·短篇论著·

宫腔灌注富血小板血浆与粒细胞集落刺激因子对薄型子宫内膜患者HRT周期非首次冻融胚胎移植结局的影响

Impact of intrauterine infusion of PRP and G-CSF on outcomes of non-first frozen-thawed embryo transfer in patients with thin endometrium undergoing hormone replacement therapy cycles

周翠娟,梁婷,杨静雅,谭莹,梁沁,李春婷
(贵港市人民医院生殖中心,广西 贵港 537100)

摘要 选取2022年2月至2024年6月间在贵港市人民医院生殖中心就诊的薄型子宫内膜(TE)患者90例,均采取冻融胚胎移植(FET),其中48例采用宫腔灌注富血小板血浆(PRP),42例采用宫腔灌注粒细胞集落刺激因子(G-CSF),子宫内膜准备方案均采取激素替代疗法(HRT)。比较2种宫腔灌注方案干预前后子宫血流状态变化、子宫内膜厚度变化,统计妊娠结局,并比较2组方案的安全性。结果显示,相较于宫腔灌注G-CSF方案,PRP方案在HRT中对改善TE患者子宫内膜容受性和着床率方面更具优势。

关键词 冻融胚胎移植;薄型子宫内膜;激素替代疗法;宫腔灌注;富血小板血浆;粒细胞集落刺激因子
中图分类号 R717 **文献标志码** A **文章编号** 0258-4646(2026)05-0465-04
网络出版地址 https://link.cnki.net/urlid/21.1227.R.20260515.1537.020
DOI:10.12007/j.issn.0258-4646.2026.05.015

薄型子宫内膜(thin endometrium,TE)是指排卵期或黄体中期子宫内膜厚度不足7 mm。TE是影响冻融胚胎移植(frozen-thawed embryo transfer,FET)妊娠结局的重要因素,常导致胚胎种植率和妊娠率低[1]。激素替代疗法(hormone replacement therapy,HRT)是TE常用的子宫内膜准备方案,但有部分患者在非首次FET周期中因子宫内膜反应不良而取消周期,取消率达37.5%[2-3]。因此,探索更有效的辅助干预手段以改善子宫内膜容受性成为研究热点。近年来,宫腔灌注富血小板血浆(platelet-rich plasma,PRP)与粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony-stimulating factor,G-CSF)因其潜在的促内膜再生作用受到关注。PRP富含血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor,PDGF)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)等,可促进内膜血管生成和基质细胞增殖[4]。G-CSF则通过多种氨基酸糖蛋白参与卵泡发育、排卵及内膜修复[5]。上述2种方案对增加子宫内膜厚度、改善FET妊娠率均有显著作用[6-7]。本研究通过回顾性分析,比较宫腔灌注PRP与G-CSF对TE患者HRT周期非首次FET结局的影响,旨在为难治性TE患者的临床干预提供循证依据。

1 材料与方法

1.1 一般资料

选取2022年2月至2024年6月间就诊于贵港市人民医院生殖中心的TE患者90例。纳入标准:TE(子宫内膜厚度<7 mm);非首次FET失败;年龄≤40岁;HRT解冻移植周期;既往至少1个HRT/HRT-FET周期。排除标准:双侧输卵管堵塞、输卵管积水、子宫畸形、宫腔粘连或子宫内膜病变;处于急性炎症期,存在感染性疾病及免疫系统疾病;存在治疗方案的禁忌证或过敏;夫妻双方染色体异常。最终纳入90例患者,其中48例采用宫腔灌注PRP(PRP组),经倾向性匹配法选取42例采用宫腔灌注G-CSF者(G-CSF组)。2组患者基础资料均衡可比($P>0.05$),见表1。本研究已获得贵港市人民医院医学伦理委员会批准(E2024-055-02)。

1.2 方法

1.2.1 PRP制备:用血液成分分离机NGLX CF3000采集患者静脉血,通过离心杯分离血浆、血小板、白细胞、红细胞等血液成分,将PRP的成分分成5份(10 mL/份)。最终获得血小板浓度为全血4~7倍的PRP约3 mL。

基金项目:广西壮族自治区卫生健康委员会科研课题(Z20200038);贵港市自筹经费科研项目(贵科攻2400002)
作者简介:周翠娟(1989-),女,主治医师,硕士.
通信作者:梁婷,E-mail:233134713@qq.com
收稿日期:2025-05-12
网络出版时间:2026-05-18 15:33:48

表1　PRP组与G-CSF组一般资料

指标	PRP组（n = 48）	G-CSF组（n = 42）	t/χ^2	P
年龄（岁）	35.33 ± 3.20	34.85 ± 3.45	0.681	0.498
BMI（kg/m^2）	23.12 ± 2.10	23.40 ± 2.25	0.608	0.545
基础FSH（U/L）	7.25 ± 2.35	7.30 ± 2.02	0.109	0.914
基础AMH（ng/mL）	2.90 ± 0.65	2.88 ± 0.70	0.140	0.889
既往移植次数	4.20 ± 1.50	4.50 ± 1.50	0.947	0.346
移植囊胚周期占比[n（%）]	37（77.08）	35（83.33）	0.547	0.460
子宫内膜厚度[n（%）]			0.031	0.861
<5 mm	18（37.50）	15（35.71）		
5~<7 mm	30（62.50）	27（64.29）		

FSH，卵泡刺激素；AMH，抗米勒管激素；BMI，体重指数.

1.2.2　FET周期方案：于月经来潮后第2天进行HRT准备子宫内膜，口服戊酸雌二醇片[拜耳（中国）有限公司]，3~6 mg/次，2次/d，根据子宫内膜生长情况调整剂量；当子宫内膜厚度≥7 mm且呈三线征时，于当日启动黄体支持，并安排FET。从内膜转化日开始使用黄体支持方案（2组患者的黄体支持药物种类、剂量及给药方式一致）：黄体酮注射液肌内注射（40 mg，1次/d），并口服地屈孕酮片（20 mg/次，2次/d），直至移植后第10周。如临床妊娠成功，则继续维持至孕12周。

1.2.3　宫腔灌注：G-CSF组宫腔灌注重组人粒细胞集落刺激因子（recombinant human granulocyte CSF，rhG-CSF）（齐鲁制药有限公司，国药准字S19990049）100 μg/次。PRP组宫腔灌注PRP 3~5 mL/次，注射器吸取相应药品后，连接人工授精管，缓慢推注于宫腔内，灌注后嘱患者静卧至少15 min。2组均于移植前3~5 d每日灌注1次，共灌注3~5次。

1.3　观察指标

1.3.1　血流灌注变化：于灌注日及黄体支持日采用ARIETTA 60多普勒彩色超声[富士胶片医疗系统（广州）有限公司，探头频率2~10 MHz]行阴道超声检查监测，测量宫腔矢状面最大厚度及前后壁基底区血流情况，记录阻力指数（resistive index，RI）、搏动指数（pulsatility index，PI）、收缩期/舒张期流速比（systolic/diastolic velocity ratio，S/D），参考Applebaum标准[8]进行子宫内膜血流分型。

1.3.2　子宫内膜厚度变化：于干预前后黄体中期使用超声检测子宫血流灌注，测量子宫内膜变化，计算增加幅度。

1.3.3　妊娠结局：统计2组胚胎着床率（宫内孕囊数/移植总胚胎数 × 100%）、临床妊娠率（临床妊娠周期数/移植周期数 × 100%）、活产率（活产分娩周期数/移植周期数 × 100%）[9]。

1.3.4　安全性评价：统计2组干预期间的不良反应情况，包括宫腔感染、发热、异常阴道流产及下腹部疼痛等。

1.4　统计学分析

采用SPSS 26.0软件进行统计学分析，符合正态分布计量资料以$\bar{x} \pm s$表示，2组间比较采用t检验；计数资料用率（%）表示，2组间比较采用χ^2检验，P < 0.05为差异有统计学意义。

2　结果

2.1　血流灌注变化

与灌注日比较，PRP组与G-CSF组RI、PI及S/D均降低（P < 0.05）；PRP组黄体支持日RI、PI及S/D均低于G-CSF组（P < 0.05）；2组黄体支持日子宫内膜0~Ⅰ型血流分级均较灌注日降低，Ⅱ~Ⅲ型分级增加（P < 0.05）。见表2。

2.2　子宫内膜变化

与治疗前比较，2组患者子宫内膜厚度均增加，且PRP组子宫内膜厚度及增加幅度较G-CSF组更大（P < 0.05），见表3。

2.3　妊娠结局比较

PRP组胚胎着床率高于G-CSF组（53.66% vs. 35.71%，χ^2=4.116，P = 0.042）。PRP组与G-CSF组临床妊娠率（46.67% vs. 35.09%，χ^2=1.620，P = 0.203）、活产率（40.00% vs. 21.58%，χ^2=0.901，P = 0.343）比

较，差异无统计学意义（$P>0.05$）。

2.4　安全性评价

2组干预期间均未出现严重不良反应。PRP组有1例下腹部疼痛，3例白细胞轻微增高；G-CSF组有2例发热，3例下腹部不适。2组不良反应发生率比较，差异无统计学意义（$\chi^2=0.317$，$P=0.573$）。

表2　2组血流灌注情况比较

分组	RI	PI	S/D	血流分型[n(%)]	
				0~Ⅰ型	Ⅱ~Ⅲ型
PRP组					
灌注日	2.30±0.15	0.75±0.05	5.80±1.50	35(72.92)	13(27.08)
黄体支持日	1.80±0.15[1)]	0.70±0.04[1)]	2.23±0.50[1)]	13(27.08)[1)]	35(72.92)[1)]
G-CSF组					
灌注日	2.32±0.18	0.77±0.06	5.75±1.35	30(71.43)	12(28.57)
黄体支持日	1.95±0.12[1),2)]	0.73±0.05[1),2)]	2.52±0.60[1),2)]	16(38.10)[1)]	26(61.90)[1)]

1）与灌注日比较，$P<0.05$；2）与PRP组比较，$P<0.05$.

表3　2组子宫内膜厚度变化（mm）

分组	治疗前	治疗后	增加幅度
PRP组	5.50±1.05	8.00±1.58	2.50±1.23
G-CSF组	5.60±1.15	7.25±1.52	1.65±1.20
t	0.437	2.287	3.308
P	0.667	0.025	0.001

3　讨论

除胚胎质量、胚胎与母体之间的相互作用影响辅助生殖技术种植成功率外，子宫内膜容受性亦起关键作用[10]。适当的子宫内膜厚度是促进胚胎成功着床和维持妊娠的关键，因此，TE一直是辅助生殖技术中的难题。近年来，宫腔灌注治疗因其靶向性成为研究热点，PRP与G-CSF的出现在宫腔灌注治疗中展现出了一定的优势。

本研究整合血流参数、妊娠结局及安全性等系统对比了PRP与G-CSF这2种方案在TE非首次FET患者中的疗效差异。结果显示，经干预后，黄体支持日PRP组与G-CSF组RI、PI及S/D均降低，子宫内膜厚度均增加，提示PRP与G-CSF均可改善子宫动脉血流和内膜容受性。其中，PRP组在降低RI、PI及S/D方面更为显著，且子宫内膜增厚更明显，子宫内膜血流Ⅱ~Ⅲ型分级也均升高，但2组间无统计学差异，说明2种方案均有效，而PRP效果更优。研究[11-12]表明，TE常伴血管发育不良、子宫动脉阻力增高及VEGF表达减少等情况，导致部分患者在HRT周期因子宫内膜反应不佳而取消移植。PRP来源于患者的自体血，富含高浓度的血小板，其释放的VEGF、PDGF、表皮生长因子（epidermal growth factor，EGF）、胰岛素样生长因子（insulin like growth factor，IGF）等具有抗炎、促血管生成和组织修复作用。宫腔灌注PRP可诱导子宫内膜基质细胞增殖、迁移，促进再上皮化与新生血管形成，从而改善血流与子宫内膜厚度[13]。meta分析提示PRP可使子宫内膜厚度平均增加1.32 mm（95%*CI*：0.84~1.79）[14]。G-CSF是一种多功能糖蛋白，能激活子宫内膜干细胞分化，促进组织修复与再生，并通过调节免疫微环境增强VEGF活性，改善血流状态。YU等[15]研究发现，G-CSF可改善非首次FET患者的子宫内膜血流、免疫耐受及厚度，并通过调节Treg细胞水平促进胚胎着床。本研究中2组子宫内膜的改善作用存在差异，可能源于二者作用机制不同：PRP通过补充VEGF、PDGF等因子直接发挥物理性促增厚作用，而G-CSF则通过调节免疫微环境间接改善血流与内膜。具体机制仍需进一步体外或动物实验深入探讨。

本研究结果还显示，PRP组的胚胎着床率高于

G-CSF组，2组的临床妊娠率、活产率差异无统计学意义，但PRP组活产率较G-CSF组高18.42%（40.00% vs. 21.58%）。考虑到本研究样本量相对有限（n = 90），可能不足以检测出中等程度的治疗效应，存在Ⅱ类错误的风险（即真实存在的疗效未被检出），提示本研究可能因样本量不足而未能揭示真实的临床差异。尽管如此，PRP组在胚胎着床率上的优势以及活产率的明显提高趋势仍提示其在改善非首次FET患者妊娠结局方面具有一定潜力。已有研究[16]显示，宫腔灌注PRP与G-CSF的临床妊娠率差异仅处于临界显著性（RR = 1.30，P = 0.05），且对内膜增厚效果的统计学差异尚未达成共识，而本研究通过控制抗米勒管激素、年龄等混杂因素，进一步证实PRP在非首次FET人群中可能更具优势。但本研究为回顾性分析，存在样本量较小且缺乏分子机制探索等不足，在今后的研究中将进一步通过前瞻性队列研究，扩大样本量，延长随访时间，探讨更多的指标，为TE非首次FET患者的个体化治疗方案提供更多参考依据。

综上所述，宫腔灌注PRP与G-CSF均能改善TE患者HRT非首次FET的子宫内膜容受性，且PRP在改善内膜容受性和着床率方面更具优势。

参考文献：

[1] FU XY，GUO XY，XU H，et al. Varied cellular abnormalities in thin vs. normal endometrium in recurrent implantation failure by single-cell transcriptomics [J]. Reprod Biol Endocrinol，2024，22（1）：90. DOI：10.1186/s12958-024-01263-1.

[2] WEI LL，TIAN B，WANG SN，et al. Gonadotropin releasing hormone agonists combined with hormone replacement therapy significantly improves reproductive outcomes for patients with thin endometrium and intramural fibroids in frozen embryo transfer cycles [J]. Drug Des Devel Ther，2025，19：173-183. DOI：10.2147/DDDT.S501809.

[3] 葛丽娜，张丽，闫蒙. 宫腔灌注人粒细胞集落刺激因子对薄型子宫内膜患者冻融胚胎移植结局的影响[J]. 中国医药导报，2021，18（24）：88-91. DOI：10.20047/j.issn.1673-7210.2021.24.022.

[4] SHIN SY，CHUNG N，SHIN JE，et al. Angiogenic factor-driven improvement of refractory thin endometrium with autologous platelet-rich plasma intrauterine infusion in frozen embryo transfer cycles [J]. Front Endocrinol，2024，15：1431453. DOI：10.3389/fendo.2024.1431453.

[5] SU Q，PAN Z，YIN R，et al. The value of G-CSF in women experienced at least one implantation failure：a systematic review and meta-analysis [J]. Front Endocrinol，2024，15：1370114. DOI：10.3389/fendo.2024.1370114.

[6] VAHABI DASTJERDI M，SHEIBANI S，TAHERI M，et al. Efficacy of intra-ovarian injection of autologous platelet-rich plasma in women with poor responders：a systematic review and meta-analysis [J]. Arch Gynecol Obstet，2024，309（6）：2323-2338. DOI：10.1007/s00404-024-07442-0.

[7] COZZOLINO M，PELLEGRINI L，TARTAGLIA S，et al. Subcutaneous G-CSF administration improves IVF outcomes in patients with recurrent implantation failure presenting a KIR/HLA-C mismatch [J]. J Reprod Immunol，2024，165：104310. DOI：10.1016/j.jri.2024.104310.

[8] 王曦，张悦，张倩文，等. 基于子宫内膜超声参数的列线图模型预测冻融胚胎移植临床妊娠的研究[J]. 生殖医学杂志，2024，33（8）：1064-1073. DOI：10.3969/j.issn.1004-3845.2024.08.012.

[9] 张楠，史鸿志，刘聪. 拮抗剂方案行短时受精与过夜受精对胚胎发育参数及临床妊娠结局的影响[J]. 中国性科学，2024，33（9）：40-44. DOI：10.3969/j.issn.1672-1993.2024.09.010.

[10] 魏威，张宁，王喜良，等. 新鲜移植周期不同发育阶段胚胎移植的临床结局比较[J]. 中国医科大学学报，2025，54（12）：1142-1145. DOI：10.12007/j.issn.0258-4646.2025.12.015.

[11] PENG TL，YANG S，LIAN WS，et al. Cytoskeletal and inter-cellular junction remodelling in endometrial organoids under oxygen-glucose deprivation：a new potential pathological mechanism for thin endometria [J]. Hum Reprod，2024，39（8）：1778-1793. DOI：10.1093/humrep/deae137.

[12] 白雪莲，杨泽欣，肖楠，等. 冻融胚胎移植周期两种内膜准备方案对薄型子宫内膜患者临床妊娠结局的影响[J]. 实用妇产科杂志，2022，38（1）：53-57.

[13] LIU XY，QIAN CY，JIANG XY，et al. Efficacy of platelet-rich plasma in the treatment of thin endometrium：a meta-analysis of randomized controlled trials [J]. BMC Pregnancy Childbirth，2024，24（1）：567. DOI：10.1186/s12884-024-06741-3.

[14] 赵恒，孙强，濮义福，等. 富血小板血浆宫腔灌注在薄型子宫内膜中治疗作用的meta分析[J]. 现代妇产科进展，2022，31（2）：113-116. DOI：10.13283/j.cnki.xdfckjz.2022.02.030.

[15] YU HJ，WAN Q，TAN L，et al. Effects of intrauterine infusion of G-CSF and HCG on peripheral blood Treg and pregnancy outcome in patients with thin endometrium undergoing frozen-thawed embryo transfer [J]. Iran J Immunol，2024，21（4）：328-339. DOI：10.22034/iji.2024.103095.2815.

[16] PIVAZYAN L，AVETISYAN J，ISAEVA S，et al. Platelet-rich plasma（PRP）vs granulocyte colony-stimulating factor（G-CSF）in women with thin endometrium undergoing assisted reproduction：a systematic review and meta-analysis [J]. Ital J Gynaecol Obstet，2024，36（3）：386. DOI：10.36129/jog.2024.154.

（编辑　王又冬）