

间充质干细胞治疗薄型子宫内膜的研究进展

常媛媛¹, 石润茜², 张建芳², 张媛媛^{3*}

¹延安大学医学院, 陕西 延安

²空军军医大学第一附属医院妇产科, 陕西 西安

³延安大学附属医院妇产科生殖医学中心, 陕西 延安

收稿日期: 2023年8月12日; 录用日期: 2023年9月6日; 发布日期: 2023年9月12日

摘要

薄型子宫内膜(thin endometrium, TE)的定义目前尚无统一共识, 多数研究将新鲜周期中人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, hCG)注射日或复苏周期中孕酮开始日的内膜厚度 ≤ 7 mm 定义为薄型子宫内膜, TE发生率大约为试管周期的2%~5%。TE可能和患者年龄、宫腔操作史和宫腔感染等有关, 临床尚无确切有效的治疗方法。间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)是一类具有自我更新和多向分化潜能特征的成体干细胞, MSCs通过免疫调节、归巢、旁分泌和多向分化潜能等途径促进子宫内膜增生恢复, 在薄型子宫内膜治疗方面有巨大的应用潜能。本文将不同类型间充质干细胞治疗薄型子宫内膜的研究进行归纳总结, 以期为临床治疗提供思路和方法。

关键词

薄型子宫内膜, 辅助生殖, 间充质干细胞

Research Progress of Mesenchymal Stem Cells in the Treatment of Thin Endometrium

Yuanyuan Chang¹, Runqian Shi², Jianfang Zhang², Yuanyuan Zhang^{3*}

¹Medical School of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

²Department of Obstetrics and Gynecology, First Affiliated Hospital of Air Force Medical University, Xi'an Shaanxi

³Reproductive Medicine Center, Department of Obstetrics and Gynecology, Affiliated Hospital of Yan'an University, Yan'an Shaanxi

Received: Aug. 12th, 2023; accepted: Sep. 6th, 2023; published: Sep. 12th, 2023

*通讯作者。

文章引用: 常媛媛, 石润茜, 张建芳, 张媛媛. 间充质干细胞治疗薄型子宫内膜的研究进展[J]. 临床医学进展, 2023, 13(9): 14351-14356. DOI: 10.12677/acm.2023.1392007

Abstract

There is currently no unified consensus on the definition of thin endometrium (TE), and most studies define it as thin endometrium with an endometrial thickness ≤ 7 mm on the day of injection of human chorionic gonadotropin (hCG) in the fresh cycle or the day of progesterone start in the resuscitation cycle. The incidence of TE is approximately 2%~5% of the in vitro cycle. TE may be related to the patient's age, history of uterine cavity surgery, and uterine cavity infection, and there is no definite and effective clinical treatment method. Mesenchymal stem cells (MSCs) are adult stem cells with self-renewal, rapid proliferation, and pluripotent differentiation potential. MSCs can promote the recovery of endometrial hyperplasia through immune regulation, homing, paracrine, and pluripotent differentiation potential, and have enormous application potential in the treatment of thin endometrium. This article summarizes the research on the treatment of thin endometrium with different types of mesenchymal stem cells, in order to provide ideas and methods for clinical treatment.

Keywords

Thin Endometrium, Assisted Reproduction, Mesenchymal Stem Cells

Copyright © 2023 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

1. 引言

近年来辅助生殖技术不断发展,但临床妊娠率仅仅为 30%~40% [1]。胚胎种植成功主要与胚胎质量和子宫内膜容受性相关,其中约有 2/3 的胚胎植入失败或妊娠丢失取决于子宫内膜的原因[2]。部分研究表明子宫内膜越薄,临床妊娠率和活产率越低,妊娠丢失率越高,Liu 等[3]研究发现新鲜周期子宫内膜厚度 ≥ 8 、7~7.9、6~6.9 和 5~5.9 mm,活产率分别为 33.7%、25.5%、24.6%和 18.1%。除此之外,TE 与子代低出生体质量有关[4]。TE 是指子宫内膜的厚度低于妊娠的阈厚度,对于内膜的阈厚度定义尚无统一共识,部分研究将新鲜周期中 hCG 注射日或复苏周期中孕酮开始日的内膜厚度 ≤ 7 mm 定义为 TE [5],TE 占有接受试管周期的 2%~5%左右,这部分患者临床妊娠率只有 20%~30% [6]。间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)来源于中胚层,是一类具有自我更新、增殖迅速和多向分化潜能特征的成体干细胞,MSCs 可以从骨髓、月经血、子宫内膜、脂肪、脐带、脐血和骨髓等组织中获得,MSCs 主要通过免疫调节、归巢、旁分泌和多向分化潜能等途径促进子宫内膜增生恢复,在薄型子宫内膜治疗方面有巨大的应用潜能。本文将不同类型间充质干细胞治疗薄型子宫内膜的临床研究进行归纳总结,以期与临床治疗提供思路和方法。

2. 薄型子宫内膜病因及病理机制

2.1. 病因

① 年龄:相关研究表明,年龄是影响子宫内膜的重要因素,年龄与子宫内膜厚度呈负相关[7]。随着年龄的增加,卵巢功能逐渐降低,雌孕激素的分泌随之减少,研究表明雌激素的受体会随年龄增加而减少[8],所以年龄可能与薄型子宫内膜的形成相关。② 宫腔操作史:多次反复宫腔操作史是发生 TE 的主

要原因。据 2003 年统计数据,全球约有 4200 万人行人工流产术,平均每 100 个人有 29 个人有流产病史,人工流产 ≥ 2 次患者占 33%,全国 48%的流产都是不安全且有风险的[9]。卜志勤教授等[10]研究发现 245 例 TE 患者中,66%患者有人工流产史。1978 年,Pranishnikov 提出了子宫内膜干细胞的概念;2004 年,Chan 等从人体子宫内膜组织中分离出了内膜干细胞,并推测这种细胞很可能存在于子宫内膜基层,反复的宫腔操作史会损伤内膜的功能层,严重内膜损伤会累及基层,当基层受损时,子宫内膜干细胞可能会出现数量减少和(或)功能障碍,从而导致内膜修复障碍[11]。③ 宫腔感染:生殖器感染最常见的就是生殖器结核。生殖器结核占肺外结核的 7%,受影响频率最高的生殖器官是输卵管(95%~100%)和子宫内膜(50%~60%),子宫内膜结核可见溃疡、干酪样坏死和出血等病理改变,超声提示可有子宫内膜变薄的影像改变[12]。④ 特发性薄型子宫内膜:部分患者临床表现仅仅为子宫内膜薄,这部分患者并没有宫腔操作史,宫腔镜检查提示宫腔形态大致正常,不存在宫腔粘连等,仅表现为子宫内膜薄[13]。研究发现这类患者可能与内膜血流量减少、血管内皮生长因子表达下调及雌激素 α 受体基因多态性相关。

2.2. 薄型子宫内膜的机制

① 细胞增殖相关的基因表达减少:研究发现薄型子宫内膜患者中参与上皮细胞、基质细胞和血管生成的基因表达量明显减少[14] [15],这些研究为子宫内膜再生和生长治疗策略提供了见解,TE 发生机制可能是细胞增殖相关的基因表达减少。② 胶原蛋白过度沉积:研究发现 IV 型胶原 $\alpha 1$ 链(COL4 $\alpha 1$)、I 型胶原的前 $\alpha 1$ 链(COL1 $\alpha 1$)、III 型胶原 $\alpha 1$ (COL3 $\alpha 1$)和 PTGS2 (一种在许多研究中报道的促纤维化基因)的表达在薄子宫内膜的上皮中高度上调[14] [15],这表明 TE 可能存在胶原蛋白过度沉积。③ 氧浓度增高:TE 患者临床妊娠率低可能和基底动脉氧浓度增高有关。子宫动脉分为两支,较粗的上支供应子宫体、输卵管和卵巢,较细的下支供应阴道和宫颈。上支又分为基底动脉和螺旋动脉,基底动脉供养基层,不受激素影响;螺旋动脉供养功能层,受激素的影响发生周期性的变化。TE 患者胚胎种植时靠近基层,基层血流量丰富、血流量大且富含活性氧,不利于胚胎的着床和发育[16]。④ 干细胞的缺失和功能减退:子宫内膜功能层随着激素发生周期性的脱落和增生,基层周期性修复功能层内膜,严重内膜损伤若累及基层,会导致干细胞数量减少和(或)功能减退,从而发生内膜修复障碍,形成薄型子宫内膜。间充质干细胞具有多向分化潜能的潜能,可以定向分化为子宫内膜细胞修复内膜损伤,在薄型子宫内膜的治疗方面有巨大的潜力。

3. 间充质干细胞治疗薄型子宫内膜

3.1. 间充质干细胞的发现及作用机制

间充质干细胞(MSCs)起源于中胚层,于 1976 年由 Friedenstein 首次发现,是遍布全身的成体干细胞[17],MSCs 具有自我更新、增殖迅速、低免疫原性和多向分化潜能的特征[18],研究表明间充质干细胞主要通过归巢、多向分化、免疫调节和旁分泌潜能等途径促进子宫内膜恢复。① 归巢:MSCs 可以直接移植到子宫内膜的周围,然后通过趋化因子梯度引导其到达损伤部位[19]。② 多向分化潜能:研究表明 MSCs 在体外能诱导分化为脂肪细胞、成骨细胞和软骨细胞、神经细胞、肝细胞和胰腺细胞等[20] [21]。③ 免疫调节:机体内特定促炎因子可激活 MSCs,激活后的 MSCs 分泌抗炎因子(如 3-双加氧酶、白细胞介素 10)进行免疫调节,减轻子宫内膜炎症反应,为内膜再生提供适宜的微环境,促进 MSCs 和内膜组织的功能再生[22]。④ 旁分泌:一些研究表明,MSCs 植入时间通常太短,仅仅有 $< 1\%$ 的 MSCs 在全身给药之后存活超过 1 周[23],这表明 MSCs 的治疗作用可能并非是细胞本身发挥作用,可能是由其旁分泌机制介导[22]。MSCs 能够产生大量的外泌体,外泌体可能主要通过吞噬作用、与细胞膜融合和受体-配体相互作用被机体内的细胞内化,从而允许其内容物释放到细胞质中发挥作用[23]。

3.2. 不同类型的间充质干细胞治疗薄型子宫内膜

3.2.1. 骨髓间充质干细胞

骨髓中含有大量且分化能力较强的骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs), BMSCs 是最早被发现和应用广泛的干细胞[6], 近年来, 国内外学者开展了大量的 BMSCs 治疗 TE 的动物实验, 目前临床试验开展较少。研究发现 BMSC 进行 TE 动物实验, 与模型组相比, 治疗组子宫内膜明显增厚、免疫组化(immunohistochemical, IHC)和免疫蛋白印迹(western blotting, WB)结果显示细胞角蛋白(cytokeratin, CK)、波形蛋白(vimentin)、整合素- $\beta 3$ (ITG $\beta 3$)和白血病抑制剂因子(LIF)的表达明显增强、PT-PCR 结果显示促炎细胞因子白细胞介素-1 β (IL-1 β) mRNA 表达下调, 抗炎细胞因子 bFGF 和 IL-6 mRNA 表达明显上调, 这些表明 BMSC 能明显改善子宫内膜的再生和子宫内膜的容受性, 并可能通过免疫调节的方式来发挥作用[24] [25] [26] [27] [28]。部分实验将 BMSCs 和中药(妇科养坤丸、针灸和枸杞多糖)联合使用, 结果发现联合使用效果较单药使用效果更佳[25] [27] [28]。BMSCs 主要缺点是骨髓穿刺过程中有较大创伤、细胞污染率高且可取到的细胞较少, 除此之外, 随着年龄增大, 细胞的数量和分化能力相对减少和减弱, 因而大大地限制其临床应用。

3.2.2. 子宫内膜间充质干细胞

子宫内膜间充质干细胞(menstrual blood stem cells, MenSCs)分布在子宫内膜功能层和基底层的血管周围, 可从子宫内膜活检或经血中分离, 再自体地用于再生内膜[29]。李瑞娇等[30]建立小鼠薄型子宫内膜模型, 将 288 只小鼠随机分为 3 组, 第一组为对照组, 第二组是模型组, 第三组为 MenSCs 治疗组, 结果发现与模型组相比, MenSCs 治疗组小鼠子宫内膜厚度显著增厚, 免疫组化结果提示 CK、vimentin、VEGF 和 ER α 均明显增加, 生育力评估发现生育率显著升高。Wang 等[31]将 SD 大鼠随机分为模型对照组和 MenSC 组, 结果发现与模型对照组相比, MenSC 治疗组子宫内膜厚度明显增加, vimentin、CK18、CD34 和 VEGF 水平明显上调, 说明 MenSC 能够促进子宫内膜形态和功能恢复, 提高 TE 大鼠的子宫内膜容受性和生育能力。MenSCs 具有来源充足和低致瘤性的优势, 但 MenSCs 需要大量志愿者, 如何进行志愿者的筛选和管理, 志愿者是否携带传染病[29]; MenSCs 的提取、制备、鉴定、分离过程复杂且尚无统一的标准[6], 这些都是目前面临需要解决的问题。

3.2.3. 脐带间充质干细胞

人脐带中的华通胶和脐带血中均富含大量的脐带间充质干细胞(umbilical cord mesenchymal stem cells, UCMSCs), 脐带和脐血凭借取材方便、细胞数量多、免疫原性低、生物学特性稳定、很少涉及伦理、较强的自我更新和分化能力等优势, 逐渐成为一种很有潜力的间充质干细胞的来源[18]。Wang 等[32]研究发现以人无细胞羊膜基质(AAM)为载体的 UCMSC 移植治疗 TE, 与模型组相比, UCMSC-AAM 组的 vimentin、CK、VEGF 和 ITG $\beta 3$ 的表达增加; UCMSC-AAM 组促炎因子(IL-2、TNF α 和 IFN- γ)表达下降, 而抗炎因子(IL-4、IL-10)表达显著增加。张艳玲教授等[33]发现 16 名薄型子宫内膜患者进行脐带间充质干细胞宫腔灌注, 平均子宫内膜厚度从 $4.08 \pm 0.26\text{mm}$ 增长到 $5.87 \pm 0.77\text{mm}$, 3 名患者成功妊娠, 2 名患者成功生产 1 名患者孕 25 周时流产。

3.2.4. 脂肪间充质干细胞

脂肪间充质干细胞(adipose-derived mesenchymal stem cells, ADSCs)通过简单的抽脂手术即可获得, 不会给患者带来较大的疼痛, 且脂肪组织储量丰富, 来源充足, 取材量大, 脂肪组织中 ADSCs 含量丰富。叶明侠等[34]将 γ 射线辐照后的 ADSCs 治疗小鼠 TE 模型, 结果发现与模型组相比, 经 5 Gy 照射后的 ADSCs 增殖能力减弱, 但仍能够改善子宫内膜的厚度, 10 Gy 照射后的 ADSCs 完全没有增殖能力, 并没

有了治疗能力。Lin 等[35]研究发现在体内, ADSCs 来源外泌体水凝胶促进新生血管形成和组织再生, 同时抑制局部组织纤维化; 在体外, 它促进人脐静脉内皮细胞增殖。

4. 小结和展望

TE 在辅助生殖中发病率并不高, 但是其病理机制及治疗方式尚不明确, 对临床医生仍具有挑战性。BMSCs 是研究最早、应用最广泛且对 TE 疗效确切的间充质干细胞, 但 BMSCs 具有取材有创、取到细胞较少和受年龄影响的缺点, 在临床应用中受到了限制。近几年, MenSCs、UC-MSCs 和 ADSCs 具有取材方便、含量丰富和很少涉及伦理的优势, 逐渐成为了干细胞临床治疗的种子选手。但 MSCs 的制备提取过程复杂且尚无统一的标准, MSCs 治疗 TE 的病理机制尚不明确, 仍需大量基础和临床试验动物实验来证明其安全性和有效性。

基金项目

延安市科技计划项目(项目编号: 2022SLSFG G-047)。

参考文献

- [1] 谢宛裔, 李蓉. 辅助生殖治疗中子宫内膜容受性评估相关临床指标的研究进展[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2021, 41(5): 413-418.
- [2] 陈子江, 颜军昊. 子宫内膜容受性影响因素的研究进展[J]. 山东大学学报(医学版), 2021, 59(8): 1-7.
- [3] Liu, K.E., Hartman, M., Hartman, A., Luo, Z.C. and Mahutte, N. (2018) The Impact of a Thin Endometrial Lining on Fresh and Frozen-Thaw IVF Outcomes: An Analysis of over 40000 Embryo Transfers. *Human Reproduction*, **33**, 1883-1888. <https://doi.org/10.1093/humrep/dey281>
- [4] 张俊韦, 杜明泽, 管一春, 等. 薄型子宫内膜是新鲜胚胎移植单胎子代低出生体质量的危险因素[J]. 中华生殖与避孕杂志, 2022, 42(1): 24-29.
- [5] 穆士杰, 赵树铭, 王文婷. 自体单采富血小板血浆治疗薄型子宫内膜的专家共识[J]. 临床输血与检验, 2023, 25(3): 289-296.
- [6] 熊书云, 孙可丰, 李钰珂, 等. 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, 2023, 42(4): 334-338.
- [7] 陈苑, 兰鹰, 舒芊, 等. 薄型子宫内膜诊治新进展[J]. 中国医药科学, 2022, 12(2): 42-45.
- [8] 乐爱文, 单莉莉, 袁瑞, 等. 原因不明月经过少子宫内膜雌激素受体 β 表达[J]. 生物学杂志, 2010, 27(5): 38-42.
- [9] Sedgh, G., Henshaw, S., Singh, S., Åhman, E. and Shah, I.H. (2007) Induced Abortion: Estimated Rates and Trends Worldwide. *The Lancet*, **370**, 1338-1345. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)61575-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)61575-X)
- [10] Bu, Z.Q., Hu, L.L., Yang, X.H. and Sun, Y.P. (2020) Cumulative Live Birth Rate in Patients with Thin Endometrium: A Real-World Single-Center Experience. *Frontiers in Endocrinology*, **11**, Article 469. <https://doi.org/10.3389/fendo.2020.00469>
- [11] 蔡慧华, 何援利. 子宫内膜损伤的病因与发病机制[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2022, 38(9): 869-873.
- [12] Grace, G.A., Devaleenal, D.B. and Natrajan, M. (2017) Genital Tuberculosis in Females. *Indian Journal of Medical Research*, **145**, 425-436.
- [13] Takasaki, A., Tamura, H., Miwa, I., et al. (2010) Endometrial Growth and Uterine Blood Flow: A Pilot Study for Improving Endometrial Thickness in the Patients with a Thin Endometrium. *Fertility and Sterility*, **93**, 1851-1858. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.12.062>
- [14] Lv, H., Zhao, G.F., Jiang, P.P., et al. (2022) Deciphering the Endometrial Niche of Human Thin Endometrium at Single-Cell Resolution. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, **119**, e2115912119. <https://doi.org/10.1073/pnas.2115912119>
- [15] Xu, L., Fan, Y.Y., Wang, J.J. and Shi, R. (2022) Dysfunctional Intercellular Communication and Metabolic Signaling Pathways in Thin Endometrium. *Frontiers in Physiology*, **13**, Article 1050690. <https://doi.org/10.3389/fphys.2022.1050690>
- [16] Gharibeh, N., Aghebati-Maleki, L., Madani, J., et al. (2022) Cell-Based Therapy in Thin Endometrium and Asherman

- Syndrome. *Stem Cell Research & Therapy*, **13**, Article No. 33. <https://doi.org/10.1186/s13287-021-02698-8>
- [17] Berebichez-Fridman, R. and Montero-Olvera, P.R. (2018) Sources and Clinical Applications of Mesenchymal Stem Cells: State-of-the-Art Review. *Sultan Qaboos University Medical Journal*, **18**, e264-e277. <https://doi.org/10.18295/squmj.2018.18.03.002>
- [18] 刘星妤, 胡小芳, 徐广立, 等. 人脐带间充质干细胞修复子宫内膜损伤[J]. 中国组织工程研究, 2022, 26(24): 3921-3927.
- [19] 朱杰, 易发现. 间充质干细胞归巢机制及影响因素研究进展[J]. 中国医药科学, 2023, 13(6): 25-29.
- [20] 陈凤, 杨敏, 李彦洁, 等. 人脐带间充质干细胞的分离培养及多向分化潜能研究[J]. 生物学杂志, 2021, 38(5): 82-85, 90.
- [21] 李娟, 林海燕, 于元松. 骨髓来源间充质干细胞的生物特性及临床应用潜能[J]. 口腔生物医学, 2023, 14(2): 134-140.
- [22] 陈贝, 张莉, 刘毅, 等. 间充质干细胞不同移植途径修复慢性创面的机制[J]. 中国组织工程研究, 2022, 26(30): 4896-4903.
- [23] Vizoso, F.J., Eiro, N., Cid, S., Schneider, J. and Perez-Fernandez, R. (2017) Mesenchymal Stem Cell Secretome: Toward Cell-Free Therapeutic Strategies in Regenerative Medicine. *International Journal of Molecular Sciences*, **18**, Article 1852. <https://doi.org/10.3390/ijms18091852>
- [24] Zhao, J., Zhang, Q., Wang, Y.G. and Li, Y.P. (2014) Rat Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells Improve Regeneration of Thin Endometrium in Rat. *Fertility and Sterility*, **101**, 587-594.E3. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.10.053>
- [25] Xia, L.J., Meng, Q.Y., Xi, J., et al. (2019) The Synergistic Effect of Electroacupuncture and Bone Mesenchymal Stem Cell Transplantation on Repairing Thin Endometrial Injury in Rats. *Stem Cell Research & Therapy*, **10**, Article No. 244. <https://doi.org/10.1186/s13287-019-1326-6>
- [26] Zhao, J. (2015) Uterine Infusion with Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells Improves Endometrium Thickness in a Rat Model of Thin Endometrium. *Reproductive Sciences*, **22**, 181-188. <https://doi.org/10.1177/1933719114537715>
- [27] 夏良君, 胡玉姣, 姚兵, 等. 电针及骨髓间充质干细胞移植对大鼠薄型子宫内膜的影响[J]. 医学研究生学报, 2018, 31(2): 129-136.
- [28] 韩冉, 戴宁, 林韵, 等. 妇科养坤丸与骨髓间充质干细胞移植修复薄型子宫内膜[J]. 中国组织工程研究, 2016, 20(1): 65-69.
- [29] 许思娟, 倪亚莉. 月经血源性间充质干细胞在女性生殖系统疾病中的应用进展[J]. 实用妇产科杂志, 2021, 37(5): 354-357.
- [30] 李瑞娇, 张汝月, 郭兴萍, 等. 子宫内膜间充质干细胞对小鼠模型薄型子宫内膜的修复作用[J]. 生殖医学杂志, 2021, 30(1): 68-75.
- [31] Wang, T. and Tan, J. (2023) Therapeutic Effect of Menstrual Blood Stem Cells in Rats with Thin Endometrium. *Journal of Zhejiang University (Medical Sciences)*, **52**, 13-23. <https://doi.org/10.3724/zdxbyxb-2022-0509>
- [32] Wang, S., Shi, C., Cai, X.H., et al. (2021) Human Acellular Amniotic Matrix with Previously Seeded Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells Restores Endometrial Function in a Rat Model of Injury. *Mediators of Inflammation*, **2021**, Article ID: 5573594. <https://doi.org/10.1155/2021/5573594>
- [33] Zhang, Y., Shi, L., Lin, X., et al. (2021) Unresponsive Thin Endometrium Caused by Asherman Syndrome Treated with Umbilical Cord Mesenchymal Stem Cells on Collagen Scaffolds: A Pilot Study. *Stem Cell Research & Therapy*, **12**, Article No. 420. <https://doi.org/10.1186/s13287-021-02499-z>
- [34] 叶明侠, 俞凌, 王淑芳, 等. 经 γ 射线辐照后的脂肪间充质干细胞对大鼠薄型子宫内膜的治疗作用[J]. 南方医科大学学报, 2017, 37(5): 575-580.
- [35] Lin, J., Wang, Z., Huang, J., et al. (2021) Microenvironment-Protected Exosome-Hydrogel for Facilitating Endometrial Regeneration, Fertility Restoration, and Live Birth of Offspring. *Small*, **17**, e2007235. <https://doi.org/10.1002/sml.202007235>