

SI00A10 基因在小鼠子宫中的表达 及性激素对其表达的调节*

陈志强^{1,2} 刘 璟¹ 李斐雪¹ 孙晓阳¹ 章怀云² 王雁玲^{1**}

1. 中国科学院动物研究所计划生育生殖生物学国家重点实验室, 北京 100080;

2. 湖南农业大学动物科学技术学院, 长沙 410128

摘要 *SI00A10* 是 S100 钙结合蛋白家族成员之一, 是一种钙依赖性的信号通路的介导分子, 近年来有研究表明, 它在胚胎植入位点有明显的高表达. 文中采用半定量 RT-PCR 和原位杂交方法, 研究了 *SI00A10* 基因在小鼠中的组织特异性表达, 在妊娠初始期胚胎植入位点、妊娠期子宫和正常动情周期子宫中的表达及其受性类固醇激素的调节. 观察发现: *SI00A10* 基因在小鼠多种组织中都有表达, 在卵巢、子宫、睾丸及附睾等一些生殖器官中表达水平尤为高; 在妊娠第 4 天, 子宫中 *SI00A10* 基因表达明显上调, 且在子宫内膜植入位点处有非常显著的高表达, 其 mRNA 分布于对系膜侧的腔上皮细胞和功能层的基质细胞, 且基质细胞中的信号强于腔上皮细胞, 而非植入位点呈现极其微弱的表达; 从妊娠第 5 天直到分娩第 1 天子宫内都维持恒定的 *SI00A10* 表达; 正常动情周期中, *SI00A10* 基因在动情前期和动情期子宫中表达明显上调; 卵巢切除模型显示雌激素显著上调 *SI00A10* 基因的表达, 孕激素下调其表达. 以上结果提示 *SI00A10* 可能具有抑制胚胎植入位点腔上皮细胞的过度凋亡和促进基质细胞的增殖与蜕膜化的作用以及参与子宫应激反应过程.

关键词 小鼠 *SI00A10* 基因 子宫 动情周期 妊娠期 性类固醇激素

SI00A10 又称为 calpaction I 或者 P11, 是 S100 钙结合蛋白家族的成员之一. 已有的研究表明 *SI00A10* 是一种钙依赖性的信号通路的介导分子, 参与多种细胞行为^[1], *SI00A10* 的过量表达可以促进在没有神经生长因子(NGF)情况下嗜铬瘤细胞(PC12)的存活^[2], 另外, *SI00A10* 可与 Bcl-2 家族成员 Bcl-xL/Bcl-2 associated death promoter (BAD)相互作用, 从而抑制 BAD 引起的中国仓鼠卵巢(CHO)细胞凋亡过程^[3]. 子宫内膜的周期性变化和胚胎植入过程伴随着细胞增殖和凋亡等诸多细胞事件, 并且其中许多事件是钙离子所依赖的, 但目前尚未见有关此基因在生殖系统中作用的报道.

本实验室曾通过抑制性消减杂交, 发现 *SI00A10* 基因在恒河猴妊娠初始的植入位点有非常显著的上调表达^[4], 提示该基因在胚胎植入过程中可能起到一定的作用.

本文在小鼠模型中, 分析了 *SI00A10* 基因的组织特异性表达特征, 同时研究了该基因在妊娠初始期植入位点和着床前后及妊娠期子宫中的表达模式, 并探讨了它在正常动情周期子宫中的表达及卵巢切除小鼠中类固醇激素对其表达的调控, 由此探讨了 *SI00A10* 基因在雌性生殖系统中可能的功能.

2004-12-14 收稿, 2005-02-05 收修改稿

* 国家重点基础研究发展规划(批准号: G1999055903)和中国科学院知识创新工程重要方向(批准号: KSCX-2-SW-201)资助项目

** 通讯作者, E-mail: wangyl@ioz.ac.cn

1 材料与方法

1.1 动物处理及取材

成年 CD-1 小鼠(5—6 周龄, 25—30g)购自北京维通利华实验动物公司, 饲养温度在 25℃ 左右, 光照周期为 12L: 12D, 自由采食、饮水。实验组一, 选取无交配史的雌性小鼠, 阴道涂片检测情期^[5], 分别于动情前期、动情期、动情后期和间情期取子宫材料; 每一情期至少取 3 只动物。实验组二, 选取至少有 2 个连续 4d 周期的雌性小鼠, 与成年雄鼠交配, 以出现阴栓的当天作为妊娠第 1 天; 分别于妊娠第 1, 2, 3, 4, 5, 7, 9, 13, 17, 19 天和分娩第 1 天取母体子宫和第 13, 17 及 19 天的胎盘, 每一妊娠阶段至少取 3 只动物。实验组三, 选取 5 只小鼠于妊娠第 4 天 22: 00—24: 00 时间内尾静脉注射生理盐水配制的 1%伊文思蓝染料 0.1 mL, 3 min 后断颈处死动物, 分别收集蓝色的植入点和未着色的非植入点子宫组织^[6]。实验组四, 分别收集成年未孕雌、雄小鼠的心、肝、脾、肺、肾、大脑、小肠、垂体、卵巢、肾上腺、肌肉、睾丸、附睾和子宫组织, 雌雄小鼠各 5 只。实验组五, 对 12 只雌性小鼠行卵巢切除术, 术后 2 周接受皮下注射性激素, 分别为: 17-β 雌二醇(E₂)处理(E 组, 每只每天为 200 ng), 孕酮(P₄)处理(P 组, 每只每天为 1 mg), E₂/P₄ 合并处理(EP 组, 每只每天注射 E₂ 200 ng+P₄ 1 mg)和对照溶剂油(C 组, 每只每天注射 100 μL 花生油); 每一处理组包含 3 只小鼠; 连续注射 3 d, 在最后一次注射 24 h 后取子宫^[7]。

所有材料收集后立即置于液氮内冷冻并随后置于 -80℃ 保存。

选取上述实验组三中的部分着床点和非着床点子宫内膜组织, 用 4%多聚甲醛固定 12 h 后, 常规脱水、浸蜡、包埋, 在 Leica RM 2135 型石蜡切片机上制备 6 μm 切片。

1.2 总 RNA 的提取和半定量 RT-PCR

不同组织中总 RNA 提取, 按照 TRIzol 试剂(Gibco BRL)说明书进行。取 1 μg 总 RNA, 在 20 μL 体系中用 oligo(d)T 引物(Promega)和 Super-Script II 逆转录酶(Gibco BRL)进行逆转录反应, 获得 cDNA 产物; 随后取出 1 μL cDNA 进行 PCR 反

应。根据 NCBI 数据库提供的小鼠 *S100A10* 基因的 cDNA 序列设计特异 PCR 引物, 引物序列为 5'-TGGAACCATGATGCTTACG-3' 和 5'-CAGATTGTTGAATTGGAGTTGG-3'。PCR 扩增条件为: 94℃ 预变性 5 min; 94℃ 30 s, 55℃ 30 s, 72℃ 30 s 28 个循环; 72℃ 延伸 7 min。小鼠 *S100A10* 基因预期扩增长度为 411 bp。反应产物经 1.8% 琼脂糖凝胶电泳, 以 Gel-Pro 软件(United Gene 公司)进行灰度分析。扩增结果以相同起始模板的管家基因 GAPDH 的扩增产物进行校正。

1.3 原位杂交探针的制备

以小鼠子宫总 RNA 为模板, 如上所述扩增小鼠 *S100A10* cDNA 片段, 扩增产物经 QIAquick Spin 柱(QIAGEN Inc.)纯化后, 连接至 pGEM-T easy 载体(Promega)并经测序确认。重组质粒用 *Sal I* 或 *Nco I* 限制性内切酶(Promega)酶切, 并经 QIAquick Spin 柱和凝胶电泳回收纯化的 cDNA 片段。随后采用 DIG-RNA 标记试剂盒(ENZO DIAGNOSTICS, Inc)分别标记正义与反义探针, 以 0.1 μg/μL 的浓度储存于 -80℃ 备用。

1.4 原位杂交

按参考文献[8]的方法。石蜡组织切片经常规脱蜡、水合, 在 2×SSC 溶液中于 70℃ 变性后, 用 4 μg/mL 蛋白酶 K(Gibco BRL)处理, 随后经 4% 多聚甲醛固定和 0.5% 乙酰酐溶液乙酰化; 切片在预杂交液(50% 甲酰胺, 20 mmol/L Tris-HCl, 50 mmol/L EDTA, 0.5 mg/mL tRNA *Coli*, 100 mmol/L DTT)中于 58℃ 预杂交 4 h 后, 加入地高辛标记探针于 58℃ 杂交 18 h。杂交后经 SSC 缓冲液洗涤, 用含 0.5% 封闭剂(Boehringer Mannheim)封闭, 与碱性磷酸酶偶联的抗地高辛抗体(500 倍稀释)孵育后, 以 NBT 和 BCIP(Boehringer Mannheim)为底物显色, 清水终止显色后, 经乙醇脱水和二甲苯处理, 用 Clearmount(Zymed)封片。阴性对照是用正义探针代替反义探针进行杂交。

1.5 数据统计

半定量 RT-PCR 和原位杂交用各实验组中不同个体的样本重复至少 3 次, 其中 RT-PCR 结果经 GAPDH 校正后, 以平均值 ± SD 表示, 并通过 ANOVA 作显著性分析, $p < 0.05$ 为差异显著,

$p < 0.01$ 为差异极其显著。

2 结果

2.1 小鼠 *SI00A10* 基因的组织特异性表达

半定量 RT-PCR 结果显示, *SI00A10* 基因在

所检测的 14 种小鼠组织中都有不同程度的表达, 且雌性和雄性没有明显的差异; 在生殖器官中(雌性的子宫和卵巢、雄性的睾丸和附睾)以及脾、小肠、肺、垂体、肝、肾中有相对较高的表达(图 1)。

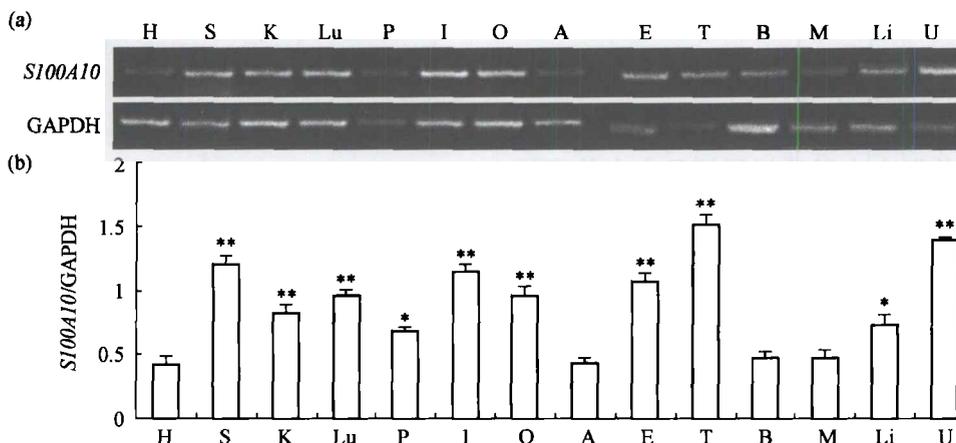


图 1 *SI00A10* 基因在小鼠多种组织中的表达

(a) 半定量 RT-PCR 显示 *SI00A10* 基因在小鼠心(H)、脾(S)、肾(K)、肺(Lu)、垂体(P)、小肠(I)、卵巢(O)、肾上腺(A)、附睾(E)、睾丸(T)、脑(B)、肌肉(M)、肝(Li)、子宫(U)中的表达; (b) 3 次 RT-PCR 结果的统计分析。电泳结果进行灰度扫描并经 GAPDH 校正。以心脏(H)为参照, * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$

2.2 *SI00A10* 基因在小鼠妊娠期子宫和胎盘中的表达模式

半定量 RT-PCR 结果表明, 妊娠第 1 天小鼠子宫

中 *SI00A10* 的 mRNA 水平较低, 随后的妊娠直至分娩过程中的子宫和胎盘中均有比较恒定的表达, 只是在妊娠第 4 天子宫中有极其显著的上调表达(图 2)。

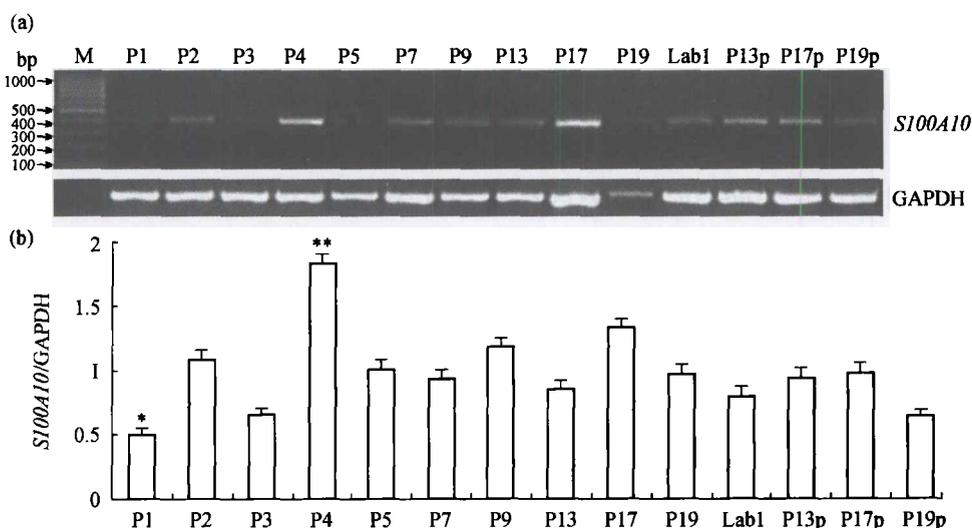


图 2 *SI00A10* 在小鼠妊娠期子宫和胎盘中的表达

(a) 半定量 RT-PCR 显示 *SI00A10* 在小鼠妊娠第 1(P1), 2(P2), 3(P3), 4(P4), 5(P5), 7(P7), 9(P9), 13(P13), 17(P17), 19(P19)及分娩第 1 天(Lab 1)的子宫和妊娠第 13(P13p), 17(P17p), 19(P19p)天的胎盘中的表达; (b) 3 次 RT-PCR 结果的统计分析。电泳结果进行灰度扫描并经 GAPDH 校正后, 相对灰度值以平均值士 SD 表示。与妊娠第 2 天相比, * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$

2.3 *SI00A10* 基因在小鼠植入位点与非植入位点的表达

原位杂交显示, 小鼠妊娠第 4.5 天, 即胚胎刚刚开始植入时, *SI00A10* 的 mRNA 主要定位于胚胎植入部位, 即对系膜侧子宫的腔上皮和功能层的基质细胞中, 并且基质细胞中的信号强度高于腔上皮细胞; 而在非植入位点的表达强度很弱, 且上皮和基质中没有明显的差异(图 3).

2.4 *SI00A10* 基因在小鼠动情周期子宫中的表达模式

半定量 RT-PCR 显示, 子宫中 *SI00A10* 的 mRNA 水平在间情期和动情后期较低, 在动情前期表达水平显著升高, 至动情期达到高峰, 约为间情期的 2.5 倍(图 4).

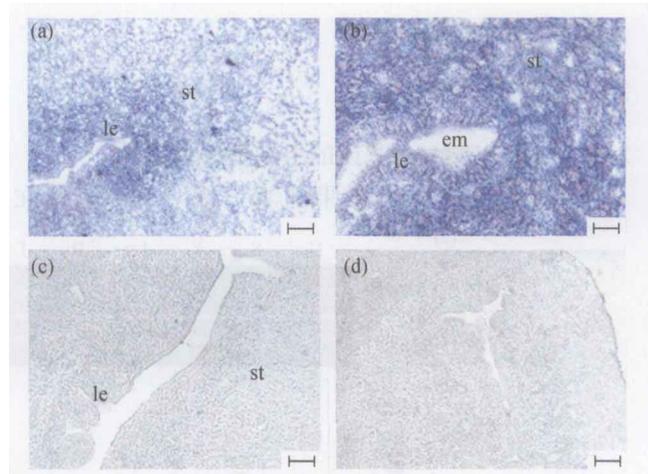


图 3 *SI00A10* 在妊娠 4.5 天小鼠植入位点与非植入位点的表达 (a) 原位杂交显示 *SI00A10* 在小鼠植入位点的表达, 标尺 = 40 μm ; (b) 为 (a) 图的局部放大, 标尺 = 10 μm ; (c) 原位杂交显示 *SI00A10* 在小鼠非植入位点的表达, 标尺 = 40 μm ; (d) 正义核酸探针杂交的阴性对照, 标尺 = 40 μm . le, 腔上皮; st, 基质; em, 胚胎

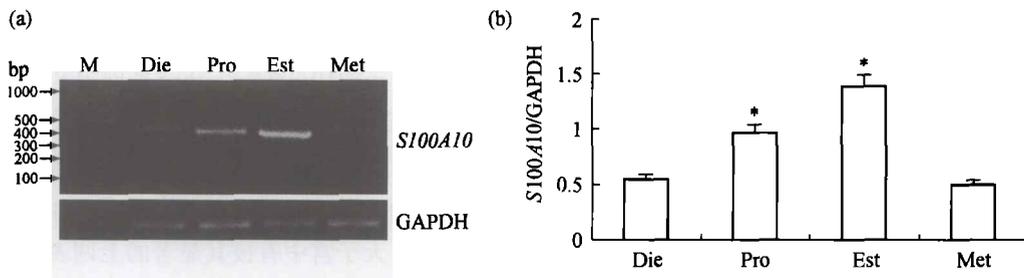


图 4 *SI00A10* 在小鼠动情周期子宫中的表达

(a) 半定量 RT-PCR 显示 *SI00A10* 在小鼠动情前期(Pro)、动情期(Est)、动情后期(Met)和间情期(Die)子宫的表达模式; (b) 3 次 RT-PCR 结果的统计分析. 电泳结果进行灰度扫描并经 GAPDH 校正后, 相对灰度值以平均值 \pm SD 表示, 与间情期相比, * $p < 0.05$

2.5 类固醇激素对小鼠子宫 *SI00A10* 基因表达的调节

对卵巢切除的小鼠进行外源类固醇性激素处理后, 通过半定量 RT-PCR 研究子宫中 *SI00A10* mRNA

NA 表达的变化. 结果表明, *SI00A10* 在卵巢切除小鼠子宫中呈现基础水平的表达; 雌二醇能强烈诱导 *SI00A10* 基因表达; 孕酮则抑制 *SI00A10* 的基础表达, 并且可以部分阻断雌二醇的作用(图 5).

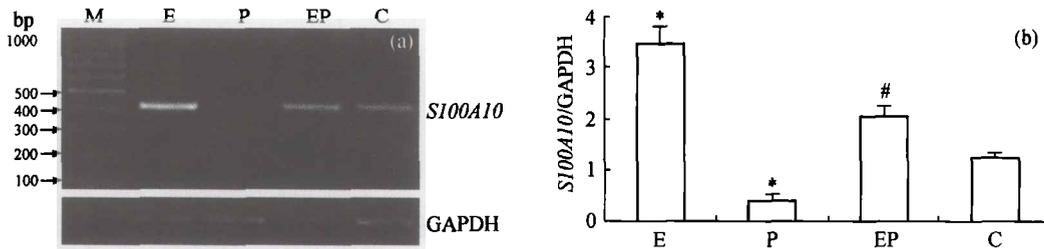


图 5 在卵巢切除小鼠中, 雌、孕激素对子宫 *SI00A10* 的表达调节

(a) 半定量 RT-PCR 显示 *SI00A10* 在对照溶剂油组(C)、雌二醇处理组(E)、孕酮处理组(P)以及雌二醇和孕酮合并处理组(EP)的表达; (b) 3 次 RT-PCR 结果的统计分析. 电泳结果进行灰度扫描并经 GAPDH 校正后, 相对灰度值以平均值 \pm SD 表示, *, 与对照组相比 $p < 0.01$; #, 与雌二醇处理组相比, $p < 0.01$.

3 讨论

S100A10 蛋白是一种钙依赖性的信号通路的介导分子,参与多种细胞行为.最近, Sun^[4]等在恒河猴植入位点筛选差异表达基因时,发现 S100A10 基因在恒河猴妊娠初始的植入位点有非常显著的上调表达,提示此分子在子宫功能的调节中可能发挥一定的作用.本工作首先分析了该基因在小鼠中的组织特异性表达情况,发现它可表达于多种组织中,在卵巢、子宫、睾丸和附睾等一些生殖器官中表达水平较高,推测此分子在小鼠的生殖过程中可能发挥一定的作用.基于此,本研究探讨了 S100A10 在小鼠胚胎植入位点、妊娠期及动情周期子宫中的表达及其类固醇激素对其表达的调节.

胚胎植入包括胚泡在子宫内膜上的定位、粘附、入侵以及子宫内膜蜕膜化反应等过程,涉及胚胎及子宫内膜细胞的增殖、分化、凋亡等多种细胞行为.成功的胚胎植入是胚胎和母体子宫相互作用的结果,不仅需要受精卵发育至囊胚并脱去透明带,亦需子宫内膜发生一系列复杂的变化并同期达到特殊的“生理接受状态”(即胚胎植入“窗口”)^[9].本研究发现 S100A10 基因在小鼠妊娠期包括分娩第1天在内的子宫中都有一定量的表达,有趣的是在妊娠第4天的子宫中 S100A10 基因的表达明显升高;已知妊娠第4—5天为胚胎植入的窗口期,此结果提示 S100A10 基因有可能参与调节子宫内膜功能使之获得对胚胎的接受性.已有的研究表明,雌激素在胚胎植入过程中参与胚泡的激活和黏附调节,对植入过程的启动至关重要^[10,11];我们在卵巢切除模型中发现雌激素能显著上调子宫中 S100A10 基因的表达,这一结果进一步显示 S100A10 参与胚胎植入的调节过程.

小鼠等大多数啮齿类动物采用置换性侵入的植入方式,在植入过程中植入部位的子宫上皮细胞出现凋亡,使得上皮基膜脱落,同时这些细胞之间也发生解离和退化,胚泡在其表面滋养层细胞的引导下侵入子宫腔上皮细胞下面的基质中,该部位的基质最先发生初级蜕膜化反应,并形成致密的植入小室^[12].已发现多种分子参与了子宫内膜细胞的凋亡过程, BAD 是其中一个促进凋亡的重要成员,它可以作为配体与特定的促凋亡通路形成的 Bcl-2 蛋白

结合成二聚体而相互作用,以促进细胞程序性死亡(凋亡)^[13,14]. Hsu 等^[3]的研究发现 S100A10 可与 BAD 相互作用,抑制 BAD 引起的 CHO 细胞凋亡过程.另有研究发现 S100A10 可与 annexin II 结合形成 annexin 异四聚体(AII₄)^[15,16],而 AII₄能以组织型纤溶酶原激活因子(t-PA)依赖的模式将纤溶酶原转换为纤维蛋白,从而激活了纤溶酶原^[17]; Hu 等^[18,19]证实纤溶酶原激活因子及其抑制因子在胚胎着床点的表达与细胞凋亡密切相关.本工作发现 S100A10 基因在小鼠胚胎即将植入的子宫出现明显上调,进一步的原位杂交分析表明 S100A10 定位于胚胎植入位点的子宫内腔上皮细胞,由此我们推测 S100A10 可能发挥着抑制局部子宫内腔细胞凋亡的作用,从而防止植入位点处子宫内腔细胞的过度凋亡.已有研究表明表皮生长因子(EGF)能够诱导 S100A10 的表达^[20],而 Chia 等^[21]已证实植入前胚胎可以产生 EGF.我们推测胚胎植入前后子宫中高水平的 S100A10 表达有可能受到胚胎产生的 EGF 这一旁分泌因子的调节.另外,小鼠胚胎植入初期,在对系膜侧子宫上皮细胞发生凋亡的同时,基质细胞发生蜕膜化.蜕膜基质细胞的作用主要包括两方面:一是参与蜕膜营养供应;二是分泌细胞因子,调节蜕膜局部的免疫微环境;由此同时发挥免疫抑制与免疫营养的双重功能^[22],可见基质细胞对胚胎植入起着关键的作用. S100A10 作为 S100 家族的一个成员,是一种钙结合蛋白,可作为钙离子依赖的信号通路的中介分子,参与多种细胞行为^[1],而胚胎植入过程中基质细胞的蜕膜化是钙离子依赖的细胞事件^[23].这可能也是 S100A10 在母胎界面上发挥作用的一种机制.上述的推测还需要进一步的实验加以证实.

小鼠子宫在动情周期中会产生一系列的周期性变化,并且这种变化是受多种激素(尤其是性类固醇激素)调节的^[24].本研究发现 S100A10 基因在正常小鼠子宫中的表达呈周期性变化,在动情前期和动情期子宫中表达明显上调,暗示它的表达可能受到性类固醇激素的调节.进一步在卵巢切除小鼠中发现雌激素能显著上调 S100A10 基因在子宫中的表达,而孕酮能够阻断雌激素的这一刺激作用.我们已知正常小鼠血浆雌激素水平在动情前期开始上升,至动情期达到高峰,动情后期降低,但到间情

期又有一个次高峰；而孕酮在动情前期和动情期均处于低水平，至动情后期和间情期较高^[24]。性类固醇激素的这种周期性变化调控子宫中许多基因的表达，如子宫珠蛋白和血管内皮生长因子(VEGF)等的表达都受到雌激素的调节^[25,26]；钙结合蛋白 Calbindin-D9K (CaBP-9K)等的表达则受到孕激素的调控^[27]，而这些基因往往表现出在动情周期子宫中的差异表达。上述结果表明，*SI00A10* 基因在子宫中的周期性表达及其受性类固醇激素的调节模式与血浆性类固醇激素的变化周期有一定的相关性，它有可能是卵巢分泌的性类固醇激素的靶分子，其在动情周期子宫中的表达模式至少部分源于雌、孕激素的调节作用。同时已有研究表明动情前期和动情期子宫内膜细胞在高水平雌激素的作用下，迅速发生分化；在动情期子宫的主要功能在于调节精子活力并使之获能、抵抗交配引入的病原感染等^[28,29]。我们推测在雌激素水平高的动情前期与动情期具有非常显著高表达的 *SI00A10* 基因可能单独或通过与其他蛋白的协调，防止交配时精液引起的局部酸碱度变化对子宫内膜细胞造成的不良影响以及病原对细胞的侵入。

总之，我们发现了 *SI00A10* 基因在小鼠妊娠期和动情周期子宫中的独特表达方式及性激素对其调控的模式，推测它可能具有抑制胚胎植入位点腔上皮细胞的过度凋亡和促进基质细胞的增殖与蜕膜化作用以及参与交配等应激反应过程。进一步工作将确定它在生殖过程中作用的具体机制。

致谢 本文作者感谢庄临之研究员在论文修改中给予的帮助。

参 考 文 献

- van de Graaf S F, Hoenderop J G, Gkika D, et al. Functional expression of the epithelial Ca(2+) channels (TRPV5 and TRPV6) requires association of the S100A10-annexin 2 complex. *EMBO J*, 2003, 22(7): 1478—1487
- Masiakowski P, Shooter E M. Changes in PC12 cell morphology induced by transfection with 42C cDNA, coding for a member of the S-100 protein family. *J Neurosci Res*, 1990, 27(3): 264—269
- Hsu S Y, Kaipia A, Zhu L, et al. Interference of BAD (Bcl-xL/Bcl-2-associated death promoter)-induced apoptosis in mammalian cells by 14-3-3 isoforms and P11. *Mol Endocrinol*, 1997, 11(12): 1858—1867
- Sun X Y, Li F X, Li J, et al. Determination of genes involved in the early process of embryonic implantation in rhesus monkey (*Macaca mulatta*) by suppression-subtractive hybridization. *Biol Reprod*, 2004, 70(5): 1365—1373
- Nelson J F, Felicio L S, Randall P K, et al. A longitudinal study of estrous cyclicity in aging C57BL/6J mice. I. Cycle frequency, length and vaginal cytology. *Bio Reprod*, 1982, 27(2): 327—339
- Paria B C, Ma W, Tan J, et al. Cellular and molecular responses of the uterus to embryo implantation can be elicited by locally applied growth factors. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98(3): 1047—1052
- Kurita T, Lee K J, Cooke P S, et al. Paracrine regulation of epithelial progesterone receptor and lactoferrin by progesterone in the mouse uterus. *Biol Reprod*, 2000, 62(4): 831—838
- Qin L, Bai S X, Tang S, et al. Molecular mechanism of the superficial implantation in the rhesus monkey *Macaca mulatta*. *Acta Zool Sin*, 2003, 49(4): 473—480
- Klontzeris L D. The role of endometrium in implantation. *Hum Reprod*, 1997, 12(11): 170—175
- McCormack J T, Greenwald G S. Progesterone and oestradiol-17beta concentrations in the peripheral plasma during pregnancy in the mouse. *J Endocrinol*, 1974, 62(1): 101—107
- Dey S K. *Molecular and Cellular Aspects of Periimplantation Processes*. 1st ed. New York: Springer-Verlag, 1995, 113—121
- Schlafke S, Enders A C. Cellular basis of interaction between trophoblast and uterus at implantation. *Biol Reprod*, 1975, 12(1): 41—65
- Kelekar A, Thompson C B. Bcl-2-family proteins: The role of the BH3 domain in apoptosis. *Trends Cell Biol*, 1998, 8(8): 324—330
- Minn A J, Kettlun C S, Liang H, et al. Bcl-xL regulates apoptosis by heterodimerization-dependent and -independent mechanisms. *EMBO J*, 1999, 18(3): 632—643
- Nakata T, Sobue K, Hirokawa N. Conformational change and localization of calpactin I complex involved in exocytosis as revealed by quick-freeze, deep-etch electron microscopy and immunocytochemistry. *J Cell Biol*, 1990, 110(1): 13—25
- Pigault C, Follenius-Wund A, Lux B, et al. A fluorescence spectroscopy study of the calpactin I complex and its subunits p11 and p36: Calcium-dependent conformation changes. *Biochem Biophys Acta*, 1990, 1037(1): 106—114
- Kassam G, Choi K S, Ghuman J, et al. The role of annexin II tetramer in the activation of plasminogen. *J Biol Chem*, 1998, 273(8): 4790—4799
- Hu Z Y, Liu Y X, Zou R J, et al. Expression of tissue type and

- urokinase type plasminogen activators as well as their inhibitors type 1 and type 2 in the placenta of human and rhesus monkey. *J Anat*, 1990, 194(Pt 2): 183—195
- 19 Hu Z Y, Feng Q, Gao H J, et al. Studies on localization and possible role of plasminogen activator and inhibitors in early stage of placentation. *Chin Sci Bull*, 2000, 45(12): 1297—1302
- 20 Huang X L, Pawliczak R, Cowan M J, et al. Epidermal growth factor induces p11 gene and protein expression and down-regulates calcium ionophore-induced arachidonic acid release in human epithelial cells. *J Biol Chem*, 2002, 277(41): 38431—38440
- 21 Chia C M, Winston R M, Handyside A H, et al. EGF, TGF- α and EGFR expression in human preimplantation embryos. *Development*, 1995, 121(2): 299—307
- 22 Imaik K, Maeda M, Fujiwara H, et al. Human endometrial stromal cells and decidual cells express cluster of differentiation (CD)13 antigen/aminopeptidase N and CD10 antigen/neutral endopeptidase. *Boil Repord*, 1992, 46(3): 328—334
- 23 Sakoff J A, Murdoch R N. The role of calcium in the artificially induced decidual cell reaction in pseudopregnant mice. *Biochem Mol Med*, 1996, 57(2): 81—90
- 24 Fata J E, Chaudhary V, Khokha R. Cellular turnover in the mammary gland is correlated with systemic levels of progesterone and not 17 β -estradiol during the estrous cycle. *Biol Reprod*, 2001, 65(3): 680—688
- 25 Scholz A, Truss M, Beato M. Hormone-induced recruitment of Sp1 mediates estrogen activation of the rabbit uteroglobin gene in endometrial epithelium. *J Biol Chem*, 1998, 273(8): 4360—4366
- 26 Mueller M D, Vigne J L, Minchenko A, et al. Regulation of vascular endothelial growth factor (VEGF) gene transcription by estrogen receptors alpha and beta. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2000, 97(20): 10972—10977
- 27 Yun S M, Choi K C, Kim I H, et al. Dominant expression of porcine Calbindin-D9k in the uterus during a luteal phase. *Mol Reprod Dev*, 2004, 67(3): 251—256
- 28 Profet M. Menstruation as a defense against pathogens transported by sperm. *Q Rev Biol*, 1993, 68(3): 335—386
- 29 Herz Z, Northey D, Lawyer M, et al. Acrosome reaction of bovine Spermatozoa *in vivo*: Sites and effects of stages of the estrous cycle. *Biol Reprod*, 1985, 32(5): 1163—1168

我国大陆下地壳的再循环研究取得重大进展

物质的再循环是地球动力学的主要过程之一。大陆下地壳是否能够再循环返回地幔是地球动力学和地球化学一个长期未解决的难题，这一问题对于认识大陆地壳的形成和演化以及壳幔交换作用至关重要。

在国家自然科学基金面上项目、重点项目和国家杰出青年科学基金的持续资助下，西北大学高山教授及其合作者从1992年以来先后提出了华北克拉通和秦岭—大别造山带下地壳拆沉作用的地质、地球化学和岩石物理学证据，并建立了下地壳拆沉作用的化学地球动力学模型。近年来他们通过对辽西晚侏罗世高镁中酸性火山岩的研究，发现这些火山岩不仅具有高镁-铬-镍-锶和低钪含量，还含有铬铁矿，斜方辉石斑晶，具有核部低镁与幔部高镁的反环带，含有大量2.5 Ga华北克拉通前寒武纪岩石特征的继承锆石，锶-钕同位素组成与来自华北克拉通下地壳榴辉岩包体部分熔融产生的熔体与地幔橄榄岩反应后的产物一致。上述特征排除了这些火山岩是下地壳部分熔融、含水上地幔部分熔融或俯冲洋壳部分熔融产物的可能性，揭示了它们是华北克拉通原岩为太古宙的岩石，后经相变形成的榴辉岩下地壳与岩石圈地幔一同拆沉再循环进入软流圈，随后榴辉岩部分熔融产生的熔体与地幔橄榄岩相互作用的结果。这一研究不仅为拆沉作用导致的下地壳再循环这一重要的地球动力学过程提供了更直接的新证据，而且为中国东部中生代强烈岩浆活动和壳幔交换与大规模成矿作用的动力学背景提供了新认识，为国际关注的中国东部岩石圈地幔减薄作用提供了时间制约。该项成果发表在 *Nature*(2004, 12: 892—897)杂志上。

(供稿：郭进义)