

## 脐带间充质干细胞治疗宫腔粘连的研究进展\*

方淑晓<sup>1</sup>, 邹雪梅<sup>1,2</sup>, 张漫<sup>3\*\*</sup>

(1. 山东中医药大学, 济南 250000; 2. 山东中医药大学第二附属医院, 济南 250000; 3. 焦作市中医院, 焦作 454000)

**【摘要】** 宫腔粘连(IUA)是一种常见妇科疾病,常导致月经过少、闭经甚至不孕不育等严重后果。脐带间充质干细胞(UCMSCs)具有多向分化潜能、强大的抗炎和免疫调节特性,能促进组织修复,可能成为治疗 IUA 的新方法。本文对 UCMSCs 在 IUA 治疗中的应用及相关作用机制进行总结,旨在为其临床治疗提供新的思路和方法。

**【关键词】** 宫腔粘连;脐带间充质干细胞;机制

**中图分类号:** R711.74 **文献标志码:** A **文章编号:** 1004-7379(2024)02-0154-04

**DOI:** 10.13283/j.cnki.xdfckjz.2024.02.010

宫腔粘连(intrauterine adhesions, IUA),亦被称为 Asherman 综合征,是一种常见妇科疾病。IUA 的主要表现为宫腔部分或完全闭塞,引发一系列症状,如月经不调(如经血不足或闭经)、痛经、慢性盆腔疼痛甚至不孕或反复妊娠流产,对女性的生殖健康带来严重影响<sup>[1]</sup>。虽然传统的治疗方法如宫腔粘连分离术、宫腔扩张术和药物治疗被广泛应用,但存在一定的局限性和风险,治疗效果不尽如人意。近年来,干细胞疗法在治疗各种组织器官损伤方面显示出良好的效果,尤其是间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)。研究表明,MSCs 能分泌多种细胞因子和营养因子,具有强大的抗炎和免疫调节特性,从而促进组织修复<sup>[2]</sup>。在 IUA 治疗中, MSCs 得到了广泛的应用,在减少子宫内膜纤维化、修复受损子宫内膜、改善子宫容受性等方面取得了满意的效果。脐带间充质干细胞(umbilical cord mesenchymal stem cells, UCMSCs)因其较高的增殖和自我更新能力且来源广泛的优点,被认为是很有潜力的 IUA 治疗手段之一。本文将探讨 UCMSCs 在 IUA 治疗中的应用研究以及治疗机制,以期为临床治疗提供新的思路和方法。

### 1 IUA 发病原因及机制

IUA 病因被认为是子宫内膜基底层破坏导致子宫内膜纤维化。子宫内膜分为功能层和基底层,当子宫内膜基底层受损,子宫内膜被大量单层上皮和纤维组织所取代,使功能层与基底层界限模糊,导致粘连的形成。子宫内膜损伤可以由手术操作(如刮宫、黏膜下肌瘤切除)、感染(如子宫内膜炎)等引起<sup>[3]</sup>。

IUA 发病机制涉及多个分子机制的相互作用和调节。一方面,细胞因子如白细胞介素-1 $\beta$ (Interleukin-1 $\beta$ , IL-1 $\beta$ )、

白细胞介素-6(Interleukin-6, IL-6)、干扰素  $\gamma$ (Interferon gamma, IFN- $\gamma$ )以及炎症细胞等被释放,引发炎症反应。这些炎症介质作用于子宫内膜和子宫壁细胞,并激活多种信号通路,导致炎症相关基因的转录和表达增加,进而促进炎症反应的持续进行<sup>[4]</sup>。在炎症因子的刺激下,纤维母细胞活化并分泌胶原蛋白和纤维连接蛋白等细胞外基质(extracellular matrix, ECM)成分。ECM 成分的沉积和重建增加了宫腔内膜与子宫壁之间的黏连,形成粘连组织。研究证实, IUA 子宫内膜纤维化过程中,上皮细胞和内皮细胞通过上皮间质转化(epithelial mesenchymal transition, EMT)和内皮间质转化(endothelial mesenchymal transition, EndMT)促进成纤维细胞的出现,也被认为是子宫内膜纤维化的关键机制<sup>[5-6]</sup>。因此,通过抑制 EMT 和 EndMT 可能为 IUA 治疗提供新的思路。此外,一些细胞因子和生长因子也参与了 IUA 的发病过程,如转化生长因子- $\beta$ 1(transforming growth factor- $\beta$ 1, TGF- $\beta$ 1)参与了 ECM 的合成和降解过程,促进了纤维母细胞的增殖和分化,并调节 ECM 的沉积和重建,在 IUA 中发挥了重要调节作用<sup>[7]</sup>。此外,其他细胞因子,如基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP)、核因子  $\kappa$ B(nuclear factor kappa-B, NF- $\kappa$ B)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和肿瘤坏死因子- $\alpha$ (tumor necrosis factor-gamma, TNF- $\alpha$ )等也参与了炎症反应和 IUA 的发生。这些细胞变化可能为 IUA 抑制、逆转炎症和促进子宫内膜再生的新疗法提供新的治疗方案。

### 2 MSCs 治疗 IUA 概述

使受损的子宫内膜再生并恢复其功能是治疗 IUA 的一个重要问题和巨大挑战。其难点是防止初次治疗后粘连复

\* 基金资助:山东省中医药科技重点项目(No:2020Z07)

\*\* 通信作者 Email: zxm705@sohu.com

发,该复发率高达 2/3<sup>[8]</sup>。子宫内膜干细胞数量减少或缺失以及局部炎症环境是 IUA 分离后重新粘连的根本原因。MSCs 是中胚层来源的成体干细胞,具有分化成更成熟细胞并自我复制成干细胞的能力。由于其自我更新、高分化和免疫调节能力,MSCs 被认为是组织再生的理想细胞类型。因此,利用 MSCs 治疗 IUA 被视为一种有前景的治疗方式。研究表明,来自骨髓、脐带、脂肪、经血等不同来源的 MSCs 可促进子宫内膜和肌细胞的增殖和微血管再生,显著改善 IUA 的症状和子宫腔形态,促进子宫内膜再生和修复,恢复子宫内膜胚胎着床能力<sup>[9]</sup>。目前,MSCs 治疗 IUA 已在临床试验中得到一定的研究和应用<sup>[10]</sup>。然而,尽管取得了一些进展,MSCs 治疗 IUA 仍处于研究阶段,尚需进一步的临床试验和研究来验证其安全性和有效性。此外,治疗过程中的具体操作方法、MSCs 的来源和移植时机等问题也需进一步的研究和探讨。

### 3 UCMSCs 在 IUA 治疗中的应用

近年来,源自废弃医疗组织的脐带因其高体外增殖率而引起了研究人员的关注。UCMSCs 因其易于采集、低免疫原性和高增殖潜力而被认为是细胞疗法的有利来源。UCMSCs 作为一种新兴的干细胞资源,在治疗 I 型糖尿病、骨关节炎、肝硬化、脑缺血等疾病时展现出巨大的应用潜力<sup>[11]</sup>,有望在 IUA 治疗中得到广泛应用。

**3.1 UCMSCs 在 IUA 治疗中的研究** 目前已有大量动物研究和临床研究表明,UCMSCs 在治疗 IUA 中具有潜在效果和安全性。有学者利用 UCMSCs 在大鼠子宫内膜损伤模型中进行了单次和多次移植实验,研究发现,注射 UCMSCs 促进了子宫内膜细胞的增殖和再生,腺体和血管数量明显增加,并显著提升了胚胎着床效率( $P < 0.01$ )和胚胎数量( $P < 0.05$ ),此外,多次移植 UCMSCs 的效果比单次移植更好<sup>[12]</sup>。Qu 等<sup>[13]</sup>将 UCMSCs 负载到猪小肠黏膜下层(small intestinal submucosa, SIS)支架材料上进行联合培养,并植入子宫损伤的雌性大鼠体内。研究发现,相较于苍白且缺乏血供的受损子宫,经 UCMSCs-SIS 治疗后的子宫表面毛细血管丰富,这表明 UCMSCs-SIS 可有效修复雌性大鼠子宫损伤,进一步的研究表明其显著提高了活胚胎生长的子宫比例、妊娠率、活胚胎比例( $P < 0.01$ )。类似地,Wang 等<sup>[14]</sup>将 UCMSCs 接种到人脱细胞羊膜基质(acellular adipose matrix, AAM)上进行联合培养并植入子宫损伤的雌性大鼠体内,发现经 UCMSCs-AAM 移植后,腺体结构更完整,边缘光滑,管腔上皮细胞和腺上皮细胞排列更紧密,甚至优于正常情况下的子宫内膜厚度和形态;然而在生育力测试中 UCMSCs-AAM 并未取得理想效果,具体因素还需后续研究进行探究。此外,还有学者将 UCMSCs 负载到水凝胶上并移植到子宫损伤的雌性大鼠体内,研究发现水凝胶-UCMSCs 组的恢复速度相比单 UCMSCs 组更快,经三个发情周期后,水凝胶-UCMSCs 组的子宫内膜厚度、腺体和血管数量恢复到正常水平基线,胶原纤维沉积显著减少( $P < 0.001$ );在生育力测试中,水凝胶-UCMSCs 组的胚胎着床率(46%)与假手术组(子宫未损伤)相似(48%),并且

胎儿发育正常<sup>[15]</sup>。

中南大学湘雅医院在一项 I 期临床试验中采用了临床级人 UCMSCs 作为治疗子宫损伤后愈合不良患者的新疗法,结果显示,使用 UCMSCs 治疗可能对于宫腔粘连患者的经血量有积极影响,并且对于子宫内膜厚度的改善呈现积极趋势;同时其并未对肝、肾、卵巢功能产生异常影响,也未观察到异常的肿瘤生物标志物和免疫指标<sup>[16]</sup>。南京大学医学院附属鼓楼医院进行的一项 I 期临床试验则是将装载在可降解胶原支架上的临床级 UCMSCs 移植到复发性 IUA 患者的子宫腔内。术后 3 个月的观察中,25 例患者中 4 例在细胞治疗后无宫腔粘连,6 例出现轻度粘连,10 例从重度粘连恢复到中度粘连,5 例没有任何改善。整个观察期,患者均未有不良反应。细胞治疗后子宫内膜厚度明显改善( $P < 0.01$ ),30 个月的随访期结束时,10 例成功怀孕,其中 8 例成功分娩活产婴儿,这些婴儿无明显出生缺陷,也无胎盘并发症<sup>[17]</sup>。

以上研究结果表明,利用 UCMSCs 进行移植治疗可有效促进子宫内膜细胞的再生,并改善子宫内膜损伤相关的生殖功能。然而,仍需进一步的研究来验证和完善这些治疗策略。

**3.2 UCMSCs 治疗 IUA 的机制** UCMSCs 治疗 IUA 的机制尚不完全清楚,但已有一些研究对其可能机制进行了探讨。目前认为 MSC 促进组织再生的相关机制包括归巢分化、旁分泌功能和免疫调节等。

**3.2.1 归巢** 干细胞归巢与白细胞迁移行为相似,是一个多步骤、多因素协调的过程,涉及多种细胞因子、受体、黏附因子。基质细胞衍生因子-1(stromal cell derived factor-1, SDF-1)/趋化因子受体 4(CXC chemokine receptor 4, CXCR-4)轴是促进 MSCs 归巢至受损组织的重要生物轴<sup>[18]</sup>。炎症、组织缺血、肝脏药物损伤、化疗药物对机体的损伤,以及 TNF- $\alpha$  或 IL-1 等促炎因子,都可能导致 SDF-1 表达增加。研究发现,子宫内膜损伤后 IL-1 $\beta$  和 TNF- $\alpha$  mRNA 表达水平增高,具备诱导 UCMSCs 归巢的条件,而移植 UCMSCs 后 TNF- $\alpha$  表达降低,表明 UCMSCs 被诱导归巢到子宫内膜受损组织,并发挥炎症抑制和组织修复的作用<sup>[19]</sup>。

**3.2.2 分化** UCMSCs 具有多向分化能力,可分化为多种细胞类型,包括纤维细胞、上皮细胞、血管内皮细胞和雌激素受体细胞和巨噬细胞<sup>[20]</sup>。有研究人员观察到 UCMSCs 可在损伤部位存活并定植,这表明在 IUA 治疗中,UCMSCs 移植后可能参与子宫内膜的修复和再生过程<sup>[21]</sup>。Ki-67 表达是研究子宫内膜修复效果的重要指标,Ki-67 是一种核抗原,其功能与有丝分裂密切相关,是细胞增殖中不可缺少的<sup>[13]</sup>。有研究发现,IUA 大鼠经 UCMSCs 治疗后,Ki-67 表达明显升高,这表明子宫内膜厚度恢复的原因可能是子宫内膜基质细胞快速增殖补偿了受损的子宫内膜细胞<sup>[12-15]</sup>。另有研究表明,IUA 大鼠经 UCMSCs 处理后,角蛋白表达增强,表明 UCMSCs 可能已分化为子宫内膜上皮细胞(endometrial epithelial cells, EEC)<sup>[22]</sup>。同样也有学者观察到角蛋白、波形蛋白和整合素  $\beta 3$  蛋白的 mRNA 表达明显升高,表明子宫内膜上皮细

胞的生长<sup>[12,14]</sup>。然而目前还没有证实 UCMSCs 可在体内分化为子宫内膜细胞的直接证据,有学者在观察 UCMSCs 标记物人核与细胞角蛋白的共染色情况时发现二者并未于同一细胞共同表达,表明 UCMSCs 并未分化为子宫内膜上皮细胞,因此认为外源性干细胞会趋化自身骨髓 MSCs,从而促进子宫内膜修复<sup>[21]</sup>。总之,UCMSCs 在体分化机制仍进一步探索。

**3.2.3 免疫调节** UCMSCs 可通过调节免疫反应来治疗 IUA。研究发现,UCMSCs 主要通过巨噬细胞免疫调节介导,UCMSCs 衍生的外泌体通过抑制炎症反应并诱导巨噬细胞向抗炎 M2 表型转变,对巨噬细胞具有强大的免疫调节作用<sup>[23]</sup>。Th17 细胞和 Treg 细胞是免疫系统中的两个重要调节细胞亚群,其平衡对于维持免疫稳态至关重要。研究发现,UCMSCs 治疗后,NFKB1 mRNA 表达显著降低,NF- $\kappa$ B-p65 蛋白水平降低,表明 NF- $\kappa$ B 信号传导可能在 UCMSCs 调节中发挥至关重要的作用<sup>[20]</sup>,UCMSCs 能调节 Th17/Treg 平衡和 NF- $\kappa$ B 信号传导,抑制炎症反应,并减轻 IUA 的程度。此外,UCMSCs 治疗可抑制促炎因子 IL-1 $\beta$ 、IL-6、TNF- $\alpha$ 、IFN- $\gamma$  表达,促进抗炎因子 IL-4、IL-10 表达<sup>[14-15,19]</sup>。

**3.2.4 旁分泌** UCMSCs 可通过旁分泌方式发挥作用,有助于通过多种机制修复受损组织。MSCs 富含碱性成纤维细胞生长因子(basic fibroblast growth factor,bFGF)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor,VEGF)、肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor,HGF)、胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor 1,IGF-1)等生长因子,可促进血管生成、抑制细胞凋亡、刺激细胞增殖。研究发现,UCMSCs 移植后,bFGF 表达水平升高,具有抑制炎症和促进组织修复的作用,从而有助于治疗 IUA<sup>[19]</sup>。VEGF 可促进血管生成,对于新血管的形成和子宫内膜的再上皮化至关重要。已有研究证明,UCMSCs 通过 MEK/ERK1/2 途径诱导受损子宫内膜中的 VEGF 表达<sup>[15]</sup>。也有学者观察到 VEGF 表达量降低,这可能会受到 IUA 恢复阶段的影响<sup>[14]</sup>。还有研究发现 UCMSCs 分泌的 Wnt5a 蛋白可激活 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号传导促进 EEC 增殖<sup>[24]</sup>。

外泌体可将 miRNA(microRNA)从 UCMSCs 转移到受体细胞,从而促进组织修复。Lv 等<sup>[25]</sup>证实 UCMSCs 主要通过旁分泌因子促进子宫内膜基质细胞生长,而不是直接替换子宫内膜基质细胞,并且成功地从 UCMSCs 培养上清中提取到了外泌体。同样有学者从 UCMSCs 中分离纯化外泌体,并在体外子宫内膜纤维化模型中证实了外泌体的抗纤维化作用<sup>[26]</sup>。不同的外泌体治疗 IUA 的机制有所不同,如外泌体 miR-455-5p 通过介导 JAK/STAT3 信号传导促进受损子宫内膜的修复<sup>[27]</sup>,外泌体 miR-202-3p 则通过调节 ECM 的重塑促进受损子宫内膜的修复<sup>[28]</sup>。由此可见,UCMSCs 可通过旁分泌作用有效促进组织修复,有望成为治疗 IUA 的一种有效手段。

**3.2.5 抑制纤维化进程** TGF- $\beta$ 1 在组织器官纤维化的发展过程中具有重要作用,有众多实验表明 TGF- $\beta$ 1 在纤维化

器官中的表达显著上调。有研究提示,UCMSCs 移植会抑制纤维化标志物  $\alpha$ -平滑肌肌动蛋白( $\alpha$ -smooth muscle actin, $\alpha$ -SMA)和 TGF- $\beta$ 1 的表达<sup>[12]</sup>。Zheng 等<sup>[29]</sup>发现,UCMSCs 下调 TGF- $\beta$ 1/Smad3 信号通路的表达可减轻 IUA 患者的子宫内膜间质纤维化。同样有报道称 UCMSCs 可能通过抑制 TGF- $\beta$ 1 诱导的 RhoA/ROCK1 信号通路促进 IUA 的子宫内膜修复<sup>[22]</sup>。另有研究显示,源自 UCMSCs 的外泌体 miR-543 可通过降低 TGF- $\beta$ 1 处理的 EEC 中 N-钙黏蛋白和  $\alpha$ -SMA 来减轻子宫内膜纤维化<sup>[30]</sup>。基质金属蛋白酶 9(matrix metalloproteinase 9,MMP-9)是一种抗纤维化因子,经 UCMSCs 治疗后 MMP-9 mRNA 表达量较损伤组增加,从而降解已形成的纤维组织<sup>[12,14]</sup>。这些结果表明 UCMSCs 移植可部分缓解纤维化程度,促进纤维结缔组织降解,从而有助于子宫内膜的修复。

#### 4 UCMSCs 治疗 IUA 的安全性和应用前景

UCMSCs 因其高度的增殖能力和低免疫原性显现出强大的潜力,这些特性使得 UCMSCs 能在大量扩增情况下,不易引发免疫排斥反应。目前的研究普遍认为,UCMSCs 治疗 IUA 相对安全。在现有的 UCMSCs 治疗 IUA 的临床试验和科学报告中,很少观察到严重的副作用或并发症。然而,尽管现有证据支持 UCMSCs 在 IUA 治疗中的安全性,但仍需更多的临床试验和长期随访研究进一步评估其安全性和疗效。此外,治疗的具体方案、剂量和时机等因素也可能影响治疗的安全性和有效性,因此在开展治疗前,须进行全面的评估并谨慎选择治疗方案。

UCMSCs 拥有抗炎、免疫调节和抗纤维化等特性,其可缓解炎症反应、调节免疫系统的功能并抑制纤维组织的增生,有助于治疗 IUA 并防止 IUA 再发。目前有研究证实了 UCMSCs 在 IUA 治疗中的有效性,但仍需更多的临床研究验证这些治疗方法的疗效和作用机制。UCMSCs 治疗 IUA 有望成为一种有效的常规治疗方法,并在临床实践中得到广泛的应用。

#### 参 考 文 献

- [1] 石雯,王茂彩,王敏仪,等. 118 例宫腔粘连患者的临床指标分析[J]. 新医学,2022,53(12):926-930
- [2] Azizi R, Aghebati-Maleki L, Nouri M, et al. Stem cell therapy in Asherman syndrome and thin endometrium; stem cell-based therapy[J]. Biomed Pharmacother, 2018, 102: 333-343
- [3] 张漫,邹雪梅. 宫腔粘连的相关因素分析与中医证型分布研究[J]. 中医药临床杂志, 2023, 35(3): 531-535
- [4] Yao S, Zhou Z, Wang L, et al. Targeting endometrial inflammation in intrauterine adhesion ameliorates endometrial fibrosis by priming MSCs to secrete C1INH [J]. iScience, 2023, 26(7): 107201
- [5] Ai Y, Chen M, Liu J, et al. lncRNA TUG1 promotes endometrial fibrosis and inflammation by sponging miR-590-5p to regulate FasI in intrauterine adhesions[J]. Int Immunopharmacol, 2020, 86: 106703
- [6] Xu C, Bao M, Fan X, et al. EndMT: new findings on the origin of myofibroblasts in endometrial fibrosis of intrauterine adhesions[J]. Reprod Biol Endocrinol, 2022, 20(1):

- [7] Chen Y, Sun D, Shang D, et al. miR-223-3p alleviates TGF- $\beta$ -induced epithelial-mesenchymal transition and extracellular matrix deposition by targeting SP3 in endometrial epithelial cells [J]. *Open Med*, 2022, 17(1): 518-526
- [8] Khan Z, Goldberg JM. Hysteroscopic management of Asherman's syndrome [J]. *J Minim Invasive Gynecol*, 2018, 25(2): 218-228
- [9] Cil N, Yaka M, Unal MS, et al. Adipose derived mesenchymal stem cell treatment in experimental asherman syndrome induced rats [J]. *Mol Biol Rep*, 2020, 47(6): 4541-4552
- [10] Sapozhak IM, Gubar OS, Rodnichenko AE, et al. Application of autologous endometrial mesenchymal stromal/stem cells increases thin endometrium receptivity; a case report [J]. *J Med Case Rep*, 2020, 14(1): 190
- [11] Tsai SC, Yang KD, Chang KH, et al. Umbilical cord mesenchymal stromal cell-derived exosomes rescue the loss of outer hair cells and repair cochlear damage in cisplatin-injected mice [J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(13): 6664
- [12] 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
- [13] Qu M, He M, Wang H, et al. Umbilical cord mesenchymal stem cells seeded on small intestinal submucosa to repair the uterine wall injuries [J]. *Tissue Eng Part C Methods*, 2022, 28(11): 589-598
- [14] Wang S, Shi C, Cai X, et al. Human acellular amniotic matrix with previously seeded umbilical cord mesenchymal stem cells restores endometrial function in a rat model of injury [J]. *Mediators Inflamm*, 2021, 2021: 5573594
- [15] Zhang D, Du Q, Li C, et al. Functionalized human umbilical cord mesenchymal stem cells and injectable HA/Gel hydrogel synergy in endometrial repair and fertility recovery [J]. *Acta Biomaterialia*, 2023, 167: 205-218
- [16] 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
- [17] Cao Y, Sun H, Zhu H, et al. Allogeneic cell therapy using umbilical cord MSCs on collagen scaffolds for patients with recurrent uterine adhesion; a phase I clinical trial [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2018, 9(1): 192
- [18] Xia L, Meng Q, Xi J, et al. The synergistic effect of electroacupuncture and bone mesenchymal stem cell transplantation on repairing thin endometrial injury in rats [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10(1): 244
- [19] Zhuang M, Zhang W, Cheng N, et al. Human umbilical cord mesenchymal stromal cells promote the regeneration of severe endometrial damage in a rat model [J]. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 2022, 54(1): 148-151
- [20] Hua Q, Zhang Y, Li H, et al. Human umbilical cord blood-derived MSCs trans-differentiate into endometrial cells and regulate Th17/Treg balance through NF- $\kappa$ B signaling in rabbit intrauterine adhesions endometrium [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2022, 13(1): 301
- [21] Wang S, Tang YQ, Duan H. Effects of human umbilical cord mesenchymal stem cells on the proliferation and differentiation of endometrium in rats with intrauterine adhesions [J]. *J Int Obstet Gynecol*, 2021, 48(3): 309-313
- [22] Li J, Huang B, Dong L, et al. WJ-MSCs intervention may relieve intrauterine adhesions in female rats via TGF- $\beta$ ;1-mediated Rho/ROCK signaling inhibition [J]. *Mol Med Rep*, 2021, 23(1): 8
- [23] 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 Biomaterialia*, 2020, 113: 252-266
- [24] Wei X, Liu F, Zhang S, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived conditioned medium promotes human endometrial cell proliferation through wnt/ $\beta$ -catenin signaling [J]. *BioMed Res Int*, 2022, 2022: 8796093
- [25] 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
- [26] Li X, Duan H, Wang S, et al. Umbilical cord mesenchymal stem cell-derived exosomes reverse endometrial fibrosis by the miR-145-5p/ZEB2 axis in intrauterine adhesions [J]. *Reprod BioMed Online*, 2023, 46(2): 234-243
- [27] 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
- [28] Wang S, Liu T, Nan N, et al. Exosomes from human umbilical cord mesenchymal stem cells facilitates injured endometrial restoring in early repair period through miR-202-3p mediating formation of ECM [J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2023, 19(6): 1954-1964
- [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] Yuan D, Guo T, Qian H, et al. Exosomal miR-543 derived from umbilical cord mesenchymal stem cells ameliorates endometrial fibrosis in intrauterine adhesion via downregulating N-cadherin [J]. *Placenta*, 2023, 131: 75-81

(收稿日期 2023-09-07)