



子宫内膜类组装体的研究进展

张乐, 廖宝莹, 周平, 李蓉*

北京大学第三医院生殖医学中心, 北京 100191

* 联系人, E-mail: roseli001@sina.com

收稿日期: 2023-06-27; 接受日期: 2023-08-29; 网络版发表日期: 2024-01-10

摘要 子宫内膜类器官是子宫内膜细胞自组织形成的三维聚集物, 再现部分子宫内膜的结构与功能. 子宫内膜类组装体在此基础上整合了其他细胞类型, 如基质成纤维细胞、内皮细胞和免疫细胞等, 更好地模拟了子宫内膜的细胞组成与功能. 类器官和类组装体克服了体内子宫内膜的复杂性与伦理的限制, 成为新的理想研究模型. 本文综述了子宫内膜类组装体的培养方法、在植入等方面的应用, 讨论了子宫内膜类组装体的研究进展与应用前景.

关键词 子宫内膜类组装体, 子宫内膜类器官, 胚胎植入

囊胚附着并嵌入子宫内膜的复杂过程被称为胚胎植入^[1], 成功的植入需要胚胎和子宫细胞之间的沟通, 以促进胚胎的附着和子宫内膜容受态的建立^[2]. 植入失败异常导致的早期胚胎丢失约占妊娠丢失的75%^[3], 因此, 更好地理解胚胎植入过程的分子机制对不孕症的诊断和预防至关重要.

子宫内膜是子宫腔内层的黏膜组织, 分为上功能层和下基底层, 其中包括上皮细胞、基质细胞、免疫细胞和内皮细胞等^[4]. 由于种植窗短、体内植入过程难以可视化以及伦理限制, 人们对胚胎植入的分子网络认识仍不完全, 也很难研究女性体内子宫内膜生殖病理生理学的机制. 迄今为止, 关于胚胎植入过程中子宫内膜功能改变的相关机制研究大部分都基于动物模型和体外细胞培养模型开展^[5,6], 但常见的实验室啮齿类动物模型并不能完全模拟人类子宫内膜的生物学, 比如在小鼠中没有自发的基质细胞蜕膜化^[7]; 体外细胞培养系统可以研究子宫内膜细胞对卵巢激素、生长因子和免疫因子的反应性^[8], 但不能真实地反映体

内情况的复杂性. 类器官和类组装体克服了这些限制而成为新的理想研究模型.

类器官是干细胞或祖细胞自组织形成的具有器官部分功能的体外三维培养物^[9], 能够在体外模拟或再现一系列体内的生理及病理过程. 与类器官相似, 类组装体的构建除了具备干性的细胞作为核心组成外, 还整合了其他细胞类型, 如基质成纤维细胞、内皮细胞和免疫细胞等, 可较好地模拟子宫内膜的细胞组成. 最新的研究表明^[10], 子宫内膜原代基质细胞与子宫内膜类器官培养物组合形成的子宫内膜类组装体为深入了解胚胎植入等过程提供了新的途径. 本文将从子宫内膜类组装体的培养方法、在植入等方面的应用进行总结, 系统概述子宫内膜类组装体的研究进展及应用前景.

1 子宫内膜类器官与类组装体的建立

子宫内膜类器官(endometrial organoids, EOs)是由

引用格式: 张乐, 廖宝莹, 周平, 等. 子宫内膜类组装体的研究进展. 中国科学: 生命科学, 2024, 54: 197–203

Zhang L, Liao B Y, Zhou P, et al. Advances in endometrial assembloids (in Chinese). Sci Sin Vitae, 2024, 54: 197–203, doi: [10.1360/SSV-2023-0128](https://doi.org/10.1360/SSV-2023-0128)

干细胞或器官祖细胞在特定培养基中诱导分化形成的三维聚集物, 模拟部分子宫内膜的结构与功能^[11]。EOs是中央腔被单个上皮层包围的球状体。它们具有细胞异质性、基因稳定性、自组织性和克隆能力, 并且腺体标志物(MUC1, KRT7等)的表达特征与体内腺体类似。同时, EOs通过对雌激素和孕激素的反应模拟了整个月经周期和早期蜕膜, 雌激素处理后增加了Ki67⁺细胞的数量, 它是增殖阶段的标志细胞, 所以雌激素处理后的EOs可以再现子宫内膜增殖期的特征。而雌激素与孕激素联合处理则促进了雌激素受体 α 与孕激素受体的核表达, 并产生特征性分泌期蛋白, 所以雌激素与孕激素联合处理后的EOs可以再现子宫内膜分泌期的特征^[12,13]。2017年, Turco和Boretto两组研究人员^[12,13]在子宫内膜类器官构建方面取得了重大突破, 他们通过在含有生长因子和信号转导途径调节剂的化学培养基中培养接种在基质胶(matrigel)中的人和小鼠的子宫内膜上皮祖细胞(epithelial cells, EpCs), 建立由腺样结构组成的子宫内膜类器官。

1.1 EOs培养基

培养基主要由基础培养液、小分子抑制剂(Y-27632, p38抑制剂等)、氨基酸类、细胞因子等构成, 根据实验目的和组织来源增加或减少它们的含量可以形成多种培养方法。细胞因子主要包括头蛋白(Noggin)、表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)、成纤维生长因子10(fibroblast growth factor-10, FGF-10)和肝细胞生长因子(hepatocyte growth factor, HGF)。此外, 在培养基中添加WNT信号通路激动剂(WNT3A, R-spondin-1等)可以促进类器官的形成和扩增^[13], 添加转化生长因子 β (transforming growth factor- β , TGF- β)和骨形态发生蛋白信号通路抑制剂(Noggin等)可以进一步防止分化^[14]。

1.2 EOs细胞来源

根据所包含的细胞类型的数量, EOs可分为单种细胞EOs和多种细胞EOs。单种细胞EOs是通过将子宫内膜上皮细胞或祖细胞包埋在基质凝胶中形成的^[15], 实际上形成的是子宫内膜上皮类器官(endometrial epithelial organoid, EEO)。大量的研究通过免疫组织化学、电子显微镜、阵列比较基因组杂交和转录组分析, 以及离子通道功能和纤毛发生^[16-19], 验证了EOs可

以长期传代, 并表现出与在体内膜相似的形态, 即中央腔被单个上皮层包围的球状体。它们还表达了与在体内膜类似的子宫内膜标志物和增殖活性, EOs对雌二醇和孕酮的治疗表现出激素反应性。除此之外, EOs模拟了机械敏感性离子通道PIEZO1的表达, 为开发新的治疗方法以进一步改善胚胎植入过程提供了潜在的靶点。

间质-上皮细胞的通讯对上皮细胞的形态和功能非常重要, 上述子宫内膜上皮细胞无法很好地表现间质-上皮细胞的通讯, 因此需要一种更为复杂的子宫内膜模型, 同时包括子宫内膜间质和上皮细胞, 即多种细胞EOs。Abbas等人^[20]设计了一种基于Matrigel EEO的多种细胞EOs的开发方法。他们首先通过冻干法制备多孔胶原支架, 然后将基质细胞与EEO在支架中共培养。EEO在支架表面形成管腔样上皮层, 极化的上皮细胞顶端面向孔隙, 其底面紧贴支架。研究还表明, 这两种细胞类型都可以很容易地从支架中移除以进行下游分析。由此可见, 多种细胞EOs模型可用于研究间质-上皮相互作用及其在子宫内膜生物学功能中的作用。

目前EOs培养的子宫内膜组织主要通过内膜活检的方式获得, 这种侵入性的有创操作使患者痛苦且具有感染的风险。最近的研究表明^[21,22], 子宫内膜类器官可以由月经液中的腺体碎片或从足月胎盘中分离出来的蜕膜产生。月经液来源的EOs在增殖率、转录组特征和对激素的反应方面与从子宫内膜活检中获得的EOs很相似, 提示月经液可以作为EOs的非侵入性来源^[21]。

1.3 EOs生物材料选择

除了细胞来源外, 细胞外基质是建立EOs时的另一个重要因素。基质凝胶最开始是从小鼠肉瘤^[23]中提取出来的, 可以用于类器官的培养。由于这种材料来自于肿瘤, 且各批材料间存在变异。目前, 天然健康组织和合成水凝胶的去细胞化细胞外基质已被提出替代基质凝胶而进行类器官的培养^[24]。迄今为止, 不同的研究小组已经证明了来自人、牛和猪的子宫内膜的去细胞水凝胶可以支持人类EOs^[25-27]的生长。蛋白质组学分析表明, 去细胞水凝胶中的层黏连蛋白是类器官形成^[26]的关键因素。综上所述, 开发具有特定成分的合成水凝胶来生成EOs是更具有应用前景的方法。

1.4 子宫内膜类组装体

目前EOs的产生主要是通过将腺状碎片或上皮细胞嵌入到细胞外基质中^[12,13], 这种腺样类器官模型缺乏免疫细胞、神经细胞、肌肉细胞及血管, 不能确定是否可以在表型和基因型上长期稳定地维持, 发展多种细胞的共培养模型将有助于这项技术更加成熟. 正如Ban等人^[28]提出的, 一个理想的胚胎植入模型应该包含所有相关的细胞类型和结构. 为了在体外构建真正的子宫内膜, 需要在腺样类器官培养中添加其他关键的细胞类型, 包括管腔上皮细胞、基质细胞、内皮细胞和免疫细胞等(图1).

因此, Rawlings等人^[10]将子宫内膜原代基质细胞纳入到EOs培养物中, 形成了子宫内膜类组装体. Heidari-Khoei等人^[29]开发了一种稳定而高效的方法来低温保存从活检中获得的人类子宫内膜, 解冻后生成简单的EOs, 与匹配的基质细胞共培养7天后得到了对激素具有反应性的子宫内膜类组装体. 此外, 覆盖层的方法已被用于培养层状表皮, 其中角质形成细胞位于与细胞外基质混合的间充质细胞的顶部^[30], 类似的装置已被用来建立三维子宫内膜的培养^[31,32]. 在这个系统中, 子宫内膜基质细胞嵌在基质胶或胶原混合物之中, 在它的上面接种上皮细胞便可获得子宫内膜腔上皮, 这使得滋养层样细胞球状体得以附着^[32]. 综上, 子宫内膜类组装体可以较好地模拟子宫内膜微环境及细胞

间的相互作用, 为了解胚胎植入与子宫内膜相关疾病的发展过程提供了有效而实用的方法.

2 子宫内膜类组装体的临床应用

2.1 胚胎植入过程模型

由于胚胎植入过程的复杂性和相关信息的缺乏, 植入一直被当做难以研究的“黑匣子”. 体外三维模型易于建立和操作, 在很大程度上扩展了研究植入的工具箱. 子宫内膜类组装体帮助人们识别胚胎植入所需要的分子信号通路, 更好地理解妊娠失败是如何在分子水平上发生的, 同时它可以作为一个系统用来指导治疗和干预措施的发展, 进一步预防植入失败的发生.

在胚胎植入后, 子宫内膜经历蜕膜化而转变成新的组织, 有助于胎盘的形成^[33]. 尽管不能直接研究妊娠早期的蜕膜化, 但一系列普遍的生殖障碍都与这一过程中的扰动有关, 包括反复的植入失败和复发性流产等^[34,35]. 有研究表明, 一种叫做衰老的细胞周期阻滞形式在妊娠疾病中发挥了作用, 即细胞停止分裂, 但仍保持代谢活跃. 构成子宫内膜的细胞的过度衰老与复发性流产有关, 而缺乏衰老则与植入失败有关^[36,37].

基于上述研究, Rawlings等人^[10]假设急性衰老是胚胎成功植入不可或缺的一部分, 为了验证这一假设, 研究人员开发了一种新的人类子宫内膜实验室模型,

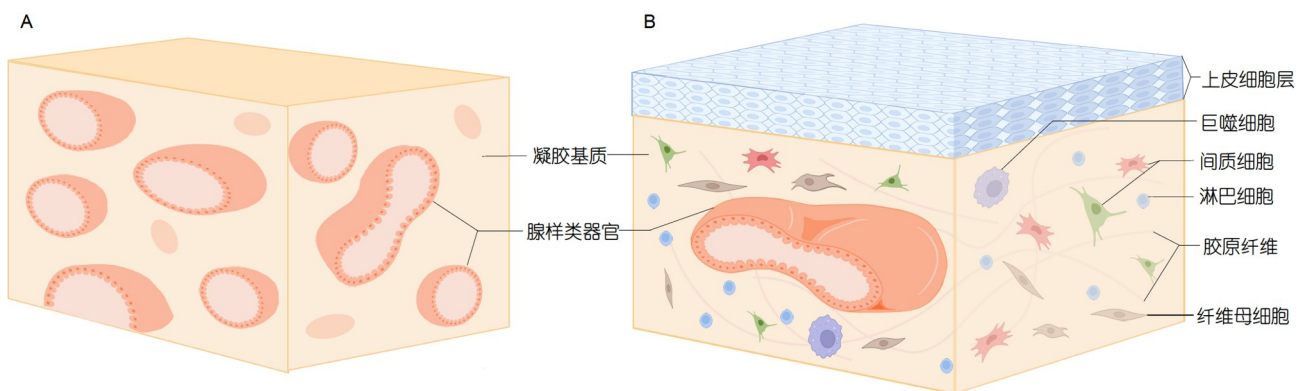


图 1 子宫内膜类器官与子宫内膜类组装体概念图对比. A: 子宫内膜类器官. 结构较简单, 仅由单细胞来源或多细胞来源的腺样类器官和添加细胞外基质成分的凝胶基质构成; B: 子宫内膜类组装体. 其除腺样类器官和凝胶基质以外, 还包括间质细胞、纤维母细胞、免疫细胞等其他细胞类型, 且表面覆盖层状上皮细胞

Figure 1 Concept Comparison of Endometrial Organoids and Endometrial Assembloids. A: Endometrial organoids; The structure is simple, consisting of adenoid organoids of single-cell or multicellular origin and gel matrix supplemented with extracellular matrix components; B: endometrioid assembloids. In addition to adenoid organoids and gel matrix, endometrioid assembloids also include mesenchymal cells, fibroblasts, immune cells, and other cell types, whose surface is covered with stratified epithelial cells

将子宫内膜腺样类器官和原代子宫内膜基质细胞组装成一个整体的三维结构。该组装体体现了黄体中植入窗口的细胞状态和基因表达的复杂性,与现有的共培养模型相比^[38],它与子宫内膜组织有着更高的相似性。当用激素处理时,这些“组装体”成功地模拟了植入期间子宫内膜细胞中基因的活性。然后,Rawlings等人^[10]使用药物达沙替尼处理组装体,达沙替尼可以靶向作用于衰老细胞并消除它们。该实验表明,当没有衰老细胞时,组装体会变得非常健壮和静态。研究人员随后利用延时成像技术研究了胚胎和子宫内膜类组装体之间的相互作用,发现在不使用达沙替尼处理的情况下,组装体中的细胞向扩张的胚胎迁移,即胚胎植入发生所必需的过程。然而,当使用达沙替尼消除衰老细胞时,细胞向胚胎的运动便会停止,使得胚胎无法扩张,即模拟植入失败的情况发生。

子宫内膜类组装体可以作为解释人类子宫内膜中控制胚胎植入的细胞动力学的有效模型。模拟蜕膜化对胚胎植入过程影响的类组装体证明了植入过程中的病理事件可以在组装体中重现,使它们成为研究生殖失败的机制和评估潜在的治疗及干预措施的新模型。

2.2 疾病模型

EOs和子宫内膜类组装体为许多疾病建模提供了理想的平台,例如子宫内膜癌、子宫内膜异位症、多囊卵巢综合征等。

子宫内膜癌来源的EOs可以体现原始病变的许多方面,如肿瘤的异质性、突变特征和药物敏感性,从而为个体化医疗提供了一个有前途的解决方案^[39]。除了患者特异性突变外,EOs和子宫内膜类组装体也可以模拟肿瘤启动突变来研究肿瘤的发展。例如,Maru等人^[40]在表达 $kras^{G12D}$ 的EOs中敲除Pten或Cdkn2a,发现Cdkn2a的部分消耗而不是Pten的缺失导致了癌肉瘤的发展。

子宫内膜异位症是指在子宫体以外部位发现子宫内膜,如腹膜、卵巢、盆腔、鼻腔等部位,其中盆腔内异症患病率达6%~10%,导致不孕症发生的概率高达40%^[41]。2019年Boretto等人^[39]报道注射到腹腔的子宫内膜异位症类器官重现子宫内膜异位症病理特征,如检测到糖原分泌及雌孕激素受体表达等。此外,作者将子宫内膜异位症类器官与正常EOs进行比较,发现子宫内膜异位症具有特有的通路改变,如

PI3K-AKT信号通路、WNT信号通路和Hippo信号通路的异常激活等,这为疾病机制探索提供全新的体外模型。

多囊卵巢综合征(polycystic ovarian syndrome, PCOS)是以排卵障碍、高雄激素表现、卵巢多囊样改变等特征为主的内分泌和代谢性疾病,是导致育龄女性无排卵性不孕的首要病因^[42]。PCOS患者的内膜常处于孕激素抵抗的状态,可导致子宫内膜增生或子宫内膜癌^[43]。2020年Wiwatpanit等人^[44]通过子宫内膜上皮细胞和间质细胞共培养方式诱导形成无支架EOs,经过雌激素和睾酮序贯治疗后可形成与体内子宫内膜结构相似的EOs。此外,作者给予高浓度雄激素以模拟PCOS患者体内的高雄激素环境,结果显示,PCOS组EOs的上皮细胞增殖较对照组显著增加,胰岛素抵抗与代谢综合征发生相关基因表达异常。这项研究表明,过量雄激素作用诱导的细胞增殖或在PCOS内膜功能障碍和异常增生等病理过程中发挥重要作用,为研究PCOS的病理机制和上皮-基质细胞的相互作用提供了新模型。

综上所述,这些结果证明了使用EOs和子宫内膜类组装体模拟子宫内膜疾病的可行性。

2.3 组织再生模型

子宫内膜刮除术或慢性炎症引起的严重组织损伤可导致反复妊娠损失和不孕症^[45~47]。干细胞在损伤部位的存活率极低($<1\%$)^[48],不能充分再生受损的子宫内膜并提高随后的生育率。

Park等人^[49]通过组装单独制作的组织块,开发了一种可定制的乐高样多模块子宫内膜组织结构。每个组织块都是通过结合生物可降解的生物材料(胶原蛋白、透明质酸)和某些子宫内膜细胞(子宫内膜干细胞、肌层细胞、肌肉细胞、基质细胞、血管内皮细胞)来制作的。通过传统的模铸技术和三维打印技术制作出每个小组织块,单个组织块进一步被不同组合组装成更大的、定制组织结构。这种结构不仅正确地模拟了患者特异的子宫内膜组织的多细胞微环境,还在关键生殖激素的诱导下正确反映了子宫内膜的生理功能。

综上,这种可定制模块化组织组装体使一个复杂患者的特定组织微环境简单化和可配置化,从而加速各种组织的再生程序。这项研究提示我们,在子宫

切除术等妇科手术中, 子宫内膜类组装体可作为生物填充材料, 促进子宫创面愈合, 减少术后并发症。

3 展望

子宫内膜类组装体的构建与临床应用, 在胚胎植入过程的深入了解、疾病治疗和组织再生等方面具有广泛应用前景。虽然子宫内膜类组装体的出现补充和推进了其他研究中所描述的子宫内膜类器官模型^[13,38], 但其仍然缺乏天然子宫内膜所特有的细胞的复杂性, 如NK细胞、巨噬细胞和血管细胞。未来需要进行细胞来源的拓展与优化, 研究更多来源的细胞, 如干细胞、器官芯片等, 注重EOs或子宫内膜类组装体与其他细

胞的共培养, 拓宽子宫内膜类组装体的构建途径, 使其更接近子宫内膜的生理状态, 为临床应用提供更多的选择。此外, 通过开发新型生物材料和改进现有材料, 提高子宫内膜类组装体的生物相容性、降解性和功能性。最后, 优化生物打印技术, 提高子宫内膜类组装体的制造精度和效率, 降低成本, 推动临床应用的普及。随着生物材料、细胞来源和组织工程技术的不断发展与创新, 子宫内膜类组装体的构建水平将得到进一步提高, 更好地满足临床需求。然而, 要实现子宫内膜类组装体的广泛应用, 仍需在材料、细胞来源和生物制造技术等方面进行更多探索。在未来的研究中, 人们期待看到更多突破性成果, 为妇科疾病治疗和生殖辅助技术的研究创造更大的价值。

参考文献

- Shahbazi M N. Mechanisms of human embryo development: from cell fate to tissue shape and back. *Development*, 2020, 147: dev190629
- Aplin JD, Ruane PT. Embryo-epithelium interactions during implantation at a glance. *J Cell Sci*. 2017, 130:15–22
- Cha J, Sun X, Dey S K. Mechanisms of implantation: strategies for successful pregnancy. *Nat Med*, 2012, 18: 1754–1767
- Maenhoudt N, De Moor A, Vankelecom H. Modeling endometrium biology and disease. *JPM*, 2022, 12: 1048
- Abbas Y, Turco M Y, Burton G J, et al. Investigation of human trophoblast invasion *in vitro*. *Hum Reprod Update*, 2020, 26: 501–513
- Lee K Y, Jeong J W, Tsai S Y, et al. Mouse models of implantation. *Trends Endocrinol Metab*, 2007, 18: 234–239
- Kobayashi A, Behringer R R. Developmental genetics of the female reproductive tract in mammals. *Nat Rev Genet*, 2003, 4: 969–980
- Zhang D, Lv P, Zhang R, et al. A new model for embryo implantation: coculture of blastocysts and Ishikawa cells. *Gynecol Endocrinol*, 2012, 28: 288–292
- Clevers H. Modeling development and disease with organoids. *Cell*, 2016, 165: 1586–1597
- Rawlings T M, Makwana K, Taylor D M, et al. Modelling the impact of decidual senescence on embryo implantation in human endometrial assembloids. *eLife*, 2021, 10: e69603
- Fitzgerald H C, Dhakal P, Behura S K, et al. Self-renewing endometrial epithelial organoids of the human uterus. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116: 23132–23142
- Turco M Y, Gardner L, Hughes J, et al. Long-term, hormone-responsive organoid cultures of human endometrium in a chemically defined medium. *Nat Cell Biol*, 2017, 19: 568–577
- Boretto M, Cox B, Noben M, et al. Development of organoids from mouse and human endometrium showing endometrial epithelium physiology and long-term expandability. *Development*, 2017, 140: 1775–1786
- Haider S, Gamperl M, Burkard T R, et al. Estrogen signaling drives ciliogenesis in human endometrial organoids. *Endocrinology*, 2019, 160: 2282–2297
- Seishima R, Leung C, Yada S, et al. Neonatal Wnt-dependent Lgr5 positive stem cells are essential for uterine gland development. *Nat Commun*, 2019, 10: 5378
- Hennes A, Held K, Boretto M, et al. Functional expression of the mechanosensitive PIEZO1 channel in primary endometrial epithelial cells and endometrial organoids. *Sci Rep*, 2019, 9: 1779
- Cochrane D R, Campbell K R, Greening K, et al. Single cell transcriptomes of normal endometrial derived organoids uncover novel cell type markers and cryptic differentiation of primary tumours. *J Pathol*, 2020, 252: 201–214
- Luddi A, Pavone V, Semplici B, et al. Organoids of human endometrium: a powerful *in vitro* model for the endometrium-embryo cross-talk at the implantation site. *Cells*, 2020, 9: 1121

- 19 Bui B N, Boretto M, Kobayashi H, et al. Organoids can be established reliably from cryopreserved biopsy catheter-derived endometrial tissue of infertile women. [Reprod Biomed Online](#), 2020, 41: 465–473
- 20 Abbas Y, Brunel L G, Hollinshead M S, et al. Generation of a three-dimensional collagen scaffold-based model of the human endometrium. [Interface Focus](#), 2020, 10: 20190079
- 21 Cindrova-Davies T, Zhao X, Elder K, et al. Menstrual flow as a non-invasive source of endometrial organoids. [Commun Biol](#), 2021, 4: 651
- 22 Marinić M, Rana S, Lynch V J. Derivation of endometrial gland organoids from term placenta. [Placenta](#), 2020, 101: 75–79
- 23 Kleinman H K, Martin G R. Matrigel: basement membrane matrix with biological activity. [Semin Cancer Biol](#), 2005, 15: 378–386
- 24 Kozłowski M T, Crook C J, Ku H T. Towards organoid culture without Matrigel. [Commun Biol](#), 2021, 4: 1387
- 25 Francés-Herrero E, Juárez-Barber E, Campo H, et al. Improved models of human endometrial organoids based on hydrogels from decellularized endometrium. [J Pers Med](#), 2021, 11: 504
- 26 Jamaluddin M F B, Ghosh A, Ingle A, et al. Bovine and human endometrium-derived hydrogels support organoid culture from healthy and cancerous tissues. [Proc Natl Acad Sci USA](#), 2022, 119: e2208040119
- 27 Venkata V D, Jamaluddin M F B, Goad J, et al. Development and characterization of human fetal female reproductive tract organoids to understand Müllerian duct anomalies. [Proc Natl Acad Sci USA](#), 2022, 119: e2118054119
- 28 Ban Z, Knöspel F, Schneider M R. Shedding light into the black box: advances in *in vitro* systems for studying implantation. [Dev Biol](#), 2020, 463: 1–10
- 29 Heidari-Khoei H, Esfandiari F, Moini A, et al. Derivation of hormone-responsive human endometrial organoids and stromal cells from cryopreserved biopsies. [Exp Cell Res](#), 2022, 417: 113205
- 30 Oh J W, Hsi T C, Guerrero-Juarez C F, et al. Organotypic skin culture. [J Invest Dermatol](#), 2013, 133: 1–4
- 31 Park D W, Choi D S, Ryu H S, et al. A well-defined *in vitro* three-dimensional culture of human endometrium and its applicability to endometrial cancer invasion. [Cancer Lett](#), 2003, 195: 185–192
- 32 Wang H, Pilla F, Anderson S, et al. A novel model of human implantation: 3D endometrium-like culture system to study attachment of human trophoblast (Jar) cell spheroids. [Mol Hum Reprod](#), 2012, 18: 33–43
- 33 Gellersen B, Brosens J J. Cyclic decidualization of the human endometrium in reproductive health and failure. [Endocrine Rev](#), 2014, 35: 851–905
- 34 Dimitriadis E, Menkhorst E, Saito S, et al. Recurrent pregnancy loss. [Nat Rev Dis Primers](#), 2020, 6: 98
- 35 Zhou Q, Yan G, Ding L, et al. EHD1 impairs decidualization by regulating the Wnt4/ β -catenin signaling pathway in recurrent implantation failure. [Ebiomedicine](#), 2019, 50: 343–354
- 36 Lucas E S, Vrljicak P, Muter J, et al. Recurrent pregnancy loss is associated with a pro-senescent decidual response during the peri-implantation window. [Commun Biol](#), 2020, 3: 37
- 37 Tewary S, Lucas E S, Fujihara R, et al. Impact of sitagliptin on endometrial mesenchymal stem-like progenitor cells: a randomised, double-blind placebo-controlled feasibility trial. [Ebiomedicine](#), 2020, 51: 102597
- 38 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. [Cell Rep](#), 2021, 35: 109138
- 39 Boretto M, Maenhoudt N, Luo X, et al. Patient-derived organoids from endometrial disease capture clinical heterogeneity and are amenable to drug screening. [Nat Cell Biol](#), 2019, 21: 1041–1051
- 40 Maru Y, Tanaka N, Tatsumi Y, et al. Kras activation in endometrial organoids drives cellular transformation and epithelial-mesenchymal transition. [Oncogenesis](#), 2021, 10: 46
- 41 Giudice L C, Kao L C. Endometriosis. [Lancet](#), 2004, 364: 1789–1799
- 42 Escobar-Morreale H F. Polycystic ovary syndrome: definition, aetiology, diagnosis and treatment. [Nat Rev Endocrinol](#), 2018, 14: 270–284
- 43 Li X, Feng Y, Lin J F, et al. Endometrial progesterone resistance and PCOS. [J Biomed Sci](#), 2014, 21: 2
- 44 Wiwatpanit T, Murphy A R, Lu Z, et al. Scaffold-free endometrial organoids respond to excess androgens associated with polycystic ovarian syndrome. [J Clin Endocrinol Metab](#), 2020, 105: 769–780
- 45 March C. Asherman's syndrome. [Semin Reprod Med](#), 2011, 29: 083–094
- 46 Bulletti C, Coccia M E, Battistoni S, et al. Endometriosis and infertility. [J Assist Reprod Genet](#), 2010, 27: 441–447
- 47 Song T, Zhao X, Sun H, et al. Regeneration of uterine horns in rats using collagen scaffolds loaded with human embryonic stem cell-derived endometrium-like cells. [Tissue Eng Part A](#), 2015, 21: 353–361

- 48 Park S R, Kim H, Yang S R, et al. A novel endogenous damage signal, glycyl tRNA synthetase, activates multiple beneficial functions of mesenchymal stem cells. [Cell Death Differ](#), 2018, 25: 2023–2036
- 49 Park S R, Kook M G, Kim S R, et al. Development of cell-laden multimodular lego-like customizable endometrial tissue assembly for successful tissue regeneration. [Biomater Res](#), 2023, 27: 33

Advances in endometrial assembloids

ZHANG Le, LIAO BaoYing, ZHOU Ping & LI Rong

Peking University Third Hospital Reproductive Center, Beijing 100191, China

Endometrial organoids are three-dimensional aggregates formed by endometrial cells, which reproduce the structure and function of part of the endometrial. On this basis, endometrial assembloids integrate other cell types, such as stromal fibroblasts, endothelial cells, and immune cells, to better simulate the cell composition and function of the endometrial. Organoids and assembloids have overcome the complexity and ethical limitations of endometrium *in vivo* and become a new ideal research model. In this study, we reviewed the culture methods and applications of endometrial assembloids in embryo implantation, where its research progress and application prospects are discussed.

endometrial organoids, endometrial assembloids, embryo implantation

doi: [10.1360/SSV-2023-0128](https://doi.org/10.1360/SSV-2023-0128)