

慢性子宫内膜炎临床诊断与治疗新进展

陈立群^{1,2}, 曲晓力¹, 杨一华²

(1. 广西柳州市人民医院, 柳州 545200; 2. 广西医科大学第一附属医院生殖医学中心, 南宁 530021)

摘要 慢性子宫内膜炎(CE)是一种持续的、低强度的子宫内膜炎症,其特征是浆细胞浸润到子宫内膜间质中影响局部微环境,但缺乏典型的临床症状,临床上既往常被忽视。近期越来越多的研究发现,CE与复发性流产及反复种植失败等不良妊娠结局密切相关,成为辅助生殖技术研究热点。本文旨在对CE的诊断与治疗新进展进行综述,为临床医生科研和临床诊治提供参考。

关键词 慢性子宫内膜炎;临床诊断;治疗

中图分类号:R711.32

Recent advances in clinical diagnosis and treatment of chronic endometritis

CHEN Liqun^{1,2}, QU Xiaoli¹, YANG Yihua². (1. Department of Reproductive Medicine, Liuzhou People's Hospital, Liuzhou 545200, China; 2. Guangxi Reproductive Medicine Research Center, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China)

Abstract Chronic endometritis (CE) is a persistent, low-intensity endometrial inflammation, characterized by the infiltration of plasma cells into the endometrial stroma, thereby impacting the local microenvironment. However, due to the lack of typical clinical symptoms, it has historically been neglected in clinical settings. Recently, a growing body of research has demonstrated a significant correlation between CE and adverse pregnancy outcomes, such as recurrent pregnancy loss and repeated implantation failure. This has made CE a key focus in the field of assisted reproductive technology. This review aims to synthesize the latest advancements in the diagnosis and treatment of CE, so as to provide clinical practitioners and researchers with updated references.

Keywords chronic endometritis; clinical diagnosis; treat

子宫内膜炎是一种局部黏膜感染的炎症性疾病,临床上分为急性和慢性,但与不孕症关系密切的是慢性子宫内膜炎(chronic endometritis, CE)。子宫内膜息肉、子宫内膜异位症、子宫内膜增生症、黏膜下子宫肌瘤、子宫内膜结核、人工流产史为CE的高危因素,其中内膜息肉可以作为独立影响因素^[1]。

CE在不孕症人群中患病率可高达2.8%~56.8%,其中在不明原因不孕患者中患病率是40.7%~55.7%,在反复种植失败(repeated implantation

failure, RIF)患者患病率是13.95%~57.5%,而在复发性流产(recurrent spontaneous abortion, RSA)患者的患病率是42.9%~56%^[2-3]。CE与辅助生殖助孕不良结局密切相关,它通过影响子宫内膜基质细胞的蜕膜化、胚胎植入过程中的基因表达、绒毛血管的生成以及宫内膜异常蠕动,从而导致不良妊娠结局^[4]。此外,炎症反应还能引起细胞因子失调和自噬改变,进而影响胚胎植入^[5]。

CE患者病率呈逐渐上升趋势,对生殖不良结局的影响日益凸显,但目前仍缺乏统一的诊断标准及

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No.82360308);广西壮族自治区卫生健康委自筹经费科研课题(No.Z-B20231299)

[通信作者] 曲晓力, E-mail: LRYqx1123@163.com

[收稿日期] 2024-10-02

诊疗方案,故制定统一的诊断标准,优化CE治疗方案,尤其是难治性CE的治疗,对于改善合并CE的RIF患者助孕结局尤为关键,本文将总结近年来相关文献基础上,对CE的诊断与治疗新进展进行综述,为临床医生科研和临床诊治提供参考。

1 CE的诊断方法仍存争议

不同国家和地区、不同级别的医疗机构在诊断CE的方法上存在显著差异。这主要是由于内膜活检的取样时间、取材方法、浆细胞的识别、检测专业人员,以及所使用的设备等因素都会影响观察到的浆细胞数量。此外,免疫组化(immunohistochemistry, IHC)染色的技术及标志物的选择也是导致诊断方法存在差异的原因。

一直以来组织学上观察到子宫内膜间质浆细胞浸润被认为是诊断CE的金标准^[6]。经典的用苏木精—伊红(hematoxylin and eosin, HE)染色技术来鉴别浆细胞具有挑战性且欠准确,因为子宫内膜间质中浆细胞与成纤维细胞、单核细胞等鉴别困难,特别是分泌期水肿的子宫内膜表面,间质细胞密度增加,更难辨别出浆细胞。跨膜硫酸乙酰肝素蛋白多糖,通常被称为CD138,能够与多种蛋白质和细胞表面分子相互作用,从而在细胞信号传导、细胞粘附和细胞迁移等过程中发挥重要作用。作为浆细胞中特异性表达的标志物,主要存在于浆细胞和角质形成细胞的表面,而在单核细胞、淋巴细胞或子宫内膜基质细胞中则不表达^[7]。CD138 IHC染色技术不仅能准确定位浆细胞,还能识别具有典型染色质特征的圆形浆细胞和不典型的纺锤形浆细胞^[8],减少假阳性结果的数量,提高诊断CE的敏感度和准确度。因此,CD138染色被认为是目前诊断CE最可靠的方法^[9]。

最近的研究发现,CD138与多发性骨髓瘤1(MUM-1)的IHC染色在CE的诊断中准确性相似,但MUM-1相对能够鉴定出更多的浆细胞数,可靠性更高^[10]。因此,MUM-1可能成为一种新颖且有前景的CE诊断技术。

2 CE的诊断阈值(浆细胞计数方法存在不同标准)

最近10年来至少有以下5个CE组织病理学诊断标准被文献报道:(1)1~5个浆细胞/HPF^[11];(2)5个浆细胞/HPF^[12];(3)子宫内膜间质浆细胞密度指数(ESPD)=计算为间质CD138⁺细胞计数除以评估的高倍镜的数量 ≥ 0.25 ^[13];(4)大于等于1个浆细胞/10 HPF^[14];(5)1~5个浆细胞/10 HPF^[15]。这种差异导致了不同文献中关于CE的发病率报告不一,且其与妊娠结果之间的关联也有差异。

先前的众多研究将高倍镜视野下观察到的浆细胞数量作为诊断CE的标准。其中有3项研究特别基于妊娠结果进行评估,并提出了在CE诊断中浆细胞计数的最精确阈值,具有极高的临床参考价值。Xiong^[16]的研究认为浆细胞1~4个/HPF对妊娠结局无负面影响,抗生素治疗可以改善浆细胞 ≥ 5 个/HPF的妊娠结局,所以浆细胞 ≥ 5 个/HPF作为诊断CE的阈值更适用临床。与他们研究相似还有Santoro等^[17]的荟萃分析指出当浆细胞计数达到或超过5个/10 HPF时,可以预测不良的妊娠结果。因此,他们建议将 ≥ 5 个/10 HPF的浆细胞计数作为诊断CE的阈值。同样,Michael等^[18]的研究发现浆细胞 $> 4 \sim 6$ 个/HPF时对有复发性妊娠丢失(RPL)风险的女性后续妊娠结局具有较高的预测准确性,因此建议将此作为诊断CE的阈值。目前,大多数生殖中心都采用 ≥ 5 个/HPF的浆细胞计数作为诊断CE的阈值。

值得注意的是,除了根据浆细胞数量,Liu等^[19]的研究提出了一种新的诊断方法,即根据浆细胞的密度。这种方法解决了浆细胞计数的波动性问题,并在一定程度上提高CE诊断的精确度。然而,该方法需要依赖先进的仪器来精确测量子宫内膜样本的面积,且无法完全消除不同检测人员之间可能存在的主观差异,因此在临床实践中仍存在一定的局限性。

3 CE诊断中宫腔镜应用不一

宫腔镜检查能够直接观察宫腔内的病变情况,实现精准定位和取材,显著提升了诊断的准确性,是诊断CE的重要工具^[20]。国际CE标准化工作组^[21]对经宫腔镜诊断CE总结了以下特征:(1)草莓征:大面积充血的子宫内膜,带有白色中心点;(2)局灶

性充血:小面积充血的子宫内膜;(3)出血性斑点:局灶性红色区域,边界清晰且不规则,可能与毛细血管连续;(4)局灶性或弥漫性微息肉:宫内小增生 $<1\text{ mm}$,具有明显的结缔血管轴,分布在局灶性区域或整个子宫内膜表面;(5)卵泡期内膜间质水肿,增厚且苍白。

Bouet等^[22]通过前瞻性观察研究发现,宫腔镜下诊断与组织病理学诊断之间高达80%的相似性,从而确认宫腔镜可作为诊断CE的有效工具。然而,Gkrozou等^[23]及Tsonis等^[24]的研究持有不同观点,他们认为,不是所有的镜下形态学表现都与CE密切相关,甚至组织病理学上证实了轻微CE,但这些病例宫腔镜下并未表现出典型的CE形态学改变。宫腔镜在诊断CE的优势主要体现在评估疾病的严重程度上,因此,他们建议宫腔镜检查不应被视为诊断CE的首选工具,而应作为排除CE诊断及评估治疗效果的辅助手段。

4 CE诊断的其他问题

4.1 子宫内膜活检的时机不一

多数研究指出,浆细胞主要分布在子宫内膜基层附近,而分泌期内膜的功能层相对较厚,在进行子宫内膜活检时难以完全获取基底层的内膜浆细胞,因此,在增殖期内膜中诊断出CE的几率显著高于分泌期内膜^[25]。Ryan等^[26]的研究进一步证实了在增殖早期子宫内膜是进行内膜活检的理想时机。然而,对于那些子宫内膜较薄、存在宫腔粘连或有宫腔粘连手术史的患者,即使在增殖晚期,内膜也可能较薄,若活检获得的子宫内膜组织量不足,可能导致CE的漏诊。因此,在选择活检时机时,应综合考虑患者的病史。

4.2 内膜取材方式各异

临床实践中普遍采用的方法包括:盲刮盲取材、内膜取样器取材、B超引导下取材、宫腔镜下活检钳直视取材以及液体活检等。这些技术在操作性、诊断准确性、检测成本等方面各有其优势与局限性。值得关注的是液体活检,这是一种新兴的检测技术,它通过使用Pipelle设备从宫腔内进行最小创面的抽吸来获取样本,并对这些抽吸物中的异常细胞进行分析^[27]。随着技术的不断发展,液体活检

在临床应用中已经变得越来越成熟。该技术的优势在于操作简便快捷,易于重复和进行动态监测,为无法获取活检组织或组织样本不足以进行检测的患者提供了有效的诊断途径。目前液体活检在肿瘤诊断领域得到了广泛的应用,我们期待其未来能在生殖领域中发挥更大的作用。

5 CE的治疗方案基本确定,但难治性CE治疗仍存在困难

宫内微生物感染是CE的主要原因,常见病原体有细菌、支原体等多种微生物^[28]。治疗通常口服抗生素,如多西环素、甲硝唑、环丙沙星等。多西环素是首选药物,通常100 mg/次,每日两次,连续14天可治愈大部分患者。但抗生素的广泛使用导致耐药性问题,尤其是伯克霍尔德菌对多种药物的耐药性^[29]。

有关耐药性研究显示,耐药性从2008年低于20%到2021年的37.5%^[30-32],可见抗生素耐药呈快速上升趋势。其中反复种植失败的患者更易出现多重耐药,治疗上针对一线药物耐药可采用二线或三线联合用药。近年来两项研究显示,氧氟沙星或环丙沙星联合甲硝唑的二线用药可治愈超过70%的患者^[33],对于二线治疗仍存在耐药的患者^[34],可使用三线药物莫西沙星或阿奇霉素治疗^[35]。莫西沙星因对特定细菌谱更广,厌氧活性高且给药时间短,临床应用更具优势。

6 子宫内膜炎的辅助治疗不断涌现,效果尚缺乏高质量循证医学证据

6.1 抗生素宫腔灌注

抗生素宫腔灌注治疗主要采用甲硝唑、庆大霉素和地塞米松。Luncan等^[36]的研究显示,宫腔灌注抗生素(IAI)治疗效果明显优于口服抗生素(OAA)。但Pantos等^[37]的研究则不同结论,他们认为OAA与IAI在疗效和活产率方面无统计学上差异,建议OAA与IAI的联合应用提升抗生素疗效,还可减轻药物副作用。

6.2 碘油宫腔灌注

在所有接受碘油宫腔灌注治疗的女性中,子宫

内膜内的包括骨桥蛋白以及其他一些基因(例如 *AIF1*、*CCR1*、*CXCL10*、*SERPINA3*)的表达均显示出下调现象,这一变化可能与调节子宫内膜的炎症和免疫反应途径相关联,这表明碘油可能通过降低内膜炎症来提升生育能力^[38]。

6.3 自体富血小板血浆(PRP)宫腔灌注

PRP 含有多种生长因子,对调节炎症反应至关重要。它促进抗炎细胞因子分泌,缓解炎症,并具有免疫调节作用,能将免疫细胞活性从促炎转为抗炎,减少炎症。PRP 还能降低氧化应激,减少自由基,减轻炎症。PRP 宫腔灌注对 CE 的女性有益^[39]。

6.4 祖国传统医药的治疗

中医认为 CE 由湿邪、饮食不当或气滞引起。研究显示,中药灌肠结合多西环素、甲硝唑治疗效果超过单一西药治疗^[40]。联合疗法还能增加子宫内膜厚度、血流指数和改善病理组织,从而提高 CE 不孕患者的临床疗效和辅助生育成功率。

综上所述,CE 的临床症状并不明显,这使得它容易被临床医生忽视。然而,近年来越来越多的研究发现,CE 与不孕、不良妊娠结局等有着密切的关系,且患者发病率呈逐年上升趋势。在 CE 的炎症反应中,除了感染的病原体,机体的免疫相关细胞及因子也发挥着重要的作用。目前,CE 的诊断标准尚不统一,期待更准确、无创的诊断方法以及国际统一的诊断标准,这对于指导临床诊治、对疾病严重程度评估及不良妊娠结局的预测具有重要意义。在治疗方面,口服一线广谱抗生素多西环素是首选治疗手段,对于多重耐药患者,建议个体化抗菌谱导向治疗。此外,各种药物、试剂宫腔灌注、中医中药等辅助治疗手段在一定程度上可改善 CE 的妊娠结局,还有其他一些方法正在被研究和尝试。例如,益生菌的使用被认为可以调节肠道菌群,进而影响子宫内膜的免疫环境,从而可能对 CE 患者的生育能力产生积极影响。此外,适当的运动、健康的饮食习惯以及减少压力等非药物治疗手段,可能有助于改善患者的免疫状态和整体健康状况,间接地对 CE 的治疗产生积极效果。然而,这些方法的有效性仍需通过更多的临床试验来验证。

参考文献:

- [1] CICINELLI E, RESTA L, NICOLETTI R, et al. Endometrial micropolyps at fluid hysteroscopy suggest the existence of chronic endometritis[J]. Human reproduction, 2005, 20(5): 1386-1389.
- [2] BUZZACCARINI G, VITAGLIANO A, ANDRISANI A, et al. Chronic endometritis and altered embryo implantation: a unified pathophysiological theory from a literature systematic review[J]. Journal of assisted reproduction and genetics, 2020, 37(12): 2897-2911.
- [3] MCQUEEN D B, BERNARDI L A, STEPHENSON M D. Chronic endometritis in women with recurrent early pregnancy loss and/or fetal demise[J]. Fertility and Sterility, 2014, 101(4):1026-1030.
- [4] 董鑫垚,王嵩明.慢性子宫内膜炎影响女性生殖结局的相关机制探讨[J].生殖医学杂志,2020,29(1):130-134.
- [5] 许灵波,刘海飞,王丽艳,等.慢性子宫内膜炎影响胚胎植入的机制研究进展[J].现代妇产科进展,2023,32(2):155-158.
- [6] 吴小华,冯政利.慢性子宫内膜炎的诊断及生育相关的发病机制研究进展[J].中华生殖与避孕杂志,2022,42(6):5.
- [7] BAYER-GARNER I B, NICKELL J A, KOROURIAN S. Routine syndecan-1 immunohistochemistry aids in the diagnosis of chronic endometritis[J]. Archives of pathology & laboratory medicine, 2004, 128(9): 1000-1003.
- [8] YANG R, DU X G, WANG Y, et al. The hysteroscopy and histological diagnosis and treatment value of chronic endometritis in recurrent implantation failure patients[J]. Archives of gynecology and obstetrics, 2014, 289(6): 1363-1369.
- [9] PUENTE E, ALONSO L, LAGANÀ A S, et al. Chronic endometritis: Old problem, novel insights and future challenges[J]. International journal of fertility & sterility, 2020, 13(4):250-256.
- [10] CICINELLI E, HAIMOVICH S, ZIEGLER D D, et al. MUM-1 immunohistochemistry has high accuracy and reliability in the diagnosis of chronic endometritis: a multi-centre comparative study with CD-138 immunostaining [J]. Journal of assisted reproduction and genetics, 2022, 39(1): 219-226.
- [11] MCQUEEN D B, PERFETTO C O, HAZARD F K, et al. Pregnancy outcomes in women with chronic endometritis and recurrent pregnancy loss[J]. Fertility and sterility, 2015, 104(4): 927-931.
- [12] 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 women's health*, 2016, 16(1): 60.
- [13] KITAYA K, MATSUBAYASHI H, TAKAYA Y, et al. Live birth rate following oral antibiotic treatment for chronic endometritis in infertile women with repeated implantation failure[J]. *American journal of reproductive immunology*, 2017, 78(5): 1-8.
- [14] SONG D M, FENG X D, ZHANG Q, et al. Prevalence and confounders of chronic endometritis in premenopausal women with abnormal bleeding or reproductive failure[J]. *Reproductive biomedicine online*, 2018, 36(1): 78-83.
- [15] HIRATA K, KIMURA F, NAKAMURA A, et al. Histological diagnostic criterion for chronic endometritis based on the clinical outcome[J]. *BMC women's health*, 2021, 21(1): 94.
- [16] XIONG Y J, CHEN Q, CHEN C X, et al. Impact of oral antibiotic treatment for chronic endometritis on pregnancy outcomes in the following frozen-thawed embryo transfer cycles of infertile women: a cohort study of 640 embryo transfer cycles[J]. *Fertility and sterility*, 2021, 116(2): 413-421.
- [17] SANTORO A, TRAVAGLINO A, INZANI F, et al. The role of plasma cells as a marker of chronic endometritis: a systematic review and meta-analysis[J]. *Biomedicines*, 2023, 11(6): 1714.
- [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]. *The journal of obstetrics and gynaecology research*, 2021, 47(2): 689-697.
- [19] LIU Y Y, CHEN X Y, HUANG J, et al. Comparison of the prevalence of chronic endometritis as determined by means of different diagnostic methods in women with and without reproductive failure[J]. *Fertility and sterility*, 2018, 109(5): 832-839.
- [20] CICINELLI E, VITAGLIANO A, KUMAR A, et al. Unified diagnostic criteria for chronic endometritis at fluid hysteroscopy: proposal and reliability evaluation through an international randomized-controlled observer study[J]. *Fertility and Sterility*, 2019, 112(1): 162-173.
- [21] CICINELLI E, VITAGLIANO A, KUMAR A, et al. Unified diagnostic criteria for chronic endometritis at fluid hysteroscopy: proposal and reliability evaluation through an international randomized-controlled observer study[J]. *Fertility and sterility*, 2019, 112(1): 162-173.
- [22] 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]. *Fertility and sterility*, 2016, 105(1): 106-110.
- [23] GKROZOU F, TSONIS O, DIMITRIOU E, et al. In women with chronic or subclinical endometritis is hysteroscopy suitable for setting the diagnosis? A systematic review[J]. *The journal of obstetrics and gynaecology research*, 2020, 46(9): 1639-1650.
- [24] TSONIS O, GKROZOU F, DIMITRIOU E, et al. Hysteroscopic detection of chronic endometritis: evaluating proposed hysteroscopic features suggestive of chronic endometritis[J]. *Journal of gynecology obstetrics and human reproduction*, 2021, 50(9): 102182.
- [25] 熊玉晶, 徐艳文. 不孕症合并慢性子宫内膜炎的诊治[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2020, 36(6): 488-491.
- [26] RYAN E, TOLANI A T, ZHANG J Q, et al. The menstrual cycle phase impacts the detection of plasma cells and the diagnosis of chronic endometritis in endometrial biopsy specimens[J]. *Fertility and sterility*, 2022, 118(4): 787-794.
- [27] VITALE S G, BUZZACCARINI G, RIEMMA G, et al. Endometrial biopsy: indications, techniques and recommendations. An evidence-based guideline for clinical practice[J]. *Journal of gynecology obstetrics and human reproduction*, 2023, 52(6): 102588.
- [28] KITAYA K, TAKEUCHI T, MIZUTA S, et al. Endometritis: new time, new concepts[J]. *Fertility and sterility*, 2018, 110(3): 344-350.
- [29] WORKOWSKI K A, BACHMANN L H, CHAN P A, et al. Sexually transmitted infections treatment guidelines, 2021[J]. *MMWR recommendations and reports*. 2021, 70(4):1-187.
- [30] CICINELLI E, DE ZIEGLER D, NICOLETTI R, et al. Chronic endometritis: correlation among hysteroscopic, histologic, and bacteriologic findings in a prospective trial with 2190 consecutive office hysteroscopies[J]. *Fertility and sterility*, 2008, 89(3): 677-684.
- [31] YASUO T, KITAYA K. Challenges in clinical diagnosis and management of chronic endometritis[J]. *Diagnostics*,

- 2022, 12(11): 2711.
- [32] WORKOWSKI K A, BACHMANN L H, CHAN P A, et al. Sexually transmitted infections treatment guidelines, 2021 [J]. MMWR recommendations and reports, 2021, 70(4): 1-187.
- [33] MCQUEEN D B, BERNARDI L A, STEPHENSON M D. Chronic endometritis in women with recurrent early pregnancy loss and/or fetal demise[J]. Fertility and sterility, 2014, 101(4): 1026-1030.
- [34] LUCAS E S, VRLJICAK P, MUTER J, et al. Recurrent pregnancy loss is associated with a pro-senescent decidual response during the peri-implantation window[J]. Communications biology, 2020, 3(1): 37.
- [35] KITAYA K, TANAKA S E, SAKURABA Y, et al. Multi-drug-resistant chronic endometritis in infertile women with repeated implantation failure: trend over the decade and pilot study for third-line oral antibiotic treatment[J]. Journal of assisted reproduction and genetics, 2022, 39(8): 1839-1848.
- [36] LUNCAN M H, HUNIADI A, BIMBO-SZUHAI E, et al. The effectiveness of intrauterine antibiotic infusion versus oral antibiotic therapy in the treatment of chronic endometritis in patients during IVF (in vitro fertilization) procedures[J]. BMC women's health, 2022, 22(1): 529.
- [37] PANTOS K, SIMOPOULOU M, MAZIOTIS E, et al. Introducing intrauterine antibiotic infusion as a novel approach in effectively treating chronic endometritis and restoring reproductive dynamics: a randomized pilot study [J]. Scientific reports, 2021, 11(1): 15581.
- [38] JOHNSON N P, BAIDYA S, JESSUP S O, et al. Randomised trial of lipiodol uterine bathing effect (LUBE) in women with endometriosis-related infertility[J]. Fertility & reproduction, 2019, 1(1): 57-64.
- [39] KARADBHAJNE P, DZOAGBE H Y, MORE A. Platelet-rich plasma (PRP) for endometrial treatment efficacy and safety in assisted reproductive technology: a comprehensive review[J]. Cureus, 2024, 16(5): 59728.
- [40] 关心怡,赵春梅,鲁敏,等.中药灌肠联合多西环素、甲硝唑治疗合并慢性子宫内膜炎的不孕患者的临床研究[J]. 中国当代医药,2024,31(10):84-87.