

碘甘油宫腔灌注联合抗生素治疗对慢性子宫内膜炎患者冻胚移植周期(F-ET)的疗效分析：基于倾向性得分匹配法(PSM)

杜昕雨¹, 赵 灵², 刘海宁^{2*}

¹青岛大学医学院, 山东 青岛

²青岛市市立医院生殖医学科, 山东 青岛

收稿日期: 2025年3月22日; 录用日期: 2025年4月15日; 发布日期: 2025年4月23日

摘 要

目的: 基于倾向性得分匹配法(PSM), 评估碘甘油宫腔灌注联合抗生素治疗对慢性子宫内膜炎(CE)患者冻胚移植周期(F-ET)临床妊娠结局的影响。方法: 回顾性分析2022年9月至2024年12月期间在我院生殖中心接受F-ET的229例CE患者的临床资料。其中, 122例患者接受碘甘油宫腔灌注联合抗生素治疗, 107例患者未接受碘甘油宫腔灌注治疗。采用1:1最邻近匹配法(卡钳值设为0.02)进行PSM匹配, 以减少混杂因素影响, 最终治疗组与对照组各86例。比较两组治疗后的生化妊娠率、临床妊娠率及早期流产率。结果: PSM匹配前, 治疗组($n = 122$)与未治疗组($n = 107$)在生化妊娠率和临床妊娠率方面均存在显著差异($P < 0.05$)。PSM匹配后, 治疗组($n = 86$)与对照组($n = 86$)在生化妊娠率方面差异无统计学意义, 但治疗组的临床妊娠率仍显著高于对照组($P = 0.012$), 且早期流产率显著低于对照组($P < 0.001$)。结论: 碘甘油宫腔灌注联合抗生素治疗可显著提高CE患者F-ET周期的临床妊娠率, 并降低早期流产率。

关键词

慢性子宫内膜炎, 冻胚移植, 宫腔灌注, 倾向性得分匹配法

Efficacy of Intrauterine Infusion of Iodine Glycerol Combined with Antibiotic Therapy on Frozen Embryo Transfer (F-ET) Outcomes in Patients with Chronic Endometritis: A Propensity Score Matching (PSM) Analysis

*通讯作者。

文章引用: 杜昕雨, 赵灵, 刘海宁. 碘甘油宫腔灌注联合抗生素治疗对慢性子宫内膜炎患者冻胚移植周期(F-ET)的疗效分析: 基于倾向性得分匹配法(PSM) [J]. 临床医学进展, 2025, 15(4): 2619-2631. DOI: 10.12677/acm.2025.1541221

Xinyu Du¹, Ling Zhao², Haining Liu^{2*}

¹Medical College of Qingdao University, Qingdao Shandong

²Department of Reproductive Medicine, Qingdao Municipal Hospital, Qingdao Shandong

Received: Mar. 22nd, 2025; accepted: Apr. 15th, 2025; published: Apr. 23rd, 2025

Abstract

Objective: To evaluate the impact of intrauterine infusion of iodine glycerol combined with antibiotic therapy on the clinical pregnancy outcomes of frozen embryo transfer (F-ET) in patients with chronic endometritis (CE) using propensity score matching (PSM). **Methods:** A retrospective analysis was conducted on 229 CE patients who underwent F-ET at our reproductive center between September 2022 and December 2024. Among them, 122 patients received intrauterine infusion of iodine glycerol combined with antibiotics, while 107 patients did not receive iodine glycerol infusion. A 1:1 nearest-neighbor PSM was performed with a caliper value of 0.02 to balance confounding factors, resulting in 86 matched cases in both the treatment and control groups. The biochemical pregnancy rate, clinical pregnancy rate, and early miscarriage rate were compared between the two groups after treatment. **Results:** Before PSM, significant differences were observed between the treatment group (n = 122) and the untreated group (n = 107) in terms of biochemical pregnancy rate and clinical pregnancy rate ($P < 0.05$). After PSM, no statistically significant difference was found in the biochemical pregnancy rate between the treatment group (n = 86) and the control group (n = 86). However, the clinical pregnancy rate remained significantly higher in the treatment group than in the control group ($P = 0.012$), while the early miscarriage rate was significantly lower in the treatment group ($P < 0.001$). **Conclusion:** Intrauterine infusion of iodine glycerol combined with antibiotic therapy can significantly improve the clinical pregnancy rate and reduce the early miscarriage rate in CE patients undergoing F-ET.

Keywords

Chronic Endometritis, Frozen Embryo Transfer, Intrauterine Infusion, Propensity Score Matching

Copyright © 2025 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

慢性子宫内膜炎(Chronic Endometritis, CE)是一种常见却易被忽视的妇科疾病,其特征为子宫内膜长期处于炎症状态,通常由多种病原体引发,涵盖革兰氏阳性菌(如链球菌、葡萄球菌)、革兰氏阴性菌(如大肠杆菌、肺炎克雷伯菌、淋病奈瑟菌)、细胞内寄生菌(如支原体、衣原体、披衣菌)以及厌氧菌(如双歧杆菌、普雷沃氏菌)[1]。大量研究发现,CE与不明原因的不孕、反复胚胎植入失败(Recurrent Implantation Failure, RIF)及反复流产(Recurrent Pregnancy Loss, RPL)紧密相关,同时也可能对辅助生殖技术的成功率产生负面影响[2]。在冻胚移植(Frozen Embryo Transfer, FET)周期中,子宫内膜的健康状况至关重要,内膜炎症会致使局部微环境异常,进而影响胚胎着床和早期妊娠的维持[3]。随着辅助生殖技术(ART)的广泛应用,冷冻胚胎移植已成为治疗不孕症的重要手段。然而,在F-ET周期中,如何提升CE患者的妊娠结局仍是生殖医学领域的研究重点。

在治疗方面, 抗生素 CE 的一线治疗方案, 常用药物有多西环素、阿奇霉素和甲硝唑, 针对常见病原体(细菌、支原体、衣原体)进行精准治疗, 疗程通常为 14 天[4]。然而, 部分患者经口服抗生素治疗后炎症指标虽有改善, 但仍存在症状难以完全消退、复发率较高的问题。而且, 口服抗生素因全身给药, 易引发药物副作用及微生态平衡紊乱, 增加其他感染风险[5]。对于抗生素治疗效果欠佳的患者, 常联合宫腔灌注治疗, 局部给药能使药物直接作用于病变区域, 达到较高的局部药物浓度, 同时减少全身副作用, 有望提高 CE 的治疗效果。已有研究报道, 宫腔内抗生素灌注可使 CE 患者的病理学指标和子宫镜下表现明显改善, 进而提高后续胚胎植入和妊娠成功率。不过, 由于现有研究样本量较小, 尚缺乏有力证据证明其对临床妊娠结局的确切影响[6]。

碘甘油作为一种常用的临床外用消毒剂, 通过氧化作用破坏细菌、真菌和病毒的蛋白质及酶结构, 从而发挥杀菌作用。甘油作为溶剂与润滑剂, 具有较强的吸湿性, 能在一定程度上保护黏膜屏障的完整性[7]。碘甘油已被用于治疗咽部慢性炎症、萎缩性鼻炎、干燥性鼻炎及口腔局部炎症[8], 也有研究报道其对宫颈糜烂有一定疗效[9]。鉴于 CE 本质上也是一种慢性炎症病变, 且碘甘油价格低廉、获取方便, 因此可能成为 CE 治疗的新选择。

本研究采用回顾性队列设计, 收集了 2022 年 9 月至 2024 年 12 月期间在青岛市市立医院生殖医学中心接受冻胚移植(F-ET)的慢性子宫内膜炎(CE)患者数据。研究组纳入 122 例接受碘甘油宫腔灌注联合抗生素治疗的患者, 对照组为同期未接受宫腔灌注治疗的 107 例 CE 患者。本研究旨在系统分析碘甘油宫腔灌注联合抗生素治疗对 F-ET 周期临床妊娠结局的影响, 重点评估其对 HCG 阳性率、临床妊娠率以及早期流产率的改善效果。为控制可能的混杂因素, 研究采用了 PSM 倾向性评分匹配方法, 以确保各项基础临床指标(如患者年龄、体质指数、不孕年限、不孕病因、内分泌指标、窦卵泡计数、AMH 值、内膜准备方案、转化日内膜厚度及分型、移植胚胎类型和数量等)对辅助生殖结局的影响得到充分控制和评估, 从而客观揭示碘甘油宫腔灌注联合抗生素治疗在改善 F-ET 周期妊娠结局中的作用。未来大规模、多中心的随机对照研究将进一步验证这一策略的安全性和有效性, 为制定针对 CE 患者的个体化治疗方案提供坚实的科学依据。

2. 研究对象与方法

2.1. 研究设计与对象选取

本研究采用回顾性研究方法, 通过系统查阅青岛市市立医院生殖医学科的病历档案以及病理记录, 获取全面且详实的临床研究资料。研究时间跨度为 2022 年 9 月至 2024 年 12 月, 在此期间, 选取因不孕症前来我院拟接受冻胚移植(FET)且确诊为慢性子宫内膜炎的患者, 共计 229 例。

依据患者是否接受碘甘油宫腔灌注治疗, 将其分为两组: 碘甘油宫腔灌注联合抗生素治疗组(以下简称治疗组), 包含 122 例患者; 单纯抗生素治疗组(对照组), 共 107 例患者。本研究已获得本院医学伦理委员会的批准, 批准文号为 2025-KTLL-048, 严格遵循医学伦理规范开展研究工作。纳入标准: ① 性生活正常, 且未采取避孕措施但未孕达 1 年及以上; ② 接受宫腔镜下内膜检验, 确诊为慢性子宫内膜炎。③ 无心血管、内分泌、血液、免疫疾病。④ 确诊为 CE 的患者, 对照组仅接受口服多西环素抗生素治疗, 治疗组接受口服多西环素抗生素 + 碘甘油宫腔灌注治疗。排除标准: ① 生殖道畸形。② 生殖系统恶性肿瘤。③ 经检查染色体异常者。

2.2. 观察指标

2.2.1. 两组患者基线资料

年龄、体质指数(BMI)、不孕年限以及不孕类型(区分原发性不孕或继发性不孕)。不孕因素: 包括

男方因素、肥胖、多囊卵巢综合征、输卵管因素以及卵巢储备下降等。性激素值(E₂、T、P、LH、FSH)、窦卵泡个数(bAFC)以及 AMH 值、内膜准备用药方案(自然周期、人工周期、促排卵周期、降调节 + 人工周期、降调节 + 促排卵周期)转化日内膜厚度及分型,内膜分型依据超声下内膜形态特征分为 A、B、C 型、移植胚胎类型(囊胚或卵裂期胚胎)及个数。

2.2.2. 临床指标

① 生化妊娠判定:以胚胎移植后第 12 天检测血人绒毛膜促性腺激素(hCG)水平作为判断依据。在本院的检测标准中,血 hCG 水平 ≥ 10 IU/L 即判定为 HCG 阳性,提示可能发生妊娠。

② 临床妊娠判定:胚胎移植后 4 周,通过超声检查进行确认。若超声图像中发现孕囊和胚芽,则判定为临床妊娠,这是确认妊娠成功的重要标志。

③ 早期流产判定:将妊娠 12 周前发生的妊娠丢失定义为早期流产。

2.3. 慢性子宫内膜炎诊断流程

2.3.1. 宫腔镜检查操作规范

所有患者均于月经干净后 3~7 天这一适宜时间段接受宫腔镜检查。检查所采用的设备为德国 OLYMPUS 公司的氩冷光源、电视摄像和监视系统,腔镜选用该公司的硬型宫腔镜。采用生理盐水作为膨宫介质,初始设定膨宫压力为 60~100 mmHg,术中根据实际情况灵活调整压力,直至达到满意的膨宫效果,确保宫腔视野清晰,便于医生全面观察子宫内膜状况。所有手术操作均由经验丰富的高年资医生完成,保障操作的准确性与安全性。

2.3.2. 病理检查流程

术中对于子宫内膜进行活检,所获取的活检标本立即用福尔马林溶液固定,随后送至病理科进行深入分析。病理检查采用苏木精-伊红染色(HE 染色)以及 CD138 免疫组织化学染色两种方法。

2.3.3. 诊断标准

① 宫腔镜诊断标准:

草莓征:子宫内膜呈现大面积充血状态,且在充血区域中央可见白色点状结构。

局灶性充血:表现为子宫内膜出现小面积的充血区域。

出血点:呈现为边界锐利且不规则的局灶性红色区域,该区域可能与毛细血管相连通。

微息肉:子宫内存在直径小于 1 mm 的小息肉,且有明显的血管轴与息肉相连,可分布在病灶区域或整个子宫内膜表面。

内膜增厚及特征改变:卵泡期时,内膜增厚且颜色灰白,伴有间质水肿;而在分泌期,正常内膜表面应呈现相应的分泌期特征,若出现异常则需关注[10]。

② 组织学诊断标准:在标本切片中,若发现不少于 5 个浆细胞(≥ 5 个/HPF,HPF 指高倍视野),并且免疫组化结果提示 CD138 强阳性,则符合组织学诊断标准[11]。

满足上述宫腔镜诊断标准或组织学诊断标准中的任意一条,即可确诊为慢性子宫内膜炎。

2.4. 处理方法

2.4.1. 对照组治疗方案

对照组患者采用口服多西环素进行治疗,用药剂量为 100 mg,每日 2 次(bid),持续治疗 14 天。通过抗生素的抗菌作用,针对慢性子宫内膜炎常见病原体进行治疗,以改善炎症状态。

2.4.2. 治疗组治疗方案

治疗组患者在口服多西环素 100 mg, bid, 持续 14 天治疗的基础上, 于行 FET 前接受碘甘油宫腔灌注治疗。每个周期进行 2~3 次宫腔灌注操作。术前, 嘱患者取膀胱截石位, 采用碘伏常规消毒外阴及阴道, 以确保操作区域的无菌环境。由高年资医生使用人工授精管将 3 ml 碘甘油缓慢注入宫腔。灌注后, 定期对患者进行超声检查, 当监测到内膜厚度达到 8 mm 时, 停止该周期的宫腔灌注治疗。

2.5. 内膜准备方案

2.5.1. 自然周期方案

借助超声密切监测患者的卵泡大小和子宫内膜厚度变化。此外, 通过综合考虑主导卵泡的发育进程、血清或尿液中的 LH 浓度变化、血清雌激素水平的起伏以及黄体酮水平提升的关键时间节点, 综合评估患者的排卵时刻。卵裂期胚胎选择在排卵后 3 天进行移植, 囊胚则在排卵后 5 天移植。

2.5.2. 人工周期方案

在患者月经周期的第 2~3 天, 开始使用戊酸雌二醇进行内膜准备, 初始剂量为 2 mg/次, 每日 3 次。后续根据 B 超监测的子宫内膜厚度及性激素检测结果, 逐步调整雌激素用量。当通过 B 超确认子宫内膜厚度达到 ≥ 8 mm 后, 给予孕激素, 并同时确定胚胎解冻及移植的具体时间。卵裂期胚胎选择在排卵后 3 天进行移植, 囊胚则在排卵后 5 天移植。

2.5.3. 促排卵周期方案

于患者月经周期第 3-5 天, 开始每日为患者注射 HMG (人绝经期促性腺激素) 75~150 IU, 和(或)联合口服来曲唑 2.5~5 mg/日, 以此促进单个或 2~3 个主导卵泡发育。当主导卵泡直径发育至约 16~20 mm 时, 给予 HCG (人绒毛膜促性腺激素) 5000~10,000 U 进行扳机操作, 诱导排卵, 同时促使子宫内膜向分泌期转变。卵裂期胚胎选择在排卵后 3 天进行移植, 囊胚则在排卵后 5 天移植。

2.5.4. 降调节 + 人工周期方案

在患者月经周期卵泡发育的早期, 或者前一个月经周期的黄体期, 为患者施以长效型 GnRHa (即促性腺激素释放激素的激动药剂), 剂量为 3.75 毫克, 通过皮下注入的方式, 以达到调控下丘脑-垂体-卵巢轴的目的。降调 50~55 天后, 患者返回医院, 开始口服戊酸雌二醇, 剂量为 2 mg/次, 每日 3 次。后续同样依据 B 超及性激素结果调整雌激素用量。当子宫内膜厚度达到 ≥ 8 mm 后, 给予孕激素, 并确定胚胎解冻及移植时间。卵裂期胚胎选择在排卵后 3 天进行移植, 囊胚则在排卵后 5 天移植。

2.5.5. 降调节 + 促排卵周期方案

在月经周期卵泡发育的早期, 或者前一个月经周期的黄体期, 给予患者长效 GnRHa 3.75 mg 皮下注射进行降调节。降调 50~55 天后, 患者返院, 开始每日注射 HMG 75~150 IU 和(或)口服来曲唑 2.5~5 mg/日, 促进卵泡发育。当主导卵泡直径约 16~20 mm 时, 给予 HCG 5000~10,000U 进行扳机诱导排卵。卵裂期胚胎选择在排卵后 3 天进行移植, 囊胚则在排卵后 5 天移植。

2.6. 胚胎移植及黄体支持

所有胚胎均采用玻璃化冷冻技术进行保存。在胚胎复苏后, 进行 2 小时的观察。筛选复苏后评分达到 3BC 级以上的囊胚, 或确保至少半数卵裂球保持活力的卵裂期胚胎, 实施移植手术。移植后, 给予患者 200 mg 黄体酮软胶囊, 每日 3 次, 采用阴道给药方式; 同时联合口服地屈孕酮片 20 mg, 每日 2 次, 以此强化黄体支持, 维持妊娠所需的激素环境, 提高妊娠成功率。

2.7. 统计学方法

本研究首先采用倾向性得分匹配(PSM)方法以控制数据偏差及混杂因素。将所有纳入的患者中接受碘甘油宫腔灌注联合抗生素治疗者归为治疗组, 未接受该治疗者归为对照组。比较两组患者的基线资料后, 将具有统计学意义的差异性指标作为独立预测因子, 计算倾向性得分, 卡钳值设为 0.02, 采用 1:1 最邻近匹配法, 为进一步减少潜在混杂因素的影响, 确保治疗组与对照组在基线特征上的均衡性。匹配后, 两组在年龄、BMI、不孕年限、基础激素水平(LH、FSH、E₂、PRL)、卵巢储备(AFC、AMH)、内膜准备方案、移植胚胎类型等方面差异均无统计学意义, 确保研究结果的可靠性。每例接受或未接受宫腔灌注的患者单独匹配, 最终匹配后治疗组和对照组各 86 例。

数据处理采用 SPSS 26.0 软件。由于基线数据呈偏态分布, 定量资料以四分位数(M(Q1, Q2))描述, 并采用 Mann-Whitney U 检验; 定性资料以例数和百分比(n(%))描述, 采用卡方检验, 对于匹配后的数据则使用麦肯尼马尔检验, 统计学显著性水平设为 P < 0.05。

3. 结果

3.1. 倾向性匹配前宫腔灌注治疗组和未宫腔灌注治疗组基线资料比较

两组在年龄、BMI、不孕年限、基础激素水平(如 LH、FSH、E₂、PRL 等)、卵巢功能相关指标(如窦卵泡个数、AMH), 不孕因素(如男方因素、PCOS、输卵管因素、卵巢储备下降)、移植胚胎类型和转化日内膜类型等方面差异均无统计学意义(所有 P > 0.05)。在胚胎移植个数、不孕类型及内膜准备方案的分布差异具有统计学意义(P < 0.05), 如表 1 所示。

Table 1. Propensity score matching (PSM) pre-matching baseline characteristics
表 1. 倾向得分匹配(PSM)匹配前基线资料

(a)				
资料	治疗组(n = 122)	未治疗组(n = 107)	Z 值	P
年龄(岁)	34.000 (30.0, 36.3)	33.000 (30.0, 36.0)	-0.046	0.963
BMI (kg/m ²)	22.535 (20.0, 25.8)	22.100 (20.2, 25.1)	-0.479	0.632
不孕年限(年)	2.000 (1.5, 4.0)	3.000 (2.0, 5.0)	-1.684	0.092
基础 LH (IU/L)	3.885 (2.7, 5.7)	4.260 (3.2, 5.9)	-1.127	0.26
基础 FSH (IU/L)	6.745 (5.5, 7.8)	6.490 (5.5, 8.4)	-0.867	0.386
基础 E ₂ (pmol/L)	35.975 (25.1, 54.4)	35.420 (23.8, 49.5)	-0.217	0.828
基础 P (nmol/L)	0.270 (0.2, 0.4)	0.260 (0.2, 0.4)	-0.234	0.815
基础 T (nmol/L)	26.335 (8.3, 35.9)	24.180 (17.3, 34.5)	-0.161	0.872
PRL (mIU/L)	14.770 (11.6, 26.1)	16.010 (10.5, 22.6)	-0.702	0.483
窦卵泡计数(个)	16.000 (10.0, 20.0)	15.000 (10.0, 20.0)	-0.163	0.871
AMH (mIU/L)	2.625 (1.5, 4.0)	2.610 (1.2, 4.5)	-0.007	0.994
转化日内膜厚度(mm)	0.935 (0.8, 1.0)	0.950 (0.8, 1.1)	-1.336	0.182
胚胎移植个数(个)	1.000 (1.0, 1.0)	1.000 (1.0, 1.0)	-2.517	0.012*

续表

(b)				
	治疗组(n = 122)	未治疗组(n = 107)	X ²	P
不孕类型, n (%)			7.340	0.007*
原发不孕	83 (68.0)	53 (49.5)		
继发不孕	39 (32.0)	54 (50.5)		
不孕因素				
男方因素, n (%)			1.780	0.619
无	78 (63.9)	73 (68.2)		
有	44 (36.1)	34 (31.8)		
PCOS, n (%)			0.000	1.000
有	19 (15.6)	17 (16.8)		
无	103 (84.4)	90 (84.1)		
肥胖, n (%)			0.000	0.999
有	33 (27.0)	28 (26.2)		
无	89 (73.0)	79 (78.5)		
输卵管因, n (%)			0.000	0.988
有	81 (66.4)	70 (65.4)		
无	41 (33.6)	37 (36.4)		
卵巢储备下降, n (%)			1.759	0.185
有	18 (14.8)	24 (22.4)		
无	104 (81.7)	83 (77.6)		
内膜准备方案, n (%)			12.926	0.012*
自然周期占比	19 (15.6)	19 (17.8)		
激素替代周期占比	49 (40.2)	21 (19.6)		
促排卵周期占比	37 (30.3)	40 (37.4)		
降调节 + 激素替代周期占比	7 (5.7)	9 (8.4)		
降调节 + 促排卵周期占比	10 (8.2)	18 (16.8)		
移植胚胎类型, n (%)			2.271	0.132
D3 卵裂期胚胎	16 (13.1)	23 (21.5)		
D5 囊胚	106 (86.9)	84 (78.5)		
转化日内膜类型, n (%)			1.271	0.736
A	78 (63.9)	65 (0.7)		
A-B	35 (28.7)	35 (32.7)		
B	15 (6.6)	7 (6.5)		
B-C	1 (0.4)	0 (0)		

注: P < 0.05 表示差异有统计学意义。

3.2. 倾向性匹配后宫腔灌注治疗组和未宫腔灌注治疗组基线资料比较

经过倾向得分匹配后，治疗组与未治疗组各有 86 例患者成功匹配。匹配后的基线资料比较结果显示：匹配后胚胎移植个数、不孕类型、不孕因素、内膜准备方案及其他变量在两组间的分布差异均无统计学意义(所有 $P > 0.05$)，如表 2 所示。

Table 2. Propensity score matching (PSM) post-matching baseline characteristics
表 2. 倾向得分匹配(PSM)匹配后基线资料

(a)				
资料	治疗组(n = 86)	未治疗组(n = 86)	Z 值	P
年龄(岁)	34.000 (30.0, 37.0)	33.000 (30.0, 37.0)	-0.930	0.352
BMI (kg/m ²)	22.240 (20.0, 25.0)	22.305 (19.6, 25.3)	-0.077	0.939
不孕年限(年)	2.000 (1.5, 4.0)	3.000 (1.9, 5.0)	-1.661	0.097
基础 LH (IU/L)	3.885 (2.7, 5.4)	4.330 (3.3, 6.0)	-1.478	0.139
基础 FSH (IU/L)	6.765 (5.5, 7.8)	6.770 (5.7, 8.8)	-1.277	0.202
基础 E ₂ (pmol/L)	35.530 (24.9, 53.3)	36.955 (25.1, 47.3)	-0.077	0.939
基础 P (nmol/L)	0.265 (0.2, 0.4)	0.225 (0.2, 0.4)	-0.021	0.983
基础 T (nmol/L)	26.250 (8.3, 34.5)	23.730 (18.1, 32.5)	-0.320	0.749
PRL (mIU/L)	14.770 (11.4, 26.9)	15.765 (10.2, 21.8)	-1.158	0.247
窦卵泡计数(个)	16.000 (10.0, 20.0)	15.500 (10.0, 20.0)	-0.055	0.956
AMH (mIU/L)	2.480 (1.5, 3.9)	2.550 (1.4, 4.4)	-0.145	0.884
转化日内膜厚度(cm)	0.900 (0.8, 1.0)	0.945 (0.8, 1.1)	-0.954	0.340
胚胎移植个数(个)	1.000 (1.0, 1.0)	1.000 (1.0, 1.0)	-0.728	0.467
(b)				
	治疗组(n = 86)	未治疗组(n = 86)	X ²	P
不孕类型, n (%)			0.024	0.877
原发不孕	49 (57.0)	51 (59.8)		
继发不孕	37 (43.0)	35 (40.7)		
不孕因素				
男方因素, n (%)			0.576	0.750
无	55 (64.0)	58 (67.4)		
有	31 (36.0)	28 (32.6)		
PCOS, n (%)			0.048	0.826
有	11 (12.8)	13 (15.1)		

续表

无	75 (87.2)	73 (84.9)		
肥胖, n (%)			0.031	0.861
有	21 (24.4)	23 (26.7)		
无	65 (75.6)	63 (73.3)		
输卵管因, n (%)			0.025	0.875
有	54 (62.8)	52 (60.5)		
无	32 (37.2)	34 (39.5)		
卵巢储备下降, n (%)			0.330	0.566
有	15 (17.4)	19 (22.1)		
无	71 (82.6)	67 (77.9)		
内膜准备方案, n (%)			0.360	0.986
自然周期占比	15 (17.4)	16 (18.6)		
激素替代周期占比	22 (25.6)	21 (24.4)		
促排卵周期占比	32 (37.2)	33 (38.4)		
降调节 + 激素替代周期占比	7 (8.1)	8 (9.3)		
降调节 + 促排卵周期占比	10 (11.6)	8 (9.3)		
移植胚胎类型, n (%)			0.664	0.415
D3 卵裂期胚胎占比	12 (14.0)	17 (19.8)		
D5 囊胚占比	74 (86.0)	69 (80.2)		
转化日内膜类型, n (%)			0.430	0.807
A	54 (62.8)	50 (58.1)		
A-B	27 (31.4)	31 (36.0)		
B	5 (5.8)	5 (5.8)		

注: P < 0.05 表示差异有统计学意义。

3.3. 倾向性匹配前后临床结局指标比较

在倾向得分匹配(PSM)前, 治疗组(n = 122)与未治疗组(n = 107)在生化妊娠率(58.2% vs. 41.1%, $\chi^2 = 5.983$, P = 0.014)和临床妊娠率(50.8% vs. 27.1%, $\chi^2 = 12.418$, P < 0.001)方面存在显著差异, 治疗组明显较高; 然而, 早期流产率差异无统计学意义(7.4% vs. 8.4%, $\chi^2 = 0.002$, P = 0.965)。在 PSM 后, 对治疗组(n = 86)和未治疗组(n = 86)进行了麦克尼马尔检验。结果显示, 治疗组与未治疗组的 HCG 阳性率差异无显著性(53.5% vs. 44.2%, P = 0.910)。匹配后治疗组的临床妊娠率仍显著高于未治疗组(46.5% vs. 27.9%, P = 0.012)。治疗组的早期流产率为 4.7% (4/86), 未治疗组为 5.8% (5/86), 麦克尼马尔检验基于二项分布的结果提示该差异具有统计学意义(P = 0.000), 如表 3 所示。

Table 3. Comparison of clinical outcome indicators before and after PSM
表 3. PSM 前后两组临床结局指标比较

		治疗组	未治疗组	X ²	P
生化妊娠率	PSM 前	71 (58.2%)	44 (41.1%)	5.983	0.014
	PSM 后	46 (53.5%)	38 (44.2%)		0.910
临床妊娠率	PSM 前	62 (50.8%)	29 (27.1%)	12.418	0.000
	PSM 后	40 (46.5%)	24 (27.9%)		0.012
早期流产率	PSM 前	9 (7.4%)	9 (8.4%)	0.002	0.965
	PSM 后	4 (4.7%)	5 (5.8%)		0.000

注：P < 0.05 表示有统计学意义。

4. 讨论

慢性子宫内膜炎，作为一种普遍却常被忽视的妇科疾病，因其临床表现缺乏特异性，往往表现为无显著症状或出现非正常子宫出血、持续性盆腔不适、性交障碍以及阴道分泌物增加等迹象。若此状况长期未得到有效干预，将逐步恶化，最终对患者的生育功能造成不可逆的损伤[12]。大量学者认为 CE 是影响子宫内膜容受性的重要疾病，与不孕、反复种植失败(RIF)及反复流产(RSA)密切相关[13]。近年来，子宫内膜微生物群(Endometrial Microbiome, EM)的研究表明，宫腔环境并非传统认知的“无菌”状态，而是由一定比例的微生物群落组成，且这些微生物的多样性和丰度可能影响胚胎着床及妊娠结局。正常宫腔环境中以乳酸杆菌属为优势菌群，其通过产生乳酸和过氧化氢(H₂O₂)维持宫腔低 pH 环境，抑制病原菌定植，并调节局部免疫状态，从而维持子宫内膜的健康[14]。然而，在 CE 患者中，乳酸杆菌含量减少，厌氧菌(如拟杆菌属、普雷沃菌属)及条件致病菌(如链球菌属、大肠杆菌等)增多，导致宫腔微生态失衡，而患有 CE 的妇女中[15]，这些免疫细胞群中有许多已被证实发生了改变，这可能会导致子宫免疫细胞浸润，子宫内趋化因子和粘附分子的表达水平异常，这可能会影响子宫内膜容受性，最后影响滋养细胞的着床。因此，针对宫腔微生物的干预，如抗生素治疗、宫腔灌注、益生菌调节等，可能成为提高 CE 治疗效果及改善辅助生殖预后。大量的回归及前瞻性实验证明了慢性子宫内膜炎与不孕症之间的联系来自接受辅助生殖治疗的妇女的数据进一步证实了子宫内膜炎与 PID 和不孕症之间的联系[16]。在接受试管婴儿的妇女中，子宫内膜微生物群以非乳酸杆菌为主的妇女成功着床、怀孕或持续妊娠的几率明显低于微生物群以乳酸杆菌为主的妇女(>90%) (P < 0.62)。然而，需要注意的是，虽然乳酸杆菌的低流行率与子宫内膜炎有关，但目前还没有异常和正常子宫内膜微生物群的标准定义，这些细菌在子宫内膜中的丰度也不得而知。例如，与已治愈 CE 的妇女相比，CE 持续存在的妇女在体外受精后的妊娠率较低(65.2% vs 33.0%; P = 0.039)，活产率较低(60.8% vs 13.3%; P = 0.02) [17]。

目前，临床上针对 CE 患者的一线治疗方案为口服抗生素治疗，常规给予甲硝唑、盐酸多西环素等药物，而口服后经机体血液循环到达子宫内膜的治疗效果被大大削弱，临床疗效欠佳。有学者研究表明接受口服多西环素治疗的 CE 患者，31.5%出现持续存在的慢性子宫内膜炎，这种低治愈率表明，在接受一线治疗的 CE 患者中，抗生素耐药率很高[18]。耐药性已成为包括 CE 在内的传染病治疗中日益紧迫的问题。Kitay 等人 and Cicinelli 等人分别在 2011~2014 年和 2008 年证实了对强力霉素敏感的 CE 的高治愈率，80%~90%的病例在接受一轮强力霉素治疗后即可痊愈[18][19]。但 CE 患者对一线和二线抗生素治疗的耐药性不断增加。Kitaya 等人对 3000 多名反复植入失败的女性进行了为期 10 年的大型研究，结果显示耐多药 CE 的比例从 2010 年的 7%增加到 2021 年的近 14% [18]。这些发现凸显了进一步

研究的必要性,以确定更有效且可能个性化的CE治疗方法。随着抗生素耐药性的不断上升,传统的口服抗生素治疗CE的疗效受到限制。因此,近年来宫腔局部治疗逐渐受到关注,尤其是宫腔灌注这一方法因其能直接作用于子宫内膜,提高药物在病变部位的浓度,避免全身抗生素副作用,而成为一种新的治疗选择。宫腔灌注可通过物理冲洗清除病原微生物,同时增强局部药物浓度,提高治疗效果,并减少耐药菌株的产生。现如今常用的宫腔灌注的药物是抗生素、地塞米松、PRP生长因子等。Mihani等人,发现宫腔灌注抗生素治疗效果优于口服抗生素治疗[6]。Yahyaee等人也报道了自体子宫内富含血小板血浆(PRP)治疗在一例慢性子宫内膜炎患者中,成功消除了炎症,改善了子宫内膜环境,最终实现了胚胎着床并成功分娩双胞胎,且在治疗后所有诊断程序均未发现CE的迹象[20]。众多研究揭示,宫腔内灌注疗法在治疗CE方面的效能与安全性均获验证[5][21],因而成为对口服抗生素反应不佳或CE反复发作患者的一种备选治疗方案。

而碘甘油对抑制细菌和真菌均有效,尤其是对白色念珠菌[22]。且甘油有黏附延展性,能很好的附着于粘膜表面,发挥抑制炎症的作用[23]。且患者灌注后无明显副作用,活动不受限。本研究深入分析了碘甘油宫腔灌注与抗生素联合疗法对慢性子宫内膜炎患者临床妊娠率及妊娠结局的积极作用,研究结果表明,该联合治疗方案在一定程度上有助于提升患者的生育效果。在PSM匹配前,治疗组的生化妊娠率和临床妊娠率均显著高于未治疗组($P < 0.05$),表明碘甘油宫腔灌注联合抗生素治疗对妊娠结局具有积极作用。经过PSM配对分析,治疗组和对照组在生化妊娠率上未呈现统计学上的显著差异,然而,治疗组的临床妊娠成功率依旧明显占优(P 值为0.012)。这一结果表明,尽管治疗可能不显著影响胚胎种植的发生率,但其对妊娠的进一步维持和子宫内膜环境的改善可能起到了重要作用。宫腔灌注治疗在提高临床妊娠率方面具有潜在益处。接受宫腔灌注组的临床妊娠率显著高于未接受灌注组,这与一些既往研究的发现一致[22]。然而,这些机制尚需进一步通过分子与细胞水平的实验研究加以证实。

与临床妊娠率显著提升相比,本研究在早期流产的结果中并未发现宫腔灌注具有显著影响。已有文献亦指出,早期流产受胚胎自身质量、遗传因素以及子宫环境多重影响,单纯的宫腔干预是否足以降低早期流产风险,尚无定论[24]。部分学者认为,若早期流产主要由染色体异常或严重子宫结构异常引起,局部灌注的作用可能有限[25]。据此,我们提出假设:宫腔内液态注入或许主要通过加速胚胎附着、优化子宫内膜微生态,从而有效提高临床受孕成功率。然而,对于那些已顺利植入的胚胎,能否有效预防流产现象,尚需依赖更大规模的样本数据及更为深入的机理探究来加以验证。

在临床上,面对反复种植失败或子宫内膜容受性较低的患者,宫腔灌注等局部治疗手段可作为辅助生殖治疗的潜在优化策略,以提高妊娠成功率。然而,本研究仍存在以下局限性:(1)样本量相对有限,可能影响早期流产率等次要结局的统计效能;(2)回顾性研究设计可能导致选择偏倚和信息偏倚,尽管采用PSM匹配法减少基线差异,但仍可能存在未测量变量的影响,未来应开展多中心随机对照试验(RCT)以消除潜在偏倚;(3)目前尚无关于碘甘油宫腔灌注标准化治疗方案,未来研究需进一步探索最佳治疗方案;(4)本研究未检测患者的子宫内膜炎症指标及免疫因子水平,因此无法直接验证碘甘油宫腔灌注对子宫内膜环境改善的具体作用机制。未来研究应结合炎症和免疫标志物的检测,以更全面地揭示碘甘油的作用机制。本研究仅提示宫腔灌注与临床妊娠的关联性,尚不能完全排除其他混杂因素的影响。

总体而言,本研究表明,碘甘油宫腔灌注联合抗生素治疗可改善慢性子宫内膜炎患者的临床妊娠结局,提高临床妊娠率,并可能通过优化子宫内膜环境促进胚胎着床。尽管研究存在一定局限性,但其结果为辅助生殖治疗提供了新的思路和实践依据。未来需要更大规模的前瞻性随机对照研究,以进一步验证碘甘油宫腔灌注的有效性及其作用机制,并探索最优的治疗方案,以改善慢性子宫内膜炎患者的生殖预后。

参考文献

- [1] Saponara, S., Angioni, S., Parry, J.P., Pacheco, L.A., Carugno, J., Moawad, N., *et al.* (2025) The Pivotal Role of Hysteroscopy in Diagnosing Subtle Uterine Lesions in Infertile Patients: Seeing the Unseen Can Make the Difference. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, **305**, 132-141. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2024.12.013>
- [2] Ticconi, C., Inversetti, A., Marraffa, S., Campagnolo, L., Arthur, J., Zambella, E., *et al.* (2024) Chronic Endometritis and Recurrent Reproductive Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Frontiers in Immunology*, **15**, Article 1427454. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1427454>
- [3] Johnston-MacAnanny, E.B., Hartnett, J., Engmann, L.L., Nulsen, J.C., Sanders, M.M. and Benadiva, C.A. (2010) Chronic Endometritis Is a Frequent Finding in Women with Recurrent Implantation Failure after *in Vitro* Fertilization. *Fertility and Sterility*, **93**, 437-441. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.12.131>
- [4] Vitagliano, A., Saccardi, C., Litta, P.S. and Noventa, M. (2017) Chronic Endometritis: Really So Relevant in Repeated IVF Failure? *American Journal of Reproductive Immunology*, **78**, e12758. <https://doi.org/10.1111/aji.12758>
- [5] Pantos, K., Simopoulou, M., Maziotis, E., Rapani, A., Grigoriadis, S., Tsioulou, P., *et al.* (2021) Introducing Intrauterine Antibiotic Infusion as a Novel Approach in Effectively Treating Chronic Endometritis and Restoring Reproductive Dynamics: A Randomized Pilot Study. *Scientific Reports*, **11**, Article No. 15581. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-95072-w>
- [6] Luncan, M., Huniadi, A., Bimbo-Szuhai, E., Botea, M., Zaha, I., Stefan, L., *et al.* (2022) The Effectiveness of Intrauterine Antibiotic Infusion versus Oral Antibiotic Therapy in the Treatment of Chronic Endometritis in Patients during IVF (*in Vitro* Fertilization) Procedures. *BMC Women's Health*, **22**, Article No. 529. <https://doi.org/10.1186/s12905-022-02128-8>
- [7] da Silva, N.R., Calamia, C.S., Coelho, P.G., *et al.* (2006) Effect of 2% Iodine Disinfecting Solution on Bond Strength to Dentin. *Journal of Applied Oral Science*, **14**, 399-404. <https://doi.org/10.1590/s1678-77572006000600003>
- [8] 张江平, 万明习, 杨妙丽, 等. 射频和复方碘甘油治疗慢性咽炎 327 例[J]. 第四军医大学学报, 2003, 24(4): F002.
- [9] 舒剑萍, 刘京军, 徐磊. 碘甘油与宫颈康治疗宫颈糜烂疗效比较[J]. 药物流行病学杂志, 2002, 11(6): 289-290.
- [10] Cicinelli, E., Vitagliano, A., Kumar, A., Lasmar, R.B., Bettocchi, S., Haimovich, S., *et al.* (2019) Unified Diagnostic Criteria for Chronic Endometritis at Fluid Hysteroscopy: Proposal and Reliability Evaluation through an International Randomized-Controlled Observer Study. *Fertility and Sterility*, **112**, 162-173.E2. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2019.03.004>
- [11] Margulies, S.L., Dhingra, I., Flores, V., Hecht, J.L., Fadare, O., Pal, L., *et al.* (2020) The Diagnostic Criteria for Chronic Endometritis: A Survey of Pathologists. *International Journal of Gynecological Pathology*, **40**, 556-562. <https://doi.org/10.1097/pgp.0000000000000737>
- [12] Puente, E., Alonso, L., Laganà, A.S., *et al.* (2020) Chronic Endometritis: Old Problem, Novel Insights and Future Challenges. *International Journal of Fertility and Sterility*, **13**, 250-256.
- [13] Buzzaccarini, G., Vitagliano, A., Andrisani, A., Santarsiero, C.M., Cicinelli, R., Nardelli, C., *et al.* (2020) Chronic Endometritis and Altered Embryo Implantation: A Unified Pathophysiological Theory from a Literature Systematic Review. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, **37**, 2897-2911. <https://doi.org/10.1007/s10815-020-01955-8>
- [14] Toson, B., Simon, C. and Moreno, I. (2022) The Endometrial Microbiome and Its Impact on Human Conception. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 485. <https://doi.org/10.3390/ijms23010485>
- [15] Du, M., Wang, S. and Li, D. (2014) The Integrative Roles of Chemokines at the Maternal-Fetal Interface in Early Pregnancy. *Cellular & Molecular Immunology*, **11**, 438-448. <https://doi.org/10.1038/cmi.2014.68>
- [16] Cicinelli, E., Matteo, M., Tinelli, R., Lepera, A., Alfonso, R., Indraccolo, U., *et al.* (2015) Prevalence of Chronic Endometritis in Repeated Unexplained Implantation Failure and the IVF Success Rate after Antibiotic Therapy. *Human Reproduction*, **30**, 323-330. <https://doi.org/10.1093/humrep/deu292>
- [17] Kyono, K., Hashimoto, T., Kikuchi, S., Nagai, Y. and Sakuraba, Y. (2018) A Pilot Study and Case Reports on Endometrial Microbiota and Pregnancy Outcome: An Analysis Using 16S rRNA Gene Sequencing among IVF Patients, and Trial Therapeutic Intervention for Dysbiotic Endometrium. *Reproductive Medicine and Biology*, **18**, 72-82. <https://doi.org/10.1002/rmb2.12250>
- [18] Kitaya, K., Tanaka, S.E., Sakuraba, Y. and Ishikawa, T. (2022) Multi-Drug-Resistant Chronic Endometritis in Infertile Women with Repeated Implantation Failure: Trend over the Decade and Pilot Study for Third-Line Oral Antibiotic Treatment. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, **39**, 1839-1848. <https://doi.org/10.1007/s10815-022-02528-7>
- [19] Klimaszyk, K., Bednarek-Rajewska, K., Sværre Nielsen, H., *et al.* (2023) Significance of Multiple Myeloma Oncogene 1 Immuno-Histochemistry in Chronic Endometritis Detection in Patients with Recurrent Pregnancy Losses: An Observational

- Study. *Journal of Physiology and Pharmacology*, **74**, 647-653.
- [20] Yahyaei, A., Madani, T., Vesali, S. and Mashayekhi, M. (2024) Intrauterine Infusion of Autologous Platelet Rich Plasma Can Be an Efficient Treatment for Patients with Unexplained Recurrent Implantation Failure. *Scientific Reports*, **14**, Article No. 26009. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-77578-1>
- [21] Ma, N., Li, J., Zhang, J., Jin, Y., Wang, J., Qin, W., *et al.* (2023) Combined Oral Antibiotics and Intrauterine Perfusion Can Improve *in Vitro* Fertilization and Embryo Transfer Pregnancy Outcomes in Patients with Chronic Endometritis and Repeated Embryo Implantation Failure. *BMC Women's Health*, **23**, Article No. 344. <https://doi.org/10.1186/s12905-023-02443-8>
- [22] Cuellar-Rufino, S., Arroyo-Xochihua, O., Salazar-Luna, A. and Arroyo-Helguera, O. (2022) Iodine Induces Toxicity against *Candida Albicans* and *Candida Glabrata* through Oxidative Stress. *Iranian Journal of Microbiology*, **14**, 260-267. <https://doi.org/10.18502/ijm.v14i2.9195>
- [23] Kvalheim, S.F., Xenaki, V., Kvalheim, A., Lie, S., Marthinussen, M.C., Strand, G.V., *et al.* (2018) Effect of Glycerol on Reconstructed Human Oral Mucosa. *European Journal of Oral Sciences*, **127**, 19-26. <https://doi.org/10.1111/eos.12590>
- [24] Emami, F., Eftekhari, M. and Jalaliani, S. (2022) Correlation between Clinical and Laboratory Parameters and Early Pregnancy Loss in Assisted Reproductive Technology Cycles: A Cross-Sectional Study. *International Journal of Reproductive BioMedicine (IJRM)*, **20**, 683-690. <https://doi.org/10.18502/ijrm.v20i8.11757>
- [25] Zhang, X., Fan, J., Chen, Y., Wang, J., Song, Z., Zhao, J., *et al.* (2021) Cytogenetic Analysis of the Products of Conception after Spontaneous Abortion in the First Trimester. *Cytogenetic and Genome Research*, **161**, 120-131. <https://doi.org/10.1159/000514088>