

# 胎盘慢性炎性疾病的定义、分类及病理学特征

郭存存 李真真 孟姣 张杰\*

青岛大学附属山东省妇幼保健院 病理科, 山东 济南 250014

**【摘要】** 狭义的胎盘慢性炎性疾病被定义为一组以多种炎细胞(淋巴细胞、浆细胞、嗜酸性粒细胞和(或)巨噬细胞)浸润胎盘组织,破坏胎盘结构并影响胎盘功能的疾病,包括慢性绒毛炎、慢性蜕膜炎、慢性绒毛膜羊膜炎、慢性组织细胞性绒毛间隙炎和嗜酸性/T细胞绒毛膜血管炎。广义的胎盘慢性炎性疾病还包括与之伴随出现的非炎性疾病,主要指大量绒毛周围纤维蛋白沉积,定义为超过 25%的绒毛间隙被纤维蛋白占据。目前,病理学检查仍然是确诊慢性胎盘炎性疾病的唯一手段,提高对该类疾病的认识,对防治再次不良妊娠结局具有重要的临床意义。

**【关键词】** 胎盘;慢性;炎症;免疫

**【中图分类号】** R714.56, R365 **【文献标识码】** A

炎性疾病是胎盘最常见的病理改变之一,相比于备受瞩目的胎盘急性炎性疾病(以急性绒毛膜羊膜炎为代表),胎盘的慢性炎性疾病在一定程度上被忽视。这组病变表现形式差异很大,根据病因可分为感染性和非感染性,其中感染性病例仅占一小部分,而非感染性病例发病率更高<sup>[1]</sup>。越来越多的证据<sup>[2-5]</sup>表明,非感染性胎盘慢性炎性疾病的发病机制与母体对胎儿的半同种异体移植排斥反应相关,危害性较感染性胎盘慢性炎性疾病更大,常与不良妊娠结局,如早期流产、胎儿生长受限、晚期胎儿宫内死亡以及复发性妊娠丢失显著相关,已成为患者和临床医生关注的焦点,其精准诊断的重要性日益凸显。本文将从定义、分类以及病理学特征等方面对该类疾病进行论述。

## 1 慢性绒毛炎

慢性绒毛炎(chronic villitis, CV)是指一组以绒毛间质出现淋巴细胞、巨噬细胞、浆细胞和(或)多核巨细胞浸润为特征的病变,分为感染性绒毛炎和病因不明的绒毛炎。

1.1 感染性绒毛炎 感染性绒毛炎约占所有慢性绒毛炎的 1%<sup>[6]</sup>,通常发生在妊娠早、中期,最常见

于 TORCH 感染,与多种围生期胎儿并发症(胎儿先天性感染、胎儿生长受限、胎儿水肿、胎儿宫内死亡等)相关<sup>[7]</sup>。

在大体检查中,感染性绒毛炎的胎盘常检出重量异常,表现为<第 10 百分位数区间的小胎盘或>第 90 百分位数区间的大胎盘<sup>[6]</sup>。某些特异性感染还可能导致胎盘大体结构异常,如巨细胞病毒感染导致胎盘小而厚、梅毒感染导致胎盘非水肿性巨大<sup>[8,9]</sup>。胎盘实质通常缺乏肉眼可见的异常改变,偶尔在切面中查见苍白、质硬的病灶。感染性绒毛炎镜下以绒毛间质出现淋巴细胞和巨噬细胞浸润为特点,有时也可见浆细胞和多核巨细胞,后两者的出现更提示其为一种感染性病变。受累绒毛多呈簇状,弥散、均匀地分布于胎盘中,绒毛间质血管常硬化、闭塞,下游伴或不伴无血管绒毛出现。病原体很少在常规 HE 切片中检出,仅少数特异性感染能够查见具有诊断价值的病理表现(如巨细胞病毒“猫头鹰眼样”病毒包涵体、单纯疱疹病毒包涵体、弓形虫囊肿等),有时也需要结合免疫组化、原位杂交等辅助手段来明确。

1.2 病因不明的绒毛炎(villitis of unknown etiology, VUE) VUE 是胎盘慢性炎性疾病最常见的代表之一,表现为母体 CD8<sup>+</sup>的细胞毒性 T 细胞浸润并破坏胎盘绒毛,同时伴有绒毛内胎儿巨噬细胞

(霍夫鲍尔细胞)的增殖与活化。这一特征性改变也支持其发病机制与母体对胎儿的排斥反应相关。

VUE 见于 5%~15% 的妊娠<sup>[3]</sup>,发生率随孕周增加而升高,推测其原因可能与接近足月妊娠时保护胎盘绒毛免受母体 T 细胞破坏的免疫调节机制逐渐丧失有关<sup>[8,10]</sup>。文献报道<sup>[11,12]</sup> VUE 在足月胎盘中的发病率高达 19%~33%,绝大多数病例为低级别,通常具有正常的妊娠结局;而高级别 VUE 与胎儿生长受限、神经发育障碍和复发显著相关,仅占 1.2%<sup>[13]</sup>。

VUE 通常缺乏特异性大体改变。当绒毛周围纤维蛋白沉积增多时,胎盘切面可观察到边界不清的灰白色质硬病灶,常呈斑片状分布,此时胎盘的重量较同孕周正常胎盘增加。数据显示<sup>[13]</sup>,取 3 个胎盘蜡块(全层)检出 VUE 的概率约 62%;增加取材蜡块数到 6~7 个时,VUE 检出率可提高至 85%。显微镜下 VUE 以绒毛间质出现 CD8+ 的淋巴细胞浸润为主要特点,病变局灶或斑片状分布,常与周围正常胎盘间形成清晰的界线。不同于感染性绒毛炎的是,VUE 常表现为胎盘的不均质受累,根据病变的具体位置可分为三种分布模式:近端型、远端型和基底型。近端型约占 30%,病变主要位于绒毛膜板下,可累及大的干绒毛血管,导致血管腔闭塞,进而出现下游大面积无血管绒毛,影响胎儿血管灌注,后果通常最为严重;远端型约占 50%,主要位于胎盘实质内,涉及终末绒毛和成熟中间型绒毛;基底型约占 20%,主要位于底板或底板下,涉及附着于底板的锚定绒毛,常与慢性蜕膜炎相关<sup>[14,15]</sup>。

研究<sup>[16]</sup>证实,VUE 的级别与不良妊娠风险呈正相关,级别越高,风险越大。因此,病理报告中应明确体现 VUE 的级别。低级别 VUE 定义为单病灶中受累的相邻绒毛<10 个,同时要求病灶数至少有 2 处;进一步又分为局灶性(病变累及单张切片)和多灶性(病变累及两张及以上切片)。高级别 VUE 为至少一处病灶>10 个相邻绒毛受累,同时要求多张切片有多个病灶;进一步又分为斑片状(病变多灶)和弥漫性(病变累及超过 30% 的远端绒毛)。在极其罕见的情况下,可仅查见 1 处病灶(不满足 VUE 的诊断标准),其临床意义目前尚不清

楚,笔者建议根据受累绒毛的数量将其在报告中描述为“潜在低级别 VUE(单病灶,<10 个相邻绒毛受累)”或者“潜在高级别 VUE(单病灶,>10 个相邻绒毛受累)”。

## 2 与 VUE 相关的胎盘慢性炎症性疾病

VUE 并非一种孤立性病变,常与慢性绒毛膜羊膜炎、慢性蜕膜炎、嗜酸性/T 细胞绒毛膜血管炎在同一胎盘中同时出现,在过去被称为胎盘慢性炎症四联症。

2.1 慢性绒毛膜羊膜炎 慢性绒毛膜羊膜炎定义为胎盘绒毛膜滋养层或绒毛膜羊膜内出现淋巴细胞浸润。研究<sup>[17]</sup>显示,其在早产儿胎盘中被高频诊断,是妊娠晚期自发性早产最常见的胎盘病理改变之一。

慢性绒毛膜羊膜炎可单独发生,但更常见与 VUE 和慢性蜕膜炎同时出现,这一现象也支持其发病机制可能与母体原发性免疫反应有关。绒毛膜与蜕膜的交界处作为一个较大的母胎界面,利于蜕膜中的母体免疫细胞识别绒毛膜中的滋养细胞<sup>[6]</sup>,当出现免疫耐受失衡时,该界面便首当其冲成为炎症发生的第一战场。

慢性绒毛膜羊膜炎大体改变不明显。显微镜下可见绒毛膜羊膜或绒毛膜板内淋巴细胞浸润,以游离胎膜受累更为常见,病变多呈斑片状分布,部分可伴有相邻绒毛膜的微小坏死。慢性绒毛膜羊膜炎的分级和分期基于淋巴细胞的分布以及数量<sup>[18]</sup>:1 期定义为淋巴细胞局限于绒毛膜滋养细胞层;2 期定义为淋巴细胞浸润绒毛膜羊膜结缔组织内。1 级定义为淋巴细胞散在分布,同时要求病灶超过 2 处;2 级定义为炎细胞弥漫性浸润。级别越高,说明炎症发生的时间越长;级别越高,则反映炎症程度越重。

2.2 慢性蜕膜炎 慢性蜕膜炎通常是指底蜕膜中出现混合性淋巴细胞浆细胞的浸润。也有学者认为应当把浆细胞缺乏但淋巴细胞弥漫聚集的情况包含在该诊断中<sup>[19]</sup>。

慢性蜕膜炎是胎盘慢性炎症中较为常见的一种病变。尤其在早产胎盘以及自然流产胎盘中,发生率可高达 25% 及 30%<sup>[20]</sup>,往往伴随 VUE 和慢性绒

毛膜羊膜炎一起出现,是母体免疫反应下的一种组织学改变。慢性蜕膜炎在复发性流产中发生率也较高,可能与母体反复受到胎儿抗原刺激有关<sup>[6]</sup>。

大体检查不易发现慢性蜕膜炎。镜下表现为底蜕膜中出现散在、稀疏分布的浆细胞,特殊情况下呈弥漫浸润,周围几乎总是伴有淋巴细胞的增多,并且常合并VUE(尤其是底板型VUE)和慢性绒毛膜羊膜炎一同出现。

**2.3 嗜酸性/T细胞绒毛膜血管炎** 嗜酸性/T细胞绒毛膜血管炎(eosinophilic/T-cell chorionic vasculitis, ETCV)在2002年被首次描述,发生率不足1%<sup>[21]</sup>,在胎盘慢性炎性疾病中较为罕见。特征性表现为以胎儿来源的CD3+的淋巴细胞、嗜酸性粒细胞为主的混合性炎细胞浸润绒毛膜板大血管。文献报道<sup>[22,23]</sup>,约32%~43%的ETCV合并VUE,另有19%的病例与慢性蜕膜炎同时发生。

ETCV多是偶然发现,镜下可见绒毛膜板血管壁内嗜酸性粒细胞、淋巴细胞和巨噬细胞聚集。这些炎细胞来源于胎儿,常累及绒毛膜板的单根(常见)或数根(少数情况下)血管,多局限于血管壁内,伴或不伴血管腔血栓形成。ETCV中炎细胞的分布具有特异性,它们几乎总是存在于朝向绒毛间隙而背向羊膜腔的一侧<sup>[24]</sup>,支持发病机制与母体免疫反应相关。而在急性绒毛膜血管炎中,炎细胞在羊水中微生物的趋化作用下更倾向于朝向羊膜腔一侧分布,二者正好相反。

VUE、慢性绒毛膜羊膜炎、慢性蜕膜炎和ETCV具有较强的关联性,但具体机制还在研究当中。重要的是,当镜下发现其中任何一种病变时,都应当考虑到其他三种病变存在的可能,此时需要在显微镜下认真寻找,避免漏诊。

### 3 慢性组织细胞性绒毛间隙炎

慢性组织细胞性绒毛间隙炎(chronic histiocytic intervillitis, CHI)最早由Labarrere和Mullen于1987年<sup>[25]</sup>报道,是一种罕见的胎盘病理改变。该病变主要表现为单一的组织细胞在绒毛间隙内呈斑片状至弥漫性浸润,常伴有绒毛周围纤维蛋白沉积和滋养细胞损伤。多项研究结果<sup>[4,26]</sup>均支持其发

病机制与母体原发性免疫反应有关。

CHI可发生在妊娠期的任何阶段,与胎儿生长受限、胎儿宫内死亡、自然流产等不良妊娠结局密切相关<sup>[27,28]</sup>,未经治疗的CHI患者复发率高达67%~100%<sup>[29]</sup>。

CHI的胎盘通常小而薄,重量低于相应孕周的正常胎盘。部分病例因绒毛周围纤维蛋白沉积增多,胎盘实质变得弥漫质硬,切面可见灰白色斑片状病灶。镜下,胎盘多个区域的绒毛间隙内出现慢性炎细胞片状或弥漫性浸润,以CD68+的组织细胞为主(>80%),可混有少量T淋巴细胞。此外,炎细胞经常被观察到附着于绒毛表面,这与部分病例出现局灶性绒毛周围纤维蛋白沉积有关。推测其原因可能是炎细胞黏附并损伤绒毛表面的合体滋养细胞,导致绒毛间质或滋养层基底膜暴露,进而发生绒毛周围血小板聚集并纤维蛋白沉积<sup>[1]</sup>。诊断CHI的标准要求至少5%的绒毛间隙受累。

荟萃分析<sup>[30,31]</sup>显示,绒毛间质浸润的严重程度与不良妊娠结局的严重程度成正比;绒毛间质浸润越重,胎盘重量就越轻、胎儿出生体重就越轻,胎儿生长受限以及妊娠丢失概率就越高。Rota分类基于炎细胞浸润绒毛间隙的比例,将CHI分为3级:1级是指炎症细胞浸润5%~10%的绒毛间隙;2级是指炎症细胞浸润10%~50%的绒毛间隙;3级是指炎症细胞浸润50%以上的绒毛间隙。明确CHI的分级具有重要的临床指导意义。

### 4 大量绒毛周围纤维蛋白沉积

大量绒毛周围纤维蛋白沉积是指大于25%的绒毛周围被纤维蛋白包裹的一种病理表现。

本病较为罕见,其本身并不属于胎盘炎症,也非孤立性疾病,而是一种常与胎盘慢性炎性疾病(主要是VUE和CHI)伴发的病变<sup>[3]</sup>。多项研究表明,大量绒毛周围纤维蛋白沉积与不良妊娠结局有关(胎儿死亡风险约15%~80%,早产和胎儿生长受限发生率约26%~58%,复发风险约12%~78%)<sup>[32,33]</sup>。

大体上,胎盘重量常明显减轻(<第10百分位数)。纤维蛋白从母体底板延伸至绒毛膜板下方,呈

网格样,苍白、致密。病变较轻者,切面可见沿胎盘底板分布较厚的带状纤维层,至少累及底板面积的25%,呈橘黄色,表层质硬、深部质软;重者胎盘外观橘黄至苍白色,切面弥漫质硬,呈橙白相间的花纹样改变。镜下,绒毛周围被大量纤维蛋白包裹,表现为均质、红染的无定形物质广泛占据绒毛间隙,自底板延伸至绒毛膜板下方,受累绒毛分离、无拥挤,可伴有萎缩、硬化及梗死。根据病变范围,分为经典型(重度:至少一张切片上,纤维蛋白包裹母体底板侧绒毛超过3mm,也称母体底板梗死),透壁型(中度:纤维蛋白自母体底板延伸至绒毛膜板下方,至少在一张切片上包绕 $\geq 50\%$ 的绒毛)和边缘型(轻度:纤维蛋白自母体底板延伸至绒毛膜板下方,至少在一张切片上包绕25%~50%的绒毛)。在诊断大量绒毛周围纤维蛋白沉积时,必须参考相关临床病史和围产儿预后。

综上所述,胎盘慢性炎性疾病是一类密切关系到妊娠结局的疾病综合征。通过病理学技术,对胎盘进行大体和镜下的检查,可以明确诊断并精准分类。为临床在患者再次妊娠时采取干预措施,正确评估和指导提供可靠依据,在一定程度上降低再次不良妊娠结局发生的概率。

**利益冲突** 所有作者声明不存在利益冲突

### 参考文献

- [1] 赵澄泉,陶祥,李娟,等. 胎盘诊断病理学[M]. 北京:北京科学技术出版社, 2022:198-212.
- [2] MATTUIZZI A, SAUVESTRE F, ANDRÉ G, et al. Adverse perinatal outcomes of chronic intervillitis of unknown etiology: an observational retrospective study of 122 cases[J]. *Sci Rep*, 2020,10(1):12611.
- [3] CORNISH EF, MCDONNELL T, WILLIAMS DJ. Chronic inflammatory placental disorders associated with recurrent adverse pregnancy outcome[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 825075.
- [4] FEIST H, LEHMANN U, BAJWA S, et al. Villitis of unknown etiology, chronic deciduitis, chronic chorioamnionitis and chronic histiocytic intervillitis in monozygotic and dizygotic twin pregnancies. A retrospective analysis of 16 cases[J]. *Placenta*, 2023,133:32-39.
- [5] FEIST H, BAJWA S, PECKS U. Hypertensive disease, preterm birth, fetal growth restriction and chronic inflammatory disorders of the placenta: experiences in a single institution with a standardized protocol of investigation[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2022,306(2):337-347.
- [6] [美]雷蒙德. W. 瑞德兰(Redline RW). 胎盘和产科病理学[M]. 陶祥,等,译. 北京:北京科学技术出版社, 2020:123-136.
- [7] 林晓萍,刘建军,邱惠萍,等. 疱疹病毒感染与不良妊娠结局相关性的研究进展[J]. *中华微生物学和免疫学杂志*, 2014, 34(4):319-322.
- [8] LA TORRE R, NIGRO G, MAZZOCCO M, et al. Placental enlargement in women with primary maternal cytomegalovirus infection is associated with fetal and neonatal disease[J]. *Clin Infect Dis*, 2006,43(8):994-1000.
- [9] HUSIEV VM, KHAPCHENKOVA DS, DUBYNA SO, et al. Morphological and immunohistochemical signs of placental disorders of women after syphilitic infection[J]. *Wiad Lek*, 2022,75(12):2958-2964.
- [10] REDLINE RW. Villitis of unknown etiology: noninfectious chronic villitis in the placenta[J]. *Hum Pathol*, 2007, 38(10):1439-1446.
- [11] NOWAK C, JOUBERT M, JOSSIC F, et al. Perinatal prognosis of pregnancies complicated by placental chronic villitis or intervillitis of unknown etiology and combined lesions: About a series of 178 cases[J]. *Placenta*, 2016,44:104-108.
- [12] ROMERO R, KIM YM, PACORA P, et al. The frequency and type of placental histologic lesions in term pregnancies with normal outcome[J]. *J Perinat Med*, 2018,46(6):613-630.
- [13] REDLINE RW, RAVISHANKAR S, BAGBY CM, et al. Four major patterns of placental injury: a stepwise guide for understanding and implementing the 2016 Amsterdam consensus[J]. *Mod Pathol*, 2021,34(6):1074-1092.
- [14] REDLINE RW, ARIEL I, BAERGEN RN, et al. Fetal vascular obstructive lesions: nosology and reproducibility of placental reaction patterns[J]. *Pediatr Dev Pathol*, 2004,7(5):443-452.
- [15] REDLINE RW, O'RIORDAN MA. Placental lesions associated with cerebral palsy and neurologic impairment following term birth[J]. *Arch Pathol Lab Med*, 2000,124(12):1785-1791.
- [16] REDLINE RW. Severe fetal placental vascular lesions in term infants with neurologic impairment[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2005,192(2):452-457.
- [17] KIM CJ, ROMERO R, KUSANOVIC JP, et al. The frequency, clinical significance, and pathological features of

- chronic chorioamnionitis; a lesion associated with spontaneous preterm birth[J]. *Mod Pathol*, 2010, 23(7): 1000-1011.
- [18] HEEREMA-MCKENNEY A, POPEK EJ, DE PAEPE M. Diagnostic pathology: placenta (2nd edition) [M]. Philadelphia, PA: Elsevier, 2019: 146-167.
- [19] KHONG TY, BENDON RW, QURESHI F, et al. Chronic deciduitis in the placental basal plate: definition and interobserver reliability[J]. *Hum Pathol*, 2000, 31(3): 292-295.
- [20] LEE JY, HONG JS, KIM EN, et al. Placental C4d as a common feature of chromosomally normal and abnormal miscarriages[J]. *Virchows Arch*, 2014, 464(5): 613-620.
- [21] FRASER RB, WRIGHT JR JR. Eosinophilic/T-cell chorionic vasculitis[J]. *Pediatr Dev Pathol*, 2002, 5(4): 350-355.
- [22] KHONG TY, MOONEY EE, NIKKELS PGJ, et al. Pathology of the placenta. a practical guide[M]. Springer, Cham: Springer Nature Switzerland AG, 2019: 109-113.
- [23] KATZMAN PJ. Chronic inflammatory lesions of the placenta [J]. *Semin Perinatol*, 2015, 39(1): 20-26.
- [24] JACQUES SM, QURESHI F, KIM CJ, et al. Eosinophilic/T-cell chorionic vasculitis: a clinicopathologic and immunohistochemical study of 51 cases[J]. *Pediatr Dev Pathol*, 2011, 14(3): 198-205.
- [25] LABARRERE C, MULLEN E. Fibrinoid and trophoblastic necrosis with massive chronic intervillitis: an extreme variant of villitis of unknown etiology[J]. *Am J Reprod Immunol Microbiol*, 1987, 15(3): 85-91.
- [26] NACHI 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.
- [27] 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.
- [28] BOS M, HARRIS-MOSTERT ETMS, VAN DER MEEREN LE, et al. Clinical outcomes in chronic intervillitis of unknown etiology[J]. *Placenta*, 2020, 91: 19-23.
- [29] PARANT O, CAPDET J, KESSLER S, et al. Chronic intervillitis of unknown etiology (CIUE): relation between placental lesions and perinatal outcome[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2009, 143(1): 9-13.
- [30] BOS M, KOENDERS MJM, DIJKSTRA KL, et al. The severity of chronic histiocytic intervillitis is associated with gestational age and fetal weight[J]. *Placenta*, 2023, 131: 28-35.
- [31] 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.
- [32] DEVISME L, CHAUVIERE C, FRANQUET-ANSART H, et al. Perinatal outcome of placental massive perivillous fibrin deposition: a case-control study[J]. *Prenat Diagn*, 2017, 37(4): 323-328.
- [33] ADAMS-CHAPMAN I, VAUCHER YE, BEJAR RF, et al. Maternal floor infarction of the placenta: association with central nervous system injury and adverse neurodevelopmental outcome[J]. *J Perinatol*, 2002, 22(3): 236-241.

(收稿日期: 2025-12-10)

编辑: 刘邓浩