

脂肪源性干细胞治疗阴茎勃起功能障碍的研究进展

王 毅, 王亚民, 陈 晨, 王仪春 综述; 宋宁宏审校

(南京医科大学第一附属医院泌尿外科, 江苏 南京 210029)

【摘要】脂肪源性干细胞(ADSCs)是从脂肪组织中分离得到的一种多能干细胞,具有自我更新和多向分化潜能,可向神经细胞、平滑肌细胞及内皮细胞等多种细胞类型分化。而勃起功能障碍(ED)是一种常见的男性性功能障碍疾病,对患者及其伴侣的生活造成了很大的负面影响。目前治疗ED的方法有手术及药物等,其中5-磷酸二酯酶抑制剂作为临床治疗ED的一线用药,仍对少部分患者不敏感,而且存在无法改善或者治愈ED的病理基础。迄今为止的动物试验及临床前期研究已经证实了ADSCs治疗ED的安全性及有效性,其可通过旁分泌作用达到治疗ED的作用。本文就近5年来ADSCs治疗ED的研究进展进行综述。

【关键词】阴茎; 脂肪源性干细胞; 勃起功能障碍

中图分类号: R698⁺.1 文献标志码: A doi: 10.13263/j.cnki.nja.2017.06.013

Adipose-derived stem cells for the treatment of penile erectile dysfunction: An update

WANG Yi, WANG Ya-min, CHEN Chen, WANG Yi-chun, SONG Ning-hong

Department of Urology, The First Affiliated Hospital of Nanjing Medical University, Nanjing, Jiangsu 210029, China

【Abstract】 Adipose-derived stem cells (ADSCs) are pluripotent stem cells isolated from the adipose tissue and have the potential for self-renewal and multi-directional differentiation into neurogenic cells, smooth muscle cells, endothelial cells, and so on. Erectile dysfunction (ED) is a common male sexual dysfunction that has a negative impact on the lives of the patients and their partners. Current treatments of ED include surgery and medication, with oral 5-phosphodiesterase inhibitors as the first-line drugs. However, a small number of the patients are not sensitive to these therapies and cannot be improved or cured pathologically. So far, animal experiments and preclinical trials have confirmed the safety and efficacy of ADSCs, which act on ED through paracrine mechanisms. This review summarizes the advances in the recent 5 years in the studies of ADSCs for the treatment of ED. *Natl J Androl*, 2017, 23(6): 561–565

【Key words】 penis; adipose-derived stem cells; erectile dysfunction

Supported by grants from Six Talent Peaks Program of Jiangsu Province (WSN-020), Science and Technology Program of Jiangsu Province (BK20131442), and "333" Project of Jiangsu Province (WSN-020[IB12]).

Correspondence to: SONG Ning-hong, email: songninghong@126.com

Received: March 1, 2017; accepted: April 18, 2017

勃起功能障碍(Erectile dysfunction, ED)是一种常见的男性性功能障碍性疾病,是指阴茎不能达

到或维持足够的勃起来完成满意的性生活^[1]。如今ED已经逐渐成为困扰全球男性的重要疾病之

基金项目: 江苏省“六大人才高峰”基金(WSN-020);江苏省科技计划在研项目(BK20131442);江苏省“333”工程项目[WSN-020(1B12)]

作者简介: 王 毅(1991-),男,江苏常州市人,硕士研究生,从事泌尿男科临床和基础研究工作。

通讯作者: 宋宁宏,Email: songninghong@126.com

一,对患者及其伴侣的生活造成很大的负面影响,据估计到 2025 年,全球将有 3.22 亿男性遭受 ED 困扰^[2]。ED 的病因复杂,包括心理、平滑肌、血管、神经、内分泌功能受损等因素^[3]。目前有许多药物及手术治疗 ED 的方法,其中 5-磷酸二酯酶抑制剂(5-phosphodiesterase inhibitors, PDE5I)作为临床治疗 ED 的一线用药,虽然总体疗效好,不良反应少,但仍有约 18% 的患者对 PDE5I 不敏感,而且存在无法改善或者治愈 ED 的病理基础^[4]。

干细胞治疗作为一种潜在的能够改善或恢复勃起功能的方法,是当前 ED 研究的热点。目前研究的干细胞类型包括骨髓间充质干细胞(bonemarrow-derived mesenchymal stem cells, BM-MSCs)、脂肪源性干细胞(adipose-derived stem cells, ADSCs)、肌源性干细胞(muscle-derived stem cells, MDSCs)、睾丸干细胞(testes-derived stem cells, TDSCs)、尿源性干细胞(urine-derived stem cells, UDSCs)、神经嵴干细胞(neural crest stem cells, NCSCs)、和内皮祖细胞(endothelial progenitor stem cells, EPCs)^[5]。其中 ADSCs 是近年来从脂肪组织中分离得到的一种多能干细胞,其来源广泛、对机体损伤小、低免疫原性且具有自我更新和多向分化潜能等优点^[6],在干细胞治疗 ED 中备受关注。

ADSCs 具有自我更新和多向分化潜能,能向神经细胞、平滑肌细胞及内皮细胞等多种细胞类型分化。通过旁分泌作用释放各种细胞因子、生长因子及神经营养因子促进海绵体血管及神经再生达到治 ED 的作用^[7]。迄今为止,多个国家和地区的动物试验及临床前期研究证实了 ADSCs 治疗 ED 的安全性及有效性。本文就目前阶段 ADSCs 治疗 ED 的研究进展进行综述。

1 ADSCs 的特征

Yang 等^[8]使用人源性脂肪组织,经 I 型胶原酶消化和离心后,通过不断的分离纯化,得到 ADSCs。通过流式细胞仪分析可以发现,ADSCs 可表达 CD10、CD29、CD34、CD105、CD166、STRO-1 等多种表面标记。而不表达 CD14、CD117、CD133、CD144、CD105、HLA-II、 α -SMA 等表面标记^[7]。而其中 CD105、CD166 和 STRO-1 是一直被用来鉴别具有多系分化潜能细胞的常用标记,提示 ADSCs 具有多向分化潜能。研究表明,ADSCs 能够向内皮细胞、骨骼肌细胞、神经细胞、平滑肌细胞等多种细胞类型分化^[9]。

2 ADSCs 在 ED 的作用

2.1 ADSCs 在糖尿病性 ED 的作用(diabetes mellitus-induced erectile dysfunction, DMED) DMED 是糖尿病的一个常见且难治的并发症,其发病机制复杂,可能与血管内皮损伤、神经损伤、纤维肌肉的改变等相关^[10]。2013 年 Liu 等^[11]在探讨经血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)165 基因修饰的 ADSCs 治疗 DMED 的效果的实验中发现,经 VEGF165 基因修饰的 ADSCs 组能显著提高大鼠阴茎海绵体内压力(intracavernosal pressure, ICP)和海绵体内压力/平均动脉压(intracavernosal pressure /mean arterial pressure, ICP/MAP, $P < 0.01$),改善的勃起功能。2016 年, Lu 等^[12]通过将含色素上皮衍生因子(pigment epithelium-derived factor, PEDF)的质粒转染到 ADSCs 中诱导过表达中发现,在高糖环境下 PEDF 过表达能对 ADSCs 起神经保护作用。

2017 年 Zhou 等^[6]注意到传统的 ADSCs 单细胞注入策略存在高洗脱及低生存率导致的 ADSCs 留存率低的问题,且在体外贴壁培养的过程中失去了许多自身特性。遂通过悬滴法将 ADSCs 转变成 ADSCs-based microtissues (MTs)。在探究两者治疗 DMED 的效果差异中发现,ADSCs-based MTs 细胞的高留存率能提高 ADSCs 治疗 DMED 的神经保护及抗炎症作用,提高治疗效果。

Zhou 等^[10]利用糖尿病大鼠模型采用 ADSCs + 胰岛素的治疗策略,结果发现联合应用胰岛素能更进一步调节炎症作用,减少糖代谢终端产物在阴茎的聚集。相比单治疗策略,联合治疗能更有效的改善勃起功能。

2.2 ADSCs 在神经源性 ED 的作用(neurogenic erectile dysfunction, NED) 阴茎海绵体神经是支配阴茎勃起功能的主要神经,各种原因导致的海绵体神经损伤(如低温损伤、根治性前列腺切除术、会阴部外伤等)均会导致 NED^[13]。Ying 等^[14]在探究 ADSCs 对 NED 效果的试验中,利用海绵体神经损伤(cavernous nerve injury, CNI)的大鼠模型分析发现,ADSCs 能促使更多的海绵体神经轴突及 NADPH-diaphorase-positive 神经纤维再生,恢复勃起功能^[15]。

2013 年, Albersen 等^[16]发现 CCL2/CCR4、CX3CL1/CX3CR1 和 XCL1/XCR1 等配体/趋化因子受体对是海绵体神经损伤后 ADSCs 聚集到盆腔星状神经节的可能原因。且通过基因水平调控这些受体的表达能促使 ADSCs 迁移到损伤部位,从而提高

治疗效果。Kim 等^[17]在研究人源性 ADSCs (hADSCs) 和神经生长因子凝胶对 CNI 大鼠的作用时发现,其能通过抑制海绵体平滑肌细胞萎缩及增加 eNOS 蛋白表达来达到治疗作用。

2014 年 Mangir 等^[18]在比较自体或者同种异体 ADSCs 的治疗效果时发现,海绵体内注射自体或者同种异体 ADSCs 均能提高 CNI 大鼠的勃起功能。Piao 等^[19]在探究含脑源性神经营养因子 (brain-derived neurotrophic factor, BDNF) 的聚乳酸-羟基乙酸共聚物 (Poly-Lactic-Co-Glycolic Acid, PLGA) 固化膜将 ADSCs 移植到海绵体神经对勃起功能的影响时发现,ADSC/BDNF PLGA 固化膜治疗能够显著改善勃起功能。Lee 等^[20]在 Piao 的基础上将纤维母细胞生长因子 (basic fibroblast growth factor, bFGF) 凝胶作用于阴茎海绵体,ADSC/BDNF 固化膜作用于海绵体神经。研究发现,其能显著提高平滑肌/胶原的比例、nNOS 含量、cGMP 水平、 α -SMA 表达。此方法为治疗 NED 提供了一个新的有效手段。

2016 年 Chen 等^[21]阐明了 ADSCs 治疗 ED 的一个可能机制为其先释放内皮衍生因子,随后激活 PI3K/Akt 通路达到治疗作用。Yiou 等^[22]发现,ADSCs 的旁分泌作用不仅包括自身可溶性因子的释放,还包括靶器官的蛋白分泌,两方面共同作用达到治疗效果。为了提高 ADSCs 细胞的留存率,Lin 等^[23]通过使用磁性纳米颗粒将其磁化后形成纳米 ADSCs (Nano-ADSCs)。在磁场的作用下 Nano-ADSCs 在提高留存率的同时能使 ICP/MAP、 α -SMA、PECAM-1 显著提高。

随着联合治疗策略的不断深入,Jeong 等^[24]使用 ADSC/BDNF 固化膜联合口服乌地那非治疗 NED。研究发现该联合能通过保护海绵体神经及促进海绵体血管再生来提高治疗效果。Ying 等^[25]在研究 ADSCs 联合自体静脉移植治疗双侧海绵体神经长距离 (0.8 cm) 切除后勃起功能的恢复情况中发现,将双侧神经断端放入移植的静脉中,同时注入 ADSCs 能有效提高平滑肌/胶原的比例及 nNOS 含量。此研究方法为海绵体神经长距离损伤后勃起功能的恢复提供了一种有效手段。Jeon 等^[26]将 hADSCs 作用于海绵体神经,联合低能量冲击波作用于阴茎海绵体,该研究发现联合低能量冲击波能促进阴茎海绵体的血管再生,改善患者的勃起功能。

2.3 ADSCs 在吸烟导致的 ED 的作用 吸烟是导致 ED 的危险因素,其机制可能与血管内皮损伤、氧

化应激等相关。Huang 等^[27]在研究 ADSCs 对吸烟导致的 ED 的作用中发现,吸烟组的 ICP、ICP/MAP、血清 NO 水平、nNOS 显著低于其他组,而尿液氧化应激标记物、组织细胞凋亡明显高于其他组。结果表明长期暴露于吸烟环境中能产生 ED。而 ADSCs 能改善或恢复这些不利作用,对吸烟导致的 ED 起治疗作用。

2.4 ADSCs 在放射疗法导致的 ED 的作用 放射疗法是治疗前列腺癌的一种有效且常用的手段,但是该疗法经常会导致治疗后 ED。Qiu 等^[28]在探究 ADSCs 对放疗后导致的 ED 的作用中发现,海绵体内注射 ADSCs 能显著改善辐射大鼠的勃起功能,同时提高 nNOS 表达及海绵体平滑肌 (cavernous smooth muscle, CSM) 含量。其机制是放射疗法主要通过海绵体神经损伤来导致 ED,而 ADSCs 能通过促进海绵体神经的再生来恢复勃起功能。

2.5 ADSCs 的临床试验 Haahr 等^[29]做了向海绵体内注射自体 ADSCs 对前列腺癌根治术后 ED 的有效性和安全性的 I 期临床试验研究。17 例经常规治疗无效的前列腺癌根治术后 ED 患者参与此次试验,经海绵体内注射自体 ADSCs 6 个月后进行勃起功能评价,此试验阶段的任何不良反应均会被报道。结果发现,海绵体内注射自体 ADSCs 的耐受性好,仅在抽脂及细胞注射过程中存在一些不良反应。17 例患者中的 8 例恢复了勃起功能且能完成性交。该临床试验证实了人阴茎海绵体内注射自体 ADSCs 的安全性及自体 ADSCs 治疗人前列腺癌根治术后 ED 的有效性。但是该临床试验由于没有设立对照组,可能导致假阳性的出现;且没有使用客观指标来评价勃起功能的恢复情况。

3 提高 ADSCs 治疗的有效性

3.1 基因修饰治疗策略 将携带目的基因的 ADSCs 植入体内,调节目基因的表达式,促进细胞因子及生长因子的生成,通过旁分泌机制抑制细胞凋亡,提高治疗 ED 的有效性。Liu 等^[11]发现经 VEGF165 基因修饰的 ADSCs 能显著提高大鼠勃起功能。

3.2 低氧预处理 ADSCs 经低氧预处理后能显著提高治疗作用。Wang 等^[1]发现经低氧预处理后的 ADSCs 能提高大鼠阴茎 ICP 和 ICP/MAP ($P < 0.05$)、增强血管再生及神经保护作用。

3.3 联合治疗 采用联合治疗策略,能显著提高 ADSCs 治疗 ED 的有效性。Jeong 等^[24]在研究 ADSC/BDNF 固化膜联合口服乌地那非治疗对 NED

的有效性时发现,该治疗能通过保护海绵体神经及促进海绵体血管再生来提高治疗效果。Jeon 等^[26]发现 ADSCs 联合低能量冲击波能恢复损伤的海绵体神经及促进阴茎海绵体的血管再生。

3.4 提高 ADSCs 细胞的留存率 Xu 等^[30]将 ADSCs 通过悬滴法转变成 ADSCs-based MTs 提高留存率。Lin 等^[23]通过使用磁性纳米颗粒将 ADSCs 磁化后形成 Nano-ADSCs。在磁场的作用下,Nano-ADSCs 的留存率显著提高,从而提高治疗效果。

表 1 临床前期研究实验使用 ADSCs 治疗 ED 总结

Table 1. Preclinical trials using adipose-derived stem cells (ADSCs) for the treatment of ED

Study	Year	Model	ADSCs therapy	Effect
Zhou, <i>et al</i>	2017	Diabetic rat	ADSCs-based MTs	Positive
Zhou, <i>et al</i>	2016	Diabetic rat	ADSCs + insulin	Positive
Lu, <i>et al</i>	2016	Diabetic rat	PEDF-transfected ADSCs	Positive
Wang, <i>et al</i>	2015	Diabetic rat	ADSCs + hypoxia precondition	Positive
Liu, <i>et al</i>	2013	Diabetic rat	ADSCs expressing VEGF	Positive
Chen, <i>et al</i>	2016	CNI rat	ADSCs	Positive
Yiou, <i>et al</i>	2016	CNI rat	ADSCs	Positive
Lin, <i>et al</i>	2016	CNI rat	ADSCs + nanoparticle	Positive
Jeon, <i>et al</i>	2016	CNI rat	ADSCs + low-energy SWT	Positive
Ying, <i>et al</i>	2014	CNI rat	ADSCs + autologous vein graft	Positive
Mangir, <i>et al</i>	2014	CNI rat	Autologous or allogeneic ADSCs	Positive
Lee, <i>et al</i>	2014	CNI rat	ADSC/BDNF + bFGF	Positive
Kim, <i>et al</i>	2013	CNI rat	hADSCs with NGF-hydrogel	Positive
Jeong, <i>et al</i>	2013	CNI rat	ADSC/BDNF-membrane + udenafi	Positive
Albersen, <i>et al</i>	2013	CNI rat	ADSCs	Positive
Ying, <i>et al</i>	2013	CNI rat	ADSCs	Positive
Piao, <i>et al</i>	2012	CNI rat	ADSCs with BDNF-membrane	Positive
Huang, <i>et al</i>	2016	Rat with tobacco-associated ED	ADSCs	Positive
Qiu, <i>et al</i>	2012	Rat with RT-associated ED	ADSCs	Positive
Haahr, <i>et al</i>	2016	Men with ED following RP	ADSCs	Positive

MT: microtissue; PEDF: pigment epithelium-derived factor; VEGF: vascular endothelial growth factor; CNI: cavernous nerve injury; SWT: shock wave therapy; BDNF: grain-derived neurotrophic factor; bFGF: basic fibroblast growth factor; NGF: nerve growth factor; RT: radiotherapy; RP: radical prostatectomy.

在临床前期试验阶段,虽然 ADSCs 在治疗 ED 方面展现出了诸多潜能优势,但是 ADSCs 注入海绵体内后仍存在高洗脱及低生存率导致的留存率低的问题且在体外贴壁培养的过程中失去了许多自身特性。虽然 ADSCs-MTs、Nano-ADSC 一定程度地提高了留存率,如何进一步保留自身特性且更高效地提高留存率是今后研究的一个方向。采用联合治疗策

4 总结与展望

ADSCs 是从脂肪组织中分离得到的一种多能干细胞,具有自我更新和多向分化潜能。且由于其来源广泛、取材方便、对机体损伤小、低免疫原性等优点在干细胞治疗 ED 中备受关注。至今为止多个国家和地区的临床前期及试验阶段研究中使用各种类型的 ED 大鼠模型证实了 ADSCs 治疗的有效性及其可能的机制(表 1)。

略虽然能提高治疗的有效性,但如何使联合治疗效果最优化,最大限度地提高疗效是研究的另一个方向。

在临床试验阶段,尽管目前 ADSCs 证明了其治疗 ED 的安全性及有效性,但是 ADSCs 的最佳治疗方案尚未明确,需进一步研究其最佳疗效剂量、治疗次数、间隔时间及周期。且其长期的安全性评价及

可能存在的不良反应仍不清楚。至今为止虽然已经提出了很多关于 ADSCs 治疗 ED 的可能机制,但其确切的分子及细胞学机制仍未阐明,这些均需要我们进一步的研究与探索。

本文综述了近 5 年来 ADSCs 治疗 ED 的临床前期及试验阶段研究。动物模型阶段的研究结果令人欣喜,而临床试验阶段虽然也证实了 ADSCs 治疗 ED 的有效性及安全性,但由于样本量小、缺乏对照,其研究质量有待评估;且该研究仍处于 I 期临床试验阶段,只是初步的临床药理学及人体安全性评价试验,期待更大样本、更高质量及后续的临床试验阶段研究。

ADSCs 除了在治疗 ED 方面显示出有效性外,其还能作为种子细胞为各种组织缺损的修复提供有效手段,在组织工程、器官修复、基因治疗等方面发挥重要作用。然而,当其面对慢性基础疾病(如高脂血症,代谢综合征,年老等)导致的长期勃起功能障碍时,治疗效果仍不理想,依然面临着严峻挑战。

参考文献

- [1] Wang XY, Liu CL, Li SD, *et al.* Hypoxia precondition promotes adipose-derived mesenchymal stem cells based repair of diabetic erectile dysfunction via augmenting angiogenesis and neuroprotection. *PLoS One*, 2015, 10(3): e0118951.
- [2] Ayta IA, McKinlay JB, Krane RJ, *et al.* The likely worldwide increase in erectile dysfunction between 1995 and 2025 and some possible policy consequences. *BJU Int*, 1999, 84(1): 50-56.
- [3] Najari BB. Erectile Dysfunction. *JAMA*, 2016, 316(17): 1838.
- [4] 邹子君, 卢一平. 体外低能微波治疗勃起功能障碍的研究进展. *中华男科学杂志*, 2016, 22(7): 654-658.
- [5] Peak TC, Anaisie J, Hellstrom WJ, *et al.* Current perspectives on stem cell therapy for erectile dysfunction. *Sex Med Rev*, 2016, 4(3): 247-256.
- [6] Zhou F, Hui Y, Xin H, *et al.* Therapeutic effects of adipose-derived stem cells-based microtissues on erectile dysfunction in streptozotocin-induced diabetic rats. *Asian J Androl*, 2017, 19(1): 91-97.
- [7] Lin G, Banie L, Ning HX, *et al.* Potential of adipose-derived stem cells for treatment of erectile dysfunction. *J Sex Med*, 2009 6(Suppl 3): 320-327.
- [8] Yang R, Fang F, Wang J, *et al.* Adipose-derived stem cells ameliorate erectile dysfunction after cavernous nerve cryoinjury. *Andrology*, 2015, 3(4): 694-701.
- [9] Zhang H, Albersen M, Jin X, *et al.* Stem cells: Novel players in the treatment of erectile dysfunction. *Asian J Androl*, 2012, 14(1): 145-55.
- [10] Zhou F, Hui Y, Xu YD, *et al.* Effects of adipose-derived stem cells plus insulin on erectile function in streptozotocin-induced diabetic rats. *Int Urol Nephrol*, 2016, 48(5): 657-69.
- [11] Liu G, Sun XZ, Bian J, *et al.* Correction of diabetic erectile dysfunction with adipose derived stem cells modified with the vascular endothelial growth factor gene in a rodent diabetic model. *PLoS One*, 2013, 8(8): e72790.
- [12] Lu J, Xin ZX, Zhang Q, *et al.* Beneficial effect of PEDF-transfected ADSCs on erectile dysfunction in a streptozotocin-diabetic rat model. *Cell Tissue Res*, 2016, 366(3): 623-637.
- [13] 陈征, 齐涛. 脂肪源性干细胞治疗勃起功能障碍的研究进展. *中华男科学杂志*, 2012, 26(4): 58-62.
- [14] Fandel TM, *et al.* Recruitment of intracavernously injected adipose-derived stem cells to the major pelvic ganglion improves erectile function in a rat model of cavernous nerve injury. *Eur Urol*, 2012, 61(1): 201-210.
- [15] Ying C, Yang M, Zheng XM, *et al.* Effects of intracavernous injection of adipose-derived stem cells on cavernous nerve regeneration in a rat model. *Cell Mol Neurobiol*, 2013, 33(2): 233-240.
- [16] Albersen M, Berkens J, Dekoninck P, *et al.* Expression of a distinct set of chemokine receptors in adipose tissue-derived stem cells is responsible for *in vitro* migration toward chemokines appearing in the major pelvic ganglion following cavernous nerve injury. *Sex Med*, 2013, 1: .
- [17] Kim IG, Piao SY, Lee JY, *et al.* Effect of an adipose-derived stem cell and nerve growth factor-incorporated hydrogel on recovery of erectile function in a rat model of cavernous nerve injury. *Tissue Eng Part A*, 2013, 19(1-2): 14-23.
- [18] Mangir N, Akbal C, Tarcan T, *et al.* Mesenchymal stem cell therapy in treatment of erectile dysfunction: autologous or allogeneic cell sources? *Int J Urol*, 2014, 21(12): 1280-1285.
- [19] Piao SY, Kim GI, Lee YJ, *et al.* Therapeutic effect of adipose-derived stem cells and BDNF-immobilized PLGA membrane in a rat model of cavernous nerve injury. *J Sex Med*, 2012, 9(8): 1968-1979.
- [20] Lee SH, Kim GI, Jung AR, *et al.* Combined effects of brain-derived neurotrophic factor immobilized poly-lactic-co-glycolic acid membrane with human adipose-derived stem cells and basic fibroblast growth factor hydrogel on recovery of erectile dysfunction. *Tissue Eng Part A*, 2014, 20(17-18): 2446-2454.
- [21] Chen X, Yang QY, Zheng T, *et al.* Neurotrophic effect of adipose tissue-derived stem cells on erectile function recovery by pigment epithelium-derived factor secretion in a rat model of cavernous nerve injury. *Stem Cells Int*, 2016, 2016: 5161248.
- [22] Yiou R, Meriem MY, *et al.* Delivery of human mesenchymal adipose-derived stem cells restores multiple urological dysfunctions in a rat model mimicking radical prostatectomy damages through tissue-specific paracrine mechanisms. *Stem Cells*, 2016, 34(2): 392-404.
- [23] Lin HC, Dhanani N, Hubert T, *et al.* Nanoparticle improved stem cell therapy for erectile dysfunction in a rat model of cavernous nerve injury. *J Urol*, 2016, 195(3): 788-795.
- [24] Jeong HH, Piao SY, Ha JN, *et al.* Combined therapeutic effect of udenafil and adipose-derived stem cell (ADSC)/brain-derived neurotrophic factor (BDNF)-membrane system in a rat model of cavernous nerve injury. *Urology*, 2013, 81(5): 1108 e7-1108e14.
- [25] Ying CC, Hu WL, Cheng B, *et al.* Erectile function restoration after repair of resected cavernous nerves by adipose-derived stem cells combined with autologous vein graft in rats. *Cell Mol Neurobiol*, 2014, 34(3): 393-402.
- [26] Jeon SH, Shrestha KR, Kim RY, *et al.* Combination therapy using human adipose-derived stem cells on the cavernous nerve and low-energy shockwaves on the corpus cavernosum in a rat model of post-prostatectomy erectile dysfunction. *Urology*, 2016, 88: 226 e1-9.
- [27] Huang YC, Kuo YH, Huang HY, *et al.* The effects of adipose-derived stem cells in a rat model of tobacco-associated erectile dysfunction. *PLoS One*, 2016, 11(6): e0156725.
- [28] Qiu XF, Villalta J, Ferretti L, *et al.* Effects of intravenous injection of adipose-derived stem cells in a rat model of radiation therapy-induced erectile dysfunction. *J Sex Med*, 2012, 9(7): 1834-1841.
- [29] Haahr MK, Jensen CH, Toyserkani NM, *et al.* Safety and potential effect of a single intracavernous injection of autologous adipose-derived regenerative cells in patients with erectile dysfunction following radical prostatectomy: An open-label phase I clinical trial. *Ebio Med*, 2016, 5: 204-210.
- [30] Xu YD, Guan RL, Lei HG, *et al.* Therapeutic potential of adipose-derived stem cells-based micro-tissues in a rat model of post-prostatectomy erectile dysfunction. *J Sex Med*, 2014, 11(10): 2439-2448.

(收稿日期:2017-03-01,接受日期:2017-04-18)

(本文编辑: 陈 赞)