

## OPN 基因与动物繁殖性能的相关性

王怀禹

(南充职业技术学院, 四川 南充 637131)

**摘要:**骨桥蛋白(OPN)是一种分泌型糖基化磷蛋白,它广泛存在于包括生殖系统在内的多种组织器官中,具有多种生物学活性。OPN 广泛的生理功能必须通过其受体介导才能发挥,OPN 是受孕激素调控并在胚胎着床和胎盘形成中起重要作用的一种细胞外基质,几乎参与了生殖的全过程,成为近年来在动物的繁殖性状上发现的候选基因之一。综述了 OPN 基因的结构与定位、OPN 的生物学功能以及 OPN 基因与动物繁殖性能的关系。

**关键词:**骨桥蛋白基因;胚胎着床;妊娠维持;繁殖性能;遗传多态性

**中图分类号:**S814, Q343.1<sup>+</sup>5      **文献标识码:**A      **文章编号:**1008-0864(2009)03-0024-06

## Correlations Between OPN Gene and Reproductive Performance of Animals

WANG Huai-yu

(Nanchong Vocational & Technical College, Sichuan Nanchong 637131, China)

**Abstract:** Osteopontin (OPN), which widely distributes in a variety of tissues including the reproductive system, is a secreted glycosylated phosphoprotein, and possesses various biological activities. OPN's extensive physiology functions must mediate through its receptor. OPN is an extracellular matrix, which plays an important role in regulating embryo implantation and placenta development through progesterone, and participates almost the entire process of reproduction, and becomes one of the candidate genes about reproductive traits of animals in recent years. The structure and location of OPN gene, the biological functions of OPN as well as correlations between OPN gene and reproductive performance of animals are reviewed.

**Key words:** osteopontin; embryo implantation; pregnancy maintenance; reproductive performance; genetic polymorphism

骨桥蛋白(osteopontin, OPN)是首先从骨基质中发现的一种含精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸(Arg-Gly-Asp, RGD)序列的分泌型糖基化磷蛋白,是整合素配体家族成员之一,已归类于细胞外基质(extracellular matrix, ECM)。它广泛存在于乳汁、子宫、胎盘等组织和体液中,具有多种生物学活性。OPN 在子宫内膜和滋养细胞中均有表达,是子宫-胎盘微环境的重要组成部分,几乎参与了生殖的全过程,包括受精、胚胎着床及胎盘形成等。OPN 广泛的生理作用必须通过其受体才能发挥,整合素  $\alpha_v\beta_3$  是其主要受体,不同的受体介导产生不同的 OPN 功能。本文主要就 OPN 在动

物繁殖中的作用,从 OPN 基因的结构与定位、OPN 的生物学功能以及 OPN 基因与动物繁殖性能的关系作一综述,为动物 OPN 基因在分子水平上进一步研究提供参考。

### 1 OPN 基因的结构与染色体定位

迄今为止,已克隆出大鼠、小鼠、猪、牛、鸡等多种动物及人的 OPN cDNA 序列,分析显示,不同种属的 OPN cDNA 具有中度同源性,但在氨基末端区域、羧基末端区域和含 RGD 基元的 50 个氨基酸序列区域呈高度保守。人和大鼠的 OPN 氨

收稿日期:2009-03-27;修回日期:2009-4-30

作者简介:王怀禹,副教授,主要从事动物遗传育种与繁殖方面的教学与研究工作。Tel:0817-2702737;E-mail:wanghuai\_yu@163.com

氨基酸序列有 65% 的同源性,而大鼠和小鼠的 OPN 氨基酸序列有 86% 的同源性。

猪 OPN 基因位于 8 号染色体的长臂末端<sup>[1]</sup>,猪 OPN 基因由 6 个外显子和 5 个内含子组成,编码区长 1 002 bp,编码 303 个氨基酸残基。小鼠 OPN 基因定位于 5 号染色体上,编码 297 个氨基酸。大鼠 OPN 基因定位于 5 号染色体上的 *ric* 基因上,编码 327 个氨基酸。人 OPN 基因定位于染色体 4q13 上,是一个独立编码基因,和小鼠一样含 7 个外显子和 6 个内含子,长约 5.4 ~ 8.2 kb,编码 314 个氨基酸<sup>[2]</sup>。研究表明,人 OPN 基因的结构与其他种属有一定差别,与牛相比,人 OPN 基因在第 3 个内含子前插入了一段约 1.8 kb 的碱基序列;与小鼠相比,其第 4 外显子前插入一段约 1 750 bp 的碱基序列。Rohrer<sup>[1]</sup>等利用 PCR 检测了 OPN 基因启动子区域的双核苷酸重复序列,结果发现 7 种重复片段,有 142 ~ 164 bp 不等,并出现交替。已经证明,OPN 基因 5' 上游 -94 ~ -80、-124 ~ -115 及 -439 ~ -409 序列为启动子或增强子顺式作用元件,它们与相应的反式作用因子结合后,可增强 OPN 基因的表达,但在三者中,后者的作用较前二者弱。-107 ~ -105 区域为负调控元件,该元件与相应的反式作用因子结合后,会降低 OPN 的表达活性。在 OPN 基因启动子区域中,包含一个 TATA 盒(-28 ~ -22)、一个反向的 CCAAT 盒(-55 ~ -50)、一个 GC 盒(-100 ~ -93)及多种转录因子,如 API-5、PEA-3、PEA-1 及 Ets 的结合位点。此外,在转录水平上 OPN 的表达还受  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  的调控。已证实在牛(-698 ~ -684)、猪(-1892 ~ -1878)和小鼠(-758 ~ -741) OPN 基因上游转录调控区均含有可被  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  识别的顺式作用元件。目前,人 OPN 基因的  $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$  反应元件尚未被确定。

## 2 OPN 的生物学功能

OPN 主要的生物学功能有:①介导细胞与细胞、细胞与细胞外基质的相互作用;②介导细胞的趋化、聚集、黏附、增殖和迁移;③参与细胞免疫调节;④刺激钙转运,参与钙质沉积;⑤激活磷脂酰肌醇激酶-3;⑥影响组织生物矿化与重建;⑦促进血管生成;⑧控制炎症的发生与发展;⑨参与神

经发育;⑩参与癌细胞浸润和转移等过程<sup>[3-5]</sup>。

## 3 OPN 基因与动物繁殖性能的相关性

### 3.1 OPN 与胚胎着床

胚胎着床是动物受孕过程中的关键环节,随动物种类的不同,其着床方式会有差异。如家畜的胚胎着床为表面着床,与灵长类和啮齿类动物的完全侵入方式不同,并不发生蜕膜化。虽然着床的机制还未详细阐明,但越来越多的证据表明,OPN 这种细胞外基质,在着床期子宫内膜的容受性和滋养外胚层细胞的侵入中起了重要作用。众多研究表明,OPN 的主要生理功能是通过其特异性序列 RGD 与整合素等多种受体结合,对细胞的黏附和迁移起重要作用。在子宫内膜和胚胎上,OPN 主要是与  $\alpha_v\beta_3$  整合素受体结合,启动信号转导级联反应,引发基因表达的改变。OPN 是基质蜕膜化的分子标记,对滋养外胚层具有高度侵袭性,它能改变黏附分子的表达,增强基质降解。胚胎植入时,孕体滋养外胚层(Tr)侵袭入子宫腔上皮(LE)触发了一系列的基质蜕膜化反应。子宫基质细胞不但在形态上发生了改变,而且在功能上也发生了相应的改变。侵袭期间,局部细胞因子能促进 Tr 与子宫的黏附,调节胎盘形成。

胚胎着床的成功依赖于胚胎与子宫内膜同步发育并相互配合。在人、猪、羊和兔围着床期的子宫内膜中均有 OPN 的表达,但不同种属胚胎着床过程中 OPN 的表达不同。冉静等<sup>[6]</sup>研究发现 OPN 在非孕小鼠子宫内膜表达很弱,而在妊娠早期小鼠子宫内膜表达明显增强,提示 OPN 可能参与了早期妊娠,是子宫基质基因表达的产物,能引起与胚泡侵袭相关的蜕膜化改变。同时 OPN 在整个围着床期的子宫基质细胞里都有表达,OPN 在着床前(孕 d3.5)、着床窗口期(孕 d4.5)以及着床完成后(孕 d5.5)的子宫内膜腺上皮(GE)和腔上皮(LE)上的表达均较非孕对照小鼠的表达明显增强,并且 LE 的表达最强( $P < 0.05$ ),表明 OPN 可能主要是子宫内膜的 GE 表达,分泌入子宫腔,与 LE 的整合素等受体结合而发挥作用。Apparao 等<sup>[7]</sup>研究发现人和羊 OPN 的表达相似,OPN 的 mRNA 和蛋白质在分泌中晚期腺体内均增加,但只有 OPN 蛋白到达腔上皮表面,因此推测 OPN 在腺上皮中合成并分泌到子宫腔中,后在

腔上皮结合整合素。有文献报道在妊娠绵羊子宫的着床窗口期, OPN mRNA 在子宫内膜 GE 上的表达增强, 该蛋白质在子宫内膜的 GE 和 LE 的表达都大量增加<sup>[8,9]</sup>。围着床期的兔子子宫内膜腺上皮中也可发现 OPN mRNA 和蛋白质的表达, 表达的增加与囊胚开始时间一致, 非孕兔子子宫内膜中没有发现 OPN 的表达<sup>[10]</sup>, 说明 OPN 参与胚胎着床过程。猪 OPN 的表达与其他种属不同, 其 OPN 表达是直接转录到子宫内膜腔上皮, 而腺上皮中 OPN mRNA 的表达直到孕 35 d 才开始<sup>[11]</sup>。上述事实表明, 猪着床中母-胚界面的 OPN 蛋白可能是由 LE 分泌合成, 而其他种属动物是由 GE 分泌合成, 动物 GE 分泌的 OPN 有利于胚泡着床。

OPN mRNA 在动物子宫内膜的表达具有极强的时段性, 只有在胚泡着床的窗口期, 才是胚泡与子宫内膜相互黏附和侵袭的关键时刻。冉静等<sup>[9]</sup>研究发现非孕小鼠子宫内膜 OPN mRNA 表达微弱, 小鼠妊娠 d3.5 OPN mRNA 表达稍强, d4.5 表达最强, d5.5 表达减弱, d6.5 表达最弱但仍高于非孕水平, 表明妊娠 d4.5 是小鼠胚泡着床的窗口期。Young 等<sup>[12]</sup>对人体月经周期的第 8~10 d 和黄体期的第 8~10 d OPN mRNA 的表达进行对比研究, 发现后者 OPN mRNA 的表达增强了 8.1 倍, 而人体胚泡着床的时间恰在排卵后第 6~10 d (即黄体期的第 6~9 d), 此时的子宫内膜表现出最大的种植容受性。OPN 特异性高表达于着床窗口期的子宫内膜, 表明 OPN 直接或间接影响了胚泡着床的子宫内膜环境, 使动物子宫内膜容受性达到最佳状态而有利于胚泡的着床。但 Kimmins 等<sup>[13]</sup>对牛的研究得出相反结论, 在牛妊娠子宫的胎牛-母体接触面上, OPN 和整合素  $\beta$  并不协同表达, 因此认为这两种蛋白质对促进牛胚泡附着无直接影响。

激素也是影响胚泡附植的重要因素。正常子宫内膜随着卵巢激素的周期性变化而发生相应改变。Young 等<sup>[12]</sup>研究发现 OPN mRNA 和蛋白质的表达严格限制在分泌期子宫内膜腺上皮, 而增生期子宫内膜腺上皮无 OPN, 因此推测 OPN 在正常月经期子宫内膜腺上皮中表达的改变是激素调控的结果。Kao 等<sup>[14]</sup>利用基因芯片研究子宫内膜容受性时发现 OPN 在“着床窗口期”表达上调, 子宫内膜 OPN mRNA 的表达在分泌期最高, 分泌中期比增生中期高 8.1 倍, 与孕激素影响下

的上皮分化同步。Apparao 等<sup>[15]</sup>研究发现雌激素单独作用可抑制 OPN 的表达, 但雌孕激素联合使用却可增强其表达, 应用孕激素受体拮抗剂(米非司酮)可阻断孕激素对 OPN 的作用。Johnson 等<sup>[16]</sup>的研究结果与上述观点一致, 认为 OPN 在内膜上皮中的表达主要受孕激素的调节, 且孕激素可能通过其特异的孕激素受体发挥调控作用。已知人类孕激素受体(PR)有 PR-A 和 PR-B 两个亚型, 但调控 OPN 的只有 PR-B。用孕激素处理过的细胞转染 PR-A 或 PR-B, 转染 PR-B 的细胞中 OPN 表达增加, 而转染 PR-A 的细胞中没有 OPN 表达。对兔、鼠、羊、牛和人的研究均表明子宫内膜的 OPN 受孕激素的调控<sup>[17]</sup>。多数学者认为 OPN 基因在 5' 端有孕激素反应元件, 孕激素通过与这一区域结合调控 OPN 基因的转录。

### 3.2 OPN 基因与妊娠维持

胚泡成功着床, 还有赖于胚胎与母体子宫之间稳定的内环境, 而 OPN 是子宫-胎盘微环境的重要组成部分<sup>[18]</sup>。OPN 通过影响胚胎的着床、子宫与胚胎之间的联系使妊娠得以正常维持。Johnson 等<sup>[19]</sup>研究表明, 羊和人的 OPN 是由子宫内膜腺上皮分泌, 可与子宫腔上皮及滋养层上皮结合调节孕体的附着, 是维持自围着床期的孕期所必须的。在孕期的 40~80 d, 羊子宫内膜的 OPN mRNA 总量增加了 30 倍, 原位杂交及免疫荧光检测揭示, 孕期 OPN 及其 mRNA 主要来源于子宫内膜腺上皮, 在 120 d 的孕期内, 相对分子质量为 45 kDa 的 OPN 在于宫腔上皮、孕体滋养外胚层、子宫胎盘交界面持续大量表达, 相对分子质量为 45 kDa 的 OPN 是天然 OPN (相对分子质量为 70 kDa) 的蛋白酶溶解片段, 在早孕期子宫冲洗液中含量最为丰富, 对细胞黏附和迁移的促进作用强于天然 OPN。其研究结果显示, 在羊妊娠的 30~120 d, OPN 存在于孕体和母体直接接触的任何部位。在羊的整个妊娠期间 OPN 作为腺上皮分泌的组织营养质成分与子宫胎盘交界面特异性结合, 通过影响胎盘的形成功能、子宫与胎盘之间的联系而支持妊娠。Garlow 等<sup>[20]</sup>研究 OPN 在猪母体胎盘交界面的表达发现, 在妊娠的第 12 d 几乎检测不到 OPN mRNA, 第 15 d 个别区域表达增多, 第 20 d 所有的子宫腔上皮都大量表达。而这种表达模式恰好与妊娠 10~24 d 孕体适应胚胎的识别发生组织形态、生物学改变及调节性 T 细

胞与子宫腔上皮细胞的早期接触相对应。在此期内,孕体的调节性 T 细胞为胚胎的识别产生雌激素,并为非侵袭性植入子宫腔上皮直接黏附。

### 3.3 OPN 与繁殖性状

OPN 基因与动物繁殖性状有关。Montgomery 等<sup>[21]</sup>首先发现 OPN 基因与 Booroola Merino 绵羊的多胎基因 *FecB* 相连锁。目前主要集中在对猪的研究上,国外大量报道已经证实 OPN 基因与猪排卵率和子宫长度密切相关,在猪 8 号染色体上存在与排卵率相关的 QTL(数量性状位点)或与高产仔数相关的基因,进而影响到猪的繁殖性状,特别是 OPN 基因的多态性与猪繁殖性状的关联,已取得了很多研究成果。

OPN 基因具有丰富的多态性,且与猪产仔数等性状关系密切。有研究表明,OPN 基因启动子区存在 9 个(TG)<sub>n</sub>双核苷酸的交替重复序列,是控制 OPN 基因转录速率的主要区域。Liaw 等<sup>[22]</sup>证明了(TG)<sub>13</sub>、(TG)<sub>14</sub>、(TG)<sub>21</sub>和(TG)<sub>24</sub>交替基因与 NBA 和产仔成活率有关,OPN 可作为提高新生大白猪存活率的遗传标记。Southwood 等<sup>[23]</sup>研究发现在梅山猪、大白猪和长白猪合成系的 OPN 位点存在 13 个等位基因,其中有 5 个等位基因与产仔数显著相关;Steinheuer 等<sup>[24]</sup>报道 OPN 基因有 10 个等位基因,148 等位基因显著影响产活仔数( $P < 0.01$ )。Short 等<sup>[25]</sup>发现在商业合成系母猪中 OPN 基因对产仔数有显著影响,在 OPN 8 个等位基因中,OPN 4、OPN 5 和 OPN 6 对增加产仔数有影响。Mileham 等<sup>[26]</sup>发现 OPN 等位基因 132 与产仔数数相关。在国内尚帮华等<sup>[27]</sup>研究发现大河乌猪有 4 个等位基因,OPN 基因型 189/171/166/150 和基因型 166/150 是有利基因型,分别显著影响大河乌猪的初产活仔数和二产活仔数。孟庆利等<sup>[28]</sup>的研究结果表明,OPN 152/170 基因型是一个有利基因型,显著影响二花脸和苏钟猪的产仔数,OPN 不同基因型可以显著影响母猪乳头个数和经产的仔猪平均初生重。

此外,在 OPN 基因的内含子上也存在多态。Knoll 等<sup>[29]</sup>研究发现猪 OPN 基因的第 6 内含子上有 305 bp 的缺失,并发现长白猪、皮特兰猪上 A 等位基因占优势(0.57 和 0.82),而大白猪和杜洛克猪的 B 等位基因占优势(0.74 和 0.84);Lin 等<sup>[30]</sup>对德国西北部地区的纯种皮特兰公猪、汉普

夏和皮特兰杂交公猪的该缺失突变也进行了研究,结果发现 B 等位基因的频率分别为 0.54 和 0.75, Korwin-Kossakowska<sup>[31]</sup>对 990 头合成系母猪进行了研究,结果表明其 AA 型经产母猪个体的 TNB、NBA、21 日龄仔猪数、断奶仔猪数、21 日龄窝重和断奶窝重均显著的高于 AB 和 BB 型个体( $P < 0.05$ ),但对初产母猪的产仔性能无显著影响。罗仍卓么等<sup>[32]</sup>研究发现,OPN 基因的第 6 内含子存在 305 bp 的缺失突变,在长白猪和大白猪中发现了 AA、AB 和 BB 三种基因型,均处于中度多态,A 和 B 两个等位基因在长白猪和大白猪群体中均有分布,且 B 等位基因占优势,分别为 0.770 8 和 0.703 9;就基因型分布而言,BB 基因型频率最大,AA 基因型频率最小,AB 在两者之间。但在北京黑猪母猪群体中没有发现 A 等位基因,其基因型全部为 BB 型。长白猪初产母猪 AA 型个体的 TNB 和 NBA 显著高于 AB 和 BB 型个体( $P < 0.05$ ),经产母猪 AB 型个体的 TNB 和 NBA 显著高于 AA 型与 BB 型个体( $P < 0.05$ ),A 等位基因对 TNB、NBA 和 WB 均表现为正效应。在大白猪中,不论是初产母猪还是经产母猪,BB 和 AB 型个体的 TNB 和 NBA 高于 AA 型个体,但差异不显著( $P > 0.05$ ),B 等位基因对 TNB 和 NBA 都表现为正效应。基因效应结果表明,初产和经产母猪 B 等位基因对 TNB、NBA 都表现为正效应。

从上面的研究可以看出,猪 OPN 基因第 6 内含子上 305 bp 的缺失突变在不同品种中的分布差异很大,这种影响的确切效应还不明确,造成这一表型的原因可能是,在品种的形成过程中,遗传背景本身存在较大的差异,也有可能是由于“追求”某些性状,在长期的选育过程中对该位点上不同等位基因的间接选择压力不同。如在北京黑猪的长期选育过程中,已经对 B 等位基因进行了选择,淘汰了 A 等位基因。也有可能是样本量太小,需要扩大样本量,对不同品种的猪进行系统的研究。但不管结论怎样,OPN 基因的第 6 内含子 305 bp 的缺失突变作为猪产仔性能的一个遗传标记,以及作为母猪产仔数和仔猪生前成活率的一个候选基因是可行的。

### 3.4 OPN 与妇女生殖健康

针对 OPN 与人类生殖健康的关系,国内外研究的热点集中在 OPN 与妇女卵巢癌的关系上,因

为 OPN 在卵巢上皮癌组织中呈高表达。Coppola 等<sup>[33]</sup>报道,在卵巢浆液性乳头状囊腺癌组织中,OPN 的阳性表达率为 59%,且其表达强度和临床分期相关。Kim 等<sup>[34]</sup>的研究结果表明,OPN 在正常卵巢上皮组织和卵巢癌组织中表达的几何平均数分别是 4.1 和 270.4;OPN 在侵袭性肿瘤和交界性肿瘤中的表达明显高于在良性肿瘤组织和正常卵巢上皮中的表达。Rosen 等<sup>[35]</sup>研究发现 OPN 在正常的卵巢上皮细胞中无 OPN 的表达,而在卵巢囊腺瘤、交界性卵巢肿瘤和浆液性卵巢癌中 OPN 的表达水平依次升高。Bao 等<sup>[36]</sup>用免疫组化法研究了 40 例伴有腹膜转移的 III 期卵巢癌患者,发现 OPN 分布在癌细胞的细胞质和细胞核中以及肿瘤组织周围的基质细胞中,40 例中 OPN 高表达(OPN > 1 000 pg/mg)的 32 例预后差,相反,低表达(OPN < 1 000 pg/mg)的 8 例患者 36 个月的存活率为 75%,因此腹膜转移病灶中 OPN 水平可以作为预测卵巢癌的预后的指标。朱耀魁等<sup>[37]</sup>报道 OPN 在 III、IV 期卵巢癌的表达强度显著高于 I、II 期,在 G3 中表达强度显著高于 G1,在有腹水及淋巴转移中表达强度显著高于无腹水及无淋巴转移者,说明 OPN 与卵巢恶性肿瘤细胞的侵袭转移、疾病的严重程度及预后密切相关。王莉等<sup>[38]</sup>研究表明,OPN mRNA 在卵巢癌组织中表达明显升高,其表达与卵巢癌临床分期及是否存在淋巴结转移显著相关( $P < 0.01$ ),临床分期较晚、有淋巴结转移的卵巢癌组织中表达水平显著升高。OPN 可能在卵巢癌的发生发展以及转移中起着重要作用。但也有不同的研究结果,Tiniakos 等<sup>[39]</sup>用免疫组化法检测了 16 例交界性卵巢上皮肿瘤和 14 例卵巢癌组织中 OPN 的表达情况,发现 81% 的交界性卵巢上皮肿瘤组织中 OPN 呈阳性表达,而 93% 的卵巢癌组织中不表达或表达极弱。很多研究提示,OPN 有希望成为新的卵巢癌肿瘤标志物用于卵巢癌的早期诊断及病情监测。

#### 4 结语

综上所述,OPN 在动物的胚胎着床与妊娠维持过程中起着重要的调节作用,OPN 基因与动物繁殖性能的关系十分密切,但 OPN 基因复杂的分子结构及作用机制,目前还未完全研究清楚,研究

的对象也还过于狭窄。因此开展这方面的研究,对于提高动物繁殖性能,以及对治疗动物生殖疾病和实现人类生育调节具有非常重要的意义。

#### 参 考 文 献

- [1] Rohrer G A, Alexander L J, Keele J W, *et al.*. A microsatellite linkage map of the porcine genome[J]. *Genetics*, 1994, 136:231 - 245.
- [2] Crosby A H, Edwards S J, Murray J C, *et al.*. Genomic organization of the human osteopontin gene; exclusion of the locus form a causative role in the pathogenesis of dentinogenesis imperfecta type II[J]. *Genomics*, 1995, 27:155 - 160.
- [3] Nakamura M, Oka M, Lizuka N, *et al.*. Osteopontin expression in chronic pancreatitis[J]. *Pancreas*, 2002, 25(2):182 - 187.
- [4] Hamada Y, Yuki K, Okazaki M, *et al.*. Osteopontin-derived peptide SVVYGLR induces angiogenesis *in vivo* [J]. *Dent. Mater. J.*, 2004, 23(4):650 - 655.
- [5] Angelucci A, Festuccia C, D' Andrea G, *et al.*. Osteopontin modulates prostate carcinoma invasive capacity through RGD-dependent upregulation of plasminogen activators [J]. *Biol. Chem.*, 2002, 383(1):229 - 234.
- [6] 冉 静, 刘学庆, 陈雪梅, 等. 小鼠胚泡围着床期子宫内膜骨桥蛋白的表达[J]. *西南大学(自然科学版)*, 2008, 30(8):81 - 85.
- [7] Von Wolff M, Strowitzki T, Becket V, *et al.*. Endometrial osteopontin, a ligand of  $\beta$  3-integrin, is maximally expressed around the time of the implantation window [J]. *Fertil. Steril.*, 2001, 76(4):775 - 781.
- [8] Johnson G A, Burghardt R C, Spencer T E, *et al.*. Ovine osteopontin II. osteopontin and alpha (v) beta (3) integrin expression in the uterus and conceptus during the peri implantation period[J]. *Biol. Reprod.*, 1999, 61:892 - 899.
- [9] Carson D D, Lagow E, Thathiah A, *et al.*. Changes in gene expression during the early to mid-luteal(receptive phase)transition in human endometrium detected by high-density microarray screening [J]. *Mol. Human Reprod.*, 2002, 8: 871 - 879.
- [10] Apparao K B, Illera M J, Beyler S A, *et al.*. Regulated expression of osteopontin in the peri-implantation rabbit uterus [J]. *Biol. Reprod.*, 2003, 68(5):1484 - 1490.
- [11] Garlow J E, Ka H, Johnson G A, *et al.*. Analysis of osteopontin at the maternal-placental interface in pigs [J]. *Biol. Reprod.*, 2002, 66(3):718 - 725.
- [12] Young M F, Kerr J M, Termine J D, *et al.*. DNA cloning, mRNA distribution and heterogeneity, chromosomal location, and RFLP analysis of human osteopontin(OPN)[J]. *Genomics*, 1990, 7:491 - 502.
- [13] Kimmils S, Lim H C, MacLaren L A. Immunohistochemical localization of integrin alpha V beta 3 and osteopontin suggests that they do not interact during embryo implantation in ruminants[J]. *Reprod. Bio. Endocrinol.*, 2004, 2:19.
- [14] Kao L C, Tulac S, Lobo S, *et al.*. Global gene profiling in human endometrium during the window of implantation [J].

- Endocrinology, 2002, 243(6):2119-2138.
- [15] Apparao K B, Murray M J, Fritz M A, *et al.*. Osteopontin and its receptor alpha V beta 3 integrin are coexpressed in the human endometrium during the menstrual cycle but regulated differentially[J]. J. Clin. Endocrinol. Metab., 2001, 86(10):4991-5000.
- [16] Johnson G A, Spencer T E, Burghardt R C, *et al.*. Progesterone modulation of osteopontin gene expression in the ovine uterus[J]. Biol. Reprod., 2000, 62(5):1315-1321.
- [17] Spencer T E, Johnson G A, Bazer F W, *et al.*. Implantation mechanisms: insights from the sheep[J]. Reproduction, 2004, 128(6):657-658.
- [18] Johnson G A, Burghardt R C, Joyce M M, *et al.*. Osteopontin expression in uterine stroma indicates a decidualization-like differentiation during ovine pregnancy[J]. Biol. Reprod., 2003, 68(6):1951-1958.
- [19] Johnson G A, Burghardt R C, Joyce M M, *et al.*. Osteopontin is synthesized by uterine glands and a 45 kDa cleavage fragment is localized at the uterine-placental interface throughout ovine pregnancy[J]. Biol. Reprod., 2003, 69(1):92-98.
- [20] Garlow J E, Ka H, Johnson G A, *et al.*. Analysis of osteopontin at the maternal-placental interface in pigs [J]. Biol. Reprod., 2002, 66(3):718-725.
- [21] Montgomery G W, Crawford A M, Penty J M, *et al.*. The ovine booroola fecundity gene (*fecB*) is linked to markers from a region of human chromosome 4q[J]. Nat. Genet., 1993, 4(4):410-414.
- [22] Liaw L, Crawford H C. Functions of the extracellular matrix and matrix degrading proteases during tumor progression[J]. Braz. J. Med. Biol. Res., 1999, 32(7):805-812.
- [23] Southwood O I, Short T H, Plastow G S. Genetic markers for litter size in commercial lines of pig [A]. In: Armidale, Proceedings of the 6th World Congress on Genetics Applied to Livestock Production[C]. Australia, 1998, 453-456.
- [24] Steinheure R, Droqemuller C, Hamann H, *et al.*. Possible uses of genetic markers for improving fertility and health in swine production[J]. Dtsch. Tierarztl. Wochenschr., 2003, 110(6):255-265.
- [25] Short T H, Van Der Steen H, Rothschild M F, *et al.*. Effect of the estrogen receptor locus on reproduction and production traits in four commercial pig [J]. Anim. Sci., 1997, 75(12):3138-3142.
- [26] Mileham J A, Plastow G S, Southwood O I. DNA markers for litter size[P]. US Patent 6410227, 2002-6-25.
- [27] 尚帮华, 杨婷, 连林生, 等. OPN 基因多态性及其与大河乌猪繁殖性状相关分析的研究[J]. 云南农业大学学报, 2007, 22(6):843-846.
- [28] 孟庆利. OPN 和雌激素受体基因与猪繁殖性能关系的研究[D]. 南京:南京农业大学, 硕士学位论文, 2004.
- [29] Knoll A, Stratil A, Cepica S, *et al.*. Length polymorphism in an intron of the porcine osteopontin (*SPP1*) gene is caused by the presence or absence of a SINE (PRE-1) element[J]. Animal Genet., 1999, 30:466.
- [30] Lin C, Tholen E, Jennen D. *et al.*. Evidence for effects of testis and epididymis expressed genes on sperm quality and boar fertility traits [J]. Reprod. Dom. Anim., 2006, 41:538-543.
- [31] Korwin-Kossakowska A, Kamyczek M, Cieslak D, *et al.*. The polymorphism of reproduction-linked genes in Line 990 sows [J]. Anim. Sci. Papers & Reports, 2001, 19(4):265-276.
- [32] 罗仍卓么, 王立贤, 孙世铎, 等. 猪 OPN 基因与繁殖性状的关联分析[J]. 农业生物技术学报, 2008, 16(3):412-416.
- [33] Coppola D, Szabo M, Boulware D, *et al.*. Correlation of osteopontin protein expression and pathological stage across a de variety of tumor histologies [J]. Clin. Cancer. Res., 2004, 10:184-190.
- [34] Kim J H, Skates S J, Uede T, *et al.*. Osteopontin as a potential diagnostic biomarker for ovarian cancer[J]. Jama, 2002, 287:1671-1679.
- [35] Rosen D G, Wang L, Atkinson J N, *et al.*. Potential markers that complement expression of CA, z5 in epithelial ovarian cancer[J]. Gynecol. Oncol., 2005, 99:267-277.
- [36] Bao L H, Sakaguchi H, Fujimoto J, *et al.*. Osteopontin in metastatic lesions as a prognostic marker in ovarian cancers [J]. J. Biom. Med. Sci., 2007, 14:373-381.
- [37] 朱耀魁, 王晓玉, 夏明翰, 等. 骨桥蛋白在卵巢肿瘤组织中的表达及其与恶性肿瘤侵袭转移的关系[J]. 暨南大学学报(医学版), 2006, 27:251-256.
- [38] 王莉, 惠宁. 骨桥蛋白 mRNA 在卵巢癌中的表达及其临床意义[J]. 实用医药杂志, 2008, 25(6):655-657.
- [39] Tiniakos D G, Yu H, Liapis H. Osteopontin expression in ovarian carcinomas and tumors of low malignant potential[J]. Hum. Pathol., 1998, 29:250-254.