

子宫内膜容受性评价方法及其临床应用的研究进展*

葛逸盟 杨 硕 综述 李 蓉** 审校

(北京大学第三医院妇产科生殖医学中心, 北京 100191)

文献标识: A 文章编号: 1009-6604(2023)09-0686-07

doi: 10.3969/j.issn.1009-6604.2023.09.009

胚胎着床是正常妊娠的关键步骤之一, 依赖于胚胎与子宫内膜之间的相互作用。子宫内膜容受性 (endometrial receptivity) 即为子宫内膜对胚胎的接受能力, 是评价子宫内膜作为胚胎“生物感受器”的重要指标, 也是内膜在着床窗口期 (window of implantation) 为有发育潜能的胚胎提供着床环境的必需条件^[1]。良好的子宫内膜容受性有助于帮助胚胎着床, 而子宫内膜容受性下降则可造成着床失败、流产、生化妊娠等不良妊娠结局。近 2/3 的着床失败可能是由于子宫内膜容受性下降所致^[2]。

随着不孕症的增加和辅助生殖技术的应用, 准确、高效地评估子宫内膜容受性成为研究热点。通过宫腔镜这一微创技术可以直接观察子宫内膜形态并获得活检标本, 是直观、重要的子宫内膜容受性评价方法, 而综合影像学评价或对于活检标本进行分子生物学及多组学技术分析亦对子宫内膜容受性评估及改善妊娠率具有价值。子宫内膜容受性的获得以及子宫内膜容受性下降导致移植失败的机制未明, 通过子宫内膜容受性评价确定移植时间仍存争议, 且缺乏改善子宫内膜容受性的有效手段。

超声影像学技术是最主要的无创评估手段, 能够为宫腔镜检查、经阴道取卵及胚胎移植等微创外科操作时机提供参考, 其主要指标包括子宫内膜厚度、形态学及血流信号、子宫内膜收缩性及蠕动波等; 宫腔镜等外科手段可以观察子宫内膜形态学改变, 获得组织标本并进行子宫内膜容受性标志物研究; 蛋白质及核酸分子在子宫内膜容受性形成及维

持中可能作为干预靶点; 多组学技术则通过高通量测序手段突破单一或少数蛋白质、核酸分子作为标志物的限制, 探索不同时间点、不同组织部位在基因表达、代谢等多方面的差异性及其对于子宫内膜容受性的提示意义。本文对这些子宫内膜容受性评价方法及其临床应用价值做总结, 综述现有进展并探讨未来研究方向。

1 超声影像学的子宫内膜容受性评价方法

1.1 子宫内膜厚度

子宫内膜厚度是评价子宫内膜容受性的经典方法之一, 已经证实注射人绒毛膜促性腺激素当日 (hCG 日) 子宫内膜厚度与临床妊娠率有关。Xu 等^[3]对 5 个中心 42 132 个新鲜周期胚胎移植进行回顾性分析, 多因素回归分析显示, hCG 日子宫内膜厚度与临床妊娠率 ($OR = 1.07, 95\% CI: 1.06 \sim 1.08, P < 0.0001$) 及活产率 ($OR = 1.06, 95\% CI: 1.06 \sim 1.07, P < 0.0001$) 有关, 当子宫内膜厚度 < 12 mm 时, 子宫内膜厚度每增加 1 mm, 临床妊娠率增加 10% ($OR = 1.10, 95\% CI: 1.08 \sim 1.12$), 活产率增加 9% ($OR = 1.09, 95\% CI: 1.07 \sim 1.11$), 子宫内膜厚度为 12 ~ 15 mm 时, 稳定在理想水平, 当子宫内膜厚度 ≥ 15 mm 时, 临床妊娠率下降 6%, 活产率下降 4%。Liu 等^[4]分析 CARTR-BORN 数据库 24 363 个新鲜周期和 21 114 个冷冻周期, 结果显示, 在新鲜周期中, 子宫内膜厚度 < 8 mm 时, 每下降 1 mm, 临床妊娠率和活产率明显下降 ($P < 0.0001$),

* 基金项目: 国家杰出青年科学基金 (81925013)

** 通讯作者, E-mail: roseli001@sina.com

子宫内膜厚度 $\geq 8.7 \sim 7.9$ 、 $6 \sim 6.9$ 和 $5 \sim 5.9$ mm 的活产率分别为 33.7%、25.5%、24.6% 和 18.1%；在冷冻周期中，子宫内膜厚度 < 7 mm 时，每下降 1 mm，临床妊娠率 ($P = 0.007$) 和活产率明显下降 ($P = 0.002$)，子宫内膜厚度 $\geq 8.7 \sim 7.9$ 、 $6 \sim 6.9$ 、 $5 \sim 5.9$ 和 $4 \sim 4.9$ mm 的活产率分别为 28.4%、27.4%、23.7%、15% 和 21.2%。在不考虑内膜病变的情况下，子宫内膜过厚是否会导致容受性下降而影响移植结局尚存争议，缺乏子宫内膜最适宜厚度或厚度阈值的统一标准。

1.2 子宫内膜形态

基于经阴道超声检查，子宫内膜依据其回声情况分为 3 型^[5]：A 型，子宫内膜呈三线征，即子宫内膜基底部与肌层交界及中央宫腔线为强回声，之间为低回声；B 型，子宫内膜和肌层呈中等回声，中央宫腔线不明显；C 型，子宫内膜呈强回声，三线征模糊。Yang 等^[6]回顾性研究 1512 个冷冻周期，并根据胚胎移植结局分为临床妊娠组 ($n = 1009$) 与非妊娠组 ($n = 503$)，活产组 ($n = 844$) 与非活产组 ($n = 668$)，结果显示临床妊娠组解冻移植周期黄体支持起始日“三线征型”子宫内膜比例显著高于非妊娠组 (61.6% vs. 55.5%, $P = 0.02$)，而活产组与非活产组 hCG 日“三线征型”子宫内膜比例无显著差异 (61.7% vs. 56.9%, $P = 0.07$)。Hou 等^[7]以超声下子宫内膜高回声区面积与整体面积之比作为形态学评价标准，结果显示新鲜胚胎移植后临床妊娠组取卵后 1、2、3 日子宫内膜高回声占比显著高于非妊娠组 ($P < 0.001$)。

可见，子宫内膜形态能够参与评价子宫内膜容受性，但其分型及是否存在三线征的判断具有主观性，能否建立统一的评价标准仍需后续探索。

1.3 子宫内膜体积

胚胎着床过程伴随大量新生血管形成，可能导致子宫内膜体积改变，可通过经阴道超声三维模式及其内置 VOCAL 测量软件计算子宫内膜体积。Zollner 等^[8]报道 108 例体外受精 - 胚胎移植 (in vitro fertilization and embryo transfer, IVF-ET)，其中 20 例妊娠，以 3.2 ml 作为临界值，胚胎移植日子宫内膜体积预测临床妊娠的阴性预测值为 96.2%，而阳性预测值为 28.6%。Maged 等^[9]报道 82 例卵胞质内单精子注射 (intracytoplasmic sperm injection,

ICSI)，妊娠组 hCG 日子宫内膜体积显著大于未妊娠组 [(4.11 ± 1.19) ml vs. (3.4 ± 1.1) ml, $P = 0.019$]，以 3.265 ml 为临界值，敏感度 70%，特异度 38.9%；移植日子宫内膜体积亦有显著性差异 [(4.02 ± 1.15) ml vs. (3.45 ± 0.90) ml, $P = 0.022$]，以 2.95 ml 为临界值，灵敏度 80%，特异度 34.8%。

相较于子宫内膜厚度，测量子宫内膜体积引入了三维评价标准，但在临床研究中阳性预测值通常较低，如何选取最佳阈值存在争议。

1.4 彩色多普勒超声血流信号

彩色多普勒超声已广泛应用，血流信号相关参数逐渐纳入子宫内膜容受性评价标准中。2008 年，Mercé 等^[10]对 80 例 IVF-ET 于 hCG 日测量子宫内膜相关彩色多普勒参数，包括血管化指数 (vascularization index, VI)、血流指数 (flow index, FI)、血管化血流指数 (vascularization flow index, VFI)，结果显示移植后临床妊娠组 VI [$(21.19 \pm 8.91)\%$ vs. $(16.05 \pm 9.84)\%$, $P = 0.019$]、FI (28.12 ± 3.90 vs. 24.27 ± 3.71 , $P < 0.001$) 及 VFI (6.30 ± 4.46 vs. 3.64 ± 2.75 , $P = 0.014$) 均高于未临床妊娠组。然而 Liu 等^[11]观察 85 例解冻移植的妊娠结局，结果显示子宫内膜血流信号的变化对预测妊娠结果没有帮助。Samara 等^[12]的研究表明，移植前后子宫内膜血流信号的变化率可能与移植结局有关，移植后成功受孕者血流下降较未成功受孕者更小。

总的来说，不同时间点测量彩色超声多普勒血流信号变化与临床妊娠有关，但现有研究数量不足，缺乏大样本 meta 分析统计各指标灵敏度及特异度，形成更高级别临床证据。

1.5 子宫内膜收缩力

子宫内膜收缩力是子宫内膜的独特生理功能，可通过超声展示其“蠕动波形”。子宫内膜收缩力具有周期性变化，表现为卵泡期子宫内膜收缩频率增加，排卵后子宫内膜收缩频率下降，形成移植时间窗利于胚胎着床^[13]。Chung 等^[14]以 286 例新鲜周期移植建立前瞻性队列，logistic 回归分析显示，年龄较大 ($P = 0.035$) 和胚胎移植后 5 min 子宫收缩频率较高者 ($P = 0.006$) 活产率显著降低，认为胚胎移植后 5 min 子宫内膜收缩频率对于临床妊娠有预测价

值。而 Blank 等^[15]前瞻性纳入 16 例新鲜胚胎移植,观察移植前后子宫内膜收缩力变化,临床妊娠组各时间点(移植前 1 h 和移植后 5~7 d)收缩频率均高于非临床妊娠组($P < 0.05$)。Zhang 等^[16]认为子宫内膜收缩力预测价值低于传统预测指标如子宫内膜厚度等。

超声评价子宫内膜容受性的指标很多,整合多重超声检测指标,能够综合评价子宫内膜容受性。2020 年,焦岩等^[17]建立超声多模态评分系统,综合应用二维灰阶、彩色多普勒、三维超声,能够对复发性流产患者子宫内膜容受性进行评价,减少操作者主观性带来的误差。超声评价子宫内膜容受性的最大优势是无创,且在周期中可以连续、实时监测,辅助微创操作,并随时根据结果调整诊疗方案。其问题在于评估价值具有主观性,受检查人员和仪器设备不同型号影响,单次超声检查给大样本、多中心的研究带来挑战。

2 组织病理学的子宫内膜容受性评价方法

基于组织病理学的子宫内膜容受性评价方法以微创外科操作获得子宫内膜活检标本为基础,以显微镜下形态学检查、免疫组织化学染色等方法为主要手段,判断子宫内膜分期及标记蛋白的表达,作为子宫内膜容受性的评价标准。

2.1 显微镜下形态学检查

在月经周期中,子宫内膜根据形态学变化分为月经期、增殖期和分泌期。子宫内膜分期落后于正常月经周期超过 2 天可高度怀疑黄体功能不全,后者是导致子宫内膜容受性下降、胚胎种植率及临床妊娠率下降的主要原因之一^[18]。Klentzeris 等^[19]观察 47 例不明原因不孕症的子宫内膜分期,从月经周期第 9 天开始检测血浆或尿液促黄体生成素(luteinizing hormone, LH),并于 LH 峰值当日行子宫内膜活检和组织病理学分期,若落后 1.8 日以上则判定为落后,47 例中 36 例无落后,11 例落后,无落后组较落后组临床妊娠率明显升高(50% vs. 9%, $P < 0.02$)。Lindhard 等^[20]纳入 75 例不孕症和 21 名健康对照,认为子宫内膜分期是否落后于月经周期对于胚胎移植结局不具有提示意义。生育力正常者也可能子宫内膜分期明显落后于月经周期,不能单纯以子宫内膜分期是否落后于月经周期作为子宫

内膜容受性的评价指标^[21]。

通过显微镜观察子宫内膜上皮细胞的结构也有助于评价子宫内膜容受性。子宫内膜上皮细胞顶端具有特殊的胞饮突,在胚胎着床过程中可以作为胚胎滋养细胞黏附于子宫内膜表面的“抓手”,也参与宫腔积液的清除以及白血病抑制因子(leukemia inhibitory factor, LIF)的释放^[22]。然而通过显微镜形态学观察仅能得到胞饮突是否存在,而无法评价其功能,且胞饮突往往持续存在于整个黄体期,对于子宫内膜短暂的移植窗口期不具有特异性,与子宫内膜容受性或胚胎种植率、临床妊娠率之间的联系仍缺乏直接证据。

此外,通过显微镜计数子宫自然杀伤细胞(uNK 细胞)或利用免疫组织化学染色核抗原 Ki-67 判断子宫内膜周期性变化等方法亦可辅助评价子宫内膜容受性^[23,24]。

采用显微镜下形态学检查判断子宫内膜容受性,通过比较子宫内膜组织学分期与月经周期是否一致,或是否具有参与胚胎着床的特殊形态结构,其敏感性 & 特异性尚缺乏大样本临床数据支持,多与超声、分子生物学标志物或多组学检测联用辅助判断,其是否能够作为衡量子宫内膜容受性的评价标准具有争议。

2.2 免疫组织化学染色

免疫组织化学染色能够通过单克隆或多克隆抗体研究特定蛋白在组织中的定位表达。如胰岛素样生长因子结合蛋白 1(insulin-like growth factor binding protein 1, IGFBP-1)被证实子宫、胎盘的代谢与生长因子调节过程中具有重要作用,能够用于评价子宫内膜的“成熟度”^[25]。Wu 等^[26]入组 9 例慢性子宫内膜炎和 8 例健康对照,获取排卵日子宫内膜活检样本,结果显示前者 IGFBP-1 表达显著低于健康对照。其他分泌蛋白如 IV 型胶原、层粘连蛋白、VI 型胶原、热休克蛋白 27、肿瘤相关抗原 72 等具有表达时空特异性(即表达量随月经周期变化),能够通过对其定性或定量描述评价子宫内膜容受性^[1]。

总的来说,随着宫腔镜等内镜技术的不断发展,如定位活检等技术的应用,能够更直接、准确获得子宫内膜样本,定性分析子宫内膜形态,或得到特定标志物在子宫内膜组织中的表达情况,具有客观、准确

的特点。但是,由于取材有创性,难以获得人工授精或胚胎移植周期子宫内膜样本。此外,组织病理学评价具有结果滞后性,难以反映即时子宫内膜容受性;本周期获得的组织病理学结果对后续周期子宫内膜容受性的评价与治疗指导意义仍有待评估,故实现大规模临床应用的组织病理学分子标志物较少。

3 基于分子生物学的子宫内膜容受性评价方法

基于分子生物学的子宫内膜容受性评价方法着眼于中心法则,从基因的复制、转录、翻译以及表达调控等环节探讨潜在的子宫内膜容受性标志物。

3.1 蛋白质层面

蛋白质类子宫内膜容受性生物标志物包括黏附素、酶类、生长因子等,参与子宫内膜蜕膜化、滋养细胞侵入等过程,如 LIF、糖蛋白 A (glycodelin A, GdA)、黏液素 1 (mucin 1, MUC-1)、白细胞介素 6 (IL-6) 及雌孕激素受体等^[27]。Bastu 等^[28]纳入 26 例反复着床失败 (recurrent implantation failure, RIF) 和 23 例生育能力正常的对照组,获取植入窗口期 (LH 峰值后第 7~9 天) 的子宫内膜细胞和血液样本,结果显示 RIF 组 GdA 和 MUC-1 均显著低于对照组。Ahmed 等^[29]的研究显示,LIF 对于胚胎移植成功具有预测价值,临界点为 97.2 的敏感度、特异度分别为 97.3%、77.8%。通过蛋白质层面分子标志物衡量子宫内膜容受性能够直观评价基因表达,但无法得出蛋白质功能,且难以获得胚胎移植当日子宫内膜标本,故具有局限性,往往需要结合其他方法综合判断。

3.2 基因表达调控层面

在基因表达调控水平,微小 RNA (microRNA, miRNA, miR) 对于子宫内膜容受性的获得和维持有重要价值。例如,miR-181 和 miR-223-3p 在受精卵形成后第 4 天显著下降,并被证实能够下调 LIF^[1]。较低水平的 miR-223-3p 亦可减少抑制子宫内膜上皮细胞胞饮突的形成而保证子宫内膜容受性。类似地,MUC-1 在小鼠胚胎着床时间窗内含量显著下降,这一改变可能受 miR-199a 的调控^[30]。Feng 等^[31]对比 8 例 RIF 和 8 例移植后成功受孕者,结果显示 RIF 组 6 种长非编码 RNA (long-noncoding RNA, lncRNA) 表达量显著上升,后者参与免疫应答调控、生长因子结合、血管生成、细胞凋亡和甾体激

素合成等过程,共同促进子宫内膜进入移植时间窗并为胚胎着床做准备。lncRNA 与 miRNA 存在相互作用,单一 RNA 的改变可能引起后续非编码 RNA 之间相互作用,引起“非编码 RNA 组”表达量改变。

3.3 基因表达层面

子宫内膜容受性阵列检测 (endometrial receptivity array test, ERA test) 通过微阵列芯片评价将子宫内膜分为容受性、非容受性,并找到最适宜移植时间窗。Ruiz-Alonso 等^[32]纳入 85 例 RIF 和 25 例正常育龄期女性对照组,经 ERA 检测,RIF 组容受性子宫内膜占比显著低于对照组 (74.1% vs. 88%)。ERA 检测对于临床妊娠具有预测价值。Simón 等^[33]的多中心随机对照研究纳入 458 例不孕症,通过 ERA 制定个体化移植时间组累积临床妊娠率为 93.6%,显著高于解冻胚胎移植组 (79.7%, $P = 0.0005$) 和新鲜胚胎移植组 (80.7%, $P = 0.0013$)。然而也有研究得出阴性结果:Cozzolino 等^[34]的回顾性多中心研究纳入 2598 例 RIF,按移植前检测方法分为非整倍体植入前基因检测 (preimplantation genetic test for aneuploidy, PGT-A)、ERA、PGT-A 联合 ERA、无检测,结果显示 ERA 似乎没有改善移植结果;Riestenberg 等^[35]的研究显示,ERA 确定移植时间窗以及行标准解冻胚胎移植的活产率差异无显著性 [56.5% (83/147) vs. 56.6% (45/81)]。

ERA 检测是否对子宫内膜容受性具有提示意义的争议主要在于其检测对象的个体差异性,即不孕症患者是否存在 RIF 史,此外,样本量的限制以及难以控制子宫内膜移植前准备期用药可能带来偏倚;另一方面,现有研究对于最佳移植时间究竟是“一段时期”还是“一个时间点”存在争议,这造成取材时间点的差异,进而影响 ERA 检测结果^[36]。

与组织病理学相似,基于分子生物学的子宫内膜容受性评价不受操作者主观因素的影响,但由于检测结果时间滞后性和周期重复性未知而难以确定其应用价值,即本次检测结果由于时效性的限制难以应用于本次移植时间的确定,对于下一移植周期的应用价值有待确认。故其能否大范围应用于不孕症患者子宫内膜容受性评价仍需大样本的前瞻性临床研究进行探讨。

4 基于多组学的子宫内膜容受性评价方法

4.1 微生物组学

Moreno 等^[37]分析 35 例不孕症患者子宫内膜液及阴道分泌物,证实非乳酸杆菌为主型生殖道菌群与着床失败、流产和死产等不良妊娠结局有关。Moreno 等的另一项研究^[38]纳入 342 例辅助生殖的不孕症患者,通过宫腔灌洗液及子宫内膜活检比较子宫内膜菌群,结果显示普氏菌、奈瑟氏菌、葡萄球菌及链球菌阳性均与上述不良妊娠结局有关,而活产者则为乳酸杆菌为主型子宫内膜菌群,提示子宫内膜菌群可作为子宫内膜容受性的标志。亦有研究得出阴性结论:Hashimoto 等^[39]比较 31 例子宫内膜菌群失调和 68 例菌群正常者 IVF 结局,结果显示胚胎着床率、临床妊娠率及流产率差异均无显著性($P > 0.05$)。

但女性生殖道菌群整体含量低,取材与检测过程中存在操作污染,且检测方法准确性及敏感性具有局限性。此外,现有的研究结果仅可表征菌群组成与胚胎移植结局或妊娠结局之间的关系,而没有菌群异常导致不良结局或不良结局继发菌群异常的直接证据,生殖道菌群导致子宫内膜容受性下降的机制有待进一步研究^[40]。

4.2 代谢组学与脂质组学

代谢组学是指通过定量定性分析生物代谢物,反映其与生物体生理及病理变化的内在联系。而脂质组学作为代谢组学的下游组成部分,主要探讨子宫内膜代谢产生的脂质与子宫内膜容受性之间的关系。前列腺素 PGE2、PGF2 α 在子宫内膜着床时间窗内显著升高,是子宫内膜容受性的分子标志^[41]。Achache 等^[42]以 19 例 RIF 和 15 例健康育龄期女性对照组为研究对象,结果显示 RIF 组相较于对照组胞浆型磷脂酶 A2 α (cytosolic phospholipase A2 α , cPLA2 α)、环氧合酶 2 (cyclooxygenases, COX-2) 及胞浆型前列腺素合酶表达量均下调,干扰前列腺素生成。其他脂质如溶血磷脂酸 (lysophosphatidic acid, LPA)、内源性大麻素 (endocannabinoids, eCBs) 等均可通过不同途径调控前列腺素的合成,从而影响子宫内膜容受性^[43]。其限制性在于难以获得不孕症患者移植日当天的内膜样本进行活检,从而不能准确评价移植这一时间点的子宫内膜蛋白质表达及脂

质代谢情况。宫腔灌洗液样本在一定程度上可以模拟胚胎着床微环境,但其与子宫内膜蛋白质表达的差异性及其检测稳定性仍需探索^[44]。

5 小结

胚胎移植是涉及胚胎、子宫内膜及两者相互作用的复杂过程,胚胎发育潜力、滋养细胞活性、子宫内膜容受性均参与早期胚胎着床及发育过程。现有研究以微创操作获取子宫内膜活检样本为核心,通过影像学、组织病理学、分子生物学及多组学等多个角度建立了独特的评价体系,在胚胎移植周期子宫内膜准备及移植当日、移植后子宫内膜评价等多个时间点形成不同的评价标准,并探讨其临床应用价值。本文从传统的超声测量子宫内膜厚度,到通过微创外科技术获取活检标本,应用多组学探讨子宫内膜容受性,综述各种评价方法的建立机制、临床依据、应用价值与限制性,并提出潜在的研究方向。

学界对于最适子宫内膜环境建立的理论依据存在争议,多数研究认为子宫内膜的胚胎移植时间窗是“一段时间”而非“一个时间点”,而子宫内膜对于胚胎的选择性与容受性之间存在此消彼长的动态平衡,究竟是否存在两者均最适的最佳移植时间仍未得出结论,由此产生胚胎移植周期内膜准备时间长短及移植日的选择策略争议。而在操作层面,超声测量依赖于操作者的习惯、解读能力及仪器参数设置,仅能为后续微创外科操作提供参考;而子宫内膜活检样本的获得亦受取材方法、样品保存及实验试剂差异性的影响,难以对不同方法、不同证据水平的研究进行综合分析。同时,有创性的样本获得方法存在伦理争议,例如难以获得移植日的活检样本。

此外,现有研究多以临床妊娠作为子宫内膜容受性的评价指标,而对于妊娠丢失、围产期母儿并发症鲜有探讨,故难以对子宫内膜容受性对于全周期临床妊娠进行准确评价。因此,建立无创、高灵敏度及特异性的评价机制,通过大临床样本验证其价值,并由此建立胚胎移植实施指南,对于提高辅助生殖技术的成功率与安全性,促进女性生育力保护具有重要意义。

参考文献

- markers of endometrial receptivity: a systematic review and meta-analysis. *Hum Reprod Update*, 2019, 25 (2) : 202 – 223.
- 2 Young SL. Oestrogen and progesterone action on endometrium: a translational approach to understanding endometrial receptivity. *Reprod Biomed Online*, 2013, 27 (5) : 497 – 505.
- 3 Xu J, Zhang S, Jin L, et al. The effects of endometrial thickness on pregnancy outcomes of fresh IVF/ICSI embryo transfer cycles: an analysis of over 40,000 cycles among five reproductive centers in China. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 12: 788706.
- 4 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. *Hum Reprod*, 2018, 33 (10) : 1883 – 1888.
- 5 Ahmadi F, Akhbari F, Zamani M, et al. Value of endometrial echopattern at HCG administration day in predicting IVF outcome. *Arch Iran Med*, 2017, 20 (2) : 101 – 104.
- 6 Yang W, Zhang T, Li Z, et al. Combined analysis of endometrial thickness and pattern in predicting clinical outcomes of frozen embryo transfer cycles with morphological good-quality blastocyst: a retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore)*, 2018, 97 (2) : e9577.
- 7 Hou Z, Zhang Q, Zhao J, et al. Value of endometrial echo pattern transformation after hCG trigger in predicting IVF pregnancy outcome: a prospective cohort study. *Reprod Biol Endocrinol*, 2019, 17 (1) : 74.
- 8 Zollner U, Specketer MT, Dietl J, et al. 3D-Endometrial volume and outcome of cryopreserved embryo replacement cycles. *Arch Gynecol Obstet*, 2012, 286 (2) : 517 – 523.
- 9 Maged AM, Kamel AM, Abu-Hamila F, et al. The measurement of endometrial volume and sub-endometrial vascularity to replace the traditional endometrial thickness as predictors of in-vitro fertilization success. *Gynecol Endocrinol*, 2019, 35 (11) : 949 – 954.
- 10 Mercé LT, Barco MJ, Bau S, et al. Are endometrial parameters by three-dimensional ultrasound and power Doppler angiography related to in vitro fertilization/embryo transfer outcome? *Fertil Steril*, 2008, 89 (1) : 111 – 117.
- 11 Liu Y, Yue Q, Wang L, et al. Using 2D/3D ultrasound observation of endometrial thickness, endometrial volume, and blood flow changes to predict the outcome of frozen embryo transfer cycles: a prospective study. *Quant Imaging Med Surg*, 2023, 13 (6) : 3915 – 3926.
- 12 Samara N, Casper RF, Bassil R, et al. Sub-endometrial contractility or computer-enhanced 3-D modeling scoring of the endometrium before embryo transfer: are they better than measuring endometrial thickness? *J Assist Reprod Genet*, 2019, 36 (1) : 139 – 143.
- 13 Dechaud H, Bessueille E, Bousquet PJ, et al. Optimal timing of ultrasonographic and Doppler evaluation of uterine receptivity to implantation. *Reprod Biomed Online*, 2008, 16 (3) : 368 – 375.
- 14 Chung CH, Wong AW, Chan CP, et al. The changing pattern of uterine contractions before and after fresh embryo transfer and its relation to clinical outcome. *Reprod Biomed Online*, 2017, 34 (3) : 240 – 247.
- 15 Blank C, Sammali F, Kuijsters N, et al. Assessment of uterine activity during IVF by quantitative ultrasound imaging: a pilot study. *Reprod Biomed Online*, 2020, 41 (6) : 1045 – 1053.
- 16 Zhang CH, Chen C, Wang JR, et al. An endometrial receptivity scoring system basing on the endometrial thickness, volume, echo, peristalsis, and blood flow evaluated by ultrasonography. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2022, 13: 907874.
- 17 焦 岩, 水旭娟, 余彩茶, 等. 超声多模态评分在复发性自然流产患者子宫内膜容受性评价中的应用研究. *中国全科医学*, 2020, 23 (3) : 299-304.
- 18 Griesinger G, Meldrum D. Introduction; management of the luteal phase in assisted reproductive technology. *Fertil Steril*, 2018, 109 (5) : 747 – 748.
- 19 Klentzeris LD, Li TC, Dockery P, et al. The endometrial biopsy as a predictive factor of pregnancy rate in women with unexplained infertility. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 1992, 45 (2) : 119 – 124.
- 20 Lindhard A, Ravn V, Bentin-Ley U, et al. Ultrasound characteristics and histological dating of the endometrium in a natural cycle in infertile women compared with fertile controls. *Fertil Steril*, 2006, 86 (5) : 1344 – 1355.
- 21 Scott RT, Snyder RR, Strickland DM, et al. The effect of interobserver variation in dating endometrial histology on the diagnosis of luteal phase defects. *Fertil Steril*, 1988, 50 (6) : 888 – 892.
- 22 Massimiani M, Lacconi V, La Civita F, et al. Molecular signaling regulating endometrium-blastocyst crosstalk. *Int J Mol Sci*, 2019, 21 (1) : 23.
- 23 Sauerbrun-Cutler MT, Huber WJ, Krueger PM, et al. Do endometrial natural killer and regulatory T cells differ in infertile and clinical pregnancy patients? An analysis in patients undergoing frozen embryo transfer cycles. *Am J Reprod Immunol*, 2021, 85 (6) : e13393.
- 24 Alfer J, Fattahi A, Bleisinger N, et al. Endometrial Dating method detects individual maturation sequences during the secretory phase. *In Vivo*, 2020, 34 (4) : 1951 – 1963.
- 25 Rodriguez-Caro H, Dragovic R, Shen M, et al. In vitro decidualisation of human endometrial stromal cells is enhanced by seminal fluid extracellular vesicles. *J Extracell Vesicles*, 2019, 8 (1) : 1565262.
- 26 Wu D, Kimura F, Zheng L, et al. Chronic endometritis modifies decidualization in human endometrial stromal cells. *Reprod Biol Endocrinol*, 2017, 15 (1) : 16.
- 27 Mrozikiewicz AE, Ożarowski M, Jędrzejczak P. Biomolecular markers of recurrent implantation failure: a review. *Int J Mol Sci*, 2021, 22 (18) : 10082.

28

Bastu E, Mutlu MF, Yasa C, et al. Role of Mucin 1 and Glycodelin A in recurrent implantation failure. *Fertil Steril*, 2015, 103(4):1059 – 1064. e2.

29

Ahmed MMA, Nafady A, Taha SAM, et al. Leukemia inhibitory factor a marker of implantation success in unexplained infertility: a randomized controlled trial. *Clin Lab*, 2022, 68(12).

30

Inyawilert W, Fu TY, Lin CT, et al. MicroRNA-199a mediates mucin 1 expression in mouse uterus during implantation. *Reprod Fertil Dev*, 2014, 26(5):653 – 664.

31

Feng C, Shen JM, Lv PP, et al. Construction of implantation failure related lncRNA-mRNA network and identification of lncRNA biomarkers for predicting endometrial receptivity. *Int J Biol Sci*, 2018, 14(10):1361 – 1377.

32

Ruiz-Alonso M, Blesa D, Díaz-Gimeno P, et al. The endometrial receptivity array for diagnosis and personalized embryo transfer as a treatment for patients with repeated implantation failure. *Fertil Steril*, 2013, 100(3):818 – 824.

33

Simón C, Gómez C, Cabanillas S, et al. A 5-year multicentre randomized controlled trial comparing personalized, frozen and fresh blastocyst transfer in IVF. *Reprod Biomed Online*, 2020, 41(3):402 – 415.

34

Cozzolino M, Diaz-Gimeno P, Pellicer A, et al. Evaluation of the endometrial receptivity assay and the preimplantation genetic test for aneuploidy in overcoming recurrent implantation failure. *J Assist Reprod Genet*, 2020, 37(12):2989 – 2997.

35

Riesterberg C, Kroener L, Quinn M, et al. Routine endometrial receptivity array in first embryo transfer cycles does not improve live birth rate. *Fertil Steril*, 2021, 115(4):1001 – 1006.

36

Ben Rafael Z. Endometrial receptivity analysis (ERA) test: an unproven technology. *Hum Reprod Open*, 2021, 2021(2):hoab010.

37

Moreno I, Codoñer FM, Vilella F, et al. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure. *Am J Obstet Gynecol*, 2016, 215:684 – 703.

38

Moreno I, Garcia-Grau I, Perez-Villaroya D, et al. Endometrial microbiota composition is associated with reproductive outcome in infertile patients. *Microbiome*, 2022, 10(1):1.

39

Hashimoto T, Kyono K. Does dysbiotic endometrium affect blastocyst implantation in IVF patients? *J Assist Reprod Genet*, 2019, 36(12):2471 – 2479.

40

Ricci S, De Giorgi S, Lazzeri E, et al. Impact of asymptomatic genital tract infections on in vitro fertilization (IVF) outcome. *PLoS One*, 2018, 13(11):e0207684.

41

Vilella F, Ramirez L, Berlanga O, et al. PGE2 and PGF2α concentrations in human endometrial fluid as biomarkers for embryonic implantation. *J Clin Endocrinol Metab*, 2013, 98(10):4123 – 4132.

42

Achache H, Tsafrir A, Prus D, et al. Defective endometrial prostaglandin synthesis identified in patients with repeated implantation failure undergoing in vitro fertilization. *Fertil Steril*, 2010, 94(4):1271 – 1278.

43

Melford SE, Taylor AH, Konje JC. Of mice and (wo) men: factors influencing successful implantation including endocannabinoids. *Hum Reprod Update*, 2014, 20(3):415 – 428.

44

Hernández-Vargas P, Muñoz M, Domínguez F. Identifying biomarkers for predicting successful embryo implantation: applying single to multi-OMICs to improve reproductive outcomes. *Hum Reprod Update*, 2020, 26(2):264 – 301.

(收稿日期:2023 – 04 – 25)

(修回日期:2023 – 08 – 03)

(责任编辑:王惠群)