

· 综述 · doi:10.3969/j.issn.1671-8348.2019.16.035

网络首发 <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1097.R.20190401.1043.010.html>(2019-04-02)

干细胞治疗子宫内膜损伤及促进生育的研究进展*

吴瑾柔, 骆 婕 综述, 陶 莹[△] 审校

(广东药科大学附属第一医院/广东药科大学临床学院妇产科, 广州 510080)

[摘要] 子宫内膜损伤是由诸如宫腔内有创操作、感染等多种因素引起的子宫内膜变薄、内膜基底层损伤, 从而造成子宫内膜再生和修复障碍, 临床上以月经量过少、闭经、不孕等为主要表现, 严重困扰患者。轻中度的子宫内膜损伤可通过宫腔镜下宫腔粘连(IUA)分离术、大剂量雌激素等常用的临床治疗方法得到一定改善。然而重度的子宫内膜损伤至今仍缺乏有效而成熟的治疗方法。干细胞可促进子宫内膜再生和修复, 改善内膜功能, 本文就干细胞治疗子宫内膜损伤和提高患者妊娠率方面的研究进展及未来展望做简要综述。

[关键词] 干细胞; 宫腔粘连; 薄型子宫内膜; 子宫内膜容受性; 分娩

[中图分类号] R711.74 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1671-8348(2019)16-2843-04

Research advances in stem cell therapy for endometrial injury and fertility promotion*

WU Jingrou, LUO Jie, TAO Ying[△]

(Department of Obstetrics and Gynecology, the First Affiliated Hospital of Guangdong Pharmaceutical University/Clinical College of Guangdong Pharmaceutical University, Guangzhou, Guangdong 510080, China)

[Abstract] Endometrial injury is a kind of endometrial thinning and endometrial basal layer damage caused by various factors such as intrauterine invasive operation and infection, resulting in endometrial regeneration and repair disorders. Clinically, menstruation, amenorrhea, infertility are the main manifestations of endometrial injury, which seriously plague patients. Mild endometrial injury can be improved by hysteroscopic adhesions separation, high dose estrogen and other common clinical treatment methods. However, severe endometrial injury still lacks effective and mature treatment methods. Stem cells can promote the regeneration and repair of endometrium and improve the function of endometrium. This article reviewed the research progress and future prospects of stem cells in the treatment of endometrial injury and the improvement of pregnancy rate.

[Key words] stem cells; intrauterine adhesions; thin endometrium; endometrial receptivity; parturition

子宫内膜分为功能层和基底层两个部分, 功能层在每个周期中通过生长、转化、剥脱和再生修复等一些列过程不断循环再生。以往认为子宫内膜基底层细胞不具有再生能力, 因此子宫内膜基底层的损伤是临床上非常棘手的难题, 尚无有效的治疗方法。而随着人工流产、宫腔镜手术等宫腔手术操作的逐渐增多, 以及子宫内膜感染、药物等多种因素的作用, 子宫内膜损伤变得越来越常见。子宫内膜基底层发生损伤后, 增生的炎性细胞如单核细胞、中性粒细胞、淋巴细胞、成纤维细胞和巨噬细胞在子宫内膜受损处集结, 引起炎性反应, 分泌各种炎性介质, 导致子宫内膜细胞再生障碍, 子宫内膜纤维粘连增生形成瘢痕, 严重影响子宫内膜功能^[1]。近年来, 众多学者开始研究外源性干细胞移植以改善子宫内膜损伤并取得了一定的进展, 为临床治疗重度子宫内膜损伤获得妊娠机会提供了新的思路^[2]。

1 干细胞与宫腔粘连

宫腔粘连(intrauterine adhesions, IUA), 又称为Asheman综合征, 为宫腔内有创操作或感染等原因引起子宫内膜损伤和子宫肌底层互相粘连导致的宫腔部分或完全纤维化, 最终导致宫腔缩窄、扭曲甚至宫腔消失^[3]。临床上常表现为月经规则而经量减少甚至闭经、不孕症、反复流产等症状, 宫腔镜是诊断和治疗IUA的金标准。感染和宫腔内的有创操作可导致子宫内膜损伤, 轻度的损伤可触发局部炎性反应, 促使上皮细胞再生, 使子宫内膜达到无纤维疤痕修复^[4], 而重度的炎性反应和子宫基底层的损伤, 可使子宫内膜细胞减少, 腺体数量减少, 失去正常的分泌功能, 炎症细胞浸润吞噬上皮细胞, 间质外露, 间质细胞的纤维活性增加, 子宫内膜功能层和基底层失去正常的界限, 形成上皮再生障碍, 无法对激素刺激产生应答, 纤维粘连间质中缺乏血管, 形成瘢痕, 最终导致

* 基金项目: 吴阶平医学基金会临床医学诊疗技术创新基金干细胞专项课题(320.675515008)。 作者简介: 吴瑾柔(1992-), 硕士, 主要从事妇科内分泌研究。 [△] 通信作者, E-mail: 1104832540@qq.com。

IUA^[5-6]。IUA 可发生于妊娠期子宫损伤,如流产、胎盘残留、剖宫产及妊娠滋养细胞疾病等,也可发生于非妊娠期的损伤,包括子宫肌瘤剔除术、诊断性刮宫术、宫腔镜手术等创伤,子宫动脉介入栓塞术后、双侧子宫动脉结扎术后及子宫内膜结核、子宫内膜炎等感染后。其中,妊娠期子宫损伤较非妊娠期更容易导致 IUA,考虑原因与妊娠时子宫功能性降低,内膜及基底层易受损伤;妊娠手术后由于妊娠物的排出,体内雌激素水平骤然下降影响子宫内膜增生,造成内膜修复障碍^[7]。SCHENKER 等^[8]的研究也证实产后更容易发生 IUA,产后刮宫过度,子宫内膜的基底层受损或术后感染等使子宫内膜的修复受干扰,以致 IUA 发生。

近年来,很多学者提出子宫内膜基底层和功能层存在子宫内膜干细胞,可以促进子宫内膜的再生,而子宫内膜干细胞数量减少或功能降低均可导致子宫内膜损伤后无法规律地再生修复^[9-11]。严重的子宫内膜损伤会波及基底层,导致子宫内膜干细胞数量减少和功能受损,内膜丧失再生修复能力,功能层作用无法体现,宫腔被增生的纤维组织充斥,有功能的子宫内膜面积减小,内膜变薄并萎缩,内膜腺体作用减弱^[12]。刘芳^[13]发现粘连型子宫的内膜注入骨髓间充质干细胞(bone mesenchymal stem cells, BMSCs)并联合雌激素治疗后,子宫内膜腺体的数目增加,子宫间质纤维化程度降低,损伤的子宫内膜可基本恢复至正常。ZHAO 等^[14]证实子宫内移植自体 BMSCs 对严重的 IUA 起作用。TAYLOR^[15]发现 BMSCs 具有强大的再生能力并且可定向分化成子宫内膜细胞,DU 等^[16]认为骨髓衍生干细胞移植到 UIA 患者的宫腔内可以促进子宫内膜再生,说明外源性补充干细胞可能成为新的修复子宫内膜损伤的方法。赵潇丹^[17]发现局部损伤的子宫内膜发生炎症反应并分泌信号物质,可募集移植的 BMSCs 迁移至受损伤的子宫内膜局部,定向分化并修复该处子宫内膜细胞,且可以改善 IUA 模型小鼠的妊娠率。刘新姣^[18]比较了人脐带间充质干细胞(human umbilical cord mesenchymal stem cells, UCMSCs)、输卵管内膜干细胞(fallopian tube mucosa mesenchymal stem cells, FMMSCs)和子宫内膜干细胞(endometrial stem cells, EnSCs)这 3 种不同来源的干细胞的抗纤维化潜能,进一步研究干细胞治疗 IUA 的机制,结果显示 FMMSCs 治疗宫腔粘连更有临床应用价值。以上众多的研究结果均说明干细胞有望作为一种新的有效方法用于治疗 IUA,而间充质干细胞是目前研究最成熟的一种成体干细胞。

2 干细胞与薄型子宫内膜

薄型子宫内膜是指子宫内膜厚度薄于妊娠所需厚度的最低阈值,对成功妊娠有着重要意义。薄型子宫内膜也是导致妇女 IUA 及不孕的主要原因之一,临床上主要表现为月经周期规则而经量明显减少和不易受孕等,严重影响患者生活质量。薄型子宫内膜

目前尚无统一诊断标准,最新的一项 Meta 分析认为黄体中期子宫内膜厚度在 7 mm 以上者妊娠率明显高于不足 7 mm 者^[19],而导致薄型子宫内膜的原因尚未明确,目前主要认为与子宫内膜雌、孕激素受体水平较低^[20],宫腔操作导致的子宫内膜创伤和粘连^[21],长期口服避孕药^[22]有关。MIWA 等^[23]提出薄型子宫内膜的发病机制与子宫动脉血流阻力增高、腺上皮生长缓慢,抑制了血管内皮生长因子(VEGF)的表达,形成子宫内膜局部供血不良,抑制子宫内膜生长,形成恶性循环有关。子宫内膜容受性(endometrial receptivity, ER)是子宫内膜对植入胚胎的接受能力,是胚胎能否成功种植的关键^[24]。子宫内膜厚度是评价子宫内膜容受性的一个重要指标,薄型子宫内膜的内膜厚度不能满足胚胎着床需要及临床妊娠的维持,会导致子宫内膜容受性降低,从而影响胚胎植入,最终导致妊娠失败^[25]。因此,治疗薄型子宫内膜,改善子宫内膜容受性对改善妊娠结局具有重要的意义。治疗薄型子宫内膜常用的方法包括使用雌激素类药物增加子宫内膜厚度,枸橼酸西地那非、阿司匹林等改善子宫内膜微循环^[26],宫腔搔刮刺激治疗,人粒细胞集落刺激因子宫腔灌注治疗及中医药的治疗方法尝试改善薄型子宫内膜的容受性,但截至目前临床症状改善不明显,较难获得满意的妊娠率,总体疗效欠佳^[27-28]。

国内外研究表明,干细胞通过其多向分化及自我更新的功能,能有效促进子宫内膜细胞的再生和增殖。改善薄型子宫内膜的厚度及功能,干细胞治疗占有更重要的地位,目前用于治疗薄型子宫内膜的干细胞主要有 BMSCs、EnSCs、人胚胎干细胞(Human embryonic stem cells, HESCs)及 UCMSCs^[29-30]。间充质干细胞是成体干细胞的重要类型,因其存在于多种组织中,获取方便,伦理争议少且具有自我免疫调节和营养支持的功能,成为目前干细胞技术研究领域的宠儿。ZHAO 等^[31]发现将 BMSCs 注入薄型子宫内膜大鼠模型的宫腔内,可以增加实验大鼠的子宫内膜厚度,改善其功能,说明 BMSCs 宫腔内植入治疗可有效改善薄型子宫内膜,该研究还提示 BMSCs 宫腔移植后可识别局部损伤的子宫内膜组织,并迁移到损伤部位植入并修复损伤内膜。另有国外试验发现,IUA 患者行宫腔镜下 IUA 分离术后,观察子宫内膜无明显增厚,而用 BMSCs 宫腔灌注联合雌激素全身治疗,患者的子宫内膜厚度明显增加,行体外受精-胚胎移植(in vitro fertilization embryo transplantatio, IVF-ET)后成功妊娠^[32]。还有研究显示,间充质干细胞可向受损伤的子宫内膜定向迁移并分化,促进子宫内膜再生,增加子宫内膜厚度,同时降低子宫内膜免疫排斥反应,是薄型子宫内膜新的治疗方向^[33]。

3 干细胞治疗子宫内膜损伤的未来展望

3.1 干细胞治疗子宫内膜损伤的可行性

临床上,由各种原因导致的子宫内膜变薄、基底层损伤,造成

月经过少、闭经、不孕等问题严重困扰患者。以往研究认为子宫内膜损伤是不可逆的,患者无法通过临床治疗改善症状。随着干细胞技术的不断发展,国内外研究报道,干细胞可促使多种组织细胞再生、增殖,恢复组织细胞功能。因此,人们希望通过干细胞移植技术促使子宫内膜细胞再生、增殖,恢复损伤的基底层,使得子宫内膜增厚,成为受精卵生长发育的“肥沃土壤”,干细胞技术具有广阔的临床应用前景。干细胞具有强大的增殖和多向分化潜能,以及免疫调节能力,可以大量扩增,保持数代仍具有低免疫原性^[34]。基于干细胞特有的生物学功能,干细胞移植技术可能为再生医学打开了希望之门,给宫腔纤维性粘连等严重的子宫内膜损伤及不孕患者带来了新的希望。目前国内外关于干细胞移植治疗的研究较为热门,但是应用于子宫内膜损伤的研究仍然较少。另外由于国家开放二胎政策,高龄产妇增加,使得干细胞应用于子宫内膜损伤的需求更迫切,有充分的社会需求基础,对治疗子宫内膜损伤引起的 IUA、不孕症具有重要的现实意义。

3.2 干细胞调节免疫应答作用于子宫内膜 子宫内膜重度损伤和薄型子宫内膜的患者,想要通过传统的治疗获得成功妊娠非常困难。目前干细胞技术和子宫移植为未来研究的方向,而这两项技术都还未能成熟向临床转化。子宫移植的目的是以移植子宫孕育孩子,实现无子宫和不孕妇女们怀孕生育的梦想。它涉及从活着的捐献者体内取出子宫,同时被捐赠者需接受强效的免疫抑制剂药物,对于捐赠和受赠双方而言,都风险巨大。除了子宫移植手术本身操作技术要求高、手术风险大外,接受移植手术的患者还需要长期服用免疫抑制药物防止排斥现象发生,而这可能会影响到胎儿的宫内发育,甚至使孕妇产下缺陷胎儿。因此子宫移植虽然社会价值极大,但目前仍存在技术困难,是医学界非常艰巨的挑战^[35]。

干细胞移植就很可能解决这一难题,由于干细胞有免疫抑制的能力,具有低免疫原性,不仅移植操作方便而且移植后耐受性好。国外学者从分子水平解释了干细胞的低免疫原性特点,表现为表达低水平的人类淋巴细胞抗原(HLA)、主要组织相容性复合体 I (MHC I) 类分子,非组成性表达主要 MHC II 类分子,不表达共刺激分子,以及不引起同种异源淋巴细胞的活化和增殖。同时干细胞能调节免疫应答,逃避受体的免疫监视,这一功能可以使移植的干细胞免于来自受体的排斥反应^[36]。另有研究发现,将人类子宫内膜上皮和间质干细胞移植至多项免疫缺陷小鼠的肾包膜下,将小鼠卵巢切除并给予补充雌激素,小鼠体内出现移植的人类内膜上皮和间质干细胞,并最终增殖分化为人类的子宫内膜腺体、间质^[37]。这进一步说明干细胞具有低免疫原性,有免疫抑制的能力,除在子宫移植方面起重要作用外,其定向分化的能力也

可促进人类子宫内膜的生长。

3.3 干细胞联合中药治疗子宫内膜损伤 王冰玉等^[38]研究发现 BMSCs 与益母草碱联用能够改善新西兰大白兔 IUA 的状况,其作用机制可能与调控转化生长因子 β /Smad3 信号通路有关。汪凤仪^[39]研究发现对 IUA 术后患者施以滋阴活血汤联合雌、孕激素序贯疗法,可明显增加患者的月经量,并改善中医临床症候,中西医结合疗法的临床效果优于单用西药治疗。干细胞移植联合中医药治疗可能取得更好的治疗效果,目前是研究的热点。

4 干细胞技术临床转化应用面临的问题

干细胞技术向临床转化还有许多需要解决的问题。例如,如何实现干细胞在体外的培养和定向扩增,从而大量分化为定向组织细胞以供临床使用,干细胞分化的细胞是否能遗传,以及其在遗传的过程中能否保持细胞的稳定性而不发生癌变,如何避免干细胞分化为无限增殖的细胞等。同时,研发保持干细胞活性和稳定性的药物及培养基也是需要解决的问题。另外,干细胞注入体内后,如何保证其不发生游走而固定于需要的位置,干细胞注入体内后其凋亡及分布与正常细胞是否保持一致。这些都是临床使用中面临的问题。上述问题与干细胞的注入部位、注入时间、体外诱导分化的程度、注入的量及是否安全都息息相关。干细胞技术目前面临的社会与伦理问题较多,目前法律方面出台的相应政策较少,如何规范干细胞移植技术向临床转化的研究及临床试验仍是社会伦理需要关注的问题。总之,干细胞技术要广泛应用于临床治疗子宫内膜损伤,从整体水平上提升干细胞对组织再生与修复的作用,还有很长的一段路要走。

综上所述,干细胞有很高的再生和分化潜能,随着近年来干细胞分化理论深入研究,干细胞治疗作为研究热点为进一步治疗子宫内膜损伤,提高妊娠成功率提供了新的思路和方法。

参考文献

- [1] FAN X, KRIEG S, KUO C J, et al. VEGF blockade inhibits angiogenesis and reepithelialization of endometrium [J]. *FASEB J*, 2008, 22(10): 3571.
- [2] 刘彩姣, 王嵩明. 干细胞在子宫内膜损伤修复中的研究进展 [J]. *安徽医药*, 2017, 21(5): 781-785.
- [3] 陈正云, 林俊. 影像学在宫腔粘连诊疗中的价值 [J]. *实用妇产科杂志*, 2017, 33(10): 726-728.
- [4] BIGSBY R M. Control of growth and differentiation of the endometrium: the role of tissue interactions [J]. *Ann N Y Acad Sci*, 2010, 955(1): 110-117.
- [5] SIMONI M, TAYLOR H S. Therapeutic strategies involving uterine stem cells in reproductive medicine [J]. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2018, 30(3): 209-216.
- [6] GUO J, LI T C, LIU Y, et al. A prospective randomized controlled trial comparing two doses of oestrogen therapy after hysteroscopic adhesiolysis to prevent intrauterine

- adhesion recurrence[J]. *Reprod Biomed Online*, 2017, 35(5):555-561.
- [7] 张旭宾, 杜彦, 林秀峰, 等. 复发性早期流产患者宫腔镜检查结果 164 例分析[J]. *临床医学*, 2011, 31(1):75-76.
- [8] SCHENKER J G. Etiology of and therapeutic approach to synechia uteri[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 1996, 65(1):109-113.
- [9] GARGETT C E, HEALY D L. Generating receptive endometrium in Asherman's syndrome[J]. *J Hum Reprod Sci*, 2011, 4(1):49-52.
- [10] GARGETT C E, YE L. Endometrial reconstruction from stem cells [J]. *Fertil Steril*, 2012, 98(1):11-20.
- [11] GARGETT C E, NGUYEN H P, YE L. Endometrial regeneration and endometrial stem/progenitor cells[J]. *Rev Endocr Metab Disord*, 2012, 13(4):235-251.
- [12] YAN Y, XU D. The effect of adjuvant treatment to prevent and treat intrauterine adhesions; a network Meta-analysis of randomized controlled trials[J]. *J Minim Invasive Gynecol*, 2018, 25(4):589-599.
- [13] 刘芳. 骨髓间充质干细胞移植联合雌激素治疗宫腔粘连的实验研究[D]. 广州: 南方医科大学, 2013.
- [14] ZHAO Y, WANG A, TANG X, et al. Intrauterine transplantation of autologous bone marrow derived mesenchymal stem cells followed by conception in a patient of severe intrauterine adhesions[J]. *Open J Obstet Gynecol*, 2013, 3(3):377-380.
- [15] TAYLOR H S. Endometrial cells derived from donor stem cells in bone marrow transplant recipients[J]. *JAMA*, 2004, 292(1):81-85.
- [16] DU H, TAYLOR H S. Contribution of bone marrow-derived stem cells to Endometrium and Endometriosis[J]. *Stem Cells*, 2010, 25(8):2082-2086.
- [17] 赵潇丹. 小鼠骨髓间充质干细胞对子宫内膜损伤修复的初步研究[D]. 郑州: 郑州大学, 2012.
- [18] 刘彩姣. 干细胞治疗宫腔粘连抗纤维化作用机制的探索[D]. 内蒙古: 内蒙古民族大学, 2017.
- [19] KASIUS A, SMIT J G, TORRANCE H L, et al. Endometrial thickness and pregnancy rates after IVF: a systematic review and Meta-analysis[J]. *Hum Reprod Update*, 2014, 20(4):530.
- [20] CASPER R F. It's time to pay attention to the endometrium[J]. *Fertil Steril*, 2011, 96(3):519-521.
- [21] ROBAB D, RAZIEH D F, KEFAYAT C A. Dilatation and curettage effect on the endometrial thickness[J]. *Iran Red Crescent Med J*, 2013, 15(4):350-355.
- [22] TALUKDAR N, BENTOV Y, CHANG P T, et al. Effect of long-term combined oral contraceptive pill use on endometrial thickness[J]. *Obstet Gynecol*, 2012, 120(1):348-354.
- [23] MIWA I, TAMURA H, TAKASAKI A, et al. Pathophysiologic features of "thin" endometrium[J]. *Fertil Steril*, 2009, 91(4):998-1004.
- [24] 田莉. 重视薄型子宫内膜对生育的影响[J]. *中国妇产科临床杂志*, 2018, 19(4):289-290.
- [25] 史红珍, 林琳, 孙立娟, 等. 不同雌激素对薄型子宫内膜患者子宫内膜容受性的影响[J]. *山西医药杂志*, 2015, 44(9):1050-1052.
- [26] 杨敏燕, 黄官友, 赵淑云, 等. 复方丹参滴丸、阿司匹林肠溶片联合小剂量雌激素治疗薄型子宫内膜的临床疗效观察[J]. *实用临床医药杂志*, 2018, 22(11):98-100.
- [27] 哈灵侠, 袁莹莹, 裴利国, 等. 粒细胞集落刺激因子宫腔灌注在改善薄型子宫内膜中的应用价值[J]. *中国妇幼保健*, 2015, 30(1):82-85.
- [28] 羊妹琴, 郑新秋, 华海琴, 等. 补肾养宫汤联合芬吗通对薄型子宫内膜不孕患者子宫内膜厚度、雌激素水平及妊娠率的影响[J]. *中药药理与临床*, 2018, 34(2):112-115.
- [29] 赵静. 骨髓间充质干细胞移植治疗薄型子宫内膜的实验研究[D]. 长沙: 中南大学, 2013.
- [30] MOUHAYAR Y, SHARARA F I. G-CSF and stem cell therapy for the treatment of refractory thin lining in assisted reproductive technology[J]. *J Assist Reprod Genet*, 2017, 34(7):831-837.
- [31] ZHAO J, ZHANG Q, WANG Y, et al. Uterine infusion with bone marrow mesenchymal stem cells improves endometrium thickness in a rat model of thin endometrium [J]. *Reprod Sci*, 2015, 22(2):181-188.
- [32] NAGORI C B, PANCHAL S Y, HIMANSHU P. Endometrial regeneration using autologous adult stem cells followed by conception by in vitro fertilization in a patient of severe Asherman's syndrome[J]. *J Hum Reprod Sci*, 2011, 4(1):43-48.
- [33] 余璐萍, 刘英. 干细胞治疗薄型子宫内膜的研究进展[J]. *国际生殖健康/计划生育杂志*, 2016, 35(4):331-334.
- [34] 戴婷. 左归丸联合人脐带间充质干细胞移植防治大鼠宫腔粘连的实验研究[D]. 武汉: 湖北中医药大学, 2017.
- [35] 陈泉金, 马葵芬, 许小鑫, 等. 子宫移植概况及治疗方案研究进展[J]. *中华器官移植杂志*, 2016, 37(12):761-763.
- [36] LIECHTY K W, MacKenzie T C, Shaaban A F, et al. Human mesenchymal stem cells engraft and demonstrate site-specific differentiation after in utero transplantation in sheep[J]. *Nat Med*, 2000, 6(11):1282.
- [37] MASUDA H, MARUYAMA T, HIRATSU E, et al. Noninvasive and real-time assessment of reconstructed functional human endometrium in NOD/SCID/gamma c (null) immunodeficient mice[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, 104(6):1925.
- [38] 王冰玉, 姬霞. 骨髓间充质干细胞移植联合益母草碱治疗宫腔粘连[J]. *中国组织工程研究*, 2016, 20(32):4771-4777.
- [39] 汪凤仪. 宫腔粘连分离术联合滋阴活血汤及雌孕激素序贯疗法治疗宫腔粘连的临床研究[D]. 南京: 南京中医药大学, 2016.