

子宫内膜容受性影响因素的研究进展

郭慧勤 齐敬儒 刘美辰 张明明

(黑龙江中医药大学 黑龙江哈尔滨 150040)

摘要: 胚胎植入是一个复杂的过程, 涉及发育良好的胚胎和子宫内膜容受性之间的协调同步。子宫内膜容受性的调节机制复杂, 本文将炎症、糖原代谢、脂代谢和相关分子标志物等方面对子宫内膜容受性的影响因素进行综述, 希望能够为子宫内膜容受性建立的具体机制及临床治疗提供新的思路。

关键词: 子宫内膜容受性; 炎症; 糖原代谢; 脂代谢; 分子标志物

胚胎培养和选择方面的创新极大地改善了辅助生殖技术结果, 但许多高质量胚胎仍然常常无法植入, 这就突出了结合胚胎选择优化子宫内膜容受性的重要性。子宫内膜容受性的建立是一个动态的过程, 伴随着雌孕激素和子宫内膜容受性相关因素的波动^[1]。这篇综述并非详尽无遗, 而是简要概述了部分与接受性相关的炎症、糖脂代谢和相关分子标志物。

1 影响因素

1.1 炎症: 炎症在植入部位起着至关重要的作用。目前的研究表明, 植入和早期妊娠是一种促炎症状态。在种植期, 胚胎必须突破子宫内膜并损伤子宫内膜上皮, 以侵入并产生足够的血液供应, 这个过程创造了一个高度炎症的环境。研究表明, 在着床窗口期, 免疫细胞, 如子宫自然杀伤细胞 (uNK)、子宫树突状细胞 (uDCs) 并非参与免疫反应, 这些 NK 细胞在滋养细胞侵袭和血管生成中发挥作用, 从而在蜕膜化过程中诱导血管生长^[2]。局部损伤引起的短暂炎症, 有利于植入^[3]。正确的细胞因子谱对着床至关重要。白血病诱导因子 (LIF) 是调节子宫内膜容受性的最重要的细胞因子之一^[4,6]。输卵管积液能使 LIF 表达量降低^[5]。在一项对接受 IVF 治疗的患者进行的研究中, 与未接受 IVF 治疗的患者相比, 接受 IVF 治疗的患者的 TNF- α 在子宫内膜期望中的浓度更高^[6]。

1.2 糖脂代谢

1.2.1 糖原代谢: 子宫内膜容受性的建立需要大量的能量, 能量调节异常导致着床失败。子宫内膜中的葡萄糖代谢是组织特异性的, 在子宫组织, 糖原代谢除了受胰岛素与胰高血糖素的调节, 还受到雌、孕激素的调节。研究表明, 糖原代谢可以为胞饮突的形成及子宫上皮细胞的着床窗口期标志分子表达或重定位供能, 使子宫内膜着床窗口期接受态建立。糖尿病导致子宫内膜形态、功能活动异常及着床窗口期糖原含量的不足, 直接影响了胚胎的发育、着床及及妊娠的维持^[7]。

1.2.2 脂代谢: 脂代谢在子宫内膜容受性建立过程中发挥重要作用。磷脂及其代谢产物可通过不同途径影响 PGs 生成, 调控内膜容受性。研究认为种植窗期人类子宫内膜特定 PGs 合成增加, 尤其是前列腺素 E₂ (PGE₂) 和前列腺素 F_{2 α} (PGF_{2 α}), 可以增加血管通透性和血流量, 诱导滋养层细胞的黏附, 使子宫内膜成为容受态^[8]。子宫内膜能量调节建立子宫容受性的机制仍有待进一步阐明。

1.3 内膜容受性相关分子标志物: Podocalyxin(PCX): PCX 是一种单次跨膜蛋白, 属于唾液黏蛋白的 CD34 家族。PCX 作为一种抗粘附蛋白, 在开放状态下对足细胞足突的形成和维持至关重要。研究发现, PCX 是子宫内膜上皮接受性的关键负性调节因子, 它在非接受性子宫内膜的所有腔上皮细胞和腺上皮细胞以及血管内皮细胞的顶面上高度表达, 当容受性建立时, PCX 选择性下调, 尤其是在子宫内膜腔上皮^[9]。这种下调可能是由孕酮介导。高水平的 PCX 会显著抑制胚泡附着和侵入, 通过抑制与获得接受性相关的基因表达, 如, LIF 和 Wnt 和钙信号通路, 但

刺激与非接受性状态相关的基因表达, 如左右决定因子 2 (LEFTY2)^[10]。需要进一步研究 PCX 在人类子宫内膜中对容受性的分子调控, 以期 PCX 在帮助评估和优化生育治疗中的子宫内膜方面发挥效用。

2 展望

尽管在子宫内膜容受性研究上已经取得了很多成果, 胚胎植入仍然是一个挑战。对植入的进一步研究将阐明这一复杂过程, 为不孕症和植入失败的患者提供更多选择。

参考文献:

- [1]Melford Sarah E,Taylor Anthony H,Konje Justin C,Of mice and (wo)men: factors influencing successful implantation including endocannabinoids.[J].Hum Reprod Update, 2014, 20: 415-28.
- [2]Plaks Vicki,Birnberg Tal,Berkutzi Tamara et al. Uterine DCs are crucial for decidua formation during embryo implantation in mice.[J].J Clin Invest, 2008, 118: 3954-65.
- [3]Gnainsky Y,Granot I,Aldo P et al. Biopsy-induced inflammatory conditions improve endometrial receptivity: the mechanism of action.[J].Reproduction, 2015, 149: 75-85.
- [4]Xu Bufang,Sun Xiaoxi,Li Lu et al. Pinopodes, leukemia inhibitory factor, integrin- β 3, and mucin-1 expression in the peri-implantation endometrium of women with unexplained recurrent pregnancy loss.[J].Fertil Steril, 2012, 98: 389-95.
- [5]成芳,卿松,蔡霞.整合素 β 3、白血病抑制因子在输卵管积水患者子宫内膜组织中表达的变化及意义 [J]. 中国现代医学杂志, 2012, 22(25): 37-41.
- [6]Boomsma C M,Kavelaars A,Eijkemans M J C et al. Endometrial secretion analysis identifies a cytokine profile predictive of pregnancy in IVF.[J].Hum Reprod, 2009, 24: 1427-35.
- [7]Gibson Charlotte,de Ruijter-Villani Marta,Rietveld Jolanda et al. Expression of glucose transporters in the endometrium and early conceptus membranes of the horse.[J].Placenta, 2018, 68: 23-32.
- [8]Lim H,Gupta R A,Ma W G et al. Cyclo-oxygenase-2-derived prostacyclin mediates embryo implantation in the mouse via PPARdelta.[J].Genes Dev, 1999, 13: 1561-74.
- [9]Heng Sophea,Samarajeewa Nirukshi,Aberkane Asma et al. Podocalyxin inhibits human embryo implantation in vitro and luminal podocalyxin in putative receptive endometrium is associated with implantation failure in fertility treatment.[J].Fertil Steril, 2021, 116: 1391-1401.
- [10]Heng Sophea,Samarajeewa Nirukshi,Wang Yao et al. Podocalyxin promotes an impermeable epithelium and inhibits pro-implantation factors to negatively regulate endometrial receptivity.[J].Sci Rep, 2021, 11: 24016.