

Basic Research and Clinical Transformation of Stem Cells in Endometrial Repair

Lei Liang, Yingying Shi, Jing Chen, Lingling Huang, Haijie Gao, Xuemei He, Ling Zhang, Ping Li*

Key Laboratory of Reproduction and Heredity of Xiamen City, Women and Children's Hospital Affiliated to Xiamen University, Xiamen Fujian
Email: *pingli7900@sina.com

Received: Jul. 25th, 2020; accepted: Aug. 5th, 2020; published: Aug. 12th, 2020

Abstract

The human endometrium is a highly regenerative organ that has experienced more than 400 times shedding and regeneration in a woman's life. Endometrial thickness can reflect the intimal function state, and the endometrium that is over-damaged cannot reach the normal thickness, thus affecting embryo implantation and clinical pregnancy. Although there are many methods for the treatment of thin endometrium in clinical practice, the overall treatment effect is not good. Stem cells exhibit broad therapeutic potential due to their potential for multi-directional differentiation and self-renewal, including embryonic stem cells, adult stem cells, and induced pluripotent stem cells. At present, a large number of studies have confirmed the presence of stem cell-like cells in the endometrium, so that the endometrium has a strong ability to regenerate. With the deepening of research on stem cells, studies have induced the differentiation and proliferation of stem cells into endometrial cells to promote Endometrial growth, which in turn is used to treat the thin endometrium. The research will review the research progress of BMSCs (bone marrow mesenchymal stem cells), Mescs (menstrual stem cell), EDSCs (endometrial stem cells), PMSCs (placental mesenchymal cells), MyoSC (myometrial cells) and UC-MSCs (umbilical cord blood stem cell) in endometrial repair.

Keywords

Endometrial Injury, Stem Cell Therapy, Clinical Treatment and Transformation

综述干细胞在子宫内膜修复中的应用

梁 蕾, 施迎迎, 陈 静, 黄玲玲, 高海杰, 何雪梅, 张 玲, 李 萍*

厦门大学, 附属妇女儿童医院, 厦门市生殖与遗传重点实验室, 福建 厦门
Email: *pingli7900@sina.com

*通讯作者。

收稿日期：2020年7月25日；录用日期：2020年8月5日；发布日期：2020年8月12日

摘要

人类子宫内膜是一个高度再生的器官，在女性一生中经历了400多次脱落和再生。子宫内膜厚度可以反映内膜功能状态，受到过度损伤的子宫内膜无法到达正常厚度，从而影响胚胎着床及临床妊娠。虽然临床对薄型子宫内膜治疗的方法较多，但总体治疗效果欠佳。干细胞因具有多向分化和自我更新的潜能而展现出广阔的治疗前景，包括胚胎干细胞、成体干细胞和诱导多能干细胞。目前大量研究已证实子宫内膜中存在干细胞样细胞，从而使子宫内膜具有很强的再生能力，随着对干细胞研究的深入，有研究诱导干细胞向子宫内膜细胞定向分化并增生，以促进子宫内膜生长，进而用于治疗薄型子宫内膜。现就骨髓间质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)、经血干细胞(menstrual stem cell, Mescs)、子宫内膜干细胞(endometrial stem cells, EDSCs)、胎盘间充质细胞(placental mesenchymal cells, PMSCs)、子宫肌层细胞(myometrial cells, MyoSC)及脐带血干细胞(umbilical cord blood stem cell, UC-MSCs)共6个方面对子宫内膜修复治疗的研究进展及临床应用进行综述。

关键词

子宫内膜损伤，干细胞疗法，临床治疗与转化

Copyright © 2020 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. 子宫内膜干细胞生物学特性

干细胞(stem cell)是指一类具有高度增殖潜能、自我更新能力以及高度分化能力的早期未分化细胞[1]。自1981年Evans和Kaufman建立第一个小鼠胚胎干细胞系[2]，现阶段干细胞研究已经取得了跨越式的发展。由于干细胞的多向分化能力、自我更新能力，干细胞在细胞治疗方面展示了巨大的潜能[3]。子宫内膜干细胞与非子宫内膜干细胞相比，具备以下几个特点：1) 高致瘤性。子宫内膜干细胞的致瘤能力更强，其高致瘤性主要表现在免疫缺陷实验动物体内的成瘤能力及体外克隆形成能力。2) 自我更新能力不对称分化能力。当细胞分裂为两个子细胞时，其中一个会与亲代细胞保持相同的分化等级，而另一个则发生定向分化。通过自我更新，可以不断增加肿瘤细胞的数量，并在保留原始表型的同时积累了所有的突变，使肿瘤细胞能够持续生长。3) 分化潜能更强。子宫内膜干细胞的分化潜能又包括横向分化及纵向分化两种，可以同时向不同类型、不同分化等级的组织细胞进行分化，相同表型细胞增殖而来的细胞得以出现新的不同的表型，是肿瘤的异质性产生的重要因素。4) 子宫内膜干细胞对化疗药物的耐受性较一般肿瘤细胞更强，而且其对放射治疗的敏感性较低。间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)是一种成体多能干细胞，可从成人的骨髓、脂肪、滑膜、软骨和骨等组织以及胎儿的羊水、羊膜、脐带Walton's胶、脐带血中获得。MSCs来源于胚胎中胚层，具有向中胚层各种细胞分化的能力。此外，在一定条件下可转分化为外胚层细胞(如皮肤和神经元等)以及内胚层细胞(如胰岛样细胞，肝细胞等)。因此，MSCs在再生医学中具有重要的意义和临床价值。

2. 子宫内膜干细胞在内膜损伤修复的治疗现状

子宫内膜作为人体代谢更新最为活跃的组织之一，正常月经周期主要是功能层在激素作用下增生、

分泌、剥脱出血及再生,而基底层保持稳定。女性一生经历四百多个月经周期,子宫内膜创面的再生修复功能是维持月经和胚胎着床的生理基础,对育龄期妇女来说起着至关重要的作用。关于子宫内膜的修复机制,目前尚未完全阐明,主要有3种理论[4]:一是来自于基底层的腺上皮分化为腔上皮后再生;二是间质细胞到上皮细胞的转化;三是子宫内膜干细胞分化为腔上皮后增殖再生。血管新生是子宫内膜损伤后修复过程中必不可少的环节。应用细胞因子、细胞或其他物质刺激缺血组织的血管新生,提高组织的供血供氧,从而促进组织的修复,称为治疗性血管新生[5]。大量的实验证明[6][7]干细胞具有向损伤组织趋化和迁移的能力。子宫内膜损伤修复已成为目前生殖健康领域亟需解决的重要课题,下面将从六个方面对国内外干细胞对于子宫内膜损伤修复治疗的进展进行综述。

2.1. BMSCs

BMSCs是骨髓中除造血干细胞外另一类具有多项分化潜能的细胞群体,其在特定的诱导条件下可以向3个胚层的组织细胞分化。Gargett等[8]首次发现异体骨髓来源干细胞(bone marrow derived cell, BMDC)可以迁移至受体的子宫内膜组织,由此提出非骨髓干细胞可能参与到子宫内膜的修复中。Du等[9]研究发现子宫缺血/再灌注损伤导致子宫内膜可募集到更多BMSCs,由此推断,BMSCs用于薄型子宫内膜的治疗提供了可能。Zhao等[10]将BMSCsS灌注到SD大鼠宫腔,发现大鼠子宫内膜显著增厚,推测BMSCs在子宫腔可直接分化为子宫内膜细胞,或分泌未知细胞因子和免疫因子作用刺激子宫内膜细胞增殖。该研究的另一个新发现是移植BMSCs后,整合素 $\alpha\beta3$ 、白血病抑制因子(LIF)的含量与正常小鼠内膜相近,说明干细胞灌注不仅提高了子宫内膜的再生能力,还提高了内膜的容受性。Zhang[11]通过将脐带源性骨髓间充质干细胞的(UC-MSCs)分三次注射子宫内膜损伤模型子宫腔内,研究发现UC-MSCs总体上可以缓解纤维化,降低纤维化标志物 α -平滑肌肌动蛋白(α -sma)和转化生长因子(transformation growth factor, TGF)的表达。此研究还证明子宫内膜基质标志物波形蛋白和上皮标志物细胞角蛋白19(CK-19)表达明显增加,血管标志物CD31、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF) A、基质金属蛋白(matrix metalloprotein, MMP) 9表达上调。BMSCs目前对于薄型子宫内膜治疗的基础研究获得了很大进展,已被证实可以有效修复受损的内膜,临床转化尚缺乏大量证据。

2.2. MenSCs

2008年,美国科学家Patel等[12]发现,从健康女性经血中可分离出来间充质干细胞,这些细胞具有多向分化能力,并将该细胞命名为经血源子宫内膜干细胞(menstrual blood-derived mesenchymal stem cells, MenSCs)。近年研究证实[13]在女性经血具有多向分化潜能的干细胞。MenSCs的来源广泛,体外培养具有成体干细胞样特征,展示出较高的增殖潜能、向多种细胞分化的能力。为了进一步深入研究经血来源的干细胞,严琰等[14]对MenSCs的生长、鉴定和体外分化研究证实了经血源子宫内膜的基本生物学特性,证实健康女性经血中存在间充质干细胞。研究表明[15]体外培养的经血MSC具有成纤维细胞的形态,具有很高的增殖能力并能维持稳定的核型和端粒酶活性。研究显示[16]MenSCs在血管旁分布的特点、应对缺氧、炎症和蛋白水解刺激时具有的遗传潜能、免疫调节、迁移和血管生成的能力,这三者都是eMSCs具有内膜再生作用的基础。Masuda[17]通过流式细胞仪和磁珠分选的方法鉴定出了血管周围的蛋白质W5C5(SUSD2),这种蛋白可作为纯化的子宫内膜间充质干细胞(endometrium mesenchymal stem cells, eMSCs)标志物。Schwab[18]等通过体外培养的方法对子宫内膜成体干细胞进行了研究,结果显示内膜中也存在有eMSCs细胞,使内膜或者其他组织再生。Zhang[19]观察到小鼠损伤内膜在MenSCs移植后第7天表现出显著加速的恢复,子宫内膜厚度和微血管密度增加,从而生育能力得到改善。此外,他们发现MenSCs-CM可激活AKT和ERK途径并诱导一氧化氮合酶(endothelial nitric oxide synthase, eNOS),

VEGFA, VEGFR1, VEGFR2 和 Tie2 的过表达, 对 MenSCs-CM 诱导的血管生成至关重要。综上, 我们得出结论, MenSCs 可以恢复受损的子宫内膜, 这很大程度上是因为 MenSCs 诱导的血管生成作用。

MenSCs 是近年来研究热点, 并有一些领域获得了转化成果的应用。LAI [20] 研究表明本研究研究表明颗粒细胞可以促进卵母细胞样细胞的发育和活化诱导囊胚样结构的产生。WANG [21] 等对建立的 POF 小鼠模型然后通过尾静脉注入 MeSCs 培养液, 治疗 7 天或 21 天后, 结果表明 MenSC 移植可以通过减少颗粒细胞凋亡和卵巢间质纤维化来改善卵巢微环境, 同时, 移植的 MenSCs 定向迁移至卵巢间质, 发挥修复作用。此外, SX [22] 将来自严重 IUA 患者与健康女性的 MenSCs 的克隆效率进行比较, 免疫细胞化学和流式细胞术结果显示, 与对照组相比, 患者 MenSCs 中细胞角蛋白(cytokeratin, CK)和波形蛋白(Vimentin, VIM)的表达增加。在对小鼠给予 17 β -雌二醇和孕酮序贯治疗后, 发现移植区表达 CK, VIM, 雌激素受体和孕酮受体, 表明 MenSCs 可在体内分化成子宫内膜组织。严重 IUA 患者 MenSCs 的克隆效率显著降低。最新研究[23]取 21 只小鼠卵母细胞(24 周)与精子(8~12 周)共孵育, 将受精卵置于 0、10、20、40、80 μ g/毫升的 EV endMSCs 培养液中, 研究发现, 囊胚率分别为 29.4%、45.2%、62.9%、55.5%、53.8%、与对照组相比, 所有的增长都有显著的不同($p < 0.05$)。

2.3. EDSCs

1978 年, Prianishnikovc 提出了子宫内膜干细胞的概念[24], 并认为其可使子宫内膜功能层增生修复, 随后大量基础研究均证实了这一假说。Chen 等最先通过对子宫内膜上皮和基质细胞克隆形成能力的鉴定证实[25], 内膜干细胞的基质细胞较上皮细胞更易形成克隆, 两者均可形成大小集落, 形成克隆的子宫内膜上皮细胞和基质细胞可传代超过 30 次, 显示出极高的增殖能力; 该研究还发现上皮细胞和基质细胞的克隆形成能力在月经周期的不同阶段并无明显变化, 这提示子宫内膜干细胞可能存在于一定的微环境中, 在这个特定的微环境中, 干细胞处于相对静止的静息状态。干细胞的特性还包括细胞的多向分化潜能, 上皮细胞集落可在体外形成腺体样结构, 基质细胞克隆具有很强的分化能力, 可诱导分化成平滑肌细胞、脂细胞、成骨细胞和软骨细胞。这些研究提示子宫内膜中存在上皮和基质两种类型的干细胞。Smalley 等观察到[26]内膜上皮细胞在增殖期克隆活性增强, 基质细胞在分泌期活性则更强, 间接提示内膜存在上皮和基质/间充质干细胞。Kato 等研究证实[27], 子宫内膜存在侧群 SP (side population, SP) 细胞, SP 细胞可分离出 2 个群落, 一个含上皮细胞, 另一个含上皮细胞和基质细胞; 子宫内膜内皮祖细胞可通过 SP 细胞来鉴定, 其可表达一些内皮细胞的表面标志物, 并可分化为内膜腺上皮细胞、间质细胞和内皮细胞。Tsuji 等[28]对人子宫内膜 SP 细胞进行了进一步研究, 发现 SP 细胞是混合性的, 包括上皮、内皮和间质细胞。从新鲜子宫内膜组织分离出的 SP 细胞具有成体干细胞相对静止的特性, 大多数处于细胞周期的静息期(G0)期, 克隆形成能力较低, 而经过培养的 SP 细胞克隆形成能力显著增强, 主要处于 G1/M/S 期。

综上, 子宫内膜中存在上皮和基质两种类型的干细胞, 通过 Hoechst33342 染色的 SP 细胞无论是在体外还是在免疫缺陷鼠体内都具有分化为成内皮腺上皮细胞、间质细胞和内皮细胞的潜能。此外大量基础研究我们知道 MenSCs 可通过分离培养转化为 EDSCs, 这也是 MenSCs 修复受损子宫内膜的依据。

2.4. PMSCs

研究发现, PMSCs 也是成体干细胞的一种, 其来源丰富, 标本易于获取且可向成骨细胞、神经细胞及肝细胞等方向分化, 临床应用不存在免疫排斥、不涉及伦理问题等优点, 因此被认为是成体干细胞的理想来源。Parasar 等[29]将小鼠胚胎干细胞(mESC)和胚胎干细胞(EBs), 利用免疫荧光(IF)染色和反转录聚合酶链式反应(RT-PCR)检测人子宫内膜细胞标记物在分化细胞中的表达, 这些细胞通过荧光激活细胞分类, 结果发现早期分化的 mESC 亚群(50%)同时表达腺体(CD9)和基质(CD13)人类子宫内膜的标记

物,提示一个新的子宫内膜前体细胞群,并且进一步分离了一部分的子宫内膜间质干细胞,CD45-/CD146+/PDGFR- β +,定量PCR检测结果显示其表达显著增强CD13+EBs上的转录因子Hoxa10和Foxa2($p = 0.03$)。结论表明mESCs有表达人子宫内膜细胞标志物的能力。国内研究[30]成功从大鼠胎盘中分离培养出PMSCs,对生物学特性进行了鉴定,培养出的PMSCs细胞呈均一的梭形,具有干细胞的特性,即CD105和CD29表达阳性,且可以向成骨及成脂细胞方向分化,证明了其多向分化潜能,为PMSCs修复大鼠受损子宫内膜提供了基础。但是对于PMSCs移植后的成瘤性,如何选取最优的干细胞种类、细胞移植途径、移植时机及移植细胞数目等仍需大量的动物及临床研究。

2.5. MyoSC

Tsuji研究表明[31]子宫肌层细胞中含有一小部分SP细胞处于G0期这种特征,子宫内膜侧细胞不仅表达内皮细胞标志物CD31、CD34和上皮细胞标志物EMA,还表达间充质干细胞标志物CD105、CD146。免疫组化分析显示,BCRP1/ABCG2作为SP的标志物,在子宫内膜基底层的血管内皮和上皮细胞中均有较强的表达。同时,Mas[32]采用核磁共振成像和荧光成像技术对注射标记有超顺磁性氧化铁的细胞进行了追踪,从而显示了假定的肌瘤干细胞在体内的再生潜能,也证实了孤立的细胞的未分化状态ABCG2转运体的表达,以及额外的干细胞标记OCT4、NANOG、GDB3,低表达类固醇受体ER α 和PR-A/PR-B。尽管它们在生物学上的重要性这些细胞之间差异表达的相关性仍然存在待阐明。

2.6. UC-MSCs

人脐带由3部分构成:羊膜被覆上皮、脐血管和位于两者之间被称为华通胶的黏液结缔组织,WJ-MSCs是指从脐带华通胶中分离培养出的一种成纤维样的MSCs。

Xu[33]认为脐带间充质干细胞(UC-MSCs)在临床上显示出巨大的希望应用。通过VIM研究支架/UC-MSCs构建体对胶原蛋白的影响子宫全层切除术后大鼠子宫瘢痕的降解和功能再生,将来自64只大鼠的总共128个瘢痕子宫角随机分成四组,将PBS、可降解胶原纤维,UC-MSCs或UC-MSCs混合将凝胶状可降解的胶原纤维注射到每个子宫周围的四个预先标记的点中疤痕,在移植后第30天和第60天,每个大鼠的一部分大鼠(热损伤处理组)进行安乐死,移植后第30天支架-UC-MSCs内子宫内膜厚度实验组明显高于对照组三组。移植后第60天支架-UC-MSCs组($406.87 \pm 61.39 \mu\text{m}$)仍在继续显示比PBS组更厚的子宫内膜 μm (256.25 ± 40.31 , $p < 0.01$)。Wang[34]等研究发现MSCs来源于中胚层的成体干细胞,广泛存在于全身结缔组织和器官间质中。MSCs分泌的多种细胞因子具有调节免疫、支持造血的特性,而且MSCs免疫原性弱,且不受胚胎干细胞研究中遇到的伦理问题和实际问题的限制,这些特点是MSCs在细胞治疗、基因治疗及组织工程中得到广泛应用的前提和优势。

3. 结论

综上,随着子宫内膜干细胞研究得到越来越多的关注,子宫内膜干细胞的生物治疗得到了广泛关注。我们认为各种类型的针对子宫内膜修复的方法存在不同特点,hESCs具有发育全能性,更易于诱导分化。hESCs应用于再生医学有以下几方面限制:①成瘤性,组织器官中未分化干细胞形成畸胎瘤是影响实验成功的障碍;②使用hESCs存在伦理问题。WJ-MSCs应用于薄型子宫内膜治疗具有以下优势:①取材容易、无创、来源广泛,受环境和外界因素引起的DNA损伤较小;②使用WJMSCs不涉及伦理问题;③脐带来源的WJ-MSCs含有较长的端粒酶,具有较强的自我更新和增殖活性;④脐带来源的WJ-MSCs免疫原性低,并且无致瘤性;⑤易于转染外源基因,但是其临床应用的有效性及其前景还在不断探索阶段。MenSCs及EDSCs,虽然是近年研究热点,但是取材方便,安全,而且很多研究证明了其组织再生性很

强, 在组织工程学中得到了应用[35]。BMSCs 目前对于薄型子宫内膜治疗的基础研究获得了很大进展并已经应用转化, 目前被认为可以有效修复受损的内膜的有效手段。

Gargett [36]指出人类胚胎干细胞(human embryonic stem, hES)预示着干细胞研究的新时代, 并且很多实验设计已经证实了可行性。关于修复受损的子宫内膜细胞的干细胞治疗方法在我国也取得了巨大进展, Song 等[37]将 hESC 来源的细胞与胶原蛋白支架结合后移植到损伤动物子宫内, 十二周后发现, hESC 衍生的细胞可以存活并恢复子宫的结构和功能。Ding [38]研究发现, 与 BM-MSCs 胶原蛋白构建物相邻的受伤子宫内膜组织表达更高水平的 bFGF, IGF-1, TGF β 1 和 VEGF。Lin [39]研究表明胶原支架(CS)加载人脐带来源的间充质干细胞(UC-MSCs)促进了子宫内膜的结构重建和功能恢复, 在子宫内局部施用 CS/UC-MSCs 可能是一种有前景的治疗途径。

我们看到未来干细胞联合运用组织工程学方法修复受损子宫内膜已取得了进展, 干细胞疗法修复受损子宫内膜已经成为一种趋势, 在未来研发及运用还有很大的探索空间。

参考文献

- [1] Eckfeldt, C.E., Mendenhall, E.M. and Verfaillie, C.M. (2005) The Molecular Repertoire of the "Almighty" Stem Cell. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, **6**, 726-723. <https://doi.org/10.1038/nrm1713>
- [2] Evans, M. and Kaufman, M. (1981) Establishment in Culture of Pluripotential Cells from Mouse Embryos. *Nature*, **292**, 154-156. <https://doi.org/10.1038/292154a0>
- [3] Pittenger, M.F., Mackay, A.M., et al. (1999) Multilineage Potential of Adult Human Mesenchymal Stem Cells. *Science*, **284**, 43-47. <https://doi.org/10.1126/science.284.5411.143>
- [4] Maybin, J.A. and Critchley, H.O. (2015) Menstrual Physiology: Implications for Endometrial Pathology and Beyond. *Human Reproduction Update*, **21**, 748-761. <https://doi.org/10.1093/humupd/dmv038>
- [5] Zhou, B., Poon, M.C., et al. (2007) Therapeutic Neovascularization for Peripheral Arterial Diseases: Advances and Perspectives. *Histology and Histopathology*, **22**, 677-686.
- [6] Mints, M., Jansson, M., et al. (2008) Endometrial Endothelial Cells Are Derived from Donor Stem Cells in a Bone Marrow Transplant Recipient. *Human Reproduction*, **23**, 139-143. <https://doi.org/10.1093/humrep/dem342>
- [7] 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]: [硕士学位论文]. 郑州: 郑州大学, 2012.
- [8] Gargett, C.E. and Masuda, H. (2010) Adult Stem Cells in the Endometrium. *Molecular Human Reproduction*, **16**, 818-834. <https://doi.org/10.1093/molehr/gaq061>
- [9] Duh Taylor, H.S. (2007) Contribution of Bone Marrow-Derived Stem Cells to Endometrium and Endometriosis. *Stem Cells*, **25**, 2082-2086. <https://doi.org/10.1634/stemcells.2006-0828>
- [10] Zhao, Y., Wang, A., et al. (2013) Intrauterine Transplantation of Autologous Bone Marrow Derived Mesenchymal Stem Cells Followed by Conception in a Patient of Severe Intrauterine Adhesions. *Open Journal of Obstetrics and Gynecology*, **3**, 377-380. <https://doi.org/10.4236/ojog.2013.33069>
- [11] Zhang, L., et al. (2018) Therapeutic Effect of Human Umbilical Cord-Derived Mesenchymal Stem Cells on Injured Rat Endometrium during Its Chronic Phase. *Stem Cell Research & Therapy*, **9**, 36. <https://doi.org/10.1186/s13287-018-0777-5>
- [12] Patel, A.N., Park, E., et al. (2008) Multipotent Menstrual Blood Stromal Stem Cells: Isolation, Characterization, and Differentiation. *Cell Transplant*, **17**, 303-313. <https://doi.org/10.3727/096368908784153922>
- [13] Hida, N., Nishiyama, N., et al. (2008) Novel Cardiac Precursor-Like Cells from Human Menstrual Blood-Derived Mesenchymal Cells. *Stem Cells*, **26**, 1695-1704. <https://doi.org/10.1634/stemcells.2007-0826>
- [14] 严琰, 东健洋, 等. 经血源子宫内膜干细胞培养、鉴定及体外分化潜能的研究[J]. *中国细胞生物学学报*, 2014, 36(7): 892-899.
- [15] Sasson, I.E. and Taylor, H.S. (2008) Stem Cells and the Pathogenesis of Endometriosis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, **1127**, 106-115. <https://doi.org/10.1196/annals.1434.014>
- [16] Spitzer, T.L., Rojas, A., et al. (2012) Perivascular Human Endometrial Mesenchymal Stem Cells Express Pathways Relevant to Self-Renewal, Lineage Specification, and Functional Phenotype. *Biology of Reproduction*, **86**, 58. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.111.095885>
- [17] Masuda, H., Anwar, S.S., et al. (2012) A Novel Marker of Human Endometrial Mesenchymal Stem-Like Cells. *Cell*

- Transplant*, **21**, 2201-2214. <https://doi.org/10.3727/096368911X637362>
- [18] Schwab, K.E. and Gargett, C.E. (2007) Co-Expression of Two Perivascular Cell Markers Isolates Mesenchymal Stem-Like Cells from Human Endometrium. *Human Reproduction*, **22**, 2903-2911. <https://doi.org/10.1093/humrep/dem265>
- [19] Zhang, Y.L., Lin, X.N., *et al.* (2016) Endometrial Stem Cells Repair Injured Endometrium 1 and Induce 2 Angiogenesis via AKT and ERK Pathways. *Reproduction*, **152**, 389-402. <https://doi.org/10.1530/REP-16-0286>
- [20] Lai, D., Guo, Y., *et al.* (2016) Differentiation of Human Menstrual Blood-Derived Endometrial Mesenchymal Stem Cells into Oocyte-Like Cells. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*, **48**, 998-1005. <https://doi.org/10.1093/abbs/gmw090>
- [21] Wang, Z., Wang, Y., Yang, T., Li, J. and Yang, X. (2017) Study of the Reparative Effects of Menstrual-Derived Stem Cells on Premature Ovarian Failure in Mice. *Stem Cell Research & Therapy*, **8**, 11. <https://doi.org/10.1186/s13287-016-0458-1>
- [22] Zheng, S.X., *et al.* (2018) Feasibility Analysis of Treating Severe Intrauterine Adhesions by Transplanting Menstrual Blood-Derived Stem Cells. *International Journal of Molecular Medicine*, **41**, 2201-2212. <https://doi.org/10.3892/ijmm.2018.3415>
- [23] Marinaro, F., Pericuesta, E., Sánchez-Margallo, F.M., *et al.* (2018) Extracellular Vesicles Derived from Endometrial Human Mesenchymal Stem Cells Improve IVF Outcome in an Aged Murine Model. *Reproduction in Domestic Animals*, **53**, 46-49. <https://doi.org/10.1111/rda.13314>
- [24] Prianishnikov, V.A. (1978) On the Concept of Stem Cell and a Model of Functional-Morphological Structure of the Endometrium. *Contraception*, **18**, 213-223. [https://doi.org/10.1016/S0010-7824\(78\)80015-8](https://doi.org/10.1016/S0010-7824(78)80015-8)
- [25] Chan, R.W., Schwab, K.E. and Gargett, C.E. (2004) Clonogenicity of Human Endometrial Epithelial and Stromal Cells. *Biology of Reproduction*, **70**, 1738-1750. <https://doi.org/10.1095/biolreprod.103.024109>
- [26] Smalley, M.J. and Clarke, R.B. (2005) The Mammary Gland "Side Population": A Putative Stem/Progenitor Cell Marker? *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia*, **10**, 37-47. <https://doi.org/10.1007/s10911-005-2539-0>
- [27] Kato, K., Yoshimoto, M., Kato, K., *et al.* (2007) Characterization of Side-Population Cells in Human Normal Endometrium. *Human Reproduction*, **22**, 1214-1223. <https://doi.org/10.1093/humrep/del514>
- [28] Tsuji, S., Yoshimoto, M., Takahashi, K., *et al.* (2008) Side Population Cells Contribute to the Genesis of Human Endometrium. *Fertility and Sterility*, **90**, 1528-1537. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2007.08.005>
- [29] Parasar, P., Sacha, C.R., Ng, N., *et al.* (2017) Differentiating Mouse Embryonic Stem Cells Express Markers of Human Endometrium. *Reproductive Biology and Endocrinology*, **15**, 52. <https://doi.org/10.1186/s12958-017-0273-2>
- [30] 牛婷, 等. 胎盘间充质干细胞修复受损子宫内膜[J]. 中国组织工程研究, 2017, 21(13): 2074-2080.
- [31] Tsuji, S., Yoshimoto, M., *et al.* (2017) Side Population Cells Contribute to the Genesis of Human Endometrium. *Reproductive Biology and Endocrinology*, **15**, 52.
- [32] Mas, A., Nair, S., *et al.* (2015) Stro-1/CD44 as Putative Human Myometrial and Fibroid Stem Cell Markers. *Fertility and Sterility*, **104**, 225-234. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.04.021>
- [33] Xu, L., Ding, L., *et al.* (2017) Umbilical Cord-Derived Mesenchymal Stem Cells on Scaffolds Facilitate Collagen Degradation via Upregulation of MMP-9 in Rat Uterine Scars. *Stem Cell Research & Therapy*, **8**, 84. <https://doi.org/10.1186/s13287-017-0535-0>
- [34] Wang, X., Liu, L., *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*, **6**, 1-9.
- [35] Tabatabaei, F.S. and Ai, J. (2017) Mesenchymal Endometrial Stem/Stromal Cells for Hard Tissue Engineering: A Review of *in Vitro* and *in Vivo* Evidence. *Regenerative Medicine*, **12**, 983-995. <https://doi.org/10.2217/rme-2017-0029>
- [36] Gargett, C., Chan, R. and Schwab, K. (2007) Endometrial Stem Cells. *Current Opinion in Obstetrics and Gynecology*, **19**, 377. <https://doi.org/10.1097/GCO.0b013e328235a5c6>
- [37] Song, T., Zhao, X., *et al.* (2015) 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>
- [38] Ding, L., Li, X., *et al.* (2014) Transplantation of Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells on Collagen Scaffolds for the Functional Regeneration of Injured Rat Uterus. *Biomaterials*, **35**, 4888-4900. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2014.02.046>
- [39] Xin, L., Lin, X., *et al.* (2019) A Collagen Scaffold Loaded with Human Umbilical Cord-Derived Mesenchymal Stem Cells Facilitates Endometrial Regeneration and Restores Fertility. *Acta Biomaterialia*, **92**, 160-171. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2019.05.012>