

子宫移植动物模型的手术研究进展

刘宇 张英 华克勤

【摘要】 随着微创缝合技术的进步和免疫学研究的进展, 子宫移植技术已取得显著的临床进展。目前, 国内外已成功开展近 40 余例人体子宫移植手术并获得 12 名活产分娩的健康新生儿, 这表明子宫移植技术已成为重建子宫性不孕女性个体生殖能力的重要手段。国际妇产科联盟 (FIGO) 指南规定, 各医疗单位在开展人类子宫移植术前必须具有动物方面的基础实验研究经验, 但如何选择合适的子宫移植动物模型值得探讨。本文对不同动物的子宫移植模型建立方法及移植结局进行综述。

【关键词】 子宫移植; 动物模型; 子宫性不孕; 移植免疫; 免疫排斥反应; 免疫抑制治疗; 自体移植; 同种异体移植; 妊娠

【中图分类号】 R617, R711.74 **【文献标志码】** A **【文章编号】** 1674-7445 (2018) 06-0013-06

子宫是女性个体的重要生殖器官, 但世界范围内仍有 3%~5% 的患者罹患子宫性不孕, 包括先天性无子宫、子宫发育不良或因子宫肌瘤、子宫恶性肿瘤、产后出血等病因行子宫切除术者^[1]。目前, 收养是这类人群获取后代的一种方式, 但收养获得的后代一般与不孕夫妻双方无血缘关系。代孕技术作为另一项选择方案, 虽然可以帮助无子宫患者拥有遗传学子女, 但法国、挪威、瑞典、中国等国家禁止代孕, 且受到宗教、法律、文化及自身观念的影响, 部分患者拒绝通过代孕技术获取后代^[2]。因此, 子宫移植成为子宫性不孕患者拥有遗传学子女的重要手段。

目前, 子宫移植的动物和临床研究在各国相继开展。现有的动物实验和临床人体案例已验证了子宫移植的可能性和可行性, 且大鼠、兔及羊的同种异体子宫移植已实现术后妊娠或分娩^[3-5]。国内外截止目前共已实施近 40 余例人体子宫移植, 其中瑞典团队开展的人体子宫移植临床研究已成功活产 9 名新生儿, 美国活产分娩 2 例, 巴西 1 例, 共 12 名新生儿^[6]。

国内子宫移植进展较慢, 尽管空军军医大学西京医院已于 2014 年完成国内首例人类同种异体子宫移植^[7], 但尚未见成功妊娠报道。与国外基础研究相比, 国内子宫移植的动物实验开展较少, 可供参考的子宫移植经验有限^[8-9]。因此, 本文就国内外不同动物的子宫移植模型建立方法及移植结局进行综述, 期望为医疗机构开展人体子宫移植的

前期基础实验研究提供参考。

1 小鼠子宫移植

小鼠实验模型体型小、来源广泛、易饲养、繁殖周期短, 同时解剖、免疫和遗传信息明确, 是基础医学研究中最常用的实验动物, 可选用 8~10 周性成熟小鼠。2002 年, Racho El-Akouri 等^[10]首次通过血管灌注模型详细描述小鼠内生殖器血管的分布, 并将同基因型供体的右侧子宫角、宫体、宫颈进行移植研究, 右侧子宫血管连接的主动脉、腔静脉切除后端侧吻合至受体的主动脉及腔静脉, 供体右侧子宫异位移植到受体盆腔, 子宫颈造瘘于腹壁以便排出黏液, 但移植术后受体存活率和子宫存活率仅为 38% 和 25%, 经过 21 只操作实践后受体存活率和子宫存活率提高至 71% 和 87%。该团队的后续研究指出, 小鼠子宫可耐受 24 h 冷缺血, 移植术后 2 周予以胚胎移植, 异位移植子宫组和原位子宫组均成功妊娠, 且两组妊娠率以及后代出生后生长曲线无统计学差异^[11]。

El-Akouri 等^[12]首次尝试同种异基因小鼠的子宫移植, 以 Balb/c 小鼠为供体, C57BL/6 小鼠为受体, 移植术后第 5 日子宫即出现肉眼可见的充血样外观, 术后 10~15 d 进展为重度炎症反应, 最终于术后 28 d 出现坏死和纤维化。镜下病理提示 T 淋巴细胞由子宫肌层浸润至子宫内黏膜层, 因此子宫并非免疫特惠器官, 同种异体移植需要予以免疫

DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2018.06.013

基金项目: 上海市级医院新兴前沿技术联合攻关项目 (SHDC12015117)

作者单位: 200090 上海, 复旦大学附属妇产科医院

作者简介: 刘宇, 女, 1990 年生, 博士, 研究方向为妇科肿瘤、微创治疗, Email: liuyu160046@126.com

通讯作者: 华克勤, 女, 博士, 教授, 主任医师, 研究方向为生殖内分泌、妇科肿瘤及妇科微创医学, Email: huakeqin@126.com

抑制治疗。

小鼠的双角子宫型生殖道模型有利于通过子宫异位移植建立自身对照,但小鼠的血管通常不超过1 mm,即使供体的血管分离至肾动脉上方的主动脉及腔静脉水平,其直径也仅0.7 mm和1.5 mm,因此术中常需使用11-0的血管缝合线,操作难度大,手术时间相对过长,动物可因不易耐受失血而死亡。血管的通畅吻合是保证移植子宫存活的首要条件,目前国内尚无小鼠子宫移植动物模型报道,但国外小鼠子宫移植研究的成功开展为猪、狗、羊等大动物子宫移植模型建立了研究基础,证明了子宫移植的可行性。

2 大鼠子宫移植

大鼠子宫移植多采用10~12周性成熟SD或Wistar大鼠。大鼠同为Y型双角型子宫,子宫血供主要来源于双侧髂内动脉的子宫动脉分支,静脉回流至同侧髂内静脉。大鼠的髂总动、静脉直径约0.8、1.0 mm,主动脉直径约1.3 mm,而腔静脉直径约1.8 mm。与小鼠比较,大鼠内生殖器解剖结构更清晰,显微操作相对容易,学习曲线较快到达平台期,同时模型容易掌握和复制,是良好的子宫移植动物模型。Lee等^[13]于1995年首次报道了大鼠子宫输卵管卵巢移植,主动脉和腔静脉水平离断供体血管,端侧吻合至受体的主动脉和腔静脉,同基因型大鼠术后存活长达6个月,但异基因大鼠子宫移植术后第5日出现子宫水肿,术后10 d进展为重度出血性水肿,子宫失活的主要原因是未予以免疫抑制剂。

为进一步排除免疫因素的干扰,探索移植血管的选择和血管吻合技术对于移植子宫存活的影响。Ilie等^[14]使用近交系的Lewis大鼠行异体子宫移植,但动物手术存活率不足30%,主要由于手术医师缺乏显微外科缝合技术所致,手术医师于6~40倍镜下行显微缝合训练后,移植子宫存活率高达80%。由此可见,大鼠子宫移植的学习曲线和其他微创外科缝合的学习曲线无异,即至少需要练习30只以后方可获得满意的动物手术存活率(>70%)。

大鼠是国内子宫移植较常用的动物模型。何晓英等^[15]建立了同种异体大鼠的子宫异位移植模型,术后移植子宫成功率高达83%。但同种异体大鼠子宫移植术后第2日即出现嗜酸粒细胞增多及淋巴细胞浸润,术后5 d出现子宫水肿、淤黑直至血管闭塞,反应符合急性排斥反应规律。其后该团队进一步使用同种异体的Wistar大鼠建立子宫原位移植模型,术后移植子宫成功率为88.7%。因此,对于大鼠而言,子宫移植模型的可重复性高。

关于同种异体大鼠子宫移植术后的免疫用药问题,研究指出术后第1日开始每日肌肉注射环孢素10 mg/kg可有效抑制子宫移植的急性排斥反应^[15]。而他克莫司在发挥免疫抑制作用的同时还可以通过抗炎和抗氧化作用来防止缺血-再灌注对于子宫组织损伤。

大鼠主动脉和腔静脉直径均不足2 mm,属于显微小血管,手术医师需经过6个月的显微外科训练才能熟练掌握。

因此显微缝合训练和娴熟的外科缝合技术是建立稳定的子宫移植动物模型的前提和保障。

3 兔子宫移植

兔的生殖结构为双子宫双宫颈单阴道,兔子宫移植常采用5~6月龄性成熟的新西兰大白兔。1964年有学者报道通过网膜固定术实现兔、狗和羊自体子宫移植术后妊娠,其结果值得商榷,因为后续研究并未能通过非血管化子宫移植重复这一妊娠结局。1986年,Confino等^[16]通过腹膜固定术进行兔子宫移植,拟通过阔韧带的血管再生提供移植子宫的血供,结果显示单侧自体子宫移植术后仅1只兔的子宫存活超过72 h,移植体失活的主要原因为阴道来源的感染,改行宫颈上子宫切除术式后子宫存活率提升至75%。4只异体子宫移植因未予以免疫抑制剂而全部失败,另6只虽然予以环孢素抑制免疫排斥反应,但仍有3只出现腹腔脓肿,无1只成功妊娠,因此阴道的消毒以及合理使用免疫抑制剂对于保证移植子宫存活至关重要。

基于前者的实验基础,后续研究改行双侧子宫整体移植。由于血管直径较细,术后容易发生栓塞,因此研究者开始积极探索大血管补片,同时模拟临床多器官捐献者的器官获取过程。Sieunarine等^[17]首次尝试使用人、猪和兔的大血管补片行异体子宫移植,结果验证了大血管补片的可行性,并于后续的6只异体子宫移植中实现了100%手术存活率且均未见血管栓塞。近年来,兔子宫移植模型均使用大血管补片作为移植血管,Saso等^[18]于2014年开展了5只兔同种异体子宫移植,虽然5只均移植成功,但3只受体于术后4 d内死亡,仅2只实现长期存活(>3个月),术后8周开始自然配种均未能成功受孕。因此,大血管补片用于兔子宫移植是可行的,但术后自然受孕较困难,而经腹胚胎移植术是推荐使用的切实可行的受孕方式^[4]。然而,此团队后续进行的9只同种异体子宫移植的动物手术存活率为56%,术后长期存活仅1只,可见兔子宫移植模型的学习曲线较为陡峭。

兔无发情期,不便于术后评估生殖力的恢复情况,但雌兔可有性欲活动期表现且其一年四季均可繁殖,属于刺激性排卵动物,性周期仅8~15 d。因此兔可作为非人灵长类子宫移植模型前的过渡动物模型。

4 狗子宫移植

狗子宫移植常采用280~400日龄性成熟的比格犬。狗易于驯养,体型较大,双角子宫结构清晰,是子宫移植模型中较早使用的动物,常需要子宫、输卵管及卵巢整体移植以保证术后生殖功能。

Eraslan等^[19]首次于1966年报道了狗自体子宫移植术后成功妊娠的案例,术后累计妊娠率为11%。由于术中并未完全切除内生殖器,因此无法排除阴道侧支血管对于子宫血供的影响,另外该模型使用常温灌注液行原位灌注,与临床的4℃器官保存液体外灌注存在较大差异,并不能

较好地模拟临床子宫移植。关于移植子宫的血供问题,有学者于狗模型上尝试使用网膜固定术恢复子宫血供,但网膜固定术不足以提供移植子宫的血供,必须吻合血管。

回迎春和张为远^[20]于21世纪初期就8只雌犬行供体、受体子宫互换移植,结果无1只实现长期存活,5只围手术期死亡,3只存活超过24h,但无1只存活超过48h,麻醉与出血是实验失败的主要原因,因此实验动物质量控制以及实验设施条件的控制对于保证实验质量至关重要。另外,为保证吻合血管直径和弹性相近,建议供体和受体体质量差异不超过20%。沈芸^[21]进行的比格犬自体子宫移植结果显示,术后血管短时通畅率为100%,子宫存活4只,同时证明了子宫动脉上行支及其伴行静脉作为移植血管的可行性,无需分离至盆腹腔深部的腹主动脉和腔静脉,减少了膀胱坏死和后肢截瘫的风险,为同种异体互为供体、受体的子宫移植模型建立了基础。另外,该研究的另一创新点不同于常规器官移植的血管吻合步骤,本研究优先吻合一侧动脉,开放动脉数分钟后吻合同侧静脉,可有效缩短子宫的缺血时间。该团队后续报道已成功实现移植子宫的自然受孕和经阴道分娩^[22]。

需要注意的是狗实验动物模型应慎用或禁用肝素钠,为避免肝素钠使用不当导致的出血死亡,可使用低分子右旋糖酐抗凝保证子宫自体移植后的存活率。至于低分子肝素对于狗子宫移植模型的疗效和安全性则有待更多研究和评估。另外,狗生殖器血管的特点是:狗子宫动脉上行支直径约1mm,较卵巢动脉稍粗;伴行静脉直径约1.5mm,血管周围结缔组织和脂肪组织较多,难以分离,吻合难度大;阴道旁动脉直径不足1mm,静脉约2mm,位于盆腔深部,血管壁薄弱,手术吻合难度增加。鉴于狗发情周期长,平均一年两次,不便于观察和随访术后子宫存活情况,必要时可人工使用药物诱导发情,以便于通过观察受体外生殖器变化和阴道分泌物情况,评估移植卵巢的功能。

由于基因型不易确定且纯系动物不易获得,现已较少使用狗子宫移植模型。

5 羊子宫移植

羊子宫移植常采用1~2岁龄的性成熟羊,适当推迟至体成熟或3~4岁龄也可。羊为双角子宫,双侧宫角长10~12cm,子宫体长2cm,子宫颈长4cm,羊的子宫大小及内生殖器脉管走行和成年女性的子宫相似,因此是良好子宫移植动物模型。

Dahm-Kähler等^[23]首次报道了7只羊单侧子宫自体原位移植,留取子宫动脉和子宫卵巢静脉端侧吻合至髂外血管,结果5只成功实现再灌注,证明单侧血管吻合对于自体子宫移植的存活是可行的,这种移植方式的可行性在后续研究得到进一步证实并实现妊娠和分娩^[24]。而此团队前期使用猪作为子宫移植模型的成功率不足20%^[25]。这一单侧子宫移植模式有效缩短了子宫周围血管和脂肪的分离时间,同时利于完成灌注。随着免疫抑制剂的应用,Ramirez等^[26]

于2008年成功构建了羊同种异体子宫移植,研究指出羊子宫供血动脉分为子宫内外侧动脉,而子宫外侧动脉粗大可作为移植血管,同时伴行子宫外侧动脉的静脉为子宫静脉,术中子宫动静脉分别端端吻合至受体子宫动静脉,术后予以环孢素+氢化可的松免疫抑制方案,术后6个月探查子宫发现60%(6/10)子宫存活,子宫大小及内膜活组织检查(活检)均未见异常,且未见血管栓塞。此移植方式不涉及供体的大血管分离,保证了供体的术后存活。该团队后续报道通过胚胎移植实现了同种异体子宫移植术后的妊娠和分娩。

子宫移植的关键步骤在于血流重建,目前成熟的人体移植方案为供体的子宫动静脉和受体的髂外动静脉相应吻合,但动物模型中多根据实际血管的直径选择血管,子宫卵巢静脉常因为位置表浅且管径粗大而被用为移植血管。为充分模拟临床人体子宫移植,Andraus等^[27]使用子宫动静脉端侧吻合至髂外动静脉,结果均成功但其并未提供研究终点标准和长期随访的数据。而其他学者也并未能顺利重复这一模型,在其中1只选择子宫动静脉作为移植血管的过程中因血管过细未能实现顺利吻合,因此建议移植术前行CT血管成像或腹腔镜评估子宫血管直径,以免吻合失败。Wei等^[28]使用此种端端吻合的模式行同种异体子宫移植,结果70%(7/10)的受体实现长期存活,其中2只顺利出现发情周期。为探索大血管吻合的可行性和减少栓塞的风险,更好地模拟人类脑死亡器官捐献者的子宫获取流程,2011年,Gauthier等^[29]将供体主动脉和腔静脉端侧吻合至受体的髂外动静脉,手术成功率60%(6/10),但术后供体均出现栓塞。后期英国学者的羊自体移植模型进一步改良了血管吻合模式,将髂内动静脉端侧吻合至自体的髂外动静脉,血管吻合成功3只(3/5)^[30]。

综上所述,对于羊子宫移植而言,使用大血管补片并不能增加血管吻合成功率且容易发生扭转和栓塞。另外,羊作为子宫移植动物模型的缺点在于羊为反刍动物,其特殊的多室胃结构影响口服免疫抑制剂的吸收,不利于给药和血药浓度的检测,因此不建议使用此模型用于同种异体子宫移植的研究^[29]。羊无法行血型配型,其用于同种异体的子宫移植模型尚存在挑战。

6 猪子宫移植

猪子宫移植常采用1~2岁的成年长白猪/大白猪和8~13月龄的小型猪。猪的子宫和羊相似,为双角子宫,但猪的宫颈并非独立结构,和阴道直接相连,长达10cm,子宫体长5cm,与两侧宫角相连,盘曲折叠的宫角长达1.5m延长至输卵管部。子宫动脉为猪子宫的主要供血动脉但直径仅0.2mm,子宫静脉直径约0.3mm。因此,猪作为子宫移植动物模型的主要缺点在于血管吻合困难和难以实现有效灌注。

猪宫体大、宫角长,整个移植组织块较大,留取的血管蒂难以实现子宫的充分灌注。2006年,Wraning等^[25]

就 19 只猪行自体子宫移植, 端端吻合子宫动静脉, 但仅 7 只实现良好的子宫体外冷灌注, 子宫移植模型的成功率不足 20%。为弥补子宫血管过细导致吻合口栓塞的问题, 2009 年, Avison 等^[31]首次尝试使用大血管行猪异体异位子宫移植, 保留供者双侧子宫动静脉和卵巢动静脉, 离断至腔静脉和肝下动脉水平, 端侧吻合至受体的肾下动脉和腔静脉, 阴道残端造口于右下腹, 术后予以免疫抑制剂维持, 动物存活率为 50%。李卫平^[32]就 4 只成年雌性长白山猪行自体子宫移植, 共存活 3 只, 其中 1 只实现术后长期存活。表明子宫动静脉端侧吻合至髂外动静脉是可行的。端端吻合术后栓塞发生率高于端侧吻合, 可能与血管内壁暴露缝线较多有关。

为了保证血管吻合成功, 自髂内动脉分支起始处离断血管可维持一定的管径和血流量, 但猪子宫血管管径和走行变异较大, 因此模型的可重复性差、制备成功率低且动物围手术死亡率高, 不推荐使用猪作为子宫移植动物模型。

7 非人灵长类子宫移植

非人灵长类子宫移植常采用 4~10 岁体成熟的动物。非人灵长类动物在生殖解剖和生殖周期最接近人类, 是国际妇产科联盟 (the International Federation of Gynecology and Obstetrics, FIGO) 伦理文件中推荐使用的子宫移植模型^[1]。然而, 灵长类动物价格昂贵、遗传背景复杂, 符合国家标准的实验场地有限, 另外由于来源有限、动物相关伦理审核较为严格且生殖周期较长, 现有研究很少直接使用非人灵长类动物作为子宫移植模型。

7.1 狒狒子宫移植

狒狒的子宫大小约人类子宫的 50%, 重量约人类子宫的 20%。2002 年, 首次开展人类子宫移植的沙特阿拉伯团队就 16 只狒狒行自体子宫移植, 结果显示子宫动静脉的端端吻合术后高达 75% 血管出现栓塞, 改行子宫动静脉端侧吻合至髂内动静脉, 术后血管通畅率高达 90%, 进一步揭示了端侧吻合对于子宫血管吻合的优越性。后续的动物模型解剖发现狒狒子宫的回流静脉主要是卵巢静脉和阴道静脉而非子宫静脉, 研究证实狒狒子宫移植中单用卵巢静脉可以实现移植子宫术后的静脉回流。这一发现为人类子宫移植提供了重要参考, 即对于绝经后女性以及多器官捐献者, 使用位置表浅且粗大的卵巢静脉对于维持移植子宫活力是可行的, 国内外的人体子宫移植案例也证实了卵巢静脉的可行性。2012 年有学者进一步改良以腔静脉为大血管补片端侧吻合至自体的髂外静脉, 结果显示受体术后存活率为 66%, 且 60% 的受体术后出现月经来潮^[33]。因此高水平的血管吻合技术对于动物存活和子宫生殖力恢复有重要作用。

Johannesson 等^[34]尝试就 18 只狒狒行同种异体原位子宫移植, 使用髂内动脉和卵巢静脉端侧吻合至髂外动静脉, 结果受体于术后 1 周内均出现免疫排斥反应, 其中 10 只接受免疫抑制治疗方案, 50% 的受体出现性周期但无月经来

潮, 再次探查仅 1 只子宫形态正常。因此, 非人灵长类动物的最优免疫抑制方案值得进一步研究, 以实现妊娠和分娩。另一项狒狒同种异体子宫移植的研究, 将供体的主动脉和腔静脉端侧吻合供体受体的主动脉和腔静脉, 83% 实现术后长期存活, 2 只重现发情周期^[35]。因此大血管补片用于非人灵长类子宫移植也是可行的。

7.2 食蟹猴子宫移植

食蟹猴是非人灵长类动物模型最常使用的动物, 且已有成熟的体外受精-胚胎移植方案, 具有子宫移植术后技术辅助妊娠的优势, 但其体型较狒狒小, 且血管较细, 血管吻合难度较大。

子宫血流不足可能导致早产、胎儿宫内发育迟缓, 因此子宫移植术后保持良好血供至关重要。2012 年 Kisu 等^[36]使用吲哚菁绿荧光显像技术探索了不同血管对于食蟹猴子宫血供的影响, 结果表明单侧子宫血管即可支持食蟹猴子宫的血供。回流静脉对于保证器官灌注具有重要意义, 但保留所有静脉分支导致手术时间延长, 且各血管分支灌注压力不足易致术后栓塞。此外, 食蟹猴子宫深静脉位于子宫膀胱韧带周围, 位置深且易出血。Kisu 等^[37]指出对于食蟹猴而言, 分离获取子宫卵巢静脉的手术时间远远短于分离获取子宫静脉的时间, 推荐在食蟹猴子宫移植模型中使用子宫卵巢静脉。但留取子宫卵巢静脉作为移植血管可影响供体卵巢的血供和功能。为进一步增加静脉回流量, 临床中也可将供体的卵巢静脉吻合至子宫静脉后再端侧吻合至受体的髂外静脉。尽管食蟹猴子宫静脉位置深且管径细小, 但 Kisu 等^[37]成功进行 2 只食蟹猴自体子宫移植, 使用子宫动静脉作为移植血管, 结果 1 只实现长期存活, 术后 40 d 再次探查见正常颜色的红润子宫, 超声下见子宫内膜且术后已恢复月经周期。

关于各血管分支对于子宫血管和移植后活力的影响, 随着不同模型而各有差异, 结果不完全一致。2016 年 Obara 等^[38]建立食蟹猴同种异体子宫移植模型 4 只, 1 只端侧吻合单侧髂血管, 1 只端侧吻合两侧髂血管, 2 只以主动脉和腔静脉作为移植血管, 结果显示 4 只移植子宫均灌注良好, 使用免疫抑制治疗方案, 4 只受体均存活超过 90 d。因此, 对于食蟹猴子宫移植模型而言, 子宫静脉和子宫卵巢静脉对于维持移植子宫的灌注均可行, 可结合术中所见的血管管径和走行以及操作难度选择合适的血管。虽然已有报道指出单侧子宫动脉和静脉可满足妊娠期子宫的血供, 且实现活产分娩^[39], 但由于该模型是妊娠前夹闭单侧子宫动静脉并未完全切断对侧血管, 并不能完全模拟子宫移植的血管吻合过程, 且不排除侧支循环新生血管的影响, 因此仍建议尽量吻合移植子宫的双侧子宫动静脉。另一项食蟹猴自体子宫移植的研究也指出食蟹猴子宫血供主要来源于子宫动脉而不是卵巢动脉, 对于子宫移植而言至少需要保留 3 条血管即双侧子宫动脉和单侧卵巢静脉以满足妊娠和分娩需要。

余萍^[40]使用食蟹猴行自体子宫移植的实验研究, 4 只

食蟹猴 1 只术中死亡, 其余 3 只存活 1 个月以上, 证实了子宫卵巢静脉作为回流血管的可行性。王沂峰等^[41]在进行人体子宫移植前已开展非人灵长类动物实验, 对 6 只食蟹猴的自体子宫原位移植实验指出显微镜下缝合血管的成功率显著高于肉眼直视下吻合移植血管。食蟹猴自体子宫移植模型的成功构建证明了国内已具备开展非人灵长类子宫移植的水平, 但其尚无术后成功妊娠的报道, 因此非人灵长类动物的同种异体子宫移植模型值得进一步探索。

8 总结与展望

子宫移植不同于其他实体器官移植, 其主要目标为实现移植后分娩, 为子宫性不孕患者获取遗传学后代的重要方式。FIGO 伦理指南规定在临床试验前必须开展相关动物实验, 尤其是大动物模型实验。但子宫来源、血管的选择和吻合策略以及同种异体的免疫排斥问题有待及进一步研究。目前子宫移植模型使用的动物主要有小鼠、大鼠、兔、狗、猪、羊及非人灵长类动物, 指南推荐使用大动物模型, 但非人灵长类动物实验的伦理审核流程复杂且费用昂贵, 而生物工程材料重建子宫的研究方兴未艾, 有望优化子宫来源并减少移植术后免疫抑制剂的使用。综上所述, 各研究单位在开展人体子宫移植试验前应结合实验条件和团队手术资历选择最佳动物模型, 加强显微外科训练和多学科合作, 为临床人体子宫移植提供实验基础, 开拓子宫移植新时代。

参考文献:

- [1] MILLIEZ J. Uterine transplantation FIGO Committee for the ethical aspects of human reproduction and women's health[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2009, 106(3): 270. DOI: 10.1016/j.ijgo.2009.03.045.
- [2] AKAR ME. Uterus transplantation research at the cutting edge? [J]. Fertil Steril, 2013, 100(5):e39. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2013.09.022.
- [3] DÍAZ-GARCÍA C, JOHANNESSON L, SHAO R, et al. Pregnancy after allogeneic uterus transplantation in the rat: perinatal outcome and growth trajectory[J]. Fertil Steril, 2014, 102(6): 1545-1552. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2014.09.010.
- [4] SASO S, PETTS G, DAVID AL, et al. Achieving an early pregnancy following allogeneic uterine transplantation in a rabbit model[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2015, 185: 164-169. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2014.12.017.
- [5] RAMIREZ ER, RAMIREZ NESSETTI DK, NESSETTI MB, et al. Pregnancy and outcome of uterine allotransplantation and assisted reproduction in sheep[J]. J Minim Invasive Gynecol, 2011, 18(2): 238-245. DOI: 10.1016/j.jmig.2010.11.006.
- [6] FAVRE-INHOFER A, RAFII A, CARBONNEL M, et al. Uterine transplantation: review in human research[J]. J Gynecol Obstet Hum Reprod, 2018, 47(6): 213-221. DOI: 10.1016/j.jogoh.2018.03.006.
- [7] 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. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.05.039.
- [8] 回迎春. 子宫移植的动物实验研究 [D]. 吉林大学, 2005.
- [9] 张晓莉, 姚元庆, 相磊. 猕猴异体子宫移植技术的应用研究 [J]. 生殖医学杂志, 2017, 26(9): 927-931. DOI: 10.3969/j.issn.1004-3845.2017.09.014.
- [10] ZHANG XL, YAO YQ, XIANG L. Application research on the technology of uterus allotransplantation in rhesus monkey[J]. J Reprod Med, 2017, 26(9): 927-931. DOI: 10.3969/j.issn.1004-3845.2017.09.014.
- [11] RACHO EL-AKOURI R, KURLBERG G, DINDELEGAN G, et al. Heterotopic uterine transplantation by vascular anastomosis in the mouse[J]. J Endocrinol, 2002, 174(2): 157-166.
- [12] RACHO EL-AKOURI R, WRANNING CA, MÖLNE J, et al. Pregnancy in transplanted mouse uterus after long-term cold ischaemic preservation[J]. Hum Reprod, 2003, 18(10):2024-2030.
- [13] EL-AKOURI RR, MÖLNE J, GROTH K, et al. Rejection patterns in allogeneic uterus transplantation in the mouse[J]. Hum Reprod, 2006, 21(2): 436-442.
- [14] LEE S, MAO L, WANG Y, et al. Transplantation of reproductive organs[J]. Microsurgery, 1995, 16(4): 191-198.
- [15] ILIE V, ILIE V, GHETU N, et al. Assessment of the microsurgical skills: 30 minutes versus 2 weeks patency[J]. Microsurgery, 2007, 27(5): 451-454.
- [16] 何晓英, 严沁, 万小平, 等. 环孢素对同种异基因大鼠子宫移植急性排斥反应的影响 [J]. 现代妇产科进展, 2008, 17(8): 592-596. DOI: 10.3969/j.issn.1004-7379.2008.08.011.
- [17] HE XY, YAN Q, WAN XP, et al. The immunosuppressive effect of cyclosporine(CsA)in allograft uterus transplantation in rats[J]. Prog Obstet Gynecol, 2008, 17(8):592-596. DOI: 10.3969/j.issn.1004-7379.2008.08.011.
- [18] CONFINO E, VERMESH M, THOMAS W JR, et al. Non-vascular transplantation of the rabbit uterus[J]. Int J Gynaecol Obstet, 1986, 24(4): 321-325.
- [19] SIEUNARINE K, DOUMPLIS D, KUZMIN E, et al. Uterine allotransplantation in the rabbit model using a macrovascular patch technique[J]. Int Surg, 2008, 93(5): 288-294.
- [20] SASO S, HURST S, CHATTERJEE J, et al. Test of long-term uterine survival after allogeneic transplantation in rabbits[J]. J Obstet Gynaecol Res, 2014, 40(3): 754-762. DOI: 10.1111/jog.12256.
- [21] ERASLAN S, HAMERNIK RJ, HARDY JD. Replantation of uterus and ovaries in dogs, with successful pregnancy[J]. Arch Surg, 1966, 92(1):9-12.
- [22] 回迎春, 张为远. 犬同种异体子宫原位移植模型的探索性研究 [J]. 数理医学杂志, 2015, 28(5): 658-659. DOI: 10.3969/j.issn.1004-4337.2015.05.013.
- [23] HUI YC, ZHANG WY. An exploratory research on orthotopic transplantation model of allogeneic hystera of canine[J]. J Math Med, 2015, 28(5): 658-659. DOI: 10.3969/j.issn.1004-4337.2015.05.013.
- [24] 沈芸. Beagle 犬自体子宫移植实验研究单纯低温保存人类子宫组织形态学和超微结构的改变 [D]. 山东大学, 2004.
- [25] 沈芸, 王增涛, 陈子江, 等. Beagle 犬自体子宫卵巢移植动物模型的构建 [J]. 中华显微外科杂志, 2006, 29(6): 450-452. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-2036.2006.06.017.
- [26] SHEN Y, WANG ZT, CHEN ZJ, et al. Construction of autologous uterus and ovary transplantation animal model in Beagle dogs[J]. Chin J Microsurg, 2006, 29(6): 450-452. DOI: 10.3760/cma.j.issn.1001-2036.2006.06.017.
- [27] DAHM-KÄHLER P, WRANNING C, LUNDMARK C, et al. Transplantation of the uterus in sheep: methodology and early reperfusion events[J]. J Obstet Gynaecol Res, 2008, 34(5): 784-793. DOI: 10.1111/j.1447-0756.2008.00854.x.
- [28] 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. DOI: 10.1093/humrep/deq130.
- [25] 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.
- [26] RAMIREZ ER, RAMIREZ DK, PILLARI VT, et al. Modified uterine transplant procedure in the sheep model[J]. *J Minim Invasive Gynecol*, 2008, 15(3): 311-314. DOI: 10.1016/j.jmig.2008.01.014.
- [27] ANDRAUS W, EJZENBERG D, SANTOS RM, et al. Sheep model for uterine transplantation: the best option before starting a human program[J]. *Clinics (Sao Paulo)*, 2017, 72(3): 178-182. DOI: 10.6061/clinics/2017(03)08.
- [28] 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. DOI: 10.1371/journal.pone.0081300. eCollection 2013.
- [29] GAUTHIER T, BERTIN F, FOURCADE L, et al. Uterine allotransplantation in ewes using an aortocava patch[J]. *Hum Reprod*, 2011, 26(11): 3028-3036. DOI: 10.1093/humrep/der288.
- [30] SASO S, PETTS G, THUM MY, et al. Achieving uterine auto-transplantation in a sheep model using iliac vessel anastomosis: a short-term viability study[J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2015, 94(3): 245-252. DOI: 10.1111/aogs.12550.
- [31] AVISON DL, DEFARIA W, TRYPHONOPOULOS P, et al. Heterotopic uterus transplantation in a swine model[J]. *Transplantation*, 2009, 88(4):465-469. DOI: 10.1097/TP.0b013e3181b07666.
- [32] 李卫平. 自体子宫移植手术技术的应用研究 [D]. 中国人民解放军医学院, 2016.
- [33] JOHANNESSON L, ENSKOG A, DAHM-KÄHLER 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. DOI: 10.1093/humrep/des093.
- [34] JOHANNESSON L, ENSKOG A, MÖLNE J, et al. Preclinical report on allogeneic uterus transplantation in non-human primates[J]. *Hum Reprod*, 2013, 28(1): 189-198. DOI: 10.1093/humrep/des381.
- [35] TRYPHONOPOULOS P, TZAKIS AG, TEKIN A, et al. Allogeneic uterus transplantation in baboons: surgical technique and challenges to long-term graft survival[J]. *Transplantation*, 2014, 98(5): e51-e56. DOI: 10.1097/TP.0000000000000322.
- [36] KISU I, BANNO K, MIHARA M, et al. Indocyanine green fluorescence imaging for evaluation of uterine blood flow in cynomolgus macaque[J]. *PLoS One*, 2012, 7(4): e35124. DOI: 10.1371/journal.pone.0035124.
- [37] KISU I, BANNO K, MIHARA M, et al. A surgical technique using the ovarian vein in non-human primate models of potential living-donor surgery of uterus transplantation[J]. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2015, 94(9): 942-948. DOI: 10.1111/aogs.12701.
- [38] OBARA H, KISU I, KATO Y, et al. Surgical technique for allogeneic uterus transplantation in macaques[J]. *Sci Rep*, 2016, 6: 35989. DOI: 10.1038/srep35989.
- [39] KISU I, BANNO K, YANOKURA M, et al. Indocyanine green fluorescence imaging in the pregnant cynomolgus macaque: childbearing is supported by a unilateral uterine artery and vein alone? [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2013, 288(6): 1309-1315. DOI: 10.1007/s00404-013-2910-0.
- [40] 余萍. 雌性食蟹猴子宫移植的实验研究 [D]. 广州医学院, 2013.
- [41] 王沂峰, 祝颖, 余萍, 等. 食蟹猴自体子宫原位再植研究 [J]. *中华医学杂志*, 2014, 94(47): 3774-3777. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2014.47.020.
- WANG YF, ZHU Y, YU P, et al. Uterine autologous transplantation in cynomolgus monkeys: a preliminary report of 6 case[J]. *Nat Med J Chin*, 2014, 94(47): 3774-3777. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2014.47.020.

(收稿日期: 2018-07-15)

(本文编辑: 石梦辰 吴秋玲)