Advanced Biology 突破反复种植失败难题！解锁子宫内膜基质细胞蜕膜化机制

作者：writer 来源：科学网

本文原地址：https://www.iikx.com/news/progress/43191.html

本文仅供学习交流之用，版权归原作者所有，请勿用于商业用途！

Advanced Biology 突破反复种植失败难题！解锁子宫内膜基质细胞蜕膜化机制。



扫描下方二维码阅读原版全文

对于许多接受试管婴儿治疗的夫妇而言，反复种植失败是一个沉重的打击。它指的是在多次治疗中，移植了优质胚胎却始终无法成功着床的困境。其背后原因复杂，但子宫内膜容受性不足，即子宫内膜这片土壤未能准备好接纳胚胎，被认为是导致失败的关键因素之一。

在此背景下，来自中国深圳市妇幼保健院生殖医学中心的研究团队在Advanced Biology上发表的研究工作，揭示了粒细胞集落刺激因子（G-CSF）增强子宫内膜基质细胞蜕膜化的精确分子机制，为解决这一难题带来了新的曙光。这一发现颠覆了对于子宫内膜容受性调控的传统认知，首次证实G-CSF无需依赖外源性激素的强力刺激，即可通过激活STAT3/HOXA10信号轴，在促进蜕膜化标志物表达的同时，智能抑制基质细胞凋亡。该研究不仅为理解胚胎植入的黑匣子提供了全新的信号通路视角，也为开发靶向明确、更生理性、更安全的干预方案，以改善反复种植失败患者的临床结局奠定了坚实的理论基础。

研究背景

在辅助生殖技术中，胚胎反复植入失败始终是核心挑战。子宫内膜容受性不足作为其主要病因，常通过蜕膜化进程受阻、基质细胞凋亡等机制阻碍胚胎着床。传统激素替代疗法虽能部分改善内膜环境，但存在反应个体差异大、过度刺激及潜在副作用等问题。

粒细胞集落刺激因子，作为一种多效性细胞因子，因其在造血系统中的促增殖和抗凋亡作用，早已用于临床。然而，G-CSF在子宫内膜基质细胞蜕膜化中的直接作用与精确分子机制长期未被阐明。此前研究多聚焦于其整体上对子宫内膜厚度或免疫环境的调节，但争议不断——部分学者认为其效果可能源于间接的血管生成或全身性免疫调节。研究团队以STAT3信号通路（细胞命运关键调节器）和HOXA10基因（子宫容受性核心转录因子）为靶点，试图解开G-CSF促进蜕膜化、提升植入率的作用之谜。

主要结果

1. G-CSF直接增强子宫内膜基质细胞蜕膜化

为了探究G-CSF是否能直接促进子宫内膜基质细胞的蜕膜化进程，研究团队利用人永生化子宫内膜基质细胞系（THESCs）构建了体外蜕膜化模型。通过使用不同浓度G-CSF处理细胞，并采用CCK-8法、RT-qPCR和Western blot技术进行检测，发现20 ng/mL的G-CSF能在蜕膜化诱导基础上，进一步显著提升标志基因（Igfbp1, Prl, Lif, Wnt4）的表达水平，并增强细胞的侵袭能力（图1B, 1C, 1D）。这表明G-CSF并非通过促进细胞增殖间接起效，而是直接强化了蜕膜化分化程序。

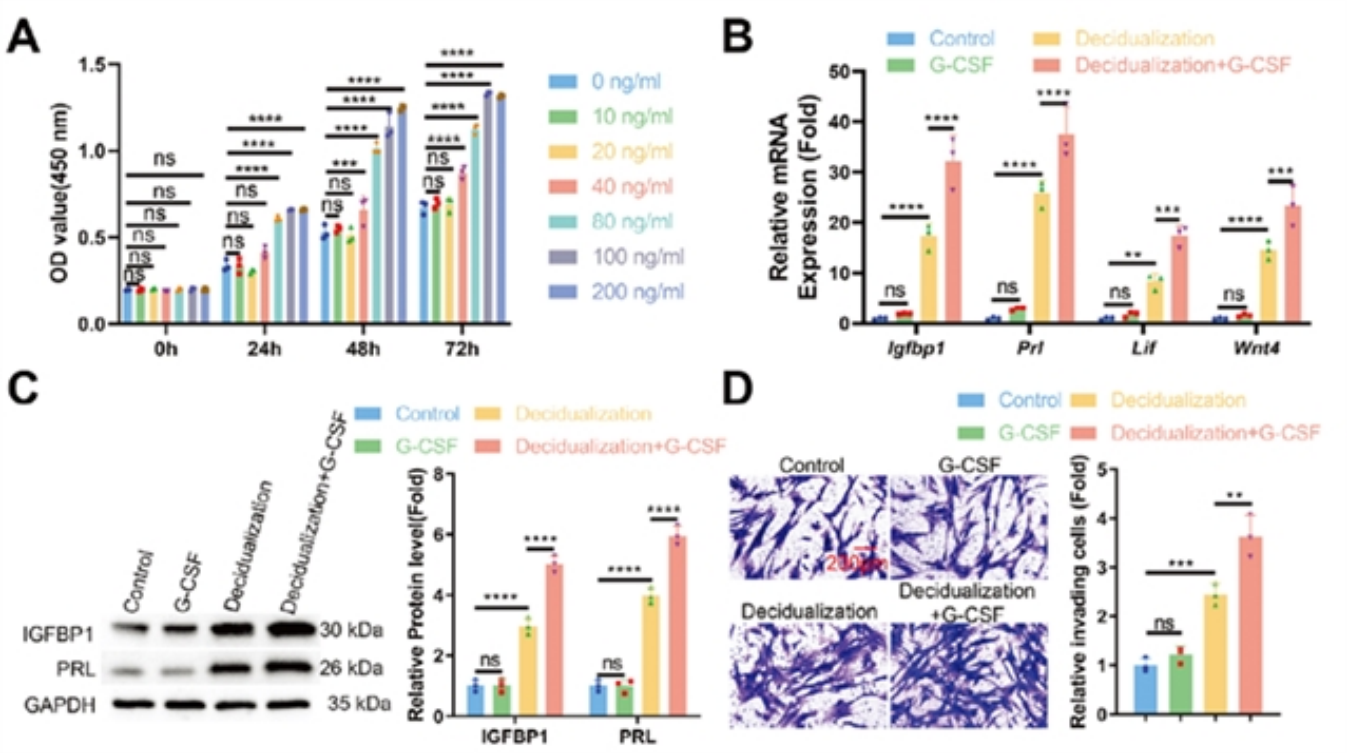


图 1. G-CSF促进人端粒酶逆转录酶永生化子宫内膜基质细胞（THESCs）的增殖与蜕膜化

2. G-CSF抑制蜕膜化过程中的细胞凋亡

鉴于适度的细胞凋亡参与组织重塑，但过度凋亡会损害蜕膜功能，研究进一步评估了G-CSF对细胞存活的影响。通过流式细胞术（Annexin V/PI双染）和Western blot分析凋亡相关蛋白，发现在蜕膜化诱导过程中，G-CSF处理显著降低了凋亡细胞比例，并下调了促凋亡蛋白Cleaved Caspase-3和Bax的表达，同时上调了抗凋亡蛋白Bcl-2的水平（图2）。此结果证实，G-CSF在促进分化的同时，通过调控线粒体凋亡通路维持了基质细胞的存活，为胚胎植入创造了稳定的细胞环境。

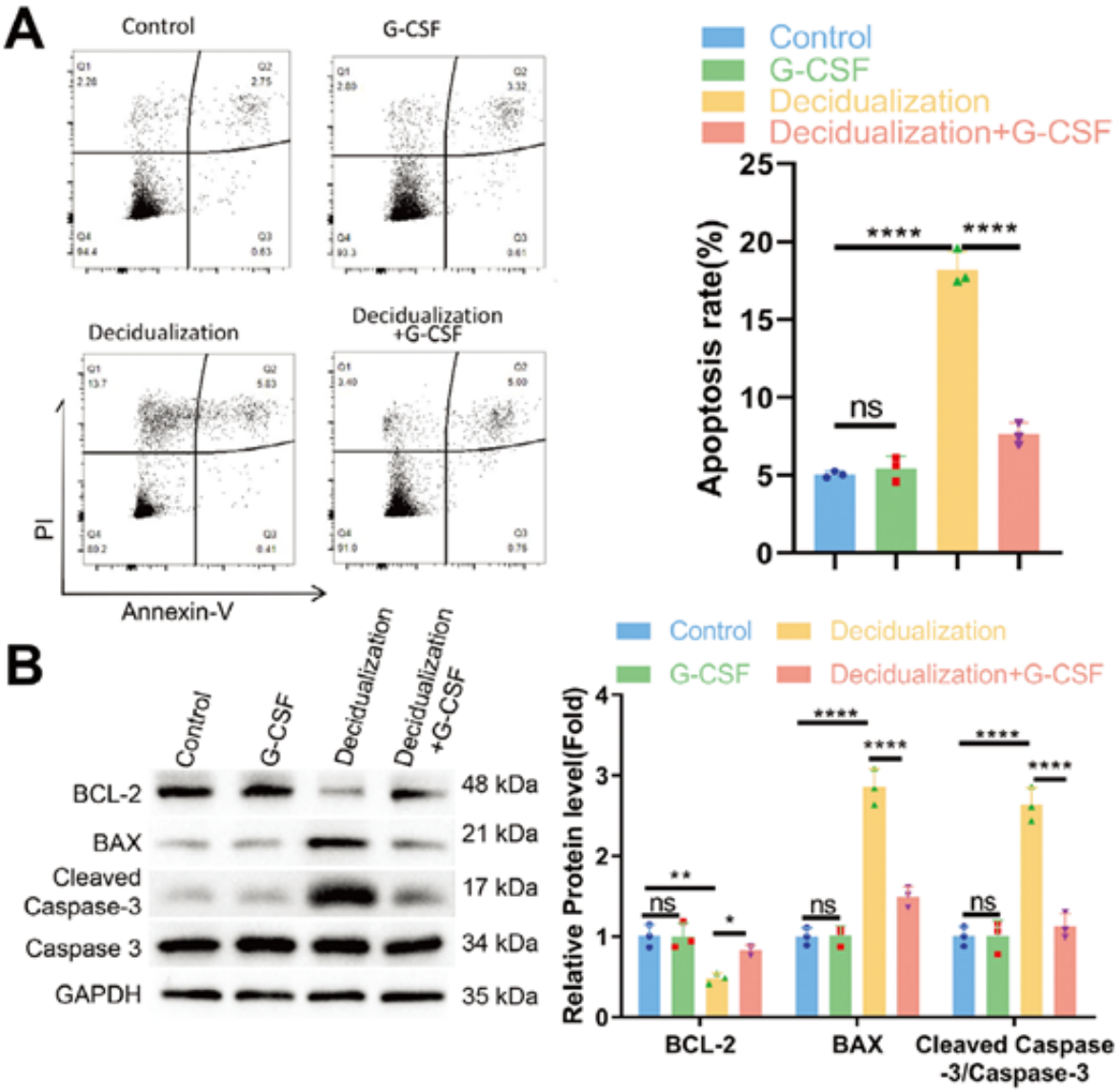


图 2. G-CSF减少THESCs蜕膜化诱导过程中的凋亡事件

3. STAT3信号通路是G-CSF发挥作用的核心媒介

为阐明G-CSF发挥作用的核心分子机制，研究聚焦于其下游关键信号转导子STAT3。通过检测STAT3的酪氨酸705位点磷酸化水平、其DNA结合活性及其下游靶基因（Cand1, Myc, Bcl2l1, Birc5）的表达，证实G-CSF处理能显著增强蜕膜化过程中的STAT3信号通路活化（图3）。而当使用特异性抑制剂C188-9抑制STAT3后，G-CSF带来的蜕膜化标记物表达上调和凋亡抑制效应均被显著削弱，证明STAT3的激活是G-CSF发挥作用所必需的（图4）。

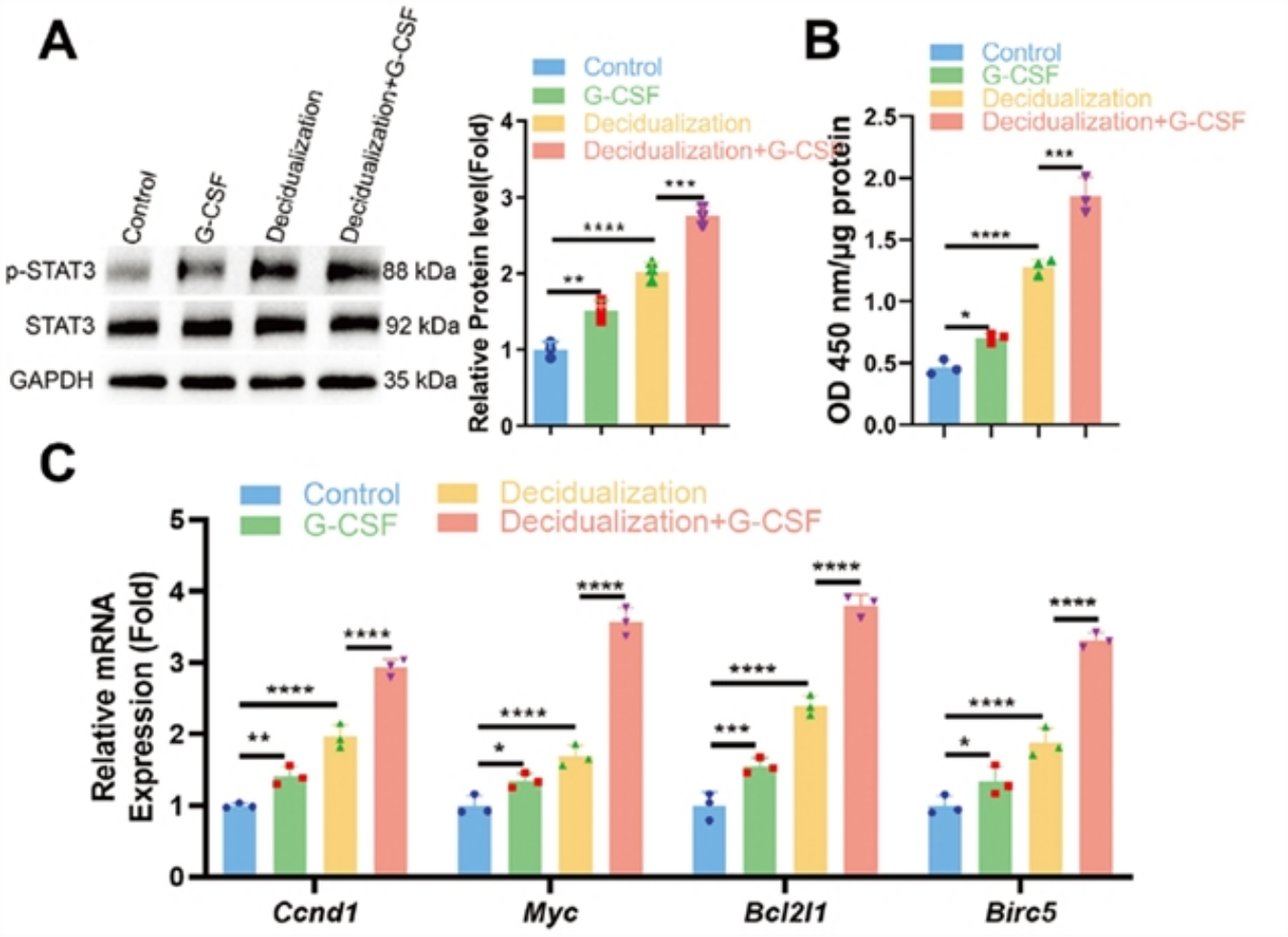


图3. G-CSF在蜕膜化过程中促进STAT3的激活

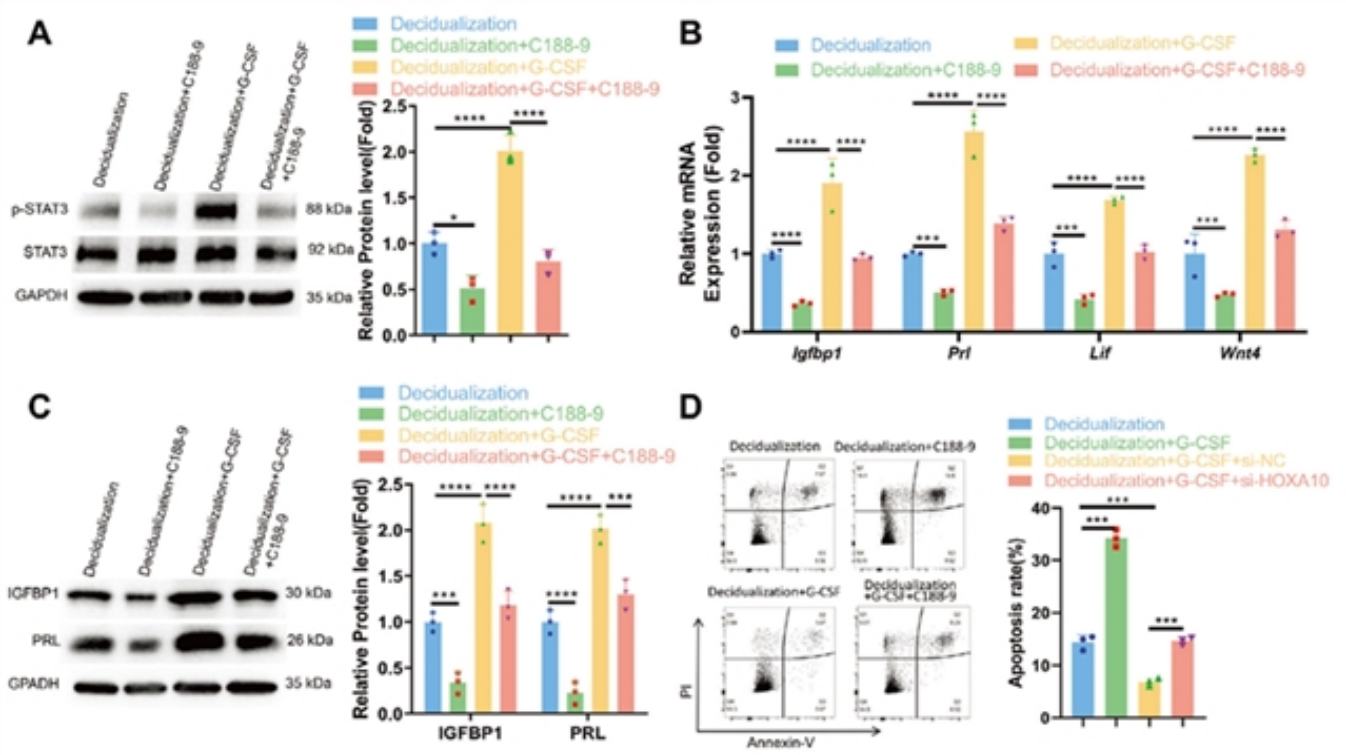


图 4. STAT3可减弱G-CSF的促蜕膜化作用

4. HOXA10是STAT3下游的关键效应因子

基于STAT3作为转录调节子的功能，研究进而探寻其下游关键效应因子。通过RT-qPCR和Western blot分析HOXA10的表达，发现G-CSF能以STAT3依赖的方式显著提升其mRNA和蛋白水平（图5）。为进一步确认HOXA10的功能性地位，研究利用siRNA敲低其表达，结果显示，HOXA10的缺失完全阻断了G-CSF对蜕膜化的促进作用（图6）。这最终证明，G-CSF是通过激活STAT3/HOXA10信号轴，协同促进子宫内膜基质细胞的蜕膜化并抑制其凋亡。

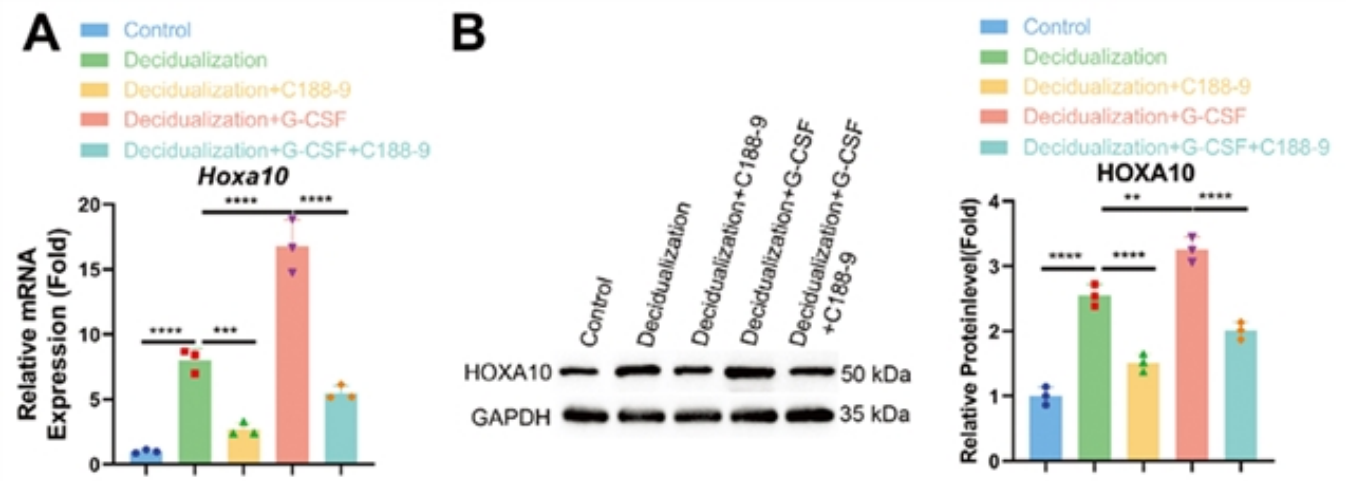


图 5. G-CSF/ STAT3轴在蜕膜化过程中调控Hoxa10的表达

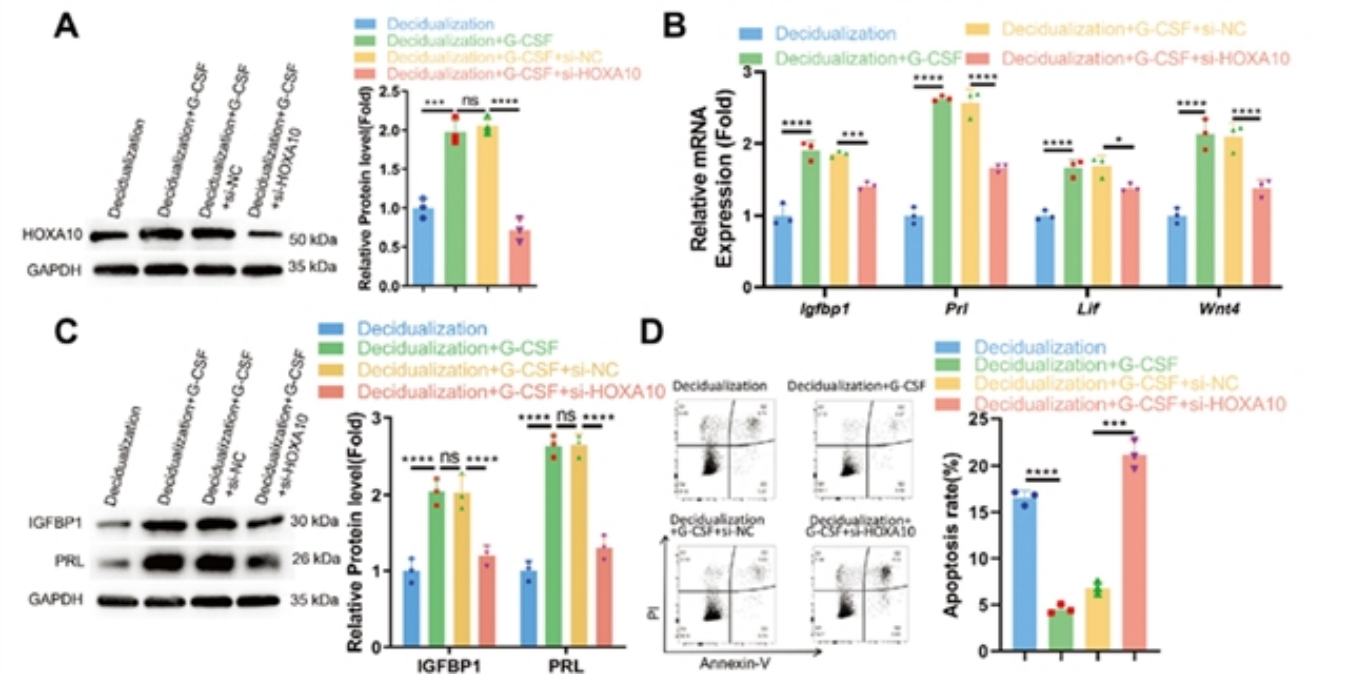


图 6. 沉默Hoxa10可抑制G-CSF的促蜕膜化作用

结论

本研究通过体外蜕膜化模型、细胞凋亡分析及信号通路干预等多维度实验设计，系统探究了G-CSF增强子宫内膜容受性的分子机制。研究人员利用人THESCs为模型，通过比较G-CSF处理前后蜕膜化标志物表达、细胞凋亡水平及关键信号分子活性的变化，并利用化学抑制剂和基因沉默技术，阐明了G-CSF作用的核心通路。研究发现，G-CSF通过浓度依赖性的方式（20 ng/mL为有效浓度）显著促进蜕膜化标志物表达并抑制细胞凋亡；其作用完全依赖于STAT3信号的激活及其下游HOXA10转录因子的上调。这些结果表明，G-CSF通过激活STAT3/HOXA10信号轴直接调控子宫内膜基质细胞的命运，与传统的激素调控路径相互独立。G-CSF这种兼具促分化与抗凋亡的双重功能，为改善反复种植失败（RIF）患者的子宫内膜环境提供了全新的治疗视角与理论依据，尤其为开发靶向明确、更具生理性的辅助生殖干预策略开辟了创新路径。

期刊介绍



Advanced Biology 是Wiley旗下Advanced 系列期刊之一。Advanced系列是Wiley倾力打造的自主旗

舰品牌，涵盖了各学科领域的优秀期刊，如综合类期刊Advanced Science（IF: 14.1）和材料科学期刊Advanced Materials (IF:26.8)等。作为Advanced系列的第一本生命科学类期刊，Advanced Biology （IF:2.6）创刊于2017年，旨在成为生命科学领域具有国际影响力的原创成果发表平台，涵盖从分子到整个生命体以及更高尺度的生命科学研究。期刊致力于报道重要新颖具有广泛生物学意义的基础及应用研究，包括但不限于以下领域：细胞与分子生物学、系统生物学、合成生物学、组织工程与再生医药、生物技术与生物工程、免疫学、微生物学、结构生物学、神经生物学、癌症研究、发育生物学、遗传学与表观遗传学、生态系统与进化生物学等。作为Hybrid期刊，Advanced Biology 为作者提供Gold Open Access发表选项。



来源：Advanced Biology

更多 科学进展 请访问 https://www.iikx.com/news/progress/

本文版权归原作者所有，请勿用于商业用途，爱科学iikx.com转发