·专题研究·

人间充质干细胞治疗卵巢早衰的研究进展

依力米努尔·阿布拉江，腊晓琳，张于念，巩晓芸*
（新疆医科大学第一附属医院 乌鲁木齐 830054）

中图分类号：R711.6 **文献标识码**：A **文章编号**：1001—5183(2022)05—502—05

卵巢早衰（Premature Ovarian Failure，POF），即＜40 周岁的女性出现了闭经、不孕、低雌激素水平、高促性腺激素水平和缺乏成熟卵泡为特征的疾病[1]。卵巢早衰(POF)不仅导致不孕，还会增加心血管疾病、骨质疏松症和性功能障碍的发生风险，虽然目前已经采用了各种方法来治疗卵巢早衰，但大多数治疗方法收效甚微。近年来，干细胞移植成为了卵巢早衰治疗的研究热点之一。目前研究显示人间充质干细胞(MSC)移植是治疗卵巢早衰(POF)中最有效的方法。

1. 卵巢早衰的病因及诊疗现状

1.1 卵巢早衰的病因

卵巢早衰的发病率在育龄女性中超过 1%，在原发性闭经女性中其患病率高达 10–28%，在继发性闭经女性中约为 4–18%。卵巢早衰的病因主要有遗传因素、免疫因素和机械性损伤因素。其中遗传因素约占病因的 20%~25%，包括基因突变、染色体数目异常、结构异常[1,2]。其中大部分与 X 染色体异常有关，仅 2 %的 POF 患者表现为常染色体异常。约 20% 的 POF 患者伴有免疫识别异常或自身免疫性疾病，血清抗卵巢抗体(antiovary antibody，AOA)，细胞因子如白介素、转化生长因子(transforming growth factor，TGF)－α、TGF－β、γ 干扰素(interferon－γ，IFN－γ)等作用于卵巢特异性抗原，引起抗原抗体反应，导致卵巢细胞损伤，使卵泡发育障碍，从而出现卵巢早衰。研究显示环境污染物如烟雾中的多环芳香族化合物其生殖细胞毒性、巨细胞病毒、腮腺炎病毒等感染同样会导致卵巢早衰。卵巢早衰的机械性因素主要是育龄期女性盆腔手术损伤卵巢血供，或放化疗导致的卵巢功能衰退。还有不明原因的 POF 患者，被称为自发性卵巢功能减退[2]。

1.2 卵巢早衰的诊疗现状

POF 的诊疗包括健康的生活方式、激素替代疗法(hormone replacement therapy，HRT)、诱发排卵、卵巢组织冻存移植、免疫调节和干细胞诊疗等。其中 HRT 是临床最常用的治疗方法，但其对卵巢分泌，排卵等生理功能恢复有缺陷[2]，同时对于有乳腺癌、卵巢癌等病史的妇女安全性低[3]，因此临床应用尚存在风险。POF 患者促排卵的理论依据是降调节后内源性 FSH 水平降低，颗粒细胞表面 FSH 受体增多，增加卵巢的敏感性。一般用 HRT 或 GnRHa 抑制内源性促性腺激素(主要是 FSH)后，予足量 hMG/hCG 促排卵。脱氢表雄酮(DHEA)作为一种内源性类固醇，来源于女性的卵巢单核细胞和肾上腺皮质的网状带，研究发现 POF 患者使用 DHEA 可增加妊娠几率，也能客观地改善卵巢功能。目前还没有明确的针对免疫因素应用的免疫治疗指征和规范用药方案，而免疫抑制治疗可能引起严重副作用，所以临床上并不推荐盲目应用免疫抑制剂治疗 POF。POF 患者的生育需求，胚胎移植和卵巢移植都有成功妊娠分娩的报道。这些临床治疗方法可以改善卵巢早衰症状并能促进患者生育，但并不能从根本上恢复卵巢功能，且存在伦理争议及不良反应。

2 人间充质干细胞治疗卵巢早衰

人间充质干细胞（Mesenchymal stem cells，MSCs）是一种可以从胎盘、羊水、脐带等多种组织中

基金项目：省部共建中亚高发病成因与防治国家重点实验室开放课题(项目编号：SKL–HIDCA–2020–JZ4)。
作者简介：依力米努尔·阿布拉江，女，在读硕士，研究方向：生殖医学。
通信作者：巩晓芸，女，硕士，主任医师，研究方向：生殖医学 E–mail：16107133@qq.com。

提取出来，具有增殖、自我修复和多次分化潜能的细胞，MSCs 为临床诸多难治性疾病如类风湿性关节炎、系统性红斑狼疮、急性心肌梗死、糖尿病和肝硬化等提供了一个新的治疗途径。MSCs 在恢复卵巢功能方面的作用已被一些研究证实[3]，是促进卵巢再生的可行候选细胞之一[4]。

2.1 MSCs 治疗卵巢早衰的作用机制

2.1.1 诱导卵泡生长不同移植途径的 MSCs 迁移至受损靶器官，通过分化和分泌生长因子以及上调卵泡发育相关基因诱导卵泡生长。

2.1.2 减少颗粒细胞凋亡 MSCs 能定向迁移到卵巢早衰模型鼠的卵巢间质中，减少颗粒细胞凋亡和减轻卵巢间质纤维化来改善卵巢微环境进而恢复卵巢功能。

2.1.3 改善组织损伤 MSCs 通过上调 Treg 细胞的增殖，从而发挥免疫调节功能，抑制炎性反应。

2.1.4 增加卵巢血供 MSCs 通过自分泌和旁分泌作用分泌的生长因子，例如血管内皮生长因子诱导卵巢血管生长。

2.2 MSCs 来源分类与基础研究进展

2.2.1 人骨髓间充质干细胞（human Bone marrow mesenchymal stem cells，hBMSCs）

hBMSCs 可以迁移到其他受损组织并分化，同时通过旁分泌的方式，如血管内皮生长因子（vascular endogenous growth factor，VEGF）、胰岛素生长因子（insulin growth factor-1，IGF-1）和肝细胞生长因子（hepatocyte growth factor，HGF）等，发挥促进抗凋亡和恢复卵巢功能等作用[5]。当联合化疗和注射 hBMSCs 时，可以减少卵巢细胞的凋亡，降低生殖细胞的 DNA 损伤，研究表明 hBMSCs 产生的细胞因子体内外都能促进动脉生成；关于 hBMSCs 在卵巢颗粒细胞（granulosa cells，GCs）中的抗凋亡促进作用，有报道称，与 hBMSCs 共培养可降低促凋亡蛋白 P21 和 BAX 的水平，增加原癌基因 - 霉素 GCs 的水平；在 hBMSCs 移植后，观察到胶原蛋白水平下降，这表明这些细胞在恢复卵巢损伤中的作用机制也可能涉及抗纤维化作用[6]。hBMSCs 还可以通过外泌体介导的细胞通讯，控制靶细胞的基因表达水平[2]。研究表明骨髓间充质干细胞衍生的外体 miR-144-5p 抑制环磷酰胺治疗后受损的 GCs 凋亡和改善的卵巢功能[7]。

2.2.2 人胎盘源性间充质干细胞（human Placenta Mesenchymal Stem Cell，hPMSCs）

hPMSCs 是从胎儿蜕膜侧胎盘分离而来[8]，可分化为成骨细胞、心肌细胞、平滑肌细胞、脂肪细胞、内胚层胰岛细胞、肝细胞、星形胶质细胞和外胚层神经元[2]。hPMSCs 表达 MSC 标记，如阶段特异性胚胎抗原 SSEA4、CD44、CD54、CD73、CD90、CD105、CD166 和 Oct4。由于其便于收集，免疫原性低、病毒污染率较低、不存有伦理问题等独到之处，目前 hPMSCs 已经成为基础研究和临床应用的一个非常具有研究前景的替代细胞[3]。hPMSCs 可以发挥抗氧化作用，如报道，移植的 hPMSCs 通过调节卵巢组织中的 HO-1/HO-2 比值来抑制损伤卵巢的氧化应激。其还具有免疫调节活性。最近的一项研究报道，hPMSCs 移植通过调节 Treg 细胞、转化生长因子 β（transforming growth factor-β，TGF-β）和干扰素 g（interferon-gamma，IFN-g）细胞因子的水平来恢复卵巢功能。此外，PI3K/Akt 信号通路通过调节 hPMSCs 移植后 POI 小鼠模型中 Th17/Tc17 和 Th17/Treg 细胞之间的平衡来介导卵巢功能的恢复和增殖潜能，来自 hPMSCs 的 VEFG 通过上调 NRF2 和 HO-1 的表达以及抑制 PTEN 的表达来抑制活性氧[9]，从而调节卵巢细胞凋亡相关蛋白的表达以影响凋亡的发生[8]。

2.2.3 人羊膜上皮细胞（human amniotic epithelial cells，hAECs）

与获得其他类型的 MSCs 相比，人羊膜源干细胞侵袭性更小，羊膜组织在分娩后被丢弃成本低；人羊膜上皮细胞（human amniotic epithelial cells，hAECs）表现出低免疫原性和无致瘤性，这使得它们成为再生药物的理想候选[10]；移植的 hADMSCs 仅位于卵巢间质，移植的 hADMSCs 不分别表达 ZP3 和卵泡刺激素受体（follicle stimulating hormone receptor，FSHR），这是卵母细胞和 GC 的典型标记，表明移植的 hADMSCs 不能分化为卵母细胞和卵巢中的 GC；hADMSCs 分泌多种细胞因子，尤其表达高水平的 VEGF、FGF-2、IGF-1 和 HGF，这些生长因子可能通过抑制凋亡和促进卵巢血管生成及卵泡生长。hADMSCs 移植显著改善发情周期率、降低体重减轻

和 FSH 水平、增加抗缪勒管激素（anti-M ü llerian hormone，AMH）和 E2 水平、减少原始卵泡、初级卵泡、第二卵泡、成熟卵泡的丢失以及修复卵巢损伤和改善卵巢功能[11]。

2.2.4 人脐带源性间充质干细胞（human umbilical cord mesenchymal stem cells，hUCMSCs）

hUCMSCs 来源丰富，易获取，病原微生物感染率和免疫原性较低，无致瘤性和伦理缺陷等优点[12]。与来自典型细胞来源（如骨髓或脂肪组织）的间充质干细胞相比，hUCMSC 具有特殊优势，如多能性增加和增殖能力延长，hUCMSC 具有很高的分化潜能和增殖活性；hUCMSCs 表达干细胞标记物 CD44、CD73、CD90 和 CD105，并且具有分化为所有三个胚胎组织层的细胞的潜力；宋等人发现 hUCMSC 可在体内存活四周，生长周期较长；多次移植 hUCMSC 小鼠的器官系数和激素水平恢复效果优于单次移植小鼠[13]。Zhu 等报道 hUCMSC 直接注入卵巢动脉后，移植后卵巢功能和生育能力的恢复更快[6]。研究中低氧预处理 hUCMSCs 移植治疗卵巢早衰小鼠出现比 hUCMSCs 移植治疗卵巢早衰小鼠更有好的疗效[12]。hUCMSCs 移植 POF 家兔，家兔外周血中 E2 水平上升，FSH 水平下降，CYR61 和 CTGF 蛋白进而促进 VEGF 的上升，引起卵巢功能组织的修复及功能的恢复[14]。hUCMSC 可参与多种信号通路恢复卵巢的功能，如 hUMSC 移植通过 TGF-β1/Smad3 信号通路调节基质细胞分化而抑制卵巢纤维化[15]，部分通过降低高水平 ROS 和抑制 AMPK/mTOR 信号通路进而抑制膜间质细胞的自噬[16]。来源于人脐带 miR-17-5p 可通过抑制 SIRT7 和其下游靶基因（PARP1、γH2AX 和 XRCC6）的表达，恢复化疗诱导的卵巢功能，减轻氧化应激[17]。hUCMSCs 通过促进游离氨基酸水平激活 PI3K 途径来恢复卵巢功能从而提高脂质消化及代谢，降低单糖浓度减少细胞损伤[18]。hUCMSC 来源的细胞外囊泡可分泌多种细胞因子，减少卵巢细胞的损伤，可抑制炎症因子白细胞介素（IL-1b、IL-6）、坏死因子（TNF）-a 的表达，增加抗炎因子 IL-10 的表达，提高着床率和妊娠率[19]。

2.2.5 人脂肪组织来源的骨髓间充质干细胞（adipose-derivedMSCs，hADSCs）

hADSCs 侵袭性较小，易于应用，并且体内组织丰富，一般可用性、很强的增殖和分化能力、免疫调节能力和低免疫原性。表面标记物有 CD9、CD29、CD49、CD54、CD105 和 CD166CD34、ABCG2 CD29、CD44、CD73、CD90 和 CD166 的标记[19]。Sun 等人在小鼠中进行了 hADSCs 的双侧静脉移植，作为化疗诱导的 POF 模型，卵巢功能的改善增加了卵泡的数量并诱导了排卵。他们观察到，移植 hADSCs 促进了 VEGF、胎盘生长因子和 TGF-β 的产生，这些物质有助于卵巢功能的改善，进而增加了卵泡的数量并诱导了排卵[20]。Salvatore 等人首次证明了 hADSCs 移植可以保存卵巢微环境，显著抑制化疗后此类卵泡的进行性耗竭，延长轻度和重度 POF 模型的生殖寿命，减轻卵巢重量减轻和体积缩小，减少卵巢间质和血管的改变[21]。hADSCs 移植恢复卵巢功能并增加健康卵泡数，AMH 水平上升，通过调控 Connexin43 和 Pannexin1 的表达而抑制卵巢由化疗诱导细胞损伤[22]。一项涉及人类脂肪间充质干细胞衍生的外泌体的研究证实了 SMAD 通路的重要性。研究发现 POF 患者卵巢 GCs 中 SMAD2、SMAD3、SMAD5 蛋白水平降低。经人脂肪来源干细胞衍生的外泌体处理 POI 小鼠后，SMAD2、3、5 基因表达及蛋白水平显著上调[2]。在脂肪间充质干细胞中加入富血小板血浆（PRP）可进一步增加基质细胞衍生因子 -1 和 IGF-1 的基因表达和血 E2 水平，进一步支持了卵巢的功能恢复[22]。

2.2.6 人胚胎干细胞来源的间充质干细胞（embryonic stem cell-derived mesenchymal stem cells，ES-MSCs）

ES-MSCs 由于其高增殖和缺乏收集组织特异性 MSCs 的屏障而成为再生医学的候选细胞，据报道，巴雷巴 K 等人在实验中发现，与来自其他来源的间充质干细胞（mesenchymal stem cells MSCs）相比，ES-MSCs 具有更强的细胞增殖和抑制白细胞生长的能力，可使小鼠化疗诱导的 POI 模型卵巢细胞调往减少，维持卵泡生态位，促进卵巢功能恢复；在体外观察到体外观察到 ES-MSCs 分泌 VEGF、IGF-2 和 HGF，抗凋亡基因表达增加，凋亡基因表达减少进而减少 GCs 的凋亡[23]。刘等人观察到经 ES-MSCs 处理的小鼠生长卵泡数量增加和激素水平恢复，卵巢功能得到恢复，提出来源于胚胎干细胞的细胞外囊泡可能通过激活 PI3K/AKT 途径来防

止卵巢细胞的凋亡的假设[24]。Shin 等人在顺铂诱导的小鼠皮内移植含有氢氧化镁的聚乙丙交酯海绵或可注射交联透明质酸水凝胶两种类型支架进行间充质祖细胞（Mesenchymal progenitor cells,MPCs）递送系统,此方法延长人胚胎干细胞来源的间充质祖细胞（Embryonic stem cell-derived MPCs,ESC-MPCs)在体内的滞留时间,检测出 ESC-MPCs 分泌的旁分泌因子巨噬细胞集落刺激因子 2、3,IGF-1、VEGF,这些因子促进了小鼠卵巢血管的生成,抑制颗粒细胞的凋亡,进而提高了卵泡质量,改善激素水平,对卵巢的生态位的维持和功能恢复有积极作用[25]。

2.2.7 月经来源干细胞（menstrual blood-derived stromal cells,MenSCs）

MenSCs 表达 MSC 标记物,在体外培养表面生长并粘附[23]。Wang 等证实静脉注射 MenSCs 可通过刺激细胞增殖修复卵巢损伤,改善卵巢功能,MenSCs 移植导致雌激素、抑制素 A、抑制素 B、AMH 和激素受体(如 FSHR 等激素)水平的增加,这些细胞的修复作用被认为是通过旁分泌机制和高水平的 FGF-2 的表达介导的。经人类月经来源干细胞衍生的外泌体(MenSCs-derived exosomes（MenSCs-Exos,MenSC-Exos)处理的 POI 小鼠模型中到颗粒细胞标志物 FOXL2 的表达显著增加 Bcl2、Bad、Bax 和 Casp8 凋亡基因表达下降,大鼠的发情周期变规律,卵巢重量卵泡数增加,雌性激素水平得到调节,妊娠率得到提高。表明 MenSC-Exos 移植可能是一种有前景的无细胞生物资源[25-27]。

2.3 MSCs 治疗 POF 的临床应用研究

自体干细胞卵巢移植（autologous stem cell ovarian transplant,ASCOT）是 MSCs 治疗 POF 临床应用研究中常用方法,通过血液分离术分离骨髓间充质干细胞,并通过动脉导管将其注入一条卵巢动脉,治疗后卵巢储备生物标志窦卵泡计数和抗苗勒管激素的改善率高达 81.3%，并与循环生长因子和血小板反应蛋白呈正相关，该研究使 5 例患者怀孕,3 例活产[28]。Herraiz 等人报道了他们对 15 名卵巢反应较差的女性进行的研究,这些女性接受了皮下注射 10 mg/kg/ 天的粒细胞集落刺激因子(granulocyte colony stimulating factor,G-CSF)5 天,以促进干细胞向外周血动员,然后通过单采收集干细胞通过动脉导管输送到卵巢动脉，使 81.3%的妇女的卵泡数改善,怀孕率为 33.3%[6]。Mashaykhi 等人对 9 名妇女的腹部组织中分离出脂肪干细胞，在分离出 ASCs 后,经阴道注射细胞,其中 2 例患者因技术困难而进行腹腔镜移植,研究结果显示共有 4 例患者月经周期恢复,4 例患者 FSH 水平下降[20]。另有研究者在胶原蛋白支架上移植 UCMSC 进行卵巢内注射,14 例 POF 患者中获得了 2 例妊娠[29]。

MSCs 是一种可行、安全、创新的 POI 治疗方法,其具体作用机制和治疗方法需要更多的基础和临床研究来证实。

参考文献

[1]Zhang, S; Zhu, D; Mei, X; etal.Advancesin biomaterial sandregene rative medicinefor primary ovarian insufficiency therapy.[J].BioactMater.2021,6(7):1957-1972

[2]左侠,陈蕾.干细胞治疗卵巢早衰的研究进展[J].国际妇产科学杂志,2014,41(1):25-28.

[3]Fu, YX; Ji, J; Shan, F; et al.Human mesenchymal stem cell treatment of premature ovarian failure: new challenges and opportunities.[J].Stem Cell Res Ther.2021,12(1):161

[4]F à bregues, F; Ferreri, J; M é ndez, M; et al.In Vitro Follicular Activation and Stem Cell Therapy as a Novel Treatment Strategies in Diminished Ovarian Reserve and Primary Ovarian Insufficiency.[J].Front Endocrinol (Lausanne).2020,11():617704

[5]Li, Z; Zhang, M; Tian, Y; et al.Mesenchymal Stem Cells in Premature Ovarian Insufficiency: Mechanisms and Prospects.[J].Front Cell Dev Biol.2021,9():718192

[6]Polonio, AM; Garc í a-Velasco, JA; Herraiz, S; Stem Cell Paracrine Signaling for Treatment of Premature Ovarian Insufficiency.[J].Front Endocrinol (Lausanne).2020,11():626322

[7]Yang, M; Lin, L; Sha, C; et al.Bone marrow mesenchymal stem cell-derived exosomal miR-144-5p improves rat ovarian function after chemotherapy-induced ovarian failure by targeting PTEN.[J].Lab Invest.2020,100(3):342-352

[8]李永丽,陈冬梅,徐仙,等,胎盘间充质干细胞培养液对卵巢早衰模型大鼠卵巢 BCL-2 表达的影响[J]. 宁夏医学志,2020,42(08):673-676+672.

[9]Ding, C; Zou, Q; Wu, Y; et al.EGF released from human placental mesenchymal stem cells improves premature ovarian insufficiency via NRF2/HO-1 activation.[J].Aging (Albany NY).2020,12(3):2992-3009

[10]Hou, S; Ding, C; Shen, H; et al.Vitamin C improves the therapeutic potential of human amniotic epithelial cells in premature ovarian insufficiency disease.[J].Stem Cell Res Ther.2020,11(1):159

[11]Ling, L; Feng, X; Wei, T; et al.Human amnion-derived mesenchymal stem cell (hAD-MSC) transplantation improves ovarian function in rats with premature ovarian insufficiency (POI) at least partly through a paracrine mechanism.[J].Stem Cell Res Ther.2019,10(1):46

[12]赵越,阮祥燕,王凤春,等.低氧预处理人脐带间充质干细胞治疗早发性卵巢功能不全小鼠的效果研究[J].首都医科大学学报,2019,40(4):566-571

[13]Lv, X; Guan, C; Li, Y; et al.Effects of single and multiple transplantations of human umbilical cord mesenchymal stem cells on the recovery of ovarian function in the treatment of premature ovarian failure in mice.[J].J Ovarian Res. 2021,14(1):119

[14]张娟,王晶,周丽,等. 脐带间充质干细胞对卵巢早衰家兔性激素、CYR61 和 CTGF 表达的影响[J]. 中国比较医学杂志,2020,30(03):56-62

[15]Cui, L; Bao, H; Liu, Z; et al.hUMSCs regulate the differentiation of ovarian stromal cells via TGF-β 1/Smad3 signaling pathway to inhibit ovarian fibrosis to repair ovarian function in POI rats.[J].Stem Cell Res Ther.2020,11(1):386

[16]Lu, X; Bao, H; Cui, L; 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

[17]Ding, C; Zhu, L; Shen, H; et al.Exosomal miRNA-17-5p derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells improves ovarian function in premature ovarian insufficiency by regulating SIRT7.[J].Stem Cells.2020,38(9):1137-1148

[18]Zhao, Y; Ma, J; Yi, P; et al.Human umbilical cord mesenchymal stem cells restore the ovarian metabolome and rescue premature ovarian insufficiency in mice.[J].Stem Cell Res Ther.2020,11(1):466

[19]Salvatore, G; De Felici, M; Dolci, S; et al.Human adipose-derived stromal cells transplantation prolongs reproductive lifespan on mouse models of mild and severe premature ovarian insufficiency.[J].Stem Cell Res Ther.2021,12(1):537

[20]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

[21]Sen Halicioglu, B; Saadat, KASM; Tuglu, MI; Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cell Transplantation in Chemotherapy-Induced Premature Ovarian Insufficiency: the Role of Connexin and Pannexin.[J].Reprod Sci.2021

[22]Vural, B; Duruksu, G; Vural, F; et al.Effects of VEGF + Mesenchymal Stem Cells and Platelet-Rich Plasma on Inbred Rat Ovarian Functions in Cyclophosphamide-Induced Premature Ovarian Insufficiency Model. [J].Stem Cell Rev Rep.2019,15(4):558-573

[23]Zhang, S; Huang, B; 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

[24]Zhang, S; Huang, B; 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

[25]Bahrehbar, K; Rezazadeh Valojerdi, M; Esfandiari, F; et al.Human embryonic stem cell-derived mesenchymal stem cells improved premature ovarian failure. [J].World J Stem Cells.2020,12(8):857-878

[26]Yang, Y; Lei, L; Wang, S; et al.Transplantation of umbilical cord-derived mesenchymal stem cells on a collagen scaffold improves ovarian function in a premature ovarian failure model of mice.[J].In Vitro Cell Dev Biol Anim.2019,55(4):302-311

[27]Zhang, S; Huang, B; 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

[28]汪庆如,陈小莹,李欣然,等.过表达 miR-21 的骨髓间充质干细胞对化疗性卵巢早衰的修复作用[J].解放军医学杂志,2019,44(3):203-209.

[29]Ulin, M; Cetin, E; Hobeika, E; et al.Human Mesenchymal Stem Cell Therapy and Other Novel Treatment Approaches for Premature Ovarian Insufficiency. [J]. Reprod Sci.2021,28(6):1688-1696

[收稿日期:2021-12-16]
(本文编辑:木日扎提)

(上接第 501 页)

[6]Jacob Farhi, Kfir Cohen, Yossi Mizrachi, et al. Should ICSI be implemented during IVF to all advanced-age patients with non-male factor subfertility[J]. Reprod Biol Endocrinol,2019,17(1):30.

[7]范莹露,黄月娇,田海清,等. 不明原因不孕患者不同受精方式妊娠结局比较[J]. 新疆医学,2019,49(2):123-126,130.

[8]Gennarelli G, Carosso A, Canosa S, et al. ICSI versus conventional IVF in women aged 40 years or more and unexplained infertility: a retrospective evaluation of 685 cycles with propensity score model[J], J Clin Med,2019,8(10):1694.

[9]Mcpherson NO, Vincent AD, Pacella-Ince L,et al. Comparison of in vitro fertilization/intracytoplasmic sperm injection on live birth rates in couples with nomale factor infertility and advanced maternal age[J]. Assist Reprod Genet, 2021,38(3):669-678.

[10]Drakopoulos P, Garcia-Velasco J, Bosch E, et al. ICSI does not offer any benefit over conventional IVF across different ovarian response categories in non-male factor infertility: a European multicenter analysis[J]. Assist Reprod Genet, 2019,36(10):2067 2076.

[11]Ting Geng, Lin Cheng, Cai yun Ge, et al. The effect of ICSI in infertility couples with non-male factor: a systematic review and meta-analysis[J]. J Assist Reprod Genet,2020,37(12):2929-2945.

[12]Sunderam S, Sheree L Boulet, Jennifer F Kawwass, et al. Comparing fertilization rates from intracytoplasmic sperm injection to conventional in vitro fertilization among women of advanced age with non-male factor infertility: a meta-analysis [J]. Fertility and Sterility,2020,113(2):354.

[13]Coy P, Manuel Avil é s. What controls polyspermy in mammals,the oviduct or the oocyte? [J]. Biol Rev Camb Philos Soc,2010,85(3):593-605.

[14]Liu H, Zhao H, Yu G, et al. Conventional in vitro fertilization (IVF)or intracytoplasmic sperm injection (ICSI): Which is preferred for advanced age patients with five or fewer oocytes retrieved[J]. Arch Gynecol Obstet,2018,297(5): 1301-1306.

[15]Tannus S,Son WY,Gilman A,et al. The role of intracytoplasmic sperm injection in non-male factor infertility in advanced maternal age [J]. Hum Reprod,2017,32 (1):119-124.

[16]黄莹,覃爱平.两种授精方式在高龄低获卵患者体外受精-胚胎移植中的应用效果比较[J].广西医学,2020,42(15):1981-1984.

[17]Qing-song Xi, Li-xia Zhu, Juan Hu, et al. Should few retrieved oocytes be as an indication for intracytoplasmic sperm injection[J]. J Zhejiang Univ Sci B,2012,13 (9): 717-722.

[18]Tanya L Glenn, Alex M. Kotlyar, David B Seifer, et al. The Impact of Intracytoplasmic Sperm Injection in Non-Male Factor Infertility—A Critical Review[J]. J Clin Med,2021,10(12):2616.

[19]Jiang Z, Wang Y, Lin J, et al. Genetic and epigenetic risks of assisted reproduction[J]. Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol,2017,44:90 104.

[20]Xiong X, Dickey RP, Buekens P, et al. Use of intracytoplasmic sperm injection and birth outcomes in women conceiving through in vitro fertilization[J]. Paediatr Perinat Epidemiol,2017,31(2):108-115.

[投稿日期:2021-12-19]
(本文编辑:木日扎提)