

子宫内膜上皮细胞研究为攻克难治性不孕症开辟新方向

●孙海翔

子宫内膜发生病理性功能和结构受损,包括子宫内膜增殖障碍导致薄型子宫内膜和子宫内膜严重损伤所致的宫腔粘连,成为影响育龄女性妊娠与生育的重要因素。既往研究主要聚焦于子宫内膜基质细胞及蜕膜化过程,而覆盖于宫腔表面的上皮细胞,是胚胎与母体进行首次“对话”的界面,其在内膜稳态维持中的作用关注度较低。随着单细胞测序、空间转录组测序等技术的发展和应用,我们进一步认识到子宫内膜上皮细胞调控内膜周期性重塑和胚胎植入的核心作用。

在育龄期女性子宫内膜周期性变化过程中,上皮细胞经历有序的增殖、分化和衰老转变,该过程中SOX9⁺阳性上皮细胞亚群增殖能力受损以及上皮细胞衰老增多均与薄



孙海翔

型子宫内膜发病相关。小鼠子宫内膜容受态建立过程中也存在类似的增殖、分化过程,上皮细胞由雌激素响应型上皮细胞分化成为黏附型上皮细胞和支持型上皮细胞,对后续胚胎植入和蜕膜化的发生至关重要。

此外,研究发现,子宫内膜上皮细

胞中转录因子 $\Delta Np63$ 的异常高表达和自噬缺陷被证实是驱动内膜纤维化的“始动环节”,通过诱导上皮-间质转化(EMT),使上皮细胞丧失其特性,转变为具有侵袭和分泌细胞外基质能力的成纤维细胞样细胞,从而加剧了宫腔粘连患者的内膜纤维化进程。上皮细胞的功能分化除了受到蛋白表达变化的影响,多种翻译后修饰(磷酸化、乙酰化、SUMO化或蛋白水解等)也在该过程中发挥重要作用。

这些基础研究成果,为开发针对上皮细胞功能修复的创新性治疗策略提供了理论依据和干预靶点。基于NUR77磷酸化机制而研发的功能性小肽,在植入缺陷小鼠模型中,能有效将胚胎种植率从18.5%提升至54.5%,为临床改善内膜容受性提供

了全新的药物干预思路。

在临床转化方面,国际首个基于自体骨髓干细胞治疗中重度宫腔粘连的随机对照临床试验(RCT)证实,通过胶原支架负载的干细胞移植,能够有效下调内膜上皮中异常的 $\Delta Np63$ 表达,抑制EMT进程,从而显著改善内膜状态,最终将患者的活产率提高了近20%。

总之,对子宫内膜上皮细胞的研究重塑了我们对子宫源性不孕症的认知,通过系统揭示其在内膜健康与疾病中的核心驱动作用,并据此开发出一系列从细胞再生到精准分子靶向的治疗新策略,为攻克难治性不孕症开辟了新的方向。

(作者单位:南京大学医学院附属鼓楼医院妇产医学中心)

标准组人群构建是辅助生殖技术的“基石”

●黄国宁

标准组人群的科学界定是研究的基础。我们团队收集了2020—2024年在重庆市妇幼保健院接受体外受精-胚胎移植(IVF-ET)助孕治疗的患者资料。排除卵巢储备功能降低、多囊卵巢综合征(PCOS)、染色体异常等人群,纳入体重指数(BMI)、抗缪勒管激素(AMH)、卵泡刺激素(FSH)等指标在正常范围的卵巢储备功能正常人群,并按年龄分为<35岁、35~37岁、38~40岁和>40岁四组展开分析。

结果显示,各年龄组的窦卵泡数及AMH呈生理性下降趋势。各年龄组的窦卵泡数均值分别为10.0、8.5、7.2和5.5,AMH分别为3.9 μ g/L、3.1 μ g/L、2.7 μ g/L和2.4 μ g/L。促性

腺激素(Gn)随年龄增加,各年龄组分别为1864.5IU、2019.0IU、2098.8IU和1867.6IU,高龄组微刺激与拮抗剂占比较高,Gn用量降低。获卵数随着年龄降低,各年龄组分别为13.1、10.5、9.0和6.6,此外各年龄组IVF正常受精数(8.6、7.1、5.9和4.5)、ICSI正常受精数(7.8、6.5、5.5和4.2)、第3天可利用胚胎数(6.0、4.9、4.1和3.1)随着年龄增加呈生理性下降趋势。各年龄组的成熟卵率(83.0%~83.6%)、IVF正常受精率(63.9%~66.2%)、ICSI正常受精

率(77.0%~78.8%)和第3天可利用胚胎率无明显变化(71.0%~72.6%)。囊胚形成率(67.3%、64.2%、60.7%和48.0%)和囊胚可利用率(51.1%、47.8%、43.3%和32.2%)随着年龄的增加而降低。临床妊娠率和活产率随着年龄的增加显著降低。其中,<35岁组活产率达52.3%~54.3%,而>40岁组仅16.3%~17.2%。年龄成为决定IVF成功率的核心因素。

不同临床人群的指标异质性,凸显了标准化指标体系构建的必要性。研究显示,标准人群的实验室指标与临床结局显著优于全人群。排卵障碍、盆腔输卵管、卵巢储备功能减退等因素不孕患者,在Gn用量、获卵数、妊娠率等方面差异显著。此外,促排卵治疗中存在明显的非线性规律,Gn用量与获卵数、成熟卵子数与妊娠结局呈现非线性关系,这提示临床诊疗中不但需要标准化治疗方案,还需针对患者个体的差异实施个性化治疗。

标准组KPI体系的构建也为人

工智能技术在IVF治疗的临床应用奠定了数据基础。研究发现,成熟卵子数10~15个为最佳区间,此时临床妊娠率与活产率最高。基于标准组的同质化数据,AI模型可通过AMH、AFC等核心指标精准预测获卵数,实现个体化Gn用药方案制定。经过标准组数据训练的AI模型,能清晰表征患者状态、提升相似病例匹配准确率,结合智能病例检索、用药反应分析等功能,既有效避免过度刺激,又能提升治疗成功率,促进促排卵方案的精准化。

IVF标准组人群KPI的构建,打破了人群异质性对诊疗指标的掩盖,建立了可对比、可追踪、可控制的质控基准。而KPI体系与AI技术的融合,更是推动辅助生殖技术诊疗从“经验判断”向“数据决策”转型。未来,以标准化数据为基础,以人工智能为工具,将进一步实现IVF诊疗的个体化精准化,为辅助生殖技术的发展注入新的动力。

(作者单位:重庆市妇幼保健院生殖医学中心)

