

道毛细血管和静脉表达, AQP2 在阴道上皮细胞细胞质中表达, AQP3 在阴道上皮细胞细胞膜中表达。阴道神经刺激后 AQP3 在阴道内的表达没有变化, 提示 AQP3 可能与阴道润滑及性生活无关。

总之, 水通道蛋白的发现使我们能够在分子水平认识一些妇产科疾病的发生发展的过程, 从而为临床更好治疗疾病提供新的思路和途径。

参考文献

- 1 Damiano AE. Review: water channel proteins in the human placenta and fetal membranes[J]. Placenta, 2011, 2: S 207 – 211
- 2 Verkman AS. Mammalian aquaporins: diverse physiological roles and potential clinical significance[J]. Expert Rev Mol Med, 2008, 10: e13
- 3 Mariusz T, Skowronski, Agnieszka, *et al.* Fluctuation of aquaporin 1, 5, and 9 expression in the pig oviduct during the estrous CYCLE AND early pregnancy[J]. Journal of Histochemistry & Cytochemistry, 2011, 59: 419 – 427
- 4 Echevarria M, Windhage EE, Tave SS, *et al.* Cloning and expression of AQP3, a water channel from the medullary collecting duct of rat kidney[J]. Physiology, 1994, 91: 10997 – 11001
- 5 Johnston H, Koukoulas I, Jeyaseelan K, *et al.* Ontogeny of aquaporins and 3 in ovine placenta and fetal membranes[J]. Placenta, 2000, 21: 88 – 89
- 6 Mann SE, Ricke EA, Yang BA, *et al.* Expression and localization of AQP1 and 3 in human fetal membranes[J]. AM J Obstet Gynecol, 2002, 187(4): 902 – 907
- 7 Liu H, Koukoulas I, Ross MG, *et al.* Quantitative comparison of placental expression of three aquaporin genes[J]. Placenta, 2004, 25: 475 – 478

- 8 Mobasheri A, Wray S, Marples D. Distribution of AQP2 and AQP3 water channels in human tissue microarrays[J]. J Mol Histol, 2005, 36(1–2): 1 – 14
- 9 Wang S, Amidi F, Beall M, *et al.* Aquaporin3 expression in human fetal membranes and its upregulation by cyclic adenosine monophosphate in amnion epithelial cell culture[J]. J Soc Gynecol Investing, 2006, 13(3): 181 – 185
- 10 Liu H, Wintocour FM. Aquaporins in development, a review [J]. Keptrod BioL Endocrino, 2005, 11(3): 18
- 11 Beall MH, Wang S, Yang B, *et al.* Placental and membrane aquaporin water channels; correlation with amniotic fluid volume and composition [J]. Placenta, 2007, 28(5–6): 421 – 428
- 12 朱雪琼, 蒋珊珊, 王玉环, 等. 水通道蛋白 1 和水通道蛋白 3 在羊水过少的胎盘和胎膜的表达及意义[J]. 中华围产医学杂志, 2009, 12(5): 333 – 337
- 13 朱雪琼, 蒋珊珊, 邹双微, 等. 水通道蛋白 3、9 在特发性羊水过多产妇产胎盘和胎膜中的表达变化及意义[J]. 中华妇产科学杂志, 2009, 12(12): 920 – 923
- 14 Chen Q, Peng H, Lei L, *et al.* Aquaporin 3 is a sperm water channel essential for postcopulatory sperm osmoadaptation and migration[J]. Cell Res, 2011, (16): 922 – 933
- 15 Jo JW, Jee BC, Sun CS, *et al.* Effect of maturation on the expression of aquaporin 3 in mouse oocyte[J]. Zygote, 2011, 19(1): 9 – 14
- 16 Thoroddsen A, Dahm – Kahler P, Weijdegard B, *et al.* The Water Permeability channels aquaporins are differentially expressed in granulosa and the cells of prevulatory follicle during precise stages of human ovulation[J]. J Clin Endocrinol Metab, 2011, 96(4): 1021 – 1028
(收稿: 2011 – 10 – 18)
(修回: 2011 – 10 – 27)

(上接第 4 页)

- 9 Elewa U, Sandri AM, Rizza SA, *et al.* Treatment of HIV – associated nephropathies[J]. Nephron Clin Pract, 2011, 118: c346 – 54; discussion c54
- 10 Palella FJ, Phair JP. Cardiovascular disease in HIV infection[J]. Curr Opin HIV AIDS, 2011, 6: 266 – 271
- 11 Bloomfield GS, Hogan JW, Keter A, *et al.* Hypertension and obesity as cardiovascular risk factors among HIV seropositive patients in Western Kenya[J]. PLoS One, 2011, 6: e22288
- 12 M Lee PT, Angelique TA, Hannan L, *et al.* Mortality and length of stay for HIV + Persons admitted for acute coronary syndrome[J]. <http://www.retroconference.org/AbstractSearch/default.aspx> 2011
- 13 Mondy KE, Gottdiener J, Overton ET, *et al.* High prevalence of echocardiographic abnormalities among HIV – infected persons in the era of highly active antiretroviral therapy[J]. Clin Infect Dis, 2011, 52: 378 – 386
- 14 Yao J, Yu W, Li T, *et al.* The pilot study of DXA assessment in Chinese HIV – infected men with clinical lipodystrophy[J]. J Clin Densitometry, 2011, 14: 58 – 62
- 15 Vanni T, Luz PM, Grinsztejn B, *et al.* Cervical cancer screening a-

mong HIV – infected women: an economic evaluation in a middle – income country[J]. Int J Cancer, 2011: E96 – E104

- 16 Atashili J, Smith JS, Adimora AA, *et al.* Potential impact of antiretroviral therapy and screening on cervical cancer mortality in HIV – positive women in sub – Saharan Africa: a simulation[J]. PLoS One, 2011, 6: e18527
- 17 Abdool Karim Q, Abdool Karim SS, Frohlich JA, *et al.* Effectiveness and safety of tenofovir gel, an antiretroviral microbicide, for the prevention of HIV infection in women[J]. Science, 2010, 329: 1168 – 1174
- 18 Grant RM, Lama JR, Anderson PL, *et al.* Preexposure chemoprophylaxis for HIV prevention in men who have sex with men[J]. N Engl J Med, 2010, 363: 2587 – 2599
- 19 Smith DK, Grant RM, Weidle PJ, *et al.* Interim guidance: preexposure prophylaxis for the prevention of HIV infection in men who have sex with men[J]. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2011, 60: 65 – 68
- 20 Karim SS, Kashuba AD, Werner L, *et al.* Drug concentrations after topical and oral antiretroviral preexposure prophylaxis: implications for HIV prevention in women[J]. Lancet, 2011, 378: 279 – 281
(收稿: 2012 – 03 – 15)
(修回: 2012 – 03 – 20)

水通道蛋白 3 的研究进展

陈利琼 朱雪琼

1991 年 Argre 等完成了对 AQP1 的克隆和鉴定,从而确定了细胞膜上存在转运水的特定性通道蛋白。迄今为止,已经发现了 13 种水通道蛋白,即 AQP0 ~ AQP12,称水通道蛋白家族^[1~3]。水通道蛋白(aquaporins, AQP)是特异性转运水的蛋白家族,能显著增加细胞膜水的通透性,参与水的分泌、吸收及细胞内外平衡的调节。水通道蛋白同时具有促进细胞迁移、细胞增殖、细胞凋亡的作用。水通道蛋白 3 (AQP3)是水通道蛋白家族成员之一,除对水有通透性以外,还能够通透甘油和尿素的水通道蛋白。现就水通道蛋白 3 在妇产科领域的研究动态做一综述。

一、AQP3 的概述

1. AQP3 在正常胎盘、胎膜中的表达:水通道蛋白 3 最先从小鼠的肾脏发现,在肾脏集合管的基膜表达^[4]。AQP3 的分子质量约为 29kDa,对单价离子如 Na^+ 、 K^+ 、 Cl^- 等没有通透性,但能通透水、尿素、甘油等。2000 年 Johnston 等^[5]用 RT-PCR 检测到 AQP3mRNA 在羊膜上的表达,AQP3 从羊妊娠第 60 天开始表达,到妊娠后期表达水平增加,在妊娠 100 天时表达增加 16 倍。2002 年 Mann 等^[6]在人类胎膜上未发现 AQP3 的表达。2004 年 Liu 等^[7]用 RT-PCR 发现 AQP3 在羊的胎盘滋养细胞表达,在羊妊娠 66、100、140 天时呈高表达。2005 年在人类的组织芯片研究中发现,AQP3 在人类很多组织中表达,尤其在肾脏的基膜细胞、远端结肠、空肠上皮细胞、气管和支气管上皮细胞等呈高表达^[8];AQP3 在前列腺基膜细胞,输卵管上皮细胞、子宫内膜、关节软骨细胞中呈中等表达;AQP3 在骨骼肌、心肌、生精管、羊膜上皮细胞、胎盘和卵巢等呈轻度表达。2006 年 Wang 等^[9]用 RT-PCR 和 IHC 法发现 AQP3 在胎盘合体滋养细胞、绒毛膜滋养细胞和羊膜上皮细胞上表达。上皮细

胞中 AQP3 的高表达和非上皮细胞中的表达,认为 AQP3 与人类体内的水化屏障和渗透压的动态平衡调节有关。

2. 胎盘胎膜中 AQP3 表达相关的调节因素:Wang 等^[9]应用 RT-PCR 技术研究 cAMP 对正常足月妊娠产妇的羊膜上皮细胞中 AQP3mRNA 表达的关系,发现 forskolin (腺苷酸环化酶激动剂)和 SP-cAMP(PKA 的激活剂)培养 2h 均使人羊膜上皮细胞中 AQP3mRNA 表达增加,且前者培养 10h 后仍保持上升,20h 后回落到原始水平。因此认为在人羊膜上皮细胞中第 2 信使 cAMP 可以上调羊膜上皮细胞中 AQP3mRNA 的表达。

二、水通道蛋白与羊水量的调节

正常羊水围绕胎儿,与胎儿的生长发育密切相关。羊水的来源从母亲的血浆通过胎盘,逐渐改变为胎儿尿液增加和胎儿肺液的产生。羊水的重吸收包括胎儿吞咽、胎膜的吸收和膜内途径吸收。近年来研究发现,羊水膜内吸收途径,不仅介导水的转运,而且在羊水成分调节中有重要的作用。Liu 等^[7,10]研究表明 AQP3 在羊胎盘发育过程中的表达水平在妊娠 100 天时最高,与胎儿的快速生长时期一致,提示其在母胎液体平衡交换中可能有一定作用。Wang 等^[9]用 RT-PCR 和免疫组织化学研究正常晚期妊娠孕妇胎膜上 AQP3 的表达,RT-PCR 发现 AQP3 在人类胎盘、绒毛膜、羊膜上表达,免疫组化发现 AQP3 在胎盘合体滋养细胞、绒毛膜滋养细胞和羊膜上皮细胞中表达。AQP3 的表达受 cAMP 的调控而上调,认为 AQP3 不仅通透水、甘油、尿素,其在胎膜上的表达调节,可能与羊水的动态平衡有关。Beall 等^[11]研究发现老鼠妊娠第 10 ~ 16 天时胎盘上 AQP3 表达增加,在妊娠 10 ~ 19 天时胎盘上 AQP3 的表达没有变化,随着妊娠的进展 AQP3 在羊膜上的表达没有变化,羊水的多少与胎盘上 AQP3 的表达呈负相关,认为 AQP3 主要调节母体循环通过胎盘的水流量。Wang 等^[9]在原代培养的人羊膜、绒毛膜和胎盘组织中均有 mRNA 的表达,且在胎盘中最高,在羊膜中最低,可能与维持

基金项目:温州市对外合作交流科技计划项目(H20100067);瑞安
市科技局资助项目(201002049)

作者单位:325200 温州医学院附属第三医院妇产科(陈利琼);
温州医学院附属第二医院妇产科(朱雪琼)

通讯作者:朱雪琼,电子邮箱:zjwzzxq@163.com

羊水平衡和液体交换有关。2009 年朱雪琼等^[12]采用实时荧光 PCR 方法发现 AQP3 基因在人羊膜、绒毛膜和胎盘中表达,同时免疫组织化学法表明 AQP3 主要在人羊膜上皮细胞,绒毛膜滋养细胞和胎盘滋养细胞中表达,AQP3 在羊水过少孕妇胎盘滋养细胞上的表达明显上调,其在羊膜上的表达下调,认为 AQP3 可能增加母体到胎儿的水流量。朱雪琼等^[13]同时发现 AQP3 在羊水过多孕妇羊膜上皮细胞和绒毛膜滋养细胞中的表达上调,而在胎盘滋养细胞中的表达下降,认为 AQP3 可能增加羊水的膜内吸收途径,同时减少母体循环中通过胎盘的水流量,试图维持羊水平衡。

三、AQP3 与生殖

生殖过程的许多方面涉及到液体的改变,如卵泡的发育、胚胎的发育、精子的发育成熟、精液的形成等,都与大量液体的分泌和重吸收密切相关。大量研究显示 AQP 丰富的表达于睾丸、精子、卵泡、子宫等组织。哺乳动物精子从男性生殖管道向女性生殖管道转移过程中经历一次渗透压的下降,这种低渗状态不仅能激活精子的蠕动,还可以造成精子结构和功能的变化。研究发现 AQP3 在精子的尾部表达,AQP3 缺陷的精子其蠕动功能激活正常,但增加漏出,导致细胞肿胀,最终导致精子体积调节障碍和细胞过度肿胀,阻碍精子进入输卵管,影响受孕,提示 AQP3 可能与精子体积调节和精子的运动有关^[14]。人类卵巢的排卵与血浆渗透压的改变和大量液体的扩张有关。Jo 等^[15]研究发现,AQP3 在老鼠未成熟卵母细胞及体外成熟的卵母细胞中表达,未成熟卵母细胞发育过程中 AQP3 表达增加,待成熟后 AQP3 表达下降,提示 AQP3 与未成熟的卵母细胞发育有关。Thoroddsen 等^[16]研究发现,AQP1~4 在细胞囊和颗粒细胞表达,在排卵期时 AQP3 的表达增加,提示可能与滤泡破裂有关。Meng 等用 RT-PCR 检测老鼠卵母细胞 AQP3mRNA 的表达,显示 PMSG 联合 HCG 控制性超排卵导致小鼠 M-II 卵母细胞上 AQP3 表达水平下降,可能影响了水分子和渗透性保护剂等成分在细胞内外的分布,加重了冻存对细胞超微结构的损害,从而使卵母细胞的冻融存活率降低,导致受孕率的减少。

四、AQP3 与妊娠期高血压疾病

妊娠期高血压疾病是一种全身小血管痉挛导致内皮损伤为特征性疾病,内皮损伤或功能异常导致血管通透性增加及体液及蛋白质渗漏,是妊娠期高血压疾病发生发展中的中心环节。李留霞等分别报道了

AQP1 和 AQP3 在妊娠期高血压疾病患者胎盘和胎膜上的表达,认为其与妊娠期高血压疾病病情程度有关。本研究采用免疫组化测定子痫前期和正常妊娠患者胎盘胎膜上 AQP3 的表达发现,AQP3 在子痫前期患者胎盘上的表达较正常妊娠组上调,其中重度子痫前期组胎盘上的 AQP3 的表达较轻度组升高,提示可能是胎盘上的 AQP3 表达增加,引起细胞凋亡增加,滋养细胞浅着床,导致血管重铸障碍,导致胎盘缺血缺氧,导致子痫前期的发生。

五、AQP3 与妊娠期糖尿病

妊娠期糖尿病是妊娠期间发现或发病的由不同程度糖耐量异常及糖尿病引起的不同程度的高血糖。近年研究发现其可能与胰岛素抵抗、炎症因子、细胞因子、遗传因素等有关。妊娠期糖尿病孕妇易并发羊水过多、流产、早产、胎儿生长受限、巨大儿等并发症,是否存在胎盘胎膜上水通道蛋白的异常表达,目前研究不多。刘广智等研究发现水通道蛋白 3 mRNA 在妊娠期糖尿病的孕妇胎膜上的表达水平明显高于正常孕妇组,而水通道蛋白 1 在妊娠期糖尿病组和正常孕妇两组中的表达无明显异常。

六、AQP3 与乳汁分泌

Matsuzaki 等采用 RT-PCR 和免疫组化方法对小鼠乳腺细胞的检测发现 AQP3 在乳腺分泌上皮细胞基膜和小叶导管上皮细胞表达,且在未妊娠的老鼠中未发现 AQP3 的表达,提示 AQP3 可能在乳汁的形成和分泌中起作用。

七、AQP3 与妇科肿瘤

恶性肿瘤最基本的生物学特征是癌组织的无限增殖和瘤细胞的分化异常。研究表明 AQP 与肿瘤血管生成及肿瘤的生长及扩散有关。Ji 等研究发现 AQP3 在卵巢癌细胞中表达,EGF 刺激卵巢癌细胞迁移后,发现其 AQP3 表达上调,此外发现用姜黄素治疗后,其 AQP3 表达下调,提示 AQP3 可能增强卵巢癌细胞的增殖及转移能力。李留霞等研究发现 AQP3 在交界性和恶性卵巢上皮性肿瘤组织中的表达水平高于正常卵巢组织和良性卵巢肿瘤组织,并且随着恶性卵巢上皮性肿瘤的组织学分级及临床分期的递增,AQP3 的表达水平也递增,提示 AQP3 的高表达与卵巢上皮性肿瘤的发生、发展、浸润和转移有关。

八、AQP3 与性生活

ParK 等对雌性老鼠阴道神经刺激 60s 后再处理,采用 Western blotting 和免疫组化法检测阴道上 AQP1、AQP2 和 AQP3 的表达,结果发现 AQP1 在阴