·论著·

反复着床失败患者慢性子宫内膜炎治疗后妊娠结局改善情况分析

杨静　马彩虹　陶立元　王洋

【摘要】 **目的**　研究反复着床失败（recurrent implantation failure, RIF）患者中慢性子宫内膜炎 (chronic endometritis, CE) 的患病及治疗后妊娠结局的改善情况。**方法**　回顾性分析 2016 年 1 月至 2017 年 1 月在北京大学第三医院生殖医学中心因 RIF 行宫腔镜检查及子宫内膜病理检查的 287 例患者的临床资料，统计 CE 在 RIF 患者中的患病情况及宫腔镜诊断 CE 的准确性；根据是否伴发 CE 将患者分为 RIF-CE 组（*n*=111 例）和 RIF- 非 CE（NCE）组（*n*=176 例），RIF-CE 组患者给予 2 周的抗生素治疗，RIF-NCE 组除宫腔镜检查及子宫内膜活检外不予其他干预，比较两组此后第一次解冻周期移植的妊娠结局。**结果**　RIF 患者中的 CE 的患病率为 38.7%（111/287），宫腔镜诊断 CE 的敏感度为 55.0%（95% *CI*：46.1%~64.3%）、特异度为 82.4%（95% *CI*：77.2%~88.1%）。RIF-CE 治疗后，行解冻周期囊胚移植的胚胎着床率（50.0%，46/78；36.4%，59/162）和临床妊娠率（53.8%，42/78；39.3%，53/135）均显著高于 RIE-NCE 组，差异有统计学意义（$P<0.05$）。**结论**　建议 RIF 患者宫腔镜联合子宫内膜病理检查筛查 CE，积极治疗 CE 后再移植，可明显改善 RIF 患者的妊娠结局。

【关键词】 反复着床失败；慢性子宫内膜炎；宫腔镜；CD138

Analysis on improvement of pregnancy outcome after treatment of chronic endometritis in patients with repeated implantation failure

YANG Jing, MA Caihong, TAO Liyuan, WANG Yang.

(Center for Reproductive Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Peking University Third Hospital, Beijing 100191, China)

【**Abstract**】 **Objective**　To study the prevalence of chronic endometritis (CE) in patients with recurrent implantation failure (RIF) and whether the pregnancy outcomes were improved after CE treatment. **Methods**　The clinical data of 287 patients who underwent hysteroscopy and endometrial pathology for RIF from January 2016 to January 2017 in the Reproductive Medical Center of The Peking University Third Hospital were retrospectively analyzed. The prevalence of CE in RIF patients and the accuracy of hysteroscopy diagnosis of CE were analyzed. The patients were divided into RIF-CE group (*n*=111) and RIF-NCE group (*n*=176 cases) according to whether there was concomitant CE.The RIF-CE group were treated with antibiotics for 2 weeks, and the RIF-NCE group received no other intervention except hysteroscopy and endometrial biopsy. The pregnancy outcomes of the first thawing cycle transplantation were compared between the two groups. **Results**　The prevalence of CE in RIF patients was 38.7% (111/287). The sensitivity and specificity of hysteroscopy in diagnosing CE were 55.0% (95% *CI*:46.1~64.3%) and 82.4% (95% *CI*:77.2~88.1%). After RIF-CE treatment, the implantation rate (50.0% *vs* 36.4%) and the clinical pregnancy rate (53.8% *vs* 39.3%) of blastocyst transfer in thawing cycle were significantly higher than those in RIE-NCE group ($P<0.05$). **Conclusion**　It is suggested that RIF patients should be screened for CE by hysteroscopy, and the pregnancy outcome of RIF patients can be improved by embryo transfer after active treatment of CE.

【**Key words**】 repeated implantation failure; chronic endometritis; hysteroscopy; CD138

Chin J Clin Obstet Gynecol, 2020, 21:115-119

doi:10.13390/j.issn.1672-1861.2020.02.002

基金项目：北京大学第三医院临床重点项目（BYSY201500）

作者单位：100191　北京大学第三医院生殖医学中心 [杨静（现工作于战略支援部队特色医学中心妇产科生殖医学中心）、马彩虹、王洋]，临床流行病学研究中心（陶立元）

通信作者：王洋　Email：wangbearyang@163.com

体外受精 - 胚胎移植技术（in vitro fertilization and embryo transfer，IVF-ET）广泛应用于不孕症患者的助孕治疗，虽然取得了巨大的成功，但仍有 5%~10% 的患者经历多次优质胚胎的移植，无法获得临床妊娠，即反复着床失败（recurrent implantation failure，RIF）[1]。目前，RIF 尚无统一的诊断标准，比较公认的是 2014 年由 Coughlan 等 [2] 学者提出的“年龄＜40 岁女性，至少经过 3 次新鲜或者冻融胚胎移植周期，累计至少移植 4 枚优质胚胎而未能获得临床妊娠者定义为 RIF”。

RIF 的原因有很多，慢性子宫内膜炎（chronic endometritis，CE）可通过多种机制降低子宫内膜容受性进而导致着床失败。CE 多无特异性的临床症状和体征，容易被医生忽视而得不到及时治疗。CE 与不孕症、复发性流产、围产期并发症和新生儿并发症的关系正日益受到关注 [3]，尤其是 CE 与 RIF 之间的关系得到越来越多的重视 [4]。RIF 人群中 CE 的患病情况，不同的文献报道略有不同，CE 治疗后对妊娠结局的改善程度尚无定论 [5-6]，本文拟通过对我院就诊的 RIF 患者中 CE 的检出率和治疗效果进行分析，评估宫腔镜在诊断 CE 中的价值和 RIF 患者常规筛查及治疗 CE 的临床意义。

资料与方法

一、一般资料

回顾性分析 2016 年 1 月至 2017 年 1 月在北京大学第三医院生殖医学中心因 RIF 行宫腔镜检查及子宫内膜病理检查 287 例患者的临床资料。入选标准：① 年龄＜40 岁；② 至少经过 3 次胚胎移植，累计至少移植 4 枚优质胚胎而未能获得临床妊娠者；③宫腔镜检查后下一周期行解冻胚胎移植者。排除标准：① 合并其他宫腔病变，如宫腔粘连、子宫纵隔、子宫肌瘤者等；② 合并输卵管积水、卵巢肿瘤者等；③ 生殖道畸形、先天性性腺发育不全者等；④ 双方染色体异常者；⑤ 卵巢功能减退者；⑥ 严重全身系统疾病者。由于本研究是回顾性研究，经本院伦理委员会批准，免除研究对象知情同意。

二、宫腔镜检查和子宫内膜活检

宫腔镜检查和子宫内膜活检均在月经干净后 3~7 d 内进行，由两名经验丰富的医生在门诊手术室完成，术中使用 5 mm 硬性宫腔镜（KARL STORZ），生理盐水作为膨宫介质，膨宫压力 100 mmHg。同时记录术中镜下所见。宫腔镜检查结束后，使用金属小刮匙轻柔搔刮宫腔，取材尽量靠近疑似炎症部位的内膜组织，将子宫内膜组织固定于 10% 福尔马林溶液中送检。子宫内膜标本经固定、脱水、石蜡包埋、切片和苏木精 - 伊红染色（HE 染色）及 CD138 免疫组化染色，免疫组化的步骤按照 CD138 免疫组化试剂盒说明书进行，所选用的单克隆抗体 CD138 购自基因科技（上海）股份有限公司，所含的抗体为鼠抗体人 CD138 单克隆抗体（克隆号：B-A38）。

三、诊断标准

1. CE 的宫腔镜诊断标准：宫腔镜检查中发现如下表现之一者即诊断 CE[7]：① 内膜局灶或弥漫性腺体周围充血（充血的子宫内膜局限或散在分布于整个宫腔，其中心为白色小点，称为“草莓征”，内膜易碎且容易出血）；② 子宫内膜间质水肿（与月经周期不符的子宫内膜不规则增厚，表面有多个微小的苍白凸起区域）；③ 子宫内膜表面多发＜1 mm 的微小息肉。

2. CE 的病理诊断标准：病理诊断慢性子宫内膜炎的标准如下 [8]：以细胞膜（质）出现棕黄色为阳性细胞，每 400 倍高倍镜视野下，子宫内膜间质中见到 5 个或以上典型的浆细胞诊断为 CE。CD138 免疫组化染色未见阳性细胞或每 400 倍高倍镜视野下浆细胞＜5 个，诊断为非 CE（NCE）。本研究中所有患者的内膜标本均由两位经验丰富的病理学家检查。此外，常规苏木精 - 伊红染色复染，以鉴定基质中 CD138 阳性浆细胞和 CD138 阳性腺体上皮细胞。通过病理组织学判断子宫内膜基质中浆细胞的存在是诊断 CE 的金标准，CD138 免疫组化学检查为 CE 的诊断提供更准确的检验方法 [9]。

四、CE 诊断后的治疗及助孕情况

经病理确诊的 CE 患者，给予口服左氧氟沙星片 [第一三共制药（北京）有限公司，每次 0.5 g，每日一次，连续 14 d] 联合替硝唑片（丽珠集团丽珠制药厂，每次 0.5 g，每日一次，连续 14 d）治疗。

所有 RIF 患者无论是否伴发 CE，均在宫腔镜检查术后的下一助孕周期行解冻胚胎移植。解冻移植方案有自然周期解冻移植和人工周期解冻移植两种。自然周期解冻移植适用于月经周期规律者，B 超监测卵泡生长和排卵情况，排卵后第 3 天解冻移植卵裂期胚胎或排卵后第 5 天移植囊胚。人工周期适用于排卵障碍、子宫内膜生长不良者，于月经周

期第 3 天开始口服戊酸雌二醇（补佳乐，德国先灵公司）2~4 mg/d，根据内膜厚度调整剂量，内膜厚度达到 8 mm 以上时给予黄体酮转化内膜，4 d 后解冻移植卵裂期胚胎或 6 天后解冻移植囊胚。

五、妊娠判断及监测

临床妊娠定义为胚胎移植后 28~30 d，超声可探及宫内妊娠囊或临床明确诊断异位妊娠者；宫内妊娠活胎持续至妊娠 10 周者为持续妊娠；早期流产指妊娠 12 周前的胎儿丢失 [10-12]。胚胎着床率 = 有心管搏动的孕囊数 / 移植胚胎总数，临床妊娠率 = 临床妊娠周期 / 移植周期，早期流产率 = 早期流产周期 / 临床妊娠周期，持续妊娠率 = 持续妊娠周期 / 移植周期。囊胚率为移植囊胚数比胚胎总数。

六、统计学方法

使用 SPSS 25.0 软件进行数据处理和统计分析。对于符合正态分布的计量数据采用均数 ± 标准差表示，采用独立样本 t 检验进行组间比较。计数资料采用 n（%）表示，组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 精确概率法进行。所有检验以双侧 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结　果

一、CE 在 RIF 患者中的患病情况及宫腔镜下诊断 CE 的准确性

共有 287 例 RIF 患者纳入最后的研究，经病理及免疫组化 CD138 染色确诊的 CE 患者共 111 例，占所有 RIF 患者的 38.7%。宫腔镜检查诊断的 CE 共 94 例，占 32.8%，宫腔镜检查的敏感度为 55.0%（61/111，95% *CI*：46.1%~64.3%），特异度为 82.4%（145/176，95% *CI*：77.2%~88.1%），见图 1。宫腔镜下表现为一个 CE 特征者 57 例（60.6%）、同时具备两个特征者 33 例（35.1%）、三个特征均有者 5 例（5.3%）；有子宫内膜充血表现者 52 例，占 55.3%，间质水肿者 47 例，占 50.0%，多发微息肉表现者 32 例，占 34.0%。

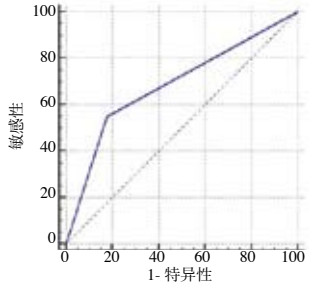

图 1　宫腔镜诊断 CE 的 ROC 曲线

二、RIF-CE 和 RIF-NCE 患者的一般资料比较

根据是否伴发 CE 将患者分为 RIF-CE 组（n=111 例）和 RIF-NCE 组（n=176 例），两组的患者在年龄、体质指数（body mass index, BMI）、不孕年限、基础促卵泡生成素（follicle stimulating hormone, FSH）、窦卵泡数、既往移植次数和不孕因素方面比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$）；两组患者在下一解冻移植周期时的移植胚胎数、囊胚率、优胚率、转化日内膜厚度等比较，差异均无统计学意义（$P>0.05$），见表 1。

表1　患者一般临床资料和解冻移植情况比较

项目	CE组（n=111）	非CE组（n=176）	P值
年龄(岁，$\bar{\chi}\pm s$)	32.9 ± 4.4	33.9 ± 3.9	0.054
BMI(kg/m^2，$\bar{\chi}\pm s$)	22.4 ± 3.3	22.4 ± 2.9	0.910
不孕年限(年，$\bar{\chi}\pm s$)	5.4 ± 2.8	5.8 ± 3.2	0.195
基础FSH(U/L，$\bar{\chi}\pm s$)	6.39 ± 2.54	6.71 ± 2.47	0.283
窦卵泡数(个，$\bar{\chi}\pm s$)	12.8 ± 5.8	12.8 ± 6.2	0.941
既往移植次数(次，$\bar{\chi}\pm s$)	3.52 ± 1.03	3.51 ± 1.13	0.899
不孕因素[%(n/n)]			
男方因素	40.5（45/111）	42.6（75/176）	0.729
输卵管因素	37.8（42/111）	38.1（67/176）	0.969
多囊卵巢综合征	14.4（16/111）	22.2（39/176）	0.104
子宫内膜异位症	15.3（17/111）	22.2（39/176）	0.154
其他因素	9.0（10/111）	8.0（14/176）	0.579
自然周期率[%(n/n)]	56.8（63/111）	47.2（83/176）	0.113
转化日内膜厚度(mm，$\bar{\chi}\pm s$)	9.91 ± 1.68	9.96 ± 1.67	0.783
移植胚胎数(个，$\bar{\chi}\pm s$)	1.40 ± 0.49	1.38 ± 0.49	0.791
囊胚率[%（n/n）]	59.4（92/155）	67.1（163/243）	0.117
优质胚胎数(个，$\bar{\chi}\pm s$)	1.36 ± 0.48	1.37 ± 0.51	0.882

三、RIF-CE 组抗生素治疗后与 RIF-NCE 组妊娠结局比较

RIF-CE 组抗生素治疗后的下一解冻移植周期的胚胎着床率、临床妊娠率和持续妊娠率均略高于 RIF-NCE 组，但差异无统计学意义（$P>0.05$），早期流产率略低于 RIF-NCE 组，但差异无统计学意义（$P>0.05$），见表 2。

表2　RIF-CE组与RIF-NCE组解冻胚胎移植妊娠结局比较 [n（%）]

组别	例数	胚胎着床率	临床妊娠率	持续妊娠率	早期流产率
RIF-CE组	111	60（38.0）	54（48.6）	45（40.5）	9（16.7）
RIF-NCE组	176	75（31.3）	66（37.5）	51（29.0）	13（19.7）
χ^2值		1.922	3.477	4.089	0.036
P值		0.166	0.062	0.043	0.850

根据移植胚胎的阶段，分为卵裂期胚胎和囊胚期胚胎两亚组。在囊胚期胚胎移植亚组内，治疗后 RIF-CE 组的临床妊娠率和胚胎着床率分别为

53.8% 和 50.0%，明显高于 RIF-NCE 组的 39.3% 和 36.4%，差异有统计学意义（P=0.039，P=0.035），而两组的早期流产率无差异（P=0.982）。在卵裂期胚胎亚组内，治疗后 RIF-CE 组的临床妊娠率、胚胎着床率和持续妊娠率均略高于 RIF-NCE 组，早期流产率略低于 RIF-NCE 组，但差异均无统计学意义（P＞0.05），见表 3 和表 4。

表3　RIF-CE组与RIF-NCE组的卵裂期胚胎解冻移植妊娠结局比较[n（%）]

组别	例数	胚胎着床率	临床妊娠	持续妊娠率	早期流产
RIF-CE组	33	14（22.6）	12（36.4）	11（33.3）	1（8.3）
RIF-NCE组	41	16（20.5）	13（31.7）	9（22.0）	3（23.1）
χ^2值		0.008	0.030	3.466	0.210
P值		0.929	0.862	0.063	0.647

表4　RIF-CE组与RIF-NCE组的囊胚期胚胎解冻移植妊娠结局比较[n（%）]

组别	例数	胚胎着床率	临床妊娠	持续妊娠率	早期流产
RIF-CE组	78	46(50.0)	42（53.8）	34（43.6）	8（19.0）
RIF-NCE组	135	59(36.4)	53（39.3）	42（31.1）	10（18.9）
χ^2值		4.462	4.257	3.345	0.000
P值		0.035	0.039	0.067	0.982

讨　论

正常妊娠的建立和维持，需要子宫内膜中的细胞因子、免疫球蛋白和白细胞等多种炎症物质的介导，它们在调节免疫反应和胚胎着床过程中发挥着至关重要的作用。子宫腔内局部微生物的感染，会引起异常的免疫反应和炎症因子表达[13]，可导致子宫内膜容受性下降。慢性子宫内膜炎可通过改变子宫内膜中淋巴细胞的亚群，导致 Th1/Th2 细胞因子比例失衡、诱导旁分泌因子的改变，降低内膜容受性，进而引起 RIF[14]。CE 在 RIF 人群中的患病率，不同的文献报道差异很大，波动在 14%~40.8% 之间[3,9,15]，本研究也提示接近 40% 的 RIF 患者同时并发 CE，与既往研究结果相似。

宫腔镜可通过人体的自然腔道，直视评价宫腔形态、内膜状态和有无宫腔病变，是 CE 的重要诊断方式之一。目前，较为公认的 CE 宫腔镜下特点包括：① 子宫内膜局灶或弥漫性腺周充血（“草莓征”）；② 子宫内膜间质水肿（与月经周期不符的子宫内膜不规则增厚，表面有多个微小的苍白凸起区域）；③ 子宫内膜表面多发＜1 mm 的微小息肉[7]。其中，内膜充血最常见，约占 34.7%~52.5%，间质水肿和微息肉较少见，不到 10%[16]。虽然微小息肉出现的概率低，一旦宫腔镜下发现微小息肉，预示着 90% 以上的可能性同时存在 CE。

组织病理学 CD138 阳性是诊断 CE 的金标准[8]，本研究提示宫腔镜诊断 CE 的敏感度和特异度分别为 55.0% 和 82.4%，与既往研究中敏感度的 35.2%~59.3% 相似，但特异度高于既往研究的 67.5%~69.7%[16-17]。不同研究结果的差别很大，可能与以下因素有关：首先，CE 多呈局灶分布，而子宫内膜活检常为盲取，取材不足导致漏诊；其次，组织病理制片过程中破坏了微小息肉结构，导致漏诊；此外，病变轻微、分布散在的病灶，容易被术者所忽视[18]；而全身性疾病如高血压、免疫系统疾病等，通过改变机体的激素状态，导致子宫内膜充血，混淆诊断[7,9]。宫腔镜检查对 CE 诊断的总体准确率仅为 67%，不应作为替代组织学检查的诊断工具，但可考虑采用宫腔镜定位活检联合 CD138 免疫组化检查来提高 CE 的检出率。

目前，对于 CE 多是经验性治疗，尚无统一的指南可遵循。2014 年 McQueen 等[5] 的研究发现，联合氧氟沙星（400 mg）与甲硝唑（500 mg）一日 2 次，连用 14 d 可以治愈 73% 的慢性子宫内膜炎；研究表明，对于存在 CE 的 RIF 患者，多西环素（100 mg/ 次，一日 2 次，共 14 d）单药对 CE 的治愈率可达 70%~92.3%，而对多西环素耐药者，进一步给予口服甲硝唑（250 mg/ 次，一日 2 次，共 14 d）联合盐酸环丙沙星（200 mg/ 次，一日 2 次，共 14 d）的治疗，总治愈率高达 99.1%~100%[4]。Cicinelli 等[19] 学者建议根据不同患者子宫内膜细菌培养的结果，选择个体化的治疗方案。如为革兰氏阴性菌感染者，建议首选口服环丙沙星（500 mg/ 次，一日 2 次，共 10 d）；革兰氏阳性菌感染者，建议首选口服阿莫西林克拉维酸（1 g/ 次，一日 2 次，共 8 d）；支原体和解脲支原体感染者，首选口服交沙霉素（1 g/ 次，一日 2 次，共 12 d），若感染持续存在，则给予米诺环素（100 mg/ 次，一日天 2 次，共 12 d）；而子宫内膜培养阴性但组织病理学诊断的 CE，建议给予单次 250 mg 的头孢曲松肌内注射联合口服多西环素（100 mg/ 次，一日 2 次，共 14 d）和甲硝唑（500 mg，一日 2 次，14 d）治疗。

CE 治愈后可明显提高临床妊娠率。2014 年 McQueen 等[5] 前瞻性分析了 395 例反复妊娠丢失的患者，发现与治疗前 7% 的单胎活产率相比，CE 治疗后的活产率可显著增加至 56%。2017 年，Kitaya 等[4] 学者前瞻性研究比较了 142 例 RIF-

NCE 患者和 279 例 RIF-CE 患者的病例资料，发现 CE 治疗后的 RIF 患者，第一次新鲜周期移植 (32.8% 和 22.1%) 和累计 3 次新鲜周期移植（38.8% 和 27.9%）的活产率均明显高于无 CE 的 RIF 患者。2015 年 Cicinelli 等 [19] 学者的研究也支持 CE 治愈的 RIF 患者的活产率显著高于无 CE 的 RIF 患者 (61% 和 13%)。

虽然大多数研究认为对于 RIF 患者，CE 治愈后可显著提高生育力 [20]，但也有研究持相反的意见，2011 年 Kasius 等 [6] 学者的一项随机对照研究纳入了 678 例无症状的不孕患者，发现不治疗 CE 直接助孕者的临床妊娠率和累计活产率与无 CE 患者相似，故认为 CE 对妊娠无不良影响，可不予处理。本研究提示，RIF-CE 患者经抗生素治疗后临床妊娠率及胚胎着床率均有显著性提高，说明不明原因的 RIF 患者应重视宫腔镜联合 CD138 免疫组化的检查，以除外 CE 对子宫内膜容受性的影响。本研究为回顾性研究，有望将来开展前瞻性随机对照研究更准确地分析 RIF-CE 患者治疗与否对妊娠结局的影响，为 RIF-CE 患者的治疗提供依据。

综上所述，RIF 患者应重视排除 CE 的检查，建议宫腔镜检查联合子宫内膜活检 CD138 免疫组化除外 CE，进一步明确 RIF 病因，改善妊娠结局。

参 考 文 献

[1] Mak J, chung C, chung J, et al. The effect of endometrial scratch on natural-cycle cryopreserved embryo transfer outcomes: a randomized controlled study[J]. Reprod Biomed Online, 2017, 35(1): 28-36. DOI: 10. 1016/j. rbmo. 2017. 04. 004.

[2] Coughlan C, Ledger W, Wang Q, et a1. Recurrent implantation failure: definition and management[J]. Reprod Biomed Online, 2014, 28(1): 14-38. DOI: 10. 1016/j. rbmo. 2013. 08. 011.

[3] Kitaya K, Matsubayashi H, Yamaguchi K, et al. Chronic endometritis: potential cause of infertility and obstetricand neonatal complications[J]. Reprod Immunol, 2016, 75(1): 13–22. DOI: 10. 1111/aji. 12438.

[4] Kitaya, Matsubayashi K, Takaya H, 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.

[5] McQueen DB, Bernardi LA, Mary D, et al. Chronic endometritis in women with recurrent early pregnancy loss and/or fetal demise[J]. Fertil Steril, 2014, 101: 1026-1030. DOI: 10. 1016/j. fertnstert. 2013. 12. 031.

[6] Kasius JC, Fatemi HM, Bourgain C, et al. The impact of chronic endometritis on reproductive outcome[J]. Fertil Steril, 2011, 96: 1451-1456. DOI: 10. 1016/j. fertnstert. 2011. 09. 039.

[7] 宋冬梅 , 黄晓武 . 慢性子宫内膜炎的宫腔镜诊断 [J]. 国际生殖健康 / 计划生育杂志 , 2017, 36(3): 234-245. DOI: 10. 3969/j. issn. 1674-1889. 2017. 03. 012.

[8] Adegboyega PA, Pei Y, McLarty J. Relationship between eosinophils and chronic endometritis[J]. Hum Pathol, 2010, 41(1): 33-37. DOI: 10. 1016/j. humpath. 2009. 07. 008.

[9] 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: 106-110. DOI: 10. 1016/j. fertnstert. 2015. 09. 025.

[10] 杨硕 , 陈新娜 , 乔杰 , 等 . GnRH 拮抗剂固定方案和 GnRH 激动剂长方案在卵巢储备功能正常的不孕患者初次 IVF-ET 中的疗效比较 [J]. 中华妇产科杂志 , 2012, 47(4): 245-249. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0529-567x. 2012. 04. 002.

[11] 张少娣 , 李秋园 , 张翠莲 , 等 . 两种不同阴道给药黄体支持方案用于激素替代 FET 周期的临床结局比较 [J]. 生殖医学杂志 , 2019, 28(1): 18-22. DOI: 10. 3969/j. issn. 1004-3845. 2019. 01. 004.

[12] 林姣 , 彭婀娜 , 谭小军 , 等 . 新改良短方案在卵巢储备功能低下高龄患者中的应用 [J]. 生殖医学杂志 , 2019, 28(1): 45-49. DOI: 10. 3969/j. issn. 1004-3845. 2019. 01. 009.

[13] Kitaya K, Yamada H. Pathophysiological roles of chemokines in human reproduction: an overview[J]. Reprod Immunol, 2011, 65(5): 449-459. DOI: 10. 1111/j. 1600-0897. 2010. 00928. x.

[14] Tortorella C, Piazzolla G, Matteo M, et al. Interleukin-6, interleukin-1 β , and tumor necrosis factor α in menstrual effluents as biomarkers of chronic endometritis[J]. Fertil Steril, 2014, 101(1): 242-249. DOI: 10. 1016/j. fertnstert. 2013. 09. 041.

[15] Song DM, Med M, Li TC, et al. Correlation between hysteroscopy findings and chronic endometritis[J]. Fertil Steril, 2019, 111(4): 772-779. DOI: 10. 1016/j. fertnstert. 2018. 12. 007.

[16] Yang R, Du XG, Wang Y, et al. The hysteroscopy and histological diagnosis and treatment value of chronic endometritis in recurrent implantation failure patients[J]. Arch Gynecol Obstet, 2014, 6(289): 1363-1369. DOI: 10. 1007/s00404-013-3131-2.

[17] Cicinelli E, Resta L, Nicoletti R, et al. Endometrial miempolyps at fluid hysteroscopy suggest the existence of chronic endometritis[J]. Hum Reprod, 2005, 20(5): 1386-1389. DOI: 10. 1093/humrep/deh779.

[18] Song DM, Feng XD, Zhang Q, et al. Prevalence and confounders of chronic endometritis in premenopausal women with abnormal bleeding or reproductive failure[J]. Reprod Biomed Online, 2018, 36(1): 78-83. DOI: 10. 1016/j. rbmo. 2017. 09. 008.

[19] 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 (Oxford, England), 2015, 30(2): 323-330. DOI: 10. 1093/ humrep/deu292.

[20] Kitaya K, Tada Y, Taguchi S, et al. Local mononuclear cell infiltrates in infertile patients with endometrial macropolyps versus micropolyps[J]. Hum Reprod, 2012, 27: 3474-3480. DOI: 10. 1093/humrep/des323.

（收稿日期 : 2019-09-18）