

外泌体源 miRNA 在宫腔黏连中的研究进展

梁恩铭 综述 沈媛 审校

暨南大学附属第一医院妇科, 广东 广州 510632

【摘要】 外泌体是一种富含蛋白质、脂质、RNA 等多种功能活性物质的细胞外囊泡,通过传递生物信号分子在人类疾病的发生发展中起着关键的调控作用。外泌体源 miRNA 是一类可调控靶基因的小分子非编码单链 RNA,可在转录水平调控蛋白表达。研究证实,外泌体源 miRNA 与宫腔黏连的发生密切相关,可能对该疾病的治疗产生重大影响。本文就外泌体源 miRNA 在宫腔黏连发生发展中所扮演的角色及其潜在的临床应用价值进行综述。

【关键词】 外泌体;微小RNA;外泌体源 miRNA;宫腔黏连;上皮间质转化

【中图分类号】 R711.74 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1003-6350(2023)07-1061-04

Research progress on exosome-derived miRNAs in intrauterine adhesions. LIANG En-ming, SHEN Yuan. Department of Gynecology, the First Affiliated Hospital of Jinan University, Guangzhou 510632, Guangdong, CHINA

【Abstract】 Exosomes are an extracellular vesicle rich in proteins, lipids, RNA, and other functional active substances, which play a key regulatory role in the occurrence and development of human diseases by transmitting biological signaling molecules. Exosome-derived miRNA is a class of small-molecule non-coding single-stranded RNA that regulates target genes to regulate protein expression at the transcriptional level. Studies have confirmed that exosome-derived miRNA is closely related to the occurrence of intrauterine adhesions, and may have a significant impact on the treatment of this disease. This paper reviews the role of exosome-derived miRNA in the development of intrauterine adhesions and its potential clinical application value.

【Key words】 Exosomes; MicroRNA; Exosome-derived miRNA; Intrauterine adhesions; Epithelial-mesenchymal transition

宫腔黏连(intrauterine adhesions, IUA)是由于流产、反复宫腔操作或宫腔感染等原因引起的宫腔部分或完全闭塞的一种常见妇科疾病,主要的症状包括月经异常、周期性盆腔疼痛,继发性不孕及反复流产^[1],25%~30%的不孕症妇女罹患 IUA^[2],其是导致女性子宫性不孕的最常见原因。治疗 IUA 的目的是重建正常子

宫结构和恢复子宫功能,临床上多数使用宫腔镜下宫腔黏连松解术(TCRA)改善宫腔内部解剖结构^[3],但大多局限于轻度 IUA 患者,中、重度 IUA 治疗后复发率较高^[4],中度黏连复发率为 23%,重度黏连复发率为 62%^[5]。即使部分 IUA 患者成功妊娠后,仍有可能存在并发症,例如胎盘早剥、早产、胎儿宫内生长受限和

基金项目:广东省广州市校(院)联合资助项目基础与应用基础研究(编号:202201020044)。

第一作者:梁恩铭(1996—),女,硕士研究生在读,主要研究方向为妇科内分泌与肿瘤。

通讯作者:沈媛(1972—),女,主任医师,博士,硕士研究生导师,主要研究方向为妇科,E-mail:shenyuan_jnu@163.com。

Eur J Radiol, 2019, 118: 51-57.

[30] Sanz-Requena R, Martí-Bonmatí L, Pérez-Martínez R, et al. Dynamic contrast-enhanced case-control analysis in 3T MRI of prostate cancer can help to characterize tumor aggressiveness [J]. Eur J Radiol, 2016, 85(11): 2119-2126.

[31] Abreu-Gomez J, Lim C, Cron GO, et al. Pharmacokinetic modeling of dynamic contrast-enhanced (DCE)-MRI in PI-RADS category 3 peripheral zone lesions: preliminary study evaluating DCE-MRI as an imaging biomarker for detection of clinically significant prostate cancers [J]. Abdom Radiol (NY), 2021, 46(9): 4370-4380.

[32] Liu HJ, Zhao WW, Ren F, et al. Quantitative diagnostic value of DCE-MRI in prostatic cancer [J]. Radiologic Practice, 2014, 29(5): 477-481.

刘会佳,赵妮妮,任芳,等. 3.0T 动态增强磁共振对前列腺癌的定量

分析研究[J]. 放射学实践, 2014, 29(5): 477-481.

[33] Cai W, Li F, Wang J, et al. A comparison of arterial spin labeling perfusion MRI and DCE-MRI in human prostate cancer [J]. NMR Biomed, 2014, 27(7): 817-825.

[34] Zhang XD, Cai WC, Wang J, et al. Feasibility of non-invasive quantitative measurements of prostate blood flow in prostate cancer using an arterial spin labeling sequence [J]. Radiologic Practice, 2014, 29(5): 469-473.

张晓东,蔡文超,王晶,等. 动脉自旋标记序列对前列腺癌血流灌注无创定量测量的可行性研究[J]. 放射学实践, 2014, 29(5): 469-473.

[35] Boschheidgen M, Schimmoller L, Kasproski L, et al. Arterial spin labelling as a gadolinium-free alternative in the detection of prostate cancer [J]. Magn Reson Imaging, 2021, 80: 33-38.

(收稿日期:2022-07-14)

剖宫产率较高等。因此,迫切需要寻找到更有效的治疗 IUA 的方法。

外泌体(exosome, EXO)是一种被磷脂双分子层包围的膜囊泡^[6],由各种细胞通过出芽方式释放的新的旁分泌因子,可以复制其亲代细胞的功能,还可以被各种细胞类型如内皮细胞、免疫细胞、肿瘤细胞和间充质干细胞分泌和吸收。此外,外泌体作为细胞间通讯的主要媒介,可将其所携带的蛋白质、脂质、RNA 等多种功能活性物质运送至细胞外,进行细胞间信号传递并发挥生物学功能,还可以通过一定机制进行免疫调节。

外泌体除了富含蛋白质外,还包括一些 RNA 成分,如 mRNA、长链非编码 RNA 和微小 mRNA (miRNA)^[7],这些由外泌体所携带的 RNA 统称为外泌体来源 RNA (exosome shuttle RNA, esRNA),而外泌体源 miRNA (exosomal-microRNA) 相对稳定且可以发挥类似于 RNA 干扰作用,能相当程度地代表其母细胞的 miRNA 水平来实现调控相应靶基因的功能。研究证实,外泌体源 miRNA 与宫腔黏连的发生密切相关,可能对该疾病的治疗产生重大影响。现就外泌体源 miRNA 在宫腔黏连中的发生发展进行综述,以期 IUA 找到能够有效的早期诊断和精准治疗的生物标志物。

1 外泌体

外泌体是一类直径 40~150 nm,当细胞在应激或活化时主动分泌的膜性囊泡,几乎所有活细胞都可以分泌^[8],它通过细胞内吞作用将细胞质中的蛋白质、脂质、细胞因子、生长因子、DNA 和 miRNA 等吞饮至囊泡内,与质膜融合后裂解释放其携带的生物活性物质至细胞外^[9],以多种途径与受体细胞进行信号传递、免疫调节,如直接与靶细胞膜融合、靶向受体细胞以受体-配体结合机制相互作用、非特异性胞饮等^[10]。外泌体与干细胞相比,具有更好的安全性、稳定性和多效性^[11],在组织器官损伤的结构和功能修复中发挥多重效应。

此外,大多数体液中都含有大量的外泌体^[12],与体内不同的细胞功能和疾病状态有关,成为具有潜在评估疾病进展及预后能力的生物标志物。同时,外泌体作为一种无细胞生物材料,可以部分解决再生医学临床应用中遇到的种子细胞来源、数量、免疫排斥等问题,可能成为临床上治疗免疫性疾病的新工具。

2 子宫内膜纤维化与上皮间质转化

IUA 以子宫内膜纤维化为特征性病理改变,即子宫内膜基底层受到损伤后(如流产、反复宫腔操作或宫腔感染等),纤维蛋白在宫腔壁间形成组织桥,导致黏连带的形成^[13]。研究显示在宫腔黏连大鼠及患者活检标本中可观察到子宫内膜纤维化程度明显增加,镜下表现为内膜腺体数量减少、界限不清,大量内膜组织

被纤维组织所取代^[14]。根据子宫内膜纤维化程度的不同引起相应的临床症状。

上皮间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT)是纤维化过程的重要步骤,它是指在炎症或损伤时上皮细胞逐渐转变为有运动能力、分化程度低、分化能力强的间质细胞并失去其固有细胞形态、极性的过程^[15],其标志性改变为上皮细胞标志物如 E-钙黏蛋白、细胞角蛋白的表达降低或丧失且间质细胞标志物如 N-钙黏蛋白、成纤维细胞特异性蛋白、平滑肌肌动蛋白、 β -连环蛋白的表达相应增加^[16]。在 EMT 复杂的生物学过程中可能涉及一个或多个不同信号通路,其中转化生长因子- β (TGF- β)/Smad 信号通路与子宫内膜纤维化密切相关^[17]。TGF- β_1 是诱导 EMT 的主要因素之一,它可以促进成纤维细胞和炎症细胞的聚集,促进胶原蛋白和纤维蛋白的合成,进而导致细胞外基质(ECM)的沉积和降解,从而促进细胞分化和凋亡。Hippo 和 Wnt 信号通路可以与 TGF- β 信号通路形成一个复杂的信号通路网络来介导子宫内膜纤维化^[18]。此外,RhoA/ROCK 通路及 NF- κ B 通路也参与子宫内膜纤维化的形成。生理情况下,EMT 是上皮再形成和 ECM 沉积所必需的,可促进组织损伤的愈合,但过度的从上皮细胞到肌成纤维细胞的持续转变可能导致纤维化的形成。在 IUA 病理过程中,EMT 持续进行,使子宫内膜发生纤维化,通过宫腔镜检查可见正常子宫内膜上皮细胞被白色致密的结缔组织取代。

3 外泌体源 miRNA 与宫腔黏连

miRNA 属于小分子非编码单链 RNA (长度为 21~24 个核苷酸),是一种关键的转录后基因调节因子^[19],它可通过与靶细胞 mRNA 的 3'非翻译区的结合,在一定程度上抑制 mRNA 的翻译,从而调控基因的表达^[20]。有研究结果显示 miRNA 表达或功能异常是子宫内膜纤维化过程中的关键步骤。目前,人类基因组编码的 miRNA 超过 1 000 种^[21],其中有 56 种 miRNA 在正常子宫内膜与宫腔黏连组织中表达有显著差异性,包括 28 种上调和 28 种下调^[22],如 miRNA-326、miRNA-29b 可以通过阻断 TGF- β_1 /Smad 通路来抑制子宫内膜纤维化^[23-24],miRNA-455-5p 上调有助于激活 SOCS3 介导的 JAK/STAT3 信号通路来减轻子宫内膜损伤和修复受损的子宫内膜^[25]。另一项研究表明,miR-1291 通过作用于 ArhGAP29,负调节与 EMT 相关的 RhoA/ROCK1 通路来促进子宫内膜纤维化^[26]。

外泌体源 miRNA 是一类可调控靶基因的非编码单链 RNA 分子^[27],可在转录水平调控靶基因的蛋白表达,近年来它在肿瘤生物标志物研究领域引起了广泛关注。有研究表明外泌体源 miRNA 可抵抗来自 RNA 酶的降解而稳定存在于血液循环中,并且外泌体作为有效的载体将 miRNA 运送到靶细胞中发挥特

定的调控作用,不同的疾病会引起特定细胞释放的外泌体源 miRNA 出现特异性表达,提示其可能作为潜在的生物标志物在疾病的早期诊断中发挥重要作用^[28]。Jin 等^[29]通过检测分析 I 期非小细胞肺癌(NSCLC)患者和健康个体的血浆外泌体 miRNA 表达情况,发现肺腺癌特异性表达 miR-30e-3p、miR-30a-3、miR-181-5p 和 miR-361-5p,而肺鳞癌特异性表达 miR-10b-5p、miR-320b 和 miR-15b-5p,与正常人相比,肺癌患者外泌体 miR-181b-5p、miR-10b-5p、miR-361b-5p 和 mi-320b 的表达存在明显差异($P<0.05$);Srivastava 等^[30]通过分析子宫内膜癌患者尿液中的外泌体源 miRNA 表达谱,显示研究的 84 个 miRNA 中有 54 个在 qPCR 中被扩增,其中 hsa-miR-200c-3p 富集程度最高;Meng 等^[31]研究发现上皮性卵巢癌患者血清外泌体 miR-375、miR-200a、miR-200b 和 miR-200c 表达水平明显高于健康女性,且 miR-200a、miR-200b 和 miR-200c 的表达水平与肿瘤的恶性程度相关。可见外泌体所含 miRNA 与疾病有关联,说明外泌体 miRNA 可能成为一种新型的诊断性工具。

越来越多的研究证据表明外泌体源 miRNA 在心血管疾病、神经系统疾病、肝肾损伤和促进骨和软骨再生等多种疾病的治疗研究中均能发挥有效的治疗效果^[32],可通过逆转 EMT 在纤维化疾病中发挥作用,如外泌体源 miRNA 通过调节信号通路抑制肾细胞的 EMT,可有效改善肾间质纤维化^[33]。一项基于小鼠皮肤缺陷模型的研究中,证实了外泌体源 miRNA (miR-21、-23a、-125b 和 -145)可以通过下调 TGF- β /Smad2 信号通路从而减少疤痕形成和肌成纤维细胞的积累,促进皮肤的愈合^[34]。这提示外泌体源 miRNA 也可通过抑制相关信号通路来抑制 EMT 来改善子宫内纤维化,相关研究如外泌体源 miRNA-223-3p 通过降解 NLRP3 来促进血管生成及改善 IUA^[35];外泌体源 miRNA-340 通过抑制 TGF- β ₁ 诱导的胶原蛋白 1 α 1 和 α -平滑肌肌动蛋白的表达,减少胶原沉积从而抑制子宫内纤维化^[36]。由此可见,抑制 EMT 是改善子宫内纤维化的重要途径,外泌体源 miRNA 可能成为评估 IUA 预后的生物标志物及治疗靶点。

由于外泌体难以提纯制备,目前为止,外泌体的分离尚无统一的黄金标准,最常用的方法是超速离心分离技术,但此方法存在着离心过程中外泌体容易受损坏、沉淀过程缺乏特异性且所需时间过长等缺点。近年来,以沉淀为基础的用于外泌体分离的商业试剂盒数量有所增加,虽然它们的特异性一般,会沉淀一些杂质,但尽管在不同的实验室中,它们的快速性和可重复性也使其在基于 miRNA 测试中的诊断有重要意义。外泌体源 miRNA 的检测目前常用的方法有定量逆转录聚合酶链反应(qRT-PCR)、微阵列芯片和荧光方法,

qRT-PCR 需要高水平的经验,并且有可能产生假阳性信号;而荧光法因其所需仪器简单、灵敏度高、高通量筛选等突出优势而备受关注,但因其容易受到许多实验条件干扰(如热力学波动、核酸酶降解和染料光漂白等),未来应开发具有抗干扰的荧光系统来实现利用外泌体源 miRNA 作为诊断性生物标志物的可能^[37]。

目前治疗 IUA 的方法主要是手术或手术联合激素治疗,但疗效不确切且复发率高。靶向外泌体源 miRNA 治疗 IUA 是一种新型有效的治疗方式。吕承晓等^[38]研究发现脐带间充质干细胞外泌体及其处理后的子宫内膜细胞内 miR-21-5p 的表达水平显著上调,抑制 miR-21-5p 活性可下调子宫内膜细胞的增殖活性,表明外泌体通过转运 miR-21-5p 能够有效促进内膜细胞的增殖,提示 miR-21 簇可作为子宫内膜纤维化抑制因子用于 IUA 的治疗,构建外泌体 miR-21 簇有望成为靶向治疗 IUA 的选择之一。

4 结语

IUA 在妇科疾病中很常见而复发率高、难以治愈,外泌体源 miRNA 在疾病中的发现和证实将给人们机体的生理、病理过程的认识带来深刻影响,针对治疗 IUA 的外泌体源 miRNA 的研究尚处于起步阶段,仍缺乏临床证据来应证其可行性及科学性,期待未来更多学者投入该领域为 IUA 的精准治疗带来新的希望,为更多因 IUA 而备受困扰的女性带来无创性的治疗方法。

参考文献

- [1] Cenksoy PO, Ficiocioglu C, Yesiladali M, et al. The diagnosis and management of Asherman's syndrome developed after cesarean section and reproductive outcome [J]. Case Rep Obstet Gynecol, 2013, 2013: 450658.
- [2] Zhu HY, Ge TX, Pan YB, et al. Advanced role of hippo signaling in endometrial fibrosis: implications for intrauterine adhesion [J]. Chin Med J (Engl), 2017, 130(22): 2732-2737.
- [3] Yu D, Wong YM, Cheong Y, et al. Asherman syndrome-one century later [J]. Fertility and sterility, 2008, 89(4): 759-779.
- [4] Roy KK, Baruah J, Sharma JB, et al. Reproductive outcome following hysteroscopic adhesiolysis in patients with infertility due to Asherman's syndrome [J]. Arch Gynecol Obstet, 2010, 281(2): 355-361.
- [5] Leprince S, Huberlant S, Allegre L, et al. Preliminary design of a new degradable medical device to prevent the formation and recurrence of intrauterine adhesions [J]. Commun Biol, 2019, 2(1): 196.
- [6] Yaghoubi Y, Movassaghpour A, Zamani M, et al. Human umbilical cord mesenchymal stem cells derived-exosomes in diseases treatment [J]. Life Sci, 2019, 233(C): 116733.
- [7] Valadi H, Ekström K, Bossios A, et al. Exosome-mediated transfer of mRNAs and microRNAs is a novel mechanism of genetic exchange between cells [J]. Nat Cell Biol, 2007, 9(6): 654-659.
- [8] Kourembanas S. Exosomes: vehicles of intercellular signaling, biomarkers, and vectors of cell therapy [J]. Annu Rev Physiol, 2015, 77 (1): 13-27.
- [9] Simons M, Raposo G. Exosomes-vesicular carriers for intercellular

- communication [J]. *Curr Opin Cell Biol*, 2009, 21(4): 575-581.
- [10] Mathieu M, Martin-Jaular L, Lavieu G, et al. Specificities of secretion and uptake of exosomes and other extracellular vesicles for cell-to-cell communication [J]. *Nat Cell Biol*, 2019, 21(1): 9-17.
- [11] Li X, Duan H. Characteristics of MSCs exosomes and their research progress in intrauterine adhesions [J]. *Progress in Obstetrics and Gynecology*, 2022, 31(2): 150-153.
李晓, 段华. 间充质干细胞外泌体的特点及其在宫腔粘连中的研究进展[J]. *现代妇产科进展*, 2022, 31(2): 150-153.
- [12] Gonzales PA, Pisitkun T, Hoffert JD, et al. Large-scale proteomics and phosphoproteomics of urinary exosomes [J]. *J Am Soc Nephrol*, 2009, 20(2): 363-379.
- [13] Yu D, Wong YM, Cheong Y, et al. Asherman syndrome—one century later [J]. *Fertil Steril*, 2008, 89(4): 759-779.
- [14] Guo LP, Chen LM, Chen F, et al. Smad signaling coincides with epithelial-mesenchymal transition in a rat model of intrauterine adhesion [J]. *Am J Transl Res*, 2019, 11(8): 4726-4737.
- [15] Stone RC, Pastar I, Ojeh N, et al. Epithelial-mesenchymal transition in tissue repair and fibrosis [J]. *Cell Tissue Res*, 2016, 365(3): 495-506.
- [16] Chi XY, Hu KY, Zhou T. Effects of ligustrazine hydrochloride on cell metastasis and epithelial-stromal transformation in Lewis lung cancer cells in mice [J]. *Guid J Tradit Chin Med Pharm*, 2018, 24(11): 9-15, 20.
迟笑怡, 胡凯文, 周天. 盐酸川芎嗪对小鼠 Lewis 肺癌细胞转移及上皮-间质转化的影响[J]. *中医药导报*, 2018, 24(11): 9-15, 20.
- [17] Salma U, Xue M, Ali Sheikh MS, et al. Role of transforming growth factor- β_1 and Smads signaling pathway in intrauterine adhesion [J]. *Mediators Inflamm*, 2016, 2016: 4158287.
- [18] Zhu HY, Ge TX, Pan YB, et al. Advanced role of hippo signaling in endometrial fibrosis: implications for intrauterine adhesion [J]. *Chin Med J (Engl)*, 2017, 130(22): 2732-2737
- [19] Wang P, Zhou Y, Richards AM. Effective tools for RNA-derived therapeutics: siRNA interference or miRNA mimicry [J]. *Theranostics*, 2021, 11(18): 8771-8796.
- [20] Jonas S, Izaurralde E. Towards a molecular understanding of micro RNA-mediated gene silencing [J]. *Nat Rev Genet*, 2015, 16(7): 421-433.
- [21] Friedman RC, Farh KKH, Burge CB, et al. Most mammalian mRNAs are conserved targets of microRNAs [J]. *Genome Res*, 2009, 19(1): 92-105.
- [22] Gong YX, Sui L. Progress in epithelial interstitial transformation in intrauterine adhesions [J]. *Chinese Journal of Practical Gynecology and Obstetrics*, 2022, 38(5): 574-576.
龚滢欣, 隋龙. 上皮间质转化在宫腔粘连中的研究进展[J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2022, 38(5): 574-576.
- [23] Ning J, Zhang H, Yang H. MicroRNA 326 inhibits endometrial fibrosis by regulating TGF- β_1 /Smad3 pathway in intrauterine adhesions [J]. *Mol Med Rep*, 2018, 18(2): 2286-2292.
- [24] Li J, Du S, Sheng X, et al. MicroRNA-29b inhibits endometrial fibrosis by regulating the Sp1-TGF- β_1 /Smad-CTGF axis in a rat model [J]. *Reprod Sci*, 2016, 23(3): 386-394.
- [25] Sun D, Jiang Z, Chen Y, et al. MiR-455-5p upregulation in umbilical cord mesenchymal stem cells attenuates endometrial injury and promotes repair of damaged endometrium via Janus kinase/signal transducer and activator of transcription 3 signaling [J]. *Bioengineered*, 2021, 12(2): 12891-12904.
- [26] Xu Q, Duan H, Gan L, et al. MicroRNA-1291 promotes endometrial fibrosis by regulating the ArhGAP29vRhoA/ROCK1 signaling pathway in a murine model [J]. *Mol Med Rep*, 2017, 16(4): 4501-4510.
- [27] Zhang W, Peng P, Shen K. The role of exosome-derived RNA in cellular communication [J]. *Acta Academiae Medicinae Sinicae*, 2016, 38(4): 480-483.
张玮, 彭澎, 沈铿. 外泌体来源 RNA 在细胞通讯中的作用[J]. *中国医学科学院学报*, 2016, 38(4): 480-483.
- [28] Mitchell PS, Parkin RK, Kroh EM, et al. Circulating microRNAs as stable blood-based markers for cancer detection [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2008, 105(30): 10513-10518.
- [29] Jin X, Chen Y, Chen H, et al. Evaluation of tumor-derived exosomal miRNA as potential diagnostic biomarkers for early-stage non-small cell lung cancer using next-generation sequencing [J]. *Clin Cancer Res*, 2017, 23(17): 5311-5319.
- [30] Srivastava A, Moxley K, Ruskin R, et al. A non-invasive liquid biopsy screening of urine-derived exosomes for miRNAs as biomarkers in endometrial cancer patients [J]. *AAPS J*, 2018, 20(5): 82.
- [31] Meng X, Müller V, Milde-Langosch K, et al. Diagnostic and prognostic relevance of circulating exosomal miR-373, miR-200a, miR-200b and miR-200c in patients with epithelial ovarian cancer [J]. *Oncotarget*, 2016, 7(13): 16923-16935.
- [32] Wiklander OPB, Brennan MÁ, Lötvall J, et al. Advances in therapeutic applications of extracellular vesicles [J]. *Sci Transl Med*, 2019, 11(492): eaav8521.
- [33] Wang Y, Fu B, Sun X, et al. Differentially expressed microRNAs in bone marrow mesenchymal stem cell-derived microvesicles in young and older rats and their effect on tumor growth factor- β_1 -mediated epithelial-mesenchymal transition in HK2 cells [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2015, 6: 185.
- [34] Fang S, Xu C, Zhang Y, et al. Umbilical cord-derived mesenchymal stem cell-derived exosomal microRNAs suppress myofibroblast differentiation by inhibiting the transforming growth factor- β /SMAD2 pathway during wound healing [J]. *Stem Cells Transl Med*, 2016, 5(10): 1425-1439.
- [35] Liu Y, Zhang S, Xue Z, et al. Bone mesenchymal stem cells-derived miR-223-3p-containing exosomes ameliorate lipopolysaccharide-induced acute uterine injury via interacting with endothelial progenitor cells [J]. *Bioengineered*, 2021, 12(2): 10654-10665.
- [36] Xiao B, Zhu Y, Huang J, et al. Exosomal transfer of bone marrow mesenchymal stem cell-derived miR-340 attenuates endometrial fibrosis [J]. *Biol Open*, 2019, 8(5): bio039958.
- [37] Sun Z, Shi K, Yang S, et al. Effect of exosomal miRNA on cancer biology and clinical applications [J]. *Mol Cancer*, 2018, 17(1): 147.
- [38] Lu CX, Duan H, Wang S, et al. The mechanism of transporting miR-21-5p to promote endometrial stromal cell proliferation [J]. *Journal of Medical Postgraduates*, 2020, 33(12): 1262-1268.
吕承晓, 段华, 汪沙, 等. 脐带间充质干细胞外泌体转运 miR-21-5p 促进子宫内膜间质细胞增殖的作用机制[J]. *医学研究生学报*, 2020, 33(12): 1262-1268.

(收稿日期:2022-11-24)