

·综述·

经血来源干细胞临床应用研究进展

程贤鸫 周锦红

【摘要】 经血来源干细胞是一种经血来源的间充质干细胞,具有来源丰富、无创获取、易分离培养、增殖率高、传代次数较多、低免疫原性、无伦理争议等独特优势,目前被广泛用于各种疾病治疗的研究中,表现出良好的治疗潜力,临床应用前景广阔。但在经血来源干细胞成为临床常规治疗前,仍有很多问题亟待解决,现将经血来源干细胞的临床应用进展综述如下。

【关键词】 经血干细胞; 生物学特性; 干细胞移植; 再生医学

Progress in clinical application of menstrual blood-derived stem cells Cheng Xianying, Zhou Jinhong.
Department of Gynecology and Obstetrics, Zhejiang Hospital, Hangzhou 310030, China.
Corresponding author: Cheng Xianying, Email: 13491159@qq.com

【Abstract】 Menstrual blood stem-derived cells are mesenchymal stem cells derived from menstrual blood. They have the advantages of abundant source, non-invasive acquisition, easy isolation and culture, high proliferation rate, high number of passages, low immunogenicity, and no ethical controversy. In the treatment of various diseases, menstrual blood stem-derived cells show a good therapeutic potential and have broad clinical application prospects. However, there are still many problems to be solved before they become a clinical routine treatment.

【Key words】 Menstrual blood-derived stem cells; Biological characteristics; Stem cell transplantation; Regenerative medicine

2007年, Meng等^[1]和Cui等^[2]团队分别从女性经血中发现一种新的成体间充质干细胞,称为经血来源干细胞(menstrual blood-derived stem cells, MenSCs),受到广泛关注与研究。与其他来源的间充质干细胞比较, MenSCs具有来源丰富、可周期性无创获取、易分离培养、增殖率高、传代次数较多、低免疫原性、无伦理争议等特点(表1),且拥有治疗多种疾病的潜能,表现出广阔的应用前景,逐渐成为研究的热点。本文就 MenSCs的基本特征、生物学特性、在相关疾病治疗中的应用、安全性、未来发展方向等方面进行论述,以期对 MenSCs的研究提供启发,促进其在临床上的应用及发展。

一、MenSCs的特性

1. MenSCs的来源

理论上 MenSCs可从子宫切除、诊断性刮宫和妊娠早期蜕膜等多种组织中获取,但最理想的采集方式还是在月经前几天使用月经杯收集经血中的子宫内膜,这样不会对捐赠者造成任何侵入性的伤害,避免有创性取材所伴随的

风险及伦理问题。此外,经血可周期性获取,保证了丰富的来源。有研究^[3]表明,在4℃下保存72h的经血标本中依旧能分离出 MenSCs,而且不影响其活性,这意味着经血捐赠者可以在任何时间及地点将标本储藏好后以快递的方式邮寄至实验中心。

2. MenSCs的细胞形态及表面标记分子

MenSCs的典型细胞形态与骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal cells, BM-MSCs)相似,多数呈梭形,成纤维细胞形态,排列呈栅栏状或涡旋状,核质较成体细胞大,胞核色深,细胞质色略浅。

研究^[1-3]显示, MenSCs表面标记分子有CD9、CD29、CD44、CD73、CD90、CD105、CD166、主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC) I和CXCR4。其中,CD29、CD73、CD90和CD105为间充质干细胞的标记分子。MenSCs不表达造血干细胞的标记分子,如CD34、CD45、CD133等。此外,CD14、CD38、HLA-DR的表达也是阴性,但HLA-ABC呈弱表达^[4]。研究^[1-7]证实, MenSCs能表达胚胎和细胞内多能标记物,例如Oct-4、KIT原癌受体酪氨酸激酶(KIT proto-oncogene receptor tyrosine kinase, c-kit)、CD117、阶段特异性胚胎表面抗原4(stage-specific embryonic antigen-4SSEA)、人端粒酶逆转录酶(human telomerase reverse transcriptase, hTERT)、

表1 6种间充质干细胞来源特性比较

来源	胚胎	体细胞	骨髓	脂肪	脐带	月经血
丰富程度		+		+		+
伦理问题	+					
免疫原性	+	+				
无创性		+			+	+
免疫调节			+	+	+	+
自体获取		+	+	+		+
致瘤性	+	+				

NANOG、性别决定区 Y-box2(sex-determining region Y-box2, SOX2), 而这些分子在其他来源的间充质干细胞中并不表达。Borlongan 等^[5]认为 MenSCs 可以在不同的微环境中呈现不同的间充质干细胞免疫表型, 以满足不同受损组织修复的需求。

3. MenSCs 增殖特性

MenSCs 在培养基中能够被迅速且大量地体外扩增, 倍增时间仅为 19 h 左右, 较 BM-MSCs 的倍增时间(40~45 h)快了 1 倍多^[1, 8]。Chen 等^[9]发现 MenSCs 在体外培养较低代次时(10 代以内)其增殖能力不受供者年龄影响, 且较低的细胞代次即可得到足够数量细胞。但也有报道称 40 岁以上捐赠者 MenSCs 的增殖能力明显下降。MenSCs 遗传性稳定好, 即使在扩增了较多代次(10 代以上)之后, 仍然没有明显的染色体异常和基因遗传突变, 免疫表型仍正常^[10]。

4. MenSCs 多向分化潜能和再生特性

研究^[7-8, 11-13]表明, MenSCs 具有多向分化潜能, 在体外特定培养基作用下可直接分化成来自三个胚层的不同细胞: 软骨细胞、脂肪细胞、成骨细胞、表皮细胞、肌细胞、心肌样细胞、胰腺细胞、子宫内膜样细胞、生殖细胞、肝细胞样细胞等。体内试验进一步证明, MenSCs 可以转分化为成肌细胞、心肌细胞、子宫内膜细胞等^[2, 11-12]。MenSCs 的多向分化潜能使其具有分化为损伤部位所需细胞类型的充分潜力, 修复多种受损组织, 如骨骼肌、平滑肌、血管及神经等组织, 可治疗心肌梗死、肝纤维化、宫腔粘连、卵巢相关疾病、糖尿病等多种疾病^[8, 11-12, 14-15]。

5. MenSCs 分型

与 BM-MSCs 相似, MenSCs 是含有多种特性的成体干细胞混合物。根据不同的分离纯化方法, MenSCs 可分为子宫内膜衍生的干细胞及 W5C5⁺亚型(约 4.2%)、CD117⁺亚型、Hoechst 33342 标记的副细胞群(SPCs, 约 0.01~0.038)三种亚型。纯化的 W5C5⁺亚型 MenSCs 能在移植后重建子宫内膜基质组织^[16]。而在脑卒中大鼠模型中, CD117⁺亚型 MenSCs 可显著降低缺氧原代神经元细胞的死亡^[17]。纯化的 SPCs 亚型不仅能够重建人子宫内膜, 而且在整个生殖

周期内保持性质的稳定。由于成体间质干细胞存在数量与质量的异质性, 故选择和分离具有特定表面标志物的纯种群对于安全性和治疗效果都是必要的。目前, 尚未有研究对 MenSCs 的三种亚型进行比较研究, 应更多关注 MenSCs 不同亚型的生物学特性及其在以 MenSCs 基础治疗中的协同作用, 以评价纯化的 MenSCs 亚型和未分类 MenSCs 的治疗效果。

6. MenSCs 免疫调节特性

MenSCs 作为随经血脱落的子宫内膜间充质干细胞, 有重要的免疫调节作用。例如将 MenSCs 应用于人或动物模型自身免疫性疾病时, 同种异体移植或自体移植并未发现免疫排斥现象^[18]。Liu 等^[3]通过检测小鼠重要脏器相关功能指标, 未发现移植前后有重大的变化, 故认为 MenSCs 对免疫系统几乎不产生不良影响。在小鼠下肢缺血模型中, Murphy 等^[19]发现 MenSCs 能够抑制淋巴细胞的混合淋巴反应(mixed lymphocyte reaction, MLR), 并且能够以剂量依赖性的方式抑制干扰素 γ 和肿瘤坏死因子 α 的表达。未来需进一步研究 MenSCs 的免疫调节特性, 评估免疫相关分子(MHC I, MHC II, CD40, CD80/86)和其他炎症相关细胞因子(干扰素 γ 、肿瘤坏死因子 α 、白介素 1 α 、白介素 1 β)在 MenSCs 中的免疫调控作用。

二、MenSCs 在疾病治疗中的研究

过去的 10 年里, 对许多疾病动物模型及人体实验研究中均证实了 MenSCs 移植的治疗效果及潜力, 越来越多临床注册研究仍在开展, 其治疗潜能正在逐渐被挖掘扩展。

1. 心血管疾病

心肌梗死为冠状动脉持久而严重的缺血缺氧所引起的心肌坏死, 可导致患者猝死或严重血流动力学恶化。Hida 等^[11]证实, 移植 MenSCs 能显著恢复心肌梗死模型裸鼠受损的心脏功能, 在特定条件下 MenSCs 能在体外分化成心肌细胞。Jiang 等^[20]在免疫活性心肌梗死模型大鼠中发现, MenSCs 不但能减少心脏细胞凋亡, 还能促进细胞增殖, 刺激内源性心肌细胞再生, 并招募 c-kit⁺细胞。深入研究发现, MenSCs 可表达一些特定的细胞因子来激活梗死区域的 AKT、ERK1/2、STAT3, 抑制 p38 信号通路, 进而减少心肌细胞凋亡。Zhang 等^[21]发现, MenSCs 还能通过分泌抗氧化剂和抗凋亡分子改善组织氧化作用, 抑制 TGF- β /Smad 信号通路及内皮细胞向间充质转化, 减少心肌成纤维细胞数量和组织纤维化的发展来降低心脏纤维化区域面积。通过体外 transwell 共培养系统发现, MenSCs 可分泌 MicroRNA-21 介导的外泌体, 增强旁分泌和细胞保护作用。外泌体 MicroRNA(miR)芯片显示 MicroRNA-21 靶向于 PTEN 以及 AKT 的下游。Wang 等^[22]认为, MenSCs 主要通过旁分泌作用和外泌体产生的 miRs 来改善心肌梗死受损的心脏功能。

Ichim 等^[23]2010 年首次报道充血性心力衰竭患者在使

用 MenSCs 治疗 2 年后心脏射血分数升高,心力衰竭评分及 B 型钠尿肽前体(pro natriuretic peptide B, pro-BNP)指数均得到显著改善。Lan 等^[24]发现 MenSCs 移植不但能改善心脏功能,还能通过免疫调节作用提高移植耐受性,延长心脏同种异体移植的存活率。

2. 急性肺损伤

急性肺损伤是各种致伤因素导致的肺泡上皮细胞及毛细血管内皮细胞损伤,而这种损伤往往伴有炎症反应,一旦炎症反应持续,患者将面临窒息甚至死亡。Xiang 等^[25]研究团队在脂多糖诱导的急性肺损伤模型中发现,小鼠经静脉注射 MenSCs 4 h 后,可在肺部检测到 MenSCs。MenSCs 可通过抑制炎症反应来促进受损肺的修复。MenSCs 还可以改善肺微血管通透性,重建肺泡毛细血管膜功能,减少组织病理学损伤,下调白介素 1 β 和 caspase-3 的表达,提高支气管肺泡灌洗液中白介素 10、增殖细胞核抗原和角质形成细胞生长因子的水平。在共培养实验中, MenSCs 还可以提高 BEAS-2B 细胞(人正常肺上皮细胞)的存活率,抑制脂多糖诱导的细胞凋亡,可见 MenSCs 对急性肺损伤有修复作用。虽然目前只是初步的研究结果,但这些结果为 MenSCs 在急性肺损伤治疗中的应用提供了较好的前景。

3. 肝脏疾病

当前治疗肝纤维化最有效的方法是原位肝移植(orthotopic liver transplantation, OLT),但因器官供体短缺、手术并发症、需终身免疫抑制和治疗费用高等问题,OLT 的应用受到了极大的限制。因此,迫切需要替代的治疗策略用于治疗肝纤维化。Chen 等^[14]采用 CCl₄ 诱导的肝纤维化小鼠模型对 MenSCs 移植治疗肝纤维化效果进行研究,结果表明, MenSCs 细胞移植后,肝脏星状细胞(hepatic stellate cells, HSCs)活化明显逆转,肝功能明显改善,胶原沉积降低, MenSCs 表现出抗纤维化作用。通过共培养实验进一步研究表明, MenSCs 通过分泌旁分泌细胞因子,如白介素 6、白介素 8、肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)、单核细胞趋化蛋白 1(monocyte chemoattractant protein 1, MCP-1)、生长相关癌基因(growth-related oncogene, GRO)和骨保护素,来抑制 LX-2 细胞(HSC 系)的增殖。通过旁分泌效应靶向作用 HSCs。MenSCs 可能是一种对慢性肝病非常有吸引力的治疗方式。

Chen 等^[26]研究证实, MenSC 衍生的外泌体(MenSC-Ex)能够抑制药物诱导肝功能衰竭(fulminant hepatic failure, FHF)小鼠中肝细胞的凋亡,表现出治疗的潜力。通过与 AML12 肝细胞(正常小鼠肝细胞系)体外共培养,进一步发现肿瘤坏死因子 α 、白介素 6 和白介素 1 β 的水平下降,而细胞间黏附分子 1(intercellular cell adhesion molecule-1, ICAM-1)、血管生成素 2、人胰岛素样生长因

子结合蛋白 1(insulin-like growth factor-binding protein-1, IGFBP-1)、骨保护素、白介素 8 水平升高, MenSC-Ex 可能通过改善肝功能来提高 FHF 小鼠模型的存活率。

4. I 型糖尿病

对于 I 型糖尿病的治疗,多数是通过胰岛素替代来延缓病情,胰腺移植是目前最有效的治疗方法,但胰腺供体缺乏,限制其应用。Wu 等^[8]证实, MenSCs 移植后能改善 I 型糖尿病小鼠高血糖症,胰岛组织学改变逆转,血糖控制更好。MenSCs 通过趋化作用迁移到胰岛损伤部位,促进小鼠内源细胞分化成 β 细胞,具有保护胰岛结构和功能的作用。MenSCs 可能通过增加 NGN3, FOXA2, PDX1, NKX6.1 基因的表达来促进 β 细胞再生,或者通过 PAX 基因激活内源性干细胞分化为 β 细胞。MenSCs 诱导 β 细胞再生的确切机制还需大量研究进一步证实。

5. 神经系统疾病

(1) 缺血性脑卒中:缺血性脑卒中是患者长期致残的主要原因之一,许多患者会产生永久性神经损伤,目前尚无较好的治疗方法。研究发现干细胞治疗将有助于改善或恢复神经功能。Borlongan 等^[5]证实, MenSCs 改善体外氧及葡萄糖剥夺(oxygen glucose deprivation, OGD)大鼠模型缺血性脑卒中的程度,具有重要的神经保护作用。通过大脑或静脉内移植 MenSCs,可改善缺血性脑卒中模型大鼠的行为和组织学障碍。共培养实验进一步表明,通过增加血管内皮生长因子、脑源性神经营养因子和神经营养因子 3 的水平, MenSCs 能明显降低 OGD 暴露大鼠原代神经元的细胞死亡。移植的 MenSCs 为神经结构和行为提供的益处,为治疗缺血性脑卒中提供了理论依据。

(2) 阿尔茨海默病:由淀粉样蛋白 β ($A\beta$) 产生引起的阿尔茨海默病是一种进行性记忆丧失和认知功能障碍疾病,其神经病理学特征由细胞外 $A\beta$ 斑块沉积和细胞内神经营养因子(neurotrophic factors, NTFs)组成 tau 蛋白诱导发生过度磷酸化。Zhao 等^[27]研究小组发现, APP/PS1 小鼠脑内 MenSCs 移植可以显著改善阿尔茨海默病模型小鼠的空间学习特征和记忆能力。此外, MenSCs 还能显著改善体内淀粉样斑块并减少 tau 蛋白的过度磷酸化。同时,还发现 MenSCs 脑内移植能通过增加 $A\beta$ 降解酶来降解 $A\beta$ 及其抗炎作用来改善阿尔茨海默病。

6. 杜氏肌肉萎缩症

杜氏肌肉萎缩症是一种 X 染色体隐性遗传疾病,当前没有根治该病的有效方法。Cui 等^[2]在免疫缺陷型杜氏肌肉萎缩症模型小鼠观察到, MenSCs 可通过增加肌肉样蛋白的表达来恢复退化肌肉和修复异常的骨骼肌。体内进一步试验表明,植入的 MenSCs 可通过与宿主肌细胞融合的方式恢复肌细胞抗萎缩蛋白的表达,使得肌肉的功能得到部分改善。体外实验表明, MenSCs 与小鼠成肌细胞 C2C12 共培养后, MenSCs 能有效地分化成肌细胞,而且分化的细

胞还能够有效地融合到小鼠肌细胞中并表达抗肌肉萎缩蛋白^[2]。Ichim等^[28]在2010年报道了一名被诊断为杜氏肌肉萎缩症的23岁男性患者,在接受肌肉内MenSCs移植治疗后,抗萎缩蛋白恢复至正常水平,肌肉力量亦得到相应增加,恢复了正常的活动能力,同时呼吸道感染的频率也降低,临床症状的改善至少维持了2年。

7. 严重肢体缺血症

严重肢体缺血症是外周动脉阻塞性疾病的末期表现,最有效的治疗方式是手术,但是仍然无法得到根治,并且容易导致患者肢体瘫痪。尽管目前临床试验已报道自体干细胞可通过刺激血管生成改善症状,但仍需要探索适当的MenSCs细胞来源。Murphy等^[19]通过严重肢体缺血症小鼠模型证明, MenSCs能够通过产生血管生成因子改善严重肢体缺血症患者症状。同时推测 MenSCs可能通过以下机制产生作用: (1) 表达高水平的生长因子、白介素4、缺氧诱导因子1 α (hypoxia inducible factor-1 α , HIF-1 α), 产生具有旁分泌作用金属蛋白酶(如MMP3和MMP10); (2) 抑制炎症反应和产生免疫逃逸效应; (3) 产生大量内皮祖细胞介导细胞分化。总之, MenSCs是治疗严重肢体缺血症的一种新方法,将来的临床研究将进一步地验证其存活率和作用效果。

8. 妇科相关疾病

(1) 卵巢早衰: 是较为常见的妇科内分泌疾病, 主要以激素替代治疗为主, 但不能根治。Lai等^[29]采用卵巢早衰小鼠模型和绿色荧光蛋白标记(green fluorescence protein, GFP)发现, MenSCs能够趋化到损伤的卵巢基质部位, 可改善小鼠发情周期并部分恢复生育能力。Wang等^[30]进一步探讨发现, MenSCs可通过减少颗粒细胞凋亡和卵巢间质纤维化来改善卵巢微环境。还有学者发现 MenSCs能够在卵巢早衰小鼠卵巢组织中存活并且表达卵巢颗粒细胞特异性标记物(抗缪勒管激素、卵泡刺激素受体、抑制素 α/β 和Ki67), 在微环境的影响下, 诱导分化成卵巢组织样细胞, 从而恢复卵巢功能。移植 MenSCs分泌的细胞因子如成纤维细胞生长因子2在卵巢功能的恢复中也发挥重要作用^[10]。上述研究结果表明 MenSCs可能是再生医学中治疗卵巢早衰的一种新的有效方法。

(2) 子宫腔粘连: 子宫腔粘连严重影响女性生育能力, 宫腔镜下子宫粘连电切术是主要的治疗方法, 尽管术后需辅助疗法, 但再次粘连的预防效果仍然不够理想, 生育能力恢复低。Zheng等^[12]发现在共培养环境的诱导下, MenSCs可向子宫内膜上皮细胞分化。体内实验也证实, 外源性 MenSCs能够定植并分布于子宫腔粘连大鼠的子宫内膜, 促进子宫内膜细胞增殖和腺体再生, 子宫内膜厚度增加, 恢复生育能力^[31-32]。学者 Zhang等^[32]还发现, 如同时注射富含血小板的血浆, 可增加 MenSCs对子宫腔粘连的治疗效果。MenSCs能恢复受损子宫内膜基质细胞的增殖

和迁移能力, 抑制其凋亡, 促进波形蛋白、角蛋白、血管内皮生长因子、P-AKT、P-P38、 β -catenin等蛋白或细胞因子的表达, 进而促进子宫内病变的修复^[31, 33]。此外, MenSCs还可抑制或减轻受损子宫内膜纤维化, 提高内膜容受性。旁分泌方式激活的Hippo/TAZ, p38 MAPK/AK、TGF β 信号通路可能参与上述调节过程^[33]。一项进行性了3年的非对照前瞻性研究^[34]显示, 7例子宫腔粘连患者子宫内厚度均增加, 其中5例增加至7 mm(胚胎植入的最低厚度); 在接受胚胎植入的4例患者中2例成功受孕, 1例患者在进行第二次自体 MenSCs移植后自然妊娠。虽然以上研究结果还存在一些问题和局限性, 但 MenSCs或许是治疗子宫腔粘连并恢复生育能力的一种值得全面探索的方法。

(3) 子宫内膜异位症: 是指子宫内膜腺体和间质出现在子宫体以外部位的一种常见妇科疾病。目前对发病机制尚不明确。通过比较子宫内膜异位症的MenSCs(E-MenSCs)与非子宫内膜异位症的MenSCs(NE-MenSCs)之间的差异, Nikoo等^[6]发现 E-MenSCs在形态上与 NE-MenSCs不同, 其CD9、CD10和CD29的表达水平更高, E-MenSCs具有更高的增殖及侵袭潜力。此外, 在 E-MenSCs与外周血单核细胞体外共培养中发现, 吲哚胺2, 3-双加氧酶-1(IDO1)、COX-2的基因表达量或蛋白质水平增加, 上清液中的IDO1活性更高, 而叉头转录因子-3(forkhead transcription factor-3, FOXP3)则是降低。培养物上清液中的干扰素 γ 、白介素10和MCP-1浓度增高。上述表明 E-MenSCs和 NE-MenSCs之间有本质上不同, 而这些特性及因子的免疫调节可能使得 MenSCs更易进入腹膜腔内进行种植转移, 在子宫内膜异位症的发生、发展中发挥作用。

(4) 盆腔脏器脱垂: 是一类由各种原因导致的盆底支持组织薄弱, 造成盆腔器官下降移位引发器官的位置及功能异常。目前, 自体 MenSCs与聚丙烯网片组成的生物组织支架已经被用于修复盆腔脏器脱垂患者中。通过体外结缔组织生长因子的刺激可直接诱导 MenSCs分化为有利于盆腔脏器脱垂修复的细胞类型, 如产生胶原蛋白的成纤维细胞。MenSCs还可通过免疫抑制作用来促进组织血管化、整合、胶原沉积、减少慢性炎症反应、增加组织纤维和移植耐受性^[35]。

9. 皮肤创伤

皮肤创伤后通常以瘢痕的形式愈合, 而如何诱导皮肤在受损部位重建的同时不形成瘢痕组织, 一直是学者探索的问题。Cuenca等^[36]发现, 在小鼠皮肤创面损伤模型中, MenSCs能显著改善创面的愈合, 增强新生血管的形成, 减少瘢痕的形成。MenSCs通过分泌一些细胞因子参与伤口的修复, 如血管生成素、血小板来源生长因子、弹性蛋白、MMP3和MMP10。这些结果表明, MenSCs可促进皮肤伤口愈合, 有利于皮肤再生修复。

三、MenSCs 临床应用的安全性及展望

从现有的研究来看,以 MenSCs 为基础的各种疾病治疗相关临床前或临床研究,均未发现明显的不良反应,对移植后器官的功能也无不良影响。在裸鼠中注射 MenSCs 未发现有致瘤或致毒性的证据^[3],甚至在小鼠胶质瘤模型中发现 MenSCs 对肿瘤生长具有明显的抑制作用^[37]。因此,认为 MenSCs 移植安全可靠。但因缺乏完善的监测手段和随访方案,长期安全性有待进一步验证。

在 MenSCs 移植成为临床常规治疗前,今后除了需要大量的基础研究来探索其治疗机制(特别是旁分泌机制),评估长期疗效、预后及安全性之外,还需探讨建立标准的采集、分离方案,体外培养增殖程序如生长条件、传代方法和细胞传代数,以保证高质量及一致性的足量 MenSCs。另外,移植治疗程序也需优化与规范,如细胞剂量、移植的途径、移植时间、移植次数等,将有助于以 MenSCs 为基础的治疗在临床应用方面的发展。

参 考 文 献

- Meng X, Ichim TE, Zhong J, et al. Endometrial regenerative cells: A novel stem cell population [J]. *J Transl Med*, 2007, 5: 57-66.
- Cui CH, Uyama T, Miyado K, et al. Menstrual blood-derived cells confer human dystrophin expression in the model of Duchenne muscular dystrophy via cell fusion and myogenic transdifferentiation [J]. *Molecular Biology of the Cell*, 2007, 18: 1586-1594.
- Liu YL, Niu CR, Yang F, et al. Biological characteristics of human menstrual blood-derived endometrial stem cells [J]. *J Cell Mol Med*, 2018, 22(3): 1627-1639.
- Lv h, Hu YL, Cui ZF, et al. Human menstrual blood: a renewable and sustainable source of stem cells for regenerative medicine stem cell [J]. *Research & Therapy*, 2018, 9: 325.
- Borlongan CV, Kaneko Y, Maki M, et al. Menstrual blood cells display stem cell-like phenotypic markers and exert neuroprotection following transplantation in experimental stroke [J]. *Stem Cells Dev*, 2010, 19: 439-452.
- Nikoo S, Ebtakar M, Jeddi-Tehrani M, et al. Menstrual blood-derived stromal stem cells from women with and without endometriosis reveal different phenotypic and functional characteristics [J]. *Mol Hum Reprod*, 2014, 20: 905-918.
- Chen LJ, Qu JJ, Xian CL. The multi-functional roles of menstrual blood-derived stem cells in regenerative medicine Stem [J]. *Cell Research & Therapy*, 2019, 10: 1.
- Wu X, Luo Y, Chen J, et al. Transplantation of human menstrual blood progenitor cells improves hyperglycemia by promoting endogenous progenitor differentiation in type 1 diabetic mice [J]. *Stem Cells Dev*, 2014, 23: 1245-1257.
- Chen J, Du X, Chen Q, et al. Effects of donors' age and passage number on the biological characteristics of menstrual blood-derived stem cells [J]. *Int J Clin Exp Pathol*, 2015, 8(11): 14584-14595.
- Liu T, Huang Y, Zhang J, et al. Transplantation of human menstrual blood stem cells to treat premature ovarian failure in mouse model [J]. *Stem Cells and Development*, 2014, 23: 1548-1557.
- Hida N, Nishiyama N, Miyoshi S, et al. Novel cardiac precursor-like cells from human menstrual blood-derived mesenchymal cells [J]. *Stem Cells*, 2008, 26: 1695-1704.
- Zheng SX, Wang J, Wang XL, et al. Feasibility analysis of treating severe intrauterine adhesions by transplanting menstrual blood-derived stem cells [J]. *Int J Mol Med*, 2018, 41(4): 2201-2212.
- Lai D, Guo Y, Zhang Q, et al. Differentiation of human menstrual blood-derived endometrial mesenchymal stem cells into oocyte-like cells [J]. *Acta Biochim Biophys Sin*, 2016, 48: 998-1005.
- Chen L, Zhang C, Chen L, et al. Human menstrual blood-derived stem cells ameliorate liver fibrosis in mice by targeting hepatic stellate cells via paracrine mediators [J]. *Stem Cells Transl Med*, 2017, 6: 272-684.
- Wang F, Yao X, Zhao Y, et al. Human endometrial mesenchymal stem cells restore ovarian function through improving the renewal of germline stem cells in a mouse model of premature ovarian failure [J]. *J Transl Med*, 2015, 13: 155.
- Masuda H, Anwar SS, Bühring HJ, et al. A novel marker of human endometrial mesenchymal stem-like cells [J]. *Cell Transpl*, 2012, 21(10): 2201-2214.
- Peron JPS, Jazedje T, Brandao WN, et al. Human endometrial-derived mesenchymal stem cells suppress inflammation in the central nervous system of EAE mice [J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2012, 8(3): 940-952.
- Bozorgmehr M, Moazzeni SM, Salehnia M, et al. Menstrual blood-derived stromal stem cells inhibit optimal generation and maturation of human monocyte-derived dendritic cells [J]. *Immunol Lett*, 2014, 162: 239-246.
- Murphy MP, Wang H, Patel AN, et al. Allogeneic endometrial regenerative cells: an "Off the shelf solution" for critical limb ischemia? [J]. *J Trans Med*, 2008, 6: 45.
- Jiang Z, Hu X, Yu H, et al. Human endometrial stem cells confer enhanced myocardial salvage and regeneration by paracrine mechanisms [J]. *J Cell Mol Med*, 2013, 17(10): 1247-1260.
- Zhang Z, Wang JA, Xu Y, et al. Menstrual blood derived mesenchymal mesenchymal cells ameliorate cardiac fibrosis via inhibition of endothelial to transition in myocardial infarction [J]. *Intern J Cardiol*, 2013, 168: 1711-1714.
- Wang K, Jiang Z, Webster KA, et al. Enhanced cardioprotection by human endometrium mesenchymal stem cells driven by exosomal MicroRNA-21 [J]. *Stem Cells Transl Med*, 2017, 6: 209-222.
- Ichim TE, Solano F, Lara F, et al. Combination stem cell therapy for heart failure [J]. *Int Arch Med*, 2010, 3: 5.
- Lan X, Wang G, Xu X, et al. Stromal cell-derived factor-1 mediates cardiac allograft tolerance induced by human endometrial regenerative cell-based therapy [J]. *Stem Cells Transl Med*, 2017, 6(11): 1997-2008.
- Xiang B, Chen L, Wang X, et al. Transplantation of menstrual blood-derived mesenchymal stem cells promotes the repair of LPS-induced acute lung injury [J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18: 689.
- Chen L, Xiang B, Wang X, et al. Exosomes derived from human menstrual blood-derived stem cells alleviate fulminant hepatic failure [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2017, 8: 9.
- Zhao Y, Chen X, Wu Y, et al. Transplantation of human menstrual blood-derived mesenchymal stem cells alleviates Alzheimer's disease-like pathology in APP/PS1 transgenic mice [J]. *Front Mol Neurosci*, 2018, 11: 140.
- Ichim TE, Alexandrescu DT, Solano F, et al. Mesenchymal stem cells as anti-inflammatories: implications for treatment of Duchenne muscular dystrophy [J]. *Cell Immunol*, 2010, 260(2): 75-82.

- 29 Lai D, Wang F, Yao X, et al. Human endometrial mesenchymal stem cells restore ovarian function through improving the renewal of germline stem cells in a mouse model of premature ovarian failure [J]. *J Transl Med*, 2015, 13: 155.
- 30 Wang Z, Wang Y, Yang T, et al. Study of the reparative effects of menstrual-derived stem cells on premature ovarian failure in mice [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2017, 8: 11.
- 31 Hu J, Song KY, hang J, et al. Effects of menstrual blood derived stem cells on endometrial injury repair [J]. *Molecular Medicine Reports*, 2018, 19(2): 813-820.
- 32 Zhang Y, Lin X, Dai Y, et al. Endometrial stem cells repair injured endometrium and induce angiogenesis via AKT and ERK pathways [J]. *Reproduction*, 2016, 152: 389-402.
- 33 Zhu HY, Jiang YS, Pan YB, et al. Human menstrual blood-derived stem cells promote the repair of impaired endometrial stromal cells by activating the p38 MAPK and AKT signaling pathways [J]. *Reproductive Biology*, 2018, 18: 274-281.
- 34 Tan J, Li P, Wang Q, et al. Autologous menstrual blood-derived stromal cells transplantation for severe Asherman's syndrome [J]. *Hum Reprod*, 2016, 31: 2723-2729.
- 35 Ulrich D, Edwards SL, Su K, et al. Human endometrial mesenchymal stem cells modulate the tissue response and mechanical behavior of polyamide mesh implants for pelvic organ prolapse repair [J]. *Tissue Eng Part A*, 2014, 20: 785-798.
- 36 Cuenca J, Le-Gatt A, Castillo V, et al. The reparative abilities of menstrual stem cells modulate the wound matrix signals and improve cutaneous regeneration [J]. *Front Physiol*, 2018, 9: 464.
- 37 Wang XJ, Xiang BY, Ding YH, et al. Human menstrual blood-derived mesenchymal stem cells as a cellular vehicle for malignant glioma gene therapy [J]. *Oncotarget*, 2017, 8: 58309-58321.
- (收稿日期: 2019-11-12)
(本文编辑: 史晓娟)

程贤鸢, 周锦红. 经血来源干细胞临床应用研究进展 [J/OL]. 中华临床医师杂志 (电子版), 2020, 14(5): 385-390.

