

DOI:10.3969/j.issn.1004-3845.2024.10.022

干细胞在子宫和卵巢生殖功能方面的研究及应用进展

高圆圆¹, 刘佳佳¹, 卢秋生¹, 高明霞^{2*}

(1. 兰州大学第一临床医学院, 兰州 730000; 2. 兰州大学第一医院生殖医学中心, 兰州 730000)

【摘要】 子宫和卵巢作为女性生殖系统的核心组成部分,其功能的正常发挥对于女性的生育能力至关重要。然而,多种因素如衰老、疾病、损伤等均可导致子宫和卵巢功能的减退或丧失,进而影响女性的生育健康。因此,寻找有效的治疗策略以恢复或增强子宫和卵巢的功能成为当前研究的热点。干细胞作为再生医学领域的一种前沿治疗手段,因其具有多向分化的特性,在恢复女性生育能力方面显示出巨大的应用前景。然而,虽然有关干细胞的研究不断增加,但是关于其在子宫和卵巢生殖功能方面应用的系统性综述和研究相对较少,因此本文综述了干细胞在子宫和卵巢生殖功能方面的研究进展及其应用潜力。

【关键词】 干细胞治疗; 间充质干细胞; 卵巢; 子宫**【中图分类号】** R711.59**【文献标识码】** A

Research and application progress of stem cells in uterine and ovarian reproductive functions

GAO Yuan-yuan¹, LIU Jia-jia¹, LU Qiu-sheng¹, GAO Ming-xia^{2*}

1. The First Clinical Medical College of Lanzhou University, Lanzhou 730000

2. Reproductive Medicine Center, The First Hospital of Lanzhou University, Lanzhou 730000

【Abstract】 The uterus and ovaries are the core components of the female reproductive system, and their normal functions are crucial to female fertility. However, various factors such as aging, disease, injury, etc. can cause the decline or loss of uterine and ovarian functions, thereby affecting women's reproductive health. Therefore, the development of effective treatment strategies to restore or enhance ovarian and uterine function has become a current research hotspot. As a cutting-edge treatment method in the field of regenerative medicine, the application of stem cells shows great application prospects in restoring female fertility due to their multi-directional differentiation characteristics. However, although research on stem cells continues to increase, there are relatively few systematic reviews and studies on their application in uterine and ovarian reproductive functions. Therefore, this article aims to comprehensively review the research and application progress of stem cells in the reproductive functions of the uterus and ovaries.

【Key words】 Stem cell therapy; Mesenchymal stem cell; Ovary; Uterus

(J Reprod Med 2024;33(10):1401-1406)

【收稿日期】 2023-12-12; **【修回日期】** 2024-03-21**【基金项目】** 2024 年甘肃省海智计划项目(GSHZSF2024-08); 甘肃省高校科研创新平台重大培育项目(2024CXPT-16)**【作者简介】** 高圆圆, 女, 陕西榆林人, 硕士研究生, 生殖医学专业, (* 通讯作者)

干细胞是一类具有自我更新和多向分化潜能的未分化原始细胞。根据其来源,它们可分为胚胎干细胞(ESCs)、诱导多能干细胞(iPSCs)和成体干细胞(ASCs)。这些细胞按照其分化程度可进一步分类为单能干细胞、多能干细胞和全能干细胞。ESCs 源自早期胚胎,是一类全能干细胞,具有发展成完整个体的潜能;iPSCs 与 ESCs 类似,是一类多能干细胞,能分化成各种细胞类型;ASCs 通常是多能干细胞,能分化为多种细胞类型,但不具备发展成完整个体的潜能。女性生殖系统是一个高度复杂的生物结构,其中子宫和卵巢扮演着至关重要的角色。子宫是胚胎着床、生长和发育的场所,而卵巢则是卵母细胞产生和激素分泌的器官。这两个器官功能的协同作用确保了女性的生育能力。然而,多种因素如衰老、疾病、损伤等均可导致子宫和卵巢生殖功能的减退或丧失,进而对女性的生育能力产生不利影响。目前,这些情况仍缺乏有效的治疗方法。近年来,干细胞因其独特的治疗潜力在生殖医学领域受到了广泛关注,有望成为改善和治疗子宫和卵巢生殖功能衰退的新方法。因此,本文综述了干细胞在子宫和卵巢生殖功能方面的研究及其应用进展,并探讨其可能的作用机制。

一、ESCs

ESCs 是从人类早期胚胎中提取的细胞,它们具有显著自我复制和长期增殖的潜能,能在体内外分化成各种细胞类型。ESCs 通常通过体外受精获得,在严格控制的受精环境中,当胚胎发展到囊胚阶段(通常由数十至数百个细胞组成)时,可以通过采集内细胞团提取 ESCs。Yoshino 等^[1]发现当小鼠 ESCs 产生的卵巢性腺组织与早期原始生殖细胞或体外来源的原始生殖细胞样细胞(PGCLC)结合时,小鼠生殖细胞在重建的卵泡内能发育成新的卵母细胞,这些卵母细胞可以正常受精并产生后代。然而,由于 ESCs 具有高致瘤性,目前许多研究者建议先在体外诱导 ESCs 分化成目标细胞,然后再将其移植到受损部位,这样可以有效避免畸胎瘤的形成。共培养法是一种简便可行的诱导分化方法,目前已经有研究显示,使用共培养法诱导出的子宫内膜上皮祖细胞,可在体外与人子宫内膜基质细胞共培养,有助于宫腔粘连(IUA)患者子宫内膜的再生^[2]。由于 ESCs 的获取途径较为有限且存在伦理争议,加之其致瘤性和免疫排异反应,因此在临床上的应用

相对受限。

二、iPSCs

iPSCs 是一种通过成体细胞重新编程获得的多能性细胞,因其来源于自身成体细胞,故发生免疫排斥的可能性较小,且避免了使用胚胎的伦理问题,因此被视为 ESCs 的一种潜在替代方案。Pierson 等^[3]发现在转录因子的作用下,iPSCs 能够分化为颗粒样细胞和 PGCLC,当这些细胞共培养时,它们能够形成类似卵泡的结构,促进卵母细胞成熟,为生殖细胞的分化和发育提供新的研究模型。Elias 等^[4]发现 iPSCs 原位移植后可以分化为功能性卵母细胞,且可以帮助性腺毒性烷化剂预处理后丧失生殖功能的小鼠恢复内分泌功能和生育能力。Gong 等^[5]发现 iPSCs 衍生的苗勒管样细胞可进一步分化为子宫内膜上皮细胞和基质细胞,是一种能够同时修复子宫内膜上皮细胞和基质细胞的新型种子细胞。

此外,由于缺乏疾病特异性模型,许多疾病的病理机制仍未被完全阐明,而 iPSCs 技术可以产生患者特异性细胞,成为疾病建模的有力工具。例如,已经成功建立了来自多囊卵巢综合征(PCOS)患者的 iPSCs 模型^[6]。

iPSCs 来源便捷、免疫原性较低、伦理问题较小,在细胞移植、组织修复和建立疾病模型方面具有巨大的潜力,但也存在一些不足,比如其操作复杂且重编程效率低、有诱导突变可能,且其安全性和有效性尚未得到有效验证,故还需进一步研究。

三、ASCs

(一)人脐带间充质干细胞(hUC-MSCs)

hUC-MSCs 最早从脐带的华尔通氏胶区域分离获得,可以迁移到受损组织或炎症区域,并发育成 3 个独立的胚层,能够帮助组织愈合,具有组织修复、免疫反应调节和抗癌能力。

Liu 等^[7]发现 hUC-MSCs 治疗后显著增加小鼠雌二醇和卵泡刺激素水平,还可以增加小鼠卵巢中原始卵泡、发育期卵泡和排卵前卵泡的数量,并通过输卵管中的纤毛再生挽救输卵管形态从而促进生育力的恢复。Zhang 等^[8]发现 hUC-MSCs 移植后,环磷酰胺诱导的早发性卵巢功能不全(POI)大鼠模型卵巢功能的基本指标已经恢复,大鼠的卵巢功能有所改善,这为 hUC-MSCs 治疗 POI 的临床应用提供

了实验依据。Hua 等^[9]发现 hUC-MSCs 移植后子宫内膜修复、血管生成增加、炎症得以抑制,在兔 IUA 模型中表现出显著的治疗效果。此外,Zhang 等^[10]发现 hUC-MSCs 移植后可以促进薄型子宫内膜大鼠内膜形态和功能的恢复。但是,hUC-MSCs 也不总是有益的,Tsui 等^[11]发现腹膜内给予 hUC-MSCs 会加剧非人灵长类动物模型中的子宫内膜异位症。

总而言之,hUC-MSCs 获取过程中对母婴风险低,无须侵入性操作,且伦理争议较小,是研究和应用的优先选择之一。

(二)骨髓间充质干细胞(BMSCs)

BMSCs 是早期从骨髓中分离出的多能干细胞,存在于骨髓及其他多种组织中。BMSCs 能够促进猕猴卵泡再生、改善卵巢组织结构、减少卵巢颗粒细胞凋亡、抑制卵巢纤维化进展、促进血管再生,延缓甚至逆转猕猴卵巢衰老^[12]。此外,Wang 等^[13]研究发现 BMSCs 可以迁移到大鼠子宫内膜,修复受损的子宫内膜,改善子宫内膜的容受性。Volkova 等^[14]还发现 BMSCs 具有抗炎、抗氧化和免疫调节作用,经静脉给药的 BMSCs 对于盆腔炎小鼠的生育功能恢复显示出积极的治疗效果。BMSCs 移植后可通过增加子宫内膜腺体的数量、减少纤维化,促进雌激素受体和孕激素受体表达来修复受损的大鼠子宫内膜^[15]。

BMSCs 是目前研究较多的间充质干细胞,分离提纯技术较为成熟,但取材较为困难,需进行有创手术,且随着患者年龄的增加,其分化能力会降低,因而在临床上的应用相对受限。

(三)经血间充质干细胞(MenSCs)

MenSCs 是从女性月经血中分离出的一类干细胞。余柯达等^[16]发现 MenSCs 及其培养液可有效改善 POI 小鼠的卵巢功能,并可提升其生育能力。Zafardoust 等^[17]进行的一项临床试验发现,将 MenSCs 注射到卵巢低反应(POR)女性的卵巢中可以提高抗苗勒管激素(AMH)水平、窦卵泡计数和自然妊娠率,可能是治疗 POR 患者的可行选择。Zafardoust 等^[18]还发现 MenSCs 改善了部分卵巢早衰患者的卵巢功能和月经周期。

MenSCs 移植还通过促进子宫内膜细胞增殖和子宫内膜波形蛋白、角蛋白 18、CD34 及血管内皮生长因子表达,有利于薄型子宫内膜大鼠宫腔形态和

功能的恢复,从而提高薄型子宫内膜大鼠子宫的内膜容受性并改善其生育能力^[19]。自体 MenSCs 的宫腔内移植可以使难治性 IUA 患者的子宫内膜再生、经血增多和妊娠率增加^[20]。此外,MenSCs 还在盆腔脱垂的修复及宫颈癌的抗肿瘤作用中展现出潜力。

与其他来源的干细胞相比,MenSCs 的获取过程无创、简便,来源充足、伦理争议低,但 MenSCs 利用率低。后期还需要更进一步规范 MenSCs 的收集及提取流程,需要更多的临床前研究以探讨其最佳治疗方案。

(四)脂肪间充质干细胞(ADSCs)

ADSCs 源自脂肪组织,通过脂肪抽吸或切除手术可以提取相对丰富的 ADSCs。Ai 等^[21]发现 ADSCs 移植可减少大鼠卵巢颗粒细胞的凋亡和促黄体生成素的分泌,增加原始卵泡、初级卵泡和成熟卵泡的数量以及 AMH 和雌二醇的分泌,还可改善环磷酸胺损伤的大鼠卵巢微环境。邢彦彦等^[22]研究发现,在大鼠卵巢自体移植过程中加入 ADSCs 后,可增加移植卵巢组织的血管形成,减少细胞凋亡和卵泡丢失,从而改善移植卵巢组织的结构和功能,提升卵巢组织移植的成功率,并延长移植卵巢组织的寿命。

此外,ADSCs 移植还可以增加子宫内膜损伤模型大鼠的子宫内膜微血管密度、子宫内膜厚度和腺体数量,可以改善模型大鼠子宫内膜损伤,可能是 IUA 的一种新疗法^[23]。

ADSCs 来源丰富,但其同样需有创获得,且其分化能力与机体密切相关,自我更新能力有限,故在应用上存在一定的局限性。

(五)子宫内膜间充质干细胞(EMSCs)

EMSCs 是存在于子宫内膜组织中的一种干细胞。李瑞娇等^[24]发现 EMSCs 移植后可以增加薄型子宫内膜小鼠的内膜厚度和妊娠率,对薄型子宫内膜小鼠的生育力恢复有显著的治疗作用。EMSCs 与黄体酮的联合应用,能有效抑制小鼠子宫内膜癌的生长,这为年轻子宫内膜癌患者保持生育力提供了新的治疗策略^[25]。

此外,EMSCs 和雌激素的联合治疗能促使大鼠受损子宫内膜再生,逆转纤维化,改善大鼠内膜微环境,显著提升 IUA 大鼠的治疗效果^[26]。

EMSCs 具有来源丰富、相对容易获取和增

殖能力较高等优势,但其采集方法有一定侵入性。

(六)人羊膜间充质干细胞(hAMSCs)

hAMSCs 是来源于人羊膜的一种间充质干细胞。Liu 等^[27]观察到 hAMSCs 移植后,改善了小鼠卵巢形态、卵泡数量和 AMH 水平,恢复了发情周期,从而改善了小鼠卵巢功能及生育力。Ling 等^[28]发现 hAMSCs 移植后通过旁分泌机制可改善 POI 大鼠的卵巢功能,抑制环磷酰胺诱导的颗粒细胞凋亡,促进血管生成,调节卵泡发育,从而部分减少 POI 大鼠卵巢损伤。Ding 等^[29]发现 hAMSCs 显著促进了卵巢自然衰老小鼠模型卵巢颗粒细胞的增殖率和标志物表达水平,通过分泌表皮生长因子和肝细胞生长因子提高增殖率、抑制细胞凋亡率,将卵巢卵泡总数和激素水平提升至正常水平。此外, hAMSCs 移植促进 IUA 大鼠模型损伤后子宫内膜再生^[30]。

hAMSCs 通常从剖宫产或自然分娩后的胎盘中获得,易于获取,取材便利,可重复性采集且对供者无不利影响,但其体外分离较为困难,仍需进一步深入研究。

(七)人羊膜上皮干细胞(hAECs)

hAECs 来自人羊膜的最内层,直接与羊水接触。Wang 等^[31]发现注射 hAECs 于卵巢早衰模型小鼠体内,可以迁移到卵巢并分化为颗粒细胞,提升 AMH 的表达。Zhang 等^[32]发现 hAECs 可以显著抑制由肿瘤坏死因子- α 介导的颗粒细胞凋亡,并减少化学损伤小鼠卵巢的炎症反应,促进各级卵泡数量的增加,从而改善小鼠卵巢功能。Li 等^[33]发现 hAECs 治疗后, IUA 小鼠子宫内膜血管生成增加、基质细胞增殖和子宫内膜形态得到改善,说明 hAECs 具有修复 IUA 小鼠受损子宫的潜力,且能改善其妊娠结局。Motedayyen 等^[34]观察到 hAECs 能够通过挽救母体免疫异常、抑制 T 细胞活化和减少活化的促炎细胞因子的产生来治疗不明原因的复发性流产。此外, hAECs 注射于大鼠子宫瘢痕周围后,通过上调血管内皮生长因子-A 促进血管生成,并通过上调基质金属蛋白酶-8 减少胶原沉积,对大鼠子宫瘢痕进行修复,同时改善其妊娠结局^[35]。

hAECs 和 hUC-MSCs 均可从胎盘中获得,取材便利,对恢复子宫和卵巢生育功能具有一定的治

疗作用,但其具体作用机制仍需进一步阐明。

(八)羊水干细胞(hAFSCs)

hAFSCs 是来自胎儿羊水的干细胞。Huang 等^[36]发现 hAFSCs 可以增加小鼠卵泡数量、抑制颗粒细胞凋亡和改善性激素水平,通过恢复 DNA 受损基因的表达来恢复生理衰老小鼠的卵巢功能。Xiao 等^[37]发现 hAFSCs 可以通过预防卵泡闭锁和维持健康的卵泡来挽救卵巢早衰小鼠的生殖能力。Ganime Aygün 等^[38]比较了 hUC-MSCs、hAFSCs 和 hUC-MSCs + hAFSCs 组对大鼠腹腔粘连模型中子宫和卵巢的影响发现,与对照组相比, hUC-MSCs、hAFSCs 和 hUC-MSCs + hAFSCs 组的子宫内膜腺体、子宫内膜血管和原始卵泡计数显著增高,其中 hAFSCs 组大鼠的子宫内膜血管数量最多,原始卵泡数量最高。此外, Prasongchean 等^[39]发现 hAFSCs 不仅能减少禽类组织损伤,还能增加受损胚胎的存活率,从而为组织修复提供了重要的策略。

hAFSCs 的优势为取材较为便利,安全性高,但不足之处是分离提纯较为困难,故在提取的方法和技术上还需要进一步优化。

四、总结与展望

众多研究已经展现了干细胞在生殖医学领域的巨大应用潜力,尤其是在恢复生育能力方面。干细胞移植到体内后,能定向迁移到受损部位,进行特定的分化,并产生相应的细胞因子。这些细胞因子有助于修复受损组织、促进血管增生、抗纤维化、减轻氧化应激、抗炎与免疫调节,从而促进卵巢与子宫的生殖功能恢复。然而,干细胞从研究转化为临床应用的过程中仍面临许多挑战,干细胞移植可能伴随着致癌风险,且其长期安全性尚未得到充分确认。目前,大量的干细胞研究仍局限于动物模型和体外实验阶段,其确切的作用机制、长期疗效及临床应用有待进一步探究。此外,我国在干细胞的提取和应用方面尚缺少统一的规范标准。因此,在生殖医学领域,干细胞的研究前景仍然十分广阔。未来的工作需要更多基础研究来不断建立和完善其理论基础,以及开展更多的临床前研究来明确干细胞的最佳使用剂量、部位和时机,并全面评估其长期治疗的安全性、有效性及稳定性。

【参 考 文 献】

- [1] Yoshino T, Suzuki T, Nagamatsu G, et al. Generation of

- ovarian follicles from mouse pluripotent stem cells [J]. *Science*, 2021, 373: eabe0237.
- [2] 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: 3935-3946.
- [3] Pierson Smela MD, Kramme CC, Fortuna PRJ, et al. Directed differentiation of human iPSCs to functional ovarian granulosa-like cells via transcription factor overexpression [J]. *eLife*, 2023, 12: e83291.
- [4] Elias KM, Ng NW, Dam KU, et al. Fertility restoration in mice with chemotherapy induced ovarian failure using differentiated iPSCs [J]. *EBioMedicine*, 2023, 94: 104715.
- [5] Gong L, Nie N, Shen X, et al. Bi-potential hPSC-derived Müllerian duct-like cells for full-thickness and functional endometrium regeneration [J]. *NPJ Regen Med*, 2022, 7: 68.
- [6] Min Z, Gao Q, Zhen X, et al. New insights into the genic and metabolic characteristics of induced pluripotent stem cells from polycystic ovary syndrome women [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2018, 9: 210.
- [7] Liu Q, Zhang J, Tang Y, et al. The effects of human umbilical cord mesenchymal stem cell transplantation on female fertility restoration in mice [J]. *Curr Gene Ther*, 2022, 22: 319-330.
- [8] Zhang M, Xie T, Dai W, et al. Umbilical cord mesenchymal stem cells ameliorate premature ovarian insufficiency in rats [J]. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2022, 2022: 9228456.
- [9] Hua Q, Zhang Y, Li H, et al. Human umbilical cord blood-derived MSCs trans-differentiate into endometrial cells and regulate Th17/Treg balance through NF- κ B signaling in rabbit intrauterine adhesions endometrium [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2022, 13: 301.
- [10] Zhang L, Li Y, Dong YC, et al. Transplantation of umbilical cord-derived mesenchymal stem cells promotes the recovery of thin endometrium in rats [J]. *Sci Rep*, 2022, 12: 412.
- [11] 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: e12540.
- [12] 田川, 朱向情, 杨再玲, 等. 骨髓间充质干细胞调控猕猴卵巢的衰老 [J]. *中国组织工程研究*, 2022, 26: 985-991.
- [13] Wang G, Ren C, Jiang J. Effects of bone marrow mesenchymal stem cells on repair and receptivity of damaged endometrium in rats [J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2021, 47: 3223-3231.
- [14] Volkova N, Yukhta M, Goltsev A. Mesenchymal stem cells in restoration of fertility at experimental pelvic inflammatory disease [J]. *Stem Cells Int*, 2017, 2017: 2014132.
- [15] Wang J, Ju B, Pan C, et al. Application of bone marrow-derived mesenchymal stem cells in the treatment of intrauterine adhesions in rats [J]. *Cell Physiol Biochem*, 2016, 39: 1553-1560.
- [16] 余柯达, 毛佳婷, 柴娟, 等. 经血间充质干细胞及其培养液对化疗致早发性卵巢功能不全小鼠的治疗作用 [J]. *生殖医学杂志*, 2023, 32: 1544-1550.
- [17] Zafardoust S, Kazemnejad S, Fathi-Kazerooni M, et al. The effects of intraovarian injection of autologous menstrual blood-derived mesenchymal stromal cells on pregnancy outcomes in women with poor ovarian response [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2023, 14: 332.
- [18] Zafardoust S, Kazemnejad S, Darzi M, et al. Intraovarian administration of autologous menstrual blood derived-mesenchymal stromal cells in women with premature ovarian failure [J]. *Arch Med Res*, 2023, 54: 135-144.
- [19] 王甜, 谭季春. 月经干细胞对薄型子宫内膜大鼠的治疗修复作用 [J]. *浙江大学学报(医学版)*, 2023, 52: 13-23.
- [20] 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 Obstet Gynaecol Res*, 2020, 46: 2347-2355.
- [21] Ai G, Meng M, Guo J, et al. Adipose-derived stem cells promote the repair of chemotherapy-induced premature ovarian failure by inhibiting granulosa cells apoptosis and senescence [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2023, 14: 75.
- [22] 邢彦彦, 丁海遐, 赵玮, 等. 大鼠脂肪间充质干细胞改善大鼠自体卵巢移植效果 [J]. *生殖医学杂志*, 2020, 29: 225-230.
- [23] Shao X, Ai G, Wang L, et al. Adipose-derived stem cells transplantation improves endometrial injury repair [J]. *Zygote*, 2019, 27: 367-374.
- [24] 李瑞娇, 张汝月, 郭兴萍, 等. 子宫内膜间充质干细胞对小鼠模型薄型子宫内膜的修复作用 [J]. *生殖医学杂志*, 2021, 30: 68-75.
- [25] Xu Y, Hu J, Lv Q, et al. Endometrium-derived mesenchymal stem cells suppress progression of endometrial cancer via the DKK1-Wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2023, 14: 159.
- [26] Wang X, Bao H, Liu X, et al. Effects of endometrial stem cell transplantation combined with estrogen in the repair of endometrial injury [J]. *Oncol Lett*, 2018, 16: 1115-1122.
- [27] Liu R, Zhang X, Fan Z, et al. Human amniotic mesenchymal stem cells improve the follicular microenvironment to recover ovarian function in premature ovarian failure mice [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10: 299.
- [28] Ling L, Feng X, Wei T, et al. Human amnion-derived mesenchymal stem cell (hAD-MSC) transplantation improves ovarian function in rats with premature ovarian insufficiency (POI) at least partly through a paracrine mechanism [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10: 46.
- [29] Ding C, Zou Q, Wang F, et al. Human amniotic mesenchymal

- stem cells improve ovarian function in natural aging through secreting hepatocyte growth factor and epidermal growth factor[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2018,9:55.
- [30] Gan L,Duan H,Xu Q, et al. Human amniotic mesenchymal stromal cell transplantation improves endometrial regeneration in rodent models of intrauterine adhesions[J]. *Cytotherapy*, 2017,19:603-616.
- [31] Wang F,Wang L,Yao X, et al. Human amniotic epithelial cells can differentiate into granulosa cells and restore folliculogenesis in a mouse model of chemotherapy-induced premature ovarian failure[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2013, 4:124.
- [32] Zhang Q,Xu M,Yao X, et al. Human amniotic epithelial cells inhibit granulosa cell apoptosis induced by chemotherapy and restore the fertility[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2015,6:152.
- [33] Li B,Zhang Q,Sun J, et al. Human amniotic epithelial cells improve fertility in an intrauterine adhesion mouse model[J]. *Stem Cell Res Ther*,2019,10:257.
- [34] Motedayyen H, Rezaei A, Zarnani AH, et al. Human amniotic epithelial cells inhibit activation and pro-inflammatory cytokines production of naive CD4 + T cells from women with unexplained recurrent spontaneous abortion [J]. *Reprod Biol*,2018,18:182-188.
- [35] 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*,2021,12:207.
- [36] Huang B, Ding C, Zou Q, et al. Human amniotic fluid mesenchymal stem cells improve ovarian function during physiological aging by resisting DNA damage [J]. *Front Pharmacol*,2020,11:272.
- [37] Xiao GY,Liu IH,Cheng CC, et al. Amniotic fluid stem cells prevent follicle atresia and rescue fertility of mice with premature ovarian failure induced by chemotherapy[J/OL]. *PloS One*,2014,9:e106538.
- [38] Ganime Aygün E,Tümentemur G. Effects of stem cells and amniotic fluid on uterus and ovaries in a rat model of abdominal adhesions; a controlled study [J]. *J Turk Ger Gynecol Assoc*,2022,23:154-166.
- [39] Prasongchean W,Bagni M,Calzarossa C, et al. Amniotic fluid stem cells increase embryo survival following injury[J]. *Stem Cells Dev*,2012,21:675-688.

[编辑:郭永]