

## • 专家共识 •

## 自体单采富血小板血浆治疗薄型子宫内膜的专家共识

中国输血协会临床输血管理专业委员会  
富血小板血浆创新技术专家联盟子宫修复项目组

**【摘要】** 薄型子宫内膜作为生殖医学领域一项亟待解决的难题，可造成临床妊娠率、活产率显著降低。自体富血小板血浆（PRP）可用于薄型子宫内膜治疗，但PRP的制备方式、储存方法和治疗方案等有待明确。本共识由多家已开展自体单采PRP治疗薄型子宫内膜的医疗机构相关输血医学和生殖医学专家共同探讨形成，旨在建立自体单采PRP治疗薄型子宫内膜的推荐方案，为推动该技术的规范化应用提供参考。

**【关键词】** 自体单采富血小板血浆 薄型子宫内膜 专家共识

**【中图分类号】** R457 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-2587 (2023) 03-0289-08

薄型子宫内膜是指子宫内膜厚度低于能够获得妊娠的厚度阈值<sup>[1-2]</sup>，通常由患者雌激素水平低、先天子宫畸形、既往宫腔操作史、子宫内膜感染、长期服用避孕药等引起，在一定程度上可影响临床妊娠率及活产率，增加妊娠期发生产科并发症的风险<sup>[3-6]</sup>。富血小板血浆（platelet-rich plasma, PRP）因其含多种生长因子和细胞因子，在细胞增殖分化、血管生成、组织再生中发挥重要作用<sup>[7]</sup>。越来越多的研究发现自体PRP可用于治疗薄型子宫内膜，但不同研究中PRP的制备方式、储存方法和治疗方案差异较大，临床治疗效果也不尽相同<sup>[8-13]</sup>。

为推动富血小板血浆技术的科学化、专业化、规范化和标准化进程，中国输血协会输血管理专业委员会成立富血小板血浆创新技术专家联盟，同时设立子宫修复项目组，致力于富血小板血浆在子宫内膜修复领域的相关研究和应用。本共识经由富血小板血浆创新技术专家联盟子宫修复项目组成员及相关领域专家结合PRP理论研究及临床实践共同探讨形成，旨在为各医疗机构开展自体单采富血小板血浆治疗薄型子宫内膜的规范化应用提供有益参考。

**1 共识背景** 在辅助生殖技术（assisted reproductive technology, ART）中，成功的着床和分娩取决于子

宫内膜的容受性和胚胎质量，其中子宫内膜容受性对胚胎的着床和生长至关重要<sup>[14]</sup>。在胚胎移植失败的群体中，子宫内膜容受性不良者占比可达2/3以上<sup>[15-16]</sup>。作为子宫内膜容受性的影像学指标，子宫内膜厚度一定程度上也影响了胚胎移植后的妊娠结局<sup>[17-19]</sup>。薄型子宫内膜是指子宫内膜厚度低于能够获得妊娠的厚度阈值，在中华医学会生殖医学分会发布的《辅助生殖技术中异常子宫内膜诊疗的中国专家共识》（2018）中推荐将薄型子宫内膜定义为ART中子宫内膜厚度 $< 7 \text{ mm}$ <sup>[17]</sup>。女性不孕患者中，薄型子宫内膜的发生率约为1%~2.5%<sup>[19-20]</sup>。研究发现，子宫内膜过薄可导致反复种植失败、体外受精-胚胎移植治疗周期取消，甚至可能增加妊娠成功后子痫前期、胎盘早剥等产科妊娠并发症的风险，导致临床妊娠率、活产率显著降低<sup>[21-27]</sup>。

薄型子宫内膜可由多种原因和疾病引起，炎症、药物性损伤、医源性损伤均可使子宫内膜变薄<sup>[4]</sup>。其中避孕药等药物造成的机能性内膜菲薄，停药后多可恢复；反复宫腔操作、子宫内膜结核、子宫动脉栓塞术、宫腔感染和子宫内膜炎等造成的子宫内膜损伤、子宫肌层病变可引起器质性内膜菲薄<sup>[3, 5]</sup>，部分重度炎症或子宫基底层严重受损者可形成难治性薄型子宫内膜，此外还有一部分原因不明的薄型子宫内膜<sup>[6]</sup>。薄型子宫内膜病理生理机制表现为血管内皮生长因子（vascular endothelial growth factor, VEGF）表达水平降低、子宫内膜纤维化水平增加、宫腔粘连、间质减少以及子宫动脉高血流阻抗等<sup>[28]</sup>。目前临床上多采用雌激素疗法、低剂量阿司匹林、维生素E、枸橼酸西地那非、己酮可可碱、宫腔灌注粒细胞集落刺激因子和干细胞疗法等改善血流灌注、增加子宫内膜厚度和胚胎着床率<sup>[29-34]</sup>，但部分患者特别是难治性薄型子宫内膜通常疗效不佳。近年来研究发现，

DOI: 10.3969/j.issn.1671-2587.2023.03.001

执笔作者：穆士杰（空军军医大学第二附属医院）、赵树铭（贵黔国际总医院）、王文婷（空军军医大学第二附属医院）

通信作者：胡丽华，主任医师，主要从事临床输血与免疫相关研究，（E-mail）lxhhulh@126.com。

共同通信作者：宫济武，主任技师，主要从事输血管理、免疫血液学、临床输血等研究，（E-mail）13910066259@139.com。

共同通信作者：单桂秋，主任医师，主要从事临床输血及血小板拓展应用方面的研究，（E-mail）rabbit\_2007@126.com。

PRP因含有高浓度协同生长因子,可促进受损组织生长与修复,已成为薄型子宫内膜治疗的新型技术<sup>[34-35]</sup>。

PRP是全血离心后分离得到的富含血小板的血浆成分,含有高浓度的血小板(通常为全血的3倍以上)、一定量的白细胞和纤维蛋白<sup>[36-38]</sup>。血小板激活后可诱导 $\alpha$ 颗粒脱颗粒释放出血小板源性生长因子(platelet-derived growth factor, PDGF)、表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)、VEGF、转化生长因子(transforming growth factor, TGF)、胰岛素样生长因子(insulin-like growth factor, IGF)和成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)等多种细胞因子,具有促进细胞增殖、迁移和组织再生的作用<sup>[39-45]</sup>。目前PRP已用于骨科、颌面外科、疼痛医学科和整形美容科等学科的治疗中<sup>[46-52]</sup>,并发布多项共识,但在生殖医学领域尚处于探索阶段。越来越多的研究发现,PRP可用于薄型子宫内膜的治疗,但不同研究中PRP制备方法、产品质量、保存方式以及治疗方案存在差异,治疗效果不尽相同。PRP来源包括自体 and 异体,其中自体PRP可避免异源性免疫排斥及血源性传染病风险,更易为患者接受<sup>[53]</sup>。目前开展的临床研究多使用自体PRP,因此本共识中的PRP仅指自体PRP。根据《自体富血小板血浆制备技术专家共识》,将血细胞分离机采集制备PRP作为推荐的首选方法,该方法具有污染率低、采集产品血小板浓度和纯度高、红细胞和白细胞混入率低、患者自体血液损失少、单次采集可多次使用等优点,可获得质量相对标准化、采集流程可控的自体PRP产品<sup>[54]</sup>,因此本共识推荐使用血细胞分离机制备PRP。

## 2 PRP治疗薄型子宫内膜机制

**2.1 促进子宫内膜细胞增殖、生长:** PRP中高浓度的生长因子如PDGF、EGF、VEGF、TGF、IGF和FGF等能协同作用,通过激活核因子 $\kappa$ B(nuclear factor kappa-B, NF- $\kappa$ B)、磷酸酰肌醇3-激酶、血小板源性生长因子受体、蛋白激酶B等细胞膜表面信号通路促进细胞有丝分裂,促进子宫内膜上皮细胞、子宫内膜基质成纤维细胞、子宫内膜间充质干细胞(endometrial mesenchymal stem cells, EnMSCs)和骨髓源性间充质干细胞(bone mesenchymal stem cells, BMSCs)的迁移,促进子宫基质细胞及EnMSCs的增殖<sup>[7, 55-56]</sup>,使子宫内膜功能层上皮细胞增殖、腺上皮数量增多,诱导子宫内膜上皮的分化,促进子宫内膜生长<sup>[57-63]</sup>。

PRP中的纤维蛋白原激活后可形成凝胶,为细

胞的增殖和迁移提供临时支架,同时可保护血小板释放的生物活性因子免受蛋白水解酶降解的影响,并可实现缓慢释放<sup>[64]</sup>,以维持较长时间作用于靶细胞。此外,PRP能促进细胞增殖及血管生成相关的角蛋白、同源盒基因A10(homobox A10, HOXA10)和VEGF等表达显著增加,使子宫内膜腺体数目增高,内膜纤维化减少,通过促进腺体细胞增生,有利于改善胶原蛋白的合成、分泌,加快损伤组织的修复,从而改善子宫内膜容受性<sup>[9-13]</sup>。

**2.2 促血管形成:** 薄型子宫内膜通常血管状态不佳、血供不足,病理表现为子宫动脉的高血流阻抗、内膜生长不良、VEGF表达降低以及血管发育不良<sup>[5]</sup>。PRP中的高浓度生长因子能够通过诱导血管内皮细胞的迁移、增殖及分化,促进新生血管生成,进一步改善子宫内膜血供状态<sup>[65-67]</sup>,还可通过调节血管通透性优化胚胎植入<sup>[68]</sup>。

**2.3 抗炎:** 薄型子宫内膜患者常发生炎症级联反应,诱导1型辅助性T细胞(type 1 helper T lymphocytes, Th1)产生炎症因子,导致子宫内膜容受性降低<sup>[69-70]</sup>。PRP中的PDGF、FGF、血小板因子4(Platelet factor 4, PF4)等细胞因子能够趋化巨噬细胞及中性粒细胞募集<sup>[71-72]</sup>,增加纤维化抑制因子基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)-3、MMP-7和MMP-26产生,介导白介素(interleukin, IL)-1 $\alpha$ 、IL-1 $\beta$ 和IL-10的表达<sup>[60]</sup>,降低IL-6的生成<sup>[73]</sup>,抑制子宫内膜中炎症因子的释放、纤维瘢痕的形成以及过度的炎症反应<sup>[74]</sup>,减缓受损子宫内膜的纤维化进程<sup>[75-78]</sup>。此外,PRP中含有的白细胞和抗菌蛋白,可直接参与机体的免疫防御,干扰DNA合成、抑制酶活性<sup>[65]</sup>,导致细菌蛋白合成受阻,同时清除病原微生物及凋亡细胞,控制氧自由基及炎症因子释放,预防炎症的发生,同时起到抗炎的治疗效果<sup>[79-80]</sup>。

**3 适应证和禁忌证** 基于目前PRP治疗薄型子宫内膜的认识水平,较难准确提出其适应证和禁忌证,结合国内外研究进展及本共识专家临床应用经验,推荐适应证和禁忌证如下。

**3.1 适应证:** 薄型子宫内膜、反复宫腔操作(如宫腔粘连分离术)、子宫内膜结核(非活动性)、子宫动脉栓塞术、宫腔感染和子宫内膜炎等造成的子宫内膜基底层损伤。对部分重度炎症或子宫内膜基底层严重受损等形成的难治性薄型子宫内膜也可尝试治疗。

**3.2 禁忌证:** 包括绝对禁忌证和相对禁忌证。绝对禁忌证:脓毒血症;血小板功能障碍综合征及重度血小板减少等凝血功能障碍;血液动力失稳、冠心病、严

重主动脉瓣狭窄等心脑血管疾病患者；有活动性癫痫病史者；其他血液系统疾病者；重要器官功能不全的患者等。相对禁忌证：贫血、非甾体类消炎药物停药未超过48 h；全身皮质激素治疗停药未超过2周；高脂血症；发热等。

#### 4 单采PRP制备与储存

##### 4.1 制备

**4.1.1** 充分评估患者病情、体征及血管情况，确定采集和治疗方案。征得患者知情同意并签署同意书后，进行必要的采集前检查，如身高、体重、血常规和凝血功能等。

**4.1.2** 遵照操作规程，使用血细胞分离机采集患者PRP。通常单次采集40 mL左右即可满足一个疗程PRP使用量。

**4.1.3** 采集过程中严密观察患者情况，发现不良反应及时处理。

**4.1.4** 采集完毕，指导患者加重按压穿刺点10~15 min后，继续观察患者至少10~15 min。

**4.1.5** PRP产品袋分离时，应使用热合机；分装时，应在洁净环境无菌条件下根据治疗方案需要的治疗次数使用血小板专用保存袋、无菌接驳机、热合机等。PRP外包装应粘贴标签，标签上至少具有患者姓名、唯一识别码（门诊号或住院号ID）、PRP采集时间、采集量、效期等内容。

**4.1.6** 操作记录包括：患者信息，如姓名、年龄、身高、体重、采集前红细胞压积和血小板计数；采集信息：如采集时间、采集量、循环血量、抗凝剂使用量；采集过程：是否顺利，有无不良反应发生及不良反应处理措施、结果等。

**4.1.7** PRP自采集日起可在血小板专用振荡保存箱内（ $22\pm 2$ ）℃保存5 d，也可长期低温冻存（-80℃）保存6个月，37℃解冻后使用。

**4.2 质量控制：**影响单采PRP中血小板浓度的因素较多，包括患者因素（红细胞压积、血小板计数、血脂水平、使用药物、静脉通路选择等）、采集程序因素（离心力、离心时间、离心温度、抗凝剂等）、其他因素（环境、分装方法、保存方式、激活剂使用等）。因此，PRP标准化制备的全程质量控制，对于治疗的有效性具有重要意义。

**4.2.1 患者因素：**采集前检查患者血管、血小板计数、血红蛋白和红细胞压积是否满足采集要求。实践经验发现，当患者红细胞压积低于28%、血红蛋白小于100 g/L不建议采集。有文献报道，血小板计数在 $(100\sim 150)\times 10^9/L$ 时，PRP采集也是安全可行

的<sup>[81]</sup>。还有研究发现，剧烈运动后采集的PRP血小板浓度可大幅增加<sup>[65]</sup>。部分研究显示，服用阿司匹林、氯吡格雷、萘普生患者采集的PRP中，生长因子水平下降，细胞外基质蛋白、透明质酸和纤连蛋白减少<sup>[82]</sup>，故建议采集PRP前相关药物应至少停药48 h。此外，不建议在宫腔粘连分离术后当天采集PRP，患者可能因麻醉剂及手术空腹等原因，造成单采时出现恶心、呕吐等不良反应。需要说明的是，由于单采PRP的仪器通常依据管路中含血小板的血浆层比浊度、透射率等光学探测方法来判断血小板层，无法有效分离出重度乳糜患者血小板，因此高脂血症患者单采PRP时可能出现仪器无法采集的情况，故建议患者在采集前一天及当天低脂饮食。

**4.2.2 采集程序因素：**建立完善的单采PRP标准操作规程，严格遵照规程使用具有相应资质、符合国家质检要求的仪器及配套的一次性使用耗材管路、抗凝剂采集PRP。单采PRP使用的血细胞分离机具有自动集成化程度高、制备环境密闭、血小板浓度可控和产品污染率低、安全性高等特点，避免了人工分离的技术差异，减少了离心力、离心时间、离心温度等因素对PRP产品质量的影响。单采制备的PRP中血小板浓度通常高于手工法制备，可达到采集全血中血小板浓度的4~6倍，甚至更高。有文献报道，低浓度的PRP对子宫内膜细胞的增殖、囊胚生成率和细胞数量有积极作用，而高浓度可影响增殖率并导致负面作用，减少胚胎数量<sup>[55]</sup>，推荐PRP中血小板浓度应以全血的3~8倍[血小板浓度为 $(1\ 000\pm 200)\times 10^9/L$ ]为宜。单采PRP中红细胞、白细胞含量显著低于手工制备法。目前没有证据表明高白细胞含量的PRP对薄型子宫内膜的治疗更为有益。高红细胞含量的PRP注射可能导致微循环功能障碍、血管收缩、血管内皮损伤甚至形成栓塞的风险，因此认为治疗使用的PRP应尽可能降低红细胞含量。单采PRP推荐使用枸橼酸-枸橼酸钠-葡萄糖（ACD）作为抗凝剂<sup>[54]</sup>。

**4.2.3 其他因素：**采血场所应配备室内温度、湿度调节和空气消毒设施，室内温度和湿度应符合GB/T18883规定的要求，采血区域空气的细菌菌落总数应符合现行《医疗机构消毒技术规范》和《医院消毒卫生标准》中Ⅲ类环境标准的要求。PRP产品袋热合分装时，可通过截取含PRP产品的连接管检测血小板浓度、白细胞和红细胞混入量的方法进行质量控制。但白细胞、红细胞允许混入量的具体指标尚无定论。

**4.2.4 保存条件及效期** 大量研究证实PRP可以长期保存，低温保存不影响PRP中生物活性物质的释

放<sup>[14, 34-35]</sup>, 且冻融过程可能有利于部分生长因子的释放<sup>[24, 44]</sup>。研究涉及的储存方式包括-20℃、-30℃、-80℃和液氮保存, 但相应保存温度下的最佳保存时间还有待进一步研究。也有文献报道新鲜制备PRP在6 h内使用效果更佳<sup>[45]</sup>。结合专家组临床实践, 长期保存推荐-80℃冻存PRP, 保存期不超过6个月; 采集当日使用的PRP推荐(22±2)℃血小板专用振荡保存箱保存。

**5 推荐治疗方案** 综合国内外研究进展及临床实践经验, 推荐薄型子宫内膜患者在月经周期第7~8 d或月经干净2~3 d, 进行第一次PRP宫腔灌注。通过放置球囊、使用取卵针、人工授精管或胚胎移植管等进行宫腔灌注。灌注方法: 应用取卵针、人工授精管或胚胎移植管等, 超声引导下经宫颈沿子宫曲度插入宫腔, 调整管尖距宫底约0.5 cm, 将PRP无阻力下缓缓注入; 应用球囊者可使用球囊上连通管进行灌注。每次灌注剂量>1 mL, 通常不超过3~5 mL。治疗期间通过超声监测子宫内膜厚度、内膜形态及内膜血流动力学指标, 如达到治疗效果, 可以进行内膜转化, 择期冻融胚胎移植(freeze-thaw embryo transfer, FET); 如子宫内膜厚度未达到目标值, 间隔2~3 d可再次灌注。当月行胚胎移植者, 最迟灌注日人工周期准备内膜者不晚于孕酮转化日, 自然周期内膜准备者不晚于促黄体激素(luteinizing hormone, LH)峰日。通常一个疗程灌注3~5次。

难治型薄型子宫内膜患者可采取PRP注射治疗。在月经干净3~7 d或宫腔粘连分离术后, 应用取卵针或穿刺针在宫腔内对子宫内膜下层进行PRP多点注射, 注射深度约1 cm, 注射剂量约0.5~1 mL。如未达到治疗效果, 间隔2~3 d进行PRP宫腔灌注, 每次灌注剂量>1 mL, 通常不超过3~5 mL。

PRP使用前是否需要激活存在争议, 有学者认为未激活的PRP对生长因子随时间的生理性释放有益<sup>[8]</sup>, 且激活后的PRP短时间可形成凝胶状, 对宫腔灌注和注射有一定的影响, 建议根据临床治疗需求决定是否激活。目前常用的激活剂包括葡萄糖酸钙、氯化钙和凝血酶<sup>[32]</sup>, 考虑到异源性原因, 不支持将凝血酶作为激活剂<sup>[42]</sup>。

**6 不良反应** 单采PRP较少出现献血反应, 最常见的不良反应是由抗凝剂枸橼酸盐引起的低钙反应, 主要表现为口唇发麻, 严重者发生抽搐, 可应用葡萄糖酸钙治疗。其次是低血容量引起的血管迷走神经症状, 多表现为心慌、头晕、面色苍白等轻度反应, 一般通过调整患者体位至头低脚高、给予患者50%高渗葡萄

糖或糖水即可缓解; 严重时暂停采集, 立即回输血液, 确保患者安全。个别患者可出现穿刺引起的血肿(瘀斑), 这是因血液从血管穿刺处流出并在皮下软组织中淤积所致。发现血肿应停止采血, 用敷料紧压穿刺点至少15 min, 同时让患者将手臂抬高至心脏水平以上, 24 h内采取局部冷敷, 24 h后局部热敷, 通常一周内可自行消散。

目前尚无PRP宫腔治疗不良事件报道, 个别患者灌注后出现腹胀等轻度不适感及阴道分泌物增多等情况, 多可自行缓解。目前尚无宫腔感染的案例报道。

**7 结语** 单采PRP已逐渐发展为治疗薄型子宫内膜的新兴技术, 但因患者个体及疾病因素的差异和治疗方案多样, 治疗效果也不尽相同。单采PRP最佳血小板浓度、白细胞含量、红细胞含量、治疗最佳剂量、最优方案等诸多问题仍亟待解决, 探索PRP在生殖领域的应用还需要多中心、大样本的前瞻性随机对照研究及基础研究。本共识主要依据已开展PRP治疗薄型子宫内膜医疗机构的临床实践及目前的国内外相关文献研究撰写, 受限于目前获得的文献资料及临床数据较少, 且执笔人的水平有限, 共识内容仅供同道参考, 希望能为PRP治疗薄型子宫内膜的规范化开展及应用奠定基础。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

共识顾问: 王全立(解放军总医院第五医学中心)、钱宝华(海军军医大学第一附属医院)、汪德清(解放军总医院第一医学中心)

本共识专家由全国各地116名生殖医学和输血医学专家组成, 专家名单如下(并列共识第一作者, 以姓氏笔划为序):

于月新(解放军北部战区总医院)、于洋(解放军总医院第一医学中心)、于笑难(解放军北部战区总医院)、马文红(广西柳州市妇幼保健院)、马现君(山东大学齐鲁医院)、马蕊(云南省第一人民医院)、王文婷(空军军医大学第一附属医院)、王文婷(空军军医大学第二附属医院)、王全立(解放军总医院第五医学中心)、王宝燕(西安交通大学第一附属医院)、王秋实(中国医科大学附属盛京医院)、王勇军(中南大学湘雅二医院)、王莹(云南省第一人民医院)、王海燕(青岛大学附属医院)、韦红兰(广西柳州市妇幼保健院)、韦海春(广西柳州市妇幼保健院)、文军(新疆维吾尔自治区人民医院)、文爱清(陆军特色医学中心)、方先松(赣南医学院第一附属医院)、尹文(空军军医大学第一附属医院)、孔伟(贵黔国际总医院)、龙寄和(湖南

省湘潭市中心医院)、叶光勇(浙江大学医学院附属妇产科医院)、田尚玉(陆军第九四七医院)、白岩(京东中美医院)、包洪初(烟台毓璜顶医院)、邢颜超(新疆军区总医院)、吕兴钰(成都西囡妇科医院)、朱文英(江南大学附属医院)、刘久波(湖北医药学院附属医院)、刘西茹(重庆医科大学附属第一医院)、刘志伟(浙江大学医学院附属邵逸夫医院)、刘春霞(兰州大学第一医院)、刘铁梅(吉林大学白求恩第三医院)、刘海萍(解放军联勤保障部队第九六〇医院)、刘朝霞(赣南医学院第一附属医院)、刘瑾(湖南省湘潭市中心医院)、汤秀明(青岛大学附属医院)、苏雪梅(新疆军区总医院)、李玉艳(陆军军医大学第一附属医院)、李宁(中南大学湘雅医院)、李忠俊(陆军军医大学第二附属医院)、李晶晶(重庆医科大学附属第二医院)、李碧娟(中南大学湘雅医院)、杨龙飞(空军军医大学第二附属医院)、杨江存(陕西省人民医院)、杨爱军(济宁医学院附属医院)、杨乾坤(郑州大学第一附属医院)、肖西峰(空军军医大学第二附属医院)、吴刚(恩施州中心医院)、吴江(上海交通大学医学院附属仁济医院)、吴建君(贵黔国际总医院)、吴琼(北京裕和医院)、余泽波(重庆医科大学附属第一医院)、辛廖冰(浙江大学医学院附属邵逸夫医院)、汪德清(解放军总医院第一医学中心)、张玉芹(济宁医学院附属医院)、张进进(新疆军区总医院)、张靓宇(重庆医科大学附属第二医院)、张倩(解放军北部战区总医院)、张婵(云南省第一人民医院)、张瑛(延安大学附属西安大兴医院)、张琬琳(空军军医大学第二附属医院)、张静蕊(解放军北部战区总医院)、陆华(重庆医科大学附属第二医院)、陈云科(山西省运城市中心医院)、陈凤花(华中科技大学同济医学院附属协和医院)、陈秉宇(浙江省人民医院)、林放(解放军南部战区总医院)、金碧辉(浙江省人民医院)、周吉成(广西医科大学第一附属医院)、周华友(南方医科大学南方医院)、周青林(山东潍坊市人民医院)、周谋(解放军南部战区总医院)、郑渠(四川锦欣西囡妇女儿童医院)、单桂秋(南部战区总医院)、赵树铭(贵黔国际总医院)、赵淑云(贵州医科大学附属第一医院)、赵博(北京裕和医院)、郝珂(浙江省人民医院)、胡丽华(华中科技大学同济医学院附属协和医院)、胡燕军(浙江大学医学院附属妇产科医院)、查占山(海军军医大学第一附属医院)、饶美英(南昌大学第二附属医院)、宫济武(北京医院)、祝丽

丽(贵州医科大学附属第一医院)、姚春艳(陆军军医大学第一附属医院)、莫柱宁(广西壮族自治区人民医院)、桂嵘(中南大学湘雅三医院)、贾鸣(北京裕和医院)、夏荣(复旦大学附属华山医院)、夏爱军(延安大学附属西安大兴医院)、顾顺利(空军军医大学第一附属医院)、党娥(空军军医大学第一附属医院)、党璇(空军军医大学第一附属医院)、钱宝华(海军军医大学第一附属医院)、徐多(皖南医学院弋矶山医院)、栾建凤(解放军东部战区总医院)、郭新宇(解放军南部战区总医院)、唐晓峰(海军军医大学第二附属医院)、黄永莉(新疆军区总医院)、黄向红(湖南湘潭市中心医院)、黄象艳(解放军联勤保障部队第九六〇医院)、盛敏佳(吉林大学白求恩第三医院)、常洪劲(济宁医学院附属医院)、崔颖(西安交通大学第一附属医院)、彭爱萍(临汾市人民医院)、彭涛(解放军西部战区总医院)、彭婀娜(中南大学湘雅三医院)、韩驰(湖南湘潭市中心医院)、覃捷(广西壮族自治区人民医院)、蔡丹(湖南省湘潭市中心医院)、蔺会亮(临汾市人民医院)、黎海澜(广西壮族自治区人民医院)、潘健(《临床输血与检验》杂志)、穆士杰(空军军医大学第二附属医院)

#### 参 考 文 献

- [1] MAHAJAN N,SHARMA S.The endometrium in assisted reproductive technology:how thin is thin?[J].J Hum Reprod Sci,2016,9(1):3-8.
- [2] 黄秋艳,杨一华,黄沁玺,等.自体源血浆/细胞治疗薄型子宫内膜进展[J].生殖医学杂志,2019,28(12):1510-1514.
- [3] GARCIA-VELASCO J A,ACEVEDO B,ALVAREZ C,et al.Strategies to manage refractory endometrium:state of the art in 2016[J].Reprod Biomed Online,2016,32(5):474-489.
- [4] MOUHAYAR Y,FRANASIAC J M,SHARARA F I.Obstetrical complications of thin endometrium in assisted reproductive technologies:a systematic review[J].J Assist Reprod Genet,2019,36(4):607-611.
- [5] 邵小光,魏晗,房圣梓.辅助生殖技术中薄型子宫内膜的诊断标准与临床处理[J].中国实用妇科与产科杂志,2020,36(6):496-500.
- [6] 刘奕彤,周抒.薄型子宫内膜的治疗进展[J].国际生殖健康/计划生育杂志,2021,40(2):157-162.
- [7] AGHAJANOVA L,HOUSHDARAN S,BALAYAN S,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.
- [8] LIN Y Y, QI J, SUN Y. Platelet-rich plasma as a potential new strategy in the endometrium treatment in assisted reproductive technology[J]. *Front Endocrinol*, 2021, 12: 707584.
- [9] FERRARI A R, CORTREZZI S, JUNIOR E B, et al. Evaluation of the effects of platelet-rich plasma on follicular and endometrial growth: a literature review[J]. *JBRA Assist Reprod*, 2021, 25(4): 601-607.
- [10] DZHINCHARADZE D L G. Use of platelet-rich plasma in gynecology[J]. *Akusherstvo I Ginekologiya*, 2020, 5\_2020: 150-155.
- [11] STREIT-CIECKIEWICZ D, KOŁODYŃSKA A, FUTYMA-GĄBKĄ K, et al. Platelet rich plasma in gynecology—discovering undiscovered—review[J]. *Int J Environ Res Public Health*, 2022, 19(9): 5284.
- [12] BAKHSH A S, MALEKI N, SADEGHI M R, et al. Effects of Autologous Platelet-Rich Plasma in women with repeated implantation failure undergoing assisted reproduction[J]. *JBRA Assist Reprod*, 2022, 26(1): 84-87.
- [13] TUROCY J, WILLIAMS Z. Novel therapeutic options for treatment of recurrent implantation failure[J]. *Fertil Steril*, 2021, 116(6): 1449-1454.
- [14] LV H, LI X Z, DU J B, et al. Effect of endometrial thickness and embryo quality on live-birth rate of fresh IVF/ICSI cycles: a retrospective cohort study[J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2020, 18(1): 89.
- [15] 刘科鹏, 李丽斐, 成慧, 等. 富血小板血浆宫腔灌注对反复种植失败妇女妊娠结局的影响[J]. *生殖医学杂志*, 2020, 29(5): 667-670.
- [16] SHARARA F I, LELEA L L, 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.
- [17] 赵静, 黄国宁, 孙海翔, 等. 辅助生殖技术中异常子宫内膜诊疗的中国专家共识[J]. *生殖医学杂志*, 2018, 27(11): 1057-1064.
- [18] 佟亚菲, 王晓红. 辅助生殖技术中异常子宫内膜诊疗的中国专家共识解读[J]. *实用妇产科杂志*, 2020, 36(4): 257-260.
- [19] 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.
- [20] DU J A, LU H A, YU X J, et al. Efficacy and safety of platelet-rich plasma for the treatment of thin endometrium[J]. *Medicine*, 2020, 99(3): e18848.
- [21] ORON G, HIERSCH L, RONA S, et al. Endometrial thickness of less than 7.5 mm is associated with obstetric complications in fresh IVF cycles: a retrospective cohort study[J]. *Reprod BioMed Online*, 2018, 37(3): 341-348.
- [22] COKSUER H, AKDEMIR Y, ULAS BARUT M. Improved in vitro fertilization success and pregnancy outcome with autologous platelet-rich plasma treatment in unexplained infertility patients that had repeated implantation failure history[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2019, 35(9): 815-818.
- [23] EFTEKHAR M, NEGHBAN 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.
- [24] 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.
- [25] FARIMANI M, POOROLAJAL J, RABIEE S, et al. Successful pregnancy and live birth after intrauterine administration of autologous platelet-rich plasma in a woman with recurrent implantation failure: a case report[J]. *Int J Reprod BioMed*, 2017, 15(12): 803-806.
- [26] NAZARI 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.
- [27] 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.
- [28] 崔皓, 转黎, 马艳萍. 干细胞治疗薄型子宫内膜的研究进展[J]. *医学综述*, 2020, 26(24): 4811-4816.
- [29] KIM H, SHIN J E, KOO H S, et al. Effect of autologous platelet-rich plasma treatment on refractory thin endometrium during the frozen embryo transfer cycle: a pilot study[J]. *Front Endocrinol*, 2019, 10: 61.
- [30] MOUHAYAR Y, SHARARA F I G. CSF and stem cell therapy for the treatment of refractory thin lining in assisted reproductive technology[J]. *J Assist Reprod Genet*, 2017, 34(7): 831-837.
- [31] EFTEKHAR M, TABIBNEJAD N, TABATABAIE A A. The thin endometrium in assisted reproductive technology: an ongoing challenge[J]. *Middle East Fertil Soc J*, 2018, 23(1): 1-7.
- [32] 徐伊宁, 孙晓溪. 薄型子宫内膜的治疗进展[J]. *上海医学*, 2019, 42(2): 107-112.

- [33] 张相杰,徐丁洁,刘淑君,等.薄型子宫内膜不孕症的中西医结合研究进展[J].河北中医,2020,42(10):1596-1600.
- [34] 常亚杰,张晓莉,杨星,等.富血小板血浆促子宫内膜增殖对妊娠结局的影响[J].实用妇产科杂志,2016,32(6):445-449.
- [35] 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*,2019,98(3):e14062.
- [36] ZHANG J Y,FABRICANT P D,ISHMAEL C R,et al.Utilization of platelet-rich plasma for musculoskeletal injuries:an analysis of current treatment trends in the United States[J].*Orthop J Sports Med*,2016,4(12):23259-67116676241.
- [37] CHU C R,RODEO S,BHUTANI N,et al.Optimizing clinical use of biologics in orthopaedic surgery[J].*J Am Acad Orthop Surg*,2019,27(2):e50-e63.
- [38] HOOD AG,HILL AG,REEDER GD.Perioperative autologous sequestration III: a new physiologic glue with wound healing properties[J].*Proc Am Acad Cardiovasc Perfusion*,1993,14(1):126-129.
- [39] 丁唤飞,田莉.薄型子宫内膜诊断阈值方法研究[J].中国妇产科临床杂志,2018,19(4):291-294.
- [40] MASUKI H,OKUDERA T,WATANEBE T,et al.Growth factor and pro-inflammatory cytokine contents in platelet-rich plasma (PRP),plasma rich in growth factors (PRGF),advanced platelet-rich fibrin (A-PRF),and concentrated growth factors (CGF)[J].*Int J Implant Dent*,2016,2(1):19.
- [41] BORHANI-HAGHIGHI M,MOHAMADI Y.The therapeutic effect of platelet-rich plasma on the experimental autoimmune encephalomyelitis mice[J].*J Neuroimmunol*,2019,333:476958.
- [42] AYDIN O,KARACA G,PEHLIVANLI F,et al.Platelet-rich plasma may offer a new hope in suppressed wound healing when compared to mesenchymal stem cells[J].*J Clin Med*,2018,7(6):143.
- [43] ALVES R,GRIMALT R.A review of platelet-rich plasma:history,biology,mechanism of action,and classification[J].*Skin Appendage Disord*,2017,4(1):18-24.
- [44] MOLINA A,SÁNCHEZ J,SÁNCHEZ W,et al.Platelet-rich plasma as an adjuvant in the endometrial preparation of patients with refractory endometrium[J].*JBRA Assist Reprod*,2018,22(1):42-48.
- [45] BOS-MIKICH A,FERREIRA M O,OLIVEIRA R,et al.Platelet-rich plasma or blood-derived products to improve endometrial receptivity?[J].*J Assist Reprod Genet*,2019,36(4):613-620.
- [46] BABAEI V,AFRADI H,GOHARDANI H Z,et al.Management of chronic diabetic foot ulcers using platelet-rich plasma[J].*J Wound Care*,2017,26(12):784-787.
- [47] EL-ANWAR M W,ABDEL FATTAH NOFAL A,KHALIFA M,et al.Use of autologous platelet-rich plasma in complete cleft palate repair[J].*Laryngoscope*,2016,126(7):1524-1528.
- [48] LEE J H,KIM M J,HA S W,et al.Autologous platelet-rich plasma eye drops in the treatment of recurrent corneal erosions[J].*Korean J Ophthalmol*,2016,30(2):101-107.
- [49] MARIA-ANGELIKI G,KONSTANTINOS K,ALEXANDROS-EFSTRATIOS K,et al.Platelet-rich plasma as a potential treatment for noncicatrical alopecias[J].*Int J Trichol*,2015,7(2):54.
- [50] HAUSAUER A K,HUMPHREY S.The physician's guide to platelet-rich plasma in dermatologic surgery part II:clinical evidence[J].*Dermatol Surg*,2019,46(4):447-456.
- [51] OCAK S,BUK O F,GENC B,et al.The effects of platelet-rich-plasma gel application to the colonic anastomosis in hyperthermic intraperitoneal chemotherapy:an experimental rat model[J].*Int Wound J*,2019,16(6):1426-1432.
- [52] EL BACKLY R M,ZAKY S H,MURAGLIA A,et al.A platelet-rich plasma-based membrane as a periosteal substitute with enhanced osteogenic and angiogenic properties:a new concept for bone repair[J].*Tissue Eng A*,2013,19(1/2):152-165.
- [53] DE PASCALE M R,SOMMESE L,CASAMASSIMI A,et al.Platelet derivatives in regenerative medicine:an update[J].*Transfus Med Rev*,2015,29(1):52-61.
- [54] 中国输血协会临床输血管理专业委员会.自体富血小板血浆制备技术专家共识[J].中国输血杂志,2021,34(7):677-683.
- [55] WANG X H,LIU L,MOU S M,et al.Investigation of platelet-rich plasma in increasing proliferation and migration of endometrial mesenchymal stem cells and improving pregnancy outcome of patients with thin endometrium[J].*J Cell Biochem*,2019,120(5):7403-7411.
- [56] 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.
- [57] MUNSON L,UPADHYAYA N B,VAN METER S.Platelet-derived growth factor promotes endometrial epithelial cell proliferation[J].*Am J Obstet*

- Gynecol, 1995, 173(6):1820-1825.
- [58] MARX R E. Platelet-rich plasma (PRP): what is PRP and what is not PRP? [J]. *Implant Dent*, 2001, 10(4):225-228.
- [59] EL-SHARKAWY H, KANTARCI A, DEADY J, et al. Platelet-rich plasma: growth factors and pro- and anti-inflammatory properties [J]. *J Periodontol*, 2007, 78(4):661-669.
- [60] 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.
- [61] DEBNATH K, CHATTERJEE A. Comparative evaluation of growth factors from platelet concentrates: an *in vitro* study [J]. *J Indian Soc Periodontol*, 2019, 23(4):322.
- [62] SIMONS M. Angiogenesis [J]. *Circulation*, 2005, 111(12):1556-1566.
- [63] 李瑞娇, 张汝月, 郭兴萍, 等. 子宫内膜间充质干细胞对小鼠模型薄型子宫内膜的修复作用 [J]. *生殖医学杂志*, 2021, 30(1):68-75.
- [64] MENDES B B, GÓMEZ-FLORIT M, BABO P S, et al. Blood derivatives awaken in regenerative medicine strategies to modulate wound healing [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2018, 129:376-393.
- [65] 李晓凤, 王芳, 杨凤娜, 等. 富血小板血浆在生育力保护方面的应用进展 [J]. *国际妇产科学杂志*, 2020, 47(6):699-704.
- [66] 杨耀, 罗敏, 李军鹏, 等. 外周静脉血和脐静脉血衍生的富血小板血浆对子宫内膜间质细胞生长增殖的影响 [J]. *现代妇产科进展*, 2020, 29(7):513-516.
- [67] 张明宇, 任博, 杨镇, 等. 不同体积分数富血小板血浆对血管内皮细胞增殖和迁移的影响 [J]. *中国组织工程研究*, 2018, 22(28):4469-4474.
- [68] 沈真如, 金纯纯, 席瑾, 等. 基于DLL4/Notch1信号通路的麦粒灸对薄型子宫内膜大鼠血管生成的影响 [J]. *中国中医药信息杂志*, 2021, 28(9):73-78.
- [69] 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.
- [70] XIAO L, SONG Y, HUANG W, et al. Expression of SOX2, NANOG and OCT4 in a mouse model of lipopolysaccharide-induced acute uterine injury and intrauterine adhesions [J]. *Reproductive Biol Endocrinol*, 2017, 15(1):1-9.
- [71] 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.
- [72] NURDEN A T. The biology of the platelet with special reference to inflammation wound healing and immunity [J]. *Front Biosci*, 2018, 23(2):726-751.
- [73] ZHANG S W, LI P P, YUAN Z W, et al. Effects of platelet-rich plasma on the activity of human menstrual blood-derived stromal cells *in vitro* [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2018, 9(1):1-11.
- [74] NAMI N, FECI L, NAPOLIELLO L, et al. Crosstalk between platelets and PBMC: new evidence in wound healing [J]. *Platelets*, 2015:1-6.
- [75] ZHOU Y, SHEN H X, WU Y L, et al. Platelet-rich plasma therapy enhances the beneficial effect of bone marrow stem cell transplant on endometrial regeneration [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8:52.
- [76] ZHANG S W, LI P P, YUAN Z W, et al. Platelet-rich plasma improves therapeutic effects of menstrual blood-derived stromal cells in rat model of intrauterine adhesion [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10(1):1-12.
- [77] MARINI M G, PERRINI C, ESPOSTI P, et al. Effects of platelet-rich plasma in a model of bovine endometrial inflammation *in vitro* [J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2016, 14(1):58.
- [78] REGHINI M F S, RAMIRES NETO C, SEGABINAZZI L G, et al. Inflammatory response in chronic degenerative endometritis mares treated with platelet-rich plasma [J]. *Theriogenology*, 2016, 86(2):516-522.
- [79] 何敏, 李涛, 王敏, 等. 不同形式富血小板血浆在体外高糖感染创面模型中的抗菌作用 [J]. *第三军医大学学报*, 2018, 40(23):2168-2172.
- [80] 李艳辉, 施琳颖, 丁慧慧, 等. 富血小板血浆和血清中生长因子和抗菌肽含量的比较分析 [J]. *中国输血杂志*, 2020, 33(7):647-651.
- [81] 胡燕, 刘丽萍, 张利, 等. 富血小板血浆的采集影响因素探讨 [J]. *中国输血杂志*, 2021, 34(11):1238-1241.
- [82] FREY C, YE H P C, JAYARAM P. Effects of antiplatelet and nonsteroidal anti-inflammatory medications on platelet-rich plasma: a systematic review [J]. *Orthop J Sports Med*, 2020, 8(4):2325967120912841.

(收稿日期: 2023-05-06)

(本文编辑: 王慧茹)