

前列腺素 D₂ 及其受体与哺乳动物生殖*

胡士军 朱 辉 杨增明**

(东北农业大学生命学院 哈尔滨 150030)

摘要: 前列腺素 D₂ (PGD₂) 是前列腺素 (PGs) 家族成员之一, 广泛分布于各种哺乳动物组织中, 并发挥多种生理功能。PGD₂ 可以促进睡眠、诱导过敏反应、抑制血小板凝集及松弛平滑肌等, 并且在生殖系统中起重要作用。机体中存在生化和免疫功能截然不同的两类前列腺素 D 合成酶 (PGDS): 脑型 PGDS (L-PGDS) 和生血型 PGDS (hPGDS)。生殖系统中, L-PGDS 主要存在于雄性生殖道, 可能在睾丸发育、精子发生、精子成熟以及血-睾和血-附睾屏障等方面发挥重要作用。hPGDS 在妊娠时期的子宫内膜和胚胎滋养层中表达, 由其产生的 PGD₂ 可能通过 DP 和 CRTH2 两种受体来维持妊娠。此外, PGD₂ 还可能与女性不孕以及精子在雌性生殖道内的运输等有关。

关键词: 前列腺素 D₂ (PGD₂); 前列腺素 D 合成酶 (PGDS); 生殖

中图分类号: Q942 **文献标识码:** A **文章编号:** 0250-3263(2004)03-91-06

Prostaglandin D₂ and Its Receptor in Mammalian Reproductive System

HU Shi-Jun ZHU Hui YANG Zeng-Ming

(College of Life Science, Northeast Agricultural University, Harbin 150030, China)

Abstract: Prostaglandin D₂ (PGD₂), a member of prostaglandins (PGs) family, is widely distributed in many kinds of mammalian tissues and exerts important physiological functions. PGD₂ induces sleep, allergic responses, inhibition of platelet aggregation and relaxation of smooth muscle. There are two prostaglandin D₂ synthases which are entirely different in biochemical and immunological functions, including lipocalin-(brain) type PGDS (L-PGDS) and hematopoietic PGDS (hPGDS). In reproductive system, L-PGDS is mainly present in male reproductive tract and involves in testis development, spermatogenesis, sperm maturation, blood-testis barrier and blood-epididymis barrier. hPGDS is expressed in both pregnant endometrium and trophoblast. Pregnancy may be maintained through its dual receptors, DP and CRTH2. Additionally, PGD₂ may be also related to female infertility and sperm transport through the female genital tract.

Key words: Prostaglandin D₂ (PGD₂); Prostaglandin D Synthase (PGDS); Reproduction

前列腺素为脂肪类激素, 是 20 碳的不饱和羧酸, 带有一个环戊烷与两个脂肪酸侧链。根据五元环和脂肪酸侧链中不饱和程度以及取代基的不同, 可分 3 类 (1、2、3 代表不同的双键数) 及 10 型 (A ~ J), 共计 20 余种。位于细胞膜上的磷脂在代谢过程中产生花生四烯酸后, 由环氧合酶 (cyclo-oxygenase, COX) 将其催化合成前列腺素 H (PGH₂)。由不同前列腺素合成酶将 PGH₂ 异构化形成 PGE₂、PGF_{2α}、PGD₂、PGL₂ 及 PGJ₂ 等各种类型的前列腺素。

PGD₂ 存在于脾、脑、胸腺、骨髓、子宫、卵巢、输卵管、睾丸、附睾及其前列腺等组织中, 并行使多种生理功能。PGD₂ 作为一种神经调节分子, 可调节睡眠、体

* 国家自然科学基金资助项目 (No. 30270163);

** 通讯作者, E-mail: zmyang@mail.neau.edu.cn;

第一作者介绍 胡士军, 男, 23 岁, 硕士研究生; 研究方向: 生殖生物学。

收稿日期: 2003-09-09, 修回日期: 2004-02-10

温、嗅觉功能、激素释放以及中枢神经系统中的疼痛反射,还可以抑制血小板凝集、诱导血管舒张和支气管收缩等^[1]。由肥大细胞释放的 PGD₂ 也可以作为过敏反应和炎症反应的调节分子^[2]。近年来的研究表明 PGD₂ 在哺乳动物生殖系统中起着十分重要的作用。

1 PGD₂ 系统的生化特征

PGD₂ 是由前列腺素 D 合成酶 (prostaglandin D synthase, PGDS) 催化不稳定的中间产物 PGH₂ 发生异构化而生成的。脑型 PGDS (Lipocalin-PGDS, L-PGDS) 和血型 PGDS (hematopoietic PGDS, hPGDS) 是生化和免疫功能截然不同的两类前列腺素 D 合成酶。L-PGDS 又称谷胱甘肽非依赖性 PGDS, 是一种小分子量的分泌蛋白, 广泛存在于身体的细胞外液中。近年来的研究证实, 最初在脑脊液中发现的 β -trace 与其氨基酸序列相同。L-PGDS 是 Lipocalin 超家族成员之一, 并是此家族中惟一被报道具有酶活性的成员, 具有结合并运输类维生素 A、类固醇和生化信息素等亲脂性分子的能力^[3]。L-PGDS 主要存在于脑、心脏、脊索、血清、睾丸、附睾、精浆以及羊水中^[1]。hPGDS 又称谷胱甘肽依赖性 PGDS, 与无脊椎动物的 σ -谷胱甘肽 S-构型转化酶同源^[4]。hPGDS 存在于大鼠的脾、胸腺、骨髓、消化道及输卵管中。而在小鼠中, hPGDS mRNA 主要表达于输卵管和皮肤组织。在人的胎盘、肺、胎儿的肝、心脏及头部组织中均可检测到 hPGDS mRNA 表达。hPGDS 主要存在于肥大细胞、2 型辅助性 T 细胞 (Th2) 及树突细胞、郎格罕氏细胞 (Langerhans cells)、枯否细胞 (Kupffer cells) 等抗原提呈细胞中, 是催化前列腺素 D 和 J 系列合成的关键酶^[1]。

PGD₂ 与细胞表面上的特异受体结合后, 通过受体介导的信号传递机制而调节正常的生理功能。DP 和 CRTH2 组成 PGD₂ 的双受体系统。DP 受体是一种与 G 蛋白偶联的跨膜蛋白。PGD₂ 通过与 DP 受体结合, 可以诱导血管平滑肌舒张和支气管收缩, 并具有抑制血小板凝集等作用^[5]。CRTH2 (chemoattractant receptor-homologous molecule expressed on Th2 cells) 是 Nagata 等人于 1999 年新发现的一种 7 次跨膜的 PGD₂ 受体, 主要表达于人 Th2 细胞、2 型细胞毒性 T 细胞 (Tc2)、嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞的质膜上^[6]。CRTH2 的分子结构中缺少与其它 PG 受体同源的氨基酸序列。PGD₂ 与 CRTH2 结合后, 以 Gai 介导的方式诱导 Th2 细胞、嗜酸性粒细胞和嗜碱性粒细胞的趋化作用^[7]。因此, PGD₂ 可以通过它的受体系统调节一系列免疫相关反应。

2 PGD₂ 与胚胎时期的睾丸发育

在小鼠胚胎中, 原始生殖细胞 (primordial germ cells, PGCs) 有两种发育潜能, 既可变成卵原细胞进入第一次减数分裂相, 并在出生后停止于双线期; 也可作为精原细胞停止于 G1/G0 期, 直到出生后几天才重新恢复增殖。这个发育的转变发生在交配后的第 13.5 d, 并且依赖于生殖腺体细胞的性别, 而不是 PGCs 的染色体性别^[8]。大多数哺乳动物的体细胞性别是由 Sry 基因 (sex-determining region of the Y chromosome) 存在与否而决定的。Sry 基因是位于 Y 染色体上的性别决定基因。体细胞在未分化的性腺中有性别双向命运, 当其适量的 Sry 表达相作用后, 可沿着雄性途径发育, 即原始支持细胞分化成支持细胞而不是卵泡细胞, 类固醇前体细胞分化成 Leydig 细胞而不是颗粒细胞^[9]。

PGCs 可以与雄性化的环境相互作用而合成 PGD₂。在培养实验中, 这种信号分子能够使小鼠雌性胚胎性腺雄性化。利用免疫组织化学方法检测发现, 当在培养的雌性泌尿生殖嵴中加入 PGD₂ 后, 可检测到抗缪勒氏管激素 (anti-Müllerian hormone, AMH) 的表达。抗缪勒氏管激素是睾丸支持细胞分泌的标志性产物, 并且支持细胞表达抗缪勒氏管激素的时期与 L-PGDS 在雄性生殖嵴中开始合成的时期相一致。抗缪勒氏管激素可以诱导雄性性腺的形成, 具有促进雄性性腺中体细胞的增殖、细胞从中肾迁入到 Sry 表达的生殖嵴、睾丸特异脉管系统发育以及睾丸网索形成的作用。在这个培养体系中, PGD₂ 能够诱导缺少 Sry 表达的雌性性腺的体细胞分化成支持细胞样细胞。因此推测, 在胚胎时期发育的睾丸中, PGD₂ 可能作为一种旁分泌因子诱导支持细胞的分化。小鼠妊娠第 13.5 d 的胚胎睾丸中, 在整个睾丸网索的支持细胞和生殖细胞中均可检测到 L-PGDS 的大量表达^[9]。

PGCs 与雄性化的环境相互作用可合成 PGD₂, 而合成的 PGD₂ 可作为一种旁分泌因子诱导支持细胞的分化, 同时支持细胞又可促进雄性性腺的发育。在雄性生殖嵴中, 通过这种机制可确保围绕在性腺周围的体细胞向雄性分化。在脂类生成过程中, PGF_{2 α} 与 PGD₂ 起到拮抗作用^[10]。Swain 等人发现在成年大鼠卵巢中, PGF_{2 α} 可以增加 Dax1 的表达, 而 Dax1 被认为是一种抗睾丸基因, 可以抑制支持细胞的基因表达^[11]。正在发育的睾丸中, PGD₂ 可能通过下调 Dax1 的表达, 来促进支持细胞的分化。

3 PGD₂ 与精子发生

在小鼠、大鼠、牛和人等一些哺乳动物的睾丸中可检测到 L-PGDS 的高水平表达。但 L-PGDS 在这些动物睾丸中的定位明显不同。L-PGDS 蛋白或 mRNA 主要定位于牛和大鼠的支持细胞中^[12,13],而在成年小鼠中则定位于 Leydig 细胞和生精上皮周期 VI-Ⅷ期的支持细胞的细胞质中^[14,15]。在人睾丸中,L-PGDS 主要在支持细胞和 Leydig 细胞中表达^[16]。

利用实时定量 RT-PCR 的方法,对出生后不同发育时期的小鼠睾丸中 L-PGDS mRNA 的分析发现,刚出生时 L-PGDS mRNA 表达很高,在出生后 15 d 时 L-PGDS mRNA 表达降到最低,低于刚分娩时总量的 10%。直到第 25~30 d 时,睾丸整体的 L-PGDS mRNA 表达量恢复到刚出生时的水平。第 40 d 时,L-PGDS mRNA 在睾丸中的含量是第 25~30 d 含量的 10 倍,而在成年雄鼠睾丸中的整体表达量又在此基础上增加了 4~5 倍,并一直维持在此高水平上^[14]。在出生后大鼠的睾丸发育过程中,L-PGDS mRNA 的表达也呈现类似规律,只是在分娩后的前 10 d 其表达量没有明显的改变^[13]。在新生小鼠的睾丸中,L-PGDS 主要定位在曲细精管中,至成年后其表达则转移到曲细精管之间的间质区域,特别是在 Leydig 细胞中表达量最高^[14]。因此,在小鼠睾丸发育中,L-PGDS mRNA 表达的这种变化可能是由于出生初期 L-PGDS 在曲细精管中的表达丧失,而出生后第 20 d 前后在睾丸间质组织(尤其是 Leydig 细胞)中大量表达造成的。这种 L-PGDS 表达的变化方式与 17 β -羟类固醇脱氢酶 III 在小鼠睾丸发育过程中的变化相一致^[17]。因为 17 β -羟类固醇脱氢酶 III 最终参与了 Leydig 细胞中雄激素的合成,这暗示 L-PGDS 的表达可能在雄激素生物合成中也发挥一定作用。睾丸间质主要是 Leydig 细胞,合成睾丸中几乎所有的类固醇激素,其中睾酮是最重要的激素。睾酮是精子发生的必需因子。只有较高水平的睾酮才能启动精子发育过程,并完成精子最终成熟。因此推测,L-PGDS 对 Leydig 细胞有一定的影响,从而最终影响睾酮的分泌^[14]。利用 EDS (ethane dimethane sulfonate,二甲基磺基乙烷,特异性地破坏睾丸间质中的 Leydig 细胞)处理成年雄性大鼠的动物模型证明,L-PGDS 在睾丸和附睾中的表达是特异性地受雄激素调节。因此,L-PGDS 和睾酮在雄性生殖系统中相互调节,并相互制约而发挥重要的生理作用。

L-PGDS 也特异性存在于小鼠生精上皮周期的 VI-Ⅷ期睾丸支持细胞质中。这个时期是支持细胞合成大量的不同生物化学产物的高峰期。小鼠生精上皮周期

的 VI 期被认为是精子顶体扩充到正在发育的精子核周围的时期,到 VII 期时精子开始离开支持细胞的凹陷而贴附在生精上皮表面,在 VIII 期时精子陆续释放进入曲细精管腔。因此,L-PGDS 在这个时期小鼠支持细胞中的表达,可能表明其在精子发育的最后阶段起重要作用^[15]。

L-PGDS 作为 Lipocalin 家族成员之一,在睾丸中可能有利于甲状腺激素(T₃)的运输。已经证明,在体外 L-PGDS 可以结合 T₃ 分子。T₃ 对青春前期睾丸的发育是十分重要的。它可以通过调节支持细胞的增殖和分化直接作用于曲细精管的发育,和卵泡刺激素一起被认为是哺乳动物青春前期曲细精管发育的内分泌调节分子^[15]。L-PGDS 也可以作为一种类维生素 A 结合蛋白与类维生素 A 结合。类维生素 A 具有促进不同细胞增殖和发育的功能,其中也包括 Leydig 细胞^[18]。L-PGDS 可能在 Leydig 细胞中调节类维生素 A 的集中。类维生素 A 对精子发生也起到重要作用。在类维生素 A 敲除的雄性大鼠中,精子发生停滞,生殖细胞凋亡。但最近发现,L-PGDS 基因敲除小鼠仍具有生殖能力^[19],这暗示,L-PGDS 的作用也可由其它的类维生素 A 结合蛋白因子所代替。然而,作为双功能蛋白的 L-PGDS 是否在睾丸中作为转化酶发挥作用还不是很清楚。此外,在各种哺乳动物的睾丸组织中也未检测到 PGD₂ 受体的表达。

4 PGD₂ 与精子成熟

哺乳动物的精子在睾丸曲细精管中生成后,并没有完全成熟。当经过附睾的时候,精子获得了受精能力。在啮齿类、家畜和人等多种动物中,L-PGDS 是一种附睾上皮细胞分泌的主要蛋白质,可以分泌进入附睾管腔中。因为它存在于精子通过的微环境中,所以这种蛋白也存在大多数动物的精浆中。

L-PGDS mRNA 在小鼠附睾中的表达从附睾头部到尾部呈现递增的趋势,L-PGDS 蛋白的分泌从小鼠的附睾头部到尾部也呈现递增分泌,并在附睾尾部大量聚集^[20]。这种递增主要是由于区域性附睾细胞分泌的 L-PGDS 逐渐增加所致。L-PGDS 是小鼠附睾管腔中的主要蛋白质,约占附睾腔液总蛋白质的 3%^[21]。与啮齿类相比,L-PGDS 在家畜(牛、马及羊)附睾头部的表达水平高于附睾尾部^[12,22];在猕猴和狒狒的附睾中,L-PGDS 的分布也表现出类似的规律^[20]。尽管在人附睾组织中也存在 L-PGDS,但它的定位还未见报道。结果表明,L-PGDS mRNA 和蛋白在大鼠和小鼠的整个附睾上皮细胞中都有表达,但在大鼠中 L-PGDS mRNA 表达最高的部

位是在头部上皮,小鼠中则是在尾部上皮。另外,在小鼠附睾管腔内的精子上也可检测到 L-PGDS 蛋白,而在大鼠中未检测到。这说明大鼠和小鼠中 L-PGDS 的表达规律略有差异。与先前报道相比,小鼠附睾 L-PGDS mRNA 峰值表达部位的不同可能是由于试验动物品系以及实验方法的不同所导致的。

在啮齿类中,精子的受精能力是到达附睾尾部时获得的。而在家畜中,精子的活力和受精能力首先出现在附睾头部区域。在这些哺乳动物中,精子受精能力的获得是发生在 L-PGDS 丰富的环境下,这表明这种蛋白质也许参与了精子成熟的过程。附睾液中还存在着其他三个 Lipocalin 家族的成员: 24p3、mE-RABP 和 mEP17。这些蛋白质都可以连接小分子量的疏水分子,并且它们的 mRNA 及蛋白质在附睾液中同样也呈现不同的分布,这表明 Lipocalin 家族成员对精子在附睾中的成熟或/和储存方面有重要作用^[20]。

L-PGDS 被认为是公畜精浆中的一种生育相关蛋白。然而,在一些生育能力强的公羊和公牛精浆中, L-PGDS 的浓度也较低^[21]。所以,在附睾腔中大量存在的 L-PGDS 也许对精子成熟并不重要。当这种蛋白质含量低时,很可能 24p3、mE-RABP 和 mEP17 等其它蛋白能够代替它的功能。

5 PGD₂ 与血-睾及血-附睾屏障

由于 L-PGDS 在血-脑、血-视网膜、血-水性体液等组织屏障中高度表达,而且在血-睾及血-附睾屏障的区域中也表达,推测它可能在血组织屏障的成熟和维持方面起重要作用。把不同浓度的大鼠睾丸支持细胞在体外培养时,这些细胞可形成特异的细胞间连接。L-PGDS 在培养过程中稳定地增加。当把培养的支持细胞用各种方法分离开,或者把体内完整曲细精管上的支持细胞分离下来后,这些细胞中 L-PGDS 的表达水平显著下降。直到这些细胞再次形成细胞连接时, L-PGDS 的表达才增加。通过体内注射抑制剂,抑制大鼠支持细胞与精细胞间或支持细胞之间的特异连接的实验也表明, L-PGDS 的表达与细胞连接的形成和再形成有关。青春期大鼠睾丸中 L-PGDS 表达的显著上调与血-睾屏障形成的时期相一致。T₃、视黄醛、类维生素 A 酸和孕酮等均可刺激大鼠支持细胞中 L-PGDS 的表达。这些分子可能以某种方式通过 L-PGDS 来调节支持细胞的转运功能^[13]。

附睾也是由主细胞紧密连接而形成的组织屏障。这个屏障可以形成独特的附睾腔微环境,从而在附睾的任何区域都有利于精子的成熟。类维生素 A 存在于

附睾中,对于附睾上皮的维持是十分重要的。已证实,体外纯化的或附睾液中的 L-PGDS 都可以结合类维生素 A^[21]。

6 PGD₂ 与妊娠维持

Wegmann 等人假设, Th2 型细胞因子在妊娠期抑制杀伤型 T 细胞(CTL)介导的 Th1 型免疫反应,从而维持妊娠。而激活的杀伤型 T 细胞则可以攻击胎儿和胚胎滋养层。在妊娠期, Th2 和 Tc2 细胞以 PGD₂ 调节的方式聚集于母-胎界面,并且 Th1 和 Tc1 细胞的数量在蜕膜组织中远远低于外周血液^[22]。Th2 和 Tc2 细胞很可能是在妊娠初期的蜕膜反应发生过程中进入子宫内膜的。CRTH2 作为一种趋化分子受体,选择性地表达于 Th2 和 Tc2 细胞表面,可以调节妊娠初期蜕膜组织中 PGD₂ 依赖性的 Th2 和 Tc2 细胞的迁移。PGD₂ 可由蜕膜组织和胚胎组织释放^[1]。在子宫内膜上皮、子宫内膜腔上皮、绒毛膜滋养层和绒毛膜外滋养层中均可检测到 hPGDS 的表达^[23]。在妊娠时期子宫中存在的 PGD₂ 使得 PGD₂ 依赖性的 CRTH2⁺ Th2 和 CRTH2⁺ Tc2 细胞聚集于母-胎界面。这表明位于母-胎界面的 Th2 型免疫反应可能有助于胎儿在子宫内不被母体的免疫系统排斥,从而维持妊娠。

PGD₂ 不仅使 Th2 和 Tc2 细胞聚集于母-胎界面上,而且也可能通过抑制母体免疫细胞提呈抗原给 T 细胞来维持妊娠。树突细胞特异地摄取、加工、存贮和呈递抗原给 T 细胞,并在体内可以启动所有 T 细胞依赖性反应,包括 CD4⁺ Th 和 CD8⁺ CTL 细胞反应、T 细胞依赖性抗体反应。在寄生关系中,寄生虫产生的 PGD₂ 通过与腺苷酸环化酶偶连的 DP 受体结合,可以特异地抑制寄主的上皮郎格罕氏细胞迁移,从而阻止将本身抗原提呈给寄主,使寄生虫免受寄主免疫系统的攻击^[24]。在人类蜕膜组织中,也检测到具有免疫刺激潜能的抗原提呈细胞——树突细胞。所以在人类蜕膜中, PGD₂ 很可能通过抑制树突细胞迁移到淋巴结,从而使得母体的 T 细胞不能识别胎儿抗原,保证胎儿在母体中顺利发育^[25]。

7 PGD₂ 与其它生殖相关功能

研究表明只有在人类精浆中 L-PGDS 才表现出酶活性,可催化 PGH₂ 转变成 PGD₂。但与精浆中的其它前列腺素相比, PGD₂ 的含量很少,大概只为 PGF_{2α} 和 PGE₂ 的千分之一^[16]。这可能是由于 PGD₂ 在精浆中快速脱水而转化成 PGJ₂、[Δ¹²] PGJ₂ 和 15-脱氧-[Δ^{12,14}] PGJ₂ 等

前列腺素 J 系列的分子。前列腺素 J 系列的分子具有抑制肿瘤生长、抗病毒活性及刺激骨发生等各种生物学活性。这些前列腺素在生殖器官中也起一定作用,其中 15-脱氧- $[\Delta^{12,14}]$ PGJ₂ 作为 PPAR γ 的配基,可以调节胚胎滋养层的分化^[26]。

抗精子抗体在女性生殖道内的存在与女性不孕有关。PGD₂ 可能在女性生殖道内起免疫抑制作用,抑制抗精子抗体的产生。在人类和小鼠子宫中存在 PGD₂ 敏感受体。精浆中 PGD₂ 可通过 PGD₂ 受体介导而促进子宫平滑肌舒张,而 PGE₂ 和 PGF_{2 α} 则具有子宫收缩作用。PGD₂ 可能与 PGF_{2 α} 和 PGE₂ 相互协调而促进子宫蠕动,以使精子快速通过子宫^[16]。

此外,输卵管中也高度表达 hPGDS,暗示 PGD₂ 可能在输卵管中具有促进精、卵的运行、识别和受精以及早期胚胎发育的作用。在人类中 PGD₂ 还具有促黄体生成的作用。然而,PGD₂ 在生殖系统中作用的研究才刚刚起步,还需要从分子生物学、细胞生物学和发育生物学等多角度对其进行深入的研究,探究其分子作用机理。DP 和 CRTH2 基因敲除小鼠将是非常重要的动物模型,可用于研究 PGD₂ 在啮齿类动物生殖过程中的作用。随着 RNA 干涉技术(RNA interference)的日臻成熟,这项技术也必将在研究哺乳动物生殖机理方面发挥重要作用。

参 考 文 献

- [1] Saito S, Tsuda H, Michimata T. Prostaglandin D₂ and reproduction. *Am J Reprod Immunol*, 2002, **47** (5): 295 ~ 302.
- [2] Matsuoka T, Hirata M, Tanaka H, et al. Prostaglandin D₂ as a mediator of allergic asthma. *Science*, 2000, **287** (5460): 2 013 ~ 2 017.
- [3] Pervaiz S, Brew K. Homology and structure-function correlations between alpha 1-acid glycoprotein and serum retinol-binding protein and its relatives. *FASEB J*, 1987, **1** (3): 209 ~ 214.
- [4] Kanaoka Y, Ago H, Inagaki E, et al. Cloning and crystal structure of hematopoietic prostaglandin D synthase. *Cell*, 1997, **90** (6): 1 085 ~ 1 095.
- [5] Wright D H, Metters K M, Abramovitz M, et al. Characterization of the recombinant human prostanoid DP receptor and identification of L-644,698, a novel selective DP agonist. *Br J Pharmacol*, 1998, **123** (7): 1 317 ~ 1 324.
- [6] Tsuda H, Michimata T, Sakai M, et al. A novel surface molecule of Th2- and Tc2-type cells, CRTH2 expression on human peripheral and decidual CD4⁺ and CD8⁺ T cells during the early stage of pregnancy. *Clin Exp Immunol*, 2001, **123** (1): 105 ~ 111.
- [7] Hirai H, Tanaka K, Yoshie O, et al. Prostaglandin D₂ selectively induces chemotaxis in T helper type 2 cells, eosinophils, and basophils via seven-transmembrane receptor CRTH2. *J Exp Med*, 2001, **193** (2): 255 ~ 261.
- [8] Palmer S J, Burgoyne P S. *In situ* analysis of fetal, prepuberal and adult XX-XY chimaeric mouse testes: Sertoli cells are predominantly, but not exclusively, XY. *Development*, 1991, **112** (1): 265 ~ 268.
- [9] Adams I R, McLaren A. Sexually dimorphic development of mouse primordial germ cells: switching from oogenesis to spermatogenesis. *Development*, 2002, **129** (5): 1 155 ~ 1 164.
- [10] Reginato M J, Krakow S L, Bailey S T, et al. Prostaglandins promote and block adipogenesis through opposing effects on peroxisome proliferator-activated receptor gamma. *J Biol Chem*, 1998, **273** (4): 1 855 ~ 1 858.
- [11] Swain A, Narvaez V, Burgoyne P, et al. Dax1 antagonizes Sry action in mammalian sex determination. *Nature*, 1998, **391** (6669): 761 ~ 767.
- [12] Rodriguez C M, Day J R, Killian G J. Expression of the lipocalin-type prostaglandin D synthase gene in the reproductive tracts of Holstein bulls. *J Reprod Fertil*, 2000, **120** (2): 303 ~ 309.
- [13] Samy E T, Li J C, Grima J, et al. Sertoli cell prostaglandin D₂ synthetase is a multifunctional molecule: its expression and regulation. *Endocrinology*, 2000, **141** (2): 710 ~ 721.
- [14] Baker P J, O'Shaughnessy P J. Expression of prostaglandin D synthetase during development in the mouse testis. *Reproduction*, 2001, **122** (4): 553 ~ 559.
- [15] Gerena R L, Eguchi N, Urade Y, et al. Stage and region-specific localization of lipocalin-type prostaglandin D synthase in the adult murine testis and epididymis. *J Androl*, 2000, **21** (6): 848 ~ 854.
- [16] Tokugawa Y, Kunishige I, Kubota Y, et al. Lipocalin-type prostaglandin D synthase in human male reproductive organs and seminal plasma. *Biol Reprod*, 1998, **58** (2): 600 ~ 607.
- [17] O'Shaughnessy P J, Baker P J, Heikkila M, et al. Localization of 17 beta-hydroxysteroid dehydrogenase/17-ketosteroid reductase isoform expression in the developing mouse testis-androstenedione is the major androgen secreted by fetal/neonatal leydig cells. *Endocrinology*, 2000, **141** (7): 2 631 ~ 2 637.
- [18] Lee H K, Yoo M S, Choi H S, et al. Retinoic acids up-regulate steroidogenic acute regulatory protein gene. *Mol Cell Endocrinol*, 1999, **148** (1-2): 1 ~ 10.

- [19] Eguchi N, Minami T, Shirafuji N, *et al.* Lack of tactile pain (allodynia) in lipocalin-type prostaglandin D synthase-deficient mice. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1999, **96** (2): 726 ~ 730.
- [20] Fouchecourt S, Chaurand P, DaGue B B, *et al.* Epididymal lipocalin-type prostaglandin D₂ synthase: identification using mass spectrometry, messenger RNA localization, and immunodetection in mouse, rat, hamster, and monkey. *Biol Reprod*, 2002, **66** (2): 524 ~ 533.
- [21] Fouchecourt S, Charpigny G, Reinaud P, *et al.* Mammalian lipocalin-type prostaglandin D₂ synthase in the fluids of the male genital tract: putative biochemical and physiological functions. *Biol Reprod*, 2002, **66** (2): 458 ~ 467.
- [22] Fouchecourt S, Dacheux F, Dacheux J L. Glutathione-independent prostaglandin D₂ synthase in ram and stallion epididymal fluids: origin and regulation. *Biol Reprod*, 1999, **60** (3): 558 ~ 566.
- [23] Michimata T, Tsuda H, Sakai M, *et al.* Accumulation of CRTH 2-positive T-helper 2 and T-cytotoxic 2 cells at implantation sites of human decidua in a prostaglandin D (2)-mediated manner. *Mol Hum Reprod*, 2002, **8** (2): 181 ~ 187.
- [24] Angeli V, Faveeuw C, Roye O, *et al.* Role of the parasite-derived prostaglandin D₂ in the inhibition of epidermal Langerhans cell migration during schistosomiasis infection. *J Exp Med*, 2001, **193** (10): 1 135 ~ 1 147.
- [25] Kammerer U, Schoppet M, McLellan A D, *et al.* Human decidua contains potent immunostimulatory CD83 (+) dendritic cells. *Am J Pathol*, 2000, **157** (1): 159 ~ 169.
- [26] Schaiff W T, Carlson M G, Smith S D, *et al.* Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma modulates differentiation of human trophoblast in a ligand-specific manner. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, **85** (10): 3 874 ~ 3 881.