

[文章编号] 1000-2200(2006)06-0612-02

· 临床医学 ·

# 子宫平滑肌和胎膜内皮素受体-1表达与分娩发动的关系

张 燕<sup>1</sup>, 王豫黔<sup>2</sup>

[摘要]目的: 探讨子宫平滑肌和胎膜内皮素受体-1(ETaR)表达水平与分娩发动的关系。方法: 分别于术中取正常晚孕临产组和未临产组(各30例)孕子宫平滑肌及胎膜, 采用免疫组化SABC法测定子宫平滑肌和胎膜ETaR的表达, 并通过计算机图像分析系统进行定量分析。结果: 正常妊娠临产前后子宫平滑肌细胞胞膜、胞质均有ETaR表达, 且临产后其表达范围及强度均较临产前增强, 差异均有统计学意义( $P < 0.01$ ); 胎膜组织中ETaR主要定位于合体滋养细胞和中间滋养细胞, ETaR表达强度在临产前后没有明显变化( $P > 0.05$ ), 但临产后其阳性细胞率较临产前增强( $P < 0.01$ )。结论: 分娩发动前、后子宫平滑肌及胎膜组织中ETaR表达水平升高, 并与分娩发动有密切关系, 是诱发子宫收缩的重要因素。

[关键词] 分娩发动; 受体; 内皮素; 子宫平滑肌; 胎膜

[中国图书资料分类号] R 714.3 [文献标识码] A

## Correlation between endothelin-1 receptor expression in myometrium and fetal membrane and labor onset

ZHANG Yan<sup>1</sup>, WANG Yurqian<sup>2</sup>

(1. Department of Obstetrics and Gynecology Affiliated Hospital of Bengbu Medical College Bengbu 233004

2. Department of Obstetrics and Gynecology, Affiliated Hospital of Zunyi Medical College Zunyi 563003 China)

[Abstract] **Objective** To investigate the changes of endothelin-1 receptor(ETaR) expression in human myometrium as well as fetal membranes during the course of labor and its relationship to the labor onset. **Methods** Immunohistochemical SABC method and computer quantitative image analysis were employed to determine the levels of ETaR in human myometrium and fetal membrane before and during the labor. **Results** Although the ETaR was expressed in human myometrium either before or during the parturition, the positive rate and level of ETaR were significantly higher after the onset of labor ( $P < 0.01$ ). In fetal membranes the ETaR was mainly distributed in syncytial trophoblasts and intermediate trophoblasts. The positive rate of ETaR was increased significantly after the onset of labor ( $P < 0.01$ ), whereas there was no significant difference in the level of ETaR ( $P > 0.05$ ). **Conclusions** The Up-regulation of ETaR expression in myometrium and fetal membrane during the course of labor suggests that ET-1 may be important in the initiation of human parturition.

[Key words] labor onset; receptors; endothelin; uterus smooth muscle; fetal membranes

妊娠及分娩期间对子宫平滑肌的调控是诱导和维持分娩的重要因素。近年来, 大量实验发现内皮素(ET-1)可刺激体外子宫平滑肌收缩及增加胎膜等组织合成前列腺素类物质, 提示在分娩发动中发挥重要作用。ET-1必须与靶细胞表面的内皮素受体A(ETaR)结合才能发挥作用。本研究应用免疫组化法检测正常足月妊娠妇女的子宫平滑肌及胎膜标本中ETaR的表达水平, 以探讨ETaR表达与分娩发动的关系。

### 1 资料与方法

1.1 一般资料 收集2002年1月~2003年2月遵义医学院附属医院行剖宫产手术的产妇60例, 其临产状态按照以下标准区分: (1)未临产组( $n=30$ )。

孕妇无阵痛, 胎儿监护仪显示无宫缩, 肛查宫口未开。(2)临产组( $n=30$ )。自然临产, 胎儿监护仪显示有规律宫缩, 肛查或阴道检查宫口扩张 $\geq 3$  cm。两组产妇均无妊娠期高血压疾病、多胎妊娠以及内外科合并症, 均采用连续硬膜外麻醉, 术前均未使用平滑肌松弛药或前列腺素衍生物, 两组产妇年龄、产次、孕龄和新生儿出生体重比较差异均无统计学意义( $P > 0.05$ )。

1.2 组织取材 剖宫产时, 胎盘娩出前, 宫体及静脉未用宫缩剂时, 无菌切取子宫下段横切口上方中段一小块子宫平滑肌组织约 $1\text{ cm} \times 1\text{ cm} \times 0.2\text{ cm}$ ; 胎盘娩出后, 无菌切取胎膜 $1\text{ cm} \times 1\text{ cm}$ , 两份标本用生理盐水冲洗净表面血液, 立即置入中性福尔马林缓冲液固定。

1.3 方法 将子宫平滑肌及胎膜组织常规固定、包埋制备组织蜡块, 切片厚度 $4 \sim 5\ \mu\text{m}$ 。行免疫组化SABC法检测, DAB显色, 苏木精轻度复染。兔抗人ETaR单克隆抗体(工作浓度为 $1:50$ )及ABC试剂

[收稿日期] 2005-08-24

[作者单位] 1. 蚌埠医学院附属医院 妇产科, 安徽 蚌埠 233004

2. 遵义医学院附属医院 妇产科, 贵州 遵义 563003

[作者简介] 张 燕(1977-), 女, 硕士, 住院医师。

盒均购自天津博士德生物制品有限公司。主要步骤严格按试剂说明书进行。以磷酸盐缓冲液代替一抗作为阴性对照,已知阳性强度的组织片做阳性对照。

1.4 结果判定 光镜下细胞膜、细胞质内有棕黄色颗粒为阳性。采用 154000 计算机图像分析仪对子宫平滑肌及胎膜组织 ET<sub>a</sub>R 的表达予以定量分析,每张片随机选择 10 个视野,测定其阳性细胞率(阳性细胞总面积/总扫描面积)及吸光度 A 值,分别代表阳性反应的表达范围和强度。

1.5 统计学方法 采用 *t* 检验。

## 2 结果

2.1 光镜下检测 ET<sub>a</sub>R 在子宫平滑肌组织及胎膜组织上的表达 ET<sub>a</sub>R 阳性颗粒主要定位于子宫平滑肌细胞和胎膜组织中合体滋养细胞、中间滋养细胞的胞质和胞膜上,而且无论是子宫平滑肌还是胎膜,临产后阳性颗粒数量及着色程度明显较临产前增强(见图 1~4)。

2.2 临产前子宫平滑肌及胎膜组织上 ET<sub>a</sub>R 表达的图像分析 结果表明,临产后子宫平滑肌 ET<sub>a</sub>R 表达强度及表达范围均明显高于临产前 ( $P < 0.01$ )。胎膜组织中 ET<sub>a</sub>R 表达强度虽无明显变化,但其表达范围在临产后明显增强 ( $P < 0.01$ ) (见表 1)。

表 1 临产前后子宫平滑肌、胎膜 ET<sub>a</sub>R 表达范围及强度的比较 ( $n_i = 30 \bar{x} \pm s$ )

分组	子宫平滑肌		胎膜组织	
	阳性细胞率 (%)	吸光度 (A)	阳性细胞率 (%)	吸光度 (A)
临产组	63.14 ± 10.71	0.32 ± 0.08	63.57 ± 9.80	0.32 ± 0.10
未临产组	32.19 ± 6.30	0.19 ± 0.06	31.52 ± 4.50	0.30 ± 0.06
<i>t</i>	13.64	7.12	16.28	0.94
<i>P</i>	< 0.01	< 0.01	< 0.01	> 0.05

## 3 讨论

3.1 ET<sub>a</sub>R 的生物学特性 ET<sub>a</sub>R 又称血管内皮型内皮素受体,其分子量介于 45 000 ~ 50 000 为鸟苷酸结合蛋白 (G 蛋白) 连接的跨膜受体,主要由膜相区 7 条疏水性氨基酸残基、细胞外相对较长的 N-末端信号序列以及胞质内含有许多丝氨酸/苏氨酸残基的 C-端构成。ET<sub>a</sub>R 与其配体 ET-1 结合后活化,可以刺激磷脂酶 C, 形成 1-4-5 磷酸肌醇, 1-4-5 磷酸肌醇可引起细胞内 Ca<sup>2+</sup> 增多, 而诱发平滑肌细胞收缩<sup>[1]</sup>。

3.2 ET<sub>a</sub>R 在子宫平滑肌和胎膜组织的表达 研

究表明,在人足月妊娠的子宫平滑肌和胎膜组织中均有 ET<sub>a</sub>R 的表达,并且不论子宫平滑肌还是胎膜组织,分娩发动后较分娩发动前表达明显升高。在妊娠末期,人母血和羊水中 ET-1 水平处于高值<sup>[2]</sup>, 这在分娩过程中 ET<sub>a</sub>R 表达增高的子宫平滑肌和胎膜组织提供了足够的多肽。在子宫平滑肌组织,分娩发动过程中表达增高的 ET<sub>a</sub>R 可能为母血中高浓度的 ET-1 发挥作用提供了一定的物质基础,在体外实验中 ET-1 可以增加子宫平滑肌基础张力,并快速发动其节律收缩<sup>[3]</sup>。ET-1 和 ET<sub>a</sub>R 结合后可提高子宫平滑肌细胞质内 Ca<sup>2+</sup> 和肌球蛋白磷酸化水平,诱发子宫收缩,从而可能使 ET-1 在分娩发动过程中起到活化和维持子宫平滑肌收缩的作用。

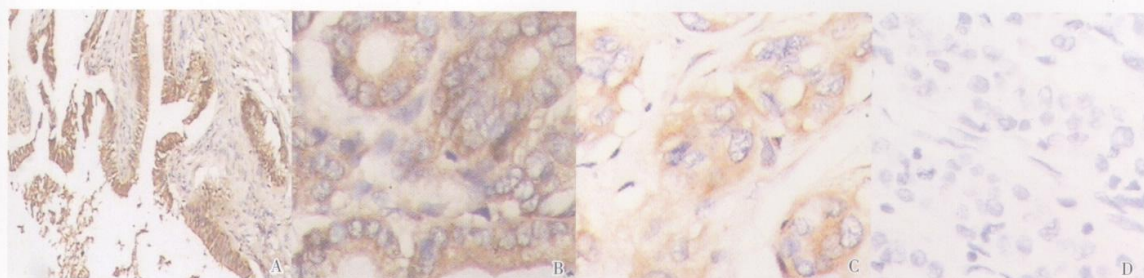
ET-1 可以刺激体外培养的羊膜细胞、蜕膜细胞前列腺素合成增加,使绒毛膜合成前列腺素前体物质花生四烯酸增加<sup>[4]</sup>,从而前列腺素 (PGs) 也增加。根据本实验结果,我们分析临产后胎膜组织 ET<sub>a</sub>R 升高,而羊水中高水平的 ET-1<sup>[2]</sup>, ET-1 与 ET<sub>a</sub>R 结合后的生物学效应可能是刺激羊膜中前列腺素物质的生成,这样,局部产生前列腺素增多。已证实 PGs 是子宫收缩非常有力的刺激因素<sup>[5]</sup>。妊娠晚期及分娩时,羊水中积累了来自胎膜等组织高水平的 PGs。羊水中 PGs 可通过胎膜组织转运到子宫平滑肌<sup>[6]</sup>,也可直接弥散至邻近肌层,子宫局部大量的 PGs 积累,诱发子宫收缩。

(本文图 1~4 见封三)

### [ 参 考 文 献 ]

- [1] Eude I, Paris B, Cabrol D, *et al*. Selective protein kinase C isoforms are involved in endothelin 1-induced human uterine contraction at the end of pregnancy [J]. *Biol Reprod* 2000; 63(5): 1567-1573.
- [2] Usuki S, Saiboh T, Sawamura T, *et al*. Increased maternal plasma concentration of endothelin 1 during labor pain or on delivery and the existence of a large amount of endothelin 1 in amniotic fluid [J]. *Gynecol Endocrinol* 1990; 4(2): 85-97.
- [3] Hehy V, Gemain G, Fournier T, *et al*. Endothelin ETA receptors mediate human uterine smooth muscle contraction [J]. *Eur J Pharmacol* 1995; 285(1): 89-94.
- [4] Cameron HE, Davenport AB, Brown MJ, *et al*. Endothelin 1 stimulates prostaglandin F<sub>2α</sub> release from human endometrium [J]. *Leukot Essent Fatty Acids* 1991; 42(3): 155-157.
- [5] Bennett PR, Chamberlain GV, Patel L, *et al*. Mechanisms of parturition: The transfer of prostaglandin E<sub>2</sub> and 5-hydroxyeicosatetraenoic acid across fetal membranes [J]. *Am J Obstet Gynecol* 1990; 162(3): 683-687.
- [6] Okita J, Macdonald PG, Johnston M, *et al*. Initiation of human parturition [J]. *Am J Obstet Gynecol* 1982; 142(4): 432-435.

脆性组氨酸三联体基因在胆囊癌的表达(正文见 579 页)



A 慢性胆囊炎, FHT 强阳性表达  $\times 100$  B 胆囊腺瘤, FHT 强阳性表达  $\times 400$   
C 胆囊腺癌 II 级, FHT 阳性表达  $\times 400$  D 胆囊腺癌 III 级, FHT 阴性表达  $\times 400$

图 1 FHT 在胆囊良恶性病变组织中的表达

盐酸丁咯地尔对 SD 大鼠坐骨神经损伤后神经元的保护作用(正文见 582 页)

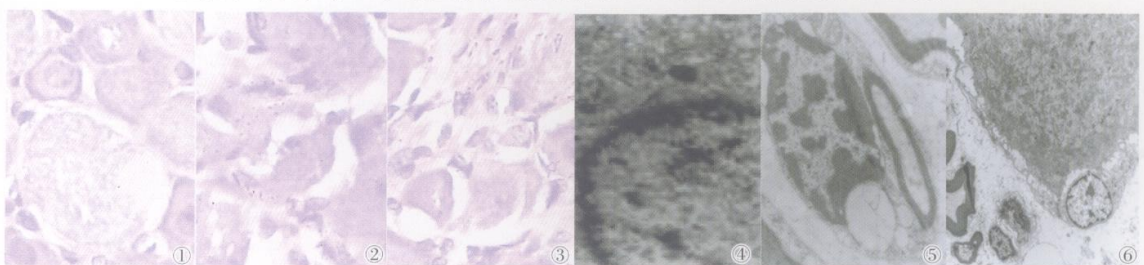


图 1 正常组 光镜下见大小二类神经元细胞, 胞膜、核膜完整, 核仁界清, 染色质分布均匀, 细胞质密度均匀, 虎斑清晰, 间质中无明显胶质增生  $\times 400$   
图 2 模型组 光镜下见大量坏死神经元细胞, 核仁深染呈固缩状, 染色质分布不均, 细胞质中大量空泡  $\times 400$   
图 3 盐酸丁咯地尔组 光镜下见神经元虎斑清晰, 染色质分布均匀, 细胞膜、核膜完整, 核仁界清  $\times 400$   
图 4 正常组 电镜下见胞膜、核膜完整, 染色质、细胞器分布均匀, 粗面内质网无肿胀  $\times 15k$   
图 5 模型组 电镜下见染色质分布不均, 聚集成块, 核仁模糊, 并可见凋亡小体  $\times 15k$   
图 6 盐酸丁咯地尔组 电镜下见核膜基本完整, 染色质、细胞器分布均匀, 内质网无明显肿胀, 沿胞膜、核见少量空泡, 基本与正常组接近  $\times 15k$

子宫平滑肌和胎膜内皮素受体-1 表达与分娩发动的关系(正文见 612 页)

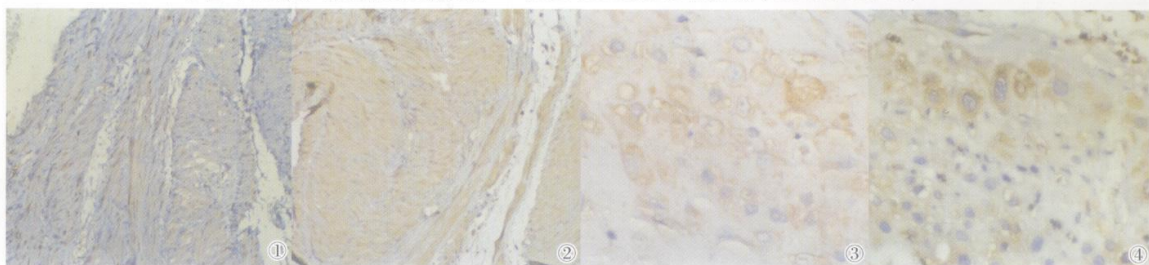


图 1 临产前子宫平滑肌 ETA-R 的表达, 胞膜、胞质中可见棕色颗粒 IIF $\times 200$   
图 2 临产后子宫平滑肌 ETA-R 仍表达于子宫平滑肌的胞膜、胞质中, 可见棕褐色颗粒 IIF $\times 200$   
图 3 临产前胎膜 ETA-R 的表达, 合体滋养细胞和细胞滋养细胞胞膜、胞质中可见棕色颗粒, 间质细胞仅有少量表达, IIF $\times 400$   
图 4 临产后胎膜 ETA-R 的表达, 合体滋养细胞和细胞滋养细胞胞膜, 表达范围广, 胞质中偶见棕褐色颗粒 IIF $\times 200$

新辅助化疗对乳腺癌细胞凋亡和增殖的影响(正文见 624 页)

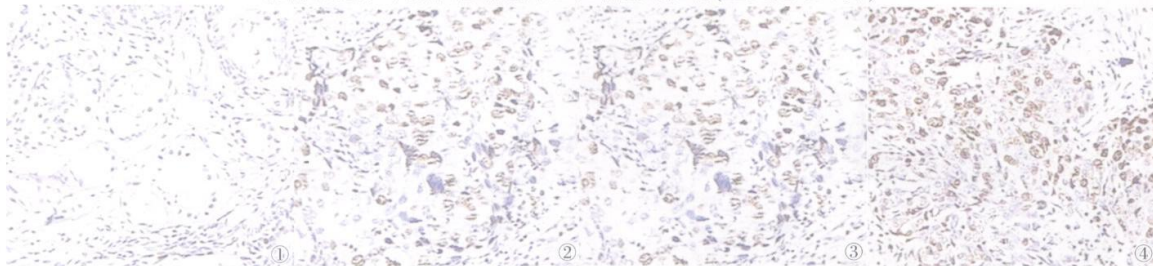


图 1 乳腺癌 Ki-67(-)  $\times 100$  图 2 乳腺癌 Ki-67(+)  $\times 400$  图 3 乳腺癌 Ki-67(++)  $\times 400$  图 4 乳腺癌 Ki-67(+++)  $\times 400$