

干细胞治疗阴茎勃起功能障碍的研究进展

王梅利¹ 综述; 宋鲁杰², 卢洪凯¹ 审校

(1. 潍坊市中医院泌尿外科, 山东 潍坊 201041;

2. 上海交通大学附属第六人民医院泌尿外科, 上海 200233)

【摘要】 阴茎勃起功能障碍(ED)是指男性反复或者持续性的难以达到和维持充分的阴茎勃起,无法完成性交或满意性活动的病理现象。海绵体神经(CN)损伤引起的勃起神经反射中断,是患者出现ED的直接原因,此外,CN损伤后,阴茎海绵体组织平滑肌细胞和内皮细胞凋亡增加,海绵体平滑肌纤维数量减少加重了ED的发生。因此,尽早干预CN损伤的病理过程,促进CN再生是治疗CN损伤性ED的关键。近年来,干细胞在ED治疗中的应用日益成为临床研究热点。现对胚胎干细胞(ESC)、间充质干细胞(MSCs)、肌源性干细胞(MDSCs)、脂肪干细胞(ADSCs)在ED治疗中的研究综述如下。

【关键词】 干细胞; 阴茎海绵体神经; 勃起功能障碍

中图分类号: R698+.1 文献标志码: A 文章编号: 1009-3591(2012)09-0827-04

Stem cell therapy for erectile dysfunction

WANG Mei-li¹, SONG Lu-jie², LU Hong-kai¹

1. Department of Urology, Weifang Hospital of Traditional Chinese Medicine, Weifang, Shandong 261042, China;
2. Department of Urology, The 6th People's Hospital Affiliated to Shanghai Jiaotong University, Shanghai 200233, China

【Abstract】 Erectile dysfunction (ED), as a pathological phenomenon, refers to repeated or sustained difficulty to achieve and maintain sufficient penile erection to complete satisfactory sexual intercourse or sexual activity in male. The erectile reflex interruption induced by cavernous nerve (CN) damage is a direct cause of ED. In addition, the apoptosis of smooth muscle cells and endothelial cells in the corpus cavernosum caused by CN injury, along with the reduction of corpus cavernosum smooth muscle fibers, can increase the incidence of ED. Therefore, early intervention of the pathological process of CN injury and promotion of CN regeneration are essential for the treatment of ED. In recent years, the stem cell therapy for ED has become a focus in clinical research. This article offers an overview on the application of embryonic stem cells, mesenchymal stem cells, muscle-derived stem cells, and adipose stem cells in the treatment of ED. *Natl J Androl*, 2012, 18 (9): 827-830

【Key words】 stem cell; cavernous nerve; erectile dysfunction

Supported by a grant from National Natural Science Foundation of China (30901489).

Correspondence to: LU Hong-kai, email: wangmeili151@sina.com

Received: December 16, 2011; accepted: June 5, 2012

基金项目: 国家自然科学基金(30901489)

作者简介: 王梅利(1985-),男,山东寿光市人,医师,硕士研究生,从事泌尿外科及男科学研究。

通讯作者: 卢洪凯,Email: wangmeili151@sina.com

1 干细胞的基本概念

干细胞(stem cells)是一类具有自我复制能力的多潜能细胞,干细胞具有自我再生和分化成各种细胞类型的能力。在一定条件下,它可以分化成多种功能的细胞。根据干细胞所处的发育阶段分为胚胎干细胞(ESC)和成体干细胞(somatic stem cell, ASC)。根据干细胞的发育潜能分为全能干细胞(totipotent)、多能干细胞(pluripotent)、专能干细胞(multipotent)和单能干细胞(unipotent)^[1]。全能干细胞具有最大的分化潜能,它可以分化成任何类型的细胞,继而发育成完整的个体。但就人类而言,全能干细胞只存在于胚胎发育的前3 d,即受精卵和桑葚胚细胞。多能干细胞可以分化成除了受精卵和桑葚胚以外的所有细胞类型,比如胚胎干细胞。专能干细胞具有自我更新及分化为多种特定细胞类型的能力。单能干细胞分化能力有限,只能分化为一种特定的细胞类型,单能干细胞甚至不具备自我更新和分化的能力。有研究显示^[2],干细胞或基因修饰干细胞对勃起功能障碍的治疗持久有效,并有可能治愈勃起功能障碍。虽然胚胎干细胞在分化潜能方面与成人干细胞相比具有优越性,但鉴于伦理和法律方面的限制,使得目前胚胎干细胞的相关研究仍处于实验研究阶段,无法应用于临床研究。然而,成人干细胞研究正在以飞快的速度前进,已达到临床试验阶段^[3]。

2 干细胞在ED治疗中的应用

2.1 胚胎干细胞(ESCs) ESC具有高度分化潜能,并可在机体体外无限扩增。但该类研究因涉及造成人类胚胎损伤,因而受到伦理及法律的限制,研究进展缓慢。直至2004年,美国加州大学Bochinski等^[4]首先将转染脑源性神经营养因子(Brain-derived neurotrophic factor, BDNF)的胚胎干细胞移植到大鼠阴茎海绵体及盆腔神经节(MPG)中,实验将26只雄性SD大鼠分为4组,第1组为假手术组,共5只;第2组为对照组,共8只,钳夹双侧海绵体神经,并向阴茎海绵体注射干细胞培养基;第3组4只,向大鼠MPG注射胚胎神经干细胞(NES);第4组9只,钳夹双侧海绵体神经,并向海绵体神经注射NES,3个月后电刺激阴茎海绵体神经,并测量阴茎海绵体内压(ICP),结果发现第3组、第4组大鼠ICP显著高于对照组,具有统计学差异,且实验组大鼠阴茎组织中神经型一氧化氮合酶(nNOS)含量高于对照组,结果证明转染BDNF的ESCs可以促进受

损的CN修复,明显改善勃起功能。这也拉开了ESCs治疗ED的序幕。但ESCs具有致瘤作用,定向分化效率低以及移植引起的免疫排斥等问题,使其应用于临床变得较为困难^[5]。

2.2 成体干细胞(ASCs) ASC与ESC相比,具有容易获取,有一定的多向分化潜能,并且不存在伦理及排斥问题等优势,已逐渐成为再生医学研究的首选细胞。

2.2.1 间充质干细胞(MSCs) MSCs是成体干细胞的一种,来源于中胚层,具有多向分化潜能,其中以骨髓中含量最为丰富。研究证实,MSCs广泛存在于大多数器官的结缔组织中,在适当诱导条件下,可以分化为骨、软骨、脂肪等中胚层细胞^[6]。2003年,Deng等^[7]首次将内皮型一氧化氮合酶(eNOS)基因通过腺病毒转染到大鼠的骨髓间质干细胞中,转染后的骨髓基质干细胞大量表达eNOS且依旧保持分化能力,将转染后的骨髓基质干细胞注射到老年大鼠的阴茎海绵体后发现,大鼠阴茎海绵体中的eNOS表达增加且勃起功能也明显改善。2004年,Oswald等^[8]用上述同样的方法进行实验,发现3周后大鼠骨髓间质干细胞可以分化为内皮细胞。将其注入到阴茎海绵体后发现,阴茎海绵体中eNOS和cGMP的表达增加,经ICP测定,大鼠的勃起功能也有明显改善。Bivalacqua等^[9]研究发现,无论是否经过腺病毒介导的eNOS基因转染,MSCs均可以改善老年大鼠的勃起功能,其机制可能与改善内皮源性NO/cGMP信号以及MSCs分化成阴茎内皮细胞和平滑肌细胞有关。另有Song等^[10]发现,人类间质干细胞(hMSCs)注入到大鼠阴茎海绵体后,有向内皮细胞和平滑肌细胞分化的潜能。2010年,Abdel等^[11]对100只大鼠行阴茎海绵体内注射MSCs,每只注射100万单位,分别于第3周、第4周、第3个月、第4个月(每组25只)行阴茎海绵体组织学检测和ICP测定,结果显示:长期随访组大鼠海绵体组织中cGMP的含量明显高于短期随访组,ICP测定结果也是长期随访组明显高于短期随访组,可能机制为间质干细胞分化为内皮细胞和平滑肌细胞。同年,Kendirci等^[12]将40只SD大鼠随机分成5组,第1组:双侧海绵体神经钳夹伤(BCNCI)⁺海绵体注射PBS;第2组:BCNCI⁺成纤维细胞;第3组:BCNCI⁺鼠源性骨髓基质干细胞(rMSCs);第4组:BCNCI⁺P75低亲和力神经生长因子受体(P75LNGFR);第5组:空白组,仅行PBS注射,术后4周检测平均ICP与平均动脉压(MAP)比值和ICP值的总和,结果显示:除第5组外,第4组的平均ICP/MAP值和ICP

值的总和明显高于其他组别,酶联免疫吸附法结果表明:在双侧海绵体神经损伤后,P75LNGFR分泌的碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)和 β -神经生长因子(β -NGF)有效的保护和修复了海绵体神经,改善了勃起功能。最新研究^[13]发现,骨髓间质干细胞移植到糖尿病大鼠阴茎海绵体后,可以通过修复内皮细胞和平滑肌细胞来改善大鼠的勃起功能。Qiu等^[14]认为转染血管内皮生长因子(VEGF)基因的骨髓基质干细胞同样可以通过修复海绵体内皮细胞和平滑肌细胞来改善糖尿病大鼠的勃起功能。

2.2.2 脂肪干细胞(ADSCs) 近期研究发现,ADSCs和骨髓干细胞具有相同的分化和治疗能力,且ADSCs具有安全、易大量获取的优点,提示在以后的科学研究中,ADSCs将是一个更好的选择^[15]。2001年,Zuk等^[16]首次成功从脂肪组织中分离出ADSCs。2006年,Ning等^[17]研究发现,异丁基甲基黄嘌呤(IBMx)可以通过胰岛素样生长因子1(IGF-1)信号通路将ADSCs诱导分化成为神经元样细胞,这项研究表明ADSCs可以用于神经的退行性病变,包括神经源性ED的治疗。2009年,Lin等^[18]将30只SD大鼠平均分成3组,第1组为空白组,第2组为对照组,第3组为实验组,2、3组行双侧海绵体神经损伤,第3组术后注射鼠源性脂肪干细胞,分别于5周后行ICP测定及组织检测,结果显示:3组的ICP最大为(106.2 \pm 14.1) cmH₂O;(18.0 \pm 8.0) cmH₂O;(85.1 \pm 7.5) cmH₂O。表明ADSCs可以明显改善大鼠的勃起功能,根据组织学检测其机制可能与脂肪干细胞分化为平滑肌细胞、血管内皮细胞及促进神经修复有关。同年,Ning等^[19]首次证实了ADSCs可以通过成纤维细胞生长因子2(FGF2)信号途径转化为阴茎内皮细胞。但对于脂肪干细胞能否与FGF2途径一起治疗血管性ED,还需进一步研究。2010年,Garcia等^[20]将22只雄性糖尿病肥胖大鼠(ZDF)随机分为两组,均行双侧海绵体神经损伤,实验组海绵体注射脂肪干细胞,对照组注射PBS,3周后行ICP及组织学检测,结果显示实验组大鼠的勃起功能较对照组明显改善,实验组动物阴茎切片仍可发现由BrdU事先标记的ADSCs,细胞凋亡结果显示:实验组细胞凋亡明显低于对照组,其纤维化被抑制,实验组动物海绵体中nNOS阳性神经纤维和内皮细胞的数量明显高于对照组,其机制可能不是ADSCs直接转化为内皮细胞,而是通过间接途径来完成,包括ADSCs改善外部环境和提高治疗范围内组织的功能。之后,Huang等^[21]发现,海绵体注射ADSCs可以显著改善高脂血症相关性勃

起功能障碍大鼠的勃起功能,其机制与干细胞分泌生长因子和细胞因子关系密切,当然也不排除干细胞自身的分化作用。2011年,Nishimatsu等^[22]研究发现,肾上腺髓质素介导的ADSCs也可以有效的改善糖尿病大鼠的勃起功能。

2.2.3 肌源性干细胞(MDSCs) MDSCs是肌肉中特有的成体干细胞,它具有很强的自我更新能力,随着基因工程和组织细胞工程学的发展,MDSCs已成为组织工程方面研究的热点。2006年,Kim等^[23]从雌性SD大鼠的骨骼肌中分离出MDSCs,经一系列处理后注射到双侧海绵体神经损伤大鼠的阴茎中,分别于2周和4周后行ICP检测,结果表明MDSCs可以明显改善勃起功能,加速受损神经的修复,MDSCs发挥作用的机制为分化为神经细胞以及防止神经细胞的萎缩。2008年,有学者将MDSCs移植到老年大鼠的阴茎海绵体中,结果发现MDSCs可以分化为平滑肌细胞并改善老年大鼠的勃起功能,作者认为外源性的干细胞移植和内源性的干细胞调控均可成为治疗老年性ED的可行性方法^[24]。2010年,Albersen等^[25]发现,MDSCs或者干细胞裂解液注射到双侧海绵体神经损伤的大鼠阴茎4周后,均可以明显改善神经性ED大鼠的勃起功能,其机制可能为MDSCs分化为神经细胞,或者通过抑制细胞凋亡来保护细胞。2011年, Ji等^[26]将转染MDSCs的海绵体脱细胞基质(ACCM)移植到兔阴茎海绵体中,结果显示,实验组中 α 平滑肌肌动蛋白和nNOS神经纤维的数目明显高于对照组,说明移植MDSCs的ACCM可以在体内形成与自身阴茎海绵体结构类似的组织。

3 展望

近几年来,干细胞在治疗ED方面的研究取得了很大的成绩,但目前的干细胞相关的研究主要集中在动物实验中,将其应用于临床的有效性和安全性还有待进一步研究。干细胞治疗ED要真正实现其临床应用,还需阐明以下问题:干细胞筛选和鉴定的标准、定向诱导的相关因素以及体内的分化与转归,这些都是研究者们所面临的挑战。另外,促使内源性的干细胞发挥其定向分化潜能也可能是治疗勃起功能障碍的有效方法。随着细胞生物学、分子生物学、组织工程学的不断发展以及ED相关机制的研究不断深入,我们有理由相信干细胞在ED的治疗中将发挥越来越大的作用。

参考文献

- [1] Keller G. Embryonic stem cell differentiation: Emergence of a

- new era in biology and medicine. *Genes Dev*, 2005, 19(10): 1129-1155.
- [2] Strong TD, Gebaska MA, Burnett AL, *et al.* Endothelium-specific gene and stem cell-based therapy for erectile dysfunction. *Asian J Androl*, 2008, 10(1): 14-22.
- [3] 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. *Exp Clin Transplant*, 2010, 8(2): 150-160.
- [4] Bochinski D, Lin GT, Nunes L, *et al.* The effect of neural embryonic stem cell therapy in a rat model of cavernosal nerve injury. *BJU Int*, 2004, 94(6): 904-909.
- [5] 陈 崇, 单玉喜. 勃起功能障碍的干细胞治疗研究进展. *中华男科学杂志*, 2009, 23(1): 65-67.
- [6] Chen Y, Shao JZ, Xiang LX, *et al.* Mesenchymal stem cells: A promising candidate in regenerative medicine. *Int J Biochem Cell Biol*, 2008, 40(5): 815-820.
- [7] Deng W, Bivalacqua TJ, Chattergoon NN, *et al.* Adenoviral gene transfer of eNOS: High-level expression in ex vivo expanded marrow stromal cells. *Am J Physiol Cell Physiol*, 2003, 285(5): C1322-1329.
- [8] Oswald J, Buxberger S, Jqbrqenson B, *et al.* Mesenchymal stem cells can be differentiated into endothelial cells in vitro. *Stem Cells*, 2004, 22(3): 377-384.
- [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. *Am J Physiol*, 2007, 292(3): H1278-1290.
- [10] 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. *Int J Impot Res*, 2007, 19(4): 378-385.
- [11] Abdel Aziz MT, El-Haggar S, Mostafa T, *et al.* Effect of mesenchymal stem cell penile transplantation on erectile signaling of aged rats. *Andrologia*, 2010, 42(3): 187-192.
- [12] Kendirci M, Trost L, Bakondi B, *et al.* Transplantation of non-hematopoietic adult bone marrow stem/progenitor cells isolated by p75 nerve growth factor receptor into the penis rescues erectile function in a rat model of cavernous nerve injury. *J Urol*, 2010, 184(4): 1560-1566.
- [13] 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 Sex Med*, 2011, 8(2): 427-436.
- [14] Qiu X, Sun C, Yu W, *et al.* Combined strategy of mesenchymal stem cells injection with vascular endothelial growth factor gene therapy for the treatment of diabetes associated erectile dysfunction. *J Androl*, 2012, 33(1): 37-44.
- [15] Lin CS, Xin ZC, Deng CH, *et al.* Recent advances in andrology-related stem cell research. *Asian J Androl*, 2008, 10(2): 171-175.
- [16] Zuk PA, Zhu M, Mizuno H, *et al.* Multilineage cells from human adipose tissue: Implications for cell-based therapies. *Tissue Eng*, 2001, 7(2): 211-228.
- [17] Ning H, Lin G, Lue TF, *et al.* Neuron-like differentiation of adipose tissue-derived stromal cells and vascular smooth muscle cells. *Differentiation*, 2006, 74(9-10): 510-518.
- [18] Lin G, Banie L, Ning H, *et al.* Potential of adipose-derived stem cells for treatment of erectile dysfunction. *J Sex Med*, 2009, 6(3): 320-327.
- [19] Ning H, Liu G, Lin G, *et al.* Fibroblast growth factor 2 promotes endothelial differentiation of adipose tissue-derived stem cells. *J Sex Med*, 2009, 6(4): 967-979.
- [20] Garcia MM, Fandel TM, Lin G, *et al.* Treatment of erectile dysfunction in the obese type 2 diabetic ZDF rat with adipose tissue-derived stem cells. *J Sex Med*, 2010, 7(1 Pt 1): 89-98.
- [21] Huang YC, Ning H, Shindel AW, *et al.* The effect of intracavernous injection of adipose tissue-derived stem cells on hyperlipidemia-associated erectile dysfunction in a rat model. *J Sex Med*, 2010, 7(4 Pt 1): 1391-1400.
- [22] Nishimatsu H, Suzuki E, Kumano S, *et al.* Adrenomedullin mediates adipose tissue-derived stem cell-induced restoration of erectile function in diabetic rats. *J Sex Med*, 2012, 9(2): 482-493.
- [23] Kim Y, de Miguel F, Usiene I, *et al.* Injection of skeletal muscle-derived cells into the penis improves erectile function. *Int J Impot Res*, 2006, 18(4): 329-334.
- [24] Nolzco G, Kovanecz I, Vernet D, *et al.* Effect of muscle-derived stem cells on the restoration of corpora cavernosa smooth muscle and erectile function in the aged rat. *BJU Int*, 2008, 101(9): 1156-1164.
- [25] Albersen M, Fandel TM, Lin G, *et al.* Injections of adipose tissue-derived stem cells and stem cell lysate improve recovery of erectile function in a rat model of cavernous nerve injury. *J Sex Med*, 2010, 7(10): 3331-3340.
- [26] Ji C, Min F, Liang W, *et al.* Construction of tissue-engineered corpus cavernosum with muscle-derived stem cells and transplantation *in vivo*. *BJU Int*, 2011, 107(10): 1638-1646.

(收稿日期: 2011-12-16; 接受日期: 2012-06-05)

(本文编辑: 潘连军)