

## 干细胞治疗糖尿病性勃起功能障碍的研究进展

叶德川 综述 陈明 审校

**【摘要】** 糖尿病性勃起功能障碍(diabetic erectile dysfunction, DED)发病机制复杂,其发病机制与多种病理生理变化相关,如神经病变、内皮素及其受体、NO合成障碍、糖基化终末产物、氧自由基等,这些变化使得勃起相关的平滑肌、内皮细胞及神经组织受到损伤。目前,干细胞对糖尿病性勃起功能障碍的修复和保护作用的临床前研究已成为热点。本文综述了骨髓间充质干细胞、脂肪源性干细胞、尿源性干细胞等在治疗 DED 方面的研究进展。

**【关键词】** 糖尿病;干细胞;勃起功能障碍

[中图分类号]R697.14 [文献标识码] A [文章编号]1673-4416(2015)03-0421-04

勃起功能障碍(erection dysfunction, ED)是指阴茎持续不能达到或维持足够勃起以完成满意的性生活<sup>[1]</sup>,是糖尿病常见的并发症之一。据调查,男性糖尿病患者中勃起功能障碍发生率达20%~75%,并且比非糖尿病男性提前10~15年出现ED,而且更为严重<sup>[2]</sup>。男性糖尿病患者发生ED的病因复杂,包括血管、平滑肌及神经功能受损<sup>[3]</sup>。目前5型磷酸二酯酶抑制剂(phosphodiesterase type5 inhibitor, PDE5I)作为治疗DED的一线药物,但只有50%~60%的DED患者从中获益<sup>[4]</sup>。其他治疗如海绵体内血管活性药物注射、尿道内栓剂、阴茎埋植剂等,虽然有一定作用,但效果不甚理想。近年来,随着对干细胞的深入研究,干细胞移植修复组织损伤、改善组

织重塑成为现实,为DED的治疗提供了新方向。至目前为止,人们已经在研究包括骨髓间充质干细胞(bone marrow derived mesenchymal stem cells, BM-MSCs)、脂肪源性干细胞(adipose tissue derived stem cells, ADSCs)、尿源性干细胞(urine-derived stem cells, USCs)等干细胞在修复神经、血管、内皮或是平滑肌中的作用。本文就干细胞在治疗DED的研究进展作一综述。

## 1 干细胞的分类与特性

干细胞(stem cells)是一类具有自我复制能力的多潜能细胞,可根据所接受的刺激信号类型进行自我更新,分化成不同

瘤,以避免不必要的睾丸切除。睾丸肿瘤恶性较多见,常规行根治性睾丸切除术,睾丸腺瘤样瘤易误诊恶性,所有术前明确诊断有极其重要意义,特别是对年轻的有生育要求的患者,睾丸腺瘤样瘤患者选择保留睾丸组织的手术对其性功能及心理均有非常重要的意义。结合文献复习,我们认为下述情况应考虑睾丸腺瘤样瘤的可能性:①睾丸占位体积较小(<2.5cm),病程较长,且长期无增长变化;②睾丸肿瘤的血清肿瘤标志物检查正常,包括AFP及HCG;③B超检查提示占位边界清晰或不清晰、实性、中等回声结节,肿物内探及少量血流信号或未探及血流信号。对于睾丸腺瘤样瘤可以采用保留睾丸组织手术,只要单纯切除肿瘤即可,结合文献复习未见复发。术前考虑本病时,建议采用腹股沟切口探查睾丸,阻断精索血供后,完整切除肿瘤,并进行术中快速冰冻病理检查,如为睾丸腺瘤样瘤,则保留睾丸,如为恶性肿瘤则行根治性睾丸切除术。

## 参 考 文 献

[1] Rubenstein RA, Dogra VS, Seftel AD, et al. Benign intrascrotal

lesions [J]. J Urol, 2004, 171(5):1765-1772.

[2] Williams SB, Han M, Jone R, et al. Adenomatoid tumor of the testes [J]. Urology, 2004, 63(4):779-781.

[3] 刘川,吴小候,张唯力,等. 男性生殖系统腺瘤样瘤临床病理特征及诊治[J]. 中国综合临床, 2008, 24(1):67-67.

[4] 周辉良,罗义麒,梁建钢. 附睾腺瘤样瘤 Vimentin、EMA 免疫组化研究[J]. 中华泌尿外科杂志, 1997, 18(8):499.

[5] Sheynkin YR, Sukkarieh T, Lipke M, et al. Management of nonpalpable testicular tumors [J]. Urology, 2004, 63:1163-1167.

[6] Yang DM, Kim SH, Kim HN, et al. Differential diagnosis of focal epididymal lesions with gray scale sonographic, color Doppler sonographic, and clinical features [J]. J Ultrasound Med, 2003, 22:135-142.

[7] 李志强,崔立刚,陈文,等. 阴囊内腺瘤样瘤的声像图表现 [J]. 中国超声医学杂志, 2013, 29(11):1047-1049.

(本文编辑:彭文忠)

(收稿日期:2014-07-13)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4416.2015.03.033

基金项目:国家青年自然科学基金(编号:81300472)

作者单位:210009 江苏,南京 东南大学医学院

通讯作者:陈明 Email:mingchenseu@126.com

功能的细胞。根据分化类型的广度,干细胞可分为全能干细胞(totipotent)、多能干细胞(pluripotent)、专能干细胞(multipotent)及单能干细胞(unipotent)<sup>[5]</sup>。全能干细胞具有最大的分化潜能,如受精卵,可分化为外胚层、中胚层及内胚层细胞<sup>[6]</sup>。多能干细胞可分化为除胚外组织的所有细胞类型,如胚胎细胞。专能干细胞,如间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs),具有自我更新和分化为多种特定细胞类型的能力。单能干细胞不具备或具备有限的自我更新或分化为一种特定类型细胞的能力。根据干细胞来源又可分为:胚胎干细胞(embryonic stem cells, ESCs)和成体干细胞(adult stem cells, ASCs)。ESCs由胚胎内细胞团或原始生殖细胞经体外特殊培养而筛选出的细胞,具有发育的全能性,但由于其分离需破坏人类胚胎,因此 ESCs 的研究受到了伦理和法律的严格限制。ASCs 是存在于组织中的未分化细胞,能够自我更新并分化形成组成该类组织的细胞,因此在 DED 治疗的研究领域主要是对于 ASCs 的研究,如 MSCs、ADSCs、USCs 等。

## 2 干细胞在 DED 治疗的研究进展

### 2.1 骨髓间充质干细胞(BM-MSCs)

BM-MSCs 是一种存在于骨髓的成体干细胞,具有向多种组织细胞分化的潜能,并能够分泌多种促进组织修复的生长因子。同时具有来源广泛、取材容易、体外扩增技术成熟的特点,并且不存在伦理学限制及免疫排斥反应等问题<sup>[7]</sup>,因此已经被广泛用于 ED 的临床前期治疗研究。

目前, BM-MSCs 对 DED 的治疗研究还处于初级阶段,相关研究报道为数不多。Song 等<sup>[8]</sup>、Bivalacqua 等<sup>[9]</sup> 研究表明 BM-MSCs 移植到阴茎海绵体组织后具有向内皮细胞及平滑肌细胞分化的潜能,为 BM-MSCs 移植治疗 DED 提供了理论基础。2010 年, Qiu 等<sup>[10]</sup> 通过向链脲佐菌素(streptozocin, STZ)诱导的 I 型糖尿病大鼠阴茎海绵体内注射大鼠 BM-MSCs, 结果发现其 ICP/MAP 比值[intracavernous pressure(ICP) and mean arterial pressure(MAP)]明显上升,同时注射 BM-MSCs 大鼠阴茎海绵体中平滑肌细胞及内皮细胞明显增多。通过荧光免疫分析提示 BM-MSCs 能在阴茎海绵体存在至少 4 周。研究说明阴茎海绵体内注射 BM-MSCs 有助于糖尿病大鼠勃起功能恢复,增加阴茎海绵体内内皮细胞及平滑肌细胞数量。进一步研究发现,通过向 I 型糖尿病大鼠实验组阴茎海绵体内注射转染血管内皮生长因子(VEGF)基因的 BM-MSCs 发现实验组大鼠阴茎海绵体内内皮细胞、平滑肌细胞数量及血管内皮生长因子(VEGF)浓度明显升高<sup>[11]</sup>。Sun 等<sup>[12]</sup> 研究发现阴茎海绵体内注射 BM-MSAI 型糖尿病大鼠阴茎背神经中神经纤维(neurofilament, NF)和神经源性一氧化氮合酶(neuronal nitric oxide synthase, nNOS)的浓度明显增多,提示海绵体内注射 BM-MSCs 能促进勃起相关神经的再生,改善勃起功能。2013 年, He 等<sup>[13]</sup> 将转染大电导钙离子激活的钾通道 M 亚族  $\alpha$  亚基(potassium large conductance calcium-activated channel, subfamily M, alpha member 1, KCNMA1)基因的 BM-MSCs 注入糖尿病大

鼠阴茎海绵体内发现能明显改善勃起功能。上述研究表明移植的 BM-MSCs 在 DED 阴茎海绵体微环境的刺激下向内皮细胞、平滑肌细胞及神经细胞分化,修复受损的组织,改善勃起功能,但作用机制目前仍未能明确,有待进一步研究。

### 2.2 脂肪源性干细胞(ADSCs)

ADSCs 是一种存在于脂肪组织、来源于血管基质(stromal vascular fraction, SVF)的干细胞,研究表明 ADSCs 许多特性与 BM-MSCs 相似,在特定的环境下 ADSCs 能向骨细胞、软骨细胞、骨骼肌细胞、平滑肌细胞、内皮细胞、肝细胞、神经元细胞等多种终末组织细胞分化<sup>[14]</sup>。同时, ADSCs 还能分泌多种生长因子和细胞因子,这些生物因子具有细胞保护、免疫调节等作用<sup>[15]</sup>。此外,与其他干细胞来源组织不同,脂肪组织在人体分布较多,通过微创的方法即可获得大量的脂肪组织,有效地解决了种子细胞数量有限的问题。脂肪组织中 ADSCs 的密度较大,治疗所需要的 ADSCs 甚至可以不经培养直接从脂肪组织中获得,这样就可以避免 ADSCs 在体外扩增可能面临的污染或者分化等问题。因此, ADSCs 的分化特性、分泌能力以及容易获取的特点使 ADSCs 成为细胞治疗和组织工程一种十分理想的种子细胞来源。

早期研究发现异丁基甲基黄嘌呤(isobutylmethylxanthine, IBMX)可诱导 ADSCs 通过胰岛素样生长因子 I(IGF-1)信号途径分化为神经元样细胞<sup>[14-16]</sup>,提示可能治疗神经退行性病变。2010 年, Garcia 等<sup>[17]</sup> 通过对 II 型糖尿病大鼠阴茎海绵体内注射 ADSCs 后的海绵体内压(ICP)及组织学检测的研究中发现,实验组(注射 ADSCs)大鼠较对照组(注射 PBS)阴茎勃起功能明显改善,实验组大鼠海绵体中 nNOS 阳性神经纤维和内皮细胞数量高于对照组,提示 ADSCs 治疗 DED 其机制可能是通过间接途径而不是 ADSCs 向内皮细胞分化。同年, Huang 等<sup>[18]</sup> 研究发现在高血脂大鼠阴茎海绵体内注射自体 ADSCs 后,注射自体 ADSCs 的大鼠 nNOS 阳性神经纤维和内皮细胞较两个对照组增多,提示 ADSCs 可能作用机制涉及细胞因子及生长因子的分泌而不是干细胞分化。2011 年, Nishimatsu 等<sup>[19]</sup> 通过对肾上腺髓质素介导的 ADSCs 在糖尿病大鼠勃起功能恢复的研究中发现, ADSCs 改善勃起功能障碍主要是通过改善阴茎海绵体组织学环境以及增加血管内皮细胞标记物(如血管内皮钙粘蛋白、内皮性一氧化氮合成酶)的表达,研究提示了 ADSCs 的培养条件与其细胞治疗效果紧密相关。Liu 等<sup>[20]</sup> 研究发现,转染血管内皮生长因子的基因的 ADSCs 在注射糖尿病大鼠阴茎海绵体 28d 后,其 ICP 及 ICP/MAP 明显升高,通过蛋白质印迹及免疫荧光分析表明其改善勃起功能与内皮细胞标记物(如 VEGF)、平滑肌细胞标记物(如肌动蛋白)以及周细胞标记物(如 CD146)相关。结合目前研究, ADSCs 治疗 DED 可能机制为 ADSCs 分泌生长因子和(或)细胞因子作用于局部受损的海绵体组织以达到修复的目的,但现有的研究仍缺乏直接证据来证实。同时通过上述研究可发现以 ADSCs 为载体联合特定基因转染的干细胞移植治疗 DED 具有非常广阔的治疗前景。

### 2.3 尿源性干细胞(USCs)

USCs是从人类离心尿液很容易分离的一种干细胞亚群,具有祖细胞的特性,是一种非常方便的细胞资源。USCs具备MSCs的特征,能向多细胞系分化,如内皮细胞和平滑肌细胞<sup>[21]</sup>,研究发现USCs能够分泌多种促血管新生生长因子<sup>[21]</sup>,这些特征为其治疗DED,改善勃起功能提供了可能,而且USCs较大的优势在于其能大量且无创的获取。

USCs在治疗DED的研究较晚,2014年Bin等<sup>[22]</sup>将糖尿病大鼠分为四组分别为海绵体内注射PBS(G2)、注射USCs(G3)、注射慢病毒-FGF2(fibroblast growth factor 2,纤维细胞生长因子)(G4)、注射表达FGF2的USCs(G5)及正常大鼠(对照组,G1),研究发现海绵体内注射USCs或USCs-FGF2明显提高了eNOS的表达,提高表达内皮细胞标志物(CD31)的细胞数量和增加ICP,从而改善勃起功能。体外实验发现USCs能分泌促血管新生营养因子和免疫调节因子,而本研究中未能在海绵体毛细血管中追踪到注射的USCs,提示USCs的分化未在治疗DED中起到作用,而USCs旁分泌功能征募内皮细胞和平滑肌细胞参与海绵体内组织修复可能起到重要作用。

### 2.4 内皮祖细胞(endothelial progenitor cells, EPCs)

EPCs是血管内皮细胞的前体细胞,可通过旁分泌和直接分泌成为内皮细胞的方式修复受损的内皮组织<sup>[23]</sup>。研究发现ED患者外周血循环中EPCs水平下降,目前EPCs已经被用来预测血管源性ED<sup>[24,25]</sup>。Qiu等<sup>[26]</sup>在研究长期应用褪黑素对I型糖尿病大鼠勃起功能时提出了促进EPCs动员是褪黑素治疗DED大鼠的机制。Gou等<sup>[27]</sup>将转染VEGF165基因的EPCs注射到实验组糖尿病大鼠阴茎海绵体内,发现实验组大鼠海绵体内压明显增加,并且通过荧光显微镜检测发现许多移植的EPCs在实验组中存活,分化为内皮细胞,成为新生血管的一部分。研究表明向DED大鼠阴茎海绵体内移植转染VEGF165基因的EPCs能够恢复勃起功能。

### 2.5 脐带血干细胞(umbilical cord blood stem cells, UCBCs)

UCBCs是指存在于脐带和胎盘血液中的干细胞,包括了造血干细胞、MSCs、EPCs等,目前已广泛应用于血液系统疾病及免疫系统疾病、糖尿病等领域。2010年,Bahk等<sup>[28]</sup>在对7例DED患者阴茎海绵体内注射UCBCs的研究中发现,UCBCs可显著改善DED患者的勃起功能,但其作用机制不明,可能与干细胞旁分泌功能相关。

## 3 干细胞治疗DED的前景

DED的发病机制与勃起相关的神经、内皮细胞及平滑肌细胞受损相关,而干细胞向这些细胞分化的潜能及分泌的细胞因子及生长因子的功能,为其治疗DED提供了可能。随着通过大量的干细胞资源应用于DED的临床前期研究,动物实验数据结果的可喜,进一步展示了干细胞在预防和治疗DED所展示的巨大潜能。但干细胞治疗DED的机制仍未能阐明以及临床应用干细胞移植治疗中可能出现的不良反应

仍需我们深入研究。

### 参 考 文 献

- [1] 王晓峰,朱积川,邓春华,等.中国男科疾病诊断治疗指南[M].北京:人民卫生出版社,2013:57.
- [2] Malavige LS,Levy JC. Erectile dysfunction in diabetes mellitus[J]. J Sex Med,2009,6:1232-1247.
- [3] Thorve VS,Kshirsagar AD,Vyawahare NS, et al. Diabetes - induced erectile dysfunction: epidemiology, pathophysiology and management[J]. J Diabetes Complications,2011,25:129-136.
- [4] Stuckey BG, Jadzinsky MN, Murphy LJ, et al. Sildenafil citrate for treatment of erectile dysfunction in men with type 1 diabetes: results of a randomized controlled trial[J]. Diabetes Care,2003,26:279-284.
- [5] Keller G. Embryonic stem cell differentiation: emergence of a new era in biology and medicine[J]. Genes Dev,2005,19(10):1129-1155.
- [6] Becker C,Jakse G. Stem cells for regeneration of urological structures[J]. Eur Urol,2007,51(5):1217-1228.
- [7] Majumdar MK,Keane-Moore M,Buyanar D, et al. Characterization and functionality of cell surface molecules on human mesenchymal stem cells[J]. J Biomed Sci,2003,10(2):228-241.
- [8] Song YS, Lee HJ, Park IH, et al. Potential differentiation of human mesenchymal stem cell transplanted in rat corpus cavernosum toward endothelial or smooth muscle cells [J]. Int J Impot Res, 2007,19(4):378-385.
- [9] Bivalacqua TJ,Deng W,Kendirci M, et al. Mesenchymal stem cells alone or ex vivo gene modified with endothelial nitric oxide synthase reverse age - associated erectile dysfunction [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol,2007,292(3):H1278-1290.
- [10] Qiu X, Lin H, Wang Y, et al. Intracavernous transplantation of bone marrow - derived mesenchymal stem cells restores erectile function of streptozocin - induced diabetic rats[J]. J Sex Med. 2011 Feb;8(2):427-436.
- [11] XueFeng Qiu,Chao Sun,Wen Yu, et al. Combined Strategy of Mesenchymal Stem Cell Injection With Vascular Endothelial Growth Factor Gene Therapy for the Treatment of Diabetes - Associated Erectile Dysfunction[J]. J Androl,2012,33:37-44.
- [12] Sun C, Lin H, Yu W, et al. Neurotrophic effect of bone marrow mesenchymal stem cells for erectile dysfunction in diabetic rats [J]. Int J Androl,2012,35(4):601-607.
- [13] He Y,He W,Qin G, et al. Transplantation KCNMA1 modified bone marrow mesenchymal stem cell therapy for diabetes mellitus induced erectile dysfunction[J]. Andrologia,2014,46(5):479-486.
- [14] Ning H, Lin G, Lue TF, et al. Neuron - like differentiation of adipose tissue - derived stromal cells and vascular smooth muscle cells[J]. Differentiation,2006,74(9-10):510-518.
- [15] Baraniak PR, Mc Devitt TC. Stem cell paracrine actions and tissue regeneration[J]. Regen Med,2010,5(1):121-43.
- [16] Ning H, Lin G, Fandel T, et al. Insulin growth factor signaling mediates neuron - like differentiation of adipose - tissue - derived stem cells[J]. Differentiation,2008,76(5):488-494.

## 靶向药物在晚期肾癌中的个体化应用

罗成君 综述 苟欣 审校

**【摘要】** 随着靶向药物研究的深入发展,靶向治疗在晚期肾癌中的应用更加广泛。本文就晚期肾癌患者的组织学类型、临床特征、药物的毒副反应、生物标记物等,综述靶向药物在晚期肾癌中的个体化应用。

**【关键词】** 肾肿瘤;癌,肾细胞

[中图分类号] R737.11 [文献标识码] A [文章编号] 1673-4416(2015)03-0424-04

肾细胞癌是起源于肾实质泌尿小管上皮系统的恶性肿瘤,占全身恶性肿瘤的2%~3%,占肾脏恶性肿瘤的80%~90%,是泌尿系第二常见的恶性肿瘤<sup>[1]</sup>。手术是治疗早期、局部进展性肾癌的主要方法,约20%的病例初诊时已发生远处转移,丧失了手术机会,肾癌对于放疗、化疗都不敏感<sup>[2]</sup>。近20年来以白细胞介素-2和干扰素- $\alpha$ 为主的非特异性免疫治疗仅能使约10%的晚期肾癌病情缓解。近年来,肾癌

靶向药物的发展改善了晚期肾癌的预后,FDA先后批准了索拉非尼、舒尼替尼、贝伐单抗联合干扰素等多种靶向药物用于晚期肾癌的一线、二线治疗。本文将从组织学类型、临床特征、药物的毒副反应、生物标记物等方面分析,综述肾癌靶向药物的个体化治疗。

### 1 靶向药物简介

- [17] MM Garcia, TM Fandel, G Lin, et al. Treatment of erectile dysfunction in the obese type 2 diabetic ZDF rat with adipose tissue-derived stem cells[J]. *J Sex Med*, 2010, 7(1 Pt 1): 89-98.
- [18] Yun-Ching Huang, HongXiu Ning, Alan Shindela, et al. The Effect of Intracavernous Injection of Adipose Tissue-Derived Stem Cells on Hyperlipidemia-associated Erectile Dysfunction in a Rat Model[J]. *J Sex Med*, 2010, 7(4 Pt 1): 1391-1400.
- [19] Nishimatsu H, Suzuki E, Kumano S, et al. Adrenomedullin mediates adipose tissue-derived stem cell-induced restoration of erectile function in diabetic rats[J]. *J Sex Med*, 2012, 9: 482-493.
- [20] Liu G, Sun X, Bian J, et al. Correction of Diabetic Erectile Dysfunction with Adipose Derived Stem Cells Modified with the Vascular Endothelial Growth Factor Gene in a Rodent Diabetic Model[J]. *PLoS ONE*, 2013, 8(8): e72790.
- [21] Wu S, Wang Z, Bharadwaj S, et al. Implantation of autologous urine derived stem cells expressing vascular endothelial growth factor for potential use in genitourinary reconstruction[J]. *J Urol*, 2011, 186: 640-647.
- [22] Ouyang B, Sun X, Han D, et al. Human Urine Derived Stem Cells Alone or Genetically Modified with FGF2 Improve Type 2 Diabetic Erectile Dysfunction in a Rat Model[J]. *PLoS ONE*, 2014, 9(3): e92825.
- [23] Hristov M, Erl W, Weber PC. Endothelial progenitor cells: mobilization, differentiation, and homing[J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2003, 23(7): 1185-1189.
- [24] Foresta C, Ferlin A, De Toni L, et al. Circulating endothelial progenitor cells and endothelial function after chronic Tadalafil treatment in subjects with erectile dysfunction[J]. *Int J Impot Res*, 2006, 18(5): 484-488.
- [25] Baumhkel M, Werner N, Binhm M, et al. Circulating endothelial progenitor cells correlate with erectile function in patients with coronary heart disease[J]. *Eur Heart J*, 2006, 27(18): 2184-2188.
- [26] Xue-Feng Qiu, Xiao-Xin Li, et al. Mobilisation of endothelial progenitor cells: one of the possible mechanisms involved in the chronic administration of melatonin preventing erectile dysfunction in diabetic rats[J]. *Asian Journal of Andrology*, 2012, 14: 481-486.
- [27] Xin Gou, Wei-Yang He, Ming-Zhao Xiao, et al. Transplantation of endothelial progenitor cells transfected with VEGF165 to restore erectile function in diabetic rats[J]. *Asian Journal of Andrology*, 2011, 13: 332-338.
- [28] Bahk JY, Jung JH, Han H, et al. Treatment of diabetic impotence with umbilical cord blood stem cell intracavernosal transplant: preliminary report of 7 cases[J]. *Exp Clin Transplant*, 2010, 8: 150-160.

(本文编辑:彭文忠)

(收稿日期:2014-11-13)

DOI:10.3760/cma.j.issn.1673-4416.2015.03.034

作者单位:400016 重庆,重庆医科大学附属第一医院泌尿外科

通讯作者:罗成君 Email:luochengjun07@163.com