

## 胶原代谢与盆腔器官脱垂

李 珊, 朱 兰

中国医学科学院 北京协和医学院 北京协和医院妇产科, 北京 100730

通信作者: 朱 兰 电话: 010-65296238 E-mail: zhulj@sinan.com

【关键词】盆腔器官脱垂; 胶原代谢

【中图分类号】R711; R329.3

【文献标志码】A

DOI: 10.3969/j.issn.1674-9081.2011.02.016

【文章编号】1674-9081(2011)02-0163-04

盆腔器官脱垂 (pelvic organ prolapse, POP) 是一个全球性的健康问题, 影响着各个年龄段的妇女, 并会降低患者的生活质量。盆底是由骨骼肌、平滑肌和结缔组织构成的复杂支持系统<sup>[1-2]</sup>, 肛提肌是主要的盆底肌, 通过收缩对盆腔器官起到支持作用。而胶原是最主要的结缔组织成分, 与盆底筋膜、韧带的生物力学性能密切相关。

### 胶原代谢、分型与功能

盆底结缔组织内包含的细胞较少, 主要为成纤维细胞, 生成细胞外基质 (extracellular matrix, ECM), ECM由纤维素成分 (胶原和弹性蛋白) 以及少量的非胶原糖蛋白、透明质酸和蛋白聚糖构成的非纤维素基质构成。胶原与结缔组织的生物力学特性最为相关。胶原数量和质量通过动态合成与分解, 不断调整和改变, 使得组织不断地重塑。

胶原呈三股螺旋结构<sup>[3]</sup>, 在其内存在许多共价交联, 不同数量的共价交联与组织内胶原的成熟方式相关。前胶原在细胞内合成后分泌至细胞外, 形成原胶原, 进而通过自身募集形成胶原原纤维, 构成纤维及纤维束, 在一定程度上决定了组织的形状和生物学行为。另外, 胶原的成熟与老化, 也与组织的强度相关。Bailey等<sup>[4]</sup>及 Pau等<sup>[5]</sup>发现, 过于成熟的胶原会变硬, 从而导致组织变脆, 力学性能降低; 这可能就是随着年龄增长, POP发生率增加的原因。在组织重塑过程中, 胶原的合成与分解平

衡对于组织保持完整性和张力强度十分重要。胶原的降解主要与基质金属蛋白酶 (matrix metalloproteinases, MMP) 及调节其释放和活性的生长因子, 生长因子结合蛋白, 细胞表面受体及细胞锚定蛋白相关<sup>[6]</sup>。目前已发现 23 种 MMP, 它们均可降解 1 种或多种 ECM, 其中, MMP1、MMP8、MMP13 可降解纤维胶原, 并由 MMP2、MMP9 降解变性的肽链。同时, MMP的活性通过组织来源的金属蛋白酶抑制剂 (tissue-derived inhibitors of metalloproteinases, TIMPs) 调节。其可与 MMP结合, 抑制其活性, 避免过度降解。TIMP-1/3 主要与 MMP1/9结合, TIMP-2 与 MMP-2结合<sup>[7-8]</sup>。同时, MMP也可通过自身分解为小片段, 起到自身抑制的作用<sup>[9-10]</sup>。

人体可以合成 28 种胶原类型, 在阴道及其支持组织内主要为 I、III、V型胶原纤维, 与组织强度相关。I型胶原是组织内含量最多的胶原, 存在于肌腱、皮肤、动脉壁、肌纤维膜、纤维软骨, 具有高韧性, 可对抗张力, 是构成张力强度的主要成分<sup>[11]</sup>; II型胶原具有柔韧性, 在需要增加折叠性和伸展性的组织, 如动脉壁、皮肤等中高表达, 其合成先于 I型胶原; V型胶原存在于多数间质组织中, 可形成拉力强度很弱的小束<sup>[12]</sup>, 其对阴道的支持作用有待研究。另外, 在伤口愈合过程中, 肉芽组织内主要表达 II型胶原, 而随着时间的推移, I型胶原逐渐取代 II型胶原, 形成抗张力强度较高的瘢痕组织。III、V型胶原增加可使纤维直径变小, 从而降低结缔组织的力学完整性, 使其强度减弱<sup>[13-14]</sup>。一般认为, I/II型胶原比例高则说明组织具有更强的强度, 比例低则易致组织松弛。目前已证明, 在

阴道筋膜、盆腔筋膜腱弓 (arcus tendineus fasciae pelvis ATFP) 以及骶韧带中, 主要存在的是 II型胶原<sup>[15-17]</sup>, 这可能是 POP发生的组织学基础。

## 胶原合成及比例与盆腔器官脱垂的发生

胶原主要由成纤维细胞生成, 其合成功量和类型比例与 POP发生相关。一些研究表明, 在 POP患者子宫韧带中, 总的胶原含量下降, 而 II型胶原的含量上升。Ewies等<sup>[18]</sup>研究表明, POP患者的主韧带 II型胶原含量增加, 但激素替代治疗可抑制此现象。Moall等<sup>[17]</sup>通过对 25名绝经前妇女和 46名绝经后妇女的研究发现, 在绝经前 POP妇女中胶原总量增加, 而绝经后 POP妇女的胶原总量下降。同时, 所有 POP妇女的 II型胶原增加, 而 I/V型胶原含量未见变化。另一项关于绝经前后妇女 AFTP中胶原表达的研究表明, 绝经后妇女的 I型胶原表达减少, I/II型胶原比例降低; 而经过激素治疗的绝经后妇女, I型胶原表达增加, I/II型胶原比例增高<sup>[19]</sup>。Knuuti等<sup>[19]</sup>通过检测绝经后妇女血清 I II型原胶原的氨基和羧基端肽链和交联片段, 发现脱垂患者的 II型原胶原浓度显著增高。以上研究均表明, 胶原总量的减少以及 II型胶原的增多, 可能会降低盆底组织的生物力学完整性, 从而促进 POP的发生, 并且胶原数量改变可能与雌激素水平相关。

## 胶原分解与盆腔器官脱垂的发生

目前胶原分解的研究主要集中于对 MMP的研究。1996年 Jackson等<sup>[20]</sup>研究发现, 脱垂患者组织中的 MMP<sub>2</sub>和 MMP<sub>9</sub>含量明显高于正常组织, 说明在 POP患者中胶原的代谢增加。随后, Moall等<sup>[17]</sup>通过对阴道组织检测, 发现与对照组相比, POP患者组织中活化的 MMP<sub>9</sub>增多, 而 MMP<sub>2</sub>酶原、活化的 MMP<sub>2</sub>及 MMP<sub>9</sub>酶原未见差异。Gabrie等<sup>[21]</sup>对 POP患者宫骶韧带的研究发现, MMP<sub>2</sub>表达增加, 而 MMP<sub>1</sub>表达未见明显变化。Philip等<sup>[22]</sup>对 POP患者及正常人宫骶韧带及阴道上皮组织的检测发现, 在阴道上皮组织中, 前体 MMP<sub>2</sub>的表达增加, 而活性 MMP<sub>2</sub>及 MMP<sub>9</sub>的表达未见明显差异。String等<sup>[23]</sup>对 POP患者及正常人宫骶韧带检测发

现, POP患者 MMP<sub>1</sub>的表达明显增加, 而 MMP<sub>2</sub>未见明显变化, 认为 MMP<sub>1</sub>是胶原降解的一个重要标志。2010年 Chen等<sup>[24]</sup>对台湾妇女 POP患者组织 MMP<sub>9</sub>的基因多态性研究发现, MMP<sub>9</sub>也与 POP发生相关。以上研究均表明, MMPs通过降解胶原与 POP的发生密切相关。不同的研究结果归因于不同的组织类型和不同的检测方法。MMPs表达增高并伴随 II型胶原增多, 是组织在损伤后或组织为适应逐渐增加的压力而进行重塑过程的表现。同时, MMPs的活性通过组织来源的 TMPs等调节, 相关的研究发现, 在 POP患者的组织中, MMPs表达增加均伴随着 TMPs表达减少<sup>[20-25]</sup>, 反映了 POP患者的胶原分解代谢增加。

## 成纤维细胞与盆腔器官脱垂的发生

胶原数量的改变可能与 POP组织中的成纤维细胞数量相关<sup>[26-27]</sup>, 但成纤维细胞的功能改变对于 POP的发生同样重要。Makinen等<sup>[28]</sup>检测了 POP患者筋膜的成纤维细胞, 发现胶原合成率与对照组相似或略升高。这一研究结果提示 POP的发生与阴道成纤维细胞合成前胶原的能力无关。而 Ponce等<sup>[29]</sup>研究发现 POP患者阴道成纤维细胞自发性收缩的能力明显下降。Yamamoto等<sup>[30]</sup>研究观察到, POP患者主韧带成纤维细胞对生长因子呈高反应性, 且 B3蛋白表达减少, B3蛋白可阻止细胞进入 S期, 从而抑制细胞分裂; 既往研究也发现, 在处于分裂期的人成纤维细胞中几乎检测不到 B3蛋白表达。因此作者推测 POP患者主韧带中成纤维细胞因 B3蛋白表达减少, 降低了对细胞进入分裂期的抑制作用, 因而使成纤维细胞的增殖能力增加, 而胶原合成及沉淀作用减少。这一研究也证明了 POP的发生可能与韧带成纤维细胞的功能改变有关。

另外, 力学牵拉会影响成纤维细胞的功能。Ewies等<sup>[31]</sup>研究证明, 力学牵拉会干扰成纤维细胞保持其细胞骨架结构的完整性。在力学牵拉下, 纤维会断裂呈团状, 或张力纤维减少甚至消失, 并且使用雌激素并不能逆转或保护细胞免受力学牵拉的影响, 但可增加成纤维细胞的增殖, 说明雌激素可能与组织愈合过程相关。

这些研究均表明, 成纤维细胞功能改变可能与 POP发生发展相关, 而力学牵拉会影响成纤维细胞保持其细胞骨架的完整性, 进而影响到韧带的完整

性, 最终导致 POP的发生。

## 雌激素与盆腔器官脱垂的发生

雌激素缺乏是 POP发病的危险因素之一。Moalli等<sup>[15]</sup>研究发现, 绝经后妇女进行雌激素替代治疗者的ATFP中I型胶原含量增高、I/II型胶原比例增加; 另一些研究也报道, 经过雌激素替代治疗后, I/II型胶原表达增高<sup>[9, 32-33]</sup>, 表明雌激素可增加盆底结缔组织胶原的更新。也有报道在绝经前期, 雌激素可以储存胶原<sup>[17]</sup>。Jackson等<sup>[20]</sup>发现雌激素与胶原的合成与分解均相关, 未成熟交联数量增加表明胶原合成增加, 但使用雌二醇组的I/II型胶原的比例并未改变。研究还发现, 使用雌二醇组的MMP-2和MMP-9表达均增加, 因而导致胶原总量下降。Zong等<sup>[34]</sup>从绝经前及绝经后POP妇女的盆筋膜腱弓取材培养成纤维细胞, 经过雌激素、孕激素、雌孕激素联合处理后, 检测成纤维细胞中MMP-1的变化, 结果发现单用雌二醇或雌二醇加孕激素治疗, 无活性的MMP-1酶原表达增加, 且联合使用的作用较单用雌二醇明显, 且绝经后较绝经前无活性的MMP-1增加明显。同时, 雌二醇与孕激素联合使用可以明显降低活化的MMP-1, 而单用雌二醇无变化。这一结果表明, 激素对于维持盆底结构的完整性具有重要的作用。但Li等<sup>[35]</sup>研究发现, 雌二醇对POP患者主韧带分离出的成纤维细胞具有抑制增殖的作用, 因此认为雌二醇可能通过抑制盆腔结缔组织成纤维细胞的密度而诱导POP发生。以上研究表明, 雌激素一方面可以促进胶原合成, 同时又可促进胶原分解, 其在胶原代谢中的作用以及与POP发生的关系仍不明确。

综上所述, POP的发生与胶原合成、分解及胶原类型及比例均相关, 且成纤维细胞本身功能的改变也可能是POP发生发展的诱因; 雌激素与POP的关系尚无定论, 其作用仍待进一步研究。深入研究胶原代谢与POP发生发展的关系, 对于POP病因的阐明、治疗及预防均有重要意义。

## 参 考 文 献

- [1] DeLancey JO. The anatomy of the pelvic floor [J]. Curr Opin Obstet Gynecol 1994; 6: 313-316.
- [2] Hendrix SL, Clark A, Nygaard I, et al. Pelvic organ prolapse in the Women's Health Initiative: gravity and gravidity [J]. Am J Obstet Gynecol 2002; 186: 1160-1166.
- [3] Ramachandran G, Kartha G. Structure of collagen [J]. Nature 1955; 176: 593-595.
- [4] Bailey AJ, Paul RG, Knott L. Mechanisms of maturation and ageing of collagen [J]. Mech Ageing Dev 1998; 106: 1-56.
- [5] Paul RG, Bailey AJ. Glycation of collagen: the basis of its central role in the late complications of ageing and diabetes [J]. Int J Biochem Cell Biol 1996; 28: 1297-1310.
- [6] Mott JD, Werb Z. Regulation of matrix biology by matrix metalloproteinases [J]. Curr Opin Cell Biol 2004; 16: 558-564.
- [7] Chen B, Wen Y, Wang H, et al. Differences in estrogen modulation of tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1 and matrix metalloproteinase-1 expression in cultured fibroblasts from continent and incontinent women [J]. Am J Obstet Gynecol 2003; 189: 59-65.
- [8] Gomez DF, Alonso DF, Yoshiji H, et al. Tissue inhibitors of metalloproteinases: structure, regulation and biological functions [J]. Eur J Cell Biol 1997; 74: 111-122.
- [9] Clark AI, Slayden OD, Hettrich K, et al. Estrogen increases collagen I and III mRNA expression in the pelvic support tissues of the rhesus macaque [J]. Am J Obstet Gynecol 2005; 192: 1523-1529.
- [10] Kremer EA, Chen Y, Suzuki K, et al. Hydroxyapatite induces autolytic degradation and inactivation of matrix metalloproteinase-1 and 3 [J]. J Bone Miner Res 1998; 13: 1890-1902.
- [11] Doillon CJ, Dunn MG, Bender F, et al. Collagen fiber formation in repair tissue: development of strength and toughness [J]. Coll Relat Res 1985; 5: 481-492.
- [12] Birk DE. Type V collagen: heterotypic type V collagen interactions in the regulation of fibril assembly [J]. Microsc 2001; 32: 223-237.
- [13] Birk DE, Fitch M, Babiarz JP, et al. Collagen fibrillogenesis in vitro: interaction of types I and V collagen regulates fibril diameter [J]. J Cell Sci 1990; 95 ( Pt 4): 649-657.
- [14] Niybizi C, Eyre DR. Structural characteristics of cross linking sites in type V collagen of bone. Chain specificities and heterotypic links to type I collagen [J]. Eur J Biochem 1994; 224: 943-950.
- [15] Moalli PA, Talarico LC, Sung VW, et al. Impact of meno-pause on collagen subtypes in the arcus tendineus fasciae pelvis [J]. Am J Obstet Gynecol 2004; 189: 620-627.
- [16] Gabriel B, Denschlag D, Gobel H, et al. Uterosacral ligament in women with or without pelvic organ prolapse [J].

- [16] Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct 2005; 16: 475-479.
- [17] Moalli PA, Shand SH, Zyczynski HM, et al. Remodeling of vaginal connective tissue in patients with prolapse [J]. Obstet Gynecol 2005; 106(5 Pt 1): 953-963.
- [18] Ewies AA, Al-Azzawi F, Thompson J. Changes in extracellular matrix proteins in the cardinal ligaments of postmenopausal women with or without prolapse: a computerized immunohistomorphometric analysis [J]. Hum Reprod 2003; 18: 2189-2195.
- [19] Knuuti E, Kauppi S, Kotila V, et al. Genitourinary prolapse and joint hypomobility are associated with altered type I and III collagen metabolism [J]. Arch Gynecol Obstet 2010; [2010 07 08]. <http://www.springerlink.com/content/yu23746566524025/>. DOI 10.1007/s00404-010-1518-x.
- [20] Jackson SR, Avery NC, Tarlton JE, et al. Changes in metabolism of collagen in genitourinary prolapse [J]. Lancet 1996; 347: 1658-1661.
- [21] Gabriel B, Watermann D, Hancke K, et al. Increased expression of matrix metalloproteinase 2 in uterosacral ligaments is associated with pelvic organ prolapse [J]. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct 2006; 17: 478-482.
- [22] Phillips CH, Anthony F, Benyon C, et al. Collagen metabolism in the uterosacral ligaments and vaginal skin of women with uterine prolapse [J]. Br J Obstet Gynaecol 2006; 113: 39-46.
- [23] Strinic T, Vulic M, Tomic S, et al. Matrix metalloproteinases-1, -2 expression in uterosacral ligaments from women with pelvic organ prolapse [J]. Maturitas 2009; 64: 132-135.
- [24] Chen HY, Lin WY, Chen YH, et al. Matrix metalloproteinase polymorphism and risk of pelvic organ prolapse in Taiwanese women [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 2010; 149: 222-224.
- [25] Yamauchi M, Woodley DT, Mechanic GL. Aging and cross-linking of skin collagen [J]. Biochem Biophys Res Commun 1988; 152: 898-903.
- [26] Kokcu A, Yank F, Cetinkaya M, et al. Histopathological evaluation of the connective tissue of the vaginal fascia and the uterine ligaments in women with and without pelvic relaxation [J]. Arch Gynecol Obstet 2002; 266: 75-78.
- [27] Makinen J, Soderstrom KO, Kiihonen P, et al. Histological changes in the vaginal connective tissue of patients with and without uterine prolapse [J]. Arch Gynecol 1986; 239: 17-20.
- [28] Makinen J, Kahari VM, Soderstrom KO, et al. Collagen synthesis in the vaginal connective tissue of patients with and without uterine prolapse [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1987; 24: 319-325.
- [29] Poncet S, Meyer S, Richard C, et al. The expression and function of the endothelin system in contractile properties of vaginal myofibroblasts of women with uterovaginal prolapse [J]. Am J Obstet Gynecol 2005; 192: 426-432.
- [30] Yamamoto M, Akazawa K, Aoyagi M, et al. Changes in biological characteristics during the cellular aging of ligament fibroblasts derived from patients with prolapsus uteri [J]. Mech Ageing Dev 2000; 115: 175-187.
- [31] Ewies AA, El-Shafie M, Li J, et al. Changes in transcription profile and cytoskeleton morphology in pelvic ligament fibroblasts in response to stretch—the effects of oestradiol and levomefoloxifene [J]. Mol Hum Reprod 2008; 14: 127-135.
- [32] Falconer C, Ekman-Odeberg G, Ulinsten U, et al. Changes in paraurethral connective tissue at menopause are counteracted by estrogen [J]. Maturitas 1996; 24: 197-204.
- [33] Rizk DE, Hassan HA, A Marzouqi AH, et al. Combined estrogen and ghrelin administration restores number of blood vessels and collagen type I/III ratio in the urethral and anal canal submucosa of ovariectomized rats [J]. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct 2008; 19: 547-552.
- [34] Zong WJ, Zyczynski HM, Meyn LA, et al. Regulation of MMP-1 by sex steroid hormones in fibroblasts derived from the female pelvic floor [J]. Am J Obstet Gynecol 2007; 196: 349-354.
- [35] Liu YM, Choy KW, Lui WT, et al. 17 beta-estradiol suppresses proliferation of fibroblasts derived from cardinal ligaments in patients with or without pelvic organ prolapse [J]. Hum Reprod 2006; 21: 303-308.

(收稿日期: 2010-07-07)