

# 结核分枝杆菌与巨噬细胞相互作用的研究进展

刘云霞 张万江\*

(石河子大学医学院, 新疆地方与民族高发教育部重点实验室, 石河子 832000)

**摘要** 结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*, MTB)是一种典型的胞内致病菌, 巨噬细胞是MTB在体内的主要宿主细胞。巨噬细胞具有强大的吞噬功能, 在机体固有免疫和适应性免疫中均发挥着重要作用, 可有效保护宿主免受结核分枝杆菌的感染。MTB在与宿主巨噬细胞的长期相互作用过程中, 逐渐形成多种逃避杀灭的有效策略, 得以在宿主体内存活并增殖。该文从巨噬细胞抗MTB感染及MTB逃避巨噬细胞杀灭两个方面综述国内外的研究进展。

**关键词** 结核分枝杆菌; 巨噬细胞; 凋亡

结核病被列为重大传染病之一, 是严重危害人民群众健康的呼吸道传染病。根据世界卫生组织的统计, 我国是全球22个结核病流行严重的国家之一, 同时也是全球27个耐多药结核病流行严重的国家之一。目前, 我国结核病年发病人数约为130万, 占全球发病的14.3%, 位居全球第2位。结核分枝杆菌(*Mycobacterium tuberculosis*, MTB)为结核病的病原菌, 是兼性细胞内寄生菌。感染人体后, 主要被巨噬细胞吞噬, 未被机体免疫系统清除而潜伏下来的MTB也主要寄生于巨噬细胞内。

## 1 巨噬细胞抗MTB感染

### 1.1 巨噬细胞对MTB直接杀伤

巨噬细胞吞噬MTB后形成吞噬小体, 主要通过氧依赖杀伤作用杀灭吞入的MTB, 在吞噬作用激发下, 发生呼吸暴发, 产生活性氧中间体和活性氮中间体, 这些物质有强的氧化作用和细胞毒作用, 对MTB有强的杀伤作用。但是, MTB可以通过降低磷脂酶D的活性, 抑制活性氧中间体和活性氮中间体的产生, 下调主要组织相容性复合物II(major histocompatibility complex-II, MHC-II)的表达, 抑制吞噬溶酶体的成熟等。Auricchio等<sup>[1]</sup>研究发现, CpG寡脱氧核苷酸可通过增强磷脂酶D的活性, 增强巨噬细胞对MTB的反应, 恢复巨噬细胞的天然防御机制。

### 1.2 MTB诱导巨噬细胞凋亡

巨噬细胞可以通过自身凋亡来消除MTB赖以生存的环境, 抑制其在宿主体内的进一步生长和繁殖。结核杆菌侵入机体, 通过种种机制诱导巨噬细胞发生凋亡, 发挥其抗结核活性。

**1.2.1 MTB影响巨噬细胞凋亡的分子基础** MTB的致病性与其菌体成分及机体对菌体成分产生的免疫损伤密切相关。MTB的细胞壁富含脂质, 如分枝菌酸、磷脂、蜡质D等, 被认为是MTB的主要致病物质。有研究证实, MTB细胞壁上一种分子量为 $1.9 \times 10^4$  Da的脂蛋白能促进巨噬细胞的凋亡, 并发现MTB分子量为 $1.9 \times 10^4$  Da的脂蛋白诱导巨噬细胞发生凋亡是经Toll样受体-2介导的<sup>[2]</sup>。

脂阿拉伯甘露糖(lipoarabinomannan, LAM)表达于分枝杆菌细胞壁, 是一种含特殊多糖结构的糖基磷酸酯酰肌醇。Dao等<sup>[3]</sup>发现, 分枝杆菌细胞壁上的LAM能够影响巨噬细胞的凋亡进程, 且不同分枝杆菌来源的LAM对巨噬细胞凋亡的影响不同。来源于非致病性分枝杆菌(如耻垢分枝杆菌)的LAM能诱导巨噬细胞发生凋亡, 恰好相反, MTB来源的LAM具有抑制巨噬细胞凋亡的功能。研究发现, 造成这种差异的原因在于LAM末端阿拉伯聚糖残基的修饰不同<sup>[3]</sup>。耻垢分枝杆菌的LAM末端的阿拉伯聚糖残基则由磷酸肌醇修饰, 形成PILAM(phosphoinositol capped LAM), 而MTB细胞壁上LAM末端的阿拉伯聚糖残基上的修饰有甘露糖, 形成ManLAM(mannosyl capped LAM)。因此研究者认为, MTB细胞壁上的ManLAM是MTB毒力株的分子标记之一, 也是MTB的毒力因子之一。

另外, 研究发现, MTB细胞壁的其他一些成分,

收稿日期: 2012-03-05 接受日期: 2012-03-27

国家自然科学基金(No.30960355)、石河子大学科学技术研究发展计划“自然科学与计划创新”重点项目(No.ZRKX2010ZD01)和石河子大学2010年研究生创新基金项目(No.YJCX2010-Y07)资助项目

\*通讯作者。Tel: 0993-2057551, E-mail: zwj1117@sina.com

如分枝菌酸、结核硬脂酸等也可对巨噬细胞的凋亡产生影响<sup>[4]</sup>。

**1.2.2 MTB影响巨噬细胞凋亡几种途径** Caspase酶途径: caspase属于丝氨酸/半胱氨酸家族,在细胞凋亡过程中的各个阶段都起着重要作用<sup>[5-6]</sup>。在活细胞中, caspase一般以无活性的前体形式存在,仅在蛋白水解后才被活化。一旦被活化,绝大部分的caspase可以催化其他caspase家族成员的活化,导致蛋白水解作用的级联放大效应。其主要作用可能是参与IL-1 $\beta$ 的成熟,启动凋亡。有研究表明, MTB感染过程中, 巨噬细胞会产生大量的TNF- $\alpha$ 和IL-1 $\beta$ ,成熟的IL-1 $\beta$ 又可以增强caspase-1的活性, 巨噬细胞凋亡依赖于caspase-1的介导。使用专门针对caspase-1的抑制剂YVAD, 可有效地抑制感染后的巨噬细胞凋亡, 而caspase-3和caspase-4的抑制剂DEVD和LEVD则对巨噬细胞没有影响, 说明caspase-1在凋亡的启动中的基础作用。Derrick等<sup>[7]</sup>发现, MTB的ESAT6成分通过激活caspase表达, 并形成膜孔而诱导THP-1细胞的凋亡。

**JAK2/STAT1途径:** 研究表明, MTB可以激活JAK2(Janus Kinase 2)/STAT1- $\alpha$ (signal transducers and activators of transcription)信号转导途径, 从而诱导巨噬细胞发生凋亡<sup>[8]</sup>。用MTB感染B10R小鼠肺泡巨噬细胞后, 酪氨酸蛋白激酶(protein tyrosin kinase, PTK)活化, JAK2/STAT1- $\alpha$ 磷酸化, STAT1- $\alpha$ 发生核转移, 诱导细胞生成大量的TNF- $\alpha$ 、NO, 增强caspase酶系的活性, 从而诱发凋亡。使用PTK的抑制剂(AG-126)、JAK2的抑制剂(AG-490)作用于感染细胞后, 经过检测发现TNF- $\alpha$ 和NO的量明显减少, caspase-1的活性降低, 凋亡细胞减少。

**TNF- $\alpha$ 途径:** 研究表明, MTB感染巨噬细胞后能明显诱导TNF基因的转录<sup>[9]</sup>, TNF- $\alpha$ 在MTB对巨噬细胞凋亡的诱导中扮演了重要角色<sup>[10]</sup>。TNF- $\alpha$ 可以激活与凋亡有关的基因表达。Keane等<sup>[11]</sup>取感染了MTB的小鼠肺泡巨噬细胞进行培养, 发现在TNF- $\alpha$ 的介导下, 巨噬细胞中的细胞毒素增加, 细胞凋亡数目增加。用抗TNF- $\alpha$ 抗体中和TNF- $\alpha$ 的活性后, 细胞凋亡数目明显减少, 细菌在胞内生长良好。TNF- $\alpha$ 诱导凋亡的机制可能是在第二信号胞质磷脂酶A2(cytosolic phospholipase A2, cPLA2)的刺激下, TNF- $\alpha$ 与巨噬细胞表面的TNFR1结合, TNFR1的胞外配体结合区包含特异性的富含半胱氨酸结构域,

结合后的复合物可以被半胱氨酸蛋白水解酶裂解而活化, 进一步激活caspase-3、caspase-9, 产生诱导凋亡的信号, 从而启动凋亡<sup>[12]</sup>。

**Bcl-2途径:** 研究表明, Bcl-2并不是抑制细胞程序性死亡的某个环节, 而是改变细胞的凋亡阈值(apoptotic threshold)。MTB感染后, 细胞大量表达Bcl-2和Bax, 二者的比例影响凋亡阈值。实验研究证明, B6D2F1杂交小鼠感染MTB后, 在巨噬细胞内可以检测到Bcl-2和Bax的表达, 并且二者的量呈负相关。当Bcl-2表达增高, Bax表达则降低, Bcl-2可以与激活caspase所需的蛋白质组成无活性的异二聚体, 阻止这些蛋白激活caspase, 调控caspase活化放大的水平, 抑制细胞的凋亡。细胞凋亡数目减少, 细菌生长不受影响<sup>[13]</sup>。Bcl-2家族可以影响线粒体的结构和功能, 促进细胞凋亡。

**其他途径:** 线粒体在巨噬细胞凋亡早期即出现一系列结构和功能的变化<sup>[14]</sup>, 在凋亡中起枢纽作用。线粒体也可以释放caspase-3参与细胞凋亡, 但这一机制可以被Bcl-2家族分子阻断。研究发现, Ca<sup>2+</sup>可以对线粒体内的变化进行调控, 以决定巨噬细胞的命运, 是发生凋亡还是坏死<sup>[15]</sup>。与坏死不同的是, 宿主细胞的主动凋亡, 可以抑制MTB的生长, 甚至杀灭MTB。凋亡后, 细胞内容物不会释放到周围组织中, 不会引起炎症反应, 为机体抗结核反应发挥了积极的作用。目前对线粒体内凋亡诱导因子的作用机制还不十分清楚。

MTB本身的蛋白质成分葡萄糖脂蛋白19000(P19)可通过巨噬细胞上的Toll样受体-2介导, 其分子表面的多肽结构可以通过TLR-2形成信号, 诱导巨噬细胞发生凋亡<sup>[16-17]</sup>。

## 2 MTB逃避巨噬细胞杀灭

MTB可通过抑制巨噬细胞的直接杀菌作用以及调控巨噬细胞的凋亡逃避巨噬细胞的杀灭。

### 2.1 MTB抑制巨噬细胞的直接杀菌作用

MTB进入机体后, 可通过抑制巨噬细胞的杀菌活性等方式使其得以在巨噬细胞内增殖<sup>[18]</sup>。研究报告, 吞噬体的成熟是一个内质体与膜蛋白循环的过程, MTB吞噬体却可以特异地清除某些重要膜蛋白, 使吞噬体不能有效成熟而不能与溶酶体融合<sup>[19]</sup>。酸性微环境有利于溶酶体酶活性的发挥, 但MTB不仅产生NH<sub>4</sub><sup>+</sup>中和吞噬体的酸化, 还抑制质子-ATP酶降

低吞噬体的酸化, 并使含菌吞噬体与非溶酶体的内质体结合而阻碍吞噬溶酶体的形成<sup>[20]</sup>。在巨噬细胞内吞噬小体成熟的初期, 早期内质体会短暂地形成GTP结合蛋白Rab5, Rab5的累积在磷脂酰肌醇-3激酶(phosphatidylinositol 3 kinase, PI3K)的作用下会导致磷脂酰肌醇-3磷酸(phosphatidylinositol 3 phosphate, PI3P)的生成, 后者是膜转运和吞噬小体成熟所必需的。Fratti等<sup>[21]</sup>发现, MTB的一种胞壁成分脂阿拉伯甘露聚糖可抑制PI3P的产生, Vergne等<sup>[22]</sup>指出, MTB可生成一种磷酸酶SapM, 特异性降解已经生成的PI3P。这两种机制共同参与抑制吞噬小体的成熟及其与溶酶体的融合。此外, Walburger等<sup>[23]</sup>发现, 敲除MTB的丝氨酸-苏氨酸蛋白激酶G(pknG)基因或利用特异性抑制剂阻断激酶活性, 可有效地促进巨噬细胞内含MTB的吞噬体与溶酶体发生融合, 感染的MTB也很快被巨噬细胞杀灭。有毒MTB细胞壁含量最多的脂质物TDM(Trehalose 6,6-dimycolate)可通过减少吞噬体的酸化和阻碍吞噬溶酶体融合<sup>[24]</sup>, 吞噬溶酶体形成受阻, 溶酶体中的酶就不能进入含菌吞噬体中作用, MTB就得以存活下来。

## 2.2 MTB抑制巨噬细胞的凋亡

MTB本身的一些菌体成分: MTB本身的一些菌体成分, 如结核菌酸、索状因子、6,6-双分枝海藻糖, 均可抑制凋亡的发生。研究发现, 索状因子或结核菌酸可抑制巨噬细胞凋亡, 同时经结核菌酸和索状因子处理后的细胞存活率与Bcl-2表达呈明显的正相关<sup>[25]</sup>。ManLAM也可抑制细胞发生凋亡。尽管ManLAM可诱导产生TNF- $\alpha$ 和NO, 但ManLAM也能够抑制巨噬细胞蛋白激酶C(protein kinase C, PKC)活性, 形成去活化, 降低巨噬细胞中IFN- $\gamma$ 基因及HLA-DR-A基因的表达。但ManLAM对巨噬细胞的抑制有Ca<sup>2+</sup>依赖性。研究表明, 通过cAMP抑制剂、钙螯合剂、BAPTA/AM可以阻断凋亡的发生, 抑制caspase-1的活性, 减少cMAP的接头蛋白转运<sup>[26]</sup>。另外, ManLAM也可阻止Ca<sup>2+</sup>流入胞内, 并影响p53和Bcl-2的表达。

致病性MTB可以分泌利用ATP的酶, 经由P2z受体介导, 促进病原体在宿主内的存活, 这些酶包括二磷酸核苷酸激酶(nucleoside diphosphate kinase, Ndk)。实验研究证明, 作为MTB的细胞毒力因子, Ndk的核苷连接位点可发生自身磷酸化, 加强ATP诱导细胞死亡的能力。高碘酸盐氧化ATP(oATP)——

是P2z的抑制剂, 可以阻断ATP/Ndk诱导的细胞凋亡, 这些都说明Ndk有助于细菌的扩散<sup>[27]</sup>。

巨噬细胞表面fas的表达量: 在抗结核分枝杆菌感染的免疫中, 结核分枝杆菌抗原特异性的细胞毒性T淋巴细胞(cytotoxic T lymphocyte, CTL)发挥了重要作用。通过细胞表面的FasL诱导感染MTB的巨噬细胞凋亡, 是CTL发挥抗MTB效应的主要机制之一。研究表明, 约86%的CD4<sup>+</sup>CTL是通过Fas-FasL系统, 促使感染了MTB的巨噬细胞发生凋亡而发挥抗MTB感染的作用<sup>[28]</sup>。正常情况下, 表达Fas的巨噬细胞在加入重组的可溶性FasL(sFasL)后会很快发生凋亡, 但在用可溶性FasL(sFasL)对体外培养的巨噬细胞进行处理后, Oddo等<sup>[29]</sup>发现, 感染了MTB的巨噬细胞较未被感染的细胞对FasL诱导凋亡的敏感性明显下降。进一步研究发现, 造成这种差异的原因在于感染MTB后, 巨噬细胞表面表达的Fas水平下降。因此, Oddo等<sup>[29]</sup>认为, MTB感染巨噬细胞后能抑制巨噬细胞表面Fas的表达量, 从而抑制FasL对巨噬细胞的凋亡诱导作用, 以利于其在巨噬细胞中的存活。

MTB的毒力: MTB强毒株可以通过抑制或降低巨噬细胞的凋亡逃避巨噬细胞的杀伤, 以便在细胞内增殖。研究发现, 巨噬细胞凋亡水平的提高随其感染的MTB毒力的不同而存在差异<sup>[30]</sup>。已有文献报导MTB强毒株抑制宿主细胞的凋亡<sup>[31]</sup>。Balcewicz-Sablinska等<sup>[32]</sup>、夏长胜等<sup>[33]</sup>在实验中分别用MTB强毒株H37Rv和MTB减毒株H37Ra感染人肺泡巨噬细胞, 发现感染MTB后, 巨噬细胞的凋亡率均有升高, 但与H37Ra感染组相比, H37Rv感染组巨噬细胞的凋亡明显受到抑制。另外, 在同时用H37Ra、H37Rv及非致病性的堪萨斯分枝杆菌(*M. kansasii*)感染人肺泡巨噬细胞进行的对比研究中, Keane等<sup>[34]</sup>发现, 与未感染MTB的巨噬细胞相比, H37Ra及堪萨斯分枝杆菌感染组的巨噬细胞凋亡水平明显提高, 其中堪萨斯分枝杆菌感染组巨噬细胞的凋亡水平最高, 而H37Rv感染组巨噬细胞的凋亡水平虽然也有所上升, 但与未感染组相比差别无统计学意义。

Dhiman等<sup>[35]</sup>用H37Rv和H37Ra感染THP-1细胞, H37Rv感染组比H37Ra感染组引起的凋亡低, 是因为H37Rv激活了NF- $\kappa$ B, 导致Bcl-2家族的Bfl-1/A1表达上调。Zhang等<sup>[36]</sup>发现MTB强毒株H37Rv诱导的巨噬细胞凋亡数量明显少于减毒株H37Ra, 因为H37Rv可通过诱导巨噬细胞抗凋亡蛋白Bcl-2的表达

抑制细胞凋亡, 而该蛋白在H37Ra感染的巨噬细胞中表达下调。研究表明, MTB强毒株感染巨噬细胞后, 能诱导表达凋亡抑制因子Bcl-2和Mcl-1<sup>[37]</sup>。Koziel等<sup>[38]</sup>发现, 该菌可抑制巨噬细胞内的细胞色素C释放及随后的caspase-3活化, 上调一些如**bcl-2**和**mcl-1**抗凋亡基因的表达, 而**mcl-1**又可抑制某些促凋亡基因如**bax**和**bak**的表达, 从而抑制巨噬细胞凋亡。Bcl-2家族Mcl-1蛋白对MTB感染具有正向调控作用, 诱导其表达的抗凋亡基因会促进MTB强毒株在被感染巨噬细胞中存活<sup>[39]</sup>。Han等<sup>[40]</sup>用免疫共沉淀的方法发现, Mcl-1与Bcl-2基因家族的另一成员——Bim具有高度的亲和性。Bim是一种促凋亡因子, 活化后可介导线粒体细胞色素C的释放, 诱导细胞发生凋亡。Han等认为, Mcl-1与Bim的结合可抑制Bim的活性, 从而抑制细胞的凋亡。

此外, MTB可以诱导巨噬细胞生成IL-10, IL-10可以激活可溶性的TNFR2(sTNFR2)。sTNFR2是TNF- $\alpha$ 的天然抑制剂, 在正常人血液和尿液内均有少量存在。sTNFR2和TNF- $\alpha$ 结合形成TNF- $\alpha$ -TNFR2复合物, 抑制TNF- $\alpha$ 的活性。同时, MTB强毒株可以大量诱导产生IL-10, 而减毒株H37Ra则不能, 这可能与MTB对TNF- $\alpha$ 的影响有关<sup>[32]</sup>。

### 3 展望

MTB与巨噬细胞的相互作用非常复杂, 巨噬细胞通过多种机制抑制及杀灭MTB, 同样, MTB也以多种方式逃避巨噬细胞的杀伤, 尤其重要的是MTB可调控巨噬细胞的凋亡。作为MTB在体内存活的宿主细胞, 巨噬细胞的凋亡情况从一定程度上决定了MTB的命运, 对结核病的发生、发展及预后都具有重要影响。因此, 更深入地了解MTB感染与巨噬细胞相互作用的机制, 尤其是巨噬细胞凋亡发生的机制必将加快人们战胜结核病的步伐。

#### 参考文献 (References)

- Auricchio G, Garg SK, Martino A, Volpe E, Ciaramella A, De Vito P, *et al.* Role of macrophage phospholipase D in natural and CpG-induced antimycobacterial activity. *Cell Microbiol* 2003; 5(12): 913-20.
- 韦莉, 金齐力, 刘勇, 夏佩莹. 结核分枝杆菌P19对巨噬细胞TLR-2表达及分布的影响. *中国人兽共患病学报*(Wei Li, Jin Qili, Liu Yong, Xia Peiying. Influence of *Mycobacterium tuberculosis* 19kDa lipoprotein upon the expression and distribution of Toll-like receptor-2 on the surface of macrophages. *Chin J Zoon*) 2009; 25(12):1158-61.
- Dao DN, Kremer L, Guérardel Y, Molano A, Jacobs WR Jr, Porcellini SA, *et al.* Mycobacterium tuberculosis lipomannan induces apoptosis and interleukin-12 production in macrophages. *Infect Immun* 2004; 72(4): 2067-74.
- Nuzzo I, Galdiero M, Bentivoglio C, Galdiero R, Romano Caratelli C. Apoptosis modulation by mycolic acid, tuberculostearic acid and trehalose 6,6'-dimycolate. *J Infect* 2002; 44(4): 229-35.
- Siegel RM. Caspases at the crossroads of immune-cell life and death. *Nat Rev Immunol* 2006; 6(4): 308-17.
- 苗青, 申阿东. 结核分枝杆菌与宿主巨噬细胞相互作用机制的研究进展. *山西医科大学学报*(Miao Qing, Shen Adong. *J Shanxi Med Univ*) 2010; 41(10): 920-4.
- Derrick SC, Morris SL. The ESAT6 protein of mycobacterium tuberculosis induces apoptosis of macrophages by activating caspase expression. *Cell Microbiol* 2007; 9(6): 1547-55.
- Rojas M, Olivier M, Garcia LF. Activation of JAK2/STAT1-alpha-dependent signaling events during Mycobacterium tuberculosis-induced macrophage apoptosis. *Cell Immunol* 2002; 217(1/2): 58-66.
- 何宗林, 杜先智. 活菌 H37Ra 与灭活菌 H37Rv 感染小鼠腹腔巨噬细胞的实验研究. *中国免疫学杂志*(He Zonglin, Du Xianzhi. *Infection of macrophages with viable strain H37Ra and Heat-Killed H37Rv. Chin J Immunol*) 2011; 27(8): 675-80.
- Clay H, Volkman HE, Ramakrishnan L. Tumor necrosis factor signaling mediates resistance to mycobacteria by inhibiting bacterial growth and macrophage death. *Immunity* 2008; 29(2): 283-94.
- Keane J, Shurtleff B, Kornfeld H. TNF-dependent BALB/c murine macrophage apoptosis following mycobacterium tuberculosis infection inhibits bacillary growth in an IFN-gamma independent manner. *Tuberculosis (Edinb)* 2002; 82(2/3): 55-61.
- Duan L, Gan H, Arm J, Remold HG. Cytosolic phospholipase A2 participates with TNF-alpha in the induction of apoptosis of human macrophages infected with mycobacterium tuberculosis H37Ra. *J Immunol* 2001; 166(12): 7469-76.
- Mogga SJ, Mustafa T, Sviland L, Nilsen R. Increased Bcl-2 and reduced Bax expression in infected macrophages in slowly progressive primary murine mycobacterium tuberculosis infection. *Scand J Immunol* 2002; 56(4): 383-91.
- 朱玉山, 陈俊. 线粒体与细胞凋亡调控. *生命科学*(Zhu Yushan, Chen Jun. *Mitochondria and apoptosis regulation. Chin Bull Life Sci*) 2008; 20(4): 506-13.
- Rasola A, Bernardi P. Mitochondrial permeability transition in Ca<sup>2+</sup>-dependent apoptosis and necrosis. *Cell Calcium* 2011; 50(3): 222-33.
- 柏银兰, 薛莹, 徐志凯. Toll样受体与抗结核感染免疫. *生物技术通讯*(Bai Yinlan, Xue Ying, Xu Zhikai. *Toll like receptor and anti-infection immunity to Mycobacterium tuberculosis. Lett Biotech*) 2006; 17(6): 961-3.
- 王莉新, 王易. Toll样受体与结核分枝杆菌. *现代免疫学*(Wang Lixin, Wang Yi. *Modern Immunol*) 2008; 28(5): 429-32.
- Jimenez de Bagues MP, Dudal S, Dornand J, Gross A. Cellular bioterrorism: How *Brucella* corrupts macrophage physiology to promote invasion and proliferation. *Clin Immunol* 2005; 114(3): 227-38.
- 何子纯, 李升锦. 结核分枝杆菌持留生存机制的研究进展. *中*

- 国防痨杂志(He Zichun, Li Shengjin. Chinese Journal of Antituberculosis) 2010; 32(1): 52-5.
- 20 Rohde K, Yates RM, Purdy GE, Russell DG. Mycobacterium tuberculosis and the environment within the phagosome. *Immunol Rev* 2007; 219: 37-54.
- 21 Fratti RA, Chua J, Vergne I, Deretic V. Mycobacterium tuberculosis glycosylated phosphatidylinositol causes phagosome maturation arrest. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100(9): 5437-42.
- 22 Vergne I, Chua J, Lee HH, Lucas M, Belisle J, Deretic V. Mechanism of phagolysosome biogenesis block by viable *Mycobacterium tuberculosis*. *Proc Natl Acad Sci USA* 2005; 102(11): 4033-8.
- 23 Walburger A, Koul A, Ferrari G, Nguyen L, Prescianotto Baschong C, Huygen K, *et al.* Protein kinase G from pathogenic mycobacteria promotes survival within macrophages. *Science* 2004; 304(5678): 1800-4.
- 24 Hunter RL, Venkataprasad N, Olsen MR. The role of trehalose dimycolate(cord factor) on morphology of virulent *M.tuberculosis in vitro*. *Tuberculosis* 2006; 86(5): 349-56.
- 25 Nuzzo I, Galdiero M, Bentivoglio C, Galdiero R, Romano Caratelli C. Apoptosis modulation by mycolic acid, tuberculostearic acid and trehalose 6,6'-dimycolate. *J Infect* 2002; 44(4): 229-35.
- 26 Rojas M, Garcia LF, Nigou J, Puzo G, Olivier M. Mannosylated lipoarabinomannan antagonizes mycobacterium tuberculosis induced macrophage apoptosis by altering Ca<sup>2+</sup>-dependent cell signaling. *J Infect Dis* 2000; 182(1): 240-51.
- 27 Chopra P, Singh A, Koul A, Ramachandran S, Drlica K, Tyagi AK. Cytotoxic activity of nucleoside diphosphate kinase secreted from mycobacterium tuberculosis. *Eur J Biochem* 2003; 270(4): 625-34.
- 28 Ismail AA, Walker PL, Barth JH, Lewandowski KC, Jones R, Burr WA. Wrong biochemistry results: Two case reports and observational study in 5310 patients on potentially misleading thyroid-stimulating hormone and gonadotropin immunoassay results. *Clin Chem* 2002; 48(11): 2023-9.
- 29 Oddo M, Renno T, Attinger A, Bakker T, Macdonald HR, Meylan RA. Fas Ligand-induced apoptosis of infected human macrophages reduces the viability of intracellular *Mycobacterium tuberculosis*. *J Immunol* 1998; 160(11): 5448-54.
- 30 Danelishvili L, McGarvey J, Li YJ, Bermudez LE. *Mycobacterium tuberculosis* infection causes different levels of apoptosis and necrosis in human macrophages and alveolar epithelial cells. *Cell Microbiol* 2003; 5(9): 649-60.
- 31 Gan H, Lee J, Ren F, Chen M, Kornfeld H, Remold HG. *Mycobacterium tuberculosis* blocks crosslinking of annexin-1 and apoptotic envelope formation on infected macrophages to maintain virulence. *Nat Immunol* 2008; 9(10): 1189-97.
- 32 Balcewicz-Sablinska MK, Keane J, Kornfeld H, Remold HG. Pathogenic mycobacterium tuberculosis evades apoptosis of host macrophages by release of TNF-R2, resulting in inactivation of TNF-alpha. *J Immunol* 1998; 161(5): 2636-41.
- 33 夏长胜, 卢贤瑜. 结核菌H37Ra和BCG感染巨噬细胞的实验研究. 现代预防医学(Xia Changsheng, Lu Xianyu. Infection of macrophages with *Mycobacterium tuberculosis* H37Ra and BCG. *Modern Preven Med*) 2006; 33(12): 2240-2.
- 34 Keane J, Remold HG, Kornfeld H. Virulent *Mycobacterium tuberculosis* strains evade apoptosis of infected alveolar macrophages. *J Immunol* 2000; 164(4): 2016-20.
- 35 Dhiman R, Raje M, Majumdar S. Differential expression of NF-kappaB in mycobacteria infected THP-1 affects apoptosis. *Biochim Biophys Acta* 2007; 1770(4): 649-58.
- 36 Zhang J, Jiang R, Takayama H, Tanaka Y. Survival of virulent *Mycobacterium tuberculosis* involves preventing apoptosis induced by Bcl-2 upregulation and release resulting from necrosis in J774 macrophages. *Microbiol Immunol* 2005; 49(9): 845-52.
- 37 Sly LM, Hingley-Wilson SM, Reiner NE. Survival of *Mycobacterium tuberculosis* in host macrophages involves resistance to apoptosis dependent upon induction of antiapoptotic Bcl-2 family member Mcl-1. *J Immunol* 2003; 170(1): 430-7.
- 38 Koziel J, Maciag-Gudowska A, Mikolajczyk T, Bzowska M, Sturdevant DE, Whitney AR, *et al.* Phagocytosis of *Staphylococcus aureus* by macrophages exerts cytoprotective effects manifested by the upregulation of antiapoptotic factors. *PLoS One* 2009; 4(4): e5210.
- 39 Sly LM, Hingley-Wilson SM, Reiner NE, McMaster WR. Survival of *Mycobacterium tuberculosis* in host macrophages involves resistance to apoptosis dependent upon induction of antiapoptotic Bcl-2 family member Mcl-1. *J Immunol* 2003; 170(1): 430-7.
- 40 Han J, Goldstein LA, Gastman BR, Rabinowich H. Interrelated roles for Mcl-1 and BIM in regulation of TRAIL-mediated mitochondrial apoptosis. *J Biol Chem* 2006; 281(15): 10153-63.

## Progress of Interactions between *Mycobacterium tuberculosis* and Macrophages

Liu Yunxia, Zhang Wanjiang\*

(Shihezi University School of Medicine, The Key Laboratory of Ministry of Education of Xinjiang Endemic and Ethnic Disease, Shihezi 83200, China)

**Abstract** Macrophages are the main host of *Mycobacterium tuberculosis*, a kind of typical intracellular pathogen bacteria. Macrophages have a powerful phagocytosis, which plays an important role in both innate immunity and adaptive immunity and can effectively protect host from *Mycobacterium tuberculosis* infection. In the long-term interaction process with host macrophages, *Mycobacterium tuberculosis* gradually formed a variety of effective strategies to avoid killing to survive and proliferate in the host. This article from macrophages resistance to *Mycobacterium tuberculosis* infection and *Mycobacterium tuberculosis* evading macrophages killing reviews domestic and international research.

**Key words** *Mycobacterium tuberculosis*; macrophage; apoptosis

---

Received: March 5, 2012 Accepted: March 27, 2012

This work was supported by the National Natural Science Foundation of China (No.30960355), the Key Projects of Science and Technology Research and Development Program "Natural Science and Plan Innovation" in Shihezi University (No.ZRKX2010ZD01) and the Graduate Student Innovation Fund Project of Shihezi University in 2010 (No.YJCX2010-Y07)

\*Corresponding author. Tel: 86-993-2057551, E-mail: zwj1117@sina.com