

防治子宫内膜损伤的策略

李佳铭¹, 杨超^{2*}, 麻莉^{2*}

- 锦州医科大学火箭军特色医学中心 研究生培养基地, 北京 100088;
- 中国人民解放军火箭军特色医学中心, 北京 100088

摘要: 子宫内膜损伤是指由宫腔内有创诊疗操作、炎性损伤、物理辐射、化学药物损伤及分娩相关憩室等多种因素导致的内膜基底层损伤。应用透明质酸、脱细胞基质、羊膜、富含血小板血浆、间充质干细胞(尤其是基于支架的治疗递送)可减少损伤后瘢痕形成,促进子宫内膜生长修复,为修复受损的子宫内膜,提高其容受性,改善生育结局提供新的治疗思路。

关键词: 子宫内膜损伤;修复;再生;宫腔粘连

中图分类号:711.74 文献标志码:A

DOI:10.16352/j.issn.1001-6325.2024.09.1308

Strategies for the prevention and treatment of endometrial injury

LI Jiaming¹, YANG Chao^{2*}, MA Li^{2*}

- Training Base for Postgraduate Students, PLA Rocket Force Characteristic Medical Center of Jinzhou Medical University, Beijing 100088;
- Chinese PLA Rocket Force Characteristic Medical Center, Beijing 100088, China

Abstract: Endometrial injury is the main fact leading to the damage of endometrial basal layer. It is usually caused by traumatic treatment, inflammatory injury, radiation, chemical drug-related injury, and delivery-related diverticulum. The use of hyaluronic acid, decellularized matrix, amniotic membrane, platelet-rich plasma, mesenchymal stem cells (especially scaffold-based therapeutic delivery) has been proved to reduce post-injury scar formation and promote endometrial growth and repair, which provides a new therapeutic strategy for repairing the damaged endometrium with improved tolerability and fertility outcomes.

Key words: endometrial injury; repairment; regeneration; intrauterine adhesion

生育期女性的子宫内膜具有很强的再生修复能力,其受下丘脑-垂体-卵巢轴调控发生周期性增生、脱落与修复。子宫内膜从生理学上分为功能层和基底层,功能层脱落时生理性的再生修复同步开始,基底层的子宫内膜干细胞增殖、分化重塑细胞外基质、重建内膜血管,实现子宫内膜的周期

性^[1]。宫腔有创诊疗操作、炎性损伤及各种物理化学因素损伤到子宫内膜基底层时,可能引发子宫内膜干细胞的丢失,导致子宫内膜上皮的再生修复障碍。子宫内膜被无血管无功能的纤维组织取代,失去其正常生理功能,最终导致子宫内膜损伤性疾病的发生^[2]。此类疾病的最常见临床表现

收稿日期:2023-11-15 修回日期:2024-03-29

基金项目:军队后勤科研项目(HQKY22015);火箭军特色医学中心科研创新项目(4173176)

*通信作者(corresponding author): yangchao0120@126.com; lmhmm52@yeah.net

形式是宫腔粘连 (intrauterine adhesion, IUA), 粘连导致宫腔体积减小甚至完全消失, 出现月经异常、闭经、甚至不孕。本文就子宫内膜损伤因素、防治措施及治疗效果等方面追踪了国内外基础与临床研究的相关进展, 为子宫内膜损伤性疾病的临床防治提供参考和借鉴。

1 子宫内膜损伤的常见原因

宫腔有创诊疗操作、炎性反应被认为是常见的子宫内膜致伤因素。此外, 物理辐射、化学药物及分娩相关憩室等也会损伤子宫内膜, 严重时内膜无法修复再生, 发生发展为严重的妇科疾病, 进而影响子宫内膜容受性。

1.1 机械性损伤

宫腔内有创诊疗操作, 如妊娠相关的负压吸宫术、自然流产刮宫术、葡萄胎清宫术, 非妊娠相关的子宫内膜息肉剔除术、黏膜下肌瘤电切术等均可损伤子宫内膜基底层^[3], 被认为是 IUA 形成的主要病因。内膜损伤的严重程度与有创诊疗操作的次数、使用负压的大小及子宫内膜自身发育情况有关, 且内膜受损后相关临床表现其有滞后性, 不易被及时发现, 通常导致子宫内膜损伤性疾病的发生。

1.2 炎性损伤

妇科诊疗操作过程中可能会清除保护性的宫颈黏液, 同时将病原微生物带入宫腔内。此外, 病原微生物也可由输卵管等邻近器官直接蔓延或由远端病灶经血行播散至子宫腔内, 继而引发感染。除由微生物感染引起的内膜特异性炎症反应外, 引起非特异性炎症反应的因素如流产、宫腔内介入治疗 (宫腔造影术、刮宫术及子宫内膜灌洗术)、子宫内膜病理学异常造成内膜的无菌性微环境改变, 主要表现为免疫细胞种群失调和功能紊乱^[4]。IUA 患者子宫内膜组织中促炎细胞因子白细胞介素-18 (interleukin-18, IL-18)、肿瘤坏死因子- α (tumour necrosis factor-alpha, TNF- α) 和脂多糖的天然受体 Toll 样受体 4 (Toll like receptor 4, TLR4) 的表达水平明显高于对照组, 且与粘连的严重程度呈正相关。炎细胞浸润和大量炎性因子的释放刺激创伤后引起纤维化的发生, 使血管生成受阻, 进一步加重内膜损伤, 最终导致子宫内膜再生修复障碍。

1.3 子宫憩室

子宫憩室分为先天性和后天性两种。先天性子宫憩室极其罕见, 可能是胚胎发育异常所致。后天性子宫憩室通常是一种医源性损伤, 如剖宫产瘢痕部位的子宫肌层愈合不良, 浆肌层的局部缺损形成一个与宫腔相通的憩室, 多数位于子宫下段或峡部, 少数位于宫颈上段, 临床上常表现为异常子宫出血、痛经、慢性盆腔痛甚至不孕^[5]。且由于瘢痕憩室的特殊病理学特点, 再次妊娠会增加胎盘植入或子宫破裂的风险。

1.4 辐射损伤

盆腹腔肿瘤的放射治疗通常会对女性患者的生殖能力造成不可逆的远期不良影响。电离辐射可直接损伤 DNA、蛋白质, 在细胞与组织中发生高水平氧化应激反应, 生成自由基等大量氧化活性物质, 对组织细胞造成不可逆性损害。放射治疗可引发子宫浆膜水肿, 内膜腺体、间质局灶性或弥漫性萎缩、纤维化, 甚至发生糜烂和凝固性坏死, 导致子宫体积缩小、容受性降低和功能不全^[6]。

1.5 化学性损伤

化学治疗 (化疗) 药物会引起暂时或者永久性的闭经, 影响生育能力。烷化剂是临床上应用最广泛的化疗药物之一, 其产生的自由基可直接损伤 DNA、扰乱细胞周期, 对子宫造成持久性损伤。子宫血流受损、内膜功能改变和子宫容受性降低被认为是癌幸存者化疗后子宫功能减退的原因。

2 子宫内膜损伤防治的研究进展

当子宫内膜仅功能层轻度受损时, 创面上皮细胞可迅速实现再生, 无瘢痕修复子宫内膜。而子宫内膜基底层严重受损会造成胶原纤维的持续沉积, 一方面胶原纤维沉积覆盖基底层表面, 基底层子宫干细胞无法增殖与再生, 另一方面新生的瘢痕组织通常无血管结构, 血液供应不足进一步阻碍子宫内膜的再生修复。因此, 减少纤维瘢痕形成、促进受损子宫内膜的再生修复, 以恢复宫腔结构和内膜的正常生理功能。

2.1 减少瘢痕形成

2.1.1 透明质酸及衍生物的应用: 透明质酸 (hyaluronic acid, HA) 是一种酸性黏多糖, 有研究人员基于其生物相容性和亲水能力制备了透明质酸钠凝

胶,其应用宫腔内不仅可以为细胞提供结构支撑,还可结合水分子,改善组织水合作用,抵抗机械损伤引起的组织纤维化,同时下调炎症反应、加速血管生成,促进细胞生物学效应的发挥^[7]。天然的HA利用交联剂制备衍生物凝胶以延长其降解周期,制备成交联透明质酸钠(cross-linked sodium hyaluronan, CHA)凝胶,可增加接受试管婴儿(*in vitro* fertilization, IVF)治疗的中、重度IUA患者的妊娠率,且具有更长效的治疗作用^[8]。

2.1.2 物理屏障:常用的物理屏障有宫内节育器(intrauterine device, IUD)和球囊,二者在一定程度上均可阻隔宫腔创面与子宫肌壁的相互黏附,进而达到预防创面粘连的效果。球囊有多种类型,其中Foley尿管球囊性价比高,但其形状难以完全覆盖子宫角创面,可与其他屏障材料联合使用以提高疗效。宫腔球囊因其更符合宫腔解剖形态的三角形结构,能更好贴合宫腔压迫宫腔创面,有效减少组织创面的相互粘连。然而,单纯通过物理屏障阻隔创面,依靠子宫内膜自愈能力难以自行修复受损子宫,临床疗效欠佳。在Foley尿管球囊和宫腔球囊的基础上,设计出更符合宫腔生理结构又同时具有注入和排出通道的新型宫内适应球囊装置,可引流出宫腔创面的炎性渗液,同时将抗粘连及抗感染药物注入宫腔,有望成为促进子宫内膜再生修复的有效方法^[9]。

2.1.3 生物屏障:1)羊膜移植:羊膜是分娩后的废弃物,因使用时较少涉及伦理问题,且不表达人类白细胞抗原(human leucocyte antigen, HLA),在组织再生修复领域备受关注。移植的羊膜可覆盖在子宫内膜表面起到屏障和支架作用,其中含有的蛋白质成分可促进内膜上皮细胞分化、增殖、再生,增强上皮细胞的黏附作用,利于创面修复。宫腔内手术后使用羊膜组织可有效减少液体渗出并缩短渗出时间,降低促黏连细胞因子水平,阻碍纤维母细胞的分化,减少瘢痕组织形成,有效预防子宫内膜的纤维化,降低IUA的发生率,改善月经量^[10]。此外,与新鲜羊膜相比,成品冻干羊膜可降低交叉感染发生风险,在临床应用上更具优势。2)膀胱基质移植:脱细胞膀胱基质(urinary bladder matrix, UBM)是一种基底膜完整的细胞外基质结构,可作为物理屏障,同时也具有促细胞黏附、迁移及增殖的作用。与其他

组织来源的细胞外基质结构相比,UBM有天然抗感染能力。近期一项研究报告指出,将猪UBM移植到IUA模型大鼠体内,与模型组相比,UBM移植组的大鼠子宫内抗炎因子含量显著增加,促炎因子含量降低,子宫内膜腺体生成得到明显改善,纤维化面积缩小,提高了子宫内膜的容受性^[11]。3)小肠黏膜下层移植:小肠黏膜下层(small intestine submucosa, SIS)由致密层、黏膜肌层和黏膜下层3层结构组成,富含胶原和细胞因子,是目前研究最多的用于不同器官和组织修复再生的细胞外基质生物屏障材料。SIS移植具有不引起血栓形成、无免疫原性的特点,可参与免疫调节,支持血管重塑,促进内皮细胞增殖^[12]。临床前研究发现,应用猪SIS可增加子宫内膜厚度,减少纤维化组织形成,促进内膜结构和功能恢复正常^[13]。

2.2 促进子宫内膜再生修复

2.2.1 药物治疗:1)雌激素:子宫内膜中存在雌激素受体,因雌激素可通过抑制转化生长因子- β (transforming growth factor beta, TGF- β)诱导的上皮细胞-间质转化(epithelial-mesenchymal transition, EMT),激活Wnt/ β -catenin信号通路来促进子宫内膜再生^[14],因此临床上一些宫腔操作后常使用雌激素辅助治,预防宫腔粘连^[15]。然而,目前关于应用雌激素预防子宫粘连的剂量、给药时机、给药途径及药物安全性尚无公认的标准。2)血管活性药物:良好的血运是子宫内膜生长修复的必要条件。一些血管活性药物如枸橼酸西地那非可作用于子宫动脉平滑肌,选择性抑制磷酸二酯酶5(phosphodiesterases 5, PDE5),增强一氧化氮对血管平滑肌的舒张作用,增加子宫动脉血流量,改善子宫内膜的发育,为有生育要求的重度IUA患者带来生育希望^[16-17]。但目前尚缺乏大量确切研究证据支持,且这些治疗效果并不包含在药品使用说明书内,血管活性药物的使用有一定争议,仍需要进一步深入研究。

2.2.2 富含血小板血浆:富含血小板血浆(platelet-rich plasma, PRP)由自体外周静脉血液制备获得,富含血小板、各种细胞因子和生长因子,例如VEGF、TGF、血小板衍生生长因子(platelet derived growth factor, PDGF)和表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)。自体PRP不会发生免疫排斥反应和感染传染性疾病,已广泛应用于再生医学的

研究。PRP 可调节细胞分化、增殖、迁移和附着,促进血管生成,加速创面的再生修复过程,增加子宫内膜厚度,重塑细胞外基质,改善子宫内膜容受性,有效提高妊娠率与活产率^[18-19]。子宫腔内注射 PRP 有望成为修复子宫内膜损伤的有效工具。

2.2.3 间充质干细胞疗法:间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)来源广泛,具有多向分化潜能,是一类重要的成体干细胞。MSCs 可分泌多种活性因子,发挥免疫调节、抗炎、促进组织创伤愈合及再生修复等功能,且易于外源基因的转染和表达,是干细胞治疗的理想种子细胞,为子宫内膜的损伤修复开拓了新的思路。MSCs 移植可修复受损的基底层,促进子宫内膜再生,提高子宫内膜容受性,使子宫内膜恢复正常生理功能,成为受精卵生长发育的土壤。

临床前研究发现骨髓间充质干细胞(bone marrow-derived MSCs, BM-MSCs)与雌激素联用可增加子宫内膜腺体数量,激活 Wnt/ β -catenin 信号通路抑制上皮-间质转化的发生,减少纤维化,促进受损子宫内膜的再生^[20]。MSCs 可诱导 M2 型巨噬细胞极化,上调抗炎细胞因子 IL-10、TGF- β 水平,下调 TNF- α 、IL-12 和 IL-1 等促炎细胞因子的生成,有效发挥抗炎修复作用^[21]。目前临床试验中多使用骨髓或脐带来源的 MSCs,移植到体内的 MSCs 可促进子宫内膜血管生成,诱导子宫内膜增殖促进子宫内膜结构和功能的恢复重建,也可通过旁分泌作用,分泌蛋白质、mRNA 和 microRNA 等细胞活性物质抑制炎症反应、改善纤维化。但干细胞移植后的疗效受到 MSCs 来源、移植方式、给药时机、剂量等因素的影响,且多数临床试验时效短、规模小。此外,由于缺乏合适的微环境,移植后细胞的存活率也是迫切需要关注的问题。因此需要更多样本数量的大规模临床试验来全面评估 MSCs 移植在子宫内膜损伤疾病治疗中的安全性和有效性,探索可为移植细胞提供有利存活条件的细胞递送载体,更好地发挥 MSCs 的生物学优势。同时,随着对 MSCs 旁分泌作用的深入研究,外泌体被认为是 MSCs 发挥生物学作用的重要物质,且作为一种无细胞疗法,可提高 MSCs 治疗的安全性,为子宫内膜损伤治疗提供新的视角。

2.2.4 基于支架的治疗递送:药物和干细胞疗法等治疗虽有助于受损子宫内膜的修复和再生,但因保留率较低的问题,未能达到预期疗效,因此支架作为细胞和药物的输送系统被广泛研究。目前,常用支架包括三维多孔基质、纳米纤维支架、水凝胶支架材料。适合应用在子宫腔内的支架需考虑以下因素:1)支架容易置入子宫腔内,与宫腔结构相适应;2)避免二次损伤;3)评估支架孔隙率,利于干细胞/药物的附着和迁移。

将负载 MSCs 的胶原支架移入宫腔内,可观察到子宫内膜受损区域的血管内皮生长因子水平增加,促进血管生成,增加子宫内膜厚度^[22]。越来越多的研究证实,负载激素、干细胞、外泌体等多种生物制剂的 HA 水凝胶治疗递送系统在预防中重度 IUA 发挥着重要的作用,以期达到协同的临床治疗效果,更好地促进子宫内膜的再生修复^[23-24]。外泌体-水凝胶系统可将外泌体集中固定在病理部位,缓慢释放延长药物作用时间,通过改善宫腔内微环境、抑制组织纤维化、增加子宫内膜容受性来发挥作用,提示其是一种安全有效的修复受损子宫内膜的方法^[25]。

3 问题与展望

子宫内膜在育龄女性的生殖过程中发挥重要作用。机械、感染、药物及辐射等因素的影响,均可导致子宫内膜严重受损、再生修复障碍,极易造成不良妊娠结局,甚至导致不孕、闭经等。因此,应充分了解子宫内膜损伤疾病的特点,在维持子宫腔形态和体积正常化的基础上,亟需深入探索改善子宫内膜微环境、增加子宫内膜容受性的治疗措施。水凝胶、屏障材料等可阻止内膜损伤后的纤维细胞聚集以减少瘢痕形成,同时应用雌激素、血管活性药物等方法辅助促进内膜再生可能会取得更好的治疗效果。移植到宫腔内的 MSCs 可修复炎症损伤的子宫内膜,抑制炎症反应,促进生育能力恢复。干细胞临床试验也需要开展更深入、大样本、随机对照试验,进一步探索干细胞剂量的控制、移植方式的选择,以保证其安全性和有效性。随着这些问题的进一步明确,将推动干细胞作为新药治疗子宫内膜损伤的临床转化进程。

参考文献:

- [1] Ganieva U, Schneiderman S, Bu P, *et al.* IL-22 regulates endometrial regeneration by enhancing tight junctions and orchestrating extracellular matrix [J]. *Front Immunol*, 2022,13:955576. doi: 10.3389/fimmu.2022.955576.
- [2] Hooker AB, de Leeuw RA, Emanuel MH, *et al.* The link between intrauterine adhesions and impaired reproductive performance: a systematic review of the literature [J]. *BMC Pregnancy Childbirth*, 2022, 22: 837-848. doi: 10.1186/s12884-022-05164-2.
- [3] Takasaki K, Henmi H, Ikeda U, *et al.* Intrauterine adhesion after hysteroscopic myomectomy of submucous myomas[J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2023, 49: 675-681. doi: 10.1111/jog.15499.
- [4] Guo L, Gu F, Tan J, *et al.* Multiple endometrial polyps is associated with higher risk of chronic endometritis in reproductive-aged women [J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2021,47:389-396. doi: 10.1111/jog.14541.
- [5] Nezhat C, Zaghi B, Baek K, *et al.* Outcomes of laparoscopic cesarean scar defect repair: retrospective and observational study[J]. *J Clin Med*, 2023, 12: 3720. doi: 10.3390/jcm12113720.
- [6] Griffiths MJ, Winship AL, Hutt KJ. Do cancer therapies damage the uterus and compromise fertility? [J]. *Hum Reprod Update*, 2020, 26: 161-173. doi: 10.1093/humupd/dmz041.
- [7] Trinh TT, Nguyen KD, Pham HV, *et al.* Effectiveness of hyaluronic acid gel and intrauterine devices in prevention of intrauterine adhesions after hysteroscopic adhesiolysis in infertile women[J]. *J Minim Invasive Gynecol*, 2022,29: 284-290. doi: 10.1016/j.jmig.2021.08.010.
- [8] Mao X, Tao Y, Cai R, *et al.* Cross-linked hyaluronan gel to improve pregnancy rate of women patients with moderate to severe intrauterine adhesion treated with IVF: a randomized controlled trial[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2020, 301:199-205. doi: 10.1007/s00404-019-05368-6.
- [9] Wang Y, Zhao Y, Ge Y, *et al.* Reproductive outcomes and reproductive tract microbiota shift in women with moderate-to-severe intrauterine adhesions following 30-day post-hysteroscopic placement of balloon stents or intrauterine contraceptive devices: a randomized controlled trial [J]. *EClinicalMedicine*, 2022, 43: 101200. doi: 10.1016/j.eclinm.2021.101200.
- [10] Chen X, Zhou Y, Sun Y, *et al.* Transplantation of decellularized and lyophilized amniotic membrane inhibits endometrial fibrosis by regulating connective tissue growth factor and tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-2 [J]. *Exp Ther Med*, 2021, 22: 1-8. doi: 10.3892/etm.2021.10400.
- [11] Zhang H, Zhang Q, Zhang J, *et al.* Urinary bladder matrix scaffolds improve endometrial regeneration in a rat model of intrauterine adhesions[J]. *Biomater Sci*, 2020, 8:988-996. doi: 10.1039/c9bm00651f.
- [12] Jelodari S, Sadroddiny E. Decellularization of small intestinal submucosa[J]. *Adv Exp Med Biol*, 2021, 1345: 71-84. doi: 10.1007/978-3-030-82735-9_7.
- [13] Qu M, He M, Wang H, *et al.* Umbilical cord mesenchymal stem cells seeded on small intestinal submucosa to repair the uterine wall injuries [J]. *Tissue Eng Part C Methods*, 2022, 28: 589-598. doi: 10.1089/ten.TEC.2022.0007.
- [14] Cao J, Liu D, Zhao SY, *et al.* Estrogen attenuates TGF- β 1-induced EMT in intrauterine adhesion by activating Wnt/ β -catenin signaling pathway [J]. *Braz J Med Biol Res*, 2020,53:e9794. doi: 10.1590/1414-431x20209794.
- [15] Yi T, Zhang X, Gupta V, *et al.* Transdermal estrogen gel vs oral estrogen after hysteroscopy for intrauterine adhesion separation: a prospective randomized study[J]. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023, 14: 1066210. doi: 10.3389/fendo.2023.1066210.
- [16] Sarhan RM, Salem SAM, Elkomy MH, *et al.* Oral sildenafil citrate: a potential approach for improvement of endometrial thickness and treatment of unexplained infertility in women [J]. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2023, 27: 4583-4593. doi: 10.26355/eurrev_202305_32465.
- [17] Altayar AE, Boshra MS, Abou Warda AE, *et al.* Comparative evaluation of sildenafil citrate and estrogen as an adjunct therapy for treatment of unexplained infertility in women [J]. *J Pers Med*. 2023, 13: 842. doi: 10.

- 3390/jpm13050842.
- [18] Kim MK, Yoon JA, Yoon SY, *et al.* Human platelet-rich plasma facilitates angiogenesis to restore impaired uterine environments with Asherman's syndrome for embryo implantation and following pregnancy in mice [J]. *Cells*, 2022,11;1549. doi: 10.3390/cells11091549.
- [19] Shen M, Duan H, Lv R, *et al.* Efficacy of autologous platelet-rich plasma in preventing adhesion reformation following hysteroscopic adhesiolysis: a randomized controlled trial[J]. *Reprod Biomed Online*. 2022,45;1189-1196. doi: 10.1016/j.rbmo.2022.07.003.
- [20] Yuan L, Cao J, Hu M, *et al.* Bone marrow mesenchymal stem cells combined with estrogen synergistically promote endometrial regeneration and reverse EMT via Wnt/ β -catenin signaling pathway[J]. *Reprod Biol Endocrinol*, 2022,20;1-13. doi: 10.1186/s12958-022-00988-1.
- [21] Pang QM, Yang R, Zhang M, *et al.* Peripheral blood-derived mesenchymal stem cells modulate macrophage plasticity through the IL-10/STAT3 pathway[J]. *Stem Cells Int*, 2022,2022;5181241. doi: 10.1155/2022/5181241.
- [22] Zhang Y, Shi L, Lin X, *et al.* Unresponsive thin endometrium caused by Asherman syndrome treated with umbilical cord mesenchymal stem cells on collagen scaffolds: a pilot study[J]. *Stem Cell Res Ther*, 2021,12;1-14. doi: 10.1186/s13287-021-02499-z.
- [23] Chen L, Li L, Mo Q, *et al.* An injectable gelatin/sericin hydrogel loaded with human umbilical cord mesenchymal stem cells for the treatment of uterine injury[J]. *Bioeng Transl Med*, 2022,8; e10328. doi:10.1002/btm2.10328.
- [24] Gao T, Zhao X, Hao J, *et al.* A scalable culture system incorporating microcarrier for pecialized mesenchymal stem cells from human embryonic stem cells[J]. *Mater Today Bio*, 2023, 20; 100662. doi: 10.1016/j.mtbio.2023.100662.
- [25] Lin J, Wang Z, Huang J, *et al.* Microenvironment-protected exosome-hydrogel for facilitating endometrial regeneration, fertility restoration, and live birth of offspring[J]. *Small*, 2021,17; e2007235. doi: 10.1002/smll.202007235.