

## 论著·临床研究

doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2022.01.020

# 宫腔灌注粒细胞刺激因子不同次数对反复种植失败患者冻融胚胎移植临床结局的影响\*

罗燕群,朱秀兰,黄莉,黄翠玉,孙力,张曦倩,刘风华<sup>△</sup>

(广东省妇幼保健院生殖医学中心,广州 511400)

**[摘要]** **目的** 探讨宫腔灌注粒细胞刺激因子(G-CSF)次数对 2 次及以上反复种植失败(RIF)患者临床结局的影响。**方法** 回顾性分析 2017 年 9 月至 2020 年 4 月在该院行冻融胚胎移植治疗的不明原因 2 次及以上 RIF 患者的 369 个周期资料,按 150  $\mu\text{g}$  G-CSF 宫腔灌注次数分 A 组(宫腔灌注 0 次,278 例)、B 组(宫腔灌注 1 次,51 例)和 C 组(宫腔灌注 2 次,40 例)。比较 3 组患者临床妊娠率等。**结果** 3 组患者年龄、不孕年限、基础卵泡刺激素水平、移植胚胎数、早期流产率、活产率比较,差异均无统计学意义( $P>0.05$ );A 组患者移植日内膜厚度 $[(9.35\pm 1.39)\text{mm}]$ 与 B、C 组 $[(9.62\pm 1.89)$ 、 $(8.45\pm 1.38)\text{mm}]$ 比较,差异均有统计学意义( $P<0.05$ );且 A、B、C 组患者  $\beta$ -人绒毛膜促性腺激素(hCG)阳性率(分别为 58.4%、70.6%、77.5%),临床妊娠率(分别为 50.4%、64.7%、68.4%)均依次递增,差异均有统计学意义( $P<0.05$ )。**结论** 不明原因 2 次及以上 RIF 患者宫腔灌注 G-CSF 可增加  $\beta$ -hCG 阳性率和临床妊娠率,且宫腔灌注 2 次效果优于灌注 1 次者。

**[关键词]** 不明原因反复种植失败;宫腔灌注;粒细胞刺激因子;临床妊娠率

**[中图分类号]** R711.6

**[文献标识码]** A

**[文章编号]** 1671-8348(2022)01-0093-04

## Effect of different times of intrauterine G-CSF infusion on clinical outcome of frozen-thawed embryo transfer in patients with recurrent implantation failures\*

LUO Yanqun, ZHU Xiulan, HUANG Li, HUANG Cuiyu, SUN Li, ZHANG Xiqian, LIU Fenghua<sup>△</sup>

(Reproductive Medicine Center, Guangdong Provincial Maternal and Child Health Care Hospital, Guangzhou, Guangdong 511400, China)

**[Abstract]** **Objective** To investigate the effect of the times of intrauterine G-CSF infusion on the clinical outcome of frozen-thawed embryo transfer in the patients with recurrent implantation failures (RIF)  $\geq 2$  times. **Methods** The 369 cycles data in the patients with RIF  $\geq 2$  times due to unknown reasons in this hospital from September 2017 to April 2020 were retrospectively analyzed. According to the times of intrauterine G-CSF 150  $\mu\text{g}$  perfusion, the patients were divided into the group A (0 time of intrauterine perfusion, 278 cases), group B (once of intrauterine G-CSF perfusion, 51 cases) and group C (twice of intrauterine G-CSF perfusion, 40 cases). The clinical pregnancy rates were compared among 3 groups. **Results** There were no statistically significant differences in the age, infertility years, basic FSH level, number of transplant embryos, early abortion rate and live birth rate among 3 groups ( $P>0.05$ ). The endometrium thickness on the implantation day had statistical difference among the group A, B and C  $[(9.35\pm 1.39)\text{mm}$ ,  $(9.62\pm 1.89)\text{mm}$  and  $(8.45\pm 1.38)\text{mm}$  respectively,  $P<0.05$ ]; moreover the  $\beta$ -hCG positive rates in the group A, B and C were 58.4%, 70.6% and 77.5% respectively, and the clinical pregnancy rates were 50.4%, 64.7% and 68.4% respectively, which were increased in order, and the differences were statistically significant ( $P<0.05$ ). **Conclusion** The intrauterine G-CSF infusion in the patients with RIF  $\geq 2$  times due to unknown reasons may increase the  $\beta$ -hCG positive rate and clinical pregnancy rates, moreover the effect of twice intrauterine G-CSF perfusion is better than that of once intrauterine G-CSF perfusion.

**[Key words]** unexplained recurrent implantation failure; intrauterine perfusion; G-CSF; clinical pregnancy rates

不明原因性反复种植失败(RIF)给不孕不育患者带来巨大经济和心理压力,成为辅助生殖技术中一个

\* 基金项目:广东省医学科学技术研究基金资助项目(B2019019);广州市科技计划项目(201704020217)。作者简介:罗燕群(1982-),主治医师,硕士,主要从事生殖医学的研究。<sup>△</sup> 通信作者, E-mail: liushine2006@163.com。

亟待解决的难点和热点问题。导致不明原因性 RIF 的机制复杂<sup>[1]</sup>,除采用植入前遗传学筛查排除非整倍体胚胎移植外,提高子宫内膜容受性成为其治疗的重要措施之一<sup>[2]</sup>。近年来,有研究发现,宫腔灌注粒细胞刺激因子(G-CSF)可增加子宫内膜厚度,提高临床妊娠率,但其在 RIF 患者中的应用效果尚存在争议。目前,大部分研究集中于移植前宫腔灌注 G-CSF 1 次对 RIF 效果的分析,而对宫腔灌注时机及次数的不同是否影响其疗效的研究尚少。本研究探讨了 G-CSF 宫腔灌注不同次数对不明原因性 2 次及以上 RIF 患者临床妊娠率、早期流产率等的影响,希望能为临床工作提供帮助。

## 1 资料与方法

### 1.1 一般资料

收集 2017 年 9 月至 2020 年 4 月在本院行冻融胚胎移植治疗的 369 个 RIF 周期资料。根据患者接受 150  $\mu\text{g}$  G-CSF 宫腔灌注次数不同分为 A 组(宫腔灌注 0 次,278 例)、B 组(宫腔灌注 1 次,51 例)和 C 组(宫腔灌注 2 次,40 例)。本研究已通过本院伦理委员会审核批准(201801088 号)。纳入标准:(1)移植年龄小于 40 岁;(2)既往至少 2 次或以上移植周期(包括新鲜或冻融胚胎),每个周期移植至少 1 个优质胚胎<sup>[3]</sup>,累积移植大于或等于 4 个优质胚胎<sup>[4-5]</sup>;(3)基础卵泡刺激素(FSH) $<15$  U/L;(4)均为冻融囊胚移植;(5)签署本研究知情同意书。排除标准:(1)男女双方染色体核型异常;(2)自然周期排卵日或激素替代疗法(HRT)内膜转化日子宫内膜厚度小于 7 mm<sup>[6]</sup>;(3)女方抗磷脂抗体阳性;(4)D-二聚体、凝血酶 III 异常;(5)输卵管积水;(6)子宫畸形;(7)中、重度子宫粘连电切术后。

### 1.2 方法

#### 1.2.1 宫腔灌注时间

(1)B 组:自然周期卵泡破裂日或激素替代人工周期内膜转化日。(2)C 组:第 1 次在自然周期卵泡晚期或行激素替代人工周期雌激素补充第 12 天左右;第 2 次在自然周期卵泡破裂日或行激素替代人工周期内膜转化日。

#### 1.2.2 操作步骤

外阴和阴道常规消毒后用 5 mL 注射器连接人工

授精软管,抽取重组人 G-CSF 注射液(瑞白,齐鲁制药有限公司)150  $\mu\text{g}$ ,超声引导下缓慢注入宫腔后卧床休息 30 min。

#### 1.2.3 子宫内膜准备及胚胎移植

根据患者月经周期特点选择内膜准备方案。月经周期规律、排卵正常患者采用自然周期准备子宫内膜;月经紊乱、排卵异常患者则行雌孕激素替代疗法(即人工周期)准备子宫内膜。囊胚解冻当天超声引导下轻柔将移植管置入子宫腔内,缓慢推注胚胎后停留片刻退出,于胚胎室观察无胚胎遗留后结束。

#### 1.2.4 囊胚解冻

移植日行囊胚解冻(Vitrolife,瑞典),采用 David Gardner 评分系统对复苏囊胚进行评分。

#### 1.2.5 移植后黄体支持及随访

囊胚移植后常规行激素黄体支持,移植后第 12 天检测血清  $\beta$ -人绒毛膜促性腺激素(hCG)水平判断是否妊娠, $\beta$ -hCG $>25$   $\mu\text{g}/\text{L}$  诊断为  $\beta$ -hCG 阳性,移植 1 个月后阴道超声观察宫内有孕囊则诊断为临床妊娠。

#### 1.2.6 观察指标

观察 3 组患者妊娠结局,包括移植日内膜厚度、移植胚胎数、种植率、 $\beta$ -hCG 阳性率、临床妊娠率、早期流产率、活产率等。

### 1.3 统计学处理

采用 SPSS13.0 统计软件进行数据分析,满足正态分布的计量资料以  $\bar{x} \pm s$  表示,采用 ANOVA 检验;计数资料以例数或率表示,采用  $\chi^2$  检验或 Fisher 确切概率法。以  $P < 0.05$  为差异有统计学意义。

## 2 结果

### 2.1 3 组患者一般资料比较

3 组患者年龄、体重指数、不孕年限、基础 FSH、基础黄体生成素(LH)、基础雌二醇(E2)、基础窦卵泡数、抗苗勒管激素、既往移植周期数比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 1。

### 2.2 3 组患者妊娠结局比较

A、B、C 组患者  $\beta$ -hCG 阳性率、临床妊娠率依次递增,差异均有统计学意义( $P < 0.05$ ),3 组患者种植率、早期流产率、活产率比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ ),见表 2。

表 1 3 组患者一般资料比较( $\bar{x} \pm s$ )

项目	A 组( $n=278$ )	B 组( $n=51$ )	C 组( $n=40$ )	$t/Z$	$P$
年龄(岁)	32.57 $\pm$ 3.99	32.82 $\pm$ 3.95	32.68 $\pm$ 4.16	0.083	0.920
体重指数(kg/m <sup>2</sup> )	21.15 $\pm$ 2.49	21.12 $\pm$ 2.87	21.82 $\pm$ 2.71	1.251	0.287
不孕年限(年)	3.60 $\pm$ 2.64	3.62 $\pm$ 2.44	3.78 $\pm$ 3.32	0.078	0.924
基础 FSH(U/L)	7.06 $\pm$ 1.97	7.09 $\pm$ 3.17	7.27 $\pm$ 3.31	0.140	0.868
基础 LH(U/L)	6.25 $\pm$ 3.56	6.12 $\pm$ 3.20	5.41 $\pm$ 2.19	1.064	0.346

续表 1 3 组患者一般资料比较( $\bar{x} \pm s$ )

项目	A 组(n=278)	B 组(n=51)	C 组(n=40)	t/Z	P
基础 E2(pg/mL)	44.43±32.21	41.45±27.45	46.41±23.20	0.314	0.731
抗苗勒管激素(ng/mL)	4.98±4.28	5.22±4.33	4.32±5.15	0.689	0.502
基础窦卵泡数(个)	13.68±7.19	13.55±6.90	13.28±7.50	0.058	0.943
既往移植周期数(个)	3.29±1.45	3.75±1.44	3.55±1.45	2.463	0.087

表 2 3 组患者妊娠结局比较

项目	A 组(n=278)	B 组(n=51)	C 组(n=40)	t/Z	P
移植日内膜厚度( $\bar{x} \pm s$ , mm)	9.35±1.39	9.62±1.89	8.45±1.38	9.230	0.001
移植胚胎数( $\bar{x} \pm s$ , 个)	1.52±0.50	1.60±0.49	1.55±0.50	0.658	0.519
种植率[% (n/n)]	42.6(180/423)	52.4(43/82)	45.2(28/62)	2.743	0.254
β-hCG 阳性率[% (n/n)]	58.5(162/277)	70.6(36/51)	77.5(31/40)	7.138	0.028
临床妊娠率[% (n/n)]	50.4(139/276)	64.7(33/51)	68.4(26/38)	7.002	0.030
早期流产率[% (n/n)]	18.7(26/139)	18.2(6/33)	15.4(4/26)	0.162	0.922
活产率[% (n/n)]	77.4(89/115)	69.6(16/23)	78.9(15/19)	0.727	0.695

### 3 讨论

RIF 指多次移植优质胚胎仍未能成功植入,但其定义尚未统一<sup>[5,7]</sup>,近年来认可年龄小于 40 周岁、连续移植大于或等于 4 个优质胚胎(包括新鲜及冷冻胚胎)均未能获得临床妊娠者<sup>[5]</sup>。胚胎成功种植需高质量胚胎、良好的子宫内膜容受性及母体恰当的免疫改变,其中子宫内膜容受性异常被认为是导致不明原因性 RIF 的主要因素。随着生殖免疫的发展,人们逐渐认识到宫腔免疫环境异常将影响子宫内膜容受性<sup>[8]</sup>。CAVALCANTE 等<sup>[9]</sup>认为,宫腔灌注 G-CSF 可改善子宫内膜容受性,是 RIF 患者的一种新的免疫治疗方法,但目前对宫腔灌注 G-CSF 治疗 RIF 的效果尚存在争议<sup>[3,6,10-13]</sup>。RIF 患者宫腔灌注 G-CSF 剂量及次数是否影响其疗效尚有待于进一步研究验证。

#### 3.1 RIF 患者 G-CSF 宫腔灌注与未灌注的临床结局

宫腔灌注 G-CSF 可提高薄型子宫内膜患者体外受精-胚胎移植(IVF-ET)助孕的子宫内膜厚度、胚胎种植率及临床妊娠率<sup>[14-15]</sup>,也可显著提高 RIF 患者种植率和生化妊娠率及临床妊娠率<sup>[13,16-17]</sup>,但未增加不明原因性 RIF 患者活产率<sup>[11-12]</sup>。基础研究发现,G-CSF 通过短暂抑制淋巴细胞、巨噬细胞和辅助性 T 淋巴细胞 2 的免疫应答,在胚胎着床和持续妊娠中发挥重要作用<sup>[18]</sup>。宫腔灌注 G-CSF 可调节自然杀伤细胞(NK)的细胞毒性及降低干扰素和 IL-8 的产生<sup>[19]</sup>;同时可通过增加单核细胞内皮祖细胞与促血管生成基因的表达促进局部血管生成,诱导血管重塑、内膜蜕膜化和改善子宫内膜容受性而有利于妊娠的建立和维持<sup>[20-22]</sup>。WURFEL 等<sup>[23]</sup>研究表明,RIF 患者中出现缺少 3 个活化型免疫球蛋白样激活受体的概率可达 78.0%,对该部分 RIF 患者行粒细胞治疗后发现其妊娠率明显增加。本研究对连续 2 次以上移植且

累积移植大于或等于 4 个优质胚胎仍未孕患者常规行宫腔镜及子宫内膜 CD138,外周血淋巴细胞(T cells, B cells and NK cells, TBNK)亚群分析、抗磷脂抗体、抗核抗体谱、同型半胱氨酸、蛋白 C 和蛋白 S 等检查。针对不明原因性 RIF,经验性行 G-CSF 宫腔灌注治疗。针对宫腔灌注 G-CSF 是否改善 RIF 患者临床结局,本研究发现,宫腔灌注 1 次或 2 次的 RIF 患者 β-hCG 阳性比例、临床妊娠率明显较未灌注的 RIF 患者高,3 组患者早期流产率、活产率比较,差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。然而也有研究表明,宫腔灌注 G-CSF 不提高非薄型子宫内膜 RIF 患者的子宫内膜厚度、临床妊娠率和活产率<sup>[6]</sup>。分析发现其纳入标准并未限制不明原因性 RIF 患者及未限制移植的胚胎,即纳入了卵裂期和囊胚移植的 RIF 患者,可能对妊娠率的统计产生偏倚。另一项研究发现,虽然宫腔输注 G-CSF 或安慰剂患者妊娠率明显高于未灌注 G-CSF 的患者,但宫腔输注 G-CSF 的患者流产率明显低于其他两组<sup>[3]</sup>,分析其原因认为,宫腔灌注本身可能提高妊娠率,G-CSF 药物的治疗增加了活产率。

#### 3.2 G-CSF 宫腔灌注 1、2 次的 RIF 患者临床结局

据文献报道,RIF 患者一次性给予 G-CSF 皮下注射的妊娠率为 50.7%,多次应用 G-CSF 治疗长期不孕患者和(或)合并连续 5 次辅助生殖技术助孕失败及缺乏免疫球蛋白样激活受体的患者移植妊娠率进一步增加<sup>[24-25]</sup>。WURFEL<sup>[24]</sup>研究表明,内膜薄的患者通过增加宫腔灌注 G-CSF 次数可持续增加子宫内膜厚度而改善临床结局。目前,RIF 患者 G-CSF 宫腔灌注治疗频率有 1 次/周期<sup>[6]</sup>和 2 次/周期<sup>[17]</sup>,是否增加宫腔灌注的次数而增强疗效? 本研究虽然宫腔灌注 2 次的患者内膜薄于宫腔灌注 1 次及未灌注的患者,但通过增加宫腔灌注次数可获得较高的 β-hCG 阳

性率和临床妊娠率。因此,临床工作中对连续 2 次及以上移植大于或等于 4 个优质胚胎未孕的患者建议给予 G-CSF 150  $\mu\text{g}$  宫腔灌注 2 次治疗,尤其针对自然周期卵泡晚期或行 HRT 人工周期补充雌激素第 12 天子宫内膜厚度小于或等于 8 mm 的患者。

本研究为回顾性分析,由于样本量有限等因素可能使  $\beta\text{-hCG}$  阳性率及妊娠率等数据的统计产生偏倚,故尚需设计良好前瞻性的随机临床试验进一步证实。

总之,RIF 患者宫腔灌注 G-CSF 150  $\mu\text{g}$  可能增加移植周期  $\beta\text{-hCG}$  阳性率和临床妊娠率,且宫腔灌注 2 次效果优于灌注 1 次者。

## 参考文献

- [1] SIMON A, LAUFER N. Repeated implantation failure; clinical approach[J]. *Fertil Steril*, 2012, 97(5):1039-1043.
- [2] COZZOLINO M, DIAZ-GIMENO P, PELLICER A, et al. Evaluation of the endometrial receptivity assay and the preimplantation genetic test for aneuploidy in overcoming recurrent implantation failure[J]. *J Assist Reprod Genet*, 2020, 37(12):2989-2997.
- [3] HUANG P, YAO C, WEI L, et al. The intrauterine perfusion of granulocyte-colony stimulating factor (G-CSF) before frozen-thawed embryo transfer in patients with two or more implantation failures [J]. *Hum Fertil (Camb)*, 2020, 31(1):1-5.
- [4] EFTEKHAR M, MIRAJ S, FARID M M, et al. Efficacy of Intrauterine infusion of granulocyte colony stimulating factor on patients with history of implantation failure; a randomized control trial[J]. *Int J Reprod Biomed*, 2016, 14(11):687-690.
- [5] POLANSKI L T, BAUMGARTEN M N, QUE NBY S, et al. What exactly do we mean by 'recurrent implantation failure'? A systematic review and opinion[J]. *Reprod Biomed Online*, 2014, 28(4):409-423.
- [6] KALEM Z, NAMLI KALEM M, BAKIR ARAR B, et al. Intrauterine G-CSF Administration in Recurrent Implantation Failure (RIF): An Rct[J]. *Sci Rep*, 2020, 10(1):5139.
- [7] LEE Y, AHN E H, RYU C S, et al. Association between microRNA machinery gene polymorphisms and recurrent implantation failure[J]. *Exp Ther Med*, 2020, 19(4):3113-3123.
- [8] VALDES C T, SCHUTT A, SIMON C. Implantation failure of endometrial origin; it is not pathology, but our failure to synchronize the developing embryo with a receptive endometrium [J]. *Fertil Steril*, 2017, 108(1):15-18.
- [9] CAVALCANTE M B, COSTA F D A S, BARINI R, et al. Granulocyte colony-stimulating factor and reproductive medicine; a review [J]. *Iran J Reprod Med*, 2015, 13(4):195-202.
- [10] KAMATH M S, KIRUBAKARAN R, SUNKARA S K. Granulocyte-colony stimulating factor administration for subfertile women undergoing assisted reproduction [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2020, 1(1):CD013226.
- [11] JIANG Y, ZHAO Q, ZHANG Y, et al. Treatment of G-CSF in unexplained, repeated implantation failure; a systematic review and meta-analysis [J]. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*, 2020, 11:101866.
- [12] AREFI S, FAZELI E, ESFAHANI M, et al. Granulocyte-colony stimulating factor may improve pregnancy outcome in patients with history of unexplained recurrent implantation failure; an RCT [J]. *Int J Reprod Biomed*, 2018, 16(5):299-304.
- [13] ZHANG L, XU W H, FU X H, 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.
- [14] GLEICHER N, KIM A, MICHAELI T, et al. A pilot cohort study of granulocyte colony-stimulating factor in the treatment of unresponsive thin endometrium resistant to standard therapies [J]. *Hum Reprod*, 2013, 28(1):172-177.
- [15] SARVI F, ARABAHMADI M, ALLEYASSIN A, et al. Effect of increased endometrial thickness and implantation rate by granulocyte colony-stimulating factor on unresponsive thin endometrium in fresh in vitro fertilization cycles; a randomized clinical trial [J]. *Obstet Gynecol Int*, 2017, 2017:3596079.
- [16] 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.
- [17] 张曦倩, 许虹, 罗燕群, 等. 宫腔灌注粒细胞刺激因子对反复种植失败患者妊娠结局及免疫状态的影响 [J]. *实用医学杂志*, 2020, 36(13):1770-1773.

- [4] GAO G, ZHU S, XIE Z, et al. Efficacy of catheter-directed thrombolysis on post-burn deep venous thrombosis of lower extremity[J]. *J Coll Physicians Surg Pak*, 2019, 29(5): 448-452.
- [5] 王深明, 武日东. 下肢深静脉血栓形成治疗指南与实践[J]. *中国实用外科杂志*, 2015, 35(12): 1264-1266.
- [6] 吴强, 覃海航. 不同途径置管溶栓治疗急性下肢深静脉血栓临床对照研究[J]. *海南医学*, 2018, 4(6): 43-46.
- [7] CARR S, CHAN K, ROSENBERG J, et al. Correlation of the diameter of the left common iliac vein with the risk of lower-extremity deep venous thrombosis [J]. *J Vasc Interv Radiol*, 2012, 23(7): 1467-1472.
- [8] 门剑龙, 任静. 静脉血栓栓塞症的危险因素和危险分层诊断[J]. *诊断学理论与实践*, 2019, 18(1): 10-15.
- [9] 许婉婷, 王宝彦, 方芸. 368 例下肢深静脉血栓患者临床危险因素分析[J]. *中国现代医生*, 2019, 57(5): 9-12, 15.
- [10] 伍成文, 胥雄飞, 何虎强, 等. 抗凝溶栓联合下腔静脉滤器置入治疗下肢深静脉血栓的疗效及安全性分析[J]. *成都医学院学报*, 2019, 14(4): 39-42.
- [11] 赵得银, 于智勇, 张良龙, 等. 不同置管入路溶栓治疗急性下肢深静脉血栓形成的应用效果[J]. *实用医学杂志*, 2020, 6(16): 104-107.
- [12] 赵得银, 于智勇, 张良龙, 等. 经腘静脉与膝下静脉入路置管溶栓治疗急性下肢深静脉血栓的效果比较[J]. *山东医药*, 2020, 60(5): 89-92.
- [13] 方灿军, 潘力生, 丁振, 等. 经小隐静脉与经腘静脉入路置管溶栓治疗急性下肢深静脉血栓的对比研究[J]. *中国现代医学杂志*, 2020, 30(5): 97-100.
- [14] BENDIX S D, NOLAN R, BANIPAL S, et al. Posterior tibial vein approach to catheter-directed thrombolysis for iliofemoral deep venous thrombosis[J]. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*, 2019, 7(5): 629-634.
- [15] 公茂峰, 顾建平, 陈国平, 等. 尿激酶经导管溶栓治疗下肢深静脉血栓失败后介入补救方案的探讨[J]. *临床放射学杂志*, 2019, 38(1): 161-166.

(收稿日期: 2021-04-20 修回日期: 2021-09-16)

(上接第 96 页)

- [18] MOLDENHAUER L M, KEENIHAN S N, HAYBALL J D, et al. GM-CSF is an essential regulator of T cell activation competence in uterine dendritic cells during early pregnancy in mice[J]. *J Immunol*, 2010, 185(11): 7085-7096.
- [19] SUGITA K, HAYAKAWA S, KARASAKI-SUZUKI M, et al. Granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) suppresses interleukin (IL)-12 and/or IL-2 induced interferon (IFN)-gamma production and cytotoxicity of decidual mononuclear cells[J]. *Am J Reprod Immunol*, 2003, 50(1): 83-89.
- [20] MEIER P, GLOEKLER S, OEZDEMIR B, et al. G-CSF induced arteriogenesis in humans: molecular insights into a randomized controlled trial[J]. *Curr Vasc Pharmacol*, 2013, 11(1): 38-46.
- [21] ROBERT C A, ABBAS M K, ZAIDI A, et al. Mediator in the embryo-endometrium cross-talk: granulocyte colony-stimulating factor in infertility[J]. *Cureus*, 2019, 11(8): e5390.
- [22] RAHMATI M, PETITBARAT M, DUBANCHET S, et al. Granulocyte-Colony Stimulating Factor related pathways tested on an endometrial ex-vivo model[J]. *PLoS One*, 2014, 9(9): e102286.
- [23] WURFEL W, SANTJOHANSER C, HIRV K, et al. High pregnancy rates with administration of granulocyte colony-stimulating factor in ART-patients with repetitive implantation failure and lacking killer-cell immunoglobulin-like receptors [J]. *Hum Reprod*, 2010, 25(8): 2151-2152.
- [24] WÜRFEL W. Treatment with granulocyte colony-stimulating factor in patients with repetitive implantation failures and/or recurrent spontaneous abortions[J]. *J Reprod Immunol*, 2015, 108: 123-135.
- [25] HIBY S E, REGAN L, LO W, et al. Association of maternal killer-cell immunoglobulin-like receptors and parental HLA-C genotypes with recurrent miscarriage[J]. *Hum Reprod*, 2008, 23(4): 972-976.

(收稿日期: 2021-04-11 修回日期: 2021-08-28)