

干细胞治疗早发性卵巢功能不全临床 研究进展

成子昕, 赖东梅

上海交通大学医学院附属国际和平妇幼保健院妇科, 上海 200030

[摘要] 早发性卵巢功能不全(POI)指女性40岁前出现卵巢功能减退,严重影响女性生殖能力和远期健康。近年来,干细胞治疗POI的临床研究增多。这些干细胞主要来源于成体组织(如脂肪间充质干细胞、骨髓间充质干细胞、外周血干细胞)和围产期组织(如羊膜上皮细胞、脐带间充质干细胞)。临床研究显示,干细胞治疗能改善卵巢储备功能,降低卵泡刺激素水平、升高雌二醇和抗米勒管激素水平,部分患者恢复月经并实现妊娠,但其疗效受患者基线特征(如卵巢储备功能)和临床治疗方案等因素的影响。优化干细胞移植方案是提高其临床治疗有效性和安全性的关键,本文从干细胞移植时机及次数、移植方式、联合移植策略、移植物选择等多个方面进行阐述,强调早期干预、多次移植以及个体化方案对疗效提升的作用。此外,本文从患者获益(包括妊娠结局及生活质量)和治疗安全性等维度探讨了干细胞治疗POI的临床价值。未来研究应聚焦于优化干细胞个体化治疗策略,探索外泌体、线粒体等干细胞衍生物在POI治疗中的应用潜力,并建立长期随访体系以评估治疗安全性,推动POI的干细胞治疗向精准化和规范化发展。



[关键词] 早发性卵巢功能不全; 卵巢早衰; 间充质干细胞; 干细胞移植; 临床试验; 安全性; 治疗效果; 综述

[中图分类号] R711.75 **[文献标志码]** A

Stem cell therapy for premature ovarian insufficiency: a review of clinical evidence and therapeutic strategies

CHENG Zixin, LAI Dongmei (Department of Gynecology, International Peace Maternity and Child Health Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine, Shanghai 200030, China)

收稿日期(Received): 2025-03-06 修改返回日期(Revised): 2025-09-19 接受日期(Accepted): 2025-11-11 网络预发表日期(Online): 2025-11-20

基金项目(Funding): 上海市细胞治疗临床医学研究中心(23J41900100); 国家自然科学基金(82271664); 上海市卫生健康委员会科研项目(202240343)

第一作者(First author): 成子昕, 硕士研究生, 主要从事妇科内分泌研究; E-mail: cchengzixin@163.com; ORCID: 0009-0004-0078-0075

通信作者(Corresponding author): 赖东梅, 主任医师, 教授, 博士生导师, 主要从事干细胞移植治疗卵巢早衰、妇科恶性肿瘤诊治及细胞免疫治疗研究; E-mail: laidongmei@hotmail.com; ORCID: 0000-0003-3810-2136

Corresponding author: LAI Dongmei, E-mail: laidongmei@hotmail.com, ORCID: 0000-0003-3810-2136

[**Abstract**] Premature ovarian insufficiency (POI), characterized by the decline of ovarian function before age 40, significantly compromises fertility and long-term health of patients. Stem cell therapy has emerged as a promising approach for POI. This review synthesizes clinical evidence from studies utilizing cells sourced from adult tissues (e.g., adipose-derived mesenchymal stem cells, bone marrow mesenchymal stem cells and peripheral blood stem cells) as well as from perinatal tissues (e.g., human amniotic epithelial cells and umbilical cord-derived mesenchymal stem cells). Evidence suggests that stem cell transplantation can improve ovarian reserve, reflected by reduced follicle-stimulating hormone levels and increased estradiol and anti-Müllerian hormone levels, with some patients resuming menstruation and achieving pregnancy. However, treatment efficacy is influenced by patient-specific factors and clinical protocols. Optimizing stem cell transplantation protocols is pivotal for enhancing the clinical efficacy and safety. This article elaborates on key optimization strategies, including transplantation timing, delivery routes, and combination therapies, proposing that early intervention and personalized regimens may improve outcomes. We also discuss patient benefits (such as pregnancy outcomes and quality of life) as well as treatment safety, and explore the clinical value of stem cell therapy for POI. Future research should focus on refining personalized strategies, investigating the therapeutic potential of stem cell-derived agents, and establishing long-term follow-up, thereby advancing POI therapy toward precision medicine and standardized application.

[**Key words**] Premature ovarian insufficiency; Premature ovarian failure; Mesenchymal stem cell; Stem cell transplantation; Clinical trial; Safety; Therapeutic effect; Review

[J Zhejiang Univ (Med Sci), 2025, 54(6): 754-763.]

[**缩略语**] 早发性卵巢功能不全 (premature ovarian insufficiency, POI); 卵泡刺激素 (follicle-stimulating hormone, FSH); 间充质干细胞 (mesenchymal stem cell, MSC); 干细胞和生长因子自体体外活化卵巢 (autologous *in vitro* ovarian activation with stem cells and growth factors, SEGOVA); 人羊膜上皮细胞 (human amniotic epithelial cell, hAEC); 抗米勒管激素 (anti-Müllerian hormone, AMH); 窦卵泡计数 (antral follicle count, AFC); 叉头框蛋白质 O 族 (forkhead box protein O, FOXO); 低密度脂蛋白受体相关蛋白质 (low-density lipoprotein receptor-related protein, LRP); 趋化因子 CXC 配体 (chemokine C-X-C motif ligand, CXCL); 成纤维细胞生长因子 (fibroblast growth factor, FGF); 微 RNA (microRNA, miRNA, miR); 肌肉片段同源异形框 (muscle segment homeobox, MSX); 磷脂酰肌醇 3 激酶 (phosphoinositide 3-kinase, PI3K); 蛋白激酶 B (protein kinase B, Akt); 沉默信息调节因子 (silence information regulator, SIRT); 原始生殖细胞 (primitive germ cell, PGC); 毛细血管扩张性共济失调突变基因 (ataxia telangiectasia-mutated gene, ATM); 脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF); 绝经期特定生活质量量表 (menopause-specific quality of life questionnaire, MENQOL)

POI指女性在40岁前出现月经不规则、闭经或生育能力下降,伴血清雌激素水平降低及促性腺激素升高至绝经范围(如FSH>25 IU/L),需两次检测确认^[1]。近20年来全球POI发病呈上升趋势,总发病率达3.5%^[2]。POI不仅导致患者生育能力丧失,还会显著增加骨质疏松、骨折、心脑血管疾病、阿尔茨海默病、帕金森病、焦虑和抑郁等疾病发生的风险,甚至可能加速机体衰老进程^[2]。因此,POI是严重影响患者身心健康的慢性疾病,对于患者个人生活质量和公共卫生负担皆产生重大影响。

迄今,POI仍缺乏有效的治疗手段。激素替代疗法虽能缓解因卵巢功能丧失导致的低雌激素症状,但其应用存在局限性^[3]。首先,激素替代疗法无法逆转患者生育能力丧失,难以满足患者的生育需求;其次,长期使用激素替代疗法可能增加血栓形成、乳腺癌等风险;此外,个体对激素剂量的反应差异较大,相关不良反应可能影响患者的治疗依从性^[4-6]。因此,探索创新性治疗策略,从根本上恢复卵巢功能、改善生育结局并优化长期健康管理,成为当前POI研究的重点。

干细胞是一类未分化的细胞,具有自我更新及分化为多种细胞的能力,是组织稳态维持和损伤修复的基础^[7]。干细胞治疗是一种再生医学疗法,可为POI患者提供新的治疗选择。本文从不同来源干细胞治疗POI的临床效果出发,系统梳理现有研究,重点分析干细胞移植时机及次数、移植方式、联合移植策略和移植选择等对卵巢储备功能恢复、激素水平改善及妊娠结局的影响,强调早期干预、多次移植和个体化方案对疗效提升的作用,并进一步探讨干细胞治疗在改善患者生活质量和确保安全性方面的临床价值,以期干细胞治疗POI的策略优化提供循证依据。

1 治疗早发性卵巢功能不全的干细胞来源及效果

根据干细胞的组织来源,可将其分为成体组织来源干细胞和围产期组织来源干细胞两大类。成体组织来源干细胞主要来源于脂肪、骨髓、月经血及外周血等组织;而围产期组织来源干细胞则集中于胚胎发育过程中的羊膜、胎盘、脐带及羊水等组织。

1.1 成体组织来源干细胞

1.1.1 脂肪MSC 脂肪MSC是从脂肪组织中提取的一种MSC,因其来源丰富、获取便捷、增殖能力强及遗传稳定性好等优势,在修复受损组织结构和功能等方面展现出巨大潜力^[4]。临床研究发现,经卵巢局部注射不同剂量脂肪MSC(细胞数分别为 5×10^6 、 1×10^7 、 1.5×10^7)能改善POI患者的激素水平并促使部分患者月经恢复,同时增加卵巢体积^[8],提示该方法具有一定的疗效。但此研究样本量有限,最佳剂量及长期安全性仍待验证。

1.1.2 骨髓MSC 骨髓MSC通过归巢、旁分泌、调节卵巢血管生成、抗纤维化、抗炎和免疫调节、抗凋亡以及自噬等多重机制改善卵巢储备功能^[9]。多项研究表明,经卵巢注射骨髓MSC可提升患者雌二醇水平、改善更年期症状(如潮热、夜间盗汗、阴道干涩等),部分患者恢复排卵或月经^[10-11]。基于骨髓MSC的再生潜能,Tinjić等^[11]提出SEGOVA技术,将自体卵巢皮质与骨髓MSC及富血小板血浆生长因子体外共培养后移植回卵巢,可在改善激素水平的同时促进卵泡发育并获得卵母细胞,该技术为POI患者后续自然受孕或辅助生殖提供了前提条件,具有重要的临床意义。

1.1.3 外周血干细胞 外周血干细胞是指从外周血分离获得的干细胞,采集方式较其他来源的干细胞更为便捷^[12]。已有临床研究采用粒细胞集落刺激因子动员干细胞,收集外周血,经密度梯度离心分离获得外周血干细胞,随后在腹腔镜引导下将干细胞悬液注射至双侧卵巢,改善患者的卵巢功能,部分患者实现自然妊娠^[13]。然而,由于研究样本量较小,随访时间较短,外周血干细胞对卵巢功能恢复的长期效果及安全性仍需进一步研究。

1.2 围产期组织来源干细胞

围产期组织来源干细胞是指存在于胎盘、脐带、脐血、羊水等围产期组织中的干细胞,这些组织伴随胎儿出生而获得。这类干细胞种类多样,包括hAEC、脐血干细胞、脐带MSC、上皮干细胞、神经干细胞等,具有高度分化潜能和明显的免疫调节特性^[14]。此外,由于这些围产期组织通常作为医疗废弃物被丢弃,因此,这类干细胞来源丰富且易于获取,为再生医学提供了重要的细胞资源。

1.2.1 hAEC hAEC起源于胚胎发育早期的内细胞团,主要定位于羊膜内层。这类细胞易于分

离获取,且保留了胚胎干细胞的关键特征,在维持多向分化潜能(可定向分化为外、中、内三个胚层的多种细胞类型)的同时,兼具低免疫原性、免疫调节以及无致癌风险等特性^[15]。hAEC还能分泌多种生物活性因子,包括生长因子、神经营养因子及抗炎介质等^[16],这些特性为其在再生医学领域的应用奠定了重要的生物学基础。

已有研究证实hAEC能够显著改善化疗诱导的卵巢早衰模型小鼠的卵巢功能并恢复其生育能力,其机制可能涉及移植的hAEC向受损卵巢组织定向迁移,通过抑制卵巢颗粒细胞凋亡、促进血管新生以及改善微环境等多重作用实现卵巢功能修复^[17-19]。一项I期临床试验探索了通过卵巢动脉移植hAEC治疗卵巢早衰的可行性^[20]。该研究采用超选择性导管技术,将hAEC精准递送至卵巢动脉,有效提升了细胞治疗的靶向性和生物利用度。治疗后患者卵巢储备功能显著改善,月经恢复或月经周期趋于规律,患者潮热、情绪波动等更年期症状明显缓解,生活质量提升,在具有一定卵巢储备功能的患者中疗效更为显著。研究者认为疗效可能与基线AMH水平相关,提示AMH或可作为干细胞治疗有效性的早期预测指标。

1.2.2 脐带MSC 脐带MSC从脐带胶质中提取获得^[21]。多项研究表明,脐带MSC修复卵巢功能的作用机制涉及多个方面:通过特异性归巢和定向植入受损卵巢组织,抑制卵巢纤维化进程,改善子宫内膜容受性,多维度促进卵巢功能恢复^[20-22]。

Ding等^[22]研究表明,与单独使用脐带MSC(细胞数为 1×10^7)相比,采用胶原和脐带MSC(细胞数为 1×10^7)复合物并联合激素替代疗法的方案在改善患者激素水平和卵巢体积方面效果更为显著。Yan等^[23]纳入了61例POI患者,所有患者均接受经阴道超声引导下的双侧卵巢脐带MSC注射,每侧卵巢注射的细胞数为 5×10^6 ,并根据闭经时间和卵巢储备功能对患者进行分层,分别给予1次(11例患者)、2次(20例患者)或3次(30例患者)脐带MSC注射治疗。结果显示,脐带MSC对于闭经时间短(<1年)且卵巢储备功能较好(如术前存在窦卵泡)的患者,治疗效果明显;而闭经时间过长(>3年)患者因其内分泌紊乱严重,疗效相对有限;对于接受多次注射治疗的患

者,其卵巢储备功能和激素水平改善更优,且第三次移植后获得的窦卵泡数显著多于前两次移植,提示多次治疗可能对卵巢储备功能恢复具有累积效应。

上述研究揭示了不同来源干细胞治疗POI的临床应用潜力,其疗效受患者基线特征(如卵巢储备功能)和临床治疗方案等多重因素的影响。当前临床试验在研究设计中尚存在异质性,具体而言,在纳入标准方面,不同研究对患者的入组条件设定不一,常见差异包括FSH和AMH阈值的选取、闭经时间的限定等,这导致研究对象的卵巢储备缺乏可比性;在干预方案方面,干细胞类型、给药剂量及频次亦未形成统一规范,不同研究干预方案差异显著;在疗效评估方面,多数研究以内分泌指标(如FSH、AMH、雌二醇及AFC)为主要评价指标,部分研究还进一步结合妊娠结局及生活质量量表进行综合评估。上述差异不仅影响疗效判断的准确性,也在一定程度上限制了临床转化与推广。本文梳理了目前已报道的干细胞治疗POI或卵巢早衰的临床试验方案(附表1),以期后续研究方案和治疗策略的标准化提供參考。

2 早发性卵巢功能不全治疗中的干细胞移植方案

优化干细胞移植方案是提高其临床应用有效性和安全性的关键。基于上述不同来源干细胞的临床研究,本文从移植时机及次数、移植方式、联合移植策略、移植物选择等方面具体阐述干细胞移植的优化方案,以期POI治疗提供依据。

2.1 干细胞移植时机及次数

目前研究表明,干细胞移植的疗效与POI病程密切相关,早期移植有助于促进卵泡发育并改善患者内分泌功能,而随着患者卵巢储备功能的逐步下降,治疗效果通常会减弱^[11]。闭经时间较短(<1年)、AMH水平较高的患者在接受hAEC或脐带MSC治疗后更易恢复卵巢储备功能^[20, 23],提示卵巢储备是影响疗效的重要因素。此外,单次移植效果有限,多次移植可能带来更大的临床获益。多项研究显示多次移植脐带MSC或hAEC可显著增加AFC并改善AMH水平^[20, 23]。因此,多次移植可能是实现长病程患者卵巢功能改善的

重要途径。

2.2 干细胞移植方式

目前,POI 治疗中干细胞的移植方式主要包括卵巢局部注射(经阴道超声或腹腔镜引导)^[8, 10, 13, 22-23]、经卵巢动脉注射^[20]以及 SEGOVA^[11]等。其中,经阴道超声或腹腔镜引导的卵巢局部注射最为常用,已有多项研究将其作为主要的给药方式,将干细胞直接输送至卵巢组织,实现更为精准的局部递送,确保更多干细胞富集在病变部位发挥作用^[8, 10, 13, 22-24]。经卵巢动脉注射的方式可以使得干细胞在卵巢组织中滞留更久,通过对子宫动脉卵巢分支的“超选择性插管”避免因卵巢体积过小而导致的移植困难,更适用于卵巢功能严重衰退的患者^[20],但其操作须在放射介入下进行,技术难度较大。此外,SEGOVA 技术能通过自体移植避免了免疫排斥风险,且该技术为微创手术方式,如卵巢皮质活检通过腹腔镜完成、激活后的卵巢组织再移植在超声引导下经阴道穿刺完成,但技术难度较大^[11]。值得注意的是,现有研究未采用静脉注射方式,这是因为尽管静脉移植侵入性较小,但由于肺组织的首过效应,大部分干细胞会滞留在肺组织中,到达靶组织的干细胞数量有限,可能影响治疗效果^[25]。未来研究应聚焦于如何减轻干细胞移植的不良反应,并针对患者具体情况选择最适宜的移植方式进行个体化治疗,以最大化疗效并改善预后。

2.3 联合移植策略

除单一干细胞移植外,已有研究对干细胞联合移植策略进行了探索。研究表明,胶原支架联合脐带 MSC 在体外可通过 FOXO3a 和 FOXO1 磷酸化激活原始卵泡,将脐带 MSC 与胶原蛋白支架联合移植至卵巢早衰患者卵巢后可显著提升患者雌二醇水平、改善卵泡发育并增加 AFC,从而恢复患者卵巢功能和生育能力^[22]。但是,这种联合移植技术是否比单一干细胞移植具有更好的疗效,仍需进一步研究。此外,脐带 MSC 最佳移植数的确定、支架与干细胞联合制备工艺的完善均是当前面临的挑战。

Tinjić 团队开发的 SEGOVA 方法通过将自体骨髓 MSC 与自体生长因子结合成功激活卵巢内的休眠卵泡,恢复了卵巢的内分泌功能和生育潜力^[11]。与其他体外卵巢激活方法比较,骨髓 MSC

与生长因子联合移植具有多重优势:一方面采用自体富血小板血浆中的生长因子而非化学药物激活卵巢,避免了外源性化学刺激带来的潜在风险;另一方面直接使用自体干细胞而无需体外扩增,最大限度保留了细胞的原始生物活性和免疫相容性,同时减少了染色体变异和遗传不稳定的风险^[11]。未来研究可将 SEGOVA 方法与其他类型的干细胞(如脂肪 MSC、脐带 MSC 或 hAEC 等)结合,进一步探索其在促进卵巢组织修复和再生中的潜力,为 POI 治疗提供更多创新性的解决方案。

2.4 移植物的选择和优化

2.4.1 自体或异体干细胞

自体干细胞具有天然的免疫兼容性,能够有效避免异体干细胞可能引发的免疫排斥反应及相关风险^[26]。同时,自体干细胞避免了使用胎儿来源干细胞等异体干细胞时可能面临的伦理问题^[27]。然而,获取自体干细胞需侵入性取材(骨髓或脂肪),且对于 POI 或高龄患者,其自体干细胞的增殖能力和旁分泌效应减弱,导致体外扩增耗时,可能延迟治疗时机,不利于快速干预。异体干细胞通常来源于废弃的胎盘、羊膜或脐带,其产量丰富,现成可用,适合需要尽快启动治疗或自体细胞质量欠佳患者,但重复给药时应注意监测免疫原性及抗体形成情况并做好相应管理^[28]。目前临床级别的异体干细胞已实现规模化生产,使用便捷。

未来的研究应探讨如何平衡自体与异体干细胞的应用策略,根据患者的具体情况制订个体化治疗方案,如对于卵巢储备尚可、干细胞质量良好的患者,可优先考虑自体 MSC 移植以降低免疫风险;而对于卵巢储备功能极低或自体干细胞质量不佳的患者,则可考虑使用异体干细胞。

2.4.2 干细胞亚群的筛选和优化

不同组织来源、细胞传代次数以及制备批次差异所导致的干细胞异质性是制约干细胞临床疗效稳定性的关键因素之一^[29]。因此,研究者们通过分选技术筛选出具有特定功能的细胞亚群,以提高干细胞的治疗效果。例如,Shen 等^[30]利用单细胞测序技术对脐带 MSC 的异质性进行研究,发现将 LRP1 高表达的细胞亚群移植至卵巢早衰小鼠模型后,可显著改善其卵巢功能,表现为血清激素水平恢复、卵巢卵泡数增加以及子代胚胎和产仔数增加;而 LRP1 低表达的细胞亚群和未经分选的脐带 MSC 的治疗效果相对较差。进一步机制研究

表明,LRP1高表达细胞亚群通过分泌CXCL1、FGF7等细胞因子增强DNA损伤修复能力和抗凋亡作用,同时改善颗粒细胞的线粒体功能,明显提高细胞活性。未来研究可通过分选干细胞中具有特定修复功能的亚群,为临床治疗提供更精准的细胞资源。

2.4.3 去细胞化策略 尽管干细胞治疗POI已展现出一定的潜力,但仍面临诸多挑战和限制。例如,当干细胞从原生组织中分离并在体外培养时,其原有的作用和功能可能迅速降低,体外过度扩增还可能缩短细胞寿命;移植后的干细胞在体内难以维持其活性及功能,表现为细胞存活率低、分化能力下降、生长受限、定位不准确以及旁分泌效应减弱,这些问题可能与体外长期培养过程中细胞DNA的不稳定性有关^[4, 11]。为解决这些问题,研究者们提出了去细胞化治疗策略,如利用干细胞的外泌体、线粒体等干细胞衍生物进行治疗。

外泌体是由细胞分泌的纳米级囊泡,通过携带蛋白质、miRNA等活性成分介导细胞间通信。在POI治疗中,外泌体可通过旁分泌机制调节卵泡发育微环境,成为无细胞治疗的核心载体^[31]。与干细胞比较,外泌体具有非免疫原性、无输注毒性、易于获取和保存、无致癌风险及伦理争议等优势^[32]。研究表明,外泌体能够促进精子成熟并调节卵泡生成^[33]。如骨髓MSC来源的外泌体负载的miR-21-5p明显促进卵巢颗粒细胞增殖、抑制细胞凋亡,并通过激活MSX1/Notch信号通路改善卵巢功能^[34];hAEC来源的外泌体通过转移miR-1246等抗凋亡miRNA和调控PI3K/Akt等关键信号通路抑制化疗引起的卵巢颗粒细胞凋亡,恢复化疗导致的卵巢功能损伤^[35];脐带MSC来源的外泌体可通过激活PI3K/Akt信号通路在化疗诱导的卵巢早衰小鼠中发挥改善卵巢功能的作用,相关机制可能与簇集蛋白等外泌体负载因子的调控有关^[36]。

MSC来源的线粒体可通过隧道纳米管或外泌体等途径转移至受体细胞,以修复受损细胞的线粒体功能^[37]。线粒体功能的恢复有助于改善卵巢颗粒细胞的能量代谢、抗氧化能力及细胞活性,在缓解卵巢功能衰退和促进组织修复方面具有潜在的治疗价值^[38]。研究表明,MSC来源的线粒体联合吡咯喹啉酮通过激活SIRT1/PGC-1 α 信

号通路促进线粒体生物发生,并通过抑制ATM/p53信号通路减少卵巢颗粒细胞DNA损伤和细胞凋亡,提高AMH和雌二醇水平,降低FSH水平,显著改善了化疗药物诱导的POI模型小鼠的卵巢功能^[39]。

目前,干细胞衍生物治疗POI或卵巢早衰的临床试验尚未开展,其主要瓶颈在于制备技术标准化和产量提升^[32]。目前常用的外泌体提取方法是超高速离心法,但所得产物多为混合物,其中含有外泌体(50~150 nm)、微囊泡(100~1000 nm)和凋亡小体(500~5000 nm)^[40]。为了扩大外泌体的生产规模,可能需要三维生物反应器来提供均匀分布的营养和氧气,实时监测细胞数、活性和增殖状态^[41]。目前空心纤维生物反应器或基于微载体的三维培养系统已经实现大规模外泌体生产^[42-43]。如何建立稳定、高效、低成本的干细胞衍生物提取方法,确保批次一致性,是临床转化的关键。未来研究应着力于探索治疗剂量与患者预后指标(如卵泡发育、激素水平及妊娠率)之间的量效关系,以确定最佳治疗剂量;同时,需致力于开发基于纳米粒等的新型靶向递送系统,探索外泌体的最佳给药方式,以提升其生物利用度和治疗效果。

3 干细胞治疗早发性卵巢功能不全的安全性和患者获益

3.1 干细胞治疗POI的安全性

目前临床试验表明,自体、异体来源干细胞治疗卵巢早衰患者在短期随访(如1年随访)中皆未出现严重免疫排斥或全身毒性反应,且未观察到肿瘤形成等风险,总体安全性较高^[8, 11, 20]。考虑到干细胞具有增殖和分化潜能,其长期滞留体内可能存在潜在致癌风险,一项纳入55项临床研究、共计2696例患者、最长随访时间达5年的荟萃分析表明,MSC经血管内输注未见肿瘤发生率上升的趋势^[44]。另一项回顾过去15年、涵盖62项临床试验的荟萃分析亦表明,MSC治疗的不良事件多为轻中度反应,如短暂发热、便秘、疲劳、失眠等,未发现严重的不良事件(如死亡和感染)^[45]。此外,在严格遵循药品生产管理规范制备的临床级MSC中,虽然偶尔可观察到非克隆性的染色体非整倍体现象,但此类染色体数异常并不具备克隆性特征,在进一步的增殖能力、端粒长度、基因

表达谱及形态学检测中亦未发现任何恶性转化迹象,提示在严格质量体系控制下的体外扩增过程中, MSC 能够维持基本稳定的遗传特性,具备良好的生物安全性^[46]。综上所述,符合药品生产管理规范的质量可控的干细胞在中长期应用中已展现出良好的安全性,但其远期致癌性仍需进一步评估。由于干细胞治疗 POI 临床试验尚存在样本量有限、随访周期偏短的问题,未来需通过更大样本量、规范化设计的临床试验进一步确认远期安全性。

3.2 干细胞治疗 POI 对患者妊娠结局的影响

尽管干细胞治疗对患者卵巢功能恢复具有明显效果,表现为 FSH 水平下降、雌二醇水平升高,部分患者甚至恢复了月经和卵泡发育,但患者的整体妊娠率提升仍有限,提示干细胞移植治疗后卵母细胞的发育潜能和胚胎质量尚未达到理想水平。其机制可能涉及两点:一是 POI 患者长期卵巢损伤所致微环境恶化、线粒体功能障碍、氧化应激增加^[47];二是卵母细胞因质量缺陷导致染色体稳定性下降,进而形成非整倍体胚胎并引发早期流产^[48]。为优化妊娠结局,应更加关注干细胞治疗对卵母细胞质量的影响,特别是在染色体稳定性、胚胎发育潜力、线粒体功能修复方面的机制探索,潜在优化策略包括联合应用卵母细胞表观遗传修饰技术、引入生长因子(干细胞来源或外源添加)辅助治疗、免疫调节技术,以及改进干细胞培养和移植技术,以协同提升卵母细胞和胚胎的质量。例如,最新研究发现 MSC 分泌的 BDNF 可通过激活胞外信号调节激酶 1/2 信号通路改善老年小鼠和人卵母细胞的质量和发育潜力,具体表现为:在老年小鼠中, BDNF 可显著提高卵母细胞的第一极体排放率并改善纺锤体组装;在老年女性的体外培养卵母细胞中, BDNF 可提高卵母细胞的受精率和囊胚形成率^[49]。

3.3 干细胞治疗 POI 对患者生活质量的影响

已有研究在干细胞临床试验中引入 MENQOL 对患者的绝经相关症状进行量化评估,发现干细胞治疗不仅改善了 POI 患者的临床症状和性功能,还在一定程度上缓解了其心理症状,并改善了社会功能受限的问题^[20]。采用 MENQOL 对干细胞治疗的效果进行量化分析,不仅能系统性地量化绝经相关症状的严重程度,还能使评估更为标准化和客观化,有效避免了研究者主观判断或

患者自我报告差异可能带来的偏差,明显提高了数据可靠性和一致性,从而增强研究结果的可比性。因此,未来的干细胞临床研究可纳入 MENQOL 分析,以更全面地评估干细胞治疗对 POI 患者在情绪状态、社会能力以及性功能等方面的综合疗效,关注患者个体化生活质量的改善,为干细胞治疗的临床转化提供更高质量的证据支持。

4 结 语

本文系统比较了不同来源干细胞治疗 POI 的临床转化路径,鉴于干细胞治疗 POI 的疗效受患者基线特征(如卵巢储备功能)和治疗方案的影响,优化干细胞移植策略并实现个体化治疗已成为提升其有效性和安全性的关键。本文还探讨了外泌体、线粒体等干细胞衍生物移植的潜在价值,为 POI 再生医学研究提供了新的范式。现有证据表明,干细胞移植治疗可改善卵巢微环境、促进卵泡发育及恢复激素水平,并在部分患者中实现月经恢复及妊娠,但胚胎质量和整体妊娠率仍有待提升。未来研究可重点关注:①优化个体化治疗策略:根据患者的卵巢储备、年龄等基线特征制订更精准的个体化治疗策略以及更客观的卵巢功能评估策略;②强化长期随访研究:评估干细胞治疗的长期疗效及潜在风险,为干细胞疗法的规范化应用提供更坚实的证据支持;③干细胞亚群筛选策略:分选出具有特定功能的高活性细胞亚群,提高治疗的有效性;④拓展干细胞衍生物的应用:外泌体、线粒体等干细胞衍生物在 POI 治疗中应用潜力值得深入挖掘,需开展更大规模的临床试验以验证其有效性和安全性。综上所述,干细胞及其衍生物在 POI 治疗中具有广阔前景,但仍需在治疗策略、疗效稳定性和安全性评估方面持续优化,进一步推动其临床转化,为 POI 患者提供更精准、有效的治疗选择。

本文附加文件见电子版。



志谢 本研究得到上海市细胞治疗临床医学研究中心(23J41900100)、国家自然科学基金(82271664)和上海市卫生健康委员会科研项目(202240343)支持

Acknowledgements The study was supported by Shanghai

Clinical Research Center for Cell Therapy (23J41900100), National Natural Science Foundation of China (82271664), and Scientific Research Program of Shanghai Municipal Health Commission (202240343)

作者贡献 成子昕和赖东梅参与论文选题和设计或参与资料获取、分析或解释,起草研究论文或修改重要智力性内容。所有作者均已阅读并认可最终稿件,并对数据的完整性和安全性负责。具体见电子版

Author Contributions CHENG Zixin and LAI Dongmei participated in brewing and designing experiments, or acquisition, analysis, or interpretation of data for the work; drafting the work, or revising it critically for important intellectual content. All authors have read and approved the final manuscript, and take responsibility for the integrity and security of the data. See the electronic version for details

数据可用性 本研究未生成任何新数据集,所有分析数据均已公开,并已在文中明确标引

Data Availability This study did not generate any new datasets, all data analyzed are publicly available, and have been properly cited

医学伦理 本研究不涉及人体或动物实验

Ethical Approval This study does not contain any studies with human participants or animals performed by any of the authors

利益冲突 所有作者均声明不存在利益冲突

Conflict of Interests The authors declare that there is no conflict of interests

©The author(s) 2025. This is an open access article under the CC BY-NC-ND 4.0 license (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

参考文献 (Reference)

- [1] STUENKEL C A, GOMPEL A. Primary ovarian insufficiency[J]. **N Engl J Med**, 2023, 388(2): 154-163.
- [2] PANAY N, ANDERSON R A, BENNIE A, et al. Evidence-based guideline: premature ovarian insufficiency[J]. **Hum Reprod Open**, 2024, 2024(4): hoae065.
- [3] HEWLETT M, MAHALINGAIAH S. Update on primary ovarian insufficiency[J]. **Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes**, 2015, 22(6): 483-489.
- [4] FU Y X, JI J, SHAN F, et al. Human mesenchymal stem cell treatment of premature ovarian failure: new challenges and opportunities[J]. **Stem Cell Res Ther**, 2021, 12(1): 161.
- [5] WU J X, XIA T, SHE L P, et al. Stem cell therapies for human infertility: advantages and challenges[J]. **Cell Transplant**, 2022, 31: 9636897221083252.
- [6] SUN L, LI D, SONG K, et al. Exosomes derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells protect against cisplatin-induced ovarian granulosa cell stress and apoptosis *in vitro*[J]. **Sci Rep**, 2017, 7(1): 2552.
- [7] RANDO T A, BRUNET A, GOODELL M A. Hallmarks of stem cell aging[J]. **Cell Stem Cell**, 2025, 32(7): 1038-1054.
- [8] MASHAYEKHI M, MIRZADEH E, CHEKINI Z, et al. Evaluation of safety, feasibility and efficacy of intra-ovarian transplantation of autologous adipose derived mesenchymal stromal cells in idiopathic premature ovarian failure patients: non-randomized clinical trial, phase I, first in human[J]. **J Ovarian Res**, 2021, 14(1): 5.
- [9] HUANG Y, ZHU M, LIU Z, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells in premature ovarian failure: mechanisms and prospects[J]. **Front Immunol**, 2022, 13: 997808.
- [10] 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.
- [11] TINJIĆ S, ABAZOVIĆ D, LJUBIĆ D, et al. Influence of autologous *in vitro* activation of ovaries by stem cells and growth factors on endocrine and reproductive function of patients with ovarian insufficiency—a clinical trial study[J]. **Int J Fertil Steril**, 2021, 15(3): 178-188.
- [12] MOU X Z, LIN J, CHEN J Y, et al. Menstrual blood-derived mesenchymal stem cells differentiate into functional hepatocyte-like cells[J]. **J Zhejiang Univ Sci B**, 2013, 14(11): 961-972.
- [13] SAHARKHIZ N, HAJIZADEH N, ALKHAFAJI J S, et al. Evaluation of the therapeutic effect of very small stem cells from peripheral blood on the treatment of premature ovarian failure: a pilot study[J]. **JBRA Assist Reprod**, 2024, 28(3): 424-429.
- [14] TORRE P, FLORES A I. Current status and future prospects of perinatal stem cells[J]. **Genes (Basel)**, 2020, 12(1): 6.
- [15] 王璐璐, 赖东梅. 人羊膜上皮细胞在妇产科相关疾病中的应用及研究进展[J]. **复旦学报(医学版)**, 2021, 48(6): 819-826.
WANG Lulu, LAI Dongmei. Research progress and application of human amniotic epithelial cells in obstetrical and gynecological diseases[J]. **Fudan University Journal of Medical Sciences**, 2021, 48(6): 819-826. (in Chinese)
- [16] FATHI I, MIKI T. Human amniotic epithelial cells secretome: components, bioactivity, and challenges[J]. **Front Med (Lausanne)**, 2022, 8: 763141.

- [17] 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(5): 124.
- [18] ZHANG Q, BU S, SUN J, et al. Paracrine effects of human amniotic epithelial cells protect against chemotherapy-induced ovarian damage[J]. **Stem Cell Res Ther**, 2017, 8(1): 270.
- [19] ZHANG Q, HUANG Y, SUN J, et al. Immunomodulatory effect of human amniotic epithelial cells on restoration of ovarian function in mice with autoimmune ovarian disease[J]. **Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)**, 2019, 51(8): 845-855.
- [20] WENG L, WEI L, ZHANG Q, et al. Safety and efficacy of allogenic human amniotic epithelial cells transplantation via ovarian artery in patients with premature ovarian failure: a single-arm, phase 1 clinical trial[J]. **EClinical-Medicine**, 2024, 74: 102744.
- [21] 易笑, 刘凡, 陈枫, 等. 人脐带和胎盘不同层次间充质干细胞的生物学特性分析[J]. **生物工程学报**, 2022, 38(3): 1183-1196.
YI Xiao, LIU Fan, CHEN Feng, et al. Comparison of biological characteristics of placenta mesenchymal stem cells derived from fetus[J]. **Chinese Journal of Biotechnology**, 2022, 38(3): 1183-1196. (in Chinese)
- [22] 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.
- [23] 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/OL]. **Cell Prolif**, 2020, 53(12): e12938.
- [24] GUO C, MA Y, SITU Y, et al. Mesenchymal stem cells therapy improves ovarian function in premature ovarian failure: a systematic review and meta-analysis based on preclinical studies[J]. **Front Endocrinol (Lausanne)**, 2023, 14: 1165574.
- [25] SCHREPFER S, DEUSE T, REICHENSPURNER H, et al. Stem cell transplantation: the lung barrier[J]. **Transplant Proc**, 2007, 39(2): 573-576.
- [26] HENDRIKS S H, HEIDT S, REINDERS M E J, et al. Allogenic MSC infusion in kidney transplantation recipients promotes within 4 hours distinct B cell and T cell phenotypes[J]. **Front Immunol**, 2024, 15: 1455300.
- [27] 李佳璐, 赵庆辉, 汤红明, 等. 我国干细胞研究的伦理学问题及对策探讨[J]. **中华医学科研管理杂志**, 2023, 36(2): 95-98.
LI Jialu, ZHAO Qinghui, TANG Hongming, et al. Ethical issues and countermeasures of stem cell research in China[J]. **Chinese Journal of Medical Science Research Management**, 2023, 36(2): 95-98. (in Chinese)
- [28] ČESNIK A B, ŠVAJGER U. The issue of heterogeneity of MSC-based advanced therapy medicinal products—a review[J]. **Front Cell Dev Biol**, 2024, 12: 1400347.
- [29] WANG Y H, TAO Y C, WU D B, et al. Cell heterogeneity, rather than the cell storage solution, affects the behavior of mesenchymal stem cells *in vitro* and *in vivo* [J]. **Stem Cell Res Ther**, 2021, 12(1): 391.
- [30] SHEN J, WU L, SHI X, et al. Transplantation of the LRP1^{high} subpopulation of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells improves ovarian function in mice with premature ovarian failure and aged mice[J]. **Stem Cell Res Ther**, 2024, 15(1): 64.
- [31] YEO R W, LAI R C, ZHANG B, et al. Mesenchymal stem cell: an efficient mass producer of exosomes for drug delivery[J]. **Adv Drug Deliv Rev**, 2013, 65(3): 336-341.
- [32] TAN F, LI X, WANG Z, et al. Clinical applications of stem cell-derived exosomes[J]. **Signal Transduct Target Ther**, 2024, 9(1): 17.
- [33] MACHTINGER R, LAURENT L C, BACCARELLI A A. Extracellular vesicles: roles in gamete maturation, fertilization and embryo implantation[J]. **Hum Reprod Update**, 2016, 22(2): 182-193.
- [34] YANG Y, TANG L, XIAO Y, et al. miR-21-5p-loaded bone mesenchymal stem cell-derived exosomes repair ovarian function in autoimmune premature ovarian insufficiency by targeting MSX1[J]. **Reprod Biomed Online**, 2024, 48(6): 103815.
- [35] ZHANG Q, SUN J, HUANG Y, et al. Human amniotic epithelial cell-derived exosomes restore ovarian function by transferring microRNAs against apoptosis[J]. **Mol Ther Nucleic Acids**, 2019, 16: 407-418.
- [36] 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.
- [37] BAI J, YU B, LI C, et al. Mesenchymal stem cell-derived mitochondria enhance extracellular matrix-derived grafts for the repair of nerve defect[J/OL]. **Adv Healthc Mater**, 2024, 13(3): e2302128.
- [38] MAY-PANLOUP P, BOUCRET L, CHAO DE LA BARCA J M, et al. Ovarian ageing: the role of mitochondria in oocytes and follicles[J]. **Hum Reprod Update**, 2016, 22(6): 725-743.
- [39] LIU S, WANG Y, YANG H, et al. Pyrroloquinoline quinone promotes human mesenchymal stem cell-derived mitochondria to improve premature ovarian insufficiency in mice through the SIRT1/ATM/p53 pathway[J]. **Stem Cell Res Ther**, 2024, 15(1): 97.
- [40] QIU G, ZHENG G, GE M, et al. Functional proteins of mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles [J]. **Stem Cell Res Ther**, 2019, 10(1): 359.
- [41] ROBB K P, FITZGERALD J C, BARRY F, et al. Mesenchymal stromal cell therapy: progress in manufacturing

- and assessments of potency[J]. **Cytotherapy**, 2019, 21(3): 289-306.
- [42] HARASZTI R A, MILLER R, STOPPATO M, et al. Exosomes produced from 3D cultures of MSCs by tangential flow filtration show higher yield and improved activity[J]. **Mol Ther**, 2018, 26(12): 2838-2847.
- [43] WATSON D C, BAYIK D, SRIVATSAN A, et al. Efficient production and enhanced tumor delivery of engineered extracellular vesicles[J]. **Biomaterials**, 2016, 105: 195-205.
- [44] THOMPSON M, MEI S H J, WOLFE D, et al. Cell therapy with intravascular administration of mesenchymal stromal cells continues to appear safe: an updated systematic review and meta-analysis[J]. **EClinical-Medicine**, 2020, 19: 100249.
- [45] WANG Y, YI H, SONG Y. The safety of MSC therapy over the past 15 years: a meta-analysis[J]. **Stem Cell Res Ther**, 2021, 12(1): 545.
- [46] TARTE K, GAILLARD J, LATAILLADE J J, et al. Clinical-grade production of human mesenchymal stromal cells: occurrence of aneuploidy without transformation[J]. **Blood**, 2010, 115(8): 1549-1553.
- [47] ALI I, PADHIAR A A, WANG T, et al. Stem cell-based therapeutic strategies for premature ovarian insufficiency and infertility: a focus on aging[J]. **Cells**, 2022, 11(23): 3713.
- [48] ZHU S, XIE P, YANG Y, et al. Maternal ELL3 loss-of-function leads to oocyte aneuploidy and early miscarriage[J]. **Nat Struct Mol Biol**, 2025, 32(2): 381-392.
- [49] ZHOU J, LI C, MI X, et al. BDNF secreted by mesenchymal stem cells improves aged oocyte quality and development potential by activating the ERK1/2 pathway[J]. **Cell Commun Signal**, 2025, 23(1): 150.

[本文编辑 余方沈洁]

· 学术动态 ·

申有青和周如鸿教授团队等联合研发皮肤渗透性高分子实现生物大分子无损透皮给药

2025年11月19日,浙江大学申有青教授、周如鸿教授、陈荣军教授及相佳佳研究员在《自然》(*Nature*)杂志发表了题为“A skin-permeable polymer for non-invasive transdermal insulin delivery”论文(DOI: 10.1038/s41586-025-09729-x),报道了一种具有高皮肤渗透性的高分子材料——聚[2-(*N*-氧化物-*N,N*-二甲基氨基)乙基甲基丙烯酸酯](OP)——可与胰岛素形成键合物OP-I,实现无创透皮给药,在糖尿病动物模型中其效果与皮下注射相当。

研究人员首先通过分子动力学模拟和自由能微扰计算揭示了OP-I的透皮机制:在弱酸性环境(pH 5.5)下,其与角质层的结合自由能显著高于胰岛素,更易吸附、富集于角质层表面;斯托克斯-爱因斯坦关系分析显示,OP-I在角质层界面的摩擦系数更低、扩散性能更佳,更易向深层迁移;进入中性环境(pH 7)后,OP-I与皮肤脂质结合力下降,有利于其穿透至活性表皮层。随后,研究人员在两种糖尿病动物模型中验证了其疗效及安全性。OP-I可有效靶向肝脏、脂肪、肌肉等关键组织,为其显著的降糖作用提供机制依据。糖尿病模型小鼠经皮给予116 U/kg OP-I后,血糖在1 h内恢复正常,疗效与皮下注射一致,作用时间可延长至12 h以上且无低血糖风险;药物与蛋白亲和力检测实验进一步证实其与胰岛素受体的结合能力不弱于天然胰岛素。在糖尿病迷你猪中,仅需29 U/kg的经皮剂量即能实现血糖控制,且长期给药未观察到皮肤结构损伤或炎症反应,显示出良好的安全性。

该成果的核心创新在于提出了“适配皮肤生理pH梯度的智能递药机制”。目前,该体系已成功拓展至利拉鲁肽、司美格鲁肽、治疗性蛋白、单克隆抗体及小干扰RNA等多类生物大分子,显示出高度普适性,为生物大分子无损透皮给药开辟了新方向。相关技术已完成成果转化并推进临床前研究,未来有望重塑生物大分子给药方式,为糖尿病、类风湿关节炎等需长期注射的慢性病患者提供更安全、便捷的治疗方案。

韦秋雨博士、何至博士、李梓凡博士研究生、周珠贤教授为共同第一作者,研究得到国家重点研发计划等支持。