

·综述·

脐带间充质干细胞治疗造血干细胞移植术后卵巢早衰的研究进展

彭惊龙^{1,2} 张潇月² 王红美²

【摘要】 卵巢早衰(POF)是造血干细胞移植术后常见并发症,主要由放化疗引起的卵巢毒性损伤导致,同时涉及细胞凋亡、血管损伤、免疫微环境紊乱及氧化应激与自噬等复杂机制。POF对女性患者生育能力以及长期生活质量均有深远影响,探寻切实有效的卵巢修复方法是亟待解决的关键问题。脐带间充质干细胞(UC-MSCs)因其低免疫原性等优势,近年成为POF治疗的研究热点。临床前研究表明,UC-MSCs可通过分化与组织修复、促血管生成与抗纤维化、免疫调节与抗炎、抗氧化与调节自噬等多种机制,展现出修复卵巢功能的潜力。不同注射途径(如静脉和局部注射)均显示出显著疗效。尽管如此,目前临床研究尚处于初步阶段,仅有小规模试验和病例报道表明UC-MSCs具有一定疗效,其长期安全性和标准化治疗方案仍需进一步研究和验证。

【关键词】 卵巢早衰; 造血干细胞移植; 脐带间充质干细胞; 功能修复

Recent advances in umbilical cord mesenchymal stem cell therapy for premature ovarian failure following hematopoietic stem cell transplantation Peng Jinglong^{1,2}, Zhang Xiaoyue², Wang Hongmei². ¹Department of Pediatrics, School of Clinical Medicine, Shandong Second Medical University, Weifang 261000, China; ²Department of Pediatrics, Shandong Provincial Qianfoshan Hospital, the First Affiliated Hospital of Shandong First Medical University, Jinan 250000, China
Corresponding author: Wang Hongmei, Email: whtwhm2021@163.com

【Abstract】 Premature ovarian failure (POF) is a common complication after hematopoietic stem cell transplantation in patients, which is mainly caused by ovarian toxicity induced by radiotherapy and chemotherapy, and involves complex mechanisms such as cells apoptosis, vascular injury, immune microenvironmental disturbances, oxidative stress and autophagy. POF has a profound impact on female patients' fertility and long-term quality of life, searching for effective ovarian repair methods is a critical issue that needs to be urgently addressed. Umbilical cord mesenchymal stem cells (UC-MSCs) have become a hotspot for POF treatment in recent years due to their low immunogenicity and other advantages. Preclinical studies have shown that UC-MSCs demonstrate potential for repairing ovarian function through various mechanisms such as differentiation and tissue repair, promoting angiogenesis and anti-fibrosis, immune regulation and anti-inflammation, and antioxidation and autophagy regulation. Different routes of injection (e.g. intravenous and local) have shown significant efficacy. Nevertheless, clinical studies are still in the preliminary stage, only small-scale trials and case reports have demonstrated the efficacy of UC-MSCs. Their long-term safety and standardised therapeutic regimens still require further research and validation.

【Key words】 Premature ovarian failure; Hematopoietic stem cell transplantation; Umbilical cord mesenchymal stem cells; Function repair

造血干细胞移植(hematopoietic stem cell transplantation, HSCT)后的性腺损伤在临床较为常见,尤其是接受全身放

疗和高剂量化疗的患者。这些损伤常导致性激素分泌失调、青春期发育异常及成年后的不孕不育。在女性患者中,性腺损伤常表现为卵巢早衰(premature ovarian failure, POF)。根据现有文献报道,接受HSCT的女性患者在治疗后发生POF的比例为44%~100%不等^[1]。尽管POF的发病机制尚不完全明确,但其对女性患者生活质量的影响深远。因此,恢复卵巢功能、改善生育力,并最终提升患者的生活质量,已

DOI: 10.3877/cma.j.issn.2095-1221.2025.04.008

基金项目: 山东省齐鲁干细胞工程有限公司研究项目(QLsco12023008)

作者单位: 261000 潍坊, 山东第二医科大学临床医学院¹; 250000 济南, 山东第一医科大学第一附属医院(山东省千佛山医院)儿童血液科²

通信作者: 王红美, Email: whtwhm2021@163.com

成为当前研究的重点。脐带间充质干细胞(umbilical cord mesenchymal stem cells, UC-MSCs)作为一种具有自我修复和再生潜力的细胞来源,近年来在治疗不孕症及卵巢功能衰竭方面展现广泛的应用前景^[2]。尽管动物 POF 模型研究表明,UC-MSCs 在修复卵巢功能方面表现出积极的效果,但目前体内研究和临床试验方面的报道较少,且其临床疗效与安全性仍需进一步验证。

1 POF 的病因及发病机制

HSCT 后并发 POF 主要源于预处理阶段大剂量化疗或放疗对卵巢的毒性损伤^[3],以及移植后并发症及其相关治疗带来的损害。这些因素通过多种途径协同作用,导致卵巢功能衰竭(图1)。

1.1 直接细胞损伤与凋亡

在接受 HSCT 前的预处理阶段,烷基化剂(如环磷酰胺)和铂类化合物(如顺铂)等化疗药物,通过破坏 DNA 合成或诱导 DNA 损伤,直接消耗卵巢原始卵泡储备^[4]。同时,放疗通过伽马射线和 X 射线产生的自由基直接损伤卵巢细胞

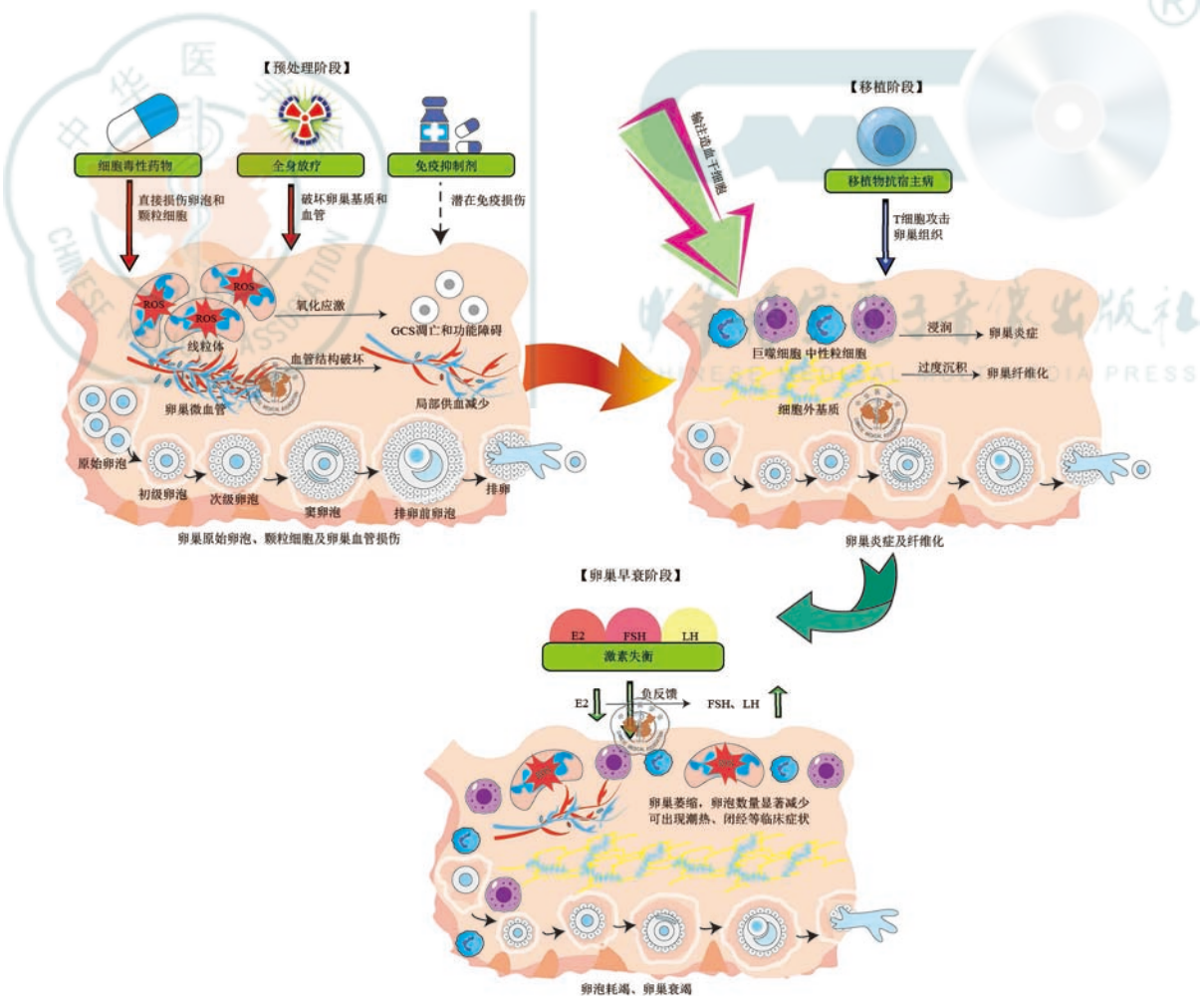
DNA,严重时可导致卵巢细胞 DNA 双链断裂^[5]。这种直接的细胞毒性促使卵母细胞和卵巢颗粒细胞(granulosa cells, GCs)通过 Bax/Bcl-2 途径和 Caspase 级联反应加速凋亡,最终导致卵巢储备减少和功能衰竭^[6]。

1.2 微血管损伤与卵巢纤维化

放化疗不仅限于直接的细胞毒性,还会通过激活炎症过程,诱发血管内皮细胞凋亡,破坏卵巢血管结构,导致局部血流灌注不足^[7],使卵母细胞和卵泡暴露于缺血缺氧环境,严重影响其生理功能。此外,卵巢基质细胞凋亡和间质细胞过度增殖,共同导致细胞外基质(extracellular matrix, ECM)过度沉积,引起卵巢纤维化,进一步阻碍卵泡发育与激素分泌^[8]。

1.3 免疫微环境紊乱

预处理方案、供者来源、人类白细胞抗原(human leukocyte antigen, HLA)配型及移植抗宿主病(graft-versus-host disease, GVHD)等多重因素,均可导致免疫细胞和细胞因子失衡。研究表明,供者来源及 HLA 配型可通过影响免疫重建及免疫紊乱,进而影响免疫微环境^[9]。这种免疫重建的不平衡可能增加感染和 GVHD 的风险,从而



注: ROS 为活性氧; GCs 为颗粒细胞; E2 为雌二醇; FSH 为促卵泡生成素; LH 为促黄体生成素; 红色箭头为直接损伤; 蓝色箭头为免疫机制; 绿色箭头为激素变化; 虚线箭头为潜在或间接作用

图1 造血干细胞移植导致卵巢早衰的相关机制(Adobe Illustrator 2023 绘图软件绘制)

间接影响卵巢等器官的功能。研究表明 GVHD 可通过供体 T 细胞浸润破坏卵泡结构^[10]。尽管免疫抑制剂用于治疗 GVHD,但其可能通过影响胸腺及免疫细胞重建,进一步削弱卵巢的免疫调节功能,从而诱发 POF^[11]。

1.4 氧化应激与细胞自噬

在 POF 的发病机制中,氧化应激是关键因素。化疗和放疗产生的活性氧(reactive oxygen species, ROS)破坏氧化系统与抗氧化系统的平衡,不仅诱发细胞凋亡,还激活细胞自噬^[12]。自噬作为细胞应激反应的调节机制,在卵巢功能失调和内分泌紊乱中也起着重要作用。在卵泡发育过程中,卵泡膜间质细胞(theca-interstitial cells, TICs)的自噬也参与其中^[13]。

2 UC-MSCs 治疗 POF 的作用机制

POF 是 HSCT 后的常见并发症,传统激素替代疗法虽能短期恢复激素水平,但无法逆转卵巢损伤,并可能增加癌症风险^[14]。因此,亟需寻找更安全、有效的治疗方式。近年来,UC-MSCs 因其低致瘤性、低免疫原性、易于获取及伦理问题较少等优势,在 POF 治疗中表现出巨大的临床前应用潜力^[2]。UC-MSCs 通过多种机制促进卵巢功能恢复,与 POF 的病理机制形成对应关系^[15-16]。

2.1 分化潜能与组织修复

针对放化疗造成的细胞直接损伤,UC-MSCs 发挥着强大的修复作用。首先,UC-MSCs 具有多向分化潜能,能够分化为卵母细胞样细胞及 GCs,直接补充受损的细胞群体^[17]。其次,UC-MSCs 通过分泌多种生长因子,如神经生长因子(nerve growth factor, NGF),激活 TrkA 信号通路,抑制 GCs 凋亡并促进其增殖^[18]。在胶原支架上培养的 UC-MSCs 更能增强卵泡发育和功能恢复^[19]。

2.2 促进血管生成与抗纤维化

为应对微血管损伤和纤维化,UC-MSCs 可通过分泌血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)等,促进卵巢血管生成,改善局部供血^[20]。同时,UC-MSCs 可通过下调 TGF- β 1/Smad3 信号通路抑制 ECM 过度沉积,从而减轻卵巢纤维化,为卵泡发育创造有利环境^[21]。UC-MSCs 还能通过 SDF-1/CXCR4 信号轴实现向受损卵巢的归巢和迁移,精准地发挥修复作用^[16]。

2.3 调节免疫与抗炎作用

UC-MSCs 具有强大的免疫调节能力。它们能通过旁分泌作用,抑制促炎因子表达,增加抗炎因子水平,从而减轻卵巢的炎症反应^[22]。例如,经血红素加氧酶-1(heme oxygenase-1, HO-1)转染的 UC-MSCs 能够有效调节 CD8⁺CD28⁺ T 细胞的比例,纠正免疫失衡^[23],从而缓解免疫介导的卵巢损伤。

2.4 抗氧化与自噬调控

UC-MSCs 能够减轻氧化应激。研究发现,治疗后卵巢中的超氧化物歧化酶 1(superoxide dismutase 1, SOD1)等抗氧化物质减少,同时 ROS 水平降低,氧化应激反应降低,

UC-MSCs 可能通过提高线粒体功能,减轻卵巢损伤^[24]。此外,UC-MSCs 还可通过调控 AMPK/mTOR 和 VEGFA/PI3K/AKT/mTOR 等信号通路,将细胞自噬水平调节至正常范围,从而减少 GCs 和 TICs 的凋亡,保护卵巢功能^[13,25]。

3 UC-MSCs 治疗 POF 的研究进展

3.1 临床前研究

在 POF 动物模型中,UC-MSCs 显示出良好的治疗效果(表 1)。不同的注射途径,如静脉注射和局部注射,均有助于改善卵巢功能、促进卵泡生成与成熟以及恢复卵巢激素水平。静脉注射研究显示,UC-MSCs 可通过多条信号通路,如转化生长因子- β 1(transforming growth factor- β 1, TGF- β 1)/Smad3、AMPK/mTOR 和 PI3K/AKT,减少卵巢纤维化、抑制 GCs 凋亡并促进其增殖,同时调控线粒体动态平衡并改善氧化应激损伤^[13,21,26]。研究还表明,UC-MSCs 给药前预处理(如缺氧和热休克)能提升 UC-MSCs 疗效^[27]。局部注射结合组织工程技术(如胶原支架或透明质酸凝胶)进一步增强 UC-MSCs 的治疗效果,延长细胞在卵巢内的滞留时间,促进卵泡存活和血管生成,并减轻卵巢纤维化^[19,28]。此外,3D UC-MSCs 球体原位输注通过缺氧环境刺激血管生成因子分泌,减少氧化应激并抑制 GCs 凋亡和自噬^[29]。

3.2 临床研究

在动物模型中,UC-MSCs 显示出良好的治疗效果,但临床研究仍较为有限,主要集中在小规模病例报告和初步临床试验。

目前,由于政策环境与监管制度、医疗需求与患者群体等可能因素,国外暂无 UC-MSCs 治疗 POF 的相关报道,其相关研究主要来源于中国,规模最大的临床研究来自 Yan 等^[33]报道,该研究纳入 61 例 POF 女性患者采用阴道超声引导下原位注射 UC-MSCs,每侧卵巢注射剂量为 0.5×10^7 细胞/100 μ L。结果显示,首次注射 31.3 % (19/61)、第 2 次注射 11.8 % (6/50) 和第 3 次注射 13.3 % (4/30) 的患者获得成熟卵泡计数(mature follicle count, MFC),表明治疗后患者卵泡发育功能呈现改善趋势。该研究的关键发现包括:(1)移植术前较高的窦卵泡计数(antral follicle count, AFC)和较短的闭经时间是预测良好疗效的重要因素;(2)尽管不同供体来源的 UC-MSCs(研究中分为 1 号系和 2 号系)在诱导 MFC 发展的比例上差异无统计学意义(分别为 33.3 % 和 30.0 %),但鉴于样本量较小,仍不能排除治疗存在异质性的可能;(3)3 例接受单侧注射的患者仅在注射侧卵巢出现卵泡发育,这直接支持 UC-MSCs 治疗的局部有效性;(4)在短时间(<1 年)闭经的 POF 患者中,有 4 例患者在 UC-MSCs 移植术后成功受孕并产下健康婴儿。

除上述研究外,一些个案报道也展示积极的治疗前景。例如, Igboeli 等^[34]报道 2 例 POF 女性患者在接受自体间充质干细胞卵巢内注射后,雌激素水平升高,绝经症状得到缓解。Ding 等^[35]将 UC-MSCs 与可降解胶原蛋白支架结合对 1 例女性患者进行卵巢内注射,结果显示卵巢血流改善,休

表 1 脐带间充质干细胞治疗 POF 的临床前研究总结

动物模型	造模药物	UC-MSCs 类型	注射方式	研究结论	参考文献
雌性 Wistar 大鼠	顺铂	UC-MSCs	静脉注射	通过 TGF- β 1/Smad3 信号通路抑制卵巢组织纤维化有助于卵巢功能的恢复。	Cui 等 ^[21]
雌性 Wistar 大鼠	顺铂	UC-MSCs	静脉注射	通过调节 AMPK/mTOR 自噬通路降低 TICs 自噬水平,减轻 TICs 的凋亡	Lu 等 ^[22]
雌性 Wistar 大鼠	顺铂	缺氧预处理的 UC-MSCs	静脉注射	可诱导外泌体的总蛋白浓度显著增加,通过靶向 PTEN/PI3K/AKT/mTOR 信号通路,通过 miR-205-5p 的转移,增强血管生成	Qu 等 ^[30]
雌性 C57BL/6 小鼠	环磷酰胺 / 白消安	HO-1/shho-1-UC-MSCs	静脉注射	可激活 JNK/Bcl-2 信号通路调控的自噬,上调 CD8 ⁺ CD28 ⁺ T 细胞循环	Yin 等 ^[23]
雌性 C57BL/6J 小鼠	环磷酰胺	HUC-MSCs	静脉注射	调节 GSK-3 β 介导的卵泡细胞线粒体动态平衡,减少 GSK-3 β 表达,减轻卵巢损伤	Xiong 等 ^[31]
雌性西藏微型猪	环磷酰胺	UC-MSCs	静脉注射	降低卵巢细胞凋亡率,增加 p-AKT、p-ERK1/2 和 BAX 的表达,降低 Bcl-2 的表达,改善卵巢早衰	Cai 等 ^[32]
雌性 C57BL/6 小鼠	环磷酰胺	胶原支架 /UC-MSCs	卵巢局部注射	促进颗粒细胞的增殖,促进卵巢血管生成,增加 CD31 表达	Yang 等 ^[19]
雌性 C57BL/6J 小鼠	乙烯基环己烯二氧化物	UC-MSCs/HA	卵巢局部注射	延长 UC-MSCs 在卵巢中的滞留时间,增强其分泌功能,激活 PI3K-AKT 通路,促进卵泡存活	Jiao 等 ^[28]
雌性 SD 大鼠	环磷酰胺	3D UC-MSCs 球体	卵巢局部注射	刺激血管内皮生长因子及其他营养因子(HGF、EGF 等)分泌,更能通过旁分泌作用改善 POF,降低氧化应激,阻止 GCs 的凋亡和自噬的能力	Dai 等 ^[29]

注: UC-MSCs 为脐带间充质干细胞; POF 为卵巢早衰; HO-1 为血红素加氧酶 -1; shho-1 为是转染的 RNA 干扰载体,用于特异性沉默血红素加氧酶 -1 基因的表达; HA 为自交联透明质酸凝胶; TGF- β 1 为转化生长因子 β 1; TICs 为卵泡膜间质细胞; GSK-3 β 为糖原合成酶激酶 3 β ; p-AKT 为磷酸化蛋白激酶 B; p-ERK1/2 为磷酸化细胞外调节蛋白激酶; CD31 为血小板内皮细胞黏附分子 -1; HGF 为肝细胞生长因子; EGF 为表皮生长因子; GCs 为颗粒细胞

眠卵泡被激活,并帮助患者实现临床妊娠。这些初步的临床证据表明 UC-MSCs 在治疗 POF 方面具有潜力,但这些研究多为单臂、小样本试验。因此,迫切需要开展大样本、设计严谨的随机对照试验,以明确其长期有效性和安全性,并探索标准化的治疗方案。

3.3 临床应用存在的问题

UC-MSCs 在治疗 POF 方面展现出潜力,但其临床应用仍面临诸多挑战。

3.3.1 治疗时机与输注剂量尚未统一

目前, UC-MSCs 治疗 POF 的时机和最佳输注剂量尚未明确。Tian 等^[36] 建议,对于炎症及自身免疫导致的卵巢衰老,建议在疾病的早中期进行 UC-MSCs 治疗,因为在组织损伤的急性反应期或进展期,损伤组织可以释放更多的炎症因子和促进 UC-MSCs 归巢到损伤组织的因子,微血管损伤也有利于 UC-MSCs 进入组织,组织微环境同样也有利于 UC-MSCs 的定植和分化。He 等^[26] 对小鼠模型的研究显示, BU/CTX 预处理后第 6 天移植 UC-MSCs 显著改善卵巢功能,

促进 GCs 增殖并抑制其凋亡,但在第 9 天或第 12 天移植时疗效减弱或消失。推荐剂量为 $1 \times 10^6 \sim 1 \times 10^7$ 个细胞/kg, 体积不宜过大, UC-MSCs 密度不宜过高,避免 UC-MSCs 聚集造成微血管栓塞。患者的年龄和卵巢损伤程度也显著影响 UC-MSCs 疗效, Wang 等^[37] 研究表明,年龄较轻且卵巢功能未完全丧失的患者更可能获得良好疗效,而损伤严重的患者可能需要更高剂量或更长时间的治疗干预。细胞毒性药物不适合与 UC-MSCs 联合使用。配合运动和饮食等辅助治疗可提高疗效。

3.3.2 安全性总体可控,长期风险尚待验证

初步研究显示 UC-MSCs 具有较好的安全性,但仍需更多长期随访数据评估其潜在副作用。Yan 等^[33] 对 61 例 POF 女性患者输注 UC-MSCs 并随访 6 个月,未观察到与治疗相关的严重副作用或并发症。仅有 5 例患者出现轻微症状,如阴道出血、瘙痒、感染、血常规改变及肝功能异常,经对症治疗均恢复正常。Pei 等^[38] 在 POF 小鼠模型中评估 UC-MSCs 的原位移植安全性,结果显示未检测到

致瘤性、急性毒性反应或明显免疫排斥,仅在第6天发现UC-MSCs组与PBS组的单核细胞含量有所差异,进一步证实其低免疫原性。尽管动物实验及少量临床研究未发现UC-MSCs具有致瘤性或显著的全身免疫功能抑制,但其长期风险仍需关注。特别是UC-MSCs在高剂量使用下是否可能引发免疫功能紊乱或促进肿瘤生长的问题尚未完全排除。

3.3.3 异质性差异影响治疗效果

UC-MSCs的异质性由多种因素决定,主要包括供者相关因素、细胞自身因素、培养条件因素及技术变量因素等^[39]。异质性的差异导致UC-MSCs临床治疗效果存在更多的可变性^[40],例如,Markov等^[41]将脐带血中分离出的2个不同的等基因UC-MSCs群体(UCB1和UCB2)进行比较,UCB1比UCB2具有更快的生长动力学、更高的增殖能力和成脂分化能力,UCB2群体具有更高的成骨分化能力,证明UC-MSCs批次异质性可直接影响治疗效果。此外,传代异质性也可直接影响治疗效果,Zhao等^[42]发现不同传代即第3代、第6代和第15代的UC-MSCs在特征和功能上具有相似的累积突变谱,高传代(P15)的UC-MSCs在细胞增殖能力、成骨和软骨分化潜力以及造血支持作用受损,体外细胞凋亡和成脂分化潜力增强,对急性GVHD小鼠模型在体内的治疗效果减弱。

3.3.4 伦理与法律问题

UC-MSCs作为一种前景广阔的细胞疗法,其伦理与法律问题在临床研究和应用中需高度关注。干细胞疗法需在确保安全性和有效性的前提下,严格遵循《药物临床试验质量管理规范》及《干细胞临床研究管理办法》,确保治疗安全边界,减少技术滥用带来的潜在风险。

4 结论与展望

UC-MSCs治疗POF的研究尚处于初期阶段,其通过多种机制协同作用(如分化修复、促血管生成、免疫调节、氧化应激调控等)展现出治疗HSCT后POF的潜力。临床前研究证实,UC-MSCs能够恢复卵巢激素分泌、改善卵泡储备,并在不同注射途径中表现出一定疗效。尽管动物实验和小规模临床试验提供了积极的治疗前景,但对于UC-MSCs的长期疗效、安全性、标准化治疗方案及异质性仍需更多的验证。未来需继续研究优化UC-MSCs的治疗方案,包括明确最佳输注途径、剂量和治疗时机。还需加强对其长期安全性和临床效果的系统性评估,以确保其在临床应用中的可靠性和有效性。同时,克服UC-MSCs异质性挑战是实现其安全、有效、广泛临床应用的前提。另外,诱导多能干细胞因其通过患者自身的体细胞重编程获得,避免免疫排斥,较UC-MSCs具有更低的免疫原性,随着技术成熟,探索患者自体诱导多能干细胞分化的卵巢基质细胞与UC-MSCs的联合方案(如诱导多能干细胞修复卵母细胞微环境,UC-MSCs调控免疫反应^[43]),有望成为恢复卵巢功能、提高生育能力及生活质量的重要手段。

参 考 文 献

- 1 Diesch-Furlanetto T, Gabriel M, Zajac-Spychala O, et al. Late effects after haematopoietic stem cell transplantation in aLL, long-term follow-up and transition: a step into adult life[J]. *Front Pediatr*, 2021, 9:773895. doi: 10.3389/fped.2021.773895.
- 2 Saha S, Roy P, Corbitt C, et al. Application of stem cell therapy for infertility[J]. *Cells*, 2021, 10(7):1613. doi: 10.3390/cells10071613.
- 3 Cosgrove CM, Salani R. Ovarian effects of radiation and cytotoxic chemotherapy damage[J]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*, 2019, 55:37-48.
- 4 Nguyen QN, Zerafa N, Liew SH, et al. Cisplatin- and cyclophosphamide-induced primordial follicle depletion is caused by direct damage to oocytes[J]. *Mol Hum Reprod*, 2019, 25(8):433-444.
- 5 Takahashi A, Yousif A, Hong L, et al. Premature ovarian insufficiency: pathogenesis and therapeutic potential of mesenchymal stem cell[J]. *J Mol Med (Berl)*, 2021, 99(5):637-650.
- 6 孙芳, 王伟. GnRH激动剂和经血源性干细胞联合治疗对小鼠卵巢功能的影响[J]. *南方医科大学学报*, 2021, 41(12):1850-1856.
- 7 Hildebrandt GC, Chao N. Endothelial cell function and endothelial-related disorders following haematopoietic cell transplantation[J]. *Br J Haematol*, 2020, 190(4):508-519.
- 8 Guo Y, Xue L, Tang W, et al. Ovarian microenvironment: challenges and opportunities in protecting against chemotherapy-associated ovarian damage[J]. *Hum Reprod Update*, 2024, 30(5):614-647.
- 9 Mehta RS, Saliba RM, Ghanem S, et al. Haploidentical versus matched unrelated versus matched sibling donor hematopoietic cell transplantation with post-transplantation cyclophosphamide[J]. *Transplant Cell Ther*, 2022, 28(7):395.e11. doi: 10.1016/j.jtct.2022.04.020.
- 10 Shimoji S, Hashimoto D, Tsujigiwa H, et al. Graft-versus-host disease targets ovary and causes female infertility in mice[J]. *Blood*, 2017, 129(9):1216-1225.
- 11 De Koning C, Nierkens S, Boelens JJ. Strategies before, during, and after hematopoietic cell transplantation to improve T-cell immune reconstitution[J]. *Blood*, 2016, 128(23):2607-2615.
- 12 Zhang S, Liu Q, Chang M, et al. Chemotherapy impairs ovarian function through excessive ROS-induced ferroptosis[J]. *Cell Death Dis*, 2023, 14(5):340. doi: 10.1038/s41419-023-05859-0.
- 13 Lu X, Bao H, Cui L, et al. hUMSC transplantation restores ovarian function in POI rats by inhibiting autophagy of theca-interstitial cells via the AMPK/mTOR signaling pathway[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1):268. doi: 10.1186/s13287-020-01784-7.
- 14 Shi L, Zhang Z, Deng M, et al. Biological mechanisms and applied prospects of mesenchymal stem cells in premature ovarian failure[J]. *Med*, 2022, 101(32):e30013. doi: 10.1097/MD.00000000000030013.
- 15 Umer A, Khan N, Greene DL, et al. The therapeutic potential of human umbilical cord derived mesenchymal stem cells for the treatment of premature ovarian failure[J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2023, 19(3):651-666.
- 16 Yuan Z, Zhang Y, He X, et al. Engineering mesenchymal stem cells for premature ovarian failure: overcoming challenges and innovating therapeutic strategies[J]. *Theranostics*, 2024, 14(17):6487-6515.
- 17 Garg K, Zilata S. Umbilical cord-derived mesenchymal stem cells for the treatment of infertility due to premature ovarian failure[J]. *Cureus*, 2022, 14(10):e30529. doi: 10.7759/cureus.30529.
- 18 Zheng Q, Fu X, Jiang J, 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.

- doi: 10.1155/2019/6539294.
- 19 Yang Y, Lei L, Wang S, et al. Transplantation of umbilical cord-derived mesenchymal stem cells on a collagen scaffold improves ovarian function in a premature ovarian failure model of mice[J]. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*, 2019, 55(4):302-311.
- 20 Li Y, Zhang H, Cai C, et al. Microfluidic encapsulation of exosomes derived from lipopolysaccharide-treated mesenchymal stem cells in hyaluronic acid methacryloyl to restore ovarian function in mice[J]. *Adv Healthcare Mater*, 2024, 13(6):2303068. doi: 10.1002/adhm.202303068.
- 21 Cui L, Bao H, Liu Z, 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. doi: 10.1186/s13287-020-01904-3.
- 22 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. doi: 10.1186/s13287-019-1313-y.
- 23 Yin N, Wu C, Qiu J, 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. doi: 10.1186/s13287-019-1537-x.
- 24 谭丽, 毛熙光, 钟影, 等. 人脐带间充质干细胞移植修复大鼠的卵巢早衰[J]. *中国比较医学杂志*, 2019, 29(10):85-91.
- 25 Dai W, 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. doi: 10.1186/s13048-023-01278-z.
- 26 He J, Ao C, Li M, et al. Clusterin-carrying extracellular vesicles derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells restore the ovarian function of premature ovarian failure mice through activating the PI3K/AKT pathway[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2024, 15(1):300. doi: 10.1186/s13287-024-03926-7.
- 27 Regmi S, Pathak S, Kim J O, et al. Mesenchymal stem cell therapy for the treatment of inflammatory diseases: challenges, opportunities, and future perspectives[J]. *Eur J Cell Biol*, 2019, 98(5-8):151041. doi: 10.1016/j.ejcb.2019.04.002.
- 28 Jiao W, Mi X, Yang Y, 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. doi: 10.1186/s13287-022-02724-3.
- 29 Dai W, Yang H, Xu B, et al. 3D hUC-MSC spheroids exhibit superior resistance to autophagy and apoptosis of granulosa cells in POF rat model[J]. *Reprod*, 2024, 168(2):e230496. doi: 10.1530/REP-23-0496.
- 30 Qu Q, Liu L, Wang L, et al. Exosomes derived from hypoxic mesenchymal stem cells restore ovarian function by enhancing angiogenesis[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2024, 15(1):496. doi: 10.1186/s13287-024-04111-6.
- 31 Xiong Y, Si Y, Quan R, et al. hUMSCs restore ovarian function in POI mice by regulating GSK3 β -mediated mitochondrial dynamic imbalances in theca cells[J]. *Sci Rep*, 2024, 14(1):19008. doi: 10.1038/s41598-024-69381-9.
- 32 Cai J, Liang X, Sun Y, et al. Beneficial effects of human umbilical cord mesenchymal stem cell (HUCMSC) transplantation on cyclophosphamide (CTX)-induced premature ovarian failure (POF) in Tibetan miniature pigs[J]. *Transpl Immunol*, 2024, 84:102051. doi: 10.1016/j.trim.2024.102051.
- 33 Yan L, Wu Y, 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. doi: 10.1111/cpr.12938.
- 34 Igboeli P, El Andaloussi A, Sheikh U, et al. Intraovarian injection of autologous human mesenchymal stem cells increases estrogen production and reduces menopausal symptoms in women with premature ovarian failure: two case reports and a review of the literature[J]. *J Med Case Rep*, 2020, 14(1):108. doi: 10.1186/s13256-020-02426-5.
- 35 Ding L, Yan G, 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.
- 36 Tian C, Ye L, Zhao X, et al. Umbilical cord mesenchymal stem cells: a novel approach to intervention of ovarian ageing[J]. *Regen Ther*, 2024, 26:590-598.
- 37 Wang L, Mei Q, Xie Q, et al. A comparative study of mesenchymal stem cells transplantation approach to antagonize age-associated ovarian hypofunction with consideration of safety and efficiency[J]. *J Adv Res*, 2021, 38:245-259.
- 38 Pei W, Fu L, Guo W, et al. Efficacy and safety of mesenchymal stem cell therapy for ovarian ageing in a mouse model[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2024, 15(1):96. doi: 10.1186/s13287-024-03698-0.
- 39 Zhou T, Yuan Z, Weng J, et al. Challenges and advances in clinical applications of mesenchymal stromal cells[J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1):24. doi: 10.1186/s13045-021-01037-x.
- 40 Li J, Wu Z, Zhao L, et al. The heterogeneity of mesenchymal stem cells: an important issue to be addressed in cell therapy[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2023, 14(1):381. doi: 10.1186/s13287-023-03587-y.
- 41 Markov V, Kusumi K, Tadesse MG, et al. Identification of cord blood-derived mesenchymal stem/stromal cell populations with distinct growth kinetics, differentiation potentials, and gene expression profiles[J]. *Stem Cells Dev*, 2007, 16(1):53-73.
- 42 Zhao Q, Zhang L, Wei Y, et al. Systematic comparison of hUC-MSCs at various passages reveals the variations of signatures and therapeutic effect on acute graft-versus-host disease[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10(1):354. doi: 10.1186/s13287-019-1478-4.
- 43 Yoon SY. Mesenchymal stem cells for restoration of ovarian function[J]. *Clin Exp Reprod Med*, 2019, 46(1):1-7.

(收稿日期: 2025-07-02)

(本文编辑: 蔡晓珍)

彭惊龙, 张满月, 王红美. 脐带间充质干细胞治疗造血干细胞移植术后卵巢早衰的研究进展[J/OL]. *中华细胞与干细胞杂志(电子版)*, 2025, 15 (4) :245-250.