

## 宫腔灌注治疗反复种植失败的研究进展

刘思佳<sup>1</sup> 综述 乔岩岩<sup>2</sup> 审校

(<sup>1</sup> 济宁医学院临床医学院, 济宁 272013; <sup>2</sup> 济宁市第一人民医院生殖医学科, 济宁 272011)

**摘要** 人类辅助生殖技术的快速发展提高了不孕不育夫妇的临床妊娠率,但是对于反复种植失败病患的妊娠率依旧较低。反复种植失败给病患的身体、精神、经济带来多重压力,其病因复杂,包括母体因素、胚胎因素、男性因素,其中最重要的是母体因素中的子宫内膜因素。近年来改善反复种植失败病患的子宫内膜容受性进而促进良好的妊娠结局成为生殖热点。宫腔灌注是有效改善子宫内膜容受性的一种治疗方法,只是目前尚处于临床研究阶段。本文将综述分析宫腔灌注对反复种植失败患者妊娠结局的影响,以期临床医师提供更加广泛的诊疗思路。

**关键词** 反复种植失败;宫腔灌注;妊娠结局

**中图分类号**:R711.6 **文献标识码**:B **文章编号**:1000-9760(2024)08-342-04

### Research progress on intrauterine infusion therapy for recurrent implant failure

LIU Sijia<sup>1</sup>, QIAO Yanyan<sup>2</sup>

(<sup>1</sup> School of Clinical Medicine, Jining Medical University, Jining 272013, China;

<sup>2</sup> Department of Reproductive Medicine, Jining First People's Hospital, Jining 272011, China)

**Abstract**: The rapid development of human assisted reproductive technology has improved the clinical pregnancy rate of infertile couples, but the pregnancy rate of patients with repeated implantation failure still remains low. Repeated implantation failure brings multiple pressures to patients' bodies, spirits and finances. Its'etiology is complicated, including maternal factors, embryonic factors and male factors, among which the most important is the endometrial factor. In recent years, improving endometrial receptivity of patients with repeated implantation failure and promoting good pregnancy outcome has become a reproductive hotspot. Uterine perfusion is an effective treatment method to improve endometrial receptivity, but it is still in the clinical research stage. Based on a large number of relevant data, this paper will review and analyze the progress of intrauterine perfusion on pregnancy outcome of repeated implantation failure, in order to provide clinicians with more extensive diagnosis and treatment ideas.

**Keywords**: Recurrent implantation failure; Intrauterine perfusion; Pregnancy outcome

不孕症作为影响人们日常生活的全球性公共卫生问题,给很多不孕不育家庭带来打击,人类辅助生殖技术(assisted reproductive technology, ART)的出现给这些不孕夫妇带来希望,在 ART 完善发展的今天,临床诊疗技术及胚胎实验室技术均得到良好改善,临床妊娠率逐步提高,但仍有一部分患者多次进行胚胎移植后仍未成功妊娠,被称为反复种植失败(recurrent implantation failure, RIF)。目前关于 RIF 并没有达成统一定义标准,我国 RIF 临床诊治中国专家共识<sup>[1]</sup>中指出 RIF 的是指 40 岁以下接受体外受精-胚胎移植(in vitro fertilization-embryo transfer, IVF-ET)助孕的

患者,在 $\geq 3$ 个新鲜周期或者冷冻胚胎移植(frozen-thawed embryo transfer, FET)周期里移植优质胚胎数目 $\geq 3$ 枚后仍未达到临床妊娠。RIF 确切病因尚不明确<sup>[2]</sup>,其病因复杂可由单因素或者多因素导致,目前认为包括母体因素、胚胎因素以及男方因素,其中最重要的是母体因素,如子宫内膜容受性、免疫机制、感染、血栓前状态、生殖系统解剖结构异常及内分泌异常<sup>[1]</sup>。其中子宫内膜容受性是影响胚胎着床的关键因素<sup>[3]</sup>,尤其对 RIF 患者反复多次移植优质胚胎后仍无法获得临床妊娠,提高其子宫内膜容受性成为近几年临床研究热点,但目前尚无确切证据支持某种特定的临床诊疗方法能提高子宫内膜容受性。宫腔灌注是一种新型的临床操作,近年来发现通过灌注不同药物能提高子宫内膜厚度改善子宫内膜血流进而提高子宫内膜容受性。本文将

[基金项目] 济宁市重点研发计划项目(2023YXNS018)

[通信作者] 乔岩岩, E-mail: qiaoyanyan027@163.com

宫腔灌注不同药物对 RIF 患者妊娠结局的影响进行归纳总结。

## 1 宫腔灌注

宫腔灌注是一项临床操作,是利用人工授精管或胚胎移植管将药物经过宫颈推至子宫腔中,药物直接作用于子宫内膜产生刺激性作用,临床研究显示宫腔灌注药液后可以通过调节子宫内膜微环境而提高子宫内膜容受性<sup>[4]</sup>。灌注不同药物后子宫内膜在厚度、血流、蠕动波等各方面有不同程度改善。子宫内膜厚度、血流等改善对子宫内膜容受性有积极作用,为胚胎着床提供有利条件。宫腔灌注不同于以往子宫内膜搔刮等有创方式,其操作简单对病患的创伤极小,操作费用较低,几乎无不良反应,患者接受程度普遍较高。目前各生殖中心常用的宫腔灌注物有人粒细胞集落刺激因子(granulo cytecolony-stimulating factor, G-CSF)、人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, hCG)和富血小板血浆(platele rich plasma, PRP)以及其他药物<sup>[1]</sup>。

## 2 宫腔灌注物

### 2.1 G-CSF 的应用

G-CSF 是一种内源性的造血生长因子<sup>[5]</sup>,属于一种糖蛋白,骨髓细胞、基质细胞、成纤维细胞和巨噬细胞均能产生 G-CSF<sup>[1]</sup>。G-CSF 对中性粒细胞产生直接作用,能加快中性粒细胞的增殖、分化、活化的进程<sup>[4]</sup>,临床主要用于刺激造血干细胞、提高骨髓间充质干细胞增殖等方式治疗有关病症。G-CSF 改善子宫内膜容受性主要通过调节子宫腔内免疫微环境和调节内膜有关因子受体表达水平,其作用机制主要是调节淋巴细胞、巨噬细胞免疫平衡, G-CSF 影响细胞因子的产生进而改变 T 细胞功能并调节 Th1 和 Th2 之间免疫反应平衡,还可以改善子宫内膜基质细胞蜕膜化,同时加快滋养细胞增殖能力,促进胚胎植入,确保胎儿与胎盘发育良好<sup>[6-7]</sup>。随着 G-CSF 对子宫内膜作用的研究逐渐加深,发现在母胎界面、子宫内膜细胞等中均有 G-CSF 受体存在<sup>[6]</sup>, G-CSF 可能通过促进子宫内膜细胞增殖并促进血管再生达到增加子宫内膜厚度并改善内膜血运的效果,为胚胎着床提供良好条件。Gleicher 等<sup>[8]</sup>首次将 G-CSF 应用于宫腔灌注中,该团队对 4 例薄型子宫内膜患者均采用宫腔灌注 G-CSF,结果显示 4 名患者均成功获得临床妊娠。此后一些学者陆续将 G-CSF 宫腔治疗应用于临床实践中, Mao 等<sup>[9]</sup>一项前瞻性随机对照研究中纳入了 304 名准备冻胚移植的薄型子宫内膜的患者,其中试验组 161 例宫腔灌注 G-CSF,结局显示试验组子宫内膜厚度及助孕妊娠结局较空白对照组有明显改善。夏婷婷等<sup>[10]</sup>一项对不明原因 RIF 患者的随机对照研究中试验组先后 2 次宫腔灌注 G-CSF,每次剂量 300 $\mu$ g/l,结果提示相比对照组,治疗组的内膜血供情况较好,只是妊娠结局改善不明显。Bakry 等<sup>[11]</sup>一项前瞻性的随机单盲法对照试验中纳入了 100 名

接受卵细胞质内单精子注射的新鲜周期移植的患者,移植当日接受 1 次宫腔灌注,50 例 G-CSF 组患者接受 G-CSF 宫腔灌注 300 $\mu$ g,50 例 hCG 组患者接受 hCG 宫腔灌注 500IU,比较两组的妊娠结局发现 G-CSF 组在胚胎着床率、生化妊娠率和临床妊娠率方面显著优于 hCG 组。宫腔灌注 G-CSF 能够提高 RIF 患者的生化妊娠率、胚胎着床率和临床妊娠率,但是对接受辅助生殖技术助孕的非 RIF 患者无明显差异<sup>[5]</sup>。Jiang 等<sup>[12]</sup>研究证据支持 G-CSF 对不明原因 RIF 患者的胚胎着床率和临床妊娠率有积极影响,只是没有确凿的证据证明 G-CSF 与流产率之间存在关联。目前, G-CSF 在辅助生殖技术中的给药方式通常分为皮下注射和宫腔给药,皮下注射方式存在肝脏的首过消除作用,皮下给药后可引起的一些药物不良反应如肌肉骨骼系统异常或者肝功能异常,而灌注方式药物直接作用宫腔,作用方式更直接。目前关于宫腔灌注治疗后的不良反应报道例数较少,宫腔灌注 G-CSF 的研究仍处于发展研究阶段,我们认为关于 G-CSF 的宫腔灌注时间窗口以及宫腔灌注 G-CSF 能够改善临床妊娠结局的有效阈值浓度及其分子机制仍需要更多的大样本研究做支撑,这可能成为未来研究新方向,且需要更多的临床数据评估此方法的安全性及疗效。

### 2.2 hCG 的应用

hCG 由胎盘合体滋养细胞分泌,是一种糖蛋白激素,由  $\alpha$ 、 $\beta$  亚基组成, hCG 可以将月经黄体转变为妊娠黄体,并刺激雌激素及孕激素形成进而支持黄体维持妊娠,同时 hCG 参与建立胎儿免疫耐受机制,其吸附在滋养细胞表面避免胚胎滋养层被母体淋巴细胞攻击<sup>[13]</sup>。对于 RIF 患者进行宫腔灌注 hCG 能够达到良好的效果,其机制大概有两方面,一方面是 hCG 作用于子宫内膜,其作为胚胎植入前的最早期的分泌信号分子之一参与促进子宫内膜细胞的增殖与分化的过程,改善子宫内膜血管渗透性进而促进子宫内膜重塑,同时 hCG 通过旁分泌的方式参与子宫内膜免疫环境的“微调”过程,并通过 cAMP 途径激活信号外调节蛋白激酶 1 和 2 (Erk1/2) 通路,增加孕激素受体 (progesterone receptor, PR) 的转录和蛋白表达,促进子宫内膜基质细胞蜕膜化,这些无疑都提高了子宫内膜容受性,为胚胎着床提供有利条件<sup>[4,14-15]</sup>;另一方面 hCG 对胚胎植入及母胎界面的影响,其参与胎盘绒毛细胞的侵袭、植入,促进母-胎界面血管重塑,并建立胎儿免疫耐受机制<sup>[15]</sup>,这些影响均有利于胚胎在子宫腔成功植入。程立立等<sup>[14]</sup>一项回顾性分析纳入了 120 名行冻融胚胎移植的 RIF 患者,试验组统一在内膜转化日分别给予宫腔灌注,空白对照组不行任何操作,结果显示与空白对照组相比 hCG 组的胚胎种植率及临床妊娠率大幅度提升,但是并不增加流产率及异位妊娠率,但研究中还指出宫腔灌注 hCG 并未增加子宫内膜厚度。Kong 等<sup>[7]</sup> meta 分析显示,对于 RIF 患者, hCG 宫内治疗的临床妊娠率明显高于空白组和安慰剂组,但在活产率和预防早产方面与对照组无明显差异。Huang 等<sup>[16]</sup>一项前瞻性随机对

照试验的研究中发现宫腔灌注 hCG 对 RIF 患者的冻融胚胎移植结局有着积极的影响。但 Volovsky 等<sup>[17]</sup> 研究结果与上述研究结果相反。综上所述,目前认为宫腔灌注 hCG 对 RIF 患者的妊娠结局还是利大于弊,且安全性较高,在辅助生殖技术助孕中肌注 hCG 可用于加强黄体支持已得到理论支持,进而有助于改善临床结局。宫腔灌注 hCG 改善临床结局的有关机制一方面可能与改善子宫内腔容受性有关,另一方面可能有助于加强黄体支持,进而进一步改善临床结局。只是目前对于 hCG 药物的来源、灌注的精准时机以及灌注的剂量把控仍需要大量临床试验数据作为支撑。

### 2.3 PRP 的应用

PRP 是由新鲜全血制备而成的自体血液制品,其血小板浓度可达普通血浆的 3 至 5 倍,并含有高浓度的生长因子如血管内皮生长因子、胰岛素样生长因子、表皮生长因子等,还含有一些蛋白质和肽类如纤维蛋白原、骨钙素以及某些趋化因子和细胞因子<sup>[18]</sup>,这些成分激活 PRP 后可促进细胞增殖、分化、迁移、促进组织再生、诱导血管生成、抗炎、抗凋亡,这些改变进一步促进子宫内腔细胞的增殖和子宫内腔血管重塑,增厚的子宫内腔及丰富的子宫内腔血供为胚胎着床创造有利环境<sup>[19-20]</sup>,目前为止 PRP 已经较成熟应用于骨外科、关节外科、皮肤科、口腔科和脊柱外科等相关学科的治疗中<sup>[21-25]</sup>。Chang<sup>[26]</sup> 团队于 2014 年首次将宫腔灌注 PRP 应用于辅助生殖技术中,该研究评估 PRP 治疗对薄型子宫内腔不孕妇女的有效性,研究纳入了 5 名准备接受冻融胚胎移植的薄型子宫内腔患者,其中 1 例接受单次输注,4 例接受 2 次输注,结果显示 5 名患者子宫内腔厚度均有增加,并且均成功受孕,其中 4 例持续妊娠,1 例因胎儿绒毛染色体异常流产,研究指出宫腔灌注 PRP 可以提高薄型子宫内腔的厚度,这与 Lin 等<sup>[27]</sup> 研究结果相似。Ban 等<sup>[28]</sup> 一项队列研究中纳入了 118 例行冻融胚胎移植的 RIF 患者,其中 64 例为试验组,接受白细胞贫乏 PRP 的宫腔治疗,对照组不做处理,结果显示试验组 hCG 阳性率、临床妊娠率及活产率均有提高。同样结果在 Deng 等<sup>[29]</sup> 研究中出现,其团队发现宫腔灌注 PRP 对 RIF 患者的临床妊娠结局有着积极的作用。宫腔灌注 PRP 不良反应较少,偶可见穿刺采血时引起的血肿,即刻停止采血给予对症处理后可自愈。目前关于 PRP 制备标准以及宫腔灌注的时机选择目前尚未统一,移植胚胎的时期是卵裂期还是囊胚期也没有统一标准,宫腔灌注 PRP 既往较多集中于针对薄型子宫内腔患者的疗效研究,目前少数研究开始涉及 RIF 领域。我们认为在一些研究中宫腔灌注 PRP 可以改善妊娠结局可能与其在一定程度上增加子宫内腔厚度并改善子宫内腔的血流有关,猜想其具体机制可能与 PRP 促进子宫内腔组织再生和促进子宫内腔血管重塑相关,进而提高子宫内腔容受性,但无论哪方面的研究仍需要大量更加缜密设计的临床试验加以验证。

### 3 小结与展望

综上所述,宫腔灌注的临床推广应用,为 RIF 病患带来福音,其操作方便,价格低廉,相比于有创操作疼痛度大大降低,并且较少报道不良反应,目前报道的不良反应主要是操作后引起的腹胀不适及白带一过性增多,这些症状均可自行缓解,所以患者对此操作接受程度较高,但是临床用于宫腔灌注治疗的药物相对复杂,药物的选择、药品的来源、药物的剂量以及灌注具体时间的选择目前没有形成统一的标准。临床 RIF 的病患在移植前应用宫腔灌注 G-CSF 的灌注次数、用药剂量的亚组分析研究比较少,没有形成统一的治疗标准。PRP 的应用还处在探索阶段,其作用机制并不明确,针对免疫因素导致不孕的 RIF 可通过宫腔灌注 PRP 的治疗方案,通过提高免疫稳态,调节内腔容受性,使临床妊娠率进一步提升。目前无论何种灌注物尚无严重不良反应报道,但由于目前已报道的临床研究的样本量较少,且多为来自单中心的数据,加之试验设计的局限性等因素影响,对宫腔灌注物的相关剂量的有效阈值以及有效时间窗均未能明确指出,所以不能询证标准化的治疗方案,期待未来有更多的大样本多中心随机对照试验进一步探讨验证。

利益冲突:所有作者均申明不存在利益冲突。

### 参考文献:

- [1] 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.cn112137-20221105-02317.
- [2] Cavalcante MB, Cavalcante C, Sarno M, et al. Intrauterine perfusion immunotherapies in recurrent implantation failures: systematic review [J]. Am J Reprod Immunol, 2020, 83(6): e13242. DOI: 10.1111/aji.13242.
- [3] 赵静,黄国宁,孙海翔,等.辅助生殖技术中异常子宫内腔诊疗的中国专家共识[J].生殖医学杂志,2018,27(11):1057-1064. DOI: 10.3969/j.issn.1004-3845.2018.11.00.
- [4] 刘睿,侯东升,孙东霞,等.移植前宫腔灌注在反复种植失败中应用的研究进展[J].中国妇幼保健,2021,36(1):238-240. DOI: 10.19829/j.zgfybj.issn.1001-4411.2021.01.075.
- [5] Fu LL, 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.
- [6] Won J, Lee D, Lee YG, et al. The therapeutic effects and optimal timing of granulocyte colony stimulating factor intrauterine administration during IVF-ET [J]. Life Sci, 2023, 317: 121444. DOI: 10.1016/j.lfs.2023.121444.
- [7] Kong X, Tang G, Liu Y, et al. Efficacy of intrauterine infusion therapy before embryo transfer in recurrent implantation failure: a systematic review and network meta-analysis [J]. J Reprod Immunol, 2023, 156: 103819. DOI: 10.1016/j.jri.2023.103819.
- [8] Gleicher N, Vidali A, Barad DH. Successful treatment of unre-

- sponsive thin endometrium[J]. *Fertil Steril*, 2011, 95(6):2123-2127. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2011.01.143.
- [9] Mao X, Zhang J, Cai R, et al. Therapeutic role of granulocyte macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) in patients with persistent thin endometrium: a prospective and randomized study [J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2020, 150(2): 194-199. DOI: 10.1002/ijgo.13152.
- [10] 夏婷婷, 邵小光, 魏晗, 等. 宫腔灌注粒细胞集落刺激因子在不明原因反复种植失败患者中的应用评价[J]. *生殖医学杂志*, 2022, 31(1): 38-44. DOI: 10.3969/j.issn.1004-3845.2022.01.007.
- [11] Bakry MS, Eldesouky E, Alghazaly MM, et al. Granulocyte colony stimulating factor versus human chorionic gonadotropin for recurrent implantation failure in intra cytoplasmic sperm injection: a randomized clinical trial [J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2022, 22(1):881. DOI: 10.1186/s12884-022-05098.
- [12] 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: 101866. DOI: 10.1016/j.jogoh.2020.101866.
- [13] Trautner PS, Oppelt P, Resch S, et al. Single day 14 senan hCG values allow prediction of viable pregnancy and are significantly higher in frozen as compared to fresh single blastocyst transfer [J]. *J Assist Reprod Genet*, 2024 Jun 13. DOI: 10.1007/s10815-024-03163-z. Online ahead of Print.
- [14] 程立立, 刘少华, 刘珊, 等. 宫腔灌注对胚胎反复种植失败患者在冻融胚胎移植周期中的影响[J]. *生殖医学杂志*, 2022, 31(11): 1500-1505. DOI: 10.3969/j.issn.1004-3845.2022.11.005.
- [15] 肖奇梦, 刘源, 孙翟, 等. 宫腔灌注 hCG 对胚胎着床影响的研究进展 [J]. *中华生殖与避孕杂志*, 2021, 41(7): 655-660. DOI: 10.3760/cma.j.cn101441-20200511-00274.
- [16] Huang P, Wei L, Li X. A study of intrauterine infusion of human chorionic gonadotropin (hCG) before frozen-thawed embryo transfer after two or more implantation failures. [J]. *Gynecol Endocrinol*, 2017, 33(1): 67-69. DOI: 10.1080/09513590.2016.1207164.
- [17] Volovsky M, Healey M, MacLachlan V, et al. Should intrauterine human chorionic gonadotropin infusions ever be used prior to embryo transfer? [J]. *J Assist Reprod Genet*, 2018, 35(2): 273-278. DOI: 10.1007/s10815-017-1049-5.
- [18] Aydin O, Karaca G, Pehlivanli F, et al. Platelet-rich plasma may offer a new hope in suppressed wound healing when compared to mesenchymal stem cells [J]. *J Clin Med*, 2018, 7(6): 143.
- [19] Patel H, Pundkar A, Shrivastava S, et al. A comprehensive review on platelet-rich plasma activation: a key player in accelerating skin wound healing [J]. *Cureus*, 2023, 15(11): e48943. DOI: 10.7759/cureus.48943.
- [20] Lin Y, Qi J, Sun Y. Platelet-rich plasma as a potential new strategy in the endometrium treatment in assisted reproductive technology [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 707584. DOI: 10.3389/fendo.2021.707584.
- [21] Weninger P, Feichtinger X, Steffel C, et al. Arthroscopy with lipospiro and plasma infiltration using adipose-derived stem cells plus platelet-rich plasma: harvesting and injection for arthroscopic treatment of cartilage defects of the knee [J]. *Arthrosc Tech*, 2023, 12(12): e2265-e2271. DOI: 10.1016/j.eats.2023.07.055.
- [22] Rageh MA, Tawfik AA, Abdallah N, et al. Fractional CO<sub>2</sub> Laser combined with autologous nanofat injection versus fractional CO<sub>2</sub> laser combined with platelet-rich plasma in the treatment of atrophic acne scars: a split-face comparative study with optical skin imaging [J]. *Dermatol Surg*, 2024, 50(1): 75-80. DOI: 10.1097/DSS.0000000000003968.
- [23] Hasiba-Pappas SK, Tuca AC, Luze H, et al. Platelet-rich plasma in plastic surgery: a systematic review [J]. *Transfus Med Hemother*, 2022, 49(3): 129-142. DOI: 10.1159/000524353.
- [24] Al-Maawi S, Becker K, Schwarz F, et al. Efficacy of platelet-rich fibrin in promoting the healing of extraction sockets: a systematic review [J]. *Int J Implant Dent*, 2021, 7(1): 117. DOI: 10.1186/s40729-021-00393-0.
- [25] 田志康, 孟纯阳. 富血小板血浆在椎间盘退变治疗中的应用 [J]. *济宁医学院学报*, 2023, 46(6): 441-445. DOI: 10.3969/j.issn.1000-9760.2023.06.013.
- [26] Chang Y, Li J, Chen Y, et al. Autologous platelet-rich plasma promotes endometrial growth and improves pregnancy outcome during in vitro fertilization [J]. *Int J Clin Exp Med*, 2015, 8(1): 1286-1290.
- [27] Lin PY, Lee CI, Chen YC, et al. Factors affecting the potential efficacy of intrauterine platelet-rich plasma infusion on thin endometrium in women with recurrent implantation failure [J]. *J Pers Med*, 2023, 13(9): 1419. DOI: 10.3390/jpm13091419.
- [28] Ban Y, Yang X, Xing Y, et al. Intrauterine infusion of leukocyte-poor platelet-rich plasma is an effective therapeutic protocol for patients with recurrent implantation failure: a retrospective cohort study [J]. *J Clin Med*, 2023, 12(8): 2823. DOI: 10.3390/jcm12082823.
- [29] Deng H, Wang S, Li Z, et al. Effect of intrauterine infusion of platelet-rich plasma for women with recurrent implantation failure: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Obstet Gynaecol*, 2023, 43(1): 2144177. DOI: 10.1080/01443615.2022.2144177.

(收稿日期 2022-11-02)  
(本文编辑:石俊强)