

结核分枝杆菌感染诱导的人巨噬细胞细胞因子 及其调控基因的差异表达谱

谢建平^{1,2} 李 瑶^{1,3} 乐 军^{1,4} 徐永忠¹ 王洪海^{1*}

(¹ 复旦大学生命科学学院遗传学研究所 遗传工程国家重点实验室 上海 200433)

(² 西南师范大学生命科学学院现代生物医药研究所 重庆 400715)

(³ 联合基因科技集团 上海 200092)

(⁴ 上海市肺科医院 上海 200433)

摘 要 研究人巨噬细胞细胞因子在抗结核分枝杆菌感染免疫中的作用。利用表达谱芯片技术研究细菌感染后,宿主巨噬细胞基因表达情况,在全局表达谱分析基础上,重点分析细胞因子及相关基因的表达,并比较无毒株和临床分离有毒株在诱导细胞因子及其调控基因表达方面的差异。结果显示细菌感染影响较多细胞因子及其调控基因的表达,如 IFN、TNF、TGF、IL 系列及其受体、NF-kappa B 和 TLR 受体等,首次报道 IL-19 参与了抗结核分枝杆菌感染免疫。被临床株感染影响的细胞因子较无毒株广泛和丰富。细胞因子及相关基因参与了宿主细胞对感染细菌的免疫应答,有关细胞因子及相关基因在抗结核免疫中的作用有待进一步研究。

关键词 细胞因子 结核分枝杆菌 巨噬细胞 表达谱芯片

中图分类号:Q93 文献标识码:A 文章编号:1001-6209(2003)05-0619-07

结核病仍然是人类健康的主要威胁^[1]。细胞因子在其致病菌——结核分枝杆菌与宿主细胞的相互作用中具有重要作用。抗结核分枝杆菌感染免疫主要是细胞因子介导的细胞免疫^[2]。目前已知下列细胞因子及其调控元件参与免疫反应:Interleukin(IL)-1^[3]、IL-4^[4]、IL-6^[6]、IL-8^[6]、IL-10^[7]、IL-12^[8]、Tumour necrosis factor-alpha(TNF-alpha)、GM-CSF、Interferon(IFN)、Transforming growth factor(TGF)、Soluble TNF receptor I(sTNFR1)和 IL-1 receptor antagonist(IL-1ra)^[9]等。对各种细胞因子的主要作用和细胞因子之间的关系,主要是 IL-1 和 IL-1ra 有关的调控也进行过研究。IL-1、TNF-alpha 和 TGF 等参与形成肉芽肿,在宿主早期抗感染免疫中起作用。其中 IL-1 与被结核分枝杆菌活化的 Toll-like receptor(TLR)-2 和 TLR-6 都主要经过 IL-1ra 介导的信号传导途径发挥作用。I 型细胞因子如 IFN、TNF-alpha 等促进 IL-1ra 产生。结核病患者(Tuberculosis, TB)血清中 IL-1ra 水平较正常人高。在非洲赞比亚 TB 患者中发现,位于 2 号染色体上 IL-1 基因簇的多态性^[10],主要是 IL-1ra 多态性与 TB 有关。细胞因子反应受 IL-1ra 多态性影响^[11]。IL-1 的表达被 IL-4 下调,也被 NO 所调控,同时,IL-1 介导的反应还影响依赖于 NF-kappa B 和 IL-6 的 IL-8 的分泌^[12]。

基金项目 国家自然科学基金(30100007)、国家“十五”攻关项目(2001BA705B03)

* 通讯作者。Tel 86-21-65643777 Fax 86-21-65648376 E-mail: hhwang@fudan.edu.cn; jianpingxie@vip.sina.com

作者简介 谢建平(1971-)男,重庆市人,教授,博士,主要研究方向为结核分枝杆菌等重要致病菌耐药、致病机理及相关防治措施的研究开发。

其他作者 梁 莉⁴,于善谦¹,胡昌华²

收稿日期 2002-11-29,修回日期:2003-07-01

尽管对与抗结核分枝杆菌感染免疫有关的细胞因子进行了多年的研究,但往往是利用 RT-PCR 或 ELISA 对个别或几个细胞因子进行研究,对整个细胞因子网络的全貌缺乏报道。DNA 表达谱芯片是功能基因组研究的重要工具之一,其优点是可以同时监控多个基因的表达,研究基因之间量的相对关系。

本文利用含有 12800 个基因和 19200 个基因全长序列或部分序列的基因芯片,研究结核分枝杆菌无毒株和有毒株入侵导致的人巨噬细胞 U937 全基因组在转录水平的表达谱变化及 Northern 验证,在此基础上通过生物信息学分析细胞因子及其调控基因的差异表达谱^[13],并比较实验室通用的标准无毒株和临床分离有毒株在诱导细胞因子及相关基因表达的差异。

1 材料和方法

1.1 主要试剂

结核分枝杆菌培养基 Middlebrook7H10 购自美国 Difco 公司;Tween80 购自 Sigma 公司;其他试剂均为分析纯。

1.2 菌株和培养

实验所用感染细胞的菌株为结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*) H₃₇ Ra(ATCC 25177)和临床分离菌株 *M. tuberculosis* DR1(由上海市肺科医院检验科结核分枝杆菌检验室提供)。细菌在 Middlebrook7H10(Difco)添加 OADC(0.5% BSA, 0.2% 葡萄糖, 0.06% 油酸, 140mmol/L NaCl)和 0.05% Tween80 的液体培养基中, 37℃ 培养。在 7H10 固体培养基上连续稀释后观察菌落形成单位(Colony forming unit, CFU),测定细菌存活力。培养达到要求的密度后, 5000r/min 离心 15min 收集细菌, PBS 洗涤后悬浮于加胎牛血清(Fetus bovine serum, FBS)的 RPMI-1640 细胞培养基内, 超声波处理 2min, 重复 3 次, 离心去除大块。血球计数板计数细菌数, 确保实验中每次感染的细菌数量相同。

1.3 细胞株和培养

人巨噬细胞株 U937(ATCC :CRL1593)由复旦大学医学院闻玉梅院士赠送。细胞培养的方法参见文献 [13]。

1.4 DNA 芯片的构建

1.4.1 探针制备 抽提细胞总 RNA, 利用 Oligotex-dT mRNA MidiKit(Qiagen, Inc, Carlsbad, CA)纯化 mRNA。逆转录制备荧光 DNA 探针。对照细胞 RNA 样品用 Cy3-dUTP 标记, 被细菌感染的细胞用 Cy5-dUTP 标记。混合两种颜色的探针, 乙醇沉淀后溶于 20μL 5 × SSC (0.75mol/L NaCl, 0.075mol/L 柠檬酸钠, 0.4% SDS, 50% 甲醛, 5 × Denhardt)。

1.4.2 杂交和洗涤 参见文献 [13]。

1.4.3 检测和分析 芯片双波长扫描用 ScanArray 3000(GSI Lumonics, Bellerica, MA), 图象分析采用 ImaGene 3.0 软件(BioDiscovery, Inc, Los Angeles, CA)。每个点双波长的密度分别代表杂交上的 Cy3-dUTP 和 Cy5-dUTP 量, 计算芯片上每点的 Cy3/ Cy5 比率, 芯片整体密度用 40 个管家基因(Housekeeping gene)的 Cy3/ Cy5 比率为标准校正。选择 Cy3 和 Cy5 的密度均大于 800 的点进行差异分析, Cy3/ Cy5 比率的绝对值的自然对数值大于 0.69 的基因视为差异表达。

2 结果

2.1 巨噬细胞应对结核分枝杆菌无毒株入侵产生的细胞因子表达谱差异

从表 1(表中未标明基因登录号的为在公共数据库中无记录、联合基因公司克隆的新基因)可见, *M. tuberculosis* H₃₇Ra 感染后, 巨噬细胞的细胞因子及相关基因的表达有差异。但细胞因子本身在本实验中没有检测到, 检测到的主要是被 IFN 调控的分子和 IL-11 受体, 整个趋势是抑制这些分子的表达, 抑制一般在 1 倍左右, 而且涉及的细胞因子少。

表 1 *M. tuberculosis* H₃₇Ra 入侵诱导的巨噬细胞细胞因子及相关分子差异表达谱

Table 1 Partial differential expressed macrophage cytokines and related genes at transcriptional level after *Mycobacterium tuberculosis* H₃₇Ra invasion

Gene description	GenBank ID	After infection/Before infection
Gamma-interferon-inducible protein	J03909	0.48
IFN-inducible gamma2 protein	X59892	0.40
Interferon-induced leucine zipper protein (IFP35)	U72882	0.45
Interleukin-11 receptor alpha chain	U32324	0.45

2.2 巨噬细胞应对结核分枝杆菌临床分离有毒株感染产生的表达谱差异比较

表 2 临床菌株 *M. tuberculosis* DR1 感染后在转录水平差异表达的巨噬细胞细胞因子及相关分子

Table 2 Partial differential expressed macrophage cytokines and related genes at transcriptional level after infected by clinically isolated *M. tuberculosis* DR1

Gene description	GenBank ID	After infection/Before infection
Interferon (alpha, beta)	NM-000629	2.25
Interferon gamma receptor 1	NM-000416	2.65
Interleukin 1 receptor, type I	NM-000877	0.22
Interleukin 1, alpha	NM-000575	2.10
Interleukin 1, beta		0.40
Interleukin 1, zeta		0.10
Interleukin 10	NM-000572	0.27
Interleukin 19		3.73
Interleukin 4 receptor		0.43
TGFB-induced factor	NM-003244	2.34
Transforming growth factor, alpha	NM-003236	2.08
Transforming growth factor, beta	NM-003239	0.24
Tumor necrosis factor receptor		2.00
Tumor necrosis factor, alpha-	NM-007115	4.21
Toll-like receptor 2		2.19
Nuclear factor of kappa light	NM-020529	2.25
Mitogen-activated protein kinase 1		2.32
Mitogen-activated protein kinase 9	NM-002752	2.05

表 3 临床有毒株感染巨噬细胞前后的细胞因子相对表达数据

Table 3 Basic expression level before and after the infection by clinically isolated *M. tuberculosis* strains

Gene description	Cy3	cy5
Interferon (alpha, beta)	1508.00	669
Interleukin 1, alpha	959.98	456
Interleukin 1, beta	116.42	291
Interleukin 1, zeta	22.22	214
Interleukin 10	68.00	251
Interleukin 19	3335.08	893
Transforming growth factor, alpha	2318.99	1111
Transforming growth factor, beta	101.60	413
Tumor necrosis factor, alpha-	4205.10	997

Italic data demonstrate the high background expression and deserve special study.

比较表 2 和表 3 可以发现,实验室通用无毒株与临床分离菌株在诱导细胞因子及相关基因表达方面有明显差异。临床菌株调控的细胞因子种类多,包括 IFN 的几种形式, IL-1、IL-10、IL-19、TGF、TNF 及其相关受体 IL-1R、IL-4R、TNFR、TGFR 等,而且表达类型很丰富,既有上调的也有被下调的,即使在 IL-1 系列中,也有被上调(Interleukin 1, alpha 2 倍多)和下调(Interleukin 1, beta; Interleukin 1, zeta, 分别为 2.5 倍和 10 倍);IL-10 的表达在转录水平被抑制,而 IL-19 表达则上升了 3 倍多。全套差异表达的基因数据可以通过电子邮件 jianpingxie@yahoo.com 索取。

3 讨论

在利用芯片技术分析结核分枝杆菌无毒株感染诱导的人巨噬细胞全局基因表达谱变化的基础上^[13],我们进一步比较了有毒株感染产生的变化。在上述研究的基础上,重点分析了细胞因子及相关基因的表达谱改变情况。芯片实验结果经过 Northern 分析确证具有很高的准确性。分析提示,两类菌株感染都使细胞因子及相关基因的表达发生改变,但总的来讲,临床株感染产生的变化远比无毒株广泛和多样化。

与大多数结果确定 IFN 和 TNF 在抗结核分枝杆菌感染免疫中的重要作用相同,本实验中临床株感染前后 IFN 和 TNF 的表达分别提高 2.25 倍和 4.21 倍,而无毒株感染时没有检测到差异表达。

迄今未见报道结核分枝杆菌感染使巨噬细胞 IL-10 的表达被抑制和 IL-19 表达上升 3.73 倍。抗体中和 IL-10 表明,IL-10 被抑制可以使 IL-1 beta 的表达上升 2~3 倍,本实验中 IL-10 被抑制为原来近 1/3(0.27),IL-1 beta 的表达被抑制为原来近 2/5(0.40),与蛋白质表达水平的结果比较接近。

IL-10 调控免疫系统的多种类型免疫细胞的功能。下调被分枝杆菌感染的巨噬细胞间粘分子-1(Inter cellular adhesion molecule-1, ICAM-1)的表达,抑制 Th1 样 T 细胞反应和巨噬细胞活化,但对 IL-10 在分枝杆菌感染中的作用还有争议,内源性 IL-10 抑制 IFN-gamma 特异性 T 细胞对结核分枝杆菌感染的反应,但该抑制效应比较短暂,对感染的长期进程没有影响。IL-10 以剂量依赖方式下调 IL-8 分泌,这种下调部分原因是抑制了 IL-8 的转录,并与减弱 NF-kappa B 与核结合有关。IL-8 是 CXC 趋化因子,在动员白细胞运动到结核肉芽肿形成区中发挥重要作用。文献报道鸟分枝杆菌(*Mycobacterium avium*)诱导的巨噬细胞分泌 IL-10 被(Mitogen-activated protein kinase-MAPK)MAPK 激酶活性和酪氨酸激酶^[14],蛋白质激酶 C 和 A 所调控,一般在感染 24h 后,细胞 IL-10 分泌达到峰值。我们的实验结果提示,IL-10 的转录在感染 36h 后被明显抑制(达到 3 倍),与该分泌趋势相同,而在无毒株感染中没有检测到 IL-10,提示在天然状态感染中,IL-10 的分泌情况与利用实验室无毒株感染有差异。因此,在解释结果时应注意采用的条件,包括菌株来源。利用 IL-10 基因中断小鼠得到的结果与 IL-10 剔除小鼠的结果不同,前者不影响小鼠对结核分枝杆菌感染的免疫,而后者可减少小鼠体内的细菌数量。利用 IL-10R 的单克隆抗体封阻 IL-10R 可以改善分枝杆菌化疗和免疫的效果^[15]。

IL-19 与 IL-10 的氨基酸同源性达到 21%^[16],GM-CSF 诱导单核细胞表达 IL-19。IL-19 能够与 IL-20 受体结合,使 STAT3 磷酸化,活化包括 STAT 结合位点在内的最小启动子

(Minimal promoter)^[17]。本实验中 IL-19 的转录提高 3.73 倍,提示 IL-19 在抗结核分枝杆菌有毒株感染中可能有重要作用,但有关功能尚待利用 IL-19 基因中断或剔除的小鼠进行验证。

IL-4 分泌是 Th2 细胞的特征,一般认为 Th1 型反应在抗包括结核分枝杆菌在内的胞内致病菌感染中有重要作用,对于 IL-4 的作用争议也较大。IL-4 基因剔除小鼠得到的结果有的认为 IL-4 有保护作用^[18],只是重要性不如 INF 和 TNF,也有结果提示 IL-4 对感染免疫没有影响,至少没有负影响^[19]。本实验中没有检测到 IL-4 表达差异,但其受体 IL-4R 的表达被抑制 1 倍,提示 IL-4R 在抗感染免疫中有作用,同样也可能支持 IL-4 的作用。

IL-1beta 的表达被临床有毒株感染抑制达到 1 倍,而其他用有 375 个基因的人免疫调控芯片研究报道该细胞因子的表达被上调 433 倍^[20],这种明显的差异可能与所用的菌株和细胞株以及检测时间不同有关。本实验采用临床分离的菌株和 U937,在感染后 36h 分别检测,而文献利用实验室有毒株和 THP1,在感染 12h 后检测。下一步需要利用不同类型细胞株进行比较研究,而且主要应当用临床分离、遗传稳定的菌株感染。

IL-11 在抗结核分枝杆菌感染免疫中的作用报道很少,也缺乏关于其受体 IL-11R 作用的报道。本实验中 IL-11R 被无毒株感染所抑制 1 倍多,而临床株感染中没有检测到该抑制。关于 IL-11R 的作用尚待研究。

NF-kappa B 调控结核分枝杆菌感染的宿主和细胞的细胞因子如 IL-8、IL-2、TNF 和 IFN 等的分泌,在抗结核分枝杆菌感染免疫中发挥重要作用。与文献报道相同,本实验中 NF-kappa B 的表达被临床有毒株诱导近 3 倍。MAPK 活性在调控细胞因子和抗感染免疫中具有重要作用,本实验中 MAPK1 和 MAPK9 的表达都提高了 2.32 被 3 左右,与其他研究得到的结果一致。

一般认为细胞因子之间的微妙平衡对免疫反应的后果有重要影响。本实验首次提供了较多细胞因子在感染前后的相对比例(表 3),尤其是 TGF、TNF、IL-1、IL-19 的基础值较高,这提示这些组成性高水平转录的细胞因子可能还具有其他功能。IL-19 在抗结核分枝杆菌感染免疫中的作用是首次报道,这为今后研究细胞因子网络在抗结核分枝杆菌感染免疫中的作用奠定了基础。与多数微生物需要经过 TLR 受体介导的信号传导途径激活巨噬细胞一样,临床分离结核分枝杆菌感染也使巨噬细胞的 TLR2 的表达提高近 3 倍。

本研究结果提示,细胞因子,尤其是 IL 系列、IFN、TNF 和 TGF 等广泛参与了胞内致病菌与巨噬细胞的相互作用,深入研究这些因子的具体作用,可能有助于揭示结核分枝杆菌在细胞内存活和逃避免疫监视和攻击机理,有助于认识结核分枝杆菌与宿主之间的相互作用,为细胞因子治疗结核病研究提供基础数据^[21],为寻找设计新一代抗结核病药物的作用靶标提供线索。尽管芯片技术还有一些待改进的地方,但我们得到的数据经实验确证比较准确,这为将来的研究提示了方向。

致谢 感谢复旦大学医学院闻玉梅院士提供 U937 细胞株和对实验设计给予的指导。上海市肺科医院的周伯年、肖和平、靳安佳、胡忠义、栗波和本课题组的淳于利娟为实验提供方便。本课题也得到了复旦大学遗传学研究所扶植基金资助,特此致谢。

参 考 文 献

- [1] 谢建平, 陈永青, 王洪海. 结核分枝杆菌后基因组研究与新型疫苗. *微生物学报*, 2001, **41**: 252 ~ 257.
- [2] Hernandez-Pando R, Orozco H, Arriaga K, *et al.* Analysis of the local kinetics and localization of interleukin-1 alpha, tumour necrosis factor-alpha and transforming growth factor-beta, during the course of experimental pulmonary tuberculosis. *Immunol*, 1997, **90**: 607 ~ 617.
- [3] Yamada H, Mizuno S, Horai R, *et al.* Protective role of interleukin-1 in mycobacterial infection in IL-1 alpha/beta double-knockout mice. *Lab Invest*, 2000, **80**: 759 ~ 767.
- [4] Mendez-Samperio P, Hernandez-Garay M, Garcia-Martinez E. Induction of apoptosis in bacillus Calmette-Guerin-activated T cells by transforming growth factor-beta. *Cell Immunol*, 2000, **202**(2): 103 ~ 112.
- [5] Beltan E, Horgen L, Rastogi N. Secretion of cytokines by human macrophages upon infection by pathogenic and non-pathogenic mycobacteria. *Microb Pathog*, 2000, **28**: 313 ~ 318.
- [6] Wickremasinghe M I, Thomas L H, Friedland J S. Pulmonary epithelial cells are a source of IL-8 in the response to *Mycobacterium tuberculosis*: essential role of IL-1 from infected monocytes in a NF-kappa B-dependent network. *J Immunol*, 1999, **163**: 3936 ~ 3947.
- [7] Gong J H, Zhang M, Modlin R L, *et al.* Interleukin-10 downregulates *Mycobacterium tuberculosis*-induced Th1 responses and CTLA-4 expression. *Infect Immun*, 1996, **64**: 913 ~ 918.
- [8] Song C H, Kim H J, Park J K, *et al.* Depressed interleukin-12 (IL-12), but not IL-18, production in response to a 30-or 32-kilodalton mycobacterial antigen in patients with active pulmonary tuberculosis. *Infect Immun*, 2000, **68**: 4477 ~ 4484.
- [9] Bulut Y, Faure E, Thomas L, *et al.* Cooperation of Toll-like receptor 2 and 6 for cellular activation by soluble tuberculosis factor and *Borrelia burgdorferi* outer surface protein A lipoprotein: role of Toll-interacting protein and IL-1 receptor signaling molecules in Toll-like receptor 2 signaling. *J Immunol*, 2001, **167**: 987 ~ 994.
- [10] Wilkinson R J, Patel P, Llewelyn M, *et al.* Influence of polymorphism in the genes for the interleukin (IL)-1 receptor antagonist and IL-1beta on tuberculosis. *J Exp Med*, 1999, **189**: 1863 ~ 1874.
- [11] Bellamy R, Ruwende C, Corrah T, *et al.* Assessment of the interleukin 1 gene cluster and other candidate gene polymorphisms in host susceptibility to tuberculosis. *Tuber Lung Dis*, 1998, **79**: 83 ~ 89.
- [12] Yamada H, Mizuno S, Reza-Gholizadeh M, *et al.* Relative importance of NF-kappaB p50 in mycobacterial infection. *Infect Immun*, 2001, **69**(11): 7100 ~ 7105.
- [13] 谢建平, 李 瑶, 乐 军, 等. 结核分枝杆菌入侵诱导的人巨噬细胞全局性基因表达变化. *中国科学 C 辑*, 2003, **33**(3): 231 ~ 239.
- [14] Reiling N, Blumenthal A, Flad H D, *et al.* Mycobacteria-induced TNF-alpha and IL-10 formation by human macrophages is differentially regulated at the level of mitogen-activated protein kinase activity. *J Immunol*, 2001, **167**: 3339 ~ 3345.
- [15] Silva R A, Pais T F, Appelberg R. Blocking the receptor for IL-10 improves antimycobacterial chemotherapy and vaccination. *J Immunol*, 2001, **167**: 1535 ~ 1541.
- [16] Gallagher G, Dickensheets H, Eskdale J, *et al.* Cloning, expression and initial characterization of interleukin-19 (IL-19), a novel homologue of human interleukin-10 (IL-10). *Genes Immun*, 2000, **1**: 442 ~ 450.
- [17] Dumoutier L, Leemans C, Lejeune D, *et al.* Cutting edge: STAT activation by IL-19, IL-20 and mda-7 through IL-20 receptor complexes of two types. *J Immunol*, 2001, **167**: 3545 ~ 3549.
- [18] Sugawara I, Yamada H, Mizuno S, *et al.* IL-4 is required for defense against mycobacterial infection. *Microbiol Immunol*, 2000, **44**: 971 ~ 979.
- [19] North R J. Mice incapable of making IL-4 or IL-10 display normal resistance to infection with *Mycobacterium tuberculosis*. *Clin Exp Immunol*, 1998, **113**: 55 ~ 58.
- [20] Ragno D, Romano M, Howell S, *et al.* Changes in gene expression in macrophages infected with *Mycobacterium tuberculosis*: a combined transcriptomic and proteomic approach. *Immunol*, 2001, **104**: 99 ~ 108.
- [21] Nau G J, Richmond J F L, Schlesinger A, *et al.* Human macrophage activation programs induced by bacterial pathogens. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, **99**: 1503 ~ 1508.

Differential Expression of Human Macrophage Genes Encoding Cytokines and Their Regulatory Elements After *Mycobacterium tuberculosis* Infection

Xie Jianping^{1,2} Li Yao^{1,3} Yue Jun^{1,4} Xu Yongzhong¹ Wang Honghai^{1*}

(¹ State Key Laboratory of Genetic Engineering, Institute of Genetics, School of Life Science, Fudan University, Shanghai 200433, China)

(² Institute of Modern Biopharmaceuticals, School of Life Science, Southwest China Normal University, Chongqing 400715, China)

(³ United Gene Holdings, Ltd., Shanghai 200092, China)

(⁴ Shanghai Pulmonary Hospital, Shanghai 200433, China)

Abstract To investigate whether the genes encoding cytokines and their regulatory elements participated in the immune response to *Mycobacterium tuberculosis* infection. Expression microarray was employed to compare the avirulent strain and clinically isolated strains infection induced macrophage cytokine differential expression. Results were cytokines IFN, TNF, TGF, IL and their regulatory elements are involved in the immune reaction. IL-19 was first reported to be involved in the anti-Mtb immunity. Relative expression level of these factors before and after infection were assayed too. The data provides clues for further scrutinize the role of cytokines and related elements in the interaction between *Mycobacterium tuberculosis* and host macrophage.

Key words Cytokines, Expression microarray, Macrophage U937, *Mycobacterium tuberculosis*

Foundation item: National Natural Science Foundation(30100007); The 10th Five Years Programs for Science and Technology Development of China(2001BA705B03)

* Corresponding author. Tel 86-21-65643777; Fax 86-21-65648376; E-mail jhwang@fudan.edu.cn; jianpingxie@vip.sina.com

Other authors: Liang Li⁴, Yu Shanqian¹, Hu Changhua²

Received date: 11-19-2002

欢迎订阅 欢迎投稿《生物技术通讯》

《生物技术通讯》是军事医学科学院生物工程研究所主办的关于生物技术的中央级专业性学术刊物(国内统一刊号 CN11-4226/Q, 国际标准刊号 ISSN 1009-0002), 是中国科技论文统计与分析源期刊、中国学术期刊综合评价数据库源期刊、中国数字化期刊群源期刊、中国核心期刊(遴选)数据库源期刊。本刊主要报道生物技术(生物工程)及相关学科领域的最新科研成果与进展, 尤其关注生物技术在生物医学、医药工业、农业、环保、卫生、食品等各领域的应用。主要栏目有: 研究报告、技术方法、研究简报、专论、综述、论坛、讲座、经验交流等。读者对象主要为从事生物技术及其在生物医学、工业、农业、环保等领域应用的科研、教学、管理人员, 大专院校相关专业师生及有关工程技术人员, 以及其他对生物技术感兴趣的人员。欢迎订阅、欢迎供稿、欢迎刊登广告。

《生物技术通讯》为 A4 开本双月刊, 80 页铜版纸印制, 每期定价 10 元, 全年 60 元。国内外公开发行, 国内邮发代号 82-196, 国外发行代号 BM1433。编辑部办理邮购业务。

邮政编码: 100071 地址: 北京丰台大街 20 号;

电话: (010) 66948856, 传真: (010) 63895646, 电子信箱: bstx@chinajournal.net.cn