

人脐带间充质干细胞治疗早发性卵巢功能不全系统评价

刘贵悦, 杨金姬, 付浩, 王芳, 胡春秀
武装警察部队特色医学中心 军人生殖医学科, 天津 300162

[摘要] **目的** 探讨人脐带间充质干细胞(hUC-MSCs)对小鼠早发性卵巢功能不全(POI)治疗效果的影响。**方法** 利用计算机检索主要的医学相关中英文数据库,检索从建库至2023年6月的小鼠动物研究,再通过人工检索纳入研究中的参考文献以进一步确定其他符合条件的实验研究。两名研究者分别根据检索词对医学数据库进行独立检索及筛选、评估,使用SYRCLE偏倚风险工具评估动物研究的偏倚风险。所有统计分析均采用Review Manager 5.4软件。**结果** 共纳入9项研究。在POI小鼠模型中,与对照组比较,实验组采用hUC-MSCs可提高血清雌激素水平(均差=22.05,95%可信区间7.37~36.74, $P<0.01$)和抗苗勒管激素水平(均差=166.12,95%可信区间48.29~283.95, $P<0.01$),降低血清卵泡刺激素水平(均差=-2.77,95%可信区间-4.45~-1.10, $P<0.01$),增加初级卵泡数量(均差=11.02,95%可信区间10.56~11.47, $P<0.01$)和次级卵泡数量(均差=7.49,95%可信区间1.90~13.08, $P<0.01$),减少闭锁卵泡数量(均差=-7.67,95%可信区间-13.94~-1.41, $P=0.02$),增加治疗后小鼠体质量(均差=3.92,95%可信区间0.51~7.34, $P=0.02$)和卵巢质量(均差=1.06,95%可信区间0.88~1.23, $P<0.01$),缩短小鼠发情周期(均差=-1.41,95%可信区间-1.97~-0.85, $P<0.01$),增加小鼠每窝产仔数(均差=6.18,95%可信区间5.24~7.12, $P<0.01$),但对血清黄体生成素水平(均差=0.16,95%可信区间-1.99~2.31, $P=0.88$)和治疗后原始卵泡数量(均差=9.82,95%可信区间-4.21~23.85, $P=0.17$)无明显改善作用。**结论** 干细胞治疗POI小鼠模型有效,其是一种潜在的恢复POI患者生育能力的治疗策略。

[关键词] 人脐带间充质干细胞; 早发性卵巢功能不全; 系统评价; 激素

中图分类号:R711.75 doi:10.16680/j.1671-3826.2024.01.04 文章编号:1671-3826(2024)01-0020-08

Human umbilical cord mesenchymal stem cells for premature ovarian insufficiency: a systematic review

LIU Gui-yue, YANG Jin-ji, FU Hao, WANG Fang, HU Chun-xiu (Department of Reproductive Medicine, Chinese People's Armed Police Force Special Medical Center, Tianjin 300162, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of human umbilical cord mesenchymal stem cells (hUC-MSCs) on the treatment of premature ovarian insufficiency (POI) in mice. **Methods** A computer was used to search the major Chinese and English medical databases, and the mouse animal studies from the establishment of the database to June 2023 were searched, and then the references included in the research were searched manually to further identify other experimental studies that met the conditions. Two researchers independently searched, screened and evaluated medical databases based on search terms, and used the SYRCLE bias risk tool to assess the risk of bias in animal studies. All statistical analyses were performed using Review Manager 5.4 software. **Results** A total of 9 studies were included. In the POI mouse model, compared with the control group, the use of hUC-MSCs in the experimental group increased serum estrogen levels (mean difference = 22.05, 95% confidence interval 7.37-36.74, $P<0.01$) and anti-Mullerite hormone levels (mean difference = 166.12, 95% confidence interval 48.29-283.95, $P<0.01$), decreased the level of serum follicle-stimulating hormone (mean difference = -2.77, 95% confidence interval -4.45- -1.10, $P<0.01$), increased the number of primary follicles (mean difference = 11.02, 95% confidence interval 10.56-11.47, $P<0.01$) and the number of secondary follicles (mean difference = 7.49, 95% confidence interval 1.90-13.08, $P<0.01$), decreased the number of atretic follicles (mean difference = -7.67, 95% confidence interval -13.94- -1.41, $P=0.02$), increased the body mass of mice after treatment (mean difference = 3.92, 95% confidence interval 0.51-7.34, $P=0.02$) and ovarian mass (mean difference = 1.06, 95% confidence interval 0.88-1.23, $P<0.01$), shortened the estrus cycle of mice (mean difference = -1.41, 95% confidence interval -1.97- -0.85, $P<0.01$), increased number of litter born (mean difference = 6.18, 95% confidence interval 5.24-7.12, $P<0.01$), but the level of serum luteinizing hormone (mean

基金项目:武警部队军事理论研究计划课题(WJY21JL0581)

第一作者:刘贵悦(1983-),女,天津人

通信作者:胡春秀, E-mail: yuanmenghcx@163.com

difference = 0.16, 95% confidence interval - 1.99-2.31, $P = 0.88$) and the number of original follicles after treatment (mean difference = 9.82, 95% confidence interval - 4.21-23.85, $P = 0.17$) had no significant improvement. **Conclusion** Stem cell therapy is effective in POI mouse models, and it is a potential therapeutic strategy to restore fertility in POI patients.

Key words: Human umbilical cord mesenchymal stem cells; Premature ovarian insufficiency; Systematic evaluation; Hormones

早发性卵巢功能不全 (premature ovarian insufficiency, POI) 被定义为女性 40 岁前卵巢功能过早衰竭, 诊断标准为少经或闭经至少 4 个月, 2 次 (间隔 > 4 周) 卵泡刺激素水平升高 > 25 IU/L, 发病率约为 1% ~ 3%^[1]。POI 的病因复杂, 与环境免疫、遗传、医源性因素有关, 目前尚无明确有效的治疗策略^[2]。近年来, 随着再生医学的不断发展, 越来越多的研究关注于干细胞在 POI 治疗中的应用及效果^[3]。干细胞具有自我更新和再生功能, 且具有创造再生微环境的能力, 可能成为 POI 的新疗法^[4]。一项非随机 I 期临床试验结果显示, 卵巢内移植干细胞治疗 POI 是有效、可行的^[5]。间充质干细胞是一种具有较强免疫调节特性的多能成体干细胞, 可抑制 B 细胞增殖, 降低肥大细胞脱颗粒, 抑制单核细胞成熟, 且具有多向分化和自我修复潜能, 并可通过旁分泌发挥抗氧化、抗炎症及抗凋亡等作用^[6]。近年来, 间充质干细胞在卵巢功能修复中的研究也越来越多, 已有研究显示, 间充质干细胞对卵巢功能具有良好的改善作用, 可恢复性激素的正常分泌, 增加卵泡数量^[7]。间充质干细胞来源广泛, 包括脐带、经血、骨髓、卵巢、羊膜、腹膜、胎盘、脂肪等, 人脐带间充质干细胞 (human umbilical cord mesenchymal stem cells, hUC-MSCs) 由于无伦理学争议、来源广, 而在再生医学中被广泛应用^[8]。本研究旨在探讨 hUC-MSCs 对小鼠 POI 治疗效果的影响。现报道如下。

1 资料与方法

1.1 检索策略 利用计算机检索主要的医学相关中英文数据库 Embase、Clinical Trials、万方、the Cochrane Library、中国知网、Pubmed 等。检索时间范围从建库至 2023 年 6 月。中文检索词和英文检索词包括人脐带间充质干细胞、干细胞、早发性卵巢功能不全、卵巢早衰、原发性卵巢功能不全、过早闭经、premature ovarian insufficiency、primary ovarian insufficiency、POI、premature menopause、premature ovarian failure、poor ovarian response ovarian dysfunction、stem cell、human umbilical cord mesenchymal

stem cells、hUC-MSCs。另外, 通过人工检索纳入研究中的参考文献, 以进一步确定其他符合条件的实验研究。

1.2 纳入及排除标准 纳入标准: (1) 研究类型。在国内外公开发表的随机动物研究实验。(2) 研究对象。雌性小鼠 POI 动物模型。(3) 干预措施。实验组小鼠 POI 动物模型接受 hUC-MSCs 治疗, 对照组不接受治疗或接受生理盐水、PBS 治疗。(4) 结局指标。包括血清黄体生成素、抗苗勒管激素、雌激素、卵泡刺激素等激素水平, 原始卵泡、初级卵泡、次级卵泡、闭锁卵泡等各级卵泡计数情况, 小鼠体质量, 卵巢质量, 发情周期, 产仔数等。排除标准: (1) 重复研究的动物实验。(2) 无法获取原始数据或结局指标相关数据不完整的研究。(3) hUC-MSCs 联合其他方法进行治疗或非 hUC-MSCs 治疗。(4) 勘误或评论、会议摘要、荟萃分析、病例报道、信函、综述等。(5) 非小鼠 POI 动物模型的实验研究。(6) 实验研究以非中文或英文发表。

1.3 文献筛查及方法质量学 两名研究者分别根据上述检索词对医学数据库进行独立检索, 阅读检索相关的文献, 同时根据纳入和排除标准进行文献筛选及评估, 最终纳入文献的相关实验数据分别由两名研究者独立提取, 当意见存在分歧时则进一步通过讨论进行解决。提取的相关研究数据主要包括国家、出版时间、作者姓名、动物种类、实验组与对照组小鼠数量、小鼠周龄、小鼠建模诱导方法、干预措施等。

1.4 文献治疗评估 两名研究者分别独立使用 SYRCLE 的偏倚风险工具以评估动物研究的偏倚风险。SYRCLE 的偏倚风险工具包括 10 个方面 [分配隐藏、基线特征、盲法 (动物饲养者与研究者)、随机序列生成、盲法 (结果评价者)、动物安置随机化、随机化结果评估、选择性结果报告、不完整数据报告、其他偏倚来源], 评估结果的高、低及不确定风险分别以“否”“是”“不确定”表示。

1.5 统计学方法 采用 Cochrane 协作网提供的 Review Manager 5.4 软件进行统计分析。连续资料

用95%可信区间的加权均差或标准均差表示, 二分类资料用95%可信区间的风险差或风险比表示。采用Q统计检验评价不同研究的异质性: $I^2 \leq 50\%$ 为具有均匀性, $I^2 > 50\%$ 为非均匀性; 当 $I^2 \leq 50\%$ 时采用固定效应模型, 当 $I^2 > 50\%$ 时采用随机效应模型。当有10项以上的研究具有相同的结局参数时, 构建漏斗图来评估发表偏倚。以 $P < 0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 文献筛选流程及结果 符合文献9篇^[9-17]。筛选流程见图1。

2.2 研究基本特征及质量评估 文献发表年份为2019—2023年; 研究共纳入236只小鼠, 其中, 实验组118只, 对照组118只。9项研究通过不同的方法进行POI造模, 基本特征见表1, 偏倚风险评价结果见表2。

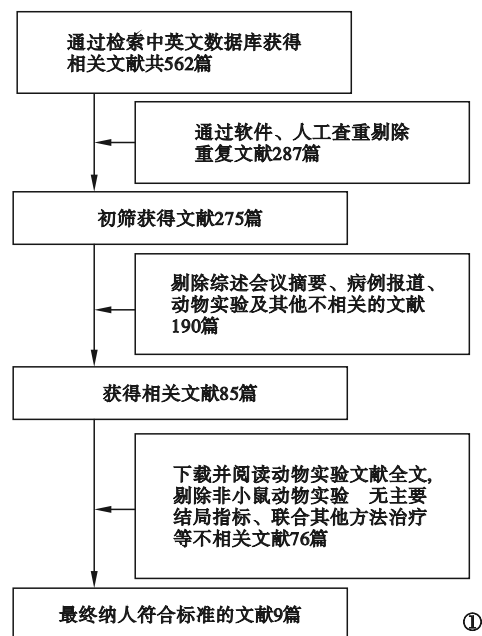


图1 筛选流程

表1 研究基本特征

纳入研究	国家	发表时间	小鼠类型	鼠龄	造模方式	干预措施		随访时间
						实验组	对照组	
Yang等 ^[9]	中国	2019年	C57BL/6	6周	环磷酰胺40 mg/(kg·d), 连续注射15次	卵巢注射 2×10^5 hUC-MSCs 10 μ l	卵巢注射 PBS 注射液 10 μ l	15 d
赵越等 ^[10]	中国	2019年	CD-1	6~7周	皮下注射白消安 12 mg/kg 和腹腔注射环磷酰胺 120 mg/kg	尾静脉注射 100 μ l 的 2×10^6 hUC-MSCs	造模后不处理	21 d
Shen等 ^[11]	中国	2020年	BALB/c	7~8周	首次腹腔注射环磷酰胺 50 mg/kg, 随后连续腹腔注射环磷酰胺 8 mg/(kg·d), 连续14 d	尾静脉注射浓度为 1×10^6 个/ml 的 hUC-MSCs 0.2 ml, 每周注射1次, 连续4周	注射等剂量生理盐水	15 d
Zhao等 ^[12]	中国	2020年	ICR	6周	腹腔注射环磷酰胺 120 mg/kg 和白消安 30 mg/kg	注射 0.1 ml 的 1×10^6 hUC-MSCs	造模后不处理	10 d
Deng等 ^[13]	中国	2021年	C57BL/6	6~7周	腹腔注射环磷酰胺 120 mg/kg 和白消安 30 mg/kg	注射 200 μ l 的 1×10^6 hUC-MSCs, 2 d 后注射第2次	注射等剂量 200 μ l PBS 2次	14 d
Lv等 ^[14]	中国	2021年	-	6周	腹腔注射环磷酰胺 120 mg/kg 和白消安 30 mg/kg	尾静脉注射 100 μ l 的 2×10^6 hUC-MSCs	造模后不处理	14 d
Jalalie等 ^[15]	伊朗	2021年	C57BL/6	6~8周	腹腔注射环磷酰胺 50 mg/kg, 每天1次, 连续15 d	尾静脉注射 100 μ l 的 1×10^6 hUC-MSCs	尾静脉注射 100 μ l PBS	-
Jie等 ^[16]	中国	2022年	BALB/C	7~8周	腹腔注射环磷酰胺 120 mg/kg 和白消安 30 mg/kg	尾静脉注射 1 ml hUC-MSCs, 细胞体积约为 1×10^6	注射等剂量生理盐水	15 d
郭一鸣等 ^[17]	中国	2023年	ICR	7周	腹腔注射4-乙炔基环己烯二环氧 160 mg/kg, 连续20 d	连续2 d 注射 1×10^6 个/ml 的 hUC-MSCs 0.2 ml	连续2 d 注射等剂量生理盐水	21 d

表 2 偏倚风险评价结果

纳入研究	随机序列生成	基线特征	分配隐藏	动物安置随机化	盲法(动物饲养者与研究者)	随机化结果评估	选择性结果报告	盲法(结果评价者)	不完整数据报告	其他偏倚来源
Yang 等 ^[9]	不确定	是	不确定	不确定	不确定	不确定	否	不确定	否	否
赵越等 ^[10]	不确定	是	不确定	不确定	不确定	不确定	否	不确定	否	否
Shen 等 ^[11]	是	是	不确定	不确定	不确定	不确定	否	不确定	否	否
Zhao 等 ^[12]	不确定	是	不确定	不确定	不确定	是	否	不确定	否	否
Deng 等 ^[13]	是	是	不确定	不确定	不确定	不确定	否	不确定	否	否
Lv 等 ^[14]	是	是	不确定	不确定	不确定	是	否	不确定	否	否
Jalalie 等 ^[15]	不确定	是	不确定	是	不确定	是	否	不确定	否	否
Jie 等 ^[16]	不确定	是	不确定	不确定	不确定	否	否	不确定	否	否
郭一鸣等 ^[17]	不确定	是	不确定	不确定	不确定	是	否	不确定	否	否

2.3 Meta 分析结果

2.3.1 血清雌激素水平 9 篇文献纳入 236 只小鼠,其中,实验组 118 只,对照组 118 只。异质性分析结果表明存在异质性($\chi^2 = 1406.75, I^2 = 99%, P < 0.01$),采用随机效应模型得出,均差 = 22.05 (95% 可信区间 7.37 ~ 36.74), $P < 0.01$ 。即与对照组比较,实验组可提高血清雌激素水平。见图 2。

2.3.2 血清卵泡刺激素水平 9 篇文献纳入 236 只小鼠,其中,实验组 118 只,对照组 118 只。异质性分析结果表明存在异质性($\chi^2 = 894.05, I^2 = 99%, P < 0.01$),采用随机效应模型得出,均差 = -2.77 (95% 可信区间 -4.45 ~ -1.10), $P < 0.01$ 。即与对照组比较,实验组可降低血清卵泡刺激素水平。见图 3。

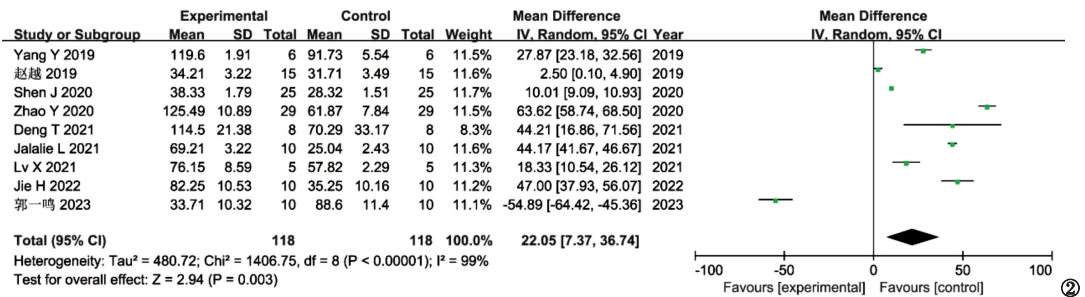


图 2 血清雌激素水平 Meta 分析

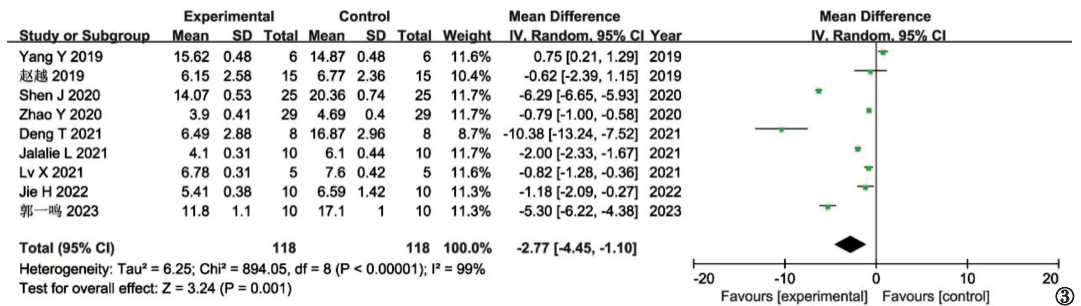


图 3 血清卵泡刺激素水平 Meta 分析

2.3.3 血清抗苗勒管激素水平 4 篇文献纳入 82 只小鼠,其中,实验组 41 只,对照组 41 只。异质

性分析结果表明存在异质性($\chi^2 = 79.65, I^2 = 96%, P < 0.01$),采用随机效应模型得出,均差 = 166.12

(95% 可信区间 48.29 ~ 283.95), $P < 0.01$ 。即与对照组比较, 实验组可提高血清抗苗勒管激素水

平。见图4。

2.3.4 血清黄体生成素水平 2 篇文献纳入40只

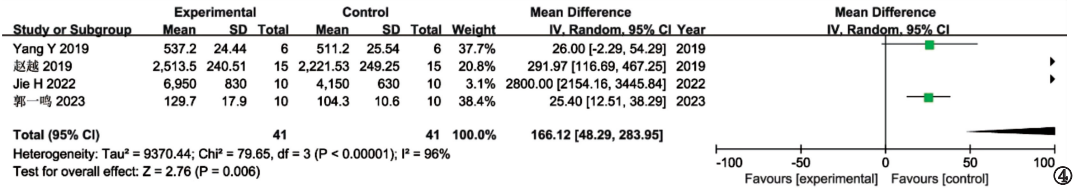


图4 血清抗苗勒管激素水平 Meta 分析

小鼠, 其中, 实验组 20 只, 对照组 20 只。异质性分析结果表明存在异质性 ($\chi^2 = 6.93, I^2 = 86%, P < 0.01$), 采用随机效应模型得出, 均差 = 0.16 (95%

可信区间 -1.99 ~ 2.31), $P = 0.88$ 。即与对照组比较, 实验组对血清黄体生成素水平无明显改善作用。见图5。

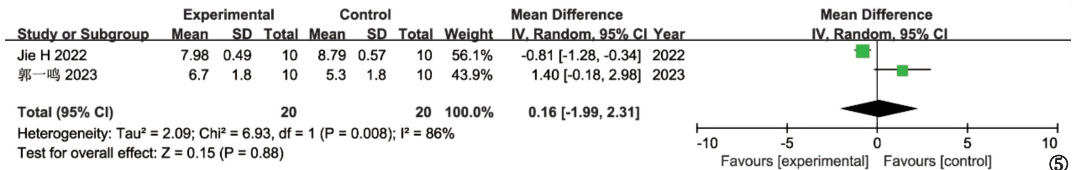


图5 血清黄体生成素水平 Meta 分析

2.3.5 治疗后原始卵泡数量 6 篇文献纳入 194 只小鼠, 其中, 实验组 97 只, 对照组 97 只。异质性分析结果表明存在异质性 ($\chi^2 = 4\ 086.39, I^2 = 100%, P < 0.01$), 采用随机效应模型得出, 均差 =

9.82 (95% 可信区间 -4.21 ~ 23.85), $P = 0.17$ 。即与对照组比较, 实验组对原始卵泡数量无明显改善作用。见图6。

2.3.6 治疗后初级卵泡数量 5 篇文献纳入

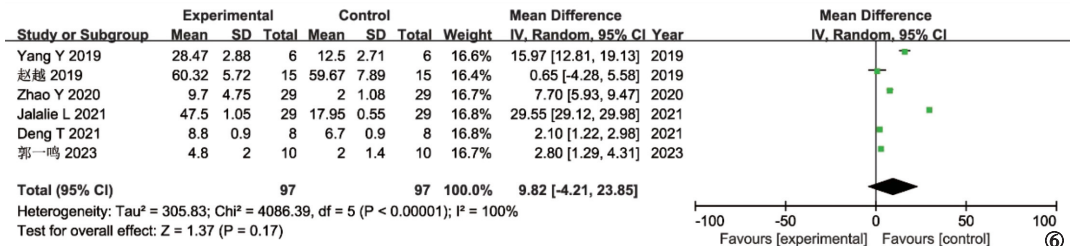


图6 治疗后原始卵泡数量 Meta 分析

126 只小鼠, 其中, 实验组 63 只, 对照组 63 只。异质性分析结果表明存在异质性 ($\chi^2 = 380.99, I^2 = 99%, P < 0.01$), 采用随机效应模型得出, 均差 = 11.02 (95% 可信区间 10.56 ~ 11.47), $P < 0.01$ 。即与对照组比较, 实验组可增加初级卵泡数量。见图7。

质性分析结果表明存在异质性 ($\chi^2 = 194.32, I^2 = 98%, P < 0.01$), 采用随机效应模型得出, 均差 = 7.49 (95% 可信区间 1.90 ~ 13.08), $P < 0.01$ 。即与对照组比较, 实验组可增加次级卵泡数量。见图8。

2.3.8 治疗后闭锁卵泡数量 5 篇文献纳入 144 只小鼠, 其中, 实验组 72 只, 对照组 72 只。异质性分析结果表明存在异质性 ($\chi^2 = 143.13, I^2 = 97%, P < 0.01$), 采用随机效应模型得出, 均差 = -

7.67(95%可信区间 -13.94 ~ -1.41), $P = 0.02$ 。即与 对照组比较,实验组可减少闭锁卵泡数量。见图9。

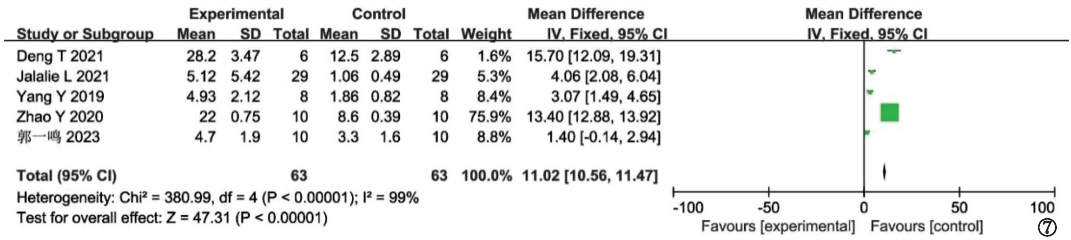


图7 治疗后初级卵泡数量 Meta 分析

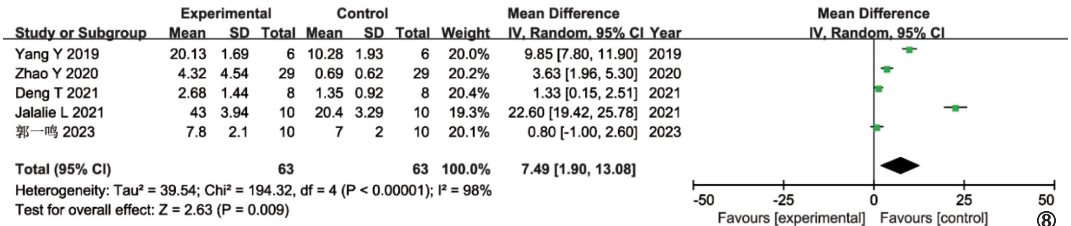


图8 治疗后次级卵泡数量 Meta 分析

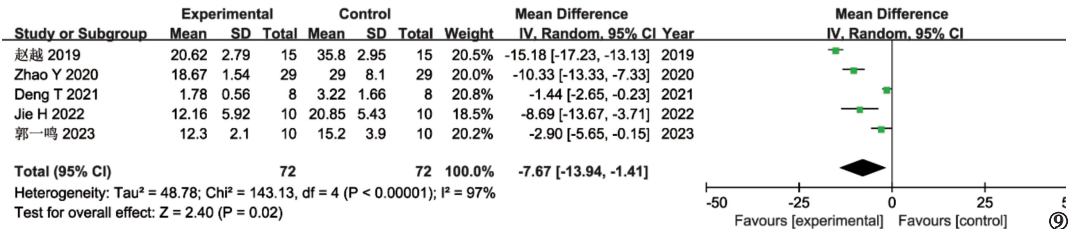


图9 治疗后闭锁卵泡数量 Meta 分析

2.3.9 治疗后小鼠体质量 3 篇文献纳入 86 只小鼠,其中,实验组 43 只,对照组 43 只。异质性分析结果表明存在异质性($\chi^2 = 41.77$, $I^2 = 95\%$, $P <$

0.01),采用随机效应模型得出,均差 = 3.92(95%可信区间 0.51 ~ 7.34), $P = 0.02$ 。即与对照组比较,实验组可增加治疗后小鼠体质量。见图10。

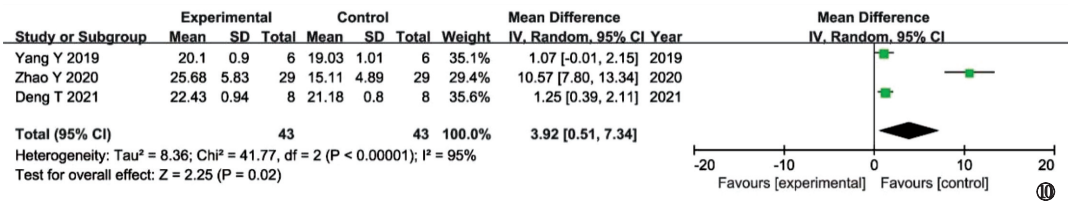


图10 治疗后小鼠体质量 Meta 分析

2.3.10 治疗后卵巢质量 2 篇文献纳入 70 只小鼠,其中,实验组 35 只,对照组 35 只。异质性分析结果表明不存在异质性($\chi^2 = 0.53$, $I^2 = 0\%$, $P = 0.47$),采用固定效应模型得出,均差 = 1.06(95%可信区间 0.88 ~ 1.23), $P < 0.01$ 。即与对照组比较,实验组可增加治疗后卵巢质量。见图11。

2.3.11 治疗后小鼠发情周期 2 篇文献纳入 48 只小鼠,其中,实验组 24 只,对照组 24 只。异质性分析结果表明存在异质性($\chi^2 = 4.41$, $I^2 = 55\%$, $P = 0.11$),采用随机效应模型得出,均差 = -1.41(95%可信区间 -1.97 ~ -0.85), $P < 0.01$ 。即与对照组比较,实验组可缩短小鼠发情周期。见图12。

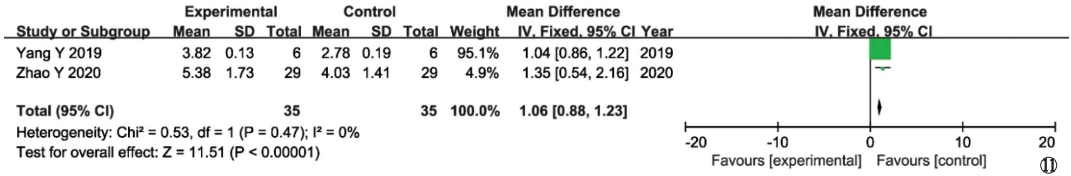


图 11 治疗后卵巢质量 Meta 分析

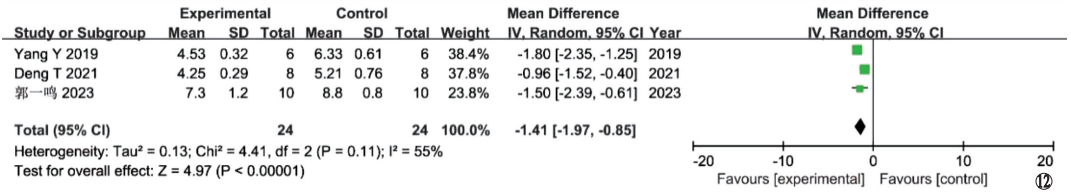


图 12 治疗后小鼠发情周期 Meta 分析

2.3.12 治疗后小鼠每窝产仔数 2 篇文献纳入 30 只小鼠,其中,实验组 15 只,对照组 15 只。异质性分析结果表明不存在异质性($\chi^2 = 0.01, I^2 = 0\%$, $P = 0.92$),采用固定效应模型得出,均差 = 6.18

(95%可信区间 5.24 ~ 7.12), $P < 0.01$ 。即与对照组比较,实验组可增加小鼠每窝产仔数。见图 13。

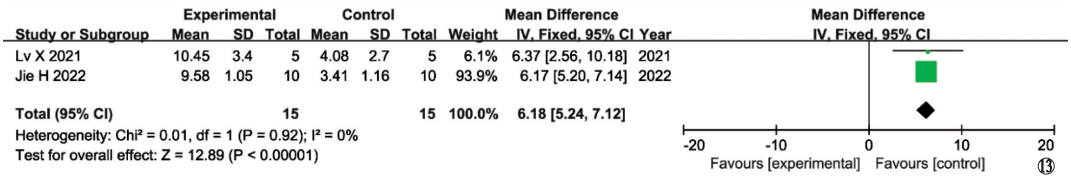


图 13 治疗后小鼠每窝产仔数 Meta 分析

3 讨论

POI 也称为卵巢早衰,已成为女性不孕的重要原因,近年来的发病率呈不断增长趋势^[18]。激素替代疗法可以缓解雌激素缺乏相关症状,但无法逆转卵巢功能^[19]。现有的治疗 POI 的方法临床效果均不理想并可能导致不良反应,因此,有必要寻求更好的治疗方法。干细胞具有自我更新和多向分化的特点,具有恢复 POI 患者卵巢功能的潜力,而干细胞治疗卵巢的研究主要集中于间充质干细胞^[4]。有研究表明,与其他种类干细胞相比,hUC-MSCs 独特的低免疫原性和强大的分泌功能使其有着更大的临床应用前景^[20]。但干细胞在 POI 中的临床应用尚不广泛,尚无公认的最佳治疗剂量,缺少高质量的临床对照研究。本荟萃分析从动物研究方面评估了 hUC-MSCs 对 POI 的影响,以期对 POI 的治疗策略选择提供更多的参考。结果显示,干细胞治疗对 POI 小鼠模型有效,在 POI 小鼠模型中,干细胞可以改善激素水平、卵泡计数、发情周期

及妊娠结局。其机制包括归巢效应、抑制颗粒细胞凋亡、自分泌和旁分泌作用等。归巢效应是指干细胞在靶组织的脉管系统里被捕获,随后跨越血管内皮细胞迁移至靶组织。在多种疾病的干细胞临床应用过程中均可见牢固的粘附、爬行、扩散及跨内皮细胞迁移的归巢过程,且其受趋化因子调控^[21-22]。Liu 等^[21]发现,SDF-1/CXCR4 轴可以促进干细胞迁移,提高细胞生长因子和血管内胚层生长因子的分泌。Cheng 等^[22]在小鼠心肌缺血模型中发现,与单独应用间充质干细胞比较,上调 CXCR4 可增加间充质干细胞对缺血心肌的归巢,改善心肌功能。颗粒细胞是评价卵巢功能的重要指标。Liu 等^[23]在人经血干细胞移植后发现,小鼠卵巢组织中 mRNA 表达与人卵巢组织相似,表明人经血干细胞在小鼠体内分化为卵巢颗粒样细胞。干细胞的自分泌和旁分泌介质被认为是治疗 POI 的关键。骨髓间充质干细胞分泌的血管内皮生长因子可促进卵巢血管生成,为损伤组织提供营养,血管内皮

生长因子-1和血管内皮生长因子-2在抑制颗粒细胞凋亡和促进卵泡发育中发挥重要作用^[24]。有学者发现,hUC-MSCs可以通过旁分泌途径改变卵巢微环境,提高血清雌激素水平,降低血清卵泡刺激素水平^[25]。Yin等^[26]发现,hUC-MSCs分泌的血红素加氧酶-1在修复卵巢中发挥关键作用,其主要机制是激活JNK/Bcl-2信号通路,上调CD8+CD28-T细胞的循环。此外,干细胞还可以上调抗炎因子的表达,下调促炎因子的表达,从而减轻卵巢内的炎症反应^[27]。

本研究存在一些局限性:部分参数的样本量较低,可能影响结果的可靠性;异质性来源尚不清楚,可能与不同的POI建模方法、不同的血清收集时间有关;移植排斥反应是一个重要的指标,但在所有纳入的研究中均未提及。

综上所述,干细胞治疗POI小鼠模型有效,其是一种潜在的恢复POI患者生育能力的治疗策略,但在临床应用前还需要进一步开展高质量的临床和基础研究来评价干细胞治疗POI的安全性、可行性及有效性。

参考文献:

- [1] Ke H, Tang S, Guo T, et al. Landscape of pathogenic mutations in premature ovarian insufficiency [J]. *Nat Med*, 2023, 29(2): 483-492.
- [2] Huang QY, Chen SR, Chen JM, et al. Therapeutic options for premature ovarian insufficiency: an updated review [J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2022, 20(1): 28.
- [3] Chon SJ, Umair Z, Yoon MS. Premature ovarian insufficiency: past, present, and future [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 672890.
- [4] Takahashi A, Yousif A, Hong L, et al. Premature ovarian insufficiency: pathogenesis and therapeutic potential of mesenchymal stem cell [J]. *J Mol Med (Berl)*, 2021, 99(5): 637-650.
- [5] Mashayekhi M, Mirzadeh E, Chekini Z, et al. Evaluation of safety, feasibility and efficacy of intra-ovarian transplantation of autologous adipose derived mesenchymal stromal cells in idiopathic premature ovarian failure patients: non-randomized clinical trial, phase I, first in human [J]. *J Ovarian Res*, 2021, 14(1): 5.
- [6] Shi L, Zhang Z, Deng M, et al. Biological mechanisms and applied prospects of mesenchymal stem cells in premature ovarian failure [J]. *Medicine (Baltimore)*, 2022, 101(32): e30013.
- [7] Li Z, Zhang M, Tian Y, et al. Mesenchymal stem cells in premature ovarian insufficiency: mechanisms and prospects [J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 718192.
- [8] Niu J, Yu F, Luo X, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells improve premature ovarian failure through cell apoptosis of miR-100-5p/NOX4/NLRP3 [J]. *Biomed Res Int*, 2022, 2022: 3862122.
- [9] Yang Y, Lei L, Wang S, et al. Transplantation of umbilical cord-derived mesenchymal stem cells on a collagen scaffold improves ovarian function in a premature ovarian failure model of mice [J]. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*, 2019, 55(4): 302-311.
- [10] 赵越,阮祥燕,王凤春,等.低氧预处理人脐带间充质干细胞治疗早发性卵巢功能不全小鼠的效果研究[J].首都医科

- 大学学报, 2019, 40(4): 566-571.
- [11] Shen J, Cao D, Sun JL. Ability of human umbilical cord mesenchymal stem cells to repair chemotherapy-induced premature ovarian failure [J]. *World J Stem Cells*, 2020, 12(4): 277-287.
- [12] Zhao Y, Ma J, Yi P, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells restore the ovarian metabolome and rescue premature ovarian insufficiency in mice [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1): 466.
- [13] Deng T, He J, Yao Q, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells improve ovarian function in chemotherapy-induced premature ovarian failure mice through inhibiting apoptosis and inflammation via a paracrine mechanism [J]. *Reprod Sci*, 2021, 28(6): 1718-1732.
- [14] Lv X, Guan C, Li Y, et al. Effects of single and multiple transplantations of human umbilical cord mesenchymal stem cells on the recovery of ovarian function in the treatment of premature ovarian failure in mice [J]. *J Ovarian Res*, 2021, 14(1): 119.
- [15] Jalalie L, Rezaee MA, Rezaie MJ, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells improve morphometric and histopathologic changes of cyclophosphamide-injured ovarian follicles in mouse model of premature ovarian failure [J]. *Acta Histochem*, 2021, 123(1): 151658.
- [16] Jie H, Jinxiang W, Ye L, et al. Effects of umbilical cord mesenchymal stem cells on expression of CYR61, FSH, and AMH in mice with premature ovarian failure [J]. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*, 2022, 67(5): 240-247.
- [17] 郭一鸣,张艳,杨丽雅,等.人脐带间充质干细胞改善早发卵巢功能不全小鼠卵巢功能[J].中国计划生育学杂志, 2023, 31(4): 757-762, 995.
- [18] Torella M, Marrapodi MM, Ronsini C, et al. Risk of premature ovarian insufficiency after human papilloma virus vaccination: a prisma systematic review and meta-analysis of current evidence [J]. *Vaccines (Basel)*, 2023, 11(1): 140.
- [19] Craciunas L, Zdoukopoulos N, Vinayagam S, et al. Hormone therapy for uterine and endometrial development in women with premature ovarian insufficiency [J]. *Cochrane Database Syst Rev*, 2022, 10(10): CD008209.
- [20] Sheikhsari G, Aghebati-Maleki L, Nouri M, et al. Current approaches for the treatment of premature ovarian failure with stem cell therapy [J]. *Biomed Pharmacother*, 2018, 102: 254-262.
- [21] Liu X, Duan B, Cheng Z, et al. SDF-1/CXCR4 axis modulates bone marrow mesenchymal stem cell apoptosis, migration and cytokine secretion [J]. *Protein Cell*, 2011, 2(10): 845-854.
- [22] Cheng Z, Ou L, Zhou X, et al. Targeted migration of mesenchymal stem cells modified with CXCR4 gene to infarcted myocardium improves cardiac performance [J]. *Mol Ther*, 2008, 16(3): 571-579.
- [23] Liu T, Huang Y, Zhang J, et al. Transplantation of human menstrual blood stem cells to treat premature ovarian failure in mouse model [J]. *Stem Cells Dev*, 2014, 23(13): 1548-1557.
- [24] Yao X, Guo Y, Wang Q, et al. The paracrine effect of transplanted human amniotic epithelial cells on ovarian function improvement in a mouse model of chemotherapy-induced primary ovarian insufficiency [J]. *Stem Cells Int*, 2016, 2016: 4148923.
- [25] Mohamed SA, Shalaby S, Brakta S, et al. Umbilical cord blood mesenchymal stem cells as an infertility treatment for chemotherapy induced premature ovarian insufficiency [J]. *Biomedicines*, 2019, 7(1): 7.
- [26] Yin N, Wu C, Qiu J, et al. Protective properties of heme oxygenase-1 expressed in umbilical cord mesenchymal stem cells help restore the ovarian function of premature ovarian failure mice through activating the JNK/Bcl-2 signal pathway-regulated autophagy and upregulating the circulating of CD8(+)CD28(-) T cells [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1): 49.
- [27] Lai D, Wang F, Dong Z, et al. Skin-derived mesenchymal stem cells help restore function to ovaries in a premature ovarian failure mouse model [J]. *PLoS One*, 2014, 9(5): e98749.