

子宫内膜蜕膜化的特征及其调节因素

韩丙辰 杨增明*

(东北农业大学生命科学学院, 哈尔滨 150030)

摘要 子宫内膜向蜕膜的转化是正常着床和妊娠的一个重要特征, 对于胚泡着床是必不可少的。在蜕膜化过程中, 子宫内膜基质细胞在形态和生理等方面都发生了很大的变化。蜕膜化过程受多种因素的调节, 包括cAMP、胰岛素样生长因子结合蛋白-1(IGFBP-1)、自然杀伤细胞、同源盒基因-10(HOXA10)、激活素等。但对蜕膜化的机制及调节等仍不清楚。

关键词 蜕膜化; 子宫内膜; 基质细胞

在哺乳动物的胚胎着床过程中, 胚胎和子宫在形态和生化方面均发生了大量的变化。胚胎必须发育到胚泡阶段, 然后孵化并黏附到子宫腔上皮中。子宫必须进行分化以使自身变得具可接受性, 使得胚胎能黏附并发生着床。随后, 在着床胚胎和子宫内膜之间发生“对话”, 胚胎才真正黏附到腔上皮上并在子宫中着床。子宫中的这些变化均受卵巢类固醇激素的调节。基质中的成纤维细胞发生广泛的增殖, 随后分化, 这个过程称之为蜕膜化^[1]。子宫内膜的蜕膜化过程对于成功的着床和妊娠的维持是必需的。蜕膜化过程涉及到子宫内膜基质细胞的分化和细胞外基质的重建。另外, 子宫中的白细胞在数量和分布上也有一个较大的变化。蜕膜化的基质细胞在其形态上, 从成纤维细胞变成较大的多核细胞^[2]。

一般认为, 蜕膜化只发生在侵入性着床的物种中, 而在非侵入性着床的物种中, 如家畜中, 不发生蜕膜化^[3]。但Johnson等^[4]的实验结果表明, 在绵羊妊娠子宫的基质部分有骨桥蛋白(osteopontin, OPN)的表达, 而此分子是子宫内膜基质细胞发生蜕膜化的标志性分子。在绵羊子宫的基质中也发生了类似侵入性着床物种中发生的蜕膜化现象。因此, 子宫基质细胞的蜕膜化在具有不同胎盘形成类型的物种中是普遍的, 只不过发生的程度不同并且与着床过程中滋养层侵入的深度有关^[4]。

近年来, 随着各种基因芯片、基因剔除、RNA干扰等新技术的出现, 对子宫内膜蜕膜化的研究也取得了很大进展, 对于蜕膜化起始的分子机制有了更深入的认识, 已发现很多新分子参与蜕膜化过程。本文将就子宫内膜蜕膜化研究方面的最新研究进展进行简要综述。

1 蜕膜化的起始过程及其分子机制

在小鼠中, 胚泡在子宫腔上皮上的黏附发生在第四天晚上。随着着床过程的进行, 位于系膜对侧胚泡黏附位点的腔上皮逐步发生凋亡。相反, 紧紧围绕着床胚泡的基质细胞进入广泛的增殖, 随后分化成一种特殊的细胞类型, 同时获得了多倍性。在第五天下午和第六天早晨, 系膜对侧紧紧围绕着床胚泡的基质细胞停止增殖并进行分化, 形成初级蜕膜区。初级蜕膜区没有血管, 呈上皮样细胞。初级蜕膜区的细胞随后发生凋亡, 到第八天之前这种细胞基本消失。然而, 邻近初级蜕膜区的基质细胞继续增殖并分化成多倍性的蜕膜细胞, 形成次级蜕膜区。这种方式在第七和第八天一直持续进行。最后, 次级蜕膜区细胞也发生凋亡, 使着床位点的腔隙增大以便容纳生长的胚胎^[5]。与其他物种不同的是, 在人类中, 不需要胚泡的黏附刺激来诱导发生蜕膜化。人的蜕膜化早在黄体期就已经开始, 如果妊娠过程建立, 这个过程就持续下去^[6]。

在小鼠妊娠第五天上午, 着床胚泡周围处于增殖期的基质细胞大量表达细胞周期蛋白D3, 当第五天下午初级蜕膜区的细胞增殖停止后, 细胞周期蛋白D3的表达量降低, 而同一区域中p21的表达量却增高。这个结果表明, p21参与指导细胞周期蛋白D3在蜕膜化过程起始时在基质细胞增殖和分化中的作用。在第六天和第七天停止增殖的初级蜕膜区中, 细胞周期蛋白D3和p21都没有表达。而在次级蜕膜区, 它们又有较强的表达, 而且定位在同一区域。次级蜕膜区由具多倍性的增殖细胞和分化细胞组成^[7]。并

收稿日期: 2007-02-06 接受日期: 2007-04-26

* 通讯作者: Tel: 0592-2186823, E-mail: zmyang@xmu.edu.cn

且, 在具多倍性的蜕膜细胞中, 细胞周期蛋白 D3 和 p21 的表达与 G₂/M 期的阻止和多倍性的增加有关^[5,7]。这表明这两个分子在细胞的多倍性发生过程中有重要作用。

对于启动蜕膜化的分子机制了解得还很少。不过已有的结果表明, 子宫内膜基质细胞分化成多倍性的细胞在蜕膜化的启动过程中起重要作用^[5,7,8]。在啮齿类动物中, 系膜对侧蜕膜细胞的发育伴随着多倍性的获得, 这也是蜕膜化过程中一个独一无二的特征。在小鼠妊娠第六天和第七天的次级蜕膜区中, 大约有 35% 的细胞发生多倍性^[7]。当基质细胞的多倍性减少时, 蜕膜化过程受到抑制。细胞周期蛋白 D3、p21、细胞周期蛋白依赖性蛋白激酶-6(cyclin-dependent kinase 6, CDK6)以及肝素结合表皮生长因子样生长因子(heparin-binding EGF-like growth factor, HB-EGF)等参与了基质细胞的多倍化过程^[5,7]。

Tan 等^[5]的研究结果表明, HB-EGF 也参与蜕膜细胞的多倍性过程。HB-EGF 能增加基质细胞的 DNA 合成量, 但细胞数量并不发生变化。HB-EGF 还能增加双核细胞的数量, 而细胞的双核化可以作为小鼠子宫基质细胞中多倍性发生的标志。HB-EGF 的这种作用是通过上调细胞周期蛋白 D3 的上调来介导的。抑制细胞周期蛋白 D3 后, 将导致 HB-EGF 对基质细胞多倍性的诱导作用受阻。

2 妊娠蜕膜和人工蜕膜的区别

除在正常妊娠过程中发生蜕膜化过程以外, 在啮齿类动物中, 子宫内注射芝麻油、玻璃珠以及对子宫的划伤等人工刺激也能使子宫发生蜕膜化^[9]。正常妊娠蜕膜和人工诱导的蜕膜在形态上有一定的差异, 但这种差异是非常细微的^[10]。在基因表达方面, 这两种蜕膜也是基本相同的。如可调节心脏发育的基因 Hand2 和催乳素样蛋白 J(PLP-J)在这两种蜕膜中均有表达^[11,12]。然而, 有些基因在这两种蜕膜组织中的表达水平是不同的。如 Carlone 等^[13]研究发现的成纤维细胞生长因子 2(FGF2)和干扰素- α 诱导蛋白(GIP2, 又称为 ISG15)。FGF2 在大鼠妊娠第六天的蜕膜细胞中表达, 而在人工诱导的蜕膜组织中却检测不到它的信号。在小鼠中, GIP2 mRNA 在正常妊娠子宫系膜对侧的蜕膜组织中表达, 而在诱导的蜕膜组织中的表达量比正常妊娠蜕膜差不多低十倍。这两个分子在不同蜕膜中的差异表达暗示, 有些基因在子宫蜕膜中的表达是受胚胎诱导的。

3 蜕膜的细胞组成及形态学特征

蜕膜为一种多质性的组织, 其细胞成分相当复杂, 依据来源大致可分为三类: 子宫内膜源性细胞, 包括蜕膜基质细胞(decidual stromal cell, DSC)、上皮细胞以及血管内皮细胞; 第二类, 骨髓源性白细胞, 包括大颗粒淋巴细胞(large granulated lymphocyte, LGL)、蜕膜巨噬细胞(decidual macrophage, DM)、T 细胞及少许 B 细胞; 第三类是侵入蜕膜的绒毛外细胞滋养细胞(extravillous cytotrophoblast, ECT)。这三类细胞与它们分泌产生的细胞因子一起构成了蜕膜特殊的免疫微环境, 在正常妊娠中同时发挥免疫抑制、免疫营养的双重功能^[14]。

子宫内膜的蜕膜组织除了有其特定的细胞组成, 也有其特殊的形态学特征。在人中, 基质细胞的蜕膜化转化发生在月经周期的 23 天左右。这个过程开始于子宫内膜表层的螺旋小动脉和毛细血管, 并在表面上皮下面扩展^[15]。在超微结构水平上, 基质的分化特征是渐进性的细胞增大、细胞核的变圆、核仁数量和复杂性的增加、分泌部分的扩张并伴随其中的粗面内质网和高尔基体复合体的膨胀, 以及细胞质中糖原和脂滴的积累。多种细胞质突起在前蜕膜细胞的表面出现, 并穿过包绕的基层。这些突起自由地扩展到细胞外基质或者使邻近细胞的细胞质成锯齿状。在基质细胞中有紧密连接, 但不具有真正的桥粒。而且, 在相同细胞的发展进程中可能形成间隙连接。并且, 蜕膜细胞有一个开放的囊状细胞核, 如用 HE 染色, 会看到一个灰白色的细胞质。因此, 仅从组织学上就可鉴别蜕膜细胞^[16]。在蜕膜化过程中, 螺旋动脉也发生转化。在增值期的动脉壁比较薄, 随后在分泌期会变得越来越弯曲, 并在其周围有一个由肌动蛋白阳性细胞组成的较厚边缘, 这种变化会持续到蜕膜早期^[17]。

4 蜕膜的特定功能

尽管在不同的物种中, 蜕膜化的程度跟滋养层的侵入程度有关, 但蜕膜的特定功能并不清楚。一个可能就是蜕膜通过控制滋养层侵入到母体动脉中的程度来行使功能^[16]。如果这个侵入过程能正确发生, 就会导致血管的电导率增加, 使母体不会因为胚胎侵入的太深而招致损害, 胎儿会获得充分的营养。因此, 准确的侵入程度使胎儿-胎盘的需求和母体的完整性都得到满足。如果没有蜕膜的存在, 滋养层就会不用首先越过蜕膜而直接侵入到子宫肌层中。这

样,侵入过程就不会被限制在肌层的内侧,将会导致肌肉组织的破坏和子宫的破裂等。因此,蜕膜最重要的作用可能是作为一个屏障,使母体免受由胎儿的过度侵入所带来的损害。

另外, Bell 等^[18]研究发现,蜕膜化反应是在血管周围启动,随后扩展到黄体晚期的基质细胞中以及妊娠子宫内膜中。由于蜕膜化与血管有关,可能蜕膜细胞在募集白细胞和止血方面起关键作用。

蜕膜还可作为一个免疫屏障,使胎儿免受母体的排斥。蜕膜还与胎盘的形成功有关。

5 参与蜕膜化过程的各种重要因子

到目前为止,已证实有多种分子参与子宫内膜的蜕膜化过程中,包括细胞因子类、信号转导分子、垂体激素、转录因子、免疫细胞等。

5.1 信号转导分子

5.1.1 环腺苷酸(cAMP) 体外实验证明,cAMP及其类似物参与了人子宫内膜的蜕膜化过程^[19]。蜕膜化的启动剂松弛素主要是磷酸二酯酶的抑制剂,而磷酸二酯酶可以降解cAMP^[20]。在子宫内膜中,当前列腺素E₂(PGE₂)通过前列腺素受体EP₂或前列腺素受体EP₂受体起作用时,可激活腺苷酸环化酶。因此,PGE₂可以跟磷酸二酯酶抑制剂如松弛素协同作用来促进cAMP的生成。PGE₂、松弛素、促肾上腺皮质激素释放因子、黄体生成素及卵泡刺激素等与子宫内膜基质细胞表面的相关受体结合后,可激活G蛋白信号通路。具活性的G蛋白分为活化型和抑制型。活化型G蛋白激活一些酶类,如腺苷酸环化酶或者磷脂酶C,它们分别负责生成第二信使cAMP和甘油二酯^[21]。在胞质中,cAMP与蛋白激酶A结合后,激活蛋白激酶A,使C亚基从酶复合体中释放出来。C亚基通过简单扩散作用进入到核中,磷酸化核靶蛋白,这些磷酸化的核蛋白进一步与靶基因结合,通过促进或抑制靶基因的表达来调节子宫内膜的蜕膜化作用^[21]。

5.1.2 Src Src家族具酪氨酸激酶活性,可在多种细胞中控制酪氨酸的磷酸化^[22]。Src的这种作用也参与到子宫内膜基质细胞的蜕膜化过程中。在人子宫内膜基质细胞的体外蜕膜化过程中,c-Src的激酶活性升高^[23]。这表明,c-Src的激酶活性与人子宫内膜基质细胞的蜕膜化过程相关。Yamamoto等^[24]的实验进一步验证了这个结论。Src不但在人子宫内膜基质细胞中的活性较高,在小鼠中也是如此。在

妊娠第五天的老鼠子宫腔上皮皮下基质中表达Src。在妊娠第六天到第八天的整个蜕膜中,Src表达也很强^[24]。Src缺失的老鼠对于蜕膜刺激没有反应,即子宫接受蜕膜刺激时并不发生蜕膜化,而野生型小鼠有蜕膜化反应。这表明,Src的缺失导致蜕膜化发生受阻^[24]。因此,Src对于老鼠子宫内膜基质细胞的蜕膜化是必须的。

5.2 细胞因子

5.2.1 胰岛素样生长因子结合蛋白-1(IGFBP-1)

早期的研究发现胎盘蛋白(PP12)是分泌期子宫内膜和早期蜕膜的分泌产物,现在鉴定出PP12是IGFBP-1。羊膜液体中,IGFBP-1的浓度在妊娠的第二个三个月达到峰值,达到峰值后在妊娠第15周左右的血清中仍有较高的浓度。IGFBP-1主要分布在肝脏和子宫内膜中,但在这两个位点是由不同的启动子控制的。IGFBP-1的浓度在蜕膜基质细胞中尤其高,是蜕膜化过程的标志分子之一^[21]。这个蛋白质的确切功能还不确定,它可能通过IGF-1(被雌激素上调)来调节潜在的生长诱导。

5.2.2 激活素(activin) 激活素 β A和 β B两个亚单位在子宫内膜中的主要来源是腔上皮和腺上皮细胞,在蜕膜化起始时,这两个亚单位在蜕膜基质细胞中强烈上调^[25]。这表明激活素可能在蜕膜过程中起重要作用。进一步的研究发现,Alk-4、ActRII和ActRIIB等激活素的受体在蜕膜基质细胞中也强烈表达^[26]。在蜕膜化过程中,Smads2、4、5和8保持在一个恒定的水平,Smads1(BMP Smad)和Smads6(抑制性Smad)表达量下调,而Smads3的表达量上调。这些数据表明,激活素信号通路中的所有成分都出现在子宫内膜细胞中,并维持到蜕膜化过程中。另外,激活素A能显著刺激基质金属蛋白酶-2(matrix metalloproteinase-2, MMP-2)在蜕膜细胞中的表达^[27]。而MMPs在蜕膜化过程中起重要作用。在大鼠的早期妊娠中,如果MMPs的活性得到抑制,蜕膜形成则会被严重损害^[28,29]。这表明,激活素可能通过MMPs在蜕膜化过程中起作用。

5.3 垂体激素

催乳素已被用来作为子宫内膜基质细胞蜕膜化的标志性分子。在人子宫内膜的蜕膜化过程中,催乳素是子宫内膜合成和分泌的一个主要蛋白质。在分泌中期和月经期之间,可检测到催乳素的合成,这与蜕膜化过程中第一次组织形态变化相一致。在妊娠过程中,着床发生之后,蜕膜催乳素的分泌稳定地

增加。由蜕膜细胞从头合成的催乳素,跟垂体催乳素相比,无论在化学上,还是在免疫学和生物学上,都没有太大的区别。催乳素在人子宫内中时间和空间上的表达,表明它在着床和随后的蜕膜化以及胎盘形成中具有一定的作用^[30]。另外,由人蜕膜产生的催乳素释放肽不会影响蜕膜催乳素的分泌^[31]。关于蜕膜催乳素分泌的调节机制仍不清楚。

5.4 转录因子

Hoxa10 是转录因子 HOX 多基因家族的一个成员,在雌性小鼠的生殖过程中起重要作用。Benson 等^[32]对 HOXA10 缺失的小鼠研究发现,对于野生型的小鼠进行人工蜕膜化时,相对于非注油侧,注油侧子宫的重量增加了 10.7 倍,而对于缺失型的小鼠,注油侧子宫的重量仅仅增加了 3.5 倍。这表明 HOXA10 基因在小鼠子宫的蜕膜化过程中起一定的作用。Lim 等^[33]的研究表明,HOXA10 可能通过 PGE2 受体的两个亚型 EP3 和 EP4 起作用,因为在 HOXA10 缺失的小鼠中,这两个受体在子宫内膜基质中异常表达,而其他基因却不受影响。并且 HOXA10A 缺失的小鼠对孕酮的反应性降低。进一步的研究表明,HOXA10 缺失可以影响基质细胞增值时的细胞周期活性。在 HOXA10 缺失小鼠中,细胞周期蛋白依赖性激酶 -4 和 -6、生长分化因子 -10、肝细胞生长因子、Snail 等区域特异性表达发生紊乱,并且 HOXA10 的缺失也影响自然杀伤细胞的分化^[8]。

5.5 免疫细胞

实验表明,自然杀伤细胞(NK 细胞)从 LH+3 期开始数目增加,在蜕膜化开始发生之前就已经出现,并一直持续到月经前几天。如果妊娠发生,NK 细胞在壁蜕膜中保持一个较大的数目,并在底蜕膜(滋养层侵入的地方)中尤其充足。典型的子宫 NK 细胞是一个较大的淋巴细胞,有一个肾形的细胞核,并有明显的细胞质颗粒。这种结构特征在分泌中期和后期的子宫内膜和蜕膜中非常明显,而在增殖期则不明显。尤为突出的是,NK 细胞在动脉和腺体周围环绕。在分泌晚期,有非常多的 NK 细胞非常密集地散布在基质周围,并且在基质间室中占到大约 30%~40% 的细胞数目。异位蜕膜中,以具有 CD56⁺ NK 细胞为特征。相反,NK 细胞在异位妊娠的非蜕膜化子宫壁中不存在,甚至在滋养层浸润的位点也不存在^[34,35]。相同的现象在小鼠中也有,当把滋养层转移到异位位点,如肾脏中,不会引起颗粒子宫腺细胞的募集,这些细胞仅仅与蜕膜相关^[6]。在人工诱导蜕膜化的子宫内

膜中,也观察到持续的 CD56⁺ NK 细胞浸润^[36]。

在啮齿类动物中,子宫 NK 细胞在着床之后的系膜侧蜕膜中增加,甚至在假孕动物中也发现较丰富的 NK 细胞。与人子宫内膜中的情形不同,在啮齿类动物中,着床发生之前的子宫内膜中未见到颗粒子宫 NK 细胞^[11]。

5.6 其他分子

除上述因素外, stathmin 在蜕膜化过程中也起重要作用。Stathmin 是一个可溶性磷蛋白,在细胞周期过程中调节微管的动态平衡^[37]。在胚胎着床发生时和子宫内膜发生蜕膜化的大鼠妊娠子宫中, Stathmin 的表达量上调。在油诱导的蜕膜中, stathmin 的表达量也上调^[38,39]。在小鼠妊娠第七天子宫的次级蜕膜细胞中, stathmin 有较强的表达,但在初级蜕膜细胞中没有表达。与未注油的子宫相比, stathmin 在注油诱导的蜕膜化子宫中的表达量较高。然而, stathmin 缺失的小鼠并未显示出着床和蜕膜化的缺陷,仅仅是新生幼仔的数量较之野生型相比减少,而且碱性磷酸酶、结蛋白(desmin)和细胞周期蛋白 D3 这三个蜕膜化的标志性分子的表达量在 stathmin 缺失的小鼠中下降。进一步的研究发现,在 stathmin 缺失的小鼠中, stathmin 家族的其他成员(SCG10、RB3 和 SCLIP)的表达量都比较高,甚至比野生型小鼠中的表达量还高^[37]。这可能暗示在 stathmin 缺失的小鼠中, SCG10、RB3 和 SCLIP 等分子弥补了 stathmin 的缺失。在人子宫内膜中, stathmin 在腺上皮和基质细胞中表达,但在蜕膜组织中没有表达。stathmin 在蜕膜前持续表达而在蜕膜发生时表达下调的特殊表达方式,可能会促进基质细胞的分化^[40]。对 stathmin 进行 RNA 干扰后,能明显抑制蜕膜化,也降低了蜕膜化的两个标志性分子 IGFBP-1 和 PRL 的表达。因此, stathmin 在蜕膜化过程中具有重要作用^[40]。

6 结论

子宫内膜的蜕膜化过程对于妊娠的建立和维持至关重要。在子宫内膜的蜕膜化过程中,每一个分子都不是孤立的,而是多个分子相互关联在一起。如 cAMP 通过信号分子对它的激活生成作为胞内第二信使,然后活化蛋白激酶 A,活化的蛋白激酶 A 再进一步磷酸化其底物蛋白而介导下游信号通路;本身具酪氨酸激酶活性的 Src 蛋白家族被活化后再磷酸化下游分子的酪氨酸残基使之被激活; HOXA10 与 PGE2 受体以及激活素 A 与 MMP-2 协同作用在蜕膜

化过程中发挥作用; Stathmin 可调节蜕膜化的几个标志性分子如 IGFBP-1、PRL 等在蜕膜中的表达而起作用。此外, 已发现与蜕膜化相关的分子以及在蜕膜化过程中起调节作用的分子远不止上述提及的这些分子, 磷脂酶 D1、白血病抑制因子、环氧合酶-2(COX-2)等基因均参与蜕膜化过程。但这些与蜕膜化相关的分子之间有何联系, 以及这些分子在蜕膜化过程中的信号转导通路等仍不清楚。

所以, 研究单个分子在子宫内膜蜕膜化过程中的作用的同时, 了解多个分子之间在蜕膜化过程中的相互关系就显得尤为重要。Popovici 等^[41]利用基因芯片技术研究了人子宫内膜基质细胞在体外蜕膜化过程中一些基因的表达情况, 结果表明, 一些细胞因子、生长因子、核转录因子等的 mRNA 在蜕膜化细胞中显著上调。我们也利用基因表达序列分析(SAGE)技术对小鼠着床期的子宫内膜做了研究, 结果表明 Ddx39 在蜕膜区的子宫中强烈表达^[42]。所以, 这些新兴实验技术的出现, 有助于了解参与蜕膜化过程中的各种因素之间的关系, 进而阐明子宫内膜蜕膜化的调控机制。

参考文献(References)

- [1] Fouladi-Nashta AA *et al.* *J Endocrinol*, 2004, **181**: 477
- [2] Monice FL *et al.* *Cells Tissues Organs*, 2001, **168**: 252
- [3] Fazleabas AT *et al.* *Biol Reprod*, 1997, **56**: 348
- [4] Johnson GA *et al.* *Biol Reprod*, 2003, **68**: 1951
- [5] Tan Y *et al.* *Dev Biol*, 2004, **265**: 181
- [6] Finn CA. *Q Rev Biol*, 1998, **73**: 163
- [7] Tan J *et al.* *Mech Dev*, 2002, **111**: 99
- [8] Rahman MA *et al.* *Dev Biol*, 2006, **290**: 105
- [9] Shimizu A *et al.* *Biol Reprod*, 2005, **73**: 1219
- [10] Bany BM *et al.* *Dev Biol*, 2006, **294**: 445
- [11] Austin KJ *et al.* *Endocrinology*, 2003, **144**: 3107
- [12] Toft DJ *et al.* *Endocrinology*, 1999, **140**: 5095
- [13] Carlone DL *et al.* *Biol Reprod*, 1993, **49**: 653
- [14] 胡冬梅. *生殖医学杂志*, 1998, **7**: 183
- [15] Christian M *et al.* *Reprod Biomed Online*, 2001, **4**(3): 24
- [16] King A. *Hum Reprod Update*, 2000, **6**: 28
- [17] Kam EP *et al.* *Hum Reprod*, 1999, **14**: 2131
- [18] Bell SC. *Br Med Bull*, 1990, **46**: 720
- [19] Brosens JJ *et al.* *Endocrinology*, 1999, **140**: 4809
- [20] Bartsch O *et al.* *Mol Hum Reprod*, 2001, **7**: 799
- [21] Dunn CL *et al.* *Reprod Biomed Online*, 2003, **7**: 151
- [22] Thomas SM *et al.* *Annu Rev Cell Dev Biol*, 1997, **13**: 513
- [23] Maruyama T *et al.* *Endocrinology*, 1999, **140**: 2632
- [24] Yamamoto Y *et al.* *Mol Hum Reprod*, 2002, **8**: 1117
- [25] Jones RL *et al.* *Mol Hum Reprod*, 2000, **6**: 1107
- [26] Jones RL *et al.* *Mol Hum Reprod*, 2002, **8**: 363
- [27] Jones RL *et al.* *Endocrinology*, 2006, **147**: 724
- [28] Alexander CM *et al.* *Development*, 1996, **122**: 1723
- [29] Rechtman MP *et al.* *J Reprod Fertil*, 1999, **117**: 169
- [30] Jabbour HN *et al.* *Reproduction*, 2001, **121**: 197
- [31] Yasui Y *et al.* *Endocr J*, 2001, **48**: 397
- [32] Benson GV *et al.* *Development*, 1996, **122**: 2687
- [33] Lim H *et al.* *Mol Endocrinol*, 1999, **13**: 1005
- [34] Vassiliadou N *et al.* *Fertil Steril*, 1998, **69**: 760
- [35] Marx L *et al.* *Hum Reprod*, 1999, **14**: 1111
- [36] Critchley HO *et al.* *Hum Reprod*, 1998, **13**: 1218
- [37] Yoshie M *et al.* *Mol Reprod Dev*, 2006, **73**: 164
- [38] Tamura K *et al.* *Endocrinology*, 2003, **144**: 1464
- [39] Yoshie M *et al.* *Placenta*, 2004, **25**: 449
- [40] Tamura K *et al.* *Reproduction*, 2006, **132**: 625
- [41] Popovici RM *et al.* *Endocrinology*, 2000, **141**: 3510
- [42] Ma XH *et al.* *J Biol Chem*, 2006, **281**: 9351

The Characteristic and Regulation of Endometrial Decidualization

Bing-Chen Han, Zeng-Ming Yang*

(College of Life Science, Northeast Agricultural University, Harbin 150030, China)

Abstract The transformation of endometrium into decidua is an important feature of implantation and essential for pregnancy. During decidualization, endometrial stromal cells have undergone large morphological and physiological changes. Decidualization is regulated by various factors, including cyclic adenosine monophosphate (cAMP), insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1), natural killer (NK) cells, homeobox A10 (HOXA10) and heparin-binding EGF-like growth factor (HB-EGF). However, the mechanism underlying decidualization is still unknown.

Key words decidualization; endometrium; stromal cells

Received: February 6, 2007 Accepted: April 26, 2007

*Corresponding author. Tel: 86-592-2186823, E-mail: zmyang@xmu.edu.cn