

인간 정자운동성에 미치는 Cytokine의 영향

연세대학교 의과대학 비뇨기과학교실, *순천향대학교 의과대학 비뇨기과학교실

이무상 · *송윤섭 · 홍성준 · 이동현

=Abstract=

Effect of Cytokines on Human Sperm Motility

Moo Sang Lee, *Yun Seob Song, Sung Joon Hong and Dong Hyeon Lee

From the Department of Urology, College of Medicine, Yonsei and *Soonchunhyang University,
Seoul, Korea

Purpose: Inflammatory white blood cells are related to semen quality, affecting fertility. In these cases, inflammatory cytokines are present in increased quantities, and this increase may be related to sperm motility. We examined changes in measures of motility after administration of cytokines to sperm in vitro.

Materials and Methods: Semen from 30 healthy men were obtained. With the swim-up procedure, actively motile sperm were isolated and incubated in Ham's F10 culture medium. Interleukin (IL)-1 α (1 ng/mL), IL-6 (1 ng/mL), IL-8 (10 ng/mL), or tumor necrosis factor (TNF)- α (10 ng/mL) was added, and measures of sperm motility were examined after 5 and 24 hours using the Hamilton-Thorne computer semen analysis system. These measures were expressed as a percentage of the values before incubation.

Results: The decreases of the average path velocity (VAP) in the IL-1 α -treated and IL-8-treated specimens after 24 hours are statistically significant. None of the decrease in values for straight-line velocity (VSL) is statistically significant. There were statistically significant decreases in the curvilinear velocity (VCL) in IL-6-treated and TNF-1 α -treated specimens after 24 hours. None of the changes in the lateral head displacement (ALH) or the beat cross frequency (BCF) was statistically significant.

Conclusion: The administration of cytokines decreases sperm motility in vitro. It is suggested that seminal cytokines may affect sperm motility in vivo.

Key Words: Cytokines, Sperm Motility

서 론

남성불임의 경우 많은 수의 백혈구가 정액내에서 발견되는 경우가 있으며^{1,2)}, 정액내 백혈구가 정액의 질 및 불임에 연관이 있다고 알려졌다^{3~5)}. 백혈구의 직접작용은 백혈구의 정자탐식을 들 수 있으며, 백혈구의 간접작용으로는 백혈구가 cytokine이나 반응성 산소 (reactive oxygen species)를 분비하여 정자의 운동성과 생존에 나쁜 영향을 미칠 수 있다⁶⁾. 또한 자궁내막증이 동반된 불임 여성의 경우 골반내에서 발견되는 복수삼출액에는 분비물질과 백혈구의 수가 증가되어 있고 이러한 복수삼출액이 여성에서의 출산저하와 관련되며, 세포성분을 제외된 복수삼출액에서도 정자 운동성이 저하됨이 보고되었다^{7~10)}. 이

에 백혈구에 의하여 야기되는 염증과정에서 생기는 면역 물질에 의한 정자의 질 변화를 생각해 볼 수 있다.

정액내 백혈구가 증가되어 있는 불임군에서 interleukin (IL)-2와 IL-8의 값이 높았다는 보고가 있으며^{11,12)}, 저자들도 정로의 감염에서 정자운동성의 감소와 정장액내 cytokine 중 IL-1 α , IL-6, IL-8, tumor necrosis factor (TNF)- α 증가를 관찰하여, 정자의 운동성이 저하에 대한 정장액 cytokine의 영향을 보고한 바 있다¹³⁾. 또한 TNF를 정자와 함께 배양하면 정자의 운동성이 저하되며, 이 경우 항TNF 항체를 배양액에 투여하면 운동성 저하가 다시 회복되었다는 보고도 있다^{14,15)}.

남성의 수태력을 결정하는 가장 중요한 단일 요소는 정자의 운동성이다^{16,17)}. 최근 컴퓨터 정자분석기의 개발로 정자의 움직임에서 선형속도 (straight line velocity; VSL),

곡선속도 (curvilinear velocity; VCL), 평균속도 (average path velocity; VAP), 두상변위 (amplitude of lateral head displacement; ALH) 및 진동수 (beat cross frequency, BCF) 등의 특수한 운동지수의 측정이 가능해져 정자의 운동성 측정이 정밀해졌다¹⁸⁾. 정자의 운동성에 영향을 미치는 인자는 정장액내 cytokine뿐 아니라 모유이자 부성기의 분비물인 정장액 조성성분이 중요하다¹⁹⁾. 그러므로 cytokine이 정자운동성에 미치는 영향은 정자의 운동성에 영향을 미치는 다른 요인들로 인하여 명확하지 못한 한계가 있다. 그러므로 본 연구에서는 정장액을 제거하고 배양액에서 정자를 배양하여 cytokine외에 정자에 영향을 미칠 수 있는 정장액 조성물 등의 요인들을 줄인 후 cytokine을 투여하지 않은 대조군과 cytokine을 투여한 실험군에서 운동지수의 변화를 비교하여 cytokine이 정자의 운동성에 미치는 영향을 조사하였다.

대상 및 방법

1. 정액의 준비

가입력이 확인된 남자 30명으로부터 금욕을 2일간 실시한 후, 신선한 정액을 무균의 플라스틱 용기에 담았다. 여기서 사용되는 모든 정액은 WHO 기준²⁰⁾의 정액검사소견에서 정상으로 확인된 경우를 대상으로 하였다. 실험에 사용된 배양액은 Ham's F10 (Gibco, Grand island, NY)을 사용하였다. 정자의 운동성에 영향을 미치는가를 조사하는 본 연구의 목적을 위하여 In vitro fertilization (IVF)에서 정자의 분획을 얻기위해 널리 사용되는 'swim up' 기법을 우수한 운동성의 정자를 얻기위하여 사용하였다. 정액이 액화되자마자 정액과 같은 양의 배양액과 혼합하여 회석하고, 혼합액을 부드럽게 흔들어준 후, 정자들이 성기게 뭉칠 때까지 10분동안 800 rpm, 150g로 원심분리하였다. 상층액을 버린 후 뭉친 정자를 배양액에 다시 부유시키고 원심분리를 재시행하여 상층액을 버렸다. 뭉친 정자덩어리를 2.5 ml의 신선한 배지에 부유시키고 30분간 37°C에서 5% CO₂의 습기가 적절한 환경에서 배양하였다. 상층액의 윗부분 1 ml를 제거한 후 이 배지에 들어 있는 정자를 이용하였다.

2. 정자운동검사

정자의 운동성을 검사하기 위하여 Hamilton-Thorne사의 컴퓨터 정자검사기를 이용하여 선형속도 (straight line velocity; VSL), 곡선속도 (curvilinear velocity; VCL), 평균속도 (average path velocity; VAP), 두상변위 (amplitude of lateral head displacement; ALH), 진동수 (beat cross frequency; BCF) 등의 운동지수를 측정하였다. 배양 전의 운동지수를 기준으로 하여 5시간 배양 후와 24시간 배양 후 운동지수는 배양 전의 운동지수의 백분율로 나타내었다.

3. Cytokine의 준비

Human recombinant interleukin 1-alpha (IL-1 α), Human recombinant interleukin 6 (IL-6), Human recombinant interleukin 8 (IL-8), Human recombinant tumor necrosis factor-alpha (TNF- α)를 구입하였다 (R & D Systems, Mineapolis, MN). Cytokine은 저자들의 연구에서 정자의 운동성 변화에 영향을 줄 수 있을 것으로 생각되는 농도 이상¹³⁾으로 phosphate buffered saline으로 회석하여 투여하였다. IL-1 α 와 IL-6는 1 ng/ml씩, IL-8과 TNF- α 는 10 ng/ml씩을 배양액에 투여하였다.

4. 정자배양

배양액으로 회석하여 정자의 숫자가 10⁶/ml 되도록 하여 준비하였다. 준비한 정자배양액을 plate의 5개의 well에 0.1 ml씩 넣었다. 대조군을 제외한 4개의 well에 IL-1 α , IL-6, IL-8, TNF- α 를 투여하고 배양판을 5% CO₂의 습도가 맞춰진 배양기에서 24시간 동안 배양하였다. 대조군과 IL-1 α 투여군, IL-6 투여군, IL-8 투여군, TNF- α 투여군에서 컴퓨터 정자분석기를 이용하여 5시간째와 24시간째에 정자의 운동지수를 측정하였다.

5. 통계처리

결과의 분석에서 변화의 비교는 t test를 이용하였다.

결과

1. VAP

5시간째 대조군의 VAP 값 (%) 65.8±3.66과 비교한 IL-1 α , IL-6, IL-8, TNF- α 투여 후 5시간째의 VAP 값 (%)은 64.8±4.97 ($p>0.05$), 66.1±3.96 ($p>0.05$), 68.9±4.37 ($p>0.05$), 61.3±5.93 ($p>0.05$)이었고, 24시간째 대조군의 VAP 값 (%) 32.9±1.91과 비교한 IL-1 α , IL-6, IL-8, TNF- α 투여 후 24간째 VAP 값 (%)은 27.6±1.40 ($p<0.05$), 35.9±1.27 ($p>0.05$), 25.3±2.61 ($p<0.05$), 32.4±2.95 ($p>0.05$)로 IL-1 α 와 IL-8 투여 후 24시간째인 군에서만 유의한 감소가 있었다 (Fig. 1).

2. VSL

5시간째 대조군의 VSL 값 (%) 68.6±2.31과 비교한 IL-1 α , IL-6, IL-8, TNF- α 투여 후 5시간째의 VSL 값 (%)은 59.4±3.65 ($p>0.05$), 68.1±2.75 ($p>0.05$), 66.1±4.21 ($p>0.05$), 61.5±5.27 ($p>0.05$)이었고, 24시간째 대조군의 VSL 값 (%) 26.6±1.99과 비교한 IL-1 α , IL-6, IL-8, TNF- α 투여 후 24시간째 VSL 값 (%)은 23.2±1.90 ($p>0.05$), 27.0±0.58 ($p>0.05$), 21.4±2.74 ($p>0.05$), 29.5±2.50 ($p>0.05$)으로 모두 유의한 차이가 없었다 (Fig. 2).

3. VCL

5시간째 대조군의 VCL 값 (%) 70.9 ± 1.94 과 비교한 IL-1 α , IL-6, IL-8, TNF- α 투여 후 5시간째의 VCL 값 (%)은 63.6 ± 4.95 ($p > 0.05$), 72.1 ± 5.12 ($p > 0.05$), 76.1 ± 5.68 ($p > 0.05$), 66.4 ± 6.17 ($p > 0.05$)이었고, 24시간째 대조군의 VCL 값 (%) 31.4 ± 2.30 과 비교한 IL-1 α , IL-6, IL-8, TNF- α 투여

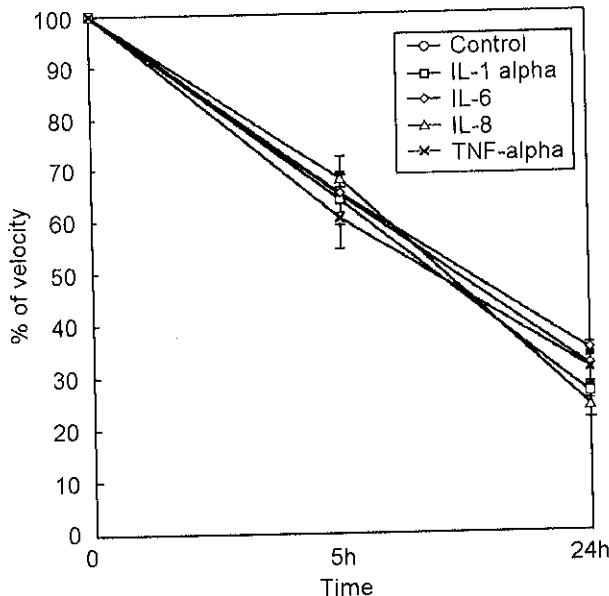


Fig. 1. The comparision of sperm average path velocity between control and cytokines administered group during 24 hour incubation period.

후 24시간째 VCL 값 (%)은 31.9 ± 2.48 ($p > 0.05$), 49.1 ± 3.06 ($p < 0.05$), 34.2 ± 3.49 ($p > 0.05$), 43.0 ± 3.25 ($p < 0.05$)로 IL-6과 TNF- α 투여 후 24시간째인 군에서만 유의한 감소가 있었다 (Fig. 3).

4. ALH

5시간째 대조군의 ALH 값 (%) 69.4 ± 6.14 과 비교한 IL-

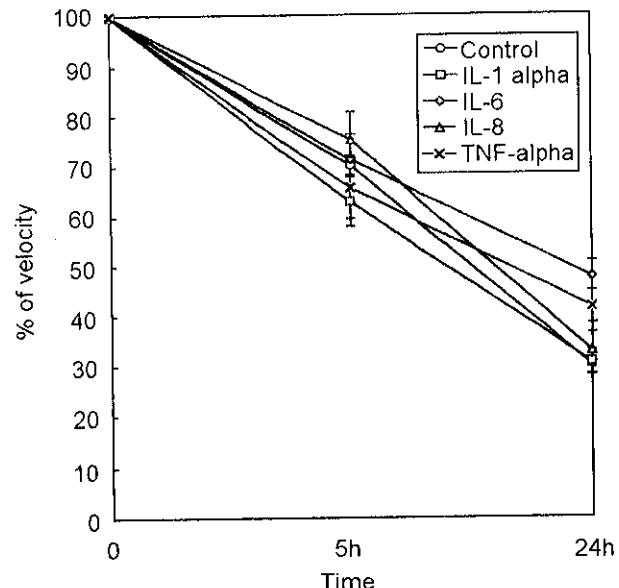


Fig. 3. The comparision of sperm curvilinear velocity between control and cytokines administered group during 24 hour incubation period.

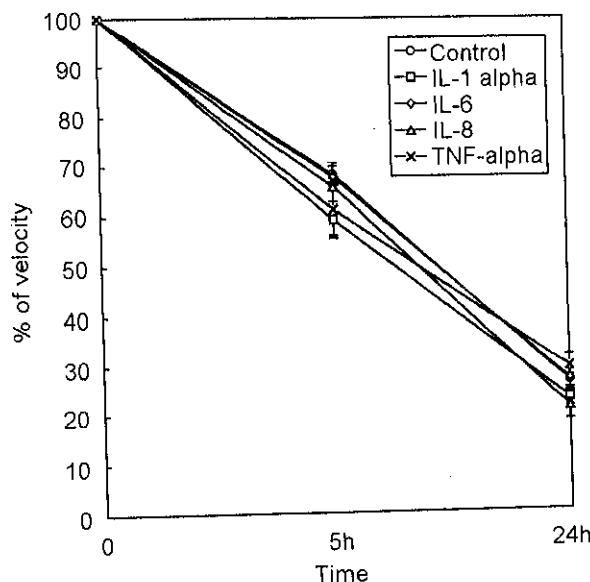


Fig. 2. The comparision of sperm straight line velocity between control and cytokines administered group during 24 hour incubation period.

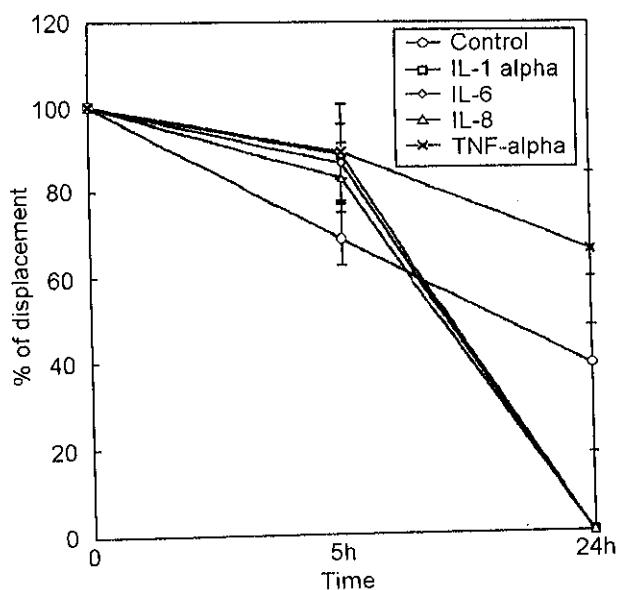


Fig. 4. The comparision of sperm amplitude of lateral head displacement between control and cytokines administered group during 24 hour incubation period.

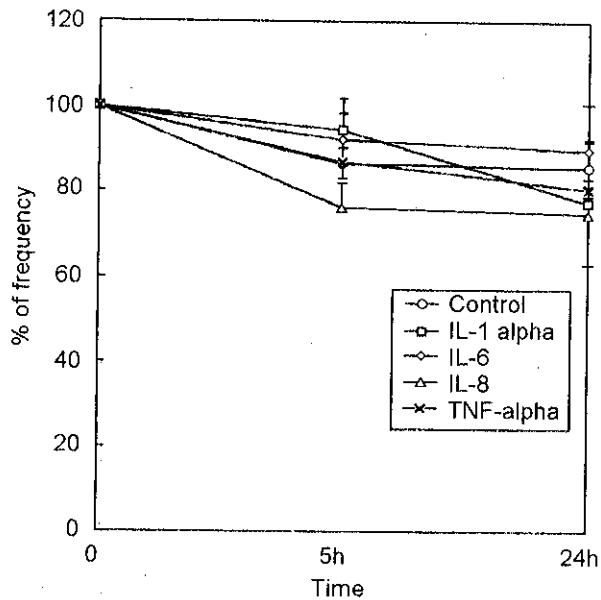


Fig. 5. The comparision of sperm beat cross frequency between control and cytokines administered group during 24 hour incubation period.

1 α , IL-6, IL-8, TNF- α 투여 후 5시간째의 ALH 값 (%)은 89.3 ± 11.89 ($p > 0.05$), 87.2 ± 9.12 ($p > 0.05$), 83.7 ± 8.26 ($p > 0.05$), 89.9 ± 6.54 ($p > 0.05$)이었고, 24시간째 대조군의 ALH 값 (%) 39.9 ± 20.90 과 비교한 IL-1 α , IL-6, IL-8, TNF- α 투여 후 24시간째 ALH 값 (%)은 0 ($p > 0.05$), 0 ($p > 0.05$), 0 ($p > 0.05$), 67.2 ± 18.24 ($p > 0.05$)로 모두 유의한 차이가 없었다 (Fig. 4).

5. BCF

5시간째 대조군의 BCF 값 (%) 87.6 ± 3.64 과 비교한 IL-1 α , IL-6, IL-8, TNF- α 투여 후 5시간째의 BCF 값 (%)은 95.5 ± 7.67 ($p > 0.05$), 93.2 ± 6.23 ($p > 0.05$), 77.1 ± 5.69 ($p > 0.05$), 88.0 ± 5.75 ($p > 0.05$)이었고, 24시간째 대조군의 BCF 값 (%) 87.4 ± 6.88 과 비교한 IL-1 α , IL-6, IL-8, TNF- α 투여 후 24시간째 BCF 값 (%)은 79.1 ± 14.79 ($p > 0.05$), 91.6 ± 10.94 ($p > 0.05$), 76.4 ± 8.35 ($p > 0.05$), 82.3 ± 8.98 ($p > 0.05$)로 모두 유의한 차이가 없었다 (Fig. 5).

고 안

정액내 백혈구가 정액의 질 및 불임에 연관이 있다고 알려졌으며, 백혈구가 정자에 미치는 영향은 직접 정자에 작용하는 것과 간접적으로 정자에 작용하는 것으로 나눌 수 있다. 백혈구의 직접작용은 백혈구의 정자침식을 들 수 있으며, 백혈구의 간접작용으로는 백혈구가 cytokine이나 반응성 산소 (reactive oxygen species)를 분비하여 정자의 운동성과 생존에 나쁜 영향을 미칠 수 있는 바⁹,

백혈구에 의하여 야기되는 염증과정에서 생기는 면역물질에 의한 정자의 질 변화를 생각해 볼 수 있다. 정액내 백혈구가 증가되어 있는 불임군에서 IL-2와 IL-8의 값이 높았으며^{11,12}, 고농도의 TNF는 정자의 운동성을 감소시킬 수 있고, TNF를 정자와 함께 배양하면 정자의 운동성이 저하되었으며, TNF와 함께 배양되어 정자의 운동성이 저하된 경우 항TNF 항체를 배양액에 투여한 결과 운동성이 다시 회복되었다^{16,17}. 또한 저자들은 정로의 감염에서 정자운동성의 감소와 정장액내 cytokine 중 IL-1 α , IL-6, IL-8, TNF- α 증가를 관찰하여, 정자의 운동성 저하에 대한 정장액 cytokine의 영향을 보고한 바 있다¹³.

남성의 수태력을 결정하는 가장 중요한 단일 요소는 정자의 운동성이며^{16,17} 정장액의 특성에 영향을 받는다. 정자의 운동성에 영향을 줄 수 있는 것은 cytokine뿐 아니라 정장액을 구성하고 있는 조성성분들과 정장액 자체의 점도 등을 비롯하여 여러가지가 있어 cytokine을 투여 시 정자 운동성의 변화가 cytokine의 변화에 의한 것인지 혹은 다른 요인으로 인한 것인지를 구분하는 것이 쉽지 않다. 그러므로 본 실험에서는 정장액을 제거한 후 배양액에서 정자를 배양하여 cytokine 외에 정자에 영향을 미칠 수 있는 요인들을 줄인 후 정자의 운동성 변화를 비교하였으므로 cytokine의 영향이 주로 나타났을 것으로 생각된다. 정자의 운동성에 영향을 미칠 수 있는 cytokine 투여 농도의 결정은, 저자들의 정장액내 cytokine과 정자의 운동성에 관한 연구¹³ 결과를 이용하여, 이 연구에서 나타난 정자의 운동성 저하와 관련이 있었던 cytokine 농도 보다 높게 정하였다.

Cytokine 투여 5시간 후의 정자 운동지수는 모든 투여군의 정자 운동지수가 대조군의 정자 운동지수와 차이가 없었다. 이는 단시간의 cytokine 처치료는 정자의 운동성에 별 영향을 미치지 못했던 것으로 생각된다. Cytokine 투여 24시간 후의 정자 운동지수 중 투여군의 VAP는 대조군의 VAP와 비교하여 IL-1과 IL-8 투여군에서 유의한 감소가 있었고, 투여군의 VCL은 대조군의 VCL과 비교하여 IL-6과 TNF- α 투여군에서 유의한 감소가 있었다. 이는 단기간 보다는 장기간의 cytokine과의 반응이 정자의 운동성에 영향을 미쳤을 가능성을 생각해 볼 수 있다. ALH 와 BCF는 cytokine 투여군과 대조군 사이에 유의한 차이가 없어, 정자의 선형궤도를 횡단하는 빈도수와 두상변위에는 cytokine이 별 영향을 미치지 못하는 것으로 생각되었다.

면역세포들은 서로 정보를 전달하고 상호반응을 조절하는 cytokine을 분비한다. 면역반응에 관여하는 림프계 세포, 염증세포 그리고 조혈계세포들은 서로 다른 기능을 가진 세포들이 직접 접촉을 하거나 또는 이를 세포들이 분비하는 단백에 의하여 자극을 전달하여 효율적인 기능을 가지게 된다. 이들 세포들이 분비하는 분자량이 작은 단백을 cytokine이라 하며 자연면역과 특이면역의 대부분에서 중요한 기능을 나타낸다. 이들 cytokine은 백

혈구들이 분비하고 그 작용세포들도 백혈구이므로 이를의 이름을 interleukin이라 하며 항원의 자극을 받아 분비되어 면역반응을 향진시킨다. IL-1 α 와 TNF- α 는 외부자극에 의하여 주로 대식세포에서 생성분비되어 IL-1 α , IL-6, IL-8 등의 생산항진 및 T세포 활성화 B세포 항체생산 항진, 자연살세포(natural killer cell) 작용항진, 호중구와 대식세포 화학주성(chemotaxis) 등의 작용을 한다. IL-6은 주로 활성화 T세포, 대식세포, 단구 등에서 분비되어 형질세포의 항체분비촉진 및 T세포 활성화자극을 하며, IL-8은 염증이 있는 곳에서 백혈구를 모이게 하고 활성화 시키는 화학주성의 특성을 가진다^{21~24)}.

Cytokine은 동일한 cytokine 여러 다른 세포에 각기 다른 작용을 하거나 서로 다른 cytokine들이 동일한 세포에 유사한 작용하며 혹은 서로 다른 cytokine이 상승작용 또는 길항작용 등 다양하게 나타난다. 그리므로 한 가지 종류의 cytokine을 투여 후 투여된 cytokine에 의한 영향을 알아보는 것은 어려움이 있겠지만, 이러한 시도를 통하여 cytokine이 정자의 운동성에 미치는 영향이 밝혀질 것으로 생각된다. Cytokine이 정자의 운동성을 감소시킨다면 해당 cytokine 항체를 투여하여 정자의 운동성 향상을 시도할 수 있고, 이는 면역학적 원인 및 감염으로 인한 정자운동성 저하에 대한 새로운 치료에 도움이 될 수 있을 것으로 생각된다. 이상에서 cytokine이 인간 정자의 운동성에 영향을 미칠 것으로 생각된다. 그러나 앞으로 cytokine 투여 농도에 따른 차이와 cytokine 투여 후 배양시간에 따른 차이 등의 보완이 필요할 것으로 생각된다.

결 론

정자의 운동성에 영향을 줄 수 있는 것으로 예측되는 IL-1 α , IL-6, IL-8 및 TNF- α 를 정자에 투여하여 cytokine이 정자의 운동지수를 변화시킬 수 있는지를 조사한 바, cytokine 투여 5시간 후에는 정자 운동지수는 차이가 없었으나 24시간 후에는 운동지수가 감소하였다. 이상에서 cytokine이 인간 정자의 운동성에 영향을 미칠 것으로 생각되며, 이를 토대로 해당 cytokine 항체 투여를 통한 면역학적 원인에 의한 정자운동성 저하에 대한 새로운 치료에 도움이 될 수 있을 것으로 생각된다. 그러나 앞으로 cytokine 투여 농도에 따른 차이와 cytokine 투여 후 배양시간에 따른 차이 등의 보완이 필요할 것으로 생각된다.

REFERENCES

- 1) Berger RE, Karp LE, Williamson RA, Kochler J, Moore DC, Holmes KK: The relationship of pyospermia and seminal fluid bacteriology to sperm function as reflected in the sperm penetration assay. *Fertil Steril* 37: 557-64, 1982.
- 2) Caldamone AA, Emilson LBV, Al-Juburi A, Cockett ATK: Prostatitis: Prostatic secretory dysfunction affecting fertility. *Fertil Steril* 34: 602-3, 1980.
- 3) Barratt CLR, Bolton AE, Cooke ID: Functional significance of white blood cells in the male and female reproductive tract. *Hum Reprod* 5: 639-46, 1990.
- 4) Maruyama DK, Hale RW, Rogers BJ: Effects of white blood cells on the in vitro penetration of zona-free hamster eggs by human spermatozoa. *J Androl* 6: 127-35, 1985.
- 5) Christiansen E, Tollesrud A, Purvis K: Sperm quality in men with chronic abacterial prostatovesiculitis verified by rectal ultrasonography. *Urology* 38: 545-9, 1991.
- 6) Barratt CLR, Bolton AE, Cooke ID: Functional significance of white blood cells in the male and female reproductive tract. *Human Reprod* 5: 639-46, 1990.
- 7) Oak MK, Chantler EN, VaughaniWilliams CA, Elstein M: Sperm survival studies in peritoneal fluid from infertile women with endometriosis and unexplained infertility. *Clin Reprod Fertil* 3: 297-303, 1985.
- 8) Burke RK: Effect of peritoneal washings from women with endometriosis on sperm velocity. *J Reprod Med* 32: 743-6, 1987.
- 9) Soldati G, Piffaretti-Yanez A, Campana A, Marchini M, Luerti M, Balerna M: Effect of peritoneal fluid on sperm motility and velocity distribution using objective measurements. *Fertil Steril* 52: 113-9, 1989.
- 10) Eisermann J, Register KB, Strickler RC, Collins JL: The effect of tumor necrosis factor on human sperm motility in vitro. *J Androl* 10: 270-4, 1989.
- 11) Shimoya K, Taniguchi T, Matsuzaki N, Saji F, Tsutsui T, Tanizawa O: Detection of interleukin-8 (IL-8) in seminal plasma and elevated IL-8 in seminal plasma of infertile patients with leukospermia. *Fertil Steril* 59: 885-8, 1993.
- 12) Sikka S, Rajasekaran M, Hellstrom W: Oxidative stress and interleukins in seminal plasma during leukocytospermia. *J Urol* 153: 500A, 1995.
- 13) 송윤섭, 조인래, 이무상: 정액내 Cytokine과 정자운동성에 관한 연구. *대한비뇨회지* 37: 187-91, 1996.
- 14) Berkowitz RS, Hill JA, Kurts CB, Anderson DJ: Effect of products of activated leukocyte (lymphokines and monokines) on the growth of malignant trophoblast cells in vitro. *Am J Obstet Gynecol* 158: 199-203, 1988.
- 15) Eisermann J, Gast MJ, Pineda J, Odemrn RR, Colins JL: Tumor necrosis factor in peritoneal fluid of women undergoing laparoscopic surgery. *Fertil Steril* 50: 573-9, 1988.
- 16) Balsco L: Clinical tests of sperm fertilizing ability. *Fertil Steril* 41: 177-81, 1984.

- 17) Dohlberg B: Sperm motility infertile men and males in infertile units: In vitro test. *Arch Androl* 20: 509-13, 1988.
- 18) Barratt CLR, Tomlinson MJ, Cooke ID: Prognostic significance of computerized motility analysis for in vivo fertility. *Fertil Steril* 60: 520-5, 1993.
- 19) 이희영: 남성과학. 서울: 서울대학교출판부 61-4, 1987.
- 20) Aitken RJ, Aribarg A, Gopalkrishnan K, Hamilton DW, Katz DF, Mortimer D, et al: Collection and examination of human semen. In: WHO laboratory manual for the examination of human semen and sperm-cervical mucus interaction. 3rd ed. New York: Cambridge University Press, 3-22, 1992.
- 21) Hirano T, Akira S, Taga T, Kishimoto T: Biological and clinical aspects of interleukin 6. *Immunol Today* 11: 443-9, 1990.
- 22) Bazzoni F, Castell MA, Rossi F, Ceska F, Dewald B, Baggiolini M: Phagocytosing neutrophils produce and release high amounts of the neutrophil-activating peptide/IL-8. *J Exp Med* 173: 771-4, 1991.
- 23) Dinarello CA: Role of interleukin-1 in infectious diseases. *Immunol Rev* 127: 119-46, 1992.
- 24) Vassali P: The pathophysiology of tumor necrosis factor. *Annu Rev Immunol* 10: 411-52, 1992.