

子宫内膜中的成体干细胞☆◆

刘志贞, 刘 丹, 解 军

Adult stem cells in the endometrium

Liu Zhi-zhen, Liu Dan, Xie Jun

文章亮点:

对子宫干细胞存在的依据、位置及表面标志物等做简要介绍, 提示随着有关干细胞的基础研究不断发展, 用不同方式证明了子宫内膜干细胞的存在, 但是子宫内膜干细胞的特异性标志物仍在探索中。

Abstract

BACKGROUND: In recent years, the studies on uterine endometrial stem cells, especially endometrial stem cells, have made great progress, many scholars have indentified the existence of endometrial stem cells through different ways.

OBJECTIVE: To review the basis for the existence, location and surface markers of endometrial stem cells.

METHODS: Wanfang database was used to retrieve the articles published from January 1995 to December 2010 with the key words of "endometrium stem cell" in Chinese. The PudMed database was also used to search the articles published from January 1995 to December 2010 with the key words of "endometrium stem cell" in English. A total of 233 articles were retrieved. Finally, 30 articles were selected according to the inclusion criteria.

RESULTS AND CONCLUSION: In recent years, the study on the isolation and identification of endometrial stem cells has made great progress, but the specific markers of endometrial stem cells were still need to be explored. Here, we will review our current understanding of the possibility existence, the possible location and the possible surface markers of endometrial stem cells through colony-forming ability, cell mark retention experiments and tissue reconstruction capacity.

Liu ZZ, Liu D, Xie J. Adult stem cells in the endometrium. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2012;16(27): 5113-5117. [http://www.crter.cn http://en.zglckf.com]

摘要

背景: 近年来子宫干细胞尤其是子宫内膜干细胞研究有了新的突破, 多个学者用不同方式证明了子宫内膜干细胞的存在。

目的: 介绍子宫干细胞存在的依据、位置及表面标志物。

方法: 应用计算机检索 1995-01/2010-12 清华同方数据库相关文章, 检索词为“子宫内膜干细胞”, 并限定文章语言种类为中文。同时计算机检索 PudMed 数据库相关文章, 检索词为“endometrium stem cell”, 并限定文章语言种类为 English。共检索到文献 233 篇, 最终纳入符合标准的文献 30 篇。

结果与结论: 近年来子宫内膜干细胞的分离与鉴定研究有了很大的进展, 但子宫内膜干细胞的特异性标志物仍在探索中。文章就克隆形成能力、标记滞留细胞实验及组织重建能力等多种方法对子宫内膜干细胞存在的可能性, 存在部位以及可能的表面标志物等进行了综述。

关键词: 成体干细胞; 子宫内膜; 表面标志物; 干细胞; 综述文献

刘志贞, 刘丹, 解军. 子宫内膜中的成体干细胞[J]. 中国组织工程研究, 2012, 16(27):5113-5117. [http://www.crter.org http://cn.zglckf.com]

Department of Biochemistry and Molecular Biology, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China

Liu Zhi-zhen☆, M.D. Associate professor, Department of Biochemistry and Molecular Biology, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China zhizhenliucn@yahoo.cn

Corresponding author: Xie Jun, Professor, Department of Biochemistry and Molecular Biology, Shanxi Medical University, Taiyuan 030001, Shanxi Province, China xiejunty@yahoo.com

doi:10.3969/j.issn.2095-4344.2012.27.033

Received: 2011-11-07 Accepted: 2011-11-28

0 引言

干细胞是指在一定条件下可以无限自我更新和增殖分化的细胞, 包括从胚胎发育到成人生长发育过程中各种未分化成熟的细胞。根据发生学来源, 干细胞可以分为胚胎

干细胞和成体干细胞。

现在研究者们普遍采用的干细胞鉴别方法主要有以下 3 种: ①利用干细胞的慢周期性, 采用标记滞留细胞的分析方法来识别体内的静息干细胞。②利用干细胞的自我更新能力, 观察其在体外培养时表现出的无限增殖能力而识别体外的干细胞。③体内的组织

山西医科大学生物化学与分子生物学教研室, 细胞生理学省部共建教育部重点实验室, 山西省太原市 030001

刘志贞☆, 女, 1973 年生, 山西省霍州市人, 汉族, 2009 年山西医科大学毕业, 博士, 副教授, 主要从事细胞移植的研究。
zhizhenliucn@yahoo.cn

通讯作者, 解军, 教授, 山西医科大学生物化学与分子生物学教研室, 细胞生理学省部共建教育部重点实验室, 山西省太原市 030001
xiejunty@yanoo.com

中图分类号: R318
文献标识码: B
文章编号: 2095-4344 (2012)27-05113-05

收稿日期: 2011-11-07
修回日期: 2011-11-28
(20110817010/WL·C)

重建: 这是鉴定成体干细胞的金标准^[1]。

在青春期后, 子宫内膜在月经周期中随着体内激素水平的变化呈周期性变化, 每月更新一次, 具有极强的再生能力。在某些子宫部分切除或宫腔镜切除内膜的患者中, 即使手术做得相当成功, 内膜仍有再生的可能性。所以上述现象均提示子宫内部尤其基底层可能存在着子宫干细胞。

早在 1978 年, Priianishnikov^[2]就推测子宫内膜可能存在干细胞, 近年来随着有关干细胞的基础研究不断发展, 子宫内膜干细胞研究有了新的突破, 但子宫干细胞的特异性标志物仍未确定。多个学者依据干细胞的生物学特性, 用不同方式证明了子宫内膜干细胞的存在, 并对其表面标志物进行了初步研究。文章重点对子宫干细胞存在的依据、位置及表面标志物等做简要介绍。

1 资料和方法

1.1 资料来源 第一作者于 1995-01/2010-12 期间进行检索。中文以“子宫内膜干细胞”为检索词, 检索清华同方数据库数据库(网址 <http://dlib.edu.cnki.net/kns50/>)。英文以“endometrium stem cell”为检索词, 检索 PubMed 数据库(网址 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>)。共检索到文献 233 篇。

1.2 入选标准

纳入标准: 与干细胞理论、子宫内膜干细胞功能性鉴定及子宫内膜干细胞表面标志物相关的文献。

排除标准: 重复研究, Meta 分析类文章。

1.3 资料提取 计算机初检得到 233 篇文献, 阅读标题和摘要进行初筛, 排除因研究目的与本文无关及内容重复的研究 203 篇, 共保留其中的 30 篇归纳总结。

1.4 质量评估 符合纳入标准的 30 篇文献中, 有 1 篇是国内的, 其余都是国外的相关研究报道。其中 1 篇讨论成体干细胞的特点^[1], 5 篇涉及到克隆化的方法鉴定子宫内膜干细胞研究^[3-7], 4 篇应用标记滞留细胞方法鉴定子宫内膜干细胞及其定位^[8-11], 11 篇涉及利

用分离 SP 细胞鉴定子宫组织中干细胞的存在应用^[8-18], 3 篇与用组织重建能力鉴定子宫干细胞相关^[18-20], 10 篇文献对子宫内膜干细胞的标志物进行探索性研究^[21-30]。

2 结果

2.1 子宫干细胞存在的证据及存在位置

2.1.1 集落生成实验 指把单个细胞悬液以极低的密度种植后, 由一个细胞所形成的克隆性集落, 这是经典的体外干细胞特性, 通常用于鉴定成体干细胞^[3]。

2004 年国外学者 Chan 等^[4]首先研究了人子宫内膜细胞的克隆形成。作者采用免疫磁珠法, 先将子宫内膜单细胞分离成腺体和基质两类细胞, 再分别对两者进行体外培养, 培养 15 d 后观察其克隆形成率。发现子宫内膜上皮细胞克隆形成率为(0.22±0.07)%, 其中 37%为大克隆; 基质细胞克隆形成率为(1.25±0.18)%, 其中 1.67%为大克隆, Gargett 等^[5]研究结果同 Chan, 得出基质细胞较上皮细胞更易形成克隆, 而且两者均可形成大、小集落。

Schwab 等^[3]发现人子宫内膜增生期和分泌期内膜基质细胞形成的克隆数目比闭经期多, 但无统计学意义; 内膜基质细胞在增生期的集落形成能力有超过分泌期的趋势, 而上皮细胞在分泌期的集落形成能力更强。在此实验中他们首次发现闭经后的子宫内膜基质和腺体细胞也具有克隆形成能力, 支持子宫内膜干细胞一生中持续存在的观点, 而这是成体干细胞很重要的特性。

Musina 等^[6]从月经血里提取干细胞, 形态学和细胞表面标记物提示提取出来的是间充质样干细胞, 并且这类细胞有很高的克隆形成能力。2010 年 Dimitrov 等^[7]收集了 8 例进行妊娠终止手术 28-32 岁的妇女子宫蜕膜组织, 进行细胞克隆化实验及分化实验, 结果证实子宫内膜功能层具有间质起源的多功能分化细胞。

2.1.2 标记滞留细胞方法 在没有干细胞标记的前提下, 确定成体干细胞及其在壁龛中定位的一个可靠途径是应用标记滞留细胞方

法。其原理是利用成体干细胞的慢周期性与静止休眠特性, 采用 DNA 合成标记物标记细胞, 经过长时间追踪仍能保留 DNA 合成标记的细胞即为标记滞留细胞细胞。

2006 年 Chan 等^[8]首次利用标记滞留细胞方法在小鼠子宫中检测子宫干细胞。他们用 Brdu 标记新生小鼠, 随着小鼠发育及成长, 标记滞留细胞在小鼠内膜中逐渐被稀释。8 周后, 发现有 3% 的上皮细胞核被 Brdu 标记, 并且腺上皮标记滞留细胞不表达 ER- α 。追踪 12 周后, 发现 6% 的基质标记滞留细胞临近腺上皮, 于邻近子宫内膜和子宫肌层连接处保留下来, 位于血管周围。

Cervello 等^[9]用同样的方法标记小鼠, 发现在 112 d 后标记滞留细胞减至 1.7%, 其中约 40% 的基质标记滞留细胞表达 α -平滑肌肌动蛋白或 CD31, 33% 基质标记滞留细胞表达 c-Kit, 10% 基质标记滞留细胞表达 Oct-4; 0.2% 基质标记滞留细胞表达 POU5F1⁺; 16% 基质标记滞留细胞表达雌激素受体。Szotek 等^[10]在鼠的子宫内膜和肌层组织中都检测到了标记滞留细胞细胞。国内华中科技大学王昕荣等^[11]研究发现昆明小鼠标记 2 h 后, 小鼠腺体和基质中标记滞留细胞表达最高, 分别为 45.1% 和 57.4%, 低于 Chan 等学者研究的腺体 72% 和基质细胞 64% 的 Brdu 阳性率。随着时间的增加, 标记滞留细胞逐渐降低, 到第 8 周在腺体中仅有极少量细胞表达, 而基质细胞约有 1.5% 的标记滞留细胞, 主要位于血管周围和内膜基层连接处, 与 Chan 的研究相同。

由于标记滞留细胞技术尚不能应用于人体, 人体内子宫内膜干细胞的定位尚需其他研究证实。

2.1.3 SP (side population cells) 细胞 由于 SP 细胞表达 ABCG2(ATP-binding cassette transporter) 抗原^[12], 能够快速排出 Hoechst 染料, 因此可以利用 SP 细胞这一特性, 将其从组织其他细胞中分离和纯化出来。至今, SP 细胞已经从多种组织中如小鼠的骨骼肌、骨髓、视网膜、甲状腺、肾脏、皮肤、乳腺等分离出来并加以鉴定, 是成体干细胞活性的标志^[13-14]。

2007 年 Kato 等^[15]证实子宫内膜 SP 细胞的存在, 通过分离 SP 细胞, 发现在月经期, SP 细胞分别占上皮和基质细胞总数的 0.21% 和 3.91%, 增殖期占 0.15% 和 0.06%, 分泌期占 0.02% 和 0.10%。经短期培养, SP 细胞可分离出上皮细胞和基质细胞两个群落, 为子宫内膜存在上皮和间质两种类型干/祖细胞提供了证据。

因为 SP 细胞表达 ABCG2, 对不同时时期子宫内膜进行 ABCG2 的免疫组织化学观察, 发现 ABCG2 均匀地分布在子宫内膜的基层与功能层^[16], 而且整个月经周期都不变, 同 Tsuji 等^[17]的研究结果。这与预计的干细胞主要分布在基层有些不同。

2010 年 Cervello 等^[18]收集了 128 例年龄跨度为 18~48 岁的子宫切除病例, 将正常的、不同月经周期子宫内膜细胞分离成为两类细胞: 基质细胞与上皮细胞, 然后分别从上述两类细胞中分离出 SP 细胞与 NSP 细胞, 并对这 4 类细胞分别进行基因芯片检测、克隆化分析、分化能力分析、端粒长度及体外组织重建能力的分析。结果发现, SP 细胞分别占上皮细胞的 0.06%~6.20%, 基质细胞的 0.01%~3.80%; SP 细胞的端粒长度介于胚胎干细胞与成体已分化细胞之间; 基质 SP 细胞的克隆形成率(31.6 $\pm$ 6.6)%显著高于 NSP 细胞克隆形成率(9.06 $\pm$ 6.60)%; 基质与上皮细胞分离出来的 SP 细胞在体外能分化成脂肪细胞与骨细胞。上述结果说明 SP 细胞显示了一定的成体干细胞特点。

Tsuji 等^[17]从子宫内膜分离 SP 细胞, 细胞周期分析初分离的 SP 细胞主要分布在 G₀ 期, 经过原代培养的 SP 细胞细胞周期主要分布在 G₁ 期和 G₂/M/S 期, 克隆化培养显示出很强的集落形成能力, 断定 SP 细胞内有子宫内膜干/祖细胞。

2.1.4 组织重建能力 研究者们通常采用免疫缺陷小鼠进行细胞移植受体, 移植部位多为小鼠皮下组织与肾包膜部位。肾包膜部位血运丰富且属于一个相对较隔离的部位, 所以被认为是一个理想的细胞移植部位^[19]。

2007 年, Masuda 等^[20]进行异种移植研究, 将人类子宫内膜上皮和基质混合群细胞移植至切除卵巢, 给与雌激素补充的 NOD/SCID/G(NOG) 多项免疫缺陷小鼠肾包膜下。混合群细胞能在小鼠体内存活、增殖, 并且能够产生腺体、基质和血管等子宫内膜成分。腺上皮表达孕激素受体并在雌激素作用下增生, 并且可进一步分化形成蜕膜, 证实部分子宫内膜细胞在异种移植体系中能够自我更新, 具有高度的增殖能力和一定的分化潜力, 并且还具有相应功能, 符合干细胞的标准。

Cervello 等^[18]将从上皮和间质细胞分离出来的 SP 细胞注射到免疫缺陷小鼠(NOD-SCID)皮下组织, 能够形成子宫内膜样组织, 在子宫内膜腺体表达人源孕激素受体, 说明真正具有了子宫内膜的功能, 同时

也证实了 SP 细胞是一种成体干细胞。

2.2 子宫内膜干细胞的标记 目前子宫内膜干细胞尚无特异性标记抗体, 大部分学者依靠其他系统中的干细胞标记研究子宫内膜干细胞, 或经克隆化或磁珠等方法筛选子宫内膜干细胞发现一些潜在的标记, 现总结如下:

Bentz 等^[21]首次利用免疫组织化学及 RT-PCR 方法检测月经周期的卵泡及黄体期胚胎干细胞标志物 OCT-4 的表达, 发现在此两期 OCT-4 表达显著提高, 并不受到激素调节的影响。

Cho 等^[22]学者对胎儿及育龄期妇女不同时相子宫内膜进行了造血干细胞标志物 CD117 和 CD34 免疫组织化学研究。结果发现在胎儿内膜中无 CD117 表达, 但在其他生活阶段, 在内膜基底层和肌肉层的基质细胞中有表达, 且在妊娠期表达最强, 分泌期的表达高于增殖期。CD34 主要表达在基底层的间质细胞, 表达强于 CD117, 且各个生活阶段均有表达。通过研究可以看出干细胞主要存在于基底层, 不受激素的周期性调节, 不会参与周期性脱落。

Schwab 等^[23]将人体子宫内膜单细胞根据 Stro-1, CD133, CD90 和 CD146 标记利用流式细胞仪分选, 然后检测各部分细胞体外克隆形成能力, 结果发现, CD146⁺的内膜基质细胞在体外培养具有较高的克隆形成能力, 有可能成为将来分离内膜基质干细胞的特异标记。Sobiesiak 等^[24]学者检测了子宫内膜细胞的标记, 经过研究提出 TNAP 有望成为子宫内膜间充质样干细胞的标记物。

最近研究表明, RNA 结合蛋白 Musashi-1 mRNA 在内膜中表达比肌层显著升高, Musashi-1 与神经元和上皮祖细胞的非对称分裂相关^[25]。在增殖期的子宫内膜, 基底层间质细胞 Musashi-1 阳性细胞数是功能层的 1.5 倍, 子宫内膜腺体 Musashi-1 阳性细胞数是功能层的 3 倍, 且增殖期的阳性细胞数是分泌期的 4 倍。此结果强调了 Musashi-1 阳性细胞在子宫增殖期内膜的祖细胞作用。Lu 等^[26]分别收集了 20 例胎儿期的子宫内膜, 生殖期正常的子宫内膜、增生的子宫内膜及 50 例子宫内膜癌组织, 对这些组织进行免疫组织化学研究。结果显示: 胎儿期从第 12 周开始, 可以观察到子宫上皮组织 Musashi-1 阳性细胞, 随着孕周时间延长, Musashi-1 表达减少。生殖期的子宫内膜, Musashi-1 单个或者成堆表达于邻近肌层组织的基质细胞。在子宫内膜增生和腺癌组织, Musashi-1 表达显著增高, 说明其具有增殖特性, 是一个潜在的

子宫内膜干细胞标志物。

Gargett 等^[27]利用克隆化培养、传代等鉴定出来的子宫内膜基质干细胞, 进一步检测其表面标记, 发现间充质干细胞表面标志标记物 CD29, CD44, CD73, CD90, CD105, CD140, CD146 阳性, 而内皮细胞、造血细胞表面标记物 CD31, CD34, CD45 阴性, 表明子宫内膜存在很少的上皮祖细胞。同样 Schüring 等^[28]利用子宫内膜活检组织分离子宫内膜基质干细胞、CD146, CD105, CD90, CD73 检测同 Gargett, 另外 MSI1, NOTCH1 和 SOX2 均表达阳性, CD34 和 CD14 表达阴性, 同 Gargett 研究结果。

Sun 等^[29]利用磁珠法从小鼠子宫内膜分离 CD34⁺CD117⁻细胞, 并对其进行克隆化、分化培养, 免疫缺陷小鼠移植检测。发现这类细胞具有长期自我更新能力, 组织重建能力, 能够分化成造血干细胞和成血管细胞。得出了这类细胞是子宫内膜真正的成血-血管干细胞。进一步利用一系列的移植实验鉴定这类细胞的来源, 发现其并不来源于骨髓, 可能只是存在于子宫组织用于子宫组织本身的修复和生长的干细胞。Vacca 等^[30]研究得出子宫蜕膜 CD34⁺细胞在适宜的环境中可以发育为子宫内膜 NK 细胞, 而且 CD34⁺细胞不同于脐带血来源和外周血来源的 CD34⁺细胞。

3 问题与展望

总之, 由于缺乏特异性的子宫干细胞的标记物, 研究者们采用了功能性的方法, 根据干细胞的生物学特点, 从人子宫内膜分离出了 SP 细胞和具有克隆能力的细胞。用标记滞留细胞的方法, 在小鼠子宫内膜对干细胞进行了定位和鉴定, 并且移植人的子宫内膜细胞于动物宿主体内可以构建内膜样的组织。根据功能性的方法筛选出子宫干细胞并且进一步发现了干细胞的一些潜在性标记。尽管近年子宫内膜干细胞的分离与鉴定研究有了长足的进展, 但是子宫内膜干细胞的特异性标志物仍在探索中; 子宫内膜干细胞在临床上的应用, 在子宫内膜疾病患者及一些缺血性疾病的临床应用研究仍然处于起始阶段。子宫内膜干细胞的分化机制、发展演变过程的机制仍然处于空白。此项研究上的进展, 将会使子宫内膜干细胞研究进入一个突破阶段, 为临床疾病的治疗研究提供新的思路。

4 参考文献

- [1] Forbes SJ, Vig P, Poulosom R, et al. Adult stem cell plasticity: new pathways of tissue regeneration become visible. Clin Sci(Lond). 2002;103(4):355-369.
- [2] Prianishnikov VA. On the concept of stem cell and a model of functional- morphological structure of the endometrium. Contraception. 1978;18(3):213-223.
- [3] Schwab KE, Chan RW, Gargett CE. Putative stem cell activity of human endometrial epithelial and stromal cells during the menstrual cycle. Fertil Steril. 2005;84(2):1124-1130.
- [4] Chan RW, Schwab KE, Gargett CE. Clonogenicity of human endometrial epithelial and stromal cells. Biology of Reproduction. 2004;70(6):1738-1750.
- [5] Gargett CE, Schwab KE, Zillwood RM, et al. Isolation and culture of epithelial progenitors and mesenchymal stem cells from human endometrium. Biology of Reproduction. 2009;80(6):1136-1145.
- [6] Musina RA, Belyavski AV, Tarusova OV, et al. Endometrial mesenchymal stem cells isolated from the menstrual blood. Bull Exp Biol Med. 2008;145(4):539-543.
- [7] Dimitrov R, Kyurkchiev D, Timeva T, et al. First-trimester human decidua contains a population of mesenchymal stem cells. Fertil Steril. 2010;93(1):210-219.
- [8] Chan RW, Gargett CE. Identification of label-retaining cells in mouse endometrium. Stem cells. 2006;24(6):1529-1538.
- [9] Cervelló I, Martínez-Conejero JA, Horcajadas JA, et al. Identification characterization and co-localization of label-retaining cell population in mouse endometrium with typical undifferentiated markers. Hum Reprod. 2007;22(1):45-51.
- [10] Szotek PP, Chang HL, Zhang L, et al. Adult mouse myometrial label-retaining cells divide in response to gonadotropin stimulation. Stem Cells. 2007;25(5):1317-1325.
- [11] 王昕荣,胡琳莉,钱坤,等.标记滞留技术检测小鼠子宫内皮干细胞[J].中国优生与遗传杂志,2008,16(2):53-55.
- [12] Zhou S, Schuetz JD, Bunting KD, et al. The ABC transporter Bcrp1/ABCG2 is expressed in a wide variety of stem cells and is a molecular determinant of the side population phenotype. Nat Med. 2001;7(9):1028-1034.
- [13] Alonso L, Fuchs E. Stem cells of the skin epithelium. Proc Natl Acad Sci USA. 2003;100(suppl 1):11830-11835.
- [14] Zhang S, Uchida S, Inoue T, et al. Side population (SP) cells isolated from fetal rat calvaria are enriched for bone, cartilage, adipose tissue and neural progenitors. Bone. 2006;38(5):662-670.
- [15] Kato K, Yoshimoto M, Kato K, et al. Characterization of side-population cells in human normal endometrium. Hum Reprod. 2007;22(5):1214-1223.
- [16] Masuda H, Matsuzaki Y, Hiratsu E, et al. Stem cell-like properties of the endometrial side population: implication in endometrial regeneration. PLoS One. 2010;5(4):e10387.
- [17] Tsuji S, Yoshimoto M, Takahashi K, et al. Side population cells contribute to the genesis of human endometrium. Fertil Steril. 2008;90(4 Suppl):1528-1537.
- [18] Cervelló I, Gil-Sanchis C, Mas A, et al. Human Endometrial Side Population Cells Exhibit Genotypic, Phenotypic and Functional Features of Somatic Stem Cells. plos one. 2010;5(6):e10964
- [19] Forbes SJ, Vig P, Poulosom R, et al. Adult stem cell plasticity: new pathways of tissue regeneration become visible. Clin Sci(Lond). 2002;103(4):355-369.
- [20] Masuda H, Maruyama T, Hiratsu E, et al. Noninvasive and real-time assessment of reconstructed functional human endometrium in NOD/SCID/gnull immunodeficient mice. Proc Natl Acad Sci USA. 2007;104(6):1925-1930.
- [21] Bentz EK, Kenning M, Schneeberger C, et al. OCT-4 expression in follicular and luteal phase endometrium: a pilot study. Reprod Biol Endocrinol. 2010;8:38.
- [22] Cho NH, Park YK, Kim YT, et al. Lifetime expression of stem cell markers in the uterine endometrium. Fertil Steril. 2004;81(2):403-407.
- [23] Schwab KE, Hutchinson P, Gargett CE. Identification of surface markers for prospective isolation of human endometrial stromal colony-forming cells. Hum Reprod. 2008;23(4):934-943.
- [24] Sobiesiak M, Sivasubramanian K, Hermann C, et al. The mesenchymal stem cell antigen MSCA-1 is identical to tissue non-specific alkaline phosphatase. Stem Cells Dev. 2010;19(5):669-677.
- [25] Gotte M, Wolf M, Staebler A, et al. Increased expression of the adult stem cell marker Musashi-1 in endometriosis and endometrial carcinoma. J Pathol. 2008;215(3):317-329.
- [26] Lu X, Lin F, Fang H, et al. Expression of a putative stem cell marker Musashi-1 in endometrium. Histol Histopathol. 2011;26(9):1127-1133.
- [27] Gargett CE, Schwab KE, Zillwood RM, et al. Isolation and culture of epithelial progenitors and mesenchymal stem cells from human endometrium. Biol Reprod. 2009;80(6):1136-1145.
- [28] Schüring AN, Schulte N, Kelsch R, et al. Characterization of endometrial mesenchymal stem-like cells obtained by endometrial biopsy during routine diagnostics. Fertil Steril. 2011;95(1):423-426.
- [29] Sun Z, Zhang Y, Brunt KR, et al. An adult uterine hemangioblast: evidence for extramedullary self-renewal and clonal bilineage potential. Blood. 2010;116(16):2932-2941.
- [30] Vacca P, Vitale C, Montaldo E, et al. CD34+ hematopoietic precursors are present in human decidua and differentiate into natural killer cells upon interaction with stromal cells. Proc Natl Acad Sci USA. 2011;108(6):2402-2407.

作者贡献: 文章资料收集、成文为第一、二作者, 通讯作者审校, 第一作者对文章负责。

利益冲突: 课题未涉及任何厂家及相关雇主或其他经济组织直接或间接的经济或利益的赞助。

伦理要求: 没有与相关伦理道德冲突的内容。

此问题的已知信息: 早年即有学者提出子宫内皮显著的增生能力可能源于子宫内皮干细胞的存在。由于缺乏特异性的子宫干细胞的标记物, 研究者们采用了功能性的方法, 从人子宫内皮分离出了 SP 细胞和具有克隆能力的细胞。

本综述增加的新信息: 增加了子宫内皮干细胞表面标记物的研究内容, 并且对已知信息近几年的研究进展进行了综述。