

综述

粒细胞集落刺激因子在辅助生殖领域中应用的研究进展[▲]

廖月圣 李 宁 李 荣

(南宁市第二人民医院生殖中心,广西南宁市 530031)

【摘要】 随着辅助生殖技术的不断发展和成熟,粒细胞集落刺激因子逐渐受到重视,并广泛应用于辅助生殖领域。粒细胞集落刺激因子最早应用于肿瘤化疗相关低白细胞症肿瘤学、骨髓和干细胞移植血液学等领域,近年来逐渐成为辅助生殖领域的研究热点,有关其在辅助生殖领域中的作用研究日益增多并不断深入,如改善卵巢储备、调节精子和卵子发育、治疗薄型子宫内膜、提高反复种植失败患者的临床妊娠率、治疗未破裂卵泡黄素化综合征等。粒细胞集落刺激因子在临床应用过程中具有一定的安全性,但具体作用机制和临床应用效果尚未完全明确。本文对粒细胞集落刺激因子在辅助生殖领域中应用的研究进展进行综述,旨在为后续临床应用与研究提供新的思路。

【关键词】 粒细胞集落刺激因子;辅助生殖;薄型子宫内膜;复发性流产;综述

【中图分类号】 R 711.6 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 0253-4304(2025)02-0284-05

DOI: 10.11675/j.issn.0253-4304.2025.02.19

粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony stimulating factor, G-CSF)是一种广泛存在于单核巨噬细胞、间皮细胞、血小板甚至癌症细胞等细胞中的一种小分子糖蛋白,因其受体表达的广泛性,两者亦同时作用于上述细胞。临床上G-CSF最早应用于癌症治疗后或骨髓发育不良引起的中性粒细胞减少症,以及促进骨髓移植后的中性粒细胞升高^[1]。随着对G-CSF的认识不断加深,人们逐渐发现其在辅助生殖领域亦具有不可忽视的作用,如G-CSF可促进卵巢功能恢复、卵泡发育及排卵、内膜增长、胚胎植入,以及治疗复发性流产等^[2]。本文对G-CSF在辅助生殖领域中应用的研究进展进行综述,旨在为后续临床应用与研究提供新的思路。

1 G-CSF与卵巢储备功能

卵巢具有内分泌功能及生殖功能,临床上将卵子数量及质量下降称为卵巢储备功能降低。研究表明,卵巢储备功能降低的发生风险随患者年龄的增加而升高^[3]。随着社会经济发展和生活方式的改变,女性生育年龄不断推迟,高龄生育日益增多。然而,

卵巢储备功能随年龄增加而逐渐下降,导致自然妊娠率降低和不孕风险增加。因此,如何改善卵巢储备功能,提高高龄女性的生育力,已成为当前生殖医学领域的热点问题和研究重点。

目前,针对卵巢储备功能降低的治疗方案较多,常用的治疗方法包括使用脱氢表雄酮、辅酶Q10、生长激素、中医中药等。此外,体外卵巢激活、自体干细胞卵巢移植及基因检测治疗亦被应用于改善卵巢储备功能^[4],但其效果均不明确。近年的研究结果显示,G-CSF对于改善卵巢功能具有一定的作用^[5]。Bostanci等^[6]开展的动物实验研究结果显示,G-CSF能改善大鼠由于缺血及缺血再灌注造成的卵巢功能损伤。Jinno等^[7]在一项纳入100名不孕患者的前瞻性研究中发现,对于年龄在20~42岁、抗缪勒管激素<2 ng/mL的不孕患者,在进行辅助生殖技术助孕前接受2个周期的黄体早期皮下注射100 μg G-CSF,可以有效提高患者的抗缪勒管激素水平,从而改善后续辅助生殖助孕结局。上述研究表明,G-CSF在改善卵巢功能方面具有潜在作用,但仍需开展更多的临床前瞻性研究证实该结论。

▲基金项目:广西壮族自治区卫生健康委员会自筹经费科研课题(Z20170107、Z-A20221144、Z-A20221165);南宁市科学研究与技术开发计划项目(20223050)

第一作者简介:廖月圣,硕士,住院医师,研究方向为生殖医学。李宁为共同第一作者。

通信作者简介:李荣,在读博士研究生,主任医师,研究方向为生殖医学。

2 G-CSF与卵子质量

卵泡的发育和成熟过程包括初始窦卵泡的募集、优势卵泡的选择及成熟。临床上通常以形态学指标如卵丘复合物的形态、卵丘细胞的扩散程度、卵子形态、卵子大小及胞浆形态等评估卵子的质量,但这些指标容易受促排卵时激素使用量等因素的影响^[8]。

研究表明,卵泡液中G-CSF浓度与卵子质量、胚胎移植情况具有相关性^[9]。Lédée等^[10]收集单个卵泡的卵泡液,分别检测卵泡液中G-CSF等因子的浓度,追踪每个卵母细胞受精形成胚胎后的移植结局,结果显示,卵泡液中G-CSF浓度达12.08 pg/mL及以上的卵母细胞所形成的胚胎,移植后患者的妊娠率更高。Tournaye等^[11]开展的一项纳入396个单胚胎移植周期的多中心前瞻性研究结果显示,卵泡液中G-CSF浓度高者对应的卵母细胞形成的胚胎种植率更高,并且相同形态的胚胎,G-CSF浓度高者种植率更高。Niu等^[12]的研究亦证实,卵泡液中G-CSF浓度与高评分胚胎比例成正比。上述研究均提示除形态学指标外,卵泡液中G-CSF浓度亦可作为一种有效预测卵母细胞质量、胚胎质量及妊娠结局的无创且可靠的指标。

3 G-CSF与精子发育

随着肿瘤发病率逐渐升高,肿瘤患者治疗后的生育力恢复问题愈来愈受到重视。对于青春期前癌症患儿,尚无明确可行的方法来保存其生育力。尽管睾丸组织冻存移植技术在诸多发达国家被推荐用于符合生育力保存适应证的男孩进行睾丸冻存,但出于对手术风险、麻醉风险、肿瘤病情耽误及移植后肿瘤再次侵袭等风险的考虑,该技术尚不能作为标准治疗方案进行推广应用^[13]。目前,已有众多学者开展关于使用G-CSF保存生育力的研究,但大多处于实验探索阶段。Khaleel等^[14]发现,经阿糖胞苷治疗后的急性髓系白血病幼年雄性小鼠模型接受G-CSF注射,可能可以改善小鼠生殖细胞周围微环境,进而改善其成年后精子发育。Michailov等^[15]的研究亦证实,给予急性髓系白血病雄性小鼠模型注射G-CSF,可以减轻白血病疾病本身及白血病治疗药物阿糖胞苷所引起的睾丸损伤,从而改善小鼠的生育力。综上,G-CSF对于减轻阿糖胞苷引起的生殖损伤具有一定的作用,但其有效性仍需进一步研究验证。

4 G-CSF与薄型子宫内膜的治疗

薄型子宫内膜是指子宫内膜厚度未达到妊娠所需要的厚度,但对于该内膜厚度目前尚无统一标准。有学者发现,当子宫内膜厚度在新鲜胚胎移植周期达到10~12 mm或在冷冻胚胎移植周期达到7~10 mm时,活产率增加;当子宫内膜厚度<6 mm时,无论是在新鲜胚胎移植周期还是冷冻胚胎移植周期,活产率都显著下降,故可考虑将内膜转化日子宫内膜厚度<6 mm定义为薄型子宫内膜^[16]。在进行辅助生殖的不孕患者中,薄型子宫内膜患者的占比为1.5%~9.1%,并且随着子宫内膜变薄,移植后持续妊娠率逐渐下降^[17]。因此,胚胎移植前薄型子宫内膜的治疗十分重要。

临床上薄型子宫内膜的治疗手段主要有手术治疗(宫腔镜下子宫内膜活检术、宫腔搔刮等)、药物治疗(生长激素、人绒毛膜促性腺激素、西地那非、阿司匹林等)、中医针灸及物理电疗等,但治疗效果并不明确^[18],且尚未形成统一治疗标准。随着对薄型子宫内膜研究的不断深入,一些新的治疗方法被应用于临床,其中宫腔灌注的治疗效果较为明显。目前,宫腔灌注的药物主要有G-CSF、富集血小板血浆、骨髓间充质干细胞、脐带间充质干细胞、子宫内膜间充质干细胞及干细胞等,这些药物对于促进子宫内膜生长、改善内膜血供和移植结局具有一定的作用。2011年,Gleicher等^[19]首次应用宫腔灌注G-CSF治疗薄型子宫内膜,结果显示,患者的子宫内膜在宫腔灌注48 h内增长至7 mm以上,胚胎移植后均获得妊娠。宫腔灌注G-CSF可明显增加子宫内膜厚度,改善子宫内膜血供^[3,20]。G-CSF与子宫内膜表达的G-CSF受体结合,从而诱导子宫内膜发育,并且宫腔灌注时对子宫内膜的机械刺激作用,以及灌注药液对子宫内膜的化学刺激均可能是刺激子宫内膜增长的原因。然而,亦有研究结果显示,宫腔灌注G-CSF并不能增加子宫内膜厚度^[21],宫腔灌注引起妊娠率等结局指标的改变有可能是影响卵巢功能、卵子质量及胚胎着床等环节所导致的结果。总之,宫腔灌注G-CSF是一种比较新颖的治疗方法,但关于其具体作用机制目前尚未有系统研究,未来可对其进行深入探究。

5 G-CSF与未破裂卵泡黄素化综合征的治疗

未破裂卵泡黄素化综合征(luteinized unruptured follicle syndrome, LUFS)是指有正常的月经周期及排卵表现,但却没有排卵并且出现卵泡黄素化的现象,

在育龄期女性中发生率为5%~10%,而在不孕症妇女中的占比高达25%,并且连续周期复发率为78.6%~90.0%,是女性不孕的一个重要因素^[22-23]。病因学研究认为,LUFS可能与各种原因导致的盆腔粘连及内分泌异常有关^[24]。因此,LUFS治疗原则主要为治疗原发病、适时促排卵及黄体支持等,但治疗效果欠佳,仍没有公认的标准治疗方案。有研究结果显示,不孕患者排卵期时血G-CSF浓度最高,提示G-CSF可能在一定程度上影响卵泡排出^[25]。Shibata等^[26]对LUFS患者使用G-CSF的效果进行观察,对比G-CSF联合排卵诱导剂治疗周期和单纯排卵诱导剂治疗周期的LUFS复发情况,发现前者的LUFS复发率为4.4%,后者的LUFS复发率为19.1%,说明G-CSF可以显著降低LUFS患者促排卵周期的LUFS复发率,从而提高患者的妊娠率,提示G-CSF有望成为治疗LUFS的有效药物。

6 CSF与反复着床失败

胚胎植入是辅助生殖过程的关键环节,约6%的助孕患者有反复种植失败的情况,即40岁以下成年女性在3个移植周期内移植3个优质胚胎仍未获得临床妊娠^[27]。而在辅助生殖过程中,优质的宫腔环境十分重要。宫腔灌注G-CSF可在一定程度上提高胚胎植入率。一项有关反复种植失败宫内干预的系统研究表明,G-CSF在宫腔内通过重塑子宫内膜血管、调节宫腔内免疫环境、维持宫内免疫耐受等调节植入过程,可显著提高反复种植失败患者的临床妊娠率^[28]。程立立等^[29]的研究结果显示,宫腔灌注G-CSF可以改善反复种植失败患者的子宫内膜容受性,提高胚胎着床率和临床妊娠率。茹慧波等^[30]发现,从胚胎移植日开始皮下注射G-CSF能改善患者新鲜胚胎移植的临床妊娠率。上述研究均证实G-CSF有可能成为提高反复种植失败患者临床妊娠率的有效药物。

7 CSF与复发性流产

流产是指妊娠28周前、胎儿体重<1.0 kg的胚胎丢失。复发性流产是指与同一性伴侣连续发生3次及以上的自然流产。对于复发性流产的病因,目前认为胚胎染色体异常是早期流产的最主要原因,除此之外,夫妇染色体异常、母体解剖异常、内分泌异常、感染、免疫异常及环境因素也逐渐被发现与复发性流产相关^[31]。有研究结果显示,子宫自然杀伤细胞可通过分泌G-CSF促进滋养细胞生长和胚胎发育,

提出G-CSF对于复发性流产具有治疗作用^[32]。一项系统综述和Meta分析指出,排卵期宫腔灌注G-CSF可提高不明原因复发性流产患者的受孕率,但是未能明显提高活产率^[33]。黄品秀等^[34]在种植失败患者行冷冻胚胎移植前2~3 d分别给予宫腔灌注人绒毛膜促性腺激素、G-CSF、单核细胞、生理盐水,并将未行宫腔灌注的患者作为空白对照组,发现相较于空白对照组,G-CSF组的早期流产率明显下降,而其他灌注药物组的流产率则无明显下降,提示在冷冻胚胎移植前宫腔灌注G-CSF可以降低早期流产率。然而,在复发性流产的人群中,在移植前宫腔灌注G-CSF是否能达到上述研究相同的治疗效果,仍需要进行高质量的前瞻性研究加以证实。一项纳入127例复发性流产患者的回顾性研究结果显示,在胚胎移植后予以G-CSF干预至孕12周可以明显提高患者的活产率^[35]。Santjohanser等^[35]的研究亦证实,在胚胎移植后给予皮下注射G-CSF联合口服阿司匹林,可明显提高复发性流产患者的临床妊娠率和活产率。目前,对于G-CSF降低复发性流产率的相关作用机制尚未明确,仍需开展更多的研究进行深入探究。

8 G-CSF的安全性

G-CSF在辅助生殖领域中的应用日益广泛,其安全性受到越来越多的关注。目前,G-CSF主要为局部应用。Etrusco等^[24]给予LUFS患者局部施用G-CSF,患者未出现不良反应。在Shibata等^[26]探讨宫腔灌注G-CSF对LUFS不孕患者治疗作用的研究中,亦未观察到相关不良事件的发生。上述研究表明,局部应用G-CSF的不良反应发生率低,具有良好的安全性。然而,G-CSF的应用仍存在一定程度的全身吸收和暴露。Sun等^[36]的研究结果显示,在药物相关副作用方面,无特殊治疗的对照组未出现不良反应,但采用皮下注射G-CSF联合阿司匹林的联合治疗组出现外周血白细胞水平升高7例、皮肤瘙痒3例、骨痛不适1例,这提示全身应用G-CSF可能会引起血液学指标异常和皮肤黏膜不良反应,需要引起重视和警惕。总体而言,上述不良反应程度较轻,持续时间短暂,未对患者的移植结局和妊娠转归产生明显的负面影响。然而该项研究主要探讨G-CSF对反复流产患者的治疗作用,其安全性数据可能更多反映全身用药的特点,而非辅助生殖治疗中的局部用药安全性问题。此外,Cruz等^[37]发现,在胚胎移植时和妊娠早期使用G-CSF并不会增加围产期并发症的风险,且G-CSF组

的妊娠并发症(妊娠期高血压、妊娠期糖尿病、胎盘早剥等)发生率、分娩方式(阴道分娩或剖宫产)、新生儿体重和新生儿 Apgar 评分等围产期结局指标与未使用 G-CSF 的对照组相比无显著差异。这提示在胚胎移植和妊娠早期应用 G-CSF 并不会增加母婴不良妊娠结局的风险。因此,在辅助生殖领域,无论是局部给药还是全身给药,G-CSF 的总体安全性良好,可作为一种有前景的辅助治疗手段。但鉴于现有研究的样本量和随访时间有限,G-CSF 的长期安全性仍需进一步评估,特别是对于全身应用 G-CSF,尽管其不良反应发生风险较低,但仍需对患者进行严密监测,权衡个体获益和风险。

9 小 结

G-CSF 在辅助生殖领域中展现出多方位的潜在治疗价值,尤其是在提高卵巢储备、优化卵子和精子的质量、治疗薄型子宫内膜、应对 LUFs,以及改善反复着床失败和复发性流产等方面。G-CSF 通过促进相关组织的血流和改善微环境,提升卵巢对刺激的反应性和卵子的成熟度,并可能通过增强精巢的血液供应来改善精子发育。在治疗薄型子宫内膜方面,G-CSF 通过提高患者子宫内膜的血流和厚度,提高着床成功概率。此外,G-CSF 在促进 LUFs 患者卵泡正常排卵方面亦展示出良好的潜力。对于反复着床失败和复发性流产,G-CSF 可能通过改善患者子宫内膜的容受性和免疫调节功能来发挥作用。尽管 G-CSF 在辅助生殖领域具有较广阔的应用前景,但现有研究多为小样本或观察性的研究,尚缺乏足够的随机对照试验来全面评估其效果和安全性。因此,未来应着力于开展大规模随机对照临床试验,从而更准确地验证 G-CSF 的疗效和安全性,并探索其在辅助生殖技术中的最佳应用方案。通过上述努力,G-CSF 有望成为改善辅助生殖结局的有效工具,帮助更多的不孕不育患者实现生育愿望。

参 考 文 献

- [1] 中国抗癌协会肿瘤临床化疗专业委员会,中国抗癌协会肿瘤支持治疗专业委员会,冯继锋,等.肿瘤化疗导致的中性粒细胞减少诊治中国专家共识(2023版)[J].中华肿瘤杂志,2023,45(7):575-583.
- [2] Tevkin S, Lokshin V, Shishimorova M, et al. The frequency of clinical pregnancy and implantation rate after cultivation of embryos in a medium with granulocyte macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) in patients with preceding failed attempts of ART[J]. Gynecol Endocrinol, 2014, (30 Suppl 1):9-12.
- [3] Wilkosz P, Greggains GD, Tanbo TG, et al. Female reproductive decline is determined by remaining ovarian reserve and age [J]. PLoS One, 2014, 9(10):e108343.
- [4] 程 萌,孔令伶俐,许良智,等.卵巢储备功能减退临床诊治专家共识解读[J].实用妇产科杂志,2022,38(10):743-745.
- [5] 徐春雨,张翠莲,田沛哲,等.卵巢储备功能降低女性行辅助生育治疗的适宜方案[J].中国计划生育和妇产科,2022,14(6):14-19.
- [6] Bostanci MS, Budak Ö, Çakiroğlu H, et al. The effectiveness of granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) against experimental ischemia-reperfusion injury in rat ovaries and its effect on *in vitro* fertilization outcomes [J]. Reprod Sci, 2023, 30(5):1660-1667.
- [7] Jinno M, Tamaoka Y, Teruya K, et al. Granulocyte colony-stimulating factor priming improves embryos and pregnancy rate in patients with poor ovarian reserve: a randomized controlled trial[J]. Reprod Biol Endocrinol, 2023, 21(1):29.
- [8] 韩树标,黄国宁.控制性卵巢刺激方案中卵子与胚胎质量的评估[J].实用妇产科杂志,2019,35(5):332-335.
- [9] Salmassi A, Schmutzler AG, Schaefer S, et al. Is granulocyte colony-stimulating factor level predictive for human IVF outcome?[J]. Hum Reprod, 2005, 20(9):2434-2440.
- [10] Lédée N, Frydman R, Osipova A, et al. Levels of follicular G-CSF and interleukin-15 appear as noninvasive biomarkers of subsequent successful birth in modified natural *in vitro* fertilization/intracytoplasmic sperm injection cycles[J]. Fertil Steril, 2011, 95(1):94-98.
- [11] Tournaye H, D'Hooghe T, Verheyen G, et al. Clinical performance of a specific granulocyte colony stimulating factor ELISA to determine its concentration in follicular fluid as a predictor of implantation success during *in vitro* fertilization[J]. Gynecol Endocrinol, 2020, 36(1):44-48.
- [12] Niu Z, Ye Y, Xia L, et al. Follicular fluid cytokine composition and oocyte quality of polycystic ovary syndrome patients with metabolic syndrome undergoing *in vitro* fertilization[J]. Cytokine, 2017, 91:180-186.
- [13] Oktay K, Harvey BE, Partridge AH, et al. Fertility preservation in patients with cancer: ASCO clinical practice guideline update[J]. J Clin Oncol, 2018, 36(19):1994-2001.

- [14] Khaleel B, Lunenfeld E, Kapelushnik J, et al. Effect of granulocyte colony-stimulating factor on the development of spermatogenesis in the adulthood of juvenile AML mice model treated with cytarabine[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(15): 12229.
- [15] Michailov Y, AbuMadighem A, Lunenfeld E, et al. Granulocyte colony-stimulating factor restored impaired spermatogenesis and fertility in an AML-chemotherapy mice model[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(20): 11157.
- [16] Mahutte N, Hartman M, Meng L, et al. Optimal endometrial thickness in fresh and frozen-thaw *in vitro* fertilization cycles: an analysis of live birth rates from 96, 000 autologous embryo transfers[J]. *Fertil Steril*, 2022, 117(4): 792-800.
- [17] Liu KE, Hartman M, Hartman A, et al. The impact of a thin endometrial lining on fresh and frozen-thaw IVF outcomes: an analysis of over 40 000 embryo transfers[J]. *Hum Reprod*, 2018, 33(10): 1883-1888.
- [18] 丛日敏, 王 丽, 于月新. 薄型子宫内膜的治疗研究进展[J]. *长春中医药大学学报*, 2022, 38(9): 1058-1062.
- [19] Gleicher N, Vidali A, Barad DH. Successful treatment of unresponsive thin endometrium [J]. *Fertil Steril*, 2011, 95(6): 2123.e13-2123.e17.
- [20] Lian RC, Wang XH, Lin R, et al. Evaluation of granulocyte colony-stimulating factor on the treatment of thin endometrium during frozen-thawed embryo transfer cycles: a retrospective cohort study [J]. *Gynecological Endocrinology*, 2020, 36(4): 370-374.
- [21] 甘永安, 刘 芳, 王一青, 等. 宫腔灌注粒细胞集落刺激因子对薄型子宫内膜不孕疗效的Meta分析[J]. *生殖与避孕*, 2016, 36(10): 816-821, 828.
- [22] Etrusco A, Buzzaccarini G, Cucinella G, et al. Luteinised unruptured follicle syndrome: pathophysiological background and new target therapy in assisted reproductive treatments [J]. *J Obstet Gynaecol*, 2022, 42(8): 3424-3428.
- [23] 李 松, 徐艳文. 未破裂卵泡黄素化综合征的高危因素和临床处理[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2021, 37(4): 431-435.
- [24] Etrusco A, Buzzaccarini G, Cucinella G, et al. Luteinised unruptured follicle syndrome: pathophysiological background and new target therapy in assisted reproductive treatments [J]. *J Obstet Gynaecol*, 2022, 42(8): 3424-3428.
- [25] Salmassi A, Schmutzler AG, Schaefer S, et al. Is granulocyte colony-stimulating factor level predictive for human IVF outcome?[J]. *Hum Reprod*, 2005, 20(9): 2434-2440.
- [26] Shibata T, Makinoda S, Waseda T, et al. Granulocyte colony-stimulating factor as a potential inducer of ovulation in infertile women with luteinized unruptured follicle syndrome [J]. *Transl Res*, 2016, 171: 63-70.
- [27] 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.
- [28] Jin XH, Li Y, Li D. Intrauterine interventions for women with two or more implantation failures: a systematic review and network meta-analysis [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 959121.
- [29] 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.
- [30] 茹慧波, 董九华, 王 琇, 等. 粒细胞集落刺激因子对IVF-ET拮抗剂方案鲜胚移植妊娠结局的影响[J]. *生殖医学杂志*, 2020, 29(7): 913-918.
- [31] 中华医学会妇产科学分会产科学组, 复发性流产诊治专家共识编写组. 复发性流产诊治专家共识(2022)[J]. *中华妇产科杂志*, 2022, 57(9): 653-667.
- [32] 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.
- [33] Mu F, Huang J, Zeng X, et al. Efficacy and safety of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor in patients with unexplained recurrent spontaneous abortion: a systematic review and meta-analysis [J]. *J Reprod Immunol*, 2023, 156: 103830.
- [34] 黄品秀, 韦立红, 覃 梅, 等. 不同宫腔灌注方法对种植失败患者冷冻周期妊娠结局影响的研究[J]. *中国优生与遗传杂志*, 2018, 26(4): 107-111.
- [35] Santjohanser C, Knieper C, Franz C, et al. Granulocyte-colony stimulating factor as treatment option in patients with recurrent miscarriage [J]. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*, 2013, 61(2): 159-164.
- [36] Sun S, Chen J, Gao M, et al. Impact of recombinant human granulocyte colony-stimulating factor combined with aspirin on clinical pregnancy outcomes and endometrial receptivity in patients with recurrent abortion: a retrospective study [J]. *Altern Ther Health Med*, 2023: 205-209.
- [37] Cruz M, Alecsandru D, García-Velasco JA, et al. Use of granulocyte colony-stimulating factor in ART treatment does not increase the risk of adverse perinatal outcomes [J]. *Reprod Biomed Online*, 2019, 39(6): 976-980.

(收稿日期: 2024-11-12 修回日期: 2025-01-17)