内膜癌变与辅助生殖技术 DOI：10.13406/j.cnki.cyxb.003730

子宫内膜搔刮与宫腔灌注G-CSF对薄型子宫内膜患者行IVF-ET/ICSI后妊娠结局的影响

张宗翠[1]，马 薇[1]，王 玲[2]，阎一鑫[2]，石 蕊[1]
（1.西北民族大学医学部，兰州 730030；2.中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院生殖医学中心，兰州 730050）

【摘 要】目的：比较子宫内膜搔刮、宫腔灌注粒细胞集落刺激因子（granulocyte colony-stimulating factor，G-CSF）单一治疗与联合治疗对薄型子宫内膜（thin endometrium，TE）患者行IVF-ET/ICSI后妊娠结局的影响。**方法：**收集2018年2月到2023年6月在中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院生殖医学中心行IVF-ET/ICSI的薄型子宫内膜患者204例。移植前未行特殊治疗的患者为对照组（A组，52例），行子宫内膜搔刮治疗者为搔刮组（B组，60例），行G-CSF宫腔灌注者为灌注组（C组，48例），行内膜搔刮联合宫腔灌注者为联合组（D组，44例）。比较对照组与各治疗组患者的一般资料、临床资料、移植胚胎情况、移植时子宫内膜情况以及移植后的胚胎种植率、临床妊娠率、生化妊娠率、早期流产率、多胎妊娠率、早产率以及活产率。**结果：**对照组与各治疗组间患者的年龄（F=1.392，P=0.246）、体质指数（F=1.969，P=0.120）、不孕年限（F=0.416，P=0.742）、不孕类型（χ^2=4.693，P=0.196）、不孕因素（χ^2=7.206，P=0.616）、内膜准备方法（χ^2=11.289，P=0.256）、基础卵泡刺激素（follicle stimulating hormone，FSH）（F=1.736，P=0.161）、黄体生成素（luteinizing hormone，LH）（F=1.894，P=0.132）、雌二醇（estradiol，E_2）（F=1.614，P=0.181）、既往移植次数（χ^2=4.041，P=0.257）、妊娠次数（F=0.024，P=0.995）、流产次数（F=0.118，P=0.949）、移植胚胎个数（F=0.345，P=0.793）、移植胚胎发育天数（χ^2=1.638，P=0.651）比较，差异无统计学意义。B组、C组、D组移植日子宫内膜厚度均高于A组（7.93 ± 1.34、8.06 ± 0.85、7.79 ± 1.20 vs. 6.81 ± 0.91，F=13.88，P<0.001），B组、C组、D组移植日Ⅲ型内膜血流较A组均增高（56.7%、54.2%、56.8% vs. 28.8%，χ^2=13.70，P=0.003），差异均具有统计学意义。B组、C组、D组的胚胎种植率及临床妊娠率均明显高于A组（51.1%、39.2%、48.6% vs. 22.0%，χ^2=18.095，P<0.001）、（65.0%、58.3%、54.5 vs. 28.9%，χ^2=16.116，P=0.001），差异有统计学意义。B组与C组的生化妊娠率明显高于A组（68.3%、66.7% vs. 40.4%，χ^2=10.936，P=0.012），差异有统计学意义。D组的多胎妊娠率明显高于B组与C组（45.8% vs. 20.5%、10.7%，χ^2=9.476，P=0.024），差异有统计学意义。B组、C组、D组的活产率均明显高于A组（55.0%、47.9%、47.7% vs. 19.2%，χ^2=16.410，P=0.001），差异有统计学意义。A组与B组、C组、D组之间的早期流产率及早产率比较，差异均无统计学意义（P>0.05）。B组、C组、D组之间的胚胎种植率、临床妊娠率、生化妊娠率、早期流产率及早产率比较，差异均无统计学意义（P>0.05）。**结论：**子宫内膜搔刮、宫腔灌注G-CSF单一治疗以及两者联合治疗均能增加TE患者的子宫内膜厚度，且均能改善TE患者行IVF-ET/ICSI后的妊娠结局，但3种治疗措施间的临床疗效并无明显差异，且联合治疗较单独治疗能增加TE患者行IVF-ET/ICSI的多胎妊娠率，增加病理妊娠发生的风险。

【关键词】宫腔灌注；内膜搔刮；粒细胞集落刺激因子；薄型子宫内膜；冻融胚胎移植
【中图分类号】R714 **【文献标志码】**A **【收稿日期】**2024-05-24

Effect of endometrial curettage and intrauterine perfusion of G-CSF on pregnancy outcomes after IVF-ET/ICSI in patients with thin endometrium

Zhang Zongcui[1], Ma Wei[1], Wang Ling[2], Yan Yixin[2], Shi Rui[1]
(1.Medical College of Northwest Minzu University; 2. Reproductive Medicine Center, the 940 Hospital of Joint Logistic Support Force of Chinese People's Liberation Army)

【Abstract】*Objective*: To compare the effect of monotherapies and combination therapy of endometrial curettage and intrauterine perfusion of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) on pregnancy outcomes after *in vitro* fertilization and embryo transfer/intracytoplasmic sperm injection (IVF-ET/ICSI) in patients with thin endometrium (TE). ***Methods*:** A total of 204 patients with TE who underwent IVF-ET/ICSI in the Reproductive Medicine Center of the 940 Hospital of Joint Logistic Support Force of Chinese People's Liberation Army from February 2018 to June 2023 were collected. The patients who did not receive special treatment before transplantation were included in control group (group A, 52 patients), those who underwent endometrial curettage in curettage group (group B, 60 patients), those who underwent intrauterine perfusion of G-CSF in perfusion group (group C, 48 patients), and those who underwent en-

作者介绍：张宗翠，Email：3502818804@qq.com，研究方向：女性生育力保护。
通信作者：王 玲，Email：szyxzx2020@163.com
基金项目：中央高校基本科研资助项目（编号：31920200001）；甘肃省自然科学基金资助项目（编号：22JR11RA010）；军队科研后勤资助项目（编号：2023HQZZ-04）。
优先出版：https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20250116.1338.005（2025-01-06）

dometrial curettage combined with intrauterine perfusion in combination therapy group (group D, 44 patients). The general information, clinical data, embryo transfer, endometrial condition at the time of transfer, embryo implantation rate, clinical pregnancy rate, biochemical pregnancy rate, early miscarriage rate, multiple pregnancy rate, preterm birth rate, and live birth rate were compared between the control group and the treatment groups. ***Results***: No significant difference was observed in the age (F=1.392, P=0.246), body mass index (F=1.969, P=0.120), infertility years (F=0.416, P=0.742), infertility type (χ^2=4.693, P=0.196), infertility factors (χ^2=7.206, P=0.616), endometrial preparation method (χ^2=11.289, P=0.256), basic follicle-stimulating hormone (F=1.736, P=0.161), luteinizing hormone (F=1.894, P=0.132), estradiol (F=1.614, P=0.181), number of previous transplants (χ^2=4.041, P=0.257), number of pregnancies (F=0.024, P=0.995), number of miscarriages (F=0.118, P=0.949), number of embryos transferred (F=0.345, P=0.793), and developmental days of the transferred embryos (χ^2=1.638, P=0.651) between the control group and the treatment groups. The endometrial thickness and type Ⅲ endometrial blood flow of groups B, C, and D on the day of transplantation were significantly higher than those of group A (7.93±1.34, 8.06±0.85, 7.79±1.20 vs. 6.81±0.91, F=13.88, P<0.001; 56.7%, 54.2%, 56.8% vs. 28.8%, χ^2=13.70, P=0.003) and so were the embryo implantation rate and clinical pregnancy rate (51.1%, 39.2%, 48.6% vs. 22.0%, χ^2=18.095, P<0.001; 65.0%, 58.3%, 54.5 vs. 28.9%, χ^2=16.116, P=0.001). The biochemical pregnancy rate of groups B and C was significantly higher than that of group A (68.3%, 66.7% vs. 40.4%, χ^2=10.936, P=0.012). The multiple pregnancy rate of group D was significantly higher than that of groups B and C (45.8% vs. 20.5%, 10.7%, χ^2=9.476, P=0.024). The live birth rate of groups B, C, and D was significantly higher than that of group A (55.0%, 47.9%, 47.7% vs. 19.2%, χ^2=16.410, P=0.001). There were no significant differences in the early miscarriage rate and preterm birth rate in group A compared with groups B, C, and D (P>0.05), and in the embryo implantation rate, clinical pregnancy rate, biochemical pregnancy rate, early miscarriage rate, and preterm birth rate between groups B, C and D (P>0.05). ***Conclusion***: The monotherapies and combination therapy of endometrial curettage and intrauterine perfusion of G-CSF increase the endometrial thickness and improve the pregnancy outcome after IVF-ET/ICSI in TE patients, with no significant difference in therapeutic effect. Moreover, the combination therapy increases the multiple pregnancy rate and the risk of pathological pregnancy in TE patients with IVF-ET/ICSI compared with the monotherapy.

【Key words】 intrauterine perfusion; endometrial curettage; granulocyte colony-stimulating factor; thin endometrium; frozen-thawed embryo transfer

调查显示不孕不育的发生率逐年升高，近年来已经上升至18%[1]，严重影响人口出生率。目前体外授精-胚胎移植（*in vitro* fertilization and embryo transfer，IVF-ET）及其衍生技术卵细胞浆内单精子注射（intracytoplasmic sperm injection，ICSI）已成为治疗不孕症患者最常用的辅助生殖技术（assisted reproductive technology，ART）[2]。随着技术的发展，IVF-ET/ICSI的累积妊娠率可高达70%[3]，但部分患者仍经历着反复移植失败（repeated implantation failure，RIF）。薄型子宫内膜（thin endometrium，TE）是指在排卵日或内膜转化日，经阴道超声测定子宫内膜厚度≤7 mm[4-5]。目前TE发病率约2.4%~8.5%[6]，已成为不孕症、IVF-ET/ICSI后反复移植失败的主要原因之一，可直接导致胚胎种植率、临床妊娠率的降低。TE的病因较复杂，其发病机制目前尚未明确[7-8]，临床上治疗方法虽多，但总体疗效欠佳，成为生殖医学的一大难点。有研究发现子宫内膜搔刮及宫腔灌注粒细胞集落刺激因子（granulocyte colony-stimulating factor，G-CSF）能改善子宫内膜容受性[9-12]，且单独治疗与联合治疗的疗效对比目前没有研究。但因治疗对象、治疗时间以及治疗剂量的选择不同，使得临床疗效存在较大差异，目前暂未形成统一共识。本课题组前期动物实验研究发现，2种治疗措施能增加子宫内膜的厚度，因此本研究将探讨是否适用于因子宫内膜薄导致不孕的患者。本研究基于现有研究基础，观察对比子宫内膜搔刮、宫腔灌注G-CSF单一以及联合治疗对于TE患者行IVF-ET/ICSI后妊娠结局的影响，进一步探讨TE患者的有效治疗方案。

1 资料与方法

1.1 研究对象

回顾性分析2018年2月到2023年6月在中国人民解放军联勤保障部队第九四〇医院生殖中心行IVF-ET/ICSI的TE患者204例。纳入标准：①薄型子宫内膜：既往优势卵泡排卵日或内膜转化日子宫内膜厚度≤7 mm[13]；②移植时夫妻双方年龄≤40岁；③至少有1个优质胚胎。排除标准：①夫妻任一方染色体异常；②行植入前遗传学诊断；③合并有子宫畸形、宫腔粘连、子宫内膜息肉、子宫肌瘤及其他严重系统性疾病。将移植前未行特殊治疗的患者分为A组（52例），行子宫内膜搔刮治疗的患者为B组（60例），行G-CSF宫腔灌注者为C组（48例），行内膜搔刮联合G-CSF宫腔灌注者为D组（44例）。

1.2 治疗方案

1.2.1 内膜准备 ①自然周期（natural cycle，NC）：对于月经

周期规律、排卵正常的患者于月经周期的第8~12天检测卵泡发育，若卵泡直径>14 mm内膜较薄的患者可口服戊酸雌二醇1~2 mg/d，于排卵后或促黄体生成素（luteinizing hormone，LH）峰值下降后给予口服地屈孕酮20~40 mg/d进行黄体支持，5~6 d进行囊胚移植，若妊娠，继续口服地屈孕酮至孕12周停药。②诱发排卵周期（ovulation induction，OI）：于月经周期第3~5天口服诱导排卵药物（来曲唑2.5 mg/d），连续用药5 d，月经周期第10天开始超声检测卵泡发育情况，根据卵泡发育情况给予尿促性素，当优势卵泡>18 mm时肌内注射人绒毛膜促性腺激素5 000~10 000 U，B超检测排卵后5~6 d进行囊胚移植，排卵后黄体支持同自然周期。③激素替代周期（hormone replace treatment，HRT）：于月经周期第3~5天开始口服戊酸雌二醇6 mg/d，服用1周后行阴道超声检查，根据患者子宫内膜厚度及血雌二醇水平调整剂量，12~14 d后根据子宫内膜厚度、形态及激素水平判断是否进行内膜转化（肌注黄体酮60 mg/d），若子宫内膜厚度<7 mm，与患者沟通后根据患者意愿决定是否行内膜转化。内膜转化5~6 d进行囊胚移植，移植后第1天开始加服地屈孕酮20~40 mg/d进行黄体支持，用至孕10~12周停药。④促性腺激素释放激素激动剂（gonadotrophin-releasing hormone agonist，GnRH-a）降调节联合HRT（GnRH-a+HRT）：于月经周期第2天给促性腺激素释放激素激动剂（GnRH-a）3.75 mg皮下注射垂体降调节，28 d后复查B超及血激素水平，当内膜达到降调节标准后开始口服戊酸雌二醇，具体方法同激素替代周期。

1.2.2 内膜搔刮 患者于月经周期的第2~5天行内膜搔刮。常规消毒外阴及阴道后，取小号刮勺或将Pipelle导管（北京赛普九洲科技发展有限公司）伸入宫颈后缓慢诱导至宫腔，旋转360°后于宫腔各壁轻柔搔刮4次后取出，搔刮所获得的子宫内膜样本均进行病理学检查。手术由2名经过专业训练的医师共同完成，术后患者常规口服消炎药物预防感染治疗3 d，随访1周。

1.2.3 宫腔灌注 患者于优势卵泡破裂日或激素替代周期内膜转化日行G-CSF宫腔灌注。常规消毒外阴及阴道后，用5 mL注射器抽取重组人粒细胞集落刺激因子（瑞白，齐鲁制药有限公司）150 μg，连接人工受精软管，在超声引导下缓慢注入宫腔，术后患者卧床休息30 min，观察患者有无不良反应。手术由2名经过专业训练的医师共同完成，术后随访1周。

1.2.4 内膜搔刮联合宫腔灌注 患者于月经周期的第2~5天行内膜搔刮后于优势卵泡破裂日或激素替代周期内膜转化日行粒细胞集落刺激因子（G-CSF）宫腔灌注，具体操作方法同上。因部分患者行内膜搔刮但移植失败，于下一周期行G-CSF宫腔灌注，分析时将内膜搔刮与宫腔灌注时间间隔≤2个月纳入研究对象。

1.3 观察指标

分析比较TE患者的年龄、不孕年限、不孕类型、体重指数、移植胚胎情况、移植时内膜情况和月经期间的雌激素（estradiol，E_2）、卵泡刺激素（follicle stimulating hormone，FSH）、黄体生成素（luteinizing hormone，LH），以及移植后的胚胎种植率、临床妊娠率、生化妊娠率、早期流产率、多胎妊娠率、早产率及活产率。胚胎种植率=孕囊数/总移植胚胎数×100%，临床妊娠率=临床妊娠周期数/总移植周期数×100%，生化妊娠率=生化妊娠周期数/总移植周期数×100%，早期流产率=早期流产周期数/临床妊娠周期数×100%，多胎妊娠率=多胎妊娠周期数/临床妊娠周期数×100%，早产率=早产周期数/分娩周期数×100%，活产率=活产分娩周期数/移植周期数×100%。移植后2周检查血清β-HCG，若β-HCG>30 mIU/mL，则认为是生化妊娠。若移植4周后超声下明确看到1个或多个孕囊记为临床妊娠。获得临床妊娠后12周内胚胎停育或发生自然流产记为早期流产，孕28~37周分娩记为早产。

1.4 统计学方法

应用SPSS 19.0软件进行分析。计量资料以均数±标准差（$\bar{x}\pm s$）表示，4组样本之间的比较采用单因素方差分析。当计量资料不满足正态分布或方差不齐时，采用Kruskal-Wallis H检验。计数资料以率（%）表示，组间差异比较采用卡方检验。检验水准α=0.05。

2 结 果

2.1 患者的基本特征

各组患者间的年龄、体质指数、不孕年限、不孕类型、不孕因素、内膜准备方案、月经期间性激素、既往移植次数以及妊娠和流产次数比较差异无统计学意义（P>0.05）（表1）。因此，可以排除因患者自身基本特征对妊娠结局的影响。

2.2 移植胚胎情况比较

本研究均收集行囊胚移植的患者，从而减少混杂因素，降低胚胎因素对临床结局产生的偏倚。且各组之间移植胚胎个数（F=0.345，P=0.793）和囊胚发育天数（χ^2=1.638，P=0.651）比较差异无统计学意义（表2），因此，可以排除胚胎质量对临床结局的影响。

2.3 移植时子宫内膜比较

4组患者间内膜转化日或优势卵泡排卵日子宫内膜厚度相比，差异无统计学意义（F=0.971，P=0.407），且平均子宫内膜厚度均<7 mm。B组、C组、D组移植日子宫内膜厚度均高于A组，差异具有统计学意义（F=13.88，P<0.001），B组、C组、D组移植日子宫内膜厚度相比差异无统计学意义。B组、C组、D组移植时Ⅲ型血流较A组明显增高，差异有统计学意义（F=13.70，P=0.033），B组、C组、D组之间相比差异无统计学意义。见表3。

2.4 移植后临床结局比较

B组、C组、D组患者的胚胎种植率（χ^2=18.095，P<0.001）、临床妊娠率（χ^2=16.116，P=0.001）均明显高于A组，差异有统计学意义。B组与C组患者的生化妊娠率均高于A组，差异有统计学意义（χ^2=10.936，P=0.012）。D组患者的多胎妊娠率明显高于B组与C组，差异有统计学意义（χ^2=9.476，P=0.024）。B组、C组、D组患者的活产率均明显高于A组，差异有统计学意义（χ^2=16.410，P=0.001）。但B组、C组、D组患者间的胚胎种植率、临床妊娠率、生化妊娠率及活产率相比，差异均无统计学意义（P>0.05）。4组患者的早期流产率及早产率相比，差异无统计学意义（P>0.05）。见表4。

表1 各组患者基本资料比较（$\bar{x}\pm s$;n,%）

项目	A组（n=52）	B组（n=60）	C组（n=48）	D组（n=44）	F/χ^2值	P值
年龄（岁）	33.87 ± 5.03	32.17 ± 4.69	32.42 ± 4.78	32.82 ± 3.90	1.392	0.246
BMI（kg/m^2）	22.40 ± 2.24	21.27 ± 3.08	22.11 ± 2.77	21.66 ± 2.19	1.969	0.120
不孕年限（年）	3.37 ± 2.19	3.17 ± 2.05	3.04 ± 2.07	3.50 ± 2.44	0.416	0.742
不孕类型					4.693	0.196
原发	21（40.4）	36（60.0）	23（47.9）	24（54.5）		
继发	31（59.6）	24（40.0）	25（52.1）	20（45.5）		
不孕因素					7.206	0.616
女性盆腔-输卵管因素	37（71.2）	36（60.0）	31（64.6）	30（68.2）		
排卵障碍	9（17.3）	10（16.7）	12（25.0）	10（22.7）		
男性无弱畸精子症	5（9.6）	7（11.7）	2（4.2）	4（9.1）		
双方因素/其他	1（1.9）	7（11.7）	3（6.3）	0（0.0）		
内膜准备方法					11.289	0.256
自然周期	4（7.7）	6（10.0）	2（4.1）	2（4.5）		
诱发排卵周期	7（13.5）	3（5.0）	8（16.7）	6（13.6）		
激素替代周期	28（53.8）	28（46.7）	20（41.7）	27（61.4）		
降调周期	13（25.0）	23（38.3）	18（37.5）	9（20.5）		
bFSH（mIU/mL）	7.27 ± 4.19	6.00 ± 3.29	6.25 ± 2.60	6.96 ± 3.38	1.736	0.161
bLH（mIU/mL）	3.78 ± 3.20	3.33 ± 2.36	4.83 ± 4.12	4.50 ± 4.64	1.894	0.132
bE_2（pg/mL）	39.98 ± 24.03	36.98 ± 19.34	43.12 ± 25.47	39.32 ± 16.95	1.614	0.181
既往移植次数					4.041	0.257
≤2（次）	35（67.3）	38（63.3）	32（66.7）	30（68.2）		
>2（次）	17（32.7）	22（36.7）	16（33.3）	14（31.8）		
妊娠次数（次）	1.10 ± 0.80	1.13 ± 0.81	1.10 ± 0.79	1.11 ± 0.69	0.024	0.995
流产次数（次）	0.56 ± 0.67	0.53 ± 0.75	0.58 ± 0.71	0.61 ± 0.72	0.118	0.949

表2 各组患者间移植胚胎情况比较（$\bar{x}\pm s$;n,%）

胚胎情况	A组（n=52）	B组（n=60）	C组（n=48）	D组（n=44）	F/χ^2值	P值
移植胚胎数（个）	1.58 ± 0.50	1.57 ± 0.50	1.65 ± 0.48	1.64 ± 0.49	0.345	0.793
移植胚胎发育天数（d）					1.638	0.651
5 d囊胚	18（34.6）	20（33.3）	21（43.8）	18（40.9）		
6 d囊胚	34（65.4）	40（66.7）	27（56.3）	26（59.1）		

表3 各组患者间移植时子宫内膜情况比较（$\bar{x}\pm s$;n,%）

子宫内膜情况	A组（n=52）	B组（n=60）	C组（n=48）	D组（n=44）	F/χ^2值	P值
排卵日/内膜转化日子宫内膜厚度（mm）	6.50 ± 0.90	6.42 ± 0.90	6.40 ± 0.64	6.21 ± 0.91	0.971	0.407
移植日子宫内膜厚度（mm）	6.81 ± 0.91	7.93 ± 1.34[a]	8.06 ± 0.85[a]	7.79 ± 1.20[a]	13.88	0.000
移植日子宫内膜血流分型						
Ⅰ型	20（38.5）	10（16.7）	9（18.8）	8（18.2）	13.70	0.033
Ⅱ型	17（32.7）	16（26.7）	13（27.1）	11（25.0）		
Ⅲ型	15（28.8）	34（56.7）[a]	26（54.2）[a]	25（56.8）[a]		

注：a，与未治疗患者比较，P<0.05

表4 各组患者间胚胎移植后临床结局比较（n/n,%）

组别	胚胎种植率	临床妊娠率	生化妊娠率	早期流产率	多胎妊娠率	早产率	活产率
A组	18/82（22.0）	15/52（28.9）	21/52（40.4）	4/15（26.7）	3/15（20.0）	3/11（27.3）	10/52（19.2）
B组	48/94（51.1）[a]	39/60（65.0）[a]	41/60（68.3）[a]	4/39（10.3）	8/39（20.5）	5/35（14.3）	33/60（55.0）[a]
C组	31/79（39.2）[a]	28/48（58.3）[a]	32/48（66.7）[a]	4/28（14.3）	3/28（10.7）	5/24（20.8）	23/48（47.9）[a]
D组	35/72（48.6）[a]	24/44（54.5）[a]	24/44（54.5）	2/24（8.3）	11/24（45.8）[bc]	1/22（4.5）	21/44（47.7）[a]
χ^2值	18.095	16.116	10.936	3.193	9.476	3.791	16.410
P值	<0.001	0.001	0.012	0.363	0.024	0.285	0.001

注：a，与未治疗组比较，P<0.05；b，与搔刮治疗组比较，P<0.05；c，与灌注治疗组比较，P<0.05

3 讨 论

子宫内膜搔刮是对内膜进行局部机械性损伤的过程，研究发现子宫内膜的自身创伤修复过程可以使肿瘤坏死因子（tumor necrosis factor，TNF）、巨噬细胞炎性蛋白-1B（macrophage inflammatory protein 1B，MIP-1B）等明显增加，对胚胎植入产生积极影响[14]。TE 患者子宫内膜分泌功能下降导致基质金属蛋白酶（matrix metalloproteinases，MMPs）表达下降[15]，使得消化细胞外基质的能力下降，导致蜕皮化过程不平衡。研究表明，适度的子宫内膜搔刮不仅可以增加雌激素受体的表达进一步诱导蜕膜化，还可以使子宫内膜转化在时间-空间上协调一致，有助于子宫内膜与胚胎同步发育[16]。有 meta 分析发现行子宫内膜搔刮可以提高 IVF 后临床妊娠率和活产率[17]，但也有研究发现子宫内膜搔刮可以提高既往移植失败次数≥2 次患者行 IVF 的活产率，对于改善临床妊娠率可能无效[18]。但大多数研究在治疗对象、治疗时间的选择上存在很大差异，导致临床结果存在很大异质性。也有研究发现在月经期间行子宫内膜搔刮可能通过影响 CALD1、FSCN1、CNN3 等蛋白的表达，进一步改善子宫内膜容受性[10]。本研究较既往研究的不同点在于治疗时间点的选择，本研究于月经周期第 3 天进行干预，并于当月进行胚胎移植，较既往的黄体期治疗可以缩短治疗周期。同时，在月经期进行子宫内膜搔刮，子宫内膜有足够的时间进行修复，并且搔刮获得的少量内膜可以进行病理学检查，有助于全面了解内膜情况，更好的指导下一步用药方案。

宫腔灌注是药物直接作用于子宫内膜表面，使药物在黏膜系统中吸收，不直接进入血液循环，相较于静脉注射更安全。G-CSF 是 1 种由 174 个氨基酸组成的糖蛋白，可以通过上调雌激素和孕激素、促进血管生成、维持免疫细胞稳态、减少细胞炎症因子的产生，提高胚胎着床率和妊娠率[19-21]。有动物实验研究发现，与注射生理盐水相比较，注射 G-CSF 能增加整合素 β3、骨桥蛋白 OPN 等子宫内膜容受性相关标志物的表达，在促进血管生成及子宫内膜再生中发挥重要作用[22]。有 meta 分析发现宫腔灌注 G-CSF 或自体富血小板血浆均能不同程度改善反复植入失败（repeated implantation failures，RIF）患者行胚胎冻融移植后的临床妊娠结局[23]。但有研究认为宫腔灌注 G-CSF 能改善 TE 患者子宫内膜厚度，但周期取消率无明显下降趋势，对于 TE 患者临床结局的影响目前临床仍未达成共识。宫腔灌注 G-CSF 较子宫内膜搔刮可以明显减轻患者的疼痛，且经济安全，目前较多用于改善薄型子宫内膜患者行冻融胚胎移植后的妊娠结局。但查阅文献资料库，目前没有其与子宫内膜搔刮临床疗效对比的研究，两者联合治疗对薄型子宫内膜患者行 IVF-ET/ICSI 后妊娠结局的影响目前也未有研究。

本研究的目的是探究内膜搔刮、G-CSF 宫腔灌注单一以及联合治疗对薄型子宫内膜患者行 IVF/ICSI 后妊娠结局的影响。较之前的研究优化了治疗时间和 G-CSF 的治疗剂量[24-25]。本研究结果表明，内膜搔刮、G-CSF 宫腔灌注以及联合治疗均能明显改善薄型子宫内膜患者行 IVF/ICSI 后的妊娠结局，但 3 种治疗方式的疗效对比无明显差异，且联合治疗较单独治疗能增加多胎妊娠率，使病理妊娠的发生风险增高。综上，子宫内膜搔刮联合 G-CSF 宫腔灌注治疗较两者单独治疗并不能提高 TE 患者的临床疗效，临床中应尽量避免不必要的联合治疗，以减少患者经济负担以及身体的痛苦。对于不能耐受子宫内膜搔刮疼痛的患者可采用宫腔灌注，以及部分对 G-CSF 发生不良反应的患者可采用子宫内膜搔刮，其临床疗效并无明显差异。然而，本研究也有一定局限性。首先，本研究为回顾性、单中心研究，样本量偏少，还需要大量前瞻性研究来验证本研究的实验结论。其次，由于治疗后患者需进行胚胎移植，无法获取子宫内膜组织，其改善 TE 患者妊娠结局的具体机制有待进一步研究和探讨。

参 考 文 献

[1] Qiao J，Wang YY，Li XH，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] 刘道英，张建伟. 反复种植失败诊断标准的研究进展[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志，2019，38（5）：397-400.
Liu DY，Zhang JW. Research progress on diagnostic criteria for recurrent implantation failure[J]. J Int Reprod Health/family Plan，2019，38（5）：397-400.

[3] 刘 珊，贾 君，高艳霞，等. 宫腔灌注自体外周血单个核细胞改善反复种植失败患者的妊娠结局[J]. 现代妇产科进展，2023，32（12）：904-907，913.
Liu S，Jia J，Gao YX，et al. Intrauterine infusion of autologous peripheral blood mononuclear cells improves preg-nancy outcomes in patients with repeated implantation failure[J]. Prog Obstet Gynecol，2023，32（12）：904-907，913.

[4] 阎慧娟，周艳菲，杨伟伟，等. 仿生物电刺激联合激素治疗对薄

型子宫内膜患者性激素水平及子宫内膜容受性的影响[J]. 中国妇产科临床杂志，2023，24(3)：282-284.
Yan HJ，Zou YF，Yang WW，et al. Effect of biomimetic electrical stimulation combined with hormone therapy on sex hormone levels and endometrial receptivity in patients with thin endometrium[J]. Chinese Journal of Clinical Obstetrics and Gynecology，2023，24(3)：282-284.
[5] Dogra Y，Singh N，Vanamail P. Autologous platelet-rich plasma optimizes endometrial thickness and pregnancy outcomes in women with refractory thin endometrium of varied aetiology during fresh and frozen-thawed embryo transfer cycles[J]. JBRA Assist Reprod，2022，26(1)：13-21.
[6] 谢锦霞，赵 静，詹绪新. 冻融胚胎移植周期中薄型子宫内膜治疗的研究进展[J]. 中国计划生育和妇产科，2023，15(4)：7-11.
Xie JX，Zhao J，Zhan XX. Research progress of thin endometrium treatment in frozen-thawed embryo transfer cycle[J]. Chin J Fam Plan Gynecotokology，2023，15(4)：7-11.
[7] 李 莹，吴佩蔚，黄亚哲，等. 冻融单囊胚移植中内膜准备方案对薄型子宫内膜患者妊娠结局和新生儿结局的影响[J]. 生殖医学杂志，2023，32(4)：549-554.
Li Y，Wu PW，Huang YZ，et al. Effect of endometrial preparation protocol on outcome of pregnancy and neonates in patients with thin endometrium during single frozen-thawed blastocyst transfer[J]. J Reprod Med，2023，32(4)：549-554.
[8] 王瑞淇，王 昕. 中西医结合治疗薄型子宫内膜研究进展[J]. 辽宁中医药大学学报，2023，25(5)：145-151.
Wang RQ，Wang X. Research progress on the treatment of thin endometrium with integrated traditional Chinese and western medicine[J]. J Liaoning Univ Tradit Chin Med，2023，25(5)：145-151.
[9] 陈晓旭. 宫腔微刺激对冻融胚胎移植周期妊娠结局的影响[D]. 吉林：吉林大学，2022.
Chen XX. Effect of intrauterine microstimulation on pregnancy outcomes in freeze-thaw embryo transfer cycles[D]. Jilin：Jilin University，2022.
[10] 唐志霞. 子宫内膜搔刮改善子宫内膜容受性的机制研究[D]. 苏州：苏州大学，2021.
Tang ZX. Mechanism of endometrial curettage to improve endometrial receptivity[D]. Suzhou：Soochow University，2021.
[11] 邱利娟，陈国平，李轶梅. 富血小板血浆与粒细胞集落刺激因子宫腔灌注治疗薄型子宫内膜对患者子宫螺旋动脉血流及IVF-ET结局影响[J]. 中国计划生育学杂志，2023，31(12)：2967-2971.
Qiu LJ，Chen GP，Li YM. Influence of intrauterine perfusion of platelet rich plasma and granulocyte colony stimulating factor for treating patients with thin endometrium on their uterine spiral artery flow and outcomes of *in vitro* fertilization embryo transfer[J]. Chin J Fam Plan，2023，31(12)：2967-2971.
[12] 张玉菡，苏 琼，伍琼芳，等. 宫腔灌注人粒细胞巨噬细胞刺激因子凝胶对薄型子宫内膜FET结局的影响[J]. 宜春学院学报，2023，45(9)：45-48.
Zhang YH，Su Q，Wu QF，et al. Effect of intrauterine infusion human granulocyte macrophage stimulating factor gel on the outcome of thin endometrial frozen embryo transfer[J]. J Yichun Univ，2023，45(9)：45-48.
[13] 赵 静，黄国宁，孙海翔，等. 辅助生殖技术中异常子宫内膜诊疗的中国专家共识[J]. 生殖医学杂志，2018，27(11)：1057-1064.
Zhao J，Huang GN，Sun HX，et al. Chineseexpert consensus on diagnosis and management of abnormal endometrium in assisted reproductive technology[J]. J Reprod Med，2018，27(11)：1057-1064.
[14] 李秀娟，曾 娟，郑雪绒. 轻刮子宫内膜对胚胎着床因子和反复妊娠失败患者妊娠结局影响研究[J]. 陕西医学杂志，2020，49(1)：76-79.
Li XJ，Zeng J，Zheng XR. Influence of endometrial scratching on embryo implantation factors and pregnancy outcomes in patients with repeated pregnancy failure[J]. Shaanxi Med J，2020，49(1)：76-79.
[15] Cicinelli E，Vitagliano A，Loizzi V，et al. Altered gene expression encoding cytochines，grow factors and cell cycle regulators in the endometrium of women with chronic endometritis[J]. Diagnostics，2021，11(3)：471.
[16] Li R，Hao GQ. Local injury to the endometrium：its effect on implantation[J]. Curr Opin Obstet Gynecol，2009，21(3)：236-239.
[17] Papanikolaou E，Peitsidis N，Tsakiridis I，et al. Endometrial scratching during hysteroscopy in women undergoing *in vitro* fertilization：a systematic review and meta-analysis[J]. Front Surg，2023，10：1225111.
[18] van Hoogenhuijze NE，Kasius JC，Broekmans FJM，et al. Endometrial scratching prior to IVF；does it help and for whom?A systematic review and meta-analysis[J]. Hum Reprod Open，2019，2019(1)：hoy025.
[19] 蒋凌云，胡少飞. 宫腔灌注药物在薄型子宫内膜治疗中的应用研究进展[J]. 山东医药，2023，63(29)：101-103.
Jiang LY，Hu SF. Research progress of intrauterine infusion of drugs in the treatment of thin endometrium[J]. Shandong Med J，2023，63(29)：101-103.
[20] Yang Y，Ru HB，Zhang SZ，et al. The effect of granulocyte colony-stimulating factor on endometrial receptivity of implantation failure mouse[J]. Reprod Sci，2024，10(20)：293-314.
[21] 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.
[22] Won J，Lee DB，Lee YG，et al. The therapeutic effects and optimal timing of granulocyte colony stimulating factor intrauterine administration during IVF-ET[J]. Life Sci，2023，317：121444.
[23] Kong XL，Tang GD，Liu YF，et al. Efficacy of intrauterine infusion therapy before embryo transfer in recurrent implantation failure：a systematic review and network meta-analysis[J]. J Reprod Immunol，2023，156：103819.
[24] Hou ZJ，Jiang FJ，Yang J，et al. What is the impact of granulocyte colony-stimulating factor(G-CSF) in subcutaneous injection or intrauterine infusion and during both the fresh and frozen embryo transfer cycles on recurrent implantation failure：a systematic review and meta-analysis?[J]. Reprod Biol Endocrinol，2021，19(1)：125.
[25] Davari-Tanha F，Shahrokh Tehraninejad E，Ghazi M，et al. The role of G-CSF in recurrent implantation failure：a randomized double blind placebo control trial[J]. Int J Reprod Biomed，2016，14(12)：737-742.

（责任编辑：周一青）

本文引用格式：
张宗翠，马 薇，王 玲，等. 子宫内膜搔刮与宫腔灌注G-CSF对薄型子宫内膜患者行IVF-ET/ICSI后妊娠结局的影响[J]. 重庆医科大学学报，2025，50(2)：224-229.