



DOI:10.11817/j.issn.1672-7347.2019.06.003

<http://xbyxb.csu.edu.cn/xbwk/fileup/PDF/201906621.pdf>

PROK 1及其受体PROKR 1在子宫内膜异位症中的表达和临床意义

吴亚红, 吴献青

(中南大学湘雅二医院妇产科, 长沙 410011)

[摘要] 目的: 探讨前动力蛋白-1(prokineticin 1, PROK 1)及其受体(prokineticin-receptor 1, PROKR 1)在子宫内膜异位症中的表达水平及意义。方法: 采用定量PCR(quantitative PCR, qPCR)和蛋白质印迹法检测PROK 1和PROKR 1在18例正常对照组和22例子官内膜异位症患者异位内膜及在位内膜中的表达水平; 将6例正常对照组子宫内膜间质细胞分离、培养, 给予雌二醇(estradiol, E₂)及肿瘤坏死因子- α (tumor necrosis factor- α , TNF- α)干预后, 采用qPCR检测PROK 1 mRNA的表达水平。结果: PROK 1和PROKR 1 mRNA在子宫内膜异位症患者的异位内膜和在位内膜以及正常对照组子宫内膜中均有表达, 表达最高的为异位内膜组, 表达最低的为正常内膜组($P<0.05$); PROK 1和PROKR 1蛋白在子宫内膜异位症患者的异位内膜和在位内膜以及正常对照组的子宫内膜中均有表达, 在异位内膜中表达最高, 在正常内膜中表达最低(均 $P<0.05$); 在正常子宫内膜组及子宫内膜异位症组中PROK 1的蛋白表达水平均为分泌期高于增生期(均 $P<0.05$); E₂对子宫内膜间质细胞PROK 1 mRNA的表达无明显影响, TNF- α 能上调子宫内膜间质细胞PROK 1 mRNA的表达。结论: PROK 1及其受体参与了子宫内膜异位症的发生并对其发展有促进作用, TNF- α 可能上调PROK 1的表达从而促进血管生成。

[关键词] 子宫内膜异位症; PROK 1; PROKR 1; 雌二醇; 肿瘤坏死因子- α

Expression of PROK 1 and its receptor PROKR 1 in endometriosis and its clinical significance

WU Yahong, WU Xianqing

(Department of Obstetrics and Gynecology, Second Xiangya Hospital, Central South University, Changsha 410011, China)

ABSTRACT

Objective: To investigate the role of prokineticin (PROK) 1 and prokineticin-receptor (PROKR) 1 in the pathogenesis of endometriosis and its clinical significance.

Methods: Quantitative real-time PCR (qPCR) and Western blotting were used to detect the expression of PROK 1 and PROKR 1 in eutopic and ectopic endometrium of endometriosis ($n=22$) and normal control endometrium ($n=18$). Endometrial stromal cells were isolated and cultured in 6 normal controls. The expression of PROK 1 mRNA was detected by qPCR after treated with estradiol (E₂) or TNF- α .

收稿日期(Date of reception): 2018-10-31

第一作者(First author): 吴亚红, Email: 2397032774@qq.com, ORCID: 0000-0003-0993-6991

通信作者(Corresponding author): 吴献青, Email: 13574838303@163.com, ORCID: 0000-0003-0623-6180

Results: PROK 1 and PROKR 1 mRNA were expressed in eutopic and ectopic endometrium of endometriosis and normal control endometrium, and the expression level gradually declined ($P < 0.05$). The expression of PROKR-1 protein in eutopic and ectopic endometrium of endometriosis and normal control endometrium gradually declined ($P < 0.05$). The expression of PROK-1 protein in normal control endometrial cells and eutopic endometrium cell was higher in secretory phase than in proliferative phase ($P < 0.05$). E_2 did not change the expression of PROK 1, whereas TNF- α up-regulated the expression of PROK 1.

Conclusion: PROK-1 and its receptors are involved in the pathogenesis and development of endometriosis. TNF- α can promote angiogenesis via up-regulating the expression of PROK 1.

KEY WORDS

endometriosis; prokineticin 1; prokineticin-receptor 1; estradiol; tumor necrosis factor- α

子宫内膜异位症简称内异症,是指具有生长功能的子宫内膜组织(即腺体和间质)出现在子宫体以外的其他部位。绝大多数的内异症发生于盆腔脏器和壁腹膜,以卵巢以及宫骶韧带最常见,典型症状为疼痛、不孕、月经异常、盆腔包块等,其发病率有明显上升趋势^[1-2]。目前,内异症的发病机制尚不明确。内异症是一种良性病变,但却有与恶性肿瘤相似的生物学行为,异位内膜的形成需通过黏附-侵袭-血管形成这三部曲,异位病灶的种植和生长必须要有充足的血液为其供应营养,因此新生血管的形成被认为是内异症形成的一个重要环节。

前动力蛋白1(prokineticin 1, PROK 1)被称为内分泌腺来源的血管内皮生长因子,是组织特异性的血管生成因子,在生理状态下它主要在卵巢、睾丸、肾上腺、胎盘以及子宫等分泌类固醇类激素的器官中表达,在其他器官中则少有表达^[3]。它主要作用是促进组织的毛细血管内皮细胞增生,促进新生血管形成以及提高血管的通透性以满足组织、腺体的丰富营养供应。PROK 1能够诱导肿瘤的血管生成,从而在肿瘤的侵袭、转移等生物学行为中发挥促进作用^[4-6]。PROK 1有PROKR(prokineticin-receptor)1和2两种受体,均为G蛋白偶联受体,具有高度的同源性。神经母细胞瘤的浸润、转移与PROK 1和PROKR 1相关,与PROKR 2无关^[7]。但是关于PROK 1在内异症发病机制中作用的研究鲜见报道。内异症的发生是多种因素综合的结果,但血管生成是其发生、发展过程中的重要条件。研究内异症的发生、发展与血管生成的关系有助于为临床治疗提供理论依据,抗血管生成或许可以成为治疗内异症的新途径。因此,本实验通过检测PROK 1及PROKR 1在内异症中的表达水平,探讨PROK 1在内异症发生、发展中的作用,为内异症的治疗提供理论依据。

1 材料与方法

1.1 材料及仪器

反转录试剂盒购自北京康为世纪有限责任公司; TRIzol购自美国Invitrogen公司; Taq酶购自美国Genstar公司; 焦碳酸二乙酯(diethyl pyrocarbonate, DEPC)、乙二胺四乙酸(ethylene diamine tetraacetic acid, EDTA)、Tris、四甲基乙二胺(N, N, N', N'-Tetramethylethylenediamine, TEMED)、雌二醇(estradiol, E_2)、TNF- α 均购自美国Sigma公司; RIPA裂解液购自北京普利莱基因技术有限公司; 蛋白酶抑制剂、胶原酶I、胰酶购自美国Merck公司; 蛋白磷酸酶抑制剂购自瑞士Roche公司; BCA蛋白定量试剂盒购自广州Wellbio公司; 辣根过氧化物酶(horseradish peroxidase, HRP)羊抗鼠IgG, HRP羊抗兔IgG均购自美国Proteintech公司; 电泳仪购自美国Bio-rad公司; 电泳槽、转膜仪购自北京六一生物科技有限公司; 荧光定量PCR仪购自美国Thermo公司。

1.2 标本的收集和处理

1.2.1 标本收集

本实验经中南大学湘雅二医院医学伦理委员会批准,收集2017年1月至12月到湘雅二医院妇科住院行腹腔镜手术的40例患者的子宫内膜,经手术及病理检查证实为卵巢型内异症患者22例,取卵巢型内异症患者的异位内膜为异位组,取其异位内膜为在位内膜组,根据修正的美国生育协会(revised American Fertility Society, r-AFS)分期,其中I-II期6例, III-IV期16例,增生期12例,分泌期10例。取其余18例子宫内膜组织为正常内膜组,增生期10例,分泌期8例(临床及病理诊断为卵巢良性畸胎瘤以及不孕症)。在无菌条件下取部分内膜组织放置于-80℃的冰箱中保

存。以上所选患者均满足以下条件: 在此次手术的前3个月内均未使用任何激素及激素类似药物; 年龄20~45岁, 两组人群在年龄因素上差异无统计学意义($P>0.05$), 月经周期基本正常; 无其他系统疾病, 尤其排除恶性肿瘤; 所有患者对于内膜的收集均知情并同意参与本次实验。

1.2.2 子宫内膜间质细胞的分离、培养及干预

取6例正常对照组患者的新鲜子宫内膜组织用PBS清洗3次, 以尽可能去除血凝块, 将内膜组织切成约1 mm×1 mm×1 mm大小, 再加入PBS, 以1 200 r/min离心10 min, 将上清液去掉, 用PBS重复冲洗3次。将组织加入含有0.1%胶原酶I的改良杜氏伊格尔培养基(Dulbecco's modified eagle medium, DMEM)中, 于37 °C消化20~30 min, 将细胞混悬液以1 000 r/min离心5 min, 弃除上清液, 在细胞中加入含10%血清的DMEM中悬浮, 在含有5% CO₂, 37 °C的培养箱中培养。分离的子宫内膜间质细胞长满后, 弃去上清液, 用PBS洗1次, 以0.25%的胰酶于37 °C消

化5 min, 按照 2×10^5 个/mL的密度种在10 cm的培养皿中, 加入终浓度为 10^{-8} mol/L E₂或1 mg/L TNF- α 的含10%血清DMEM培养液中干预24 h后收集细胞待测。

1.3 定量PCR检测PROK 1 mRNA和PROKR 1 mRNA的表达

取之前保存于TRIzol抽提试剂中的组织约0.02 g, 在低温离心后采用TRIzol法提取细胞总RNA。以1 μ g的RNA为模板, 反转录为cDNA。采用SYBR Green I染料法进行本试验引物的制备。在美国国立生物技术信息中心(National Center for Biotechnology Information, NCBI)上搜索目的基因序列, 运用primer5软件设计, 交由上海生工生物有限公司合成引物, 定量PCR(quantitative PCR, qPCR)所用引物见表1。采用qPCR仪检测PROK 1 mRNA和PROKR 1 mRNA表达水平。以Template基因表达量作为qPCR内参。最终数据以 $2^{-\Delta\Delta Ct}$ 进行分析。

表1 引物序列

Table 1 Primer sequences

基因	正向引物(5'-3')	反向引物(5'-3')
Template	ACATCCGTAAAGACCTCTATGCC	TACTCCTGCTTGCTGATCCAC
PROK 1	GCTGTGCAAGTCTTCATCATGCT	CCCCACACTGGACATCTCG
PROKR 1	ACCCTGGGCGAGAATACCAC	AGGGCATGTCATAGTCACCA

1.4 蛋白质印迹法检测PROK 1和PROKR 1的表达

剪取0.25 g子宫内膜组织, 加入300 μ L RIPA裂解液于匀浆器中反复研磨组织, 蛋白裂解30 min后于4 °C, 以12 000 r/min离心15 min, 取离心后的上清液按照BCA蛋白定量试剂盒使用说明测定蛋白浓度。将蛋白变性并取50 μ g总蛋白行SDS-PAGE跑胶; 此后用硝酸纤维素膜转膜, 5%脱脂奶粉封闭非特异性的抗原, 洗膜, 与一抗PROK1(1 mg/L), PROKR1(1:500), β -actin(1:5 000)孵育, 于4 °C过夜, 洗膜后加入HRP二抗, 孵育45~60 min。洗膜后加入ECL化学发光液(Thermo)与膜孵育3 min, 将曝光后的底片扫描, 并用Quantity one专业灰度分析软件进行分析。

1.5 统计学处理

运用SPSS 18.0统计学软件进行数据处理和分析, 所有计量资料采用均数 \pm 标准差($\bar{x}\pm s$)表示, 采用单因素方差分析(one-way ANOVA)比较多组样本间的差异。多个样本之间的两两比较采用 t 检验, 双侧 $\alpha=0.05$ 作为检验水准, $P<0.05$ 为差异有统计学意义。

2 结果

2.1 PROK 1 mRNA和PROKR 1 mRNA在各组中的表达

PROK 1和PROKR 1 mRNA在异位内膜组、在位内膜组和正常内膜组均有表达, 两两之间比较差异有统计学意义(均 $P<0.05$, 图1)。

2.2 PROK 1和PROKR 1蛋白在各组中的表达

PROK 1和PROKR 1蛋白在异位内膜组、在位内膜组、正常内膜组中的表达两两比较差异有统计学意义(均 $P<0.05$, 图2)。

2.3 在位内膜组及正常内膜组增生期与分泌期PROK 1蛋白表达水平的比较

在位内膜组PROK 1蛋白在增生期与分泌期中的表达比较差异有统计学意义($P<0.05$, 图3A)。正常内膜组PROK 1蛋白在增生期与分泌期中的表达比较差异亦有统计学意义($P<0.05$, 图3B)。

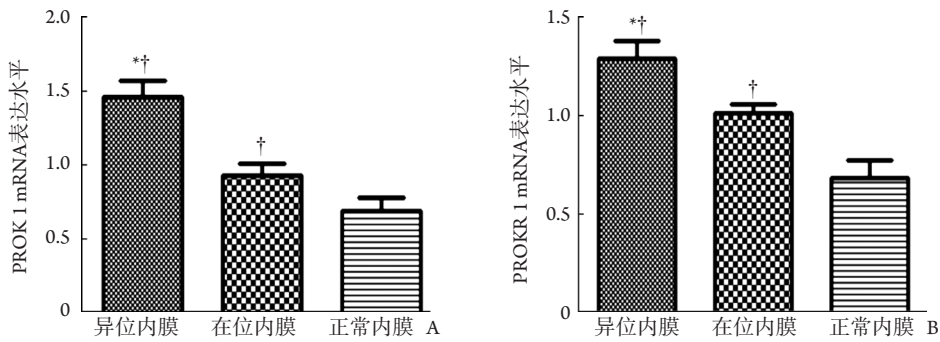


图1 3组内膜中PROK 1 mRNA(A)和PROKR 1 mRNA(B)的表达
 Figure 1 Expression of PROK 1 mRNA (A) and PROKR 1 mRNA (B) in the 3 groups
^{*} $P < 0.05$ vs eutopic endometrium; [†] $P < 0.05$ vs normal endometrium

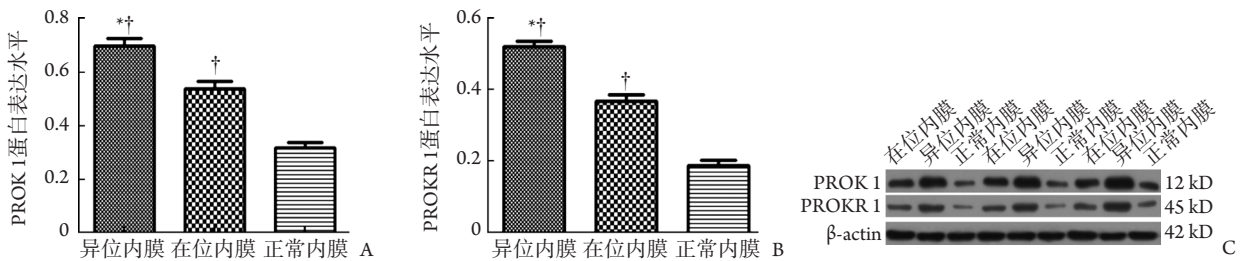


图2 3组内膜中PROK 1和PROKR 1蛋白的表达
 Figure 2 Expression of PROK 1 and PROKR 1 protein in the 3 groups
 A: Relative expression of PROK 1 protein; B: Relative expression of PROKR 1 protein; C: Western blotting result. ^{*} $P < 0.05$ vs eutopic endometrium; [†] $P < 0.05$ vs normal endometrium

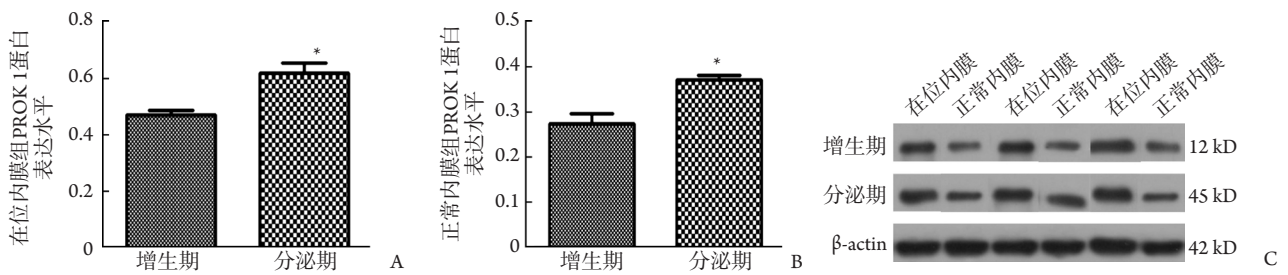


图3 在位子宫内膜组、正常内膜组中增生期与分泌期PROK 1蛋白的表达水平比较
 Figure 3 PROK 1 protein expression between proliferative phase and secretory phase in eutopic and normal endometrium
 A: PROK 1 protein expression in eutopic endometrium; B: PROK 1 protein expression in normal endometrium; C: Western blotting result.
^{*} $P < 0.05$ vs the proliferative phase

2.4 E₂和TNF-α对子宫内膜间质细胞PROK 1 mRNA表达的影响

在E₂处理组中子宫内膜间质细胞PROK 1 mRNA的表达水平与对照组比较差异无统计学意

义($P > 0.05$); 在TNF-α处理组中子宫内膜间质细胞PROK 1 mRNA的表达高于对照组, 两组之间比较差异有统计学意义($P < 0.05$, 图4)。

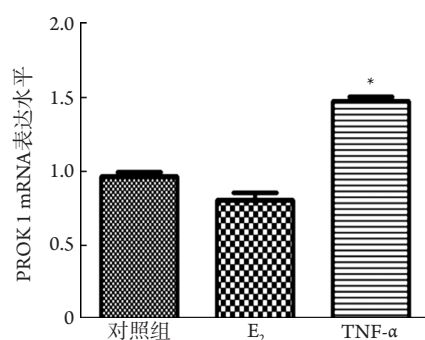


图4 E₂和TNF-α对子宫内膜间质细胞PROK-1 mRNA表达水平的影响

Figure 4 Expression of PROK-1 mRNA in endometrial stromal cells treated by E₂ or TNF-α

* $P < 0.05$ vs the control group

3 讨论

内异症的发病机制尚不明确,目前普遍被学者接受的观点为“经血逆流”学说,即在位内膜逆流至腹腔后通过黏附-侵袭-血管形成在腹腔内形成异位病灶。异位病灶的存活及生长均需要足够的血流为其提供营养。在腹腔镜下可见病灶周围存在大量的腹膜血管,内异症典型的病理特征为密集的血管化,异位病灶周围的血管化程度是影响异位病灶生长力和侵袭力的重要因素之一^[8]。抗血管生成可能成为治疗内异症的一个新靶点。

PROK 1仅在某些内分泌器官中特异性表达,通过抑制PROK 1的表达可以在一定程度上减少抗血管生成过程中的不良反应。PROK 1是2001年首次被报道的一种血管生长因子^[3],在生理情况下其主要在卵巢、子宫、胎盘、睾丸、肾上腺等内分泌器官中特异性表达并发挥作用,在其他组织中很少表达。由于其生物活性与血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)的生物活性相似,因此该蛋白又被称为内分泌腺衍生血管内皮生长因子(endocrine gland-derived vascular endothelial growth factor, EG-VEGF)^[9]。PROK 1具有多种生物学行为:血管生成^[10-11]、神经元存活^[12]、昼夜节律^[13-14]、造血^[15]、免疫反应^[16]及精子发生^[9]。新生血管的形成需要经过3个过程:新生血管萌芽、血管内皮细胞的增殖和迁移、血管管状结构的成熟。PROK 1及其受体主要是通过促进血管内皮细胞的增殖和迁移而促进新生血管的形成。PROK 1是一种新的内皮细胞促有丝分裂素,在内分泌腺血管上皮中起重要的促血管生成的有丝分裂原作用^[17],它不仅通过激活内皮细胞上的受体直接影响血管生成,而且通过发挥促炎症细胞

因子的作用参与新生血管,特别是肿瘤新生血管生成的过程,介导肿瘤的侵袭转移。

PROK 1不仅与前列腺癌、神经母细胞瘤、胰管癌、甲状腺癌、结肠癌等恶性肿瘤的血管生成、浸润能力和血行转移有关^[18-19],还在控制人的中枢和外周生殖过程中起关键作用,PROK 1是一种促血管生成的胎盘因子,能促进胎盘微血管内皮细胞的增殖、迁移及侵袭,并增加其通透性^[20],在早孕期,PROK 1控制绒毛外滋养层细胞的迁移、侵袭和伪血管网络的形成^[21]。PROK 1在卵巢组织中主要受性激素调控,在大鼠卵巢内注射PROK 1可诱导强烈的血管生成效应^[3]。内异症有种植、浸润、转移等类似恶性肿瘤的生物学行为,并且其发生、发展与血管生成的相关性已获得公认,故PROK 1及其受体可能与内异症的发生相关。笔者选择了22例内异症患者和18例正常子宫内膜患者进行研究,发现内异症患者的PROK 1和PROKR 1水平较正常对照组中明显增高,并且在异位内膜组中PROK 1和PROKR 1水平高于在位内膜组,提示PROK 1及其受体参与了内异症的发生和发展。在位子宫内膜逆流入腹腔后,高表达PROK 1的内膜可以促进新生血管的形成,从而促进子宫内膜的种植和侵袭;而在腹腔炎性环境的刺激下,异位内膜PROK 1表达增加,进一步促进异位内膜的不断生长,使病灶不断扩大,这也在一定程度上解释了尽管“经血逆流”的现象普遍存在,而内异症只发生在少部分人群中。本研究还比较了增生期和分泌期PROK 1的表达水平,发现分泌期中PROK 1的表达水平明显高于增生期,推测孕激素能够促进子宫内膜PROK 1的表达,由于PROK 1是一种新型的子宫内膜容受性标志物,参与胚胎着床时的“母-胎对话”^[22],因此分泌期子宫内膜中PROK 1表达的增加可能为胚胎着床提供有利环境。

内异症主要是雌激素依赖性疾病,且异位内膜中雌激素的表达增高^[23],腹腔液中TNF-α表达增高^[24-25]。因此本研究应用E₂干预子宫内膜间质细胞,发现对照组与E₂干预组中PROK 1的表达差异无统计学意义;而TNF-α干预后的子宫内膜间质细胞PROK 1表达水平明显增加。TNF-α对新生血管的生成有潜在的诱导作用,它可以刺激异位内膜细胞分泌IL-6, IL-8, VEGF等因子,促进子宫内膜细胞的生长、黏附,促进血管形成。本研究发现TNF-α促进子宫内膜细胞PROK 1的表达,推测TNF-α还可以通过上调PROK 1的表达进而促进血管生成。

血管生成是内异症发生的重要条件之一,多种抗血管生成的药物被证实能够控制病灶的血液供应,从而抑制异位病灶的发展。考虑到生理性的血管生成是正常生育所需要的,抗血管生成药物应该

特别针对异位病灶的血管生成。PROK 1是一种新的血管生成因子, 主要在内分泌细胞中表达, 与VEGF的同源性较低, 二者在某些方面, 特别是在表达区域的选择性方面存在差异, PROK 1可选择性地作用于内分泌腺细胞的内皮细胞, 这种选择性识别的血管生成因子可能有利于组织特异性血管的治疗。因此对PROK 1及其受体的进一步研究将更深入地揭示内异症的发病机制, 为其治疗提供新的方向。

利益冲突声明: 作者声称无任何利益冲突。

参考文献

- [1] Mehedintu C, Plotogea MN, Ionescu S, et al. Endometriosis still a challenge[J]. *J Med Life*, 2014, 7(3): 349-357.
- [2] Morotti M, Vincent K, Brawn J, et al. Peripheral changes in endometriosis-associated pain[J]. *Hum Reprod Update*, 2014, 20(5): 717-736.
- [3] Lecouter J, Kowalski J, Foster J, et al. Identification of an angiogenic mitogen selective for endocrine gland endothelium[J]. *Nature*, 2001, 412(6850): 877-884.
- [4] Jiang X, Abiatari I, Kong B, et al. Pancreatic islet and stellate cells are the main sources of endocrine gland-derived vascular endothelial growth factor/prokineticin-1 in pancreatic cancer[J]. *Pancreatology*, 2009, 9(1): 165-172.
- [5] Pasquali D, Rossi V, Staibano S, et al. The endocrine-gland-derived vascular endothelial growth factor (EG-VEGF)/prokineticin 1 and 2 and receptor expression in human prostate: Up-regulation of EG-VEGF/prokineticin 1 with malignancy[J]. *Endocrinology*, 2006, 147(9): 4245-4251.
- [6] Morales A, Vilchis F, Chávez B, et al. Expression and localization of endocrine gland-derived vascular endothelial growth factor (EG-VEGF) in human pancreas and pancreatic adenocarcinoma[J]. *J Steroid Biochem Mol Biol*, 2007, 107(1/2): 37-41.
- [7] Ngan ESW, Sit FYL, Lee KL, et al. Implications of endocrine gland-derived vascular endothelial growth factor/prokineticin-1 signaling in human neuroblastoma progression[J]. *Clin Cancer Res*, 2007, 13(3): 868-875.
- [8] Feng D, Menger MD, Wang H, et al. Luminal epithelium in endometrial fragments affects their vascularization, growth and morphological development into endometriosis-like lesions in mice[J]. *Dis Models Mechan*, 2014, 7(2): 225-232.
- [9] MaldonadoPérez-David, Evans J, Denison F, et al. Potential roles of the prokineticins in reproduction[J]. *Trends Endocrinol Metab*, 2007, 18(2): 66-72.
- [10] Lecouter J, Lin R, Tejada M, et al. The endocrine-gland-derived VEGF homologue Bv8 promotes angiogenesis in the testis: Localization of Bv8 receptors to endothelial cells[J]. *Proceed Acad Sci*, 2003, 100(5): 2685-2690.
- [11] Kisliouk T, Levy N, Hurwitz A, et al. Presence and regulation of endocrine gland vascular endothelial growth factor/prokineticin-1 and its receptors in ovarian cells[J]. *J Clin Endocrinol Metab*, 2003, 88(8): 3700-3707.
- [12] Ngan ESW, Shum CKY, Poon HC, et al. Prokineticin-1 (Prok-1) works coordinately with glial cell line-derived neurotrophic factor (GDNF) to mediate proliferation and differentiation of enteric neural crest cells[J]. *Biochim Biophys Acta*, 2008, 1783(3): 467-478.
- [13] Cheng MY, Lee AG, Culbertson C, et al. Prokineticin 2 is an endangering mediator of cerebral ischemic injury[J]. *Proceed Acad Sci*, 2012, 109(14): 5475-5480.
- [14] Hu WP, Zhang C, Li JD, et al. Impaired pain sensation in mice lacking prokineticin 2[J]. *Mol Pain*, 2006, 2(1): 35.
- [15] Lecouter J, Zlot C, Tejada M, et al. Bv8 and endocrine gland-derived vascular endothelial growth factor stimulate hematopoiesis and hematopoietic cell mobilization[J]. *Proceed Acad Sci*, 2004, 101(48): 16813-16818.
- [16] Urayama K, Guilini C, Messaddeq N, et al. The prokineticin receptor-1 (GPR73) promotes cardiomyocyte survival and angiogenesis[J]. *FASEB J*, 2007, 21(11): 2980-2993.
- [17] Hoffmann P, Feige JJ, Alfaidy N. Expression and oxygen regulation of endocrine gland-derived vascular endothelial growth factor/prokineticin-1 and its receptors in human placenta during early pregnancy[J]. *Endocrinology*, 2006, 147(4): 1675.
- [18] Monnier J, Samson M. Prokineticins in angiogenesis and cancer[J]. *Cancer Lett*, 2010, 296(2): 144-149.
- [19] Pasquali D, Santoro A, Bufo P, et al. Upregulation of endocrine gland-derived vascular endothelial growth factor in papillary thyroid cancers displaying infiltrative patterns, lymph node metastases, and BRAF mutation[J]. *Thyroid*, 2011, 21(4): 391-399.
- [20] Dunand C, Hoffmann P, Sapin V, et al. Endocrine gland-derived endothelial growth factor (EG-VEGF) is a potential novel regulator of human parturition[J]. *Biol Reprod*, 2014, 91(3): 73.
- [21] Hoffmann P, Saudi Y, Benharouga M, et al. Role of EG-VEGF in human placentations: Physiological and pathological implications[J]. *J Cell Mol Med*, 2009, 13(8b): 2224-2235.
- [22] Su MT, Lin SH, Lee IW, et al. Polymorphisms of endocrine gland-derived vascular endothelial growth factor gene and its receptor genes are associated with recurrent pregnancy loss[J]. *Hum Reprod*, 2010, 25(11): 2923-2930.
- [23] Smuc T, Pucelj MR, Sinkovec J, et al. Expression analysis of the genes involved in estradiol and progesterone action in human ovarian endometriosis[J]. *Gynecol Endocrinol*, 2007, 23(2): 105-111.
- [24] Gomez-Torres MJ, Acién P, Campos A, et al. Embryotoxicity of

peritoneal fluid in women with endometriosis. Its relation with cytokines and lymphocyte populations[J]. Hum Reprod, 2002, 17(3): 777-781.

significance of TNF- α and MMP-3 in patients with endometriosis[J] Journal of Ningxia Medical University, 2009, 31(3): 346-347.

[25] 周新艳, 杨尧华, 黄鲁. TNF- α 和MMP-3在子宫内膜异位症中的表达及其意义[J]. 宁夏医科大学学报, 2009, 31(3): 346-347.

(本文编辑 陈丽文)

ZHOU Xinyan, YANG Yaohua, HUANG Lu. Expression and

本文引用: 吴亚红, 吴献青. PROK 1及其受体PROKR 1在子宫内膜异位症中的表达和临床意义[J]. 中南大学学报(医学版), 2019, 44(6): 621-627. DOI:10.11817/j.issn.1672-7347.2019.06.003

Cite this article as: WU Yahong, WU Xianqing. Expression of PROK 1 and its receptor PROKR 1 in endometriosis and its clinical significance[J]. Journal of Central South University. Medical Science, 2019, 44(6): 621-627. DOI:10.11817/j.issn.1672-7347.2019.06.003

本刊常用词汇英文缩写表(按英文字母排序)

从2012年第1期开始, 本刊对大家较熟悉的以下常用词汇, 允许直接使用缩写, 即首次出现时可不标注中文。

ABC 法	抗生物素蛋白 - 生物素酶复合物法	GFP	绿色荧光蛋白	NO	一氧化氮
ACh	乙酰胆碱	GSH	谷胱甘肽	NOS	一氧化氮合酶
AIDS	获得性免疫缺陷综合征	HAV	甲型肝炎病毒	NS	生理氯化钠溶液
ALT	丙氨酸转氨酶	Hb	血红蛋白	PaCO ₂	动脉血二氧化碳分压
AngII	血管紧张素 II	HBcAb	乙型肝炎病毒核心抗体	PaO ₂	动脉血氧分压
APTT	活化部分凝血活酶时间	HBcAg	乙型肝炎病毒核心抗原	PBS	磷酸盐缓冲液
AST	天冬氨酸氨基转移酶	HBeAb	乙型肝炎病毒 e 抗体	PCR	聚合酶链反应
ATP	三磷酸腺苷	HBeAg	乙型肝炎病毒 e 抗原	PI3K	磷脂酰肌醇 3 激酶
bFGF	碱性成纤维细胞转化生长因子	HBsAb	乙型肝炎病毒表面抗体	PLT	血小板
BMI	体重指数	HBsAg	乙型肝炎病毒表面抗原	PT	凝血酶原时间
BP	血压	HBV	乙型肝炎病毒	PVDF	聚偏二氟乙烯膜
BSA	牛血清白蛋白	HCG	人绒毛膜促性腺激素	PET/CT	正电子发射计算机断层显像仪
BUN	尿素氮	HCV	丙型肝炎病毒	RBC	红细胞
CCr	内生肌酐清除率	HDL-C	高密度脂蛋白胆固醇	RNA	核糖核酸
CCK-8	细胞计数试剂盒 -8	HE	苏木精 - 伊红染色	ROS	活性氧
COX-2	环氧化酶 -2	HGF	肝细胞生长因子	RT-PCR	反转录 - 聚合酶链反应
Cr	肌酐	HIV	人类免疫缺陷病毒	SABC 法	链霉抗生物素蛋白 - 生物素酶复合物法
CRP	C - 反应蛋白	HRP	辣根过氧化物酶	SDS-PAGE	十二烷基硫酸钠 - 聚丙烯酰胺凝胶
CT	计算机断层摄影	HSP	热休克蛋白	SCr	血肌酐
CV	变异系数	HPF	高倍视野	SO ₂	血氧饱和度
DAB	二氨基联苯胺	IC ₅₀	半数抑制浓度	SOD	超氧化物歧化酶
ddH ₂ O	双蒸水	ICU	重症监护病房	SP 法	标记的链霉抗生物素蛋白 - 生物素法
DMEM	杜尔贝科改良伊格尔培养基	IFN	干扰素	SPF 动物	无特定病原体动物
DMSO	二甲基亚砜	IL	白细胞介素	STAT3	信号转导和转录激活因子 3
DNA	脱氧核糖核酸	iNOS	诱导型一氧化氮合酶	Tbil	总胆红素
ECG	心电图	IPG	固相 pH 梯度	TBST	Tris- 盐酸洗膜缓冲液
ECL	增强化学发光法	JNK	氨基末端激酶	TC	总胆固醇
ECM	细胞外基质	LDL-C	低密度脂蛋白胆固醇	TG	三酰甘油
EDTA	乙二胺四乙酸	LPS	内毒素 / 脂多糖	TGF	转化生长因子
EEG	脑电图	mTOR	雷帕霉素靶蛋白	Th	辅助性 T 细胞
EGF	表皮生长因子	MAPK	丝裂原活化蛋白激酶	TLRs	Toll 样受体
ELISA	酶联免疫吸附测定	MDA	丙二醛	TNF	肿瘤坏死因子
eNOS	内皮型一氧化氮合酶	MMP	基质金属蛋白酶	TUNEL	原位末端标记法
ERK	细胞外调节蛋白激酶	MRI	磁共振成像	VEGF	血管内皮生长因子
ESR	红细胞沉降率	MIT	四甲基偶氮唑盐微量酶反应	VLDL-C	极低密度脂蛋白胆固醇
FBS	胎牛血清	NADPH	烟酰胺腺嘌呤二核苷酸	vWF	血管性血友病因子
FDA	美国食品药品监督管理局	NF- κ B	核因子 - κ B	WBC	白细胞
FLTC	异硫氰酸荧光素	NK 细胞	自然杀伤细胞	WHO	世界卫生组织