

· 论 著 · DOI:10.3969/j.issn.1672-9455.2023.14.004

反复种植失败患者慢性子宫内膜炎的组织学诊断及治疗价值*

房 格, 刘 雯, 刘菲菲, 于瑞梅, 王丹丹, 赵 雪, 韩 婷[△]

山东大学生殖医学研究中心(山东大学附属生殖医院)/生殖内分泌教育部重点实验室(山东大学)/山东省生殖医学重点实验室/山东省生殖健康临床医学研究中心/山东省生殖健康技术创新中心/国家辅助生殖与优生工程技术研究中心病理科, 山东济南 250012

摘要:目的 探讨子宫内膜炎(CE)在反复种植失败(RIF)患者中的发生情况,并分析抗菌药物治疗的价值及临床意义。方法 选取2020年6月至2021年1月山东大学附属生殖医院30例成功妊娠的RIF患者作为妊娠组,未妊娠的30例RIF患者作为非妊娠组。60例患者均通过CD138免疫组织化学染色进行CE筛查,对CD138阳性的CE患者均进行抗菌药物治疗,治疗后进行冻胚移植。采用统计学方法对两组患者年龄、体质量指数、不孕年限、CD138阳性结果进行分析,并对RIF妊娠结局的影响因素进行分析。结果 60例RIF患者中,将免疫组织化学染色诊断CD138浆细胞数 >1 个/10HPF的患者诊断为CE,比例为36.7%(22/60)。妊娠组中有46.7%(14/30)的患者CD138阳性治疗后成功获得临床妊娠。妊娠组年龄、CD138阳性与非妊娠组比较,差异均有统计学意义($P<0.05$)。多因素Logistic回归分析结果显示,年龄和CD138阳性是RIF患者成功妊娠的主要影响因素($P<0.05$)。结论 RIF患者CE发生率较高,通过抗菌药物治疗后,再次胚胎移植更容易获得临床妊娠。

关键词:慢性子宫内膜炎; 组织学; 反复种植失败; CD138

中图分类号:R711.6;R711.32

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)14-2001-06

Histological diagnosis and therapeutic value of chronic endometritis in patients with repeated implantation failure*FANG Ge, LIU Wen, LIU Feifei, YU Ruimei, WANG Dandan, ZHAO Xue, HAN Ting[△]

Department of Pathology, Reproductive Medicine Research Center of Shandong University (Reproductive Hospital Affiliated to Shandong University)/Key Laboratory of Reproductive Endocrinology of Ministry of Education (Shandong University)/Key Laboratory of Reproductive Medicine of Shandong Province/Clinical Medical Research Center of Reproductive Health of Shandong Province/Reproductive Health Technology Innovation Center of Shandong Province/National Engineering Research Center of Assisted Reproduction and Eugenics, Jinan, Shandong 250012, China

Abstract: Objective To investigate the incidence of endometritis (CE) in patients with repeated implantation failure (RIF) and analyze the value and clinical significance of antibiotic therapy. **Methods** From June 2020 to January 2021, 30 RIF patients who were successfully pregnant were selected as the pregnant group, and 30 RIF patients who were not pregnant were selected as the non-pregnant group. All the 60 patients were screened for CE by CD138 immunohistochemical staining, and the CE patients with CD138 positive were treated with antibiotics and underwent frozen-thawed embryo transfer after therapy. Statistical methods were used to analyze the age, body mass index, infertility years, CD138 positive results of the two groups of patients, and the influencing factors of RIF pregnancy outcome were analyzed. **Results** Among 60 RIF patients, the proportion of patients with CD138 plasma cells $>1/10$ HPF diagnosed by immunohistochemical staining was 36.7% (22/60). In the pregnant group, 46.7% (14/30) of the patients had successful clinical pregnancy after CD138 positive therapy. Univariate analysis showed that there were significant differences in age and CD138 positive rate between the pregnant group and the non-pregnant group ($P<0.05$). Multivariate Logistic regression analysis showed that age and CD138 positive were the main influencing factors of RIF pregnancy ($P<0.05$).

* 基金项目:济南市卫生健康委员会科技计划项目(2022-2-193)。

作者简介:房格,女,医师,主要从事子宫内膜炎性病变方面的研究。 [△] 通信作者, E-mail: hantingzhao@163.com。

Conclusion The incidence of CE is higher in RIF patients, and it is easier to obtain clinical pregnancy after the second embryo transfer after antibiotic therapy.

Key words: chronic endometritis; histological; repeated implantation failure; CD138

女性月经周期中,子宫内膜经历周期性的形态学和生物学变化,对胚胎着床至关重要。目前,在子宫内膜中发现了许多与不良妊娠结局相关的生物体,这些微生物破坏了子宫内膜乳酸菌群^[1]。慢性子宫内膜炎(CE)是一种持续性子宫内膜炎症反应,引起CE的原因尚不清楚,CE对妊娠结局的影响可能是因为感染持续存在,干扰了子宫内膜菌群平衡并且破坏着床^[2]。CE常无症状或仅伴有轻微非特异性表现,如疼痛、功能性子宫出血、性交困难、白斑病等,使其诊断具有挑战性^[3]。据文献报道,15%~50%的女性子宫内膜长期受炎症反应的影响,引起复发性流产风险和植入失败风险升高^[4]。因此,提供准确、有效的筛选方法是非常必要的。目前,几种诊断方法已建议用于CE筛查,包括宫腔镜和组织病理学检查等常规方法,还有微生物培养及反转录酶-聚合酶链反应(RT-PCR)等^[5],其中典型CE组织学表现是由GREENWOOD等^[6]发现的以淋巴细胞和浆细胞为主的炎症浸润和间质水肿。然而,CE的诊断标准尚无共识,例如有的研究将整个切片中出现1个浆细胞诊断为CE,而有的研究将整个切片中浆细胞数 ≥ 5 个/10HPF诊断为CE,且不同标本的切片面积差异较大;同时,不同子宫内膜活检方法及不同病理切片制作和读取方法也会导致CE诊断率波动较大。采用免疫组织化学CD138细胞特异性标记物已被证实是一种更准确的测试方法^[7]。目前,只有少数小型研究评估了组织学筛选,且对于伴有CE的反复种植失败(RIF)患者,全剂量、全周期使用抗菌药物是否能提高其胚胎着床率有待进一步证实^[8]。此外,年龄、体质指数(BMI)、月经周期、不孕年限、不孕类型(原发性和继发性)、移植失败次数及冻胚移植前的子宫内膜厚度均可能会影响妊娠结局^[9]。本研究对进行宫腔镜检查并接受子宫内膜活检的60例RIF患者进行分析,结合苏木精-伊红(HE)染色及CD138免疫组织化学染色结果,对CD138阳性并接受抗菌药物治疗的CE患者不同妊娠结局进行分析,阐明RIF患者中CE的发生率及对妊娠的影响,并对抗菌药物治疗的临床意义进行评估,现报道如下。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选取2020年6月至2021年1月在山东大学附属生殖医院(下称本院)就诊的60例RIF患者作为研究对象,年龄23~41岁,平均(31.4 \pm 3.6)岁,均同意并接受本院的体外受精-胚胎移植(IVF-ET)方案,最终将成功妊娠的30例RIF患者作

为妊娠组,未妊娠的30例RIF患者作为非妊娠组。所有患者均通过CD138免疫组织化学染色进行CE筛查,其中CD138阳性的CE患者均进行抗菌药物治疗,治疗后进行冻胚移植。RIF定义为移植3次及以上或移植高评分卵裂期胚胎数4~6个或高评分囊胚数3个及以上均未妊娠。排除标准:子宫异常(子宫纵隔,单角子宫等)、黏膜下子宫平滑肌瘤、宫腔粘连、子宫内膜增生、结核、子宫内膜息肉、输卵管积水、子宫腺肌症、遗传性疾病、内分泌疾病和自身免疫性疾病等。所有研究对象均知情同意并签署知情同意书。本研究经本院医学伦理委员会审核通过(2021-017)。

1.2 仪器与试剂

1.2.1 仪器 Leica ASP200全自动真空组织脱水机、Leica EG1150组织包埋机、Leica Biocut手动轮转切片机、HE染色仪、Ultra Path全自动免疫组织化学仪、BX-43光学显微镜。

1.2.2 试剂 4%中性甲醛、二甲苯、无水乙醇、95%乙醇、85%乙醇、助染液、苏木素染液、分化液、返蓝液、伊红染液、CD138抗体、Ultra DAB染液。

1.3 方法

1.3.1 CD138阳性计数 于月经周期的增殖期对60例RIF患者进行宫腔镜检查获取子宫内膜标本并进行病理组织学检查(病理切片HE染色及CD138免疫组织化学)。病理学医生检查组织以确定子宫内膜间质区在10个高倍镜视野(HPF, BX-43光学显微镜, HPF直径=0.55 mm, HPF面积=0.24 mm²)中浆细胞的数量。依据每10个HPF间质区域存在的浆细胞数量设置5个CE诊断标准:(1)浆细胞数 ≥ 1 个/10HPF时诊断为CE;(2)浆细胞数 ≥ 2 个/10HPF时诊断为CE;(3)浆细胞数 ≥ 3 个/10HPF时诊断为CE;(4)浆细胞数 ≥ 4 个/10HPF时诊断为CE;(5)浆细胞数 ≥ 5 个/10HPF时诊断为CE。诊断计数浆细胞时只计算子宫内膜间质区的浆细胞个数,宫颈间质组织中的浆细胞不计数。

1.3.2 资料收集 包括年龄、BMI、月经周期、不孕年限、不孕类型(原发性和继发性)、移植失败次数、CD138阳性率、冻胚移植前的子宫内膜厚度。

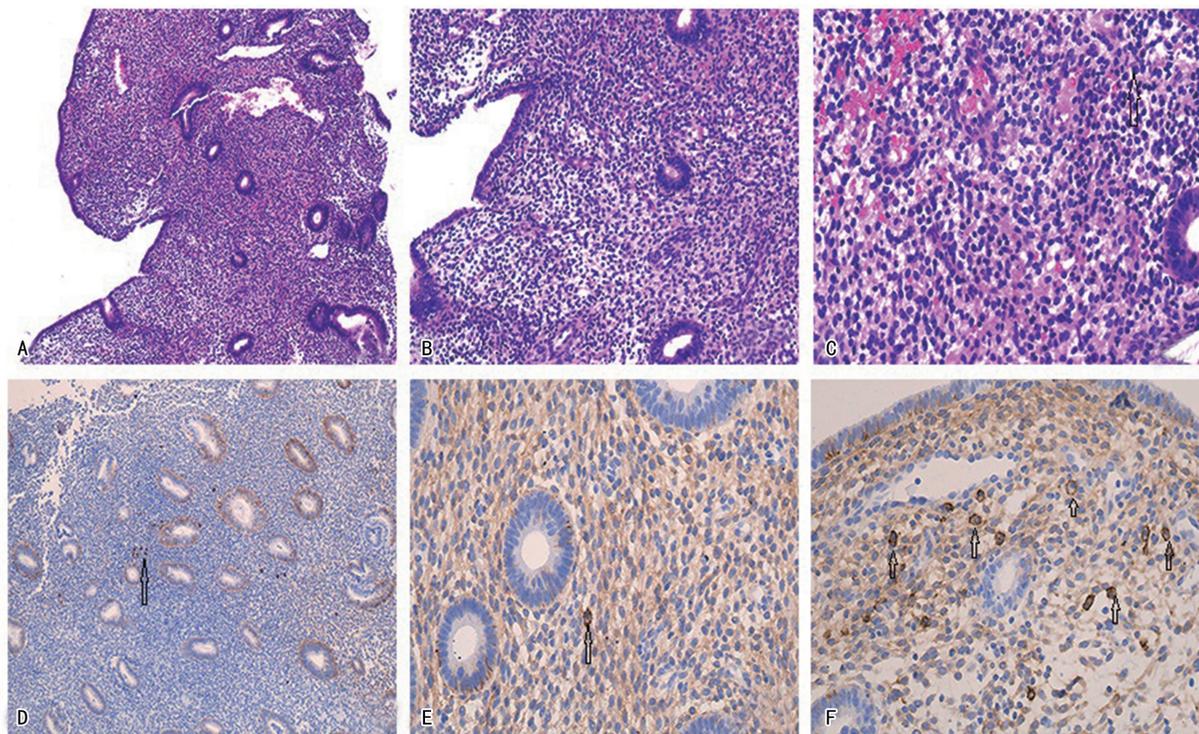
1.3.3 抗菌药物治疗 所有浆细胞数 ≥ 1 个/10HPF的患者均接受了抗菌药物治疗,具体方案为口服左氧氟沙星0.5 g+甲硝唑1 g, 1次/天,疗程14 d。

1.4 统计学处理 采用SPSS22.0统计软件进行数据分析处理。符合正态分布的计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示,两组间比较采用 t 检验;不符合正态分布的计量

资料以 $M(P_{25}, P_{75})$ 表示, 两组间比较采用 Mann-Whitney U 检验。计数资料以例数或百分率表示, 组间比较采用 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。采用多因素 Logistic 回归分析 RIF 患者成功妊娠的影响因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 5 种诊断标准阳性与阴性临床妊娠率比较 统计 5 种诊断标准的阳性与阴性例数, 以及阳性与阴性间患者临床妊娠率差异发现, 浆细胞数 ≥ 1 个/10HPF 时诊断为 CE。具体见图 1、表 1。



注: A 为 HE 染色($\times 100$); B 为 HE 染色($\times 200$); C 为 HE 染色($\times 400$); D 为 CD138 免疫组织化学染色($\times 100$), 箭头处为浆细胞; E、F 为 CD138 免疫组织化学染色($\times 400$), 箭头处为浆细胞。

图 1 HE 染色及 CD138 免疫组织化学染色诊断 CE

表 1 5 种诊断标准阳性与阴性例数及阳性与阴性间临床妊娠率比较 [$\%(n/n)$]

浆细胞数(个/10HPF)	阴性		阳性		χ^2	P
	检测结果	临床妊娠	检测结果	临床妊娠		
≥ 1	63.3(38/60)	42.1(16/38)	36.7(22/60)	63.6(14/22)	9.715	0.002
≥ 2	73.3(44/60)	43.2(19/44)	26.7(16/60)	68.8(11/16)	13.718	0.001
≥ 3	78.3(47/60)	44.7(21/47)	21.7(13/60)	69.2(9/13)	11.750	0.001
≥ 4	83.3(50/60)	46.0(23/50)	16.7(10/60)	70.0(7/10)	11.823	0.001
≥ 5	91.7(55/60)	50.9(28/55)	8.3(5/60)	40.0(2/5)	2.440	0.118

2.2 3 种不同浆细胞数量的 RIF 患者抗菌药物治疗后临床妊娠及活产结果比较 60 例 RIF 患者中, 36.7%(22/60) 的患者发现组织学 CE, 并接受了抗菌药物治疗, 而后成功妊娠 14 例。3 种不同浆细胞数量的 RIF 患者抗菌药物治疗后的临床妊娠及活产结果比较, 差异均无统计学意义($P > 0.05$)。见表 2。

2.3 两组一般资料及 CD138 阳性率比较 两组年龄和 CD138 阳性率比较, 差异均有统计学意义($P < 0.05$); 两组 BMI、月经周期、不孕类型、不孕年限、移植失败次数、子宫内膜厚度比较, 差异均无统计学意

义($P > 0.05$)。见表 3。

表 2 3 种不同浆细胞数量的 RIF 患者抗菌药物治疗后临床妊娠及活产结果比较 [$n(\%)$]

浆细胞数(个/10HFP)	n	临床妊娠	活产
0	38	16(42.1)	13(34.2)
1	6	3(50.0)	3(50.0)
> 1	16	11(68.8)	9(56.3)
χ^2		3.187	2.441
P		0.202	0.295

2.4 多因素 Logistic 回归分析 将年龄、BMI、月经

周期、不孕年限、不孕类型、移植失败次数、子宫内膜厚度、CD138 阳性作为自变量,临床妊娠率作为因变量进行多因素 Logistic 回归分析,结果显示,年龄和

CD138 阳性是 RIF 患者成功妊娠的主要影响因素 ($P < 0.05$)。见表 4。

表 3 两组一般资料及 CD138 阳性率比较 [$\bar{x} \pm s$ 或 $n(\%)$ 或 $M(P_{25}, P_{75})$]

组别	n	年龄(岁)	BMI(kg/m ²)	月经周期		不孕类型	
				规律	不规律	原发性	继发性
妊娠组	30	30.5±3.5	22.0±3.4	25(83.3)	5(16.7)	17(56.7)	13(43.3)
非妊娠组	30	31.5±4.3	22.7±3.7	26(86.7)	4(13.3)	16(53.3)	14(46.7)
<i>t</i> / χ^2 / <i>Z</i>		2.096	0.360		0.530		0.067
<i>P</i>		0.040	0.720		0.467		0.795

组别	n	不孕年限(年)	移植失败次数(次)	子宫内膜厚度(cm)	CD138 阳性
妊娠组	30	4.5(2.0,6.0)	3(3,4)	0.95(0.85,1.00)	14(46.7)
非妊娠组	30	4.5(3.0,6.6)	3(3,4)	0.85(0.85,0.95)	8(26.7)
<i>t</i> / χ^2 / <i>Z</i>		0.067	0.278	3.114	8.580
<i>P</i>		0.796	0.598	0.134	0.003

表 4 多因素 Logistic 回归分析

变量	β	SE	Wald χ^2	<i>P</i>	OR(95%CI)
年龄	0.201	0.095	4.468	0.035	1.222(1.015~1.472)
BMI	-0.004	0.101	0.001	0.972	0.996(0.817~1.215)
月经周期	0.004	0.842	0.001	0.996	1.004(0.193~5.226)
不孕年限	0.032	0.111	0.081	0.776	1.032(0.831~1.282)
不孕类型	-0.575	0.633	0.826	0.363	0.563(0.163~1.945)
移植失败次数	0.087	0.310	0.080	0.778	1.091(0.595~2.003)
子宫内膜厚度	-2.868	2.346	1.494	0.222	0.057(0.001~5.647)
CD138 阳性	-1.639	0.654	6.282	0.012	0.194(0.054~0.700)

3 讨 论

着床是一个高度复杂的过程,涉及母亲和胚胎 2 个方面,许多与着床相关的因素还未完全了解,其中子宫内膜起重要作用,在卵巢激素作用下,子宫内膜进行周期性变化^[10]。CE 因症状不明显可能导致漏诊,但是越来越多的证据表明,其与流产、足月出生率下降等不良生殖结果有关^[11]。CE 患病率因调查的患者群体和诊断方法不同而有差异。有研究显示,CE 在人群中的患病率为 24.4%~46.0%,不孕女性患 CE 的比例为 40.8%~57.0%,而在 RIF 患者中 CE 发生率为 14.0%~57.6%^[12]。

有临床研究表明,子宫内膜是持续暴露于生殖道细菌中的,疾病的存在取决于感染因子与子宫内膜微环境间的相互作用^[12]。子宫内膜含有多种免疫活性细胞和自然杀伤细胞,其周期依赖性变化可能在植入过程中起关键作用。在正常子宫内膜中,只有基底层存在 B 淋巴细胞,发生 CE 时大量 B 淋巴细胞进入子宫内膜的基底层和子宫内膜腺腔内,由于子宫内膜的

革兰阴性菌诱导异常免疫反应,使 B 淋巴细胞迁移到子宫内膜间质内^[14]。诊断 CE 的“金标准”是在子宫内膜间质区找到浆细胞,典型浆细胞呈高核质比,细胞质嗜碱性,细胞核呈车辐状,由于一些原因,如子宫内膜间质区浆细胞表现出类似人子宫内膜间质成纤维细胞和单核细胞外观,此外,分泌期子宫内膜组织学特征,如浅表水肿和间质细胞密度升高,影响了间质区浆细胞的识别,所以不容易通过常规组织染色识别子宫内膜间质区浆细胞。为了克服上述问题,引入了更精确的免疫组织化学法诊断 CE。CD138 又称为 syndecan-1,是一种跨膜型硫酸肝素蛋白聚糖,经免疫组织化学染色后在诊断者间一致性较高,表明 CD138 免疫组织化学是检测 CE 子宫内膜间质区浆细胞的有效工具^[15]。但是目前 CD138 免疫组织化学染色诊断的标准尚不一致,诊断标准和标本选择偏差造成 CE 患病率不同^[16]。有研究报道,在月经周期的第 6~12 天,即子宫内膜增殖期进行子宫内膜活检,设置 CE 的诊断标准为浆细胞数 ≥ 5 个/10 HPF 时,CE 患病率

为 14.0%^[15]。在一项 RIF 的回顾性子宫内膜活检和免疫组织化学 CD138 研究中,设置诊断标准为每个 HPF 中至少存在 1 个浆细胞,CE 患病率为 30.3%^[17]。根据既往文献报道,本研究重新确定活检所需要的浆细胞数量,为每 10 个 HPF 间质区存在的浆细胞数量设置了 5 种不同的诊断标准发现,将阳性标准设置为浆细胞数 ≥ 1 个/10 HPF 时,阳性与阴性患者的临床妊娠率差异有统计学意义($P < 0.05$)。虽然将阳性标准分别设置为浆细胞数 ≥ 2 、3、4 个/10 HPF 时,临床妊娠率差异仍有统计学意义($P < 0.05$),但是将阳性标准设定在较低水平,可以使临床尽可能多地检出 CE,以便及时干预、治疗,避免不良妊娠结局的发生。本研究不同浆细胞数量的 RIF 患者治疗后临床妊娠率和活产率比较,差异无统计学意义($P < 0.05$),说明子宫内膜间质区浆细胞数量与 CE 的严重程度无关。

在 IVF-ET 过程中,年龄、月经周期、不孕年限、不孕类型、移植失败次数、子宫内膜厚度对成功临床妊娠至关重要。本研究对妊娠组和非妊娠组的上述影响因素及 CD138 阳性率进行分析,结果显示,两组年龄和 CD138 阳性率比较,差异均有统计学意义($P < 0.05$),由此说明年龄是主要的影响因素,妊娠组平均年龄小于非妊娠组,与既往研究结论一致^[18]。提示随着年龄增长,卵巢储备功能呈不可逆性下降。本研究 60 例 RIF 患者中,36.7%(22/60)的患者 CD138 阳性,被诊断为 CE 并接受抗菌药物治疗,而后成功妊娠 14 例,明显高于非妊娠组的 8 例。虽然抗菌药物治疗对临床妊娠的影响目前尚存在争议,但宫腔内感染原的持续存在对子宫内膜环境有潜在有害影响,治疗后明显提高了临床妊娠率。因 CD138 阳性治疗后未再次进行子宫内膜组织学复查,推测可能部分 CE 对抗菌药物治疗不敏感,所以未能获得成功临床妊娠,但抗菌药物治疗后敏感的妇女临床妊娠率比不敏感的妇女高,说明 CD138 阳性接受抗菌药物治疗是有意义的,与 LIU 等^[19]的研究结果相似,该研究发现 CD138 阳性妇女接受多西环素治疗后,妊娠结局可以得到有效改善。有研究报道表明,RIF 合并 CE 的病例经抗菌药物治疗后临床和持续妊娠率提高,病理性 CE 即使未经治疗,也不会影响临床试管授精结果^[20]。目前,针对 CE 的抗菌药物治疗尚无统一标准,本研究经抗菌药物治疗后的 CE 患者临床妊娠率和活产率均提高,推测抗菌药物治疗有一定意义。

为进一步分析各因素对临床妊娠的影响,进一步做多因素 Logistic 回归分析,结果显示,年龄和 CD138 阳性是 RIF 患者成功妊娠的主要影响因素。因此,RIF 患者应及时就医,积极治疗,减少因年龄增

长和 CE 引起的不良妊娠结局。但是组织学检查也有局限性,比如子宫内膜活检基于有限的样本收集,不能显示整个宫腔和子宫内膜状态,分析子宫内膜样本的依赖性,取决于染色的稳定性、观察者的经验、样本收集的月经周期阶段等。虽然各研究中 CE 对生育影响的结果有差异,推测可能是因为不同患者背景和不同研究对象及对 CE 诊断标准有差异,但更重要的是 RIF 可能有更复杂和深层的原因。但是部分非 CE 患者也成功获得临床妊娠,说明诊断性宫腔镜本身和子宫内膜活检也可能发挥积极作用,宫腔镜可以物理去除 CE 病理生理中涉及的细菌生物膜,同时,子宫内膜活检和随后恢复过程可以促进子宫内膜中参与胚胎着床的细胞因子和生长因子分泌^[21]。

综上所述,RIF 患者中 CE 发生率较高,在 CD138 阳性并通过抗菌药物治疗后,再次胚胎移植更容易获得临床妊娠。但是本研究为回顾性研究,样本量相对较小,今后需进行大样本的前瞻性研究,并且除了应用宫腔镜检查和组织学检查外,还要针对 CE 进行微生物培养,以及使用 RT-PCR 选用敏感的抗菌药物治疗,不断提高 RIF 患者的临床妊娠率。

参考文献

- [1] 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.
- [2] SONG D M, LI T C, ZHANG Y, et al. Correlation between hysteroscopy findings and chronic endometritis[J]. Fertil Steril, 2019, 111(4):772-779.
- [3] CAO H, YOU D, YUAN M, et al. Hysteroscopy after repeated implantation failure of assisted reproductive technology: a Meta-analysis[J]. J Obstet Gynaecol Res, 2018, 44(3):365-373.
- [4] 孟文静, 孟庆霞, 李红. 慢性子宫内膜炎在反复种植失败中的研究进展[J]. 生殖医学杂志, 2021, 30(4):541-545.
- [5] AMJADI F, ZANDIEH Z, MEHDIZADEH M, et al. The uterine immunological changes may be responsible for repeated implantation failure[J]. J Reprod Immunol, 2020, 138(2):125-129.
- [6] GREENWOOD S M, MORAN J J. Chronic endometritis morphologic and clinical observation[J]. Obstet Gynecol, 1981, 58(2):176-184.
- [7] 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]. J Minim Invasive Gynecol, 2020, 27(1):116-121.

(3):535-550.

[5] GAUDET D, KARWATOWSKA P E, BAUM S J, et al. Vupanorsen, an N-acetyl galactosamine-conjugated anti-sense drug to ANGPTL3 mRNA, lowers triglycerides and atherogenic lipoproteins in patients with diabetes, hepatic steatosis, and hypertriglyceridaemia [J]. *Eur Heart J*, 2020, 41(40):3936-3945.

[6] 中华医学会糖尿病学分会. 中国 2 型糖尿病防治指南 (2020 年版)[J]. *国际内分泌代谢杂志*, 2021, 41(5):482-484.

[7] AGHASIZADEH M, ZARE F R, KAZEMI T, et al. A haplotype of the ANGPTL3 gene is associated with CVD risk, diabetes mellitus, hypertension, obesity, metabolic syndrome, and dyslipidemia[J]. *Gene*, 2021, 782:145525.

[8] MAJIDI Z, EMAMGHOLIPOUR S, OMIDIFAR A, et al. The circulating levels of CTRP1 and CTRP5 are associated with obesity indices and carotid intima-media thickness (cIMT) value in patients with type 2 diabetes: a preliminary study[J]. *Diabetol Metab Syndr*, 2021, 13(1):14.

[9] 刘彩红, 张彦伟, 刘雯霞, 等. 血清 CTRP1 和 CTRP7 水平与冠心病合并糖尿病的关系[J]. *中国病理生理杂志*, 2020, 36(8):1470-1475.

[10] 辛雅萍, 祝艺涵, 李天天, 等. 脂肪因子 CTRP1 与 2 型糖尿病合并脑梗死患者脂代谢异常的相关性研究[J]. *中国*

实用神经疾病杂志, 2021, 24(4):301-306.

[11] SUN W, NIE T, LI K, et al. Erratum. hepatic CPT1A facilitates liver-adipose cross talk via induction of FGF21 in mice. diabetes[J]. *Diabetes*, 2022, 71(8):31-42.

[12] YANG S, ZHANG Y, LYU X, et al. The association between FGF21 and diabetic erectile dysfunction: evidence from clinical and animal studies[J]. *Front Endocrinol*, 2022, 13:874796.

[13] 马艳琦, 刘露霞, 王瑛, 等. 中老年 2 型糖尿病患者血清 FGF21、FGF23 水平与骨量异常关系的研究[J]. *中国骨质疏松杂志*, 2022, 28(2):157-161.

[14] HARADA M, YAMAKAWA T, KASHIWAGI R, et al. Association between ANGPTL3, 4, and 8 and lipid and glucose metabolism markers in patients with diabetes[J]. *PLoS One*, 2021, 16(7):e0255147.

[15] WANG N, ZOU C, ZHAO S, et al. Fenofibrate exerts protective effects in diabetic retinopathy via inhibition of the ANGPTL3 pathway[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2018, 59(10):4210-4217.

[16] 王一舒, 王俊瑶, 谭丽艳, 等. 新诊断肥胖 2 型糖尿病患者血清 FABP4 及 ANGPTL3 水平与胰岛素抵抗的相关性研究[J]. *湖北民族学院学报(医学版)*, 2019, 36(2):36-39.

(收稿日期:2022-11-06 修回日期:2023-05-10)

(上接第 2005 页)

[7] MCQUEEN D B, MANIAR K P, HUTCHINSON A, et al. Redefining chronic endometritis: the importance of endometrial stromal changes[J]. *Fertil Steril*, 2021, 116(3):855-861.

[8] LI J, LI X Y, DING J L, et al. Analysis of pregnancy outcomes in patients with recurrent implantation failure complicated with chronic endometritis[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2023, 11:1088586.

[9] 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.

[10] 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.

[11] 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, 79(1):e12782.

[12] 李小雪, 马彩虹. 微生物组学在慢性子宫内膜炎诊断中的应用[J]. *中国妇产科临床杂志*, 2020, 21(2):204-207.

[13] PALACZ M, TREMELLEN K. High body mass index is associated with an expansion of endometrial T Regulatory cell and macrophage populations[J]. *J Reprod Immunol*, 2018, 129(9):36-39.

[14] 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.

[15] 赵小玲, 岳利平, 陈枝岚, 等. 宫腔镜子宫内微刺激术后再次冻融胚胎移植的临床结局[J]. *中华生殖与避孕杂志*, 2017, 37(8):629-632.

[16] KITAYA K, TAKEUCHI T, MIZUTA S, et al. Endometritis: new time, new concepts[J]. *Fertil Steril*, 2018, 110(3):344-350.

[17] 张奕文, 李蓉. 反复种植失败患者宫腔镜内膜活检术后妊娠结局相关因素分析[J]. *国际生殖健康/计划生育杂志*, 2021, 40(1):23-28.

[18] LIU W J, HUANG J, SUN L, et al. New biopsy after antibiotic treatment: effect on outcomes of assisted reproduction in patients with infertility and chronic endometritis[J]. *Reprod Biomed Online*, 2022, 45(6):1167-1175.

[19] YANG R, DU X, 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.

[20] MAKLED A K, FARGHALI M M, SHENOUDA D S, et al. Role of hysteroscopy and endometrial biopsy in women with unexplained infertility [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2014, 289(1):187-192.

(收稿日期:2022-08-20 修回日期:2023-03-20)