粒细胞集落刺激因子联合低分子肝素对反复种植失败患者的疗效分析

乔天琪[1,2]，崔艺舰[3]，罗怡宁[4]，高艳霞[5]，赵海君[1]，卢　静[1]*

（1. 邯郸市中心医院生殖医学科，河北邯郸 056000；2. 河北北方学院研究生学院，河北张家口 075000；3. 邯郸市中心医院输血科，河北邯郸 056000；4. 重庆医科大学公共卫生学院，重庆 401331；5. 邯郸市妇幼保健院检验科，河北邯郸 056000）

摘要：目的 探讨粒细胞集落刺激因子（granulocyte colony-stimulating factor，G-CSF）联合低分子肝素（low molecular weight heparin，LMWH）皮下注射对体外受精 / 卵胞质内单精子注射（*in vitro* fertilization/intracytoplasmic sperm injection，IVF/ICSI）周期不明原因反复种植失败（unexplained repeated implantation failure，URIF）患者冻融胚胎移植（frozen-thawed embryo transfer，FET）临床妊娠结局的影响。**方法** 分析 2017 年 1 月至 2023 年 3 月在邯郸市中心医院生殖医学科行 IVF/ICSI 的 URIF 患者资料，根据治疗方式分组，FET 周期接受 G-CSF 联合 LMWH 皮下注射者设为 A 组，接受 G-CSF 皮下注射者设为 B 组；接受 LMWH 皮下注射者设为 C 组；仅接受常规黄体支持治疗者设为 D 组。据患者基本资料行倾向性评分匹配，设定卡钳值 0.02。比较本次 FET 周期特征、临床妊娠结局、产科结局、新生儿结局及重大不良反应情况。**结果** 本次 FET 周期各组患者特征差异均无统计学意义（$P > 0.05$）；各组胚胎种植率、临床妊娠率以及 β- 人绒毛膜促性腺激素（human chorionic gonadotropin，HCG）阳性率差异有统计学意义（$P = 0.002$，$P = 0.006$，$P = 0.007$）。各组足月产率、早产率、双胎率、产科并发症率（妊高症率、胎膜早破率）以及新生儿并发症率（巨大儿率、低体质量儿率）比较，差异均无统计学意义（$P > 0.05$）。**结论** G-CSF 联合 LMWH 皮下注射可提高 URIF 患者 FET 周期的胚胎种植率、临床妊娠率以及 β-HCG 阳性率，是 URIF 的一种有效治疗手段。

关键词：粒细胞集落刺激因子；低分子肝素；不明原因反复种植失败；胚胎种植率；临床妊娠率

中图分类号：R714.8　　**文献标志码：**A　　**文章编号：**1672-9188(2024)12-1292-008

引用：乔天琪, 崔艺舰, 罗怡宁, 等. 粒细胞集落刺激因子联合低分子肝素对反复种植失败患者的疗效分析[J]. 世界临床药物, 2024, 45(12): 1292-1299. DOI：10.13683/j.wph.2024.12.013

Efficacy analysis of granulocyte colony-stimulating factor combined with low molecular weight heparin in patients with repeated implantation failure

QIAO Tianqi[1,2], CUI Yijian[3], LUO Yining[4], GAO Yanxia[5], ZHAO Haijun[1], LU Jing[1]*

(*1. Department of Reproductive Medicine, Handan Central Hospital, Handan 056000, Hebei Province, China; 2. Graduate School, Hebei North University, Zhangjiakou 075000, Hebei Province, China; 3. Department of Blood Transfusion, Handan Central Hospital, Handan 056000, Hebei Province, China; 4. School of Public Health, Chongqing Medical University, Chongqing 401331, China; 5. Department of Laboratory Medicine, Handan maternal and Child Health Care Hospital, Handan 056000, Hebei Province, China*)

Abstract: ***Objective*** To investigate the effects of subcutaneous injection of granulocyte colony-stimulating factor(G-CSF) combined with low molecular weight heparin(LMWH) on the clinical pregnancy outcome of freeze-thaw embryo transfer(FET) in patients with unexplained repeated implantation failure(URIF) during *in vitro* fertilization/intracytoplasmic sperm injection(IVF/ICSI) cycles. ***Methods*** The data of URIF patients who underwent IVF/ICSI in the department of reproductive medicine of Handan central hospital from January 2017 to March 2023 were analyzed,

收稿日期：2024-03-12

作者简介：乔天琪，主治医师，研究方向：女性生殖内分泌与辅助生殖技术。

通信作者：卢静，主任医师，研究方向：女性生殖内分泌与辅助生殖技术。

基金项目：河北省科学技术厅健康医疗与生物医药专项(182777197)；河北省邯郸市科学技术研究与发展计划项目(19422083009-7)

according to the treatment methods, group A received subcutaneous injection of G-CSF combined with LMWH during FET cycle, group B received subcutaneous injection of G-CSF, group C received subcutaneous injection of LMWH, group D received conventional luteal support therapy. According to the patients' basic data, the propensity score matching was performed, and the caliper value was set to 0.02. The FET cycle characteristics, clinical pregnancy outcome, obstetric outcome and neonatal outcome and major adverse reactions were compared. ***Results*** There was no statistical significance in the characteristics of patients in each group during the FET cycle ($P>0.05$). There were significant differences in embryo implantation rate, clinical pregnancy rate and β-human chorionic gonadotropin (HCG) positive rate among all groups ($P=0.002$, $P=0.006$, $P=0.007$). There were no significant differences in term birth rate, preterm birth rate, twin rate, obstetric complications rate (pregnation-induced hypertension rate, premature rupture rate) and neonatal complications rate (macrosomia rate, low birth weight rate) among all groups ($P>0.05$). ***Conclusion*** G-CSF combined LMWH subcutaneously can improve the embryos grow rate, clinical pregnancy rate and β-HCG positive rate of FET cycle in URIF patients, which is an effective treatment.

Key words: granulocyte colony-stimulating factor; low molecular weight heparin; unexplained repeated implantation failure; embryo implantation rate; clinical pregnancy rate

我国约 18% 的育龄夫妇不孕不育[1]。另有研究显示，约 10% 体外受精 - 胚胎移植（*in vitro* fertilization-embryo transfer，IVF-ET）患者多次移植后未成功妊娠[2]。反复种植失败（repeated implantation failure，RIF）可能与母体、胚胎等因素有关[3]，经全面筛查后仍原因不明的 RIF 称为不明原因 RIF（unexplained repeated implantation failure，URIF）[4]。本研究分析粒细胞集落刺激因子（granulocyte colony-stimulating factor，G-CSF）联合低分子肝素（low molecular weight heparin，LMWH）皮下注射治疗 URIF 患者的临床效果，以期为临床提供参考。

1 资料与方法

1.1 研究对象

样本量计算：研究对象的临床妊娠率为主要观察指标，根据临床实际，预计 A 组临床妊娠率 82.00%，B 组临床妊娠率 50.00%，C 组临床妊娠率 62.00%，D 组临床妊娠率 38.00%，设双侧 $\alpha=0.05$，把握度为 90%，计算得出各组至少需要 32 例样本量。收集 2017 年 1 月至 2023 年 3 月在邯郸市中心医院生殖医学科行 IVF/ 卵胞质内单精子注射（intracytoplasmic sperm injection，ICSI）的 URIF 患者的冻融胚胎移植（frozen-thawed embryo transfer，FET）患者资料，根据患者基本资料对纳入患者按例数行 1 ∶ 1 ∶ 1 ∶ 1 倾向性评分匹配，患者基本资料中的年龄、体质量指数（body mass index，BMI）、抗苗勒氏管激素（anti-mullerian hormone，AMH）、不孕年限、不孕原因、既往移植失败次数以及既往每周期可利用胚胎移植数为自变量，临床妊娠结局中的临床妊娠率为因变量，设置卡钳值为 0.02，匹配前共 172 例患者，匹配后共 128 例。

1.2 纳排标准

纳入标准：①诊断为 URIF 患者[3]，累积胚胎移植≥ 2 次均种植失败（累积移植≥ 2 枚囊胚，或≥ 1 枚囊胚＋ 2 枚卵裂期胚胎，或≥ 3 枚卵裂期胚胎）。② FET 周期，正常双原核受精胚胎，卵裂期胚胎（D3，细胞数 6 ～ 14 个、卵裂球匀称度较好、碎片率＜ 25%）或囊胚（D5/D6，Gardner 评分≥ 3BB）。③年龄 20 ～ 40 周岁。④ BMI ＜ 30 kg/m^2。⑤移植日子宫内膜厚度≥ 7 mm。排除标准：①夫妻任何一方染色体异常。②子宫腺肌病或Ⅲ～Ⅳ期子宫内膜异位症。③子宫内膜相关疾病。④子宫黏膜下肌瘤或子宫肌壁间肌瘤致宫腔变形。⑤先天性子宫畸形。⑥严重输卵管积水。⑦患有自身免疫性疾病、

易栓症及重要器官病变者。本研究经邯郸市中心医院医学伦理委员会审核批准（20230407）。

1.3 分组及方法

根据不同的治疗方式分为A组（G-CSF联合LMWH皮下注射），B组（G-CSF皮下注射），C组（LMWH皮下注射）以及D组（仅常规黄体支持），每组各32例。

1.3.1 冻融胚胎移植方案

自然排卵周期方案：月经D8～D10开始监测卵泡及子宫内膜，卵泡直径≥17～18 mm时用重组人绒促性素注射液（recombinant human chorionic gonadotropin，rHCG，250 μg∶0.5 ml，BA090809，默克雪兰诺）250 μg诱导排卵并行内膜转化，排卵后D3/D5行FET。

促排卵周期方案：月经D3～D5开始口服来曲唑片（2.5 mg，2303071，恒瑞医药），一日1次，每次2.5 mg，共4～5 d，依情况调整用药，卵泡直径≥17～18 mm时用rHCG 250 μg诱导排卵并行内膜转化，排卵后D3/D5行FET。

激素替代周期方案：月经D3开始口服雌二醇片（2 mg，372216，荷兰苏威制药）2 mg，一日2次，共4 d，后2 mg，一日3次，共5 d，共9 d后依情况调整用药。子宫内膜厚度≥8 mm时予内膜转化，转化后D5/D6行FET。

降调节激素替代周期方案：月经D3皮下注射曲普瑞林（3.75 mg，V14290C，辉凌制药）3.75 mg，28 d后用药方案同激素替代周期。子宫内膜厚度≥8 mm时予内膜转化，转化后D5/D6行FET。

1.3.2 方法

常规黄体支持方案：自然排卵周期排卵后肌肉注射黄体酮注射液（20 mg，FB2323，浙江仙琚制药）20 mg，一日1次，共3或5 d，移植后口服地屈孕酮片（10 mg，371354，Abbott Biologicals荷兰），一日1次，每次20～30 mg，共14 d，肌肉注射rHCG（2 000 U，231001-1，珠海丽珠），每3日1次，每次2 000 U，共2次；促排卵周期排卵后的黄体支持方案同自然周期排卵后的黄体支持方案；激素替代周期内膜厚度≥8 mm后，肌肉注射黄体酮注射液分别40、40、60、60以及60 mg，一日1次，共5 d，移植后口服地屈孕酮片10 mg，一日3次，共14 d，并阴道塞黄体酮阴道缓释凝胶（90 mg，C22136，英国Fleet laboratories Limited）90 mg，一日1次，共14 d；降调节激素替代周期内膜厚度≥8 mm后，黄体支持方案同激素替代周期排卵后的黄体支持方案。FET后14 d若血清β-HCG＜25 U/L，停黄体支持；血清β-HCG≥25 U/L，继续黄体支持。FET后28～35 d血清β-HCG＞10 000 U/L及彩超见胎芽、胎心，则黄体支持至少12周。

G-CSF方案：除常规黄体支持外，自移植日前1 d起，皮下注射G-CSF（150 μg/125 μg，34040028804D，202306BS08，齐鲁制药/特宝生物）150 μg/125 μg，每2日1次，至移植后14 d，若外周血白细胞计数≥25×10^9/L，暂缓用药，若＜25×10^9/L，继续应用。

LMWH方案：除常规黄体支持，自移植前1 d起，皮下注射依诺肝素钠注射液（0.4 ml∶4 000 IU/0.6 ml∶6 000 IU，834762/FS660A，赛诺菲），4 000～6 000 U，一日1次，至移植后14 d。若移植后14 d血清β-HCG＜25 U/L，停止用药，若血清β-HCG≥25 U/L，继续用至彩超探及胎芽、胎心。

G-CSF联合LMWH方案：除常规黄体支持，自移植前1 d起二者联合皮下注射，用法同G-CSF方案和LMWH方案。

1.4 观察指标

1.4.1 主要观察指标

临床妊娠结局[5]。移植后14 d测血清β-HCG，阳性伴短时间内月经来潮及B超未见妊娠组织亦为β-HCG阳性；移植后28 d测妇科B超，见孕囊为临床妊娠成功。

1.4.2 次要观察指标

产科结局情况。产科并发症率＝（妊高症周期数＋胎膜早破周期数）/ 活产周期数 ×100%、胚胎种植率＝（种植胚胎总数 / 移植胚胎总数 ×100%）、临床妊娠率＝（临床妊娠周期数 / 移植周期数 ×100%）、β-HCG 阳性率＝（β-HCG 阳性周期数 / 移植周期数 ×100%）、活产率＝（活产周期数 / 移植周期数 ×100%）、异位妊娠率＝（异位妊娠周期数 / 移植周期数 ×100%）、流产率＝（流产周期数 / 临床妊娠周期数 ×100%）。

新生儿结局情况。早产率＝（早产周期数 / 活产周期数 ×100%）、双胎率＝（双胎周期数 / 活产周期数 ×100%）、足月产率＝（足月产周期数 / 活产周期数 ×100%）、新生儿并发症率＝（巨大儿周期数＋低体质量儿周期数）/ 活产周期数 ×100%。

孕 28 周以内妊娠丢失（除生化妊娠）为流产；孕囊在宫腔外着床为异位妊娠；孕 28 周后娩出新生儿且 7 d 内有生命迹象为活产；孕 28 ～ 37 周以内分娩为早产；孕 37 ～ 42 周以内分娩为足月产；一次妊娠孕有 2 个胎儿为双胎妊娠；胎儿体重＞ 4 000 g 为巨大儿；足月分娩的胎儿出生体质量＜ 2 500 g 为低体质量儿。

1.5 药物不良反应情况

观察所有患者使用 G-CSF、LMWH 的重大不良反应并记录，包括过敏、休克及死亡等，确保患者用药安全。

1.6 统计学方法

所有数据采用 SPSS22.0 进行统计学分析。资料均为正态分布，计量资料以 $(\bar{x}\pm s)$ 表示，多组间比较行单因素方差分析，组间两两比较行 *LSD* 检验；计数资料以 $n(\%)$ 表示，组间比较行 χ^2 检验或 Fisher 确切概率法。以 $P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 一般资料

匹配前共 172 例患者，匹配后共 128 例。匹配前 4 组基本资料中的年龄、BMI 以及既往每周期可利用胚胎移植数差异有统计学意义（$P<0.05$），余指标比较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。匹配后 4 组基本资料差异均无统计学意义（$SMD<0.2$），

表 1 匹配前一般资料比较

Table 1 Comparison of baseline characteristics before matching

项目	A组（n=42）	B组（n=35）	C组（n=48）	D组（n=47）	χ^2/F值	P值
年龄/岁	31.95±2.99	33.17±4.20*	31.58±3.92	30.51±3.48	3.630	0.014
BMI/kg·m^{-2}	22.00±2.39$^{\triangle}$	23.09±2.68*	22.34±2.28	21.57±2.10	2.974	0.033
AMH/ng·ml^{-1}	4.10±2.89	3.42±1.59	4.25±2.94	4.90±3.78	1.676	0.174
不孕年限/年	3.69±1.95	4.74±2.81	4.00±2.75	3.65±2.79	1.430	0.236
不孕原因/n(%)						
输卵管因素	10(23.81)	17(48.57)	12(25.00)	11(23.40)	8.136	0.043
排卵障碍	4(9.52)	1(2.86)	4(8.33)	4(8.51)	1.742	0.628
男方因素	7(16.67)	5(14.29)	8(16.67)	7(14.89)	0.140	0.987
复合因素	15(35.71)	5(14.29)	17(35.42)	21(44.68)	8.578	0.035
不明原因	6(14.29)	6(17.14)	7(14.58)	7(14.89)	0.147	0.986
既往移植失败次数/次	2.26±0.45	2.17±0.38	2.19±0.45	2.17±0.48	0.403	0.751
既往每周期可利用胚胎移植数/个	1.52±0.33*	1.50±0.35*	1.64±0.29	1.67±0.31	3.049	0.030

注：与 D 组比较，*$P<0.05$；与 B 组比较，$^{\triangle}P<0.05$。

Note: *vs* group D, *$P<0.05$; *vs* group B, $^{\triangle}P<0.05$.

详见表 1、2。

2.2 FET 周期特征

本次 FET 周期各组患者特征差异均无统计学意义（$P > 0.05$），详见表 3。

2.3 临床妊娠结局比较

各组胚胎种植率、临床妊娠率以及 β-HCG 阳性率差异均有统计学意义（$P = 0.002$、$P = 0.006$、$P = 0.007$），且 A 组高于其余 3 组。各组活产率、异位妊娠率以及流产率差异均无统计学意义（$P > 0.05$）。详见表 4。

2.4 产科情况及新生儿结局

各组足月产率、早产率、双胎率、产科并发症率（妊高症率、胎膜早破率）以及新生儿并发症率（巨大儿率、低体质量儿率）比较，差异均无统计学意义（$P > 0.05$），详见表 5。

2.5 不良反应情况

本研究中，所有患者在治疗期间均未出现重大不良反应，如过敏、休克以及死亡。

3 讨论

中国专家共识建议将 RIF 定义为 40 岁以下成

表 2 匹配后一般资料比较

Table 2 Comparison of baseline characteristics after matching

项目	A组（n=32）	B组（n=32）	C组（n=32）	D组（n=32）	*SMD*值
年龄/岁	32.53±2.98	32.59±3.88	32.53±3.93	31.66±3.39	0.021
BMI/kg·m^{-2}	22.16±2.37	22.92±2.62	22.45±2.50	21.57±2.38	0.122
AMH/ng·ml^{-1}	3.73±2.30	3.42±1.55	4.43±3.38	3.78±2.32	0.164
不孕年限/年	3.83±2.11	4.50±2.53	3.84±2.60	3.89±3.11	0.024
不孕原因/n（%）					
输卵管因素	8（25.00）	14（43.75）	9（28.13）	8（25.00）	0.000
排卵障碍	3（9.38）	1（3.13）	1（3.13）	2（6.25）	0.123
男方因素	6（18.75）	5（15.63）	6（18.75）	4（12.50）	0.172
复合因素	11（34.38）	5（15.63）	10（31.25）	15（46.88）	0.077
不明原因	4（12.50）	6（18.75）	6（18.75）	5（15.63）	0.097
既往移植失败次数/次	2.31±0.47	2.16±0.37	2.19±0.47	2.22±0.55	0.181
既往每周期可利用胚胎移植数/个	1.44±0.32	1.49±0.33	1.51±0.22	1.61±0.32	0.150

表 3 各组患者 FET 周期特征比较

Table 3 Comparison of FET cycle characteristics in each group

项目	A组	B组	C组	D组	χ^2/F值	*P*值
周期数/周	33	32	33	36	–	–
可利用胚胎移植数/个	1.64±0.49	1.50±0.51	1.55±0.51	1.69±0.47	1.077	0.361
囊胚移植率/n（%）	15（45.45）	17（53.13）	19（57.58）	18（50.00）	1.037	0.792
移植日内膜厚度/mm	9.64±1.39	9.75±1.22	9.52±1.70	10.39±1.50	2.483	0.064
移植方案/n（%）						
自然排卵周期	3（9.09）	4（12.50）	4（12.12）	6（16.67）	0.907	0.824
促排卵周期	4（12.12）	4（12.50）	5（15.15）	4（11.11）	0.266	0.966
激素替代周期	9（27.27）	12（37.50）	10（30.30）	9（25.00）	1.407	0.704
降调节激素替代周期	17（51.52）	12（37.50）	14（42.42）	17（47.22）	1.452	0.693

表 4 各组患者 FET 周期临床妊娠结局比较

Table 4 Comparison of clinical pregnancy outcome of FET cycle in each group

项目	A组	B组	C组	D组	χ^2值	χ^2值
周期数/周	33	32	33	36	–	–
胚胎种植/%	72.22(39/54)*#△	41.67(20/48)	45.10(23/51)	39.34(24/61)	15.243	0.002
临床妊娠/n(%)	28(84.85)*△	16(50.00)	21(63.64)	17(47.22)	12.506	0.006
β-HCG阳性/n(%)	30(90.91)*△	17(53.13)	22(66.67)	22(61.11)	12.007	0.007
活产/n(%)	20(60.61)	13(40.63)	16(48.48)	13(36.11)	4.698	0.195
异位妊娠/n(%)	1(3.57)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	–	1.000
流产/%	25.00(7/28)	18.75(3/16)	23.81(5/21)	23.53(4/17)	0.242	0.971

注：与 D 组比较，*P < 0.05；与 C 组比较，#P < 0.05；与 B 组比较，△P < 0.05。

Note: *vs* group D, *P < 0.05; *vs* group C, #P < 0.05; *vs* group B, △P < 0.05.

表 5 各组患者产科情况和新生儿结局比较［n(%)］

Table 5 Comparison of obstetric conditions and neonatal outcomes in each group［n(%)］

项目	A组	B组	C组	D组	χ^2/F值	P值
周期数/周	20	13	16	13		
足月产	16(80.00)	9(69.23)	10(62.50)	13(100.00)	6.404	0.094
早产	4(20.00)	4(30.77)	6(37.50)	0(0.00)	6.404	0.094
双胎	7(35.00)	2(15.38)	2(12.50)	3(23.08)	3.074	0.380
产科并发症	1(5.00)	0(0.00)	1(6.25)	0(0.00)	2.249	0.522
妊高症	0(0.00)	0(0.00)	1(6.25)	0(0.00)	2.757	0.431
胎膜早破	1(5.00)	0(0.00)	0(0.00)	0(0.00)	2.297	0.513
新生儿并发症	6(0.00)	0(0.00)	5(0.00)	2(0.00)	5.699	0.107
巨大儿	1(5.00)	0(0.00)	1(6.25)	1(7.69)	1.551	0.671
低体质量儿	5(25.00)	0(0.00)	4(25.00)	1(7.69)	7.245	0.064

年女性在 3 个新鲜或冷冻周期内移植≥ 3 枚优质胚胎后仍未实现临床妊娠[3]。随着辅助生殖技术的进步，每周期可移植胚胎数减少，单胚移植逐步普及，RIF 的定义应适时更新。薄文嘉等[6]meta 分析显示，应用 G-CSF 的 RIF 患者临床妊娠率和胚胎种植率更高，且皮下注射优于宫腔灌注。刘珊等[7]研究结果显示，皮下注射 G-CSF 可改善 RIF 患者再次 FET 的妊娠结局。Yang 等[8]meta 分析显示，LMWH 不影响非易栓症的 RIF 患者的临床妊娠率。Zhang 等[9] meta 分析表明，皮下注射 G-CSF 对 RIF 患者妊娠结局有积极影响。土增荣等[10]认为宫腔灌注 G-CSF 可改善薄型子宫内膜 RIF 患者的胚胎种植率及临床妊娠率，联合 LMWH 可降低早期流产率。张焕焕等[11]研究表明 LMWH 对难免流产史的 URIF 患者有益。

研究显示，RIF 患者辅助性 T 细胞（T help cell，Th）1 水平、Th1/Th2 比值明显高于正常女性[12—13]。Th2 细胞介导的免疫应答有利于妊娠，Th1 型与之相反[14]。G-CSF 可调节人体 Th1/Th2 免疫平衡[15—17]，且其增强母体子宫内膜局部免疫调节，同时可调节母胎界面免疫细胞因子，改善子宫内膜局部免疫[18]。G-CSF 促使子宫内膜血管重塑，增加子宫内膜的血流灌注，改善子宫内膜容受性[19]。G-CSF 促进滋养层细胞增殖和侵袭[20]，增强胚胎黏附和植入能力。LMWH 具有抗炎作用，减少血管内皮细胞损伤，促进子宫内膜修复[21]。LMWH 可预防子宫血栓状

态，改善胎盘微循环，增加胎盘血供[22]，且促进子宫内膜细胞和滋养细胞迁移、增殖，抑制滋养细胞调亡[23—24]。

4 结论

综上所述，G-CSF 联合 LMWH 组活产率较其他组有增加趋势，但无显著差异，可能因本研究样本量小、G-CSF 及 LMWH 联合用药时间短等。患者未常规排查非标准磷脂抗体，也不除外混杂不典型抗磷脂综合征患者。未来可延长用药时间或行更全面的病因筛查或以观察疗效，进行进一步研究。

参考文献：

[1] Qiao J, Wang Y, Li X, *et al*. A lancet commission on 70 years of women's reproductive, maternal, newborn, child, and adolescent health in China[J]. Lancet, 2021, 397(10293): 2497-2536.

[2] Cimadomo D, Craciunas L, Vermeulen N, *et al*. Definition, diagnostic and therapeutic options in recurrent implantation failure: an international survey of clinicians and embryologists[J]. Hum Reprod, 2021, 36(2): 305-317.

[3] 中国医师协会生殖医学专业委员会, 中国女医师协会生殖医学专业委员会. 反复种植失败临床诊治中国专家共识[J]. 中华医学杂志, 2023, 103(2): 89-100.

[4] Valbuena D, Valdes CT, Simon C. Introduction: endometrial function: facts, urban legends, and an eye to the future[J]. Fertil Steril, 2017, 108(1): 4-8.

[5] 成伟, 吴亚男, 吴惠华, 等. 环孢素A对IVF/ICSI中不明原因反复种植失败患者临床疗效的回顾性分析[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2023, 43(3): 253-260.

[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] 刘珊, 魏蕊霞, 于晓惠, 等. 重组人粒细胞集落刺激因子治疗IVF-ET不明原因反复种植失败患者的效果研究[J]. 临床误诊误治, 2020, 33(4): 29-33.

[8] Yang XL, Chen F, Yang XY, *et al*. Efficacy of low-molecular-weight heparin on the outcomes of *in vitro* fertilization/intracytoplasmic sperm injection pregnancy in non-thrombophilic women: a meta-analysis[J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2018, 97(9): 1061-1072.

[9] Zhang L, Xu WH, Fu XH, *et al*. Therapeutic role of granulocyte colony-stimulating factor(G-CSF) for infertile women under *in vitro* fertilization and embryo transfer(IVF-ET) treatment: a meta-analysis[J]. Arch Gynecol Obstet, 2018, 298(5): 861-871.

[10] 土增荣, 王丽媛, 段瑞云, 等. 宫腔内灌注粒细胞集落刺激因子加注射低分子肝素钙在薄型子宫内膜反复种植失败不孕症中应用研究[J]. 中国药物与临床, 2020, 20(9): 1435-1438.

[11] 张焕焕, 江美燕, 张红艳, 等. 低分子肝素用于不明原因胚胎反复种植失败患者辅助生殖的效果研究[J]. 浙江医学, 2021, 43(17): 1858-1861.

[12] Kuroda K, Matsumura Y, Ikemoto Y, *et al*. Analysis of the risk factors and treatment for repeated implantation failure: optimization of thyroid function, immunity, and uterine milieu(OPTIMUM) treatment strategy[J]. Am J Reprod Immunol, 2021, 85(5): e13376.

[13] Kuroda K, Nakagawa K, Horikawa T, *et al*. Increasing number of implantation failures and pregnancy losses associated with elevated Th1/Th2 cell ratio[J]. Am J Reprod Immunol, 2021, 86(3): e13429.

[14] Woon EV, Day A, Bracewell-Milnes T, *et al*. Immunotherapy to improve pregnancy outcome in women with abnormal natural killer cell levels/activity and recurrent miscarriage or implantation failure: a systematic review and meta-analysis[J]. J Reprod Immunol, 2020, 142: 103189.

[15] 曹勋红, 常英军, 黄晓军, 等. 免疫细胞表面粒细胞集落刺激因子受体的表达调控及其生物学意义[J]. 中国免疫学杂志, 2021, 37(21): 2561-2568.

[16] 茹慧波, 吴纯, 徐坤, 等. 重组人粒细胞集落刺激因子治疗反复胚胎种植失败患者的临床研究[J]. 中国临床药理学杂志, 2023, 39(14): 2025-2029.

[17] Chen P, Zhou L, Chen J, *et al*. The immune atlas of human deciduas with unexplained recurrent pregnancy loss[J]. Front Immunol, 2021, 12: 689019.

[18] Li J, Mo S, Chen Y. The effect of G-CSF on infertile women undergoing IVF treatment: a meta-analysis[J]. Syst Biol Reprod Med, 2017, 63(4): 239-247.

[19] 夏婷婷, 邵小光, 魏晗, 等. 宫腔灌注粒细胞集落刺激因子在不明原因反复种植失败患者中的应用评价[J]. 生殖医学杂志, 2022, 31(1): 38-44.

[20] Furmento VA, Marino J, Blank VC, *et al*. Granulocyte

colony-stimulating factor(G-CSF) upregulates β1 integrin and increases migration of human trophoblast Swan 71 cells via PI3K and MAPK activation[J]. Exp Cell Res, 2016, 342(2): 125-134.

[21] Manfredi AA, Rovere-Querini P, D'angelo A, *et al*. Low molecular weight heparins prevent the induction of autophagy of activated neutrophils and the formation of neutrophil extracellular traps[J]. Pharmacol Res, 2017, 123: 146-156.

[22] 王宇欣, 隋美萍, 公丕东, 等. 肝素类药物治疗胎盘功能不良所致羊水过少机制研究进展[J]. 国际免疫学杂志, 2021, 44(6): 689-694.

[23] 曹向一, 于月新. 低分子肝素在生殖领域的临床应用[J]. 实用妇产科杂志, 2019, 35(8): 584-587.

[24] 陈莉莉, 崔英, 陈晓勇, 等. 环孢素联合低分子肝素钙治疗原因不明复发性流产可行性分析[J]. 中国当代医药, 2023, 30(32): 85-89.

(编辑：沈佳婕)

广 告 索 引

封二 石药集团恩必普有限公司
封三 CSL Behring
封底 中国医药工业信息中心
前彩插 1 山东齐鲁制药集团有限公司
前彩插 2 山东罗欣药业集团股份有限公司
1291页：公益广告