

·临床报道·

他莫昔芬与粒细胞集落刺激因子改善难治性薄型子宫内膜患者子宫内膜容受性的临床观察

陈丽 侯志金 陈琳 宋家美 孟昱时

昆明医科大学第二附属医院生殖医学科, 昆明 650032

通信作者: 孟昱时, Email: mengyushi0102@163.com, 电话: +86-13708704452

【摘要】 目的 探讨他莫昔芬与粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony stimulating factor, G-CSF)治疗难治性薄型子宫内膜患者的临床疗效。**方法** 采用前瞻性队列研究,选取2019年12月至2020年12月期间在昆明医科大学第二附属医院生殖医学科接受冻融胚胎移植(frozen-thawed embryo transfer, FET)周期助孕患者,既往新鲜周期中因内膜不达标而取消移植后再次予雌激素治疗子宫内膜厚度仍 <7 mm的患者。经患者知情同意,根据患者自身意愿分为3组:A组他莫昔芬治疗($n=40$),B组宫腔灌注G-CSF治疗($n=38$),C组他莫昔芬联合宫腔灌注G-CSF治疗($n=36$)。比较3组患者子宫内膜容受性相关指标及临床结局。**结果** 3组患者一般情况及治疗前子宫内膜厚度差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。治疗后子宫内膜厚度A组 $[8.00(8.00, 9.00)$ mm]和C组 $[8.00(8.00, 10.00)$ mm]显著大于B组 $[7.00(7.00, 8.00)$ mm, $P=0.002$, $P=0.001$], 3组患者治疗后子宫内膜厚度均有增加,差异均有统计学意义(均 $P<0.001$)。C组Ⅲ型血流占比为72.2%(26/36),显著高于A组和B组 $[40\%(16/40)$, $P=0.005$; $42.1\%(16/38)$, $P=0.009$]。子宫内膜血流阻力指数(resistance index, RI)、搏动指数(pulsatility index, PI)和收缩期峰值血流速度/舒张末期血流速度比值(systolic peak velocity/diastolic velocity, S/D) B组 $(0.61\pm 0.08, 0.81\pm 0.11, 2.05\pm 0.12)$ 和C组 $(0.60\pm 0.11, 0.78\pm 0.15, 1.99\pm 0.19)$ 显著低于A组 $(0.66\pm 0.04, 0.94\pm 0.10, 2.17\pm 0.06)$,差异均有统计学意义(RI: $P=0.009$, $P=0.001$; PI: $P<0.001$, $P<0.001$; S/D: $P<0.001$, $P<0.001$)。C组胚胎种植率和临床妊娠率较A组、B组有增高趋势,早期流产率有下降趋势,但组间差异均无统计学意义(均 $P>0.05$)。**结论** 3种治疗方案对改善难治性薄型子宫内膜患者子宫内膜容受性以及妊娠结局均有一定疗效,其中他莫昔芬联合G-CSF治疗在改善子宫内膜容受性方面优于单一用药,但在妊娠结局中联合用药尚未体现出显著优势。

【关键词】 他莫昔芬; 粒细胞集落刺激因子; 受体, 雌激素; 薄型子宫内膜

Clinical study of tamoxifen and granulocyte colony stimulating factor to improve endometrial receptivity in patients with refractory thin endometrium

Chen Li, Hou Zhijin, Chen Lin, Song Jiamei, Meng Yushi

Department of Reproductive Medicine, the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, China

Corresponding author: Meng Yushi, Email: mengyushi0102@163.com, Tel: +86-13708704452

【Abstract】 Objective To investigate the clinical efficacy of tamoxifen and granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) in the treatment of refractory thin endometrium. **Methods** Prospective cohort study was performed. Patients treated in the Department of Reproductive Medicine of the Second Affiliated Hospital of Kunming Medical University from December 2019 to December 2020 were included, they all suffered from cancellation of fresh transplantation cycle due to endometrial thickness less than 7 mm, and estrogen treatment was given in the following frozen-thawed embryo transfer cycle but the thickness of

DOI: 10.3760/cma.j.cn101441-20210903-00388

收稿日期 2021-09-16 本文编辑 李天琦

引用本文: 陈丽, 侯志金, 陈琳, 等. 他莫昔芬与粒细胞集落刺激因子改善难治性薄型子宫内膜患者子宫内膜容受性的临床观察[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2022, 42(12): 1274-1279. DOI: 10.3760/cma.j.cn101441-20210903-00388.

中华医学会杂志社
Chinese Medical Association Publishing House

版权所有 违者必究



endometrium still under 7 mm. They were divided into three groups according to their wishes: group A was treated with tamoxifen ($n=40$), group B was treated with intrauterine perfusion of G-CSF ($n=38$), and group C was treated with tamoxifen combined with intrauterine perfusion of G-CSF ($n=36$). The endometrial receptivity and pregnancy outcomes among the three groups were compared. **Results** There were no significant differences in the clinical characteristics of patients and the thickness of endometrium before treatment among the three groups (all $P>0.05$). The endometrial thickness after treatment was significantly improved compared with those before treatment among the three groups ($P<0.001$). After treatment, endometrial thickness of group A [8.00(8.00, 9.00) mm] and group C [8.00(8.00, 10.00) mm] was higher than that of group B [7.00(7.00, 8.00) mm, $P=0.002$, $P=0.001$]. The type of III endometrial blood flow of group C [72.2% (26/36)] was significantly improved compared with group A [40.0% (16/40), $P=0.005$] and group B [42.1% (16/38), $P=0.009$]. The resistance index (RI), pulsatility index (PI) and systolic peak velocity/diastolic velocity (S/D) of group B (0.61 ± 0.08 , 0.81 ± 0.11 , 2.05 ± 0.12) and group C (0.60 ± 0.11 , 0.78 ± 0.15 , 1.99 ± 0.19) were lower than those of group A (0.66 ± 0.04 , 0.94 ± 0.10 , 2.17 ± 0.06), and the differences among the three groups were statistically significant (RI: $P=0.009$, $P=0.001$; PI: $P<0.001$, $P<0.001$; S/D: $P<0.001$, $P<0.001$). The embryo implantation rate and the clinical pregnancy rate of group C were higher than those of group A and group B, and the early abortion rate of group C was lower than that of group A and group B, but there were no significant differences among the three groups (all $P>0.05$). **Conclusion** Three treatment schemes have certain curative effects on improving the endometrial receptivity and pregnancy outcome of patients with refractory thin endometrium, among which tamoxifen combined with G-CSF is superior to single drug in improving the endometrial receptivity, but the combined group has not shown significant advantages in pregnancy outcome.

【Key words】 Tamoxifen; Granulocyte colony stimulating factor; Receptors, estrogen; Thin endometrium

持续优化发展的辅助生殖技术(assisted reproductive technology, ART)成为孕育新生命的希望之门,但仍有 2.4%~8.5% 患者因子宫内膜薄而反复取消周期或移植失败^[1]。关于难治性薄型子宫内膜的定义尚无定论,有国外学者提出难治性薄型子宫内膜是在经过大剂量的雌激素补充治疗后子宫内膜厚度(endometrial thickness, EMT)仍<7 mm^[2]。尽管多年来已探索了众多的治疗策略和干预措施,但目前尚无统一治疗标准及疗效分析。他莫昔芬作为一种选择性雌激素受体调节剂,可与雌激素受体(estrogen receptor, ER)结合后反馈性作用于下丘脑和垂体,在促排卵的同时刺激子宫内膜生长。而粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony stimulating factor, G-CSF)是一种造血生长因子,能够与其他细胞因子和卵巢类固醇激素相互作用,通过诱导子宫内膜血管重构和蜕膜化促进子宫内膜再生^[3]。迄今为止,在生殖领域尚无他莫昔芬联合 G-CSF 的共同给药的相关报道,为此本研究比较他莫昔芬和 G-CSF 单独或联合用药对改善难治性薄型子宫内膜不孕患者子宫内膜容受性及临床结局的影响,为临床治疗难治性薄型子宫内膜不孕患者提供参考。

资料与方法

一、研究对象及分组

采用前瞻性队列研究,选取 2019 年 12 月至 2020 年 12 月期间在昆明医科大学第二附属医院生殖医学科接受冻融胚胎移植(frozen-thawed embryo transfer, FET)周期的薄型子宫

内膜患者。纳入标准:①女方年龄 20~45 岁;②至少有 1 个优质胚胎;③既往新鲜周期中因内膜不达标(EMT<7 mm)而取消移植后再次予雌激素治疗 EMT 仍<7 mm 的患者。排除标准:①严重子宫腺肌病;②子宫内膜病变,如子宫畸形、内膜息肉、宫腔粘连、黏膜下子宫肌瘤等;③合并未控制的内分泌疾病,如高泌乳素血症、甲状腺功能异常等;④对他莫昔芬或 G-CSF 有过敏史或禁忌证的患者。对符合纳入标准且自愿参与本研究的患者在签署知情同意后,根据患者自身意愿分为 3 组:A 组他莫昔芬治疗,B 组宫腔灌注 G-CSF 治疗以及 C 组他莫昔芬联合宫腔灌注 G-CSF 治疗。本研究通过昆明医科大学第二附属医院伦理委员会审批(审-PJ-2020-145)。

二、治疗方法

1. 他莫昔芬治疗:于月经周期第 3 日(day 3, D3)开始口服枸橼酸他莫昔芬片(10 mg, 中国扬子江药业)40 mg/d,连服 5 d 后停药。定期监测 EMT, 卵泡发育以及血清黄体生成素(luteinizing hormone, LH)、雌二醇、孕酮情况,根据卵泡及内膜生长情况酌情添加人绝经期促性腺激素(human menopausal gonadotropin, hMG, 75 U, 珠海丽珠制药)75 U/d,最大用量为 150 U/d。若 EMT $\geq$ 7 mm,结合激素水平并监测排卵时间,LH 峰值日为第 0 日(day 0, D0),排卵当日为 D1,于排卵后 D4 移植卵裂期胚胎,D6 移植囊胚。若 EMT 仍<7 mm 则取消周期。

2. G-CSF 治疗:于月经周期 D3 开始每日口服戊酸雌二醇片(补佳乐, 1 mg, 德国拜耳)4 mg/d 连用 5 d,继而 6 mg/d 连用 5 d,服药 D10 行阴道 B 超评估 EMT 并监测外周血清雌二醇、孕酮的水平。若 EMT<7 mm 或雌二醇<180 ng/L,补佳



乐酌情增至 8 mg/d, 3 d 后复查。当 EMT $\geq$ 7 mm, 雌二醇水平 >180 ng/L, 则予黄体酮注射液 (20 mg, 浙江仙琚制药) 60 mg/d 转化内膜, 黄体酮开始注射当日为 D1, 于用药后 D4 移植卵裂期胚胎, D6 移植囊胚。若补佳乐连续治疗 21 d EMT 仍 <7 mm 则取消周期。在患者签署知情同意后, 患者于 D10、D13、内膜转化日分别宫腔内灌注重组 G-CSF (瑞白, 150 μ g, 山东齐鲁制药) 150 μ g 治疗。

3. 他莫昔芬联合 G-CSF 治疗: 在上述他莫昔芬方案 (A 组) 的基础上, 于 D10、D13、内膜转化日分别宫腔内灌注 G-CSF 150 μ g 治疗, 共 3 次。其余相关监测指标以及用药方案与 A 组一致, 治疗后若 EMT 仍 <7 mm 则取消周期。

3 组患者 FET 移植后采用阴道黄体酮缓释凝胶 (雪诺酮, 90 mg/支, 德国默克雪兰诺) 90 mg/d, 同时口服地屈孕酮 (达芙通, 10 mg/片, 荷兰雅培) 20 mg/d 治疗 2 周, 之后根据妊娠情况调整黄体支持方案。

三、观察指标

1. 子宫内膜容受性评估: ① EMT 测量, 即取子宫正中矢状面子宫前后壁肌层与内膜交界面之间的最大距离, 距宫底 1 cm 左右进行测量, 测量重复 3 次, 取平均值。② 根据内膜及内膜下血流分布情况分为 3 型^[4], I 型: 血流信号穿透子宫内膜周围的低回声区域, 但未进入内膜高回声外缘。II 型: 血流信号穿透子宫内膜的高回声外缘, 但未进入低回声性内部区域。III 型: 内膜低回声内部区域可见血流信号。③ 应用彩色多普勒超声测量子宫螺旋动脉血流最显著区域, 待出现至少连续 3~5 个稳定的心动周期, 从超声仪的内置软件读取阻力指数 (resistance index, RI)、搏动指数 (pulsatility index, PI) 以及收缩期峰值血流速度/舒张末期血流速度比值 (systolic peak velocity/diastolic velocity, S/D), 测量重复 2 次取平均值。

2. 治疗结局: 比较胚胎种植率、临床妊娠率、早期流产率。胚胎种植率=孕囊数/移植胚胎数 $\times 100\%$, 临床妊娠率=临床妊娠周期数/移植周期数 $\times 100\%$, 早期流产率=孕 12 周内自然流产周期数/临床妊娠周期数 $\times 100\%$ 。

四、统计学方法

采用 SPSS23.0 进行统计分析, 满足正态分布的计量资料用均数 $\pm$ 标准差 ($\bar{x}\pm s$) 表示, 三组间比较采用 ANOVA 检验, 事后检验应用 LSD- t 检验。不满足正态分布的计量资料用中位数 (第 25 百分位数, 第 75 百分位数) [$M(Q_1, Q_3)$] 表示, 组内治疗前后比较采用 Wilcoxon 符号秩和检验, 三组间比较采用 Kruskal-Wallis H 检验, 组间两两比较采用 Bonferroni 校正法。计数资料采用构成比或率 (%) 表示, 组间比较采用 χ^2 检验, 如果超过 20% 的格子理论频数 $T<5$, 则采用 Fisher 确切概率法。以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

一、患者一般情况的比较

本研究初步纳入 154 个周期, 其中有 40 个周期因子宫内

膜不达标退出本次研究 (A 组 14 例, B 组 15 例, C 组 11 例), 最终共纳入 114 个周期。3 组患者在年龄、体质质量指数 (body mass index, BMI)、抗苗勒管激素 (anti-Müllerian hormone, AMH)、基础卵泡刺激素 (follicle-stimulating hormone, FSH)、基础 LH、基础雌二醇、不孕年限、不孕类型、移植胚胎数目、移植胚胎类型、既往移植次数等基线资料方面差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$)。子宫内膜转化日 A 组、C 组雌二醇水平较 B 组均显著增高 (均 $P<0.001$), 子宫内膜准备时间较 B 组显著缩短 ($P<0.001$, $P=0.014$), 详见表 1。

二、治疗前、后 EMT 变化情况

3 组患者治疗前 EMT 总体分布差异无统计学意义 ($P>0.05$)。3 组患者治疗后 EMT 均有增加, 差异有统计学意义 ($P<0.001$)。治疗后 A 组和 C 组 EMT 显著大于 B 组 ($P=0.002$, $P=0.001$), 而 A 组与 C 组比较差异无统计学意义 ($P>0.05$), 详见表 2。

三、子宫内膜转化日内膜血流类型及血流指数的比较

治疗后 C 组患者 III 型血流所占比例较 A、B 组显著增加 ($P=0.005$, $P=0.009$), A 组与 C 组比较差异无统计学意义 ($P>0.05$)。B 组和 C 组的 RI、PI 和 S/D 显著低于 A 组, 差异均有统计学意义 (RI: $P=0.009$, $P=0.001$; PI: $P<0.001$, $P<0.001$; S/D: $P<0.001$, $P<0.001$), B 组与 C 组比较差异无统计学意义 ($P>0.05$), 详见表 3。

四、治疗结局比较

与 A、B 组相比, C 组胚胎种植率和临床妊娠率有增高趋势, 流产率有下降趋势, 但组间差异均无统计学意义 (均 $P>0.05$), 详见表 4。

五、不良反应

在本研究中, 3 组患者均未出现头痛、恶心、呕吐、肌肉酸痛、过敏、出血、感染等不良反应。

讨 论

成功妊娠需要胚胎与母体子宫内膜之间的同步作用, 足够的 EMT 可使子宫内膜细胞更易蜕膜化, 且更易于胚胎黏附与植入。当子宫内膜过于菲薄时 (EMT <7 mm), 其功能性及反应性均会受到影响, 使子宫内膜容受性下降, 血供不足, 影响胚胎的着床及发育, 最终可能导致女性不孕症的发生。

众所周知, 子宫内膜上皮细胞的生长主要受雌、孕激素的调节, 雌激素和孕激素都可以通过特定的 ER 和孕激素受体 (progesterone receptor, PR) 发挥作用。有研究显示相对于正常子宫内膜组织而言, 薄型子宫内膜中 ER 的表达显著降低, 而 PR 的表达差异不大, ER 表达的显著降低可减弱雌激素对子宫内膜的作用, 同时还导致这类患者中雌激素与孕酮的正常比例也发生了变化。提示雌激素对促进子宫内膜生长起着至关重要的作用, 雌激素受体不足时影响雌激素对子宫内膜的反应, 导致子宫内膜发育不良^[5]。雌激素可以修复受损子宫内膜, 也是内膜生长的主要刺激因子, 其作为 G 蛋



表 1 3 组薄型子宫内膜患者一般资料比较($\bar{x}\pm s$)

项目	A 组	B 组	C 组	F/χ^2 值	P 值
例数	40	38	36		
年龄(岁)	33.35±4.76	34.42±5.25	33.61±4.49	0.51	0.601
体质量指数(kg/m ²)	22.59±2.97	22.66±2.78	22.97±2.40	0.20	0.818
抗苗勒管激素($\mu\text{g/L}$)	4.16±2.58	3.51±1.90	3.84±2.34	0.78	0.462
基础 FSH (U/L)	5.93±1.88	6.54±1.51	5.70±1.77	2.34	0.101
基础 LH (U/L)	6.47±1.89	7.21±2.80	7.12±2.61	1.06	0.349
基础雌二醇 (ng/L)	48.18±18.71	45.50±11.20	44.87±12.19	0.55	0.578
不孕年限(年)	4.90±2.42	4.76±2.15	4.53±1.78	0.29	0.749
不孕类型 (%)				0.46	0.796
原发性不孕	35.0 (14/40)	31.6 (12/38)	27.8 (10/36)		
继发性不孕	65.0 (26/40)	68.4 (26/38)	72.2 (26/36)		
移植胚胎类型构成比 (%)				1.10	0.578
囊胚	35.0 (14/40)	42.1 (16/38)	30.6 (11/36)		
卵裂胚	65.0 (26/40)	57.9 (22/38)	69.4 (25/36)		
移植胚胎数(枚)	1.80±0.52	1.84±0.49	1.89±0.46	0.31	0.736
既往移植次数构成比 (%)				1.52	0.823
0	45.0 (18/40)	36.8 (14/38)	50.0 (18/36)		
1	37.5 (15/40)	39.5 (15/38)	33.3 (12/36)		
≥2	17.5 (7/40)	23.7 (9/38)	16.7 (6/36)		
转化日雌二醇水平(ng/L)	514.82±245.15	267.70±107.02 ^{a1, b1}	588.60±252.66	23.08	<0.001
子宫内膜准备时间(d)	16.90±3.01	19.53±2.84 ^{a2, b2}	17.94±2.90	9.25	<0.001

注: A 组示他莫昔芬治疗; B 组示 G-CSF 治疗; C 组示他莫昔芬联合 G-CSF 治疗; FSH 示卵泡刺激素; LH 示黄体生成素; 括号中示阳性数/总数; ^{a1} 示 LSD- t 值=5.09, $P<0.001$, 与 A 组比较; ^{b1} 示 LSD- t 值=6.44, $P<0.001$, 与 C 组比较; ^{a2} 示 LSD- t 值=4.28, $P<0.001$, 与 A 组比较; ^{b2} 示 LSD- t 值=2.51, $P=0.014$, 与 C 组比较

表 2 3 组薄型子宫内膜患者治疗前、后子宫内膜厚度的比较[$M(Q_1, Q_3)$]

项目	A 组	B 组	C 组	H 值	P 值
例数	40	38	36		
子宫内膜厚度 (mm)					
治疗前	5.98(5.50, 6.15)	6.10(5.84, 6.35)	6.00(5.81, 6.48)	2.55	0.280
治疗后	8.00(8.00, 9.00)	7.00(7.00, 8.00) ^{ab}	8.00(8.00, 10.00)	16.83	<0.001
Z 值	5.51	5.38	5.23		
P 值	<0.001	<0.001	<0.001		

注: A 组示他莫昔芬治疗; B 组示 G-CSF 治疗; C 组示他莫昔芬联合 G-CSF 治疗; ^a 示 Bonferroni 校正正=3.36, $P=0.002$, 与 A 组比较; ^b 示 Bonferroni 校正正=3.71, $P=0.001$, 与 C 组比较

白偶联雌激素受体(G protein-coupled estrogen receptor, GPER)的激动剂,激活子宫内膜细胞芳香化酶的表达,形成一个正反馈循环路径促进子宫内膜增殖和发育。国内学者研究显示,相较于传统的自然周期或激素替代周期治疗方案治疗薄型子宫内膜患者,应用他莫昔芬治疗后 EMT 和雌二醇水平显著提高,准备内膜时间较短,并可获得较满意的妊娠结局^[6]。与本研究结果相似,虽然单一应用他莫昔芬(A组)、宫腔灌注 G-CSF(B组)以及他莫昔芬联合宫腔灌注 G-CSF(C组)治疗后 EMT 均有不同程度的增加,但应用他莫昔芬治疗的两组(A组、C组)血清雌二醇水平和 EMT 均高于未应用他莫昔芬的治疗组(B组),且子宫内膜准备时间显著缩短,差异均有统计学意义(均 $P<0.05$)。这可能与他莫昔芬和其他

雌激素诱导基因协同上调 ER 的表达有关,诱导雌二醇水平增加,从而促进内膜增殖。其次,他莫昔芬有类似枸橼酸氯米芬促排卵作用,使其有效促进卵泡发育的同时促进子宫内膜增殖,减少子宫内膜准备时间。

有学者从病理生理角度探究显示薄型子宫内膜除了 ER 减少,还具有腺上皮生长不良,子宫血流阻抗高,血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)表达降低和血管发育不良的特点^[7],为临床研究者提供新的理论指导。Tregón 等^[8]研究显示服用他莫昔芬患者 ER 及 Ki-67 的表达均高于对照组,提示他莫昔芬在促进子宫内膜增殖的同时还伴随着某些因子表达的增加。这是他莫昔芬影响子宫内膜另一非雌激素途径,通过体内或体外路径上



表 3 3 组薄型子宫内膜患者子宫内膜血流类型以及血流指数的比较($\bar{x} \pm s$)

项目	A 组	B 组	C 组	F/ χ^2 值	P 值
例数	40	38	36		
子宫内膜血流类型构成比(%)				9.63	0.008
I + II 型	60.0 (24/40)	57.9 (22/38)	27.8 (10/36)		
III 型	40.0 (16/40)	42.1 (16/38)	72.2 (26/36) ^{a1, b1}		
子宫内膜螺旋动脉血流参数					
RI	0.66±0.04 ^{b2, c2}	0.61±0.08	0.60±0.11	6.17	0.003
PI	0.94±0.10 ^{b3, c3}	0.81±0.11	0.78±0.15	16.62	<0.001
S/D	2.17±0.06 ^{b4, c4}	2.05±0.12	1.99±0.19	18.28	<0.001

注: A 组示他莫昔芬治疗; B 组示 G-CSF 治疗; C 组示他莫昔芬联合 G-CSF 治疗; RI 示阻力指数; PI 示搏动指数; S/D 示收缩期峰值血流速度/舒张末期血流速度比值; 括号中示阳性数/总数; ^{a1} 示 χ^2 值=7.96, $P=0.005$, 检验水准调整值 $\alpha=0.017$, 与 A 组比较; ^{b1} 示 χ^2 值=6.83, $P=0.009$, 检验水准调整值 $\alpha=0.017$, 与 B 组比较; ^{b2} 示 LSD- t 值=2.66, $P=0.009$, 与 B 组比; ^{c2} 示 LSD- t 值=3.29, $P=0.001$, 与 C 组比较; ^{b3} 示 LSD- t 值=4.37, $P<0.001$, 与 B 组比较; ^{c3} 示 LSD- t 值=5.40, $P<0.001$, 与 C 组比; ^{b4} 示 LSD- t 值=4.13, $P<0.001$, 与 B 组比较; ^{c4} 示 LSD- t 值=5.86, $P<0.001$, 与 C 组比较

表 4 3 组薄型子宫内膜患者治疗结局的比较(%)

项目	A 组	B 组	C 组	χ^2 值	P 值
例数	40	38	36		
胚胎种植率	30.6 (22/72)	32.9 (23/70)	45.6 (31/68)	3.93	0.140
临床妊娠率	42.5 (17/40)	47.4 (18/38)	61.1 (22/36)	2.78	0.249
早期流产率	11.8 (2/17)	17.6 (3/17)	4.5 (1/22)	1.83	0.419

注: A 组示他莫昔芬治疗; B 组示 G-CSF 治疗; C 组示他莫昔芬联合 G-CSF 治疗; 括号中示阳性数/总数

调 VEGF 表达, 促进子宫内膜微血管形成, 改善子宫内膜微环境^[8]。然而关于薄型子宫内膜治疗方案中, 有学者认为宫腔灌注 G-CSF 是针对子宫内膜较薄且内膜反应差患者中安全有效的方案。在生殖系统中, G-CSF 可以调节卵巢反应及刺激干细胞的动员、迁移和分化, 诱导子宫内膜血管重构和蜕膜化, 促进血管生成增多、细胞凋亡减少, 从而促进子宫内膜再生, 这对改善薄型子宫内膜发挥积极作用^[10]。除此之外, G-CSF 可直接作用于子宫内膜细胞, 促进 VEGF 的表达和刺激局部细胞再生, 改善子宫内膜的血液循环^[11]。姜小玲^[12]的研究也支持此论点, 表明 G-CSF 可以降低子宫内膜下 RI、PI 和 S/D, 增加子宫内膜血液灌注。在本研究中, 接受宫腔灌注 G-CSF 组(B 组、C 组)较未行 G-CSF 灌注的 A 组而言, 灌注组在降低内膜血流阻力、增加内膜血供方面略胜一筹。这可能与 G-CSF 刺激白细胞的生成及成熟, 增加局部抗炎作用有关, 从而分泌各种生物活性因子(自然杀伤细胞、干扰素- γ 和白细胞介素-8), 调节子宫内膜容受性^[13]。提示宫腔灌注 G-CSF 虽然在促进子宫内膜增殖发育方面劣于他莫昔芬, 但前者更有助于增加子宫内膜血流灌注以及降低患者子宫内膜血流指数。两者通过不同的作用机制治疗薄型子宫内膜。

值得注意的是, 在本研究中联合使用他莫昔芬和 G-CSF(C 组)在上述各项指标中均体现出一定的优势。其中, 联合治疗后(C 组)III 型子宫内膜血流所占比例显著高于单一应用他莫昔芬(A 组)和宫腔灌注 G-CSF(B 组), 差异具有统计学意义($P<0.05$)。Sardana 等^[14]报道子宫内膜及内膜下血流丰富的患者妊娠概率是血供不佳者的 2.48 倍。提示当子宫内膜的血供不足时, 影响子宫内膜的发育, 胚胎

则不能着床或着床后稳定性差。Wang 等^[15]比较他莫昔芬和隔日促性腺激素治疗薄型子宫内膜患者, 结果表明他莫昔芬组妊娠结局显著优于对照组, 并指出尽管他莫昔芬不是正常患者的一线治疗方法, 但对于薄型子宫内膜的患者可能是有希望的替代方法。而一项 meta 分析表明 G-CSF 在各个阶段都发挥着作用, 在参与卵泡发育, 改善母体的子宫内膜容受性的同时有助于胚胎发育, 提高着床率^[16]。另外, G-CSF 可以在不同免疫细胞中调节免疫均衡, 促进母-胎界面中的 Th-2 反应, 从而阻断任何母体 Th-1 细胞对胚胎的攻击, 并有助于继续妊娠^[17]。他莫昔芬和 G-CSF 都有利于改善妊娠结局, 而在本研究中, 联合使用他莫昔芬和 G-CSF 治疗后可大大增加子宫内膜血流灌注, 其临床妊娠率最高且流产率最低。虽然 3 组间妊娠结局尚无统计学意义, 这可能是由于本研究样本量有限, 观察时间尚短, 从而尚未发现 3 组间更具价值的结局。

他莫昔芬与 G-CSF 在生殖领域中都属于老药新用, 目前尚无宫腔灌注 G-CSF 或口服他莫昔芬后发生严重不良反应或出生缺陷的相关报道。常见的不良反应多为骨骼肌肉痛、头痛、乏力、出血、感染等症状。在本研究中尚未出现上述不良反应的患者, 这可能由于他莫昔芬的半衰期是 86 h, 而 G-CSF 的半衰期仅为 3.5 h, 故在移植日体内相关药物成分已被机体所代谢, 早期胚胎并不会暴露药物浓度之中。

综上所述, 3 种治疗方案对改善难治性薄型子宫内膜患者子宫内膜容受性以及妊娠结局均有一定疗效, 其中他莫昔芬联合 G-CSF 治疗在改善子宫内膜容受性方面优于单一用药, 但在妊娠结局中联合组尚未体现出显著优势。鉴于本研究样本量较少, 在今后有待进一步加大样本量进行研



究与探讨他莫昔芬与G-CSF共同给药的安全性及有效性。

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

作者贡献声明 陈丽负责论文撰写、实验操作;侯志金负责统计分析;陈琳负责采集数据;宋家美负责整理数据;孟昱时负责论文修改和研究指导

参 考 文 献

- [1] Ranisavljevic N, Raad J, Anahory T, et al. Embryo transfer strategy and therapeutic options in infertile patients with thin endometrium: a systematic review[J]. J Assist Reprod Genet, 2019, 36(11): 2217-2231. DOI: 10.1007/s10815-019-01576-w.
- [2] Miralaei S, Ashrafi M, Arabipoor A, et al. The incidence rate of unresponsive thin endometrium in frozen embryo transfer cycles: a case-series of therapy with granulocyte colony stimulating factor[J]. Int J Reprod Biomed, 2019, 17(12): 923-928. DOI: 10.18502/ijrm.v17i12.5797.
- [3] Kamath MS, Chittawar PB, Kirubakaran R, et al. Use of granulocyte-colony stimulating factor in assisted reproductive technology: a systematic review and meta-analysis[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2017, 214: 16-24. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2017.04.022.
- [4] Applebaum M. The uterine biophysical profile[J]. Ultrasound Obstet Gynecol, 1995, 5(1): 67-68. DOI: 10.1046/j.1469-0705.1995.05010067.x.
- [5] Gao M, Cao C, Zhang X, et al. Abnormal expression of estrogen receptor is associated with thin endometrium[J]. Gynecol Endocrinol, 2019, 35(6): 544-547. DOI: 10.1080/09513590.2018.1554035.
- [6] 田小龙, 陈薪, 许丽娟, 等. 他莫昔芬用于薄型子宫内膜患者冻融胚胎移植时子宫内膜准备的研究[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2015, 31(8): 736-740. DOI: 1005-2216(2015)08-0736-05.
Tian XL, Chen X, Xu LJ, et al. Effect of tamoxifen on endometrial preparation during freeze-thaw embryo transfer in patients with thin endometrium[J]. Chin J Pract Gynecol Obstet, 2015, 31(8): 736-740. DOI: 1005-2216(2015)08-0736-05.
- [7] Miwa I, Tamura H, Takasaki A, et al. Pathophysiologic features of "thin" endometrium[J]. Fertil Steril, 2009, 91(4): 998-1004. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2008.01.029.
- [8] Tregón ML, Blümel JE, Tarín JJ, et al. The early response of the postmenopausal endometrium to tamoxifen: expression of estrogen receptors, progesterone receptors, and Ki-67 antigen[J]. Menopause, 2003, 10(2): 154-159. DOI: 10.1097/00042192-200310020-00007.
- [9] 蔡丽思, 陈蕾, 陶欣. 他莫昔芬在薄型子宫内膜患者冻融胚胎移植周期中的作用及应用前景[J]. 生殖医学杂志, 2017, 26(12): 1259-1263. DOI: 10.3969/j.issn.1004-3845.2017.12.019.
Cai LS, Chen L, Tao X. Effect of tamoxifen on freeze-thaw embryo transfer cycle in patients with thin endometrium and its application prospect[J]. J Reprod Med, 2017, 26(12): 1259-1263. DOI: 10.3969/j.issn.1004-3845.2017.12.019.
- [10] Mahajan N, Sharma S. The endometrium in assisted reproductive technology: how thin is thin? [J]. J Hum Reprod Sci, 2016, 9(1): 3. DOI: 10.4103/0974-1208.178632.
- [11] Kamath MS, Kirubakaran R, Sunkara SK. Granulocyte-colony stimulating factor administration for subfertile women undergoing assisted reproduction [J/CD]. Cochrane Database Syst Rev, 2020, 1(1): CD013226. DOI: 10.1002/14651858.CD013226.pub2.
- [12] 姜小玲. 宫腔灌注粒细胞集落刺激因子在薄型子宫内膜患者中的应用研究[D]. 南宁: 广西医科大学, 2015.
Jiang XL. Study on the application of intrauterine perfusion granulocyte colony stimulating factor in patients with thin endometrium[D]. Nanning: Guangxi Med Univ, 2015.
- [13] Sugita K, Hayakawa S, Karasaki-Suzuki M, et al. Granulocyte colony stimulation 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. DOI: 10.1034/j.1600-0897.2003.00024.x.
- [14] Sardana D, Upadhyay AJ, Deepika K, et al. Correlation of subendometrial-endometrial blood flow assessment by two-dimensional power Doppler with pregnancy outcome in frozen-thawed embryo transfer cycles[J]. J Hum Reprod Sci, 2014, 7(2): 130-135. DOI: 10.4103/0974-1208.138872.
- [15] Wang CW, Horng SG, Chen CK, et al. Ovulation induction with tamoxifen and alternate-day gonadotrophin in patients with thin endometrium[J]. Reprod Biomed Online, 2008, 17(1): 20-26. DOI: 10.1016/S1472-6483(10)60288-X.
- [16] Zhang L, Xu WH, Fu XH, 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. DOI: 10.1007/s00404-018-4892-4.
- [17] Rutella S, Zavala F, Danese S, et al. Granulocyte colony-stimulating factor: a novel mediator of T cell tolerance[J]. J Immunol, 2005, 175(11): 7085-7091. DOI: 10.4049/jimmunol.175.11.7085.

《复发性流产抗血栓药物治疗中国专家共识》知识问答题答案:

1.B;2.C;3.B;4.ACD;5.ABCD;6.ABDE

