

# 电生理治疗薄型子宫内膜的研究进展

付田田<sup>1</sup>, 王烈宏<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>青海大学, 青海 西宁

<sup>2</sup>青海红十字医院, 青海 西宁

收稿日期: 2022年3月8日; 录用日期: 2022年3月31日; 发布日期: 2022年4月12日

## 摘要

子宫内膜是一种特别的周期性组织系统, 依赖于子宫内膜血管的周期性生长。由于子宫内膜血管生成过程受损或子宫内血流减低, 导致子宫内膜厚度变薄。大多数学者认同: 薄的子宫内膜通常被定义为在超声下检测到子宫内膜厚度 $<7$  mm。子宫内膜的厚度和子宫内膜容受性有很大关系, 与妊娠率成正相关, 子宫内膜的充分生长是妊娠成功必不可少的要素。尽管现在有许多治疗薄型子宫内膜的方法, 但大多数的治疗方法仅仅导致子宫内膜厚度及妊娠率轻度改变。有研究发现电生理可以治疗薄型子宫内膜, 本文通过阐述电生理治疗、或电生理联合其他治疗方法的综合治疗薄型子宫内膜的效果来进行综述, 以便为临床诊疗薄型子宫内膜提供一些思路。

## 关键词

电生理, 薄型子宫内膜, 治疗

# Research Progress of Electrophysiological Treatment of Thin Endometrium

Tiantian Fu<sup>1</sup>, Liehong Wang<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup>Qinghai University, Xining Qinghai

<sup>2</sup>Qinghai Red Cross Hospital, Xining Qinghai

Received: Mar. 8<sup>th</sup>, 2022; accepted: Mar. 31<sup>st</sup>, 2022; published: Apr. 12<sup>th</sup>, 2022

## Abstract

Endometrium is a special periodic tissue system, which depends on the periodic growth of endometrial blood vessels. Due to the damage of endometrial angiogenesis or the decrease of intrauterine blood flow, the thickness of endometrium becomes thinner. Most scholars agree that thin endometrium is usually defined as endometrial thickness  $<7$  mm detected by ultrasound. The thick-

\*通讯作者。

ness of endometrium is closely related to endometrial receptivity, which is positively correlated with pregnancy rate. The full growth of endometrium is an essential element for the success of pregnancy. Although there are many methods to treat thin endometrium, most of them only lead to slight changes in endometrial thickness and pregnancy rate. Some studies have found that electrophysiology can treat thin endometrium. This paper summarizes the effect of electrophysiological treatment or electrophysiological combined with other treatment methods in order to provide some ideas for clinical diagnosis and treatment of thin endometrium.

## Keywords

Electrophysiological, Thin Endometrium, Treatment

Copyright © 2022 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

薄型子宫内膜的特点是子宫血流阻力高, 腺上皮组织生长不良, 血管内皮生长因子(VEGF)表达减少, 血管发育不良[1]。在辅助生殖技术中, 有研究表明, 子宫内膜薄与低受孕率相关。尽管现在辅助生殖技术不断进步, 仍有许多子宫内膜薄的患者反复着床失败, 不断威胁女性生殖健康。国家开放三胎, 对宫内环境及女性生育要求越来越高。有效治疗薄型子宫内膜是迫切需要解决的问题。目前治疗薄型子宫内膜临床常见的方法[2]包括雌激素、其他激素类药物、改善子宫内膜血流的药物、粒细胞集落刺激因子(G-CSF)、中医疗法、富血小板血浆(PRP)、再生医学、神经肌肉电刺激及盆底肌肉锻炼、高压氧舱疗法等, 也有研究表明维生素 C 和 E、L-精氨酸可使薄型子宫内膜增厚。就目前情况来说, 电生理治疗在临床各个科室广泛应用, 并有一定成效。在治疗薄型子宫内膜方面也得到了应用, 并取得一定效果。

## 2. 薄型子宫内膜的病理

子宫内膜功能层受卵巢性激素影响, 发生周期变化而脱落, 也是胚胎植入部位, 基底层不受卵巢性激素影响, 不发生周期变化。子宫内膜基底层的完整性与连续性对内膜的再生及修复起决定性作用[2]。子宫内膜薄可能的病理改变[3] [4] [5]: 1) 雌激素受体减少; 2) 腺上皮生长不良和血管发育受损; 3) 子宫内膜血流和卵巢血流灌注低; 4) 功能层氧分压增加; 5) 转录组学改变; 6) ER 基因多态性; 7) 基质金属蛋白酶表达降低; 8) 子宫内膜糖基化模式改变等。

## 3. 薄型子宫内膜的病因

薄型子宫内膜可由多种因素引起, 最常见的是炎症和医源性因素[6]。从炎症方面来说: 急性或慢性感染可导致子宫内膜基底层的破坏; 从医源性方面来说: 反复手术或宫腔内反复进行操作会损伤子宫内膜基底层, 如宫腔镜下子宫肌瘤切除术、息肉切除术或腹腔镜下子宫肌瘤切除术中, 打开宫腔可能导致宫腔粘连; 医学上使用药物, 如长期使用避孕药、促排卵等药物; 随着年龄的增长, 子宫内膜的厚度变薄; 也有一些女性的子宫内膜天生就很薄, 并没有继发于其他疾病[7]。

## 4. 电生理

电生理就是神经肌肉电刺激治疗, 临床实践证明神经肌肉电刺激对压力性尿失禁(SUI)、盆腔疼痛、便秘等有较好的疗效。其主要原理是电脉冲通过粘贴在皮肤上的电极片对肌肉进行电流刺激。这些脉冲

与来自中枢神经系统的动作电位有点相似, 可以使肌肉收缩。同样的原理, 使电脉冲作用于子宫平滑肌, 导致子宫平滑肌重复收缩和放松, 使子宫内膜的血流阻力降低, 从而血供增加, 同时增加外周组织的营养。其实, 神经肌肉电刺激刺激肌肉提供的是一种被动的收缩, 也能增加盆底肌肉收缩[8]。Bodombossou-Djjobo等[8]将41名符合纳入标准的女性分为神经肌肉电刺激治疗组20名和非治疗组21名, 结果显示通过治疗后, 多数患者子宫内膜的厚度有所改善, 且12/20(60%)患者经神经肌肉电刺激治疗后子宫内膜厚大于8 mm。闵敏[9]的研究也得出相同结论。

## 5. 电生理联合药物治疗法

### 5.1. 联合雌激素

现阶段, 临床中对薄型子宫内膜大多数都采用雌激素替代治疗, 外源性雌激素是增加子宫内膜厚度, 改善妊娠结局最常用、最方便的方法[10]。其机制是雌激素能够促进子宫内膜细胞的增殖及基底层血管的增生, 然后使子宫内膜增厚。刘惠彬[11]将92名符合要求的患者分为两组进行观察, 结果显示观察组患者给予雌激素联合神经肌肉电刺激治疗后其改善子宫内膜的厚度及子宫内膜血流灌注的效果比对照组仅仅给予雌激素的效果好。骆爱萍等[12]将92例薄型子宫内膜患者分为两组分别给予雌激素序贯治疗、雌激素序贯治疗联合仿生物电刺激治疗, 结果显示, 联合治疗组患者子宫内膜厚度明显高于单独给予雌激素组, 并且RI、PI指数改善明显。但是在过去的30~40年里, 雌激素治疗促进子宫内膜和乳腺肿瘤的风险已经被阐明[13]。同时雌激素可能引起静脉血栓形成、肝肾功能不良等问题, 因此, 使用雌激素期间严密监测其所引起的不良反应。目前雌激素的使用剂量没有给出统一要求, 要将患者病情及其副作用等问题综合起来进行考虑。

### 5.2. 其他激素类药物

一项研究结果显示促性腺激素释放激素激动剂(GnRH-a)改善子宫内膜<8 mm患者临床结局的有效治疗方法, 其机制是延长垂体下调[14]。另一项研究表明, GnRH-a浓度的增加可以通过直接调节相关酶和细胞因子的表达来改善子宫内膜的容受性[15]。一项分子机制研究证明, 通过保护子宫内膜容受性标志物如HOXA10、MEIS1和LIF的表达, 高剂量长效GnRH-a可能对子宫内膜容受性有有益的影响[16]。生长激素(GH)是由垂体前叶分泌的一种肽激素, 在细胞生长和代谢中发挥重要作用。GH、它的受体及相关生长因子能促进子宫内膜细胞增生和子宫内膜间质血管化和调控的表达[17]。有研究证实GH可以改善薄型子宫内膜患者的临床结局[18]。

### 5.3. 联合改善子宫内膜血流的药物

很多研究表明阿司匹林、西地那非等对治疗薄型子宫内膜有效。阿司匹林可抑制前列环素和血浆血环素的合成, 低剂量阿司匹林在抑制血小板血浆血栓素A<sub>2</sub>合成方面的效果理想且不影响血管壁前列环素的合成, 有效改善局部微循环[19]。陈彩香等[20]将子宫内膜薄的50例患者分为两组, 即小剂量阿司匹林治疗组与小剂量阿司匹林联合盆底低频脉冲电刺激治疗, 结果显示两组患者治疗后子宫内膜厚度比治疗前均明显增加, 且联合治疗组增加多于仅给予小剂量阿司匹林组。联合治疗组患者治疗后的子宫内膜血流相关指标(RI、PI、S/D)均优于阿司匹林治疗组, 提示联合治疗对薄型子宫内膜疗效更好。

## 6. 电生理联合中医疗法

### 6.1. 中药治疗

从中医方面对薄型子宫内膜进行解释[21], 薄型子宫内膜与女性“过度疲劳、房事不节、先天禀赋不

足、肾气损伤、精血亏虚”有关,所以薄型子宫内膜应当以补肾填精、温经活血为主[22]。很多报道显示中药能有效治疗薄型子宫内膜。何瑞玲等[23]将符合纳入标准的60例患者分为观察组和对照组,对照组给予补佳乐治疗,观察组给予盆底仿生物电刺激、中药治疗及补佳乐联合治疗,得出观察组能够使患者子宫内膜增厚、增加子宫血流灌注的结论。其中口服的中药汤剂为补肾活血类,促进机体血液循环通畅,中药汤剂能促进卵泡发育。盆底仿生物电刺激改善子宫内膜血流供应。因此两者联合获得更好的效果。

## 6.2. 联合超声“针灸”

有报道[24]提出仿生物电刺激联合超声“针灸”可以使薄型子宫内膜患者的内膜增厚。电超声治疗是一种物理疗法,将仿生物电刺激与低强度会聚超声穴位刺激结合,电刺激使子宫平滑肌收缩与舒张,超声“针灸”将低强度会聚超声波束透过皮肤作用于深部穴位。该报道中学者将单纯雌激素治疗的患者与电超声联合雌激素治疗的患者进行对比,发现联合治疗组的患者子宫内膜厚度增加更明显,表明雌激素联合电超声的效果更好。

## 6.3. 穴位电刺激

有研究显示穴位电刺激降低子宫动脉血流阻力。穴位电刺激是通过将电极片粘贴于相应穴位,电极片另一端连接电治疗仪,最终以脉冲电流刺激穴位达到治疗疾病的物理方法。在治疗期间电流刺激能够提高神经肌肉兴奋性,促进血液流动,从而促进子宫内膜生长[25]。孟艳丽[26]比较雌激素与穴位电刺激联合雌激素对患者的治疗效果,穴位电刺激治疗组使子宫内膜厚度增加,还更有可能使妊娠结局向好的方向发展。

## 7. 电生理联合粒细胞集落刺激因子(G-CSF)疗法

粒细胞集落刺激因子是一种糖蛋白,不仅参与造血,还参与子宫内膜生长[27]。G-CSF能够刺激内膜血管网再生及子宫内膜细胞增生[28]。Gleicher等[29]最先证明了G-CSF能够使子宫内膜增厚。黄伟媚等[30]通过对子宫内膜薄的患者使用G-CSF治疗与G-CSF联合盆底治疗仪治疗的疗效进行对比,发现联合治疗组患者子宫内膜厚度,A型子宫内膜率大于单独使用G-CSF治疗组。得出结论盆底治疗仪联合G-CSF宫内灌注治疗能够改善薄型子宫内膜容受性,并且增加子宫内膜厚度。这种联合治疗是一种新的思路。

## 8. 电针联合干细胞疗法

针灸在世界范围内得到了广泛应用,其对子宫内膜的容受性的积极作用也已经被许多研究证实[31]。电针是使用针灸针经皮肤刺入相应穴位,针灸针另一端连接电刺激仪,然后进行电流调节,直至针开始轻微震动为止。有研究发现其可以改善子宫内膜血流状态和子宫内环境[32]。Xi等[33]先使用无水乙醇对大鼠子宫内膜进行一定程度破坏,建立薄型子宫内膜模型,然后进行电针治疗,进而观察其治疗效果,发现针刺可通过整合素 $\alpha v\beta 3$ 、HOXA10、HBEGF、ER $\alpha$ 、PR等多个分子靶点的作用,从而对薄型子宫内膜模型大鼠的子宫内膜恢复情况产生积极的影响。近年来,干细胞在治疗薄型子宫内膜方面越来越受到关注,干细胞具有无限自我更新并增值分化的能力,包括骨髓间充质干细胞、子宫内膜干细胞、胚胎干细胞以及诱导多能干细胞等[34]。有很多研究报道干细胞能够促进薄型子宫内膜的生长。Xia等[35]仍然使用大鼠来进行观察研究,分为模型组、单独采用骨髓间充质干细胞治疗组、单独使用电针治疗组、使用电针联合骨髓间充质干细胞治疗组,经过治疗发现,与其他组比较,联合治疗组子宫内膜腺体及毛细血管明显增多,子宫内膜增厚。同时,电刺激使受损的子宫内膜中积累了更多骨髓间充质干细胞,这可能与骨髓间充质干细胞趋化性增强有关。在此研究中也发现电针可增强骨髓间充质干细胞旁分泌作用。

最终得出电针联合骨髓间充质干细胞可以有效促进子宫内膜再生的结论。

## 9. 小结

不孕症是一种全球性问题, 影响大多数女性的心理与生殖健康。子宫内膜在女性生殖中的作用尤其重要, 而子宫内膜变薄就会出现一系列生育问题, 最终导致妊娠失败, 甚至无法受孕。因此, 薄型子宫内膜的治疗是一个巨大的挑战。虽然有一些可以对其治疗的方法, 但这些治疗方法或多或少都有一定的局限性, 所以, 目前有一种可以被推荐的有效的治疗方法。就目前的研究方向来说, 再生医学可能发展为一种有效治疗方式, 但要考虑其安全性、有效性、稳定性等问题, 还需要进一步研究。而电生理是一种无创的物理治疗, 能够被大多数人接受, 该项技术在其他领域也应用的比较成熟, 使用电生理或电生理联合其他方式的治疗, 可以使薄型子宫内膜增厚。但是, 目前国内外关于电生理治疗薄型子宫内膜的报道并不多, 且已有的研究也缺乏大样本的支持, 所以这种治疗也需要进一步的更加深入的研究。

## 基金项目

国家卫生健康委医药卫生科技发展研究中心(编号: HDSL202003015)。

## 参考文献

- [1] Miwa, I., Tamura, H., Takasaki, A., Yamagata, Y., Shimamura, K. and Sugino, N. (2009) Pathophysiologic Features of “Thin” Endometrium. *Fertility and Sterility*, **91**, 998-1004. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.01.029>
- [2] 刘奕彤, 周抒. 薄型子宫内膜的治疗进展[J]. 国际生殖健康/计划生育杂志, 2021, 40(2): 157-162.
- [3] 邵小光, 魏晗, 房圣梓. 辅助生殖技术中薄型子宫内膜的诊断标准与临床处理[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2020, 36(6): 496-500.
- [4] 黎雪茹, 王中海. 薄型子宫内膜的研究进展[J]. 中华妇幼临床医学杂志(电子版), 2015, 11(1): 113-116.
- [5] Ziganshina, M.M., Dolgushina, N.V., Kulikova, G.V., et al. (2021) Epithelial Apical Glycosylation Changes Associated with Thin Endometrium in Women with Infertility—A Pilot Observational Study. *Reproductive Biology and Endocrinology*, **19**, Article No. 73. <https://doi.org/10.1186/s12958-021-00750-z>
- [6] 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>
- [7] 丁唤飞, 田莉. 薄型子宫内膜研究进展[J]. 中国妇产科临床杂志, 2017, 18(6): 568-571.
- [8] Bodoibossou-Djobo, M.M., Zheng, C., Chen, S. and Yang, D. (2011) Neuromuscular Electrical Stimulation and Bio-feedback Therapy May Improve Endometrial Growth for Patients with Thin Endometrium during Frozen-Thawed Embryo Transfer: A Preliminary Report. *Reproductive Biology and Endocrinology*, **9**, Article No. 122. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-9-122>
- [9] 闵敏. 生物电刺激治疗薄型子宫内膜的临床研究[J]. 实用妇科内分泌杂志(电子版), 2017, 4(29): 100.
- [10] Liu, S.M., Zhou, Y.Z., Wang, H.B., et al. (2015) Factors Associated with Effectiveness of Treatment and Reproductive Outcomes in Patients with Thin Endometrium Undergoing Estrogen Treatment. *Chinese Medical Journal*, **128**, 3173-3177. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.170258>
- [11] 刘惠彬. 盆底神经肌肉电刺激改善薄型子宫内膜患者子宫内膜厚度及血流灌注的研究[J]. 中外医学研究, 2021, 19(33): 146-148.
- [12] 骆爱萍, 黄华仪, 邹文花, 郭玲, 邓志贤, 汤倩欣. 仿生物电刺激在薄型子宫内膜中的应用[J]. 山西医药杂志, 2021, 50(18): 2648-2650.
- [13] Li, F., Lu, H., Wang, X., Zhang, Q., Liu, Q. and Wang, T. (2021) Effectiveness of Electroacupuncture for Thin Endometrium in Infertile Women: Study Protocol for a Single-Blind, Randomized Controlled Trial. *Trials*, **22**, Article No. 73. <https://doi.org/10.1186/s13063-021-05029-7>
- [14] Song, J., Duan, C., Cai, W., Wu, W., Lv, H. and Xu, J. (2020) Comparison of GnRH—A Prolonged Protocol and Short GnRH—A Long Protocol in Patients with Thin Endometrium for Assisted Reproduction: A Retrospective Cohort Study. *Drug Design, Development and Therapy*, **14**, 3673-3682. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S270519>
- [15] Ruan, H.C., Zhu, X.M., Luo, Q., et al. (2006) Ovarian Stimulation with GnRH Agonist, but Not GnRH Antagonist,

- Partially Restores the Expression of Endometrial Integrin Beta3 and Leukaemia-Inhibitory Factor and Improves Uterine Receptivity in Mice. *Human Reproduction*, **21**, 2521-2529. <https://doi.org/10.1093/humrep/del215>
- [16] Xu, B., Geerts, D., Hu, S., *et al.* (2020) The Depot GnRH Agonist Protocol Improves the Live Birth Rate Per Fresh Embryo Transfer Cycle, but Not the Cumulative Live Birth Rate in Normal Responders: A Randomized Controlled Trial and Molecular Mechanism Study. *Human Reproduction*, **35**, 1306-1318. <https://doi.org/10.1093/humrep/deaa086>
- [17] Cui, N., Li, A.M., Luo, Z.Y., *et al.* (2019) Effects of Growth Hormone on Pregnancy Rates of Patients with Thin Endometrium. *Journal of Endocrinological Investigation*, **42**, 27-35.
- [18] Jiang, L., Xu, X., Cao, Z., *et al.* (2021) Comparison of Frozen Embryo Transfer Outcomes between Uterine Infusion of Granulocyte Colony-Stimulating Factor and Growth Hormone Application in Patients with Thin Endometrium: A Retrospective Study. *Frontiers in Endocrinology*, **12**, Article ID: 725202. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.725202>
- [19] 杨敏燕, 黄官友, 赵淑云, 王璐, 袁艳, 李仕祥. 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+103.
- [20] 陈彩香, 黄丽芝, 杨大亮. 小剂量阿司匹林联合盆底低频脉冲电刺激对改善薄型子宫内膜的临床疗效观察[J]. 吉林医学, 2021, 42(10): 2357-2359.
- [21] 韩玉芬, 王瑜, 黄筱慧, 张晨静. 联合用药提高薄型子宫内膜患者妊娠率的研究[J]. 实用妇科内分泌电子杂志, 2019, 6(15): 7-8.
- [22] 陈熙琳, 邓波. 中西医结合治疗薄型子宫内膜的疗效及对患者子宫内膜血流动力学的影响[J]. 云南中医中药杂志, 2020, 41(10): 25-28.
- [23] 何瑞玲, 钟春华, 梁宝珠, 李彩娟, 练丽娟. 盆底仿生物电刺激配合中药治疗薄型子宫内膜患者的冷冻胚胎移植研究[J]. 中国医学创新, 2020, 17(31): 10-14.
- [24] 何莹, 张庆, 刘盼, 等. 仿生物电刺激联合超声“针灸”治疗薄型子宫内膜不孕患者的临床疗效研究[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2021, 37(12): 1254-1258.
- [25] 常小霞, 高彦, 葛环, 等. 穴位电刺激对薄型子宫内膜的治疗效果初探[J]. 生殖医学杂志, 2017, 26(3): 228-231.
- [26] 孟艳丽. 穴位电刺激对薄型子宫内膜患者子宫内膜厚度及子宫动脉血流阻力的影响[J]. 医疗装备, 2020, 33(20): 102-103.
- [27] Jensen, J.R., Witz, C.A., Schenken, R.S. and Tekmal, R.R. (2008) A Potential Role for Colony-Stimulating Factor 1 in the Genesis of the Early Endometriotic Lesion. *Fertility and Sterility*, **93**, 251-256. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2008.09.050>
- [28] 葛丽娜, 张丽, 闫蒙. 宫腔灌注人粒细胞集落刺激因子对薄型子宫内膜患者冻融胚胎移植结局的影响[J]. 中国医药导报, 2021, 18(24): 88-91.
- [29] Gleicher, N., Vidali, A. and Barad, D.H. (2011) Successful Treatment of Unresponsive Thin Endometrium. *Fertility and Sterility*, **95**, 2123.E13-2123.E17. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2011.01.143>
- [30] 黄伟媚, 陈昌益. 盆底治疗仪联合重组人粒细胞集落刺激因子宫腔灌注对改善子宫内膜容受性的影响研究[J]. 中国临床新医学, 2019, 12(12): 1303-1306.
- [31] Zhong, Y., Zeng, F., Liu, W., Ma, J., Guan, Y. and Song, Y. (2019) Acupuncture in Improving Endometrial Receptivity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, **19**, Article No. 61. <https://doi.org/10.1186/s12906-019-2472-1>
- [32] Chen, Q. and Hau, C. (2015) Impacts on Pregnancy Outcome Treated with Acupuncture and Moxibustion in IVF-ET Patients. *Chinese Acupuncture*, **35**, 313-317.
- [33] Xi, J., Cheng, J., Jin, C.C., *et al.* (2021) Electroacupuncture Improves Pregnancy Outcomes in Rats with Thin Endometrium by Promoting the Expression of Pinopode-Related Molecules. *BioMed Research International*, **2021**, Article ID: 6658321. <https://doi.org/10.1155/2021/6658321>
- [34] 崔皓, 转黎, 马艳萍. 干细胞治疗薄型子宫内膜的研究进展[J]. 医学综述, 2020, 26(24): 4811-4816.
- [35] Xia, L., Meng, Q., 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>