

益气固肾汤通过调控 TGF- β 1/CTGF 通路改善压力性尿失禁大鼠阴道损伤及排尿功能障碍

姜 敏 徐福利 兰叶平

山西中医药大学附属医院 山西 太原 030000

【摘要】目的：基于转化生长因子- β 1(TGF- β 1)/结缔组织生长因子(CTGF)通路，探究益气固肾汤对压力性尿失禁(SUI)大鼠盆底损伤及排尿功能的影响。方法：以SD雌性未育大鼠为研究载体，通过模拟产伤联合双侧卵巢切除法建立SUI大鼠模型。随机分为空白对照组、模型组、益气固肾汤低剂量、益气固肾汤中剂量、益气固肾汤高剂量及阳性对照组。各组大鼠给予不同给药处理，给药(28天)结束后进行喷嚏实验及尿流动力学指标检测。采用HE染色和Masson染色观察大鼠阴道组织形态学变化。ELISA检测大鼠阴道组织MDA、总SOD、GSH-Px和CAT水平。TUNEL染色检测盆底肌细胞凋亡水平。PCR检测阴道组织MMPs、TIMPs、TGF- β 1及CTGF mRNA表达水平。结果：经益气固肾汤治疗后，SUI大鼠的漏尿点压力(LPP)及腹压漏尿点压力(ALPP)水平增加。HE染色及Masson染色结果显示，益气固肾汤减轻了SUI大鼠阴道组织固有层胶原纤维及肌层平滑肌变细断裂的现象。益气固肾汤提高了SUI大鼠阴道组织SOD、GSH-Px及CAT水平，降低了SUI大鼠阴道组织MDA水平。Tunel染色结果显示，益气固肾汤显著降低SUI大鼠盆底肌细胞凋亡水平。PCR结果中，益气固肾汤组降低SUI大鼠的MMP-2 mRNA表达水平，增加TIMP-2、TGF- β 1及CTGF mRNA表达水平。中剂量及高剂量益气固肾汤组相比低剂量组作用效果更好，呈剂量依赖性。结论：益气固肾汤通过调节TGF- β 1/CTGF通路抑制ECM降解，同时降低阴道组织氧化应激及凋亡水平，从而改善SUI大鼠的阴道损伤及排尿功能障碍。

【关键词】：压力性尿失禁；益气固肾汤；TGF- β 1/CTGF通路；氧化应激

DOI:10.12417/2811-051X.25.11.005

压力性尿失禁(stress urinary incontinence, SUI)这一现象指的是在诸如咳嗽、打喷嚏、运动等致使腹压增大的情况时尿液不自主地从尿道外口溢出的情况^[1]，在我国其女性发病率高达18.9%且以中老年女性为主^[2]。SUI的主要治疗手段包括手术治疗或非手术治疗，但均只能缓解症状，不能改变根本病因，且长期疗效不理想^[3]。SUI不仅是一种生理疾病，还会引起各种心理问题，严重影响患者的生活质量。因此探寻更加有效的治疗方法对于治疗SUI具有重要的临床和社会意义。

益气固肾汤是一种针对产后压力性尿失禁的中药方剂，通过在补中益气汤基础上加入桑螵蛸、覆盆子、益智仁、金樱子和芡实等药物，发挥固精缩尿与滋脾益肾的功效，从而实现补脾温阳、强肾固涩的治疗目标，调节膀胱开合功能，恢复排尿控制能力。从中医理论角度来看，尿失禁症状主要源于脾脏功能衰弱导致的中焦气机不足，以及肾脏封藏功能减退引起的膀胱气化失常，最终表现为泌尿系统的固摄能力下降。杨冬梅等指出，对压力性尿失禁患者而言，结合盆底肌训练与自拟益气固肾汤的综合疗法能够展现出显著的治疗效果^[4]。本研究基于TGF- β 1/CTGF通路探究益气固肾汤对SUI大鼠阴道损伤及排尿功能的影响及可能机制。

1 材料与方法

1.1 材料

1.1.1 实验动物

本研究获得山西中医药大学第二临床学院伦理委员会批准后，从持有SCXK(川)-2020-030生产许可证的成都达硕生物科技有限公司采购了36只体重为200 $\pm$ 20克的8周龄雌性未交配SD大鼠作为实验对象(批准编号：2021DW215)。

1.1.2 药物、主要试剂与仪器

益气固肾汤药物构成：黄芪30g，党参15g，益智仁15g，覆盆子15g，北柴胡9g，桑螵蛸15g，金樱子9g，芡实15g，升麻6g，白术9g，山药9g。

研究中使用的关键物质包括盐酸米多君(由国药集团川抗制药有限公司生产，批准文号国药准字H20060551)，这是一种具有生物活性的药物试剂。组织学研究中必不可少的染色剂则包括武汉塞维尔生物科技有限公司生产的苏木素染液(G1004)和Masson三色染色液(G1006)，以及合肥博美生物科技有限公司的伊红染液(YE2080)。

评估细胞氧化状态的专业试剂盒主要来自南京建成生物工程研究所，包括测定超氧化物歧化酶(SOD, A003-1-1)、丙二醛(MDA, A003-1-1)、谷胱甘肽过氧化物酶(GSH-PX, A005-1-1)和过氧化氢酶(CAT, A007-1-1)的系列产品。细胞凋亡的检测则依赖瑞士罗氏公司的Tunel试剂盒

(1168479590)。

实验数据的采集和分析离不开一系列高精度仪器：3DHISTECH 公司的数字切片扫描仪 (Pannoramic 250) 将组织切片数字化；麦克奥迪实业有限公司的数码三目摄像显微镜 (BA210Digital) 用于微观观察；美谷分子仪器有限公司的酶标仪 (SpectraMAX Plus384) 精确测量生化反应；而 ThermoFisher 仪器有限公司的实时荧光定量仪 (QuantStudio TM3) 则用于基因表达水平的精确检测。

1.2 方法

1.2.1 压力性尿失禁模型大鼠建立

采用模拟产伤联合双侧卵巢切除的方法建立 SUI 大鼠模型^[5]。通过腹腔给予 10% 水合氯醛溶液对实验大鼠进行全身麻醉处理后，经阴道途径置入 8 号法式导尿管，随后利用注射器吸取 0.3 毫升无菌生理盐水并向导管气囊内注入部分液体以固定导管位置。在实验平台边缘放置实验动物，确保其骨盆结构与平台边缘精确对齐，向导管内完全灌注 5 毫升生理盐水并在末端附加 150 毫克测试重物，从而建立标准化的生理测量模型，4h 后，撤出导尿管。一周后重复上述步骤。两周后麻醉大鼠，剥离组织并将双侧卵巢结扎及剪除。然后向大鼠膀胱注入美兰指示剂，随后使用胡椒粉刺激其鼻部引发喷嚏反射，观察腹压骤增时是否导致染料从尿道溢出，以此验证压力性尿失禁动物模型的建立效果。

1.2.2 分组与治疗

空白组仅将 8Fr 弗莱氏导尿管插入阴道，不进行球囊扩张与卵巢切除作为假手术组，并在试验期间每日灌胃生理盐水。其余组进行球囊扩张及卵巢切除术以造模。其中模型组每日灌胃生理盐水，低剂量组每日灌胃 5.7 g/(kg·d) 益气固肾汤，中剂量组每日灌胃 11.4 g/(kg·d) 益气固肾汤，高剂量组每日灌胃 22.8 g/(kg·d) 益气固肾汤，阳性对照组每日灌胃给予 200 mg/(kg·d) 盐酸米多君。各组大鼠灌胃干预每日 1 次，共计 28 天。

1.2.3 尿动力学指标检测

在末次给药完成后，研究人员通过两项连续测量来评估大鼠的膀胱功能。测量过程始于排空大鼠膀胱，随后经导尿管注入无菌生理盐水。当尿道口呈现第一滴尿液时，研究者记录此时的膀胱内压力，这一数值被定义为漏尿点压力 (LPP)。完成这一测量后，研究者再次排空膀胱并注入生理盐水，接着采用缓慢按压大鼠腹部的方式使腹内压力逐步升高。当压力达到足以使尿道口出现液体溢出的临界点时，记录的压力值即为腹压漏尿点压 (ALPP)^[6]。这两项指标通过系统测量方法获得，共同反映了大鼠泌尿系统的压力特性。实验重复三次取均值。

1.2.4 HE 染色和 Masson 染色

科学家通过显微镜观察大鼠阴道组织病理变化的过程：先将组织制成薄片，经过脱蜡、脱水等处理，再用苏木精-伊红染

色使细胞结构可见，最后在显微镜下采集图像进行分析研究。

组织切片固定后，经全自动脱水机脱水，包埋，切片。切片脱蜡至水后，经重铬酸钾孵育过夜。使用苏木素染液分化、返蓝，丽春红品红染色液滴染后冲洗，磷钼酸溶液处理至胶原纤维褪色，苯胺蓝染色使得胶原纤维上色。通过显微镜观察和图像采集的方式，对经过中性树胶封装、二甲苯处理使其透明化以及梯度酒精逐步脱水等预处理步骤的样本进行检测分析。

1.2.5 ELISA 检测

根据 ELISA 试剂盒说明书，检测各组大鼠阴道组织 MDA、总 SOD、GSH-Px 和 CAT 的浓度以评估氧化应激水平。

1.2.6 TUNEL 染色

切片组织固定后经全自动脱水机脱水，包埋，切片。脱蜡至水，柠檬酸微波修复，PBS 洗涤。加入荧光 tunel 孵育液，在 37°C 条件下孵育 1h。PBS 洗涤，加入 DAPI 进行核染。PBS 再次冲洗后，甘油明胶封片。使用数字切片扫描仪扫描并采集图像，统计调亡细胞率。

1.2.7 PCR 检测

科研人员通过特定技术检测基因表达水平，首先从实验鼠阴道组织中提取遗传物质，再利用逆转录将信使 RNA 转化为可分析的形式，随后应用实时荧光 PCR 技术在特定温度条件下 (95° C 预热，随后在 95° C 和 72° C 间循环 40 次) 量化几种与组织重塑相关的重要基因 (MMP-2、TIMP-2、TGF-β 1 及 CTGF) 的活性，最终采用相对定量方法计算这些基因的表达变化。

表 1 引物序列

引物	序列 (5' -3')
MMP-2	F:CTAATGGTGGACCGCAACAAC
	R:CACTGCTTCCCGAATGTCTGA
TIMP-2	F:ATCCCTGCGACCCACACAAG
	R:CAACTGCTTTGGAAGGACTCGC
TGF-β 1	F:TCAACCCAGCCGTCACAC
	R:CCTGGCCTGAGTTCACAC
CTGF	F:GTTCCGTGGCTCAAGTGGTGCTCAG
	R:GCAGGGTTCAAGTGGGCTCCAGACA
β -actin	F:AGGAGCGAGACCCCACTAACA
	R:AGGGGGGCTAAGCAGTTGGT

1.3 统计学处理

所有数据经过 SPSS 24.0 软件进行分析，数据以均数±标准差表示，多组数据均数比较行方差齐性检验，组间比较采用

单因素方差分析，以 $P<0.05$ 为差异具有统计学意义。

2 结果

2.1 益气固肾汤对 SUI 大鼠尿动力学指标的影响

益气固肾汤中高剂量组能显著提升大鼠 LPP 和 ALPP 水平，而病理模型组这两项指标明显降低 ($P<0.01$)，益气固肾汤低剂量组无显著变化。详见表 2。

表 2 各组大鼠尿动力学指标水平比较 ($n=3$, $\bar{x}\pm SD$)

组别	LPP(mmHg)	ALPP(mmHg)
空白对照组	30.35 ± 0.76	32.79 ± 1.58
模型组	$12.61\pm 1.66##$	$15.57\pm 1.48##$
低剂量组	13.69 ± 0.49	17.67 ± 1.20
中剂量组	$20.19\pm 1.54**$	$23.33\pm 0.78**$
高剂量组	$23.24\pm 1.25**$	$25.20\pm 1.60**$
阳性对照组	$22.75\pm 2.29**$	$24.54\pm 2.26**$

注：与空白对照组比较， $##P<0.01$ ；与模型组比较， $**P<0.01$ 。

2.2 益气固肾汤对 SUI 大鼠阴道组织损伤的影响

空白对照组大鼠固有层内见排列紧密的胶原纤维。肌层平滑肌排列整齐。未见明显炎性细胞浸润和纤维组织增生。模型组大鼠固有层内胶原纤维数量减少，排列紊乱，可见局部胶原纤维断裂，部分胶原纤维变性坏死、结构疏松，且有炎性细胞浸润。肌层平滑肌变细断裂，数量减少且排列紊乱。益气固肾汤低剂量及中剂量组阴道组织固有层胶原纤维排列紊乱现象减少，数量相比模型组增多，仍有少量炎性细胞浸润。肌层平滑肌仍有变细断裂及排列紊乱。益气固肾汤高剂量组级阳性对照组大鼠阴道组织固有层内胶原纤维排列整齐，胶原纤维结构致密，仅见少量中性粒细胞浸润。肌层平滑肌纤维排列整齐，形态正常，相比模型组损伤显著减轻。详见图 1。

与空白对照组比较，模型组纤维组织表达百分比明显降低 ($P<0.01$)。与模型组相比，益气固肾汤低剂量及中剂量组纤维组织表达百分比增加 ($P<0.05$)，益气固肾汤高剂量组及阳性对照组纤维组织表达百分比明显增加 ($P<0.01$)。详见图 2。

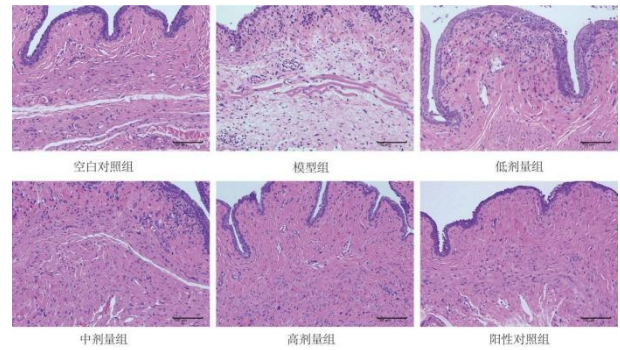


图 1 HE 染色观察各组大鼠阴道组织病理损伤 ($\times 200$)

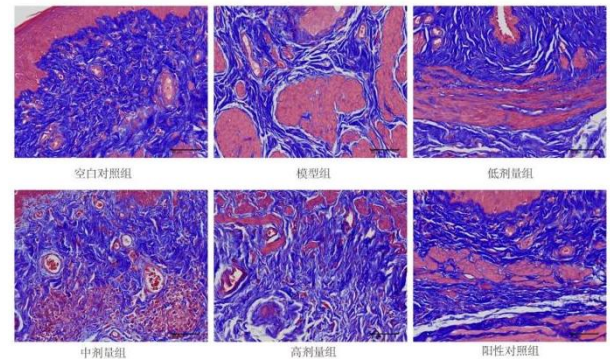
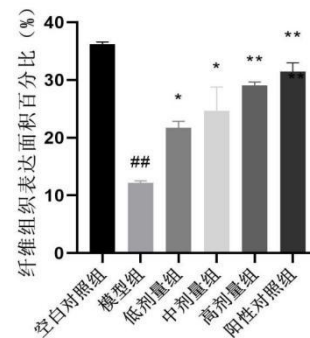


图 2 Masson 染色观察各组大鼠阴道组织内纤维组织表达 ($\times 400$) 胶原纤维呈蓝色，肌纤维呈红色。

表 3 纤维组织面积表达百分比 ($\%$, $\bar{x}\pm SD$)

组别	n	面积表达百分比
空白对照组	3	36.17 ± 0.40
模型组	3	$12.14\pm 0.38##$
低剂量组	3	$21.71\pm 1.15*$
中剂量组	3	$24.67\pm 4.12*$
高剂量组	3	$29.05\pm 0.60**$
阳性对照组	3	$31.50\pm 1.50**$



注：与空白对照组比较， $##P<0.01$ ；与模型组比较， $*P<0.05$ ， $**P<0.01$ 。

**P<0.01。

2.3 益气固肾汤对 SUI 大鼠阴道组织氧化应激水平的影响

模型组大鼠阴道组织内 SOD、GSH-PX 及 CAT 水平显著低于对照组 (P<0.01)，MDA 水平显著大于对照组 (P<0.01)。与模型组比较，益气固肾汤低剂量组大鼠阴道组织内 SOD、GSH-PX 及 CAT 水平增加 (P<0.05)，MDA 水平降低 (P<0.05)。益气固肾汤中剂量、高剂量组以及阳性对照组大鼠阴道组织 SOD、GSH-PX 及 CAT 水平显著增加 (P<0.01)，MDA 水平显著降低 (P<0.01)。详见图 3。

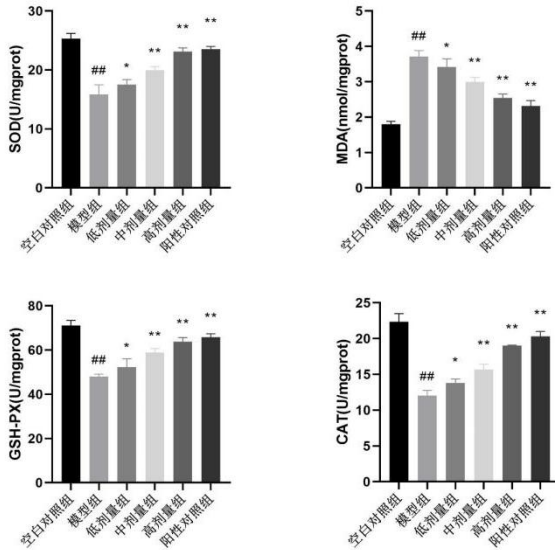


图 3 ELISA 检测各组大鼠阴道组织 SOD、MDA、GSH-PX 及 CAT 水平与空白对照组比较，##P<0.01；与模型组比较，*P<0.05，**P<0.01。

2.4 益气固肾汤对 SUI 大鼠盆底肌细胞凋亡的影响

与空白对照组相比，模型组大鼠盆底肌细胞凋亡率明显升高 (P<0.01)。与模型组比较，益气固肾汤低剂量组、中剂量组、高剂量组及阳性对照组大鼠盆底肌细胞凋亡百分率则明显降低 (P<0.01)，具有显著性差异。详见图 4。

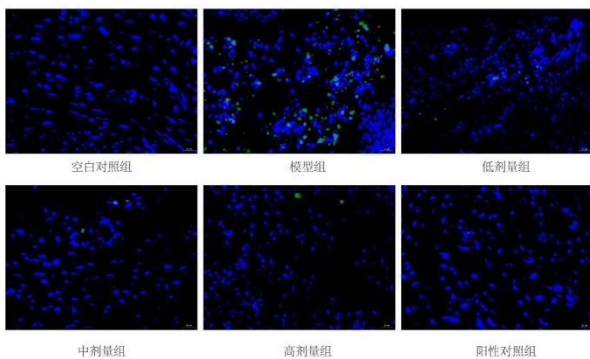
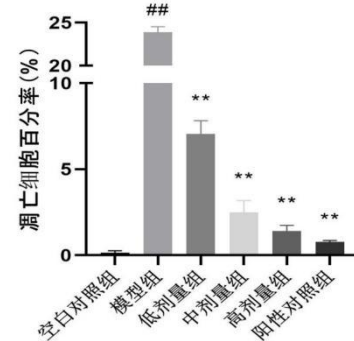


图 4 TUNEL 染色检测各组大鼠盆底肌细胞凋亡水平 (×400)

表 4 各组细胞凋亡情况 (%, $\bar{x} \pm SD$)

组别	n	凋亡率
空白对照组	3	0.14±0.12
模型组	3	23.89±0.38##
低剂量组	3	7.04±0.78**
中剂量组	3	2.49±0.70**
高剂量组	3	1.40±0.34**
阳性对照组	3	0.77±0.09**



注：与空白对照组比较，##P<0.01；与模型组比较，**P<0.01。

2.5 益气固肾汤对 SUI 大鼠阴道组织相关因子表达的影响

益气固肾汤的中高剂量可逆转疾病模型大鼠阴道组织中的基因异常表达，通过降低升高的 MMP-2 mRNA 水平并提升降低的 TGF-β1 和 CTGF mRNA 表达 (P<0.05)。阳性对照组 MMP-2 mRNA 表达水平显著降低 (P<0.01)，TIMP-2 表达水平增加 (P<0.05)，TGF-β1 及 CTGF mRNA 表达水平显著增加 (P<0.01)。详见图 5。

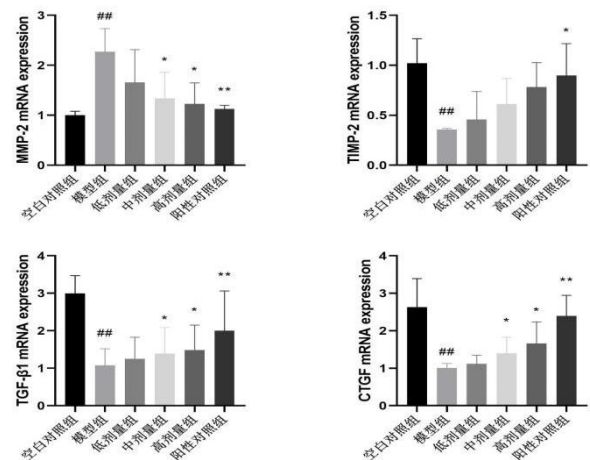


图 5 PCR 检测各组大鼠阴道组织 MMP-2、TIMP-2、TGF-β1

及 CTGF mRNA 表达水平与空白对照组比较, ## $P<0.01$; 与模型组比较, * $P<0.05$, ** $P<0.01$ 。

3 讨论

压力性尿失禁(SUI)本质上是一种由于尿道"开关-阀门"机制失效而导致的控尿功能障碍性疾病,其发病机理涉及多个复杂因素且尚未完全明确,主要包括妊娠分娩过程对盆底组织的损伤、雌激素水平下降引起的组织萎缩、阴道壁支撑结构薄弱以及尿道括约肌功能缺陷等病理改变^[7-8]。临床表现为腹压增加致使膀胱内压力增高,而尿道阻力无法对抗尿液外流致使尿液不自主流出。LPP 和 ALPP 可用于检测压力性尿失禁模型尿道阻力^[9]。本研究结果显示,中剂量及高剂量组益气固肾汤治疗显著增加 SUI 大鼠 LPP 及 ALPP 水平,益气固肾汤可以增强 SUI 大鼠的尿道阻力,恢复 SUI 大鼠的排尿功能,且呈剂量依赖性。

部分女性在分娩过程中发生会阴裂伤,致使盆底肌肉、血管和神经损伤,是 SUI 的重要危险因素之一^[10]。Duran^[11]等人研究发现,在产后受损的大鼠中,研究发现尿道括约肌发生了多种结构性损伤,主要表现为肌纤维断裂和肌节异常拉伸。本研究 HE 染色结果显示,模型组大鼠的固有层胶原纤维及肌层平滑肌均出现变细断裂及排列紊乱现象,Masson 染色结果显示模型组大鼠阴道组织纤维组织百分比明显降低。经较高剂量益气固肾汤及盐酸米多君治疗后,纤维断裂现象明显减轻,纤维组织百分比增加,大鼠阴道组织损伤减轻。

机械损伤所致的盆底组织氧化应激是 SUI 的重要病理因素之一^[12-14]。MDA 是氧化损伤的标志物之一, CAT、SOD 与 GSH-Px 是抗氧化系统中的关键酶。李文婷的研究证明^[15], SOD 及 GSH-Px 水平升高时,盆底肌力显著改善。ELISA 检测结果显示, SUI 大鼠阴道组织氧化应激水平明显增加,经高剂量益气固肾汤或米多君治疗后,氧化应激水平降低,抗氧化蛋白水平增加。盆底肌组织受到机械应力后会产生活性氧,活性氧堆

积则会引发细胞凋亡。凋亡导致尿道括约肌收缩功能减弱,控尿能力受损,也是引发 SUI 的因素之一^[16,17]。Tunel 染色结果显示, SUI 大鼠的盆底肌细胞凋亡水平显著增加,益气固肾汤治疗可以显著降低 SUI 大鼠盆底肌细胞凋亡率,呈剂量依赖性。

基质金属蛋白酶(MMPs)可以导致 ECM 中胶原及其他各种蛋白降解。基质金属蛋白酶组织抑制因子(TIMPs)则可以与 MMPs 特异性结合使其失活,从而抑制 ECM 降解。SUI 患者尿道组织中 MMP-1、2、9 表达均上调,且 MMP 与 TIMP 比值显著升高^[18]。本研究结果显示, SUI 大鼠 MMP-2 表达上调, TIMP-2 表达下调,而益气固肾汤的治疗可以降低 SUI 大鼠 MMP-2 表达水平且增高 TIMP-2 表达水平。益气固肾汤抑制了 SUI 大鼠阴道组织细胞外基质的降解,增强了阴道组织的支撑。

转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)通过促进成纤维细胞增殖、胶原合成和激活 CTGF 蛋白表达,在盆底组织损伤修复中发挥关键调节作用^[19,20]。而在 TGF- β 1 的激活下,成纤维细胞还会合成并释放富含半胱氨酸的 CTGF 蛋白^[21,22]。张凯敏等人^[5]的实验证明,应力性尿失禁模型中的排尿障碍可通过人参皂甙复合物得到缓解,其作用机制是促进两种关键蛋白(TGF- β 1/CTGF)合成,进而修复受损尿道组织。PCR 实验结果显示,模型组 SUI 大鼠 TGF- β 1 及 CTGF 表达水平低于空白组大鼠,而高剂量益气固肾汤组大鼠 TGF- β 1 及 CTGF 表达水平高于模型组,益气固肾汤可能是通过调控 TGF- β 1/CTGF 通路抑制 ECM 降解,从而减轻 SUI 大鼠阴道损伤。

综上所述,益气固肾汤可能是通过调节 TGF- β 1/CTGF 通路相关分子表达抑制 ECM 降解,同时降低阴道组织氧化应激及凋亡水平,从而减轻 SUI 大鼠的阴道组织损伤,改善排尿功能障碍。本研究结果可为益气固肾汤应用于治疗压力性尿失禁提供理论依据,奠定基础。

参考文献:

- [1] Billecocq S, Bo K, Dumoulin C, et al. [An International Urogynecological Association(IUGA)/International Continence Society(ICS) joint report on the terminology for the conservative and non-pharmacological management of female pelvic floor dysfunction][J]. Prog Urol, 2019, 29(4): 183-208.
- [2] Zhang L, Zhu L, Xu T, et al. A Population-based Survey of the Prevalence, Potential Risk Factors, and Symptom-specific Bother of Lower Urinary Tract Symptoms in Adult Chinese Women[J]. Eur Urol, 2015, 68(1): 97-112.
- [3] Morling J R, Mcallister D A, Agur W, et al. Adverse events after first, single, mesh and non-mesh surgical procedures for stress urinary incontinence and pelvic organ prolapse in Scotland, 1997-2016: a population-based cohort study[J]. Lancet, 2017, 389(10069): 629-640.
- [4] 杨冬梅, 赖登红, 曾素娥. 益气固肾汤联合盆底肌训练治疗压力性尿失禁 40 例[J]. 江西中医药, 2012, 43(05): 42-43.
- [5] 张凯敏, 李留霞, 袁新枝, 等. 西洋参总皂苷通过调控 TGF- β 1/CTGF 通路对压力性尿失禁大鼠尿道损伤及排尿功能的改善作用研究[J]. 中医药信息, 2022, 39(06): 22-27.

- [6] 祖宁辉,施田力,黄小惠,等.木黄酮对卵巢切除压力性尿失禁大鼠模型的影响[J].中国临床药理学杂志,2020,36(10):1318-1320.
- [7] 袁夺,李小丽.女性压力性尿失禁的治疗新进展[J].中国计划生育和妇产科,2022,14(09):6-9.
- [8] Moser H,Leitner M,Baeyens J P,et al.Pelvic floor muscle activity during impact activities in continent and incontinent women:a systematic review[J].Int Urogynecol J,2018,29(2):179-196.
- [9] Koike Y,Furuta A,Suzuki Y,et al.Pathophysiology of urinary incontinence in murine models[J].Int J Urol,2013,20(1):64-71.
- [10] Blomquist J L,Carroll M,Munoz A,et al.Pelvic floor muscle strength and the incidence of pelvic floor disorders after vaginal and cesarean delivery[J].Am J Obstet Gynecol,2020,222(1):61-62.
- [11] Rynkevicius R,Martins P,Andre A,et al.The effect of consecutive pregnancies on the ovine pelvic soft tissues:Link between biomechanical and histological components[J].Ann Anat,2019,222:166-172.
- [12] Tang J,Li B,Liu C,et al.Mechanism of Mechanical Trauma-Induced Extracellular Matrix Remodeling of Fibroblasts in Association with Nrf2/ARE Signaling Suppression Mediating TGF-beta1/Smad3 Signaling Inhibition[J].Oxid Med Cell Longev,2017,2017:8524353.
- [13] Hong S,Hong L,Li B,et al.The role of GPX1 in the pathogenesis of female pelvic organ prolapse[J].PLoS One,2017,12(8):e181896.
- [14] 汤剑明.Nrf2 在机械损伤所致压力性尿失禁小鼠盆底组织修复中的作用及机制[D].武汉大学,2019.
- [15] 李文婷,李淑萍,王英红.多模式综合疗法对老年轻度盆腔器官脱垂患者盆底肌力及血清 SOD、GSH-Px 含量的影响[J].中国老年学杂志,2019,39(17):4246-4250.
- [16] Strasser H,Tiefenthaler M,Steinlechner M,et al.Age dependent apoptosis and loss of rhabdosphincter cells[J].J Urol,2000,164(5):1781-1785.
- [17] Kim E J,Chung N,Park S H,et al.Involvement of oxidative stress and mitochondrial apoptosis in the pathogenesis of pelvic organ prolapse[J].J Urol,2013,189(2):588-594.
- [18] Vasin R V,Filimonov V B,Mnikhovich M V,et al.[Morphologic structure and immunohistochemical analysis of vaginal wall in women with pelvic organ prolapse][J].Urologia,2019(6):12-20.
- [19] 王鸿,齐振阳,王建.塞来昔布对压力性尿失禁模型大鼠的效果及作用机制[J].现代泌尿外科杂志,2020,25(01):68-71.
- [20] 左晓虎,洪莉.压力性尿失禁发病机制研究进展[J].现代妇产科进展,2021,30(03):217-220.
- [21] Cao Z,Liu W,Qu X,et al.miR-296-5p inhibits IL-1beta-induced apoptosis and cartilage degradation in human chondrocytes by directly targeting TGF-beta1/CTGF/p38MAPK pathway[J].Cell Cycle,2020,19(12):1443-1453.
- [22] Han K,Zhang Y,Yang Z.Cilostazol protects rats against alcohol-induced hepatic fibrosis via suppression of TGF-beta1/CTGF activation and the cAMP/Epac1 pathway[J].Exp Ther Med,2019,17(3):2381-2388.