内分泌调控与代谢疾病 DOI：10.13406/j.cnki.cyxb.003777

间充质干细胞及其外泌体治疗早发性卵巢功能不全的研究进展

张耀东，李佳林，娄艳茹，徐慧玉，杨　蕊
（北京大学第三医院妇产科生殖医学中心/女性生育力促进全国重点实验室/国家妇产疾病临床医学研究中心/生殖内分泌与辅助生殖技术北京市重点实验室，北京　100191）

【摘　要】早发性卵巢功能不全（premature ovarian insufficiency，POI）是一种严重影响女性生理和生殖功能的复杂内分泌疾病，已成为育龄期女性不孕的主要原因之一，其临床特征为闭经或月经稀发、低雌激素或雌激素缺乏以及促性腺激素水平升高。POI的发病率呈上升趋势，且病因及发病机制尚不明确。目前临床上针对POI的常规治疗方法仍无法从根本上改善卵巢功能和解决生育问题。随着再生医学的发展，间充质干细胞（mesenchymal stem cells，MSCs）已成为POI治疗的研究热点之一，其外泌体也作为一种新型的“无细胞治疗”方法而备受关注。多项动物研究显示，MSCs及其外泌体通过调控颗粒细胞增殖与凋亡、促进卵巢血管新生、增强抗氧化应激能力、抑制卵巢组织纤维化、促进卵泡发育与成熟以及调节卵巢局部免疫微环境等多重机制，发挥对POI的治疗作用。此外，相关临床研究也已取得一定进展。本文对MSCs及其外泌体治疗POI的相关机制及临床疗效进行综述，旨在为POI的深入研究及临床转化提供参考和依据。

【关键词】早发性卵巢功能不全；间充质干细胞；外泌体；再生医学
【中图分类号】R711.75　　**【文献标志码】**A　　**【收稿日期】**2024-09-18

Research advances in mesenchymal stem cells and their exosomes in treatment of premature ovarian insufficiency

Zhang Yaodong, Li Jialin, Lou Yanru, Xu Huiyu, Yang Rui
(*Center for Reproductive Medicine, Department of Obstetrics and Gynecology, Peking University Third Hospital; State Key Laboratory of Female Fertility Promotion; National Clinical Research Center for Obstetrics and Gynecology; Beijing Key Laboratory of Reproductive Endocrinology and Assisted Reproductive Technology*)

【Abstract】Premature ovarian insufficiency (POI) is a complex endocrine disorder that significantly affects the physiological and reproductive functions of women, and it has become one of the main causes of infertility in women of childbearing age. The clinical features of POI include amenorrhea or oligomenorrhea, low estrogen or estrogen deficiency, and an increase in the level of gonadotropin. The incidence rate of POI tends to increase, yet its etiology and pathogenesis remain unclear. At present, the conventional treatment methods for POI have limited efficacy in fundamentally improving ovarian function or addressing the fertility issue. With the development of regenerative medicine, mesenchymal stem cells (MSCs) have become one of the research hotspots in POI therapy, and their exosomes have attracted wide attention as a promising "cell-free therapy". A number of animal experimental studies have shown that MSCs and their exosomes can exert a therapeutic effect on POI by affecting granulosa cell proliferation and apoptosis, promoting ovarian angiogenesis, reducing oxidative stress and fibrosis, enhancing follicular development, and regulating immunity. In addition, related clinical studies have also made some progress. This article reviews the mechanisms and clinical effect of MSCs and their exosomes in the treatment of POI, in order to provide a reference for further research and bench-to-bedside translation of POI therapies.

【Key words】premature ovarian insufficiency; mesenchymal stem cell; exosome; regenerative medicine

作者介绍：张耀东，Email：zyddoctor99@163.com，研究方向：早发性卵巢功能不全的研究和治疗。
通信作者：杨　蕊，Email：yrjeff@126.com。
基金项目：首都卫生发展科研专项资助项目（编号：2024-2-40911）；国家重点研发计划课题资助项目（编号：2021YFC2700605）；国家自然科学基金资助项目（编号：82171632）；北京大学临床医学+X青年专项资助项目（编号：PKU2024LCXQ047）。
优先出版：https://link.cnki.net/urlid/50.1046.R.20250225.1748.005（2025-02-26）

早发性卵巢功能不全（premature ovarian insufficiency，POI）是原始卵泡的过早耗竭所导致的卵巢功能缺失，指女性在40岁之前出现月经稀发或停经4个月及以上，伴有血清卵泡刺激素（follicle-stimulating hormone，FSH）升高和雌激素下降，继而生育力下降[1]。其发病率随年龄增长而升高，病因包括遗传缺陷、医源性抗癌治疗、自身免疫、代谢紊乱、环境影响等[2]。目前临床上主要使用激素替代治疗改善围绝经期症状[2]，但无法从根本上恢复卵巢功能和生育能力。近年来间充质干细胞（mesenchymal stem cells，MSCs）因来源广泛、分化潜能高和旁分泌活性强等特点已成为多种疾病治疗研究的热点，也是POI的潜在新型治疗手段。本文总结了MSCs治疗POI的相关机制，并总结相关研究、概括临床疗效，阐述治疗优化策略，以期为POI治疗的深入研究和临床转化提供依据。

1 MSCs及其外泌体

MSCs作为应用最广泛的成体干细胞，存在于多种组织如骨髓、脐血及脐带组织、胎盘组织、脂肪组织、月经血等。早期研究认为干细胞可通过再生、分化和替代损伤组织发挥治疗作用。然而近年来研究表明MSCs的治疗潜力主要归因于其旁分泌活性，即分泌多种生长因子、细胞因子和细胞外囊泡（extracellular vesicles，EVs）等发挥免疫调节、促血管生成、抗凋亡和抗氧化等作用[3]。外泌体作为体积最小的EVs，操作和储存较容易，且生物相容性、稳定性和自主靶向性高，免疫原性较低，是理想的小分子递送系统，对多种慢性疾病具有明显治疗作用[4]。

已有研究表明，卵巢内注射MSCs来源的条件培养基或分泌组可达到与MSCs相似的治疗效果[3]，且减少了活细胞移植相关的安全性问题，这种“无细胞治疗”可能成为POI的新型治疗方法。而抑制外泌体释放则可导致MSCs的增殖和对缺氧的耐受力下降以及细胞间信息交流减少，影响MSCs的生物学功能[5]。外泌体不仅具有MSCs的多种疗效，且微血管闭塞、致瘤促瘤和免疫排斥等风险更小，伦理争议更少[6-7]，在临床上应用前景广阔。

2 MSCs治疗POI的作用机制

目前研究发现，MSCs可恢复卵巢的重量及形态、增加卵泡数量、调节激素分泌和改善异常动情周期，从而改善卵巢储备功能，提高生育能力。具体机制阐述如下。

2.1 影响卵巢颗粒细胞（granular cells，GCs）的增殖和凋亡

多项研究表明，MSCs通过调节增殖和凋亡相关基因表达，促进GCs增殖和抑制GCs凋亡，从而恢复卵巢功能。经血源性间充质干细胞（menstrual blood-derived mesenchymal stem cells，MenSCs）可通过调节生长阻滞和DNA损伤诱生蛋白45 β（growth arrest and DNA-damage-inducible protein 45 beta，GADD45b）、细胞分裂周期蛋白2（cell division cyclin 2，CDC2）和细胞周期蛋白B1（Cyclin B1）的蛋白表达，解除GCs分裂周期中的G_2/M期阻滞，促进GCs增殖，抑制GCs凋亡，修复表柔比星诱导的卵巢损伤[8]。Ma WQ等[9]建立了自身免疫性POI的体外细胞模型，将骨髓间充质干细胞（bone marrow mesenchymal stem cells，BMSCs）与人GCs体外共培养后发现BMSCs可促进GCs增殖，抑制细胞凋亡，且提高其激素合成能力。此外，Luo QQ等[10]报道胎盘来源间充质干细胞（placenta-derived mesenchymal stem cells，PD-MSCs）可能通过上调血清和卵巢中抑制素亚基βB（inhibin subunit beta B，INHBB）、卵泡刺激素受体（follicle-stimulating hormone receptor，FSHR）的蛋白表达，减少化疗诱导的GCs凋亡，改善POI小鼠卵巢储备功能。

2.2 促进卵巢血管生成

改善卵巢血供在调节卵泡发育和卵巢功能中发挥关键作用，是POI治疗的关键机制之一。Qu QX等[11]研究表明，脐带间充质干细胞（umbilical cord mesenchymal stem cells，UCMSCs）来源的外泌体携带的微小核糖核酸-126-3p（micro RNA-126-3p，miR-126-3p）下调磷脂酰肌醇-3激酶调节亚单位2（phosphoinositide-3-kinase，regulatory subunit 2，PIK3R2）的表达，激活磷脂酰肌醇-3激酶（phosphatidylinositol 3-kinase，PI3K）/蛋白激酶B（Protein Kinase B，AKT）/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白（mammalian target of rapamycin，mTOR）信号通路，促进GCs增殖和卵巢血管生成，从而恢复卵巢早衰（premature ovarian failure，POF）大鼠的卵巢结构和功能。此外，Park HS等[12]用BMSCs分泌组处理人卵巢内皮细胞，发现其可通过PI3K/ALK通路促进卵巢血管内皮细胞增殖及血管生成标志物转化生长因子-α（transforming growth factor-α，TGF-α）、CC趋化因子配体11（CC chemokine ligand 11，CCL11）的表达，促进血管生成，增加新生血管密度。该研究提示MSCs分泌组可能含有增强卵巢血管生成的生物活性因子，但并未明确其中的具体作用成分。此外，由于新生血管形成与肿瘤生长之间存在一定关系，促血管生成作用是否与致瘤促瘤作用存在关联仍需进一步探究。

2.3 减轻氧化应激反应

氧化应激可诱导细胞损伤，活性氧（reactive oxygen species，ROS）是卵巢功能障碍的重要诱导因素，ROS过度累积会降低卵母细胞质量，诱导GCs凋亡，导致卵泡成熟障碍，引发不孕[13]。Lu XY等[14]发现UCMSCs通过抑制卵泡膜细胞（theca cells，TCs）中ROS产生，减少TCs凋亡，修复POI大鼠的卵巢组织损伤。Seok J等[15]将PD-MSCs经尾静脉注射入去卵巢大鼠模型，发现PD-MSCs提高卵巢组织中血红素加氧酶（heme oxyenase，HO）的2种同工酶HO-1/HO-2比值，增加超氧化物歧化酶和过氧化氢酶的基因表达及抗氧化效能，降低ROS水平，减少细胞凋亡。

2.4 抗纤维化作用

卵巢组织纤维化是POI的基本病理变化之一。在卵巢组织中，卵巢基质细胞可增殖和分化为TCs或肌成纤维细胞（myofibroblast，MFB），当基质细胞向MFB分化增多时，导致细胞外基质分泌增多，发生卵巢组织纤维化。目前已知Smad蛋白介导的转化生长因子-β（transforming growth factor-β，TGF-β）信号通路与多器官组织纤维化过程密切相关[16]。前期研究表明，UCMSCs植入POI大鼠模型后，MFB标志物α-平滑肌肌动蛋白（α-smooth muscle actin，α-SMA）及胶原蛋白（Collagen）Ⅰ和Ⅲ的蛋白表达水平明显下降，表明UCMSCs可能通过调控腺苷酸活化蛋白激酶（AMP-activated protein kinase，AMPK）/孤核受体亚家族4A组成员1（nuclear receptor subfamily 4 group A member 1，NR4A1）信号通路促进卵巢基质细胞向TCs分化，抑制其向MFB分化，减少胶原纤维分泌，发挥抗纤维化作用，恢复卵巢功能[17]。目前仅有少数研究探讨了MSCs的抗纤维化作用，关于外泌体是否也能发挥此类作用以及更为详细的作用机制仍需进一步探索。

2.5 激活原始卵泡、促进卵泡发育

除卵巢组织纤维化外，POI的另一基本病理变化即卵泡发育障碍。Kim KH等[18]研究发现PD-MSCs可下调循环中的微小核糖核酸-145-5p（micro RNA-145-5p，miR-145-5p），激活卵巢内骨形态发生蛋白（bone morphogenetic protein，BMP）-SMAD 1/5信号通路，诱导原始卵泡激活，促进卵泡发育。此外，PD-MSCs可上调卵泡生成相关基因如LIM同源盒基因8（LIM homeobox 8，*LHX8*）、新生儿卵巢同源盒编码基因（newborn ovary homeobox encoding gene，*Nobox*）等的表达，促进卵泡发育[19]；羊膜间充质干细胞（amniotic mesenchymal stem cells，AMSCs）通过上调卵泡发育相关生长因子如叉头框蛋白L2（forkhead box protein L2，FOXL2）、八聚体结合转录因子4、生长分化因子-9（growth differentiation factor-9，GDF-9）、白血病抑制因子（leukemia inhibitory factor，LIF）和下调干细胞因子（stem cell factor，SCF）的信使核糖核酸（messenger RNA，mRNA）表达水平，参与改善卵巢局部微环境[20]。这些研究表明MSCs在刺激原始卵泡向成熟卵泡发育的过程中发挥重要作用，证实其治疗POI的潜力。

2.6 免疫调节作用

T细胞免疫失衡是自身免疫性POI和炎症性卵巢损伤的重要致病机制，主要表现为外周血辅助性T细胞（Th细胞：$CD4^+$）/细胞毒性T细胞（Tc细胞：$CD8^+$）比值和调节性T细胞（Treg细胞）/Th17比值下降，促炎和抗炎因子分泌紊乱，导致卵巢组织炎症加重，阻碍卵泡发育，加速卵泡闭锁，促进POI发生发展[21]。MSCs可通过免疫调节作用促进卵巢功能恢复。Song KJ等[22]报道脂肪来源间充质干细胞（adipose-derived mesenchymal stem cells，AD-MSCs）与雌激素联合治疗可协同促进Treg细胞增殖和发挥免疫调节作用，改善受损的卵巢功能。另有研究发现，UCMSCs可通过降低Th1/Th2细胞因子比例和调节自然杀伤细胞的数量来恢复自身免疫性POF小鼠的卵巢功能[23]。

3 MSCs治疗POF的临床研究进展

目前，多项MSCs治疗POF的临床试验已开展（表1），均未报告干细胞移植后不良反应，且发现MSCs移植可改善卵巢功能，其中部分患者月经复潮，获得临床妊娠及活产。由于样本量有限，目前无法就MSCs恢复POF女性的生育能力得出肯定结论，仍需开展样本量更大的随机对照研究证实其临床效果。

4 MSCs外泌体治疗POI的研究进展

目前绝大多数研究认为MSCs发挥作用并不依赖于其分化能力，而主要通过分泌大量生物活性物质如EVs等发挥治疗作用。其中研究最为深入的是外泌体，故本文对近年MSCs外泌体治疗POI的部分动物实验研究结果进行总结（表2），但MSCs外泌体治疗POI/POF的临床研究尚未见报道。

5 MSCs及其外泌体的治疗优化策略

虽然MSCs及其外泌体治疗POI已取得了一定成效，但仍存在一些缺陷或弊端限制了其广泛应用。近年来已经开发出许多方法来提高MSCs及其外泌体的部位靶向性、存留时间及生物学活性等，以提高治疗效率。

5.1 给药途径选择

MSCs常见的给药途径包括全身给药（静脉注射）和局部给药（卵巢原位注射），关于MSCs给药途径对化疗性POI治疗效果的影响已有较多研究。其中最新研究发现，UCMSCs尾静脉注射可从整体水平改善POI大鼠的全身状态，如体重及性激素水平等；而卵巢原位注射更有助于改善卵巢结构和功能[40]。Zhang ML等[41]研究发现2种注射方式对POI大鼠卵巢结构和功能的恢复效果相似，但尾静脉注射造成的损伤更小，在制定整体治疗方案时更具灵活性，且静脉注射后MSCs可分布于卵巢、子宫、肝、肾等多个器官，对化疗所致的多器官损伤具有修复作用，全身治疗效果更好，因此MSCs静脉注射治疗化疗性POI更具优势，但静脉给药也存在血栓形成风险，且全身分布作用未必对特发性和免疫性POI患者有益，对于此类人群给药途径的选择仍需进一步研究。

5.2 联合应用生物材料

MSCs及其分泌组注射入体内后易扩散，稳定性和持久性较差，导致靶组织中存留不足，严重影响疗效。因此，有研究利用各种生物材料作为生物相容性细胞支架提供机械支持，进一步提高作用效率和治疗效果。胶原支架和自交联透

表1 MSCs治疗POF的临床研究汇总[n/n(%)]

干细胞来源	方法	研究类型	样本量	研究结果	参考文献
自体BMSCs	腹腔镜双侧卵巢内注射	单臂临床试验	n=10	2/10(20)个月经复潮 1/10(10)临床妊娠 1/10(10)活产	[24]
自体BMSCs	腹腔镜单侧卵巢内+卵巢动脉注射	单臂临床试验	n=30	18/30(60)排卵 1/30(3.3)自然受孕 3/30(10)进入辅助生殖周期	[25]
自体BMSCs	腹腔镜双侧卵巢内注射	病例报告	1例45岁围绝经期女性	抗米勒管激素(anti-Müllerian hormone，AMH)升高，辅助生殖助孕后成功妊娠、活产	[26]
组1(n=6)：UCMSCs 组2(n=8)：UCMSCs+胶原支架	超声引导下经阴道单侧卵巢内注射	随机对照试验，分2组	n=14	2/14(14.3)临床妊娠(每组1例) 其中1例因21-三体引产(组2) 其中1例持续妊娠>20周	[27]
自体UCMSCs	超声引导下经阴道双侧卵巢内注射	单臂临床试验	n=61	4/61(6.6)3例辅助生殖助孕+1例自然受孕 4/61(6.6)活产	[28]
自体BMSCs	腹腔镜右侧卵巢内注射	病例报告	n=2	右侧卵巢体积较左侧增大50% 术后血雌激素水平较术前增加150% 月经复潮，围绝经期症状明显改善	[29]
自体AD-MSCs按注射剂量分组 组1(n=3)：5×10^6 组2(n=3)：10×10^6 组3(n=3)：15×10^6	超声引导下经阴道单侧卵巢内注射	非随机对照试验，分3组	n=9	4/9(44.4)个月经复潮 组1(低剂量组)：1/3 组2(中剂量组)：1/3 组3(高剂量组)：2/3 0/9 临床妊娠	[30]
自体BMSCs体外激活卵巢组织	超声引导下经阴道卵巢内注射	单臂临床试验	n=50	32/50(64)有卵泡 8/50(16)获卵 6/50(12)有可移植胚胎 3/50(6)临床妊娠 3/50(6)活产	[31]
自体MenSCs	超声引导下经阴道右侧卵巢内注射	单臂临床试验	n=15	围绝经期症状明显改善 4/15(29)个月经复潮 术后3月FSH、黄体生成素(luteinizing hormone，LH)较术前明显降低，窦卵泡数、雌二醇明显升高	[32]
自体外周血间充质干细胞	腹腔镜卵巢内注射	试点研究	n=20	2/20(10)个月经复潮 术后2个月、4个月FSH较术前明显降低，AMH、窦卵泡数明显升高	[33]

明质酸凝胶支架均可增加MSCs在卵巢中的存留时间、增强旁分泌功能，更加有助于卵巢功能和生育能力的恢复[42-43]。Matrigel支架在POF小鼠模型中促进UCMSCs存活和增殖，减少其凋亡。UCMSCs/Matrigel移植增加POF小鼠的卵泡数量，抑制卵巢纤维化，促进GCs增殖和卵巢血管生成，从而修复卵巢损伤和改善卵巢功能[44]。此外，将可水解支架及合成性MSCs(包封MSCs分泌组)组成的卵巢再生贴片在腹腔镜下移植入POF大鼠体内，可有效恢复卵巢功能和生育能力[45]。该策略减少了直接移植活细胞可能的致瘤和免疫排斥等风险，同时维持MSCs分泌组的持续释放，发挥更有效的治疗作用，可能为POF提供可行的临床治疗方法。

5.3 预处理

预处理能够改变MSCs的生物学活性，提高增殖、迁移和存活能力，促使其归巢至损伤组织，并增强旁分泌功能。与单纯AMSCs移植相比，低强度脉冲超声(low-intensity pulsed ultrasound，LIPUS)预处理的AMSCs移植更有利于减轻POI大鼠卵巢的炎症反应，抑制GCs凋亡，改善卵巢局部微环境，这可能是由于LIPUS预处理通过基质细胞衍生因子-1(stromal cell-derived factor-1，SDF-1)/趋化因子受体4(C-X-C chemokine receptor 4，CXCR4)轴促进AMSCs归巢和分泌生长因子如胰岛素样生长因子-1(insulin-like growth factor-1，IGF-1)、肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor，HGF)、血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor，VEGF)等发挥旁分泌作用[46-47]。Huang QY等[48]发现褪黑素预处理可促进AD-MSCs增殖并增强其旁分泌功能，从而恢复POI小鼠血清性激素水平、卵泡数量和生育能力。此外，有研究表明过氧化氢预处理可能通过提高MSCs的迁移能力和存活率增加POF小鼠卵巢中MSCs的数量，增强MSCs对POI的治疗效果[49]。

5.4 联合基因修饰

基因修饰可将目的基因导入MSCs，使其不仅具有本身的全部特性，还能高效表达某些外源基因，提高疗效。很多

表2 MSCs外泌体治疗POI的动物实验研究汇总

外泌体类型	移植方式	动物模型	剂量	作用机制	作用效果	参考文献
BMSCs外泌体	双侧卵巢内注射	自身免疫性POI小鼠	150 μg/侧卵巢	下调NOD样受体蛋白3（NLRP3）/半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-1（Caspase-1）/消皮素D（GSDMD）通路表达，抑制核转录因子-κB（NF-κB）通路激活	恢复动情周期，增加卵泡数量，改善卵巢功能（雌二醇↑ AMH↑ FSH↓），提高妊娠率，增加产仔数	［34］
	眶后静脉窦注射	白消安和环磷酰胺共同诱导的化疗性POI小鼠	1.5×10^7~1.5×10^9个外泌体微粒/只小鼠	激活细胞增殖基因和类固醇生成标志物基因表达，抑制细胞凋亡基因	恢复动情周期，抑制卵巢细胞凋亡和卵巢组织纤维化，改善激素水平（雌二醇↑ AMH↑ FSH↓），增加卵泡数量，恢复生育能力	［3］
UCMSCs外泌体	尾静脉注射	顺铂诱导的化疗性POF大鼠模型	400 μg/只大鼠	下调*PIK3R2*的表达，激活PI3K/AKT/mTOR信号通路	促进GCs增殖和卵巢血管生成，恢复卵巢结构和功能	［11］
	卵巢组织体外共培养	顺铂诱导的化疗性POI小鼠	20 μg/mL孵育24 h	抑制卵母细胞DNA断裂，Bcl-2↑ Bax↓ P53↓，抑制顺铂诱导的白细胞介素-1β和白细胞介素-6表达	抑制卵巢细胞凋亡，改善卵巢内炎症环境，保护卵巢功能	［35］
ADSCs外泌体	双侧卵巢内注射	环磷酰胺诱导的化疗性POI大鼠	150 μg/侧卵巢	Bcl-2↑，Bax↓，裂解的半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-3（Caspase-3）↓	抑制卵巢细胞凋亡，促进卵泡发育，改善卵巢功能	［36］
羊水间充质干细胞（Amniotic Fluid Mesenchymal Stem Cells，AFSCs）外泌体	尾静脉注射	环磷酰胺诱导的化疗性POF小鼠	1×10^6个外泌体微粒/只小鼠	诱导Ki-67和Bcl-2的表达，下调程序化细胞死亡因子5（Programmed cell death 5，PDCD5）和YY1相关因子2（YY1 associated factor 2，YAF2）的表达	促进GCs增殖，抑制GCs凋亡，卵巢重量增加，闭锁卵泡减少，出现成熟卵泡，雌二醇↑	［37］
MenSCs外泌体	双侧卵巢内注射	4-乙烯基环己烯二环氧诱导的化疗性POI大鼠	150 μg/侧卵巢，每5天尾静脉注射50 μg	增加早期卵泡标志物DAZL（deleted in azoospermia-like）和FOXL2表达，抑制卵泡闭锁；调节卵巢细胞外基质组成，加速卵巢皮层休眠卵泡的募集	促进GCs增殖及卵泡发育，恢复动情周期，调节性激素水平，改善活产结局	［38］
AMSCs外泌体	卵巢内注射	环磷酰胺诱导的化疗性POI小鼠模型	150 μg/只小鼠	激活抗凋亡基因Survivin、Bcl-2表达，抑制凋亡基因Caspase-3、半胱氨酸天冬氨酸蛋白酶-9（Caspase-9）表达；下调卵母细胞和GCs中sirtuin 4（SIRT4）表达	抑制卵巢细胞凋亡，降低氧化应激水平，恢复卵巢功能	［39］

研究表明经过基因修饰的MSCs在组织修复中发挥更有效的作用。例如，Chen JY等[50]发现HGF基因修饰的UCMSCs在改善化疗诱导POI大鼠卵巢储备功能方面比单纯UCMSCs移植更有优势，这可能与过表达的HGF抑制卵巢组织纤维化和GCs凋亡、促进卵巢血管生成有关。因此，MSCs移植联合基因修饰可能是获得理想治疗效果的有效途径，但目前在临床应用方面仍有较多伦理争议和限制。

6 结 语

POI因其发病率高及缺乏根本有效的治疗方法，仍是生殖医学面临的巨大挑战。MSCs在POI中的治疗价值已在动物模型和临床试验中得到初步证实。此外，最新研究将MSCs来源的外泌体在化疗前注入小鼠卵巢内，可保护卵巢功能和生育能力免受化疗损伤[51]，这表明外泌体不仅可以恢复生育力，还可作为保护生育力的1种重要手段，但尚缺乏临床试验证实其疗效。目前，基于MSCs及其外泌体治疗的多种优化策略已被探索，但目前也存在一些问题限制其广泛应用，如安全性、质量控制、临床级生产等问题。因此，仍需进行更多研究以解决以上局限性，加速MSCs及其外泌体的临床转化进程。

参 考 文 献

[1] De Vos M，Devroey P，Fauser BC. Primary ovarian insufficiency[J]. Lancet，2010，376（9744）：911-921.

[2] Zhang XD，Lu YM，Wu SS，et al. Estimates of global research productivity in primary ovarian insufficiency from 2000 to 2021：Bibliometric analysis[J]. Front Endocrinol，2022，13：959905.

[3] Park HS，Chugh RM，Seok J，et al. Comparison of the therapeutic

effects between stem cells and exosomes in primary ovarian insufficiency: as promising as cells but different persistency and dosage[J]. Stem Cell Res Ther, 2023, 14(1): 165.

[4] Tan F, Li XR, Wang Z, et al. Clinical applications of stem cell-derived exosomes[J]. Signal Transduct Target Ther, 2024, 9(1): 17.

[5] Mendt M, Rezvani K, Shpall E. Mesenchymal stem cell-derived exosomes for clinical use[J]. Bone Marrow Transplant, 2019, 54(Suppl 2): S789-S792.

[6] Hade MD, Suire CN, Mossell J, et al. Extracellular vesicles: Emerging frontiers in wound healing[J]. Med Res Rev, 2022, 42(6): 2102-2125.

[7] Rezaie J, Feghhi M, Etemadi T. A review on exosomes application in clinical trials: perspective, questions, and challenges[J]. Cell Commun Signal, 2022, 20(1): 145.

[8] Yan ZR, Guo FY, Yuan Q, et al. Endometrial mesenchymal stem cells isolated from menstrual blood repaired epirubicin-induced damage to human ovarian granulosa cells by inhibiting the expression of Gadd45b in cell cycle pathway[J]. Stem Cell Res Ther, 2019, 10(1): 4.

[9] Ma WQ, Zhuo AP, Xiao YL, et al. Human bone marrow derived-mesenchymal stem cells treatment for autoimmune premature ovarian insufficiency[J]. Stem Cell Rev Rep, 2024, 20(2): 538-553.

[10] Luo QQ, Liu RR, Wang L, et al. The effects of inhibin B in the chemotherapy drug-induced premature ovarian insufficiency mice and hPMSCs treatment[J]. Reprod Sci, 2020, 27(5): 1148-1155.

[11] Qu QX, Liu LH, Cui YQ, et al. miR-126-3p containing exosomes derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells promote angiogenesis and attenuate ovarian granulosa cell apoptosis in a preclinical rat model of premature ovarian failure[J]. Stem Cell Res Ther, 2022, 13(1): 352.

[12] Park HS, Ashour D, Elsharoud A, et al. Towards cell free therapy of premature ovarian insufficiency: human bone marrow mesenchymal stem cells secretome enhances angiogenesis in human ovarian microvascular endothelial cells[J]. HSOA J Stem Cells Res Dev Ther, 2019, 5(2): 19.

[13] Shi YQ, Zhu XT, Zhang SN, et al. Premature ovarian insufficiency: a review on the role of oxidative stress and the application of antioxidants[J]. Front Endocrinol, 2023, 14: 1172481.

[14] Lu XY, Bao HC, Cui LL, et al. hUMSC transplantation restores ovarian function in POI rats by inhibiting autophagy of theca-interstitial cells via the AMPK/mTOR signaling pathway[J]. Stem Cell Res Ther, 2020, 11(1): 268.

[15] Seok J, Park H, Choi JH, et al. Placenta-derived mesenchymal stem cells restore the ovary function in an ovariectomized rat model via an antioxidant effect[J]. Antioxidants (Basel), 2020, 9(7): 591.

[16] Ghafouri-Fard S, Askari A, Shoorei H, et al. Antioxidant therapy against TGF-β/SMAD pathway involved in organ fibrosis[J]. J Cell Mol Med, 2024, 28(2): e18052.

[17] Cui LL, Bao HC, Zhu WQ, et al. hUMSCs transplantation regulates AMPK/NR4A1 signaling axis to inhibit ovarian fibrosis in POI rats [J]. Stem Cell Rev Rep, 2023, 19(5): 1449-1465.

[18] Kim KH, Kim EY, Kim GJ, et al. Human placenta-derived mesenchymal stem cells stimulate ovarian function via miR-145 and bone morphogenetic protein signaling in aged rats[J]. Stem Cell Res Ther, 2020, 11(1): 472.

[19] Cho J, Kim TH, Seok J, et al. Vascular remodeling by placenta-derived mesenchymal stem cells restores ovarian function in ovariectomized rat model via the VEGF pathway[J]. Lab Invest, 2021, 101(3): 304-317.

[20] Liu RX, Zhang XY, Fan ZH, et al. Human amniotic mesenchymal stem cells improve the follicular microenvironment to recover ovarian function in premature ovarian failure mice[J]. Stem Cell Res Ther, 2019, 10(1): 299.

[21] 陈维玉，余丽梅，黄荷凤. MSCs治疗早发性卵巢功能不全的免疫调节作用及PGE2/EP潜在机制[J]. 遵义医科大学学报，2023，46(8)：731-737.

Chen WY, Yu LM, Huang HF. Immunomodulatory effect of MSCs in the treatment of early-onset ovarian insufficiency and the potential mechanism of PGE2/EP[J]. J Zunyi Med Univ, 2023, 46(8): 731-737.

[22] Song KJ, Cai HH, Zhang DM, et al. Effects of human adipose-derived mesenchymal stem cells combined with estrogen on regulatory T cells in patients with premature ovarian insufficiency[J]. Int Immunopharmacol, 2018, 55: 257-262.

[23] Lu XY, Cui JJ, Cui LL, et al. The effects of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cell transplantation on endometrial receptivity are associated with Th1/Th2 balance change and uNK cell expression of uterine in autoimmune premature ovarian failure mice[J]. Stem Cell Res Ther, 2019, 10(1): 214.

[24] Edessy M, Hosni H, Shady Y, et al. Autologous stem cells therapy, The first baby of idiopathic premature ovarian failure[J]. Acta Med Int, 2016, 3(1): 19.

[25] Gabr H, Elkheir WA, El-Gazzar A. Autologous stem cell transplantation in patients with idiopathic premature ovarian failure[J]. J Tissue Sci Eng, 2016, 7(3): 27.

[26] Gupta S, Lodha P, Karthick MS, et al. Role of autologous bone marrow-derived stem cell therapy for follicular recruitment in premature ovarian insufficiency: review of literature and a case report of world's first baby with ovarian autologous stem cell therapy in a perimenopausal woman of age 45 year[J]. J Hum Reprod Sci, 2018, 11(2): 125-130.

[27] Ding LJ, Yan GJ, Wang B, et al. Transplantation of UC-MSCs on collagen scaffold activates follicles in dormant ovaries of POF patients with long history of infertility[J]. Sci China Life Sci, 2018, 61(12): 1554-1565.

[28] Yan L, Wu YX, Li L, et al. Clinical analysis of human umbilical cord mesenchymal stem cell allotransplantation in patients with premature ovarian insufficiency[J]. Cell Prolif, 2020, 53(12): e12938.

[29] Igboeli P, El Andaloussi A, Sheikh U, et al. Intraovarian injection of autologous human mesenchymal stem cells increases estrogen produc-

tion and reduces menopausal symptoms in women with premature ovarian failure: two case reportsand areview of the literature[J]. J Med Case Rep, 2020, 14(1): 108.

[30] Mashayekhi M, Mirzadeh E, Chekini Z, et al. Evaluation of safety, feasibility and efficacy of intra-ovarian transplantation of autologous adipose derived mesenchymal stromal cells in idiopathic premature ovarian failure patients: non-randomized clinical trial, phase I, first in human [J]. J Ovarian Res, 2021, 14(1): 5.

[31] Tinjić S, Abazović D, Ljubić D, et al. Influence of autologous *in vitro* activation of ovaries by stem cells and growth factors on endocrine and reproductive function of patients with ovarian insufficiency-a clinical trial study[J]. Int J Fertil Steril, 2021, 15(3): 178-188.

[32] Zafardoust S, Kazemnejad S, Darzi M, et al. Intraovarian administration of autologous menstrual blood derived-mesenchymal stromal cells in women with premature ovarian failure[J]. Arch Med Res, 2023, 54(2): 135-144.

[33] Saharkhiz N, Hajizadeh N, Alkhafaji JS, et al. Evaluation of the therapeutic effect of very small stem cells from peripheral blood on the treatment of Premature Ovarian Failure: a pilot study[J]. JBRA Assist Reprod, 2024, 28(3): 424-429.

[34] Xie JX, Yang YT, Zhuo AP, et al. Exosomes derived from mesenchymal stem cells attenuate NLRP3-related pyroptosis in autoimmune premature ovarian insufficiency via the NF-κB pathway[J]. Reprod Biomed Online, 2024, 48(6): 103814.

[35] Xiao Y, Peng Y, Zhang C, et al. hucMSC-derived exosomes protect ovarian reserve and restore ovarian function in cisplatin treated mice [J]. J Biomed Res, 2022, 37(5): 382-393.

[36] Li Q, Zhang ZQ, Shi WX, et al. Drug-free *in vitro* activation combined with ADSCs-derived exosomes restores ovarian function of rats with premature ovarian insufficiency[J]. J Ovarian Res, 2024, 17(1): 158.

[37] Geng ZX, Chen HY, Zou G, et al. Human amniotic fluid mesenchymal stem cell-derived exosomes inhibit apoptosis in ovarian granulosa cell via miR-369-3p/YAF2/PDCD5/p53 pathway[J]. Oxid Med Cell Longev, 2022, 2022: 3695848.

[38] Zhang SW, Huang BX, Su P, et al. Concentrated exosomes from menstrual blood-derived stromal cells improves ovarian activity in a rat model of premature ovarian insufficiency[J]. Stem Cell Res Ther, 2021, 12(1): 178.

[39] Ding CY, Qian CF, Hou SY, et al. Exosomal miRNA-320a is released from hAMSCs and regulates sirt4 to prevent reactive oxygen species generation in poi[J]. Mol Ther Nucleic Acids, 2020, 21: 37-50.

[40] 祁晓雪，朱怡凯，李彦奇，等. 人脐带间充质干细胞对大鼠早发性卵巢功能不全的影响[J]. 生殖医学杂志，2024，33(4)：501-511.
Qi XX, Zhu YK, Li YQ, et al. Effect of human umbilical cord mesenchymal stem cells on premature ovarian insufficiency in rats[J]. J Reprod Med, 2024, 33(4): 501-511.

[41] Zhang ML, Xie TT, Dai WY, et al. Umbilical cord mesenchymal stem cells ameliorate premature ovarian insufficiency in rats[J]. Evid Based Complement Alternat Med, 2022, 2022: 9228456.

[42] Jiao WL, Mi X, Yang YJ, et al. Mesenchymal stem cells combined with autocrosslinked hyaluronic acid improve mouse ovarian function by activating the PI3K-AKT pathway in a paracrine manner[J]. Stem Cell Res Ther, 2022, 13(1): 49.

[43] Su J, Ding LJ, Cheng J, et al. Transplantation of adipose-derived stem cells combined with collagen scaffolds restores ovarian function in a rat model of premature ovarian insufficiency[J]. Hum Reprod, 2016, 31(5): 1075-1086.

[44] Zhou Y, Zhou JH, Xu X, et al. Matrigel/umbilical cord-derived mesenchymal stem cells promote granulosa cell proliferation and ovarian vascularization in a mouse model of premature ovarian failure[J]. Stem Cells Dev, 2021, 30(15): 782-796.

[45] Zhang SC, Zhu DS, Li ZH, et al. A stem cell-derived ovarian regenerative patch restores ovarian function and rescues fertility in rats with primary ovarian insufficiency[J]. Theranostics, 2021, 11(18): 8894-8908.

[46] Ling L, Hou JY, Wang Y, et al. Effects of low-intensity pulsed ultrasound on the migration and homing of human amnion-derived mesenchymal stem cells to ovaries in rats with premature ovarian insufficiency [J]. Cell Transplant, 2022, 31: 9636897221129171.

[47] Ling L, Hou JY, Liu DD, et al. Important role of the SDF-1/CXCR4 axis in the homing of systemically transplanted human amnion-derived mesenchymal stem cells (hAD-MSCs) to ovaries in rats with chemotherapy-induced premature ovarian insufficiency (POI) [J]. Stem Cell Res Ther, 2022, 13(1): 79.

[48] Huang QY, Chen SR, Zhao YX, et al. Melatonin enhances autologous adipose-derived stem cells to improve mouse ovarian functionin relation to the SIRT6/NF-κB pathway[J]. Stem Cell Res Ther, 2022, 13(1): 399.

[49] Jalali L, Allahveisie A, Rezaei S, et al. Effect of preconditioning of human umbilical cord mesenchymal stem cells with hydrogen peroxide on the therapeutic potential of MSCs in the cyclophosphamide-induced premature ovarian failure mice model[J]. J Obstet Gynecol, 2023, 62(5): 667-676.

[50] Chen JY, Jia ZH, Zhang FY, et al. HGF-modified human umbilical cord mesenchymal stem cells rescue impaired ovarian reserve function in chemotherapy-induced POI rats by improving angiogenesis while decreasing apoptosis and fibrosis in the ovary[J]. Tissue Cell, 2023, 82: 102121.

[51] Park HS, Seok J, Cetin E, et al. Fertility protection: a novel approach using pretreatment with mesenchymal stem cell exosomes to prevent chemotherapy-induced ovarian damage in a mouse model[J]. Am J Obstet Gynecol, 2024, 231(1): 111.e1-111111.e18.

（责任编辑：周一青）

本文引用格式：
张耀东，李佳林，娄艳茹，等. 间充质干细胞及其外泌体治疗早发性卵巢功能不全的研究进展[J]. 重庆医科大学学报，2025，50(6)：758-764.