

左归丸对免疫性卵巢早衰小鼠卵巢 Fas、Fas-L 表达的影响^{*}

★ 朱玲^{1**} 罗颂平¹ 许丽绵¹ 谢晓晖² 任明能² (1. 广州中医药大学第一临床医学院妇科 广州 510405; 2. 广州中医药大学第一临床医学院病理室 广州 510405)

摘要:目的:探讨免疫性卵巢早衰小鼠(POF)卵巢 Fas、Fas-L 蛋白的表达及补肾复方左归丸的影响。方法:以小鼠透明带 3 为抗原,皮下多点注射免疫 BALB/C 雌性小鼠建立免疫性卵巢早衰模型。设左归丸低、中、高不同剂量进行治疗,以泼尼松、己烯雌酚为阳性对照,免疫组化法检测卵巢卵泡、间质 Fas、FasL 蛋白的表达。结果:POF 小鼠大、小卵泡 Fas 蛋白表达均明显减少,小卵泡、间质 FasL 表达均明显增强。左归丸各剂量组大、小卵泡 Fas 表达明显增强;左归丸低剂量组间质 Fas 表达也增强,小卵泡 FasL 表达减弱;左归丸高剂量组间质 Fas 表达也均增强,与模型组相比差异显著。结论:POF 小鼠 Fas/FasL 系统平衡失调,B 细胞凋亡减弱,抗体聚集,抑制免疫应答的效应减低,导致对卵巢的免疫性损伤,卵巢功能的破坏、衰竭。补肾中药复方左归丸可通过调节 Fas/FasL 系统平衡,调节免疫反应及细胞毒性淋巴细胞功能,促进 B 细胞凋亡,抑制抗体聚集,减轻卵巢免疫炎症反应,改善卵巢功能。

关键词:卵巢早衰;左归丸;Fas/FasL;细胞凋亡

中图分类号:R 285.5 **文献标识码:**A

Effects of Zuogui pill on Expression of Fas/FasL Protein in Ovaries of Immune Premature Ovarian Failure Mice.

ZHU ling¹, LUO Song-ping¹, XU Li-mian¹, XIE Xiao-hui², REN Ming-neng²

1. Department of Gynecology the First Affiliated Hospital Guangzhou University of TCM, Guangzhou 510405

2. Department of Pathology the First Affiliated Hospital Guangzhou University of TCM, Guangzhou 510405

Abstract: Objective: To probe the effect of Zuogui pill (ZGP), a Chinese compound recipe for tonifying Shen, on expression of Fas/FasL Protein in ovaries of mice with immune premature ovarian failure (POF). Methods: BALB/C female mice model of POF was established by multiple sites subcutaneous injection of zona pellucida 3 of mice, and treated with different dosage ZGP of low, middle and high one, with prednisone and diaethylstilbestrol as positive control. Detected expression of Fas/FasL protein in folliculus and stroma of murine ovaries by immunohistochemical method. Results: The expression of Fas protein in great folliculus and small ones recressed obviously in POF mice. The expression of FasL protein in small folliculus and stroma increased obviously in model mice. The expression of Fas protein in great folliculus and small ones increased obviously in the mice of different dosage ZGP. The expression of Fas protein increased in stroma but the expression of FasL protein decreased in small folliculus in the mice of low dosage ZGP. The expression of Fas protein in stroma also increased obviously in the mice of high dosage ZGP. The differences were significant compared with the model mice. Conclusion: In POF mice the Fas/FasL system were unbalance. The apoptosis of B cells weaken. The antibody of anti-zona pellucida(AZpAb) assembled. The function of inhibiting immune response decreased. The ovaries were injured by immune inflammation and the ovarian function were destroy and failure. ZGP can improve the balance of Fas/FasL system, regulate immune response and functions of cytotoxic lymphocyte, promote the apoptosis of B cells, inhibite AZpAb assembled. ZGP can relieve ovarian immune inflammation and improve ovarian function.

Key Words: premature ovarian failure; ZuoGui Pill; Fas/FasL; apoptosis

^{*} 基金项目:国家自然科学基金青年基金(No:30400607)

^{**} 作者简介:朱玲,医学博士, Tel:13570578779, E-mail:zhuling20012001@yahoo.com.cn

女性在 40 岁前出现卵巢功能衰退称为卵巢早衰 (premature ovarian failure, POF), 是一类严重影响妇女身心健康的疾病。患者主要表现为月经稀发或持续闭经, 常伴烘热、多汗、失眠等躯体症状及出现焦虑、抑郁、敏感、敌对、压抑, 阴道干涩, 性交痛、性生活不满意等不适^[1], 骨质疏松、心血管疾病等发生可较自然绝经者提前 10 年。其病因目前尚不清楚, 尽管遗传学方面的因素及盆腔化疗、放疗、手术、吸烟等与 POF 有关, 但仍有 1/3~1/2 的病例是特发的, POF 患者卵巢活检表明卵巢局部出现活化 T 淋巴细胞浸润, 卵泡上皮细胞表达 HLA-DR and CD40^[2], 随机双盲法的病例对照研究表明运用 GnRHa+促性腺激素治疗 POF 时, 联合皮质激素使用有益于恢复卵巢的功能^[3]。自身免疫性卵巢疾病 (Autoimmune ovarian disease, AOD) 被认为是导致人类 POF 产生的原因之一, 但 POF 的免疫学基础至今还知之甚少^[4]。POF 具有肾虚血亏血瘀的病机特点^[5], 左归丸具有补肾精、养精血、化瘀血之功, 临床治疗卵巢早衰有一定的疗效^[6]。我们既往的研究表明左归丸能减缓 POF 小鼠外周血 FSH 升高, 提高体内 E2 水平, 抑制抗卵巢抗体 (AoAb) 产生, 改善 POF 小鼠卵巢免疫性炎症的损伤^[7]。

1 材料

1.1 动物 SPF 级 BABL/c 雌性小鼠 110 只, 雄性小鼠 20 只, 体重 18~22 g, 由广东省医学实验动物中心提供, 动物合格证号: 粤监证字 2006A019, 动物实验环境监测合格证号: 粤监证字 2006C082。雌、雄按 6:1 的比例用有分隔的饲养笼饲养, 以诱导小鼠的正常发情周期。每天阴道脱落细胞涂片, 观察动物的发情周期。选择有规律动情周期的小鼠进行实验 (以 2 个动情周期计算)。

1.2 药物与主要试剂 小鼠透明带多肽溶液: 小鼠透明带 3 (ZP3) 的第 330~342 个氨基酸序列 (NSSSSQFQIHGPR), 其分析纯度 > 95%, 杭州中肽生化有限公司生产, 批号: P00074。

弗氏完全佐剂: 美国 Sigma 公司产品, 批号: 075K8915; 弗氏不完全佐剂: 美国 Sigma 公司产品, 批号: 105K8907。

醋酸泼尼松片: 中山市三才医药集团有限公司生产, 批号: 200503116。

己烯雌酚片: 山东鲁抗辰欣药业有限公司生产, 批号: 051103201。

左归丸组方: 熟地 24 g, 山药 12 g, 枸杞子 12 g, 山茱萸 12 g, 川牛膝 12 g, 菟丝子 9 g, 鹿角胶 12 g, 龟板胶 12 g。龟板胶由南方医院中药房提供, 其余中药由广州中医药大学第一附属医院中药房提供。

小鼠 Fas、Fas-L 免疫组化染色试剂盒: 均由武汉博士德生物工程有限公司提供。批号分别为: SA2034、SA2035。

1.3 主要仪器 光学显微镜: 日本 NIKON 公司生产, 型号: NIKON ECLIPSE E600。

切片机: 德国 Microm 公司生产, 型号: HM505E 型。

2 方法

2.1 POF 模型制备 称取 2 mg ZP3 透明带多肽粉末, 加入 2 ml 三蒸水配成溶液, 取 1 ml 溶液稀释至 6 ml 溶液, 与弗氏

完全佐剂按 1:1 比例配制成免疫试剂, 与弗氏不完全佐剂按 1:1 比例配制成免疫强化试剂。按文献方法造模^[8], 每鼠取 0.15 ml 免疫试剂皮下多点注射双后脚掌及腹腔, 14 d 后以免疫强化试剂 0.15 ml 皮下多点注射小鼠双后脚掌及腹腔加强免疫。

2.2 分组及给药 随机分为空白对照组、模型组、佐剂组、泼尼松组、己烯雌酚组、左归丸低剂量组、左归丸中剂量组、左归丸高剂量组。

除空白对照组及佐剂组外, 模型组及其余组小鼠于双后脚掌及腹腔皮下多点注射免疫试剂 0.15 ml, 空白对照组注射生理盐水 0.15 ml, 佐剂组注射弗氏完全佐剂 0.15 ml; 14 d 后各组动物于双后脚掌及腹腔皮下多点注射新鲜配制的免疫强化试剂, 空白对照组再次注射生理盐水 0.15 ml, 佐剂组注射弗氏不完全佐剂 0.15 ml; 第二次免疫后第 6 天各药物开始灌胃给药。其中泼尼松按 20 mg/(人·d) 计, 根据小鼠与人的体表面积进行换算, 用冷开水溶解药片, 制成溶液, 调整浓度, 使每毫升溶液含泼尼松 0.17 mg。己烯雌酚按 1 mg/(人·d) 计, 根据小鼠与人的体表面积进行换算, 用冷开水溶解药片, 制成溶液, 调整浓度, 使每毫升溶液含己烯雌酚 0.009 mg。中药组除鹿角胶、龟板胶外, 其余药物均水煎后去滓, 纳鹿角胶及龟板胶烊化, 浓缩, 调配浓度, 使低剂量左归丸溶液每毫升含生药 0.5 g; 中剂量左归丸溶液每毫升含生药 1 g; 高剂量左归丸溶液每毫升含生药 2 g。每只小鼠灌胃量均为 0.3 ml, 空白对照组、模型组、佐剂组灌胃相同量蒸馏水。连续灌胃 4 周, 每周休息一天。

2.3 动情周期观察 从小鼠第一次免疫起, 各组动物每天早上 8:00 进行阴道脱落细胞涂片观察动情周期的变化。小鼠动情周期为 4~6 d, 即每 4~6 天内出现动情前期、动情期、动情后期、动情间期的周期性变化, 则计为一次规则的动情周期, 如杂乱无章, 或持续某一个时期无变化, 则计为无规则动情周期, 以 6 d 为界, 如 6 d 以上, 则以出现的天数除以 6, 折为无规则动情周期的次数。

2.4 卵巢 Fas、FasL 蛋白表达检测 动物处死后无菌留取卵巢组织, 多聚甲醛固定, 石蜡包埋切片, 按试剂盒说明用免疫组化法检测卵巢 Fas、FasL 蛋白的表达。

2.5 免疫组化结果判断标准 以一个卵巢作为一个观察视野。卵泡中见卵丘、卵泡腔者称为大卵泡 (窦卵泡或成熟卵泡阶段), 卵泡中未见卵丘及明显卵泡腔者称为小卵泡 (窦前卵泡或始基卵泡阶段)。分别观察卵泡、间质染色强度和阳性细胞所占的百分比。将染色强度进行打分: 0 分为无色, 1 分为淡黄色, 2 分为棕黄色, 3 分为棕褐色 (染色深浅需与背景着色相对比)^[9]。将染色强度得分值与阳性细胞百分比相乘, 所得结果为 Fas、FasL 蛋白的表达值。

2.6 统计方法 采用 SPSS 10.0 统计软件, 计量资料采用均数±标准差 ($\bar{x} \pm s$) 表示, 组间比较用方差分析, 两两比较用 SNK 法。

3 结果

3.1 一般情况 免疫后, 模型组小鼠表现出喜欢扎堆, 毛发松乱, 易激惹, 并逐渐表现为动情周期紊乱, 仅有动情后期和

动情间期,或仅有动情前期、动情期,或表现为持续的动情间期,阴道细胞涂片主要表现为大量白细胞及少量上皮细胞。FSH明显增高, E_2 水平明显下降;己烯雌酚组也表现动情周期紊乱,主要为持续的动情期,阴道细胞涂片主要表现为大量角化细胞。中药各组也有动情周期紊乱的表现,但主要为动情周期时间延长,仍有动情前期、动情期、动情后期、动情间

期的规律性变化,FSH升高受到抑制,不及模型组, E_2 有不同程度的提高,各剂量组间相比无显著性差异(另文发表),与我们既往的研究结果相同^[7]。

3.2 免疫性POF小鼠卵巢Fas蛋白的表达及左归丸的影响 见表1。

表1 左归丸对免疫性POF小鼠卵巢Fas蛋白表达的影响

组别	卵巢数	大卵泡	小卵泡	卵巢间质
空白对照组	7	1.357±0.326	1.057±0.190	1.743±0.378
模型组	11	0.791±0.284**	0.555±0.207**	1.413±0.467
佐剂组	10	1.520±0.618***	1.080±0.559***	1.260±0.422*
泼尼松组	9	1.467±0.346***	1.111±0.176***	1.456±0.413
己烯雌酚组	11	1.582±0.108***	1.236±0.250***	1.427±0.372
左归丸低剂量组	10	1.250±0.331**◇	1.020±0.257**	1.950±0.354***△△◆◆◇◇☆
左归丸中剂量组	11	1.264±0.317**◇	0.900±0.387**◇◇	1.527±0.474*
左归丸高剂量组	13	1.385±0.152***	1.031±0.180***	1.869±0.250***△△◆◆◇◇☆

注:与空白对照组比较:* $P<0.05$,** $P<0.01$,*** $P<0.001$;与模型组比较:★ $P<0.05$,★★ $P<0.01$,★★★ $P<0.001$;与佐剂组比较:△ $P<0.05$,△△ $P<0.01$;与强的松组比较:◆ $P<0.05$,◆◆ $P<0.01$,◆◆◆ $P<0.001$;与己烯雌酚组比较:◇ $P<0.05$,◇◇ $P<0.01$,◇◇◇ $P<0.001$;与左归丸中剂量组比较:☆ $P<0.05$ 。

3.3 免疫性POF小鼠卵巢Fas-L蛋白的表达及左归丸的影响 见表2。

表1 左归丸对免疫性POF小鼠卵巢Fas-L蛋白表达的影响

组别	卵巢数	大卵泡	小卵泡	卵巢间质
空白对照组	7	0.329±0.189	0.186±0.107	0.200±0.008
模型组	11	0.818±0.352	0.455±0.298**	0.472±0.190**
佐剂组	10	0.800±0.327	0.400±0.245*	0.420±0.123*
泼尼松组	9	0.975±1.604*	0.242±0.151*	0.308±0.009*
己烯雌酚组	11	0.836±0.294	0.382±0.166*	0.382±0.194*
左归丸低剂量组	10	0.600±0.361	0.278±0.156*	0.456±0.101**☆☆
左归丸中剂量组	11	0.436±0.280	0.167±0.150***△△◇	0.218±0.133***△△
左归丸高剂量组	13	0.623±0.271	0.331±0.184☆	0.485±0.334◆☆☆

注:与空白对照组比较:* $P<0.05$,** $P<0.01$,*** $P<0.001$;与模型组比较:★ $P<0.05$,★★ $P<0.01$,★★★ $P<0.001$;与佐剂组比较:△ $P<0.05$,△△ $P<0.01$;与强的松组比较:◆ $P<0.05$,◆◆ $P<0.01$,◆◆◆ $P<0.001$;与己烯雌酚组比较:◇ $P<0.05$,◇◇ $P<0.01$,◇◇◇ $P<0.001$;与左归丸中剂量组比较:☆ $P<0.05$,☆☆ $P<0.01$ 。

4 讨论

左归丸出自明代温补派名家张景岳的《景岳全书·新方八阵》,主要表现为滋肾阴,养精血的作用,兼具活血之功。张氏在《素问》“形不足者,温之以气;精不足者,补之以味”的基础上,受仲景肾气丸制方思想的启发,提出“善补阴者,必于阳中求阴,则阴得阳升而泉源不竭”的观点,创制“阳中求阴”的代表方左归丸体现其该学术观点,完善了补肾调阴阳平衡的理论。左归丸方中以熟地为君药,滋肾阴养精血;臣以山茱萸养肝滋肾、山药补脾益阴、枸杞子补肾益精,并在此草木并补肾肝脾三阴的基础上配伍龟、鹿二胶血肉有情之品,以填精补髓,滋生真阴,共助熟地滋肾阴养精血;佐以菟丝子温阳益阴,合鹿角胶,“阳中求阴”,使肾中阴精的产生有阳气作为化生动力而源源不绝,佐以牛膝通利血脉,活血化瘀,补肾强腰。全方的配伍注重寓调节肾的阴阳平衡于补肾之中,以平为期,虽为补阴血之剂,然补阴之中寓有补阳之

用,共达补肾精、养精血、化瘀血之功。临床上用此治疗围绝经期综合征,可消除烘热汗出、烦躁易怒、口干咽燥等症状,能增加阴道分泌物,改善外阴、阴道干涩症状,并有报导对雌激素水平不足的闭经也有较好的疗效^[10]。

Fas是肿瘤坏死因子受体(TNFR)和神经生长因子受体家庭的细胞表面分子,Fas配体(Fas Ligand,FasL)是TNF家庭的细胞表面分子。FasL仅表达于活化的T细胞,与其受体Fas结合导致携带Fas的细胞凋亡。Fas与FasL参与免疫反应的下调及T细胞的细胞毒作用。Fas抗原主要在外周CD4⁺、CD8⁺、B细胞及卵巢、心脏等组织上表达。Fas和FasL在免疫系统细胞上的表达相对较高,其介导的细胞凋亡在淋巴细胞的发育和调节中发挥重要作用。Fas系统能有效地去除过度激活的免疫活性细胞,从而下调免疫反应及细胞毒性淋巴细胞的功能^[11]。CD8⁺T淋巴细胞又称为细胞毒性T细胞(Tc),能有效杀伤静止或活化的同种异体特异

性 B 细胞,对多种免疫功能有着重要的调节作用, CD_8^+ T 细胞常在免疫应答后期增多,能识别可溶性抗原,分泌抑制因子,减弱或抑制免疫应答。 CD_4^+/CD_8^+ 比例关系是机体免疫功能网络调控的重要枢纽,调控免疫进行的方向^[12]。在外周,Fas 系统参与因自身外来抗原刺激而活化的 B 细胞凋亡,与 T 细胞相似。成熟 B 细胞被活化后 Fas 表达上调而变得对 FasL 介导的凋亡敏感。位于活化细胞毒 T 细胞上面的 FasL 与 B 细胞的 Fas 结合而导致活化 B 细胞凋亡。FasL 亦参与了一些损伤效应,如加强排斥、引起粒细胞增多等反应^[13]。

我们的研究发现 Fas 和 FasL 主要在卵泡颗粒细胞和卵巢间质表达,在黄体也有较强表达。

在模型组大、小卵泡 Fas 蛋白表达均明显减少,与其它各组相比,差异显著;间质 Fas 表达也减少,与左归丸低剂量组、左归丸高剂量组相比差异也显著。提示卵巢 Fas 表达减弱,不能有效促进抗透明带抗体(AZpAb)细胞的凋亡,不能有效地去除过度激活的免疫活性细胞,免疫应答增强;小卵泡、间质 FasL 表达均明显增强,与空白对照组、泼尼松组、左归丸中剂量组相比,差异显著;与左归丸低剂量组相比,小卵泡 FasL 表达也增强,差异显著。我们的研究表明模型组较空白对照组脾淋巴细胞 CD_8^+ T 细胞下降明显, CD_4^+/CD_8^+ 、NK1.1 明显增高,差异显著(另文发表)。提示小卵泡、间质 FasL 表达增强,但 Fas 表达不足,使 B 细胞对 FasL 介导的凋亡不敏感,B 细胞凋亡减弱, CD_8^+ T 淋巴细胞(细胞毒性 T 细胞(Tc))降低, CD_4^+/CD_8^+ 比值明显增高,使 Tc 通过 Fas/FasL 途径杀伤活化的同种异体特异性 B 细胞功能减弱,抑制免疫应答的效应减低,不能有效杀伤活化的同种异体特异性 B 细胞,使 AZpAb 等抗卵巢抗体聚集,导致对卵巢的免疫性损伤。也可能是间质表达 FasL 的淋巴细胞与相邻的 Fas 阳性卵泡细胞直接接触导致卵泡凋亡闭锁加快,出现卵巢功能的衰竭。

左归丸各剂量组与模型组相比,大、小卵泡 Fas 表达明显增多增强,差异显著;左归丸低剂量组与模型组相比间质 Fas 表达也增强,小卵泡 FasL 表达减弱,差异显著;左归丸高剂量组与模型组相比间质 Fas 表达也均增强,差异显著;且左归丸各剂量组脾淋巴细胞 CD_4^+/CD_8^+ 较恒定(另文发表),提示左归丸可增强 Fas 表达,提高 B 细胞对 FasL 介导的凋亡的敏感性,促使 B 细胞凋亡,减少 AZpAb 等抗卵巢抗体聚集,减缓免疫应答,减轻卵巢免疫炎症损伤。

左归丸低剂量组与己烯雌酚组相比,大卵泡 Fas 表达减弱,间质 Fas 表达增强,差异显著;左归丸中剂量组与己烯雌酚组相比,大、小卵泡 Fas 表达均减弱,差异显著;左归丸高剂量组与己烯雌酚组相比,间质 Fas 表达增强,差异显著。左归丸低剂量组与泼尼松组相比,间质 Fas 表达增加,差异显著。左归丸高剂量组与泼尼松组相比,间质 Fas、FasL 表达增强,差异显著。提示左归丸各剂量组在影响卵泡、间质 Fas、FasL 表达方面与己烯雌酚、泼尼松存在一定的差异,左

归丸低、高剂量组在增强间质 Fas 表达较己烯雌酚、泼尼松明显,可能表明其在促使 B 细胞凋亡,减少间质 AZpAb 等抗卵巢抗体聚集,减缓免疫应答,减轻卵巢间质免疫炎症损伤方面较己烯雌酚、泼尼松明显;但各剂量组间并未表现量效间的相关性,左归丸中剂量组不及左归丸低、高剂量组,其机制有待进一步研究。

综上所述,免疫性卵巢早衰小鼠大、小卵泡 Fas 蛋白表达均明显减少,小卵泡、间质 FasL 表达均明显增强,Fas/FasL 系统平衡失调,细胞毒性 T 细胞水平不足, CD_4^+/CD_8^+ 比值明显增高,使 Tc 通过 Fas/FasL 途径杀伤活化的同种异体特异性 B 细胞功能减弱,抑制免疫应答的效应减低,不能有效去除过度激活的免疫活性细胞,B 细胞凋亡减弱,使 AZpAb 等抗卵巢抗体聚集,导致对卵巢的免疫性损伤,卵巢功能的破坏、衰竭。补肾中药复方左归丸可通过调节 Fas/FasL 系统平衡,调节免疫反应及细胞毒性淋巴细胞功能,促进 B 细胞凋亡,抑制 AZpAb 等抗卵巢抗体聚集,减轻卵巢免疫炎症反应,改善卵巢功能。

参考文献

- [1] van der Stege JG, Groen H, van Zadelhoff SJ, et al. Decreased androgen concentrations and diminished general and sexual well-being in women with premature ovarian failure[J]. Menopause, 2007 Aug 9
- [2] Bats AS, Barbarino PM, Bene MC, et al. Local lymphocytic and epithelial activation in a case of autoimmune oophoritis[J]. Fertil Steril, 2007 Dec 3
- [3] Badawy A, Goda H, Ragab A. Induction of ovulation in idiopathic premature ovarian failure: a randomized double-blind trial[J]. Reprod Biomed Online, 2007, 15(2): 215-219.
- [4] 朱玲, 罗颂平, 欧汝强. 卵巢早衰的免疫学研究进展[J]. 生殖医学杂志, 2005; 14(2): 120-124.
- [5] 朱玲, 罗颂平. 卵巢早衰的病因病机及其证治[J]. 中医药学刊, 2003. 21(1): 143-144.
- [6] Chao SL, Huang LW, Yen HR. Pregnancy in premature ovarian failure after therapy using Chinese herbal medicine[J]. Chang Gung Med J, 2003, 26(6): 449-452.
- [7] 朱玲, 罗颂平, 许丽绵, 等. 左归丸对小鼠自身免疫性卵巢损伤的保护作用[J]. 中国中西医结合杂志, 2005; 25(10): 920-924.
- [8] 付莉, 赵怡璇, 李守柔. 卵巢早衰实验动物模型的建立[J]. 生殖医学杂志, 2006, 15(3): 179-183.
- [9] 许良中, 杨又涛. 免疫组织化学反应结果的判断标准[J]. 中国癌症杂志, 1996, 6, (4): 229-231.
- [10] 朱玲, 陈彬彬, 黄泉智, 等. 左归丸临床与实验研究进展[J]. 国医论坛, 2003, 18(2): 51-53.
- [11] 胡野, 凌志强, 单小云. 细胞凋亡的分子医学[M]. 北京: 军事医学科学出版社. 2002, 8: 390-404.
- [12] 金伯泉. 细胞和分子免疫学[M]. 第二版. 北京: 科学出版社, 2001: 370-425.
- [13] 桑威. Fas/FasL 系统参与的几种生物学效应[J]. 国际免疫学杂志, 2006, 29(6): 389-392.

(收稿日期: 2007-12-11)