

DOI:10.3969/j.issn.1004-3845.2023.05.025

不同间充质干细胞及外泌体治疗宫腔粘连的研究进展

叶红娟, 石丽雅, 全心馨, 薛松果*

(同济大学附属东方医院生殖医学中心, 上海 200120)

【摘要】 宫腔粘连(IUA)是一种子宫内膜损伤性疾病,严重影响育龄期妇女生殖健康,已成为子宫性不孕因素的首要病因。目前尚无有效的治愈 IUA 的方法。间充质干细胞(MSCs)治疗作为一种新的再生医学细胞治疗方法,主要通过归巢到损伤部位后分化为子宫内膜细胞、调节宫腔免疫环境、抑制上皮间质转化、抗纤维化、调控子宫局部的 MSCs 增殖和迁移等作用,对子宫内膜再生和修复产生影响。MSCs 旁分泌的外泌体主要通过促进细胞增殖、抑制细胞凋亡、抗炎和免疫调节功能、促进新生血管形成等作用修复子宫内膜。因此,本文针对 IUA 的研究现状、MSCs 及外泌体对 IUA 的作用及机制的研究进展进行综述。

【关键词】 间充质干细胞; 外泌体; 宫腔粘连

【中图分类号】 R711.7

【文献标识码】 A

Advanced treatment progress for intrauterine adhesion with different mesenchymal stem cells and exosomes

YE Hong-juan, SHI Li-ya, QUAN Xin-xin, XUE Song-guo*

Department of Reproductive Medicine, Shanghai East Hospital, Tongji University School of Medicine, Shanghai 200120

【Abstract】 Intrauterine adhesion(IUA) is a endometrial injury disease, which has seriously affected the reproductive health of women, and become the primary factor of uterine infertility. However, up to date, there is no effective treatment of IUA. Mesenchymal stem cell(MSCs) therapy, as a new regenerative medical cell therapy, mainly affects the regeneration and repair of endometrium by homing to the injured site and differentiating into endometrial cells, regulating the immune environment of the uterine cavity, inhibiting epithelial mesenchymal transformation, and regulating the proliferation and migration of MSCs in the uterus. Exosomes derived from MSCs mainly repair the endometrium by promoting cell proliferation, inhibiting apoptosis, anti-inflammatory and immunomodulatory and pro-angiogenic effect. In this paper, the research status of IUA, the role and mechanism of MSCs and exosomes on IUA are reviewed.

【Key words】 Mesenchymal stem cells; Exosome; Intrauterine adhesion

(J Reprod Med 2023;32(05):793-797)

宫腔粘连(Intrauterine adhesion, IUA)是一种子宫内膜损伤性疾病,即子宫内膜对受损组织进行修复后发生的纤维化病理改变^[1]。这种疾病的发生率随着宫腔手术操作的增多及由此引发的感染而呈增长趋势,在不孕症患者中 IUA 的发生率达到 25%~30%,已成为女性子宫性不孕因素的首要病因^[2],严重影响女性的生理、心理健康及妊娠^[3]。

IUA 由学者 Asherman 在 1948 年提出,又被称

为 Asherman 综合征^[4]。其特征为子宫内膜损伤后宫腔前后壁部分或全部粘连,临床表现为月经异常、不孕、妊娠期胎盘异常或不良妊娠结局等。IUA 多

【收稿日期】 2022-07-19; **【修回日期】** 2022-08-29

【基金项目】 国家自然科学基金面上项目(8217060607)

【作者简介】 叶红娟,女,安徽安庆人,博士,生殖医学专业。

(* 通讯作者)

由医源性因素(如多次人工流产刮宫术等宫腔操作性手术)导致^[5]。目前宫腔镜下粘连分解手术是治疗 IUA 的首要手段^[6],术后辅以物理屏障(透明质酸凝胶、宫内节育器等)预防再次粘连,同时予以人工周期治疗可促进残存子宫内膜的增生,达到修复的目的。对于轻度 IUA 可达到很好的治疗效果,但中重度 IUA 的复发率仍达到 66.7%^[7]。Knopman 等^[8]研究发现,宫腔镜术后雌激素联合其他方法辅助治疗后妊娠率可达 90%,活产率达 70%,但妊娠率和活产率不稳定;国内 Mao 等^[9]研究发现,宫腔镜术后通过辅助生育助孕治疗的临床妊娠率仅为 26.3%。导致这种结果差异的主要原因可能与 IUA 的病理机制不明有关。因此,迫切需要开发有效、稳定的 IUA 防治方法,以期改善 IUA 女性的生理和心理健康,提高并稳定育龄期 IUA 患者的妊娠率。

近年来,随着再生医学的发展,间充质干细胞(MSCs)因其来源广泛、自我更新及多向分化能力强和免疫原性低等特性被广泛应用于再生医学的组织修复和重建中。外泌体作为 MSCs 发挥旁分泌作用的一种活性形式,向其靶细胞传递各种生物小分子包括 mRNA、miRNA、蛋白质和脂类物质,通过促进血管生成及细胞增殖、抑制细胞凋亡及炎症反应、抗纤维化等作用,达到修复受损靶器官的目的。MSCs 及其来源的外泌体对治疗 IUA 的组织损伤及抗纤维化等具有重要的作用。因此,本文就 IUA 的病理生理机制和不同 MSCs 及其外泌体治疗的研究进展加以综述,旨在为生殖科医生提供一种治疗方向,同时引起妇科医生对 IUA 的重视,如何从预防的角度降低 IUA 的发生率。

一、IUA 的病理机制

由于对 IUA 的发病机制和受损子宫内膜的正常修复机制的了解有限,难以开发出有效促进子宫内膜再生的靶向方法。通过对正常修复和异常致病机制的研究不仅有助于了解粘连发展的发病机制,而且也寻找 IUA 的有效治疗方法和预防提供了基础。

关于 IUA 的发病机制假说主要包括纤维细胞增生活跃学说、雌激素学说(主要通过增加雌激素受体)、干细胞异常增殖分化理论和血管生成学说^[10]。具体表现为:在组织学上,IUA 的子宫内膜间质主要被纤维组织所取代,腺体通常被不活跃的立方柱状上皮替代;子宫内膜功能层被上皮单层所取代,因

该单层对激素刺激无反应,残存的子宫内膜代偿性表达更多的雌激素受体;严重的 IUA 导致基底层干细胞受损,不能增殖分化成满足整个宫腔需要的子宫内膜细胞;纤维细胞增生活跃后最终在宫腔内形成纤维粘连并伴有血管的减少。因此,IUA 的病理变化主要是子宫内膜纤维化,其表现为子宫内膜上皮细胞向间质细胞的转化(Epithelial-mesenchymal transition, EMT)和炎症反应^[10-12]。EMT 促进 IUA 发病进程主要通过促进基质的形成和减少基质的降解两个方面,导致细胞外基质的稳态被打破;炎症导致了修复过程中的疤痕形成和粘连,从而使宫腔结构损害和功能失调。

研究发现,转化生长因子- β (TGF- β)是 EMT 过程中的主要介质,在纤维化组织中表达明显升高^[13]。TGF- β 通过上调成纤维细胞 α -平滑肌肌动蛋白(α -SMA)表达参与基质生成^[14],同时 TGF- β 通过激活 MAPK 信号通路、WNT/ β -Catenin 信号通路和 Smad2/3 信号通路促进 EMT 发生^[13,15]。因此,TGF- β 参与纤维化过程主要是通过促进 EMT 和基质的形成,同时减少原位干细胞的增殖,破坏子宫内膜微环境,从而加速 IUA 发病进程。其次,研究发现,趋化因子(CXCL5)和基质金属蛋白酶 9(MMP-9)表达下调也参与了 IUA 的病理过程^[16]。2020 年发表在《Stem Cell Research & Therapy》的一篇研究表明,月经期 CXCL5 可刺激子宫内膜 MSCs 的增殖和自我更新^[17]。因此,受损内膜组织通过下调 CXCL5 和 MMP-9 的表达,减少基质降解和降低子宫内膜干细胞的增殖,最终促进了 IUA 的发生与发展。

此外,过度的炎症反应和血管生成障碍也参与了 IUA 的病理过程。受损伤的组织通过炎症因子的释放,如白介素(IL)-4、IL-5、IL-6、IL-13 和干扰素(INF)- γ 等促进纤维化的过程^[18]。炎症因子 NF- κ B 信号通路异常也参与了 IUA 的发生与发展^[19]。子宫内膜中 Δ Np63 的上调会促进粘连的形成^[20]。

二、不同来源 MSCs 及外泌体治疗 IUA

1. MSCs: MSCs 是一类多能干细胞,具有自我更新、多向分化能力,可从各种组织中分离。目前,干细胞疗法在再生医学中被认为是治疗 IUA 疾病很有前景的细胞治疗方法,已有大量基础研究及临床研究证实 MSCs 治疗 IUA 的安全性和有效性^[21]。MSCs 根据不同来源主要分为骨髓来源 MSCs(Bone

marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)、脂肪来源 MSCs (Adipose-derived mesenchymal stem cells, AD-MSCs)、月经血来源 MSCs (Menstrual blood-derived stem cells, MenSCs) 及脐带来源 MSCs (Umbilical cord mesenchymal stem cells, UC-MSCs) 等几大类。尽管都是 MSCs, 但不同组织来源的 MSCs 治疗 IUA 的可能作用机制有所不同^[22], 且不同来源 MSCs 有不同的优缺点。BMSCs 定植到宫腔后通过抗炎和抗纤维化作用改善 IUA^[23]。但因 BMSCs 取材的有创性、细胞产量相对较低限制了其在临床中的应用。与 BMSCs 相似, AD-MSCs 具有典型的 BMSCs 特征, 包括自我更新、分化能力和免疫调节特性, 但其来源更丰富, 获取方法更简单、创伤小, 且无伦理争议, 近几年来, 成为再生医学研究领域的热点。MenSCs 在伦理上易于实现, 其具有遗传稳定、高度增殖、无致瘤性或免疫原性的特点^[24]。但因子宫内膜薄, 自体 MenSCs 数量获得有限, 而且很容易被污染, 大大限制了其在临床上的使用。作为围产期干细胞的 UC-MSCs, 表现出与胚胎干细胞相似的多向分化潜能和与成体干细胞相似的免疫调节功能^[25], 因其突变频率低、免疫原性低、致瘤性低、资源丰富, 在组织再生过程中也受到广泛关注; UC-MSCs 最主要的缺点是只能在出生时取样, 使其只能是同种异体治疗。

2. MSCs 治疗 IUA: 基于 MSCs 的细胞治疗已被研究用于子宫内膜再生的治疗, 再生治疗策略的发展为 IUA 的治疗开辟了新的途径^[26]。MSCs 治疗 IUA 的可能机制包括如下几点: (1) 干细胞归巢定植在子宫后分化为子宫内膜细胞^[27]; (2) 通过作用于纤维化相关信号通路抑制 EMT 过程, 抗纤维化^[28]; (3) 促进宫腔内残存的子宫内膜干细胞增殖分化为子宫内膜细胞^[29]; (4) 通过旁分泌作用分泌免疫调节因子促进子宫内膜局部血管新生, 发挥免疫调节作用^[30]。随着对 MSCs 研究的不断深入, 发现用于标记跟踪干细胞的绿色荧光蛋白 (GFP) 似乎随着细胞分化表达逐渐丢失。因此, 有学者认为不受技术变异影响的基因型标记更适合跟踪供体细胞来源^[31]。利用短串联重复序列 (STR) 技术对再生的子宫内膜 DNA 进行检测, 发现只有少部分再生子宫内膜是由移植的干细胞分化而来, 说明移植的干细胞真正到达受损区域的数量可能很少, 即定植效率低; 也可能是移植的干细胞本身分化为组织细胞的能力弱。因此, MSCs 能够促进子宫内膜修复

的旁分泌作用机制逐渐被重视, 而外泌体被认为在旁分泌作用机制中发挥重要的作用。

3. 外泌体及其治疗 IUA: 外泌体是一种由活细胞分泌释放到细胞外基质中的、直径为 30~150 nm 的双层膜囊泡, 广泛存在于机体各种体液中, 细胞培养基中也存在外泌体的释放。Zhong 等^[32]综述了不同组织细胞来源的外泌体通过不同的信号分子通途径均可以促进 MSCs 分化为脂肪细胞, 表明了外泌体的生物学功能和特异性取决于其母细胞的类型和状态。外泌体发挥作用主要是因为外泌体内含有来自于其母细胞的相关生物活性物质, 包括各种蛋白质、核酸及脂质等, 这些生物活性物质在细胞之间进行信号传递并发挥生物学效应^[33]。因此, 作为 MSCs 的主要旁分泌效应, 外泌体具有与 MSCs 相同的生物学功能, 但外泌体相较于 MSCs 具有更高的生物学稳定性和较低的免疫原性。外泌体治疗 IUA 的作用机制包括以下 4 个方面: (1) 促进细胞增殖、抑制细胞凋亡^[34]; MSCs 来源的外泌体通过激活 Wnt/ β -catenin 信号通路促进细胞的增殖和迁移, 同时上调抗凋亡蛋白 Bcl-2 和下调促凋亡蛋白 Bax 的表达, 从而抑制细胞的凋亡; (2) 抗炎和免疫调节功能^[35]; MSCs 外泌体内含有抗炎成分, 通过将抗炎成分传递给其靶细胞起到抑制炎症反应; (3) 促进新生血管的形成^[36]; 子宫内膜受到损伤后, 子宫内膜生理性再生修复发生障碍, 病理性的纤维化修复活跃, 这时促进内膜基底层新生血管的形成显得尤为重要; 外泌体内携带的与血管生成相关的 miRNA (如 miR-29b) 促进内皮细胞生长因子 [如血管内皮生长因子 (VEGF)、成纤维细胞生长因子 (FGF) 等] 的表达来促进血管生成^[37]。

不同 MSCs 来源的外泌体与相应的 MSCs 具有相似的生物学功能, 治疗 IUA 的具体机制可能也有所不同。BMSCs 来源外泌体通过其携带的 miR-223-3p 与子宫内膜祖细胞相互作用, 降低促炎症细胞因子 IL-18 和 IL-1 β 的表达, 缓解由脂多糖诱导的 IUA^[38]。研究报道, UC-MSCs 来源外泌体通过抗炎和抗纤维化作用达到修复 IUA 细胞再生的目的, 并且联合雌激素有更强的治疗效果^[39]。AD-MSCs 来源外泌体通过促进整合素 β 3、白血病抑制因子 (LIF) 和 VEGF 促进子宫内膜的再生和胶原的重塑, 达到恢复子宫腔结构和改善子宫内膜容受性的作用^[40]。也有研究通过蛋白质组学和基因组学的方法, 揭示了 MenSCs 来源外泌体治疗 IUA 是通过促血管生成、抗凋亡和调

节免疫作用实现的^[41]。基于现有的证据,IUA 的外泌体治疗可能是一种来源于干细胞治疗的、新兴的非细胞治疗策略。相对于 MSCs 的细胞治疗,无细胞的外泌体治疗可有效规避 MSCs 移植带来的免疫排斥反应、成瘤性和致栓等风险。因此,基于外泌体的无细胞治疗方法被认为是一种具有前景的、新颖的再生医学修复方法,其修复作用机制值得探索。

三、结论与展望

子宫内膜干细胞对于维持子宫的稳态发挥了关键作用,干细胞的分化和自我更新之间的平衡对于子宫内膜的周期性再生至关重要^[42]。目前,关于 MSCs 治疗 IUA 的研究越来越多,且认为 MSCs 对于 IUA 的治疗具有良好的效果,但其治疗应用仍存在潜在的不良反应和一些局限性,主要包括以下几个方面:(1)MSCs 的来源、不完善的标记和体内跟踪技术、细胞异体排斥、细胞肿瘤发生的风险、细胞移植后的存活率和富集率以及细胞给药的选择;(2)MSCs 对 IUA 的治疗修复作用是综合作用的结果还是旁分泌因子作用的结果尚不明确,同时 MSCs 对 IUA 的子宫内膜细胞再生作用是自身参与增殖分化还是促进残存的子宫内膜干细胞的增殖分化仍需进一步证实;(3)这种增生的内膜是否具有能使胚胎着床的能力还需要进一步做生育力测试证实;(4)针对目前的干细胞学说,即子宫原位存在的干细胞可能导致子宫相关性的疾病(如子宫腺肌症、子宫内膜癌等)发生,通过干细胞治疗后是否加重疾病的发生与发展,这些可能存在的安全隐患问题仍需要我们进一步去研究和解决。

目前,关于外泌体的研究仍处于临床研究初期阶段,对于外泌体修复子宫内膜的分子机制以及信号通路尚不明确;体外制备的外泌体环境与体内产生的外泌体环境不同,目前尚不清楚这是否会影响旁分泌效应;此外,由于体外外泌体的生产和制备缺乏标准化的指南,纯化方法不足,亚型分析和评价存在缺陷。因此,未来仍需进一步了解外泌体的生物发生、分泌及与靶细胞作用的相互途径,以及更深层次地探索不同细胞来源外泌体在修复子宫内膜方面的分子机制,从而为外泌体对子宫内膜疾病的诊疗研究提供科学的理论基础。

因此,如何将易于接受的 IUA 治疗方法应用于临床是辅助生殖医学面临的一个紧迫问题,如果是基于 MSCs 的增殖分化作用则临床上需要制备更多的 MSCs,以回输入宫腔达到再生治疗作用;如果是

基于旁分泌效应则可以使用 MSCs 的培养液达到内膜修复作用。同时,如何避免 IUA 的发生及 IUA 的一级预防是妇科需要解决的重大问题。对于已形成的 IUA 治疗,重启子宫内膜再生和子宫腔无疤痕修复是 IUA 患者恢复正常生殖功能的关键因素。

【参 考 文 献】

[1] Yu D,Wong YM,Cheong Y,et al. Asherman syndrome--one century later[J]. Fertil Steril,2008,89:759-779.

[2] Wei C,Pan Y,Zhang Y,et al. Overactivated sonic hedgehog signaling aggravates intrauterine adhesion via inhibiting autophagy in endometrial stromal cells[J]. Cell Death Dis, 2020,11:755.

[3] 李艳慧,廖明,邓荣,等. 宫腔粘连的危害及影响因素[J]. 生殖医学杂志,2022,31:130-134.

[4] Asherman JG. Amenorrhoea traumatica (atretica) [J]. J Obstet Gynaecol Br Emp,1948,55:23-30.

[5] Sevinc F,Oskovi-Kaplan ZA,Celen S,et al. Identifying the risk factors and incidence of Asherman Syndrome in women with post-abortion uterine curettage[J]. J Obstet Gynaecol Res,2021,47:1549-1555.

[6] Di Guardo F,Della Corte L,Vilos GA,et al. Evaluation and treatment of infertile women with Asherman syndrome; an updated review focusing on the role of hysteroscopy[J/OL]. Reprod Biomed Online,2020,41:55-61.

[7] Zupi E, Centini G, Lazzeri L. Asherman syndrome; an unsolved clinical definition and management[J]. Fertil Steril, 2015,104:1380-1381.

[8] Knopman J,Copperman AB. Value of 3D ultrasound in the management of suspected Asherman's syndrome [J]. J Reprod Med,2007,52:1016-1022.

[9] Mao X,Tao Y,Cai R,et al. Cross-linked hyaluronan gel to improve pregnancy rate of women patients with moderate to severe intrauterine adhesion treated with IVF; a randomized controlled trial[J]. Arch Gynecol Obstet,2020,301:199-205.

[10] 李东骏,孙江川,朱轶. 宫腔粘连发病机制的研究进展[J]. 科学咨询,2022,3:95-97.

[11] 付振琳,陈欣,杨菁. 纤维化及炎症相关分子在宫腔粘连发生中作用的研究进展[J]. 生殖医学杂志,2021,30:687-690.

[12] Zhou Z, Wang H, Zhang X, et al. Defective autophagy contributes to endometrial epithelial-mesenchymal transition in intrauterine adhesions[J]. Autophagy,2022,18:2427-2442.

[13] Rockey DC,Bell PD,Hill JA. Fibrosis--A common pathway to organ injury and failure[J]. N Engl J Med,2015,373:96.

[14] Hu J,Zeng B,Jiang X,et al. The expression of marker for endometrial stem cell and fibrosis was increased in intrauterine adhesious[J]. Int J Clin Exp Pathol,2015,8:1525-1534.

[15] Wang L,Liu D,Wei J,et al. MiR-543 inhibits the migration and epithelial-to-mesenchymal transition of TGF-β-treated endometrial stromal cells via the MAPK and Wnt/β-catenin

- signaling pathways[J]. *Pathol Oncol Res*, 2021, 27; 1609761.
- [16] Fang ZA, He Y, Sun C, et al. Expression and potential role of CXCL5 in the pathogenesis of intrauterine adhesions[J]. *J Int Med Res*, 2021, 49; 300060521997718.
- [17] Xu S, Chan RWS, Li T, et al. Understanding the regulatory mechanisms of endometrial cells on activities of endometrial mesenchymal stem-like cells during menstruation[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11; 239.
- [18] Mack M. Inflammation and fibrosis[J]. *Matrix Biol*, 2018, 68-69; 106-121.
- [19] Wang X, Ma N, Sun Q, et al. Elevated NF-kappaB signaling in Asherman syndrome patients and animal models[J]. *Oncotarget*, 2017, 8; 15399-15406.
- [20] Zhao G, Cao Y, Zhu X, et al. Transplantation of collagen scaffold with autologous bone marrow mononuclear cells promotes functional endometrium reconstruction via downregulating DeltaNp63 expression in Asherman's syndrome[J]. *Sci China Life Sci*, 2017, 60; 404-416.
- [21] Rungsiwut R, Virutamasen P, Pruksananonda K. Mesenchymal stem cells for restoring endometrial function; An infertility perspective[J]. *Reprod Med Biol*, 2021, 20; 13-19.
- [22] 林慧隆, 沈来恩, 林琪, 等. 间充质干细胞在宫腔粘连及其他子宫内膜损伤治疗方面的研究进展[J]. *生殖医学杂志*, 2019, 28; 85-89.
- [23] 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; 208-218.
- [24] He Y, Han Y, Ye Y. Therapeutic potential of menstrual blood-derived stem cell transplantation for intrauterine adhesions[J]. *Front Surg*, 2022, 9; 847213.
- [25] Benor A, Gay S, DeCherney A. An update on stem cell therapy for Asherman syndrome[J]. *J Assist Reprod Genet*, 2020, 37; 1511-1529.
- [26] Keyhanvar N, Zarghami N, Bleisinger N, et al. Cell-based endometrial regeneration; current status and future perspectives[J]. *Cell Tissue Res*, 2021, 384; 241-254.
- [27] Gao Y, Wu G, Xu Y, et al. Stem Cell-based therapy for asherman syndrome; promises and challenges[J]. *Cell Transplant*, 2021, 30; 9636897211020734.
- [28] Gurung S, Ulrich D, Sturm M, et al. Comparing the effect of TGF-beta receptor inhibition on human perivascular mesenchymal stromal cells derived from endometrium, bone marrow and adipose tissues[J]. *J Pers Med*, 2020, 10; 261.
- [29] Gargett CE, Ye L. Endometrial reconstruction from stem cells[J]. *Fertil Steril*, 2012, 98; 11-20.
- [30] Gharibeh N, Aghebati-Maleki L, Madani J, et al. Cell-based therapy in thin endometrium and Asherman syndrome[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2022, 13; 33.
- [31] Santamaria X, Mas A, Cervello I, et al. Reply: Bone marrow-derived endometrial cells; what you see is what you get[J]. *Hum Reprod Update*, 2019, 25; 274-275.
- [32] Zhong Y, Li X, Wang F, et al. Emerging potential of exosomes on adipogenic differentiation of mesenchymal stem cells[J]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9; 649552.
- [33] Javadi M, Rad JS, Farashah MSG, et al. An insight on the role of altered function and expression of exosomes and microRNAs in female reproductive Diseases[J]. *Reprod Sci*, 2022, 29; 1395-1407.
- [34] Ma T, Fu BC, Yang X, et al. Adipose mesenchymal stem cell-derived exosomes promote cell proliferation, migration, and inhibit cell apoptosis via Wnt/beta-catenin signaling in cutaneous wound healing[J]. *J Cell Biochem*, 2019, 120; 10847-10854.
- [35] Chang CL, Sung PH, Chen KH, et al. Adipose-derived mesenchymal stem cell-derived exosomes alleviate overwhelming systemic inflammatory reaction and organ damage and improve outcome in rat sepsis syndrome[J]. *Am J Transl Res*, 2018, 10; 1053-1070.
- [36] Lopatina T, Bruno S, Tetta C, et al. Platelet-derived growth factor regulates the secretion of extracellular vesicles by adipose mesenchymal stem cells and enhances their angiogenic potential[J]. *Cell Commun Signal*, 2014, 12; 26.
- [37] Li J, Du S, Sheng X, et al. MicroRNA-29b inhibits endometrial fibrosis by regulating the Sp1-TGF-beta1/Smad-CTGF axis in a rat model[J]. *Reprod Sci*, 2016, 23; 386-394.
- [38] Liu Y, Zhang S, Xue Z, et al. Bone mesenchymal stem cells-derived miR-223-3p-containing exosomes ameliorate lipopolysaccharide-induced acute uterine injury via interacting with endothelial progenitor cells[J]. *Bioengineered*, 2021, 12; 10654-10665.
- [39] Ebrahim N, Mostafa O, El Dosoky RE, et al. Human mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles/estrogen combined therapy safely ameliorates experimentally induced intrauterine adhesions in a female rat model[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2018, 9; 175.
- [40] Zhao S, Qi W, Zheng J, et al. Exosomes derived from adipose mesenchymal stem cells restore functional endometrium in a rat model of intrauterine adhesions[J]. *Reprod Sci*, 2020, 27; 1266-1275.
- [41] Marinaro F, Gómez-Serrano M, Jorge I, et al. Unraveling the molecular signature of extracellular vesicles from endometrial-derived mesenchymal stem cells; potential modulatory effects and therapeutic applications[J]. *Front Bioeng Biotechnol*, 2019, 7; 431.
- [42] Li L, Xie T. Stem cell niche; structure and function[J]. *Annu Rev Cell Dev Biol*, 2005, 21; 605-631.