

白细胞介素-1 家族与哺乳动物生殖

肖丽娟 常红 杨增明**

(东北农业大学生命科学学院 哈尔滨 150030)

摘要:白细胞介素-1 家族在哺乳动物生殖过程中起重要作用。它们调节卵巢和睾丸的生理功能、着床前胚胎和子宫相互作用、胚胎着床能力,同时参与蜕膜化、分娩等多个生殖环节。

中图分类号:Q492 **文献标识码:**A **文章编号:**0250-3263(2001)05-69-05

Interleukin-1 System in Mammalian Reproduction

XIAO Li-Juan CHANG Hong YANG Zeng-Ming

(College of Life Science, Northeast Agricultural University Harbin 150030, China)

Abstract: Interleukin-1(IL-1) plays an important role in mammalian reproduction. It regulates the physiological functions of ovary and testis, mediates the interaction between preimplantation embryo and uterus, participates in embryonic implantation, decidualization and parturition.

Key words: Interleukin-1; Mammalian; Reproduction

白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)是一类多功能的多肽生长因子,又称为巨噬细胞来源的淋巴激活因子,具有广泛的生物学活性,其功能已远远超出了最初发现的免疫功能,不仅对多种免疫活性细胞具有重要的调节作用,而且参与造血、神经内分泌等多种生理过程。近年来的研究表明,IL-1 在哺乳动物的生殖过程中起着重要作用,它们参与性腺生理功能的调节、着床前胚胎发育、着床、蜕膜化(胎盘形成)、分娩等多个生殖环节。本文就 IL-1 家族在哺乳动物生殖过程中的作用做一简要综述。

1 IL-1 家族的组成与信号转导

IL-1 家族包括三部分,第一部分为 IL-1 α 及 IL-1 β ,第二部分为 IL-1 的 I 型及 II 型受体(IL-1Rt I 及 IL-1Rt II),第三部分为 IL-1 受体拮抗剂(IL-1ra),三者构成一多效基因系统。人类所有 IL-1 家族成员均位于 2 号染色体上。IL-1 α 及 IL-1 β 由不同但相关的基因编码,二者来源于一共同的原始基因,在进化过程中发生重复事件,才形成现在的 IL-1 α 及 IL-1 β 基因。IL-1 α 及 IL-1 β 最初以前体蛋白(31 ku)的形式合成,经加工成为 17 ku 成熟蛋白,二者氨基酸序列同源性仅及 22%,但它们的生

物学效应却很一致。小鼠和人的 IL-1 α 及 IL-1 β cDNA 序列高度同源^[1]。

IL-1Rt I (80 ku) 及 IL-1Rt II (68 ku) 基因在人、小鼠、大鼠中已得到克隆,它们是属于免疫球蛋白超家族的跨膜蛋白,都具有一跨膜结构域,其细胞外部分同源,二者的区别主要在胞内区。IL-1Rt I 的胞内区大约包括 215 个氨基酸,而 IL-1Rt II 仅 29 个氨基酸。二者与激动剂及拮抗剂的结合力相似;IL-1Rt II 还可溶性形式存在于细胞质中。IL-1Rt I 几乎在所有组织细胞中组成型表达,而 IL-1Rt II 主要存在于白细胞中。

IL-1ra 具有分泌型及细胞内两种形式,前者主要由单核细胞来源的细胞表达;后者包括 I 型及 II 型,主要由上皮细胞表达。核酸酶保护实验已证实,大鼠卵巢颗粒细胞表达这两种形式的 IL-1ra,并在排卵时呈现表达高峰。体外培养分离的卵巢成分,发现 IL-1ra 的表达是 IL-1 依赖性的。IL-1ra 是 IL-1 α 及 IL-1 β 作用的竞争

* 国家自然科学基金资助项目(No.39700051);

** 通讯作者, E-mail: zmyang@neau.edu.cn

第一作者介绍 肖丽娟,女,29岁,博士;研究方向:生殖生物学;

收稿日期:2000-12-11,修回日期:2001-03-29

性抑制剂,可与细胞表面 IL-1Rt I 结合,但并不影响信号转导^[2]。

IL-1 家族通过 IL-1 与其受体形成配体-受体复合物进行信号转导。现有资料表明,IL-1 家族只能通过 IL-1Rt I 起作用,并且只有 IL-1 α 或 IL-1 β 能够引起信号转导;而 IL-1Rt II 作为辅助型受体,和 IL-1 形成复合物,阻止配体与 IL-1Rt I 结合,从而负向调节 IL-1 的作用^[3]。近年发现的 IL-1 受体辅助蛋白(IL-1racP)与 IL-1 α 或 IL-1 β 结合后,增强二者与 IL-1Rt I 的亲合力,有利于向下游传递信号^[4]。

2 IL-1 家族与卵巢

2.1 与卵子成熟 卵子成熟是卵巢重要生理功能之一,大量实验表明,IL-1 家族在此过程中起重要作用。现已发现,IL-1 β 能够刺激发育初期的有腔卵泡分泌肿瘤坏死因子 α ,后者刺激血管发生;IL-1 β 还可直接增加血管通透性,增强血液中与卵母细胞完全成熟有关的垂体激素(FSH、LH 等)进入小腔卵泡^[5]。此外,IL-1 β 还通过调节细胞因子等成分的表达来调控卵子成熟。体外培养发现,IL-1 β 显著地、时间依赖性地抑制大鼠颗粒细胞产生胰岛素样生长因子结合蛋白 IGFBP-4 及 IGFBP-5,这种抑制发生在转录及转录后水平^[6]。已知 IGFBP-5 具有使卵泡闭锁的作用,那些生长快速、注定要成熟排出的优势卵泡通过表达更多的 IL-1 来有效地抑制 IGFBP-5 的表达,确保它们的选择性发育,直至最终成熟排卵。

2.2 与排卵 排卵是一个周期性的类炎症过程,前列腺素类激素(prostanoids, PG)在其中起着不可缺少的作用。环氧合酶-2(COX-2)是促性腺激素诱导卵巢 PG 表达所必需的。有报道表明^[7,8],IL-1 可刺激 COX-2 的表达,从而诱导 PG 的合成。体外培养发现^[9],IL-1 β 增加培养的大鼠卵巢颗粒细胞分泌型磷脂酶 A₂(sPLA₂) 的表达,后者催化磷脂 sn 脂肪酰链的水解,为 PG 的生物合成提供底物。

排卵又是一个组织重建的过程,在此过程中发生卵丘扩展和卵泡壁的破裂,蛋白水解酶在其中起重要作用。LH/hCG 刺激排卵前卵泡产生多种蛋白水解酶类,如纤溶酶原激活物(PA)、纤溶酶和基质金属蛋白酶(MMP),这些酶导致卵泡周围的基质降解,卵泡壁胶原纤维网的分解^[10]。近十多年来,人们对 PA 及 MMP 系统在排卵过程中所起的重要作用进行了广泛而深入的研究^[11]。大量实验表明^[10,12-14],IL-1 增加体外培养的大鼠或人卵巢颗粒细胞 1 型纤溶酶原激活物抑制剂(PAI-1)的产生,降低卵巢中的 PA 水平。Hurwitz 等报

道^[15],在体外培养的大鼠卵巢膜——间质细胞中加入 IL-1 β ,MMP-9 的表达量显著增加。因此,IL-1 通过调节这两种蛋白酶系统的表达对排卵过程中卵泡壁的破裂和卵丘细胞的扩展进行精确调节,保证排卵的正常进行。

2.3 与黄体 除与排卵有关外,纤溶酶原激活物系统及基质金属蛋白酶系统还参与黄体的形成和退化。Hurwitz 等在体外培养的大鼠卵巢膜——间质细胞中加入 IL-1 β ,显著刺激 MMP-9 的增加。MMP-9 在卵巢中降解基底膜和间质细胞中的 IV 型和 V 型胶原等成分,参与细胞外基质成分的降解和组织重建,利于淋巴细胞和成纤维细胞迁入破裂的卵泡位点及毛细血管芽的发生,形成早期黄体^[15],同时,他们还发现 IL-1 β 的加入导致 PA 活性的适量降低及 PAI-1 表达的增加^[16]。以前的报道表明,IL-1 在刚刚发生排卵的卵巢中表达量达最高,可见与在排卵中类似,IL-1 通过 PA/PAI 系统,对早期黄体形成进行精密的调节。

此外,IL-1 β 可显著增加卵巢中孕酮降解酶 20 α -羟类固醇脱氢酶(20 α -HSD)的活性。动物排卵后,如果不发生妊娠,促性腺激素会维持 IL-1 β 的高水平表达,黄体中 20 α -HSD 的活性因之维持高水平,使 20 α -双氢孕酮占优势,最终导致黄体退化。除促进孕酮的降解外,IL-1 还可抑制孕酮的产生,这种抑制作用主要由白细胞介导^[17]。

3 IL-1 家族与睾丸

研究表明,IL-1 是睾丸功能的重要调节者。Gomez 等^[3]在大鼠、小鼠睾丸的双线期精母细胞及早期精子中检测到 IL-1Rt I 或 IL-1Rt II 的表达,Huleihel 等^[18]最近也报道,人精子细胞的头、颈、尾段均表达 IL-1 α 及 IL-1 β 。但在成熟的精子中未发现 IL-1 家族成员的存在,并且体外实验发现,精子的游动性及顶体反应都不受 IL-1 β 的影响^[19],这表明 IL-1 家族对于成熟精子似乎无生理学作用。IL-1 α mRNA 及蛋白质在大鼠睾丸除第 VII 段生精小管以外的所有段中均表达,第 VII 段是惟一不进行 DNA 复制的生精小管,这似乎表明 IL-1 α 参与精子发生的有丝分裂及减数分裂过程^[20]。

除生殖细胞外,睾丸体细胞也表达 IL-1 家族成员。实验性地去除成年大鼠的精子细胞,支持细胞中 IL-1 α mRNA 的表达则丧失,这表明 IL-1 α 的表达依赖于支持细胞和生殖细胞的相互作用,但其作用机制不详^[21]。IL-1 α 以时间和剂量依赖的方式刺激体外培养的猪间质细胞产生乳酸^[21]。已知生殖细胞以乳酸作为其能量代谢物,因此间质细胞及生殖细胞产生的 IL-1 α 是间质细

胞和生殖细胞之间代谢相互作用的介导体。

但最近发现, IL-1Rt I 缺失突变雄性小鼠中, IL-1 信号转导不能进行, 但对间质细胞内的类固醇激素生成酶无影响, 并且这些小鼠血清中睾酮浓度及附睾精子数量正常^[22]。这似乎表明 IL-1 对睾丸的作用并非不可缺少, 其它基因产物能够替代它起作用。

4 IL-1 家族与着床前胚胎发育

IL-1 β 、IL-1ra 及 IL-1Rt I 在人卵母细胞及着床前各期胚胎中均有表达, 小鼠及人的子宫内膜、人及牛的子宫冲出液中都发现有 IL-1 β 存在。值得一提的是, 猪中 IL-1 β 的表达较特殊, 只有着床前后的胚体产生, 生殖道中检测不到, 似乎母源性 IL-1 β 对其着床前胚胎发育影响不大^[23]。

IL-1 介导着床前胚胎和子宫之间的相互作用。人胚胎当在内膜基质细胞条件培养液中或与内膜基质细胞一起培养时并不分泌 IL-1, 而在内膜上皮细胞条件培养液中或与内膜上皮细胞一起培养时, 56% 和 57% 的胚胎产生 IL-1, 表明子宫内膜(特别是内膜上皮细胞)在调节胚胎 IL-1 家族成员的表达中起着不可缺少的作用^[18]。并且这部分产生 IL-1 的胚胎其着床能力比不能产生 IL-1 的胚胎强, Spandorfer 等^[24] 也发现与子宫内膜共培养时, 胚胎的质量比单独培养要好, 胚胎发育率提高, 破碎卵裂球数量减少, 表明胚胎产生的 IL-1 作用于子宫内膜, 利于胚胎的进一步发育。

Paula-Lopes 等^[23] 的研究表明, 胚胎以外来源的 IL-1 β 对胚胎发育起着调节作用。向人工授精后培养 8~10 h 的牛胚胎中加入合成的 IL-1 β , 胚胎以高密度培养(大约 25~30 胚胎/滴)时, 加入的 IL-1 β 增加胚泡发育率; 以 10 胚胎/滴的密度培养时, 降低或不改变胚泡发育率。已报道小鼠胚胎表达 IL-1Rt I, 并且在胚泡期表达量最高。很可能牛胚胎也表达 IL-1Rt I, 加入的 IL-1 β 通过 IL-1Rt I 作用于胚胎。IL-1 β 以胚胎密度依赖的方式调节胚胎发育, 推测其调节作用依赖于一些胚胎来源的产物。如受精后第 5 d 才加入 IL-1 β , 则胚泡发育率不发生变化, 表明 IL-1 β 似乎对第 5 d 之前的胚胎起作用。

5 IL-1 与着床

着床是妊娠成功最关键的限制因素, 在此期间, 母胎界面发生复杂的分子相互作用, IL-1 被认为是在其中起重要作用的一种细胞因子。

在人中, IL-1Rt I mRNA 在整个月经周期的内膜腔上皮中表达, 黄体期达高峰。这些内膜上皮细胞具 IL-1

结合位点及 IL-1Rt I 免疫活性。在妊娠子宫内膜、蜕膜及妊娠前三个月的胎盘中也有 IL-1 β mRNA 的表达。在小鼠和人中, IL-1 α 和 IL-1 β 已在 mRNA 和蛋白质水平定位在内膜巨噬细胞和上皮细胞。IL-1ra 在人内膜中主要定位在内膜上皮, 并且 IL-1ra 在整个月经周期中都存在, 卵泡期比早期、中-晚黄体期表达量明显高。

整合素的表达与着床密切相关^[25]。向妊娠第 4 d 小鼠腹腔内反复注射合成的人 IL-1ra, 妊娠率由正常的 60% 降到 13%。在妊娠第 8 d, 可从处理组子宫中冲出形态正常的胚泡, 将这些胚泡移植到假孕受体中能够正常妊娠。进一步研究发现, IL-1ra 的注入抑制子宫内膜上皮细胞顶端 α_4 、 α_5 、 β_3 整合素的表达。因此, 子宫内膜上皮膜转变受抑制, 表现为非接受态, 胚胎无法粘着到内膜上, 这表明 IL-1 可能通过调控子宫内膜粘着分子的表达来影响着床。这为特异性的免疫抗着床研究提供了理论依。

PGs 在胚泡着床中起着不可缺少的作用。实验表明, IL-1 α 增强雌激素处理的大鼠子宫前列腺素的合成, 并且这种作用能够被环氧合酶-2 抑制剂所逆转^[26]。表明 IL-1 α 可能通过前列腺素来影响着床。向培养的人内膜基质细胞中加入 IL-1 β , 外源性花生四烯酸转化为 PGF_{2 α} 的能力显著增加, 加入 IL-1 β 30 min 后, COX-2 mRNA 开始增加, 4 h 后达最高。NS-398 可彻底抑制这一过程^[27]。向体外培养的人内膜上皮细胞中加入 IL-1 α 或 IL-1 β , 也可诱导 COX-2 基因的转录^[28]。这些表明 IL-1 β 可能通过诱导 COX-2 基因的表达来增强前列腺素的合成, 从而影响着床。

MMP 及其抑制物 TIMP 在着床中也很关键, 在体外介导滋养层穿透。研究发现, IL-1 β 以剂量依赖方式增强 92 ku IV 型胶原酶, 而降低 TIMP-1 及 TIMP-3 mRNA 的表达。因此, IL-1 在母体胎界面发挥作用也可能是通过调节 TIMP-1、TIMP-3 及 92 ku IV 型胶原酶这几种在滋养层侵入过程中起关键作用的成分来实现的^[27]。

但是也有人报道, IL-1Rt I 信号转导系统并非小鼠着床所必需, IL-1Rt I 缺陷小鼠生殖能力无明显改变。尽管这些小鼠窝仔数降低 20%, 但与着床率的降低似乎无关。并且, 向正常及 IL-1Rt I 缺陷小鼠中注入 IL-1ra, 对着床无影响。可见, 着床与大多数其它生殖过程一样, 都不止受一种基因调节。

6 IL-1 与胎盘形成

内膜前列腺素类, 特别是 E 系列, 在许多动物的蜕膜化中起重要作用。研究发现小鼠腔上皮细胞产生的 IL-1 能够刺激培养的内膜基质细胞产生 PG。IL-1 α 及

IL-1 β 在假孕 1~8 d 的小鼠子宫中表达,第 1~2 d 表达量最高,此后下降,但当第 4 d 给以蜕膜化刺激时,IL-1 α 及 IL-1 β 的 mRNA 水平显著上升。妊娠第 7 d 小鼠母胎界面的胚胎中可检测到 IL-1 α 的表达,后者通过刺激内膜基质细胞产生 COX-2 来增加 PG 的产生^[29]。向培养的大鼠内膜基质细胞中加入 IL-1 α ,可显著刺激碱性磷酸酶(ALP)活性的增加。这些结果表明 IL-1 α 通过多种途径增强基质细胞蜕膜化,在胎盘形成中起作用^[30]。

7 IL-1 与分娩及早产

正常妊娠过程中,随着分娩的临近,羊水及妊娠组织中 IL-1 水平增加,分娩时显著升高。分娩时,绒毛膜及蜕膜巨噬细胞合成并分泌 IL-1,被认为是分娩开始的信号。已经知道,IL-8 与 PGE₂ 一起,在起始子宫肌层收缩中起着关键作用,而 IL-1 是 PGE₂ 合成的强效介导体。此外,IL-1 可调控内膜细胞合成 IL-8,后者可诱导嗜中性粒细胞聚集于内膜组织。子宫颈和绒毛蜕膜组织中,嗜中性粒细胞的流入和激活启动了一系列导致内膜结缔组织松软的事件,并增加血管通透性。结果炎症细胞如巨噬细胞浸润到基质中,为 IL-1 的合成作准备。IL-8 还增加其它炎症细胞因子,如 IL-1 的释放,如此形成正反馈,刺激 PGE₂ 的产生及子宫收缩^[31]。Furuta 等^[32]最近也报道,IL-1 能够刺激羊膜细胞产生 PGE₂。向体外培养的人羊膜细胞培养液中加入 IL-1 α 或 IL-1 β ,PGE₂ 的产量增加。

IL-1 α 或 IL-1 β 可诱导小鼠、兔及猴发生早产。用 IL-1ra 阻断 IL-1 的活性可降低压力或 IL-1 α 诱导的早产。催乳素在维持妊娠中发挥重要的生理作用,它的分泌降低将导致早产。妊娠期间发生宫内感染时,微生物或其产物富集蜕膜巨噬细胞,诱导 IL-1 β 的产生。IL-1 β 介导的信号导致 NF- κ B 的激活及多种细胞因子、生长因子、粘着分子、细胞因子受体及急性期蛋白的产生,抑制蜕膜细胞分泌催乳素。注射 IL-1 β 可以模拟这种细菌感染作用^[33-34]。Rauk 等^[35]也报道,发生宫内感染时,蜕膜产生更多的 IL-1,IL-1 导致子宫肌层 COX-2 的表达增加,使子宫产生更多的 PG,引起流产。

参 考 文 献

[1] Krüssel, J. S., C. Simon, M. C. Rubio *et al.* Expression of interleukin-1 system mRNA in single blastomeres from human preimplantation embryos. *Hum. Reprod.*, 1998, 13:2 206 ~ 2 211.

[2] Kol, S., B. W. Donnesky, K. Ruutiainen-Altman *et al.* Ovarian interleukin-1 receptor antagonist in rats: gene expres-

sion, cellular localization, cyclic variation, and hormonal regulation of a potential determinant of interleukin-1 action. *Biol. Reprod.*, 1999, 61:274 ~ 282.

[3] Gomez, E., G. Morel, A. Cavalier *et al.* Type I and type II interleukin-1 receptor expression in rat, mouse, and human testes. *Biol. Reprod.*, 1997, 56:1 513 ~ 1 526.

[4] Dinarello, C. A. Interleukin-1. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 1997, 8: 253 ~ 265.

[5] Menddoza, C., N. Cremades, Ruiz-Requena *et al.* Relationship between fertilization results after intracytoplasmic sperm injection, and intrafollicular steroid, pituitary hormone and cytokine concentrations. *Hum. Reprod.*, 1999, 14: 628 ~ 635.

[6] Chamoun, D., M. D. Demoura, E. Levitas *et al.* Transcriptional and posttranscriptional regulation of intraovarian insulin-like growth factor-binding proteins by interleukin-1 β (IL-1 β): evidence for IL-1 β IL-1 β as an antiatretic principal. *Endocrinology*, 1999, 140:3 488 ~ 3 495.

[7] Ando, M., S. Kol, E. Klkia *et al.* Rat ovarian prostaglandin endoperoxide-1 and -2: periovulatory expression of granulosa cell-based interleukin-1-dependent enzymes. *Endocrinology*, 1998, 139: 2 501 ~ 2 508.

[8] Irahara, M., M. Ando, J. Sirois *et al.* Glucocorticoid receptor-mediated post-ceramide inhibition of the interleukin-1 β -dependent induction of ovarian prostaglandin endoperoxide synthase-2 in rats. *Biol. Reprod.*, 1999, 60:946 ~ 953.

[9] Ben-Shlomo, I., S. Kol, M. Ando *et al.* Ovarian expression, cellular localization, and hormonal regulation of rat secretory phospholipase A₂: increased expression by interleukin-1 and by gonadotropins. *Biol. Reprod.*, 1997, 57:217 ~ 225.

[10] Tsafri, A. Ovulation as a tissue remodelling process. Proteolysis and cumulus expansion. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 1995, 377:121 ~ 140.

[11] Liu, Y. X. Regulation of the plasminogen activator system in the ovary. *Biol. Signals. Recept.*, 1999, 8(3):160 ~ 77.

[12] Karakji, E. G., B. K. Tsang. Regulation of rat granulosa cell plasminogen activator system: influence of interleukin-1 beta and ovarian follicular development. *Biol. Reprod.*, 1995, 53 (6):1 302 ~ 1 310.

[13] Hurwitz, A., Y. Lavy, Z. Finci-Yeheskel *et al.* Interleukin-1-mediated stimulation of prostaglandin E production is without effect on plasminogen activator activity in human granulosa lutein cell cultures. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1995, 80 (10):3 018 ~ 3 024.

[14] Hurwitz, A., Z. Finci-Yeheskel, M. Dushnik *et al.* Interleukin-1-mediated regulation of plasminogen activation in pregnant mare serum gonadotropin-primed rat granulosa cells is indepen-

- dent of prostaglandin production. *J. Soc. Gynecol. Investig.*, 1995, **2**(5):691 ~ 699.
- [15] Hurwitz, A., M. Dushnik, H. Solomon *et al.* Cytokine-mediated regulation of rat ovarian function: interleukin-1 stimulates the accumulation of a 92-kilodalton gelatinase. *Endocrinology*, 1993, **132**:2 709 ~ 2 714.
- [16] Hurwitz A., Z. Finci-Yeheskel, A. Milwidsky *et al.* *In vitro* modulation of plasminogen activator activity, prostaglandin E and nitric oxide production by interleukin-1 in pregnant mare serum gonadotrophin-primed theca-interstitial cells. *Hum. Reprod.*, 1997, **12**(4):774 ~ 779.
- [17] Kohen, P., A. Castro, P. Caballero-Campo *et al.* Interleukin-1 beta(IL-1 beta) is a modulator of human luteal cell steroidogenesis: localization of the IL type I system in the corpus luteum. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1999, **84**: 4 239 ~ 4 245.
- [18] Huleihel, M., E. Lunenfeld, S. Horowitz *et al.* Production of interleukin-1-like molecules by human sperm cells. *Fertil. Steril.*, 2000, **73**(6):1 132 ~ 1 137.
- [19] de los Santod, M. J., A. Mercader, A. Francés *et al.* Role of endometrial factors in regulating secretion of components of the immunoreactive human embryonic interleukin-1 system during embryonic development. *Biol. Reprod.*, 1996, **54**:563 ~ 574.
- [20] Jonsson, C. K., R. H. Zetterstrom, M. Hlost *et al.* Constitutive expression of interleukin-1 alpha messenger ribonucleic acid in rat Sertoli cells is dependent upon interaction with germ cells. *Endocrinology*, 1999, **140**:3 755 ~ 3 761.
- [21] Nehar, D., C. Mauduit, F. Boussouar *et al.* Interleukin -1 α stimulates lactate dehydrogenase expression and lactate production in cultured porcine Sertoli cells. *Biol. Reprod.*, 1998, **59**:1 425 ~ 1 432.
- [22] Cohen, P. E., J. W. Pollard. Normal sexual function in male mice lacking a functional type I interleukin-1(IL-1) receptor. *Endocrinology*, 1998, **139**:815 ~ 818.
- [23] Paula-Lopes, F. F., A. A. de Moraes, J. L. Edwards *et al.* Regulation of preimplantation development of bovine embryos by interleukin-1 beta. *Biol. Reprod.*, 1998, **59**:1 406 ~ 1 412.
- [24] Spandorfer, S. D., A. Neuer, H. C. Liu *et al.* Interleukin-1 levels in the supernatant of conditioned media of embryos grown in autologous endometrial coculture; correlation with outcome after *in vitro* fertilization. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 2000, **43**(1):6 ~ 11.
- [25] Illera, M., S. K. Das, S. K. Dey *et al.* The Vb3 vitronectin receptor in the mouse uterus: a potential role during implantation. In: 44th Annual Meeting of the Society for Gynecologic Investigation, San Diego, California, USA, 1997. 133A.
- [26] Franchi, A., A. Motta, M. Farima *et al.* Effect of IL-1 alpha on prostaglandin synthesis of oestrogenized rat uterus is mediated by nitric oxide. *Prostaglandins. Leukot. Essent. Fatty. Acids.*, 1998, **58**: 413 ~ 416.
- [27] Huang, H. Y., Y. Wen, J. C. Irwin *et al.* Cytokine-mediated regulation of 92-kilodalton type IV collagenase, tissue inhibitor metalloproteinase-1 (TIMP-1), and TIMP-3 messenger ribonucleic acid expression in human endometrial stromal cells. *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, 1998, **83**:538 ~ 541.
- [28] Kniss, D. A., P. D. Zimmerman, C. L. Garver *et al.* Interleukin-1 receptor antagonist blocks interleukin-1 induced expression of cyclooxygenase-2 in endometrium. *Am. J. Obstet. Gynecol.*, 1997, **177**: 559 ~ 567.
- [29] Bany, B. M., T. G. Kennedy. Role of interleukin-1 in the regulation of cyclooxygenase gene expression in rat endometrial stromal cells. *J. Reprod. Fertil.*, 1999, **115**:125 ~ 131.
- [30] Bany, B. M., X. Zhang, T. G. Kennedy. Effects of epidermal growth factor and interleukin-1 alpha on plasminogen activator secretion and decidualization in rat endometrial stromal cells. *Biol. Reprod.*, 1998, **59**:131 ~ 135.
- [31] Khatun, S., N. Kanayama, H. Md Belayet *et al.* Interleukin-8 potentiates the effect of interleukin-1-induced uterine contractions. *Hum. Reprod.*, 1999, **14**:560 ~ 565.
- [32] Furuta, I., H. Yamada, T. Sagawa *et al.* Effects of inflammatory cytokines on prostaglandin E(2) production from human amnion cells cultured in serum-free condition. *Gynecol. Obstet. Invest.*, 2000, **49**(2):93 ~ 97.
- [33] Reznikov, L. L., G. Fantuzzi, C. H. Selzman *et al.* Utilization of endoscopic inoculation in a mouse model of intrauterine infection-induced preterm birth: role of interleukin 1 β . *Biol. Reprod.*, 1999, **60**:1 231 ~ 1 238.
- [34] Bethea, C. L., M. G. Geavett, D. W. Sadowsky *et al.* Amniotic fluid prolactin is decreased by experimental intrauterine infection or interleukin-1 β infusion but not via prostaglandins in pregnant rhesus macaques. *Biol. Reprod.*, 1998, **58**:1 385 ~ 1 393.
- [35] Rauk, P. N., J. P. Chiao. Interleukin-1 stimulates human uterine prostaglandin production through induction of cyclooxygenase-2 expression. *Am. J. Reprod. Immunol.*, 2000, **43**(3):152 ~ 159.