

# 再生医学在薄型子宫内膜治疗中的应用进展

苑广慧<sup>1</sup>, 郝翠芳<sup>2,3\*</sup>, 吕伯瀚<sup>1</sup>

<sup>1</sup>青岛大学医学部, 山东 青岛

<sup>2</sup>青岛大学附属烟台毓璜顶医院, 山东 烟台

<sup>3</sup>青岛市妇女儿童医院, 山东 青岛

Email: \*cuifang-hao@163.com

收稿日期: 2021年1月3日; 录用日期: 2021年1月25日; 发布日期: 2021年2月7日

## 摘要

薄型子宫内膜(Thin endometrium, TE)是指子宫内膜厚度不足, 从而导致胚胎种植率及临床妊娠率较低的情况。尽管临床上针对薄型子宫内膜的治疗方法较多, 但总体治疗效果并不理想。再生医学作为一门新兴学科, 近年来在TE治疗中取得一定进展, 受到了全球医学界广泛关注。本文综述了TE的病因和发病机制以及再生医学在薄型子宫内膜治疗中的应用进展, 以期对于提高对TE的认识并为临床治疗提供参考。

## 关键词

子宫内膜, 再生医学, 干细胞治疗, 富血小板血浆

# Research Progress of Regenerative Medicine in the Treatments for Thin Endometrium

Guanghui Yuan<sup>1</sup>, Cuifang Hao<sup>2,3\*</sup>, Bohan Lv<sup>1</sup>

<sup>1</sup>School of Medicine, Qingdao University, Qingdao Shandong

<sup>2</sup>Yantai Yuhuangding Hospital Affiliated to Qingdao University, Yantai Shandong

<sup>3</sup>Qingdao Women and Children's Hospital, Qingdao Shandong

Email: \*cuifang-hao@163.com

Received: Jan. 3<sup>rd</sup>, 2021; accepted: Jan. 25<sup>th</sup>, 2021; published: Feb. 7<sup>th</sup>, 2021

## Abstract

Thin endometrium (TE) refers to the insufficient endometrium thickness, resulting in low embryo

\*通讯作者。

文章引用: 苑广慧, 郝翠芳, 吕伯瀚. 再生医学在薄型子宫内膜治疗中的应用进展[J]. 临床医学进展, 2021, 11(2): 451-457. DOI: 10.12677/acm.2021.112064

implantation rate and clinical pregnancy rate. Although there are many clinical treatments for thin endometrium, the overall therapeutic effect is not ideal. Regenerative medicine, as a new discipline, has made some progress in the treatment of TE in recent years. It has been widely concerned by the global medical and academic circles. This paper summarizes the etiology and pathogenesis of TE as well as the application progress of regenerative medicine in the treatment of TE, aiming to improve the understanding of thin endometrium and provide reference for clinical treatment.

## Keywords

Endometrium, Regenerative Medicine, Stem Cells Treatment, Platelet Rich Plasma

Copyright © 2021 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

薄型子宫内膜(Thin endometrium, TE)即女性的子宫内膜厚度低于其获得妊娠所必需的子宫内膜厚度的最小值。然而, TE 的定义自出现至今关于其准确的厚度确认标准尚未达成共识, 多数学者认为, 女性卵泡晚期的子宫内膜厚度低于 7 mm 时, 即被认定为 TE。大量研究表明子宫内膜的厚度对女性是否能获得妊娠影响重大, Wu 等通过对子宫内膜厚度低于 7 mm 以及在 7~14 mm 范围内的 2106 名给予促性腺激素释放激素拮抗剂的正常应答女性进行了胚胎移植周期的观察, 结果发现, 女性子宫内膜厚度低于 7 mm 时临床妊娠率仅能达到 17.28%, 与子宫内膜厚度为 7~14 mm 的女性相比, 临床妊娠率显著较低[1]。子宫内膜的厚度直接影响到子宫内膜容受性(endometrial receptivity, ER)即子宫内膜对植入胚胎的接受能力, 这在人类辅助生殖技术(Assisted Reproductive Technology, ART)的应用中表现尤为突出, 据统计在 ART 中发生薄型子宫内膜的概率约为 2.4% [2] [3]。

然而目前关于 TE 的发病原因及其发病机制尚未明了, 国内外学者仍无法得出明确有效的治疗方法, 大多数常规治疗手段无法完全解决该病所带来的问题, 这成为了学者们共同的难题。再生医学作为一门新兴学科, 旨在用人类自身来源的干细胞治疗目前用药物尚无法有效控制的疾病, 这些干细胞主要来自于胚胎、成体器官或组织[4]。再生医学的出现和发展为 TE 的有效治疗提供了可能, 已然成为近年来国内学者研究的热点。本文对 TE 的病因及发病机制以及基于再生医学对该病的治疗方式进行回顾总结, 旨在对该病及其治疗方式有更为全面的了解, 为寻找新的治疗思路提供可能。

## 2. TE 的发病原因及其发病机制

### 2.1. 发病原因

通过回顾国内外学者大量的临床研究, 总结 TE 形成的原因主要包括以下几方面: (1) 年龄因素。Bazyuta 等通过研究发现, 子宫内膜的厚度与年龄整体呈负相关的关系, 这可能与体内调节免疫功能的生物活性物质随着年龄增加而减少有关[5]。(2) 宫腔反复操作。Poter 等通过对体外受精失败的 2062 例患者进行了周期的观察, 结果发现, 宫腔反复操作可能致使女性的子宫内膜厚度显著降低。同时, 结核杆菌盆腔感染也会导致子宫内膜受到损伤, 不利于女性获得妊娠[6]。Chen 等进一步对受损的子宫内膜进行电镜观察, 结果发现女性子宫内膜厚度降低可能与子宫内膜细胞线粒体长期处于缺氧状态所致[7]。(3) 避

孕药物。Kodama 等提出,服用地诺孕素 5 年以上的人群的子宫内膜厚度普遍低于未服用过避孕药物的人群[8]。(4) 促排卵药物。常亚杰等通过研究发现,促排卵药物不利于子宫内膜细胞的有丝分裂及增殖,拮抗剂治疗方案及长方案则有利于女性子宫内膜厚度的增加,且子宫内膜厚度的提高水平显著高于短方案的作用效果[9]。

## 2.2. 发病机制

目前,TE 发病机制的相关研究成果主要包括以下几方面:(1) 雌激素受体。Yuan R 等通过研究发现,女性的子宫内膜受到雌激素受体(ER)  $\alpha$  基因的 P 等位基因调控的影响,TE 的女性患者 ER $\alpha$  基因的表达水平显著降低( $P < 0.05$ ),致使女性的子宫内膜细胞时受到雌激素的刺激作用时分化及增殖的功能降低,从而导致薄型子宫内膜的形成[10]。(2) 血管内皮生长因子(VEGF)。Talukdar 等通过研究发现,正常子宫内膜以及 TE 的血管上皮细胞中均有 VEGF 的表达,且 TE 患者的血管上皮细胞中 VEGF 表达水平相对较低,这在一定程度上引起女性的子宫内膜血管发育不良,从而导致子宫内膜血供不足,促使了薄型子宫内膜的形成[11]。(3) 基质金属蛋白酶。周晓曦通过对 MMP-11 蛋白和子宫内膜的功能进行了研究,结果发现,MMP-11 蛋白在女性子宫内膜细胞的增殖和分化发挥着至关重要的作用。MMP-11 蛋白表达水平的降低可能致使女性 TE 的形成,并引起女性的月经量减少[12]。(4) 子宫内膜及卵巢血流灌注。卢琼洁等通过研究发现,与正常子宫内膜相比,TE 的卵巢血流灌注水平显著较低,结果表明卵巢血流灌注可能是导致 TE 形成的原因之一[13]。

## 3. 再生医学与 TE

当前,针对 TE 患者的临床治疗方法较多,主要包括:手术治疗、调节女性雌激素水平、促进子宫内膜细胞的增殖分化以及改善子宫内膜的卵巢血流灌注状况等手段[14]。然而,传统医学手段对于 TE 的临床治疗效果并不稳定,且受个体异质性的影响程度较高,部分患者临床治疗后的效果仍然差强人意。再生医学主要是指利用生物学理论以及基因工程理论等相关方法,以人体的胚胎或成熟组织器官为手段进行临床治疗。目前,再生医学已被应用于 TE 患者的治疗当中,并取得了显著的临床效果,有望成为继药物治疗以及手术治疗后的第三种治疗手段。

### 3.1. 干细胞技术概述

#### 3.1.1. 干细胞技术

干细胞是一类具有自我更新功能以及多向分化潜力的未成熟原始细胞,可在特定细胞因子的作用下定向分化为某些细胞。由于干细胞特殊的生物学性质,在再生医学临床治疗领域得到了广泛的应用。

目前多种干细胞已被用于 TE 的治疗,主要包括:骨髓间充质干细胞(BMSCs)、自体子宫内膜干细胞(EMSCs)、人胚胎干细胞(hESC)以及人脐带华通胶间充质干细胞(WJ-MSCs)等四种[15]。BMSCs 是骨髓中具有多项分化潜力的细胞。可以在定向诱导培养的条件下,分化为 3 个胚层的组织细胞[16];EMSCs 是从女性的经血和子宫内膜活检中分离培养获得的干细胞,具有强大的细胞增殖能力[17];hESC 是人体内最原始的细胞,主要由原始生殖细胞或囊胚的内细胞团分离培养获得,可以在特定的诱导培养条件下分化为各类细胞[18];WJ-MSCs 是从人体脐带华通胶中分离培养获得的一种成纤维样的间充质干细胞,可以用于人体多种受损组织器官的修复[19]。

#### 3.1.2. 干细胞治疗 TE 的优点

BMSCs 是最早发现可以用于薄型子宫内膜治疗的多功能间充质干细胞。由于 BMSCs 具有材料来源方便、增殖能力较高、可以进行多向分化、无移植物抗宿主并不存在伦理问题等诸多优势,已被广泛

运用于 TE 患者的临床治疗中[20] [21] [22] [23]。EMSCs 具有与 BMSCs 类似的多分化功能, 低氧条件下仍具有较强的旁分泌功能和较优的细胞迁移及增殖能力, 同时, EMSCs 能够发挥抗炎、抗纤维化以及进行免疫功能调节等优势[24]。近年来, 外源 EMSCs 细胞株的分离也为临床应用自体子宫内膜干细胞治疗 TE 患者提供了可能[25]。hESC 具有发育全面性, 且在细胞因子的作用下更容易进行诱导分化培养等优势, 在一定程度上丰富了 TE 患者的临床治疗手段[26]。WJ-MSCs 具有材料来源方便、不存在伦理问题、免疫原性较低以及转染效率较高等特点。近年来, WJ-MSCs 作为新型的种子细胞, 在干细胞临床治疗 TE 领域受到了广泛的关注[27] [28] [29]。

### 3.1.3. 干细胞治疗 TE 的应用

目前, 诸多学者基于大量的动物模型和临床实验, 对干细胞在 TE 患者的治疗进行了研究。Jing Z 等通过对将 BMSCs 注射至构建的薄型子宫内膜小鼠模型体内进行治疗, 结果发现 TE 小鼠模型的子宫内膜厚度出现了明显的增加[30]。Nagori 等通过雌激素和 BMSCs 联合治疗的手段对 1 例 Asherman 患者进行了临床治疗, 结果发现, 经过治疗的 Asherman 患者子宫内膜厚度增加到了 7.1 mm, 并在 IVF 的帮助下成功获得了妊娠[31]。Zhang Y 等通过 MenSCs 注射至构建的 TE 小鼠模型体内进行治疗, 结果发现, MenSCs 治疗能够增加 TE 小鼠模型子宫内膜的厚度以及微血管密度, 从而提高小鼠的生育能力[32]。贺桑等通过研究发现, hESC 可能通过诱导以及免疫调节特性改善子宫内膜的容受性, 从而对 TE 患者的治疗发挥效果[33]。夏良君等通过将 BMSCs 注射至构建的 TE 大鼠模型体内, 并用电针干预方法辅助治疗, 结果发现, BMSCs 移植和电针干预对于 TE 大鼠模型子宫内膜厚度的增加能够起到不同程度的促进作用, 且两种方法联合使用能够发挥更好的治疗效果[34]。

## 3.2. 富血小板血浆(PRP)技术概述

### 3.2.1. 自体 PRP 技术

自体 PRP 技术即通过人体外周血血小板分离液以及密度梯度离心法, 对人体自体的外周血进行分离, 从而获得自体浓缩的血小板血浆的技术。自体 PRP 中血小板的含量为全血中血小板含量的 4~5 倍[35]。PRP 主要包括血小板和血浆蛋白质两种组分。血小板中含有丰富的糖蛋白, 其中, 血小板衍生生长因子(PDGF)具有刺激成纤维细胞的分裂和生长、促进 DNA 的合成以及细胞增殖以及单核细胞的化学趋化等功能。血浆蛋白质则主要对组织蛋白进行修补并构建组织细胞体液免疫系统, 是对组织细胞具有代谢调节作用的生长激素和蛋白酶的抑制物[36] [37]。血浆蛋白质中含有丰富的白蛋白, 占血浆总蛋白的 57%~68%。白蛋白通过胞饮作用进入组织细胞后, 分解氨基酸用于合成组织蛋白, 从而对组织细胞进行补充和修复。

### 3.2.2. PRP 临床应用的安全性

PRP 是由患者自体的外周静脉血分离得到的, 因此没有变态反应、血源性病毒交叉感染以及外体血浆可能导致的免疫排斥反应。胡晓源等通过分离和收集膝关节炎患者的 PRP, 并对患者进行治疗, 结果发现 PRP 能够有效治疗膝关节炎, 且不会使人体产生严重的排斥反应[38]。余晶等通过微针皮肤导入的方式, 将自体 PRP 导入女性的皮肤组织中, 结果发现, 自体 PRP 能够促进女性面部的年轻化, 且治疗后不存在其他的并发症[39]。Olga García Martínez 等将人的成骨细胞与自体 PRP 共培养后, 采用流式细胞仪对 CD54、CD80、CD86 以及 HLA-DR 抗原进行检测, 结果发现 PRP 不会改变细胞的性状、不会导致细胞恶变[40]。Koji 等采取椎间盘注射自体 PRP 的方式治疗患者的盘源性腰痛, 且在 10 个月的随访期内未观察到患者的不良反应[41]。以上研究结果均表明: 自体 PRP 技术在临床应用中具有较高的安全性。

### 3.2.3. PRP 宫腔灌洗治疗 TE 的应用

2015年,我国中山大学附属第六医院梁晓燕教授团队首次应用自体PRP宫腔灌洗治疗5例TE患者,结果发现治疗后所有患者的子宫内膜厚度都出现了显著增加,并且经体外受精-胚胎移植术后成功妊娠[42]。Wang等利用自体PRP宫腔灌洗对TE患者进行了治疗,结果发现,自体PRP宫腔灌洗治疗能够显著增加TE患者的子宫内膜厚度,促进了患者临床妊娠率的提高[43]。齐改梅等通过研究发现,自体PRP宫腔灌洗联合激素替代治疗TE型冷冻胚胎移植具有显著的疗效,自体PRP宫腔灌洗能够有效提高TE患者的子宫内膜厚度、胚胎种植率以及临床妊娠率[44]。Aghajanova等通过自体PRP宫腔灌洗对2例严重宫腔粘连所致的TE的患者进行治疗,结果发现,经过治疗后的患者在体外受精-胚胎移植的帮助下成功妊娠[45]。Maryam等通过将自体PRP宫腔灌洗与激素替代治疗技术联合使用,对TE患者进行了治疗,结果发现,激素替代治疗结合PRP对TE的治疗效果显著优于单独激素替代治疗治疗的效果,接受自体PRP宫腔灌洗治疗的患者的子宫内膜厚度增加至 $8.67 \pm 0.64$ ,且临床妊娠率更高[46]。Zadehmodarres等通过对接受自体PRP宫腔灌洗治疗的10例患有子宫内膜生长不良史的冷冻胚胎移植患者进行了研究,结果发现,接受PRP宫腔灌洗治疗后,所有患者的子宫内膜厚度均出现了增加,且其中5例成功妊娠,表明PRP宫腔灌洗治疗对TE患者具有良好的治疗效果[47]。

## 4. 结论和展望

TE在一定程度上降低了子宫内膜的受容性,对于胚胎的着床和发育具有至关重要的影响,最终导致女性获得妊娠失败。目前,针对TE患者的临床治疗方法较多,然而患者的临床妊娠结果却并未得到显著的提高。近年来,诸如干细胞技术和富血小板血浆技术等再生医学技术在TE患者的临床治疗研究中取得一定成果,为TE患者的子宫内膜厚度增加以及妊娠率改善带来了新的希望,具有广阔的临床应用前景。应在充分研究、考虑TE的病因及发病机制的基础上,以其他有效治疗手段为辅,充分发挥再生医学技术的优势,从而达到高效治疗薄型子宫内膜的目标。

## 参考文献

- [1] Wu, Y., Gao, X., Lu, X., et al. (2014) Endometrial Thickness Affects the Outcome of *in Vitro* Fertilization and Embryo Transfer in Normal Responders after GnRH Antagonist Administration. *Reproductive Biology and Endocrinology*, **12**, 96. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-12-96>
- [2] Mahajan, N. and Sharma, S. (2016) The Endometrium in Assisted Reproductive Technology: How Thin Is Thin? *Journal of Human Reproductive Sciences*, **9**, 3-8. <https://doi.org/10.4103/0974-1208.178632>
- [3] 赵静, 黄国宁, 孙海翔. 辅助生殖技术中异常子宫内膜诊疗的中国专家共识[J]. 生殖医学杂志, 2018, 27(11): 20-27.
- [4] 俞凌, 王淑芳, 叶明侠, 左昭, 姚元庆. 薄型子宫内膜治疗新进展[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2016, 35(2): 165-169.
- [5] Bazyuta, L.Z., Polyova, S.P. and Tsintar, S.A. (2015) Problem of Endometrium Hyperplastic Processes in Reproductive Age Women. *Likarska Sprava*, No. 7-8, 3-9.
- [6] Poter, N., Gelbaya, T. and Nardo, L.G. (2012) Endometrial Injury to Overcome Recurrent Embryo Implantation Failure: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Reproductive Biomedicine Online*, **25**, 561-571. <https://doi.org/10.1016/j.rbmo.2012.08.005>
- [7] Chen, Y., Chang, Y. and Yao, S. (2013) Role of Angiogenesis in Endometrial Repair of Patients with Severe Intrauterine Adhesion. *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, **6**, 1343-1350.
- [8] Kodama, M., Onoue, M., Otsuka, H., et al. (2013) Efficacy of Dienogest in Thinning the Endometrium before Hysteroscopic Surgery. *Journal of Minimally Invasive Gynecology*, **20**, 790-795. <https://doi.org/10.1016/j.jmig.2013.04.020>
- [9] 常亚杰, 梁晓燕. 辅助生殖技术周期中薄型子宫内膜的相关机制及临床对策[J]. 实用妇产科杂志, 2014, 30(11): 820-823.
- [10] Yuan, R. and Le, A.W. (2012) A Study on the Estrogen Receptor  $\alpha$  Gene Polymorphism and Its Expression in Thin

- Endometrium of Unknown Etiology. *Gynecologic and Obstetric Investigation*, **74**, 13-20. <https://doi.org/10.1159/000334174>
- [11] Talukdar, N., Bentov, Y., Chang, P.T., *et al.* (2012) Effect of Long-Term Combined Oral Contraceptive Pill Use on Endometrial Thickness. *Obstetrics & Gynecology*, **120**, 348-354. <https://doi.org/10.1097/AOG.0b013e31825ec2ee>
- [12] 周晓曦. 原因不明月经过少子宫内中血管内皮生长因子及基质金属蛋白酶-11 的研究[D]: [硕士学位论文]. 重庆: 重庆医科大学, 2007.
- [13] 卢琼洁, 杜毅力, 曹永政. 原因不明月经过少者经阴道彩色多普勒超声表现及分析[J]. 中国医学影像技术, 2009, 25(12): 2264-2268.
- [14] Paulson, R.J. (2011) Hormonal Induction of Endometrial Receptivity. *Fertility and Sterility*, **96**, 530-535. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.07.1097>
- [15] Li, X.A., Sun, H., Lin, N., *et al.* (2011) Regeneration of Uterine Horns in Rats by Collagen Scaffolds Loaded with Collagen-Binding Human Basic Fibroblast Growth Factor. *Biomaterials*, **32**, 8172-8181. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2011.07.050>
- [16] 李姘霓. 骨髓间充质干细胞与移植免疫的研究进展[J]. 国际移植与血液净化杂志, 2012, 10(1): 12-16.
- [17] Ong, Y.R., *et al.* (2018) Bone Marrow Stem Cells Do Not Contribute to Endometrial Cell Lineages in Chimeric Mouse Models. *Stem Cells*, **36**, 91-102. <https://doi.org/10.1002/stem.2706>
- [18] Ye, J., Gaur, M., Zhang, Y., *et al.* (2015) Treatment with hESC -Derived Myocardial Precursors Improves Cardiac Function after a Myocardial Infarction. *PLoS ONE*, **10**, e0131123. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0131123>
- [19] Song, T., Zhao, X., Sun, H., *et al.* (2014) Regeneration of Uterine Horns in Rats Using Collagen Scaffolds Loaded with Human Embryonic Stem Cell-Derived Endometrium-Like Cells. *Tissue Engineering Part A*, **21**, 353-361. <https://doi.org/10.1089/ten.tea.2014.0052>
- [20] Taylor, H.S. (2004) Endometrial Cells Derived from Donor Stem Cells in Bone Marrow Transplant Recipients. *JAMA the Journal of the American Medical Association*, **292**, 81. <https://doi.org/10.1001/jama.292.1.81>
- [21] Charbord, P. (2010) Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells: Historical Overview and Concepts. *Human Gene Therapy*, **21**, 1045-1056. <https://doi.org/10.1089/hum.2010.115>
- [22] Cha, J.M., Shin, E.K., Ji, H.S., *et al.* (2018) Efficient Scalable Production of Therapeutic Microvesicles Derived from Human Mesenchymal Stem Cells. *Scientific Reports*, **8**, Article No. 1171. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-19211-6>
- [23] 林慧隆, 沈来恩, 林琪, 等. 间充质干细胞在宫腔粘连及其他子宫内膜损伤治疗方面的研究进展[J]. 生殖医学杂志, 2019, 28(1): 85-89.
- [24] Alcayaga-Miranda, F., Cuenca, J., Luz-Crawford, P., *et al.* (2015) Characterization of Menstrual Stem Cells: Angiogenic Effect, Migration and Hematopoietic Stem Cell Support in Comparison with Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells. *Stem Cell Research & Therapy*, **6**, 32. <https://doi.org/10.1186/s13287-015-0013-5>
- [25] Phermthai, T., Tungprasertpol, K., Julavijitphong, S., *et al.* (2016) Successful Derivation of Xeno-Free Mesenchymal Stem Cell Lines from Endometrium of Infertile Women. *Reproductive Biology*, **16**, 261-268. <https://doi.org/10.1016/j.repbio.2016.10.002>
- [26] Yu, W., Niu, W., Wang, S., *et al.* (2015) Co-Culture with Endometrial Stromal Cells Enhances the Differentiation of Human Embryonic Stem Cells into Endometrium? Like Cells. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **10**, 43-50. <https://doi.org/10.3892/etm.2015.2490>
- [27] Zhang, J., *et al.* (2012) Hydrogen Peroxide Preconditioning Enhances the Therapeutic Efficacy of Wharton's Jelly Mesenchymal Stem Cells after Myocardial Infarction. *Chinese Medical Journal*, **125**, 3472-3478.
- [28] 施沁. WJ-MSCs 定向分化为子宫内膜细胞的分子机制[D]: [硕士学位论文]. 南通: 南通大学, 2018.
- [29] Yang, X., Zhang, M., Zhang, Y., *et al.* (2011) Mesenchymal Stem Cells Derived from Wharton Jelly of the Human Umbilical Cord Ameliorate Damage to Human Endometrial Stromal Cells. *Fertility & Sterility*, **96**, 1029-1036. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.07.005>
- [30] Zhao, J., Zhang, Q., Wang, Y.G., *et al.* (2014) Rat Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells Improve Regeneration of Thin Endometrium in Rat. *Fertility and Sterility*, **101**, 587-594. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2013.10.053>
- [31] Nagori, C.B., Panchal, S.Y. and Patel, H. (2011) Endometrial Regeneration Using Autologous Adult Stem Cells Followed by Conception by *in Vitro* Fertilization in a Patient of Severe Asherman's Syndrome. *Journal of Human Reproductive Sciences*, **4**, 43-48. <https://doi.org/10.4103/0974-1208.82360>
- [32] Zhang, Y., Lin, X., Dai, Y., *et al.* (2016) Endometrial Stem Cells Repair Injured Endometrium and Induce Angiogenesis via AKT and ERK Pathways. *Reproduction*, **152**, 389-402. <https://doi.org/10.1530/REP-16-0286>
- [33] 贺桑, 卢永娟, 黄向红, 李辉莹, 彭婀娜, 刘双, 谭小军. 人脐带间充质干细胞移植对大鼠薄型子宫内膜的治疗

- 作用[J]. 中国医学前沿杂志(电子版), 2016(8): 72.
- [34] 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.
- [35] Barash, A., Granot, I., Fieldust, S., *et al.* (2009) Successful Pregnancy and Delivery of a Healthy Baby after Endometrial Biopsy Treatment in an *in Vitro* Fertilization Patient with Severe Asherman Syndrome. *Fertility & Sterility*, **91**, 1956-1959. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2009.01.128>
- [36] Matsumoto, Y., Koikeguchi, S. and Shiotani, M. (2017) Effects of Endometrial Injury on Frozen-Thawed Blastocyst Transfer in Hormone Replacement Cycles. *Reproductive Medicine and Biology*, **16**, 196-199. <https://doi.org/10.1002/rmb2.12031>
- [37] 刘振娥, 丁丽萍, 田春燕. 子宫内膜微创术及宫腔内人工授精治疗不明原因不孕的疗效观察[J]. 中国优生与遗传杂志, 2012(2): 109-110.
- [38] 胡晓源, 施能兵, 许尘塵. 富血小板血浆治疗膝骨关节炎疗效及安全性的系统评价[J]. 中华关节外科杂志, 2014(6): 93-102.
- [39] 余晶, 冯幼平, 吴毅平. 微针导入自体富血小板血浆对面部年轻化的疗效研究[J]. 中国美容医学, 2015(17): 33-37.
- [40] García-Martínez, O., Reyes-Botella, C., Díaz-Rodríguez, L., *et al.* (2012) Effect of Platelet-Rich Plasma on Growth and Antigenic Profile of Human Osteoblasts and Its Clinical Impact. *Journal of Oral & Maxillofacial Surgery*, **70**, 1558-1564. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2011.06.199>
- [41] Akeda, K., Ohishi, K., Masuda, K., *et al.* (2017) Intradiscal Injection of Autologous Platelet-Rich Plasma Releasate to Treat Discogenic Low Back Pain: A Preliminary Clinical Trial. *Asian Spine Journal*, **11**, 380. <https://doi.org/10.4184/asj.2017.11.3.380>
- [42] Chang, Y., Li, J., Chen, Y., *et al.* (2015) Autologous Platelet-Rich Plasma Promotes Endometrial Growth and Improves Pregnancy Outcome during *in Vitro* Fertilization. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, **8**, 1286-1290.
- [43] Wang, X., Liu, L., Mou, S., *et al.* (2018) Investigation of Platelet-Rich Plasma in Increasing Proliferation and Migration of Endometrial Mesenchymal Stem Cells and Improving Pregnancy Outcome of Patients with Thin Endometrium. *Journal of Cellular Biochemistry*. <https://doi.org/10.1002/jcb.28014>
- [44] 齐改梅, 王耀琴, 许素铭. 富血小板血浆宫腔灌注在薄型子宫内膜冻融胚胎移植中的疗效观察[J]. 中国药物与临床, 2018, 18(6): 160-162.
- [45] Aghajanova, L., Cedars, M. and Huddleston, H.G. (2018) Platelet-Rich Plasma in the Management of Asherman Syndrome: Case Report. *Journal of Assisted Reproduction and Genetics*, **35**, 771-775. <https://doi.org/10.1007/s10815-018-1135-3>
- [46] Eftekhari, M., *et al.* (2018) Can Autologous Platelet Rich Plasma Expand Endometrial Thickness and Improve Pregnancy Rate during Frozen-Thawed Embryo Transfer Cycle? A Randomized Clinical Trial. *Taiwanese Journal of Obstetrics & Gynecology*, **57**, 810-813. <https://doi.org/10.1016/j.tjog.2018.10.007>
- [47] Zadehmodarres, S., Salehpour, S., Saharkhiz, N., *et al.* (2017) Treatment of Thin Endometrium with Autologous Platelet-Rich Plasma: A Pilot Study. *JBRA Assisted Reproduction*, **21**, 54-56. <https://doi.org/10.5935/1518-0557.20170013>