

间充质干细胞在子宫内膜异位症中的研究进展

王鑫瑶¹, 杨惠², 李冰冰^{2△}

摘要:子宫内膜异位症是一种常见的慢性妇科疾病,其发病机制至今尚未完全阐明。间充质干细胞是来源于中胚层的一类具有多向分化潜能的多能干细胞,可分化为多种组织和器官。子宫内膜间充质干细胞、经血源性间充质干细胞、脂肪间充质干细胞、骨髓间充质干细胞、脐带血间充质干细胞可从细胞增殖分化、异位迁移、血管生成、炎症反应及纤维化形成等方面参与子宫内膜异位症的发病,在疾病的进展中发挥着一定作用。间充质干细胞为阐明子宫内膜异位症的发病机制提供了新的思路,同时也或可成为治疗子宫内膜异位症的潜在方法。

关键词:子宫内膜异位症;间质干细胞;细胞运动;炎症;发病机制

中图分类号:R711.71 **文献标志码:**A **DOI:**10.11958/20231271

Research progress of mesenchymal stem cells in endometriosis

WANG Xinyao¹, YANG Hui², LI Bingbing^{2△}

1 Medical College, 2 College of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine of
Jining Medical University, Jining 272000, China

[△]Corresponding Author E-mail: lilucky0829@126.com

Abstract: Endometriosis is a common chronic gynecological disease, and its pathogenesis has not been fully elucidated. Mesenchymal stem cells are a kind of pluripotent stem cells with multi-directional differentiation potential derived from mesoderm, which can differentiate into a variety of tissues and organs. Endometrial mesenchymal stem cells, menstrual blood-derived mesenchymal stem cells, adipose mesenchymal stem cells, bone marrow mesenchymal stem cells and umbilical cord blood mesenchymal stem cells can participate in the pathogenesis of endometriosis from cell proliferation and differentiation, ectopic migration, angiogenesis, inflammatory response and fibrosis formation, and play a certain role in progression of the disease. Mesenchymal stem cells provide new ideas for elucidating the pathogenesis of endometriosis, and may also become a potential method for the treatment of endometriosis.

Key words: endometriosis; mesenchymal stem cells; cell movement; inflammation; pathogenesis

子宫内膜异位症(endometriosis, EMs)是指子宫内膜组织(腺体和间质)在子宫以外的部位浸润、生长,继而引发疼痛、不孕等症状的疾病。EMs是育龄期女性的常见疾病,也是导致痛经、性交痛、慢性盆腔痛和不孕症的主要原因之一^[1]。EMs发病机制尚未完全阐明,目前主要有经血逆流学说、体腔化生学说、干细胞理论等^[2],同时也受遗传、免疫等多种因素的影响。其中干细胞理论认为来源于子宫内膜、月经血、脂肪、骨髓、脐带的一种或多种干细胞,如上皮细胞、间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)、侧群细胞可分化为EMs病变细胞^[3]。间充质干细胞也称间充质基质细胞,是起源于中胚层的非造血成体干细胞^[4]。近年相关研究显示,MSCs可在细胞增殖分化、异位迁移、血管生成、炎症反应等

多方面影响EMs的发展。明确MSCs在EMs发病中的作用,或可对进一步阐明EMs的发病机制具有重要意义。本文主要综述MSCs在EMs发病机制中的作用,以期与EMs的相关研究和临床治疗提供新思路。

1 子宫内膜间充质干细胞(endometrial mesenchymal stem cells, eMSCs)

Chan等^[5]于2004年首次从切除子宫组织的单细胞悬浮液中发现了特殊的克隆生成细胞,为子宫内膜中存在干细胞提供了证据。子宫内膜干细胞可分为3类:子宫内膜上皮干细胞、eMSCs和侧群细胞^[6]。Liu等^[7]研究发现,相较于非EMs女性,EMs患者异位子宫内膜间充质干细胞(ectopic endometrial

基金项目:国家自然科学基金资助项目(82104920);山东省自然科学基金青年项目(ZR2021QH129);山东省中医药科技项目(2021Q066);山东省中医药重点实验室(鲁卫函[2022]331号)

作者单位:1 济宁医学院临床医学院(邮编 272000),2 中西医结合学院

作者简介:王鑫瑶(2002),女,本科在读,主要从事子宫内膜异位症发病机制相关研究。E-mail:17705499092@139.com

[△]通信作者 E-mail:lilucky0829@126.com

mesenchymal stem cells, ect-eMSCs) 的迁移能力和血管生成能力增强, ect-eMSCs 不仅可以促进 EMs 纤维化的发展, 也可抑制 M2 巨噬细胞活性, 导致 ect-eMSCs 逃脱免疫监视, 提示 ect-eMSCs 与在位子宫内膜间充质干细胞 (eutopic endometrial mesenchymal stem cells, eut-eMSCs) 的生物学特性差异能够影响 EMs 进展。

子宫内膜细胞的异位迁移、黏附是 EMs 发病的必要过程, 同时还涉及血管生成、免疫反应、纤维化、遗传等多方面影响因素^[8]。EMs 异位病灶的建立首先需要经历细胞的黏附侵袭, Li 等^[9]通过检测腹膜型 EMs 小鼠和切除卵巢的腹膜型 EMs 小鼠的循环血, 在两组小鼠血液中均发现了 EMs 来源的 eMSCs 生物标志物, 如 CD90、CD105、CD9 和 Oct3/4, 且 eMSCs 仍保持着干细胞特性, 可随血液循环迁移, 并分裂分化形成异位病灶。Wang 等^[10]发现与非 EMs 女性相比, EMs 患者的 ect-eMSCs 中 DNA 复制 ATP 依赖性解旋酶/核酸酶 2 (atlon ATP-dependent helicase/nuclease 2, DNA2) 的表达升高, DNA2 可参与 DNA 复制和修复过程, 还可激活致癌因子的表达从而增强 ect-eMSCs 的增殖和迁移能力。Koippallil 等^[11]研究显示, 相较于非 EMs 女性, EMs 患者的 ect-eMSCs 中基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMP) 的表达升高, MMP 通过降解细胞外基质及基底膜从而增强细胞迁移能力, 更有利于建立异位病灶并且进一步发展。

细胞经历黏附、侵袭后, 异位病灶组织细胞的生长发育需要依靠血液中氧气和充足的营养物质的供应维系, 血管生成则是异位病灶发生发展的另一重要条件^[12]。血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF) 是血管生成的主要调节因子, 可促进血管内皮细胞分化、增殖及迁移, 是诱导血管生成的关键因素^[13]。有研究指出, 相较于非 EMs 女性, VEGF 和 C-X-C-motif 趋化因子配体 8 (C-X-C-motif chemokine ligand 8, CXCL8) 在 EMs 患者的 eut-eMSCs 中表达明显升高, 二者可协同体内的炎性细胞因子促进血管生成, 有利于 EMs 的异位迁移与侵袭^[11, 14]。

EMs 是一类慢性炎症性疾病^[8]。研究显示 EMs 患者 ect-eMSCs 中白细胞介素-6 (interleukin-6, IL-6)、干扰素- γ (interferon, IFN- γ) 等炎性细胞因子表达有明显的升高, 而抗炎因子转化生长因子 (transforming growth factor- β , TGF- β) 表达水平下降, 这些免疫炎症因子的改变能够抑制 T 细胞的增殖而导致免疫清除能力下降, 促进 EMs 疾病和炎症反应进一步发展^[11]。

除炎症反应外, EMs 的另一主要病理特征是纤维化沉积, 其特点是大量细胞外基质重组沉淀, 组织学上表现为子宫内膜腺体和间质周围包裹过多致密的纤维组织导致瘢痕形成^[15]。TGF- β 1 在 EMs 患者的异位子宫内膜和腹膜组织中高表达, 与纤维化过程呈正相关^[16]。ect-MSCs 可通过 TGF- β 1 旁分泌促进子宫内膜基质细胞迁移、侵袭和纤维化, 且 TGF- β 1 以 smad3 依赖的方式上调子宫内膜基质细胞中的 DNA 甲基转移酶 3A 表达, 导致 Ras 蛋白激活剂如 1 (RASAL1) 启动子甲基化, 减少了抗纤维化蛋白 RASAL1 的表达, 促进 EMs 纤维化^[17]。Zhang 等^[18]用非 EMs 女性和 EMs 患者的腹膜液培养非 EMs 女性的 eMSCs, 检测发现采用 EMs 患者腹膜液所培养的 eMSCs 中 I 型胶原蛋白、 α 平滑肌肌动蛋白、纤维连接蛋白和结缔组织生长因子 (connective tissue growth factor, CTGF) 表达相对升高, 提示 EMs 患者的腹膜液能促进 eMSCs 向肌成纤维细胞分化, 从而导致 EMs 的纤维化。另有研究发现, 与非 EMs 女性相比, 卵巢型 EMs 患者腹膜液中激活素 A (Activin A) 表达升高, Activin A 可导致信号转导转录激活因子 3 (STAT3) 磷酸化进而激活 Smad/CTGF 通路, 导致 CTGF 的表达升高, 进而促进 eMSCs 分化为肌成纤维细胞, 加速纤维化进程^[19]。Li 等^[20]研究发现, 卵巢型 EMs 患者的 ect-eMSCs 中 TGF- β 1 和 Wnt1 的表达较 eut-eMSCs 增高, TGF- β 是纤维化过程中的关键因子, 能够促进上皮-间质转换并激活 Wnt/ β -catenin 通路, 打破纤维发生和纤维溶解之间的平衡而导致 EMs 的纤维化。

另外, EMs 中存在许多差异表达的微小 RNA (microRNA, miRNA) 对疾病发展过程中的细胞黏附、增殖分裂、血管生成等方面均有影响^[21]。Mashayekhi 等^[22]检测到 EMs 患者的 eMSCs 中 miR-200b 的表达升高, let-7b 的表达下调; 其中 let-7b 表达降低能够提高 eMSCs 的增殖、迁移和自我更新能力, 促进 EMs 的进一步发展; 高表达的 miR-200b 除能够增强 eMSCs 的增殖和迁移能力之外, 还可协同转录因子性别决定区 Y 框蛋白 2 (SOX-2) 和八聚体结合转录因子 4 (OCT4) 促进上皮-间充质细胞的转化, 从而加快纤维化进程。

2 经血源性间充质干细胞 (menstrual blood-derived mesenchymal stem cells, MenSCs)

经血逆流学说是 EMs 目前比较公认的发病学说, 但仍无法完全解释 EMs 的发病机制。Meng 等^[23]于 2007 年从女性经血中分离出一类可表达 EMs 和胚胎干细胞标志物的细胞, 即 MenSCs。MenSCs 源

自周期性脱落的子宫内膜,与非 EMs 女性相比,EMs 患者的 MenSCs 有不同的形态以及功能^[24]。EMs 患者与非 EMs 女性的 MenSCs 在基因表达上有明显不同^[25],如 ATF3、ID1、TYMP、COL6A1 等,可多通路多方面影响 EMs 的发展。明确 MenSCs 的作用有助于阐明 EMs 的发病机制,对后续诊疗也有重要意义。

Liu 等^[26]研究发现,EMs 患者和健康女性的 MenSCs 在形态上有明显的不同,且 EMs 患者的 MenSCs 增殖和侵袭能力明显提高,但其免疫调节能力下降。张悦健等^[27]研究发现,与非 EMs 女性相比,EMs 患者的 MenSCs 中自噬体与自噬溶酶体的数量减少导致细胞活性提高,使得脱落的子宫内膜细胞可在宫腔外种植并继续存活发展。De oliveira 等^[28]研究指出,与健康对照组相比,EMs 患者的 MenSCs 中 miR-200b-3p 表达升高,其过表达可提高 MenSCs 的增殖能力,有利于干细胞的异位侵袭与定植。此外,miR-200b-3p 还可调节 VEGF 以及表皮生长因子受体 2 参与血管生成,有助于异位病变的建立和维持。Sahraei 等^[29]研究发现,EMs 患者 MenSCs 中促凋亡基因 BAX 与抗凋亡基因 BCL-2 的比值较非 EMs 女性明显下降,而有丝分裂因子、VEGF 及 MMP-2、MMP-9 的基因表达较高,EMs 患者中 MenSCs 表现出更强的增殖、侵袭以及血管生成能力,且炎症因子的表达也有明显升高,如 IL-1 β 、IL-6、IL-8,炎症因子可促进核因子- κ B (nuclear factor κ B, NF- κ B) 和环氧化酶(COX)-2 的表达,这些免疫微环境的改变可加重 EMs 患者的炎症反应,还能够抑制细胞凋亡进而提高细胞的侵袭能力。

3 脂肪间充质干细胞(adipose mesenchymal stem cells,AD-MSCs)

研究表明,BMI 与 EMs 疾病严重程度呈负相关,相较于非 EMs 女性,EMs 患者各种脂肪因子的表达有明显差异,如瘦素表达升高、脂联素表达降低,这些差异表达的脂肪因子可提高异位子宫内膜基质细胞的分裂增殖及血管生成能力,导致 EMs 进一步发展^[30]。AD-MSCs 存在于皮下脂肪组织的基质血管组织中,也称脂肪基质细胞,有很强的增殖、黏附、血管生成以及免疫调节能力^[31-32]。Zolbin 等^[33]用 miR-342-3p 模拟物和 Let 7b-5p 抑制剂转染非 EMs 原代脂肪细胞,以模拟这些 microRNAs 在 EMs 中的状态,发现 miR-342-3p 和 Let 7b-5p 可显著影响脂肪细胞代谢基因的表达;同时,该研究还发现 EMs 模型小鼠脂肪组织中干细胞数量减少,从而影响脂肪细胞增殖。Abomaray 等^[34]收集了来自卵巢型 EMs 患者的 ect-eMSCs 及 eut-eMSCs,将其与健康女性的 AD-

MSCs 共培养,发现相对于未用 AD-MSCs 处理组,AD-MSCs 处理组提高了 2 种细胞的增殖、迁移和存活能力。Falomo 等^[35]将取自马的 AD-MSCs 与 EMs 及非 EMs 母马的子宫内膜组织共培养,发现相较于非 EMs 母马,AD-MSCs 能明显促进 EMs 母马的子宫内膜细胞 IL-1 β 、IL-10、TNF- α 、MMP-9 等表达;IL-1 β 的升高能促进 EMs 的炎症反应,而 IL-10 的升高则抑制炎症反应,但是作者并未阐明 AD-MSCs 对子宫内膜细胞促炎和抑炎的潜在影响,还需进一步研究。

4 骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells,BMSCs)

BMSCs 是一种具有高度自我更新和潜在多向分化能力的多能干细胞,并且可调控巨噬细胞亚型转化,使 BMSCs 同时具有促炎与抗炎双重效应。EMs 是一种慢性炎症疾病,BMSCs 可通过影响免疫微环境影响 EMs 的发展。研究证实,通过尾静脉向 EMs 模型大鼠体内注射来源于雄性大鼠的示踪 BMSCs 后,可在 EMs 病灶处发现被标记的 BMSCs,且 BMSCs 可部分分化为子宫内膜上皮细胞,即 BMSCs 可通过血液循环向 EMs 病灶处迁移,参与 EMs 的发展^[36]。Chen 等^[37]将 EMs 患者和非 EMs 女性的子宫内膜基质细胞与 BMSCs 共培养,发现 EMs 患者子宫内膜基质细胞中周期蛋白依赖性激酶 1(cyclin-dependent kinase1, CDK-1) 的表达明显升高,而正常的子宫内膜基质细胞并无此表现,提示 BMSCs 可通过诱导 EMs 患者的子宫内膜基质细胞 CDK-1 的表达而缩短细胞周期,促进子宫内膜基质细胞的分裂增殖,导致子宫内膜异位病灶的进一步发展。有研究将 EMs 患者在位及异位子宫内膜基质细胞与 BMSCs 共培养,结果显示 BMSCs 中程序性细胞死亡配体 1(programmed cell death ligand 1, PD-1) 的表达明显升高^[38],BMSCs 移位至异位病灶时,PD-1 可介导 T 细胞免疫应答。PD-1 与配体结合时可抑制 T 细胞杀灭病变细胞以致异位病灶存活并继续发展。BMSCs 在 EMs 中的研究较少,有待进一步研究。

5 脐带血间充质干细胞(umbilical cord blood mesenchymal stem cells,UC-MSCs)

由于 UC-MSCs 分化成熟程度更小,相比于上述其他 MSCs 有更少的免疫排斥反应,且具有多系分化潜力。近年来研究发现 UC-MSCs 具有促进血管生成及细胞功能恢复、影响炎症反应以及抑制疤痕形成等作用^[39]。Chen 等^[40]将封装有人 UC-MSCs 的水凝胶采用子宫原位注射的方法,干预治疗子宫内膜

损伤模型小鼠,结果发现人UC-MSCs可以促进血管生成和子宫内膜再生,从而促进生育能力的恢复。Xu等^[41]发现采用UC-MSCs共培养干预后,可上调EMs患者异位子宫内膜细胞中紧张素同源基因PTEN的mRNA表达水平,抑制细胞体外增殖,并促进细胞凋亡。Feng等^[42]发现采用人脐带血间充质干细胞来源的外泌体(the exosomes derived from human umbilical cord blood mesenchymal stem cells, hUC-MSCs-exo)培养干预后,可抑制EMs患者的异位子宫内膜腺上皮细胞中E-钙黏蛋白的表达,促进N-钙黏蛋白和波形蛋白的表达,并能提高细胞的迁移侵袭能力,促进细胞的上皮-间充质转化。Zhang等^[43]发现,来自人UC-MSC的miR-100可通过细胞外囊泡进入到EMs患者的子宫内膜基质细胞中并抑制硫酸乙酰肝素葡萄糖胺3-磺基转移酶2表达,促进子宫内膜基质细胞增殖、迁移和侵袭。

6 小结与展望

MSCs可从多方面,如细胞迁移侵袭、血管生成、纤维化形成以及免疫微环境等影响EMs的发展,为探究EMs的发病机制提供了新思路。MSCs因其良好的细胞稳定性和较少的免疫排斥反应,或可成为治疗EMs潜在的有力工具。Cheng等^[44]发现,eMSCs对肿瘤和炎症反应部位有很好的趋向性,或可将eMSCs用于EMs的靶向治疗。Chen等^[45]研究显示,UC-MSCs可降低EMs模型大鼠异位病变部位神经纤维的密度,从而降低对痛觉的敏感度,有望为干预EMs患者疼痛问题提供借鉴。在改善卵巢功能方面,研究证实移植BMSCs后的EMs模型小鼠卵巢组织中肿瘤坏死因子 α 受体1的表达减低,颗粒细胞凋亡减少,从而促进卵泡生成,改善EMs的预后^[46]。总之,深入开展对MSCs功能的研究可为靶向MSCs来寻找治疗EMs的新方法提供一定借鉴和参考。

参考文献

- [1] 中国医师协会妇产科医师分会,中华医学会妇产科学分会子宫内膜异位症协作组.子宫内膜异位症诊治指南(第三版)[J].中华妇产科杂志,2021,56(12):812-824. Chinese Obstetricians and Gynecologists Association Cooperative Group of Endometriosis, Chinese Society of Obstetrics and Gynecology, Chinese Medical Association. Guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis(Third edition)[J]. Chinese Journal of Obstetrics and Gynecology, 2021, 56(12): 812-824. doi: 10.3760/cma.j.cn112141-20211018-00603.
- [2] LAMCEVA J, ULJANOVS R, STRUMFA I. The main theories on the pathogenesis of endometriosis[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(5): 4254. doi: 10.3390/ijms24054254.
- [3] MARUYAMA T. A revised stem cell theory for the pathogenesis of endometriosis[J]. J Pers Med, 2022, 12(2): 216. doi: 10.3390/jpm12020216.
- [4] 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. doi: 10.1155/2019/9071720.
- [5] CHAN R W, SCHWAB K E, GARGETT C E. Clonogenicity of human endometrial epithelial and stromal cells[J]. Biol Reprod, 2004, 70(6): 1738-1750. doi: 10.1095/biolreprod.103.024109.
- [6] KONG Y, SHAO Y, REN C, et al. Endometrial stem/progenitor cells and their roles in immunity, clinical application, and endometriosis[J]. Stem Cell Res Ther, 2021, 12(1): 474. doi: 10.1186/s13287-021-02526-z.
- [7] LIU Y, LIANG S, YANG F, et al. Biological characteristics of endometriotic mesenchymal stem cells isolated from ectopic lesions of patients with endometriosis[J]. Stem Cell Res Ther, 2020, 11(1): 346. doi: 10.1186/s13287-020-01856-8.
- [8] HUNG S W, ZHANG R, TAN Z, et al. Pharmaceuticals targeting signaling pathways of endometriosis as potential new medical treatment: A review[J]. Med Res Rev, 2021, 41(4): 2489-2564. doi: 10.1002/med.21802.
- [9] LI F, ALDERMAN M H 3rd, TAL A, et al. Hematogenous dissemination of mesenchymal stem cells from endometriosis[J]. Stem Cells, 2018, 36(6): 881-890. doi: 10.1002/stem.2804.
- [10] WANG X, ZENG W, XU S, et al. Up-regulation of DNA2 results in cell proliferation and migration in endometriosis[J]. J Mol Histol, 2021, 52(4): 741-749. doi: 10.1007/s10735-021-09983-z.
- [11] KOIPPALLIL GOPALAKRISHNAN NAIR A R, PANDIT H, WARTY N, et al. Endometriotic mesenchymal stem cells exhibit a distinct immune phenotype[J]. Int Immunol, 2015, 27(4): 195-204. doi: 10.1093/intimm/idx103.
- [12] AYDIN G A, AYVACI H, KOC N, et al. The Relationship between decorin and VEGF in endometriosis[J]. J Coll Physicians Surg Pak, 2021, 31(11): 1285-1290. doi: 10.29271/jcpsp.2021.11.1285.
- [13] BURGER M G, GROSSO A, BRIQUEZ P S, et al. Robust coupling of angiogenesis and osteogenesis by VEGF-decorated matrices for bone regeneration[J]. Acta Biomater, 2022, 149: 111-125. doi: 10.1016/j.actbio.2022.07.014.
- [14] HEYDARI S, KASHANI L, NORUZINIA M. Dysregulation of angiogenesis and inflammatory genes in endometrial mesenchymal stem cells and their contribution to endometriosis[J]. Iran J Allergy Asthma Immunol, 2021, 20(6): 740-750. doi: 10.18502/ijaai.v20i6.8025.
- [15] MATSUZAKI S, POULY J L, CANIS M. Dose-dependent pro- or anti-fibrotic responses of endometriotic stromal cells to interleukin-1 β and tumor necrosis factor α [J]. Sci Rep, 2020, 10(1): 9467. doi: 10.1038/s41598-020-66298-x.
- [16] YOUNG V J, AHMAD S F, DUNCAN WC, et al. The role of TGF- β in the pathophysiology of peritoneal endometriosis[J]. Hum Reprod Update, 2017, 23(5): 548-559. doi: 10.1093/humupd/dmx016.
- [17] FENG Y, DONG H, TAN B. Endometriotic mesenchymal stem cells promote the fibrosis process of endometriosis through paracrine TGF- β 1 mediated RASAL1 inhibition[J]. J Obstet Gynaecol Res, 2023. doi: 10.1111/jog.15851. [Epub ahead of print].
- [18] ZHANG Z, SUO L, CHEN Y, et al. Endometriotic peritoneal fluid promotes myofibroblast differentiation of endometrial mesenchymal stem cells[J]. Stem Cells Int, 2019, 2019: 6183796. doi: 10.1155/2019/6183796.
- [19] ZHANG Z, WANG J, CHEN Y, et al. Activin a promotes myofibroblast differentiation of endometrial mesenchymal stem cells via STAT3-dependent Smad/CTGF pathway[J]. Cell Commun Signal, 2019, 17(1): 45. doi: 10.1186/s12964-019-0361-3.

- [20] LI J, DAI Y, ZHU H, et al. Endometriotic mesenchymal stem cells significantly promote fibrogenesis in ovarian endometrioma through the Wnt/ β -catenin pathway by paracrine production of TGF- β 1 and Wnt1 [J]. *Hum Reprod*, 2016, 31 (6) : 1224-1235. doi: 10.1093/humrep/dew058.
- [21] RAJA M, FAROOQUI N, ZUBERI N, et al. Endometriosis, infertility and MicroRNA's: A review [J]. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*, 2021, 50(9):102157. doi: 10.1016/j.jogoh.2021.102157.
- [22] MASHAYEKHI P, NORUZINIA M, ZEINALI S, et al. Endometriotic mesenchymal stem cells epigenetic pathogenesis: Deregulation of miR-200b, miR-145, and let7b in a functional imbalanced epigenetic disease [J]. *Cell J*, 2019, 21 (2) : 179-185. doi: 10.22074/cellj.2019.5903.
- [23] MENG X, ICHIM T E, ZHONG J, et al. Endometrial regenerative cells: a novel stem cell population [J]. *J Transl Med*, 2007, 5: 57. doi: 10.1186/1479-5876-5-57.
- [24] CORDEIRO M R, CARVALHOS C A, FIGUEIREDO-DIAS M. The emerging role of menstrual-blood-derived stem cells in endometriosis [J]. *Biomedicines*, 2022, 11 (1) : 39. doi: 10.3390/biomedicines11010039.
- [25] PENARIOL L, THOMÉ C H, TOZETTI P A, et al. What do the transcriptome and proteome of menstrual blood-derived mesenchymal stem cells tell us about endometriosis? [J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23 (19) : 11515. doi: 10.3390/ijms231911515.
- [26] 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]. *Biol Reprod*, 2020, 102(6) : 1153-1159. doi: 10.1093/biolre/iaaa011.
- [27] 张悦健, 林陶秀, 何甜甜, 等. 子宫内膜异位症患者与健康女性的经血源间充质干细胞自噬功能比较研究 [J]. *药物评价研究*, 2023, 46 (7) : 1417-1423. ZHANG Y J, LIN T X, HE T T, et al. Comparative study of autophagy in menstrual blood-derived mesenchymal stem cells from patients with endometriosis and healthy women [J]. *Drug Evaluation Research*, 2023, 46 (7) : 1417-1423. doi: 10.7501/j.issn.1674-6376.2023.07.004.
- [28] DE OLIVEIRA R Z, DE OLIVEIRA BUONO F, CRESSONI A, et al. Overexpression of miR-200b-3p in menstrual blood-derived mesenchymal stem cells from endometriosis women [J]. *Reprod Sci*, 2022, 29 (3) : 734-742. doi: 10.1007/s43032-022-00860-y.
- [29] SAHRAEI S S, DAVOODI ASL F, KALHOR N, et al. A comparative study of gene expression in menstrual blood-derived stromal cells between endometriosis and healthy women [J]. *Biomed Res Int*, 2022, 2022: 7053521. doi: 10.1155/2022/7053521.
- [30] SCHÜLER-TOPRAK S, ORTMANN O, BUECHLER C, et al. The complex roles of adipokines in polycystic ovary syndrome and endometriosis [J]. *Biomedicines*, 2022, 10 (10) : 2503. doi: 10.3390/biomedicines10102503.
- [31] MAZINI L, ROCHETTE L, AMINE M, et al. Regenerative capacity of adipose derived stem cells (ADSCs), comparison with mesenchymal stem cells (MSCs) [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20 (10) : 2523. doi: 10.3390/ijms20102523.
- [32] COSTELA RUIZ V J, MELGUIZO RODRÍGUEZ L, ILLESCAS MONTES R, et al. Human adipose tissue-derived mesenchymal stromal cells and their phagocytic capacity [J]. *J Cell Mol Med*, 2022, 26 (1) : 178-185. doi: 10.1111/jcmm.17070.
- [33] ZOLBIN M M, MAMILLAPALLI R, NEMATIAN S E, et al. Adipocyte alterations in endometriosis: reduced numbers of stem cells and microRNA induced alterations in adipocyte metabolic gene expression [J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2019, 17 (1) : 36. doi: 10.1186/s12958-019-0480-0.
- [34] ABOMARAY F, GIDLÖF S, BEZUBIK B, et al. Mesenchymal stromal cells support endometriotic stromal cells in vitro [J]. *Stem Cells Int*, 2018, 2018: 7318513. doi: 10.1155/2018/7318513.
- [35] FALOMO M E, FERRONI L, TOCCO I, et al. Immunomodulatory role of adipose-derived stem cells on equine endometriosis [J]. *Biomed Res Int*, 2015, 2015: 141485. doi: 10.1155/2015/141485.
- [36] 彭艳, 何援利, 刘芳, 等. 骨髓间充质干细胞参与子宫内膜异位症形成的实验研究 [J]. *实用妇产科杂志*, 2014, 30 (7) : 515-518. PENG Y, HE Y L, LIU F, et al. Contribution of bone marrow mesenchymal stem cells involved to the pathogenesis of endometriosis [J]. *Journal of Practical Gynecologic Endocrinology*, 2014, 30 (7) : 515-518.
- [37] CHEN P, MAMILLAPALLI R, HABATA S, et al. Endometriosis cell proliferation induced by bone marrow mesenchymal stem cells [J]. *Reprod Sci*, 2021, 28 (2) : 426-434. doi: 10.1007/s43032-020-00294-4.
- [38] CHEN P, MAMILLAPALLI R, HABATA S, et al. Endometriosis stromal cells induce bone marrow mesenchymal stem cell differentiation and PD-1 expression through paracrine signaling [J]. *Mol Cell Biochem*, 2021, 476 (4) : 1717-1727. doi: 10.1007/s11010-020-04012-1.
- [39] ZHANG L, LI Y, DONG Y C, et al. Transplantation of umbilical cord-derived mesenchymal stem cells promotes the recovery of thin endometrium in rats [J]. *Sci Rep*, 2022, 12 (1) : 412. doi: 10.1038/s41598-021-04454-7.
- [40] CHEN L, LI L, MO Q, et al. An injectable gelatin/sericin hydrogel loaded with human umbilical cord mesenchymal stem cells for the treatment of uterine injury [J]. *Bioeng Transl Med*, 2022, 8 (1) : e10328. doi: 10.1002/btm2.10328.
- [41] XU L N, LIN N, XU B N, et al. Effect of human umbilical cord mesenchymal stem cells on endometriotic cell proliferation and apoptosis [J]. *Genet Mol Res*, 2015, 14 (4) : 16553-16561. doi: 10.4238/2015.December.11.2.
- [42] FENG Y, ZHAN F, ZHONG 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. doi: 10.3892/mmr.2020.11137.
- [43] ZHANG F, LI F, LU J. microRNA-100 shuttled by human umbilical cord MSC-secreted extracellular vesicles induces endometriosis by inhibiting HS3ST2 [J]. *Cell Signal*, 2023, 102: 110532. doi: 10.1016/j.cellsig.2022.110532.
- [44] CHENG Y, LI L, WANG D, et al. Characteristics of human endometrium-derived mesenchymal stem cells and their tropism to endometriosis [J]. *Stem Cells Int*, 2017, 2017: 4794827. doi: 10.1155/2017/4794827.
- [45] 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. doi: 10.22074/ijfs.2015.4211.
- [46] DWININGSIH S R, DARMOSOEKARTO S, HENDARTO H, et al. Effects of bone marrow mesenchymal stem cell transplantation on tumor necrosis factor- α receptor 1 expression, granulosa cell apoptosis, and folliculogenesis repair in endometriosis mouse models [J]. *Vet World*, 2021, 14 (7) : 1788-1796. doi: 10.14202/vetworld.2021.1788-1796.

(2023-08-20 收稿 2023-10-07 修回)

(本文编辑 李志芸)