

文章编号: 1001-6325(2025)03-0390-05

短篇综述

## 富血小板血浆联合间充质干细胞修复子宫内膜损伤的机制

叶可<sup>1</sup>, 魏华芳<sup>2</sup>, 宋成文<sup>2\*</sup>

1. 武汉科技大学 医学院, 湖北 武汉 430065; 2. 中国人民解放军中部战区总医院 妇产科, 湖北 武汉 430070

**摘要:** 子宫内膜损伤性疾病是子宫内膜基底层损伤后引起的子宫内膜薄弱以及子宫壁之间相互粘连的一类宫腔疾病, 目前临床上使用的药物治疗、宫腔镜手术等方法均未能达到理想的疗效。间充质干细胞(MSCs)及富血小板血浆(PRP)能够分泌多种活性因子参与调节子宫内膜的炎症反应和免疫应答, 促进子宫内膜增殖与修复, 且二者之间存在相互促进作用, 联合使用可为子宫内膜损伤性疾病的临床治疗提供新的思路。

**关键词:** 子宫内膜损伤; 富血小板血浆; 间充质干细胞

中图分类号: R711.74 文献标志码: A

DOI: 10.16352/j.issn.1001-6325.2025.03.0390

## Platelet-rich plasma combined with mesenchymal stem cells to repair endometrial injury

YE Ke<sup>1</sup>, WEI Huafang<sup>2</sup>, SONG Chengwen<sup>2\*</sup>

1. Medical School, Wuhan University of Science and Technology, Wuhan 430065;

2. Department of Obstetrics and Gynecology, General Hospital of Central Theater Command of Chinese PLA, Wuhan 430070, China

**Abstract:** Endometrial injury disease is a kind of uterine disease of thin endometrium and intrauterine adhesion caused by endometrial basal layer damage. The current clinical use of drug therapy and hysteroscopy surgery can not have good curative effects. Mesenchymal stem cells (MSCs) and platelet-rich plasma (PRP) can secrete a variety of active factors to regulate the inflammatory response and immune response of endometrial, promote endometrial proliferation and repair, and there is a mutual promoting effect between the two. Combined use can provide a new idea for the clinical treatment of endometrial injury diseases.

**Key words:** endometrial injury; platelet-rich plasma; mesenchymal stem cell

子宫内膜损伤是指由各种宫腔内操作、感染等因素导致子宫内膜受损, 进而引起子宫内膜薄弱以及子宫壁相互粘连的一类宫腔疾病, 主要症状为腹痛、月经异常、不孕及反复流产等, 严重损害女性的生育力健康<sup>[1]</sup>。目前, 子宫内膜损伤已成为女性继发性不孕的第二大病因, 临床上主要

的治疗手段为宫腔镜下粘连分离术, 但手术并不能完全恢复宫腔正常形态及内膜功能, 术后粘连复发率高达 62.5%。近年来, 间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)逐渐被应用于子宫内膜修复领域并取得一定疗效, 但其在子宫内膜的低定植率是实现干细胞疗法临床转化的重大阻碍。富血

收稿日期: 2024-08-05 修回日期: 2024-10-30

项目基金: 2024 年湖北省自然科学基金创新发展联合基金重点项目(2024AFD276)

\* 通信作者(corresponding author): 774560805@qq.com

血小板血浆 (platelet-rich plasma, PRP) 富含多种活性因子,其三维蛋白网状结构可作为细胞支架促进干细胞的定植与迁移,提高干细胞治疗的时效性<sup>[2]</sup>,二者联合使用有望成为子宫内膜损伤后再生修复治疗的新趋势。因此,本文将综述 PRP 联合 MSCs 修复子宫内膜的机制以及二者之间相互作用的机制,为子宫内膜损伤性疾病的临床治疗提供新的思路。

## 1 子宫内膜损伤的病理性修复

子宫内膜分为功能层和基底层两部分,基底层在损伤修复中尤为重要,正常情况下,功能层在激素调节的作用下会发生周期性的脱落,基底层可进行再生并产生新的功能层。各种宫腔内操作、感染、稽留流产等因素均可破坏子宫内膜基底层,造成宫腔表面缺乏上皮细胞覆盖、间质暴露、大量炎性细胞浸润等情况,继而引起细胞外基质的大量堆积和胶原纤维的过度增生<sup>[3]</sup>。当基底层损伤严重时,就会丧失相应的再生能力,受损的子宫内膜由于无法及时得到适当的修复,最终导致子宫内膜基质细胞被成纤维细胞以及对激素刺激无反应的柱状上皮细胞取代,丧失其原有功能。子宫内膜表面屏障受损后,极易发生感染,引起的局部炎症反应可加速子宫内膜的纤维化进程<sup>[4]</sup>。此外,由于再生的纤维化组织中没有血管,会导致子宫内膜微循环出现障碍,加重内膜损伤并促进子宫内膜纤维化的进展。

## 2 PRP 修复受损子宫内膜的机制

### 2.1 促进子宫内膜细胞增殖

子宫内膜间充质干细胞被认为是子宫内膜修复的起始细胞,因此,子宫内膜再生障碍与子宫内膜干细胞的缺失、功能障碍密切相关<sup>[5]</sup>。PRP 中的血小板及生长因子的含量为正常血浆含量的 3~5 倍,激活后存在于血小板  $\alpha$  颗粒中的血管内皮生长因子 (vascular endothelial growth factor, VEGF)、转化生长因子- $\beta$  (transforming growth factor- $\beta$ , TGF- $\beta$ )、血小板源性生长因子 (platelet-derived growth factor, PDGF) 等一系列生长因子会被大量释放,这些生长因子对间充质来源的细胞具有强烈的促有丝分裂作用,会以脱颗粒的方式与细胞膜表面的受体相结合,通过 PI3K/AKT、MAPK、NF- $\kappa$ B 等多个信号通路诱导并

调节子宫内膜间充质干细胞的增殖、迁移和分化,从而促进子宫内膜的再生修复<sup>[6]</sup>。

### 2.2 改善子宫内膜容受性

子宫内膜容受性是指在胚胎着床期间,子宫内膜发生形态变化,并表达一系列的趋化因子和细胞因子,使胚胎能够定植于子宫内膜上皮细胞,并随后侵入内膜间质和血管系统的能力。PRP 通过上调与生殖有关的基因表达来改善子宫内膜容受性,经 PRP 处理的子宫内膜活检可以观察到更高水平的增殖相关基因表达,肿瘤蛋白-53 (TP53)、雌激素受体和孕酮受体等的表达均有不同程度的升高<sup>[7]</sup>。除此之外,PRP 通过抗炎作用也可以对子宫内膜生长和容受性产生积极影响,其自身含有具有抗菌活性的蛋白质及高浓度的白细胞,还能下调白介素-1 (interleukin-1, IL-1)、IL-8 及诱导型一氧化氮合酶等促炎介质的表达。

### 2.3 调节子宫内膜血管生成

良好的血运对子宫内膜的再生修复至关重要,PRP 通过刺激血管生成与重建来参与子宫内膜的修复。PRP 中的多种生长因子及细胞因子均可刺激血管内皮细胞的生长与迁移,经 PRP 治疗后血清中的促血管生成因子水平显著升高,内膜组织中内皮细胞增殖的标志物高度表达<sup>[8]</sup>。在 PRP 培养的子宫内膜间充质干细胞中,血管生成的标志物的表达显著增加,提示 PRP 可诱导血管样管状结构形成,促进子宫内膜血管新生。此外,PRP 中的线粒体可抑制血管内皮细胞内活性氧的损伤作用,减少内皮细胞的凋亡<sup>[9]</sup>,从而减弱炎症反应导致的血管内皮细胞损伤。

### 2.4 抗纤维化

基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinase, MMPs) 参与细胞外基质的降解过程,上调 MMPs 的表达可减少细胞外基质的沉积,从而抑制纤维化进程。PRP 中存在大量激活 MMPs 的细胞因子和生长因子,活化的 PRP 通过时间依赖的方式增强子宫内膜间充质干细胞等多种细胞的迁移和增殖,并显著上调细胞中 MMP1、MMP3、MMP7 和 MMP26 等多种 MMPs 的表达<sup>[10]</sup>来发挥抗纤维化作用。此外,PRP 还能通过调节子宫内膜组织中的 I 型胶原、基质金属蛋白酶组织抑制因子-1、TGF- $\beta$  等纤维化相关因子的表达来减少子宫内膜

中细胞外基质和胶原纤维的含量,进而抑制子宫内膜损伤后的纤维化进展。

### 3 MSCs 修复受损子宫内膜的机制

#### 3.1 归巢作用与定向分化

MSCs 可表达多种趋化因子受体,这些受体介导 MSCs 对微环境的变化做出反应并迁移至损伤部位,因而 MSCs 具有归巢特性,能参与损伤部位的生物学应答。子宫内膜受损时,炎性微环境的刺激使得归巢受体和趋化因子的表达上调<sup>[11]</sup>,促使外源性的 MSCs 迁移至受损区域,一方面通过分泌干细胞因子、巨噬细胞集落刺激因子等细胞因子重新激活受损子宫内膜干细胞的分化潜能;另一方面通过调控基因的差异性表达,直接分化为各种类型的细胞,如子宫内膜上皮细胞、基质细胞和血管内皮细胞等替代受损细胞,从而实现子宫内膜的再上皮化。

#### 3.2 旁分泌作用

3.2.1 免疫调节相关因子:MSCs 通过旁分泌作用可调节巨噬细胞表型,其分泌的肿瘤坏死因子- $\alpha$ -刺激蛋白 6 可促进巨噬细胞向 M2 抗炎表型极化,并抑制 M2 表型向 M1 促炎表型分化,进而参与子宫内膜炎性反应的调控来改善炎性反应<sup>[12]</sup>。MSCs 也可以通过调节辅助性 T 细胞(Helper T cell,Th)的比例来发挥作用,在炎性细胞因子的刺激下,其产生的一氧化氮能抑制促炎的 Th1 细胞和 Th17 细胞的增殖,并使促炎表型细胞向抗炎表型的 Th2 细胞分化<sup>[13]</sup>。此外,MSCs 还能减少 NK 细胞受体的激活来削弱由适应性免疫系统的细胞诱导的炎性反应,由此提示,MSCs 不仅能通过旁分泌作用直接参与免疫调节及炎性应答过程,还能通过与子宫内膜免疫细胞之间的相互作用来提供内膜再生所需的免疫微环境。

3.2.2 血管新生相关因子:MSCs 促进血管新生的功能与血管周围细胞的作用相似,可以直接分化成内皮细胞并形成毛细血管样结构,但在血管新生的过程中,MSCs 主要依赖于分泌细胞因子来发挥作用。MSCs 可释放 VEGF、肝细胞生长因子(hepatocyte-growth factor,HGF)、缺氧诱导因子-1(hypoxia inducible factor-1,HIF-1)等多种促血管生成因子来参与子宫内膜血管网络的形成与重塑。MSCs 分泌的免疫调节细胞因子也具有促血管生成的作用<sup>[14]</sup>,这说明 MSCs 除了直接参与血管再生

外,还可以通过免疫调节作用间接影响血管再生。促进血管生成的 miRNAs 和抑制血管生成的 miRNAs 同时存在于 MSCs 的外泌体中,前者以血管生成相关的基因为靶点,促进子宫内膜血管生成,由此说明 MSCs 分泌的外泌体也能刺激子宫内膜的血管重塑。

3.2.3 抗纤维化相关因子:迁移到子宫内膜创面的 MSCs 能释放出许多具有抗纤维化特性的细胞因子,如 IL-10 和前列腺素等,这些活性因子均能抑制肌成纤维细胞分化,避免上皮-间质转化,从而抑制子宫内膜纤维化进展。MSCs 分泌的外泌体在抗纤维化过程中也起到了不可替代的作用,其不仅可以通过调节靶向受体来抑制子宫内膜修复过程中的纤维化,还能通过激活 p62 依赖性自噬途径发挥抗纤维化作用<sup>[15]</sup>。此外,MSCs 分泌的细胞因子能通过调节纤维化相关因子(如 I 型和 III 型胶原、TGF $\beta$ 1 和 TGF $\beta$ 3、MMP3 和 MMP1 等)的组织抑制物比例以及成纤维细胞的激活来调控子宫内膜修复的纤维化过程<sup>[16]</sup>。

### 4 PRP 与 MSCs 的联合应用

#### 4.1 PRP 与 MSCs 联合应用的现状

目前 PRP 联合 MSCs 治疗子宫内膜损伤性疾病的应用在临床研究和动物模型中均有文献报道。MSCs 由于其强大的增殖潜力与再生特性,为子宫内膜损伤性疾病的治疗带来了新的希望,然而,在动物研究获得的积极结果并没有在临床试验中得到一致的再现,这主要是移植的干细胞在损伤部位的低存活率导致的。因此,提高干细胞移植后的存活率是实现干细胞治疗方案的关键。PRP 由于容易获取和特有的分泌作用而被广泛研究。一项临床试验<sup>[17]</sup>表明,宫腔内注射子宫内膜来源的 MSCs 和自体 PRP 可显著增加难治性薄型子宫患者的内膜厚度,提高胚胎移植的植入率和妊娠成功率。在大鼠宫腔粘连模型中<sup>[18]</sup>,与 PRP 及 MSCs 单独使用相比,二者联合治疗后大鼠子宫内膜厚度、腺体数目及血管数量的增加更为显著,内膜纤维化面积减少更为明显。这些研究均表明 PRP 联合干细胞的治疗方案可有效修复子宫内膜损伤,并促进生育能力的恢复,有望成为子宫内膜损伤疾病治疗的新策略。



## 4.2 PRP 对 MSCs 的作用

PRP 可作为辅助手段提高 MSCs 的治疗效果。PRP 中的纤维蛋白激活后呈三维网状结构,有利于 MSCs 的粘附与定植,还可用作递送细胞和生长因子的载体<sup>[19]</sup>。PRP 富含的多种活性物质为 MSCs 在子宫内膜中提供了有利的微环境,不仅可以刺激 MSCs 的增殖和旁分泌作用,还能提高其在氧化应激下的存活率<sup>[20]</sup>。用 PRP 替代胎牛血清后, MSCs 的生物学性能显著提高,与细胞增殖、粘附、生长、迁移和信号转导相关的基因显著上调<sup>[21]</sup>。PRP 还可以增强 MSCs 外泌体的分泌功能,通过上调与组织修复、免疫调节和抗感染相关的蛋白质,增强外泌体对组织损伤的修复作用<sup>[22]</sup>,这提示 PRP 对 MSCs 在子宫内膜的定植、增殖及分化均有正面促进作用。此外,PRP 可作为血清替代品充当 MSCs 的培养基,从而避免了异种化合物(如牛血清等)的污染以及发生免疫反应的可能性,以进一步实现干细胞疗法临床转化的规范化。

## 4.3 PRP 对 MSCs 的作用机制

PRP 影响 MSCs 生物特性的具体机制目前尚不明确,可能与 PRP 中生长因子的释放有关,这些因子以剂量依赖性方式增强 MSCs 的生物学活性<sup>[23]</sup>,联合使用 PRP 后更多数量的 MSCs 持续存在于损伤部位,说明 PRP 除了对 MSCs 的增殖直接影响外,还通过促进 MSCs 在伤口部位的持久性来增强干细胞的治疗效果。血小板来源的线粒体转移也与 PRP 促进 MSCs 的潜力有关,PRP 激活后可以释放出呼吸功能完整的线粒体,并通过动力依赖性网格

蛋白介导的内吞作用下将完整的线粒体转移至 MSCs,使 MSCs 通过代谢重编程来提高自身的治疗效果<sup>[24]</sup>。多种信号通路的激活也与 PRP 促进 MSCs 的活性息息相关,ERK/MAPK 信号通路及 PI3K/AKT 信号通路是 PRP 预处理增强 MSCs 功能的关键途径之一<sup>[25]</sup>,这些通路的激活有助于提高干细胞活力,改善再生潜能,增强对细胞应激的抵抗力。

## 5 问题与展望

子宫内膜基底层受损后修复的调控机制极为复杂,针对其导致的生育力问题,手术治疗及雌激素等药物治疗均未能获得理想的疗效。PRP 联合 MSCs 移植治疗方法打破了传统治疗手段的局限性,从细胞水平以及分子水平层面来实现子宫内膜的再生与修复。大量的临床研究及动物研究已经证明 PRP 联合 MSCs 的给药方法对治疗子宫内膜损伤性疾病的疗效。但需注意的是,人体临床研究产生的结果受到样本量小、方案异质性、间充质干细胞表征不一致以及缺乏对照的限制,在动物模型身上看到的效果可能不能完全外推到人类身上,在考虑 PRP 联合 MSCs 的治疗方案大范围应用于临床之前,需要进行更多的随机对照试验,PRP 及 MSCs 的制备和临床应用需要确定良好的生产规范法规,以确保安全性、标准化和可重复性。此外,未来还需进一步对 MSCs 联合 PRP 注射时机、注射剂量以及注射部位等进行深入探究,为 PRP 与 MSCs 联合疗法的临床应用提供理论依据。

## 参考文献:

- [1] 梁月秀,黄爱民,黄艳婷.子宫内膜损伤病因研究进展[J].实用妇科内分泌电子杂志,2023,10:45-47.
- [2] de Miguel-Gómez L, López-Martínez S, Campo H, *et al.* Comparison of different sources of platelet-rich plasma as treatment option for infertility-causing endometrial pathologies[J].Fertil Steril, 2021, 115: 490-500.doi: 10.1016/j.fertnstert.2020.07.053.
- [3] Hu X, Wu H, Yong X, *et al.* Cyclical endometrial repair and regeneration: molecular mechanisms, diseases, and therapeutic interventions[J].MedComm (2020),2023,4:e425.doi:10.1002/mco2.425.
- [4] 陈梅霞.炎性细胞因子 IL-33 在宫腔粘连中的作用[D].银川:宁夏医科大学,2023:1-2.
- [5] Lv Q, Wang L, Luo X, *et al.* Adult stem cells in endometrial regeneration: molecular insights and clinical applications[J].Mol Reprod Dev, 2021, 88: 379-394.doi: 10.1002/mrd.23476.
- [6] 王晓寒,牟善茂,郝翠芳,等.富血小板血浆促进人子宫内膜间充质干细胞(EnMSCs)增殖的机制[J].昆明医科大学学报,2022,43:26-32.
- [7] Vishnyakova P, Artemova D, Elchaninov A, *et al.* Effects of platelet-rich plasma on mesenchymal stem cells

- isolated from rat uterus[J]. *PeerJ*, 2020, 8: e10415. doi: 10.7717/peerj.10415.
- [8] Kim MK, Yoon JA, Yoon SY, *et al.* Human platelet-rich plasma facilitates angiogenesis to restore impaired uterine environments with Asherman's syndrome for embryo implantation and following pregnancy in mice [J]. *Cells*, 2022, 11: 1549. doi: 10.3390/cells11091549.
- [9] Jin P, Pan Q, Lin Y, *et al.* Platelets facilitate wound healing by mitochondrial transfer and reducing oxidative stress in endothelial cells [J]. *Oxid Med Cell Longev*, 2023, 2023: 2345279. doi: 10.1155/2023/2345279. doi: 10.1155/2023/2345279.
- [10] Aghajanova L, Houshdaran S, Balayan S, *et al.* *In vitro* evidence that platelet-rich plasma stimulates cellular processes involved in endometrial regeneration [J]. *J Assist Reprod Genet*, 2018, 35: 757-770. doi: 10.1007/s10815-018-1130-8.
- [11] Guo YC, Chiu YH, Chen CP, *et al.* Interleukin-1 $\beta$  induces CXCR3-mediated chemotaxis to promote umbilical cord mesenchymal stem cell transendothelial migration [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2018, 9: 281. doi: 10.1186/s13287-018-1032-9.
- [12] Kuppa SS, Kim HK, Kang JY, *et al.* Role of mesenchymal stem cells and their paracrine mediators in macrophage polarization: an approach to reduce inflammation in osteoarthritis[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23: 13016. doi:10.3390/ijms232113016.
- [13] Gharibeh N, Aghebati-Maleki L, Madani J, *et al.* Cell-based therapy in thin endometrium and Asherman syndrome[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2022, 13: 33. doi: 10.1186/s13287-021-02698-8.
- [14] Nammian P, Asadi-Yousefabad SL, Daneshi S, *et al.* Comparative analysis of mouse bone marrow and adipose tissue mesenchymal stem cells for critical limb ischemia cell therapy[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12: 58. doi: 10.1186/s13287-020-02110-x.
- [15] Zhou L, Dong L, Li H, *et al.* Mesenchymal stem cell-derived exosomes ameliorate TGF- $\beta$ 1-induced endometrial fibrosis by altering their miRNA profile [J]. *Am J Transl Res*, 2023, 15: 3203-3216.
- [16] Wang L, Hu L, Zhou X, *et al.* Exosomes secreted by human adipose mesenchymal stem cells promote scarless cutaneous repair by regulating extracellular matrix remodeling [J]. *Sci Rep*, 2021, 11: 3245. doi: 10.1038/s41598-021-82225-0.
- [17] Efendieva Z, Vishnyakova P, Apolikhina I, *et al.* Hysteroscopic injections of autologous endometrial cells and platelet-rich plasma in patients with thin endometrium: a pilot randomized study [J]. *Sci Rep*, 2023, 13: 945. doi: 10.1038/s41598-023-27982-w.
- [18] 张斯文. 经血来源间充质干细胞联合富血小板血浆治疗大鼠宫腔粘连模型的有效性及其作用机制研究[D]. 沈阳: 中国医科大学, 2022: 19-30.
- [19] Rastegar A, Mahmoodi M, Mirjalili M, *et al.* Platelet-rich fibrin-loaded PCL/chitosan core-shell fibers scaffold for enhanced osteogenic differentiation of mesenchymal stem cells [J]. *Carbohydr Polym*, 2021, 269: 118351. doi: 10.1016/j.carbpol.2021.118351.
- [20] Zhang Y, Yi D, Hong Q, *et al.* Platelet-rich plasma-derived exosomes enhance mesenchymal stem cell paracrine function and nerve regeneration potential [J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2024, 699: 149496. doi: 10.1016/j.bbrc.2024.149496.
- [21] Li XH, Xiao HX, Wang ZX, *et al.* Platelet concentrates preconditioning of mesenchymal stem cells and combined therapies: integrating regenerative strategies for enhanced clinical applications [J]. *Cell Transplant*, 2024, 33. doi: 10.1177/09636897241235460.
- [22] Dai P, Wu Y, Gao Y, *et al.* Multiomics analysis of platelet-rich plasma promoting biological performance of mesenchymal stem cells [J]. *BMC Genomics*, 2024, 25: 564. doi: 10.1186/s12864-024-10329-8.
- [23] Chicharro-Alcántara D, Rubio-Zaragoza M, Damiá-Giménez E, *et al.* Platelet rich plasma: new insights for cutaneous wound healing management [J]. *J Funct Biomater*, 2018, 9: 10. doi: 10.3390/jfb9010010.
- [24] Levoux J, Prola A, Lafuste P, *et al.* Platelets facilitate the wound-healing capability of mesenchymal stem cells by mitochondrial transfer and metabolic reprogramming [J]. *Cell Metabolism*, 2021, 33: 1-17. doi: 10.1016/j.cmet.2020.12.006.
- [25] Bharti S, Kumar A. Synergies in stem cell research: integrating technologies, strategies, and bionano-material innovations [J]. *Acta Histochem*, 2024, 126: 152119. doi: 10.1016/j.acthis.2023.152119.