

# IL-1 $\beta$ 对不同妊娠时期大鼠子宫与胎盘 TGF- $\beta$ 1 表达的影响

虞海燕<sup>①②</sup> 夏红飞<sup>①</sup> 孙敬<sup>①</sup> 杨颖<sup>①</sup> 张飞雄<sup>②</sup> 彭景樾<sup>①\*</sup>

(<sup>①</sup>中国科学院动物研究所计划生育生殖生物学国家重点实验室 北京 100080

<sup>②</sup>首都师范大学生命科学学院 北京 100037)

**摘要:** 为探讨妊娠过程中白介素-1 $\beta$  (IL-1 $\beta$ ) 对转化生长因子- $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1) 表达的影响, 以妊娠 Sprague-Dawley 大鼠为模型, 采用宫角注射、逆转录-聚合酶链反应 (RT-PCR) 和蛋白质印迹方法。检测了妊娠不同时期大鼠子宫和胎盘中 IL-1 $\beta$  对 TGF- $\beta$ 1 mRNA 水平及蛋白水平表达变化的影响。结果显示, 植入期和妊娠晚期 IL-1 $\beta$  能降低子宫 TGF- $\beta$ 1 的表达水平, 植入后期和妊娠中期能提高 TGF- $\beta$ 1 的表达水平, 对植入前期 TGF- $\beta$ 1 的表达无显著性影响, IL-1 $\beta$  能抑制妊娠早期胎盘 TGF- $\beta$ 1 的表达, 妊娠晚期能促进其表达。结果提示, 在妊娠过程中, IL-1 $\beta$  能够调节 TGF- $\beta$ 1 的表达, 并且这种作用具有阶段特异性和组织特异性。

**关键词:** 妊娠大鼠; 子宫; 胎盘; IL-1 $\beta$ ; TGF- $\beta$ 1

中图分类号: Q492 文献标识码: A 文章编号: 0250-3263(2006)03-21-06

## The Effect of IL-1 $\beta$ on TGF- $\beta$ 1 Expression in the Uterus and Placenta at Different Phases of Rat Pregnancy

YU Hai-Yan<sup>①②</sup> XIA Hong-Fei<sup>①</sup> SUN Jing<sup>①</sup> YANG Ying<sup>①</sup> ZHANG Fei-Xiong<sup>②</sup> PENG Jing-Pian<sup>①</sup>

(<sup>①</sup>State Key Laboratory of Reproductive Biology, Institute of Zoology, Chinese Academy of Sciences, Beijing 100080;

<sup>②</sup>Capital Normal University, Beijing 100037, China)

**Abstract:** The effect of IL-1 $\beta$  on expression of TGF- $\beta$ 1 mRNA and protein in uterus and placenta of Sprague-Dawley rats at different phases of pregnancy was examined by RT-PCR and Western Blotting respectively. The results showed that IL-1 $\beta$  obviously suppressed the expression of TGF- $\beta$ 1 during implantation period and late gestation period, while it promoted TGF- $\beta$ 1 expression in the uterus after implantation and in mid-gestation period. There was no evident effect of IL-1 $\beta$  on TGF- $\beta$ 1 expression in the uterus during peri-implantation period. In placenta, IL-1 $\beta$  suppressed and promoted the expression of TGF- $\beta$ 1 in early period of gestation and in late period of gestation, respectively. The results indicate that IL-1 $\beta$  can regulate the expression of TGF- $\beta$ 1 in a stage- and tissue-specific manner during pregnancy.

**Key words:** Pregnant rat; Uterus; Placenta; IL-1 $\beta$ ; TGF- $\beta$ 1

白细胞介素-1 (IL-1) 是一类多功能的多肽生长因子, 具有广泛的生物学活性, 不仅对多种免疫活性细胞具有重要的调节作用, 而且参与炎症、发热、神经内分泌及抗肿瘤等多种生理过程。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。妊娠期间 IL-1 能与其他细胞因子相互作用共同维持机体的内环境稳定, 如用肿瘤坏死因子  $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) 刺激离

基金项目 国家自然科学基金资助项目 (No. 30370165);

\* 通讯作者, E-mail: pengjp@ioz.ac.cn;

第一作者介绍 虞海燕, 女, 本科生。

收稿日期: 2005-11-08, 修回日期: 2006-03-03

体的胎盘滋养层细胞,能促进 IL-1 $\beta$  的表达,释放的 IL-1 $\beta$  能促进 IL-6 的分泌<sup>[1,2]</sup>。转化生长因子- $\beta$ (TGF- $\beta$ 1)是一多效性细胞因子,可以调节细胞的增殖、分化、粘附、迁移及凋亡等,并在胚胎发生、器官发育及免疫反应等方面发挥重要作用<sup>[3,4]</sup>。TGF- $\beta$ 1 不仅能负向调节免疫应答,还可调节早期妊娠滋养细胞中血管内皮生长因子的产生,促进胎盘血管形成,在胚胎着床和胎盘形成中发挥重要作用<sup>[5]</sup>。TGF- $\beta$ 1 不仅能减低单核细胞产生白细胞介素 1(IL-1),拮抗 IL-1 对靶细胞的作用,而且可以降低白细胞介素 1 受体(IL-1R)及白细胞介素-1 受体拮抗剂(IL-1Ra)的表达<sup>[6]</sup>。我们的前期研究表明:在胚泡植入子宫内膜前,子宫 IL-1 $\beta$  mRNA 水平表达较高,胚泡刚植入时,IL-1 $\beta$  mRNA 的表达显著降低,之后,随着胚胎的发育和胎盘的增生,子宫 IL-1 $\beta$  mRNA 的表达逐渐升高<sup>[7]</sup>。正常妊娠各个时期大鼠子宫和胎盘中均能检测到 TGF- $\beta$ 1 mRNA 和蛋白质的表达,且呈显著的时空动态变化。妊娠早期子宫 TGF- $\beta$ 1 的表达呈递增趋势,妊娠中、晚期 TGF- $\beta$ 1 mRNA 的表达逐渐降低<sup>[8]</sup>;关于在妊娠过程中 IL-1 $\beta$  对 TGF- $\beta$ 1 表达的是否有调节作用,目前尚未见报道。本实验以妊娠大鼠为模型,采用宫角注射研究了在不同妊娠时期大鼠子宫和胎盘 IL-1 $\beta$  对 TGF- $\beta$ 1 表达的影响。

## 1 材料与方法

### 1.1 材料和试剂

**1.1.1 实验动物** 选取性成熟,体重 220 ~ 260 g Sprague-Dawley 大鼠,在动情期与雄性大鼠(1:1)合笼交配,验栓阳性为妊娠第 1 d(D1)。根据胚胎发育特点(一般大鼠在 D5.5 胚泡植入子宫内膜)将妊娠分为 3 个阶段:妊娠早期(D1 ~ D9)、妊娠中期(D10 ~ D15)、妊娠晚期(D16 ~ D19,又称分娩前期)。妊娠早期又分为植入前期(D1 ~ D4)、植入期(D5 ~ D6)、植入后期(D6 ~ D9)。

**1.1.2 材料** 为检测妊娠不同时期大鼠子宫和胎盘 IL-1 $\beta$  对 TGF- $\beta$ 1 表达的影响,分别将处

于植入前期、植入期、植入后期、妊娠中期、妊娠晚期的孕鼠随机分为 2 组,采取宫角注射方法,每组于各个阶段取材前 48 h 在子宫一侧注射生理盐水(对照组),另一侧注射 250 ng IL-1 $\beta$ ,注射体积均是 10  $\mu$ l。48 h 后腹腔注射氨基甲酸乙酯(1 g/kg)麻醉后处死,剖腹取子宫,剔净系膜组织,出现胎盘的时期要剥离胎盘,用灭菌 DEPC 水冲洗干净血迹,于 -80 $^{\circ}$ C 冰箱冻存备用。

**1.1.3 主要试剂** TRIzol reagent 购自 Invitrogen 公司, M-MLV 逆转录酶购自 Promega 公司, Taq DNA 聚合酶购自天为时代公司, TGF- $\beta$ 1 引物(上海博亚公司合成), TGF- $\beta$ 1 抗体(Santa Cruz Inc. sc-146), 辣根酶标记山羊抗兔 IgG(Vector Laboratories, Inc. ZB-2301), IL-1 $\beta$ (Peropetic)。

### 1.2 方法

**1.2.1 Total RNA 的提取** 收集各时期的子宫和胎盘用 TRIzol 一步法提取组织总 RNA。纯化的 RNA 溶于适量灭菌 DEPC 水中,紫外分光光度计定量,并取少量用 1.2% 琼脂糖凝胶电泳检测 RNA 完整性。

**1.2.2 RT-PCR** 用 M-MLV 逆转录酶进行反转录, RT 反应中均加入 1  $\mu$ g 总 RNA。以 RNA 反转录所得 ssDNA 为模板 PCR 扩增 TGF- $\beta$ 1 和 GAPDH(引物序列见表 1),产物用 2.0% 进行凝胶电泳检测。

表 1 引物及序列

Table 1 Primers and sequence

	引物 Primers	序列 Sequence	产物大小 Product size( bp )
TGF- $\beta$ 1	Up-primer	GAGAGCCCTGGATACCAACTA	173
	Down-primer	CTGGTGTGTCCAGGCTCCAATGT	
GAPDH	Up-primer	ACCACAGTCCATGCCATCAC	490
	Down-primer	TCCACCACCTGTGCTGTA	

TGF- $\beta$ 1 的反转录条件为 42 $^{\circ}$ C 1 h, 94 $^{\circ}$ C 3 min, PCR 扩增条件为 94 $^{\circ}$ C 30 s, 52 $^{\circ}$ C 30 s, 68 $^{\circ}$ C 1 min, 30 个循环, 然后 68 $^{\circ}$ C 7 min。GAPDH 的反转录条件为 48 $^{\circ}$ C 45 min, 94 $^{\circ}$ C 3 min, PCR 扩增条件为 94 $^{\circ}$ C 30 s, 58 $^{\circ}$ C 30 s, 68 $^{\circ}$ C 1 min, 30 个循环, 然后 68 $^{\circ}$ C 10 min。同时, 为确保扩增特

异性,设计了3种对照,对照1:用 Nuclease-Free Water 代替 RNA 样品进行 RT-PCR;对照2:不加逆转录酶进行 RT-PCR;对照3:RNA 样品不经逆转录直接进行 PCR。

**1.2.3 蛋白质印迹** 提取子宫和胎盘组织总蛋白,用 Bio-Rad DC protein assay 检测蛋白浓度。将等量的总蛋白(70  $\mu$ g)进行 SDS-PAGE 电泳,积层凝胶为 5%,分离胶为 15%,120 V 电压电泳 2 h,然后用湿式电转移法将蛋白转至硝酸纤维素膜上,200 mA 电流电转移 2 h,5%的脱脂奶粉 4 $^{\circ}$ C 封闭过夜,兔抗鼠 TGF- $\beta$ 1 抗体

(1:200)37 $^{\circ}$ C 孵育 2 h,辣根酶标记山羊抗兔 IgG (1:10 000)37 $^{\circ}$ C 孵育 1 h,膜上加 ECL 显色液 5 min,X 光片曝光。利用 Bio-Rad quantity one software (Bio-Rad, Hercules, CA, USA)分析结果。

**1.2.4 数据统计方法** 各组数据均采用平均数  $\pm$  标准差( $\bar{X} \pm SD$ )表示,统计分析前,用 Kolmogorov-Smirnov 对所有的数据进行正态分布检验。经检验,原始数据符合正态分布,无需转换即可用于统计分析,数据间的差异比较采用 Student's *t*-检验,显著性差异以 0.05 和 0.01 为标准。

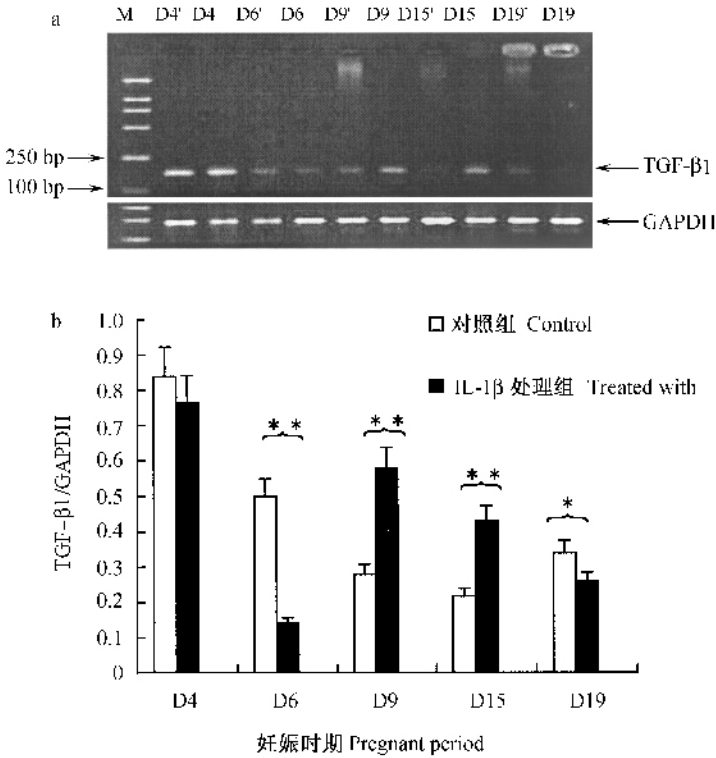


图 1 IL-1 $\beta$  对不同妊娠时期大鼠子宫 TGF- $\beta$ 1 mRNA 表达的影响

Fig. 1 The effect of IL-1 $\beta$  on the expression of TGF- $\beta$ 1 mRNA in uterus at different stages of pregnancy

a. IL-1 $\beta$  处理后不同妊娠时期大鼠子宫中 TGF- $\beta$ 1 的 PCR 扩增片段; b. 密度灰度扫描值统计分析图。

a. The PCR products of TGF- $\beta$ 1 cDNA in uterus at different stages of gestation after IL-1 $\beta$  treatment;

b. Statistical analysis of optical density value.

M 2 kb 标准 DNA ;D4'、D6'、D9'、D15'、D19' 分别代表注射生理盐水后 4 $^{\text{h}}$ 、6 $^{\text{h}}$ 、9 $^{\text{h}}$ 、15 $^{\text{h}}$  和 19 $^{\text{h}}$  天大鼠子宫 TGF- $\beta$ 1 mRNA 的表达; D4、D6、D9、D15、D19 分别代表注射 IL-1 $\beta$  后 4 $^{\text{h}}$ 、6 $^{\text{h}}$ 、9 $^{\text{h}}$ 、15 $^{\text{h}}$  和 19 $^{\text{h}}$  天大鼠子宫 TGF- $\beta$ 1 mRNA 的表达。\*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$ 。

M 2 kb DNA ladder marker. D4'、D6'、D9'、D15'、D19' indicate uterus TGF- $\beta$ 1 mRNA expression on the 4 $^{\text{h}}$ 、6 $^{\text{h}}$ 、9 $^{\text{h}}$ 、15 $^{\text{h}}$  and 19 $^{\text{h}}$  day of pregnancy after injecting 0.9% saline respectively. D4、D6、D9、D15 and D19 indicate uterus TGF- $\beta$ 1 mRNA expression on the 4 $^{\text{h}}$ 、6 $^{\text{h}}$ 、9 $^{\text{h}}$ 、15 $^{\text{h}}$  and 19 $^{\text{h}}$  day of pregnancy after injecting 250 ng IL-1 $\beta$  respectively. \*  $P < 0.05$ , \*\*  $P < 0.01$ 。

## 2 结果

### 2.1 IL-1 $\beta$ 对子宫 TGF- $\beta$ 1 表达的影响

#### 2.1.1 IL-1 $\beta$ 对子宫 TGF- $\beta$ 1 mRNA 表达的影响

在植入前期,IL-1 $\beta$  对 TGF- $\beta$ 1 mRNA 表达无显著影响。在植入期和分娩前期 IL-1 $\beta$  能显著降低 TGF- $\beta$ 1 mRNA 的表达水平(  $P < 0.01$  和  $P <$

0.05 ),在植入后期和妊娠中期,IL-1 $\beta$  能显著升高 TGF- $\beta$ 1 mRNA 的表达水平(  $P < 0.01$  )(图 1)。

#### 2.1.2 IL-1 $\beta$ 对子宫 TGF- $\beta$ 1 蛋白表达的影响

蛋白质印迹结果表明,对照组子宫在植入前期,妊娠中期和妊娠晚期,TGF- $\beta$ 1 蛋白水平均有高表达,处理组子宫 TGF- $\beta$ 1 蛋白水平在植入前期和植入期表达较低,妊娠中、晚期表达较高(图 2)。

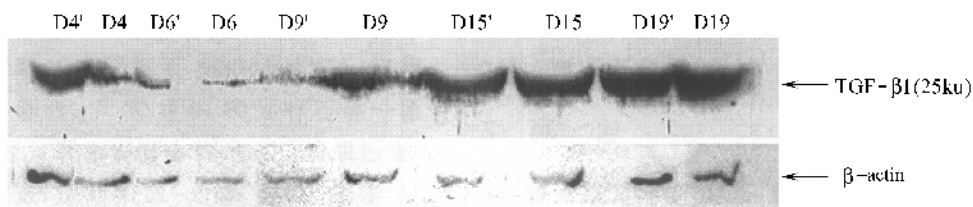


图 2 IL-1 $\beta$  对不同妊娠时期大鼠子宫 TGF- $\beta$ 1 蛋白表达的影响

Fig. 2 The effect of IL-1 $\beta$  on expression of TGF- $\beta$ 1 mRNA in uterus at different stages of pregnancy

D4', D6', D9', D15', D19' 分别代表对照组 D4, D6, D9, D15, D19 时期大鼠子宫 TGF- $\beta$ 1 蛋白的表达;

D4, D6, D9, D15 and D19 分别代表处理组子宫 TGF- $\beta$ 1 蛋白的表达。

D4', D6', D9', D15' and D19' indicate the expression of TGF- $\beta$ 1 protein in uterus (control) on D4, D6, D9, D15 and D19 of pregnancy, respectively; D4, D6, D9, D15 and D19 indicate the expression of TGF- $\beta$ 1 protein in uterus (treated with IL-1 $\beta$ ) on D4, D6, D9, D15 and D19 of pregnancy, respectively.

### 2.2 IL-1 $\beta$ 对胎盘 TGF- $\beta$ 1 表达的影响

#### 2.2.1 IL-1 $\beta$ 对胎盘 TGF- $\beta$ 1 mRNA 表达的影响

在妊娠早期,IL-1 $\beta$  能显著降低 TGF- $\beta$ 1 mRNA 的表达水平(  $P < 0.01$  )。在妊娠中期,IL-1 $\beta$  对 TGF- $\beta$ 1 mRNA 表达无显著影响。在妊娠晚期,IL-1 $\beta$  能显著升高 TGF- $\beta$ 1 mRNA 的表达水平(  $P < 0.05$  )(图 3)。

的炎症反应有关,随着胚胎植入子宫内膜和炎症反应的消失,IL-1 $\beta$  mRNA 的表达减少。有人报道<sup>[2]</sup>妊娠晚期子宫 IL-1 $\beta$  mRNA 的表达显著升高,认为 IL-1 $\beta$  刺激子宫内膜组织产生前列腺素,引起子宫收缩,启动分娩。

TGF- $\beta$ 1 是一类多效性细胞因子,它既能正调控又能负调控细胞的增殖、分化和凋亡等生物过程<sup>[9,10]</sup>。越来越多的研究表明,TGF- $\beta$ 1 与生殖各方面存在密切关系,影响生殖活动各个环节,包括子宫内膜周期性变化、胚胎着床和发育以及局部免疫调节等。1992 年 Graham 等发现,体外 TGF- $\beta$ 1 可抑制妊娠早期滋养层细胞增殖和浸润,同时还可刺激妊娠早期及足月滋养层细胞形成多核细胞。已知滋养层细胞通过某些机制浸润到子宫及其血管以建立有效的母胎分子交换。此外,TGF- $\beta$ 1 可刺激妊娠期子宫内膜基质细胞合成 ECM 蛋白,使子宫内膜蜕膜样变,促进胎盘形成<sup>[11]</sup>。许多细胞因子如 IL-1、IL-2、IL-6、TNF 等均刺激子宫前列腺素(PG)合成<sup>[12]</sup>。Bry 等报道,体外 TGF- $\beta$ 1 对 IL-1 和 TNF 诱导的子宫内膜基质细胞 PGE2 分泌有抑制作

#### 2.2.2 IL-1 $\beta$ 对胎盘 TGF- $\beta$ 1 蛋白表达的影响

蛋白质印迹结果表明,对照组在妊娠 D9 胎盘 TGF- $\beta$ 1 蛋白水平表达较低,D15 TGF- $\beta$ 1 蛋白呈高水平表达,注射 IL-1 $\beta$  妊娠 D9 胎盘 TGF- $\beta$ 1 蛋白水平表达较低,D15 和 D19 呈高水平表达(图 4)。

## 3 讨论

IL-1 $\beta$  是维持子宫接受态所必需的细胞因子之一,能够促进胚泡的粘附,参与胎儿的生长发育和分娩过程<sup>[1]</sup>。曾有人研究<sup>[9]</sup>,植入前期(D4)IL-1 $\beta$  mRNA 在子宫中的表达较高,刚植入(D6)IL-1 $\beta$  的表达显著降低。植入前 IL-1 $\beta$  mRNA 的高表达可能与胚胎粘附和入侵时产生

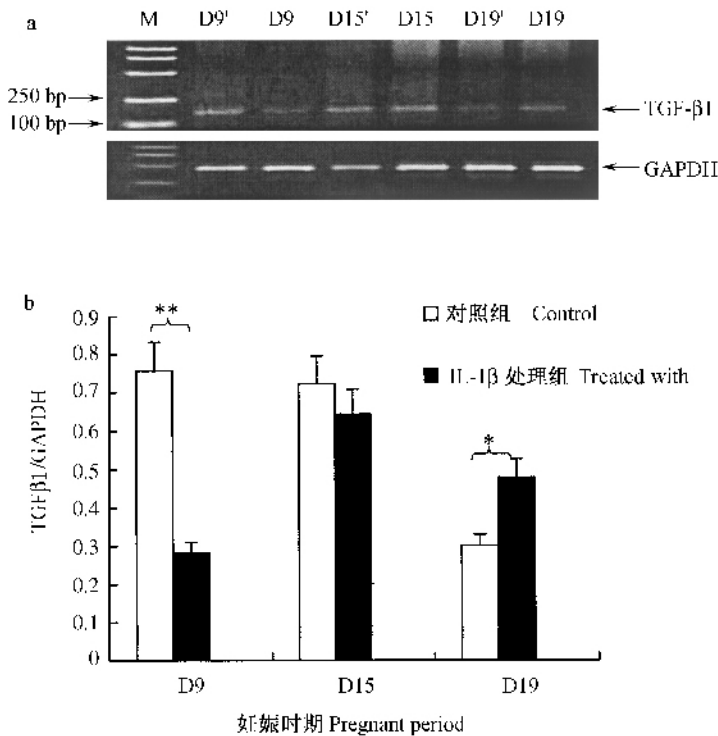


图 3 IL-1β 对不同妊娠时期大鼠胎盘 TGF-β1 mRNA 表达的影响

Fig. 3 The effect of IL-1β on expression of TGF-β1 mRNA in placenta at different stages of pregnancy

a. IL-1β 处理后不同妊娠时期胎盘中 TGF-β1 的 PCR 扩增片段 ; b. 密度灰度扫描值统计分析图。

M 2 kb 标准 DNA ;D4'、D6'、D9'、D15'、D19' 分别代表注射生理盐水后 4<sup>th</sup>、6<sup>th</sup>、9<sup>th</sup>、15<sup>th</sup> and 19<sup>th</sup> 天大鼠胎盘 TGF-β1 mRNA 的表达 ; D4、D6、D9、D15、D19 分别代表注射 IL-1β 后 4<sup>th</sup>、6<sup>th</sup>、9<sup>th</sup>、15<sup>th</sup> and 19<sup>th</sup> 天大鼠胎盘 TGF-β1 mRNA 的表达。 \* P < 0.05 , \*\* P < 0.01。

a. The PCR products of TGF-β1 cDNA in placenta at different stages of gestation after IL-1β treatment.

b. Statistical analysis of optical density value.

M 2 kb DNA ladder marker. D4' ,D6' ,D9' ,D15' and D19' indicate placenta TGF-β1 mRNA expression on the 4<sup>th</sup> ,6<sup>th</sup> ,9<sup>th</sup> ,15<sup>th</sup> and 19<sup>th</sup> day of pregnancy after injecting 0.9% saline ,respectively. D4 ,D6 ,D9 ,D15 and D19 indicate placenta TGF-β1 mRNA expression on the 4<sup>th</sup> ,6<sup>th</sup> ,9<sup>th</sup> , 15<sup>th</sup> and 19<sup>th</sup> day of pregnancy after injecting 250 ng IL-1β ,respectively. \* P < 0.05 , \*\* P < 0.01.

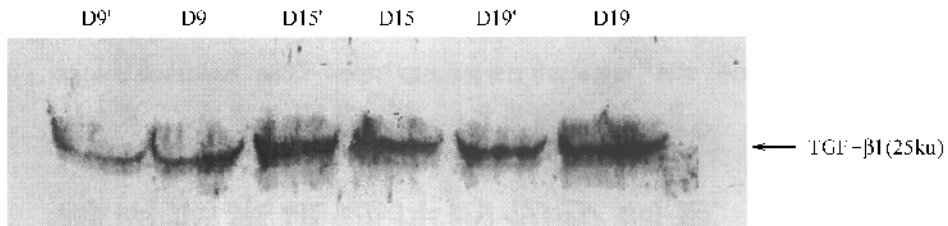


图 4 IL-1β 对不同妊娠时期大鼠胎盘 TGF-β1 蛋白表达的影响

Fig. 4 The effect of IL-1β on expression of TGF-β1 mRNA in placenta at different stages of pregnancy

D9'、D15'、D19' 分别代表对照组各时期胎盘 TGF-β1 蛋白的表达 ;D9、D15、D19 分别代表 IL-1β 处理组 D9、D15、D19 时期胎盘 TGF-β1 蛋白的表达。

D9' ,D15' and D19' indicate the expression of TGF-β1 protein in placenta( control ) on D9 ,D15 and D19 of pregnancy ,respectively ;

D9 ,D15 and D19 indicate the expression of TGF-β1 protein in placenta( treated with IL-1β ) on D9 ,D15 and D19 of pregnancy ,respectively.

用<sup>[13]</sup>。IL-1 $\beta$  能刺激 TGF- $\beta$ 1 的转录<sup>[14]</sup>。本文研究了超生理剂量 IL-1 $\beta$  对不同妊娠时期子宫和胎盘 TGF- $\beta$ 1 在 mRNA 水平及蛋白表达的影响。研究发现,IL-1 $\beta$  在植入后期和妊娠中期对 TGF- $\beta$ 1 在子宫中的表达有明显的促进作用,在妊娠晚期对其表达有抑制作用,但是 IL-1 $\beta$  在植入前期和植入期对 TGF- $\beta$ 1 在子宫中的表达无显著性影响,提示 IL-1 $\beta$  与 TGF- $\beta$ 1 在维持植入后期的胎儿正常发育及妊娠中期子宫内环境稳定方面,起到了一定作用,但是,在胚泡植入方面,两者可能并无明显的相互联系。研究还发现,IL-1 $\beta$  对妊娠早期胎盘 TGF- $\beta$ 1 的表达具有显著的抑制作用,妊娠晚期为促进其表达作用。结果表明,IL-1 $\beta$  与 TGF- $\beta$ 1 以某种相互联系的作用机制参与了胎盘形成、胎儿发育、分娩等生殖过程,两者之间具体的作用机理有待进一步探讨。

## 参 考 文 献

- [ 1 ] Biscof P, Meisser A, Campana A. Paracrine and autocrine regulators of trophoblast invasion. *Placenta*, 2000, **21**( Suppl. A ) S55 ~ 60.
- [ 2 ] 夏红飞,郝艳红,彭景樾. 白细胞介素-1 与生殖活动的神经内分泌免疫调节. *生殖医学杂志*, 2003, **12**( 6 ):374 ~ 379.
- [ 3 ] Balemans W, Van Hul W. Extracellular regulation of BMP signaling in vertebrates: a cocktail of modulators. *Dev Biol*, 2002, **250**( 2 ) 231 ~ 250.
- [ 4 ] Koyama E, Shimo T, Iwamoto M, *et al.* Development of stratum intermedium and its role as a Sonic hedgehog-signaling structure during odontogenesis. *Dev Dyn*, 2001, **222**( 2 ):178 ~ 191.
- [ 5 ] Chung I B, Yelian F D, Zaher F M, *et al.* Expression and regulation of vascular endothelial growth factor in a first trimester trophoblast cell line. *Placenta*, 2000, **21** 320 ~ 324.
- [ 6 ] Bogdan C, Paik J, Vodovotz Y, *et al.* Contrasting mechanisms for suppression of macrophage cytokines release by TGF- $\beta$ 1 and IL-10. *J Biol Chem*, 1992, **267** 23 301 ~ 23 306.
- [ 7 ] 夏红飞,郝艳红,彭景樾. 白细胞介素-1 与生殖活动的神经内分泌免疫调节. *生殖医学杂志*, 2003, **12**( 6 ):374 ~ 379.
- [ 8 ] 刘美玲,彭景樾,孙泉红等. 妊娠大鼠子宫和胎盘 TGF- $\beta$ 1 的表达及 IFN $\gamma$  对其的影响. *生物化学与生物物理进展*, 2005, **32**( 5 ) 413 ~ 420.
- [ 9 ] De M Sanford T R, Wood G W. Expression of IL-1, IL-6, and tumor necrosis factor  $\alpha$  in mouse uterus during the peri-implantation period of pregnancy. *J Reprod Fertil*, 1993, **97**( 1 ) 83 ~ 89.
- [ 10 ] Letterio J J, Roberts B B. Regulation of immune responses by TGF- $\beta$ . *Annu Rev Immunol*, 1998, **16** :137 ~ 161.
- [ 11 ] Massagué J, Blain S W, Lo R S. TGF  $\beta$  signaling in growth control, cancer, and heritable disorders. *Cell*, 2000, **103** 295 ~ 309.
- [ 12 ] Kubota T, Taguchi M, Kobayashi K, *et al.* Relationship between the release of prolactin and endothelin-I in human decidualized endometrial cell. *Lur J Endw Rinol*, 1997, **137**( 2 ) 200 ~ 204.
- [ 13 ] Bry K, Lappalainen U, Hallman M. Interleukin-1 binding and prostaglandin E2 synthesis by amnion cells in culture: regulation by tumor necrosis factor- $\alpha$ , transforming growth factor- $\beta$ , and interleukin-1 receptor antagonist. *Biochem Biophys Acta*, 1993, **1181**( 1 ) 31 ~ 36.
- [ 14 ] Lee KY, Ito K, Hayashi R, *et al.* Adcock IM. NF- $\kappa$ B and activator protein 1 response elements and the role of histone modifications in IL-1  $\beta$ -induced TGF- $\beta$ 1 gene transcription. *J Immunol*, 2006, **176**( 1 ) 603 ~ 615.