

# 粒细胞集落刺激因子治疗复发性流产的临床疗效及机制综述

何宇彤<sup>1</sup> 刘志红\*

广州医科大学附属妇女儿童医疗中心妇科，广东 510623（何宇彤、刘志红）

**摘要** 复发性流产（recurrent pregnancy loss, RPL）是一种常见的妇产科疾病，影响了女性的身心健康。近年来粒细胞集落刺激因子（granulocyte colony-stimulating factor, G-CSF）作为经典造血生长因子，在 RPL 治疗中应用日益广泛，引起广大重视。本文将系统阐述 G-CSF 治疗 RPL 的作用机制及临床应用现状。G-CSF 通过促进血管生成、增加内膜厚度、调控免疫细胞亚群、平衡炎症因子等从而改善子宫内膜容受性、调节母胎免疫耐受。目前临床研究已经证明，G-CSF 能降低 RPL 患者流产率、提高活产率，且给药途径、给药时机及联合治疗方案会影响疗效，比如宫腔内注射优于皮下注射，联合给药或为更优选择、排卵期干预效果更佳。综上，G-CSF 是治疗 RPL 的有效手段，但仍需以大样本、高质量的临床研究来确定个体化精准治疗的最优路径。

**【关键词】** 复发性流产 粒细胞集落刺激因子 作用机制 临床疗效 富含血小板血浆

中图分类号：R714.21 文献标志码：A

## 1. 前言

复发性流产是指怀孕 28 周前与同一性伴侣发生 2 次或以上临床诊断的妊娠丢失。流行病学调查表明 RPL 的发生率仅为 1%-5%，但会对患者造成巨大的心理影响，而且还会因为频繁就医出现抑郁及社会价值损害，严重影响生活质量和家庭稳定。目前临床上对 RPL 的认识不断深化，但仍有 50% 患者病因不明。目前此类患者的治疗尚无统一标准，临床诊治时常遇到困惑<sup>[1]</sup>。G-CSF 在 RPL 的临床应用中越发广泛。它能改善免疫微环境、改善子宫内膜再生能力，有利于胚胎着床。本文综述了粒细胞集落刺激因子治疗复发性流产的临床疗效和作用机制。

## 2. G-CSF 的概述

G-CSF 是分子量约为 19-20kDa 的糖蛋白，也是重要的造血细胞因子，主要由成纤维细胞、内皮细胞及活化的巨噬细胞产生，能直接刺激粒细胞祖细胞

\*通信作者：刘志红，电子邮箱：[liuzhihong806@163.com](mailto:liuzhihong806@163.com)

基金项目：广州市科学技术局粒细胞集落刺激因子治疗不明原因复发性流产的临床研究（2024A03J1009）

增殖、分化，从而调节粒细胞生成，在应激状态下有**促进**粒细胞生成的作用，还可调节妊娠早期免疫微环境，提高子宫内膜容受性，有利于胚胎着床和发育<sup>[2]</sup>。其**生物活性取决于与受体的特异性结合**。它的初级、二级和三级结构高度保守，与受体结合的**亲和力**是决定其功能的关键因素<sup>[3]</sup>。更确切地说，G-CSF受体属于I型细胞因子受体超家族，由**集落刺激因子3受体基因编码**<sup>[4]</sup>，在滋养细胞、子宫内膜基质细胞及多种免疫细胞上都有表达，**在生殖免疫中发挥重要作用**<sup>[5]</sup>。G-CSF的合成主要在骨髓和外周血的单核细胞中。炎症或感染时，**肿瘤坏死因子 $\alpha$ (tumor necrosis factor  $\alpha$ , TNF- $\alpha$ )、白细胞介素**

**(interleukin, IL) 1**等细胞因子能诱导G-CSF的合成<sup>[6]</sup>。而其分泌过程本身又受到转录因子**核因子 $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B)**激活的严密调控，细胞**受到刺激后**，NF- $\kappa$ B被激活，进而启动G-CSF基因的转录表达<sup>[7]</sup>。

### 3.G-CSF的作用

#### 3.1 G-CSF对子宫内膜的作用

子宫内膜正常增殖和厚度维持，是胚胎着床的关键因素之一。首先，G-CSF可以刺激血管内皮生长因子的表达，促进子宫内膜血管生成，改善子宫内膜厚度，为胚胎着床提供良好的血供支持<sup>[8]</sup>。目前有研究显示，宫腔粘连松解术后使用G-CSF组术后排卵期子宫内膜厚度明显高于对照组，平均增长0.69mm，且该组**临床妊娠率、累积妊娠及活产率均更高**<sup>[9]</sup>。G-CSF还可以增加薄型子宫内膜患者的内膜厚度，一项纳入**一般体外受精 (in vitro fertilization, IVF)、子宫内膜薄IVF和反复种植失败 (recurrent implantation failure, RIF) IVF**患者的研究表明，对于**IVF且存在子宫内膜薄或RIF**的女性，G-CSF显著提高子宫内膜厚度、胚胎着床率及临床妊娠率<sup>[10]</sup>。在药物诱导的薄型子宫内膜小鼠模型中，G-CSF也被证实能增加子宫内膜厚度及腺体数目，促进基质细胞增殖，同时改善胚胎着床位点数量<sup>[11]</sup>。在体外血管重塑模型中，G-CSF又被证明能促进血管平滑肌细胞解离、发生表型转换，完美模拟生理性血管重塑过程<sup>[12]</sup>。

G-CSF还能与子宫内膜上皮细胞等多种细胞的受体结合，增强血管活性，提高子宫内膜对雌激素的敏感性，有利于滋养细胞侵袭分化，促进孕囊黏附、植入。还有研究表明，G-CSF不仅由单核巨噬细胞等免疫细胞分泌，也存在于非造血细胞如胎盘细胞和滋养细胞中<sup>[13]</sup>。在子宫内膜、蜕膜及绒毛滋养细胞中都可检测到G-CSF及其受体的表达，且表达水平随**孕周**有明确的动态变化，正

常妊娠的绒毛组织中 G-CSF 表达水平较高<sup>[14]</sup>。G-CSF 还能刺激骨髓造血细胞增殖分化，改善子宫内膜及雌激素水平，对子宫内膜炎也有治疗意义<sup>[15]</sup>。

G-CSF 能抑制细胞凋亡、调节细胞因子表达、增加子宫内膜胞饮突数量，改善子宫内膜容受性<sup>[13]</sup>。滋养细胞来源的细胞外囊泡通过传递长链非编码 RNA SNHG12，直接和信号转导与转录激活因子 3 相互作用并调控其磷酸化，激活 G-CSF 转录，诱导 M2 型巨噬细胞极化，而 M2 巨噬细胞分泌的 G-CSF 反过来增强滋养细胞迁移和侵袭，形成正反馈，这是维持正常妊娠重要的分子机制<sup>[16]</sup>。

### 3.2 G-CSF 对母胎界面的作用

母体与胎儿之间的免疫耐受是维持妊娠的关键因素之一。G-CSF 在这一过程中发挥着重要的调节作用。它通过促进特定类型的中性粒细胞（如 CD177+S100Ahi 中性粒细胞）扩增，增强母体对胎儿的免疫耐受能力。这些细胞可以通过分泌精氨酸酶、上调免疫检查点分子来抑制 T 细胞活化，降低流产风险<sup>[17]</sup>。一项纳入了 79 例杀伤细胞免疫球蛋白样受体/人类白细胞抗原 C（killer cell immunoglobulin-like receptor/major histocompatibility complex, class I, C, KIR/HLA-C）错配的 RPL 患者的研究表明，经多因素逻辑回归调整年龄、体重指数等混杂因素后，G-CSF 治疗组妊娠率、活产率明显升高，流产率显著降低<sup>[18]</sup>。除直接作用于中性粒细胞外，G-CSF 还能调节调节性 T 细胞（regulatory T cells, Tregs）及炎症细胞因子 TNF- $\alpha$ ，二者协同维持免疫耐受<sup>[19]</sup>。RPL 患者中，G-CSF 低表达和 Treg 减少会引起子宫内膜免疫微环境紊乱，引起胚胎着床失败及胚胎发育异常<sup>[8]</sup>。还有研究证实，G-CSF 促进 IL-10 和转化生长因子  $\beta$ （transforming growth factor  $\beta$ , TGF- $\beta$ ）的表达<sup>[20]</sup>。RPL 患者的母胎界面以 1 型辅助性 T 细胞（type 1 helper T cell, Th1）和 Th17 反应为主导，不利于胚胎存活。G-CSF 的主要免疫调节作用是使免疫微环境从促炎的 Th1/Th17 主导状态，转向以 Th2 和 Treg 为主导的抗炎及免疫耐受状态<sup>[21]</sup>。

G-CSF 还能上调 B 细胞淋巴瘤 2（B-cell lymphoma 2, Bcl-2）等关键抗凋亡蛋白。Bcl-2 家族蛋白是线粒体凋亡通路最直接、核心的调控者，能维持线粒体外膜完整性、阻止细胞色素 C 等促凋亡因子释放。G-CSF 可以增强滋养细胞内 Bcl-2 表达水平，从而提高细胞抗凋亡能力<sup>[13,22]</sup>。G-CSF 还能抑制胱天蛋白酶 3（cysteiny aspartate specific proteinase-3, Caspase-3）等

凋亡执行蛋白的活性。Caspase-3 是凋亡过程最终的效应器，其激活会引起细胞骨架蛋白及 DNA 修复酶的切割，导致细胞不可逆死亡。G-CSF 从上游信号层面抑制 Caspase-3 活化，阻断凋亡程序的执行。这种同时增强抗凋亡信号和削弱促凋亡信号的双重机制，共同维护了滋养细胞的存活<sup>[13,23]</sup>。2025 年的一项研究通过早期临床样本检测及细胞实验验证，发现了病理状态下如子痫前期，程序性死亡配体 1 表达下降，通过 JAK2/STAT5 信号通路抑制粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子（granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF），进而影响妊娠<sup>[24]</sup>。最近一项研究对中性粒细胞中 GM-CSF 信号进行了系统分析，证实 GM-CSF 能同时激活 JAK-STAT、MAPK 和 PI3K-Akt-mTOR 三条主要信号通路，调节细胞代谢、生长及存活，为 RPL 的病理机制及靶向干预提供了分子基础<sup>[25]</sup>。

#### 4.G-CSF 治疗 RPL 的临床应用现状

目前多项研究论证了 G-CSF 在 RPL 治疗中能降低流产率，改善妊娠的最终结局。现有研究纳入的人群异质性良好，包含了不同病因、不同年龄组的患者，因而研究结果的临床推广性极强。一项纳入了 6 项随机对照试验和 4 项观察性队列研究，涉及了 800 名 RPL 患者的荟萃分析结果提示，早孕期接受 G-CSF 治疗组流产率（6%-37%）明显低于对照组（22%-51%），G-CSF 治疗组活产率（30%-94%）也明显高于对照组（12%-78%）。因此可以得出统计学结论：G-CSF 能减少妊娠前三个月的流产率并提高活产率<sup>[26]</sup>。2024 年的一项回顾性队列研究，在控制混杂因素后，证明了对于存在 HLA/KIR 不匹配的 RIF 患者，皮下注射 G-CSF 能调节 NK 细胞介导的免疫机制，从而提高活产率并降低流产率<sup>[18]</sup>。

##### 4.1 给药途径的疗效比较

不同给药途径对 G-CSF 治疗 RPL 的疗效存在显著差异。目前已有充分证据说明宫腔内注射 G-CSF 在降低流产率方面有极好的效果。截至 2024 年 8 月所收录的 7 个随机对照试验的研究已经清楚地证明 G-CSF 能降低 RPL 患者的流产风险，而且其亚组分析更严谨、更充分地阐明了给药途径的作用：宫腔灌注 G-CSF 可使 RPL 患者流产风险降低 65%<sup>[27]</sup>。但该结论与另一项针对 RPL 患者设计的随机对照试验的结果是不一致的，后者显示宫腔灌注 G-CSF 组的着床、临床妊娠及流产率等各指标均与对照组无统计学差异<sup>[28]</sup>。更重要的是，另一项研究对比分析 G-CSF 治疗组与对照组的围产期结局数据后，直接排除了担忧：IVF 治疗中使用 G-CSF（含宫腔给药）并不增加新生儿不良围产期结局的风险，

如新生儿体重、早产率、低出生体重率等无显著差异，而且 G-CSF 组新生儿无重大或轻微先天性畸形，对照组畸形率则为 2.1%<sup>[29]</sup>。而皮下注射 G-CSF 的疗效证据尚不统一。2019 年英国开展的一项纳入 150 名 RPL 患者的多中心随机双盲对照试验，明确有力地证实妊娠早期每日皮下注射重组人 G-CSF 不改善孕 20 周时的临床妊娠率或活产率<sup>[30]</sup>。2024 年的一项研究，纳入了 680 例 RPL 患者，其中 365 例接受 G-CSF 干预（含皮下注射组），315 例接受常规治疗，经过统计学分析发现皮下给药未能显著降低流产率<sup>[27]</sup>。不过，近年来有研究提示，在 KIR/HLA-C 错配的 RIF 患者中，皮下注射 G-CSF 或许可以通过调节 NK 细胞介导的免疫机制改善活产率并降低流产率<sup>[18]</sup>。2025 年的一项回顾性队列研究系统、规范地比较了不同 G-CSF 方案对 RIF 患者的影响，发现与单纯宫腔注射或对照组相比，联合使用宫腔内及皮下注射 G-CSF 的方案可带来更高的妊娠率和活产率<sup>[31]</sup>。这提示皮下注射宜作为联合治疗的组成部分，而非单独使用的首选。

#### 4.2 给药时机对疗效的影响

给药时机的选择也是影响 G-CSF 治疗 RPL 疗效的关键因素之一。现有证据表明，在排卵期给予 G-CSF 能够获得较好的治疗效果。目前对 G-CSF 治疗 RPL 疗效的研究已经明确指出，排卵期给药是 RPL 患者的有利时机，可使流产风险下降 67%<sup>[27]</sup>。但另一项关于不同 G-CSF 给药方案对整倍体胚胎移植患者影响的研究发现，仅在胚胎移植前 5 天进行宫腔内灌注 G-CSF（模拟黄体期干预）的组别活产率虽高于对照组，但是差异尚不达统计学显著性<sup>[31]</sup>。这些数据共同强调了时机选择对于 G-CSF 治疗效果的影响，盲目或随机地给药可能无法充分发挥治疗效果。结合排卵监测进行个体化的 G-CSF 治疗已经成为明确且合理的临床趋势。治疗时机的选择应该根据患者月经周期及排卵情况动态地调整，让 G-CSF 的生物学效应与胚胎着床窗口期尽可能同步。比如在准备冻融胚胎移植周期时，可通过超声监测卵泡发育及子宫内膜厚度，在确认排卵或给予促排卵药物后，在胚胎着床窗口期的最佳时间进行 G-CSF 治疗。

#### 4.3 联合其他治疗方案对疗效的影响

联合其他治疗手段是优化 G-CSF 疗效的另一个重要方向。由于 RPL 的病因常为免疫失衡及子宫内膜容受性不良，因此将 G-CSF 与免疫调节剂或激素治疗联用有可能产生协同效应，改善治疗效果。2025 年的一项基础研究中，通过

构建 RPL 小鼠模型，检测 Treg/Th17 比例及相关因子表达，通过 si-TGF- $\beta$ 3 转染观察其对免疫平衡及炎症的影响，发现了其中的机制，即 TGF- $\beta$ 3 的失调会破坏 Treg 与 Th17 的平衡，形成促炎环境，直接参与 RPL 的发生<sup>[19]</sup>。这提示，针对特定免疫通路的调节剂与 G-CSF 联用，更有利于纠正母胎界面的免疫紊乱。2025 年的一项研究总结了，G-CSF 与富含血小板血浆（platelet-rich plasma, PRP）都是通过局部作用发挥疗效的，但两者作用途径不同，G-CSF 更依赖免疫调节和快速血管反应，而 PRP 依靠多种生长因子协同促进组织再生<sup>[32]</sup>。一项病例研究显示，对于子宫内膜薄、RIF 的患者，采用 PRP 联合 G-CSF 的“PRIMER”方案后，子宫内膜厚度从 6.5mm 增加至 7.5mm，妊娠结局良好<sup>[33]</sup>。而近期有一项系统性回顾及荟萃分析，涵盖了 G-CSF 单药及其与 PRP 联合的方案，研究显示，联合治疗的临床妊娠结局与单一疗法无显著差异<sup>[34]</sup>。2025 年一项针对 RIF 患者的研究系统考察了不同 G-CSF 给药方案联合标准激素治疗（口服雌二醇后序贯阴道及肌肉注射孕酮）的效果，明确表明，相较于单纯激素治疗的对照组，在胚胎移植前 5 天开始宫腔内灌注 G-CSF 并持续皮下注射 G-CSF 直至妊娠的方案能显著提高妊娠率（65.9%vs50.5%）及活产率（55.7%vs40.6%）<sup>[31]</sup>。综上，目前关于 G-CSF 与激素、抗凝药物等联合治疗方案的安全性及确切疗效，还需要更多严谨的临床试验去充分证实联合疗法较单一疗法有额外的优势。

## 5. 结语

RPL 是一种威胁女性生殖健康的妇产科疾病，其病因复杂，治疗又充满不确定性，尤其约 50% 不明原因 RPL 患者尚无有效的治疗方案。G-CSF 因其在改善子宫内膜容受性及调节母胎免疫耐受两方面都具有重要的生理作用，目前成为 RPL 治疗的研究热点及重要手段。G-CSF 治疗可显著降低 RPL 患者流产率，提高活产率。它通过促进子宫内膜血管生成、增加内膜厚度、调节细胞因子平衡、抑制滋养细胞凋亡各种方式，为胚胎着床及早期发育创造理想的局部微环境，同时通过调控中性粒细胞亚群、调节性 T 细胞等免疫细胞的功能，纠正母胎界面的免疫失衡，为妊娠维持提供可靠的免疫保护。更难得的是，目前临床研究证据已经充分地表明，宫腔内给药及排卵期精准干预的优化方案疗效尤为突出，而近年关于联合治疗方案的探索也正在为提高疗效开辟新方向。然而，G-CSF 在 RPL 治疗中的应用仍有一些值得重视的地方，目前不同研究中所采用的给药方案存在差异。另外，针对不同病因患者的个体化治疗策略尚缺乏充分的循证基础。G-CSF 与其他治疗手段的协同作用机制尚未完全阐明，联合治疗的适用人群与优化组合仍需深入探索。

参考文献:

- [1] LIMA J, GUERREIRO J, ÂNGELO-DIAS M, et al. Efficacy of therapeutic interventions for idiopathic recurrent pregnancy loss: a systematic review and network meta-analysis [J]. *Front Med*, 2025, 12: 1569819.
- [2] DEMETRI G D, GRIFFIN J D. Granulocyte colony-stimulating factor and its receptor [J]. *Blood*, 1991, 78 (11): 2791-2808.
- [3] BOR TEKDEMIR Z, SECKIN A I, KACAR T, et al. Evaluation of structural, biological, and functional similarity of biosimilar granulocyte colony stimulating factor to its reference product [J]. *Pharm Res*, 2020, 37 (11): 215.
- [4] BULLEERAZ V, GOY M, BASHEER F, et al. Leukemia-associated truncation of granulocyte colony-stimulating factor receptor impacts granulopoiesis throughout the life-course [J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1095453.
- [5] PARK S D, SAUNDERS A S, REIDY M A, et al. A review of granulocyte colony-stimulating factor receptor signaling and regulation with implications for cancer [J]. *Front Oncol*, 2022, 12: 932608.
- [6] DAVIS R, TAYLOR A, NALLY R, et al. Differential immune activating, anti-inflammatory, and regenerative properties of the aqueous, ethanol, and solid fractions of a medicinal mushroom blend [J]. *J Inflamm Res*, 2020, 13: 117-131.
- [7] PANOPOULOS A D, WATOWICH S S. Granulocyte colony-stimulating factor: molecular mechanisms of action during steady state and 'emergency' hematopoiesis [J]. *Cytokine*, 2008, 42 (3): 277-288.
- [8] SCARPELLINI F, KLINGER F G, ROSSI G, et al. Immunohistochemical study on the expression of G-CSF, G-CSFR, VEGF, VEGFR-1, Foxp3 in first trimester trophoblast of recurrent pregnancy loss in pregnancies treated with G-CSF and controls [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 21 (1): 318.
- [9] ZHANG Y, CHEN X, CHEN S, et al. Intrauterine administration of G-CSF for promoting endometrial growth after hysteroscopic adhesiolysis: a randomized controlled trial [J]. *Hum Reprod*, 2022, 37 (4): 725-733.
- [10] FU L, XU Y, YAN J, et al. Efficacy of granulocyte colony-stimulating factor for infertility undergoing IVF: a systematic review and meta-analysis [J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2023, 21 (1): 34.
- [11] XIE J, XU Q, FU T, et al. GM-CSF improves the receptivity of thin endometrium by promoting glandular and stromal cell proliferation in mice and humans [J]. *Cell Death Discov*, 2025, 12 (1): 65.
- [12] ZHANG J Y, WU P, CHEN D, et al. Vitamin D promotes trophoblast cell induced separation of vascular smooth muscle cells in vascular remodeling via induction of G-CSF [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2020, 8: 601043.
- [13] ZHOU L, ZHOU L. The mechanisms and therapeutic effects of

granulocyte colony-stimulating factor in reproduction [J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2025, 23 (1): 78.

[14] GAO P, ZHA Y, WEI L, et al. G-CSF: a vehicle for communication between trophoblasts and macrophages which may cause problems in recurrent spontaneous abortion [J]. *Placenta*, 2022, 121: 164-172.

[15] 李素珍, 石艳丽。重组人粒细胞集落刺激因子宫腔灌注对复发性流产患者激素水平、子宫内膜容受性的影响 [J]. *医学理论与实践*, 2021, 34 (22): 3957-3959.

[16] YAN S, WANG Z, ZHOU M, et al. Extracellular vesicles-derived lncRNA SNHG12 maintains normal pregnancy by regulating p-STAT3/G-CSF axis to mediate the crosstalk between trophoblast and macrophage [J]. *Biochem Pharmacol*, 2025, 241: 117105.

[17] LI P, ZHANG X, ZHENG P. Granulocyte colony-stimulating factor induced T-cell hyporesponsiveness via modulation of CD177 (+) S100A (hi) neutrophils in unexplained recurrent pregnancy loss [J]. *Clin Transl Med*, 2025, 15 (10): e70508.

[18] COZZOLINO M, PELLEGRINI L, TARTAGLIA S, et al. Subcutaneous G-CSF administration improves IVF outcomes in patients with recurrent implantation failure presenting a KIR/HLA-C mismatch [J]. *J Reprod Immunol*, 2024, 165: 104310.

[19] PENG L, YANG M, LUO X. Silencing TGF- $\beta$ 3 alleviates recurrent spontaneous abortion inflammation in mice: the importance of Treg/Th17 cell balance [J]. *Discov Med*, 2025, 37 (193): 276-285.

[20] RAVELOJAONA M, GIROUARD J, KANA TSAPI E S, et al. Oncostatin M and STAT3 signaling pathways support human trophoblast differentiation by inhibiting inflammatory stress in response to IFN $\gamma$  and GM-CSF [J]. *Cells*, 2024, 13 (3): 216.

[21] DING J, WANG J, CAI X, et al. Granulocyte colony-stimulating factor in reproductive-related disease: function, regulation and therapeutic effect [J]. *Biomed Pharmacother*, 2022, 150: 112903.

[22] KORSHUNOVA A Y, BLAGONRAVOV M L, NEBORAK E V, et al. BCL2-regulated apoptotic process in myocardial ischemia-reperfusion injury (review)[J]. *Int J Mol Med*, 2021, 47 (1): 23-36.

[23] WU S, ZHANG L, FAN H, et al. PI3K/Akt signaling pathway mediates the protective effect of endomorphin-1 postconditioning against myocardial ischemia-reperfusion injury in rats [J]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Xue Bao*, 2021, 41 (6): 870-875.

[24] TIAN Y, PENG X, YANG X. Decreased PD-L1 contributes to preeclampsia by suppressing GM-CSF via the JAK2/STAT5 signal pathway [J]. *Sci Rep*, 2025, 15 (1): 3124.

[25] FORRER P, PALIANINA D, STÜHLER C, et al. Unveiling signaling pathways inducing MHC class II expression in neutrophils [J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1444558.

[26] BETTERMANN M, CARLISLE A, SUMMERS K, et al. Efficacy of granulocyte colony stimulating factor in reducing first trimester miscarriages in women with a history of recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis [J]. *Am J Reprod Immunol*, 2025, 94 (6): e70189.

- [27] ZHANG B, XU J, WEI X, et al. The role of granulocyte colony stimulating factor in mitigating the risk of recurrent miscarriages: a comprehensive review and meta-analysis [J]. *Reprod Sci*, 2025, 32 (5): 1379-1387.
- [28] ZAFARDOUST S, AKHONDI M M, SADEGHI M R, et al. Efficacy of intrauterine injection of granulocyte colony stimulating factor (G-CSF) on treatment of unexplained recurrent miscarriage: a pilot RCT study [J]. *J Reprod Infertil*, 2017, 18 (4): 379-385.
- [29] CRUZ M, ALECSANDRU D, GARCÍA-VELASCO J A, et al. Use of granulocyte colony-stimulating factor in ART treatment does not increase the risk of adverse perinatal outcomes [J]. *Reprod Biomed Online*, 2019, 39 (6): 976-980.
- [30] EAPEN A, JOING M, KWON P, et al. Recombinant human granulocyte-colony stimulating factor in women with unexplained recurrent pregnancy losses: a randomized clinical trial [J]. *Hum Reprod*, 2019, 34 (3): 424-432.
- [31] KARAOSMANOGLU O, YUCETURK A, ASLAN I O, et al. Effects of different granulocyte colony stimulating factor regimens on patients with euploid embryo transfer in recurrent implantation failure [J]. *Front Med*, 2025, 12: 1583385.
- [32] CHEN H, CHEN M, CHANG P, et al. Regenerative therapies for refractory thin endometrium in in vitro fertilization [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2025, 13: 1668960.
- [33] DAKRE S M, MORE A, DUTTA S, et al. Combination therapy with platelet-rich plasma (PRP) and granulocyte colony-stimulating factor (G-CSF) for thin endometrium: a case report [J]. *Cureus*, 2024, 16 (2): e54378.
- [34] XIE Q, QUAN X, LAN Y, et al. Uterine infusion strategies for infertile patients with recurrent implantation failure: a systematic review and network meta-analysis [J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2024, 22 (1): 44.