

• 综 述 •

富含血小板血浆在治疗薄型子宫内膜中的应用进展*

张 威 综述, 孟庆霞[△] 审校

(南京医科大学附属苏州医院/苏州市立医院生殖与遗传中心, 江苏 苏州 215002)

[摘要] 在辅助生殖技术助孕过程中, 不孕症患者常常因为子宫内膜过薄而导致周期取消, 过薄的子宫内膜会导致胚胎反复种植失败, 与较低的种植率、持续妊娠率和活产率相关。目前, 临床上薄型子宫内膜的治疗效果不佳, 如何改善薄型子宫内膜仍是一个尚未解决的临床难题。富含血小板血浆(PRP)作为一种潜在的新疗法, 对子宫内膜发育不良或子宫内膜薄且对标准疗法无反应的患者具有积极作用。该文综述了 PRP 对薄型子宫内膜影响的最新研究进展, 希望为辅助生殖领域中子宫内膜过薄的不孕症患者的临床治疗提供参考。

[关键词] 富含血小板血浆; 薄型子宫内膜; 辅助生殖技术; 不孕症; 胚胎移植; 妊娠结局

DOI: 10.3969/j.issn.1009-5519.2024.05.031 **中图法分类号:** R711

文章编号: 1009-5519(2024)05-0866-05 **文献标识码:** A

Progress in the application of platelet rich plasma in the treatment of thin endometrium*

ZHANG Wei, MENG Qingxia[△]

(Center of Reproduction and Genetics, the Affiliated Suzhou Hospital of Nanjing Medical University/Suzhou Municipal Hospital, Suzhou, Jiangsu 215002 China)

[Abstract] In the process of assisted reproductive technology assisted pregnancy, infertile patients often have their cycles canceled due to a thin endometrium, which can lead to repeated embryo implantation failures, which are associated with lower implantation, ongoing pregnancy, and live birth rates. At present, the treatment of thin endometrium is currently ineffective and the improvement of thin endometrium remains an unresolved clinical challenge. Platelet-rich plasma (PRP) is a potential new therapy that could have a positive effect on patients with underdeveloped or thin endometrium and no response to standard therapy. This article reviews the latest research progress on the effects of PRP on thin endometrium with the hope of informing the clinical management of infertile patients with thin endometrium in the field of assisted reproduction.

[Key words] Platelet-rich plasma; Thin endometrium; Assisted reproductive technology; Infertility; Embryo transfer; Pregnancy outcome

成功的妊娠需要符合标准的子宫内膜和高质量的胚胎, 影响胚胎因素的机会是有限的, 而影响子宫内膜的因素更容易操纵。在胚胎移植前的准备工作中, 除了评估胚胎质量外, 超声评估子宫内膜, 包括子宫内膜厚度、子宫内膜模式和内膜下血流, 也是辅助生殖治疗的重要组成部分。但在用于评估子宫内膜是否为胚胎植入做好了充分准备的超声参数中, 子宫内膜厚度是研究最广泛的^[1]。虽然临床上已经有各种治疗薄型子宫内膜的策略, 如外源性雌激素、促性腺激素释放激素激动剂、人绒毛膜促性腺激素 (HCG)、生长激素、阿司匹林、维生素 E、枸橼酸西地那非、粒细胞集落因子、干细胞治疗、中医中药等, 但是仍然有很多薄型子宫内膜女性在进行这些治疗后未取得理想效果。

最近越来越多的证据表明, 宫腔内灌注富含血小板血浆 (PRP) 在治疗薄型子宫内膜中发挥了积极作用。因此, 本文将对 PRP 在治疗薄型子宫内膜中的应用进展展开综述, 希望能为辅助生殖领域中薄型子宫内膜不孕症患者的临床治疗提供参考。

1 薄型子宫内膜的定义及与妊娠结局的关系

薄型子宫内膜的定义尚存在争议, 目前普遍认同的薄型子宫内膜定义是指: 排卵当天, 或在鲜胚移植周期中注射 HCG 当天, 或在冻胚移植周期中开始使用孕激素 (P) 当天, 子宫内膜厚度小于 7 mm^[2]。

子宫内膜厚度小于 7 mm 的薄型子宫内膜患者通常与不良的妊娠结局有关, 包括反复种植失败 (RIF) 和妊娠率降低^[3], 并且与高周期取消率有关^[4]。

* 基金项目: 江苏省苏州市卫健委临床重点病种诊疗技术专项项目 (LCZX202109)。

[△] 通信作者, E-mail: mqx593204@163.com。

另外,有回顾性分析研究表明,在冻胚移植周期中移植日当天测量子宫内膜厚度,在校正潜在混杂因素后,子宫内膜厚度与临床妊娠结果独立相关[比值比(OR) 1.06;95%可信区间(95%CI) 1.01~1.12]^[5]。子宫内膜厚度和妊娠结果之间存在非线性关系,并且存在拐点为 10.9 mm。拐点左侧和右侧的效应大小分别为 1.16(95%CI 1.07~1.25)和 0.89(95%CI 0.78~1.01)。

薄型子宫内膜降低妊娠结局的途径尚不清楚。但可能是由于胚胎靠近基底层,基底层富含活性氧,因此不利于胚胎的植入和发育^[6]。也有研究表明其可能与子宫内膜干细胞/祖细胞功能失常有关^[7]。MAEKAWA 等^[8]研究结果表明,薄型子宫内膜具有异常的辅助性 T 淋巴细胞(Th)1-促炎/Th2-抗炎平衡和增加的细胞毒性条件,并且对氧化应激的保护反应受损。薄型子宫内膜中的这些异常分子机制可能与植入失败有关。这些发现可以为因薄型子宫内膜而导致植入失败的患者提供更好的治疗。

2 PRP

关于自体 PRP 对薄型子宫内膜(≤ 7 mm)不孕症患者治疗的研究,首次发表于 2015 年^[9]。PRP 是一种自体血液衍生产品,其血小板浓度是平均水平的 2~4 倍^[10]。血小板来源于骨髓,且血小板有许多参与调节分泌的分泌颗粒,如致密颗粒、 α -颗粒和溶酶体。这些颗粒被激活后会释放细胞因子和生长因子,如血管内皮生长因子(VEGF)、转化生长因子(TGF)、血小板衍生生长因子(PDGF)和表皮生长因子(EGF)等^[11]。AMABLE 等^[12]表明,与全血血浆或贫血小板血浆相比,活化的 PRP 中 12 种蛋白质水平增加,包括 6 种生长因子(即 PDGF-AA、PDGF-AB、PDGF-BB、TGF- β 1、TGF- α 2 和 EGF)、3 种抗炎细胞因子[即白细胞介素 4(IL-4)、IL-13 和干扰素 α (IFN- α)]和 3 种促炎细胞因子[如 IL-8、IL-17 和肿瘤坏死因子 α (TNF- α)]。

目前 PRP 已经广泛应用于许多再生医学领域,已成为医学领域的一种新疗法,包括骨科^[13]、心胸外科、运动损伤、整形外科^[14]、皮肤科、妇科^[15]、泌尿外科、牙科、糖尿病伤口愈合及医学美容。在生殖医学领域,PRP 在 RIF^[16]、子宫内膜炎^[17]、Asherman 综合征^[18]、卵巢功能早衰(POF)、卵巢储备功能不全^[19]和更年期^[20]患者中也有初步应用研究。自体 PRP 安全性高,从自体血液中制备,而自体血液本身是从外周静脉获得。其有效性和安全性已在许多医疗条件下得到证实。更重要的是,准备程序对患者来说不那么痛苦,经济负担较轻,而且方便。

3 PRP 的制备方式

不同的 PRP 制备方式会使最终的血小板含量有

所不同。AMABLE 等^[12]研究证明,PRP 浓度会因相对离心力(RCF)、温度和时间而异,并且在 18 °C 的温度下,RCF 在第 1 次以 300 \times g 离心 5 min,第 2 次以 700 \times g 离心 17 min,在整个样品操作过程中,没有生长因子分泌的情况下,血小板产量、纯度和回收率最高。

PRP 通常是用两步离心法^[9]从自体血液中制备。在患者月经周期的第 13 天,利用含有 5 mL 柠檬酸 A 抗凝溶液(acid-A)的注射器抽取 15 mL 外周静脉血,并在 200 \times g 下离心 10 min。将血液分为 3 层:底层的红细胞、上层中的血浆和中间层的血沉棕黄层。将血浆层和血沉棕黄层收集到另一个试管中,并再次以 500 \times g 离心 10 min,以获得 0.5~1.0 mL PRP,其血小板浓度为正常值的 4~5 倍。后来,CHANG 等^[10]在研究中分别以 300 \times g 离心 10 min 和 700 \times g 离心 15 min 制备 PRP,获得了超过 4 倍的浓缩血小板,并且在子宫内膜厚度和相关临床结局方面观察到 PRP 显著积极的有效性。

关于 PRP 中血小板浓度是否有阈值对组织再生产生最佳效应。WEIBRICH 等^[21]研究结果表明,PRP 对骨再生产生积极作用所需的血小板浓度似乎范围非常有限。当使用血小板浓度约为 1 $\times 10^6 \mu\text{L}^{-1}$ 的 PRP 时,似乎会产生有利的生物效应。在较低的浓度下,效果次优,而较高的浓度可能具有抑制作用。

从全血采集制备到商业生产的 PRP 试剂盒,有很多种 PRP 的制备方法。但是 PRP 在不同的制备过程中 RCF、温度、时间不同,会获得了不同浓度的血小板,先前的研究没有提供有关所用 PRP 的关键信息,如细胞含量、血小板浓度和活化。因此,制备方法缺乏标准化可能会潜在地影响研究的结果和重复性。

4 PRP 的作用机制

子宫内膜的容受性和厚度在辅助生殖技术实现妊娠中起着重要作用。目前认为 PRP 有减少子宫内膜纤维化,增强子宫内膜血管生成、促进干细胞迁移增殖、改善炎症的作用机制。但 PRP 治疗的确切机制尚待深入探讨,以获得更确凿的证据,同时也需明确其可能带来的潜在危险。

4.1 减少子宫内膜纤维化及促进子宫内膜再生和修复 JANG 等^[22]通过动物实验研究结果显示,与乙醇组相比,PRP 组中细胞角蛋白、同源盒 A10(HOXA10)、VEGF 和 Ki-67 的免疫组织化学表达更明显。并且使 IL-1 β mRNA 下调,而 c-Kit mRNA 上调。此研究表明 PRP 应用于子宫内膜受损的雌性小鼠模型中,可减少子宫内膜纤维化及促进子宫内膜细胞再生。

另外,有学者在 Asherman 综合征(AS)小鼠模型中也观察到用人 PRP 治疗可以改善小鼠受损的子宫内膜,显著降低纤维化程度及下调纤维化相关因子的

表达($P < 0.01$),如 $\alpha 1$ 型胶原(COL1A1)、转化生长因子 $\beta 1$ (TGF $\beta 1$)、基质金属蛋白酶组织抑制因子 1(TIMP1),增强了胚胎着床,明显改善小鼠妊娠结局,PRP 治疗组的 AS 小鼠产崽率为 83.3%,而其他 AS 小鼠未能分娩^[23]。也有研究结果显示,血小板可能激活外周血单核细胞(PBMC),从而释放抗炎细胞因子 IL-10,参与组织再生^[24]。

4.2 促进干细胞迁移和增殖 PRP 是生长因子的重要来源,已知激活基质金属蛋白酶(MMPs)的细胞因子和生长因子广泛存在于 PRP 中。MMPs 可以通过降解细胞外基质和伤口重塑参与组织再生和伤口愈合。AGHAJANOVA 等^[25] 研究结果发现,活化的 PRP 以时间依赖的方式增强了人子宫内膜基质成纤维细胞(eSF)、子宫内膜间充质干细胞(eMSC)、骨髓衍生间充质细胞(BM-MSC)和子宫内膜腺癌细胞(IC)的迁移和增殖;使基质金属蛋白酶-1(MMP1)、MMP3、MMP7 和 MMP26 在 eMSC 和 eSF 中的表达增加;上调了炎症标志物和趋化因子在 eMSC 和 eSF 中的转录。但未观察到雌激素或孕激素受体 mRNA 的差异及诱导间充质上皮的转化。

自体 PRP 和普通血浆对大鼠子宫 MSC 培养物的影响是通过将细胞在含有 10%PRP 或 10% 烷基酚聚氧乙烯醚(OP)而非胎牛血清(FBS)的培养基中孵育 24 h 来评估的。因此,有学者使用具有 10%FBS 的完全生长培养基(CGM)作为对照,发现 CGM 的 Ki-67 增值系数与 PRP 相比有显著差异(18.1% vs. 41.9%, $P < 0.05$)^[26]。表明自体 PRP 对大鼠子宫内膜间充质干细胞具有增强增殖作用。

PRP 作用于薄型子宫内膜的机制错综复杂,目前研究表明 PRP 可以有效减少子宫内膜纤维化,促进子宫内膜再生,参与组织再生和修复,但是具体介导的分子机制仍有待进一步研究。

5 PRP 治疗对薄型子宫内膜患者子宫内膜厚度及妊娠结局的影响

PRP 作为一种自体血液衍生产品,方便制备,安全性高,在许多再生医学领域有成熟的治疗进展。在辅助生殖方面,近年来研究也发现其对于薄型子宫内膜患者有增加子宫内膜厚度,提高胚胎移植机会,改善妊娠结局的影响。最初,CHANG 等^[9]首次报道了子宫内输注 PRP 对薄型子宫内膜患者子宫内膜生长的疗效。所有患者在输注 PRP 后均观察到子宫内膜增厚和临床妊娠。对于在 FET 周期中,因使用常规激素替代疗法(HRT)治疗子宫内膜厚度仍较薄而有取消移植周期的患者来说,宫腔内灌注 PRP 无疑是一种强有效的治疗方法。ZADEHMODARRES 等^[27] 研究发现,在 2 次宫腔输注 PRP 后,因薄型子宫内膜而有 FET 取消史的 10 例患者子宫内膜厚度均

超过 7 mm,并且胚胎移植后 5 例患者生化妊娠,其中 4 例患者临床妊娠。EFTEKHAR 等^[28] 的一项随机对照研究(RCT)也得出相似结论,研究将患者随机分为 PRP 组($n = 40$)和对照组。PRP 组除了 HRT 治疗外,在同一周期内重复灌注 PRP 直至患者子宫内膜厚度增加到 7 mm;对照组仅进行 HRT 治疗。与对照组相比,PRP 组的子宫内膜厚度显著增加至(8.67 ± 0.64)mm($P = 0.001$),种植率和临床妊娠率显著更高($P = 0.002, 0.044$)。NAZARI 等^[29] 的 RCT 也指出,PRP 组($n = 30$)患者的子宫内膜厚度[(7.21 ± 0.18)mm]显著高于假导管组($n = 30$)[(5.76 ± 0.97)mm],差异有统计学意义($P < 0.001$),并且 PRP 组所有患者均进行了胚胎移植,而假导管组只有 6 例进行了胚胎移植。PRP 组患者中有 10 例临床妊娠,假导管组中有 1 例临床妊娠($P = 0.048$)。CHANG 等^[10]对 FET 周期薄型子宫内膜患者进行研究发现,宫腔灌注 PRP 后其子宫内膜厚度显著高于未灌注组[(7.65 ± 0.22)mm vs. (6.52 ± 0.31)mm, $P < 0.05$],周期取消率更低(19.05% vs. 41.18%, $P < 0.01$),种植率(27.94% vs. 11.67%, $P < 0.05$)和临床妊娠率(44.12% vs. 20.00%, $P < 0.05$)显著增高。一项自身对照研究显示,对第一个 HRT-FET 周期后,子宫内膜小于或等于 7 mm 移植后未妊娠的患者,在第 2 个 HRT 周期的第 10 天和第 12 天给予宫腔灌注 PRP,第 14 天的平均子宫内膜厚度显著增加了 1.27 mm,在 36 例患者中,32 例(88.9%)接受了 FET,临床妊娠率为 15.6%^[30]。

尽管现在有很多文献关于 PRP 对 FET 周期中薄型子宫内膜患者疗效的研究,但是很少有文献报道 PRP 对人工授精周期中薄型子宫内膜患者疗效的研究。PANDEY 等^[31]的前瞻型 RCT 中纳入了 120 例在雌激素常规治疗大于或等于 1 个周期后,子宫内膜厚度仍小于 7 mm 的患者,将其随机分为 PRP 组($n = 30$)和雌激素对照组($n = 30$),PRP 组宫腔灌注 PRP 3 个周期后,与对照组相比,患者平均子宫内膜厚度显著增加[(7.47 ± 0.85)mm vs. (5.89 ± 0.68)mm, $P < 0.0001$];子宫内膜血管明显增加($P < 0.05$)。PRP 组患者的阳性妊娠率和临床妊娠率分别为 23.73%和 18.64%,显著高于对照组。在人工授精周期中使用 PRP 可以减少使用体外受精等的需要,从而降低这一类患者的妊娠成本和心理负担。

关于薄型子宫内膜的病因很多,那么 PRP 在不同病因的薄型子宫内膜患者中是否有显著差异仍在研究中。最近 DOGRA 等^[32]提出在生殖道结核($n = 13$)、卵巢储备功能下降($n = 8$)和多囊卵巢综合征($n = 5$)的薄型子宫内膜患者中采用 PRP 治疗,3 种病因患者间的临床妊娠率(CPR)、种植率(IR)和活产率

(LBR)比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。

胚胎非整倍体与提供卵子女性的年龄密切相关^[33],且其影响 35 岁以上女性患者 50% 或更多的胚胎,通常会导致植入失败或早期流产。RUSSELL 等^[34]研究就排除非整倍体胚胎会对妊娠结局产生的影响,首次在胚胎移植前应用 PGT-A 技术筛选出整倍体胚胎进行单个冻胚移植。在薄型子宫内膜组中无论是同一周期 PRP 灌注前后对比($P<0.0001$)还是有无 PRP 灌注前后 2 个周期对比($P<0.001$)均显著增加了子宫内膜厚度。但在妊娠结局方面比较,差异无统计学意义($P>0.05$),可能是由于样本量较少导致。

对于薄型子宫内膜患者,大多数研究均提出 PRP 能有效改善其子宫内膜厚度,对妊娠结局有积极影响,但现在仍需高质量 RCT 研究进一步证实。

6 小结与展望

总之,PRP 作为一种潜在的新疗法,对子宫内膜发育不良或薄型子宫内膜且对标准疗法无反应的患者具有积极作用。但仍缺乏前瞻性、大规模和高质量的 RCT 来确定 PRP 治疗获益及获益最大的亚群。此外,PRP 在治疗薄型子宫内膜中的应用可能存在局限性,需要进一步深入研究和长期随访。并且 PRP 的应用研究不应局限于对影响子宫内膜厚度因素的治疗作用,应该深入阐述 PRP 作用的确切分子机制。

参考文献

- [1] CAKIROGLU Y, TIRAS B, FRANASIAK J, et al. Treatment options for endometrial hypoproliferation[J]. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2023, 35(3):254-262.
- [2] LIU K E, HARTMAN M, HARTMAN A. Management of thin endometrium in assisted reproduction: A clinical practice guideline from the Canadian Fertility and Andrology Society [J]. *Reprod Biomed Online*, 2019, 39(1): 49-62.
- [3] DESSOLLE L, DARAÏ E, CORNET D, et al. Determinants of pregnancy rate in the donor oocyte model: A multivariate analysis of 450 frozen-thawed embryo transfers[J]. *Hum Reprod*, 2009, 24(12):3082-3089.
- [4] KASIUS A, SMIT J G, TORRANCE H L, et al. Endometrial thickness and pregnancy rates after IVF: A systematic review and meta-analysis[J]. *Hum Reprod Update*, 2014, 20(4): 530-541.
- [5] ZHANG Q, LI Z S, WANG Y H, et al. The relationship and optimal threshold of endometrial thickness with early clinical pregnancy in frozen embryo transfer cycles[J]. *Int J Gynaecol Obstet*, 2022, 156(1):55-63.
- [6] ARMSTRONG G M, MAYBIN J A, MURRAY A A, et al. Endometrial apoptosis and neutrophil infiltration during menstruation exhibits spatial and temporal dynamics that are recapitulated in a mouse model[J]. *Sci Rep*, 2017, 7(1):17416.
- [7] LIU K E, 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.
- [8] MAEKAWA R, TAKETANI T, MIHARA Y, et al. Thin endometrium transcriptome analysis reveals a potential mechanism of implantation failure[J]. *Reprod Med Biol*, 2017, 16(2):206-227.
- [9] CHANG Y J, LI J J, CHEN Y Q, 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.
- [10] CHANG Y J, LI J J, WEI L N, et al. Autologous platelet-rich plasma infusion improves clinical pregnancy rate in frozen embryo transfer cycles for women with thin endometrium [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2019, 98(3): e14062.
- [11] ETULAIN J, MENA H A, MEISS R P, et al. An optimised protocol for platelet-rich plasma preparation to improve its angiogenic and regenerative properties[J]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 1513.
- [12] AMABLE P R, CARIAS R B V, TEIXEIRA M V T, et al. Platelet-rich plasma preparation for regenerative medicine: Optimization and quantification of cytokines and growth factors[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2013, 4(3):67.
- [13] FOTOUHI A, MALEKI A, DOLATI S, et al. Platelet rich plasma, stromal vascular fraction and autologous conditioned serum in treatment of knee osteoarthritis[J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 104:652-660.
- [14] MEFTAHPOUR V, MALEKGHASEMI S,

- BAGHBANZADEH A, et al. Platelet lysate: A promising candidate in regenerative medicine [J]. *Regen Med*, 2021, 16(1): 71-85.
- [15] STREIT-CIEKIEWICZ D, KOŁODYNSKA A, FUTYMA-GABKA K, et al. Platelet rich plasma in Gynecology-Discovering Undiscovered-Review[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2022, 19(9): 5284.
- [16] TEHRANINEJAD E S, KASHANI N G, HOSSEINI A, et al. Autologous platelet-rich plasma infusion does not improve pregnancy outcomes in frozen embryo transfer cycles in women with history of repeated implantation failure without thin endometrium[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2021, 47(1): 147-151.
- [17] FARGHALI H A, ABDELKADER N A, FATHI M, et al. The efficiency of intrauterine infusion of platelet-rich plasma in the treatment of acute endometritis as assessed by endoscopic, Doppler, oxidative, immunohistochemical, and gene expression alterations in jennies[J]. *Theriogenology*, 2022, 181: 147-160.
- [18] AGHAJANOVA L, SUNDARAM V, KAO C N, et al. Autologous platelet-rich plasma treatment for moderate-severe Asherman syndrome: The first experience [J]. *J Assist Reprod Genet*, 2021, 38(11): 2955-2963.
- [19] MELO P, NAVARRO C, JONES C, et al. The use of autologous platelet-rich plasma (PRP) versus no intervention in women with low ovarian reserve undergoing fertility treatment: A non-randomized interventional study [J]. *J Assist Reprod Genet*, 2020, 37(4): 855-863.
- [20] PANTOS K, SIMOPOULOU M, PANTOU A, et al. A case series on natural conceptions resulting in ongoing pregnancies in menopausal and prematurely menopausal women following platelet-rich plasma treatment [J]. *Cell Transplant*, 2019, 28(9/10): 1333-1340.
- [21] WEIBRICH G, HANSEN T, KLEIS W, et al. Effect of platelet concentration in platelet-rich plasma on peri-implant bone regeneration [J]. *Bone*, 2004, 34(4): 665-671.
- [22] JANG H Y, MYOUNG S M, CHOE J M, et al. Effects of autologous platelet-rich plasma on regeneration of damaged endometrium in female rats [J]. *Yonsei Med J*, 2017, 58(6): 1195-1203.
- [23] KIM J H, PARK M, PAEK J Y, et al. Intrauterine infusion of human platelet-rich plasma improves endometrial regeneration and pregnancy outcomes in a murine model of Asherman's syndrome [J]. *Front Physiol*, 2020, 11: 105.
- [24] NAMI N, FECI L, NAPOLIELLO L, et al. Crosstalk between platelets and PBMC: New evidence in wound healing [J]. *Platelets*, 2016, 27(2): 143-148.
- [25] AGHAJANOVA L, HOUSHDARAN S, BALAYAN S N, et al. In vitro evidence that platelet-rich plasma stimulates cellular processes involved in endometrial regeneration [J]. *J Assist Reprod Genet*, 2018, 35(5): 757-770.
- [26] VISHNYAKOVA P, ARTEMOVA D, ELCHANINOV A, et al. Effects of platelet-rich plasma on mesenchymal stem cells isolated from rat uterus [J]. *PeerJ*, 2020, 8: e10415.
- [27] ZADEHMODARRES S, SALEHPOUR S, SAHARKHIZ N, et al. Treatment of thin endometrium with autologous platelet-rich plasma: A pilot study [J]. *JBRA Assist Reprod*, 2017, 21(1): 54-56.
- [28] EFTEKHAR M, NEGHAB N, NAGHSHINEH E, et al. Can autologous platelet rich plasma expand endometrial thickness and improve pregnancy rate during frozen-thawed embryo transfer cycle? A randomized clinical trial [J]. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2018, 57(6): 810-813.
- [29] NAZARI L L, SALEHPOUR S, HOSEINI S, et al. Effects of autologous platelet-rich plasma on endometrial expansion in patients undergoing frozen-thawed embryo transfer: A double-blind RCT [J]. *Int J Reprod Biomed*, 2019, 17(6): 443-448.
- [30] KUSUMI M, IHANA T, KUROSAWA T, et al. Intrauterine administration of platelet-rich plasma improves embryo implantation by increasing the endometrial thickness in women with repeated implantation failure: A single-arm self-controlled trial [J]. *Reprod Med Biol*, 2020, 19(4): 350-356.
- [31] PANDEY D, BAJAJ B, KAPOOR G, et al. Intrauterine instillation of autologous platelet-rich plasma in infertile females with (下转第 876 页)

tinal bleeding among different direct oral anti-coagulants: An updated traditional and Bayesian network meta-analysis[J]. *Front Pharmacol*, 2022, 13:1049283.

- [33] MOUDALLEL S, VAN DEN EYNDE C, MALY J, et al. Retrospective analysis of gastrointestinal bleedings with direct oral anticoagulants reported to EudraVigilance[J]. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*, 2023, 396(6): 1143-1153.
- [34] CHUGH Y, GUPTA K, KRISHNA H B, et al. Safety and efficacy of apixaban, dabigatran and rivaroxaban in obese and morbidly obese patients with heart failure and atrial fibrillation: A real-world analysis[J]. *Pacing Clin Electrophysiol*, 2023, 46(1): 50-58.
- [35] 王增武, 北京高血压防治协会, 中国卒中学会高血压预防与管理分会, 等. 老年心血管病多学科诊疗共识[J]. *中国合理用药探索*, 2022, 19(11): 1-32.
- [36] SITU M, SCHWARZ U I, ZOU G Y, et al. Does prescribing apixaban or rivaroxaban versus warfarin for patients diagnosed with atrial fibrillation save health system costs? A multi-valued treatment effects analysis [J]. *Eur J Health Econ*, 2023.
- [37] 李俊彦, 洪思婷, 梁兆光. 心房颤动的药物复律治疗进展[J]. *医学综述*, 2020, 26(9): 1755-1759.
- [38] 陈金灶, 翁金日, 黄俊伟, 等. 冷冻消融与射频消

融治疗房颤患者的临床效果对比[J]. *福建医药杂志*, 2023, 45(2): 40-44.

- [39] 高鹏凯, 姜兆磊, 梅举, 等. 冷冻联合射频消融治疗二尖瓣病变合并房颤的疗效分析[J]. *中国心血管病研究*, 2023, 21(4): 323-327.
- [40] 刘宴宗, 郭炳辰, 杜文娟, 等. 脉冲电场消融在心房颤动治疗中的研究进展[J]. *中国心血管病研究*, 2023, 21(5): 475-480.
- [41] 张晶芳, 沈晓旭, 李颖, 等. 炙甘草汤对比西医治疗心房颤动临床疗效的 Meta 分析[J]. *中国中医急症*, 2021, 30(4): 584-589.
- [42] 冯俐. 安神定悸方治疗房颤导管消融术后患者的临床疗效观察[D]. 福州: 福建中医药大学, 2022.
- [43] 于兆欣. 桃红半萎汤治疗痰瘀互结型老年房颤的临床研究[D]. 济南: 山东中医药大学, 2021.
- [44] 王庆慧. 二陈汤加味治疗痰浊血瘀型持续性心房颤动的临床观察[D]. 哈尔滨: 黑龙江省中医药科学院, 2021.
- [45] 王丽晓. 清热复脉汤治疗痰热扰心型房颤的临床效果观察[J]. *中医临床研究*, 2020, 12(29): 53-55.
- [46] 窦金金, 钱钺, 李雪超, 等. 桂枝甘草龙骨牡蛎汤治疗永久性房颤(心阳不振型)的临床观察[J]. *中医药导报*, 2020, 26(15): 101-104.
- [47] 胡晴, 王国卫, 曹爽, 等. 血府逐瘀汤联合达比加群酯对预防非瓣膜性房颤并发栓塞的临床研究[J]. *辽宁中医杂志*, 2020, 47(4): 116-119.

(收稿日期: 2023-07-31 修回日期: 2024-02-01)

(上接第 870 页)

thin endometrium undergoing intrauterine insemination: An open-label randomized controlled trial[J]. *AJOG Glob Rep*, 2023, 3(2): 100172.

- [32] DOGRA Y, SINGH N, VANAMAIL P. Autologous platelet-rich plasma optimizes endometrial thickness and pregnancy outcomes in women with refractory thin endometrium of varied aetiology during fresh and frozen-thawed embryo transfer cycles[J]. *JBRA Assist Reprod*, 2022, 26(1): 13-21.
- [33] FRANASIAK J M, FORMAN E J, HONG K H, et al. The Nature of aneuploidy with in-

creasing age of the female partner: A review of 15,169 consecutive trophoblast biopsies evaluated with comprehensive chromosomal screening[J]. *Fertil Steril*, 2014, 101(3): 656-663.

- [34] RUSSELL S J, KWOK Y S S, NGUYEN T T T N, et al. Autologous platelet-rich plasma improves the endometrial thickness and live birth rate in patients with recurrent implantation failure and thin endometrium[J]. *J Assist Reprod Genet*, 2022, 39(6): 1305-1312.

(收稿日期: 2023-10-07 修回日期: 2023-11-06)