

- Natl Acad Sci U S A, 2004, 101(51):17801-17806.
- [9] Hibuse T, Maeda N, Funahashi T, et al. Aquaporin 7 deficiency is associated with development of obesity through activation of adipose glycerol kinase [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2005, 102 (31): 10993-10998.
- [10] Shaibi GO, Goran MI. Examining metabolic syndrome definitions in overweight Hispanic youth: a focus on insulin resistance [J]. J Pediatr, 2008, 152(2):171-176.
- [11] Carbery JM, Gorelick-Feldman DA, Kozono D, et al. Aquaglyceroporin AQP9: solute permeation and metabolic control of expression in liver [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2003, 100(5):2945-2950.
- [12] Caperna TJ, Shannon AE, Richards MP, et al. Identification and characterization of aquaporin-9 (AQP9) in porcine hepatic tissue and hepatocytes in monolayer culture [J]. Domesti Anim Endocrinol, 2007, 32(4):273-286.
- [13] Li C, Hirooka Y, Honda R, et al. Distribution of aquaporin-9 in the rat: an immunohistochemical study [J]. Int J Tissue React, 2005, 27(2):51-58.
- [14] Hatakeyama S, Yoshida Y, Tani T, et al. Cloning of a new aquaporin (AQP10) abundantly expressed in duodenum and jejunum [J]. Biochem Biophys Res Commun, 2001, 287(4):814-819.
- [15] Ishibashi K, Morinaga T, Kuwahara M, et al. Cloning and identification of a new member of water channel (AQP10) as an aquaglyceroporin [J]. Biochim Biophys Acta, 2002, 1576(3):335-340.
- [16] Rojek AM, Skowronski MT, Füchtbauer EM, et al. Defective glycerol metabolism in aquaporin 9 (AQP9) knockout mice [J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2007, 104(9):3609-3614.
- [17] Ma T, Hara M, Sougrat R, et al. Impaired stratum Corneum hydration in mice lacking epidermal water channel aquaporin-3 [J]. Biol Chem, 2002, 277(19):17147-17153.
- [18] Boury-Jamot M, Sougrat R, Tailhardat M, et al. Expression and function of aquaporins in human skin: Is aquaporin-3 just a glycerol transporter? [J]. Biochim Biophys Acta, 2006, 1758(8): 1034-1042.
- [19] Hara-Chikuma M, Verkman AS. Prevention of skin tumorigenesis and impairment of epidermal cell proliferation by targeted aquaporin-3 gene disruption [J]. Mol Cell Biol, 2008, 28(1):326-332.
- [20] Barcroft LC, Offenbergh H, Thomsen P, et al. Aquaporin proteins in murine trophoblast mediate transepithelial water movements during cavitation [J]. Dev Biol, 2003, 256(2):342-354.

胶原蛋白与盆底功能障碍性疾病的研究进展

上海交通大学医学院附属仁济医院(200001) 严 斌综述 马庆良 汪希鹏审校

摘 要 女性盆底功能障碍性疾病(PFD)主要包括盆腔器官脱垂(POP)及压力性尿失禁(SUI),在中老年妇女中发病率达到 40%。近年研究发现,胶原蛋白作为盆底支持组织细胞外基质的主要成分,在维持盆底结缔组织的弹性和韧性中起着重要作用。其含量、比例、形态结构及其代谢异常均会减弱盆底结缔组织及尿道周围组织的支持力,使盆底组织松弛发生器官脱垂,吊床结构不能充分挤压尿道导致 SUI,因此胶原蛋白的代谢异常与 PFD 密切相关。就盆底结缔组织中胶原状态在女性 PFD 发病机制中的研究做一综述。

关键词 胶原蛋白 赖氨酰氧化酶 基质金属蛋白酶 核心蛋白聚糖 转化生长因子 雌激素

女性盆底是由封闭骨盆出口的多层肌肉和筋膜组成的,有尿道、阴道和直肠贯穿其中。盆底肌肉群、筋膜、韧带及其神经构成了复杂的盆底支持系统,其互相作用和支持,承托并保持子宫、膀胱和直肠等盆腔脏器于正常位置。胶原蛋白则是韧带和筋膜这些支持结构的主要成分,对维持盆底支持组织的弹性和韧性起重要作用,研究表明,胶原含量减少导致韧带、筋膜等解剖结构张力降低,导致支持结构的松弛,最终导致盆底功能障碍性疾病(pelvic floor dysfunction, PFD)的发生。Chen 等^[1]发现压力性尿失禁(stress urinary incontinence, SUI)患者阴道筋膜总胶原蛋白含量减少 60%;Wong 等^[2]发现, PFD 患者子宫颈总胶原蛋白含量减少 34%。

胶原的组成结构及生化功能

一、胶原的组成结构、类型及生化功能

胶原蛋白简称为胶原,是一组由多种糖蛋白分子组成的大家族,是构成细胞外基质(ECM)的结构蛋白质。由细胞分泌的胶原蛋白约占人体蛋白质总

量的 30%以上,参与维持组织结构的完整性。胶原蛋白是由 3 条 α 多肽链构成的三股螺旋结构,每条 α 肽链由 600~1 000 个氨基酸组成,其独特的三重螺旋结构中氨基酸的组成对胶原蛋白分子具有稳定作用。胶原分子内和分子间存在 3 种交联形式:醇醛缩合交联、醛胺缩合交联和醛醇组氨酸交联。这 3 种交联把胶原的肽链牢固地接起来,使胶原具有很高的抗张强度。

到目前,至少发现了三十余种胶原蛋白链的编码基因,形成 21 种胶原蛋白分子。不同的胶原蛋白有不同的化学结构及免疫学特性,其中 I 型、II 型和 III 型胶原在组织含量最丰富,约占体内总胶原蛋白的 80%~90%,I 型胶原直径较粗,有很高的抗张强度,起支持作用;III 型胶原直径较细,与弹性有关。膀胱和尿道的韧带和盆底筋膜主要是由 I 和 III 型胶原组成。此外,胶原蛋白还有止血、免疫、机械力传递等功能。

二、赖氨酰氧化酶(lysyl oxidase, LOX)与胶原结构的关系

收稿日期:2007-11-22 修回日期:2008-08-23

LOX 是铜依赖性的单胺氧化酶, 是胶原纤维发育成熟和保持内环境稳态的关键酶, 能影响局部组织中胶原蛋白的生成、结构及功能, LOX 可以催化胶原和弹性纤维中赖氨酸残基氧化成 ϵ -醛基赖氨酸, 后 ϵ -醛基赖氨酸自发凝聚成高度稳定的交联结构, 提供胶原和弹性纤维强大的机械强度, 增加 ECM 的稳定性。Kobak 等^[3]研究发现, 盆腔器官脱垂 (pelvic organ prolapse, POP) 妇女宫颈韧带 LOX mRNA 的水平下降, 胶原和弹性纤维发育不成熟, 易于断裂, 导致盆底组织支持作用减弱。Giampuzzi 等^[4]研究还指出, LOX 能够特异地刺激人 III 型胶原启动子的转录活性, 使其活性增加 12 倍, 这也证明了 LOX 与胶原纤维存在协同关系。

胶原纤维是由原胶原蛋白分子组成, 由于原胶原蛋白分子中含有丰富的赖氨酸残基, 因此胶原纤维可在 LOX 的作用下形成共价交联, 此交联结构将胶原纤维紧密地连接起来, 使其不溶于水, 同时具有强大的弹性与韧性, 并能抵抗胶原酶的水解, 因此 LOX 是胶原纤维通过共价交联取得稳定性和发育成熟的关键酶。Keane 等研究发现, 绝经前未经产的 SUI 妇女胶原蛋白的交联结构减少; Kushner 等^[5]发现, SUI 患者溶胶原的活性增强, 且增强的溶胶原主要发生在交联不稳定的胶原。

激素是调节 LOX 的因素之一, 从而影响器官复旧的进程和盆底支持组织的力量。Liu 等^[6]报道, 野生型雌鼠宫颈上 LOX 类似物 1 (lysyl oxidase-like 1, LOXL1) mRNA 的表达在围生期下降到基线水平的 20%, 产后 6 d 恢复到基线水平。同时发现, LOXL1 基因敲除的小鼠分娩后出现 POP 的发病率比野生型小鼠增高; 尿动力学检查发现 LOXL1 基因敲除的小鼠排尿功能异常, 24 h 内排尿的次数增多, 每次排尿量是正常的 1/10; 组织学检查发现尿道旁结缔组织中胶原、弹性纤维数目减少, 排列不规则。免疫染色显示, 尿道平滑肌层细胞数目下降, 排列紊乱。说明 LOXL1 基因缺陷阻断分娩后的生殖道组织中胶原、弹性纤维的修复过程, 无法生成足够的胶原和弹性纤维补充, 从而导致盆底支持组织薄弱、POP 和下泌尿道功能障碍。Drewes 等^[7]发现, 小鼠孕早期阴道组织 LOX 的表达下降 10%~12.5%; 临产和产后 12~36 h, 阴道组织 LOX mRNA 表达显著上升, 并伴随着阴道壁基质的重塑。同时发现, 卵巢切除组小鼠阴道壁上 LOX 表达比非妊娠组下降 40%, 雌二醇治疗会导致 LOX mRNA 的表达增加, 而孕激素却抑制雌激素诱导的 LOX mRNA 表达的增加, 说明雌激素

可能通过调节 LOX 转录物的增加而调节胶原和弹性纤维的交联, 妊娠期高水平的孕激素抑制作用和绝经后低水平的雌激素作用都可能导致 ECM 的胶原和弹性纤维的形成下降。

胶原蛋白各型含量的变化与 PFD 的关系

多数研究表明, 盆底结缔组织中总胶原蛋白含量下降, 使韧带、筋膜等支持结构松弛, 最终导致 PFD 的发生。Chen 等^[1]发现, SUI 患者阴道筋膜总胶原蛋白含量减少 60%, Wong 等^[2]发现, PFD 患者子宫颈总胶原蛋白含量减少 34%。Skorupski 等^[8]发现, 在同一年龄组脱垂患者中 30% 胶原减少。Soderberg 等^[9]也报道, 年龄 52 岁以下的 POP 患者与同龄对照组相比, 尿道旁韧带中的胶原减少 30%。

2000 年 Liapis 等报道, 53% SUI 患者耻骨宫颈筋膜 I 型胶原蛋白含量明显减少, 而对照组仅 6% 有类似表现。随后 Liapis 等又报道, SUI 患者阴道筋膜和宫颈韧带中的 III 型胶原蛋白含量也明显减少, 分别减少 50% 和 47%。Lin 等^[10]发现, 脱垂患者阴道前壁 III 型胶原减少。Goepel 等^[11]报道 POP 合并 SUI 患者的尿道周围组织中 I 型、III 型胶原蛋白含量均比单纯 POP 患者明显减少。但是, Cor 等^[12]发现, 在严格控制年龄和绝经状态等影响因素后, SUI 组与对照组之间 I 型和 III 型胶原含量并无明显差异。Ewies 等^[13]报道, I 型胶原含量与脱垂无关, 但同时发现 III 型胶原增高与脱垂存在直接相关, 这些与以上的结果不符。Bakas 等^[14]的研究能够说明问题, 对 37 例 POP 合并 SUI 妇女和 26 例单纯 POP 不伴 SUI 妇女宫颈耻骨筋膜 I 型和 III 型胶原的比较表明, POP 合并 SUI 组 I 和 III 型胶原含量均显著下降, 说明 I 和 III 型胶原含量减少可能在 SUI 发病中发挥着更重要的作用, 对于 POP 影响较小, 或者 SUI 的发生对于 I 及 III 型胶原的减少更加敏感。还有学者认为, 盆底结缔组织各型胶原的比值发生变化, 未产妇 SUI 患者耻骨阴道筋膜中 I/III 型胶原蛋白比例下降, Moalli 等^[15]报道, 脱垂患者盆腔筋膜腱弓的 I 型胶原减少, I/(III+V) 型比值下降, 使其弹力受损, 易导致阴道前壁脱垂。

胶原代谢与 PFD 的关系

胶原代谢包括胶原的合成及降解。胶原蛋白主要由成纤维细胞合成和分泌, 再经过羟基化、糖基化等修饰后形成; 其降解则通过胶原酶实现, 胶原酶广泛分布在组织和血液中, 通常以无活性形式存在, 正常情况下, 体内胶原酶的活化和抑制保持相对平衡, 对胶原的转化率起重要作用。

一、胶原的分解代谢

1. 基质金属蛋白酶类(MMPs)及其抑制剂(TIMPs)

与胶原代谢 MMPs 是一组锌离子依赖性内肽酶, 现已发现 28 种, 是降解 ECM 中的蛋白酶, 其中 MMP-1 主要降解 I~III 型胶原。胶原酶还可在创伤或分娩后被活化, 也可被一些蛋白酶如: 纤溶酶、激肽释放酶等激活。结缔组织中可合成胶原酶抑制剂, 如 TIMP, TIMP 是一种锌离子螯合剂, 分子质量为 28 ku, TIMPs 是 MMPs 的生理性抑制物, 与 MMPs 以 1:1 的克分子比形成 MMP-TIMP 复合体, 从而抑制 MMPs 的活性。其中 TIMP-1 主要与 MMP-1 和 MMP-3 结合, 抑制其对 I 型、III 型胶原的降解。正常情况下 MMPs 与 TIMPs 在体内保持相对平衡状态, 如果此平衡被破坏, 结缔组织就会发生病理改变。Chen 等^[16] 研究报道, SUI 妇女阴道组织 MMP-1 mRNA 表达增加, TIMP-1 mRNA 表达下降, MMP-1 活性较正常高 4 倍。2003 年 Chen 等^[17] 又分别从 5 例 SUI 患者和 5 例正常妇女中取盆底韧带和尿道周围阴道组织, 利用基因芯片技术研究调节胶原代谢的基因表达, 提示 SUI 组的 MMP-1 表达上调, TIMP-2 表达下降。

2. 核心蛋白聚糖(decorin, DCN)、转化生长因子 β (TGF- β) 与胶原代谢 DCN 是一种小分子硫酸软骨素类蛋白聚糖, 在人体内分布非常广泛, 但主要分布于胶原蛋白丰富的组织。DCN 通过其核心蛋白与胶原的相互作用调节胶原纤维的生成速度, 影响胶原纤维的形成和结构。DCN 能与胶原 I, II, III, V, VI 和 XII 作用, 但与 I 型胶原的关系似乎更为密切。有研究发现, DCN 可减少局部组织中 I 和 III 型胶原蛋白含量以及 I 和 III 型胶原蛋白构成比中 III 型胶原蛋白的相对含量, 如 Mietz 等应用酶联免疫吸附沉淀法 (ELISA) 在体外培养 Tenon 囊纤维原细胞中加入 100 μ g/mL 的 DCN, 发现 DCN 能减少 50% 的 I 型胶原蛋白、80% 的 III 型胶原蛋白含量。Nakamura 等发现, 在兔子韧带的损伤修复过程中, 若抑制 DCN 的基因表达, 可促进组织胶原蛋白合成。2003 年 Chen 等^[17] 利用基因芯片技术研究发现, PFD 患者阴道筋膜组织 DCN 的基因表达水平增加, 是对照组的 1.7 倍。

TGF- β 是一组具有多种功能的蛋白多肽, 是 ECM 的一类生物活性分子, 能刺激细胞及 ECM 中大多数胶原基因 mRNA 水平的提高或蛋白产物的增加, 是与胶原代谢关系最为密切的细胞因子。TGF- β 能够刺激细胞中胶原 mRNA 水平的提高, 同时抑制 MMPs 的分泌和刺激 TIMPs 的表达, 抑制胶原等 ECM 的降解。Klein 等^[18] 发现, 在兔腱鞘、腱外

膜、腱内膜细胞培养中, TGF- β 1, β 2 和 β 3 均可使肌腱中的 I 和 III 型胶原明显增加。

还有一些因素可影响胶原的降解速度, 如糖皮质激素可诱导胶原酶的合成; 雌二醇和孕酮可抑制子宫胶原的降解; 甲状腺激素可提高骨骺端胶原酶的活性等。最近 Lin 等^[19] 实验报道, 在尿失禁组的小鼠中发现一些存在于 TGF 细胞信号通路 (Smad2)、胶原降解 (MMP-13) 以及平滑肌萎缩 (G 蛋白调解信号肽 2, Rgs2) 中的相应基因, 其表达相对于对照组小鼠明显增高, 认为泌尿生殖道组织中一些基因的表达对于组织炎症、胶原的降解以及平滑肌的萎缩起到正向调解的作用。

二、胶原的合成代谢

通过体外培养证明, SUI 患者纤维母细胞合成胶原的能力较正常下降 30%。另有报道表明, POP 妇女主韧带纤维母细胞中 p35 基因转录产物和 P35 蛋白均减少 50%, 对于血浆有丝分裂原, 特别是血小板源性生长因子 (PDGF) 反应性增高, 导致在整个体外生长期细胞增生扩散活性升高。故认为由于细胞不能进入静止期, 可能导致了 ECM 包括胶原蛋白、弹性蛋白合成和沉积的减少。

三、胶原代谢与胶原含量减少的关系

Bakas 等^[14] 报道, SUI 患者耻骨宫颈筋膜 I 型、III 型胶原蛋白含量均明显减少, 而 I 型、III 型前胶原基因表达量并未发生明显改变, 故考虑盆底组织胶原含量减少可能是前胶原不能正常转化为胶原, 或者是胶原酶活性增强或胶原酶含量高导致胶原降解增多所致。最近 Chen 等^[20] 和 Kushner 等^[5] 报道, SUI 患者盆底筋膜胶原蛋白合成速度与对照组没有差异, 胶原含量减少不是由于其合成减少引起, 而是胶原降解增多所致, 但这些研究没有对胶原基因转录水平进行研究。目前中国有学者用 TaqmanMGB 实时荧光定量 PCR 技术对绝经前 SUI 患者阴道筋膜 I 型胶原 α 1 多肽 mRNA 表达水平进行定量分析, 发现 SUI 患者 I 型胶原合成没有改变, 故认为绝经前 SUI 患者胶原减少与合成无关, 可能是胶原分解加速所致。

四、雌激素与胶原代谢的关系

绝经后妇女的 SUI 和 POP 发生率明显增高, 提示 SUI 及 POP 的发生与雌激素水平下降有关。但与临床治疗结局相反, 在 2001 年, Grady 等对 1 525 例绝经后 SUI 和急迫性尿失禁妇女进行了 4 年前瞻性、随机、双盲的激素替代疗法 (HRT) 治疗。结果发现, 应用 HRT 对 SUI 的效果不如安慰剂。且同年 Samuelsson 等的研究结果提示, 绝经后应用 HRT 妇

女患 SUI 的危险性是未应用 HRT 妇女的 1.9 倍。以下研究也许可说明问题, 1999 年 Jackson 等就发现雌激素治疗 6 个月会使 SUI 患者尿道周围组织胶原蛋白的合成和降解速度都加速, 但后者的速度超过前者, 故组织总胶原蛋白含量减少。胶原的交联结构有增加, 但组织的弹性可能并未减弱, 建议进一步长期观察其胶原含量和组织弹性的改变。Chen 等^[16]研究发现, SUI 妇女的尿道周围组织取得的纤维母细胞, 在加入不同浓度雌二醇(0~1 830 pmol/L)的培养液进行体外培养时, SUI 组 TIMP-1 含量降低; 而对照组随雌二醇浓度增加, 纤维母细胞 TIMP-1 表达显著增加, SUI 组则未发现明显的剂量效应关系。这表明, 正常妇女的雌激素可以通过增加纤维母细胞 TIMP-1 的分泌而抑制胶原降解, 但 SUI 组纤维母细胞失去了对雌激素的这一反应, 导致胶原降解增加, 这与 SUI 患者组织中雌激素受体(ER)下降有关。因此认为, 老年妇女 SUI 的发生, 不仅是因为其雌激素水平的下降, 更重要原因可能是相关组织中 ER 的缺乏。

总之, 胶原蛋白含量、结构和代谢的改变在 PFD 的发生中起着重要的作用, 但其含量减少以及降解增强的确切机制仍不明。此外, 盆底支持组织中胶原蛋白含量减少, 是否可以通过增加局部胶原含量而改善其含量和弹性, 雌激素治疗是否对 SUI 有效等均需进一步探讨。相信深入研究胶原蛋白改变及其影响因素, 对阐明 PFD 发病机制, 寻找到新的治疗方案有重要意义。

参 考 文 献

- [1] Chen BH, Wen Y, Li H, et al. Collagen metabolism and turnover in women with stress urinary incontinence and pelvic prolapse [J]. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct, 2002, 13(2): 80-87.
- [2] Wong MY, Harmanli OH, Agar M, et al. Collagen content of nonsupport tissue in pelvic organ prolapse and stress urinary incontinence [J]. Am J Obstet Gynecol, 2003, 189(6): 1597-1599.
- [3] Kobak W, Lu J, Hardart A, et al. Expression of lysyl oxidase and transforming growth factor beta 2 in women with severe pelvic organ prolapse [J]. J Reprod Med, 2005, 50(11): 827-831.
- [4] Giampuzzi M, Botti G, Di DuCa M, et al. Lysyl oxidase activates the transcription activity of human collagen III promoter. Possible involvement of Ku antigen [J]. J Biol Chem, 2000, 275(46): 36341-36349.
- [5] Kushner L, Mathrubutham M, Burney T, et al. Excretion of collagen derived peptides is increased in women with stress urinary incontinence [J]. NeuroUrol Urodyn, 2004, 23(3): 198-203.
- [6] Liu X, Zhao Y, Pawlyk B, et al. Failure of elastic fiber homeostasis leads to pelvic floor disorders [J]. Am J Pathol, 2006, 168(2): 519-528.
- [7] Drewes PG, Yanagisawa H, Starcher B, et al. Pelvic organ prolapse in fibulin-5 knockout mice: pregnancy-induced changes in elastic fiber homeostasis in mouse vagina [J]. Am J Pathol, 2007, 170(2): 578-589.
- [8] Skorupski P, Rechberger T, Postawski K, et al. Is diminished pubocervical fascia collagen content a risk factor for failure of surgical management of genuine stress urinary incontinence in women? [J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2002, 102(2): 195-198.
- [9] Soderberg MW, Falconer C, Bystrom B, et al. Young women with genital prolapse have a low collagen concentration [J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2004, 83(12): 1193-1198.
- [10] Lin SY, Tee YT, Ng SC, et al. Changes in the extracellular matrix in the anterior vagina of women with or without prolapse [J]. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct, 2007, 18(1): 43-48.
- [11] Goepel C, Hefler L, Methfessel HD, et al. Periurethral connective tissue status of postmenopausal women with genital prolapse with and without stress incontinence [J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2003, 82(7): 659-664.
- [12] Cor A, Barbic M, Kralj B. Differences in the quantity of elastic fibres and collagen type I and type III in endopelvic fascia between women with stress urinary incontinence and controls [J]. Urol Res, 2003, 31(2): 61-65.
- [13] Ewies AA, Al-Azzawi F, Thompson J. Changes in extracellular matrix proteins in the cardinal ligaments of post-menopausal women with or without prolapse: a computerized immunohistomorphometric analysis [J]. Hum Reprod, 2003, 18(10): 2189-2195.
- [14] Bakas PG, Liapis AZ, Zervolea L, et al. mRNA assessment for procollagen production in women with genuine stress urinary incontinence [J]. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct, 2004, 15(6): 429-31.
- [15] Moalli PA, Talarico LC, Sung VW, et al. Impact of menopause on collagen subtypes in the arcus tendineous fascia pelvis [J]. Am J Obstet Gynecol, 2004, 190(3): 620-627.
- [16] 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(1): 59-65.
- [17] Chen B, Wen Y, Zhang Z, et al. Menstrual phase-dependent gene expression differences in periurethral vaginal tissue from women with stress incontinence [J]. Am J Obstet Gynecol, 2003, 189(1): 89-97.
- [18] Klein MB, Pham H, Yalamanchi N, et al. Flexor tendon wound healing in vitro: the effect of lactate on tendon cell proliferation and collagen production [J]. J Hand Surg, 2002, 26(5): 847-854.
- [19] Lin G, Shindel AW, Banie L, et al. Molecular mechanisms related to parturition-induced stress urinary incontinence [J]. Eur Urol, 2008, Mar 18. [Epub ahead of print]
- [20] Chen Y, Desautel M, Anderson A, et al. Collagen synthesis is not altered in women with stress urinary incontinence [J]. J Urol, 2005, 174(4): 1349.