

脐带间充质干细胞治疗宫腔粘连作用机制的研究进展

张吉^{1,2}, 张丹^{1,3}, 魏巍^{1,2}

(1. 大连大学附属中山医院妇产科, 辽宁 大连 116001; 2. 大连大学, 辽宁 大连 116622; 3. 大连医科大学, 辽宁 大连 116044)

中图分类号: R711.4

文献标识码: A

文章编号: 1006-2084(2024)05-0542-05

摘要: 宫腔粘连(IUA)是一种严重危及女性生育功能的常见妇科疾病,目前 IUA 的治疗主要采用宫腔镜下粘连分解,但不能有效改善中、重度 IUA,且术后复发率较高。间充质干细胞(MSCs)在组织修复及再生医学领域展现出巨大的治疗潜力,而脐带 MSCs(UCMSCs)凭借其低免疫原性、良好的组织相容性和多向分化潜能等优势成为治疗 IUA 的研究热点。但目前针对 UCMSCs 治疗 IUA 的研究主要集中于基础实验,临床案例报道较少。因此,未来仍需更多临床试验阐明 UCMSCs 治疗 IUA 的最佳应用途径及标准化治疗方案。

关键词: 宫腔粘连;脐带间充质干细胞;再生医学;干细胞移植

Research Progress of Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells in Treatment of Intrauterine AdhesionZHANG Ji^{1,2}, ZHANG Dan^{1,3}, WEI Wei^{1,2}

1. Department of Gynecology and Obstetrics, Affiliated Zhongshan Hospital of Dalian University, Dalian 116001, China; 2. Dalian University, Dalian 116622, China; 3. Dalian Medical University, Dalian 116044, China

Corresponding author: WEI Wei, Email: visa0451@163.com

Abstract: Intrauterine adhesion (IUA) is a common gynecologic disease that seriously endangers female reproductive function. The current treatment of IUA mainly adopts hysteroscopic adhesions decomposition, but it cannot effectively improve moderate and severe IUA and the postoperative recurrence rate is high. Mesenchymal stem cells (MSCs) have shown great therapeutic potential in the field of tissue repair and regenerative medicine, and umbilical cord MSCs (UCMSCs) have quickly become a research hotspot in the treatment of IUA due to its advantages of low immunogenicity, good histocompatibility and multi-differentiation potential. However, the current studies on UCMSCs for IUA mainly focus on basic experiments, and few clinical cases have been reported. Therefore, more clinical trials are needed in the future to clarify the optimal application approaches of UCMSCs in the treatment of IUA and the standardized treatment protocols.

Keywords: Intrauterine adhesion; Umbilical cord mesenchymal stem cells; Regenerative medicine; Stem cell transplantation

宫腔粘连 (intrauterine adhesion, IUA) 又被称为 Asherman 综合征^[1], 指子宫内膜基底层受损导致修复障碍、组织纤维化, 进而导致宫腔部分或全部粘连^[2], 引发月经紊乱、周期性下腹痛、反复流产、不孕和其他产科并发症等。据统计, 25%~30% 的不孕女性患有 IUA^[3], 严重影响女性生殖健康。目前临床首选宫腔镜下粘连分离术治疗 IUA, 并于术后辅以人工周期、放置宫内节育器以及球囊等措施

预防再次粘连, 虽可部分改善中、重度粘连患者的临床症状, 但预后并不理想, 严重粘连患者术后复发率高达 62.5%^[4], 活产率仅为 29.1%^[5]。干细胞具有较高的复制能力和多向分化潜能, 而间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs) 具有极低的免疫原性及可观的免疫调节和免疫抑制作用, 且不会引发特异性免疫反应^[6]。MSCs 是再生医学移植细胞的良好来源, 可用于皮肤损伤^[7]、神经损伤^[8]、股骨头坏死^[9]、心脏疾病^[10]、肝纤维化^[11] 等组织损伤以及纤维化疾病的治疗。而脐带 MSCs (umbilical cord MSCs, UCMSCs) 具有取材方便、低免疫原性、易长期

冷冻保存、增殖和分化潜能良好等优势,且不涉及伦理和法律问题,是细胞移植治疗领域最具前景的 MSCs 之一^[12-13]。现就 UCMSCs 治疗 IUA 作用机制的研究进展予以综述。

1 IUA 的发病机制

随着宫腔内有创操作的日益增加,IUA 的发病率不断升高,且已成为女性子宫方面不孕的首要病因,严重影响育龄期女性的生殖潜力和身心健康。目前 IUA 的发病机制尚未完全阐明,可能与以下几点有关。①子宫内膜雌激素受体(estrogen receptor, ER)出现异常:IUA 患者子宫内膜组织中 ER 对体内雌激素的敏感性下降,在生理剂量雌激素的作用下不足以使损伤的子宫内膜得到修复;此外,IUA 患者子宫内膜 ER 表达水平显著高于正常者,且重度 IUA 患者子宫内膜 ER 的表达水平显著高于轻、中度 IUA 患者,表明 IUA 的形成可能与 ER 的异常上调有关^[14]。②过度的炎症反应:损伤及感染均可破坏子宫内膜屏障,导致子宫内膜微环境中白细胞介素(interleukin, IL)-1、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)、CXC 趋化因子配体 10、结缔组织生长因子等细胞因子水平显著升高,而激活的细胞因子可通过相应的信号转导通路导致内膜纤维化,其中, TGF- β 可通过经典 TGF- β /Smad3 途径和非经典途径信号级联的动态组合促进子宫内膜纤维化^[15]。③血管生成障碍:IUA 患者子宫内膜组织结构较为紊乱,血管被胶原蛋白层层包裹后出现闭合现象,引发血管内皮生长因子表达下调,导致子宫内膜得不到充足的血供及营养供应,从而不能正常修复受损的子宫内膜^[16]。④子宫内膜干细胞缺失:子宫内膜基底层含有干细胞,基底层受到严重损伤,导致内膜干细胞大量缺失,而剩余的干细胞又不足以维持组织再生,导致子宫内膜无法得到修复^[17]。⑤子宫内膜微生物群变异:在宫腔微生态水平上, IUA 患者乳酸杆菌、克雷伯菌属及希瓦菌属的检出率均高于非 IUA 患者, IUA 患者中不动杆菌的比例显著低于非 IUA 患者,提示子宫内膜微生物群变异可能是 IUA 的发病原因之一^[18]。⑥神经反射:宫腔内操作可通过机体神经反射导致子宫平滑肌强直收缩,从而引起宫腔生理性狭窄,子宫平滑肌持续性强直收缩则可导致宫腔由生理性狭窄转变为器质性狭窄,进而导致 IUA 发生^[19]。

2 UCMSCs 生物学特性

UCMSCs 来源于脐带组织以及脐带结扎后残留的血液,其除具有增殖、分化等特性外,还具有免疫特权,起到免疫调节及免疫抑制作用。UCMSCs 的生物学特性主要包括①细胞形态:体外培养下为长梭形的成纤维细胞形态,形态均一、折光度较好,具有贴壁性。②免疫表型:UCMSCs 表面抗原具有非单一性,目前尚未发现其特异的表面抗原。Myers 和 Hurst^[20]采用组织学和免疫组织化学法分析 UCMSCs 在体外的扩增,结果发现,细胞表面表达 CD13 和 CD105,并不表达 CD14 和 CD34。③增殖能力:与骨髓 MSCs 和脂肪 MSCs 相比,UCMSCs 具有更强的增殖能力,其可通过分泌多种细胞因子在细胞增殖、生长和组织修复领域发挥重要作用。④分化潜能:UCMSCs 可分化为心肌细胞、胰岛样细胞、肝细胞、骨骼肌细胞、神经元细胞、血管内皮细胞等成体细胞^[21-26],但其分化诱导条件才是决定其分化方向的最主要因素。

3 UCMSCs 治疗 IUA 的作用机制

子宫内膜受损后,趋化因子诱导 UCMSCs 定向迁移至受损内膜处,通过自身增殖及分化或激活原位残留的干细胞重塑子宫内膜,增加子宫内膜厚度、腺体个数,抑制子宫内膜纤维化。同时,UCMSCs 还可分泌多种细胞因子,起到抗炎、抗菌、促进血管生成的作用,从而调控受损的细胞进行自我修复,实现子宫内膜组织的再生。

3.1 UCMSCs 通过归巢作用定植于靶向组织

机体组织受损时,UCMSCs 会通过脉管系统定向迁移至靶向组织并定植存活,参与组织的自我修复再生,这一过程称为“归巢作用”。UCMSCs“归巢”到靶向组织需要经过 3 步:①识别靶向组织的微内皮血管;②穿透内皮血管;③进入靶向组织再生。“归巢”过程表明 UCMSCs 迁移需要多步骤、多方面的相互协调,化学因子、细胞因子、黏附因子、细胞外基质降解蛋白酶等均参与其中^[27]。其中,炎性趋化因子最为重要,受损子宫内膜组织局部会产生并释放多种趋化因子,导致内膜微环境发生改变,这也是 UCMSCs 归巢的初始因素,内环境中的各种化学因子与其受体相互结合可促使 UCMSCs 特异性归巢于病损的内膜组织^[28]。正常子宫内膜在体内多种激素作用下发生周期性变化,外源性 UCMSCs 经血液循环到达

正常的子宫内膜后随内膜功能层的脱落而脱落,无法定植于子宫内膜中,而血液循环覆盖的子宫内膜中的 UCMSCs 可长时间存在,并保持高度的自我更新和分化潜能^[29]。杨晓清等^[30]给予子宫内膜受损大鼠移植注入被标记的 UCMSCs,6 d 后镜检发现,大鼠子宫内膜增厚、腺体数量增多、腺腔增大、间质血管更丰富,标记的 UCMSCs 聚集于子宫内膜的受损部位,具有特有的归巢现象。汪沙等^[31]发现,经 HuNu 抗体染色的 UCMSCs 在 IUA 大鼠受损子宫内膜存活且主要分布于靠近宫腔的子宫内膜组织中;进一步检测发现,移植 UCMSCs 的大鼠 Ki-67 表达水平显著升高,由此可见,UCMSCs 不仅可归巢于受损的子宫内膜组织中,还可促进子宫内膜细胞增殖,加速受损的子宫内膜恢复。

3.2 UCMSCs 抑制上皮-间充质转化和纤维化进程

IUA 本质是纤维化疾病,在子宫内膜严重受损后的自我修复进程中,大量胶原纤维沉积于宫腔内,导致内膜纤维化。研究证明,IUA 的发生与 TGF- β /Smad3 信号通路密切相关^[32-34]。上皮-间充质转化指上皮细胞经过特定程序丢失极性及紧密连接而转变为具有间充质细胞表型的生物过程,II 型上皮-间充质转化在创伤引发的纤维化疾病进展中起重要作用。Zhang 等^[15]在利用 UCMSCs 治疗大鼠子宫内膜慢性损伤导致的纤维化时发现,内膜损伤区域的子宫内膜间质标志物 Vimentin 和上皮标志物 CK-19 表达显著上调,血管标志物血管内皮生长因子 A 和 CD31 表达显著上调,而移植 UCMSCs 的大鼠炎症标志物 γ 干扰素、肿瘤坏死因子- α 、IL-2 以及纤维化标志物 α 平滑肌肌动蛋白表达显著下调,表明 UCMSCs 可通过抑制炎症及子宫内膜过度纤维化促进子宫内膜细胞的增殖和血管增生,从而快速修复受损的子宫内膜。UCMSCs 外泌体 (UCMSCs exosome, UCMSCs-Exo) 所携带的微 RNA (microRNA, miRNA/miR) 可调节上皮-间充质转化相关信号通路表达,抑制内膜纤维化进程。Sun 等^[35]在利用 UCMSCs 治疗 IUA 小鼠时发现,UCMSCs-Exo 内高表达的 miR-455-5p 可通过激活 Janus 激酶/信号转导及转录活化因子 3 信号通路抑制内膜纤维化进程,促进受损子宫内膜恢复。由此可见,UCMSCs 可通过多种信号通路及机制抑制上皮-间充质转化和纤维化进程。

3.3 UCMSCs-Exo 促进细胞增殖和血管生成 在受损内膜的生理结构和功能恢复过程中离不开细胞的增殖和血管生成,血管可为组织提供必需的氧气和营养物质,在组织再生和伤口愈合中发挥关键作用。UCMSCs-Exo 是纳米级细胞外囊泡,具有生物相容性好、毒性低、靶向特异性好、免疫原性低等优点^[36],在细胞间物质传递以及信息交流过程中发挥至关重要的作用^[37]。UCMSCs-Exo 中富含血管内皮生长因子、TGF- β_1 等生长因子,不仅可提高细胞增殖以及血管形成的速度,还可显著改善子宫内膜的容受性,增加胚胎植入率^[38]。Lv 等^[39]在体外利用不同浓度和不同持续时间的 UCMSCs-Exo 处理子宫内膜间质细胞 (endometrial stromal cells, ESCs),并通过 CCK-8 测定评估细胞活力,细胞周期分析显示,加入 UCMSCs-Exo 后,ESCs 的 DNA 合成速度加快且 S 期 ESCs 的百分比显著增加,UCMSCs-Exo 还可直接被 ESCs 内化,并以剂量依赖性的方式刺激 ESCs 生长。另有研究发现,UCMSCs-Exo 中含有的 miR-21-5p 是促进 ESCs 增殖的重要物质,当 miR-21-5p 表达被抑制后,ESCs 的增殖能力和活性均不同程度的减弱;进一步进行生物信息学分析发现,miR-21-5p 可参与子宫内膜修复相关信号通路的调控,促进受损子宫内膜迅速修复^[40]。Zhang 等^[41]将载有 UCMSCs 的胶原支架移置入 IUA 患者宫腔后发现,子宫内膜微血管的密度增加、ER α 和黄体酮受体表达上调,表明载有 UCMSCs 的胶原支架可促进子宫内膜血管生成并改善内膜对激素的反应。

3.4 UCMSCs 发挥免疫调控作用 UCMSCs 低表达主要组织相容性复合体 I,不表达主要组织相容性复合体 II 的特性,使其免受自然杀伤细胞和 T 淋巴细胞的攻击。在自身低免疫源性的前提下,UCMSCs 可通过传递细胞因子和 miRNA 调控免疫微环境,进而调节 T 淋巴细胞、单核细胞、自然杀伤细胞等免疫效应细胞的增殖、成熟、极化和迁移^[42]。UCMSCs-Exo 可促进巨噬细胞从 M1 型向 M2 型极化,减少肿瘤坏死因子- α 、IL-6、 γ 干扰素等炎症因子的表达,从而减轻组织的炎症损伤,打造适宜子宫内膜修复再生的宫腔微环境^[43]。Deng 等^[44]发现,UCMSCs 可抑制单核细胞分化为树突状细胞,且这种抑制作用通过 UCMSCs 分泌的 IL-6 和肝细胞生长因子实现,UCMSCs 还可诱导单核细胞来源的细胞产生 IL-10,而 IL-10 可

间接加强 UCMSCs 对单核细胞的抑制作用。辅助性 T 细胞(helper T cell, Th 细胞)1 和 Th17 细胞亚群是具有免疫促进作用的 Th 细胞,通过流式细胞术检测发现,实验组(T 淋巴细胞和 UCMSCs 共培养,比例为 5:1)在加入 UCMSCs 后,Th1 细胞和 Th17 细胞亚群的比例显著低于对照组(T 淋巴细胞单独培养);进一步分析调节性 T 细胞亚群中的 CD25⁺ FoxP3⁺ 细胞比例发现,实验组中 CD25⁺ FoxP3⁺ 比例显著高于对照组,表明 UCMSCs 可在一定程度上发挥免疫调节作用^[45]。张颢等^[46]利用 UCMSCs 处理炎症介质植物血凝素活化的 T 淋巴细胞时发现,UCMSCs 可抑制活化的 T 淋巴细胞,且随着 UCMSCs 的增加,其抑制 T 淋巴细胞增殖的能力越强;进一步研究发现,UCMSCs 可抑制 T 细胞向 CD8⁺ T 细胞转化,但并不会影响 T 细胞向 CD4⁺ T 细胞转化。

4 UCMSCs 治疗 IUA 的问题

虽然 UCMSCs 在 IUA 治疗中已取得一定进展,但目前仍存在许多问题:①UCMSCs 治疗 IUA 的最佳应用途径目前尚无定论,主要包括宫腔内灌注^[47]、子宫内膜下移植^[48]、联合组织工程材料宫腔内放置^[49]以及腹腔注射^[29]等。②缺乏大样本数据,无法形成统一且标准化的 UCMSCs 治疗方案,由于给药途径和用药剂量不同,实验结果等方面可能存在差异,未来仍需要大样本的实验。③单纯的 UCMSCs 移植的治疗效果并不理想,可能是由于移植的干细胞在受到宫腔内环境影响后无法定植。④目前的研究成果大多局限于动物模型,临床应用较少且尚处于起始阶段,未来仍需严格监测移植至人体 UCMSCs 的安全性及质量。⑤UCMSCs 传代扩增和诱导分化是否会造成基因突变或其他安全隐患仍有待研究,在正式应用于临床前,还应准确评估患者的整体情况,尽量避免或减少不良反应的发生。

5 小结

UCMSCs 不仅具有多向分化潜能,还具有来源丰富、易采集和运输、可长期冷冻保存、生物学性能稳定、高速增殖、免疫原性低、病毒感染风险低等优势,且其不涉及伦理和法律问题等,是细胞移植治疗领域最具前景的 MSCs 之一。UCMSCs 在 IUA 治疗中具有广阔的应用前景,不仅可为临床应用提供理论层面的依据,提高实际应用中的安全性,还可为临床转化提供新方向。未来的研究方向应集中于

UCMSCs-Exo 多效因子的提取以及 UCMSCs 联合组织工程材料。UCMSCs 在 IUA 治疗中已取得一定进展,但目前仍存在许多问题亟待解决。相信随着研究的深入和新科技的发展,UCMSCs 可安全、有效地应用于临床,从而有效治疗甚至治愈 IUA。

参考文献

- [1] Dreisler E, Kjer JJ. Asherman's syndrome: Current perspectives on diagnosis and management[J]. Int J Womens Health, 2019, 11:191-198.
- [2] Li X, Lv HF, Zhao R, et al. Recent developments in bio-scaffold materials as delivery strategies for therapeutics for endometrium regeneration[J]. Mater Today Bio, 2021, 11:100101.
- [3] Zhu HY, Ge TX, Pan YB, et al. Advanced Role of Hippo Signaling in Endometrial Fibrosis: Implications for Intrauterine Adhesion[J]. Chin Med J (Engl), 2017, 130(22):2732-2737.
- [4] 段华, 甘露. 宫腔粘连的诊疗现状与进展[J]. 重庆医科大学学报, 2017, 42(4):373-377.
- [5] Chen L, Xiao S, He S, et al. Factors That Impact Fertility after Hysteroscopic Adhesiolysis for Intrauterine Adhesions and Amenorrhea: A Retrospective Cohort Study[J]. J Minim Invasive Gynecol, 2020, 27(1):54-59.
- [6] Li H, Shen S, Fu H, et al. Immunomodulatory Functions of Mesenchymal Stem Cells in Tissue Engineering[J]. Stem Cells Int, 2019, 2019:9671206.
- [7] Jo H, Brito S, Kwak BM, et al. Applications of Mesenchymal Stem Cells in Skin Regeneration and Rejuvenation[J]. Int J Mol Sci, 2021, 22(5):2410.
- [8] 周葳, 陈乃耀. 人脐带间充质干细胞对神经修复作用的研究进展[J]. 医学综述, 2018, 24(19):3777-3781.
- [9] Wu ZY, Sun Q, Liu M, et al. Correlation between the efficacy of stem cell therapy for osteonecrosis of the femoral head and cell viability[J]. BMC Musculoskelet Disord, 2020, 21(1):55.
- [10] Sun Y, Liu J, Xu Z, et al. Matrix stiffness regulates myocardial differentiation of human umbilical cord mesenchymal stem cells[J]. Aging (Albany NY), 2020, 13(2):2231-2250.
- [11] Liu P, Qian Y, Liu X, et al. Immunomodulatory role of mesenchymal stem cell therapy in liver fibrosis[J]. Front Immunol, 2023, 13:1096402.
- [12] Ahani-Nahayati M, Niazi V, Moradi A, et al. Umbilical Cord Mesenchymal Stem/Stromal Cells Potential to Treat Organ Disorders; An Emerging Strategy[J]. Curr Stem Cell Res Ther, 2022, 17(2):126-146.
- [13] Hoang DM, Pham PT, Bach TQ, et al. Stem cell-based therapy for human diseases[J]. Signal Transduct Target Ther, 2022, 7(1):272.
- [14] Zhou Q, Wu X, Hu J, et al. Abnormal expression of fibrosis markers, estrogen receptor α and stromal derived factor-1/chemokine (C-X-C motif) receptor-4 axis in intrauterine adhesions[J]. Int J Mol Med, 2018, 42(1):81-90.
- [15] Zhang L, Li Y, Guan CY, et al. Therapeutic effect of human umbilical cord derived mesenchymal stem cells on injured rat endometrium during its chronic phase[J]. Stem Cell Res Ther, 2018, 9(1):36.
- [16] 周勤. ESR1 经 SDF-1/CXCR4 介导的 BMSCs 修复子宫内层与

- 内膜纤维化在宫腔粘连发病及治疗中的研究[D]. 重庆: 重庆医科大学, 2016.
- [17] Gargett CE, Ye L. Endometrial reconstruction from stem cells[J]. *Fertil Steril*, 2012, 98(1): 11-20.
- [18] Qiu T, Liu L, Zhou H, *et al.* Analysis of endometrial microbiota in intrauterine adhesion by high-throughput sequencing[J]. *Ann Transl Med*, 2021, 9(3): 195.
- [19] 潘宁宁, 李蓉. 从生育力保护角度探讨宫腔粘连的围手术期治疗[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2022, 38(11): 1092-1096.
- [20] Myers EM, Hurst BS. Comprehensive management of severe Asherman syndrome and amenorrhea[J]. *Fertil Steril*, 2012, 97(1): 160-164.
- [21] Yang L, Zhu S, Li Y, *et al.* Overexpression of Pygo2 Increases Differentiation of Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells into Cardiomyocyte-like Cells[J]. *Curr Mol Med*, 2020, 20(4): 318-324.
- [22] Belame Shivakumar S, Bharti D, Baregundi Subbarao R, *et al.* Pancreatic endocrine-like cells differentiated from human umbilical cords Wharton's jelly mesenchymal stem cells using small molecules[J]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(4): 3933-3947.
- [23] Zhu Z, Zhang Q, Liu L, *et al.* Human umbilical cord mesenchymal stem cells' Cultivation and treatment of liver diseases[J]. *Curr Stem Cell Res Ther*, 2023, 18(3): 286-298.
- [24] Sevak JK, Gopinath SD. Generation of Mesenchymal Stem Cells from Human Umbilical Cord Tissue and their Differentiation into the Skeletal Muscle Lineage[J]. *J Vis Exp*, 2022(186).
- [25] 李云逸, 杨锦培, 傅国, 等. 人脐带间充质干细胞经添加 B27 的无血清培养基诱导后分化成神经元样细胞[J]. *南方医科大学学报*, 2020, 40(9): 1340-1345.
- [26] Zhang S, Zhang W, Li Y, *et al.* Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cell Differentiation Into Odontoblast-Like Cells and Endothelial Cells: A Potential Cell Source for Dental Pulp Tissue Engineering[J]. *Front Physiol*, 2020, 11: 593.
- [27] Mannello F. Multipotent mesenchymal stromal cell recruitment, migration, and differentiation; What have matrix metalloproteinases got to do with it?[J]. *Stem Cells*, 2006, 24(8): 1904-1907.
- [28] 姜小花. 水凝胶微胶囊化间充质干细胞及其来源的外泌体对宫腔粘连的作用及机制研究[D]. 合肥: 安徽医科大学, 2023.
- [29] Zheng JH, Zhang JK, Kong DS, *et al.* Quantification of the CM-Dil-labeled human umbilical cord mesenchymal stem cells migrated to the dual injured uterus in SD rat[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1): 280.
- [30] 杨晓清, 徐云钊, 虞琪, 等. 人脐带间充质干细胞对大鼠受损子宫内膜的影响[J]. *江苏医药*, 2013, 39(10): 1130-1133, 1241.
- [31] 汪沙, 郭正晨, 汤一群, 等. 人脐带间充质干细胞促进宫腔粘连大鼠子宫内膜增殖与分化[J]. *国际妇产科学杂志*, 2021, 48(3): 309-313.
- [32] Li J, Du S, Sheng X, *et al.* MicroRNA-29b Inhibits Endometrial Fibrosis by Regulating the Sp1-TGF- β_1 /Smad-CTGF Axis in a Rat Model[J]. *Reprod Sci*, 2016, 23(3): 386-394.
- [33] Chen JX, Yi XJ, Gu PL, *et al.* The role of KDR in intrauterine adhesions may involve the TGF- β_1 /Smads signaling pathway[J]. *Braz J Med Biol Res*, 2019, 52(10): e8324.
- [34] Li J, Huang B, Dong L, *et al.* WJ-MSCs intervention may relieve intrauterine adhesions in female rats via TGF- β_1 -mediated Rho/ROCK signaling inhibition[J]. *Mol Med Rep*, 2021, 23(1): 8.
- [35] Sun D, Jiang Z, Chen Y, *et al.* MiR-455-5p upregulation in umbilical cord mesenchymal stem cells attenuates endometrial injury and promotes repair of damaged endometrium via Janus kinase/signal transducer and activator of transcription 3 signaling[J]. *Bioengineered*, 2021, 12(2): 12891-12904.
- [36] Ansari MA, Thiruvengadam M, Venkidasamy B, *et al.* Exosome-based nanomedicine for cancer treatment by targeting inflammatory pathways: Current status and future perspectives[J]. *Semin Cancer Biol*, 2022, 86(Pt 2): 678-696.
- [37] Yu D, Li Y, Wang M, *et al.* Exosomes as a new frontier of cancer liquid biopsy[J]. *Mol Cancer*, 2022, 21(1): 56.
- [38] Merino-González C, Zuñiga FA, Escudero C, *et al.* Mesenchymal Stem Cell-Derived Extracellular Vesicles Promote Angiogenesis: Potencial Clinical Application[J]. *Front Physiol*, 2016, 7: 24.
- [39] Lv CX, Duan H, Wang S, *et al.* Exosomes Derived from Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells Promote Proliferation of Allogeneic Endometrial Stromal Cells[J]. *Reprod Sci*, 2020, 27(6): 1372-1381.
- [40] 吕承晓, 段华, 汪沙, 等. 脐带间充质干细胞外泌体转运 miR-21-5p 促进子宫内膜间质细胞增殖的作用机制[J]. *医学研究生学报*, 2020, 33(12): 1262-1268.
- [41] Zhang Y, Shi L, Lin X, *et al.* Unresponsive thin endometrium caused by Asherman syndrome treated with umbilical cord mesenchymal stem cells on collagen scaffolds: A pilot study[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1): 420.
- [42] Kalluri R, LeBleu VS. The biology, function, and biomedical applications of exosomes[J]. *Science*, 2020, 367(6478): eaau6977.
- [43] Sun G, Li G, Li D, *et al.* HUCMSC derived exosomes promote functional recovery in spinal cord injury mice via attenuating inflammation[J]. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl*, 2018, 89: 194-204.
- [44] Deng Y, Zhang Y, Ye L, *et al.* Umbilical Cord-derived Mesenchymal Stem Cells Instruct Monocytes Towards an IL10-producing Phenotype by Secreting IL6 and HGF[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 37566.
- [45] 阳莉, 林惠珠, 钱师宇, 等. 人脐带间充质干细胞抑制 T 细胞免疫作用[J]. *中国组织化学与细胞化学杂志*, 2022, 31(4): 327-332, 366.
- [46] 张颢, 龚伟, 孟磊, 等. 脐带间充质干细胞对 T 细胞的免疫调控研究[J]. *中国免疫学杂志*, 2007, 23(12): 1102-1105.
- [47] Huang J, Li Q, Yuan X, *et al.* Intrauterine infusion of clinically graded human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells for the treatment of poor healing after uterine injury: A phase I clinical trial[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2022, 13(1): 85.
- [48] Singh N, Mohanty S, Seth T, *et al.* Autologous stem cell transplantation in refractory Asherman's syndrome: A novel cell based therapy[J]. *J Hum Reprod Sci*, 2014, 7(2): 93-98.
- [49] Xin L, Lin X, Zhou F, *et al.* A scaffold laden with mesenchymal stem cell-derived exosomes for promoting endometrium regeneration and fertility restoration through macrophage immunomodulation[J]. *Acta Biomater*, 2020, 113: 252-266.

收稿日期: 2023-03-19 修回日期: 2024-01-27 编辑: 郑雪