

一种治疗生殖道-泌尿道的新方法 绝经后萎缩伴自体微碎片脂肪组织：36个月的 随访病例系列

G. 卡萨罗蒂^{1, 2}, C. 特雷莫拉达^{2, 3}

¹Ob/Gyn专家, 意大利米兰

²意大利米兰图像研究所

³曼彻斯特城市大学, 曼彻斯特, 英国

摘要目的：泌尿生殖系统

非菲是一种更年期的病理改变
因最终的卵巢激素下降而终止

激素的产生会对

直接的髓鞘损伤社会最重要的贡献，

可用的治疗方法只有有症状的，而且

他们无法逆转萎缩症和其他症状

相关症状。再生医学，与

单次局部注射自体微压裂术

被捕获的脂肪组织，可以代表一个可行的新组织

解决了这些病人的问题，因为它不仅有帮助

为了缓解症状，但它也能抵消

导致更年期一代的机制

泌尿系统萎缩。本文的目的是为了

是为了评估mi-的长期有效性吗

外阴脂肪注射

患者无萎缩

泌尿系统萎缩(至少有4种症状持续存在
至少持续4年)。

患者和方法：我们提出一个病例

一系列的35例患者随访36个月至

评估单一药物的有效性和安全性

外阴皮下注射自体注射

交叉碎片化脂肪组织(MFAT)。

结果：我们没有观察到任何不良反应

对任何患者的影响。所有症状和es-

特别是盆腔疼痛和性交困难，情况有所改善

近一半的患者在3个月内出现。九

有9%的病人完全康复了

从9-12个月后的所有症状，报告-

在第三次发作之前，这些症状都没有复发
随访年份。

结论：我们的病例系列是第一个

病例系列，评估长期(3年)

微碎片化的安全性和有效性

脂肪组织移植治疗泌尿生殖系统萎缩。

关键词：

微碎片化脂肪组织，泌尿生殖系统萎缩，阴道萎缩
，绝经，再生药物，盆腔疼痛，脂肪宝石。

介绍

众所周知，泌尿生殖系统萎缩是一种由卵巢
激素产生的最终下降所决定的更年期病理改变¹。

雌激素消耗后，阴道遭受一些营养变化，对
典型的生育年龄的形态-功能特征产生负面影响

¹. 管壁的穹窿和皱纹消失，而阴道管呈管状。

此外，所有阴道皮下层都受到形态退化的影响

，弹性纤维的丧失减少了阴道的弹性和成化²。

此外，尿道与阴道具有相同的胚胎起源，随着

浅表鳞状细胞减少，肌肉层变薄，血管粘膜下

从减少，进入相同的退化过程²。

这些形态学的改变往往导致阴道干燥、性交

困难和烧灼痛。糖原的减少也会导致乳酸浓度

的降低，而pH的增加会导致局部生态失调，从

而导致慢性阴道炎和膀胱炎³。最后，尿道肌道

的减弱降低了尿道内压力，有利于尿失禁¹。

在世界绝经日期间进行的研究强调，尿路萎

缩是导致绝经后妇女不适和质量下降的最重要

原因之一⁴。一项大规模的欧洲研究评估了与泌

尿生殖系统萎缩相关的症状也如何对情绪、心

理和性健康、自尊、生活乐趣和工作能力产生

负面影响⁵。

尽管激素替代疗法(HRT)是对抗泌尿生殖器萎缩的金标准疗法,但它通常使用得很差,也因为只提供症状效果⁶⁻⁸因此,一旦它被停止,退化的过程就会再次发生。据估计,只有25%的绝经期女性使用激素,而另一方正在寻找没有显著益处的替代疗法,而且社会和健康的直接和间接成本有所增加⁶,如增加治疗泌尿生殖系统感染的抗生素使用,增加急性疼痛的急诊服务入院人数,以及慢性疼痛的医疗咨询和干预人数⁹。

阴道萎缩也会导致自发性和性交后出血,不仅增加了生活质量的损害,也增加了女性的担忧,并要求医生要求进行不必要和昂贵的分析。此外,这些妇女通常需要使用设备来控制尿失禁问题¹⁰。

近年来,再生医学技术,如间充质干细胞或自体脂肪组织,已被证明不仅对几种慢性退行性和炎症性疾病有效,而且对所有与衰老虚弱相关的问题都有效¹¹。事实上,自体机械碎片化脂肪组织的特征是小的脂肪簇,存在完整的小血管和血管周围的生态位¹¹。这种“组织”的分泌组活性在参与抗炎活性、组织修复和再生激活的生长因子和细胞因子中的作用中具有巨大的再生潜力。因此,自体微碎片脂肪组织具有优越的酶源间充质细胞的活性,因为它们每周细胞中的含量增加,旁分泌再生活性增加¹²。因此,间充质干细胞(MSCs)来源于微碎片脂肪组织(MFAT)[®]该技术似乎具有很强的抗炎和再生能力^{13,14}。此外,最近的一项研究¹⁵在大鼠绝经期模型中,通过脂肪来源的间充质干细胞获得了良好的免疫组织化学和组织学变化。

基于这一知识,它们也可能有助于逆转阴道和尿道的萎缩性演变,如我们之前的病例报告所示¹⁶。在我们的论文中¹⁶我们已经证明了MFAT在治疗3名绝经后萎缩的妇女中的有效性。所有患者

已显示出长期(3年)的临床症状改善,酸pH的恢复,同时感染的风险降低,以及伴随的组织学改变,如粘膜下组织的血管分布增加和阴道上皮增厚。

不幸的是,据我们所知,除了一项富含血小板的20例有乳腺癌病史的外阴阴道萎缩患者的2期试点研究外,没有任何关于这一可行的治疗机会的研究¹⁷。

本病例系列的目的是对2012年至2016年前3例患者后连续35例患者进行3年随访,以便最终在第一个小队列中证实之前的结果。

患者和方法

在这个描述性的病例系列中,我们分析了35例用微碎片脂肪组织治疗的泌尿生殖系统萎缩相关疾病患者(Lipogems[™],米兰,意大利)。由于这是我们的临床实践的一个病例系列的匿名数据,我们没有要求伦理委员会的许可。所有患者都签署了知情同意书,批准将其匿名数据用于研究目的。

纳入标准:根据我们的临床实践,我们选择了绝经后(生理或药物诱导)泌尿系统萎缩、绝经至少四年,从未接受激素替代疗法或使用局部雌激素,至少有以下临床症状:性交困难、阴道干燥、灼烧、瘙痒、敏感性降低、复发性阴道炎、复发性膀胱炎、膀胱紧张、轻度-中度-重度压力性尿失禁。所有患者至少从4年开始就开始抱怨这些症状,

我们没有包括癌症患者或其他需要手术或其他特定干预措施的疾病患者。

所有患者根据临床基础被分为三类:严重症状、中度症状、轻度症状、无症状患者。

在我们的日常临床活动中,我们评估了这些症状存在的时间,如果它们是自发的还是

他们被激怒了，以及他们是否与性行为有关。女性还被要求将她们分为轻度、中度或重度。

在性行为活跃的女性中，使用疼痛量表NRS（数字比率量表）从0（没有疼痛）分类到10（最严重的疼痛）。根据全球分类，我们将疼痛分为4类：无疼痛（0）、轻度（1-3）、中度（4-6）、重度（7-10）。我们在外阴的特定照片上记录了疼痛区域-阴道区域（金星、左右唇、尿道、包皮、阴蒂、系带、前庭、左唇、右唇、处女膜、舟状窝、叉）。

阴道和阴蒂的敏感性被分为正常、降低或非常降低。

应激性尿失禁(IUS)采用Q-tip试验评估咳嗽后尿道运动。

在我们的临床实践中，我们分别在术后6个月、12个月、24个月和36个月对患者进行常规随访，此外，当患者有特定需要时。

采集脂肪组织和脂质宝石（米兰，意大利）制备的程序与我们在前一篇文章中已经描述过的相同^{1 2}。手术过程是在局部麻醉下进行的。注射100ml 克萊因溶液后，从外侧或下腹取自体脂肪组织。收获的脂肪立即被处理，并使用一个封闭的系统试剂盒（意大利米兰的脂质宝石）进行微破碎，以获得MFAT。该装置机械地分离并产生微断裂的脂肪脂肪组织，而不破坏血管周围的生态位，同时消除所有的油和促炎细胞因子。它

可以从120个收获的脂肪组织中提取15mL的MFAT。然后，用19g钝性套管注射到阴道前部的所有粘膜下组织中，特别是对疼痛有关地区

统计分析

我们只提出描述性分析，因为它是一个案例系列。因此，没有进行统计学分析。所有随访数据显示严重、轻度或无症状患者的百分比。

结果

35例患者（42-66岁），在方法部分描述的患者中至少有4种症状，因为至少接受了4年的治疗，并至少随访了3年（表1）。

考虑到治疗前的所有症状（图1），我们有20例（57%）被归类为重度患者，15例（43%）被归类为中度患者。6个月时，没有患者描述严重症状持续，19例（54%）患者只有轻微症状。在1年内，5名患者（15%）出现轻微症状，所有其他患者（85%）均宣布自己无症状。在2年和3年时，只有3例（8%）患者描述有轻微症状。

32例（91%）患者（3例未描述性行为）出现性交困难（图2）；10例患者出现中度疼痛，22例患者出现剧烈疼痛。在6个月时，9例患者描述为中度疼痛，23例患者描述为轻度疼痛。一年后，一个病人

表一。患者登记时的症状频率。

症状	患者数/35例	严重	中度或轻度
性交困难	32/35	22	10
干燥	35/35	20	15
燃烧的	35/35	32	3
蚀刻	35/35	32	3
阴道炎/膀胱炎	8/35		
奇异性尿	20/35		
失禁	12/35	3	9

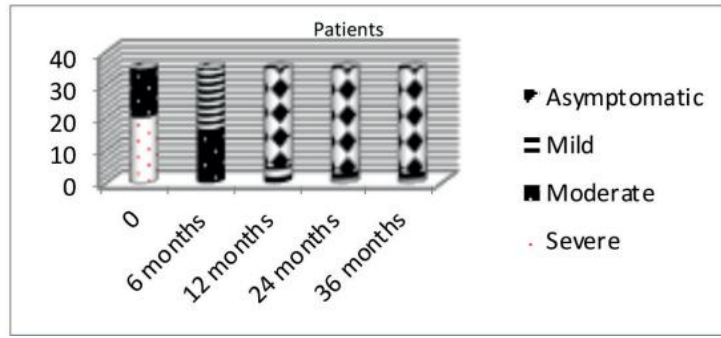


图1. 不同随访时所有症状的分布情况。

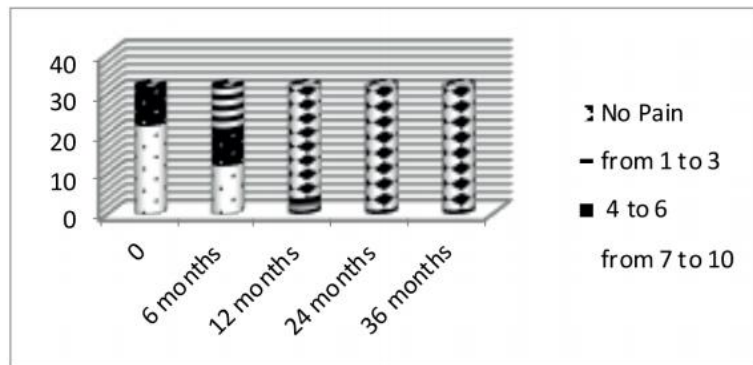


图2. 性交困难患者32例。

主诉中度疼痛，轻度疼痛3例，无症状28例。在2年和3年，只有一名患者仍然描述中度疼痛，而其他患者无症状。

20名（57%）女性感到窒息尿和膀胱胀急症（图3）。这20名女性报告的绞痛尿和膀胱张力障碍，在治疗后迅速下降，到12名女性时完全消失

12例出现压力性尿失禁

病例（图4），3例女性为重度，7例女性为中度，2例女性为轻度。2例患者的严重应激性尿失禁在6个月后略有改善。7例中度IUS女性和2例轻度IUS女性，36个月后不再有排尿。

所有患者均描述为干燥（18例中度和17例重度）、灼烧和瘙痒。在15名中度干燥的妇女中，12个月后症状完全消失。在有严重干燥症状的患者中，这完全是如此

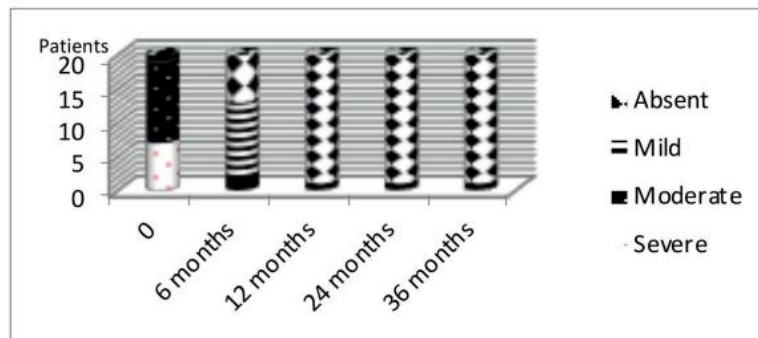


图3. 20例患者的窒息尿和膀胱张力障碍。

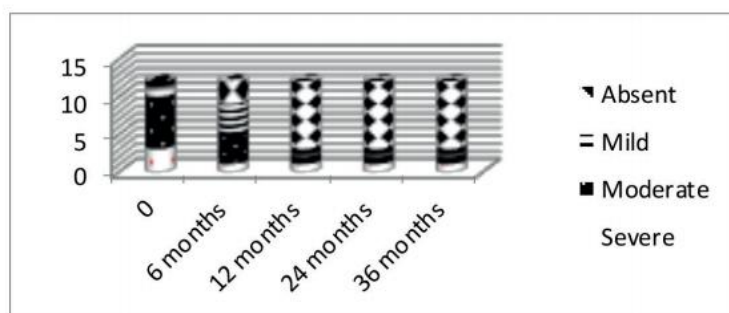


图4. 12例患者长期以来出现尿失禁。

30例患者在12个月时消失，结果维持到36个月。只有两名患者的症状持续存在，但被描述为轻微的症状。12个月后，所有患者的灼烧和瘙痒均消失。

20例（57%）患者有严重的阴道敏感性损害。所有20名阴蒂和/或阴道敏感性异常的妇女在3个月后均显示完全恢复，直到研究结束（36个月）。在4名患者中，也有报告称，性高潮达到得更快，对所有评估的时期都更满意。

8例（23%）患者每年有超过4次发作的细菌性膀胱炎或阴道炎。5名既往有复发性阴道炎和膀胱炎（每年超过4次）的患者不再遭受这些感染，2名女性在前两年只有一次发作，1名患者没有改善。

值得注意的是，在所有患者中，在36个月时进行的阴道拭子显示了正常的阴道腐生菌群和生理pH。

讨论

微碎片脂肪组织(MFAT)在体外和动物实验中都显示了其抗炎和再生特性^{18, 19}，也在大鼠更年期模型中。此外，MFAT在细胞实验中显示出比酶衍生的间质血管部分更多的抗炎活性，因为它包含更多的周细胞细胞，负责调节免疫(特别是与慢性疼痛严格相关的NK细胞)和炎症反应¹³。事实上，脂吸物分泌的细胞因子总量似乎比MFAT培养分泌的细胞因子减少得快得多。此外，MFAT似乎

与脂吸物相比，抑制炎症的时间更长¹³。

正如背景中所讨论的，泌尿生殖系统萎缩是绝经后妇女的一种常见情况，可导致几种不同的临床问题，影响患者的预后，并导致一些直接和间接的成本⁹。与泌尿生殖系统萎缩相关的症状与皮下组织的退化过程和一种无法恢复正常生理条件的慢性炎症有关。不幸的是，到目前为止还没有治疗方案可以抵消这些过程，目前的治疗只能减轻症状²。

理论上，从MFAT中获得的骨髓间充质干细胞和分泌组具有再生萎缩组织的所有特性，同时也可以调节相关的慢性炎症。最近，一些作者已经证明了人类脂肪来源的干细胞如何可以改善黏膜萎缩，改善症状和局部炎症^{19, 20}和大鼠模型已经证实了局部注射脂肪来源的间充质干细胞所引起的组织学改变¹⁵。

基于此背景，我们从2012年就开始使用脂质宝石，用MFAT治疗有症状的泌尿生殖系统萎缩的患者[®]技术也从观点的组织病理学产生重要的结果¹⁶。根据Kasap等人得到的研究结果¹⁵2019年，2014年，我们已经观察到阴道萎缩恢复，糖原新产生，血管增生，上皮和皮下组织再生长达36个月¹⁶。

不幸的是，在这第一个病例系列之后，没有任何其他的研究发表。因此，我们决定呈现在我们的中心接受治疗的所有患者的整个病例系列，以便更好地了解长期治疗的成功

以及更大规模患者的安全性。我们治疗了与泌尿生殖系统萎缩相关的慢性疼痛和严重症状的患者，他们至少存在4年。所有入组的患者都被认为对“经典”治疗反应较差，我们只治疗了患有几种症状（同时至少4种症状）的患者至少4年。此外，这些患者中没有人因其症状接受任何激素替代治疗。

关于安全性，我们证实了我们之前的结果，因为我们没有在任何患者中观察到任何不良反应。手术在局部麻醉后进行，手术耐受性很好。最后，我们没有发现任何手术并发症，也没有发现任何短期和长期的问题。

有趣的是，我们还指出，有必要等待几个月才能症状完全恢复。事实上，我们发现大多数患者在6-9个月时的症状几乎完全缓解，在一年内所有症状都完全缓解。重要的是要向患者解释治疗恢复的时间表，当这个治疗选择被讨论，以提高他们的治疗的依从性。有趣的是，我们已经成功地随访了所选择的患者。

值得注意的是，除1例患者外，所有患者的临床结果均维持了3年。对MFAT治疗无反应的单一患者，在分娩中遭受严重的阴道损伤，阴道组织丢失；尽管进行了两次整形重建干预，她有外阴-阴道结构改变，广泛的纤维化组织和由于疤痕收缩而狭窄。14个月后，她接受了第二次治疗，24个月时疼痛仅轻微减轻(NRS5-6)th和36th月

结果也观察到所有其他与阴道萎缩相关的症状，如感染、尿失禁和异常敏感性。减少感染和尿失禁对于减少间接成本是非常重要的。

本病例系列证实了我们之前发表的初步数据。因此，MFAT似乎是一种可行的解决方案，以逆转症状，只进行一次治疗。此外，它不是一种对症治疗，而是一种疾病改善治疗，因为它似乎能恢复泌尿生殖系统黏膜和粘膜下层的正常生理状态。

本研究的主要偏倚与设计有关，因为它只是一个选定的患者的病例系列。此外，另一种偏见也可能与我们的患者相对年轻的事实有关。

这些结果必须通过一个对照组的随机对照试验来证实，并且评估已经接受HRT治疗的患者的反应性将是很重要的。必须更好地理解如何选择反应最灵敏的患者，以及哪些患者可能是表明反应良好或不良的标准。

然而，据我们所知，这个病例系列代表了对一个影响数百万患者的临床问题的可能的新治疗方法的首次全面分析。如果我们的研究结果得到证实，我们可能有机会为泌尿生殖系统萎缩提供第一个有效的治疗方法，而不仅仅是调节症状。

结论

这是第一个关于微骨折自体脂肪组织局部注射治疗泌尿生殖系统萎缩的安全性和有效性的大型长期（三年）病例系列。我们的研究表明，这种治疗不仅能够控制与该疾病相关的症状，而且还可以在至少3年的时间内减少萎缩及其形态学变化。

违背公共利益的行为

乔瓦尼·卡萨罗蒂不必宣布任何与文章有关的利益冲突；卡洛·特雷莫拉达是脂宝宝石的创始人和发明者。

致谢

我们承认教授。感谢马克·斯莱文在文本修订中的贡献。

作者贡献

CG收集数据，分析数据并监督文章，TC收集数据，分析数据，撰写和监督文章。

参考文献

- 1) 学期, JP, 瓦格纳g. 雌激素剥夺和绝经后妇女的阴道功能。JAMA1982; 248: 445-448。

- 2) PanditL., Jg. 绝经后阴道萎缩性和萎缩性阴道炎。AmJ医学科学1997; 314: 228-231.

