

和方法,进一步确定 RyR-Triadin 在胞浆侧的结合位点,将有利于深入了解两者之间的作用机制。

有学者研究在骨骼肌细胞和心肌细胞内, Triadin 和 Junctin 均与 SR 内的 CSQ 结合,将后者与 RyR 偶联起来成为一个连接复合体,并且调节它们的功能。这些蛋白质间的相互作用具有  $Ca^{2+}$  敏感性,即当肌质网释放  $Ca^{2+}$  致 SR 中  $Ca^{2+}$  下降时, CSQ 与 Triadin 和 Junctin 的结合力加强,使  $Ca^{2+}$  从 CSQ 上解离下来。

## 五、钙结合蛋白

CSQ 是位于 SR 内的酸性糖蛋白,其相对分子质量约 40kDa。CSQ 具有很强的亲水性,许多正电荷和负电荷聚集的区域贯穿在整个序列中。CSQ 是  $Ca^{2+}$  的结合和存储蛋白,具有低亲和性和高容量性,每摩尔的 CSQ 可以结合 40-50 摩尔的  $Ca^{2+}$ 。在肌肉每一次收缩和松弛的过程中,CSQ 都能够释放足够的  $Ca^{2+}$ 。

CSQ 的 354-367 氨基酸残基片段靠近 CSQ 的 C-末端,富含天门冬氨酸,认为是与 Triadin 的 C-末端结合的位点。在靠近 C-末端的另一区域,认为是与 Junctin 结合的位点<sup>[22]</sup>。尽管实验表明 CSQ 与 RyR 的偶联离不开 Triadin 和 Junctin 的作用,但最近的实验也显示 RyR1 自身能够与 CSQ 结合,并具有高亲和性。

目前的研究显示,CSQ 不仅能够储存  $Ca^{2+}$ ,而且能够调控 SR 膜上的 RyR 通道。在肌肉处于静息状态时,大多数 CSQ 被 SR 内的  $Ca^{2+}$  占据,形成单体或多聚体;同时, Triadin 与 RyR 结合,并抑制通道的活性。当 DHPR 将兴奋信号传递给 RyR 时,引起后者的开放和 SR 内  $Ca^{2+}$  浓度的短暂降低。SR 内的  $Ca^{2+}$  浓度降低,促使 CSQ 与 Triadin 的联合,使后者与 RyR 分离。一方面, Triadin 对 RyR 的抑

制作用得到部分去除;另一方面, CSQ 进入释放  $Ca^{2+}$  的活化状态。这是进一步释放  $Ca^{2+}$  进入肌浆内的正反馈调节机制<sup>[20,21]</sup>。研究还发现去磷酸化的 CSQ 可以活化 RyR,1% 的 CSQ 去磷酸化即可活化半数的 RyR。因此,CSQ 的磷酸化和去磷酸化对于调节 RyR 通道的活性也十分重要<sup>[22]</sup>。

## 参 考 文 献

- [1] Coronado, R. et al., 1994, *Am J Physiol.*, **266**:C1485 - C1504.
- [2] Takeshima, H. et al., 1989, *Nature.*, **339**:439 - 445.
- [3] Protasi, F. et al., 2000, *Biophys. J.*, **79**:2494 - 2508.
- [4] Wagenknecht, T. et al., 1997, *J. Biol. Chem.*, **272**:32463 - 32471.
- [5] Sorrentino V. and Reggiani C., 1999, *Trends Cardiovasc. Med.*, **9**:54 - 61.
- [6] Zhang, L. et al., 1997, *J. Biol. Chem.*, **272**:23389 - 23397.
- [7] Beard, N.A. et al., 2002, *Biophys. J.*, **82**:310 - 320.
- [8] Sipos, I. et al., 2000, *P. ugers Archiv.*, **439**:691 - 699.
- [9] Robert T. Dirksen, 2002, *Front Biosci.*, **7**: d659 - 670.
- [10] Feliciano Protasi, 2002, *Front Biosci.*, **7**:d650 - 658.
- [11] Dulhuntya, A. F. et al., 2002, *Prog Biophys & Mol Bio.*, **79**: 45 - 75.
- [12] Marks, A. R. et al., 1989, *Proc Natl Acad Sci USA.*, **86**:8683 - 8687.
- [13] Marks, A. R., 1996, *Physiol Rev.*, **76**:631 - 649.
- [14] Samso, M. et al., 1997, *Biophys J.*, **72**:169.
- [15] Marx, S. O. et al., 2001a, *Circ Res.*, **88**:1151 - 1158.
- [16] Mackrill J., 1999, *Biochem J.*, **337**:345 - 361.
- [17] Tang, W. et al., 2002, *Front Biosci.*, **7**:d1583 - 1589.
- [18] Yasuo, O. et al., 1999, *Adv Biophys.*, **36**:27 - 66.
- [19] Groh, S. et al., 1999, *J Biol Chem.*, **274**(18):12278 - 12283
- [20] Rubtsov A. M., 2001, *Biochemistry (Moscow).*, **10**: 1132 - 1143.
- [21] Marks, A. R. et al., 2002, *Trends Cardiovascular Med.*, **12**:166 - 170.
- [22] Shin, D. W. et al., 2000, *FEBS Letters.*, **486**:178 - 182.

# C 反应蛋白——天然防御蛋白研究进展

陈 杭 杨 洁\*

(浙江大学生命科学学院 杭州 310027)

**摘 要** C 反应蛋白(C-reactive protein, CRP)是急性时相蛋白中最突出的代表,在机体遭受损伤后,它在体内会急速上升,因而被认为是感染和炎症的早期指示灯。CRP 是属于古老并高

\* 通讯作者。E-mail: yjy619@hotmail.com

度保守的“pentraxin”蛋白家族,是由5个非共价联合的单体(protomers)组成。CRP具有多种生理功能,能与多种糖蛋白和磷酸酯类结合,能对补体系统进行调节,对机体具有调理作用,对细胞凋亡有一定的影响等等。CRP检测技术的发展使人们对CRP的结构和生理功能越来越了解,更认识到其在临床医学中的巨大应用价值。

C反应蛋白(C-reactive protein, CRP)是一种急性时相蛋白(acute-phase protein),广泛地存在于脊椎动物和许多无脊椎动物中。1930年,在研究肺炎球菌感染病人的免疫反应时, Tillet 和 Francis<sup>[1]</sup>从这些病人机体中提取到一种可溶性物质,称之为组分C(fraction C),后被鉴定为细胞壁的一种多聚糖,它能与患者的血清发生沉淀反应。1941年, Avery 和 Abernethy<sup>[2]</sup>测知是一种蛋白质,正式命名为C反应蛋白,简称CRP,同时,他们还发现Ca<sup>2+</sup>的存在是CRP与血清发生沉淀反应必不可少的条件。

CRP是第一个被发现与炎症有关的急性时相蛋白,它在肝脏细胞内合成,外周血淋巴细胞也能合成CRP,在多种动物体内均可用人工方法诱导其合成。在健康人体中CRP含量非常低,但当机体处于炎症或感染环境下它便急剧增加,于是人们将其作为隐性炎症的鉴定工具、疾病活动性的指标和诊断工具进行研究<sup>[3]</sup>。而最近10年,越来越多越来越精准的检测方法揭示了CRP的多种生理功能和其在临床医学中的巨大应用价值。

## 一、CRP的结构

CRP是属于古老并高度保守的“pentraxin”蛋白家族中的一员,这个家族还包括血清淀粉样P复合物(serum amyloid P component, SAP)。Shrive 和 Thompson等分别在1996年和1999年用X衍射测定了人CRP的结构。和其他“pentraxin”家族的成员一样,如SAP,CRP是由5个非共价结合的单体(protomers)对称环绕在一个中心而组成。整个CRP五聚体的直径大约是102埃。一个单体是由206个氨基酸折叠成两个反平行的 $\beta$ 折叠,这两个 $\beta$ 折叠呈现出一个像被压平的透明冻胶辊的拓扑结构,同时,一个较长的 $\alpha$ -螺旋对着两个 $\beta$ 折叠中的一个<sup>[4]</sup>。

在几乎所有脊椎动物血液中发现与人CRP相似的CRP蛋白,它们都具有相同的五聚体结构,但不一定是急性时相蛋白。如猴、兔、狗、小鼠、大鼠和牛都有CRP,仅兔子和大鼠表现出急性相。低等动物河蚌体液中也发现了CRP的存在,它由6个单体组成,每个单体的分子量是人CRP分子量的两倍,

具有和高等动物类似的功能。另外,褐云玛瑙螺的CRP虽然是四聚体结构,但是其作用也是类似急性时相蛋白作用。这些动物CRP单体都是单一多肽链,在氨基酸组成和顺序上同源性很高。由此看来,不管是高等还是低等动物,虽然经过5亿年的生物演变,但CRP在结构上仍然保持稳定,这揭示CRP蛋白在机体中有着重要的生理功能<sup>[5,6]</sup>。

## 二、CRP的检测

CRP的检测对于它在临床医学上的应用起着至关重要的作用,只有用灵敏的方法检测到健康人群和患病人群的CRP,才能判断出它与各种疾病的关联。

CRP的检测经历过几个阶段,在20世纪50年代前,CRP的检测大多数是在试管内或者毛细管内发生沉淀反应进行定性检测;在20世纪50年代到70年代,鉴于试管和毛细管的局限性,许多科学家使用凝胶内沉淀试验来测定CRP,如改良平板双扩散法、改良琼脂柱扩散法、琼脂糖凝胶电泳法等等。20世纪70年代末期,CRP的检测还停留在定性或者半定量检测水平上,大多数用的都是胶乳凝聚试验。当时,胶乳凝聚试验有一个很大的缺点就是不能精确的检测炎症反应的程度,只要是机体处于炎症状态,都会有阳性反应。到了20世纪80年代,免疫测定被运用到CRP的检测中。免疫测定主要是通过测定CRP与特异的抗CRP血清间形成的抗原-抗体复合物来测定CRP,相对以前的方法它敏感度较高、特异性较强并且可以定量。20世纪90年代后,随着各种荧光免疫测定、酶免疫测定、比浊测定这些方法的迅速发展,许多高敏感性和特异性的CRP检测仪能快速检测到浓度极低的CRP<sup>[7]</sup>。现阶段CRP的检测方法大致可分为免疫沉淀法、免疫浊度法和免疫标记法,对比情况如表1所示。

Eda<sup>[11]</sup>等在1999年研究了一种改进的免疫浊度法,这种方法能极灵敏的检测较低浓度的CRP,非常适合用于对冠心病的风险评定。Eda用微粒子(microparticle)来提高浊度测定,这样不仅能保持浊度测定(或比浊测定)的测量范围,还能在血清只有2.5 $\mu$ l的情况下使CRP的测量灵敏度达到0.28 mg/L。

表 1 CRP 测定方法对比情况<sup>[8-10]</sup>

类别	方法	优缺点
免疫沉淀法	斑点免疫沉淀试验、乳胶凝集试验	不需特殊仪器,通过 CRP 微小颗粒检测免疫复合物,但定量较差
免疫浊度法	颗粒增强浊度免疫分析技术、激光比浊法等	高度敏感性与特异性、获得结果迅速,准确度高,但对仪器要求较高
免疫标记法	放射免疫分析(RIA)、固定相酶免疫分析法、酶联免疫吸附试验(ELISA)等	方法快速灵敏、特异性较强,易于实现自动化,是最近应用比较广泛的方法

2002年,Waris<sup>[12]</sup>等研究出一种用两光子(photon)激发的荧光测定法来检测 CRP,光子与抗体复合物和 CRP 结合后能发出荧光,根据荧光便可定量测量 CRP。Futterman<sup>[13]</sup>等则研究了一种经食物和药物改良的检测 hs-CRP(high-sensitivity C-reactive protein)的方法,这种方法在冠心病的诊断中有较大应用价值。

2003年,Deegan<sup>[14]</sup>等考虑到以抗体为基础的人 CRP 检测系统因为种属特异性而不能迅速检测到其他动物的 CRP,研究了一种以 CRP 和磷酸胆碱结合为基础的检测方法。他们把磷酸胆碱和牛血清白蛋白的结合物用辣根过氧化物酶标记,然后将标记好的复合物代替抗体应用到 CRP 酶联吸附方法(CRP enzyme-linked sorbent assay, ELSA)中。另外,把标记好的复合物和羧基改良过的小球体偶联在一起代替抗体应用到 CRP 非酶类比浊测定法中。前者检测时间为 45min,检测灵敏度为 1.06mg/L CRP,检测的动态范围为 0-500mg/L;后者的检测时间为 5 分钟,动态范围为 25-500mg/L。

最近,一种将激光散射测浊、速率免疫散射测浊和酶免疫测定 3 者结合的方法能快速准确定量检测 CRP。这种方法是最近应用比较广泛的测量 CRP 的方法,在 30min 内,可以得到灵敏度达 0.04mg/L 的结果。

### 三、CRP 的生理功能

#### 1. CRP 的结合特性

CRP 能与多种糖蛋白和磷酸酯类结合。C-多糖上的磷酸基是 CRP 识别的主要决定簇。许多磷酸单酯都能和 CRP 结合,磷酸胆碱(PCh)结合力最强,正是这种结合性质使 CRP 发挥多种生理功能,使 CRP 在炎症反应中发挥重要的作用。下面是 CRP 与各种基团结合及其相应的生理功能。

#### 2. CRP 对补体系统的调节

补体是人和动物体液中正常存在的一类具有酶

表 2 CRP 的结合特性及其生理功能

结合特性	功能
在 Ca <sup>2+</sup> 的存在下与磷酸胆碱和其他磷酸酯类结合	机体对细菌、真菌防御 <sup>[15]</sup>
在 Ca <sup>2+</sup> 的存在下与组蛋白、snRNA 和染色质结合	处理、清除宿主细胞核物质 <sup>[15]</sup>
在 Ca <sup>2+</sup> 存在下与宿主细胞物质结合	处理、清除凋亡的细胞 <sup>[15]</sup>
与白细胞的 FcγR I、II 结合	激活白细胞、促进其移动 <sup>[5]</sup>
与单核细胞、嗜中性粒细胞的 FcγR II a 结合	调节宿主防御及自体免疫 <sup>[17]</sup>
和嗜中性粒细胞的 FcγR III b 结合	对机体炎症感染过程调控,防止嗜中性粒细胞黏着内皮细胞 <sup>[15]</sup>
依赖补体与红细胞的 CR1 (CD35)结合	可能对机体起调理作用 <sup>[18]</sup>
与基底膜层粘连蛋白结合	去除坏死组织和细胞 <sup>[16]</sup>
与修饰过的低密度脂蛋白结合	鉴定胆固醇是 CRP 的一个新配体 <sup>[16]</sup>

活性的蛋白质,是由 20 多种成分组成的酶系。补体在通过经典途径(classical pathway)或旁路途径(alternative pathway)激活后,可以产生溶细胞、炎症反应以及促进巨噬细胞吞噬等多种功能,是抗体防御机能的重要组成部分。

1974年,Kaplan 和 Volanakis<sup>[19]</sup>首次发现 CRP 和 C-多糖或磷脂结合产生的复合物可以激活补体的经典途径,同年 Siegel<sup>[20]</sup>等也发现 CRP 和精蛋白的复合物也可以激活经典途径。后来研究表明,CRP 与这些物质形成的复合物是通过和 C1q 结合来激活经典途径。另外,CRP 对旁路途径有抑制作用。Mold<sup>[21]</sup>等用肺炎链球菌或带正电的脂质体来激活旁路途径,在 CRP 的存在下,肺炎链球菌或带正电的脂质体所激活的 C3 和 B 因子(B factor)会明显减少,和脂质体结合的 C5b-9 的数量也有减少,这说明 CRP 对旁路途径的激活产生一定抑制效果。

CRP 对补体系统的调节受 H 因子(H factor)的

调控,H因子和CRP结合后可以调节细菌或红细胞上的C3b,进而对补体系统起调节作用<sup>[18]</sup>(C1q、C3等为补体成分,B因子和H因子为调节因子)。

### 3. CRP的调理素作用

抗体与巨噬细胞、单核细胞以及嗜中性粒细胞结合后可以这些细胞的吞噬能力,免疫学上称为调理作用,CRP是一个调理素,具有这种调理作用。早在50多年前就有报道某些肺炎球菌在CRP作用下发生凝集和荚膜肿胀;现在也已有报道CRP可与单核细胞结合增强其吞噬活性;多年研究也证实CRP可以加强巨噬细胞的吞噬作用,对嗜中性粒细胞的活性有调节作用,同时还可以增强机体细胞对各种革兰氏阳性和阴性细菌的吞噬作用<sup>[22]</sup>。

2002年,Wollard<sup>[23]</sup>等在体外分离出单核细胞后用CRP对其进行处理,结果发现,这些单核细胞上的CD11b表达显著提高,CD32的表达没有什么变化,而CD31则是下降,同时,它们对内皮细胞的黏着也大大加强,这表明,CRP对单核细胞有激活作用并能影响其黏着吞噬作用(CD11b、CD31和CD32为T细胞表面的抗原分化群)。而将某些细胞和CRP一起保温处理后,更容易被中性粒细胞吞噬,最近,Mold<sup>[24]</sup>等就发现,经过CRP处理的人Jurkat T细胞更容易被小鼠J-774巨噬细胞所吞噬,其中CRP是通过Fc $\gamma$ 受体发挥作用的。

### 4. CRP与细胞凋亡

越来越多的研究表明CRP参与细胞凋亡的调控。Polevshnikov<sup>[25]</sup>等发现CRP和SAP(serum amyloid P component)在体外可以调节细胞因子的产生。他们从36个健康的人体中分离得到外周血单核细胞,并配成培养基,在最优化条件下放入平底套管中反应,然后在72h内检测IL-1 $\beta$ 、IL-4、TNF- $\alpha$ 、IFN- $\alpha$ 、IL-2、IL-6等的情况。研究结果发现在单独含有CRP和SAP的情况下IL-6、TNF- $\alpha$ 和IL-1 $\beta$ 有一定的增长,IL-4有少量的增长,而IFN- $\alpha$ 和IL-2基本上没有什么变化。在同时含有CRP和SAP的情况下,IL-2和IL-6增长得更多,TNF- $\alpha$ 增长同上述情况没有什么大的改变,而IL-4和IFN- $\alpha$ 则最少。这些结果说明了CRP和SAP可以提高某些细胞因子的生成,对细胞凋亡有一定调节作用。

Butyugov<sup>[26]</sup>等发现CRP对细胞凋亡有一定的影响。他们发现CRP能促进L929转化型细胞的凋亡,而与某些细菌毒素如链球菌溶血素O(Streptolysin O, SLO)的共同作用可以使细胞凋亡停止。最近还有研究发现CRP可以延迟嗜中性粒细胞的

凋亡,但是这种作用是在CRP的五聚体结构发生改变形成mCRP(modified or monomeric CRP)后才发生的。

### 5. CRP与宿主防御<sup>[27]</sup>

在人体遭受侵害,组织损伤后,CRP在血液内会迅速上升,它对控制炎症、参与宿主防御、维持体内平衡和保护机体有着重要的作用。

我们知道,体内受损伤的细胞其细胞内膜和细胞外膜上的磷脂分布会发生改变,磷脂会更多地暴露在细胞外膜上,水解后头部能产生磷酸胆碱,这样CRP便能和细胞外膜上的磷酸胆碱结合从而激活补体系统并促进吞噬细胞对它们的吞噬清除作用<sup>[28]</sup>。即将要凋亡的细胞其细胞膜上的磷脂也会发生这种变化,CRP也会和这些细胞结合加速机体对它们的清除<sup>[29]</sup>。对于已经坏死的细胞,CRP除了能和它们的细胞膜上的磷脂结合,还能和它们的组蛋白、snRNA(small nuclear RNA)和染色质结合来促进机体对其吞噬清除。

CRP在宿主防御方面的重要性在人CRP转基因小鼠(human CRP transgenic mice)上也得到证实。注射人的CRP可以延长肺炎球菌感染小鼠的存活期<sup>[30]</sup>,能降低鼠伤寒沙门菌感染小鼠的死亡率。CRP能起到这种保护作用可能是因为它能减少小鼠血液、肝脏和脾脏中细菌的数量<sup>[31]</sup>。

此外,CRP可以与血小板激活因子结合从而抑制血小板聚集,能特异地与T淋巴细胞结合,可抑制T抑制细胞和增强T辅助细胞的功能,这些都表明CRP在组织损伤后炎症反应中起调节作用。

### 6. CRP的其他生理功能

Weiner<sup>[32]</sup>等发现冷球蛋白中有CRP的存在,并指出CRP可通过冷球蛋白对机体病理生理起调节作用。Devaraj<sup>[33]</sup>等发现CRP可以增加纤维蛋白溶酶原激活抑制因子-1的表达和其在人大动脉内皮细胞中的活性。Mold<sup>[34]</sup>等发现CRP可以调节脂多糖的保护作用。Bodman-Smith<sup>[35]</sup>等则发现通过G蛋白偶联受体CRP可以调节磷脂酶D的信号转导。此外,CRP对人磷脂酶A<sub>2</sub>有一定的抑制作用,机体死后血清中CRP的水平可以对机体死因及死亡、存活时间提供一些参考价值。

### 7. CRP在疾病中的应用

CRP与许多种疾病有着千丝万缕的联系,也正是这种联系使其在临床医学上有着巨大的应用价值。在临床上,组织的理化损伤:如外伤、骨折;感染:如细菌、真菌感染;恶性肿瘤和许多慢性炎症疾

病都伴有 CRP 的升高。因此,CRP 水平的测定对诊断这些疾病是非常有价值的。值得一提的是,CRP 在心血管疾病中有着巨大的应用价值,CRP 微小的变化就可以预防冠心病、心肌梗塞、心绞痛等心血管疾病的发生。此外,CRP 在胆囊炎、肾疾病、肺疾病、糖尿病、高血压、高血脂以及一些精神疾病中都有广阔的应用前景。

综上所述,在急性时相蛋白中,CRP 以其多种多样的生理学功能以及在临床医学中重要的应用价值而占据显著的地位。它在人体遭受病原体入侵后,在血液内急速增长,因为它的调理作用以及对补体的激活作用,CRP 在对抗防御外来病原体(如病毒、细菌、真菌等)方面起着重要的作用,是人体自我防御的第一道防线。

### 参 考 文 献

- [1] Tillett, W. S., Francis, T., 1930, *J. Exp. Med.*, **52**: 561 - 571.
- [2] Abernathy, T. J., Ayery, O. T., 1941, *J. Exp. Med.*, **73**: 173 - 182.
- [3] Gabay, C., Kushner, I., 1999, *New. Engl. J. Med.*, **340**(6): 448 - 454.
- [4] Thompson, D., et al., 1999, *Structure*, **7**: 169 - 177.
- [5] 冯仁丰, 1999, 上海医学检验杂志, **14**(5): 258 - 260.
- [6] 夏东元等, 2000, 中国生物化学与分子生物学报, **16**(2): 215 - 223.
- [7] Clyne, B., et al., 1999, *The Journal of Emergency Medicine*, **17**(6): 1091 - 1025.
- [8] 杨振修, 1999, 上海医学检验杂志, **14**(5): 261 - 263.
- [9] 陈志等, 1994, 国外医学临床生物化学与检验分册, **15**(3): 98 - 99.
- [10] 周惠珍, 1990, 中国试验临床免疫学杂志, **2**(5): 37 - 41.
- [11] Eda, S., et al., 1999, *Scand J Clin Lab Invest Suppl*, **230**: 32 - 35.
- [12] Waris, M. E., et al., 2002, *Anal Biochem*, **309**(1): 67 - 74.
- [13] Futterman, L. G., et al., 2002, *Am. J. Crit. Care.*, **11**(5): 482 - 486.
- [14] Deegan, O., et al., 2003, *Anal Biochem*, **312**(2): 175 - 181.
- [15] Hans, C., et al., 2002, *European Journal of Internet Medicine*, **13**: 412 - 422.
- [16] Taskinen, S., et al., 2002, *Biochem J*, **367**(2): 403 - 412.
- [17] Stein, M. P., et al., 2000, *J Clin Invest*, **105**(3): 369 - 376.
- [18] Mold, C., et al., 1999, *Immunopharmacology*, **42**: 23 - 30.
- [19] Kaplan, M. H., Volanakis, J. E., 1974, *J. Immunol.*, **112**: 2135 - 2147.
- [20] Siegel, J., Rent, R., Gewurz, H., 1974, *J. Exp. Med.*, **140**: 631 - 647.
- [21] Mold, C., et al., 1981, *J. Immunol.*, **127**: 2089 - 2092.
- [22] Szalai, A. J., 2002, *Vascular Pharmacology*, **39**: 105 - 107.
- [23] Woollard, K. J., et al., 2002, *Clin. Exp. Immunol*, **130**(2): 256 - 262.
- [24] Mold, C., et al., 2002, *Journal of Autoimmunity*, **19**: 147 - 154.
- [25] Polevshikov, A. V., et al., 1997, *Oral presentations, Cytokines and lymphoid differentiation/maturation*, 0.3.10.7.
- [26] Butyugov, A., et al., 1997, *Poster Presentations of Regulation of apoptosis*, **71**.
- [27] Volanakis, J. E., 2001, *Molecular Immunology*, **38**: 189 - 197.
- [28] Hack, E. C., et al., 1997, *Immunol. Today*, **18**: 111 - 115.
- [29] Gershov, D., et al., 2000, *J. Exp. Med.*, **192**: 1353 - 1363.
- [30] Szalai, A. J., et al., 1995, *J. Immunol.*, **155**: 2557 - 2563.
- [31] Szalai, A. J., et al., 2000, *Infect. Immun.*, **68**: 5652 - 5656.
- [32] Weiner, S. M., et al., 2001, *Clin Exp Immunol*, **125**(2): 316 - 322.
- [33] Devaraj, S., et al., 2003, *Circulation*, **107**(3): 398 - 404.
- [34] Mold, C., et al., 2002, *J Immunol*, **169**(12): 7019 - 7025.
- [35] Bodman-Smith, K. B., et al., 2002, *Immunology*, **107**(2): 252 - 260.

## 干细胞因子对人黑素细胞的作用和影响

沈丹蓓\* 曾学思

(中国医学科学院 中国协和医科大学皮肤病研究所 南京 210042)

**摘 要** 干细胞因子对人胚胎期黑素细胞的移行、发生和发展具有重要的本质性的作用。近 10 年来人们开始注意到干细胞因子在人出生后对黑素细胞功能的基本作用, 相关研究逐渐增多。就

\* 通讯作者。E-mail: shendanbei@sina.com