

STEM CELL APPLICATION IN INFERTILITY TREATMENT

Pham Xuan Da^{1,2*}, Cao My Hang², Ngo Duc Ngoc^{1,2}

¹University of Medicine and Pharmacy, Vietnam National University, Hanoi -
144 Xuan Thuy, Cau Giay Ward, Hanoi City, Vietnam

²Transportation Hospital - 169 Huynh Thuc Khang, Lang Ward, Hanoi City, Vietnam

Received: 16/08/2025

Revised: 27/08/2025; Accepted: 05/09/2025

ABSTRACT

Infertility is a reproductive health problem that affects the lives of many wives. The current world infertility rate is about 15%. Current assisted reproductive technologies can solve the problem in most cases. However, there are still a significant number of couples who are unable to conceive even after assisted reproduction is available. In such cases, stem cell therapy can offer hope to couples who wish to have children who are media similar to them. Extensive research is underway on induced pluripotent stem cells (iPSCs). Similarly, mesenchymal stem cells (MSCs) such as skeleton, adipose tissue, menstrual blood, endometriosis, slurry, and placenta, are gaining popularity for application in reproductive medicine. However, more large-scale clinical trials are needed for evidence of the safety and efficacy of stem cell-based therapies in the field of human reproduction.

Keywords: Infertility, assisted reproduction, stem cells.

*Corresponding author

Email: drdavn@gmail.com **Phone:** (+84) 912255667 **Https://doi.org/10.52163/yhc.v66iCD14.3070**

ỨNG DỤNG TẾ BÀO GỐC TRONG ĐIỀU TRỊ VÔ SINH, HIẾM MUỘN

Phạm Xuân Đà^{1,2*}, Cao Mỹ Hằng², Ngô Đức Ngọc^{1,2}

¹Trường Đại học Y Dược, Đại học Quốc gia Hà Nội - 144 Xuân Thủy, P. Cầu Giấy, Tp. Hà Nội, Việt Nam

²Bệnh viện Giao thông Vận tải - 169 Huỳnh Thúc Kháng, P. Láng, Tp. Hà Nội, Việt Nam

Ngày nhận: 16/08/2025

Ngày sửa: 27/08/2025; Ngày đăng: 05/09/2025

ABSTRACT

Vô sinh là một vấn đề sức khỏe sinh sản ảnh hưởng tới cuộc sống của nhiều vợ chồng. Tỷ lệ vô sinh trên thế giới hiện nay khoảng 15%. Các công nghệ hỗ trợ sinh sản hiện nay có thể giải quyết vấn đề trong khoảng hầu hết trường hợp. Tuy nhiên, vẫn còn một số lượng đáng kể các cặp vợ chồng không thể thụ thai ngay cả sau khi can thiệp hỗ trợ sinh sản. Trong những trường hợp như vậy, liệu pháp tế bào gốc có thể mang lại hy vọng cho các cặp vợ chồng mong muốn có những đứa con giống họ về mặt di truyền. Nghiên cứu mở rộng đang được tiến hành trên các tế bào gốc đa năng cảm ứng (iPSC). Tương tự như vậy, tế bào gốc trung mô (MSC) chẳng hạn như tủy xương, mô mỡ, máu kinh nguyệt, màng ối, nước ối và nhau thai, đang trở nên phổ biến để ứng dụng trong y học sinh sản. Tuy nhiên, cần nhiều hơn những thử nghiệm lâm sàng quy mô lớn để có được bằng chứng về tính an toàn và hiệu quả của liệu pháp dựa trên tế bào gốc trong lĩnh vực sinh sản ở người.

Từ khoá: Vô sinh, hỗ trợ sinh sản, tế bào gốc.

1. ĐẶT VẤN ĐỀ

Vô sinh là một vấn đề sức khỏe sinh sản ảnh hưởng tới cuộc sống của nhiều vợ chồng. Tỷ lệ vô sinh trên thế giới hiện nay khoảng 17,8% ở các nước thu nhập cao và 16,5% ở các nước thu nhập thấp và trung bình. Các phương pháp điều trị thông thường, bao gồm thuốc kích thích rụng trứng hoặc công nghệ hỗ trợ sinh sản ART, có thể giải quyết những vấn đề này ở một mức độ nhất định. Tuy nhiên, vẫn còn một số lượng đáng kể các cặp vợ chồng không thể thụ thai ngay cả sau khi can thiệp hỗ trợ sinh sản. Trong những trường hợp như vậy, liệu pháp tế bào gốc có thể mang lại hy vọng cho các cặp vợ chồng mong muốn có những đứa con giống họ về mặt di truyền. Bài tổng quan này tóm tắt kiến thức hiện tại về ứng dụng tế bào gốc trong điều trị vô sinh, hiếm muộn.

2. TỔNG QUAN

Nhiều kỹ thuật thông thường hiện đang được sử dụng để chữa vô sinh nữ do không thể tạo noãn. Việc sử dụng thuốc kích thích rụng trứng phụ thuộc vào loại rối loạn không thể tạo noãn; ví dụ, trong trường hợp hypogonadotrophic hypogonadism, sử dụng gonadotropin và liệu pháp hormone giải phóng gonadotropin dạng xung (GnRH) được ưu tiên hơn. Trước đây, các gonadotropin mãn kinh ở người (hỗn

hợp của hormone kích thích nang trứng (FSH) và hormone tạo hoàng thể (LH)) đã được sử dụng. Tuy nhiên, hiện nay, các dạng gonadotropin tái tổ hợp đắt tiền hơn nhưng tinh khiết hơn được khuyến dùng. Mặt khác, trong trường hợp bệnh nhân có hội chứng buồng trứng đa nang (PCOS), Clomiphene citrate và letrozole là thuốc được lựa chọn [1]. Clomiphene citrate làm tăng nồng độ FSH thông qua hoạt động kháng estrogen và ngăn chặn các thụ thể estrogen ở tuyến yên và do đó thúc đẩy sự phát triển của nhiều nang trứng. Letrozole là một chất ức chế aromatase và do đó ức chế chuyển đổi androgen thành estrogen, dẫn đến tăng sản xuất FSH từ tuyến yên. Nguy cơ đa thai với gonadotropin dạng tiêm cao hơn nhiều (30%) so với clomiphene citrate hoặc letrozole dạng uống (7%). Trong trường hợp tăng prolactin máu, bromocriptine hoặc cabergoline được sử dụng để cải thiện khả năng sinh sản một cách gián tiếp thông qua việc bình thường hóa nồng độ prolactin. Sau khi sử dụng thuốc kích thích rụng trứng, việc theo dõi nang trứng thường xuyên được thực hiện bằng siêu âm để xác định thời điểm hình thành nang trứng trội (18–20 mm), sau đó sẽ kích hoạt rụng trứng bằng cách tiêm bắp hCG.

Để tăng tỷ lệ thụ tinh thành công và sinh con, nhiều noãn được kích thích phát triển thay vì sự phát triển

*Tác giả liên hệ

Email: drdavn@gmail.com Điện thoại: (+84) 912255667 <https://doi.org/10.52163/yhc.v66iCD14.3070>

của một noãn diễn ra tự nhiên hàng tháng. Các loại thuốc thường được sử dụng để làm siêu rụng trứng bao gồm Clomiphene citrate, Letrozole, hCG, hormone tạo hoàng thể (LH) kết hợp với FSH và gonadotropin mãn kinh ở người. Clomiphene citrate và letrozole được dùng bằng đường uống và kém hiệu quả hơn so với các loại thuốc tiêm khác và do đó không được sử dụng phổ biến trong điều trị ART (hỗ trợ sinh sản). Một chu kỳ điều trị ART được bắt đầu với chế độ điều trị nội tiết tố chủ vận GnRH, sau đó là FSH và gonadotropin mãn kinh ở người để tăng trưởng và phát triển nhiều nang noãn. Thời gian là yếu tố quyết định chính để lấy tế bào trứng thành công và các bước điều trị ART tiếp theo. Do đó, đáp ứng với thuốc kích thích rụng trứng và theo dõi thường xuyên sự phát triển của nang trứng được thực hiện với sự trợ giúp của việc đo nồng độ estrogen và progesterone trong máu và kiểm tra siêu âm âm đạo. Khả năng đáp ứng với thuốc gây rụng trứng giảm theo tuổi của người phụ nữ, đặc biệt là sau 40 tuổi.

3. TẾ BÀO GỐC TRUNG MÔ MÁU KINH NGUYỆT (MB-MSC)

Các MSC có nguồn gốc từ máu kinh nguyệt (MB-MSC) có khả năng sinh sôi nảy nở và biệt hóa thành nhiều dòng và có thể tự làm mới tương tự như các tế bào gốc khác. Hơn nữa, việc thu thập các tế bào này là không xâm lấn, an toàn và dễ dàng, không có vấn đề về đạo đức và ít phản ứng miễn dịch, tạo điều kiện thuận lợi cho ứng dụng lâm sàng của chúng trong y học sinh sản so với các tế bào gốc có nguồn gốc từ mô khác.

Liu đã báo cáo tác động của MB-MSC đối với suy buồng trứng sớm do cyclophosphamide gây ra (POF) trong mô hình chuột [10]. Họ đã chỉ ra rằng các nhóm động vật được điều trị bằng MB-MSC cho thấy sự gia tăng số lượng nang trứng bình thường và phục hồi chức năng buồng trứng bình thường được thể hiện bằng mức độ cao hơn của các hormone buồng trứng như estradiol, hormone antimullerian và chất ức chế α/β so với nhóm đối chứng. Manshadi đã tiến hành các thí nghiệm tương tự trên mô hình POF do busulfan gây ra cho chuột. Trong các nghiên cứu của mình, họ đã ghi nhận rằng MB-MSC đã cải thiện chức năng buồng trứng thông qua việc định vị các MSC thành các tế bào hạt và bằng cách tăng cường biểu hiện của các thụ thể FSH cũng như phục hồi nồng độ hormone [2]. Nó đã được ghi nhận rằng MSC có nguồn gốc từ máu kinh nguyệt có thể phục hồi khả năng sinh sản trong mô hình động vật của nội mạc tử cung bị tổn thương thông qua việc tạo mạch và giải phóng các yếu tố chống viêm. Zheng lần đầu tiên ghi nhận cơ sở lý thuyết về việc sử dụng MB-MSC để điều trị dính trong tử cung (intrauterine adhesion) [3]. MB-MSC có thể biệt hóa thành các tế bào nội mạc tử cung trong ống nghiệm và sau đó cấy ghép in vivo vào chuột NOD-SCID dẫn đến tái tạo

nội mạc tử cung. Khả năng khác biệt của MB-MSC được đóng góp bởi sự hiện diện của yếu tố phiên mã OCT-4. Trong một nghiên cứu khác, Zhang cũng ghi nhận rằng MB-MSC cùng với huyết tương giàu tiểu cầu có thể tạo ra khả năng phục hồi khả năng sinh sản một cách hiệu quả trong mô hình dính trong tử cung của chuột do tổn thương cơ học thông qua điều biến đáng kể con đường truyền tín hiệu Hippo và quá trình truyền tín hiệu của nó qua các bộ điều chỉnh xuôi dòng như CTGF, Wnt5a và Gdf5.

Hơn nữa, MB-MSC có thể cải thiện tổn thương buồng trứng do epirubicin (thuốc chống ung thư phổ rộng) gây ra và do đó thúc đẩy sự nhân lên của các tế bào hạt thông qua điều hòa tăng biểu hiện protein Cyclin B1 và CDC2 và điều hòa giảm biểu hiện protein Gadd45b [4].

Một nghiên cứu lâm sàng được thực hiện bởi Tan et al, 2016 đã báo cáo về bảy bệnh nhân mắc hội chứng Asherman kháng thuốc được điều trị bằng cấy ghép MB-MSC sau đó là liệu pháp nội tiết tố; trong số bảy bệnh nhân này, năm bệnh nhân đạt được độ dày nội mạc tử cung là 7 mm, một trong số năm bệnh nhân này có thai tự nhiên và hai người được thụ thai sau công nghệ hỗ trợ sinh sản. Vai trò của yếu tố phiên mã OCT-4 đối với sự biệt hóa MSC được ghi nhận trong các mô hình động vật được hỗ trợ bởi sự giảm biểu hiện của OCT-4 được quan sát thấy ở MB-MSC được phân lập từ bệnh nhân bị dính tử cung nghiêm trọng [3].

4. TẾ BÀO GỐC TRUNG MÔ DÂY Rốn (UC-MSc)

Thạch của các MSC có nguồn gốc từ dây rốn của Wharton cho thấy sự hiện diện của biểu hiện CD29, CD44, CD73, CD90 và CD105, không có CD31, CD45 và HLA-DR85. Do khả năng sinh khối u thấp, khả năng tự tái tạo nhanh dành cho các loại tế bào trung mô khác nhau, dễ dàng có sẵn từ các nguồn tài nguyên thường bị loại bỏ, mối quan tâm về đạo đức tối thiểu và khả năng sinh miễn dịch thấp, UC-MSc đã nổi lên như một phương pháp điều trị dựa trên tế bào phổ biến để phục hồi khả năng sinh sản [5].

Trong các mô hình động vật thử nghiệm khác nhau về tình trạng suy buồng trứng sớm, UC-MSc đã phục hồi chức năng buồng trứng thông qua hoạt động chống chết theo chương trình của nó đối với các tế bào hạt và điều chỉnh nồng độ hormone, ví dụ, làm giảm nồng độ FSH trong khi tăng nồng độ estrogen và progesterone. UC-MSc có thể khôi phục chức năng buồng trứng trong rối loạn chức năng buồng trứng do paclitaxel gây ra thông qua việc kích thích sự ổn định của biểu mô bề mặt buồng trứng và điều chỉnh biểu hiện của Cyto Keratin 8/18, TGF- β và kháng nguyên nhân tế bào tăng sinh (PCNA), là những chất điều chỉnh quan trọng tổng hợp nang trứng và hoạt động chống chết theo chương trình

của UC-MSc. UC-MSc cũng nổi lên là có lợi trong việc chữa tình trạng vô sinh ở mô hình chuột mắc PCOS do dehydroepiandrosterone gây ra thông qua việc khử hoạt tính của các cytokine tiền viêm, ví dụ, IL-1 β , yếu tố hoại tử khối u alpha (TNF α) và interferon gamma (IFN- γ) [6].

Tác dụng có lợi của UC-MSc trong việc cải thiện khả năng sinh sản có thể liên quan đến các con đường truyền tín hiệu khác nhau. UC-MSc ngăn chặn quá trình chết theo chương trình của các tế bào hạt để cải thiện khả năng sinh sản thông qua việc kích hoạt con đường truyền tín hiệu protein kinase được kích hoạt bằng mitogen, thụ thể kết hợp với protein G và con đường truyền tín hiệu insulin. UC-MSc có thể phân giải thành các tế bào nội mạc tử cung. UC-MSc đã phục hồi khả năng sinh sản trong mô hình động vật có nội mạc tử cung bị tổn thương thông qua việc tăng và giảm các yếu tố mạch máu và viêm. Tương tự như vậy, việc cấy ghép UC-MSc trên scaffold collagen trong mô hình chuột bị tổn thương tử cung có thể cải thiện khả năng sinh sản thông qua kích hoạt ma trận metalloproteinase 9 [7].

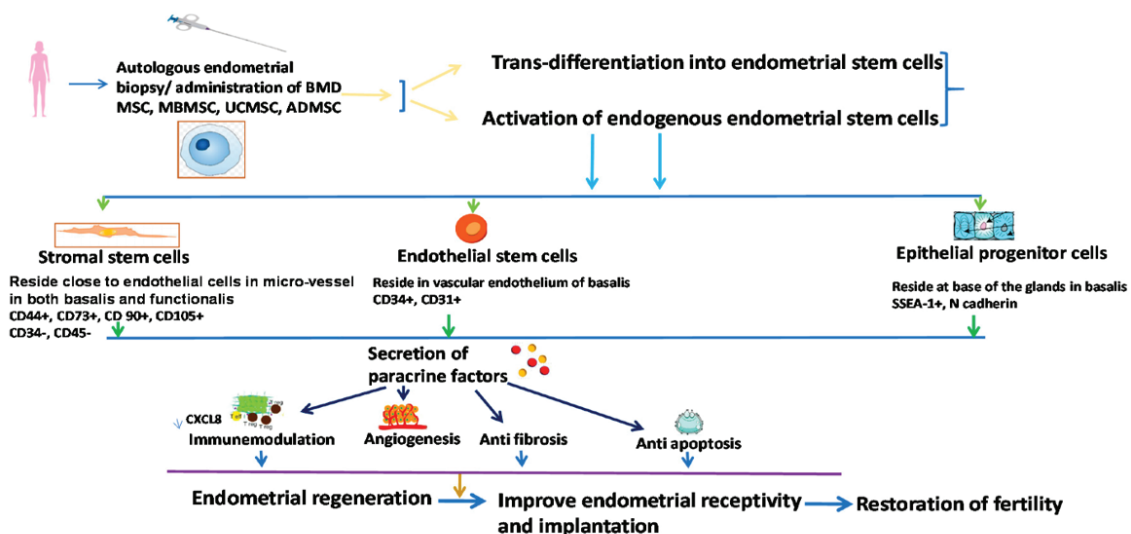
Tạo UC-MSc trên scaffold collagen có thể khôi phục chức năng buồng trứng ở những bệnh nhân bị suy rụng trứng sớm (POF) được xác nhận bằng sự gia tăng số lượng nang trứng thông qua kích hoạt các nang trứng nguyên thủy thông qua quá trình phosphoryl hóa protein hộp đầu não O3a (FOXO3a) và FOXO1. Yang et al., 2011 đã ghi nhận rằng MSC có nguồn gốc từ thạch của Wharton có thể cải thiện sự tăng sinh và ngăn chặn quá trình chết theo chương trình của tổn thương do mifepristone gây ra ở nội mạc tử cung được thu thập từ những bệnh nhân trải qua phẫu thuật cắt bỏ tử cung thông qua điều chỉnh tăng biểu hiện VEGF và điều hòa giảm caspase 3 và 8. Sau đó, vào năm 2017, Fan et al đã tiến hành một thử nghiệm lâm sàng giai đoạn II, ngẫu nhiên, mù

đôi, kiểm soát giả dược, có triển vọng, đơn trung tâm và quan sát thấy sự an toàn và hiệu quả của việc tiêm UC-MSc tiêm bắp để điều trị sẹo tử cung do sinh mổ [8].

5. TẾ BÀO GỐC TỪ MÔ MỠ (AD MSC)

ADMSC là một loại MSC mới có các đặc tính sinh học gần như tương tự với MSC có nguồn gốc từ các nguồn khác nhưng có nhiều ưu điểm hơn so với BMSC vì các mô như vậy có thể được thu thập bằng các quy trình ít xâm lấn hơn và với số lượng lớn hơn. Do đó, chúng được sử dụng rộng rãi cho nhiều tình trạng lâm sàng trong y học điều trị.

Một nghiên cứu đã quan sát tác động của ADMSC đối với mô ghép buồng trứng ở mô hình động vật cái và cho thấy rằng ADMSC phục hồi chức năng buồng trứng nhanh hơn thông qua việc tăng cường biểu hiện gen VEGF và thúc đẩy sự hình thành mạch trong mô ghép [9]. ADMSC có thể khôi phục chức năng buồng trứng trong tổn thương buồng trứng do hóa trị liệu trên mô hình chuột thông qua quá trình tân mạch hóa và thúc đẩy tăng sinh nang buồng trứng. Tuy nhiên, việc sử dụng ADMSC trên một scaffold collagen trong mô hình chuột suy buồng trứng cho thấy khả năng duy trì ADMSC tốt hơn, dẫn đến khả năng phục hồi chức năng buồng trứng lâu hơn và tỷ lệ mang thai tốt hơn so với chỉ tiêm ADMSC. Trong một mô hình động vật thí nghiệm về hội chứng Asherman, ADMSC kết hợp với liệu pháp hormone có thể làm giảm thành công quá trình xơ hóa và tạo ra sự tái tạo nội mạc tử cung thông qua quá trình hình thành mạch. Do đó, ADMSC có thể được coi là một công cụ trị liệu thay thế hiệu quả để phục hồi khả năng sinh sản cho các cặp vợ chồng vô sinh, được mô tả trong hình bên dưới [10].



6. KẾT LUẬN

Vô sinh tạo ra căng thẳng cảm xúc cho các cặp vợ chồng mong muốn được làm cha mẹ. Do đó, can thiệp sớm sẽ rất có lợi cho những cặp vợ chồng như vậy. Trên toàn cầu, có khoảng 15% các cặp vợ chồng gặp khó khăn trong việc thụ thai. Với sự gia tăng độ tuổi có kế hoạch sinh con, tỷ lệ vô sinh ngày càng tăng. Vô sinh có thể do một số yếu tố đóng góp bởi phụ nữ cũng như nam giới hoặc kết hợp cả hai. Một tiền sử vô sinh chi tiết, cùng với nồng độ hormone trong huyết thanh và phân tích tinh dịch, có thể hữu ích trong việc xác định các yếu tố chịu trách nhiệm chính. Giải quyết căn nguyên bệnh bằng thuốc gây rụng trứng đơn thuần hoặc kết hợp với IUI có thể hữu ích trong hầu hết các trường hợp. Tuy nhiên, một số tình trạng khó chịu như không có tinh trùng và suy buồng trứng sớm có thể cần đến công nghệ hỗ trợ sinh sản và tinh trùng/trứng hiến tặng. Các công nghệ tiên tiến có thể giải quyết vấn đề trong gần 80% trường hợp. Tuy nhiên, một số lượng đáng kể các cặp vợ chồng không thể thụ thai ngay cả sau khi điều trị ART. Trong những trường hợp như vậy, liệu pháp tế bào gốc có thể mang lại hy vọng cho các cặp vợ chồng mong muốn có những đứa con giống họ về mặt di truyền. Vì các vấn đề đạo đức và can thiệp miễn dịch, cấy ghép tế bào gốc phôi đã không còn được ưa chuộng, khiến các chuyên gia vô sinh khám phá các lựa chọn tế bào gốc khác. Nghiên cứu mở rộng đang được tiến hành trên các tế bào gốc đa năng cảm ứng (iPSC), loại tế bào có ít hoặc không có mối lo ngại nào về đạo đức và có thể cung cấp các giao tử đơn bội dành riêng cho từng người. Tương tự như vậy, MSC, ít liên quan đến đạo đức và có nguồn gốc từ nhiều nguồn dễ dàng có sẵn khác nhau, chẳng hạn như tủy xương, mô mỡ, máu kinh nguyệt, màng ối, nước ối và nhau thai, đang trở nên phổ biến để ứng dụng trong y học sinh sản. Nhiều nghiên cứu trên động vật và người đã ghi nhận vai trò của MB-MSc trong tái tạo nội mạc tử cung và phục hồi chức năng buồng trứng. Hơn nữa, kiến thức về sự đóng góp của microRNA trong quá trình biệt hóa tế bào gốc sẽ thúc đẩy sự hiểu biết toàn diện về cơ chế hoạt động của tế bào gốc để phục hồi khả năng sinh sản. Tuy nhiên, cần nhiều hơn những thử nghiệm lâm sàng quy mô lớn để có được bằng chứng về tính an toàn và hiệu quả của liệu pháp dựa trên tế bào gốc trong lĩnh vực sinh sản ở người.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

- [1] Shapiro A, Kashani B, Seungdamrong A. Oral Ovulation Induction Agents. 2017, 37(13): 1-7.
- [2] Manshadi MD, Navid S, Hoshino Y, Daneshi E, Noory P, Abbasi M. The effects of human menstrual blood stem cells-derived granulosa cells on ovarian follicle formation in a rat model of premature ovarian failure. 2019, 82(6): 635-42.
- [3] Zheng SX, Wang J, Wang XL, Ali A, Wu LM, Liu YS. Feasibility analysis of treating severe intrauterine adhesions by transplanting menstrual blood-derived stem cells. *Int J Mol Med*, 2018, 41(4): 2201-12.
- [4] Yan Z, Guo F, Yuan Q, Shao Y, Zhang Y, Wang H, et al. Endometrial mesenchymal stem cells isolated from menstrual blood repaired epirubicin-induced damage to human ovarian granulosa cells by inhibiting the expression of Gadd45b in cell cycle pathway. *Stem Cell Res Ther*, 2019, 10(1): 4.
- [5] Zhao YA-O, Chen SA-O, Su PA-O, Huang FA-O, Shi YC, Shi QA-O, et al. Using Mesenchymal Stem Cells to Treat Female Infertility: An Update on Female Reproductive Diseases. *Stem Cells Int*, 2019: 9071720.
- [6] Xie QA-O, Xiong XA-O, Xiao N, He K, Chen M, Peng J, et al. Mesenchymal Stem Cells Alleviate DHEA-Induced Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) by Inhibiting Inflammation in Mice. *Stem Cells Int*, 2019, (1687-966X (Print)): 9782373.
- [7] Xu L, Ding L, Wang L, Cao Y, Zhu H, Lu J, et al. Umbilical cord-derived mesenchymal stem cells on scaffolds facilitate collagen degradation via upregulation of MMP-9 in rat uterine scars. *Stem Cell Res Ther*, 2017, 18(1): 84.
- [8] Fan D, Wu S Fau - Ye S, Ye S Fau - Wang W, Wang W Fau - Guo X, Guo X Fau - Liu Z, Liu Z. Umbilical cord mesenchyme stem cell local intramuscular injection for treatment of uterine niche: Protocol for a prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled clinical trial. *Medicine (Baltimore)*, 2017, 96(44): e8480.
- [9] Damos LL, Nakamuta JS, Carvalho AE, Carvalho KC, Soares JM, Jr., Simões Mde J, et al. Does adipose tissue-derived stem cell therapy improve graft quality in freshly grafted ovaries? *Reprod Biol Endocrinol*, 2015, 13: 108.
- [10] Saha SA-O, Roy P, Corbitt C, Kakar SS. Application of Stem Cell Therapy for Infertility. *LID - 10.3390/cells10071613 [doi] LID - 1613. Cells*, 2021, 10(7): 1613.