

PC12 细胞中糖皮质激素快速作用的信号转导途径

邱 俭 娄淑杰 陈宜张*

(第二军医大学神经科学研究所, 上海 200433. * 联系人)

摘要 传统的基因组作用机制认为, 甾体激素是通过调节核基因的转录进而启动与生理效应有关的蛋白质的合成而发挥作用的. 尽管人们早就发现甾体激素的快速作用与这一理论相违背, 但直到最近甾体激素的非基因组作用才被广泛接受. 现在, 支持非基因组作用机制的证据逐渐增多, 但各种甾体激素快速作用的信号转导途径还不很清楚. 基于我们在 PC12 细胞糖皮质激素对高钾等引起儿茶酚胺分泌的影响及其信号转导机制的研究, 我们提出了糖皮质激素快速作用的一个新模式. 在 PC12 细胞, 糖皮质激素通过百日咳毒素敏感的 G 蛋白-蛋白激酶 C 途径发挥其快速作用.

关键词 PC12 细胞 糖皮质激素 非基因组机制 信号转导

1 甾体激素的快速、非基因组作用

本世纪 60 年代后期已证实甾体激素胞液(核)受体的存在, 甾体激素通过与其受体结合而发挥作用, 激活核中基因组, 导致新蛋白合成的变化. 甾体激素作用的基因组理论, 30 多年来被广泛接受. 在大多数权威性著作中所描述的甾体激素作用机制, 能完满地阐述激素的缓慢代谢作用及对机体(包括神经系统)发育过程的影响. 但在解释甾体激素对神经活动的快速作用及解释糖皮质激素对 ACTH 由垂体释放的快速反馈作用(此过程发生在糖皮质激素血浆水平升高的 5 min 内)时, 此理论遇到了困难^[1].

在 60~70 年代, 研究者已经注意到甾体激素确实对细胞有快速作用, 并致力于通过结合实验描述膜受体. 在神经元, Ruf 等人^[2]及其他研究人员的早期研究已显示甾体激素的作用十分迅速, 潜伏期仅数十毫秒或数秒, 但这一现象的受体基础及作用机制并未被认真考虑. 基于电生理学的证据, 我们重新审视了这个问题, 并在 1987 年首次提出了一个假说, 设想存在一种糖皮质激素快速作用非基因组机制, 由被推测的甾体激素膜受体介导. 因为这种受体作用不涉及基因组, 因此, 引入了非基因组机制这一术语^[3,4]. 不久, 本实验室的电生理学的、生物化学的及形态学的的数据均支持这一假说. 我们的结果还表明, 糖皮质激素能通过非基因组机制影响神经元的兴奋性和重摄取过程.

与此同时, 各种甾体激素对神经元电活动、分泌及重摄取功能的快速作用的研究报道逐渐增多. 如雌激素对下丘脑神经元有快速超极化作用^[5], 在杏仁核则是通过改变钾电导而引起其神经元的快速超极化^[6], 对海马 CA1 神经元有去极化作用^[7]. 孕激素通过快速增强苯异丙胺引起多巴胺自神经末梢的释放, 促进下丘脑黄体生成素释放激素的释放^[8]. Thron 等人^[9]报道, 与下丘脑断离的垂体后叶神经末梢摄取抗坏血酸的能力可被皮质激素所抑制. 糖皮质激素可以快速促进突触体对谷氨酸的摄取^[10]. 甾体激素快速作用的非基因组机制基本得到大

家的普遍承认.

尤其令人感兴趣的是发现糖皮质激素能快速改变神经元的分泌过程. 例如, 能抑制催乳素由鱼垂体分泌^[11], 抑制 AVP 由下丘脑脑薄片释放^[12]. Inoue 等人^[13]证实 ACh 在嗜铬细胞诱导的电流能被地塞米松快速抑制, 但不清楚这一内向电流是否包括钙离子流. 我们首次证实, 糖皮质激素能快速抑制肾上腺髓质细胞儿茶酚胺的分泌及细胞内钙的升高^[14]. 既然胞内钙是参与嗜铬细胞儿茶酚胺分泌的关键因素, 自然想了解糖皮质激素对 $[Ca^{2+}]_i$ 作用的机制. 我们已清楚地显示, 糖皮质激素也可快速抑制由 ACh 及其他刺激剂, 如高钾、缓激肽等引起的胞内钙增加.

众所周知, 膜受体可以通过几种已知的细胞内信号转导途径而发挥作用. 目前, 虽然被推测的糖皮质激素膜受体的结构还不清楚, 受体尚未克隆. 但作为对膜受体假说的补充及其作用机制的进一步探索, 确定糖皮质激素快速作用参与的信号转导途径是否与已知的膜受体的相似是必需的和有意义的.

2 PC12 细胞中的糖皮质激素快速作用及其信号转导途径

(1) 生理学意义. 我们实验室以前的工作发现^[14]: 糖皮质激素可在 20 min 内快速抑制由 ACh、高钾等引起的大鼠肾上腺嗜铬细胞分泌儿茶酚胺, 并且呈现剂量-效应关系及有一定的受体特异性. 在本研究中, 用皮质酮预处理 PC12 细胞 5 min 后, 给予 55 mmol/L KCl 刺激, 高钾持续作用 10 min 后用 HPLC-ED 方法^[15]检测儿茶酚胺分泌量, 发现皮质酮 3×10^{-7} mol/L 可明显抑制 PC12 细胞分泌儿茶酚胺, 从皮质酮作用于细胞到产生抑制作用只有 15 min.

在应激状态下, 大鼠血浆游离皮质酮可达 7.5×10^{-7} mol/L^[16]. 在肾上腺中央的嗜铬细胞接触到的皮质酮浓度较外周血中高 2 个数量级^[17]. 因此, 本实验中, 可以认为皮质酮的作用浓度属于肾上腺髓质中生理浓度范围.

糖皮质激素在生理浓度下快速抑制高钾诱导的嗜铬细胞儿茶酚胺分泌, 其生理意义可能在于以负反馈的方式调节交感-肾上腺髓质的反应, 保证机体在应急状态下儿茶酚胺分泌反应不致过于强烈.

(2) 皮质酮快速抑制高钾、烟碱及缓激肽引起的外钙内流. 用 Fura-2/AM (终浓度为 10 μ mol/L) 负载 PC12 细胞, 使用 MiraCal Imaging System (英国产) 测单细胞 $[Ca^{2+}]_i$.

高钾使细胞膜去极化, 开放电压敏感钙通道, 使外钙内流. 皮质酮对高钾引起的 PC12 细胞 $[Ca^{2+}]_i$ 升高的抑制作用, 与其孵育细胞的时间有关. 在预孵育 3 min 时开始产生抑制, 最大抑制效应发生于预处理 5 min, 预孵育 25 min 时, 抑制作用反而不明显^[18].

在 PC12 细胞上有 N 型 ACh 受体^[19]. 烟碱通过开放受体门控通道, 引起 Na^+ , Ca^{2+} 内流与 K^+ 外流, 导致膜去极化, 开放电压敏感性的 Ca^{2+} 通道, 导致 Ca^{2+} 的内流. 使用钙通道阻断剂 (Verapamil 和 ω -Conotoxin) 可以强有力地抑制外钙内流, 因此, 烟碱引起的 $[Ca^{2+}]_i$ 升高, 主要是通过电压敏感性 Ca^{2+} 通道内流所致. 随着皮质酮浓度的增加 ($10^{-10} \sim 10^{-4}$ mol/L), 皮质酮对烟碱引起的 $[Ca^{2+}]_i$ 升高的抑制作用逐渐增强 ($IC_{50} = (0.61 \pm 0.19) \mu$ mol/L)^[20].

缓激肽受体可分为 B_1 和 B_2 两种亚型, 它们都与 $G_{q/11}$ 家族偶联. 在 PC12 细胞, 缓激肽受体亚型主要是 B_2 亚型^[21]. 缓激肽除了引起内钙释放外, 也通过一种非电压依赖性的受体激活钙通道引起外钙内流^[22].

皮质酮可显著地抑制缓激肽引起的 $[Ca^{2+}]_i$ 升高. 为了把刺激剂引起的胞内钙释放与外钙内流分离开来研究, 我们采用了无钙/再加钙方法^[23]. 皮质酮对缓激肽引起的内钙释放无明显影响, 但可显著地抑制缓激肽引起的外钙内流^[24].

(3) 非基因组机制与膜受体介导. 除胞内受体外, 多种细胞质膜上存在糖皮质激素受体的结合位点^[25~28]. BSA(牛血清白蛋白偶联的皮质酮)对高钾、烟碱及缓激肽诱导的钙离子内流的抑制作用与皮质酮相似^[18, 20, 24]. BSA 分子量大, 甾体激素共价偶联在 BSA 大分子上之后, 在短期不能穿过细胞膜进入细胞. 我们的实验结果说明皮质酮可能通过被推测的糖皮质激素膜受体起作用.

(4) G 蛋白参与皮质酮的快速作用. 在 *Taricha*(一种两栖类动物), 放射配基结合分析结果提示神经元膜与 $[^3H]$ 皮质酮的结合可受非水解性鸟苷酸类似物, 特别是 GTP γ S 的负性调节^[29]. 其他研究也发现 $[^3H]$ 皮质酮的特异结合, 通过在测定缓冲液中加入 Mg^{2+} , 可以一种浓度依赖性方式提高. 这些结果与已知的 G 蛋白偶联受体的比较学研究是一致的^[30].

为弄清皮质酮对高钾、烟碱及缓激肽诱导钙内流的快速抑制作用是否有 G 蛋白参与. 我们用百日咳毒素(PTX, 100 ng/mL)处理 PC12 细胞 24 h, 发现皮质酮对烟碱诱导 $[Ca^{2+}]_i$ 升高无抑制作用^[20], 对缓激肽引起的外钙内流也无明显的抑制作用^[24]. 说明皮质酮可能是通过 PTX 敏感的 G 蛋白转导而起作用.

(5) PKC 或 PKA 途径. 以前的研究提示, 在大鼠垂体细胞糖皮质激素可快速抑制血管活性肠肽引起的 cAMP 增加和催乳素释放^[31], 皮质醇可以抑制鱼垂体组织刺激引起的 cAMP 增加^[11], 在小鼠垂体瘤细胞系 AtT20 糖皮质激素对 ACTH 分泌和 cAMP 的抑制, 可能有百日咳毒素敏感的 G 蛋白参与^[32], 以上结果均说明糖皮质激素通过 G 蛋白, cAMP 起快速作用. 但我们的结果表明在 PC12 细胞, 皮质酮对静息的、forskolin 和血管活性肠肽刺激的 cAMP 含量变化及 PKA 酶活性均无影响. 这些资料提示糖皮质激素快速作用的非基因组信号转导机制在不同组织和不同细胞是有差异的.

(6) 皮质酮快速激活 PKC 活性. Ffrench-Mullen^[33]在豚鼠海马 CA1 神经元发现皮质醇通过百日咳毒素敏感的 G 蛋白偶联激活 PKC 而抑制钙电流.

我们的结果表明 PKC 激活剂(PMA)能模拟皮质酮对烟碱引起的 $[Ca^{2+}]_i$ 升高及缓激肽引起的外钙内流的抑制作用, 而 PKC 抑制剂, chelerythrine chloride 和 G^L-6976, 则逆转皮质酮的抑制作用.

未分化的 PC12 细胞含有 PKC $_{\alpha, \delta, \epsilon, \zeta}$ ^[34]. PKC 的抑制剂 G^L-6976 可选择性抑制 Ca^{2+} 依赖的 PKC $_{\alpha}$ 和 PKC $_{\beta}$. G^L-6976 既能阻断皮质酮的作用, 因此, 我们的结果提示 PKC $_{\alpha}$ 可能参与烟碱和缓激肽等诱导的钙内流抑制作用.

一般认为 PKC 的激活与酶的转位有关. 为了了解皮质酮是否激活静息状态的 PC12 细胞 PKC, 我们用 Signal TECH Protein Kinase C Assay System (Promega) 测定膜组分的 PKC 酶活性^[20]. 结果显示, 皮质酮能激活 PKC 而 PKC 的抑制剂 chelerythrine chloride 能完全阻断皮质酮的激活作用. 时间曲线显示皮质酮的作用在 5~15 min 时 PKC 活性保持在较高水平. 这个结果解释了在加激动剂(高钾和烟碱)以前皮质酮处理 5 min 时为什么抑制作用最强. 值得注意的是皮质酮激活 PKC 活性的剂量-效应曲线为钟型. 这个效应受温度因素的强力影响, 37℃时, 皮质酮在 10^{-9} mol/L 作用最强. 但在 25℃时, 剂量-反应曲线右移, 皮质酮在 10^{-5} mol/L 时作用最

强.

(7) PKC 作用的可能部位. 有报道糖皮质激素抑制乙酰胆碱诱导的嗜铬细胞电流, 并认为激素结合到细胞膜外侧的特异位点, 可能在 ACh 受体通道上^[13]. 在我们的结果中, 糖皮质激素的抑制作用机制可能不是阻断通道, 因为 PKC 激活剂(PMA) 能模拟皮质酮的抑制作用, 且 PKC 抑制剂, chelerythrine chloride 和 G-6976 可以逆转皮质酮的抑制作用. 另外, AChR 的磷酸化参与配基门控离子通道的调节, PKC 可增强受体的脱敏^[35,36]. 在 PC12 细胞, PKC 的激活可减少 L-型钙通道活性^[37,38].

缓激肽引起的外钙内流包括受体依赖性内流和钙库依赖性外钙内流成分. PMA 对 Thapsigargin(通过抑制内质网的 Ca^{2+} -ATPase, 引起 Ca^{2+} 的释放)引起的 $[\text{Ca}^{2+}]_i$ 反应无作用, 说明钙库依赖性外钙内流对佛波醇不敏感, 这与 Clementi 等人^[23]报道的结果一致. 说明皮质酮可以抑制缓激肽引起的受体依赖性外钙内流. Varapamil 和 ω -Conotoxin 对缓激肽引起的外钙内流无抑制作用, 即缓激肽引起的外钙内流是通过非电压敏感性钙通道.

皮质酮既可抑制烟碱引起的外钙内流, 又可抑制缓激肽引起的外钙内流, 似乎可以说明皮质酮发挥抑制作用最终的靶不是单一的, 也即其发挥作用可能有一共同的途径, 但最终作用于不同的靶. 例如: () 对于缓激肽来说, 皮质酮作用的靶可能是缓激肽通过 G 蛋白激活的非电压依赖性钙通道, 或 G 蛋白及其受体本身; () 而对于烟碱来说, 皮质酮作用的靶可能是 N 型 ACh 受体及电压敏感性钙通道.

3 PC12 细胞糖皮质激素快速作用的新模式

基于我们的结果, 在 PC12 细胞, 我们提出了糖皮质激素快速、非基因组作用新模式(图 1). 图 1 表示了糖皮质激素可能通过推测的膜受体, 通过 PTX 敏感的 G 蛋白-PKC 途径抑制

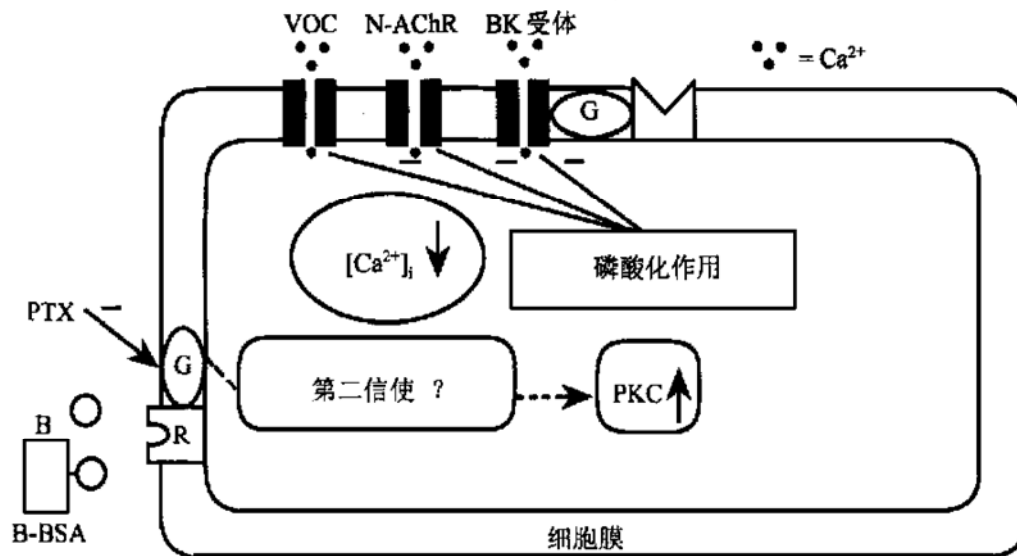


图 1 PC12 细胞糖皮质激素快速、非基因组作用模式图

虚线箭头表示尚未弄清的步骤. B——皮质酮, B-BSA——牛血清白蛋白偶联的皮质酮, R——推测的糖皮质激素 G 蛋白偶联受体, PTX——百日咳毒素, PKC——蛋白激酶 C, VOC——电压敏感性钙通道, N-AChR——烟碱型乙酰胆碱受体, BK——缓激肽. PC12 细胞——大鼠肾上腺髓质嗜铬细胞瘤细胞

烟碱、高钾及缓激肽等诱导的钙内流。PKC在糖皮质激素非基因组作用的机制中起重要作用。

4 糖皮质激素非基因组作用研究将来工作

目前,在甾体激素膜受体尚未克隆成功的情况下,阐明糖皮质激素膜受体下游的转导途径对膜受体的存在以及阐明甾体激素非基因组机制有重要意义。

既然糖皮质激素的作用是通过细胞膜上的受体进行的,那么受体的分子结构是什么仍是一个相当棘手的问题。国际上已有实验室正在进行甾体激素膜受体克隆工作^[39]。吗啡受体的寻找曾延续近20年之久,到1993年终于找到。糖皮质激素膜受体的寻找可能比吗啡受体更困难,但这是一个必须进行的工作。

致谢 国家自然科学基金(批准号:393330100,39840019)资助项目。

参 考 文 献

- 1 Dallman N F, Yates F A. Dynamic asymmetries in the corticosteroid feedback path and distribution of metabolite-binding elements of adrenocortical system. *Ann NY Acad Sci*, 1969, 156: 696~ 721
- 2 Ruf K, Steiner F A. Steroid-sensitive single neurons in rat hypothalamus and midbrain: identification by microelectrophoresis. *Science*, 1967, 156: 667~ 669
- 3 Chen Y Z, Hua S Y. Effects of glucocorticoids on electrical activities of mammalian sympathetic ganglion cells *in vitro*. *Neuroscience*, 1987, suppl, 22: 1008
- 4 Hua S Y, Chen Y Z. Membrane receptor mediated electrophysiological effects of glucocorticoid on mammalian neurons. *Endocrinology*, 1989, 124(2): 687~ 691
- 5 Kelly M J, Kuhnt U, Wuttke W. Hyperpolarization of hypothalamic parvocellular neurons by 17β -estradiol and their identification through intracellular staining with procion yellow. *Exper Brain Res*, 1980, 40: 440~ 447
- 6 Nabekura J, Oomura Y, Minami T, et al. Mechanism of the rapid effect of 17β -estradiol on medial amygdala neurons. *Science*, 1986, 233: 226~ 228
- 7 Wong M, Moss R L. Electrophysiological evidence for a rapid membrane action of the gonadal steroid, 17β -estradiol, on CA1 pyramidal neurons of the rat hypothalamus. *Brain Res*, 1991, 543: 148~ 152
- 8 Chadwick D, Widdows K eds. *Steroid and Neuronal Activity*, Ciba Foundation Symposium 153. Chichester: Wiley, 1990. 125~ 144
- 9 Thron N A, Jepeeseu C K, Nielsen F S. Glucocorticoids and tri-iodothyronine inhibit uptake of ascorbic acid to isolated nerve terminals from ox neurohypophyses. *Acta Physiol Scand*, 1986, 128: 643~ 645
- 10 Zhu B G, Zhu D H, Chen Y Z. Rapid enhancement of high glutamate uptake by glucocorticoids in rat cerebral cortex synaptosomes and human neuroblastoma clone SK-N-SH: Possible involvement of G-protein. *Biochem Biophys Res Comm*, 1998, 247: 261~ 265
- 11 Borski R J, Helms L I H, Richman H R, et al. Cortisol rapidly reduces prolactin release and cAMP and $^{45}\text{Ca}^{2+}$ accumulation in chick-lid fish pituitary *in vitro*. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1991, 88: 2758~ 2762
- 12 Liu X, Chen Y Z. Membrane-mediated inhibition of corticosterone on the release of arginine vasopressin from rat hypothalamic slices. *Brain Res*, 1995, 704: 19~ 22
- 13 Inoue M, Kuriyama H. Glucocorticoids inhibit acetylcholine-induced current in chromaffin cells. *Am J Physiol*, 1989, 257: C906~ C912
- 14 Song L, Chen Y Z. The rapid inhibitory effects of glucocorticoids on the secretion of catecholamine in rat adrenal medullary chromaffin cells. *Chin J Neurosci*, 1997, 4(1): 16~ 21
- 15 Saiani L, Guidotti A. Opiate receptor-mediated inhibition of catecholamine release in primary cultures of bovine adrenal chromaffin cells. *J Neurochem*, 1982, 39: 1669~ 1676
- 16 Yeh K Y. Corticosterone concentrations in the serum and milk of lactating rats parallel changes after induced stress. *Endocrinology*, 1984, 15: 1364~ 1370
- 17 Jones M T, Hillhouse E W, Burden J L J. Dynamics and mechanics of corticosteroid feedback at the hypothalamus and anterior pituitary

- gland. *J Endocrinol*, 1977, 73: 405~ 417
- 18 Lou S J, Chen Y Z. The rapid inhibitory effect of glucocorticoid on cytosolic free Ca^{2+} increment induced by high extracellular K^{+} and its underlying mechanism in PC12 cells. *Biochem Biophys Res Commun*, 1998, 244: 403~ 407
- 19 Greene L A, Rein G. Release, storage and uptake of catecholamines by a clonal cell line of nerve growth factor (NGF) responsive pheochromocytoma cells. *Brain Res*, 1977, 129: 247~ 263
- 20 Qiu J, Lou L G, Huang X Y, et al. Nongenomic mechanisms of glucocorticoid inhibition of nicotine-induced calcium influx in PC12 cells: Involvement of protein kinase C. *Endocrinology*, 1998, 139(12): 5103~ 5108
- 21 Pozzan T, Divirgilio F, Vicentini L, et al. Activation of muscarinic receptors in PC12 cells, Stimulation of Ca^{2+} influx and redistribution. *Biochem J*, 1986, 234: 547~ 553
- 22 Weiss C, Atlas D. The bradykinin receptor a putative receptor-operated channel in PC12 cells: studies of neurotransmitter release and inositol phosphate accumulation. *Brain Res*, 1991, 543: 102~ 110
- 23 Clementi E, Scheer H, Zacchetti D, et al. Receptor-activated Ca^{2+} influx the independently regulated mechanisms of influx stimulation coexist in neurosecretory PC12 cells. *J Biol Chem*, 1992, 267: 2164~ 2172
- 24 Qiu J, Wang C G, Huang X Y, et al. Nongenomic mechanisms of corticosterone inhibition of bradykinin-induced calcium influx in PC12 cells: Involvement of protein kinase C. *Chin J Neurosci*, 1998, 14(4): 221~ 226
- 25 Harrison R W, Fairfield S, Orth D N. Multiple glucocorticoid binding components of intact AtT-20/D-1 mouse pituitary tumor cells. *Biochem Biophys Acta*, 1976, 444: 487~ 496
- 26 Koch B, Lutz-Bucher B, Briand B, et al. Specific interaction of corticosteroids with binding sites in the plasma membranes of the rat anterior pituitary gland. *J Endocrinol*, 1978, 79: 215~ 222
- 27 Towle A C, Sze P Y. Steroid binding to synaptic plasma membrane: differential binding of glucocorticoids and steroids. *J Steroid Biochem*, 1983, 18: 135~ 143
- 28 Guo Z, Chen Y Z, Xu L B, et al. Binding characteristics of glucocorticoid receptors in synaptic plasma membrane from rat brains. *Funct Neurol*, 1995, 10: 175~ 194
- 29 Orchinik M, Murray T F, Franelin P H, et al. Guanylnucleotides modulate binding to steroid receptors in neuronal membranes. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1992, 89: 3830~ 3834
- 30 Moore F L, Orchinik M, Lonry C. Functional studies of corticosterone receptors in neuronal membranes. *Receptor*, 1995, 5: 21~ 28
- 31 Rotsztein W, Dussailant M, Nobou F, et al. Rapid glucocorticoid inhibition of vasoactive intestinal peptide induced cyclic AMP accumulation and prolactin release in rat pituitary cells in culture. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1981, 78: 7584~ 7588
- 32 Iwasaki Y, Aoki Y, Katahira M, et al. Non-genomic mechanisms of glucocorticoid inhibition of adrenocorticotropin secretion: possible involvement of GTP-binding protein. *Biochem Biophys Res Comm*, 1997, 235: 295~ 299
- 33 Ffrench-Mullen J M H. Cortisol inhibition of calcium currents in guinea pig hippocampal CA1 neurons via G-protein coupled activation of protein kinase C. *J Neurosci*, 1995, 15(1): 903~ 911
- 34 Ohmichi M, Zhu G, Saltiel A R. Nerve growth factor activates calcium insensitive protein kinase C-epsilon in PC12 rat pheochromocytoma cells. *Biochem J*, 1993, 295: 767~ 772
- 35 Eusebi F, Molinaro M, Zani B M. Agents that activate protein kinase C reduce acetylcholine sensitivity in cultured myotubes. *J Cell Biol*, 1985, 100: 1339~ 1342
- 36 Safran A, Provenzano C, Sagr-Eisenberg R, et al. Phosphorylation of membrane-bound acetylcholine receptor by protein kinase C: characterization and subunit specificity. *Biochemistry*, 1990, 29: 6730~ 6734
- 37 Harris K M, Knogsamut S, Miller R J. Protein kinase C mediated regulation of calcium channels in PC12 pheochromocytoma cells. *Biochem Biophys Res Comm*, 1986, 134: 1298~ 1305
- 38 Di Virgilio F, Pozzan T, Wollheim C B, et al. Tumor promoter phorbol myristate acetate inhibits Ca^{2+} influx through voltage-gated Ca^{2+} channels in two secretory cell line, PC12 and RINm5F. *J Biol Chem*, 1986, 261: 32~ 35
- 39 Meyer C, Schmid R, Scriba P C, et al. Purification and partial sequencing of a putative progesterone receptor from porcine liver membranes. *Eur J Biochem*, 1996, 239: 726~ 731

(1998-12-04 收稿, 1999-02-07 收修改稿)