

文章编号: 1004-7220(2024)04-0736-06

阴道分娩对猪子宫韧带力学性能的影响

王丽丽^{1,2}, 刘然¹

(1. 太原理工大学 生物医学工程学院, 太原 030024; 2. 山西医科大学第三医院(山西白求恩医院) 山西医学科学院 同济山西医院), 太原 030032)

摘要:目的 研究阴道分娩对子宫骶韧带(uterosacral ligaments, USLs)和主韧带(cardinal ligaments, CLs)生物力学性能的影响,进而探讨阴道分娩对盆腔器官脱垂(pelvic organ prolapse, POP)的影响。方法 选用成年母猪(已育母猪5头,未育母猪5头)作为动物模型,通过单轴拉伸实验测量离体母猪的USLs和CLs被动力学行为,分析分娩对USLs和CLs生物力学性能的影响。结果 猪子宫韧带组织的被动力学行为呈非线性。无论分娩与否,右骶韧带的最大应力大于左骶韧带($P < 0.05$);分娩后,二者力学性能存在显著差异。未育母猪左主韧带最大应力略大于右主韧带($P < 0.05$);分娩后,两者差异降低($P > 0.05$)。USLs最大应力均大于CLs,表明USLs比CLs承受的张力更大,USLs在POP中起到关键性作用。结论 研究结果为认识USLs和CLs力学特性提供参考,可以指导更好治疗方法的发展,如POP手术重建,也为预防POP发生提供理论基础。

关键词: 子宫骶韧带; 主韧带; 单轴拉伸测试; 非线性; 阴道分娩

中图分类号: R 318.01 文献标志码: A

DOI: 10.16156/j.1004-7220.2024.04.025

Effects on the Mechanical Properties of Uterine Ligaments in Porcines During Vaginal Delivery

WANG Lili^{1,2}, LIU Ran¹

(1. College of Biomedical Engineering, Taiyuan University of Technology, Taiyuan 030024, China; 2. Third Hospital of Shanxi Medical University (Shanxi Bethune Hospital, Shanxi Academy of Medical Sciences, Tongji Shanxi Hospital), Taiyuan 030032, China)

Abstract: **Objective** To study the effects of vaginal delivery on the biomechanical properties of uterosacral ligaments (USLs) and cardinal ligaments (CLs) and to further explore the effects of vaginal delivery on pelvic organ prolapse (POP). **Methods** Adult sows (five parous and five nulliparous) were selected as animal models. The passive mechanical behavior of USLs and CLs *in vitro* was determined using uniaxial tensile experiments, and the effects of delivery on the biomechanical properties of USLs and CLs were analyzed. **Results** The passive mechanical behavior of the sow uterine ligaments was nonlinear. Regardless of delivery, the maximum stress of the right USLs was greater than that of the left USLs ($P < 0.05$). After delivery, there were significant differences in the mechanical properties of the right and left USLs. The maximum stress of the left CLs in nulliparous sows was slightly greater than that of the right CLs ($P < 0.05$), and the difference between the left and right CLs was reduced after delivery ($P > 0.05$). The maximum stress of USLs was greater than that of CLs, indicating that USLs could be subjected to more tension than CLs and that USLs played a key role in POP.

收稿日期: 2024-01-04; 修回日期: 2024-02-01

基金项目: 国家自然科学基金项目(12102286), 山西省基础研究项目(20210302124251), 中国博士后基金项目(2023M732143)

通信作者: 王丽丽, 副教授, E-mail: 963030952@qq.com

Conclusions This study provides a reference for understanding the mechanical properties of USLs and CLs, guidance for the development of better treatments such as reconstructive POP surgery, and a theoretical basis for preventing POP.

Key words: uterosacral ligaments; cardinal ligaments; uniaxial tensile test; nonlinear; vaginal delivery

盆腔器官脱垂 (pelvic organ prolapse, POP) 是由于盆底支持组织缺陷或松弛引起的盆腔器官下降或移位引发器官的位置及功能异常。常见的脱垂分为膀胱膨出、直肠膨出、子宫脱垂、阴道穹窿膨出和肠疝,是一种极其常见的盆底功能障碍性疾病 (pelvic floor dysfunction, PFD)^[1-2]。据统计,高达 50% 的产妇至少有轻微程度的 POP^[3-4]。POP 的病理生理是多因素和复杂的,阴道分娩使腹腔内压力升高,是造成肛提肌损伤进而引发 POP 的重要诱因^[5-6];且阴道分娩时产力的作用导致盆底组织张力变弱,成为盆底功能障碍发病最大的流行病学风险因素^[7-8]。研究表明,未临产剖腹产分娩和进入第二产程后剖腹产分娩女性的 POP 发病率均低于阴道分娩女性^[9]。因此,明确分娩对盆底生物力学的影响,有助于理解产后 PFD 病理生理学。生物力学因素能将阴道分娩和盆底功能障碍发病机制紧密联系起来^[10]。

子宫骶韧带 (uterosacral ligaments, USLs) 和主韧带 (cardinal ligaments, CLs) 是支持子宫、宫颈和阴道的两种主要韧带。在 POP 手术中,USLs 和 CLs 常作为盆腔器官的支撑锚,其结构完整性在尿失禁和慢性盆腔疼痛中也起着关键作用^[11]。研究表明,阴道和子宫脱垂与 USLs 和 CLs 松弛有关^[12]。在 POP 重建术中,由于韧带以一种特殊的方式拉伸和拉紧,故对韧带施加的拉力和张力会严重影响手术的结果^[13]。Norton^[14] 将盆腔器官及其支持组织比喻为“船坞里的船”。船代表盆腔器官,将船固定在码头上的绳索代表韧带,水代表盆底肌。水和绳索这两个元素协同工作,使代表盆腔器官的船保持漂浮和到位 [见图 1(a)]。相比之下,干船坞里的船,如果水位下降 (即失去支撑或骨盆底肌肉无力),船 (器官) 就挂在绳索 (韧带) 上。绳子伸展并损伤,导致船 (器官) 下落。随着盆底肌功能的逐渐下降,韧带所承受的力越来越大,导致 POP 发生 [见图 1(b)]。

分娩创伤可能会造成韧带的结构永久性改变,

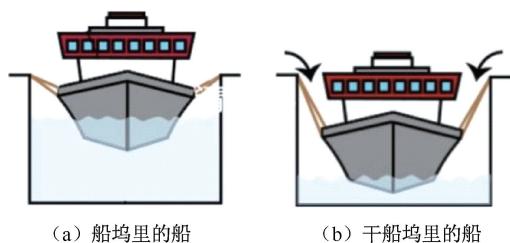


图 1 Norton^[14] 提出“船坞里的船”示意图

Fig. 1 Schematic diagram of ‘Boat in the dock’ proposed by Norton^[14] (a) Boat in the dock, (b) Boat in dry dock

且其力学性能有可能受到损害,故分娩是发生 POP 的主要危险因素。我国近期的一项流行病学研究显示,分娩次数 ≥ 3 次的女性发生 POP 几率比未分娩女性高 1.91~2.78 倍^[15];而分娩次数 ≤ 3 次的女性,阴道分娩次数的增加不会引起 POP 加重^[16]。本文选用成年母猪为动物模型,探究分娩 (未考虑分娩次数) 对猪子宫骶韧带和主韧带力学性能的影响。利用离体拉伸实验测量未育和已育母猪的被动生物力学特性,分析分娩对 USLs 和 CLs 生物力学性能的影响,为 POP 的发生机制提供依据。

1 材料与方法

选取 5 头成年已育母猪和 5 头成年未育母猪的 USLs 和 CLs,并从每头猪上分离出左子宫骶韧带 (left uterosacral ligaments, LUSLs)、右子宫骶韧带 (right uterosacral ligaments, RUSLs)、左主韧带 (left cardinal ligaments, LCLs)、右主韧带 (right cardinal ligaments, RCLs),测试其生物力学特性。其中,已育母猪来源于平遥晋润屠宰厂,未育母猪来源于离石鑫嘉盛屠宰厂。新鲜组织取后直接保存在充满生理盐水的容器中 [见图 2(a)],将该容器保存在含冰块的泡沫盒中,从屠宰厂到实验室的运输时间大约是 2 h,然后立即对其进行测试。

研究表明,USLs 和 CLs 的生物力学特性对 POP 治疗极为重要^[17]。本文根据 Rubod 等^[18] 建立的先前描述和验证的实验方案,采用 Instron 5544 电子万

能材料试验机及5 N力传感器对样本在恒定的变形速率下进行单轴拉伸测试,直到破裂点[见图2(b)]。测试前,测量并记录样本尺寸。有研究表明,USLs和CLs的力学行为与其尺寸无关,故本文选取的样本平均长度为18 mm^[19-21]。测试时,为了防止条带变干,用放有生理盐水的加湿器对样本加湿[见图2(c)]。为了消除组织的延滞效应并使其力学性能趋于稳态,正式实验前,以0.75 mm/s速度和5 mm阈值对样本施加5个预循环。预循环后,仍以0.75 mm/s速度对样本进行加载,直至样本被拉断停止[见图2(d)]。

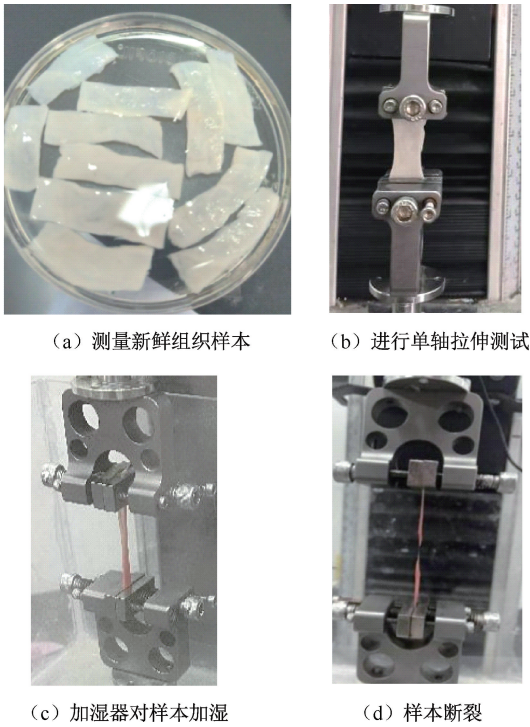


图2 单轴拉伸示意图

Fig. 2 Schematic diagram of uniaxial tensile test (a) Fresh tissue samples were measured, (b) Uniaxial tensile tests were performed, (c) Humidifiers humidified the samples, (d) Samples were broken

受样本获取途径的局限性,部分样本由于操作技术问题导致可用实验所需样本量减少。其次,排除在单轴拉伸实验中滑移、对准不充分或夹具根部断裂的样本数据。经排除后,仅对22个样本进行数据分析,其中未育样本12个,LUSLs、RUSLs、LCLs、RCLs样本各3个。已育样本10个,LUSLs、RUSLs样本各3个,LCLs、RCLs样本各2个。

2 结果

实验结果显示,无论分娩与否,猪USLs和CLs的应力-应变曲线表现为非线性,表明猪USLs和CLs的被动力学行为呈非线性(见图3)。

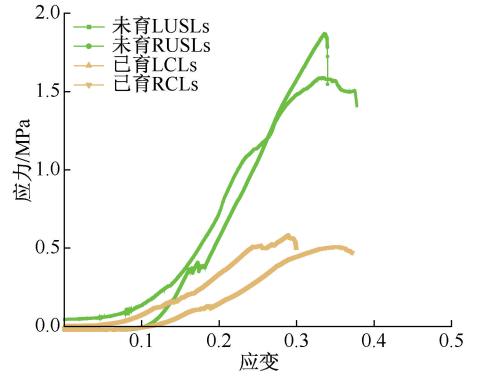


图3 子宫骶韧带和主韧带的应力-应变曲线

Fig. 3 Stress-strain curves of uterosacral ligaments (USLs) and cardinal ligaments (CLs)

本文发现,无论分娩与否,RUSLs最大应力都大于LUSLs($P<0.05$);且分娩后,两者力学性能差异悬殊。分娩对RUSLs最大应力具有统计学意义($P<0.05$),对LUSLs无统计学意义($P>0.05$)。未育母猪的LCLs最大应力略大于RCLs($P<0.05$);分娩后LCLs、RCLs的差异降低,且分娩后两者不具有统计学意义(见表1)。

表1 未育和已育子宫韧带平均最大应力比较

Tab. 1 Comparison of mean maximum stress in parous and nulliparous uterine ligaments 单位:MPa

韧带	未育	已育
LUSLs	1.29±0.26	0.99±0.07
RUSLs	2.01±0.15*	5.08±0.6 [#]
LCLs	1.02±0.12	0.53±0.08
RCLs	0.6±0.12 ^{&}	0.51±0.01

注:*表示RUSLs与LUSLs比较,&表示RCLs与LCLs比较,[#]表示已育与未育比较, $P<0.05$ 。

无论分娩与否,USLs的最大应力均大于CLs。未育母猪和已育母猪的RUSLs最大应力比LUSLs大(见图4)。研究发现,RUSLs的最大应力分娩前后的力学性能差异较大。本文结果表明,分娩前LCLs最大应力比RCLs略大,分娩后二者差异降低。USLs是一个异质组织,插入位置的生物力学性

质和组成可能与 CLs 不同,从而会造成 USLs 的延展性更强,分娩似乎增强了 USLs 的最大应力。盆腔器官必须由支撑的韧带固定。因此,阴道分娩时韧带将承受这些负荷,结缔组织将伸展,进一步说明阴道分娩可能导致盆底松弛和生殖器裂口增大,导致 POP 发生。该结果与已发表的阴道分娩 POP 发生率高于剖宫产的结论相一致。鉴于研究女性盆腔组织的生物力学特征有助于全面理解导致 POP 的病理机制,故需进一步评估影响女性盆腔组织生物力学特性的因素^[22]。

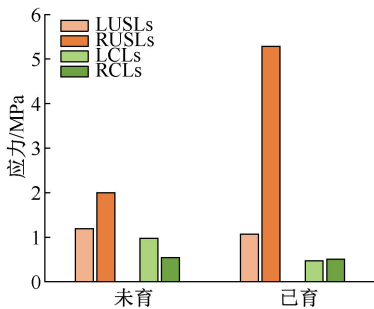


图 4 子宫骶韧带与主韧带最大应力

Fig. 4 Maximum stress of uterosacral ligaments (USLs) and cardinal ligaments (CLs)

3 讨论

本研究也存在一定的局限性。理想情况下,生物力学特性应该在体内进行测量,其中组织抽吸和压痕技术是最常用的测量技术,用于评估人体组织力学特性的非破坏性和低创性测试^[23-24]。由于伦理道德的限制,在体测量程序不能用于分析 USLs 等支持结构。尽管可以选择尸体进行研究,但尸体研究对象大部分为老年患者,且尸体的防腐过程、组织死亡和仰卧位的沉淀都会影响其力学特性,与活体组织的微观结构和力学特性的结果相差较大。Baah-Dwomoh 等^[25]对成年猪和成年人 USLs 进行的组织学分析表明,猪和人 USLs 在胶原蛋白和平滑肌含量上相似,有显著的力学相似性。猪的低成本和易于繁殖以及猪也会出现子宫脱垂等症状的事实表明,猪可作为研究 POP 发病机制的动物模型。此外,尽管有研究表明,猪可作为研究 USLs 在阴道顶端支持和治疗 POP 中力学作用的大型动物模型,但猪是四足动物,其盆腔形态和生理与人类有差异。另一个局限性是动物样本数量少,且本实验仅

选择了最厚、最坚固且常用于外科固定的韧带中间部分进行分析研究,部分样本力学特性差别较大,可能是松散结缔组织部分厚度撕裂造成,在拉伸过程中继续可承受越来越大的载荷,从而造成不同位置力学结果有较大差异。USLs 中间部分用于 POP 修复,但是它可能不能代表整个 USLs 如何重塑。

多数 USLs 和 CLs 的力学实验为沿着主要体内加载方向进行的单轴拉伸试验。然而,USLs 和 CLs 在体内经历多个方向的加载。因此,本文后续研究将进行双轴拉伸试验,在生理相关的加载条件下表征 USLs 和 CLs 的力学特性。此外,盆底支撑韧带主要由胶原纤维与弹性蛋白、平滑肌细胞、神经纤维、成纤维细胞和血管结构交织,后续将进一步从组织学角度分析阴道分娩后这些韧带的结构变化,揭示组织微观结构和生物力学特性之间的联系。Baah-Dwomoh 等^[25]研究认为,确定解剖结构和微观结构以及跨物种 USLs 的力学特性是探究 POP 的发病机制所必需的,以便更好地选择动物模型,并将研究结果转化为人类 USLs。本文研究结果为理解 USLs 随着分娩力学特性的改变而发生重塑提供参考,为分娩力学性能改变是否为导致 POP 的关键因素提供依据。

4 结论

阴道分娩会导致韧带、肌肉损伤,影响盆底生物力学特性,引发 POP 和压力性尿失禁等一系列 PFD,严重影响患者生活质量。阴道分娩后,女性盆腔脏器的解剖结构、位置及功能状态均发生一定变化。女性盆底功能受妊娠分娩及分娩方式的影响,产后盆底功能障碍十分常见。常规状态下,其轻度损伤一般可自愈;但当分娩导致压力性尿失禁、性功能障碍及便秘等症状发生时,若不及时采取措施干预,会影响产妇的日后生活。且有临床研究表明,产妇的泌尿生殖系统和盆底肌肉会受胎儿生产、子宫增大和内分泌激素的影响而改变,继而导致盆底支持结构逐渐变薄变弱^[26-27]。因此,应用生物力学方法,通过分析怀孕和分娩引起的 USLs 和 CLs 生物力学变化研究 POP 的发病机制,具有重要的意义。

本文所采用的母猪均为健康母猪,通过对未育母猪和已育母猪的子宫韧带进行单轴拉伸实验,探

究分娩对 USLs 和 CLs 的影响。结果表明, 无论是否分娩, USLs 都比 CLs 承受的张力大, 且 USLs 所受最大应力最大, 表明 USLs 在盆底支撑性组织中发挥了重大的作用。本文结果为目前临床手术中使用子宫骶韧带悬吊术治疗 POP 提供理论基础。Chen 等^[28] 和 Umek 等^[29] 发现, 人体内 RUSLs 比 LUSLs 长。但对于猪子宫韧带的长度, 尚未有相关研究的定量描述。分娩对 RUSLs 力学性能具有显著的影响, 因为相较于人而言, 猪等大型动物由于长期所处的生活环境以及生活习惯中静卧休息姿势多为侧卧, 可能会对盆底的支撑性结缔组织有一定的影响, 从而造成子宫韧带不同位置的力学性能差异。

USLs 增加了组织延展性从而抵抗负荷的下降, 故分娩增加了 USLs 最大应力, 导致刚度变大, 而可延展性的增加可能与分娩后胶原蛋白含量的降低有关。盆腔器官必须由支撑性韧带所固定, 分娩后需要支持更高载荷的组织将变得更强, 韧带将承受这些负荷的变化, 结缔组织将伸展。该结果强化了子宫骶韧带生物力学变化可能是由怀孕和分娩引起的观点, 表明盆腔支持组织力学特性的改变可能有助于 POP 的进展。本研究结果为 POP 机制研究提供参考, 为其他 PFD 发生机制研究提供借鉴, 也为女性产后及时修复降低 POP 发生提供理论基础。

利益冲突声明: 无。

作者贡献声明: 王丽丽负责取样和整体设计实验方案、实验数据处理和论文撰写; 刘然负责实验操作和检查实验数据的处理、校对论文等。

参考文献:

- [1] MAO M, LI Y, ZHANG Y, *et al.* Tissue composition and biomechanical property changes in the vaginal wall of ovariectomized young rats [J/OL]. *Biomed Res Int*, 2019, doi: 10.1155/2019/8921284.
- [2] JELOVSEK JE, MAHER C, BARBER MD. Pelvic organ prolapse [J]. *Lancet*, 2007, 369(9566): 1027-1038.
- [3] SAMUELSSON EC, VICTOR FT, Tibblin G, *et al.* Signs of genital prolapse in a Swedish population of women 20 to 59 years of age and possible related factors [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1999, 180(2): 299-305.
- [4] OLSEN AL, SMITH VJ, BERGSTROM JO, *et al.* Epidemiology of surgically managed pelvic organ prolapse and urinary incontinence [J]. *Obstet Gynecol*, 1997, 89(4): 501-506.
- [5] 朱兰, 郎景和, 刘春燕, 等. 我国成年女性尿失禁患病状况的流行病学研究 [J]. *中华妇产科杂志*, 2009, 44(10): 776-779.
- [6] 陈家兰, 邓卓, 米海平, 等. 广泛性子宫颈切除术子宫骶韧带对子宫韧带和阴道影响的有限元仿真 [J]. *医用生物力学*, 2023, 38(4): 824-830.
CHEN JL, DENG Z, MI HP, *et al.* Influences of uterine load on uterine ligament and vagina after radical trachelectomy: A finite element simulation [J]. *J Med Biomech*, 2023, 38(4): 824-830.
- [7] 周琳夕, 谷雪莲, 杜洪灵. 基于有限元法研究顺产肛提肌损伤与盆底疾病的发生 [J]. *医用生物力学*, 2020, 35(6): 732-738.
ZHOU LX, GU XL, DONG HL. Injury of levator ani muscles and occurrence of pelvic floor diseases during vaginal delivery based on finite element method [J]. *J Med Biomech*, 2020, 35(6): 732-738.
- [8] CLARK NA, BRINCAT CA, YOUSUF AA, *et al.* Levator defects affect perineal position independently of prolapse status [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2010, 203(6): 595.e17-22.
- [9] HANDA VL, BLOMQUIST JL, KNOEPP LR, *et al.* Pelvic floor disorders 5-10 years after vaginal or cesarean childbirth [J]. *Obstet Gynecol*, 2011, 118(4): 777-84.
- [10] 苗娅莉, 吴江. 女性盆底生物力学 [M]. 西安: 世界图书出版西安有限公司, 2022.
- [11] JENKINS VR. Uterosacral ligament fixation for vaginal vault suspension in uterine and vaginal vault prolapse [J]. *Am J Obstet Gynecol*, 1997, 177(6): 1343-1344.
- [12] KIM JH. Book review: The female pelvic floor: Function, dysfunction and management according to the integral theory, 3rd ed [J]. *Int Urogynecol J*, 2011, 15(2): 106.
- [13] TAN T, CHOLEWA NM, CASE SW, *et al.* Micro-structural and biaxial creep properties of the swine uterosacral-cardinal ligament complex [J]. *Ann Biomed Eng*, 2016, 44(11): 3225-3237.
- [14] NORTON PA. Pelvic floor disorders: The role of fascia and ligaments [J]. *Clin Obstet Gynecol*, 1993, 36(4): 926-938.
- [15] PANG H, ZHANG L, HAN S, *et al.* A nationwide population-based survey on the prevalence and risk factors of symptomatic pelvic organ prolapse in adult women in China—A pelvic organ prolapse quantification system-based study [J]. *Brit J Obstet Gynecol*, 2021, 128(8): 1313-1323.
- [16] 彭彪, 高振华, 李天杰, 等. 阴道分娩次数 ≤ 3 次女性盆底脏器脱垂量化分度的影响因素 [J]. *现代泌尿外科杂志*, 2022, 27(6): 464-469.

- [17] WEBER AM, BUCHSBAUM GM, CHEN B, *et al.* Basic science and translational research in female pelvic floor disorders: Proceedings of an NIH-sponsored meeting[J]. *Neurourol Urodyn*, 2004, 23(4): 288-301.
- [18] RUBOD C, BOUKERROU M, BRIEU M, *et al.* Biomechanical properties of vaginal tissue. Part 1: New experimental protocol [J]. *J Urol*, 2007, 178(1): 320-325.
- [19] VARDY MD, GARDNER TR, COSMAN F, *et al.* The effects of hormone replacement on the biomechanical properties of the uterosacral and round ligaments in the monkey model[J]. *Am J Obstet Gynecol*, 2005, 192(5): 1741-1751.
- [20] MARTINS P, SILVA-FILHO AL, FONSECA AM, *et al.* Strength of round and uterosacral ligaments: A biomechanical study [J]. *Arch Gynecol Obstet*, 2013, 287(2): 313-318.
- [21] RIVAUX G, RUBOD C, DEDET B, *et al.* Comparative analysis of pelvic ligaments: A biomechanics study [J]. *Int Urogynecol J*, 2013, 24(1): 135-139.
- [22] 苗娅莉, 赵志伟, 文继锐, 等. 盆腔器官脱垂患者阴道壁组织的衰老改变和生物力学性能改变[J]. *医用生物力学*, 2021, 36(S1): 163.
- [23] EPSTEIN LB, GRAHAM CA, HEIT MH. Correlation between vaginal stiffness index and pelvic floor disorder quality-of-life scales [J]. *Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct*, 2008, 19(7): 1013-1018.
- [24] TAY BK, KIM J, SRINIVASAN MA. *In vivo* mechanical behavior of intra-abdominal organs [J]. *IEEE Trans Biomed Eng*, 2006, 53(11): 2129-2138.
- [25] BAAH-DWOMOH A, ALPERIN M, COOK M, *et al.* Mechanical analysis of the uterosacral ligament: Swine vs. human[J]. *Ann Biomed Eng*, 2018, 46(12): 2036-2047.
- [26] 梁秀婧. 盆底超声检查和盆底肌力评估分析不同分娩方式对女性盆底功能的影响[J]. *中外女性健康研究*, 2017(12): 24-27.
- [27] SLADE E, DALY C, MAVRANEZOULI I, *et al.* Primary surgical management of anterior pelvic organ prolapse: A systematic review, network meta-analysis and cost-effectiveness analysis [J]. *Brit J Obstet Gynecol*, 2020, 127(1): 18-26.
- [28] CHEN LY, RAMANAH R, HSU Y, *et al.* Cardinal and deep uterosacral ligament lines of action: MRI based 3D technique development and preliminary findings in normal women [J]. *Int Urogynecol J*, 2013, 24(1): 37-45.
- [29] UMEK WH, MORGAN DM, ASHTON-MILLER JA, *et al.* Quantitative analysis of uterosacral ligament origin and insertion points by magnetic resonance imaging [J]. *Obstet Gynecol*, 2004, 103(3): 447-451.