

# 微碎脂肪移植 (Lipogems®) 注射后肛门失禁的功能恢复: 对头 5 例进行两年随访

乔里<sup>1</sup>, 特雷莫拉达<sup>2</sup>, 韦拉蒂<sup>1</sup>, 纳沃内<sup>3</sup>, 马尔菲亚<sup>3</sup>, 卡普兰<sup>4</sup>AI

<sup>1</sup>意大利米兰圣保罗大学医院普外科。

<sup>2</sup>Istituto Image, 意大利米兰。

<sup>3</sup>实验神经外科和细胞治疗实验室, 神经外科科, Fondazione IRCCS Ca'Granda Ospedale Maggiore Policlinico, 米兰大学, 意大利米兰。

<sup>4</sup>凯斯西储大学骨骼研究中心生物学系, 美国俄亥俄州克利夫兰。

A. Giori 和 C. Tremolada 同样为这项工作做出了贡献

通讯作者: Alberto Giori, MD; 电子邮件: AlbtGuiRil@ Gmail

## 摘要

肛门失禁很常见, 会大大降低生活质量。这项工作的目的是研究经脂吸出的脂肪, 经新装置 Lipogems® 冲洗并缩小尺寸的脂肪抽吸脂肪在慢性大便失禁患者中的治疗潜力。

5 例因产科损伤和肛门直肠盆腔手术引起的大便失禁的患者, 在平均 90 cc 的抽吸和微碎片化脂肪 (Lipogems®) 移植到外, 内肛门括约肌和阴部神经周围后, 进行了 24 个月的随访。治疗前后使用韦克斯纳失禁评分和粪便失禁生活质量量表以及数字化探查, 直肠镜检查, 肛门内超声和肛门直肠测压法。

所有患者的短期和长期症状均有改善。Wexner-Incontinence Score 的术前平均值为治疗后 3 个月时为 14.0 至 3.4, 并在 24 个月内保持稳定。随着时间的推移, 肛肠测压已报告了静止和挤压时压力的显著改善。超声检查显示脂蛋白的组织在 6 个月时被重吸收, 在 12 个月和 24 个月时恢复了清晰的肌肉修复。

我们的初步结果表明, 这种再生式充脂可以改善由于肌肉和神经局部创伤而引起的大便失禁症状。需要进一步的研究来阐明其潜在机制, 但脂肪组织或纯化脂肪中所含的间充质干细胞的旁分泌作用

推测细胞本身, 如在 6-12 个月时移植脂肪的造影显示注射的物质消失了, 而有益的临床效果却一直存在并随时间而改善。

关键词: 大便失禁, 肛门括约肌病变, 间充质干细胞, 再生疗法, 脂蛋白。

## 介绍

粪便是一种致残的疾病, 具有强烈的社会心理影响, 影响了总人口的 2% 至 15%, 尽管其实际患病率肯定被低估了<sup>1,2</sup>。它通常是由多种情况引起的, 并且通常是多种因素共同产生的。然而, 最常见的获得性病因是肛门括约肌的病变, 由于产科损伤, 创伤和肛门直肠盆腔手术<sup>3-5</sup>, 通常与周围神经支配受损有关。重度失禁的治疗选择包括括约肌成形术, 刺激性睫状体成形术和人工括约肌插入术<sup>6-10</sup>等外科手术, 而在轻度和中度失禁中, 通常保留一些保守的干预措施, 例如药物, 骨盆底肌肉训练, 生物反馈和神经刺激<sup>11-12</sup>。微创替代疗法是局部注射填充剂以增加括约肌装置的体积。这种采用生物或合成材料的方法可改善肛门括约肌的压力, 但由于缺乏动力和可收缩性 (同时也易于迁移和吸收), 该方法受到严格限制。怎么样

长期以来,长期使用这些技术无法报告最初对节制的改善<sup>13-16</sup>。

再生医学是一个巨大的希望,它给表现出严重退化或创伤状况的患者,或对常规治疗无效的患者提供希望。在这种情况下,关于间充质干细胞(MSC)的潜在治疗应用已进行了广泛的研究。MSC是能够自我更新和分化的多能成年干细胞,存在于骨髓(BM-MSC)和脂肪组织(ADSCs)<sup>18</sup>中。此外,MSC产生分泌因子,例如细胞因子和趋化因子或生长因子,它们通过不同细胞类型之间的串扰来介导多种功能,从而刺激修复反应<sup>19,20</sup>。

再生医学的最新研究表明,BM-MSC能够刺激宿主分化为各种组织的成熟细胞<sup>21</sup>。特别是,注入骨骼肌的BM-MSC通过其旁分泌活性<sup>22-24</sup>为肌肉细胞的生长创造了有利条件。

此外,最近的体外和体内实验研究报告了使用BMMSCs<sup>25-28</sup>改善了周围神经的再生。由于鼓励在诱导性尿失禁<sup>29,30</sup>和肛门失禁<sup>31,32</sup>的动物模型中使用MSC修复肌肉损伤,并且基于临床研究对尿失禁<sup>33,34</sup>和肛门失禁<sup>35</sup>的研究结果令人鼓舞,我们考虑采用具有显著再生特性的微破裂和洗涤的脂肪组织(Lipogems<sup>®</sup>)<sup>36-39</sup>来修复成年大便失禁患者肛门括约肌的病变。这项源自脂肪填充外科技术<sup>40-42</sup>的新程序代表了再生外科的新领域,其治疗标准基于转移正常存在于成人体的几种组织(例如骨髓)中的药用细胞的可能性。骨髓和脂肪组织<sup>43-45</sup>,位于需要修复的人体受损区域。

此外,与骨髓相比,从脂肪组织中分离的MSC具有一些独特的特征。1g的脂肪组织所含的MSC比1g的骨髓抽吸液多500倍。确实,除了表现出与其他类似的表型和转录谱

mal标志物和内皮细胞标志物<sup>48</sup>。更多-此外,与从其他来源分离的MSC<sup>49</sup>相比,ADSC分离后的产量更高,并且在培养中的增殖率更高,并且具有恢复能力,使其成为再生疗法的良好候选者<sup>50</sup>。

通过在完全封闭的系统中使用微粉碎,过滤和洗涤的机械过程,对通过温和的吸脂术从人体中提取的脂肪组织进行处理。通过避免使用酶和/或任何其他添加剂来维持脂肪组织中所含MSC的愈合潜力。细胞生物学研究表明,脂蛋白<sup>®</sup>产物由小的脂肪组织球形簇组成,具有完整的结缔结构微片段,可通过血管支持维持存活,特别是富含在血管基质表面的周细胞和MSC<sup>37,39</sup>。一些研究者假设周细胞是MSC的前体,它们在血管内皮腔中的突出位置使它们准备好监视局部信号或全身信号并对之做出反应<sup>51-55</sup>。这些特性有助于使脂蛋白<sup>®</sup>在组织中存活并自体接种在靶组织<sup>36</sup>中时易于植入。

## 材料和方法

### 道德声明和样品收集

该研究是根据《赫尔辛基宣言》进行的。从2011年6月开始,连续5例患者(4例女性,1例男性)年龄从46岁至74岁(中位61岁),至少有12个月的粪便失禁史,由患者保存的失禁日记证实为液体和/或固体粪便,有两个一周,通过在肛门区域注射脂蛋白<sup>®</sup>来纠正大便失禁。如表1所示,肛门括约肌损伤,周围神经损伤或二者兼而有,导致大便失禁。治疗后,对患者进行至少2年的随访。告知所有患者潜在的益处和风险,并在知情的情况下同意当地伦理委员会批准的研究。在进行Lipogems手术之前,所有患者都曾尝试过医疗和康复治疗,但效果均不理想。此外,肿瘤学家已经同意对先前有癌症病史的患者进行治疗。

患者	历史	韦克斯纳分数	内膜超声检查	非皮肤反射	肛门直肠测压法 (单位: mmHg)
A 女 61 岁	27 岁那年困难裂伤而生活和会阴切开术	11	EAS 合并破裂和 IAS 本地化的前区肌肉环中上层肛管的一部分	一般当下	静息状态下的低钾血症 低压增加 挤 平均静压= 14 最大静压= 30 平均挤压压力= 33 最大挤压压力= 56
B 男 61 岁	55 岁时直肠切除结肠吻合其次是放疗和化学疗法直肠癌	14	EAS 的弥漫性病变和 IAS 与假设和高回声区与纤维退化有关	受损的	静息状态下的低钾血症 低压增加 挤 平均静压= 23 最大静压= 28 平均挤压压力= 31 最大挤压压力= 76
C 女 65 岁	年龄介于 50 至 56 岁之间骨盆手术和化疗卵巢癌	16	没有受伤的迹象肛门括约肌	缺席	静压力在正常范围内 极限, 低压增加 挤 平均静压= 43 最大静压= 46 平均挤压压力= 55 最大挤压压力= 84
D 女 46 岁	儿童期骨折。34 岁的困难裂伤而生活和会阴切开术。	13	EAS 合并破裂和 IAS 本地化的前区肌肉环中上层肛管的一部分	一般当下	静息状态下的低钾血症 低压增加 挤。 平均静压= 14 最大静压= 20 平均挤压压力= 27 最大挤压压力= 51
E 女 74 岁	未报告的意义数据	16	EAS 合并破裂和 IAS 本地化的前区肌肉环中下肛管的一部分	缺席	静息状态下的低钾血症 低压增加 在挤压。 平均静压= 30 最大静压= 35 平均挤压压力= 39 最大挤压压力= 49

肛门外括约肌 (EAS), 肛门内括约肌 (IAS)

#### 诊断程序

在治疗前, 使用韦克斯纳尿失禁评分<sup>56</sup> 评估肛门失禁, 并使用大便失禁生活质量量表 (QL) 评估生活质量。还对患者进行了直肠肛门直肠检查, 并通过直肠镜检查 and 肛门直肠测压法 (Medtronic Polygram - 水灌注 4 通道导管) 进行了检查。此外, 使用 10 MHz 旋转内探针 (Kretz ERW7-10AKP - Combison 401 GE Medical Systems) 进行了肛门超声检查, 以评估肛门括约肌的损伤。Lipogems® 的治疗是在全身麻醉下将患者置于石塑位置的, 一次手术包括 3 个不同步骤:

- 1) 从患者身上收获脂肪组织; 2) 用 Lipogems® 装置处理脂肪组织;
- 3) 在同一位患者中再次接种该产品。脂蛋白治疗

#### 1. 收获脂肪组织

使用源自传统手术吸脂术的技术, 选择下腹部或外侧腹部作为脂肪移植物的供体部位。沿其分布有多个 1x2 mm 椭圆孔的钝 13G 套管用于吸脂。该一次性插管与 10 cc 注射器相连, 可在很少的插管行程的情况下快速而创伤性地吸取脂肪。在选定区域注射生理盐水和 1: 500000 肾上腺素 10 分钟后收获脂肪。

## 2. 用 Lipogems® 设备处理脂肪组织

吸出的脂肪立即在 Lipogems® 封闭系统中处理 (图 1)。这种一次性装置可逐渐减少脂肪组织碎片的大小, 从直径 2.5 到 3.5 mm 的球形团簇到 400 到 900 μm 的微团簇, 同时消除具有促炎性质的油性物质和血液残留。微破裂, 洗涤和过滤的机械过程发生在完全浸没在生理溶液中的系统中, 避免了空气的存在, 从而可以减小体积并使对细胞产品的任何损伤作用最小化。该系统允许收获富含脂肪组织利基<sup>37-39, 58</sup> 中天然存在的周细胞和 MSC 的脂蛋白® 微裂脂肪组织。将纯化的 Lipogems 脂肪组织收集在 60 cc 注射器中, 并放置在重力作用下轻轻倾析, 以去除过量的盐溶液。然后将脂质体组织的产品转移到几个 1 cc 注射器中, 重新注入同一位患者。

## 3. 在患者中重新接种

在肛门内超声引导下, 确定了内部和外部肛门括约肌 (图 2)。使用特殊的带有钝头的一次性 19G 插管, 将脂蛋白® 组织接种到肌间间隙的肌肉缺损中 (图 2a)。

空间 (图 2b), 并在肛门外括约肌的其余部分 (图 2c) 周围呈圆形。每次治疗均使用 1 ml 的 Luer Lock 注射器注射理想量的组织。在患者 B, C 和 E 中, 明显发现括约肌有各种程度的神经支配失调, 同时在阴部神经的过程中, 采用经会阴技术超声引导的<sup>59</sup> 注射 Lipogems®。将脂肪微移植物通过多个通道注入组织, 注意每次仅从远端到近端一次仅将其少量沉积 (1 ml)。

手术后, 通过患者编制视觉数字量表 (VNS, 评分 0-10) 评估术后疼痛。从治疗开始的第 3、6、12、18 和 24 个月对所有患者进行了重新调查, 以评估肛门括约肌的生理收缩性, 粪便失禁的症状, 生活质量以及在接种部位的超声特征。重复相同的术前检查, 检查脂蛋白®。手术程序由 AG 和 CT 进行。所有诊断检查, 术前和术后检查均由 AG 和另一位独立调查员 RV 进行。

## 统计分析

结果表示为平均值±SD (标准偏差)。统计显著性由两尾学生 t 检验确定。差异被认为具有统计学显著性,  $p < 0.05$ 。

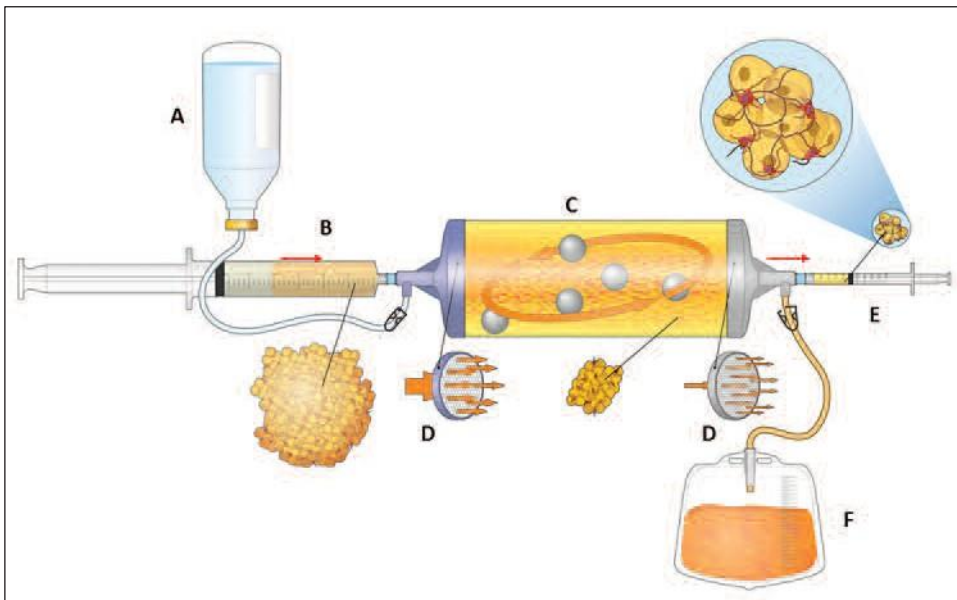


图 1. Lipogems 设备。  
Lipogems 设备是一个充满生理溶液的完整封闭系统。清洗油, 血和细胞碎片后, 可以减少脂肪抽吸物簇的大小。A, 囊囊有生理溶液; B, 具有脂肪抽吸物簇的注射器; C, 装有大大理石的洗涤室, 用于使流体乳化并消除油和血抗重力; D, 机械过滤器; E, 具有减小的簇的注射器; F, 囊中有废油和血液。



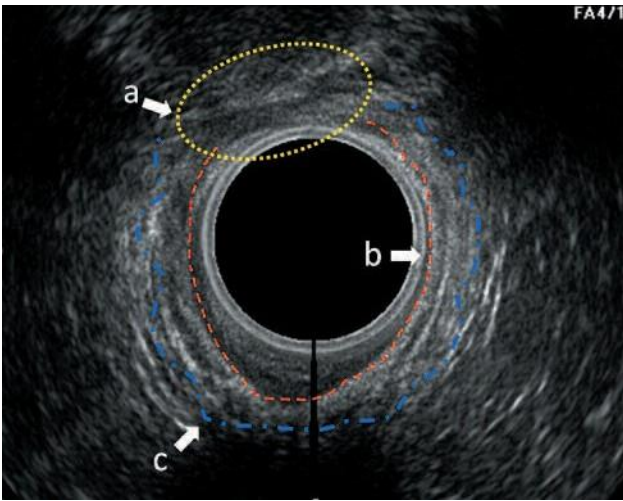


图 2. 脂蛋白注射剂。Lipogems 的接种区域（肛门中段水平的内膜超声图像）。a, 肛门内外括约肌缺陷；b, 星际空间；c, 外括约肌的外围区域。

## 结果

### 手术程序

所有 5 例患者均成功完成了手术，没有术中或术后并发症。中值手术时间（包括该物质的收获，加工和再引入三个不同阶段）为 73 分钟，其中大部分时间用于重新注射。从每位患者中平均收集了 330 cc 的脂肪抽吸药。由于使用 Lipogems® 技术进行处理，所获得的准备用于患者注射的平均产品量为 90 cc。在手术过程中，没有出现脂蛋白® 异常积聚或针头堵塞的问题。

### 生活质量

患者对手术过程耐受良好，并且通过 VNS 评估了术后中位疼痛（评分 0-10）为 1.4，主要指腹部脂肪抽吸的部位。所有患者术后住院均为 1 天。患者对治疗的满意度非常好，所有患者的粪便失禁生活质量中位数 (FIQL) 得分均高于术前值。治疗 3 个月后，生活方式从 1.8 改善到 3.4，应对从 1.6 改善到 3.6，抑郁从 2.1 改善到 3.4，尴尬从 1.9 改善到 3.5，在随访的 2 年中保持稳定，如图 3 所示。

在 5 例患者中，我们报告了整体 Wexner 尿失禁评分的平均值有了显著改善，从术前的 14.0 变为治疗后 3 个月的评估为 3.4，到 6 个月时为 4.0，以及 4.4 一年。在随访的第二年中，值保持稳定，并有适度的改善趋势，记录了

18 个月时为 4.2，24 个月时为 4.2（图 4）。此外，比较所有 5 位患者在植入前和第 3、6、12、18、24 个月时测量的 Wexner 失禁评分，表明 Wexner 评分显著降低，在 3 个月时平均降低了 14.0 个单位，降至 3.4 个单位并且在我们的研究过程中保持稳定（图 5）。

### 测压发现

测压结果也报告了整体改善。治疗后，通过肛门直肠测压法记录的所有静息和挤压肛门压力的总体平均值在所有 5 例患者中均得到了改善，如图 6 所示。

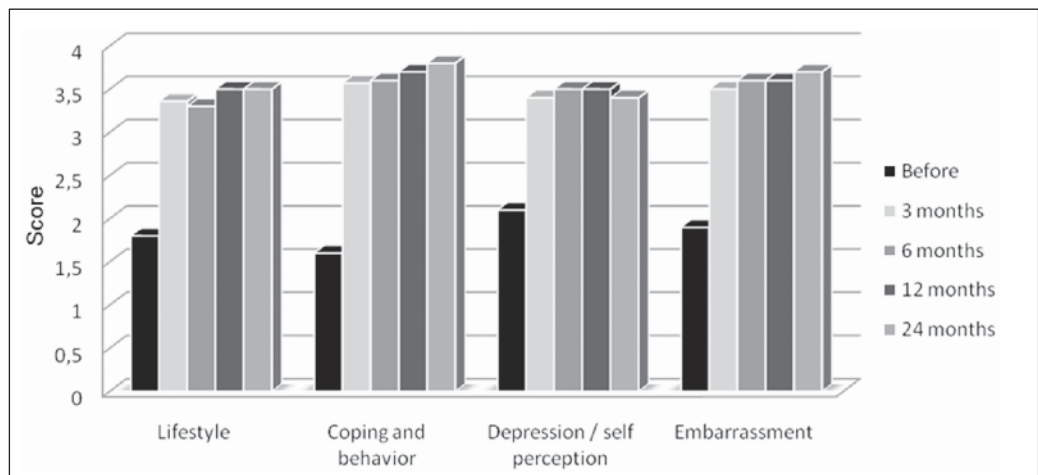


图 3. 粪便不连贯生活质量得分。5 例之前和 3 例患者的大便失禁生活质量评分的变化，Lipogems 治疗后 6、12、24 个月。

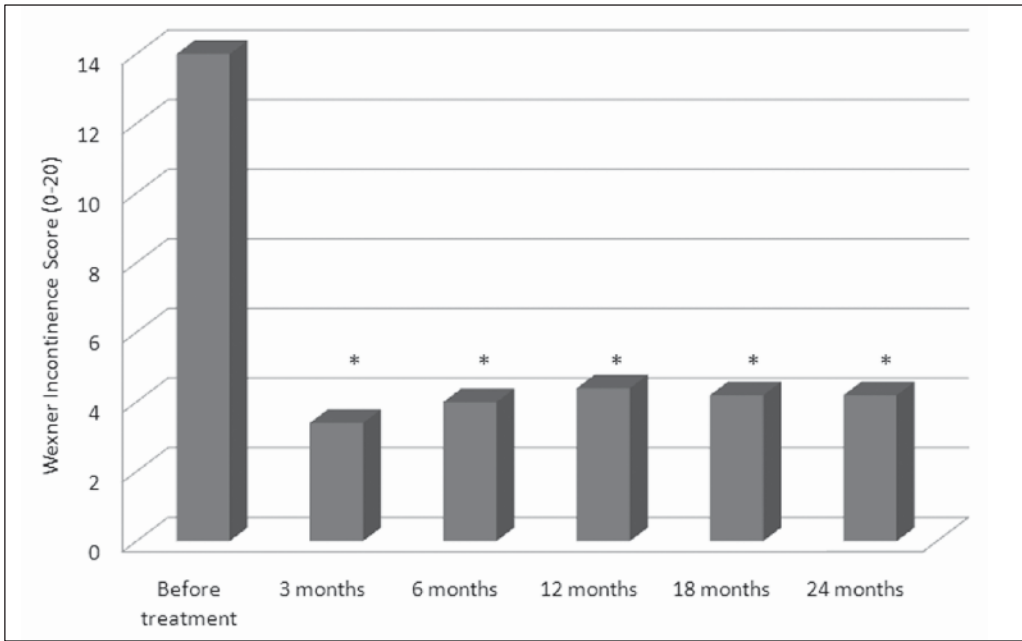


图 4. Wexner 失禁评分。对于所有在 Lipogems 治疗之前和之后入组的患者，韦克斯纳尿失禁评分的平均值 (0-20)。\*  $p < 0.05$ 。

再生疗法前的静息 24 mmHg 和挤压 39 mmHg 平均值在 3 个月时分别增加到 34 mmHg 和 80 mmHg，在 6 个月时分别增加到 38 mmHg 和 90 mmHg，在 12 个月时分别增加到 35 mmHg 和 96 mmHg，在 18 个月时降至 52 mmHg 和 117 mmHg，在 24 个月时降至 45 mmHg 和 112 mmHg。

对于最大静息压力和挤压压力，也给出了类似的结果，分别从基线的中位数 38 和 72 mmHg 升高到 3 个月时的中值 58 和 112 mmHg，以及 3 个月时的中值 56 和 120 mmHg。6 个月至 48 和 137 mmHg，12 个月至 64 手术后 18 个月为 172 mmHg，术后 24 个月为 63 和 170 mmHg (图 6)。

有趣的是，治疗后 12 个月，所有患者的肛门收缩压力均明显增加。实际上，在脂蛋白<sup>®</sup>处理后，括约肌的收缩能力显着提高 (图 7)。

#### 身体检查

治疗后 3 个月，以前在所有患者中均可检测到的括约肌松弛不再被填充肛门管的效果所取代，该填充在手指触诊时壁显得柔软而有弹性。从临床上看，从 6 到 12 个月，肛管充盈减少了长达 24 个月。同时

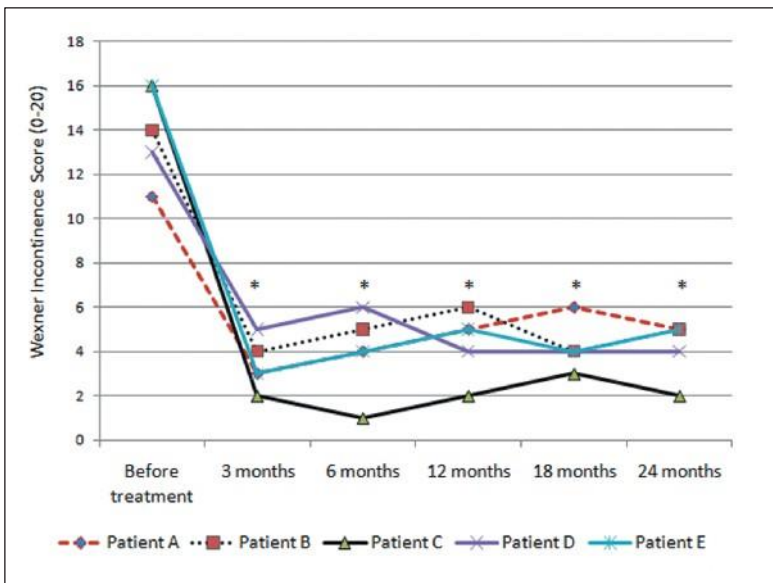
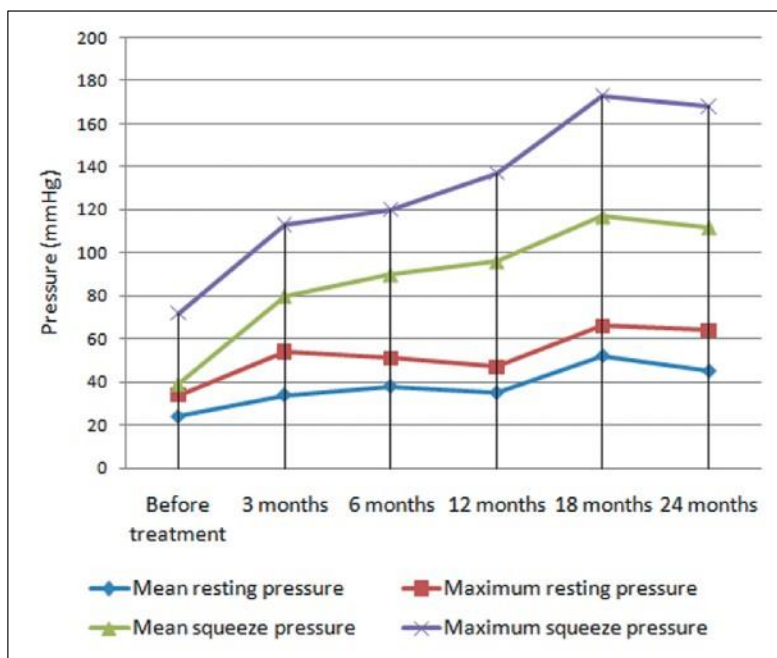


图 5. 韦克斯纳尿失禁评分趋势。脂多糖治疗后 3、6、12、18、24 个月的每位患者的韦克斯纳尿失禁评分趋势 (0-20)。\*  $p < 0.05$ 。

图 6. 平均和最大的肛门挤压和静息压力。  
Lipogems 治疗前和治疗后 3、6、12、18、24 个月的 5 名患者的平均和最大肛门挤压和静息压力得分的变化。



从触诊明显看出，从 6 个月到 24 个月，肛门括约肌的收缩活性逐渐增加。此外，在 3 个月，在患者 C 和 E 中发现在治疗之前不存在中度的经皮反射，而在患者 B 中被证明具有更强的反射性。

#### 超声检查结果

在术中脂蛋白®的治疗过程中，就术前肛门内超声检查而言（图 8a），脂蛋白®的沉积物可通过超声扫描确定为高回声点（图 8b）。

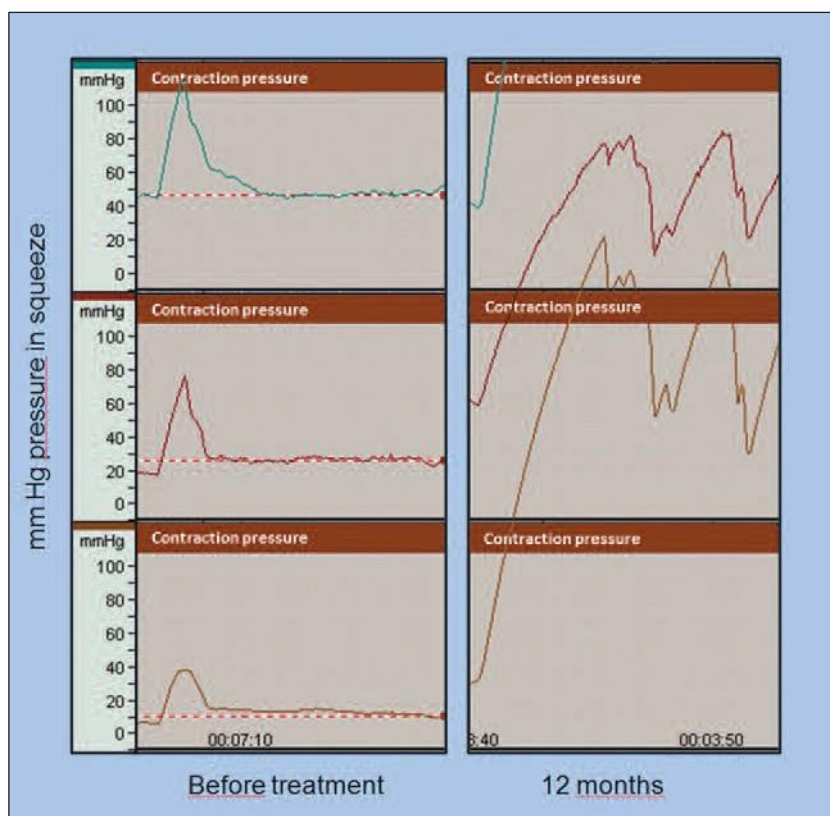


图 7. 压力曲线。病人 A: 在 Lipogems 治疗之前和之后 12 个月记录的挤压压力曲线。

Lipogems® 治疗后三个月，经内膜超声检查显示，Lipogems 储库仅初步吸收，并且在接种部位持续存在广泛的高回声点（图 8c）。从 6 到 12 个月，超声检查已检测到 Lipogems 组织产品的高回声点逐渐吸收（图 8d）。同时，经肛门超声检查发现先前损伤部位的肌肉纤维增多，并且在 24 个月时脂蛋白组织的沉积物不再明显时，肛门括约肌环的恢复仍然明显（图 8e, 8f）。

## 讨论

由于在不同医学专业中有关功效和安全性的初步报道的结果，最近已使用新鲜收获或培养扩展的自体干细胞的再生疗法来治疗那些通常

未得到满足并导致不良结果或侵入性手术<sup>58</sup>。近年来，自体干细胞已用于实验性尿失禁和肛门失禁患者的治疗。在这些研究中，骨髓和肌肉组织是成年 MSCs<sup>35, 60-62</sup> 的最常见来源，尽管这种细胞在这些组织中非常罕见（0.001% - 0.01%）<sup>63</sup>。最近，人类脂肪组织已被确定为 MSC 的便利来源，通常被称为“脂肪来源的”干细胞（ADSC）<sup>64</sup>。在这项研究中，我们首次报告了通过封闭的非酶法<sup>37, 39</sup> 获得的脂肪组织再生产品（Lipogems®）用于治疗肛门失禁患者。其他体外观察表明，MSCs 包裹在脂肪细胞制剂中，并且是 Lipogems® 程序的活性剂。

脂蛋白组织表现为脂肪移植过程，但与标准脂肪抽吸物相比，注射的脂肪组织由非常小的簇组成，这些簇在其自身的天然位点中具有存活且完整的周细胞和 MSC<sup>36, 37</sup>。特别高

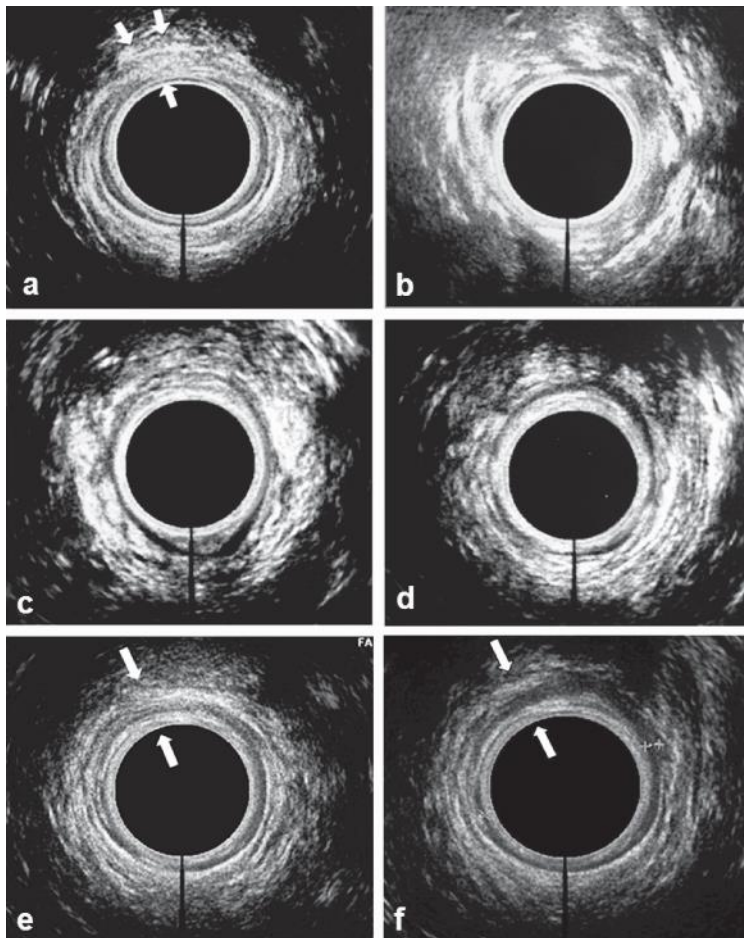


图 8. 内腔超声检查。术前，术中及治疗后 3、6、12、24 个月，代表性患者 A 的内腔超声图像。A，术前经肛门超声检查\*。外肛门和内肛门括约肌的病变位于肌肉环的前部；B，术中超声检查\*。脂蛋白的接种部位弥漫性高回声斑点；C，第三个月的超声检查\*。脂蛋白高回声斑的部分吸收；D，第 6 个月的超声检查\*。在病变部位出现新的肌肉纤维的初期发育。脂蛋白的高回声点仍很明显；E 和 F，分别在第 12 和 24 个月进行超声检查。该图像显示了一种肌肉修复。没有更多证据表明脂蛋白高回声仓库  
\*（在肛门中段扫描）。



在通过脂膜超声<sup>®</sup>处理过程中消除了大多数脂肪细胞之后，脂膜<sup>®</sup>组织簇中存在的基质血管部分的浓度也可以通过鼻内超声获得的超声图像特征进行检测。实际上，在超声扫描中，脂蛋白<sup>®</sup>产物的接种区域表现为高回声，表明高密度细胞的高浓度（图 8b），而脂肪组织的密度较低，从而产生低回声超声图像<sup>65,66</sup>。

事实证明，由于脂蛋白<sup>®</sup>的流体性质，可以轻易地通过细而尖的或钝的针头（21 到 25 根 啮子）并可以均匀地分布在目标组织中，从而使患者的注射方法创伤最小且非常光滑。我们采用的微碎片化脂肪移植物的分布方法（图 2、8），不仅在肛门管上获得了良好的膨松效果，还提供了能够修复与肌肉和神经有关的肛门括约肌装置病变的物质。此外，由于大便失禁会引起相当大的忧虑，因此我们使用了一种经过验证的工具来解决个人对患者生活质量的影响。我们证明，Lipogems<sup>®</sup>治疗后，所有患者的 FIQL 评分均较术前升高。

实际上，关于罗克伍德（Rockwood）在心理测量评估中描述的 FIQL 分数，该方法基于四种量表（生活方式，应对和行为，抑郁/自觉，情怀）在患有大便失禁的患者以及已知没有大便失禁但存在其他胃肠道问题的受试者中（对照组），我们的患者在治疗 3 个月后以及所有的随访期内，与对照组<sup>57</sup> 的值相同（3 < FIQL < 4）。

通过比较患者数据，根据我们的经验，在第 3 个月至第 12 个月的时间间隔内，尿失禁症状略有加重，同时静息压力适度下降（图 5、6）。在同一时间段内，经肛门超声检查发现，接种的脂蛋白<sup>®</sup>的沉积物逐渐吸收，如图 8c, 8d 所示。后来，在第 12 个月到第 24 个月之间，失禁症状得以稳定，而静止时的压力略有增加，而平均挤压压力和最大挤压压力则明显增加。在随访的第二年中，吸收了脂肪组织的细胞成分后，超声图像显示肛门括约肌被肌肉纤维的恢复和完整所修复（图-

ure 8e)。我们认为，第 3 个月至第 12 个月尿失禁症状的轻度恶化是由于脂蛋白<sup>®</sup>的脂肪成分被吸收而失去了膨胀作用，这种现象通常在治疗 6 个月至 1 年后发生采用传统的加脂技术，该技术总是需要多次加脂<sup>41, 15, 67</sup>。

一个吸引人的特征是，当接种的材料沉积消失并且超声图像显示肌肉修复后，通过肛门直肠测压法记录的括约肌的收缩能力在 12 个月后明显增加（图 6、7）。Frudinger 等人<sup>35</sup> 报告了使用自胸膜肌肉活检培养的自体成肌细胞注射到肛门括约肌缺损中来治疗因产科损伤引起的肛门失禁的患者。他们报告在第 1 和第 6 个月的评估中，最大肛门挤压压力只是暂时增加，在治疗后 12 个月恢复到基线。尽管 Frudinger 等人使用了通过酶/化学方法制备并培养的肌肉来源的细胞，但我们在同一次外科手术中使用了机械制备的组织移植物。

Lipogems<sup>®</sup>组织移植物保留了完整的生态位，从而保留了组织的微结构，从而实现了功能性的“再生单位”。这样，小生境中包含的 MSC 和周细胞可能比分离的注射细胞更容易获得并且功能完整，以促进组织再生<sup>58</sup>。根据我们的初步经验，MSC 的激活可能会导致肌肉修复吗？其他作者的印象<sup>68</sup> 也支持该建议，并且在体内和体外也研究了 MSC 产生肌肉骨骼细胞再生的能力。在最近的研究中，Lorenzi<sup>31</sup> 描述了注射 BM-MSC 人工诱导的大鼠肛门括约肌损伤的治疗方法。除了功能结果外，他还评估了对处死动物的组织学检查。在受伤的地方，他描述了一个区域，该区域富含大小不规则放置的肌肉细胞，表明存在肛门括约肌的选择性再生。在最近的一篇文章中，Kajbafzadeh<sup>69</sup> 研究了先前接受外部肛门括约肌切开术的兔子中自体肌肉祖细胞的接种情况。除了测压明显的增强的肛门收缩能力外，受损的肛门括约肌的组织形态学研究还发现与再生相关的间质纤维化明显减少。

以可变的的方向设置肌肉纤维, 对于新的肌肉纤维再生很重要。

在患者 B 和 E 中, 特别是在患者 C 中, 记录的收缩力和肛门失禁症状的改善在改善周围神经功能方面引人注目。这种有益作用的机制尚不清楚, 可以假设几种机制, 例如刺激新血管形成, 免疫调节和神经营养影响。然而, 在文献中, 仅有关于利用 MSCs 再生周围神经的实验研究, 并且尚无确定的在再生 MSCs 治疗后周围神经再生的临床证据<sup>25-28, 70-74</sup>。这个单一的观察结果肯定很有启发性, 但是有待进一步更详细的研究加以证实。

## 结论

这项新技术似乎以非常简单的再生程序和创伤最小的手术产生了显著的临床效果, 患者对此具有很好的耐受性。

## 利益申报

卡洛·特雷莫拉达 (Carlo Tremolada) 是本研究中使用的知识产权的发明者, 也是本研究中使用的专利的被许可人 Lipogems International SpA 的所有者。

## 参考资料

1. 麦克伦 AK, 梅里 AE, 马歇尔 RJ, 帕里 BR。在社区居民中大便失禁的患病率: 文献的系统评价。结肠直肠 2004 例; 47: 1341-1349。
2. Rothbarth J, Bemelman WA, Meijerink WJ, Stiggelbout AM, Zwinderman AH, Buyze-Westerweel ME, Delemarre JB。粪便失禁对生活质量有何影响? 结肠直肠 2001 例; 44: 67-71。
3. Sultan AH, Kamm MA, Hudson CN, Thomas JM, Bartram CI。阴道分娩时肛门括约肌破裂。N. Eng J 医学杂志 1993; 329: 1905-1911。
4. Lindsey I, Jones OM, Smilgin-Humphreys MM, Cunningham C 和 Mortensen NJ。肛门手术后大便失禁的类型。结肠直肠 2004 例; 47: 1643-1649。
5. Oberwalder M, Dinnewitzer A, Baig MK, Thaler K, Cotman K, Noguera JJ, Weiss EG, Efron J, Vernava AM 3rd, Wexner SD。晚期大便失禁与产科肛门括约肌缺陷之间的关系。2004 年 Arch Surg; 139: 429-432。

6. Vaizey CJ, Norton C, Thornton MJ, Nicholls RJ, Kamm MA。长期重复进行肛门括约肌修复的长期结果。结肠直肠 2004 例; 47: 858-863。
7. Zorcolo L, Covotta L, Bartolo DC。产前损伤括约肌修复的结果: 早期和晚期结果的比较。Dis Disco Rectum 2005; 48: 524-531。
8. Baeten CG, Bailey HR, Bakka A, Belliveau P, Berg E, Buie WD, Burnstein MJ, Christiansen J, Coller JA, Galandiuk S, LaFontaine LJ, Lange J, Madoff RD, Matzel KE, Pahlman L, Parc R, Reilly JC, Seccia M, Thorson AG, Vernava AM 3rd, Wexner S。动态泪囊成形术治疗大便失禁的安全性和有效性: 一项前瞻性, 多中心试验的报告。动态眼睑成形术治疗研究组。结肠直肠 2000 例; 43: 743-751。
9. Lehur PA, Glemain P, Bruley des Varannes S, Buzelin JM, Leborgne J。因严重的大便失禁而植入人工肛门括约肌的患者的治疗结果: 单个机构报告。Int J 结肠直肠疾病 1998; 13: 88-92。
10. Norderval S, Oian P, Revhaug A, Vonen B。产科括约肌撕裂后肛门失禁: 解剖学初步修复的结果。Dis Disco Rectum 2005; 48: 1055-1061。
11. Vonthein R, Heimerl T, Schwandner T, Ziegler A。电刺激和生物反馈治疗大便失禁: 系统评价。2013 年国际结肠直肠癌杂志; 28: 1567-1577。
12. Lim JT, IA 的 Hastie, Hiscock RJ, Shedda SM。fe 神经刺激治疗大便失禁: 长期结果。结肠直肠 2011 例; 54: 969-974。
13. Shafik A。肛周注射自体脂肪治疗括约肌失禁。结肠直肠 1995 例; 38: 583-587。
14. Shafik A。聚四氟乙烯注射液, 用于治疗部分大便失禁。1993 年 Int Surg; 78: 159-161。
15. Vaizey CJ, Kamm MA。用于治疗大便失禁的注射填充剂。Br J Surg 2005; 92: 521-527。
16. Ratto C, Parello A, Donisi L, Litta F, De Simone V, Spaz-zafumo L, Giordano P。用于粪便失禁的新型填充剂。Br J Surg 2011; 98: 1644-1652。
17. 我是 Bernardo ME, 还是 Pagliara D, 是 Locatelli F。间充质基质细胞疗法: 再生医学的革命吗? 2012 年骨髓移植; 47: 164-171。
18. 卡普兰 AI 成人间质干细胞用于组织工程与再生医学的比较。J 细胞生理学 2007; 213: 341-347。
19. Caplan AI, Dennis JE。间充质干细胞作为营养介质。J 细胞生物化学 2006; 98: 1076-1084。
20. Caplan AI, Correa D。MSC: 伤害药房。细胞干细胞 2011; 9: 11-15。
21. Herzog EL, Chai L, Krause DS。骨髓来源干细胞的可塑性。血液 2003; 102: 3483-3493。
22. Muguruma Y, Reyes M, Nakamura Y, Sato T, Matsuzawa H, Miyatake H, Akatsuka A, Itoh J, Yahata T, Ando K, Kato S, Hotta T。从人骨髓衍生的心肌细胞的体内和体外分化多能祖细胞。Hematol, 2003 年; 31: 1323-1330。
23. SantaMaría L, Rojas CV, Minguell JJ。来自受损但未受损的骨骼肌的信号诱导大鼠骨髓间充质干细胞的成肌分化。EXP 细胞 RES 2004; 300: 418-426。
24. Bossolasco P, Corti S, Strazzer S, Borsotti C, Del Bo R, Fortunato F, Salani S, Quirici N, Bertolini F, Gobbi A, Delilieri GL, Pietro Comi G, Soligo D。人成年骨髓的骨骼肌分化潜能细胞。EXP 细胞 RES 2004; 295: 66-78。

25. Park BW, Kang DH, Kang EJ, Byun JH, Lee JS, Maeng GH, Rho GJ. 使用自体猪皮肤来源的间充质干细胞进行周围神经再生。2012年《组织工程杂志》:6: 113-124。
26. Matthes SM, Reimers K, Janssen I, Liebsch C, Kocsis JD, Vogt PM 和 Radtke C. 间充质基质细胞的静脉移植可增强周围神经的再生。2013年《生物医学研究报告》; 2013: 573169。
27. Frattini F, Lopes FR, Almeida FM, Rodrigues RF, Boldrini LC, Tomaz MA, Baptista AF, Melo PA 和 Martinez AM. 聚己内酯导管中的间充质干细胞促进神经损伤后的坐骨神经再生和感觉神经元存活。组织工程 A 部分 2012; 18: 2030-2039。
28. 佩雷拉 • 洛佩斯 (Pereira Lopes FR), 弗拉蒂尼 (Frattini F), 马克斯 (Marques SA), 阿尔梅达 (Almeida) FM, 德穆拉 • 坎波斯 (de Moura Campos LC), 朗根 (Langone) F, 洛拉 (Lora S), 波罗耶维奇 (Borojevic R), 马丁内斯 (Martinez AM)。将骨髓来源的细胞移植到神经向导管中, 导致分化为雪旺细胞, 并有效地切除了小鼠的坐骨神经。美光 2010;41: 783-790。
29. Yiou R, Yoo JJ, Atala A. 通过肌肉前体细胞自体移植在括约肌损伤的大鼠模型中恢复运动功能单位。移植 2003; 76: 1053-1060。
30. Yiou R, Dreyfus P, Chopin DK, Abbou CC, Lefaucheur JP. 在尿道括约肌损伤的小鼠模型中自体肌肉前体细胞移植。北京国际机场 2002;89: 298-302。
31. Lorenzi B, Pessina F, Lorenzoni P, Urbani S, Vernillo R, Sgaragli G, Gerli R, Mazzanti B, Bosi A, Saccardi R, Lorenzi M. 通过一次手术修复和骨髓注射治疗肛门括约肌的损伤性损伤来源的间充质干细胞。Dis Disco Rectum 2008; 51: 411-420。
32. Aghaee-Afshar M, Rezazadehkermani M, Asadi A, Malekpour-Afshar R, Shahesmaeili A, Nematollahi-mahani SN. 人脐带基质和兔骨髓间充质干细胞在外科手术切开的兔体外肛门括约肌修复中的潜力。Dis Disco Rectum 2009; 52: 1753-1761。
33. Strasser H, Marksteiner R, Margreiter E, Pinggera GM, Mitterberger M, Frauscher F, Ulmer H, Fussenegger M, Kofler K, Bartsch G. 自体成肌细胞和成纤维细胞与胶原蛋白对比治疗女性压力性尿失禁的随机对照试验。柳叶刀 2007;369: 2179-2186。
34. Kajbafzadeh AM, Elmi A, Payabvash S, Salmasi AH, Saeedi P, Mohamadkhani A, Sadeghi Z, Nikfarjam L. 经尿道自体成肌细胞注射治疗经典膀胱外翻患儿尿失禁。J Urol 2008;180: 1098-1105。
35. Frudinger A, Kölle D, Schwaiger W, Pfeifer J, Paede J, Halligan S. 肌肉注射细胞注射治疗因产科创伤引起的肛门失禁: 随访 1 年的初步研究。肠道 2010;59: 55-61。
36. Tremolada C, G Palmieri 和 C Ricordi. 脂肪细胞移植和干细胞: 整形外科与再生医学相遇。细胞移植 2010; 19: 1217-1223。
37. Bianchi F, Maioli M, Leonardi E, Olivi E, Pasquinelli G, Valente S, Mendez AJ, Ricordi C, Raffaini M, Tremolada C, Ventura C 由人体脂肪抽吸物产生的轻微机械力。细胞移植 2013; 22: 2063-2077。
38. Maioli M, Rinaldi S, Santaniello S, Castagna A, Pigliaru G, Delitala A 等。用非酶方法和装置获得的不对称无线电电场和人类脂肪干细胞: 一种新型的多能方法。细胞移植 2013; 22: 1227-1235。
39. Carelli S, Messaggio F, Canazza A, Hebda DM, Caremoli F, Latorre E, Grimoldi MG, Colli M, Bulfamante G, Tremolada C, Giulio AM, Gorio A. 来源于微碎片化脂肪组织的间充质干细胞的特征和特性。细胞移植 2014年5月6日。
40. 科尔曼 SR. 面部轮廓与脂肪结构。Clin Plast Surg, 1997年; 24: 347-350。
41. Bernardi C, Favetta U, Pescatori M. 自体脂肪注射治疗大便失禁: 测压和超声检查。1998年 Plast Reconstr Surg; 102: 1626-1628。
42. Nordström RE, Wang J, Fan J. “意大利面条”脂肪嫁接: 一项新技术。PrAST 重组 1997; 99: 917-918。
43. 里亚兹 (Riazi AM), 权锡 (Kwon SY), 斯坦福 (Stanford) 干细胞来源为再生医学。方法分子生物学 2009;482: 55-90。
44. Daley GQ, Scadden DT. 基于干细胞疗法的前景。细胞 2008;132: 544-548。
45. Baglioni S, Francianni M, Squicco R, Lombardi A, Cantini G, Angeli R, Gelmini S, Guasti D, Benvenuti S, Annunziato F, Bani D, Liotta F, Francini F, Perigli G, Serio M, Luconi M. 从内脏和皮下脂肪组织分离出的人类成人干细胞群体。FASEB J 2009;23: 3494-3505。
46. 弗雷泽 (Fraser JK), 乌鲁尔 (Wurlur I), 阿方索 (Alfonso Z), 海德里克 (Hedrick) MH. 脂肪组织: 用于生物技术的干细胞的来源不足。2006年生物技术趋势; 24: 150-154。
47. Pittenger MF, Mackay AM, Beck SC, Jaiswal RK, Douglas R, Mosca JD, Moorman MA, Simonetti DW, Craig S, Marshak DR. 成人间充质干细胞的多谱系潜力。科学 1999; 284: 143-147。
48. Mitchell JB, McIntosh K, Zvonic S, Garrett S, Floyd ZE, Kloster A, Halvorsen Y, Storms RW, Goh B, Kilroy G, Wu X, Gimble JM. 人类脂肪来源细胞的免疫表型: 基质相关和干细胞相关标记的时间变化。干细胞 2006; 24: 376-385。
49. DeUgarte DA, Alfonso Z, Zuk PA, Elbarbary A, Zhu M, Ashjian P, Benhaim P, Hedrick MH, Fraser JK. 干细胞动员相关分子在脂肪组织和骨髓的多谱系细胞上的差异表达。Immunol Lett, 2003年; 89: 267-270。
50. Marfia G, Campanella R, Navone S, Zucca I, Scotti A, Figini M, Di Vito C, Alessandri G, Riboni L, Parati E. 人类脂肪间质基质细胞在椎间盘再生中的潜在用途: 关于双链多糖的初步研究慢性椎间盘退变的小鼠模型缺乏。《关节炎研究》, 2014年; 16: 457。
51. Murphy MB, Moncivais K, Caplan AI. 间充质干细胞: 再生医学的环境响应疗法。Exp Mol Med 2013;45: e54。
52. Dimarino AM, Caplan AI, Bonfield TL. 间充质干细胞在组织修复中。2013年《免疫学前沿》;4: 201-210。
53. Somoza RA, Welter JF, Correa D, Caplan AI. 间充质干细胞的软骨分化: 挑战和未实现的期望。组织工程部分 B Rev 2014; 20: 596-608。



54. Kean TJ, Lin P, Caplan AI 和 Dennis JE. MSC: 递送途径和植入, 细胞靶向策略和免疫调节。干细胞诠释 2013; 2013: 73274。
55. Traktuev DO, Prater DN, Merfeld-Clauss S, Sanjeevaiah AR, Saadatzadeh MR, Murphy M, Johnstone BH, Ingram DA, 三月 KL. 通过脂肪祖细胞和内皮细胞的协同作用, 在体内形成强大的功能性血管网络。中国保监会第 2009 号决议; 104: 1410-1420。
56. Jorge JM, 韦克斯纳 SD. 粪便失禁的病因学和治疗。结肠直肠 1993 例; 36: 77-97。
57. 洛克伍德 TH, 教堂 JM, 弗莱什曼 JW, 凯恩 RL, 马夫罗托尼斯 C, 索森股份公司, 韦克斯纳 SD, 布里斯 D, 劳瑞 AC. 大小便失禁生活质量量表: 粪便失禁患者的生活质量工具。结肠直肠 2000 例; 43: 9-17。
58. Murphy MB, Moncivais K, Caplan AI. 间充质干细胞: 再生医学的环境响应疗法。Exp Mol Med 2013;45: e54。
59. Gruber H, Kovacs P, Piegger J, Brenner E. 新的, 简单的超声引导下阴部神经浸润: 地形学基础。结肠直肠 2001 例; 44: 1376-1380。
60. Strasser H, Marksteiner R, Margreiter E, Pinggera GM, Mitterberger M, Fritsch H, Klima G, Rädler C, Stadlbauer KH, Fussenegger M, Hering S, Bartsch G. 用于尿失禁的干细胞疗法。泌尿系 A 2004; 43: 1237-1241。
61. 古田 A, 扬科夫斯基 RJ, 本田 M, Pruchnic R, 吉村 N, 总理 MB. 使用干细胞治疗压力性尿失禁的最新技术。神经营养素 2007; 26: 966-971。
62. Smaldone MC, 总理 MB. 肌源性干细胞疗法可缓解压力性尿失禁。世界 J Urol 2008; 26: 327-332。
63. 西田 S, 远藤 N, 山花 H, 谷泽 T, 高桥 HE. 骨骼成熟后, 骨髓中骨祖细胞的数量明显减少。J 骨矿工 MIAB 1999; 17: 171-177。
64. Zuk PA, Zhu M, Mizuno H, Huang Huang, Futrell JW, Katz AJ, Benhaim P, Lorenz HP, Hedrick MH. 来自人类脂肪组织的多谱系细胞: 对基于细胞的疗法的意义。2001 年《组织工程》; 7: 211-228。
65. Costantini M, Cipriani A, Belli P, Bufi E, Fubelli R, Visconti G, Salgarello M, Bonomo L. 乳腺自体脂肪注射剂: 一项多技术评估。临床放射杂志 2013; 68: 27-33。
66. Pienaar WE, McWilliams S, Wilding LJ, Perera IT. MACROLANE™ 在隆胸中的成像功能。Calin Reall 2011; 66: 977-983。
67. 前田 Y, 劳伯格 S, 诺顿 C. 肛周注射填充剂作为成人大便失禁的治疗方法。Cochrane 数据库系统修订版 2010; (5): CD007959。
68. Aghaee-Afshar M, Rezazadehkermani M, Asadi A, Malekpour-Afshar R, Shahesmaeili A, Nematollahi-mahani SN. 人脐带基质和兔骨髓间充质干细胞在外科手术切开的兔体外肛门括约肌修复中的潜力。Dis Disco Rectum 2009; 52: 1753-1761。
69. Kajbafzadeh AM, Elmi A, Talab SS, Esfahani SA, Tourchi A. 使用肌肉祖细胞自体移植功能性肛门门外括约肌重建术治疗肛门失禁。结肠直肠 2010 例; 53: 1415-1421。
70. Park BW, Kang DH, Kang EJ, Byun JH, Lee JS, Maeng GH, Rho GJ. 使用自体猪皮肤来源的间充质干细胞进行周围神经再生。2012 年《组织工程杂志》; 6: 113-124。
71. Hermann A, 列表 C, Habisch HJ, Vukicevic V, EhrhartBornstein M, Brenner R, Bernstein P, Fickert S, Storch A. 人间充质基质细胞的年龄依赖性神经外胚层分化能力: 自体细胞替代策略的局限性。细胞疗法 2010; 12: 17-30。
72. Levy YS, Bahat-Stroomza M, Barzilay R, Burshtein A, Bulvik S, Barhum Y, Panet H, Melamed E, Offen D. 神经诱发的人间充质基质细胞在帕金森病大鼠模型中的再生作用。细胞疗法 2008; 10: 340-352。
73. 佩雷拉 ● 洛佩斯 (Pereira Lopes FR), 弗拉蒂尼 (Frattini F), 马克斯 (Marques SA), 阿尔梅达 (Almeida) FM, 德穆拉 ● 坎波斯 (de Moura Campos LC), 朗根 (Langone) F, 洛拉 (Lora S), 波罗耶维奇 (Borojevic R), 马丁内斯 (Martinez AM)。将骨髓来源的细胞移植到神经向导中, 导致分化为雪旺细胞, 并有效地切除了小鼠的坐骨神经。美光 2010; 41: 783-790。
74. Di Summa PG, Kingham PJ, Raffoul W, Wiberg M, Terenghi G, Kalbermatten DF. 脂肪干细胞可增强周围神经的再生。J PrAST 重构美学 2010; 63: 1544-1552。