生殖系统畸形和内分泌异常等因素后, 依旧约有 10% 的女性患者经多周期治疗仍无法成功妊娠^[1]。临床发现, 导致种植失败的原因较多, 其中子宫内膜因素占首要地位, 有近 2/3 种植失败原因和子宫内膜的容受性有关, 感染病原体引起子宫内膜炎性改变能降低子宫内膜的容受性, 尤其是慢性子宫内膜炎 (CE)^[2]。CE 通常无明显临床症状, 容易被忽视, 而且不孕、反复胚胎种植失败女性的 CE 发生率高于其他疾病^[3]。CE 因诊断及标准不同, 导致诊断率差异较大; 其中, 宫腔镜诊断 CE 的准确性受膨宫介质、检查者经验等因素影响, 其与组织病理学诊断的符合率差异较大, 故单纯依据宫腔镜检查镜下特点对 CE 的诊断, 容易出现漏诊情况^[4]。CD138 免疫组化方法可增加浆细胞的识别率, 提高 CE 诊断率。目前临床上有用 CD138 免疫组化检测 CE, 提高 CE 的诊断率, 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, 较少用该方法进行进一步检测^[5]。本研究探讨 CD138 免疫组化在胚胎种植失败患者中的应用, 研究其意义及价值, 同时进一步分析 CE 发生的相关性影响因素, 确定宫腔镜联合 CD138 检测的适应人群, 避免患者过度检查, 以减轻患者经济负担。

1 对象和方法

1.1 研究对象

选取 2020 年 1 月—2021 年 12 月在本院开展辅助生殖技术 (ART) 治疗有 1 次及以上种植失败病史的 100 例患者作为研究对象, 依据随机数字表法将其分成观察组、对照组, 每组 50 例。对照组患者年龄 20~39 岁, 平均年龄 (29.26±2.48) 岁; 不孕年限 2~8 年, 平均不孕年限 (4.12±0.35) 年。观察组患者年龄 24~40 岁, 平均年龄 (29.30±2.35) 岁; 不孕年限 2~7 年, 平均不孕年限 (4.20±0.42) 年。两组患者一般资料差异无统计学意义 ($P > 0.05$), 研究可比。本研究得到院内医学伦理委员会审批, 同时取得患者知情同意并签署有关书面说明。纳入标准: (1) 有 1 次及以上的胚胎移植失败史, 再次移植至少有 1 枚以上优质胚胎; (2) 年龄 20~40 岁; (3) 身体及精神状况良好。排除标准: (1) 伴其他宫腔病变, 如宫腔粘连、黏膜下子宫肌瘤、子宫纵隔等子宫畸形者; (2) 伴子宫内膜异位症、卵巢肿瘤者; (3) 前次移植未获取优质胚胎者; (4) 染色体异常; (5) 资料不全或难以配合治疗者。

1.2 方法

1.2.1 观察组患者再次移植胚胎前均在卵泡早期行宫腔镜联合 CD138 检查 经期后 3~7d 开展宫腔镜检查, 检查宫腔的形态、子宫内膜厚度、色泽、腺体及血供等情况, 镜下诊断 CE 后,

经验用药, 治疗 14d(多西环素 100mg po Bid×14d)。观察 50 个周期, 宫腔镜检查并取子宫内膜行病理检查, 同时内膜行 CD138 免疫组化检查, 400 高倍镜下子宫内膜间质中见浆细胞等于或大于 5 个以上则判断为 CD138 阳性, 选择多西环素 100mg po Bid×14d 治疗; 治疗后应用子宫内膜取样器在增殖期取少量内膜活检, 再次行 CD138 检测, 400 高倍镜下子宫内膜间质中见浆细胞小于 5 个以下则判断治愈, 治愈后若再行移植。

1.2.2 对照组仅开展子宫内膜 CD138 免疫组织化学染色检查 观察到 CD138 阳性开展后续治疗处理, 具体的治疗处理方法同观察组一致。

统计两组 CE 检出率的差异, 分析观察组镜下诊断 CE 率与病理诊断率的符合率, 两组中诊断 CE 患者单因素分析既往是否有月经淋漓不尽病史、人流史、宫腔粘连史、输卵管积水、反复种植失败次数, 同时统计比较两组再次移植后临床妊娠率、生化妊娠率、异位妊娠率及早期自然流产率。

1.3 统计学方法

采用 SPSS 19.0 软件对结果数据进行分析, 计量资料以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 采用独立样本 *t* 检验; 计数资料以百分率 (%) 表示, 采用 χ^2 或 Fisher's Exact 检验。筛选出有差异项目, 检验标准为 $\alpha=0.05$, 开展 logistic 回归分析, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者 CE 诊断率相比结果

观察组患者 CE 诊断率为 50.00% (25/50), 高于对照组 38.00% (19/50), 差异具有统计学意义 ($\chi^2=4.000, P=0.046 < 0.05$)。病理诊断显示 CE 共 5 例, 镜下诊断 CE 率与病理诊断率的符合率为 25.00% (5/25)。

2.2 胚胎种植失败者发生 CE 的单因素分析

发生 CE 组、未发生 CE 组在年龄、不孕时间、体质量、文化程度等方面差异无统计学意义 ($P>0.05$); 但在反复种植失败次数、有无月经淋漓不尽病史、有无人流史、有无宫腔粘连史、有无输卵管积水等方面存在显著差异 ($P<0.05$)。详见表 1。

表 1 胚胎种植失败者发生 CE 的单因素分析

| 项目 | 例数 | 发生 CE 组 (n=5) | 未发生 CE 组 (n=95) | t | P |
|------------|----|---------------|-----------------|--------|-------|
| 年龄 | | | | | |
| < 30 岁 | 25 | 1 (20.00) | 24 (25.26) | 0.070 | 0.791 |
| ≥ 30 岁 | 75 | 4 (80.00) | 71 (74.74) | | |
| 不孕时间 | | | | | |
| < 2 年 | 32 | 2 (40.00) | 30 (31.58) | 0.155 | 0.694 |
| ≥ 2 年 | 68 | 3 (60.00) | 65 (68.42) | | |
| 文化程度 | | | | | |
| 初中或以下 | 46 | 2 (40.00) | 44 (46.32) | 0.076 | 0.782 |
| 高中或以上 | 54 | 3 (60.00) | 51 (53.68) | | |
| 反复种植失败次数 | | | | | |
| 1~2 次 | 76 | 0 (0.00) | 76 (80.00) | 16.667 | 0.001 |
| > 3 次 | 24 | 5 (100.00) | 19 (20.00) | | |
| 有无月经淋漓不尽病史 | | | | | |
| 有 | 28 | 5 (100.00) | 23 (24.21) | 13.534 | 0.001 |
| 无 | 72 | 0 (0.00) | 72 (75.79) | | |

续表 1

| 项目 | 例数 | 发生 CE 组 (n=5) | 未发生 CE 组 (n=95) | t | P |
|---------|----|---------------|-----------------|--------|-------|
| 人流史 | | | | | |
| 有 | 65 | 5 (100.00) | 60 (63.16) | 4.382 | 0.025 |
| 无 | 35 | 0 (0.00) | 35 (36.84) | | |
| 宫腔粘连史 | | | | | |
| 有 | 5 | 4 (80.00) | 1 (1.05) | 62.327 | 0.001 |
| 无 | 95 | 1 (20.00) | 94 (98.95) | | |
| 有无输卵管积水 | | | | | |
| 有 | 39 | 4 (80.00) | 35 (36.84) | 4.015 | 0.032 |
| 无 | 61 | 1 (20.00) | 60 (63.16) | | |

2.3 胚胎种植失败者发生 CE 的多因素分析

将上述有差异资料输入 logistic 回归方程计算, 发现反复种植失败次数 > 3 次、月经淋漓不尽病史、人流史、宫腔粘连史、输卵管积水等情况均为发生 CE 的高危因素, OR 值均 > 1, 详见表 2。

表 2 胚胎种植失败者发生 CE 的多因素分析

| 项目 | B | SE | P | 95% CI for EXP | OR |
|----------------|-------|-------|-------|----------------|-------|
| 反复种植失败次数 > 3 次 | 0.638 | 0.184 | 0.000 | -1.208-2.369 | 1.785 |
| 月经淋漓不尽病史 | 0.725 | 0.186 | 0.000 | -1.154-2.786 | 1.962 |
| 人流史 | 0.688 | 0.175 | 0.000 | -0.985-1.832 | 1.248 |
| 宫腔粘连史 | 0.530 | 0.164 | 0.000 | -0.842-1.988 | 1.770 |
| 输卵管积水 | 0.452 | 0.385 | 0.000 | -1.025-1.988 | 1.586 |

2.4 两组患者再次移植后临床妊娠率、生化妊娠率、异位妊娠率及自然流产率相比

观察组患者再次移植后临床妊娠率及自然流产率高于对照组 ($P<0.05$), 两组生化妊娠率及异位妊娠率相比差异无统计学意义 ($P>0.05$), 详见表 3。

表 3 两组患者再次移植后临床妊娠率、生化妊娠率、异位妊娠率及自然流产率相比 [n(%)]

| 组别 | 例数 | 临床妊娠率 | 生化妊娠率 | 异位妊娠率 | 自然流产率 |
|----------|----|------------|------------|----------|------------|
| 观察组 | 50 | 40 (80.00) | 10 (20.00) | 0 (0.00) | 20 (60.00) |
| 对照组 | 50 | 30 (60.00) | 14 (28.00) | 2 (4.00) | 10 (20.00) |
| χ^2 | — | 4.762 | 0.877 | 2.041 | 4.762 |
| P | — | 0.045 | 0.349 | 0.153 | 0.029 |

3 讨论

IVF-ET 能有效提高不孕患者的妊娠率, 然而部分患者在多次移植后依旧存在种植失败现象。有学者提出, 炎症因子含量上升、淋巴细胞水平失衡、母体内部抗体失常引起的子宫内膜容受性、胚胎发育异常是种植失败的主要原因^[6-7]。CE 发生率在不孕、多次流产、反复种植失败等患者中显著上升, 子宫内膜炎症的主要症状是子宫内膜间质产生浆细胞浸润。CD138 是浆细胞的特异表达产物, 对子宫内膜组织开展 CD138 检查, 能提升子宫内膜炎症病变的检出率^[8]; 结合宫腔镜检查能直接观察宫腔, 并对 CE 做出明确诊断。但当前有关宫腔镜联合 CD138 检查用于胚胎种植失败者, 尤其是 CE 诊断中的研究较少。

伴随宫腔镜技术日渐发展和完善, 宫腔镜能直接观察到是

否存在宫腔病变、内膜形态和宫腔形态等情况,但检查准确度会受到操作者检查经验、膨宫介质等多种因素的影响^[9]。子宫内膜间质产生浆细胞浸润属于 CE 诊断的金标准,而 CD138 属于浆细胞中的特异标志物,能对包含纺锤形浆细胞在内的浆细胞开展标记。当子宫内膜的 CD138 检测结果为阳性时,说明子宫内膜有炎症反应存在,子宫内膜存在炎症反应会使子宫的血流动力学处在紊乱状态,产生子宫内膜血供障碍,影响子宫内膜发育,胚胎于子宫内膜不能正常着床或者正常着床后稳定性不佳,最终引起种植失败^[10-11]。李西雅^[12]等发现,子宫内膜和组织病理特征无异常胚胎移植失败者中,子宫内膜的 CD138 表达阴性者临床妊娠率、胚胎着床率均高于 CD138 表达阳性者,同时 CD138 阳性表达细胞数越多,则妊娠结局越不理想,这反映出 CD138 表达情况在 CE 诊断中可能具备一定价值。本次研究发现,观察组 CE 诊断率为 50.00%,高于对照组的 38.00% ($P<0.05$);说明宫腔镜联合 CD138 检查能提升 CE 诊断率。镜下诊断与手术医师的经验相关,主观性较强,与病理诊断符合率仅为 25%,故应增加 CD138 检测,以避免出现漏诊情况。发生 CE 组、未发生 CE 组在反复种植失败次数、有无人流史、有无宫腔粘连史、有无输卵管积水等方面存在显著差异 ($P<0.05$)。将上述有差异资料输入 logistic 回归方程计算,发现反复种植失败次数 > 3 次、月经淋漓不尽病史、人流史、宫腔粘连史、输卵管积水等情况均为发生 CE 的高危因素,OR 值均 > 1 ;提示合并反复种植失败次数 > 3 次、月经淋漓不尽病史、人流史、宫腔粘连史、输卵管积水患者更易发生 CE,考虑可能是存在以上因素患者的子宫内环境受到影响,可能导致细菌以及炎症发生,进而使 CE 发生率升高,着床率下降^[13-14]。因此,针对上述患者再次移植胚胎前均在卵泡早期行宫腔镜联合 CD138 检查,以尽早诊断 CE 并制订合理治疗方案,以提升后续临床妊娠率,改善种植效果。观察组再次移植后临床妊娠率高于对照组 ($P<0.05$),反映出宫腔镜联合 CD138 检查用于胚胎种植失败者能指导临床合理制订治疗方案,以改善患者的妊娠结局,提升其妊娠率。观察组再次移植后自然流产率高于对照组 ($P<0.05$),这和 KAIMILA B^[15]等研究中结果不同,考虑原因可能是不同研究中样本量存在差异有关。

综上所述,胚胎种植失败者再次行胚胎移植前采取宫腔镜联合 CD138 检测能提升 CE 检出率及再次移植妊娠率,但种植失败次数 > 3 次、人流史、月经淋漓不尽病史、宫腔粘连史、输卵管积水等情况是 CE 发生的高危因素,此类患者应增加 CD138 免疫检测,避免漏诊及对患者的过度检查和治疗。但本次研究依旧存在一定不足之处,如选取样本总数不多、单中心研究,未对宫腔镜联合 CD138 检测的敏感度和特异度等指标开展分析,这些均需在日后研究中加以完善,更进一步证实上述结论。

参考文献

- [1] 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.
- [2] 李晶,丁家怡,施蔚虹,等.体外受精-胚胎移植失败后再次移植前宫腔镜检查的应用效果[J].江苏医药,2019,45(7):677-680.
- [3] 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.
- [4] 李昕,于晓兰,徐阳,等.宫腔镜在反复胚胎种植失败患者中的临床应用价值[J].中国计划生育学杂志,2018,26(5):367-370,374.
- [5] 兰俊,刘萍.宫腔镜在胚胎反复种植失败病例中的临床应用价值[J].妇产与遗传(电子版),2020,10(3):45-50.
- [6] 朱莉,范树明,黄建洲,等.宫腔镜在反复胚胎种植失败患者中的临床应用价值[J].深圳中西医结合杂志,2019,29(13):74-75.
- [7] 周宇,陈桂花.宫腔镜在反复胚胎种植失败患者中的应用价值[J].深圳中西医结合杂志,2019,29(24):136-138.
- [8] 张奕文,李蓉.反复种植失败患者宫腔镜内膜活检术后妊娠结局相关因素分析[J].国际生殖健康/计划生育杂志,2021,40(1):23-28.
- [9] 耿玉娥,仇春侠,吴琼.宫腔镜检查联合宫腔搔刮术在反复种植失败再次行 IVFET 患者中的应用研究[J].智慧健康,2021,7(26):84-86.
- [10] 梁坤,周黎明,王华,等.宫腔镜对反复种植失败患者宫腔病变的诊断及治疗[J].浙江医学,2020,42(4):368-370,378.
- [11] 李冲,董利琴.宫腔镜检查联合宫腔搔刮术用于反复种植失败不孕患者的临床研究[J].检验医学与临床,2020,17(11):1557-1560.
- [12] 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.
- [13] 陈玉敏.慢性子宫内膜炎的治疗在反复种植失败中的应用疗效[J].中国医药科学,2020,10(7):91-94.
- [14] 李彩娟.宫腔镜检查对改善体外受精-胚胎移植失败后再次移植临床结局的效果[J].中外医学研究,2020,18(18):25-27.
- [15] KAIMILA B, GRONDE VDT, KASONKANJI E, et al. Short Communication: CD4 Count and HIV RNA Trends for HIV-Associated Lymphoproliferative Disorders in Malawi[J]. AIDS Research and Human Retroviruses,2017,33(10):1045-1047.