

不同来源间充质干细胞治疗卵巢早衰动物模型疗效的网状 Meta 分析

李哲¹, 李萍¹, 张超², 郭广玲¹

<https://doi.org/10.12307/2025.533>

投稿日期: 2024-06-04

采用日期: 2024-07-22

修回日期: 2024-08-24

在线日期: 2024-09-12

中图分类号:

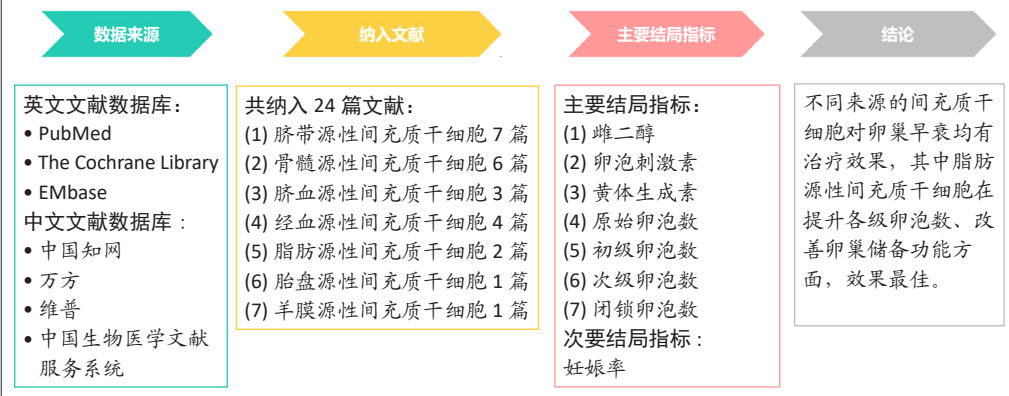
R459.9; R-332; R711.75

文章编号:

2095-4344(2025)36-07898-11

文献标识码: A

文章快速阅读: 间充质干细胞治疗卵巢早衰有效性的动物实验证据



文题释义:

卵巢早衰: 卵巢早衰是一种常见的女性生殖内分泌系统疾病, 其特点是促性腺激素的高表达和雌激素的低表达, 同时伴有不同程度的围绝经期症状。近年来卵巢早衰的发病率逐年上升并呈现出年轻化趋势。

干细胞: 是一种具有多向分化潜能的细胞, 具有免疫调节、抗凋亡、促进血管生成和抗纤维化的特点。干细胞因可以调节激素水平、改善卵巢储备功能, 逐渐成为卵巢早衰治疗的新方法。

摘要

目的: 近年来卵巢早衰呈现年轻化趋势, 干细胞治疗已逐渐应用于临床工作。但因干细胞来源广泛, 存在于各类组织中, 其生物学特征及功能存在一定差异。文章通过比较不同来源的间充质干细胞治疗卵巢早衰动物模型的疗效, 为干细胞临床应用提供依据。

方法: 计算机分别从PubMed、The Cochrane Library、EMbase外文数据库和中国知网、万方、维普、中国生物医学文献服务系统中中文数据库中检索间充质干细胞治疗卵巢早衰动物模型实验, 检索时限从各数据库建库之日起至2023-12-31。由2名研究者独立筛选文献、提取和分析数据。纳入研究均采用SYRCLE动物实验偏倚风险评估表进行质量评价。主要结局指标: 卵泡刺激素、雌二醇、黄体生成素及各级卵泡数; 次要结局指标: 妊娠率。在评价纳入研究的偏倚风险后使用Stata 17.0软件进行网状Meta分析、绘图和制表。

结果: 最终纳入24项动物实验研究, 文献整体质量为中等质量, 包括7种不同来源的间充质干细胞, 分别为脐带源性间充质干细胞(UC-MSCs)、经血源性间充质干细胞(HuMenSCs)、胎盘源性间充质干细胞(HP-MSCs)、人脐血源性间充质干细胞(HCMNCs)、骨髓源性间充质干细胞(BM-MSCs)、脂肪源性间充质干细胞(AD-MSCs)和羊膜源性间充质干细胞(HA-MSCs)。网状Meta结果分析显示: ①与空白组相比, 各实验组在提高实验动物妊娠率、雌二醇, 降低卵泡刺激素、黄体生成素, 增加各级卵泡数, 减少闭锁卵泡数方面, 不同来源的间充质干细胞均有疗效。②累计排序曲线下面积图可得出, 提高雌二醇水平的疗效排名前3位的为: 脐带源性间充质干细胞组(72.7%)>脂肪源性间充质干细胞组(72.6%)>经血源性间充质干细胞组(71.7%); ③降低卵泡刺激素水平的疗效排名前3位的为: 脂肪源性间充质干细胞组(96.3%)>人脐血源性间充质干细胞组(65.4%)>脐带源性间充质干细胞组(63.9%); ④降低黄体生成素水平的疗效排名前3位的为: 脂肪源性间充质干细胞组(100.0%)>脐带源性间充质干细胞组(51.6%)>人脐血源性间充质干细胞组(46.8%); ⑤增加原始卵泡数的疗效排名前3位的为: 人脐血源性间充质干细胞组(76.3%)>脐带源性间充质干细胞组(75.5%)>经血源性间充质干细胞组(57.5%); ⑥增加初级卵泡数的疗效排名前3位的为: 脐带源性间充质干细胞组(75.3%)>脂肪源性间充质干细胞组(53.0%)>胎盘源性间充质干细胞组(51.7%); ⑦增加次级卵泡数的疗效排名前3位的为: 脂肪源性间充质干细胞组(76.1%)>经血源性间充质干细胞组(66.8%)>脐带源性间充质干细胞组(66.5%); ⑧减少闭锁卵泡数的疗效排名前3位的为: 脂肪源性间充质干细胞组(99.9%)>骨髓源性间充质干细胞组(68.1%)>脐带源性间充质干细胞组(53.4%)。

结论: ①针对卵巢早衰的动物模型, 此网状Meta分析结果得出各种干细胞移植治疗均不同程度优于空白组/安慰剂且疗效相似。②综合各结局指标及干细胞的组间比较发现, 目前脐带源性间充质干细胞的应用最广泛, 脂肪源性间充质干细胞疗效最佳, 未来需要更多高质量的临床试验数据进一步验证。

关键词: 干细胞; 卵巢早衰; 动物实验; 网状Meta分析; 卵泡数; 雌二醇; 卵泡刺激素; 黄体生成素

湖北医药学院附属医院(十堰市太和医院), ¹抗衰老中心, ²循证医学中心, 湖北省十堰市 442000

第一作者: 李哲, 女, 1998年生, 甘肃省白银市人, 汉族, 湖北医药学院在读硕士。

通讯作者: 郭广玲, 硕士, 副教授, 研究生导师, 湖北医药学院附属医院(十堰市太和医院)抗衰老中心, 湖北省十堰市 442000

<https://orcid.org/0009-0008-5886-9020> (李哲); <https://orcid.org/0000-0002-5306-8311> (郭广玲)

基金资助: 十堰市科技局科研项目(22Y46), 项目负责人: 郭广玲

引用本文: 李哲, 李萍, 张超, 郭广玲. 不同来源间充质干细胞治疗卵巢早衰动物模型疗效的网状 Meta 分析[J]. 中国组织工程研究, 2025, 29(36):7898-7908



A network meta-analysis of efficacy of mesenchymal stem cells from different sources in treatment of premature ovarian failure animal models

Li Zhe¹, Li Ping¹, Zhang Chao², Guo Guangling¹

¹Anti-Aging Center, ²Evidence-Based Medicine Center, Affiliated Hospital of Hubei University of Medicine (Taihe Hospital), Shiyan 442000, Hubei Province, China

Li Zhe, Master candidate, Anti-Aging Center, Affiliated Hospital of Hubei University of Medicine (Taihe Hospital), Shiyan 442000, Hubei Province, China

Corresponding author: Guo Guangling, MS, Associate professor, Master's supervisor, Anti-Aging Center, Affiliated Hospital of Hubei University of Medicine (Taihe Hospital), Shiyan 442000, Hubei Province, China

Abstract

OBJECTIVE: Premature ovarian failure has manifested a trend of younger, and stem cell therapy has been progressively implemented in clinical practice in recent years. Nevertheless, given the extensive range of sources and variegated existence of stem cells in diverse tissues, certain disparities prevail in their biological characteristics and functions. In this paper, the therapeutic efficacies of dissimilar sources of mesenchymal stem cells on animal models of premature ovarian failure were contrasted, with the aim of providing a basis for the clinical application of stem cells.

METHODS: The animal model experiments of mesenchymal stem cell therapy for premature ovarian failure were retrieved from PubMed, The Cochrane Library, and EMBase, as well as Chinese databases such as CNKI, WanFang, VIP, and China Biomedical Literature Service. The search period extended from the inception to December 31, 2023. Two researchers independently screened the literature, extracted and analyzed the data. The quality of the included studies was evaluated by means of the SYRCL animal experiment bias risk assessment table. Main outcome measures: Follicle stimulating hormone, estradiol, luteinizing hormone, the quantity of follicles at all levels. Secondary outcome measure: Pregnancy rate. Network meta-analysis, mapping, and tabulation were executed using Stata 17.0 software after assessing the risk of bias in the included studies.

RESULTS: Totally 24 animal experiment studies were incorporated, and the overall quality of the literature was mediocre, encompassing 7 distinct sources of mesenchymal stem cells. They were umbilical cord-derived mesenchymal stem cells, menstrual blood-derived mesenchymal stem cells, placenta-derived mesenchymal stem cells, human cord blood-derived mesenchymal stem cells, bone marrow-derived mesenchymal stem cells, adipose-derived mesenchymal stem cells, and amnio-derived mesenchymal stem cells. The network meta-analysis demonstrated that (1) in contrast to the blank group, mesenchymal stem cells from various sources were effective in enhancing the pregnancy rate and estradiol, reducing follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone, augmenting the number of follicles at all levels, and diminishing the number of atretic follicles. (2) According to the area map under the cumulative sequencing curve, the three stem cells with the most prominent efficacy in improving estradiol levels were umbilical cord-derived mesenchymal stem cells (72.7%) > adipose-derived mesenchymal stem cells (72.6%) > menstrual blood-derived mesenchymal stem cells (71.7%). (3) The three kinds of stem cells with the highest efficacy in reducing follicle-stimulating hormone levels were the adipose-derived mesenchymal stem cells (96.3%) > human cord blood-derived mesenchymal stem cells (65.4%) > umbilical cord-derived mesenchymal stem cells (63.9%). (4) The three kinds of stem cells with the highest efficacy in reducing luteinizing hormone levels were adipose-derived mesenchymal stem cells (100.0%) > umbilical cord-derived mesenchymal stem cells (51.6%) > human cord blood-derived mesenchymal stem cells (46.8%). (5) The top three kinds of stem cells for increasing the number of primordial follicles were human cord blood-derived mesenchymal stem cells (76.3%) > umbilical cord-derived mesenchymal stem cells (75.5%) > menstrual blood-derived mesenchymal stem cells (57.5%). (6) The top three kinds of stem cells for increasing the number of primary follicles were umbilical cord-derived mesenchymal stem cells (75.3%) > adipose-derived mesenchymal stem cells (53.0%) > the placenta-derived mesenchymal stem cells (51.7%). (7) The top three kinds of stem cells for increasing the number of secondary follicles were adipose-derived mesenchymal stem cells (76.1%) > menstrual blood-derived mesenchymal stem cells (66.8%) > umbilical cord-derived mesenchymal stem cells (66.5%). (8) The top three kinds of stem cells in reducing the number of atretic follicles were adipose-derived mesenchymal stem cells (99.9%) > bone marrow-derived mesenchymal stem cells (68.1%) > umbilical cord-derived mesenchymal stem cells (53.4%).

CONCLUSION: (1) For animal models of premature ovarian failure, the results of the network meta-analysis disclosed that various stem cell transplantation treatments were preponderant over the blank or placebo group to varying extents, and the efficacies were comparable. (2) The results indicated that umbilical cord-derived mesenchymal stem cells were the most frequently utilized and adipose-derived mesenchymal stem cells were the most potent. More high-quality experimental study data are requisite in the future for further validation.

Key words: stem cells; premature ovarian failure; animal experiments; network meta-analysis; follicular number; estradiol; follicle-stimulating hormone; luteinizing hormone

Funding: Shiyan Science and Technology Bureau Research Project, No. 22Y46 (to GGL)

How to cite this article: LI Z, LI P, ZHANG C, GUO GL. A network meta-analysis of efficacy of mesenchymal stem cells from different sources in treatment of premature ovarian failure animal models. *Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu*. 2025;29(36):7898-7908.

0 引言 Introduction

卵巢早衰是一种严重影响女性生理和心理健康的内分泌疾病,常发生于年龄低于40周岁的育龄期妇女,其特点是促性腺激素的高表达(超过40 U/L)和雌激素的低表达^[1]。卵巢早衰的临床症状以月经不调、闭经和生育能力下降为主要特征的卵巢功能丧失。卵巢早衰的具体发病机制尚不清楚,其病因复杂,可能是由遗传学因素、自身免疫性因素、酶源因素、促性腺激素及其受体异常、医源性因素造成^[2-3]。目前对卵巢早衰的预防和治疗措施极为有限,为有效恢复女性患者卵巢功能及生育能力,临床上常规使用激素类药物,但治疗效果不理

想且药物不良反应大。

间充质干细胞是一种多能干细胞,具有强大的增殖、修复能力和多向分化潜能^[4]。近年来,干细胞移植已成为卵巢早衰治疗的研究热点之一。多项研究表明间充质干细胞是治疗卵巢早衰最有效的方法^[5]。间充质干细胞广泛分布于人体全身结缔组织和器官间质中,可以从骨髓、脐带脐血、胎盘、羊水、骨膜、脂肪组织和经血,甚至脑组织中提取,同时易于分离、培养和扩增^[1]。间充质干细胞的治疗过程不是由单因素调节完成的,而是由复杂的生物学调控组成。在特定因子的诱导下,间充质干细胞迁移到受损卵巢后,通过旁分泌等作

用调节卵巢细胞的增殖、凋亡、免疫、自噬、氧化应激和纤维化,重建受损组织局部微环境,并通过调节免疫应答参与受损组织的修复过程,逐渐成为临床治疗卵巢早衰的新方法^[6]。

随着干细胞诊疗技术的发展,研究发现不同来源的干细胞移植治疗卵巢早衰都具有改善患者的临床症状、恢复女性卵巢功能的作用。目前动物实验和临床应用中多是单一干细胞组与空白组或安慰剂组之间进行直接比较,缺乏不同干细胞类型治疗效果之间的间接比较,何种类型的干细胞是临床应用中的最优选择尚不明确。

网状Meta分析可以综合分析多种干预措施的有效性和安全性,为临

床诊断和治疗提供更准确、有效的循证医学证据。因此，文章采用网状 Meta 分析评价不同类型干细胞移植治疗卵巢早衰有效性的动物实验，为今后干细胞移植的临床应用及种类选择提供相应的循证学依据。

1 资料和方法 Data and methods

1.1 资料来源

1.1.1 检索者 第一作者。

1.1.2 资料库 PubMed、EMbase、The Cochrane Library、中国知网、万方、维普和中国生物医学文献服务系统数据库。

1.1.3 检索词 中文检索词：“间充质干细胞，干细胞，卵巢早衰，早发性卵巢功能不全”。英文检索词：“mesenchymal stem cells, premature ovarian failure, premature ovarian insufficiency, MSCs, POF, POI”。

1.1.4 检索时限 各数据库建库起至 2023-12-31，同时追溯纳入研究的参考文献，进行数据补充。

1.1.5 文献检索式 以 PubMed 数据库为例，具体检索式见图 1。

```
#1 mesenchymal stem cells [Title/Abstract]
#2 MSCs [Title/Abstract]
#3 #1 OR #2
#4 premature ovarian failure [Title/Abstract]
#5 premature ovarian insufficiency [Title/Abstract]
#6 POF [Title/Abstract]
#7 POI [Title/Abstract]
#8 #4 OR #5 OR #6 OR #7
#9 #3 AND #8
#10 #4 AND #5 OR #6
```

图 1 | PubMed 数据库检索策略图

Figure 1 | PubMed database retrieval strategies

1.2 纳入与排除标准

1.2.1 纳入标准 ①研究对象：雌性小鼠；②卵巢早衰或卵巢功能不全造模成功的动物模型；③干预措施：治疗组采用不同来源的干细胞治疗，对照组采用空白对照、生理盐水、生理血清或 PBS 缓冲液治疗；④结局指标：妊娠率、雌二醇、卵泡刺激素、黄体生成素、原始卵泡数、初级卵泡数、次级卵泡数和闭锁卵泡数；⑤随机对照动物实验，中文及英文文献。

1.2.2 排除标准 ①重复性研究；②研究数据缺失或不明确；③会议文章

和综述性文章；④实验动物为大鼠或其他动物。

1.3 文献筛选与资料提取 由 2 名研究者独立筛选文献、提取数据和分析核对。进行筛选时，首先阅读文献标题和摘要，排除明显不符合纳入标准的研究后进一步阅读全文，确定是否最终纳入该文献。

1.4 纳入研究的质量评价 对纳入的全部研究采用 SYRCL 动物实验偏倚风险评估表进行评价^[7]：①序列产生是否充分；②各组基线特征是否相同；③分配隐藏是否充分；④实验动物分配是否随机化；⑤是否对动物饲养者和研究者实施盲法；⑥结果评估是否符合随机性；⑦是否对结果评价者实施盲法；⑧数据报告是否不完整；⑨结果报告是否符合选择性；⑩是否存在其他偏倚。评估结果用“是”“否”“不确定”分别代表低偏倚风险、高偏倚风险和不确定偏倚风险。经过筛选，纳入的全部文献均为中等质量文献。

1.5 结局指标 基线指标：①一般信息包括研究题目、第一作者、发表时间、国家等；②研究对象的基本特征：动物类型、鼠龄、例数等；③干预措施包括卵巢早衰建模诱导方式、干细胞类型、数量及移植方案等。主要结局指标包括卵泡刺激素、雌二醇、黄体生成素、原始卵泡数、初级卵泡数、次级卵泡数及闭锁卵泡数。次要结局指标包括妊娠率。

1.6 统计学分析 不同文献实验结论数值单位不同，通过数据单位换算统一单位后再进行分析^[8]。计数资料均采用相对危险度 (relative Risk, RR) 及 95% 可信区间 (confidence interval, CI)，计量资料采用均数差 (mean difference, MD) 以及 95%CI，所有数据均采用 Stata 17.0 软件 (<https://www.stata.com/>) 进行网状 Meta 分析， $P < 0.05$ 为差异有显著性意义。绘制相关网络证据图、进行一致性检验、绘制比较-校正漏斗图。通过累计排序曲线下面积 (surface under the cumulative ranking, SUCRA) 对各种干预措施的结局指标进行排序，直接观察各种干预措施对结局指标优劣的排序概率。纳入 10 个研究以上时，绘制漏斗图评估发表偏倚。

2 结果 Results

2.1 文献检索结果 初次检索得到 530 篇文献，经过初筛后获得 136 篇文献，阅读全文后最终得到 24 篇文献符合纳入标准^[9-32]。文献筛选流程图见图 2。

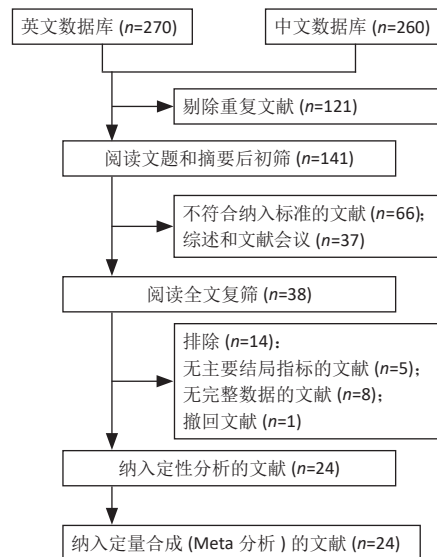


图 2 | 文献筛选流程图

Figure 2 | Flow chart of article screening

2.2 纳入研究的基本特征和偏倚风险评估结果 共纳入 24 篇文献^[9-32]，共 704 只实验动物，实验组 352 只，对照组 352 只。纳入研究的基本特征见表 1，纳入研究偏倚风险评估结果见表 2。

2.3 不同干预措施治疗卵巢早衰结局指标变化情况

2.3.1 不同干预措施下实验动物的妊娠率的网状 Meta 分析结果 共有 3 篇研究^[9, 16, 19]，不同干预措施的网络证据图，如图 3A。因为各研究之间未形成闭合环，故不进行一致性分析。SUCRA 概率排序结果依次为：骨髓源性间充质干细胞组 (89.7%) > 脐带源性间充质干细胞组 (58.1%) > 空白组 / 安慰剂组 (2.3%)。结果表明，BM-MSCs 在提高实验动物妊娠率方面，效果可能最好，见图 4A。网状 Meta 分析结果表明，共产生 3 组两两比较，其中骨髓源性间充质干细胞组与空白组 / 安慰剂组比较差异有显著性意义 ($P < 0.05$)，脐带源性间充质干细胞组与骨髓源性间充质干细胞组，脐带源性间充质干细胞组与空白组 / 安慰剂组差异没有显著性意义，见表 3。

表 1 | 纳入研究的基本特征

Table 1 | General characteristics of the included studies

第一作者	发表时间	国家	干细胞类型	动物类型	鼠龄 (周)	分组例数 (n)		建模诱导		
						T	C	药品	剂量	给药方式
JIE ^[9]	2022	中国	UC-MSCs	SPF BALB/C	7/8	10	10	环磷酸胺 白消安	120 mg/kg 30 mg/kg	腹腔注射
JALALIE ^[10]	2021	伊朗	UC-MSCs	C57BL/6	6/8	10	10	环磷酸胺	50 mg/kg	腹腔注射
DENG ^[11]	2021	中国	UC-MSCs	C57BL/6	6/7	8	8	环磷酸胺 白消安	120 mg/kg 30 mg/kg	腹腔注射
赵淑颖 ^[12]	2021	中国	UC-MSCs	ICR	8	14	14	环磷酸胺	70 mg/kg	腹腔注射
SHEN ^[13]	2021	中国	UC-MSCs	C57BL/6	7/8	25	25	环磷酸胺 (首剂) 环磷酸胺 (随后)	50 mg/kg 8 mg/kg	腹腔注射
YANG ^[14]	2019	中国	UC-MSCs	C57BL/6	6	6	6	环磷酸胺	40 mg/kg/d	未描述
付霞霏 ^[15]	2013	中国	UC-MSCs	SPF BALB/C	8	20	20	透明带糖蛋白 3(PZP3)	0.15 mL+0.15 mL	腹腔注射
PARK ^[16]	2021	美国	BM-MSCs	C57BL/6	未描述	6	6	环磷酸胺 白硫酚	120 mg/kg 30 mg/kg	腹腔注射
彭静 ^[17]	2018	中国	BM-MSCs	C57BL/6	8/10	15	15	环磷酸胺	50 mg/kg	腹腔注射
张莹莹 ^[18]	2017	中国	BM-MSCs	ICR	6	7	7	环磷酸胺 白消安	120 mg/kg 12 mg/kg	腹腔注射
AHMED ^[19]	2017	埃及	BM-MSCs	C57BL/6	4/6	5	5	环磷酸胺	80 mg/kg	未描述
陈京京 ^[20]	2017	中国	BM-MSCs	ICR	6	7	7	环磷酸胺 白消安	120 mg/kg 12 mg/kg	腹腔注射
范雪 ^[21]	2016	中国	BM-MSCs	ICR	未描述	20	20	顺铂	6 mg/kg	腹腔注射
王毅峰 ^[22]	2016	中国	HCMNCs	SPF BALB/C	7/8	30	30	0.5 Gr 钴	未描述	辐射
DANG ^[23]	2015	中国	HCMNCs	BALB/C	7/8	20	20	0.5 Gr 钴	未描述	辐射
包秀芳 ^[24]	2015	中国	HCMNCs	SPF 昆明小鼠	8/10	40	40	半乳糖	半乳糖食物丸	饮食
LIU ^[25]	2014	中国	HuMenSCs	C57BL/6	4/5	20	20	环磷酸胺	70 mg/kg	腹腔注射
徐焱焱 ^[26]	2020	中国	HuMenSCs	C57BL/6	7	6	6	环磷酸胺 白消安	120 mg/kg 30 mg/kg	腹腔注射
王臻 ^[27]	2017	中国	HuMenSCs	C57BL/6	8	30	30	顺铂	2 mg/kg	腹腔注射
孙芳 ^[28]	2021	中国	HuMenSCs	SPF 昆明小鼠	6/8	9	9	环磷酸胺	120 mg/kg	腹腔注射
赵达 ^[29]	2023	中国	AD-MSCs	SPF 昆明小鼠	6	12	12	环磷酸胺 白消安	120 mg/kg 12 mg/kg	腹腔注射
白塔吉 ^[30]	2022	中国	AD-MSCs	SPF 昆明小鼠	4/5	5	5	表柔比星	10 mg/kg	腹腔注射
YIN ^[31]	2018	中国	HP-MSCs	BALB/C	7/8	17	17	透明带糖蛋白 3(PZP3)	50 nmol/L	皮下注射
蒋春艳 ^[32]	2014	中国	HA-MSCs	C57BL/6	8	10	10	4 Gy	1 周	辐射

2.3.2 不同干预措施下实验动物雌二醇的网状 Meta 分析结果 共有 20 篇研究^[9-15, 18-26, 29-32], 不同干预措施网络证据, 如图 3B。因为各研究之间未形成闭合环, 故不进行一致性分析。SUCRA 概率排序结果依次为: 脐带源性间充质干细胞组 (72.7%) > 脂肪源性间充质干细胞组 (72.6%) > 经血源性间充质干细胞组 (71.7%) > 羊膜源性间充质干细胞组 (62.4%) > 人脐血源性间充质干细胞组 (48.9%) > 骨髓源性间充质干细胞组 (36.6%) > 胎盘源性间充质干细胞组 (29.2%) > 空白组 / 安慰剂组 (5.9%)。结果表明, 脐带源性间充质干细胞在提高实验动物雌二醇方面, 效果可能最好, 见图 4B。网状 Meta 分析结果表明, 共产生 28 组两两比较, 其中脐带源性间充质干细胞组与空白组 / 安慰剂组比较, 人脐血源性间充质干细胞与空白组 / 安慰剂组比较, 经血源性间充质干细胞组与空白组 / 安慰剂组比较, 脂肪源性间充质干细胞组

与空白组 / 安慰剂组比较, 差异均有显著性意义 ($P < 0.05$), 其他各组之间差异没有显著性意义, 见表 4。

2.3.3 不同干预措施下实验动物卵泡刺激素的网状 Meta 分析结果 共有 16 篇研究^[9-15, 18, 20, 22-24, 29-30], 不同干预措施网络证据, 如图 3C。因为各研究之间未形成闭合环, 故不进行一致性分析。SUCRA 概率排序结果依次为: 脂肪源性间充质干细胞组 (96.3%) > 人脐血源性间充质干细胞组 (65.4%) > 脐带源性间充质干细胞组 (63.9%) > 羊膜源性间充质干细胞组 (39.0%) > 胎盘源性间充质干细胞组 (37.0%) > 骨髓源性间充质干细胞组 (31.2%) > 空白组 / 安慰剂组 (17.2%)。结果表明, 脂肪源性间充质干细胞在降低实验动物卵泡刺激素方面, 效果可能最好, 见图 4C。网状 Meta 分析结果表明, 共产生 21 组两两比较, 其中脐带源性间充质干细胞组与空白组 / 安慰剂组比较, 骨髓源性间充质干细胞组与人脐血源性间充质干细胞组比较, 人

脐血源性间充质干细胞组与空白组 / 安慰剂组比较, 脂肪源性间充质干细胞组与空白组 / 安慰剂组比较, 差异均有显著性意义 ($P < 0.05$), 其他各组之间差异没有显著性意义, 见表 5。

2.3.4 不同干预措施下实验动物黄体生成素的网状 Meta 分析结果 共有 4 篇研究^[9, 22-24, 29], 不同干预措施网络证据, 见图 3D。因为各研究之间未形成闭合环, 故未进行一致性分析。SUCRA 概率排序结果依次为: 脂肪源性间充质干细胞组 (100.0%) > 脐带源性间充质干细胞组 (51.6%) > 人脐血源性间充质干细胞组 (46.8%) > 空白组 / 安慰剂组 (1.6%)。结果表明, 脂肪源性间充质干细胞在降低实验动物黄体生成素方面, 效果可能最好, 见图 4D。网状 Meta 分析结果表明, 共产生 6 组两两比较, 其中脐带源性间充质干细胞组与人脐血源性间充质干细胞组比较, 人脐血源性间充质干细胞组与脂肪源性间充质干细胞组比较, 人脐血源性间充质干细胞组与空

续表 1

第一作者	发表时间	分组 组别	移植方案	移植干细胞数量 /PBS 或 NS 体积	移植部位	结局指标	不良反应
JIE ^[9]	2022	C: POF 组 T: POF+ 脐带源性间充质干细胞组	NS UC-MSCs	NS 1×10 ⁶	尾静脉	①②③ ④⑧	无
JALALIE ^[10]	2021	C: POF 组 T: POF+ 脐带源性间充质干细胞组	PBS UC-MSCs	100 μL PBS 1×10 ⁶	卵巢	②③⑤⑥⑦	无
DENG ^[11]	2021	C: POF 组 T: POF+ 脐带源性间充质干细胞组	PBS UC-MSCs	200 μL PBS 1×10 ⁶	卵巢	②③⑥⑦⑧	无
赵淑颖 ^[12]	2021	C: POF 组 T: POF+ 脐带源性间充质干细胞组	NS UC-MSCs	NS 2×10 ⁶	尾静脉	②③⑤⑥⑦⑧	无
SHEN ^[13]	2020	C: POF 组 T: POF+ 脐带源性间充质干细胞组	NS UC-MSCs	0.2 mL 1×10 ⁶	尾静脉	②③	无
YANG ^[14]	2019	C: POF+PBS 组 T: POF+ 脐带源性间充质干细胞组	PBS UC-MSCs	10 μL PBS 2×10 ⁵	尾静脉	②③⑤⑥⑦	无
付霞霏 ^[15]	2013	C: POF 组 T: POF+ 脐带源性间充质干细胞组	NS UC-MSCs	10 μL NS 1×10 ⁶	尾静脉	②③⑤⑥⑦	无
PARK ^[16]	2021	C: POF 组 T: POF+ 骨髓源性间充质干细胞组	PBS BM-MSCs	10 μL PBS 5×10 ⁶	卵巢	①	无
彭静 ^[17]	2018	C: POF 组 T: POF+ 骨髓源性间充质干细胞组	NS BM-MSCs	NS 2×10 ⁶	尾静脉	⑤⑥⑦⑧	无
张莹莹 ^[18]	2017	C: POF 组 T: POF+ 骨髓源性间充质干细胞组	NS BM-MSCs	NS 5×10 ⁷	未描述 尾静脉卵巢	②③⑤	无
AHMED ^[19]	2017	C: POF 组 T: POF+ 骨髓源性间充质干细胞组	BM-MSCs	0.5×10 ⁶	尾静脉	①②③	无
陈京京 ^[20]	2017	C: POF 组 T: POF+ 骨髓源性间充质干细胞组	NS BM-MSCs	NS 5×10 ⁴	未描述	②③	无
范雪 ^[21]	2016	C: POF 组 T: POF+ 骨髓源性间充质干细胞组	NS BM-MSCs	NS 20 μL 1×10 ⁶	尾静脉	②③⑤⑦	无
王毅峰 ^[22]	2016	C: POF 组 T: POF+ 人脐血源性间充质干细胞组 T: POF+ 人脐血源性间充质干细胞组	DEMD 人脐血源性间充质干细胞组 人脐血源性间充质干细胞组	DEME 尾静脉: 10 μL 1×10 ¹³ 卵巢原位: 10 μL 1×10 ¹³	未描述	②③④	无
DANG ^[23]	2015	C: POF 组 T: POF+ 人脐血源性间充质干细胞组	vehicle HCMNCs	10 μL DMEM 10 μL 1×10 ⁷ /μL	卵巢	②③④⑤	无
包秀芳 ^[24]	2015	C: POF 组 T: POF+ 人脐血源性间充质干细胞组	HCMNCs	L-DMED 10 μL HCMNCs	未描述	②③④	无
LIU ^[25]	2014	C: POF 组 T: POF+ 经血源性间充质干细胞组	未描述 HuMenSCs	未描述 10 μL PBS+1×10 ⁴	尾静脉	②③	无
徐焱焱 ^[26]	2020	C: POF 组 T: POF+ 经血源性间充质干细胞组	PBS HuMenSCs	PBS 2×10 ⁶	卵巢	②	无
王臻 ^[27]	2017	C: POF 组 T: POF+ 经血源性间充质干细胞组	PBS HuMenSCs	PBS 200 μL 5×10 ⁷	尾静脉	⑤⑥⑦	无
孙芳 ^[28]	2021	C: POF 组 T: POF+ 经血源性间充质干细胞组	未描述 HuMenSCs	未描述 200 μL 2×10 ⁶	卵巢	⑤⑥⑦⑧	无
赵达 ^[29]	2023	C: POF 组 T: POF+ 脂肪源性间充质干细胞组	NS AD-MSCs	NS 1×10 ⁹	尾静脉	②③④	无
白塔吉 ^[30]	2022	C: POF 组 T: POF+ 脂肪源性间充质干细胞组 T: POF+ 脂肪源性间充质干细胞组	未描述 脂肪源性间充质干细胞组 脂肪源性间充质干细胞组	未描述 尾静脉: 40 μL 5.5×10 ⁵ 卵巢原位: 40 μL 5.5×10 ⁵	未描述	②③⑤⑥⑦⑧	无
YIN ^[31]	2018	POF 组 POF+ 胎盘源性间充质干细胞组	HP-MSCs	1×10 ⁶	未描述	②③⑤⑥⑦	无
蒋春艳 ^[32]	2014	C: POF 组 T: POF+ 羊膜源性间充质干细胞组	NS HA-MSCs	NS 2×10 ⁷	尾静脉	②③	无

表注: POF 为卵巢早衰; T 为实验组; C 为对照组; PBS 为磷酸缓冲盐溶液; NS 为生理盐水; DMEM 为细胞培养基; UC-MSCs 为脐带源性间充质干细胞; HuMenSCs 为经血源性间充质干细胞; HP-MSCs 为胎盘源性间充质干细胞; HCMNCs 为人脐血源性间充质干细胞; BM-MSCs 为骨髓源性间充质干细胞; AD-MSCs 为脂肪源性间充质干细胞; HA-MSCs 为羊膜源性间充质干细胞; ①为妊娠率; ②为雌二醇 (E2); ③为卵泡刺激素 (FSH); ④为黄体生成素 (LH); ⑤为原始卵泡数; ⑥为初级卵泡数; ⑦为次级卵泡数; ⑧为闭锁卵泡数。

白组 / 安慰剂组比较, 脂肪源性间充质干细胞组与空白组 / 安慰剂组比较, 差异有显著性意义 ($P < 0.05$), 其他各组差异无显著性意义, 见表 6。

2.3.5 不同干预措施下实验动物原始卵泡数的网状 Meta 分析结果 共有 12 篇研究^[9-10, 12, 14-15, 17-18, 21, 23, 27-28, 30], 不同干预措施网络证据, 见图 3E。

SUCRA 概率排序结果依次为: 人脐血源性间充质干细胞组 (76.3%) > 脐带源性间充质干细胞组 (75.5%) > 经血源性间充质干细胞组 (57.5%) > 骨髓源性间充质干细胞组 (36.0%) > 脂肪源性间充质干细胞组 (33.0%) > 空白组 / 安慰剂组 (21.8%)。结果表明, 人脐血源性间充质干细胞组在提高实验动物原始卵

泡数可能最好, 见图 4E。网状 Meta 分析结果表明, 脐带源性间充质干细胞组与空白组 / 安慰剂组比较, 差异有显著性意义 ($P < 0.05$), 其他各组之间差异均无显著性意义, 见表 7。

2.3.6 不同干预措施下实验动物初级卵泡数的网状 Meta 分析结果 共有 10 篇研究^[10-12, 14-15, 17, 27-28, 30-31], 不同

表 2 | 纳入研究偏倚风险评估结果 (SYRCL 动物实验风险评估量表)

Table 2 | Results of the assessment of bias risk in the included studies (SYRCL Animal Experiment Risk Assessment Scale)

第一作者	发表时间	①	②	③	④	⑤	⑥	⑦	⑧	⑨	⑩
JIE ^[9]	2022	不确定	是	不确定	是	不确定	不确定	不确定	否	是	否
JALALIE ^[10]	2021	不确定	是	不确定	是	不确定	不确定	不确定	否	是	否
DENG ^[11]	2021	不确定	是	不确定	是	不确定	不确定	不确定	否	是	否
赵淑颖 ^[12]	2021	不确定	是	不确定	是	不确定	不确定	不确定	否	是	否
SHEN ^[13]	2020	不确定	是	不确定	是	不确定	不确定	不确定	否	是	否
YANG ^[14]	2019	不确定	是	不确定	是	不确定	不确定	不确定	否	是	否
付霞霏 ^[15]	2013	不确定	是	不确定	是	不确定	不确定	不确定	否	是	否
PARK ^[16]	2021	不确定	是	不确定	是	不确定	不确定	不确定	否	是	否
彭静 ^[17]	2018	不确定	是	不确定	是	不确定	不确定	不确定	否	是	否
张莹莹 ^[18]	2017	不确定	是	不确定	不确定	不确定	不确定	不确定	否	是	否
AHMED ^[19]	2017	不确定	是	不确定	不确定	不确定	不确定	不确定	否	是	否
陈京京 ^[20]	2017	不确定	是	不确定	是	不确定	不确定	不确定	否	是	否
范雪 ^[21]	2016	不确定	是	不确定	是	不确定	不确定	不确定	否	是	否
王毅峰 ^[22]	2016	不确定	是	不确定	是	不确定	不确定	不确定	否	是	否
DANG ^[23]	2015	不确定	是	不确定	是	不确定	不确定	不确定	否	是	否
包秀芳 ^[24]	2015	不确定	是	不确定	是	不确定	不确定	不确定	否	是	否
LIU ^[25]	2014	不确定	是	不确定	是	不确定	不确定	不确定	否	是	否
徐焱焱 ^[26]	2020	不确定	是	不确定	是	不确定	不确定	不确定	否	是	否
王臻 ^[27]	2017	不确定	是	不确定	不确定	不确定	不确定	不确定	否	是	否
孙芳 ^[28]	2021	不确定	是	不确定	是	不确定	不确定	不确定	否	是	否
赵达 ^[29]	2023	不确定	是	不确定	是	不确定	不确定	不确定	否	是	否
白塔吉 ^[30]	2022	不确定	是	不确定	是	不确定	不确定	不确定	否	是	否
YIN ^[31]	2018	不确定	是	不确定	不确定	不确定	不确定	不确定	否	是	否
蒋春艳 ^[32]	2014	不确定	是	不确定	是	不确定	不确定	不确定	否	是	否

表注：①为序列产生是否充分；②为各组基线特征是否相同；③为分配隐藏是否充分；④为实验动物安置是否随机化；⑤为是否对动物饲养者和研究者实施盲法；⑥为结果评估是否符合随机性；⑦为是否对结果评价者实施盲法；⑧为数据报告是否不完整；⑨为结果报告是否符合选择性；⑩为是否存在其他偏倚。

表 3 | 不同治疗干预措施下实验动物妊娠率的网状 Meta 分析比较结果

Table 3 | Results of network meta-analysis of pregnancy rate in experimental animals after various interventions

RR 值 (95%CI)		
脐带源性间充质干细胞组	-	-
0.28 (0.01-5.75)	骨髓源性间充质干细胞组	-
6.00 (0.81-44.35)	21.60 (2.22-210.18) ^a	空白组 / 安慰剂组

表注：^a $P < 0.05$ ；“-”为无数据。

表 4 | 不同治疗干预措施下实验动物雌二醇 (E2) 的网状 Meta 分析比较结果

Table 4 | Results of network meta-analysis of Estradiol (E2) in experimental animals after various interventions

MD 值 (95%CI)										
脐带源性间充质干细胞组	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
13.01 (0.28-603.59)	骨髓源性间充质干细胞组	-	-	-	-	-	-	-	-	-
5.26 (0.13-212.33)	0.40 (0.01-27.54)	人脐血源性间充质干细胞组	-	-	-	-	-	-	-	-
0.88 (0.01-107.79)	0.07 (0.00-12.52)	0.17 (0.00-27.20)	经血源性间充质干细胞组	-	-	-	-	-	-	-
0.88 (0.01-68.67)	0.07 (0.00-8.28)	0.17 (0.00-17.89)	1.00 (0.00-267.82)	脂肪源性间充质干细胞组	-	-	-	-	-	-
36.64 (0.08-17 544.69)	2.82 (0.00-1 870.91)	6.97 (0.01-4 155.34)	41.56 (0.03-49 966.59)	41.59 (0.05-37 268.64)	胎盘源性间充质干细胞组	-	-	-	-	-
1.56 (0.00-935.90)	0.12 (0.00-98.71)	0.30 (0.00-220.01)	1.77 (0.00-2 590.97)	1.77 (0.00-8 216.53)	0.04 (0.00-163.08)	羊膜源性间充质干细胞组	-	-	-	-
181.27 (17.49-1 878.62) ^a	13.93 (0.63-309.60)	34.47 (1.96-606.87) ^a	205.63 (3.07-13 773.14) ^a	205.76 (5.15-8 216.53) ^a	4.95 (0.02-1495.54)	116.12 (0.30-44 715.63)	空白组 / 安慰剂组	-	-	-

表注：^a $P < 0.05$ ；“-”为无数据。

干预措施网络证据，如图 3F。SUCRA 概率排序结果依次为：脐带源性间充质干细胞组 (75.3%) > 脂肪源性间充质干细胞组 (53.0%) > 胎盘源性间充质干细胞组 (47.0%) > 空白组 / 安慰剂组 (23.1%)。结果表明，脐带源性间充质干细胞在提高实验动物初级卵泡数可能最好，见图 4F。不同干预措施下实验动物初级卵泡数的网状 Meta 分析结果表明，各组之间差异均无显著性意义，见表 8。

2.3.7 不同干预措施下实验动物次级卵泡数的网状 Meta 分析结果 共有 11 篇研究^[10-12, 14-15, 17, 21, 27-28, 30-31]，不同干预措施网络证据，如图 3G。因为各研究之间未形成闭环环，故不进行一致性分析。SUCRA 概率排序结果依次为：脂肪源性间充质干细胞组 (76.1%) > 经血源性间充质干细胞组 (66.8%) > 脐带源性间充质干细胞组 (66.5%) > 胎盘源性间充质干细胞组 (43.0%) > 骨髓源性间充质干细胞组 (39.5%) > 空白组 / 安慰剂组 (8.2%)。结果表明，脂肪源性间充质干细胞在提高实验动物次级卵泡数可能最好，见图 4G。网状 Meta 分析结果表明，共产生 15 组两两比较，其中脐带源性间充质干细胞组与空白组 / 安慰剂组比较，经血源性间充质干细胞组与空白组 / 安慰剂组比较，脂肪源性间充质干细胞组与空白组 / 安慰剂组比较，差异均有显著性意义 ($P < 0.05$)，其他各组之间差异无显著性意义，见表 9。

2.3.8 不同干预措施下实验动物闭锁卵泡数的网状 Meta 分析结果 共有 6 篇研究^[9, 11-12, 17, 28, 30]，不同干预措施网络证据，如图 3H。因为各研究之间未形成闭环环，故不进行一致性分析。SUCRA 概率排序结果依次为：脂肪源性间充质干细胞组 (99.9%) > 骨髓源性间充质干细胞组 (68.1%) > 脐带源性间充质干细胞组 (53.4%) > 经血源性间充质干细胞组 (27.3%) > 空白组 / 安慰剂组 (1.2%)。结果表明，脂肪源性间充质干细胞在降低实验动物闭锁卵泡数可能最好，见图 4H。网状 Meta 分析结果表明，共产生 15 组两两比较，其中脐带源性间充质干细胞组与空白组 / 安慰剂组比较，脐

表 5 | 不同治疗干预措施下实验动物的卵泡刺激素 (FSH) 对比的网状 Meta 分析结果

Table 5 | Results of network meta-analysis of follicle-stimulating hormone (FSH) in experimental animals after various interventions

MD 值 (95%CI)						
脐带源性间充质干细胞组	-	-	-	-	-	-
0.11 (0.00-7.27)	骨髓源性间充质干细胞组	-	-	-	-	-
1.15 (0.05-29.04)	10.07 (0.12-865.33)	人脐血源性间充质干细胞组	-	-	-	-
30.28 (0.60-1 515.49)	265.48 (1.84-38274.42) ^a	26.38 (0.38-1811.74)	脂肪源性间充质干细胞组	-	-	-
0.16 (0.00-38.52)	1.43 (0.00-752.75)	0.14 (0.00-42.28)	0.01 (0.00-2.42)	胎盘源性间充质干细胞组	-	-
0.18 (0.00-43.67)	1.56 (0.00-849.38)	0.16 (0.00-47.86)	0.01 (0.00-2.74)	1.09 (0.00-508.82)	羊膜源性间充质干细胞组	-
0.06 (0.01-0.41) ^a	0.49 (0.01-18.85)	0.05 (0.00-0.62) ^a	0.00 (0.00-0.05) ^a	0.34 (0.00-55.75)	0.31 (0.00-53.06)	空白组 / 安慰剂组

表注: MD 为均数差; ^aP < 0.05; “-” 为无数据。

表 6 | 不同治疗干预措施下实验动物的黄体生成素 (LH) 对比的网状 Meta 分析结果

Table 6 | Results of network meta-analysis of luteinizing hormone (LH) in experimental animals after various interventions

MD 值 (95%CI)			
脐带源性间充质干细胞组	-	-	-
0.80 (0.12-5.28)	人脐血源性间充质干细胞组	-	-
1.09×10 ⁶ +06 (5 503.48-2.17×10 ⁹) ^a	1.37×10 ⁶ +06 (8 716.82-2.15×10 ⁹) ^a	脂肪源性间充质干细胞组	-
0.23 (0.04-1.31)	0.29 (0.14-0.62) ^a	0.00 (0.00-0.00) ^a	空白组 / 安慰剂组

表注: MD 为均数差; ^aP < 0.05; “-” 为无数据。

表 7 | 不同治疗干预措施下实验动物的原始卵泡数对比的网状 Meta 分析结果

Table 7 | Results of network meta-analysis of the number of primordial follicles in experimental animals after various interventions

MD 值 (95%CI)						
脐带源性间充质干细胞组	-	-	-	-	-	-
171.36 (0.02-1.87×10 ⁶)	骨髓源性间充质干细胞组	-	-	-	-	-
0.23 (0.00-162 885.84)	0.00 (0.00-1 172.90)	人脐血源性间充质干细胞组	-	-	-	-
10.44 (0.00-373 912.31)	0.06 (0.00-2 851.83)	44.96 (0.00-8.89×10 ⁷)	经血源性间充质干细胞组	-	-	-
267.47 (0.01-9.55×10 ⁶)	1.56 (0.00-72 874.16)	1 151.94 (0.00-2.27×10 ⁹)	25.62 (0.00-3.36×10 ⁶)	脂肪源性间充质干细胞组	-	-
577.39 (1.00-334 646.16) ^a	3.37 (0.00-3 012.45)	2 486.74 (0.02-3.53×10 ⁶)	55.31 (0.01-230 335.66)	2.16 (0.00-8 960.96)	空白组 / 安慰剂组	-

表注: MD 为均数差; ^aP < 0.05; “-” 为无数据。

表 8 | 不同治疗干预措施下实验动物初级卵泡数对比的网状 Meta 分析结果

Table 8 | Results of network meta-analysis of the number of primary follicles in experimental animals after various interventions

MD 值 (95%CI)						
脐带源性间充质干细胞组	-	-	-	-	-	-
20.81 (0.00-357 112.00)	经血源性间充质干细胞组	-	-	-	-	-
9.85 (0.00-184 244.45)	0.47 (0.00-47 263.95)	脂肪源性间充质干细胞组	-	-	-	-
11.23 (0.00-3.57×10 ⁶)	0.54 (0.00-654 237.56)	1.14 (0.00-1.47×10 ⁶)	胎盘源性间充质干细胞组	-	-	-
153.92 (0.66-35 772.33)	7.39 (0.00-24 007.68)	15.63 (0.00-56 586.26)	13.70 (0.00-1.27×10 ⁶)	空白组 / 安慰剂组	-	-

表注: MD 为均数差; ^aP < 0.05; “-” 为无数据。

带源性间充质干细胞组与脂肪源性间充质干细胞组比较, 骨髓源性间充质干细胞组与空白组 / 安慰剂组比较, 骨髓源性间充质干细胞组与脂肪源性间充质干细胞组比较, 经血源性间充质干细胞组与脂肪源性间充质干细胞组比较, 脂肪源性间充质干细胞组与空白组 / 安慰剂组比较, 差异均有显著性意义 ($P < 0.05$), 其他各组之间差异无显著性意义, 见表 10。

2.4 不同干预措施治疗卵巢早衰的发表偏倚风险分析 因为各研究之间未形成闭合环, 故不进行一致性分析。漏斗图结果表明, 研究中存在散点位于漏斗图的下端不完全对称的现象, 故表明该研究可能存在一定的发表偏倚或小样本效应分析, 见图 5。

3 讨论 Discussion

卵巢作为性腺器官, 从女性的青春期至绝经前, 形态和功能呈现出周期性变化。卵泡的发育、成熟、排出和黄体形成及退化, 每一阶段均体现卵巢储备功能的高低。育龄期女性发生卵巢功能衰退, 伴随不同程度的围绝经症状时, 表明女性已经达到卵巢早衰^[33]。卵巢早衰带来一系列并发症, 如骨质疏松、血脂异常及心脑血管患病风险上升, 给育女性带来了严重的生理及心理损伤, 也逐渐呈现出年轻化的趋势^[34]。国内外研究表明, 激素替代疗法作为临床治疗卵巢早衰的方法被证实可减轻因雌激素缺乏引起的围绝经期临床症状, 但因其无法抑制卵泡刺激素的升高, 故不能有效恢复受损的卵巢功能^[35]。相反, 长期激素序贯治疗可能会出现严重消化道反应, 刺激某些激素敏感性恶性肿瘤的生长, 提高患乳腺癌及卵巢癌的风险^[36]。

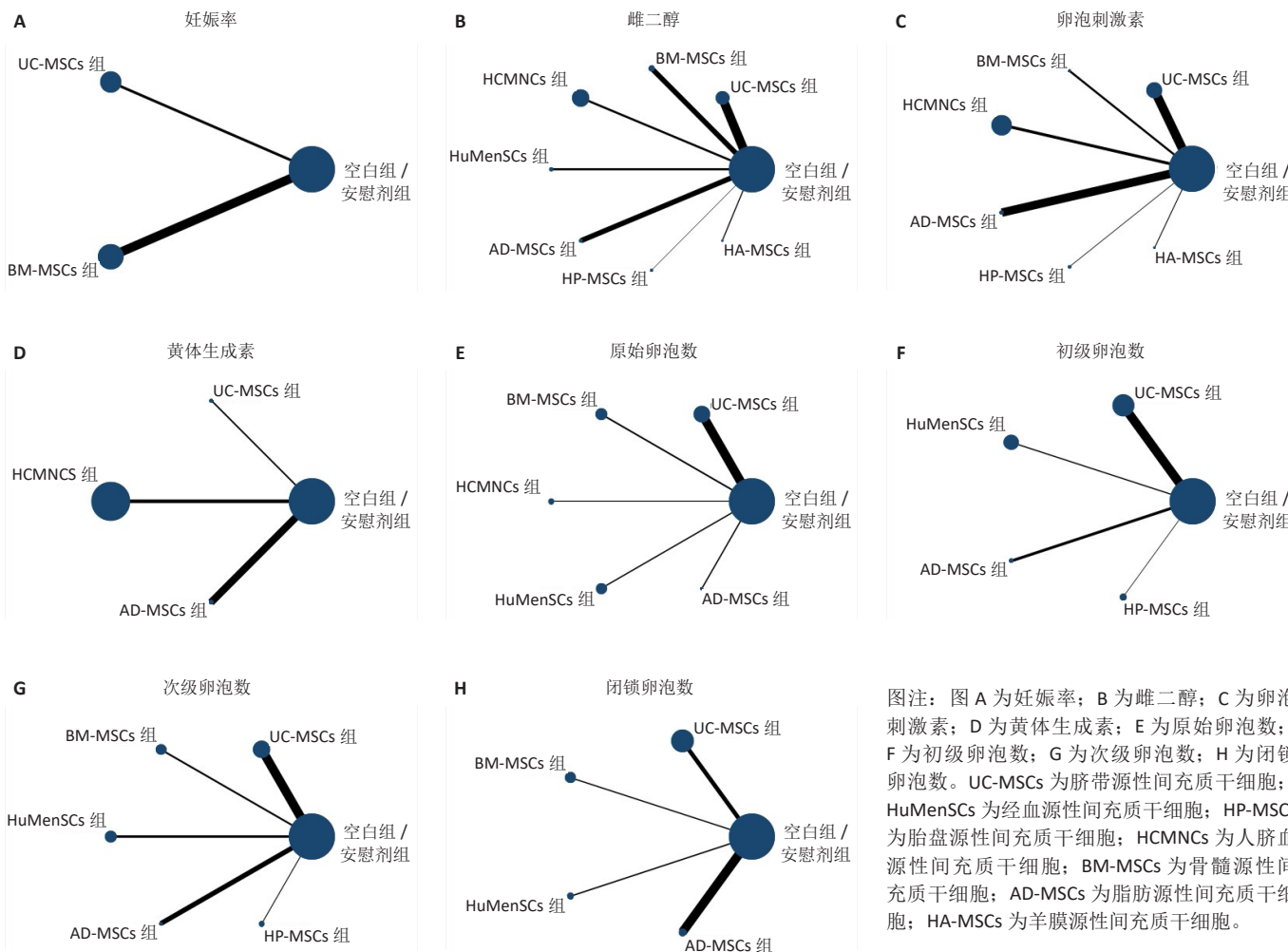
干细胞治疗最早应用于骨与软骨的修复, 现在已经逐渐扩展至 2 型糖尿病、帕金森、慢性萎缩性胃炎及衰老症等多系统疾病的临床治疗中^[37]。随着再生医学的发展, 干细胞移植为治疗女性卵巢早衰提供了新的临床途径。干细胞作为一类具有自我更新的多潜能细胞, 生物学性能稳定、增殖分化能力强, 在一定条件下可再生各组织和器官, 还独有极低免疫原性和强大的免疫调节功能^[37], 可以在某些

表 9 | 不同治疗干预措施下实验动物的次级卵泡数对比的网状 Meta 分析结果

Table 9 | Results of network meta-analysis of the number of secondary follicles in experimental animals after various interventions

MD 值 (95%CI)				
脐带源性间充质干细胞组	-	-	-	-
3.13 (0.17-57.33)	骨髓源性间充质干细胞组	-	-	-
0.91 (0.05-17.51)	0.29 (0.01-8.87)	经血源性间充质干细胞组	-	-
0.58 (0.02-14.35)	0.19 (0.00-7.02)	0.64 (0.02-25.14)	脂肪源性间充质干细胞组	-
2.71 (0.06-116.60)	0.87 (0.01-53.82)	2.98 (0.05-191.75)	4.65 (0.06-357.03)	胎盘源性间充质干细胞组
10.80 (2.03-57.41)	3.46 (0.32-37.48)	11.87 (1.03-137.13)	18.53 (1.20-285.80)	3.99 (0.14-115.92)
				空白组 / 安慰剂组

表注: MD 为均数差; *P < 0.05; “-” 为无数据。



图注: 图 A 为妊娠率; B 为雌二醇; C 为卵泡刺激素; D 为黄体生成素; E 为原始卵泡数; F 为初级卵泡数; G 为次级卵泡数; H 为闭锁卵泡数。UC-MSCs 为脐带源性间充质干细胞; HuMenSCs 为经血源性间充质干细胞; HP-MSCs 为胎盘源性间充质干细胞; HCMNCs 为人脐血源性间充质干细胞; BM-MSCs 为骨髓源性间充质干细胞; AD-MSCs 为脂肪源性间充质干细胞; HA-MSCs 为羊膜源性间充质干细胞。

图 3 | 各干预措施下结局指标的网络证据图

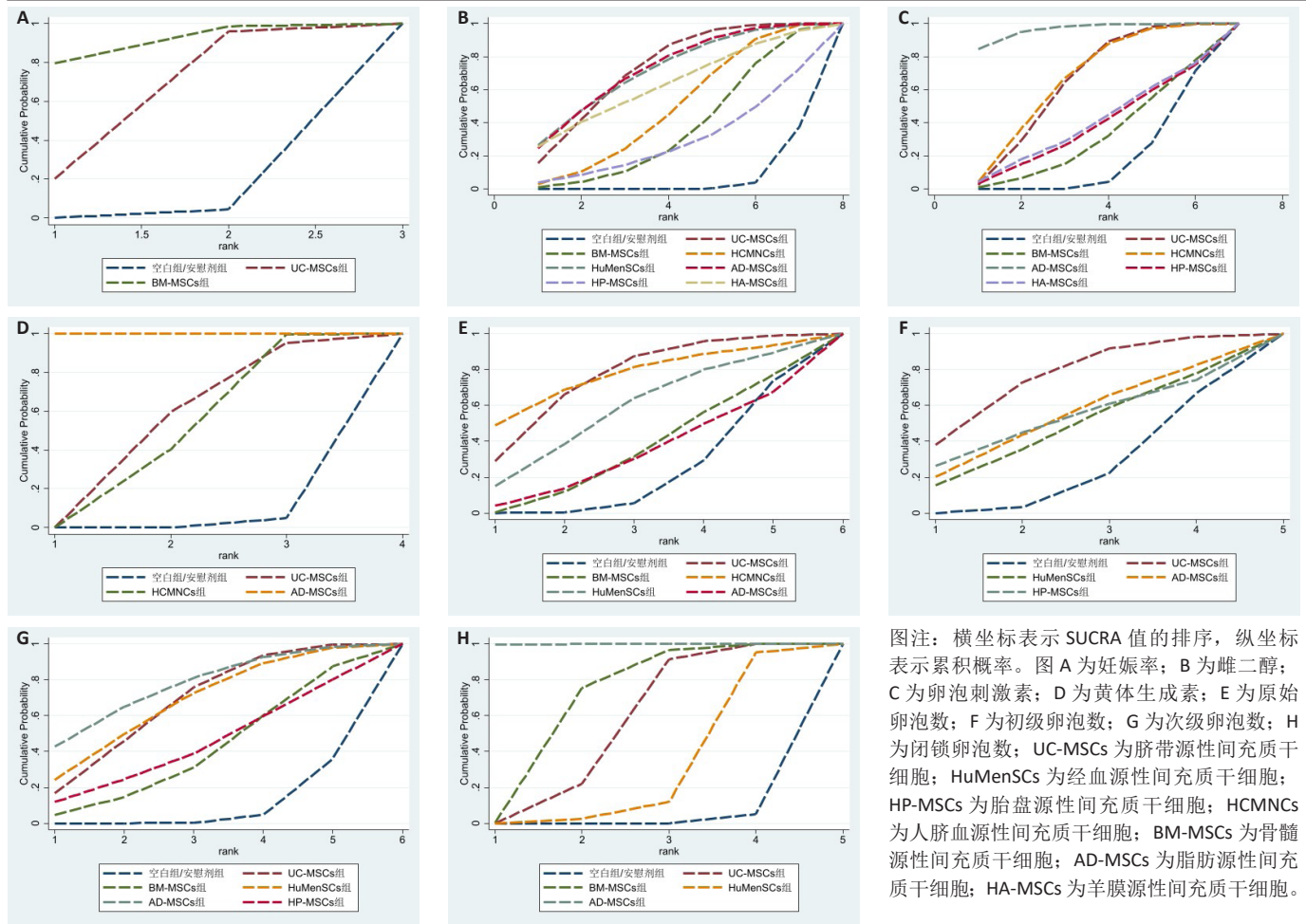
Figure 3 | Network evidence of outcome indicators under each intervention measure

表 10 | 不同治疗干预措施下实验动物的闭锁卵泡数对比的网状 Meta 分析结果

Table 10 | Results of network meta-analysis of the number of atretic follicles in experimental animals after various interventions

MD 值 (95%CI)				
脐带源性间充质干细胞组	-	-	-	-
1.50 (0.52-4.35)	骨髓源性间充质干细胞组	-	-	-
0.47 (0.15-1.44)	0.31 (0.08-1.16)	经血源性间充质干细胞组	-	-
40.36 (4.00-407.68) ^a	26.90 (2.41-299.76) ^a	86.73 (7.56-995.45) ^a	脂肪源性间充质干细胞组	-
0.21 (0.12-0.37) ^a	0.14 (0.06-0.34) ^a	0.45 (0.17-1.18)	0.01 (0.00-0.05) ^a	空白组 / 安慰剂组

表注: MD 为均数差; ^aP < 0.05; UC-MSCs 为脐带源性间充质干细胞; HuMenSCs 为经血源性间充质干细胞; BM-MSCs 为骨髓源性间充质干细胞; AD-MSCs 为脂肪源性间充质干细胞; “-” 为无数据。



图注：横坐标表示 SUCRA 值的排序，纵坐标表示累积概率。图 A 为妊娠率；B 为雌二醇；C 为卵泡刺激素；D 为黄体生成素；E 为原始卵泡数；F 为初级卵泡数；G 为次级卵泡数；H 为闭锁卵泡数；UC-MSCs 为脐带源性间充质干细胞；HuMenSCs 为经血源性间充质干细胞；HP-MSCs 为胎盘源性间充质干细胞；HCMNCs 为人脐血源性间充质干细胞；BM-MSCs 为骨髓源性间充质干细胞；AD-MSCs 为脂肪源性间充质干细胞；HA-MSCs 为羊膜源性间充质干细胞。

图 4 | 不同治疗干预措施下结局指标的累计排序曲线下面积 (SUCRA)
Figure 4 | Surface under the cumulative ranking area (SUCRA) of outcome indicators under various intervention measures

诱导因子作用下进行定向迁移，对特定受损组织进行修复。基于间充质干细胞在疾病动物模型治疗过程中的积极作用和试验性的临床前研究，越来越多的临床试验开始验证间充质干细胞治疗卵巢早衰的有效性和安全性^[38]。

3.1 证据总结 通过检索数据库发现，已有传统 Meta 分析证实干细胞移植治疗卵巢早衰的疗效^[39]，其中脐带源性间充质干细胞移植可以修复小鼠卵巢组织，改善小鼠内分泌功能^[40]。但干细胞来源广泛，不同来源的间充质干细胞治疗卵巢早衰的机制既有共同途径^[41]，又各有其侧重点。骨髓源性间充质干细胞是最先发现的间充质干细胞种类以及器官移植治疗的关键干细胞^[42]。脐带源性间充质干细胞对 T 细胞增殖具有抑制作用，这种作用与骨髓源性间充质干细胞相似，并且没有发现很高的致癌风险^[43]。脐带源性间充质干细胞移植通过减少含半胱氨酸的天冬氨酸蛋白水解酶 3

(cysteinylaspartate specific proteinase-3, CASPASE-3) 来抑制卵巢早衰大鼠卵巢的凋亡，进而改善其卵巢的形态和功能^[39]。脐带源性间充质干细胞移植到卵巢早衰的小鼠体内，可以通过调节富半胱氨酸蛋白 61(cysteine-rich 61, CYR61) 和结缔组织生长因子在局部的表达^[44]。与骨髓源性间充质干细胞相比，脂肪源性间充质干细胞具有较强的增殖能力和自我更新能力，在长期培养中表现出较高的稳定性啊，虽没有特异性标记，但表达出了 CD34, CD14 和 CD45^[45]。研究报告，脂肪源性间充质干细胞可以改善卵巢的雌激素，卵泡激素的水平，而且通过对促性腺激素释放激素受体 (gonadotropin-releasing hormone receptor, GnRHR) 蛋白的上调，进而介导 GnRHR 对生殖轴的作用，促进卵泡的数量，修复卵巢结构及功能^[46-48]。经血源性间充质干细胞是一种较为新颖的治疗手段，它来源安

全性更可靠，相比其他干细胞在卵巢修复方面更具有优势性^[49]。在表比柔星诱导的卵巢早衰，模型中，发现通过移植经血源性间充质干细胞可以抑制生长阻滞和 DNA 损伤诱导蛋白 45(growth arrest and DNA damage-inducible 45, Gadd45b) 的表达，减少 CDC2/CyclinB1 复合体活性的抑制，促进颗粒细胞由 G₂ 期转向 M 期。通过抑制 Gadd45b 的表达，可以减少颗粒细胞的凋亡^[50]。脐血源性间充质干细胞^[51-53]、胎盘源性间充质干细胞^[54-57]、羊膜源性间充质干细胞^[58-60]，这些干细胞来源大多亦通过抑制凋亡、促进增殖及归巢途径发挥作用。

文章评价分析的结局指标主要包括调节激素水平和改善各级卵泡数量两方面。依据累计排序曲线下面积图可得出，提高雌二醇水平的疗效排名靠前的干细胞为：脐带源性间充质干细胞、脂肪源性间充质干细胞和经血

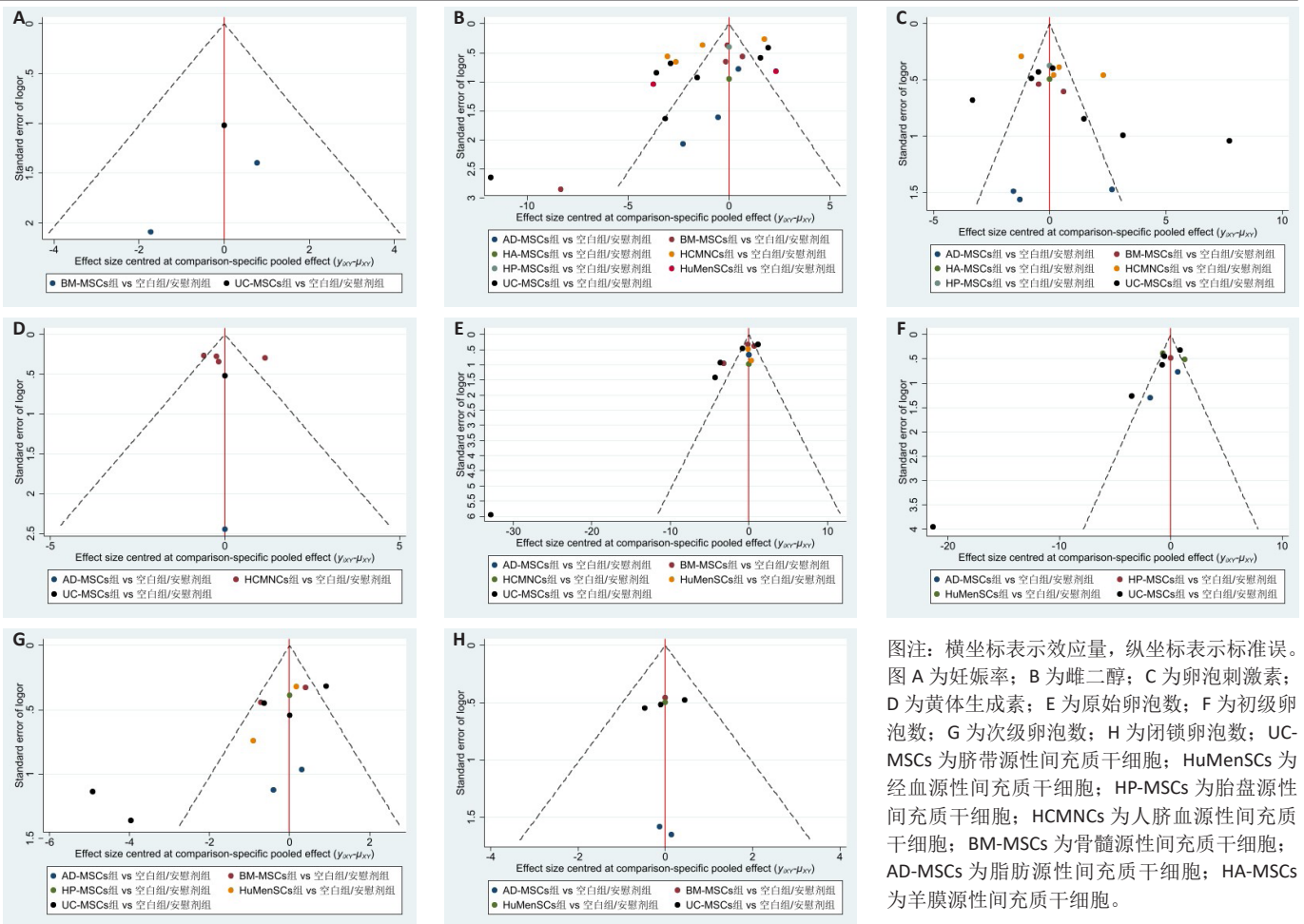


图5 | 不同治疗干预措施治疗卵巢早衰的发表偏倚风险
Figure 5 | Publication bias testing of different interventions for the treatment of premature failure

图注：横坐标表示效应量，纵坐标表示标准误。
图A为妊娠率；B为雌二醇；C为卵泡刺激素；
D为黄体生成素；E为原始卵泡数；F为初级卵
泡数；G为次级卵泡数；H为闭锁卵泡数；UC-
MSCs为脐带源性间充质干细胞；HuMenSCs为
经血源性间充质干细胞；HP-MSCs为胎盘源
性间充质干细胞；HCMNCs为人脐血源性间
充质干细胞；BM-MSCs为骨髓源性间充质干
细胞；AD-MSCs为脂肪源性间充质干细胞；
HA-MSCs为羊膜源性间充质干细胞。

源性间充质干细胞；降低卵泡刺激素和
黄体生成素水平的疗效排名靠前的
干细胞为：脂肪源性间充质干细胞、
脐带源性间充质干细胞和人脐血源
性间充质干细胞；增加各级卵泡数
量的疗效方面不同来源的间充质干
细胞都有疗效，其中脐带源性间充
质干细胞和脂肪源性间充质干细胞
效果最佳；在减少闭锁卵泡数的疗
效排名中脂肪源性间充质干细胞更
具有优势。从文章结果可以看出，
不同种类干细胞在不同的结局指标
的疗效具有一定差异性，如降低卵
泡刺激素和黄体生成素以及减少闭
锁卵泡数方面，脂肪源性间充质干
细胞优于脐带源性间充质干细胞，
但在增加原始卵泡数和初级卵泡数
方面脐带源性间充质干细胞优于脂
肪源性间充质干细胞。故今后干细
胞的选择和应用上可以有针对性的
选择合适的种类，更好地达到治疗
效果。

3.2 研究局限性 干细胞的临床应用
是目前较为前沿的疾病治疗手段，

无论是动物实验还是临床试验，可
以获取的样本量相较于传统的治疗
方式都较少，文章虽得出了基本结
论，但仍需要后续大量的数据支持
及反复实验验证。文章检索的数据库
有限，所纳入的文献仅为中英文文
献，缺少其他语种的文献数据支持。
研究纳入的动物模型为雌性小鼠，
其他动物模型因样本量过少，未能
进行分析讨论。

3.3 临床适用性及对未来研究的启示
目前干细胞治疗卵巢早衰在动物实
验及临床治疗上逐渐开始应用。文
章通过对不同来源的间充质干细胞
治疗卵巢早衰动物模型的疗效及安
全性进行评价，分析不同来源干细
胞之间疗效的差异，对将来间充质
干细胞种类选择及针对性的临床应
用提供循证医学参考依据。

3.4 结论 目前卵巢早衰的治疗中，
干细胞作为一种新的治疗手段已成
为实验及临床的研究热点，可调节

激素水平，改善围绝经期临床症状，
提高卵巢储备功能。文章结果得出
不同来源的干细胞移植治疗均不
同程度优于空白组/安慰剂组且疗
效相似。综合各结局指标及组间比
较发现，目前脐带源性间充质干细
胞的应用最广泛，脂肪源性间充质
干细胞疗效最佳。但由于纳入研究
质量和方法学的局限性，未来需要
更多高质量的试验研究数据进一
步验证结论。

致谢：感谢十堰市太和医院循证医学与临
床研究中心张超老师对论文写作的
悉心指导和帮助。

作者贡献：文章设计及论文撰写为第一作
者李哲。资料收集、数据整理和分
析由李哲、李萍、及通讯作者郭
广玲共同完成。张超作者审核。

利益冲突：文章的全部作者声明，在课题
研究和文章撰写过程中不存在利益
冲突。

开放获取声明：这是一篇开放获取文章，
根据《知识共享许可协议》“署名-
非商业性使用-相同方式共享4.0”
条款，在合理引用的情况下，允许
他人以非商业性目的基于原文内
容编辑、调整和扩展，同时允许任
何用户阅读、下载、拷贝、传递、
打印、检索、超级链接该

文献, 并为之建立索引, 用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

版权转让: 文章出版前全体作者与编辑部签署了文章版权转让协议。

出版规范: 文章撰写遵守了《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA 声明)。文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行 3 次查重。文章经小同行外审专家双盲外审, 同行评议认为文章符合期刊发稿宗旨。

4 参考文献 References

[1] ALI I, PADHIAR AA, WANG T, et al. Stem cell-based therapeutic strategies for premature ovarian insufficiency and infertility: a focus on aging. *Cells*. 2022;11(23):3713.

[2] KIRSHENBAUM M, ORVIETO R. Premature ovarian insufficiency (POI) and autoimmunity-an update appraisal. *J Assist Reprod Genet*. 2019;36:2207-2215.

[3] SHEIKHANSARI G, AGHEBATI-MALEKI L, NOURI M, et al. Current approaches for the treatment of premature ovarian failure with stem cell therapy. *Biomed Pharmacother*. 2018;102:254-262.

[4] VOLAREVIC V, BOJIC S, NURKOVIC J, et al. Stem cells as new agents for the treatment of infertility: current and future perspectives and challenges. *BioMed Res. Int*. 2014;2014:507234.

[5] ZHENG Q, FU X, JIANG J, et al. Umbilical cord mesenchymal stem cell transplantation prevents chemotherapy-induced ovarian failure via the NGF/TrkA pathway in rats. *Biomed Res Int*. 2019; 2019:6539294.

[6] LI Z, ZHANG M, TIAN Y, et al. Mesenchymal stem cells in premature ovarian insufficiency: mechanisms and prospects. *Front Cell Dev Biol*. 2021;9:718192.

[7] 陈匡阳, 马彬, 王亚楠, 等. SYRCLC 动物实验偏倚风险评估工具简介 [J]. *中国循证医学杂志*, 2014,14(10):1281-1285.

[8] 文进, 李幼平. Meta 分析中效应尺度指标的选择 [J]. *中国循证医学杂志*, 2007;7(8):606-613.

[9] JIE H, JINXIANG W, YE L, et al. Effects of umbilical cord mesenchymal stem cells on expression of CYR61, FSH and AMH in mice with premature ovarian failure. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2022;67(4):358-366.

[10] JALALIE L, REZAAE MA, REZAI E MJ, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells improve morphometric and histopathologic changes of cyclophosphamide-injured ovarian follicles in mouse model of premature ovarian failure. *Acta Histochem*. 2021;123(1):151658.

[11] DENG T, HE J, YAO Q, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells improve ovarian function in chemotherapy-induced premature ovarian failure mice through inhibiting apoptosis and inflammation via a paracrine mechanism. *Reprod Sci*. 2021;28(6):1718-1732.

[12] 赵淑颖, 郭广玲, 董斯睿, 等. 脐带间充质干细胞移植对卵巢早衰模型小鼠卵巢功能的影响 [J]. *生物医学工程与临床*, 2022,26(1):15-21.

[13] SHEN J, CAO D, SUN JL. Ability of human umbilical cord mesenchymal stem cells to repair chemotherapy-induced premature ovarian failure. *World J Stem Cells*. 2020;12(4):277-287.

[14] 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. *In Vitro Cell Dev Biol Anim*. 2019;55(4):302-311.

[15] 付霞霏, 何援利. 脐带间充质干细胞移植对免疫性卵巢早衰的影响 [J]. *广东医学*, 2013,34(23): 3535-3538.

[16] PARK HS, CHUGH RM, ELSHAROU D, et al. Safety of intraovarian injection of human mesenchymal stem cells in a premature ovarian insufficiency mouse model. *Cell Transplant*. 2021;30:963689720988502.

[17] 彭静, 肖娜, 程腊梅. 骨髓来源间充质干细胞对卵巢早衰小鼠的修复作用 [J]. *中南大学学报 (医学版)*, 2018,43(1):7-13.

[18] 张莹莹, 殷慧群, 倪丰, 等. 骨髓间充质干细胞移植在卵巢早衰小鼠卵巢功能重建中应用 [J]. *安徽农业大学学报*, 2017,44(1):44-49.

[19] BADAWY A, SOBH MA, AHDY M, et al. Bone marrow mesenchymal stem cell repair of cyclophosphamide-induced ovarian insufficiency in a mouse model. *Int J Womens Health*. 2017;9:441-447.

[20] 陈京京, 殷慧群, 汪存利, 等. 骨髓间充质干细胞移植在卵巢早衰小鼠卵巢及生育功能重建中的作用 [J]. *安徽医科大学学报*, 2017,52(11):1611-1615.

[21] 范雪, 王爱娟, 张云, 等. 骨髓间充质干细胞移植对卵巢早衰模型小鼠卵巢功能的影响 [J]. *中国老年学杂志*, 2016,36(21):5222-5224.

[22] 王毅峰, 宋文广, 刘淑霞. 人脐血单个核细胞移植治疗裸鼠放射性卵巢早衰 [J]. *中国组织工程研究*, 2016,20(36):5398-5404.

[23] DANG J, JIN Z, LIU X, et al. Human cord blood mononuclear cell transplantation for the treatment of premature ovarian failure in nude mice. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(3):4122-4127.

[24] 包秀芳, 孙萍. 人脐血单个核细胞对半乳糖卵巢早衰小鼠卵巢功能的影响 [J]. *中国医药生物技术*, 2015,10(5):424-427.

[25] LIU T, HUANG Y, ZHANG J, et al. Transplantation of human menstrual blood stem cells to treat premature ovarian failure in mouse model. *Stem Cells Dev*. 2014;23(13):1548-1557.

[26] 徐焱焱. 经血间充质干细胞通过 IGF-1/AKT/FOXO3a 信号通路改善化疗源小鼠卵巢早衰的实验研究 [D]. 银川: 宁夏医科大学, 2020.

[27] 王臻, 黄康裕, 王月玲, 等. 经血来源干细胞移植在小鼠卵巢早衰模型中的定位分布 [J]. *西安交通大学学报 (医学版)*, 2017,38(6):803-808.

[28] 孙芳, 王伟. GnRH 激动剂和经血源性干细胞联合治疗对小鼠卵巢功能的影响 [J]. *南方医科大学学报*, 2021,41(12):1850-1856.

[29] 赵达, 包利利, 王晓黎, 等. 脂肪间充质干细胞对卵巢早衰小鼠卵巢内分泌功能及颗粒细胞凋亡的影响 [J]. *医学研究杂志*, 2023,52(8):173-177.

[30] 白塔吉, 马玉珍. 脂肪间充质干细胞对小鼠化疗性卵巢功能不全的治疗作用及机制研究 [J]. *中国妇产科临床杂志*, 2022,23(6):617-621.

[31] YIN N, ZHAO W, LUO Q, et al. Restoring ovarian function with human placenta-derived mesenchymal stem cells in autoimmune-induced premature ovarian failure mice mediated by treg cells and associated cytokines. *Reprod Sci*. 2018; 25(7):1073-1082.

[32] 蒋春艳. 人羊膜间充质干细胞修复卵巢功能的实验研究 [D]. 南京: 南京医科大学, 2014.

[33] 唐华均, 李成志. 卵巢早衰的病因及治疗进展 [J]. *重庆医学*, 2018,47(13):1777-1780.

[34] CORDTS EB, CHRISTOFOLINI DM, DOS SANTOS AA, et al. Genetic aspects of premature ovarian failure:a literature review. *Arch Gynecol Obstet*. 2011;283(3):635-643.

[35] 邵华. 中药联合激素替代疗法治疗卵巢早衰的研究进展 [J]. *中国城乡企业卫生*, 2022,37(5):13-15.

[36] 陈醒, 周应芳, 白文佩. 绝经期激素替代治疗的相关肿瘤风险研究进展 [J]. *国际妇产科学杂志*, 2016,43(5):489-492,496.

[37] 刘紫君, 常惠, 王宇, 等. 干细胞治疗生殖系统疾病的研究进展 [J]. *生殖医学杂志*, 2021, 30(6):836-841.

[38] KISIEL AH, MCDUFFEE LA, MASAPOUD E, et al. Isolation, characterization, and in vitro proliferation of canine mesenchymal stem cells derived from bone marrow, adipose tissue, muscle, and periosteum. *Am J Vet Res*. 2012;73(8):1305-1317.

[39] 赵淑颖, 郭广玲, 刘晨晨, 等. 干细胞移植治疗卵巢早衰: 基于 13 篇动物实验的 Meta 分析 [J]. *中国组织工程研究*, 2022,26(25):4084-4092.

[40] 李萍, 郭广玲, 董斯睿, 等. 脐带间充质干细胞移植治疗卵巢早衰有效性动物实验的 Meta 分析 [J]. *中国循证医学杂志*, 2022,22(9): 1041-1047.

[41] 刘荣霞, 杨炳, 余丽梅, 等. 不同来源间充质干细胞治疗卵巢早衰的作用及机制研究进展 [J]. *山东医药*, 2018,58(40):106-110.

[42] LEVY O, KUIAI R, SIREN EMJ, et al. Shattering barriers toward clinically meaningful MSC therapies. *Sci Adv*. 2020;6:eaba6884.

[43] LU X, CUI J, CUI L, 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. *Stem Cell Res Ther*. 2019;10(1):214.

[44] ZHENG Q, FU X, JIANG J, et al. Umbilical cord mesenchymal stem cell transplantation prevents chemotherapy-induced ovarian failure via the NGF/TrkA pathway in rats. *Biomed Res Int*. 2019; 2019:6539294.

[45] 陈英霞, 王焕换, 戴晓宇, 等. GDF-9 转染的脂肪间充质干细胞治疗化疗性卵巢早衰大鼠 [J]. *现代妇产科进展*, 2017,26(11):822-828.

[46] TAKEHARA Y, YABUUCHI A, EZOE K, et al. The restorative effects of adipose-derived mesenchymal stem cells on damaged ovarian function. *Lab Invest*. 2013;93(2):181-193.

[47] 阴春霞, 曲红光, 曹阳, 等. 脂肪干细胞对顺铂所致卵巢早衰大鼠细胞因子的影响 [J]. *中国妇幼保健*, 2016,31(24):5480-5482.

[48] UZBAS E, MAY ID, PARISI AM, et al. Molecular physiognomies and applications of adipose-derived stem cells. *Stem Cell Rev Rep*. 2015;2:298-308.

[49] 许思娟. 月经源性间充质干细胞在女性生殖系统疾病中的应用进展 [J]. *实用妇产科杂志*, 2021,37(5):354-357.

[50] 闫忠蕊. Gadd45b 在 MB-MSCs 修复表柔比星致 GCs 损伤机制中的实验研究 [D]. 天津: 天津医科大学, 2019.

[51] ELFAYOMY AK, ALMASRY SM, EL-TARHOUNY SA, et al. Human umbilical cord blood-mesenchymal stem cells transplantation renovates the ovarian surface epithelium in a rat model of premature ovarian failure: possible direct and indirect effects. *Tissue Cell*. 2016;48(4):370-382.

[52] FU XY, JI J, SHAN F, et al. Human mesenchymal stem cell treatment of premature ovarian failure: new challenges and opportunities. *Stem Cell Res Ther*. 2021;12:161.

[53] MOHAMED S, SHALABY S, BRAKTA S, et al. Umbilical cord blood mesenchymal stem cells as an infertility treatment for chemotherapy induced premature ovarian insufficiency. *Biomedicines*. 2019;7(1):7.

[54] ELFAYOMY KA, ALMASRY MS, EL-TARHOUNY AS, et al. Human umbilical cord blood-mesenchymal stem cells transplantation renovates the ovarian surface epithelium in a rat model of premature ovarian failure: possible direct and indirect effects. *Tissue and Cell*. 2016;48(4):370-382.

[55] 侯巧妮, 马会明, 相丽, 等. 人胎盘间充质干细胞移植对化疗所致卵巢早衰大鼠卵巢功能的影响 [J]. *山东大学学报 (医学版)*, 2019,57(2):52-60.

[56] 尹娜. 人胎盘间充质干细胞移植能够修复自身免疫性卵巢早衰小鼠卵巢功能 [D]. 滨州: 滨州医学院, 2018.

[57] 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]. *宁夏医学杂志*, 2020,42(8):673-676, 672.

[58] SEOK J, PARK H, CHOI HJ, et al. Placenta-derived mesenchymal stem cells restore the ovary function in an ovariectomized rat model via an antioxidant effect. *Antioxidants*. 2020;9(7):591.

[59] 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 Transl. Med*. 2015;13:155.

[60] 余丽梅, 刘荣霞, 张小雨, 等. 人羊膜间充质干细胞治疗卵巢早衰的作用和机制 [J]. *中国药理学与毒理学杂志*, 2019,33(10):919-920.

(责任编辑: WJ, ZN, QY, ZLJ)