

低分子肝素在反复种植失败中的应用

朱琴玲, 孙贇*

基金项目:上海交通大学医学院高水平地方高校创新团队(项目编号:SSMU-ZLCX20180401);上海市教育委员会高峰高原学科建设计划(项目编号:20161413);上海市“科技创新行动计划”实验动物研究领域(项目编号:18140902400)

作者单位:200135 上海,上海交通大学医学院附属仁济医院生殖医学科,上海市辅助生殖与优生重点实验室

作者简介:朱琴玲,毕业于上海交通大学,博士,医师,主要研究方向为女性生殖障碍疾病发病机制。孙贇,教授、主任医师、博士生导师。上海交通大学医学院附属仁济医院生殖中心主任,上海市医学会生殖医学分会主任委员,上海市医师协会生殖医学分会副会长,上海市人类辅助生殖技术质控中心主任,国家辅助生殖技术质量管理专家组组长,中华医学会生殖医学分会委员。主要研究方向为子宫内膜容受性和胚胎着床建立机制、女性生殖障碍疾病发病机制、出生缺陷防控、配子发生。先后承担国家自然科学基金重点及面上项目、国家重点研发计划等多项课题,在 NEJM、Lancet、PNAS、Metabolism、AJOG、JCEM 等国内外期刊发表论文 100 余篇。入选上海工匠、上海市领军人才、上海市卫生计生系统优秀学科带头人等。以第一完成人获上海医学科技奖一等奖、第六届“中国女医师协会五洲女子科技奖”临床医学科研创新奖等。

* 通信作者,E-mail:syun163@163.com

【关键词】反复种植失败;低分子肝素;抗凝

【中图分类号】R 711.6 【文献标志码】A

【文章编号】1674-4020(2021)09-011-05

doi:10.3969/j.issn.1674-4020.2021.09.03

体外受精-胚胎移植(in vitro fertilization and embryo transfer, IVF-ET)是治疗不孕不育的有效手段,有部分患者经历多次胚胎移植仍未能获得妊娠,称为反复种植失败(repeated implantation failure, RIF)^[1]。RIF 尚无统一的定义,多数研究报道 RIF 定义为移植优质胚胎 ≥ 3 次或者累积移植 ≥ 10 个胚胎仍未妊娠^[2]。在 IVF-ET 中,RIF 发生率约为 10%~15%。胚胎的发育潜能及非整倍体性、母体全身及子宫局部环境等均可能与胚胎种植失败相关。随着胚胎培养技术的优化及植入前胚胎遗传学检测技术的应用,越来越多的研究将胚胎植入失败的主要原因指向母体全身及子宫局部环境,其中母体血液凝固状态、免疫异常与 RIF 的发生密切相关^[3]。低分子肝素(low molecular weight heparin, LMWH)具有高效的抗凝及免疫调节等作用,近年来在生殖领域的应用越来越广泛,但其对 RIF 患者治疗的有效性尚存争议。因此,本文拟结合国内外的研究进展及临床应用现状,探讨 LMWH 在 RIF 中的应用。

1 低分子肝素概述

LMWH 是普通肝素通过酶或者化学方法解聚产生的葡萄糖胺聚糖,相对于普通肝素具有更强的生物活性。LMWH 主要是与抗凝血酶 III 结合,抑制凝血因子 Xa 活性,从而快速抑制血栓形成,但不影响血小板聚集

和纤维蛋白原与血小板结合。皮下注射 LMWH,能快速发挥作用,达峰时间为 3~5 h,半衰期为 3~7 h,能快速代谢。LMWH 的主要作用是抗凝,用于静脉血栓栓塞性疾病的预防及治疗。但近年来有研究提示,LMWH 除了具有高效的抗凝和抗血栓形成作用,还具有免疫调节、促进子宫内膜蜕膜化、促进滋养细胞侵袭及分化、抑制滋养细胞凋亡、保护血管内皮和促进胎盘形成等作用。因此,LMWH 在复发性流产及 RIF 患者治疗过程中的应用越来越受到关注。

常用的 LMWH 有那屈肝素钙、达肝素钠和依诺肝素钠等,使用剂量有预防剂量和治疗剂量。如果近期无血管栓塞表现或相关病史,推荐使用预防剂量。2018 年 LMWH 防治自然流产中国专家共识^[4]推荐预防剂量:那屈肝素钙注射液 2 850 IU(0.3 mL)皮下注射,1 天 1 次;或达肝素钠注射液 5 000 IU(0.5 mL)皮下注射,1 天 1 次;或依诺肝素钠注射液 4 000 IU(0.4 mL)皮下注射,1 天 1 次。对有近期血管栓塞表现或相关病史的患者则推荐使用治疗剂量,超剂量使用 LMWH 会增加出血的风险。治疗剂量:那屈肝素钙注射液 0.01 mL/kg(95 IU/kg)皮下注射,q12 h;或达肝素钠注射液 100 IU/kg 皮下注射,q12 h;或依诺肝素钠注射液 100 IU/kg 皮下注射,q12 h。

LMWH 常见的不良反应包括:出血、过敏、转氨酶升

高、注射部位皮下淤血、瘀斑、荨麻疹等,但多数症状较轻,不影响治疗。LMWH 不影响血小板活性,其出血风险低于阿司匹林,有研究报道 LMWH 未增加阴道出血及产后出血的风险^[5]。LMWH 不通过胎盘屏障,不分泌于乳汁,未增加胎儿畸形的发生风险,美国食品与药物管理局将其定为妊娠 B 类药物,可较为安全的用于备孕、妊娠期及哺乳期女性。

2 低分子肝素在合并血栓前状态反复种植失败患者中的应用

血栓前状态 (pre-thrombotic state, PTS) 是指血液中的有形成分及无形成分发生某些病理变化,使得血液呈高凝状态,从而易于形成血栓的病理状态。PTS 根据病因不同分为遗传性 PTS 和获得性 PTS。

2.1 低分子肝素在合并遗传性血栓前状态反复种植失败患者中的应用

遗传性 PTS 主要是由凝血因子 V leiden (FVL) 突变、凝血酶原基因 20210GA 突变,蛋白 C、蛋白 S 及抗凝血酶缺乏和亚甲基四氢叶酸还原酶突变导致血液高凝的一种疾病。虽然有研究提示遗传性 PTS 与反复妊娠丢失的发生存在微弱联系,但 2017 年欧洲人类生殖与胚胎协会 (European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE) 指南不推荐在反复妊娠丢失患者中进行遗传性 PTS 筛查^[6],且遗传性 PTS 目前并无有效的干预手段,指南指出目前没有足够的证据证明抗凝对遗传性 PTS 合并反复妊娠丢失患者有益,不推荐在反复妊娠丢失患者中使用肝素治疗^[6]。虽然有小样本研究提示 RIF 患者遗传性 PTS 发生率相对增加^[7-8],但 Nisio 及 Tan 等^[9-10]大样本 Meta 分析提示蛋白 C 或 S 缺陷,抗凝血酶缺陷及 FVL 突变等与 IVF 妊娠失败无相关性。这表明遗传性 PTS 与 RIF 的发生尚存争议,仍需大样本研究进一步证实两者的相关性。而且由于遗传性 PTS 发生率低,因此目前尚无研究报道 LMWH 治疗是否能改善 RIF 合并遗传性 PTS 患者的妊娠结局。

2.2 低分子肝素在合并获得性血栓前状态反复种植失败患者中的应用

获得性 PTS 主要包括抗磷脂综合征 (antiphospholipid syndrome, APS)、获得性高同型半胱氨酸及其他能引起血液高凝状态的疾病。APS 是最常见的获得性 PTS,是一种系统性、非炎症性自身免疫性疾病,以体内产生大量抗磷脂抗体 (antiphospholipid antibody, APL) 为主要特征。APL 是一组针对带负电荷磷脂的自身抗体,主要包括抗心磷脂抗体 (anticardiolipin antibody, ACL)、狼疮抗凝物 (lupus anticoagulant, LA) 及抗 β_2 糖蛋白 1 抗体 (β_2 -glycoprotein 1 antibody, β_2 -GPI) 等。APS 好发于育龄期女性,是一种以 APL 滴度中-高升高,伴有动静脉血栓形成、妊娠早期流产、中晚期死胎和胎盘功能不全等不良妊娠结局及不孕等临床表现的综合征^[11]。复发性流产患者 5% ~ 20% 可检出 APL 阳性^[12],2020 年自然流产诊治中国专家共识及 2017 年 ESHRE 反复妊娠丢失指南均推荐对具有连续或非连续 2 次或 2 次以上妊娠丢失患者进行 APL 筛

查^[6,13]。APL 会增加子宫内膜胚胎植入位点形成微血栓的概率,进而影响子宫内膜蜕膜化和滋养细胞的粘附及侵袭,从而可能导致胚胎植入失败^[14]。在不孕女性人群中,典型 APS 患者较少,临床上多为单纯 APL 阳性的患者。由于实验室检测方法及诊断阈值不同,不孕症人群中 APL 阳性检出率存在巨大差异,研究报道显示为 0 ~ 31.9%,显著高于正常已生育人群^[15]。但 APL 阳性是否影响 IVF 妊娠尚存争议。2008 年美国生殖医学协会 (ASRM) 指出 APL 阳性并不影响 IVF 妊娠结局,不推荐在辅助生殖助孕人群中常规进行 APL 筛查^[16]。但后续多项研究提示 APL 阳性与 IVF 妊娠失败密切相关,2011 年 Nisio 等^[9]纳入超过 5 000 人的 Meta 分析研究提示,APL 阳性患者 IVF 妊娠失败风险是非阳性患者的 3 倍,建议在 IVF 妊娠失败人群中进行 APL 筛查。但值得注意的是,目前研究不孕人群 APL 阳性率及其对 IVF 妊娠结局的影响,多是小样本的回顾性研究,仍需大样本、前瞻性临床研究明确其与 IVF 妊娠结局的相关性。

APS 导致不良妊娠结局或不孕最主要的机制是母胎界面的血栓形成,因此其核心治疗是抗凝和抗血小板治疗。2018 年低分子肝素防治自然流产中国专家共识及 2017 年 ESHRE 反复妊娠丢失指南推荐合并 APS 的复发性流产患者使用低剂量阿司匹林及 LMWH 进行抗凝治疗^[4,6]。2018 年低分子肝素防治自然流产中国专家共识推荐对于单纯 APL 阳性而非典型 APS 患者,既往无自然流产史或仅有 1 次孕 10 周内的自然流产者,单独使用低剂量阿司匹林 (50 ~ 75 mg/d) 治疗,不建议使用 LMWH^[4]。2019 年欧洲抗风湿病联盟 (The European League Against Rheumatism, EULAR) 指南建议单纯 APL 阳性女性,在妊娠时使用小剂量阿司匹林 (75 ~ 100 mg/d) 以预防血栓形成^[17]。对于合并 APS 的 RIF 患者使用 LMWH 进行抗凝治疗只有少量病例报道,证据级别较低^[18-19]。对于合并单纯 APL 阳性的 RIF 患者,多数学者建议使用阿司匹林和/或 LMWH 抗凝治疗以提高妊娠率和改善不良妊娠结局^[20-22],但也有研究报道阿司匹林联合 LMWH 并不改善 RIF 妊娠结局^[23]。因此,合并 APL 阳性的 RIF 患者,亟需前瞻性、大样本临床研究以明确抗凝治疗的必要性及确切的治疗方案。

3 低分子肝素在合并自身免疫性疾病反复种植失败患者中的应用

自身免疫性疾病是以免疫系统对机体自身抗原耐受降低,大量产生自身抗体和免疫复合物,最终导致多种组织器官功能受损为特征的一类疾病。自身免疫性疾病谱分布广泛,包括 70 多种疾病,如系统性红斑狼疮 (systemic lupus erythematosus, SLE)、类风湿性关节炎、系统性硬化、干燥综合征 (sjogren syndrome, SS)、混合结缔组织病等。自身免疫性疾病患者常可检测到自身免疫性抗体,这些免疫复合物可广泛沉积于血管内皮,导致内皮损伤,血小板凝聚,可诱发动静脉血栓,从而会增加流产、死产等不良妊娠的发生^[24]。因此自身免疫性疾病的活动期,常不建议妊娠。SLE 及类风湿关节炎等自身免疫性疾病患者常因疾病活动及治疗延迟生育,从而会

增加不孕发生的风险。2017 年 EULAR 指南推荐 SLE 病情稳定的患者,当合并不孕因素时,可采用 IVF 助孕,但需警惕促排卵过程中超生理水平雌激素导致的血液高凝^[11]。自身免疫性疾病采用 IVF 治疗时需处于疾病稳定期,但其持续存在的自身免疫抗体是否会影响 IVF 妊娠结局尚存争议。2019 年 Nørgård 等^[25]报道类风湿关节炎患者活产率显著低于正常患者,类风湿关节炎伴随的免疫异常可能会影响胚胎植入。目前尚未有研究报道 RIF 患者合并自身免疫性疾病的发生概况,自身免疫性疾病与 RIF 发生的相关性尚需进一步研究。

抗凝治疗能够在一定程度改善复发性流产合并自身免疫性疾病患者的妊娠结局。2018 年低分子肝素防治自然流产中国专家共识推荐所有复发性流产合并 SLE 患者在备孕当月使用低剂量阿司匹林或联合 LMWH 治疗,并在孕期持续使用^[4]。对合并原发性干燥综合征的复发性流产患者不建议常规使用 LMWH 治疗,但需定期监测凝血功能,严密观察胎儿、胎盘受累的临床表现,给予针对性及选择性的抗凝治疗。对合并继发于 SLE 或 APS 的 SS 患者,则按照 SLE 及 APS 患者的 LMWH 治疗策略。但合并未分化结缔组织病的复发性流产患者,妊娠期应密切关注凝血指标变化,一旦出现易栓倾向,应及时给予 LMWH 进行干预,同时根据凝血指标进行调整。但是,目前没有指南或高质量的临床研究报道合并自身免疫性疾病 RIF 患者的抗凝治疗策略,临床干预强调 IVF 助孕前对原发自身免疫性疾病的积极治疗与控制,在 IVF 促排卵过程中采用温和刺激避免过高的雌激素水平,抗凝治疗大多参考合并自身免疫性疾病复发性流产患者的治疗策略。

4 低分子肝素在合并子宫血流灌注异常反复种植失败患者中的应用

子宫动脉是供应子宫血液循环的重要组成部分,正常的子宫血流灌注是胚胎植入及胚胎发育所必需的。超声是测量子宫动脉及子宫内血流动力学参数最常用的手段,常用的评估指标包括搏动指数(pulsatility index, PI)、阻力指数(resistance index, RI)、收缩期峰值流速及舒张期流速比值(S/D),PI、RI 及 S/D 值越低,子宫动脉及子宫内螺旋动脉阻力越小。有学者认为子宫动脉血流参数,尤其是 PI 是预测子宫内膜容受性及胚胎植入的重要参数^[26-27]。但也有学者认为子宫动脉血流参数并未影响妊娠,PI 不具有预测妊娠的指示意义^[28-29]。子宫内血流对子宫内膜容受性的预测价值仍有待提升,其灵敏度为 100%,但特异度仅为 8%^[30]。同时有研究提示子宫动脉及内膜血流参数对 RIF 患者妊娠结局的影响尚存争议。2017 年 Li 等^[31]研究报道 RIF 患者子宫动脉 RI 显著高于妊娠患者,并指出子宫动脉 RI 高与子宫内微血管密度减少相关,从而可能导致植入失败。2020 年 Tong 等^[32]回顾性队列研究发现 RIF 患者妊娠组与非妊娠组子宫内及内膜下 PI、RI 及 S/D 并未有显著差异。虽然超声是检测子宫内参数最常用的手段,但目前研究提示子宫动脉血流、内膜血流等预测妊娠的价值都存在一定局限性,不同超声机器

及不同人员测量存在一定误差,缺乏高质量的研究明确子宫动脉及子宫内血流阻力增加的诊断阈值,因此尚需大样本研究明确这些血流动力学参数在预测妊娠及 RIF 中的作用。

虽然目前尚不明确子宫动脉及子宫内血流阻力与妊娠的相关性,但仍有小样本回顾性研究报道 LMWH 具有降低不明原因复发性流产患者子宫动脉阻力指数,改善子宫动脉及胎盘血流灌注,从而提高不明原因流产患者的活产率^[33-34]。而在 RIF 患者中,国内学者谭小方等^[35]报道 LMWH 可显著降低子宫动脉血流指数,但未报道其是否可改善妊娠结局。国外也尚未见相关研究报道,表明 LMWH 可通过改善 RIF 患者子宫动脉或子宫内血流提高临床妊娠率或活产率。因此,亟需大样本高质量的临床研究明确 LMWH 干预在合并子宫血流灌注异常 RIF 患者中的有效性。

5 低分子肝素在不明原因反复种植失败患者中的应用

LMWH 除了具有高效的抗凝作用,还可能通过调节免疫耐受、促进子宫内蜕膜化、促进滋养细胞增殖、侵袭及分化等途径促进胚胎植入。因此,LMWH 在不明原因复发性流产及 RIF 患者中的应用越来越受到关注。2015 年法国和德国开展的 2 项大型多中心 RCT 研究提示 LMWH 并不能提高不明原因复发性流产患者的活产率^[36-37],2017 年 ESHRE 反复妊娠丢失指南不推荐在不明原因反复妊娠丢失患者中使用 LMWH^[6]。对不明原因 RIF 患者采用 LMWH 治疗的有效性也存在争议。2009 年 Urman 等^[38]纳入 150 例患者的 RCT 研究中发现 LMWH 具有改善不明原因 RIF 患者临床妊娠率和活产率的趋势,在 RIF 中的应用具有一定临床价值。2011 年 Berker 等^[39]纳入 207 例患者的 RCT 研究中发现 LMWH 并不能改善不明原因 RIF 患者的妊娠结局。2013 年 Potdar 等^[14]纳入 3 项 RCT 研究的 Meta 分析结果显示低等强度证据提示 LMWH 可以增加 RIF 患者活产率,但纳入研究样本量较小,且 1 项研究中的 RIF 患者合并 PTS。2015 年 Hamdi 等^[40]纳入 100 例患者的 RCT 中研究发现 LMWH 并不能提高 RIF 患者妊娠率。2017 年 Siristtidis 等^[41]纳入 115 例患者的回顾性队列研究发现强的松联合 LMWH 亦不能改善不明原因 RIF 患者妊娠率及活产率。2018 年 Yang 等^[42]纳入 5 项 RCT 研究的 Meta 分析发现在未合并 PTS 患者中 LMWH 并不能有效提高 RIF 患者的临床妊娠率。因此,LMWH 在不明原因 RIF 患者中治疗的有效性尚不明确,亟需大样本、前瞻性临床研究明确其疗效。

综上所述,RIF 病因复杂,临床治疗手段有限。虽然基础研究提示 LMWH 除了具有高效的抗凝和抗血栓形成作用,还具有免疫调节、促进子宫内蜕膜化、促进滋养细胞增殖、侵袭及分化等作用,但目前缺少高质量的临床研究明确 LMWH 对 RIF 患者治疗的有效性,现有的临床研究结果亦存在许多争议。目前对于合并单纯 APL 阳性的 RIF 患者,使用阿司匹林和/或 LMWH 抗凝治疗可以提高妊娠率,改善不良妊娠结局,但均为小样

本研究,循证医学证据级别低。对于合并自身免疫性疾病的 RIF 患者,目前缺少发生概况及抗凝治疗策略的研究报道,临床实践中更强调 IVF 助孕前对原发病的积极治疗与控制。虽然有研究认为 LMWH 可降低子宫动脉血流指数,但子宫动脉血流指数与妊娠结局的关系尚存争议,更缺乏有效的循证医学证据明确 LMWH 改善 RIF 患者子宫动脉或子宫内膜血流后的临床获益。现有的研究亦不支持 LMWH 在不明原因 RIF 患者治疗中的有效性。因此,在临床工作中,我们应客观、理性看待 LMWH 在 RIF 治疗中的作用,根据病因进行针对性治疗,切忌把 LMWH 当成常规的保胎药物。今后,亟需大样本、多中心的前瞻性临床研究来明确 LMWH 在 RIF 患者中的应用价值。

【参考文献】

- [1] Valdes CT, Schutt A, Simon C. Implantation failure of endometrial origin: it is not pathology, but our failure to synchronize the developing embryo with a receptive endometrium [J]. *Fertility and Sterility*, 2017, 108(1): 15-18.
- [2] Cimadomo D, Craciunas L, Vermeulen N, et al. Definition, diagnostic and therapeutic options in recurrent implantation failure: an international survey of clinicians and embryologists [J]. *Hum Reprod*, 2021, 36(2): 305-317.
- [3] Garcia-Velasco JA. Introduction: Immunology and assisted reproductive technology in the 21st century [J]. *Fertil Steril*, 2017, 107(6): 1267-1268.
- [4] 低分子肝素防治自然流产中国专家共识编写组. 低分子肝素防治自然流产中国专家共识 [J]. *中华生殖与避孕杂志*, 2018, 38(9): 701-708.
- [5] Brenner B, Hoffman R, Carp H, et al. Efficacy and safety of two doses of enoxaparin in women with thrombophilia and recurrent pregnancy loss: the LIVE-ENOX study [J]. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2005, 3(2): 227-229.
- [6] Group E D. Recurrent pregnancy loss guidelines of the European Society of Human Reproduction and Embryology [Z], 2017.
- [7] Azem F, Many A, Ben AI, et al. Increased rates of thrombophilia in women with repeated IVF failures [J]. *Human Reproduction*, 2004, 19(2): 368-370.
- [8] Bellver J, Soares SR, Alvarez C, et al. The role of thrombophilia and thyroid autoimmunity in unexplained infertility, implantation failure and recurrent spontaneous abortion [J]. *Human Reproduction*, 2008, 23(2): 278-284.
- [9] Di Nisio M, Rutjes AW, Ferrante N, et al. Thrombophilia and outcomes of assisted reproduction technologies: a systematic review and meta-analysis [J]. *Blood*, 2011, 118(10): 2670-2678.
- [10] Tan X, Yu Z, Sao J, et al. Association between in vitro fertilization outcomes and inherited thrombophilias: a meta-analysis [J]. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 2016, 33(8): 1093-1098.
- [11] Andreoli L, Bertsias GK, Agmon-Levin N, et al. EULAR recommendations for women's health and the management of family planning, assisted reproduction, pregnancy and menopause in patients with systemic lupus erythematosus and/or antiphospholipid syndrome [J]. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2017, 76(3): 476-485.
- [12] Maria, Angeles, Martinez-Zamora, et al. Risk of thromboembolic events after recurrent spontaneous abortion in antiphospholipid syndrome: a case-control study [J]. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2011, 71(1): 61-66.
- [13] 自然流产诊治中国专家共识编写组. 自然流产诊治中国专家共识(2020年版) [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2020, 36(11): 1082-1090.
- [14] Potdar N, Gelbaya TA, Konje JC, et al. Adjunct low-molecular-weight heparin to improve live birth rate after recurrent implantation failure: a systematic review and meta-analysis [J]. *Human Reproduction Update*, 2013, 19(6): 674-684.
- [15] Chighizola CB, de Jesus GR, Branch DW. The hidden world of anti-phospholipid antibodies and female infertility: A literature appraisal [J]. *Autoimmunity Reviews*, 2016, 15(6): 493-500.
- [16] Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine. Anti-phospholipid antibodies do not affect IVF success [J]. *Fertil Steril*, 2008, 90(5 Suppl): S172-173.
- [17] Tektonidou MG, Andreoli L, Limper M, et al. EULAR recommendations for the management of antiphospholipid syndrome in adults [J]. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2019, 78(10): 1296-1304.
- [18] Andreeva H, Seip M, Koycheva S. Live birth pregnancy outcome after first in vitro fertilization treatment in a patient with systemic lupus erythematosus and isolated high positive IgA anti- β 2glycoprotein I antibodies: a case report [J]. *Open Med (Wars)*, 2017: 12-18.
- [19] Sher G, Matzner W, Feinman M, et al. The selective use of heparin/aspirin therapy, alone or in combination with intravenous immunoglobulin G, in the management of antiphospholipid antibody-positive women undergoing in vitro fertilization [J]. *American Journal of Reproductive Immunology*, 1998, 40(2): 74-82.
- [20] Grandone E, Villani M, Dentali F, et al. Low-molecular-weight heparin in pregnancies after ART-a retrospective study [J]. *Thrombosis Research*, 2014, 134(2): 336-339.
- [21] Lodigiani C, Di Micco P, Ferrazzi P, et al. Low-molecular-weight heparin in women with repeated implantation failure [J]. *Women's Health (London, England)*, 2011, 7(4): 425-431.
- [22] Di Micco P, Russo V, Mastroiacovo D, et al. In vitro fertilization procedures with embryo transfer and their association with thrombophilia, thrombosis and early antithrombotic treatments [Z]. 2020: 185-190.
- [23] Di Nisio M, Ponzano A, Tiboni GM, et al. Effects of multiple inherited and acquired thrombophilia on outcomes of in-vitro fertilization [J]. *Thromb Res*, 2018, 167: 26-31.
- [24] Lockshin MD. Assisted reproductive technologies for women with rheumatic AID [Z]. 2020: 85-96.
- [25] Nørgård BM, Larsen MD, Friedman S, et al. Decreased chance of a live born child in women with rheumatoid arthritis after assisted reproduction treatment: a nationwide cohort study [J]. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 2019, 78(3): 328-334.
- [26] Adakan S, Yoldemir T, Tavmergen E, et al. Predictivity of uterine artery, arcuate artery, and intraovarian artery Doppler indices measured on the day of human chorionic gonadotropin injection on pregnancy outcomes [J]. *Fertility and Sterility*, 2005, 84(2): 529-532.
- [27] Fanchin R. Assessing uterine receptivity in 2001: ultrasonographic glances at the new millennium [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2001, 943: 185-202.
- [28] Hoozemans DA, Schats R, Lambalk NB, et al. Serial uterine artery doppler velocity parameters and human uterine receptivity in IVF/

- ICSI cycles [J]. *Ultrasound in Obstetrics & Gynecology : the Official Journal of the International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*, 2008, 31(4) : 432-438.
- [29] Zhang T, He Y, Wang Y, et al. The role of three-dimensional power Doppler ultrasound parameters measured on hCG day in the prediction of pregnancy during in vitro fertilization treatment [J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2016, 203: 66-71.
- [30] Craciunas L, Gallos I, Chu J, et al. Conventional and modern markers of endometrial receptivity: a systematic review and meta-analysis [J]. *Human Reproduction Update*, 2019, 25 (2) : 202-223.
- [31] Li Z, Wang X, Guan Y, et al. Uterine artery blood flow and microvessel density by vaginal color Doppler ultrasonography in embryo implantation failure [J]. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2017, 14(5) : 4797-4800.
- [32] Tong R, Zhou Y, He Q, et al. Analysis of the guidance value of 3D ultrasound in evaluating endometrial receptivity for frozen-thawed embryo transfer in patients with repeated implantation failure [J]. *Annals of Translational Medicine*, 2020, 8(15) : 944.
- [33] Bruno V, Ticconi C, Martelli F, et al. Uterine and placental blood flow indexes and antinuclear autoantibodies in unexplained recurrent pregnancy loss: should they be investigated in pregnancy as correlated potential factors? A retrospective study [J]. *BMC Pregnancy and Childbirth*, 2020, 20(1) : 44.
- [34] Zhang K, Wang E, Li Y, et al. Role of low-molecular-weight heparin in altering uterine artery blood flow in recurrent spontaneous abortion: a prospective study [J]. *J Int Med Res*, 2020, 48(8) : 300060520945558.
- [35] 谭小方, 许健, 戴小颖, 等. 低分子肝素对胚胎反复种植失败患者子宫动脉血流的影响 [J]. *中国妇幼保健*, 2019, 34(13) : 3034-3036.
- [36] Pasquier E, de Saint Martin L, Bohec C, et al. Enoxaparin for prevention of unexplained recurrent miscarriage: a multicenter randomized double-blind placebo-controlled trial [J]. *Blood*, 2015, 125(14) : 2200-2205.
- [37] Schleussner E, Petroff D. Low-Molecular-Weight heparin for women with unexplained recurrent pregnancy loss [J]. *Annals of Internal Medicine*, 2015, 163(6) : 483-484.
- [38] Urman B, Ata B, Yakin K, et al. Luteal phase empirical low molecular weight heparin administration in patients with failed ICSI embryo transfer cycles: a randomized open-labeled pilot trial [J]. *Human Reproduction*, 2009, 24(7) : 1640-1647.
- [39] Berker B, Taşkın S, Kahraman K, et al. The role of low-molecular-weight heparin in recurrent implantation failure: a prospective, quasi-randomized, controlled study [J]. *Fertility and Sterility*, 2011, 95(8) : 2499-2502.
- [40] Hamdi K, Danaii S, Farzadi L, et al. The role of heparin in embryo implantation in women with recurrent implantation failure in the cycles of assisted reproductive techniques (without history of thrombophilia) [J]. *J Family Reprod Health*, 2015, 9(2) : 59-64.
- [41] Siristatidis C, Dafopoulos K, El-Khayat W, et al. Administration of prednisolone and low molecular weight heparin in patients with repeated implantation failures: a cohort study [J]. *Gynecological Endocrinology*, 2018, 34(2) : 136-139.
- [42] Yang XL, Chen F, Yang XY, et al. Efficacy of low-molecular-weight heparin on the outcomes of in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection pregnancy in non-thrombophilic women: a meta-analysis [J]. *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 2018, 97(9) : 1061-1072.

(收稿日期: 2021-04-07 编辑: 舒颀)

(上接第 10 页)

- [18] Clarke H, Harrison S, Perez MJ, et al. UK guidelines for the medical and laboratory procurement and use of sperm, oocyte and embryo donors (2019) [J]. *Hum Fertil (Camb)*, 2021, 24(1) : 3-13.
- [19] Flatscher-Thoni M, Bottcher B, Geser W, et al. Worlds apart or two sides of the same coin? Attitudes, meanings, and motives of potential oocyte and sperm donors in Austria [J]. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, 2020, 37(2) : 287-296.
- [20] Areias J, Gato J, Moura-Ramos M. Motivations and attitudes of men towards sperm donation: whom to donate and why? [J]. *Sex Res Social Policy*, 2021 : 1-12.
- [21] De La Fuente-Cortes BE, Cerda-Flores RM, Davila-Rodriguez MI, et al. Chromosomal abnormalities and polymorphic variants in couples with repeated miscarriage in Mexico [J]. *Reprod Biomed Online*, 2009, 18(4) : 543-548.
- [22] Demirhan O, Pazarbasi A, Suleymanova-Karahan D, et al. Correlation of clinical phenotype with a pericentric inversion of chromosome 9 and genetic counseling [J]. *Saudi Medical Journal*, 2008, 29(7) : 946-951.
- [23] Minocherhomji S, Athalye AS, Madon PF, et al. A case-control study identifying chromosomal polymorphic variations as forms of epigenetic alterations associated with the infertility phenotype [J]. *Fertility and Sterility*, 2009, 92(1) : 88-95.
- [24] Blanco P, Shlumukova M, Sargent CA, et al. Divergent outcomes of intrachromosomal recombination on the human Y chromosome: male infertility and recurrent polymorphism [J]. *Journal of Medical Genetics*, 2000, 37(10) : 752-758.
- [25] Ghafour IM, Allan D, Foulds WS. Common causes of blindness and visual handicap in the west of Scotland [J]. *British Journal of Ophthalmology*, 1983, 67(4) : 209-213.
- [26] Guggenheim JA, Kirov G, Hodson SA. The heritability of high myopia: a reanalysis of Goldschmidt's data [J]. *Journal of Medical Genetics*, 2000, 37(3) : 227-231.
- [27] Sanfilippo PG, Hewitt AW, Hammond CJ, et al. The heritability of ocular traits [J]. *Survey of Ophthalmology*, 2010, 55(6) : 561-583.
- [28] Alvarez-Peregrina C, Martinez-Perez C, Villa-Collar C, et al. A bibliometric and citation network analysis of myopia genetics [J]. *Genes (Basel)*, 2021, 12(3) : 447.
- [29] Hysi PG, Choquet H, Khawaja AP, et al. Meta-analysis of 542,934 subjects of European ancestry identifies new genes and mechanisms predisposing to refractive error and myopia [J]. *Nature Genetics*, 2020, 52(4) : 401-407.

(收稿日期: 2020-04-27 编辑: 向晓莉)