

· 述评 ·

慢性子宫内膜炎与胚胎着床：新视角和新挑战

马彩虹 潘宁宁

胚胎的成功着床需要具备植入能力的囊胚和处于接受态的子宫内膜。子宫内膜的接受态是指与胚胎发育同步的子宫内膜上皮和基质细胞相继发生的增殖和分化,使子宫内膜进入一个短暂的接受胚胎植入的阶段,也称为子宫内膜容受性。正常子宫内膜分泌的促炎与抗炎因子处于动态平衡,当内膜发生炎症时,这种平衡被打破,局部产生的大量炎性细胞和免疫因子可干扰胚胎和子宫内膜间的信号交流,进而影响胚胎的成功着床。慢性子宫内膜炎(chronic endometritis, CE)是子宫内膜受到感染并且炎症反应持续存在的一种疾病。由于其临床症状不典型,诊断方法不统一,治疗方案无法针对性,目前仍是一种被临床低估和忽视的妇科疾病。近来,由于其影响胚胎着床、降低生育结局,引起生殖医学界的关注,但如何应对 CE,还存在着重重挑战。

一、CE 致病原的确定

CE 主要由于微生物的宫腔内感染引起^[1]。随着生殖道微生物组学技术的发展,原来以为子宫腔是无菌的概念被打破,正常子宫腔其实存在大量的微生物和具有免疫活性的细胞。据研究报道,CE 患者子宫内膜常见微生物是细菌,而在急性子宫内膜炎中常见的支原体/脲原体、奈瑟氏球菌属检测到的比率很低,表明急性子宫内膜炎与慢性子宫内膜炎在致病原上是不同的^[2]。但与 CE 相关的细菌亚型和确切的数量仍不明确,需要进一步探究。另外,病毒感染在慢性子宫内膜炎中的作用仍未阐明。近期的一项研究收集了育龄妇女生殖道标本进行定量 PCR 检测并对各部位标本分别进行微生物培养鉴定,在宫颈管、子宫、输卵管和腹腔液中发现了与阴道不同的细菌群落^[3],阴道和宫颈检测到的微生物与宫腔内检测到的微生物是有差异的,因

而无法由下生殖道的检测结果去推断。而临床常用的培养方法和 PCR 技术,在超过一半的 CE 合并不孕妇女中无法检测到致病菌^[4]。到目前为止,慢性子宫内膜炎的致病微生物测定仍是一个较大的挑战,而基因组学、微生物组学技术有望成为微生物精准的检测方法。

二、CE 诊断标准的确立

多数学者认可组织学检查是 CE 诊断的金标准。近来,随着宫腔镜设备和技术不断发展,以及组织学诊断的局限性,也有学者应用宫腔镜检查诊断 CE。宫腔镜检查能直接观察子宫腔内的炎症环境,主要表现为子宫内膜间质水肿,可见散在的 <1 mm 的微小息肉^[5],有时可见局部点状或弥散性内膜充血。CE 的内膜活检组织在 HE 染色切片镜下可见内膜血管增多并扩张,有数量不等的浆细胞及淋巴细胞浸润间质。然而,由于内膜中正常存在的白细胞干扰及组织切片中细胞着色不足等原因,CE 常被漏诊。CD138 是浆细胞特异性表面抗原,除了典型的浆细胞外,它还能标记可能被 HE 染色遗漏的纺锤形浆细胞。有许多研究应用免疫组化寻找 CD138 阳性细胞作为 CE 的诊断依据^[6]。目前不同的研究^[7]中应用 CE 的诊断标准不同,虽然以 CD138 阳性细胞为标准的越来越多,但是,低倍镜下还是高倍镜下见到一个阳性细胞还是 10 个阳性细胞,还是全部视野下只要找到一个阳性细胞就能诊断,目前尚无共识或指南。

三、CE 治疗方案的针对性

CE 的致病原因是宫腔微生物的感染,因此主要采用抗菌药物治疗。在临床上抗菌药物选择应根据细菌培养或微生物检测结果,有效的抗生素治疗可以控制原发感染。然而,由于宫腔液体及子宫内膜微生物检测存在取样和检测技术的瓶颈,细菌培养或微生物检测存在较大的局限性,目前临床对 CE 仍多采用经验性抗生素治疗。多西环素由于其从细菌到支原体广泛的抗菌谱,被作为经验治疗

的一线用药。研究表明,对反复着床失败的 CE 患者,多西环素的治愈率达 70%^[8]。另一项前瞻性研究,探索了相同的抗生素方案对反复着床失败 CE 患者的疗效。发现多西环素可清除 92.3% CE 患者的 CD138 阳性细胞,并且大大降低了其子宫内膜病原微生物的检出率^[9]。经验治疗中常选择的抗生素还包括环丙沙星与甲硝唑,通过抗生素联合治疗后,绝大多数 CE 可以被治愈。但部分患者即使经过多个疗程的联合抗生素治疗,仍无法治愈 CE。另外,对于患有肉芽肿性 CE 的不孕妇女,包括异烟肼、利福平、乙胺丁醇和吡嗪酰胺在内的抗结核治疗才是有效的。

四、CE 与胚胎种植失败

CE 对女性妊娠的影响在过去几年受到生殖医学专家的广泛关注,并进行了多项研究。研究发现 CE 与不孕症之间存在相关性。CE 可导致子宫内膜局部异常浆细胞的浸润及 IgM、IgG 和 IgA 抗体的分泌,改变子宫内膜的免疫环境,产生大量致敏的炎性细胞,可能会杀灭精子、呈现胚胎毒作用,同时也可能对子宫内膜容受性产生负面影响,导致胚胎种植失败和复发性流产,不利于女性的妊娠结局。不少学者的研究都发现 CE 在不孕症女性的发病率较高,尤其高发于反复妊娠丢失和反复胚胎种植失败的女性。最近的一项 Meta 分析发现,经抗生素治愈 CE 后的反复种植失败患者,再次 IVF 的胚胎种植率 ($OR=3.24$)、临床妊娠率 ($OR=4.02$) 及持续妊娠/活产率 ($OR=6.81$) 均显著升高^[10]。对于结核相关 CE 的不孕女性进行抗结核治疗后,其妊娠率也明显升高。因此,针对 CE 的有效治疗,可能是改善反复妊娠丢失和胚胎种植失败女性妊娠结局的重要方法。

综上所述,CE 在生殖医学,尤其是胚胎种植失败或妊娠丢失中受到越来越多的关注。目前,最大的挑战是 CE 诊断标准的确立及实现针对性治疗。宫腔镜检查、组织病理学及微生物组学检测的诊断标准也亟待明确。对于不孕症或反复胚胎种植失败的患者,我们应考虑到可能存在 CE 的影响,而何时需要干预,如何干预,如何避免遗漏或过度治疗,需要进一步研讨。期望更多的 CE 患

者能得到准确诊断和及时有效的治疗,尤其是相关反复种植失败及反复妊娠丢失的患者的妊娠结局能得到改善。

参考文献

- [1] Kotaro K, Takumi T, Shimpei M, et al. Endometritis, new time, new concepts[J]. *Fertil Steril*, 2018, 110(3): 344-350. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.04.012.
- [2] Cicinelli E, Matteo M, Tinelli R, et al. Chronic endometritis due to common bacteria is prevalent in women with recurrent miscarriage as confirmed by improved pregnancy outcome after antibiotic treatment [J]. *Reprod Sci*, 2014, 21(5): 640-647. DOI: 10.1177/1933719113508817.
- [3] Chen C, Song XL, Wei WX, et al. The microbiota continuum along the female reproductive tract and its relation to uterine-related diseases [J]. *Nat Commun*, 2017, 8(1): 875. DOI: 10.1038/s41467-017-00901-0.
- [4] Moreno I, Cicinelli E, Garcia-grau I, et al. The diagnosis of chronic endometritis in infertile asymptomatic women: a comparative study of histology, microbial cultures, hysteroscopy, and molecular microbiology[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2018, 218(6): 602.e1-602.e16. DOI: 10.1016/j.ajog.2018.02.012.
- [5] Bouet PE, 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. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2015.09.025.
- [6] Liu Y, Chen X, 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]. *Fertil Steril*, 2018, 109(5): 832-839. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.01.022.
- [7] Cicinelli E, Bettocchi S, Ziegler D, et al. Chronic endometritis, a common disease hidden behind endometrial polyps in premenopausal women: First evidence from a case-control study[J]. *J Minim Invasive Gynecol*, 2019, 26(7): 1346-1350. DOI: 10.1016/j.jmig.2019.01.012.
- [8] Johnston-MacAnanny EB, Hartnett J, Engmann LL, et al. Chronic endometritis is a frequent finding in women with recurrent implantation failure after in vitro fertilization[J]. *Fertil Steril*, 2010, 93(2): 437-441. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.12.131.
- [9] 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]. *Am J Reprod Immunol*, 2017, 78(5): e12719. DOI: 10.1111/aji.12719.
- [10] Amerigo V, Carlo S, Marco N, 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. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.03.017.

(收稿日期: 2019-09-12)