

雌性 *Akt2* 基因缺失小鼠生殖表型研究

张跃辉, 郭文艳, 王娜梅, 吴效科

黑龙江中医药大学附属第一医院妇产科, 哈尔滨 150040

摘要 通过对雌性 *Akt2* 基因敲除纯合子小鼠 (*Akt2* (-/-)) 及野生型小鼠 (*Akt2* (+/+)) 基础指标、大体形态学指标、血清糖脂水平和性激素水平等方面的评估, 探讨 *Akt2* 基因缺失对糖脂代谢和卵巢功能影响。雌性 *Akt2* (+/+) 及 *Akt2* (-/-) 小鼠各 16 只, 行口服糖耐量 (OGTT) 实验 (2mg/kg), 阴道涂片监测动情周期, 于动情间期进行动力学实验, 将纯合子和野生型小鼠分别随机分为空白组和刺激组 2 组, 刺激组予 HMG (人绝经期尿促性激素) (0.5IU/g) 刺激 2h, 空白组予等体积的生理盐水刺激 2h, 检测各组小鼠体重、体内脂肪重量、血脂、空腹胰岛素水平和生殖激素水平, 卵巢常规病理检测各组小鼠卵巢形态学变化。结果发现, 同野生型小鼠相比, 纯合子小鼠动情周期显著延长 ($P < 0.05$), 随机血糖、0h 血糖、2h 血糖、空腹胰岛素水平和 HOMA 指数均显著升高 ($P < 0.05$), 而血清甘油三酯 (TG) 水平则显著降低 ($P < 0.05$); 性激素检测发现纯合子小鼠血清 17 羟孕酮 (17-OHP)、雌二醇 (E_2)、 $\Delta 17$ -OHP、 ΔE_2 均显著升高。综上, 本文认为 *Akt2* 基因不仅可以影响机体糖脂代谢, 同时也影响卵巢功能, 说明胰岛素调节糖代谢的关键信号分子对卵巢生殖功能同样具有重要的调节作用。

关键词 *Akt2* 基因敲除小鼠; 动物模型; 卵巢; 生殖; 多囊卵巢综合征

中图分类号 R713.6

文献标识码 A

doi 10.3981/j.issn.1000-7857.2011.02.11

Female *Akt2* Knockout Mice Reproductive

ZHANG Yuehui, GUO Wenyan, WANG Namei, WU Xiaoke

Department of Obstetrics and Gynecology, The First Affiliated Hospital, Heilongjiang University Chinese Medicine, Harbin 150040, China

Abstract If the rat model of diabetes-*Akt2* gene knockout mice is homozygous (*Akt2* (-/-)) for ovarian function and fertility, then it would be proved that *Akt2* gene could affect ovary function and glucose and lipid metabolism. In the experiment, heterozygote (*Akt2* (+/-)) of male and female mice is cross-breeding for 60 days, then weaning offspring have been given gene identification in order to select the wild-type (*Akt2* (+/+)) and homozygous (*Akt2* (-/-)) mice for breeding. As the son of second generation female, subjects are that observe body and fat weight, the estrous cycle, glucose, hormone changes, ovary, and ovary morphological changes. The results show that: (1) homozygous weight and body fat weight of the mice are compared with that of wild type, but no difference in statistics; (2) *Akt2* (-/-) decline in fertility ($P < 0.05$), the estrous cycle ($P < 0.05$) is extended, the existence of abnormal ovarian function is promoted. (3) 0h and 2h, random blood glucose, fasting insulin and HOMA index, and homozygote are higher than that of wild-type ($P < 0.05$); (4) *Akt2* (-/-) serum 17-hydroxy progesterone (17-OHP), estradiol (E_2), 17-OHP, E_2 are increased; (5) for the lipid levels, basic group of high-density lipoprotein (HDL), triglyceride (TG) ($P < 0.05$) in homozygote are lower than that of wild-type. In conclusion, *Akt2* gene can affect glucose metabolism and ovarian function, insulin which is a key signaling molecule regulation of glucose metabolism plays an important role in ovarian function.

Keywords *Akt2* knockout mice; animal model; ovary; reproduction; PCOS

多囊卵巢综合征 (PCOS) 影响全世界 7%~10% 的育龄期女性^[1-2], 其病因复杂, 目前对其发病机制尚未完全明确^[3-4]。约

70% 的 PCOS 患者存在外周胰岛素抵抗 (IR)^[5], 故很多学者认为胰岛素抵抗是 PCOS 发病的主要因素之一^[6]。

收稿日期: 2010-09-27; 修回日期: 2010-12-13

基金项目: 国家中医药管理局 2008 年度中医药行业科研专项 (200807021); 国家“十一五”科技支撑计划 (2007BAI20B015); 黑龙江省杰出青年基金项目 (JC200804)

作者简介: 张跃辉, 博士研究生, 电子信箱: chizishui-04@163.com; 吴效科 (通信作者, 中国科协所属全国学会个人会员登记号: S181000112M), 教授, 研究方向为妇科生殖内分泌, 电子信箱: xiaokewu@vip.sina.com

体外研究显示胰岛素可以促进卵巢甾体激素的合成^[7]。胰岛素主要通过 PI-3K/Akt 通路调节能量代谢。Akt, 属于丝氨酸/苏氨酸激酶, 在胰岛素刺激的葡萄糖摄取过程中起重要作用^[8-9]。Akt 存在三种亚型 (Akt1, Akt2, Akt3), Akt2 缺失的小鼠表现糖尿病样综合征, 包括空腹血糖的增高, 肝糖原输出的增高和外周胰岛素抵抗^[10]。近期研究发现, 人类 *Akt2* 基因突变会引起胰岛素抵抗和糖尿病^[8]。Akt2 可促进胰岛素作用下的糖原合成^[1]。一些研究证明 PCOS 女性存在 *Akt2* 基因多态性^[11-12]。Akt2 在啮齿动物的脂肪, 胰腺及卵巢组织中均有表达, 且参与胰岛素信号的调节, 葡萄糖的摄取和胰岛素的分泌, 同时也参与卵巢细胞的增殖。因此, 认为 Akt2 和 PCOS 之间存在密切联系。本实验选择 *Akt2* 基因缺失小鼠, 评估其内分泌代谢情况和卵巢功能, 探讨 *Akt2* 基因缺失是否可以引起类似 PCOS 生殖表型, 以期为 PCOS 病因学研究及治疗提供良好的模型。

1 材料与方法

1.1 实验动物

雌性 *Akt2*(+/+) 和 *Akt2*(-/-) 小鼠各 16 只, 体重 (21.34±1.33)g/只。由美国宾州大学医学院 J. F. Srauss 教授提供, 南京大学模式动物中心保种、繁殖, 后饲养于黑龙江中医药大学实验动物中心, 单笼饲养, 控制饲养环境。

1.2 实验方法

1.2.1 卵巢功能的监测

12 周龄性成熟后, 每日 08:00, 连续进行两个周期的阴道涂片, 观察动情周期变化。

1.2.2 随机血糖测定

自由摄食饮水, 晨 08:00 尾尖取血, 血糖仪 (Mamheim Germany, Ireland) 测随机血糖。

1.2.3 OGTT 实验

观察了两个周期的阴道涂片后, 将小鼠称重, 于 20:00 禁食未禁水, 次日 08:00 灌服 10% 葡萄糖溶液 (2g/kg 体重), 灌糖后 0、0.5、1.0、2.0h 尾尖取血, 利用血糖仪测血糖值。

1.2.4 动力学实验

将 *Akt2*(+/+) 小鼠随机分为 A 组 (*Akt2*(+/+) 空白组) 和 B 组 (*Akt2*(+/+) HMG (人绝经期尿促性激素) 刺激组), *Akt2*(-/-) 小鼠随机分为 C 组 (*Akt2*(-/-) 空白组) 和 D 组 (*Akt2*(-/-) HMG 刺激组), 每组各 8 只。当日 21:00 时禁食未禁水, 次日晨 08:00 时 A、B、C、D 组进行阴道涂片, 以判断小鼠所处的生殖周期, 均于动情间期给予 HMG 0.2mL (0.5IU/g) (丽珠集团丽珠制药厂产 081002) 或 0.2mL 生理盐水, 刺激 2h。

1.2.5 取材

动力学实验结束后取材, 眶静脉取血, 血液室温静置 2h, 低温 3000r/min 离心 15min, 血清置 -80℃ 冰箱中保存。取血后断头处死小鼠, 迅速将卵巢、卵巢周围脂肪垫、子宫、子宫周围脂肪垫和腹股沟旁脂肪垫取出, 称重并记录。

1.2.6 血清内生殖激素、糖脂代谢指标和 HOMA 指数的测定

血清雌二醇 (E₂)、17 羟孕酮 (17-OHP) (天津协和生物医药有限公司) 及胰岛素 (INS: 解放军总医院科技开发中心放免研究所) 在黑龙江省医院同位素科采用放免法测定, 批内、批间变异系数 < 10%。总胆固醇 (CHO)、高密度脂蛋白胆固醇 (HDL-C) 和甘油三脂 (TG) 在黑龙江中医药大学检验科测定, 全自动生化分析仪 (Hitachi 7600) 测定, 批内、批间变异系数 < 10%。HOMA 指数 = (空腹血糖 × 空腹胰岛素) / 22.5。

1.2.7 卵巢形态学观察

取材后, 部分卵巢用 10% 缓冲中性福尔马林固定 24h 以上, 流水冲洗, 过夜, 脱水、透明、石蜡包埋, 切片, 苏木精-伊红 (HE) 染色, 光镜下观察卵巢形态。

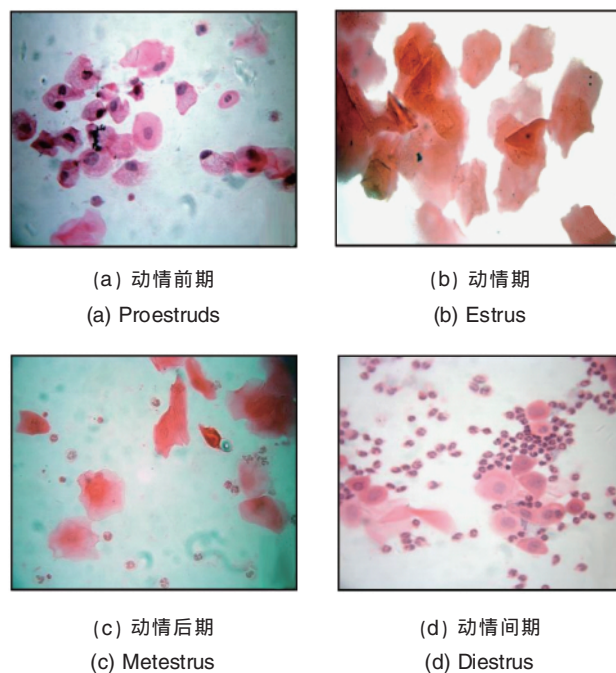
1.2.8 统计学分析

所有数据均以均数 ± 标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, SPSS 13.0 统计软件进行统计分析。组间差异采用双样本 *t* 检验, *P* < 0.05 表示具有统计学差异。

2 结果与分析

2.1 卵巢功能监测

连续进行 2 个周期的阴道涂片观察动情周期情况, 发现野生型小鼠 4~5d 为一个周期, 而纯合子动情期较长, 动情周期为 5~7d。阴道涂片结果如图 1 所示。



(a) 动情前期
(a) Proestrus
(b) 动情期
(b) Estrus
(c) 动情后期
(c) Metestrus
(d) 动情间期
(d) Diestrus

图 1 小鼠动情周期阴道涂片 (HE 染色 40×)

Fig. 1 Estrous cycle vaginal smears of mice (HE staining 40×)

2.2 随机血糖和 OGTT 实验

随机血糖测定结果表明, *Akt2*(-/-) 小鼠随机血糖水平显

著高于 *Akt2*(+/+)小鼠,OGTT 检测发现 *Akt2*(-/-)小鼠灌糖后 0h 及 2h 血糖水平均显著高于 *Akt2*(+/+)小鼠($P<0.05$) (图 2)。

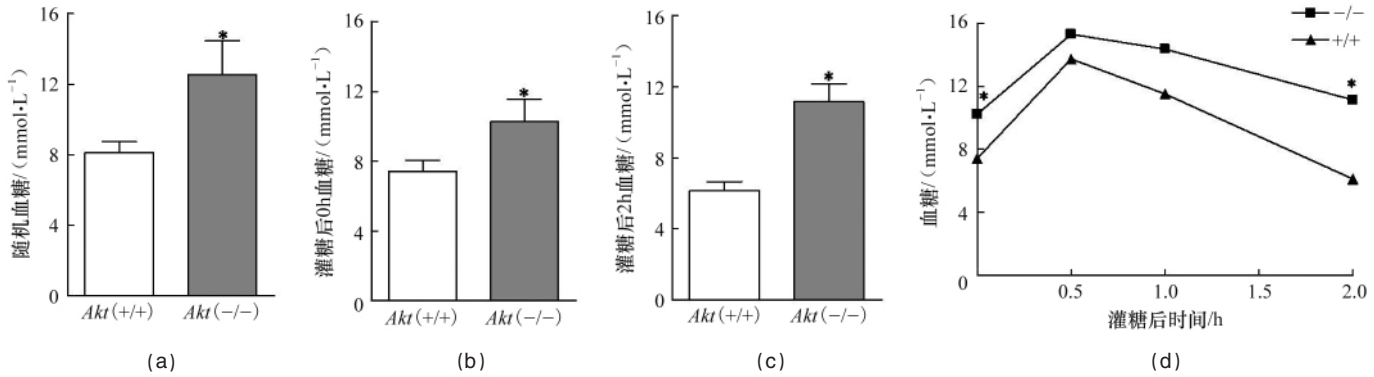


图 2 血糖测定结果

Fig. 2 Results of blood glucose levels

注:*,与野生型相比具有差异性, $P<0.05$ 。

Note: *, $P<0.05$ vs +/+.

2.3 体重与体内脂肪比较

纯合子小鼠与野生型小鼠相比,体重、卵巢周围脂肪垫

重量、子宫重量、子宫周围脂肪垫重量及腹股沟脂肪垫重量均较低,卵巢重量较高,但均无统计学意义(表 1)。

表 1 小鼠体重和体内脂肪重量变化($\bar{x}\pm s$)

Table 1 Change of body weight and fat weight in mice ($\bar{x}\pm s$)

| | 体重/g | 卵巢重量/mg | 卵巢周围脂肪垫重量/mg | 子宫重量/mg | 子宫周围脂肪垫重量/mg | 腹股沟脂肪垫重量/mg |
|------------------|------------|-----------|--------------|-------------|--------------|-------------|
| <i>Akt</i> (+/+) | 22.29±1.43 | 7.49±1.79 | 41.11±11.33 | 47.71±9.83 | 189.86±37.39 | 47.45±18.61 |
| <i>Akt</i> (-/-) | 21.25±1.26 | 7.73±1.63 | 36.09±5.89 | 43.22±13.38 | 159.44±28.03 | 42.23±17.11 |

2.4 血脂水平的测定

血脂水平测定发现,A组TG水平显著高于C组($P<0.01$);HDL-C和CHO在各组间无显著性差异(表 2)。

表 2 小鼠血脂水平($\bar{x}\pm s$)

Table 2 Results of lipid levels in mice ($\bar{x}\pm s$)

| 指标 | A组 | B组 | C组 | D组 |
|------------------------------|-----------|-----------|------------|-----------|
| HDL-C/(mol·L ⁻¹) | 1.29±0.14 | 1.28±0.21 | 1.23±0.12 | 1.34±0.25 |
| TG/(mol·L ⁻¹) | 1.01±0.21 | 0.83±0.11 | 0.76±0.12* | 0.80±0.12 |
| CHO/(mol·L ⁻¹) | 2.52±0.36 | 2.54±0.38 | 2.56±0.23 | 2.63±0.45 |

注:*,与A组比具有显著性差异, $P<0.01$ 。

Note: *, vs group A, $P<0.01$.

2.5 胰岛素水平和HOMA指数

由表 3 可知,纯合子空白组空腹胰岛素水平显著高于野生型空白组($P<0.01$);且纯合子小鼠HOMA指数显著高于野生型小鼠,存在胰岛素抵抗现象($P<0.05$)。

2.6 血清生殖激素测定

血清生殖激素测定,由表 4 可知,与A组相比,B组17-

表 3 小鼠空腹胰岛素和HOMA指数结果($\bar{x}\pm s$)

Table 3 Fasting insulin and HOMA index in mice ($\bar{x}\pm s$)

| 指标 | A组 | B组 | C组 | D组 |
|------------------------------|------------|------------|--------------|-------------|
| 空腹胰岛素/(mIU·L ⁻¹) | 16.05±5.77 | 16.82±7.11 | 35.37±10.99# | 29.02±11.58 |
| HOMA指数 | | 7.02±2.81 | | 14.70±5.80* |

注:#,与A组相比具有显著性差异, $P<0.01$;*,与*Akt2*(+/+)相比具有显著性差异, $P<0.05$ 。

Notes: #, vs group A, $P<0.01$; *, vs *Akt2* (+/+), $P<0.05$.

OHP水平显著升高($P<0.05$);与C组相比,D组17-OHP水平显著升高($P<0.05$); Δ 值,即HMG刺激前后各激素水平的差值:纯合子小鼠E₂、17-OHP的 Δ 值均显著高于野生型小鼠(图 3)。

表 4 小鼠体内性激素水平的变化 ($\bar{x}\pm s$)Table 4 Changes of sex hormone levels in mice ($\bar{x}\pm s$)

| 指标 | A 组 | B 组 | C 组 | D 组 |
|--|-------------------|------------------------------|-------------------|------------------------------|
| E_2 /($\text{pmol}\cdot\text{L}^{-1}$) | 74.32 \pm 12.10 | 81.76 \pm 5.99 | 76.32 \pm 19.15 | 91.12 \pm 16.65 |
| 17-OHP/($\text{mmol}\cdot\text{L}^{-1}$) | 1.55 \pm 0.50 | 2.07 \pm 0.38 [#] | 1.15 \pm 0.34 | 2.63 \pm 0.57 [*] |

注: #, 与 A 组相比具有显著性差异, $P<0.05$; *, 与 C 组相比具有显著性差异, $P<0.05$ 。

Notes: #, vs group A, $P<0.05$; *, vs group C, $P<0.05$.

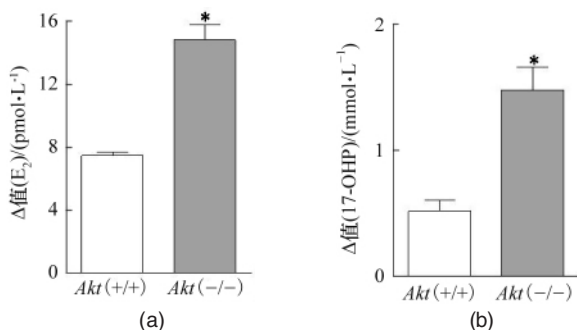


图 3 各组 HMG 刺激前后激素水平差值

Fig. 3 Difference before and after HMG stimulation

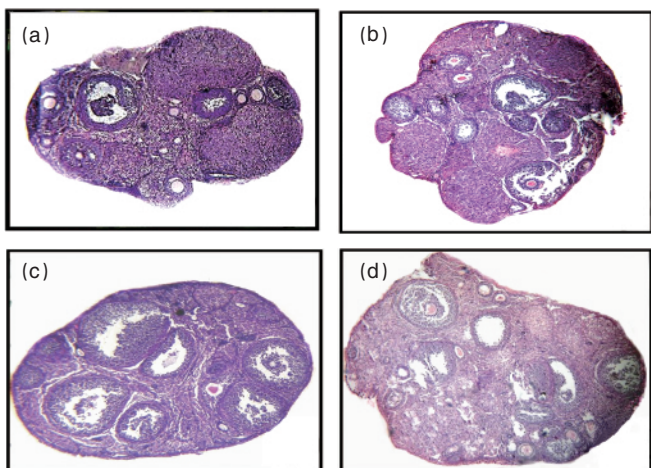
注: Δ 值=B 组-A 组, Δ 值=D 组-C 组; *, 与野生型相比具有差异性, $P<0.05$ 。

Notes: Δ value=Group B-Group A, Δ value=Group D-Group C; #, vs

$Akt(+/+)$, $P<0.05$.

2.7 卵巢形态学观察

由图 4 可以看出, A 组及 B 组卵巢大小正常, 细胞结构完整, 可见各级生长卵泡, 颗粒细胞层次较多, 黄体数目较多 (图 4(a)、(b)); 而 C 组和 D 组卵巢体积略增大, 其内可见闭

图 4 卵巢形态学结果 (40 \times)Fig. 4 Results of ovarian morphology (40 \times)

锁卵泡, 黄体数目较少, 小卵泡数量增多, 呈现类似人类多囊卵巢形态的改变 (图 4(c)、(d))。

3 讨论

3.1 $Akt2$ 基因缺失与糖脂代谢异常的关系

磷酸肌醇依赖性的丝氨酸/苏氨酸蛋白激酶 Akt/PKB (Protein Kinase B) 是胰岛素信号通路上的重要分子。胰岛素和细胞膜上受体结合后, 该通路上游信号逐级激活, 磷酸化 Akt 的 Thr308 和 Ser473 位点, 由胞膜脱落转至细胞质中, 启动其下游相关底物蛋白级联反应, 参与糖原合成、葡萄糖转运、糖酵解和糖异生抑制等作用^[13]。Akt/PKB 有三种亚型, 分别是 Akt1、Akt2、Akt3。Akt1 与正常生长有关, Akt3 与大脑发育有关, 而 Akt2 是维持葡萄糖稳态的关键因素^[14-15], 是调节胰岛素介导葡萄糖摄取的关键信号传导分子^[10]。Akt2 基因改变可以引起糖耐量受损, Akt2(-/-) 小鼠, 胰岛素降糖能力明显减低, 表现为胰岛素抵抗和餐后高血糖症及高胰岛素血症, β 细胞肥大, 肝脏肌肉胰岛素功能缺陷^[16]。本实验研究发现, Akt2(-/-) 小鼠餐后随机血糖、空腹血糖、餐后 2h 血糖、空腹胰岛素水平及 HOMA 指数均显著高于 Akt2(+/+) 小鼠, 且有统计学差异, 说明 Akt2(-/-) 小鼠存在糖代谢异常及胰岛素抵抗, 与报道结果相一致。

Akt2 基因缺失明显降低胰岛素介导的葡萄糖转运和肌糖原的合成, 引起胰岛素抵抗及高胰岛素血症, 进而影响脂肪代谢和肝脏脂肪合成功能, 引起血脂紊乱。IR 对游离脂肪酸的抑制作用减弱, 使餐后进入肝脏的游离脂肪酸增多, 低密度脂蛋白胆固醇 (LDL) 和 TG 合成增加, 同时脂蛋白脂酶和肝脂酶的活性降低, 肝脏对 LDL 和 TG 的清除率降低, 从而导致脂质异常更加明显。本研究中 Akt2 基因缺失小鼠体重没有增加, 卵巢周围、子宫周围及腹股沟脂肪均减少, 血脂水平也无明显异常改变, 与相关研究报道不符, 可能是由于小鼠基因背景不同而引起的。

综上, 本研究结果说明 Akt2 基因缺失可以引起糖代谢异常, 产生胰岛素抵抗, 但并不能够影响脂代谢。

3.2 $Akt2$ 基因缺失与生殖异常的关系

卵巢内能量代谢与卵巢的生殖内分泌功能密切相关。有研究发现 IRS-2 基因敲除后, 小鼠表现明显的胰岛素抵抗, 同时卵巢内卵母细胞计数下降, 促性腺激素促排卵后输卵管内采卵数也减少^[17]。胰岛素作用与甾体激素的合成也有密切关系, 在羊卵泡中, 高胰岛素的环境可以促进雌激素的聚集^[18], 胰岛素可以通过 PI3K 途径增强 forskolin 刺激的 17α 羟化酶的活性^[19]。

本实验组的前期工作对 Akt2 基因缺失小鼠生育力进行了评估, 发现 Akt2 基因缺失小鼠生育力降低 (平均每胎产仔数量: Akt2(-/-) 为 7.31 \pm 1.45, Akt2(+/+) 为 8.87 \pm 1.60, $P<0.05$)。本研究中发现, 同野生型小鼠相比, 纯合子小鼠动情周期显著延长; 卵巢闭锁卵泡较多, 黄体 and 成熟卵泡数量明显

减少;血清 17-OHP 水平显著升高。说明 *Akt2* 基因缺失,可以引起生殖功能的异常,进一步证实了能量代谢与生殖功能密切相关,与上述研究报道结果相一致。

同时本研究中发现纯合子小鼠血清 17-OHP、 E_2 水平刺激组与空白组之间的差值约为野生型差值的 1 倍,说明纯合子小鼠卵巢对 HMG 的反应性增强,与 PCOS 患者卵巢对促性腺激素的高反应性的特征相类似。

4 结论

研究发现 *Akt2*(-/-)模型鼠不仅存在能量代谢异常,还具有生殖功能的改变,其生殖表型与 PCOS 的月经稀发、卵巢多囊改变、高雄及糖代谢异常等临床表型极为相似。说明能量与生殖之间存在密切联系,胰岛素调节糖代谢的关键信号分子对卵巢功能具有重要的调节作用,同时该模型鼠为进一步研究 PCOS 的病因及发病机制提供了良好的动物模型。

参考文献 (References)

- [1] Goodarzi M O, Azziz R. Diagnosis, epidemiology, and genetics of the polycystic ovary syndrome [J]. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2006, 20(2): 193-205.
- [2] Azziz R, Carmina E, Dewailly D, et al. The androgen excess and PCOS Society criteria for the polycystic ovary syndrome: The complete task force report[J]. *Fertil Steril*, 2009, 91(2): 456-488.
- [3] Norman R J, Dewailly D, Legro R S, et al. Polycystic ovary syndrome[J]. *The Lancet*, 2007, 370(9588): 685-697.
- [4] Schuring A N, Schulte N, Sonntag B, et al. Androgens and insulin—two key players in polycystic ovary syndrome. Recent concepts in the pathophysiology and genetics of polycystic ovary syndrome [J]. *Gynakol Geburtshilfliche Rundsch*, 2008, 48(1): 9-15.
- [5] Carmina E, Lobo R A. Use of fasting blood to assess the prevalence of insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome [J]. *Fertil Steril*, 2004, 82 (3): 661-665.
- [6] Dunaif A. Insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome[J]. *Fertil Steril*, 2006, 86(Suppl 1): S13-S14.
- [7] Qu J, Wang Y, Wu X, et al. Insulin resistance directly contributes to androgenic potential within ovarian theca cells [J]. *Fertil Steril*, 2009, 91 (Suppl 5): 1990-1997.

- [8] Diamanti-Kandarakis E, Papavassiliou A G. Molecular mechanisms of insulin resistance in polycystic ovary syndrome [J]. *Trends Mol Med*, 2006, 12(7): 324-332.
- [9] Dummler B, Tschopp O, Hynx D, et al. Life with a single isoform of Akt: Mice lacking Akt2 and Akt3 are viable but display impaired glucose homeostasis and growth deficiencies [J]. *Mol Cell Biol*, 2006, 26(21): 8042-8051.
- [10] McCurdy C E, Cartee G D. Akt2 is essential for the full effect of calorie restriction on insulin-stimulated glucose uptake in skeletal muscle[J]. *Diabetes*, 2005, 54(5): 1349-1356.
- [11] Goodarzi M O, Antoine H J, Pall M, et al. Preliminary evidence of glycogen synthase kinase 3 beta as a genetic determinant of polycystic ovary syndrome[J]. *Fertil Steril*, 2007, 87(6): 1473-1476.
- [12] Goodarzi M O, Jones M R, Chen Y D, et al. First evidence of genetic association between AKT2 and polycystic ovary syndrome [J]. *Diabetes Care*, 2008, 31(12): 2284-2287.
- [13] Okamoto H, Latres E, Liu R, et al. Genetic deletion of Trb3, the mammalian Drosophila tribbles homolog, displays normal hepatic insulin signaling and glucose homeostasis [J]. *Diabetes*, 2007, 56 (5): 1350-1356.
- [14] Easton R M, Cho H, Roovers K, et al. Role for Akt3/protein kinase-B gamma in attainment of normal brain size[J]. *Mol Cell Biol*, 2005, 25(4): 1869-1878.
- [15] Tan K, Kimber W A, Luan J, et al. Analysis of genetic variation in Akt2/PKB2 in severe insulin resistance, lipodystrophy, type 2 diabetes, and related metabolic phenotypes[J]. *Diabetes*, 2007, 56(3): 714-719.
- [16] Garofalo R S, Orena S J, Rafidi K, et al. Severe diabetes, age-dependent loss of adipose tissue, and mild growth deficiency in mice lacking Akt2/PKB beta[J]. *J Clin Invest*, 2003, 112(2): 197-208.
- [17] Burks D J, Font de Mora J, Schubert M, et al. IRS-2 pathways integrate female reproduction and energy homeostasis [J]. *Nature*, 2000, 21(407): 377-382.
- [18] Sarath T, Mehrotra S, Agarwal S K, et al. Effect of insulin administration on ovarian function and estrus induction in acyclic goats [J]. *Anim Reprod Sci*, 2008, 108(1-2): 216-225.
- [19] Munir I, Yen H, Geller D H, et al. Insulin augmentation of 17 alpha-hydroxylase activity is mediated by phosphatidylinositol 3-kinase but not extracellular signal-regulated kinase-1/2 in human ovarian theca cells[J]. *Endocrinology*, 2004, 145(1): 175-183.

(责任编辑 吴晓丽)

·学术动态·

“第十二届全国岩石动力学学术会议暨国际岩石动力学专题研讨会”征稿

中国岩石力学与工程学会将于 2011 年 10 月 19—21 日在北京召开“第十二届全国岩石动力学学术会议暨国际岩石动力学专题研讨会”。会议主题:凝练创新·面向国际。

征文范围:岩体中应力波传播与衰减规律;岩石动态断裂机理与数值模拟;岩石洞、基、坡动态稳定性分析;岩石锚杆、锚索抗动载效应;岩石爆破与技术;岩爆与冲击地压机理研究;岩石工程的安全与防护;岩石工程的监测与监控;岩石动力参数的测试新技术与新方法;其他与岩石动力学相关的研究。

全文截稿日期:2011 年 5 月 10 日。

电子信箱:lxhuang@whrsm.ac.cn。

会议网址:www.csrme.com。