

多囊卵巢综合征大鼠卵巢颗粒细胞中 DR5、DcR2 的表达变化

张娟¹, 王立群^{1,2}, 周月希^{1,2}, 刁波³, 周蓉¹, 解迪¹

(1. 中国人民解放军武汉总医院妇产科生殖中心, 武汉 430070; 2. 湖北中医药大学, 武汉 430070;
3. 中国人民解放军武汉总医院医学实验科, 武汉 430070)

【摘要】 目的 观察 DR5、DcR2 在多囊卵巢综合征 (polycystic ovary syndrome, PCOS) 大鼠卵巢颗粒细胞中的表达变化, 探讨 PCOS 大鼠卵泡发育障碍的可能发生机制。**方法** 大鼠皮下注射硫酸普拉睾酮钠, 以构建 PCOS 模型, 分别用免疫组织化学法、RT-qPCR 分析观察并比较 DR5、DcR2 在 PCOS 组和对照组大鼠卵巢颗粒细胞的表达情况。**结果** 免疫组织化学结果显示, 在 PCOS 组大鼠卵巢各级卵泡颗粒细胞中, DR5 的表达较对照组均显著增强 ($P < 0.05$), 在 PCOS 组大鼠卵巢窦前卵泡和窦状卵泡颗粒细胞中, DcR2 的表达较对照组同级别卵泡显著增强 ($P < 0.05$), 在始基卵泡颗粒细胞的表达差异无显著性 ($P > 0.05$)。RT-qPCR 分析显示, DR5 mRNA 和 DcR2 mRNA 在两组中都有表达, 且二者在 PCOS 组大鼠卵巢颗粒细胞中的表达较正常对照组均明显增强 ($P < 0.05$)。**结论** DR5 和 DcR2 在颗粒细胞中的异常表达可能对 PCOS 大鼠卵泡的异常发育起到了一定作用, 它们可能是通过参与颗粒细胞凋亡过程而对卵泡的发育造成了一定影响。

【关键词】 多囊卵巢综合征; 大鼠; 颗粒细胞; DR5; DcR2

【中图分类号】 R-33 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1671-7856(2018) 09-0033-07

doi: 10.3969/j.issn.1671-7856.2018.09.006

DR5 and DcR2 protein expression in granulosa cells of ovaries of polycystic ovary syndrome rats

ZHANG Juan¹, WANG Liqun^{1,2}, ZHOU Yuexi^{1,2}, DIAO Bo³, ZHOU Rong¹, XIE Di¹

(1. Reproductive Center, Wuhan General Hospital of Chinese People's Liberation Army, Wuhan 430070, China.

2. Hubei University of Traditional Chinese Medicine, Wuhan 430070. 3. Department of Medical Laboratory, Wuhan General Hospital of Chinese People's Liberation Army, Wuhan 430070)

【Abstract】 Objective To observe the changes of DR5 and DcR2 expression in ovarian granulosa cells of polycystic ovary syndrome (PCOS) rats, and to explore the possible mechanism of follicular development disorder in these rats. **Methods** Rats were subcutaneously injected with sodium prasterone sulfate to establish the PCOS model. Immunohistochemical and RT-qPCR analyses were used to observe and compare the expression of DR5 and DcR2 in ovarian granulosa cells of the rats in the PCOS group and a control group. **Results** Immunohistochemical results showed that, in PCOS rats, in ovarian granulosa cells at each level, the expression of DR5 was significantly higher than that in the control group ($P < 0.05$). In ovarian preantral and antral follicular granulosa cells of the rats in the PCOS group, the expression

of DcR2 was significantly increased compared with that in the same follicle level of the control group ($P < 0.05$), while there was no significant difference in DcR2 expression in primordial follicle granulosa cells ($P > 0.05$). RT-qPCR analysis showed that DR5 mRNA and DcR2 mRNA were expressed in the two groups, and their expression in the rat ovarian granulosa cells of the PCOS group was significantly higher than that in the normal control group ($P < 0.05$). **Conclusions** The abnormal expression of DR5 and DcR2 in granulosa cells may play a role in the abnormal development of follicles in PCOS rats. They may affect the development of follicles by participating in the process of granulosa cell apoptosis.

【Keywords】 polycystic ovary syndrome(PCOS); rat; granulosa cell; DR5; DcR2

多囊卵巢综合征(polycystic ovary syndrome, PCOS)是育龄妇女中最常见的内分泌失调性疾病之一,临床上主要以以下三种表现为特征:稀发排卵或者无排卵、高雄激素的临床或生化表现以及卵巢多囊改变。PCOS 是引起无排卵性不孕的主要原因,其发病机制目前尚未完全阐明。在 PCOS 患者双侧卵巢中,可见多个囊性扩张的卵泡,而少有优势卵泡形成,这说明在 PCOS 患者的卵巢中,卵泡的发育过程存在着障碍。

大量研究表明,颗粒细胞在卵母细胞的成熟和卵泡的发育过程中起到重要作用,在卵泡选择闭锁的过程中,颗粒细胞是最早经历凋亡的细胞群^[1],目前已知的细胞凋亡途径主要为两种,一种是由死亡受体介导的凋亡途径,一种是由线粒体介导的凋亡途径,许多学者认为,在卵泡颗粒细胞选择性凋亡的过程中,死亡受体介导的凋亡途径发挥了重要作用^[2],其中,肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(TNF-related apoptosis inducing ligand, TRAIL)及其受体系统已经被证实在颗粒细胞的凋亡过程中发挥了重要作用^[8-11],但它们在 PCOS 卵泡发育中的作用鲜有报道。本课题组前期的研究表明 TRAIL 及其受体——死亡受体-4(death receptor-4, DR4)和诱骗受体-1(decoy receptor-1, DcR1)在 PCOS 大鼠窦状卵泡颗粒细胞中有异常表达^[3],提示 TRAIL、DR4 和 DcR1 的表达变化可能对 PCOS 卵泡的异常发育起到了一定作用,但是 TRAIL 另外两个受体——死亡受体-5(death receptor-5, DR5)、诱骗受体-2(decoy receptor-2, DcR2)的表达变化及其表达意义尚不清楚。

因此,笔者在本次研究中先采用皮下注射硫酸普拉睾酮钠(脱氢表雄酮硫酸钠盐制剂)来构建 PCOS 大鼠模型,然后分别用免疫组织化学染色、RT-qPCR 分析观察并比较 DR5、DcR2 在 PCOS 组和对照组大鼠卵巢颗粒细胞的表达情况,综合前期的研究结果,来全面探讨 TRAIL 及其受体系统在 PCOS 大鼠卵泡发育中可能发挥的作用,从而更深

入地了解 PCOS 卵泡发育障碍的可能机制,为 PCOS 卵泡发育障碍的治疗提供一个新的想法。

1 材料和方法

1.1 实验动物

雌性 SD 大鼠 20 只,SPF 级,体重 50 ~ 60 g,21 日龄,由湖北省实验动物研究中心提供[SCXX(鄂)2015-0018],在湖北省疾病预防控制中心 SPF 级屏障环境[SYXK(鄂)2017-0065]中饲养,温度控制在 $(22 \pm 2)^\circ\text{C}$,相对湿度为 50% ~ 60%,自由饮食,光照周期为日夜各 12 h。所有动物均为麻醉后处死。本次动物实验得到广州军区武汉总医院医学实验动物福利伦理委员会的许可(编号:20170238),在实验过程中,遵循实验动物使用的 3R 原则给予动物人道主义关怀。

1.2 主要试剂与仪器

硫酸普拉睾酮钠,青岛捷世康生物科技有限公司;注射用水,浙江瑞新药厂;TRIzol 试剂盒,美国 Invitrogen 公司;逆转录试剂盒,美国 Invitrogen 公司;SYBR Green PCR 试剂盒,美国 Thermo Fisher 公司;兔抗大鼠 DR5、DcR2 多克隆抗体,Abcam 公司。PL303 型电子天平,梅特勒-托利多仪器有限公司;L600 型离心机,湘仪仪器厂;YD6L 生物组织包埋机,金华市益迪医疗设备有限公司;RM2016 轮转型切片机,上海徕卡仪器有限公司;BX51 奥林巴斯荧光显微镜,日本 Olympus 公司;PTC-100TM 全自动 PCR 仪,美国 Bio-Rad 公司;752-P 紫外分光光度计,上海现科仪器有限公司;LC96 荧光定量 PCR 仪,美国 Roche 公司;AJC-0501-P 纯水蒸馏器,重庆艾科普;东方 A 型恒温烤箱,上海博讯实业有限公司;各种微量移液器,上海安亭科学仪器厂;医用手术器械,上海博讯实业有限公司。

1.3 实验方法

1.3.1 动物模型的建立^[4]

21 日龄雌性 SD 大鼠,断乳,适应性喂养两天,23 日龄时随机分为两组,每组 10 只。其中一组大

鼠每日按硫酸普拉睾酮钠 90 mg/g 行皮下注射,相当于 DHEA(脱氢表雄酮)60 mg/g,0.4 mL 注射用水溶解,连续注射 20 d,用来建立 PCOS 大鼠模型,该组设为 PCOS 组。另一组设为对照组,每日皮下注射 0.4 mL 注射用水,连续注射 20 d。所有大鼠于注射后第 21 天的早晨用 4% 水合氯醛麻醉,解剖取卵巢,分离表面多余组织,固定(4% 多聚甲醛),石蜡包埋,制备 4 μm 厚切片,行 HE 染色和免疫组化染色。

1.3.2 卵泡发育级别判断

始基卵泡:初级卵母细胞停留于减数分裂双线期,其周围围绕了一层梭形前颗粒细胞。

窦前卵泡:初级卵母细胞增大,其周围围绕了数层立方形颗粒细胞。

窦状卵泡:卵泡内形成卵泡腔,由增加的卵泡液融合而成,卵母细胞被卵泡腔所围绕,颗粒细胞被分为围绕在卵母细胞周围的卵丘颗粒细胞和位于卵泡外周的基底膜颗粒细胞。此时卵泡直径可增大至 500 μm。

1.3.3 卵巢 HE 染色

卵巢石蜡切片(4 μm)脱蜡至水,苏木素染色 1.5 min,自来水洗返蓝,显微镜下观察核蓝紫色,100% 乙醇浸泡 3 min,伊红染色 10 s,100% 乙醇浸泡 10 s,观察细胞质红色,晾干,中性树脂封片。

1.3.4 免疫组织化学染色检测 DR5、DcR2 蛋白的表达

采用免疫组织化学技术 SABC(链霉亲和素-生物素-过氧化物酶复合物)法:大鼠卵巢石蜡切片,脱蜡至水,3% H₂O₂ 封闭内源性过氧化物酶,微波抗原修复,山羊血清封闭,加一抗(用 PBS 按 1:200 稀释的兔抗大鼠 DR5 抗体和按 1:100 稀释的兔抗大鼠 DcR2 抗体),以 PBS 替代一抗作阴性对照,4℃ 过

夜;加二抗(生物素标记羊抗兔 IgG,用 PBS 按 1:200 稀释),37℃ 孵育 35 min;加 SABC(用 PBS 按 1:200 稀释),37℃ 孵育 30 min;DAB 显色,显微镜下控制显色时间(5~10 min);自来水洗后苏木素复染,晾干,中性树脂封片。采用日本奥林巴斯 BX51 荧光显微镜成像,高倍视野(×400)下,观察各级卵泡颗粒细胞 DR5、DcR2 蛋白的表达,阳性细胞被染成棕黄色,由 Image-Pro Plus 计算颗粒细胞内棕黄色区域面积(Area)及光密度值(IOD),平均光密度值(OD)为两者之比(IOD/Area),棕黄色着色越深,对应的 OD 值越大,蛋白表达越强,反之则反。

1.3.5 RT-qPCR 法检测卵巢颗粒细胞的 DR5 和 DcR2 基因的表达

将上述摘取的卵巢,置于培养皿中,分离掉表面多余的脂肪组织,用 1 mL 注射器针头划破卵巢,用 0.01 mol/L PBS 反复冲洗卵泡,以充分释放颗粒细胞,将含颗粒细胞的 PBS 吸取至离心管中,2000 r/min 离心 10 min,丢弃上清,用 PBS 将颗粒细胞重悬,再将悬液移至 45% Percoll 液之上,2000 r/min 离心 10 min,颗粒细胞位于上层^[3],将颗粒细胞移至 TRIzol 液中,按照试剂盒说明书提取细胞总 RNA,逆转录合成 cDNA(反应体系为 20 μL。反应条件为 42℃ 60 min,70℃ 5 min),然后按照 SYBR Green PCR 试剂盒说明书要求进行 RT-qPCR(反应体系为 20 μL。反应条件为 95℃ 预处理 3 min;95℃ 3 s,60℃ 10 s,共 40 个循环;最后 95℃ 10 s,65℃ 10 s,97℃ 1 s。反应系统为 Light Cycler 96 系统)。各种引物序列见表 1。

1.4 统计学方法

SPSS 19.0 统计软件包对数据进行分析,采用平均数±标准差($\bar{x} \pm s$)来表示计量资料,经 *t* 检验,*P* < 0.05 为差异有显著性。

表 1 引物序列
Table 1 Primer sequences

基因 Genes	基因 ID Gene ID	引物序列 Primer Sequences	产物大小(bp) Size of products
GAPDH	2597	上游 Forward:5'-TCAAGGCTGAGAACGGGAAG-3'	117
		下游 Reverse:5'-TGGACTCCACGACTACTCA-3'	
DcR2	8793	上游 Forward:5'-CGTGTAGAACAGGGTGTCCC-3'	110
		下游 Reverse:5'-TGGGGTTTTCCCACTGGAAC-3'	
DR5	8795	上游 Forward:5'-AAGACCCTTGTGCTCGTTGT-3'	146
		下游 Reverse:5'-CCAGGTGACACAATCCCTC-3'	

2 结果

2.1 卵巢光镜 HE 染色检查

如图所示,PCOS 组大鼠卵巢切面沿包膜下可见多个卵泡呈囊性扩张,黄体形成明显减少,囊性扩张的卵泡内不见卵母细胞或放射冠,卵泡周围颗粒细胞排列松散,层数变薄甚至消失,而卵泡膜细胞有增生(图 1A)。而对照组大鼠卵巢切面可以看见许多处于不同发育时期的卵泡,并有多黄体形成,成熟的卵泡内可见卵母细胞及放射冠,其周围颗粒细胞排列整齐,层数较厚,可达 8~9 层(图 1B)。

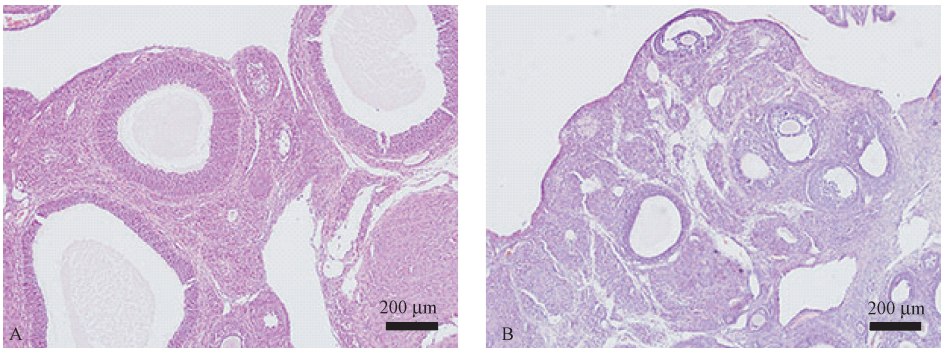
2.2 DR5 在卵巢各级卵泡的颗粒细胞中的表达

DR5 的阳性表达主要表现为细胞胞质和胞膜的棕黄色染色。DR5 在 PCOS 组和对照组大鼠各级

卵泡的卵母细胞和颗粒细胞中均有阳性表达。经统计分析,DR5 在 PCOS 组大鼠卵巢各级卵泡颗粒细胞的表达较对照组同级卵泡均明显增强,且多表达于 PCOS 组窦状卵泡的卵泡壁内层颗粒细胞(表 2,图 2)。

2.3 DcR2 在卵巢各级卵泡的颗粒细胞中的表达

DcR2 阳性表达主要表现为细胞胞质和胞膜的棕黄色染色。DcR2 在 PCOS 组和对照组大鼠各级卵泡的卵母细胞和颗粒细胞均有阳性表达。经统计分析,DcR2 在两组大鼠始基卵泡颗粒细胞的表达差异无显著性,而在 PCOS 组窦前卵泡和窦状卵泡颗粒细胞的表达较对照组同级别卵泡明显增强,且多表达于 PCOS 组窦状卵泡的卵泡壁内层颗粒细胞(表 3,图 3)。



注:A:PCOS 组;B:对照组。
图 1 大鼠卵巢(HE 染色,× 100)

Note. A: PCOS group; B: Control group.

Figure 1 Rat ovary. HE staining

表 2 DR5 在两组大鼠各级卵泡的颗粒细胞中的表达($\bar{x} \pm s$)

Table 2 DR5 protein expression in granulosa cells of follicles at all levels in two groups of rats

组别 Groups	始基卵泡 Primordial follicles	窦前卵泡 Preantral follicles	窦状卵泡 Antral follicles
对照组 Control group	0. 1035 ± 0. 0036 (30)	0. 1177 ± 0. 0125 (29)	0. 1267 ± 0. 0115 (27)
PCOS 组 PCOS group	0. 1466 ± 0. 0038 * (29)	0. 1768 ± 0. 0160 * (28)	0. 1944 ± 0. 0148 * (26)

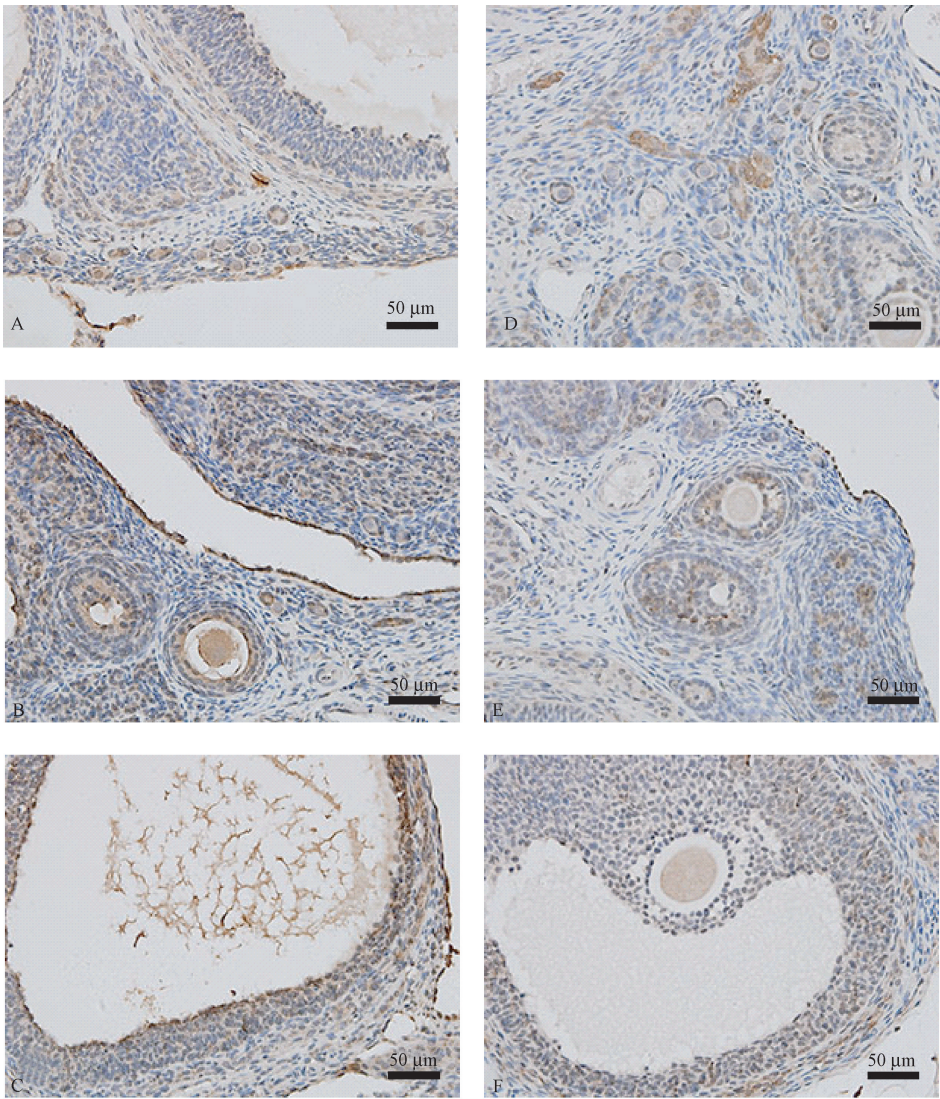
注:括号内为卵泡个数。与对照组同级别卵泡相比,**P* < 0.05。
Note. The number of follicles is shown in parentheses. Compared with follicles at the same level in the control group, **P* < 0.05.

表 3 DcR2 在两组大鼠各级卵泡的颗粒细胞中的表达($\bar{x} \pm s$)

Table 3 DcR2 protein expression in granulosa cells of follicles at all levels in two groups of rats

组别 Groups	始基卵泡 Primordial follicles	窦前卵泡 Preantral follicles	窦状卵泡 Antral follicles
对照组 Control group	0. 0570 ± 0. 0051 (30)	0. 0543 ± 0. 0025 (29)	0. 0620 ± 0. 0057 (27)
PCOS 组 PCOS group	0. 0579 ± 0. 0039 (29)	0. 0829 ± 0. 0023 * (28)	0. 1569 ± 0. 0124 * (26)

注:括号内为卵泡个数。与对照组同级别卵泡比较,**P* < 0.05。
Note. The number of follicles is shown in parentheses. Compared with follicles at the same level in the control group, **P* < 0.05.



注:A~C:分别为PCOS组大鼠卵巢始基卵泡、窦前卵泡、窦状卵泡;D~F:分别为对照组大鼠卵巢始基卵泡、窦前卵泡、窦状卵泡。

图2 DR5在大鼠卵巢各级别卵泡颗粒细胞的表达(SABC法,×400)

Note. A~C: The primordial follicle, preantral follicle, and antral follicle in rat ovary of the PCOS group, respectively. D~F: The primordial follicle, preantral follicle, and antral follicle in rat ovary of the control group, respectively.

Figure 2 DR5 expression in different levels of follicle granulosa cells in rat ovary. SABC method

2.5 颗粒细胞中 DR5 mRNA 及 DcR2 mRNA 的表达

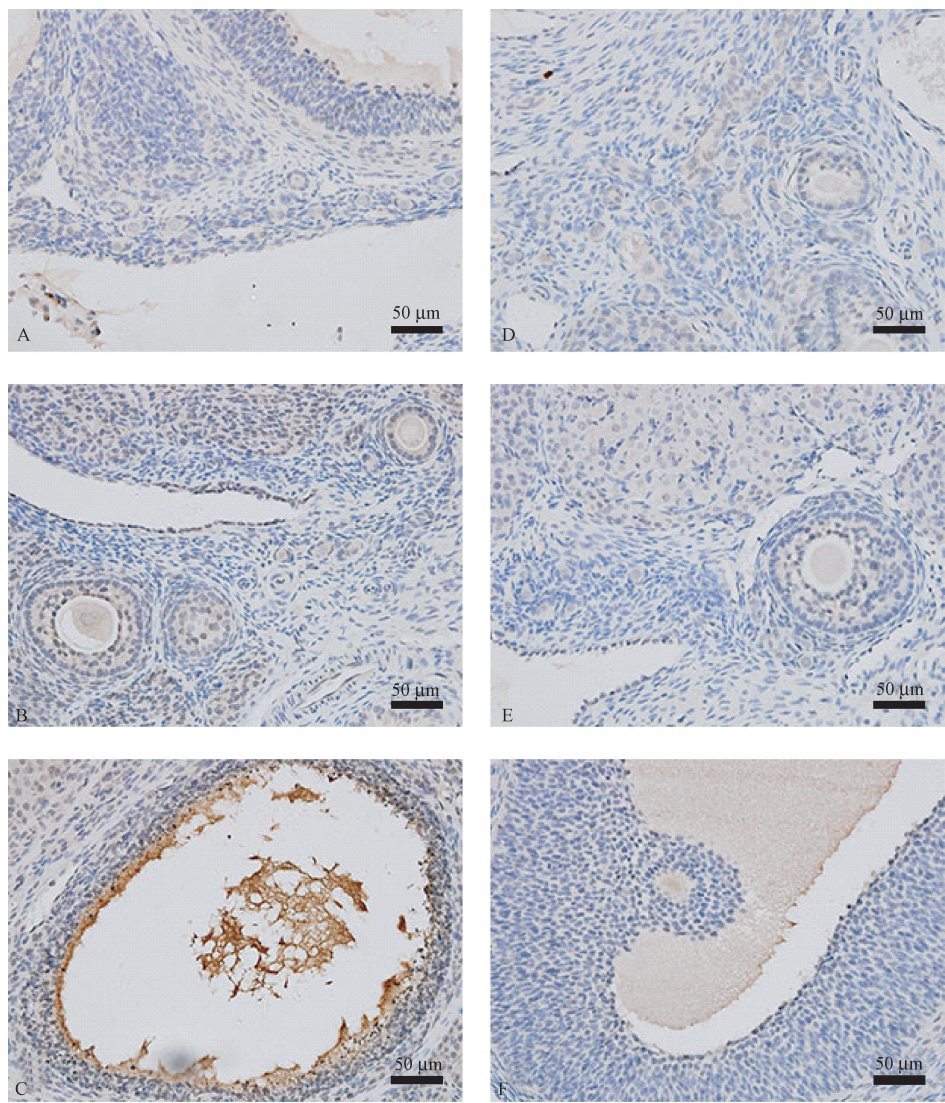
RT-qPCR 显示,DR5 mRNA 和 DcR2 mRNA 在两组大鼠卵巢颗粒细胞中均有表达,经统计学分析,二者在 PCOS 组大鼠卵巢颗粒细胞中的表达较正常对照组均明显增强($P < 0.05$)。详见图 4。

3 讨论

在 PCOS 患者双侧卵巢中,可见多个囊性扩张的卵泡,它们既不闭锁也无法形成优势卵泡,这提示在 PCOS 患者卵巢中,卵泡的发育存在着障碍。

卵泡中卵母细胞的正常发育不仅与促性腺激素的调节有关,还与颗粒细胞及膜细胞之间的联系密切相关^[5]。颗粒细胞是卵泡里最大的细胞群,是最靠近卵母细胞的体细胞,大量研究表明,颗粒细胞在卵泡的发育过程中起到重要作用,在卵泡选择闭锁的过程中,颗粒细胞是最早经历凋亡的细胞群^[1]。

目前已知细胞的凋亡途径主要为两种,一种是由死亡受体介导的凋亡途径,一种是由线粒体介导的凋亡途径。许多学者认为,由死亡受体介导的凋亡途径在卵泡颗粒细胞选择性凋亡过程中发挥着重要作用^[2]。Wada 等^[8-10]研究表明 TRAIL 及其受

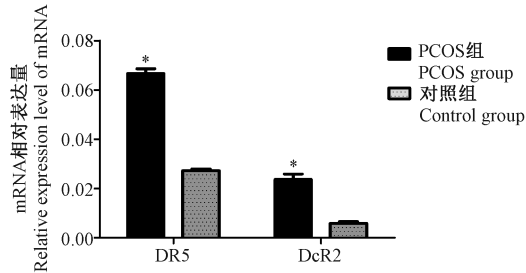


注:A~C:分别为 PCOS 组大鼠卵巢始基卵泡、窦前卵泡、窦状卵泡;D~F:分别为对照组大鼠卵巢始基卵泡、窦前卵泡、窦状卵泡。

图 3 大鼠卵巢各级别卵泡颗粒细胞 DcR2 表达 (SABC 法, × 400)

Note. A – C: The primordial follicle, preantral follicle, and antral follicle in rat ovary of the PCOS group, respectively. D – F: The primordial follicle, preantral follicle, and antral follicle in rat ovary of the control group.

Figure 3 DcR2 expression in different levels of follicle granulosa cells in rat ovary. SABC method



注:与对照组相比, * $P < 0.05$ 。

图 4 PCOS 组和对照组颗粒细胞 DR5 mRNA 和 DcR2 mRNA 相对表达量

Note. Compared with the control group, * $P < 0.05$.

Figure 4 Relative expression of DR5 mRNA and DcR2 mRNA in granulosa cells of PCOS group and control group

体系统在猪卵巢颗粒细胞的凋亡过程中发挥了重要作用。Jääskeläinen 等^[11]研究了人不同时期卵巢 TRAIL 及其受体表达情况,发现 DcR1 在成人期卵巢颗粒细胞中有表达而不表达于胎儿期卵巢颗粒细胞,TRAIL、DR5、DcR2 在成人期卵巢颗粒细胞的表达较胎儿期是明显增强的,而从胎儿期到成人期这个过程中,卵泡的数量是通过闭锁、退化而不断减少的,提示 TRAIL 及其受体系统可能协同调控着人卵巢颗粒细胞的凋亡过程。但是 TRAIL 及其受体系统在 PCOS 卵泡发育过程中的作用却鲜有报道。

Mikaeili 等^[6]通过对比 PCOS 患者和输卵管堵塞育龄期妇女卵巢颗粒细胞凋亡情况发现,PCOS 患者颗

粒细胞凋亡是明显增加的,本课题组前期的研究也表明,在 PCOS 大鼠卵泡发育过程中,窦状卵泡颗粒细胞凋亡发生率较对照组明显升高^[7],同时本课题组还发现 TRAIL 及其受体 DR4 和 DcR1 在 PCOS 各级卵泡颗粒细胞中表达是有异常的^[3]。本次研究结果发现,与对照组相比较,PCOS 组各级卵泡颗粒细胞中 DR5 和 DcR2 表达是有异常的:在始基卵泡中,DR5 表达增强, DcR2 表达无明显差异,在窦前卵泡和窦状卵泡中, DR5、DcR2 的表达均明显增强。在这三个级别的卵泡中,只有窦状卵泡颗粒细胞凋亡发生率明显升高^[7],由于 TRAIL 与死亡受体结合会诱导细胞凋亡,与诱骗受体结合无法将凋亡信号传递至细胞内而无法诱导细胞凋亡^[12],因此本课题组推测:在正常卵泡颗粒细胞中, TRAIL 与不同受体结合后在诱导和抑制细胞凋亡之间可能存在着一种精妙的平衡,但是在 PCOS 窦状卵泡颗粒细胞中,由于 TRAIL 及其受体系统的表达均发生了比较大的变化,这种精妙的平衡被打破,由 TRAIL 参与的颗粒细胞自我稳定环境消失,这可能是 PCOS 窦状卵泡颗粒细胞凋亡发生率升高的原因之一。

在 PCOS 窦状卵泡颗粒细胞凋亡发生率升高的同时,DcR2 的表达也是明显增强的,但是由于 DcR2 缺少完整的死亡结构域,它与 TRAIL 结合不仅不诱导靶细胞凋亡,还可与死亡受体竞争结合 TRAIL,从而起到保护靶细胞的作用,这提示在 PCOS 大鼠窦状卵泡中,DcR2 阳性的颗粒细胞可能发挥着凋亡抵抗的作用。有研究表明,DcR2 在衰老的肿瘤细胞和成纤维细胞中有高表达^[14],它在缺血再灌注后大鼠肾组织的表达量明显升高,与肾功能及肾组织损伤程度明显正相关^[15],那么 PCOS 大鼠卵泡颗粒细胞上 DcR2 的表达量与颗粒细胞凋亡程度是否也有一定的相关性,目前未见报道,这有待于本课题组进一步的研究。本次研究结果还表明 DR5 和 DcR2 多表达于 PCOS 组大鼠卵巢窦状卵泡的内层颗粒细胞,本课题组之前的研究发现凋亡也多发生于 PCOS 组大鼠卵巢窦状卵泡的内层颗粒细胞^[7],提示 PCOS 组窦状卵泡内层颗粒细胞中 DR5 和 DcR2 的异常表达,可能是导致卵泡内层颗粒细胞凋亡增多的原因之一,而 Okutsu 等^[13]提出,处于发育后期卵泡的卵泡壁内层颗粒细胞的凋亡增加,可能是导致卵泡囊性扩张的主要原因,提示 PCOS 组窦状卵泡内层颗粒细胞中 DR5 和 DcR2 的异常表达,可能对 PCOS 卵泡的异常发育起到了一定作用。

综上所述,DR5 和 DcR2 在颗粒细胞中的异常表达可能对 PCOS 大鼠卵泡的异常发育起到了一定作用,它们可能是通过参与颗粒细胞的凋亡过程而对 PCOS 卵泡的发育造成了一定影响,这为日后 PCOS 卵泡发育障碍的治疗提供了一个新思路。

参考文献:

- [1] Matsuda F, Inoue N, Manabe N, et al. Follicular growth and atresia in mammalian ovaries: regulation by survival and death of granulosa cells [J]. J Reprod Dev, 2012, 58(1): 44–50.
- [2] Inoue N, Matsuda F, Goto Y, et al. Role of cell-death ligand-receptor system of granulosa cells in selective follicular atresia in porcine ovary [J]. J Reprod Dev, 2011, 57(2): 169–175.
- [3] 张娟,朱桂金,王昕荣,等. TRAIL 及其受体 DR4、DcR1 在多囊卵巢综合征大鼠卵泡发育中的作用 [J]. 生殖与避孕, 2010, 30(2): 73–80.
- [4] 张娟,朱桂金,王昕荣,等. 硫酸普拉睾酮钠诱导大鼠多囊卵巢综合征动物模型的实验研究 [J]. 中国优生与遗传杂志, 2007, 15(2): 83–84.
- [5] Arcos A, Paola M, Gianetti D, et al. α -SNAP is expressed in mouse ovarian granulosa cells and plays a key role in folliculogenesis and female fertility [J]. Sci Rep, 2017, 7(1): 11765.
- [6] Mikaeli S, Rashidi BH, Safa M, et al. Altered FoxO3 expression and apoptosis in granulosa cells of women with polycystic ovary syndrome [J]. Arch Gynecol Obstet, 2016, 294(1): 185–192.
- [7] Zhang J, Zhu G, Wang X, et al. Apoptosis and expression of protein TRAIL in granulosa cells of rats with polycystic ovarian syndrome [J]. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci, 2007, 27(3): 311–314.
- [8] Inoue N, Manabe N, Matsui T, et al. Roles of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand signaling pathway in granulosa cell apoptosis during atresia in pig ovaries [J]. J Reprod Dev, 2003, 49(4): 313–321.
- [9] Wada S, Manabe N, Inoue N, et al. TRAIL-decoy receptor-1 disappears in granulosa cells of atretic follicles in porcine ovaries [J]. J Reprod Dev, 2002, 48(2): 167–173.
- [10] Wada S, Manabe N, Nakayama M, et al. TRAIL-decoy receptor 1 plays inhibitory role in apoptosis of granulosa cells from pig ovarian follicles [J]. J Vet Med Sci, 2002, 64(5): 435–439.
- [11] Jääskeläinen M, Kyrölähti A, Anttonen M, et al. TRAIL pathway components and their putative role in granulosa cell apoptosis in the human ovary [J]. Differentiation, 2009, 77(4): 369–376.
- [12] Woo JK, Kang JH, Jang YS, et al. Evaluation of preventive and therapeutic activity of novel non-steroidal anti-inflammatory drug, CG100649, in colon cancer: Increased expression of TNF-related apoptosis-inducing ligand receptors enhance the apoptotic response to combination treatment with TRAIL [J]. Oncol Rep, 2015, 33(4): 1947–1955.
- [13] Okutsu Y, Itoh MT, Takahashi N, et al. Exogenous androstenedione induces formation of follicular cysts and premature luteinization of granulosa cells in the ovary [J]. Fertil Steril, 2010, 93(3): 927–935.
- [14] Muñozspín D, Serrano M. Cellular senescence: from physiology to pathology [J]. Nat Rev Mol Cell Biol, 2014, 15(7): 482–496.
- [15] 刘佳睿,陈佳,陈客宏,等. 缺血再灌注大鼠肾组织及尿液 DcR2 表达变化与肾损伤的关系 [J]. 第三军医大学学报, 2017, 39(4): 342–348.