

## 脂肪源性干细胞在女性盆底功能障碍性疾病中的应用潜力

白思琪, 肖祯, 刘晶

<https://doi.org/10.12307/2023.301>

投稿日期: 2022-03-26

采用日期: 2022-06-02

修回日期: 2022-06-24

在线日期: 2022-07-01

中图分类号:

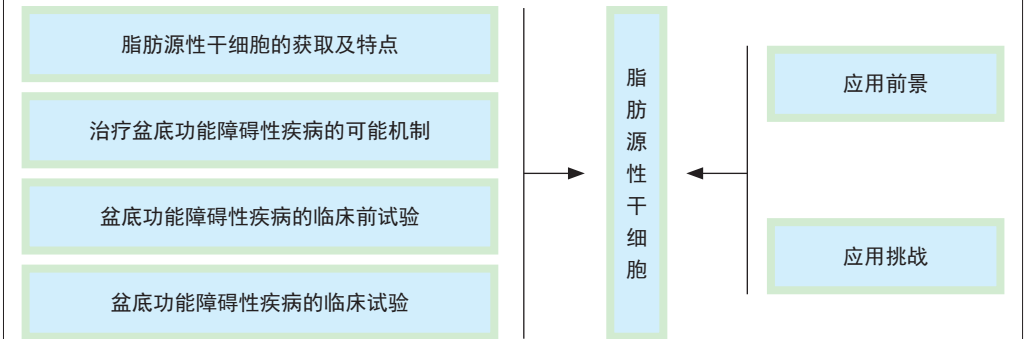
R459.9; R318; R71

文章编号:

2095-4344(2023)06-00921-07

文献标识码: A

## 文章快速阅读: 脂肪源性干细胞在女性盆底功能障碍性疾病中的作用



## 文题释义:

**脂肪源性干细胞:** 是指从脂肪组织中获取的间充质干细胞, 除具备干细胞的基本特性外, 还具有来源丰富、取材方便等特点, 是一种理想的组织再生细胞来源。

**盆底功能障碍性疾病:** 盆底功能障碍性疾病是一类退行性疾病, 主要包括盆腔器官脱垂、尿失禁、便失禁以及其他下尿路、膀胱感觉和排空异常。

## 摘要

**背景:** 盆底功能障碍性疾病的发病率逐年上升, 现有治疗方法存在疗效弊端。干细胞疗法在很多疾病的治疗方面具有巨大潜力, 脂肪源性干细胞作为干细胞治疗的种子细胞, 具有来源丰富、取材方便、增殖活性高、可多向分化、低免疫原性、易体外培养、能规避诸多伦理问题的独特优势, 已成为备选细胞类型之一。

**目的:** 针对脂肪源性干细胞的特点、优势及现有研究, 讨论其在女性盆底功能障碍性疾病, 特别是尿失禁和便失禁中的应用潜力。

**方法:** 以“干细胞, 脂肪源性干细胞, 盆底功能障碍性疾病, 压力性尿失禁, 便失禁”“stem cells, adipose-derived stem cells, pelvic floor dysfunctions, stress urinary incontinence, anal incontinence”为检索词, 检索CNKI、万方数据库、维普、PubMed数据库中发表过的363篇相关文献, 通过筛选整理, 排除与研究内容无关的文献、重复性研究和过早发表的文献, 最终保留了55篇文献进行综述。

**结果与结论:** 脂肪源性干细胞依据其获取方便、自我更新快速、低免疫原性、高增殖率、向多谱系分化的潜力, 有望为盆底功能障碍性疾病的治疗提供新的突破口。但是由于向临床转化过程中仍存在一些有待解决的问题, 例如缺乏标准化的干细胞获取、培养、移植和移植后监测流程及规范, 以及现有研究因样本量小、随访时间短等问题, 致使脂肪源性干细胞在未来治疗盆底疾病将会是机遇与挑战并存。

**关键词:** 干细胞; 脂肪源性干细胞; 盆底功能障碍性疾病; 压力性尿失禁; 便失禁; 综述

## Application potential of adipose-derived stem cells in female pelvic floor dysfunction diseases

Bai Siqi, Xiao Zhen, Liu Jing

First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116011, Liaoning Province, China

Bai Siqi, Master candidate, First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116011, Liaoning Province, China

**Corresponding author:** Xiao Zhen, MD, Associate professor, First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116011, Liaoning Province, China**Co-corresponding author:** Liu Jing, MD, Professor, First Affiliated Hospital of Dalian Medical University, Dalian 116011, Liaoning Province, China

## Abstract

**BACKGROUND:** The incidence of pelvic floor dysfunctions is increasing year by year, and the existing treatment methods have disadvantages in curative effect. Stem cell therapy has a great potential in the treatment of many diseases. As seed cells for stem cell therapy, adipose-derived stem cells have become one of the alternative cell types with the unique advantages of rich sources, convenient acquisition, high proliferative activity, multi-directional differentiation, low immunogenicity, easy culture *in vitro* and avoiding many ethical problems.

**OBJECTIVE:** To discuss the application potential of adipose-derived stem cells in female pelvic floor disorders, especially urinary incontinence and fecal incontinence according to the characteristics, advantages and existing research of adipose-derived stem cells.

大连医科大学附属第一医院, 辽宁省大连市 116011

第一作者: 白思琪, 女, 1997年生, 辽宁省朝阳市人, 蒙古族, 在读硕士, 主要从事盆底疾病等方面的研究。

通讯作者: 肖祯, 博士, 副教授, 大连医科大学附属第一医院, 辽宁省大连市 116011

共同通讯作者: 刘晶, 博士, 二级教授, 大连医科大学附属第一医院, 辽宁省大连市 116011

<https://orcid.org/0000-0001-8612-6728> (肖祯)

引用本文: 白思琪, 肖祯, 刘晶. 脂肪源性干细胞在女性盆底功能障碍性疾病中的应用潜力 [J]. 中国组织工程研究, 2023, 27(6):921-927.



**METHODS:** The 363 related articles were searched on CNKI, Wanfang database, VIP database and PubMed database with “stem cells, adipose-derived stem cells, pelvic floor dysfunction diseases, stress urinary incontinence, anal incontinence” as the search terms. Through screening and sorting, the articles unrelated to the research contents, repetitive studies and prematurely published articles were excluded, and 55 articles were finally retained for review.

**RESULTS AND CONCLUSION:** Adipose-derived stem cells are expected to provide a new breakthrough for the treatment of pelvic floor disorders according to their convenient access, rapid self-renewal, low immunogenicity, high proliferation rate, and the potential of multi-lineage differentiation. However, there are still some problems to be solved in the process of clinical transformation, such as the lack of standardized procedures and norms for stem cell acquisition, culture, transplantation and post-transplantation monitoring as well as the existing research due to small sample size, short follow-up time and other problems. Adipose-derived stem cells in the future treatment of pelvic floor dysfunctions will have both opportunities and challenges.

**Key words:** stem cell; adipose-derived stem cell; pelvic floor dysfunction disease; stress urinary incontinence; anal incontinence; review

**How to cite this article:** BAI SQ, XIAO Z, LIU J. Application potential of adipose-derived stem cells in female pelvic floor dysfunction diseases. Zhongguo Zuzhi Gongcheng Yanjiu. 2023;27(6):921-927.

## 0 引言 Introduction

追溯干细胞的发展史，早在远古时期古希腊人就意识到人体具有再生能力。直到18世纪末，ALEXIS CARREL从鸡胚中获得“永生细胞系”，再到“干细胞”这一术语的问世，一直以来人类对于干细胞的探索从未停止，原因在于干细胞具有高度可塑性和增殖速度快的特点，其强大的自我更新能力和多向分化潜能使其在多个领域备受关注。随着对干细胞研究的不断深入，越来越多的研究发现干细胞在盆底功能障碍性疾病的治疗中拥有巨大潜力<sup>[1]</sup>。脂肪源性干细胞(adipose-derived stem cells, ADSCs)作为干细胞家族中的一员，自2000年首次报道以来，就被发现具有多向分化能力，并在2010年第1次报道用于治疗盆底功能障碍性疾病动物模型，结果表明脂肪源性干细胞治疗组疗效优于对照组<sup>[2]</sup>。脂肪源性干细胞的流行归因于生物学特性和方便获取的特点，作为再生医学领域中一个被高度研究的群体，其在促进组织修复方面拥有巨大潜力，并已在心血管疾病<sup>[3]</sup>、神经系统疾病、肝脏纤维化、肾脏疾病、皮肤病等多种疾病的治疗中发挥了巨大作用<sup>[4]</sup>。

盆底功能障碍性疾病(pelvic floor dysfunctions, PFDs)是一种退行性疾病，主要包括盆腔器官脱垂、尿失禁、便失禁以及其他下尿路、膀胱感觉和排空异常，其中以失禁最为常见。压力性尿失禁和便失禁都是因为肌肉失去了完整性和功能性，因此从细胞水平重建肌肉是理想的治疗方案。盆底功能障碍性疾病多见于老年女性，具体机制尚不清楚。许多危险因素都与盆底功能障碍性疾病有关，包括产次、阴道分娩、年龄、绝经、慢性咳嗽、肥胖和便秘等，这些因素可能导致细胞外基质代谢异常和盆腔支持组织功能障碍<sup>[5]</sup>。据估计，女性一生中有1/4的风险会罹患盆底功能障碍性疾病，大概17%的女性一生中会受到该病不同程度的影响<sup>[6]</sup>。虽然此病不会立刻危及生命，但是由于其长期存在的特点，的确会给患者的身体、心理、家庭等方面带来很大负面影响<sup>[7]</sup>。随着全球人口老龄化速度的不断加快，由此带来的社会经济负担也随之加重。目前对于盆底疾病的治疗方式主要分为两大类：手术治疗和非手术治疗，其中手术治疗占主导地位，但现有手术方法繁多，治疗的基本原则是通过恢复解剖结构达到功能恢复。手术治疗主要适用于经非手术治疗无效的盆底功能障碍性疾病患者，可广泛分为原生组织修复和补片修复<sup>[8]</sup>。但是由于手术治疗的并发症和复发率较高，有研究证实20%-30%的患者需要重复手术<sup>[9]</sup>。因此，寻求一种创伤小、效果佳、并发症少且复发率低的治疗手段是目前治疗盆底功能障碍性疾病亟待解决的问题。

## 1 资料和方法 Data and methods

**1.1 文献检索策略** 第一作者于2022年1月以“干细胞，脂肪源性干细胞，盆底功能障碍性疾病，压力性尿失禁，便失禁”“stem cells, adipose-derived stem cells, pelvic floor dysfunctions, stress urinary incontinence, anal incontinence”为检索词在CNKI、维普、万方、PubMed数据库中检索已发表的相关文献，检索文献

时限为2010年1月至2021年12月，检索文献类型包括研究型文章和综述类文章，检索到中文文献76篇，英文文献287篇。以PubMed数据库为例，检索策略见图1。

```
#1 stem cells
#2 adipose-derived stem cells
#3 pelvic floor dysfunctions
#4 stress urinary incontinence
#5 anal incontinence
#6 ((#1 OR (#2)) AND (#3))
#7 ((#1 OR (#2)) AND (#4))
#8 ((#1 OR (#2)) AND (#5))
#9 #6 OR #7 OR #8
#10 (#6 OR #7 OR #8) AND Filters: from 2010 - 2021
```

图1 | PubMed 数据库检索策略

### 1.2 入选标准

**纳入标准:** ①有关脂肪源性干细胞在盆底功能障碍性疾病方面的研究，特别是涉及到压力性尿失禁和便失禁的文章；②涉及盆底功能障碍性疾病再生医学方面的研究；③同一领域文献选择在近期发表或在权威杂志发表的文章；④相同领域选择论点、论据及实验可靠的文献。

**排除标准:** ①重复性及参考价值不高的文献；②与研究目的无相关性或相关性较小的文献；③无法获取全文的文献；④发表时间过早的文献。

**1.3 数据提取** 通过检索数据库获得363篇相关文献，按照纳入标准和排除标准，阅读标题和摘要进行初筛，再次阅读全文后，最后选取55篇文献进行综述，包括中文13篇，英文42篇。检索流程见图2。

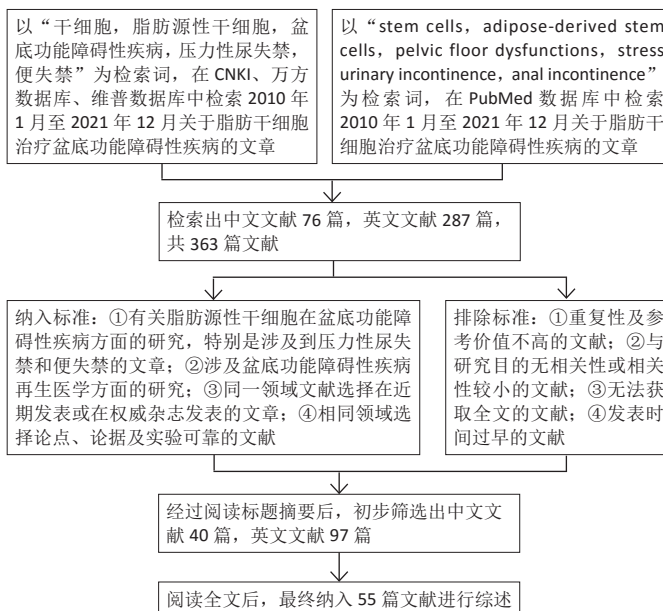


图2 | 文献筛选流程图

## 2 结果 Results

**2.1 脂肪源性干细胞的来源、培养及特点** 脂肪组织中的基质血管细胞成分 (stromal-vascular cell fraction, SVF) 是多能干细胞的丰富来源, 脂肪源性干细胞是指从脂肪组织中获取的基质血管细胞成分内具有多向分化潜能的细胞, 这些干细胞被称为脂肪来源的干细胞或脂肪组织来源的基质细胞<sup>[10]</sup>。脂肪源性干细胞主要来源于脂肪组织, 而脂肪组织遍布于身体各处, 最常见的获取部位为皮下。由于白色脂肪中基质血管细胞成分的获取率较高<sup>[11]</sup>, 通常认为皮下白色脂肪组织是脂肪源性干细胞的主要来源。有研究发现, 从 200 mL 经过处理的人类皮下脂肪组织中, 可获取大约 750 万个干细胞<sup>[12]</sup>, 这提示脂肪源性干细胞的来源丰富, 在人体中存储量巨大, 使得分离和提取足够数量的干细胞难度显著降低, 采集脂肪组织的外科过程本身相对收集其他来源干细胞对人体的影响也更小<sup>[13]</sup>。

细胞外基质是细胞生长的天然材料, 其中盆底支持组织细胞外基质的主要成分是弹性蛋白、胶原蛋白、蛋白聚糖、层粘连蛋白和纤连蛋白<sup>[14]</sup>。在组织工程研究中, 干细胞需要与支架材料结合形成细胞-材料复合体, 在体外或体内适宜条件下培养, 使干细胞在三维空间中生长、分化, 最终形成所需的功能组织。相比细胞外基质, 理想的支架材料应该具备良好的生物降解性、组织相容性和三维空间结构。水凝胶是一种很好的模拟天然细胞外基质的三维材料, 用水凝胶搭载干细胞或细胞因子等用于盆底疾病的治疗也成为了近年来的研究热点<sup>[15]</sup>。聚丙烯酰胺作为目前最为常见的水凝胶材料, 其化学性能稳定, 无细胞毒性、无胚胎毒性、无致癌性, 进入人体组织后不受催化剂影响, 不易降解<sup>[16-17]</sup>。有研究显示, 人脱细胞脂肪组织水凝胶能够携带脂肪源性干细胞到达相应部位, 且脂肪源性干细胞包埋的人类脱细胞脂肪组织水凝胶在体温下即可形成, 为脂肪源性干细胞提供了培养平台<sup>[18]</sup>。除此之外, 以壳聚糖、 $\beta$ -甘油磷酸酯和胶原为原料制备的杂化水凝胶支架, 能与有机物组织具有良好的组织相容性<sup>[17]</sup>, 其在低温态下为液状, 体温下则糊化。而热敏可注射水凝胶能够将细胞、药物等生物活性物质包埋后注入生物体内发挥作用。例如: 将脂源性干细胞包埋于凝胶内, 再将凝胶注射到膀胱壁和尿道后, 脂肪源性干细胞大量成活并形成具有收缩性的肌纤维<sup>[16-17]</sup>; 而且脂肪源性干细胞在体外培养过程能够长时间保持扩增能力, 其增殖能力也不会因为传代次数的增加而有所减弱。由此可见, 脂肪源性干细胞能够在体外培养, 现有的培养材料和培养环境能够满足其增殖和分化。

在应用于临床之前, 有必要对新鲜获取的脂肪源性干细胞进行体外扩增以确保在治疗期间给予临床上需要的细胞数量。因此, 在早期传代时通过冷冻保存, 可以延长新鲜分离细胞的储存时间。目前, 冷冻保存被视为一种能够安全贮存脂肪源性干细胞的常规方法。尽管有人担心冷冻保存处理会对细胞特性造成影响。对此, DURANDT 等<sup>[10]</sup>的研究显示, 冷冻保存不会影响脂肪源性干细胞分化为脂肪细胞的能力, 连续几轮的扩增并没有改变细胞表面标记的表达。KUMAR 等<sup>[19]</sup>评估了长期冷冻保存脂肪源性干细胞的特性及其在平均冷冻 12 年后的再生潜力, 结果表明脂肪源性干细胞在长期冷冻保存后仍能保持分化能力, 只是不同供者之间存在差异。而且一些冷冻保存溶液已经用于临床研究, 且不会对细胞存活率产生较大影响, 例如细胞因子系列、丝胶和麦芽糖、甲基纤维素、动物血清的替代品等<sup>[20]</sup>。

通过流式细胞技术可以鉴定出脂肪源性干细胞独特的表型。与其他间充质干细胞一样, 脂肪源性干细胞表达 CD90、CD73、CD105、CD44, 不表达 CD45 和 CD31, 通过表面标记 CD36

阳性和 CD106 阴性能够将其与骨髓间充质干细胞进行鉴别<sup>[21]</sup>。脂肪源性干细胞属于成体干细胞的一种, 研究表明其具有向中胚层细胞分化的巨大潜力, 如脂肪细胞、成骨细胞、软骨细胞和心肌细胞<sup>[22]</sup>。体外条件下的研究显示, 它们具有很高的可塑性和分化成外胚层来源细胞和内胚层来源细胞的能力<sup>[23]</sup>。因此, 将脂肪源性干细胞分化为目标细胞, 有望替换受损、患病和有缺陷的细胞和组织。而相比于同样具有多向分化能力的其他来源干细胞, 脂肪源性干细胞具有储备量大、获取方便、获取过程中较少的痛苦性和培养条件的非苛刻性、可观的增殖分化性等特点, 已成为干细胞领域一种可供选择的种子细胞来源。

**2.2 脂肪源性干细胞治疗盆底功能障碍性疾病的可能机制** 虽然盆底功能障碍性疾病的具体机制目前并不清楚, 但是衰老和各种原因导致的盆底组织损伤是造成此病可能的主要危险因素。生理状态下, 肌肉组织受损后主要由卫星细胞发挥修复作用, 这些细胞被激活、增殖, 并分化成肌纤维, 从而重建受损的组织。而病理和衰老状态下, 卫星细胞群发生功能障碍或衰竭, 严重影响肌肉再生, 从而影响其功能<sup>[24]</sup>。脂肪源性干细胞可能通过以下机制发挥促进组织修复作用, 进而有助于盆底功能障碍性疾病的治疗。

**2.2.1 通过旁分泌作用参与机体免疫调节** 脂肪源性干细胞能够促进肌肉再生与其旁分泌能力参与机体免疫调节过程有关。研究表明, 脂肪源性干细胞通过 2 种主要机制调节免疫系统, 一种是直接通过细胞间通讯, 另一种是间接通过分泌可溶性递质、生长因子和血管外小泡<sup>[25]</sup>, 其中脂肪源性干细胞的旁分泌活动是参与组织修复的主要机制。研究表明, 脂肪源性干细胞能够在特定的区域进行特异性分化以确保细胞修复, 而且还通过分泌多种类型的趋化因子、细胞因子和蛋白质生长因子等<sup>[23]</sup>, 从而能够减轻免疫反应, 支持肌肉重建<sup>[24]</sup>。此外, 脂肪源性干细胞还通过分泌白细胞介素 2 干预 T 细胞和 B 细胞的增殖、细胞毒作用和自然杀伤细胞的激活<sup>[26]</sup>, 并且支持 T 细胞活化、巨噬细胞相互作用、白细胞介素 10 分泌和 Th1 细胞增殖下调<sup>[27]</sup>, 降低了干细胞移植治疗后发生免疫排斥反应的风险。

**2.2.2 分泌体的组织损伤修复作用** 人脂肪来源干细胞中有一种名叫分泌体的结构, 是细胞释放到胞外空间的囊泡<sup>[28]</sup>, 因此又称外泌体、胞外囊泡<sup>[29]</sup>。分泌体中富含积极参与再生过程的趋化因子、细胞因子和蛋白质生长因子<sup>[30]</sup>。外泌体作为分泌体的一部分, 被认为是一种多功能的、丰富的组织损伤修复工具, 可抑制或激活信号通路, 参与细胞外基质重塑、免疫调节、血管再生, 以及细胞的迁移、增殖和分化过程<sup>[30]</sup>, 主要由蛋白质、mRNA、miRNA 和细胞器共同构成<sup>[31]</sup>。人脂肪源性干细胞的分泌体具有强大的生物学功能和组织再生修复作用, 它能够参与机体免疫和抗炎活动, 影响细胞的生长、增殖和分化, 发挥促进血管生成和细胞基质重建的作用<sup>[30]</sup>。MITCHELL 等<sup>[32]</sup>研究表明, 脂肪源性干细胞分泌体内的可溶性分子能够发挥促进肌肉生成、加速骨骼肌损伤的修复作用, 并证实了脂肪源性干细胞分泌体能够刺激细胞向肌管分化, 但对细胞的迁移没有影响。此外, 分泌体可以避开干细胞治疗的相关不良反应, 增加了干细胞治疗的安全性, 降低了免疫原性<sup>[28]</sup>。由此可见, 脂肪源性干细胞的分泌体在肌肉组织再生中具有一定作用。

正常盆底组织结构的维持主要与盆底结缔组织中的细胞外基质成分能否保持合成和降解的动态平衡有关, 如果平衡破坏就可能产生以盆底结构改变为特征的女性盆底功能障碍性疾病<sup>[14]</sup>。有研究证实, 脂肪干细胞来源分泌体通过增加压力性尿失禁患者阴道成纤维细胞胶原合成和减少胶原降解来增加 I 型胶原含量, 从而保持盆底组织细胞外基质的动态平衡<sup>[33]</sup>。这些

关于干细胞分泌体作用的研究,将有助于扩大基于干细胞治疗组织缺陷相关盆底疾病的潜力,也为盆底功能障碍性疾病的治疗提供了合理解释的可能性。

### 2.3 脂肪源性干细胞治疗盆底功能障碍性疾病的临床前和临床试验

**2.3.1 临床前试验** 近年来,许多研究表明脂肪源性干细胞能在动物模型上改善盆底功能,其应用主要集中在尿失禁和便失禁方面。从病因学考虑,干细胞治疗失禁有很多优势,传统手术治疗失禁更多关注改善症状,较少根治具体的病因<sup>[34]</sup>。2010年LIN等<sup>[35]</sup>第1次探讨脂肪源性干细胞治疗压力性尿失禁的可行性,结果显示,经尿道和静脉注射脂肪源性干细胞的治疗组无论是膀胱计量学还是组织学分析,均显示疗效优于对照组。自此有关脂肪源性干细胞用于盆底功能障碍性疾病的研究逐渐开展,特别是针对失禁的研究备受关注。因此,针对脂肪源性干细胞对便失禁和压力性尿失禁的临床前试验做了整理,见表1和表2。

**2.3.2 临床试验** 一项自体脂肪来源间充质干细胞治疗尿失禁的两期临床试验中,招募了9名男性(8名治疗)和10名女性,行尿道镜下膀胱腔内注射自体脂肪间充质干细胞用于尿失禁治疗,试验结果用于评价脂肪源性干细胞的可行性和安全性。在随访过程中,行尿道镜检查、尿动力学等客观检查和尿垫试验、生活质量、尿便失禁问卷等主观评价的检测,结果显示,在3/8的男性和5/10的女性中,客观改善率在50%,主观改善率达到了70%-80%,可见应用脂肪源性干细胞治疗尿失禁是一种安全可行的方法<sup>[44]</sup>。脂肪源性干细胞对于失禁的疗效,已经在很多动物实验中得到了验证,此外相关临床试验也在逐步开展,为了解其可行性并为临床应用提供进一步的理论支持,现将临床试验汇总见表3。

## 3 总结与展望 Summary and prospects

**3.1 既往他人在该领域研究的贡献和存在的问题** 干细胞是目前生命科学研究的热点,其具有自我更新及定向分化的潜在能力。近年来,多能干细胞移植在治疗压力性尿失禁、便失禁及膀胱损伤方面已成为研究重点,不同来源的干细胞在治疗盆底疾病中已取得瞩目的研究成果。在盆底组织的修复与重建中常常用到多能干细胞,主要包括脂肪源性干细胞、骨髓间充质干细胞和肌源性干细胞等。脂肪源性干细胞是一种从脂肪组织基质中极易分离得到的成体干细胞,具有增殖能力强、多向分化潜能并且不涉及免疫排斥的优势。干细胞移植为盆底功能障碍性疾病的修复重建提供了一条新途径,使认为不可修复的神经肌肉疾病的结构修复和组织重建成为可能<sup>[48]</sup>。在尿道周围注射

干细胞和注射填充剂一样微创简便,而干细胞可定向分化为肌细胞,恢复尿道的生理功能,增加尿道的尿流控制能力。近年来干细胞治疗失禁作为研究的热点,在基础及临床方面都有较大的进展。

在女性盆底功能障碍性疾病,以失禁最为常见。目前的治疗方式有生活方式干预、盆底物理治疗、药物治疗、手术治疗等<sup>[49]</sup>,但均无法从根本上解决盆底组织受损问题,因此寻找一种能够在损伤或衰老状态下,依旧发挥再生或修复作用的细胞类型则显得尤为重要。脂肪源性干细胞已被证实能够分化成构成尿道括约肌收缩结构的骨骼肌细胞和平滑肌细胞<sup>[35]</sup>。已有研究表明,多种类型的间充质干细胞在急性肌肉损伤动物模型中,能够促进肌肉再生,其中脂肪源性干细胞也能够发挥促进骨骼肌再生或修复、改善肌肉功能的作用<sup>[28]</sup>。脂肪源性干细胞在肌纤维的形成和再生方面有促进作用,且体外扩增潜力很大,然而获取要求比骨髓来源干细胞更低<sup>[50]</sup>。但脂肪源性干细胞相比于骨髓间充质干细胞能够表达具有免疫原性的蛋白,因此在临床应用中必须使用宿主自体细胞或者采用基因操纵消除细胞免疫原性,以减少宿主免疫系统的攻击<sup>[34]</sup>。鉴于盆底组织构成复杂且局部组织的弹性强度因人而异,而且成纤维细胞、平滑肌细胞、血管及神经都可以由干细胞通过适当的诱导生成,故而应用自体来源干细胞建立个体化组织工程治疗策略可能成为未来盆底治疗的发展方向<sup>[51]</sup>。目前,在女性盆底功能障碍性疾病中的应用尚处于起步阶段,还有许多问题有待解决,如干细胞治疗失禁的具体机制、最佳干细胞类型和干细胞使用剂量等。随着大量基础研究和临床试验推进,干细胞治疗有望成为根治女性盆底功能障碍性疾病的新疗法。

**3.2 作者综述区别于他人他篇的特点** 在干细胞治疗盆底功能障碍性疾病已发表的综述类文章中,多数文章集中在干细胞治疗压力性尿失禁的研究,较少有将干细胞治疗压力性尿失禁和便失禁的研究同时进行整理的综述类文章,此外尚未发现有针对脂肪源性干细胞在女性盆底功能障碍性疾病领域进行探讨的综述类文章。此综述着眼于脂肪源性干细胞在女性盆底功能障碍性疾病中的应用,特别是在失禁方面的应用进行了汇总、分析,并做以总结、归纳。

**3.3 综述的局限性** 由于目前干细胞主要应用于盆底功能障碍性疾病中的失禁治疗,尚未涉及此类疾病中的其他疾病,如盆腔器官脱垂。盆腔器官脱垂目前主要的治疗方法依旧以手术治疗为主。文章未对盆底功能障碍性疾病中的其他疾病做以干细胞治疗的综述。期待在不久的将来干细胞疗法也能够应用到盆底功能障碍性疾病的其他疾病中。

表1 | 脂肪源性干细胞治疗便失禁的临床前试验汇总

作者	出版时 间(年)	受试对象	样本量 (n/只)	试验分组	试验处理	评价内容	结果
INOUE等 <sup>[36]</sup>	2017	雌性 Sprague-Dawley 大鼠	18	(1) 实验组: n=9; (2) 对照组: n=9	(1) 实验组: 于肛门括约肌切除区域行脂肪源性干细胞片段移植治疗; (2) 对照组: 不做处理	肛门括约肌静息压力	(1) 实验组肛门括约肌静息压力改善明显; (2) 组织学检测到平滑肌再生
KUISMANEN等 <sup>[37]</sup>	2018	雌性 Sprague-Dawley 大鼠	60	治疗组: (1) 人类脂肪干细胞 (3×10 <sup>5</sup> )+ 生理盐水组: n=15; (2) 人类脂肪干细胞 (3×10 <sup>5</sup> )+ 聚丙烯酰胺水凝胶 (2.5%) 组: n=14 对照组: (1) 无细胞的生理盐水组 (60 μL): n=16; (2) 无细胞的聚丙烯酰胺水凝胶组 (60 μL): n=15	(1) 肛门直肠测压 (ARM); (2) 组织学检测; (3) 显微计算机断层扫描 (μCT)	(1) 平均静息压力和峰值压力; (2) 组织学参数	(1) 肛门直肠测压结果: 人类脂肪干细胞治疗组的平均静息压力和峰值压力明显高于对照组; (2) 组织学结果: 括约肌连续性、纤维化或胶原形成方面没有统计学差异, 聚丙烯酰胺水凝胶很好地整合在组织中, 具有轻微的异物反应; (3) 显微计算机断层扫描结果: 76% 的样本结果与组织学保持一致, 且具有统计学差异

表 2 | 脂肪源性干细胞治疗压力性尿失禁的临床前试验汇总

作者	出版时 间(年)	受试对 象	样本量 (n/只)	试验分组	试验处理	评价内容	结果
LIN 等 <sup>[35]</sup>	2010	Sprague- Dawley 大鼠	28	(1) 实验组: n=18; (2) 对照组: n=10	(1) 实验组: ① 12 只接受炔基-2-脱 氧尿苷 (EdU) 标记的 ADSCs 经尿道注射 (1×10 <sup>6</sup> /400 μL); ② 6 只接受 5-溴-2-脱 氧尿苷 (BrdU) 标记的 ADSCs 经尾静脉注 射 (1×10 <sup>6</sup> /400 μL); (2) 对照组: 10 只接受 PBS 经尿道注射 (400 μL)	(1) 膀胱测压; (2) 组织学: 测定 尿道中弹性蛋白、 胶原和平滑肌含量	(1) 实验组: ①经尿道注射: 有 4/12 只大鼠排尿异常; ②经尾静脉注射: 有 2/6 只大鼠排尿异常; ③组织 学分析: 相比于对照组有较高的弹性蛋白含量; ④ 实验组中未出现排尿异常的大鼠弹性蛋白和平滑肌 含量均高于出现排尿异常的大鼠; (2) 对照组: 有 8/10 只大鼠排尿异常
ZHAO 等 <sup>[38]</sup>	2010	雌性 Sprague- Dawley 大鼠	40	(1)PBS 组: n=8; (2)ADSCs 组: n=8; (3)ADSCs+ PLGA 组: n=8; (4)ADSCs+ NGF 组: n=8; (5)ADSCs+PLGA/ NGF 组: n=8	(1)PBS 组: 尿道近端注射 100 μL PBS; (2)ADSCs 组: 尿道近端注射 1×10 <sup>6</sup> ADSCs(4.5×10 <sup>6</sup> ); (3)ADSCs+PLGA 组: 尿道近端注射 1×10 <sup>6</sup> ADSCs/100 μL PBS+200 ng PLGA; (4)ADSCs+NGF 组: 尿道近端注射 1×10 <sup>6</sup> ADSCs/100 μL PBS+10 ng NGF; (5)ADSCs+PLGA/NGF 组: 1×10 <sup>6</sup> ADSCs/100 μL PBS+200 ng PLGA 或 10 ng NGF	(1)膀胱容量; (2)ALPP; (3)RUPP	(1)膀胱容量: 8 周后, ADSCs+PLGA/NGF 组明显高于 PBS 组和 ADSCs 组; (2)ALPP: 8 周后, ADSCs+PLGA/NGF 组相比于其他组, 平均 ALPP 有显著差异; (3)RUPP: 8 周后, ADSCs+PLGA/NGF 组相比于其他组, 平均 RUPP 有显著差异
FU 等 <sup>[39]</sup>	2010	雌性 Sprague- Dawley 大鼠	20	(1) 实验组: n=10; (2) 对照组: n=10	(1) 实验组: 注射诱导为成肌细胞的 ADSCs(4.5×10 <sup>6</sup> ); (2) 对照组: 未经处理的 ADSCs(4.5×10 <sup>6</sup> )	(1) 尿流动力学: 最大膀胱容量、漏 尿点压力; (2) 组织学	(1) 尿流动力学: 实验组最大膀胱容量和漏尿点压力 相比于对照组显著增加; (2) 组织学: 实验组尿道黏膜下肌层厚度增加和大量 纵向肌束增生
WU 等 <sup>[40]</sup>	2011	雌性 Sprague- Dawley 大鼠	33	(1) 实验组: n=20; (2) 对照组: n=13	(1) 实验组: 接受含有 ADSCs 的无血清培 养液注射 (5×10 <sup>6</sup> /300 μL); (2) 对照组: 只接受无血清培养液注射 (300 μL)	(1) 尿道动力学检 测: 最大膀胱容量、ALPP、最大尿道闭 合压力、功能性尿 道长度; (2) 形态学: 尿道 和周围组织移植前 后形态学变化	(1) 实验组: ①尿道动力学: 最大膀胱容量显著降低, ALPP、最大尿道闭压力和功能性尿道长度增加到 正常大鼠的水平; ②形态学: 尿道壁肌层增强, 周 围结缔组织致密; (2) 对照组: 尿道动力学和形态学治疗前后均无明显 变化
关立铭 等 <sup>[41]</sup>	2012	雌性 Sprague- Dawley 大鼠	60	(1) 模型组: n=20; (2) 干细胞治疗 组: n=20; (3) 正常对照组: n=20	(1) 模型组: 阴道球囊扩张造模; (2) 干细胞治疗组: 造模后, 行自体 ADSCs+ 成纤维细胞注射治疗 (5×10 <sup>6</sup> ); (3) 正常对照组: 不作处理	(1) 尿流动力学: 最大膀胱容量、漏 尿点压力; (2) 尿道肌层形态 学	(1) 尿流动力学: ①最大膀胱容量: 组间无明显差异; ②漏尿点压力: 模型组低于正常对照组; 干细胞治 疗组高于模型组; (2) 尿道肌层形态学: ①模型组: 肌层变薄、稀疏; ②干细胞治疗组: 注射位点肌层明显增厚, 无明显 炎症改变; 局部细胞层数增多, 弹力纤维、平滑肌 含量增多; ③正常对照组: 肌层、肌束排列完整
耿鹏 等 <sup>[42]</sup>	2015	雌性 Sprague- Dawley 大鼠	未交待	(1) 胶原组; (2) 干细胞组; (3) 对照组	(1) 胶原组: 注射 0.2 mL 胶原; (2) 干细胞组: 注射 0.1 mL 胶原 + 0.1 mL 间充质干细胞 (1×10 <sup>6</sup> /mL); (3) 对照组: 注射 0.2 mL IMDM 培养液	尿流动力学: (1) 最大膀胱容量; (2) 漏尿点压力	(1) 最大膀胱容量: 干细胞组 > 胶原组 > 对照组; (2) 漏尿点压力: 干细胞组 > 胶原组 > 对照组
WANG 等 <sup>[43]</sup>	2020	雌性 Sprague- Dawley 大鼠	24	(1) 实验组: n=16; (2) 对照组: n=8	(1) 实验组: ①手术后接受 USPIO 纳米颗 粒标记的 ADSCs 细胞外基质片段注射; ②手术后接受盐水注射; (2) 正常对照组: 假手术	(1) 漏尿点压力检 测; (2) 组织学检测	(1) 漏尿点压力: ①注射 1 周后: ADSCs 细胞外基质 片段组较盐水组提高, 且几乎达到正常水平; ②注 射 4 周后: 盐水组较对照组明显降低, ADSCs 细胞外 基质片段组仍处于较高水平, 无明显变化; (2) 组织学: ①注射 1 周后: ADSCs 细胞外基质片 段组尿道官腔变窄, 注射部位胶原增多、ADSCs 细胞外 基质片段有残余; ②注射 4 周后: 注射部位 ADSCs 细胞外基质片段已有效整合至周围组织中

表注: ADSCs 为脂肪源性干细胞; PBS 为磷酸盐缓冲液; PLGA 为多聚乳酸-共羟基乙酸微球; NGF 为神经生长因子; ALPP 为腹部漏尿点压力; RUPP 为逆行尿道灌注压

表 3 | 脂肪源性干细胞治疗盆底疾病的临床试验汇总

作者	出版时 间(年)	所治盆底 疾病类型	样本量 (n/人)	细胞 来源	试验分组	试验处理	评价内容	结果
KUISMANEN 等 <sup>[45]</sup>	2014	尿失禁	5	腹部 皮下 脂肪	无	(1) 尿道顶端注射脂肪源性干细胞和胶 原的混合物 (2.4-4.0 mL/人); (2) 补充注射 2 mL 含脂肪源性干细胞的 盐水; (3) 在注射后 3, 6, 12 个月对患者进行 随访	(1) 客观评价: 咳嗽试验、 尿垫试验; (2) 主观评价: 验证性问 卷	(1) 客观评价: ①咳嗽试验: 注射后 6 个月, 2/5 受试者阴性; 注射后 12 个月, 3/5 受 试者阴性; ②尿垫试验: 5 例受试者注射 后 12 个月较治疗前均有所改善; (2) 验证性问卷: 5 例受试者均获得不同程 度的主观改善
ARJMAND 等 <sup>[46]</sup>	2017	尿失禁	10	腹部 皮下 脂肪	无	(1) 注射前, 每位受试者先行膀胱尿道 镜检查; (2) 截石位细胞注射 (1.18×10 <sup>6</sup> /mL); 2/3 注射至尿道中段; 1/3 注射至阴道黏膜 处; (3) 在注射治疗 2, 6, 24 周行疗效检测	(1) 尿垫评分; (2) 国际失禁问题咨询问 卷 (ICIQ-SF) 评分; (3) 最大尿流率 (Qmax) 评分	(1) 尿垫评分: 注射后 2, 6, 24 周尿失禁 显著减少; (2) 国际失禁问题咨询问卷 (ICIQ-SF) 评分: 注射治疗前后统计学具有显著差异; (3) 最大尿流率 (Qmax) 评分: 注射治疗前 较治疗前有显著改善
SARVEAZAD 等 <sup>[47]</sup>	2017	便秘失禁	18	腹部 皮下 脂肪	(1) 细胞组: n=9; (2) 对照组: n=9	(1) 细胞组: 注射 6×10 <sup>6</sup> 人脂肪源性干 细胞 /3 mL 磷酸盐缓冲液; (2) 对照组: 注射 3 mL 磷酸盐缓冲液	(1) Wexner 评分; (2) 直肠超声; (3) 肌电图学	(1) Wexner 评分: 两组无显著差异; (2) 直肠超声: 细胞组中肌肉所占面积与损 伤总面积的比率增加; (3) 肌电图学: 细胞组中肌肉所占面积与损 伤总面积的比率增加

**3.4 综述的重要意义** 多项应用脂肪源性干细胞治疗失禁的研究中都取得了理想的效果。从文章汇总的脂肪源性干细胞治疗失禁的研究来看,脂肪源性干细胞目前主要应用于盆底功能障碍性疾病中的压力性尿失禁和便失禁。在动物实验中,脂肪源性干细胞移植注射的途径多种多样,包括尿道旁注射、静脉注射,而压力性尿失禁的实验动物研究中,以尿道旁注射为主。但无论哪一种注射方式,结果均被证实有效。此外,压力性尿失禁研究中动物模型的建立方法也多种多样,包括阴部或坐骨神经的横断、阴道气囊扩张等。它们之间无法准确比较,但这些研究均表现出好的治疗效果。在为数不多的临床试验中,可以看出受试者无论在主观感受,还是在客观评价中,症状和评价指标均有所改善,并且治疗后均未报道明显的、严重的并发症。从现有的临床前和临床研究中不难发现,脂肪源性干细胞在治疗盆底功能障碍性疾病中具有一定的疗效。相比于其他传统的有创、效果尚佳的治疗方式,干细胞疗法体现了独有的创伤小、并发症少等特点。此外,除单独应用脂肪源性干细胞或将其诱导后治疗失禁以外,研究还显示脂肪源性干细胞与纤维细胞、神经生长因子、bulkamid等结合后治疗效果优于单纯使用脂肪源性干细胞。由此可见,自体脂肪源性干细胞在阻止失禁进展及逆转其潜在病理过程也充满希望。这提示未来的研究若能找到脂肪源性干细胞的“最佳伴侣”,将会为盆底功能障碍性疾病的治疗,至少在失禁治疗方面开启一扇新的大门。

尽管上述研究成果令人振奋,但由于研究多局限于动物实验,临床应用尚在起始阶段。此外,动物实验无法完全模拟人类患病时的主观感受,单纯的客观疗效评估是否能够准确地反映治疗效果,以及相应的试验结论能否在人体中得到验证,仍需进一步研究证实。到目前为止,缺乏脂肪干细胞治疗女性压力性尿失禁患者的长期疗效以及可能发生的不良反应相关研究。虽然不良反应报道很少,但多数研究是动物研究,随访时间相对短,方法学不一致,特别是研究样本量较小,随访时间短,且缺乏标准化的细胞获取、培养、注射和追踪程序,故安全性和有效性仍需要进一步研究证实。未来需进行大量研究以明确合适的细胞来源、剂量和移植方法。对于为数不多的临床试验来说,也存在招募对象数量少、随访时间短等弊端。若实现脂肪源性干细胞治疗盆底功能障碍性疾病的临床转化过程,还有一段艰难的路要走。

**3.5 课题专家组对未来的建议** 脂肪源性干细胞可以从自体脂肪组织中大量获取,减少了免疫排斥反应的发生,并避免了相关的伦理问题。此外,其恶性分化的风险较低,且脂肪组织取材后容易恢复,是干细胞治疗的理想候选者。正因人类脂肪源性干细胞的来源丰富,通常可从皮下脂肪组织中分离出多能干细胞,这与传统的骨髓来源干细胞相比,是一种更好的选择<sup>[30]</sup>。相比于其他来源的干细胞,脂肪源性干细胞很容易从脂肪提取物中获得,大概300 mL脂肪提取物中就能培养 $1 \times 10^7 \sim 6 \times 10^8$ 的脂肪源性干细胞。脂肪组织来源丰富、应用前景广泛,可用于自体组织修复和重建的干细胞来源组织。然而,在临床研究中,干细胞治疗盆底功能障碍的有效性数据很少,而且仅限于少数人群和部分盆底疾病。有研究系统回顾了7项和4项关于干细胞治疗压力性尿失禁和肛门失禁的临床研究,没有发现一项针对盆腔器官脱垂的临床研究。总的来说,接受干细胞治疗的患者数量和疾病类型是有限的<sup>[52]</sup>。所以,干细胞移植治疗在盆底疾病的应用并不能局限于失禁治疗,还应着眼于其他盆底疾病的预防和治疗<sup>[53]</sup>。尽管干细胞注射是一个安全的过程,也未曾有研究报道过严重的不良反应,但是由于研究设计、纳入标准、干细胞采集、结果测量等方面存在较大异质性,使其在真正应

用于临床前,仍需进行更多的功能性、安全性研究和建立良好的移植途径和技术。因此,必须谨慎评估现有临床前和临床数据,综合分析其优劣势。最后,还需要更多的随机对照试验来证明脂肪源性干细胞是否可以用于未来的临床常规治疗,对于脂肪源性干细胞在该领域的应用依旧充满期待。

**3.6 结论** 盆底功能障碍性疾病是中老年女性的常见病,目前主流的手术治疗创伤大、复发率高,主要用于重度患者,无法满足现阶段个体化医疗的需求。干细胞疗法,特别是脂肪源性干细胞的发现为盆底功能障碍性疾病的治疗提供了新思路,开拓了新视野。相比于其他类型的干细胞,脂肪源性干细胞具有获取方便、自我更新快速、低免疫原性、高增殖率、向多谱系分化的潜力<sup>[54-55]</sup>,使得脂肪源性干细胞移植成为盆底功能障碍性疾病治疗的目标。因此,需充分发挥脂肪源性干细胞的特点,探索其未知的潜力和功能,为盆底疾病的治疗提供新的突破口。尽管脂肪源性干细胞用于治疗盆底功能障碍性疾病的优势显著,并有很多临床前试验和临床试验也证实了脂肪源性干细胞的疗效,但是在实现向临床转化之前仍有许多尚未解决的问题,如目前对于干细胞的获取、培养、移植和移植后监测的整个过程仍缺乏标准化的程序,并且在真正应用于临床前仍需要样本量大、多中心、随机、随访时间长的试验对结果加以验证等等。脂肪源性干细胞治疗盆底功能障碍性疾病具有巨大的应用前景,虽然仍有一些问题亟待解决,但相信脂肪源性干细胞未来在盆底疾病治疗的过程将会是机遇与挑战并存,以及在不久的未来可以看到更多脂肪源性干细胞在盆底疾病中的应用。

**作者贡献:** 白思琪、肖祯负责综述构思设计,白思琪负责文章写作校对,白思琪参与文献收集、分析总结,肖祯、刘晶负责项目指导。

**利益冲突:** 文章的全部作者声明,在课题研究和文章撰写过程中不存在利益冲突。

**开放获取声明:** 这是一篇开放获取文章,根据《知识共享许可协议》“署名-非商业性使用-相同方式共享4.0”条款,在合理引用的情况下,允许他人以非商业性目的基于原文内容编辑、调整和扩展,同时允许任何用户阅读、下载、拷贝、传递、打印、检索、超级链接该文献,并为之建立索引,用作软件的输入数据或其它任何合法用途。

**版权转让:** 文章出版前全体作者与编辑部签署了文章版权转让协议。

**出版规范:** 该文章撰写遵守国际医学期刊编辑委员会《系统综述和荟萃分析报告规范》(PRISMA指南);文章出版前已经过专业反剽窃文献检测系统进行3次文字和图表查重;文章经小同行外审专家双盲审稿,同行评议认为文章符合期刊发稿宗旨。

## 4 参考文献 References

- [1] LANE FL, JACOBS S. Stem cells in gynecology. *Am J Obstet Gynecol*. 2012;207(3):149-156.
- [2] POLYKANDRIOTIS E, POPESCU LM, HORCH RE. Regenerative medicine: Then and now--an update of recent history into future possibilities. *J Cell Mol Med*. 2010;14(10):2350-2358.
- [3] NI H, ZHAO Y, JI Y, et al. Adipose-derived stem cells contribute to cardiovascular remodeling. *Aging (Albany NY)*. 2019;11(23):11756-11769.
- [4] LELEK J, ZUBA-SURMA EK. Perspectives for Future Use of Extracellular Vesicles from Umbilical Cord- and Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stem/Stromal Cells in Regenerative Therapies-Synthetic Review. *Int J Mol Sci*. 2020;21(3):799.
- [5] SIMA Y, CHEN Y. MSC-based therapy in female pelvic floor disorders. *Cell Biosci*. 2020;10:104.
- [6] GOOD MM, SOLOMON ER. Pelvic floor disorders. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2019;46(3):527-540.
- [7] HASTINGS J, MACHEK M. Pelvic floor dysfunction in women. *Curr Phys Med Rehabil Rep*. 2020;8(2):64-75.
- [8] 孟晓静,李旻,王少为. 中老年女性盆底功能障碍性疾病的临床研究进展[J]. *中国老年保健医学*, 2021,19(2):94-97.

- [9] ALVAREZ J, CVACH K, DWYER P. Complications in pelvic floor surgery. *Minerva Ginecol.* 2013;65(1):53-67.
- [10] DURANDT C, DESSELS C, DA SILVA C, et al. The effect of early rounds of ex vivo expansion and cryopreservation on the adipogenic differentiation capacity of adipose-derived stromal/stem cells. *Sci Rep.* 2019;9(1):15943.
- [11] MELIEF SM, ZWAGINGA JJ, FIBBE WE, et al. Adipose tissue-derived multipotent stromal cells have a higher immunomodulatory capacity than their bone marrow-derived counterparts. *Stem Cells Transl Med.* 2013;2(6):455-463.
- [12] YU G, WU X, DIETRICH MA, et al. Yield and characterization of subcutaneous human adipose-derived stem cells by flow cytometric and adipogenic mrna analyzes. *Cytotherapy.* 2010; 12(4):538-546.
- [13] 杨洋, 肖云翔, 金杰. 压力性尿失禁的干细胞治疗进展 [J]. *中华泌尿外科杂志*, 2012,33(6):471-473.
- [14] 单倩倩, 陶丽, 颜士杰. 女性压力性尿失禁的发病机制及治疗进展 [J]. *安徽医药*, 2013,17(3):364-367.
- [15] 刘剑锋, 阳莲, 洪莉. 水凝胶治疗盆底功能障碍性疾病的研究进展 [J]. *医学研究杂志*, 2021,50(10):155-157,196.
- [16] SONG K, LI L, YAN X, et al. Characterization of human adipose tissue-derived stem cells in vitro culture and in vivo differentiation in a temperature-sensitive chitosan/ $\beta$ - glycerophosphate/collagen hybrid hydrogel. *Mater Sci Eng C Mater Biol Appl.* 2017;70(Pt 1):231-240.
- [17] 王琳琳, 洪莉. 可注射水凝胶治疗压力性尿失禁研究进展 [J]. *中国实用妇科与产科杂志*, 2018,34(2):228-231.
- [18] PU W, HAN Y, YANG M. Human decellularized adipose tissue hydrogels as a culture platform for human adipose-derived stem cell delivery. *J Appl Biomater Funct Mater.* 2021;19:2280800020988141.
- [19] KUMAR A, XU Y, YANG E, et al. Fidelity of long-term cryopreserved adipose-derived stem cells for differentiation into cells of ocular and other lineages. *Exp Eye Res.* 2019;189:107860.
- [20] MIYAGI-SHIOHIRA C, KURIMA K, KOBAYASHI N, et al. Cryopreservation of Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells. *Cell Med.* 2015;8(1-2):3-7.
- [21] 金琦, 彭程, 王志平. 脂肪来源干细胞在泌尿外科疾病中的研究进展 [J]. *医学综述*, 2021,27(21):4204-4209.
- [22] HARASYMIAK-KRZYŻANOWSKA I, NIEDOJADŁO A, KARWAT J, et al. Adipose tissue-derived stem cells show considerable promise for regenerative medicine applications. *Cell Mol Biol Lett.* 2013;18(4):479-493.
- [23] MAZINI L, ROCHETTE L, AMINE M, et al. Regenerative Capacity of Adipose Derived Stem Cells (ADSCs), Comparison with Mesenchymal Stem Cells (MSCs). *Int J Mol Sci.* 2019;20(10):2523.
- [24] ARCHACKA K, BEM J, BRZOSKA E, et al. Beneficial Effect of IL-4 and SDF-1 on Myogenic Potential of Mouse and Human Adipose Tissue-Derived Stromal Cells. *Cells.* 2020;9(6):1479.
- [25] TABATABAEI QOMI R, SHEYKHHASAN M. Adipose-derived stromal cell in regenerative medicine: A review. *World J Stem Cells.* 2017;9(8):107-117.
- [26] DOMENIS R, CIFÙ A, QUAGLIA S, et al. Pro inflammatory stimuli enhance the immunosuppressive functions of adipose mesenchymal stem cells-derived exosomes. *Sci Rep.* 2018;8(1):13325.
- [27] AL-GHADBAN S, BUNNELL BA. Adipose Tissue-Derived Stem Cells: Immunomodulatory Effects and Therapeutic Potential. *Physiology (Bethesda).* 2020;35(2):125-133.
- [28] SANDONÀ M, DI PIETRO L, ESPOSITO F, et al. Mesenchymal Stromal Cells and Their Secretome: New Therapeutic Perspectives for Skeletal Muscle Regeneration. *Front Bioeng Biotechnol.* 2021;9:652970.
- [29] 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. *Stem Cell Res Ther.* 2021;12(1):228.
- [30] DINESCU S, DOBRANICI A, TECUCIANU R, et al. Exosomes as Part of the Human Adipose-Derived Stem Cells Secretome- Opening New Perspectives for Cell-Free Regenerative Applications. *Adv Exp Med Biol.* 2021;1312:139-163.
- [31] XING X, HAN S, CHENG G, et al. Proteomic Analysis of Exosomes from Adipose-Derived Mesenchymal Stem Cells: A Novel Therapeutic Strategy for Tissue Injury. *Biomed Res Int.* 2020;2020:6094562.
- [32] MITCHELL R, MELLOWS B, SHEARD J, et al. Secretome of adipose-derived mesenchymal stem cells promotes skeletal muscle regeneration through synergistic action of extracellular vesicle cargo and soluble proteins. *Stem Cell Res Ther.* 2019;10(1):116.
- [33] LIU X, WANG S, WU S, et al. Exosomes secreted by adipose-derived mesenchymal stem cells regulate type I collagen metabolism in fibroblasts from women with stress urinary incontinence. *Stem Cell Res Ther.* 2018;9(1):159.
- [34] 汪成合, 陈忠. 干细胞治疗女性压力性尿失禁的研究进展 [J]. *临床泌尿外科杂志*, 2014,29(5):457-460.
- [35] LIN G, WANG G, BANIE L, et al. Treatment of stress urinary incontinence with adipose tissue-derived stem cells. *Cytotherapy.* 2010;12(1):88-95.
- [36] INOUE Y, FUJITA F, YAMAGUCHI I, et al. Improvement of Anal Function by Adipose-Derived Stem Cell Sheets. *Dig Surg.* 2018;35(1):64-69.
- [37] KUISMANEN K, JUNTUNEN M, NARRA GIRISH N, et al. Functional Outcome of Human Adipose Stem Cell Injections in Rat Anal Sphincter Acute Injury Model. *Stem Cells Transl Med.* 2018;7(3):295-304.
- [38] ZHAO W, ZHANG C, JIN C, et al. Periurethral injection of autologous adipose-derived stem cells with controlled-release nerve growth factor for the treatment of stress urinary incontinence in a rat model. *Eur Urol.* 2011;59(1):155-163.
- [39] FU Q, SONG XF, LIAO GL, et al. Myoblasts differentiated from adipose-derived stem cells to treat stress urinary incontinence. *Urology.* 2010; 75(3):718-723.
- [40] WU G, SONG Y, ZHENG X, et al. Adipose-derived stromal cell transplantation for treatment of stress urinary incontinence. *Tissue Cell.* 2011;43(4):246-253.
- [41] 关立铭, 李秀娟, 陈亚萍, 等. 自体脂肪源性干细胞与成纤维细胞联合尿道周围注射治疗大鼠压力性尿失禁 [J]. *中国组织工程研究*, 2012,16(14):2530-2533.
- [42] 耿鹏, 宋红娟, 刘亚玲, 等. 脂肪源成体干细胞移植治疗压力性尿失禁的实验研究 [J]. *中华细胞与干细胞杂志 (电子版)*, 2015,5(3): 197-201.
- [43] WANG Y, DUAN M, RAHMAN M, et al. Use of bioactive extracellular matrix fragments as a urethral bulking agent to treat stress urinary incontinence. *Acta Biomater.* 2020;117:156-166.
- [44] GARCIA-ARRANZ M, ALONSO-GREGORIO S, FONTANA-PORTELLA P, et al. Two phase I/II clinical trials for the treatment of urinary incontinence with autologous mesenchymal stem cells. *Stem Cells Transl Med.* 2020; 9(12):1500-1508.
- [45] KUISMANEN K, SARTONEVA R, HAIMI S, et al. Autologous adipose stem cells in treatment of female stress urinary incontinence: results of a pilot study. *Stem Cells Transl Med.* 2014;3(8):936-941.
- [46] ARJMAND B, SAFAVI M, HEIDARI R, et al. Concomitant Transurethral and Transvaginal-Periurethral Injection of Autologous Adipose Derived Stem Cells for Treatment of Female Stress Urinary Incontinence: A Phase One Clinical Trial. *Acta Med Iran.* 2017;55(6):368-374.
- [47] SARVEAZAD A, NEWSTEAD GL, MIRZAEI R, et al. A new method for treating fecal incontinence by implanting stem cells derived from human adipose tissue: preliminary findings of a randomized double-blind clinical trial. *Stem Cell Res Ther.* 2017;8(1):40.
- [48] 李露, 洪莉. 成体干细胞治疗压力性尿失禁的应用 [J]. *现代妇产科进展*, 2019,28(5):385-387.
- [49] 江长琴. 女性压力性尿失禁的治疗进展 [J]. *国际泌尿系统杂志*, 2021,41(4):753-755.
- [50] DE LA GARZA-RODEA AS, VAN DER VELDE-VAN DIJKE I, BOERSMA H, et al. Myogenic properties of human mesenchymal stem cells derived from three different sources. *Cell Transplant.* 2012;21(1):153-173.
- [51] 常悦, 刘海峰, 王建六. 组织工程及再生医学在盆底功能障碍性疾病中的应用进展 [J]. *中华妇产科杂志*, 2015,50(6):470-472.
- [52] MANODORO S, FRIGERIO M, BARBA M, et al. Stem Cells in Clinical Trials for Pelvic Floor Disorders: a Systematic Literature Review. *Reprod Sci.* 2022;29(6):1710-1720.
- [53] 唐翔, 朱兰. 干细胞在妇科泌尿领域的应用 [J]. *现代妇产科进展*, 2017,26(10):788-790.
- [54] HONG P, YANG H, WU Y, et al. The functions and clinical application potential of exosomes derived from adipose mesenchymal stem cells: a comprehensive review. *Stem Cell Res Ther.* 2019;10(1):242.
- [55] SHUKLA L, YUAN Y, SHAYAN R, et al. Fat Therapeutics: The Clinical Capacity of Adipose-Derived Stem Cells and Exosomes for Human Disease and Tissue Regeneration. *Front Pharmacol.* 2020;11:158.

(责任编辑: MZH, ZN, ZH)