

[文章编号] 1671-587X(2025)03-0839-09

DOI:10.13481/j.1671-587X.20250331

脐带间充质干细胞在女性生殖系统疾病治疗中应用的研究进展

金明明, 孙 然, 范明慧, 高 璐, 盛敏佳

(吉林大学中日联谊医院生殖医学中心, 吉林 长春 130033)

[摘要] 女性生殖系统疾病, 如早发性卵巢功能不全(POI)、卵巢早衰(POF)、多囊卵巢综合征(PCOS)、宫腔黏连(IUA)、子宫瘢痕憩室、输卵管炎和输卵管阻塞等可诱发不孕, 严重影响患者的身心健康和生活质量。目前脐带间充质干细胞(UCMSCs)在妇产科领域的应用已成为一个新兴研究热点, 在女性生殖系统疾病治疗中也展现出良好的效果。UCMSCs可分泌多种细胞因子, 激活相关信号通路和关键分子, 通过减少炎症介质的产生和释放, 降低氧化应激的能力, 阻止或延缓细胞凋亡作用, 防止细胞过度损伤, 从而达到治疗目的。近年来, 已有大量关于UCMSCs对女性生殖系统疾病治疗效果的研究。现就UCMSCs在女性生殖系统疾病治疗的体内外研究现状及最新研究进展进行综述, 旨在为未来研究和临床治疗提供新的策略及方向。

[关键词] 脐带间充质干细胞; 女性生殖系统疾病; 不孕症; 组织修复与再生; 再生医学; 干细胞技术

[中图分类号] R711.7 **[文献标志码]** A

Research progress in application of umbilical cord mesenchymal stem cells in treatment of female reproductive system diseases

JIN Mingming, SUN Ran, FAN Minghui, GAO Lu, SHENG Minjia

(Reproductive Medicine Center, China-Japan Union Hospital, Jilin University, Changchun 130033, China)

ABSTRACT Female reproductive system diseases, such as premature ovarian insufficiency (POI), premature ovarian failure (POF), polycystic ovary syndrome (PCOS), intrauterine adhesions (IUA), uterus scar diverticulum, salpingitis, and tubal obstruction, may induce infertility, severely impacting patients' physical and mental health and quality of life. Currently, the umbilical cord mesenchymal stem cells (UCMSCs) have emerged as a research focus in gynecological and obstetric fields, demonstrating significant therapeutic potential for female reproductive system disorders. UCMSCs secrete various cytokines, activate relevant signaling pathways and key molecules, reduce inflammation mediators and oxidative stress, and prevent excessive cellular damage and apoptosis, thereby achieving therapeutic effects. In recent years, extensive studies have explored the therapeutic effects of UCMSCs on female reproductive system diseases. This article review the current *in vitro* and *in vivo* research progress in

[收稿日期] 2024-03-11 [录用日期] 2024-05-10

[基金项目] 吴阶平医学基金会临床科研专项(320.6750.2021-19-1)

[作者简介] 金明明(1998—), 女, 山西省运城市人, 在读硕士研究生, 主要从事生殖内分泌疾病基础和临床方面的研究。

[通信作者] 盛敏佳, 副教授, 硕士研究生导师(E-mail: shengmj@jlu.edu.cn)

©《吉林大学学报(医学版)》编辑部, 开放获取遵循CC BY-NC-ND协议。

© Editorial Board of Journal of Jilin University (Medicine Edition). Open access under CC BY-NC-ND license.

UCMSCs for treating female reproductive system diseases, aiming to provide the novel strategies and directions for future research and clinical applications.

KEYWORDS Umbilical cord mesenchymal stem cells; Female reproductive system diseases; Infertility; Tissue repair and regeneration; Regenerative medicine; Stem cell technology

脐带间充质干细胞(umbilical cord mesenchymal stem cells, UCMSCs)因其易于获取、伦理争议低和免疫原性低等特性,现已成为干细胞研究的热点^[1]。研究^[2]表明:UCMSCs能够分化为多种细胞类型,并可在体外环境下有效增殖,通过分泌生长因子和细胞外囊泡,促进受损组织的修复和再生。迄今为止,UCMSCs已在内分泌、消化、心血管、自身免疫、外科、神经和血液系统等多种疾病治疗中发挥作用^[3-4]。早发性卵巢功能不全(premature ovarian insufficiency, POI)、卵巢早衰(premature ovarian failure, POF)、多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)、宫腔黏连(intrauterine adhesions, IUA)、子宫瘢痕憩室、输卵管炎和输卵管阻塞等女性生殖系统疾病,常引起不孕症的发生。女性生殖系统疾病治疗的新技术和新疗法现已成为妇产科领域研究的热点。目前国内外研究^[5-9]主要集中于间充质干细胞,如骨髓间充质干细胞、人羊膜间充质干细胞、月经血源性间充质干细胞和脂肪干细胞在女性生殖系统疾病治疗中的作用。尚未见关于UCMSCs在女性生殖系统疾病中的应用及最新研究进展的相关综述报道。现综合分析近年来UCMSCs在女性生殖系统疾病治疗的应用现状、挑战和最新研究进展,以期对未来修复女性生殖系统和治疗不孕症等疾病提供更为有效的治疗策略及新的研究方向。

1 UCMSCs生物学性状

1991年, MCELREAVEY等^[10]首次从人类脐带华通氏胶中成功分离并培养出了一种具备高分化潜力的成纤维样细胞。后续的研究^[11]进一步揭示脐带富含多种干细胞/祖细胞,其中不仅包括造血干细胞、间充质干细胞、神经干细胞和内皮干细胞,还在脐带胶、脐带血管壁、血管间隙、血管周围区域和脐静脉内皮下及羊膜下组织中发现了丰富的间充质干细胞。脐带具有来源广泛和易于获取等优势,对供者无不良影响^[12]。

研究^[13]表明:每厘米脐带组织中可以分离出约150万个间充质干细胞,这些细胞在体外培养时呈现出类似成纤维细胞的形态特征,并能在特定诱

导条件下分化为多种细胞类型,如神经细胞、骨细胞、软骨细胞、肌肉细胞、脂肪细胞、心肌细胞和肝细胞等,甚至包括一些特殊细胞类型,如胰高血糖素分泌细胞、生长抑素分泌细胞和多巴胺能神经元。在体外培养过程中,UCMSCs展现出快速的增殖能力,通常在3~5 d内增殖4~5倍,经过10代以上的传代培养其增殖速度也未见明显降低,显示出良好的稳定性^[14]。除了具备向多种体细胞分化的潜能外,人UCMSCs(human UCMSCs, hUCMSCs)还具有强大的自分泌和旁分泌功能^[15]。hUCMSCs不表达主要组织相容性复合体Ⅱ类(major histocompatibility complex class II, MHC-Ⅱ)抗原或共刺激因子,如CD40、CD80和CD86,因而具有较低的免疫原性和良好的移植后受体耐受性^[16]。

研究^[17]表明:脐带中的纤维样细胞在特定条件下能够分化成具有神经细胞特性的细胞,表达神经特异性酶和其他神经细胞标志物。在软骨诱导培养基中培养,UCMSCs可表现出软骨细胞的特性,细胞外基质中富含软骨糖蛋白和Ⅱ型胶原,均为软骨组织的关键成分。脐带含有丰富的透明质酸组织,透明质酸由间充质干细胞分泌,对透明软骨的形成至关重要,提示UCMSCs具有前软骨细胞的特性^[18]。

UCMSCs能够分泌细胞外囊泡,对细胞通讯和生物过程至关重要。相关囊泡包括外泌体(exosome, Exo)、微囊泡和凋亡小体,在物质传递、免疫调节、疾病发展和组织修复中发挥关键作用,现已成为生物医学研究的热点。同时,UCMSCs与胶原蛋白支架和透明质酸水凝胶等其他干预措施的联合应用,可产生协同增效作用,为未来的临床转化提供新的思路。然而,UCMSCs的分离成功率明显低于其他间充质干细胞,在一定程度上限制了其研究和发展。

2 UCMSCs在卵巢相关疾病中的应用

2.1 UCMSCs在女性POI治疗中的应用进展

POI是指女性患者40岁前卵巢功能提前衰退的情况,主要表现为排卵障碍和激素分泌失调,是女

性不孕的重要原因之一。研究^[19]显示: UCMSCs在POI治疗研究中展现出巨大的潜力。

UCMSCs可通过旁分泌机制激活相关信号通路,抑制卵巢组织炎症和细胞凋亡。HONG等^[19]发现:hUCMSCs来源的条件培养基能够通过粒细胞集落刺激因子/磷脂酰肌醇3激酶(phosphatidylinositol-3-kinase, PI3K)/蛋白激酶B(protein kinase B, AKT)通路,保护颗粒细胞免受顺铂诱导的细胞凋亡,恢复小鼠卵巢储备功能,保护其生育能力。DAI等^[20]发现:UCMSCs通过旁分泌血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF) A调节PI3K/AKT/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路,减少氧化应激,缓解卵巢颗粒细胞过度自噬,从而改善POF的卵巢功能。肝细胞生长因子也能够通过激活PI3K/AKT信号通路,增强UCMSCs与自交联透明质酸凝胶的结合,延长UCMSCs在卵巢中的存活时间,提高对卵巢衰老的治疗效果^[21]。CUI等^[22]在体内和体外实验中发现:UCMSCs通过转化生长因子 β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)/母体抗十倍体同源物3(mothers against decapentaplegic homolog 3, Smad3)信号通路调控卵巢间质细胞分化,抑制卵巢纤维化。ZHENG等^[23]在POF模型大鼠尾静脉注射UCMSCs,观察到UCMSCs移植通过神经生长因子(nerve growth factor, NGF)/酪氨酸激酶A受体(tyrosine kinase A receptor, TrkA)通路,恢复了POF大鼠的激素分泌和卵泡形成,提高妊娠率。YIN等^[24]研究发现:UCMSCs中的血红素加氧酶1通过激活c-Jun氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)/B细胞淋巴瘤2(B-cell lymphoma-2, Bcl-2)信号通路调节自噬,提高CD8+CD28- T淋巴细胞的数量,恢复卵巢功能减退小鼠的卵巢功能。LU等^[25]发现:hUCMSCs移植对自身免疫性POF小鼠子宫内膜容受性受辅助性T细胞(T helper cell, Th)1/Th2细胞因子的平衡和自然杀伤(natural killer, NK)细胞表达的调节,子宫内膜中同源框基因10(homeobox A10 gene, HOXA10)基因表达水平明显升高,表型主要为CD56+、CD16-的子宫自然杀伤(natural killer cell, NK)细胞表达减少,Th1/Th2细胞因子比值也明显降低。DENG等^[26]发现:hUCMSCs来源的细胞外囊泡能够提高

AKT和P38的磷酸化水平,发挥抗凋亡和抗炎作用,从而改善化疗诱导的POI小鼠的卵巢功能。

YAN等^[27]将UCMSCs直接注射到POI患者的卵巢中,患者的卵巢功能得到明显改善,所有患者均未出现与治疗相关的严重不良反应或并发症。DING等^[28]研究发现:胶原/UCMSCs移植到POI患者的卵巢后,恢复了卵巢的整体功能,并成功实现了临床妊娠。相关研究多涉及将UCMSCs直接移植至受损卵巢或利用支架技术在体外激活休眠卵泡后移植回体内,但仍需大样本随机对照试验进行验证,同时其POF治疗的长期安全性也有待于进一步观察。

2.2 UCMSCs在PCOS治疗中的应用进展

PCOS是导致女性不孕的常见原因之一,目前临床上普遍采用调整生活方式和药物促排卵作为PCOS首选治疗方法。然而,药物促排卵治疗可能增加患者子宫内膜癌和卵巢癌等不良事件的发生风险。因此,干细胞治疗作为一种新兴治疗手段,其在PCOS治疗中的应用引起广泛关注。

目前UCMSCs在PCOS治疗中的研究较少,间充质干细胞分泌的Exo在PCOS的治疗中发挥一定的抗炎作用。研究^[29]表明:脂肪间充质干细胞来源的Exo将微小RNA(microRNA, miR)-21-5p转移至PCOS大鼠肝脏中,抑制B细胞易位基因2表达,进而激活胰岛素受体底物1(insulin Receptor substrate 1, IRS1)/AKT通路,增加肝脏代谢,同时将miRNA转移至肝脏以改善PCOS的代谢功能障碍。CHUGH等^[30]将h295r细胞作为PCOS的体外细胞模型,发现人骨髓间充质干细胞分泌的骨形态发生蛋白能够明显抑制细胞增殖、雄激素产生、雄激素合成基因表达和炎症基因表达,结果显示:骨形态发生蛋白过表达可提高基于人骨髓间充质干细胞的治疗效果,作为难治性PCOS患者的新型干细胞疗法。骨髓间充质干细胞也能够通过抗炎、抗氧化和抗凋亡特性,改善PCOS小鼠的卵泡生成^[31]。XIE等^[32]将UCMSCs用于脱氢表雄酮(dehydro oepiandroste rone, DHEA)诱导的PCOS小鼠模型中,发现hUCMSCs给药可有效改善DHEA诱导的PCOS小鼠病理变化,包括卵巢组织病理学和功能,同时明显下调肿瘤坏死因子 α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)、白细胞介素(interleukin, IL)-1 β 、干扰素 γ (interferon- γ , IFN- γ)和结缔组织生长因子(connective tissue

growth factor, CTGF) 在卵巢及子宫组织中的表达, 影响全身炎症反应。hUCMSCs 治疗可通过抑制卵巢局部和全身炎症反应来缓解卵巢功能障碍。ZHAO 等^[33] 研究显示: hUCMSC-Exos 可通过降低颗粒细胞中核因子 κ B (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 抑制蛋白 (inhibitor of NF- κ B, I κ B) 的磷酸化和 P65 水平, 抑制 NF- κ B 信号通路的激活, 减轻卵巢颗粒细胞的炎症反应, 抑制细胞凋亡, 促进孕酮的生成。在体外实验中, hUCMSC-Exos 处理 KGN 细胞 24 h 后, 脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS) 诱导的 TNF- α 和 IFN- γ mRNA 表达被明显抑制, 进一步证实了其潜在的抗炎效果^[33]。UCMSCs 治疗能够改善卵细胞功能, 为不孕患者带来希望。尽管目前的临床治疗方法有效, 但仍存在局限性。

3 UCMSCs 在子宫相关疾病中的应用

3.1 UCMSCs 在子宫内膜损伤治疗中的应用 子宫内膜损伤后常导致再生障碍, 引发月经减少、闭经、女性不孕或反复流产等。IUA 是子宫内膜最常见的损伤形式。IUA 主要是因子宫内基底膜损伤后修复障碍而导致的宫腔部分或全部粘连闭塞所致, 已经成为当前临床治疗中的难题。外源性干细胞在 IUA 治疗中的应用可能成为一个新的研究方向和热点。

UCMSCs 可分泌多种生长因子和趋化因子, 激活相关信号通路和关键分子, 促进子宫内膜细胞的增殖、迁移和分化, 加速内膜的再生。QIN 等^[34] 研究发现: 褪黑素预处理的 UCMSCs 能够通过 IUA 大鼠的巨噬细胞免疫调节, 增强细胞招募巨噬细胞和调节巨噬细胞极化的能力, 改善并恢复子宫内膜再生和生育能力。ZHOU 等^[35] 研究发现: 在薄子宫内膜的大鼠模型中, 聚醚 F-127 包膜的 UCMSCs 能够延长细胞在子宫内膜的保留时间, 增加血管生成因子的表达。局部 IL-1 β 刺激能够激活 UCMSCs, 促进其释放血管生成因子, 包括碱性成纤维细胞生长因子 (basic fibroblast growth factor, bFGF)、VEGF 和肝细胞生长因子 (hepatocyte growth factor, HGF), 对薄子宫内膜的再生起关键作用。SHI 等^[36] 研究了沃顿胶间充质干细胞 (Wharton's Jelly-derived mesenchymal stem cells, WJ-MSCs) 分化为子宫内膜细胞的潜能, 发现 17 β -雌二醇和 8-溴腺苷-环单磷酸 (8-Bromo-Adenosine-Cyclic Monophosphate, 8-Br-cAMP) 分

别促进 WJ-MSCs 向子宫内膜上皮细胞及基质细胞分化, 催乳素和胰岛素样生长因子结合蛋白 1 (insulin-like growth factor binding protein 1, IGFBP1) 表达上调, 蛋白激酶 A (protein kinase A, PKA) 信号通路被激活, 但细胞外信号调节激酶 1/2 (extracellular signal-regulated kinase 1/2, ERK1/2) 和 P38 丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MAPK) 通路未被激活。hUCMSCs 中 miR-455-5p 的上调能够通过 Janus 激酶 (Janus kinase, JAK) 激活和细胞因子信号传导抑制因子 3 (suppressor of cytokine signaling 3, SOCS3) 介导的 JAK/转录激活因子 3 (signal transducer and activator of transcription 3, STAT3) 信号通路促进受损子宫内膜的修复^[37]。LI 等^[38] 发现: WJ-MSCs 干预可通过 TGF- β 1 介导的 Ras 同源基因家族蛋白 (Ras homolog gene family member, Rho) /Rho 相关卷曲螺旋蛋白激酶 (Rho-associated coiled-coil forming protein kinase, ROCK) 信号抑制缓解雌性大鼠的子宫内膜损伤和 IUA。ZHENG 等^[39] 发现: circPTP4A2-miR-330-5p-PDK2 信号通路能够通过稳定线粒体代谢促进 IUA 内膜的修复。ZHANG 等^[40] 发现一种基于氧化透明质酸和酰肼接枝明胶的可注射水凝胶, 与 hUCMSCs 结合时, 能够通过激活丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase, MEK)/ERK1/2 信号通路, 促进子宫内膜 VEGF 蛋白的表达, 改善子宫内膜对胚胎的容受性, 并恢复胚胎植入率和活产率, 保护母体和胎儿的安全。hUCMSC-Exo 也可通过传递 miR-7162-3p 靶向 *APOL6* 基因, 抑制米非司酮引起的子宫内膜基质细胞凋亡, 减轻损伤^[41]。

UCMSCs 治疗是安全有效的, 可增加子宫内膜厚度, 减少黏连, 改善患者生育能力。hUCMSCs 与胶原蛋白支架结合也可改善内膜的增生和血管新生, 且多数患者能够成功受孕和安全分娩^[42]。HUANG 等^[43] 研究显示: 通过宫内输注 hUCMSCs 治疗 IUA 和剖宫产瘢痕憩室是安全有效的, 也可增加子宫内膜厚度和宫腔容量。UCMSCs 在子宫内膜损伤和 IUA 治疗方面效果显著, 但仍处于研究和开发阶段, 还需进一步的深入研究。

3.2 UCMSCs 在子宫内膜异位症治疗中的应用

子宫内膜异位症是一种普遍存在的、良性和慢性的妇科疾病, 其特征是对雌激素有依赖性, 常伴随盆腔疼痛和不孕。hUCMSCs 可用于子宫内膜异位

症的治疗。

UCMSCs能够通过降低神经纤维密度而减少子宫内位症患者的疼痛。CHEN^[44]等将UCMSCs移植至子宫内位症的大鼠模型中,观察到移植组大鼠子宫内位神经纤维密度明显低于对照组,提示UCMSCs移植可能减轻疼痛。然而,在UCMSCs对非人灵长类动物疾病模型子宫内位症作用研究^[45]的结果显示:腹腔注射UCMSCs后,猕猴子宫内位症加重,但对照组无明显变化,与静脉给药比较,腹腔内给予UCMSCs可明显加重猕猴子宫内位症的症状。

UCMSCs分泌的细胞外囊泡能够抑制子宫内位基质细胞增殖,减轻子宫内位症患者的症状。WANG等^[46]发现:在体外将hUCMSC-Exo作用于子宫内位症患者异位间质细胞,其细胞的增殖和侵袭被抑制,雌激素相关蛋白类固醇生成因子1、雌激素受体 β 和芳香化酶的表达减少,hUCMSC-Exo可能有助于减轻子宫内位症患者的症状。FENG等^[47]研究表明:Exo能够减少E钙黏蛋白表达,增加波形蛋白和N钙黏蛋白表达,改善子宫内位症患者子宫内位上皮细胞的迁移能力。ZHANG等^[48]通过建立子宫内位症小鼠模型,分析UCMSCs来源的细胞外囊泡中miR-100在调节子宫内位症患者子宫内位基质细胞生长动力学中的作用,结果显示:miR-100的上调和硫酸乙酰肝素3-O位硫酸基转移酶2(heparan sulfate O-glucosaminyl 3-O-sulfotransferase-2, HS3ST2)的下调与疾病的发展有关。miR-100能够通过细胞外囊泡转移至子宫内位基质细胞中,抑制HS3ST2的表达,从而促进细胞的增殖、侵袭和迁移,并通过促进上皮-间质转化来缓解疼痛症状。上述研究表明:miR-100和HS3ST2可作为子宫内位症治疗的潜在靶点。针对UCMSCs治疗子宫内位症的研究较少,需进一步深入研究其作用机制,进而为子宫内位症的治疗提供新的思路。

3.3 UCMSCs在子宫瘢痕憩室治疗中的应用 子宫瘢痕憩室是在子宫手术后,尤其是剖宫产术后形成的瘢痕相关并发症,发生在子宫切口愈合不良时,于子宫瘢痕处形成一个凹陷区域,可导致腹痛、异常子宫出血和不孕等问题。UCMSCs疗法为改善子宫瘢痕憩室提供了一个新的研究方向和治疗可能。

UCMSCs能够促进瘢痕组织的修复和再生,

减少炎症反应,从而改善憩室引起的症状。KURAMOTO等^[49]将UCMSCs膜片植入裸鼠的子宫切口,以评估其在减少子宫纤维化和损伤的疗效,结果显示:与对照组比较,接受UCMSCs膜片移植的实验组裸鼠子宫肌层厚度明显增加,纤维化表面积减少,提示使用UCMSCs膜片可减少成纤维细胞的浸润和子宫瘢痕纤维化组织的形成,降低子宫瘢痕形成的风险。研究^[50]显示:将UCMSCs与积雪草苷微球的可注射温敏性Pluronic F127/透明质酸水凝胶联合应用,能够调节多种生物标志物的表达,促进巨噬细胞的极化转换以及子宫内位细胞的增殖和腺体再生,减少纤维化程度,并有助于恢复子宫腔的形态。

FAN等^[51]分析UCMSCs在管理剖宫产后子宫瘢痕憩室中的潜在治疗作用,选取120例经剖宫产术的初产妇,开展了使用UCMSCs进行局部肌肉注射以治疗子宫瘢痕憩室的II期临床试验方案,在试验组产妇的子宫切口旁肌肉注射UCMSCs,6个月后,采用阴道超声检测子宫憩室比例,弥合在目前的临床前和临床证据方面的差距。HUANG等^[43]通过宫内注射UCMSCs来治疗子宫损伤后的愈合不良,结果显示:注射UCMSCs后患者的子宫内位厚度、子宫体积和剖宫产瘢痕憩室均显示出改善趋势。UCMSCs在治疗子宫瘢痕憩室方面展现出较大潜力,具有一定的应用前景。

4 UCMSCs在输卵管疾病治疗中的应用

4.1 UCMSCs在输卵管炎治疗中的应用 输卵管作为卵子的传输通道,对于受精和胚胎早期发展至关重要。输卵管炎是导致输卵管功能障碍的主要原因,可能导致输卵管完全或不完全阻塞,从而引起不孕和异位妊娠等。目前输卵管性不孕的治疗方法包括腹腔镜下输卵管通液术等介入手术。近年来,UCMSCs的应用为输卵管炎的治疗提供了新的研究方向,其在修复输卵管损伤并改善生育力方面显示出潜在的应用价值。

UCMSCs能够降低输卵管组织中炎症因子水平,促进输卵管上皮结构的恢复。LUO等^[52]向输卵管炎模型Wistar大鼠腹腔注射UCMSCs,急性输卵管炎大鼠的输卵管功能得到恢复,妊娠率和产仔数增加,但其对慢性输卵管炎的治疗效果不佳。LI等^[53]将WJ-MSCs移植至慢性输卵管炎的兔模型中,结果显示:输卵管上皮结构部分得到恢复,炎症因子表达水平降低,输卵管特异性糖蛋白

(oviductal glycoprotein, OVGP) 分泌恢复, 生育能力提高。通过耳缘静脉或生殖道灌注表达绿色荧光蛋白 (green fluorescent protein, GFP) 基因的慢病毒转染的 WJ-MSCs, 其能够迁移至受损的输卵管并促进上皮细胞生长^[54]。LIAO 等^[55] 在慢性输卵管炎小鼠模型阴道中注入 5-乙炔基-2'-脱氧尿苷 (5-Ethynyl-2'-deoxyuridine, EdU) 标记的 UCMSC, 结果显示: 输卵管积水减轻, 巨噬细胞浸润明显减少, 抗炎因子 IL-10 水平升高, 通过抗炎和抗凋亡机制改善输卵管性不孕。同时, 无细胞疗法在慢性输卵管炎的治疗中也发挥一定作用。ZHANG 等^[56] 发现: UCMSCs 胞外囊泡能够通过 NF- κ B 信号通路诱导巨噬细胞由 M1 型向 M2 型转变, 改善输卵管的炎症环境, 从而减轻输卵管炎症。

UCMSCs 的应用为输卵管炎的治疗提供了新的研究方向, 其在修复输卵管损伤并改善生育力方面显示出潜在的应用价值, 为未来评估干细胞直接修复输卵管和辅助生殖的贡献提供了科学依据。

4.2 UCMSCs 在输卵管阻塞治疗中的应用 输卵管阻塞是女性不孕的常见原因, 其阻碍了精子和卵子的结合及受精卵向子宫的运输。目前, 治疗方法主要包括手术疏通和辅助生殖技术, 但相关方法并不能完全成功, 且可能引起相关不良反应。UCMSCs 在多种组织修复和免疫调节方面显示出潜力, 可能为输卵管阻塞治疗提供新的思路, 但尚无直接研究支持将 UCMSCs 用于输卵管阻塞性疾病的治疗。

输卵管阻塞常常伴随着炎症反应和后续的组织纤维化。UCMSCs 的免疫调节和抗炎作用可能有助于减轻输卵管的炎症反应, 其抗纤维化的潜力也可能有助于防止或逆转输卵管的纤维化过程。此外, UCMSCs 促进血管生成的能力可能有助于改善输卵管的血液供应, 进而促进受损组织的修复和功能恢复。

尽管 UCMSCs 在输卵管阻塞治疗中的应用尚未得到研究验证, 但基于在其他医学领域中显示出的治疗潜力, 推测其在促进输卵管修复方面可能具有应用价值。未来的研究需要聚焦于 UCMSCs 在动物模型中的效果验证以及如何安全有效地将这一治疗策略转化为临床应用。

5 总结与展望

女性生殖系统疾病常常导致不孕, 不仅损害女性的生理健康, 还可能给其心理状态带来负担。因此, 寻找有效的生殖系统疾病治疗新策略对于恢复

女性生育能力具有重要的社会意义。目前, 关于 UCMSCs 在治疗女性生殖系统疾病方面的研究尚处于早期阶段, 其组织修复的分子机制尚未完全阐明。多数研究仍限于动物模型, 将其广泛应用于临床需要进行更多的多中心和大样本临床试验, 进行更全面的安全性评估, 并提供充分的循证医学证据。

利益冲突声明:

所有作者声明不存在利益冲突。

作者贡献声明:

金明明参与论文选题和撰写, 孙然、范明慧和高璐参与文献检索及文献整理, 盛敏佳参与论文选题、撰写、审核和修改。

[参考文献]

- [1] BARCZEWSKA M, MAKSYMOWICZ S, ZDOLIŃSKA-MALINOWSKA I, et al. Umbilical cord mesenchymal stem cells in amyotrophic lateral sclerosis: an original study[J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2020, 16(5): 922-932.
- [2] LIN T Y, CHANG T M, TSAI W C, et al. Human umbilical cord mesenchymal-stem-cell-derived extracellular vesicles reduce skin inflammation *in vitro*[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(23): 17109.
- [3] GUILLAMAT-PRATS R. The role of MSC in wound healing, scarring and regeneration[J]. *Cells*, 2021, 10(7): 1729.
- [4] WU P P, ZHANG B, SHI H, et al. MSC-exosome: a novel cell-free therapy for cutaneous regeneration[J]. *Cytotherapy*, 2018, 20(3): 291-301.
- [5] ZHAO Y X, CHEN S R, SU P P, et al. Using mesenchymal stem cells to treat female infertility: an update on female reproductive diseases[J]. *Stem Cells Int*, 2019, 2019: 9071720.
- [6] RIZANO A, MARGIANA R, SUPARDI S, et al. Exploring the future potential of mesenchymal stem/stromal cells and their derivatives to support assisted reproductive technology for female infertility applications[J]. *Hum Cell*, 2023, 36(5): 1604-1619.
- [7] 陈雨青, 黄燕明. 骨髓间充质干细胞及其外泌体在女性生殖系统疾病中的应用[J]. *中国计划生育和妇产科*, 2024, 16(3): 29-32.
- [8] 许发亚, 何琪, 李细艳, 等. 人羊膜间充质干细胞在女性生殖系统的应用前景[J]. *生殖医学杂志*, 2023, 32(6): 963-967.
- [9] 许思娟, 倪亚莉. 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[J]. 实用妇产科杂志, 2021, 37(5): 354-357.
- [10] MCELREAVEY K D, IRVINE A I, ENNIS K T, et al. Isolation, culture and characterisation of fibroblast-like cells derived from the Wharton's jelly portion of human umbilical cord[J]. Biochem Soc Trans, 1991, 19(1): 29S.
- [11] CHRISTODOULOU I, GOULIELMAKI M, KRITIKOS A, et al. Suitability of human mesenchymal stem cells derived from fetal umbilical cord (Wharton's jelly) as an alternative *in vitro* model for acute drug toxicity screening[J]. Cells, 2022, 11(7): 1102.
- [12] BAKSH D, YAO R, TUAN R S. Comparison of proliferative and multilineage differentiation potential of human mesenchymal stem cells derived from umbilical cord and bone marrow[J]. Stem Cells, 2007, 25(6): 1384-1392.
- [13] PU L, MENG M Y, WU J, et al. Compared to the amniotic membrane, Wharton's jelly may be a more suitable source of mesenchymal stem cells for cardiovascular tissue engineering and clinical regeneration[J]. Stem Cell Res Ther, 2017, 8(1): 72.
- [14] CAO F J, FENG S Q. Human umbilical cord mesenchymal stem cells and the treatment of spinal cord injury[J]. Chin Med J (Engl), 2009, 122(2): 225-231.
- [15] MAYER H, BERTRAM H, LINDENMAIER W, et al. Vascular endothelial growth factor (VEGF-A) expression in human mesenchymal stem cells: autocrine and paracrine role on osteoblastic and endothelial differentiation[J]. J Cell Biochem, 2005, 95(4): 827-839.
- [16] MIYOUNG L, SANG Y J, JUEUN H, et al. Low immunogenicity of allogeneic human umbilical cord blood-derived mesenchymal stem cells *in vitro* and *in vivo* [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2014, 446(4): 983-989.
- [17] ZHU S J, XUAN J F, SHENTU Y C, et al. Effect of chitin-architected spatiotemporal three-dimensional culture microenvironments on human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells [J]. Bioact Mater, 2024, 35: 291-305.
- [18] HUANG A, HUANG Y, YANG W J, et al. Fabrication of multifunctional silk nanofibril/hyaluronic acid scaffold for spinal cord repair [J]. Int J Biol Macromol, 2024, 263(Pt 1): 130287.
- [19] HONG L M, YAN L, XIN Z M, 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.
- [20] DAI W J, YANG H, XU B, et al. Human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells (hUC-MSCs) alleviate excessive autophagy of ovarian granular cells through VEGFA/PI3K/AKT/mTOR pathway in premature ovarian failure rat model[J]. J Ovarian Res, 2023, 16(1): 198.
- [21] JIAO W L, MI X, YANG Y J, et al. Mesenchymal stem cells combined with autocrosslinked hyaluronic acid improve mouse ovarian function by activating the PI3K-AKT pathway in a paracrine manner [J]. Stem Cell Res Ther, 2022, 13(1): 49.
- [22] CUI L L, BAO H C, LIU Z F, et al. hUMSCs regulate the differentiation of ovarian stromal cells *via* TGF- β 1/Smad3 signaling pathway to inhibit ovarian fibrosis to repair ovarian function in POI rats [J]. Stem Cell Res Ther, 2020, 11(1): 386.
- [23] ZHENG Q, FU X Y, JIANG J Z, et al. Umbilical cord mesenchymal stem cell transplantation prevents chemotherapy-induced ovarian failure *via* the NGF/TrkA pathway in rats [J]. Biomed Res Int, 2019, 2019: 6539294.
- [24] YIN N, WU C T, QIU J P, et al. Protective properties of heme oxygenase-1 expressed in umbilical cord mesenchymal stem cells help restore the ovarian function of premature ovarian failure mice through activating the JNK/Bcl-2 signal pathway-regulated autophagy and upregulating the circulating of CD8⁺CD28⁻ T cells [J]. Stem Cell Res Ther, 2020, 11(1): 49.
- [25] LU X Y, CUI J J, CUI L 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.
- [26] DENG T R, HE J, YAO Q Y, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells improve ovarian function in chemotherapy-induced premature ovarian failure mice through inhibiting apoptosis and inflammation *via* a paracrine mechanism [J]. Reprod Sci, 2021, 28(6): 1718-1732.
- [27] YAN L, WU Y X, LI L, et al. Clinical analysis of human umbilical cord mesenchymal stem cell allotransplantation in patients with premature ovarian insufficiency [J]. Cell Prolif, 2020, 53(12): e12938.
- [28] DING L J, YANG J, WANG B, et al. Transplantation of UC-MSCs on collagen scaffold activates follicles in dormant ovaries of POF patients with long history of

- infertility[J]. *Sci China Life Sci*, 2018, 61(12): 1554-1565.
- [29] CAO M S, ZHAO Y, CHEN T, et al. Adipose mesenchymal stem cell-derived exosomal microRNAs ameliorate polycystic ovary syndrome by protecting against metabolic disturbances [J]. *Biomaterials*, 2022, 288: 121739.
- [30] CHUGH R M, PARK H S, ESFANDYARI S, et al. Mesenchymal stem cell-conditioned media regulate steroidogenesis and inhibit androgen secretion in a PCOS cell model *via* BMP-2[J]. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(17): 9184.
- [31] KALHORI Z, AZADBAKHT M, SOLEIMANI MEHRANJANI M, et al. Improvement of the folliculogenesis by transplantation of bone marrow mesenchymal stromal cells in mice with induced polycystic ovary syndrome[J]. *Cytotherapy*, 2018, 20(12): 1445-1458.
- [32] XIE Q, XIONG X L, XIAO N, et al. Mesenchymal stem cells alleviate DHEA-induced polycystic ovary syndrome (PCOS) by inhibiting inflammation in mice[J]. *Stem Cells Int*, 2019, 2019: 9782373.
- [33] ZHAO Y Y, PAN S H, WU X H. Human umbilical cord mesenchymal stem cell-derived exosomes inhibit ovarian granulosa cells inflammatory response through inhibition of NF- κ B signaling in polycystic ovary syndrome[J]. *J Reprod Immunol*, 2022, 152: 103638.
- [34] QIN W L, WANG J W, HU Q W, et al. Melatonin-pretreated human umbilical cord mesenchymal stem cells improved endometrium regeneration and fertility recovery through macrophage immunomodulation in rats with intrauterine adhesions [J]. *Biol Reprod*, 2023, 109(6): 918-937.
- [35] ZHOU S L, LEI Y, WANG P, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells encapsulated with pluronic F-127 enhance the regeneration and angiogenesis of thin endometrium in rat *via* local IL-1 β stimulation[J]. *Stem Cells Int*, 2022, 2022: 7819234.
- [36] SHI Q, GAO J W, JIANG Y, et al. Differentiation of human umbilical cord Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells into endometrial cells[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2017, 8(1): 246.
- [37] SUN D Y, JIANG Z H, CHEN Y L, 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.
- [38] LI J, HUANG B, DONG L, et al. WJ-MSCs intervention may relieve intrauterine adhesions in female rats *via* TGF- β 1-mediated Rho/ROCK signaling inhibition[J]. *Mol Med Rep*, 2021, 23(1): 8.
- [39] ZHENG Y Y, LI L H, BI X W, et al. circPTP4A2-miR-330-5p-PDK2 signaling facilitates *in vivo* survival of HuMSCs on SF-SIS scaffolds and improves the repair of damaged endometrium [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2022, 2022: 2818433.
- [40] ZHANG D H, DU Q 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 Biomater*, 2023, 167: 205-218.
- [41] SHI Q, WANG D, DING X Y, et al. Exosome-shuttled miR-7162-3p from human umbilical cord derived mesenchymal stem cells repair endometrial stromal cell injury by restricting APOL6 [J]. *Arch Biochem Biophys*, 2021, 707: 108887.
- [42] CAO Y, SUN H X, 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.
- [43] HUANG J R, LI Q, YUAN X H, 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.
- [44] CHEN Y, LI D, ZHANG Z, et al. Effect of human umbilical cord mesenchymal stem cells transplantation on nerve fibers of a rat model of endometriosis [J]. *Int J Fertil Steril*, 2015, 9(1): 71-80.
- [45] TSUJI S, MUKAI T, TSUCHIYA H, et al. Impact of administering umbilical cord-derived mesenchymal stem cells to cynomolgus monkeys with endometriosis [J]. *Reprod Med Biol*, 2023, 22(1): e12540.
- [46] WANG X Q, WU P L, LI X, et al. Extracellular vesicles inhibit proliferation and invasion of ovarian endometrial stromal cells and their expression of SF-1, ER β , and aromatase [J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*, 2021, 12: 666195.
- [47] FENG Y, ZHAN F L, ZHONG Y Y, et al. Effects of human umbilical cord mesenchymal stem cells derived from exosomes on migration ability of endometrial glandular epithelial cells [J]. *Mol Med Rep*, 2020, 22(2): 715-722.
- [48] ZHANG F, LI F Y, LU J H. microRNA-100 shuttled by human umbilical cord MSC-secreted extracellular

- vesicles induces endometriosis by inhibiting HS3ST2[J]. *Cell Signal*, 2023, 102: 110532.
- [49] KURAMOTO G, HAMMAD I A, EINERSON B D, et al. Human mesenchymal stem cell sheets improve uterine incision repair in a rodent hysterotomy model[J]. *Am J Perinatol*, 2022, 39(11): 1212-1222.
- [50] HU Q Q, XIE N, LIAO K D, et al. An injectable thermosensitive Pluronic F127/hyaluronic acid hydrogel loaded with human umbilical cord mesenchymal stem cells and asiaticoside microspheres for uterine scar repair[J]. *Int J Biol Macromol*, 2022, 219: 96-108.
- [51] FAN D Z, WU S Z, YE S X, et al. Umbilical cord mesenchyme stem cell local intramuscular injection for treatment of uterine niche: Protocol for a prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial[J]. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(44): e8480.
- [52] LUO H J, XIAO X M, ZHOU J, et al. Therapeutic influence of intraperitoneal injection of Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells on oviduct function and fertility in rats with acute and chronic salpingitis [J]. *Genet Mol Res*, 2015, 14(2): 3606-3617.
- [53] LI Z, ZHANG Z, CHEN X, et al. Treatment evaluation of Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells using a chronic salpingitis model: an animal experiment[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2017, 8(1): 232.
- [54] 曹梦依, 俎若雯, 杨 宸, 等. 不同子宫内膜准备方案多囊卵巢综合征患者冻融单囊胚移植临床结局的比较[J]. *郑州大学学报(医学版)*, 2024, 59(6): 812-816.
- [55] LIAO W J, TANG X R, LI X M, et al. Therapeutic effect of human umbilical cord mesenchymal stem cells on tubal factor infertility using a chronic salpingitis murine model[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2019, 300(2): 421-429.
- [56] ZHANG C L, LIAO W, LI W Z, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells derived extracellular vesicles alleviate salpingitis by promoting M1-to-M2 transformation[J]. *Front Physiol*, 2023, 14: 1131701.