



# 辅助生殖技术中异常子宫内膜诊疗的中国专家共识

赵静, 黄国宁, 孙海翔, 范立青, 冯云, 沈浣, 刘平, 卢文红, 张云山, 王秀霞, 张松英, 黄学锋, 伍琼芳, 全松, 周灿权, 周从容, 师娟子, 孙莹璞\*, 李艳萍\*

(中华医学会生殖医学分会第四届委员会)

**【摘要】** 子宫内膜容受性是影响辅助生殖技术(ART)成功的主要因素之一。在 ART 中遇到的各种异常子宫内膜,将会对胚胎着床产生不利影响。目前国内外尚无统一的异常子宫内膜诊疗的专家共识和临床指南。为了让临床医师在实施 ART 过程中更好地诊治异常子宫内膜,国内相关领域专家参考国内外现有的医学研究结果,结合我国具体情况,编写了“辅助生殖技术中异常子宫内膜诊疗的中国专家共识”,以达到规范诊疗辅助生殖技术中异常子宫内膜患者的目的。

**【关键词】** 辅助生殖技术; 子宫内膜容受性; 专家共识

## Chinese expert consensus on diagnosis and management of abnormal endometrium in assisted reproductive technology

ZHAO Jing, HUANG Guo-ning, SUN Hai-xiang, FAN Li-qing, FENG Yun, SHEN Huan, LIU Ping, LU Wen-hong, ZHANG Yun-shan, WANG Xiu-xia, ZHANG Song-ying, HUANG Xue-feng, WU Qiong-fang, QUAN Song, ZHOU Can-quan, ZHOU Cong-rong, SHI Juan-zi, SUN Ying-pu\*, LI Yan-ping\*

The Fourth Session of the Committee of Chinese Society of Reproductive Medicine (CSRMC)

**【Abstract】** Endometrial receptivity is one of the most important factors affecting the success of assisted reproductive technology (ART). The various abnormal endometrium encountered in ART may have negative effect on embryo implantation. So far, there was no consensus and clinical guideline on diagnosis and management of abnormal endometrium. In order to better manage abnormal endometrium in ART, Chinese experts in this field formulated this consensus, based on the current available results obtained from national and international studies and combined with the specific circumstances of our country.

**【Key words】** Assisted reproductive technology; Endometrial receptivity; Expert consensus

(*J Reprod Med* 2018,27(11):1057-1064)

## 背 景

自从 1978 年第一例试管婴儿诞生以来,辅助生殖技术(ART)取得了突飞猛进的发展。但是临床妊娠率一直徘徊在 50% 左右。众所周知,胚胎质量、子宫内膜容受性及胚胎与内膜之间的同步是影响妊娠结局的最主要的三大因素。随着胚胎培养技术的不断改进及植入前遗传学筛查(PGS)技术的开展,优质胚胎的获取得到保障。因此,子宫内膜容受性在胚胎着床中的作用显得尤为重要。

在 ART 过程中,临床医师总会遇到各种各样的子宫内膜异常情况,任何子宫内膜的异常(子宫内

膜形态的异常和功能的异常),将可能对胚胎着床造成负面的影响。目前国内外已有关于 ART 中出现的或伴有的异常子宫内膜诊疗的报道,但缺乏大样本的随机对照研究及循证医学证据,尚无关于 ART 中异常子宫内膜诊疗的专家共识,亦无系统、全面的临床指南。而生殖医生在临床实践中需要基于高质量证据、具有较强可操作性的指导。因此,我们参考国内外现有的医学研究结果及国际最新的分类分型,结合我国具体情况,提出 ART 中异常子宫内膜

\* 通讯作者:李艳萍(中南大学湘雅医院, lisayanping@sina.com); 孙莹璞(郑州大学第一附属医院, syp2008@vip.sina.com)

诊治的中国专家共识。

作为当前医疗实践中较常用的指导性文件,高质量的专家共识是大规模降低医疗成本和患者负担、改变医疗资源分布不均的有效工具,是规范医疗行为和提高医疗服务整体水平的重要手段。ART 中异常子宫内膜诊疗的中国专家共识课题组按照《中华医学会生殖医学分会(CSRM)指南共识制定手册》要求,组建多学科团队,制订“辅助生殖技术中异常子宫内膜诊疗的中国专家共识”,为不孕女性诊疗的医务工作者提供科学、具体的指导,提高临床妊娠率。

### 方 法

本专家共识的设计与制订步骤参考 2014 年发布的《世界卫生组织指南制订手册》,及 2016 年中华医学会发布的“制订/修订<临床诊疗指南>的基本方法及程序”,结合我国的具体临床实践,参照“推荐分级的评估、制定与评价”工作组推出的证据和推荐的评级系统(GRADE 系统),对目前学术界公认的治疗方法进行归纳总结,进而达成专家共识。随着临床诊疗方法的提高和循证医学证据的完善,本共

识也将不断修订更新。

#### 一、指南发起和支持单位

本指南由中华医学会生殖医学分会发起和负责制订,由中南大学湘雅医院生殖医学中心负责主持编写。

#### 二、指南注册与计划书撰写

本专家共识已在国际实践指南注册平台(Global Practice Guidelines Registry Platform, <http://www.guidelines-registry.cn>)进行注册(注册号:IPGRP-2016CN011),读者可联系该注册平台索要计划书。

#### 三、指南范围

该专家共识拟定题目为“辅助生殖技术中异常子宫内膜诊疗的中国专家共识”。该共识适用于女性不孕症诊治的医疗机构。指南的使用人群为实施女性不孕症诊治的医务工作者(包括临床医师、临床药师和护师)。指南的目标人群为接受不孕诊治的女性。

### 结 果

本指南共包含 12 条推荐意见,主要包括子宫内膜超声异常、宫腔粘连和宫腔积液、子宫内膜病变、子宫内膜息肉等 4 个方面。

#### 主要推荐意见

##### 子宫内膜超声异常

- 不建议仅依据子宫内膜厚度来评估子宫内膜容受性、预测 ART 妊娠结局或取消胚胎移植周期(1A)。
- 在实施 ART 过程中,需要将内膜厚度、形态分型、内膜血流动力学指标以及患者自身状态、胚胎情况等综合预测妊娠结局(1B)。
- 对于反复薄型子宫内膜的患者建议选择联合治疗方案(1B)。

##### 宫腔粘连(IUA)及宫腔积液(ECF)的处理

- 对于拟行 ART 合并轻度 IUA 的不孕患者,建议分离粘连术后尽早行 ART 治疗;中、重度 IUA 治疗后子宫内膜厚度达 7 mm 以上时,建议行 ART,但也需遵循个体化原则(1C)。
- ECF 的主要原因包括输卵管积液、超生理的雌激素导致内膜腺体分泌过多、宫腔粘连、剖宫产切口愈合不良(PCSD)、盆腔子宫内膜异位症、PCOS 等。建议应用阴道 B 超及宫腔镜进行筛查(1C)。
- ECF 增加 ART 周期取消率,降低妊娠率;对于大量、反复、持续存在的 ECF 建议取消胚胎移植(1B)。
- 对于在 ART 中出现的 ECF,要根据积水形成原因、出现的时间及积液量而采取个体化的处理措施(2C)。

##### 慢性子宫内膜炎、子宫内膜增生及原位癌的处理

- 对于反复种植失败、不明原因不孕以及不明原因反复流产的女性,建议完善慢性子宫内膜炎的相关检查。病理学检查是诊断慢性子宫内膜炎的金标准。抗生素治疗可显著改善慢性子宫内膜炎患者 ART 的妊娠结局(2C)。
- 对于伴有子宫内膜增生的不孕女性,建议首选药物保守治疗,在内膜完全逆转后尽快接受 ART 助孕治疗(2B)。
- 对强烈要求保留生育能力的子宫内膜原位癌患者需先用核磁共振(MRI)检查排除肌层侵袭,再采用大剂量孕激素药物保守方法,仅允许在疾病转归窗口期受孕,受孕方式推荐 ART 治疗;药物保守治疗只暂时保留患者的生育能力,一旦妊娠结束必须进行子宫及双附件切除术(2B)。

##### 子宫内膜息肉的处理

- 实施 ART 前持续存在的子宫内膜息肉及子宫内膜异位症合并内膜息肉者,需要及时宫腔镜手术摘除息肉(1A)。
- 子宫内膜息肉多发、子宫内膜息肉合并子宫内膜异位症、既往有息肉摘除病史是内膜息肉复发的高危因素,建议拟实施 ART 的这类患者,在宫腔镜手术摘除息肉术后尽快接受 ART 治疗(1B)。

## 一、子宫内膜超声异常

推荐意见 1: 不建议仅依据子宫内膜厚度来评估子宫内膜容受性、预测 ART 妊娠结局或取消胚胎移植周期(1A)。

推荐意见 2: 在实施 ART 过程中, 需要将内膜厚度、形态分型、内膜血流动力学指标以及患者自身状态、胚胎情况等综合预测妊娠结局(1B)。

子宫内膜在月经周期中经历周期性变化, 子宫内膜厚度被认为可以反映子宫内膜的功能状态、预测子宫内膜容受性<sup>[1]</sup>。子宫内膜厚度与 ART 妊娠结局的关系尚存在争议。有研究认为随着子宫内膜厚度的增加, 胚胎种植率和妊娠率有升高趋势<sup>[2]</sup>; 也有研究认为子宫内膜过薄/过厚均不利于胚胎着床, 但是过薄/过厚的定义不一<sup>[3]</sup>; 亦有研究并未发现子宫内膜厚度与 ART 妊娠结局存有关系<sup>[4]</sup>。随着对胚胎着床失败的深入研究和循证医学的发展, 近年来越来越多的证据认为单纯用子宫内膜厚度对 ART 的妊娠结局没有预测价值, 所以不建议仅仅因为子宫内膜薄就决定取消胚胎移植或取消人工授精<sup>[5]</sup>。

目前, 用于评估子宫内膜容受性及预测 ART 妊娠结局的超声指标仍无定论。除子宫内膜厚度之外, 子宫内膜的形态分型也被用来预测子宫内膜容受性: “三线征”内膜提示子宫内膜处于增殖期, 预示有更好的结局; 而均质型(C 型)内膜则提示内膜的种植窗可能已经提前关闭<sup>[6]</sup>, 预示着低种植率<sup>[7]</sup>。近来有研究报道子宫内膜血流动力学指标也可评估子宫内膜容受性, 预测妊娠结局。有研究通过阴道彩超评估子宫内膜及内膜下血流分布模型与 IVF 的胚胎种植率和妊娠率相关, 形成了一套评分系统<sup>[8]</sup>。此外, 有研究证实子宫内膜蠕动波也影响内膜容受性和胚胎着床。Kim 等<sup>[9]</sup>分析了 241 例人工授精周期, 发现妊娠与否与子宫内膜厚度及子宫内膜容积无关, 但与内膜运动有关。有学者研究<sup>[10-11]</sup>发现子宫内膜蠕动波的类型与频率与 ART 妊娠结局相关, 可用来预测子宫内膜容受性。此外, 胚胎质量及患者的身心状态也可影响胚胎着床。所以在实施 ART 过程中, 需要将内膜厚度、形态分型、内膜血流动力学指标等以及患者自身状态、胚胎情况一同综合预测妊娠结局。

推荐意见 3: 对于反复薄型子宫内膜的患者建议选择联合治疗方案(1B)。

目前, 薄型子宫内膜在 ART 中的发生率约

2.4%<sup>[12]</sup>, 其定义尚无统一标准。临床上推荐当子宫内膜厚度 $<7$  mm 时被称为薄型子宫内膜<sup>[13]</sup>。薄型子宫内膜的发病机制也不完全清楚, 可能继发于各种原因的内膜损伤, 也可能为原发性。子宫内膜过薄会导致子宫内膜容受性降低, 从而影响胚胎着床, 降低辅助生殖技术成功率。已有研究报道大剂量雌激素、低剂量阿司匹林、西地那非、己酮可可碱、生育酚、左旋精氨酸、富含血小板血浆等可促进子宫内膜生长<sup>[14-17]</sup>。近年来发现粒细胞集落刺激因子(G-CSF)宫腔灌注/皮下注射可促进子宫内膜的生长, 但是在宫腔粘连患者中效果甚微<sup>[18]</sup>; 此外有一些研究报道了仿生物电刺激<sup>[19]</sup>、骨髓或经血来源的干细胞治疗薄型子宫内膜成功案例<sup>[20-21]</sup>。目前为止, 虽有多种方法用于薄型子宫内膜的治疗, 但尚无一种疗效确切的方法。建议对薄型子宫内膜患者选择联合治疗方案。

## 二、宫腔粘连(IUA)及宫腔积液(ECF)的处理

推荐意见 4: 对于拟行 ART 合并轻度 IUA 的不孕患者, 建议分离粘连术后尽早行 ART 治疗; 中、重度 IUA 治疗后子宫内膜厚度达 7 mm 以上时, 建议行 ART, 但也需遵循个体化原则(1C)。

对于拟接受 ART 治疗的女性, 尤其合并卵巢储备功能下降时, 可考虑先促排卵治疗取卵后行全胚胎冻存, 待宫腔粘连治疗后再予以移植胚胎。参考“宫腔粘连临床诊疗中国专家共识”, IUA 分离术后使用雌激素/雌孕激素以促进子宫内膜生长, 减少粘连复发率。IUA 分离术后 2~3 个月需要再次宫腔镜检查<sup>[22]</sup>, 对子宫内膜修复及宫腔形态进行二次评估, 了解是否可以准备胚胎移植。轻度 IUA 术后应及早行 ART 治疗。中、重度 IUA 治疗后若增殖晚期子宫内膜厚度达到 7 mm 以上时行 ART 治疗<sup>[23]</sup>。但由于中重度 IUA 内膜损伤严重, 即使术后宫腔形态正常, 子宫内膜厚度也很难达到 7 mm, 因此决定胚胎移植时机时需要综合考虑, 遵循个体化原则<sup>[23]</sup>。

推荐意见 5: ECF 的主要原因包括输卵管积液、超生理的雌激素导致内膜腺体分泌过多、宫腔粘连、剖宫产切口愈合不良(PCSD)、盆腔子宫内膜异位症、PCOS 等。建议应用阴道 B 超及宫腔镜进行筛查(1C)。

ART 周期出现宫腔积液的发生率为 2.95%~8.2%<sup>[24]</sup>。目前宫腔积液产生的原因尚不明确, 主

要与以下因素相关:(1)输卵管积液:输卵管积液是导致宫腔积液的主要原因,输卵管积液增多,进而逆流宫腔,导致宫腔积液。ECF 患者中,60.87%为输卵管因素不孕,B 超下可见输卵管积液患者宫腔积液发生率为 26.09%<sup>[24]</sup>。(2)促排卵治疗:控制性促排卵使得体内雌激素远远超过生理水平,子宫内膜腺体分泌增多,导致宫腔积液<sup>[25]</sup>。有研究发现,子宫过度前倾前屈及后倾后屈也可导致宫腔分泌物排出困难。(3)宫腔粘连和剖宫产切口愈合不良(previous Cesarean scar defect,PCSD):超声下可见宫腔线被无回声暗区分离,部分可见稍高回声带,与宫腔前后壁相连<sup>[26]</sup>,宫腔粘连时宫腔积液不能顺利流出。PCSD 容易导致液体淤积,表现为反复发生的宫腔积液<sup>[27]</sup>。(4)其他:有研究发现盆腔子宫内膜异位症<sup>[28]</sup>、多囊卵巢综合征(PCOS)也可增加宫腔积液的发生率<sup>[29]</sup>。

推荐意见 6:ECF 增加 ART 周期取消率,降低妊娠率;对于大量、反复、持续存在的 ECF 建议取消胚胎移植(1B)。

有宫腔积液的 ART 周期的妊娠率显著低于无宫腔积液的周期<sup>[30]</sup>。对于取卵日 B 超下 ECF 前后径 $<3.5\text{ mm}$ ,IVF-ET 周期的临床妊娠率与无宫腔积液和输卵管切除术后的对照组相比,差异无统计学意义;但 $\geq 3.5\text{ mm}$ 时,无妊娠<sup>[24]</sup>。研究表明对于 PCOS 因素的 IVF 患者,若 COS 中出现而移植日消失的宫腔积液,可以不予治疗,而对于输卵管因素 IVF 患者,则需考虑治疗<sup>[31]</sup>。对于 B 超下 ECF 前后径 $\geq 3.5\text{ mm}$ <sup>[24]</sup>,B 超提示 ECF 合并子宫内膜异常、持续性宫腔积液(胚胎移植日仍未消失),宫腔镜提示宫腔粘连、剖宫产切口愈合不良、输卵管积水,建议取消胚胎移植,考虑宫腔镜检查及治疗<sup>[32]</sup>。

推荐意见 7:对于在 ART 中出现的 ECF,要根据积水形成原因,出现的时间及积液量而采取个体化的处理措施(2C)。

ECF 的治疗主要针对病因进行处理。对于初次出现的宫腔积液,B 超下子宫内膜正常的患者可考虑药物促进子宫收缩排出积液或者 B 超引导下宫腔抽吸术,子宫内膜转化后移植日 ECF 消失,可进行胚胎移植;若移植日 ECF 持续存在且较前有增多或者积液 $>3.0\sim 3.5\text{ mm}$ ,则建议取消胚胎移植<sup>[32]</sup>。对于反复出现的 ECF,若合并输卵管积水者可考虑行双侧输卵管近端阻塞(结扎、离断、宫腔镜下栓堵)或切除术;若合并宫腔粘连者需进行宫腔粘

连分离术;若合并剖宫产切口部位愈合不良者可考虑行切口缺陷整形术。

### 三、慢性子宫内膜炎、子宫内膜增生及原位癌的处理

推荐意见 8:对于反复种植失败、不明原因不孕以及不明原因反复流产的女性,建议完善慢性子宫内膜炎的相关检查。病理学检查是诊断慢性子宫内膜炎的金标准。抗生素治疗可显著改善慢性子宫内膜炎患者 ART 的妊娠结局(2C)。

慢性内膜炎(chronic endometritis,CE)是子宫内膜间质内异常浆细胞渗出的局部炎性疾病。文献通常认为内膜间质多量浆细胞渗出这一病理特征为慢性内膜炎的特异性病理改变。子宫内膜病原学检查发现常见菌如链球菌属、大肠杆菌属、粪肠杆菌属等为主要致病菌,其次为支原体,而衣原体及淋球菌不被认为是 CE 的主要病原体<sup>[33]</sup>。

接受 IVF 治疗的不孕女性中 15%存在 CE,在反复种植失败的妇女中高达 42%。不明原因不孕以及不明原因的反复流产患者中 CE 的发病率也很高<sup>[34]</sup>。故反复种植失败、不明原因不孕以及不明原因反复流产的不孕不育患者建议行慢性内膜炎的相关检查。宫腔镜检查结合病理检查能更准确地诊断 CE,诊断的金标准:组织学见子宫内膜基质中浆细胞的存在。宫腔镜镜下见:子宫内膜微小息肉、子宫内膜间质水肿、不规则的子宫内膜增厚以及伴发局部或弥漫子宫内充血。内膜组织中各类免疫细胞成分可分泌细胞因子来诱导自然杀伤细胞和巨噬细胞从外周循环进入内膜。CE 患者子宫内膜组织中渗出的 NK 细胞比率增加<sup>[35]</sup>、内膜间质蜕膜化异常<sup>[36]</sup>等导致了其容受性受损。CD138(syndecan-1)是表达于各型体细胞浆膜上的跨膜硫酸类肝素多糖蛋白。对 CD138 的免疫组化染色比传统染色(例如甲基绿-派洛宁染色、HE 染色)能更准确地标记内膜间质浆细胞<sup>[37]</sup>。现在通过免疫组化方法检测浆细胞特异性表面抗原 CD38/CD138 诊断 CE 具有更高的敏感度。

多项研究发现强力霉素,或氧氟沙星联合甲硝唑可以有效治疗慢性子宫内膜炎,改善 CE 患者的妊娠结局<sup>[35]</sup>。

推荐意见 9:对于伴有子宫内膜增生的不孕女性,建议首选药物保守治疗,在内膜完全逆转后建议尽快接受 ART 助孕治疗(2B)。

子宫内膜增生是因子宫内膜长期受到雌激素刺激而缺少孕激素拮抗,呈持续增生的一种疾病。其组织学特点为腺体结构(大小和形态)改变、腺体和间质的比例改变( $>1:1$ )。2014 年 WHO 根据是否存在细胞不典型性将其分为两类:(1)子宫内膜增生不伴不典型增生(Endometrial hyperplasia without atypia, EH);(2)子宫内膜不典型增生(Atypical hyperplasia, AH)<sup>[38]</sup>。

参考“中国子宫内膜增生诊疗共识”,EH 的首选治疗方式为药物治疗,以口服孕激素和局部治疗为主,80%~100%患者经过药物治疗后可完全逆转子宫内膜。具体用法包括孕激素后半周期序贯治疗、孕激素连续治疗,及含左炔孕酮的宫内节育器(LNG-IUS)。治疗期间至少每隔 6 个月做一次内膜活检,连续两次组织学转阴后,终止随访。因 EH 会影响生育力,故子宫内膜逆转后需积极接受 ART 助孕。若内膜经规范孕激素治疗 12 月后仍未逆转,则选择手术治疗<sup>[39]</sup>。

对于拟接受 ART 的 AH 者,充分知情同意后,在病理学监测下使用药物保守治疗,首选大剂量孕激素治疗,治疗期间每隔 3 个月行内膜组织学检查一次,在内膜完全逆转后(至少一次内膜活检转阴)要尽快接受 ART 助孕治疗。早在十多年前,南加州大学凯克医学院的 ART 数据库就证实了对有强烈生育要求的子宫内膜复杂性不典型性增生患者而言,保守治疗结合 ART 是可取的治疗方案<sup>[40]</sup>。完成生育者建议产后切除子宫,但目前尚有争议,也可长期随访观察。内膜完全逆转的中位时间为 6~9 个月,如果治疗 9~12 月后仍有病灶存在,则应进行手术<sup>[39]</sup>。

推荐意见 10:对强烈要求保留生育能力的子宫内膜原位癌患者需先用核磁共振(MRI)检查排除肌层侵袭,再采用大剂量孕激素药物保守方法,仅允许在疾病转归窗口期受孕,受孕方式推荐 ART 治疗;药物保守治疗只暂时保留患者的生育能力,一旦妊娠结束必须行子宫及双附件切除术(2B)。

常规的刮宫内膜活检或者宫腔镜辅助下的内膜活检,无法判断子宫内膜癌有无内膜肌层侵袭。对强烈要求保留生育能力的子宫内膜癌患者采用药物保守治疗前,需行磁共振检查(MRI)评估有无肌层侵袭<sup>[41]</sup>。只有无肌层侵袭的子宫内膜原位癌和 1A 期内膜癌才能暂时保留其生育能力<sup>[42]</sup>。目前常用的保守治疗的药物仍然是孕激素,暂无统一的治疗

方案。常用的有两种:甲羟孕酮 200~800 mg/d,甲地孕酮 80~160 mg/d。治疗过程中每 3 个月行一次宫腔镜检查。患者在使用孕激素治疗的 3 个月应该出现转归迹象,如果药物保守治疗 6~9 个月仍然没有转归迹象甚至继续进展,则需终止保守治疗而积极采取手术治疗:子宫切除、双侧输卵管卵巢切除和/或淋巴清扫<sup>[43]</sup>。

在使用大剂量孕激素治疗以暂时保留患者的生育能力时务必告知患者如下两点:(1)大剂量孕激素治疗时只允许在疾病转归的窗口期受孕<sup>[44]</sup>;(2)子宫切除仍然是内膜肿瘤的标准治疗方案<sup>[45]</sup>。子宫内膜癌患者可能在疾病转归的窗口期自发妊娠,即宫腔镜下内膜活检结果正常或者为萎缩型子宫内膜时<sup>[42]</sup>。但是备孕时间较长增加疾病复发的风险和耽误分娩后切除子宫的时间<sup>[46]</sup>。ART 治疗可帮助尽早受孕,且妊娠结局也较自然受孕好<sup>[46-47]</sup>,值得推荐;一旦妊娠结束即行子宫及双附件切除术<sup>[48]</sup>。目前没有证据证明 ART 治疗会对内膜癌预后造成不良影响<sup>[45]</sup>,统计数据显示肿瘤的复发率不因促排卵治疗而增加,肿瘤的最终结局也不会因为妊娠而加重<sup>[49]</sup>。但大剂量促性腺激素(Gn)促排卵治疗过程中,增高的雌激素有可能对子宫内膜癌产生不良影响。鉴于子宫内膜癌是雌激素依赖性肿瘤,推荐在 Gn 促排卵时使用来曲唑保护内膜<sup>[45]</sup>。另外值得注意的是:年轻的内膜癌患者罹患卵巢癌的发病风险有增高趋势<sup>[45,50]</sup>。

#### 四、子宫内膜息肉的处理

推荐意见 11:实施 ART 前持续存在的子宫内膜息肉及子宫内膜异位症合并内膜息肉者,需要及时宫腔镜手术摘除息肉(1A)。

推荐意见 12:子宫内膜息肉多发、子宫内膜息肉合并子宫内膜异位症、既往有息肉摘除病史是内膜息肉复发的独立的高危因素,建议拟实施 ART 的这类患者,在宫腔镜手术摘除息肉术后尽快接受 ART 治疗(1B)。

子宫内膜息肉(endometrial polyp, EP)是子宫内膜受雌激素持续作用发生局灶性增生的良性病变<sup>[51]</sup>。EP 可伴有子宫异常出血(AUB)、腹痛、不孕等症状。B 超可作为 EP 的筛查手段,宫腔镜检查是确诊 EP 的首选检查方法,宫腔镜下子宫内膜息肉切除是治疗内膜息肉的首选推荐方法<sup>[52]</sup>。有研究认为不孕女性即使月经正常,如果功能性小息肉

持续存在,息肉虽然小,也可削弱生育力,建议宫腔镜手术;接受人工授精(IUI)的不孕女性子宫内膜息肉处理后的临床妊娠率和累积妊娠率显著升高<sup>[53]</sup>。虽有研究报道在促排卵中发现小于 1.5 cm 或 2.0 cm 的子宫内膜息肉切除术后不能使接受 IVF/ICSI 的女性明显受益<sup>[54]</sup>,但大部分研究发现切除子宫内膜息肉可以降低流产率<sup>[55]</sup>,提高临床妊娠率<sup>[56-57]</sup>和活产率<sup>[57]</sup>。子宫内膜异位症合并内膜息肉的不孕女性,宫腔镜手术后有助于妊娠<sup>[58]</sup>。最近有文献报道子宫内膜息肉数目多、子宫内膜异位症、既往有息肉摘除术病史是子宫内膜息肉复发的独立的高危因素,建议这类不孕患者在息肉摘除术后尽快接受 ART 治疗<sup>[59]</sup>。

### 总 结

本专家共识参考《世界卫生组织指南制订手册》和“制订/修订<临床诊疗指南>的基本方法及程序”,参照 GRADE 系统的证据和推荐的评级系统,通过向国内多家生殖医学中心的临床医生征集问题,最后针对辅助生殖技术过程中出现的异常子宫内膜提炼出 12 个问题。通过广泛检索和评价国内外相关研究,针对相关问题形成了 12 条推荐意见,并逐一给予了详细的证据支持。但由于现有的研究循证级别有限,部分推荐意见的级别为弱推荐,所以在使用本指南时,需要结合病人的具体情况综合判断。随着临床诊疗方法的提高和循证医学证据的完善,本共识也将不断修订更新。

参与编写专家:孙伟,朱依敏,张学红,张翠莲,杨冬梓,杨菁,冒韵东,黄元华,覃爱平,曾勇,谭季春

### 【参 考 文 献】

[1] Heger A, Sator M, Pietrowski D. Endometrial receptivity and its predictive value for IVF/ICSI outcome [J]. *Geburtshilfe Frauenheilkd*, 2012, 72: 710-715.

[2] Traub M, Arsdale A, Pal L, et al. Endometrial thickness, Caucasian ethnicity, and age predict clinical pregnancy following fresh blastocyst embryo transfer: a retrospective cohort [J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2009, 7: 33.

[3] Kim MH, Park IH, Yoo YJ, et al. Endometrial injury may promote implantation in patients with increased endometrial thickness on the day of hCG administration [J]. *Fertil Steril*, 2013, 100: 388-392.

[4] Barker MA, Boehnlein LM, Kovacs P, et al. Follicular and luteal phase endometrial thickness and echogenic pattern and pregnancy outcome in oocyte donation cycles [J]. *J Assist*

*Reprod Genet*, 2009, 5: 243-249.

[5] Kasius A, Smit JG, Torrance HL, et al. Endometrial thickness and pregnancy rates after IVF: a systematic review and meta-analysis [J]. *Hum Reprod Update*, 2014, 20: 530-541.

[6] Zackova T, Jarvela IY, Tapanainen JS, et al. Assessment of endometrial and ovarian characteristics using three dimensional power Doppler ultrasound to predict response in frozen embryo transfer cycles [J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2009, 7: 151.

[7] Gingold JA, Lee JA, Rodriguez-Purata J, et al. Endometrial pattern, but not endometrial thickness, affects implantation rates in euploid embryo transfers [J]. *Fertil Steril*, 2015, 104: 620-628. e5.

[8] Chien LW, Au HK, Chen PL, et al. Assessment of uterine receptivity by the endometrial-subendometrial blood flow distribution pattern in women undergoing in vitro fertilization-embryo transfer [J]. *Fertil Steril*, 2002, 78: 245-251.

[9] Kim A, Young Lee J, Ji Y, et al. Do endometrial movements affect the achievement of pregnancy during intrauterine insemination? [J]. *Int J Fertil Steril*, 2015, 8: 399-408.

[10] Zhu L, Xiao L, Che HS, et al. Uterine peristalsis exerts control over fluid migration after mock embryo transfer [J]. *Hum Reprod*, 2014, 29: 279-285.

[11] Zhu L, Che HS, Xiao L, et al. Uterine peristalsis before embryo transfer affects the chance of clinical pregnancy in fresh and frozen-thawed embryo transfer cycles [J]. *Hum Reprod*, 2014, 29: 1238-1243.

[12] Mahajan N, Sharma S. The endometrium in assisted reproductive technology: How thin is thin? [J]. *J Hum Reprod Sci*, 2016, 9: 3-8.

[13] Kupesic S, Bekavac I, Bjelos D, et al. Assessment of endometrial receptivity by transvaginal color Doppler and three-dimensional power Doppler ultrasonography in patients undergoing in vitro fertilization procedures [J]. *J Ultrasound Med*, 2001, 20: 125-134.

[14] Chen MJ, Yang JH, Peng FH, et al. Extended estrogen administration for women with thin endometrium in frozen-thawed in-vitro fertilization programs [J]. *J Assist Reprod Genet*, 2006, 23: 337-342.

[15] Sher G, Fisch JD. Vaginal sildenafil (Viagra): a preliminary report of a novel method to improve uterine artery blood flow and endometrial development in patients undergoing IVF [J]. *Hum Reprod*, 2000, 15: 806-809.

[16] Zinger M, Liu JH, Thomas MA. Successful use of vaginal sildenafil citrate in two infertility patients with Asherman's syndrome [J]. *J Womens Health (Larchmt)*, 2006, 15: 442-444.

[17] Ledee-Bataille N, Olivennes F, Lefaix JL, et al. Combined treatment by pentoxifylline and tocopherol for recipient women with a thin endometrium enrolled in an oocyte

- donation programme [J]. *Hum Reprod*, 2002, 17:1249-1253.
- [18] Zhao J, Xu B, Xie S, et al. Whether G-CSF administration has beneficial effect on the outcome after assisted reproductive technology? A systematic review and meta-analysis [J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2016, 14:62.
- [19] Madafeiton MA, Bombokossou D, Zheng C, et al. Neuro-muscular electrical stimulation and biofeedback therapy may improve endometrial growth for patients with thin endometrium during frozen-thawed embryo transfer: a preliminary report [J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2011, 9:122.
- [20] Tan JC, Li P, Wang Q, et al. Autologous menstrual blood-derived stromal cells transplantation for severe Asherman's syndrome [J]. *Hum Reprod*, 2016, 31:2723-2729.
- [21] Santamaria X, Cabanillas S, Cervello I, et al. Autologous cell therapy with CD133 + bone marrow-derived stem cells for refractory Asherman's syndrome and endometrial atrophy: a pilot cohort study [J]. *Hum Reprod*, 2016, 31:1087-1096.
- [22] AAGL Advancing Minimally Invasive Gynecology Worldwide. AAGL practice report; practice guidelines for management of intrauterine synechiae [J]. *J Minim Invasive Gynecol*, 2010, 17:1-7.
- [23] 中华医学会妇产科学分会. 宫腔粘连临床诊疗中国专家共识 [J]. *中华妇产科杂志*, 2015, 50:881-887.
- [24] He RH, Gao HJ, Li YQ, et al. The associated factors to endometrial cavity fluid and the relevant impact on the IVF-ET outcome [J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2010, 8:46.
- [25] He Q, Tsang LL, Ajonuma LC, et al. Abnormally up-regulated cystic fibrosis transmembrane conductance regulator expression and uterine fluid accumulation contribute to Chlamydia trachomatis-induced female infertility [J]. *Fertil Steril*, 2010, 93:2608-2614.
- [26] 庄芳, 赵美芳. 经阴道超声诊断宫腔粘连的临床分析 [J]. *实用妇科内分泌杂志(电子版)*, 2016, 3:56-59.
- [27] Tower AM, Frishman GN. Cesarean scar defects: an underrecognized cause of abnormal uterine bleeding and other gynecologic complications [J]. *J Minim Invasive Gynecol*, 2013, 20:562-572.
- [28] Barbieri RL. Stenosis of the external cervical os: an association with endometriosis in women with chronic pelvic pain [J]. *Fertil Steril*, 1998, 70:571-573.
- [29] Griffiths AN, Watermeyer SR, Klentzeris LD. Fluid within the endometrial cavity in an IVF cycles—a novel approach to its management [J]. *J Assist Reprod Genet*, 2002, 19:298-301.
- [30] Liu S, Shi L, Shi J. Impact of endometrial cavity fluid on assisted reproductive technology outcomes [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2016, 132:278-283.
- [31] Akman MA, Erden HF, Bahceci M, et al. Endometrial fluid visualized through ultrasonography during ovarian stimulation in IVF cycles impairs the outcome in tubal factor, but not PCOS, patients [J]. *Hum Reprod*, 2005, 20:906-909.
- [32] He RH, Zhu XM. How to deal with fluid in the endometrial cavity during assisted reproductive techniques [J]. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2011, 23:190-194.
- [33] Kotaro K, Hidehiko M, Kehei Y, et al. Chronic endometritis: potential cause of infertility and obstetric and neonatal complications [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2016, 75:13-22.
- [34] McQueen DB, Bernardi LA, Stephenson MD. Chronic endometritis in women with recurrent early pregnancy loss and/or fetal demise [J]. *Fertil Steril*, 2014, 101:1026-1030.
- [35] Hyun JP, You SK, Tae KY, et al. Chronic endometritis and infertility [J]. *Clin Exp Reprod Med*, 2016, 43:185-192.
- [36] Wu D, Kimura F, Zheng L, et al. Chronic endometritis modifies decidualization in human endometrial stromal cells [J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2017, 15:16.
- [37] Yuqing C, Ruili F, Yuanna L, et al. Analysis of the diagnostic value of CD138 for chronic endometritis, the risk factor for the pathogenesis of chronic endometritis and the effect of chronic endometritis on pregnancy: a cohort study [J]. *BMC Womens Health*, 2016, 16:60-66.
- [38] Kurman R, Carcangiu M, Herrington C, et al. World Health Organisation classification of tumors of female reproductive organs [M]. 4<sup>th</sup> ed. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer (IARC) Press, 2014.
- [39] 全国卫生产业企业管理协会妇幼健康产业分会生殖内分泌学组. 中国子宫内层增生诊疗共识 [J]. *生殖医学杂志*, 2017, 26:957-960.
- [40] Lowe MP, Cooper BC, Sood AK, et al. Implementation of assisted reproductive technologies following conservative management of FIGO grade I endometrial adenocarcinoma and/or complex hyperplasia with atypia [J]. *Gynecol Oncol*, 2003, 91:569-572.
- [41] Taieb S, Ceugnart L, Leblanc E, et al. MR imaging of endometrial carcinoma: role and limits [J]. *Bull Cancer*, 2002, 89:963-968.
- [42] Jadoul P, Donnez J. Conservative treatment may be beneficial for young women with atypical endometrial hyperplasia or endometrial adenocarcinoma [J]. *Fertil Steril*, 2003, 80:1315-1324.
- [43] Eleftheria K, Sean CD, Bakkum-Gamez JN. Preserving fertility in young patients with endometrial cancer: current perspectives [J]. *Int J Womens Health*, 2014, 6:691-701.
- [44] Baker J, Obermair A, Gebiski V, et al. Efficacy of oral or intrauterine device-delivered progestin in patients with complex endometrial hyperplasia with atypia or early endometrial adenocarcinoma: a meta-analysis and systematic review of the literature [J]. *Gynecol Oncol*, 2012, 125:263-270.
- [45] Zapardiel I, Cruz M, Diestro MD, et al. Assisted reproductive techniques after fertility-sparing treatments in gynaecological cancers [J]. *Hum Reprod Update*, 2016, 22:281-305.
- [46] Gurgan T, Bozdog G, Demiroglu A, et al. Preserving fertility before assisted reproduction in women with endometrial

- carcinoma: case report and literature review [J/OL]. *Reprod Biomed Online*, 2007, 15: 561-565.
- [47] Elizur SE, Beiner ME, Korach J, et al. Outcome of in vitro fertilization treatment in infertile women conservatively treated for endometrial adenocarcinoma [J]. *Fertil Steril*, 2007, 88: 1562-1567.
- [48] Colombo N, Creutzberg C, Amant F, et al. ESMO-ESGO-ESTRO consensus conference on endometrial cancer: diagnosis, treatment and follow-up [J]. *Radiother Oncol*, 2015, 117: 559-581.
- [49] Ichinose M, Fujimoto A, Osuga Y, et al. The influence of infertility treatment on the prognosis of endometrial cancer and atypical complex endometrial hyperplasia [J]. *Int J Gynecol Cancer*, 2013, 23: 288-293.
- [50] Niwa K, Tagami K, Lian Z, et al. Outcome of fertility-preserving treatment in young women with endometrial carcinoma [J]. *BOJG*, 2005, 112: 317-320.
- [51] 夏恩兰. 妇科内镜学[M]. 北京: 人民卫生出版社, 2001: 558-560.
- [52] Fernandez-Parra J, Rodriguez Oliver A, Lopez Criado S, et al. Hysteroscopic evaluation of endometrial polyps [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2006, 95: 144-148.
- [53] Bosteels J, Kasius J, Weyers S, et al. Hysteroscopy for treating subfertility associated with suspected major uterine cavity abnormalities[DB/OL]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, (2): CD009461.
- [54] Tiras B, Korucuoglu U, Polat M, et al. Management of endometrial polyps diagnosed before or during ICSI cycles [J/OL]. *Reprod Biomed Online*, 2012, 24: 123-128.
- [55] Lass A, Williams G, Abusheikha N, et al. The effect of endometrial polyps on outcomes of in vitro fertilization(IVF) cycles [J]. *J Assist Reprod Genet*, 1999, 16: 410-415.
- [56] Yanaihara A, Yorimitsu T, Motoyama H, et al. Location of endometrial polyp and pregnancy rate in infertility patients [J]. *Fertil Steril*, 2008, 90: 180-182.
- [57] Varasteh NN, Neuwirth RS, Levin B, et al. Pregnancy rates after hysteroscopic polypectomy and myomectomy in fertile women [J]. *Obstet Gynecol*, 1999, 94: 168-171.
- [58] Zheng QM, Mao HI, Zhao YJ, et al. Risk of endometrial polyps in women with endometriosis: a meta-analysis [J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2015, 13: 103.
- [59] Gu F, Zhang H, Ruan S, et al. High number of endometrial polyps is a strong predictor of recurrence: findings of a prospective cohort study in reproductive-age women [J]. *Fertil Steril*, 2018, 109: 493-500.

[编辑: 罗宏志]