

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。