

间充质干细胞治疗卵巢早衰的研究进展

刘荣霞综述 余丽梅审校

遵义医学院附属医院 贵州 遵义 563003

1、卵巢早衰的病因、发病机制及治疗

卵巢早衰 (premature ovarian failure, POF) 是 40 岁之前女性发生的一种雌激素水平降低和 FSH 水平升高的疾病, 主要表现为月经不调、闭经、不孕和围绝经期综合征。POF 发病原因包括自身免疫、药物、遗传性或特发性。常用激素替代治疗, 可缓解部分临床症状, 但对恢复生育能力和卵巢损伤修复缺乏明显效果, 还可能增加癌症风险。近年来间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs) 治疗卵巢早衰的研究取得了较好进展。

2、MSCs 治疗疾病的主要机制

MSCs 广泛存在于骨髓、脐带、脐血、羊膜和脂肪等组织, 除具有自我更新、多向分化潜能及低免疫原性, 还可分泌外泌体和细胞因子, 具有免疫调节、改善微环境、促血管新生及组织再生修复等功能, 在体内外可定向诱导分化为成骨细胞、软骨细胞、脂肪细胞、心肌细胞、干细胞、神经元等, 治疗骨关节炎、脊髓损伤、急性心肌梗死、肝肾损伤、排异反应及自身免疫性疾病等取得了极大的进展。

3、不同来源 MSCs 对 POF 的治疗作用

3.1 骨髓 MSCs

研究发现骨髓 MSCs 静脉移植给环磷酰胺或顺铂化疗诱导的 POF 小鼠, 可定植、存活于卵巢门、髓质和皮质, 通过减少程序性细胞死亡, 加速卵巢组织修复, 产生卵母细胞, 挽救小鼠生育能力和卵巢功能。骨髓 MSCs 过表达 miR-21, 明显下调 PTEN 和 PDCD4 表达, 使卵泡发育中颗粒细胞凋亡明显减少。但骨髓 MSCs 采集的有创性及随年龄增加而数目、活力下降的缺点, 也阻碍了骨髓 MSCs 的应用。

3.2 羊水 MSCs

羊水 MSCs 与骨髓 MSCs 具有相似的生物学特性, CD44⁺/CD105⁺ 的羊水 MSCs 可在卵巢组织中长期存活与增殖, 对白消胺和环磷酰胺诱导的 POF 具有良好疗效, 羊水 MSCs 所释放外泌体中的 miR-146a 和 miR-10a, 明显抑制受损颗粒细胞的凋亡。

3.3 脂肪 MSCs

脂肪 MSCs 取材容易, 来源广泛, 脂肪 MSCs 通过减少颗粒细胞凋亡、旁分泌细胞因子等, 增加卵泡和卵母细胞数量, 从而显著改善环磷酰胺引起的卵巢功能损伤, 恢复动物的动情周期、提高雌激素水平, 降低 FSH 含量。

3.4 经血来源的 MSCs

经血来源的 MSCs 易于获取, 非侵入性, 可重复采样, 将其移植到化疗药物诱导的 POF 小鼠, 卵巢组织中反应卵巢储备功能抗苗勒氏管激素水平明显上调, 抑制素 a / b 和卵泡刺激素受体及增殖标记 Ki67 蛋白表达都显著增高, 卵巢重量、雌二醇水平和卵泡数量都明显增加, 动情周期和生育能力也明显恢复。

3.5 脐带 MSCs

脐带 MSCs 的移植能有效恢复损伤的卵巢功能, 其作用机制涉及迁移、定植于卵巢组织中, 减少颗粒细胞凋亡, 促进卵巢损伤修复, 而更好地恢复 POF 大鼠的激素分泌和卵泡发育。

3.6 展望

在透明带糖蛋白 3(pZP3)诱导的 POF 小鼠, 胎盘 MSCs 明显改善受损的卵巢功能, 颗粒细胞凋亡明显降低, 尤其是显著增加了发挥免疫抑制功能的 Treg 细胞数, 并调节了 IL-1 β 、TNF- α 的水平。羊膜 MSCs 除降低 TNF- α 、IL-1 β 表达外, 还可提高受损卵巢组织 IGF-1、VEGF 等促增殖和促血管生成的因子水平, 近来的研究还发现, 羊膜 MSCs 可促进卵巢上皮细胞向卵泡细胞的发育。综上, MSCs 治疗卵巢早衰具有良好的开发、转化与应用前景。

2-41

黄体酮阴道环中有关物质检测的方法学研究

邱顺晨, 姚小东, 刘振齐, 宁美英*

国家卫生计生委科学技术研究所药物和医用材料研究中心 (北京, 100081)

【摘要】目的: 建立黄体酮 (progesterone) 阴道环中有关物质的高效液相色谱 (HPLC) 检测方法, 并对该方法进行方法学研究。

方法: 在强酸、强碱、高温、氧化剂、强光照等条件下, 对注塑成型法制备的黄体酮阴道环进行破坏试验。利用 HPLC 法考察阴道环的稳定性、精密度、检测限等。色谱条件为色谱柱: Diamonsil[®] C₈ (250 mm × 4.6 mm, 5 μ m); 流动相: 甲醇-乙腈-水 (31:35:34, v/v); 检