



胚胎着床的调控机制

梁晓欢, 杨增明*

汕头大学生物系, 汕头 515063

* 联系人, E-mail: zmyang@stu.edu.cn

2012-11-27 收稿, 2013-02-22 接受

国家自然科学基金重点项目(30930013)和国家重点基础研究发展计划(2011CB944402)资助

摘要 胚胎着床是指具有着床能力的胚胎与接受态子宫之间建立联系的过程. 胚胎着床是妊娠过程的主要限制步骤, 女性不育症中 75%是由着床失败引起的. 研究着床过程的分子机制对于改善女性生殖能力, 以及治疗不育和自发流产等相关疾病具有重要意义. 随着基因表达谱分析及各种基因敲除小鼠模型的广泛应用, 近年来关于着床分子机制的研究在很多方面取得了显著的进步. 本文将综述近期胚胎着床领域的重要研究进展并探讨需要深入研究的问题.

关键词

胚胎着床
microRNA
类固醇激素
白血病抑制因子
上皮-基质对话

胚胎着床是妊娠过程的主要限制步骤. 研究着床机制对于改善雌性生殖能力及治疗不育和自发流产等相关疾病具有重要意义. 随着基因芯片及高通量测序等研究手段的快速发展, 已获得了大量着床相关的差异表达基因数据, 这些数据对于研究接受态的调控机制具有重要意义. 基因敲除小鼠为研究相关基因在子宫内的调节和功能等提供了强有力的工具, 而分离培养的子宫内膜细胞及多种子宫内膜细胞系则使体外研究这些基因的上下游调节机制成为可能. 本文将以近期胚胎着床领域的研究进展为主, 从胚胎着床特异基因的表达谱数据、microRNA 调控、雌激素及孕酮调控机制、白血病抑制因子(leukemia-inhibitory factor, LIF)-信号转导及激活因子 3(signal transducer and activator of transcription 3, STAT3)信号途径、上皮-基质细胞对话机制、前列腺素信号途径及胚胎分布这几个方面, 探讨着床领域的研究进展、存在问题及发展方向.

1 高通量筛选着床相关基因

早期的着床相关分子的高通量筛选主要是通过基因芯片等技术完成的. Reese 等人^[1]利用 cDNA 芯

片首次研究了小鼠着床过程中子宫着床位点与非着床位点的基因差异表达情况, 共检测到着床位点上调的基因 36 个, 下调的基因 27 个. 然而, 由于 cDNA 芯片受限于已知的序列, 且覆盖度有限, 很难发现新的基因及对基因表达进行精确的定量分析^[2]. 基因表达系列分析(serial analysis of gene expression, SAGE)是一项强有力的技术, 能够对转录组进行大规模的定量及关联分析, 并能够检测到新的转录本^[3]. 利用 SAGE 检测了小鼠妊娠第 5 天(见栓当日计为第 1 天)的着床点与非着床位点子宫的基因差异表达^[4], 在着床位点及非着床位点分别检测到 50227 及 48121 个序列标签, 分别代表了 16677 和 16696 个独立的转录本. 与非着床位点相比, 着床位点上调的基因有 100 个, 下调基因有 127 个. 通过原位杂交证实, 蛋白酶体 β 亚型类型 5(proteasome subunit beta type 5, PSMB5)、死亡盒多肽 39(DEAD (Asp-Glu-Ala-Asp) box polypeptide 39, Ddx39)、抗原 CD63、核仁磷酸蛋白 1(nucleophosmin 1, NPM1)、脂肪酸去饱和酶 3(fatty acid desaturase 3, FADS3)及转胶蛋白 2(transgelin 2, TAGLN2)在着床位点特异定位, 提示这些分子可能在调控着床过程中发挥重要作用.

引用格式: 梁晓欢, 杨增明. 胚胎着床的调控机制. 科学通报, 2013, 58: 1997–2006

Liang X H, Yang Z M. Regulatory mechanism of embryo implantation (in Chinese). Chin Sci Bull (Chin Ver), 2013, 58: 1997–2006, doi: 10.1360/972012-1704

子宫腔上皮细胞在接受态窗口与胚胎发生直接接触,负责将胚胎的信号传递给基质细胞,起始并促进着床过程的发展,在着床发生早期发挥重要作用^[5].为了检测着床发生时子宫腔上皮中的基因表达差异,Yoon 等人^[6]利用激光显微切割技术结合基因芯片检测了着床位点及非着床位点子宫腔上皮中的基因表达差异,并对差异表达基因的功能进行了分析,认为着床位点处的上皮细胞发生活跃的组织重建,而非着床位点的上皮细胞则相对静止.但是,由于通过此方法获得的样品 mRNA 较少,需要进行扩增,容易导致数据的偏差.为避免这一情况,Chen 等人^[7]利用酶消化法,将分离的子宫腔上皮细胞直接用于基因芯片检测.与非着床位点相比,检测到 136 个基因在着床位点处上皮中上调 2 倍以上,下调 2 倍以上的基因则有 223 个.

除在小鼠模型中进行的研究外,很多实验室分别利用基因芯片,比较了人子宫内膜黄体生成素(luteinizing hormone, LH)+2 与+7 时期的基因表达差异^[8-13].通过比较发现,利用包含有 12686 个基因的 Affymetrix HG-U95A 芯片获得的几个数据之间的一致性并不理想^[14],只有骨桥蛋白(osteopontin, OPN)的表达在几个数据中均上调^[15].而 Haouzi 等人^[13]使用的 Affymetrix HG-U133 plus 2.0 芯片包含 21083 个基因,检测到下调的基因有 51 个,上调的基因有 746 个.值得注意的是,Haouzi 等人^[13]获得的上调基因中也包括 OPN,表明其与接受态密切相关.利用基因芯片及 SAGE 筛选获得的这些着床相关基因,为研究胚胎着床的分子机制提供了非常有价值的数据库资源.

2 着床相关的 microRNA

近年来,microRNA (miRNA)因在调节基因表达方面的作用逐渐受到人们的重视.miRNA 成熟过程中的三型核糖核酸酶(ribonuclease type III, Dicer)及 Argonaute(AGO)蛋白家族分子在小鼠围床期子宫中特异表达^[16].利用抗缪勒氏激素 2 型受体(anti-Mullerian hormone type 2 receptor, AMHR2)-cre 系统构建子宫条件性 Dicer 敲除鼠中,雌鼠不育,且子宫萎缩,即使通过胚胎移植移入正常的胚胎,着床也无法发生^[17-19].利用孕酮受体(progesterone receptor, PR)-cre 系统构建的 Dicer 条件敲除鼠中,子宫也有萎缩表型,并且腺上皮缺失,基质细胞大量凋亡,且子

宫中的印度刺猬基因(Indian hedgehog, *IHH*)及无翅相关的 MMTV 整合位点(wingless-related MMTV integration site, WNT)等信号途径失调^[20].这些结果提示 Dicer 及适当的 miRNA 表达在调控子宫功能上具有重要作用.

为了筛选与着床过程中子宫接受态相关的 miRNA,Chakrabarty 等人^[16]利用 microRNA 芯片,检测了小鼠子宫在接受前期(早期妊娠第 1 天)与接受期(第 4 天)的 miRNA 表达差异,其中,miR-101a 及 miR-199a*在接受期小鼠子宫中的表达显著上调.miR-101a 及 miR-199a*通过负调控环氧合酶 2 (cyclooxygenase 2, COX2),参与前列腺素(prostaglandin, PG)水平的调控,避免由过量的 PG 引起过度的生长及炎症反应.

为了进一步检测与胚胎着床相关的 miRNA,利用 miRNA 芯片比较了小鼠着床及非着床位点处子宫之间的 miRNA 表达差异.与非着床点相比,检测到 8 个 miRNA 在着床位点上上调 2 倍以上.其中,在着床位点特异定位的 miR-21 通过对 RECK(reversion-inducing-cysteine-rich protein with kazal motifs)的靶向抑制,促进受 RECK 抑制的基质金属蛋白酶(matrix metalloproteinase, MMP) 2 及 9 的表达,从而促进细胞外基质的降解,参与对着床过程的调控^[21].

由于 miRNA 与其宿主基因在组织及细胞水平的表达模式具有很高的相似性^[22],整合比对 mRNA 及 miRNA 的表达谱数据对于转录组的深入研究具有重要意义^[23].通过 Illumina 测序技术分析处于延迟及激活状态的小鼠子宫的 mRNA 与 miRNA 的差异表达谱^[24].通过对 miRNA 及 mRNA 测序数据的比对,发现在着床过程中 miRNA 与 mRNA 之间存在紧密联系.还发现,延迟子宫中成熟 miRNA 种子序列的第 4、5 位置上的编辑发生率显著高于激活子宫,这种编辑可能会引起 miRNA 靶基因的变化,提示同一 miRNA 的不同编辑形式可能调控不同的靶基因.

为了深入研究灵长类子宫接受态的调控机制,Liu 等对接受前期(月经周期第 15 d)及接受期(第 21 天)恒河猴子宫内样膜样品进行了深度测序.由于大部分的恒河猴基因缺少已注释的 3'-UTR 数据,因此,利用 3'-末端标签测序法对恒河猴子宫内样的 3'-UTR 组进行了分析发现,PR 在接受态子宫内样膜中的表达受几个 miRNA 的负调控.由于 PR 的 3'-UTR 长度与灵长类和啮齿类有所不同,推测 miRNA 与靶基因的结

合存在物种特异性^[25]。另外,证实 *PR* 基因下游存在一个受 *miR-219-5p* 调节的灵长类特异的长非编码 RNA(long non-coding RNA, lncRNA), 即 lncRNA-PGR-3p, *miR-219-5p* 通过抑制 lncRNA-PGR-3p 来调控 *PR* 的表达。这种 *miRNA* 通过 lncRNA 参与基因表达调控的机制也提示着床分子机制的复杂性。

为了研究 *miRNA* 与人子宫接受性之间的关系,通过深度测序比较了人正常月经周期 LH+2 及 LH+7 之间,以及人绒毛膜促性腺激素(human chorionic gonadotropin, HCG)+4 及+7 期之间的人子宫内膜的 *miRNA* 表达差异^[26]。结果显示,与 LH+2 期相比,有 20 个 *miRNA* 在 LH+7 期的子宫内中高表达。而与 LH+7 相比, hCG+7 组有 22 个 *miRNA* 表达失调,其中有 11 个 *miRNA* 的启动子上具有雌激素或孕酮反应元件。hCG+4 组的 *miRNA* 表达谱与 LH+7 组类似,表明 hCG 处理可能影响子宫的接受态窗口。Kuokkanen 等人^[27]比较了增殖晚期及分泌中期人子宫内腔上皮细胞之间的 *miRNA* 及 mRNA 表达差异。与增殖晚期相比,有 12 个 *miRNA* 在分泌中期显著上调,12 个 *miRNA* 的表达显著下调。这些特异表达的 *miRNA* 可能作为子宫接受态的标志分子,并可能为优化辅助生殖治疗手段提供参考。

3 雌激素及孕酮对着床过程的调控

雌激素和孕酮是调控着床过程的重要类固醇激素。为了研究着床过程中受雌激素及孕酮调控的信号途径,早期人们利用基因芯片检测了子宫中受雌激素及孕酮调节的差异表达的基因^[28-31]。然而,这些研究结果及芯片数据提供的关于调节机制方面的信息有限。利用染色质免疫共沉淀-测序技术(chromatin immunoprecipitation-sequencing, ChIP-Seq)能够获得转录因子结合位点在染色质上的分布图谱,进而确定转录因子的下游靶基因及可能的调节机制。

子宫中雌激素受体 α (estrogen receptor α , ER α) 的 ChIP-Seq 研究结果显示,即使在非激素处理的状态下,在子宫中也能检测到 5184 个 ER α 与结合位点的相互结合^[32],这与之前的 ER α 以非雌激素依赖的方式结合雌激素反应元件(estrogen response element, ERE)的结果一致^[33,34]。值得注意的是,只有约 15% 的 ER α 结合位点邻近转录起始位点(<10 kb),而大部分位点位于距转录起始位点 100 kb 以外的位置上。因此, DNA 可能是通过成环作用促进远端位点与启

动子附近区域的相互作用^[35]。雌激素处理后 ER α 在基因组上的募集增加,每个基因对应的结合位点及包含 ERE 的基因数目均上调。这些结果显示,在非刺激情况下,ER α 预募集于基因组,处于一种能够在激素处理时快速反应的状态;激素处理后,通过增加在基本位点上的结合及其他位点上的募集,快速启动反应。ER α 的 ChIP-Seq 结果还显示,很多受雌激素调节的基因上同时具有 ER α 结合位点及同源盒基因(homeobox gene, *HOX*)反应元件,而 *HOX* 转录因子家族中的 *Hoxa10* 和 *Hoxa11* 对于子宫的功能具有重要作用^[36]。因此,*HOX* 可能参与了 ER α 对子宫功能的调控。最近在乳腺癌细胞中发现, *HOX* 的协同因子同源盒蛋白 PBX1(pre-B-cell leukemia homeobox 1)能够作为 ER α 结合的先驱因子,促进雌激素依赖的增殖^[37],提示 *HOX* 在雌激素应答中发挥一定作用。但子宫中雌激素与 *HOX* 的关系还有待进一步研究。

在孕酮调控的信号途径中, IHH 是已确定的孕酮下游的重要分子^[38-40],通过其下游的鸡卵白蛋白上游启动子转录因子 2(chicken ovalbumin upstream promoter-transcription factor 2, COUP-TF2)调节骨形成蛋白 2(bone morphogenetic protein, BMP2),在着床过程中发挥重要作用^[41-43]。受孕酮诱导的伴侣分子 FKBP52 对于增强孕酮受体(PR)活性具有重要作用^[44]。通过 ChIP-seq, Rubel 等人^[45]确定 *Sox17* 为 PR 的靶基因,并与 PR 协同参与孕酮对 IHH 表达的调控。在 PR 的 ChIP-Seq 结果中,对照组小鼠子宫中检测到 6367 个 PR 结合位点,孕酮处理后结合位点数增加 3 倍,其中 73% 的结合位点具有孕酮反应元件或半元件^[45]。PR 结合位点有很大一部分位于远端的基因间区域,另一部分主要定位于内含子。PR 结合的作用机制也可能与 ER 类似,以增强子的方式发挥作用。在体外研究中发现, PR 亚型 PRB 是基因激活的一个强诱导因子,而 PRA 亚型的转录激活活性较弱。但体内亚型特异的基因敲除实验表明, PRA 在小鼠着床和蜕膜化过程中发挥着主要的作用^[46]。虽然 ChIP-Seq 揭示了很多受 PR 调节的靶基因,但是亚型特异的靶基因及特定亚型调节着床和蜕膜化的机制尚待进一步研究。

利用 ChIP-Seq 研究子宫中 ER α 及 PR 在染色质上的富集位点,在很大程度上有助于了解雌激素及孕酮的作用机制。ChIP-Seq 数据也提示,对于核受体的应答机制应重新进行审视。通过这些数据,可以进

一步研究 ER 及 PR 的靶基因及调节机制, 以及参与 ER 及 PR 功能调控的其他辅助因子, 进而确定能够用来治疗子宫功能失调及类固醇激素相关生殖疾病的潜在靶基因。

4 LIF 信号途径对着床的调控机制

尽管调控着床的分子机制仍不清楚, 但 LIF 信号途径已证明为参与调控接受态的关键途径。小鼠早期妊娠第4天子宫腺上皮细胞大量分泌 LIF 进入子宫腔, 诱导上皮中的 STAT3 磷酸化及入核^[47], 通过下游靶基因调节接受态子宫着床窗口的开放^[48,49]。结果还显示, LIF 信号途径相关受体 LIF 受体 α (leukemia inhibitor factor receptor alpha, LIFR α)、糖蛋白 130 (glycoprotein 130, GP130) 及 STAT3 在小鼠及恒河猴早期妊娠子宫中均具有特异的定位及表达^[50-52]。LIF 敲除后导致小鼠着床缺陷^[49], 向子宫腔注射 STAT3 寡核苷酸诱饵或其活性抑制剂均能显著抑制胚胎着床^[53,54]。在胚胎着床前, 给恒河猴子宫中注射 LIF 抗体可导致妊娠率的显著下调^[51]。这些结果提示 LIF-STAT3 信号转导途径在着床中起重要作用。然而, 关于 LIF 途径调控接受态的分子机制却知之甚少。

Su 等人^[55]研究表明在小鼠子宫上皮细胞中 LIF 能够通过 STAT3 上调连接黏着分子 2 (junctional adhesion molecule 2, JAM2) 的表达, 受上皮表达的 JAM2 通过与胚泡表达的 JAM2 相互作用, 参与胚泡与接受态子宫之间的黏附, 并进而促进胚胎着床的发生。为了筛选 LIF 在子宫中的下游靶分子, Sherwin 等人^[56]利用 LIF 敲除小鼠结合基因芯片筛选子宫中 LIF 的靶基因, 检测到胰岛素样生长因子结合蛋白 3 (insulin-like growth factor binding protein 3, IGFBP3)、两性调节蛋白(amphiregulin, AREG)及免疫反应基因 1 (immune response gene 1, *IRG1*)等基因在子宫中的表达受 LIF 调控。

此外, LIF 敲除鼠中主要表达于子宫上皮细胞中 msh 同源盒基因 1 (*msh homeobox 1*, *Msx1*)表达异常^[57]。在近期的研究中, 2 个课题组均证实 *MSX* 家族分子在子宫接受态调控中起重要作用^[58,59]。在着床过程中, 上皮中表达的 *Msx* 通过 Wnt5a 调控 E-钙黏素(E-cadherin)/ β -连环蛋白(β -catenin)复合体的形成, 参与调节上皮细胞极性。在 *Msx* 敲除鼠中, 由于子宫上皮细胞的极性受损, 导致妊娠失败。在 *Msx1/2* 敲除小鼠子宫中, 由于腺上皮细胞保持持续增殖状态,

导致 LIF 表达缺失, 这可能是 *Msx1/2* 敲除鼠不能着床的重要原因。由此可见, LIF 信号途径与 *Msx* 信号途径之间存在复杂的调控关系。

在早期妊娠过程中, 除上皮细胞外, LIF 还表达于着床位点腔上皮下的基质细胞中, 这种着床后的表达定位提示 LIF 可能与蜕膜化相关。在 LIF 敲除的小鼠中, 通过子宫腔注油无法诱导蜕膜化^[60]。人子宫内膜基质体外诱导蜕膜化模型中, LIF 可促进蜕膜化^[61]。这些结果进一步证实 LIF 除参与调控着床接受态, 在随后的蜕膜化过程中也发挥重要调控作用。

5 子宫内膜细胞间对话对着床的调控

着床过程涉及上皮与基质细胞之间的对话。对于上皮细胞而言, 雌激素诱导其增殖, 而孕酮抑制这一反应并引起上皮细胞分化。雌激素对上皮细胞的促增殖作用首先涉及基质细胞中的 ER 对胰岛素样生长因子 1 (insulin-like growth factor 1, IGF1)合成的调控。之后, IGF1 通过旁分泌作用于上皮细胞, 诱导上皮细胞的增殖^[62]。而孕酮对上皮增殖过程的抑制作用则涉及上皮中表达的孕酮靶基因 Kruppel 样因子 15 (Kruppel-like factor 15, KLF15)对微型染色体维持复合体组分 2(minichromosome maintenance complex component 2, MCM2)及 DNA 合成的抑制作用^[63]。

除 IGF1 外, 成纤维细胞生长因子(fibroblast growth factor, FGF)也是介导基质-上皮对话的重要旁分泌因子^[64]。基质细胞分泌的 FGF 通过旁分泌作用于上皮细胞中的受体, 通过有丝分裂原激活的蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, ERK)途径磷酸化 ER α , 促进上皮增殖。但 FGF 的持续表达则会引起上皮细胞持续增殖, 进而导致着床失败。心脏与神经嵴衍生物表达的转录本 2 (heart and neural crest derivatives expressed transcript 2, HAND2)作为孕酮下游的一个重要靶基因^[64], 于妊娠第 3~4 天表达于上皮基质细胞中。通过对 FGF 合成与分泌的抑制, HAND2 削弱雌激素对上皮细胞的增殖诱导, 使上皮细胞进入分化阶段, 从而开启接受态。

近期的研究发现, 以激素非依赖方式持续表达于上皮细胞的转录因子 Kruppel 样因子 5 通过对 COX2 表达的调控, 调节 PGE₂ 对基质细胞的作用, 从而参与调控胚胎着床^[65]。最近 Ruan 等人^[66]的研究中, 上皮细胞中钠离子通道的激活也能够促进 COX2 表达及 PGE₂ 的释放, 并对着床之后的基质细胞蜕膜

化具有重要作用。另外,受孕酮调控的IHH也是子宫接受态调控中参与上皮-基质对话的重要分子。IHH在早期妊娠过程中主要定位于上皮细胞中,但能够以旁分泌方式与基质细胞中的受体Patched (PTC)及Smoothened (SMO)相互作用,调节基质细胞的增殖^[39,40]。

子宫内膜的上皮及基质细胞除在着床过程中互相调节外还发生相互转换。近期利用JAR细胞球体与Ishikawa细胞共培养的体外着床模型发现,着床位点处上皮存在向基质细胞转换的现象,这种转换能够增强上皮细胞的运动能力,并促进模型中胚胎模拟体的向外生长^[67],说明上皮向基质细胞的转换在胚胎着床过程中具有重要作用。而Zhang等人^[68]的研究发现,在着床之后的蜕膜化过程中存在基质细胞向上皮转换的现象,E-钙黏素及细胞角蛋白(cytokeratin)等上皮细胞标志分子在体外诱导蜕膜化模型中表达显著上调,而N-钙黏素(N-cadherin)等基质细胞标志分子则表达下调。近期的研究还发现在蜕膜化及生产后的子宫内膜重建过程中存在基质细胞向上皮细胞转换的机制,基质-上皮转换机制还可能存在于子宫内膜异位症中异位内膜的形成过程中^[69]。综上,上皮和基质细胞之间的相互交流对着床及相关疾病的诊疗具有重要的意义。

6 前列腺素信号途径与胚胎着床

前列腺素是一类具有血管活性的调节因子,参与调节血管通透性、血管发生、细胞迁移及促炎症反应等多种生物学过程^[70,71]。膜磷脂是前列腺素的主要来源,在磷脂酶A2 (phospholipase A₂, PLA₂)作用下游离出的花生四烯酸(arachidonic acid, AA)在COX作用下生成中间产物前列腺素H₂ (PGH₂),之后在相应合成酶作用下产生不同的前列腺素^[72]。cPLA_{2α}及Cox2敲除小鼠均存在严重的雌性生殖缺陷,提示前列腺素信号途径在着床过程中具有重要作用^[73-75]。除作为反应底物,AA还存在于细胞外微环境中,并能作为第二信使发挥作用^[76]。近期的研究发现,AA在小鼠基质细胞中能诱导cPLA_{2α}的磷酸化及Cox2的表达^[77],启动下游信号途径。

前列环素(prostacyclin, PGI₂)被认为是着床位点的主要前列腺素形式,通过激活核受体过氧化物酶体增殖因子活化受体δ(peroxisome proliferator-activated receptor δ, PPARδ)发挥功能,并且PGI₂

处理能够改善COX2敲除小鼠的生殖缺陷表型^[78]。研究发现,除PGI₂外,PGE₂相关合成酶及其受体在早期妊娠小鼠及大鼠子宫中具有特异时空表达^[79-83],这些结果提示PGE₂信号途径在胚胎着床过程中起重要作用。

PGE₂合成酶根据定位分为膜相关的前列腺素E合成酶(membrane prostaglandin E synthase, mPGES) mPGES-1和mPGES-2,以及胞质型前列腺素E合成酶(cytosolic prostaglandin E synthase, cPGES)^[84]。发现mPGES-1 mRNA及蛋白在小鼠早期妊娠第5天胚胎周围腔上皮及基质中高表达^[81]。但mPGES-1敲除小鼠并未表现出明显的生殖缺陷^[85]。由于cPGES和mPGES-2在着床位点也具有强表达,由cPGES或mPGES-2来源的PGE₂可能代偿了mPGES-1敲除鼠中的PGE₂缺陷。

前列腺素的跨膜转运需要转运蛋白的参与^[86]。前列腺素转运蛋白(prostaglandin transporter, PGT)在小鼠着床位点特异表达^[87],并且与cPLA_{2α}、COX2及mPGES-1具有类似的定位表达,说明PGT可能参与早期妊娠过程前列腺素的转运。PGT能够参与PGE₂、PGF_{2α}及PGD₂等的转运,但无法转运PGI₂^[86]。因此,着床过程中参与PGI₂转运的分子有待进一步证实。

7 胚胎分布与着床

胚胎分布(embryo spacing)是着床过程中的一个重要环节。在小鼠等多胎动物中,胚胎的平均分布对于之后的着床过程很重要。在小鼠中,早期妊娠第2天到第3天是决定胚胎分布的重要时期^[88]。基因敲除鼠是研究胚胎分布的重要工具,cPLA₂及溶血磷脂酸(lysophosphatidic acid, LPA)受体LPA3基因敲除鼠中的结果显示,敲除后胚胎着床时间滞后,胚胎分布异常^[73,89,90],注射前列腺素能部分恢复敲除小鼠的着床滞后现象,但并不能改善胚胎分布异常的情况^[73,89]。这些结果提示,cPLA₂及LPA3对胚胎分布及着床时间的调控可能通过不同的分子途径。

肾上腺素受体β2 (β2-adrenoceptor, β2-AR)在小鼠早期妊娠第4天主要定位于子宫肌层,此时向子宫腔注射β2-AR激动剂,胚胎分布发生明显的拥挤现象^[91]。但与cPLA₂及LPA3敲除鼠中结果不同的是,β2-AR激动剂虽导致胚胎分布异常,但小鼠的胚胎着床时间未受影响。这说明在着床时间正常的情况下,胚胎分布异常会对妊娠结局产生严重的影响,提

示胚胎分布对于妊娠过程的重要性.

胚胎分布涉及子宫收缩、蠕动及子宫内膜基质细胞与肌层细胞的相互作用等多种生理过程^[71]. 除上述分子途径外, 类固醇激素、水通道及离子通道、骨形成蛋白等发育相关基因, 以及胚胎来源的信号都可能参与胚胎分布的调节^[92]. 在未来的研究中, 肌层细胞或基质细胞特异的条件性敲除小鼠模型对于深入研究胚胎定位机制具有重要意义.

8 结语

尽管通过基因敲除小鼠已经确定了一些在子宫

接受态过程中具有重要作用的分子, 但这些分子之间是以相互独立的还是汇总于一条途径来发挥作用至今仍不清楚. 虽然利用高通量技术可以获得大量的数据, 且通过体内体外实验已经证实其中一部分基因具有重要的生理功能, 但是对于大量数据的整合及挖掘其中的规律仍然是需要面临的巨大挑战. 尽管体外受精技术已取得显著的进步, 但临床胚胎着床失败率仍较高. 研究着床过程调控机制对于辅助生殖等具有重大意义, 随着着床机制研究的深入, 有可能对接受态窗口进行调控, 从而提高辅助生殖的成功率.

参考文献

- 1 Reese J, Das S K, Paria B C, et al. Global gene expression analysis to identify molecular markers of uterine receptivity and embryo implantation. *J Biol Chem*, 2001, 276: 44137–44145
- 2 Novak J P, Sladek R, Hudson T J. Characterization of variability in large-scale gene expression data: Implications for study design. *Genomics*, 2002, 79: 104–113
- 3 Boon K, Osorio E C, Greenhut S F, et al. An anatomy of normal and malignant gene expression. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99: 11287–11292
- 4 Ma X H, Hu S J, Ni H, et al. Serial analysis of gene expression in mouse uterus at the implantation site. *J Biol Chem*, 2006, 281: 9351–9360
- 5 Menkhurst E, Zhang J G, Sims N A, et al. Vaginally administered PEGylated LIF antagonist blocked embryo implantation and eliminated non-target effects on bone in mice. *PLoS One*, 2011, 6: e19665
- 6 Yoon S J, Choi D H, Lee W S, et al. A molecular basis for embryo apposition at the luminal epithelium. *Mol Cell Endocrinol*, 2004, 219: 95–104
- 7 Chen Y, Ni H, Ma X H, et al. Global analysis of differential luminal epithelial gene expression at mouse implantation sites. *J Mol Endocrinol*, 2006, 37: 147–161
- 8 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. *Mol Hum Reprod*, 2002, 8: 871–879
- 9 Kao L C, Tulac S, Lobo S, et al. Global gene profiling in human endometrium during the window of implantation. *Endocrinology*, 2002, 143: 2119–2138
- 10 Borthwick J M, Charnock-Jones D S, Tom B D, et al. Determination of the transcript profile of human endometrium. *Mol Hum Reprod*, 2003, 9: 19–33
- 11 Riesewijk A, Martin J, van Os R, et al. Gene expression profiling of human endometrial receptivity on days LH+2 versus LH+7 by microarray technology. *Mol Hum Reprod*, 2003, 9: 253–264
- 12 Mirkin S, Arslan M, Churikov D, et al. In search of candidate genes critically expressed in the human endometrium during the window of implantation. *Hum Reprod*, 2005, 20: 2104–2117
- 13 Haouzi D, Mahmoud K, Fourar M, et al. Identification of new biomarkers of human endometrial receptivity in the natural cycle. *Hum Reprod*, 2009, 24: 198–205
- 14 Liu J L, Su R W, Yang Z M. Differential expression profiles of mRNAs, miRNAs and proteins during embryo implantation. *Front Biosci (Schol Ed)*, 2011, 3: 1511–1519
- 15 Horcajadas J A, Pellicer A, Simon C. Wide genomic analysis of human endometrial receptivity: New times, new opportunities. *Hum Reprod Update*, 2007, 13: 77–86
- 16 Chakrabarty A, Tranguch S, Daikoku T, et al. MicroRNA regulation of cyclooxygenase-2 during embryo implantation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104: 15144–15149
- 17 Nagaraja A K, Andreu-Vieyra C, Franco H L, et al. Deletion of Dicer in somatic cells of the female reproductive tract causes sterility. *Mol Endocrinol*, 2008, 22: 2336–2352

- 18 Hong X, Luense L J, McGinnis L K, et al. Dicer1 is essential for female fertility and normal development of the female reproductive system. *Endocrinology*, 2008, 149: 6207–6212
- 19 Gonzalez G, Behringer R R. Dicer is required for female reproductive tract development and fertility in the mouse. *Mol Reprod Dev*, 2009, 76: 678–688
- 20 Hawkins S M, Andreu-Vieyra C V, Kim T H, et al. Dysregulation of uterine signaling pathways in progesterone receptor-cre knockout of dicer. *Mol Endocrinol*, 2012, 26: 1552–1566
- 21 Hu S J, Ren G, Liu J L, et al. MicroRNA expression and regulation in mouse uterus during embryo implantation. *J Biol Chem*, 2008, 283: 23473–23484
- 22 Baskerville S, Bartel D P. Microarray profiling of microRNAs reveals frequent coexpression with neighboring miRNAs and host genes. *RNA*, 2005, 11: 241–247
- 23 Hanriot L, Keime C, Gay N, et al. A combination of LongSAGE with Solexa sequencing is well suited to explore the depth and the complexity of transcriptome. *BMC Genomics*, 2008, 9: 418
- 24 Su R W, Lei W, Liu J L, et al. The integrative analysis of microRNA and mRNA expression in mouse uterus under delayed implantation and activation. *PLoS One*, 2010, 5: e15513
- 25 Liu J L, Liang X H, Su R W, et al. Combined analysis of microRNome and 3'-UTRome reveals a species-specific regulation of progesterone receptor expression in the endometrium of rhesus monkey. *J Biol Chem*, 2012, 287: 13899–13910
- 26 Sha A G, Liu J L, Jiang X M, et al. Genome-wide identification of micro-ribonucleic acids associated with human endometrial receptivity in natural and stimulated cycles by deep sequencing. *Fertil Steril*, 2011, 96: 150–155
- 27 Kuokkanen S, Chen B, Ojalvo L, et al. Genomic profiling of microRNAs and messenger RNAs reveals hormonal regulation in microRNA expression in human endometrium. *Biol Reprod*, 2010, 82: 791–801
- 28 Bagchi I C, Li Q, Cheon Y P, et al. Use of the progesterone receptor antagonist RU 486 to identify novel progesterone receptor-regulated pathways in implantation. *Semin Reprod Med*, 2005, 23: 38–45
- 29 Hewitt S C, Kissling G E, Fieselman K E, et al. Biological and biochemical consequences of global deletion of exon 3 from the ER alpha gene. *Faseb J*, 2010, 24: 4660–4667
- 30 Hewitt S C, O'Brien J E, Jameson J L, et al. Selective disruption of ER{alpha} DNA-binding activity alters uterine responsiveness to estradiol. *Mol Endocrinol*, 2009, 23: 2111–2116
- 31 Pan H, Zhu L, Deng Y, et al. Microarray analysis of uterine epithelial gene expression during the implantation window in the mouse. *Endocrinology*, 2006, 147: 4904–4916
- 32 Hewitt S C, Li L, Grimm S A, et al. Research resource: Whole-genome estrogen receptor alpha binding in mouse uterine tissue revealed by ChIP-Seq. *Mol Endocrinol*, 2012, 26: 887–898
- 33 Curtis S W, Korach K S. Uterine estrogen receptor interaction with estrogen-responsive DNA sequences *in vitro*: Effects of ligand binding on receptor-DNA complexes. *Mol Endocrinol*, 1990, 4: 276–286
- 34 Murdoch F E, Meier D A, Furlow J D, et al. Estrogen receptor binding to a DNA response element *in vitro* is not dependent upon estradiol. *Biochemistry*, 1990, 29: 8377–8385
- 35 Fullwood M J, Liu M H, Pan Y F, et al. An oestrogen-receptor-alpha-bound human chromatin interactome. *Nature*, 2009, 462: 58–64
- 36 Daftary G S, Taylor H S. Endocrine regulation of *HOX* genes. *Endocr Rev*, 2006, 27: 331–355
- 37 Magnani L, Ballantyne E B, Zhang X, et al. PBX1 genomic pioneer function drives ERalpha signaling underlying progression in breast cancer. *PLoS Genet*, 2011, 7: e1002368
- 38 Franco H L, Rubel C A, Large M J, et al. Epithelial progesterone receptor exhibits pleiotropic roles in uterine development and function. *Faseb J*, 2012, 26: 1218–1227
- 39 Matsumoto H, Zhao X, Das S K, et al. Indian hedgehog as a progesterone-responsive factor mediating epithelial-mesenchymal interactions in the mouse uterus. *Dev Biol*, 2002, 245: 280–290
- 40 Lee K, Jeong J, Kwak I, et al. Indian hedgehog is a major mediator of progesterone signaling in the mouse uterus. *Nat Genet*, 2006, 38: 1204–1209
- 41 Kurihara I, Lee D K, Petit F G, et al. COUP-TFII mediates progesterone regulation of uterine implantation by controlling ER activity. *PLoS Genet*, 2007, 3: e102
- 42 Petit F G, Jamin S P, Kurihara I, et al. Deletion of the orphan nuclear receptor COUP-TFII in uterus leads to placental deficiency. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104: 6293–6298
- 43 Lee K Y, Jeong J W, Wang J, et al. Bmp2 is critical for the murine uterine decidual response. *Mol Cell Biol*, 2007, 27: 5468–5478
- 44 Tranguch S, Wang H, Daikoku T, et al. FKBP52 deficiency-conferred uterine progesterone resistance is genetic background and pregnancy stage specific. *J Clin Invest*, 2007, 117: 1824–1834

- 45 Rubel C A, Lanz R B, Kommagani R, et al. Research resource: Genome-wide profiling of progesterone receptor binding in the mouse uterus. *Mol Endocrinol*, 2012: 1428–1442
- 46 Mulac-Jericevic B, Mullinax R A, DeMayo F J, et al. Subgroup of reproductive functions of progesterone mediated by progesterone receptor-B isoform. *Science*, 2000, 289: 1751–1754
- 47 Cheng J G, Chen J R, Hernandez L, et al. Dual control of LIF expression and LIF receptor function regulate Stat3 activation at the onset of uterine receptivity and embryo implantation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98: 8680–8685
- 48 Bhatt H, Brunet L J, Stewart C L. Uterine expression of leukemia inhibitory factor coincides with the onset of blastocyst implantation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1991, 88: 11408–11412
- 49 Stewart C L, Kaspar P, Brunet L J, et al. Blastocyst implantation depends on maternal expression of leukaemia inhibitory factor. *Nature*, 1992, 359: 76–79
- 50 Ni H, Ding N Z, Harper M J, et al. Expression of leukemia inhibitory factor receptor and gp130 in mouse uterus during early pregnancy. *Mol Reprod Dev*, 2002, 63: 143–150
- 51 Yue Z P, Yang Z M, Wei P, et al. Leukemia inhibitory factor, leukemia inhibitory factor receptor, and glycoprotein 130 in rhesus monkey uterus during menstrual cycle and early pregnancy. *Biol Reprod*, 2000, 63: 508–512
- 52 Teng C B, Diao H L, Ma X H, et al. Differential expression and activation of Stat3 during mouse embryo implantation and decidualization. *Mol Reprod Dev*, 2004, 69: 1–10
- 53 Nakamura H, Kimura T, Koyama S, et al. Mouse model of human infertility: Transient and local inhibition of endometrial STAT-3 activation results in implantation failure. *FEBS Lett*, 2006, 580: 2717–2722
- 54 Catalano R D, Johnson M H, Campbell E A, et al. Inhibition of Stat3 activation in the endometrium prevents implantation: A nonsteroidal approach to contraception. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2005, 102: 8585–8590
- 55 Su R W, Jia B, Ni H, et al. Junctional adhesion molecule 2 mediates the interaction between hatched blastocyst and luminal epithelium: Induction by progesterone and LIF. *PLoS One*, 2012, 7: e34325
- 56 Sherwin J R, Freeman T C, Stephens R J, et al. Identification of genes regulated by leukemia-inhibitory factor in the mouse uterus at the time of implantation. *Mol Endocrinol*, 2004, 18: 2185–2195
- 57 Daikoku T, Song H, Guo Y, et al. Uterine Msx-1 and Wnt4 signaling becomes aberrant in mice with the loss of leukemia inhibitory factor or Hoxa-10: Evidence for a novel cytokine-homeobox-Wnt signaling in implantation. *Mol Endocrinol*, 2004, 18: 1238–1250
- 58 Daikoku T, Cha J, Sun X, et al. Conditional deletion of Msx homeobox genes in the uterus inhibits blastocyst implantation by altering uterine receptivity. *Dev Cell*, 2011, 21: 1014–1025
- 59 Nallasamy S, Li Q, Bagchi M K, et al. Msx homeobox genes critically regulate embryo implantation by controlling paracrine signaling between uterine stroma and epithelium. *PLoS Genet*, 2012, 8: e1002500
- 60 Chen J R, Cheng J G, Shatzer T, et al. Leukemia inhibitory factor can substitute for nidatory estrogen and is essential to inducing a receptive uterus for implantation but is not essential for subsequent embryogenesis. *Endocrinology*, 2000, 141: 4365–4372
- 61 Shuya L L, Menkhorst E M, Yap J, et al. Leukemia inhibitory factor enhances endometrial stromal cell decidualization in humans and mice. *PLoS One*, 2011, 6: e25288
- 62 Zhu L, Pollard J W. Estradiol-17 beta regulates mouse uterine epithelial cell proliferation through insulin-like growth factor 1 signaling. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2007, 104: 15847–15851
- 63 Ray S, Pollard J W. KLF15 negatively regulates estrogen-induced epithelial cell proliferation by inhibition of DNA replication licensing. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109: 1334–1343
- 64 Li Q, Kannan A, DeMayo F J, et al. The antiproliferative action of progesterone in uterine epithelium is mediated by Hand2. *Science*, 2011, 331: 912–916
- 65 Sun X, Zhang L, Xie H, et al. Kruppel-like factor 5 (KLF5) is critical for conferring uterine receptivity to implantation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2012, 109: 1145–1150
- 66 Ruan Y C, Guo J H, Liu X, et al. Activation of the epithelial Na⁺ channel triggers prostaglandin E(2) release and production required for embryo implantation. *Nat Med*, 2012, 18: 1112–1117
- 67 Uchida H, Maruyama T, Nishikawa-Uchida S, et al. Studies using an *in vitro* model show evidence of involvement of epithelial-mesenchymal transition of human endometrial epithelial cells in human embryo implantation. *J Biol Chem*, 2012, 287: 4441–4450
- 68 Zhang X H, Liang X, Liang X H, et al. The mesenchymal-epithelial transition during *in vitro* decidualization. *Reprod Sci*, 2013, 20: 354–360
- 69 Patterson A L, Zhang L, Arango N A, et al. Mesenchymal-to-epithelial transition contributes to endometrial regeneration following natural and artificial decidualization. *Stem Cells Dev*, 2013, 22: 964–974
- 70 Wang H, Dey S K. Roadmap to embryo implantation: Clues from mouse models. *Nat Rev Genet*, 2006, 7: 185–199

- 71 Cha J, Sun X, Dey S K. Mechanisms of implantation: Strategies for successful pregnancy. *Nat Med*, 2012, 18: 1754–1767
- 72 Smith W L, Dewitt D L. Prostaglandin endoperoxide H synthases-1 and -2. *Adv Immunol*, 1996, 62: 167–215
- 73 Song H, Lim H, Paria B C, et al. Cytosolic phospholipase A2 alpha is crucial [correction of A2 alpha deficiency is crucial] for ‘on-time’ embryo implantation that directs subsequent development. *Development*, 2002, 129: 2879–2889
- 74 Lim H, Paria B C, Das S K, et al. Multiple female reproductive failures in cyclooxygenase 2-deficient mice. *Cell*, 1997, 91: 197–208
- 75 Wang H, Ma W G, Tejada L, et al. Rescue of female infertility from the loss of cyclooxygenase-2 by compensatory up-regulation of cyclooxygenase-1 is a function of genetic makeup. *J Biol Chem*, 2004, 279: 10649–10658
- 76 Hii C S, Huang Z H, Bilney A, et al. Stimulation of p38 phosphorylation and activity by arachidonic acid in HeLa cells, HL60 promyelocytic leukemic cells, and human neutrophils: Evidence for cell type-specific activation of mitogen-activated protein kinases. *J Biol Chem*, 1998, 273: 19277–19282
- 77 Zhao Z A, Zhang Z R, Xu X, et al. Arachidonic acid regulation of the cytosolic phospholipase A 2alpha/cyclooxygenase-2 pathway in mouse endometrial stromal cells. *Fertil Steril*, 2012, 97: 1199–1205 e1191–1199
- 78 Lim H, Gupta R A, Ma W G, et al. Cyclo-oxygenase-2-derived prostacyclin mediates embryo implantation in the mouse via PPARdelta. *Genes Dev*, 1999, 13: 1561–1574
- 79 Cong J, Diao H L, Zhao Y C, et al. Differential expression and regulation of cyclooxygenases, prostaglandin E synthases and prostacyclin synthase in rat uterus during the peri-implantation period. *Reproduction*, 2006, 131: 139–151
- 80 Ni H, Sun T, Ma X H, et al. Expression and regulation of cytosolic prostaglandin E synthase in mouse uterus during the peri-implantation period. *Biol Reprod*, 2003, 68: 744–750
- 81 Ni H, Sun T, Ding N Z, et al. Differential expression of microsomal prostaglandin E synthase at implantation sites and in decidual cells of mouse uterus. *Biol Reprod*, 2002, 67: 351–358
- 82 Shi J J, Ma X H, Diao H L, et al. Differential expression of prostaglandin E receptor subtype EP2 in rat uterus during early pregnancy. *Histol Histopathol*, 2005, 20: 1021–1028
- 83 Yang Z M, Das S K, Wang J, et al. Potential sites of prostaglandin actions in the periimplantation mouse uterus: Differential expression and regulation of prostaglandin receptor genes. *Biol Reprod*, 1997, 56: 368–379
- 84 Murakami M, Kudo I. Recent advances in molecular biology and physiology of the prostaglandin E2-biosynthetic pathway. *Prog Lipid Res*, 2004, 43: 3–35
- 85 Uematsu S, Matsumoto M, Takeda K, et al. Lipopolysaccharide-dependent prostaglandin E(2) production is regulated by the glutathione-dependent prostaglandin E(2) synthase gene induced by the Toll-like receptor 4/MyD88/NF-IL6 pathway. *J Immunol*, 2002, 168: 5811–5816
- 86 Schuster V L. Prostaglandin transport. *Prostag Oth Lipid M*, 2002, 68-69: 633–647
- 87 Gao F, Lei W, Diao H L, et al. Differential expression and regulation of prostaglandin transporter and metabolic enzymes in mouse uterus during blastocyst implantation. *Fertil Steril*, 2007, 88(4 Suppl): 1256–1265
- 88 Sugiyama M, Terakawa J, Khan H, et al. Spacing of the embryo in the uterus is disrupted by the supine position of the body during the peri-implantation period in mice. *J Reprod Dev*, 2010, 56: 191–194
- 89 Ye X, Hama K, Contos J J, et al. LPA3-mediated lysophosphatidic acid signalling in embryo implantation and spacing. *Nature*, 2005, 435: 104–108
- 90 Hama K, Aoki J, Inoue A, et al. Embryo spacing and implantation timing are differentially regulated by LPA3-mediated lysophosphatidic acid signaling in mice. *Biol Reprod*, 2007, 77: 954–959
- 91 Chen Q, Zhang Y, Peng H, et al. Transient {beta}2-adrenoceptor activation confers pregnancy loss by disrupting embryo spacing at implantation. *J Biol Chem*, 2011, 286: 4349–4356
- 92 Chen Q, Zhang Y, Elad D, et al. Navigating the site for embryo implantation: Biomechanical and molecular regulation of intrauterine embryo distribution. *Mol Aspects Med*, 2012, doi: 10.1016/j.mam.2012.07.017

Regulatory mechanism of embryo implantation

LIANG XiaoHuan & YANG ZengMing

Department of Biology, Shantou University, Shantou 515063, China

Embryo implantation involves intricate communication between an active embryo and a receptive endometrium. It is a critical step in the establishment of pregnancy. About 75% of women exhibit infertility that is attributable to implantation failure. Deciphering the regulatory mechanisms of embryo implantation will be a significant advance toward reducing female infertility and treating fertility-related diseases. With the use of gene profile assays and knockout mice, much progress has been made in the field of embryo implantation over the past few years. Here we summarize the major progress that has been made in research on embryo implantation and explore directions for further study.

embryo implantation, microRNA, steroid hormones, leukemia inhibitory factor, epithelium-stroma communication

doi: 10.1360/972012-1704

· 动 态 ·

第七届海峡两岸及国际量子调控会议在北京召开

由中国科学院物理研究所主办的第七届海峡两岸及国际量子调控会议于 2013 年 6 月 28~30 日在中国科学院物理研究所召开。此次会议内容包括冷原子、玻色-爱因斯坦凝聚、量子调控及其应用、费米子凝聚态及其在凝聚态物理中的应用、量子信息与量子计算、量子关联与量子精密测量、拓扑绝缘体与拓扑量子相变等几个方面，共吸引了中国(含港台地区)、美国、法国、新加坡、日本、韩国、澳大利亚等地约 150 位学者到会研讨。

量子调控是科技部《国家中长期科学和技术发展规划纲要(2006~2020 年)》中基础性前沿研究方面提出的 4 项重大科学计划之一，也是当前国际上备受重视的重要研究领域之一。在此次量子调控会议上，大家对该领域的最新研究进展和发展动向，特别是十二五期间该科学计划中的关键科学问题进行了热烈的探讨。大会报告人认真梳理了国际、国内的最新进展，并展望了下一步发展前景和可能的突破点。其中，法国巴黎第六大学理论物理所所长、荷兰阿姆斯特丹大学物理系教授 Gora Shlyapnikov 介绍了一维无序玻色子中的多体局域化与退局域化转变问题的研究；澳大利亚量子原子光学中心、澳大利亚斯温伯尔理工大

学原子光学和超快光谱中心的 Peter D. Drummond 教授介绍了利用一种线性耦合的自旋玻色凝聚态，实现对早期宇宙的量子模拟，尤其是他们展示了如何在一个相对论的标量场中制造一个非稳定的真空模型，这个模型与早期的宇宙膨胀是密切相关的；东京大学的 Masahito Ueda 教授通过对自旋玻色-爱因斯坦凝聚系统的研究发现，波戈留玻夫理论给出的能谱与一阶量子相变并不总是一致的，并依据自旋相关的 Beliaev 理论给出的能谱重新研究了该问题；彰化师范大学的郭西川教授介绍了玻色-爱因斯坦凝聚系统中 Kibble-Zurek 散射及其击穿自发产生约瑟夫森涡旋现象；北京大学物理学院的尹澜教授介绍了他们关于玻色气体中 Rashba 凝聚的最新研究进展，展示了在包含 Rashba 自旋轨道耦合的两组分玻色气体中形成的束缚态；中山大学物理学院的姚道新教授介绍了三角 Kagome 格子中自旋和电荷的动力学研究，他们对三角 Kagome 格子中的 Ising 模型、Heisenberg-Ising 模型和 Dimer 模型都得到了严格解。

此次会议不仅有效地增进了海峡两岸及国际上的学术交流，推动了量子调控领域的学科发展，同时为实现国家中长期科技规划拟定的目标做出了重要的贡献。

(本刊讯)