

Clinical validation and practice of endometrial receptivity assessment model—a breakthrough in the era of precision medicine

Meili Liu¹ Yanyan Yao²

1. Fenghua District People's Hospital of Ningbo City (General Hospital of Fenghua District Medical Community), Ningbo, Zhejiang, 315500, China

2. Yangming Hospital Affiliated to Ningbo University, Ningbo, Zhejiang, 315500, China

Abstract

As precision medicine rapidly advances, the field of reproductive medicine is also undergoing unprecedented changes. Endometrial receptivity assessment, a core research area in embryo implantation and pregnancy outcomes, is becoming increasingly valuable. Endometrial receptivity, a critical factor affecting embryo implantation and pregnancy outcomes, has long been a focal point and challenge in reproductive medicine research. Endometrial receptivity refers to the physiological state where the endometrium is ready for embryo implantation. Accurately assessing endometrial receptivity is crucial for enhancing the success rate of assisted reproductive technologies and reducing adverse pregnancy outcomes. This article reviews the clinical validation and practical applications of endometrial receptivity assessment models, exploring breakthroughs and future directions in this field within the era of precision medicine.

Keywords

endometrial receptivity assessment; assisted reproductive technology; clinical practice

子宫内膜容受性评估模型的临床验证与实践——精准医学时代的突破

刘美丽¹ 姚燕燕²

1. 宁波市奉化区人民医院（宁波市奉化区人民医院医共体总院），中国·浙江 宁波 315500

2. 宁波大学附属阳明医院，中国·浙江 宁波 315400

摘要

在精准医学迅速发展的当下，生殖医学领域也迎来了前所未有的变革。子宫内膜容受性评估作为胚胎着床与妊娠结局的核心研究方向，越发凸显出它的价值。子宫内膜容受性作为影响胚胎着床和妊娠结局的关键因素，其评估一直是生殖医学研究的热点与难点。子宫内膜容受性指子宫内膜处于一种允许胚胎着床的生理状态，准确评估子宫内膜容受性对于提高辅助生殖技术的成功率、减少不良妊娠结局具有重要意义。本文旨在对子宫内膜容受性评估模型的临床验证与实践进行综述，探讨在精准医学时代下该领域的突破与未来发展方向。

关键词

子宫内膜容受性评估；辅助生殖技术；临床实践

1 精准医学时代对子宫内膜容受性评估的影响

精准医学以个体化医疗为基础，强调通过基因组学、蛋白质组学等多组学技术，结合患者的临床信息，实现疾病的精准诊断和治疗。在子宫内膜容受性评估中，精准医学理

念的引入使得评估更加注重个体差异，能够为不同患者制定个性化的评估和治疗方案。

传统的评估方法往往基于群体数据，采用统一的标准来判断子宫内膜容受性，忽略了个体之间的差异。而精准医学时代下的评估模型，能够整合患者的基因、蛋白质、代谢物等多维度信息，更准确地判断子宫内膜的容受状态^[1]。例如，通过检测与子宫内膜容受性相关的基因表达水平，可以预测患者的胚胎着床窗口期，从而选择最佳的移植时间，提高妊娠成功率。

此外，精准医学还推动了子宫内膜容受性评估技术的

【基金项目】宁波市卫生健康科技计划项目（项目编号：2023Y71）。

【作者简介】刘美丽（1985-），女，中国浙江奉化人，本科，副主任医师，从事临床妇产科工作及生殖医学相关研究。

创新。多组学技术的应用使得能够从分子层面深入了解子宫内腔容受性的调控机制，发现新的生物标志物，为评估模型的构建提供了更丰富的依据。同时，大数据分析和人工智能技术的引入，能够对海量的临床和分子生物学数据进行挖掘和分析，优化评估模型的性能，提高评估的准确性和可靠性。

2 子宫内腔容受性评估模型的类型及发展

2.1 传统评估模型

超声评估模型，超声检查是临床上最常用的子宫内腔容受性评估方法之一，通过测量子宫内腔的厚度、形态、血流等参数来判断其容受性。传统的超声评估模型主要基于子宫内腔厚度和形态，认为子宫内腔厚度在 8~14mm、呈三线征时容受性较好。然而，近年来的研究表明，单一的子宫内腔厚度指标并不能准确预测胚胎着床结局，子宫内腔血流参数如搏动指数（PI）、阻力指数（RI）等也逐渐被纳入评估模型中；内分泌激素评估模型，子宫内腔的容受性受到内分泌激素的严格调控，其中孕激素和雌激素起着关键作用。传统的内分泌激素评估模型主要通过检测血清中孕激素和雌激素的水平来判断子宫内腔的容受状态。一般认为，在胚胎着床窗口期，孕激素水平升高，雌激素水平相对稳定，有利于子宫内腔的容受性建立。但该模型也存在一定的局限性，因为激素水平会受到多种因素的影响，如卵巢功能、药物使用等，且血清激素水平与子宫内腔局部的激素浓度并不完全一致。

2.2 新型评估模型

新型评估模型分为分子标志物评估模型、基因芯片和高通量测序评估模型和多组学整合评估模型。随着分子生物学技术的发展，越来越多的分子标志物被发现与子宫内腔容受性相关，如白血病抑制因子（LIF）、整合素 $\beta 3$ 、HOXA10 等^[2]。分子标志物评估模型通过检测这些标志物在子宫内腔组织或血液中的表达水平来评估子宫内腔容受性。例如，LIF 在子宫内腔容受性建立过程中起着重要作用，其表达水平降低可能导致子宫内腔容受性下降，影响胚胎着床；基因芯片和高通量测序评估模型是通过基因芯片和高通量测序技术同时检测大量基因的表达水平，为子宫内腔容受性评估提供了新的思路。通过对子宫内腔组织进行基因芯片或高通量测序分析，可以筛选出与子宫内腔容受性相关的差异表达基因，构建基因表达谱评估模型。该模型能够更全面地反映子宫内腔的分子状态，提高评估的准确性。例如，有研究通过基因芯片技术发现了一批在子宫内腔容受期特异性表达的基因，基于这些基因构建的评估模型能够较好地预测胚胎着床结局；多组学整合评估模型是将基因组学、转录组学、蛋白质组学、代谢组学等多组学数据进行整合分析^[3]，构建全面的子宫内腔容受性评估模型。该模型能够从不同层面揭示子宫内腔容受性的分子机制，提高评估的准确性和特异性。

3 子宫内腔容受性评估模型的临床验证

3.1 验证方法

子宫内腔容受性评估模型的验证方法包括回顾性、前

瞻性和多中心研究。回顾性研究通过分析既往临床数据（如胚胎移植患者资料与模型检测结果），验证模型预测着床结局的灵敏度、特异度等指标，是临床常用方法。前瞻性研究预先制定方案，随访符合条件的患者，依模型评估结果移植胚胎、观察妊娠结局，对比不同评估组的妊娠成功率，其偏倚更少、结果更可靠。多中心研究由多地机构协作，扩大样本量，收集不同地区人群数据，验证模型在多元人群中的适用性，还能促进中心间交流，推动模型标准化与规范化。三种方法各有侧重：回顾性高效验证准确性，前瞻性提升结果可靠性，多中心增强研究代表性与普适性，共同为评估模型的临床应用提供科学依据，助力精准生殖医学发展。

3.2 临床验证结果

临床验证围绕传统、新型评估模型及相互比较展开。传统超声模型应用广泛，然子宫内腔厚度、形态与着床结局的相关性研究结论存在争议；内分泌激素模型（如血清孕激素）的验证结果也不一致。新型分子标志物模型（如整合素 $\beta 3$ 表达与着床成功率正相关）、基因芯片/高通量测序模型在小规模研究中表现出预测潜力，但需大规模多中心前瞻性研究进一步验证。各模型优劣显著：超声模型无创、操作简便、可重复性好，却准确性偏低；分子标志物模型准确性高，却检测复杂、成本较高。临床实践中，需结合患者具体情况，选择单一模型或联合多种模型，以提升评估精准度。传统模型争议待解，新型模型尚处于验证初级阶段，通过多维度比较与优化，可推动子宫内腔容受性评估向更高效、精准方向发展，为生殖临床决策提供可靠依据。

4 子宫内腔容受性评估模型的临床实践应用

4.1 在辅助生殖技术中的应用

辅助生殖技术（ART）是治疗不孕症的重要手段^[4]，而子宫内腔容受性是影响 ART 成功率的关键因素之一。子宫内腔容受性评估模型在 ART 中的应用主要包括以下几个方面：

①预测胚胎着床结局。通过评估子宫内腔容受性，可以预测胚胎着床的可能性，为临床医生选择合适的胚胎移植时间和移植方式提供依据。例如，对于子宫内腔容受性较差的患者，可以先进行治疗，改善子宫内腔状态后再进行胚胎移植，提高妊娠成功率。

②个体化胚胎移植。根据子宫内腔容受性评估结果，为患者制定个体化的胚胎移植方案。例如，对于存在胚胎着床窗口期异常的患者，可以通过调整促排卵药物的使用或选择合适的移植时间，使胚胎与子宫内腔的发育同步，提高胚胎着床率。

③评估治疗效果。在 ART 治疗过程中，通过定期评估子宫内腔容受性，可以监测治疗效果，及时调整治疗方案。例如，对于使用激素替代治疗的患者，可以通过检测子宫内腔的容受性指标，判断激素治疗的效果，调整药物剂量和使用时间。

4.2 在反复着床失败中的应用

反复着床失败 (RIF) 是指进行多次胚胎移植后仍未获得临床妊娠, 其病因复杂, 子宫内膜容受性异常是其中的重要原因之一。子宫内膜容受性评估模型在 RIF 中的应用主要包括以下几个方面:

①明确病因。通过对 RIF 患者进行子宫内膜容受性评估, 可以明确其子宫内膜容受性是否存在异常, 以及异常的类型和程度, 为病因诊断提供依据^[5]。例如, 通过检测分子标志物的表达水平, 可以发现 RIF 患者可能存在的免疫调节异常、炎症反应等问题。

②指导治疗。根据子宫内膜容受性评估结果, 为 RIF 患者制定针对性的治疗方案。例如, 对于存在免疫调节异常的患者, 可以使用免疫抑制剂或静脉注射免疫球蛋白等进行治疗; 对于存在炎症反应的患者, 可以使用抗炎药物进行治疗。

③预测治疗结局。通过评估治疗前后子宫内膜容受性的变化, 可以预测治疗结局, 为临床医生调整治疗方案提供参考。例如, 治疗后子宫内膜容受性指标得到改善的患者, 其妊娠成功率相对较高; 而治疗后指标无明显改善的患者, 则需要考虑更换治疗方案。

5 子宫内膜容受性评估模型面临的挑战

5.1 技术层面的挑战

①检测技术的标准化。目前, 子宫内膜容受性评估所采用的检测技术多种多样, 不同的检测方法和实验室之间存在较大的差异, 导致检测结果的可比性较差。例如, 分子标志物的检测方法包括酶联免疫吸附试验 (ELISA)、实时荧光定量聚合酶链反应 (qPCR) 等, 不同方法的检测灵敏度和特异性不同, 可能会影响评估结果的准确性。因此, 需要建立统一的检测技术标准, 规范检测流程, 提高检测结果的可靠性和可比性。

②生物标志物的特异性和敏感性。虽然已经发现了许多与子宫内膜容受性相关的生物标志物, 但大多数生物标志物的特异性和敏感性还不够理想, 难以单独作为评估子宫内膜容受性的可靠指标。此外, 生物标志物的表达水平还会受到多种因素的影响, 如月经周期、子宫内膜取样部位、患者的年龄和疾病状态等, 进一步增加了评估的难度。因此, 需要寻找更加特异性和敏感性的生物标志物, 或联合使用多种生物标志物, 以提高评估的准确性。

5.2 临床层面的挑战

①成本效益问题。新型的子宫内膜容受性评估模型, 如基因芯片和高通量测序评估模型, 检测成本较高, 限制了其在临床上的广泛应用。尤其是在一些经济欠发达地区, 这些高端检测技术难以普及, 使得部分患者无法受益于精准的子宫内膜容受性评估。因此, 需要开发更加经济、简便的检测方法, 降低评估成本, 提高其可及性。

②临床推广难度。子宫内膜容受性评估模型的临床推广需要临床医生具备相应的专业知识和技能, 能够理解和解

读评估结果, 并将其应用于临床实践中。然而, 目前部分临床医生对新型评估模型的认识还不够深入, 缺乏相关的培训和经验, 导致评估模型的临床应用受到一定的限制。此外, 评估模型的结果解读也存在一定的难度, 需要结合患者的临床信息进行综合分析, 这对临床医生的综合素质提出了更高的要求。

6 未来发展方向

未来可以通过多组学整合与人工智能技术的应用和个体化评估与治疗方案的制定为临床决策提供有力支持, 满足患者差异化需求。其中多组学整合技术能够从基因组学、转录组学、蛋白质组学、代谢组学等多个层面全面解析子宫内膜容受性的分子机制, 发现新的生物标志物和调控网络。结合人工智能技术, 可以对多组学数据进行深度挖掘和分析, 构建更加精准、高效的子宫内膜容受性评估模型。未来的评估模型将根据患者的基因背景、生活习惯、疾病史等个性化信息, 制定专属的评估方案和治疗策略。例如, 对于存在特定基因突变的患者, 可以针对性地选择药物进行治疗, 提高治疗效果。同时, 结合可穿戴设备等技术, 实时监测患者的生理指标和生活状态, 为个体化评估和治疗提供更加全面的信息。

7 结论

在精准医学时代, 子宫内膜容受性评估模型取得了显著的进展, 从传统的超声和内分泌激素评估模型发展到分子标志物、基因芯片和高通量测序等新型评估模型。这些模型在临床验证和实践中显示出了一定的潜力, 为提高辅助生殖技术的成功率、改善反复着床失败患者的妊娠结局提供了新的思路和方法。

然而, 子宫内膜容受性评估模型仍面临着技术、临床、伦理和法律等多方面的挑战。未来, 需要进一步加强多组学整合与人工智能技术的应用, 推动个体化评估与治疗方案的制定, 加强标准化和规范化建设, 以提高评估模型的准确性、可靠性和可及性。相信随着研究的不断深入和技术的不断进步, 子宫内膜容受性评估模型将在生殖医学领域发挥更加重要的作用, 为更多不孕症患者带来福音。

参考文献

- [1] 顾玉婷. 移植日血清Periostin水平对冻融胚胎移植妊娠结局的影响[D]. 济宁医学院, 2022.
- [2] 王安然. 子宫内膜MAO-A在反复IVF-ET失败患者种植窗口期的表达及其意义[D]. 广西医科大学, 2013.
- [3] 刘少松. 基于适配子的胃癌新血清标志物ILF2的研究: 跨组学筛选、临床评价及生物学功能与分子机制分析[D]. 南昌大学, 2024.
- [4] 任晶辉, 土增荣. 子宫内膜微生态及其在辅助生殖技术中应用的研究进展[J]. 中国微生态学杂志, 2024, 36(08): 980-984.
- [5] 马双影. 不同移植策略对反复着床失败患者临床结局的影响[D]. 安徽医科大学, 2023.