

趋化因子与哺乳动物生殖^{*}

霍立军 杨增明^{**}

(东北农业大学生命科学学院 哈尔滨 150030)

摘要:趋化因子(chemokine)通过其G蛋白偶联的受体介导白细胞在各种组织内迁移。最近发现,白细胞介素-8(IL-8)、单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、调节激活的正常T细胞表达和分泌的蛋白(RANTES)、调节生长的原癌基因 α (GRO- α)、粒细胞趋化蛋白-2(GCP-2)等趋化因子在卵泡发育、闭锁、排卵、类固醇激素生成、黄体功能、月经周期、着床、子宫颈成熟、早产和子宫内膜异位症等生殖过程中具有重要的调节作用。

关键词:趋化因子;哺乳动物;生殖

中图分类号:Q492 **文献标识码:**A **文章编号:**0250-3263(2003)02-96-05

The Role of Chemokines in Mammalian Reproduction

HUO Li-Jun YANG Zeng-Ming

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

Abstract: Chemokines mediate leukocyte migration in various tissues through their G protein-coupled receptors. Recent findings show that chemokines, including interleukin-8 (IL-8), monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), regulated on activation normal T cell-expressed and secreted protein (RANTES), growth-regulated oncogene- α (GRO- α), and granulocyte chemoattractant peptide-2 (GCP-2), are closely involved in reproductive processes like follicular development and atresia, ovulation, steroidogenesis, corpus luteum function, menstruation, implantation, cervical ripening, preterm labor and endometriosis.

Key words: Chemokine; Mammal; Reproduction

在整个发情周期及早期妊娠期间,子宫和卵巢内白细胞的数目和类型都有很大变化。生殖过程中白细胞的迁移一般发生在排卵前卵泡、黄体、子宫内膜(蜕膜)中,这说明有一些激素直接或间接地参与控制白细胞迁移。趋化因子负责白细胞向特异靶组织迁移的调节,随后白细胞分泌特异的旁分泌细胞因子,进而控制如排卵、黄体功能、子宫内膜增殖、蜕膜化及分娩等生殖过程^[1]。趋化因子不但参与控制白细胞功能和迁移,还参与炎症反应、血管生成、造血作用、器官发生、抗肿瘤作用以及人免疫缺陷型病毒传播和动脉硬化症

等^[1]。下面扼要论述趋化因子在哺乳动物生殖过程中的作用及其机理。

* 国家杰出青年科学基金项目资助(No.39825120);

** 通讯作者, E-mail: zmyang@mail.neau.edu.cn;

第一作者介绍 霍立军,男,25岁,硕士研究生;研究方向:生殖生物学。

收稿日期:2002-06-05,修回日期:2002-11-03

1 趋化因子家族

趋化因子是一类对白细胞具有趋化活性的、结构和功能相关的蛋白质所组成的细胞因子超家族,含 70~90 个氨基酸,分子量为 8~12 ku,其受体为 G 蛋白偶联型。每个趋化因子受体可与一种或多种趋化因子结合,每个趋化因子也可以与多种受体结合(但 SDF-1 只和 CXCR4 结合)。至今已发现 50 多种趋化因子,均来源于同一个祖先基因,蛋白质末端含有 4 个半胱氨酸残基,并组成二硫键,主要分为 4 个家族。(1) α 趋化因子(C-X-C)家族,其肽链末端第 1、2 位半胱氨酸残基中间有一个其它氨基酸,包括白细胞介素-8(IL-8)、调节生长的原癌基因(GRO)、血小板球蛋白- β 等;(2) β 趋化因子(C-C)家族,肽链末端第 1、2 位半胱氨酸直接相连,包括单核细胞趋化蛋白-1(MCP-1)、调节激活的正常 T 细胞表达和分泌的蛋白(RANTES)、巨噬细胞炎症蛋白-1 α (MIP-1 α)、MIP-1 β 和嗜中性粒细胞活化趋化因子(eotaxin)等;(3)CX3C 家族,肽链末端第 1、2 位半胱氨酸中间有 3 个其它氨基酸,如神经趋化因子(neurotactin);(4)C 家族,其第 1、2 位半胱氨酸缺失,如淋巴细胞趋化因子(lymphotactin)是淋巴细胞有效的趋化诱导剂^[1,2]。

一般来说, α 趋化因子吸引嗜中性粒细胞和淋巴细胞,而 β 趋化因子吸引单核细胞和某些 T 细胞亚群,C 家族趋化因子主要作用于淋巴细胞。 α 趋化因子中第一个半胱氨酸前的谷氨酸、酪氨酸和精氨酸是其活性的必需基团^[1]。

2 趋化因子与排卵

趋化因子可以聚集并激活环境中的白细胞,也可以激活所聚集白细胞中整合素的表达,进而导致粘着反应。白细胞激活后释放蛋白水解酶,如胶原酶和弹性蛋白酶,这些酶能消化细胞外基质蛋白,导致卵泡壁的结构变化,最终导致卵泡破裂和排卵^[1]。

IL-8 是调节排卵前白细胞趋化作用的因子之一,在排卵中可能起重要作用。在正常卵泡形成期,人卵巢卵泡膜血管中有内源性 IL-8 表达和嗜中性粒细胞的积累。卵泡膜细胞和粒细胞中的 IL-8 可能在卵泡发育中作为嗜中性粒细胞趋化的介导者。人绒毛膜促性腺激素(hCG)诱发排卵时,卵泡液中 IL-8 浓度显著升高,每个卵泡的 IL-8 浓度与卵泡大小相关^[3]。人卵巢基质细胞及颗粒细胞-黄体细胞都表达 IL-8 mRNA 及蛋白质,hCG 和黄体生成素(LH)可提高后两种细胞中 IL-8 水平。IL-1 α 和肿瘤坏死因子- α (TNF α)也能以浓度依赖的方式增加 IL-8 的表达^[4,5]。

抗 IL-8 抗血清可减少兔 hCG 诱导的排卵率,也能抑制嗜中性粒细胞的积累和活性。如果 IL-8 减少,则排卵率也减少。这说明 IL-8 通过聚集并激活嗜中性粒细胞而释放弹性蛋白酶,在兔和人排卵中起重要作用^[3]。其它因子也可能参与嗜中性粒细胞渗入,包括血小板激活因子(PAF)、一氧化氮(NO)和 IL-8 之外的 CXC 趋化因子。总之,IL-8 在排卵前卵泡液中水平升高,颗粒细胞-黄体细胞和卵巢基质细胞都表达 IL-8 mRNA 及蛋白质,并受类固醇激素调节。

GRO- α 也是一种嗜中性粒细胞的趋化剂,其作用比 IL-8 强 10 倍。hCG 注射后,排卵前卵泡中 GRO- α 浓度升高约 4 倍。IL-1 α 和 TNF α 都能刺激卵巢基质和颗粒细胞-黄体细胞中 GRO- α mRNA 和蛋白质的进一步表达^[6]。MCP-1 是一种单核细胞/巨噬细胞的趋化剂/激活因子,有助于巨噬细胞迁移到排卵前卵泡或其周围,并受激素调节。hCG 注射后,人卵泡中 MCP-1 浓度升高,IL-1 和 TNF- α 都能以时间和浓度依赖的方式增加卵巢基质和颗粒细胞-黄体细胞中 MCP-1 mRNA 及其蛋白的表达。总之,类固醇激素和生长因子对这些细胞 IL-8、GRO- α 和 MCP-1 的调节暗示,趋化因子在排卵前的生理过程中起到重要作用,如参与卵泡及时破裂^[7]。

3 趋化因子与黄体功能

大量白细胞迁移到黄体形成部位,可能参与黄体形成时的新血管生成。黄体形成时,孕酮能抑制人卵巢基质细胞及颗粒细胞-黄体细胞中基础水平和 IL-1 刺激的 IL-8 表达,抑制嗜中性粒细胞的聚集^[4,5]。黄体退化是由卵泡液中的血管生成因子介导的。已在大鼠和猪黄体细胞中鉴定到 MCP-1 和/或 MCP-2,这些细胞因子与黄体功能和退化是紧密相关的。在大鼠黄体中,促乳素(PRL)的溶黄体功能与 MCP-1 的表达有正相关性,也与单核细胞/巨噬细胞的侵入相关^[8]。大鼠发情前期 MCP-1 主要集中在黄体中心,发情期分布在整个黄体中,单核细胞/巨噬细胞的分布也与此类似。黄体退化中 MCP-1 可有效地将单核细胞/巨噬细胞诱导迁移到黄体中^[8]。许多动物包括豚鼠、猪、兔、牛、羊、人和大鼠的黄体退化时都有巨噬细胞的大量聚集。大鼠退化的黄体中 MCP-1 和单核细胞/巨噬细胞数目高于新形成的黄体 and 妊娠第 3 天和 9 天正常黄体中的数目。妊娠第 17 天和 21 天(分娩前),也是单核细胞/巨噬细胞聚集前,黄体中的 MCP-1 表达增加^[9]。人和大鼠黄体退化时 MCP-1 表达增加,主要在黄体周围的血管壁上,并与巨噬细胞的增加一致^[10,11]。MCP-1 与单核细胞

/巨噬细胞在黄体退化中的一致性说明 MCP-1 可能在黄体退化中起重要作用。

前列腺素 F_{2α}(PGF_{2α})可诱导黄体中 MCP-1 的局部释放,而 MCP-1 又可诱导单核细胞产生氧自由基、花生四烯酸及其代谢物,还能合成细胞因子、释放溶酶体酶、表达组织相容性抗原分子及对免疫细胞贴附和迁移所必需的粘附分子^[8,9]。IL-1、TNF α 、干扰素- γ (IFN- γ)等可诱导黄体细胞中 MCP-1 表达。这些物质也都参与黄体退化。MCP-1 的表达和作用与黄体退化的生理过程是一致的,因此 PGF_{2α}的溶黄体作用可能与 MCP-1 有关^[9]。

4 在子宫内膜功能中的作用

IL-8 周期依赖性表达于人子宫内膜,其水平与胶原酶释放相关,这是调节子宫颈细胞外基质再生的一个关键步骤。IL-1 和 TNF α 都可增加子宫内膜基质和上皮细胞的 IL-8 表达。IL-8 mRNA 和蛋白质的水平依赖于子宫内膜的阶段而有不同表达,分泌期和早-中增殖期 IL-8 水平出现峰值^[1]。分泌期 IL-8 表达的正调可以在月经前聚集嗜中性粒细胞,这些细胞可能参与子宫内膜组织退化。早-中增殖期 IL-8 的升高暗示 IL-8 参与子宫内膜生长时的新血管生成。MCP-1 的表达模式与 IL-8 相似,在月经期,子宫内膜中 MCP-1 mRNA 水平较高。不同的是,月经前或晚分泌期的 MCP-1 表达显著增加。

孕酮最初能增加 IL-8 mRNA 表达,后来却能抑制子宫内膜细胞培养物中的 IL-8 蛋白的合成。黄体期 IL-8 水平低,因此高浓度孕酮可能抑制嗜中性粒细胞向子宫内膜的迁移。黄体期结束后,去除孕酮则会消除此抑制作用,导致 IL-8 表达增加和嗜中性粒细胞流向子宫内膜。另外,IL-8 还能够促进子宫内膜基质细胞、上皮细胞和平滑肌细胞生长,用抗 IL-8 抗体可抑制这种作用。因此,在子宫内膜中,IL-8 可能作为一种自分泌生长因子,在早期增殖阶段起作用^[1]。

PGE₂ 是有效的血管扩张刺激物,可通过调节血管扩张参与月经周期起始。PGE₂ 与 IL-8 协同作用,使嗜中性粒细胞从腹膜中渗入到子宫,孕酮可抑制 PGE₂ 释放。环氧合酶-2(COX-2)也定位在子宫内膜血管周围的细胞上,并呈现与 IL-8 和 MCP-1 相似的周期性月经模式。这更说明 IL-8 和 PGE₂ 起协同作用刺激嗜中性粒细胞的聚集。但 PGE₂ 是否能够增强 MCP-1 聚集单核细胞的活性仍无定论。

5 胚胎着床

人子宫内膜中分泌期(着床时)白细胞数目最多,

妊娠起始后白细胞数目进一步增加,主要是大颗粒状淋巴细胞,但 T 细胞和巨噬细胞的增加很小。由于类固醇激素可以直接或间接调节 IL-8 表达,所以 IL-8 在整个月经周期子宫内膜呈现周期表达模式,主要定位在腺细胞中。在蜕膜中,IL-8 和 MCP-1 水平比月经前减少。孕酮可抑制 IL-8 和环氧合酶-2 表达,进而抑制白细胞渗入黄体。这可以说明孕酮能够抑制着床时的局部炎症反应。注射米非司酮可增加发育前半期蜕膜中巨噬细胞的数目,因为白细胞并不表达孕酮受体,所以这可能是趋化因子表达增加所导致的。因此类固醇激素调控的子宫内膜负责产生调节不同白细胞类型迁移的趋化因子。这些白细胞主要是巨噬细胞和嗜中性粒细胞,它们是蛋白酶和胶原酶的重要来源,而这些酶又在着床中起作用。

牛妊娠第 5 天,孕体双核滋养层分泌的妊娠特异性蛋白 B(PSPB)以浓度依赖的方式诱导粒细胞趋化蛋白-2(GCP-2)释放,在此期间,IFN-tau (IFN- τ)也可诱导 GCP-2 表达。这种趋化细胞因子可能介导与早期着床相关的粘附、炎症反应和血管生成^[12]。在牛妊娠 18~26 天,IFN- α 和 PSPB 都能诱导 GCP-2,因此 GCP-2 也可能在母体妊娠识别中起作用^[13]。

小鼠正常妊娠期间子宫巨噬细胞的积累可能是 CSF-1 的趋化性引起的,其它 β 型趋化因子如 MCP-1、RANTES、MCP-1 α 和 β 的表达也可能在子宫中积累巨噬细胞。RANTES 和 MCP-1 在早期妊娠时表达比 CSF-1 高。妊娠第 1 天,子宫中 RANTES 和 MCP-1 高水平表达,着床前和妊娠后期子宫内 RANTES 也表达,围着床期检测不到 MCP-1,第 8 天和 9 天 MCP-1 水平又升高,第 11 天急剧下降。因此,MCP-1 和 RANTES 可能聚集巨噬细胞,并激活巨噬细胞分泌 IL-8,进而导致粒细胞聚集,从而在小鼠胚胎着床中起作用^[14]。

6 子宫颈成熟和早产

在分娩前的羊膜、绒毛膜、蜕膜、绒毛胎盘和脐带中都已经检测到 IL-8 mRNA。羊膜细胞中 IL-8 mRNA 水平最高,其次是绒毛膜,绒毛膜胎盘最低。IL-8 定位在胎盘的细胞滋养层细胞和霍夫包尔氏细胞(Hofbauer)、蜕膜基质细胞和淋巴细胞,以及胎膜的羊膜和绒毛膜细胞上^[15]。分娩开始后,IL-8 mRNA 水平增加了许多倍。IL-8 已在人子宫颈中得到鉴定,IL-8 I 型和 II 型受体表达于胎膜、胎盘、脐带和子宫系膜中,并在分娩开始时增加,这些说明 IL-8 参与了子宫颈成熟和分娩。

正常分娩时子宫颈中 IL-8 和蛋白酶浓度及嗜中性粒细胞数目都增加。IL-8、基质金属蛋白酶-8、9 和嗜中

性粒细胞数目在子宫颈扩张时显著增加,这说明在分娩中,IL-8 能将嗜中性粒细胞聚集到子宫颈基质,并在随后的蛋白酶释放中起重要作用。兔和豚鼠局部 IL-8 给药可诱导子宫颈成熟、扩张性显著增加、胶原含量显著下降、子宫颈中粘多糖和水分含量增加、嗜中性粒细胞增加并渗入到子宫颈基质,因此 IL-8 在子宫颈扩张中可能起决定性作用^[16]。

在实验模型中,IL-8 可显著增加子宫颈可伸长度。这些子宫颈中呈现胶原纤维溶解、基质水肿、多型核白细胞渗入等特征。IL-8 通过在结缔组织中积聚嗜中性粒细胞,减少子宫颈的胶原浓度、增加水分含量,导致子宫颈成熟。IL-1 β 可增加 IL-8 水平,也诱导水分含量升高、胶原酶和弹性蛋白酶活性增加、胶原内含物减少,IL-8 与基质金属蛋白酶-8 和-9 的关系密切。这些胶原酶的释放可调节子宫颈细胞外基质重组的复杂的酶解过程,这对子宫颈成熟过程是关键的^[1]。

培养的人蜕膜细胞用不同浓度的炎症反应细胞因子(IL-1 β 、TNF α 和 IL-4)处理,都能诱导人蜕膜细胞产生 MCP-1 α ,这可能是感染诱导早产的病因。与此类似,绒毛膜细胞也可能与 B 群链球菌和纯化的细菌产物(如脂多糖和唾液酸)反应而产生 MCP-1 α 和 IL-8,从而可能导致早产^[17]。

IL-8 可诱导兔子宫系膜组织中嗜中性粒细胞的积累。在子宫颈、绒毛膜和蜕膜组织中,嗜中性粒细胞的内流和激活可导致子宫内膜结缔组织松弛及血管通透性增加,结果巨噬细胞可从血管渗入到基质,从而有利于 IL-1 合成。IL-1 可促进 PGE₂ 合成和子宫收缩,在子宫内膜细胞中 IL-1 可调节 IL-8 合成,从而进一步调节炎症反应。总之,在分娩开始时,IL-8 和 IL-1 浓度升高,二者通过嗜中性粒细胞转移促进 PGE₂ 合成,从而增加 PGE₂ 介导的子宫收缩。PGE₂ 和 IL-8 联合是嗜中性粒细胞渗入和脱粒的有效激活物。IL-8 和 IL-1 的相互作用对有力的子宫收缩是必需的^[18]。PGE₂ 和 NO 都可刺激子宫颈产生 IL-8,但孕酮和地塞米松则抑制。NO 能刺激子宫颈中 PGE₂ 释放^[19]。

人分娩时 RANTES 浓度升高,早产子宫内 RANTES 浓度比正常分娩时高,说明 RANTES 可能参与人分娩过程,与分娩时的炎症反应有关^[20]。

7 在子宫内膜异位症中的作用

子宫内膜异位症是在子宫腔外,特别是骨盆内有子宫内膜组织,并不断增生。患有此病的妇女腹腔液中 IL-8、MCP-1、GRO- α 、RANTES 水平均比正常妇女高,且随病情加重而升高,其水平受 IL-1 和 TNF α 正调。子

宫内膜异位症病人腹腔液中巨噬细胞数目也比正常时高,其分泌的 IL-1 和 TNF α 也比正常时高^[21-23]。IL-8 能以剂量依赖方式显著增加子宫内膜和子宫基质中的细胞数目和 DNA 合成,在基质细胞中也能检测到 IL-8 A 型受体 mRNA。MCP-1 在增殖期比分泌期高。因此,IL-8、MCP-1、GRO- α 、RANTES 可能将巨噬细胞聚集到腹腔液中,并有助于子宫内膜异位症的病理发生。趋化因子受体的抗体可以阻止子宫内膜细胞贴附到腹膜上,这是当今治疗子宫内膜异位症的一个很有希望的方法^[1]。

现将上述趋化因子在生殖过程中的各种作用汇总在表 1 中。

表 1 趋化因子与生殖功能和调节

	α 趋化因子		β 趋化因子	
	IL-8	GRO- α	GCP-2	RANTES MCP-1/2
卵泡排卵	+	+		+
黄体退化				+
子宫内膜功能	+			+
胚胎着床	+		+	+
子宫颈成熟和分娩	+			+
子宫内膜异位症	+	+		+

总之,趋化因子参与和介导了很多生殖和内分泌过程。随着对免疫和内分泌之间的双向趋化因子网络研究的进一步深入,这些物质对生殖健康和疾病的作用会得到进一步阐明,并可能对治疗某些生殖疾病提供理论依据。

参 考 文 献

- [1] Garcia-Velasco J A, Arici A. Chemokines and human reproduction. *Fertil Steril*, 1999, 71 (6): 983 ~ 993.
- [2] Arima K, Nasu K, Narahara H, et al. Effect of lipopolysaccharide and cytokines on production of RANTES by cultured human endometrial stromal cells. *Mol Hum Reprod*, 2000, 6 (3): 246 ~ 251.
- [3] Arici A, Oral E, Bukulmez O, et al. Interleukin-8 expression and modulation in human preovulatory follicles and ovarian cells. *Endocrinology*, 1996, 137(9): 3 762 ~ 3 769.
- [4] Ujioka T, Matsukawa A, Tanaka N, et al. Analysis of the cytokine interaction among interleukin-1 beta, interleukin-8, and interleukin-1 receptor antagonist in the rabbit ovulatory process. *Fertil Steril*, 1998, 70 (4): 759 ~ 765.
- [5] Ujioka T, Matsukawa A, Tanaka N, et al. Interleukin-8 as an essential factor in the human chorionic gonadotrophin-induced rabbit ovulatory process; Interleukin-8 induces neutrophil accumulation and activation in ovulation. *Biol Reprod*, 1998, 58

- (2): 526 ~ 530.
- [6] Karstrom-Encrantz L, Rensson E, Bostrom E K, *et al.* Selective presence of the chemokine growth-regulated oncogene alpha (GRO alpha) in the human follicle and secretion from cultured granulosa-lutein cells at ovulation. *Mol Hum Reprod*, 1998, **4** (11): 1 077 ~ 1 083.
- [7] Machelon V, Nome F, Emilie D. Regulated on activation normal T expressed and secreted chemokine is induced by tumor necrosis factor-alpha in granulosa cells from human preovulatory follicle. *J Clin Endocrinol Metab*, 2000, **85** (1): 417 ~ 424.
- [8] Bowen J M, Keyes P L, Warren J S, *et al.* Prolactin-induced regression of the rat corpus luteum: expression of monocyte chemoattractant protein-1 and invasion of macrophages. *Biol Reprod*, 1996, **54**(5): 1 120 ~ 1 127.
- [9] Townson D H, Warren J S, Flory C M. Expression of monocyte chemoattractant protein-1 in the corpus luteum of the rat. *Biol Reprod*, 1996, **54** (2): 513 ~ 520.
- [10] Bowen J M, Towns R, Warren J S, *et al.* Luteal regression in the normally cycling rat: apoptosis, monocyte chemoattractant protein-1, and inflammatory cell involvement. *Biol Reprod*, 1999, **60** (3): 740 ~ 746.
- [11] Senturk L M, Seli E, Gutierrez L S, *et al.* Monocyte chemotactic protein-1 expression in human corpus luteum. *Mol Hum Reprod*, 1999, **5** (8): 697 ~ 702.
- [12] Austin K J, King C P, Vierk J E, *et al.* Pregnancy-specific protein B induces release of an alpha chemokine in bovine endometrium. *Endocrinology*, 1999, **140** (1): 542 ~ 545.
- [13] Teixeira M G, Austin K J, Perry D J, *et al.* Bovine granulocyte chemotactic protein-2 is secreted by the endometrium in response to interferon-tau (IFN-tau). *Endocrine*, 1997, **6** (1): 31 ~ 37.
- [14] Wood G W, Hausmann E, Choudhuri R. Relative role of CSF-1, MCP-1/JE, and RANTES in macrophage recruitment during successful pregnancy. *Mol Reprod Dev*, 1997, **46** (1): 62 ~ 70.
- [15] Laham N, Brennecke S P, Rice G E. Interleukin-8 release from human gestational tissue explants: effects of gestation, labor, and chorioamnionitis. *Biol Reprod*, 1999, **61** (3): 823 ~ 827.
- [16] Winkler M, Fischer D C, Ruck P, *et al.* Parturition at term: parallel increases in interleukin-8 and proteinase concentrations and neutrophil count in the lower uterine segment. *Hum Reprod Dev*, 1999, **14** (4): 1 096 ~ 1 100.
- [17] Garcia-Velasco J A, Seli E, Arici A. Regulation of monocyte chemotactic protein-1 expression in human endometrial stromal cells by integrin-dependent cell adhesion. *Biol Reprod*, 1999, **61** (2): 548 ~ 552.
- [18] Khatun S, Kanayama N, Belayet H M, *et al.* Interleukin-8 potentiates the effect of interleukin-1-induced uterine contractions. *Hum Reprod*, 1999, **14** (2): 560 ~ 565.
- [19] Denison F C, Calder A A, Kelly R W. The action of prostaglandin E2 on the human cervix: stimulation of interleukin 8 and inhibition of secretory leukocyte protease inhibitor. *Am J Obstet Gynecol*, 1999, **180** (3): 614 ~ 620.
- [20] Athayde N, Romero R, Maymon E, *et al.* A role for the novel cytokine RANTES in pregnancy and parturition RANTES. *Am J Obstet Gynecol*, 1999, **181** (4): 989 ~ 994.
- [21] Arici A, Oral E, Attar E, *et al.* Monocyte chemotactic protein-1 concentration in peritoneal fluid of women with endometriosis and its modulation of expression in mesothelial cells. *Fertil Steril*, 1997, **67** (6): 1 065 ~ 1 072.
- [22] Altman G B, Gown A M, Luchtel D L, *et al.* RANTES production by cultured primate endometrial epithelial cells. *Am J Reprod Immunol*, 1999, **42** (3): 168 ~ 174.
- [23] Iwabe T, Harada T, Tsudo T, *et al.* Pathogenetic significance of increased interleukin-8 in the perigoneal fluid of patients with endometriosis. *Fertil Steril*, 1998, **69** (5): 924 ~ 930.