

- 泌体 PML-RARA 融合基因的表达[J]. 中国实验血液学杂志, 2019, 27(3): 747-752.
- [22] 吴艳, 陈杰. 血中游离 microRNA 检测在肿瘤液体活检中的应用和进展[J]. 中华病理学杂志, 2018, 47(2): 146-148.
- [23] CONTE D, VERRI C, BORZI C, et al. Novel method to detect microRNAs using chip-based QuantStudio 3D digital PCR[J]. BMC Genomics, 2015, 16(1): 849.
- [24] WANG G, YAN G, SANG K, et al. Circulating lnc-LOC as a novel noninvasive biomarker in the treatment surveillance of acute promyelocytic leukaemia[J]. BMC Cancer, 2022, 22(1): 481-490.
- [25] MANGOLINI A, FERRACIN M, ZANZI M V, et al. Diagnostic and prognostic microRNAs in the serum of breast cancer patients measured by droplet digital PCR[J]. Biomark Res, 2015, 3(1): 12-20.
- [26] 侯冰冰. 基于微滴式数字 PCR 技术探讨结直肠癌血浆中 miR-155、miR-99b、let-7a 的表达与肝转移相关性的研究[D]. 南宁: 广西医科大学, 2018.
- [27] EIBLWIESER J, KRUMBHOLZ M, SEMPER S, et al. Multiplex droplet digital PCR-based targeted enrichment NGS for identification of tumor markers in Ewing Sarcoma (EwS)[J]. Klin Padiatr, 2019, 231(3): 159-166.
- [28] EASTBURN D J, HUANG Y, PELLEGRINO M, et al. Microfluidic droplet enrichment for targeted sequencing[J]. Nucleic Acids Res, 2015, 43(13): e86.
- [29] KLEIN A M, MAZUTIS L, AKARTUNA I, et al. Droplet barcoding for single-cell transcriptomics applied to embryonic stem cells[J]. Cell, 2015, 161(5): 1187-1201.
- [30] CHEOW L F, QUAKE S R, BURKHOLDER W F, et al. Multiplexed locus-specific analysis of DNA methylation in single cells[J]. Nat Protoc, 2015, 10(4): 619-631.
- [31] WEAVER W M, TSENG P, KUNZE A, et al. Advances in high-throughput single-cell microtechnologies[J]. Curr Opin Biotechnol, 2014, 25: 114-123.
- [32] BARRETT A N, MCDONNELL T C, CHAN K C, et al. Digital PCR analysis of maternal plasma for noninvasive detection of sickle cell anemia[J]. Clin Chem, 2012, 58(6): 1026-1032.
- [33] TAN C, CHEN X, WANG F, et al. A multiplex droplet digital PCR assay for non-invasive prenatal testing of fetal aneuploidies[J]. Analyst, 2019, 144(7): 2239-2247.
- [34] DAI P, YANG Y, ZHAO G, et al. A dPCR-NIPT assay for detections of trisomies 21, 18 and 13 in a single-tube reaction-could it replace serum biochemical tests as a primary maternal plasma screening tool? [J]. J Transl Med, 2022, 20(1): 269-286.
- [35] JACKY L, YURK D, ALVARADO J, et al. Virtual partition digital PCR for high precision chromosomal counting applications[J]. Anal Chem, 2021, 93(51): 17020-17029.
- [36] 袁通阔, 张红国, 尹焕才, 等. 基于数字 PCR 技术的 Y 染色体微缺失检测方法开发[J]. 湖南师范大学自然科学学报, 2021, 44(1): 47-55.

(收稿日期: 2023-01-13 修回日期: 2023-07-15)

• 综述 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2023.18.025

盆底器官脱垂动物模型构建研究进展*

袁佳坤¹, 陈国庆², 王琼¹, 于霞³综述, 陈颖^{1Δ}审校

1. 电子科技大学医学院附属妇女儿童医院/成都市妇女儿童中心医院妇产科, 四川成都 610091;
2. 电子科技大学医学院, 四川成都 610091;
3. 电子科技大学医学院附属妇女儿童医院/成都市妇女儿童中心医院检验科, 四川成都 610091

摘要:盆底器官脱垂(POP)是中老年妇女常见的盆底功能障碍性疾病, 40 岁以上女性的患病率约为 40%, 近年来其发病率仍在不断提高。因此, POP 已成为一个国际性的社会化医疗难题, 动物模型的建立对该疾病的发病机制显得尤为重要。该文总结了近几年来, 国内外 POP 动物模型研究现状, 从动物选择的优缺点、模型的构建等方面进行了阐述, 旨在为 POP 的研究提供参考。

关键词:盆底器官脱垂; 动物模型; 综述文献

中图法分类号:R711.2

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)18-2743-05

Research advances in animal model construction of pelvic floor organ prolapse*

YUAN Jiakun¹, CHEN Guoqing², WANG Qiong¹, YU Xia³, CHEN Ying^{1Δ}

1. Department of Obstetrics and Gynecology, Affiliated Women's and Children's Hospital, School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China/Chengdu Municipal Women's and Children's Central Hospital, Chengdu, Sichuan 610091, China;
2. School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu,

* 基金项目: 四川省成都市科技项目(2021-YF05-00595-SN)。

Δ 通信作者, E-mail: cherry-414@yeah.net。

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1167.R.20230803.1451.002\(2023-08-04\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1167.R.20230803.1451.002(2023-08-04))

Sichuan 610091, China; 3. Department of Clinical Laboratory, Affiliated Women's and Children's Hospital, School of Medicine, University of Electronic Science and Technology of China/Chengdu Municipal Women's and Children's Central Hospital, Chengdu, Sichuan 610091, China

Abstract: Pelvic organ prolapse (POP) is a common pelvic floor dysfunction disease in middle-aged and elderly women. The prevalence rate of POP is about 40% in women over 40 years old, and its incidence rate is still increasing in recent years. Therefore, POP has already become an international social medical problem, and the animal model construction is particularly important for studying its pathogenesis. This paper summarizes the research status quo of animal models of POP at home and abroad in recent years, and expounds the advantages and disadvantages of animals selection and the model construction by aiming to provide reference for the study of POP.

Key words: pelvic organ prolapse; animal models; review literature

盆底器官脱垂(POP)被定义为盆底肌肉和筋膜无力造成的盆腔器官一个或多个部分从正常解剖位置下降到阴道或突出于阴道外的一组疾病^[1-2],严重影响患者的生活质量。POP 的患病率为 8%~41%,其中症状性 POP 发病率约为 9.6%。POP 和尿失禁修复的长期成功率仍然很低,高达 30%的患者需要进行矫正手术^[3]。POP 与肌无力导致的内脏下垂均与结缔组织功能障碍有关^[4],但其下垂器官、致病原因及发病机制等存在差异。其中,肌无力导致的内脏下垂是通过韧带及筋膜固定于腹壁,其致病原因包括全身的肌无力、消瘦、膈肌力量减弱、腹部脂肪减少、腹腔收缩力减弱以及女性多次妊娠等导致的腹壁肌肉无力及韧带松弛,从而使内脏器官的张力减退导致内脏下垂。但 POP 为阴道前壁、阴道后壁和(或)阴道顶点(子宫切除术后的宫颈或穹窿)的下降,年龄和分娩是最重要的致病因素^[5],其通过损伤盆底支撑结缔组织使骶主韧带复合体生物力学性能受损。目前已知与 POP 相关的高危因素主要包括妊娠、阴道分娩、肥胖、衰老、遗传易感性、激素水平、更年期,以及既往子宫切除术和便秘^[5]等。针对 POP 发病的各种高危因素,研究者们构建了相关动物模型进行研究。本文通过查找和分析近期国内外 POP 动物模型的相关文献,期为研究者们构建 POP 动物模型提供新思路。

1 实验动物的选择

主要为啮齿类动物、兔、绵羊、灵长类动物。

1.1 啮齿类动物 啮齿类动物包括大鼠和小鼠,二者都可以在相对较短时间对经阴道分娩方式导致 POP 的病因进行评估,比较如下。

1.1.1 小鼠 费用低,繁殖能力强,发情周期较短,对于满足 POP 的致病原因具有先天的优势。现用于 POP 研究的两种最常用的小鼠是 Fbln5 KO 和 Loxl1 KO^[6]。此外,小鼠可用于转基因敲除研究,基因敲除后其表型与人类在临床上相似,在蛋白表达和基因扩增方面得到广泛应用。

小鼠的缺点在于其体型小,在实行外科手术或注射药物以模拟盆底肌肉及筋膜损伤时操作难度较大,且影响实验结果的客观性。

1.1.2 大鼠 大鼠和人类在盆底解剖学的肌肉部分

及盆底支撑的结缔组织部分具有较高相似度。ALP-ERIN 等^[7]通过用微机械解剖方法测量人盆底肌的结构继而使用结构差异指数与大鼠进行比较,结果为大鼠与人类最相似。IWANAGA 等^[8]对盆腔韧带的组织成分进行了定量分析,结论是大鼠与人类的解剖和组织结构是相似的,并含有相同的细胞成分。因此,大鼠作为盆底疾病研究中应用最广泛的实验模型,为 POP 造模提供了良好的基础。

缺点在于,大鼠与大型哺乳动物及灵长类动物相比而言,其体型较小,日常活动的差异和胎儿的尺寸使得盆底器官的自然脱垂不太可能发生,这给动物模型的构建增加了难度,需要耗费更多的成本^[9]。

1.2 兔 有文献报道,兔具有与人类相似的细胞和组织生理学^[10]。新西兰兔是常见的实验动物模型,优点是模型更大。但由于兔阴道的解剖结构与人类有很大的不同,在顺产过程中不会发生明显的盆底损伤,也不会发生自发性脱垂。与小鼠和大鼠相比,兔被广泛应用在移植物研究^[11],原因是兔动物模型阴道范围广、腔隙大,利于生物移植物的存放。PERÓ 等^[12]利用兔研究盆底重建手术中生物材料植入,证明了兔是评估骨盆重建手术和阴道手术的良好模型。KNIGHT 等^[13]通过腰椎固定术构建 POP 网片植入的新模型,与非人灵长类动物相比,兔阴道收缩性更强,但该模型缺乏类似于 POP 女性的顶端和侧阴道支撑。由于其花费相对较高,且身体耐受力低,可能在动物模型构建中死亡。

1.3 绵羊 母绵羊是一种成熟的人类生殖模型,其分娩时间长,胎儿比较大,常自发性发生妊娠、顺产及难产相关的 POP^[14]。既往研究发现母羊通常脱垂的盆腔器官是膀胱,这与人类存在相似性;其易感因素也与人类相似,包括腹内压增高、年龄增大、多胎妊娠、子宫阴道脱垂史。研究者用丘陵地带和平地的母羊做对比,证实了腹内压影响阴道脱垂的发生。绵羊与人类 POP 的发生有着相似的病理生理,但由于绵羊费用昂贵,难于管理,所以较少使用。

1.4 非人灵长类动物 非人灵长类动物被认为是 POP 中与人类最类似的实验动物^[15]。目前研究的非人灵长类物种包括恒河猴、松鼠猴和狒狒。事实上,

恒河猴在解剖以及生殖生理学上与人类相似,主要表现在生殖周期和分娩方式、雌激素和孕激素反应性支持组织、自发发生与阴道分娩相关的 POP 等方面^[16],非人灵长类动物也有提肛肌,它们与人类结构具有类似的功能^[17]。非人灵长类动物妊娠周期较长,并且其胎儿体质量与新生儿体质量较接近,这有利于研究妊娠和分娩对盆腔器官脱垂所产生的影响。非人灵长类动物与人类相似度极高,能够更好地建立动物模型,并用于临床转化。但其缺点包括妊娠时间长,自发 POP 的时间长,以及维护和寄宿的成本高。此外,作为动物模型,处理非人灵长类动物需要学习专业解剖知识,限制了其在研究中的使用。

2 模型构建方法及应用

POP 动物模型的构建是通过模拟人类 POP 的致病因素实现,其有利于发病机制的研究,但与人类仍存在差异。在四足动物中,受力支撑点集中于脊柱。而人类的盆底支撑系统对于维持盆腔器官的正常位置至关重要。动物模型与 POP 患者也存在相似性。例如在啮齿类动物模型中,骨盆的结缔组织解剖结构与人类相似,它也具有子宫骶韧带。因此,啮齿类动物模型的构建与人类在结缔组织的影响方面具有相似性^[18]。绵羊动物模型与人类阴道的长度及直径相似,同时,它的骨盆结构依赖于三个级别的支持,类似于 DELANCEY 描述人类 POP 的三水平理论学说。因此,绵羊模型的构建与人类在研究激素水平对盆底结构及阴道组织的影响方面具有相似性^[19]。非人灵长类动物与人类具有相似的结缔组织、激素水平变化规律以及解剖结构,在研究阴道分娩导致 POP 的发生方面与人类相似^[20]。人们对疾病病理生理学和人体解剖学的理解基础很大程度上可以归因于使用各种动物模型的临床前研究,但其结果的有效性和适用性仍存在争议^[21]。

2.1 机械性损伤 分娩易导致机械性损伤,是造成女性 POP 的主要原因,有数据表明 POP 最大的独立危险因素是经阴道分娩^[22]。

2.1.1 啮齿类动物 可用于模拟阴道分娩对盆底解剖的影响。一种方法是阴道扩张法^[23],它是将一个气球插入阴道,以不同的体积(2.5~5.0 mL)充气来进行阴道扩张,并持续一段时间(1~6 h),通过机械拉伸和局部组织缺氧来构建。此实验的结果衡量指标是盆底肌肉微结构的变化(纤维和肌节长度),以确定肌节过度伸长是机械损伤和由此产生的肌肉功能障碍的主要原因。充气容积为 3 mL 时,可模拟阴道自然分娩的效果^[24]。但其不足之处在于模型和读数都没有标准化指标。另一种方法是诱导神经损伤,这在大鼠中通常通过阴部神经挤压实现^[25],目前还没有发现其单独作用于阴道的研究。

2.1.2 绵羊 在动物模型构建过程中,经阴道分娩时可通过外力刺激促使力量叠加,增加盆底组织损伤概率。研究已经证明,绵羊经阴道分娩时,造成盆底肌肉中的前交叉韧带和结缔组织损伤。DE LEEUW

等^[26]研究表明,在阴道分娩过程中使用产钳或吸引器也会导致盆底支撑组织损伤。YOUNG 等^[27]在母羊中建立了改良的 POP-Q 测量法,表明经产动物的阴道壁与女性具有相似的无力区域。母羊有望成为人类阴道脱垂的代表性临床前模型。

2.1.3 其他 NEMEC 团队在 MRI 研究中发现,各种动物盆底组织中损伤最严重的部位为肛提肌,尤其是内侧部分,称为耻骨内脏肌,该处较易发生撕裂^[28]。同时,DELANCEY 等^[29]通过构建各类动物阴道分娩模型,证实分娩过程中肛提肌存在明显的拉伸相关损伤。因此,在动物分娩时可通过牵拉加强这些部位的收缩力度,造成盆底组织的损伤。

2.2 去神经支配 去神经支配主要用于模拟阴道分娩对盆底解剖结构的影响。去神经支配本身不会引起 POP,但可能导致阴道分娩动物阴道脱垂的发生。

2.2.1 啮齿类动物 阴道分娩和多胎妊娠会导致盆底神经和肌肉过度拉伸。在此过程中,与肌肉相比,神经承受牵引的能力较弱,因此神经遭受的损伤更大。肽神经递质的异常,特别是血管活性肠肽和神经肽,反映了盆底结构的去神经支配程度,并作为评估盆底神经损伤的关键标志物。PIERCE 等^[30]研究表明,在大鼠中通过神经挤压方法构建的动物模型已被广泛用于研究压力性尿失禁,但在 POP 动物模型构建中缺乏研究。

2.2.2 非人灵长类动物 非人灵长类动物中,松鼠猴应用较为广泛。松鼠猴的模型构建方式为切除阴部神经。其中,模拟耻骨尾肌和髂尾肌萎缩也只能通过切除神经实现^[31]。经阴道分娩动物模型构建重点在于关注易发生断裂的组织及支配这些组织的神经。

2.3 外科手术 衰老与激素的调控紧密联系。一种方式是通过化学诱导,可注射胶原酶或者胆碱能受体,人为地模拟盆底肌腱损伤。另一种方式可利用卵巢切除术实现,卵巢切除术是实验动物模拟绝经后女性盆底组织变化的标准手术程序。其操作为首先腹腔注射 1%戊巴比妥钠麻醉,无菌条件下在上腹部正中作一 2 cm 切口,切除卵巢,术后给每只动物注射青霉素预防感染。幼龄大鼠在 16 周后阴道组织僵硬程度显著增加。

有研究表明,会阴切开术会使肛门失禁的发生率增加,可能在造成 POP 中发挥一定作用,但尚不能明确^[32]。在动物模型的构建中,可尝试使用此术式构建动物模型,如使用会阴切开术建模则需要使用限制性会阴切开术。此外,耻骨肌及肛提肌在维持盆腔组织稳定方面发挥重要作用,可通过手术离断方式建立模型。

3 评价指标

POP 发病率呈逐年上升趋势,其主要原因为人口老龄化加剧,且患病率和严重程度随年龄的增加而增加。衰老可诱发氧化应激从而通过各种信号通路导致成纤维细胞线粒体功能障碍,损伤细胞骨架,最终导致骶韧带生物力学性能损伤。此外,衰老也可导致

雌激素水平下降,而雌激素受体表达的变化也会影响女性患 POP 的风险^[18,33]。POP 评价指标包括肉眼可见动物模型器官的脱垂,以及生物力学性能的测定,如:生物组织的被动生物力学特性、啮齿动物阴道支持组织复合体的结构特性、机械性能、组织异性、黏弹性和黏塑性等^[34]。研究证明,在兔模型中可通过评估标本的宿主炎症反应、新生血管形态、弹性蛋白含量和胶原含量评价其组织学特征,通过单轴拉伸试验对生物材料进行生物力学评估,以确定组织复合材料的刚度、极限抗拉强度和极限抗拉强度下的载荷^[35]。同时,研究表明在猪模型中可通过骶骨固定术对不同生物移植材料进行生物力学性能比较^[36]。可通过影像学手段进行肛提肌损伤的检查、确定盆底器官位置及观察运动度的变化、检查盆底支持结构解剖的异常等评价盆底组织有无损伤。

4 总结和展望

本文讨论了动物模型的优缺点、动物模型构建和评价指标。学者们希望通过动物模型的构建找到 POP 的发病机制,以期寻找最佳治疗方案。近些年动物模型虽发展迅速,但由于盆底支撑系统结构复杂,动物模型与人类盆底结构仍存在较大差异。大鼠是目前模型构建最常用的动物,阴道组织是最常用的部位,机械损伤和外科手术是常用的建模方式,但在研究过程中应根据研究目的选择合适的动物模型。POP 发病机制极其复杂,涉及盆底结构、基因、营养、衰老等内因及分娩、长期慢性刺激、药物等外因;同时,其也涉及影像学、组织学、细胞、分子水平等,其具体发病机制至今尚不清楚,目前虽然有上述动物模型,但大多都只能从某一个方面进行研究。随着我国人口老龄化进程加快,未来对衰老及雌激素水平变化方面可进行深入研究。通过构建动物模型研究导致衰老的相关信号通路,寻求临床治疗靶点。相信随着医学技术的不断发展,未来能够采取积极的干预措施预防 POP 的发生,为 POP 的早期诊断和早期治疗提供帮助。

参考文献

- [1] COLLINS S, LEWICKY-GAUPP C. Pelvic organ prolapse[J]. *Gastroenterol Clin North Am*, 2022, 51(1): 177-193.
- [2] 严晓,覃彩芳,李青先,等.盆腔脏器脱垂动物模型的建立与适用性评价[J]. *中国实验动物学报*, 2020, 28(5): 668-674.
- [3] SELIHOVA M S, ERSHOV G V, ERSHOV A G. Pelvic organ prolapse, a hidden epidemic of the 21st century[J]. *Adv Gerontol*, 2021, 34(3): 431-437.
- [4] ESBER A, KOPERA A, RADOSA M P, et al. "Locus minoris resistentiae" and connective tissue weakness in older women: a case report and literature review on pelvic organ prolapse with inguinal bladder hernia[J]. *BMC Womens Health*, 2021, 21(1): 425.
- [5] WEINTRAUB A Y, GLINTER H, MARCUS-BRAUN N. Narrative review of the epidemiology, diagnosis and pathophysiology of pelvic organ prolapse[J]. *Int Braz J Urol*, 2020, 46(1): 5-14.
- [6] ALLEN-BRADY K, BORTOLINI M A T, DAMASER M S. Mouse knockout models for pelvic organ prolapse: a systematic review[J]. *Int Urogynecol J*, 2022, 33(7): 1765-1788.
- [7] ALPERIN M, TUTTLE L J, CONNER B R, et al. Comparison of pelvic muscle architecture between humans and commonly used laboratory species[J]. *Int Urogynecol J*, 2014, 25(11): 1507-1515.
- [8] IWANAGA R, ORLICKY D J, ARNETT J, et al. Comparative histology of mouse, rat, and human pelvic ligaments[J]. *Int Urogynecol J*, 2016, 27(11): 1697-1704.
- [9] MORI DA CUNHA M G M C, MACKOVA K, HYMPANOVA L H, et al. Animal models for pelvic organ prolapse: systematic review[J]. *Int Urogynecol J*, 2021, 32(6): 1331-1344.
- [10] MEUTIA A P, SANTOSO B I, HESTIANTORO A, et al. Mesh-tissue integration of platelet-rich plasma-decellularized amnion scaffold-polypropylene mesh sandwiches implanted in the vesicovaginal spaces of hypoestrogenic rabbit models: protocol for a randomized controlled trial[J]. *JMIR Res Protoc*, 2022, 11(8): e37942.
- [11] O' SHAUGHNESSY D, GRANDE D, EL-NEEMANY D, et al. Evaluation of the histological and biomechanical properties of poly-4-hydroxybutyrate scaffold for pelvic organ prolapse, compared with polypropylene mesh in a rabbit model[J]. *Int Urogynecol J*, 2022, 33(8): 2213-2220.
- [12] PERÓ M, CASANI L, CASTELLS-SALA C, et al. Rabbit as an animal model for the study of biological grafts in pelvic floor dysfunctions[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 10545.
- [13] KNIGHT K M, ARTSEN A M, ROUTZONG M R, et al. New Zealand white rabbit: a novel model for prolapse mesh implantation via a lumbar colpopexy[J]. *Int Urogynecol J*, 2020, 31(1): 91-99.
- [14] RYNKEVIC 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.
- [15] RAPER J, GALVAN A. Applications of chemogenetics in non-human primates[J]. *Curr Opin Pharmacol*, 2022, 64: 102204.
- [16] NAKAMURA T, FUJIWARA K, SAITOU M, et al. Non-human primates as a model for human development[J]. *Stem Cell Reports*, 2021, 16(5): 1093-1103.
- [17] COLMAN R J. Non-human primates as a model for aging[J]. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*, 2018, 1864(9): 2733-2741.
- [18] BROWN H W, HEGDE A, HUEBNER M, et al. International urogynecology consultation chapter 1 committee 2: Epidemiology of pelvic organ prolapse: prevalence, incidence, natural history, and service needs[J]. *Int Urogynecol J*, 2022, 33(2): 173-187.

- [19] EMMERSON S, MUKHERJEE S, MELENDEZ-MUNOZ J, et al. Composite mesh design for delivery of autologous mesenchymal stem cells influences mesh integration, exposure and biocompatibility in an ovine model of pelvic organ prolapse[J]. *Biomaterials*, 2019, 225: 119495.
- [20] MAYNARD L H, HUMBERT O, PETERSON C W, et al. Genome editing in large animal models[J]. *Mol Ther*, 2021, 29(11): 3140-3152.
- [21] ROBINSON N B, KRIEGER K, KHAN F M, et al. The current state of animal models in research: a review[J]. *Int J Surg*, 2019, 72: 9-13.
- [22] CATTANI L, DECOENE J, PAGE A S, et al. Pregnancy, labour and delivery as risk factors for pelvic organ prolapse: a systematic review[J]. *Int Urogynecol J*, 2021, 32(7): 1623-1631.
- [23] HARE A M, GADDAM N G, SHI H, et al. Impact of vaginal distention on cell senescence in an animal model of pelvic organ prolapse[J]. *Tissue Cell*, 2021, 73: 101652.
- [24] CATANZARITE T, BREMNER S, BARLOW C L, et al. Pelvic muscles' mechanical response to strains in the absence and presence of pregnancy-induced adaptations in a rat model[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2018, 218(5): 512.e1-512.e9.
- [25] CALLEWAERT G, MONTEIRO CARVALHO MORI DA CUNHA M G, DEWULF K, et al. Simulated vaginal delivery causes transients vaginal smooth muscle hypersensitivity and urethral sphincter dysfunction[J]. *Neurourol Urodyn*, 2020, 39(3): 898-906.
- [26] DE LEEUW J W, DALY J O. Forceps and vacuum: one goal, two entities[J]. *Int Urogynecol J*, 2021, 32(9): 2349-2352.
- [27] YOUNG N, ROSAMILIA A, ARKWRIGHT J, et al. Vaginal wall weakness in parous ewes: a potential preclinical model of pelvic organ prolapse[J]. *Int Urogynecol J*, 2017, 28(7): 999-1004.
- [28] NĚMEC M, HORČÍČKA L, KROFTA L, et al. Anatomy and biomechanic of the musculus levator ani[J]. *Ceska Gynekol*, 2019, 84(5): 393-397.
- [29] DELANCEY J O, KEARNEY R, CHOU Q, et al. The appearance of levator ani muscle abnormalities in magnetic resonance images after vaginal delivery[J]. *Obstet Gynecol*, 2003, 101(1): 46-53.
- [30] PIERCE L M, REYES M, THOR K B, et al. Innervation of the levator ani muscles in the female squirrel monkey[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2003, 188(5): 1141-1147.
- [31] ORBACH D N, RATTAN S, HOGAN M, et al. Biomechanical properties of female dolphin reproductive tissue[J]. *Acta Biomater*, 2019, 86: 117-124.
- [32] DE TAYRAC R, PANEL L, MASSON G, et al. Episiotomy and prevention of perineal and pelvic floor injuries[J]. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*, 2006, 35(1 Suppl): 1S24-1S31.
- [33] CHI N, LOZO S, RATHNAYAKE R A C, et al. Distinctive structure, composition and biomechanics of collagen fibrils in vaginal wall connective tissues associated with pelvic organ prolapse[J]. *Acta Biomater*, 2022, 152: 335-344.
- [34] WOO S L Y, FISHER M B, FEOLA A J. Contribution of biomechanics to management of ligament and tendon injuries[J]. *Mol Cell Biomech*, 2008, 5(1): 49-68.
- [35] ROSTAMINIA G. A commentary on "evaluation of the histological and biomechanical properties of poly-4-hydroxybutyrate (P4HB) scaffold for pelvic organ prolapse, as compared to polypropylene mesh in a rabbit model"[J]. *Int Urogynecol J*, 2022, 33(8): 2221-2221.
- [36] TRAGESER N, SAUERWALD A, LUDWIG S, et al. A biomechanical analysis of different meshes for reconstructions of the pelvic floor in the porcine model[J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2022, 305(3): 641-649.

(收稿日期: 2023-03-23 修回日期: 2023-07-30)

• 综 述 • DOI: 10.3969/j.issn.1672-9455.2023.18.026

乙型肝炎肝硬化无创诊断模型的研究进展

刘 迪¹, 李 宾^{1,2} 综述, 姜晓峰^{1,2△} 审校

1. 哈尔滨医科大学附属第四医院检验科, 黑龙江哈尔滨 150001;

2. 黑龙江龙卫精准医学检验中心, 黑龙江哈尔滨 150028

摘 要:慢性乙型肝炎病毒感染是肝硬化发生的主要原因。在长期病毒感染的影响下, 肝脏的正常组织被纤维化组织取代, 最终导致乙型肝炎肝硬化甚至肝癌的发生。早期识别疾病发生和及时的抗纤维化治疗是改善肝硬化患者预后并降低患者死亡风险的关键。鉴于图像数字化程度和检验大数据可用性的提高, 利用机器学习开发乙型肝炎肝硬化的无创诊断模型成为研究的热点。该文对常见的基于机器学习的乙型肝炎肝硬化无创诊断模型的研究现状予以综述。

关键词:慢性乙型肝炎; 乙型肝炎肝硬化; 无创诊断模型; 机器学习

中图法分类号:R446

文献标志码:A

文章编号:1672-9455(2023)18-2747-05

△ 通信作者, E-mail: jiangxiaofeng12359@163.com。

网络首发 [https://link.cnki.net/urlid/50.1167.R.20230719.0959.002\(2023-07-19\)](https://link.cnki.net/urlid/50.1167.R.20230719.0959.002(2023-07-19))