

文章编号:1671-7554(2026)07-0042-08

DOI:10.6040/j.issn.1671-7554.0.2025.0602

反复种植失败患者冻胚移植后子宫内膜微环境变化及对妊娠结局的影响

赵建华,樊艳玲,丰程文

(唐山市妇幼保健院生殖遗传科,河北唐山 063014)

摘要: **目的** 探讨反复种植失败(recurrent implantation failure, RIF)患者在冻胚移植(frozen embryo transfer, FET)前后子宫内膜微环境的动态变化,并分析其对妊娠结局的影响。**方法** 本研究为前瞻性研究,选择2022年3月至2024年4月行FET治疗RIF患者80例(RIF组)和首次进行FET的非RIF患者80例(对照组)。通过检测两组患者入院时卵泡刺激素(follicle-stimulating hormone, FSH)、抗苗勒管激素(anti-Müllerian hormone, AMH)及移植前后宫腔液中的血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、白细胞介素-1 β (interleukin-1 β , IL-1 β)、转化生长因子- β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)和干扰素- γ (interferon- γ , IFN- γ)等细胞因子,评估子宫内膜微环境的变化。比较两组患者的妊娠结局,包括生化妊娠、临床妊娠、流产率和活产率。通过单因素和多因素分析,探讨影响RIF患者临床妊娠的独立危险因素。**结果** 移植前,RIF组IL-1 β 、TGF- β 1和IFN- γ 水平高于对照组($P<0.05$),移植后VEGF和TGF- β 1水平均低于对照组($P<0.05$),而IL-1 β 和IFN- γ 水平均升高,差异有统计学意义($P<0.05$)。妊娠结局方面,RIF组的临床妊娠率和活产率低于对照组($P<0.05$)。单因素分析和多因素回归分析均显示,FSH、AMH、移植后IL-1 β 和IFN- γ 是影响RIF患者临床妊娠的重要独立危险因素($P<0.05$)。**结论** RIF患者子宫内膜微环境存在免疫炎症失衡,FSH、AMH、移植后IL-1 β 及IFN- γ 水平是预测FET妊娠结局的独立危险因素。

关键词: 反复种植失败;冻胚移植;子宫内膜微环境;妊娠结局

中图分类号:R711.6

文献标志码:A

Changes in endometrial microenvironment and its impact on pregnancy outcomes after frozen embryo transfer in patients with recurrent implantation failure

ZHAO Jianhua, FAN Yanling, FENG Chengwen

(Department of Reproductive Genetics, Tangshan Maternal and Child Health Hospital, Tangshan 063014, Hebei, China)

Abstract: **Objective** To investigate the dynamic changes in the endometrial microenvironment before and after frozen embryo transfer (FET) in patients with recurrent implantation failure (RIF), analyze their impact on pregnancy outcomes. **Methods** This prospective study enrolled 80 patients with RIF (RIF group) and 80 patients undergoing their first FET without RIF (control group) from March 2022 to April 2024. Serum levels of follicle-stimulating hormone (FSH) and anti-Müllerian hormone (AMH) were measured upon admission. Changes in endometrial microenvironment were evaluated by quantifying cytokines, including vascular endothelial growth factor (VEGF), interleukin-1 β (IL-1 β), transforming growth factor- β 1 (TGF- β 1), and interferon- γ (IFN- γ), in uterine cavity fluid before and after embryo transfer. Pregnancy outcomes, including biochemical pregnancy, clinical pregnancy, miscarriage rate, and live birth rate, were compared between the two groups. Univariate and multivariate analyses were conducted to identify

收稿日期:2025-05-23

基金项目:2022年度河北省医学科学研究课题(20221767)

通信作者:赵建华。E-mail:zjh458164644@163.com

independent risk factors influencing clinical pregnancy in RIF patients. **Results** Prior to embryo transfer, levels of IL-1 β , TGF- β 1, and IFN- γ were significantly higher in the RIF group than in the control group ($P<0.05$). Post-transfer, VEGF and TGF- β 1 levels in the RIF group were significantly lower than those in the control group ($P<0.05$), whereas IL-1 β and IFN- γ levels were significantly elevated ($P<0.05$). The RIF group also exhibited significantly lower clinical pregnancy and live birth rates compared to the control group ($P<0.05$). Both univariate and multivariate regression analyses indicated that FSH, AMH, post-transplantation IL-1 β , and IFN- γ were significant independent risk factors affecting clinical pregnancy in RIF patients ($P<0.05$). **Conclusion** Patients with RIF demonstrate an immune-inflammatory imbalance in the endometrial microenvironment. Serum FSH and AMH levels, as well as post-transfer IL-1 β and IFN- γ levels, serve as independent predictors of FET pregnancy outcomes.

Key words: Recurrent implantation failure; Frozen embryo transfer; Endometrial microenvironment; Pregnancy outcome

反复种植失败 (recurrent implantation failure, RIF) 是辅助生殖技术 (assisted reproductive technology, ART), 尤其是体外受精 (*in vitro* fertilization, IVF) 领域中最具挑战性且尚未解决的难题之一^[1-2]。RIF 指的是在至少进行两次或更多次优质胚胎移植后仍未能实现临床妊娠, 据估计, 10% ~ 20% 的 IVF 周期受此状况困扰^[3-4]。尽管 IVF 技术不断进步, 包括改良的胚胎培养基、基因筛查以及子宫内膜准备方案等, 但 RIF 的发生率依旧居高不下, 对 ART 的成功构成重大阻碍^[5]。

冻胚移植 (frozen embryo transfer, FET) 在辅助生殖领域逐渐占据重要地位。相较于鲜胚移植, FET 能让女性的身体有更充足的时间从促排卵的刺激中恢复, 减少因激素水平波动和子宫内膜容受性不稳定对胚胎着床的不良影响^[6]。同时, FET 还可以灵活选择移植时机, 根据患者的身体状况和子宫内膜的准备情况, 挑选最有利于胚胎着床的时间进行移植, 从而提高妊娠成功率^[7-8]。

目前, RIF 的发病机制尚未完全明确。子宫内膜微环境作为胚胎着床的关键场所, 其微小的变化都可能对胚胎的着床和发育产生深远影响^[9]。研究表明, 子宫内膜微环境中的细胞因子、血管生成相关因子以及免疫细胞等因素, 都与胚胎着床的成功与否密切相关^[10-11]。因此, 动态监测 RIF 患者 FET 前后子宫内膜微环境变化, 对揭示其发病机制及指导临床干预具有重要意义。

1 资料与方法

1.1 资料来源

1.1.1 研究对象

前瞻性选择 2022 年 3 月至 2024 年 4 月于本院进行 FET 治疗的 80 例 RIF 患者为 RIF 组, 24 ~ 45

(33.68 $\pm$ 4.68) 岁, 另外先选择同期首次进行 FET 助孕的 80 例非 RIF 患者为对照组。样本量估算: 以预试验中 RIF 组临床妊娠率 34%、对照组 57% 为参考, 设 $\alpha=0.05$, $\beta=0.20$, 采用 PASS 15.0 计算得每组需 73 例, 考虑 10% 失访, 最终各纳入 80 例。研究对象采用简单随机抽样法选取: 将同期符合条件的 RIF 患者按就诊顺序编号 (1 ~ 102 例), 通过随机数字表法抽取 80 例作为 RIF 组; 同理, 将同期符合条件的首次 FET 患者编号 (1 ~ 98 例), 随机抽取 80 例作为对照组。本研究经唐山市妇幼保健院医学伦理委员会的许可 (批件号: 2021-032-01), 患者均签署知情同意书。

1.1.2 纳入标准与排除标准

纳入标准: RIF 组的 RIF 患者为经历 3 次及以上胚胎移植或累积移植 4 枚以上优质卵裂期胚胎或 3 枚以上优质囊胚均未获得临床妊娠^[12], 患者性生活正常, 病历资料齐全。对照组为首次接受 FET 助孕的非 RIF 患者, 既往胚胎移植次数 ≤ 1 次且无种植失败史, 性生活正常, 病历资料齐全。

排除标准: ①合并严重内分泌或生殖系统严重疾病, 如多囊卵巢综合征、子宫内膜异位症等, 或影像/临床未能明确证实的盆腹腔散在异位灶或慢性子宫内膜炎 (包括子宫镜下见多发微小息肉、内膜活检提示炎性细胞浸润者); ②经周期准备后在胚胎移植日经阴道超声测量子宫内膜厚度仍 < 7 mm 者, 或合并明确子宫器质性病变者; ③未能完成移植过程。

1.2 方法

1.2.1 治疗方案

1.2.1.1 RIF 组的治疗方案

预处理: 在月经周期第 2 ~ 3 天, 检测患者性激素 6 项 [卵泡刺激素 (follicle-stimulating hormone, FSH)、黄体生成素 (luteinizing hormone, LH)、雌二

醇(estradiol, E2)、孕酮(progesterone, P)、睾酮(testosterone, T)、泌乳素(prolactin, PRL)]及抗苗勒管激素(anti-Müllerian hormone, AMH)并进行阴道超声检查,评估卵巢储备功能和子宫情况。对于存在子宫内薄(厚度<7 mm)的患者,给予戊酸雌二醇片(补佳乐),2~4 mg/d,分2~3次口服,持续10~14 d,以促进子宫内膜生长。用药期间定期复查超声监测内膜厚度。对于周期早期子宫内膜厚度<7 mm者给予雌激素预处理,当内膜厚度达到≥7 mm并符合移植条件后方可进行胚胎移植;若经处理后移植日内膜仍<7 mm,则不纳入本研究分析。

FET 周期方案:采用人工周期方案,从月经周期第2~3天开始,口服戊酸雌二醇片,起始剂量为4~6 mg/d,分2~3次口服,持续10~14 d后,根据子宫内膜厚度和血清激素水平调整剂量。当子宫内膜厚度达到8~12 mm,血清E2达到150~300 pg/mL时,加用黄体酮进行内膜转化。黄体酮采用肌肉注射的方式,40~60 mg/d,连续注射3~5 d后进行胚胎移植。

移植后处理:胚胎移植后,继续给予黄体酮支持黄体功能,剂量同前,持续至移植后14 d检测血清人绒毛膜促性腺激素β(human chorionic gonadotropin, β-HCG)判断是否妊娠。若妊娠,继续黄体支持至妊娠8~10周,逐渐减量停药。

1.2.1.2 对照组的治疗方案

预处理:同样在月经周期第2~3天,进行性激素6项、AMH检测以及阴道超声检查,评估患者身体状况。此组患者若子宫内膜厚度正常(≥7 mm),则不进行额外的内膜预处理;若存在轻微内膜异常(如厚度略低于7 mm但无其他严重问题),给予戊酸雌二醇片,2 mg/d,口服7~10 d,复查超声监测内膜情况。对于周期早期子宫内膜厚度<7 mm者给予雌激素预处理,当内膜厚度达到≥7 mm并符合移植条件后方可进行胚胎移植;若经处理后移植日内膜仍<7 mm,则不纳入本研究分析。

FET 周期方案:大部分患者采用自然周期方案,从月经周期第8~10天开始,通过阴道超声监测卵泡发育情况,当优势卵泡直径达到18~20 mm时,注射HCG 10 000 IU诱发排卵。排卵后3~5 d进行胚胎移植。对于部分月经周期不规律或存在排卵障碍的患者,采用人工周期方案,方案同RIF组,但起始戊酸雌二醇片剂量一般为4 mg/d,根据个体情况调整。

移植后处理:胚胎移植后,给予黄体酮进行黄体支持,采用阴道用黄体酮软胶囊(安琪坦),200~300 mg/d,分2~3次阴道给药,持续至移植后14 d检测血β-HCG。若妊娠,继续黄体支持至妊娠

8周左右,逐渐减量停药。

1.2.2 观察指标

1.2.2.1 移植前后的宫腔液细胞因子变化

所有宫腔液标本均在移植前(黄体酮给药第5天,胚胎移植前24 h)和移植后(妊娠窗第3天,移植后72 h)分别采集。使用消毒后的宫腔导管经自然通道吸入5 mL无菌生理盐水,轻柔冲洗后回收液体。所有操作在B超监控下完成,严格避免宫腔与阴道交叉污染。通过酶联免疫吸附法(enzyme-linked immunosorbent assay, ELISA)检测患者宫腔灌洗液中的血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、γ干扰素(interferon-γ, IFN-γ)、白细胞介素-1β(interleukin-1β, IL-1β)和转化生长因子-β1(transforming growth factor-β1, TGF-1)。

1.2.2.2 妊娠结局评估

胚胎移植后12~14 d对两组患者的妊娠结局进行评估。胚胎移植后12~14 d检测血清β-HCG水平。血清β-HCG<5 IU/L为未妊娠。若血清β-HCG≥5 IU/L提示妊娠,但经后续阴道超声检查未观察到宫内孕囊,则定义为生化妊娠;若阴道超声检查可见孕囊、卵黄囊或胎心搏动,则定义为临床妊娠。通过阴道超声观察到孕囊、卵黄囊或胎心搏动定义为临床妊娠。临床妊娠确认后,妊娠在20周之前自然终止为流产;妊娠达到28周及以上,且成功分娩出存活婴儿为活产。根据RIF患者是否达到临床妊娠将患者分为临床妊娠组和未临床妊娠组。

1.3 统计学处理

采用SPSS 25.0软件。计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较采用独立样本 t 检验;计数资料以 $n(\%)$ 表示,组间比较采用 χ^2 检验。在此基础上,采用单因素logistic回归分析各变量与临床妊娠结局之间的关系,并计算比值比(odds ratio, OR)及其95%CI。对于单因素分析中具有统计学意义的变量,采用多因素logistic回归分析影响RIF患者临床妊娠的独立危险因素,通过受试者工作特征(receiver operating characteristic, ROC)曲线检验独立危险因素的预测价值。检验水准 $\alpha=0.05$ (双侧)。

2 结 果

2.1 患者基线资料

RIF组和对照组年龄、孕前BMI、人工流产史、高血压家族史、糖尿病家族史、吸烟史、子宫内膜厚度、不孕类型差异无统计学意义($P>0.05$)。两组的不孕年限、FSH和AMH相比差异有统计学意义($P<0.05$),见表1。

表 1 患者基线资料
Table 1 Baseline data of the patients

指标	RIF 组 (<i>n</i> = 80)	对照组 (<i>n</i> = 80)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
年龄/岁			0.427	0.514
<35	48	52		
≥35	32	28		
孕前 BMI/(kg/m ²)			0.693	0.405
<24	50	55		
≥24	30	25		
不孕年限/年	4.64±2.15	3.71±1.29	3.292	0.001
人工流产史			0.552	0.457
有	17	21		
无	63	59		
高血压家族史			0.784	0.376
有	14	10		
无	66	70		
糖尿病家族史			0.843	0.359
有	13	9		
无	67	71		
吸烟史			1.114	0.291
有	11	16		
无	69	64		
FSH/(IU/L)	7.06±1.41	6.39±1.65	2.741	0.007
AMH/(ng/mL)	3.18±1.60	4.13±1.53	3.815	<0.001
子宫内膜厚度/mm	9.49±1.63	9.67±1.53	0.716	0.475
不孕类型			0.795	0.373
原发性	19	22		
继发性	61	58		

2.2 子宫内膜炎症微环境指标变化

移植前 RIF 组与对照组患者的 VEGF 差异无统计学意义 ($P>0.05$), 而 RIF 组的 IL-1 β 、TGF- β 1 和 IFN- γ 治疗前均高于对照组 ($P<0.05$), 移植后 RIF 组的 VEGF 和 TGF- β 1 则低于对照组 ($P<0.05$),

IL-1 β 和 IFN- γ 高于对照组 ($P<0.05$)。移植前后差异比较中, RIF 组的 VEGF 和 TGF- β 1 增幅小于对照组 ($P<0.05$), 而 IL-1 β 和 IFN- γ 的升高幅度则大于对照组 ($P<0.05$)。见表 2。

表 2 子宫内膜微环境指标变化/(pg/mL)
Table 2 Changes in endometrial microenvironment indicators/(pg/mL)

指标	时间点	RIF 组 (<i>n</i> = 80)	对照组 (<i>n</i> = 80)	<i>t</i>	<i>P</i>
VEGF	移植前	88.24±26.22	91.75±21.36	1.454	0.148
	移植后	125.81±24.18	144.86±33.29	4.141	<0.001
	前后差异	37.35±19.16	53.11±20.11	5.075	<0.001
IL-1 β	移植前	12.62±4.62	9.16±3.22	5.495	<0.001
	移植后	50.17±14.04	27.48±8.31	12.439	<0.001
	前后差异	37.55±10.24	18.32±7.06	13.680	<0.001
TGF- β 1	移植前	63.62±20.62	42.96±16.84	6.941	<0.001
	移植后	265.31±65.44	288.95±59.75	2.386	0.018
	前后差异	201.69±47.13	245.99±41.93	6.281	<0.001
IFN- γ	移植前	31.95±8.19	18.62±3.74	13.242	<0.001
	移植后	37.68±9.04	20.45±4.26	15.421	<0.001
	前后差异	5.85±3.06	1.83±1.31	10.802	<0.001

2.3 患者妊娠结局比较

RIF 组和对照组患者的生化妊娠率和未妊娠率相比差异无统计学意义 ($P>0.05$), 而 RIF 组的临床妊娠率和活产率则低于对照组 ($P<0.05$), 见表 3。 ($\chi^2=4.582, P=0.032$)。

表 3 两组患者妊娠结局比较
Table 3 Comparison of pregnancy outcomes between the two groups

组别	未妊娠	生化妊娠	临床妊娠
RIF 组 ($n=80$)	11 (13.75)	30 (37.50)	39 (48.75)
对照组 ($n=80$)	6 (7.50)	20 (25.00)	54 (67.50)
χ^2	1.645	2.909	5.778
P	0.200	0.088	0.016

2.4 影响 RIF 临床妊娠的单因素分析

根据 RIF 患者 FET 后是否临床妊娠将患者分为临床妊娠组和未临床妊娠组, 通过单因素分析发现两组在年龄、FSH、AMH、移植后 IL-1 β 和移植后 IFN- γ 存在统计学差异 ($P<0.05$)。见表 4。

表 4 影响 RIF 临床妊娠的单因素分析
Table 4 Univariate analysis of factors influencing clinical pregnancy in RIF patients

变量	临床妊娠组 ($n=39$)	未临床妊娠组 ($n=41$)	OR (95%CI)	P
年龄 (<35 岁/ $\geq$ 35 岁)	30/9	18/23	0.235 (0.089~0.618)	0.003
孕前 BMI (<24 kg/m ² / $\geq$ 24 kg/m ²)	22/17	28/13	1.664 (0.668~4.146)	0.274
不孕年限/年	4.51 $\pm$ 2.10	4.76 $\pm$ 2.22	1.055 (0.859~1.295)	0.612
人工流产史 (有/无)	10/29	7/34	0.597 (0.202~1.768)	0.352
高血压家族史 (有/无)	5/34	9/32	1.912 (0.579~6.318)	0.288
糖尿病家族史 (有/无)	7/32	6/35	0.784 (0.238~2.579)	0.688
吸烟史 (有/无)	7/32	4/37	0.494 (0.132~1.843)	0.294
FSH/(IU/L)	6.57 $\pm$ 1.47	7.51 $\pm$ 1.21	1.718 (1.181~2.498)	0.005
AMH/(ng/mL)	3.74 $\pm$ 1.50	2.65 $\pm$ 1.53	0.618 (0.447~0.855)	0.004
子宫内膜厚度/mm	9.69 $\pm$ 1.60	9.29 $\pm$ 1.66	0.857 (0.649~1.130)	0.274
不孕类型 (原发性/继发性)	8/31	11/30	1.421 (0.502~4.019)	0.508
移植后 VEGF/(pg/mL)	129.60 $\pm$ 24.70	122.19 $\pm$ 23.40	0.987 (0.969~1.006)	0.173
移植后 IL-1 β /(pg/mL)	43.22 $\pm$ 11.86	56.78 $\pm$ 12.80	1.046 (1.046~1.150)	<0.001
移植后 TGF- β 1/(pg/mL)	266.84 $\pm$ 69.46	263.86 $\pm$ 62.22	0.999 (0.993~1.006)	0.837
移植后 IFN- γ /(pg/mL)	33.46 $\pm$ 8.61	41.70 $\pm$ 7.56	1.139 (1.063~1.221)	<0.001

2.5 影响 RIF 临床妊娠的多因素分析

通过对单因素分析中 $P<0.2$ 的指标以及不孕年限进行多因素 logistic 回归分析, 发现更高的 FSH、更低的 AMH、更高的移植后 IL-1 β 和更高的移植后 IFN- γ 是导致患者 FET 后未临床妊娠的独立危险因素 ($P<0.05$), 而年龄、不孕年限和移植后 VEGF 不是影响致患者 FET 后临床妊娠的独立因素 ($P>0.05$)。见表 5。

表 5 影响 RIF 临床妊娠的多因素分析
Table 5 Multivariate analysis of factors influencing clinical pregnancy in RIF patients

变量	B	SE	Wald χ^2	OR (95%CI)	P
年龄	-1.274	0.750	2.887	0.280 (0.064~1.216)	0.089
不孕年限	0.252	0.169	2.203	1.286 (0.923~1.792)	0.138
FSH	0.643	0.299	4.619	1.902 (1.058~3.417)	0.032
AMH	-0.567	0.238	5.668	0.567 (0.356~0.905)	0.017
移植后 VEGF	-0.022	0.015	2.072	0.978 (0.949~1.008)	0.150
移植后 IL-1 β	0.103	0.033	9.907	1.109 (1.040~1.182)	0.002
移植后 IFN- γ	0.115	0.050	5.378	1.122 (1.018~1.237)	0.020

变量赋值: 临床妊娠 (0=是, 1=否); 年龄 (0=<35 岁, 1= $\geq$ 35 岁); FSH、AMH、移植后 IL-1 β 、移植后 IFN- γ 为原始连续变量。

2.6 独立危险因素的预测价值

根据以上多因素 logistic 分析结果,绘制 ROC 曲线计算各独立危险因素对临床妊娠结果的预测价值,FSH 的曲线下面积(area under the curve, AUC) 为 0.704,AMH 的 AUC 为 0.688,移植后 IL-1 β 的 AUC 为 0.800,移植后 IFN- γ 的 AUC 为 0.764,构建

表 6 ROC 曲线数据
Table 6 ROC curve data

因素	AUC	特异度/%	灵敏度/%	约登指数/%	截断值
FSH	0.704	87.80	51.28	39.09	6.425
AMH	0.688	53.66	82.05	35.71	2.515
移植后 IL-1 β	0.800	63.41	89.74	53.16	55.625
移植后 IFN- γ	0.764	58.54	84.62	43.15	40.840
联合预测	0.887	85.37	81.59	66.96	5.165

3 讨 论

RIF 是 ART 的关键难题,本研究前瞻性动态监测证实,RIF 患者 FET 前即存在子宫内膜微环境免疫炎症失衡,表现为 IL-1 β 、TGF- β 1 及 IFN- γ 基线水平升高;移植后进一步出现 VEGF 上升不足、IL-1 β 和 IFN- γ 持续高表达的异常时序变化,且该紊乱状态与临床妊娠率、活产率显著降低直接相关。多因素分析明确,FSH 升高、AMH 降低、移植后 IL-1 β 及 IFN- γ 高表达是 RIF 患者 FET 后临床妊娠失败的独立危险因素,为临床靶向干预提供了精准的生物标志物。

本研究 RIF 组与对照组不孕年限、FSH 及 AMH 的差异有统计学意义,可能对结果产生潜在混杂效应。不孕年限延长可通过累积氧化应激、慢性炎症加剧内膜微环境紊乱^[13]。而 FSH 升高、AMH 降低作为卵巢储备下降的核心指标,即使处于生育期正常范围,其轻度波动也可通过激素分泌失衡间接调控子宫内膜容受性,与细胞因子异常形成协同作用,共同影响胚胎着床^[14]。本研究中两组 FSH 和 AMH 水平均处于生育期正常范围(FSH<10 IU/L, AMH>1.1 ng/mL)。既往研究通常将 FSH>10 IU/L 或 AMH<1.1 ng/mL 作为卵巢储备功能不足的临床阈值^[15-16]。值得注意的是,即使在正常范围内,FSH 和 AMH 的相对变化仍可能反映卵巢储备功能的差异,并通过影响激素微环境间接调控子宫内膜容受性,从而对胚胎着床产生影响。

IL-1 β 作为核心炎症介质,其高水平可激活 NF- κ B 通路、促进趋化因子分泌,从而增强局部炎症反应,促进 Th1 型免疫反应的激活和免疫细胞浸润^[17]。TGF- β 1 在子宫内膜的血管生成、细胞外基

质的联合预测模型显示出更优的判别能力,其 AUC 提高至 0.887(95%CI: 0.812~0.962),在最佳截断值(5.165)下,灵敏度和特异度分别达到 81.59%和 85.37%。见表 6。为评估模型的泛化性能,进一步采用十折交叉验证进行内部验证,所得平均 AUC 为 0.862,表明该联合模型具有良好且稳健的预测价值。

质重塑等过程中发挥重要作用,移植后其水平降低可能影响子宫内膜的容受性,不利于胚胎着床^[18]。IFN- γ 作为典型的 Th1 型细胞因子,其高表达可抑制子宫内膜间质细胞的蜕膜化进程;同时,IL-1 β 与 IFN- γ 可产生协同作用,通过诱导一氧化氮过量生成并加重氧化应激反应,从而进一步损伤子宫内膜微环境,不利于胚胎着床^[19-22]。RIF 患者在移植前即存在 IL-1 β 、TGF- β 1 和 IFN- γ 的基线水平升高,移植后进一步表现为 VEGF 上升不足及 IL-1 β /IFN- γ 持续高表达,最终导致临床妊娠率和活产率显著降低。这些结果与近年关于 RIF 免疫微环境失调的研究趋势一致^[23]。正常妊娠早期亦需一定程度的无菌性炎性环境,适当水平的 IL-1 β 、IFN- γ 可促进子宫内膜重塑与免疫耐受,但过高或过低均不利于着床^[24-25]。已有研究在移植前给予口服阿司匹林或低剂量糖皮质激素,以调节炎症水平,从而提高临床妊娠率^[26-27]。

本研究中 IL-1 β 和 IFN- γ 的异常升高提示 Th1 型免疫反应过度激活,可能通过招募和活化 NK 细胞、巨噬细胞等免疫细胞干扰胚胎着床。Zhang 等^[28] 在合并血脂异常的 RIF 患者中观察到 CD56dim NK 细胞比例升高及 M1/M2 巨噬细胞极化失衡,提示子宫内膜局部免疫炎症反应增强。该研究结果从免疫细胞层面支持了本研究观察到的 IL-1 β 水平升高所反映的炎症微环境变化。Yang 等^[29] 的蛋白质组学研究进一步发现,RIF 患者子宫内膜中 HSD17B2 表达下调,该酶参与雌激素代谢,其缺失可能导致局部雌激素水平异常,进而抑制 VEGF 信号通路。这一发现与本研究 FSH 升高和 AMH 降低共同指向卵巢-内膜轴功能失调,即卵巢储备下降通过激素分泌异常间接损害内膜容受性。

RIF 组临床妊娠率、活产率低于对照组,流产率呈升高趋势,结合细胞因子异常变化可知,内膜微环境紊乱是阻碍胚胎着床及发育的重要原因。单因素与多因素分析结果表明,卵巢功能指标(FSH、AMH)与移植后炎症因子(IL-1 β 、IFN- γ)共同构成 RIF 妊娠结局的独立影响因素,且四者联合预测模型的 AUC 达 0.887,经十折交叉验证后稳定性良好,临床指导价值优于单一指标。多因素分析中年龄未达到统计学意义,这一结果可能与样本量相对有限有关,或者是年龄分层标准可能未能完全反映年龄对妊娠结局的连续影响。

本研究存在一定局限性:①样本量相对有限,可能限制结果的普适性;②仅检测 4 种核心细胞因子,未能全面反映内膜微环境的复杂变化;③两组内膜准备方案存在差异,可能影响雌激素及细胞因子表达水平。

综上所述,患者 FET 前后子宫内膜微环境存在显著免疫炎症失衡与血管生成异常,IL-1 β 、IFN- γ 、VEGF 及 TGF- β 1 的时序性表达紊乱是妊娠结局不良的核心机制。FSH、AMH、移植后 IL-1 β 及 IFN- γ 可作为 RIF 患者 FET 妊娠结局的预测标志物,基于这些靶点的精准干预及内膜准备方案优化,有望为改善 RIF 患者妊娠结局提供新策略。

参考文献:

[1] 胡奕芳, 杨宇欣, 王灿, 等. 反复种植失败与复发性流产的病因比较[J]. 新医学, 2024, 55(9): 693-700.
Hu Yifang, Yang Yuxin, Wang Can, et al. Comparison of the etiological composition between recurrent implantation failure and recurrent pregnancy loss [J]. New Medicine, 2024, 55(9): 693-700.

[2] 赵圣蕊, 曲慧灵, 许鑫鑫, 等. 体外受精/卵胞浆内单精子注射-胚胎移植后稽留流产采用药物流产和清宫术效果比较[J]. 山东大学学报(医学版), 2024, 62(2): 69-74.
Zhao Shengrui, Qu Huiling, Xu Xinxin, et al. Comparison of medical abortion and surgical abortion in the management of missed abortion after *in vitro* fertilization/intracytoplasmic sperm injection-embryo transfer [J]. Journal of Shandong University (Health Science), 2024, 62(2): 69-74.

[3] 刘思佳, 乔岩岩. 宫腔灌注治疗反复种植失败的研究进展[J]. 济宁医学院学报, 2024, 47(4): 342-345.
Liu Sijia, Qiao Yanyan. Research progress on intrauterine infusion therapy for recurrent implant failure [J]. Journal of Jining Medical University, 2024, 47(4): 342-345.

[4] 孙利静, 孟月茹, 张召义, 等. 反复种植失败患者焦虑抑郁症状与情绪调节策略的相关性研究[J]. 山东大学学报(医学版), 2025, 63(10): 89-97.
Sun Lijing, Meng Yueru, Zhang Zhaoyi, et al. Emotion regulation strategies and psychological distress in recurrent implantation failure patients: a correlational study [J]. Journal of Shandong University (Health Sciences), 2025, 63(10): 89-97.

[5] Hanevik H I, Hessen D O. IVF and human evolution[J]. Hum Reprod Update, 2022, 28(4): 457-479.

[6] Lawrenz B, Coughlan C, Melado L, et al. The ART of frozen embryo transfer: back to nature! [J]. Gynecol Endocrinol, 2020, 36(6): 479-483.

[7] 戚丹, 张曦, 于倩, 等. 子宫内膜增生症及早期子宫内膜癌保留生育功能后冻胚移植妊娠结局[J]. 山东大学学报(医学版), 2023, 61(4): 56-63.
Qi Dan, Zhang Xi, Yu Qian, et al. Pregnancy outcomes of frozen embryo transfer in 112 patients of endometrial hyperplasia and early-stage endometrial cancer after fertility preserving treatment [J]. Journal of Shandong University (Health Science), 2023, 61(4): 56-63.

[8] 刘浩然, 杨爱军, 李泽武, 等. 冻胚移植前子宫内膜准备方案的研究进展[J]. 中国医药科学, 2024, 14(23): 48-51.
Liu Haoran, Yang Aijun, Li Zewu, et al. Research progress of endometrial preparation before frozenthawed embryo transfer [J]. China Medicine and Pharmacy, 2024, 14(23): 48-51.

[9] Lin J Y, Wang Z, Huang J L, et al. Microenvironment-protected exosome-hydrogel for facilitating endometrial regeneration, fertility restoration, and live birth of offspring [J]. Small, 2021, 17(11): e2007235. DOI:10.1002/smll.202007235

[10] Li F F, Gao W X, Li Y M, et al. Potential biomarkers and endometrial immune microenvironment in recurrent implantation failure [J]. Biomolecules, 2023, 13(3): 406.

[11] Shi J L, Xu Q H, Yu S Y, et al. Perturbations of the endometrial immune microenvironment in endometriosis and adenomyosis: their impact on reproduction and pregnancy [J]. Semin Immunopathol, 2025, 47(1): 16. DOI:10.1007/s00281-025-01040-1

[12] Mukherjee N, Sharma R, Modi D. Immune alterations in recurrent implantation failure [J]. Am J Reprod Immunol, 2023, 89(2): e13563. DOI:10.1111/aji.13563

[13] Wiener-Megnazi Z, Reznick A Z, Lahav-Baratz S, et al. Oxidation and female reproduction: the good, the bad and what's between [J]. Harefuah, 2011, 150(3): 255-259.

[14] Tang Y, Li Y N. Evaluation of serum AMH, INHB

- combined with basic FSH on ovarian reserve function after laparoscopic ovarian endometriosis cystectomy [J]. *Front Surg*, 2022, 9: 906020. DOI:10.3389/fsurg.2022.906020
- [15] 卵巢储备功能减退临床诊治专家共识专家组, 中华预防医学会生育力保护分会生殖内分泌生育保护学组. 卵巢储备功能减退临床诊治专家共识[J]. *生殖医学杂志*, 2022, 31(4): 425-434.
- Expert Group of Consensus on Clinical Diagnosis & Management of Diminished Ovarian Reserve; Reproductive Endocrinology & Fertility Preservation Section of Chinese Society on Fertility Preservation under Chinese Preventive Medicine Association. Consensus on clinical diagnosis and management of diminished ovarian reserve[J]. *Journal of Reproductive Medicine*, 2022, 31(4): 425-434.
- [16] 程萌, 孔令伶俐, 许良智, 等. 卵巢储备功能减退临床诊治专家共识解读[J]. *实用妇产科杂志*, 2022, 38(10): 743-745.
- [17] Ishikawa H, Goto Y, Hirooka C, et al. Role of inflammation and immune response in the pathogenesis of uterine fibroids: Including their negative impact on reproductive outcomes [J]. *J Reprod Immunol*, 2024, 165: 104317. DOI:10.1016/j.jri.2024.104317
- [18] Yao Y, Chen R, Wang G W, et al. Exosomes derived from mesenchymal stem cells reverse EMT via TGF- β 1/Smad pathway and promote repair of damaged endometrium[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10(1): 225. DOI:10.1186/s13287-019-1332-8
- [19] Zhou Z L, Wu X M, Chen T W, et al. Restoration of functional endometrium in an intrauterine adhesion rat model with endometrial stromal cells transplantation[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2024, 15(1): 181. DOI:10.1186/s13287-024-03788-z
- [20] Oliveira C R, Polonini H, Marcucci M C, et al. Miodesin(TM) positively modulates the immune response in endometrial and vaginal cells[J]. *Molecules*, 2022, 27(3): 782. DOI:10.3390/molecules27030782
- [21] Degos C, Heinemann M, Barrou J, et al. Endometrial tumor microenvironment alters human NK cell recruitment, and resident NK cell phenotype and function[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 877. DOI:10.3389/fimmu.2019.00877
- [22] Eigenbrod T, Bode K A, Dalpke A H. Early inhibition of IL-1 β expression by IFN- γ is mediated by impaired binding of NF- κ B to the IL-1 β promoter but is independent of nitric oxide[J]. *J Immunol*, 2013, 190(12): 6533-6541.
- [23] 臧朝雯, 代彩凤, 高景悦, 等. 胚胎反复种植失败的子宫内膜免疫因素及其研究进展[J]. *国际生殖健康/计划生育杂志*, 2022, 41(1): 68-73.
- Zang Zhaowen, Dai Caifeng, Gao Jingyue, et al. Research progress on endometrial immune factors of recurrent implantation failure[J]. *Journal of International Reproductive Health/Family Planning*, 2022, 41(1): 68-73.
- [24] Di Nicuolo F, Specchia M, Trentavizi L, et al. An emerging role of endometrial inflammasome in reproduction: new therapeutic approaches[J]. *Protein Pept Lett*, 2018, 25(5): 455-462.
- [25] Rossi M, Sharkey A M, Viganò P, et al. Identification of genes regulated by interleukin-1beta in human endometrial stromal cells[J]. *Reproduction*, 2005, 130(5): 721-729.
- [26] Levine L D, Holland T L, Kim K, et al. The role of aspirin and inflammation on reproduction: the EAGeR trial (1) [J]. *Can J Physiol Pharmacol*, 2019, 97(3): 187-192.
- [27] 王丽媛, 甄秀梅, 王丽娜, 等. 卵巢储备功能减退患者辅助生殖技术前预处理的研究进展[J]. *生殖医学杂志*, 2022, 31(11): 1601-1606.
- Wang Liyuan, Zhen Xiumei, Wang Lina, et al. Research progress of pretreatment before assisted reproductive technology in patients with diminished ovarian reserve[J]. *Journal of Reproductive Medicine*, 2022, 31(11): 1601-1606.
- [28] Zhang Y, Sun X Y, Zhang Y Y, et al. Immune dysregulation and endometrial receptivity impairment in women with repeated implantation failure and dyslipidemia[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2025, 110(11): 3230-3242. DOI:10.1210/clinem/dgaf100
- [29] Yang J, Wang L L, Ma J W, et al. Endometrial proteomic profile of patients with repeated implantation failure[J]. *Front Endocrinol*, 2023, 14: 1144393. DOI:10.3389/fendo.2023.1144393

(编辑:房红娟)