

本文引文格式: 韦玉霞, 廖碧云, 陆玉兰, 等. 骨桥蛋白与生殖系统疾病的相关性研究进展[J].
右江民族医学院学报, 2021, 43(3): 415-419.

【综述与讲座】

骨桥蛋白与生殖系统疾病的相关性研究进展

韦玉霞, 廖碧云, 陆玉兰, 胡林林, 张婷, 莫海艺, 陈兴鸿, 杨凤莲

(右江民族医学院附属医院生殖医学中心, 广西 百色 533000)

摘要: 骨桥蛋白(osteopontin, OPN)是一种广泛分布于体内的多功能糖基化酸性蛋白,其最初被认为在骨基质连接中起桥接作用,后被发现它还是一种细胞因子,参与了致癌、组织形成和免疫反应。近年来,相关研究发现 OPN 在哺乳动物生殖过程中发挥着重要的作用。为使人们从基因水平研究找出不育不孕发生的易感基因,本文对 OPN 及其基因在生殖功能的作用进行综述。

关键词: 骨桥蛋白;生物学功能;基因表达;单核苷酸多态性;生殖

中图分类号: R341 **文献标识码:** A **文章编号:** 1001-5817(2021)03-0415-05

doi:10.3969/j.issn.1001-5817.2021.03.026

骨桥蛋白(osteopontin, OPN)是一种普遍存在于哺乳动物的多功能糖基化酸性蛋白,在 1979 年首次被发现,富含天冬氨酸、谷氨酸和丝氨酸,因其介导骨组织细胞与骨基质的连接,故被称为骨桥蛋白^[1],也被称为早期 T 淋巴细胞活化 1 和骨涎蛋白 1^[2],是一种分泌磷蛋白,属于小整合素结合配体连接蛋白(SIBLING)家族的一部分。OPN 最初被认为是一种骨基质蛋白质,随后被发现它还是一种细胞因子,参与了致癌、组织形成和免疫反应。OPN 由破骨细胞、内皮细胞、活化的巨噬细胞及活化的 T 细胞等分泌,广泛分布于体内各种组织和细胞中,也存在于血液、母乳等各种体液中^[3]。OPN 具有多种生物学功能,研究发现其参与骨基质的矿化和吸收、组织创伤修复、细胞黏附与趋化等许多生理过程,在泌尿、心血管、免疫、消化等多个系统中发挥着重要的作用^[4-5]。近年 OPN 在肿瘤方面的研究得到国内外学者的高度关注,已有证据证明其参与肿瘤细胞的发生、浸润和转移过程^[6-7]。有研究发现其在哺乳动物生殖系统中广泛存在并在生殖过程发挥重要的作用^[8]。随着生物信息学及基因测序技术的发展,使人们从基因水平找出疾病发生的易感基因成为可能。为此,本文对 OPN 及其基因在生殖过程的作用进行综述。

1 OPN 的结构、生物学功能与分布

OPN 在哺乳动物中普遍存在,经过翻译修饰后的

OPN 蛋白,在不同的哺乳动物细胞中合成的分子大小也有不同,分子量为 44~75 kd,呈中度同源。从 NCBI 和 UniProt 数据库(<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/6696> 和 <http://www.uniprot.org/uniprot/P10451>)查询得知,OPN 具有 5 种不同的转录变体,它们编码了 OPN 基因的 5 种亚型,分别是 OPN-a、OPN-b、OPN-c、OPN-d、OPN-e,以前 3 种较多见。在生成稳定的 OPN 蛋白前,编码 OPN 的基因在蛋白质的加工修饰阶段如转录、翻译等均经历了很大的变化,尤其是丝氨酸和苏氨酸残基都进行了糖基化和磷酸化,这在介导骨组织细胞与骨基质的连接过程中发挥重要作用。OPN 由多个高度保守的结构域组成,包括 N 端的谷氨酰胺转移酶结合残基(OPN-OPN 间接交联聚合物)、丝氨酸/苏氨酸(Ser/Thr)磷酸化位点、凝血酶裂解位点(RSK)、金属蛋白酶切割位点、精氨酸-甘氨酸-天冬氨酸结构域(GRDGD)、钙结合结构域、七肽序列(SVVYGLR)结构域和 C 端的肝素结合结构域^[9-10]。其中,钙结合区域在钙离子介导或参与的反应过程中起重要作用,使得 RGD 序列与整合蛋白结合,促进细胞间的黏附,细胞迁移和细胞外基质相互作用,此外,OPN 可通过 RGD 位点作为配体结构结合几种不同的整合素,包括 $\alpha V\beta 1$ 、 $\alpha V\beta 3$ 、 $\alpha V\beta 5$ 、 $\alpha 4\beta 1$ 、 $\alpha 9\beta 1$, 其中 $\alpha V\beta 3$ 是其主要受体。OPN 的细胞信号传导通路是通过其与 $\alpha V\beta 3$ -整合素或 CD44 结合后相互作用而

基金项目: 国家自然科学基金资助项目(82060293);广西自然科学基金面上项目(2019GXNSFBA245034);广西教育厅高校中青年教师基础能力提升项目(2018KY0437、2019KY0567)

第一作者简介: 韦玉霞(1984-),女,硕士,主管技师,研究方向:生殖遗传学,E-mail:359627186@qq.com

通讯作者简介: 杨凤莲(1980-),女,硕士,副教授,硕士研究生导师,研究方向:道地药材在生殖障碍性疾病治疗中的基础与临床,E-mail:396107666@qq.com

实现。当 OPN 被凝血酶片段切割时,暴露了隐藏在 OPN 分子内部的整合素连接位点 162SLAYGLR168,整合素 $\alpha 4\beta 1$ 和 $\alpha 9\beta 1$ 便与后者结合,结合后所形成的结构在细胞黏附中起着重要作用^[11]。有研究指出,OPN 分子的氨基端区域与外分泌有关,N-末端富含天冬氨酸序列、钙结合位点,N 端的功能区还与肿瘤播散有关;羧基端结合肝素结构域,C-末端参与黏附功能的调节,还与免疫逃逸有关^[12]。

OPN 主要由成骨细胞、破骨细胞、血管与骨骼肌细胞等合成,也可由中性粒细胞、巨噬细胞、NK 细胞、T 细胞、B 细胞和树突状细胞合成和分泌,其广泛分布于机体各种组织和细胞中。OPN 的分子结构决定了其具有多种生物学功能,与不同的受体结合便产生不同的生物学效应。它是骨重塑的一个重要因素,将破骨细胞锚定在骨的矿物基质,在生物矿化中发挥重要的作用;促进细胞介导的免疫应答^[13];RGD 序列与整合素或 CD44v 6/7 结合形成表面糖蛋白参与细胞间相互作用;OPN 还可以激活细胞内通路,调节免疫系统内的基因表达^[14]。总之,OPN 参与体内平衡和病理过程,包括慢性炎症和肿瘤的发生发展过程。

2 OPN 基因及其表达

人类 OPN 基因定位在染色体 4q13 上,由 314 个氨基酸系列组成,包含 7 个高度保守的外显子和 6 个内含子,相对分子量约 44 kd,全长约 11 kb。近年来,随着分子生物学、计算机信息技术与基因测序技术的发展和相互融合,我们可以从基因水平对生物事件进行分析研究筛选出关键基因,为生物学、医学领域的发展提供新的思路。单核苷酸多态性(SNP)是最普遍存在的遗传变异,可以解释不同群体或个体对疾病的易感性。越来越多的研究探讨了 OPN 基因多态性与疾病发生风险的相关性,我们查阅单核苷酸多态性数据库(dbSNP),发现在已知的 OPN(SPP1)SNPs 中有 404 个单核苷酸变体(SNV),其中一些 SNPs 突变与疾病的发生密切相关,如肿瘤的发生、尿路结石的形成、动脉粥样硬化斑块形成等;它还可以以某种保护因素发挥效应,如通过某些机制可以降低骨折的风险等^[15-16]。Briones-Orta MA 等^[15]研究发现 OPN 在各种癌症中过表达,其参与了肿瘤微环境的调控,促进癌细胞增殖、存活、迁移和血管生成,对肿瘤及邻近组织均有影响。越来越多的研究探讨了 OPN 基因多态性与癌症风险的关系,最常被研究的是 OPN 启动子基因多态性包括 rs28357094(-66g/T)、rs17524488(-156-/G)和 rs11730582(-443c/T)^[15,17]。周威等^[18]研究 100 例桂西地区壮族人群,认为上调血清 OPN 水平可抑制上尿路草酸钙结石的形成。Cambray S 等^[19]通过检测 559 例健康对照者和 2445 例无心血管事件(CVE)的

慢性肾脏病(CKD)患者的基因型,同时检测血浆 OPN 水平,发现 OPN 基因的 rs1126616 位点多态性与 CKD 患者的 CVE 风险密切相关,而且 CVE 患者的 OPN 水平表达更高,提示 rs1126616 位点有可能是 CKD 患者发生 CVE 风险的潜在生物标志物。Pleskovič A 等^[20]认为 rs4754 位点多态性可能是 2 型糖尿病患者亚临床动脉粥样硬化的标志物。Rorie RW 等^[21]认为 OPN 基因启动子单核苷酸多态性与牛精液质量有关,从高生育力的牛精液中发现 OPN 表达水平高于平均水平,发现 OPN 基因启动子区域有 7 个 SNP 位点,分别位于 OPN 基因的 bp 3379、3490、3492、5075、5205、5209 和 5263,它们能改变精子运动参数,从而影响精子质量。

3 OPN 与生殖

在生殖系统中,OPN 在输卵管、子宫、胎盘、睾丸、附睾、精子和附属性腺液等生殖系统均有表达,其生物学功能涉及妊娠识别、胚胎植入、滋养细胞入侵和胚胎发育等。因此,研究 OPN 蛋白表达水平及其基因在生殖领域的关系,可以帮助我们更深层地了解受精过程,找出关键基因成为治疗生殖疾病的新靶点,或应用于辅助生殖技术(ART),以提高妊娠成功率或受精率。

3.1 OPN 及其 SNP 与男性生殖 OPN 表达水平及其基因在输精管道(附睾、输精管、射精管、尿道)、睾丸和附属腺体(精囊腺、前列腺、尿道球腺)中的研究已成为雄性哺乳动物生殖领域研究的热点。早在 1992 年,Brown LF 等^[22]发现了 OPN 表达于男性前列腺及睾丸纵隔的上皮细胞中。随后,国内外学者先后对雄性牛、羊、狗、猪、鼠等进行了研究,Erikson DW 等^[23]发现 OPN 在荷斯坦牛精子、附睾液和睾丸匀浆中均有表达,我国学者刘倩等^[24]进一步证实 OPN 在小鼠睾丸、附睾组织和精子中呈现特征性表达,用免疫组化方法发现精原细胞、精子细胞中 OPN 表达浓度高于支持细胞(Sertoli 细胞)、Leydig 细胞以及各级生精细胞,因而推断出 OPN 可能参与精子的发生及成熟过程,进一步提出 OPN 可能与精子的活力和受精能力密切相关。

Moura A 等^[25]的研究显示,OPN 在雄性哺乳动物生殖系统中表达浓度的高低跟其生育能力存在一定的相关性,他们发现高生育率的荷斯坦公牛在其附属性腺体液中 OPN 的浓度水平高于低生育公牛,从而认为 OPN 是与生育有关的精浆蛋白之一。在体外试验中加入一定浓度的 OPN 蛋白液可以使精子在获能、精卵结合以及受精卵的早期卵裂具有促进作用。如 Boccia L 等^[26]通过体外试验,发现在水牛精子与卵母细胞结合的培养基中加入适量浓度的 OPN 液,孵育 4 h 后观察发现精子发生顶体反应的百分率较没有 OPN 液

的对照组增加,该试验证明 OPN 具有诱导精子获能的能力,特别是有肝素同时存在的情况下,显示出明显的协同作用,进一步推断了 OPN 在肝素诱导精子获能进程中起着介导作用。此外,还有研究指出,OPN 介导的精子获能以及顶体反应与细胞内钙代谢水平有关^[27],可能是射精时精子膜上的 OPN 通过肝素结合域结合肝素,这种 OPN-肝素复合物能引起细胞内钙含量的升高,进而使精子获能。

Rodríguez CM 等^[28]利用 Northern blot 技术和原位杂交技术从基因水平证实了 OPN 在单倍体男性配子中的存在。OPN 基因内的 SNP 有的会对精浆中 OPN 蛋白的表达产生积极或消极的影响,从而影响繁殖能力。Rorie RW 等^[21]研究 OPN 基因启动子 SNP 与牛精液质量的关系,发现在牛 OPN 基因启动子区有 7 个 SNPS 能影响精子质量,特别与精子运动质量有关,其中在 bp3379 位点上的 SNP,是由鸟嘌呤代替胸腺嘧啶,这一突变能改善精子运动促进精子快速游动。

在关于男性精子单核苷酸多态性的研究中,Markandona O 等^[29]认为 MLH3 基因的 SNP rs175080 位点与白种人少精子症有关。Anifandis G 等^[30]选择男性携带 MLH3 基因单核苷酸多态性(SNP) rs175080 并接受胞浆内精子注射-胚胎移植(ICSI-ET)治疗的夫妇从胚胎学角度进行研究,首次提出该基因 SNP 位点 rs175080 的突变因精子性状的改变对体外受精及胚胎发育没有影响。当然,上述论断还需开展更多的研究去印证,但这些研究策略为我们研究 OPN 基因单核苷酸多态性是否在生殖领域产生影响提供新的研究思路。

3.2 OPN 及其基因在子宫及输卵管中的表达 除了 OPN 在雄性哺乳动物生殖系统中的表达研究之外,OPN 在雌性哺乳动物生殖系统中也有特征性表达。von Wolff M 等^[31]通过免疫组化法研究发现,在女性子宫内膜的周期性变化中,OPN mRNA 在子宫内膜分泌期中的表达量明显高于增生期,且分泌中期和晚期 OPN 含量比分泌早期和增生期高约 5~10 倍,进一步研究发现 OPN mRNA 仅在内膜上皮细胞表达,而基质细胞未见有表达。von Wolff M 等^[31]和 Tulac S 等^[32]分别应用原位杂交法和酶联免疫法对子宫内膜中的 OPN 表达水平进行研究,其研究结果与上述结果相似。以上研究表明,OPN 高表达于子宫内膜上皮细胞分泌期的中、晚期。

除了在子宫内膜的表达,OPN 还在输卵管液中也被发现。Gabler C 等^[33]在牛输卵管液中发现三种 OPN 分子亚型,分别是 OPN-a、OPN-b 和 OPN-c,其中 OPN-a 亚型在整个周期各期间输卵管液中表达量最多。还有研究人员通过 RT-PCR 和免疫组织化学

法从小鼠输卵管液中检测 OPN mRNA 和蛋白的表达,发现 OPN mRNA 表达水平的高低规律性与小鼠排卵周期呈现同步规律性,即排卵期 OPN mRNA 浓度达到最高值,黄体期 OPN mRNA 浓度迅速减少,这种现象与雌激素水平的变化一致,推测输卵管中 OPN mRNA 的表达可能受雌激素的调控^[34]。王佳佳等^[35]研究结果也与上述结论一致,提出 OPN 蛋白表达受到雌激素的调控,而且两者呈正相关。雌激素能够调控 OPN 表达水平,其作用机制可能是通过雌激素 PI3K/Akt 磷酸化信号通路的调节,激活雌激素 PI3K/Akt 磷酸化信号转导通路后使低氧诱导因子-1(hypoxia-inducible factor-1, HIF-1 α)升高,OPN 是 HIF-1 α 在 PI3K/Akt 信号通路的下游靶基因,受 HIF-1 α 调控。因此,OPN 的异常表达也会影响卵巢卵泡细胞对雌激素的分泌。

3.3 OPN 在生殖过程中对胚胎形成的作用 妊娠过程大致可以分为受精卵受精、胚胎着床、胎盘形成与胚胎发育这几个阶段,它是一个十分复杂的过程。在妊娠与非妊娠的子宫内膜上皮细胞中,OPN 的表达亦有区别。冉静等^[36]用小鼠研究发现,在孕期小鼠子宫内,其内膜上皮细胞的 OPN mRNA 表达具有较强的时段性,小鼠妊娠第 4.5 天 OPN mRNA 表达水平最高,其次是第 3.5 天和第 5.5 天表达稍弱,第 6.5 天表达最弱但仍高于非妊娠小鼠,提示 OPN 参与妊娠与胚胎着床过程。

OPN 在胚胎着床中还发挥着另一个重要的作用,就是对子宫内膜容受性建立过程中的重要参与。Carson DD 等^[37]通过基因水平研究,发现在胚胎植入子宫过程当中,当受精卵和子宫内膜发生相互作用时 OPN mRNA 在其中发挥黏附和介导作用,促进胚胎着床。进一步研究发现,内膜容受性的标志性蛋白整合素 α V β 3 能够特异地表达于胚胎着床期的内膜种植窗,而整合素 α V β 3 又是 OPN 蛋白的重要受体,其机制是 OPN 通过特征性 RGD 序列识别整合素 α V β 3 受体并与其结合,两者在胚胎和子宫内膜之间起着介导和黏附作用。因整合素 α V β 3 正是 OPN 蛋白的受体之一,提示 OPN 也参与子宫内膜容受性的建立。胚胎植入过程和滋养细胞的侵袭被认为是影响妊娠成功的主要因素。滋养细胞黏附于子宫内膜后增殖分化为几种类型的滋养细胞,包括绒毛滋养细胞(VTs)和外渗滋养细胞(EVTs)。有研究^[38]表明,OPN 参与了妊娠期滋养细胞的增殖和侵袭,OPN 在绒毛状滋养细胞外壁滋养细胞中有较强的表达,滋养细胞可侵入母体子宫内膜和子宫螺旋动脉,促进胎盘的组织和组织的重塑。OPN 还与胚胎滋养层浸润的深度有关,表明 OPN 在胚胎着床过程中伴随着胎盘的形也起着作

用。OPN 在胚胎植入过程中能够限制胎盘滋养细胞的过度侵蚀、下调母体抗胎儿的免疫应答,这有利于胚胎的成长。可以看出,OPN 是影响子宫胚胎微环境的重要部分,它参与胎盘的形成功并促进胚胎发育和成熟。

陈善萍等^[39]分析 OPN 基因单核苷酸多态性位点 rs4754 的各等位基因和基因型在广西壮族人群中的分布频率,以及对比其在不同种族中的分布差异,研究结果显示,骨桥蛋白基因 SNP 位点 rs4754 等位基因和基因型在广西壮族人群中的分布频率与其他地区人群相比存在差异。韦贵将等^[40]认为骨桥蛋白基因 rs11728697 位点的基因型和等位基因频率与欧洲人群、日本人群和非洲人群存在差异。上述研究提示不同种族间 OPN 相关疾病临床表现及发病率的差异可能是该基因单核苷酸多态性的差异导致,但 OPN 基因单核苷酸多态性在生殖领域的研究未见有报道。

4 小结与展望

综合上述研究,OPN 不管是在男性生殖还是女性生殖系统表达调控及其胚胎形成和妊娠的发生和发展中都扮演着重要的角色。在男性精子运动或精卵结合过程中精子的获能、胚胎的发生及其定位于子宫着床、子宫-胚胎微环境的改变、胎盘的形成功等过程均发挥举足轻重的作用。关于 OPN 在男性和女性生殖系统中的作用及其在生殖领域中的研究已经比较成熟,但其研究更多地体现于蛋白层面,而生殖系统 OPN 基因单核苷酸多态性的表观遗传学研究仍是较为少见。另一方面,OPN 参与的雌激素合成过程,还涉及其它生殖相关基因的表达和 PI3K/Akt 通路的调节等;从纵向方面看,OPN 基因可以联合其它更多的生殖相关基因研究,基因-基因和基因-环境的交互作用在生殖领域的作用还有待投入研究,但还相对表浅,多基因联合不同通路在生殖相关疾病发生发展中的机制仍需更多的实验和数据进一步丰富。

参考文献:

[1] Senger DR, Wirth DF, Hynes RO. Transformed mammalian cells secrete specific proteins and phosphoproteins[J]. *Cell*, 1979, 16(4): 885-893.

[2] Pagel CN, Wijesinghe DKW, Esfandouni NT, et al. Osteopontin, inflammation and myogenesis: influencing regeneration, fibrosis and size of skeletal muscle[J]. *J Cell Commun Signal*, 2014, 8(2): 95-103.

[3] Li J, Yang GZ, Zhu ZM, et al. Osteopontin is overexpressed in colorectal carcinoma and is correlated with P53 by immunohistochemistry [J]. *Exp Ther Med*, 2012, 3(4): 621-624.

[4] Lund SA, Giachelli CM, Scatena M. The role of osteopontin in inflammatory processes[J]. *J Cell Commun Signal*,

2009, 3(3-4): 311-322.

[5] Si J, Wang C, Zhang D, et al. Osteopontin in Bone Metabolism and Bone Diseases [J]. *Med Sci Monit*, 2020, 26: e919159.

[6] Wei R, Wong JPC, Kwok HF. Osteopontin-a promising biomarker for cancer therapy[J]. *J Cancer*, 2017, 8(12): 2173-2183.

[7] Del Prete A, Scutera S, Sozzani S, et al. Role of osteopontin in dendritic cell shaping of immune responses[J]. *Cytokine Growth Factor Rev*, 2019, 50: 19-28.

[8] Berneau SC, Ruane PT, Brison D, et al. Characterisation of Osteopontin in an In Vitro Model of Embryo Implantation [J]. *Cells*, 2019, 8(5): 432.

[9] Butler WT. Structural and functional domains of osteopontin[J]. *Ann N Y Acad Sci*, 1995, 760: 6-11.

[10] Kaartinen MT, Pirhonen A, Linnala-Kankkunen A, et al. Cross-linking of osteopontin by tissue transglutaminase increases its collagen binding properties[J]. *J Biol Chem*, 1999, 274(3): 1729-1735.

[11] Icer MA, Gezmen-Karadag M. The multiple functions and mechanisms of osteopontin[J]. *Clin Biochem*, 2018, 59: 17-24.

[12] 江平, 谢青贞. 骨桥蛋白与胚胎着床及胚胎发育的研究进展[J]. *国际生殖健康/计划生育杂志*, 2009, 28(4): 221-223.

[13] Hultenby K, Reinholt FP, Norgård M, et al. Distribution and synthesis of bone sialoprotein in metaphyseal bone of young rats show a distinctly different pattern from that of osteopontin[J]. *Eur J Cell Biol*, 1994, 63(2): 230-239.

[14] Streuli I, Santulli P, Chouzenoux S, et al. Serum Osteopontin Levels Are Decreased in Focal Adenomyosis [J]. *Reprod Sci*, 2017, 24(5): 773-782.

[15] Briones-Orta MA, Avendaño-Vázquez SE, Aparicio-Bautista DI, et al. Osteopontin splice variants and polymorphisms in cancer progression and prognosis[J]. *Biochim Biophys Acta Rev Cancer*, 2017, 1868(1): 93-108. A.

[16] Wisniewski T, Zyromska A, Makarewicz R, et al. Osteopontin And Angiogenic Factors As New Biomarkers Of Prostate Cancer[J]. *Urol J*, 2019, 16(2): 134-140.

[17] Karpinsky G, Fatyga A, Krawczyk MA, et al. Osteopontin: its potential role in cancer of children and young adults[J]. *Biomark Med*, 2017, 11(4): 389-402.

[18] 周威, 黄群, 孟冬冬, 等. 血清 OPN 水平与桂西地区壮族人群上尿路草酸钙结石的关系[J]. *临床泌尿外科杂志*, 2019, 34(10): 775-778.

[19] Cambray S, Galimudi RK, Bozic M, et al. The rs1126616 Single Nucleotide Polymorphism of the Osteopontin Gene Is Independently Associated with Cardiovascular Events in a Chronic Kidney Disease Cohort [J]. *J Clin Med*, 2019, 8(5): 592.

[20] Pleskovič A, Šantl Letonja M, Cokan Vujkovic A, et al.

- Phosphoprotein 1 (osteopontin) gene (rs4754) affects markers of subclinical atherosclerosis in patients with type 2 diabetes mellitus[J]. *Int Angiol*, 2018, 37(1): 64-70.
- [21] Rorie RW, Williams CL, Lester TD. Association of osteopontin gene promoter single nucleotide polymorphisms with bull semen quality[J]. *Adv Reprod Sci*, 2016, 4(1): 2-7.
- [22] Brown LF, Berse B, Van de Water L, et al. Expression and distribution of osteopontin in human tissues; widespread association with luminal epithelial surfaces[J]. *Mol Biol Cell*, 1992, 3(10): 1169-1180.
- [23] Erikson DW, Way AL, Chapman DA, et al. Detection of osteopontin on Holstein bull spermatozoa, in cauda epididymal fluid and testis homogenates, and its potential role in bovine fertilization[J]. *Reproduction*, 2007, 133(5): 909-917.
- [24] 刘倩, 谢青贞, 黄伟, 等. 骨桥蛋白在雄性小鼠生殖系统中的表达及意义[J]. *武汉大学学报(医学版)*, 2013, 34(2): 182-187.
- [25] Moura A, Chapman D, Killian G. Proteins of the accessory sex glands associated with the oocyte-penetrating capacity of cauda epididymal sperm from holstein bulls of documented fertility[J]. *Mol Reprod Dev*, 2007, 74(2): 214-222.
- [26] Boccia L, Francesco SD, Neglia G, et al. Osteopontin improves sperm capacitation and in vitro fertilization efficiency in buffalo (*Bubalus bubalis*)[J]. *Theriogenology*, 2013, 80(3): 212-217.
- [27] Denhardt DT, Guo X. Osteopontin; a protein with diverse functions[J]. *FASEB J*, 1993, 7(15): 1475-1482.
- [28] Rodriguez CM, Day JR, Killian GJ. Osteopontin Gene Expression in the Holstein Bull Reproductive Tract[J]. *J Androl*, 2000, 21(3): 414-420.
- [29] Markandona O, Dafopoulos K, Anifandis G, et al. Single-nucleotide polymorphism rs 175080 in the MLH3 gene and its relation to male infertility[J]. *J Assist Reprod Genet*, 2015, 32(12): 1795-1799.
- [30] Anifandis G, Markandona O, Dafopoulos K, et al. Embryological Results of Couples Undergoing ICSI-ET Treatments with Males Carrying the Single Nucleotide Polymorphism rs175080 of the MLH3 Gene[J]. *Int J Mol Sci*, 2017, 18(2): 314.
- [31] von Wolff M, Strowitzki T, Becker V, et al. Endometrial osteopontin, a ligand of beta3-integrin, is maximally expressed around the time of the "implantation window" [J]. *Fertil Steril*, 2001, 76(4): 775-781.
- [32] Tulac S, Nayak NR, Kao LC, et al. Identification, characterization, and regulation of the canonical Wnt signaling pathway in human endometrium[J]. *J Clinical Endocrinol Metab*, 2003, 88(8): 3860-3866.
- [33] Gabler C, Chapman DA, Killian GJ. Expression and presence of osteopontin and integrins in the bovine oviduct during the oestrous cycle[J]. *Reproduction*, 2003, 126(6): 721-729.
- [34] Liu Q, Xie QZ, Zhou Y, et al. Osteopontin is expressed in the oviduct and promotes fertilization and preimplantation embryo development of mouse[J]. *Zygote*, 2015, 23(4): 622-630.
- [35] 王佳佳, 陈义松, 张英, 等. 雌激素对上皮性卵巢癌细胞转移相关蛋白 OPN 调控作用的机制研究[J]. *中国癌症杂志*, 2012, 22(11): 814-819.
- [36] 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]. *西南大学学报(自然科学版)*, 2008, 30(8): 81-85.
- [37] Carson DD, 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 Hum Reprod*, 2002, 8(9): 871-879.
- [38] Qi QR, Xie QZ, Liu XL, et al. Osteopontin Is Expressed in the Mouse Uterus during Early Pregnancy and Promotes Mouse Blastocyst Attachment and Invasion *In Vitro*[J]. *Plos One*, 2014, 9(8): e104955.
- [39] 陈善萍, 韦宝斌, 郭钊, 等. 广西壮族人群骨桥蛋白基因位点 rs4754 多态性研究[J]. *右江民族医学院学报*, 2017, 39(1): 6-9.
- [40] 韦贵将, 梁丽娜, 罗桂飞, 等. 广西壮族人群骨桥蛋白基因的单核苷酸多态性研究[J]. *重庆医学*, 2015, 44(33): 4677-4679, 4682.

收稿日期: 2020-10-15; 修回日期: 2021-05-08