

## · 文献综述 ·

## 单核细胞趋化蛋白-1 及其在动脉粥样硬化中的作用

于光耀 综述 邓仲端 审校

(同济医科大学病理学教研室, 武汉 430030)

**摘要** 单核细胞趋化蛋白-1是由76个氨基酸组成的碱性蛋白质,分子中含有两个二硫键,属于C-C趋化因子亚族,对单核细胞具有趋化和激活作用,也可趋化嗜碱性粒细胞、活化的自然杀伤细胞和记忆T淋巴细胞,同时还调节一些细胞的功能。动脉壁细胞能表达和分泌单核细胞趋化蛋白-1,并且可被氧化修饰的脂蛋白、脂多糖和一些细胞因子增强。它是引起单核细胞迁入内膜的主要趋化因子,在动脉粥样硬化的发生发展中具有重要作用。

**关键词** 单核细胞趋化蛋白-1; 动脉粥样硬化; 内皮细胞; 平滑肌细胞; 单核/巨噬细胞

单核细胞源泡沫细胞在内皮下间隙的形成和聚集是动脉粥样硬化(atherosclerosis, As)最早的病变之一,其机制十分复杂<sup>[1]</sup>。近年来的研究表明,趋化因子在该过程中起着十分重要作用,已知内皮细胞、平滑肌细胞(smooth muscle cell, SMC)及单核/巨噬细胞均可分泌趋化因子,其中作用最明显的趋化因子是单核细胞趋化蛋白-1(monocyte chemotactic protein-1, MCP-1)<sup>[2,3]</sup>。MCP-1对单核细胞有趋化和激活的作用,能使血液中的单核细胞迁入内膜下并活化为巨噬细胞,进而吞噬脂质形成泡沫细胞,在动脉粥样硬化发生的早期病变中起重要作用<sup>[4]</sup>,以下就此作一综述。

## 1 单核细胞趋化蛋白-1的生物学活性

### 1.1 基因和蛋白质结构

单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)基因和蛋白质结构是其生物学活性的基础。MCP-1基因是小的可诱导基因(small inducible gene, SIG),定位于人染色体17q11.2~12,人类MCP-1基因DNA已被克隆,发现其含有3个外显子(长度分别为145、118和472 bp)和2个内含子(长度分别为800和325 bp)<sup>[5]</sup>。Yoshimura等<sup>[6]</sup>通过对人神经胶质瘤细胞株U-105 MG cDNA进行序列分析结果表明:5'非编码区为53个核苷酸序列,开放阅读框架共编码99个氨基酸,其C端的76个

氨基酸即是MCP-1。Henazama等<sup>[7]</sup>的研究显示,肿瘤坏死因子通过蛋白激酶C的活化,导致原癌基因*c-fos*和*c-jun*的激活,进而诱导MCP-1基因的表达,应用蛋白激酶C抑制剂和*c-fos*与*c-jun*基因的反义寡核苷酸均能抑制肿瘤坏死因子诱导的MCP-1基因的表达。研究显示,MCP-1基因的激活表达至少有3个信号传导途径,包括蛋白激酶C、酪氨酸蛋白激酶和第三个单独的信号传导机制,它们可以分别或一起导致MCP-1基因的激活<sup>[8]</sup>。

单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)是一种碱性蛋白质<sup>[2,3]</sup>,由76个氨基酸残基组成,属于C-C趋化因子亚族( $\beta$ -亚族)。其分子中共含4个半胱氨酸,分别位于第11、12、36和52位,并在11和36位、12和52位的半胱氨酸残基之间形成两个二硫键,使MCP-1出现两个环状结构,这一构型可能是维持其生物学活性所必需的,并且和白细胞介素(interleukin, IL)-8的结构非常相似。当MCP-1中第28位酪氨酸和30位精氨酸分别突变为亮氨酸和缬氨酸时,其趋化单核细胞的活性急剧下降,而表现为象IL-8一样趋化中性粒细胞的活性,说明MCP-1中的第28位和30位氨基酸是其生物学活性所必需的<sup>[9]</sup>。Beall等<sup>[10]</sup>的研究还显示,MCP-1分子中有两个区域对其生物学活性是非常重要的。一个区域由第10~13位氨基酸(Thr-Cys-Cys-Tyr)组成,第10位苏氨酸和第13位酪氨酸分别突变为精氨酸和异亮氨酸时,MCP-1的活性显著降低;第二个重要的功能区域是由第34位丝氨酸和35位赖氨酸形成的,在这两个氨基酸残基内插入一个脯氨酸或者由Gly-Pro-His序列替换时,MCP-1的活性几乎完全失去。而在第8、15、30、37、38和68位的点突变对MCP-1的活性无影响。

天然状态的MCP-1是被糖基化的,而实验证明,MCP-1糖基化并不是其趋化活性所必需的,因为重组的MCP-1并没有被糖基化,但其活性和天然状态的MCP-1活性相同<sup>[11,12]</sup>。

Beall等<sup>[9]</sup>以IL-8的结构为基础建立了MCP-1的三维结构模型,推测MCP-1的三级结构为一个二聚

体,并以为所有的氨基酸序列变化都在母链的多肽链框架之内而无大的重新组合,其特异性的生物学活性取决于氨基酸侧链的特异性排列。

### 1.2 生物学活性

单核细胞趋化蛋白-1 是一种单核细胞趋化因子,能使血液中的单核细胞迁入内膜下,并活化为巨噬细胞,吞噬脂质形成泡沫细胞。近年研究表明,MCP-1 不仅对单核细胞有趋化作用,还对嗜碱性粒细胞、活化的自然杀伤细胞和记忆 T 淋巴细胞有趋化作用<sup>[13~15]</sup>。另外,单核细胞趋化蛋白-1 可使嗜碱性粒细胞游离 Ca<sup>2+</sup> 增加,诱导其脱颗粒从而释放组织胺等活性物质<sup>[13]</sup>,还能明显诱导 T 淋巴细胞与纤维连接蛋白及细胞外基质的粘附<sup>[15]</sup>。Conti 等<sup>[16]</sup>报道,MCP-1 能促进肥大细胞的聚集,并能诱导肥大细胞释放组织胺和 5-羟色胺。MCP-1 作用于单核细胞后使其细胞内 Ca<sup>2+</sup> 浓度增加和呼吸爆发(respiratory burst),此为趋化因子作用于吞噬细胞的一个特征,并使单核细胞产生和释放超氧阴离子,释放溶酶体酶<sup>[17]</sup>。MCP-1 还能调节单核细胞表面粘附分子的表达和细胞因子的产生<sup>[18]</sup>,实验证明 MCP-1 能诱导 CD11c 和 CD11b 的表达,较晚激活白细胞粘附分子的表达,另外还能诱导 IL-1 和 IL-6 的表达,因此,MCP-1 不仅是一种趋化物质,而且也是一种调节细胞功能的细胞因子。文献<sup>[19]</sup>报道 MCP-1 能刺激纤维母细胞胶原的表达,其机制可能是通过特异性受体或通过内源性转化生长因子-β 基因表达的上调而发挥作用,因为转化生长因子-β 的反义寡核苷酸能完全抑制 MCP-1 引起的胶原表达。

## 2 单核细胞趋化蛋白-1 在动脉粥样硬化中的作用

### 2.1 在内皮细胞中的表达及作用

Cushing 等<sup>[20]</sup>的研究显示,内皮细胞能够分泌 MCP-1,而且轻微氧化低密度脂蛋白(minimal oxidized low density lipoprotein, mOxLDL)能促进内皮细胞产生 MCP-1,其趋化活性和 MCP-1 mRNA 的表达相一致,并可被抗 MCP-1 抗体所抑制。mOxLDL 引起的 MCP-1 mRNA 的高表达有明显的时间依赖性。在人主动脉内皮细胞和 SMC 的联合培养中,加入含 5%~10% 人血清低密度脂蛋白(low density lipoprotein, LDL),结果表明联合培养中内皮细胞和 SMC 的 MCP-1 mRNA 含量与这两种细胞分别培养时(培养基中亦加等量 LDL)的 MCP-1 mRNA 之和相比增加 7.2 倍,联合培养的条件培养基中 MCP-1 蛋白含量比未加 LDL 时增加 2.5 倍,由此条件培养基引起的单核细胞

迁移入内皮下间隙的细胞数增加 7.1 倍,且此迁移能被抗 MCP-1 抗体消除 91%,在上述联合培养基中加入 LDL 的同时再分别加入高密度脂蛋白(high density lipoprotein, HDL)、probucol、α-tocopherol 和 β-carotene,结果显示,HDL 可使单核细胞迁移减少 91%,probucol 可使单核细胞迁移减少近 89%,而 α-tocopherol 和 β-carotene 并不能减少 LDL 的氧化修饰和单核细胞的迁移<sup>[21]</sup>。

体外实验还证明<sup>[22]</sup>,流体剪应力(fluid shear stress)作用于人脐静脉内皮细胞后,可使其 MCP-1 mRNA 的表达增强 2~3 倍。进一步研究表明剪应力导致的 MCP-1 mRNA 表达是在转录水平进行调节的,MCP-1 mRNA 基因对剪应力的反应呈现为快速早期基因激活,而在恒定的剪应力作用下,内皮细胞中该基因却受到抑制。有研究显示,机械张力(mechanical strain)也能诱导内皮细胞 MCP-1 的表达<sup>[23]</sup>,实验组的 MCP-1 mRNA 水平、条件培养基中的蛋白含量及对单核细胞的趋化活性均比对照组增加近两倍,蛋白激酶 C 抑制剂和钙通道阻滞剂能抑制机械张力诱导的 MCP-1 表达。

近年研究表明,许多细胞因子如肿瘤坏死因子、IL-1 和 IL-4 等也能诱导内皮细胞 MCP-1 的基因表达,其作用也有一定的时间依赖性,在上述细胞因子作用后的内皮细胞条件培养基中可见 MCP-1 不断地增加,且其条件培养基对单核细胞有趋化活性,该趋化活性可被抗 MCP-1 抗体所消除<sup>[24,25]</sup>。另外,溶血卵磷脂也能诱导内皮细胞 MCP-1 的基因表达和蛋白释放,并且是通过蛋白激酶 C 的活化而介导的<sup>[26]</sup>。Zeiber<sup>[27]</sup>研究证明一氧化氮(nitric oxide, NO)的拮抗剂(L-NAG)能上调内皮细胞 MCP-1 的表达,而外源性 NO 能抑制 MCP-1 mRNA 的表达和蛋白的分泌。

### 2.2 在平滑肌细胞中的表达及作用

血管壁平滑肌细胞在动脉粥样硬化的发病过程中具有非常重要的作用<sup>[1,4]</sup>。Cushing 等<sup>[21]</sup>的研究表明,培养的 SMC 能产生 MCP-1,且 mOxLDL 能促进其 MCP-1 的生成及其 mRNA 的表达,同时 mOxLDL 能直接对单核细胞产生趋化作用,因此 mOxLDL 也能直接或间接地诱导单核细胞迁入至动脉血管内皮下间隙,导致 As 早期病变的形成。Poon<sup>[28]</sup>的研究显示,血小板源生长因子-BB 能刺激培养的 SMC MCP-1 的表达和分泌,并且这种表达活性可被放线菌素 D 和放线酮(亚胺环己酮)所抑制,说明是在转录和蛋白质合成水平受到调控的。Wenzel<sup>[29]</sup>报道,血管平滑肌细胞 MCP-1 的表达也受凝血酶的调节,即凝血酶也能刺激 MCP-1 基因的

表达和蛋白的释放,并且,这种刺激作用呈浓度和时间依赖性。

Nelken 等<sup>[30]</sup>用原位杂交方法检测出 As 斑块中的 SMC 有 MCP-1 mRNA 的表达,进一步说明其在单核细胞迁入内皮下间隙的过程中有重要作用。Yu 等<sup>[31]</sup>在食饵性猴高胆固醇血症 As 模型中进行体内实验,发现其动脉壁 MCP-1 mRNA 表达水平增高,而对照组猴动脉极少有 MCP-1 mRNA 的表达。进而利用免疫组织化学和原位杂交方法证明,动脉中膜 SMC 及增厚的内膜中的单核细胞和 SMC 均有 MCP-1 的表达。同时还证实,此模型的中膜 SMC 无论在转录水平还是翻译水平都能表达 MCP-1,并认为在 As 的各个时期 SMC 都可通过分泌 MCP-1 而引起单核细胞迁入血管壁,从而说明在 As 的各个时期 SMC 都发挥着重要作用。

### 2.3 在单核/巨噬细胞中的表达及作用

体外研究表明,新鲜分离的单核细胞并不含有可检测的 MCP-1 mRNA,若把单核细胞置于 37℃ 培养 4 h,其 MCP-1 mRNA 就能明显地被诱导出来,并且其表达对单核细胞的密度<sup>[32]</sup>和培养的时间有很高的依赖性。单核细胞的密度对 MCP-1 的表达是在转录水平调控的,是酪氨酸蛋白激酶和蛋白激酶 C 介导的信号传导导致了 MCP-1 基因的转录<sup>[33]</sup>。

Yi-Hertluala 等<sup>[34]</sup>通过 Northern blot 分析、原位杂交和免疫组织化学方法研究了正常的和动脉粥样硬化的人和兔的动脉 MCP-1 的表达,Northern blot 分析结果显示,动脉粥样硬化病变区可检测出 MCP-1 mRNA,而正常兔动脉则无法检出。进一步研究还显示,从兔 As 病变处分离的巨噬细胞源性泡沫细胞中亦可检出 MCP-1 mRNA。而在同一动物同时分离所得的肺泡巨噬细胞却无 MCP-1 mRNA 的表达。原位杂交结果显示,人体和兔 As 病变的区域也可检出 MCP-1 mRNA,而在病变下中膜的平滑肌细胞或正常动脉则未检出 MCP-1 mRNA。同时在人 As 病变区用免疫组织化学方法也检测到 MCP-1 的存在,主要分布在富含巨噬细胞的区域。因此认为在动脉粥样硬化富含巨噬细胞的区域 MCP-1 的表达较显著,并对单核/巨噬细胞的不断聚集起重要作用。由于得到了类似结果,所以 Takeya 等<sup>[35]</sup>也认为在 As 病变形成的早期的内皮细胞和内皮下巨噬细胞是 MCP-1 的主要来源。

与内皮细胞和平滑肌细胞一样,单核/巨噬细胞中 MCP-1 的表达也受许多因素的影响或调控<sup>[32,36]</sup>。Brach<sup>[36]</sup>的研究结果显示,当重组的单核/巨噬细胞集落刺激因子作用于人血单核细胞后其 MCP-1 mRNA 表达增加 7 倍,IL-4 也使外周血单核细胞中 MCP-1 中

等程度的表达,而地塞米松对单核细胞中 MCP-1 基因的转录有下调作用,可使其 MCP-1 mRNA 的水平下调 2.5~10 倍。进一步研究认为地塞米松是在转录水平和转录后水平通过降低 MCP-1 基因的转录效率和去除 MCP-1 mRNA 的稳定性而发挥作用的。Clotta 等<sup>[37]</sup>的研究显示脂多糖能诱导人外周血单核细胞中 MCP-1 的转录增高,同时脂多糖亦能刺激单核细胞释放诱导巨噬细胞的活性物质,该活性可被抗 MCP-1 抗体所抑制。进一步研究显示白细胞介素-1、肿瘤坏死因子和单核细胞集落刺激因子等也能诱导 MCP-1 基因的表达,蛋白质合成抑制剂亚胺环己酮可以阻断上述因子对 MCP-1 基因表达的诱导作用<sup>[37]</sup>。

Frazier<sup>[38]</sup>的研究则显示雌激素能抑制脂多糖诱导的巨噬细胞中 MCP-1 mRNA 的表达。所以,雌激素可以防止单核/巨噬细胞的聚集,从而发挥抗动脉粥样硬化的作用。

综上所述,MCP-1 是一种重要的单核细胞趋化,活化因子,在动脉壁细胞(内皮细胞、平滑肌细胞和单核/巨噬细胞)中的表达对动脉粥样硬化的发生发展具有重要的作用。动脉壁细胞通过自分泌和/或旁分泌可以产生大量的 MCP-1,它是引起单核细胞迁入内膜的主要细胞因子。因此,对其进行深入研究将具有重要意义。

### 参考文献

- 1 Schwartz CJ, Valente AJ, Sprague EA. A modern view of atherogenesis. *Am J Cardiol*, 1993, **71**: 913~914B.
- 2 Yoshimura T, Robinson EA, Tanaka S, et al. Purification and amino acid analysis of two human monocyte chemoattractants produced by phytohemagglutinin-stimulated human blood mononuclear leukocytes. *J Immunol*, 1989, **142**: 1956~962.
- 3 Leonard EJ, Yoshimura T. Human monocyte chemoattractant (MCP-1). *Immunol Today*, 1990, **11**(3): 97~101.
- 4 Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature*, 1993, **362**: 801~809.
- 5 Rollin BJ, Morton CC, Ledbetter DH, et al. Assignment of the human small inducible cytokine Az gene, SCYA 2 (encoding JE or MCP-1), to 17q11-12; evolutionary relatedness of cytokines clustered at the same locus. *Genomics*, 1991, **10**(2): 489~492.
- 6 Yoshimura T, Robinson EA, Tanaka S, et al. Purification and amino acid analysis of two human glioma-derived monocyte chemoattractants. *J Exp Med*, 1989, **169**: 1

- 449~459.
- 7 Hanazawa S, Takeshita A, Amano S, et al. Tumor necrosis factor- $\alpha$  induces expression of monocyte chemoattractant JE via fos and jun genes in clonal osteoblastic MC3T3-E1 cells. *J Biol Chem*, 1993, **268** (13): 9 526~532.
  - 8 Shyy YJ, Li YS, Kolattukudy PE, et al. Activation of MCP-1 gene expression is mediated through multiple signaling pathways. *Biochem Biophys Res Commun*, 1993, **192**: 693~699.
  - 9 Beall CJ, Mahajan S, Kolattukudy PE. Conversion of monocyte chemoattractant protein-1 into a neutrophil attractant by substitution of two amino acids. *J Biol Chem*, 1992, **267**: 3 455~459.
  - 10 Beall CJ, Mahajan S, Kuhn DE, et al. Site-directed mutagenesis of monocyte chemoattractant protein 1 identifies two regions of the polypeptide essential for biological activity. *Biochem J*, 1996, **313**(Pt2): 633~640.
  - 11 Ernst CA, Zhang YJ, Hancock PR, et al. Biochemical and biologic characterization of murine monocyte chemoattractant protein-1, identification of two functional domains. *J Immunol*, 1994, **152**: 3 541~549.
  - 12 Yoshimura T. cDNA cloning of guinea pig monocyte chemoattractant protein-1 and expression of the recombinant protein. *J Immunol*, 1993, **150**(11): 5 025~5032.
  - 13 Bischoff SC, Krieger M, Brunner T, et al. Monocyte chemotactic protein-1 is a potent activator of human basophils. *J Exp Med*, 1992, **175**: 1 271~275.
  - 14 Allavena P, Bianchi G, Zhou D, et al. Induction of natural killer cell migration by monocyte chemotactic protein-1, -2 and -3. *Eur J Immunol*, 1994, **24**: 3 233~236.
  - 15 Carr MW, Roth SJ, Luther E, et al. Monocyte chemoattractant protein-1 acts as a T-lymphocyte chemoattractant. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994, **91**: 3 652~656.
  - 16 Conti P, Boucher W, Letourneau R, et al. Monocyte chemotactic protein-1 provokes mast cell aggregation and [ $^3$ H] 5-HT release. *Immunology*, 1995, **86**(3): 434~440.
  - 17 Rollins BJ, Walz A, Baggiolini M. Recombinant human MCP-1/JE induces chemotaxis, calcium flux, and the respiratory burst in human monocytes. *Blood*, 1991, **78**: 1 112~116.
  - 18 Jiang Y, Beller DI, Frenzl G, et al. Monocyte chemoattractant protein-1 regulates adhesion molecule expression and cytokine production in human monocytes. *J Immunol*, 1992, **148**(8): 2 423~428.
  - 19 Gharaee-kermani M, Denholm EM, Phan SH. Costimulation of fibroblast collagen and transforming growth factor beta1 gene expression by monocyte chemoattractant protein-1 via specific receptors. *J Biol Chem*, 1996, **271** (30): 17 779~784.
  - 20 Cushing SD, Berliner JA, Valente AJ, 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**: 5 134~138.
  - 21 Navab M, Imes SS, Hama SY, et al. Monocyte transmigration induced by modification of low density lipoprotein in cocultures of human aortic wall cells is due to induction of monocyte chemotactic protein 1 synthesis and is abolished by high density lipoprotein. *J Clin Invest*, 1991, **88**: 2 039~2046.
  - 22 Shyy YJ, Hsieh HJ, Usami S, et al. Fluid shear stress induces a biphasic response of human monocyte chemotactic protein 1 gene expression in vascular endothelium. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1994, **91**: 4 678~682.
  - 23 Wang DL, Wung BS, Shyy YJ, et al. Mechanical strain induces monocyte chemotactic protein-1 gene expression in endothelial cells, effects of mechanical strain on monocyte adhesion to endothelial cells. *Circ Res*, 1995, **77** (2): 294~302.
  - 24 Rollins BJ, Pober JS. Interleukin-4, induces the synthesis and secretion of MCP-1/JE by human endothelial cells. *Am J Pathol*, 1991, **138**: 1 315~319.
  - 25 Rollins BJ, Yoshimura T, Leonard EJ, et al. Cytokine-activated human endothelial cells synthesize and secrete a monocyte chemoattractant, MCP-1/JE. *Am J Pathol*, 1990, **136**: 1 229~233.
  - 26 Takahara N, Kashiwagi A, Maegawa H, et al. Lysophosphatidylcholine stimulates the expression and production of MCP-1 by human vascular endothelial cells. *Metabolism*, 1996, **45**: 559~564.
  - 27 Zeiher AM, Fisslthaler B, Schray-Utz B, et al. Nitric oxide modulates the expression of monocyte chemoattractant protein 1 in cultured human endothelial cells. *Circ Res*, 1995, **76**: 980~986.
  - 28 Poon M, Hsu WC, Bogdanov VY, et al. Secretion of monocyte chemotactic activity by cultured rat aortic smooth muscle cells in response to PDGF is due predominantly to the induction of JE/MCP-1. *Am J Pathol*, 1996, **149**: 307~317.
  - 29 Wenzel UO, Fouqueray B, Grandaliano G, et al.

- Thrombin regulates expression of monocyte chemoattractant protein-1 in vascular smooth muscle cells. *Circ Res*, 1995, **77**: 503~509.
- 30 Nelken NA, Coughlin SR, Gordon D, et al. Monocyte chemoattractant protein-1 in human atheromatous plaques. *J Clin Invest*, 1991, **88**: 1 121~127.
- 31 Yu X, Druz S, Graves DT, et al. Elevated expression of monocyte chemoattractant protein 1 by vascular smooth muscle cells in hypercholesteroleic primates. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1992, **89**: 6 953~957.
- 32 Cushing SD, Fogelman AM. Monocytes may amplify their recruitment into inflammatory lesions by inducing monocyte chemotactic protein. *Arterioscler Thromb*, 1992, **12**: 78~82.
- 33 Zen K, Masuda J, Sasaguri T, et al. Gene expression of monocyte chemoattractant protein-1 in human monocytes is regulated by cell density through protein tyrosine kinase and protein kinase C. *Exp Cell Res*, 1994, **215**: 172~179.
- 34 Yla-Herttuala S, Lipton BA, Rosenfeld ME, et al. Expression of monocyte chemoattractant protein 1 in macrophage-rich areas of human and rabbit atherosclerotic lesions. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1991, **88**(12): 5 152~156.
- 35 Takeya M, Yoshimura T, Leonard EJ, et al. Detection of monocyte chemoattractant protein-1 in human atherosclerotic lesions by an anti-monocyte chemoattractant protein-1 monoclonal antibody. *Human Pathol*, 1993, **24**(5): 534~539.
- 36 Brach MA, Gruss HJ, Riedel D, et al. Effect of anti-inflammatory agents on synthesis of MCP-1/JE transcripts by human blood monocytes. *Mol Pharmacol*, 1992, **42**: 63~68.
- 37 Colotta F, Borre A, Wang JM, et al. Expression of a monocyte chemotactic cytokine by human mononuclear phagocytes. *J Immunol*, 1992, **148**: 760~765.
- 38 Frazier-Jessen MR, Kovacs EJ. Estrogen modulation of JE/monocyte chemoattractant protein-1 mRNA expression in murine macrophages. *J Immunol*, 1995, **154**: 1 838~845.

(1997-05-31 收到, 1997-09-03 修回)