



安徽医科大学学报

Acta Universitatis Medicinalis Anhui

ISSN 1000-1492, CN 34-1065/R

《安徽医科大学学报》网络首发论文

题目: G-CSF 的不同给药方式治疗不明原因反复种植失败患者的临床疗效观察
作者: 张永静, 王敏捷, 王亦非, 王建业, 王超, 徐玉萍, 王田娟, 郝燕, 邢琼
收稿日期: 2026-02-22
网络首发日期: 2026-05-14
引用格式: 张永静, 王敏捷, 王亦非, 王建业, 王超, 徐玉萍, 王田娟, 郝燕, 邢琼. G-CSF 的不同给药方式治疗不明原因反复种植失败患者的临床疗效观察[J/OL]. 安徽医科大学学报. <https://link.cnki.net/urlid/34.1065.r.20260514.1403.006>



网络首发: 在编辑部工作流程中, 稿件从录用到出版要经历录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿等阶段。录用定稿指内容已经确定, 且通过同行评议、主编终审同意刊用的稿件。排版定稿指录用定稿按照期刊特定版式(包括网络呈现版式)排版后的稿件, 可暂不确定出版年、卷、期和页码。整期汇编定稿指出版年、卷、期、页码均已确定的印刷或数字出版的整期汇编稿件。录用定稿网络首发稿件内容必须符合《出版管理条例》和《期刊出版管理规定》的有关规定; 学术研究成果具有创新性、科学性和先进性, 符合编辑部对刊文的录用要求, 不存在学术不端行为及其他侵权行为; 稿件内容应基本符合国家有关书刊编辑、出版的技术标准, 正确使用和统一规范语言文字、符号、数字、外文字母、法定计量单位及地图标注等。为确保录用定稿网络首发的严肃性, 录用定稿一经发布, 不得修改论文题目、作者、机构名称和学术内容, 只可基于编辑规范进行少量文字的修改。

出版确认: 纸质期刊编辑部通过与《中国学术期刊(光盘版)》电子杂志社有限公司签约, 在《中国学术期刊(网络版)》出版传播平台上创办与纸质期刊内容一致的网络版, 以单篇或整期出版形式, 在印刷出版之前刊发论文的录用定稿、排版定稿、整期汇编定稿。因为《中国学术期刊(网络版)》是国家新闻出版广电总局批准的网络连续型出版物(ISSN 2096-4188, CN 11-6037/Z), 所以签约期刊的网络版上网络首发论文视为正式出版。

G-CSF 的不同给药方式治疗不明原因反复种植失败患者的临床疗效观察

张永静¹，王敏捷¹，王亦非²，王建业^{1,3,4}，王超^{1,3,5}，徐玉萍^{1,3,5}，王田娟^{1,3,5}，

郝燕^{1,4,6}，邢琼^{1,3,5}

(¹安徽医科大学第一附属医院妇产科，合肥 230032；²安徽医科大学第二临床医学院，合肥 230032；³国家卫生健康委配子及生殖道异常研究重点实验室，合肥 230032；⁴安徽省生命资源保存与人工器官教育部工程研究中心，合肥 230032；⁵出生人口健康教育部重点实验室，合肥 230032；⁶生殖健康与遗传安徽省重点实验室，合肥 230032)

2026-02-22 接收

基金项目：国家自然科学基金项目（编号：82401922）

作者简介：张永静，女，硕士研究生；

邢琼，女，主任医师，研究生导师，通信作者，E-mail: joan2004207@163.com

摘要 目的 聚焦不明原因反复种植失败（URIF）患者，旨在冻融胚胎移植周期中，比较粒细胞集落刺激因子（G-CSF）不同给药方式对该类患者的临床治疗效果。**方法** 采用回顾性病例对照分析，研究对象为接受诊疗的 187 例 URIF 患者，根据患者在冻融胚胎移植周期内膜转化日是否使用 G-CSF，以及 G-CSF 的给药方式，将研究对象分为 3 组：对照组（未使用 G-CSF， $n = 71$ ）、皮下注射组（皮下注射 G-CSF， $n = 72$ ）和宫腔灌注组（宫腔灌注 G-CSF， $n = 44$ ）。研究过程中，对 3 组 URIF 患者的妊娠结局进行对比分析，并开展 Logistic 回归分析。**结果** 3 组患者生化妊娠率差异显著（ $P < 0.05$ ），提示总体比较差异有统计学意义，就数值趋势而言，生化妊娠率表现为皮下注射组 > 宫腔灌注组 > 对照组。进一步进行两两比较发现，仅皮下注射组与对照组差异有统计学意义（ $P < 0.017$ ），其余组间差异均无统计学意义（ $P > 0.017$ ）。3 组患者早期流产率的总体比较同样显示差异显著（ $P < 0.05$ ），提示组间分布差异有统计学意义，数值趋势为宫腔灌注组 > 皮下注射组 > 对照组。两两比较结果显示，仅宫腔灌注组与对照组差异有统计学意义（ $P < 0.017$ ），其余任意两组比较差异均无统计学意义（ $P > 0.017$ ）。多因素 Logistic 回归分析结果显示：在生化妊娠结局方面，转化日子宫内膜厚度、移植胚胎数以及皮下注射 G-CSF 为生化妊娠率升高的独立影响因素，而年龄为生化妊娠率降低的独立影响因素；在临床妊娠结局方面，

转化日子宫内膜厚度、移植胚胎数以及皮下注射 G-CSF 同样为临床妊娠率升高的独立影响因素，而体重质量指数（BMI）为临床妊娠率降低的独立影响因素。**结论** 皮下注射 G-CSF 治疗 URIF 患者，仅提高了生化妊娠率，多因素 Logistic 回归分析中皮下注射 G-CSF 是 URIF 临床妊娠率的提高因素，但 3 组患者妊娠结局比较，临床妊娠率无显著提高。妊娠结局比较及多因素 Logistic 回归分析结果均提示宫腔灌注 G-CSF 对治疗 URIF 患者无明显疗效。

关键词 不明原因反复种植失败；粒细胞集落刺激因子；皮下注射；宫腔灌注；冻融胚胎移植周期；妊娠结局

中图分类号 R711.6

文献标志码 A

Observation on the clinical efficacy of different administration methods of G-CSF in the treatment of patients with unexplained repeated implantation failure

Zhang Yongjing¹, Wang Minjie¹, Wang Yifei², Wang Jianye^{1,3,4}, Wang Chao^{1,3,5},

Xu Yuping^{1,3,5}, Wang Tianjuan^{1,3,5}, Hao Yan^{1,4,6}, Xing Qiong^{1,3,5}

(¹Department of Obstetrics and Gynecology, The First Affiliated Hospital of Anhui Medical University, Hefei 230032, ²The Second Clinical Medical College of Anhui Medical University, Hefei 230032, ³Key Laboratory of Gamete and Reproductive Tract Abnormalities Research, National Health Commission of the People's Republic of China, Hefei 230032, ⁴Engineering Research Center of Ministry of Education for Conservation of Human Life Resources and Artificial Organs of Anhui Province, Hefei 230032, ⁵Key Laboratory of Birth Population Health of Ministry of Education, Hefei 230032, ⁶Anhui Provincial Key Laboratory of Reproductive Health and Genetics, Hefei 230032)

Abstract Objective To focused on patients with unexplained repeated implantation failure (URIF)

and compare the clinical efficacy of different administration routes of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) in patients undergoing frozen-thawed embryo transfer cycles. **Methods** A retrospective case-control study was conducted. A total of 187 patients with unexplained recurrent implantation failure (URIF) who received medical treatment were enrolled in this study. According to whether G-CSF was used on the day of endometrial transformation and its administration route in frozen-thawed embryo transfer cycles, the patients were divided into three groups: control group (without G-CSF, $n = 71$), subcutaneous injection group (subcutaneous G-CSF, $n = 72$), and intrauterine infusion group (intrauterine G-CSF infusion, $n = 44$). The pregnancy outcomes among the three groups were compared, and Logistic regression analysis was performed. **Results** There were significant differences in biochemical pregnancy rates among the three groups ($P < 0.05$), indicating statistical significance in the overall comparison. In terms of numerical trend, the biochemical pregnancy rate was in the order: subcutaneous injection group > intrauterine infusion group > control group. Further pairwise comparison showed that only the difference between the subcutaneous injection group and the control group was statistically significant ($P < 0.017$), while no significant differences were found between the other groups ($P > 0.017$). The overall comparison of early miscarriage rates among the three groups also showed a significant difference ($P < 0.05$), indicating a statistically significant difference in the distribution among the groups. The numerical trend was: intrauterine perfusion group > subcutaneous injection group > control group. Pairwise comparison results showed that only the difference between the intrauterine perfusion group and the control group was statistically significant ($P < 0.017$), while there was no statistically significant difference between any other two groups ($P > 0.017$). Multivariate Logistic regression analysis showed that endometrial thickness on the day of transformation, number of transferred embryos, and subcutaneous G-CSF injection were independent factors associated with an increased biochemical pregnancy rate, where as age was an independent factor for a decreased biochemical pregnancy rate. For clinical pregnancy outcome, endometrial thickness on the day of transformation, number of transferred embryos, and subcutaneous G-CSF injection were also independent factors for an increased clinical pregnancy rate, while BMI was an independent factor for a decreased clinical pregnancy rate. **Conclusion**

Subcutaneous injection of G-CSF only improved the biochemical pregnancy rate in URIF patients. Multivariate Logistic regression analysis showed that subcutaneous G-CSF injection was a favorable factor for clinical pregnancy rate in URIF patients; however, no significant improvement in clinical pregnancy rate was observed among the three groups. Both the comparison of pregnancy outcomes and the results of multivariate logistic regression analysis indicates that intrauterine perfusion of G-CSF has no significant therapeutic effect in the treatment of patients with URIF.

Key words unexplained repeated implantation failure; granulocyte colony-stimulating factor; subcutaneous injection; intrauterine infusion; frozen-thawed embryo transfer cycle; pregnancy outcomes

Found program National Natural Science Foundation of China (No. 82401922)

Corresponding author Xing Qiong, E-mail: joan2004207@163.com

近年来，不孕症的发病概率正逐年攀升。尽管体外受精—胚胎移植技术已助力众多患者实现妊娠，但仍有近 10% 的患者未能成功受孕，这类人群正承受着反复种植失败 (repeated implantation failure, RIF) 带来的困扰^[1]。关于不明原因反复种植失败 (unexplained repeated implantation failure, URIF) 尚未形成统一共识，属于排除性诊断，部分 RIF 患者经过常规的检查评估仍无法确定其具体致病原因时，临床上即可诊断为 URIF。针对生殖领域难点问题开展的相关研究^[2-3]指出，粒细胞集落刺激因子 (granulocyte colony stimulating factor, G-CSF) 能够对子宫内膜的增殖与修复过程进行调节，增加子宫内膜的厚度，优化子宫内膜容受性，推动母-胎界面的血管重铸，同时调节母-胎界面的免疫耐受状态。其在改善复发性流产和 RIF 等不良妊娠结局方面展现出显著效果，生殖医学领域的应用日益广泛。目前在 RIF 患者中 G-CSF 的临床管理尚无共识，且尚无证据表明皮下注射或宫腔灌注更好。除此之外，关于 G-CSF 是否能改善 URIF 患者妊娠结局的结论也并不统一。该研究旨在比较 G-CSF 不同给药方式治疗 URIF 患者的临床疗效，进而为临床治疗工作提供有价值的参考依据。

1 资料与方法

1.1 研究对象

本研究采用回顾性病例分析设计，研究对象为 2023 年 1 月—2025 年 4 月期间在安徽医科大学第一附属医院生殖中心接受诊疗的 187 例 URIF 患者，根据患者在冻融胚胎移植周期内膜转化日是否使用 G-CSF，以及 G-CSF 的给药方式，将研究对象分为 3 组：对照组（CON 组）（未使用 G-CSF， $n = 71$ ）、皮下注射组（SC 组）（皮下注射 G-CSF， $n = 72$ ）和宫腔灌注组（IU 组）（宫腔灌注 G-CSF， $n = 44$ ）。纳入标准：年龄 ≤ 40 岁；至少经历 3 次优质胚胎移植失败^[4]；本周期进行冻融胚胎移植。排除标准：经 RIF 病因筛查后明确存在以下因素者—子宫相关因素（既往子宫内膜厚度 < 7 mm、未治疗的子宫内膜息肉、子宫肌瘤、宫腔积液、子宫粘连、重度输卵管积水者等）、胚胎异常、免疫功能异常、内分泌紊乱、移植技术及心理因素等原因。本研究经安徽医科大学第一附属医院临床研究伦理委员会审核批准（审批号：20251087），患者均签署知情同意书。

1.2 方法

1.2.1 子宫内膜准备

① 促排卵周期：在月经周期的第 2 ~ 5 天给予促排卵治疗，排卵后给予黄体支持，将排卵日设定为转化日，内膜转化后第 5 天行冻融胚胎移植。② 激素替代周期：在月经周期的第 2 ~ 5 天，口服戊酸雌二醇，密切监测子宫内膜厚度及血清中雌二醇（estradiol, E_2 ）、孕酮（progesterone, P）的浓度，当子宫内膜厚度 ≥ 7 mm，雌激素治疗时间不少于 10 d，进行子宫内膜转化，内膜转化日同步给予黄体支持，内膜转化后第 5 天行冻融胚胎移植。③ 降调周期：在月经周期第 2 ~ 5 天子皮下注射促性腺激素释放激素激动剂（注射用醋酸亮丙瑞林微球）3.75 mg，28 ~ 35 d 后行 B 超检查，随后给予戊酸雌二醇准备子宫内膜，后续用药方案与激素替代周期一致。

1.2.2 复苏囊胚移植评判标准

囊胚评分标准是按照 Gardnen 评分标准，将 D 5 评分 ≥ 3 BB 或者 D 6 评分 ≥ 4 BB 的囊胚定义为优质囊胚^[5]。

1.2.3 黄体支持

对照组在内膜转化日进行常规黄体支持（包括戊酸雌二醇、地屈孕酮片、黄体酮注射

液等)，不使用 G-CSF 治疗。皮下注射组在转化日进行常规黄体支持及隔日皮下注射 G-CSF 150 μg (3 ~ 5 次)。宫腔灌注组在转化日进行常规黄体支持及胚胎移植前 1 天进行宫腔灌注 G-CSF 150 μg (1 次)。

1.2.4 观察指标

①基础资料：年龄、体重质量指数 (body mass index, BMI)、不孕年限、既往移植次数、基础子宫内膜厚度 (baseline endometrial thickness, bET)、基础促卵泡素 (baseline follicle stimulating hormone, bFSH)、基础黄体生成素 (baseline luteinizing hormone, bLH)、基础雌二醇 (baseline estradiol, bE₂)、基础孕酮 (baseline progesterone, bP)、转化日子宫内膜厚度 (endometrial thickness on the day of endometrial transformation, tET)、移植胚胎数。

②妊娠结局：胚胎种植率 (implantation rate, IR)、生化妊娠率 (biochemical pregnancy rate, BPR)、临床妊娠率 (clinical pregnancy rate, CPR)、早期流产率 (early miscarriage rate, EMR) 及活产率 (live birth rate, LBR)。其中，生化妊娠判定标准为移植后第 14 天检测患者血清人绒毛膜促性腺激素，当数值 > 10 mIU/mL 时判定为生化妊娠；临床妊娠判定标准为移植后 28 天通过超声检查观察到宫内孕囊。

1.2.5 安全性评估

收集 G-CSF 用药相关不良反应 (如发热、骨痛、注射部位反应、过敏等) 及实验室指标变化 (血常规：白细胞及中性粒细胞等)，来源于病历记录与随访信息。

1.3 统计学处理

采用 SPSS 26.0 统计软件对数据进行处理与统计分析，具体分析策略如下：计量资料处理，对于符合正态分布的测量数据，采用 $\bar{x} \pm s$ 形式呈现，3 组间比较分别采用单因素方差分析，2 组间比较采用 t 检验；偏态分布则以 $M (P_{25}, P_{75})$ 表示，3 组间比较分别采用 Kruskal - Wallis H 检验，2 组间比较采用秩和检验。分类变量以 $n(\%)$ 表示，组间差异比较采用 χ^2 检验。3 组间数据比较时 $P < 0.05$ 差异有统计学意义；2 组间数据进行比较时 $P < 0.017$ 差异有统计学意义。多因素分析采用 Logistic 回归分析方法，其中单因素筛选采用单因素 Logistic 回归分析， $P < 0.1$ 的变量进入多因素模型，最终以 $P < 0.05$ 作为差异有统计学意义的判定依据。

2 结果

2.1 3组 URIF 患者基础资料的比较

本研究对对照组、皮下注射组及宫腔灌注组这 3 组 URIF 患者的基础资料展开了对比分析。结果显示, 3 组患者在基础资料方面的差异不显著 ($P > 0.05$), 均无统计学意义, 表明 3 组患者的基础情况具有一致性, 可排除基础资料差异对后续研究结果产生的干扰。详见表 1。

2.2 3组 URIF 患者妊娠结局比较

3 组患者生化妊娠率差异显著 ($P < 0.05$), 提示总体比较差异有统计学意义, 就数值趋势而言, 生化妊娠率表现为皮下注射组 $>$ 宫腔灌注组 $>$ 对照组。进一步进行两两比较发现, 仅皮下注射组与对照组差异有统计学意义 ($P < 0.017$), 其余组间差异均无统计学意义 ($P > 0.017$)。详见表 2、表 3。

3 组患者早期流产率的总体比较同样显示差异显著 ($P < 0.05$), 提示组间分布差异有统计学意义, 数值趋势为宫腔灌注组 $>$ 皮下注射组 $>$ 对照组。两两比较结果显示, 仅宫腔灌注组与对照组差异有统计学意义 ($P < 0.017$), 其余任意两组比较差异均无统计学意义 ($P > 0.017$)。3 组患者胚胎种植率、临床妊娠率比较差异不显著 ($P > 0.05$), 无统计学意义; 同时, 对照组和皮下注射组的活产率比较也无统计学意义。因宫腔灌注组中部分未获得最终妊娠结局, 暂不参与活产率比较。详见表 2、表 3。

表 1 3 组 URIF 患者基础资料的比较 [$\bar{x} \pm s$, $M(P_{25}, P_{75})$]

Tab. 1 Comparison of baseline data among three groups of patients with URIF [$\bar{x} \pm s$,

$M(P_{25}, P_{75})$]

Item	Control group ($n = 71$)	SC group ($n = 72$)	IU group ($n = 44$)	P value
Age (years)	33.3 ± 4.6	32.7 ± 3.0	33.4 ± 2.3	0.152
BMI (kg/m^2)	23.0 ± 3.6	23.1 ± 2.9	22.2 ± 2.6	0.209

Infertility duration (years)	4.0 (3.0, 7.0)	4.0 (3.0, 5.8)	4.0 (3.0, 8.0)	0.671
Previous failed transfer times	3 (3, 4)	3 (3, 4)	3 (3, 3)	0.256
bET (mm)	4.2 (3.0, 6.1)	5.2 (3.7,7.0)	5.2 (4.0, 7.5)	0.083
bFSH (IU/L)	5.9 (4.6, 8.3)	6.3 (5.0,7.3)	6.5 (5.6, 7.9)	0.371
bLH (IU/L)	4.9 (2.9, 7.1)	4.1 (2.8,5.5)	4.1 (2.8, 5.6)	0.343
bP (nmol/L)	1.0 (0.5, 2.0)	1.0 (0.5, 2.1)	1.4 (0.8, 2.2)	0.215
bE2 (pmol/L)	131.8 (103.0,174.0)	123.5 (78.4, 161.5)	122.5 (86.8, 146.8)	0.083
tET (mm)	10.2 (9.6, 11.2)	9.9 (8.9, 11.2)	9.7 (8.6, 11.3)	0.072
Number of embryos transferred	2 (1, 2)	2 (1, 2)	2 (1, 2)	0.420

表 2 三组 URIF 患者妊娠结局比较 [n(%)]

Tab. 2 Comparison of pregnancy outcomes among three groups of patients with URIF

Item	[n(%)]			P value
	Control group (n = 71)	SC group (n = 72)	IU group (n = 44)	
IR	46(38.7)	62(52.1)	34(44.2)	0.115
BPR	38(53.5)	56(77.8)*	29(65.9)	0.010
CPR	35(49.3)	46(63.9)	26(59.1)	0.203
EMR	3(3.6)	8(17.3)	9(34.6)*	0.034
LBR	45.1(32 / 71)	50(36 / 72)	NA	0.803

注: NA: Missing data, and no statistical analysis was performed; *P< 0.017 vs Control group.

表 3 三组患者化学妊娠率、临床妊娠率、早期流产率的两两比较结果（事后检验）

Tab. 3 Pairwise comparisons of biochemical pregnancy rate, clinical pregnancy rate, and early miscarriage rate among three groups of patients

Item	P_{BPR} value	P_{CPR} value	P_{EMR} value
Control group vs SC group	0.002	0.078	0.251
Control group vs IU group	0.286	0.306	0.011
SC group vs IU group	0.098	0.605	0.098

2.3 单因素和多因素 Logistic 回归分析

按照生化妊娠、临床妊娠、早期流产是否发生进行分组，进一步探索其影响因素。采用单因素 Logistic 回归分析进行单因素筛选， $P < 0.10$ 的变量进入多因素模型；在早期流产率的单因素筛选中，仅分组变量是其影响因素，见表 4。

表 4 早期流产率的单因素 Logistic 回归分析

Tab. 4 Univariate Logistic regression analysis of early miscarriage rate

Item	β	SE	OR	95%CI	P value
Control group vs SC group	1.041	0.699	2.833	0.720-11.151	0.136
Control group vs IU group	1.852	0.700	6.357	1.616-25.152	0.008
SC group vs IU group	-0.811	0.532	0.444	0.157-1.261	0.127

注：In group comparisons, the former group was used as the reference group (e.g., Control group vs SC group indicates Control group as the reference).

生化妊娠率与临床妊娠率的多因素 Logistic 回归分析结果分别见表 5、表 6。多因素校正后，转化日子宫内膜厚度增加、移植胚胎数增多以及采用皮下注射 G-CSF 与生化妊娠率升高的独立影响因素，而年龄增加则为生化妊娠率降低的独立影响因素。对于临床妊娠率，转化日子宫内膜厚度、移植胚胎数及皮下注射 G-CSF 同样表现为促进临床妊娠获得的独立因素；相反，BMI 升高与临床妊娠率降低独立相关。上述结果提示，在控制潜在混杂因素后，内膜条件、既往胚胎移植次数及 G-CSF 给药途径可能对妊娠结局具有重要影响。

表 5 生化妊娠率的多因素 Logistic 回归分析

Tab. 5 Multivariate Logistic regression analysis of biochemical pregnancy rate

Item	β	SE	OR	95%CI	P value
Age	-0.128	0.056	0.880	0.778 - 0.983	0.023
Previous failed transfer times	0.357	0.184	1.429	0.996 - 2.049	0.052
tET	0.250	0.114	1.284	1.027 - 1.606	0.028
Number of embryos transferred	0.774	0.328	2.169	1.141 - 4.124	0.018
Control group vs SC group	1.200	0.402	3.320	1.509 - 7.308	0.003
Control group vs IU group	0.666	0.429	1.947	0.840 - 4.512	0.120
SC group vs IU group	0.534	0.465	1.705	0.686 - 4.241	0.251

注：In group comparisons, the former group was used as the reference group (e.g., Control group vs SC group indicates Control group as the reference).

表 6 临床妊娠的多因素 Logistic 回归分析

Tab. 6 Multivariate Logistic regression analysis of clinical pregnancy

Item	β	SE	OR	95%CI	P value
BMI	-0.104	0.053	0.901	0.812 - 1.000	0.049
Previous failed transfer times	0.270	0.158	1.310	0.961 - 1.787	0.088
tET	0.241	0.105	1.273	1.036 - 1.563	0.022
Number of embryos transferred	0.617	0.229	1.854	1.031 - 3.334	0.039
Control group vs SC group	0.774	0.367	2.168	1.056 - 4.451	0.035
Control group vs IU group	0.702	0.422	2.028	0.883 - 4.610	0.096
SC group vs IU group	0.072	0.424	1.074	0.468 - 2.468	0.866

注: In group comparisons, the former group was used as the reference group (e.g., Group CON vs Group SC indicates Group CON as the reference).

3 讨论

在辅助生殖技术中, URIF 仍是尚未解决的难题。病因学相关研究指出: URIF 的致病病因极为复杂, 包括子宫内膜容受性、胚胎质量及其发育潜能、局部免疫状态等多个方面 [6]。

G-CSF 除具备促进粒细胞的增殖和分化功能外, 还拥有免疫调节作用。G-CSF 受体在生殖系统广泛分布, 尤其存在于胎盘细胞滋养层、合体滋养层、蜕膜间质细胞、胎盘细胞, 子宫内膜腺细胞和卵泡细胞, 这为建立和维持妊娠提供基础 [7]。基于这一机制, G-CSF 被

尝试用于 URIF 的临床干预，国内已有多项针对 G-CSF 治疗 URIF 的相关研究，但最终结论一致性较差。Jiang et al^[8] 研究表明：G-CSF 对 URIF 患者的植入率和临床妊娠率有积极作用，尤其是皮下注射时。Hou et al^[9] 的 Meta 分析表明：在 RIF 患者新鲜胚胎和冻融胚胎移植周期中，无论是皮下注射或宫内灌注 G-CSF，均能提高临床妊娠率。目前为止，大多数研究都报道了 G-CSF 治疗 RIF 患者的临床妊娠率有所改善。然而研究结论仍存在争议：Fu et al^[10] 的 Meta 分析表明，在薄型子宫内膜患者中，G-CSF 皮下注射或宫腔灌注均可改善 RIF 患者的临床妊娠率。对于子宫内膜厚度正常的患者，使用 G-CSF 没有明显益处。Ding et al^[11] 的临床综述中也表明目前尚无充分、一致的高质量研究证明 G-CSF 治疗对 RIF 的有效性。同时，欧美国家已发表的前瞻性研究^[12] 指出，G-CSF 对 URIF 患者的治疗效果尚不肯定，目前缺乏高质量、大样本、长期随访的循证医学证据，其临床应用的有效性和安全性仍需进一步验证。

本文研究对象均为 URIF 患者，排除了具有子宫相关因素（如薄型子宫内膜）等患者。3 组患者的基本资料均无显著差异这排除了研究对象之间临床条件导致的偏倚。对 3 组患者妊娠结局进行比较后发现，皮下注射 G-CSF 仅提高了 URIF 患者的生化妊娠率，临床妊娠率无显著提高，多因素 Logistic 回归分析中皮下注射 G-CSF 是提高 URIF 临床妊娠率的影响因素，这可能与本文的所纳入的样本量较小也有关。宫腔灌注 G-CSF 治疗 URIF 患者妊娠结局无明显改善。除此之外，宫腔灌注组的早期流产率较对照组显著增加，该结果可能存在一定的统计学偶然性；同时，早期流产的发生可能与患者胚胎染色体异常及质量差异、子宫内膜容受性个体异质性、宫腔微环境稳态失衡等多种因素相关等多重因素相关。由于本研究未进一步纳入上述混杂因素进行分层分析，暂无法明确宫腔灌注 G-CSF 与早期流产率增加的直接因果关联，该结论仍需通过前瞻性队列研究结合分层分析或匹配设计进一步验证。

生化妊娠的丢失往往发生在子宫内膜环境不能维持既定妊娠的延续时。先前的研究^[13-14] 报道了 G-CSF 治疗后 RIF 患者的生化妊娠丢失增加，这与本研究一致。本研究中，对照组、皮下注射组和宫腔灌注组生化妊娠丢失的例数分别为 3、10、3 例，G-CSF 治疗后 URIF 患者的生化妊娠丢失有所增加。G-CSF 在 URIF 患者冻融胚胎移植周期的使用中生化妊娠丢失的增加可能与 G-CSF 的维持作用降低有关。可能的原因是 G-CSF 通过提高子宫

内膜容受性，从而提高了生化妊娠率。但随着 G-CSF 维持作用的减弱，部分子宫内膜容受性差的 URIF 患者无法维持妊娠，导致生化妊娠的丢失发生。

在本研究给药方案下，G-CSF 用于 URIF 患者未观察到明显血常规改变及其他严重不良反应，具有良好的安全性与耐受性，临床应用较为安全可靠。

综上所述，皮下注射 G-CSF 治疗 URIF 患者，可在一定程度上提高了生化妊娠率，多因素 Logistic 回归分析发现：皮下注射 G-CSF 对 URIF 临床妊娠率有提高趋势，但 3 组患者妊娠结局比较，临床妊娠率无显著提高。妊娠结局比较及多因素 Logistic 回归分析结果均提示宫腔灌注 G-CSF 对治疗 URIF 患者无明显疗效。

参考文献

[1] Liu X, Zhang N. Development and validation of a clinical prediction model of fertilization failure during routine IVF cycles[J]. *Front Endocrinol*, 2024, 14: 1331640. doi:10.3389/fendo.2023.1331640.

[2] Cavalcante M B, Costa F DA S, Barini R, et al. Granulocyte colony-stimulating factor and reproductive medicine: a review[J]. *Iran J Reprod Med*, 2015, 13(4):195-202.

[3] Sung N, Khan S A, Yiu M E, et al. Reproductive outcomes of women with recurrent pregnancy losses and repeated implantation failures are significantly improved with immunomodulatory treatment[J]. *J Reprod Immunol*, 2021, 148: 103369. doi:10.1016/j.jri.2021.103369.

[4] 中国医师协会生殖医学专业委员会，中国女医师协会生殖医学专业委员会. 反复种植失败临床诊治中国专家共识[J]. *中华医学杂志*，2023, 103(2):89-100. doi: 10.3760/cma.j.cn112137-20220915-02067.

Chinese Medical Doctor Association, Society of Reproductive Medicine; Chinese Medical Women's Association, Society of Reproductive Medicine. Chinese expert consensus on the clinical diagnosis and treatment of repeated implantation failure[J]. *Natl Med J Chin*, 2023, 103(2): 89-100. doi: 10.3760/cma.j.cn112137-20220915-02067.

[5] 李紫薇, 王 影, 邢 琼, 等. TCRA术后患者行冻融胚胎移植活产预测模型的构建[J]. 安徽医科大学学报, 2023, 58(11): 1947-51. doi: 10.19405/j.cnki.issn.1000-1492.2023.11.024.

Li Z W, Wang Y, Xing Q, et al. A prediction model of live birth in patients undergoing frozen-thawed embryo transfer after TCRA[J]. *Acta Univ Med Anhui*, 2023, 58(11): 1947-51. doi: 10.19405/j.cnki.issn.1000-1492.2023.11.024.

[6] 曾中虹, 杨一华. 不明原因反复胚胎种植失败和不明原因反复流产的病因学差异[J]. 生殖医学杂志, 2022, 31(7): 998-1003. doi:10.3969/j.issn.1004-3845.2022.07.024.

Zeng Z H, Yang Y H. Etiological differences between unexplained recurrent implantation failure and unexplained recurrent spontaneous abortion[J]. *J Reprod Med*, 2022, 31(7): 998-1003. doi:10.3969/j.issn.1004-3845.2022.07.024.

[7] Aleyasin A, Abediasl Z, Nazari A, et al. Granulocyte colony-stimulating factor in repeated IVF failure, a randomized trial[J]. *Reproduction*, 2016, 151(6): 637-42. doi:10.1530/rep-16-0046.

[8] 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, 49(10): 101866. doi:10.1016/j.jogoh.2020.101866.

[9] Hou Z, Jiang F, Yang J, et al. What is the impact of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) in subcutaneous injection or intrauterine infusion and during both the fresh and frozen embryo transfer cycles on recurrent implantation failure: a systematic review and meta-analysis?[J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2021, 19(1): 125. doi:10.1186/s12958-021-00810-4.

[10] Fu L L, Xu Y, Yan J, et al. Efficacy of granulocyte colony-stimulating factor for infertility undergoing IVF: a systematic review and meta-analysis[J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2023, 21(1): 34. doi:10.1186/s12958-023-01063-z.

[11] Ding J, Wang J, Cai X, et al. Granulocyte colony-stimulating factor in reproductive-related disease: function, regulation and therapeutic effect[J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 150: 112903. doi:10.1016/j.biopha.2022.112903.

[12] Kalem Z, Namli Kalem M, Bakirarar B, et al. Intrauterine G-CSF administration in recurrent implantation failure (RIF): an rct[J]. *Sci Rep*, 2020, 10: 5139. doi:10.1038/s41598-020-61955-7.

[13] 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. doi:10.1002/14651858.cd013226.pub2.

[14] 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*, 2022, 25(2): 301-5. doi:10.1080/14647273.2020.1811904.

