

# 單核白血球和巨噬細胞在發炎上所佔的角色和抗炎藥之作用

## *Monocyte-Macrophages in Inflammation and Effects of Anti-inflammatory Compounds*

林瑞生 吳麗娟 李靜慧 施宏哲

中山醫學院藥理學科

和發炎相關之因素，可分細胞因素和非細胞因素二大類。前者如多形核白血球（PMN leukocyte），肥大細胞（mast cell），單核白血球（monocyte），巨噬細胞（macrophage），淋巴球，血小板，內皮細胞（endothelial cell）等，會釋放各種發炎介體（inflammatory mediators）或酵素。後者如免疫複合體（immune complexes）所活化的輔體系統和負電荷表面所活化的凝血反應等。本文限于篇幅，所以只強調單核白血球和巨噬細胞在慢性發炎（尤其類風濕性關節炎）上所佔的角色，本文並論及發炎之一般過程以及抗炎藥（如金製劑，Penicillamine，免疫抑制劑等）之作用。

### 巨噬細胞之增生和補充

巨噬細胞為單核性吞噬細胞，可由血液中之單核白血球所轉變而來。單核白血球則由其骨髓之母細胞所滋生。如能降低這些細胞在發炎位置之數目，便可抑制發炎。體內（in vivo）實驗指出，以抗炎性類固醇（如hydrocortisone）投與小白鼠後，可發現巨噬細胞之骨髓母細胞數目降低，單核白血球減少，在發炎位置亦沒有單核白血球出現(1)。以相同的藥做體外（in vitro）試驗，亦發現可抑制母細胞的增生，以及抑制腹膜巨噬細胞DNA之合成(2)。金製劑（gold salt）除了抑制巨噬細胞游走外，並可抑制骨髓細胞的增生，以及單核白血球在發生位置的成熟(3)。在正常的小白鼠和一些被誘發炎反應的動物，azathioprine可降低末梢血液中單核白血球之數目。如在大白鼠的胸膜內注射1% Carrageenan 溶液，誘導發炎，便可發現巨噬細胞在此集結。此種動物，如給

予 dexamethasone，則有意義的減少胸膜內巨噬細胞之數目，但 indomethacin 和 haproxen 反而增加之，levamisole，D-和 DL-penicillamine 和金製劑，則不影響吞噬細胞之數目(4)。

### 巨噬細胞分泌物和發炎之關係

以往巨噬細胞被認為只是清道夫，其可抵抗微生物的入侵，以及消除由壞死區域所產生的支離碎片。但最近幾年的體外研究，發現巨噬細胞可分泌許多強有力且重要的酵素。和抵抗病菌入侵以及產生發炎，可能有密切的關係。今討論如下：

#### 一. 使組織破壞和發炎之可能酵素

局部釋放之中性蛋白酶（其活性在 PH 中性時最強）如胞漿素（plasmin），proteoglycanase 和膠原酶（Collagenase）等，會引起組織破壞和血管反應，而導致慢性發炎疾病（如類風濕性關節炎）。

#### 1. 胞漿素原活化物（plasminogen activator）

當血液中之胞漿素原（plasminogen）受其活化物作用後；會產生胞漿素（plasmin，為一種絲胺酸蛋白酶）。胞漿素會破壞基底膜（basement membrane），軟骨，以及活化潛伏性膠原酵素（latent collagenase），輔體系統，凝血和基寧（kinin）系統。而這些因子和發炎息息相關。當小白鼠以 IP 注射發炎物如 thioglycollate，內毒素和石棉，就會引起巨噬細胞在發炎部位集結，並可由其分泌物中發現活性的胞漿素原活化物(5)。而腹膜其它部位之巨噬細胞，其胞漿素活性相對地相當低。人類單核白血球亦可分泌胞漿素活化物(6)。

可引起發炎反應的藥物(如 asbestos, phorbol ester 和 lymphokine) 在體外試驗, 可促使單核白血球—巨噬細胞分泌胞漿素原活化物(7)。此外, 經純化過的巨噬細胞生長因子(在小白鼠呈現 lymphokine 活性) 亦可加強鼠類巨噬細胞分泌胞漿素原活化物(8)。經部分純化之  $\alpha$ -干擾素(interferon- $\alpha$ ) 和經基因重組之  $\alpha_1$ -干擾素(interferon- $\alpha_1$ ) 均可刺激人類之單核白血球產生胞漿素活化物。(6)

由不同動物之單核白血球—巨噬細胞所得到之胞漿素原活化物, 其活性可被低劑量的 glucocorticoid 所抑制, 後來證實在這類細胞上有 glucocorticoid receptor 存在(9); cholera toxin 和 PGE<sub>2</sub> 亦可降低鼠類巨噬細胞中胞漿素原活化物之活性, 所以 cAMP 或 cGMP 可能參予蛋白酶活性之調節。

## 2. 潛伏性膠原酶 (latent collagenase)

膠原酶亦為中性之蛋白酶, 可由小白鼠腹膜流出液之巨噬細胞 (mouse peritoneal exudate macrophages), 類似巨噬細胞之小白鼠腫瘤細胞系 (mouse macrophage-like tumor cell line), 以及兔子肺泡之巨噬細胞 (rabbit alveolar macrophage) 中製取, 為潛伏形態的酶。在小白鼠之體內試驗, 各種發炎刺激物可增加注射部位, 巨噬細胞中膠原酶之量 (不發炎部位巨噬細胞之膠原酶量並不增加)。但兔子肺泡巨噬細胞之膠原酶量不管在注射部位或非注射部位, 均有意義的增加(10)。在體外試驗, 油可促使天竺鼠巨噬細胞分泌膠原酶, 而此種作用可被內毒素, lymphokine, 前列腺素 (prostaglandin) 所增加(11)。上述所有增加分泌膠原酶之作用, 均可被 glucocorticoid 所抑制(9)。

## 3. 彈力蛋白酶 (elastase)

Thioglycolate 可刺激小白鼠腹膜巨噬細胞, 以及小白鼠、兔子、天竺鼠和人類肺泡之巨噬細胞分泌彈力蛋白酶。而此種增加作用, 可受 glucocorticoid 所抑制(9)。

## 4. Proteoglycanase

proteoglycanase 可分解 proteoglycan 而破壞關節軟骨的細胞間質。亦有幾篇報告指出中性潛伏性的 proteoglycanase, 可在許多動物和組織中找到(13)。proteoglycanase 通常是潛伏性的, 其可受胰蛋白酶 (trypsin) 或 4-aminophenylmercuric acetate 所活化。兔子骨髓吞噬細胞以規定培養液 (conditioned medium, 如以 polysaccharide 刺激兔子腹膜巨噬細胞, 或以抗原刺激兔子脾細胞後, 所得之培養液) 處理後, 可增加 proteoglycanase 之分泌(12)。

## 5. 溶素體酸性水解酵素 (Lysosomal acid hyd-

rolases)

巨噬細胞可分泌許多種溶素體 (lysosomal) 酵素, 包括細胞自溶酵素 (cathepsins), 糖苷酶 (glycosidases), 酸性磷酸鹽酵素 (acid phosphatases) 和芳香基硫酸酶 (arylsulfatase) 等。因其活性在酸性範圍內最好, 所以其作用主要在細胞內, 包括分解 phagolysosomes 內之不必要物質。金製劑、dapsone, ketoprofen 和 hydrocortisone 可抑制小白鼠腹膜巨噬細胞分泌 B-N-acetylglucosaminidase (13)。當巨噬細胞死亡或受傷時, lysosomal 酵素會分泌出來。此外許多外來物質 (如石棉、thioglycolate), 免疫相關物質 (如免疫複合體、細菌細胞壁成分), 以及許多誘炎劑 (inflammatory agent), 均可促使巨噬細胞分泌 lysosomal 酵素, 而參予初期和繼發性發炎反應。

## 二. 前列腺素 (prostaglandins, 簡稱 PGs)

在發炎部位所以產生紅、腫、熱、痛和 PG。量增加有關。TXA<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub>, 白三烯素 (leukotrienes, 簡稱 LT。) 衆所皆知的分別有血管收縮、血管擴張、收縮平滑肌和趨化性等作用。有許多報告指出巨噬細胞會分泌 PGE<sub>2</sub>, PGF<sub>2 $\alpha$</sub> , TXA<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub>, HETE<sub>2</sub> (hydroxyeicosatetraenoic acids) 和 LTC<sub>4</sub>。而內毒素, 集落促進因子 (colony stimulating factor), lymphokine, phorbol ester, zymosan 和免疫複合體等均可刺激巨噬細胞分泌 PG。非類固醇抗炎藥 (nonsteroidal antiinflammatory drugs) 和 glucocorticoids 可分別抑制 cyclooxygenase 和 phospholipase A<sub>2</sub> 因而抑制巨噬細胞合成 PG。此和這些藥之抗炎作用有關。此外 sodium aurothiomalate 可抑制巨噬細胞產生 PG。但該藥產生此種作用之濃度對細胞有毒性。D-penicillamine 則不影響巨噬細胞中 PG。之量。

## 三. 氧代謝物 (oxygen metabolites)

在體外的研究指出氧代謝物會促使人類血漿產生趨化性因子(14), 它們亦可降低血清中白血球蛋白酶抑制物 (leukocytic protease inhibitor) 之活性, 而增強發炎反應。superoxide anion 可使 hyaluronic acid (為關節液之重要成分) 解離, 此外可被環軟骨之 proteoglycan 和膠原。當巨噬細胞產生吞噬作用或受其它因子刺激後, 會大量增加呼吸作用, 因此增加氧的消耗以及活化 HMP 分流 (hexosemonophosphate shunt) 而產生和氧相關之 free radical 和其它氧代謝物。這些氧代謝物 (包括 superoxide anion, hydrogen peroxide, hypochlorous acid, hydrox-

yl radical 和 single oxygen) 會傷害宿主細胞(15)。

細菌, 抗體, 免疫複合體, N-formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine, phorbol ester 等可加強單核白血球-巨噬細胞分泌 superoxide anion and hydrogen peroxide (16)。高濃度 hydrocortisone 可成功的抑制人類之單核白血球分泌 superoxide。此外以低濃度 hydrocortisone 做長時間處理, 以及可增加 cAMP 量之藥品, 均可減少 superoxide 之產生。

#### 四. 促凝血劑(procoagulants) 活性

血漿中的凝血反應可能參于發炎和過敏之進行。單核性吞噬細胞可產生促凝血作用, 而使纖維素(fibrin), 以及血塊之不溶基質積存在發炎位置。某些藥可促使巨噬細胞表面形成纖維素基質, 因而抑制巨噬細胞之轉移(migration)。此外, 人類單核白血球黏著到表面, 並受到內毒素、輔體, 促細胞分裂劑(mitogen), 免疫複合體, 以及混合淋巴球反應(mixed lymphocyte reaction) 等刺激後, 可促進凝血作用(17)。

#### 五. 磷脂酶A<sub>2</sub> (phospholipase A<sub>2</sub>, 簡稱PLA<sub>2</sub>)

單核吞噬細胞可分泌脂類衍生物如前列腺素和白三烯素, 但需先活化 PLA<sub>2</sub>。綿羊和兔子之巨噬細胞均能釋放 PLA<sub>2</sub>。此酵素和慢性發炎, 以及遲發性過敏位置血管之變化有關, 因其可由發炎位置之淋巴引流液, 以及發炎處滲出物中檢出。Glucocorticoid 可促使巨噬細胞產生 macrocortin, 轉而抑制 PLA<sub>2</sub> 活性, 因此可降低 PG<sub>2</sub> 和 LT<sub>4</sub> 之分泌。

#### 六. 輔體蛋白質(Complement proteins)

脊椎動物之輔體系統至少包含11種血清蛋白, 可參於和抗體有關之免疫以及發炎反應。免疫反應活化此系統可連帶的加強吞噬作用, 中和病毒之作用, 溶解細胞反應, 免疫附著現象, 白血球趨化作用和肥大細胞釋放組織胺等作用。由許多不同動物製取之巨噬細胞均可合成和釋放某些輔體如 C<sub>1</sub>, C<sub>2</sub>, C<sub>3</sub>, C<sub>4</sub> 和 C<sub>5</sub> 以及 B, D, P 等因子。

##### 1. C<sub>1</sub> :

C<sub>1</sub> 為大分子複合體, 包含三種不同的蛋白質。C<sub>1q</sub>, C<sub>1r</sub> 和 C<sub>1s</sub>。而人, 猴, 天竺鼠之腹膜吞噬細胞已證實可合成 C<sub>1q</sub> (18)。

##### 2. C<sub>2</sub> :

天竺鼠腹膜吞噬細胞和人類單核白血球經長時間培養後, 可產生 C<sub>2</sub>。而含有豐富 lymphokine 之上澄液, 可刺激 C<sub>2</sub> 之合成和分泌, 血清和吞噬作用亦刺激 C<sub>2</sub> 合成。天竺鼠用 cyclophosphamide 處理後, 其肺泡吞噬細胞中 C<sub>2</sub> 之量可被減少。人類單核白血球受 lymphok-

ine 刺激後增加 C<sub>2</sub> 分泌之作用, 則被金製劑所抑制。

##### 3. C<sub>3</sub> :

C<sub>3</sub> 可由培養大白鼠, 小白鼠, 和天竺鼠腹膜吞噬細胞之上澄液, 以及人類單核白血球培養中檢出。內毒素, 代用血漿(dextran) 可促使小白鼠腹膜巨噬細胞分泌 C<sub>3</sub>。

##### 4. C<sub>4</sub> :

C<sub>4</sub> 可由天竺鼠脾細胞和腹膜巨噬細胞之條件培養液(conditional medium) 中檢出。和 C<sub>2</sub> 一樣, 將 cyclophosphamide 或 cortisone 投與天竺鼠後, 可減少其肺泡巨噬細胞分泌 C<sub>4</sub>。

##### 5. C<sub>5</sub> :

小白鼠腹膜巨噬細胞可合成和分泌 pro-C<sub>5</sub> 和 C<sub>5</sub>。

##### 6. B, D, 和 P 因子:

小白鼠腹膜巨噬細胞可分泌 B 因子。天竺鼠巨噬細胞則可合成和分泌 B 和 D 因子。

#### 七. 血小板活化因子

(platelet-activating factor; 簡稱PAF)

血小板活化因子(PAF-acether) 為磷脂介體(phospholipid mediator), 可引起血小板凝集和使其釋放使血管收縮之胺。嗜鹼白血球, 吞噬細胞, 血小板, 血管內皮細胞受刺激後, 均可分泌 PAF, 其構造為 1-o-alkyl-2-acetyl-sn-glycerol-3-phosphorycholine)。其前驅物為 lyso PAF, 仍細胞質膜之磷脂受磷脂酶 A<sub>2</sub> 作用後之副產物, lyso PAF 受 AchE 和 Acetyl coA 作用後產生 PAF。如今知道其作用相當廣泛, 除促使血小板凝集外, 在過敏性休克, 發炎和過敏反應上均佔相當重要的角色, 其增加微血管通透率之效能為組織胺(histamine) 之 10<sup>3</sup>-10<sup>4</sup> 倍。收縮皮膚血管之能力則比組織胺強 10<sup>2</sup>-10<sup>3</sup> 倍。大白鼠腹膜巨噬細胞吞噬 Zymosan 分子, 附上抗體之紅血球, 免疫複合體和內生性熱原後可分泌 PAF (19)。

#### 八. Interleukin-1 和內生性熱原 (endogenous pyrogen)

Interleukin-1 為多肽類(Polypeptide) 可促使 T-細胞增生。當巨噬細胞受刺激(如以脂多醣(lipopolysaccharide) 刺激)後, 會分泌 interleukin-1, 生化上的證據顯示 interleukin-1 和內生性熱原, 以及血清中之 amyloid A, 為同樣的東西, 但亦有證據指出 interleukin-1 和內生性熱原, 可能不為同樣的東西。在體外試驗, 經放射線照射過之大白鼠腹膜巨噬細胞, 如以 carrageenan 處理後, 會分泌更多的 interleukin-1。而此種加強 interleukin-1 分泌之作用, 可為 hydrocortisone (10<sup>6</sup>~10<sup>4</sup> M) 所抑制。

I, Ia 抗原

分泌亦可  
Gl  
發炎  
響  
高劑  
促進  
制

許多抗原所引發之T-細胞依賴性(T-lymphocyte dependent)免疫反應,需具有Ia抗原之輔助細胞的參與。當小白鼠腹膜巨噬細胞和小白鼠脾細胞上澄液(含lymphokine)培養在一起,則Ia<sup>+</sup>巨噬細胞百分比會增加。Lymphokine此種促使Ia抗原增加之作用,可受glucocorticoid所抑制,而此種發現,可部分的解釋為什麼glucocorticoid具有抑制免疫之作用。

消炎藥和抗風濕藥對巨噬細胞之作用摘要如表一。

## 消炎藥和抗風濕藥對巨噬細胞功能之其他作用

### 一.糖性類皮質酮(Glucocorticoids)

體外研究指出,lymphokine所引起巨噬細胞游走之作用,可被類固醇所抑制。所以某些情況下的遲發型過敏反應可被其抑制。但巨噬細胞抗原性之進行,以及敏感化淋巴球產生游走抑制因子(migration inhibitory factor)之作用,均不受類固醇之影響。Hydrocortisone和methylprednisolone可降低巨噬細胞對其作用因子(macrophage arming factor)之反應能力。以高劑量類固醇治療疾病會傷害到單核白血球之殺菌力,但對其趨化反應,吞噬速率,伴隨吞噬作用之HMP反應,或細胞之巨型特質(ultrastructural characteristics)均沒影響(20)。Glucocorticoid且可抑制酵母菌之吞噬作用和鼠類巨噬細胞之伸展(cell spreading)。

### 二.金製劑(Gold salts)

金製劑對單核吞噬細胞之其它作用,包括抑制其胞飲HRP(Horseradish peroxidase)和吞噬受調理過之羊紅血球,改變人類單核白血球之形態和抑制其伸展,抑制鼠類腹膜巨噬細胞在體外之游走,抑制人類單核白血球之趨化反應,和降低抗原所誘導之淋巴球增生。

### 三.D-青黴胺(D-penicillamine)

D-penicillamine可修飾單核吞噬細胞之某些性質。本藥可促使大白鼠腹膜巨噬細胞吸收凝集之人類γ-球蛋白,但不影響其分解速率。在大白鼠腹膜巨噬細胞,D-penicillamine(>100μg/ml)可增加[<sup>3</sup>H]D-glucosamine之編入(incorporation),但不影響[<sup>3</sup>H]leucine之編入。

### 四.Dapsone

Dapsone對某些和免疫相關之疾病非常有效,如疱疹皮膚炎(dermatitis herpetiformis)。對類風濕性關節炎亦有某些效果。本藥和其類似藥亦可抑制鳥類、鼠類之巨噬細胞合成卵磷脂(lecithin)以及減少

溶素體(lysosomal)酵素之釋放。

## 巨噬細胞和結締組織細胞之功能

### 一.結締組織細胞之活化

慢性發炎會造成結締組織的重新改造。此種情況除了發炎性細胞,如單核白血球,巨噬細胞,多形核白血球參與外,結締細胞[如纖維母細胞(fibroblast)]亦湊上一腳。有幾篇報告指出,由人類末梢單核細胞(如淋巴球,單核白血球和巨噬細胞)所萃取之多肽類(poly-peptide),可改變纖維母細胞之性質而參與發炎和結締組織的改造(21)。例如由單核細胞所分泌之介體(由單核白血球和/或淋巴球所分泌)能刺激纖維母細胞分泌潛伏性膠原酶,潛伏性proteoglycanase,前列腺素,胞漿素原活化物(plasminogen activator)和膠原等,但亦有報告指出膠原實際上是被這些介體所抑制。在體外實驗,單核細胞之分泌物亦能加強或抑制纖維母細胞之增生。事實上纖維母細胞合成膠原以及增生的調節,關係到受傷部位是否正常修復或造成纖維症(fibrosis)。亦有證據指出單核細胞介體能活化軟骨細胞,使之釋放蛋白分解酶(proteolytic enzyme),以及分解軟骨基質。單核白血球和巨噬細胞亦可刺激內皮細胞增生,因此被認為和血管增生(angiogenesis)有關(22)。

所以單核細胞可產生介體去活化結締組織細胞而使結締組織改變。如今有許多疾病包括類風濕性關節炎,乾癩,硬皮症(scleroderm),癌症和粥狀動脈硬化等均被認為和此有關。近來另一觀點被提出,就是結締組織細胞亦會反過來修飾單核細胞的功能。

### 二.類風濕性關節炎(Rheumatoid arthritis)

有多篇報告指出單核白血球因子,能夠加強滑膜中之類纖維母細胞(synovial fibroblast like cell)分泌胞漿素原活化物,潛伏性膠原酶,和前列腺素。單核細胞因子亦促使軟骨細胞分泌蛋白質分解酶和前列腺素(23)(24)。Lymphokines亦被報告可直接破壞軟骨。

上述所有細胞之交互反應,可引起結締組織的改組。這些結果,雖來自體外的研究,然而臨床上的確有許多介體存在。例如在類風濕關節潤滑液中可發現游走抑制因子(migration inhibitory factor),和胚性因子(blastogenic factor)。類風濕關節潤滑液中interleukin-I之量亦較非風濕性之對照組高。在類風濕性組織中,蛋白質分解酶如膠原酶,胞漿素(plasmin)和彈力蛋白酶之量均上昇(25)。在體外實驗,滑膜組織會分泌Catabolin(為一種多肽類),可破壞軟骨之基質(26)。

三. 抗炎和抗風濕藥

低濃度之抗炎藥 glucocorticoid 可抑制滑膜細胞分泌胞漿素原活化物，潛伏性膠原酶，和前列腺素 (27)。亦可使滑膜軟骨組織標本之潛伏性膠原酶含量降低 (28)。Glucocorticoid (但非 aspirin 或金製劑) 可抑制發炎之滑膜組織釋放 catabolin，但對軟骨細胞則沒影響 (29)。金製劑則可抑制滑膜細胞釋放潛伏性膠原酶。但高劑量之 D-penicillamine 和 levamisole 似乎促進之 (30)。Flubiprofen 和 Ketoprofen 則只稍微抑制膠原酶的產生。

軟骨細胞受單核細胞刺激後，會增加膠原酶和其它中

性蛋白酶之活性。而此種作用可被 paramethasone，aspirin，和 indomethacin 所抑制 (31)。D-penicillamine 和金製劑在此方面則較無作用。在兔子關節炎的模式中，正常滑膜所含中性金屬蛋白酶抑制因子 (neutral metalloproteinase inhibitor) 之量比關節炎之滑膜高，因此可控制結締組織之正常週轉。而在體外試驗，glucocorticoid 已證實不管在正常或風濕性滑膜組織，均能促使此種抑制因子的產生 (28)。

結論

由以上之討論吾人得知，巨噬細胞，和單核白血球等

表一、抗炎藥和抗風濕藥對巨噬細胞本質的影響

母 數	藥	藥 作 用
再 生 ( recruitment )	Glucocorticoid	+
	NSAI *	+
	Gold Salt	-
	D-penicillamine	-
	Levamisole	-
	Azothioprine	+
增 生 ( proliferation )	Glucocorticoid	+
	Glucocorticoid	+
胞漿素原活化物 ( plasminogen activator )	Glucocorticoid	+
	NSAI	-
潛伏性膠原酶 ( latent collagenase )	Glucocorticoid	+
	NSAI	+
前列腺素 ( prostaglandins )	Glucocorticoid	+
	NSAI	+
	Gold Salt	+
	D-penicillamine	-
Superoxide anion	Glucocorticoid	+
	Glucocorticoid	+
磷脂酶 A <sub>2</sub> ( phospholipase A <sub>2</sub> )	NSAI	-
	Glucocorticoid	+
輔體蛋白質 ( complement protein )	Glucocorticoid	+
	Gold Salt	+
Interleukin-I	Glucocorticoid	+
	Glucocorticoid	+
Ia 抗原 ( Ia antigen )	Glucocorticoid	+
	Glucocorticoid	+
彈力蛋白酶 ( elastase )	Glucocorticoid	+
	Glucocorticoid	+

\* NSA I = 非類固醇類抗炎藥

( Nonsteroid Antiinflammatory drugs )

表一

單核細胞可調整某些假設性發炎介體的量 ( putative inflammatory mediator )。吾人亦知各種體外研究方法被設計來研討各種可能之發炎成分，並利用這些方法來篩選治療藥物。然而這些方法無法完全應用在臨床上，究竟在活體內影響發炎之因素太多，譬如血流，細胞的交流，血管的通透率，出血，結締組織的重組等。另一件叫人困擾的是，如要決定採用某種合理之治療方法時，需決定何種發炎成分是有益，而加以保留，何種為有害，需加以去除。但體外試驗的詳細探討，至少讓我們了解各種發炎成分和疾病之關係。

## 參考文獻

1. S.J. Leibovich and R. Ross (1975): *Am.J. Pathol.*, 78:71.
2. J.A. Hamilton (1983): *J. Cell. Physiol.*, 115:63.
3. B. Vernon-Roberts (1979): *J. Rheumatol. (Suppl. 5)*, 16: 120.
4. N. Ackerman et. al. (1980): *J. Pharmarol. Exp. Ther.*, 215: 588.
5. J.A. Hamilton, J.D. Vassalli, and E. Reich (1976): *J. Exp. Med.*, 144: 1689.
6. T. Hovi, O. Saksela, and A. Vaheri (1981): *FEBS Lett.*, 129: 233.
7. J.A. Hamilnton (1980): *Cancer Res.*, 40: 2273.
8. J.A. Hamilnton (1980): *J. Cell. Physiol.*, 103: 435.
9. Z. Werb (1978): *J. Exp. Med.*, 147: 1965.
10. A.L. Horowitz and R.G. Crystal (1976): *Biochem Biophys. Res. commun.*, 69: 296.
11. S.M. Wahl and L.M. Wahl (1979): *Ann. N.Y. Acad. Sci. U.S.A.*, 332: 411.
12. P. Hauser and G. Vaes (1978): *Biochem. J.*, 172: 275.
13. D.D. White, P.K. Fox, and P. Livingston (1980): in *Inflammation: Mechanism and Treatment* (D.A. Willoughby and J.P. Giroud, eds.), MTP press.
14. W.F. Petrone et. al. (1980): *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 77: 1159.
15. J.C. Fantone and P.A. Ward (1982): *Am. J. Pathol.*, 107: 397.
16. E. Pick and Y. Keisari (1981): *Cell. Immunol.*, 59: 301.
17. R.L. Edwards and F.R. Rickles (1980): *Lymphokine Rep.*, 1: 181.
18. V.J. Stecher, J.H. Morse, and G.J. Thorbecke (1967): *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 124: 433.
19. J.M. Mencia-Huerta and J. Benveniste (1981): *Cell Immunol.*, 57: 281.
20. J.J. Rinehart et. al. (1975): *N. Engl. J. Med.*, 292: 236.
21. J.H. Korn (1980): *Int. J. Dermatol.*, 19: 487.
22. P.J. Polverini et. al. (1977): *Nature*, 269: 804.
23. J.M. Dayer et. al. (1979): *J. Clin. Invest.*, 64: 1386.
24. J.E. Meats, M.K.B. McGuire, and R.G.G. Russell (1980): *Nature*, 286: 891.
25. J. Saklatvala and A.J. Barette (1980): *Biochim. Biophys. Acta*, 615: 169.
26. J.T. Dingle et. al. (1979): *Biochem. J.*, 184: 177.
27. J.A. Hamilton et. al. (1981): *Arthritis Rheum.*, 24: 1296.
28. G.J. Cambray, G. Murphy, and J.J. Reynolds (1981): *Rheumatol. Int.*, 1: 69.
29. H. Sheppard et. al. (1982): *Ann. Rheum. Dis.*, 41: 463.
30. J. Bocquet et. al. (1980): *Int. J. Tissue, react.*, 11: 127.
31. K. Phadke, S. Nanda, and K. Lee (1979): *Biochem. Pharmacol.*, 28: 3671.