

慢性组织细胞性绒毛间炎与复发性不良妊娠结局

严欣 高劲松*

中国医学科学院北京协和医学院北京协和医院 妇产科(国家妇产疾病临床医学研究中心),
北京 100730

【摘要】 慢性组织细胞性绒毛间炎(chronic histiocytic intervillitis, CHI)是妊娠期罕见的胎盘慢性炎症病变,其后续妊娠复发率高,与复发性不良妊娠结局如复发性流产、胎儿生长受限、胎死宫内和早产等密切相关。迄今为止,CHI发病的病理生理机制不明,缺乏诊断生物标志物,只能在分娩后通过胎盘病理检查来确诊。CHI尚无被证实有效的治疗方案,加强对CHI的认识及管理是一个产科难题,本综述系统梳理CHI的发病机制及CHI与复发性不良结局的临床关联及诊疗进展,为CHI的临床管理和进一步研究提供参考。

【关键词】 慢性组织细胞性绒毛间炎,不良妊娠结局,诊断,治疗

【中图分类号】 R715.5 **【文献标识码】** A

1 CHI概述

1.1 CHI的流行病学特征 慢性组织细胞性绒毛间炎(chronic histiocytic intervillitis, CHI)指活化的母体单核巨噬细胞斑片状或弥漫性浸润胎盘绒毛间隙,可能伴随绒毛及绒毛间隙类纤维蛋白沉积^[1]。CHI于妊娠早中晚期均可发生,在妊娠早期更为常见,发病率尚不完全明确^[2, 3]。法国一所大学医学中心分析了5276份胎盘样本,发现CHI的检出率为0.32%(17/5276),而在接受过组织学分析的妊娠早期胎儿丢失病例中,CHI的检出率为0.8%(21/2616)^[4];也有研究报道,根据妊娠孕周不同,CHI检出率约为1~10/1000^[3],或占有妊娠的比例不足1%^[2, 5]。

虽然CHI是一种罕见的胎盘炎症性疾病,其总体发病率较低,但因其与多种严重不良妊娠结局存在明确关联且高复发风险,成为产科领域备受关注

的病理状态。从疾病复发特征来看,现有临床研究已证实CHI具有极高的复发率,不同研究报道的复发率范围为25%~100%^[6, 7]。不同研究的复发率异质性可能与CHI病变的严重程度、诊断标准及患者选择的异质性相关,Sauvestre等提出的CHI分级评分系统显示,重度CHI患者的复发风险显著高于轻度病变者^[8]。

1.2 CHI的发病机制 CHI的病因尚不明确,多数研究认为CHI的发病机制与异常免疫反应相关,其病理过程与器官移植中的同种异体移植物排斥具有相似性^[9-14]。Banff移植病理分类是国际通用的实体器官移植病理诊断标准体系,根据显微镜下的病理指标进行评分,并将排斥反应分为抗体介导的排斥反应和T细胞介导的排斥反应。其中抗体介导的排斥反应具有三大核心诊断标准,包括组织损伤的组织学证据,抗体与组织相互作用的证据和特异性抗体的血清学证据^[15, 16]。

首先,CHI存在组织损伤,多项研究提示,CHI以母体CD68阳性单核巨噬细胞浸润胎盘绒毛间隙为典型表现^[3, 12, 17],CHI病例组每高倍视野的CD68阳性细胞计数均值为(88±23)个,而对照组

DOI: 10.13470/j.cnki.cjpd.2025.04.005

基金项目:国家重点研发计划(2022YFC2704505);北京协和医院中央高水平医院临床科研专项2022年专科提升项目(2022-PUMCH-B-075);中国医学科学院医学与健康科技创新工程(2022-I2M-1-012)

* 通信作者:高劲松, E-mail: gaojingsong@pumch.cn

为 (8 ± 5) 个^[18]。虽然以往认为 CHI 绒毛间隙中 T 淋巴细胞很少,但也有研究表明,除 CD68 阳性细胞外,CHI 患者绒毛间隙 T 淋巴细胞约占炎症细胞总数的 $(24\pm 5.7)\%$,且其 CD4⁺/CD8⁺亚群比值接近 1:1,是 CHI 与感染性疾病和慢性组织性绒毛炎的鉴别要点^[19]。此外,CHI 与绒毛膜间隙中调节性 T 淋巴细胞的增加有关^[19]。CHI 患者胎盘组织损伤还表现在绒毛周围纤维蛋白沉积。

其次,CHI 患者存在抗体与胎盘相互作用的证据。C4d 是补体经典途径激活后的稳定产物,可通过免疫组织化学方法在组织中检测到,目前已常规用于评估人类同种异体移植中的体液免疫状态^[20]。有研究提示,在 CHI 患者的胎盘样本中,C4d 免疫染色定位于合体滋养层的微绒毛边缘^[20],提示胎盘局部经典补体途径激活,这与移植排斥的体液免疫机制一致^[11]。也有研究提示,在有 CHI 相关复发性妊娠丢失史的女性中,其既往无 CHI 妊娠的胎盘中也存在 C4d 免疫染色阳性,这提示在后续妊娠出现 CHI 之前,这些女性既往妊娠中已存在经典补体途径激活及抗体介导的反应^[9]。

最后,多项研究表明 CHI 患者血清中存在胎儿特异性抗体。例如,75% 的 CHI 患者血清中存在针对父源人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)的抗体,而对照组中无一例存在^[11, 21, 22]。也有研究表明,母体针对人类血小板抗原(human platelet antigen, HPA)-1a 的同种免疫可导致 CHI 的发生^[14]。此外,也有研究发现 CHI 在单卵双胞胎中炎症表现一致,而在双卵双胞胎中表现不一致,也提示针对基因决定的胎儿抗原的病理性免疫机制是 CHI 发病的关键^[11]。

需要注意的是,有文献指出,合并自身免疫性疾病女性的 CHI 发病率有所增加^[10];另一项研究通过对 2 级或 3 级组织病理学 CHI 样本进行全面的转录组学分析发现,CHI 样本中 NLRP3-PYCARD 炎症小体通路激活程度显著升高,且 IL-1 β 加工过程异常^[23]。炎症小体是调控先天性免疫的关键通路,其异常激活属于“免疫调节紊乱”范畴,可导致促炎因子 IL-1 β /IL-18 的成熟和释放,并引发细胞凋亡,这与抗体介导的同种异体排斥机制不同^[23]。

这些都提示 CHI 的发病机制可能并非单纯的同种异体排斥,而是涉及更复杂的免疫调节失衡。

此外,部分文献报道 CHI 病理损伤与多种病毒感染相关,如肠道病毒和新型冠状病毒等,其机制可能涉及病毒直接损伤与免疫介导反应,这类病变可能导致严重胎盘实质破坏,增加胎儿生长受限、死胎、新生儿死亡等不良围产结局风险,文献报道感染导致的 CHI 病变一般不复发,且 CHI 的诊断一般需除外感染因素^[1, 24-27]。

2 CHI 与复发性不良妊娠结局的临床关联

2.1 CHI 患者的临床特征和高危因素 CHI 发病率低,其确诊依赖分娩后的胎盘病理检查,产科及病理科医师对其认识不足使得临床中对该病的识别与预判难度极大^[28]。明确 CHI 患者的临床特征,是实现高危人群早期识别与干预的基础,也有助于临床将 CHI 纳入严重胎盘疾病的专项管理体系,减少因认知不足导致的诊疗延误。当前,有关 CHI 的多数研究仅为个案报道或病例系列研究,多数缺少健康对照,仅能初步了解 CHI 患者的临床特征,具体危险因素还需要进一步的研究证实。

既往不良妊娠史是 CHI 发病的高危因素之一,一项来自法国的单中心回顾性研究^[29],纳入了 2000 年至 2020 年的 10 万余例孕周 ≥ 14 周的妊娠案例,其中,10252 例妊娠在分娩后接受了胎盘病理学检查,最终 151 例确诊为 CHI;CHI 患者的不良妊娠史发生率显著高于“低风险”对照组,与对照组相比,CHI 病例的早期流产发生率为 20.0% (OR=2.6, 95% CI:1.5-4.8),晚期流产发生率为 4.8% (OR=8.8, 95% CI:1.1-187),胎死宫内发生率为 5.4% (OR=5.6, 95% CI:1.7-19.8)。

免疫相关异常是 CHI 发病与复发的又一关键环节,现有临床研究与病例报道表明,CHI 患者自身免疫病的发病率似乎高于普通妊娠人群^[10]。例如,有文献报道,CHI 与无肌病性皮肌炎、干燥综合征、系统性红斑狼疮和抗磷脂综合征相关^[30-32]。一项对 12 名妇女 38 次 CHI 妊娠的回顾性研究中,4/12 (33%) 的患者合并有抗磷脂综合征^[32]。另一项回顾性研究纳入了 6 名确诊为 CHI 的患者,2/6

(33%)的患者合并系统性红斑狼疮^[31]。CHI 与自身免疫病关联的核心机制可能在于自身免疫病患者存在免疫调节失衡,患者体内异常激活的免疫系统不仅攻击自身组织,还可能对胎儿半同种异体抗原产生过度排斥反应,进而诱发 CHI^[10]。此外,自身免疫病相关的自身抗体可能通过交叉反应识别胎盘滋养层细胞表面的抗原,激活补体系统,加重胎盘损伤,为 CHI 的发生奠定病理基础^[10]。但目前关于自身免疫病与 CHI 关联的研究多基于小样本队列或病例报道,缺乏大样本前瞻性研究验证因果关系,且部分 CHI 患者虽存在免疫异常,但未达到自身免疫病或 APS 的诊断标准,提示可能存在“亚临床免疫紊乱”这一中间状态^[33]。

2.2 CHI 与复发性流产 复发性流产(recurrent pregnancy loss, RPL)是指生命孕育过程中因各种因素持续存在导致的多次妊娠失败^[34]。临床上,自然流产的发生率为 15%~25%,两次及以上流产和三次及以上流产的发生率分别为 5%和 1%^[35]。RPL 病因复杂,目前已知,遗传因素、内分泌因素、自身免疫性疾病、血栓形成异常、子宫解剖异常及子宫内膜感染等多种因素均可能导致 RPL,但其潜在分子机制仍未完全明确^[34, 36]。仍有约 50%的 RPL 病例病因不明^[35]。RPL 会对患者及其家庭造成社会、情感及心理层面的多重影响,对 RPL 的病因及发病机制进行深入研究具有重要意义^[37]。

CHI 是 RPL 发生的一种不常见但重要的原因,也是妊娠晚期胎儿丢失的原因之一^[3, 38, 39]。一项回顾性研究纳入了来自 21 例患者的 45 份胎盘标本,其中有 31 份发现了 CHI,在 19 例有 3 次或 3 次以上妊娠的患者中,有 8 例出现 RPL,其中原发性 RPL(≥ 3 次连续自然流产且无存活子女)的发生率为 5/8^[3]。也有研究持相反意见,认为 CHI 患者的首次妊娠中,胎儿丢失风险并不升高,但在第二次妊娠后或发生两次既往流产后胎儿丢失的风险显著升高^[29]。一项来自于马来西亚的个案报道了 1 例 41 岁的女性 16 年间连续 13 次发生孕早期 RPL,针对 RPL 原因的实验室检查均未发现有意义的结果,在对流产组织样本进行病理学分析发现,CHI 是该患者 RPL 的重要原因,提示对 RPL 患者的流产样本

进行病理学检查尤其是 CHI 检查的必要性^[39]。

2.3 CHI 与胎儿生长受限 胎儿生长受限(fetal growth restriction, FGR),指因母体、胎儿和(或)胎盘功能异常导致胎儿未达到应有的遗传学生长潜能^[40],FGR 发病率约 10%,是围生期和新生儿期发病和死亡的重要原因^[41]。研究报道,CHI 患者 FGR 的发病率约为 71.6%,远高于普通人群^[7]。

CHI 患者胎盘通常小而薄,重量小于相应孕周胎盘,CHI 是导致胎盘功能不全的原因之一^[42]。胎盘功能不全是 FGR 的最常见危险因素,考虑胎盘功能不全需除外胎儿遗传异常、结构异常、感染以及孕妇有毒有害物质暴露或某些药物使用等,产前无法直接做出诊断。有研究提示,CHI 患者胎盘更密集的纤维蛋白沉积与早期自然流产和宫内生长受限显著相关^[5]。也有研究通过定量 CD68 阳性单核巨噬细胞和纤维蛋白沉积对胎盘进行组织病理学严重程度评分,发现绒毛膜间浸润的严重程度与胎儿生长受限等不良妊娠结局呈正相关^[43]。

2.4 CHI 与胎死宫内 全球范围内关于胎死宫内的定义不同,WHO 定义为胎龄 ≥ 28 周或胎儿体重 ≥ 1000 g 的胎儿宫内死亡;我国的定义指胎龄 ≥ 20 周或胎儿体重 ≥ 350 g 的胎儿宫内死亡^[44, 45]。文献报道,根据 WHO 和我国的定义,胎死宫内的发病率分别约为 14.3%^[46]和 23%^[47]。胎死宫内是由母体、胎盘和胎儿因素等多种因素相互作用的最终结果^[48]。在美国,仍有 30%的胎死宫内原因不明^[49]。

一项小样本研究表明,诊断为 CHI 的 16 例患者有 7 例(43.8%)发生了胎死宫内^[50]。另一项英国的研究纳入了 1064 例胎死宫内的患者,其中 946 例进行了胎盘病理学检查,发现胎死宫内患者中 1/3 可归因于胎盘异常,其中约 2%存在特定的组织学异常,包括 CHI 和大量绒毛周围纤维蛋白沉积^[51]。尽管胎死宫内病例中明确归因于胎盘组织学异常的比例较低,但 CHI 作为可引发复发性妊娠失败的重要病因,其诊断依赖胎盘病理学检查。因此,对于胎死宫内开展胎盘病理学检查具有必要性;即使是拒绝接受全面胎儿尸检的胎死宫内患者,临床仍应强烈建议其进行胎盘病理学检查,以排查 CHI 等胎盘相关致病因素^[51]。

2.5 CHI与其他复发性不良结局 CHI可导致胎盘功能不全,因此与复发性早产、子痫前期等疾病的发生密切相关^[4, 52, 53],且与活产子代远期神经发育异常的风险密切相关^[54]。一项meta分析纳入了11项研究共182名患者,发现CHI患者早产率为67.6%^[7]。即使经过干预,CHI的早产率也维持在30%^[33]。CHI患者发生子痫前期的风险约为33%~43.8%^[31, 50]。CHI与活产子代远期神经发育异常存在关联,但其二者间的因果关系尚需更多研究进一步验证。此外,CHI常伴随胎盘功能不良、早产、FGR及妊娠期高血压疾病等并发症,这些因素也可能在子代神经发育过程中产生重要影响,其与CHI对神经发育的协同作用或独立作用机制仍需深入探讨。

当前,对于CHI与复发性不良妊娠结局关联的解释,多聚焦于其引发的胎盘功能不全这一病理环节。值得注意的是,CHI患者自身的特征性因素,如合并自身免疫病,也可能在复发性不良妊娠结局的发生中发挥协同作用,其具体交互机制仍需进一步阐明。在此背景下,如何实现对CHI患者的精准识别,并制定个体化管理方案,既是避免不良妊娠结局的关键所在,也是当前临床实践中面临的挑战。

3 CHI相关复发性不良妊娠结局的临床诊疗策略

3.1 CHI的诊断与筛查 胎盘病理学检查是CHI诊断的金标准,但目前不同研究对CHI的定义及病理学诊断标准尚未统一,这在一定程度上影响了研究结果的一致性与可比性。一项纳入近年CHI相关研究的meta分析提出了一套相对明确的诊断标准^[7]:①病变局限于绒毛间隙;②绒毛间隙浸润的单核细胞约80%为CD68阳性细胞;③受累绒毛间隙的比例应 $\geq 5\%$;④除外临床或组织病理学感染征象。不过,该套诊断标准的适用性仍需在不同人群的研究中进一步验证,以明确其普适性与可靠性。

由于胎盘病理学检查属于产后回顾性诊断,临床实践中同样需要可靠的产前预警指标以实现CHI的产前筛查。已知CHI患者在产前常出现明确的胎盘功能不全表现,因此理论上,用于筛查胎盘功能不全的相关临床指标,或可作为CHI的潜在筛

查工具。近年来已有研究证实,CHI患者血清碱性磷酸酶(ALKP)水平显著升高^[5, 55],这一现象推测与合体滋养细胞损伤相关,即受损的合体滋养细胞会向母体循环释放更多ALKP,进而导致血清ALKP水平上升^[56]。另有研究提出,55.6%的CHI病例中观察到碱性磷酸酶水平显著升高,且若将血清ALKP水平设定为正常参考范围上限的2.5倍,或许可用于临床识别CHI高风险人群^[5]。此外,有研究提示,发生CHI患者,从孕中期早期开始就表现出持续较低的胎盘生长因子水平(妊娠16~20周时,胎盘生长因子<第10百分位数的占80%;20~24周时占88.9%;24~28周时分别占85.7%),且多伴有正常的子宫动脉多普勒波形(搏动指数平均值>第95百分位数的比例仅为25%)^[50, 57]。尽管ALKP、胎盘生长因子和子宫动脉多普勒波形等指标与CHI之间可能存在一定相关性,但其作为CHI及不良妊娠结局预测指标的价值仍需进一步研究验证。

3.2 CHI的治疗与管理 CHI的病因尚未明确,由于其复发率极高且可导致复发性不良妊娠结局,需要在后续妊娠中采取治疗与管理措施,但目前尚无有效方法治疗妊娠期CHI。已有研究提出,CHI的发病可能与免疫致病机制相关,临床上当前多采用基于免疫机制的治疗方案对CHI进行管理,常用的治疗方案包括单药治疗和联合治疗,具体药物包括阿司匹林、泼尼松、低分子肝素、其他免疫抑制剂,如羟氯喹、硫唑嘌呤、阿达利单抗、他克莫司等^[58]。

一项系统综述与Meta分析^[58]纳入20项研究共659例CHI妊娠,结果显示CHI常用治疗(阿司匹林、泼尼松、低分子肝素等单药或联合方案)对活产率的改善无统计学意义($OR=1.79, 95\% CI: 0.33-9.61, P=0.50$),指出当前CHI治疗证据不足,需多中心前瞻性研究明确药物安全性与有效性,并建立标准化诊断及分级体系。近期另一项研究对18例CHI患者的胎盘样本与6例对照组样本进行转录组分析,发现CHI中NLRP3-PYCARD炎症小体通路及IL-1 β 、IL-18等促炎因子显著激活;进一步对3例既往多次CHI相关不良妊娠且常规治疗无效的患者,采用“阿那白滞素+秋水仙碱+羟氯喹

十低剂量阿司匹林”进行炎症小体靶向治疗,胎盘检查显示 CHI 病变减少或消失,炎症小体通路表达下调,均实现健康足月分娩,证实炎症小体靶向治疗或可预防复发性 CHI 不良围产结局^[23]。一项小样本病例报道评估了静脉注射免疫球蛋白治疗 CHI 的效果^[59],该研究纳入了 4 例既往经糖皮质激素+羟氯喹+低分子肝素+阿司匹林等联合治疗失败,至少 4 次妊娠丢失且至少 1 次经病理确诊 CHI 的患者,4 例患者常规妊娠丢失病因及免疫筛查均阴性,其中 3 例于 β -HCG 阳性后在联合诊疗的基础上启动静脉注射免疫球蛋白(1g/kg,每 15 天 1 次至分娩),最终 1 例患者于孕 36 周活产、1 例于孕 39 周活产,1 例因慢性高血压及伴大量纤维蛋白沉积的严重胎盘病变于孕 15 周流产,第 4 例孕 20 周时严重胎儿生长受限加用静脉注射免疫球蛋白,于孕 36 周活产。该研究首次证实静脉注射免疫球蛋白对 CHI 可能治疗获益,但因样本量小,需更大规模研究验证其在 CHI 治疗中的有效性。此外,也有研究纳入 13 例反复 CHI 患者,分析其 54 次自体妊娠与 17 次代孕妊娠结局,发现自体妊娠存活子代率仅 13%(7/54),且伴随较高的流产、死胎及胎儿生长受限率,而代孕妊娠 88%(15/17)为足月或近足月正常体重活产,4 份代孕胎盘病理检查均无 CHI 迹象,证实代孕或可改善难治性 CHI 患者妊娠结局,为这类患者提供了替代生育途径的证据^[52]。

CHI 作为一种罕见的胎盘疾病,其发病机制尚未完全阐明。受限于疾病罕见性及机制研究的不足,当前临床采用的治疗方案多基于小样本临床观察数据或个案经验总结,缺乏大规模随机对照试验等高级别循证医学证据支持,治疗方案的标准化与有效性仍有待验证。因此,未来需优先开展 CHI 病因学的深入研究,明确其核心致病机制;同时,应设计并实施多中心、大样本的随机对照研究,系统评估各类治疗手段的安全性及有效性,进而构建科学、规范的 CHI 诊疗与长期管理体系,最终改善 CHI 患者围产结局。

4 展望

当前 CHI 研究领域仍存在许多亟待解决的关

键问题。首先,目前仍缺乏统一的 CHI 病理诊断标准,不同研究采用的诊断依据存在差异,导致研究结果之间可比性受限,同时应提高普通病理医师与产科医师对 CHI 的认知水平,减少临床漏诊;其次,CHI 的发病机制研究深度不足,对 CHI 发病的具体作用机制及调控通路等关键分子机制尚未明确,难以完整解析疾病病理过程,未来可重点探索 CHI 的特异性分子标志物以实现产前对高风险人群的筛查与识别;最后,CHI 治疗证据支撑薄弱,应开展多中心、大样本随机对照试验,比较不同治疗方案对 CHI 复发的有效性与安全性,同时建立 CHI 患者数据库以实现母婴结局的长期随访。

利益冲突 所有作者声明不存在利益冲突

参考文献

- [1] COLLIN-BUND V, POINDRON V, VAN QUYEN P L, et al. Controversies in chronic histiocytic intervillitis [J]. J Gynecol Obstet Hum Reprod, 2025, 54(4): 102931.
- [2] TRAEDER J, JONIGK D, FEIST H, et al. Pathological characteristics of a series of rare chronic histiocytic intervillitis of the placenta [J]. Placenta, 2010, 31(12): 1116-1119.
- [3] BOYD T K, REDLINE R W. Chronic histiocytic intervillitis: a placental lesion associated with recurrent reproductive loss [J]. Hum Pathol, 2000, 31(11): 1389-1396.
- [4] MEKINIAN A, COSTEDOAT-CHALUMEAU N, CARBILLON L, et al. Intervillites chroniques histiocytaires: bilan et prise en charge [J]. La Revue de Médecine Interne, 2018, 39(2): 117-121.
- [5] MARCHAUDON V, DEVISME L, PETIT S, et al. Chronic histiocytic intervillitis of unknown etiology: clinical features in a consecutive series of 69 cases [J]. Placenta, 2011, 32(2): 140-145.
- [6] HUSSEIN K, STUCKI-KOCH A, MÜLLER A M, et al. Complement receptor-associated CD163 (+)/CD18 (+)/CD11c(+)/CD206(-)/CD209(-) expression profile in chronic histiocytic intervillitis of the placenta [J]. Placenta, 2019, 78:23-28.
- [7] BOS M, NIKKELS P G J, COHEN D, et al. Towards standardized criteria for diagnosing chronic intervillitis of unknown etiology: A systematic review [J]. Placenta, 2018, 61:80-88.
- [8] SAUVESTRE F, MATTUIZZI A, SENTILHES L, et al.

- Chronic intervillitis of unknown etiology: development of a grading and scoring system that is strongly associated with poor perinatal outcomes [J]. *Am J Surg Pathol*, 2020, 44(10): 1367-1373.
- [9] CHAN E S, DE KONING L, YU W, et al. C4d staining is present in normal placentas from pregnancies prior to pregnancy loss associated with chronic histiocytic intervillitis and is reduced by immunomodulatory therapy in subsequent pregnancies [J]. *Pediatr Dev Pathol*, 2023, 26(4): 374-387.
- [10] BRADY C A, WILLIAMS C, SHARPS M C, et al. Chronic histiocytic intervillitis: A breakdown in immune tolerance comparable to allograft rejection[J]? *Am J Reprod Immunol*, 2021, 85(3): e13373.
- [11] BENACHI A, RABANT M, MARTINOVIC J, et al. Chronic histiocytic intervillitis: manifestation of placental alloantibody-mediated rejection [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2021, 225(6): 662.e1-662.e11.
- [12] ALBERSAMMER L, LEON J, MARTINOVIC J, et al. Histologic and molecular features shared between antibody-mediated rejection of kidney allografts and chronic histiocytic intervillitis support common pathogenesis [J]. *J Pathol*, 2025, 266(2): 177-191.
- [13] SHANGARIS P, MARTIN MONREAL M T. Maternal-fetal immune rejection: parallels between placental CHI and allograft rejection [J]. *J Pathol*, 2025, 267(2): 121-125.
- [14] NEDBERG N H, TUROWSKI G, GUZ K, et al. Platelet alloimmunization is associated with low grade chronic histiocytic intervillitis - A new link to a rare placental lesion? [J]. *Placenta*, 2021, 112:89-96.
- [15] LOUPY A, LEFAUCHEUR C. Antibody-Mediated rejection of Solid-Organ allografts [J]. *N Engl J Med*, 2018, 379(12): 1150-1160.
- [16] HAAS M, LOUPY A, LEFAUCHEUR C, et al. The Banff 2017 kidney meeting report: revised diagnostic criteria for chronic active T cell-mediated rejection, antibody-mediated rejection, and prospects for integrative endpoints for next-generation clinical trials [J]. *Am J Transplant*, 2018, 18(2): 293-307.
- [17] KROP J, VAN DER MEEREN L E, VAN DER HOORN M P, et al. Identification of a unique intervillous cellular signature in chronic histiocytic intervillitis [J]. *Placenta*, 2023, 139:34-42.
- [18] HELLER D S. CD68 immunostaining in the evaluation of chronic histiocytic intervillitis [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2012, 136(6): 657-659.
- [19] CAPUANI C, MEGGETTO F, DUGA I, et al. Specific infiltration pattern of FOXP3 + regulatory T cells in chronic histiocytic intervillitis of unknown etiology [J]. *Placenta*, 2013, 34(2): 149-154.
- [20] BENDON R W, COVENTRY S, THOMPSON M, et al. Significance of C4d immunostaining in placental chronic intervillitis [J]. *Pediatr Dev Pathol*, 2015, 18(5): 362-368.
- [21] REUS A D, VAN BESOUW N M, MOLENAAR N M, et al. An immunological basis for chronic histiocytic intervillitis in recurrent fetal loss [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2013, 70(3): 230-237.
- [22] CRAWFORD A, MOORE L, BENNETT G, et al. Recurrent chronic histiocytic intervillitis with intrauterine growth restriction, osteopenia, and fractures [J]. *Am J Med Genet A*, 2016, 170(11): 2960-2964.
- [23] MATTUIZZI A, SAUVESTRE F, FARGEIX T, et al. Inflammasome-targeted therapy might prevent adverse perinatal outcomes of recurrent chronic intervillitis of unknown etiology [J]. *Nat Commun*, 2024, 15(1): 9396.
- [24] EIKMANS M, MORALES-PRIETO D M, VAN DER HOORN M L, et al. Editorial: Immunological challenges around pregnancy complications associated with failures of maternal tolerance to the fetus [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 983739.
- [25] SCHWARTZ D A, MULKEY S B, ROBERTS D J. SARS-CoV-2 placentitis, stillbirth, and maternal COVID-19 vaccination: clinical-pathologic correlations [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2023, 228(3): 261-269.
- [26] ZAIGHAM M, GISSELSSON D, SAND A, et al. Clinical-pathological features in placentas of pregnancies with SARS-CoV-2 infection and adverse outcome: case series with and without congenital transmission [J]. *Bjog*, 2022, 129(8): 1361-1374.
- [27] FREDRIKSSON L, TIDHOLM QVIST E, SIROTKINA M, et al. Placental pathology in a large (Swedish) cohort of SARS-CoV-2 infected mothers [J]. *Placenta*, 2024, 145: 100-106.
- [28] LEE A X, TAN B R Y, KHO C L, et al. Chronic histiocytic intervillitis (CHI): an under-recognised condition with potential serious sequelae in pregnancy [J]. *BMJ Case Rep*, 2021, 14(4): e241637.
- [29] MAWA A, BIZET G, STICHELBOU M, et al. Characteristics of women presenting with chronic histiocytic intervillitis during pregnancy: A case-control study [J]. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*, 2025, 54(2): 102882.

- [30] ALONSO-ESPÍAS M, MARTÍNEZ-SÁNCHEZ N, ROBLES-MARHUENDA A, et al. Diagnosis of amyopathic dermatomyositis after two intrauterine fetal deaths [J]. *Obstet Med*, 2021, 14(2): 109-112.
- [31] JACQUES S M, QURESHI F. Chronic intervillitis of the placenta [J]. *Arch Pathol Lab Med*, 1993, 117(10): 1032-1035.
- [32] REVAUX A, MEKINIAN A, NICAISE P, et al. Antiphospholipid syndrome and other autoimmune diseases associated with chronic intervillitis [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2015, 291(6): 1229-1236.
- [33] MEKINIAN A, COSTEDOAT-CHALUMEAU N, MASSEAU A, et al. Chronic histiocytic intervillitis: outcome, associated diseases and treatment in a multicenter prospective study [J]. *Autoimmunity*, 2015, 48(1): 40-45.
- [34] DIMITRIADIS E, MENKHORST E, SAITO S, et al. Recurrent pregnancy loss [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2020, 6(1): 98.
- [35] Practice Committee of the American Society for Reproductive Medicine. Evaluation and treatment of recurrent pregnancy loss: a committee opinion [J]. *Fertil Steril*, 2012, 98(5): 1103-1111.
- [36] BAGKOU DIMAKOU D, TAMBLYN J, JUSTIN C, et al. Diagnosis and management of idiopathic recurrent pregnancy loss (RPL): Current immune testing and immunomodulatory treatment practice in the United Kingdom [J]. *J Reprod Immunol*, 2022, 153:103662.
- [37] LA X, WANG W, ZHANG M, et al. Definition and multiple factors of recurrent spontaneous abortion [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2021, 1300:231-257.
- [38] CHAN J S. Villitis of unknown etiology and massive chronic intervillitis [J]. *Surg Pathol Clin*, 2013, 6(1): 115-126.
- [39] MOHD FUAD S K, ADZNAN N, HAYATI A R, et al. Chronic histiocytic intervillitis in consecutive miscarriages: A potential pitfall in routine examination of conceptus [J]. *Malays J Pathol*, 2020, 42(3): 439-444.
- [40] GARDOSI J, CHANG A, KALYAN B, et al. Customised antenatal growth charts [J]. *Lancet*, 1992, 339(8788): 283-287.
- [41] LEES C C, ROMERO R, STAMPALJIA T, et al. Clinical Opinion: The diagnosis and management of suspected fetal growth restriction: an evidence-based approach [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2022, 226(3): 366-378.
- [42] MOSS C G, DILWORTH M R, HARRIS L K, et al. Understanding a potential role for the NLRP3 inflammasome in placenta-mediated pregnancy complications [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2025, 93(4): e70077.
- [43] BOS M, KOENDERS M J M, DIJKSTRA K L, et al. The severity of chronic histiocytic intervillitis is associated with gestational age and fetal weight [J]. *Placenta*, 2023, 131:28-35.
- [44] LAWN J E, BLENCOWE H, WAISWA P, et al. Stillbirths: rates, risk factors, and acceleration towards 2030 [J]. *The Lancet*, 2016, 387(10018): 587-603.
- [45] 孔北华, 马丁, 段涛. 妇产科学(第十版) [M]. 北京: 人民卫生出版社, 2024.
- [46] United Nations Inter-agency Group for Child Mortality Estimation (UN IGME). Stillbirth [EB-OL]. [2025-03]. <https://data.unicef.org/topic/child-survival/stillbirths/>.
- [47] GBD 2021 Global Stillbirths Collaborators. Global, regional, and national stillbirths at 20 weeks' gestation or longer in 204 countries and territories, 1990-2021: findings from the Global Burden of Disease Study 2021 [J]. *Lancet*, 2024, 404(10466): 1955-1988.
- [48] LAWN J E, BLENCOWE H, WAISWA P, et al. Stillbirths: rates, risk factors, and acceleration towards 2030 [J]. *Lancet*, 2016, 387(10018): 587-603.
- [49] Stillbirth Collaborative Research Network Writing Group. Causes of death among stillbirths [J]. *Jama*, 2011, 306(22): 2459-2468.
- [50] AGRAWAL S, PARKS W T, ZENG H D, et al. Diagnostic utility of serial circulating placental growth factor levels and uterine artery Doppler waveforms in diagnosing underlying placental diseases in pregnancies at high risk of placental dysfunction [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2022, 227(4): 618.e1-618.e16.
- [51] MAN J, HUTCHINSON J C, HEAZELL A E, et al. Stillbirth and intrauterine fetal death: role of routine histopathological placental findings to determine cause of death [J]. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 2016, 48(5): 579-584.
- [52] CORNISH E F, BELARDO C A A, TURNELL R, et al. Gestational surrogacy for women with recurrent pregnancy loss due to refractory chronic histiocytic intervillitis [J]. *Bjog*, 2023, 130(12): 1552-1554.
- [53] FEIST H, VON KAISENBERG C, HUSSEIN K. Pathologisch-anatomische und klinische aspekten der plazenta bei frühgeburt [J]. *Der Pathologe*, 2017, 38(4): 248-259.
- [54] CHEN A, ROBERTS D J. Placental pathologic lesions with a significant recurrence risk - what not to miss! [J]. *Apmis*, 2018, 126(7): 589-601.

- [55] TITAU C, TERNYNCK C, PAUCHET M, et al. Total alkaline phosphatase levels by gestational age in a large sample of pregnant women [J]. Placenta, 2023, 132:32-37.
- [56] KOBAYASHI L, KEATING S, MALINOWSKI A K, et al. Chronic histiocytic intervillitis - Clinical, biochemical and radiological findings: An observational study [J]. Placenta, 2018, 64:1-6.
- [57] KINGDOM J C, AUDETTE M C, HOBSON S R, et al. A placenta clinic approach to the diagnosis and management of fetal growth restriction [J]. Am J Obstet Gynecol, 2018, 218(2s): s803-s817.
- [58] MOAR L, SIMELA C, NANDA S, et al. Chronic histiocytic

intervillitis (CHI): current treatments and perinatal outcomes, a systematic review and a meta-analysis [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 13:945543.

- [59] ABISOROR N, CHELOUFI M, COHEN J, et al. Intravenous immunoglobulins for recurrent chronic histiocytic intervillitis: A series of case studies [J]. Am J Reprod Immunol, 2024, 92(1): e13898.

(收稿日期:2025-10-28)

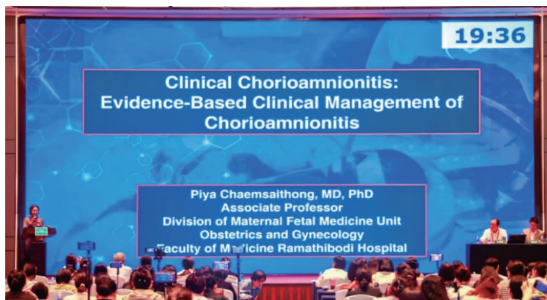
编辑:刘邓浩

· 视频导读 ·

基于循证医学的绒毛膜羊膜炎的临床管理见解

Piya Chaemsathong

(泰国玛希隆大学 Ramathibodi 医院)



泰国玛希隆大学 Ramathibodi 医院母胎医学专家 Piya Chaemsathong 教授在 2025 年中国胎儿医学大会主旨演讲中指出目前绒毛膜羊膜炎的临床诊断准确性不足,临床体征对感染诊断准确性低,易过度诊断,治疗过程中抗生素的使用也存在滥用问题,多项研究显示,产妇发热时使用单剂量抗生素即可,持续用药未显优势,且双药或三药联用效果无差异。未来需要进一步优化诊断标准,减少对临床症状的依赖,避免

过度医疗,提升管理精准度。

DOI: 10.13470/j.cnki.cjpd.2025.04.013