

辅助生殖技术中薄型子宫内膜治疗的研究进展

田 静(综述), 凌秀凤(审校)

基金项目: 国家自然科学基金项目(编号:81871210)

作者单位: 210000 江苏,南京医科大学附属妇产医院生殖医学中心(田 静,凌秀凤); 212200 江苏,扬中市人民医院妇产科(田 静)

作者简介: 田 静,大学本科,医学学士,主治医师,研究方向:生殖医学。E-mail:425231385@qq.com

通信作者: 凌秀凤,医学博士,主任医师,硕士研究生导师,研究方向:生殖医学。E-mail:lingxiufeng_njfy@163.com

【摘要】 薄型子宫内膜是指子宫内膜厚度低于能够获得妊娠的最低阈值,是评估子宫内膜容受性的重要指标。目前薄型子宫内膜的诊断标准尚未统一,对妊娠结局的影响尚不明确。该文对辅助生殖技术中薄型子宫内膜的治疗新进展作一综述。

【关键词】 子宫内膜; 雌激素受体; 宫腔粘连; 间充质基质细胞; 富血小板血浆

【中图分类号】 R 711.6; R 715.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1674-3806(2023)07-0746-05

doi:10.3969/j.issn.1674-3806.2023.07.22

Research progress in the treatment of thin endometrium in assisted reproductive technology TIAN Jing, LING Xiu-feng. Reproductive Medicine Center, Women's Hospital of Nanjing Medical University, Jiangsu 210000; Department of Obstetrics and Gynecology, the People's Hospital of Yangzhong City, Jiangsu 212200, China

【Abstract】 Thin endometrium refers to the thickness of the endometrium below the minimum threshold for obtaining pregnancy, and is an important indicator for evaluating endometrial receptivity. The diagnostic criteria of thin endometrium are not yet unified, and its impact on pregnancy outcomes is not yet clear. This paper reviews the new progress in the treatment of thin endometrium in assisted reproductive technology.

【Key words】 Endometrium; Estrogen receptor; Intrauterine adhesion; Mesenchymal stromal cells; Platelet-rich plasma

体外受精-胚胎移植(in vitro fertilization-embryo transfer, IVF-ET)是常用的辅助生殖治疗之一。随着控制性促排卵、卵泡浆内单精子注射以及胚胎植入前遗传学筛查等技术发展,通常能获得高质量胚胎进行移植,但IVF-ET临床妊娠率仍处于30%~50%之间,种植失败原因中约2/3为子宫内膜容受性因素^[1]。子宫内膜厚度(endometrial thickness, EMT)是评价内膜容受性最常用的指标之一,多数研究认为存在使胚胎种植成功的最低 EMT,将低于阈值厚度的子宫内膜称为薄型子宫内膜(thin endometrium, TE)^[2]。目前关于TE的诊断标准尚未统一^[3-4]。大多数研究取 EMT < 7 mm 为 TE 诊断标准,且 TE 对妊娠结局的影响值得关注。研究发现新鲜移植周期 EMT 在 12~15 mm 之间,临床结局最佳,而冻胚移植周期中 EMT 最佳区间 8.7~14.5 mm,超过区间临床妊娠率和(或)活产率都将下降^[5-6]。亦有研究认为 EMT 对妊娠结局的预测能力较差,单纯依据 EMT 取消周期、全胚胎冷冻等决定

并不合理^[7-8],临床上有 EMT 仅 3.7 mm 仍能使胚胎种植成功的报道。TE 是辅助生殖领域的热点和难题之一,本文就其病因及治疗方法相关文献进行综述。

1 TE 概述

1.1 病理生理基础 TE 的形成基于以下几方面:子宫内膜雌激素受体表达减少;子宫螺旋动脉高血流阻力,腺上皮生长缓慢;血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、整合素 β_3 等低表达甚至无表达;纤维化粘连致子宫内膜血管形成不良;代谢和抗氧化基因表达下调;雌激素受体 α 和 β 基因多态性^[9-10]。TE 患者种植胚胎接近子宫内膜基层,此处高氧张力,大量活性氧对胚胎着床和发育造成不利影响,血流重构异常也影响了胎盘功能,易造成不良围生期结局。

1.2 病因学研究 TE 更易发生于高龄女性中,年龄增长将导致生长激素分泌不足,子宫内膜局部血流缓慢,雌孕激素受体减少,基质细胞中 DNA 含量减低,

胶原含量增加,子宫内膜逐渐变薄。不同病原体感染引起急性或慢性子宫内膜炎,造成内膜细胞损伤和凋亡,破坏子宫内膜基底层。炎症时期子宫动脉血流阻力增加,子宫内膜血流灌注差,对子宫内膜增殖和发育产生不利影响^[11]。先天性子宫畸形、子宫肌瘤、子宫腺肌瘤等,子宫内膜及肌层发育不良,内膜血流改变,内膜表现为萎缩、腺体扭曲、缺血等异常状态,内膜面积减少或厚度变薄^[12]。手术操作造成的机械损伤,宫腔感染引起的炎症性损伤,子宫动脉栓塞或产后 B-Lynch 缝合后引起的缺血性损伤都可能损伤子宫内膜,导致宫腔粘连(intrauterine adhesion, IUA)发生,通常表现为子宫内膜变薄,容受性受损。长期服用复方短效避孕药可导致雌激素受体下调,子宫内膜对雌激素刺激反应低下甚至无应答,内膜表现为腺体、间质萎缩以及螺旋小动脉发育不全,子宫内膜菲薄,这种作用可能持续到停药多年之后^[13]。促排卵药物氯米芬竞争性结合雌激素受体,对子宫内膜的抗雌激素作用以及子宫血管扩张受到抑制,引起内膜增生障碍已被反复证实。另一种促排卵药物来曲唑是第三代高选择性芳香化酶抑制剂,抑制雄激素向雌激素转化,降低雌激素水平,从而影响 EMT。促性腺激素释放激素拮抗剂(gonadotropin releasing hormone antagonist, GnRH-ant)可能通过与 GnRH 受体相互作用,抑制子宫内膜组织细胞的有丝分裂,影响子宫内膜生长发育^[14]。通常上述药物引起的内膜抑制效应停药后多可解除。临床上部分患者并没有上述生理性或病理性的病因,仍表现为内膜反应不良,超声监测 EMT 小于妊娠的最低阈值,宫腔镜检查内膜光滑,但内膜菲薄、色泽淡白,称为原因不明/原发性 TE。

2 TE 治疗

2.1 病因治疗 存在明确病因的 TE 患者,首先选择解除病因。如子宫内膜炎、子宫内膜结核的患者,应进行足量规范抗炎、抗结核治疗,可以改善 EMT 及妊娠结局。如存在 IUA 的患者,宫腔镜可采取钝性扩张、冷刀、电切分离粘连,必要时可放置宫内节育器或球囊扩张,防止粘连复发,术后采用雌孕激素序贯治疗促进子宫内膜修复。但上述处置有时效果有限,近年来各种生物活性材料应用在 IUA 治疗领域取得了较好效果^[15]。如 TE 与子宫形态异常有关,可根据疾病类型及严重程度,必要时采取子宫整形修复、子宫肌瘤/子宫腺肌瘤剔除等手术治疗。如药物因素造成 TE,停药后先行观察,EMT 多数可恢复。

2.2 激素治疗 雌激素主要通过雌激素受体途径诱导内膜上皮细胞转化,促进子宫内膜细胞及间质细胞

有丝分裂,达到修复子宫内膜作用^[16]。Vartanyan 等^[17]将透皮半水合雌激素与口服戊酸雌二醇相比,两组子宫内膜厚度增加和妊娠率相当,但经皮途径雌激素用量更小,安全性更高。Ranisavljevic 等^[18]认为增加雌激素剂量和延长使用时间,使卵泡期延迟,内膜增生时间充足,可诱导雌激素受体数量增多,功能改善,增加 VEGF 表达,对子宫内膜生长有利,妊娠率提高。而 Amir 等^[19]认为雌激素利于内膜增长,但提出雌激素可能存在阈值,当血清雌二醇超过 1 000 ng/ml 时,EMT 未继续增厚。雌激素在改善 EMT 的同时,也有增加子宫内膜增生症、血栓、乳腺癌等疾病风险,大剂量使用可能导致内膜炎症因子和粘连因子分泌增加,间质纤维化,不利于子宫内膜修复。而内膜基底层损伤导致的顽固性 TE,雌激素疗效甚微。生长激素是由脑垂体前叶分泌的一种肽类激素,参与细胞生长代谢,可促进组织、器官、骨骼以及人体发育,对生殖功能维持也发挥重要作用。既往关注的是生长激素对于卵泡发育、卵细胞质量的作用和机制,而随着生长激素受体 mRNA 定位于子宫内膜被发现,生长激素可用于促进子宫内膜间质疏松、血管及腺体丰富,促进多种内源性细胞因子分泌,从而促进子宫内膜增生。Altmäe 和 Aghajanova^[20]认为生长激素与其受体结合诱导胰岛素样生长因子生成,同时促进 VEGF、整合素 β_3 等标志物表达,达到促进子宫内膜生长、改善内膜容受性和黄体功能的作用,尤其对高龄、TE、反复种植失败等患者可提高成功率。Cui 等^[21]选取第一次鲜胚周期因人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, HCG)扳机日 EMT < 7 mm 而取消移植周期的患者,在冻胚移植周期中分为单纯雌激素组和生长激素 + 雌激素组,结果表明生长激素 + 雌激素组 EMT 更显著,临床妊娠率更高。黄柳静等^[22]对冻胚移植周期中 EMT < 7 mm 的患者研究发现,采用激素替代联合宫腔灌注或皮下注射生长激素治疗,治疗后 EMT 均较治疗前显著增高,且与单纯激素替代方案相比,联合治疗患者 EMT 增幅更高。以上方案均有相关研究表明生长激素在促进子宫内膜生长、改善妊娠结局方面有效。近年来,生长激素的使用剂量逐渐从高剂量短疗程向低剂量长疗程转变。最近一项荟萃分析提出小剂量(< 5 IU/d)使用生长激素对改善 EMT 效果明显,而当使用量达到 5 ~ 10 IU/d 时,生长激素主要通过改善卵泡和胚胎质量提高妊娠结局。此外,在前一周期的卵泡期或 GnRH 激动剂长方案促排卵周期中每日给予生长激素治疗,与其他给药时机或促排卵方案相比,改善子宫内膜的效果更佳^[23]。已

有研究肯定了生长激素作为生殖领域辅助用药的功效,但仍有一定的局限性。

2.3 改善内膜血流灌注治疗 阿司匹林属于环氧合酶抑制剂,通过抑制血栓素 A_2 ,使血管内皮细胞释放前列环素 2 合成酶发挥优势作用,扩张血管,减少血小板聚集,降低血流阻力,从而改善 EMT、微循环,改善内膜容受性。但也有研究认为,人体内环氧合酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 可调控种植窗口期子宫内膜,调节胚胎植入过程中的血管活性因子,而阿司匹林抑制了 COX-2 的合成,从而影响了胚胎植入^[24]。冯书改和王会娟^[25]在探讨地屈孕酮联合拜阿司匹林对 TE 不孕患者 EMT 影响的研究中发现,添加阿司匹林可降低子宫动脉阻力指数和搏动指数,对改善 EMT、妊娠结局有益。He 等^[26]对冻胚移植患者进行回顾性分析,发现辅助低剂量阿司匹林治疗患者 EMT 反而低于未添加组,而阿司匹林组临床妊娠率、活产率等妊娠结局并未获益。枸橼酸西地那非又称“万艾可”,为磷酸二酯酶-5 抑制剂,作用于血管内皮细胞和平滑肌细胞,增强一氧化氮活性,松弛血管及平滑肌,增加子宫血流,改善内膜血流灌注。另外西地那非还可能上调 VEGF 表达,促进血管生成,有利于内膜生长及修复。另有研究关注西地那非的免疫调节功能,机制可能是降低 NK 细胞活性,增强调节性 T 细胞活性,调节子宫内膜免疫状态,利于胚胎着床,可改善妊娠结局^[27]。也有研究发现西地那非可改善内膜下血流,却并未发现西地那非可以增加 EMT,提高临床妊娠率、活产率^[28]。

2.4 促进内膜细胞修复和再生治疗 宫腔微刺激包括内膜搔刮和内膜活检,通过内膜微小损伤,刺激炎症和生长因子分泌,内膜上皮和基质增殖,螺旋小动脉血流增加,甚至诱导干细胞增殖分化等机制,改善内膜环境。已有研究报道反复种植失败患者采取宫腔微刺激可促进内膜免疫功能和基因表达发生改变,改善子宫内膜容受性,利于胚胎着床,而宫腔微刺激并不增加感染和子宫内膜损伤风险。另一项研究却表示宫腔微刺激对种植率、活产率效果不确切,仅在反复种植失败患者中种植率略升高,而活产率却无差异,因此不推荐胚胎移植前常规进行宫腔微刺激手术^[29]。目前宫腔微刺激对 TE 患者是否有益的研究较少,手术的时间和强度标准尚未统一,因此手术前应充分沟通,尽量避免对患者的损伤。粒细胞-集落刺激因子 (granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF) 于 2011 年被报道用于常规治疗无效的 TE 患者治疗。一项纳入了 12 项随机对照试验的研究表明,G-CSF 对

TE 患者增加 EMT 及临床妊娠率起积极作用,G-CSF 可能是基础治疗无效的 TE 患者新的希望^[30]。而另外的研究认为 G-CSF 改善 EMT 可能与提高妊娠结局之间不存在相关性,对于 IUA 致内膜变薄的患者效果有限。G-CSF 临床治疗已取得一定成效,但现有研究中对 G-CSF 使用剂量以及药物安全性的研究较少,需要进一步探索。富血小板血浆 (platelet-rich plasma, PRP) 是富含浓缩的血小板以及自体血浆的血液制品,同时还含有多种生长因子、细胞因子以及血浆蛋白,其对组织再生的有效性,逐渐被生殖医学专家关注。Tandulwadkar 等^[31]为 68 例内膜因素反复取消移植周期的患者宫腔灌注自体 PRP,结果显示 EMT 从治疗前平均 5 mm 增加至 7.22 mm,部分患者进行二次宫腔灌注内膜达到理想厚度,移植后患者 HCG 阳性率达 60%,临床妊娠率为 45%。Agarwal 等^[32]进行了一项 PRP 给药新方法的研究,宫腔镜下将 PRP 注射到子宫内膜下区域,32 例 TE 患者中内膜达到 7 mm 以上并接受胚胎移植 24 例,获得临床妊娠 10 例。目前宫腔灌注 PRP 主要用于子宫内膜薄、卵巢储备差、反复种植失败的患者诱导子宫内膜生长以增加临床妊娠率^[33]。但因临床研究时间不长,PRP 的制备、应用指征、治疗方案仍需进一步探讨。

2.5 再生医学治疗 干细胞治疗是近年来的研究热点。作为具有自我更新和分化潜能的原始未分化细胞,能够有效促进子宫内膜再生增殖,其作用机制主要包括诱导细胞分化和免疫调节。另外,旁分泌路径也通过 VEGF、肿瘤坏死因子- α 、基质金属蛋白酶、B 淋巴细胞瘤-2 等细胞因子发挥促血管生成、抗炎、抗纤维化、抗细胞凋亡等作用,从而改善 EMT 及内膜容受性,提高妊娠成功率。已报道用于治疗 TE 的干细胞主要有骨髓间充质干细胞、人胚胎干细胞、人脐带间充质干细胞、脂肪间充质干细胞、经血干细胞等,虽然干细胞来源及制备方式存在区别,但在这些临床试验结论中,对内膜生长及妊娠结局改善的效果优于传统治疗^[34]。骨髓间充质干细胞具有多向分化能力,可在适宜条件下诱导分化为目标细胞。从骨髓中分离,体外流式分选后,骨髓源性干细胞注入宫腔中,可分化为子宫内膜间质细胞及腺上皮细胞,参与子宫内膜的修复再生。Arikan 等^[35]获取 20 例年龄 <45 岁的 IUA 或 TE 患者的骨髓源性干细胞,分 2 次完成宫内注射,结果表明移植后的 EMT 显著高于移植前 $[(5.76 \pm 1.19) \text{ mm vs } (2.97 \pm 0.48) \text{ mm}, P < 0.01]$, 12 例进行了冻胚移植的患者中 5 例成功妊娠,其中 1 例足月分娩一活婴。但骨髓获取过程有创,有损伤

和感染风险,并且不利于反复操作。人胚胎干细胞属于原始细胞,具有发育全能的优点,但成瘤风险和伦理问题限制了其使用。Zhang 等^[36]研究因 EMT ≤ 5.5 mm 而取消移植周期的不孕患者,连续 2 个月经周期内将载有脐带间充质干细胞的胶原支架移植到宫腔内。治疗 3 个月后,平均 EMT 从 (4.08 ± 0.26) mm 增加到 (5.87 ± 0.77) mm ($P < 0.001$),其中 15 例移植患者中有妊娠 3 例,成功分娩 2 例,妊娠 25 周时流产 1 例。这为 TE 患者的临床治疗提供了新的治疗思路。人脂肪间充质干细胞可从人体脂肪组织中获得,易于获取及体外培养,具有多向分化能力,已被证明对伤口愈合、难治性抗宿主病以及免疫疾病治疗有效。目前已有前瞻性临床研究将含有脂肪干细胞的自体细胞来源的基质血管部分移植到严重 IUA 患者的子宫内膜中,治疗后平均 EMT 由 (3.0 ± 1.0) mm 增加至 (6.9 ± 2.9) mm,但患者的妊娠结局无明显改善^[37]。这一研究表明了脂肪来源干细胞的细胞产品在恢复子宫内膜功能和增加 EMT 方面的可行性。这种安全且易于获得的细胞疗法可能成为 TE 患者很有前景的治疗方法。近年来,学者在月经血中发现一种新型间充质干细胞,称为经血源性间充质干细胞,其具有来源丰富、取材容易、复制快、免疫原性低、无创伤等优点,在 TE 小鼠模型以及少数 IUA 患者的研究中,均提示治疗后 EMT 显著增加,意味着经血源性间充质干细胞可能成为难治性 TE 和 IUA 患者的新选择^[38]。干细胞治疗有望未来在各种疾病的治疗中得到越来越多的应用,但单纯干细胞移植后细胞种植率低,促进子宫内膜修复再生效果欠佳。

2.6 其他治疗 中药、针灸、仿生物电刺激、中药保留灌肠、激光治疗、益生菌、维生素 D、饮食干预等已获得临床研究数据证实,上述治疗均对子宫内膜增厚、改善子宫内膜容受性及妊娠结局有帮助,但大多数研究数据较少,有待进一步探索研究^[39]。

3 结语

TE 给不孕患者带来了经济和身心的双重压力,目前尚无确切疗效的治疗方法,国内生殖领域专家建议对 TE 患者选择联合治疗。对于传统治疗也无法改善的难治性 TE,经过 G-CSF、PRP、干细胞等新兴方法治疗可能带来获益,但其机制和安全性仍需进一步探索。近年来单细胞测序开始应用于 TE 的研究,从宏观到更精准的机制研究,基于分子诊断的治疗,可为 TE 患者带来曙光。

参考文献

[1] Achache H, Revel A. Endometrial receptivity markers, the journey

to successful embryo implantation[J]. Hum Reprod Update, 2006, 12(6):731-746.

- [2] 黄伟娟,陈昌益. 盆底治疗仪联合重组人粒细胞集落刺激因子宫腔灌注对改善子宫内腔容受性的影响研究[J]. 中国临床新医学, 2019, 12(12):1303-1306.
- [3] Liu KE, Hartman M, Hartman A. Management of thin endometrium in assisted reproduction: a clinical practice guideline from the Canadian Fertility and Andrology Society[J]. Reprod Biomed Online, 2019, 39(1):49-62.
- [4] 佟亚菲,王晓红. 辅助生殖技术中异常子宫内膜诊疗的中国专家共识解读[J]. 实用妇产科杂志, 2020, 36(4):257-260.
- [5] Xu J, Zhang S, Jin L, et al. The effects of endometrial thickness on pregnancy outcomes of fresh IVF/ICSI embryo transfer cycles: an analysis of over 40,000 cycles among five reproductive centers in China[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2022, 12:788706.
- [6] Shaodi Z, Qiuyan L, Yisha Y, et al. The effect of endometrial thickness on pregnancy outcomes of frozen-thawed embryo transfer cycles which underwent hormone replacement therapy[J]. PLoS One, 2020, 15(9):e0239120.
- [7] 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(4):530-541.
- [8] Craciunas L, Gallos I, Chu J, et al. Conventional and modern markers of endometrial receptivity: a systematic review and meta-analysis[J]. Hum Reprod Update, 2019, 25(2):202-223.
- [9] Miwa I, Tamura H, Takasaki A, et al. Pathophysiologic features of "thin" endometrium[J]. Fertil Steril, 2009, 91(4):998-1004.
- [10] Yuan R, Le AW. A study on the estrogen receptor α gene polymorphism and its expression in thin endometrium of unknown etiology[J]. Gynecol Obstet Invest, 2012, 74(1):13-20.
- [11] 谢奇君,赵纯,凌秀凤. 慢性子宫内膜炎在胚胎植入中的研究进展[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2021, 41(10):898-904.
- [12] Munro MG. Uterine polyps, adenomyosis, leiomyomas, and endometrial receptivity[J]. Fertil Steril, 2019, 111(4):629-640.
- [13] Bastianelli C, Farris M, Bruni V, et al. Pharmacodynamics of combined estrogen-progestin oral contraceptives: 4. effects on uterine and cervical epithelia[J]. Expert Rev Clin Pharmacol, 2020, 13(2):163-182.
- [14] Hernandez ER. Embryo implantation and GnRH antagonists: embryo implantation: the Rubicon for GnRH antagonists[J]. Hum Reprod, 2000, 15(6):1211-1216.
- [15] Ma J, Zhan H, Li W, et al. Recent trends in therapeutic strategies for repairing endometrial tissue in intrauterine adhesion[J]. Biomater Res, 2021, 25(1):40.
- [16] Luo J, Liu D. Does GPER really function as a G protein-coupled estrogen receptor in vivo? [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2020, 11:148.
- [17] Vartanyan E, Tsaturova K, Devyatova E. Thin endometrium problem in IVF programs[J]. Gynecol Endocrinol, 2020, 36(sup1):24-27.
- [18] Ranisavljevic N, Raad J, Anahory T, et al. Embryo transfer strategy and therapeutic options in infertile patients with thin endometrium: a systematic review[J]. J Assist Reprod Genet, 2019, 36(11):2217-2231.

- [19] Amir W, Micha B, Ariel H, et al. Predicting factors for endometrial thickness during treatment with assisted reproductive technology[J]. Fertil Steril, 2007,87(4):799-804.
- [20] Altmäe S, Aghajanova L. Growth hormone and endometrial receptivity[J]. Front Endocrinol(Lausanne), 2019,10:653.
- [21] Cui N, Li AM, Luo ZY, et al. Effects of growth hormone on pregnancy rates of patients with thin endometrium[J]. J Endocrinol Invest, 2019,42(1):27-35.
- [22] 黄柳静,莫凤媚,巫晶晶,等. 重组人生长激素在薄型子宫内膜患者冻融胚胎移植中的应用[J]. 实用妇产科杂志,2022,38(3):213-217.
- [23] Shang Y, Wu M, He R, et al. Administration of growth hormone improves endometrial function in women undergoing in vitro fertilization: a systematic review and meta-analysis[J]. Hum Reprod Update, 2022,28(6):838-857.
- [24] 徐 蓓,王梦婷,靳 镭. 阿司匹林在围助孕期的应用[J]. 中国计划生育和妇产科,2021,13(9):42-44.
- [25] 冯书改,王会娟. 地屈孕酮片联合拜阿司匹林治疗对薄型子宫内膜不孕患者子宫内膜厚度的影响[J]. 医药论坛杂志,2020,41(7):57-60.
- [26] He H, Qi D, Fang M, et al. The effect of short-term aspirin administration during programmed frozen-thawed embryo transfer on pregnancy outcomes and complications[J]. J Clin Med, 2023,12(3):1064.
- [27] Kniotek M, Boguska A. Sildenafil can affect innate and adaptive immune system in both experimental animals and patients[J]. J Immunol Res, 2017,2017:4541958.
- [28] 张佳佳,甄秀梅,李 蓉,等. 冻融胚胎移植周期中西地那非对子宫内膜血流不良者妊娠结局的影响[J]. 中国生育健康杂志,2022,33(2):114-118.
- [29] Shaulov T, Sierra S, Sylvestre C. Recurrent implantation failure in IVF: a Canadian Fertility and Andrology Society Clinical Practice Guideline[J]. Reprod Biomed Online, 2020,41(5):819-833.
- [30] Ding J, Wang J, Cai X, et al. Granulocyte colony-stimulating factor in reproductive-related disease: function, regulation and therapeutic effect[J]. Biomed Pharmacother, 2022,150:112903.
- [31] Tandulwadkar SR, Naralkar MV, Surana AD, et al. Autologous intra-uterine platelet-rich plasma instillation for suboptimal endometrium in frozen embryo transfer cycles: a pilot study[J]. J Hum Reprod Sci, 2017,10(3):208-212.
- [32] Agarwal M, Mettler L, Jain S, et al. Management of a thin endometrium by hysteroscopic instillation of platelet-rich plasma into the endometrial junction: a pilot study[J]. J Clin Med, 2020,9(9):2795.
- [33] Gharibeh N, Aghebati-Maleki L, Madani J, et al. Cell-based therapy in thin endometrium and Asherman syndrome[J]. Stem Cell Res Ther, 2022,13(1):33.
- [34] Song YT, Liu PC, Tan J, et al. Stem cell-based therapy for ameliorating intrauterine adhesion and endometrium injury[J]. Stem Cell Res Ther, 2021,12(1):556.
- [35] Arian G, Turan V, Kurekeken M, et al. Autologous bone marrow-derived nucleated cell(aBMNC) transplantation improves endometrial function in patients with refractory Asherman's syndrome or with thin and dysfunctional endometrium[J]. J Assist Reprod Genet,2023,40(5):1163-1171.
- [36] Zhang Y, Shi L, Lin X, et al. Unresponsive thin endometrium caused by Asherman syndrome treated with umbilical cord mesenchymal stem cells on collagen scaffolds: a pilot study[J]. Stem Cell Res Ther, 2021,12(1):420.
- [37] Lee SY, Shin JE, Kwon H, et al. Effect of autologous adipose-derived stromal vascular fraction transplantation on endometrial regeneration in patients of Asherman's syndrome: a pilot study[J]. Reprod Sci, 2020,27(2):561-568.
- [38] Cen J, Zhang Y, Bai Y, et al. Research progress of stem cell therapy for endometrial injury[J]. Mater Today Bio, 2022,16:100389.
- [39] Lin J, Ma H, Li H, et al. The treatment of complementary and alternative medicine on female infertility caused by endometrial factors[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2022,2022:4624311.

[收稿日期 2023-03-10][本文编辑 韦 颖]

本文引用格式

田 静,凌秀凤. 辅助生殖技术中薄型子宫内膜治疗的研究进展[J]. 中国临床新医学,2023,16(7):746-750.