

胚胎着床过程中 MMPs 对子宫内膜重塑的作用研究进展

廖海艳 (湖南第一师范学院, 湖南长沙 410125)

摘要 胚胎着床是一种细胞侵袭和转移的正常生理过程, 涉及细胞外基质的降解和重塑、胎盘绒毛血管的发生、子宫螺旋动脉的重建等, 在基质金属蛋白酶、组织金属蛋白酶抑制剂以及其他许多因子的调控下, 对子宫内膜细胞外基质进行有序地降解和重塑。对 MMPs 参与胚胎着床中子宫内膜重塑过程中的作用及其引起细胞外基质的变化情况进行了综述。

关键词 胚胎着床; 细胞外基质; 降解和重塑; 侵袭和转移; 基质金属蛋白酶

中图分类号 Q132 **文献标识码** A **文章编号** 0517-6611(2015)36-086-02

Research Advances in Remodeling Endometrium by Matrix Metalloproteinases in the Process of Embryo Implantation

LIAO Hai-yan (Hunan First Normal College, Changsha, Hunan 410125)

Abstract Embryo implantation is a normal physiology process of cell invasion and metastasis, which involves the degradation and remodeling of extracellular matrix, development of intraplacental villous vessel, rebuilding of uterine spiral arteries and etc. The extracellular matrix of endometrial is degraded and rebuilt orderly under the regulation of matrix metalloproteinases, tissue inhibitor of matrix metalloproteinase and other factors. The function of MMPs in remodeling endometrium in the process of embryo implantation and the change of extracellular matrix were reviewed.

Key words Embryo implantation; Extracellular matrix; Degradation and remodeling; Invasion and metastasis; Matrix metalloproteinases

在子宫内膜周期变化、胚胎附植、炎症以及肿瘤侵袭和转移的过程中均会发生细胞外基质的破坏与重塑。在这些生理过程中, 基质金属蛋白酶(Matrix metalloproteinases, MMPs)是引起细胞外基质(Extracellular matrix, ECM)发生变化的直接作用酶类。在胚胎着床过程中, 子宫内膜细胞外基质从破坏到重建过程都受到精密调控, 了解 MMPs 在这个过程中所起的作用及其引起细胞外基质的变化情况, 可为其他类型的细胞外基质的破坏和重塑的调控提供基本方向。笔者对 MMPs 参与胚胎着床中子宫内膜重塑这一正常生理过程中的作用及其引起细胞外基质的变化情况进行了综述。

1 MMPs 的种类

基质金属蛋白酶(MMPs)是一个含有 Zn^{2+} 、其活性程度与 Ca^{2+} 浓度密切相关的蛋白水解酶家族, 其结构具有高度同源性, 在人体中已分离鉴别出 23 个成员。MMPs 主要来源于人体巨噬细胞、免疫细胞、中性粒细胞、成纤维细胞、平滑肌细胞、血管内皮细胞、泡沫细胞及肿瘤细胞等。它们的大小和底物不尽相同, 但都含有信号肽、前肽、催化区和 C 末端等 4 个结构域。根据作用底物的不同和片段的同源性, 可将 MMPs 分为胶原酶、明胶酶、基质溶解素、基质降解素、furin 活化 MMP 和其他分泌型 MMP 等 6 大类。

2 MMPs 的活性调节

MMPs 的活性调节一般在 3 个水平上: 基因转录水平的调节、无活性酶前体的激活调节以及内源性抑制调节。在基因转录水平的调节上, 多种生长因子、激素、细胞因子、癌基因和致癌剂均可影响其表达, 如白介素-1 β (IL-1 β)、白介素-12(IL-12)、血小板源性生长因子(PDGF)、表皮生长因子(EGF)、碱性成纤维细胞生长因子(bFGF)、转化生长因子 α (TGF- α)、肿瘤坏死因子(TNF- α)等均上调 MMPs 的表达, 而

转化生长因子 β (TGF- β)、 γ 干扰素(IFN- γ)、类固醇激素和视黄醇则下调 MMPs 的表达^[1-4]。在无活性酶前体激活调节方面, 可溶性 MMPs(如明胶酶、胶原酶和基质溶解素)都是以无活性的酶原形式分泌, 在细胞间质内去除 N-端结构域后才被激活, 并具有蛋白水解酶活性。MMPs 之间可相互作用或与其他蛋白酶(如纤维蛋白溶酶)作用, 发生激活级联反应。在内源性抑制调节方面, 组织金属蛋白酶抑制剂(Tissue inhibitor of matrix metalloproteinases, TIMPs)以共价键的形式与 MMPs 相结合生成 1:1 复合物, 表现出特异性抑制 MMPs 的活性。TIMPs 由多基因家族成员组成, 主要来自巨噬细胞和结缔组织细胞, 在体内广泛分布。目前已报道的有 TIMPs-1、TIMPs-2、TIMPs-3 和 TIMPs-4 共 4 种, 每种 TIMPs 都可以与几种 MMPs 以共价键形式生成 1:1 复合物, 具有专一抑制 MMPs 活性的作用。TIMP-1 几乎对所有胶原酶的活性均有抑制作用^[5], MMP-2 与 TIMP-2 的比例发生失调时则影响滋养细胞的浸润能力^[6], TIMP-4 则具有抑制肿瘤细胞侵袭转移的作用^[7-8]。

3 MMPs 与胚胎着床过程中 ECM 的降解

胚胎着床是胚胎滋养层细胞与母体子宫内膜细胞之间相互作用的过程, 包括胚胎与子宫内膜的黏附、滋养层细胞侵入子宫内膜细胞外基质(ECM)以及着床部位 ECM 的降解等过程。生理性 ECM 降解过程受到严格调控, 其降解过程有赖于 MMPs/TIMPs 的动态平衡。子宫内膜和滋养层细胞产生的 MMPs 通过降解子宫内膜细胞外基质, 促进滋养层细胞的侵入, 而 TIMPs 则通过抑制 MMPs 的活性间接抑制滋养层细胞的侵入, 防止 ECM 的过度降解。TIMPs 还可参与 ECM 的更新与重塑, 从而对内膜的修复与生长起辅助作用。在 MMPs 和 TIMPs 的共同调控下, 使得滋养细胞只能侵入蜕膜层, 完成胚胎植入过程。若二者表达失衡则可能造成 ECM 降解受阻或过分降解, 从而使滋养层细胞侵入子宫内膜失败或过度侵入, 最终影响胚胎的植入。Ping X 等^[9]研究表明 MMP-9 蛋白在子宫内膜腺上皮细胞、腔上皮细胞和基质细胞

基金项目 湖南省教育厅科研项目(10C0529)。

作者简介 廖海艳(1974-), 女, 湖南邵阳人, 副教授, 硕士, 从事分子生物学方面的研究。

收稿日期 2015-12-07

的表达水平较高,有利于子宫内膜细胞外基质的降解,使细胞间连接疏松,便于绒毛滋养层细胞穿透母体子宫内膜;同时,有些 MMPs 可被其他 MMPs 家族成员(如 MMP-2、MMP-3、MMP-7)激活后发挥生物学作用^[10]。Yang P F 等^[11]研究发现在早孕期滋养细胞中均有 MMP-2 和 MMP-9 的表达,说明二者均参与了滋养细胞浸润,但不同时期内它们在早孕滋养细胞中的表达不同,孕 9 周前主要是 MMP-2,而孕 9 周以后是 MMP-9^[12]。在人类胎盘形成过程中,早孕期滋养细胞侵入子宫内膜的过程类似于恶性肿瘤细胞侵袭转移的过程,不同点是滋养细胞的浸润过程是受到调控的^[13]。在肿瘤侵袭转移过程中,MMP-2 有利于肿瘤细胞的迁移,是肿瘤浸润转移的生化基础^[14]。MMP-2 表达水平高的癌细胞在侵袭和转移过程中突破各种屏障的能力也较高。丁峰等^[15]研究发现早孕期 TIMP-2 与 MMP-2 的表达与滋养细胞的浸润活性成正比,可以推测滋养层细胞在浸润时可能也是 MMP-2 起主导侵袭和转移的作用。

4 MMPs 与着床后 ECM 的重塑

滋养层细胞对子宫内膜的浸润,首先表现为 ECM 的降解。胚胎成功植入后,与胚胎接触的子宫内膜基质发生蜕膜反应(Decidualization),并在子宫内膜上形成植入小室(Implantation chamber),滋养细胞的侵入仅限于子宫内膜及肌层的浅层 1/3,且侵入行为中止于妊娠中期。整个妊娠期间,蜕膜始终存在。随着滋养细胞侵入子宫螺旋血管,内膜基质逐渐形成动态平衡,有研究表明 MMP-9 在早孕后期发挥作用^[16]。MMP-9(又称明胶酶 B)是一种 IV 型胶原酶,可以降解 ECM 及子宫内膜基底膜的不同成分,被认为是滋养层细胞浸润的限速酶。TIMP-1 可以等量与活化的 MMP-9 结合,参与 ECM 的降解调节。当 TIMP-1 与 MMP-9 的比值保持稳定,才能保证 ECM 的新陈代谢正常进行。庞战军等^[17]研究发现在正常增生期子宫内膜中 MMP-9 和 TIMP-1 低表达,而在分泌期的子宫内膜高表达。TIMP-1 mRNA 的高表达抑制了 MMPs 的作用,避免子宫内膜细胞外基质受到过度降解,防止滋养细胞过度浸润,以保证妊娠的顺利进行。其中,MMP-2 在早孕晚期的低表达可能是导致侵袭稳定的直接因素^[18]。王晗等^[19]研究表明调节 MMP-2 的控制因素能直接影响胚胎侵入子宫内膜程度。胚胎在着床后在侵入子宫内膜一定程度后在正常生理条件下会自动停止深度侵入,其中 MMPs 是如何相互激活又是如何平衡的则有待进一步研究,这对于探索在 MMPs 层面抑制肿瘤细胞的侵袭和转移具有重大意义^[20-21]。滋养层的侵袭特性使其可能成为研究肿瘤浸润转移的生理性模型,研究滋养层有节制侵入的调节机制对于揭示肿瘤浸润转移的机理可提供参考。

不同 MMP 间具有一定的底物特异性,但这并非绝对。同种 MMP 可降解多种 ECM 成分,而某一种 ECM 成分又可由几种 MMP 降解,但不同酶的降解效率不同。在细胞外基质降解过程中,理论上无需每一种 MMP 都参加,只需其中几种,或与其他类蛋白水解酶有机搭配便可降解所有 ECM 成分。在正常生理过程中,MMPs 对 ECM 的降解作用都是通

用并且可控的,只在病理条件下才会失控。但是,在不同生理过程中基质金属蛋白酶参与的种类和它们发生作用的顺序是不同的,研究不同生理过程中 MMPs 参与种类和作用顺序以及细胞外基质变化情况,并试图建立标准模型和它们的调节因素表对于纠正病理过程十分重要。

5 小结

胚胎着床是胚胎侵入子宫内膜过程,是在许多因素参与下受到精密调控的过程,其中 MMPs 活性的调节在胎盘发育过程中起到非常重要的作用,其活性水平的高低与子宫内膜的重塑过程密切相关。深入研究 MMPs 的活性调节机制将为胚胎黏附和侵入子宫内膜的生物学行为提供理论依据,为解决动物胚胎着床率低、流产率高、胎盘异常发育等问题奠定理论基础。同时,调节或检测 MMPs 可为诊治子宫内膜异位症等病理性妊娠提供新途径。

参考文献

- [1] MARKERT U R, MORALES-PRieto D M, FITZGERALD J S. Understanding the link between the IL-6 cytokine family and pregnancy: Implications for future therapeutics [J]. *Expert Rev Clin Immunol*, 2011, 7(5): 603-609.
- [2] HOZUMI A, NISHIMURA Y, NISHUMA T, et al. Induction of MMP-9 in normal human bronchial epithelial cells by TNF- α via NF- κ B-mediated pathway [J]. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 2001, 281(6): 1444.
- [3] MENGSHOL J A, VINCENTI M P, BRINCKERHOFF C E, et al. L-1 induces collagenase-3(MMP-13) promoter activity in stably transfected chondrocytic cells; Requirement for Runx-2 and activation by p38 MAPK and JNK pathways [J]. *Nucleic Acids Res*, 2001, 29(21): 4361.
- [4] ALPER O, BERGMANN-L EITNER E S, BENNETT T A, et al. Epidermal growth factor receptor signaling and the invasive phenotype of ovarian carcinoma cells [J]. *J Natl Cancer Inst*, 2001, 93(18): 1375.
- [5] 王海屹, 叶慧义, 袁静, 等. 乏脂肪肾脏血管平滑肌脂肪瘤的 MR 表现 [J]. *中华放射学杂志*, 2010, 44(12): 1268-1271.
- [6] 连李斌, 袁宁霞. MMP-2 及 TIMP-2 在正常足月妊娠与妊娠期高血压疾病胎盘组织中的表达 [J]. *中国计划生育和妇产科*, 2015, 7(3): 17-19.
- [7] WANG M, LIU Y E, GREENE J, et al. Inhibition of tumour growth and metastasis of human breast cancer cells transfected with tissue inhibitor of metalloproteinase 4 [J]. *Oncogene*, 1997, 14: 2767-2774.
- [8] GROFT L L, MUZIK H, REWCASTLE N B, et al. Differential expression and localization of TIMP-1 and TIMP-4 in human gliomas [J]. *Br J Cancer*, 2001, 85(1): 55.
- [9] PING X, ALFAIDY N, JOHN C R G. Expression of matrix Metalloproteinase (MMP-2), and MMP-9 in human placenta and fetal membranes in relation to preterm and term labor [J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2002, 87(3): 1353-1361.
- [10] LEE Y H, KIM T Y, HONG Y M. Metalloproteinase-3 genotype as a predictor of cardiovascular risk in hypertensive adolescents [J]. *Korean Circ J*, 2009, 39(8): 328-334.
- [11] YANG P F, LI J K, XIONG Q. Homocysteine decreases the invasion in cultured human trophoblasts; Relationship between homocysteine and matrix metalloproteinase-2, -9 expression [J]. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*, 2007, 42(3): 184-186.
- [12] ELSEBETH S R, SHLOMIT G, DIANA G, et al. Expression and importance of matrix metalloproteinase 2 and 9(MMP-2 and -9) in human trophoblast invasion [J]. *Reproductive biology and endocrinology*, 2004, 2: 59.
- [13] BISCHOF P, MEISSER A, CAMPANA A. Paracrine and autocrine regulators of trophoblast invasion [J]. *Placenta*, 2000, 21: 55-60.
- [14] 王秀清, 刘惠民, 赵珑龙, 等. 乳腺癌组织中 CD44V6 和 MMP-2 的表达及其与淋巴结转移关系 [J]. *现代肿瘤医学*, 2011, 19(2): 272-273.
- [15] 丁峰, 张秋实, 邢福祺. MMP-2/TIMP-2 在妊娠滋养细胞疾病组织中的表达及意义 [J]. *南方医科大学学报*, 2007, 27(2): 150-152.
- [16] 解其贵, 王海霞, 杨瑜. IL-18 对人早孕滋养细胞 MMP-9 和 TIMP-1 mRNA 表达的影响 [J]. *同济大学学报(医学版)*, 2013(1): 45-47.

偏低往往容易造成亚硝酸盐浓度急剧升高,高温夏日或雨前低气压情况下更容易因为亚硝酸盐毒性升高而导致大规模死亡^[19]。高温季节稻田养鳊中,应密切监控水体中的亚硝酸氮含量。从图4可以看出,T₀、T₁、T₂和T₃处理间的亚硝酸氮含量分别为(0.033±0.022)、(0.026±0.014)、(0.014±0.002)和(0.010±0.004)mg/L,这表明空心菜浮床对养殖水体亚硝酸氮均有显著的降解作用。20%和30%的高密度处理对亚硝酸氮的降解作用显著高于10%的低密度处理。

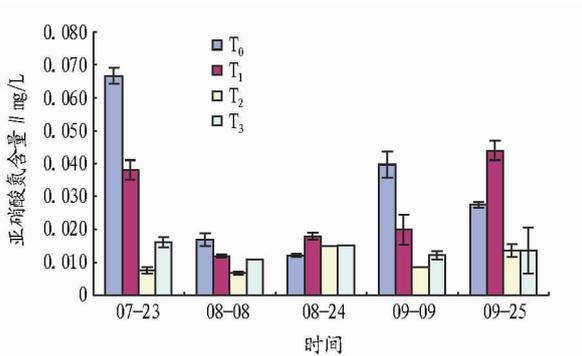


图4 不同覆盖率空心菜浮床对试验水体亚硝酸氮含量的影响

3 讨论与结论

有学者对不同pH下黄鳊的生长情况进行研究,结果表明黄鳊在pH范围6.0~7.5内较为适宜,当pH从7.5上升至8.0时生长率呈负增长^[20]。该试验中空心菜浮床水体pH均维持在此范围内,而对照组均维持在相对较高水平,并在9月25日pH达到7.59。空心菜浮床能有效稳定水体酸碱度,这对黄鳊生长是有利的。该试验中随着覆盖率的增加,溶解氧也随之增加,呈现正相关。这表明空心菜浮床能提高养殖水体溶解氧,可能与空心菜根系对水体污染物的吸收有关。

水体中氨氮和亚硝酸氮浓度过高不仅对鱼类有直接的毒性,而且会引起鱼类免疫力下降,为病原菌的入侵提供方便的渠道^[21-22]。因此,控制水体氨氮和亚硝酸氮水平一直是水产养殖日常管理的重要环节,尤其是夏季的稻田小水体环境,更应注意控制二者的含量。对照组水体溶解氧与氨氮、亚硝酸氮呈现极显著的负相关,种植空心菜的各组水体溶氧较低时氨氮与亚硝酸氮含量并未出现过高的情况,说明空心菜浮床对水体有一定的调节作用。该试验结果表明通过空心菜的浮床栽培稻田环沟水体中氨氮的水平控制在1.00

mg/L以下,亚硝酸氮水平则控制在0.03 mg/L以下,其中20%与30%覆盖率的水体氨氮和亚硝酸氮含量相差不大。

综上所述,适当提高空心菜浮床的覆盖率对净化水质有利。T₂与T₃处理pH、溶解氧、氨氮、亚硝酸氮含量均比较接近。采用浮床栽培空心菜能够将水体氨氮与亚硝酸氮水平均控制在一个较低的水平。考虑到浮床成本,空心菜浮床覆盖率为20%时综合效果较佳。

参考文献

- [1] 黄国勤. 稻田养鱼的价值与效益[J]. 耕作与栽培, 2009(4): 49-51.
- [2] 董乔仕. 稻田鳊、鲮生态混养技术[J]. 水产养殖, 2002(1): 5-8.
- [3] 艾为明, 敖鑫如, 周发林. 稻田垄沟式黄鳊养殖试验[J]. 水利渔业, 2002, 22(3): 44.
- [4] 陆卫境, 王云栋. 稻田养殖新模式——鱼蟹共生[J]. 科学养鱼, 2002(12): 35.
- [5] 李欲如, 操家顺, 徐峰, 等. 水蕹菜对苏州重污染水体净化功能的研究[J]. 环境污染与防治, 2006, 28(1): 69-71.
- [6] 李今, 吕田, 华江环. 人工浮床水培空心菜生长特性及其在养殖废水净化中的应用[J]. 湖南师范大学自然科学学报, 2014(2): 22-27.
- [7] 牛英豪, 孙红岩, 刘文青, 等. 水生蔬菜生物浮床净化中华鳖养殖水质的研究[J]. 河北渔业, 2014(3): 5-10.
- [8] 武艳, 李华, 张明, 等. 水生经济植物对虾塘养殖废水的净化能力研究[J]. 安徽农学通报, 2011(5): 36-37, 50.
- [9] 贾悦, 李秀珍, 唐莹莹, 等. 不同采收方式对富营养化河道浮床空心菜生物产出的影响[J]. 生态学杂志, 2011(6): 1091-1099.
- [10] 顾国平, 周丽燕, 王森. 空心菜对景观水中氮磷的去除效果研究初报[J]. 安徽农学通报, 2008(19): 111-112.
- [11] 国家环保总局. 水和废水监测分析方法[M]. 北京: 中国环境科学出版社, 2002.
- [12] 雷衍之. 养殖环境水化学[M]. 北京: 中国农业出版社, 2004: 45-78.
- [13] 范龙霞. 水体pH值在养殖生产中的作用[J]. 黑龙江水产, 2005(3): 22-23.
- [14] 王杨科, 李丽霞. 黄鳊气呼吸代谢的研究[J]. 氨基酸和生物资源, 2000, 22(4): 9-10.
- [15] 胡萍华, 金一春, 曲学伟, 等. 氨氮对白斑狗鱼成鱼的急性毒性研究[J]. 湖南农业科学, 2010(3): 109-111.
- [16] 黄厚见. 摄食水平、氨氮胁迫对梭鱼幼鱼生长的影响及其毒理效应研究[D]. 上海: 上海海洋大学, 2012.
- [17] 龙章强. 黑幼鱼对氨氮胁迫的生理响应及其维生素C的营养需求研究[D]. 上海: 华东师范大学, 2008.
- [18] 杜浩, 危起伟, 刘鉴毅, 等. 苯酚、Cu²⁺、亚硝酸盐和总氨氮对中华鲟稚鱼的急性毒性[J]. 大连水产学院学报, 2007(2): 118-122.
- [19] 周鑫. 草鱼对亚硝酸氮、氨氮和温度胁迫的生理响应[D]. 青岛: 中国海洋大学, 2012.
- [20] 杨代勤, 陈芳, 肖海洋, 等. pH值对黄鳊生存和生长的影响[J]. 水利渔业, 2001(1): 13.
- [21] LIU C H, CHEN J C. Effect of ammonia on the immune response of white shrimp *Litopenaeus vannamei* and its susceptibility to *Vibrio alginolyticus* [J]. Fish & shellfish immunology, 2004, 16(3): 321-334.
- [22] KROUPOVA H, MACHOVA J, SVOBODOVA Z. Nitrite influence on fish: A review [J]. Ver Med Czech, 2005, 50(11): 461-471.

(上接第87页)

- [17] 庞战军, 周君桂. 基质金属蛋白酶-8, 11, 19和组织蛋白酶B在异常胎盘绒毛组织中的表达[J]. 中华实用诊断与治疗杂志, 2009, 23(10): 944-947.
- [18] 庞战军, 邢福祺. 膜型基质金属蛋白酶表达与妊娠疾病的关系[J]. 现代妇产科进展, 2002, 11(4): 280-282.
- [19] 王晗, 葛常辉, 辛毅, 等. 雌/孕激素对围产期小鼠子宫内膜内胶原酶

表达的影响[J]. 生殖与避孕, 2001, 21(6): 364-367.

- [20] RAGHU H, SODADASU P K, MALLA R R, et al. Localization of uPAR and MMP-9 in lipid rafts is critical for migration, invasion and angiogenesis in human breast cancer cells [J]. BMC Cancer, 2010, 10: 647.
- [21] 李慧敏, 李一雷, 宋雪霏, 等. 人子宫颈癌组织中MMP-26、MMP-9和TIMP-4的表达及其意义[J]. 吉林大学学报(医学版), 2010, 36(2): 354-358.