

- [4] Albert S., Baldin Jr, 1996, *Annu. Rev. Immunol.* **14**: 649-681.
- [5] Ghosh S., Michae L. J. M. et al., 1998, *Annu Rev. Immunol.* **16**:225-260.
- [6] Hatada EN., M. Naumann et al., 1993, *EMBO J.* **12**:2781-2788.
- [7] Ernst M. K. et al., 1995, *Mol. Cell. Biol.* **15**: 872-882.
- [8] Keith Brown, et al., 1997, *Mol. Cell. Biol.* **15**: 2809-2818.
- [9] Peter J. Barnes and Michael Karin, 1997, *New Engl. J. Med.* **336**:1066-1071.
- [10] Min-Jean Yin et al., 1998, *Nature*, **396**:77-80.
- [11] Britta-Mareen Traenckner et al., 1995, *EMBO. J.* **14**:2876-2883.
- [12] Zhijian J. Chen et al., 1996, *Cell* **84**:853-862.
- [13] Chen Z. et al., 1995, *Gene and Dev* **9**:1586-1597.
- [14] Michael J. May and Sankar Ghosh, 1998, *Immunology Today*, **19**:80-88.
- [15] Ebrahim Zandi et al., 1997, *Cell* **91**:243-252.
- [16] John D. Woronicz et al., 1997, *Science*, **278**: 866-869.
- [17] Mercurio F. et al., 1999, *Mol. Cell. Biol.* **19**:1526-1538.
- [18] Yinling Hu et al., 1999, *Science*, **284**:316-320.
- [19] Mireille Delhase et al., 1999, *Science*, **284**: 309-313.
- [20] Qiutang Li et al., 1999, *Science*, **284**:321-325.
- [21] Shigetsugu Hatakeyama et al., 1999, *Immunology*, **96**:3859-3963.
- [22] Michael J. May, 1999, *Science*, **284** (5412): 271-281.
- [23] Lucia Baldi et al., 1996, *J. Bio. Chem.* **271**: 376-379.
- [24] William C. Sha. et al., 1998, *J. Exp. Med.* **187**: 143-146.
- [25] Muller J. M. et al., 1993, *Immun. Biol.* **187**:253-256.
- [26] Guido Franzoso et al., 1998, *J. Exp. Med.* **187**: 147-159.
- [27] Liu Y. J. et al., 1996, *J. Exp. Med.* **184**: 1207-1211.
- [28] Weith F. et al., 1995, *Cell*, **80**:331-340.
- [29] Yumi Kanegae et al., 1998, *Nature*, **392**:611-614.
- [30] Paul B. Bushdid et al., 1998, *Nature*, **392**: 615-618.
- [31] Kiyoshi Takeda et al., 1999, *Science*, **284**:313-316.
- [32] Yinling Hu et al., 1999, *Science*, **284**:316-320.
- [33] Qiutang Li et al., 1999, *Science*, **284**:321-325.
- [34] Mireille Delhase et al., 1999, *Science*, **284**: 309-313.
- [35] Gilmore T. D. et al., 1996, *Oncogene*, **13**: 1367-1378.
- [36] Cun-Yu Wang et al., 1996, *Science*, **274**:784-789.

P2z/P2x7 嘌呤能受体的研究进展

张 芹 彭黎明

(华西医科大学附属第一医院医学检验 成都 610041)

P2 受体是许多种类细胞共有的一类膜受体,能选择性地与胞外 ATP(ATP_e)结合,产生多种生物效应。P2 受体不同于 P1 受体,因后者也是一类嘌呤能受体,但仅选择性识别腺嘌呤,现称为 A1、A2 受体。包括 ATP 在内的多种天然或合成的核苷酸对不同亚型的 P2 受体有着不同的激活能力,因此根据药理学性质将 P2 受体分为五类:P2_x、P2_y、P2_u、P2_z 和 P2_t,其中前四种是 ATP 受体,而 P2_t 则是血小板(PLT)表达的 ADP 受体^[1]。P2_z 受体有一个其他 P2 受体不具备的药理学特性:苯甲酰苯甲酸三磷酸腺苷(BzATP)对它的激活能力很

强。近几年,已分别从大鼠神经细胞、小鼠神经胶质细胞和人单核细胞克隆出来鼠或人 P2_{x7} 受体^[2-4]。研究发现,P2_z 受体具有与 P2_{x7} 受体相同的激活剂、拮抗剂等药理学特性和生理功能,因此将 P2_z 受体归为 P2_x 受体家族,称为 P2_z/P2_{x7} 嘌呤能受体^[4](以下简称 P2_z/P2_{x7}),是 P2 受体的一个亚型。由于 P2_z/P2_{x7} 有着非常独特而十分重要的生理功能,使其倍受科研人员的关注。本文对 P2_z/P2_{x7} 的分布、性质及其功能的研究进展作一综述。

本课题受国家自然科学基金资助(编号 39870296)。

一、P2z/P2x7 的一般特征

1. P2z/P2x7 的分子结构和分布

P2z/P2x7 是一个具有 595 个氨基酸(AA)的蛋白质,人 P2z/P2x7 与大鼠 P2z/P2x7 间有 80% 的同源性。其 N 末端 395 个 AA 与 P2x 受体家族的其他成员有 35% - 40% 的同源性,此段具有短的胞内 N-末端和 C-末端,两个跨膜域和一个大的胞外环状结构。但 P2z/P2x7 具有独特的长 C-末端(239AA),比其他 P2x 受体长得多,而并没有更长的跨膜疏水域,与其他已知蛋白质也无同源性^[2]。这可能是其独特功能特性的分子基础^[2]。研究发现,人 P2x7 受体的基因由 13 个外显子组成,前 10 个外显子-内含子连接与鼠 P2x2 有一致性,体现了遗传保守性,并发现人 P2x7 受体基因定位于 12 号染色体长臂 2 区 4 带(12q24)^[5]。

按膜受体的分类,P2x 受体属于配体门控离子通道,推测其结构如图 1^[6]。P2z/P2x7 与其他 P2x 受体相同,也是一种配体门控离子通道,它的开关受激活剂和拮抗剂的控制。与其他 P2x 受体不同的是,P2z/P2x7 具有双功能性^[4],它不仅是离子通道,还可通过小分子有机离子。

以前认为 P2z 受体表达十分有限,P2x7 受体克隆成功后发现 P2z/P2x7 的表达很广泛。该受体可表达于造血系统细胞,如多能造血干细胞、巨噬细胞、肥大细胞、T 淋巴细胞的某些亚群、B 淋巴细胞、胸腺细胞和吞噬细胞、朗罕氏细胞,也表达于其他多种正常的组织细胞(如心、脑、脾、血管平滑肌等)和一些肿瘤细胞,如慢性 B 淋巴细胞白血病细胞、神经母细胞瘤细胞和转化的成纤维细胞等^[1,7]。

2. P2z/P2x7 的特征

P2z/P2x7 与其激活剂如 ATPe 特异性结合后可引起细胞发生下列变化:Ca²⁺ 内流,质膜去极化和细胞膜通透性增加,这些变化可能与 P2z/P2x7 介导细胞凋亡有关。低浓度激活剂对 P2z/P2x7 的短暂作用,引起 Ca²⁺ 的内流

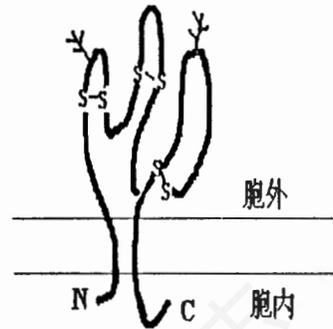


图 1 P2x 受体结构示意图

和细胞膜对无机离子通透性增加,以及因此而发生的质膜去极化。较高浓度的激活剂作用时间较长或反复作用,则出现质膜通透性的进一步增加,表现为细胞可摄取一定分子量以下的有机离子,如 Lucifer Yellow、YO-PRO-1、溴化乙锭解离形成的乙锭离子等,并可排出细胞内的一些代谢产物^[8]。

质膜通透性的增加是 P2z/P2x7 通道打开的结果,与其他 P2x 受体相比较,P2z/P2x7 具有非选择性通透的特性^[1]。它对一价、二价的阴阳离子均可透过^[1],但对二价阳离子表现出相对强的选择性^[8]。有报道认为 P2z/P2x7 激活剂引起细胞通透性发生两相改变,首先是小分子无机阳离子的内流,然后是大的有机阳离子的透过,第二相的发生比第一相慢,并且与第一相之间似乎不相关^[9]。第二相的发生具有温度、时间、激活剂种类和浓度以及细胞外二价阳离子依赖性并存在最大值^[10]。不同类型细胞可透过分子的大小不尽相同。如在巨噬细胞、肥大细胞等,可以透过分子量小于 900 的分子^[11],而在淋巴细胞、胸腺细胞等,则只可以透过分子量小于 314 - 414 的分子^[8]。这可能是 P2z/P2x7 存在亚型,或是在不同细胞有不同的转导状态,也可能是 P2z/P2x7 至少有两种大小不同的通道(Z-1,Z-2)^[12]。

二、P2z/P2x7 的激活剂与拮抗剂

1. 激活剂

一般认为, P2z/P2x7 激活剂的激活能力依次为 BzATP > ATP > ATP γ S[腺苷-5'-O-(3-硫代三磷酸)], 而其他核苷酸及类似物, 如 ADP、UTP、MeSATP(2-甲硫基三磷酸腺苷)等则不能激活 P2z/P2x7。虽然 ATP 对 P2z/P2x7 的激活能力不如 BzATP, 但它是该受体的天然配体。激活 P2z/P2x7 的 ATPe 浓度远远高于激活 P2y 受体及其他 P2x 受体家族成员的 ATP 浓度。这是因为 ATP⁴⁻ 才是 P2z/P2x7 受体的真正配体, 而 ATP⁴⁻ 在胞外介质中仅占 ATP 的极小的一部分。不同的巨噬细胞亚群对配体的亲和力有差异, 据此推测人 P2z/P2x7 是一个 ATP⁴⁻ 受体家族, 在不同的亚群上有不同的表达^[13]。

表 1 P2z/P2x7 的激活剂

激活剂	激活剂性质	最大激活浓度
BzATP	最适激活剂	50 μ mol/L
ATP	天然激活剂	500 μ mol/L
ATPyS		2mmol/L(部分激活)

2. 拮抗剂

P2z/P2x7 的拮抗剂的拮抗能力依次为 ox-ATP(氧化三磷酸腺苷) > KN-62(1-[N,O-二(5-异噁啉磺酰基)N-甲基-L-酪氨酰]-4-苯哌嗪)或 KN-04(N-[1-[N-甲基-p-(5-异噁啉磺酰基)苯甲基]-2-(4-苯哌嗪)乙基]-5-异噁啉磺胺) > 胞外二价阳离子 (Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 、 Zn^{2+} 、 Mn^{2+}) > HMA(5-(N,N-六亚甲基)氨基吡啶) > Suramin(苏拉明)。ox-ATP 可与受体的 ATP 结合位点共价结合, 形成 schiff 碱, 从而产生很强的不可逆的抑制作用^[8], 几乎可以抑制受体激活剂引起的所有效应。异噁啉衍生物类 KN-62、KN-04 也是 P2z/P2x7 的有效抑制剂。KN-62 是 Ca^{2+} /钙调素依赖性蛋白激酶 II (CaMK II) 的抑制剂, 而 KN-04 不具有 CaMK II 抑制活性, 但两者对 P2z/P2x7 的抑制能力相似^[14], 这说明 KN-62 对 P2z/P2x7 的抑制作用并非由于它对 CaMK II 的抑制, 而是直接作用于 P2z/P2x7。同时也说明了在该受体的效应中 CaMK 可能没有作用。异噁啉衍生物可

抑制 P2z/P2x7 激活或产生的多种效应, 但不影响质膜去极化。

对二价阳离子的抑制作用尚不统一, 多数研究者认为, Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 、 Zn^{2+} 、 Mn^{2+} 、 Ba^{2+} 等抑制 ATP 激活 P2z/P2x7 受体后的多种效应, 但也有报道认为 Mg^{2+} 、 Ca^{2+} 对 ATP 引起 P2z/P2x7 阳性的细胞核的 DNA 裂解有增强作用^[15]。这种差异有待进一步研究, 可能与实验条件和细胞类型有关。

HMA 是氨基吡啶的类似物, 它是 P2z/P2x7 的一种部分抑制剂, 可抑制激活剂引起的质膜通透性的增高和去极化, 但对前者的抑制能力高于后者。Suramin 是胍苯的磺酸衍生物, 它是一种非选择性 P2 受体的竞争性抑制剂, 但对 P2z/P2x7 的抑制作用弱。

表 2 P2z/P2x7 的拮抗剂

拮抗剂	拮抗剂性质	拮抗剂作用
ox-ATP	核苷酸类似物	与 ATP 结合位点共价结合, 不可逆抑制作用很强
KN62, KN04	异噁啉衍生物	有较强抑制作用, 但不影响质膜去极化
二价阳离子		Ca^{2+} 、 Mg^{2+} 可螯合 ATP ⁴⁻ , Zn^{2+} 抑制 DNA 降解
HMA	氨基吡啶类似物	部分抑制质膜通透性的增高和去极化
DIDS	阴离子交换载体抑制剂	抑制阴离子交换和 ATP ⁴⁻ 与受体结合

除上述的各种拮抗剂外, 还有多种物质对 P2z/P2x7 有抑制作用。如: 钙调素拮抗剂 calmidazolium 有抑制 DNA 降解和胞溶的作用, 但不影响小分子阳离子内流和质膜去极化; DIDS(4,4'-二异硫氰芪-2,2'-二磺酸)是一种阴离子交换载体的共价抑制剂, 阻止阴离子的交换, 还可阻止 ATP⁴⁻ 与受体的结合, 从而抑制胞溶发生^[16]; 胞外 Na^+ 对 P2z/P2x7 引起的质膜去极化等效应也有抑制作用^[8]。

三、P2z/P2x7 的作用

虽然对 P2z/P2x7 已进行了大量的研究,

但就其生理功能却知之不多。目前认为 P2z/P2x7 可能在细胞死亡、免疫反应和炎症反应中有一定作用。

1. P2z/P2x7 介导细胞死亡

P2z/P2x7 可能参与诱导多种细胞的死亡,一般认为该受体诱导细胞死亡的方式有两种:坏死和凋亡,这两种方式不能截然分开。当 ATPe 持续作用可引起细胞膜通透性增高,胞外本不透过的水溶性物质进入细胞内而胞内某些物质流出,特别是一些肽类物质流出,引起胞内胶体渗透压降低,最终导致细胞溶解。胞溶有明显的激活剂剂量和温度依赖性^[10]。ATP 也可引起核染色质的浓缩、凝聚和 DNA 的降解,产生凋亡细胞。因此, P2z/P2x7 可能是一种细胞毒性受体和/或凋亡受体。ATP 诱导细胞死亡的方式不同的原因尚不清楚,可能与靶细胞的类型^[17]或 ATP 的剂量和作用时间^[11]有关。

从细胞毒性 T 细胞(CTL)对其靶细胞的杀伤作用可以看出 P2z/P2x7 在细胞死亡中的作用。CTL 与靶细胞间存在着紧密连接,CTL 释放 ATP 进入靶细胞,激活靶细胞的 P2z/P2x7,使细胞膜通透性增加,最终导致靶细胞死亡。因此认为 P2z/P2x7 起传递 CTL 对靶细胞致死性打击的作用^[18]。

2. P2z/P2x7 在炎症中的作用

P2z/P2x7 可诱导白介素 1 β (IL-1 β)的释放^[19]。IL-1 β 是一种炎性细胞因子,主要由单核-巨噬细胞产生。IL-1 β 作为一种炎性介质,一般对机体有利,如加强机体抗肿瘤、抗感染作用,促进伤口愈合等。这种细胞因子在多种慢性炎性疾病和感染性休克中有重要作用。ATPe 激活脂多糖(LPS)处理过的细胞上的 P2z/P2x7 可促使 IL-1 β 迅速大量释放。这可能与 P2z/P2x7 激活后引起胞内 K⁺ 浓度下降,激活 IL-1 β 转化酶(ICE),促使 Pro-IL-1 β 转变为 IL-1 β 有关。P2z/P2x7 可能参与肉芽肿炎症中多核巨细胞的形成。实验发现, P2z/P2x7 高表达的巨噬细胞在体外培养中易出现自发性

细胞融合,而 ox-ATP 可抑制多核巨细胞的形成,但不影响巨噬细胞的聚集^[20]。这些发现提示 P2z/P2x7 可能作为一种细胞间的联系分子参与多核巨细胞的形成,发挥胞浆联络作用。有报道指出 P2z/P2x7 通道与连接蛋白 43(connexin-43)这种间隙连接蛋白有相似性^[21],两者之间的关系尚待研究。

P2z/P2x7 激活剂还可激活 NF- κ B——一种控制细胞因子表达和凋亡的转录因子^[22]。而 NF- κ B 的激活对 E-选择素(E-selectin)的表达十分必要。E-selectin 是一种白细胞黏附分子,不表达于正常内皮细胞,受到炎性细胞因子或其他刺激作用后才表达。它介导白细胞与内皮细胞结合,有利于炎症时白细胞趋向炎症组织。

此外,IFN- γ 可提高 P2z/P2x7 的作用^[23],也说明该受体可能参与炎症反应。IFN- γ 是一种在免疫及炎症反应中大量释放的细胞因子,可刺激巨噬细胞的多种功能。IFN- γ 能增强 P2z/P2x7 引起的胞溶效应、PLD 活性升高等作用。其机制是 IFN- γ 诱导 P2z/P2x7 表达增强,还是增加受体对 ATPe 的敏感性尚需进一步证实。由所述可知, P2z/P2x7 在炎症反应中具有十分重要的作用,它可能参与炎症反应的发生和调节(见图 2)。

3. P2z/P2x7 参与免疫反应

P2z/P2x7 较为确切的作用是参与细胞介导的细胞毒性作用。P2z/P2x7 不仅起传递 CTL 致死性打击的作用,还可能参与辅助 T 细胞与抗原递呈细胞间的相互作用。而效应细胞本身并不会受 ATP 的作用,这可能是由于效应细胞不表达 P2z/P2x7,或者是其表面高表达 ATP 水解酶类,或是胞内缺乏下一步传导死亡信号的分子。

P2z/P2x7 的激活还可诱导 L-选择素(L-selectin)和 CD23 的脱落^[24,25]。L-selectin 是一种 C 型血球凝集素,可与内皮细胞表面的糖类抗原决定簇形成弱的结合,这是 Lym、中性粒细胞趋化的第一步。L-selectin 的缺乏减弱细

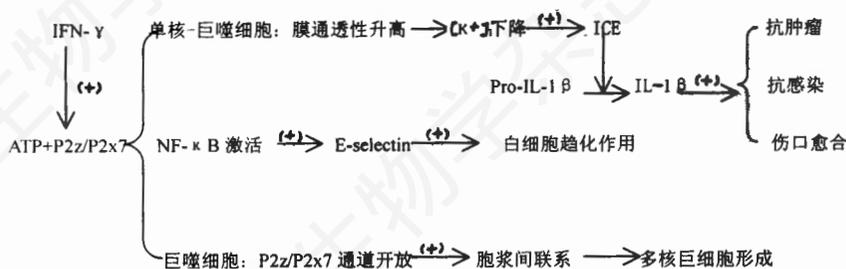


图 2 P2z/P2x7 参与炎症反应的可能机制

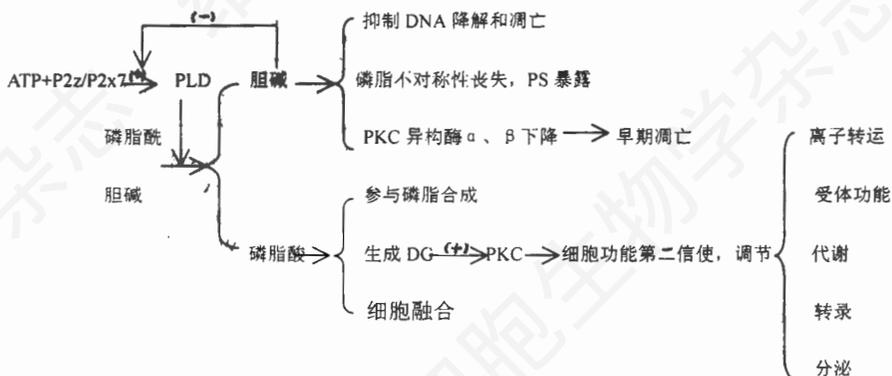


图 3 P2z/P2x7 激活 PLD 及其作用

胞向炎症组织的趋化。L-selectin 在 Lym 与内皮细胞黏附后跨膜的过程中脱落。ATP 作用于细胞可加速 L-selectin 的脱落。CD23 是一种 II 型跨膜蛋白(45kD),是与 IgE 有低亲和力的受体,CD23 具有与 IgE、CD21、CD11b、CD11c 的结合位点。ATP 可诱导 CD23 的脱落,形成可溶性 CD23(37kD),丧失与上述物质的结合。因此, P2z/P2x7 可能通过调节 L-selectin 和 CD23 的表达参与免疫反应。

4. P2z/P2x7 激活 PLD

研究发现, P2z/P2x7 激活剂可通过 P2z/P2x7 刺激 PLD 的活性^[23]。PLD 分解质膜磷脂酰胆碱(PC)生成磷脂酸(PA)和胆碱。后者可作为第二信使和参与膜的重建。例如:PA 可能在引起细胞增生和某些酶如蛋白激酶 C (PKC)的激活和调节中起作用;胆碱可能导致 PKC 的异构酶 α、β 显著的下降调节^[15]。ATP 刺激 PLD 的活性,此作用并非膜去极化、膜通

透性等的继发反应,而直接与受体有关。有学者认为,PLD 激活机制很可能是一个 G 蛋白偶联系统,即 P2z/P2x7 激活一种 G 蛋白,后者再激活 PLD^[8]。但这一假设尚未得证实。PLD 的激活可能与 P2z/P2x7 的多种效应(如 P2z/P2x7 参与凋亡信号的传导)有关(见图 3)。

四、P2z/P2x7 的研究方向

P2z/P2x7 的克隆成功及人 P2x7 受体特异性的单克隆抗体的制备成功^[26],是研究中的两个重大突破。但对 P2z/P2x7 的研究仍有许多未能解决和尚有争议的问题,有待深入探讨。

首先是关于 P2z/P2x7 信号传导的问题,对此至今仍缺乏较好的解释。有学者认为, P2z/P2x7 信号传导与 G 蛋白等一些通常的跨膜机制无关,但却不知其确切的传导途径。弄清楚它的传导机制对于研究其生理功能和应用十分必要。就目前的资料来看,PLD 及其水解

磷脂酰胆碱的产物可能参与信号传导。另外,胞内 Ca^{2+} 浓度的改变是否作为 P2z/P2x7 信号传导系统的一部分也需深入研究。

其次,P2z/P2x7 与其他致凋亡受体及凋亡传导系统分子之间的关系也值得研究,它们之间是否存在相互协调或相互拮抗,还是有着凋亡途径的上下游机制之分。如上所述,P2z/P2x7 的激活可引起 LPS 处理过的细胞的 IL-1 β 的大量释放,在此过程中有 ICE(IL-1 β 转化酶)的激活。ICE 是 caspase(半胱氨酸蛋白酶)家族的一个成员,该家族则是 Fas/TNF 受体介导凋亡的下游机制。有研究表明,成纤维细胞 TNF 耐受型比 TNF 敏感型对 ATP 诱导的细胞死亡敏感得多,后者几乎对 ATP 没有反应^[27]。因此提示我们,这种 TNF 抵抗和 ATP 敏感的相对关系并非一种巧合,是否 P2z/P2x7 与 Fas、TNF 受体家族间在介导凋亡方面存在着互补性。另外,ATPe 持续刺激可引起 p53 蛋白水平上升,且具有 ATP 剂量依赖性,P2z/P2x7 的拮抗剂可抑制 p53 在 ATP 作用下的升高^[12]。众所周知,p53 是一种抑癌基因,ATP 通过 P2z/P2x7 诱导 p53 的表达这一现象提出一个问题:究竟 p53 表达是 P2z/P2x7 引起凋亡的一个原因还是两者协同传递凋亡信号?

总之,对 P2z/P2x7 的研究有重要意义,对其功能和机制的清楚认识,可能会对治疗肿瘤、感染性疾病以及调节免疫产生积极的作用。

参 考 文 献

- [1] Dubyak GR and EL-Moatassim C. 1993, *Am J Physiol*, **265**: C577 - C606.
- [2] Surprenant A, et al. , 1996, *Science*, **272**: 735 - 738.
- [3] Chessell IP, et al. , 1998, *FEBS letters*, **439**: 26 - 30.
- [4] Rassendren F, et al. , 1997, *J Bio Chem*, **272**: 5482 - 5486.
- [5] Buell GN, et al. , 1998, *Receptors Channels*, **5**: 347 - 354.
- [6] Surprenant A, et al. , 1995, *Trends Neurosci*, **18**: 224 - 229.
- [7] Virgilio FD. 1995, *Immunol Today*, **16**: 524 - 528.
- [8] Willey JS, et al. , 1996, *Ciba Found Symp*, **198**: 149 - 160.
- [9] Willey JS, et al. , 1998, *Am J Physiol*, **275**: C1224 - C1231.
- [10] Michel AD, et al. , 1998, *Br J Pharmacol*, **125**: 1194 - 1201.
- [11] Schulze-Lohoff E, et al. , 1998, *Am J Physiol*, **275**: F962 - F971.
- [12] Coutinho-Silva R and Persechini PM. 1997, *Am J Physiol*, **273**: C1793 - C1800.
- [13] Hickman SE, et al. , 1994, *Blood*, **84**: 2452 - 2456.
- [14] Gargett CE and Wiley JS. 1997, *Br J Pharmacol*, **120**: 1482 - 1490.
- [15] Peng LM and Wiley JS. 1999, *Med Sci J*, **14**: 23 - 30.
- [16] Spranzi E, et al. , 1993, *Blood*, **82**: 1578 - 1585.
- [17] Zapovello P, et al. , 1991, *J Immunol*, **145**: 1545 - 1550.
- [18] Redegeld F, et al. , 1991, *J Immunol*, **147**: 3638 - 3645.
- [19] Ferrari D, et al. , 1997, *J Immunol*, **159**: 1451 - 1458.
- [20] Chiozzi P, et al. , 1997, *J Cell Biol*, **138**: 697 - 706.
- [21] Stainberg TH and Virgilio FD. 1991, *Current Opinion Immunol*, **3**: 71 - 75.
- [22] Ferrari D, et al. , 1997, *J Cell Biol*, **139**: 1635 - 1643.
- [23] Humphreys BD and Dubyak GR. 1996, *J Immunol*, **157**: 5627 - 5637.
- [24] Jamieson GP, et al. , 1996, *J Cell Physiol*, **166**: 637 - 642.
- [25] Gu B, et al. , 1998, *Blood*, **92**: 946-951.
- [26] Buell G, et al. , 1998, *Blood*, **92**: 3521 - 3528.
- [27] Pizzo P, et al. , 1992, *J Immunol*, **149**: 3372 - 3378.

《Cell Research》编辑部联系地址:上海岳阳路 320 号,200031 E-mail:cellres@sunm.shcnc.ac.cn
传真:64335945 电话:64315030×2074 邮发代号 4-645,欢迎订阅。

《实验生物学报》编辑部联系地址:上海岳阳路 320 号,200031 E-mail:edto@sunm.shcnc.ac.cn
电话:64315030×2075 邮发代号 4-156,欢迎订阅。