

内皮细胞粘附分子与动脉粥样硬化

廖端芳 陈剑雄 综述 杨永宗^① 审校

(衡阳医学院心肺药理研究室,^①心血管病研究所, 衡阳 421001)

摘要 内皮细胞是血液单核细胞、淋巴细胞迁移到内皮下层的功能屏障和中介。在过氧化脂质、病毒感染等动脉粥样硬化危险因子作用下, 内皮细胞粘附性发生改变, 其表面粘附分子呈异常表达, 诱导单核细胞粘附并向内皮下层迁移。通过检测内皮细胞的粘附性、抑制粘附分子表达或封闭粘附分子可为动脉粥样硬化的早期诊断与防治提供新的思路。

关键词 内皮细胞; 粘附分子; 动脉粥样硬化

动脉粥样硬化 (atherosclerosis, As) 早期病变的形成包括两个重要环节: 一是血液中单核细胞 (monocyte, MC) 与内皮细胞 (endothelial cell, EC) 粘附, 继而迁移到内皮下转变为组织巨噬细胞 (macrophage, MP); 二是 MP 或平滑肌细胞 (smooth muscle cell, SMC) 摄取脂质后转变为泡沫细胞。正常情况下, MC 难以与 EC 粘附, 只有当血液携带的某些因素如细胞因子、氧化脂蛋白等与 EC 相互作用后, 使内皮细胞粘附性增加或 EC 损伤时才容易发生。本文就 EC 粘附分子、内皮细胞粘附性改变与 As 的关系及影响内皮细胞粘附分子表达的因素作一综述。

1 内皮细胞粘附分子

粘附分子是一类存在于细胞表面、能介导细胞间粘附的糖蛋白。与 EC—白细胞 (white cell, WC) 粘附有关的粘附分子主要有五大类。

1.1 免疫球蛋白家族

有9种粘附蛋白, 其中血管细胞粘附分子-1 (vascular cell adhesion molecule-1, VCAM-1)、细胞间粘附分子-1 (intercellular adhesion molecule-1, ICAM-1)、细胞间粘附分子-2 (ICAM-2) 与 EC-WC 粘附有关。此外, 尚有 LFA₁、聚类分化抗原 (cluster of differentiation) CD₂、CD₃、CD₄、CD₅ 等。

1.2 选择素家族 (selectins)

包括内皮-白细胞粘附分子-1 (endothelium leukocyte adhesion molecule-1, ELAM-1)、颗粒膜

蛋白-140 (granule membrane protein 140, GMP-140)、白细胞粘附分子-1 (leukocyte adhesion molecule-1, LAM-1) 和 Mel-14。

编码上述二类粘附分子的 DNA 存在于淋巴细胞 (lymphocyte, LC)、粒细胞和 EC, 只是通常情况下内皮细胞表面不表达或低表达。

1.3 整合素家族 (integrins)

有 β_1 、 β_2 、 β_3 三个亚族, 其中极晚期抗原 (very late antigen, VLA)、白细胞-细胞粘附分子 (leukocyte-cell adhesion molecule, L-CAM) 和 I_b/II , 参与 EC-WC 粘附。LCAM 由淋巴细胞功能相关抗原-1 (lymphocyte function-related antigen-1, LFRA-1)、巨噬细胞分化抗原-1 (macrophage differentiation antigen-1, MDA-1) 和糖蛋白 150/95 (glycoprotein, GP150/95) 组成。整合素家族主要存在于白细胞, 近年发现 EC 表面有 LFRA-1 表达^[1] 和 I_b/II 复合物存在^[2]。

1.4 血管附着素家族 (vascular addressin, VA)

为一类近年来新发现的血管内皮细胞表达的粘附分子, 其作用为使淋巴细胞粘附于特异淋巴组织的血管内皮上, 介导淋巴细胞再循环。

1.5 其它粘附蛋白

如人类白细胞抗原 (human leukocyte antigen, HLA)^[3]、单核细胞趋化蛋白-1 (monocyte chemotactic protein-1, MCP-1) 和凝血酶敏感蛋白 (thrombospondin, TSP)^[4] 等。这些粘附蛋白也可分别介导 LC、MC 和血小板与 EC 粘附。

在上述五类粘附分子中, 与 As 关系密切且研究较多的是 ICAM-1、ICAM-2、VCAM-1、ELAM-1 和 GMP-140, 它们能与 LC、MC、多形核粒细胞 (polymorphonuclear neutrophil, PMNN) 表面的相应受体结合, 介导 EC 和 WC 之间的粘附与相互作用, 其中 ELAM-1 和 VCAM-1 对单核细胞、淋巴细胞具有较高选择性 (表1)。

2 内皮细胞粘附性改变与动脉粥样硬化

在正常情况下, EC 表面粘附分子呈现低表达或不表达, 但当受到过氧化脂质、内毒素、病毒感染等作用时, EC 粘附分子表达增加。

内皮细胞 ELAM-1 和 MCP-1 表达增强使血液中 MC、LC 粘附到 EC, 继而迁移进入动脉内膜, MC 转化为 MP。MP 一方面大量摄取脂质而成为泡沫细胞; 另一方面向淋巴细胞提供抗原, 触发局部免疫反应。同时, MP 和 LC 大量释放细胞因子, 促进 SMC 增生和由收缩型向合成型转变, 最终共同形成纤维性斑块。

内皮细胞 ICAM-1、ICAM-2 和 LFRA-1 等表达增加不仅促进 T 淋巴细胞和 EC 粘附, 而且使 T 淋巴细胞更有效地接受抗原刺激, 继而放大粘附, 调节 B 淋巴细胞向浆细胞分化并产生抗体, 诱发免疫反应。EC 粘附性增强还可加速多形核粒细胞与 EC 粘附, 促进局部炎症反应, 使内皮通透性增加, 合成分泌前列腺素和一氧化氮 (nitric oxide, NO) 的能力下降, 导致平滑肌痉挛收缩。

内皮细胞对 VCAM-1 的表达在 As 早期形成过

程中有重要意义, 它能特异地介导 MC 与 EC 粘附。在实验性 As 中, 早期泡沫细胞附近的内皮细胞对 VCAM-1 的表达增加^[6], O'Brien^[7]等用免疫组织化学方法和原位杂交方法检测了深度 As 冠状动脉标本中 VCAM-1 的表达与分布, 发现被检测的所有标本均存在 VCAM-1 表达, 分布范围包括 EC、新生血管和内膜平滑肌细胞。

EC 与 WC 粘附主要是 EC 膜表面粘附蛋白 (配基) 与白细胞粘附蛋白 (受体) 相互作用的结果 (表 1)。在粘附早期, 粘附出现第一个高峰, 是一种瞬时的粘附增加反应。主要表达为白细胞粘附分子的构形改变, GMP-140 在其中起主要作用。此时 EC 尚无粘附分子的增加表达, 不出现新的蛋白质或 RNA 合成, 抗 CD₁₁/CD₁₈ 抗体能完全阻断这一过程, 称为速发反应 (rapid response)。在粘附后期, 主要表现为 EC 表面粘附分子 (ELAM-1 和 ICAM-1 等) 表达增加, 有新的蛋白质和 RNA 合成, 粘附较为持久和稳定, 称为迟发反应 (delayed response)^[8-9], 是 WC 内移的关键步骤。

表 1 EC 表面与 As 关系密切的几种主要粘附分子及功能

内皮细胞粘附分子	基础表达情况	表达出现时间	白细胞表面相应受体		主要功能
GMP-140	不表达	5~30 min	SLe ^a -Sugars	SLe ^x -Sugars	介导 EC 与 MC 和 PMNN 粘附
ELAM-1	不表达	2~6 h	SLe ^a -Sugars	SLe ^x -Sugars	主要介导 EC 与 MC 粘附
VCAM-1	非常低表达	4~6 h	VLA ₄		主要介导 EC 与 MC 粘附
ICAM-1	低表达	4~6 h	LFRA-1	MAC-1	介导 EC 与 MC 和 PMNN 粘附
ICAM-2	中度表达	基础表达	LFA-1		主要介导 EC 与 LC 粘附

* SLe^a: Sialylated Lewis A; SLe^x: Sialylated Lewis X.

EC-WC 粘附还需 Ca²⁺ 中介^[10], cAMP、PKC 也参与这一过程^[10-12]。Ritchie 等^[12]报道, PKC 激活剂佛波醇酯 (phorbol myristate acetate, PMA) 能诱导人内皮细胞 ICAM-1 和 ELAM-1 表达, PMA 的作用可被 PKC 阻断剂 staurosporine 拮抗。但 staurosporine 本身也诱导内皮细胞表达 ICAM-1。Renkonen^[10]也发现: 血小板激活因子诱导的 LC-EC 粘附在 10 min 内通过 PKC 而不通过 cAMP; 在 4 小时则通过 cAMP 而不通过 PKC。造成这种差别的原因尚不清楚。

EC 表面人类白细胞抗原 (human leukocyte antigen, HLA) 尤其是 HLA-I 增多可明显地增强 EC 的免疫原性和粘附性^[13]。EC 通过其膜表面的 HLA-I 和 HLA-III 分别与淋巴细胞 CD₂、CD₃ 及 L3

受体结合, 刺激 LC 增生, 并将单核巨噬细胞吞噬、消化的抗原提呈给 LC, 触发 As 斑块内的免疫反应。LC 粘附血管内皮细胞机制研究表明, 被 LC 粘附的血管 EC 都呈 HLA-DR 抗原阳性^[14]。用人工方法诱导脐静脉内皮细胞表达 HLA-I, 然后再加入 T 淋巴细胞 (TLC), TLC 普遍出现明显的增殖反应。EC 数量增加, 反应增强。

内皮细胞凝血酶敏感蛋白表达增加, 可加速血小板与 EC 粘附。粘附的血小板可释放一系列活性物质, 如 ADP、5-HT、组织胺、血小板源性生长因子等, 使血管壁通透性增加, 血浆中脂质如 LDL、VLDL 大量浸润内皮下层, 并使平滑肌细胞移行增殖。

3 影响内皮细胞粘附分子表达的因素

3.1 脂蛋白和脂质

LDL 和 VLDL 能诱导 EC-WC 粘附^[15-16]。氧化的 LDL 和 VLDL 作用更强。Lehr 等^[17]报告 Cu^{2+} 和 EC 修饰的 OLDL 使 EC-WC 粘附增加^[17-18]。Li 等^[19]将新西兰白兔给予高脂饮食一周以上,其主动脉内皮即可表达 VCAM-1。到13周时,几乎复盖泡沫细胞斑块的所有 EC 均表达 VCAM-1。轻度修饰的 LDL 还能使内皮细胞 MCP-1 表达上调^[4]。Kume 等^[20]发现在 $100 \mu\text{mol}$ 溶血磷脂酰胆碱作用下,培养的人主动脉和兔动脉内皮细胞 VCAM-1 和 ICAM-1 表达增加。同时 EC 与 MC 粘附也增加,但在培养的人脐静脉内皮细胞,仅有 ICAM-1 表达。

3.2 脂多糖 (lipopolysaccharide, LPS)

EC 经 LPS 处理后与 WC 的粘附率大大提高^[21],LPS 可诱导 EC 表达 ICAM-1 和 ELAM-1,在培养的人皮肤微血管内皮细胞,LPS 还可诱导 EC 表达 HLA-1^[22]。

3.3 病毒感染

病毒感染在 As 发生发展中具有重要作用。Span 等^[23]报道巨细胞病毒 (Cytomegalovirus, CMV) 通过刺激 EC 产生 IL-1 而诱导 ELAM-1 表达。

3.4 氧自由基、超氧化物歧化酶和一氧化氮

Gaboury 等^[24]发现:用次黄嘌呤 (heteroxanthine, HX, 5 mol) 和黄嘌呤氧化酶 (xanthine oxidase, XO, $200 \text{ U} \cdot \text{L}^{-1}$) 灌流大鼠肠系膜动脉 30 min,使粘附于内皮表面的 WC 数增加五倍,若在用 HX-XO 灌流之前 15 min,加入超氧化物歧化酶 (superoxide dismutase, SOD) 或者 NO 的前体 SIN-1,几乎可完全取消 HX-XO 的作用。SOD 和 SIN-1 也能降低 PAF 和 OLDL 诱导的 EC-WC 粘附,但对 LTB₄ 诱导的粘附无效^[25],说明氧自由基介导了 EC WC 粘附。NO 是一种舒血管物质,也是自由基清除剂。在食饵性兔高脂血症模型,NO 的基础释放降低,同时伴有中性粒细胞粘附到冠脉内皮增加。NO 前体 L-精氨酸能对抗高脂血症诱导的粘附,NO 的作用可被 NO 合成抑制剂 L-NMMA (N^G -nitro-monomethyl-L-arginine) 或 L-NAME (N^G -nitro-L-arginine methyl ester) 阻断^[26-27]。

3.5 药物对 EC-WC 粘附的影响

钙拮抗剂尼索地平能使化学趋化因子 N-甲酰甲硫氨酰亮氨酸苯丙氨酸 (N-formyl methionyl leucyl phenylalanine, FMLP) 诱导的白细胞与冠脉内皮的粘附率从 69% 降低到 47%^[11]。丙丁酚 (probu-

col) 是唯一能有效地缓解纯合子型家族性胆固醇血症患者皮肤和肌腱黄色瘤及阻止纯合子型 Watanabe 遗传性高脂血症家兔 As 发展的降胆固醇药和抗氧化剂。Ferns^[28]报道 probucol 能降低高胆固醇饮食所致的 MC-EC 粘附增加,probucol 的作用与其抗氧化作用有关而与降胆固醇作用无关。具有抑制 As 作用的皮质激素地塞米松也有抑制 EC-WC 粘附的作用,但有不同报道^[29-30]。

3.6 细胞因子

3.6.1 白细胞介素 (interleukin, IL) IL-1 刺激 EC 与 PMNN、T 淋巴细胞粘附^[31],即可使 PMNN 的粘附性明显增加,引起速发反应,又可诱导 ELAM-1 表达和增加 ICAM-1 表达,引起迟发反应^[32]。IL-1 还能增加培养的人皮肤微血管内皮细胞 HLA-1 表达^[22]。IL-4 能增加 EC-TLC 粘附,对不同类型的粘附分子具有不同的作用。IL-4 诱导 VCAM-1 表达,但对 ELAM-1 无影响,甚至还抑制 ICAM-1 表达,其增加 EC-TLC 粘附的机制可能通过其他中间途径^[33]。IL-6 通过刺激 EC 产生肿瘤坏死因子和 IL-1 而间接诱导粘附分子表达。IL-8 则是一种内源性 EC-WC 粘附抑制剂^[31]。

3.6.2 γ -干扰素 (interferon, IFN- γ)

IFN- γ 不能直接诱导 ELAM-1 表达,但能增强并延长 TNF 和 IL-1 诱导的内皮细胞 ELAM-1 表达,IFN- γ 和 TNF 共同作用于内皮细胞 6 小时,即可明显增强 ELAM-1 的转录并诱导 ICAM 表达。在培养的人脐静脉 EC,IFN- γ 使 HLA-DR 向上调节并增加内皮细胞表达 HLA-1^[35]。但有相反报道,Swerlick 等^[22]发现在培养的人皮肤微血管 EC,IFN- γ 不能增加 HLA-1 和 ICAM-1 表达,可能与 EC 来源有关。

3.6.3 血小板活化因子 (platelet activating factor, PAF) PAF 是 EC-WC 粘附的重要中介物,凝血酶等通过刺激 EC 产生 PAF 介导 EC-PMNN 粘附。PAF 的作用与浓度有关,低浓度 PAF ($10^{-11} \sim 10^{-9} \text{ mol}$) 使 WC 粘附到血管 EC 的数目增多,高浓度 ($10^{-7} \sim 10^{-5} \text{ mol}$) 作用反而不明显^[35]。PAF 可通过 PKC 和 cAMP 两种通道促进 EC-LC 粘附^[10]。PAF 的作用可被 SOD 抑制^[36]。

3.6.4 肿瘤坏死因子 (tumour necrosis factor, TNF) TNF 除了刺激 WC 粘附分子构形改变、引起粘附的速发反应外,还能诱导 EC 表达 ELAM-1,增加 ICAM-1 和 HLA-1 表达^[31-37]。TNF 也可刺激 VCAM-1 表达^[33],刺激人血管 EC 释放 PMNN 趋化因子,促使 PMNN、MC 与 EC 粘附。

3.7 其他内源性活性物质

凝血酶可促进 EC 表达 ELAM-1 和 GMP-140, 诱导 EC-PMNN 粘附^[38]。白三烯、克隆刺激因子 (CSF)、化学趋化因子 FMLP 和 PMA 等都具有刺

激 EC 粘附分子表达的作用。而其他一些物质如麦胚凝集素、脂皮素等则可抑制 EC 的粘附性改变 (表 2)。

表2 影响内皮细胞粘附分子表达和粘附性的因素

促进因素	抑制因素
1、脂质 LDL、OLDL、VLDL、OVLDL、溶血磷脂碱 2、趋化因子 FMLP、PMA、PMNN 趋化因子 3、细胞因子 TNF α 、TNF β 、IL-1、IL-6、PAF、INF- γ 4、内源性活性物质 凝血酶、白三烯 5、其他 内毒素、补体 C $3a$ 、Ca $^{2+}$ 、L-NAME、L-NMMA、OFR。	1、粘附分子抗体 MoAb1B $_1$ 、T $51/18$ 、MoAb6、5B $_5$ 、MoAb1、2B $_4$ 等 2、IL-8 3、自由基清除剂 SOD、NO、铜蓝蛋白 4、药物 PAF 受体拮抗剂 (BM52021)、抗炎素、皮质激素、Probucol、放射菌素 D、白三烯抑制剂 5、其他: 环己胺 3-去氮杂腺苷。

IL-4

* 具促进、抑制双重作用。

结语

EC 是内皮下组织与血液携载因素相互作用的 结构功能屏障和中介。EC 粘附性改变, 尤其是具有 选择性粘附单核细胞作用的 ELAM-1 和 VCAM-1 的异常表达, 是 As 发生发展中的最早期变化, 对 As 的启动具有决定意义。应用放射性标记的 ELAM-1 抗体, 能确认非常早期的 As; 或用这些抗体作为药 物的载体, 直接对准粘附性改变的 EC, 封闭其粘附 分子可进行早期预防; 或直接对准 As 斑块进行导 向消斑治疗。

参考文献

- 1 盛国立, et al. 血管内皮细胞培养及鉴定. 上海医科大学学报, 1987, 14: 71
- 2 Languino LR, et al. Fibrinogen-endothelial cell interaction in vitro: A pathway mediated by an Arg-Gly-ASP recognition specificity. *Blood*, 1989, 73: 734
- 3 Neppert J, et al. HLA-A, B, C, -DR, -MT, and SB antigens on unstimulated human endothelial cells. *Tissue Antigens*, 1984, 24: 40
- 4 Cushing SD, et al. Minimally modified low density lipoprotein induces monocyte chemotactic protein 1 in human endothelial cells and smooth muscle cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1990, 87: 5134
- 5 Mosher DF, et al. Synthesis and secretion of thrombospondin by cultured human endothelial cells. *J Cell Biol*, 1982, 93: 343
- 6 Cybulsky MI, Gimbrone MA. Endothelial expression of a mononuclear leukocyte adhesion molecule during atherosclerosis. *Science*, 1991, 251: 788
- 7 O' Brien KD, et al. Vascular cell adhesion molecule-1 is expressed in human coronary atherosclerosis plaques. *J Clin Invest*, 1993, 92: 945
- 8 Lo SK, et al. Transient adhesion of neutrophils to endothelium. *J Exp Med*, 1989, 169: 1779
- 9 Desch CE, et al. Tumor necrosis factor-alpha exhibits greater proinflammatory activity than lymphotoxin in vitro. *Blood*, 1990, 92: 945
- 10 Renkonen R, et al. Signal transduction during in vitro lymphocyte homing. *Hum Immunol*, 1990, 28 (2): 134
- 11 McDonagh PF, Rauzzino MJ. Stimulated leukocyte adhesion in coronary microcirculation is reduced by a calcium antagonist. *Am J Physiol*, 1993, 265: H586
- 12 Ritchie AJ, et al. Tumor necrosis factor induction of endothelial cell surface antigens is independent of protein kinase C activation or inactivation studies with phorbol myristate acetate and staurosporine. *J Immunol*, 1991, 146: 3056
- 13 Masuyama JI, et al. Mechanisms of lymphocyte adhesion to human vascular endothelial cells in culture. *J Clin Invest*, 1986, 77: 1596
- 14 Hansson G, et al. Immune mechanisms in atherosclerosis. *Arteriosclerosis*, 1989, 9: 567
- 15 Alderson LM, et al. LDL enhances monocyte adhe-

- sion to endothelial cells *in vitro*. *Am J Pathol*, 1986, 123: 334
- 16 Territo MC, et al. β -very low density lipoprotein pretreatment of endothelial monolayers increase monocyte adhesion. *Arteriosclerosis*, 1989, 9(6): 824
 - 17 Lehr HA, et al. Oxidized LDL-induced leukocyte endothelium interaction *in vivo* involves the receptor for platelet-activating factor. *Arteriosclerosis and Thrombosis*, 1993, 13: 1013
 - 18 Parthasarathy S, et al. Oxidative modification of β -very low density lipoprotein, potential role in monocyte recruitment and foam cell formation. *Arteriosclerosis*, 1989, 9 (3): 398
 - 19 Li HM, et al. An atherogenic diet rapidly induces VCAM-1, a cytokine-regulatable mononuclear leukocyte adhesion molecule in rabbit aortic endothelium. *Arteriosclerosis and Thrombosis*, 1993, 13: 197
 - 20 Kume N, et al. Lysophosphatidylcholine, a component of atherogenic lipoproteins, induces mononuclear leukocyte adhesion molecules in cultured human and rabbit arterial endothelial cells. *J Clin Invest*, 1992, 90: 1138
 - 21 Dobrina A, et al. Phorbol ester causes down regulation of CD11/CD18-independent neutrophil adherence to endothelium. *Immunology*, 1990, 69: 429
 - 22 Swerlick RA, et al. Studies of the modulation of MHC antigen and cell adhesion molecule expression on human dermal microvascular endothelial cells. *J Invest Dermatol*, 1990, 97 (2): 190
 - 23 Span AH, et al. Cytomegalovirus induced PMN adherence in relation to an ELAM-1 antigen present on infected endothelial cell monolayers. *Immunology*, 1991, 72: 355
 - 24 Gaboury J, Woodman RG. Nitric oxide prevents leukocyte adherence: role of superoxide. *Am J Physiol*, 1993, 265: H862
 - 25 Lehr HA, et al. Superoxide-dependent stimulation of leukocyte adhesion by oxidatively modified low density lipoprotein *in vivo*. *Arteriosclerosis and Thrombosis*, 1992, 12: 824
 - 26 Lefer AM, Ma XL. Decreased basal nitric oxide release in hypercholesterolemia increases neutrophil adherence to rabbit coronary artery endothelium. *Arteriosclerosis and Thrombosis*, 1993, 13: 771
 - 27 Kubes D, et al. Nitric oxide; an endogenous modulator of leukocyte adhesion. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1991, 88: 4651
 - 28 Ferns GAA, et al. Probucol inhibits mononuclear cell adhesion to vascular endothelium in the cholesterol-fed rabbit. *Atherosclerosis*, 1993, 100: 171
 - 29 Asai K, et al. Dexamethasone-induced suppression of aortic atherosclerosis in cholesterol-fed rabbits; possible mechanisms. *Arteriosclerosis and Thrombosis*, 1993, 13 (6): 892
 - 30 Bassaris HP, et al. Effects of methyl prednisolone and dexamethasone on polymorphonuclear leukocyte adherence *in vivo*. *Drugs Exp Clin Res*, 1987, XIII: 267
 - 31 Jr Gimbrone MA, et al. Endothelial interleukin-8: A novel inhibitor of leukocyte-endothelial interactions. *Science*, 1989, 246: 1601
 - 32 Hakkert BC, et al. A three-dimension modal system to study the interactions between human leukocytes and endothelial cells. *Eur J Immunol*, 1990, 20: 2775
 - 33 Couffinhol T, et al. Tumor necrosis factor- α stimulates ICAM-1 expression in human vascular smooth muscle cells. *Arteriosclerosis and Thrombosis*, 1993, 13: 407
 - 34 Doukas J, Pober JS. IFN- γ enhances endothelial activation induced by tumor necrosis factor but not IL-1. *J Immunol*, 1990, 145: 1727
 - 35 Dillo PK, et al. Effect of platelet-activating factor on leukocyte adhesion to microvascular endothelium. *Inflammation*, 1988, 12: 563
 - 36 Kubes P, et al. Modulation of PAF-induced leukocyte adherence and increased microvascular permeability. *Am J Physiol*, 1990, 259: G859
 - 37 Collins T, et al. Recombinant human tumor necrosis factor increases mRNA levels and surface expression of HLA-A, B antigens in vascular endothelial cells and dermal fibroblasts *in vitro*. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1986, 83: 446
 - 38 Toothill VJ, et al. Characterization of the enhanced adhesion of neutrophil leukocytes to thrombin-stimulated endothelial cells. *J Immunol*, 1990, 145: 283

(本文1994-05-13收到)