

压力性尿失禁新型非手术治疗的研究进展

闵洁 综述,洪莉 审校

基金项目:国家自然科学基金面上项目(项目编号:81471442);国家自然科学基金面上项目(项目编号:81771562)

作者单位:430060 湖北 武汉,武汉大学人民医院妇2科

作者简介:闵洁,毕业于武汉大学,医学博士,住院医师,研究方向为盆底功能障碍性疾病。洪莉,毕业于武汉大学,医学博士,主任医师,教授,博士生导师,主要研究方向为盆底障碍性疾病及妇科肿瘤,主持国家自然科学基金3项,湖北省市科研项目十多项,国内外专业期刊发表论文近200篇,主编、副主编专业著作4部,参编专著6部。

* 通讯作者, E-mail:1072247562@qq.com

【摘要】 女性压力性尿失禁(stress urinary incontinence, SUI)严重影响患者的生活质量,并带来了巨大的经济负担。SUI一线治疗为保守非手术治疗,但因保守非手术治疗方式多样,疗效和患者依从性不一,目前尚无一个集疗效、安全性、患者依从性等优点于一身的保守治疗方式。为了探寻最佳的SUI保守治疗方式,一些SUI治疗的新技术得到了广泛的研究。目前应用于SUI的新型治疗主要有电磁治疗、激光治疗和干细胞治疗。本文就这3种新型SUI治疗方式的研究进展进行综述。

【关键词】 压力性尿失禁;电磁治疗;激光治疗;干细胞治疗

【中图分类号】R 711 **【文献标志码】**A **【文章编号】**1674-4020(2019)01-021-06

doi:10.3969/j.issn.1674-4020.2019.01.07

尿失禁(urinary incontinence, UI)被定义为任何非自愿性的尿液不自主流出,严重影响患者的生活质量。尿失禁最常见的3种类型是:①压力性尿失禁(stress urinary incontinence, SUI):正常状态时无遗尿,而腹压的突然增加导致尿液不自主流出;②急迫性尿失禁(urge urinary incontinence, UUI):当有强烈的尿意时不能由意志控制而尿液经尿道流出;③混合性尿失禁(mixed urinary incontinence, MUI):同时存在压力性尿失禁和急迫性尿失禁。其中,SUI是最常见的UI类型,占有UI的50%^[1]。

SUI是指喷嚏、咳嗽、大笑或运动等使腹压增高时出现不自主的尿液自尿道口漏出;尿动力学检查表现为充盈性膀胱测压时,在腹压增高而无逼尿肌收缩的情况下出现不自主的漏尿。中国成年女性SUI的患病率高达18.9%,在50~59岁年龄段,SUI的患病率最高,为28.0%^[2]。

SUI严重影响妇女的生活质量和性功能。SUI妇女经常感到窘迫尴尬,日常外出活动受到严重影响,生活质量大幅度下降。同时,SUI妇女很少参加体育活动,而

不锻炼是很多疾病的危险因素,这反过来降低了整体的健康水平。且超过一半的UI女性拒绝与伴侣发生性关系。此外,SUI给个体和医疗卫生系统带来了巨大的经济负担。英国国家医疗服务机构(National Health Service, NHS)显示SUI的诊治花费巨大,约为每年353.6百万英镑,每个妇女花在日常护理的衬垫每年可达数百英镑,而保守治疗或者手术治疗则高达数千英镑^[1]。

目前治疗SUI主要为非手术保守治疗和手术治疗。国际尿失禁咨询委员会(International Consultation on Incontinence, ICI)和英国国家卫生和临床医疗优选研究所(National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE)建议将非手术治疗作为UI患者的一线治疗^[1]。非手术治疗具有并发症少、风险小的优点,可减轻患者的UI症状。主要包括:生活方式干预、治疗便秘等慢性腹压增高的疾病、盆底肌训练、盆底电刺激治疗、药物治疗等。

用于治疗SUI的保守治疗方式多种多样,其疗效、安全性、患者依从性等不尽相同,目前尚无一个集疗效、

安全性、患者依从性等优点于一身的保守治疗方式。为了探寻最佳的 SUI 保守治疗方式,一些 SUI 治疗的新技术得到了广泛的研究。目前应用于 SUI 的新型治疗主要有电磁治疗、激光治疗和干细胞治疗。

1 脉冲电磁治疗

很早以来,电磁治疗就被用于一般伤口的愈合从而改善健康状况。1965 年首次报道将正弦磁场谐波作用于人外周神经引起肌肉收缩。随后,开展了很多针对不同疾病的电磁治疗方法的研究,包括 UI,膀胱过度活动症和慢性前列腺炎等。

1998 年 6 月美国食品和药物管理局 (United States Food and Drug Administration, FAD) 批准脉冲电磁盆底肌肉刺激作为一种新型的非手术治疗 UI 的方法。在治疗椅座嵌入一个能产生脉冲电磁场的电磁线圈,可穿透深达盆底肌肉,刺激盆底神经和肌肉收缩。脉冲电磁治疗 (pulsed magnetic stimulation, PMS) 对 SUI 的作用机制类似于盆底肌肉锻炼,通过重复性收缩盆底肌肉增加其力量和耐力。最近的一项随机对照试验结果显示, PMS 重复收缩刺激显著改善了 SUI 症状并增加了盆底肌肉力量^[3]。然而,与 PMS 不同,盆底肌肉锻炼的治疗常常因为缺乏标准化方案和难以收缩正确的肌肉而导致患者依从性差。

多个临床随机对照试验研究了治疗 UI 的疗效。Galloway NT 等^[4]报道,盆底电磁治疗轻、中度 SUI 患者 6 周,3 个月后随访,34% 完全治愈,32% 明显改善。Fujishiro 等^[5]对 75 例 SUI 患者用电磁波刺激骶神经根 30 min,同时对 62 例患者进行安慰剂对照,磁疗组和安慰剂组均在治疗前和治疗后 1d 进行尿垫试验和生活质量评分,磁疗组中 13 例在治疗前后行尿动力学检查了解尿道功能。结果发现,磁疗组可使尿道闭合压提高 3.0~8.2 cm H₂O,膀胱容量提高 40.0~51.0 mL;溢尿量评分和生活质量评分磁疗组均高于对照组。Lucas MG 等^[6]发现和安慰剂组相比,经 PMS 治疗后 SUI 组中 4 人恢复控尿 (4/31 vs 1/31),23 人 SUI 的症状得到明显改善 (23/31 vs 10/31),生活质量和尿垫重量减轻也有明显提高。而 Fujishiro T^[7]和 Manganotti P 等^[8]研究则认为 PMS 与对照组相比疗效没有明显差异,原因可能是因为研究中使用的 15 Hz PMS 不足以达到治疗效果。最近一项随机、双盲、假手术对照试验^[3,9]调查其对女性 SUI 的影响,在 14 个月的随访中,结果显示,70% 的患者对 PMS 治疗有反应^[10]。虽然对治疗反应尚无标准化的定义方法,但 PMS 70% 的反应率仍比使用其他包括骨盆底肌肉训练,生物反馈,阴道锥和电刺激的非手术 SUI 治疗的高^[3]。有临床研究发现 PMS 治疗后疗效可维持 1 年,随后疗效下降,在第 2 年和第 3 年时恢复治疗前状态。

在 PMS 安全性方面,最近的一项研究认为 PMS 治疗接受度好,96% 的患者 (年龄 31~78 岁) 都可耐受,并且无不良反应^[11]。这与日本^[7]、美国其他研究报告^[4]中很少或没有不良事件报道一致。这就说明了 PMS 耐受好,无痛,不良反应少,安全性好。

PMS 还可改善 SUI 患者的性功能。盆底肌肉薄弱和对性交的恐惧可能导致患者自尊心下降、焦虑和沮丧。因此,加强盆底肌肉、减少 SUI 症状将改善性功能。有研究表明 PMS 可明显增强盆底肌肉功能 (收缩的最大、平均和持续时间),减少 SUI 症状从而改善性功能^[12]。以前的研究也表明盆底肌肉功能强的妇女具有更好的性功能。性功能改善也可能直接归因于 PMS 的治疗,而与 SUI 症状改善无关。同时女性 SUI 患者在阴道性交时疼痛也减少。

对于电磁刺激治疗的参数,目前认为 50 Hz 的较高剂量可以达到良好的盆底肌肉收缩治疗 SUI 的效果,但脉冲最佳频率和持续时间尚未确定。同时,疗效也和治疗周期相关,认为 16 次刺激的疗效比 8 次的疗效明显提高。目前电磁刺激治疗参数一般为:刺激频率为 50 Hz,脉冲宽度为 8 s,脉冲间隔时间为 4 s,每次治疗时间 20 min,每周 2 次,共 8 周 (16 次)。若患者对治疗效果不满意,或对治疗不敏感可增加至 16 周 (32 次)。

总之,虽然 PMS 有其固有的优点,包括治疗的安全性,可自动收缩 (患者不需要知道哪个肌肉收缩),患者接受度高、耐受性好、无探针插入阴道的尴尬及不适感,不良反应少以及管理简单的优点^[4]。但目前欧洲泌尿协会 (European Association of Urology, EAU) 和第五届 ICI 认为目前的证据不足以为 PMS 应用于 UI 提供指导,需要更多的大样本随机对照试验来研究 PMS 在不同组的疗效,包括患者治疗过程反应,症状量化分析,临床医生随访 (解剖、功能、依从性等),生活质量及社会经济成果等^[1]。

2 激光治疗

2005 年, Sotomayor M 等^[13]首次使用咪达唑仑和芬太尼对女性 SUI 进行清醒镇静,将射频探针插入尿道,检测产生的射频能量 (radiofrequency energy, RF) 对患者组织微量重建的安全性。据报道,在伤口愈合、皮肤病、妇科和牙科应用中,激光治疗可以刺激胶原蛋白的新生、皮肤和组织的重塑^[14]。把这项技术用于妇科阴道治疗有望利用自然愈合反应来触发组织再生,加强尿道支持。研究人员认为这似乎是治疗 SUI 可行的微创手段,可以显著改善患者的生活质量。

近年来,已经提出了治疗阴道萎缩、盆腔器官脱垂和 SUI 的激光治疗。这种治疗方式的基本原理建立在胶原重建的基础上,胶原蛋白重建在盆底结构中持续发挥作用。更具体地说,激光治疗可以控制下层黏膜的加

热,而不会使黏膜灼伤^[15]。这样,胶原原纤维缩短,但是在手术过程中没有发生变性,因此它们的机械性能被认为不受影响。为了达到这个效果,施加的温度应在60~70℃之间。目前数据表明,这种作用是因为有胶原重塑和新生胶原形成,实际上可能需要6个月才能完成^[15]。该技术的理论优势是无痛(无需局部麻醉),微创,只需几分钟,通常在3个疗程中完成,平均持续时间为1个月。

目前用于SUI治疗的激光治疗主要是铒激光(Er-YAG laser)和点阵CO₂激光(fractional pulsed CO₂ laser)。

2.1 铒激光

铒激光(erbium laser, Er-YAG)治疗是通过减少阴道壁松弛并增厚加强阴道黏膜,进而为膀胱提供更强大的支持。采用λ=2 940 nm的铒-钇-铝-石榴石(Er:YAG)激光对阴道黏膜和结缔组织进行可控深度的光热效应。激光的热作用通过阴道发出微秒大激光脉冲,这种脉冲会对阴道的结缔组织产生可控升温,增加的热量会收缩胶原蛋白和黏膜组织,引起黏膜和下面的支持组织收缩而不被破坏;同时在收缩后引起更深层组织层的机械拉动,进一步激活新胶原形成,改变细胞外基质的结构和组成,改善阴道的形态和功能,提升阴道壁的弹性、厚度和强度,从而给膀胱更大的支持。

最近一项前瞻性研究对175例接受超过12个月的平均强度为2.5的(Er-YAG)激光治疗的患者(其中SUI 66%, MUI 34%)进行了临床检查、国际尿失禁模块调查问卷(International Consultation on Incontinence Questionnaire, ICIQ)和UI严重度指数(incontinence severity index, ISI)的评估^[16]。结果显示,1年随访中所有年龄组患者77%的SUI患者显著改善,只有34%的MUI患者无UI;而在激光治疗中产生的不良反应是轻微的不适或疼痛。Reilly MJ^[14]报道了在50例女性患者中应用Er-YAG激光治疗后,SUI症状得到了改善。

最近关于激光治疗持续性的研究发现,阴道Er-YAG激光治疗SUI症状的应用使得UI严重程度显著降低,并且在治疗的1个月内显著改善了生活质量,并可维持6个月^[17]。类似地,所有其他用IncontiLase™参数SMOOTH模式的Er-YAG激光阴道治疗的初步临床结果显示Er-YAG激光阴道治疗可以明显改善SUI的症状,平均可持续6~12个月疗效,并且没有不良反应的报道^[17]。一项更全面的研究,Tien YW等^[18]客观地评估了IncontiLase™激光技术对SUI尿动力学的影响,结论显示IncontiLase™激光治疗在6个月随访期间对轻度SUI有所改善,但对于严重的SUI病例则无效,同时也明显地改善了生活质量和性功能。

2.2 点阵CO₂激光

据报道,点阵CO₂激光治疗已被证明在许多身体区

域中的应用是安全的,例如面部、颈部和胸部的皮肤,并且具有产生新型胶原组织和重塑弹性纤维的能力。点阵CO₂激光治疗SUI的原理和Er-YAG类似,也是通过激光向深层黏膜下阴道组织传递能量,引起组织纤维收缩而不被破坏,同时刺激胶原新生,修复盆底支持组织。

Bader^[19]报道了1例有6年SUI病史的50岁女性使用CO₂激光技术治疗后其SUI症状得到明显改善;同样,Menachem等^[20]对点阵CO₂激光(Alma)通过强化和紧缩阴道黏膜治疗SUI进行了回顾性研究,结果显示在12个月的随访期间66.7%的症状取得了令人满意的全面改善。

简而言之,Er-YAG激光治疗和点阵CO₂激光是治疗女性SUI的一种微创治疗方案。有人认为Er-YAG打的层次浅、能量小,效果不好,而点阵CO₂激光则在作用层次、能量上更优化,效果好很多。但目前尚无证据对这两种激光治疗的疗效作比较。不管是Er-YAG还是点阵CO₂激光,对SUI的治疗都具有以下优点:平均治疗时间短(20~30 min)、过程无痛、无需住院或麻醉、身体的自然修复效果持续长达6~12个月、患者可以立即回到日常活动。

虽然目前的证据不足以支持阴道激光治疗作为SUI的常规微创治疗,但其研究结果也说明激光治疗产生可观的初期结果,以及可接受的安全性和较低的经济负担;然而,因为其治疗机制的不明确,目前仍不知道哪一类型患者会对这种治疗有更好的疗效。未来需要更多进一步的随机对照试验来客观评估激光治疗SUI的长期持续疗效和重复治疗的安全性,并且比较其对不同严重程度SUI的疗效,以及与其他干预措施包括尿道吊带,尿道填充剂和盆底肌肉锻炼等的疗效。同时这些研究不仅应基于患者的满意度,而且还应包括尿动力学评估来提高其科学价值,并确定可能的潜在机制。

3 再生医学和细胞治疗

干细胞作为再生医学的基础,分为胚胎干细胞和成体干细胞。他们的主要特征是有自我更新和分化成多种细胞类型的能力。胚胎干细胞是多能的,可以分化成多种类型的组织。尽管它们有独特的特征,但因为它们的免疫原性和致癌作用以及伦理考虑,其潜在的治疗用途是有限的。成体干细胞是多能的,可以从脂肪组织、骨骼肌组织、骨髓和其他来源中分离得到。

2000年,注射成肌细胞首次被用于SUI和逼尿肌收缩受损的治疗研究^[21],组织学分析表明,注射的成肌细胞可以与尿道括约肌融合,但因其样本量少(只有8只大鼠)、且缺乏对照组,认为研究结果是有争议的。随后,用于SUI干细胞治疗的研究不断增多,而且还使用了新来源的干细胞。主要是肌源性干细胞(muscle-

derived stem cells, MDSCs)、脂肪来源的细胞、脐带细胞、羊水细胞、尿衍生细胞和骨髓细胞,其中 MDSCs 和脂肪来源干细胞的研究最为广泛。

3.1 肌源性干细胞

MDSCs,在各种研究中又被称为成肌细胞(myoblasts)、卫星细胞(satellite cells)、肌源祖细胞(muscle progenitor cells, MPCs)。MDSCs 已被证明具有肌源性、血管生成和神经源性潜能。动物研究发现,源自肌肉的干细胞能够分化成各种细胞类型,包括骨骼肌细胞、骨细胞、软骨细胞和造血细胞。Kwon D 等^[22]也发现 MDSCs 注射后 2 周尿道括约肌恢复收缩功能,并有助于损伤的盆腔神经的功能恢复。Hoshi A 等^[23]认为肌小管的形成可能会激活神经再生和神经肌肉连接的形成,严重损伤的骨骼肌也有可能重建外周神经。Tamaki T 等^[24]研究结果也显示 MDSCs 有助于血管重建,肌肉纤维和外周神经的再生。

2001 年, Yokoyama T 等^[25]对 6 只大鼠进行自体腓肠肌来源的 MDSCs 注射治疗 SUI,研究仅通过组织学分析评估结果:在大鼠自体肌源性细胞注射后的每个时间点,在膀胱和尿道壁中都检测到大量表达 β -半乳糖苷酶的细胞。此外,注射的 MDSCs 朝向膀胱和尿道的内腔突出,并在注射后 3 d 时观察到 88 % 的转基因表达,并可持续 30 d,这证明了注射的肌源性细胞是存活的。对于细胞注射的功能研究直到 2003 年才出现, Lee JY 等^[26]通过评估漏尿点压力(leak point pressure, LPP)显示大鼠 SUI 模型中 SUI 得到了明显改善。2007 年,研究人员开始使用较大的动物包括猪、狗和雌猴进行研究^[27]。Kwon D 等^[22]第一个研究细胞注射数量与控尿恢复之间关系。Mitterberger M 等^[28]发现注射的成肌细胞越多 UI 改善越多,而在细胞浓度为 7.8×10^7 的组中,动物发生了尿潴留。

Eberli D 等^[27]使用狗 SUI 模型对 MDSCs 治疗 SUI 进行了长达 6 个月的研究。动物分为 3 组:对照组(3 例);仅损伤组(12 例),其中括约肌明显移除,动物未接受治疗;治疗组(12 例),注射自体 MPCs。在括约肌被去除后 1、2、3 和 6 个月时测量 LPP,并将 5×10^7 个 MDSCs 注射到横纹肌中。1 个月时,治疗组的 LPP 几乎与正常组(42.6 ± 4.6 和 45.9 ± 9.1)相当,比损伤组(23.0 ± 4.0)明显升高,差异有统计学意义,说明 MDSCs 注射治疗有效。6 个月时, LPP 治疗组与 1 个月相比虽有升高但差异无统计学意义;并且在 6 个月时,损伤组 6 个月 LPP 比 1 个月的 LPP 增加(32.5 ± 9.3 vs 23.0 ± 4.0),表明随着时间的推移尿道功能可自行恢复。

然而, MDSCs 需要一个星期来培养足够数量的细胞^[29],而在人体研究中获得足够的自体注射细胞需要 3~7 周。

2007 年, Mitterberger M 等^[30]首次对 119 例女性 SUI

患者行细胞治疗研究,通过 I-QOL 问卷调查表,尿动力学检查和超声波来评估尿道横纹括约肌收缩性,评估细胞治疗疗效。研究发现注射成肌细胞和成纤维细胞 1 年后尿道横纹括约肌增厚,收缩力提高,40.6 % 的患者最大尿道闭合压(maximum urethral closure pressure, MUCP)升高,这和随后的一些临床研究结果类似。其他一些临床研究使用不同调查问卷也发现细胞治疗在 SUI 患者具有良好的疗效,但未做尿动力学评估。Peters KM 等^[31]评估了 12 个月内 80 例 SUI 妇女行自体肌源性细胞在尿括约肌再生的治疗安全性和有效性,发现高剂量组(100×10^6 和 200×10^6 MDCs) SUI 发生频率和尿垫重量减少更多,并且无不良反应出现。

3.2 脂肪来源的干细胞

脂肪组织为自体 and 异体细胞移植手术的多能干细胞提供了丰富而便利的来源。脂肪干细胞(adipose-derived stem cells, ADSCs)可以分化为脂肪细胞、骨细胞、软骨细胞、肌细胞和神经细胞。因为与其他干细胞相比, ADSCs 来源丰富,且获得途径创伤小,被认为是临床应用最理想的干细胞。

2010 年, ADSCs 首次被用于治疗 SUI。在动物实验中主要使用卵巢组织的脂肪细胞,这是在穿透阴部神经诱导神经损伤进行 SUI 造模时获得细胞。在临床实践中,则通过较少侵入性技术(例如,从前腹壁的皮下脂肪组织部位)收获 ADSCs。尽管这种细胞类型具有许多优点,但 ADSCs 尚未广泛使用。

ADSCs 治疗 SUI 的临床前试验中,每个研究的细胞量和注射频率都不同,平均注射细胞量为 2×10^6 。细胞主要注射到尿道周围的结缔组织或经尾静脉注射。ADSCs 在不同大鼠 SUI 模型中的疗效提示它们在人类各种类型 SUI 的改善方面具有潜在的疗效。

ADSCs 显示在注射部位可以诱导肌源性分化、神经再生和血管再生来恢复尿道括约肌功能。Shi Lin-bing 等^[32]联合使用尿道填充剂丝素蛋白微球和 ADSCs 来评估 SUI,发现在第 8 周时单独使用丝素蛋白微球组 LPP 为(36.34 ± 7.76),低于对照组,而联合使用 ADSCs 和丝素蛋白微球组的 LPP 明显升高(57.04 ± 5.35)。同样, Lin CS 等^[29]发现血管生长因子(VEGF 和 ERK1/2)和神经生长因子(nerve growth factor, NGF)改善了 ADSCs 对 SUI 的疗效。但 Kuismanen 等^[33]发现 ADSCs 与胶原凝胶联合注射后, MUCP 没有增加,这可能是由于随访时间较短(6 个月)且患者数目少。

最近 Pokrywezynska M 等^[34]一篇综述分析了 320 例使用细胞治疗 SUI 妇女的临床结果。结果显示在 12 个月的随访中平均治愈率为(41 ± 30.7)%,这些包括一部分同时植入干细胞与填充剂(胶原,脂肪组织)治疗,而单纯细胞治疗组的成功率更低,约为(21.7 ± 8.9)%,但没有较多与治疗相关的不良事件报道。

3.3 骨髓间充质基质细胞

骨髓含有两种类型的干细胞,一种是造血干细胞,可以分化成所有血细胞类型;一种是多能骨髓基质细胞,可以分化成骨细胞、软骨细胞和脂肪细胞。2010年 Kinebuchi Y 等^[35]首次报道了使用骨髓祖细胞进行 SUI 的研究。目前对骨髓间充质基质细胞 (bone marrow mesenchymal stromal cells, BMSCs) 的研究较少,这可能是由于从骨髓中提取干细胞创伤性较大。然而,越来越多的证据表明 BMSCs 干细胞也可以从外周血中分离出来,这将增加其对 SUI 治疗的可用性。

3.4 羊水干细胞

羊水干细胞 (amniotic fluid stem cells, AFSCs) 表达胚胎和成体干细胞标记物。未分化的 AFSCs 在 36 h 内广泛扩大,且不形成肿瘤。它们是广泛多能的。De Coppi 等^[36]使用逆转录病毒标记发现,人 AFSCs 可以分化成代表着所有 3 个胚层的脂肪生成细胞、成骨细胞、肌源性细胞、内皮细胞、神经元细胞和肝脏谱系的细胞。2012 年 Chun 等^[37]首次报道了 AFSCs 在 SUI 中的治疗。因为 AFSCs 涉及许多伦理问题,对 AFSCs 的研究很少。并且 AFSCs 是同种异体的,这就更加限制了其使用。Chun 等^[37]发现 AFSCs 的植入刺激了成肌细胞的分化和增殖,这说明了人 AFSCs 和 MDSCs 的联合使用可能是可行的。需要进一步研究这些细胞的免疫原性和治疗安全性。

3.5 人类脐带血单核干细胞

人类脐带血单核干细胞 (human umbilical cord blood mononuclear stem cells, hUCMSCs) 可能是具有肌源性分化能力的可再生的干细胞。现在已知脐血中造血干细胞的增殖能力比成人血液骨髓细胞的增殖能力更好。Kong KY 等^[38]发现人脐带血细胞中含有肌源性祖细胞,静脉注射后可以分散到肌肉中并分化成宿主肌肉。2010 年, Lim 等^[39]发现尿道周围注射 hUCMSCs 4 周后, ISD 型 SUI 大鼠模型 LPP 明显升高 (91.75 ± 18.99 vs 65.02 ± 22.09)。最新研究发现 hUMSCs 移植注射 SUI 大鼠 6 周后 MBC 和 LPP 均显著增加,尿道损伤修复^[40]。说明治疗 SUI 大鼠有效、可行, hUMSCs 通过修复损伤的大鼠尿道括约肌和周围神经来提高控尿功能。

总之,最近细胞疗法治疗女性 SUI 的疗效在实验和临床上都得到广泛的证实。使用多能干细胞的细胞治疗主要是为了恢复尿道括约肌功能缺陷,可能会替代其他相关治疗。目前进行的小样本临床研究结果证明了细胞治疗 SUI 的短期安全性和疗效。然而,要使细胞治疗进入常规临床治疗,必须进行大量长时的体外、临床前和临床研究去评估其疗效和安全性。理想的用于细胞治疗的细胞应该是自体的,可以通过微创较容易地获得,并且可以大量使用,同时还应该保留增殖和分化成其他细胞类型的潜力。因此,未来的研究应旨在确定更

有效的细胞,开发最佳动物模型,探究干细胞作用的机制,并分析其在临床环境中的应用(即确定所需细胞的种类和使用适应证,以及探索不同的手术技术和治疗方案),同时将细胞治疗与其他 SUI 治疗方法做比较。只有了解其治疗机制,才能更好地利用干细胞对 SUI 进行治疗。

4 结语

随着多种动物实验和临床前试验的开展,治疗 SUI 的新技术越来越多越来越成熟,但在获得临床实践前,仍需进一步的研究来确定其长期治疗疗效、安全性,确定最佳治疗参数,并和已有的 SUI 治疗方法进行对比,选出最适宜不同类型 SUI 患者的最佳治疗策略。

【参考文献】

- [1] Abrams, P. Incontinence: 6th International Consultation on Incontinence, Tokyo, September 2016 [Z], 2017.
- [2] ZHU Lan, LANG Jinghe, LIU Chunyan, et al. The epidemiological study of women with urinary incontinence and risk factors for stress urinary incontinence in China [J]. Menopause, 2009, 16 (4): 831 - 836.
- [3] Lim R, Liong ML, Leong WS, et al. Pulsed magnetic stimulation for stress urinary incontinence: 1 - Year followup results [J]. J Urol, 2017, 197 (5): 1302 - 1308.
- [4] Galloway NT, El - Galley RE, Sand PK, et al. Extracorporeal magnetic innervation therapy for stress urinary incontinence [J]. Urology, 1999, 53 (6): 1108 - 1111.
- [5] Fujishiro T, Takahashi S, Enomoto H, et al. Magnetic stimulation of the sacral roots for the treatment of urinary frequency and urge incontinence; an investigational study and placebo controlled trial [J]. J Urol, 2002, 168 (3): 1036 - 1039.
- [6] Lucas MG, Bosch RJ, Burkhard FC, et al. EAU guidelines on assessment and nonsurgical management of urinary incontinence [J]. Eur Urol, 2012, 62 (6): 1130 - 1142.
- [7] Fujishiro T, Enomoto H, Ugawa Y, et al. Magnetic stimulation of the sacral roots for the treatment of stress incontinence; an investigational study and placebo controlled trial [J]. J Urol, 2000, 164 (4): 1277 - 1279.
- [8] Manganotti P, Zaina F, Vedovi E, et al. Repetitive magnetic stimulation of the sacral roots for the treatment of stress incontinence; a brief report [J]. Eur J Med, 2007, 43 (3): 339 - 344.
- [9] Lim R, Liong ML, Leong WS, et al. Magnetic stimulation for stress urinary incontinence; study protocol for a randomized controlled trial [J]. Trials, 2015, 16(1): 279.
- [10] Sirls LT, Tennstedt S, Brubaker L, et al. The minimum important difference for the International Consultation on Incontinence Questionnaire - Urinary Incontinence Short Form in women with stress urinary incontinence [J]. NeurourolUrodyn, 2015, 34 (2): 183 - 187.
- [11] Lim R, Liong ML, Leong WS, et al. Patients' perception and

- satisfaction with pulsed magnetic stimulation for treatment of female stress urinary incontinence [J]. *Int Urogynecol J*, 2018, 29 (7): 997 – 1004.
- [12] Lim R, Liang ML, Lau YK, et al. Effect of pulsed magnetic stimulation on sexual function in couples with female stress urinary incontinence partners [J]. *J Sex Marital Ther*, 2018, 44 (3): 260 – 268.
- [13] Sotomayor M, Bernal GF. Twelve – month results of nonsurgical radiofrequency energy micro – remodeling for stress incontinence [J]. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*, 2005, 16 (3): 192 – 196; discussion 196.
- [14] Reilly MJ, Cohen M, Hokugo A, et al. Molecular effects of fractional Carbon dioxide laser resurfacing on photodamaged human skin [J]. *Arch Facial Plast Surg*, 2010, 12(5): 321 – 325.
- [15] Vizintin Z, Lukac M, Kazic M, et al. Erbium laser in gynecology [Z], 2015: 4 – 8.
- [16] Ogrinc UB, Lenasi H. Novel minimally invasive laser treatment of urinary incontinence in women [J]. *Lasers Surg Med*, 2015, 47 (9): 689 – 697.
- [17] Fistonc N, Fistonc I, GuštekŠF, et al. Minimally invasive, non – ablative Er:YAG laser treatment of stress urinary incontinence in women – a pilot study [J]. *Lasers Med Sci*, 2016, 31 (4): 635 – 643.
- [18] Tien YW, Hsiao SM, Lee CN, et al. Effects of laser procedure for female urodynamic stress incontinence on pad weight, urodynamics, and sexual function [J]. *Int Urogynecol J*, 2017, 28 (3): 469 – 476.
- [19] Bader, Alexandros. Non – invasive management and treatment of female stress urinary incontinence with a CO₂ LASER [J]. *HJOG*, 2015, 14(4).
- [20] Menachem, A. The effect of vaginal CO₂ laser treatment on stress urinary incontinence symptoms [Z], 2016.
- [21] Chancellor MB, Yokoyama T, Timney S, et al. Preliminary results of myoblast injection into the urethra and bladder wall: a possible method for the treatment of stress urinary incontinence and impaired detrusor contractility [J]. *NeurourolUrodyn*, 2000, 19 (3): 279 – 287.
- [22] Kwon D, Minnery B, Kim Y, et al. Neurologic recovery and improved detrusor contractility using muscle – derived cells in rat model of unilateral pelvic nerve transection [J]. *Urology*, 2005, 65 (6): 1249 – 1253.
- [23] Hoshi A, Tamaki T, Tono K, et al. Reconstruction of radical prostatectomy – induced urethral damage using skeletal muscle – derived multipotent stem cells [J]. *Transplantation*, 2008, 85 (11): 1617 – 1624.
- [24] Tamaki T, Uchiyama Y, Okada Y, et al. Functional recovery of damaged skeletal muscle through synchronized vasculogenesis, myogenesis, and neurogenesis by muscle – derived stem cells [J]. *Circulation*, 2005, 112 (18): 2857 – 2866.
- [25] Yokoyama T, Yoshimura N, Dhir R, et al. Persistence and survival of autologous muscle derived cells versus bovine collagen as potential treatment of stress urinary incontinence [J]. *J Urol*, 2001, 165 (1): 271 – 276.
- [26] Lee JY, Cannon TW, Pruchnic R, et al. The effects of periurethral muscle – derived stem cell injection on leak point pressure in a rat model of stress urinary incontinence [J]. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*, 2003, 14 (1): 31 – 37; discussion 37.
- [27] Eberli D, Aboushwareb T, Soker S, et al. Muscle precursor cells for the restoration of irreversibly damaged sphincter function [J]. *Cell Transplant*, 2012, 21 (9): 2089 – 2098.
- [28] Mitterberger M, Pinggera GM, Marksteiner R, et al. Functional and histological changes after myoblast injections in the porcine rhabdosphincter [J]. *Eur Urol*, 2007, 52 (6): 1736 – 1743.
- [29] Lin CS, Lue TF. Stem cell therapy for stress urinary incontinence: a critical review [J]. *Stem Cells Dev*, 2012, 21 (6): 834 – 843.
- [30] Mitterberger M, Marksteiner R, Margreiter E, et al. Autologous myoblasts and fibroblasts for female stress incontinence: a 1 – year follow – up in 123 patients [J]. *BJU Int*, 2007, 100 (5): 1081 – 1085.
- [31] Peters KM, Dmochowski RR, Carr LK, et al. Autologous muscle derived cells for treatment of stress urinary incontinence in women [J]. *J Urol*, 2014, 192 (2): 469 – 476.
- [32] SHI Li – bing, CAI Hong – xia, CHEN Long – kun, et al. Tissue engineered bulking agent with adipose – derived stem cells and silk fibroin microspheres for the treatment of intrinsic urethral sphincter deficiency [J]. *Biomaterials*, 2014, 35 (5): 1519 – 1530.
- [33] Kuismanen K, Sartoneva R, Haimi S, et al. Autologous adipose stem cells in treatment of female stress urinary incontinence: results of a pilot study [J]. *Stem Cells Transl Med*, 2014, 3 (8): 936 – 941.
- [34] Pokrywczynska M, Adamowicz J, Czapiewska M, et al. Targeted therapy for stress urinary incontinence: a systematic review based on clinical trials [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2016, 16 (2): 233 – 242.
- [35] Kinebuchi Y, Aizawa N, Imamura T, et al. Autologous bone – marrow – derived mesenchymal stem cell transplantation into injured rat urethral sphincter [J]. *International Journal of Urology*, 2010, 17 (4): 359 – 368.
- [36] DeCoppi P, Bartsch J, Siddiqui MM, et al. Isolation of amniotic stem cell lines with potential for therapy [J]. *Nat Biotechnol*, 2007, 25 (1): 100 – 106.
- [37] Chun SY, Cho DH, Chae SY, et al. Human amniotic fluid stem cell – derived muscle progenitor cell therapy for stress urinary incontinence [J]. *J Korean Med Sci*, 2012, 27 (11): 1300 – 1307.
- [38] Kong KY, REN Jingmei, Kraus M, et al. Human umbilical cord blood cells differentiate into muscle in sjl muscular dystrophy mice [J]. *Stem Cells*, 2004, 22 (6): 981 – 993.
- [39] Lim JJ, Jang JB, Kim JY, et al. Human umbilical cord blood mononuclear cell transplantation in rats with intrinsic sphincter deficiency [J]. *J Korean Med Sci*, 2010, 25 (5): 663 – 670.
- [40] 罗新,姚润斯,宋泓,等.人脐带间充质干细胞移植治疗大鼠压力性尿失禁的研究 [J]. *中华妇产科杂志*, 2013, 48 (8): 579 – 583.