

间充质干细胞治疗妇科系统疾病的临床研究进展

岂航,许天敏*

作者单位:130000 吉林 长春,吉林大学第二临床医学院

作者简介:岂航,吉林大学硕士研究生在读,主要研究方向为妇科肿瘤

* 通信作者, E-mail: xutianmin@126.com

【关键词】 间充质干细胞;再生医学;外泌体

【中图分类号】R 711

【文献标志码】A

【文章编号】1674-4020(2022)10-030-05

doi:10.3969/j.issn.1674-4020.2022.10.08

间充质干细胞是一类拥有强大增殖再生潜能的干细胞,广泛应用于基础实验和临床研究。近年来,间充质干细胞的增殖特性和分泌功能为很多妇产科难治性疾病带来了希望,同时先进的生物学技术也为间充质干细胞的应用提供了更广阔的平台。本文综述了间充质干细胞在妇科系统不同疾病治疗中的应用,以及利用外泌体和不同生物方法进行干细胞治疗的研究进展。

1 间充质干细胞的研究背景

间充质干细胞是一类具有重复自我更新能力的,能够多向分化的一类全能干细胞。干细胞在维持细胞再生和增殖方面起主要作用,有利于组织的修复和维护,对组织损伤和病变的恢复也能提供帮助^[1]。目前在多种间充质干细胞中,骨髓间充质干细胞、脂肪间充质干细胞、脐带间充质干细胞和月经血间充质干细胞等干细胞的研究最为广泛^[2]。间充质干细胞具有来源广泛、易于分离、可操作性高、易于自体移植等优点,同时间充质干细胞因其强大的再生特性和修复特性,为各种疾病的治疗带来了新的思路,具有广阔的前景^[3]。

2 干细胞治疗妇科疾病的种类

2.1 阿什曼综合征

阿什曼综合征是指重度宫内粘连,是因子宫内层基底膜损伤后被单层上皮取代导致子宫纤维化,从而部分或完全闭塞,即子宫腔粘连闭塞症,是子宫不孕症的主要原因^[4]。子宫内膜纤维化、钙化、对激素无反应和粘连等问题导致患者生育能力降低,目前主要的治疗方法是宫腔镜下粘连松解术、激素疗法和宫腔放置物理屏障^[5]。干细胞治疗可以通过促进血管生成、抑制纤维形

成和炎症反应同时调整免疫系统的结构来逆转宫腔内损伤^[6]。实验表明,脐血间充质干细胞可以使纤维化标志物 α 平滑肌肌动蛋白和转化生长因子蛋白的表达显著降低,同时下调促炎症因子干扰素 γ 、肿瘤坏死因子 α 和白细胞介素(IL)-2,证明干细胞可以延缓受损内膜纤维化和炎症的进展。在移植了间充质干细胞的受损子宫内膜中检测到细胞增殖标志物 Ki-67 在 UC-MSC 呈现阳性表达;子宫内层间质标志物波形蛋白和上皮标志物细胞角蛋白 19 表达上调,血管标志物 CD31、血管内皮生长因子 α 和基质金属蛋白酶 9 均有显著提高,表明子宫内膜细胞和血管增殖修复得到提高^[7]。前瞻性队列研究也证实了干细胞对阿什曼综合征有治疗意义,不但增加了子宫内层厚度也增加了腺体数量,使患者的妊娠率和活产率都得到了提高^[8]。

2.2 子宫瘢痕

子宫内层再生能力非常强大,可以反复通过子宫内层基底干细胞再生进行修复,但是当基底干细胞被损伤时子宫内层无法持续再生,纤维组织沉积在损伤部位形成子宫瘢痕,从而导致不孕、瘢痕妊娠和胎盘植入等问题^[9]。基质金属蛋白酶参与胶原纤维的降解,有研究表明干细胞可以通过促进基质金属蛋白酶的表达来加速瘢痕的修复和胶原纤维的降解^[10]。同时干细胞还可以促进瘢痕部位血管生成因子 VEGFA 水平的提升,加速受损部位血管的生成从而促进瘢痕再生重塑,提高子宫修复率^[11]。

2.3 子宫内膜癌

子宫内膜癌是子宫内膜上皮细胞的恶性改变,与子宫内层基质也有一定关系,用含有基底膜提取物的培养基培养子宫内层腺癌细胞系(Ishikawa),当培养基中腺苷核苷酸的使用量减少就证明癌细胞系的增殖受到抑

制。Ishikawa 细胞系在正常细胞分泌的激素刺激下分泌了抑制性蛋白,证明正常的细胞基质可能抑制肿瘤细胞的异常增殖^[12]。Survivin 是凋亡抑制蛋白家族成员,在 Ishikawa 细胞系中表达明显增强,雌孕激素刺激 Ishikawa 的增殖可以通过 PI3K/Akt/Survivin 信号转导途径完成, Ishikawa 在神经干细胞基质培养基中培养时, Survivin 的检出率下降了 23%。正常子宫内膜基质细胞旁分泌的细胞因子可以显著下调激素刺激的 Akt 磷酸化、抑制 Survivin 的表达,从而对肿瘤的无限增殖产生抑制和阻断^[13]。子宫内膜基质干细胞的旁分泌因子应用于子宫内膜癌的治疗或许可以取得显著的效果。

2.4 阴道脱垂

女性盆底支持组织退化、创伤导致其支持薄弱会发生盆底功能障碍导致盆腔内结构下降到阴道发生阴道脱垂^[14]。人体内细胞基质蛋白-5 (FBLN5) 可以促进弹性蛋白的形成,研究表明,干细胞可能通过促进 FBLN5 的表达增强成纤维细胞弹性蛋白的形成来恢复阴道组织的强度^[15]。在盆腔器官脱垂患者中,晚期糖基化终产物 (AGE) 会对成纤维细胞产生细胞毒作用,干细胞也可能通过增加抗炎因子的释放反应和激活 PI3K/Akt/PTEN 信号通路来抑制 AGE 的细胞毒性并且促进纤维细胞增殖,从而增强成纤维细胞的数量和功能来治疗阴道脱垂^[16]。在切除了卵巢的大鼠阴道内注射间充质干细胞后,明显提高了阴道固有层的 I 型胶原、弹性蛋白和微血管密度,同时也使阴道肌层平滑肌细胞数量增多。干细胞可以显著提高纤维蛋白、成纤维细胞以及血管的生成,应用于盆腔器官脱垂的治疗有很好的前景。

2.5 复发性流产

复发性流产是指有过 3 次或者 3 次以上的自然流产,原因可能是免疫系统异常、内分泌异常或者胚胎染色体异常等,但仍有半数的复发性流产原因不明^[17]。干细胞通过作用于 T 细胞、NK 细胞和巨噬细胞等来发挥免疫调节作用,使复发性流产患者 Th1 分泌的 IFN- γ 减少、Th2 分泌的 IL-4 增加, Treg 比例增加,同时可以抑制 Th17 分泌 IL-17 从而减少炎症细胞浸润^[18]。干细胞也可能使 TREG 相关基因上调,使胎儿处在免疫特权的微环境中来保护易流产小鼠的胎儿^[19]。树突细胞提高子宫内膜容受性可以降低流产率,在小鼠受损子宫内注射脐带干细胞后,子宫上皮细胞分泌 GM-CSF 使树突状细胞向子宫内膜运输并且刺激树突细胞的分化和增殖,随之检测到子宫内树突细胞增加、表达的分泌因子也增多,流产率降低^[20]。

2.6 卵巢功能下降

卵巢发生损伤或老化会导致功能下降从而引起激素分泌下降、排卵减少等问题,出现潮热、盗汗、睡眠障碍等更年期症状甚至不孕症^[21]。BCL2 是参与细胞抗凋亡的基因, BAX 是促进细胞凋亡的基因,腹腔注射干细胞后患者 BCL2/BAX 比值增高,并且实验证明卵母细胞

的卵裂和成熟率都有所提高,抗氧化的基因表达也增高,说明干细胞有利于卵母细胞的增殖^[22],干细胞可能通过粒细胞集落刺激因子提高 P-PI3K 和 P-Akt 的表达从而对卵泡细胞和颗粒细胞起到保护作用^[23]。在妊娠过程中, Th1 细胞因子参与排斥反应,而 Th2 细胞因子与免疫耐受有关,干细胞可以抑制 Th1 的分泌和降低 Th1/Th2 的比值数,通过改善免疫调节增强子宫内膜容受性^[24]。同时,干细胞促进血管生成和抗炎的作用也对卵巢功能的改善有很大帮助^[25]。

2.7 多囊卵巢综合征

多囊卵巢综合征是一种常见的内分泌综合征,临床上以高雄激素血症、持续无排卵、卵巢多囊改变和胰岛素抵抗为特征,患者也常表现有月经稀发、不孕症和肥胖^[26]。在大鼠体内注射干细胞的分泌物通过其旁分泌作用可以改善卵巢的病理结构、恢复大鼠的生育功能,干细胞通过提高抗炎因子 IL-10、INF- γ 、TIMP 来提高全身的抗炎作用从而改善多囊卵巢综合征的炎症反应^[27]。

2.8 输卵管损伤

输卵管是连接卵巢和子宫的管道,在排卵、受精、胚胎发育过程中都有重要的作用,但是盆腹腔及其内部脏器的炎症都有可能使输卵管感染并影响其功能。输卵管中的常驻干细胞在愈合和再生过程中发挥重要作用。在输卵管受损的小鼠体内注入骨髓间充质干细胞,首先输卵管远端的 Prom1 表达证明输卵管远端的干细胞活跃度增加,有利于输卵管损伤的修复;其次,提高了血管内皮生长因子和增殖细胞核抗原,促进了细胞的再生和增殖;最后,干细胞还可以在 DNA 水平减少凋亡基因的激活,促进抗凋亡因子的分泌,从而对输卵管起到保护修复的作用^[28]。在输卵管缺血再灌注模型中,再灌注所引起的炎症反应可以使干细胞归巢,支持组织愈合恢复并抑制凋亡,减少对输卵管的伤害^[29]。

3 干细胞治疗妇科疾病的应用方法

干细胞在妇科疾病治疗中的应用主要通过静脉注射和直接放置在宫腔中两种方式。干细胞可以通过静脉注射的方式输注到体内,再经过细胞迁移归巢到子宫改善子宫微环境、治疗疾病。也可以直接放置在子宫腔内,留滞在子宫中发挥作用。这两种方式虽然简单方便,但是滞留性、发挥功能的效率都有待提高,所以很多更加先进的方式在被探索研究中。

3.1 建立子宫内膜类器官三维模型

类器官是一种由祖细胞/干细胞自分化而形成的三维培养系统^[30],目前已经可以由许多类型的组织器官干细胞产生,如肠、肾、前列腺等类器官^[31-33]。类器官既可以作为模型来研究各种疾病的发生发展,也可以作为生物材料应用于疾病治疗,目前已经证实可以采用非入侵的方法从月经液获取经血干细胞衍生出类器官进行研究^[34]。连续表达 FOXA2 和 SOX17 两种基因的子宫内

膜祖细胞具有分化为类器官的潜能,与模拟子宫宫腔形态的基质胶共同培养后形成类器官。将形成的类器官植入受损的宫腔内,类器官通过 TGF β 信号转导激活的作用使得子宫内血管明显增多、同时内膜再生速度也明显加快^[35],证实了类器官可以充分调动干细胞分化的优越性来治疗子宫内疾病。

3.2 与生物支架共同放置

生物支架在干细胞的应用上具有良好的前景,干细胞放置在子宫内,存在免疫排斥性和发挥作用缓慢等问题,生物支架不但可以给间质干细胞生长和分泌细胞基质的空间,而且可以延长干细胞在宫腔内的留置时间。水凝胶是应用较多的高水合聚合物类生物支架材料,可以通过亲水性聚合物之间的化学、物理或生物化学交联来维持其结构交联,从而维持稳定的三维结构,而且与组织间的相容性较大有利于其发挥生物功效^[36]。高含水量聚合物的种类有很多,包括糖胺聚糖、明胶等天然/合成聚合物^[37]以及细胞外基质,可以应用脱细胞技术制备特异性子宫内细胞外基质水凝胶支架,较其他高分子材料和非脱细胞外基质水凝胶有更强的组织相容性和更大的再生潜力^[38]。干细胞可以通过细胞培养悬浮于水凝胶再通过用 3D 打印技术建造复杂的生物组织三维模型,可以改善干细胞的滞留性、稳定性和分泌特性,为干细胞的生长提供合适的空间^[39]。

除了水凝胶以外,胶原蛋白也可以应用,胶原支架结构是多孔结构,孔径为几十到几百微米,这些孔径有利于细胞的旁分泌作用以及细胞自身的附着增殖。实验表明,移植之后子宫内膜的增殖明显增强、血管形成增加并且容受性也有所增加^[40]。

3.3 干细胞球体排列

以球体形式聚集的间充质干细胞相对于单层排列的干细胞增殖能力减弱,从而发生 DNA 损伤的概率降低。并且当干细胞以球体形式存在时,细胞的抗凋亡基因和自噬基因下调,细胞凋亡的易感性提高保障了受损细胞的程序性消除,这都证明 3D 模式的细胞具有更强的移植安全性^[41]。在受到损伤时,球体形式排列的干细胞可能因缺氧应激或者细胞更紧密等原因分泌出更多的抗炎因子及抗肿瘤分子来抑制炎症反应^[42],同时血管内皮生长因子和血管生成素的分泌也会增至 10 倍,表明以球体形式存在的干细胞也会促进血管的再生^[43]。在培养基中加入脂质浓缩物使干细胞排列呈球形,细胞抗炎和促血管生成的 DNA 表达都增加,提高了干细胞促进伤口恢复的潜能^[44]。目前利用生物打印技术可以更加灵活快捷地构架出干细胞球体结构^[45]并且已经应用于血液疾病和心肌梗死等方面的治疗,对于子宫损伤的治疗也同样有巨大的前景。

3.4 使用干细胞外泌体

外泌体是细胞基质中由真核细胞分泌的双层脂质囊泡,里面有包裹丰富的微小 RNA、蛋白质等物质来进

行细胞通讯、信号传导等。干细胞注入血液或者放置在子宫内后,只有一小部分能够在子宫内转化为上皮细胞发挥作用,所以细胞外基质中的外泌体可能是干细胞发挥作用的主要方式^[46]。许多实验也证明了干细胞的作用是通过细胞外基质中外泌体发挥的,并且在肺纤维化、肾损伤等治疗中取得了良好的效果^[47]。外泌体可能通过减少 TGF- β 与细胞膜上的 TGF- β 受体结合,继而减少 Smad 蛋白家族的磷酸化,使其无法形成复合体进入细胞核与转录因子相互作用,诱导间质内皮化的基因表达就会下调,从而改善子宫内皮的纤维化程度^[48]。也有实验证明外泌体应用于子宫内损伤可以明显促进腺体细胞数量的增多和纤维细胞的减少^[49]。应用外泌体治疗疾病可以解决干细胞致瘤性、增殖分化后分泌功能下降、植入率低等问题,应用于临床可以更方便快捷地治疗疾病。也可以将外泌体直接放置于水凝胶中,在受损子宫内放置载有外泌体的水凝胶支架,相较不含外泌体的水凝胶支架更能增加内膜的厚度以及腺体的数量,加速宫腔粘连的修复过程^[50]。

3.5 干细胞载体微球

载体微球是将载体材料制作成球型结构,通过注射的微创方法导入体内,应用载体微球导入干细胞不但能解决干细胞在子宫内滞留性差、细胞活力受损伤的问题,还有创伤小、操作方便、侵入性低等优点^[51]。微球表面可以开放很多微孔为干细胞提供适宜的增殖分化的微环境,微球的内部空间也可以被加以利用来帮助干细胞提高活性。经过微球富集之后的干细胞注入小鼠体内,小鼠的子宫内膜细胞表现出更强的增殖性和迁移性,并且血管生成也有提高^[52]。将载有间充质干细胞的基凝胶微球注射到大鼠子宫受损的子宫内后,子宫内膜的厚度显著增加,生育率也提高了 50%^[53]。干细胞微球有强大的微创性和有效性,有望建立一种广谱的间充质干细胞移植技术。

3.6 干细胞片

干细胞在敏感的培养皿生成完整无支架的细胞致密组织,可以黏附在生物细胞膜的表面,即具有干细胞的生物学特性,又保证了干细胞的密度和存活率、避免了支架降解后的免疫性问题^[54]。干细胞片相较于单个干细胞在体内的存活率增加了 10 倍,已经证实皮肤修复过程中可以迅速促使创伤愈合、减少瘢痕。干细胞片还可以进行堆叠形成多层细胞片,堆叠后细胞间通讯传递会增强、促进愈合的能力也会提高^[55]。将干细胞片移植到子宫切开后的小鼠体内,子宫肌层再生能力得到提高,纤维形成的面积显著减少^[56]。将 3D 技术与细胞片技术联合使用可能为干细胞片移植提供更广阔的应用范围。

间充质干细胞的研究已经在许多国家开展,随着间充质干细胞及其相关技术的日益成熟,我国也批准了多项临床试验,走上了间充质干细胞核心技术研发的舞

台。因其具有强大的增殖能力和多向分化潜能且来源方便,易于分离、培养、扩增和纯化等特点,现已逐步应用于临床。

【参考文献】

- [1] Xie J, Liu B, Chen J, et al. Umbilical cord-derived mesenchymal stem cells alleviated inflammation and inhibited apoptosis in interstitial cystitis via AKT/mTOR signaling pathway [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2018, 495(1): 546-552.
- [2] Huh Y, Ji RR, Chen G. Neuroinflammation, bone marrow stem cells, and chronic pain [J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 1014.
- [3] Han ZC, Du WJ, Han ZB, et al. New insights into the heterogeneity and functional diversity of human mesenchymal stem cells [J]. *Biomed Mater Eng*, 2017, 28(s1): S29-S45.
- [4] Friedler S, Margalioth EJ, Kafka I, et al. Incidence of post-abortion intra-uterine adhesions evaluated by hysteroscopy—a prospective study [J]. *Hum Reprod*, 1993, 8(3): 442-444.
- [5] Salazar CA, Isaacson K, Morris S. A comprehensive review of Asherman's syndrome: causes, symptoms and treatment options [J]. *Curr Opin Obstet Gynecol*, 2017, 29(4): 249-256.
- [6] Salama NM, Zaghlol SS, Mohamed HH, et al. Suppression of the inflammation and fibrosis in Asherman syndrome rat model by mesenchymal stem cells: histological and immunohistochemical studies [J]. *Folia Histochem Cytobiol*, 2020, 58(3): 208-218.
- [7] 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.
- [8] Santamaria X, Cabanillas S, Cervelló I, et al. Autologous cell therapy with CD133 + bone marrow-derived stem cells for refractory Asherman's syndrome and endometrial atrophy: a pilot cohort study [J]. *Hum Reprod*, 2016, 31(5): 1087-1096.
- [9] Evans J, Kaitu 'u-Lino T, Salamonsen LA. Extracellular matrix dynamics in scar-free endometrial repair: perspectives from mouse in vivo and human in vitro studies [J]. *Biol Reprod*, 2011, 85(3): 511-523.
- [10] Han X, Ma Y, Lu X, et al. Transplantation of human adipose stem cells using acellular human amniotic membrane improves angiogenesis in injured endometrial tissue in a rat intrauterine adhesion model [J]. *Cell Transplant*, 2020, 29: 96.
- [11] Fan Y, Sun J, Zhang Q, et al. Transplantation of human amniotic epithelial cells promotes morphological and functional regeneration in a rat uterine scar model [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1): 207.
- [12] Arnold JT, Lessey BA, Seppälä M, et al. Effect of normal endometrial stroma on growth and differentiation in Ishikawa endometrial adenocarcinoma cells [J]. *Cancer Res*, 2002, 62(1): 79-88.
- [13] Shi M, Zhang H, Li M, et al. Normal endometrial stromal cells regulate survival and apoptosis signaling through PI3K/Akt/survivin pathway in endometrial adenocarcinoma cells in vitro [J]. *Gynecol Oncol*, 2011, 123(2): 387-92.
- [14] Wein AJ. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for the conservative and nonpharmacological management of female pelvic floor dysfunction [J]. *J Urol*, 2017, 198(3): 488-489.
- [15] Jin M, Wu Y, Wang J, et al. MicroRNA-29 facilitates transplantation of bone marrow-derived mesenchymal stem cells to alleviate pelvic floor dysfunction by repressing elastin [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2016, 7(1): 167.
- [16] Li L, Sima Y, Wang Y, et al. The cytotoxicity of advanced glycation end products was attenuated by UCMSCs in human vaginal wall fibroblasts by inhibition of an inflammatory response and activation of PI3K/AKT/PTEN [J]. *Biosci Trends*, 2020, 14(4): 263-270.
- [17] Heffler LA, Tempfer CB, Unfried G, et al. A polymorphism of the interleukin-1beta gene and idiopathic recurrent miscarriage [J]. *Fertil Steril*, 2001, 76(2): 377-379.
- [18] Chen X, Yang X, Wu R, et al. Therapeutic effects of Wharton jelly-derived mesenchymal stem cells on rat abortion models [J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2016, 42(8): 972-82.
- [19] Salek FA, Zarnani AH, Rezaei KF, et al. Mesenchymal stem cells induce expansion of regulatory T cells in abortion-prone mice [J]. *Reproduction*, 2021, 161(4): 477-487.
- [20] Eskandarian M, Moazzeni SM. Uterine dendritic cells modulation by mesenchymal stem cells provides a protective microenvironment at the feto-maternal interface: improved pregnancy outcome in abortion-prone mice [J]. *Cell J*, 2019, 21(3): 274-280.
- [21] Levi AJ, Raynault MF, Bergh PA, et al. Reproductive outcome in patients with diminished ovarian reserve [J]. *Fertil Steril*, 2001, 76(4): 666-669.
- [22] Akbari H, Eftekhari VSH, Shahedi A, et al. Mesenchymal stem cell-conditioned medium modulates apoptotic and stress-related gene expression, ameliorates maturation and allows for the development of immature human oocytes after artificial activation [J]. *Genes (Basel)*, 2017, 8(12): 371.
- [23] Hong L, Yan L, Xin Z, et al. Protective effects of human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived conditioned medium on ovarian damage [J]. *J Mol Cell Biol*, 2020, 12(5): 372-385.
- [24] Lu X, Cui J, Cui L, et al. The effects of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cell transplantation on endometrial receptivity are associated with Th1/Th2 balance change and uNK cell expression of uterine in autoimmune premature ovarian failure mice [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10(1): 214.
- [25] Fu X, He Y, Xie C, et al. Bone marrow mesenchymal stem cell transplantation improves ovarian function and structure in rats with chemotherapy-induced ovarian damage [J]. *Cytotherapy*, 2008, 10(4): 353-363.
- [26] Fauser BC, Tarlatzis BC, Rebar RW, et al. Consensus on women's health aspects of polycystic ovary syndrome (PCOS): the amsterdam ESHRE/ASRM-Sponsored 3rd PCOS consensus workshop group [J]. *Fertil Steril*, 2012, 97(1): 28-38.
- [27] Chugh RM, Park HS, El Andaloussi A, et al. Mesenchymal stem cell therapy ameliorates metabolic dysfunction and restores fertility in a PCOS mouse model through interleukin-10 [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1): 388.
- [28] Almasry SM, Elfayomy AK, El-Sherbiny MH. Regeneration of the fallopian tube mucosa using bone marrow mesenchymal stem cell transplantation after induced chemical injury in a rat model [J].

- Reprod Sci, 2018, 25(5):773-781.
- [29] Sahin C, Mamillapalli R, Taylor HS. Bone marrow-derived cells trafficking to the oviduct; effect of ischemia-reperfusion injury [J]. Reprod Sci, 2018, 25(7):1037-1044.
 - [30] Yui S, Nakamura T, Sato T, et al. Functional engraftment of colon epithelium expanded in vitro from a single adult Lgr5 stem cell [J]. Nat Med, 2012, 18(4):618-623.
 - [31] Karthaus WR, Iaquinta PJ, Drost J, et al. Identification of multipotent luminal progenitor cells in human prostate organoid cultures [J]. Cell, 2014, 159(1):163-175.
 - [32] Sato T, Stange DE, Ferrante M, et al. Long-term expansion of epithelial organoids from human colon, adenoma, adenocarcinoma, and Barrett's epithelium [J]. Gastroenterology, 2011, 141(5):1762-1772.
 - [33] Zhang X, Tang L, Yi Q. Engineering the vasculature of stem-cell-derived Liver organoids [J]. Biomolecules, 2021, 11(7):966.
 - [34] Cindrova DT, Zhao X, Elder K, et al. Menstrual flow as a non-invasive source of endometrial organoids [J]. Commun Biol, 2021, 4(1):651.
 - [35] Jiang X, Li X, Fei X, et al. Endometrial membrane organoids from human embryonic stem cell combined with the 3D Matrigel for endometrium regeneration in asherman syndrome [J]. Bioact Mater, 2021, 6(11):3935-3946.
 - [36] Saldin LT, Cramer MC, Velankar SS, et al. Extracellular matrix hydrogels from decellularized tissues; structure and function [J]. Acta Biomater, 2017, 49:1-15.
 - [37] Beachley V, Ma G, Papadimitriou C, et al. Extracellular matrix particle-glycosaminoglycan composite hydrogels for regenerative medicine applications [J]. J Biomed Mater Res A, 2018, 106(1):147-159.
 - [38] López-Martínez S, Campo H, de Miguel-Gómez L, et al. A natural xenogeneic endometrial extracellular matrix hydrogel toward improving current human in vitro models and future in vivo applications [J]. Front Bioeng Biotechnol, 2021, 9:63.
 - [39] Zhang K, Zhao X, Chen X, et al. Enhanced therapeutic effects of mesenchymal stem cell-derived exosomes with an injectable hydrogel for hindlimb ischemia treatment [J]. ACS Appl Mater Interfaces, 2018, 10(36):30081-30091.
 - [40] Ding L, Li X, Sun H, et al. Transplantation of bone marrow mesenchymal stem cells on collagen scaffolds for the functional regeneration of injured rat uterus [J]. Biomaterials, 2014, 35(18):4888-4900.
 - [41] Domnina A, Ivanova J, Alekseenko L, et al. Three-dimensional compaction switches stress response programs and enhances therapeutic efficacy of endometrial mesenchymal stem/stromal cells [J]. Front Cell Dev Biol, 2020, 8:473.
 - [42] Bartosh TJ, Ylöstalo JH, Mohammadipoor A, et al. Aggregation of human mesenchymal stromal cells (MSCs) into 3D spheroids enhances their antiinflammatory properties [J]. Proc Natl Acad Sci USA, 2010, 107(31):137.
 - [43] Potapova IA, Gaudette GR, Brink PR, et al. Mesenchymal stem cells support migration, extracellular matrix invasion, proliferation, and survival of endothelial cells in vitro [J]. Stem Cells, 2007, 25(7):1761-1768.
 - [44] Domnina A, Alekseenko L, Kozhukharova I, et al. Generation of therapeutically potent spheroids from human endometrial mesenchymal stem/stromal cells [J]. J Pers Med, 2021, 11(6):466.
 - [45] Skeldon G, Lucendo-Villarin B, Shu W. Three-dimensional bioprinting of stem-cell derived tissues for human regenerative medicine [J]. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci, 2018, 373(1750):20170224.
 - [46] Xu S, Liu C, Ji HL. Concise review: therapeutic potential of the mesenchymal stem cell derived secretome and extracellular vesicles for radiation-induced lung injury: progress and hypotheses [J]. Stem Cells Transl Med, 2019, 8(4):344-354.
 - [47] Tsuji K, Kitamura S, Wada J. Secretomes from mesenchymal stem cells against acute kidney injury: possible heterogeneity [J]. Stem Cells Int, 2018, 2018:8693137.
 - [48] Yao Y, Chen R, Wang G, et al. Exosomes derived from mesenchymal stem cells reverse EMT via TGF- β 1/Smad pathway and promote repair of damaged endometrium [J]. Stem Cell Res Ther, 2019, 10(1):225.
 - [49] Hajipour H, Farzadi L, Roshangar L, et al. A human chorionic gonadotropin (hCG) delivery platform using engineered uterine exosomes to improve endometrial receptivity [J]. Life Sci, 2021, 275:119351.
 - [50] Liu F, Hu S, Yang H, et al. Hyaluronic acid hydrogel integrated with mesenchymal stem cell-secretome to treat endometrial injury in a rat model of Asherman's syndrome [J]. Adv Healthc Mater, 2019, 8(14):e1900411.
 - [51] Ashammakhi N, Ahadian S, Darabi MA, et al. Minimally invasive and regenerative therapeutics [J]. Adv Mater, 2019, 31(1):e1804041.
 - [52] Saberianpour S, Rahbarghazi R, Ahmadi M, et al. Juxtaposition of mesenchymal stem cells with endothelial progenitor cells promoted angiogenic potential inside alginate-gelatin microspheres [J]. Adv Pharm Bull, 2021, 11(1):163-170.
 - [53] Xu B, Cao Y, Zheng Z, et al. Injectable mesenchymal stem cell-laden matrigel microspheres for endometrium repair and regeneration [J]. Adv Biol (Weinh), 2021:e2000202.
 - [54] Yu J, Wang MY, Tai HC, et al. Cell sheet composed of adipose-derived stem cells demonstrates enhanced skin wound healing with reduced scar formation [J]. Acta Biomater, 2018, 77:191-200.
 - [55] Koo MA, Hee Hong S, Hee Lee M, et al. Effective stacking and transplantation of stem cell sheets using exogenous ROS-producing film for accelerated wound healing [J]. Acta Biomater, 2019, 95:418-426.
 - [56] Kuramoto G, Hammad IA, Einerson BD, et al. Human mesenchymal stem cell sheets improve uterine incision repair in a rodent hysterotomy model [J]. Am J Perinatol, 2020, 39(11):1212-1222.

(收稿日期:2022-03-03 编辑:伍励)