文章编号:1000-5404(2009)13-1295-04

论著

IL-4调控DC-SIGN表达对树突状细胞免疫学功能的影响及与结核病发生的关系

刘 平,郭述良,罗永艾 (重庆医科大学附属第一医院呼吸科,重庆 400016)

摘 要:目的 研究IL-4调控树突状细胞特异性非整合素(dendritic- cell specific ICAM-3 grabbing non- integrin, DC- SIGN)的表达对树突状细胞免疫学功能的影响,以探讨DC-SIGN表达与结核病发生的关系。**方法** 用不同剂量的IL-4(5、10、50、100、200 ng/ml)调控DCs表面DC-SIGN的表达水平;根据加入IL-4剂量将DCs分为5 ng/ml组和50 ng/ml组,分别加入100 ng/ml的脂多糖(lipopolysaccharide, LPS)、结核杆菌$H_{37}Rv$菌悬液共培养。应用流式细胞仪检测各组DCs表型(CD11c、DC-SIGN、CD83、CD86、HLA-DR),ELISA法检测细胞培养液中IL-12、IL-10含量,混合淋巴细胞培养法检测各组DCs刺激T淋巴细胞增殖的能力。**结果** ①IL-4能调控DC-SIGN的表达水平,并呈剂量依赖性,当加入IL-4的剂量由5 ng/ml增加到50 ng/ml时,DC-SIGN的表达水平显著增加($P<0.05$)。当IL-4的剂量由50 ng/ml增至200 ng/ml时,DC-SIGN的表达水平虽仍随IL-4剂量增加而增加,但差异无统计学意义($P>0.05$)。②表达不同水平DC-SIGN的DCs成熟度无显著差异($P>0.05$)。③表达不同水平DC-SIGN的DCs加入LPS、$H_{37}Rv$诱导后,培养液中IL-12含量无显著差异($P>0.05$),加入LPS诱导后培养液中IL-10含量也无显著差异($P>0.05$),但DC-SIGN^{high}-DCs加入$H_{37}Rv$诱导后培养液中IL-10含量明显高于DC-SIGN^{low}-DCs($P<0.05$)。④表达不同水平DC-SIGN的DCs加入LPS诱导后刺激同种异体T淋巴细胞增殖能力差异无统计学意义($P>0.05$)。DC-SIGN^{high}-DCs加入$H_{37}Rv$诱导成熟后与DCs加入LPS诱导成熟后刺激同种异体T淋巴细胞增殖的能力相当($P>0.05$),但DC-SIGN^{low}-DCs加入$H_{37}Rv$诱导后刺激同种异体T淋巴细胞增殖能力明显低于其他3组($P<0.05$)。**结论** DC-SIGN^{high}-DCs加入$H_{37}Rv$诱导后分泌IL-10水平明显高于DC-SIGN^{low}-DCs,但DC-SIGN^{low}-DCs加入$H_{37}Rv$诱导后刺激T淋巴细胞增殖的能力明显降低。DC-SIGN表达过高或过低均不利于机体抗结核免疫应答。

关键词: 树突状细胞;结核;免疫应答;DC-SIGN;IL-4
中图法分类号: R392.12; R392.3; R520.2 **文献标识码:** A

Effect of IL-4-regulated DC-SIGN on immune function of dentritic cells and relationship of its expression with tuberculosis

LIU Ping, GUO Shu-liang, LUO Yong-ai (Department of Respiratory Disease, the First Affiliated Hospital, Chongqing Medical University, Chongqing 400016, China)

Abstract: Objective To investigate the effect of the expression level of dendritic-cell specific ICAM-3 grabbing non-integrin (DC-SIGN) which was regulated by IL-4 on the immune function of dentritic cells (DCs) and analyze the relationship between the expression level and tuberculosis. **Methods** IL-4 at different doses (5, 10, 50, 100 and 200 ng/ml) was used to regulated the expression level of DC-SIGN in DCs. The DCs were divided into 2 groups according to the different doses of IL-4, which were 5 ng/ml group and 50 ng/ml group, and then were co-cultured with 100 ng/ml LPS or the suspension of *Mycobacterium Tuberculosis* $H_{37}Rv$. The phenotypes (CD11c, DC-SIGN, CD83, CD86, and HLA-DR) of DCs were analyzed by flow cytometry. The concentrations of IL-12 and IL-10 in the DCs supernatant were measured by ELISA. The ability of DCs to stimulate T cell proliferation was detected by mixed leukocytes reaction (MLR). **Results** IL-4 regulated the expression level of DC-SIGN in a dose-dependent manner. When the dose of IL-4 was increased from 5 ng/ml to 50 ng/ml, the expression level of DC-SIGN was elevated obviously ($P<0.05$). But when the dose was increased from 50 ng/ml to 200 ng/ml, the expression level also was risen, though with no statistical difference ($P>0.05$). There was no significant difference in the maturity degree of DCs which had different expression

基金项目: 国家自然科学基金(30571653);重庆市卫生局科研项目(05-2-113)
Supported by the National Natural Science Foundation of China(30571653) and the Research Project of Chongqing Municipal Health Bureau (05-2-113)
作者简介: 刘 平,女,重庆市人,硕士研究生,主要从事结核病发生机制方面的研究。电话:(023)62285801,E-mail:liuping01557058@163.com
通信作者: 郭述良,E-mail: guosl999@sina.com
收稿日期: 2008-12-28;**修回日期:** 2009-03-26

levels of DC-SIGN ($P>0.05$). No significant difference was observed in the concentrations of IL-12 in the supernatant of DCs with high (50 ng/ml IL-4) or low levels (5 ng/ml IL-4) DC-SIGN expression in present of LPS or $H_{37}Rv$ ($P>0.05$). When co-cultured with LPS, the DCs with different expression of DC-SIGN secreted similar amount of IL-10 ($P>0.05$). But when co-cultured with $H_{37}Rv$, the DCs with high expression level of DC-SIGN produced significantly more IL-10 than the cells with low expression level ($P<0.05$). After the treatment of LPS, the DCs with different expression level of DC-SIGN had the similar ability to stimulate allogenic T cell proliferation ($P>0.05$). Compared with LPS, $H_{37}Rv$ treatment showed similar ability of DCs with high DC-SIGN expression to stimulate allogenic T cell proliferation ($P>0.05$), but for the DCs with low DC-SIGN expression, the ability was much lower than those of the other group did ($P<0.05$). **Conclusion** DCs with high expression level of DC-SIGN secreted more IL-10 when co-cultured with $H_{37}Rv$ than the cells with low expression, but the later cells have lower ability to stimulate allogenic T cell proliferation. Expression of DC-SIGN no matter upregulated or downregulated has disadvantage to the outcome of the tuberculosis immunity.

Key words: dendritic cells; tuberculosis; immune response; dendritic-cell specific ICAM-3 grabbing nonintegrin; IL-4

结核病的发生与发展及转归不仅取决于细菌的毒力和数量,还与机体的免疫状态密切相关。T 淋巴细胞在宿主抗结核免疫应答中起着中心作用,巨噬细胞是抗结核免疫应答的主要效应细胞,树突状细胞(dendritic cells, DCs)是获得性免疫建立的起始细胞,可通过提供共刺激分子和建立细胞因子环境来影响 T 淋巴细胞的分化和功能[1]。树突状细胞特异性细胞间黏附分子-3-结合非整合素(dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule-3 grabbing nonintergrin, DC-SIGN)是 DCs 表面的一种新型凝集素受体。多数研究发现结核杆菌胞壁可溶性成分-带甘露糖帽的脂阿拉伯甘露聚糖(mannose-capped lipoarabinomannan, Man-LAM)可通过结合 DC-SIGN 侵入 DCs,阻止 DCs 活化,影响下游抗结核免疫应答的建立。封闭 DC-SIGN 有助于恢复宿主抗结核免疫应答[2-4]。但有研究对编码 DC-SIGN 的基因进行测序和分型时发现位于启动子区的 -336A 基因变异的人群不易患结核病,而 -336A 基因变异会增加 DC-SIGN 表达[5,6]。以上矛盾的研究结果提示,DC-SIGN 表达水平的高低与结核病发生之间的关系尚未明确。最近的研究发现白细胞介素-4(IL-4)能调控 DCs 及巨噬细胞表面 DC-SIGN 的表达水平,并呈剂量依赖性,当 IL-4 的剂量由 2 ng/ml 增加到 200 ng/ml 时, DC-SIGN 的表达水平随 IL-4 剂量增加而增加[7]。因此,我们设计用 IL-4 调控 DCs 表面 DC-SIGN 的表达水平,并分别加入 LPS、$H_{37}Rv$ 诱导成熟,检测并比较各组 DCs 表型和功能,以探讨 DC-SIGN 在结核病发病机制中所起的作用。

1 材料与方法

1.1 标本及试剂

1.1.1 人外周血标本 取自重庆医科大学健康志愿者,共 10 例,每份血 100 ml,均在采血后 1 h 内进行外周血单个核细胞分离。健康志愿者年龄 20~30 岁,HBsAg 阴性,HIV 抗体阴性,并签署知情同意书。

1.1.2 主要试剂 RPMI1640[含 2 mmol/L 的 L-谷氨酰胺,0.05 mmol/L 的 2-巯基乙醇,100 U/ml 青霉素和链霉素(华北制药)]由本实验室配制;胎牛血清购自 Gibco 公司;Ficoll 淋巴细胞分离液购自 Lymphoprep 公司;重组人粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(rhGM-CSF),重组人白细胞介素-4(rhIL-4)均为 Peprotech 公司产品;脂多糖(LPS)购自 Sigma 公司;结核杆菌标准株 $H_{37}Rv$ 由重庆市肺科医院结核实验室惠赠;荧光标记单克隆抗人抗体 FITC CD11c、PE DC-SIGN、PE CD83、PE-Cy5 CD86, PE-Cy5 HLA-DR,以及同型对照 PE-Cy5 Mouse IgG2b、PE Mouse IgG1,k、PE Rat IgG2a、FITC Mouse IgG1 均为 eBioscience 公司产品;人 IL-12(p70), IL-10 ELISA 检测试剂盒购自达科为公司; ^{3}H-TdR 由第三军医大学西南医院核医学科提供。

1.2 方法

1.2.1 结核杆菌培养 将结核杆菌 $H_{37}Rv$ 菌株接种于 7H9 液体培养基,取培养 2~3 周的结核杆菌,置含 0.05% Tween 80 的灭菌生理盐水溶液,用生物梅里埃细菌浓度比浊仪测定其浊度,配制成含菌量为 5×10^8 CFU/ml 的菌悬液,备用。

1.2.2 DCs 的分离、培养与成熟诱导 将肝素抗凝的新鲜全血用 D-Hanks 液对倍稀释,加入 6 ml 人淋巴细胞分离液于 15 ml 离心管内,再缓慢注入 6 ml 稀释血液,20 ℃、250×g 离心 25 min,吸取界面层单个核细胞,D-Hanks 液洗涤 2 次。用 RPMI1640 培养基(含 10% 灭活胎牛血清)将单个核细胞浓度调至 1×10^6/ml,接种于六孔板中,每孔 2 ml,37 ℃、5% CO_2 贴壁 3 h,弃未贴壁细胞后重新加入培养基 2 ml。根据加入 IL-4 的剂量不同,将细胞分为 5 组。因 IL-4 < 5 ng/ml 时 DCs 成熟受阻,参考文献[7-9]各组 IL-4 剂量分别为 5、10、50、100、200 ng/ml,每组均加入 50 ng/ml 的 rhGM-CSF。培养第 3、5 天换液补加等量细胞因子,培养第 6 天分别用 100 ng/ml 的 LPS, $H_{37}Rv$($H_{37}Rv$ 与 DCs 的比例为 10∶1)诱导成熟,培养 24 h 后收集细胞,D-Hanks 液洗涤 2 次,流式细胞仪分析 DCs 表型,同时收集细胞培养液,-80 ℃保存,用于检测 IL-12、IL-10 含量。

1.2.3　流式细胞仪分析 DCs 表型　　将细胞悬液浓度调至 5×10^5/ml,取 50 μl 加入 5 μl 抗体,摇匀,避光 4 ℃孵育 30 min, PBS 缓冲液洗涤 2 次,加入 1% 多聚甲醛 450 μl 固定,重悬, FACSCalibur 流式细胞仪检测 DCs 表型。CD11c 阳性的细胞视为 DCs。每个样本都用荧光标记同型对照作为阴性对照。

1.2.4　ELISA 法检测 DCs 培养液中 IL-12 及 IL-10 的含量　采用双抗体夹心法检测,操作步骤按产品说明书进行,显色后立即用酶标仪检测 450 nm 波长的吸光度值,根据标准曲线确定 IL-12 和 IL-10 的含量。

1.2.5　混合淋巴细胞反应　　用尼龙棉柱分离单个核细胞悬液中的 T 淋巴细胞,调整 T 淋巴细胞浓度至 2×10^6/ml,加入 96 孔板中,每孔 100 μl。每组 DCs 均用丝裂霉素于 37 ℃处理 1 h,使其失去增殖能力。收集 DCs,D-Hanks 液洗涤 2 次,调整细胞浓度至 1×10^5/ml,每孔 100 μl 与 T 淋巴细胞混合培养 72 h,终止培养前 16 h 加入 ^{3}H-TdR(18.5 kBq/孔),纸片法收集细胞,液闪仪检测 T 淋巴细胞增殖水平。实验组及对照组每组均设 3 个复孔。

1.3　统计学处理

采用 SAS 8.2 统计软件进行统计分析,实验数据用 $\bar{x}\pm s$ 或柱形图表示,多个组比较采用方差分析,2 组比较采用 t 检验。

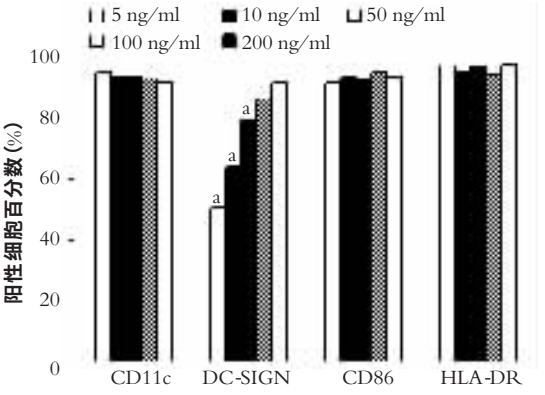
2　结果

2.1　IL-4 对 DC-SIGN 表达水平的调控

收集培养 6 d 的 DCs,流式细胞仪检测其表达 CD11c、DC-SIGN、CD86、HLA-DR 的细胞百分比(图 1)。当加入 IL-4 的剂量由 5 ng/ml 增加到 50 ng/ml 时,DC-SIGN 的表达水平显著增加($P<0.05$)。当 IL-4 的剂量由 50 ng/ml 增至 200 ng/ml 时,DC-SIGN 的表达水平虽仍随 IL-4 剂量增加而增加,但差异无统计学意义($P>0.05$)。加入不同剂量的 IL-4,各组 DCs 表面 CD11c、CD86、HLA-DR 表达水平差异均无统计学意义($P>0.05$)。

2.2　表达不同水平 DC-SIGN 的 DCs 免疫学功能比较

2.2.1　表达不同水平 DC-SIGN 的 DCs 表面共刺激分子表达水平比较　　根据以上结果按培养时加入 IL-4 剂量不同将 DCs 分为 IL-4(5 ng/ml)组(该组细胞记为 DC-SIGN^{low}-DCs)和 IL-4(50 ng/ml)组(该组细胞记为 DC-SIGN^{high}-DCs)。培养第 6 天,再各分为 2 组,分别加入 LPS、H_{37}Rv 诱导成熟:IL-4(5 ng/ml) + LPS 组、IL-4(5 ng/ml) + H_{37}Rv 组、IL-4(50 ng/ml) + LPS 组、IL-4(50 ng/ml) + H_{37}Rv 组,24 h 后收获细胞,流式细胞仪检测共刺激分子表达水平。各组 CD83、HLA-DR 及 CD86 表达水平差异无统计学意义($P>0.05$)(表 1)。



a:$P<0.05$,IL-4(5 ng/ml)、IL-4(10 ng/ml)、IL-4(50 ng/ml)3 组之间比较

图 1　加入不同剂量的 IL-4 对 DCs 表型的影响($n=10$)

2.2.2　表达不同水平 DC-SIGN 的 DCs 培养液中 IL-12 和 IL-10 含量比较　　分组方法同前,收集细胞培养液,ELISA 法检测 IL-12、IL-10 含量。4 组培养液中 IL-12 含量差异无统计学意义($P>0.05$)。IL-4(5 ng/ml) + LPS、IL-4 (50 ng/ml) + LPS 2 组 IL-10 含量没有显著差异($P>0.05$)。加入 H_{37}Rv 诱导成熟后,IL-4(50 ng/ml) + H_{37}Rv 组 IL-10 含量明显高于 IL-4(5 ng/ml) + H_{37}Rv 组($P<0.05$)(表 1)。

2.2.3　表达不同水平 DC-SIGN 的 DCs 刺激同种异体 T 淋巴细胞增殖的能力比较　　各组 DCs 加入 LPS、H_{37}Rv 诱导成熟后,混合淋巴细胞培养法检测各组 DCs 刺激 T 淋巴细胞增殖的能力。IL-4(50 ng/ml) + H_{37}Rv 组、IL-4(5 ng/ml) + LPS 组和 IL-4 (50 ng/ml) + LPS 组刺激 T 淋巴细胞增殖能力相当($P>0.05$)。但加入 H_{37}Rv 诱导成熟后, IL-4(5 ng/ml) + H_{37}Rv 组 T 淋巴细胞增殖水平明显低于其他 3 组(表 1)($P<0.05$)。

3　讨论

DC-SIGN 属于 DCs 表面 C 型凝集素受体超家族成员,在调节 DCs 黏附、迁移及炎症反应,激活初始 T 淋巴细胞及启动免疫应答,以及病原体的免疫逃逸等多方面发挥重要作用[10]。本研究发现 DCs 加入 LPS 或 H_{37}Rv 诱导成熟后高表达 CD83、HLA-DR、CD86 等共刺激分子,各组差异没有统计学意义。同时还发现 DC-SIGN^{high}-DCs 加入 H_{37}Rv 诱导成熟后分泌 IL-10 的水平明显增高,而表达不同水平 DC-SIGN 的 DCs 加入 LPS 诱导成熟后 IL-10 分泌水平却没有差别。DC-SIGN 能与 ManLAM 特异性结合,进而阻止结核杆菌或 LPS 诱

表 1　表达不同水平 DC-SIGN 的 DCs 免疫学功能比较($n=10$, $\bar{x}\pm s$)

组别	CD83(%)	CD86(%)	HLA-DR(%)	IL-10(pg/ml)	IL-12(pg/ml)	T 细胞增殖水平(cpm)
IL-4(5 ng/ml) + LPS 组	86.52 ± 14.92	99.65 ± 2.57	93.12 ± 6.72	49.32 ± 8.68	20.39 ± 6.24	8 770.02 ± 3 125.00[a]
IL-4(5 ng/ml) + H37Rv 组	80.69 ± 13.78	97.87 ± 4.23	92.66 ± 5.46	43.96 ± 6.22[a]	14.49 ± 7.13	10 029.67 ± 4 054.25[a]
IL-4(50 ng/ml) + LPS 组	94.51 ± 16.12	99.96 ± 1.96	99.26 ± 7.24	42.92 ± 5.51	21.01 ± 8.41	8 892.67 ± 3 586.21[a]
IL-4(50 ng/ml) + H37Rv 组	84.89 ± 14.26	99.01 ± 2.49	99.65 ± 8.43	164.79 ± 9.93	16.47 ± 6.09	4 500.30 ± 644.03

a:$P<0.05$,与 IL-4(50 ng/ml) + H37Rv 组比较

导的 DCs 活化。发生机制除了两者结合后通过信号交流,干扰 Toll 样受体(TLRs)激活信号传导外,还可能与促使 IL-10 分泌增多有关[2]。IL-10 是广谱的抗炎因子,可抑制未成熟树突状细胞(immature dendritic cells,iDCs)成熟并诱导其抗原特异性免疫耐受状态发生,抑制机体细胞免疫应答[10]。LPS 通过与 TLRs、清道夫受体(SR)等相互作用刺激 DCs 成熟,而 DC-SIGN 不能与 LPS 结合[2-4],所以 DCs 加入 LPS 诱导成熟后,IL-10 的分泌水平与 DC-SIGN 表达水平高低无关。由本研究可以看出,无论 DC-SIGN 表达水平高低都不影响 DCs 成熟,但有结核杆菌存在时,其胞壁成分 ManLAM 能通过与 DC-SIGN 结合并诱导 DC-SIGN^{high}-DCs 分泌更多的 IL-10。也许在生理情况下,适度的 IL-10 能阻止过度的组织破坏和炎症反应,使免疫应答趋于平衡,维持内环境的稳定。但当机体感染结核杆菌毒力强或菌量多(含大量 ManLAM)时,上述平衡被打破,过多的 IL-10 将抑制宿主抗结核免疫应答并诱导 iDCs 抗原特异性免疫耐受状态发生,抑制机体细胞免疫应答,从而导致结核病发生并迁延不愈。而且结核杆菌还可分泌可溶性 ManLAM 与旁观者 iDCs 表面的 DC-SIGN 结合,诱导其进入半成熟状态,既失去吞噬活性,又不能有效发挥抗原递呈功能,使能参加正常免疫应答的 DCs 数量显著减少[10]。当 DC-SIGN 表达水平越高,ManLAM 与 DCs 结合的机会越多,IL-10 分泌水平也越高,可能这种抑制旁观者 iDCs 成熟和功能的作用也越强,进而不利于抗结核免疫应答的建立。

本研究还发现表达不同水平 DC-SIGN 的 DCs 加入 LPS 诱导成熟后刺激 T 淋巴细胞增殖的能力没有差别。这也可能与 LPS 通过与 TLRs、SR 等相互作用刺激 DCs 成熟,而与 DC-SIGN 分子不能结合有关。DC-SIGN^{high}-DCs 加入 H_{37}Rv 诱导成熟后刺激 T 淋巴细胞增殖的能力与 DCs 加入 LPS 诱导成熟后刺激 T 淋巴细胞增殖的能力相当,但 DC-SIGN^{low}-DCs 加入 H_{37}Rv 诱导成熟后刺激 T 淋巴细胞增殖的能力明显低于其他 3 组。这可能与低水平 DC-SIGN 不能介导 DCs 有效的捕获、递呈抗原有关。T 淋巴细胞不能有效活化可影响巨噬细胞吞噬、杀灭结核杆菌的能力。

本实验还观察到加入不同剂量 IL-4 培养的 DCs 表面 DC-SIGN 表达水平不同。IL-4 是促使 Th0 细胞向 Th2 细胞分化的重要细胞因子,并能抑制 Th1 免疫。人们观察到结核患者体内 IL-4 水平增高,Th1 细胞免疫低下[11]。Th1/Th2 免疫应答失衡容易导致结核病的发生、发展,也是结核病慢性病程的主要原因之一。这可能与 IL-4 引起 DC-SIGN 病理性表达增多,破坏机体免疫平衡有关。

总之,DC-SIGN 表达水平的高低与结核病发生之间的关系错综复杂。DC-SIGN 表达水平越高,ManLAM 与 DCs 结合的机会越多,IL-10 分泌水平也越高,可能下调宿主抗结核免疫应答的程度以及抑制旁观者 iDCs 成熟和功能的作用也越强,并使能参加正常免疫应答的 DCs 数量显著减少。但 DC-SIGN^{low}-DCs 与 H_{37}Rv 结合后刺激 T 淋巴细胞增殖的能力明显降低,进而影响巨噬细胞的活化,不利于机体抗结核免疫应答。由此可看出 DC-SIGN 表达水平过高或过低均不利于机体抗结核免疫应答,也许可通过设计针对 DC-SGIN 的相关疫苗和药物,调控 DC-SIGN 表达水平,使其适度表达来协调两个方面,使最终结果有利于机体抗结核免疫应答。

参考文献:

[1] Rissoan M C, Soumelis V, Kadowaki N, *et al*. Reciprocal control of T helper cell and dendritic cell differentiation[J]. Science, 1999, 283(5405): 1183-1186.

[2] Geijtenbeek T B, Van-Vliet S J, Koppel E A, *et al*. Mycobacteria target DC-SIGN to suppress dendritic cell function[J]. J Exp Med, 2003, 197(1): 7-17.

[3] Maeda N, Nigou J, Herrmann J L, *et al*. The cell surface receptor DC-SIGN discriminates between Mycobacterium species through selective recognition of the mannose caps on lipoarabinomannan[J]. J Biol Chem, 2003, 278(8): 5513-5516.

[4] Tailleux L, Schwartz O, Herrmann J L, *et al*. DC-SIGN is the major Mycobacterium tuberculosis receptor on human dendritic cells[J]. J Exp Med, 2003, 197(1): 121-127.

[5] Barreiro L B, Neyrolles O, Babb C L, *et al*. Promoter variation in the DC-SIGN-encoding gene CD209 is associated with tuberculosis[J]. PLoS Med, 2006, 3(2): e20.

[6] Sakuntabhai A, Turbpaiboon C, Casademont I, *et al*. A variant in the CD209 promoter is associated with severity of dengue disease[J]. Nat Genet, 2005, 37(5): 507-513.

[7] Relloso M, Puig-Kroger A, Pello O M, *et al*. DC-SIGN(CD209) expression is IL-4 dependent and is negatively regulated by IFN, TGF-beta, and anti-inflammatory agents[J]. J Immunol, 2002, 168(6): 2634-2643.

[8] Colic M, Jandric D, Stojic-Vukanic Z, *et al*. Differentiation of human dendritic cells from monocytes in vitro using granulocyte-macrophage colony stimulating factor and low concentration of interleukin-4[J]. Vojnosanit Pregl, 2003, 60(5): 531-538.

[9] Guenova E, Volz T, Sauer K, *et al*. IL-4-mediated fine tuning of IL-12p70 production by human DC[J]. Eur J Immunol, 2008, 38(11): 3138-3149.

[10] 刘 平,郭述良,罗永艾. DC-SIGN 分子与结核病的发生[J]. 中华结核和呼吸杂志, 2007, 30(6): 458-461.

[11] Vidyarani M, Selvaraj P, Prabhu-Anand S, *et al*. Interferon gamma (IFNgamma) & interleukin-4 (IL-4) gene variants & cytokine levels in pulmonary tuberculosis[J]. Indian J Med Res, 2006, 124(4): 403-410.

(编辑 吴培红)