

案例报告

微骨折和纯化的脂肪组织 (Lipogems™ 系统) 注射剂用于治疗萎缩性阴道炎

珍妮弗·幻想曲¹, 哈兰·陈²和珍妮丝·桑托斯·科尔特斯^{1*}¹ 美国布朗大学泌尿外科² 美国布朗大学再生医学系

摘要

据估计, 绝经后妇女中有 10-40% 会经历与阴道萎缩有关的局部症状; 当前的治疗集中在症状管理上。为了减轻这些退行性改变和相关症状, 患者可受益于涉及脂肪来源的间充质干细胞的新型治疗, 既作为天然组织填充剂, 又受这些细胞刺激的再生营养环境。该病例报告详细介绍了第一个已知的间充质干细胞治疗萎缩性阴道炎的病例, 有望在症状 (干燥, 性交困难) 的早期和晚期得到改善。基于细胞的再生医学疗法代表了萎缩性阴道炎的有前途的新疗法, 因此有必要进行更多的研究以确定临床疗效和长期疗效。

缩略语

MSC: 间充质干细胞; cGMP: 当前的良好生产规范 (cGMP); FSFI: 女性性功能指数

介绍

绝经后妇女体内雌激素水平降低所导致的泌尿生殖器症状对生活质量产生重大影响。据估计, 绝经后妇女中有 10-40% 会经历与阴道萎缩有关的局部症状, 并且随着人口的活跃和老化, 这些症状的患病率持续增加¹。从广义上讲, 这些症状可分为阴道, 泌尿和性功能症状, 通常患者的症状来自不止一种类别^[1]。与阴道萎缩相关的阴道症状包括干燥, 瘙痒, 出血, 组织变薄和重组。泌尿系统症状包括排尿困难, 刺激性泌尿系统症状以及发生复发性尿路感染的风险增加。最后, 这种泌尿生殖系统症状和解剖结构改变会影响性功能, 其中性交困难很常见。临床医师应就这些症状进行询问, 因为它们经常被漏报^[2]。泌尿科医师会遇到许多患者, 这些患者准备接受复发性尿路感染和可能是继发于阴道萎缩的泌尿系统症状。目前, 有症状的阴道萎缩的治疗选择包括激素治疗和非

*通讯作者

珍妮丝·桑托斯·科尔特斯 (Janice A. Santos Cortes), 布朗大学泌尿外科, 医疗办公室中心, 美国普罗维登斯 RI 达德利街 2 号, 美国 02906, 电话: 401-444-5795; 传真: 401-444-6947; 电子邮件: Janice.Santos-Cortes@Lifespan.org

提交日期: 2016 年 8 月 18 日

接受: 2016 年 10 月 24 日

发布时间: 2016 年 10 月 26 日

ISSN: 2379-951X

版权

©2016 Cortes 等。

开放存取

关键字

- 阴道萎缩
- 脂肪组织
- 间充质干细胞
- 脂蛋白™系统
- 基质血管位

荷尔蒙疗法。在这两种情况下, 治疗都涉及局部使用局部润滑剂, 乳膏或雌激素疗法, 这有助于刺激雌激素敏感性组织, 促进绝经前阴道环境, 从而减轻烦人的症状^[1]。然而, 这些治疗需要持续的治疗以保持有效性, 并且在某些人群中, 特别是激素敏感型乳腺癌女性中, 关于激素治疗安全使用的数据有限。为了减轻与更年期和阴道组织老化有关的变性变化, 有症状的阴道萎缩患者可以受益于涉及再生医学和细胞疗法的有前途的新研究。在此病例报告中, 我们介绍了利用具有保留的基质血管壁位内的间充质干细胞 (MSC) 和周细胞的自动徽标微骨折脂肪组织产品, 以非酶促方式收获和加工以恢复萎缩性阴道组织的目的。并改善性功能。

细胞疗法在再生医学中的众多实验应用中仍然是令人兴奋的领域。但是, 由于对法规和安全性的关注, 导致严格的现行《良好生产规范》(cGMP) 成为了进一步开发和实际临床应用³的必要但重要的障碍。幸运的是, 细胞疗法的发展, 特别是在全身许多组织中发现更多的干细胞壁 ches 以及其他加工方法, 已使人们获得了更多实用的方法。

以及临床上可获得的干细胞来源[3]。另外，对细胞信号转导的更好理解为多种临床应用提供了希望[3]。

最近，自体 MSC 已在许多再生和重建领域进行了研究，并取得了令人鼓舞的早期结果[4-6]。MSC 代表了一类多能干基质干细胞，具有分化为多种细胞类型的潜力以及通过使用细胞信号传导促进再生环境的能力[7]。先前的研究证明了 MSC 促进的营养作用，包括在受体组织中刺激的血管生成，抗凋亡和抗纤维化反应[3]。因此，MSC 被 Caplan 博士称为“医学信号传导细胞”[8]。相信 MSC 的这些自分泌和旁分泌功能可带来额外的治疗益处，使其特别适合于再生医学的临床应用[3]。另外，这些细胞可以容易地从脂肪组织中以最小的收获率获得，其方式类似于目前的脂质抽取技术。因此，MSC 代表了一种可用且可访问的资源，可以很容易地募集用于再生和基于细胞的疗法。早期研究要求对这些细胞进行大量收获，加工和培养，以达到足以在其他领域证明其临床效果的数量[6]。这大大限制了实际应用。前提是体外培养还引入了感染或污染的风险，培养过程中细胞系突变的发展以及人为失误[6]。然而，在收割和加工方面的新进展，以及最少的操作 Lipogems™ 系统，为将这种宝贵的天然资源用于患者提供了一种实用而便捷的方法。

Lipogems™ 系统最初旨在促进脂肪移植物的收获，以进行脂质填充，就像用于经典脂肪移植物的重建一样[5]。这是一个封闭的系统，利用柔和的机械力使收获的脂肪微破碎，对细胞的损害最小，并且保留了基质血管壁[5]。该过程包括两个阶段。脂质抽取（收获）和加工。准备好供体部位，下腹部或外侧腹部，并使用 Lipogems™ 系统一次性插管（19cm 18G），该区域注射局部麻醉药并稀释肾上腺素进行血管收缩[5]。浸润后，使用标准的吸脂技术再次使用 Lipogems™ 系统一次性抽取套管收获脂肪组织。抽取套管（直径 19cm 13G）会钝化，以防止在抽取过程中对细胞造成额外的伤害[5]。然后将基质转移到封闭的处理单元中，在轻柔的机械操作后通过一系列还原过滤器以乳化脂肪抽取物并去除油和碎屑[5]。加工后，脂肪抽取剂可立即用于临床。整个过程需要 15 到 20 分钟。

案例介绍

在这种情况下，我们提出了基于 MSC 的治疗阴道萎缩的首次已知用途，目的是改善性功能和萎缩性阴道炎的症状。GB 是一名 50 岁的女性，最初表现为局部阴道症状和性功能障碍，主要以间歇性干燥，性交困难和性快感为最讨厌的症状。

临床经验对于之前的三个阴道分娩有重要意义，包括两次癫痫和随后的压力性尿失禁的发展。她最终出于良性原因接受了子宫切除术，并最终因压力性尿失禁而接受了尿道中段阴道吊带术。尽管针对她的症状进行了骨盆底治疗和局部药物治疗，但她的症状并未得到改善。为了解决这些问题，她同意接受自体脂肪移植治疗萎缩性阴道炎。经过咨询和评估，患者使用 Lipogems™ 系统签署了知情同意的脂质填充技术。

利用 Lipogems™ 系统，从腹侧吸出供体脂肪组织（45 cc 的脂肪组织与肿胀液混合）并进行处理，从而形成 12 cc 的自体微破裂脂肪抽取物（Lipogems™ 系统）。然后将基质注射到阴道前，后阴道，侧壁以及在口周围。

GB 的症状是通过验证问卷女性性功能指数（FSFI）的自我报告回答进行临床随访的。在治疗前收集反应，然后在治疗后 4 周，8 周和 10 个月再次收集反应。患者的性高潮症状得到最大改善。针对 FSFI 问题 12（“过去 4 周，当您进行性刺激或性交时，达到性高潮有多困难？”），GB 的治疗前基线为 1（“极度困难”）并有所改善在治疗后的 10 个月内降至 3（“困难”）。同样，她对问题 13（“过去 4 周后，您对性活动或性交中达到性高潮的能力的满意度为 1（“极度困难”），并且在治疗后 10 个月，该指标也提高为 3（“同样满足和不同意”）。

尽管最显著的症状改善涉及患者达到令人满意的性高潮的能力，但她也表现出润滑和性交困难的改善，对 FSFI 问题 17 的回答（“在过去 4 周中，您多久经历一次阴道渗透期间的不适或疼痛？”），GB 的治疗前基线为 3 分（“有时”），所有后续评估（治疗后 4 周，8 周和 10 个月）提高到 4 分（“几次”）。同样，针对 FSFI 问题 18（“在过去 4 周中，您有多频繁经历阴道渗透或不适”），GB 的治疗前基线得分为 4（“几次”），提高到 5（“从不”）在治疗后的四个星期和十个月。关于润滑（问题 7：“在过去 4 周内，您在性活动或性交中润滑的频率有多高”），GB 的初始治疗前反应为 3（有时），改善为 4（大多数次）在治疗后的四个星期和十个月。总体而言，GB 在所有已确定的烦人症状，性欲减退，性交困难和润滑方面均得到改善。

讨论区

绝经后妇女的阴道萎缩可能包括阴道，泌尿和性功能症状，

大大影响生活质量。当前，可用的治疗选择非常有限，并且在某些情况下某些患者禁用（激素治疗）。自体 MSC 脂肪移植物的使用可能代表这些症状的一种新的治疗方法。假设该治疗的治疗效果是多因素的。患者可以以与自体脂肪移植相似的方式受益于脂肪抽吸剂的即时膨胀作用。与用于尿道膨大的合成药物相比，自体组织移植代表一种非异物的膨大药物[9]。虽然激光阴道回春术 (Mona Lisa Touch®) 旨在使阴道组织回春以产生胶原蛋白为目的，但以前针对 MSC 营养作用的研究表明，这些细胞在基质组织修复，血管重建中起着多方面的作用。和抗纤维化受体的肿瘤反应[3, 9]。这表明该 MSC 疗法的再生方面可以随着萎缩组织进行细胞定向的再生而积极地延长临床疗效的持续时间。

关于通过脂肪抽吸使用自体 MSC 治疗阴道萎缩和性功能障碍的第一例报道具有可喜的结果和未来研究，除了主观报告以确定治疗效果外，还将进一步研究客观测量和长期随访。评估客观测量的治疗非常重要，例如阴道 pH 值和通过 Papanicolau 方法对阴道上皮进行细胞学研究，作为对细胞水平局部影响的客观测量，以及临床影像已在其他类似方法中使用。研究[5, 10]。虽然尚待进行更深入的研究，但用 Lipogems™ 系统制备的 MSC 治疗阴道萎缩仍然是一个有趣的选择。作为一种方法，它既方便又实用，可以立即注射自体制备的底物。利用 MSC 的天然再生特性和保留的间质血管壁位，有望恢复萎缩性阴道组织的活力，从而减少阴道萎缩对患者生活质量的影响。

致谢

医学博士 Carlo Tremolada 博士的专业意见和技术

参考资料

1. 有症状的阴道阴道萎缩的处理：2013 年职位 北美更年期协会的声明。绝经。2013; 20: 888-902.
2. Parish SJ, Nappi RE, Krychman ML, Kellogg-Spadt S, Simon JA, Goldstein JA 等人。外阴阴道健康对绝经后的影响 女性：有关外阴阴道萎缩症状调查的回顾。整数 J 妇女健康。2013;5: 437-447.
3. Caplan AI, Dennis JE. 间充质干细胞作为营养调节剂。J 细胞生化。2006 年; 98: 1076-1084.
4. Tremolada C, Beltrami G, Magri A, Bianchi F, Ventura C, DiVito C 等 脂肪间充质干细胞和再生脂肪组织 接枝 (脂质体)。用于肌肉骨骼再生。欧洲期刊 骨骼肌肉疾病。2013;3: 57-67.
5. Raffaini M, Tremolada C. 微粉碎和纯化的脂肪组织 移植 (Lipogems) 可以改善正颌外科手术的结果。在美学上和术后愈合上。CellR4. 2014;2: 1118.
6. Benzi R, Marfia G, Bosetti M, Beltrami G, Magri AS, Versari S 等。微裂脂脂可能有助于口腔骨骼和软组织 再生：一例病例报告。CellR4. 2015;3: 1583.
7. Bianchi F, Maioli M, Leonardi E, Olivi E, Pasquinelli G, Valente S 等。一种 脂肪组织衍生物的新型非酶法和装置 通过轻微的机械力高度富含周细胞样元素 来自人体脂肪抽吸物。细胞移植。2013;22: 2063-2077.
8. Caplan AI, CorreaD. MSC: 伤害药房。细胞干细胞。2011;9: 11-15.
9. Roche R, Festy F 和 FritelX。用于压力性尿失禁的干细胞：脂肪承诺。J 细胞分子医学。2010;14: 135-142.
10. Giuseppina Onesti M, Carella S, Ceccarelli S, Marchese C, Scuderi N. 人类脂肪干细胞在糖尿病治疗中的应用 生理和病理外阴营养不良。干细胞诠释。2016; 2016: 2561461.

引用本文

Fantasia J, Chen H, Santos Cortes JA (2016) 微裂和纯化的脂肪组织 (Lipogems™ 系统) 注射剂治疗萎缩性阴道炎。Urol Res 3 (7) : 1073.