

间充质干细胞在生殖系统疾病治疗中的研究进展



蓝丽珍^{1, 2}, 傅明骏²

1. 福建师范大学生命科学学院/福建省发育与神经生物学重点实验室 (福州 350117)
2. 龙岩学院生命科学学院 (福建龙岩 364012)

【摘要】 卵巢和睾丸是生物体生殖配子发生、性腺激素产生的器官, 其病理发展是影响生物后代繁育的重要因素。间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs) 作为一类具备多向分化和免疫调节能力的始祖细胞, 在机体稳态调控和免疫维持中发挥重要作用。研究表明, MSCs 输注能够有效治疗多种生殖系统疾病, 如多囊卵巢综合征、卵巢早衰、卵巢癌、非阻塞性无精症、睾丸癌复发、睾丸扭转、衰老性睾丸和细菌性性传播疾病等。在作用机制上, MSCs 输注可借助归巢效应精准迁移至受损性腺部位, 同时通过旁分泌效应分泌多种生物活性因子。这些因子能促进受损性腺的血管生成, 发挥抗凋亡、抗炎、抗纤维化和抗氧化应激等作用, 从而恢复性腺生理稳态。本文对近年来 MSCs 治疗生殖系统疾病及其作用机制的相关研究进展进行综述, 以期开发新的临床治疗策略提供参考。

【关键词】 间充质干细胞; 生殖系统疾病; 干细胞疗法; 再生医学

【中图分类号】 R 711.7; R 697 **【文献标识码】** A

Research progress of mesenchymal stem cells in the treatment of reproductive system diseases

LAN Lizhen^{1, 2}, FU Mingjun²

1. College of Life Sciences / Fujian Key Laboratory of Developmental and Neurobiology, Fujian Normal University, Fuzhou 350117, China
 2. College of Life Sciences, Longyan University, Longyan 364012, Fujian Province, China
- Corresponding author: FU Mingjun, Email: fu.mj@163.com

【Abstract】 The ovary and testis are the organs responsible for the generation of reproductive gametes and the production of sex hormones in organisms. Their pathological development is an important factor affecting the reproduction of biological offspring. Mesenchymal stem cells (MSCs), as a type of primordial cells with multi-directional differentiation and immunoregulatory ability, play a significant role in the regulation of homeostasis and immune maintenance of the body. Studies have shown that MSCs infusion can effectively treat various reproductive system diseases, such as polycystic ovary syndrome, premature ovarian failure, ovarian cancer, non-obstructive azoospermia, recurrence of testicular cancer, testicular torsion, aging testis, and bacterial sexually transmitted diseases, etc. In terms of the mechanism, MSCs infusion can precisely migrate to the damaged gonadal sites through the homing effect, and simultaneously secrete various bioactive factors through paracrine effects. These factors are capable

of promoting angiogenesis in the injured gonads, as well as exerting anti-apoptotic, anti-inflammatory, anti-fibrotic, and antioxidant effects, thereby restoring the physiological homeostasis of the gonads. This article reviews the research progress in recent years on the treatment of reproductive system diseases by MSCs and their mechanism, in order to provide a reference for the development of new clinical treatment strategies.

【Keywords】 Mesenchymal stem cells; Reproductive system diseases; Stem cell therapy; Regenerative medicine

生殖系统疾病是指影响人类生殖器官结构、功能及生育能力的疾病统称,其中性腺疾病作为生殖系统疾病的重要分支,其病理机制与干细胞治疗高度相关。女性性腺疾病包括多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)、卵巢早衰(premature ovarian failure, POF)和卵巢癌(ovarian cancer, OC)等。男性性腺疾病主要包括阻塞性无精症、非阻塞性无精症(non-obstructive azoospermia, NOA)、睾丸癌和睾丸扭转等。这些疾病因生殖配子质量或数量下降而导致不孕不育,已造成严重的社会性生育问题^[1-2]。性腺疾病导致的性激素紊乱会引发全身系统性并发症,如肥胖、焦虑、骨质疏松等,对患者的生命健康造成严重威胁^[1]。临床上,女性性腺疾病的治疗多使用化学药物人为诱导排卵或刺激卵巢进入体外受精周期,暂缓性激素紊乱导致的并发症。此外,还可通过辅助生殖技术提高不孕症夫妻的生育能力。然而,这两种治疗方式仅能暂时延缓疾病进展,无法根治女性性腺疾病^[3]。男性可通过手术干预纠正机械性梗阻,但对于生精功能衰竭导致的疾病却无显著疗效。在男性和女性群体中常呈现无症状特征的性传播感染疾病,同样可能引发严重的生殖健康问题,进一步凸显了开发新型治疗手段的紧迫性。

间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)是一类起源于中胚层,依附于血管并具有多向分化和免疫调节能力的原始细胞^[4]。外源输注的MSCs主要通过直接分化作用和旁分泌作用进行组织修复和免疫调节。在睾丸中,MSCs可以刺激雄激素分泌,支持精子发生,减少氧化应激,从而改善睾丸功能。在卵巢中,MSCs可以促进雌激素产生和卵泡形成,减少生殖干细胞(germline stem cells, GSCs)的凋亡或损伤,促进细胞增殖。MSCs治疗作为新型生物性治疗方案,已被证明能够治疗多种生殖系统疾病。本文对近年来MSCs治疗生殖系统疾病的研究进展进行综

述,以期开发新的治疗策略提供参考。

1 MSCs在生殖系统疾病治疗中的应用

1.1 MSCs治疗女性性腺疾病

女性性腺疾病主要指发生在卵巢的各种疾病,包括PCOS、POF和OC等。这些疾病通常会影响到卵巢的正常功能,包括激素分泌和生殖能力^[1]。既往研究表明,MSCs能够通过细胞分化或旁分泌等途径治疗多种女性性腺疾病^[5-7],详见表1。MSCs静脉输注能够通过多种机制改善卵巢功能,如归巢、旁分泌效应、诱导血管生成、抗细胞凋亡、抗炎、免疫调节、自噬调节、抗纤维化、抗氧化应激及线粒体转移等^[8],详见图1。

1.1.1 治疗POF

POF是指在40岁之前出现闭经现象超过四个月,同时伴有促性腺激素升高和雌二醇降低的一类女性卵巢功能衰竭的综合征。POF作为一种具有多因素发病机制的异质性疾病,可能影响生命各阶段的卵巢状态^[22]。研究发现,人子宫内膜间充质干细胞(human endometrial mesenchymal stem cells, EnSCs)可以“归巢”到卵巢损伤部位,并转分化为卵泡颗粒细胞,进而减少GSCs池的消耗,恢复受损的卵巢功能^[5]。骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)能够通过上调 $FOXO1$ 、 $GDF-9$ 和 Fst 基因的表达,同时下调 $TGF-\beta$ 基因的表达,显著增强颗粒细胞的增殖活性,促进次级卵泡的发育,进而恢复由辐射诱导的卵泡生成抑制过程^[9]。人脐带间充质干细胞(human umbilical cord mesenchymal stem cells, hUC-MSCs)作为公认的移植首选MSCs,可以通过其表达的血红素加氧酶-1介导JNK/Bcl-2信号通路激活自噬,上调 $CD8^+CD28^-$ T细胞循环,进而恢复卵巢功能^[10]。简言之,MSCs可以通过归巢、转分化、旁分泌作用、基因表达调控和自噬激活等机制,促进卵巢功能恢复和卵泡发育,从而治疗POF。

表 1 间充质干细胞治疗在生殖系统疾病研究中的进展

Table 1. Advances in mesenchymal stem cell therapy for reproductive system diseases

疾病	造模方式	细胞来源	注射方式	机制	参考文献
POF	环磷酰胺和白消安诱导	EnSCs	i.v.	归巢效应与转分化过程协同作用，有效降低生殖干 细胞库的损耗。	[5]
	放射性诱导	BMSCs	i.v.	增强颗粒细胞的增殖活性，并促进次级卵泡发育。	[9]
	环磷酰胺诱导	UC-MSCs	i.p.	激活 JNK/Bcl-2 信号通路调控的自噬，上调循环 CD8 ⁺ CD28 ⁻ T 细胞数量。	[10]
PCOS	来曲唑诱导	BMSCs	卵巢注射	通过分泌白细胞介素-10 逆转炎症反应。	[6]
	来曲唑诱导	ADSCs	i.p.	激活 PI3K/AKT 信号通路，恢复卵巢线粒体动态。	[11]
OC	OVCAR3、CAOV3、 IGROV3、SKOV3	BMSCs、ADSCs、 UC-MSCs	共培养	抑制卵巢癌细胞的增殖与侵袭能力，促进细胞凋亡 并调控炎症反应。	[7]
	OC CAOV3/ES2	hMSCs	共培养	miR-18a-5p 抑制 OC 细胞增殖、迁移、侵袭及化疗 耐药。	[12]
NOA	白消安诱导	hAMSCs	睾丸注射	改善细胞凋亡状况，增强细胞增殖能力，抑制氧化 损伤，并提升氧化防御能力。	[13]
	白消安诱导	BMSCs	睾丸注射	提升内源性精原干细胞的恢复率以及移植的精原干 细胞的归巢效率。	[14]
睾丸癌	顺铂诱导	DPSCs	i.v.	调控炎症因子、下调 SOD 和 MDA 水平。	[15]
复发疾病	顺铂诱导	UC-MSCs	i.v.	通过抑制铁死亡来修复血睾屏障。	[16]
睾丸扭转	睾丸扭转诱导	OFSCs	i.v.	通过调控 Akt/GSK3 轴逆转精子糖原与糖酵解失衡。	[17]
	睾丸扭转诱导	ADSCs	卵巢注射	改善分子-细胞层面的紊乱状况。	[18]
衰老性睾丸	自然衰老	ADSCs	i.v.	加速线粒体自噬过程，从而清除细胞内的活性氧， 并改善线粒体的质量。	[19]
	D-gal 诱导	BMSCs	i.v.	通过 AMPK/mTOR 信号通路激活自噬并抑制 ROS/ NLRP3 炎性小体。	[20]
细菌性传播疾病	<i>Staphylococcus aureus</i> 诱导	WJ-MSCs	i.v.	表达 SE-33 抗菌肽增强间充质干细胞的天然抗菌 效果。	[21]

注：POF，premature ovarian failure，卵巢早衰；PCOS，polycystic ovarian syndrome，多囊卵巢综合征；OC，ovarian cancer，卵巢癌；NOA，non-obstructive azoospermia，非阻塞性无精症；OVCAR3、CAOV3、IGROV3、SKOV3、ES2 均为卵巢癌细胞系；EnSCs，human endometrial mesenchymal stem cells，人子宫内膜间充质干细胞；BMSCs，bone marrow mesenchymal stem cells，骨髓间充质干细胞；UC-MSCs，umbilical cord mesenchymal stem cells，脐带间充质干细胞；ADSCs，adipose-derived mesenchymal stem cells，脂肪间充质干细胞；hMSCs，human mesenchymal stem cells，人间充质干细胞；hAMSCs，human amnion mesenchymal stem cells，人羊膜间充质干细胞；DPSCs，dental pulp mesenchymal stem cells，牙髓间充质干细胞；OFSCs，human orbital fat-derived mesenchymal stem cells，人眼眶脂肪间充质干细胞；WJ-MSCs，Wharton's Jelly mesenchymal stem cells，沃顿胶来源间充质干细胞；i.v.，intravenous，静脉注射；i.p.，intraperitoneal，腹腔注射；JNK/Bcl-2，c-Jun N-terminal kinase/B-cell lymphoma-2，c-Jun 氨基末端激酶/B 细胞淋巴瘤 2；PI3K/AKT，phosphatidylinositol 3-kinase-Akt，磷脂酰肌醇 3 激酶-蛋白激酶 B；SOD，superoxide dismutase，超氧化物歧化酶；MDA，malondialdehyde，丙二醛；Akt/GSK3，serine/threonine kinase B/glycogen synthesis3，丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 B/糖原合酶激酶-3；AMPK/mTOR，adenosine 5'-monophosphate（AMP）-activated protein kinase/mammalian target of rapamycin，AMP 依赖的蛋白激酶/雷帕霉素；ROS/NLRP3，reactiveoxygenspecies/NLR family pyrin domain containing 3，活性氧/NOD 样受体热蛋白结构域蛋白 3；SE-33，一类抗菌肽。

1.1.2 治疗 PCOS

PCOS 是一种以高雄激素血症和多囊卵巢形态为主要特征的卵巢功能障碍综合征，存在多因素发病机制和复杂的病理表型。PCOS 可能与炎症和多种心血管并发症相关，如胰岛素抵抗、糖耐量受损、血脂异常、肥胖和高血压^[23]。目前，已有多项研究围绕 MSCs 对 PCOS 的治疗作用展开，临床试验也证实其对患者有积极的治疗效果。Chugh 等的研究表明，人骨髓间充质干细胞（human bone marrow mesenchymal stem cells，

hBMSCs）能显著抑制 PCOS 患者卵巢间质细胞的类固醇生成基因表达、炎症和雄激素产生，同时可能通过分泌抗炎细胞因子白介素-10 显著抑制 PCOS 小鼠卵巢组织中多种炎症标志物的表达，有效调控 PCOS 诱导的慢性炎症状态^[6]。研究表明，脂肪间充质干细胞（adipose-derived mesenchymal stem cells，ADSCs）移植可通过激活 PI3K/AKT 信号转导通路，改善卵巢线粒体动力学失衡，恢复线粒体膜电位及生物发生^[11]。有研究发现，ADSCs 的外泌体 microRNAs 可通过靶向 B

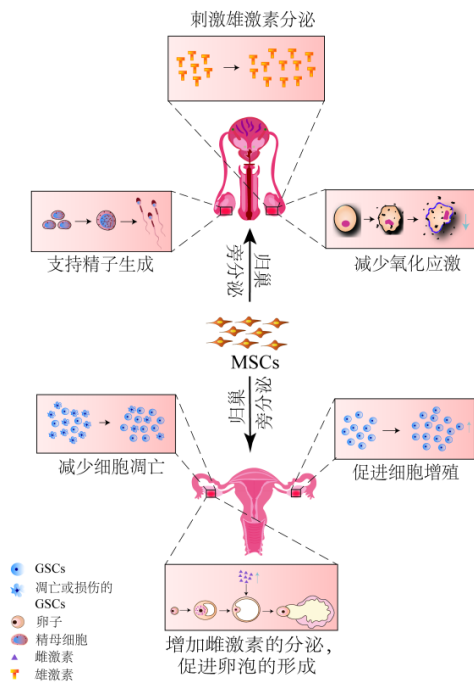


图1 间充质干细胞介导的生殖系统疾病修复机制
Figure 1. Mechanisms of mesenchymal stem cells-mediated repair in reproductive system diseases

注: MSCs, mesenchymal stem cells, 间充质干细胞; GSCs, germline stem cells, 生殖干细胞。

细胞迁移基因 2 (B-cell translocation gene 2, *Btg2*) 并激活特定的信号通路来改善 PCOS 的代谢紊乱^[24]。综上, MSCs 可通过抑制炎症、恢复卵巢线粒体动力学和改善代谢紊乱等多种机制, 有效改善 PCOS 患者的生育能力和整体健康状况。

1.1.3 治疗 OC

在妇癌组织 (Gynecologic Cancer Intergroup, GCIG) 临床研究会议报告中, OC 与来源于输卵管和腹膜的上皮肿瘤被统一归类为上皮性卵巢癌^[25]。上皮性卵巢癌是全球常见的妇科恶性肿瘤, 目前其临床治疗通常使用化疗药物疗法, 但化疗药物的严重毒副作用和难以评判的预后评价, 极大地限制了治疗效果并影响患者生活质量。在此背景下, MSCs 治疗作为一种有效且无毒副作用的 OC 治疗方案, 逐渐受到关注。研究表明, 不同来源的 MSCs 及其条件培养基可通过显著抑制 OC 细胞的增殖活性与侵袭能力、诱导癌细胞凋亡, 并调控肿瘤微环境中的炎症反应网络, 进而发挥抗癌作用^[7]。另一方面, 随着对 MSCs 治疗 OC 的研究不断取得新进展, 研究发现, MSCs 外泌体分泌的 miRNA 是 MSCs 分化、分离和表征的调节因子, 如 hBMSCs 外泌体通过携

带 miR-18a-5p, 靶向抑制伏隔核相关蛋白 1 表达, 阻断 AKT/mTOR 信号通路活化, 显著抑制 OC 细胞增殖、迁移及侵袭能力, 增强顺铂化疗敏感性, 为开发基于外泌体的 OC 靶向治疗策略提供了依据^[12]。综上, MSCs 可影响 OC 细胞的增殖凋亡水平和侵袭能力, 进而参与肿瘤病理发展过程。

1.2 MSCs 治疗男性性腺疾病

欧洲泌尿外科协会 (European Association of Urology, EAU) 发布的男性不育指南显示, 西方国家中有约 15% 的夫妇因一年未孕而就医^[2]。多种诱发因素可导致不孕症, 除女性性腺疾病外, 男性性腺疾病也是导致不孕症的主要因素之一。男性性腺疾病主要包括阻塞性无精症、NOA、睾丸癌、睾丸扭转和衰老性睾丸。睾丸功能障碍的潜在机制主要包括上皮发育不全、精原细胞凋亡、活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 增加和精子 DNA 损伤^[2]。

1.2.1 治疗 NOA

NOA 的发生通常是由于机体激素调控机制失调, 使得精子发生失败。Piechka 等综述了 NOA 的分子发病机制, 主要为生殖细胞和体细胞功能障碍、信号通路传导异常、炎症反应增强、细胞外基质调节异常、类固醇生成异常等^[26]。根据 EAU 指南, 临床实践中不建议常规使用激素刺激治疗 NOA^[2]。因此, 除辅助生殖技术外, 目前暂无其他有效治疗 NOA 的手段。研究表明, 人羊膜间充质干细胞 (human amnion mesenchymal stem cells, hAMSCs) 输注能够有效恢复 NOA 小鼠精子生成, 改善睾丸中生殖细胞标志物的表达, 并通过减少细胞凋亡、参与抑制抗精子抗体表达、降低氧化应激、刺激睾酮产生等机制恢复 NOA 小鼠表型^[13]。此外, 共移植精原干细胞和 TGFβ1 处理的 MSCs 可显著提高内源性精原干细胞的回收率和移植精原干细胞的归巢效率^[14]。同时, 相关临床试验进一步证明了 MSCs 治疗男性性腺疾病的安全性和适用性^[27]。

1.2.2 治疗睾丸癌

在 15 ~ 35 岁男性群体中, 睾丸癌是恶性实体瘤中最常见的类型。早期生殖细胞瘤的治疗得益于生殖细胞对放化疗药物的极高敏感性, 手术和顺铂化疗的联合治疗使睾丸癌患者的治愈率超过 90%; 尽管进行了一线治疗, 但复发或难治性疾病通常需要更密集的后续治疗, 治愈率较低^[28]。此外, 睾丸癌的高治愈性放大了铂类化合物化疗

后年轻男性患者在性能力和生育能力方面的并发症,因此将治疗毒性降至最低显得至关重要。有研究表明,牙髓间充质干细胞(dental pulp mesenchymal stem cells, DPSCs)条件培养基可通过调控炎症因子水平,同时下调SOD与MDA等氧化应激标志物水平,有效逆转顺铂诱导的睾丸毒性损伤^[15]。此外,hUC-MSCs治疗可通过有效抑制支持细胞内铁依赖性的细胞程序性死亡过程,显著修复因顺铂暴露而受损的血睾屏障(blood-testis barrier, BTB)结构与功能完整性,进而实现对顺铂诱导的性腺毒性损伤的修复作用^[16]。因此,MSCs治疗可能通过调控相关抗氧化、抗炎和抗凋亡机制,增强相关生化参数及抑制铁死亡等方式,改变铂类化疗药物引起的病理变化,进而修复患者受损睾丸组织,减轻铂类化疗药物诱导的性腺毒性。

1.2.3 治疗睾丸扭转

睾丸扭转是精索扭转的急症,主要危险因素包括睾丸畸形、睾丸未降、外伤等。在症状出现后的6小时内进行手术矫正的成功率较高,一旦超过24小时,手术成功率将大幅降低。即便成功恢复了血流,患者的生育能力也可能受到不可逆转的损害,血流恢复引发的ROS增多、炎症等反应会加剧不孕风险,并可能导致睾丸萎缩。目前尚无确切有效的治疗方法能够逆转因睾丸扭转而受损的精子发生过程^[29]。研究发现,通过直接将人眼窝脂肪MSCs(human orbital fat-derived mesenchymal stem cells, OFSCs)注射到缺血再灌注的睾丸中,可以调节Akt/GSK3轴,从而逆转精子中糖原和糖酵解的不平衡状态,改善精子活力和能量代谢,进而恢复精子功能^[17]。ADSCs治疗显著改善了睾丸缺血再灌注引起的支持细胞、生精小管上皮细胞数量和上皮厚度的减少以及生殖细胞的损伤^[18]。因此,MSCs可以有效修复手术矫正睾丸扭转后引起的缺血再灌注,降低不孕风险,并通过多种机制保护生殖细胞,改善精子功能。

1.2.4 治疗衰老性睾丸

衰老的睾丸一般表现为生精功能衰退与间质纤维化。随着年龄增长,下丘脑-垂体-睾丸轴改变,黄体生成素信号转导效率降低,影响胆固醇转运和类固醇生成酶活性;同时,衰老状态下黄体生成素信号转导效率降低,内质网应激升高^[30]。这些因素共同导致血清睾酮浓度随年龄增

长而显著降低。外源输注的同种异体ADSCs能够通过线粒体自噬,有效识别并清除受损或功能失调的线粒体,有助于优化细胞内的能量产生,减少因线粒体损伤而引发的氧化应激和炎症反应,从而延缓复制性衰老^[19]。研究发现,BMSCs来源的外泌体可以通过AMPK/mTOR信号通路改善细胞自噬水平,从而抑制ROS的产生和核苷酸结合寡聚化结构域样受体蛋白3(NOD-like receptor family pyrin domain containing 3, NLRP3)炎症小体的激活,进而增强衰老睾丸的BTB功能^[20]。此外,MSCs治疗在衰老方面的临床应用探索也取得了突破性成果。一项I/II期随机、双盲、安慰剂对照的临床研究采用hUC-MSCs治疗老化衰弱患者,其研究结果证实了hUC-MSCs治疗在此类患者中的安全性^[31]。进一步分析显示,该治疗方案不仅显著改善了患者的生活质量及身体机能,还通过调节机体炎症反应有效降低了慢性炎症的发生率^[31]。以上证据均表明,MSCs是治疗衰老性睾丸疾病的潜在有效手段。

1.3 MSCs治疗细菌性传播疾病

淋病奈瑟菌和沙眼衣原体是细菌性传播疾病最常见的病因,感染此类疾病的女性多数没有明显症状,却可引发严重的生殖健康问题。女性感染后易上行破坏生殖道结构,导致盆腔炎等,为不孕症提供条件;男性感染后则易引发泌尿生殖系统病变,影响精子功能。研究表明,MSCs在分泌抗菌肽和调节免疫反应方面具有显著作用,其可用于治疗细菌感染引起的性腺疾病^[32]。深入探究其作用机制发现,MSCs的抗菌作用通过直接和间接双重机制共同介导实现。在直接作用层面,MSCs通过分泌多种抗菌肽(如Lipocalin 2、Cathelicidin和 β -Defensin 2等)直接与病原体相互作用,进而在增加细菌清除率方面发挥重要作用;另一方面,MSCs可以通过增强巨噬细胞和中性粒细胞的吞噬活性来间接介导抗菌作用^[33]。研究表明,hUC-MSCs能够通过NF- κ B信号通路诱导巨噬细胞从M1型极化到M2型,改善由沙眼衣原体引起的输卵管局部炎症微环境,抑制输卵管炎症^[34]。同时,由IL-1 β 预处理的MSCs也能通过下调NF- κ B/JNK通路抑制CC趋化因子配体2表达,实现系统性重塑免疫平衡,进而减轻炎症和疼痛^[35]。有研究进一步证实了MSCs在抗菌治疗中的安全性,其作为细菌感染细胞疗法候选方案具有

显著潜力^[21]。鉴于MSCs外泌体兼具抗炎与抗微生物特性,基于MSCs衍生的外泌体疗法有望成为治疗微生物感染所致不育症的潜在有效手段。

1.4 挑战与展望

研究表明, MSCs具有恢复性腺功能、调控炎症反应的能力^[6,11]。尽管MSCs在治疗性腺疾病方面具有较大潜力,但仍存在一些挑战。首先,不同组织来源MSCs的异质性可能导致治疗效果和安全性不一致。标准化分离、扩增和分化方案对于确保结果可重复性和优化临床结果至关重要。其次,虽然MSCs已显示出免疫调节和再生能力,但其对性腺的恶性转化或异位分化的长期影响仍需进一步研究。MSCs介导的组织修复和内分泌调节的机制尚未完全明确,有待开展更深入的机制研究来完善其治疗应用。另一个关键挑战在于移植MSCs的递送方法和存活率,因为细胞保留、归巢效率和与宿主组织的整合仍不是最佳的。生物材料支架、基因修饰和基于外泌体的治疗方法的进展可能有助于增强基于MSCs治疗的稳定性和功能。此外,鉴于性腺独特的生物学特性,特别是它们作为生殖细胞发育和表观遗传重编程唯一场所的作用,目前的证据尚未证明MSCs直接诱导后代的遗传表型改变。考虑到干细胞治疗的伦理和监管复杂性,需要进行严格的临床前和临床验证,以确保其安全性和有效性,并符合国际准则。通过跨学科研究和创新的生物技术方法来解决这些挑战,对于将基于MSCs的治疗方法转化为可靠的生殖系统疾病临床干预措施至关重要。

2 结语

MSCs治疗对多种生殖系统疾病具有明显改善作用。机制上, MSCs输注主要是通过细胞分化的直接作用和旁分泌的间接作用发挥治疗效应,能够显著调控生殖系统激素分泌、细胞增殖、细胞凋亡和氧化应激。此外, MSCs衍生的外泌体和分泌的生物活性因子通过调节氧化应激、细胞凋亡和炎症途径等显示出显著的治疗潜力。该方式作为一种无细胞替代治疗策略,具有广阔的应用前景,但在充分实现以MSCs为基础的生殖系统疾病治疗的临床转化方面仍面临重大挑战。MSCs来源的标准化、输送方法的优化、治疗的安全性,及其与新兴生物技术(如基因编辑)的结合,有待开展更深入的研究加以探索和验证。

参考文献

- 1 Venkatesh SS, Ferreira T, Benonisdottir S, et al. Obesity and risk of female reproductive conditions: a Mendelian randomisation study[J]. *PLoS Med*, 2022, 19(2): e1003679. DOI: [10.1371/journal.pmed.1003679](https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1003679).
- 2 Minhas S, Bettocchi C, Boeri L, et al. European Association of Urology guidelines on male sexual and reproductive health: 2021 update on male infertility[J]. *Eur Urol*, 2021, 80(5): 603–620. DOI: [10.1016/j.eururo.2021.08.014](https://doi.org/10.1016/j.eururo.2021.08.014).
- 3 Dong L, Teh DBL, Kennedy BK, et al. Unraveling female reproductive senescence to enhance healthy longevity[J]. *Cell Res*, 2023, 33(1): 11–29. DOI: [10.1038/s41422-022-00718-7](https://doi.org/10.1038/s41422-022-00718-7).
- 4 Zhang C, Han X, Liu J, et al. Single-cell transcriptomic analysis reveals the cellular heterogeneity of mesenchymal stem cells[J]. *Genomics Proteomics Bioinformatics*, 2022, 20(1): 70–86. DOI: [10.1016/j.gpb.2022.01.005](https://doi.org/10.1016/j.gpb.2022.01.005).
- 5 Lai D, Wang F, Yao X, et al. Human endometrial mesenchymal stem cells restore ovarian function through improving the renewal of germline stem cells in a mouse model of premature ovarian failure[J]. *J Transl Med*, 2015, 13: 155. DOI: [10.1186/s12967-015-0516-y](https://doi.org/10.1186/s12967-015-0516-y).
- 6 Chugh RM, Park HS, El Andaloussi A, et al. Mesenchymal stem cell therapy ameliorates metabolic dysfunction and restores fertility in a PCOS mouse model through interleukin-10[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1): 388. DOI: [10.1186/s13287-021-02472-w](https://doi.org/10.1186/s13287-021-02472-w).
- 7 Khalil C, Moussa M, Azar A, et al. Anti-proliferative effects of mesenchymal stem cells (MSCs) derived from multiple sources on ovarian cancer cell lines: an in-vitro experimental study[J]. *J Ovarian Res*, 2019, 12(1): 70. DOI: [10.1186/s13048-019-0546-9](https://doi.org/10.1186/s13048-019-0546-9).
- 8 Huang Y, Zhu M, Liu Z, et al. Bone marrow mesenchymal stem cells in premature ovarian failure: mechanisms and prospects[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 997808. DOI: [10.3389/fimmu.2022.997808](https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.997808).
- 9 El-Derany MO, Said RS, El-Demerdash E. Bone marrow-derived mesenchymal stem cells reverse radiotherapy-induced premature ovarian failure: emphasis on signal integration of TGF- β , Wnt/ β -catenin and Hippo pathways[J]. *Stem Cell Rev Rep*, 2021, 17(4): 1429–1445. DOI: [10.1007/s12015-021-10135-9](https://doi.org/10.1007/s12015-021-10135-9).
- 10 Yin N, Wu C, Qiu J, et al. Protective properties of heme oxygenase-1 expressed in umbilical cord mesenchymal stem cells help restore the ovarian function of premature ovarian failure mice through activating the JNK/Bcl-2 signal pathway-regulated autophagy and upregulating the circulating of CD8⁺CD28⁻ T cells[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1): 49. DOI: [10.1186/s13287-019-1537-x](https://doi.org/10.1186/s13287-019-1537-x).
- 11 Abdi A, Ranjbaran M, Amidi F, et al. The effect of adipose-derived mesenchymal stem cell transplantation on ovarian mitochondrial dysfunction in letrozole-induced polycystic ovary syndrome in rats: the role of PI3K-AKT signaling pathway[J]. *J Ovarian Res*, 2024, 17(1): 91. DOI: [10.1186/s13048-024-01422-3](https://doi.org/10.1186/s13048-024-01422-3).
- 12 Wang X, Jiang L, Liu Q. MiR-18a-5p derived from mesenchymal stem cells-extracellular vesicles inhibits ovarian cancer cell proliferation, migration, invasion, and chemotherapy resistance[J]. *J Transl Med*, 2022, 20(1): 258. DOI: [10.1186/s12967-022-](https://doi.org/10.1186/s12967-022-)

- 03422-7.
- 13 Qian C, Meng Q, Lu J, et al. Human amnion mesenchymal stem cells restore spermatogenesis in mice with busulfan-induced testis toxicity by inhibiting apoptosis and oxidative stress[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2020, 11(1): 290. DOI: [10.1186/s13287-020-01803-7](https://doi.org/10.1186/s13287-020-01803-7).
 - 14 Kadam P, Ntemou E, Baert Y, et al. Co-transplantation of mesenchymal stem cells improves spermatogonial stem cell transplantation efficiency in mice[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2018, 9(1): 317. DOI: [10.1186/s13287-018-1065-0](https://doi.org/10.1186/s13287-018-1065-0).
 - 15 Hokmabadi A, Ranjbar E, Alipour F, et al. Protective effect of dental pulp stem cells' conditioned medium against cisplatin-induced testicular damage in rats[J]. *Toxicology*, 2024, 504: 153788. DOI: [10.1016/j.tox.2024.153788](https://doi.org/10.1016/j.tox.2024.153788).
 - 16 Liu X, Wang X, Zhang X, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells ameliorates cisplatin-induced blood-testis barrier dysfunction in mice by mitigating ferroptosis[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2025, 16(1): 511. DOI: [10.1186/s13287-025-04645-3](https://doi.org/10.1186/s13287-025-04645-3).
 - 17 Hsiao CH, Ji AT, Chang CC, et al. Mesenchymal stem cells restore the sperm motility from testicular torsion-detorsion injury by regulation of glucose metabolism in sperm[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10(1): 270. DOI: [10.1186/s13287-019-1351-5](https://doi.org/10.1186/s13287-019-1351-5).
 - 18 Chen YT, Chuang FC, Yang CC, et al. Combined melatonin-adipose derived mesenchymal stem cells therapy effectively protected the testis from testicular torsion-induced ischemia-reperfusion injury[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1): 370. DOI: [10.1186/s13287-021-02439-x](https://doi.org/10.1186/s13287-021-02439-x).
 - 19 Lv M, Zhang S, Jiang B, et al. Adipose-derived stem cells regulate metabolic homeostasis and delay aging by promoting mitophagy[J]. *FASEB J*, 2021, 35(7): e21709. DOI: [10.1096/fj.202100332R](https://doi.org/10.1096/fj.202100332R).
 - 20 Zhou Y, Yan J, Qiao L, et al. Bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomes ameliorate aging-induced BTB impairment in porcine testes by activating autophagy and inhibiting ROS/NLRP3 inflammasomes via the AMPK/mTOR signaling pathway[J]. *Antioxidants(Basel)*, 2024, 13(2): 183. DOI: [10.3390/antiox13020183](https://doi.org/10.3390/antiox13020183).
 - 21 Gasanov VAO, Kashirskikh DA, Khotina VA, et al. Preclinical evaluation of the safety, toxicity and efficacy of genetically modified Wharton's Jelly mesenchymal stem/stromal cells expressing the antimicrobial peptide SE-33[J]. *Cells*, 2025, 14(5): 341. DOI: [10.3390/cells14050341](https://doi.org/10.3390/cells14050341).
 - 22 Yuan Z, Zhang Y, He X, et al. Engineering mesenchymal stem cells for premature ovarian failure: overcoming challenges and innovating therapeutic strategies[J]. *Theranostics*, 2024, 14(17): 6487-6515. DOI: [10.7150/thno.102641](https://doi.org/10.7150/thno.102641).
 - 23 Dapas M, Dunaif A. Deconstructing a syndrome: genomic insights into PCOS causal mechanisms and classification[J]. *Endocr Rev*, 2022, 43(6): 927-965. DOI: [10.1210/endrev/bnac001](https://doi.org/10.1210/endrev/bnac001).
 - 24 Cao M, Zhao Y, Chen T, et al. Adipose mesenchymal stem cell - derived exosomal microRNAs ameliorate polycystic ovary syndrome by protecting against metabolic disturbances[J]. *Biomaterials*, 2022, 288: 121739. DOI: [10.1016/j.biomaterials.2022.121739](https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2022.121739).
 - 25 Vergote I, Gonzalez-Martin A, Lorusso D, et al. Clinical research in ovarian cancer: consensus recommendations from the Gynecologic Cancer InterGroup[J]. *Lancet Oncol*, 2022, 23(8): e374-e384. DOI: [10.1016/s1470-2045\(22\)00139-5](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(22)00139-5).
 - 26 Piechka A, Sparanese S, Witherspoon L, et al. Molecular mechanisms of cellular dysfunction in testes from men with non-obstructive azoospermia[J]. *Nat Rev Urol*, 2024, 21(2): 67-90. DOI: [10.1038/s41585-023-00837-9](https://doi.org/10.1038/s41585-023-00837-9).
 - 27 Kot M, Baj-Krzyworzeka M, Szatanek R, et al. The importance of HLA assessment in "off-the-shelf" allogeneic mesenchymal stem cells based-therapies[J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(22): 5680. DOI: [10.3390/ijms20225680](https://doi.org/10.3390/ijms20225680).
 - 28 McHugh DJ, Gleeson JP, Feldman DR. Testicular cancer in 2023: current status and recent progress[J]. *CA Cancer J Clin*, 2024, 74(2): 167-186. DOI: [10.3322/caac.21819](https://doi.org/10.3322/caac.21819).
 - 29 Keays M, Rosenberg H. Testicular torsion[J]. *CMAJ*, 2019, 191(28): E792. DOI: [10.1503/cmaj.190158](https://doi.org/10.1503/cmaj.190158).
 - 30 Cheng H, Zhang X, Li Y, et al. Age-related testosterone decline: mechanisms and intervention strategies[J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2024, 22(1): 144. DOI: [10.1186/s12958-024-01316-5](https://doi.org/10.1186/s12958-024-01316-5).
 - 31 Zhu Y, Huang C, Zheng L, et al. Safety and efficacy of umbilical cord tissue-derived mesenchymal stem cells in the treatment of patients with aging frailty: a phase I/II randomized, double-blind, placebo-controlled study[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2024, 15(1): 122. DOI: [10.1186/s13287-024-03707-2](https://doi.org/10.1186/s13287-024-03707-2).
 - 32 Gao Y, Ji Z, Zhao J, et al. Therapeutic potential of mesenchymal stem cells for fungal infections: mechanisms, applications, and challenges[J]. *Front Microbiol*, 2025, 16: 1554917. DOI: [10.3389/fmicb.2025.1554917](https://doi.org/10.3389/fmicb.2025.1554917).
 - 33 Zohrabi M, Dehghan Marvast L, Izadi M, et al. Potential of mesenchymal stem cell-derived exosomes as a novel treatment for female infertility caused by bacterial infections[J]. *Front Microbiol*, 2022, 12: 785649. DOI: [10.3389/fmicb.2021.785649](https://doi.org/10.3389/fmicb.2021.785649).
 - 34 Zhang C, Liao W, Li W, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells derived extracellular vesicles alleviate salpingitis by promoting M1-to-M2 transformation[J]. *Front Physiol*, 2023, 14: 1131701. DOI: [10.3389/fphys.2023.1131701](https://doi.org/10.3389/fphys.2023.1131701).
 - 35 Liu H, Zhu X, Cao X, et al. IL-1 β -primed mesenchymal stromal cells exert enhanced therapeutic effects to alleviate chronic prostatitis/chronic pelvic pain syndrome through systemic immunity[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1): 514. DOI: [10.1186/s13287-021-02579-0](https://doi.org/10.1186/s13287-021-02579-0).

收稿日期: 2025 年 09 月 16 日 修回日期: 2026 年 07 月 15 日
 本文编辑: 张 苗 黄 笛

引用本文: 蓝丽珍, 傅明骏. 间充质干细胞在生殖系统疾病治疗中的研究进展[J]. 数理医药学杂志, 2026, 39(7): 516-522. DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202509051](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202509051).
 Lan LZ, Fu MJ. Research progress of mesenchymal stem cells in the treatment of reproductive system diseases[J]. *Journal of Mathematical Medicine*, 2026, 39(7): 516-522. DOI: [10.12173/j.issn.1004-4337.202509051](https://doi.org/10.12173/j.issn.1004-4337.202509051).