DOI：10.12287/j.issn.2096-8965.20240303

组织工程技术在阴道重建中的应用及进展

张雪梅[1,2,3]，夏蕾[1,2]，杜彦芳[1,2,4]，黄向华[1,2,4]*

（1.河北医科大学第二医院，河北 石家庄 050000；
2.河北省妇产科再生医学重点实验室，河北 石家庄 050000；
3.沧州市中心医院，河北 沧州 061600；
4.国家妇产疾病临床医学研究中心河北省分中心，河北 石家庄 050000）

【摘要】阴道缺损对患者造成的身心压力巨大，传统的阴道重建方法能在一定程度上恢复生理功能，但往往伴随着长治疗周期和多种并发症。随着组织工程技术的进步，其在阴道重建领域的应用展现出了解决女性生殖系统缺损的优势和潜能。本文分析了近年来组织工程在阴道重建领域的研究进展，探究种子细胞、生物材料、信号因子和动物模型的应用前景，以期为临床阴道修复提供启发和参考。

【关键词】组织工程；阴道重建；种子细胞；生物材料；信号因子；动物模型

中图分类号：R713.3　　**文献标识码：**A　　**文章编号：**2096-8965（2024）03-0020-10

Application and progress of tissue engineering technology in vaginal reconstruction

Zhang Xuemei[1,2,3], Xia Lei[1,2], Du Yanfang[1,2,4], Huang Xianghua[1,2,4]*

(1.The Second Hospital of Hebei Medical University, Shijiazhuang 050000, Hebei, China;
2.Hebei Key Laboratory of Regenerative Medicine of Obstetrics and Gynecology, Shijiazhuang 050000, Hebei, China;
3.Cangzhou Central Hospital, Cangzhou 061600, Hebei, China;
4. Hebei Branch of National Clinical Medical Research Center for Obstetrics and Gynecology Diseases, Shijiazhuang 050000, Hebei, China)

【Abstract】Vaginal defects cause immense physical and psychological stress to patients. Traditional vaginal reconstruction methods can partially restore physiological function but are often associated with long treatment periods and complications. With the advancement of tissue engineering technology, its application in vaginal reconstruction has shown significant advantages and potential in addressing female reproductive system defects. This article analyzes recent research progress in the field of tissue engineering for vaginal reconstruction, exploring the prospects of seed cells, biomaterials, signaling factors, and animal models to provide inspiration and references for clinical vaginal repair.

收稿日期：2024-08-05；**修回日期：**2024-09-05

基金项目：河北省自然科学基金项目（H2024206433）；中央引导地方科技发展资金项目-科技创新基地项目（236Z7756G）；河北省政府资助临床医学优秀人才培养项目

通信作者：黄向华（1963-），女，河北人，主任医师，教授，博士生导师，主要从事生殖道畸形方面的研究，E-mail：huangxh2022@hebmu.edu.cn

【Keywords】Tissue engineering; Vaginal reconstruction; Seed cells; Biomaterials; Signaling factors; Animal models

0 引言

在女性生殖健康领域，阴道的完好及其功能的正常对于女性的生活质量至关重要。然而，受先天性畸形、后天性损伤、肿瘤切除手术等多种因素影响，部分女性面临着阴道结构缺损或功能异常的问题[1]。在处理这些复杂病例时，医疗团队必须综合考虑患者的病情、心理状况及个人需求，以制定个性化的治疗方案。对于特殊人群如苗勒管发育不全综合征（Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome，MRKHs）等生殖道畸形的患者，美国妇产科学会（American College of Obstetricians and Gynecologists，ACOG）已经明确推荐，患者应在接受医学治疗的同时，辅以专业的心理支持和咨询服务[2]。传统的阴道修复技术虽能在一定程度上恢复阴道的解剖结构，但在实现功能恢复和满足患者期望方面，仍有诸多不足。

在此背景下，组织工程阴道重建技术应运而生，为这些患者带来了新的治疗希望。该技术融合了生物学、医学和材料学等多学科知识，运用自体或异体细胞作为种子细胞，在体外构建出具有自然形态和生理功能的阴道组织，进而移植到患者体内进行修复和重建。该技术不仅注重恢复阴道的解剖结构，更强调重建其生理功能，以期从根本上提高患者的生活质量。然而，组织工程阴道重建技术同样面临着诸多挑战。例如，如何确保获取足够数量且优质的种子细胞？如何选择合适的支架材料以模拟真实的阴道环境？如何优化体外构建流程以提高移植组织的存活率和功能？这些都是当前需要深入探讨和解决的问题。

本文旨在揭示传统阴道重建技术的局限性，并深入剖析组织工程技术在阴道重建领域的最新研究进展，以期为女性生殖健康领域带来更多的治疗选择。

1 传统阴道重建方法

1.1 非手术法

非手术法本质上是患者通过使用分级阴道扩张器，进行反复阴道顶压重建阴道，分为Frank法、Ingram法及T型带顶压法。非手术法的优点是操作简便、创伤小、费用低，成功率达90%～96%，被ACOG推荐为成年先天性阴道发育不全患者阴道重建的一线治疗方式[2]。但这类方法往往因局部疼痛、出血及治疗周期长等问题，使患者的依从性不佳。此外，这种方法形成的并非真正解剖学意义的阴道，可能会引发阴道前庭黏膜脱垂的情况。长期佩戴模具不仅加剧了患者的心理压力，模具与黏膜之间的摩擦还可能导致出血、疼痛以及泌尿系统感染等并发症[3]，限制了非手术治疗方法的应用。

1.2 手术法

手术法阴道重建的原理是在尿道与膀胱、直肠之间创建一个新的空间，并用合适的材料作为内衬重建阴道。这些材料包括大腿皮瓣、乙状结肠、羊膜、腹膜、外阴皮瓣以及胎儿皮肤等异体组织[4]。ACOG推荐，对于那些非手术方法治疗失败且有强烈手术意愿的患者，可以考虑进行阴道成形手术[2]。阴道成形手术在解剖学上通常具有较高的成功率，能够在很大程度上满足患者的整体性功能需求。然而，这类手术本质上还是“以伤疗伤”，也存在一定的损伤风险和手术并发症，如移植区的瘢痕挛缩导致阴道粘连、狭窄，移植物坏死，肠代阴道手术可能引起的肠梗阻、吻合口瘘、阴道口狭窄、阴道脱垂、异味分泌物以及癌变[3]。因此，仍需持续探索和改进阴道成形手术的方法和衬里。

2 组织工程技术

组织工程技术通过在体外构建一个包含细胞和生物材料的3D空间结构，以重建组织或器官[5]。阴道重建的组织工程主要涉及以下四个要素：种子细胞、支架材料、信号因子以及动物模型，这一综合策略为重建具有正常功能和结构的阴道提供了新的可能性。

2.1 种子细胞

2.1.1 颊黏膜细胞

颊黏膜作为组织工程材料具有显著优势，其易于获取、供区并发症少、具备黏膜上皮细胞的生物学特性，能够形成安全可靠的新生血管[6]。口腔颊黏膜与阴道黏膜类似，均为无毛、湿润、非角化的复层鳞状上皮，具有足够的弹性和强度，适合用作阴道重建的移植材料[7]。研究表明[8]，使用自体颊黏膜移植物进行阴道重建是一种可行、安全且有效的方法，该技术已成功用于解决阴道狭窄问题。此外，结合阴道内负压伤口真空治疗的自体颊黏膜移植阴道重建方法，显示出良好的移植成功率和早期

功能结果，是一种有前景的新技术[9]。

2.1.2 阴道上皮细胞

体外分离培养的自体阴道上皮细胞，可用于构建阴道上皮衬里。有商业化的人阴道黏膜模型，但这些模型使用癌细胞构建，仅能短期使用，且成本高昂[10]。因此，开发阴道上皮细胞的分离方法对于阴道重建至关重要。用绵羊阴道脱细胞基质与人类阴道上皮细胞和成纤维细胞结合，已成功构建出有激素反应性的体外组织工程阴道模型，为研究阴道组织提供了一种新颖的临床前工具[11-12]。将猪阴道上皮细胞和平滑肌细胞种植在支架上用于体内重建阴道组织，进一步证实了自体种子细胞在阴道重建中的有效性[13]。然而，在使用MRKHs患者分离的盲端阴道或阴道前庭上皮细胞构建新的阴道衬里时，观察到上皮–间质转化现象，提示在构建新阴道衬里前，需采取干预措施如基因操作诱导上皮–间质转化以防止狭窄或梗阻的复发[14]。

2.1.3 阴道平滑肌细胞

肌层对阴道的结构完整性和功能发挥着重要作用[15]。从患者外阴活检中分离出的阴道上皮细胞和肌肉细胞，种植在肠脱细胞基质上，可以制造出工程化的阴道支架，长达8年的随访表明，这种工程阴道组织在结构和功能上与天然组织相似，强调了在组织工程中同时使用上皮细胞和肌肉细胞的重要性[16]，但研究存在样本量小、成本高和感染的潜在风险等问题。近期的研究通过一种新方法分离出平滑肌细胞，将其种植在胶原支架上，并在行阴道切除的猪模型中进行了体内测试，结果显示，重建的阴道组织不仅包括阴道上皮细胞和平滑肌细胞，还有复杂的血管和神经网络[13]。

2.1.4 成纤维细胞

成纤维细胞向肌成纤维细胞的分化是软组织（阴道）伤口愈合的重要过程。细胞外基质的硬度和组成能够调节这种分化[17]。通过自组装方法，将人阴道成纤维细胞与人脐静脉内皮细胞（Human Umbilical Vein Endothelial Cells，HUVECs）共培养，可构建一种预血管化的人阴道黏膜（Human Vaginal Mucosa，HVM）组织工程模型，能形成成熟的毛细血管样网络，可提高移植物的存活率[18]。此外，将人上皮细胞和成纤维细胞共培养，并添加人单核细胞源性巨噬细胞，可以构建具有免疫能力的器官特异性三维阴道黏膜模型[19]。临床实践中，使用患者自身的成纤维细胞植入羊膜，为24例行性别置换术患者成功构建了功能性的新阴道[20]。双层结构，增强了对创伤和撕裂的抵抗力，利用羊膜和自体成纤维细胞进行阴道重建亦是一种经济有效的方法。

2.1.5 内皮细胞

构建具有功能性血管的工程组织有助于维持其活力，但这仍然是组织工程领域的一大挑战。内皮细胞和支持细胞被广泛用于构建血管网络[21]。有研究开发了一种可注射的预血管化脂肪组织（injectable Prevascularized Mature Adipose Tissue，iPAT）[22]。皮下植入后，iPAT展示出较高的细胞存活率，展现了其在实现无创软组织再生方面的潜力。Jakubowska等[18]成功构建了一种人阴道黏膜预血管化组织工程模型，将人阴道成纤维细胞与HUVECs共培养，监测体外微血管网络的形成，并在裸鼠皮下植入以评估其在体内的活力。预血管化移植物在裸鼠体内展示了更早的血管化迹象，证明了使用内皮细胞的自组装方法在促进组织工程项目向临床应用转化方面的有效性。

2.1.6 间充质干细胞

间充质干细胞主要包括脂肪间充质干细胞（Adipose Mesenchymal Stem Cells，ADSCs）、骨髓间充质干细胞（Bone Marrow Mesenchymal Stem Cells，BMSCs）和脐带间充质干细胞（Human Umbilical Mesenchymal Stem Cells，HUMSCs）等。BMSCs能定向分化为阴道相关细胞类型，并在阴道结构和功能恢复中显示出潜力[23]。全身移植的BMSCs能够归巢至手术部位并促进血管生成，可改善老年女性手术后的阴道愈合[24]。利用3D生物打印技术构建的负载BMSCs的仿生阴道支架，显示了在体内促进血管和上皮形成的潜力[25]。与BMSCs相比，ADSCs在促进细胞生存和血管生成方面表现更佳，装载ADSCs的蛋白支架能诱导阴道上皮细胞再生，促进阴道修复[26]。ADSCs对尿道括约肌缺陷再生的作用超过成肌细胞，旁分泌效应是再生过程中的关键[27]。HUMSCs能在体外分化为平滑肌细胞和成纤维细胞，并在治疗卵巢切除恒河猴阴道损伤时显示出重建受损阴道组织的潜力[28-29]。经血源性干细胞（Menstrual Blood-Derived Mesenchymal Stem Cells，MenSCs）作为一种具有高增殖性、多功能性和低免疫原性的新型间充质干细胞，可通过非侵入性方式周期性获取，在再生医学中有广阔前景[30]。

2.1.7 多能干细胞

诱导多能干细胞（induced Pluripotent Stem Cells，iPSCs）有无限自我更新的能力，能分化为几乎所有类型的细胞，在个性化细胞治疗和组织损

伤修复方面展现出极大的潜力[31]。研究表明[32]，阴道间充质可诱导iPSCs产生分层鳞状上皮，通过将iPSCs分化得到的细胞与阴道间充质结合，可以开发出模拟阴道组织的新策略。科学家已经发现一组能高敏感和特异性检测人类iPSCs衍生产品中残留iPSCs的标记基因，有助于评估iPSCs衍生产品的安全性[33]。此外，iPSCs还被用于构建功能性卵巢[34]、同源输卵管上皮结构[35]、促进子宫内膜修复[36]，以及探索子宫内膜周期性反应机制[37]的研究，展现了其在再生医学和疾病治疗中的广泛应用。

2.1.8 细胞来源外泌体

外泌体作为一种细胞间通信工具，通过传递蛋白质和遗传物质至靶细胞，发挥重要作用。由于外泌体展现出与其来源细胞相似的功能特性，且不具有免疫原性、致瘤性或血管阻塞等不良反应[38]，它们在组织再生和保护领域显示出极大的应用潜力。研究发现[39]，人多能干细胞（Pluripotent Stem Cell，PSC）来源的平滑肌祖细胞外泌体通过调节与细胞外基质（Extracellular Matrix，ECM）代谢相关的基因产物，增加了尿道和阴道中胶原蛋白和弹性蛋白的表达，可改善SUI大鼠体内尿道渗漏点压力。脐带间充质干细胞来源外泌体（Human Umbilical Mesenchymal Stem Cells-Exosomes，HUMSC-Ex）与HUMSC间接共培养对促进阴道上皮生长效果相同，HUMSC-Ex通过MicroRNA加速阴道上皮细胞生长[40]。HUMSC-Ex还能治疗卵巢切除大鼠的阴道萎缩，提供了一种无需激素的新策略[41]。将人尿源干细胞的细胞外囊泡装载于水凝胶中并移植到家兔的阴道黏膜缺损处，可促进缺损的愈合、上皮化和血管再生，为新生阴道的上皮化提供了一种有前途的方法[42]。

2.2 支架材料

2.2.1 天然衍生物

天然生物材料有良好的生物相容性，可模拟天然ECM特性，为细胞迁移、整合、分化和增殖提供合适的微环境[43]。胶原蛋白是ECM的主要成分，可整合于原生组织，激活细胞内信号系统，促进新血管的形成和宿主细胞的浸润[44]。将ADSCs和胶原支架移植到辐照大鼠阴道内，可促进阴道上皮细胞再生并改善辐射引起的阴道损伤症状[26]。有研究利用负载阴道上皮细胞和平滑肌细胞的胶原支架成功重建了猪阴道[13]。壳聚糖是从几丁质中提取的天然多糖，在伤口愈合和皮肤再生中展现出巨大的应用潜力[45]。壳聚糖水凝胶可控制念珠菌生长，抗真菌效果优于传统药物[46]。雪旺细胞（Schwann Cells，SCs）与内皮细胞（Endothelial Cells，ECs）共培养在多巴胺修饰的壳聚糖支架上，不仅促进神经节轴突的生长，而且对神经元的定向生长具有指导作用[47]。一种新型的壳聚糖–儿茶酚的生物墨水，可打印到胎牛血清培养基中，无需外部因素即可稳定，并可维持良好的细胞活性，证明了该生物墨水在体内应用中的潜力[48]。海藻酸盐是从海藻中提取的天然多糖，明胶–海藻酸钠–PVP三维生物支架具有良好的机械性能、抗菌性能，无细胞毒性，在骨组织领域具有良好的应用前景[49]。将海藻酸钠与明胶结合制作的水凝胶，可用于打印小口径血管管道，并可进行离体及在体的血管吻合，表明其作为血管移植物的潜力[50]。用阴道脱细胞基质结合明胶海藻酸钠制成生物墨水，成功打印出了3D阴道组织类似物[25]。

2.2.2 人工合成材料

人工合成材料在机械支撑力方面表现出色，但其组织相容性有限。一种新型超临界二氧化碳泡沫聚–乳酸–己内酯（supercritical carbon Dioxide Foamed Poly-L-Lactide-Co-ε-Caprolactone，sc-PLCL）三维支架被开发用于组织工程阴道重建。将人阴道上皮细胞和基质细胞植入支架后，在体外评估了其生物相容性。结果显示，scPLCL支架适合阴道上皮细胞和基质细胞的生长[51]。进一步评估了抗坏血酸2-磷酸释放支架（Ascorbic Acid 2-Phosphate Releasing Supercritically Foamed Porous Poly-L-Lactide-Co-ε-Caprolactone，scPLCLA2P）对阴道重建的影响，细胞可在支架上保持活力，并有更强的胶原生成能力，具有作为阴道组织工程支架的潜力[52]。另一项研究[53]开发并评估了一种生物相容性特性的聚乳酸–羟基乙酸/环氧化聚异戊二烯（Poly Lactic-co-Glycolic Acid/Epoxidized Polyisoprene，PLGA/PIepox）支架。接种到该支架上的阴道黏膜细胞和脂肪间充质干细胞的特性、功能和形态得以保留。De-Philippo等[54]在阴道PGA/ PLGA支架两侧播种阴道上皮细胞和平滑肌细胞，进行小鼠和兔的阴道重建术。植入后6个月，聚合物支架已完全降解，植入细胞支架的兔阴道保持通畅和宽管径，具有原生阴道组织特征。采用氧改性的可吸收纤维素膜作为机械屏障，成功为52例MRKHs患者行阴道重建术，新生阴道呈现出令人满意的生理结构[55]。

2.2.3 脱细胞基质

脱细胞基质是由细胞外基质成分组成的支架，提供机械和生化线索以促进细胞黏附、生长和分

化。常用的构建阴道组织的脱细胞材料包括小肠黏膜下基质（Small Intestinal Submucosa，SIS）、阴道基质（Acellular Vagina Matrix，AVM）、膀胱基质（Urinary Bladder Matrix，UBM）和真皮基质（Acellular Dermal Matrix，ADM）等。这些材料具有促进组织再生的优势，且不引起细胞相关的免疫反应[56]。Hou等[25]用多步脱细胞方法制作猪AVM，并利用该支架重建大鼠阴道。随后，使用AVM与明胶和海藻酸钠混合构建生物墨水，成功植入大鼠组织。打印的阴道表现出良好的血管化和上皮化，表明AVM可能包含引导干细胞向阴道特异性细胞分化的生物学线索。一种双面生物膜（Double-Sided Biomembrane，DBM）脱细胞基质用于猪全层阴道缺损的修复，能有效促进阴道的恢复[57]。并进一步证明了AVM可通过激活Wnt信号通路促进阴道再生[58]。Gomes等[59]首次利用猪脱细胞真皮基质和患者阴道处女膜黏膜碎片构建的移植物作为衬里，为患者行阴道成形术，在4年的随访中，患者表现出良好的结构和功能结果。一项研究使用脱细胞真皮基质支架生物网片为40例MRKHs患者行阴道成形术，所有患者术后均形成了解剖和功能学良好的“新阴道”[60]。然而，尽管有良好的结果，阴道缺损修复仍涉及供体的可用性、疾病传播以及移植物的长期稳定性等挑战。

2.2.4 自组装技术

自组装是指组织成分通过自发的化学或生物结合过程，在没有外源性材料辅助的情况下形成具有独特功能结构的体系，为开发适用于各种临床应用的功能性新组织提供了支持[61]。研究者利用自组装技术，使用患者自体阴道上皮细胞和基质细胞创建了生物工程阴道黏膜（Vaginal Mucosa，VM），能在裸鼠组织中存活和融入。重建组织具有良好的机械性能、分化良好的上皮、雌激素受体表达以及糖原储存功能[62]。添加内皮细胞后，可产生一个预血管化VM模型，有望应用于阴道替代和疾病建模研究[18-19]。自组装技术在其他组织器官中也有广泛应用。例如，利用一种新型三维仿生自组装多肽，成功构建胰腺细胞外基质，为人胰岛提供了机械和生物支持[63]。另一研究利用自体皮肤细胞，通过自组装方法获得自体、血管化和免疫活性的组织工程皮肤模型，成为药物测试和研究皮肤病的潜在工具[64]。通过对自组装技术的不断修改，生物工程替代物实现了实质性的机械和生物性能改进。

2.3 信号因子

组织工程中的信号因子指导着细胞的分化和组织的形成。这些因子不仅提供新的组织修复所需的基质成分，而且通过不断分泌各种信号加速组织修复。信号因子可介导新生阴道的血管形成，上皮和平滑肌的完整性，神经组织的再生等复杂的过程[65-66]。

常见的信号因子包括成纤维细胞生长因子（Fibroblast Growth Factor，FGF）、表皮生长因子（Epidermal Growth Factor，EGF）、血管内皮生长因子（Vascular Endothelial Growth Factor，VEGF）、血小板源性生长因子（Platelet-Derived Growth Factor，PDGF）和神经生长因子（Nerve Growth Factor，NGF）等。FGF在血管生成、神经再生、骨再生、抗炎、伤口愈合等方面发挥重要作用。许多FGF包封水凝胶材料已被报道[67]。FGF-2通过增加真皮和肉芽组织形成、血管生成和再上皮化促进组织修复[68]。在阴道伤口愈合的背景下，bFGF促进增殖、促进干细胞向成纤维细胞分化、刺激胶原的产生，调节ECM的完整性，能够促进体外阴道伤口愈合[69]。EGF促进上皮细胞的增殖和ECM的合成，同时封装EGF和VEGF的壳聚糖水凝胶可改善创面的血管生成和重上皮化的效果[70]。VEGF维持内皮细胞完整性，并启动细胞分裂，促进新血管的形成和ECM的产生[71]。一种新型VEGF模拟肽包裹纳米脂质体的可注射水凝胶，用于可持续的药物释放，促进周围神经损伤的修复[72]。PDGF指导血管生成、细胞增殖和纤维化，与TGF-b1共调节ECM的产生、伤口愈合等[73]。组织再生是一个由复杂的网络系统调控的过程，信号因子在其中扮演着重要角色，但其具体作用仍待进一步研究。

2.4 阴道组织工程中的动物模型

2.4.1 啮齿动物

啮齿动物，特别是小鼠和大鼠，因其易于获得，成本低廉，常作为研究中的动物模型。这类动物与人一样，有独立的尿道和阴道，区别在于它们有双子宫结构。它们的发情周期为3-5 d，发情期间阴道上皮层的厚度、组成和功能发生显著变化，内皮、上皮、血管和肌肉组织的行为受性激素变化的调节[74]。在激素依赖的信号传导和激活背景下，啮齿动物KO模型在研究绝经后阴道萎缩方面尤为有用[75]。将子宫暴露于邻苯二甲酸酯来诱导MRKHs大鼠，为阴道组织替代的研究提供了更符合的病理模型[76]。尽管啮齿动物在研究中很常用，但它们与人类在支撑结构、体型、解剖结构、代谢率和生理过程上的差异，可能限制其在组织重建中的研究。

2.4.2 非人类灵长类动物（Non-Human Primates，NHP）

在所有动物模型中，NHP模型因其与人类在阴道解剖和生理结构上的相似性而具有特殊价值。恒河猴还能自发发展成盆腔器官脱垂（Pelvic Organ Prolapse，POP），这是低等动物模型不具备的特点[77]。此外，NHP模型在研究POP补片手术失败的形态学和功能变化方面提供了重要见解[78]。去卵巢的NHP模型在探索干细胞驱动的阴道修复和重塑方法方面显示出优势[29]。近期的研究还关注了恒河猴与食蟹猴阴道微生物群，旨在通过更准确地模拟人类微环境来全面了解其对生殖健康方面的影响[79]。这些研究表明，NHP模型在研究微生物失调和感染方面，如细菌性阴道病，具有潜在价值。但在使用NHP模型时需要综合考虑实用性、伦理和科学等多方面因素。

2.4.3 兔子

兔子是阴道刺激评估的金标准动物模型，在体型和成本上，都介于啮齿动物和大型动物模型之间。由于兔阴道上皮主要由薄层柱状上皮细胞构成，与人类较厚的分层鳞状上皮层相比，它对局部物质的刺激或不良炎症反应更敏感。因此，兔子模型经常被用于测试阴道内杀菌剂、杀精剂、抗真菌药物和避孕设备的刺激性，以及评估治疗阴道萎缩的方法[80-82]。此外，兔模型也用于评估阴道和盆底重建手术中生物和合成网的局部并发症[83]。尽管如此，使用兔模型存在一定局限性，如阴道长度、区域成分、支撑结构的差异，以及缺乏发情周期和微生物群落等，这些差异都需要在研究中加以考虑。

2.4.4 绵羊

绵羊是研究阴道病理的首选大型动物，雌性绵羊生殖解剖结构与人类相似，成对的卵巢连接到一个子宫体，子宫有双宫角单宫体，尿道与阴道口相连，形成共同的生殖道和泌尿道。绵羊阴道的组织由分层的鳞状上皮细胞和下层黏膜组成，但上皮层较薄，在解剖结构大小、胎儿与骨盆比例以及自发POP方面与人类相似[84]。绵羊的阴道形态和功能变化类似于初产和绝经后妇女，包括上皮细胞、大小、硬度、收缩力和成分的变化[85]。绵羊可作为评估大型网片植入、盆底重建方法和阴道内药物递送的可靠工具[86-88]。但需考虑绵羊发情周期受季节性影响，以及其阴道微生物群与人类不同的情况。

2.4.5 猪

迷你猪作为研究人类疾病和伤口愈合的动物模型，由于体积小且与人类相似，相较于NHP模型，有更少的伦理问题，已成为非啮齿动物模型的替代品。猪有双角子宫，尿道在距宫颈约1/3处进入阴道管[89]。猪阴道微生物组成与人类不同，阴道上皮为非角质化分层鳞状上皮。尽管使用猪的成本较高，动物福利监管严格，但由于其与人解剖和生理的相似性，猪是研究阴道伤口愈合的首要选择。Xiao等[57-58,90]将脱细胞基质成功用于猪阴道缺损的修复，使损伤的阴道在解剖和功能上几乎完全恢复。之后又有研究将猪阴道上皮细胞和平滑肌细胞接种在胶原蛋白支架上为阴道缺失的猪行阴道重建，获得了令人满意的结果[13]。随着CRISPER/Cas9的应用，转基因猪可能进一步增加其在研究中的优势。

2.4.6 动物模型的替代

作为研究女性生殖道的体外模型，类器官具有长期传代的特点，保留了亲代器官或组织的生物学特征，可模拟组织的生理机能，是良好的动物模型替代品。雌性生殖道的类器官模型包括卵巢、输卵管、子宫内膜、子宫颈和阴道类器官[91]。子宫内膜类器官最初来源于人和小鼠子宫内膜活检，可模仿上皮腺的生物学特征，目前，人子宫内膜类器官被用于研究广泛的子宫内膜病变，包括子宫内膜异位症[92]和子宫内膜癌[93]，Chumduri等[94]成功构建出宫颈类器官模型，揭示了宫颈鳞、柱状上皮来源的两个干细胞群受相反的Wnt通路调控。宫颈类器官和外阴宫颈内三维类器官也得以成功构建[95]。并应用基因操作方法，模拟人乳头瘤病毒感染，表明类器官为研究宿主病原体相互作用提供了替代方法[96]。有研究描述了小鼠阴道类器官的建立和培养，具有分层的鳞状上皮结构，并指出Wnt通路控制着阴道类器官的增殖和分化[97]。该模型将在识别阴道上皮再生和平衡的机制中发挥作用。目前，还没有关于人类阴道类器官的研究，仍需科学家们进一步探索。

3 结语

综合而言，组织工程技术在阴道成形术中的应用前景十分广阔。随着生物材料学、干细胞技术和生物打印技术的不断创新，有望看到更安全、更有效的阴道成形术方案，将为女性提供更为个性化和可持续的阴道修复选择。

参考文献

[1] MCQUILLAN S K, GROVER S R. Dilation and surgical management in vaginal agenesis: A systematic review[J]. Int Urogynecol J, 2014, 25(3): 299-311.

[2] COMMITTEE ON ADOLESCENT HEALTH CARE. ACOG Committee Opinion No. 728: Müllerian agenesis:

Diagnosis, management, and treatment[J]. Obstet Gynecol, 2018, 131(1): e35-e42.

[3] CHEIKHELARD A, BIDET M, BAPTISTE A, et al. Surgery is not superior to dilation for the management of vaginal agenesis in Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome: A multicenter comparative observational study in 131 patients[J]. Am J Obstet Gynecol, 2018, 219(3): 281. e1-.e9.

[4] CHEN N, SONG S, BAO X, et al. Update on Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome[J]. Front Med, 2022, 16(6): 859-872.

[5] BROWNELL D, CHABAUD S, BOLDUC S. Tissue engineering in gynecology[J]. Int J Mol Sci, 2022, 23(20): 2319.

[6] HÅKANSSON J, JENNDAHL L, SIMONSSON S, et al. De- and recellularized urethral reconstruction with autologous buccal mucosal cells implanted in an ovine animal model[J]. Biomed Tech (Berl), 2023, 68(5): 493-501.

[7] GRIMSBY G M, BRADSHAW K, BAKER L A. Autologous buccal mucosa graft augmentation for foreshortened vagina[J]. Obstet Gynecol, 2014, 123(5): 947-950.

[8] LEARNER H I, CREIGHTON S M, WOOD D. Augmentation vaginoplasty with buccal mucosa for the surgical revision of postreconstructive vaginal stenosis: A case series[J]. J Pediatr Urol, 2019, 15(4): 402.e1-.e7.

[9] OSTERTAG-HILL C A, NANDIVADA P, MCNAMARA E R, et al. Primary and secondary vaginal reconstruction with autologous buccal mucosa and intravaginal wound vacuum therapy[J]. J Pediatr Surg, 2022, 57(8): 1687-1693.

[10] AMELIAN A, WASILEWSKA K, MEGIAS D, et al. Application of standard cell cultures and 3D in vitro tissue models as an effective tool in drug design and development[J]. Pharmacol Rep, 2017, 69(5): 861-870.

[11] SHAFAAT S, ROMAN REGUEROS S, CHAPPLE C, et al. Estradiol-17β[E(2)] stimulates wound healing in a 3D in vitro tissue-engineered vaginal wound model[J]. J Tissue Eng, 2023, 14: 20417314221149207.

[12] SHAFAAT S, MANGIR N, CHAPPLE C, et al. A physiologically relevant, estradiol-17β[E2]-responsive in vitro tissue-engineered model of the vaginal epithelium for vaginal tissue research[J]. Neurourol Urodyn, 2022, 41(4): 905-917.

[13] ZHAO G, DONG Y, YE Z, et al. Vaginal reconstruction by collagen scaffolds loaded with vaginal epithelial and smooth muscle cells in pigs[J]. Biomater Sci, 2024, 12(4): 1042-1054.

[14] LIH YUAN T, SULAIMAN N, NUR AZURAH A G, et al. Isolation of vaginal epithelial cells: In preparation of autologous vaginal tissue lining for congenital absence of vagina patients[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(10): 8798.

[15] CLARK-PATTERSON G L, BUCHANAN L M, OGOLA B O, et al. Smooth muscle contribution to vaginal viscoelastic response[J]. J Mech Behav Biomed Mater, 2023, 140: 105702.

[16] RAYA-RIVERA A M, ESQUILIANO D, FIERRO-PASTRANA R, et al. Tissue-engineered autologous vaginal organs in patients: A pilot cohort study[J]. Lancet, 2014, 384(9940): 329-336.

[17] RUIZ-ZAPATA A M, HEINZ A, KERKHOF M H, et al. Extracellular matrix stiffness and composition regulate the myofibroblast differentiation of vaginal fibroblasts[J]. Int J Mol Sci, 2020, 21(13): 4762.

[18] JAKUBOWSKA W, CHABAUD S, SABA I, et al. Prevascularized tissue-engineered human vaginal mucosa: In vitro optimization and in vivo validation[J]. Tissue Eng Part A, 2020, 26(13-14): 811-822.

[19] SABA I, BARAT C, CHABAUD S, et al. Immunocompetent human 3D organ-specific hormone-responding vaginal mucosa model of HIV-1 infection[J]. Tissue Eng Part C Methods, 2021, 27(3): 152-166.

[20] SEYED-FOROOTAN K, KARIMI H, SEYED-FOROOTAN N S. Autologous fibroblast-seeded amnion for reconstruction of neo-vagina in male-to-female reassignment surgery[J]. Aesthetic Plast Surg, 2018, 42(2): 491-497.

[21] SHAFIEE S, SHARIATZADEH S, ZAFARI A, et al. Recent advances on cell-based co-culture strategies for prevascularization in tissue engineering[J]. Front Bioeng Biotechnol, 2021, 9: 745314.

[22] LOUIS F, SOWA Y, IRIE S, et al. Injectable prevascularized mature adipose tissues (iPAT) to achieve long -term survival in soft tissue regeneration[J]. Adv Healthc Mater, 2022, 11(23): e2201440.

[23] ZHANG H, ZHANG J, HUANG X, et al. The methods and mechanisms to differentiate endothelial-like cells and smooth muscle cells from mesenchymal stem cells for vascularization in vaginal reconstruction[J]. Mol Biotechnol, 2018, 60(6): 396-411.

[24] BEN MENACHEM-ZIDON O, GROPP M, REUBINOFF B, et al. Mesenchymal stem cell transplantation improves biomechanical properties of vaginal tissue following full-thickness incision in aged rats[J]. Stem Cell Reports, 2022, 17(11): 2565-2578.

[25] HOU C, ZHENG J, LI Z, et al. Printing 3D vagina tissue analogues with vagina decellularized extracellular matrix bioink[J]. Int J Biol Macromol, 2021, 180: 177-186.

[26] YE M, YU L, SHE Y, et al. Healing effects of a protein scaffold loaded with adipose-derived mesenchymal stem cells on radiation-induced vaginal injury in rats[J]. J Int

Med Res, 2020, 48(10): 300060520958826.

[27] KNOLL J, AMEND B, HARLAND N, et al. Cell therapy by mesenchymal stromal cells versus myoblasts in a pig model of urinary incontinence[J]. Tissue Eng Part A, 2024, 30(1-2): 14-30.

[28] MA Y, ZHANG Y, CHEN J, et al. Mesenchymal stem cell-based bioengineered constructs enhance vaginal repair in ovariectomized rhesus monkeys[J]. Biomaterials, 2021, 275: 120863.

[29] ZHANG Y, MA Y, CHEN J, et al. Mesenchymal stem cell transplantation for vaginal repair in an ovariectomized rhesus macaque model[J]. Stem Cell Res Ther, 2021, 12(1): 406.

[30] CORDEIRO M R, LARANJEIRO B, FIGUEIREDO-DIAS M. The concept behind the suitability of menstrual blood-derived stem cells for the management of vaginal atrophy among BRCA mutation carriers after RRSO[J]. Int J Mol Sci, 2024, 25(2): 1025.

[31] PENDSE S, VAIDYA A, KALE V. Clinical applications of pluripotent stem cells and their derivatives: Current status and future perspectives[J]. Regen Med, 2022, 17(9): 677-690.

[32] LARONDA M M, BURDETTE J E, KIM J, et al. Recreating the female reproductive tract in vitro using iPSC technology in a linked microfluidics environment[J]. Stem Cell Res Ther, 2013, 4 Suppl 1(Suppl 1): S13.

[33] LEMMENS M, PERNER J, POTGETER L, et al. Identification of marker genes to monitor residual iPSCs in iPSC-derived products[J]. Cytotherapy, 2023, 25(1): 59-67.

[34] YOSHINO T, SUZUKI T, NAGAMATSU G, et al. Generation of ovarian follicles from mouse pluripotent stem cells[J]. Science, 2021, 373(6552): eabe0237.

[35] CHANG Y H, WU K C, WANG K H, et al. Assessment of fallopian tube epithelium features derived from induced pluripotent stem cells of both fallopian tube and skin origins[J]. Cells, 2023, 12(22): 2635.

[36] JI W, HOU B, LIN W, et al. 3D Bioprinting a human iPSC-derived MSC-loaded scaffold for repair of the uterine endometrium[J]. Acta Biomater, 2020, 116: 268-284.

[37] CHEUNG V C, PENG C Y, MARINIĆ M, et al. Pluripotent stem cell-derived endometrial stromal fibroblasts in a cyclic, hormone-responsive, coculture model of human decidua[J]. Cell Rep, 2021, 35(7): 109138.

[38] HADE M D, SUIRE C N, SUO Z. Mesenchymal stem cell-derived exosomes: Applications in regenerative medicine[J]. Cells, 2021, 10(8): 1959.

[39] ZHUANG G, WEN Y, BRIGGS M, et al. Secretomes of human pluripotent stem cell-derived smooth muscle cell progenitors upregulate extracellular matrix metabolism in the lower urinary tract and vagina[J]. Stem Cell Res Ther, 2021, 12(1): 228.

[40] ZHU Z, ZHANG Y, ZHANG Y, et al. Exosomes derived from human umbilical cord mesenchymal stem cells accelerate growth of VK2 vaginal epithelial cells through MicroRNAs in vitro[J]. Hum Reprod, 2019, 34(2): 248-260.

[41] ZHANG T, LI D, WANG Y, et al. Delivering umbilical cord mesenchymal stem cell exosomes through hydrogel ameliorates vaginal atrophy in ovariectomized rats[J]. Aging (Albany NY), 2023, 15(23): 14292-14305.

[42] XU Y, QIU Y, LIN Q, et al. miR-126-3p-loaded small extracellular vesicles secreted by urine-derived stem cells released from a phototriggered imine crosslink hydrogel could enhance vaginal epithelization after vaginoplasty[J]. Stem Cell Res Ther, 2022, 13(1): 331.

[43] SUETERS J, GROENMAN F A, BOUMAN M-B, et al. Tissue engineering neovagina for vaginoplasty in Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome and gender dysphoria patients: A systematic review[J]. Tissue Eng Part B Rev, 2023, 29(1): 28-46.

[44] MARQUES C F, DIOGO G S, PINA S, et al. Collagen-based bioinks for hard tissue engineering applications: A comprehensive review[J]. J Mater Sci Mater Med, 2019, 30(3): 32.

[45] MASOOD F, MAKHDOOM M A, CHANNA I A, et al. Development and characterization of chitosan and chondroitin sulfate based hydrogels enriched with garlic extract for potential wound healing / skin regeneration applications[J]. Gels, 2022, 8(10): 676.

[46] ARAUJO H C, RAMÍREZ CARMONA W, SATO C, et al. In vitro antimicrobial effects of chitosan on microcosm biofilms of oral candidiasis[J]. J Dent, 2022, 125: 104246.

[47] ZHENG T, WU L, SUN S, et al. Co-culture of schwann cells and endothelial cells for synergistically regulating dorsal root ganglion behavior on chitosan-based anisotropic topology for peripheral nerve regeneration[J]. Burns Trauma, 2022, 10: tkac030.

[48] LEE D, PARK J P, KOH M Y, et al. Chitosan-catechol: A writable bioink under serum culture media[J]. Biomater Sci, 2018, 6(5): 1040-1047.

[49] KUMAR SAINI R, PRASAD BAGRI L, BAJPAI A K. Nano-silver hydroxyapatite based antibacterial 3D scaffolds of gelatin / alginate / poly (vinyl alcohol) for bone tissue engineering applications[J]. Colloids Surf B Biointerfaces, 2019, 177: 211-218.

[50] WANG D, MAHARJAN S, KUANG X, et al. Microfluidic bioprinting of tough hydrogel-based vascular conduits for

functional blood vessels[J]. Sci Adv, 2022, 8(43): eabq6900.

[51] SARTONEVA R, KUISMANEN K, JUNTUNEN M, et al. Porous Poly-L-Lactide-Co-ε-Caprolactone scaffold: A novel biomaterial for vaginal tissue engineering[J]. R Soc Open Sci, 2018, 5(8): 180811.

[52] SARTONEVA R, PAAKINAHO K, HANNULA M, et al. Ascorbic Acid 2-Phosphate releasing supercritically foamed porous Poly-L-Lactide-Co-ε-Caprolactone caffold enhances the collagen production of human vaginal stromal cells: A new approach for vaginal tissue engineering[J]. Tissue Eng Regen Med, 2024, 21(1): 81-96.

[53] HENCKES N A C, FESTA J C D, FALEIRO D, et al. Tissue-engineered solution containing cells and biomaterials-an in vitro study: A perspective as a novel therapeutic application[J]. Int J Artif Organs, 2019, 42(6): 307-314.

[54] DE-FILIPPO R E, BISHOP C E, FILHO L F, et al. Tissue engineering a complete vaginal replacement from a small biopsy of autologous tissue[J]. Transplantation, 2008, 86(2): 208-214.

[55] ANAGANI M, AGRAWAL P, MEKA K, et al. Novel minimally invasive technique of neovaginoplasty using an absorbable adhesion barrier[J]. J Minim Invasive Gynecol, 2020, 27(1): 206-211.

[56] WANG B, QINGLAI T, YANG Q, et al. Functional acellular matrix for tissue repair[J]. Mater Today Bio, 2023, 18: 100530.

[57] XIAO Y, ZHANG J, TIAN Y, et al. Vaginal reconstruction with a double-sided biomembrane-a preclinical experimental study on large animals[J]. Biomater Sci, 2023, 11(21): 7077-7089.

[58] XIAO Y, TIAN Y, ZHANG J, et al. Small intestinal submucosa promotes angiogenesis via the Hippo pathway to improve vaginal repair[J]. Biomol Biomed, 2023, 23 (5): 838-847.

[59] GOMES T G, AGOSTINHO M, CARDOSO M C, et al. XCM Biologic tissue matrix xenograft and autologous micromucosa graft for vaginal reconstruction in Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome[J]. Arch Plast Surg, 2021, 48(2): 185-188.

[60] ZHANG X, LIU Z, YANG Y, et al. The clinical outcomes of vaginoplasty using tissue-engineered biomaterial mesh in patients with Mayer-Rokitansky-Küster-Hauser syndrome [J]. Int J Surg, 2017, 44: 9-14.

[61] ZHU X, WANG Z, TENG F. A review of regulated self-organizing approaches for tissue regeneration[J]. Prog Biophys Mol Biol, 2021, 167: 63-78.

[62] ORABI H, SABA I, ROUSSEAU A, et al. Novel three-dimensional autologous tissue-engineered vaginal tissues using the self-assembly technique[J]. Transl Res, 2017, 180: 22-36.

[63] MARCHINI A, CIULLA M G, ANTONIOLI B, et al. Long-term cultures of human pancreatic islets in self-assembling peptides hydrogels[J]. Front Bioeng Biotechnol, 2023, 11: 1105157.

[64] ATTIOGBE E, LAROCHELLE S, CHAIB Y, et al. An in vitro autologous, vascularized, and immunocompetent tissue engineered skin model obtained by the self-assembled approach[J]. Acta Biomater, 2023, 168: 361-371.

[65] LI H, ZHAO T, CAO F, et al. Integrated bioactive scaffold with aptamer-targeted stem cell recruitment and growth factor-induced pro-differentiation effects for anisotropic meniscal regeneration[J]. Bioeng Transl Med, 2022, 7(3): e10302.

[66] SHI M, ZHAO F, SUN L, et al. Bioactive glass activates VEGF paracrine signaling of cardiomyocytes to promote cardiac angiogenesis[J]. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl, 2021, 124: 112077.

[67] KONG X, FU J, SHAO K, et al. Biomimetic hydrogel for rapid and scar-free healing of skin wounds inspired by the healing process of oral mucosa[J]. Acta Biomater, 2019, 100: 255-269.

[68] CHEN G, REN J, DENG Y, et al. An injectable, wound-adapting, self-healing hydrogel for fibroblast growth factor 2 delivery system in tissue repair applications[J]. J Biomed Nanotechnol, 2017, 13(12): 1660-1672.

[69] GULER Z, ROOVERS J P. Role of fibroblasts and myofibroblasts on the pathogenesis and treatment of pelvic organ prolapse[J]. Biomolecules, 2022, 12(1): 94.

[70] RIBEIRO M P, MORGADO P I, MIGUEL S P, et al. Dextran-based hydrogel containing chitosan microparticles loaded with growth factors to be used in wound healing[J]. Mater Sci Eng C Mater Biol Appl, 2013, 33(5): 2958-2966.

[71] HUA Y, WANG K, HUO Y, et al. Four-dimensional hydrogel dressing adaptable to the urethral microenvironment for scarless urethral reconstruction[J]. Nat Commun, 2023, 14(1): 7632.

[72] XU W, WU Y, LU H, et al. Injectable hydrogel encapsulated with VEGF-mimetic peptide-loaded nanoliposomes promotes peripheral nerve repair in vivo[J]. Acta Biomater, 2023, 160: 225-238.

[73] YIN S, ZHANG W, ZHANG Z, et al. Recent advances in scaffold design and material for vascularized tissue-engineered bone regeneration[J]. Adv Healthc Mater, 2019, 8(10): e1801433.

[74] CELLAI I, FILIPPI S, COMEGLIO P, et al. Testosterone positively regulates vagina NO-induced relaxation: An experimental study in rats[J]. J Endocrinol Invest, 2022, 45(6): 1161-1172.

[75] WAN S, SUN Y, FU J, et al. mTORC1 signaling pathway integrates estrogen and growth factor to coordinate vaginal epithelial cells proliferation and differentiation[J]. Cell Death Dis, 2022, 13(10): 862.

[76] HANNAS B R, HOWDESHELL K L, FURR J, et al. In utero phthalate effects in the female rat: A model for MRKH syndrome[J]. Toxicol Lett, 2013, 223(3): 315-321.

[77] LI Y, LIU J, ZHANG Y, et al. A comprehensive evaluation of spontaneous pelvic organ prolapse in rhesus macaques as an ideal model for the study of human pelvic organ prolapse[J]. Sci Bull (Beijing), 2023, 68(20): 2434-2447.

[78] KNIGHT K M, KING G E, PALCSEY S L, et al. Mesh deformation: A mechanism underlying polypropylene prolapse mesh complications in vivo[J]. Acta Biomater, 2022, 148: 323-335.

[79] DAGGETT G J, JR., ZHAO C, CONNOR-STROUD F, et al. Comparison of the vaginal environment in rhesus and cynomolgus macaques pre- and post-lactobacillus colonization[J]. J Med Primatol, 2017, 46(5): 232-238.

[80] ROCHANI A, AGRAHARI V, CHANDRA N, et al. Development and preclinical investigation of physically cross-linked and pH-sensitive polymeric gels as potential vaginal contraceptives[J]. Polymers (Basel), 2022, 14(9): 1728.

[81] XIA M, YANG M, WANG Y, et al. dl-Mandelic acid exhibits high sperm-immobilizing activity and low vaginal irritation: A potential non-surfactant spermicide for contraception[J]. Biomed Pharmacother, 2020, 126: 110104.

[82] CHOLLET J, MERMELSTEIN F, ROCAMBOLI S C, et al. Vaginal tamoxifen for treatment of vulvar and vaginal atrophy: Pharmacokinetics and local tolerance in a rabbit model over 28 days[J]. Int J Pharm, 2019, 570: 118691.

[83] PERÓ M, CASANI L, CASTELLS-SALA C, et al. Rabbit as an animal model for the study of biological grafts in pelvic floor dysfunctions[J]. Sci Rep, 2021, 11(1): 10545.

[84] HYMPANOVA L, RYNKEVIC R, URBANKOVA I, et al. Morphological and functional changes in the vagina following critical lifespan events in the ewe[J]. Gynecol Obstet Invest, 2019, 84(4): 360-368.

[85] RYNKEVIC R, MARTINS P, HYMPANOVA L, et al. Biomechanical and morphological properties of the multiparous ovine vagina and effect of subsequent pregnancy[J]. J Biomech, 2017, 57: 94-102.

[86] SHAPIRO K K, KNIGHT K M, LIANG R, et al. Comparison of 2 single incision slings on the vagina in an ovine model[J]. Am J Obstet Gynecol, 2021, 224(1): 78. e1-.e7.

[87] DIEDRICH C M, GULER Z, HYMPANOVA L, et al. Evaluation of the short-term host response and biomechanics of an absorbable poly-4-hydroxybutyrate scaffold in a sheep model following vaginal implantation[J]. Bjog, 2022, 129(7): 1039-1049.

[88] PYLES R B, MILLER A L, MAXWELL C, et al. Characterization of the ovine vaginal microbiome and inflammation patterns as an improved testing model of human vaginal irritation[J]. Front Reprod Health, 2021, 3: 714829.

[89] LORENZEN E, FOLLMANN F, JUNGERSEN G, et al. A review of the human vs. porcine female genital tract and associated immune system in the perspective of using minipigs as a model of human genital Chlamydia infection[J]. Vet Res, 2015, 46: 116.

[90] TIAN Y, LIU Y, XIAO Y, et al. Alternative biological material for tissue engineering of the vagina: Porcine-derived acellular vaginal matrix[J]. Tissue Eng Regen Med, 2024, 21(2): 277-290.

[91] GÓMEZ-ÁLVAREZ M, AGUSTINA-HERNÁNDEZ M, FRANCÉS-HERRERO E, et al. Addressing key questions in organoid models: Who, where, how, and why?[J]. Int J Mol Sci, 2023, 24(21): 16014.

[92] ESFANDIARI F, FAVAEDI R, HEIDARI-KHOEI H, et al. Insight into epigenetics of human endometriosis organoids: DNA methylation analysis of HOX genes and their cofactors[J]. Fertil Steril, 2021, 115(1): 125-137.

[93] KATCHER A, YUEH B, OZLER K, et al. Establishing patient-derived organoids from human endometrial cancer and normal endometrium[J]. Front Endocrinol (Lausanne), 2023, 14: 1059228.

[94] CHUMDURI C, GURUMURTHY R K, BERGER H, et al. Opposing Wnt signals regulate cervical squamocolumnar homeostasis and emergence of metaplasia[J]. Nat Cell Biol, 2021, 23(2): 184-197.

[95] LÕHMUSSAAR K, OKA R, ESPEJO VALLE-INCLAN J, et al. Patient-derived organoids model cervical tissue dynamics and viral oncogenesis in cervical cancer[J]. Cell Stem Cell, 2021, 28(8): 1380-1396.e6.

[96] GURUMURTHY R K, KOSTER S, KUMAR N, et al. Patient-derived and mouse endo-ectocervical organoid generation, genetic manipulation and applications to model infection[J]. Nat Protoc, 2022, 17(7): 1658-1690.

[97] ALI A, SYED S M, JAMALUDDIN M F B, et al. Cell lineage tracing identifies hormone-regulated and wnt-responsive vaginal epithelial stem cells[J]. Cell Rep, 2020, 30(5): 1463-1477.e7.