

# 富血小板血浆治疗薄型子宫内膜不孕症的研究进展

朱会会, 李慕白\*

作者单位: 150006 黑龙江 哈尔滨, 黑龙江中医药大学第一附属医院妇科一科

作者简介: 朱会会, 黑龙江中医药大学第一临床医学院硕士研究生在读, 主要研究方向为不孕症

\* 通信作者, E-mail: mubaili2010@sina.com

【关键词】 富血小板血浆; 薄型子宫内膜; 不孕症; 子宫内膜容受性

【中图分类号】R 711.6 【文献标志码】A 【文章编号】1674-4020(2025)02-070-04

doi:10.3969/j.issn.1674-4020.2025.02.22

薄型子宫内膜(thin endometrium, TE)是指子宫内膜厚度不足, 月经周期正常但月经量过少, 妊娠率及活胎率下降。通常认为取卵日、新鲜体外受精周期注射人绒毛膜促性腺激素日或冻融胚胎移植(frozen-thawed embryo transfer, FET)周期启动黄体酮日子宫内膜厚度 $<7\text{ mm}$ 为TE<sup>[1]</sup>。TE与妊娠结局存在相关性, 研究表明子宫内膜 $\leq 6\text{ mm}$ 的妇女妊娠率仅为29.43%<sup>[2]</sup>。

TE是生殖医学领域的一大棘手问题, 治“薄”是第一要务。富血小板血浆(platelet-rich plasma, PRP)可促进细胞增殖和新生血管形成, 降低子宫内膜中促炎因子的释放, 进而改善子宫内膜容受性(endometrial receptivity, ER)及生殖结果, 是修复子宫内膜和改善ER的一种新的替代方法, 为顽固性TE患者提供了一种安全经济、损伤小的治疗选择。本文旨在针对PRP治疗TE不孕症的临床研究进展及可能作用机制作一综述, 以期临床工作者治疗TE不孕症带来更多思路和方法。

## 1 TE 病因病理

TE通常继发于医源性宫腔多次操作、长期口服避孕药或不当应用促排卵药物等, 并伴有子宫内膜血管分布紊乱和腺体稀疏, 顽固性TE对药物治疗、刺激刮擦治疗和宫内注射粒细胞集落刺激因子等标准化治疗无效<sup>[3]</sup>。研究表明TE患者的子宫动脉血流阻抗水平较高, 子宫内膜血管明显减少<sup>[4]</sup>。人子宫内膜基质细胞(human endometrial stromal cells, HESCs)是子宫内膜中最丰富的细胞类型, 具有增殖基质的细胞亚群。Zhu等<sup>[5]</sup>发现TE患者子宫内膜中PDZ结合激酶(PDZ-binding kinase, PBK)的表达水平降低了2.43倍, 尤其是在子宫内膜间质细胞中表达水平下降, 这与细胞增殖标志物Ki67表达下降平行, PBK表达下调可抑制HESCs增殖, 促进HESCs凋亡, 导致子宫内膜变薄。Lv等<sup>[6]</sup>通过单细胞分辨率对正常和TE细胞进行分析研究, 证实表皮生长因子、多效生长因子和肿瘤坏死因子样弱凋亡诱导因子信号通路受损及信号素3B通路过度激活抑制

了HESCs增殖。近期研究发现, TE患者子宫内膜功能障碍主要是由于在缺血条件下子宫内膜上皮细胞的细胞骨架和细胞连接发生重塑<sup>[7]</sup>。

## 2 TE 影响妊娠结局的相关机制

目前TE与不良妊娠结局的相关机制尚未完全明确, 研究表明, 妊娠早期子宫内膜存在缺氧过程是正常的、生理性的, 对于正常的胎儿和胎盘发育必不可少<sup>[8]</sup>。正常排卵后子宫螺旋动脉收缩, 减少了流向子宫内膜表面的血流量, 因此降低了胚胎着床时功能层的氧浓度。但是TE患者功能层较薄或缺失, 基底层子宫内膜的氧浓度含量高, 可使胚胎接近螺旋小动脉而暴露在高浓度的氧气中, 不利于胚胎着床和胎儿的生长发育<sup>[9]</sup>。

## 3 PRP 概述及治疗 TE 的作用机制

### 3.1 PRP 概述

PRP是由外周静脉血经过两次离心, 加工去除红细胞制备而成, 是具有高浓度血小板的自体血浆制剂, 其中的血小板含量高于普通全血基线且活化的血小板可释放5~10倍高浓度的生长因子<sup>[10]</sup>。血小板中 $\alpha$ 颗粒活化后可释放多种趋化因子和生长因子, 如血小板衍生生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)、转化生长因子- $\beta$ (transforming growth factor, TGF- $\beta$ )、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)、胰岛素样生长因子、结缔组织生长因子、肝细胞生长因子、肿瘤坏死因子- $\alpha$ 、抗炎和促炎细胞因子等, 可诱导、调节参与组织修复的其他细胞增殖、迁移, 从而促进新血管生成、组织生长和愈合, 减轻炎症反应, 增加趋化性和免疫应答反应<sup>[11]</sup>。PRP优点是制剂的自体性质(不存在免疫反应和微生物传播风险)、制备简单快速(从抽血到应用大约30 min)、制备成本低等, 但也有禁忌证, 不推荐用于有凝血障碍的患者<sup>[12]</sup>。

PRP最初被引入医疗实践是其在骨科、整形外科和皮肤科等领域用来促进伤口愈合和组织修复<sup>[10]</sup>。目前,

在生殖医学上也有广泛应用,特别是在子宫内膜变薄、Asherman 综合征或卵巢早衰<sup>[13]</sup>。长期的临床实验证实 PRP 对反复胚胎移植失败的 TE 患者子宫内膜增厚有积极作用,有效提高临床受孕率,可改善不孕患者妊娠结局。

### 3.2 PRP 改善 ER

胚胎着床成功与否主要取决于胚胎发育程度和 ER。ER 对于胚胎成功植入至关重要,子宫内膜生长或血管状态不佳可能会导致周期反复取消或胚胎反复种植失败。多种因素可改变 ER,如子宫结构异常(如息肉和粘连)和子宫内膜厚度等。改善 ER 是一个复杂的过程,涉及许多分子参与和调节,包括细胞因子、生长因子、黏附分子和细胞骨架蛋白等<sup>[14]</sup>。PRP 通过释放细胞因子和生长因子,调节细胞迁移、黏附、增殖和分化,促进细胞外基质积累,进而促进细胞增殖、血管形成、抗炎作用和减轻纤维化程度,改善 ER<sup>[15]</sup>。同源盒基因 A10 (homobox A10, HOXA10) 是 ER 的主要标志物之一,是月经周期中子宫内膜功能和发育的重要调节因子。动物实验显示,宫腔灌注 PRP 处理组较乙醇组 HOXA10 表达明显增加,为 PRP 可能通过改善 ER 实现着床提供相关证据<sup>[16]</sup>。

### 3.3 PRP 促进子宫内膜再生和恢复

新生血管形成受生长因子调控,通过其自分泌和旁分泌特性,促进细胞活性(迁移、增殖和分化)和细胞外基质的形成,并增加子宫内膜厚度<sup>[17-18]</sup>。PRP 激活时  $\alpha$ -颗粒破裂释放多种生长因子,其中 PDGF、VEGF 和 TGF- $\beta$  等被认为在血管生成、细胞增殖和干细胞迁移中具有重要地位<sup>[19]</sup>。PDGF 对子宫内膜有多种作用:① 有促有丝分裂特性,诱导蜕膜细胞、子宫内膜上皮细胞和螺旋动脉平滑肌细胞的增殖;② 促进子宫内膜间质细胞 DNA 合成;③ 刺激子宫内膜基质细胞的趋化迁移;④ 促进子宫内膜基质细胞运动<sup>[20]</sup>。VEGF 通过其内皮趋化因子和促有丝分裂特性刺激新生血管形成,且可改善黄体中期血管通透性<sup>[21]</sup>。TGF- $\beta$  已被证明在月经期间调节子宫内膜蜕膜化、子宫免疫反应和子宫内膜修复,有助于成纤维细胞的增殖<sup>[20]</sup>。

另外 PRP 还可通过多种途径促进子宫内膜再生和修复,如上调促子宫内膜再生的关键基因——黑素转铁蛋白;刺激未分化的 HESC 与迁移增殖、组织再生、促炎反应和抗菌结果相关的基因表达;通过阻断磷酸肌醇 3-激酶信号传导,降低蜕膜化 HESC 与感染和迁移增殖相关基因的表达<sup>[22]</sup>。PRP 能够促进子宫内膜间充质干细胞(endometrial mesenchymal stem cells, EnMSCs)迁移和增殖,并随后分化为子宫内膜细胞<sup>[23]</sup>。

### 3.4 PRP 减轻子宫内膜炎症

慢性子宫内膜炎是由于各种微生物持续感染宫腔并释放致病物质导致子宫内膜上皮细胞、间质细胞和血管上皮细胞中趋化因子和黏附因子的异常表达,扰乱子宫内膜微环境,改变 ER 而影响胚胎着床<sup>[24]</sup>。PRP 通过抑制炎症过程的关键核因子  $\kappa$ B (nuclear factor kappa-B, NF- $\kappa$ B),调节前列腺素内过氧化物合酶 2 (cyclooxygenase2, COX-2) 表达和其他关键炎症和促炎细胞因子的表达,对免疫细胞的炎症信号进行调控<sup>[25]</sup>。PRP 一方面可增加趋化因子如趋化因子配体 5、趋化因子配体 7 和脂素 A4 的表达水

平,以减少多形核中性粒细胞对炎症组织的吸引力,并通过血管壁进入子宫腔,进而减轻宫腔内炎症<sup>[25]</sup>;另一方面,可使白细胞介素-1 $\beta$ 、白细胞介素-8、诱导型一氧化氮合酶和 COX-2 等促炎基因表达显著下调<sup>[26]</sup>。Reghini 等<sup>[27]</sup>对慢性子宫内膜炎患者子宫灌注 PRP 治疗,24 h 后观察到中性粒细胞百分比显著减少,证明 PRP 对子宫内膜有显著抗炎作用。动物研究显示 PRP 可能维持胚胎植入过程中白细胞介素-6 的平衡,白细胞介素-6 刺激白血病抑制因子的合成及分泌,既减轻了炎症的过度刺激,又可改善 ER<sup>[28]</sup>。

### 3.5 PRP 抗纤维化作用

PRP 减轻子宫内膜纤维化可能通过下调 1A 型胶原、转化生长因子  $\beta$ 1、金属蛋白酶-1 组织抑制剂等纤维化相关因子的表达,从而降低纤维化程度<sup>[25]</sup>。PRP 减轻子宫内膜纤维化主要是通过 PDGFs 发挥作用,PDGFs 家族中最活跃的异构体 PDGFBB 可与多种受体结合,激活多条信号通路,促进细胞迁移、存活和发育,并参与伤口修复、肌腱重建和溃疡愈合<sup>[29]</sup>。Zhang 等<sup>[29]</sup>对月经源性基质细胞(menstrual blood mesenchymal stem cells, MenSCs)进行体外功能测定认为,PDGFBB 通过抑制 Yes 相关蛋白(Yes-associated protein, YAP)活性扩增 MenSCs 来源的外泌体来减轻子宫内膜纤维化,揭示了 PRP 增强 MenSCs 修复组织损伤能力的新机制,为改善子宫内膜纤维化提供潜在选择。

## 4 PRP 对 TE 患者子宫内膜及妊娠结局的影响

### 4.1 PRP 临床治疗的有效性

研究显示,宫腔灌注 PRP 24~48 h 后可增加子宫内膜厚度,提高临床妊娠率。最早在 2015 年 Chang 等<sup>[30]</sup>首次在 FET 周期中对常规治疗无效的 5 例 TE 患者使用 PRP 治疗,经 PRP 灌注 24~48 h 后,子宫内膜厚度增加,妊娠结局改善;在 2019 年增加样本量(64 例)后发现,灌注 PRP 后,PRP 组子宫内膜厚度为( $7.65 \pm 0.22$ )mm,明显厚于对照组(未进行 PRP 灌注)( $6.52 \pm 0.31$ )mm ( $P < 0.05$ );此外,PRP 组种植率和临床妊娠率均显著高于对照组( $27.94\%$  vs.  $11.67\%$ ,  $44.12\%$  vs.  $20.00\%$ ,  $P < 0.05$ )。PRP 宫内灌注对于反复胚胎植入失败的患者有益,并且在只有 1 次胚胎植入失败史的不孕患者中效果更显著。Fattahi 等<sup>[31]</sup>研究显示,PRP 能有效提高 2 次及以上接受辅助生殖植入失败患者的妊娠率,能显著提高只有 1 次植入失败妇女的活产率,并在接受供体卵子的反复植入失败妇女中,PRP 也可改善其妊娠结局,但无统计学意义( $P = 0.15$ )。同样 Fujii 等<sup>[32]</sup>在一项包含 70 例难治性 TE 和 41 例反复种植失败(recurrent implantation failure, RIF)但无 TE 的回顾性研究中得出类似结果,宫腔灌注 PRP 增加了 RIF 或 TE 患者的子宫内膜厚度,并改善了妊娠结局,此外,研究还发现 PRP 可提高经历 3 次以内植入失败的 RIF 患者的成功种植率。PRP 在治疗 TE 患者中多以宫腔灌注为主,经宫颈将 PRP 注入宫腔内,直接作用于子宫内膜,可在短时间内促进子宫内膜增生,增加子宫内膜厚度。Yu 等<sup>[11]</sup>比较宫腔灌注和宫腔镜下注射 PRP 在整倍体 FET 周期中对持续性 TE 患者的疗效,结果显示与对照组相比,二者都可增加子宫内膜厚

度、提高种植率和临床妊娠率,但宫腔灌注 PRP 对增加子宫内膜厚度更有效。抗苗勒氏管激素水平与 PRP 干预的必要性呈负相关,提示较高的卵巢储备可能会减少重复治疗的必要性<sup>[33]</sup>。在一项系统回顾和荟萃分析中,对粒细胞集落刺激因子、外周血单核细胞、人绒毛膜促性腺激素和 PRP 在内的宫内灌注疗法改善 RIF 妇女妊娠结局的疗效进行研究,结论认为所有这些治疗方法都能提高妊娠率,但 PRP 最有效<sup>[22]</sup>。

#### 4.2 PRP 临床治疗的局限性

值得注意的是,PRP 治疗存在诸多局限性,比如 PRP 宫内灌注并未改善 RIF 伴多囊卵巢综合征患者的妊娠结局<sup>[14]</sup>;肥胖会减弱 PRP 的有益作用,影响临床妊娠率<sup>[34]</sup>;PRP 并不能作为子宫内膜厚度正常(7 mm)合并 RIF 患者体外受精-胚胎移植的有效辅助治疗手段<sup>[35]</sup>;PRP 治疗并不适用于所有 TE 不孕患者,如血红蛋白 < 11 g/dL、血小板计数 < 1500 万/mm<sup>3</sup>、血液传播疾病(乙型肝炎、丙型肝炎、梅毒、人类免疫缺陷病毒感染等)以及活动性下生殖道感染的患者不推荐使用<sup>[32]</sup>;PRP 的疗效很大程度上依赖于制备技术的规范化和质量的严格控制,但国内外尚未制定标准化的制备方法,导致治疗效果不尽相同。

#### 5 小结

目前大多临床研究证明子宫内膜厚度与妊娠结局存在相关性,PRP 可辅助顽固型 TE 患者促进内膜再生、改善子宫局部血流、提高 ER,进而增加临床妊娠率和活产率<sup>[9]</sup>。作为一种自体生物材料,PRP 可最大限度地降低身体创伤、免疫反应和传染病感染的风险。但是由于患者的个体差异性和疾病的多样性,目前还没有确切证据支持宫腔灌注 PRP 的最佳血小板浓度、使用剂量、注入频率及最佳方案。为探索 PRP 在生殖领域的应用,标准化的 PRP 制备方案在未来研究中至关重要,未来仍需进一步的前瞻性、大型和高质量的随机对照试验来确定 PRP 治疗 TE 的最佳用药方案及最大受益亚群。

**利益冲突** 作者均声明无利益冲突。

#### 【参考文献】

- [1] 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.
- [2] Salman MM, Zaki AM, El-Gamal HH, et al. Effect of intrauterine infusion of autologous platelet-rich plasma in patients with refractory thin endometrium undergoing in vitro fertilization [J]. Prz Menopauzalny, 2023, 22(2):77-82.
- [3] Hu J, Song K, Zhang J, et al. Effects of menstrual blood-derived stem cells on endometrial injury repair [J]. Mol Med Rep, 2019, 19(2): 813-820.
- [4] Pandey D, Bajaj B, Kapoor G, et al. Intrauterine instillation of autologous platelet-rich plasma in infertile females with thin endometrium undergoing intrauterine insemination; an open-label randomized controlled trial [J]. AJOG Glob Rep, 2023, 3(2):100172.
- [5] Zhu Q, Yao S, Dong Y, et al. Down-regulation of PBK inhibits proliferation of human endometrial stromal cells in thin endometrium [J].

Reproductive biology and endocrinology:RB&E,2022,20(1):25.

- [6] Lv H, Zhao G, Jiang P, et al. Deciphering the endometrial niche of human thin endometrium at single-cell resolution [J]. Proc Natl Acad Sci the U S A, 2022, 119(8):e2115912119.
- [7] Peng T, Yang S, Lian W, et al. Cytoskeletal and inter-cellular junction remodelling in endometrial organoids under oxygen-glucose deprivation: a new potential pathological mechanism for thin endometria [J]. Hum Reprod, 2024, 39(8):1778-1793.
- [8] Zhao H, Wong RJ, Stevenson DK. The impact of hypoxia in early pregnancy on placental cells [J]. International Journal of Molecular Sciences, 2021, 22(18):9675.
- [9] Mahajan S, More A, Dutta S, et al. The effect of superoxide dismutase mimetic drug in an infertile patient with thin endometrium [J]. Cureus, 2024, 16(1):e53077.
- [10] Sharara FI, Lelea LL, Rahman S, et al. A narrative review of platelet-rich plasma (PRP) in reproductive medicine [J]. J Assist Reprod Genet, 2021, 38(5):1003-1012.
- [11] Yu TN, Lee TH, Lee MS, et al. Intrauterine infusion and hysteroscopic injection of autologous platelet-rich plasma for patients with a persistent thin endometrium; a prospective case-control study [J]. J Clin Med, 2024, 13(10):2838.
- [12] Streit-Cieckiewicz D, Kołodźńska A, Futyma-Gąbka K, et al. Platelet rich plasma in gynecology-discovering undiscovered-review [J]. Int J Environ Res Public Health, 2022, 19(9):5284.
- [13] Varghese J, Acharya N. Platelet-rich plasma: a promising regenerative therapy in gynecological disorders [J]. Cureus, 2022, 14(9):e28998.
- [14] Xu Y, Hao C, Fang J, et al. Intrauterine perfusion of autologous platelet-rich plasma before frozen-thawed embryo transfer improves the clinical pregnancy rate of women with recurrent implantation failure [J]. Front Med(Lausanne), 2022, 9:850002.
- [15] Eftekhari M, Neghab N, Khani P. Effectiveness of autologous platelet-rich plasma therapy in women with repeated implantation failure: a randomized clinical trial [J]. Int J Fertil Steril, 2024, 18(2):162-166.
- [16] Jang HY, Myoung SM, Choe JM, 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.
- [17] Gangaraju B, Mahajan P, Subramanian S, et al. Lyophilized Platelet-rich plasma for the management of thin endometrium and facilitation of in-vitro fertilization [J]. JBRA Assist Reprod, 2023, 27(1):55-59.
- [18] Giusti I, D'Ascenzo S, Macchiarelli G, et al. In vitro evidence supporting applications of platelet derivatives in regenerative medicine [J]. Blood Transfus, 2020, 18(2):117-129.
- [19] Khadivi F, Koruji M, Akbari M, et al. Application of platelet-rich plasma (PRP) improves self-renewal of human spermatogonial stem cells in two-dimensional and three-dimensional culture systems [J]. Acta Histochem, 2020, 122(8):151627.
- [20] Kim MK, Song H, Lyu SW, et al. Platelet-rich plasma treatment in patients with refractory thin endometrium and recurrent implantation failure: a comprehensive review [J]. Clin Exp Reprod Med, 2022, 49(3):168-174.
- [21] Vali S, Saso S, Bracewell MT, et al. The clinical application of platelet-rich plasma in the female reproductive system; a narrative review [J]. Life (Basel), 2023, 13(12):2348.
- [22] Karadbhajn P, Dzoagbe HY, More A. Platelet-rich plasma (PRP) for endometrial treatment efficacy and safety in assisted reproductive technology: a comprehensive review [J]. Cureus, 2024, 16(5):e59728.