

# 子宫内膜离子通道对子宫内膜容受性的影响

边小慧 刘天楠 段子博 张可心 林晓华

**摘要** 子宫内膜容受性是自然妊娠和辅助生殖技术成功妊娠的关键因素之一。子宫内膜离子通道是调节子宫内膜接受性和胚胎植入的重要方法。子宫内膜接受性是指在一定的时间内,胚囊能够定位、黏附并穿透子宫内层,从而引起子宫内膜间质的一系列变化,即胚胎植入的能力。离子通道的异常表达可导致子宫内膜接受损伤和(或)植入失败。进一步研究探讨子宫内膜离子通道对子宫内膜容受性的影响,可以更好地了解胚胎植入的复杂过程,并为诊断和治疗植入失败提供新的目标。本文就离子通道对子宫内膜容受性的影响进行综述。

**关键词** 离子通道 子宫内膜容受性 胚胎着床 子宫内膜

**中图分类号** R711

**文献标识码** A

**DOI** 10.11969/j.issn.1673-548X.2021.03.004

离子通道是生物膜上的一个蛋白质孔,它们是跨膜蛋白,可以使离子流过细胞或细胞膜。它们允许离子通过,然后诱导膜电位、离子浓度和PH的变化,影响细胞转导中的第二信使信号。在调节上皮离子转运、液体运输、信号转导等生理过程中发挥重要作用。

子宫内膜细胞中发现了一些离子通道的表达。在植入过程中参与调节子宫腔液的分泌以及胚胎与子宫内膜之间的“对话”<sup>[1]</sup>。目前,子宫内膜或子宫内膜细胞中有14多种离子通道,包括囊性纤维化跨膜电导调节剂(CFTR),上皮钠离子通道(ENaC)和各种钙、钾离子通道。各种离子通道在子宫内膜上皮和基质层被认为与子宫内膜接受和胚胎植入密切相关<sup>[2]</sup>。其相关机制可能是,它们参与子宫腔液量的调节和蜕膜化,并表达与植入有关的基因<sup>[3]</sup>。另外,有研究报道,离子通道的不正常表达会破坏子宫内膜的接受能力,这与植入失败有关<sup>[1]</sup>。

## 一、囊性纤维化跨膜电导调节因子(CFTR)

囊性纤维化跨膜转导调节器是一种cAMP激活的Cl<sup>-</sup>通道,CFTR介导Cl<sup>-</sup>的流出并将水驱入内腔,这对于分泌上皮液至关重要。它具有调节子宫内膜上皮细胞(EECs)凋亡活性的作用,并与上皮钠离子通道(ENaC)相互作用,这被认为是调节子宫液吸收和分泌的主要机制。虽然已知EECs凋亡发生在蜕膜化植入之前,但过度凋亡可能是有害的,并与妊娠

失败有关。

在植入过程中,CFTR的N调节导致最大限度的液体吸收和最小的液体分泌,导致子宫液减少。植入期间,由于细菌感染或激素紊乱,CFTR异常上调导致渗出物增多或EECs凋亡增加,从而导致植入失败。胚胎着床早期,子宫CFTR水平下降。CFTR的下调导致液体分泌减少和最大吸收,从而减少着床所需的子宫液量并抑制ENaC介导的子宫内膜吸收,帮助胚胎植入。总之,为了确保成功,必须在植入过程中降低CFTR。

## 二、上皮钠离子通道

上皮钠离子通道ENaC也称氨基酰敏感性钠通道(ASNC)或钠通道非神经元(SCNN1),由a、b和g亚基(a-ENaC、b-ENaC和g-ENaC)组成。ENaC在上皮液体吸收中起着重要作用,尤其是在肺和肾脏中。在子宫内膜中,可以看到氨基酰敏感的钠吸收功能。免疫组织学研究表明,a-ENaC在人子宫内膜上皮细胞壁膜中表达。通过鉴定子宫内膜Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATP酶活性,通常认为,就像在肺和肾脏中一样,子宫腔Na<sup>+</sup>被EECs通过顶部的ENaC吸收,然后被基底外侧Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATP酶吸收。酶被运输到血液中。这会导致整个子宫内膜上皮的Na<sup>+</sup>梯度,从而提供驱动力将水从子宫腔吸收到血液中。

1. ENaC与蜕膜化:蜕膜化是卵巢激素引起的。子宫重构/分化是胚胎着床的必要条件。子宫内膜是一种高度再生的组织,在为胚胎植入做准备的增殖、分化、分解和修复的重复周期中经历了广泛的重塑。子宫内膜间质由一组额外的子宫内膜细胞组成,这些细胞将上皮细胞群与子宫肌层分开,其厚度在生殖激

基金项目:国家自然科学基金资助项目(81403428);河北省科技计划项目(152777156);河北省重点研发计划项目(20377738D)

作者单位:050000 石家庄,河北中医学院第一附属医院

通讯作者:林晓华,副主任医师,博士生导师,电子信箱:linxiaohua1999@sina.com

素、雌激素和孕酮的影响下发生变化。在排卵前和卵泡期的月经周期中,雌激素可引起子宫内膜增生和增厚。排卵后,黄体雌激素刺激子宫内膜孕酮分化。当子宫内膜准备好接受合格胚胎时,它们对高孕酮水平的反应称为蜕膜化。

子宫内膜间质细胞(ESCs)的增殖分化为分泌生长因子的大而圆的蜕膜细胞,即所谓的蜕膜化,对于成功的植入和妊娠是必需的。蜕膜异常可导致早产和胎儿死亡<sup>[4]</sup>。蜕膜化是由子宫内膜活检等宫内机械刺激引起的,受激素调节,因为对于人类来说,蜕膜化出现在正常月经周期的黄体期<sup>[5]</sup>。此外,蜕膜化也受到胚泡的影响,胚泡启动蜕膜的形成。当子宫内膜上皮被破坏时,蜕膜被排除在外。在正常着床初期,囊胚附着在子宫内膜上皮上,促进蜕膜中物理信号的形成。此外,侵入性囊胚释放出不同类型的卵子,这是成功着床和蜕膜形成所必需的。同时,一些上皮离子通道对机械力敏感或被蛋白酶介导的切割激活,这表明子宫内膜上皮中的离子通道对囊胚来源的因子做出反应,因此在调节蜕膜形成中发挥作用。

ENaC在将信号从植入的胚胎转化为下游细胞反应,从而导致基质蜕膜化中起关键作用。在胚胎植入过程中可见ENaC的高表达水平,其在子宫液体吸收和蜕膜信号转导中的作用表明,胚胎植入需要ENaC。

ENaC是调节子宫腔液(ULF)分泌和吸收的主要调节剂,子宫腔液体对于人体植入具有重要作用,植入期间清除URF会导致子宫闭合,从而促进胚胎和子宫内膜上皮之间的物理相互作用,这是人类植入所必需的,因为它可以使胚胎与腔上皮建立并保持接触。

简言之,ENaC参与子宫液的吸收,调节子宫内膜容受性,促进蜕膜形成,促进胚胎着床。

### 三、钙离子通道

长期以来,细胞内钙离子( $\text{Ca}^{2+}$ )对于植入是必需的。通过 $\text{Ca}^{2+}$ 通道流入的 $\text{Ca}^{2+}$ 基本上有助于 $\text{Ca}^{2+}$ 的动员。 $\text{Ca}^{2+}$ 参与了与植入相关的各种过程,包括调节胚泡-子宫内膜黏附、肝素结合EGF样生长因子(HB-EGF)信号、上皮紧密连接、蛋白酶活性、上皮运输和子宫内膜。此外,有报道钙结合蛋白CABP-9K、CABP-28K和S100P可调节子宫内膜容受性<sup>[6]</sup>。钙通道参与蜕膜形成,可能有助于胚胎的关键功能<sup>[7]</sup>。钙是包括受精、蜕膜化和着床在内的各种重要事件的关键因素。子宫内膜上皮细胞是与

移植胚胎接触的第一个细胞,对子宫内膜容受性起重要作用。下层基质将其蜕膜化并促进母胎界面,从子宫腔进入蜕膜区的 $\text{Ca}^{2+}$ 通量明显大于非蜕膜区,因此, $\text{Ca}^{2+}$ 通道参与蜕膜化。

$\text{Ca}^{2+}$ 是生物体必不可少的重要阳离子,在许多细胞过程中(包括生殖)中起着第2信使的作用。色氨酸通道被认为是重要的细胞感受器,它们在子宫内膜间质细胞中的功能表达使其成为蜕膜化和胚胎植入过程中介导细胞间信号转导的良好候选者。 $\text{Ca}^{2+}$ 参与多种细胞信号转导途径和细胞黏附的调节,是胚胎着床过程中子宫内膜上皮细胞转化和基质细胞的蜕膜化所必需的。

1. VDCC离子通道:VDCC离子通道是由去极化膜电压激活的一组 $\text{Ca}^{2+}$ 通道,根据其激活和机制可分为不同类型。L型VDCC介导相对持续的 $\text{Ca}^{2+}$ 内流,并在子宫内膜上皮中具有功能活性。ENaC激活的L型VDCC引起膜去极化,ENaC可激活CREB和Cox-2,VDCC诱导 $\text{Ca}^{2+}$ 内流导致EECS中CREB磷酸化、Cox-2表达上调和 $\text{PGE}_2$ 释放,导致共培养基质细胞蜕膜化<sup>[8]</sup>。因此,L型VDCC是ENaC参与蜕膜基质形成的信号通路的关键,参与蜕膜化和着床。

2. TRP离子通道:TRP离子通道是非电压依赖性 $\text{Ca}^{2+}$ 渗透性阳离子通道的一个超家族,据报道在子宫内膜也有表达<sup>[9]</sup>。该超家族中的TRP规范(TRPC)家族被认为是细胞内 $\text{Ca}^{2+}$ 储存耗尽引起的 $\text{Ca}^{2+}$ 内流的分子实体,即所谓的“储存操作的 $\text{Ca}^{2+}$ 内流”(SOC)。E<sub>2</sub>诱导的瞬时 $\text{Ca}^{2+}$ 影响细胞内 $\text{Ca}^{2+}$ 储存的减少,并显著增加细胞内 $\text{Ca}^{2+}$ 储存的减少,这与色氨酸通道参与子宫内膜自分泌细胞的调节有关<sup>[10]</sup>。

3. 大电导钙激活钾通道:大电导钙激活钾通道(BKCa)可通过改变子宫内膜WOI因子影响胚胎着床,其机制包括膜电位调节、细胞内 $\text{Ca}^{2+}$ 稳态和子宫内膜细胞NF- $\kappa$ B活化。BKCa的激活引起膜超极化,增强了 $\text{Ca}^{2+}$ 内流的驱动力,使细胞内 $\text{Ca}^{2+}$ 升高,从而激活了细胞内 $\text{Ca}^{2+}$ 依赖过程<sup>[11]</sup>。当IbTX阻断BKCa或下调BKCa时,ATP或E<sub>2</sub>诱导的细胞内游离 $\text{Ca}^{2+}$ 瞬变明显减少。另一方面,子宫内膜细胞膜电位的降低可改变某些膜电位依赖的过程,类似于某些神经元的释放递质<sup>[12]</sup>。

在人类EEC中发现了BKCa,与月经周期的增殖期比较,分泌中期的表达水平更高<sup>[13]</sup>。值得注意的是,从在分泌中期接受体外受精(IVF)的女性收集的子宫内膜样本可见,与成功妊娠的妇女比较,失败妊

娠的女性的 BKCa 酶蛋白水平较低。总之, BKCa 在激活膜中超极化并且在子宫内膜细胞中表达。综上所述, 细胞内  $Ca^{2+}$  在植入过程中起重要作用。它参与胚胎着床和调节子宫内膜容受性。

#### 四、钾离子通道

子宫内膜上皮细胞存在钾离子 ( $K^+$ ) 通道, 且  $K^+$  通道参与子宫电解质的转运。 $K^+$  通道通过调节 EECS 中的膜电位和 VDCC 导致蜕膜化。蜕膜化始于 ESCs 的增殖。 $K^+$  通道调节胚胎着床前或着床期间子宫内膜上皮细胞和间质细胞的凋亡过程。此外, 在老鼠、大鼠和仓鼠中, 植入胚胎周围的腔上皮细胞在植入前或植入期间也发生凋亡<sup>[14]</sup>。细胞增殖和凋亡之间的平衡是胚胎着床成功的关键, 因为凋亡水平的增加与人类妊娠失败有关。

$K^+$  离子通道在决定细胞膜电位方面起关键作用, 它可以直接介导钙离子信号的转导, 改变膜电位, 并影响细胞增殖和分化。许多细胞表达钙离子激活钾通道 (KCa), 其重要功能是改变钾离子的跨膜转运, 并最终改变膜电位。此外上皮  $K^+$  通道与其他上皮离子转运蛋白/通道协同工作, 并在气道和肾脏的上皮液转运中起重要作用, 调节胚胎植入前或植入过程中的凋亡过程<sup>[15]</sup>。

在胚胎植入前期, cAMP 激活的氯离子通道和上皮钠离子通道之间相互作用,  $Na^+$  吸收和  $Cl^-$  分泌取决于基底侧  $K^+$  通道的活性。子宫腔液的动态减少使子宫腔隙减小, 有助于胚胎紧密附着在内膜上皮<sup>[16]</sup>。胚胎植入是一个侵入性的渐进过程,  $K^+$  通道参与胚胎着床过程。总之,  $K^+$  通道参与胚胎植入过程中细胞增殖、凋亡和细胞膜电位的调节。

#### 五、水通道蛋白 3

水通道蛋白 3 (AQP3) 受雌激素 ( $E_2$ ) 和孕激素 ( $P_4$ ) 调节, 诱导子宫内膜上皮细胞上皮-间充转化 (EMT)。雌孕激素调节子宫内膜容受性。AQP3 调控 EMT 相关因子的表达, 影响肌动蛋白细胞骨架重组, 促进细胞迁移和侵袭。

人类中子宫内膜上皮细胞 (EECS) 的分化是通过改变卵巢类固醇水平来调节整个月经周期。在月经周期中, 子宫内膜首先进入增殖期, 然后进入分泌期, AQP3 在子宫内膜分泌中后期的表达明显高于其他时期。在这个阶段, 子宫内膜开始接受胚胎。在胚胎发育过程中, 为了给胚胎穿透创造空间, 胚胎内皮细胞需要凋亡并迁出植入部位。在胚胎侵袭过程中,

EEC 的运动可以重建子宫内膜上皮切片。然后胚胎被上皮细胞覆盖, EEC 屏障得以恢复。EEC 运动的上调是由卵巢类固醇激素和植入介导的上皮-间充质转化 (EMT) 诱导的。此外, 宫内环能释放铜离子, 影响子宫内膜接受性。铜离子可抑制 AQP3 的功能, 提示 IUR 可能通过下调 AQP3 的表达而影响 EEC 的运动。

在 RL95-2 (高接受性) 细胞中 AQP3 的表达高于 HEC-1A (低接受性) 细胞, 而 HEC-1A 通常用于研究子宫内膜容受性<sup>[17]</sup>。 $E_2$  和  $P_4$  上调 RL95-2 细胞和 HEC-1A 细胞 AQP3 的表达。总之, AQP3 在子宫内膜容受性中发挥重要作用, 可作为体外种植床窗的标志物, 其异常导致反复植入失败和其他子宫内膜接受缺陷。

#### 六、血清糖皮质激素调节激酶 (SGK1)

SGK1 作为一种广泛表达且高度保守的丝氨酸-苏氨酸激酶, 已成为许多生理过程的汇聚节点, 是胚胎植入的基础。SGK1 被认为是不孕不育  $Na^+$  通道的调节因子, 其属于 cAMP 依赖性蛋白激酶, 在整个生殖轴和妊娠维持上发挥关键作用<sup>[18]</sup>。它通过调节 ENaC 的正确表达和活性, 调节植入囊胚和母体子宫内膜之间的初始相互作用, 包括平衡腔液, 转换胎母信号, 调节着床相关基因的表达以及促进蜕膜基质细胞的分化和存活。SGK1 参与胚胎植入, 植入的起始是囊胚附着于子宫内膜上皮。接近囊胚的获得主要是由卵巢雌激素和孕酮 ( $P_4$ ) 介导的, 这两种激素对于所有哺乳动物的妊娠开始和早期生存都是必需的<sup>[19]</sup>。

SGK1 有助于植入前宫内液体 (ULF) 的立即再吸收, 并有助于固定着床所必需的囊胚, SGK1 可增加人气道上皮细胞中 CFTR 的丰度<sup>[20]</sup>。因此, SGK1 活性的降低会下调 CFTR, 有助于降低围着床期 ULF 分泌和着床所需的最大 UF 吸收。SGK1 参与多种细胞  $Na^+/K^+$ -ATP 酶的活性, 宫腔上皮内 SGK1 的短暂降低通过平衡 CFTR、ENaC 和  $Na^+/K^+$ -ATP 酶的活性促进胚泡附着, 从而在子宫内膜接受性窗口达到适当的液体吸收和宫腔关闭。一些实验表明在早期流产的妇女的子宫内膜上皮和蜕膜中, CFTR 低表达, ENaC 的高表达<sup>[21]</sup>。因此, CFTR 和 ENaC 在子宫中的共表达对胚胎植入具有重要意义。简而言之, SGK1 在生殖事件中起重要作用。

#### 七、展 望

综上所述, 子宫内膜容受性与多种离子通道相互

影响,且多种离子通道相互作用。近年来,在子宫内膜中发现了许多离子通道,虽然这些离子通道在子宫内膜中的功能作用还远未被了解,但其中一些离子通道在胚胎着床过程中扮演关键角色。 $Ca^{2+}$ 通道受到来自于胚胎植入的卵巢激素或因子的严格调控,在调控囊胚-囊黏附到子宫内膜中发挥作用。通过CFTR和ENaC在着床过程中的差异表达和定位,以及 $K^+$ 通道和其他转运体,使子宫腔液减少,在着床前获得最大液体吸收,从而在着床前将胚胎固定在原位。

AQP3作为子宫内膜接受标志物,与其他离子通道之间相互作用,负责子宫腔水分子的双向转运,调节着床期间子宫腔液量,并在着床窗口期高表达,对胚胎着床起正向调控作用,促进子宫锁的形成,通过影响子宫内膜细胞的侵袭和迁移促进胚胎着床的顺利进行。SGK1在受体窗口期间的下调促进了胚胎着床,两种相关的丝氨酸/苏氨酸激酶和SGK1的平衡活性至关重要地控制着植入过程,其可以用于生殖医学,由于SGK1磷酸化增加,ENaC激活,可以用于避孕目的。

随着科技进步和研究深入,将进一步发现离子通道对子宫内膜容受性的作用和其在整个着床过程中的作用,更好地指导临床实践,为一些疾病的发病机制提供见解,为植入失败的诊断和治疗提供新的目标,探索一些离子通道作为诊断和治疗不孕不育或相关疾病的目标的潜力以及新型避孕药的应用。

参考文献

- 1 吴开林, 谢青贞. 跨膜蛋白16A在人正常月经周期子宫内膜表达的初步研究[J]. 武汉大学学报: 医学版, 2018, 39(1): 124-131
- 2 De CK, Held K, Van BR, et al. Functional expression of transient receptor potential channels in human endometrial stromal cells during the luteal phase of the menstrual cycle[J]. Hum Reprod, 2015, 30(6): 1421-1436
- 3 Ruan YC, Chen H, Chan HC. Ion channels in the endometrium: regulation of endometrial receptivity and embryo implantation [J]. Hum Reprod Update, 2014, 20(4): 517-529
- 4 Balse E, Steele DF, Abriel H, et al. Dynamic of ion channel expression at the plasma membrane of cardiomyocytes[J]. Physiol Rev, 2012, 92(3): 1317-1358
- 5 Almog B, Shalom PE, Dufort D, et al. Promoting implantation by local injury to the endometrium [J]. Fertil Steril, 2010, 94(6): 2026-2029
- 6 Kien C, Luu, Gui YN, et al. Endometrial calbindins are critical for

- embryo implantation: evidence from in vivo use of morpholino antisense oligonucleotides[J]. PNAS, 2004, 101(21): 8028-8033
- 7 Mellstrom B, Savignac M, Gomez VR, et al.  $Ca^{2+}$  operated transcriptional networks: molecular mechanisms and in vivo models[J]. Physiol Rev, 2008, 88(2): 421-449
- 8 Ruan YC, Guo JH, Liu XM, et al. Activation of the epithelial  $Na^+$  channel triggers prostaglandin E2 release and production required for embryo implantation[J]. Nat Med, 2012, 18(7): 1112-1117
- 9 Dörr J, Fecher TC. TRP channels in female reproductive organs and placenta[J]. Adv Exp Med Biol, 2011, 704(47): 909-928
- 10 Perret S, Dockery P, Harvey BJ.  $17\beta$ -oestradiol stimulates capacitative  $Ca^{2+}$  entry in human endometrial cells[J]. Mol Cell Endocrinol, 2001, 176(1-2): 77-84
- 11 Venglovecz V, Hegyi P, Rakonczay JZ, et al. Pathophysiological relevance of apical large-conductance  $Ca^{2+}$  activated potassium channels in pancreatic duct epithelial cells [J]. Gut, 2011, 60(3): 361-369
- 12 Wang ZW, Saifee O, Nonet ML, et al. SLO-1 potassium channels control quantal content of neurotransmitter release at the C. elegans neuromuscular junction[J]. Neuron, 2001, 32(5): 867-881
- 13 Zhang RJ, Zou LB, Zhang D, et al. Functional expression of large-conductance calcium-activated potassium channels in human endometrium: a novel mechanism involved in endometrial receptivity and embryo implantation [J]. Clin Endocrinol Metab, 2012, 97(2): 543-553
- 14 Zhang Q, Paria BC. Importance of uterine cell death, renewal, and their hormonal regulation in hamsters that show progesterone-dependent implantation[J]. Endocrinology, 2006, 147(5): 2215-2227
- 15 Holtzclaw JD, Grimm PR, Sansom SC. Role of BK channels in hypertension and potassium secretion [J]. Curr Opin Nephrol Hyperten, 2011, 20(5): 512-517
- 16 徐潇雨, 王树玉, 贾婵维. 子宫内膜容受性相关影响因素研究进展[J]. 中国优生与遗传杂志, 2018, 26(12): 123-124, 54
- 17 Cui D, Sui L, Han X, et al. Aquaporin-3 mediates ovarian steroid hormone-induced motility of endometrial epithelial cells[J]. Hum Reprod, 2018, 33(11): 2060-2073
- 18 Geraghty AC, Kaufers D. Glucocorticoid regulation of reproduction [J]. Adv Exp Med Biol, 2015, 872(11): 253-278
- 19 Lin XH, Liu ME, Xu HY, et al. Leptin down-regulates  $\gamma$ -ENaC expression: a novel mechanism involved in low endometrial receptivity [J]. Fertil Steril, 2015, 103(1): 228-235
- 20 Young SL. Oestrogen and progesterone action on endometrium: a translational approach to understanding endometrial receptivity [J]. Reprod Bio Med Online, 2013, 27(5): 497-505
- 21 Lou Y, Hu M, Mao L, et al. Involvement of serum glucocorticoid-regulated kinase 1 in reproductive success[J]. FASEB J, 2017, 31(2): 447-456

(收稿日期: 2020-09-01)

(修回日期: 2020-09-09)