

· 文献综述 ·

宫腔镜诊断育龄期女性慢性子宫内膜炎的研究进展*

梁 靓 综述 杨 硕** 李 蓉 审校

(北京大学第三医院生殖医学中心 国家妇产疾病临床医学研究中心, 北京 100191)

文献标识:A 文章编号:1009-6604(2022)12-0975-05

doi:10.3969/j.issn.1009-6604.2022.12.010

慢性子宫内膜炎(chronic endometritis, CE)是浆细胞浸润到子宫内膜间质区域引起的一种持续性炎症^[1], 症状隐匿, 易被忽视, 越来越多的研究显示 CE 与不孕症、反复妊娠丢失(recurrent pregnancy loss, RPL)、辅助生殖技术中反复着床失败(recurrent implantation failure, RIF)等相关^[2], 是近年来生殖领域研究的热点之一。CE 无明显临床症状, 临床诊断困难, 随着宫腔镜检查的广泛应用, 目前主要通过宫腔镜和组织病理学诊断。宫腔镜是诊断和治疗宫腔内病变的微创方法, 性价比高, 并发症风险低, 亦可获得定位活检, 故在诊断 CE 以及评价治疗转归中的价值得到持续关注。本文对宫腔镜诊断育龄期女性 CE 进行文献总结。

1 CE 宫腔镜下特征

宫腔镜诊断 CE 尚缺乏统一的诊断标准。Cicinelli 等^[3]系统性分析纳入 9 篇宫腔镜对 CE 诊断的文献, 提出宫腔镜诊断 CE 标准, 是目前比较公认的宫腔镜下特征: ①草莓征: 广泛充血的子宫内膜, 中心点呈白色; ②局灶性充血; ③出血点: 局灶性红色区域, 边缘清晰不规则, 可能与毛细血管连续; ④微息肉: 子宫内新生的小息肉, <1 mm, 有明显的血管轴相连, 分布在病灶区域或整个子宫内膜表面; ⑤由于间质水肿(分泌期正常表面), 卵泡期子宫内膜出现厚重苍白的外观。Cravello 等^[4]描述宫腔镜下 CE 的特征为“草莓征”, 即充血的子宫内膜中散在点状白色腺体。Chen 等^[5]将其单独作为镜下诊

断 CE 的特征标准时, 以 CE 组织病理学诊断作为标准, 敏感性、特异性分别为 79.3%、84.9%。子宫内膜间质水肿是子宫内膜增殖期出现的不规则增厚和苍白, 因受月经周期影响镜下特征差异较大, 且随宫腔镜检查时间延长, 膨宫液在子宫内膜黏膜中积聚导致水肿, 易干扰间质水肿的诊断, 故难以单独诊断 CE^[6], 常与充血联合诊断 CE。一项回顾性研究纳入 910 例宫腔镜检查, 基于充血、间质水肿这 2 个特征作为宫腔镜诊断 CE 的特征标准, 以 CE 组织病理学诊断作为标准, 敏感性 91.8%, 特异性 92.9%, 诊断准确率 92.7%^[6]。子宫内膜微息肉是位于子宫内膜表面, 直径 <1 mm 的带蒂或血管化的息肉, 在液体宫腔镜下常漂浮于宫腔中, 由子宫内膜覆盖的血管化生组织构成, 特点是炎性细胞(淋巴细胞、浆细胞或嗜酸性粒细胞)聚集, 与正常间质细胞混合在小血管和腺体结构周围。Cicinelli 等^[7]报道 820 例宫腔镜检查 and 子宫内膜活检, 宫腔镜检查微息肉占 11.7%, 93.7% 组织学证实为 CE, 在无微息肉的妇女中, CE 发生率显著降低, 故认为子宫内膜微息肉是液体宫腔镜检查诊断 CE 的可靠指标。

2 宫腔镜下 CE 诊断的影响因素

宫腔镜下诊断 CE 的准确性受膨宫介质和检查者经验等多种因素影响, 主要影响因素如下。

2.1 膨宫介质

子宫内膜充血是诊断 CE 的一个重要镜下特征, CO₂ 作为宫腔镜膨宫介质时, 在膨胀宫腔的同

* 基金项目: 国家杰出青年科学基金(81925013)

** 通讯作者, E-mail: yangshuo@263.net

时,压力的突变引起毛细血管破裂,使子宫内膜出血而降低诊断的可靠性,子宫内膜微息肉亦被压平于子宫内膜表面而遗漏细微病变^[7]。生理盐水等液体作为膨宫介质时,可使宫腔平缓地扩张,持续冲洗宫腔黏液和内膜出血,使视野清晰有利于诊断,子宫内膜微息肉在流动液体漂浮更易被发现^[7]。因此,目前现有的宫腔镜下诊断 CE 的特征是指在液体膨宫介质下。

2.2 观察者差异

由于对 CE 的子宫内膜特征缺乏共识和检查者经验差异,宫腔镜诊断准确性在不同研究中差别较大。宋冬梅等^[8]报道观察者组内和组间的 kappa 值分别为 0.86、0.73,观察者间子宫内膜微息肉、充血和间质水肿的 kappa 值分别为 0.88、0.89、0.52,提示对子宫内膜间质水肿认知不足,诊断有相当程度的主观性因素。为减少观察者间的差异,Liu 等^[9]尝试开发宫腔镜形态学评分系统诊断 CE,评分的参数是子宫内膜弥漫性充血、出血点、局灶性充血、子宫内膜血管扩张、微息肉、息肉和反复人工授精失败史,评分截断值 >2 时,曲线下面积 0.823,敏感性和特异性分别为 62.8% 和 91.7%,CE 评分系统和组织病理学诊断中等一致性(k 指数=0.529),即宫腔镜评分系统对 CE 具有较高的敏感性和特异性,有望减少观察者间的变异,但尚无关于该评分系统临床使用的报道。Cicinelli 等^[3]采用随机对照研究将观察者按照是否接受拟定宫腔镜诊断 CE 标准的学习分为实验组和对照组,填写 100 张宫腔镜数字照片(50 张 CE,50 张非 CE)的问卷,结果显示接受拟定 CE 标准的学习对观察者在问卷中的得分有积极作用,且拟定标准的学习尤其提高观察者识别 CE 的能力。由于宫腔镜下 CE 的诊断是一个精细过程,是一种主观的诊断工具,其诊断的准确性取决于经验,对诊断标准的学习可以缩小观察者间的差异,提高对 CE 的认知度,从而提高诊断的准确率。

3 宫腔镜诊断 CE 的准确性

CE 诊断的金标准是组织学发现子宫内膜间质存在浆细胞,浆细胞特征性表面抗原 CD138 是特异性的浆细胞标记物,故 HE 染色联合免疫组化筛查 CD138 是目前诊断 CE 的主要方式^[10]。宫腔镜下 CE 的诊断是否得到组织病理学的支持,诊断符合率

如何,目前尚存在争议。

Zargar 等^[11]报道在 RIF 和 RPL 人群中,以子宫内膜充血、间质水肿和子宫内膜微息肉 <1 mm 作为宫腔镜下 CE 特征,CE 检出率 29.4%,以每 20 个高倍镜视野(HPF)≥5 个 CD138 阳性细胞作为 CE 诊断标准时,宫腔镜诊断的敏感性、特异性分别为 86.36%、87.30%,认为宫腔镜对 RIF 和 RPL 人群的 CE 诊断是一种有效的方法,有较高的诊断价值。另一项前瞻性研究把充血和子宫内膜微息肉 <1 mm 作为纳入的 RIF 和 RPL 人群宫腔镜下诊断 CE 特征,当 10 个高倍镜视野上观察到 ≥5 个浆细胞时 CE 诊断为阳性,宫腔镜下 CE 检出率 24%,诊断的敏感性、特异性分别为 40%、80%,敏感性较 Zargar 等的研究结果低,可能与观察者间的差异和不同研究对 CE 的组织病理学定义不同。不同研究的组织病理学诊断标准是一个混淆变量,目前对于确认 CE 诊断所需的每高倍镜视野浆细胞数量未达成共识^[12],亟需组织病理学诊断方法的标准化,有助于对不同研究结果进行有意义的比较。

宋冬梅等^[8]的研究纳入因女性不孕、RPL、RIF 及异常子宫出血等原因行宫腔镜检查、子宫内膜组织活检的育龄期女性 1320 例,子宫内膜充血、子宫内膜微息肉、子宫内膜间质水肿至少一个特征作为宫腔镜下 CE 诊断标准,以 10 个高倍镜视野 ≥1 个 CD138 阳性细胞作为 CE 组织病理学诊断阳性标准,诊断敏感性、特异性分别为 60.3%、69.6%,诊断准确率 67.2%,认为镜下 CE 特征的出现应引起观察者的重视,并不能明确诊断,不应将宫腔镜检查作为首选的诊断方法而替代组织病理学检查,对于宫腔镜下出现以上 CE 特征的患者应进行子宫内膜活检以明确诊断。Tsonis 等^[13]回顾性研究纳入 2675 例门诊宫腔镜患者,54% 的患者有 ≥1 种 CE 的镜下特征,在无镜下 CE 特征的患者中,仅 0.9% 组织病理学证实为 CE,提示宫腔镜镜下特征的高度阴性预测价值,微息肉和间质水肿、充血联合诊断的敏感性、特异性分别为 18.18%、99.75%,诊断准确率 94.77%,在不孕症、RPL 患者中亦得出相似结论,即宫腔镜检查对于 CE 的阴性预测价值并不需要组织病理学上的证实。2 项研究诊断准确率的差异在于宫腔镜下诊断 CE 的标准不同和适应证不同所致。Cicinelli 等^[3]认为不孕症人群宫腔镜诊断

CE 的敏感性和特异性更高,倾向于使用该项技术,在一般人群中宫腔镜检查的诊断准确性是中等的,可能与对不孕症妇女的检查中,观察者往往更专注,但亦有过度诊断 CE 的可能。

2020 年一项 meta 分析纳入 15 篇宫腔镜 CE 诊断价值的文献,结果显示 ≥ 2 个宫腔镜下 CE 特征在诊断中有更高的准确性。由于不同研究宫腔镜适应证、镜下特征和病理诊断标准的不同,宫腔镜诊断 CE 的敏感性(40% ~ 100%)和阳性预测值(37.8% ~ 97.4%)差异较大,大多数研究的特异性和阴性预测值均较高,提示宫腔镜检查可能是排除 CE 诊断的有效工具,诊断 CE 的准确性有一定局限性,建议手术时进行子宫内膜取样并行病理学检查^[14]。

4 宫腔镜检查诊断 CE 的优势

CE 的患病率在不孕女性中 2.8% ~ 56.8%, RIF 人群中 14% ~ 67.5%, RPL 女性中为 9.3% ~ 67.6%^[15]。CE 主要病因目前认为是微生物潜在感染,临床上常使用抗生素治疗。尽管组织病理学和 CD138 免疫组织化学是目前 CE 诊断的金标准,但抗生素治疗后 CE 治愈的标准和达到治愈标准后对改善妊娠结局的价值,尚有争议。

不同的队列研究中,使用抗生素治疗后基于子宫内膜活检标本中浆细胞密度降低作为标准的治愈率分别为 75.4%、99% 和 100%^[2,16,17]。CE 治疗后是否会在随后的体外受精-胚胎移植(in vitro fertilization and embryo transfer, IVF-ET)周期中获得更好的临床妊娠和活产机会呢? 2018 年一项 meta 分析纳入 5 项研究共 796 例 RIF,与未用抗生素治疗的对照组相比,接受抗生素治疗但无组织病理学证实 CE 治愈的患者活产率($P=0.70$)、临床妊娠率($P=0.66$)和着床率($P=0.82$)无显著差异,组织病理学证实 CE 治愈的患者与持续 CE 患者相比,活产率、临床妊娠率和着床率显著提高,同时前者与未患 CE 的女性相比无显著差异,CE 达到组织病理学治愈标准可改善 RIF 患者的 IVF-ET 周期结局^[18]。一项 RCT 研究将 132 例子宫内膜活检 CD138 免疫组织化学法确诊 CE,随机分为抗生素治疗组和未治疗组,初次子宫内膜活检后 4~8 周再次子宫内膜活检以明确 CE 是否治愈,结果显示治疗组使用抗生素 1 个疗程后 CE 阴性率(89.3%)较对照组

(12.7%)显著增高($P<0.001$),在尝试妊娠的受试者中,治疗组和对照组的持续妊娠率和流产率无显著差异($P=0.12$, $P=0.38$),基于组织病理学诊断的 CE 治愈后是否改善妊娠结局尚不清楚^[19]。

宫腔镜直观清晰显示子宫内膜的改变,可对可疑病变处行定点活检,理论上减少局部内膜组织取材不全面导致的漏诊。Yang 等^[20]的研究纳入 202 例 RIF,宫腔镜检查 CE 诊断率 66.3%,组织病理学 43.6%,其中宫腔镜检查诊断为 CE 的 RIF 患者,抗生素治疗可显著提高后续移植周期的着床率(18.6% vs. 4.9%)和持续妊娠率(29.3% vs. 7.4%),组织病理学确诊 CE 的 RIF 患者,抗生素治疗组和未治疗组后续移植周期的胚胎植入率(18.9% vs. 20.4%)和持续妊娠率(29.4% vs. 25.0%)无显著差异。Yang 等采用 Pipelle 管用于子宫内膜活检取材,是一种非特异性的方法,CE 相关的组织学改变可能是局灶性的,不是均匀分布,采集的标本可能不是宫腔镜检查显示异常子宫内膜组织,对 CE 的病理诊断有一定的限制,即对宫腔镜检查显示 CE 的患者进行抗生素治疗,即使组织学呈阴性,在妊娠结局方面亦有优势,宫腔镜检查对 RIF 患者的诊断和治疗更具价值。

Rimmer 等^[21]一项前瞻性研究显示子宫内膜活检免疫组织化学分析中浆细胞数量对高危妇女随后的生育具有良好的预测作用,曲线下面积为 0.75 (95% CI: 0.59 ~ 0.82, $P=0.01$),每高倍镜视野 4~6 个细胞的截断值提供了良好的预测准确性,更高的分数预测更差的生殖结局,表明 CE 的严重程度可能具有诊断和预后价值。Cicinelli 等^[22]将 CE 按照宫腔镜下特点分为:0 级无炎症,1 级(轻度炎症)局灶性或腺体周围充血,无或散在微息肉,2 级(中重度炎症)弥漫性充血和微息肉,子宫内膜增厚,组织病理学亦分为 3 级,结果显示 86.5% 患者两者诊断相符,在评价炎症程度方面,组织学改变的严重程度与宫腔镜检查结果相关,2 级(中重度炎症)一致性更好,1 级(轻度炎症)两者 33% 不一致。宫腔镜下微息肉是以炎症细胞积聚、子宫内膜增殖刺激为特征,理论上 CE 程度更重,而 1 级(轻度炎症)散在的微息肉在病理组织切片制片过程中可能破坏而被遗漏,故组织病理学判断 CE 的严重程度有一定局限性和诊断不足^[22]。Cicinelli 等^[23]的病

例对照研究纳入宫腔镜检查、组织学和 CD138 免疫组织化学 3 种方法联合诊断 CE 115 例, A 组 64 例接受抗生素治疗, 最多重复 3 次, B 组拒绝用药, 3 种方法结果均为阴性定义为治愈, A 组抗生素治疗 1 个周期后 CE 治愈率显著高于 B 组 (32.25% vs. 6%), 3 个周期治疗后累积治愈率显著增高 (81.3% vs. 6%), 宫腔镜检查诊断 CE 病例的累积数量显著高于其他方法, 在第 3 个抗生素治疗周期后, 宫腔镜检查 CE 的数量是免疫组织化学法 3.1 倍, 推测由于宫腔镜检查与其他技术相比提供更高的灵敏度所致, 可对子宫内膜特征进行全面评估, 而不受所采样组织质量和数量的限制, 提高了对 CE 病变的识别, 对评价治疗转归有一定价值。

宫腔镜检查具有充足的视野, 弥补 CE 病变局限、子宫内膜组织取材盲取而导致的组织病理学诊断遗漏, 可根据宫腔镜下特征定点活检, 特别在疗效评价方面有一定的潜在价值, 可节约需再次治疗患者的时间而不必等待组织病理学结果, 亟需进一步的研究。

5 宫腔镜检查与微生物诊断 CE

微生物病原体是导致 CE 的主要原因, 少数研究^[2,24-27]对 CE 患者的内膜进行病原体培养, 并将其与组织病理学、宫腔镜检查进行 CE 诊断的比较, 微生物培养与宫腔镜检查的一致性为 52% ~ 79%, 与组织病理学的一致性为 46% ~ 87%, 差异显示为微生物学检测阴性导致 CE 诊断不足, 由于微生物培养所需时间长、假阳性率高, 易被阴道分泌物所污染, 目前较一致的观点认为不能依据内膜培养结果来诊断 CE。与微生物培养阴性的 CE 患者进行广谱抗生素治疗相比, 在发现特定细菌并进行抗生素靶向治疗的情况下, 治愈率 (组织学和宫腔镜检查) 显著提高, 并改善妊娠结局^[26,27], 提示微生物培养可与其他诊断方法 (宫腔镜检查或组织病理学) 相关联获得病原学依据, 提高抗生素治疗的效果, 同时对于抗生素治疗后仍有宫腔镜特征的 CE 患者, 可尝试术中直接取材行微生物培养而不必等待组织病理学结果, 需进一步研究探讨。

综上所述, 宫腔镜在诊断 CE 和评价转归有一定的应用价值, 宫腔镜下定点活检可弥补常规内膜组织取材的局限性, 其与组织病理学诊断的符合率

和治疗后对生育结局的影响, 需进一步的研究。宫腔镜检查易受观察者主观因素影响, 随着数字医疗和人工智能技术的兴起, 人工智能 + 大数据为宫腔镜诊断 CE 提供可行性方案, 人工智能辅助系统有望在提高诊断的可重复性和减少观察者间的差异方面发挥作用, 具有广阔的应用前景。

参考文献

- 1 Crum CP, Egawa K, Fenoglio CM, et al. Chronic endometritis: the role of immunohistochemistry in the detection of plasma cells. *Am J Obstet Gynecol*, 1983, 147(7): 812 - 815.
- 2 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. *Human reproduction (Oxford, England)*, 2015, 30(2): 323 - 330.
- 3 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. *Fertil Steril*, 2019, 112(1): 162 - 173. e2.
- 4 Cravello L, Porcu G, D' Ercole C, et al. Identification and treatment of endometritis. *Contracept Fertil Sex*, 1997, 25(7 - 8): 585 - 586.
- 5 Chen Y, Liu L, Luo Y, et al. Prevalence and impact of chronic endometritis in patients with intrauterine adhesions: A prospective cohort study. *J Minim Invasive Gynecol*, 2017, 24(1): 74 - 79.
- 6 Cicinelli E, Resta L, Nicoletti R, et al. Detection of chronic endometritis at fluid hysteroscopy. *J Minim Invasive Gynecol*, 2005, 12(6): 514 - 518.
- 7 Cicinelli E, Resta L, Nicoletti R, et al. Endometrial micropolyps at fluid hysteroscopy suggest the existence of chronic endometritis. *Hum Reprod*, 2005, 20(5): 1386 - 1389.
- 8 宋冬梅, 李天照, 夏恩兰. 宫腔镜检查诊断慢性子宫内膜炎的临床价值. *中国妇产科临床杂志*, 2020, 21(2): 120 - 124.
- 9 Liu H, Song J, Zhang F, et al. A new hysteroscopic scoring system for diagnosing chronic endometritis. *J Minim Invasive Gynecol*, 2020, 27(5): 1127 - 1132.
- 10 Park HJ, Kim YS, Yoon TK, et al. Chronic endometritis and infertility. *Clin Exp Reprod Med*, 2016, 43(4): 185 - 192.
- 11 Zargar M, Ghafourian M, Nikbakht R, et al. Evaluating chronic endometritis in women with recurrent implantation failure and recurrent pregnancy loss by hysteroscopy and immunohistochemistry. *J Minim Invasive Gynecol*, 2020, 27(1): 116 - 121.
- 12 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. *Fertil Steril*, 2018, 109(5): 832 - 839.

- 13 Tsonis O, Gkrozou F, Dimitriou E, et al. Hysteroscopic detection of chronic endometritis: Evaluating proposed hysteroscopic features suggestive of chronic endometritis. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*, 2021, 50(9):102182.
- 14 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 Obstet Gynaecol Res*, 2020, 46(9):1639 – 1650.
- 15 Kimura F, Takebayashi A, Ishida M, et al. Review: Chronic endometritis and its effect on reproduction. *J Obstet Gynaecol Res*, 2019, 45(5):951 – 960.
- 16 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. *Am J Reprod Immunol*, 2017, 78:e12719.
- 17 McQueen DB, Bernardi LA, Stephenson MD. Chronic endometritis in women with recurrent early pregnancy loss and/or fetal demise. *Fertil Steril*, 2014, 101(4):1026 – 1030.
- 18 Vitagliano A, Saccardi C, Noventa M, et al. Effects of chronic endometritis therapy on in vitro fertilization outcome in women with repeated implantation failure: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*, 2018, 110(1):103 – 112. e1.
- 19 Song D, He Y, Wang Y, et al. Impact of antibiotic therapy on the rate of negative test results for chronic endometritis: a prospective randomized control trial. *Fertil Steril*, 2021, 115(6):1549 – 1556.
- 20 Yang R, Du X, Wang Y, et al. The hysteroscopy and histological diagnosis and treatment value of chronic endometritis in recurrent implantation failure patients. *Arch Gynecol Obstet*, 2014, 289(6):1363 – 1369.
- 21 Rimmer MP, 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 Obstet Gynaecol Res*, 2021, 47(2):689 – 697.
- 22 Cicinelli E, Tinelli R, Lepera A, et al. Correspondence between hysteroscopic and histologic findings in women with chronic endometritis. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2010, 89(8):1061 – 1065.
- 23 Cicinelli E, Resta L, Loizzi V, et al. Antibiotic therapy versus no treatment for chronic endometritis: a case-control study. *Fertil Steril*, 2021, 115(6):1541 – 1548.
- 24 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. *Am J Obstet Gynecol*, 2018, 218(6):602. e1 – e16.
- 25 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. *Fertil Steril*, 2008, 89(3):677 – 684.
- 26 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. *Reprod Sci*, 2014, 21(5):640 – 647.
- 27 Cicinelli E, Matteo M, Trojano G, et al. Chronic endometritis in patients with unexplained infertility: Prevalence and effects of antibiotic treatment on spontaneous conception. *Am J Reprod Immunol*, 2018, 79(1):e12782.

(收稿日期:2022 – 08 – 28)

(修回日期:2022 – 10 – 19)

(责任编辑:李贺琼)