

自体血小板富集血浆联合粒细胞集落刺激因子宫腔灌注对反复着床失败患者子宫内膜容受性及临床结局的影响[△]

马宁*,周知,周璟,胡嘉嘉,赵立强,陈姣,卢伟英*(海南省妇女儿童医学中心生殖医学中心,海口 570206)

中图分类号 R984 文献标志码 A 文章编号 1672-2124(2023)02-0158-05
DOI 10.14009/j.issn.1672-2124.2023.02.006



摘要 目的:探讨自体血小板富集血浆(PRP)联合粒细胞集落刺激因子(G-CSF)宫腔灌注对反复着床失败(RIF)患者子宫内膜容受性(ER)及临床结局的影响。方法:选择2020年1月至2022年7月该院收治的RIF患者76例,按照冻融胚胎移植前是否进行宫腔灌注,分为PRP+G-CSF灌注组($n=38$)和对照组(未灌注, $n=38$)。记录两组患者的胚胎种植率、化学妊娠率、临床妊娠率、早期流产率和异位妊娠率,比较胚胎移植日两组患者的子宫内膜厚度、形态、内膜血流类型以及血流动力学指标[子宫动脉搏动指数(PI)、阻力指数(RI)],并记录PRP+G-CSF组患者宫腔灌注不良事件的发生情况。结果:治疗后,PRP+G-CSF组患者的胚胎种植率、化学妊娠率和临床妊娠率分别为46.88%(30/38)、60.53%(23/38)和60.53%(23/38),高于对照组的26.56%(17/38)、31.58%(12/38)和31.58%(12/38),差异均有统计学意义($P<0.05$)。两组患者的早期流产率分别为4.35%(1/23)、16.67%(2/12),差异无统计学意义($P>0.05$)。两组患者均无异位妊娠发生,且PRP+G-CSF组患者无宫腔灌注不良事件发生。胚胎移植日,PRP+G-CSF组患者的子宫内膜厚度为(10.20±2.02)mm,较对照组的(9.15±1.51)mm增厚,差异有统计学意义($P<0.05$);子宫内膜血流类型GⅡ型及以上占比、C型内膜占比为86.84%(33/38)、89.47%(34/38),均高于对照组的65.79%(25/38)、71.05%(27/38),差异均有统计学意义($P<0.05$)。胚胎移植日,PRP+G-CSF组患者的子宫动脉PI和RI分别为2.35±0.53和0.83±0.08,均低于对照组的2.69±0.49和0.87±0.09,差异均有统计学意义($P<0.05$)。结论:PRP联合G-CSF宫腔灌注能改善RIF患者子宫内膜厚度、血流灌注情况,进而改善其ER及妊娠结局。

关键词 自体血小板富集血浆;粒细胞集落刺激因子;宫腔灌注;反复着床失败;子宫内膜容受性;临床结局

Effects of Autologous Platelet-Rich Plasma Combined with Granulocyte Colony-Stimulating Factor for Intrauterine Perfusion on Endometrial Receptivity and Clinical Outcome in Patients with Repeated Implantation Failure[△]

MA Ning, ZHOU Zhi, ZHOU Jing, HU Jiajia, ZHAO Liqiang, CHEN Jiao, LU Weiyong (Center for Reproductive Medicine, Hainan Women and Children's Medical Center, Haikou 570206, China)

ABSTRACT **OBJECTIVE:** To probe into the effects of autologous platelet-rich plasma (PRP) combined with granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) for intrauterine perfusion on endometrial receptivity (ER) and clinical outcome in patients with repeated implantation failure (RIF). **METHODS:** Totally 76 patients with RIF admitted into this hospital from Jan. 2020 to Jul. 2022 were selected and divided into PRP+G-CSF perfusion group (38 cases) and control group (no perfusion, 38 cases) according to whether or not intrauterine perfusion was performed before frozen-thawed embryo transfer. The embryo implantation rates, chemical pregnancy rates, clinical pregnancy rates, early miscarriage rates and ectopic pregnancy rates of both groups were recorded, the thickness, morphology, blood flow type and hemodynamic indexes [uterine artery pulsatility index (PI), resistance index (RI)] of endometrium were compared between two groups on the day of embryo transfer, and the incidence of adverse events of uterine perfusion in the PRP+G-CSF group was recorded. **RESULTS:** After treatment, the embryo implantation rate, chemical pregnancy rate and clinical pregnancy rate of the PRP+G-CSF group were respectively 46.88% (30/38), 60.53% (23/38) and 60.53% (23/38), which were higher than those of the control group [26.56% (17/38), 31.58% (12/38) and 31.58% (12/38)], with statistically significant differences ($P<0.05$). The early abortion rates were 4.35% (1/23)

△ 基金项目:海南省自然科学基金高层次人才项目(No. 820RC771)

* 副主任医师,硕士。研究方向:生殖内分泌与辅助生殖技术。E-mail:maninggirl@163.com

通信作者:主任医师。研究方向:生殖内分泌与辅助生殖技术。E-mail:2490206511@qq.com

and 16.67% (2/12) in the two groups, with no statistically significant difference ($P>0.05$). No ectopic pregnancy occurred in both groups, and there were no adverse events of intrauterine perfusion in the PRP+G-CSF group. On the day of embryo transfer, the endometrial thickness of patients in the PRP+G-CSF group was (10.20 ± 2.02) mm, which was thicker than that of the control group [(9.15 ± 1.51) mm], with statistically significant difference ($P<0.05$); the percentage of endometrial blood flow type G II or above and the percentage of C-type endometrium were respectively 86.84% (33/38) and 89.47% (34/38), which were higher than those in the control group [65.79% (25/38) and 71.05% (27/38)], with statistically significant differences ($P<0.05$). On the day of embryo transfer, the uterine artery PI and RI levels of patients in the PRP+G-CSF group were 2.35 ± 0.53 and 0.83 ± 0.08 , which were lower than those of the control group (2.69 ± 0.49 and 0.87 ± 0.09), with statistically significant differences ($P<0.05$). CONCLUSIONS: PRP combined with G-CSF intrauterine perfusion can improve endometrial thickness and blood perfusion in patients with RIF, thus improve their ER and pregnancy outcomes.

KEYWORDS Autologous platelet-rich plasma; Granulocyte colony-stimulating factor; Intrauterine perfusion; Repeated implantation failure; Endometrial receptivity; Clinical outcome

反复着床失败 (repeated implantation failure, RIF) 是不孕症治疗领域的一大难题, 更已成为阻碍体外受精 (*in vitro* fertilization, IVF) 妊娠率进一步提高的瓶颈, RIF 指优质胚胎在几个新鲜和 (或) 冷冻胚胎移植周期后仍未能植入子宫内膜而获得临床妊娠, 这不仅给患者带来了一定的心理负面情绪, 更加重了其经济负担, 进而影响再次移植结局^[1]。RIF 的发生可能与胚胎缺陷、内分泌、血栓前状态、遗传因素和免疫状态等相关, 同时子宫内膜容受性 (endometrial receptivity, ER) 下降也是影响胚胎着床的主要因素之一, 因此, 如何改善胚胎种植环境, 即提高 ER 一直是临床攻克 RIF 的关键靶点^[2]。近年来, 宫腔灌注治疗备受关注, 其灌注方式主要包括自体细胞及药物。血小板富集血浆 (platelet-rich plasma, PRP) 是从患者新鲜全血中提取的血浆血小板浓缩物, 含有多种细胞因子及一大类生长因子, PRP 在创面愈合、口腔种植骨再生等方面均有应用, 近年来也有国内外研究结果表明 PRP 可作为治疗 RIF 及薄型子宫内膜的创新型方式^[3-4]。粒细胞集落刺激因子 (granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF) 是一种糖蛋白, 能够刺激中性粒细胞分化及增殖, 并通过一定机制改善 ER^[5]。有研究结果表明, 宫腔灌注 G-CSF 能够改善子宫内膜发育状态和血流灌注, 从而提高临床妊娠率^[6]。基于此, 本研究采用回顾性分析, 探究 PRP 联合 G-CSF 宫腔灌注对 RIF 患者 ER 及临床结局的影响, 以期为临床治疗 RIF 提供参考, 报告如下。

1 资料与方法

1.1 资料来源

选择 2020 年 1 月至 2022 年 7 月于我院就诊的 RIF 患者 76 例, 按照冻融胚胎移植前是否进行宫腔灌注, 分为 PRP+G-CSF 灌注组 ($n=38$) 和对照组 (未灌注, $n=38$)。RIF 诊断标准: 年龄 <40 岁, 已接受 ≥ 3 个新鲜胚胎移植周期或者冻融胚胎移植周期, 且累计移植 ≥ 4 枚优质胚胎而未能临床妊娠者^[7]。纳入标准: 基础卵泡刺激素 (FSH) <10 U/L; 无输卵管积水或已结扎; 内分泌检查正常; 自身免疫性抗体如抗心磷脂抗体、抗核抗体、抗甲状腺抗体及抗 $\beta 2$ -糖蛋白 1 抗体阴性。排除标准: 存在盆腔肿瘤患者; 有妊娠禁忌证或患有对妊娠有明确影响的疾病者; 子宫解剖结构异常 (单角子宫、双角子宫、

双子宫和纵隔子宫) 者; 存在重度子宫内膜异位症、黏膜下子宫肌瘤、子宫腺肌症、子宫内膜息肉及宫腔粘连等患者; 夫妻双方存在染色体异常者; 存在精神障碍或无法配合治疗者; 存在血液系统疾病者, 如遗传性易栓症等; 对本研究药物过敏者。

1.2 方法

1.2.1 冻融胚胎移植的内膜准备方案: (1) 降调节激素替代周期。月经期第 2—3 日皮下注射注射用醋酸亮丙瑞林微球 (规格: 3.75 mg) 3.75 mg, 28~30 d 后口服戊酸雌二醇片 (规格: 1 mg) 6 mg/d。当内膜厚度 ≥ 7 mm 时, 口服黄体酮胶囊 (规格: 50 mg) 300 mg/d 及阴道用黄体酮软胶囊 (规格: 0.1 g) 600 mg/d 转化内膜, 内膜转化第 4 日移植 1~2 枚卵裂胚, 或第 6 日移植 1~2 枚囊胚。(2) 激素替代周期。月经期第 2—3 日直接口服戊酸雌二醇片 (规格同上) 6 mg/d。当内膜厚度 ≥ 7 mm 时, 口服黄体酮胶囊 (规格同上) 300 mg/d 及阴道用黄体酮软胶囊 (规格同上) 600 mg/d 转化内膜, 内膜转化第 4 日移植 1~2 枚卵裂胚, 或第 6 日移植 1~2 枚囊胚。(3) 促排卵周期。月经期第 2—3 日口服来曲唑片 (规格: 2.5 mg) 2.5~5 mg/d, 共 5 d, 定期监测卵泡发育, 待排卵后口服黄体酮胶囊 (规格同上) 300 mg/d 及阴道用黄体酮软胶囊 (规格同上) 400 mg/d 黄体支持, 在排卵后的第 4 日移植 1~2 枚卵裂胚, 或第 6 日移植 1~2 枚囊胚。

1.2.2 PRP 的标准化制备: 采用患者自体外周血, 以两步离心法制成, 使用装有柠檬酸钠抗凝溶液 1.5 mL 的注射器抽取患者静脉血 20 mL, 1 200 r/min 离心 (离心半径 15 cm) 12 min 后, 吸取上层富含血小板的上清液, 再次以 2 500 r/min 离心 (离心半径 15 cm) 7 min, 吸弃离心管内上清液, 得到剩余约 1 mL 液体, 吹打混匀沉淀即为 PRP, 尽快用于宫腔灌注。

1.2.3 宫腔灌注: 患者充盈膀胱, 取膀胱截石位, 以安尔碘 III 型皮肤消毒剂消毒外阴, 使用窥器暴露宫颈, 用安尔碘 III 型皮肤消毒剂棉球擦洗阴道及宫颈, 用干棉球将阴道内多余液体擦干; 将一次性使用无菌胚胎移植管接上 2 mL 注射器, 抽取处理后的 PRP 液及重组人粒细胞刺激因子注射液 [规格: 9.0×10^6 IU (150 μ g)/0.9 mL] 0.9 mL 混匀, 在腹部超声的引导下将一次性使用无菌胚胎移植管经宫颈缓慢送入宫腔, 调整管尖端距宫底约 1 cm 处将混合液无阻力下全部缓慢

注入宫腔,停留 30 s 后轻轻取出一次性使用无菌胚胎移植管;必要时可使用宫颈钳牵拉宫颈,以便于一次性使用无菌胚胎移植管顺利进入宫腔;术后患者于手术床上臀高位静躺 5 min 后于观察室观察 30 min。对照组患者则不进行宫腔灌注处理。

1.3 观察指标

(1) 两组患者胚胎种植率比较: 胚胎种植率 = B 超发现宫内孕囊数/移植胚胎总数 × 100%。(2) 两组患者妊娠结局比较: 记录临床妊娠率、生化妊娠率、早期流产率、异位妊娠率以及 PRP+G-CSF 组宫腔灌注不良事件发生情况。于胚胎移植 4~6 周采用 B 超检查见宫内妊娠囊存在卵黄囊、胚芽及原始心血管搏动为临床妊娠。卵裂胚移植后 14 d、囊胚移植后 12 d 检测 β-HCG ≥ 25 IU/L 为化学妊娠。妊娠 12 周前发生胚胎停育或自然流产定义为早期流产。(3) 两组患者子宫内膜及血流动力学指标比较: 于胚胎移植日行阴道超声检查, 记录子宫动脉搏动指数 (PI)、阻力指数 (RI), 并参照 Gonen 标准将子宫

表 1 两组患者一般资料比较

Tab 1 Comparison of general information between two groups

组别	年龄/ ($\bar{x} \pm s$, 岁)	既往移植次数/ ($\bar{x} \pm s$, 次)	不孕年限/ ($\bar{x} \pm s$, 年)	体重指数/ ($\bar{x} \pm s$, kg/m ²)	AMH/ ($\bar{x} \pm s$, ng/mL)	FSH/ ($\bar{x} \pm s$, U/L)	移植胚囊周期 占比/例 (%)	内膜方案/例 (%)		
								促排卵周期	降调节 HRT 周期	HRT 周期
PRP+G-CSF 组 (n=38)	34.43 ± 3.64	4.11 ± 1.07	7.19 ± 2.01	21.94 ± 2.58	2.89 ± 0.83	6.82 ± 1.72	29 (76.32)	5 (13.16)	28 (73.68)	5 (13.16)
对照组 (n=38)	34.55 ± 4.12	4.24 ± 1.31	6.92 ± 1.45	22.00 ± 2.28	2.73 ± 0.62	7.05 ± 2.03	28 (73.68)	4 (10.35)	29 (76.32)	5 (13.16)
χ^2	0.135	0.474	0.672	0.107	0.952	0.533	0.070		0.130	
P	0.893	0.637	0.504	0.915	0.344	0.596	0.791		0.938	

2.2 两组患者胚胎种植率比较

两组患者平均移植胚胎数、移植优质胚胎率比较, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); PRP+G-CSF 组患者的胚胎种植率为 46.88%, 高于对照组的 26.56%, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 2。

表 2 两组患者胚胎种植率比较

Tab 2 Comparison of embryo implantation rates between two groups

组别	平均移植胚胎数/ ($\bar{x} \pm s$, 枚)	移植胚胎总数/枚	移植优质胚胎/枚 (%)	胚胎种植/枚 (%)
PRP+G-CSF 组 (n=38)	1.68 ± 0.46	64	49 (76.56)	30 (46.88)
对照组 (n=38)	1.68 ± 0.52	64	50 (78.13)	17 (26.56)
χ^2	0.089		0.045	5.682
P	0.929		0.833	0.017

2.3 两组患者妊娠结局比较

治疗后, PRP+G-CSF 组患者的化学妊娠率、临床妊娠率为 60.53%、60.53%, 高于对照组的 31.58%、31.58%, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$); 两组患者的早期流产率分别为 4.35%、16.67%, 差异无统计学意义 ($P > 0.05$); 两组患者均无异位妊娠发生, 且 PRP+G-CSF 组患者无宫腔灌注不良事件发生, 见表 3。

2.4 两组患者子宫内膜情况比较

胚胎移植日, PRP+G-CSF 组患者的子宫内膜厚度较对照组厚, 子宫内膜血流类型 G II 型及以上占比、C 型内膜占比高于对照组, 差异均有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 4。

2.5 两组患者子宫血流动力学指标水平比较

胚胎移植日, PRP+G-CSF 组患者的子宫动脉 PI、RI 水平均低于对照组, 差异有统计学意义 ($P < 0.05$), 见表 5。

内膜分为 A 型 (三线型, 为外层和中部强回声以及内层低回声或暗区, 宫腔中线回声明显)、B 型 (弱三线型, 宫腔中线回声不明显) 和 C 型 (均质强回声, 无宫腔中线回声)。子宫内膜下血流分型标准采用 Applebaum 分型法, 分为 I 型 (血管穿过内膜外侧低回声带但未达到内膜高回声外缘)、II 型 (血管穿过高回声外缘但未进入内膜低回声区) 和 III 型 (血管穿过内膜低回声区)。

1.4 统计学方法

采用 SPSS 20.0 统计学软件进行统计分析, 计量资料以 $\bar{x} \pm s$ 表示, 采用 t 检验; 计数资料以率 (%) 表示, 采用 χ^2 检验; $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般资料比较

两组患者年龄、既往移植次数、不孕年限、体重指数、抗米勒管激素 (AMH) 水平、FSH 水平、移植胚囊周期占比及内膜方案比较, 差异均无统计学意义 ($P > 0.05$), 见表 1。

表 3 两组患者妊娠结局比较 [例 (%)]

Tab 3 Comparison of pregnancy outcomes between two groups [cases (%)]

组别	化学妊娠	临床妊娠	早期流产	异位妊娠	宫腔灌注不良事件
PRP+G-CSF 组 (n=38)	23 (60.53)	23 (60.53)	1 (4.35, 1/23)	0 (0)	0 (0)
对照组 (n=38)	12 (31.58)	12 (31.58)	2 (16.67, 2/12)	0 (0)	—
χ^2	6.408	6.408	1.527	—	—
P	0.011	0.011	0.217	—	—

注: “—”表示无该数据

Note: “—” indicates that no data is available

表 4 两组患者子宫内膜情况比较

Tab 4 Comparison of endometrium between two groups

组别	子宫内膜厚度/ ($\bar{x} \pm s$, mm)	子宫内膜血流类型/例 (%)		内膜形态/例 (%)	
		G0—I 型	G II—III 型	B 型	C 型
PRP+G-CSF 组 (n=38)	10.20 ± 2.02	5 (13.16)	33 (86.84)	4 (10.53)	34 (89.47)
对照组 (n=38)	9.15 ± 1.51	13 (34.21)	25 (65.79)	11 (28.95)	27 (71.05)
χ^2	2.566		4.659		4.070
P	0.012		0.031		0.044

表 5 两组患者胚胎移植日 PI、RI 水平比较 ($\bar{x} \pm s$)

Tab 5 Comparison of PI and RI levels between two groups on the day of embryo transfer ($\bar{x} \pm s$)

组别	PI	RI
PRP+G-CSF 组 (n=38)	2.35 ± 0.53	0.83 ± 0.08
对照组 (n=38)	2.69 ± 0.49	0.87 ± 0.09
t	2.904	2.048
P	0.005	0.044

3 讨论

伴随胚胎实验室技术的不断提高, IVF 在治疗不孕症方面已取得了较好效果, 但仍有 5%~10% 的不孕症患者出现 RIF,

不能获得临床妊娠^[8]。RIF 是限制 IVF 成功率的主要原因之一,其对不孕不育患者的生理及心理都造成了极大影响,更不利于后续治疗^[9]。胚胎着床依赖于胚胎质量与 ER 间的协调,良好的 ER 是胚胎能顺利植入的前提,因而临床积极治疗改善 ER 十分重要^[10]。PRP 来源于自体血液,其血小板浓度为普通血浆的 4~5 倍,早期用于颌面外科,2015 年 Chang 等^[11]首次报告其在治疗子宫内膜 ≤ 7 mm 的不孕症妇女中具有较好的疗效。Bakhsh 等^[12]的研究结果表明,采用 PRP 治疗的 RIF 女性的妊娠率为 20%,高于仅通过宫内导管插入治疗的 13.33%,说明 PRP 能改善妊娠结局。G-CSF 是造血系特异性细胞因子,宫腔灌注 G-CSF 能够通过调节宫腔局部免疫和细胞黏附、影响子宫内膜相关基因的表达,从调节子宫内膜血管重塑等方面改善患者内膜发育状态、促进子宫内膜增厚等,减少妊娠损失^[13]。罗燕群等^[14]的研究结果表明,RIF 患者采用宫腔灌注 G-CSF 150 μ g 治疗 2 次,其 β -hCG 阳性率、临床妊娠率分别达到 77.5%、68.4%,效果优于灌注 1 次及 0 次者。

本研究结果显示,治疗后,PRP+G-CSF 组患者的胚胎种植率、化学妊娠率和临床妊娠率分别为 46.88%、60.53% 和 60.53%,高于对照组的 26.56%、31.58% 及 31.58%;两组患者早期流产率的差异无统计学意义($P>0.05$),两组患者均无异位妊娠发生,且 PRP+G-CSF 组患者无宫腔灌注不良事件发生,提示 PRP 联合 G-CSF 宫腔灌注有助于提高 RIF 患者的胚胎种植,进而改善其妊娠结局。PRP 在改善胚胎植入过程中的分子机制可能为:活化的 PRP 可直接促进子宫内膜上皮细胞、子宫内膜基质成纤维细胞等增殖、迁移,改善患者宫腔环境;同时在胚胎植入过程中,PRP 中的生长因子可对增殖、免疫和抗炎等起到调节作用,且血小板富集血浆由患者自体提供,不会发生变态反应,具有一定的安全性^[15]。宫腔灌注 G-CSF 能通过血管内皮生长因子(VEGF)促进子宫内膜血管生成,还可通过调节自然杀伤细胞毒性影响局部免疫功能,进而影响妊娠结局。张曦倩等^[16]的研究结果表明,宫腔内灌注 G-CSF 能够通过降低 γ 干扰素、白细胞介素(IL)17 水平以及提高 IL-10、转化生长因子 β 和 VEGF 水平来调节 RIF 患者 Th1/Th2 与 Th17/Treg 平衡状态,从而提高 RIF 患者的胚胎种植率、临床妊娠率。因此,PRP+G-CSF 联合宫腔灌注可能发挥协同作用,有助于提高 RIF 患者的胚胎种植率,改善其妊娠结局。

ER 与子宫内膜厚度、血流灌注和形态等相关,而内膜下的血流灌注是妊娠成功的重要前提^[17]。本研究中,胚胎移植日时,PRP+G-CSF 组患者的子宫内膜厚度较对照组厚,子宫内膜血流类型 G II 型及以上占比、C 型内膜占比均高于对照组,PRP+G-CSF 组患者的子宫动脉 PI、RI 水平均低于对照组,提示 PRP 联合 G-CSF 宫腔灌注能增加 RIF 患者子宫内膜厚度,改善其子宫内膜血流、子宫内膜形态,继而改善患者 ER。也有研究结果表明,采用宫腔灌注 G-CSF 治疗能改善 RIF 患者子宫内膜 PI、RI 水平,但与对照组比较,差异无统计学意义($P>0.05$)^[18]。该研究结果与本研究结果不同,可能是受到测量手段影响。本研究的创新之处在于,将 PRP 与 G-CSF 联合进行宫腔灌注,发挥协同效应,增强治疗效果,还可以减少因其他研

究^[19]中使用 G-CSF 反复皮下注射引起的不良反应,操作简单、经济廉价,且具有一定的安全性。本研究也存在一定的不足,本研究为单中心回顾性研究,样本量较小,且 PRP 用于生殖医学的时间较短,后期将扩大样本量联合多中心进行研究;同时,PRP 联合 G-CSF 宫腔灌注对于子代的影响也需要进一步研究,而两者联合治疗对于改善胚胎着床的机制也需进行动物实验研究加以验证。

综上所述,PRP 联合 G-CSF 宫腔灌注能改善 RIF 患者的 ER 和妊娠结局。

参考文献

- [1] MACKLON N S. The true incidence of recurrent implantation failure [J]. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2022, 34(3): 147-150.
- [2] 刘珊,高艳霞,邢建国,等. 金凤丸联合 GnRHa 降调节对反复种植失败不孕症患者子宫内膜容受性及妊娠结局的影响[J]. *临床误诊误治*, 2021, 34(10): 30-34.
- [3] 陈泽阳,张陈,翟超,等. 宫腔灌注富血小板血浆治疗反复胚胎种植失败及薄型子宫内膜效果的 Meta 分析[J]. *广西医学*, 2021, 43(9): 1118-1123.
- [4] NAZARI L, SALEHPOUR S, HOSSEINI S, et al. The effects of autologous platelet-rich plasma on pregnancy outcomes in repeated implantation failure patients undergoing frozen embryo transfer: a randomized controlled trial[J]. *Reprod Sci*, 2022, 29(3): 993-1000.
- [5] 金素芳,方锦川,李石,等. 重组人粒细胞集落刺激因子宫腔灌注对复发性流产患者子宫内膜容受性及妊娠结局的影响[J]. *陕西医学杂志*, 2020, 49(5): 592-594, 封 3.
- [6] 薄文嘉,张宁,苗秀明,等. 粒细胞集落刺激因子治疗反复种植失败临床效果的 Meta 分析[J]. *医学综述*, 2020, 26(21): 4342-4348.
- [7] 全松,刘婧. 反复种植失败的定义及影响因素[J]. *实用妇产科杂志*, 2018, 34(5): 321-324.
- [8] 季晓媛,苏雁,李欣,等. 宫腔灌注 HCG 对反复种植失败患者妊娠结局的影响[J]. *东南大学学报(医学版)*, 2021, 40(1): 7-11.
- [9] 刘梦莹,吕忠显,王海滨. 子宫解剖结构与子宫内膜围种植期生理变化[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2020, 36(6): 483-487.
- [10] 郭梅苓,颜军昊. 反复胚胎种植失败患者异常子宫内膜血流的评价和治疗方法的相关研究进展[J]. *现代妇产科进展*, 2021, 30(11): 876-878.
- [11] CHANG Y J, LI J J, CHEN Y Q, et al. Autologous platelet-rich plasma promotes endometrial growth and improves pregnancy outcome during *in vitro* fertilization[J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(1): 1286-1290.
- [12] BAKHSH A S, MALEKI N, SADEGHI M R, et al. Effects of autologous platelet-rich plasma in women with repeated implantation failure undergoing assisted reproduction[J]. *JBRA Assist Reprod*, 2022, 26(1): 84-87.
- [13] 贾姣姣,陈辉莲,唐慧珍. 绒促性素联合 G-CSF 宫内灌注对薄型子宫内膜不孕患者妊娠的影响[J]. *中国性科学*, 2021, 30(4): 85-88.

(下转第 168 页)