

间充质干细胞及细胞外囊泡修复子宫内膜损伤

熊正花^{1,2}, 周江洪², 沈怡², 韩雪松²

<https://doi.org/10.12307/2025.660>

投稿日期: 2024-07-04

采用日期: 2024-08-12

修回日期: 2024-09-19

在线日期: 2024-10-09

中图分类号:

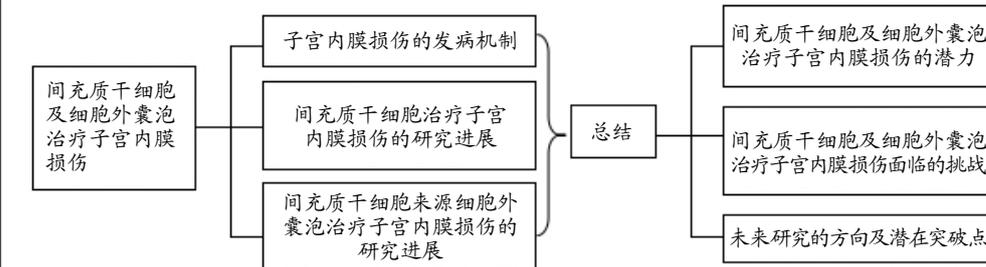
R459.9; R318; R711.74

文章编号:

2095-4344(2025)31-06782-10

文献标识码: A

文章快速阅读: 间充质干细胞及细胞外囊泡在子宫内膜损伤治疗中的应用



文题释义:

间充质干细胞: 是一类具有多向分化潜能的成体干细胞, 能在特定条件下分化为多种细胞类型, 如成骨细胞、软骨细胞、子宫内膜基质细胞等, 还能分泌多种生长因子和细胞因子, 在组织损伤修复中具有重要的调节作用。

子宫内膜损伤: 指宫腔操作、炎症、感染等各种原因引起的子宫内膜基底层损伤, 进而导致子宫腔部分或全部粘连, 又称为Asherman综合征或子宫内膜过薄, 患者主要表现为月经量少、不孕, 子宫内膜纤维化是主要的病理改变。

摘要

背景: 子宫内膜损伤是育龄期女性常见的良性疾病, 严重影响女性的生育和生殖健康。近年来, 间充质干细胞及其分泌的细胞外囊泡作为一种新的治疗策略, 在子宫内膜损伤修复中备受关注。

目的: 综述间充质干细胞及其细胞外囊泡在子宫内膜损伤治疗中的应用, 全面介绍子宫内膜损伤的发病机制、治疗效果, 探讨间充质干细胞及细胞外囊泡治疗子宫内膜损伤的潜力与挑战, 以期为进一步的基础和临床研究提供理论依据。

方法: 检索中国知网和中华医学全文数据库的中文文献, 检索词为“间充质干细胞, 间充质干细胞来源细胞外囊泡, 外泌体, 子宫内膜损伤, 宫腔粘连, Asherman综合征”; 检索PubMed数据库中的英文文献, 英文检索词为“mesenchymal stem cells, extracellular vesicles derived from mesenchymal stem cells, exosome, endometrial injury, intrauterine adhesion, Asherman's syndrome”, 通过人工阅读的方法, 排除重复文献或与子宫内膜损伤不相关的文献, 最终纳入87篇文献。

结果与结论: 间充质干细胞及其细胞外囊泡能够通过多种分子机制参与子宫内膜损伤的修复, 如抗纤维化、促进血管生成和细胞增殖、细胞归巢、免疫调节、内膜容受性调节等, 细胞和动物实验已取得大量研究成果, 临床研究的初步结果也取得了一定的疗效, 包括增加子宫内膜厚度、改善月经量和生育能力。但是, 间充质干细胞及其细胞外囊泡治疗子宫内膜损伤的应用研究仍面临着困难和挑战。在治疗过程中, 需要进一步提高间充质干细胞及其细胞外囊泡的质量和稳定性, 明确其在细胞增殖、迁移、分化等过程中的调控作用。此外, 还需开展大规模、多中心的临床试验, 以验证间充质干细胞及其细胞外囊泡在子宫内膜损伤修复中的长期安全性和有效性, 并确定最佳的治疗剂量和给药途径。随着科学技术的进步和生物工程材料的辅助应用, 未来有望解决上述难题, 开发出疗效更好、安全性更高的治疗手段。

关键词: 干细胞; 间充质干细胞; 细胞外囊泡; 旁分泌; 宫腔粘连; 子宫内膜; 组织修复; 工程化干细胞; 工程化细胞外囊泡

Mesenchymal stem cells and extracellular vesicles in repair of endometrial injury

Xiong Zhenghua^{1,2}, Zhou Jianghong², Shen Yi², Han Xuesong²

¹Department of Gynecology of First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, Yunnan Province, China; ²Department of Gynecology of Yan'an Hospital Affiliated to Kunming Medical University/Yan'an Hospital of Kunming City, Kunming 650051, Yunnan Province, China

Xiong Zhenghua, Doctoral candidate, Department of Gynecology of First Affiliated Hospital of Kunming Medical University, Kunming 650032, Yunnan Province, China; Department of Gynecology of Yan'an Hospital Affiliated to Kunming Medical University/Yan'an Hospital of Kunming City, Kunming 650051, Yunnan Province, China

Corresponding author: Han Xuesong, MD, Chief physician, Professor, Doctoral supervisor, Department of Gynecology of Yan'an Hospital Affiliated to Kunming Medical University/Yan'an Hospital of Kunming City, Kunming 650051, Yunnan Province, China

¹昆明医科大学第一附属医院妇科, 云南省昆明市 650032; ²昆明医科大学附属延安医院/昆明市延安医院妇科, 云南省昆明市 650051

第一作者: 熊正花, 女, 1992年生, 普米族, 昆明医科大学在读博士, 主要从事干细胞治疗妇科疾病的研究。

通讯作者: 韩雪松, 博士, 主任医师, 教授, 博士生导师, 昆明医科大学附属延安医院/昆明市延安医院妇科, 云南省昆明市 650051

<https://orcid.org/0009-0003-1987-0890>(熊正花); <https://orcid.org/0009-0001-9975-9062>(韩雪松)

基金资助: 国家自然科学基金项目(81960269), 项目负责人: 韩雪松; 云南省“万人计划”名医专项(RLHXS20210331), 项目负责人: 韩雪松; 云南省医学领军人才培养计划项目(L-2019005), 项目负责人: 韩雪松; 云南省科技厅-昆明医科大学联合专项重点项目(202401AY070001-374), 项目负责人: 韩雪松; 云南省教育厅科学研究基金项目(2024Y242), 项目负责人: 熊正花

引用本文: 熊正花, 周江洪, 沈怡, 韩雪松. 间充质干细胞及细胞外囊泡修复子宫内膜损伤 [J]. 中国组织工程研究, 2025,

29(31):6782-6791.



Abstract

BACKGROUND: Endometrial injury is a common benign disease in women of reproductive age, which seriously affects their fertility and reproductive health. In recent years, mesenchymal stem cells and their secreted extracellular vesicles, as a new therapeutic strategy, have received much attention in the repair of endometrial injury.

OBJECTIVE: To review the application of mesenchymal stem cells and their secreted extracellular vesicles in the treatment of endometrial injury, to comprehensively understand the therapeutic mechanism and efficacy of endometrial injury, and to discuss the potential and challenges of the application of mesenchymal stem cells and their secreted extracellular vesicles in the treatment of endometrial injury, in order to provide theoretical basis for further basic and clinical research.

METHODS: Literature searches were conducted in the China National Knowledge Infrastructure (CNKI), Chinese Medical Full-text Database, and PubMed electronic databases using search terms "mesenchymal stem cells, extracellular vesicles derived from mesenchymal stem cells, exosome, endometrial injury, intrauterine adhesion, Asherman's syndrome" in Chinese and English. Articles were selected through manual screening to exclude duplicates and irrelevant studies, resulting in the inclusion of 87 articles.

RESULTS AND CONCLUSION: Mesenchymal stem cells and their secreted extracellular vesicles can participate in endometrial damage repair through a variety of molecular mechanisms, such as anti-fibrosis, promoting angiogenesis and cell proliferation, cell homing, immune regulation, and endometrial receptibility regulation. A large number of research results have been achieved in cell and animal experiments, and preliminary results of clinical studies have also achieved certain curative effects, including increased endometrial thickness, improved menstrual volume and fertility. However, difficulty and challenges persist in the application of mesenchymal stem cells and their secreted extracellular vesicles for endometrial injury treatment. During treatment, it is necessary to enhance the quality and stability of mesenchymal stem cells and their secreted extracellular vesicles, as well as clarifying their roles in processes such as cell proliferation, migration, and differentiation. Moreover, large-scale multicenter clinical trials are needed to validate the long-term safety and efficacy of mesenchymal stem cells and their secreted extracellular vesicles in endometrial repair, and to determine optimal dosages and administration routes. Continuous advancements in scientific technologies and the auxiliary application of bioengineering materials offer hope for developing more effective and safer therapeutic methods for endometrial injury treatment and the above problems will be solved in the future.

Key words: stem cell; mesenchymal stem cell; extracellular vesicle; paracrine; intrauterine adhesion; endometrium; tissue repair; engineered stem cell; engineered extracellular vesicle

Funding: National Natural Science Foundation of China, No. 81960269 (to HXS); Yunnan Province "Ten Thousand People Plan" Famous Doctor Special Project, No. RLHXS20210331 (to HXS); Yunnan Province Medical Leadership Talent Training Program Project, No. L-2019005 (to HXS); Special Key Project of Yunnan Provincial Science and Technology Department-Kunming Medical University Joint, No. 202401AY070001-374 (to HXS); Scientific Research Fund Project of Yunnan Provincial Education Department, No. 2024Y242 (to XZH)

How to cite this article: XIONG ZH, ZHOU JH, SHEN Y, HAN XS. Mesenchymal stem cells and extracellular vesicles in repair of endometrial injury. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2025;29(31):6782-6791.

0 引言 Introduction

子宫内膜损伤是一种常见的妇科疾病，由各种原因引起的子宫内膜基层层损伤、纤维化以及再生障碍等，进而导致子宫内膜过薄或宫腔粘连，其主要表现为月经异常、不孕、复发性流产等，是子宫性不孕的首要原因之一，已严重影响患者的生育和生殖健康^[1]。流产或刮宫所致的宫腔粘连被以色列妇科医生 Asherman 定义为“损伤性闭经”，又称为 Asherman 综合征。研究报道，多次人工流产、刮宫后，存在不同程度的子宫内膜损伤，而宫腔粘连发生率高达 25%–30%。宫腔镜宫腔粘连分离术作为宫腔粘连首选的主要治疗方法，近年来已取得一定进展，但仍然面临着术后再粘连率高、妊娠率低的难题，且对于重度宫腔粘连尚无有效恢复月经生理和生育功能的方法^[2]。

间充质干细胞是一类具有多向分化潜能和自我更新能力的成体干细胞，最早从骨髓中分离出来，随后在脂肪、脐带、胎盘、月经血等多种组织中也被发现^[3]。根据来源不同，间充质干细胞可分为骨髓间充质干细胞、脂肪间充质干细胞、脐带间充质干细胞、胎盘间充质干细胞、经血来源间充质干细胞、人羊膜间充质干细胞、沃顿氏胶间充质干细胞等。细胞外囊泡是由细胞分泌的膜性小泡，主要包括外泌体、微囊泡和凋亡小体 3 类。细胞外囊泡通过携带蛋白质、脂质、RNA 和 DNA 等生物活性分子，调节受体细胞的功能，在细胞间通讯中发挥重要作用^[4]。

近年来，间充质干细胞及细胞外囊泡在组织修复中的作用机制逐渐被揭示，因其在免疫调节、血管生成和组织再生等方面的显著作用，已在骨骼系统、心血管系统、神经系统、皮肤和软组织损伤等领域得到了广泛的研究和应用，已成为再生医学领域的研究热点，为子宫内膜损伤

的治疗提供了新的方向。文章将从子宫内膜损伤的病理机制出发，采用系统性文献综述的方法，对间充质干细胞及细胞外囊泡治疗子宫内膜损伤的机制进行全面总结，并分析现有研究的局限性和未来研究方向，为后续的基础和临床研究提供理论基础和实践指导。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 资料来源

1.1.1 检索时间 第一作者在 2024 年 7 月进行检索。

1.1.2 检索文献时限 2015 年 12 月至 2024 年 7 月。

1.1.3 检索数据库 中国知网、中华医学全文数据库和 PubMed 数据库。

1.1.4 检索途径 主题词、关键词检索。

1.1.5 检索词 中文检索词为“间充质干细胞，间充质干细胞来源细胞外囊泡，子宫内膜损伤，宫腔粘连，Asherman 综合征”；英文检索词为“mesenchymal stem cells, extracellular vesicles derived from mesenchymal stem cells, endometrial injury, intrauterine adhesion, Asherman's syndrome”。

1.1.6 检索文献类型 论文、论著、综述、述评、经验交流和病例报告。

1.1.7 文献检索策略 中、英文数据库检索策略见图 1。

1.1.8 检索文献量 检索到中文文献 179 篇，英文文献 244 篇。

1.2 入选标准

1.2.1 纳入标准 ①关于子宫内膜损伤的文献；②有关间充质干细胞及细胞外囊泡治疗子宫内膜损伤的文献；③同一报道内容选择新近或权威期刊发表的文献。

中文数据库检索策略	PubMed 数据库检索策略
#1 间充质干细胞 [篇名 / 摘要 / 关键词]	#1 Mesenchymal stem cells [Title/Abstract]
#2 间充质干细胞来源细胞外囊泡 [篇名 / 摘要 / 关键词]	#2 Extracellular vesicles derived from mesenchymal stem cells [Title/Abstract]
#3 外泌体 [篇名 / 摘要 / 关键词]	#3 exosome [Title/Abstract]
#4 子宫内膜损伤 [篇名 / 摘要 / 关键词]	#4 Endometrial injury [Title/Abstract]
#5 宫腔粘连 [篇名 / 摘要 / 关键词]	#5 Intrauterine adhesion [Title/Abstract]
#6 Asherman 综合征 [篇名 / 摘要 / 关键词]	#6 Asherman's syndrome [Title/Abstract]
#7 #1 OR #2 OR #3	#7 #1 OR #2 OR #3
#8 #3 OR #4 OR #5	#8 #3 OR #4 OR #5
#9 #7 AND #8	#9 #7 AND #8

图 1 | 中、英文数据库检索策略

1.2.2 排除标准 ①重复的研究文献; ②研究内容与此文不相符及未正式发表的文献; ③文献质量(证据等级)较低或预警期刊的文献。

1.3 文献质量评估及数据提取 共检索到文献 423 篇, 其中中文文献 179 篇, 英文文献 244 篇, 发现间充质干细胞及细胞外囊泡治疗子宫内膜损伤的研究自 2018 年开始逐渐增多。根据文章的题目及摘要进行筛选, 排除与研究内容不符、内容重复及预警期刊的文献, 精读文献后共纳入 87 篇文献进行综述, 其中中国知网 8 篇, 中华医学全文数据库 4 篇, PubMed 数据库 75 篇。文献筛选流程见图 2。

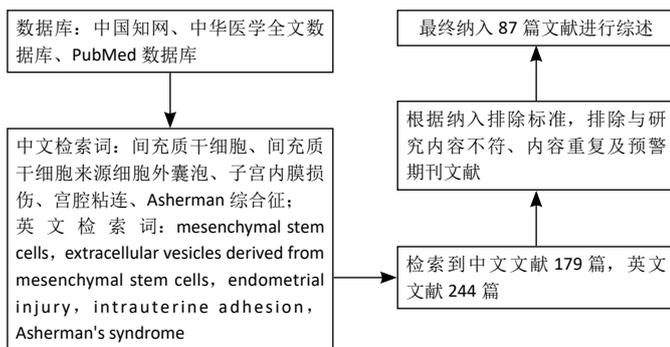


图 2 | 文献筛选流程图

2 结果 Results

近一个世纪以来, 子宫内膜损伤及其治疗领域经历了多个关键事件和重要进展, 见表 1, 随着科学的不断进步和临床实践的革新, 对于治疗子宫内膜损伤的方法和效果, 正迎来前所未有的机遇与挑战。

2.1 子宫内膜损伤的发病机制 子宫内膜组织由表浅的功能层和深部的基底层组成, 功能层随着月经周期发生周期性的增厚和脱落, 而基底层则负责再生新的功能层。子宫内膜损伤是妇科常见疾病, 但发病机制未完全明确。任何原因导致的内膜基底层纤维化、细胞分化异常或障碍、血管生成受阻、内膜组织瘢痕形成等, 均可引起宫腔粘连的发生^[5]。研究表明, 宫腔操作是子宫内膜损伤的主要原因, 94.3% 的宫腔粘连患者有宫腔操作, 若流产 ≥ 3

表 1 | 关于子宫内膜损伤及其治疗的重点事件

时间	具体事件内容
1894 年	美国 THOMAS STEPHEN CULLEN 教授团队首次系统描述了宫腔粘连的临床特征和病理学表现, 这标志着对宫腔粘连研究的开篇
1948 年	以色列 ASHERMAN 教授团队首次通过临床表现、手术观察和组织病理学分析, 详细描述了 29 例宫腔粘连病例, 并将其定义为“损伤性闭经”, 又称为 Asherman 综合征
2004 年	加拿大 ERNST C. MAROIS 博士团队首次成功分离和培养人子宫内膜干细胞, 促进了子宫内膜损伤的病因研究
2004 年	德国 A. J. BECKER 教授团队首次将骨髓来源间充质干细胞移植入大鼠体内, 成功实现了子宫内膜的结构和功能恢复, 开启了间充质干细胞治疗子宫内膜损伤的研究之旅
2012 年	中华医学会妇产科分会发布了《妇科宫腔镜诊疗规范》, 将宫腔镜作为宫腔粘连的主要治疗手段
2015 年	中华医学会妇产科分会发布了《宫腔粘连临床诊疗中国专家共识》, 规范了中国宫腔粘连患者的诊疗过程
2016 年	美国生殖医学协会发布了《宫腔粘连实践指南》, 首次规范诊断标准、分级系统、手术技术、术后管理以及预防再发粘连的方法
2016 年	欧洲妇科内镜学会发布了《Asherman 综合征管理指南》, 进一步描述了宫腔镜检查的标准化方法、粘连分离技术及宫腔填充剂的应用
2016 年	西班牙 SANTAMARIA XAVIER 教授团队报道了首个间充质干细胞治疗子宫内膜损伤的临床研究, 该研究使用自体外周血 CD133 ⁺ 骨髓来源干细胞经子宫螺旋动脉注射的方法治疗子宫内膜损伤患者 16 例, 所有患者子宫内膜损伤改善, 且超过一半人数受孕
2018 年	南京鼓楼医院 CAO YUN 教授团队进行的为期 30 个月的临床研究结果证实, 将临床级脐带间充质干细胞装载到可降解胶原支架上, 并移植到粘连松解术后复发的宫腔粘连患者宫腔内, 是一种安全有效的治疗方法

次则宫腔粘连风险增加 4.6 倍^[6]。此外, 炎症和感染、年龄、遗传因素、阴道菌群、宫腔微生态等也会影响宫腔粘连的发生。

2.1.1 子宫内膜纤维化 现有研究已证实纤维细胞增生异常活跃及内膜纤维化是宫腔粘连的主要发病机制。转化生长因子 β 具有调控细胞增殖、分化、凋亡等功能, 是经典的促纤维化因子, 在宫腔粘连患者子宫内膜组织中高表达, 且随着宫腔粘连严重程度的增加其表达水平更高^[7]。研究发现, 转化生长因子 β /Smads 通路和非经典的磷脂酰肌醇 3-激酶/蛋白激酶 B(phosphoinositide 3-kinase/protein kinase B, PI3K/AKT) 通路、丝裂原活化蛋白激酶 (mitogen-activated protein kinase pathway, MAPK) 通路等多条信号通路发挥促纤维化作用, 而转化生长因子 β 1 的促纤维化作用受性激素、细胞因子和 miRNAs 的调控^[8]。XUE 等^[9]研究表明, 初始子宫内膜损伤后 Wnt/ β -catenin 信号通路的瞬时激活促进了血管生成并增加了腺体的数量, 有助于组织再生, 而长时间的激活可能与纤维化形成相关。此外, 基质金属蛋白酶 9 的表达降低会引起细胞外基质降解不足进而堆积, 出现器官或组织纤维化, 而细胞外基质的增加能促进转化生长因子 β 的合成^[10]。基质金属蛋白酶 9 在宫腔粘连患者子宫内膜组织中低表达, 且随着粘连程度的加重而降低, 经药物或手术治疗后其表达升高^[11]。还有研究表明, 子宫内膜纤维化过程中存在 Wnt/ β -catenin 通路与转化生长因子 β /Smad 通路间的相互作用, 通过调节 Wnt/ β -catenin 通路和细胞外基质的形成, 能够有效抑制转化生长因子 β 对子宫内膜基质细胞的促纤维化作用^[7]。另外, 血管生成是组织损伤修复的基础, 宫腔粘连患者的血液和子宫内膜组织中血管内皮生长因子表达降低, 经手术或药物治疗后血管内皮生长因子表达上调, 纤维化减轻^[12]。

2.1.2 子宫内膜干细胞分化异常 人子宫内膜干细胞首次于 20 世纪中叶被提出,并在 1978-1989 年间被两位学者修正,然而直到 2004 年才从子宫内膜组织中分离出来^[13]。随后,有研究证实了子宫内膜干细胞具有促进子宫内膜再生和修复的功能,且当子宫内膜基底层受损时,子宫内膜干细胞出现数量减少或功能抑制,改变子宫内膜容受性,影响细胞归巢和迁移到受损部位,导致子宫内膜出现病理性修复,逐渐被纤维组织所替代,最终形成宫腔粘连^[14]。近年来,可检索到使用骨髓、月经血、脐带等来源的成体干细胞治疗重度子宫内膜损伤患者的个案及临床研究报道,近期疗效包括增加子宫内膜、改善月经情况和妊娠结局等^[15],但远期疗效如产后的月经状况、子代智力及发育情况等则仍需进一步的追踪。

2.1.3 雌激素受体表达异常 女性的月经周期依赖于下丘脑-垂体-卵巢轴的调节,体内雌激素通过结合雌激素受体促进子宫内膜增殖和细胞分化。有研究报道,宫腔粘连患者子宫内膜组织中雌激素受体的表达明显升高,且具有月经周期性^[16-17]。但也有研究报道,宫腔粘连患者子宫内膜组织中雌激素受体蛋白和 mRNA 均呈低表达,且重度宫腔粘连患者体内表达水平最低^[18-19]。在临床诊治过程中发现,大多数重度宫腔粘连或顽固性子宫内膜过薄的患者,存在雌激素治疗不敏感的情况,补充雌激素后仍面临着子宫内膜再生障碍的难题,因此推测宫腔粘连患者可能存在雌激素受体分布异常或功能障碍,尚需要进一步的大样本数据进行论证。

2.1.4 其他 近年来,有学者从非编码 RNA、转录、自噬、凋亡等方面进行子宫内膜损伤的发病机制研究。ZHANG 等^[20]研究表明,ADIRF-AS1、LINC00632、DIO3OS、MBNL1-AS1、MIR1-1HG-AS1、AC100803.2 等关键长链非编码 RNA 参与了宫腔粘连的发展,并提出环磷酸鸟苷/蛋白激酶 G (cyclic guanosine monophosphate/protein kinase G, cGMP/PKG) 信号通路和离子转运可能是宫腔粘连发病机制研究的新方向。ZHOU 等^[21]研究证明了宫腔粘连患者的子宫内膜存在自噬缺陷,其通过碘代胞嘧啶二型碘化物脱碘酶 2-丝裂原活化蛋白激酶/细胞外信号调节激酶-哺乳动物雷帕霉素靶蛋白途径 (deiodinase 2-mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase-mammalian target of rapamycin, DIO2-MAPK/ERK-MTOR) 在子宫内膜上皮细胞-上皮间质转化中发挥重要作用。CHEN 等^[22]的大鼠体内研究表明,叉头框转录因子 F2(Forkhead box F2, FOXF2) 与 Smad6 相互作用并在宫腔粘连发病机制中共同调节 COL5A2 的转录表达,促进合成 V 型胶原,从而造成胶原沉积和宫腔粘连形成。

2.2 间充质干细胞在子宫内膜损伤修复中的研究进展 在中国知网、中华医学全文网、PubMed 数据库筛选出近 5 年内关于间充质干细胞治疗子宫内膜损伤的机制研究有 37 篇文献,包括间充质干细胞治疗子宫内膜损伤的临床研究 8 篇。根据间充质干细胞的来源进行分类,将研究结果中所涉及的实验对象、造模方法、细胞疗法、作用机制等内容进行了总结^[23-51],见表 2。关于间充质干细胞治疗子宫内膜损伤的分子机制主要包括免疫调节、抗炎、

抗纤维化、促进血管生成和组织再生等,涉及的信号通路有基质细胞源性因子 1/C-X-C 趋化因子受体 4(stromal cell-derived factor-1/C-X-C chemokine receptor type 4, SDF-1/CXCR4) 信号通路、Wnt/ β -catenin 信号通路、转化生长因子 β /Smad 信号通路、Notch 信号通路、肝细胞生长因子/c-Met (hepatocyte growth factor/cMet, HGF/cMet) 信号通路、Janus 激酶/信号转导和转录激活因子 3 (Janus kinase/signal transducer and activator of transcription 3, JAK/STAT3) 信号通路、丝裂原活化蛋白激酶/细胞外信号调节激酶 1/2 (mitogen-activated protein kinase/extracellular signal-regulated kinase 1/2, MEK/ERK1/2) 信号通路、RhoA/Rho 相关蛋白激酶 I(RhoA/Rho-associated protein kinase I, RhoA/ROCKI) 信号通路、I κ B- α /核因子 κ B (I κ B- α /nuclear factor kappa B, I κ B- α /NF- κ B) 信号通路等^[23-31]。间充质干细胞可能同时通过多种作用机制进行子宫内膜的损伤修复。首先,间充质干细胞具有显著的免疫调节功能,不仅能调控细胞归巢、自噬和铁死亡,还能分泌多种细胞因子和生长因子,减少炎症细胞浸润并上调抗炎因子水平,减轻子宫内膜的炎症反应,调节子宫内膜的免疫微环境,进而促进内膜修复和再生^[32-39]。间充质干细胞分泌的血管内皮生长因子、成纤维细胞生长因子等能促进血管新生,改善受损子宫内膜的血液供应,减轻或抑制子宫内膜纤维化^[31-32]。其次,间充质干细胞还具有多向分化潜能,能够在特定微环境下分化为内膜上皮细胞、成纤维细胞等多种细胞类型,直接参与受损组织的修复^[40-41]。最后,间充质干细胞通过旁分泌作用,释放多种活性分子,促进内膜基质和上皮的再生^[42-44]。间充质干细胞分泌基质金属蛋白酶及其抑制剂,调节细胞外基质重塑,改善子宫内膜氧化应激过程和宫腔容受性,促进子宫内膜的修复和功能恢复^[45-51]。

2016 年, SANTAMARIA 等^[52]对 16 例难治性 Asherman 综合征和子宫内膜萎缩并不孕的患者采用 CD133⁺骨髓间充质干细胞经子宫螺旋动脉注射的方式进行临床研究,治疗后患者子宫内膜增厚,月经量增加,宫腔粘连评分降低,且 9 例受孕。近年来,关于利用经血来源间充质干细胞、脐带间充质干细胞、沃顿氏胶间充质干细胞等治疗子宫内膜损伤且不孕患者的临床研究报道,均取得了一定的疗效,且所有临床研究患者在随访期间均未出现干细胞移植相关的严重不良反应^[52-59],见表 3。遗憾的是,间充质干细胞的长期安全性及致癌性目前并未完全明确,后续还需长期、大样本的临床研究进行论证。

2.3 细胞外囊泡在子宫内膜损伤修复中的研究进展 在中国知网、中华医学全文网、PubMed 数据库筛选出近 5 年内涉及间充质干细胞衍生细胞外囊泡治疗子宫内膜损伤的相关研究 19 篇^[60-79],见表 4。动物研究结果显示,细胞外囊泡能够显著促进子宫内膜的再生和功能恢复,其治疗机制主要集中在对外泌体的研究,分析其原因可能是外泌体具有更明确的分泌途径和生物合成机制,其作为细胞间通讯的重要媒介,自被发现以来引起了广泛的关注。现有的研究表明,外泌体通过 miRNA 靶向调控子宫内膜组织中的纤维化相关因子、血管生成相关因子和细胞程序

表 2 | 近 5 年来间充质干细胞治疗子宫内膜损伤的机制研究

间充质干细胞类别	第一作者	实验对象	造模方法	细胞移植途径、剂量及时间	观察天数	治疗机制
骨髓间充质干细胞	WANG ^[23]	SD 大鼠	刮宫 + 宫腔留置脂多糖手术棉线 48 h	尾静脉注射: 每次 1×10^6 ; 造模 1, 3, 7 d, 共 3 次	治疗后妊娠第 8 天	通过激活 SDF-1/CXCR4 轴, 骨髓间充质干细胞迁移到受损部位, 抑制促炎因子和纤维化蛋白表达, 增加子宫内腔容受性和妊娠胚胎数量
骨髓间充质干细胞	YUAN ^[24]	新西兰大白兔	刮宫 + 宫腔留置脂多糖手术棉线 48 h	宫腔注射: 7×10^6 ; 造模当天	治疗后 1, 2, 3 周	通过 Wnt/ β -catenin 信号通路抑制上皮间质转化和内膜纤维化, 促进骨髓间充质干细胞转化为子宫内膜上皮细胞
骨髓间充质干细胞	郝赛楠 ^[39]	SD 大鼠	宫腔内注入 0.4 mL 体积分数 95% 乙醇维持 2 min	微静脉注射: 1 mL; 造模 1, 3, 7 d	3 个动情周期	电针联合骨髓间充质干细胞移植通过 SDF-1/CXCR4 轴增强干细胞归巢, 促进骨髓间充质干细胞向受损部位的迁移
骨髓间充质干细胞	WANG ^[40]	Wistar 大鼠	宫内授精管 85 °C 热损伤	宫腔移植: 1×10^7 ; 造模当天	治疗后 6 周	通过增加子宫内腔整合素 $\alpha v \beta 3$ 和白血病抑制因子的表达, 骨髓间充质干细胞迁移至子宫内膜, 提高内腔容受性
人脐带间充质干细胞	YU ^[25]	SD 大鼠	宫腔内注入体积分数 95% 乙醇维持 3 min	宫腔注射: 1×10^7 ; 造模 14 d	治疗后 4 周	通过 Notch 信号通路分化为子宫内膜上皮细胞, 从而促进子宫内膜的再生和修复
人脐带间充质干细胞	SUN ^[26]	小鼠	刮匙刮宫	体内注射: 未描述细胞量; 造模当天	治疗后 4 周	通过激活细胞因子信号 3 介导的 JAK/STAT3 信号通路减轻子宫内膜损伤并促进受损子宫内膜修复
人脐带间充质干细胞	ZHANG ^[27]	SD 大鼠	刮宫	宫腔移植: 1×10^6 ; 造模后 3 个动情周期	治疗 3 个动情周期交配, 孕 14 d	人脐带间充质干细胞负载氧化透明质酸和酰肼接枝明胶复合凝胶通过调控 MEK/ERK1/2 信号通路促进子宫内膜中血管内皮生长因子和炎症因子的表达
人沃顿胶间充质干细胞	LI ^[28]	SD 大鼠	宫腔内注入体积分数 95% 乙醇维持 3 min	宫腔注射: 2×10^6 /次 $\times 3$ 次; 造模 2 周	治疗后 8 周	通过调控转化生长因子 $\beta 1$ 介导的 RhoA/ROCK1 信号通路, 修复子宫内膜损伤
人脐血间充质干细胞	HUA ^[29]	家兔	刮宫 + 宫腔留置脂多糖手术棉线 48 h	子宫壁内注射: 1×10^6 ; 造模 7 d	治疗后 28 d	通过转分化、免疫调节和调控核因子 κB 信号通路修复受损的子宫内膜
人脐带血管周围间充质干细胞	PARK ^[32]	ICR 小鼠	刮宫	宫腔注射: 未详细描述剂量; 造模 7 d	治疗后 14 d, 交配孕 6 d	通过分泌 cyclophilin-A, 促进低氧诱导因子 1 α 依赖性血管生成, 改善受损子宫内膜, 恢复生育能力
人脐带间充质干细胞	HU ^[33]	SD 大鼠	宫腔内注入体积分数 95% 乙醇维持 100 s	宫角注射: 1×10^6 ; 造模当天	治疗后 30 d	载有人脐带间充质干细胞的可注射水凝胶能有效增加巨噬细胞的募集并促进其 M2 表型极化, 可促进细胞增殖、迁移、血管生成, 并在体外表现出抗纤维化作用
人脐带间充质干细胞	JIANG ^[34]	Balb/c 小鼠	新型电动工具刮宫	腹腔注射: 1×10^6 ; 造模 7 d	未详细描述	褪黑素处理的脐带间充质干细胞通过高表达 galectin-3, 促进细胞增殖和迁移并影响巨噬细胞极化和募集
人脐带间充质干细胞	WANG ^[41]	恒河猴	未详细描述	宫腔移植	治疗后 2 个月	脐带间充质干细胞 / 自交联透明质酸凝胶复合物具有可靠的抗粘连性能和促进子宫内腔再生的双重修复作用
人脐带间充质干细胞	XU ^[42]	C57BL/6 小鼠	宫腔内注入体积分数 95% 乙醇 50 μ L	微静脉注射: 2×10^5 ; 造模 5 d	治疗后 7 d	肝细胞生长因子基因转染的脐带间充质干细胞通过激活 HGF/c-Met 和下游信号通路, 修复受损的子宫内腔上皮
脐带间充质干细胞	ZHANG ^[43]	SD 大鼠	宫腔注射体积分数 95% 乙醇	尾静脉注射: 1×10^7 ; 造模 8 d	治疗 2 周交配, 孕 9 d	通过调节子宫内腔组织中 miRNA 和 mRNA 的表达, 改善子宫内腔厚度、腺体数量和胚胎着床数
人羊膜间充质干细胞	HUANG ^[44]	SD 大鼠	宫腔注射体积分数 95% 乙醇维持 2 min	宫腔注射或宫腔注射: 1×10^7 ; 造模 14 d	治疗后 18 d	通过旁分泌和转分化促进子宫内膜修复, 且旁分泌优先于转分化
人脐带间充质干细胞	WU ^[45]	C57BL/6 小鼠	宫腔注射体积分数 95% 乙醇维持 90 s	宫腔注射: 未描述细胞量; 造模当天	治疗 14 d 交配, 孕 17 d	表达 HOXA10 的脐带间充质干细胞可以提高子宫内腔的容受性, 增加损伤修复疗效
人脐带间充质干细胞	FAN ^[46]	SD 大鼠	刮宫 + 脂多糖注射	宫角注射: 3×10^5 ; 造模当天	治疗后 4 周	通过与自交联透明质酸凝胶联合能增加子宫内腔厚度和腺体数量, 减少纤维化, 恢复生育能力
人羊膜间充质干细胞	勾亚婷 ^[30]	SD 大鼠	宫腔注射体积分数 95% 乙醇维持 5 min	宫腔注射: 2×10^6 ; 造模 7 d	移植后 4 周	通过抑制 I κ B- α /NF- κ B 信号通路的激活, 促进人羊膜间充质干细胞向子宫内腔上皮细胞转化
人羊膜间充质干细胞	WANG ^[35]	Balb/c 小鼠	刮宫 + 脂多糖注射	腹腔内注射: 1×10^6 ; 造模 4 d	治疗后 7 d	通过分泌钙素 1 促进大型腹膜巨噬细胞依赖 PPAR γ -HK2 途径的胞吞作用, 消除子宫内腔中的铁死亡单核细胞和巨噬细胞
人羊膜间充质干细胞	MAO ^[36]	SD 大鼠	刮宫 + 脂多糖注射	尾静脉注射: 未描述细胞量; 造模 7 d	治疗后 3 周	通过细胞因子 (转化生长因子 $\beta 1$ 、表皮生长因子和血小板源性生长因子 BB) 处理, 人羊膜间充质干细胞分化为子宫内腔样细胞
人胎盘间充质干细胞	任莉 ^[37]	SD 大鼠	宫腔注射体积分数 95% 乙醇维持 5 min	宫腔内移植: 0.1 mL/只; 造模当天	治疗 10 d 交配, 孕 10 d	通过激活 JAK2/STAT3 信号通路, 从而降低子宫内腔炎症反应, 促进修复
人胎盘间充质干细胞	LIN ^[38]	ICR 小鼠	宫腔注射体积分数 95% 乙醇维持 3 min	宫腔移植: 2×10^5 ; 造模当天	治疗后 7 d	通过 JNK/ERK1/2-STAT3-VEGF 途径促进人子宫内腔基质细胞的增殖和迁移, 通过 JAK2-STAT3 和 c-Fos-VEGF 途径促进腺细胞的增殖
脂肪间充质干细胞	ZHOU ^[31]	SD 大鼠	刮宫 + 宫腔留置脂多糖手术棉线 48 h	宫腔移植: 1×10^6 ; 造模 7 d	治疗后 60 d	通过增加 CD31 表达促进腺体再生和血管生成, 通过抑制转化生长因子 β /Smad 逆转纤维化, 通过调控 NK 细胞浸润和 Th1/Th2 偏向, 重塑子宫内腔微环境
脂肪间充质干细胞	XU ^[47]	SD 大鼠	刮宫 + 宫腔留置脂多糖手术棉线 48 h	宫腔内注射: 1×10^6 ; 造模 7 d	治疗后 7, 10, 14, 21 d	脂肪间充质干细胞与透明质酸凝胶复合能提高子宫内腔容受性和白细胞抑制因子 mRNA 水平, 修复受损的子宫内腔
脂肪间充质干细胞	SHAO ^[48]	SD 大鼠	体积分数 95% 乙醇	宫角注射: 1×10^6 ; 造模当天	治疗后 4 周, 同笼受孕 2 周	通过分化为子宫内腔上皮细胞, 增加大鼠受损子宫内腔的微血管密度、内腔厚度和腺体, 改善生育能力, 增加雌激素受体 α/β 和孕激素受体的表达
人月经间充质干细胞	HU ^[49]	SD 大鼠	刮宫 + 脂多糖注射	子宫浆膜下层注射: 2×10^{10} L ⁻¹ , 0.05 mL; 造模当天	治疗后 90 d	通过下调子宫内腔组织中胶原蛋白 I 表达和上调细胞角蛋白 18 表达, 增加内腔腺体数量并减少纤维化面积
人月经间充质干细胞	ZHANG ^[50]	Balb/c 小鼠	宫腔注射体积分数 95% 乙醇维持 40 s	尾静脉注射: 1×10^6 ; 造模第 1, 8, 15 天	治疗后 15 d, 同笼受孕	月经间充质干细胞移植通过激活 PI3K/Akt 通路提高受损子宫内腔细胞的活力, 促进血管生成, 改善生育力
人月经间充质干细胞	WANG ^[51]	SD 大鼠	刮宫	皮下注射: 1 mL; 造模 7 d	治疗后 4 周	月经间充质干细胞移植联合雌激素治疗能够使子宫内腔组织中雌二醇水平升高, 而转化生长因子 $\beta 1$ 、表皮生长因子、血小板源性生长因子 BB、雌激素受体 1 和基质金属蛋白酶 9 水平降低, 改善子宫内腔异常

表注: SDF-1 为基质细胞源性因子 1; CXCR4 为 C-X-C 趋化因子受体 4; JAK 为 Janus 激酶; STAT3 为信号转导与转录激活因子 3; MEK 为丝裂原活化蛋白激酶; ERK1/2 为细胞外信号调节激酶 1/2; RhoA 为 Rho 蛋白 A; ROCK1 为 Rho 相关蛋白激酶 I; cyclophilin-A 为环肽 A; galectin-3 为半乳糖聚糖素 3; HGF 为肝细胞生长因子; c-Met 为受体酪氨酸激酶家族成员; HOXA10 为 HOXA10 编码基因 A 类家族成员 10; I κ B- α 为 I κ B- α 蛋白; NF- κ B 为核因子 κ B; PPAR γ -HK2 为过氧化酶体增殖物激活受体 γ -1 糖激酶 2; VEGF 为血管内皮生长因子; PI3K 为磷酸肌醇-3-激酶; Akt 为蛋白激酶 B。

性死亡的效应因子，抑制子宫内膜纤维化，促进细胞增殖和血管生成，完成子宫内膜的损伤修复，具体 miRNA 及其靶基因作用机制见图 3。值得注意的是，少量研究表明间充质干细胞来源的凋亡小体能够通过 Wnt/ β -catenin 信号通路抑制子宫内膜纤维化，促进子宫内膜再生，提高大鼠生育能力，且装载到透明质酸水凝胶后的疗效更好^[68-69]，但具体发挥作用的分子及其相应靶基因尚未明确，还需进一步的探索和研究。间充质干细胞衍生的细胞外囊泡在子宫内膜损伤修复中展现了广阔的应用前景，但需进一步研究验证其在临床中的安全性和有效性。

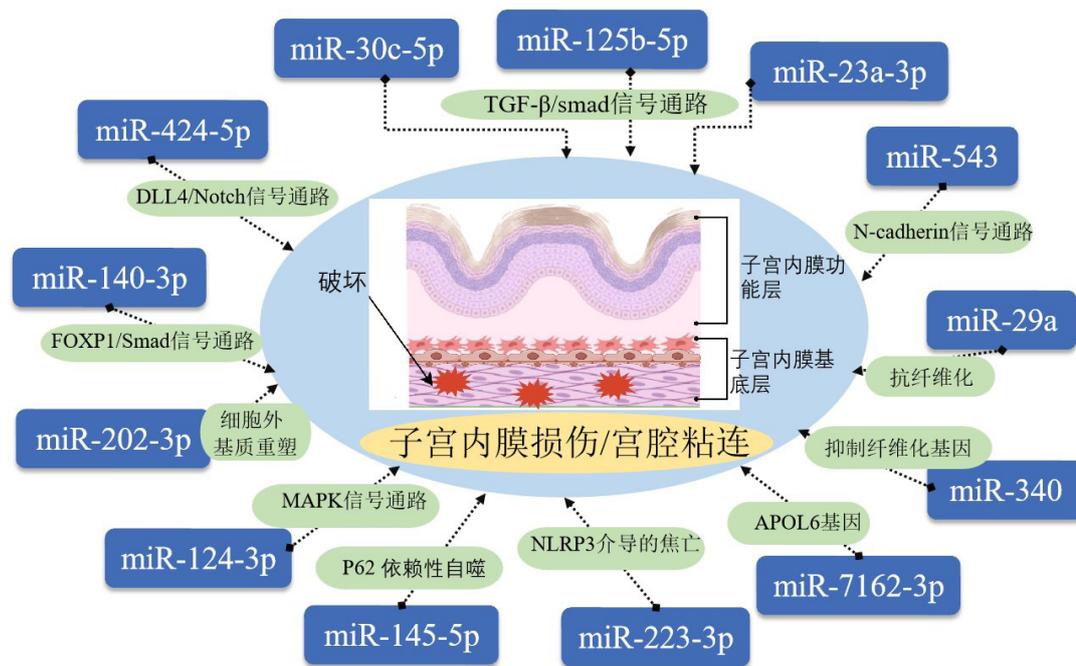
3 总结与展望 Summary and prospects

3.1 间充质干细胞及其细胞外囊泡治疗子宫内膜损伤的潜力

通过对现有文献的分析，可以清晰地看到间充质干细胞具有自我更新和多向分化的能力，并且能够分泌多种生物活性因子，在子宫内膜损伤治疗中，间充质干细胞不仅能够直接参与受损组织的修复，还可以通过分泌外泌体、凋亡小体等细胞外囊泡而发挥间接作用。细胞外囊泡能够调节细胞间通讯，促进细胞增殖、迁移和分化，从而加速组织修复。目前，间充质干细胞及其细胞外囊泡在促进子宫内膜再生、改善内膜厚度和功能方面展现了

表 3 | 间充质干细胞治疗子宫内膜损伤的临床研究应用

间充质干细胞类别	第一作者	发表年份	病例数	治疗方法	随访时间	治疗效果与结局
自体骨髓间充质干细胞	SANTAMARIA ^[52]	2016	宫腔粘连并不孕患者 11 例；内膜萎缩并不孕 5 例	子宫螺旋动脉注射： $(42-200) \times 10^6$ ，分 2 次注射	治疗后 2, 6 个月	所有患者子宫内膜增厚，月经量增加，大量血管新生，宫腔粘连组织学分期改善。有 3 例患者自然受孕，6 例胚胎移植成功
月经血间充质干细胞	TAN ^[53]	2016	严重宫腔粘连并不孕患者 7 例	宫腔移植： 2×10^6 ；月经周期第 16 天	内膜 ≥ 7 mm 时胚胎移植	治疗后患者子宫内膜增厚，宫腔形态改善。4 例接受胚胎移植，3 例成功受孕
人脐带间充质干细胞	CAO ^[54]	2018	宫腔粘连并不孕患者 26 例	宫腔移植： 1×10^7 个脐带间充质干细胞加载在胶原支架上	治疗后随访 30 个月，胚胎移植至分娩	所有患者的子宫内膜增殖、分化和新生血管形成均改善，再生内膜仅含患者 DNA。26 例患者中有 10 例成功怀孕，8 名活产
自体子宫内 膜干细胞	黎佳敏 ^[55]	2020	重度宫腔粘连并不孕患者 1 例	宫腔移植：放置负载干细胞与去细胞羊膜的子宫内节育器	子宫内节育器放置后 2, 3 个月，孕 28 d 随访	患者子宫内膜增厚，月经量明显增多，宫腔粘连美国生育学会评分降低，胚胎移植成功
人脐带间充质干细胞	吴林 ^[56]	2020	中、重度宫腔粘连并继发不孕患者 30 例	宫内移植：冻干羊膜联合脐带间充质干细胞 7 例，或加载透明质酸载体 13 例；对照组：透明质酸 10 例	第 2 次月经第 10-14 天彩超检查子宫内膜厚度，下一个月行冷冻胚胎移植术	所有患者术后宫腔粘连美国生育学会评分均降低，子宫内膜厚度均增加。试验组有 10 例患者进行胚胎移植，4 例患者成功妊娠；对照组有 10 例患胚胎移植，4 例患者成功妊娠
自体骨髓间充质干细胞	SINGH ^[57]	2020	难治性并不孕患者 12 例，子宫内 膜萎缩 13 例	超声引导在子宫内膜下区（宫底、前壁、后壁 3 个部位）各注射 1 mL	治疗后第 3, 6, 9 个月和 5 年随访	治疗 3 个月后，所有患者的子宫内膜厚度均增加，7 例闭经患者有 6 例恢复月经。11 例进行了体外受精，2 例自然受孕并活产
人脐带间充质干细胞	ZHANG ^[58]	2021	子宫内 膜薄且宫腔镜检查确认无宫腔粘连的不孕患者 17 例	宫腔内移植：连续 2 个月经周期将加载到胶原支架上的 2×10^8 个脐带间充质干细胞植入宫腔	术后 1 个月宫腔镜检查，超声了解子宫内膜厚度，进行胚胎移植，随访 2 年	治疗后患者的子宫内膜厚度增加，17 例患者中有 4 例怀孕，其中 3 例成功分娩，1 例流产。所有患者均未出现发热等与手术相关的不良反应，随访 2 年未发现肿瘤
人沃顿氏胶间充质干细 胞	KACZYNSKI ^[59]	2022	宫腔粘连 并不孕患者 1 例；内 膜萎缩并不孕 1 例	宫腔移植：超声引导下注入 1 mL，同时口服雌激素	治疗后进行 1 年半 的随访	2 例患者均有效。宫腔粘连患者内膜增厚，胚胎移植成功，并孕 34 周活产；子宫内 膜萎缩患者子宫内膜增厚，月经量增多



图注：DLL4 为 Delta 样 4，FOXP1 为叉头框蛋白 P1，MAPK 为丝裂原活化蛋白激酶，P62 为一种自噬蛋白，NLRP3 为 NLR 家族富含寡肽结构域 3，APOL6 为载脂蛋白 L6，N-cadherin 为 N-钙黏蛋白。图 3 | 间充质干细胞来源细胞外囊泡中 miRNA 治疗子宫内膜损伤的机制图

表4 | 近5年来间充质干细胞来源细胞外囊泡治疗子宫内膜损伤的研究

间充质干细胞来源 细胞外囊泡类别	第一作者	实验对象	造模方法	细胞移植途径、剂量及 时间	观察天数	治疗机制
骨髓间充质干细胞 来源细胞外囊泡	WANG ^[60]	SD 大鼠	体积分数 95% 乙醇	子宫纵肌壁内注射： 200 μg/mL, 0.5 mL; 造模 1 周	治疗后 4 周	骨髓间充质干细胞来源细胞外囊泡中的 WWP1 通过介导 PPAR γ 的泛素化，缓解 PPAR γ 对血管内皮生长因子表达的抑制作用，促进子宫内膜损伤修复
骨髓间充质干细胞 来源外泌体	LI ^[61]	Balb/c 小鼠	刮宫 + 脂多 糖宫腔注射	尾静脉注射：1 \times 10 ⁶ / 200 μL；造模后 2 h	治疗后 7 d	肿瘤坏死因子 α 致敏的骨髓间充质干细胞来源外泌体促进巨噬细胞极化为 M2 表型，促进子宫内膜修复，主要通过 JAK-STAT 信号通路促进 Galectin-1 的增加而实现的
骨髓间充质干细胞 来源外泌体	XIONG ^[62]	SD 大鼠	刮宫 + 脂多 糖宫腔注射	宫腔内注射：100 μg/mL, 0.4 mL；造模 14 d	治疗后 4 周	缺氧诱导的骨髓间充质干细胞来源外泌体 miR-424-5p 通过调节 DLL4/Notch 通路促进血管生成，改善子宫内膜损伤
骨髓间充质干细胞 来源外泌体	CHEN ^[63]	Balb/c 小鼠	1 mg/kg 脂 多糖宫腔注 射	宫腔内注射；未描述细 胞量；共培养	未详细描述	骨髓间充质干细胞/anti-miR-124-3p 外泌体通过上调 DUSP6，下调 p-p65 和 p-ERK1/2，调控 MAPK 信号通路，诱导受损的内膜上皮细胞凋亡，减轻炎症反应
骨髓间充质干细胞 来源外泌体	MANSOURI- KIVAJ ^[64]	Wistar 大鼠	微型刀片刮 宫	尾静脉注射：20 μg， 造模当天	治疗后 2 周	通过抑制过度纤维化和炎症，促进子宫内膜细胞增殖，提高子宫内膜容受性，促进内膜修复
骨髓间充质干细胞 来源外泌体	LIU ^[65]	人外周血内 皮祖细胞	脂多糖刺激	共培养	未详细描述	通过 miR-223-3p 在内皮祖细胞中灭活 NLRP3 介导的细胞焦亡，提高内皮祖细胞的细胞活力
骨髓间充质干细胞 来源外泌体	TAN ^[66]	ICR 小鼠	乙醇 0.1 mL 维持 10 s	宫腔注射：1 个单位； 造模当天	未详细描述	通过 miR-29a 抵抗子宫内膜修复过程的纤维化过程，促进子宫内膜再生
骨髓间充质干细胞 来源外泌体	XIAO ^[67]	SD 大鼠	刮宫	微静脉注射：(3-5) \times 10 ⁵ ; 造模 24 h	治疗后 14 d	通过释放 miR-340 抑制转化生长因子 β 1 诱导的子宫内层间质细胞中纤维化基因的表达，下调胶原蛋白 I、 α -平滑肌肌动蛋白和转化生长因子 β 1 的表达
骨髓间充质干细胞 来源凋亡小体	XIONG ^[68]	SD 大鼠	刮宫 + 脂多 糖宫腔注射	宫腔注射：96 μg/只； 造模 2 周	治疗后 14 d	骨髓间充质干细胞来源凋亡小体通过抑制转化生长因子 β 1 诱导的 Wnt/ β -catenin 信号通路的激活，抑制人子宫内膜基质细胞纤维化
脐带间充质干细胞 来源凋亡小体	XIN ^[69]	小鼠和大鼠	刮宫	宫腔内注射：96 μg； 造模当天	治疗后 60 d， 孕 4 d	负载凋亡小体的透明质酸水凝胶可有效减少纤维化并促进子宫内膜再生，从而恢复生育能力
人脐带间充质干细 胞来源外泌体	YUAN ^[70]	小鼠	刮宫 + 脂多 糖宫腔注射	宫腔内注射：5 μL； 造模当天	治疗后 21 d	外泌体 miR-543 通过下调 N-钙黏蛋白能改善宫腔粘连的子宫内膜纤维化
人脐带间充质干细 胞来源外泌体	WANG ^[71]	SD 大鼠	刮宫	股静脉注射：100 μL； 造模当天	治疗后 7 d	外泌体 miR-202-3p 调控基质金属蛋白酶 11 的表达，促进细胞外基质如胶原蛋白 I α 1、胶原蛋白 III α 1、胶原蛋白 VI、纤连蛋白的积累，重塑细胞外基质
人脐带间充质干细 胞来源外泌体	SHI ^[72]	子宫内膜基 质细胞	60 μmol/L 米 非司酮 48 h	共培养	造模 48 h 后 共培养 48 h	脐带间充质干细胞来源外泌体通过 miR-7162-3p 靶向调节载脂蛋白 L6 的表达，修复子宫内膜基质细胞损伤
人脐带间充质干细 胞来源外泌体	SONG ^[73]	子宫内膜基 质细胞	50 ng/mL 转 化生长因子 β 1 48 h	共培养	共培养 48 h	脐带间充质干细胞来源外泌体中的 miR-140-3p 通过 miR-140-3p/FOXP1/Smad 轴调节 Smad 信号通路，从而发挥对子宫内膜基质细胞的抗纤维化作用，抑制内膜纤维化
人脐带间充质干细 胞来源外泌体	WANG ^[74]	子宫内膜基 质细胞	60 μmol/L 米 非司酮 48 h	共培养	造模 48 h 后 共培养 20 h	通过上调 Bcl-2 水平，下调 Cleaved Caspase-3 水平，激活 PTEN/AKT 信号通路来调控子宫内膜基质细胞的增殖和凋亡
人胎盘间充质干细 胞来源外泌体	LIU ^[75]	SD 大鼠	20 W 电凝针 电凝损伤	宫腔注射：1 mg/mL， 500 μL；造模当天	治疗 14 d 交 配，孕 13.5 d	通过 miR-125b-5p、miR-30c-5p 和 miR-23a 抑制 smad2 和 smad3 的表达，从而抑制转化生长因子 β /smad 信号通路激活和逆转内膜纤维化，增强生育能力
脂肪间充质干细胞 来源外泌体	ZHAO ^[76]	SD 大鼠	刮宫 + 脂多 糖棉线 48 h	宫腔注射：100 μg； 造模 2 周	治疗后 4 周	通过增强整合素 β 3、白血病抑制因子和血管内皮生长因子表达，促进子宫内膜再生和胶原蛋白重塑，提高内膜容受性
脂肪间充质干细胞 来源外泌体	SUN ^[77]	Balb/c 小鼠	刮宫 (从小 鼠背部进入 腹腔)	宫腔注射：50 μg； 造模当天	治疗后第 1， 3，7，14 天	TSG6 修饰的外泌体在子宫内膜的炎症初始阶段有效抑制炎症 M1 样巨噬细胞的激活，并在修复阶段维持巨噬细胞表型 (M1/M2) 的平衡。而且，TSG6 抑制巨噬细胞和子宫内层间质成纤维细胞之间的相互作用，从而阻止间质成纤维细胞活化为肌成纤维细胞，抑制子宫内膜纤维化
月经血来源细胞外 微囊泡	ZHANG ^[78]	SD 大鼠	刮宫	子宫浆膜下多点注射： 2.125 \times 10 ⁷ ；造模后 2 个 发情周期 (约 9 d)	治疗后 4.5， 9，18 d	通过抑制子宫内层间质中转化生长因子 β 1/SMAD3 通路，同时促进 SMAD1/5/8 和 ERK1/2 的磷酸化，上调骨形态发生蛋白 7 的表达，实验大鼠均未出现血液学或生化异常，安全有效地增强了子宫内膜修复
间充质干细胞来源 外泌体	ZHOU ^[79]	人子宫内 膜上皮细胞	转化生长因 子 β 1 诱导 48 h	共培养	共培养 48 h	间充质干细胞来源外泌体通过改变其 miRNA 谱来改善转化生长因子 β 1 诱导的子宫内膜纤维化，miR-145-5p 通过 P62 依赖性自噬途径发挥作用

表注：PPAR γ 为过氧化物酶体增殖物激活受体 γ ，WWP1 为 WW 结构域 E3 泛素连接酶 1，Galectin-1 为凝集素 1，JAK 为 Janus 激酶，STAT 为信号转导和转录激活因子，DLL4 为 Delta 样 4，DUSP6 为双特异性磷酸酶 6，ERK1/2 为细胞外信号调节激酶 1/2，MAPK 为丝裂原活化蛋白激酶，NLRP3 为 NLR 家族富含寡肽结构域 3，FOXP1 为叉头框蛋白 P1，TSG6 为肿瘤坏死因子刺激基因 6。

治疗潜力，且已经得到了广泛的关注，已有多项临床前研究和初步临床试验表明，间充质干细胞及其细胞外囊泡在子宫内膜损伤修复中具有显著的疗效，能够改善子宫内膜的厚度和功能，恢复月经生理，提高患者的妊娠率。

3.2 间充质干细胞及其细胞外囊泡在子宫内膜损伤修复中的优势及挑战 尽管间充质干细胞及其细胞外囊泡在子宫内膜损伤修复中展现出诸多优势，但其临床应用仍面临一些挑战。优势：①间充质干细胞可以分化为子宫内膜上皮细胞，进而促进内膜损伤修复^[24]；②间充质干细胞能够分泌多种细胞因子和生长因子，抑制子宫内膜纤维化和

促进血管新生；③间充质干细胞衍生细胞外囊泡以无细胞治疗的方式避免了免疫排斥反应，使其在临床应用中具有较高的安全性。挑战：①间充质干细胞具有一定的免疫原性和异质性，移植后可能发生宿主免疫排斥反应。而从间充质干细胞中分离和纯化大量的细胞外囊泡仍然存在技术上的挑战，且质量控制难度较大，不同的来源、代次、亚群和制备方式的细胞外囊泡可能具有不同的功能和效果^[80]。②现有研究中，间充质干细胞及细胞外囊泡治疗子宫内膜损伤的具体分子机制尚未完全明确，且间充质干细胞及细胞外囊泡的长期安全性和有效性未知，

尚需通过大规模临床试验进一步验证,并确定最佳剂量和给药途径。

3.3 未来研究方向及潜在突破点 未来的研究应集中在以下几个方面,以推动间充质干细胞及其细胞外囊泡在子宫内膜损伤修复中的临床应用。首先,利用先进的生物技术对子宫内膜损伤的发病机制、治疗机制以及细胞间通讯等领域进行深入的研究,优化间充质干细胞及其细胞外囊泡的制备和应用方法,如工程化外泌体的制备等,并深入探讨其作用机制,为后续的临床研究和应用提供更可靠的科学依据。其次,在以往单纯间充质干细胞或单纯间充质干细胞衍生细胞外囊泡治疗的基础上,有学者们开始研究间充质干细胞或单纯间充质干细胞衍生细胞外囊泡经不同条件预处理后对子宫内膜纤维化的影响,包括基因工程编辑^[45]、缺氧^[81]、细胞因子等条件预处理^[40],达到了治疗效果的进一步优化。此外,联合生物材料的治疗:以透明质酸为代表的天然高分子支架、人羊膜为主的天然脱细胞支架、聚酯类人工合成高分子支架、3D打印技术开发的复合生物支架、微针再生贴片等工程材料能够延长干细胞在宫腔内的滞留时间,显著提高治疗效果^[82-84]。最后,多种治疗方法的联合,现有研究表明,将雌激素类药物及新型生物材料联合干细胞移植的治疗效果优于两者单一治疗的疗效^[85-87],将二者联合应用也是未来将间充质干细胞或细胞外囊泡用于临床转化的又一理论支撑,这种组合治疗的策略有望实现更精确的治疗效果,并提高子宫内膜损伤患者的生育率和生活质量。

综上所述,间充质干细胞及其细胞外囊泡在子宫内膜损伤修复中的应用前景广阔,但仍需进一步研究和验证。通过不断优化和完善,有望在未来实现这一新兴疗法的临床转化,为子宫内膜损伤患者带来新的希望。

作者贡献: 第一作者熊正花负责文章设计与撰写,周江洪参与文章构思与修改,沈怡参与资料收集,韩雪松审核。

利益冲突: 文章的全部作者声明,在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突。

开放获取声明: 这是一篇开放获取文章,根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享 4.0”条款,在合理引用的情况下,允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展,同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献,并为之建立索引,用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

版权转让: 文章出版前全体作者与编辑部签署了文章版权转让协议。

出版规范: 该文章撰写遵守国际医学期刊编辑委员会《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA指南)。文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行3次查重。文章经小同行外审专家双盲外审,同行评议认为文章符合期刊发表宗旨。

4 参考文献 References

- [1] ANG CJ, SKOKAN TD, MCKINLEY KL. Mechanisms of Regeneration and Fibrosis in the Endometrium. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2023;39:197-221.
- [2] 中华医学会妇产科学分会. 宫腔粘连临床诊疗中国专家共识 [J]. *中华妇产科杂志*, 2015,50(12):881-887.
- [3] YU H, HUANG Y, YANG L. Research progress in the use of mesenchymal stem cells and their derived exosomes in the treatment of osteoarthritis. *Ageing Res Rev.* 2022;80:101684.

- [4] CHENG L, HILL AF. Therapeutically harnessing extracellular vesicles. *Nat Rev Drug Discov.* 2022;21(5):379-399.
- [5] LEE WL, LIU CH, CHENG M, et al. Focus on the Primary Prevention of Intrauterine Adhesions: Current Concept and Vision. *Int J Mol Sci.* 2021;22(10):5175.
- [6] SEVINÇ F, OSKOVI-KAPLAN ZA, ÇELEN Ş, et al. Identifying the risk factors and incidence of Asherman Syndrome in women with post-abortion uterine curettage. *J Obstet Gynaecol Res.* 2021;47(4):1549-1555.
- [7] LIU L, CHEN G, CHEN T, et al. si-SNHG5-FOXF2 inhibits TGF- β -induced fibrosis in human primary endometrial stromal cells by the Wnt/ β -catenin signalling pathway. *Stem Cell Res Ther.* 2020;11(1):479.
- [8] ABUDUKEYOUMU A, LI MQ, XIE F. Transforming growth factor- β 1 in intrauterine adhesion. *Am J Reprod Immunol.* 2020;84(2):e13262.
- [9] XUE X, LI X, YAO J, et al. Transient and Prolonged Activation of Wnt Signaling Contribute Oppositely to the Pathogenesis of Asherman's Syndrome. *Int J Mol Sci.* 2022;23(15):8808.
- [10] ESPINDOLA MS, HABIEL DM, COELHO AL, et al. Differential Responses to Targeting Matrix Metalloproteinase 9 in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2021;203(4):458-470.
- [11] LI C, WANG W, SUN S, et al. Expression and Potential Role of MMP-9 in Intrauterine Adhesion. *Mediators Inflamm.* 2021;2021:6676510.
- [12] WU F, LEI N, YANG S, et al. Treatment strategies for intrauterine adhesion: focus on the exosomes and hydrogels. *Front Bioeng Biotechnol.* 2023;11:1264006.
- [13] CHEN K, ZHENG S, FANG F. Endometrial Stem Cells and Their Applications in Intrauterine Adhesion. *Cell Transplant.* 2023;32:9636897231159561.
- [14] SONG YT, LIU PC, TAN J, et al. Stem cell-based therapy for ameliorating intrauterine adhesion and endometrium injury. *Stem Cell Res Ther.* 2021;12(1):556.
- [15] ZHU X, PÉAULT B, YAN G, et al. Stem Cells and Endometrial Regeneration: From Basic Research to Clinical Trial. *Curr Stem Cell Res Ther.* 2019;14(4):293-304.
- [16] 赵淑芬, 柳怡, 郑雪湘. 宫腔粘连患者子宫内膜组织中雌激素受体及孕激素受体的表达情况和临床意义分析 [J]. *中国计划生育和妇产科*, 2018,10(7):33-36,41.
- [17] 陈庆, 赵金燕, 张雪, 等. 雌、孕激素通过 TGF- β 影响宫腔粘连的形成 [J]. *山西医科大学学报*, 2021,52(7):883-888.
- [18] GE J, CHEN Y, YANG H, et al. Expression and significance of estrogen receptor and progesterone receptor in endometrial tissue of patients with intrauterine adhesions. *Gland Surg.* 2021;10(4):1478-1486.
- [19] 杜娟, 康卉娟. ER 和 TGF- β 1 在宫腔粘连患者中的表达及其相关性的研究 [J]. *宁夏医学杂志*, 2020,42(7):628-630.
- [20] ZHANG J, JIANG P, TU Y, et al. Identification and validation of long non-coding RNA associated ceRNAs in intrauterine adhesion. *Bioengineered.* 2022;13(1):1039-1048.
- [21] ZHOU Z, WANG H, ZHANG X, et al. Defective autophagy contributes to endometrial epithelial-mesenchymal transition in intrauterine adhesions. *Autophagy.* 2022;18(10):2427-2442.
- [22] CHEN G, LIU L, SUN J, et al. Foxf2 and Smad6 co-regulation of collagen 5A2 transcription is involved in the pathogenesis of intrauterine adhesion. *J Cell Mol Med.* 2020;24(5):2802-2818.
- [23] WANG Z, XIA L, CHENG J, et al. Combination Therapy of Bone Marrow Mesenchymal Stem Cell Transplantation and Electroacupuncture for the Repair of Intrauterine Adhesions in Rats: Mechanisms and Functional Recovery. *Reprod Sci.* 2024;31(8):2318-2330.
- [24] YUAN L, CAO J, HU M, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells combined with estrogen synergistically promote endometrial regeneration and reverse EMT via Wnt/ β -catenin signaling pathway. *Reprod Biol Endocrinol.* 2022;20(1):121.

- [25] YU J, ZHANG W, HUANG J, et al. Management of intrauterine adhesions using human amniotic mesenchymal stromal cells to promote endometrial regeneration and repair through Notch signalling. *J Cell Mol Med.* 2021;25(23):11002-11015.
- [26] SUN D, JIANG Z, CHEN Y, et al. MIR-455-5p upregulation in umbilical cord mesenchymal stem cells attenuates endometrial injury and promotes repair of damaged endometrium via Janus kinase/signal transducer and activator of transcription 3 signaling. *Bioengineered.* 2021;12(2):12891-12904.
- [27] ZHANG D, DU Q, LI C, et al. Functionalized human umbilical cord mesenchymal stem cells and injectable HA/Gel hydrogel synergy in endometrial repair and fertility recovery. *Acta Biomater.* 2023;167:205-218.
- [28] LI J, HUANG B, DONG L, et al. WJ-MSCs intervention may relieve intrauterine adhesions in female rats via TGF- β 1-mediated Rho/ROCK signaling inhibition. *Mol Med Rep.* 2021;23(1):8.
- [29] HUA Q, ZHANG Y, LI H, et al. Human umbilical cord blood-derived MSCs trans-differentiate into endometrial cells and regulate Th17/Treg balance through NF- κ B signaling in rabbit intrauterine adhesions endometrium. *Stem Cell Res Ther.* 2022;13(1):301.
- [30] 勾亚婷, 张文文, 李长江, 等. NF- κ B 信号通路在人羊膜间充质干细胞治疗宫腔粘连中的作用 [J]. *第三军医大学学报*, 2020,42(11):1101-1108.
- [31] ZHOU L, WANG H, SHEN D, et al. Stem cells implanted with nanofibrous mats for injured endometrial regeneration and immune-microenvironment remodeling. *Mater Today Bio.* 2023;23:100855.
- [32] PARK M, HONG SH, PARK SH, et al. Perivascular Stem Cell-Derived Cyclophilin A Improves Uterine Environment with Asherman's Syndrome via HIF1 α -Dependent Angiogenesis. *Mol Ther.* 2020;28(8):1818-1832.
- [33] HU S, DAI Y, XIN L, et al. Minimally invasive delivery of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells by an injectable hydrogel via Diels-Alder click reaction for the treatment of intrauterine adhesions. *Acta Biomater.* 2024;177:77-90.
- [34] JIANG Q, LI J, PAN Y, et al. Melatonin-Primed MSCs Alleviate Intrauterine Adhesions by Affecting MSC-Expressed Galectin-3 on Macrophage Polarization. *Stem Cells.* 2022;40(10):919-931.
- [35] WANG J, LI J, YIN L, et al. MSCs promote the efferocytosis of large peritoneal macrophages to eliminate ferroptotic monocytes/macrophages in the injured endometria. *Stem Cell Res Ther.* 2024;15(1):127.
- [36] MAO Y, YANG Y, SUN C, et al. Human amniotic mesenchymal stem cells promote endometrium regeneration in a rat model of intrauterine adhesion. *Cell Biol Int.* 2023;47(1):75-85.
- [37] 任莉, 张俊俊, 孟喜燕. 人胎盘间充质干细胞对大鼠子宫内膜损伤的修复作用及对 JAK2/STAT3 通路的影响 [J]. *中国实用医刊*, 2023,50(1):1-5.
- [38] LIN Y, DONG S, YE X, et al. Synergistic regenerative therapy of thin endometrium by human placenta-derived mesenchymal stem cells encapsulated within hyaluronic acid hydrogels. *Stem Cell Res Ther.* 2022;13(1):66.
- [39] 郝赛楠, 夏良君, 席瑾, 等. 电针联合骨髓间充质干细胞移植通过调节 SDF-1/CXCR4 轴促进薄型子宫内膜修复的机制研究 [J]. *针刺研究*, 2023,48(9):870-880.
- [40] WANG G, REN C, JIANG J. Effects of bone marrow mesenchymal stem cells on repair and receptivity of damaged endometrium in rats. *J Obstet Gynaecol Res.* 2021;47(9):3223-3231.
- [41] WANG L, YU C, CHANG T, et al. In situ repair abilities of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells and autocrosslinked hyaluronic acid gel complex in rhesus monkeys with intrauterine adhesion. *Sci Adv.* 2020;6(21):eaba6357.
- [42] XU X, XING Q, LIU R, et al. Therapeutic Effects and Repair Mechanism of HGF Gene-Transfected Mesenchymal Stem Cells on Injured Endometrium. *Stem Cells Int.* 2022;2022:5744538.
- [43] ZHANG L, LI Y, DONG YC, et al. Transplantation of umbilical cord-derived mesenchymal stem cells promotes the recovery of thin endometrium in rats. *Sci Rep.* 2022;12(1):412.
- [44] HUANG X, YANG X, HUANG J, et al. Human amnion mesenchymal stem cells promote endometrial repair via paracrine, preferentially than transdifferentiation. *Cell Commun Signal.* 2024;22(1):301.
- [45] WU M, LI Y, WANG Y, et al. HOXA10 Expressing UCMSCs Transplantation Improved Endometrial Receptivity on Endometrial Injury. *Curr Stem Cell Res Ther.* 2023;18(7):1001-1012.
- [46] FAN J, XIE J, LIAO Y, et al. Human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells and auto-crosslinked hyaluronic acid gel complex for treatment of intrauterine adhesion. *Aging (Albany NY).* 2024;16(7):6273-6289.
- [47] XU X, KONG DS, TIAN YP, et al. Autocross-linked hyaluronic acid gel and adipose-derived mesenchymal stem cell composites for the treatment intrauterine adhesions. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2021;60(6):1031-1037.
- [48] SHAO X, AI G, WANG L, et al. Adipose-derived stem cells transplantation improves endometrial injury repair. *Zygote.* 2019;27(6):367-374.
- [49] HU X, DAI Z, PAN R, et al. Long-term transplantation human menstrual blood mesenchymal stem cell loaded collagen scaffolds repair endometrium histological injury. *Reprod Toxicol.* 2022;109:53-60.
- [50] ZHANG S, ZHANG R, YIN X, et al. MenSCs Transplantation Improve the Viability of Injured Endometrial Cells Through Activating PI3K/Akt Pathway. *Reprod Sci.* 2023;30(11):3325-3338.
- [51] WANG X, BAO H, LIU X, et al. Effects of endometrial stem cell transplantation combined with estrogen in the repair of endometrial injury. *Oncol Lett.* 2018;16(1):1115-1122.
- [52] SANTAMARIA X, CABANILLAS S, CERVELLÓ I, et al. Autologous cell therapy with CD133+ bone marrow-derived stem cells for refractory Asherman's syndrome and endometrial atrophy: a pilot cohort study. *Hum Reprod.* 2016;31(5):1087-1096.
- [53] TAN J, LI P, WANG Q, et al. Autologous menstrual blood-derived stromal cells transplantation for severe Asherman's syndrome. *Hum Reprod.* 2016;31(12):2723-2729.
- [54] CAO Y, SUN H, ZHU H, et al. Allogeneic cell therapy using umbilical cord MSCs on collagen scaffolds for patients with recurrent uterine adhesion: a phase I clinical trial. *Stem Cell Res Ther.* 2018;9(1):192.
- [55] 黎佳敏, 林姣, 彭婀娜, 等. 去细胞羊膜载体复合自体子宫内膜干细胞治疗重度宫腔粘连 1 例报道 [J]. *生殖医学杂志*, 2020,29(4):541-544.
- [56] 吴林. 冻干羊膜联合人脐带间充质干细胞治疗中重度宫腔粘连的研究 [D]. 衡阳: 南华大学, 2020.
- [57] SINGH N, SHEKHAR B, MOHANTY S, et al. Autologous Bone Marrow-Derived Stem Cell Therapy for Asherman's Syndrome and Endometrial Atrophy: A 5-Year Follow-up Study. *J Hum Reprod Sci.* 2020;13(1):31-37.
- [58] ZHANG Y, SHI L, LIN X, et al. Unresponsive thin endometrium caused by Asherman syndrome treated with umbilical cord mesenchymal stem cells on collagen scaffolds: a pilot study. *Stem Cell Res Ther.* 2021;12(1):420.
- [59] KACZYNSKI JB, RZEPKA JK. Endometrial regeneration in Asherman's syndrome and endometrial atrophy using Wharton's jelly-derived mesenchymal stem cells. *Ginekol Pol.* 2022;93(11):904-909.
- [60] WANG X, WU J, XIE Y, et al. Bone marrow mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles facilitate endometrial injury repair by carrying the E3 ubiquitin ligase WWP1. *Biochem Cell Biol.* 2022;100(4):357-369.

- [61] LI J, PAN Y, YANG J, et al. Tumor necrosis factor- α -primed mesenchymal stem cell-derived exosomes promote M2 macrophage polarization via Galectin-1 and modify intrauterine adhesion on a novel murine model. *Front Immunol.* 2022;13:945234.
- [62] XIONG Z, HU Y, JIANG M, et al. Hypoxic bone marrow mesenchymal stem cell exosomes promote angiogenesis and enhance endometrial injury repair through the miR-424-5p-mediated DLL4/Notch signaling pathway. *PeerJ.* 2024;12:e16953.
- [63] CHEN Y, ZHENG S, ZHAO X, et al. Unveiling the protective effects of BMSCs/anti-miR-124-3p exosomes on LPS-induced endometrial injury. *Funct Integr Genomics.* 2024;24(2):32.
- [64] MANSOURI-KIVAJ N, NAZARI A, ESFANDIARI F, et al. Homogenous subpopulation of human mesenchymal stem cells and their extracellular vesicles restore function of endometrium in an experimental rat model of Asherman syndrome. *Stem Cell Res Ther.* 2023;14(1):61.
- [65] LIU Y, ZHANG S, XUE Z, et al. Bone mesenchymal stem cells-derived miR-223-3p-containing exosomes ameliorate lipopolysaccharide-induced acute uterine injury via interacting with endothelial progenitor cells. *Bioengineered.* 2021;12(2):10654-10665.
- [66] TAN Q, XIA D, YING X. miR-29a in Exosomes from Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells Inhibit Fibrosis during Endometrial Repair of Intrauterine Adhesion. *Int J Stem Cells.* 2020;13(3):414-423.
- [67] XIAO B, ZHU Y, HUANG J, et al. Exosomal transfer of bone marrow mesenchymal stem cell-derived miR-340 attenuates endometrial fibrosis. *Biol Open.* 2019;8(5):bio039958.
- [68] XIONG Z, MA Y, HE J, et al. Apoptotic bodies of bone marrow mesenchymal stem cells inhibit endometrial stromal cell fibrosis by mediating the Wnt/ β -catenin signaling pathway. *Heliyon.* 2023; 9(11):e20716.
- [69] XIN L, WEI C, TONG X, et al. In situ delivery of apoptotic bodies derived from mesenchymal stem cells via a hyaluronic acid hydrogel: A therapy for intrauterine adhesions. *Bioact Mater.* 2021;12:107-119.
- [70] YUAN D, GUO T, QIAN H, et al. Exosomal miR-543 derived from umbilical cord mesenchymal stem cells ameliorates endometrial fibrosis in intrauterine adhesion via downregulating N-cadherin. *Placenta.* 2023;131:75-81.
- [71] WANG S, LIU T, NAN N, et al. Exosomes from Human Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells Facilitates Injured Endometrial Restoring in Early Repair Period through miR-202-3p Mediating Formation of ECM. *Stem Cell Rev Rep.* 2023;19(6):1954-1964.
- [72] SHI Q, WANG D, DING X, et al. Exosome-shuttled miR-7162-3p from human umbilical cord derived mesenchymal stem cells repair endometrial stromal cell injury by restricting APOL6. *Arch Biochem Biophys.* 2021;707:108887.
- [73] SONG M, MA L, ZHU Y, et al. Umbilical cord mesenchymal stem cell-derived exosomes inhibits fibrosis in human endometrial stromal cells via miR-140-3p/FOXP1/Smad axis. *Sci Rep.* 2024;14(1):8321.
- [74] WANG J, HU R, XING Q, et al. Exosomes Derived from Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells Alleviate Mifepristone-Induced Human Endometrial Stromal Cell Injury. *Stem Cells Int.* 2020;2020:6091269.
- [75] LIU H, ZHANG X, ZHANG M, et al. Mesenchymal Stem Cell Derived Exosomes Repair Uterine Injury by Targeting Transforming Growth Factor- β Signaling. *ACS Nano.* 2024;18(4):3509-3519.
- [76] ZHAO S, QI W, ZHENG J, et al. Exosomes Derived from Adipose Mesenchymal Stem Cells Restore Functional Endometrium in a Rat Model of Intrauterine Adhesions. *Reprod Sci.* 2020;27(6):1266-1275.
- [77] SUN H, DONG J, FU Z, et al. TSG6-Exo@CS/GP Attenuates Endometrium Fibrosis by Inhibiting Macrophage Activation in a Murine IUA Model. *Adv Mater.* 2024;36(21):e2308921.
- [78] ZHANG S, CHANG Q, LI P, et al. Concentrated small extracellular vesicles from menstrual blood-derived stromal cells improve intrauterine adhesion, a pre-clinical study in a rat model. *Nanoscale.* 2021;13(15):7334-7347.
- [79] ZHOU L, DONG L, LI H, et al. Mesenchymal stem cell-derived exosomes ameliorate TGF- β 1-induced endometrial fibrosis by altering their miRNA profile. *Am J Transl Res.* 2023;15(5):3203-3216.
- [80] 王艳阳, 刘婵, 余丽梅, 等. 间充质干细胞及细胞外囊泡治疗肺纤维化的现状与未来 [J]. *中国组织工程研究*, 2024,28(25):4079-4086.
- [81] 熊正花, 刘贝贝, 杨琳娟, 等. 低氧处理骨髓间充质干细胞来源的外泌体对宫腔粘连模型大鼠的疗效研究 [J]. *中华妇产科杂志*, 2023,58(12):911-921.
- [82] LONG L, JI D, HU C, et al. Microneedles for in situ tissue regeneration. *Mater Today Bio.* 2023;19:100579.
- [83] LI X, LV HF, ZHAO R, et al. Recent developments in bio-scaffold materials as delivery strategies for therapeutics for endometrium regeneration. *Mater Today Bio.* 2021 ;11:100101.
- [84] 郭浩明, 王瑶, 陈圆梦, 等. 宫腔粘连中水凝胶促内膜修复的研究与进展 [J]. *中国组织工程研究*, 2024,28(17):2774-2781.
- [85] LIU T, HE B, XU X. Repairing and Regenerating Injured Endometrium Methods. *Reprod Sci.* 2023;30(6):1724-1736.
- [86] ÇIL N, YAKA M, ÜNAL MS, et al. Adipose derived mesenchymal stem cell treatment in experimental asherman syndrome induced rats. *Mol Biol Rep.* 2020;47(6):4541-4552.
- [87] XIAO B, YANG W, LEI D, et al. PGS Scaffolds Promote the In Vivo Survival and Directional Differentiation of Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells Restoring the Morphology and Function of Wounded Rat Uterus. *Adv Healthc Mater.* 2019;8(5):e1801455.

(责任编辑: ZM, MZH, ZN, QY)