

雌、孕激素及松弛素的相互作用与妊娠期压力性尿失禁的相关性研究^{*}

郑颖, 杨帆[△]

(重庆市第九人民医院妇产科, 重庆 400700)

[摘要] **目的** 探讨妊娠晚期雌激素、孕激素、松弛素(RLX)及阴道壁各激素受体表达水平与妊娠期压力性尿失禁(SUI)的关系。**方法** 将2014年7月至2015年11月健康孕产妇93例(包括SUI组47例,非SUI组46例),于孕37~40周时抽血,应用化学发光免疫分析法检测血清雌二醇(E2)、雌三醇(E3)和孕酮(P)水平,酶联免疫吸附测定(ELISA)检测血清RLX水平;SUI组中42例和非SUI组中44例于其分娩时取阴道后壁全层组织,行免疫组织化学法染色测定盆底组织中雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)及RLX受体(LGR7)的表达。**结果** SUI组与非SUI组孕妇血清E2、E3、P水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);SUI组孕妇血清RLX水平明显高于非SUI组($P<0.05$)。SUI组盆底组织ER的阳性表达强度低于非SUI组,SUI组盆底组织PR、LGR7的阳性表达强度高于非SUI组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。孕妇血清RLX水平和盆底组织中LGR7的表达与E2、E3、P均无相关性($P>0.05$);盆底组织中LGR7与ER无相关性,与PR呈正相关。**结论** 妊娠晚期雌激素、孕激素、RLX对盆底支持组织的生物活性由其受体表达的水平介导发挥;PR可能对LGR7有正性调节作用,其与妊娠期SUI的发生密切相关。

[关键词] 妊娠期;尿失禁;压力性;雌激素类;孕激素类;松弛素;受体

[中图分类号] R714.14+2

[文献标识码] A

[文章编号] 1671-8348(2018)14-1885-04

Study on relationship between interaction of estrogen, progesterone and relaxin with stress urinary incontinence during pregnancy^{*}

ZHENG Ying, YANG Fan[△]

(Department of Gynecology and Obstetrics, Chongqing Municipal Ninth People's Hospital, Chongqing 400700, China)

[Abstract] **Objective** To study the relationship between the expression levels of estrogen, progesterone, relaxin(RLX) and expression levels of vaginal wall hormone receptors in late pregnancy with stress urinary incontinence(SUI) during pregnancy. **Methods** Ninety-three healthy pregnant women were selected from July 2014 to November 2015, including 47 cases in the SUI group and 46 cases in the non-SUI group. The blood sample was collected at 37—40 weeks gestation. The levels of serum E2, E3, P and RLX were respectively detected by using the chemiluminescence immunoassay and enzyme linked immunosorbent assay(ELISA). The full thickness tissues of posterior vaginal wall were obtained at delivery in 42 cases of the SUI group and 44 cases of the non-SUI group, and the expressions of ER, PR and LGR7 in pelvic floor tissues were detected by immunohistochemical staining. **Results** There was no statistically significant difference in serum E2, E3 and P levels between the SUI group and the non-SUI group($P>0.05$); the serum RLX level of the SUI group was significantly higher than that of the non-SUI group($P<0.05$). The positive expression intensity of ER in pelvic floor tissue of the SUI group was lower than that of the non-SUI group($P<0.05$), the positive expression intensity of PR and LGR7 in the SUI group was higher than that in the non-SUI group($P<0.05$). The serum RLX level and expression of LGR7 in pelvic floor tissues of pregnant women had no correlation with E2, E3 and P($P>0.05$). The LGR7 level in pelvic floor tissues had no correlation with ER, and was positively correlated with PR. **Conclusion** In late pregnancy, the biological activity of estrogen, progesterone and RLX on pelvic floor support tissues is mediated by their receptors expression levels, the progesterone receptor may have a positive regulation effect on LGR7, which is closely related to the occurrence of SUI in pregnancy.

[Key words] pregnancy; urinary incontinence, stress; estrogens; progestins; relaxin; receptor

^{*} 基金项目:重庆市卫生局医学科研项目(2012-2-284)。 作者简介:郑颖(1981—),主治医师,硕士,主要从事围产医学、女性盆底功能障碍方面研究。 [△] 通信作者, E-mail:56474728@qq.com。

近年来,许多学者证实妊娠本身对盆底功能有重要影响,是独立于分娩以外导致盆底功能障碍(PFD)的高危因素。据国外的调查资料显示,妊娠期压力性尿失禁(SUI)的发病率为 42%~74%^[1]。虽然许多妊娠期出现 SUI 的女性在产后症状可缓解,但妊娠期出现 SUI 症状很可能预示着产后 SUI 的发生^[2]。以往研究表明,妊娠期间激素水平的变化及增大的子宫对盆底的牵拉所造成的损伤,本身可使尿失禁发生率增加。现有的研究提示,妊娠期妇女体内雌激素、孕激素、松弛素(relaxin,RLX)的明显升高在妊娠期盆底重塑中起到重要的作用^[3-4],但各种激素是怎样相互联系作用于盆底组织的,目前缺乏系统全面的研究。本文通过研究妊娠晚期雌激素、孕激素、RLX 及阴道壁各激素受体表达水平变化,分析各种激素及其受体与妊娠期 SUI 的关系,为激素及其相关制剂治疗 PFD 提供理论依据。

1 资料与方法

1.1 一般资料 选择 2014 年 7 月至 2015 年 11 月在本院产科经阴道分娩的 93 例健康初产妇为研究对象。所有孕妇均经正规产前检查,孕足月,无妊娠合并症及并发症,单胎,胎儿头先露,胎儿体质量小于或等于 4 kg,认知能力正常,孕前无 SUI 病史,无泌尿系统感染及器质性疾病。入组前未使用任何药物。根据妊娠期有无尿失禁症状分为 SUI 组和非 SUI 组,SUI 组($n=47$):妊娠期间有尿失禁症状,同时通过 Mario 评分法^[5]进行评估;非 SUI 组($n=46$):妊娠期间无尿失禁症状。两组受试者对本研究知情并签署同意书,本研究已通过本院伦理委员会审批。

1.2 方法

1.2.1 血清雌、孕激素、RLX 水平检测 于孕 37~40 周空腹抽取受试者肘正中静脉血 6 mL 置于无菌不含抗凝剂的试管中,室温下待其自然凝固,离心分离上层血清后,置于-20℃冰箱内保存待测。应用化学发光免疫分析法测定血清中雌二醇(estradiol,E2)、雌三醇(estriol,E3)和孕酮(progesterone,P)水平,酶联免疫吸附测定(ELISA)法检测 RLX 水平。

1.2.2 盆底组织取材、标本制备及观察 SUI 组中 42 例和非 SUI 组中 44 例于胎儿及附属物娩出后取其侧切或裂伤处阴道后壁全层组织 8 mm×8 mm×8

mm,用 10%甲醛固定,包埋、切片,行常规 HE 染色,普通光学显微镜观察其形态的改变。

1.2.3 免疫组化法测定盆底组织雌、孕激素及 RLX 受体(RGR7)水平 对 SUI 组与非 SUI 组盆底组织行免疫组织化学法(SP 法)染色测定盆底组织中雌激素受体(ER)、孕激素受体(PR)及 LGR7 的表达(兔抗人 ER 抗体试剂盒、兔抗人 PR 抗体试剂盒,购自北京博奥森生物技术有限公司;兔抗人 LGR7 抗体试剂盒,购自美国 Santa Cruz 公司)。所有标本由同一位病理科医师观察切片。阳性结果判定:以细胞内出现棕黄色颗粒为阳性染色,无棕黄色颗粒为阴性染色。定量分析:每张切片于光镜下选取 5 个视野,通过 Motic Images Advanced 3.2 图像分析仪进行灰度值的测量分析。将免疫组织化学染色结果转化为灰度值进行定量分析,免疫组织化学反应的强弱与灰度值成反比关系。

1.3 统计学处理 采用 SPSS11.5 统计软件进行数据分析,计量资料以 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间比较对正态性资料用独立样本 t 检验,非正态资料用秩和检验;对可能相关因素进行直线相关分析,以 $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结 果

2.1 两组对象基本资料比较 SUI 组与非 SUI 组孕妇在年龄、分娩孕周、身体质量指数(BMI)及新生儿出生体质量(BW)比较,差异均无统计学意义($P>0.05$),具有可比性。两组一般资料比较见表 1。

表 1 SUI 组与非 SUI 组孕妇基本资料比较($\bar{x}\pm s$)					
组别	n	年龄(岁)	孕周(周)	BMI(kg/m ²)	新生儿 BW(g)
SUI 组	47	30.01±3.46	38.58±0.88	23.41±1.42	3 361.24±418.38
非 SUI 组	46	29.92±4.23	37.94±0.76	22.92±1.49	3 274.49±469.08
t		1.16	0.81	0.24	0.15
P		0.33	0.53	0.86	0.94

2.2 两组对象血清 E2、E3、P 及 RLX 水平比较 SUI 组与非 SUI 组孕妇血清 E2、E3、P 水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$);SUI 组孕妇血清 RLX 水平明显高于非 SUI 组,差异有统计学意义($P<0.05$),见表 2。

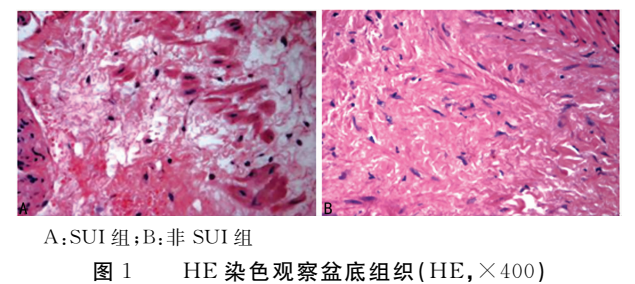
表 2 SUI 组与非 SUI 组孕妇血清 E2、E3、P 及 RLX 水平比较($\bar{x}\pm s$)

组别	n	E2(nmol/L)	E3(nmol/L)	P(nmol/L)	RLX(ng/L)
SUI 组	47	3.92±0.51	81.29±19.28	322.49±114.13	471.37±26.35
非 SUI 组	46	3.77±0.73	80.46±18.53	321.37±115.61	427.34±29.41
t		0.94	0.81	1.13	3.07
P		0.36	0.52	0.25	<0.01

2.3 两组对象盆底组织病理学表现 SUI 组盆底组织标本中可见纤维排列疏松、紊乱,束间含有血管、平

滑肌细胞,部分血管壁增厚伴玻璃样变,平滑肌束纤细,细胞排列松散(图 1A);非 SUI 组纤维为均染的粉

红色,丰富,排列紧密,呈束状,束间含有血管、神经等结构,平滑肌粗大,排列整齐,见图1B。



2.4 两组对象盆底组织中ER、PR、LGR7表达水平比较 SUI组(42例)和非SUI组(44例)孕妇盆底组织中ER、PR、LGR7均有阳性表达。将免疫组织化学结果经图像分析定量处理提示,SUI组盆底组织ER的平均灰度值高于非SUI组(既SUI组ER蛋白阳性

表达强度低于非SUI组),差异有统计学意义($P<0.05$);SUI组盆底组织PR的平均灰度值低于非SUI组(既SUI组PR蛋白阳性表达强度高于非SUI组),差异有统计学意义($P<0.05$);SUI组盆底组织LGR7的平均灰度值低于非SUI组(既SUI组LGR7蛋白阳性表达强度高于非SUI组),差异有统计学意义($P<0.05$),见图2、表3。

表3 两组对象盆底组织中ER、PR、LGR7表达的平均灰度值比较($\bar{x}\pm s$)

分组	<i>n</i>	ER	PR	LGR7
SUI组	42	111.46±3.53	114.37±3.35	83.37±2.58
非SUI组	44	101.33±2.97	127.39±4.21	99.72±2.62
<i>t</i>		2.53	2.94	3.21
<i>P</i>		0.02	0.01	0.01

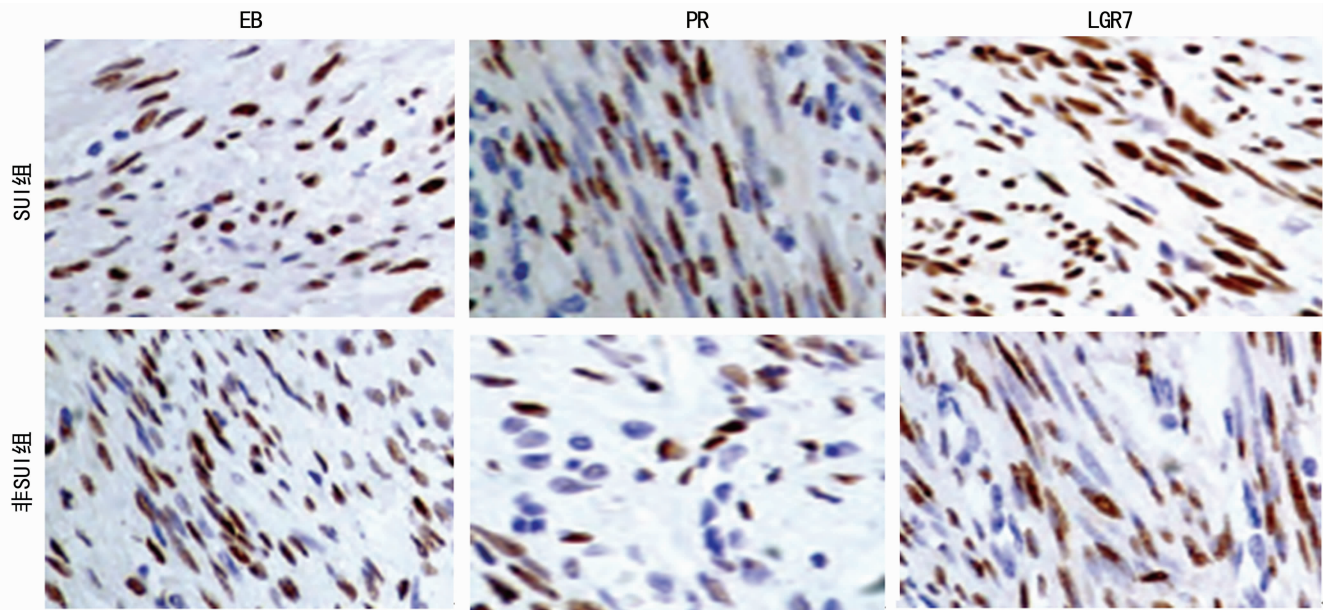


图2 两组对象盆底组织中ER、PR、LGR7表达(SP, ×400)

表4 孕妇血清E2、E3、P与RLX及LGR7的相关性							
项目	<i>n</i>	E2		E3		<i>P</i>	
		<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>	<i>r</i>	<i>P</i>
RLX	93	0.09	0.70	0.10	0.66	0.12	0.51
LGR7	86	0.16	0.21	0.15	0.36	0.15	0.26

2.5 雌、孕激素及其受体与RLX及其受体的相关性分析 盆底组织中LGR7与ER间无相关性($r=-0.07, P=0.42$),与PR呈正相关($r=0.89, P=0.01$);孕妇血清RLX水平与E2、E3、P均无相关性($P>0.05$);孕妇盆底组织中LGR7的表达与血清E2、E3、P均无相关性($P>0.05$),见表4。

3 讨论

已有大量研究证实,雌激素可加速蛋白合成,促进泌尿生殖道上皮增生、表层角化,增加黏膜下静脉丛血供,促进盆底肛提肌的血管增生,增加盆底组织

神经纤维密度,促进阴部神经及交感神经损伤后的修复再生,增加结缔组织胶原合成,抑制其降解,改善阴道壁的弹性,增加盆底肌肉力量,对盆底组织起到保护作用。而孕激素作用则相反,可降解盆底胶原^[6]。但本研究提示SUI组与非SUI组孕妇血清E2、E3、P水平比较,差异均无统计学意义($P>0.05$)。而SUI组盆底组织ER的表达低于非SUI组,SUI组盆底组织PR的表达高于非SUI组,差异均有统计学意义($P<0.05$)。这可能与妊娠期血清雌、孕激素水平较非孕期明显升高,盆底组织中的雌、孕激素与其受体的结合达到饱和和状态相关。KRISTIANSSON等^[7]对200例孕早期妇女进行了前瞻性连续观察,测定其雌激素、孕激素水平,研究结果也提示雌激素和孕激素对孕期SUI的发生作用甚微,与本研究结果具有一致性。说明妊娠晚期雌、孕激素对盆底支持组织的生物活性是由其受体表达的水平介导发挥的,ER、PR的

相互协同在妊娠期 SUI 的发生中起到了重要作用。

RLX 是由体内多种组织分泌。女性 RLX 主要由黄体产生,是一种妊娠相关激素,其血循环变化模式与人绒毛膜促性腺激素(HCG)分泌的模式相似,没有昼夜变化和产前的峰值,RLX 是不受产前高水平的雌、孕激素的影响^[8]。本研究结果中孕妇血清 RLX 与 E2、E3、P 水平均无相关性($P>0.05$),也印证了这一点。经典学说认为 RLX 主要有两方面的作用:(1)抑制妊娠期间子宫肌的收缩,松弛肌肉,以利于维持妊娠;(2)作用于靶器官的结缔组织,使骨盆韧带扩张,子宫颈变松软,阴道松弛,以利分娩^[9]。有研究显示 RLX 可增加胶原蛋白酶和细胞外间质金属蛋白酶的活性,抑制胶原生成,促进胶原降解。CHEN 等^[10]通过对尿道周围阴道壁组织中胶原蛋白酶和 RLX 相关因子的检测,发现 SUI 患者中胶原蛋白酶对 RLX 的反应活性较高,妊娠期高水平的 RLX 可能是妊娠期 SUI 的病理机制之一。TINCELLO 等^[11]通过检测 95 例孕中期妇女血清 RLX 水平发现,正常孕妇的血清 RLX 水平平均为 1 006 pg/mL(798~1 515 pg/mL),而有 SUI 症状的孕妇其 RLX 水平平均为 1 961 pg/mL(955~2 078 pg/mL),具有明显差异。HARVEY 等^[12]的研究也证实孕期出现 PFD 的女性其血清 RLX 的水平明显升高。LGR7 是 G 蛋白偶联受体在生殖道中主要分布在上皮下间质中,例如分布在宫颈和阴道的间质中对阴道和宫颈间质中胶原代谢和上皮细胞的增殖起作用。RLX 对各个系统如骨骼、肌肉、结缔组织等的生物活性是通过其不同的受体亚型介导而发挥^[13]。本研究结果也表明有 SUI 症状者妊娠晚期血清 RLX 水平及盆底组织 LGR7 的表达均高于无症状者($P<0.05$)。说明 RLX 通过其受体作用于盆底支持组织,引起盆底功能的异常,与妊娠期 SUI 的发生密切相关。

多个研究发现孕激素可上调 LGR7 的表达^[14-15]。DEHGHAN 等^[13]研究性激素对切除卵巢的雌性大鼠髂骨肌腱外侧副韧带 LGR7 亚型的调节作用,提示雌激素和孕激素能够诱导 LGR7 蛋白及 mRNA 的表达,提高结缔组织对 RLX 的反应性。其后 DEHGHAN 等^[16]研究发现雌激素及孕激素的受体拮抗剂可以减少 LGR7 的表达,降低 RLX 的生物活性。可见 LGR7 的表达可受雌、孕激素及其受体的正性调节。但本研究结果中产妇盆底组织中 LGR7 的表达与妊娠晚期血清 E2、E3、P 水平均无相关性($P>0.05$),推测孕期体内雌、孕激素均明显增高,其通过增加 LGR7 表达可加重 RLX 对盆底组织胶原降解,是孕期 PFD 的发生机制之一,但随着孕期增长,雌、孕激素水平不断升高,妊娠晚期盆底组织中的 ER、PR 已达到饱和,由 ER、PR 表达水平介导的生物活性不再会随雌、孕激素浓度的变化而变化,因此,产妇盆底组织中 LGR7 的表达与妊娠晚期血清 E2、E3、P 水

平无相关性。本研究结果提示盆底组织中 LGR7 与 PR 呈正相关($r=0.89, P=0.01$),但与 ER 无相关性($r=-0.07, P=0.42$),考虑可能与孕期激素环境比较复杂,特别是妊娠晚期为适应分娩的需要,ER 表达受到多种激素的影响有关^[17]。

本研究结果表明,孕期高水平的 RLX 通过其受体作用于盆底支持组织,与妊娠期 SUI 的发生密切相关,而雌激素和孕激素的作用甚微。妊娠晚期雌、孕激素对盆底支持组织的生物活性由其受体表达的水平介导发挥,PR 可能对 LGR7 有正性调节作用。由于孕期激素环境的复杂性,各激素及其受体相互依存又彼此拮抗,加大了研究的难度。妊娠期各激素及其受体是怎样相互联系作用于盆底组织的,还需要加大样本进一步探讨。

参考文献

- [1] RAZA KHAN F, GRAZIANO S, KENTON K, et al. Peripartum urinary incontinence in a racially diverse obstetrical population[J]. Int Urogynecol J Pelvic Floor Dysfunct, 2006, 25(1): 1-6.
- [2] HUEBNER M, ANTOLIC A, TUNN R. The impact of pregnancy and vaginal delivery on urinary incontinence[J]. Int J Gynaecol Obstet, 2010, 110(3): 249-251.
- [3] 郑文力, 郑斌娇, 陈双忠. 妊娠期压力性尿失禁与雌、孕激素受体表达的相关性分析[J]. 中国妇幼保健, 2016, 31(11): 2268-2270.
- [4] 姜丽, 吴凯凯, 罗来敏, 等. 初产妇妊娠晚期血雌、孕激素和松弛素水平与压力性尿失禁的相关性[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2011, 27(8): 599-601.
- [5] 曹泽毅. 中华妇产科学[M]. 3 版. 北京: 人民卫生出版社, 2014: 1510-1515.
- [6] KOSKI M E, CHERMANSKY C J. Does estrogen have any real effect on voiding dysfunction in women? [J]. Curr Urol Rep, 2011, 12(5): 345-350.
- [7] KRISTIANSSON P, SAMUELSSON E, SCHOULTZ B, et al. Reproductive hormones and stress urinary incontinence in pregnancy[J]. Acta Obstet Gynecol Scand, 2001, 80(12): 1125-1130.
- [8] Bergfelt D R, Steinetz B G, Lasano S, et al. Relaxin and progesterone during pregnancy and the post-partum period in association with live and stillborn calves in bottlenose dolphins[J]. Gen Comp Endocrinol, 2011, 170(3): 650-656.
- [9] BERGFELT D R, PETER A T, BEG M A. Relaxin: a hormonal aid to diagnose pregnancy status in wild mammalian species[J]. Theriogenology, 2014, 82(9): 1187-1198.
- [10] CHEN B, WEN Y, YU X, et al. Elastin metabolism in pelvic-tissues: is it modulated by reproductive hormones [J]. Am J Obstet Gynecol, 2005, 192(5): 1605-1613.
- [11] TINCELLO D G, TEARE J, FRASER W D. Second trimester concentration of relaxin and pregnancy related incontinence[J]. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol, 2003, 106(2): 237-238.

- phisms of ADH2 and ALDH2 association with esophageal cancer risk in southwest China[J]. *World J Gastroenterol*,2007,13(43):5760-5764.
 - [8] 张小燕,左明雪,张占军,等.用基因芯片检测单核苷酸多态性反应原理[J]. *中国生物工程杂志*,2005,25(11):52-56.
 - [9] SOLÉ X, GUINÓ E, VALLS J, et al. SNPStats; a web tool for the analysis of association studies[J]. *Bioinformatics*,2006,22(15):1928-1929.
 - [10] HOULSTON R S, CHEADLE J, DOBBINS S E, et al. Meta-analysis of three genome-wide association studies identifies susceptibility loci for colorectal cancer at 1q41, 3q26.2, 12q13.13 and 20q13.33[J]. *Nat Genet*,2010,42(11):973-977.
 - [11] JIA W H, ZHANG B, MATSUO K, et al. Genome-wide association analyses in East Asians identify new susceptibility loci for colorectal cancer[J]. *Nat Genet*,2013,45(2):191-196.
 - [12] WANG H, HAIMAN C A, BURNETT T, et al. Fine-mapping of genome-wide association study-identified risk loci for colorectal cancer in African Americans[J]. *Hum Mol Genet*,2013,22(24):5048-5055.
 - [13] KANTOR E D, HUTTER C M, MINNIER J, et al. Gene-environment interaction involving recently identified colorectal cancer susceptibility Loci[J]. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*,2014,23(9):1824-1833.
 - [14] GENG T T, XUN X J, LI S, et al. Association of colorectal cancer susceptibility variants with esophageal cancer in a Chinese population[J]. *World J Gastroenterol*,2015,21(22):6898-6904.
 - [15] YIN J, LI Y, YIN M, et al. TERT-CLPTM1L polymorphism rs401681 contributes to cancers risk; evidence from a meta-analysis based on 29 publications[J]. *PLoS One*,2012,7(11):e50650.
 - [16] YIN J, WANG L, ZHENG L, et al. TERT-CLPTM1L Rs401681 C>T polymorphism was associated with a decreased risk of esophageal cancer in a Chinese population[J]. *PLoS One*,2014,9(7):e100667.
 - [17] JIANG M, WU H, QIN C. Genetic variant rs401681 at 5p15.33 modifies susceptibility to lung cancer but not esophageal squamous cell carcinoma[J]. *PLoS One*,2013,8(12):e84277.
 - [18] WU C, KRAFT P, ZHAI K, et al. Genome-wide association analyses of esophageal squamous cell carcinoma in Chinese identify multiple susceptibility loci and gene-environment interactions[J]. *Nat Genet*,2012,44(10):1090.
 - [19] JIA X, LIU P, ZHANG M, et al. Genetic variants at 6p21, 10q23, 16q21 and 22q12 are associated with esophageal cancer risk in a Chinese Han population[J]. *Int J Clin Exp Med*,2015,8(10):19381-19387.
 - [20] WANG J, ZHANG B, YANG Z, et al. Association of gastrointestinal gland cancer susceptibility loci with esophageal carcinoma among the Chinese Han population; a case-control study[J]. *Tumour Biol*,2016,37(2):1627-1633.
 - [21] SHI Y, HU Z, WU C, et al. A genome-wide association study identifies new susceptibility loci for non-cardia gastric cancer at 3q13.31 and 5p13.1[J]. *Nat Genet*,2011,43(12):1215-1218.
 - [22] SONG H R, KIM H N, KWEON S S, et al. Genetic variations in the PRKAA1 and ZBTB20 genes and gastric cancer susceptibility in a Korean population[J]. *Mol Carcinog*,2013,52 Suppl 1:155-160.
 - [23] TU L, YAN B, PENG Z. Common genetic variants(rs4779584 and rs10318) at 15q13.3 contributes to colorectal adenoma and colorectal cancer susceptibility; evidence based on 22 studies[J]. *Mol Genet Genomics*,2015,290(3):901-912.
- (收稿日期:2017-10-12 修回日期:2018-02-20)
-
- (上接第 1888 页)
- [12] HARVEY M A, JOHNSTON S L, DAVIES G A. Second trimester serum relaxin concentrations are associated with pelvic organ prolapse following childbirth[J]. *J Pelvic Med Surg*,2004,10 Suppl 1:S50-53.
 - [13] DEHGHAN F, MUNIANDY S, YUSOF A, et al. Sex-steroid regulation of relaxin receptor isoforms(RXFP1 & RXFP2) expression in the patellar tendon and lateral collateral ligament of female WKY rats[J]. *Int J Med Sci*,2014,11(2):180-191.
 - [14] BOND C P, PARRY L J, SAMUEL C S, et al. Increased expression of the relaxin receptor(LGR7) in human endometrium during the secretory phase of the menstrual cycle[J]. *J Clin Endocrinol Metab*,2004,89(7):3477-3485.
 - [15] MAZELLA J, TANG M, TSENG L. Disparate effects of relaxin and TGFβ1: relaxin increases, but TGFβ1 inhibits, the relaxin receptor and the production of IGFBP-1 in human endometrial stromal/decidual cells[J]. *Human Reprod*,2004,19(7):1513-1518.
 - [16] DEHGHAN F, YUSOF A, MUNIANDY S, et al. Estrogen receptor(ER)-α,β and progesterone receptor(PR) mediates changes in relaxin receptor(RXFP1 and RXFP2) expression and passive range of motion of rats' knee[J]. *Environ Toxicol Pharmacol*,2015,40(3):785-791.
 - [17] TAN E K, TAN E L. Alterations in physiology and anatomy during pregnancy[J]. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*,2013,27(6):791-802.
- (收稿日期:2017-10-15 修回日期:2018-02-23)