

· 论著 ·

免疫性复发性流产Bcl-2、E-cad的表达及影响因素分析*

董洁* 穆艳超 王沙沙

安阳市妇幼保健院病理科(河南 安阳 455000)

【摘要】目的 探讨与分析免疫性复发性流产(RSA)患者B淋巴细胞瘤-2(Bcl-2)、E-钙黏蛋白(E-cad)的表达及影响因素。**方法** 2020年8月到2023年1月选择在我院妇产科建档的免疫性RSA产妇40例作为研究组,同期选择在我院妇产科建档的人工流产产妇40例作为对照组,检测两组子宫蜕膜组织中Bcl-2、E-cad表达水平,分析免疫性RSA的影响因素。**结果** 研究组的Bcl-2、E-cad表达阳性率为75.00%、87.50%,显著高于对照组的25.00%、35.00%($P<0.05$)。在研究组40例患者中,病理表现为蜕膜炎性坏死4例、绒毛水泡状退行性变9例、绒毛炎性坏死组织27例。在研究组40例患者中,蜕膜炎性坏死患者的Bcl-2、E-cad表达阳性率高于绒毛水泡状退行性变、绒毛炎性坏死组织($P<0.05$),绒毛水泡状退行性变患者的Bcl-2、E-cad表达阳性率高于绒毛炎性坏死组织($P<0.05$);多因素回归分析显示Bcl-2、E-cad表达阳性率都为导致免疫性复发性流产的重要影响因素($P<0.05$)。**结论** 免疫性RSA患者多伴随有Bcl-2、E-cad的高表达,病理特征类型多样,Bcl-2、E-cad表达阳性为导致免疫性复发性流产的重要影响因素。

【关键词】 免疫性复发性流产; E-钙黏蛋白; B淋巴细胞瘤-2; 影响因素

【中图分类号】 R711

【文献标识码】 A

【基金项目】 安阳市重点研发与推广专项(2022C01SF057)

DOI:10.3969/j.issn.1009-3257.2024.7.053

Expression and Influencing Factors of Bcl-2 and E-cad in Patients with Immune Recurrent Abortion*

DONG Jie*, MU Yan-chao, WANG Sha-sha.

Pathology Department of Anyang Meternal and Child Health Care Hospital, Anyang 455000, Henan Province, China

Abstract: Objective To investigate and analyze the expression of B cell lymphoma-2 (Bcl-2) and e-cadherin (E-cad) in patients with immune recurrent abortion (RSA) and its influencing factors. **Methods** From August 2020 to January 2023, 40 women with immune RSA registered in the obstetrics and gynecology department of our hospital were selected as the study group, and 40 women with induced abortion registered in the obstetrics and gynecology department of our hospital were selected as the control group. The expression levels of Bcl-2 and E-cad in deciduar tissues of the two groups were detected, and the influencing factors of immune RSA were analyzed. **Results** The positive rates of Bcl-2 and E-cad in the study group were 75.00% and 87.50%, which were significantly higher than 25.00% and 35.00% in the control group ($P<0.05$). Among the 40 patients in the study group, the pathological manifestations were deciduous necrosis in 4 cases, villous vesicular degeneration in 9 cases, and villous necrosis in 27 cases. Among the 40 patients in the study group, the positive rate of Bcl-2 and E-cad expression in decidulotic necrosis was higher than that in villous alveolar degeneration and villous necrosis ($P<0.05$), and the positive rate of Bcl-2 and E-cad expression in villous alveolar degeneration was higher than that in villous necrosis ($P<0.05$). Multivariate regression analysis showed that the positive rate of Bcl-2 and E-cad were important factors leading to immune recurrent abortion ($P<0.05$). **Conclusion** High expression of Bcl-2 and E-cad is associated with immune RSA patients, and there are various pathological features. Positive expression of Bcl-2 and E-cad is an important factor leading to immune recurrent abortion.

Keywords: Immune Recurrent Abortion; E-cadherin; B Lymphoblastoma-2; Influencing Factor

妊娠不足28周因为疾病或免疫因素而终止妊娠者,称为自然流产。自然流产连续发生3次或3次以上则成为复发性流产(recurrent spontaneous abortions, RSA)。在RSA的类型中,免疫性RSA虽然占比不高,但是属于很难诊治的疾病,为此加强早期预防分析具有重要价值^[1]。现代研究表明,免疫性RSA的发生是多种因素共同作用的结果,正常妊娠依赖于充足的胎盘循环和胎儿脉管系统,并且也需要母体的免疫功能保持相对正常的状态。如果当机体发生免疫异常时,就可导致RSA的发生^[2]。免疫性RSA患者的胎盘病理学特征包括蜕膜炎性坏死、绒毛水泡状退行性变、绒毛炎性坏死组织等,虽然病理特征分析对于患者的创伤比较大,但是依然具有很好的应用效果。B淋巴细胞瘤-2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)基因是一个原癌基因,可促进肿瘤细胞的存活,可抑制肿瘤细胞的凋亡和坏死,Bcl-2表达增加可能参与流产的发生过程中^[3]。E-钙黏蛋白(E-cadherin, E-cad)是具有细胞与细胞间黏附性的跨膜蛋白,具有钙依赖性,E-钙黏蛋白表达水平升高可促进炎症因子的释放,可能与自然流产的发生存在一定的相关性^[4]。本文具体探讨了免疫性RSA患者Bcl-2、E-cad的表达及影响因素,希望为早期预防免疫性RSA的发生提供参考。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 研究对象 2020年8月到2023年1月选择在我院妇产科建档的免疫性RSA产妇40例作为研究组,同期选择在我院妇产科建档的人工流产产妇40例作为对照组。两组产妇的一般资料对比无差异($P>0.05$)。见表1。

纳入标准: 研究组符合免疫性RSA的诊断标准; 7周 \leq 孕周 <27 周; 单胎妊娠; 既往月经正常规律; 语言交流及思维正常的产妇; 凝血功能正常的产妇; 产妇自愿参与本研究; 研究得到医院伦理委员会的批准; 产妇年龄22岁-45岁。排除标准: 存在死胎、死产史的产妇; 存在宫颈病变患者; 患有精神、意识及交流障碍疾病者; 合并有血液传染性疾病者; 依从性不佳的产妇; 临床资料不全的产妇; 生殖系统结构异常畸形的产妇。

1.2 病理学特征判定 取产妇的子宫蜕膜组织,用0.9%生理盐水冲洗干净后置于4.0%的甲醛液中,固定24小时,进行石蜡包埋,制成4 μ m-5 μ m厚的组织切片,判定产妇病理学特征,包括蜕膜炎性坏死、绒毛水泡状退行性变、绒毛炎性坏死组织特征。

1.3 Bcl-2、E-cad病理检测 取上述的病理组织切片,采用二甲苯脱蜡以及梯度乙醇水化,使用抗原修复液进行抗原修复,免疫血清封闭后,采用抗Bcl-2抗体和抗E-cad抗体孵育,37 $^{\circ}$ C温箱中

【第一作者】 董洁,女,主治医师,主要研究方向:复发性免疫性流产。E-mail: dj51648615@163.com

【通讯作者】 董洁

2小时, 洗涤后二抗孵育1小时, 加入辣根过氧化物酶标记的链霉卵白素作用15min, 洗涤后进行显色, 苏木精复染, 镜下观察Bcl-2以细胞浆出现棕黄色沉淀为阳性, E-cad以细胞膜出现棕黄色沉淀为阳性, 由两位有经验的病理科医师采用双盲法判读, 每张切片在高倍镜下($\times 40$)计数15个视野, 平均100个细胞中Bcl-2、E-cad阳性细胞的个数作为阳性细胞率, 15个视野中的平均值作为每张病理切片的最终结果, 每例患者切取4张切片, 四张结果的平均值为每例患者的最终值。免疫组化结果主要根据阳性细胞的百分比、阳性细胞的染色强弱进行综合判定。最终结果判定: 0分-2分为阴性, 3分-7分为阳性。

1.4 临床资料调查 调查中取得就诊者及陪同家属的配合, 由研究者采用统一的指导语, 调查收集不明原因反复早期流产相关影响因素资料, 包括孕妇的居住地、孕周、产次、孕次、年龄、学历、职业、婚姻状况等。

1.5 统计方法 本次研究统计软件为SPSS 24.00, 产前体重指数等计量数据以($\bar{x} \pm s$)表示, 对比为t检验等; 病理学特征占比等计数数据以[n(%)]表示, 对比为卡方 χ^2 检验, 采用多因素回归分析免疫性RSA的影响因素, 以 $\alpha=0.05$ 为检验水准。

2 结果

2.1 Bcl-2、E-cad表达阳性率对比 研究组的Bcl-2、E-cad表达阳性率为75.00%、87.50%, 显著高于对照组的25.00%、35.00%($P<0.05$)。见表2。

2.2 病理特征 在研究组40例患者中, 病理表现为蜕膜炎性坏死4例、绒毛水泡状退行性变9例、绒毛炎性坏死组织27例。

2.3 不同病理特征免疫性RSA患者的Bcl-2、E-cad表达阳性率对比 在研究组40例患者中, 蜕膜炎性坏死患者的Bcl-2、E-cad表达阳性率高于绒毛水泡状退行性变、绒毛炎性坏死组织($P<0.05$), 绒毛水泡状退行性变患者的Bcl-2、E-cad表达阳性率高于绒毛炎性坏死组织($P<0.05$)。见表3。

2.4 影响免疫性RSA患者的多因素分析 在研究组40例患者中, 以免疫性复发性流产作为因变量, 以Bcl-2、E-cad表达阳性率、年龄、产次、孕前体重指数作为自变量, 多因素回归分析显示Bcl-2、E-cad表达阳性率都为导致免疫性复发性流产的重要影响因素($P<0.05$)。见表4。

表1 两组产妇一般资料对比

组别	例数(n)	孕周(周)	受教育年限(年)	年龄(岁)	产前体重指数(kg/m ²)	产次(次)
研究组	40	16.75 \pm 2.32	17.75 \pm 1.48	31.70 \pm 3.11	22.48 \pm 1.33	1.44 \pm 0.32
对照组	40	16.32 \pm 1.42	17.37 \pm 1.59	31.47 \pm 3.22	22.37 \pm 1.48	1.51 \pm 0.33
t		0.634	0.514	0.211	0.122	0.266
P		0.389	0.508	0.810	0.889	0.799

表2 两组Bcl-2、E-cad表达阳性率对比[n(%)]

组别	例数(n)	Bcl-2	E-cad
研究组	40	30(75.00%)	35(87.50%)
对照组	40	10(25.00%)	14(35.00%)
χ^2	-	44.023	51.297
P	-	0.000	0.000

表3 不同病理特征免疫性RSA患者的Bcl-2、E-cad表达阳性率对比[n(%)]

病理特征	例数(n)	Bcl-2(n=30)	E-cad(n=14)
蜕膜炎性坏死	4	4(100.0%) ^①	4(100.0%) ^①
绒毛水泡状退行性变	9	8(88.89%)	5(55.56%)
绒毛炎性坏死组织	27	18(66.67%)	5(18.52%)
χ^2		6.634	17.344
P		0.036	0.000

注: 与绒毛炎性坏死组织对比, ^① $P<0.05$ 。

表4 影响免疫性RSA患者病理学特征的多因素分析(n=40)

影响因素	β	SE	Wald	P	OR	95%CI
Bcl-2	1.336	0.411	14.873	0.000	2.585	1.567-3.892
E-cad	1.875	0.375	15.955	0.000	1.678	1.257-3.479
年龄	0.988	0.024	0.546	0.433	1.483	0.589-2.017
产次	0.881	0.213	0.456	0.517	1.111	0.788-1.967
孕前体重指数	0.714	0.351	0.513	0.449	0.878	0.485-1.687

3 讨论

免疫性RSA是育龄妇女常见的症状,近年来免疫性RSA的发生率呈上升趋势,已成为了一种公共卫生问题。由于免疫性RSA的病因及发病机制复杂,目前尚无明确指标预测免疫性RSA的发生,从而也没有有效提高保胎率的治疗措施,可严重影响产妇的身心状态^[5]。本文具体探讨了Bcl-2、E-cad在免疫性复发性流产患者子宫蜕膜组织中的表达及与免疫性RSA的相关性。

现代研究表明胚胎发育是以胎儿体内、胎盘膜、子宫内壁的血管生长为特点,血管发生与血管化是胎盘构建胚胎着床、胚胎浸入的基础,血管网可为胎儿的生长发育提供保障^[6]。基础研究也表明机体免疫相关的细胞因子与RSA发生相关,且RSA主要发生在妊娠早期^[7]。本研究显示研究组的Bcl-2、E-cad表达阳性率为75.00%、87.50%,显著高于对照组的25.00%、35.00%($P<0.05$),表明免疫性RSA患者多伴随有Bcl-2、E-cad的高表达。从机制上分析,Bcl-2可促进前列腺素合成,引起绒毛膜羊膜炎,促进宫颈成熟与诱发宫缩,继而导致流产的发生^[8]。E-cad表达于滋养细胞细胞膜,是一种粘附蛋白,增加滋养细胞的粘附性,高表达会使滋养细胞间粘附性增加,减少滋养细胞侵入母体血管,使母体血管形成不良,导致流产发生。

本研究显示在研究组40例患者中,病理表现为蜕膜炎性坏死4例、绒毛水泡状退行性变9例、绒毛炎性坏死组织27例;蜕膜炎性坏死患者的Bcl-2、E-cad表达阳性率高于绒毛水泡状退行性变、绒毛炎性坏死组织($P<0.05$),绒毛水泡状退行性变患者的Bcl-2、E-cad表达阳性率高于绒毛炎性坏死组织($P<0.05$),表明不同病理特征免疫性RSA患者的Bcl-2、E-cad表达水平存在差异性。从机制上分析,免疫性RSA的高表达可导致机体大量释放炎症因子,影响胎盘绒毛血管生成,容易导致机体出现蜕膜炎性坏死。E-cad是维持上皮表型的重要黏附分子,具有诱导上皮细胞维持组织完整性及正常分化调节的作用^[9]。E-cad为常见的上皮间质转化标志物,在多种恶性肿瘤的进展中发挥重要作用,可调节细胞内多种信号转导途径。E-cad可结合p53蛋白,形成蛋白复合物,抑制p53介导的细胞凋亡,增加细胞分裂与增殖速度,干扰正常细胞周期^[10]。E-cad水平升高也可激活核内Wnt通路,使黏附复合体中 β -actin释放至胞质,抑制上皮-间质转化,导致流产的发生。

临床上当前缺乏对免疫性复发性自然流产的有效治疗与干预手段,现代研究表明妊娠成功的关键步骤之一是滋养细胞对子宫内膜的适度侵袭,滋养细胞有侵袭、分化、增殖能力,不过其行为受到严格的调控^[11]。妊娠需要滋养细胞浸润子宫浅肌层血管,替代血管内皮细胞,减少血管收缩,使血管扩张,保证供血充足。E-cad参与上皮间质转化过程,其高表达会导致滋养细胞间的粘附性增加,从而减少滋养细胞进入母体血管,使母体血管形成不良,导致流产^[12-13]。本研究多因素回归分析显示,Bcl-2、E-cad表达阳性率都为导致免疫性复发性流产的重要影响因素($P<0.05$),提示免疫性RSA的发生与Bcl-2、E-cad阳性率存在相关性。

综上所述,免疫性RSA患者多伴随有Bcl-2、E-cad的高表达,病理特征类型多样,Bcl-2、E-cad表达阳性为导致免疫性复发性流产的重要影响因素。

参考文献

- [1] 闫姝,王克华.免疫性复发性流产的中西医疗进展[J].现代中西医结合杂志,2021,30(11):1249-1254.
- [2] 王晶,曹文丽,朱军,等.母胎免疫耐受与原因不明复发性流产病因的研究进展[J].中华妇产科杂志,2021,56(9):652-655.
- [3] Bai R X, Tang Z Y. Long non-coding RNA H19 regulates Bcl-2, Bax and phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase expression in spontaneous abortion[J]. Exp Ther Med, 2021, 21(1): 41-45.
- [4] 邹小雪,赵艳华.复发性流产再孕早期流产因素分析及胎盘绒毛跨膜蛋白CD81、血管生成素评估价值[J].中国计划生育学杂志,2023,31(3):581-585.
- [5] 葛育文,张宁.Th17/Treg失衡在不明原因复发性自然流产中的作用[J].医学综述,2021,27(16):3167-3172.
- [6] Wen L, Zhu J, Zhang F, et al. Interaction of porcine circovirus-like virus P1 capsid protein with host proteins[J]. BMC Vet Res, 2021, 17(1): 227-231.
- [7] 李爱金,章伟丽,向园花,等.复发性流产生化妊娠发病的危险因素分析[J].中国妇幼保健,2020,35(12):2289-2291.
- [8] 丁琪,吴桃,于芳.miR-182-5p和Bcl-2在复发性流产患者胎盘绒毛组织中的表达水平及临床意义[J].中国妇幼保健,2022,37(6):1092-1094.
- [9] Drury J, Rychahou P G, Kelson C O, et al. Upregulation of CD36, a fatty acid translocase, promotes colorectal cancer metastasis by increasing MMP28 and decreasing E-cadherin expression[J]. Cancers, 2022, 14(1): 252-256.
- [10] 尹慧.胃癌组织中TGF- β 、E-cad的表达及其与临床病理特征的相关性[J].医药论坛杂志,2022,43(24):83-86.
- [11] 孙环蕊,张若鹏.复发性流产与肠道微生物群失衡[J].中华妇幼临床医学杂志(电子版),2022,18(5):506-511.
- [12] Huang H L, Yang H L, Lai Z Z, et al. Decidual IDO(+) macrophage promotes the proliferation and restricts the apoptosis of trophoblasts[J]. J Reprod Immunol, 2021, 148: 103364.
- [13] 冷喆,孙娟莉,林慧,等.E-CAD及PLAC8在不明原因稽留流产蜕膜组织中的表达[J].临床医学进展,2022,12(5):4096-4104.

(收稿日期:2023-06-25)

(校对编辑:韩敏求)