

文章编号:1003-6946(2021)05-0354-04

月经血源性间充质干细胞在女性生殖系统疾病中的应用进展

许思娟 综述,倪亚莉 审校

(甘肃省妇幼保健院生殖医学中心,甘肃 兰州 730050)

【摘要】 月经血源性间充质干细胞(MenSCs)是近年来在月经液中发现具有间充质干细胞(MSCs)特性的新型干细胞。它的特点是增殖迅速、高克隆潜能和长期存活,在妇女的整个月经周期内都可以获得,而且还可以从废弃的组织中获得,从而避免了伦理问题和侵入性手术。本文就 MenSCs 的基本特征、免疫表型和功能、分化潜能和免疫调节特性的可塑性、治疗机制及其在女性生殖系统疾病如卵巢癌、盆腔器官脱垂、严重子宫内膜损伤及薄型子宫内膜、卵巢早衰、子宫内膜异位症、胚胎反复植入失败中的应用研究进展、安全性、未来发展的方向作一综述。

【关键词】 再生医学;经血间充质干细胞;生殖

中图分类号:R711

文献标志码:B

间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)是一种具有自我更新能力和多向分化潜能的成体干细胞,由于其免疫抑制和再生特性,在炎症和退行性疾病的细胞治疗中被用作新的治疗药物。经期血源性间充质干细胞(menstrual blood stem/stromal cells, MenSCs)是近年来发现的新型 MSCs^[1]。MenSCs 作为一种成体干细胞,具有较高的细胞分化能力,在适当的刺激下可分化为骨细胞、脂肪细胞、软骨细胞、肝细胞和心肌细胞等,在再生医学中治疗多种疾病具有广阔的临床应用前景。这种新型 MSCs 已经引起了越来越多研究人员和医学专业人士的关注,但有关 MenSCs 的临床应用研究尤其在生殖方面尚处于初期,存在许多问题亟需解决。本文就 MenSCs 的基本特征、作用机制及其在女性生殖系统疾病中的临床应用研究、安全性、未来发展方向作一综述。以期促进其在临床上更好地应用及发展。

1 MenSCs 的概述

1.1 发现及来源 2007 年首次从人类月经液中发现了一种新的干细胞来源^[2]。随后这些细胞被命名为经期血源性细胞、经期血干细胞、经期血源性基质干细胞、经期血源性间充质干细胞等^[3],本文采用术语“经期血源性间充质干细胞(MenSCs)”。2008 年,日本的 Hida 领导的研究小组也利用女性月经血成功分离培养出具有多重分化功能的干细胞。2013 年从经血中分离出该细胞并鉴定出为子宫内膜组织 MSCs。MenSCs 的获取理论上可以通过子宫切除、诊断性刮宫和妊娠早期蜕膜等多种组织,最佳的采集方式为月

经期使用月经杯收集经血中的子宫内膜。文献报道,月经血标本在 4℃ 下保存 72 小时后仍然可以分离出 MenSCs,并且其活性不受影响^[4],表明月经血捐赠者标本采集储藏不受时间和地点的限制。

1.2 形态及免疫表型鉴定 MenSCs 的典型细胞形态与子宫内膜干细胞相似,多呈梭形,成纤维细胞形态,排列呈栅栏状或漩涡状,核质较成体细胞大,胞核色深,细胞质色略浅。尽管子宫内膜干细胞和 MenSCs 具有相似的表型和特征,但两种细胞的治疗作用和机制是不同的^[5]。免疫表型分析表明,MenSCs 不表达造血干细胞标志物(包括 CD19、CD34 和 HLA-DR),他们表达经典的 MSCs 标志物(如 CD29、CD73、CD90)和其他表面分子如 CD9、CD44、CD166 和 HLA-ABC。MenSCs 能表达胚胎和细胞内多能标志物,例如 Oct-4、KIT 原癌受体酪氨酸激酶(c-kit)、CD117、阶段特异性胚胎表面抗原 4(stage-specific embryonic antigen-4SSEA)、人端粒酶逆转录酶(hTERT)、NANOG、性别决定区 Y-box2(SOX2),而这些分子在其他来源的 MSCs 中并不表达^[6]。

1.3 增殖及分化潜能 MenSCs 可在塑料贴壁容器中培养传代,在适当条件下可有效分化,以满足修复不同受损组织。相同来源 MenSCs 的增殖活性和分离的干细胞数量可能会因环境等外界因素的改变而变化,增殖活性随着延长细胞培养时间及患者年龄而降低。但 Chen 等^[3]发现,MenSCs 在体外培养较低代次时其增殖能力不受供者年龄影响,且较低的细胞代次即可得到足够数量细胞。与脐血 MSCs、骨髓 MSCs 相比,MenSCs

增殖活性更高^[4]。与其他来源的 MSCs 相比, MenSCs 有更高的分化潜能, 可直接分化成来自 3 个不同胚层的细胞: 分化为内皮细胞、心肌细胞、神经细胞、软骨细胞、肌细胞、呼吸上皮细胞、胰腺细胞、肝脏细胞、脂肪细胞、成骨细胞以及生殖细胞和子宫内膜细胞等^[3]。

1.4 治疗机制 MSCs 的治疗潜力已被广泛研究。MenSCs 具有与 MSCs 来源相似的功能和机制, 根据目前的研究, MenSCs 主要通过以下机制发挥治疗作用: 向靶向外源细胞分化, 与多种免疫细胞相互作用发挥免疫调节作用, 有效分泌一系列旁分泌细胞因子, 特别是 miRNAs 和外泌体在 MSCs 的介导机制中发挥重要的作用, 靶向定位和迁移到受伤部位发挥治疗作用^[5]。目前, 在解释其免疫学特性方面与骨髓 MSCs 相比, MenSCs 相对少见。最近, Cuenca 等^[7]研究发现, 与其他来源的 MSCs 相比, MenSCs 具有更强的免疫调节特性, 表现为通过模拟皮肤损伤抑制 T 细胞增殖。此外, Luz-Crawford 等^[8]发现, MenSCs 在抑制 T 细胞增殖方面的抑制作用低于骨髓 MSCs。体外增殖实验表明, MenSCs 通过限制具有免疫抑制功能的 CD4(+) IFN- γ 和 CD8(+) IFN- γ 细胞 T 细胞的增殖, 提高了移植瘤抗宿主病 (GVHD) 小鼠的存活率。此外, 他们发现由 MenSCs 产生如吡啶胺 2,3 双加氧酶 (IDO)、前列腺素 E2 (PGE-2)、程序细胞死亡配体 1 (PDL-1) 等的免疫抑制因子在其中也发挥了重要作用。

1.5 安全性 MenSCs 注射后的致瘤性、毒性、自身免疫和 (或) 子宫内膜异位症的风险是临床使用 MenSCs 之前需要确定的关键安全问题。从短期研究来看, 它们在细胞移植后是安全可靠的, 可以迁移到炎症或损伤部位, 对炎症有再生抑制作用。MenSCs 的血管生成活性, 引起了人们对促进肿瘤进展的关注。在胶质瘤大鼠模型中, MenSCs 不仅不能刺激肿瘤生长, 而且还能抑制肿瘤生长^[9]。MenSCs 的异体移植的安全性在 2007 年首次证实, 4 例患多发性硬化症的女性患者通过静脉或鞘内注射方式输注 MenSCs 后 12 个月无副反应^[5]。在 4 年后的最后一次随访中, 没有观察到患者的不良反应。Chang 等^[10]研究发现, 与同龄健康大鼠相比, 所有接受 MenSCs 移植的宫腔粘连大鼠在急性、亚慢性、慢性观察期间体质量、主要器官重量、血细胞组成均无明显变化。同时, 血清生化检查未发现对代谢和肝肾功能的不良影响。在体外软琼脂培养过程中, 未见 MenSCs 形成肿瘤集落。研究表明 MenSCs 移植后宫腔粘连大鼠无急性、亚慢性或慢性中毒、感染、肿瘤发生或子宫内膜异位症。虽然有研究表明 MenSCs 正在快速发展, 但由于缺乏体内特异性标志物来监测这些细胞, 且 MenSCs 在异物中的存活时间未确定, 故尚无数据保证其长期安全性。

2 MenSCs 在女性生殖系统疾病中的应用现状

2.1 在卵巢癌中的应用 卵巢癌患者在复发时出现胸、腹腔积液, 这是疾病播散和预后不良的标志。溶瘤免疫治疗是一种治疗播散性癌症的新方法。Alfano 等^[9]构建了一种新的靶向卵巢恶性肿瘤溶瘤腺病毒 AR2011。AR2011 是一种溶瘤腺病毒, 从人卵巢癌细胞系或卵巢癌患者胸、腹腔液中提取, 具有体外溶解恶性肿瘤细胞的作用。研究发现卵巢癌患者腹腔液中存在能中和 AR2011 活性的抗体, 如果 MenSCs 预加载溶瘤腺病毒 AR2011 后, 则腹腔液对病毒的体外溶解活性没有抑制作用。同时, 腹腔液中的可溶性因子起着化学诱导剂的作用。利用载有溶瘤腺病毒 AR2011 的 MenSCs (MenSC-AR) 治疗携带卵巢癌细胞的裸鼠后, 能够抑制卵巢肿瘤生长^[9]。该研究表明载有溶瘤腺病毒 AR2011 的 MenSCs 能克服腹腔液对病毒活性的阻断, 起到溶瘤治疗的作用。

2.2 在盆腔器官脱垂 (POP) 中的应用 通过体外结缔组织生长因子的刺激可直接诱导 MenSCs 分化为有利于 POP 修复的细胞类型, 例如产生胶原蛋白的成纤维细胞。MenSCs 可通过免疫抑制作用促进组织血管化、整合, 胶原沉积, 减少慢性炎症反应, 进而增加纤维和移植耐受性。采用自体 MenSCs 和合成补片的组织工程支架是目前已经用于治疗 POP 患者的方法。Paul 等^[11]研究中使用组织工程支架显著减少了植入网片周围的炎症细胞数量, 并促进了新生血管的形成。组织工程支架具有抗炎作用, 促进创面修复, 使新组织生长和最小纤维化, 并产生具有更大延展性的网状物。在聚酰胺/明胶网片上播种 MenSCs 可以提高网片的生物相容性。

2.3 在严重子宫内膜损伤以及薄型子宫内膜中的应用 在 1 项为期 3 年的非对照前瞻性临床研究中, Tan 等^[12]对在中国医科大学盛京医院诊断为重度 Asherman 综合征 (Ⅲ ~ V 级) 的 7 例患者进行自体 MenSCs 移植, 移植后患者均未发生免疫排斥反应以及与干细胞相关的不良反应。另有研究结果显示^[13], 自体 MenSCs 移植显著增加了胚胎移植前子宫内膜厚度。4 例患者接受冷冻胚胎移植其中 2 例成功分娩。提示自体 MenSCs 移植可能是一种治疗女性 Asherman 综合征的有效选择。Zhang 等^[14]比较了安慰剂、MenSCs 移植、富含血小板血浆 (PRP) 移植以及 MenSCs 和 PRP 联合移植治疗大鼠宫内粘连模型, 发现将联合使用 MenSCs 与 PRP 在改善子宫内膜增生、血管生成和形态恢复方面比单独 PRP 治疗更有效。潜在机制是多方面的, 除了细胞的增殖、迁移和分化, 炎症也受到移植的 MenSCs 的调节, 通过 MenSCs 的旁分泌改变 Hippo 信号通路, 调控下游因子结缔组织生长因子, 继而减少宫内纤维化、粘连以及炎症的形成。

Santamaria 等^[15]通过子宫小动脉在 Asherman 综合征和顽固性薄型子宫内膜患者体内注入自体 MenSCs 后,结果显示子宫内膜的厚度和随后的妊娠率比 MenSCs 治疗前显著增加,在持续 6 个月的观察中子宫内膜厚度分别增加 4.3~6.7 mm 和 4.2~5.7 mm。另有文献显示,有研究者用 MenSCs 疗法成功治愈了小鼠的子宫内膜萎缩性病变。为了进一步阐明 MenSCs 在薄型子宫内膜中的作用,Zhao 等^[16]将 MenSCs 灌注入患有薄型子宫内膜的大鼠实验组,与注入 0.9% 氯化钠液的对照组相比,实验组大鼠子宫内膜明显厚于对照组大鼠($P < 0.01$)。但实验组与正常组(大鼠子宫内膜厚度 ≥ 8.0 mm)无显著性差异($P > 0.05$)。MenSCs 细胞疗法为 Asherman 综合征和顽固性薄型子宫内膜患者提供了一种新选择。

2.4 MenSCs 在卵巢早衰(POF)中的应用 研究表明,在 POF 动物模型中,MenSCs 可以减少颗粒细胞的凋亡和卵巢间质纤维化,从而改善卵泡的发生,挽救卵巢的整体功能,包括恢复生育能力。Wang 等^[17]证实,MenSCs 可产生高水平的成纤维细胞生长因子 2,增强细胞存活、增殖和修复组织损伤的功能。此外,Feng 等^[18]表示,MenSCs 降低颗粒细胞凋亡和提高小鼠的卵巢功能下调 Gadd45b 蛋白表达,上调 cyclinB1 和 CDC2,进而使卵泡数量增加,使性激素水平恢复正常。同时,移植的 MenSCs 不是直接向卵母细胞分化,而是定向迁移到卵巢间质发挥修复作用。此外,由这些细胞衍生的 MenSCs 和细胞因子通过分泌 FGF2 对受损卵巢发挥部分保护作用。更重要的是,移植了 MenSCs 的交配小鼠其活产率更高。分析机制表明 MenSCs 通过调控 FAK/AKT 信号通路来改善小鼠卵巢微环境稳态,表明 MenSCs 具有修复卵巢功能的潜力。在最近的 1 项对 15 例妇女的临床试验中,卵巢反应不良者在卵巢内注射自体 MenSCs 可增加临床妊娠和活产率^[19]。MenSCs 可能是再生医学中治疗 POF 的一种新的有效方法。

2.5 MenSCs 在子宫内膜异位症中的应用 子宫内膜异位症是一种慢性炎症性疾病,指有活性的内膜细胞种植在子宫内膜以外的位置而形成的一种女性常见妇科疾病,痛经、慢性盆腔痛、月经异常和不孕是其主要症状。关于病灶来源的研究发现,从在位和异位的子宫内膜组织中均可分离出 MSCs,而且与在位子宫内膜 MSCs 不同,来自异位子宫内膜的 MSCs 显示了更高水平的侵袭性、血管生成潜力和独特的免疫表型,这可能与子宫内膜异位症的发病机制有关^[20]。Nikoo 等^[21]通过对比子宫内膜异位症和非子宫内膜异位症妇女月经血来源的 MSCs 在形态上、免疫表型、增殖、侵袭和黏附能力及其表达某些免疫调节分子的能力是否存在差异,研究发现 MenSCs 在子宫内膜异位症发病机制中发挥关键作用,进一步支持了子宫内膜异位

症的经血逆流,内膜种植干细胞理论。作为一种慢性进行性疾病,从首次出现症状到诊断子宫内膜异位症有延迟(3~11 年)。因此,开发一种敏感度和特异度高的早期诊断方法对子宫内膜异位症患者至关重要,具有早期治疗、预防子宫内膜异位症进展、减轻患者疼痛的潜力。因此,关注 MenSCs 将有助于阐明子宫内膜异位症的潜在发病机制,并为在子宫内膜异位症治疗中应用 MenSCs 作为治疗和早期诊断靶点提供理论依据。

子宫腺肌病与子宫内膜异位症病因不同,但均受激素调节。Guo^[22]的研究表明,MenSCs 过表达环氧化酶-2(COX-2)可能在子宫腺肌病的病理生理学发病机制中起重要作用。在该研究中,分离提取了月经期正常子宫内膜 MSCs 和子宫腺肌病患者 MSCs,通过微阵列比较基因杂交技术,发现 COX-2 基因在子宫腺肌病患者的表达上调,并且 COX-2 抑制剂能显著抑制子宫腺肌病患者月经血来源的 MSCs 在体外的迁移和侵袭。这使 COX-2 可能是治疗和预防子宫腺肌病的靶点。Leyendecker 等^[23]提出慢性微小创伤促进子宫内膜肌层慢性蠕动,导致了组织损伤修复的反复循环,从而导致子宫腺肌病的发生。局部雌激素的升高促进子宫蠕动和自体创伤形成,允许基底内膜腺体和基质穿透子宫肌层,而组织损伤可能也会激活成体干细胞,破坏子宫内膜干细胞而导致异位子宫内膜发生病变。所以需要更多的研究来确定最终导致子宫内膜组织迁移和侵袭到子宫肌层形成子宫腺肌病的致病子宫内膜干细胞的特性。通过研究和探讨 MenSCs 在子宫腺肌病中的作用机制,为研发新的靶向治疗策略提供理论依据。例如,COX-2 抑制剂可以抑制子宫腺肌病 MenSCs 的迁移和侵袭,并诱导其凋亡能力。

2.6 在胚胎反复植入失败(RIF)中的应用 RIF 的病因复杂,配子胚胎质量及其发育潜能异常、子宫内膜的微环境异常以及可同时影响胚胎质量及子宫内膜微环境的某些全身因素均有可能是 RIF 的原因。Kaur^[24]报道,在 RIF 的情况下,使用宫内抗生素治疗子宫内膜炎无效时,可以利用 MenSCs 联合 PRP 混合注射宫腔内,发现对年龄为 >40 岁(平均 41 岁)的 29 例 RIF 患者有效 23 例。在 Ma 等^[25]的研究中,使用米非司酮对人胚胎干细胞进行损伤,然后与人 MenSCs 共培养,发现 MenSCs 显著恢复了受损胚胎干细胞的增殖迁移能力,抑制了子宫内膜间质细胞凋亡,并上调总蛋白激酶 B、P38 丝裂原活化蛋白激酶(P38MAPK)、VEGF 和 β -连环蛋白的蛋白表达。进一步研究发现,MenSCs 可能通过激活 P38MAPK 和蛋白激酶 B 信号通路进而实现治疗子宫内膜损伤。从离子通道改变到胞饮突发育促进,各项机制相互影响,共同改善子宫内膜发育,为移植胚胎着床提供有利环境。

3 问题与展望

MenSCs 的分离培养技术目前已相当成熟,要获取大量 MenSCs,不仅需要科研人员的努力,还需要大量志愿者参与,才能保证 MenSCs 来源充足。但志愿者存在健康差异,是否携带传染病;经血干细胞虽低致瘤性,但不能保证它不致瘤,如何避免致瘤性,这些都是当前面临的问题。在各种动物模型和临床研究中,MenSCs 在女性生殖系统疾病诊疗方面已经彰显出巨大的潜力。MenSCs 通过调节各种分子和生物学途径发挥治疗作用,特别是 miRNAs 和外泌体 miRNAs 在 MSCs 介导的机制中发挥重要的调节作用,由于注射活细胞的限制,利用他们的旁分泌作用如外泌体似乎是一个更好的选择。因而 MenSCs 来源的外泌体是有待进一步研究的诊疗新靶点。同时可以使我们更深入了解女性生殖系统疾病干细胞治疗的机制及潜力,为研发新的、有效的 MenSCs 的治疗方法提供了机遇,以求为临床应用提供理论支持。

参 考 文 献

- [1] Slattery SR, Gallicchio VS. A new source of stem cells: mesenchymal stem cells from menstrual blood[J]. *J Med-Clin Res & Rev*, 2020, 4(3):1-7.
- [2] Cui CH, Uyama T, Miyado K, et al. Menstrual blood-derived cells confer human dystrophin expression in the murine model of Duchenne muscular dystrophy via cell fusion and myogenic trans differentiation[J]. *J Mol Biol Cell*, 2007, 18(5):1586-1594.
- [3] Chen L, Qu J, Xiang C. The multi-functional roles of menstrual blood-derived stem cells in regenerative medicine[J]. *Stem Cell Research & Therapy*, 2019, 10(1):1-10.
- [4] Bartmann AK, Naccarato CQ, Marins M. It is possible to obtain stem cells from menstrual blood[J]. *J Gynecol Reprod Health*, 2020, 4(4):1-5.
- [5] Bozorgmehr M, Gurung S, Darzi S, et al. Endometrial and menstrual blood mesenchymal stem/stromal cells: biological properties and clinical application[J]. *J Frontiers in Cell and Developmental Biology*, 2020, 8(8):497.
- [6] Wu X, Luo Y, Chen J, et al. Transplantation of human menstrual blood progenitor cells improves hyperglycemia by promoting endogenous progenitor differentiation in type 1 diabetic mice[J]. *Stem Cells and Development*, 2014, 23(11):1245-1257.
- [7] Cuenca J, Le-Gatt A, Castillo V, et al. The reparative abilities of menstrual stem cells modulate the wound matrix signals and improve cutaneous regeneration[J]. *J Front Physiol*, 2018, 9(9):464.
- [8] Luz-Crawford P, Torres MJ, Noël D, et al. The immunosuppressive signature of menstrual blood mesenchymal stem cells entails opposite effects on experimental arthritis and graft versus host diseases[J]. *J Stem Cells*, 2016, 34(2):456-469.
- [9] Alfano AL, Candia AN, Cuneo N, et al. Oncolytic adenovirus-loaded menstrual blood stem cells overcome the blockade of viral activity exerted by ovarian cancer ascites[J]. *Molecular Therapy Oncolytics*, 2017, 6:31-44.
- [10] Chang QY, Zhang SW, Li PP, et al. Safety of menstrual blood-derived stromal cell transplantation in treatment of intrauterine adhesion[J]. *World J Stem Cells*, 2020, 12(5):368-380.
- [11] Paul K, Darzi S, Werkmeister JA, et al. Emerging nano/micro-structured degradable polymeric meshes for pelvic floor reconstruction[J]. *Nanomaterials*, 2020, 10(6):1120.
- [12] Tan J, Li P, Wang Q, et al. Autologous menstrual blood-derived stromal cells transplantation for severe Asherman's syndrome[J]. *J Human Reproduction*, 2016, 31(12):2723-2729.
- [13] Benor A, Gay S, De Cherney A. An update on stem cell therapy for Asherman syndrome[J]. *J Assist Reprod Genet*, 2020, 37(7):1511-1529.
- [14] Zhang S, Li P, Yuan Z, et al. Platelet-rich plasma improves therapeutic effects of menstrual blood-derived stromal cells in rat model of intrauterine adhesion[J]. *J Stem Cell Res Ther*, 2019, 10(1):61.
- [15] 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]. *J Hum Reprod*, 2016, 31(5):1087-1096.
- [16] Zhao YX, Chen SR, Su PP, et al. Using mesenchymal stem cells to treat female infertility: an update on female reproductive diseases[J/OL]. *J Stem Cells Int*, [2019-12-06]. <https://doi.org/10.1155/2019/9071720>.
- [17] Wang Z, Wang Y, Yang T, et al. Study of the reparative effects of menstrual-derived stem cells on premature ovarian failure in mice[J]. *J Stem Cell Res Ther*, 2017, 8(1):1-14.
- [18] Feng P, Li P, Tan J. Human menstrual blood-derived stromal cells promote recovery of premature ovarian insufficiency via regulating the ECM-dependent FAK/AKT signaling[J]. *J Stem Cell Rev Rep*, 2019, 15(2):241-255.
- [19] Ahmadian S, Mahdipour M, Pazhang M, et al. Effectiveness of stem cell therapy in the treatment of ovarian disorders and female infertility: a systematic review[J]. *J Curr Stem Cell Res Ther*, 2020, 15(2):173-186.
- [20] Liu Y, Zhang Z, Yang F, et al. The role of endometrial stem cells in the pathogenesis of endometriosis and their application to its early diagnosis[J]. *Biology of Reproduction*, 2020, 102(6):1153-1159.
- [21] Nikoo S, Ebtakar M, Jeddi-Tehrani M, et al. Menstrual blood-derived stromal stem cells from women with and without endometriosis reveal different phenotypic and functional characteristics[J]. *Molecular Human Reproduction*, 2014, 20(9):905-918.
- [22] Guo SW. The Pathogenesis of adenomyosis vis-à-vis endometriosis[J]. *J Clin Med*, 2020, 9(2):485.
- [23] Leyendecker G, Wildt L, Mall G. The pathophysiology of endometriosis and adenomyosis: tissue injury and repair[J]. *J Arch Gynecol Obstet*, 2009, 280(4):529-538.
- [24] Kaur KK. Management of resistant endometrium in cases of recurrent implantation failure using endometrial mesenchymal stem cells as an innovative regenerative therapy-a short communication[J]. *J Reg Med Biol Res*, 2020, 1(1):1-12.
- [25] Ma H, Liu M, Li Y, et al. Intrauterine transplantation of autologous menstrual blood stem cells increases endometrial thickness and pregnancy potential in patients with refractory intrauterine adhesion[J]. *J Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*, 2020, 46(11):2347-2355.

(收稿日期:2020-12-11;修回日期:2021-02-25)