DOI:10.16016/j.2097-0927.202202065

慢性子宫内膜炎对辅助生殖助孕患者妊娠结局的影响

张朝玉,朱 琳,涂晓娟,李玉艳,周新林,何 畏 400038 重庆,陆军军医大学(第三军医大学)第一附属医院生殖医学中心

[**摘要**] **目的** 探讨慢性子宫内膜炎(chronic endometritis,CE)对辅助生殖助孕患者妊娠结局的影响,评估规范性治疗的临床意义。**方法** 回顾性分析 2019 年 1 月至 2021 年 1 月在陆军军医大学第一附属医院生殖医学中心接受辅助生殖技术助孕的患有慢性子宫内膜炎的不孕症患者资料。根据患者子宫内膜组织中 CD138 阳性细胞数目,将患者分为重度(>10 个/HPF)及轻度(≤10 个/HPF)组;再根据抗生素规范治疗后 CE 是否明确痊愈分为治愈组与治疗组。比较不同分组的患者间生化妊娠率、临床妊娠率、早期流产率、胚胎着床率及活产率的差异。**结果** 纳入研究的 155 例患者中轻度 CE 91 例,重度 CE 64 例;治愈组 56 例,治疗组 99 例。治愈组子宫内膜中的 CD138 阳性细胞数目显著高于治疗组(19.32±13.72 *vs* 11.52±10.32,$P<0.05$)。两组间的胚胎着床率(34.95% *vs* 27.42%,$P=0.219$)及早期流产率(13.33% *vs* 25.00%,$P=0.235$)差异无统计学意义;但治愈组的生化妊娠率(64.29% *vs* 43.43%,$P=0.013$)、临床妊娠率(53.57% *vs* 36.36%,$P=0.037$)、活产率(46.43% *vs* 27.27%,$P=0.016$)均明显高于治疗组。在轻度 CE 中,治愈组与治疗组患者的生化妊娠率、临床妊娠率、早期流产率、活产率及胚胎着床率差异均无统计学意义。在重度 CE 中,除胚胎着床率和早期流产率外,治愈组的生化妊娠率(76.47% *vs* 43.33%,$P=0.007$)、临床妊娠率(64.71% *vs* 33.33%,$P=0.012$)、活产率(58.82% *vs* 20.00%,$P=0.002$)均明显高于治疗组。**结论** 慢性子宫内膜炎对辅助生殖结局有不利影响,规范的抗生素治疗可改善 CE 患者的妊娠结局。

[**关键词**] 慢性子宫内膜炎;不孕症;妊娠结局;辅助生殖技术

[**中图法分类号**] R711.32; R713.7; R714.2 [**文献标志码**] A

Effect of chronic endometritis on pregnancy outcome in patients undergoing assisted reproductive technology

ZHANG Chaoyu, ZHU Lin, TU Xiaojuan, LI Yuyan, ZHOU Xinlin, HE Wei Reproductive Medical Center, First Affiliated Hospital, Army Medical University (Third Military Medical University), Chongqing, 400038, China

[**Abstract**] **Objective** To investigate the impact of chronic endometritis (CE) on pregnancy outcome in patients with assisted reproduction and to evaluate the clinical significance of normative therapy. **Methods** A retrospective analysis was performed on infertile patients with chronic endometritis who received assisted reproductive technology during January 2019 to January 2021 in our center. According to the number of CD138-positive cells in endometrial tissues, they were divided into severe group (>10 /HPF) and mild group (≤10 /HPF). Then according to whether CE was clearly cured after standard treatment with antibiotics, they were divided into cured group and treated group. The differences of biochemical pregnancy rate, clinical pregnancy rate, early abortion rate, embryo implantation rate and live birth rate were compared among

[**基金项目**] 计生专项科研课题(17JS002);重庆市社会事业与民生保障科技创新专项基金(cstc2017shms-zdyfX0035)

[**通信作者**] 何 畏,E-mail: anyhewei@163.com

2097-0927/Copyright © 2022, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循 CC BY 许可协议( )

different groups of patients. **Results** A total of 155 patients were enrolled, including 56 patients in the cured group and 99 patients in the treated group. And there were 91 patients with mild CE and 64 with severe CE. The number of CD138-positive cells in the cured group was significantly higher than that in the treated group (19.32±13.72 *vs* 11.52±10.32, $P<0.05$). There were no significant differences in embryo implantation rate (34.95% *vs* 27.42%, $P=0.219$) and early abortion rate (13.33% *vs* 25.00%, $P=0.235$) between the 2 groups. The biochemical pregnancy rate (64.29% *vs* 43.43%, $P=0.013$), clinical pregnancy rate (53.57% *vs* 36.36%, $P=0.037$) and live birth rate (46.43% *vs* 27.27%, $P=0.016$) were obviously higher in the cured group than the treated group. In mild CE, there were no statistical differences in biochemical pregnancy rate, clinical pregnancy rate, early abortion rate, live birth rate and embryo implantation rate the clinical outcomes between the cured group and the treated group. In severe CE, the cured group had obviously higher biochemical pregnancy rate (76.47% *vs* 43.33%, $P=0.007$), clinical pregnancy rate (64.71% *vs* 33.33%, $P=0.012$) and live birth rate (58.82% *vs* 20.00%, $P=0.002$) than the treated group. **Conclusion** CE has a negative impact on assisted reproductive outcomes, and standard antibiotic treatment can improve the pregnancy outcomes in the patients.

[**Key words**] chronic endometritis; infertility; pregnancy outcomes; assisted reproductive technology

Supported by the Special Scientific Research Project of Family Planning (17JS002) and the Scientific and Technological Innovation Special Fund for Social Undertaking and People's Livelihood Security of Chongqing (cstc2017shms-zdyfX0035). Corresponding author: HE Wei, E-mail: anyhewei@163.com

随着人类辅助生殖技术的不断进步,全球范围内的胚胎移植成功率、活胎分娩率较初期已有非常显著的提升。目前临床诊治较为棘手的问题主要集中在反复助孕失败。反复助孕失败的原因非常复杂,不仅包括胚胎因素,还有母体内环境的因素,尤其子宫内膜似乎比其他公认的因素发挥更多的作用[1]。

慢性子宫内膜炎(chronic endometritis,CE)是子宫内膜的一种轻微炎症。以子宫内膜表面水肿、高基质细胞密度、上皮和间质成熟不同步以及子宫内膜间质浆细胞浸润为特征[2-3]。CE 的主要病因是子宫腔内的微生物感染,抗生素治疗可改善慢性子宫内膜炎患者的妊娠结局[4-5]。然而,受慢性子宫内膜诊断方法的限制,目前评估 CE 是否治愈需要再次的侵入性检查方能明确,以致临床上不少患者治疗后不愿复查而选择了胚胎移植,为治疗的结局带来一定的风险。

本研究通过回顾性资料分析因不孕症在本中心接受辅助生殖助孕治疗,且患有慢性子宫内膜炎者的治疗结局,对比规范性治疗后治愈组与治疗组间、轻症与重症之间患者的妊娠结局差异,为慢性子宫内膜炎的临床诊治提供更加明确的参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性分析 2019 年 1 月至 2021 年 1 月期间在陆军军医大学第一附属医院生殖医学中心首次接受人类辅助生殖技术助孕的不孕症患者 1 132 例,将其中诊断为慢性子宫内膜炎的 216 例患者纳入研究。纳入标准:接受宫腔镜检查及子宫内膜活检,并经子宫活检诊断为慢性子宫内膜炎。排除标准:①合并其他宫腔病变,如宫腔粘连、子宫纵隔、黏膜下肌瘤等;②合并子宫内膜异位症、卵巢肿瘤、输卵管积液等;③生殖道畸形,如单角子宫、鞍状子宫、阴道横膈等;④夫妇染色体异常;⑤尚未接受胚胎移植及移植后未到活产时间者。最终符合纳排标准的患者共计 155 例。本研究获本院医学伦理委员会批准[批件号:(B)KY2021197]。

1.2 诊断与分组标准

参照文献[5-6]中的诊断标准,以 400 倍高倍镜视野下,子宫内膜间质中可见 5 个及以上典型的浆细胞或 CD138 阳性细胞数定义为慢性子宫内膜炎;而 CD138 免疫组化染色未见阳性细胞或 400 倍高倍镜视野下浆细胞<5 个,为非 CE(NCE)。同时,根据 400 倍高倍镜视野下浆细胞数目将 CE 分为:①轻度:5≤浆细胞数目≤10 个;②重度:浆细胞数目>10 个[7]。

故纳入研究的 155 例患者,轻度 91 例,重度 64 例。根据抗生素规范治疗后的情况可分为:①治愈组 56 例(再次内膜活检为 NCE);②治疗组 99 例(再次内膜活检仍为 CE 者 6 例,未进行内膜复查者 93 例)。

1.3 主要治疗情况

所有确诊 CE 的患者给予抗生素规范治疗[8-9],如左氧氟沙星片(每次 0.5 g/次,每日 1 次)联合甲硝唑(0.4 g/次,每日 2 次)治疗。抗生素规范治疗后再次内膜活检以评估治疗结果。

表 1 慢性子宫内膜炎患者治愈组与治疗组一般临床特征的比较[$\bar{x}\pm s$,%(n)]

组别	n	年龄/岁	体质量指数 BMI /kg·m^{-2}	不孕年限/年	妊娠次数/次	分娩次数/次	不孕类型	
							原发不孕	继发不孕
治愈组	56	32.30±5.28	22.78±3.30	5.09±4.36	1.30±1.50	0.25±0.51	42.86(24/56)	57.14(32/56)
治疗组	99	30.70±4.23	22.78±2.77	4.71±3.92	0.85±1.04	0.22±0.44	47.47(47/99)	52.53(52/99)
P 值		0.118	0.621	0.643	0.141	0.912	0.579	

组别	n	子宫内膜憩室	移植胚胎个数/个	CD138 阳性细胞数目/个	基础 FSH /IU·L^{-1}	基础 LH /IU·L^{-1}	重度 CE 占比	囊胚占比	优质胚胎占比
治愈组	56	3.57(2/56)	1.88±0.33	19.32±13.72	8.08±2.59	5.43±7.27	60.71(34/56)	21.90(23/105)	39.05(41/105)
治疗组	99	4.04(4/99)	1.88±0.36	11.52±10.32	7.90±2.42	4.75±3.33	30.30(30/99)	22.58(42/186)	47.85(89/186)
P 值		1.00	0.965	0.000	0.511	0.261	0.000	0.894	0.147

组别	n	新鲜胚胎移植周期促排方案(n=72)		复苏胚胎移植周期内膜准备方案(n=83)		活检取材时机	
		GnRHa 长方案	拮抗剂方案	自然周期	人工周期	增殖期	分泌期
治愈组	56	93.75(15/16)	6.25(1/16)	15.00(6/40)	85.00(34/40)	87.50(49/56)	12.50(7/56)
治疗组	99	83.93(47/56)	16.07(9/56)	11.63(5/43)	88.37(38/43)	87.88(87/99)	12.12(12/99)
P 值		0.440		0.651		0.945	

根据患者年龄、卵巢储备状况及基础疾病,制定超促排卵方案[10],155 例患者中 GnRHa 长方案 124 例,拮抗剂方案 31 例;新鲜胚胎移植 72 例,复苏胚胎移植 83 例。复苏胚胎移植的主要原因包括预防中重度 OHSS(7 例)、需要复查 CE(52 例)、其他(24 例)。所有患者平均移植胚胎数为 1.88 枚,移植后给予常规黄体支持方案[11-12],其中使用黄体酮针剂 51 例,使用阴道黄体酮栓剂 104 例。

1.4 观察指标定义

以移植后 14 d 血 β-hCG >10 IU/L 为生化妊娠;移植后 4~5 周行超声检查可见孕囊为临床妊娠;孕 12 周前的临床妊娠自然终止为早期流产。胚胎着床率、临床妊娠率、早期流产率、活产率、囊胚占比等参考文献[13]方法计算。

1.5 统计学处理

采用 SPSS 23.0 统计软件进行处理。计数资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验或 Mann-Whitney U 检验;计数资料以率(%)表示,组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。检验水准 $\alpha=0.05$。

2 结果

2.1 研究对象的一般临床特征

根据纳入和排除标准,本研究最终纳入患者共计 155 例,其中治愈组 56 例,治疗组 99 例。两组患者年龄、体质量指数(BMI)、基础 FSH、不孕类型及年限等差异均无统计学意义;155 例患者的促排方案和胚胎移植类型在治愈组及治疗组间差异均无统计学意义;总共移植了 291 枚胚胎,其中优质胚胎 130 枚,囊胚 65 枚,两组间优质胚胎及囊胚占比差异也无统计学意义。

治愈组中重度 CE 患者占比高于治疗组(P<0.05),子宫内膜 CD138 阳性细胞数目显著高于治疗组(P<0.05,表 1)。

2.2 慢性子宫内膜炎患者治愈组与治疗组临床结局的比较

不孕伴 CE 的 155 例患者中,治愈组患者的生化妊娠率、临床妊娠率、活产率均高于治疗组,差异有统计学意义(P<0.05)。治愈组胚胎着床率高于治疗组,流产率低于治疗组,但差异无统计学意义(表 2)。

表 2 慢性子宫内膜炎患者治愈组与治疗组妊娠结局的比较[%(n)]

项目	治愈组(n=56)	治疗组(n=99)	χ^2 值	P 值
生化妊娠率	64.29(36/56)	43.43(43/99)	6.223	0.013
临床妊娠率	53.57(30/56)	36.36(36/99)	4.332	0.037
早期流产率	13.33(4/30)	25.00(9/36)	1.408	0.235
活产率	46.43(26/56)	27.27(27/99)	5.833	0.016
胚胎着床率	34.95(36/105)	27.42(51/186)	1.510	0.219

2.3 轻重症慢性子宫内膜炎治愈组与治疗组临床结局的比较

64 例重度 CE 中,治愈组的生化妊娠率、临床妊娠率、活产率均高于治疗组,差异有统计学意义(P<0.05)。在 91 例轻度 CE 中,治疗组与治愈组之间的妊娠结局差异无统计学意义(表 3)。

表 3 轻重症慢性子宫内膜炎治愈组与治疗组临床结局的比较[%(n)]

组别	n	生化妊娠率		临床妊娠率		早期流产率	
		轻度 CE	重度 CE	轻度 CE	重度 CE	轻度 CE	重度 CE
治愈组	56	45.45(10/22)	76.47(26/34)	36.36(8/22)	64.71(22/34)	25.00(2/8)	9.09(2/22)
治疗组	99	43.48(30/69)	43.33(13/30)	37.68(26/69)	33.33(10/30)	19.23(5/26)	40.00(4/10)
P 值		0.871	0.007	0.991	0.012	1.000	0.060

组别	n	活产率		胚胎着床率	
		轻度 CE	重度 CE	轻度 CE	重度 CE
治愈组	56	27.27(6/22)	58.82(20/34)	26.83(11/41)	39.06(25/64)
治疗组	99	30.43(21/69)	20.00(6/30)	29.01(38/131)	23.64(13/55)
P 值		0.777	0.002	0.787	0.072

3 讨论

人类生育力下降是全球性问题,原因不明,但持续的不孕症发病率升高已成事实。自 1978 年在英国皇家 Oldham 医院诞生世界上第 1 例试管婴儿以来,辅助生殖技术至今已有 40 余年的历史。目前,单次超促排卵治疗后的临床妊娠率已超过 50%,但仍有近半数的不孕患者在 1 个治疗周期中将无法获益。深入探索提高胚胎种植率、活胎分娩率已成为生殖领域的热点与焦点问题。

成功的胚胎种植有赖于优良胚胎、适宜种植的“土壤”,以及建立的母胎相互作用。子宫内膜作为胚胎种植的“土壤”,近年来日益受到关注。大量的研究集中在内膜容受性、内膜免疫应答以及内膜的微生态等。从子宫内膜本身出发,回顾性分析不同基础疾病对胚胎着床的影响对于提高未来胚胎移植策略,提升助孕成功率有着重要的意义。

早期关于慢性子宫内膜炎的描述多以“慢性间质性子宫内膜炎”和“慢性腺性子宫内膜炎”出现。直到 1907 年,Hitschmann 和 Adler 将所谓的腺性子宫内膜炎(腺体增生)与真正的炎症病变区分开来。CE 最重要病因之一是微生物感染,包括结核分枝杆菌、链球菌、粪肠球菌属和葡萄球菌属、大肠杆菌、变形杆菌属、肺炎克雷伯菌属、铜绿假单胞菌属、阴道加德纳菌属、棒状杆菌属、支原体/支原体属等。

慢性子宫内膜炎导致不良妊娠结局的可能机制如下:①异常的浆细胞浸润:一定程度上参与了局部免疫微环境的失衡,从而导致内膜容受性的受损,影响胚胎的植入[14];② 子宫内膜中 T 细胞数量和比例异常:CE 的病原微生物,如革兰阴性菌产生的内毒素可以诱导蜕膜中 Th1 细胞比例的升高,激活内膜的炎症反应,最终导致母胎界面的功能受损[15]。此外,CE 可诱导 $CD4^+$ T 细胞表型的改变,WANG 等[16]的研究发现,CE 患者子宫内膜中存在 Th17 细胞的上调和 TGF-β 和 IL-10 表达的下调;③子宫内膜炎症因子、趋化因子表达的异常:可以影响滋养细胞的浸润;④其他,如胰岛素样生长因子(IGF),IGF-1 表达显著下调与 IGFBP-1 的表达上升等,可导致胚胎植入失败和胎盘形成不良。抗生素治疗可有效清除子宫内膜间质内的病原微生物及浆细胞浸润,且治疗后的妊娠结局可以得到改善[17]。

目前研究表明不孕妇女中 CE 的发病率 2.8%~56.8%,如此大的差异与临床重视内膜环境的检测、诊断方法的进步以及不同诊断标准的选择有关,计数子宫内膜基质中的浆细胞是目前公认的 CE 诊断方法。常规苏木精-伊红(HE)染色法分辨浆细胞有一定难度,增殖期及分泌后期组织均有明显的单核细胞浸润、干扰辨识。利用浆细胞的特异标志物膜硫酸乙酰肝素蛋白多糖配体蛋白聚糖-1(the transmembrane heparan sulfate proteoglycan syndecan-1,CD138)可以极大地改善 CE 诊断率[18]。此外,病灶的分布特点、取材的靶向性等也是造成发病率差异较大的主要原因。宫腔镜检查可以清楚地识别宫腔内膜的解剖学变化,镜下的微小息肉、草莓征及间质水肿等征像,高度怀疑 CE;如果联合 CD138 的免疫组化染色可提高 CE 的诊断率,本研究使用宫腔镜在直视下对可疑病变部位进行针对性取材,在本中心同阶段的不孕女性中,CE 的发病率约为 19.08%。单次抗生素规范治疗后再次内膜活检时持续 CE 的患者仍达到 9.7%。本研究中将接受抗生素规律治疗后的轻、重症 CE 患者,按照治疗结局分为治愈组及治疗组;回顾性对照分析两组的临床结局,发现治愈组比治疗组有更高的生化妊娠率、临床妊娠率及活产率。这提示 CE 患者接受规范抗生素治疗后治愈状态对于改善妊娠结局密切相关。类似的结果在 1 篇抗生素治疗慢性子宫内膜炎(CE)的 Meta 分析中得到证实,治愈的 CE 患者较持续 CE 的患者有更高的

临床妊娠率、胚胎种植率及活产率[19],提示部分患者的单次抗生素治疗并不能达到治愈的效果,宫内种植环境的改善有限可能是导致治疗组妊娠结局略差的主要原因。

目前文献[20-24]报道的关于 CE 的诊断标中准浆细胞数目选择 1~5 个,其中每高倍镜视野下存在≥5 个浆细胞及随机 1 个切面存在≥1 个浆细胞是最常用的诊断标准[25]。因此本研究中采用了浆细胞数目≥5 个/高倍镜视野作为慢性子宫内膜炎的诊断标准。在一项 Meta 分析中指出:当使用严格的 CE 诊断标准时会导致较低的发病率和较差的妊娠结果;与较短疗程相比,较长的疗程抗生素治疗显著提高了 CE 的治愈率。可见,关于 CE 的治疗效果与诊断标准相关,且与常规治疗后的复查相关。有研究认为 CD138 阳性细胞数目与不良的妊娠结局相关[26-27],但对于高危人群的判断尚缺乏合适的截断值。本研究中,将 CE 患者按照 CD138 阳性细胞数目分组,在轻度 CE 组,治疗组与治愈组患者的临床结局差异无统计学意义;但在重度 CE 组,治愈组的生化妊娠率、临床妊娠率、活产率均高于治疗组。研究结果提示对于重度子宫内膜炎患者单次抗生素治疗后应该再次内膜活检。本研究中以 CD138 阳性细胞数目>10 作为重症 CE 的判断标准是否可以推广,尚有待于更大样本的多中心临床研究。

综上所述,本研究发现,慢性子宫内膜炎患者的治疗结果与胚胎移植的结局密切相关,尤其对于浆细胞数目>10 个的重症患者,治疗后的复查非常必要。本研究为单中心的回顾性研究,存在一定局限性,后期还需进一步开展前瞻性随机对照研究,或者多中心的临床试验,为不孕伴 CE 的患者诊治提供更具有说服力的证据。

参考文献:

[1] PUENTE E, ALONSO L, LAGANÀ A S, *et al*. Chronic endometritis: old problem, novel insights and future challenges[J]. Int J Fertil Steril, 2020, 13(4): 250-256. DOI: 10.22074/ijfs.2020.5779.

[2] MORIMUNE A, KIMURA F, NAKAMURA A, *et al*. The effects of chronic endometritis on the pregnancy outcomes[J]. Am J Reprod Immunol, 2021, 85(3): e13357. DOI: 10.1111/aji.13357.

[3] BUZZACCARINI G, VITAGLIANO A, ANDRISANI A, *et al*. Chronic endometritis and altered embryo implantation: a unified pathophysiological theory from a literature systematic review[J]. J Assist Reprod Genet, 2020, 37(12): 2897-2911. DOI: 10.1007/s10815-020-01955-8.

[4] GAY C, HAMDAOUI N, PAULY V, *et al*. Impact of antibiotic treatment for chronic endometritis on unexplained recurrent pregnancy loss[J]. J Gynecol Obstet Hum Reprod, 2021, 50(5): 102034. DOI: 10.1016/j.jogoh.2020.102034.

[5] 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]. Fertil Steril, 2021, 116(2): 413-421. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2021.03.036.

[6] KURODA K, HORIKAWA T, MORIYAMA A, *et al*. Impact of chronic endometritis on endometrial receptivity analysis results and pregnancy outcomes[J]. Immun Inflamm Dis, 2020, 8(4): 650-658. DOI: 10.1002/iid3.354.

[7] SONG D M, HE Y F, WANG Y X, *et al*. Impact of antibiotic therapy on the rate of negative test results for chronic endometritis: a prospective randomized control trial[J]. Fertil Steril, 2021, 115(6): 1549-1556. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.12.019.

[8] TERSOGLIO A E, SALATINO D R, REINCHISI G, *et al*. Repeated implantation failure in oocyte donation. What to do to improve the endometrial receptivity?[J]. JBRA Assist Reprod, 2015, 19(2): 44-52. DOI: 10.5935/1518-0557.20150012.

[9] JOHNSTON-MACANANNY E B, HARTNETT J, ENGMANN L L, *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.

[10] 乔杰, 马彩虹, 刘嘉茵, 等. 辅助生殖促排卵药物治疗专家共识[J]. 生殖与避孕, 2015, 35(4): 211-223. DOI: 10.7669/j.issn.0253-357X.2015.04.0211.
QIAO J, MA C H, LIU J Y, *et al*. A consensus of poor ovarian response[J]. Chin J Reprod Contracept, 2015, 35(4): 211-223. DOI: 10.7669/j.issn.0253-357X.2015.04.0211.

[11] COOMARASAMY A, WILLIAMS H, TRUCHANOWICZ E, *et al*. A randomized trial of progesterone in women with recurrent miscarriages[J]. N Engl J Med, 2015, 373(22): 2141-2148. DOI: 10.1056/NEJMoa1504927.

[12] 孙赟, 刘平, 叶虹, 等. 黄体支持与孕激素补充共识[J]. 生殖与避孕, 2015, 35(1): 1-8. DOI: 10.7669/j.issn.0253-357X.2015.01.0001.
SUN Y, LIU P, YE H, *et al*. Luteal phase support with progesterone supplementation consensus[J]. Chin J Reprod Contracept, 2015, 35(1): 1-8. DOI: 10.7669/j.issn.0253-357X.2015.01.0001.

[13] 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, 2015, 30(2): 323-330. DOI: 10.1093/humrep/deu292.

[14] 梁炎春, 文扬幸, 韦雅婧, 等. 慢性子宫内膜炎影响生殖预后的相关机制[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2020, 36(12): 1214-1218. DOI: 10.19538/j.fk2020120121.
LIANG Y C, WEN Y X, WEI Y J, *et al*. Mechanism of chronic endometritis affecting reproductive prognosis[J]. Chin J Pract Gynecol Obstet, 2020, 36(12): 1214-1218. DOI: 10.19538/j.fk2020120121.

[15] PARK H J, KIM Y S, YOON T K, *et al*. Chronic endometritis and infertility[J]. Clin Exp Reprod Med, 2016, 43(4): 185-192. DOI: 10.5653/cerm.2016.43.4.185.

[16] WANG W J, ZHANG H, CHEN Z Q, *et al*. Endometrial TGF-β, IL-10, IL-17 and autophagy are dysregulated in women with recurrent implantation failure with chronic endometritis[J]. Reprod Biol Endocrinol, 2019, 17(1): 2. DOI: 10.1186/s12958-018-0444-9.

[17] CICINELLI E, CICINELLI R, VITAGLIANO A. Consistent evidence on the detrimental role of severe chronic endometritis on *in vitro* fertilization outcome and the reproductive improvement after antibiotic therapy: on the other hand, mild chronic endometritis appears a more intricate matter[J]. Fertil Steril, 2021, 116(2): 345-346. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2021.06.022.

[18] 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]. Fertil Steril, 2018, 109(5): 832-839. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.01.022.

[19] 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[J]. Fertil Steril, 2018, 110(1): 103-112.e1. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2018.03.017.

[20] 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]. Arch Gynecol Obstet, 2014, 289(6): 1363-1369. DOI: 10.1007/s00404-013-3131-2.

[21] 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]. Fertil Steril, 2021, 116(2): 413-421. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2021.03.036.

[22] SONG D M, HE Y F, WANG Y X, *et al*. Impact of antibiotic therapy on the rate of negative test results for chronic endometritis: a prospective randomized control trial[J]. Fertil Steril, 2021, 115(6): 1549-1556. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2020.12.019.

[23] JOHNSTON-MACANANNY E B, HARTNETT J, ENGMANN L L, *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.

[24] CICINELLI E, MATTEO M, TROJANO G, *et al*. Chronic endometritis in patients with unexplained infertility: prevalence and effects of antibiotic treatment on spontaneous conception[J]. Am J Reprod Immunol, 2018. DOI: 10.1111/aji.12782.

[25] HUANG W Y, LIU B, HE Y H, *et al*. Variation of diagnostic criteria in women with chronic endometritis and its effect on reproductive outcomes: a systematic review and meta-analysis[J]. J Reprod Immunol, 2020, 140: 103146. DOI: 10.1016/j.jri.2020.103146.

[26] LI Y Y, XU S R, YU S Y, *et al*. Diagnosis of chronic endometritis: how many $CD138^+$ cells/HPF in endometrial stroma affect pregnancy outcome of infertile women?[J]. Am J Reprod Immunol, 2021, 85(5): e13369. DOI: 10.1111/aji.13369.

[27] FAN X X, LI X F, LI Y, *et al*. Endometrial CD138 count appears to be a negative prognostic indicator for patients who have experienced previous embryo transfer failure[J]. Fertil Steril, 2019, 112(6): 1103-1111. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2019.08.006.

(**收稿**:2022-02-15;**修回**:2022-03-16)

(编辑 王 红)