DOI:10.16016/j.1000-5404.201411211

专家述评

干细胞在下尿路疾病修复和重建中的运用前景

李龙坤,赵 江 (400037 重庆,第三军医大学新桥医院泌尿外科)

[关键词] 干细胞;下尿路疾病;修复;运用
[中图法分类号] R329.2;R690.5 [文献标志码] A

Application of stem cells in repair and reconstruction in lower urinary tract diseases

Li Longkun, Zhao Jiang (Department of Urinary Surgery, Xinqiao Hospital, Third Military Medical University, Chongqing, 400037, China)

[**Abstract**] Structural and functional disorders always occur in a variety of urinary tract diseases, including injuries, congenital disorders, severe infections, and tumors. Tissue and organ repair and reconstruction are critical for patients with urinary tract diseases. So far, stem cells and tissue engineering technology remain to be the foresights for urinary repair and reconstruction, which can partially solve the lack and shortage of the source supplement, prevent the allograft rejection, and bypass the ethic prohibition. However, there are still many problems in the practical application of stem cells. Accordingly, this article will shed great light on the stem cells and tissue engineering technology, especially urine-derived stem cell application in lower urinary tract disease.

[**Key words**] stem cells; lower urinary tract disease; repair; application

Supported by the General Program of National Natural Science Foundation of China (81230017). Corresponding author: Li Longkun, E-mail: lilongk@hotmail.com

泌尿系统组织器官结构和功能的缺失可见于多种泌尿系疾病,如损伤、先天性发育障碍、严重感染、肿瘤等。对损伤和功能缺失组织器官的修复和重建是泌尿外科的重大课题。目前泌尿系重建往往采用原位的皮肤、筋膜、转皮瓣、血管等,也有使用异体组织及修补材料者。这些重建方法均面临诸多问题,包括感染、移植物排斥、疗效不满意等。近年来,干细胞联合组织工程材料技术对泌尿系统疾病的修复和重建提供了一种全新和有效的治疗模式。它把材料学、细胞生物学、机械工程学以及外科学等学科相互融合,一定程度上解决了修复材料和器官来源不足、异体材料免疫排斥以及伦理学等诸多问题。该治疗模式在泌尿系统疾病中的广阔应用前景受到了包括我们研究团队在内的广泛重视[1-3]。

1 下尿路疾病治疗中干细胞的主要来源

干细胞是一类具有自我更新和多向分化潜能的细胞,在组织器官的修复和重建方面具有巨大的潜在价值,被广泛运用于全身各系统的基础研究和临床诊治

[基金项目] 国家自然科学基金面上项目(81230017)
[通信作者] 李龙坤,博士,主任医师,教授,博士生导师。担任中华泌尿外科学会国际交流委员会副主任,重庆市泌尿外科专委会副主任委员,全军泌尿外科专业委员会常务委员兼秘书长,中华泌尿外科学会尿控学组委员兼秘书长,国际泌尿外科学会会员,国际尿控学会会员,美国泌尿外科学会会员,欧洲泌尿外科学会会员,第三军医大学首批拔尖人才,第三军医大学首批PI,多家SCI杂志审稿人,《中华泌尿外科杂志》、《第三军医大学学报》等杂志编委。主持国家自然科学基金重点项目1项,国家自然科学基金面上项目5项,重庆市杰出青年基金1项,其他省部级课题5项。主编中华泌尿外科学会《女性压力性尿失禁诊治指南》,以第一及通信作者发表SCI论文23篇。主要从事尿动力学和泌尿系结石方面的研究。E-mail: lilongk@hotmail.com
[优先出版] http://www.cnki.net/kcms/detail/51.1095.R.20150309.0837.012.html (2015-03-09)

中。目前干细胞主要分为两大类：胚胎干细胞和成体干细胞。胚胎干细胞因来源、免疫排斥、伦理以及在条件不适易成瘤等问题而被限制运用和研究[4]。成体干细胞是具有多向分化潜的干细胞，其广泛存在于已分化组织中（如肌肉、骨髓、脂肪等），主要作用为维持组织器官结构和功能的稳态，在特定的条件下成体干细胞还可以分化并产生各种组织细胞类型。由于成体干细胞相对容易获得，并且部分避免了伦理限制、细胞来源短缺、免疫排斥等不利因素，因而在基础研究和临床应用方面都得到了广泛的重视和关注[5]。在泌尿系统疾病治疗方面广泛使用的成体干细胞主要来源包括：骨髓间充质干细胞（mesenchymal Stem Cells，MSCs）、肌源性干细胞（muscle-derivedstem cells，MDSC）、脂肪干细胞（adipose-derived stem cells，ADSC）、尿源性干细胞（urine-derived stem cells，USCs）等[6-10]，其中USCs是一种新近发现的干细胞，其提取和收集来源于自然排出的尿液，具有其他干细胞同样的多向分化潜能和自我更新能力[10]，并具有取材无创和避免伦理问题等优势，还与泌尿系统器官有更高的同质性，因而是迄今为止泌尿系统疾病治疗最为理想的成体干细胞。无论是实验研究还是临床应用，成体干细胞在泌尿系下尿路疾病的治疗中都已经取得了初步进展，其中以膀胱组织的再生和尿失禁的治疗为代表，前景最为理想。在泌尿系其他疾病领域中，也有广泛探索，例如尿道再生、勃起功能障碍以及不孕、不育等疾病的治疗，并有望很快成为现实。我们有理由相信，干细胞医学和组织工程相结合将会成为泌尿系统疾病治疗的重要策略[5]。

2 干细胞在膀胱再生中的应用

对于肌层浸润的膀胱癌、终末期神经性膀胱和间质性膀胱炎的患者来说，膀胱全切、尿流改道，以及原位回肠膀胱是目前治疗的主要手段。临床上重建膀胱使用最多的是肠道，尤其是回肠，然而因组织结构及生物学特性的不同，肠代膀胱可能引起一些并发症，如代谢紊乱、感染、尿结石形成、肠瘘、黏液分泌增多、肠肿瘤等并发症[11-12]。为减少回肠段重建膀胱所造成的并发症，美国科学家Atala[13]在2006年运用自身扩增的膀胱尿路上皮细胞和平滑肌细胞复合细胞支架首次对7例脑脊膜膨出伴膀胱功能异常的患者行膀胱重建术，在长达5年的术后随访中，研究者发现患者行膀胱重建术后膀胱的有效容积、顺应性、漏尿点压等均显著提高，术后组织活检发现患者膀胱组织形态学特点基本同正常膀胱相似。该研究在膀胱组织替代材料研究中具有里程碑的意义，表明了膀胱组织替代材料治疗的可能性。然而，由于扩增的膀胱平滑肌细胞和尿路上皮细胞取自自体膀胱，因此膀胱肿瘤或其他疾病导致膀胱炎症、纤维化患者不适于通过此方式获得种子细胞。我们的研究也发现，使用扩增的膀胱成纤维细胞联合支架材料对小动物损伤膀胱形态和功能的修复具有较好的效果[14]，但其同样受限于损伤组织扩增细胞来源等问题。

干细胞作为具有自我更新和分化潜能的细胞，其联合细胞支架在治疗膀胱疾病治疗中表现出显著的优势。在鼠膀胱缺损实验中，将hADSC诱导成平滑肌后同细胞支架复合运用于膀胱损伤修复，术后12周，干细胞+支架组损伤部位平滑肌细胞量显著高于单纯支架组，且实验组膀胱的顺应性和功能与正常膀胱无特殊差别，而对照组膀胱的顺应性和功能显著性降低。随后对损伤膀胱的肌条收缩性研究发现实验组膀胱组织能在卡巴胆碱、KCl等化学物质刺激下产生收缩效应，而对照组则无此效应[15]。在兔膀胱缺损动物模型研究中，6个月后同样发现干细胞+支架组膀胱容量显著大于支架组。此外，实验组膀胱修复部位可以看到较为完整的尿路上皮、平滑肌、神经等结构，而对照组修复部位仅可见多层尿路上皮覆盖[16]。在使用hMSCs和hMDSC探索对神经性膀胱、放射性膀胱损伤、膀胱冻伤、膀胱组织替代等研究中，研究者同样发现干细胞联合细胞支架能促使损伤膀胱向完整的膀胱组织结构再生及膀胱收缩功能的恢复[17-21]。由此可见，单纯的支架材料也具有对膀胱的修复作用，但复合了干细胞的支架材料修复作用更强。目前干细胞联合支架对人体膀胱损伤和修复的研究较为稀少，但是Tengion公司的组织工程膀胱产品Tengion Neo-Bladder Construction目前已经进入了Ⅱ期临床实验，如果该实验研究成功，则干细胞技术和组织工程技术结合膀胱不仅可以用于脊柱裂、脊髓脊膜膨出等先天性疾病以及脊髓损伤，多发性硬化等疾病等所致的神经源性膀胱功能障碍；还可以用于非神经源性膀胱功能障碍，如间质性膀胱炎、膀胱过度活动症患者等。无论是基础研究还是临床应用，组织工程支架和支架复合干细胞的应用都还没有达到完美的地步，其主要的原因在于支架的修复大都局限于小面积的组织缺损，而大动物或人体的大面积修复尚无大宗的成功报道。另外，修复材料的远期效果，尤其是其功能学和组织学上的远期转归尚缺乏系统的追踪研究。

3 干细胞在压力性尿失禁治疗中的应用

压力性尿失禁（stress urinary incontinence，SUI）指

在腹压增高(如喷嚏或咳嗽等)时出现不自主的尿液自尿道外口溢出。其典型症状表现为大笑、喷嚏、咳嗽等腹压增加时不自主溢尿。SUI是老年女性较为常见的疾病,其严重的影响患者的生活质量和社会交往。研究表明,64.9%的绝经后妇女单独存在SUI或混合伴有急迫性尿失禁[22-23]。大约0.2%的男性患者同样也存在SUI,这些患者通常伴有前列腺手术病史[24]。目前治疗SUI存在多种手术方式,如阴道前壁修补术、经闭孔阴道无张力吊带术、无张力尿道中段悬吊术、经阴道吊带悬吊术、经耻骨上膀胱尿道吊带术以及人工尿道括约肌等,上述手术主要是以改善患者症状为主的治疗,并且存在一定的手术并发症如:膀胱损伤、排尿困难、尿潴留、腹股沟区疼痛、膀胱阴道瘘、逼尿肌过度活动、吊带以及人工括约肌侵蚀和感染、装置机械故障和尿失禁复发等[25-27]。

如何克服上述并发症以及提高治疗效果是目前研究SUI的热点,多数学者认为自体干细胞移植是具有发展前景的治疗方法。2008年Carr等[28]学者首次报道了自体MDSC尿道周围组织注射治疗8例SUI患者,该研究发现患者在干细胞治疗3~8个月后SUI症状显著改善,并且所有患者无明显不良反应发生;在随后的2年随访中5例SUI患者症状均显著改善,1例痊愈。随后,又有学者[29]进行了自体MDSC随机双盲治疗29例SUI患者,该研究发现一半的患者在MDSC注射1年后无不自主漏尿,这项研究证实,干细胞是治疗尿失禁的一种有效的治疗方法。Yamamoto等[30]学者在2010年使用ADSC治疗3列根治性前列腺癌切除术后SUI的患者发现,在干细胞注射治疗2周内患者的漏尿量明显减少,排尿频率显著降低,尿道最大闭合压显著增高;6个月随访期后,该治疗效果依旧存在。在动物实验研究中,干细胞注入SUI模型鼠后,大鼠的漏尿点压均较对照组(未注射干细胞)显著升高;在组织学研究中发现,于对照组相比,实验组尿道黏膜下肌层厚度和横纹肌量显著增加[31]。干细胞治疗压力性尿失禁可能有几个重要的发展方向:一是将干细胞直接注入尿道括约肌,利用周围组织和细胞的诱导作用将其分化为需要的括约肌组织成分;二是将干细胞注入盆底肌附近,将其分化为支托组织,从而发挥吊床作用;三是将干细胞先在体外进行部分诱导分化,将混合有干细胞和分化后的成体细胞注射至靶位置;四是将干细胞复合组织工程支架,再置入括约肌附近,形成吊床,以控制膀胱颈或后尿道的过度活动;五是利用药物释放技术,联合干细胞制成微球,对括约肌及周围组织进行定点注射。

4 干细胞在尿道疾病治疗中的应用

在尿道损伤、尿道狭窄、先天性尿道发育异常(如复杂性尿道裂)等疾病中,常因为尿道病变严重,无法行单纯的尿道修复术,往往需行尿道重建。但在临床工作中,尿道黏膜组织的长度有限,对复杂性尿道裂和狭窄长度较长的尿道无法采用尿道端端吻合和简单的修补方法来治疗,为此临床上常选用阴茎或阴囊皮肤、口腔或肠黏膜、膀胱等组织来替代,但这些替代材料可引起如移植物收缩、再狭窄,毛发生长、结石和憩室形成、患者痛苦和治疗费用较高等情况[32]。由于阴囊皮肤、口腔或肠黏膜等组织的取材有限以及并发症较多,随后研究者通过人工合成可吸收材料以及脱细胞生物材料运用于尿道重建的实验,包括聚羟基乙酸聚乳酸共聚物[poly(lactide-co-glycolide acid),PLGA]、小肠黏膜下层(small intestinal submucosa,SIS)、膀胱脱细胞基质(bladder acellular matrix graft,BAMG)等,并取得了一定效果。Hauser[33]和Palminteri等[34]学者在利用SIS对尿道狭窄患者行尿道成形术研究发现,成形术后成功率85%,但对于复杂尿道狭窄的患者,SIS修复后远期再狭窄和尿瘘的发生率较高。

如何构建一种新替代材料运用于尿道疾病是医生和患者共同的目标,目前干细胞技术同组织工程技术的相结合将有望实现这一目标。黄红军等[35]学者在研究兔海绵体尿道缺损修复中运用MSCs复合脱细胞尿道海绵体-尿道基质移植于尿道损伤部位,术后2周研究者发现损伤部位存在平滑肌细胞以及毛细血管生长,再造的尿道腔面存在完整的单层尿道上皮覆盖;在术后24周,研究者进一步发现损伤部位平滑肌细胞显著增多,排列规则,尿道腔面光滑、完整。随后,张亚等[36]使用ADSC复合多孔丝素蛋白支架(porous silk fibroin scaffold,PSFS)探索兔尿道缺损修复改变情况。研究发现,术后4周,PSFS的表面已经存在3~4层不规则排列的尿路上皮细胞覆盖,并有大量的血管和平滑肌细胞沿着黏膜下方的PSFS孔生长;在术后第6周,PSFS表面覆盖6~7层规则排列的尿路上皮细胞,并且PSFS被降解成小片;与单独使用PSFS修复尿道缺陷组相比,ADSC复合PSFS在兔尿道缺损修复中加速了损伤组织血管、上皮细胞和平滑肌细胞的生长,促进了PSFS的降解。干细胞用于尿道修复目前基本成熟,但都需要经过体外孵育,将细胞、基质和支架材料混合培养为尿道的形状,或制成补片,再进行修复,对于远期的疗效和细胞的转归还需要长期随访。

5 干细胞在性功能障碍治疗中的应用

在40~70岁男性人群中,勃起功能障碍(erectile dysfunction,ED)的患病率初步估计大于50%[37]。目前磷酸二酯酶阻断剂是治疗ED的首选药物,但其主要是性交时使用,其只能改善ED患者的症状,并不能完全治愈ED;此外部分患者因其副作用如头痛、异常勃起、血压降低、头晕、青光眼等无法使用。虽然阴茎假体植入术虽然能较好的治疗ED,然而其存在严格的手术适应证,并且该手术方式存在失败和感染等严重风险[38-39]。

如何改进和提高对ED的治疗是目前男科学较为热点的研究,干细胞技术的发展为ED的治疗提供一个全新的思路。Bivalacqua等[40]在研究老年大鼠ED时发现,自体MSCs本身或通过转基因技术转导内皮型一氧化氮合酶(eNOS)基因后在注射到老年ED大鼠阴茎海绵体能显著改善大鼠ED症状,表现为eNOS表达增多、一氧化氮合酶活性增加,环鸟苷酸水平显著升高。随后,Song等[41]的学者在研究老年大鼠和兔ED时发现,将v-myc永生化基因转染到hMSCs内再注射到兔和鼠阴茎海绵体内后,干细胞能够分化为内皮细胞和平滑肌细胞,显著改善兔子和大鼠的勃起功能。Huang等[42]学者将ADSC注入糖尿病ED大鼠阴茎海绵体内的研究中发现,与对照组(PBS代替干细胞)相比,实验组大鼠在电刺激海绵体神经后,阴茎海绵体内内皮细胞数量显著增加,阴茎海绵体内压同平均动脉压比值(ICP/MAP)显著升高,阴茎海绵神经型一氧化氮合酶(nNOS)阳性神经纤维数量也明显增高,甚至高于正常组大鼠。随后,Garcia等[43]学者在研究2型糖尿病ED鼠的实验中,同样也发现了上述的研究结果。干细胞治疗ED的主要机理在于其向靶细胞分化、与靶细胞融合,以及定向分泌细胞因子三方向的共同作用。目前,干细胞在ED治疗中研究尚未用于临床研究,但动物实验的研究结果从侧面证实干细胞可作为种子细胞用于血管、神经、老年等ED的治疗,有关干细胞在ED治疗中的前景还有待进一步探索。

6 尿源性干细胞在泌尿系疾病中的运用前景

尿源性干细胞(human urine-derived stem cells,USCs)是Zhang等[44]学者在人体新鲜尿液标本中提取并分离出来的一种干细胞,同其他成体干细胞(MSCs、MDSC、ADSC)一样,USCs同样表达CD44、CD73、PDGF_r、CD90、CD146、SSEA-4、CD10等干细胞标记物,但尿源性干细胞不表达造血干细胞标记物,故目前的研究认为尿源性干细胞来自于肾脏而不是血液[45-47]。大量研究提示USCs具有多向分化的潜能,其能分化为尿路上皮细胞、尿路平滑肌细胞、成骨细胞、软骨细胞、脂肪细胞、内皮细胞、骨骼肌细胞等多种细胞[48]。在泌尿系统中,USCs因其具有多向分化潜能、获得简单、方便、成本较低,可以反复取材并且无任何创伤以及无伦理学的争议被认为是泌尿系统组织工程中最佳的种子细胞。在实际运用研究中,Bodin等[49]学者将USCs植于细菌纤维素支架上联合培养并进行3D动态观察,研究发现在培养2周后,USCs在纤维素支架上形成多层细胞结构并长入支架中,随后将USCs联合支架一起种植到裸鼠体内,研究发现USCs细胞能继续生长并表达尿路上皮细胞和平滑肌细胞的特异性标志物,该研究证实USCs可运用于膀胱肿瘤患者膀胱替代。同样,Wu等[50]学者将USCs植于小肠黏膜下层纤维支架上,随后将USCs联合支架一起种植到裸鼠体内,1个月后研究发现USCs细胞同样能继续生长并表达尿路上皮细胞和平滑肌细胞的特异性标志物。在USCs治疗大鼠2型糖尿病ED的研究中,研究者将人USCs单独或经FGF2基因修饰的USCs注射到大鼠阴经海绵体内,在术后28d研究者发现大鼠阴茎海绵体内压(ICP)和阴茎海绵体内压同平均动脉压比值(ICP/MAP)显著增加;大鼠阴茎海绵体组织内皮细胞和平滑肌标志物表达同样明显增加,这提示USCs能运用于ED的治疗[51]。有关USCs的研究提示,其在泌尿系统损伤、先天性发育障碍、肿瘤、老年化等疾病中具有较好的实用价值和运用前景。

7 展望

泌尿生殖道功能紊乱可明显地降低患者生活质量、增加社会以及个人的医疗费用。目前我们对泌尿生殖道疾病的组织和器官替代仍然面临困境。使用干细胞技术和组织工程技术相结合治疗模式将在泌尿系疾病治疗中提供新的治疗方案和治疗策略。虽然在泌尿系统中这方面的研究尚处于起步阶段,但动物实验和部分临床前期研究已经显示出该治疗模式的实用价值和运用前景。当然,我们也面临诸多问题和障碍,如作用的机制、取材的简化、分化的策略、转化的效率、伦理的干预等。但我们有理由相信,以干细胞为核心的组织和器官修复将是未来医学科学发展的重要方向之一。

参考文献:

[1] Li L, Zhang D, Li P, *et al*. Virus integration and genome in-

fluence in approaches to stem cell based therapy for andro-urology [J]. Adv Drug Deliv Rev, 2014, [Epub ahead of print].

[2] Yoo J J, Olson J, Atala A, *et al*. Regenerative medicine strategies for treating neurogenic bladder [J]. Int Neurourol J, 2011, 15(3): 109 – 119.

[3] Petrovic V, Stankovic J, Stefanovic V. Tissue engineering of the urinary bladder: current concepts and future perspectives [J]. ScientificWorldJournal, 2011, 11: 1479 – 1488.

[4] Rippon H J, Bishop A E. Embryonic stem cells [J]. Cell Prolif, 2004, 37(1): 23 – 34.

[5] Aboushwareb T, Atala A. Stem cells in urology [J]. Nat Clin Pract Urol, 2008, 5(11): 621 – 631.

[6] Chung S Y, Krivorov N P, Rausei V, *et al*. Bladder reconstitution with bone marrow derived stem cells seeded on small intestinal submucosa improves morphological and molecular composition[J]. J Urol, 2005, 174(1): 353 – 359.

[7] Zhang Y, Lin H K, Frimberger D, *et al*. Growth of bone marrow stromal cells on small intestinal submucosa: an alternative cell source for tissue engineered bladder [J]. BJU Int, 2005, 96(7): 1120 – 1125.

[8] Li Y, Huard J. Differentiation of muscle-derived cells into myofibroblasts in injured skeletal muscle[J]. Am J Pathol, 2002, 161(3): 895 – 907.

[9] Jack G S, Almeida F G, Zhang R, *et al*. Processed lipoaspirate cells for tissue engineering of the lower urinary tract: implications for the treatment of stress urinary incontinence and bladder reconstruction[J]. J Urol, 2005, 174(5): 2041 – 2045.

[10] Lang R, Liu G, Shi Y, *et al*. Self-renewal and differentiation capacity of urine-derived stem cells after urine preservation for 24 hours [J]. PLoS One, 2013, 8(1): e53980.

[11] Austen M, Kalble T. Secondary malignancies in different forms of urinary diversion using isolated gut [J]. J Urol, 2004, 172(3): 831 – 838.

[12] Bodin A, Bharadwaj S, Wu S, *et al*. Tissue-engineered conduit using urine-derived stem cells seeded bacterial cellulose polymer in urinary reconstruction and diversion [J]. Biomaterials, 2010, 31(34): 8889 – 8901.

[13] Atala A, Bauer S B, Soker S, *et al*. Tissue-engineered autologous bladders for patients needing cystoplasty[J]. Lancet, 2006, 367(9518): 1241 – 1246.

[14] Chen W, Shi C, Hou X, *et al*. Bladder acellular matrix conjugated with basic fibroblast growth factor for bladder regeneration[J]. Tissue Eng Part A, 2014, 20(15/16): 2234 – 2242.

[15] Jack G S, Zhang R, Lee M, *et al*. Urinary bladder smooth muscle engineered from adipose stem cells and a three dimensional synthetic composite[J]. Biomaterials, 2009, 30(19): 3259 – 3270.

[16] Zhu W D, Xu Y M, Feng C, *et al*. Bladder reconstruction with adipose-derived stem cell-seeded bladder acellular matrix grafts improve morphology composition [J]. World J Urol, 2010, 28(4): 493 – 498.

[17] Tian H, Bharadwaj S, Liu Y, *et al*. Myogenic differentiation of human bone marrow mesenchymal stem cells on a 3D nano fibrous scaffold for bladder tissue engineering[J]. Biomaterials, 2010, 31(5): 870 – 877.

[18] Imamura T, Ishizuka O, Lei Z, *et al*. Bone marrow-derived cells implanted into radiation-injured urinary bladders reconstruct functional bladder tissues in rats[J]. Tissue Eng Part A, 2012, 18(15/16): 1698 – 1709.

[19] Sharma A K, Bury M I, Fuller N J, *et al*. Cotransplantation with specific populations of spina bifida bone marrow stem/progenitor cells enhances urinary bladder regeneration [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2013, 110(10): 4003 – 4008.

[20] Nitta M, Tamaki T, Tono K, *et al*. Reconstitution of experimental neurogenic bladder dysfunction using skeletal muscle-derived multipotent stem cells[J]. Transplantation, 2010, 89(9): 1043 – 1049.

[21] Lee J Y, Piao S, Kim I G, *et al*. Effect of human muscle-derived stem cells on cryoinjured mouse bladder contractility [J]. Urology, 2012, 80(1): 224. e7 – 224. e11.

[22] Ushiroyama T, Ikeda A, Ueki M. Prevalence, incidence, and awareness in the treatment of menopausal urinary incontinence [J]. Maturias, 1999, 33(2): 127 – 132.

[23] Bortolotti A, Bernardini B, Colli E, *et al*. Prevalence and risk factors for urinary incontinence in Italy [J]. Eur Urol, 2001, 37(1): 30 – 35.

[24] Sumino Y, Hirata Y, Hanada M, *et al*. Long-term cryopreservation of pyramidalis muscle specimens as a source of striated muscle stem cells for treatment of post-prostatectomy stress urinary incontinence[J]. Prostate, 2011, 71(11): 1225 – 1230.

[25] Rechberger T, Futyma K, Jankiewicz K, *et al*. The clinical effectiveness of retropubic (IVS-02) and transobturator (IVS-04) midurethral slings: randomized trial [J]. Eur Urol, 2009, 56(1): 24 – 30.

[26] Lai H H, Hsu E I, Teh B S, *et al*. 13 years of experience with artificial urinary sphincter implantation at Baylor College of Medicine [J]. J Urol, 2007, 177(3): 1021 – 1025.

[27] Mostafa A, Lim C P, Hopper L, *et al*. Single-incision mini-slings versus standard midurethral slings in surgical management of female stress urinary incontinence: an updated systematic review and meta-analysis of effectiveness and complications [J]. Eur Urol, 2014, 65(2): 402 – 427.

[28] Carr L K, Steele D, Steele S, *et al*. 1-year follow-up of autologous muscle-derived stem cell injection pilot study to

treat stress urinary incontinence [J]. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct, 2008, 19(6): 881 – 883.

[29] Society of Urodynamics and Female Urology 2010 Winter Meeting, February 23-27, 2010, St. Petersburg, Florida. Abstracts[J]. Neurourol Urodyn, 2010, 29(2): 243 – 326.

[30] Yamamoto T, Gotoh M, Kato M, *et al*. Periurethral injection of autologous adipose-derived regenerative cells for the treatment of male stress urinary incontinence: report of three initial cases [J]. Int J Urol, 2012, 19(7): 652 – 659.

[31] Fu Q, Song X F, Liao G L, *et al*. Myoblasts differentiated from adipose-derived stem cells to treat stress urinary incontinence [J]. Urology, 2010, 75(3): 718 – 723.

[32] Bhargava S, Patterson J M, Inman R D, *et al*. Tissue-engineered buccal mucosa urethroplasty-clinical outcomes [J]. Eur Urol, 2008, 53(6): 1263 – 1269.

[33] Hauser S, Bastian P J, Fechner G, *et al*. Small intestine submucosa in urethral stricture repair in a consecutive series [J]. Urology, 2006, 68(2): 263 – 266.

[34] Palminteri E, Berdondini E, Colombo F, *et al*. Small intestinal submucosa (SIS) graft urethroplasty: short-term results [J]. Eur Urol, 2007, 51(6): 1695 – 1701.

[35] 黄红军, 张金明, 储海函. 兔骨髓间充质干细胞构建组织工程化海绵体尿道的可行性[J]. 中国组织工程研究与临床康复, 2007, 11(4): 2665 – 2668.

[36] 张亚, 周云, 贾立山, 等. 脂肪干细胞复合多孔丝素材料修复兔尿道缺损[J]. 江苏医药, 2010, 36(2): 199 – 201.

[37] Fu Q, Cao Y L. Tissue engineering and stem cell application of urethroplasty: from bench to bedside [J]. Urology, 2012, 79(2): 246 – 253.

[38] Abboudi H, Bolgeri M, Nair R, *et al*. 'A reservoir within a reservoir'-An unusual complication associated with a defunctioned inflatable penile prosthesis reservoir [J]. Int J Surg Case Rep, 2014, 5(10): 758 – 760.

[39] Katz B F, Gaunay G S, Barazani Y, *et al*. Use of a preoperative checklist reduces risk of penile prosthesis infection [J]. J Urol, 2014, 192(1): 130 – 135.

[40] Bivalacqua T J, 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 [J]. Am J Physiol Heart Circ Physiol, 2007, 292(3): H1278 – H1290.

[41] Song Y S, Ku J H, Song E S, *et al*. Magnetic resonance evaluation of human mesenchymal stem cells in corpus cavernosa of rats and rabbits [J]. Asian J Androl, 2007, 9(3): 361 – 367.

[42] Huang Y C, Ning H, Shindel A W, *et al*. The effect of intracavernous injection of adipose tissue-derived stem cells on hyperlipidemia-associated erectile dysfunction in a rat model [J]. J Sex Med, 2010, 7(4 Pt 1): 1391 – 1400.

[43] Garcia M M, Fandel T M, Lin G, *et al*. Treatment of erectile dysfunction in the obese type 2 diabetic ZDF rat with adipose tissue-derived stem cells [J]. J Sex Med, 2010, 7(1 Pt 1): 89 – 98.

[44] Zhang Y, McNeill E, Tian H, *et al*. Urine derived cells are a potential source for urological tissue reconstruction[J]. J Uro1, 2008, 180(5): 2226 – 2233.

[45] Chun S Y, Kim H T, Lee J S, *et al*. Characterization of urine-derived cells from upper urinary tract in patients with bladder cancer [J]. Urology, 2012, 79(5): 1186. e1 – 1186. e7.

[46] Bharadwaj S, Lju G, Shi Y, *et al*. Characterization of urine-derived stem cells obtained from upper urinary tract for use in cell-based urological tissue engineering[J]. Tissue Eng Part A, 2011, 17(15/16): 2123 – 2132.

[47] Guan J J, Niu X, Gong F X, *et al*. Biological characteristics of human-urine-derived stem cells: potential for cell-based therapy in neurology[J]. Tissue Eng Part A, 2014, 20(13/14): 1794 – 1806.

[48] Bharadwaj S, Liu G, Shi Y, *et al*. Multipotential differentiation of human urine-derived stem cells: potential for therapeutic applications in urology [J]. Stem Cells, 2013, 31(9): 1840 – 1856.

[49] Bodin A, Bharadwaj S, Wu S, *et al*. Tissue-engineered conduit using urine-derived stem cells seeded bacterial cellulose polymer in urinary reconstruction and diversion [J]. Biomaterials, 2010, 31(34): 8889 – 8901.

[50] Wu S, Wang Z, Bharadwaj S, *et al*. Implantation of autologous urine derived stem ceils expressing vascular endothelial growth factor for potential use in genitourinary reconstruction [J]. J Urol, 2011, 186(2): 640 – 647.

[51] Ouyang B, Sun X, Han D, *et al*. Human urine-derived stem cells alone or genetically-modified with FGF2 Improve type 2 diabetic erectile dysfunction in a rat model [J]. PLoS One, 2014, 9(3): e92825.

(**收稿**:2014-11-22;**修回**:2014-12-28)

(编辑 王 红)