

Fibrillin-1、Fibulin-5 及 LOXL-1 在盆底器官脱垂患者阴道前壁组织中的表达及意义

王小花¹, 惠 慧², 俞 岩¹, 王 茹¹

(1. 海南省妇幼保健院妇科, 海口 570000; 2. 海南省中医院心内科, 海口 570203)

【摘要】目的:探讨原纤维蛋白-1(Fibrillin-1)、纤维蛋白-5(Fibulin-5)及类赖氨酰氧化酶-1(lysyl-oxidase-1, LOXL-1)在盆底器官脱垂(pelvic organ prolapse, POP)患者阴道前壁组织中的表达及意义。**方法:**选取 2018 年 1 月至 2019 年 2 月在海南省妇幼保健院手术治疗的盆底器官脱垂患者 108 例作为观察组, 其中 POP-Q II 度患者 67 例, POP-Q III 度患者 41 例; 同时选取因宫颈上皮内瘤变或妇科良性病变行子宫全切除术患者 92 例作为对照组。术中均取阴道前壁组织, 采用免疫组化法检测组织 Fibrillin-1、Fibulin-5、LOXL-1 蛋白表达情况, RT-PCR 定量检测 Fibrillin-1、Fibulin-5、LOXL-1 mRNA 在组织标本中的表达水平, 并进行对比分析。同时分析盆底器官脱垂患者阴道前壁组织中 Fibrillin-1、Fibulin-5、LOXL-1 表达的关系。**结果:**观察组阴道组织 Fibrillin-1、Fibulin-5、LOXL-1 蛋白阳性表达率及 mRNA 的相对表达量均明显低于对照组, 经卡方检验及 *t* 检验, 差异均有统计学意义(均 $P=0.000$); POP-Q II 度患者阴道前壁组织 Fibrillin-1、Fibulin-5、LOXL-1 蛋白阳性表达率及 mRNA 的相对表达量均高于 POP-Q III 度患者, 经卡方检验及 *t* 检验, 差异均有统计学意义($P=0.031, P=0.017, P=0.008, P=0.000, P=0.000, P=0.013$)。POP 患者阴道前壁组织 Fibrillin-1 与 Fibulin-5、Fibrillin-1 与 LOXL-1、Fibulin-5 与 LOXL-1 蛋白表达及 mRNA 的相对表达量经 Spearman 秩相关及 Pearson 相关分析均呈显著正相关(均 $P=0.000$)。**结论:**盆底器官脱垂患者阴道组织 Fibrillin-1、Fibulin-5 及 LOXL-1 表达降低, 且均与脱垂程度密切相关, 三者间通过交联作用而呈显著相关性。

【关键词】盆底器官脱垂; 原纤维蛋白-1; 纤维蛋白-5; 类赖氨酰氧化酶-1; 阴道组织

【中图分类号】R711.21

【文献标志码】A

【收稿日期】2019-12-08

Expression and significance of Fibrillin-1, Fibulin-5 and lysyl-oxidase-1 on the anterior vaginal wall in patients with pelvic floor organ prolapse

Wang Xiaohua¹, Hui Hui², Yu Yan¹, Wang Ru¹

(1. Department of Gynecology, Hainan Women and Children's Medical Center; 2. Department of Cardiology, Traditional Chinese Medicine of Hainan Province)

【Abstract】Objective: To investigate the expression and significance of Fibrillin-1, Fibulin-5 and lysyl-oxidase-1 (LOXL-1) on the anterior vaginal wall in patients with pelvic floor organ prolapse. **Methods:** A total of 108 patients with pelvic floor organ prolapse who underwent surgery in our hospital from January 2018 to February 2019 were selected as the observation group, including 67 patients with POP-Q of II degree and 41 patients with POP-Q of III degree. At the same time, 92 patients with cervical intraepithelial neoplasia or gynecological benign lesions who underwent total hysterectomy were selected as the control group. The tissue of anterior vaginal wall was taken. The expression of Fibrillin-1, Fibulin-5 and LOXL-1 was detected by immunohistochemistry; the expression level of Fibrillin-1, Fibulin-5 and LOXL-1 mRNA in the tissue samples were quantitatively measured by RT-PCR, and then were compared and analyzed. Meanwhile, the relationship of Fibrillin-1, Fibulin-5 and LOXL-1 was analyzed. **Results:** The positive expression rate of Fibrillin-1, Fibulin-5 and LOXL-1 in the observation group was significantly lower than that in the control group, and the

difference had statistical significance according to chi-square test and *t* test (all $P=0.000$). The positive expression rate of Fibrillin-1, Fibulin-5 and LOXL-1 protein and the relative expression of mRNA in patients with POP-Q of II degree were higher than those in patients with POP-Q of III degree, and the difference had statistical significance by chi-square test and *t* test

作者介绍:王小花, Email: hygdahai@163.com,

研究方向: 妇科。

基金项目: 海南省卫生厅重点科研课题资助项目 (编号: 琼卫 2016 重点-32091)。

优先出版: <http://kns.cnki.net/kcms/detail/50.1046.R.20200409.1505.012.html>

(2020-04-10)

($P=0.031, P=0.017, P=0.008, P=0.000, P=0.000, P=0.013$, respectively). The expression of Fibrillin-1 and Fibulin-5, Fibrillin-1 and LOXL-1, and Fibulin-5 and LOXL-1, and relative mRNA expression in the anterior vaginal wall of POP patients were significantly positively correlated according to Spearman rank correlation and Pearson correlation (all $P=0.000$). **Conclusion:** The expression of Fibrillin-1, Fibulin-5 and LOXL-1 in vaginal tissues of patients with pelvic floor organ prolapse is decreased, which is closely related to the degree of prolapse, and the correlation among them is significant through the cross linking.

[Key words] pelvic floor organ prolapse; Fibrillin-1; Fibulin-5; lysyl-oxidase-1; vaginal tissue

女性盆底器官脱垂(pelvic organ prolapse, POP)是一种由于盆底支持结构的功能障碍而引发的疾病,主要包括膀胱、子宫、阴道、大小肠等脏器^[1]。POP的发生具有机制不明确、过程复杂的特点。一般来说,盆底功能障碍的诱发因素包括妊娠、分娩损伤、腹压长期升高、肥胖、药物、雌激素缺乏、盆底手术和神经损伤^[2]。骨盆底弹性纤维结构异常及力量薄弱是其主要发病机制。弹性纤维被认为是结缔组织必不可少的组成部分,可增加组织的弹性,提高组织可逆的变形性,以保持组织结构完整和良好的功能。弹性蛋白是弹性纤维组成中的核心蛋白质,其成分及代谢异常被认为可能是 POP 的发病机制之一。原纤维蛋白-1(Fibrillin-1)是弹性蛋白形成的支架,在弹性蛋白的形成中起着至关重要的作用^[3]。纤维蛋白-5(Fibulin-5)主要参与骨盆组织弹性纤维的聚合,其表达紊乱及盆底组织中弹性纤维数量减少与功能减退可能是 POP 的病因学基础^[4]。而类赖氨酰氧化酶-1(lysyl-oxidase-1, LOXL-1)具有促进组织中胶原纤维与弹性纤维成熟及维持机体内环境稳定的作用,可能与 POP 发病密切相关。本研究选取 2018 年 1 月至 2019 年 2 月在海南省妇幼保健院治疗的 POP 患者 108 例,探讨 POP 患者阴道前壁组织 Fibrillin-1、Fibulin-5、LOXL-1 表达的变化及意义,以期对 POP 的临床防治提供新的依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料

选取 2018 年 1 月至 2019 年 2 月在海南省妇幼保健院进行手术治疗的 POP 患者 108 例作为观察组,纳入标准:①符合盆腔器官脱垂定量分度法(POP-Q)中的Ⅱ~Ⅲ度;②经本院伦理委员会批准;③患者及家属知情同意。排除标准:①近 3 个月内服用过激素类药物;②有慢性盆腔炎、恶性肿瘤、子宫内膜异位症、先天性结缔组织病。其中 POP-Q Ⅱ

度患者 67 例,POP-Q Ⅲ度患者 41 例。同时选取因宫颈上皮内瘤变或妇科良性病变行子宫全切术患者 92 例作为对照组,2 组患者在年龄、产次等资料方面,差异无统计学意义($P>0.05$),具有可比性(表 1)。

表 1 2 组患者一般资料比较($\bar{x} \pm s; n$)

组别	年龄 /岁	产次	绝经	体质指数 /($\text{kg} \cdot \text{m}^{-2}$)
观察组($n=108$)	56.02 ± 8.39	1.72 ± 0.59	85	26.18 ± 1.92
对照组($n=92$)	55.05 ± 9.01	1.63 ± 0.65	71	26.02 ± 2.01
t/χ^2 值	0.788	1.026	0.068	0.575
P 值	0.432	0.306	0.759	0.566

1.2 方法

1.2.1 标本采集及处理 术中均取未经钳夹的阴道前壁组织约 $1 \text{ cm} \times 1 \text{ cm}$ 大小,将组织标本均分成 2 部分,一部分即刻放入 EP 管内进行液氮冻存,然后 -70°C 冰箱保存;另一部分放入 10% 福尔马林中进行固定,时间不少于 24 h。

1.2.2 免疫组化法检测蛋白表达 将 10% 福尔马林溶液中固定组织制作成玻片,其制作步骤按常规脱水、浸蜡、组织包埋、切片(选择形态相对完好的 3 张)、烤片,取出并常温冷却后置入玻片盒保存。用免疫组化法对阴道壁组织中的 Fibrillin-1、Fibulin-5、LOXL-1 蛋白进行定性、定位检测。步骤如下:①将之前备好的切片依次置于二甲苯 I、二甲苯 II 各 10 min,然后再依次置入无水乙醇、95%乙醇、75%乙醇、50%乙醇中各 5 min,然后用 PBS 缓冲液重复浸泡 3 次,5 min/次。②将切片置入抗原修复液并在微波炉中高火维持 3 min,待切片出现气泡后改为小火维持 18 min,然后取出切片降至室温后,用 PBS 缓冲液重复浸泡 3 次,5 min/次。③尽可能甩去缓冲液,并用纸巾擦去残余缓冲液,然后将切片置入保湿盒,滴加 3% 双氧水使组织完全浸入其中并将盒盖盖好,置于 20°C 恒温箱孵育 40 min。然后取出保湿盒,用 PBS 缓冲液重复浸泡 3 次,5 min/次。④尽可能甩去缓冲液,并用纸巾吸除残余缓冲液,然后将切片置入保湿盒,滴加山羊血清封闭液使组织完全浸入其中,在 37°C 恒温箱内孵育 40 min。⑤取出保湿盒并将切片上液体尽可能甩去,用纸巾擦去残留液体,将 3 张切片标记编号为 F-1、F-5、L-1 分别滴加一滴 Fibrillin-1 鼠抗人单克隆抗体、Fibulin-5 兔抗人多克隆抗体、LOXL-1

兔抗人多克隆抗体,置入 37℃ 恒温箱孵育 40 min,4℃ 冰箱保存。⑥次日晨取出保湿盒置入 37℃ 恒温箱孵育 60 min,然后用 PBS 缓冲液重复浸泡切片 3 次,5 min/次。⑦滴加二抗工作液并置入 37℃ 恒温箱孵育 40 min,然后用 PBS 缓冲液重复浸泡切片 3 次,5 min/次。⑧滴加辣根过氧化物酶标记的链霉卵白素,置入 37℃ 恒温箱孵育 40 min,然后用 PBS 缓冲液重复浸泡切片 3 次,5 min/次。⑨然后常规行 DAB 显色,苏木素复染及 1% 盐酸乙醇分化,水冲洗 10 min,用酒精脱水、透明,封片,并在显微镜下观察染色情况、读片。读片评分标准:①根据着色强度:0 分为无色,1 分为淡黄色,2 分为棕黄色,3 分为褐色、黑色;②根据阳性细胞比例:阳性细胞数目占比 $\leq 10\%$ 计 1 分,阳性细胞占比 11%~50%计 2 分,阳性细胞数占比 51%~75%计 3 分,阳性细胞数占比 $>75\%$ 计 4 分。2 种积分相乘总分 <3 分视为阴性, ≥ 3 分视为阳性。“-”表达:总分 <3 分;“+”表达:总分为 3~5 分;“++”表达:总分为 6~9 分;“+++”表达:总分 >9 分。

1.2.3 RT-PCR 检测 mRNA 的表达 采用 Trizol 法提取组织样本的总 RNA,并进行定量及纯度的检测。①取出之前冻存于 EP 管内的阴道壁组织,放在经过高温消毒和冰箱冷冻并置于冰上的研钵上,不断研磨并加入液氮,直至组织完全变成粉末状后再加入 Trizol 1 mL。②将粉末状阴道壁组织加入经高温消毒处理的 EP 管中,常温下放置 5 min 后加入氯仿 0.2 mL 混匀,常温下放置 3 min。③将 EP 管置于离心机离心 15 min(4℃ 下 12 000 r/min)获取含有所需 RNA 的上清液。④取上清液 600 μ L 置于另一高温消毒的 EP 管中,再次按上述参数进行离心 15 min,得到 RNA 白色沉淀,并将沉淀置入 1 mL 75%乙醇进行震荡混匀。⑤将 EP 管置入离心机离心 10 min(4℃ 下 9 000 r/min),完全去除上清液后,置于室温下 5~10 min 至干燥。⑥参考 RT-PCR kit 说明书完成逆转录反应,条件参数为 42℃ 30 min,85℃ 5 min,最后将产物抽取 2 μ L 常规进行扩增反应,其余置于-80℃ 保存、备用。扩增条件为:94℃ 2 min,55℃ 1 min,72℃ 2 min,重复 1 个循环;94℃ 45 s,55℃ 40 s,72℃ 1 min,重复 30 个循环;72℃ 10 min,重复 1 个循环。然后取出产物 4℃ 下放置 5 min。⑦常规进行 PCR 产物电泳,并于电泳结束后将琼脂凝胶板取出用 EB 进行染色,在紫外投影仪下进行观察,并应用凝胶成像系统对 Fibrillin-1、Fibulin-5、LOXL-1 及内参基因 GAPDH 的 DNA 条带进行灰度值分析,Fibrillin-1 mRNA、Fibulin-5 mRNA、LOXL-1 mRNA 的相对表达量为各 mRNA 的条带与 GAPDH 的 DNA 条带的灰度值比值。

1.3 统计学处理

应用 SPSS 22.0 软件对数据进行相关处理,计量资料用均数 $\pm$ 标准差($\bar{x} \pm s$)表示,多组间比较采用方差分析,2 组间比较采用 t 检验,计数资料比较使用卡方检验,连续变量间相关性采用 Pearson 相关分析,等级资料相关性采用 Spearman 秩相关分析。检验水准 $\alpha=0.05$ 。

2 结果

2.1 阴道前壁组织 Fibrillin-1、Fibulin-5 及 LOXL-1 蛋白表达情况

观察组 POP 患者阴道前壁组织 Fibrillin-1、Fibulin-5、LOXL-1 阳性表达率均明显低于对照组,差异均有统计学意义($\chi^2=21.874, \chi^2=21.622, \chi^2=47.050$;均 $P=0.000$)。进一步分析显示,POP-Q II 度患者阴道前壁组织 Fibrillin-1、Fibulin-5、LOXL-1 阳性表达率高于 POP-Q III 度患者,差异均有统计学意义($\chi^2=4.651, \chi^2=5.681, \chi^2=6.942$; $P=0.031, P=0.017, P=0.008$)。而产次 ≤ 1 次与产次 >1 次,已绝经与未绝经的 POP 患者各蛋白阳性表达率差异无统计学意义($P>0.05$) (表 2, 图 1)。

表 2 阴道前壁组织 Fibrillin-1、Fibulin-5 及 LOXL-1 蛋白阳性表达情况 (n, %)

组别	Fibrillin-1 阳性表达	Fibulin-5 阳性表达	LOXL-1 阳性表达
观察组(n=108)	43(39.81)	36(33.33)	22(20.37)
POP-Q 分度			
POP-Q II 度(n=67)	32(47.76)	28(41.79)	19(28.36)
POP-Q III 度(n=41)	11(26.83)	8(19.51)	3(7.31)
产次			
≤ 1 (n=59)	26(44.07)	22(37.29)	13(22.03)
>1 (n=49)	17(34.69)	14(28.57)	9(18.37)
是否绝经			
是(n=85)	31(36.47)	27(31.76)	16(18.82)
否(n=23)	12(52.17)	9(39.13)	6(26.09)
对照组(n=92)	67(72.83)	61(66.30)	63(68.48)

2.2 POP 患者阴道前壁组织 Fibrillin-1、Fibulin-5 及 LOXL-1 蛋白表达的相关性

经 Spearman 秩相关分析显示,POP 患者阴道前壁组织 Fibrillin-1 与 Fibulin-5 蛋白表达呈显著正相关($r_s=0.795, P=0.000$),而 Fibrillin-1、Fibulin-5 与 LOXL-1 蛋白表达也均呈显著正相关($r_s=0.477, r_s=0.561$;均 $P=0.000$) (表 3)。

2.3 阴道前壁组织 Fibrillin-1、Fibulin-5 及 LOXL-1 mRNA 表达情况

观察组 POP 患者阴道前壁组织 Fibrillin-1、Fibulin-5 mRNA 的相对表达量明显低于对照组,LOXL-1 mRNA 的相对表达量高于对照组,差异均有统计学意义($t=67.800, t=38.621, t=23.426$;均 $P=0.000$)。进一步分析显示,POP-Q II 度患者阴道前壁组织 Fibrillin-1、Fibulin-5、LOXL-1 mRNA 的相对表达量高于 POP-Q III 度患者,差异均有统计学意义($t=15.374, t=7.468, t=2.538$; $P=0.000, P=0.000, P=0.013$)。而产次 ≤ 1 次与产次 >1 次,已绝经与未绝经的 POP 患者各 mRNA 的相对表达量差异无统计学意义($P>0.05$) (表 4)。

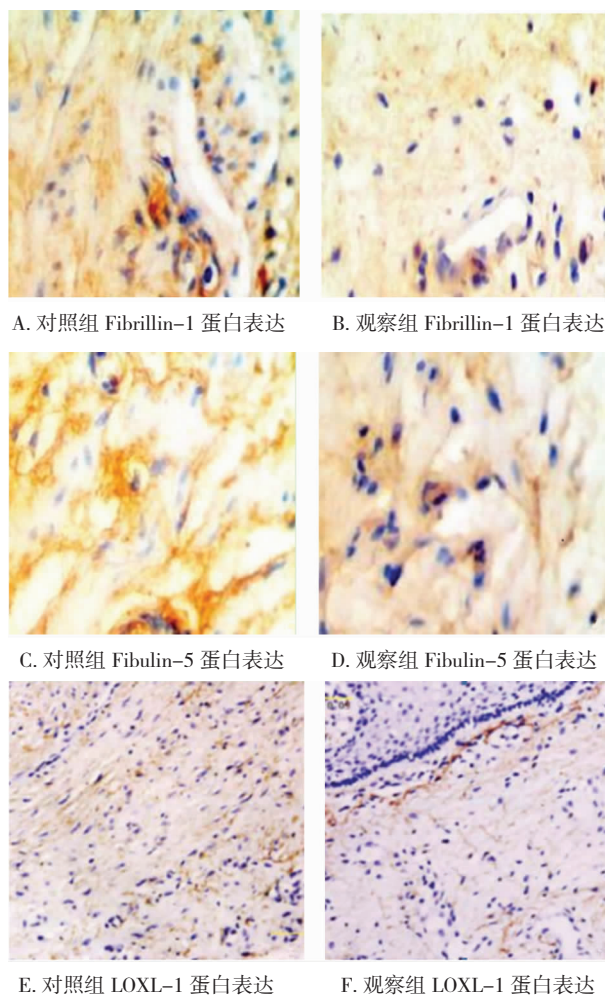


图 1 免疫组化染色图 (SP, 400 ×)

表 3 POP 患者阴道前壁组织 Fibrillin-1、Fibulin-5 及 LOXL-1 蛋白表达的相关性

指标	-	+	++	+++
Fibrillin-1	65	10	17	16
Fibulin-5	72	8	13	15
LOXL-1	86	4	8	10

2.4 POP 患者阴道前壁组织 Fibrillin-1、Fibulin-5 及 LOXL-1 mRNA 表达的相关性

经 Pearson 相关分析显示, POP 患者阴道前壁组织 Fibrillin-1 与 Fibulin-5 mRNA 的相对表达量呈显著正相关($r=0.720, P=0.000$), 而 Fibrillin-1、Fibulin-5 与 LOXL-1 mRNA 的相对表达量也呈显著正相关($r=0.425, r=0.705$; 均 $P=0.000$) (图 2~4)。

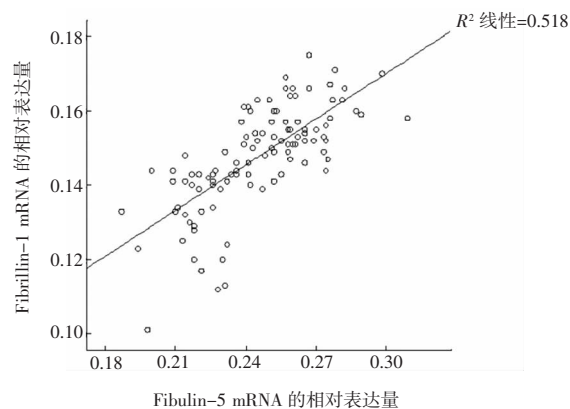


图 2 POP 患者阴道前壁组织 Fibrillin-1 与 Fibulin-5 mRNA 相对表达量的相关性

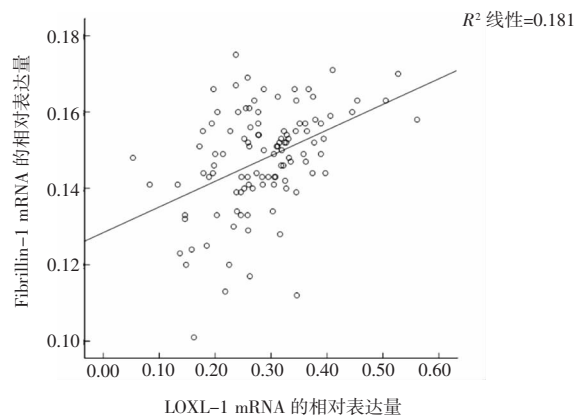


图 3 POP 患者阴道前壁组织 Fibrillin-1 与 LOXL-1 mRNA 相对表达量的相关性

表 4 阴道前壁组织 Fibrillin-1、Fibulin-5 及 LOXL-1 mRNA 的相对表达量 ($\bar{x} \pm s$)

组别	Fibrillin-1 mRNA 的相对表达量	Fibulin-5 mRNA 的相对表达量	LOXL-1 mRNA 的相对表达量
观察组 ($n=108$)	0.145 ± 0.014	30.247 ± 0.024	20.257 ± 0.095
POP-Q 分度			
POP-Q II 度 ($n=67$)	0.166 ± 0.022	0.261 ± 0.028	0.291 ± 0.116
POP-Q III 度 ($n=41$)	0.111 ± 0.008	0.224 ± 0.019	0.236 ± 0.105
产次			
≤ 1 ($n=59$)	0.147 ± 0.017	0.250 ± 0.022	0.267 ± 0.122
> 1 ($n=49$)	0.142 ± 0.021	0.243 ± 0.029	0.245 ± 0.137
是否绝经			
是 ($n=85$)	0.144 ± 0.017	0.245 ± 0.029	0.253 ± 0.102
否 ($n=23$)	0.150 ± 0.021	0.254 ± 0.025	0.272 ± 0.113
对照组 ($n=92$)	0.492 ± 0.051	0.514 ± 0.067	0.673 ± 0.146

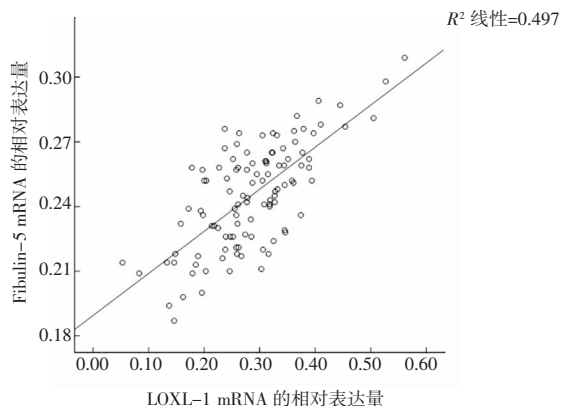


图 4 POP 患者阴道前壁组织 Fibulin-5 与 LOXL-1 mRNA 相对表达量的相关性

3 讨论

随着人口老龄化程度的不断提高,POP 的发病率也呈逐渐上升趋势,给女性患者的身心健康及生活造成严重的损害^[5-6]。倪观太等^[7]的调查显示,有或无阴道壁膨出的子宫脱垂占老年妇科疾病的 32.8%,其发病率仅次于生殖器官恶性肿瘤。

POP 的发生发展是一个多因素、多阶段连续且复杂的过程,目前其发病机制尚不十分明确,但普遍认为完整的盆腔器官及周围结缔组织良好的支撑作用是保证盆腔器官处于正常位置的必要条件,并直接影响 POP 的发生发展^[7]。无论有无尿道和膀胱鼓胀,阴道前壁凸出或脱垂均属于前盆腔器官结构功能障碍^[8]。弹性纤维主要存在于细胞外基质,其良好的弹性赋予组织器官良好的柔韧性及变形性^[9-10]。生殖道结缔组织中的弹性纤维会在围产期出现明显的退化及重塑。若由于某种原因导致弹性纤维无法再成形或弹性纤维被过度破坏,则会导致弹性纤维相关功能减弱而可能引发盆底器官脱垂。纤维蛋白微纤维簇的存在早于弹性蛋白,并在弹性蛋白分子最终组装成弹性纤维的过程中发挥重要作用^[11]。

Fibrillin-1 是 FMF 中的主要结构蛋白,含有的多种因子中有 7 种与细胞外基质关系密切,且其中 5 种与激素相关分子及生长因子相关,具有调节信号转导作用,能促进弹性蛋白原及 Fibulin-5 最终转化为富有弹性功能的弹性纤维^[12-13]。因此,如果女性患者盆腔组织中 Fibrillin-1 蛋白表达减少,则弹性蛋白的合成也减少,进而严重影响弹性纤维的形成,并

最终对盆底结缔组织的支撑作用产生不利影响^[14]。目前有关女性盆底器官脱垂患者 Fibrillin-1 蛋白表达的相关研究甚少。本研究结果发现,女性盆底器官脱垂患者 Fibrillin-1 蛋白表达阳性率明显低于对照组,且随脱垂程度的加重而降低,提示阴道前壁组织 Fibrillin-1 蛋白表达降低导致弹性纤维合成障碍,使阴道前壁组织弹性降低,支撑作用减弱,最终盆底器官位置下移而导致 POP。本研究发现,Fibrillin-1 在观察组和对照组患者阴道前壁组织中均有表达,且盆底器官脱垂患者相对表达量较对照组降低,并随脱垂程度的加重而降低。这与以上关于 Fibrillin-1 蛋白表达的研究结果一致,也与 Man WC 等^[15]认为的盆底器官脱垂女性弹性蛋白 mRNA 合成常会伴随弹性蛋白合成的降低而减少的结论类似,进一步证明 Fibrillin-1 参与 POP 发生发展的结论。Fibulin-5 是一种含氨基酸的糖蛋白,属细胞外基质蛋白家族,参与基底膜形成并具有稳定基底膜、弹性纤维及结缔组织的作用,是弹性纤维形成中不可或缺的物质,在弹性蛋白聚合中充当交联排列支架,以促进弹性纤维形成^[16]。已有研究发现,Fibulin-5 仅存在于具有分泌原弹性蛋白功能的细胞中,并跟随原弹性蛋白的表达而表达,且对弹性纤维形成具有诱导作用而反过来促进原弹性蛋白聚集^[17-18]。Katsuta Y 等^[19]研究发现,Fibulin-5 在Ⅲ度 POP 患者子宫骶骨韧带中表达明显降低。而本研究结果显示,Fibulin-5 在 POP 患者阴道前壁组织中的蛋白阳性表达率及 mRNA 的相对表达量均较对照组明显降低,且均随脱垂程度的加重而降低,并与 Fibrillin-1 表达呈显著正相关,与以上研究结论基本一致,证实了 Fibulin-5 表达降低可能造成弹性蛋白合成减少而影响稳定弹性纤维的形成,最终导致盆底组织细胞外基质弹性降低而促进 POP 的发生发展。LOXL-1 是一种细胞外铜依赖单胺氧化酶,能催化 Fibulin-5 上的弹性蛋白原向赖氨酰去氨基化转化并最终完成交联^[9],以维持正常的细胞外基质结构、功能及稳定性。Kobak W 等^[20]研究发现,POP 患者子宫骶骨韧带中 LOXL-1 mRNA 表达明显降低,常会阻碍弹性纤维的形成或导致其形成不成熟,加大了弹性纤维断裂的风险,最终导致盆底组织支撑作用显著降低。本研究也得到了类似的结果,显示 LOXL-1 在 POP 患者阴道前壁组织中的蛋

白阳性表达率及 mRNA 的相对表达量均较对照组明显降低,且同样随脱垂程度的加重而降低,并与 Fibrillin-1、Fibulin-5 的表达呈显著正相关。提示 LOXL-1 表达降低可能导致弹性蛋白交联作用受阻而使其无法形成稳定的弹性纤维和胶原蛋白,使盆底组织弹性降低,支撑作用明显减弱,进而导致盆底器官脱垂的发生。

综上所述,POP 患者阴道组织 Fibrillin-1、Fibulin-5 及 LOXL-1 表达明显降低,且均与脱垂严重程度密切相关,三者也可通过交联作用而共同参与 POP 的发生发展。LOXL-1 作为 Fibrillin-1、Fibulin-5 交联过程中的重要催化剂,其表达降低是否直接导致组织弹性纤维发生改变而促进 POP 发生,以及是否可以应用外源性 LOX 来促进弹性纤维和胶原形成从而增加盆底组织稳定性,仍有待进一步的研究加以证实。

参 考 文 献

- [1] 赵玉娇,崔 璨,谢双双,等. MRI 阴道形态异常对盆底器官脱垂的提示价值[J]. 中华放射学杂志,2017,51(1):38-41.
- [2] 纪红蕾,周 颖,武俊青,等. 产后妇女盆底器官脱垂情况调查及影响因素分析[J]. 实用妇产科杂志,2017,33(7):521-524.
- [3] 李 军,王宏桥,孙立倩,等. 基于盆腔 MR 图像预设参考线用于超声评估盆底器官脱垂的可行性[J]. 中国医学影像技术,2017,33(5):743-746.
- [4] 王凤玫,宋岩峰. 盆底器官脱垂的盆底缺陷诊断[J]. 中国实用妇科与产科杂志,2017,33(10):1005-1008.
- [5] 朱雅佩,孙智晶,朱 兰,等. 盆底结缔组织的分子生物学变化在盆底器官脱垂发病机制中的研究进展[J]. 中华妇产科杂志,2017,52(11):785-788.
- [6] 王茂淮,谢晓英,叶秀仙,等. 73 例腹腔镜子宫/阴道骶骨固定术治疗盆底器官脱垂的疗效观察[J]. 现代妇产科进展,2018,27(1):51-53.
- [7] 倪观太,张 莹,丁 锦. 经阴道前壁路径骶棘韧带悬吊术治疗盆底器官脱垂的短期疗效分析[J]. 现代妇产科进展,2017,26(8):595-598.
- [8] 石 进,周兰云,孙贝加. 改良阴式子宫切除联合阴道前后壁修补术在治疗盆底器官脱垂中的应用价值[J]. 中国现代医生,2017,55(15):59-62.
- [9] 罗 星. 全盆底重建术与阴式子宫全切+阴道壁修补术治疗中、重度盆底器官脱垂对比研究[J]. 中外医疗,2017,36(4):68-69,72.
- [10] 杨柳风,王旭燕,肖 静,等. 阴道部分封闭术治疗重度盆底器官脱垂的疗效分析[J]. 解放军医学院学报,2018,39(9):775-777,781.
- [11] Maxwell M, Semple K, Wane S, et al. PROPEL: implementation of an evidence based pelvic floor muscle training intervention for women with pelvic organ prolapse: a realist evaluation and outcomes study protocol[J]. BMC Health Serv Res, 2017, 17(1):843.
- [12] Ouchi M, Kato K, Gotoh M, et al. Physical activity and pelvic floor muscle training in patients with pelvic organ prolapse: a pilot study[J]. Int Urogynecol J, 2017, 28(12):1807-1815.
- [13] Milani R, Frigerio M, Manodoro S, et al. Transvaginal uterosacral ligament hysteropexy: a retrospective feasibility study[J]. Int Urogynecol J, 2017, 28(1):73-76.
- [14] Mattsson NK, Nieminen K, Heikkinen AM, et al. Validation of the short forms of the pelvic floor distress inventory (PFDI-20), pelvic floor impact questionnaire (PFIQ-7), and pelvic organ prolapse/urinary incontinence sexual questionnaire (PISQ-12) in Finnish[J]. Health Qual Life Outcomes, 2017, 15(1):88.
- [15] Man WC, Ho JY, Wen Y, et al. Is lysyl oxidase-like protein-1, alpha-1 antitrypsin, and neutrophil elastase site specific in pelvic organ prolapse? [J]. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct, 2009, 20(12):1423-1429.
- [16] Abuhallima M, Kahraman M, Henn D, et al. Deregulated microRNA and mRNA expression profiles in the peripheral blood of patients with Marfan syndrome[J]. J Transl Med, 2018, 16(1):60.
- [17] Tsuruga E, Yajima T, Irie K. Induction of fibulin-5 gene is regulated by tropoelastin gene, and correlated with tropoelastin accumulation *in vitro* [J]. Int J Biochem Cell Biol, 2004, 36(3):395-400.
- [18] Hirai M, Ohbayashi T, Horiguchi M, et al. Fibulin-5/DANCE has an elastogenic organizer activity that is abrogated by proteolytic cleavage *in vivo* [J]. J Cell Biol, 2007, 176(7):1061-1071.
- [19] Katsuta Y, Ogura Y, Iriyama S, et al. Fibulin-5 accelerates elastic fibre assembly in human skin fibroblasts[J]. Exp Dermatol, 2008, 17(10):837-842.
- [20] Kobak W, Lu J, Hardart A, et al. Expression of lysyl oxidase and transforming growth factor beta2 in women with severe pelvic organ prolapse[J]. J Reprod Med, 2005, 50(11):827-831.

(责任编辑:张学颖)