

子宫内膜接受性的建立和分子调控

田 振 杨增明 *

(东北农业大学生命科学学院 哈尔滨 150030; 厦门大学生命科学学院 厦门 361005)

摘要: 胚泡着床是一个复杂的生理过程,依赖于胚泡发育和子宫内膜获得接受能力的同步进行。着床只发生在具有接受性的子宫内膜,而子宫内膜只在很短的时间内具有接受性,被称为“着床窗口”。子宫内膜接受性的建立涉及子宫腔上皮的形态学改变,以及甾类激素和许多细胞因子复杂的调控作用。本文综述了子宫内膜接受性的建立及其分子调控。

关键词: 子宫内膜接受性; 胚泡; 妊娠

中图分类号: Q492 **文献标识码:** A **文章编号:** 0250-3263(2008)04-133-07

The Establishment and Molecular Regulation of Uterine Receptivity

TIAN Zhen YANG Zeng-Ming *

(College of Life Sciences, Northeast Agricultural University, Harbin 150030;
School of Life Sciences, Xiamen University, Xiamen 361005, China)

Abstract: Embryo implantation is a complex physiological process, depending on synchronized embryo development to the blastocyst stage and differentiation of uterus into the receptive stage. Embryo can only implant in receptive endometrium, whereas uterine receptivity is only present in a limited period during pregnancy, known as “implantation window”. The establishment of uterine receptivity involves morphological changes of luminal epithelium, as well as complicated regulation by steroid hormones and various cytokines. This review highlights the establishment of uterine receptivity and its molecular regulation.

Key words: Uterine receptivity; Blastocyst; Pregnancy

哺乳动物妊娠的建立依赖于胚胎的成功着床,涉及来源于子宫和胚胎的多种细胞的一系列复杂的相互作用。子宫可分化为具有接受着床能力胚泡的状态,称为子宫接受性。子宫内膜接受性的建立是胚胎在子宫内定位、黏附和成功着床所必需的。子宫内膜状态的异常改变常导致接受性不能建立,是许多妇女不育的潜在原因^[1]。胚胎发育和子宫内膜分化的同步进行非常关键,以便形成一个短暂却相当精确的时期以进行胚胎着床。

子宫内膜对胚胎的敏感性分为接受前期、接受期和非接受期。在接受前期,胚胎不能启动子宫发生着床,但子宫环境对胚胎的存活也不构成威胁。而非接受期的子宫环境不利于胚

胎的存活。小鼠的子宫在妊娠或假孕第 1~3 d 为接受前期,第 4 d 进入接受期,第 5 d 下午进入非接受期。人的月经周期分为增殖期和分泌期。在分泌期,子宫在排卵后约前 7 d 为接受前期,在分泌中期进入接受期,约为排卵后第 7~10 d,到分泌晚期转为非接受期^[2]。

基金项目 国家自然科学基金项目(No. 30570198);

*通讯作者, E-mail: znyang@xmu.edu.cn;

第一作者介绍 田振,男,博士研究生;研究方向:发育生物学; E-mail: tian.zhen@live.com.

收稿日期:2007-12-26,修回日期:2008-04-27

1 形态结构

子宫为妊娠作准备要进行许多必要的变化,包括在腔上皮膜上发生的“质膜转化”(plasma membrane transformation)。哺乳动物包括人的子宫腔上皮的分泌细胞顶端在接受期发生了大量的形态变化。分泌细胞表面伸到子宫腔内形成胞饮突(pinopod),顶部细胞膜的微绒毛消失。在正常小鼠、白血病抑制因子(leukemia inhibitory factor, *Lif*)基因敲除以及同源盒 A10 基因(homeo box A10, *Hoxa10*)敲除小鼠的围床期子宫中,胞饮突的形态比较相似,从妊娠第 3.5 d 上升,一直持续到第 7.5 d。在卵巢切除小鼠中,胞饮突在雌激素处理组程度较弱,但出人意料的是,在注射芝麻油的对照组中,胞饮突数目增加。由此可见,小鼠的胞饮突不很适于确定着床窗口^[3]。相对比,大鼠的胞饮突在妊娠第 4 d 出现,在第 6 d 急剧下降,似乎能够界定接受窗口。但用雌激素受体(estrogen receptor, ER)的选择性拮抗剂——奥美昔芬(ormeloxifene)处理大鼠后,胞饮突发育的偏移与相应的接受性的偏移无关,说明大鼠子宫内膜表面胞饮突的发育和存在只是指示子宫内膜进入接受期,而不是实际上正处于接受期。大鼠胞饮突的发育依赖于孕酮,而排卵前或着床期的雌激素对它们的发育没有作用。相反,着床期雌激素还可能引起胞饮突的萎缩^[1,3]。

人子宫内膜中胞饮突的形成依赖于孕酮和雌激素,其中孕酮受体(progesterone receptor, PR)在调控胞饮突形成过程中发挥重要作用。胞饮突形成迅速(1~2 d),数量的增加与着床的启动相关。胞饮突一般在人月经周期的第 20~21 d 形成。然而,胞饮突在人月经周期中的开始形成时间与不育之间的关系存在很多争议^[4]。Quinn 等^[5]证明,用孕酮处理,可使胞饮突在子宫内膜内的存在时间延长,在整个月经周期的黄体期存在,并可持续到妊娠第 11 周。这一结果与认为胞饮突是人子宫内膜着床窗口标志的观点不一致。此外,随着分泌期的进行,

胞饮突也发生形态变化。很可能胞饮突的形态变化,而不是存在与否,可作为子宫内膜接受性的标志。人的胞饮突表达 LIF 蛋白并通过胞吐途径分泌 LIF 蛋白,可能在质膜转化过程发挥作用从而有利于建立接受性^[4,6]。

子宫上皮成熟的另一个重要标志是桥粒的存在。为有利于胚泡侵入子宫内膜基质,桥粒通常着床前缺失。随着妊娠的进行,整个侧向质膜的桥粒数量明显减少,而且侧向质膜顶端的桥粒数量也明显下降。在大鼠妊娠第 6 d 胚泡黏附时,可观察到巨型桥粒。在大鼠着床期内,子宫上皮细胞的高度和桥粒数量明显减小。桥粒数量的减少导致着床期间子宫上皮细胞之间侧向连接减少,上皮细胞之间的连接变弱以利于胚泡侵入。大鼠子宫腔上皮的桥粒最早在妊娠第 3 d 开始缺失,在妊娠第 6 d 前和凋亡启动时最强,而凋亡仅在与滋养层黏附的上皮细胞中发生,说明桥粒的缺失可能与凋亡没有直接联系。但桥粒减少参与了子宫内膜接受性的建立和成功着床^[7]。

2 子宫腔上皮的极性

子宫内膜接受性是一种受孕酮和雌激素调控的、子宫腔上皮细胞极性依赖的特化功能,因为极化的子宫上皮对着床胚泡具有生理限制作用,而这些限制是输卵管上皮或其他子宫外组织如睾丸所无法模拟的。子宫上皮细胞在培养过程中发生极化,表现出同子宫内细胞一样的顶部-基部极性。

Srinivasan 等^[8]通过在细胞外基质(extracellular matrix, ECM)上培养子宫上皮使其获得极性,并通过加入外源雌激素对极性进行验证。胚泡虽然能够贴附到培养板上培养的、来自非妊娠大鼠和妊娠第 3 d 大鼠的子宫腔上皮细胞上,却不能贴附到在 ECM 上极化的同样细胞。然而,胚泡能够牢固地贴附到在 ECM 上培养的、来自妊娠第 4 d 大鼠的子宫上皮上。通过流式细胞仪分析发现,来自妊娠第 4 d 大鼠的子宫腔上皮的 3 整合素水平极显著地高于非妊娠大鼠。因此,胚泡不会黏附到无接受能力

子宫的极化上皮上,只有来源于具有接受能力子宫的极化上皮细胞才会发生黏附反应。来自于妊娠敏感期的子宫上皮细胞在 ECM 胶上发生极化,并对侵入胚泡进行调节性限制。由此推测,子宫腔上皮的极化可能是子宫内膜获得接受性过程中不可缺少的一个环节。

Azadbakht 等^[9]利用 Millipore 膜在体外培养小鼠的子宫上皮,子宫上皮能够极化且形态比在普通培养盘培养的细胞更好。2-细胞期胚胎在极化单层细胞上培养 96 h 后,胚泡孵出率显著高于非极化上皮上培养的胚胎。通过扫描电镜和透射电镜分析发现,在含有 ECM 的滤膜上培养的子宫上皮细胞表现出与小鼠体内上皮一样的形态特征。极化上皮可能具有更多辅助胚胎发育的生理和生化特征,从而可能为子宫内膜的接受性做准备。

3 类固醇激素及其受体

卵巢雌激素和孕酮是调控子宫内膜接受性的主要激素。雌激素和孕酮主要通过它们的核受体即雌激素受体(分为 ER 和 ER)和孕酮受体(分为 PRA 和 PRB)发挥作用。小鼠同时缺失 PRA 和 PRB 基因时,由于卵巢和子宫存在很多缺陷导致不育。而仅敲除 PRB 基因时,卵巢和子宫反应正常,说明受孕酮调控的功能主要由 PRA 介导^[2]。

雌激素只在很窄的浓度范围内决定接受窗口的开放时间。雌激素浓度较低时,着床窗口的开放时间较长,而浓度较高时窗口则会立刻关闭。在子宫内,雌激素主要通过 ER 而不是 ER 调控基因表达。ER 基因敲除的小鼠子宫发育不全而不育,而 ER 基因敲除后子宫功能正常,仍可以接受胚泡着床。但孕酮能够诱导 ER 敲除小鼠的子宫发生人工刺激蜕膜化反应,说明 ER 可能对胚泡黏附是必需的,但在蜕膜化过程中却可有可无^[2]。

鸡卵白蛋白上游启动子转录因子(chicken ovalbumin upstream promoter transcription factor, COUP-TF,又名 NR2F)是研究最多的核孤儿受体之一,共有两个成员 COUP-TFI 和 COUP-TFII。

与野生型小鼠相比, *CouprtfII* 杂合的雌性小鼠生育力降低,可能是孕酮分泌和蜕膜反应能力下降。COUP-TFII 在成年妇女的卵泡膜细胞表达,在颗粒细胞和卵母细胞不表达。在人子宫中,COUP-TFII 在子宫内膜基质和肌层表达,而在子宫腔上皮和腺上皮几乎不表达^[10]。Kurihara 等^[10]利用 PR-Cre 敲入的小鼠与 *CouprtfII*^{flax/flax} 小鼠杂交,得到了条件敲除 *CouprtfII* 基因的小鼠,即 PR^{Cre/+} *CouprtfII*^{flax/flax}。在这种敲除小鼠中,卵泡膜中 *CouprtfII* 的表达无变化,卵巢发育和功能均正常,而子宫内膜基质的 *CouprtfII* 表达被抑制,可能造成子宫缺陷而不能进行胚胎着床。缺失来源于基质的 COUP-TFII 后,基质的 PR 下调,可能破坏基质-上皮的相互作用,使上皮的 ER 和类固醇激素受体共激活因子(steroid receptor coactivator, SRC1)的水平增加,并增强 ER 活性而促进上皮雌激素的作用,导致接受窗口改变。孕酮通过调控子宫腔上皮与基质的对话而发挥控制着床的作用,而 COUP-TFII 是维持孕酮对子宫上皮 ER 抑制效应所必不可少的。条件敲除 *CouprtfII* 基因的小鼠子宫中,许多 ER 的靶基因也上调,如乳铁蛋白(*Ltf*)、补体 C3 和钙激活氯通道 3(*Clca3*)等,说明基质来源的 COUP-TFII 是由 PR 受体介导上皮 ER 活性下调而打开接受窗口所必需的。

4 白血病抑制因子

LIF 与细胞表面的 LIF 受体(LIFR)和信号转导亚单位 gp130 构成的复合体结合,结合后受体二聚化,募集非受体酪氨酸激酶 JAK,受体的胞质部分被磷酸化,引起信号转导和转录激活因子 3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)磷酸化,磷酸化的 STAT3 形成二聚体并转位到腔上皮的细胞核内,从而调节基因表达(图 1),这与子宫接受性的起始相吻合^[11]。*Lif* mRNA 在妊娠第 4 d 的子宫腺体中表达,然后在胚泡黏附位点周围的基质细胞中表达^[12]。LIF 受雌激素上调,在卵巢切除的小鼠中,LIF 可代替着床雌激素诱导胚胎着

床^[13]。在妊娠第 4 d 夜里的小鼠子宫中,STAT3 仅在腔上皮发生较强的磷酸化,而在同期的假孕小鼠子宫中检测不到 STAT3 磷酸化。在妊娠第 5 d,着床位点的基质和胚泡周围的腔上皮均发生较强的 STAT3 磷酸化,而非着床位点仅有基础水平的 STAT3 磷酸化,这说明 STAT3 对小鼠子宫内膜接受性的建立很关键^[14]。LIFR 在围着床期的子宫腔上皮内是恒定表达的,但其活性受到抑制,仅在 STAT3 磷酸化时具有活性。gp130 在围着床期的小鼠子宫中也有较强表达^[11,15]。Lif 敲除的雌鼠不能接受胚泡着床,Lifr 敲除的小鼠也不育,而突变 gp130 的 STAT 结合位点也会导致着床失败^[16]。子宫内膜接受性受到内膜腺体内 LIF 起始表达和腔上皮内 LIFR 功能解除抑制的双重控制和调节^[11],但 LIF 对着床作用的分子机制还不清楚。LIF 在恒河猴等物种的围着床期子宫中表达也很高^[16,17]。

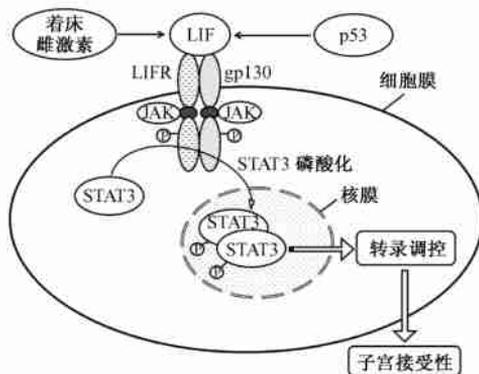


图 1 子宫内膜接受性建立过程中 LIF 信号通路示意图

Fig. 1 LIF signaling pathway during establishment of uterine receptivity

p53 在肿瘤抑制过程中非常重要。最近的研究显示,p53 在生殖过程也起重要作用。p53 敲除的雌性小鼠着床率、妊娠率和产仔大小都下降,而 p53 敲除的雄鼠无此现象。Lif 是受 p53 调控的基因,并介导 p53 的下游效应。p53 调控 LIF 的基础水平和可诱导的转录水平。p53 的缺失降低了子宫内 LIF 的水平和功能。与野生型小鼠相比,p53 敲除小鼠的 LIF 水平

降低,尤其是在妊娠第 4 d。给 p53 敲除的妊娠小鼠注射重组 LIF 后,着床率显著改善。p53 通过调节 LIF 在雌性生殖过程中发挥作用^[18](图 1)。

5 同源盒基因

许多同源盒转录因子对子宫接受性都很关键。小鼠的两个同源盒基因 *Hoxa10* 和 *Hoxa11* 在接受期的子宫基质细胞中表达,并在蜕膜中持续表达,可能在子宫接受性、着床和蜕膜化过程都起作用。

在小鼠中,HOXA10 是着床过程中孕酮作用的介导分子。*Hoxa10* 敲除的小鼠由于基质细胞增殖能力下降不能进行蜕膜化,从而导致不育,但 *Hoxa10* 似乎不是建立接受性所必需的,因为 *Hoxa10* 敲除的小鼠仍能够启动胚泡的黏附。而 *Hoxa11* 敲除的小鼠子宫发育不全,几乎无腺体,Lif 不表达,说明 *Hoxa11* 可能对子宫接受性的建立很关键^[2]。

HOXA10 和 HOXA11 在人子宫内膜的表达呈现周期依赖性,在分泌中期表达最强,表达受雌激素和孕酮上调。HOXA10 和 HOXA11 mRNA 的峰值出现与子宫内膜接受窗口一致。不育妇女子宫内膜中的 HOXA10 表达也发生改变。HOXA10 可调节人 3 整合素的表达,说明它们对子宫内膜接受性的重要性^[19]。

Godbole 等^[20]以非人灵长类为模型,证明 HOXA10 在黄体期子宫内膜的功能区和基底区表达方式不同。在体内,HOXA10 表达受孕酮和胚胎信号的调控,说明 HOXA10 在灵长类妊娠建立过程中发挥作用。HOXA10 在腔上皮下的功能区表达很强,而在基底区的表达则明显较弱,说明两个区域可能需要受 HOXA10 调控的不同转录子表达。区域特异的 HOXA10 分布可能为胚胎着床创造一个微环境。HOXA10 至少在功能区的表达受孕酮调节,而基底区则对孕酮不敏感,基底区可能存在维持 HOXA10 的通路。HOXA10 在妊娠期的腔上皮上的表达要比未受孕的对照组低,而在腺上皮的表达则在妊娠期较强。

Msx1 (homeobox, msh-like 1) 是一个重要的同源盒基因。*Msx1* 的调节是在骨形成蛋白 (bone morphogenetic protein, BMP) 和 Wnt 信号通路参与下, 通过上皮和间充质细胞的协同作用而完成。*Msx1* 在接受期小鼠的子宫上皮短暂表达, 但在胚泡黏附或非接受期消失。*Msx1* 的表达与为着床做准备而进行的上皮分化一致, 妊娠第 4 d 早晨 *Msx1* 在子宫上皮中表达, 第 4 d 夜里接近着床时表达下调, 着床发生后进一步下调。*Msx1* 在妊娠小鼠子宫中的表达受 LIF 调节, 但在 *Lif* 敲除的小鼠子宫中, *Msx1* 持续表达。因此, *Msx1* 是一个与胚胎着床窗口紧密相关的基因, 调控 *Msx1* 的瞬时表达对子宫接受性和着床都很关键^[2, 21]。

6 抗黏附分子

黏蛋白 (mucin) 是一种在子宫内壁上皮细胞表面表达的高度糖基化的大分子量蛋白。黏蛋白 1 (mucin 1, MUC1) 是子宫内膜接受性最重要的标志之一。MUC1 是一个雌激素作用的靶分子, 在着床时表达下调, 以利于上皮的重建。MUC1 在围着床期的持续表达阻止子宫的接受性和胚泡黏附。MUC1 在不同物种的子宫内膜表达存在差异。在小鼠子宫, *MUC1* mRNA 及蛋白均在腔上皮表达, 在胚泡黏附前的妊娠第 4 d 检测不到表达。因此, *MUC1* 的缺失被认为促进子宫内膜获得接受性。然而, 在人和兔中, *MUC1* 在接受期表达增加。在人子宫内膜中, *MUC1* 的表达与生育能力相关。在患反复性自发流产的妇女子宫冲洗液中和子宫内膜中, *MUC1* 蛋白的表达量比整个正常的黄体期对照明显要低, 在着床时表达最强。此外, 人体中由于衔接重复在 20 ~ 125 之间变化造成的 *MUC1* 多态性差异也与不育有关。不明原因不育的妇女含有中等大小的等位基因, 明显比对照要低^[1]。

除 MUC1 外, 另一种膜相关的黏蛋白 16 (mucin 16, MUC16) 也在人的正常子宫上皮和子宫腺癌中表达。MUC16 在处于接受期 (LH + 6 ~ LH + 8) 的人子宫腔上皮胞饮突中缺失, 而

MUC1 则在一些处于接受期的子宫上皮胞饮突中存在, 在接受期上皮的所有纤毛中均存在。用 siRNA 方法下调子宫上皮细胞系 ECC-1 中的 MUC16 后, 可增加对滋养层细胞系的黏附性。而用 siRNA 下调 MUC1 后, 则对滋养层细胞系的黏附没有影响。MUC16 是非接受性子宫上皮的膜成分, 有阻止细胞黏附的功能。在胞饮突形成过程中, MUC16 的去除有利于滋养层细胞的黏附^[22]。

7 免疫调控

在子宫上皮周围存在免疫细胞。小鼠的淋巴细胞能够促进子宫内膜分化, 诱导胚胎着床。子宫内膜和免疫细胞间的相互作用可能在人的生殖过程中发挥重要作用。子宫内膜细胞可能有利于免疫细胞的渗入, 同时也有限制免疫细胞的渗入和活性的功能。这种细胞相互作用在着床窗口很明显。免疫细胞在增殖期占子宫内膜细胞总数的 7%, 在分泌期比例增加到 30%, 月经开始后达 40%^[23]。外周血单核细胞 (peripheral blood mononuclear cell, PBMC) 在人子宫内膜接受性过程中也起作用。在分泌早期的子宫宫腔内局部注射 PBMC 类似物是一种治疗着床失败的途径。许多证据显示, 免疫效应细胞, 特别是 T 细胞和自然杀伤细胞 (natural killer cell), 在自发性反复流产的发病过程中起作用。

巨噬细胞迁移抑制因子 (macrophage migration inhibitory factor, MIF) 是抑制巨噬细胞随机迁移的一个细胞因子, 由 T 淋巴细胞分泌, 表现出广泛的免疫和炎症活性, 可调控巨噬细胞和淋巴细胞增殖, 诱导炎症因子和 NO, 克服糖皮质激素介导的免疫抑制, 以及具有抗凋亡和促血管发生作用。此外, MIF 在多种生殖过程中起作用, 例如排卵、妊娠和许多炎症导致的疾病等^[24]。同时也能刺激其他细胞因子如 TNF 和 IL-1 的分泌。MIF 在月经周期中表现出周期依赖性, 在腺体和子宫内膜表面上皮中表达。MIF 在月经周期的早中增殖期表达相对较低, 在晚增殖期/早分泌期表达增加, 在排卵期达到峰值, 在分泌中期再次下降, 晚分泌期

又增加。在人子宫内膜的 Ishikawa 细胞中, MIF 直接上调整合素 $\alpha 3$ 和 VEGF 的 mRNA 及蛋白表达, 而包括 $\alpha 3$ 在内的多个整合素分子被认为是子宫内膜接受性的分子标志, $\alpha 3$ 和 $\alpha 4 1$ 的共表达确立了月经周期中着床窗口的时间框。而且, $\alpha 3$ 也在子宫内膜和腺体中表达, MIF 可能通过自分泌方式调节子宫腺体和表面上皮的整合素水平^[25]。因此, MIF 可能在子宫内膜接受性的建立过程中起作用。

8 小 结

子宫内膜只在很短的时间内具有接受性, 很多特定的基因在此期表达, 以允许子宫内膜对胚胎信号作出反应。最近, 已发现许多为灵长类和啮齿类子宫内膜接受性所必需的蛋白。越来越多的证据也显示这些蛋白与生育有关。这些蛋白表达的改变或异常可能造成子宫内膜接受性的缺陷而导致不育。尽管已经发现许多与子宫内膜接受性建立相关的生理结构特征和基因, 然而参与此过程的各基因之间的关系和相互作用还不是很明确, 还有待进一步研究。通过基因芯片等高通量筛选手段可能会发现更多相关基因, 从而为治疗因子宫内膜异位症、子宫内膜癌、输卵管积水等疾病导致的内膜接受性下降提供理论基础和依据。

参 考 文 献

- [1] Makker A, Singh M M. Endometrial receptivity: clinical assessment in relation to fertility, infertility, and antifertility. *Med Res Rev*, 2006, **26**(6) : 699 ~ 746.
- [2] Wang H, Dey S K. Roadmap to embryo implantation: clues from mouse models. *Nat Rev Genet*, 2006, **7**(3) : 185 ~ 199.
- [3] Quinn C E, Detmar J, Casper R F. Pinopodes are present in Lif null and Hoxa10 null mice. *Fertil Steril*, 2007, **88**(4 Suppl) : 1 021 ~ 1 028.
- [4] Kabir-Salmani M, Nikzad H, Shiokawa S, et al. Secretory role for human uterodomes (pinopods) : secretion of LIF. *Mol Hum Reprod*, 2005, **11**(8) : 553 ~ 559.
- [5] Quinn C, Ryan E, Claessens E A, et al. The presence of pinopodes in the human endometrium does not delineate the implantation window. *Fertil Steril*, 2007, **87**(5) : 1 015 ~ 1 021.
- [6] Usadi R S, Murray M J, Bagnell R C, et al. Temporal and morphologic characteristics of pinopod expression across the secretory phase of the endometrial cycle in normally cycling women with proven fertility. *Fertil Steril*, 2003, **79**(4) : 970 ~ 974.
- [7] Preston A M, Lindsay L A, Murphy C R. Desmosomes in uterine epithelial cells decrease at the time of implantation: an ultrastructural and morphometric study. *J Morphol*, 2006, **267**(1) : 103 ~ 108.
- [8] Srinivasan K R, Dwivedi A, Jain S K, et al. Demonstration of uterine receptivity *in vitro* by co-culture of rat epithelial cells and blastocyst. *Cell Tissue Res*, 2006, **325**(1) : 135 ~ 141.
- [9] Azadbakht M, Valojerdi M R, Mowla S J. Development of mouse embryos co-cultured with polarized or non-polarized uterine epithelial cells using sequential culture media. *Anim Reprod Sci*, 2007, **100**(1 - 2) : 141 ~ 157.
- [10] Kurihara I, Lee D K, Petit F G, et al. COUP-TFII mediates progesterone regulation of uterine implantation by controlling ER activity. *HLAS Genet*, 2007, **3**(6) : e102.
- [11] Cheng J G, Chen J R, Hernandez L, et al. Dual control of LIF expression and LIF receptor function regulate Stat3 activation at the onset of uterine receptivity and embryo implantation. *PNAS*, 2001, **98**(15) : 8 680 ~ 8 685.
- [12] Yang Z M, Le S P, Chen D B, et al. Leukemia inhibitory factor, LIF receptor, and gp130 in the mouse uterus during early pregnancy. *Mol Reprod Dev*, 1995, **42**: 407 ~ 414.
- [13] Chen J R, Cheng J G, Shatzer T, et al. Leukemia inhibitory factor can substitute for nidatory estrogen and is essential to inducing a receptive uterus for implantation but is not essential for subsequent embryogenesis. *Endocrinology*, 2000, **141**(12) : 4 365 ~ 4 372.
- [14] Teng C B, Diao H L, Ma X H, et al. Differential expression and activation of Stat3 during mouse embryo implantation and decidualization. *Mol Reprod Dev*, 2004, **69**(1) : 1 ~ 10.
- [15] Ni H, Ding N Z, Harper M J, et al. Expression of leukemia inhibitory factor receptor and gp130 in mouse uterus during early pregnancy. *Mol Reprod Dev*, 2002, **63**(2) : 143 ~ 150.
- [16] White C A, Zhang J G, Salamonsen L A, et al. Blocking LIF action in the uterus by using a PEGylated antagonist prevents implantation: A nonhormonal contraceptive strategy. *PNAS*, 2007, **104**(49) : 19 357 ~ 19 362.
- [17] Yue Z P, Yang Z M, Wei P, et al. Leukemia inhibitory factor, leukemia inhibitory factor receptor, and glycoprotein 130 in rhesus monkey uterus during menstrual cycle and early pregnancy. *Biol Reprod*, 2000, **63**(2) : 508 ~ 512.
- [18] Hu W, Feng Z, Teresky A K, et al. p53 regulates maternal reproduction through LIF. *Nature*, 2007, **450**(7 170) : 721 ~

- 724.
- [19] Vitiello D, Kodaman P H, Taylor H S. HOX genes in implantation. *Semin Reprod Med*, 2007, **25**(6): 431 ~ 436.
- [20] Gødbøle G B, Mødi D N, Puri C P. Regulation of homeobox A10 expression in the primate endometrium by progesterone and embryonic stimuli. *Reproduction*, 2007, **134**(3): 513 ~ 523.
- [21] Daikoku T, Song H, Guo Y, et al. Uterine Msx-1 and Wnt4 signaling becomes aberrant in mice with the loss of leukemia inhibitory factor or Hlx-10: evidence for a novel cytokine-homeobox-Wnt signaling in implantation. *Mol Endocrinol*, 2004, **18**(5): 1 238 ~ 1 250.
- [22] Gpson I K, Blalock T, Tisdale A, et al. MUC16 is lost from the uterodome (pinopode) surface of the receptive human endometrium: *in vitro* evidence that MUC16 is a barrier to trophoblast adherence. *Biol Reprod*, 2008, **78**(1): 134 ~ 142.
- [23] Wicherek L. The role of the endometrium in the regulation of immune cell activity. *Front Biosci*, 2008, **13**: 1 018 ~ 1 035.
- [24] Hristoskova S, Holzgreve W, Zhong X Y, et al. Macrophage migration inhibition factor is elevated in pregnancy, but not to a greater extent in preeclampsia. *Arch Gynecol Obstet*, 2006, **274**(1): 25 ~ 28.
- [25] Bondza P K, Metz C N, Akoum A. Macrophage migration inhibitory factor up-regulates alpha (v) beta (3) integrin and vascular endothelial growth factor expression in endometrial adenocarcinoma cell line Ishikawa. *J Reprod Immunol*, 2008, **77**(2): 142 ~ 151.

贵州雷公山发现虎斑夜鵝

2007年8月8日,贵州雷公山国家级自然保护区方祥管理站收到群众在当地小河边(地理坐标 N 26°26'37" E 108°16'30", 海拔 901 m)抓到一只鹭科鸟类,该鸟在送到保护区野生动物救护中心救治观察几天后恢复健康,拍照后,于12日被放归野外。

该鸟的颈部甚长,头顶至枕后羽冠黑褐色,眼后具一条白色条纹,延伸至耳羽上方,颊黑色,颈、喉白色,并从前颈两侧呈逐渐变细的2条条纹向下延伸至颈的上1/3段,颈余部灰褐沾棕,具白色羽干纹,上体深灰褐色,翼上覆羽、腰及下背具白色点状斑,下体白色,具褐黑色羽缘斑,嘴角黑色,下嘴基部鹅黄色,眼大而外凸,虹膜深海蓝色,眼先裸出部至眼圈的前2/3部分从灰白逐渐过渡为鹅黄色,附蹼淡黄,沾灰褐色。

经鉴定该鸟为虎斑夜鵝(*Gorsachius magnificus*),是贵州鸟种新纪录。2008年1月29日,该保护区管理局职工在雷山县县城内的丹江河边又发现一只同样的鸟,该鸟因冻饿严重已奄奄一息(当时正值我国南方严重雪凝期间),虽捡回抢救还是不治死亡。

2008年3月28日,该保护区方祥管理站工作人员再次在方祥乡下游几公里的河边看到1只虎斑夜鵝活动。

从雷公山地区发现虎斑夜鵝的情形看,冬、春、夏季都有发现,基本可以认定该种在雷公山地区为留鸟。两次发现虎斑夜鵝活动的地方(方祥乡境内)均位于雷公山腹地的山间沟谷地带,谷中小河曲折蜿蜒,两边山坡植被主要为常绿阔叶林、次生针阔混交林、针叶林和梯田及坡耕地。

虎斑夜鵝主要分布于我国长江以南,国外仅越南北部有分布记录,但因其分布地极为零散且数量十分稀少,目前属全球性濒危物种。据《世界鹭类保护行动计划》(Conserving Herons—A Conservation Action Plan for the Herons of the World)的最新估计,虎斑夜鵝目前的全部种群数量,肯定少于1 000只,有可能少于250只。

何芬奇等(2007)根据近10年来有关虎斑夜鵝分布地的新发现,并结合历史记录,综合分析和评估了该种的分布现状及趋势,依据各已知分布地的距离和生境相似性,将该种划分为11个地理亚群,同时推测,“在湘西和黔东南的广大地区应该有虎斑夜鵝的存在……”。

贵州雷公山地区虎斑夜鵝的发现,证实了上述推测。

李筑眉 王子明 杨绍军 陈继军

(贵州省生物研究所 贵阳 550009; 贵州省雷公山国家级自然保护区 雷山 557100)