

综述

细胞外基质在女性压力性尿失禁中的作用

张志婷¹, 顾 星^{1*}, 朱思宇², 苏珍仪², 韩 玮³¹南京医科大学姑苏学院, 昆山市第一人民医院, 昆山 215300;²江苏大学附属昆山医院, 昆山 215300; ³昆山市第一人民医院急诊外科, 昆山 215300)

摘要: 压力性尿失禁(stress urinary incontinence, SUI)是一种常见的女性盆底功能障碍性疾病, 严重影响女性的生活质量和身心健康。影响SUI发生的危险因素包括妊娠、阴道分娩、衰老等, 但这些因素几乎都与两种机制有关, 一种是盆底及阴道支撑组织作用减弱, 导致尿道及膀胱颈不能充分闭合; 另一种是尿道括约肌自身功能缺陷, 使尿道闭合不良。盆底支撑组织主要由结缔组织组成, 而细胞外基质(extracellular matrix, ECM)是结缔组织的主要成分之一。目前, 大量研究表明, 盆底组织功能缺陷与ECM重塑相关, 并且一些基于ECM的再生医学方法(如干细胞治疗)也用于SUI的研究。然而, 关于ECM作用于SUI的具体机制及干细胞治疗如何通过ECM影响SUI的内在关系尚不清楚。本文查阅了近些年有关SUI机制及治疗的文献, 总结并阐述了ECM与SUI发病的内在联系及进展, 旨在为SUI治疗方案提供参考。

关键词: 压力性尿失禁; 女性; 细胞外基质; 干细胞治疗

Roles of extracellular matrix in female stress urinary incontinence

ZHANG Zhiting¹, GU Xing^{1*}, ZHU Siyu², SU Zhenyi², HAN Wei³¹Gusu School, Nanjing Medical University, the First People's Hospital of Kunshan, Kunshan 215300, China;²Kunshan Hospital Affiliated to Jiangsu University, Kunshan 215300, China;³Department of Emergency Surgery, Kunshan First People's Hospital, Kunshan 215300, China)

Abstract: Stress urinary incontinence (SUI) is a common female pelvic floor dysfunction disease, which seriously affects the quality of life and physical and mental health of women. Risk factors for SUI include pregnancy, vaginal delivery, aging, etc., but these factors are almost all related to two mechanisms: one is the weakening of pelvic floor and vaginal support tissues, leading to inadequate closure of the urethra and bladder neck; the other is the functional defect of the urethral sphincter muscle, resulting in poor closure of the urethral. The pelvic floor support tissues are mainly composed of connective tissues, and the extracellular matrix (ECM) is one of the main component of connective tissues. Currently, a large number of studies have shown that pelvic floor tissue dysfunction is related to ECM remodeling, and some regenerative medical methods based on ECM (such as stem cell therapy) are also used in the research of SUI. However, the specific mechanism of ECM acting on SUI and how stem cell therapy affects SUI through ECM are not yet clear. This work will

收稿日期: 2024-02-21

基金项目: 苏州市科技发展计划基金项目(SKY2023027); 江苏大学医教协同创新基金项目(JDY2023051); 苏州市科教兴卫青年科技项目(KJXW2023074); 昆山市级科技专项立项(KS2308)

第一作者: E-mail: 468411025@qq.com

*通信作者: E-mail: 1073938215@qq.com

review the literature on the mechanism and treatment of SUI in recent years, summarize and explain the intrinsic relationship and progress between ECM and the pathogenesis of SUI, and provide reference for SUI treatment plans.

Key Words: stress urinary incontinence; women; extracellular matrix; stem cell therapy

压力性尿失禁(stress urinary incontinence, SUI)是一种常见的女性盆底功能障碍性疾病,是由于腹内压突然增高时,传到膀胱的压力超过尿道阻力,导致尿道口不能完全闭合引起的漏尿,如大笑、咳嗽、打喷嚏或运动时出现尿液不自主流出,严重影响女性生活质量,增加抑郁的风险^[1]。已统计的数据表明,我国约20%的女性患有SUI^[2],45~55岁是女性SUI发病的高峰期,但有研究发现,妊娠及分娩后患SUI的风险也在增加^[3]。由于SUI没有被充分认识和报道,只有不到1/2的女性寻求治疗,这可能与患者患病后的病耻感有关^[4]。患者往往因隐瞒病情、不主动接受治疗或治疗不充分等原因,错过最佳治疗时期,导致病情恶化。

SUI的病因与多种因素有关,妊娠及分娩、年龄、肥胖、盆腔手术等都会影响盆底结缔组织功能。细胞外基质(extracellular matrix, ECM)主要通过影响结缔组织介导的代谢来维持其功能,ECM损伤时会削弱尿道周围组织的支撑能力而发生漏尿。ECM是由弹性蛋白、胶原蛋白、层黏连蛋白等组成的致密网状物,其中,胶原蛋白是ECM的主要成分之一,ECM重塑可以维持胶原蛋白产生和降解之间的平衡,对维持盆底组织的机械强度至关重要^[5-7]。

1 影响ECM重塑的机制

ECM是细胞周围多种大分子组成的复杂网状结构,ECM的重塑是一个动态过程,包括促进及抑制两个方面。影响ECM重塑的机制有很多,基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinases, MMPs)及基质金属蛋白酶抑制剂(matrix metalloproteinase inhibitors, TIMPs)、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)信号通路、氧化应激、细胞自噬、某些特殊的大分子及干细胞成分注射剂等都参与ECM的重塑,并且这些机制间又互为联系、相互影响,如图1所示。

1.1 基质金属蛋白酶/基质金属蛋白酶抑制剂

MMPs和TIMPs的动态平衡是调节ECM代谢的关键因素之一,并被证实参与了机械性损伤引起的盆底功能障碍^[8]。SUI患者尿道支撑组织中胶原蛋白的降解主要与MMPs的活性有关^[9]。MMPs是一族依赖锌离子的蛋白酶类,对ECM中的胶原蛋白、弹性蛋白、层黏连蛋白等成分具有水解作用,MMPs催化活性增加会导致ECM大量降解,使盆底组织的支撑能力下降并引起SUI^[10]。然而,TIMPs能与相应的MMPs特异性结合,抑制其降解作用。TIMP-3是TIMPs家族中最重要的成员之一,它可以与ECM结合,抑制ECM降解,起到重构ECM的作用^[11]。

汤剑明等^[12]研究了机械损伤小鼠结缔组织中胶原蛋白的变化:在胶原蛋白减少的同时,检测到MMPs水平增加和TIMPs水平降低。此外,MMPs受多种因素调节,雌激素、松弛素、氧化应激及TGF- β 均可调节MMPs和TIMPs的表达和活性^[13]。

1.2 TGF- β /Smads信号通路

TGF- β 是一组能够调节细胞生长和分化的多功能蛋白肽,常见的亚型有TGF- β 1、TGF- β 2、TGF- β 3^[14]。其中,TGF- β 1是调节ECM生成和纤维化的关键细胞因子,在重塑ECM方面具有重要作用^[15]。Suzme等^[16]研究发现,盆腔器官脱垂并发SUI的患者血清中的TGF- β 1水平较仅患脱垂的患者低,表明机械损伤会导致成纤维细胞中的TGF- β 1表达下降,影响胶原蛋白的合成。TGF- β 1主要通过两种方式重塑ECM,一是直接促进胶原蛋白和弹性蛋白的合成,增加盆底组织的强度和弹性,二是抑制MMPs的活性及刺激TIMPs来抑制ECM的降解^[13]。TGF- β 1作为调节ECM代谢的重要细胞因子,主要通过磷酸化Smad2和Smad3促进弹性蛋白、胶原蛋白和纤维蛋白的表达^[17]。Wang等^[18]研究发现,在小鼠SUI模型中,SUI小鼠的阴道前壁组织TGF- β 1/Smad3和ECM的表达均明显下降。TGF- β 1/

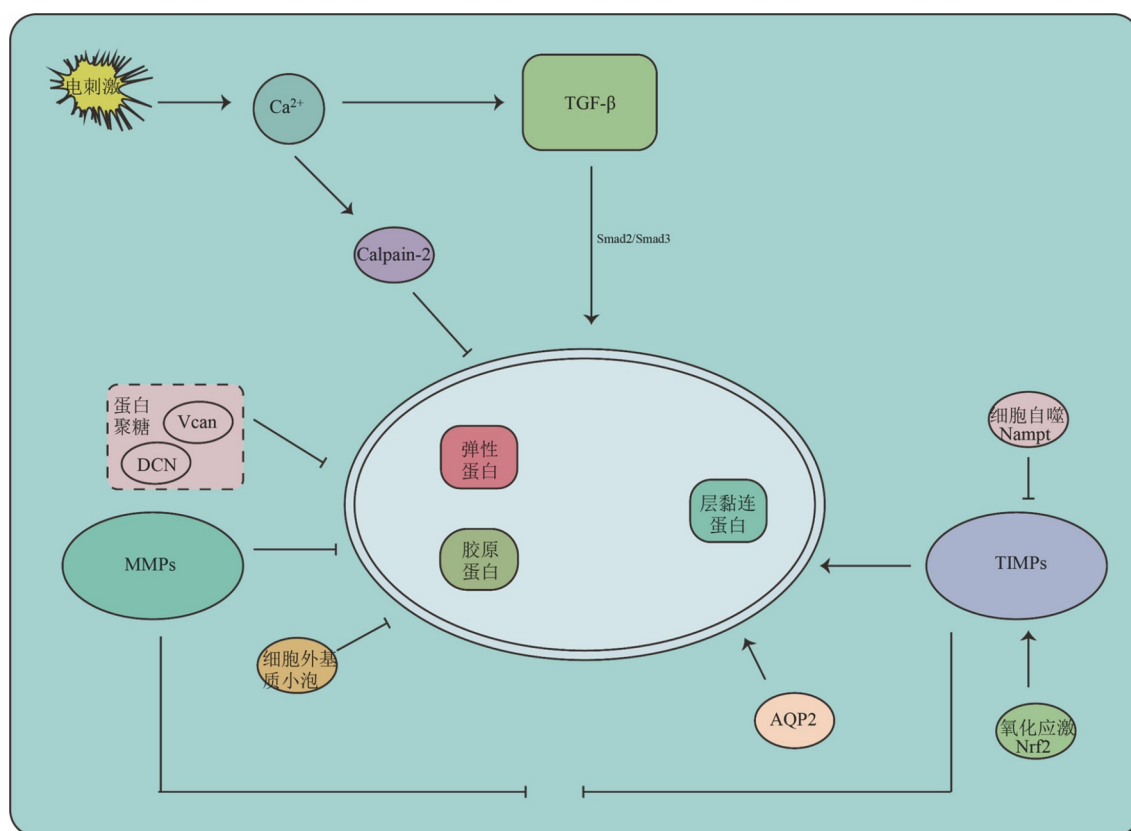


图1 ECM重塑机制

Smads信号通路可能通过影响ECM的重塑参与了SUI的发生。

经过盆底电刺激及抗氧化处理的SUI小鼠，除阴道前壁中胶原蛋白的含量增加，TGF- β 1/Smads也被激活。Li等^[19]通过探究电刺激治疗SUI的机制发现，电刺激可显著提高细胞内 Ca^{2+} 浓度。导致TGF- β 1激活，进而抑制细胞凋亡，上调胶原蛋白表达。Harland等^[20]通过探讨电刺激SUI小鼠I型胶原蛋白被激活的机制，推测可能是电生理刺激后Smads磷酸化增加，进而促进TGF- β 1的表达。Calpain-2是一种中性蛋白酶，可被细胞内 Ca^{2+} 浓度升高激活。它与各种细胞骨架蛋白的降解有关，并在肌纤维、弹性纤维和胶原蛋白的降解中发挥重要作用^[21]。Gong等^[22]研究了Calpain介导TGF- β 1轴影响ECM的作用，发现在通过阴道扩张和SUI小鼠模型建立的成纤维细胞中，MMP-1、胶原蛋白I和III的表达受到Calpain的抑制。因此，TGF- β 1信号通路已成为治疗SUI的重要靶点。

1.3 细胞自噬

自噬是一种细胞应激反应，自噬激活可以去除功能失调的细胞器或过多的错误折叠蛋白来保护细胞免受损伤。烟酰胺磷酸核糖基转移酶(nicotinamide phosphate ribosyltransferase, Nampt)是一种关键的烟酰胺腺嘌呤二核苷酸(nicotinamide adenine dinucleotide, NAD)，NAD是参与细胞氧化还原反应的必需辅酶。在各种代谢紊乱和衰老过程中，NAD水平会降低。因此，Nampt在调节氧化应激、炎症、细胞凋亡及脂质代谢等方面发挥着重要作用^[23]。Nampt过表达在缺血、再灌注诱导的损伤中影响自噬^[24]。Zhang等^[25]研究发现，Nampt在SUI患者、SUI大鼠模型的成纤维细胞中高表达。通过将Nampt注射到成纤维细胞中，然后下调Nampt的表达，结果发现，Nampt沉默促进TIMP-1的表达增加，MMP-2和MMP-9的表达下降^[26]，表明Nampt沉默可增强SUI成纤维细胞自噬，从而抑制ECM降解。

1.4 氧化应激

氧化应激也参与SUI的发病机制, 氧化应激与细胞内活性氧、活性氮、自由基及非自由基的增加有关^[27]。研究表明, 较低浓度的过氧化氢可以促进盆底组织合成胶原蛋白, 而较高浓度的过氧化氢导致细胞氧化损伤、细胞凋亡及胶原蛋白含量减少^[28]。活性氧生成和清除之间的平衡受到高度控制。过量的活性氧、活性氮会导致细胞损伤、细胞死亡及器官衰竭。抗氧化蛋白核因子2(nuclear factor erythroid 2-related factor 2, Nrf2)是目前最强的抗氧化诱导剂, 可以减少氧化应激损伤和细胞凋亡。Huang等^[5]通过研究SUI的动物模型发现, 敲除Nrf2基因可以加重小鼠阴道前壁组织氧化损伤和ECM合成减少, 表明Nrf2是SUI潜在的治疗靶点, 当其过表达时可以明显减轻成纤维细胞的损伤。氧化应激也通过MMPs/TIMPs影响ECM的代谢, 导致盆底成纤维细胞中的胶原蛋白、弹性蛋白减少。

1.5 影响胶原蛋白代谢的分子

1.5.1 水通道蛋白(aquaporins, AQP)s

AQPs属于参与人体细胞迁移运动的小分子跨膜蛋白家族, 已被证明在血管重塑方面发挥重要作用。Zhang等^[29]通过检测AQPs在阴道前壁的位置和表达以及AQPs与女性SUI中1/3型胶原之间的关系, 发现AQPs过表达显著增加了成纤维细胞中的I/III胶原的mRNA和蛋白质的表达, 表明AQPs可通过ECM重塑参与SUI的发生。

1.5.2 蛋白聚糖

胶原蛋白由多种蛋白聚糖组成, 一些聚糖大分子影响ECM的生成, 核心蛋白聚糖(decorin, DCN)可抑制TGF- β 1的基因表达, 降低盆底组织中胶原蛋白的含量^[30]。糖胺聚糖(glycosaminoglycans, GAG)是一种在许多组织中普遍表达的杂多糖, 通常附着在核心蛋白上形成蛋白聚糖, 增加胶原纤维的稳定性^[31]。常见的GAG有Vcan和透明质酸, 当机体发生炎症和损伤时, 它们在组织中大量积累, 干扰弹性纤维的组装^[32]。Wang等^[33]分析了ECM中的Vcan在大鼠尿失禁模型和人类临床标本的尿道和阴道组织中的定位和表达, 发现标本中的Vcan降解酶减少, 过多的Vcan会破坏弹性蛋白网, 影响结缔组织纤维蛋白的合成。

1.5.3 细胞外基质小泡

细胞外基质小泡是由成纤维细胞分泌的, 可以降低成纤维细胞的胶原蛋白含量、增强增殖和迁移能力, 进而调控ECM的代谢过程。Okabe等^[34]研究细胞外基质小泡在SUI发病机制中的作用, 发现实验组患者阴道前壁组织中的细胞外基质小泡分泌量较对照组显著增加, 表明SUI患者中的sEV过度表达, 抑制胶原蛋白的合成。蛋白质组学分析显示, 成纤维细胞中有多种差异表达蛋白, 包括TIMPs家族、TGF- β 信号轴, 它们参与成纤维细胞调节的信号通路^[35]。通过研究SUI患者阴道及尿道周围结缔组织中的基因表达情况, 结果发现, 与弹性蛋白代谢相关的基因表达上调。弹性蛋白可被丝氨酸蛋白酶、半胱氨酸蛋白酶及基质蛋白酶降解, 去甲肾上腺素(norepinephrine, NE)是重要的丝氨酸蛋白酶^[36]。

2 干细胞治疗在SUI中的应用

干细胞可以分化成一系列细胞类型, 具有持续自我更新的能力, 以取代凋亡、衰老的细胞。这一潜力使得干细胞研究成为再生医学领域的研究热点^[37]。干细胞治疗已经在SUI动物模型中进行了研究, 证明干细胞是一种微创、有潜力的治疗SUI的方法^[38]。目前, 脂肪源性干细胞(adipose-derived stem cells, ADSCs)、肌源性干细胞(muscle-derived stem cells, MDSCs)及间充质干细胞(mesenchymal stem cells, MSCs)是SUI干细胞治疗常用的类型^[39]。干细胞治疗SUI主要通过某种技术将干细胞注入膀胱颈、近段或中段的尿道旁组织中, 在缩小尿道管腔、增加流出道阻力的同时, 干细胞会刺激损伤部位及其周围组织修复, 改善盆底肌和尿道平滑肌收缩功能^[40]。此外, 某些干细胞具有旁分泌功能, 可通过某种信号通路影响ECM的重塑。因此, 干细胞治疗SUI的机制可能与ECM有关。

2.1 脂肪源性干细胞

Okabe等^[34]在ADSCs中发现, 一些平滑肌细胞标志物, 如 α -平滑肌肌动蛋白、钙蛋白酶和结蛋白等, 证明ADSCs具有分化为平滑肌细胞的潜力。Wang等^[33]通过向SUI大鼠体内注射含有脂肪源性干细胞的细胞外基质片段(ADSC ECM), 发现在

ADSCs在ECM片段周围形成了新的平滑肌组织,表明ECM在组织再生应用中发挥重要作用。此外,ADSCs可以分泌多种活性细胞因子和生长因子,如TGF- β 、肝细胞生长因子、血管内皮生长因子等,可促进细胞增殖、调节血管生成^[41]。Wang等^[42]评估ADSCs细胞外小泡在SUI中的作用,发现ADSCs细胞外小泡可以上调SUI成纤维细胞中弹性蛋白、I型胶原和III型胶原的表达,促进ECM合成。

2.2 肌源性干细胞

MDSCs是卫星细胞的前体,具有较高的再生能力。研究表明,在SUI小鼠模型中经尿道注射MDSCs后,小鼠尿道括约肌功能得到明显改善^[43]。MDSCs可以促进肌纤维的产生,有效改善盆壁肌肉及尿道括约肌的功能^[44]。Stangel-Wojcikiewicz等^[45]通过上臂肌肉分离处理得到MDSCs,将其注入女性尿道括约肌中,对16名女性SUI患者进行了临床试验,他们在随访8个月时观察到,75% SUI患者有所改善。Burdzinska等^[46]研究发现,MSCs和MDSCs的联合移植比单独细胞治疗更有效。MDSCs可能增强了MSCs的肌源性活性,后者通过旁分泌作用提高了前者的存活率^[47]。

2.3 间充质干细胞

MSCs起源于中胚层和外胚层,来源较广泛,包括骨髓、脂肪、脐带血或胎盘、羊水等,除具有高度增殖、自我更新能力外,还具备免疫调节、旁分泌和其他功能等特性。关于MSCs作用于SUI的机制,目前有两种假说,一种是注射SUI大鼠的尿道中段含MSCs组织样本后分化为肌肉组织;另一种是其通过旁分泌产生外泌体,诱导参与伤口愈合、血管保护、血管生成等基因的表达^[47]。De La Torre等^[48]通过检测单独培养的肌成纤维细胞以及与MSCs共培养的肌成纤维细胞的修复过程中某些蛋白质的表达,发现MMPs在MSCs和SUI肌成纤维细胞共培养物中显著降低。我们推测, MSCs作用于SUI可能是这两种机制联合作用的结果。

虽然干细胞治疗SUI已经取得较满意的结果,但是干细胞治疗应用于临床治疗仍需要较长时间的探索。其中,干细胞的提取、分离、储存等过程都需要较高的成本,注射的部位、剂量、所使用的技术类型等都需要进一步的研究。

3 总结与展望

目前临床上治疗SUI的主要方式是网片置入术,但其存在术后膀胱穿孔、感染、血肿、吊带腐蚀及排尿障碍等并发症。目前,关于SUI的治疗着重于寻找一种微创、低风险、针对其病因的治疗方式。SUI主要与盆底和尿道周围结缔组织的支撑力下降以及尿道括约肌的丧失有关。研究表明,ECM的重塑有助于恢复盆底结缔组织的支撑作用^[49,50]。MMPs和TIMPs、TGF- β 1、氧化应激、细胞自噬等都参与了ECM重塑^[49]。Zhuang等^[51]通过研究人类多功能干细胞对SUI大鼠尿道、阴道的修复作用,发现某些干细胞在替代衰老死亡的细胞维持其相应功能的同时,也能分泌一些细胞因子,参与MMPs、TGF- β 1、胶原蛋白等的调节。Wang等^[33]通过将含有ECM的片段整合至干细胞中,注射到SUI大鼠模型,得到较为理想的结果。目前关于SUI的研究已进入分子生物学领域,随着对SUI机制研究的越来越深入,相信在不久的将来我们能发现SUI发病的具体机制,有可能找到治愈SUI的方法,甚至从病因源头上预防SUI的发生。

参考文献

- [1] 宋奇翔, 廖利民. 中华医学会压力性尿失禁指南(2019版)要点解读. 实用妇产科杂志, 2022, 38(6): 419-421
- [2] Fuselier A, Hanberry J, Margaret Lovin J, et al. Obesity and stress urinary incontinence: impact on pathophysiology and treatment. *Curr Urol Rep*, 2018, 19(1): 12-22
- [3] Jansson MH, Franzén K, Tegerstedt G, et al. Stress and urgency urinary incontinence one year after a first birth—prevalence and risk factors. A prospective cohort study. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2021, 100(12): 2193-2201
- [4] Solomon CG, Wu JM. Stress incontinence in women. *N Engl J Med*, 2021, 384(25): 2428-2436
- [5] Huang Q, Jin H, Xie Z, et al. The role of the ERK1/2 signalling pathway in the pathogenesis of female stress urinary incontinence. *J Int Med Res*, 2013, 41(4): 1242-1251
- [6] Theocharis AD, Skandalis SS, Gialeli C, et al. Extracellular matrix structure. *Adv Drug Deliver Rev*, 2016, 97: 4-27
- [7] 余燕, 宋岩峰. 盆腔器官脱垂和压力性尿失禁患者阴道前壁I, III型胶原蛋白的表达. 广东医学, 2007, 28(12): 1947-1948
- [8] Han L, Wang L, Wang Q, et al. Association between

- pelvic organ prolapse and stress urinary incontinence with collagen. *Exp Ther Med*, 2014, 7(5): 1337-1341
- [9] Sangsawang B. Risk factors for the development of stress urinary incontinence during pregnancy in primigravidae: a review of the literature. *Eur J Obstet Gynecol Reproductive Biol*, 2014, 178: 27-34
- [10] 龚霞. 压力性尿失禁患者宫骶韧带中MMPs/TIMPs表达量、细胞外基质成分含量与细胞凋亡的关系. 海南医学院学报, 2017, 23(15): 2113-2115, 2119
- [11] Fan B, Jin X, Shi Y, et al. Expression and significance of TIMP-3, PACAP and VIP in vaginal wall tissues of patients with stress urinary incontinence. *Exp Ther Med*, 2017, 13(2): 624-628
- [12] 汤剑明, 洪莉, 洪莎莎, 等. 机械力诱导氧化应激对子宫旁韧带成纤维细胞 I、III 型胶原表达的影响. 中华生物医学工程杂志, 2016, 22(5): 357-364
- [13] Wen Y, Zhao YY, Polan ML, et al. Effect of relaxin on TGF- β 1 expression in cultured vaginal fibroblasts from women with stress urinary incontinence. *Reprod Sci*, 2008, 15(3): 312-320
- [14] 陈锐娥, 周幸知, 丁森, 等. 盆底功能障碍性疾病基础研究进展. 国际妇产科学杂志, 2017, 44(5): 589-593
- [15] Liu C, Wang Y, Li Y, et al. Dimethyl fumarate ameliorates stress urinary incontinence by reversing ECM remodeling via the Nrf2-TGF- β 1/Smad3 pathway in mice. *Int Urogynecol J*, 2022, 33(5): 1231-1242
- [16] Suzme R, Yalcin O, Gurdol F, et al. Connective tissue alterations in women with pelvic organ prolapse and urinary incontinence. *Acta Obstet Gynecol Scand*, 2007, 86(7): 882-888
- [17] 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: 武汉大学, 2019
- [18] Wang H, Liu J, Zeng J, et al. Expression of T β R-2, Smad3 and Smad7 in the vaginal anterior wall of postpartum rats with stress urinary incontinence. *Arch Gynecol Obstet*, 2015, 291(4): 869-876
- [19] Li Y, Liu C, Li B, et al. Electrical stimulation activates calpain 2 and subsequently upregulates collagens via the integrin β 1/TGF- β 1 signaling pathway. *Cell Signal*, 2019, 59: 141-151
- [20] Harland N, Walz S, Eberli D, et al. Stress urinary incontinence: an unsolved clinical challenge. *Biomedicine*, 2023, 11(9): 2486
- [21] Li Z, Li X, Gao X, et al. Phosphorylation prevents *in vitro* myofibrillar proteins degradation by μ -calpain. *Food Chem*, 2017, 218: 455-462
- [22] Gong R, Xi Y, Jin X, et al. Effects of the decrease of β -catenin expression on human vaginal fibroblasts of women with pelvic organ prolapse. *J Obstet Gynaecol*, 2021, 47(11): 4014-4022
- [23] Garten A, Schuster S, Penke M, et al. Physiological and pathophysiological roles of NAMPT and NAD metabolism. *Nat Rev Endocrinol*, 2015, 11(9): 535-546
- [24] Li T, Yu SS, Zhou CY, et al. Retracted article: microRNA-206 inhibition and activation of the AMPK/Nampt signalling pathway enhance sevoflurane post-conditioning-induced amelioration of myocardial ischaemia/reperfusion injury. *J Drug Targeting*, 2020, 28(1): 80-91
- [25] Zhang H, Wang L, Xiang Y, et al. Nampt promotes fibroblast extracellular matrix degradation in stress urinary incontinence by inhibiting autophagy. *Bioengineered*, 2022, 13(1): 481-495
- [26] Zhou Y, Li H, Wang L. Mechanism of miR-34a in the metabolism of extracellular matrix in fibroblasts of stress urinary incontinence via Nampt-mediated autophagy. *Cell Stress Chaperones*, 2022, 27(4): 369-381
- [27] Wu YH, Chueh KS, Chuang SM, et al. Bladder hyperactivity induced by oxidative stress and bladder ischemia: a review of treatment strategies with antioxidants. *Int J Mol Sci*, 2021, 22(11): 6014
- [28] Liu C, Yang Q, Fang G, et al. Collagen metabolic disorder induced by oxidative stress in human uterosacral ligament-derived fibroblasts: a possible pathophysiological mechanism in pelvic organ prolapse. *Mol Med Rep*, 2016, 13(4): 2999-3008
- [29] Zhang Z, Xu P, Xie Z, et al. Downregulation of AQP2 in the anterior vaginal wall is associated with the pathogenesis of female stress urinary incontinence. *Mol Med Rep*, 2017, 16(3): 3503-3509
- [30] 杨丽晶, 洪金妮, 黄锦华, 等. 胶原蛋白在压力性尿失禁中的研究进展. 世界最新医学信息文摘, 2021, 21(8): 79-80, 83
- [31] Harten IA, Evanko SP, Choe CH, et al. The extracellular matrix molecules versican and hyaluronan in urethral and vaginal tissues in stress urinary incontinence. *Neurourol Urodyn*, 2021, 40(3): 771-782
- [32] Keire PA, Bressler SL, Mulvihill ER, et al. Inhibition of versican expression by siRNA facilitates tropoelastin synthesis and elastic fiber formation by human SK-LMS-1 leiomyosarcoma smooth muscle cells *in vitro* and *in vivo*. *Matrix Biol*, 2016, 50: 67-81
- [33] Wang Y, Duan M, Rahman M, et al. Use of bioactive extracellular matrix fragments as a urethral bulking agent to treat stress urinary incontinence. *Acta Biomater*, 2020, 117: 156-166
- [34] Okabe YT, Shimizu S, Suetake Y, et al. Biological characterization of adipose-derived regenerative cells used for the treatment of stress urinary incontinence. *Int J Urol*, 2021, 28(1): 115-124
- [35] Sun X, Zhu H, Li W, et al. Small extracellular vesicles

- secreted by vaginal fibroblasts exert inhibitory effect in female stress urinary incontinence through regulating the function of fibroblasts. *PLoS One*, 2021, 16(4): e0249977
- [36] Wang X, Zhang L, Lu Y. Advances in the molecular pathogenesis and cell therapy of stress urinary incontinence. *Front Cell Dev Biol*, 2023, 11: 1090386
- [37] Wang Y, Song EC, Resnick M. Elastin in the tumor microenvironment. *Adv Exp Med Biol*, 2020, 1272: 1-16
- [38] Rosner M, Hengstschräger M. Amniotic fluid stem cells: what they are and what they can become. *Curr Stem Cell Res Ther*, 2023, 18(1): 7-16
- [39] Yang X, Wang X, Gao Z, et al. The anatomical pathogenesis of stress urinary incontinence in women. *Medicina*, 2023, 59(1): 5
- [40] 洪莉, 李素廷, 邢辉. 肌源性干细胞治疗女性压力性尿失禁的研究进展. *中国计划生育和妇产科*, 2017, 9(7): 17-20
- [41] Kim HY, Kumar H, Jo MJ, et al. Therapeutic efficacy-potentiated and diseased organ-targeting nanovesicles derived from mesenchymal stem cells for spinal cord injury treatment. *Nano Lett*, 2018, 18(8): 4965-4975
- [42] Wang L, Wang Y, Xiang Y, et al. An *in vitro* study on extracellular vesicles from adipose-derived mesenchymal stem cells in protecting stress urinary incontinence through microRNA-93/F3 axis. *Front Endocrinol*, 2021, 12: 693977
- [43] Nakajima N, Tamaki T, Hirata M, et al. Purified human skeletal muscle-derived stem cells enhance the repair and regeneration in the damaged urethra. *Transplantation*, 2017, 101(10): 2312-2320
- [44] Dissaranan C, Cruz MA, Couri BM, et al. Stem cell therapy for incontinence: where are we now? what is the realistic potential? *Curr Urol Rep*, 2011, 12(5): 336-344
- [45] Stangel-Wojcikiewicz K, Jarocha D, Piwowar M, et al. Autologous muscle-derived cells for the treatment of female stress urinary incontinence: A 2-year follow-up of a polish investigation. *Neurourol Urodyn*, 2014, 33(3): 324-330
- [46] Burdzinska A, Dybowski B, Zarychta-Wiśniewska W, et al. Limited accuracy of transurethral and periurethral intrasphincteric injections of cellular suspension. *Neurourology Urodyn*, 2018, 37(5): 1612-1622
- [47] Liu X, Li T, Zhang J, et al. Mesenchymal stem cell-based therapy for female stress urinary incontinence. *Front Cell Dev Biol*, 2023, 11: 1007703
- [48] De La Torre P, Pérez-Lorenzo MJ, Alcázar-Garrido Á, et al. Perinatal mesenchymal stromal cells of the human decidua restore continence in rats with stress urinary incontinence induced by simulated birth trauma and regulate senescence of fibroblasts from women with stress urinary incontinence. *Front Cell Dev Biol*, 2023, 10: 1033080
- [49] 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- β 1/Smad3 signaling inhibition. *Oxid Med Cell Longev*, 2017, 2017(1)(1): 8524353
- [50] Chen B, Yeh J. Alterations in connective tissue metabolism in stress incontinence and prolapse. *J Urol*, 2011, 186(5): 1768-1772
- [51] Zhuang G, Wen Y, Briggs M, et al. Secretomes of human pluripotent stem cell-derived smooth muscle cell progenitors upregulate extracellular matrix metabolism in the lower urinary tract and vagina. *Stem Cell Res Ther*, 2021, 12(1): 228