

子宫内膜活检在复发性流产病因筛查中的意义

廖佳玲¹, 王英兰^{2*}

¹暨南大学 广东深圳

²深圳市人民医院产科 广东深圳

【摘要】复发性流产的检查主要是针对其病因展开, 包括: 病理学检查、免疫学检查、子宫内膜容受性评估、内分泌检查等。大多数患者可以通过血液检查及 B 超、MRI、宫腔镜等辅助技术找到病因并进行治疗, 少数患者需要进行子宫内膜活检来明确病因, 子宫内膜组织学改变往往能反映体内性激素水平, 推测有无排卵、判断黄体功能, 寻找原因。且治疗前后的疗效也需要通过该技术来进行对比及为下一步治疗提供方向。本文就子宫内膜活检在 RSA 病因筛查中的意义予以综述。

【关键词】子宫内膜; 复发性流产; 胚胎移植

【收稿日期】2023 年 5 月 25 日 **【出刊日期】**2023 年 7 月 18 日 **【DOI】**10.12208/j.ijog.20230014

Significance of endometrial biopsy in screening for causes of recurrent spontaneous abortion

Liao Jialing¹, Wang Yinglan^{2*}

¹Jinan University, Shenzhen, Guangdong

²Obstetrics and Gynecology Department of Shenzhen People's Hospital, Shenzhen, Guangdong

【Abstract】The examination of recurrent miscarriage mainly focuses on its etiology, including pathological examination, immunological examination, endometrial receptivity assessment, endocrine examination, etc. Most patients can find the cause and treat it through blood tests and auxiliary techniques such as ultrasound, MRI, and hysteroscopy, and a small number of patients need endometrial biopsy to determine the cause. Endometrial histological changes often reflect the level of sex hormones in the body, speculate on ovulation, judge the function of the corpus luteum, and find the cause. And the efficacy before and after treatment also needs to be compared by this technology and provide direction for the next treatment. The significance of endometrial biopsy in screening for the causes of recurrent spontaneous abortion is reviewed here.

【Keywords】Endometrium; Recurrent spontaneous abortion; Embryo transfer

复发性流产 (recurrent spontaneous abortion, RSA) 是指与相同伴侣连续发生 3 次或 3 次以上的自然流产, 美国生殖医学会将 2 次或 2 次以上失败的临床妊娠称为 RSA, 由于 2 次自然流产的发生概率与 3 次类似, 很多国内专家也认为, 在连续发生 2 次自然流产时应加以重视和评估。RSA 的病因很复杂, 至今仍未完全阐明, 早期复发性流产常见的原因包括胚胎染色体异常、全身或子宫局部免疫功能异常、黄体功能不全、甲状腺功能低下等; 而晚期复发性流产常见的原因则是子宫解剖异常、自身免疫性异常、血栓前状态等。了解卵巢功能通常可在

月经期前 1~2 日取, 一般多在月经来潮 6 小时内取。若疑为子宫内膜异常增生, 应于月经前 1~2 日或月经来潮 6 小时内取; 疑为子宫内膜不规则脱落时, 则应于月经第 5~7 日取材。原发性不孕者, 应在月经来潮前 1~2 日取材。如为分泌期内膜, 则提示有排卵; 内膜仍呈增殖期改变则提示无排卵。

1 慢性子宫内膜炎 (chronic endometritis CE) 的病理学诊断

CE 是子宫内膜的持续性炎症, 与 RSA 之间的联系较直观, 可引起早期胚胎环境不适宜, 妨碍正常胎盘的形及胚胎发育。另外引起炎症的病原体

*通讯作者: 王英兰

可激发机体的免疫反应,产生大量致敏的活性细胞并产生许多细胞因子,这些可能对胚胎产生细胞毒作用,其中的免疫抗体又可干扰正常胚胎和子宫内膜间的组织相容性,使机体对正常胚胎产生攻击,造成流产。很多研究表明^[1],CE 由于局部内膜炎性细胞浸润和炎症介质渗出改变了子宫内膜微环境,影响子宫内膜容受性,不利于胚胎着床,可能是反复移植失败、复发性流产的原因之一。CE 患者通常无明显临床症状或仅有轻微白带与月经量增多,盆腔区域隐痛及痛经等,因此容易被忽视。组织学检查是诊断 CE 的金标准,于月经来潮 12h 内行诊断性刮宫术,刮取子宫内膜进行组织学检查。正常子宫内膜几乎不可见浆细胞,CE 的组织病理学诊断标准是子宫内膜间质细胞中存在浆细胞^[2]。人体正常浆细胞中常见指标有 CD38、CD138,而 CD138 为最特异指标。子宫内膜活检联合 CD138 免疫组化有助于提高 CE 阳性检出率,针对该病因进行相应治疗,为后续治疗提供有效指导,可提高患者妊娠成功率^[3]。有研究表明^[4],子宫内膜活检对子宫内膜炎的诊断中应用子宫内膜取样器及宫腔镜下子宫内膜活检术均具有一定的价值,但各有优缺点,其中子宫内膜取样器的应用可降低子宫内膜活检中的创伤程度,提高患者的满意度,应用价值更优。据报道,复发性流产患者 CE 的患病率为 10%~60%^[5,6]。

2 子宫内膜局部免疫状态评估

2.1 子宫局部的免疫细胞及细胞因子

子宫内膜淋巴细胞主要由 T 淋巴细胞及内膜 NK 细胞 (Uterine natural killer cell, uNK) 构成,子宫内膜淋巴细胞比例随月经周期变化^[7]。王耀楷^[8]等选择促黄体生成素 (Luteinizing hormone, LH) 峰后 7d 这样一个种植窗口期来模拟受精卵着床时子宫内膜免疫状态,减少月经周期对局部淋巴细胞比例的影响。通过对排卵后 7d 的子宫内膜进行取样,分析子宫内膜中的 CD3+T 淋巴细胞、CD3+CD4+T 淋巴细胞、CD3+CD8+T 淋巴细胞和 CD3-CD56+CD16+ NK 细胞比例,得出结论:子宫内膜局部种植窗口期淋巴细胞亚群比例失衡可能是 RSA 病因之一。依据有关学者的研究证实,G-CSF (粒细胞集落刺激因子) 能够与具备高亲和力的受体进行结合,通过旁分泌以及自分泌的方式促进子宫内膜细胞进行分化以及增殖,从而促进子宫内膜以及早期胚胎之间的黏附

力的增加,保证胚胎能够顺利植入^[9]。金素芳^[10]等人通过对宫腔灌注治疗前后的子宫内膜进行取样,得出结论:研究组患者治疗后子宫内膜发育成熟的胞饮突显著高于对照组。充分表明,与常规的治疗方式比较采用 rhG-CSF 宫腔灌注的治疗方案,有利于提高患者妊娠成功的概率。

2.2 半乳糖凝集素与子宫局部免疫状态

半乳糖凝集素 (Galectins) 是一个保守的可溶性蛋白质家族,通过对存在于各种糖缀合物上的 β -半乳糖苷结构的亲和力来定义^[11]。半乳糖凝集素被认为是生殖过程中的促进因素,包括胚泡植入、母胎免疫耐受、胎盘发育和血管生成^[11]。体内证据证实,性激素 (雌激素和孕酮) 调节子宫 gal-1 的表达,该表达在胚胎植入期间强烈增加^[12],然后持续到怀孕期间。Gal-1 通过抑制 LPS 诱导的蜕膜间充质细胞中 IL-6 的产生,可能调节蜕膜免疫细胞群,有利于维持妊娠的局部抗炎微环境^[13]。半乳糖凝集素是公认的淋巴细胞调节因子,尤其是 T 淋巴细胞的发育、分化、激活和效应功能^[14]。与所有其他人体组织相比,gal-1 在子宫内膜中的表达最为丰富^[15],它主要定位于蜕膜基质细胞。gal-1 的表达是性激素依赖性的,因此其在分泌晚期子宫内膜中表达增加,在蜕膜中进一步升高^[16]。反复流产妇女的子宫内膜上皮和蜕膜都会发生改变,包括子宫内膜上皮异常表达粘附分子^[17,18]和蜕膜化受损^[19]。在 STB 中,gal-1 的表达在流产和复发性流产后显著降低^[20,21]。相反,蜕膜半乳糖凝集素-1 在 RPL 中上调^[22]。最近,免疫组织化学研究将 gal-7 定位于子宫内膜腔上皮细胞和腺上皮细胞、月经期基质细胞、孕早期和足月胎盘滋养层^[23-26],包括 STB、细胞滋养层和绒毛外滋养层。子宫内膜 gal-7 水平升高可能通过增加囊胚腔上皮粘附,使低质量胚胎植入,并通过使 T 细胞向 Th1 表型分化,改变子宫内膜炎症环境,从而改变子宫内膜功能,导致早期妊娠丢失^[19,24,27-30]。Menkhorst 等^[24]通过比较正常生育的非怀孕女性和之前至少流产过两次的非怀孕女性的子宫内膜 gal-7 染色强度。与正常生育的女性相比,之前至少有过两次流产的女性的子宫内膜 gal-7 染色强度显著更高。通过子宫内膜活检技术获取患者子宫内膜组织,用该组织进行试验,分析 gal-1 和 gal-7 在子宫内膜组织中的表达,可得出复发性流产是否与半乳糖凝集素表达高

低有关,从而排除或者确定病因,为治疗提供方向。

3 子宫内膜容受性评估

3.1 子宫内膜蜕膜组织 ER、PR 受体与胚胎着床

近年来有研究认为, RSA 的发病与子宫内膜的蜕膜化缺陷相关。蜕膜是母体与胎儿直接接触的重要部位,可介导母胎免疫应答。蜕膜化过程顺利是胚胎植入、胎盘形成及妊娠维持的必备条件。目前有研究显示蜕膜化的发生受雌、孕激素影响,孕激素通过与 PR 的作用维持正常的妊娠,雌激素通过与 ER 的作用维持相关靶组织的生长、发育等生理过程,故 RSA 的发生可能与雌激素受体(ER)和孕激素受体(PR)的异常表达有关,当蜕膜组织中 ER、PR 数量减少时,就会影响相应激素的生理功能^[31]。在胚胎植入窗期(LH+7d~LH+8d)收集子宫内膜组织最优,植入窗期子宫内膜容受性的标志物以其形态特征最为直观。正常生育妇女植入窗期子宫内膜的组织学形态为分泌中期表现:腺体顶浆分泌,基质水肿、疏松,为胚胎着床提供良好的条件^[32]。郭文等采用吸刮术收集 RSA 患者及人工流产患者的蜕膜组织进行活检^[31],并采用免疫组化方法及 RT-PCR 方法检测蜕膜组织中 ER、PR 的表达,通过两种方式对比得出子宫蜕膜局部 ER 表达的不足可能是导致 RSA 的原因之一。因此改善 ER 是提高 RSA 患者妊娠成功率的有效措施之一。PR 在子宫内膜细胞核和细胞膜上均有分布,分别被称为核孕激素受体(nuclear progesterone receptor, nPR)和膜孕激素受体(membrane progesterone receptor, mPR),mPR 有 mPR- α 、mPR- β 两个亚型。赵伟^[33]等收集正常组和 RSA 组月经周期第 10~14 天的子宫内膜组织,通过比较两组研究对象子宫内膜 mPR- β mRNA 表达水平,得出结论:RSA 患者子宫内膜 mPR- β mRNA 相对表达量低于正常育龄妇,mPR- β 表达降低可能是导致 RSA 发生的一个原因。

3.2 IVF 反复生化妊娠或种植失败者,选择最佳胚胎种植窗

IVF 已经成为治疗不孕症的一种广泛疗法^[34,35],尽管在改善卵巢刺激方案^[36,37]、黄体期支持^[38,39]和胚胎培养、选择和移植^[40-42]方面取得了很大进展,但 IVF-ET 后的临床妊娠率和活产率仍然相对较低(每个 ET 分别在 30%-40%和 20%-30%之间)^[43,44]。着床过程需要胚胎和子宫内膜之间复杂的生物相互

作用,其确切机制仍基本未知^[45,46]。重要的是,即使在移植整倍体胚胎后,着床也可能失败,这强调了接受性子宫内膜对于成功着床至关重要^[43-46]。与自然受孕相比^[47],通过 IVF 受孕的孕妇流产风险稍高。每一枚体外受精的胚胎都弥足珍贵,为了提高着床率及活产率,植入前对子宫内膜进行检查是非常有必要的。Chen X 等^[48]研究:使用 Pipelle 取样器(Prodimed)或移液管刮匙(Cooper Surgical)获得反复流产组与对照组参与者特定时间子宫内膜(LH 激增 7 天后的子宫内膜),得出反复流产妇女的着床期子宫内膜中 HIF1 α 的异常表达以及微血管的数量和体积增加;胚胎植入前后子宫内膜缺氧和血管化状态的改变可能导致反复流产。对复发性流产患者植入胚胎前行子宫内膜活检,可了解患者这一周期子宫内膜情况,评估是否可以植入胚胎。但行子宫内膜活检也有局限性,Chen X 等的观察是在非受孕周期中进行的,同样的观察结果是否会持续到下一个周期或是一个受孕周期尚不确定。然而,由于伦理原因,不可能研究怀孕周期中的这些变化。在治疗方面,已经引入了几种辅助干预措施来改善子宫内膜容受性,例如机械性子宫内膜抓挠。子宫内膜的刮伤和随后的愈合可能会增加子宫容受性,并通过诱导炎症反应促进胚胎成功植入,包括细胞因子、生长因子和免疫细胞的分泌,这些对植入过程至关重要^[49,50]。Tsai HW 等^[51]的研究表明,He-Ne 激光照射预处理可改善冷冻解冻胚胎移植的子宫内膜容受性,并可能改善反复植入失败患者未来的胚胎植入。激光治疗后,子宫内膜中的调节蛋白 HOXA 10 和细胞因子 LIF 表达略有升高,表明在冷冻解冻胚胎移植的子宫内膜准备之前,用 He-Ne 激光照射预处理可能是反复植入失败患者的替代选择。子宫内膜容受性微阵列(endometrial receptivity array ERA)技术是一项基于基因分析寻找子宫内膜窗口期的新技术,它可以将反复植入失败的女性的着床率从 44.4%提高到 66.7%^[52]。其从差异性表达的基因中筛选出 238 个有代表性的基因,以评估子宫内膜是否处于接受状态。通过临床试验发现约 1/4 的反复种植失败(RIF)患者在 LH+7 或加用黄体酮第 5 天(P+5)时呈现出不在窗状态,这些经过 ERA 检测的患者可在之后的治疗周期进行个体化胚胎移植(pET)^[53]。

3.3 电镜下观察子宫内膜胞饮突评估子宫内膜容受性

胞饮突 (pinopode) 是子宫内膜上皮细胞顶质膜形成的大量胞质外突起, 呈花朵状。胞饮突的形成是依赖孕激素的作用, 出现在正常月经周期的第 20~21 天, 这一时期亦为囊胚着床期^[54]。胞饮突是一个组织形态学的指标, 要通过扫描电子显微镜对子宫内膜进行活检才能确定。一项随机对照试验选择了黄体期的受试者, 对其子宫内膜组织进行了电子显微镜扫描, 然后将其随机分为个体化胚胎移植组和常规冻融胚胎移植组(对照组)。发现胞饮突指数评分大于 85 分者临床妊娠率(分别为 74.29%、19.77%)和持续妊娠率(分别为 62.86%、11.86%)明显增高, 而且个体化胚胎移植组研究对象临床妊娠率明显高于对照组(分别为 33.82%、8.11%)^[6]。因此, 胞饮突可准确地反映子宫内膜容受性, 而子宫内膜容受性异常是引起 RSA 发生的高危因素。通过子宫内膜活检术加电镜扫描术可评估内膜胞饮突指数, 可注重检查患者孕激素水平情况, 为进一步检查提供方向。

4 评估子宫局部内分泌及代谢情况

4.1 黄体功能不全者的内膜改变

妊娠后滋养细胞分泌人绒毛膜促性腺激素(HCG), 其刺激黄体转为妊娠黄体, 分泌大量孕酮, 同时将血中胆固醇、孕烯醇酮转为孕酮, 给胎儿的早期生长和发育提供支持和保障; 所以 HCG、孕酮分泌不足, 则黄体功能不全会导致胎儿的生长和发育不良而引起 RSA; 黄体功能不全的原因尚不完全清楚, 在 URSA 中, 有 35%~40% 的患者存在血浆黄体酮水平低, 子宫内膜活检示内膜发育不同步, 可见是由黄体功能不全或黄体期缺陷所致^[55]。故通过子宫内膜活检术可排除黄体功能不全导致的复发性流产, 可以进行针对性的治疗。

4.2 碘化物转运蛋白与胚胎发育

碘元素是甲状腺利用的一种必需营养素, 缺乏碘元素与生殖失败有关。碘转运蛋白也分别存在于生殖组织和胚胎来源的细胞中, 如子宫内膜和滋养层。患有生殖障碍的妇女体内的碘转运体显著增加, 表明存在局部碘缺乏症, 早期发现碘不足或缺乏对于预防不可逆转的胎儿脑损伤以及成人甲状腺功能减退症的发病至关重要^[56]。Bilal MY 等^[56]对流产组

和对照组自然周期排卵后 7~9 天的黄体中期进行子宫内膜活检, 并从子宫内膜组织中提取 RNA 进行分析, 结果显示: 与对照组相比, 不孕症妇女子宫内膜 NIS 的表达增加。同样, 与成功怀孕的女性相比, 生育失败的女性子宫内膜组织中 PENDINGIN 的平均 mRNA 水平显著升高。这些数据表明, 碘代谢异常和碘缺乏可能是观察到的一些生殖失败的原因。碘是成功健康怀孕所需的基本成分^[57]。因此, 我们可以进一步研究碘转运蛋白的 mRNA 分析, 作为反复妊娠丢失和反复植入失败患者的潜在诊断标志物。

5 讨论

子宫内膜是卵巢激素的靶器官, 其功能层对激素反应较为敏感, 呈现明显的周期性变化。通过对子宫内膜活检可以间接了解卵巢排卵及黄体功能情况。对于复发性流产患者, 子宫内膜活检是了解子宫内膜功能最可靠的方法, 该项检查不仅可以了解子宫内膜是否呈周期性变化, 还可以排除子宫内膜一些器质性病变, 如子宫内膜炎、结核、肿瘤等, 为临床对患者采取相应治疗或进一步寻求病因提供参考。

参考文献

- [1] 王海燕, 邹娜, 赵彤彤等. IVF-ET 胚胎着床失败伴慢性子宫内膜炎患者免疫球蛋白的表达分析 [J]. 生殖医学杂志, 2020, 29(8): 1081-1085.
- [2] 史晓芸, 郑梅玲. 慢性子宫内膜炎与复发性流产 [J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2018, 37(1): 81-86.
- [3] 梁宝珠, 吴晓明, 徐曙光等. CD138 对慢性子宫内膜炎所致的复发性流产患者诊治价值探讨 [J]. 临床医学工程, 2020, 27(5): 563-564.
- [4] 黎俏. 子宫内膜取样器与宫腔镜下子宫内膜活检术对子宫内膜炎的诊断价值对比 [J]. 中国实用医药, 2021, 16(11): 20-22.
- [5] LIU Y, CHEN X, HUANG J, et al. Comparison of the prevalence of chronic endometritis as determined by means of different diagnostic methods in women with and without reproductive failure [J]. Fertil Steril, 2018, 109(5): 832-9.
- [6] XU Y, MEI J, DIAO L, et al. Chronic endometritis and reproductive failure: Role of syndecan-1 [J]. Am J Reprod Immunol, 2020, 84(3): e13255.
- [7] RUSSELL P, SACKS G, TREMELLEN K, et al. The

- distribution of immune cells and macrophages in the endometrium of women with recurrent reproductive failure. III: Further observations and reference ranges [J]. *Pathology*, 2013, 45(4): 393-401.
- [8] 王耀楷, 罗智华, 姚吉龙. 复发性流产患者种植窗口期外周血与子宫内膜淋巴细胞亚群比例分析 [J]. *赣南医学院学报*, 2022, (01): 62-5.
- [9] 张磊, 李俊, 朱鹏里等. 四氯化碳诱导大鼠肝纤维化进展期和恢复期模型的建立 [J]. *中国药理学通报*, 2011, (12): 1757-60.
- [10] 金素芳, 方锦川, 李石等. 重组人粒细胞集落刺激因子宫腔灌注对复发性流产患者子宫内膜容受性及妊娠结局的影响 [J]. *陕西医学杂志*, 2020, (05): 592-4+641.
- [11] JOVANOVIĆ KRIVOKUKA M, VILOTI A, NACKA-ALEKSI M, et al. Galectins in Early Pregnancy and Pregnancy-Associated Pathologies [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 23(1).
- [12] CHOE Y S, SHIM C, CHOI D, et al. Expression of galectin-1 mRNA in the mouse uterus is under the control of ovarian steroids during blastocyst implantation [J]. *Mol Reprod Dev*, 1997, 48(2): 261-6.
- [13] GOMEZ-CHAVEZ F, CASTRO-LEYVA V, ESPEJEL-NÚÑEZ A, et al. Galectin-1 reduced the effect of LPS on the IL-6 production in decidual cells by inhibiting LPS on the stimulation of I κ B α [J]. *J Reprod Immunol*, 2015, 112: 46-52.
- [14] GIOVANNONE N, SMITH L K, TREANOR B, et al. Galectin-Glycan Interactions as Regulators of B Cell Immunity [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2839.
- [15] THAN N G, ROMERO R, EREZ O, et al. Emergence of hormonal and redox regulation of galectin-1 in placental mammals: implication in maternal-fetal immune tolerance [J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008, 105(41): 15819-24.
- [16] MULAC-JERINEVIĆ B, UROVIĆ S, GULIĆ T, et al. The involvement of the progesterone receptor in PIBF and Gal-1 expression in the mouse endometrium [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2019, 81(5): e13104.
- [17] QUENBY S, ANIM-SOMUAH M, KALUMBI C, et al. Different types of recurrent miscarriage are associated with varying patterns of adhesion molecule expression in endometrium [J]. *Reprod Biomed Online*, 2007, 14(2): 224-34.
- [18] YURDAKAN G, EKEM T E, BAHADIR B, et al. Expression of adhesion molecules in first trimester spontaneous abortions and their role in abortion pathogenesis [J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2008, 87(7): 775-82.
- [19] TEKLENBURG G, SALKER M, MOLOKHIA M, et al. Natural selection of human embryos: decidualizing endometrial stromal cells serve as sensors of embryo quality upon implantation [J]. *PLoS One*, 2010, 5(4): e10258.
- [20] LIU A X, JIN F, ZHANG W W, et al. Proteomic analysis on the alteration of protein expression in the placental villous tissue of early pregnancy loss [J]. *Biol Reprod*, 2006, 75(3): 414-20.
- [21] UNVERDORBEN L, HAUFE T, SANTOSO L, et al. Prototype and Chimera-Type Galectins in Placentas with Spontaneous and Recurrent Miscarriages [J]. *Int J Mol Sci*, 2016, 17(5).
- [22] WU M, LIU P, CHENG L. Galectin-1 reduction and changes in T regulatory cells may play crucial roles in patients with unexplained recurrent spontaneous abortion [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(2): 1973-8.
- [23] EVANS J, YAP J, GAMAGE T, et al. Galectin-7 is important for normal uterine repair following menstruation [J]. *Mol Hum Reprod*, 2014, 20(8): 787-98.
- [24] MENKHORST E M, GAMAGE T, CUMAN C, et al. Galectin-7 acts as an adhesion molecule during implantation and increased expression is associated with miscarriage [J]. *Placenta*, 2014, 35(3): 195-201.
- [25] MENKHORST E, KOGA K, VAN SINDEREN M, et al. Galectin-7 serum levels are altered prior to the onset of pre-eclampsia [J]. *Placenta*, 2014, 35(4): 281-5.
- [26] UNVERDORBEN L, JESCHKE U, SANTOSO L, et al. Comparative analyses on expression of galectins 1-4, 7-10 and 12 in first trimester placenta, decidua and isolated trophoblast cells in vitro [J]. *Histol Histopathol*, 2016, 31(10): 1095-111.
- [27] SAITO S, NAKASHIMA A, SHIMA T, et al.

- Th1/Th2/Th17 and regulatory T-cell paradigm in pregnancy [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2010, 63(6): 601-10.
- [28] INADA K, SHIMA T, NAKASHIMA A, et al. Characterization of regulatory T cells in decidua of miscarriage cases with abnormal or normal fetal chromosomal content [J]. *J Reprod Immunol*, 2013, 97(1): 104-11.
- [29] BROSENS J J, SALKER M S, TEKLENBURG G, et al. Uterine selection of human embryos at implantation [J]. *Sci Rep*, 2014, 4: 3894.
- [30] DIMITRIADIS E, MENKHORST E, SAITO S, et al. Recurrent pregnancy loss [J]. *Nat Rev Dis Primers*, 2020, 6(1): 98.
- [31] 郭文, 温勤坚, 白玲等. 雌、孕激素受体在不明原因性复发性流产蜕膜组织中的表达及意义 [J]. *包头医学院学报*, 2017, 33(11).
- [32] 徐步芳, 孙晓溪, 冯云等. 不明原因反复自然流产妇女植入窗期子宫内膜形态及雌孕激素受体的表达 [J]. *生殖医学杂志*, 2009, (02): 94-7.
- [33] 赵伟, 孙兆亮, 王萍等. 膜孕激素受体亚型及核孕激素受体在复发性自然流产中表达及临床意义 [J]. *临床军医杂志*, 2021, (04): 398-9+402.
- [34] FISHEL S. First in vitro fertilization baby-this is how it happened [J]. *Fertil Steril*, 2018, 110(1): 5-11.
- [35] LEVINE A D, BOULET S L, BERRY R M, et al. Assessing the use of assisted reproductive technology in the United States by non-United States residents [J]. *Fertil Steril*, 2017, 108(5): 815-21.
- [36] GIZZO S, QUARANTA M, ANDRISANI A, et al. Serum Stem Cell Factor Assay in Elderly Poor Responder Patients Undergoing IVF: A New Biomarker to Customize Follicle Aspiration Cycle by Cycle [J]. *Reprod Sci*, 2016, 23(1): 61-8.
- [37] NELSON S M, ANDERSON R A. Derailing individualized ovarian stimulation [J]. *Hum Reprod*, 2018, 33(5): 980-1.
- [38] GRIESINGER G, BLOCKEEL C, TOURNAYE H. Oral dydrogesterone for luteal phase support in fresh in vitro fertilization cycles: a new standard? [J]. *Fertil Steril*, 2018, 109(5): 756-62.
- [39] CHILD T, LEONARD S A, EVANS J S, et al. Systematic review of the clinical efficacy of vaginal progesterone for luteal phase support in assisted reproductive technology cycles [J]. *Reprod Biomed Online*, 2018, 36(6): 630-45.
- [40] VAIARELLI A, CIMADOMO D, CAPALBO A, et al. Pre-implantation genetic testing in ART: who will benefit and what is the evidence? [J]. *J Assist Reprod Genet*, 2016, 33(10): 1273-8.
- [41] LEE E, CHAMBERS G M, HALE L, et al. Assisted reproductive technology (ART) cumulative live birth rates following preimplantation genetic diagnosis for aneuploidy (PGD-A) or morphological assessment of embryos: A cohort analysis [J]. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 2018, 58(5): 525-32.
- [42] COZZOLINO M, VITAGLIANO A, DI GIOVANNI M V, et al. Ultrasound-guided embryo transfer: summary of the evidence and new perspectives. A systematic review and meta-analysis [J]. *Reprod Biomed Online*, 2018, 36(5): 524-42.
- [43] MALIZIA B A, HACKER M R, PENZIAS A S. Cumulative live-birth rates after in vitro fertilization [J]. *N Engl J Med*, 2009, 360(3): 236-43.
- [44] TOFTAGER M, BOGSTAD J, L'SSLER K, et al. Cumulative live birth rates after one ART cycle including all subsequent frozen-thaw cycles in 1050 women: secondary outcome of an RCT comparing GnRH-antagonist and GnRH-agonist protocols [J]. *Hum Reprod*, 2017, 32(3): 556-67.
- [45] SIMON C, MORENO C, REMOHAN J, et al. Molecular interactions between embryo and uterus in the adhesion phase of human implantation [J]. *Hum Reprod*, 1998, 13 Suppl 3: 219-32; discussion 33-6.
- [46] VITAGLIANO A, SACCARDI C, NOVENTA M, et al. Effects of chronic endometritis therapy on in vitro fertilization outcome in women with repeated implantation failure: a systematic review and meta-analysis [J]. *Fertil Steril*, 2018, 110(1): 103-12.e1.
- [47] WANG J X, NORMAN R J, WILCOX A J. Incidence of spontaneous abortion among pregnancies produced by assisted reproductive technology [J]. *Hum Reprod*, 2004, 19(2): 272-7.
- [48] CHEN X, JIANG L, WANG C C, et al. Hypoxia inducible factor and microvessels in peri-implantation endometrium

- of women with recurrent miscarriage [J]. *Fertil Steril*, 2016, 105(6): 1496-502.e4.
- [49] GNAINSKY Y, GRANOT I, ALDO P B, et al. Local injury of the endometrium induces an inflammatory response that promotes successful implantation [J]. *Fertil Steril*, 2010, 94(6): 2030-6.
- [50] NASTRI C O, LENSEN S F, GIBREEL A, et al. Endometrial injury in women undergoing assisted reproductive techniques [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2015, (3): Cd009517.
- [51] TSAI H W, WANG P H, HSU P T, et al. Laser irradiation pretreatment improves endometrial preparation of frozen-thawed embryo transfer in recurrent implantation failure patients [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2020, 36(8): 734-8.
- [52] TAN J, KAN A, HITKARI J, et al. The role of the endometrial receptivity array (ERA) in patients who have failed euploid embryo transfers [J]. *J Assist Reprod Genet*, 2018, 35(4): 683-92.
- [53] GARRIDO-GOMEZ T, RUIZ-ALONSO M, BLESADA, et al. Profiling the gene signature of endometrial receptivity: clinical results [J]. *Fertil Steril*, 2013, 99(4): 1078-85.
- [54] 刘琴, 李佩玲, 刘梅梅. 胞饮突的相关研究进展 [J]. *中国优生与遗传杂志*, 2012, 20(1).
- [55] 马亚玲, 刘建国. 复发性流产病因及治疗进展 [J]. *辽宁中医药大学学报*, 2020, 22(7).
- [56] BILAL M Y, DAMBAEVA S, BROWNSTEIN D, et al. Iodide Transporters in the Endometrium: A Potential Diagnostic Marker for Women with Recurrent Pregnancy Failures [J]. *Med Princ Pract*, 2020, 29(5): 412-21.
- [57] ZIMMERMANN M B. The effects of iodine deficiency in pregnancy and infancy [J]. *Paediatr Perinat Epidemiol*, 2012, 26 Suppl 1: 108-17.

版权声明: ©2023 作者与开放获取期刊研究中心(OAJRC)所有。本文章按照知识共享署名许可条款发表。

<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



OPEN ACCESS