

异位妊娠患者行不同级别 D3 胚胎和 D5 囊胚新鲜移植后妊娠结局分析

焦芸云 王 苑 宋 宁 宛 颖 宋文妍

摘 要 **目的** 分析体外受精-胚胎移植新鲜周期中有异位妊娠(ectopic pregnancy, EP)病史患者移植不同级别 D3 胚胎和 D5 囊胚的妊娠结局。**方法** 回顾性分析 2010 年 6 月~2020 年 5 月在郑州大学第一附属医院生殖医学中心行辅助生殖助孕治疗后获得临床妊娠的 3314 例有 EP 病史的患者,根据胚胎发育天数和胚胎等级分为两组,即 D3 组($n=2830$)和 D5 组($n=484$),比较不同组间的妊娠结局。采用单因素和多因素 Logistic 回归分析评价影响重复性异位妊娠(recurrent ectopic pregnancy, REP)的因素。**结果** D5 囊胚移植的 REP 率显著低于 D3 胚胎移植($P<0.05$)。移植 D3 胚胎、移植日子宫内膜厚度 $<8\text{mm}$ 及既往 EP 次数是发生 REP 的独立危险因素($P<0.05$)。3 期囊胚与 4 期囊胚、优质囊胚与非优质囊胚的 REP 发生率相似($P>0.05$)。移植单枚优质 D3 胚胎与移植 1 枚优质和 1 枚非优质 D3 胚胎的 REP 率比较,差异无统计学意义($P>0.05$);移植 2 枚优质 D3 胚胎与移植 1 枚优质和 1 枚非优质 D3 胚胎的 REP 率比较,差异无统计学意义($P>0.05$)。**结论** 在有 EP 病史的患者中, D5 囊胚移植可显著降低新鲜周期 REP 率;D5 囊胚整体形态学等级不影响 REP 率,移植 1 枚非优质胚胎不影响 D3 双胚胎移植时的 REP 率。

关键词 辅助生殖技术 重复性异位妊娠 卵裂期胚胎 囊胚

中图分类号 R714.8

文献标识码 A

DOI 10.11969/j.issn.1673-548X.2023.03.007

Pregnancy Outcomes of Different Grades of D3 Embryo and D5 Blastocyst after Fresh Transplantation in Patients with Ectopic Pregnancy.

JIAO Yunyun, WANG Yuan, SONG Ning, et al. Reproductive Medicine Center, The First Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Henan 450052, China

Abstract Objective To analyze the pregnancy outcomes of different grades of D3 embryo and D5 blastocyst in patients with ectopic pregnancy (EP) history during the fresh cycles of in vitro fertilization-embryo transfer (IVF-ET). **Methods** The clinical data of 3314 fresh cycles from patients that had EP history and achieved clinical pregnancy after IVF-ET treatment in the First Affiliated Hospital of Zhengzhou University from June 2010 to May 2020 were analyzed retrospectively. According to the days of embryo development and embryo grade, they were divided into two groups: D3group ($n=2830$) and D5group ($n=484$), and the pregnancy outcomes were compared between the two groups. Univariate and multivariate Logistic regression analysis was carried out to explore the risk factors of recurrent ectopic pregnancy (REP). **Results** The REP rate in D5group was significantly lower than D3group ($P<0.05$). D3 embryo transfer, higher number of previous EP and endometrial height $<8\text{mm}$ on ET day were independent risk factors of REP. The degree of blastocoel expansion (grade 3 and grade 4) and morphologic grade ($\geq 3\text{BB}$ and $<3\text{BB}$) didn't influence REP rate. For D3 embryo transfer, there was no significant difference in the REP rate of single high-quality embryo group and double embryos group with one high-quality and one low-quality embryo ($P>0.05$). There was no significant difference in the REP rate of two high-quality embryos group and double embryos group with one high-quality and one low-quality embryo group ($P>0.05$). **Conclusion** For patients with EP history, D5 blastocyst transplantation can significantly reduce the incidence of REP in fresh cycles. The overall morphologic grade of D5 blastocyst had no influence on REP rate, For double D3 embryos transfer, the transfer of one poor-quality embryo didn't increase the REP rate.

Key words Assisted reproductive technology; Recurrent ectopic pregnancy; Cleavage embryo; Blastocyst

异位妊娠(ectopic pregnancy, EP)是一种常见的妇产科急症,在自然妊娠人群中的发生率为 1%~

2%,其不仅可导致孕妇妊娠早期流产和死亡,还影响女性再次妊娠。经历 EP 治疗后,部分患者继发不孕,部分患者仍可再发 EP。辅助生殖技术(assisted reproductive technologies, ART)为经历 EP 后继发不孕的患者提供了受孕机会。但作为 ART 常见的并发症,ART 助孕中 EP 的发生率可增加至 2.1%~

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81871206);河南省医学科技攻关省部共建重点项目(SBGJ202102110)

作者单位:450052 郑州大学第一附属医院生殖医学中心

通信作者:宋文妍,电子邮箱:csxokgrz@sina.com

8.6%,对于既往有EP病史的患者,再发EP的概率可高达40%^[1,2]。因此,如何降低ART治疗中有EP病史的女性发生重复性异位妊娠(recurrent ectopic pregnancy, REP)的风险成为辅助生殖领域关注的问题。本研究选择有EP病史的患者,回顾性分析获得临床妊娠的3314例新鲜移植周期,比较移植不同级别第3天(D3)胚胎和第5天(D5)囊胚后的妊娠结局,旨在为有EP病史的患者胚胎移植策略的选择提供参考。

资料与方法

1. 研究对象:回顾性分析2010年6月~2020年5月于郑州大学第一附属医院生殖医学中心行体外受精-胚胎移植治疗后获得临床妊娠的3314例患者的临床资料。纳入标准:①年龄21~40岁;②ART治疗前有经腹腔镜手术或超声检查诊断的EP病史;③D3胚胎移植或D5囊胚移植;④新鲜周期;⑤第1个或第2个助孕周期。排除标准:①供卵周期;②子宫畸形、子宫内膜异位症、子宫腺肌症、子宫肌瘤及子宫手术史;③夫妻任意一方染色体异常。控制性促排卵采用黄体期短效长方案或卵泡期长效长方案进行,根据患者情况选择促性腺激素启动剂量并适时调整剂量。根据移植胚胎发育天数分为D3组($n=2830$)和D5组($n=484$),比较两组患者的基础资料和妊娠结局。根据胚胎形态学等级将D3胚胎分为优质胚胎组和非优质胚胎组;将D5囊胚按照囊胚腔扩张阶段分为3期囊胚组和4期囊胚组,按照囊胚级别分为 ≥ 3 BB组和 < 3 BB组,比较移植不同等级D3胚胎和D5囊胚后的REP率。所有患者均具有接受ART治疗的适应证,且在治疗前均签署了知情同意书。本研究经郑州大学第一附属医院医学伦理学委员会批准(伦理学审批号:2019-KY-78)。

2. 诊疗标准:参照实验室形态学分级标准对D3胚胎的卵裂球数目、卵裂球匀称性和胚胎碎片率进行评估,本研究中将卵裂球数目 ≥ 7 个的I级或II级胚胎定义为优质胚胎。按照Gardner评分标准对囊胚腔扩张状态、内细胞团和滋养层细胞等级进行评估,将 ≥ 3 BB的囊胚定义为优质囊胚。胚胎移植均采用Wallace胚胎移植导管(购自英国史密斯医疗器械公司),在腹部B超引导下进行。移植D3胚胎数目 ≤ 3 个、D5囊胚数目 ≤ 2 个,移植后35天B超检查见孕囊及胎心搏动定义为临床妊娠;移植后35天B超检查于宫腔内见孕囊和胎心搏动,但后期(孕12周内)胎芽生长发育停止、胎心搏动消失定义为胚胎停育;

超声检查见孕囊及胎心搏动位于宫腔外,无论是否合并宫腔内孕囊,均诊断为异位妊娠^[3]。

3. 统计学方法:应用SPSS 21.0统计学软件对数据进行统计分析。计量资料以均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,组间比较采用 t 检验;计数资料以例数(百分比)[$n(\%)$]表示,组间比较采用 χ^2 检验或Fisher确切概率法。影响REP相关因素的多因素分析采用Logistic回归分析,以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

结 果

1. 一般资料比较:D3组2830例患者中,有113例(单胚胎移植3例,双胚胎移植104例,三胚胎移植6例)发生REP;D5组484例患者中,有8例单囊胚移植发生REP。两组患者的平均年龄、体重指数(body mass index, BMI)、不孕年限、既往EP次数、移植日子宫内膜厚度、既往EP治疗方式比较,差异均无统计学意义($P > 0.05$),D3组患者平均移植胚胎数目大于D5组($P < 0.05$,表1)。

表1 D3组和D5组患者的一般资料比较[$n(\%)$, $\bar{x} \pm s$]

项目	D3组($n=2830$)	D5组($n=484$)	t/χ^2	P
年龄(岁)	30.45 $\pm$ 4.35	30.04 $\pm$ 3.79	1.903	0.057
BMI(kg/m ²)	22.58 $\pm$ 2.95	22.90 $\pm$ 3.08	-2.185	0.094
不孕年限(年)	2.87 $\pm$ 2.23	2.71 $\pm$ 1.99	1.600	0.741
既往EP次数(次)	1.39 $\pm$ 0.59	1.37 $\pm$ 0.57	0.935	0.126
内膜厚度(mm)	12.04 $\pm$ 2.53	12.28 $\pm$ 2.53	-1.918	0.980
移植胚胎数(n)	2.03 $\pm$ 0.26	1.01 $\pm$ 0.12	85.000	<0.001
既往EP治疗方式			5.843	0.054
输卵管切除	1586(56.04)	282(58.26)		
保守手术	1005(35.51)	149(30.78)		
药物治疗	239(8.45)	53(10.95)		

2. 妊娠结局比较:D3组的REP率显著高于D5组,差异有统计学意义($P < 0.05$),其中单胚胎移植周期中,D3组的REP率也明显高于D5组,但差异无统计学意义($P > 0.05$);两组患者发生REP的主要类型为输卵管妊娠;两组患者的胚胎停育率及流产率比较,差异无统计学意义($P > 0.05$,表2)。

3. 影响REP的相关因素:选择年龄、BMI、不孕年限、既往EP次数、移植当天子宫内膜厚度、移植胚胎数目、不孕原因和胚胎发育天数为危险因素进行单因素分析(表3)。选择单因素分析中差异有统计学意义的指标,以REP为因变量,纳入既往EP次数、移植日子宫内膜厚度、移植胚胎数目和胚胎发育天数进行多因素Logistic回归分析。结果表明,既往EP次数多、移植日子宫内膜厚度 < 8 mm和移植D3胚胎是影

表 2 D3 组和 D5 组患者的妊娠结局比较[*n*(%)]

项目	D3 组(<i>n</i> = 2830)	D5 组(<i>n</i> = 484)	χ^2	<i>P</i>
胚胎停育	392(13.85)	57(11.78)	1.519	0.218
流产	364(12.86)	78(16.12)	3.785	0.052
异位妊娠	113(3.99)	8(1.65)	6.433	0.011
单胚胎	3(6.38)	8(1.65)	—	0.068
双胚胎	104(3.98)	0(0)	/	/
三胚胎	6(3.59)	0(0)	/	/
类型				
输卵管妊娠	95(3.35)	8(1.65)	3.985	0.046
宫角妊娠	16(0.57)	0(0)	/	/
宫颈妊娠	1(0.04)	0(0)	/	/
阔韧带妊娠	1(0.04)	0(0)	/	/

—. 采用 Fisher 确切概率法计算 *P* 值;/. 两组中其中一组 *n* = 0, 未进行比较

表 3 影响 REP 的单因素分析[*n*(%), $\bar{x} \pm s$]

项目	异位妊娠 (<i>n</i> = 121)	宫内妊娠 (<i>n</i> = 3193)	<i>t</i> / χ^2	<i>P</i>
年龄(岁)	30.250 ± 4.013	30.780 ± 4.282	−0.907	0.091
BMI(kg/m ²)			3.633	0.163
<18.5	3(2.48)	171(5.36)		
18.5 ~ 24.9	86(71.07)	2354(73.72)		
≥24.9	32(26.45)	668(20.92)		
不孕年限(年)	2.730 ± 2.033	2.920 ± 2.210	−2.340	0.330
既往 EP 次数	1.410 ± 0.616	1.280 ± 0.520	17.900	0.027
内膜厚度(mm)			7.370	0.025
<8	3(2.48)	48(1.50)		
8 ~ 12	80(66.12)	1753(54.90)		
≥12	38(31.40)	1392(43.60)		
移植胚胎数目(个)			4.230	0.040
1	11(9.09)	512(16.04)		
≥2	110(90.90)	2681(83.96)		
不孕原因			3.567	0.168
输卵管因素	94(77.69)	2652(83.06)		
综合因素*	20(16.53)	441(13.81)		
其他#	7(5.79)	100(3.13)		
胚胎发育天数			6.433	0.011
D3	113(93.39)	2717(85.09)		
D5	8(6.61)	476(14.91)		

* 同时包括输卵管因素和其他因素;# 多囊卵巢综合征、盆腔炎症、卵巢功能减退、免疫因素、排卵障碍、不明原因

响 REP 的独立危险因素(*P* < 0.05);与子宫内膜厚度为 8 ~ 12mm 比较,移植日子宫内膜厚度 < 8mm 可增加 REP 发生风险(*P* < 0.05);移植 D3 胚胎发生 REP 的风险是 D5 囊胚的 4.955 倍(*P* < 0.05);移植胚胎数目不影响 REP 率(*P* > 0.05),详见表 4。

4. D5 囊胚质量与 REP 率:按照囊胚腔扩张程度将 D5 单囊胚移植周期分为 3 期囊胚组和 4 期囊胚组,两组间 REP 率比较,差异无统计学意义(*P* >

0.05);根据囊胚整体形态学等级将其分为 ≥3BB 组和 <3BB 组,两组间 REP 率比较,差异无统计学意义(*P* > 0.05),详见表 5。

表 4 影响 REP 的多因素 Logistic 回归分析

因素	OR(95% CI)	<i>P</i>
既往 EP 次数	1.767(1.114 ~ 2.802)	0.034
移植胚胎数目	0.754(0.368 ~ 1.547)	0.442
内膜厚度(mm)		
8 ~ 12	1	
<8	1.618(1.092 ~ 2.400)	0.017
≥12	2.230(0.661 ~ 7.528)	0.196
胚胎发育天数		
D5	1	
D3	4.955(1.284 ~ 19.116)	0.020

表 5 D5 囊胚质量与 REP 率[*n*(%)]

组别	<i>n</i>	异位妊娠率	χ^2	<i>P</i>
囊胚腔扩张阶段	437		—	0.450
3 期	123	1(0.81)		
4 期	314	7(2.23)		
囊胚级别	475		—	0.450
≥3BB	347	5(1.44)		
<3BB	128	3(2.34)		

—. 采用 Fisher 确切概率法计算 *P* 值

5. D3 胚胎质量与 REP 率:将 D3 双胚胎移植周期分为双优质胚胎组(优-优组)、优质胚胎加非优质胚胎组(优-非优组)及双非优质胚胎组(非优-非优组),优-优组的 REP 率低于优-非优组,但差异无统计学意义(*P* > 0.05)。移植单枚优质 D3 胚胎的 REP 率为 6.98%(3/43),优-非优组的 REP 率为 4.59%(13/283),两组比较,差异无统计学意义(*P* = 0.453),详见表 6。

表 6 D3 胚胎质量与 REP 率[*n*(%)]

组别	<i>n</i>	异位妊娠率	χ^2	<i>P</i>
单胚胎	47		/	/
优质	43	3(6.98)		
非优质	4	0(0)		
双胚胎	2616		—	0.522
优-优组	2331	91(3.90)		
优-非优组	283	13(4.59)		
非优-非优组	2	0(0)		

—. 采用 Fisher 确切概率法计算 *P* 值;/. 两组中其中一组 *n* = 0, 未进行比较

讨 论
EP 是 ART 治疗中常见且严重的并发症之一,

ART 治疗后发生 EP 不仅威胁患者生命,还可对其造成一定的经济损失和心理伤害。既往有研究分析了 ART 中影响 EP 发生的相关因素,但鲜有针对有 EP 病史人群的研究。对于此类 REP 高风险人群,制定针对性的胚胎移植策略以减少 REP 的发生具有重要意义。

目前关于卵裂期胚胎移植和囊胚移植对 EP 发生的影响尚存争议,但多数研究显示,囊胚移植可降低 EP 率^[4]。在有 EP 病史的人群中,有研究表明,卵裂期胚胎移植发生 REP 的风险是囊胚移植的 3.7 倍^[5]。路锦等^[6]研究发现,激素替代周期移植冻融囊胚的 REP 率低于卵裂期胚胎,但新鲜周期中两者的 REP 率比较,差异无统计学意义。本研究结果显示,新鲜周期中 D5 囊胚移植的 REP 率显著低于 D3 胚胎移植,且经 Logistic 回归分析后,仍支持 D5 囊胚移植可降低 REP 率这一结论。ART 移植至宫腔的胚胎需进一步发育才能着床,在此期间,子宫的逆行性收缩可使胚胎发生游走。与 D3 胚胎比较,囊胚移植时子宫内膜与胚胎发育的同步性更高,移植后胚胎着床所需时间更短,游走至宫腔外的概率降低。移植后超声测量子宫收缩频率发现,移植囊胚后子宫收缩频率显著下降,减少了胚胎迁移的概率^[7,8]。因此,理论依据支持囊胚移植有利于降低 REP 的风险。为了使结果更直观,本研究进一步比较了移植不同个数胚胎后两组的 REP 率,结果显示,移植单枚 D3 胚胎的 REP 率高于 D5 囊胚,但或许是由于周期数较少,差异无统计学意义;9 例 D5 双囊胚移植周期中未发生 REP,未能对双胚胎移植周期进行比较。

研究发现,胚胎种植能力影响 EP 的发生,种植能力高的胚胎移植后着床所需时间较短,故不易游走至宫腔外^[9]。胚胎形态学评级可直观反映胚胎的种植和发育潜能,是评估 REP 风险时应考虑的因素。既往研究发现,囊胚腔扩张程度是影响 EP 发生的因素,移植扩张程度低于 3 期的囊胚,发生 EP 的概率可增加 2.76 倍,而囊胚整体形态学等级对 EP 的发生没有影响^[10]。本研究发现,移植 3 期囊胚与 4 期囊胚后 REP 率比较,差异无统计学意义;移植 $\geq 3BB$ 与 $< 3BB$ 的囊胚后 REP 率相似。由于本研究中 D5 组发生 REP 的周期数较少,未能根据内细胞团和滋养层细胞等级单独进行分析,未来可进行更大样本量的多中心研究。

尽管囊胚移植有利于降低 REP 的发生风险,但

存在部分患者囊胚培养后未形成可移植囊胚,及部分患者未行囊胚培养,因此探索可供选择的 D3 胚胎移植方案也十分重要。有研究表明,形态学等级低的胚胎在植入过程中可激活子宫内膜的氧化应激反应,并抑制相关植入因子的分泌,改变子宫内膜的容受性,导致与之同时移植的高质量胚胎的着床受到影响^[11,12]。国外研究者发现,与移植 1 枚高质量 D3 胚胎比较,将 1 枚高质量胚胎和 1 枚低质量胚胎共同移植并不能提高持续妊娠率,表明低质量胚胎可能会影响高质量胚胎的发育^[13]。但双胚胎移植周期中,尚未见研究报道 D3 胚胎级别是否影响 REP 的发生。本研究结果表明,优-优组和优-非优组的 REP 率比较,差异无统计学意义,移植单枚优质胚胎的 REP 率与移植优-非优胚胎的 REP 率差异无统计学意义。提示对于只有 1 枚优质 D3 胚胎的患者,同时移植 1 枚非优质胚胎不影响其 REP 率。

子宫内膜良好的功能状态对胚胎的宫内植入至关重要,目前临床上多以超声检查子宫内膜厚度评估子宫内膜状态和容受性。研究发现,新鲜周期中随着患者子宫内膜厚度的增加,胚胎的种植率提高,EP 发生率下降^[14]。有研究表明,当子宫内膜厚度 $< 9\text{mm}$ 时,EP 率随着子宫内膜厚度的增加而下降,但当内膜厚度 $\geq 9\text{mm}$ 时,EP 率趋于稳定^[15]。本研究结果显示,与子宫内膜厚度在 $8 \sim 12\text{mm}$ 范围内比较,移植日子宫内膜厚度 $< 8\text{mm}$ 可增加 REP 率。研究认为,薄型子宫内膜的功能层较薄,此时移植入宫腔的胚胎更接近子宫内膜基底层,胚胎处于高氧分压环境故不易着床,而输卵管和腹膜表面氧分压较低,胚胎更容易植入,从而发生 EP^[16]。此外,随着子宫内膜厚度的增加,其从宫底向宫颈方向的蠕动增强,胚胎不易向输卵管方向游走,输卵管妊娠的概率降低^[17]。因此,子宫内膜厚度影响 REP 的发生,对于子宫内膜较薄的患者,应尽早识别其为发生 REP 的高风险人群,以制定相关的治疗策略。

每一个移植的胚胎都有可能发生 EP,理论上,EP 的发生率会随着移植胚胎数目的增加而增加,有研究者得出了类似的结论^[18]。但也有研究表明,移植超过 1 个胚胎并不增加发生 EP 的风险^[19]。本研究也证实了这一结论,移植胚胎数目不影响 REP 的发生。此外,本研究发现既往 EP 次数是 REP 发生的危险因素,这与 Irani 等^[20]的研究结果一致,但也有报道表明,REP 的风险与先前 EP 次数无关^[5]。

综上所述,本研究结果表明,有 EP 病史的患者

在新鲜周期中选择 D5 囊胚移植可降低其再次发生 EP 的风险;D5 囊胚整体形态学等级不影响 REP 的发生,移植 1 枚非优质胚胎不影响 D3 双胚胎移植周期中的 REP 率。在 ART 新鲜周期中,移植日子宫内膜厚度 <8mm、移植 D3 胚胎及既往 EP 次数是导致 REP 的独立危险因素。对于 REP 高风险人群,可根据患者情况选择性地行 D5 囊胚移植,以降低 REP 的发生风险。

参考文献

- Cheng L, Lin P, Huang F, *et al.* Ectopic pregnancy following in vitro fertilization with embryo transfer: a single - center experience during 15 years [J]. Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology, 2015, 54(5): 541 - 545
- 程锦, 周萍, 吴泉, 等. 重复异位妊娠发生的相关因素分析 [J]. 中国妇幼保健, 2017, 32: 5972 - 5974
- 张铁乐, 孙婧, 苏迎春, 等. 新鲜和冻融胚胎移植妇女异位妊娠的发生率及其影响因素 [J]. 中华妇产科杂志, 2012, 9: 655 - 658
- Du T, Chen H, Fu R, *et al.* Comparison of ectopic pregnancy risk among transfers of embryos vitrified on day 3, day 5, and day 6 [J]. Fertil Steril, 2017, 108(1): 108 - 116
- Tan Y, Bu Z, Shi H, *et al.* Risk factors of recurrent ectopic pregnancy in patients treated with fertilization cycles: a matched case - control study [J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2020, 11: 552117
- 路锦, 张翠莲, 陈圆辉, 等. IVF - ET 中异位妊娠史患者不同胚胎移植方案妊娠结局分析 [J]. 生殖医学杂志, 2016, 25: 605 - 609
- Capelouto S, Gaskins A, Nagy Z, *et al.* When using donor oocytes, does embryo stage matter? An analysis of blastocyst versus cleavage stage embryo transfers using a cryopreserved donor oocyte bank [J]. Journal of Assisted Reproduction and Genetics, 2021, 38(7): 1777 - 1786
- 王艺璇, 孟昱时. 宫缩抑制药物在胚胎移植中的应用 [J]. 中国计划生育和妇产科, 2021, 13(9): 24 - 29
- Chang H, Suh C. Ectopic pregnancy after assisted reproductive technology: what are the risk factors? [J]. Current Opinion in Obstetrics & Gynecology, 2010, 22(3): 202 - 207
- Murtinger M, Wirleitner B, Schuff M, *et al.* Suboptimal endometrial -

embryonal synchronization is a risk factor for ectopic pregnancy in assisted reproduction techniques [J]. Reprod Biomed Online, 2020, 41(2): 254 - 262

- Teklenburg G, Salker M, Molokhia M, *et al.* Natural selection of human embryos: decidualizing endometrial stromal cells serve as sensors of embryo quality upon implantation [J]. PLoS One, 2010, 5(4): e10258
- Brosens JJ, Salker MS, Teklenburg G, *et al.* Uterine selection of human embryos at implantation [J]. Sci Rep, 2014, 4: 3894
- Berkhout RP, Vergouw CG, van Wely M, *et al.* The addition of a low - quality embryo as part of a fresh day 3 double embryo transfer does not improve ongoing pregnancy rates [J]. Hum Reprod Open, 2017, 2017(3): hox020
- Ma N, Chen L, Dai W, *et al.* Influence of endometrial thickness on treatment outcomes following in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection [J]. Reproductive Biology and Endocrinology: RB&E, 2017, 15(1): 5
- 路锦, 尹轶莎, 张翠莲, 等. 冻融胚胎移植周期中子宫内膜厚度对异位妊娠结局的影响及阈值效应分析 [J]. 中华妇产科杂志, 2021, 56: 630 - 634
- Casper R. It's time to pay attention to the endometrium [J]. Fertility and Sterility, 2011, 96(3): 519 - 521
- Rombauts L, McMaster R, Motteram C, *et al.* Risk of ectopic pregnancy is linked to endometrial thickness in a retrospective cohort study of 8120 assisted reproduction technology cycles [J]. Hum Reprod, 2015, 30(12): 2846 - 2852
- Yoder N, Tal R, Martin JR. Abdominal ectopic pregnancy after in vitro fertilization and single embryo transfer: a case report and systematic review [J]. Reprod Biol Endocrinol, 2016, 14(1): 69
- Bu Z, Xiong Y, Wang K, *et al.* Risk factors for ectopic pregnancy in assisted reproductive technology: a 6 - year, single - center study [J]. Fertility and Sterility, 2016, 106(1): 90 - 94
- Irani M, Robles A, Gunnala V, *et al.* Unilateral salpingectomy and methotrexate are associated with a similar recurrence rate of ectopic pregnancy in patients undergoing in vitro fertilization [J]. Journal of Minimally Invasive Gynecology, 2017, 24(5): 777 - 782

(收稿日期: 2022 - 04 - 10)

(修回日期: 2022 - 04 - 25)

(上接第 13 页)

- Daniell H, Nair SK, Eamaeli N, *et al.* Debulking SARS - CoV - 2 in saliva using angiotensin converting enzyme 2 in chewing gum to decrease oral virus transmission and infection [J]. Mol Ther, 2022, 30(5): 1966 - 1978
- Khaddaj - Mallat R, Aldib N, Bernard M, *et al.* SARS - CoV - 2 deregulates the vascular and immune functions of brain pericytes via Spike protein [J]. Neurobiol Dis, 2021, 16: 105561
- Li H, Xue Q, Xu X. Involvement of the nervous system in SARS - CoV - 2 infection [J]. Neurotox Res, 2020, 38(1): 1 - 7
- Maza MDC, úbeda M, Delgado P, *et al.* ACE2 serum levels as predictor of infectability and outcome in COVID - 19 [J]. Front Immu-

nol, 2022, 13: 836516

- Satta S, Meng Z, Hernandez R, *et al.* An engineered nano - liposome - human ACE2 decoy neutralizes SARS - CoV - 2 Spike protein - induced inflammation in both murine and human macrophages [J]. Theranostics, 2022, 12(6): 2639 - 2657
- Li M, Ye ZW, Tang K, *et al.* Enhanced trimeric ACE2 exhibits potent prophylactic and therapeutic efficacy against the SARS - CoV - 2 Delta and Omicron variants in vivo [J]. Cell Res, 2022, 23(4): 431 - 442

(收稿日期: 2022 - 04 - 20)

(修回日期: 2022 - 05 - 08)