

临床研究

反复胚胎种植失败人群子宫内膜种植窗移位的影响因素分析

付平芳, 磨 丹, 岑长双, 梁丁宇, 陈雨欣, 赵 洪, 杨一华

(广西医科大学第一附属医院生殖医学中心, 南宁 530021)

摘要 目的: 分析接受辅助生殖助孕女性中反复移植失败人群影响子宫内膜种植窗移位的母体因素。方法: 回顾性分析 2019 年 4 月至 2023 年 3 月在广西医科大学第一附属医院生殖医学中心诊断为反复种植失败并行种植窗子宫内膜活检的患者的临床资料。根据病理结果将患者分为容受期(分泌期)组和非容受期(增殖期)组。分析影响子宫内膜向分泌期转化的母体临床因素, 采用单因素及多因素 logistic 回归分析法分析影响子宫内膜种植窗移位的因素。采用免疫组织化学染色法检测两组子宫内膜孕激素受体(PR)及容受性指标 HOXA-10 蛋白表达。结果: 与分泌期组比较, 增殖期组血孕酮水平降低, 多囊卵巢综合征(PCOS)发生率和子宫内膜炎发生率增高(均 $P < 0.05$)。多因素 logistic 回归分析结果显示, 合并低血孕酮水平、PCOS、子宫内膜炎均为子宫内膜种植窗发生移位的独立危险因素(均 $P < 0.05$)。免疫组织化学染色显示, PR 在增殖期组腺上皮和间质中的 H 评分均高于分泌期组, HOXA-10 在增殖期组腺上皮和间质中的 H 评分均低于分泌期组(均 $P < 0.05$)。结论: 母体合并 PCOS、子宫内膜炎、低血孕酮水平是造成反复胚胎种植失败人群子宫内膜种植窗移位和容受性下降的危险因素。

关键词 反复种植失败; 子宫内膜种植窗; 母体因素; 孕酮

中图分类号: R714.8 文献标志码: A 文章编号: 1005-930X(2024)08-1151-06

DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2024.08.007

Analysis of the influencing factors of endometrial implantation window displacement in the patients with repeated implantation failures

FU Pingfang, MO Dan, CEN Changshuang, LIANG Dingyu, CHEN Yuxin, ZHAO Hong, YANG Yihua. (Reproductive Medicine Center, the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, Nanning 530021, China)

Abstract **Objective:** To analyze the maternal factors influencing the endometrial implantation window in women experiencing repeated transplant failures with assisted reproductive technology. **Methods:** A retrospective analysis was conducted on patient case data from the Reproductive Medicine Center of the First Affiliated Hospital of Guangxi Medical University, focusing on individuals diagnosed with repeated implantation failures and undergoing endometrial biopsy during the implantation window between April 2019 and March 2023. Patients were categorized into the receptive phase (secretory phase) group and non-receptive phase (proliferative phase) group based on the pathological findings. Maternal clinical factors impacting the transition of the endometrium to the secretory phase were analyzed. Univariate and multivariate logistic regression analysis were used to analyze the factors affecting the endometrial implantation window. Immunohistochemical staining was utilized to assess the protein expression of progesterone receptor (PR) and the receptive indicator HOXA10 in the endometrium across the two groups. **Results:** Compared with the secretory phase group, the serum progesterone levels in proliferative phase group were decreased, and the incidence of polycystic ovary syndrome (PCOS) and endometritis were in-

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 82360308); 广西自然科学基金资助项目(No. 2019GXNSFFA245013); 广西医科大学杰出青年人才培养计划(No. 桂医大人(2020)46号); 广西医科大学第一附属医院女性生育力保存创新团队专项基金资助项目(No. YYZS2021001)

[通信作者] 杨一华, E-mail: workyyh@163.com

[收稿日期] 2024-06-07

creased (all $P < 0.05$). Multivariate logistic regression analysis indicated that combined with low serum progesterone levels, PCOS and endometritis were independent risk factors for the displacement of the endometrial implantation window (all $P < 0.05$). Immunohistochemical staining showed that the H scores of PR in the glandular epithelium and stroma of the proliferative phase group were higher than those in the secretory phase group, and the H scores in HOXA-10 in the proliferative group were lower than those in the secretory phase group (all $P < 0.05$). **Conclusion:** Maternal comorbidity with PCOS, endometritis and low serum progesterone levels are risk factors for displacement of the endometrial implantation window and decreased receptivity in individuals experiencing repeated implantation failures.

Keywords repeated planting failure; endometrial implantation window; maternal factors; progesterone

重复植入失败 (repeated implantation failure, RIF) 通常被定义为在辅助生殖治疗过程中进行了3次以上的胚胎移植, 或移植了4~6个高评分卵裂期胚胎, 或移植了3个及以上的高评分囊胚, 但仍未能成功怀孕者^[1]。RIF的病因种类繁多, 涉及范围广, 因此成为体外受精—胚胎移植术 (*in vitro* fertilization-embryo transfer, IVF-ET) 治疗中的一大难题。胚胎着床成功与胚胎质量和子宫内膜容受状态密切相关。随着胚胎实验室技术和胚胎种植前遗传学检测 (preimplantation genetic testing, PGT) 的不断发展, 人类在筛选优质胚胎方面已获得较大进步, 但IVF-ET种植率及活产率仍不够理想, 提示妊娠失败的原因中子宫内膜容受性缺陷是关键。子宫内膜容受性指子宫内膜允许胚泡定位、黏附、侵入并最终着床发育的能力, 有严格的时间和空间限制^[2]。一般认为, 对于标准月经周期为28 d的女性, 子宫内膜处于容受状态的时间为自然周期的20~24 d, 也称种植窗^[3]。研究表明, 女性在排卵后, 子宫内膜会经历在雌激素和孕激素的作用下向分泌期转换的特定变化, 其中, 基质细胞的自发性蜕膜化被认为是内膜种植窗的标志^[4]。孕激素和雌激素活性的相对平衡控制着正常子宫内膜在整个月经周期中的功能。在月经周期的增殖期, 雌激素的促生长作用占主导地位。分泌期开始后, 孕激素阻止雌激素驱动的子宫内膜增殖, 诱导子宫内膜分化, 并招募专门的免疫细胞来支持胚胎植入^[4]。当血孕酮水平不足或正常的孕酮水平引起不正常或降低的反应时 (即孕激素抵抗), 则可能导致子宫内膜分化障碍, 影响子宫内膜种植窗的建立和维持, 导致子宫内膜种植窗移位, 最终阻碍胚胎着床。

孕激素抵抗主要指子宫内膜细胞和组织对孕酮反应迟钝或反应不足的一种疾病, 表现为孕激素

受体 (progesterone receptor, PR) 的表达异常, 孕激素靶基因的钝化表达, 以及蜕膜反应不足^[5-6]。因此, 理解这些内膜变化对于治疗不孕症和提高生育机会具有重要意义。在我们的临床工作中发现许多RIF患者在排卵周期的种植窗行子宫内膜活检, 但病理结果仍提示增殖期, 考虑是否与低血孕酮水平或孕激素抵抗, 破坏了分泌早期关键的P₄信号通路, 导致异常蜕膜化、种植窗移位, 进而阻碍胚胎正常着床有关^[7]。目前此方面研究尚少, 本研究通过分析RIF人群中胚胎种植窗移位患者的临床特点, 再用免疫组织化学染色法检测其PR-B和HOXA-10蛋白表达变化, 探索RIF患者子宫内膜种植窗移位的影响因素, 为改善RIF患者助孕成功率提供了新的视角。

1 对象与方法

1.1 研究对象 回顾性分析2019年4月至2023年3月在广西医科大学第一附属医院生殖医学中心诊断为反复种植失败并在排卵周期的种植窗行子宫内膜活检的患者的临床资料。病例纳入标准: (1) 年龄20~45岁; (2) 反复种植失败的患者, 即经历≥3次的移植 (包括鲜胚移植和冻胚移植), 或曾移植高评分卵裂期胚胎数量达4~6个, 或曾接受4BB及以上囊胚移植数量达3个及以上都未能成功者; (3) 诊断RIF后于排卵周期已行种植窗子宫内膜活检。排除标准: (1) 男女双方或其中之一染色体核型异常; (2) 子宫内膜病变未经治疗的患者 (包括宫腔黏连、子宫内膜结核、子宫内膜增生症、子宫内膜息肉、黏膜下肌瘤等); (3) 合并输卵管积水但未行输卵管近端结扎的患者。根据子宫内膜活检病理结果分为容受期 (分泌期) 组和非容受期 (增殖期) 组。本研究已取得医院伦理委员会批准 (伦理编

号:2024-E407-01),且所有受试者均已签署知情同意书。

1.2 子宫内膜活检 月经来潮第10~12天开始进行超声监测,若发现优势卵泡则继续监测直至排卵,在排卵后的第5天或黄体生成素(LH)峰出现后第7天子宫内膜取材。若没有发现优势卵泡发育,则进行激素替代周期,予口服戊酸雌二醇(补佳乐,德国 Bayer)2 mg, 2次/d,连用14 d,当子宫内膜厚度达8 mm以上时,予黄体酮阴道栓(安琪坦,法国 Capsugel)0.2 g,2次/d,联合口服地屈孕酮(达芙通,荷兰 Abbott)10 mg,2次/d,转化内膜第6天安排内膜取材。

1.3 免疫组织化学染色 取子宫内膜活检组织,立即置于10%福尔马林中固定24 h,行石蜡包埋、切片。在二甲苯中脱蜡、梯度乙醇中复水后将切片浸泡于柠檬酸钠缓冲液中,高温高压修复抗原10 min,待其自然冷却后进行PBS清洗。接着使用0.3%过氧化氢阻断内源性过氧化物酶20 min,再次进行PBS清洗3次,每次3 min。滴加PR-B兔单抗(1:300;美国 Cell Signaling Technology 公司)和HOXA-10兔多抗(1:300;北京博奥森生物技术有限公司)2~8℃孵育过夜,PBS洗涤后滴加适量反应增强液(PV9000,中杉金桥),37℃孵育20 min。随后PBS冲洗3次,每次3 min,滴加增强酶标羊抗小鼠/兔IgG聚合物,37℃孵育20 min。再次用PBS清洗后行DAB显色处理。自来水冲洗终止染色后,苏木精复染20 s,分化、冲洗返蓝。最后进行脱水、透明和封片处理,显微镜下观察结果。

1.4 观察指标 比较分泌期组与增殖期组患者的一般资料,包括年龄、体质量指数、不孕年限、不孕类型(原发不孕和继发不孕占比)等。

将影响胚胎种植的临床因素纳入种植窗移位多因素回归分析的研究变量,如是否合并子宫内膜异位症、卵巢功能不全、血栓前状态、甲状腺功能(甲功)异常等,以及取材日子宫内膜厚度、血清孕酮水平等。其中血栓前状态被定义为避开月经期检测抗心磷脂IgM/IgG抗体、抗 β 2糖蛋白1IgM/IgG抗体、狼疮抗凝物以及一系列与凝血功能相关的指标,包括凝血酶原时间(PT)、活化部分凝血活酶时间(APTT)、凝血酶时间(TT)、D-二聚体、纤维蛋白/FDP、蛋白C、蛋白S活性、抗凝血酶Ⅲ活性以及血浆凝血因子V活性和同型半胱氨酸,如其中一项或多

项结果为阳性,则可诊断为血栓前状态(prethrombotic state, PTS)。甲状腺功能异常的标准,除了传统的甲状腺功能亢进和甲状腺功能减退外,当促甲状腺激素(TSH)水平处于正常范围时,如果患者的甲状腺过氧化物酶抗体(TPOAb)和甲状腺球蛋白抗体(TGAb)呈阳性,则认定为甲状腺自身免疫,同样可判断为甲功异常。

采用H评分法分析PR-B和HOXA-10在子宫内膜切片中的表达强度。

1.5 统计学方法 数据采用SPSS 27.0、GraphPad Prism 9.0、R4.4.1 (<http://www.r-project.org>)和EmpowerStats(www.empowerstats.net)进行分析。服从正态分布的计量资料,采用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较若方差齐性,使用独立样本 t 检验,若方差不齐性,则采用Cochran校正 t 检验;非正态分布的计量资料,则采用中位数和四分位数[$M(P_{25} \sim P_{75})$]表示,组间比较采用秩和检验。计数资料以率或构成比表示,组间比较采用 χ^2 检验。采用多因素logistic回归模型分析发生种植窗移位的影响因素。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 两组患者一般临床资料比较 分泌期组82例,增殖期组134例,两组患者年龄、体质量指数、原发性不孕比例及不孕年限比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表1。

2.2 两组患者子宫内膜种植窗移位相关因素比较 增殖期组血孕酮水平显著低于分泌期组($P < 0.001$),多囊卵巢综合征(PCOS)发生率和子宫内膜炎发生率较分泌期组增高($P < 0.05$)。两组子宫内膜异位症、卵巢功能不全、血栓前状态、甲功异常发生率及取材日子宫内膜厚度比较,差异均无统计学意义(均 $P > 0.05$),见表2。

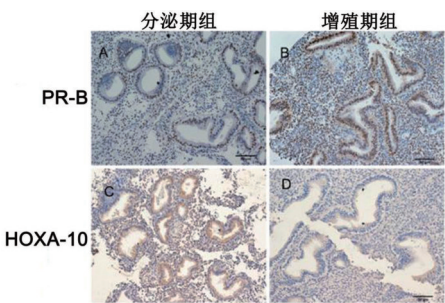
2.3 影响子宫内膜种植窗移位多因素logistic回归分析 以是否发生种植窗移位为因变量,移位(增殖期)=1、未移位(分泌期)=0,以单因素分析有统计学意义的因素:PCOS(是=1、否=0)、子宫内膜炎(是=1、否=0),及血孕酮水平(取原值)进行多因素logistic回归分析,结果显示:血孕酮水平、PCOS、子宫内膜炎均与子宫内膜种植窗移位有关(均 $P < 0.05$),见表3。

表1 两组患者一般资料的比较				
指标	分泌期(<i>n</i> =82)	增殖期(<i>n</i> =134)	<i>t/χ²</i>	<i>P</i>
年龄/岁, $\bar{x} \pm s$	35.30±4.50	34.60±4.98	-1.041	0.299
体质量指数/(kg/m ²), $\bar{x} \pm s$	22.74±4.15	21.95±2.65	-1.710	0.089
不孕类型, <i>n</i> (%)			0.044	0.834
原发性	49(59.76)	82(61.19)		
继发性	33(40.24)	52(38.81)		
不孕年限/年, $\bar{x} \pm s$	5.18±3.82	5.34±4.01	0.277	0.782

表2 两组患者子宫内膜种植窗移位相关因素比较				
因素	分泌期(<i>n</i> =82)	增殖期(<i>n</i> =134)	<i>t/χ²</i>	<i>P</i>
PCOS, <i>n</i> (%)	3(3.66)	17(12.69)	4.935	0.026
子宫内膜异位症, <i>n</i> (%)	9(10.98)	8(5.97)	1.758	0.185
卵巢功能不全, <i>n</i> (%)	10(12.20)	28(20.90)	2.656	0.103
血栓前状态, <i>n</i> (%)	10(12.20)	14(10.45)	0.157	0.692
甲功异常, <i>n</i> (%)	3(3.66)	5(3.73)	0.000	1.000
子宫内膜炎, <i>n</i> (%)	18(21.95)	55(41.04)	8.289	0.004
取材日子宫内膜厚度/cm, $\bar{x} \pm s$	9.22±1.73	9.09±1.34	-0.643	0.521
血孕酮水平/(ng/mL), $\bar{x} \pm s$	14.06±4.91	10.84±4.42	-4.982	<0.001

表3 影响子宫内膜种植窗移位的多因素 logistic 回归分析结果						
因素	β	<i>SE</i>	<i>Z</i>	<i>OR</i>	95% <i>CI</i>	<i>P</i>
子宫内膜炎	0.962	0.341	2.817	2.617	1.340~5.109	0.005
PCOS	1.509	0.701	2.152	4.522	1.144~17.868	0.031
血孕酮水平	-0.146	0.034	-4.351	0.864	0.809~0.923	<0.001
常数项	1.897	0.454	4.181	6.665	2.739~16.218	<0.001

2.4 两组患者子宫内膜PR-B及HOXA-10蛋白表达比较 免疫组织化学染色结果显示:增殖期组PR-B在子宫内膜腺上皮和间质中的H评分均较分泌期组升高($P<0.001$);增殖期组HOXA-10在子宫内膜腺上皮和间质中的H评分均较分泌期组降低($P<0.05$),见图1、表4。



A、B分别为PR-B在分泌期组、增殖期组子宫内膜免疫组织化学染色图;C、D分别为HOXA-10在分泌期组、增殖期组子宫内膜免疫组织化学染色图。

图1 子宫内膜组织PR-B与HOXA-10免疫组织化学染色图(×200)

表4 两组患者子宫内膜PR-B、HOXA-10蛋白表达评分比较				
指标	分泌期组	增殖期组	<i>n</i> =10, $\bar{x} \pm s$	
			<i>t</i>	<i>P</i>
PR-B(腺上皮)	151.50±34.96	220.50±33.20	-4.525	<0.001
PR-B(间质)	112.50±37.58	193.50±38.37	-4.769	<0.001
HOXA-10(腺上皮)	69.00±20.79	46.00±27.16	2.126	0.048
HOXA-10(间质)	127.00±31.64	62.00±46.86	3.636	0.002

3 讨论

子宫内膜容受性是指子宫内膜接受胚胎植入的能力,是内膜的一种特定状态,也被称为胚胎着床的种植窗。既往人们普遍认为种植窗是固定且一致的,存在于正常月经周期的第20~24天,或LH峰值后的第7天,或黄体转化后第5天。然而越来越多的研究表明,这种模式并不适用于所有患者。有些患者可能会出现种植窗提前、推后或缩短的情况,这使得对于种植窗的准确判断和控制变得更加复杂和具有挑战性。因此,在进行辅助生殖治疗时,医生需要根据患者的个体情况来调整治疗方案,以提高胚胎的植入成功率^[8-9]。子宫内膜容受性的建立和维持需要足够的孕酮水平和子宫内膜PR的表达,任何干扰孕酮信号的机制都可能导致子宫内膜容受性下降,进而引起胚胎着床失败^[7]。在评估不明原因的RIF时,应该考虑RIF的可能原因,包括黄体功能不足、孕激素抵抗、容受窗移位、容受性因子表达减少^[10]。

PCOS是育龄女性最常见的内分泌代谢紊乱疾病,其主要表现为排卵功能异常、雄激素水平过高和胰岛素抵抗^[6]。生理情况下女性在月经周期的增生期,雌激素促进子宫内膜增生,并增强PR的表达。排卵后,黄体分泌孕酮,作用于PR,诱导子宫内膜基质细胞增生和自发性蜕膜化,这是进入内膜种植窗的标志^[6]。尽管PCOS患者的雌激素水平可能在正常范围内,但由于少排卵/无排卵和高雄激素血症,导致孕酮缺乏^[11]。此外,PCOS伴随的胰岛素抵抗还可导致孕激素抵抗、抗雄激素活性降低、子宫内膜炎症和间质分化受损,进一步阻碍蜕膜化的发生,导致子宫内膜种植窗移位,容受性下降^[10]。HOXA-10是一种发育调节的同源框转录因子,直接参与蜕膜化过程。有研究发现,在人类分泌期子宫内膜间质中HOXA-10 mRNA表达增加。然而,PCOS女性由于雄激素分泌升高和孕酮信号异常,降低了分泌期子宫内膜间质中HOXA-10的表达,导致蜕膜化进程受损^[12]。另外,由于PCOS患者稀发排卵或无排卵,往往需采用激素替代方案准备内膜。方案中使用的外源性天然孕激素较自身发育卵泡形成黄体分泌的内源性孕激素,血药浓度波动大以及作用内膜时间短,也可能是这类患者发生种植窗移位的潜在因素。为此,对于临床合并PCOS的RIF患者,建议通过改变生活方式及联合应用二甲双胍和口服避孕药来改善胰岛素抵抗和孕激素抵抗,优化黄体功能、降低植入窗口移位的风险,从而提升成功妊娠率。子宫内膜炎是一种子宫内膜

炎症性疾病,其主要原因是子宫腔内的微生物感染^[13]。此外,子宫内膜炎会引起性激素平衡紊乱,子宫组织中PR的局部表达发生改变,从而下调子宫内膜容受性,导致不孕^[14]。既往研究发现孕激素抵抗导致拮抗雌激素作用受阻,炎症增加^[7, 10, 15]。而孕激素抵抗最重要的机制之一是PR缺乏^[16-18]。然而,Misao等^[19]观察到,PR-B mRNA在某些卵巢子宫内膜异位症中的表达水平高于在位内膜,其PR-B/PR-A比率较高。因此,孕激素抵抗异位内膜或在位内膜中PR表达的确切变化仍需要进一步的数据收集来确定。虽然目前子宫内膜炎的发病机制及治疗还没有得到很好的研究,但恢复激素平衡受损是子宫内膜炎治疗的重要组成部分^[14]。

本研究logistic回归分析显示,发生PCOS、子宫内膜炎、低血孕酮水平是子宫内膜种植窗发生移位的独立危险因素;免疫组化结果显示,容受性相关因子HOXA-10在增殖期组均较分泌期组蛋白表达显著降低。表明增殖期组合并PCOS、子宫内膜炎症、低血孕酮水平,导致孕激素拮抗雌激素作用不足,与子宫内膜容受性呈负相关关系,这与既往研究^[10]结果一致。然而,本研究发现增殖期组PR-B蛋白表达较分泌期组上调,这似乎与目前的大部分研究支持孕激素抵抗最重要的机制之一是PR-B下调的理论相悖。分析可能的原因:其一,增殖期组女性合并PCOS、子宫内膜炎、黄体功能不足导致的血孕酮水平下降可能引起子宫内膜PR-B反应性的高表达;其二,不排除增殖期组女性PR-B上调也可能是孕激素抵抗的另一种表现,毕竟也有研究发现PCOS女性的孕酮水平低于正常女性,但PCOS女性子宫内膜细胞中PR表达增加^[20]。他们将这种现象归因于孕激素抵抗,因为一项研究报道称,细胞核中的PR介导的信号途径与PCOS的孕激素抵抗有关^[21]。虽然目前的大部分研究支持PR-B缺乏是孕激素抵抗的证据和原因,但仍需要进一步的数据收集来确定孕激素抵抗在位内膜中PR表达的确切变化。

尽管本研究在揭示相关现象方面提供了一些有价值的见解,但同时也存在一定的局限性。首先,由于研究样本量的限制,所得数据的普适性和代表性可能受到影响,使得研究结果在广泛应用时具有不确定性。其次,部分结果未能表现出显著的统计学差异,这可能是由于样本量不足以及其他潜在变量未被充分控制所致。因此,为了提升研究的可靠性和精确性,未来的研究计划将着重于扩大研究范围,增加样本数量,并进一步完善参数比较方法,以确保结果的稳健性和可信度。

综上所述,PCOS、子宫内膜炎、低血孕酮水平是子宫内膜种植窗发生移位的独立危险因素。对于合并PCOS、子宫内膜炎及黄体功能不足的助孕女性,周期选择可考虑以明确的LH峰降低为依据来确定解冻移植周期以及加强周期的黄体支持,或许对改善RIF助孕结局具有肯定意义。

参考文献:

- [1] POLANSKI L T, BAUMGARTEN M N, QUENBY S, et al. What exactly do we mean by 'recurrent implantation failure'? A systematic review and opinion[J]. *Reproductive biomedicine online*, 2014, 28(4): 409-423.
- [2] MAO X, WEIMAO, ZHONG L, et al. Effect of Zhujiangqiaoyun receptivity of infertility with kidney deficiency based on ultrasonic evaluation[J]. *Evidence-based complementary and alternative medicine*, 2022, 2022: 3675689.
- [3] DIEDRICH K, FAUSER B C, DEVROEY P, et al. The role of the endometrium and embryo in human implantation[J]. *Human reproduction update*, 2007, 13(4): 365-377.
- [4] LIAO Z, TANG S, NOZAWA K, et al. Affinity-tagged SMAD1 and SMAD5 mouse lines reveal transcriptional reprogramming mechanisms during early pregnancy[J]. *Elife*, 2024, 12: RP91434.
- [5] SQUATRITO M, VERVIER J, BINDELS J, et al. Impaired fertility in adenomyosis: a murine model reveals endometrial receptivity and progesterone resistance imbalances[J]. *Reproduction*, 2024, 167(5): e240019.
- [6] MATSUYAMA S, WHITESIDE S, LI SY. Implantation and decidualization in PCOS: unraveling the complexities of pregnancy[J]. *International journal of molecular science*, 2024, 25(2): 1203.
- [7] MOUSTAFA S, YOUNG S L. Diagnostic and therapeutic options in recurrent implantation failure[J]. *F1000Res*, 2020, 9: 208.
- [8] CASPER R F, YANUSHPOLSKY E H. Optimal endometrial preparation for frozen embryo transfer cycles: window of implantation and progesterone support[J]. *Fertility and sterility*, 2016, 105(4): 867-872.
- [9] GALLIANO D, BELLVER J, DÍAZ-GARCÍA C, et al. ART and uterine pathology: how relevant is the maternal side for implantation?[J]. *Human reproduction update*, 2015, 21(1): 13-38.
- [10] LESSEY B A, KIM J J. Endometrial receptivity in the eutopic endometrium of women with endometriosis: it is affected, and let me show you why[J]. *Fertility and sterility*, 2017, 108(1): 19-27.
- [11] XUE Z, LI J, FENG J, et al. Research progress on the mechanism between polycystic ovary syndrome and abnormal endometrium[J]. *Frontiers in physiology*, 2021, 12: 788772.
- [12] DAS S K. Regional development of uterine decidualization: molecular signaling by Hoxa-10[J]. *Molecular reproduction and development*, 2010, 77(5): 387-396.
- [13] KITAYA K, TAKEUCHI T, MIZUTA S, et al. Endometritis: new time, new concepts[J]. *Fertility and sterility*, 2018, 110(3): 344-350.
- [14] HAN S, CICEK A F, TOKMAK A, et al. Effects of resveratrol on receptor expression and serum levels of estrogen and progesterone in the rat endometritis model[J]. *Reproductive sciences*, 2021, 28(9): 2610-2622.
- [15] HUMAIDAN P, GARCIA VELASCO J A, COZZOLINO M. Local intraendometrial estrogen biosynthesis leading to progesterone resistance impacts implantation in adenomyosis and endometriosis[J]. *Fertility and sterility*, 2023, 120(4): 927.
- [16] ZHANG P, WANG G. Progesterone resistance in endometriosis: current evidence and putative mechanisms[J]. *International journal of molecular science*, 2023, 24(8): 6992.
- [17] REIS F M, COUTINHO L M, VANNUCCINI S, et al. Progesterone receptor ligands for the treatment of endometriosis: the mechanisms behind therapeutic success and failure[J]. *Human reproduction update*, 2020, 26(4): 565-585.
- [18] ATTIA G R, ZEITOUN K, EDWARDS D, et al. Progesterone receptor isoform A but not B is expressed in endometriosis[J]. *Journal of clinical endocrinology and metabolism*, 2000, 85(8): 2897-2902.
- [19] MISAO R, IWAGAKI S, FUJIMOTO J, et al. Dominant expression of progesterone receptor form B mRNA in ovarian endometriosis[J]. *Hormone research*, 1999, 52(1): 30-34.
- [20] HU M, LI J, ZHANG Y, et al. Endometrial progesterone receptor isoforms in women with polycystic ovary syndrome[J]. *American journal of translational research*, 2018, 10(8): 2696-2705.
- [21] LI X, FENG Y, LIN J F, et al. Endometrial progesterone resistance and PCOS[J]. *Journal of biomedical science*, 2014, 21(1): 2.

本文引用格式:

付平芳, 磨丹, 岑长双, 等. 反复胚胎种植失败人群子宫内膜种植窗移位的影响因素分析[J]. *广西医科大学学报*, 2024, 41(8): 1151-1156. DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2024.08.007

FU P F, MO D, CEN C S, et al. Analysis of the influencing factors of endometrial implantation window displacement in the patients with repeated implantation failures[J]. *Journal of Guangxi medical university*, 2024, 41(8): 1151-1156. DOI: 10.16190/j.cnki.45-1211/r.2024.08.007