

# 胶原蛋白在妇产科的研究进展

曹晓静<sup>1</sup>, 仇舒曼<sup>2</sup>, 马 乐<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup>首都医科大学电力教学医院妇产科, 北京

<sup>2</sup>山西医科大学护理学院, 山西 太原

<sup>3</sup>首都医科大学附属北京妇产医院女性泌尿外科, 北京

收稿日期: 2024年10月29日; 录用日期: 2024年11月23日; 发布日期: 2024年12月3日

## 摘 要

胶原蛋白作为细胞外基质的重要组成成分广泛存在于人体各组织脏器。目前重组胶原蛋白作为一种重要的生物材料已广泛应用于医学多学科。本文简述了胶原蛋白的生理作用, 发展及应用历史。分析了其女性机体内的分布特点、作用及影响因素。着重介绍了胶原蛋白在妇产科领域如妇科手术, 常见妇科疾病, 妇科肿瘤, 妊娠相关疾病, 女性抗衰老等多方面的研究及应用。探讨了胶原蛋白在妇产科方向的最新研究进展及广阔发展前景。

## 关键词

胶原蛋白, 妇产科, 女性, 生物医学应用

# Research Progress of Collagen in Obstetrics and Gynecology

Xiaojing Cao<sup>1</sup>, Shuman Qiu<sup>2</sup>, Le Ma<sup>3\*</sup>

<sup>1</sup>Department of Gynecology and Obstetrics, Electric Power Teaching Hospital, Capital Medical University, Beijing

<sup>2</sup>Nursing College, Shanxi Medical University, Taiyuan Shanxi

<sup>3</sup>Female Urology Department, Beijing Obstetrics and Gynecology Hospital, Capital Medical University, Beijing

Received: Oct. 29<sup>th</sup>, 2024; accepted: Nov. 23<sup>rd</sup>, 2024; published: Dec. 3<sup>rd</sup>, 2024

## Abstract

As an important component of extracellular matrix, collagen widely exists in various tissues and

\*通讯作者。

文章引用: 曹晓静, 仇舒曼, 马乐. 胶原蛋白在妇产科的研究进展[J]. 临床医学进展, 2024, 14(12): 75-83.

DOI: 10.12677/acm.2024.14123049

organs of human body. At present, recombinant collagen, as an important biomaterial, has been widely used in many medical disciplines. In this paper, the physiological function, development and application history of collagen were briefly reviewed. The distribution characteristics, functions and influencing factors in female body were analyzed. This paper focuses on the research and application of collagen in gynecology and obstetrics, such as gynecological surgery, common gynecological diseases, gynecological tumors, pregnancy-related diseases, and female anti-aging. The latest research progress and broad development prospect of collagen in obstetrics and gynecology were discussed.

## Keywords

Collagen, Obstetrics and Gynecology, Female, Biomedical Applications

Copyright © 2024 by author(s) and Hans Publishers Inc.

This work is licensed under the Creative Commons Attribution International License (CC BY 4.0).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



Open Access

## 1. 引言

胶原蛋白作为哺乳动物体内含量最丰富的蛋白质，是各种结缔组织中细胞外基质的主要成分，在人体内约占全身蛋白质的 30% 左右。胶原蛋白的种类繁多，目前已被发现的胶原类型有 28 种[1]-[3]以上。作为一种天然的生物资源，胶原蛋白被广泛用作医用生物材料。目前可作为组织工程材料用于组织重建及填充，作为药物载体应用于特殊部位，作为敷料促进伤口愈合等，同时其在妇产科领域也展露出巨大的应用潜力。本文将从胶原蛋白的生理作用及发展进程方面介绍其研究背景，并重点介绍胶原蛋白在女性群体的独特生理作用以及相关研究与应用进展。

## 2. 胶原蛋白的生理作用

胶原蛋白广泛分布于各种组织与器官中，发挥连接、支撑、修复、再生作用。它在人体的许多生理功能中起着关键作用，主要包括以下几个方面：

### 2.1. 结构支持

胶原蛋白是构成我们皮肤、骨骼、肌腱、韧带和血管等结构的主要成分，它为这些组织提供了必要的强度和结构支持。其 I 型胶原蛋白在皮肤、韧带、肌腱和骨骼中含量丰富，占总胶原蛋白的  $80\% \pm 90\%$  [4]。

### 2.2. 皮肤健康

胶原蛋白占皮肤和黏膜真皮层的 80% 以上，对皮肤、黏膜起着支持、保护、隔离、滋润、修复再生的作用[5]。

### 2.3. 骨骼健康

胶原蛋白也是骨骼的重要组成成分，它与矿物质如钙结合，维持骨骼的硬度和强度。

### 2.4. 关节软骨和韧带健康

胶原蛋白在关节软骨和韧带中帮助维持这些组织的弹性和功能。正常成年人关节软骨中存在 8 种胶

原[6]。II型胶原是关节软骨中最主要的胶原蛋白，大约占胶原蛋白总量的90%~95%，是关节软骨基质中最重要的成分[7]。

### 3. 胶原蛋白的发展及产品种类

对胶原蛋白的研究始于20世纪初。1981年，首款牛胶原蛋白填充剂Zyderm获FDA批准，在欧美地区掀起注射胶原蛋白风潮。从20世纪80年代开始，随着生物技术的进步，科学家们开始通过基因工程技术生产胶原蛋白。1994年，Berman发现首个胶原蛋白模拟肽的三螺旋结构；1998年，Berman发现首个具有真正胶原序列的三螺旋晶体结构；2000年，Liddington发现首个胶原蛋白复合体结构(结合整合素)。胶原蛋白产品的迭代发展可以分为以下几个阶段：

#### 阶段1：动物源胶原蛋白产品

胶原蛋白最初主要从动物源(如猪、牛或鱼)中提取。但动物源胶原蛋白不溶于水，注射至人体有一定的免疫原性风险，其临床应用场景极其受限。

#### 阶段2：重组类胶原蛋白

由DNA重组技术制备的经设计、修饰后的特定基因编码的氨基酸序列或其片段，或是这类功能性氨基酸序列片段的组合。其基因编码序列或氨基酸序列与人胶原蛋白的基因编码序列或氨基酸序列同源性低。

#### 阶段3：重组人源化胶原蛋白

重组人源化胶原蛋白视其是否含有非人胶原蛋白氨基酸序列，可进一步分为A型和B型两种类型：A型是指不含有非人胶原蛋白氨基酸序列的材料，包括人胶原蛋白特定型别基因编码的全长氨基酸序列(不具有三螺旋结构)，或者人胶原蛋白特定型别基因编码的部分氨基酸序列片段，或者人胶原蛋白功能片段的组合(其氨基酸序列中不含连接氨基酸、标签氨基酸等非人胶原蛋白氨基酸序列)；B型是指在人胶原蛋白功能片段组合基础上添加连接氨基酸、标签氨基酸等非人胶原蛋白氨基酸序列的材料。

胶原蛋白产品的发展历程反映了科学技术的不断进步。胶原蛋白产品性能越来越理想，也越来越安全。

### 4. 胶原蛋白在女性人群的特殊分布及作用

胶原蛋白在女性人群中的特殊分布主要体现在子宫、阴道、骨盆等部位的结构组织中，其为这些组织提供了必要的强度和弹性支撑，并发挥出独特作用。

#### 4.1. 子宫和阴道健康

胶原蛋白是构成子宫和阴道壁的主要成分之一，帮助维持其弹性和强度。阴道由上皮，固有层，肌肉层和外膜组成。其中固有层布满了胶原蛋白和弹性纤维，是阴道上皮营养和结构的基本来源。随着年龄的增长或生育等因素，胶原蛋白的含量可能会减少，导致阴道或子宫壁的松弛。

#### 4.2. 骨盆支持结构

胶原蛋白在骨盆结构尤其是骨盆韧带和骨盆肌肉中起着重要作用。胶原蛋白是成纤维细胞的主要细胞外基质，而成纤维细胞是骨盆支持韧带的主要成分。骨盆的韧带及肌肉帮助支撑子宫、阴道、膀胱和直肠等骨盆器官。盆底组织中I、III型胶原的含量比较高[8]。I型胶原蛋白、III型胶原蛋白是膀胱、尿道韧带、盆底筋膜的主要蛋白成分，I型胶原直径粗，具有高抗张强度，III型胶原蛋白直径细，与弹性相关[9]-[11]。胶原蛋白的减少导致成纤维细胞数量减少，同时导致肌肉弹性下降，进而影响这些结构的强度和功能，导致盆腔器官下垂等问题[12][13]。

### 4.3. 生殖生理过程

胶原蛋白同时也参与女性生殖过程,例如在怀孕过程中,胶原蛋白帮助子宫壁扩张以容纳胎儿的生长;在分娩过程中,胶原蛋白也参与阴道和骨盆结构的扩张。妊娠期间 LOX (赖氨酰氧化酶)表达下降,难以形成稳定的胶原纤维,易于断裂和分解,阴道壁组织发生改变,进而盆底支持功能下降[14][15]。女性怀孕后体内胶原蛋白酶含量急剧上升,导致体内胶原蛋白含量降解增快,在目前的研究中,胶原蛋白浓度的下降始于妊娠 7 周,在妊娠 7~9 周期间尤为显著,与未怀孕的胶原蛋白值相比,这一时期的胶原蛋白含量几乎降低了 50% [16]。

### 4.4. 伤口愈合和修复

在剖宫产或其他妇科手术中,胶原蛋白在术后伤口愈合和组织修复过程中也起着重要作用。胶原蛋白可以引导新的胶原蛋白沉积并促进血管生成[17]。同时可有效调节细胞的生物行为,刺激组织的天然修复[18]。

## 5. 影响女性胶原蛋白的相关因素

胶原蛋白在女性的特殊分布凸显出胶原蛋白对女性的重要性,研究影响女性胶原蛋白的生成及功能的相关因素将为保持女性健康提供新思路。

### 5.1. 妊娠

女性怀孕后体内胶原蛋白酶含量急剧上升,导致体内胶原蛋白含量降解增快,在妊娠期随着孕周增加,女性盆底、宫颈、阴道、外阴胶原蛋白分解大于合成,造成胶原蛋白缺失。因而胶原蛋白过度降解是导致产后阴道松弛的主要原因。妊娠期间激素水平的变化也可能会影响胶原蛋白的生产和分解,继而引发如皮肤松弛、妊娠纹形成以及分娩后骨盆器官下垂等问题。同时妊娠期胶原蛋白表达的减少可能与妊娠前三个月宫颈重塑过程有关[19]。

### 5.2. 疾病

一些疾病,如自身免疫性疾病、糖尿病、肝病等,可能会影响胶原蛋白的生产和功能。例如,糖尿病可能会导致胶原蛋白的糖化,影响其功能。自身免疫性疾病可能会导致体内的胶原蛋白被错误地攻击,导致相关组织的炎症和损伤。

### 5.3. 衰老

随着年龄增长,体内激素发生改变,胶原蛋白的生产会逐渐减少,同时,现有的胶原蛋白也可能会发生降解和损伤。这可能会导致皮肤松弛,皱纹形成以及骨盆器官下垂,关节疼痛等问题。此外,更年期的激素变化也可能进一步影响胶原蛋白的生产和功能。有研究证明绝经后女性的骨盆肌腱筋膜中 I 型胶原含量较低,而在使用激素替代疗法的绝经后女性中则不存在这种情况[20]。

尽管女性胶原蛋白的生产和功能可能会受到以上这些因素的影响,但是通过保持健康的生活方式,如均衡饮食、适当运动、充足的睡眠,以及避免过度的阳光暴露和吸烟等不利因素,可以帮助维持胶原蛋白的生产和功能。此外,一些含有胶原蛋白的膳食补充剂和护肤产品也可用于帮助补充机体的胶原蛋白。

## 6. 胶原蛋白在妇产科的应用现状

目前胶原蛋白作为一种安全有效的成分已广泛应用于临床中,如皮肤创伤修复,维持关节健康,美

容护肤等领域。同时其在妇产科的应用也非常广泛。对胶原蛋白的研究为妇产科疾病的诊治提供更多新方案。

### 6.1. 阴道疾病

胶原蛋白在阴道手术中有着广泛的应用。由于其良好的生物相容性和生物降解性,胶原蛋白可被用作缝合材料。此外,胶原蛋白也被用作组织工程材料,用于修复阴道壁的缺损或狭窄。在一项小鼠研究中显示,重组蛋白 T16 源自人类 III 型胶原蛋白,可提供有效的细胞粘附活性,为进一步评估阴道萎缩治疗中的胶原疗法的其他动物实验提供了支持[21]。董晓静等人的一项临床对照研究显示,重组 III 型人源化胶原蛋白阴道凝胶可安全、有效地缓解阴道干涩症状,尤其适用于不宜使用激素治疗的患者。可有效改善阴道萎缩[22]。一项共纳入 398 名患有宫颈阴道炎症女性的回顾性研究显示,含有胶原蛋白的生物粘附物质可促进宫颈阴道稳态,降低宫颈阴道感染(A 细菌、B 病毒和 C 霉菌)的复发和/或持续率,其中 A 组的 87.7%、B 组的 66.7%和 C 组的 71.5%的患者实现了感染消退(均  $p < 0.05$ )。所有组的阴道镜检查阳性结果均有所下降( $p < 0.001$ )。其中对患有细菌性阴道炎的女性作用更大[23]。

### 6.2. 盆底功能障碍性疾病

胶原蛋白在盆底功能障碍性疾病中的重要作用已得到证实, I 型和 III 型胶原含量的下降,是 SUI 的发生发展的关键因素[8]。GSI (真性压力性尿失禁)患者的阴道旁筋膜和子宫骶韧带中的 III 型胶原蛋白明显减少。POP (盆腔脏器脱垂)、SUI (压力性尿失禁)患者阴道前壁组织中 I 型、III 型胶原蛋白均减少,且 SUI 越严重, I 型胶原蛋白和 III 型胶原蛋白含量越少[24]。胶原蛋白被用于治疗一系列的盆底功能障碍,包括尿失禁和盆底器官脱垂。如作尿道括约肌的填充物,或者用作盆底修复手术的材料。一项基于原弹性蛋白电纺纤维的实验数据指出,含有原弹性蛋白的网片促使新的胶原蛋白沉积到网片周围的组织中,并保持结构完整性,从而可应用于盆腔脏器脱垂手术[25]。对于之前接受过尿道或尿道周围手术的压力性尿失禁和 ISD (尿道固有括约肌缺陷)患者,胶原蛋白注射被证明是一种可行的治疗选择,可改善相关症状[26]。

### 6.3. 子宫颈疾病

胶原蛋白还可被用于治疗 CI (子宫颈功能不全),这是一种可能导致早产或流产的疾病。人类子宫颈主要由纤维结缔组织组成,其中胶原蛋白和糖胺聚糖占主导地位。宫颈组织的强度与胶原蛋白的含量有关。胶原蛋白至少占非妊娠宫颈干重的 54%~77% [27]。1 型和 3 型胶原是主要的宫颈胶原[28], CI 患者宫颈的生物力学强度因组织胶原浓度低而降低。胶原蛋白可以用作子宫颈环扎手术的材料,帮助增强子宫颈的结构和功能。

### 6.4. 妇科手术中应用

在存在开放性伤口的妇科手术治疗中,胶原蛋白辅料作为止血材料已在临床广泛应用。胶原蛋白创面敷料由于具有抗炎、镇痛、止血作用在术后创面修复中表现出优异作用。同时有研究证明胶原敷料在与肉芽组织接触时,是细胞生长的理想载体[29]。且因为胶原蛋白辅料湿润后变为凝胶状,在更换辅料中痛感更小,耐受性更高。

### 6.5. 皮肤护理和抗衰

胶原蛋白可以帮助提高皮肤的弹性和水分,减少皱纹和细纹的形成。在面部涂抹含有胶原蛋白的护肤品或使用胶原蛋白面膜可以使皮肤内部胶原蛋白的合成加快、活性增强,减慢皮肤的衰老周期,改善

真皮和表皮的组织结构，还能有效缓解面部皮肤的细小皱纹和干燥粗糙，使皮肤更加细腻、白皙[30]。

胶原蛋白也被用于治疗妊娠纹，胶原蛋白的酪氨酸残基还可以减少黑色素合成和色素沉着，有效修复病变区的基底膜损伤，显著改善黄褐斑患者的皮损面积和严重程度。摄入或局部应用胶原蛋白可防止皮肤老化，具有抗炎作用，并有助于正常伤口愈合[31] [32]。

## 7. 胶原蛋白在妇产科领域研究新进展

近年来，基于胶原蛋白的材料得到了广泛的开发。一些前瞻性研究也为更多妇产科疾病的诊断治疗提供了新的研究方向。

### 7.1. 生育健康

胶原蛋白可以帮助维持正常的子宫和骨盆支持结构，对于生育健康有着重要的作用。研究证明在母胎界面中存在许多不同类型的胶原蛋白和相应的通讯受体，包括 I 型、III 型、IV 型胶原蛋白[33]。IV 型胶原参与了子宫内螺旋动脉的重塑[34]。许多针对子宫内膜薄的治疗强调了 ECM 特别是胶原蛋白对子宫内膜厚度维持和再生的重要性。MMP (胶原酶)可能是未来预测流产的预后指标[35] [36]。胶原蛋白在辅助受孕的生理月经、胚胎着床接受性和难治性不孕的发病机制中起着重要作用，未来在该方面的研究可为女性生育提供技术支持。

### 7.2. 常见妇科疾病诊断治疗

通过对胶原蛋白形成过程中子宫胶原交联的研究为一些常见子宫疾病，如子宫肌瘤、宫颈机能不全、早产、难产、子宫内膜异位症、子宫腺肌症等提供相关检查方案。例如宫颈恶性肿瘤锥切术后的常见并发症，但尚未建立预防该并发症的标准方法。一项含有高密度胶原蛋白材料尼龙线的研究证明，胶原蛋白可促进上皮化、抑制纤维化和抑制再生组织中的炎症[37]。具有作为预防宫颈癌锥切术后宫颈管纤维化和狭窄的新方法的潜力。一项基于小鼠 Pprom (胎膜早破)模型中的研究显示，在破裂部位注射胶原凝胶可以显著加快羊膜的闭合率，从 40%提高到 90% [38]。未来胶原蛋白在妇产科领域必将发挥巨大作用。

### 7.3. 生殖系统肿瘤

子宫肌瘤作为女性生殖系统常见肿瘤，其特点为发病率高，育龄期女性高发。传统治疗多采取手术治疗，存在治疗费用较高，创伤大，术后易复发等风险。相关研究显示子宫肌瘤的特点是 I 型和 III 型胶原过度沉积。一项基于注射胶原酶(EN3835)的临床前瞻性研究显示胶原酶可用于子宫肌瘤的微创治疗[39]。为子宫肌瘤的治疗提供了一个新的研究方向。

胶原蛋白可构成肿瘤微环境的支架，影响肿瘤微环境，其降解和再沉积对 ECM 重构具有调节作用，且可促进肿瘤浸润、血管生成、肿瘤侵袭和迁移，胶原蛋白在多种肿瘤中呈高表达，且与不良预后有关。关于胶原蛋白在多种恶性肿瘤如胃肠道肿瘤，乳腺癌等中的作用已有大量文献支持，在妇产科相关肿瘤研究中，高 COL6 (胶原蛋白 VI) a1 表达与宫颈癌患者的不良临床预后相关[40]。胶原 VI 参与肿瘤的转移与肿瘤的血管重塑，并且通过募集巨噬细胞促进肿瘤炎症。对未来的精准治疗，基因治疗等新型治疗方式提供方向。

### 7.4. 生物材料

胶原蛋白作为一种生物相容性良好的材料，可以用于制备各种生物材料，如胶原蛋白海绵、胶原蛋白膜等，目前随着相关研究的深入，更多胶原蛋白相关材料可在未来应用于手术修复、组织工程等领域。

胶原蛋白作为人体主要组织成分，对人体细胞组织起支撑连接修复作用。其在女性一生中发挥重要

作用。了解胶原蛋白对女性人群的特殊作用,为进一步研究女性相关疾病提供新思路。随着生命科学的发展,多种胶原蛋白产品应运而生。目前已有多种产品广泛应用于女性特有疾病的诊治中。未来伴随新技术的产生,胶原蛋白必将在女性健康领域发挥更加显著及深远的影响。

## 基金项目

2023 年度“双百攻关行动”第一批“揭榜挂帅”项目(2024TYJB0149)。

## 参考文献

- [1] Zhou, H., Li, W., Pan, L., Zhu, T., Zhou, T., Xiao, E., *et al.* (2024) Human Extracellular Matrix (ECM)-Like Collagen and Its Bioactivity. *Regenerative Biomaterials*, **11**, rbae008. <https://doi.org/10.1093/rb/rbae008>
- [2] Liu, J., Pan, D., Huang, X., Wang, S., Chen, H., Zhu, Y.Z., *et al.* (2023) Targeting Collagen in Tumor Extracellular Matrix as a Novel Targeted Strategy in Cancer Immunotherapy. *Frontiers in Oncology*, **13**, Article 1225483. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1225483>
- [3] Richards, A.J. and Snead, M.P. (2022) Molecular Basis of Pathogenic Variants in the Fibrillar Collagens. *Genes (Basel)*, **13**, 1199. <https://doi.org/10.3390/genes13071199>
- [4] Martins Cavaco, A.C., Dâmaso, S., Casimiro, S. and Costa, L. (2020) Collagen Biology Making Inroads into Prognosis and Treatment of Cancer Progression and Metastasis. *Cancer and Metastasis Reviews*, **39**, 603-623. <https://doi.org/10.1007/s10555-020-09888-5>
- [5] Ersanli, C., Tzora, A., Skoufos, I., Voidarou, C. and Zeugolis, D.I. (2023) Recent Advances in Collagen Antimicrobial Biomaterials for Tissue Engineering Applications: A Review. *International Journal of Molecular Sciences*, **24**, Article 7808. <https://doi.org/10.3390/ijms24097808>
- [6] Mienaltowski, M.J., Gonzales, N.L., Beall, J.M. and Pechanec, M.Y. (2021) Basic Structure, Physiology, and Biochemistry of Connective Tissues and Extracellular Matrix Collagens. In: Halper, J., Ed., *Advances in Experimental Medicine and Biology*, Springer International Publishing, 5-43. [https://doi.org/10.1007/978-3-030-80614-9\\_2](https://doi.org/10.1007/978-3-030-80614-9_2)
- [7] 李建, 李大鹏, 赵国阳. 骨关节炎患者关节软骨中胶原蛋白表达变化的研究进展[J]. 中国骨与关志, 2020, 9(2): 148-152.
- [8] Post, W.M., Widomska, J., Grens, H., Coenen, M.J.H., Martens, F.M.J., Janssen, D.A.W., *et al.* (2022) Molecular Processes in Stress Urinary Incontinence: A Systematic Review of Human and Animal Studies. *International Journal of Molecular Sciences*, **23**, Article 3401. <https://doi.org/10.3390/ijms23063401>
- [9] Jia, Y., Zhou, J., Chang, Y., An, F., Li, X., Xu, X., *et al.* (2018) Effect of Optimized Concentrations of Basic Fibroblast Growth Factor and Epidermal Growth Factor on Proliferation of Fibroblasts and Expression of Collagen: Related to Pelvic Floor Tissue Regeneration. *Chinese Medical Journal*, **131**, 2089-2096. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.239301>
- [10] 陈锐娥, 周幸知, 丁淼, 等. 盆底功能障碍性疾病基础研究进展[J]. 国际妇产科学杂志, 2017, 44(5): 589-593.
- [11] Gong, R. and Xia, Z. (2019) Collagen Changes in Pelvic Support Tissues in Women with Pelvic Organ Prolapse. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, **234**, 185-189. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2019.01.012>
- [12] Wang, X., Wang, X., Zhou, Y., Peng, C., Chen, H. and Lu, Y. (2019) Mitofusin2 Regulates the Proliferation and Function of Fibroblasts: The Possible Mechanisms Underlying Pelvic Organ Prolapse Development. *Molecular Medicine Reports*, **20**, 2859-2866.
- [13] Gong, R. and Xia, Z. (2019) Collagen Changes in Pelvic Support Tissues in Women with Pelvic Organ Prolapse. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, **234**, 185-189. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2019.01.012>
- [14] Brito, L.G.O., Pereira, G.M.V., Moalli, P., Shynlova, O., Manonai, J., Weintraub, A.Y., *et al.* (2021) Age and/or Postmenopausal Status as Risk Factors for Pelvic Organ Prolapse Development: Systematic Review with Meta-Analysis. *International Urogynecology Journal*, **33**, 15-29. <https://doi.org/10.1007/s00192-021-04953-1>
- [15] Jameson, S.A., Swaminathan, G., Dahal, S., Couri, B., Kuang, M., Rietsch, A., *et al.* (2020) Elastin Homeostasis Is Altered with Pelvic Organ Prolapse in Cultures of Vaginal Cells from a Lysyl Oxidase-Like 1 Knockout Mouse Model. *Physiological Reports*, **8**, e14436. <https://doi.org/10.14814/phy2.14436>
- [16] Ryu, T.K., Lee, H., Yon, D.K., Nam, D.Y., Lee, S.Y., Shin, B.H., *et al.* (2022) The Antiaging Effects of a Product Containing Collagen and Ascorbic Acid: *In Vitro*, *Ex Vivo*, and Pre-Post Intervention Clinical Trial. *PLOS ONE*, **17**, e0277188. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0277188>
- [17] Pallaske, F., Pallaske, A., Herklotz, K. and Boese-Landgraf, J. (2018) The Significance of Collagen Dressings in Wound

- Management: A Review. *Journal of Wound Care*, **27**, 692-702. <https://doi.org/10.12968/jowc.2018.27.10.692>
- [18] Liu, C. (2021) Application of Marine Collagen for Stem-Cell-Based Therapy and Tissue Regeneration (Review). *Medicine International*, **1**, Article No. 6. <https://doi.org/10.3892/mi.2021.5>
- [19] Gedikbasi, A., Yücel, B., Arslan, O., Giris, M., Gedikbasi, A. and Abbasoglu, S.D. (2015) Dynamic Collagen Changes in Cervix during the First Trimester and Decreased Collagen Content in Cervical Insufficiency. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, **29**, 2968-2972. <https://doi.org/10.3109/14767058.2015.1109623>
- [20] Rahn, D.D., Richter, H.E., Sung, V.W., Pruszyński, J.E. and Hynan, L.S. (2023) Perioperative Vaginal Estrogen as Adjunct to Native Tissue Vaginal Apical Prolapse Repair. *JAMA*, **330**, 615-625. <https://doi.org/10.1001/jama.2023.12317>
- [21] You, S., Liu, S., Dong, X., Li, H., Zhu, Y. and Hu, L. (2020) Intravaginal Administration of Human Type III Collagen-Derived Biomaterial with High Cell-Adhesion Activity to Treat Vaginal Atrophy in Rats. *ACS Biomaterials Science & Engineering*, **6**, 1977-1988. <https://doi.org/10.1021/acsbiomaterials.9b01649>
- [22] 董晓静, 郭雪桃, 游爽, 等. 重组 III 型人源化胶原蛋白阴道凝胶治疗阴道干涩临床研究[J]. 中国实用妇科与产科杂志, 2022, 38(6): 657-660.
- [23] De Rosa, N., Santangelo, F., Todisco, C., Dequerquis, F. and Santangelo, C. (2023) Collagen-Based Ovule Therapy Reduces Inflammation and Improve Cervical Epithelialization in Patients with Fungal, Viral, and Bacterial Cervicovaginitis. *Medicina*, **59**, Article 1490. <https://doi.org/10.3390/medicina59081490>
- [24] 王华斌, 丁勇利, 陈礼全. 压力性尿失禁患者盆底组织 E-cadherin 和 Vimentin 表达水平及临床意义[J]. 中国妇幼保健, 2020, 35(5): 928-931.
- [25] Aghaei-Ghareh-Bolagh, B., Mukherjee, S., Lockley, K.M., Mithieux, S.M., Wang, Z., Emmerson, S., et al. (2020) A Novel Tropoelastin-Based Resorbable Surgical Mesh for Pelvic Organ Prolapse Repair. *Materials Today Bio*, **8**, Article ID: 100081. <https://doi.org/10.1016/j.mtbio.2020.100081>
- [26] El-Hamamsy, D. and Tincello, D.G. (2020) Recurrent Stress Urinary Incontinence Surgery in the United Kingdom: An Analysis of the British Society of Urogynaecology Database (2007-2015). *International Urogynecology Journal*, **32**, 167-172. <https://doi.org/10.1007/s00192-020-04420-3>
- [27] Myers, K., Socrate, S., Tzeranis, D. and House, M. (2009) Changes in the Biochemical Constituents and Morphologic Appearance of the Human Cervical Stroma during Pregnancy. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*, **144**, S82-S89. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2009.02.008>
- [28] Volozonoka, L., Rots, D., Kempa, I., Kornete, A., Rezeberga, D., Gailite, L., et al. (2020) Genetic Landscape of Preterm Birth Due to Cervical Insufficiency: Comprehensive Gene Analysis and Patient Next-Generation Sequencing Data Interpretation. *PLOS ONE*, **15**, e0230771. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0230771>
- [29] Pallaske, F., Pallaske, A., Herklotz, K. and Boese-Landgraf, J. (2018) The Significance of Collagen Dressings in Wound Management: A Review. *Journal of Wound Care*, **27**, 692-702. <https://doi.org/10.12968/jowc.2018.27.10.692>
- [30] Gold, M.H. (2021) Journal of Cosmetic Dermatology—January 2022 Editorial. *Journal of Cosmetic Dermatology*, **21**, 3. <https://doi.org/10.1111/jocd.14680>
- [31] Duteil, L., Queille-Roussel, C., Maubert, Y., Esdaile, J., Bruno-Bonnet, C. and Lacour, J. (2016) Specific Natural Bioactive Type 1 Collagen Peptides Oral Intake Reverse Skin Aging Signs in Mature Women. *Journal of Aging Research and Lifestyle*, 1-9. <https://doi.org/10.14283/jarcp.2016.97>
- [32] Tanveer, M.A., Rashid, H. and Tasduq, S.A. (2023) Molecular Basis of Skin Photoaging and Therapeutic Interventions by Plant-Derived Natural Product Ingredients: A Comprehensive Review. *Heliyon*, **9**, e13580. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e13580>
- [33] Oefner, C.M., Sharkey, A., Gardner, L., Critchley, H., Oyen, M. and Moffett, A. (2015) Collagen Type IV at the Fetal-Maternal Interface. *Placenta*, **36**, 59-68. <https://doi.org/10.1016/j.placenta.2014.10.012>
- [34] Liu, M., Yin, Y., Yu, H. and Zhou, R. (2020) Laminins Regulate Placentation and Pre-Eclampsia: Focus on Trophoblasts and Endothelial Cells. *Frontiers in Cell and Developmental Biology*, **8**, Article 754. <https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00754>
- [35] Skrzypczak, J., Wirstlein, P. and Mikolajczyk, M. (2006) Could the Defects in the Endometrial Extracellular Matrix during the Implantation Be a Cause for Impaired Fertility? *American Journal of Reproductive Immunology*, **57**, 40-48. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0897.2006.00443.x>
- [36] Nissi, R., Talvensaari-Mattila, A., Kotila, V., Niinimäki, M., Järvelä, I. and Turpeenniemi-Hujanen, T. (2013) Circulating Matrix Metalloproteinase MMP-9 and MMP-2/TIMP-2 Complex Are Associated with Spontaneous Early Pregnancy Failure. *Reproductive Biology and Endocrinology*, **11**, Article No. 2. <https://doi.org/10.1186/1477-7827-11-2>
- [37] Hashiguchi, M., Takezawa, T., Nagase, K., Tayama-Abe, M., Matsuhisa, F., Kitajima, S., et al. (2021) Collagen Vitrigel Membrane-Coated Nylon Line Prevents Stenosis after Conization of the Cervix Uteri. *Tissue Engineering Part A*, **27**, 1480-1489. <https://doi.org/10.1089/ten.tea.2020.0374>

- 
- [38] Mogami, H., Kishore, A.H. and Word, R.A. (2018) Collagen Type 1 Accelerates Healing of Ruptured Fetal Membranes. *Scientific Reports*, **8**, Article No. 696. <https://doi.org/10.1038/s41598-017-18787-9>
- [39] Singh, B., Sims, H., Trueheart, I., *et al.* (2021) A Phase I Clinical Trial to Assess Safety and Tolerability of Injectable Collagenase in Women with Symptomatic Uterine Fibroids. *Reproductive Sciences*, **28**, 2699-2709.
- [40] Zhang, X., Liu, J., Yang, X., Jiao, W., Shen, C., Zhao, X., *et al.* (2022) High Expression of COL6A1 Predicts Poor Prognosis and Response to Immunotherapy in Bladder Cancer. *Cell Cycle*, **22**, 610-618. <https://doi.org/10.1080/15384101.2022.2154551>