

# 子宫移植中缺血再灌注损伤的研究进展

于胜男<sup>1,2</sup>, 宋友谊<sup>1</sup>, 杨迎<sup>3</sup>, 黄秀敏<sup>1\*</sup>

(1. 厦门大学附属中山医院妇产科, 厦门 361001; 2. 厦门大学器官移植研究所, 厦门 361100; 3. 西北妇女儿童医院, 西安 710061)

**【摘要】** 子宫移植是治疗子宫性不孕症可行的治疗方法, 目前全球共实施 52 例人类子宫移植, 经移植子宫活产者仅 14 例, 成功率低。子宫移植仍面临许多科学问题亟需系统研究, 缺血再灌注损伤可能对移植术后子宫的存活和功能恢复具有关键影响。因此, 研究子宫的缺血耐受性至关重要, 尤其是来源于已故捐献者的子宫。本文总结了有关子宫移植缺血再灌注损伤的研究, 对其进展做一综述。

**【关键词】** 子宫移植; 子宫性不孕; 缺血再灌注损伤

**中图分类号:** R711.6 **文献标志码:** A

**DOI:** 10.13283/j.cnki.xdfckjz.2020.03.033

子宫移植(uterus transplantation, UTx)是子宫性不孕症患者实现怀孕的唯一途径。子宫性不孕症患者约占世界女性总人口的 3% ~ 5%<sup>[1]</sup>, 主要病因为先天性子宫发育不全(MRKH 综合征)、后天的子宫切除术以及严重宫腔粘连等。以往这些患者只能通过领养或代孕的方式拥有后代, 但代孕在国内存在合法性问题, 领养不仅无血缘关系而且是促进贩卖儿童的潜在原因。迄今为止, 世界各地共进行了 52 项人类 UTx 案例<sup>[2]</sup>, 其中经移植子宫活产者仅 14 例, 成功率较低。在器官移植术中, 缺血可能导致移植体代谢和组织学损伤, 并可能在恢复灌注时损伤加剧, 这种损伤称为缺血再灌注损伤(ischemia reperfusion injury, IRI)。基于心脏移植的研究发现, IRI 增加了急性和慢性排斥反应的发生率<sup>[3]</sup>, 提示 IRI 可能是除了免疫排斥以外影响移植后子宫存活以及功能恢复的重要因素之一。因此, 对子宫可耐受的冷热缺血时间、缺血再灌注损伤的机制以及防治策略进行研究至关重要。

## 1 子宫可耐受的冷热缺血时间

器官的总缺血时间包括冷缺血(cold ischemia, CI)时间和热缺血(warm ischemia, WI)时间。冷缺血定义为在低温条件下移植体离体保存阶段, 从低温灌注液灌注器官开始到放入受体体内截止。热缺血包括第一阶段(从阻断供血开始到器官冷却)和第二阶段(从供体置入受体体内开始直至恢复供血)。

**1.1 基于动物模型的研究** 2003 年 Racho El-Akouri 等<sup>[4]</sup>首次建立了同基因小鼠 UTx 模型, 评估了 CI 24h 和 48h 后子宫的活力情况。结果发现, CI 24h 后的子宫形态、血流量和组织学均正常, 有自主收缩, 胚胎移植后实现成功妊娠, 且后代的体重和生长指数正常; 但 CI 48h 后移植体血流量减少,

出现变性或坏死。2011 年 Wranning 等<sup>[5]</sup>基于大鼠原位 UTx 模型研究发现, CI 120min 后子宫移植体可实现自发交配活产。Diaz-Garcia 等<sup>[6]</sup>在同基因大鼠 UTx 中发现, CI 120min、WI 73min 组中 10% 的移植体发生明显坏死, 而 CI 120min、WI 314min 导致 50% 的移植体发生明显坏死, 表明延长 WI 时间对移植后子宫的存活有不利影响。

大动物 UTx 的 IRI 研究主要采用自体 UTx 模型。2006 年 Wranning 等<sup>[7]</sup>建立了猪 UTx 模型, 通过对受体血液中葡萄糖和乳酸水平的监测发现猪子宫 CI 2h 后仍具有恢复正常代谢功能的能力。2008 年 Barun 等<sup>[8]</sup>基于羊 UTx 模型发现, CI 60min 和 WI 60min 后子宫的宏观形态以及组织学检查均无严重的缺血性改变。2010 年 Wranning 等<sup>[9]</sup>在羊子宫 CI 1h 后实现了自发交配妊娠并分娩。2013 年 Wei 等<sup>[10]</sup>进行的羊 UTx 中 CI 约 179min, WI 约 10min, 术后 3 个月行子宫活体观察仅观察到细微的炎症迹象, 经直肠行多普勒超声提示子宫肌层及卵巢均无水肿和坏死表现, 血流正常。为了评估子宫对更长缺血时间的耐受性, 2017 年 Tricard 等<sup>[11]</sup>在 14 例羊 UTx 中设定 CI 3h 和 CI 24h 两组, 结果发现 3h 组中子宫内膜和浆膜层有中度炎症反应, 67% 的子宫可看到诱导性收缩, 24h 组发生严重炎症, 75% 的子宫可看到诱导性收缩。2019 年 Padma 等<sup>[12]</sup>利用羊子宫离体灌注模型发现, CI 4h 后子宫肌层和内膜层无明显水肿, 而 CI 48h 后的子宫各层组织均损伤严重。同年, Tardieu 等<sup>[13]</sup>基于羊 UTx 模型发现子宫 CI 24h 后出现细胞溶解及明显的退行性变。

灵长类的解剖学和生理学与人类相似, 是 UTx 动物实验的首选模型, 但目前仅开展了数例研究, 且均未取得理想结果。2010 年 Enskog 等<sup>[14]</sup>首次建立了狒狒自体 UTx 模型, 总缺血时间平均 2h 51min, 术后近一半的子宫移植体萎缩并伴

\* 通讯作者 Email: huangxmxm@163.com

有严重粘连。2012 年 Johannesson 等<sup>[15]</sup> 同样建立了狒狒自体 UTx, 其 CI 和 WI 时间分别为 120min 和 53min, 术后子宫的生理周期均恢复正常, 但未获得妊娠。同年, Kisu 等<sup>[16]</sup> 对 2 只食蟹猴进行了自体 UTx, WI 分别为 5h 7min 和 5h 32min, 术后仅 1 只受体恢复月经来潮。2015 年 Kisu 等<sup>[17]</sup> 在食蟹猴体内通过夹闭子宫及卵巢动静脉诱导 WI 模型, 发现 WI 4h 组的子宫均恢复月经, 但 WI 8h 组的子宫萎缩且无月经来潮。

总之, 小鼠子宫可耐受至少 24h 的 CI, 但关于大动物子宫可耐受的最长 CI 时间尚不明确。此外, 有关子宫 WI 的研究相对较少, 且大多数研究是在体内通过夹闭子宫供血动脉模拟 WI, 该模型由于没有经过灌注、冷却与血管吻合过程, 与实际子宫移植中的 WI 具有较大差异。

1.2 基于人类子宫标本的研究 有关人类子宫的 CI 研究不多。Wranning 等<sup>[18]</sup> 利用术后切除的子宫标本研究发现, 子宫肌肉组织在 UW 液和 Perfadex 液中至少可耐受 6h 的 CI。还有学者评估了多器官获取 (multiorgan procurement, MOP) 途径来源的子宫经不同 CI 时间后的组织学和免疫组织化学改变, 发现子宫在 UW 液中保存 12h 后无组织学改变<sup>[19]</sup>, 在 Celsior 液中保存 24h 后仍无组织学改变或细胞凋亡的增加<sup>[20]</sup>。Sieunarine 等<sup>[21]</sup> 发现, 人子宫的小部分组织标本在 Celsior 液中 CI 保存 48h 后, 子宫组织无显著改变。总之, 通过对子宫取材的组织学分析结果表明, 子宫至少可耐受 6h 的 CI, 但最长可耐受时间仍无定论。

1.3 人类 UTx 案例中的缺血时间 2015 年瑞典医疗团队报道了世界首例经移植子宫健康活婴的出生, 是人类 UTx 发展的里程碑<sup>[22]</sup>。该医疗团队共对 9 例患者实施了 UTx, 其中 7 例手术成功并成功分娩。移植子宫均来源于活体捐献者, 使用 HTK 液作为子宫保存液, 术中子宫的平均 CI 及 WI 时间分别为 78min 和 83min。2015 年在我国首例 UTx 中, 子宫移植分别经历了 213min 的 CI 和 89min 的 WI, 并于 2019 年 1 月成功活产<sup>[23]</sup>。2016 年美国医疗团队实施了 5 例 UTx, 其中有 2 例移植存活, 1 例成功活产<sup>[24]</sup>, 移植 CI 210min, WI 62min。2019 年, 巴西医疗团队首次实现了死亡供体来源 UTx 的成功分娩<sup>[25]</sup>, 移植物的冷热缺血时间分别为 380min 和 90min。从人类成功的 UTx 案例中可明确子宫至少可耐受 380min 的冷缺血以及 90min 的热缺血并维持正常的妊娠功能。

## 2 子宫 IRI 病理生理的研究

缺血再灌注是器官移植手术中的一个必要步骤, 且存在特定的病理生理过程。一般而言, IRI 是由活性氧 (reactive oxygen species, ROS) 释放、白细胞活化、内皮系统功能障碍和补体通路激活等机制介导的。目前有关子宫 IRI 的研究多集中于 ROS 介导的氧化应激方面, 其中血清缺血修饰蛋白 (ischemia modified albumin, IMA) 和子宫组织的 8-羟基脱氧鸟苷 (8-hydroxydeoxyguanosine, 8-OHdG)、丙二醛 (malondialdehyde, MDA)、髓过氧化物酶 (myeloperoxidase, MPO) 水平均与氧化应激反应密切相关。此外, 缺血再灌注时的氧化程

度还受哺乳动物体内天然的抗氧化因子影响, 如: 超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD)、过氧化氢酶 (catalase, CAT)、谷胱甘肽过氧化物酶 (glutathione peroxidase, GPx) 等自由基清除酶, 白蛋白、铁蛋白、铜蓝蛋白等其他蛋白质, 以及还原型谷胱甘肽 (glutathione, GSH)、 $\alpha$ -生育酚、 $\beta$ -胡萝卜素、胆红素、尿酸等小分子<sup>[26]</sup>。阐明缺血引起子宫损伤的病理生理机制及其对子宫移植命运的影响, 探索可用来评估子宫 IRI 标记物, 进而通过靶向药物调节或限制这些损伤, 或使得延长 CI 时间成为可能。

Aslan 等<sup>[27]</sup> 基于大鼠 IRI 模型研究发现, 再灌注 90min 后 GSH 和 SOD 水平显著降低。Sahin 等<sup>[28]</sup>、Sahin Ersoy 等<sup>[29]</sup> 通过夹闭腹主动脉诱导的子宫 IRI 模型研究发现, 子宫缺血再灌注后 IMA、8-OHdG、MDA 和 MPO 显著升高, GSH、CAT 和 SOD 含量显著降低。此外, Kwiatkowska 等<sup>[30]</sup> 通过猪子宫动脉结扎诱导的缺血模型研究发现, 缺氧诱导因子-1 $\alpha$  (hypoxia-inducible factor 1-alpha, HIF-1 $\alpha$ ) 在子宫内膜中表达增加, 证实了该器官组织对缺氧的反应, 同时研究还发现子宫的不同部位对缺氧的敏感性不同。Saso 等<sup>[31]</sup> 通过脉搏血氧测定和多光谱成像 (MSI) 监测兔和羊 UTx 过程中血氧饱和度变化, 发现再灌注后的血氧饱和度水平较子宫摘取时显著降低。Okazaki 等<sup>[32]</sup> 通过夹闭小鼠子宫角和子宫动脉诱导 IRI 模型, 发现子宫内促炎细胞因子 TNF- $\alpha$  mRNA 表达水平增加, 而缺血再灌注诱导的子宫内膜细胞凋亡在 TNF-R p55 缺陷小鼠中显著降低, 证实了 TNF- $\alpha$  在缺血再灌注诱导细胞凋亡中具有重要作用。Tardieu 等<sup>[13]</sup> 在羊 UTx 模型中分析了长期 CI 后储存液代谢成分的变化, 结果发现子宫 CI 24h 后储存液中的乳酸水平、肌酸激酶活性和氧化型谷胱甘肽 (oxidized glutathione, GSSG)/GSH 比值均明显高于 CI 1h 组, 表明子宫在 CI 24h 后发生明显损伤, 该研究提示对储存液进行代谢分析可用作评估移植前子宫损伤的无创工具。

## 3 提高子宫缺血耐受的方法

研究子宫缺血再灌注损伤机制的目的是为了抑制或改善这种损伤, 提高移植物的存活率以及保护移植物的生理功能。此外, 由于供体可能来源于已故捐献者, 移植可能面临更长的缺血时间。因此, 对移植子宫的保存, 延长子宫的缺血耐受时间尤为重要, 目前主要有以下几种方法提高移植物的缺血耐受。

3.1 器官保存液的选择 由于 IRI 是一种复杂的病理生理过程, 器官保存液的组成必须适应 IRI 的严重程度, 以减少炎症和细胞损伤, 并保持移植结构完整和功能正常。目前在 UTx 成功妊娠分娩的几个案例中子宫保存液均使用 HTK 液<sup>[23-25, 33-35]</sup>。此外, UW 液和 Euro-Collins 溶液也被用于人体 UTx, 但其钾浓度较高, 对移植有潜在的有害影响<sup>[36]</sup>。有学者将多种器官保存液对子宫的保护效果进行了对比研究: Wranning 等<sup>[18]</sup> 将人子宫标本保存于醋酸林格氏 (Ringer) 液、UW 液和 Perfadex 液中, 发现 UW 液和 Perfadex 液保存组中的 ATP 浓度显著高于 Ringer 液保存组, 且使用 UW 液保存的子宫肌层含有较多的总 GSH, 但其中 GSSG 占的比例更大。

Wranning 等<sup>[26]</sup>在羊 UTx 模型中发现,子宫保存于 Perfadex 液中相较于 Ringer 液中对缺血的耐受性更强,在恢复灌注的早期检测氧化应激反应更弱。Celsior 液是一种高钠低钾液,研究发现在 MOP 背景下获取的子宫在 Celsior 液中 CI 保存 24h 后未观察到组织学改变或细胞凋亡的增加<sup>[20]</sup>。此外, Sieunarine 等<sup>[21]</sup>在 Celsior 液中对人子宫的小组织标本进行冷缺血保存,结果发现 CI 48h 后子宫组织无显著变化。以上研究均表明,改变储存液的组成成分对保存子宫组织具有积极作用,但子宫的最佳保存液成分仍不明确。

**3.2 药物的保护** 除了对子宫保存液的研究,一些学者通过在保存液中添加药物或佐剂来提高子宫的缺血耐受性。Barun 等<sup>[8]</sup>发现,将伊洛前列素添加到 HTK 液中,可通过降低子宫组织的 MDA 和 NO 水平来逆转大鼠子宫 CI 24h 后的组织学损伤改变。2018 年 Ugurlu 等<sup>[37]</sup>发现,在 HTK 液中添加乙酰左旋肉碱可防止自由基产生,从而保护短期或长期 CI 的子宫。

2014 年 Sahin 等<sup>[28]</sup>通过夹闭腹主动脉诱导子宫 IRI 模型研究了免疫抑制剂他克莫司作为抗氧化剂对大鼠子宫 IRI 的作用,结果发现他克莫司显著降低了 MDA 水平,阻止了 GSH 的消耗,增加了 CAT 和 SOD 水平,从而减少炎症反应和氧化损伤。Sahin 等<sup>[29]</sup>使用同样的模型评价了霉酚酸酯 (mycophenolate mofetil, MMF) 对子宫 IRI 的影响,结果发现 MMF 预处理组血清 IMA 和子宫组织 8-OHdG、MDA、MPO、SOD 含量均显著升高,移植物细胞损伤和凋亡明显减少。MMF 可能通过抗炎和抗氧化作用减轻子宫 IRI 并防止细胞凋亡<sup>[29]</sup>。

2017 年 Aslan 等<sup>[27]</sup>基于同一模型发现外源性的催产素和 Kisspeptin 可通过抗氧化途径减轻大鼠子宫的缺血损伤。Atalay 等<sup>[38]</sup>研究发现,在缺血再灌注期间持续使用瑞芬太尼可以显著降低 MDA 浓度并增加了 CAT 和 SOD 的活性,从而保护大鼠子宫组织免受 IRI。此外, Ditrlich 等<sup>[39]</sup>发现,使用含 5% 或 10% 的二甲基亚砷的灌注液灌注可使猪子宫冷冻保存 16 周而不发生组织学改变。总之,使用抗氧化剂等药物可改善子宫缺血耐受性。然而,迄今为止,这些研究仍十分有限,还需进一步研究。

#### 4 讨论与展望

不同器官的 IRI 情况是不同的,这种对缺血和再灌注的耐受性差异可归因于器官之间的各种区别,如能量需求、实质细胞功能和驻留免疫细胞群等<sup>[26]</sup>。相对于心脏、肾脏等决定生命的器官,子宫在 MOP 时的优先级较低,可能面临更长的缺血时间。从目前人类 UTx 成功的案例中显示,子宫冷缺血 380min、热缺血 90min 仍可维持正常的妊娠功能<sup>[25]</sup>,但子宫可耐受的最长冷、热缺血时间仍不清楚。在目前已经发展较为成熟的器官移植中,如肾移植、肝移植、心脏移植等在移植物离体保存过程中使用的器官保存液都有各自针对性选择,并且器官保存液目前仍在不断改良发展中,适合于 UTx 的保存液需要进行比较来确定。此外,子宫不是决定生命的器官,因此对于活体捐献的移植手术来说,可择期在同

一医疗机构同时进行供受体手术,来减少子宫的离体保存时间。此外,研究子宫 IRI 的病理生理机制并探索 IRI 标记物,从而开发靶向药物来调节或限制这些损伤。

一些抗氧化剂、免疫抑制药物以及佐剂等在于宫缺血模型中被研究发现有预防和治疗子宫 IRI 的作用,但这些药物是否对 UTx 中 IRI 有效尚需研究明确。此外,有研究发现在大鼠宫腔粘连模型中,脐带间充质干细胞<sup>[40]</sup>可通过抑制纤维化和炎症反应以及增强子宫内膜细胞增殖和血管重塑,来修复子宫内膜损伤和恢复生育能力。最近的研究表明,外泌体是间充质干细胞发挥作用的重要机制,可否将间充质干细胞或外泌体应用于 UTx 中来减轻子宫组织 IRI 还需进一步研究。

已报道的大动物子宫 IRI 研究模型中有很多是通过单纯夹闭血管模拟的,这与 UTx 中的缺血情况存在区别。合适的动物模型对 UTx 中 IRI 的机制研究至关重要。而大动物以及灵长类的 UTx 模型对实验条件要求较高,手术难度大,费用昂贵,且伦理审核流程复杂。小鼠的基因组明确且可行大数量的研究,因此建立简单高效的小鼠 UTx 模型很有必要。目前有关小鼠 UTx 模型仅有瑞典团队建立的小鼠腹部 UTx 模型,手术难度依然很高,鲜有其它团队能实现。总之,建立和优化更佳的小鼠 UTx 模型有助于子宫移植中的缺血再灌注损伤的系统深入研究,可推进子宫移植的发展。

#### 参考文献

- [1] Brannstrom M, Dahm Kahler P, Greite R, et al. Uterus transplantation; a rapidly expanding field [J]. *Transplant*, 2018, 102 (4) : 569-577
- [2] Tummers P, Goker M, Dahm-Kahler P, et al. Meeting report: first state-of-the-art meeting on uterus transplantation [J]. *Transplant*, 2019, 103 (3) : 455-458
- [3] Birnbaum Y, Ye Y, Rosanio S, et al. Prostaglandins mediate the cardioprotective effects of atorvastatin against ischemia-reperfusion injury [J]. *Cardiovasc Res*, 2005, 65 (2) : 345-355
- [4] Racho El-Akouri R, Wranning CA, Molne J, et al. Pregnancy in transplanted mouse uterus after long-term cold ischaemic preservation [J]. *Hum Reprod*, 2003, 18 (10) : 2024-2030
- [5] Wranning CA, Akhi SN, Diaz-Garcia C, et al. Pregnancy after syngeneic uterus transplantation and spontaneous mating in the rat [J]. *Hum Reprod*, 2011, 26 (3) : 553-558
- [6] Diaz-Garcia C, Akhi SN, Martinez-Varea A, et al. The effect of warm ischemia at uterus transplantation in a rat model [J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2013, 92 (2) : 152-159
- [7] Wranning CA, El-Akouri RR, Lundmark C, et al. Auto-transplantation of the uterus in the domestic pig (*Sus scrofa*): Surgical technique and early reperfusion events [J]. *J Obstet Gynaecol Res*, 2006, 32 (4) : 358-367
- [8] Barun S, Ozat M, Gungor T, et al. The use of a prostacyclin analog, iloprost, as an adjunct to uterus preservation with histidine-tryptophan-ketoglutarate solution [J]. *Transplant Proc*, 2011, 43 (5) : 1998-2003
- [9] Wranning CA, Marcickiewicz J, Enskog A, et al. Fertility after autologous ovine uterine-tubal-ovarian transplantation by vascular anastomosis to the external iliac vessels [J]. *Hum Reprod*, 2010, 25 (8) : 1973-1979
- [10] Wei L, Xue T, Yang H, et al. Modified uterine allotransplantation and immunosuppression procedure in the

- sheep model[J]. *PLoS One*, 2013, 8(11): e81300
- [11] Tricard J, Ponsonnard S, Tholance Y, et al. Uterus tolerance to extended cold ischemic storage after auto-transplantation in ewes[J]. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*, 2017, 214: 162-167
- [12] Padma AM, Truong M, Jar-Allah T, et al. The development of an extended normothermic ex vivo reperfusion model of the sheep uterus to evaluate organ quality after cold ischemia in relation to uterus transplantation[J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2019, 98(9): 1127-1138
- [13] Tardieu A, Chazelas P, Faye PA, et al. Changes in the metabolic composition of storage solution with prolonged cold ischemia of the uterus[J]. *J Assist Reprod Genet*, 2019, 36(6): 1169-1178
- [14] Enskog A, Johannesson L, Chai DC, et al. Uterus transplantation in the baboon: methodology and long-term function after auto-transplantation [J]. *Hum Reprod*, 2010, 25(8): 1980-1987
- [15] Johannesson L, Enskog A, Dahm-Kahler P, et al. Uterus transplantation in a non-human primate: long-term follow-up after autologous transplantation [J]. *Hum Reprod*, 2012, 27(6): 1640-1648
- [16] Kisu I, Mihara M, Banno K, et al. A new surgical technique of uterine auto-transplantation in cynomolgus monkey: preliminary report about two cases[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2012, 285(1): 129-137
- [17] Kisu I, Umene K, Adachi M, et al. Allowable warm ischemic time and morphological and biochemical changes in uterine ischemia/reperfusion injury in cynomolgus macaque: a basic study for uterus transplantation [J]. *Hum Reprod*, 2017, 32(10): 2026-2035
- [18] Wranning CA, Molne J, El-Akouri RR, et al. Short-term ischaemic storage of human uterine myometrium-basic studies towards uterine transplantation [J]. *Hum Reprod*, 2005, 20(10): 2736-2744
- [19] Del Priore G, Stega J, Sieunarine K, et al. Human uterus retrieval from a multi-organ donor [J]. *Obstet Gynecol*, 2007, 109(1): 101-104
- [20] Gauthier T, Piver P, Pichon N, et al. Uterus retrieval process from brain dead donors [J]. *Fertil Steril*, 2014, 102(2): 476-482
- [21] Sieunarine K, Lindsay I, Ungar L, et al. Cold ischaemic preservation of human uterine tissue [J]. *Int Surg*, 2008, 93(6): 366-372
- [22] Brannstrom M, Johannesson L, Bokstrom H, et al. Live-birth after uterus transplantation [J]. *Lancet*, 2015, 385(9968): 607-616
- [23] Wei L, Xue T, Tao KS, et al. Modified human uterus transplantation using ovarian veins for venous drainage: the first report of surgically successful robotic-assisted uterus procurement and follow-up for 12 months [J]. *Fertil Steril*, 2017, 108(2): 346-356 e341
- [24] Testa G, McKenna CJ, Gunby RT Jr, et al. First live birth after uterus transplantation in the United States [J]. *Am J Transplant*, 2018, 18(5): 1270-1274
- [25] Ejzenberg D, Andraus W, Baratelli Carelli Mendes LR, et al. Livebirth after uterus transplantation from a deceased donor in a recipient with uterine infertility [J]. *Lancet*, 2019, 392(10165): 2697-2704
- [26] Wranning CA, Dahm-Kahler P, Molne J, et al. Transplantation of the uterus in the sheep: oxidative stress and reperfusion injury after short-time cold storage [J]. *Fertil Steril*, 2008, 90(3): 817-826
- [27] Aslan M, Erkanli Senturk G, Akkaya H, et al. The effect of oxytocin and Kisspeptin-10 in ovary and uterus of ischemia-reperfusion injured rats [J]. *Taiwan J Obstet Gynecol*, 2017, 56(4): 456-462
- [28] Sahin S, Ozakpinar OB, Ak K, et al. The protective effects of tacrolimus on rat uteri exposed to ischemia-reperfusion injury: a biochemical and histopathologic evaluation [J]. *Fertil Steril*, 2014, 101(4): 1176-1182
- [29] Sahin Ersoy G, Kurek Eken M, Cevik O, et al. Mycophenolate mofetil attenuates uterine ischaemia/reperfusion injury in a rat model [J]. *Reprod Biomed Online*, 2017, 34(2): 115-123
- [30] Kwiatkowska J, Wasowska B, Gilun P. Expression of hypoxia inducible factor 1alpha and antioxidant enzymes: Superoxide dismutases-1 and -2 in ischemic porcine endometrium [J]. *Reprod Biol*, 2017, 17(3): 289-293
- [31] Saso S, Clancy NT, Jones BP, et al. Use of biomedical photonics in gynecological surgery: a uterine transplantation model [J]. *Future Sci OA*, 2018, 4(4): FSO286
- [32] Okazaki M, Matsuyama T, Kohno T, et al. Induction of epithelial cell apoptosis in the uterus by a mouse uterine ischemia-reperfusion model: possible involvement of tumor necrosis factor-alpha [J]. *Biol Reprod*, 2005, 72(5): 1282-1288
- [33] Brannstrom M, Johannesson L, Dahm-Kahler P, et al. First clinical uterus transplantation trial: a six-month report [J]. *Fertil Steril*, 2014, 101(5): 1228-1236
- [34] Brucker SY, Brannstrom M, Taran FA, et al. Selecting living donors for uterus transplantation: lessons learned from two transplantations resulting in menstrual functionality and another attempt, aborted after organ retrieval [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2018, 297(3): 675-684
- [35] Flyckt R, Kotlyar A, Arian S, et al. Deceased donor uterine transplantation [J]. *Fertil Steril*, 2017, 107(3): e13
- [36] Agarwal A, Murdock P, Fridell JA. Comparison of histidine-tryptophan ketoglutarate solution and University of Wisconsin solution in prolonged cold preservation of kidney allografts [J]. *Transplant*, 2006, 81(3): 480-482
- [37] Ugurlu T, Ozogul C, Saribas GS, et al. The effect of antioxidants on angiogenesis in uterine transplantation [J]. *J Obstet Gynaecol*, 2018, 38(3): 382-387
- [38] Atalay YO, Aktas S, Sahin S, et al. Remifentanyl protects uterus against ischemia-reperfusion injury in rats [J]. *Acta Cir Bras*, 2015, 30(11): 756-761
- [39] Dittrich R, Beckmann MW, Mueller A, et al. Uterus cryopreservation: maintenance of uterine contractility by the use of different cryoprotocols [J]. *Reprod Domest Anim*, 2010, 45(1): 86-91
- [40] Zhang L, Li Y, Guan CY, et al. Therapeutic effect of human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells on injured rat endometrium during its chronic phase [J]. *Stem Cell Res Ther*, 2018, 9(1): 36

(收稿日期 2019-07-11)