

# 前列腺素在胚胎着床和蜕膜化中的作用

邓文波<sup>1</sup> 杨增明<sup>1,2\*</sup>( <sup>1</sup>东北农业大学生命科学学院, 哈尔滨 150030; <sup>2</sup>厦门大学生命科学学院, 厦门 361005)

**摘要** 前列腺素在哺乳动物的雌性生殖过程中起着十分重要的作用。环氧合酶-2 (cyclooxygenase-2, COX-2) 主要在子宫着床位点处胚胎周围的基质细胞中表达, 介导着床和蜕膜化过程。由 COX-2 和微粒体型前列腺素 E 合成酶-1 途径来源的前列腺素 E<sub>2</sub> (prostaglandin E<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>) 在胚胎着床和蜕膜化过程中起重要作用。子宫中产生的前列腺素 I<sub>2</sub> (prostaglandin I<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub>) 通过核受体过氧化物酶体增殖因子活化受体  $\delta$  (peroxisome proliferator-activated receptor  $\delta$ , PPAR $\delta$ ) 在胚胎着床过程中起关键作用。质膜上的前列腺素转运蛋白 (prostaglandin transporter, PGT) 通过转运新合成的前列腺素, 来满足胚胎着床和蜕膜化过程中对前列腺素的需求, 并维持前列腺素的代谢平衡。

**关键词** 环氧合酶-2; 微粒体型前列腺素 E 合成酶-1; 过氧化物酶体增殖因子活化受体  $\delta$ ; 前列腺素转运蛋白

胚胎着床(implantation)是指处于活性状态的胚泡和处于接受态的子宫之间的相互作用, 最后导致胚胎滋养层与子宫内膜建立紧密联系的过程<sup>[1]</sup>。胚泡和子宫识别后, 子宫内膜发生广泛的重建, 包括内膜细胞的生长和分化两个方面, 即发生蜕膜化, 涉及子宫基质细胞的分化和细胞外基质的重组, 同时子宫内粒细胞的数量和分布都发生显著的变化, 蜕膜化的基质细胞形态由成纤维样变为大的多倍体多核细胞<sup>[2]</sup>。蜕膜化是建立正常妊娠的必要条件。

近年来的研究发现, 前列腺素(prostaglandin)家族分子与不仅参与胚胎着床, 并且与子宫内膜的蜕膜化过程紧密相关。膜磷脂是前列腺素的主要来源, 在磷脂酶 A<sub>2</sub> (phospholipase A<sub>2</sub>, PLA<sub>2</sub>) 作用下游离出来的花生四烯酸(arachidonic acid, AA) 经环氧合酶(cyclooxygenase, COX) 转化为中间产物前列腺素 G<sub>2</sub> (prostaglandin G<sub>2</sub>, PGG<sub>2</sub>) 和前列腺素 H<sub>2</sub> (prostaglandin H<sub>2</sub>, PGH<sub>2</sub>)。随后在前列腺素 I 合成酶(prostaglandin I synthases, PGIS)、前列腺素 E 合成酶(prostaglandin E synthases, PGES)、前列腺素 D 合成酶(prostaglandin D synthases, PGDS) 和前列腺素 F 合成酶(prostaglandin F synthases, PGFS) 等异构酶的作用下, PGH<sub>2</sub> 可被分别转化成 PGI<sub>2</sub>、PGE<sub>2</sub>、前列腺素 D<sub>2</sub> (prostaglandin D<sub>2</sub>, PGD<sub>2</sub>) 和前列腺素 F<sub>2 $\alpha$</sub>  (prostaglandin F<sub>2 $\alpha$</sub> , PGF<sub>2 $\alpha$</sub> )<sup>[3]</sup>, 这些分子通过自分泌或旁分泌途径与各自的受体结合, 并在 PGT 的协助下, 在胚胎着床和蜕膜化过程中起重要作用, 保证妊娠过程的顺利进行。本文综述了这些方面研究的最新进展, 并结合我们近年的研究

结果, 试图揭示这些分子在胚胎着床和蜕膜化过程中的作用及其调控机制。

## 1 磷脂酶与胚胎着床和蜕膜化

哺乳动物的 PLA<sub>2</sub> 家族包含 4 个成员: 胞质型的 PLA<sub>2</sub> (cPLA<sub>2</sub>)、分泌型的 PLA<sub>2</sub> (sPLA<sub>2</sub>)、Ca<sup>2+</sup> 非依赖性的 PLA<sub>2</sub> (iPLA<sub>2</sub>) 和血小板激活因子乙酰基水解酶 (PAF acetylhydrolase)。其中 cPLA<sub>2</sub> 和 sPLA<sub>2</sub> 通过产生自由脂肪酸而参与不同的细胞功能, iPLA<sub>2</sub> 与膜重组相关, 血小板激活因子乙酰基水解酶则表现为衰减血小板激活因子的活性。由于 cPLA 能选择性地使 AA 从膜磷脂中释放出来, 并起始前列腺素的合成, 因此在花生酸的合成过程中起着关键的调节作用<sup>[4]</sup>。剔除小鼠体内的 cPLA<sub>2</sub> 基因, 不仅使子宫中前列腺素含量明显降低(其中以 PGE<sub>2</sub> 和 PGI<sub>2</sub> 尤为明显)<sup>[5]</sup>, 而且在着床过程中, 会导致着床位点血管通透性降低、着床窗口开放时间改变、着床暂时性延迟、胎盘发育缓慢以及子宫中胚胎的弥散分布, 但蜕膜化过程可以正常进行。注射外源的前列腺素可以很明显地改变 cPLA<sub>2</sub><sup>-/-</sup> 小鼠胚胎发育延缓的现象。移植实验还发现, 当把 cPLA<sub>2</sub><sup>-/-</sup> 小鼠的胚胎移植到正常子宫中时着床率正常, 而把正常的胚胎移植到 cPLA<sub>2</sub><sup>-/-</sup> 小鼠子宫中时, 则着床率显著下降<sup>[6]</sup>, 这可能与 cPLA<sub>2</sub> 调节着床窗口的开放时间密切相关。

## 2 COX与胚胎着床和蜕膜化

COX 作为前列腺素合成的终端限速酶, 其同工酶 COX-1 和 COX-2 在生殖过程中起重要作用。呈组成型表达的 COX-1 在着床前妊娠第 4 天的子宫上皮中表达, 而诱导型 COX-2 在子宫着床位点周围的基质细胞中表达, 推测 COX-2 可能在着床过程中起更加重要的作用。给大鼠注射 COXs 抑制剂——消炎痛, 或注射特异性的 COX-2 抑制剂, 能够使大鼠妊娠率明显减少, 并显著抑制子宫的蜕膜化<sup>[7]</sup>。Diao 等<sup>[8]</sup>发现, 在大鼠胚胎着床前用 COX-2 的特异性抑制剂尼美舒利(nimesulide)处理, 能延迟胚胎着床和蜕膜化过程、延长妊娠期, 并可使产仔数目减少。COX-2<sup>-/-</sup>剔除小鼠由于遗传背景的差异, 在 C57BL/6J/129 品系小鼠中表现为排卵、受精、着床和蜕膜化均有缺陷, 且正常的野生型胚泡移植到 COX-2<sup>-/-</sup>小鼠的子宫中也无法着床<sup>[9]</sup>。而在 CD1 品系小鼠中, 由于 COX-1 的代偿作用而未表现生殖缺陷, 且将正常胚泡移入 COX-2<sup>-/-</sup>假孕受体小鼠子宫中, 着床能够正常进行, 只是子宫基质细胞蜕膜化的启动延迟约 24 h<sup>[10]</sup>, 这表明 COX-2 在介导基质细胞发生蜕膜化过程中起重要作用。COX-1<sup>-/-</sup>仅表现为分娩延迟, 这可能是由于 COX-2 在围着床期子宫内膜的表达上调对 COX-1 的缺失有一定的补偿作用。然而, COX-1 和 COX-2 双剔除小鼠并没有表现出生殖缺陷<sup>[8]</sup>, 暗示可能还存在一个尚未发现的更加复杂的补偿机制。

Chakrabarty 等<sup>[11]</sup>利用 MicroRNA 芯片预测 mmu-miR-101a 和 mmu-miR-199a 在着床过程中与 COX-2 相关, 原位杂交结果表明 mmu-miR-101a 和 mmu-miR-199a 在着床位点的定位与 COX-2 非常相似, 提示这两个 miRNA 可能与 COX-2 的转录后调控密切相关。由于 miRNA 主要使目标 RNA 降解及抑制翻译, 着床位点的连续切片证实 COX-2 的蛋白质表达量比 mRNA 低很多, 这说明第 5 天着床位点处高表达的 COX-2 mRNA 被精确调控。这表明 miRNA 在胚胎着床和蜕膜化过程中起重要的调控作用。

## 3 PGE<sub>2</sub>与胚胎着床和蜕膜化

经 COX-1 和 COX-2 共同作用生成的 PGH<sub>2</sub>, 在不同的前列腺素 E 合成酶的作用下可生成 PGE<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub> 可以起始蜕膜化反应, 在胚胎的黏附反应和蜕膜化过程中起重要作用。前列腺素 E 合成酶根据定位可以分为: 膜相关的前列腺素 E 合成酶(membrane prostaglandin E synthase, mPGES, 包括 mPGES-1 和

mPGES-2)和胞质型前列腺素 E 合成酶(cytosolic prostaglandin E synthase, cPGES)<sup>[12]</sup>。这三种不同的合成酶可以通过三种不同的途径生成 PGE<sub>2</sub>, 这可能与 PGE<sub>2</sub> 合成过程的复杂性以及 PGE<sub>2</sub> 在体内所起的重要作用相关。

### 3.1 PGE<sub>2</sub>的合成

在三种 PGES 中, mPGES-1 是一种糖基依赖性的、诱导型的膜相关核酶<sup>[13]</sup>。小鼠中, 我们发现 mPGES-1 mRNA 和蛋白质在着床第 5 天胚胎周围的腔上皮皮下基质中强表达, 并在第 6~8 天的蜕膜细胞中强表达, 在雌激素激活后的子宫腔上皮皮下基质中强表达, 提示 mPGES-1 在体内的活性可能受处于活化状态的胚胎诱导<sup>[14]</sup>。在大鼠的着床与蜕膜化过程中也检测到类似的时空特异性表达。并且, 在第 5 天用 COX-2 的选择性抑制剂尼美舒利处理 24 h 后, mPGES-1 蛋白显著减少, 处理 48 h 后 mPGES-1 mRNA 和蛋白质的表达都显著减少<sup>[15]</sup>。虽然 COX-2 的抑制剂可以明显地减小子宫蜕膜区的大小, 但 PGE<sub>2</sub> 可以恢复被 COX 抑制剂所抑制的子宫的蜕膜化过程<sup>[16]</sup>, 提示腔上皮皮下基质中高浓度的 COX-2 可为 mPGES-1 有效地合成 PGE<sub>2</sub> 提供足够的 PGH<sub>2</sub>。

但是, mPGES-1<sup>-/-</sup>小鼠除了明显减少的炎症应答反应外, 并未表现明显的生殖障碍<sup>[17]</sup>。我们的实验表明, cPGES 和 mPGES-2 在着床位点都有强表达, 推测 cPGES 或者 mPGES-2 来源的 PGE<sub>2</sub> 可能会代偿 mPGES-1<sup>-/-</sup>中 PGE<sub>2</sub> 的合成<sup>[15]</sup>。进一步的体外实验发现, 细胞因子 TNF $\alpha$  和 IL-1 $\beta$  可以增加成纤维细胞中 mPGES-1 的表达和活性, 同时能增加 COX-2 的表达和 PGE<sub>2</sub> 的含量。利用 siRNA 使 mPGES-1 沉默或者用 MK-886 与地塞米松(dexamethasone)抑制 mPGES-1 的活性, 虽然 mPGES-1 的含量减少了, 但是 cPGES、mPGES-2 以及 PGE<sub>2</sub> 都没有受到影响<sup>[18]</sup>。上述实验都证明 PGE<sub>2</sub> 合成过程中补偿效应的存在。

cPGES 主要与 COX-1 偶联产生瞬时的 PGE<sub>2</sub><sup>[19]</sup>。着床过程中 cPGES 在小鼠子宫着床位点的腔上皮特异表达<sup>[20]</sup>。在大鼠中, cPGES 还在胚胎周围的腔上皮皮下基质中表达, 而 COX-1 只在腔上皮强表达。cPGES 与 COX-1 在腔上皮的共表达说明, 在着床位点的腔上皮中, 呈组成型表达的 cPGES 可与同样呈组成型表达的 COX-1 偶联, 应答刺激因子的刺激作用, 数秒内使胞质中的钙离子浓度迅速上升, 继而产生大量的 PGE<sub>2</sub>, 这个过程可以合成维持组织代谢所需要的 PGE<sub>2</sub>。在人胎盘中的研究表明, 早孕合胞体

滋养层的细胞凋亡过程中 cPGES 强表达, 暗示 cPGES 可能与凋亡和修复机制有关<sup>[21]</sup>。cPGES<sup>-/-</sup> 小鼠胚胎发育晚期由于不正常的肺发育而表现为幼仔产前致死。cPGES 与 mPGES-1 在着床位点的定位差异可能反映了它们在子宫内膜着床位点功能上的协同作用。

### 3.2 PGE<sub>2</sub> 的作用机制

PGE<sub>2</sub> 主要通过膜上的 G-蛋白偶联(G-protein-coupled receptors, GPCRs)受体在体内发挥作用, 这些受体包括 EP1、EP2、EP3 和 EP4, 其中 EP1 与 Ca<sup>2+</sup> 通道有关, EP2 和 EP4 与 Gs 相关介导 cAMP 浓度的增加, EP3 与 G<sub>i</sub> 偶联抑制腺苷酸环化酶的活性。

我们利用原位杂交证实, 在大鼠子宫中 EP2 mRNA 主要在于着床前第 5 天和第 6 天着床时腔上皮中特异性表达。在孕酮维持的延迟着床中, EP2 在腔上皮中表达且受母体孕酮和雌激素调节, 而与胚胎是否激活无关<sup>[22]</sup>。Hizaki 等<sup>[23]</sup>检测到 EP2<sup>-/-</sup> 小鼠可以正常着床, Breyer 等<sup>[24]</sup>进一步发现 EP2<sup>-/-</sup> 小鼠的着床位点明显减少, 这可能是由于 EP2<sup>-/-</sup> 小鼠中 PGE<sub>2</sub> 与其他的 EP 受体(如 EP4 受体)偶联, 通过 Gs 激活腺苷酸环化酶, 弥补了由于 EP2 缺失引起的 cAMP 不足。

EP3 着床前主要在横纹肌中表达, 着床后在横纹肌中的表达量消失, 而在环行平滑肌中强表达, 这可能与着床前的子宫腔闭合和胚胎定位有关。Yang 等<sup>[25]</sup>在小鼠中发现, 妊娠第 3~4 天的腔上皮和基质细胞中, 以及在着床后的腔上皮和胚胎周围的蜕膜细胞中都检测到 EP4 的表达, 与 VEGF 及其受体 VEGFR 在围着床期的表达类似, 由此推测 PGE<sub>2</sub> 可能通过 EP4 介导着床位点 VEGF 的增加。由此可见, PGE<sub>2</sub> 通过与 EP 受体结合, 通过各自的信号通路共同作用调节着床过程的顺利进行。

### 4 PGI<sub>2</sub> 与胚胎着床和蜕膜化

PGH<sub>2</sub> 在 PGIS 的作用下异构化为 PGI<sub>2</sub>, 是体内表达丰度非常高的一种前列腺素。与 PGE<sub>2</sub> 类似, PGI<sub>2</sub> 也是一种短暂时性激素, 短时间内可自发转变为 PGF<sub>1 $\alpha$</sub> 。PGI<sub>2</sub> 可以通过自分泌的方式与细胞表面的 G-蛋白偶联的受体 IP 结合, 也可以与胞质和核周的过氧化物酶体增殖因子活化受体(peroxisome proliferator-activated receptors, PPARs, PPAR $\alpha$ 、PPAR $\delta$  和 PPAR $\gamma$ )结合发挥作用。这两条信号通路在着床过程中也同样存在, 胚胎来源的 PGI<sub>2</sub> 与胚胎上的 IP 受体结合增加胚胎的黏附能力<sup>[21]</sup>, 同时子宫来源的 PGI<sub>2</sub> 可以通过子宫基质中 PPAR $\delta$  参与胚胎着床。

用 COX-1、COX-2 和 PGIS 的选择性抑制剂 SC560、NS398 和 U51605 阻断内源的 PGI<sub>2</sub> 会导致胚胎发育停滞<sup>[26]</sup>。Pakrasi 等<sup>[27]</sup>用 PGE<sub>2</sub>、PGI<sub>2</sub> 和不同的抑制剂处理小鼠不同发育阶段的胚胎进一步发现, COX-2 来源的 PGI<sub>2</sub> 通过核受体 PPAR $\delta$  直接作用于围着床期胚胎, 使胚胎细胞增殖。在体外培养时, PPAR $\delta$ <sup>-/-</sup> 小鼠胚胎发育明显延缓, 且移植到正常小鼠子宫后着床率显著降低。虽然用 PGI<sub>2</sub> 的类似物 iloprost 或者 PPAR $\delta$  特异性配基 L-165041 可以大幅度增加野生型胚胎移植到正常小鼠子宫中的着床率, 但是却无法增加 PPAR $\delta$ <sup>-/-</sup> 胚胎移植之后的着床率<sup>[28]</sup>。另外, Lim 等<sup>[29]</sup>的实验表明 PGI<sub>2</sub> 或者 PPAR $\delta$  类似物可以显著促进 COX-2<sup>-/-</sup> 小鼠的胚胎着床。这些结果表明, PGI<sub>2</sub> 激活的 PPAR $\delta$  途径对于胚胎的发育和黏附是非常重要的。

我们发现 PPAR $\delta$  mRNA 和蛋白质在小鼠第 5 天着床位点的腔上皮皮下基质中特异表达, 在第 6~8 天的蜕膜和人工诱导的蜕膜中强表达, 用雌激素激活延迟着床后, PPAR $\delta$  在着床位点的腔上皮皮下基质中强表达, 说明活性状态的胚胎对于诱导 PPAR $\delta$  的表达是必需的<sup>[30]</sup>。PPAR $\delta$ <sup>-/-</sup> 小鼠在妊娠过程中虽然表现为胎儿致死, 但是着床过程可以正常进行。推测这可能是由于在着床过程中高表达的 PGE<sub>2</sub> 可能会代偿 PPAR $\delta$  介导的胚胎着床过程, 保证着床过程的顺利进行。上述结果表明, COX-2 来源的 PGI<sub>2</sub> 是小鼠胚胎着床必需的, PGI<sub>2</sub> 可激活 PPAR $\delta$  途径使胚胎细胞增殖, 从而在胚胎着床和蜕膜化过程中发挥作用。

### 5 着床和蜕膜化过程中前列腺素的转运和代谢

虽然前列腺素是脂质类物质, 但在生理 pH 条件下它们是带负电的有机阴离子, 这使得这些前列腺素很难通过质膜发挥作用, 而必须在载体协助下才能完成。在人、小鼠、大鼠和牛中, 都已证明前列腺素转运蛋白(prostaglandin transporter, PGT)为主要的前列腺素运载体。PGT 属于有机阴离子转运多肽超家族中的一员, 对 PGE<sub>1</sub>、PGE<sub>2</sub>、PGF<sub>2 $\alpha$</sub> 、PGD<sub>2</sub> 有高亲和性, 但是无法转运不稳定的、可自发迅速失活的 PGI<sub>2</sub>。

在人正常月经周期子宫中, PGT 在增殖期和分泌早期的腔上皮、腺上皮和基质中大量表达, 而在分泌中期和晚期弱表达。由于 COXs、PGE<sub>2</sub>、EP4、PGF<sub>2 $\alpha$</sub> 、FP 的表达也在分泌早期显著上调, 说明在

人子宫内膜中前列腺素的转运可能与 PGT 密切相关<sup>[31]</sup>。用醋酸甲羟孕酮和 cAMP 联合诱导人子宫内膜基质细胞发生蜕膜化后, 在有机阴离子抑制剂 DIDS 预处理之后再用 [<sup>3</sup>H]PGE<sub>2</sub> 处理, 发现胞内的 [<sup>3</sup>H]PGE<sub>2</sub> 比没有用 DIDS 处理组低很多, 证明蜕膜细胞中急剧上升的前列腺素可能是在 PGT 的协助下完成的<sup>[32]</sup>。我们发现在小鼠中, PGT mRNA 和蛋白质在着床位点胚胎周围的腔上皮皮下基质中强表达, 着床后在初级蜕膜区高表达, 表达受处于活性状态的胚胎诱导且不受母体激素影响, 其时空特异性表达与胞质型磷脂酶 A<sub>2α</sub> (cytosolic phospholipase A<sub>2α</sub>, cPLA<sub>2α</sub>)、COX-2、mPGES-1 的表达情况非常相似<sup>[33]</sup>。在人的蜕膜细胞中也发现 PGT 的表达与 COX-2、COX-1、mPGES-1 和 PGFS 一起共同上调。因为 cPLA<sub>2α</sub>-COX-2-mPGES-1 主要与 PGE<sub>2</sub> 的合成有关, 上述结果提示 PGT 可能与着床过程中转运新生成的 PGE<sub>2</sub> 和维持蜕膜细胞中 PGE<sub>2</sub>/PGF<sub>2α</sub> 平衡有关。

由于前列腺素在各种生理过程中发挥着重要作用, 为了避免长距离或者过长时间的作用, 前列腺素必须在适当的时间在代谢酶的作用下代谢为无活性的物质。15-羟基前列腺素脱氢酶(15-hydroxy-PG dehydrogenase, PGDH)和羧基还原酶 1 (carbonyl reductase 1, CBR1)是前列腺素代谢过程中两个主要的代谢酶。PGDH 通过把 15-羟基氧化为 15-酮基使前列腺素转化没有活性的状态, CBR1 则通过把 PGE<sub>2</sub> 转化为 PGF<sub>2α</sub> 使 PGE<sub>2</sub> 失活<sup>[34]</sup>。

我们利用原位杂交证实, 在小鼠妊娠第 4 天, PGDH mRNA 在腔上皮和腺上皮中表达, 与着床过程中子宫腔关闭和胚胎定位相关的 cPLA<sub>2</sub>、COX、cPGES 在子宫中的时空特异性表达相似, 推测 PGDH 在着床前可能参与胚胎定位过程。在人黄体中期的子宫内膜中, PGDH 主要定位于腔上皮和基质细胞中<sup>[35]</sup>, 这可能与 PGDH 快速而又直接地调节这些部位的前列腺素活性有关。我们还发现在小鼠妊娠第 5 天胚胎着床时, PGDH 主要在胚胎和胚胎附近的腔上皮中表达, 在牛着床位点的胚胎和胚胎附近的腔上皮中也检测到 PGDH 的表达。已证实, PGE<sub>2</sub> 可能有抗凋亡作用<sup>[36]</sup>, 而在肺癌细胞中, 过表达 PGDH 可以减少 PGE<sub>2</sub> 的量并且诱导凋亡<sup>[37]</sup>。所以, 妊娠第 5 天胚胎和腔上皮中表达的 PGDH 可能阻止 PGE<sub>2</sub> 的过表达, 诱导上皮细胞凋亡, 促进胚胎的侵入过程等。

综上所述, 胚胎着床与蜕膜化过程是一个非常复杂而精确的过程, 前列腺素家族分子在这个过程中起

着重要的作用, cPLA<sub>2</sub> 由于从膜磷脂中游离出 AA, 不但可以起始子宫中前列腺素的合成, 还可以精确调节着床窗口的开放时间, COX-1 和 COX-2 可以分别与 cPGES 和 mPGES-1 偶联, 将 AA 合成满足不同生理需要的 PGE<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub> 通过与其各自受体结合调节着床与蜕膜化过程, PGI<sub>2</sub> 也可以通过膜受体前列环素受体 (prostacyclin receptor, IP receptor) 和核受体 PPAR $\delta$  在着床和蜕膜化过程中发挥作用, 而这些前列腺素在体内的跨膜运输以及代谢与 PGT 和 PGDH 密切相关。

虽然近年来人们利用各种体内和体外的方法, 对前列腺素在胚胎着床和蜕膜化过程中所起作用的研究取得了一系列的成果, 但是各个信号通路之间的代偿机制、前列腺素的转运与代谢以及前列腺素在物种和遗传背景中的差异等都还有很多悬而未决的问题。随着 RNA 干涉技术的发展以及 microRNA 等一系列非编码 RNA 的发现, 促使人们在多个层次上去寻找和发现调节前列腺素的其他因素。这方面的研究将有助于了解和治疗不孕、不育以及妊娠相关疾病, 对开发安全有效的避孕药类也具有重要意义。另外, 由于前列腺素与炎症反应和肿瘤关系密切, 这方面的研究将为临床开发更高效的抗癌和抗炎类药物提供理论依据。

### 参考文献(References)

- [1] Wang H et al. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, 2005, **77**: 84
- [2] Fouladi Nashtal AA et al. *J Endocrinol*, 2004, **181**: 477
- [3] Simmons DL et al. *Pharmacol Rev*, 2004, **56**: 387
- [4] Wang H et al. *Prostaglandins Other Lipid Mediat*, 2005, **77**: 84
- [5] Bonventre JV et al. *Nature*, 1997, **390**: 622
- [6] Song H et al. *Development*, 2002, **129**: 2879
- [7] Sookvanichsilp N et al. *Contraception*, 2002, **65**: 373
- [8] Diao HL et al. *Front Biosci*, 2007, **12**: 3333
- [9] Lim H et al. *Cell*, 1997, **91**: 197
- [10] Wang H et al. *J Biol Chem*, 2004, **279**: 10649
- [11] Chakrabarty A et al. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, **104**: 15144
- [12] Murakami M et al. *Prog Lipid Res*, 2004, **43**: 3
- [13] Murakami M et al. *J Biol Chem*, 2003, **278**: 37937
- [14] Ni H et al. *Biol Reprod*, 2002, **67**: 351
- [15] Cong J et al. *Reproduction*, 2006, **131**: 139
- [16] Hamilton GS et al. *Biol Reprod*, 1994, **50**: 757
- [17] Uematsu S et al. *J Immunol*, 2002, **168**: 5811
- [18] Båge T et al. *Biochim Biophys Acta*, 2007, **1773**: 1589
- [19] Tanioka T et al. *J Biol Chem*, 2000, **275**: 32775
- [20] Ni H et al. *Biol Reprod*, 2003, **68**: 744
- [21] Meadows JW et al. *Placenta*, 2004, **25**: 259
- [22] Shi JJ et al. *Histol Histopathol*, 2005, **20**: 1021
- [23] Hizaki H et al. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, **96**: 10501
- [24] Breyer RM et al. *Ann N Y Acad Sci*, 2000, **905**: 221
- [25] Yang ZM et al. *Biol Reprod*, 1997, **56**: 368

- [26] Huang JC *et al. Hum Reprod*, 2004, **19**: 2900  
[27] Pakrasi PL *et al. Life Sci*, 2007, **80**: 1503  
[28] Huang JC *et al. Hum Reprod*, 2007, **22**: 807  
[29] Lim H *et al. Genes Dev*, 1999, **13**: 1561  
[30] Ding NZ *et al. Mol Reprod Dev*, 2003, **66**: 218  
[31] Kang J *et al. J Clin Endocrinol Metab*, 2005, **90**: 2308  
[32] Kang J *et al. Hum Reprod*, 2006, **21**: 592  
[33] Gao F *et al. Fertil Steril*, 2007, **88**: 1256  
[34] Terada T *et al. Chem Biol Interact*, 2001, **130-132**: 847  
[35] Hapangama DK *et al. J Clin Endocrinol Metab*, 2002, **87**: 5229  
[36] Tessner TG *et al. J Clin Invest*, 2004, **114**: 1676  
[37] Ding Y *et al. Carcinogenesis*, 2005, **26**: 65

## Regulation and Function of Prostaglandins during Embryo Implantation and Decidualization

Weng-Bo Deng<sup>1</sup>, Zeng-Ming Yang<sup>1,2\*</sup>

<sup>1</sup>College of Life Science, Northeast Agricultural University, Harbin 150030, China;

<sup>2</sup>College of Life Science, Xiamen University, Xiamen 361005, China)

**Abstract** Prostaglandins are essential for mammalian female reproduction. Cyclooxygenase-2 (COX-2), which is mainly expressed in the stromal cells surrounding the implanting blastocyst, mediates the process of implantation and decidualization. Prostaglandin E<sub>2</sub> derived from COX-2 and microsomal prostaglandin E synthase 1 is important for implantation and decidualization. Prostaglandin I<sub>2</sub> from uterus plays a key role in embryo implantation via its nuclear receptor peroxisome proliferator-activated receptor  $\delta$ . Prostaglandin transporter in cell membrane provides the growing requirement for prostaglandins during implantation and decidualization, and maintains the metabolic balance of prostaglandins.

**Key words** cyclooxygenase-2; microsomal prostaglandin E synthase 1; peroxisome proliferator-activated receptor  $\delta$ ; prostaglandin transporter

Received: November 12, 2007 Accepted: March 10, 2008

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