

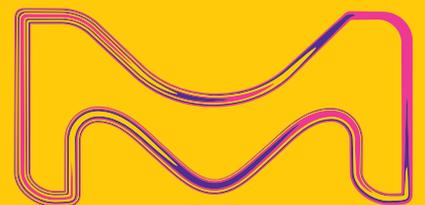
MILLIPLEX®

June 2021 • VOLUME 02



TAKE YOUR
RESEARCH
TO THE
NEXT LEVEL

科技改变科研生活



contents

2021.06
VOLUME 02

MERCK 默克



实验动物 他们需要更多关爱

卷首语

02 实验动物,他们需要更多关爱

新品速递

04 鸡细胞因子检测试剂盒

文献导览

05 NEJM: 感染过新冠病毒,还需要打疫苗吗?

09 Nucleic Acids: 如何降低 mRNA 药物递送时的局部炎症?

11 Clinical Cancer Research: 胰腺导管腺癌的早期诊断显著提高生存期

15 Neuron: TREM2 在阿尔茨海默病发病过程中具有潜在保护作用

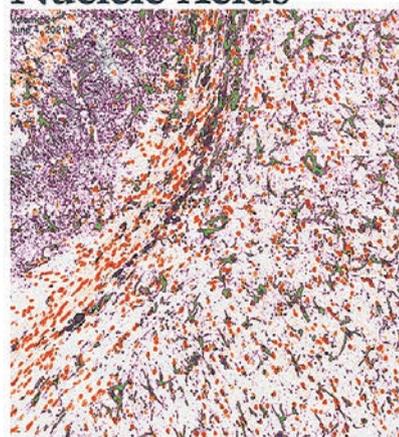
17 妊娠期反复过敏性哮喘影响后代脑发育

19 马哮喘综合征生物标志物新发现

31 精彩回顾与活动预告

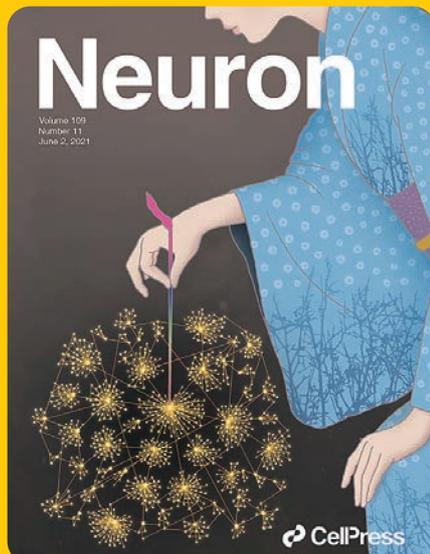
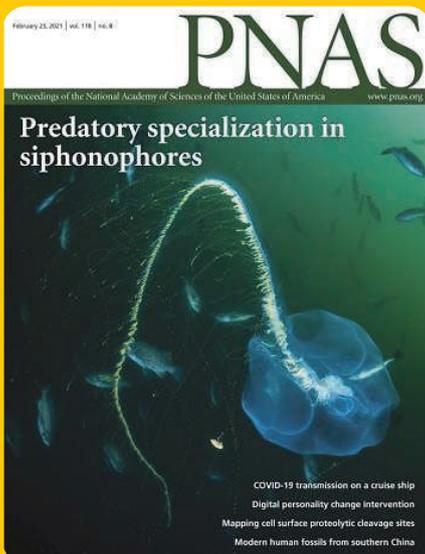


Molecular Therapy Nucleic Acids



ASCT
American Society
of Gene & Cell Therapy

CellPress
Partner Journal



01

卷首语



实验动物， 它们更需要关怀

随着近年来生命科学技术蓬勃发展，医学研究对动物实验的依赖越来越多。医学的进步与发展，每一步都留下了实验动物的足迹。既然使用实验动物是不可避免的，善待实验动物，关注实验动物福利已成为一种国际共识。

目前国际上普遍认可的实验动物福利是“五项基本福利”：吃得好，睡得香，无病痛，无拘束，无忧愁。

动物实验过程中，一定要遵循“3R”原则，替代(Replacement)，减少(Reduction)，优化(Refinement)。

3R原则

代替 Replacement

是指使用没有知觉的实验材料代替活体动物，或使用低等动物代替高等动物进行实验，并获得相同实验效果的科学方法。

减少 Reduction

是指在科学研究中，在动物实验时，使用较少量的动物获得相同多的实验数据或使用定数量的动物能获得更多的试验数据的科学方法。

优化 Refinement

是指在必须使用动物进行有关实验时，要尽量减少非人道程序对动物的影响范围和程度，可通过改进和完善实验程序，避免减少或减轻给动物造成的疼痛和不安。



默克MILLIPLEX®多重蛋白检测技术为您 做到“减少(Reduction)”

随着科技的不断革新，科学实验方法也变得更加 Reduction，我们希望用更少的样本量获得同样多的实验数据。

默克 MILLIPLEX® 多重蛋白检测技术，是经过长期验证的稳定的多因子检测技术平台；**仅需 25ul 样本即可实现百种蛋白的同步检测，用更少的样本获得海量数据结果。**

MILLIPLEX® 试剂盒已覆盖人、大鼠、小鼠、非人灵长类、猪、马、羊、狗、猫、牛、鸡 11 大物种，有效应用于**动物疫苗及动物模型实验**。

	MILLIPLEX® Panel A	ELISA
48个检测因子 96个样本		
实验所需96孔板数	1	96
实验大约所需时间	3 hours	∞ hours
平均每板获得数据	4608	96
实验所需样本体积	25ul	5ml(每个Kit约100ul样本)

Always growing!

1175+

截至 2021 年 2 月，默克 MILLIPLEX® 试剂盒已有千种因子可选

11 NEW

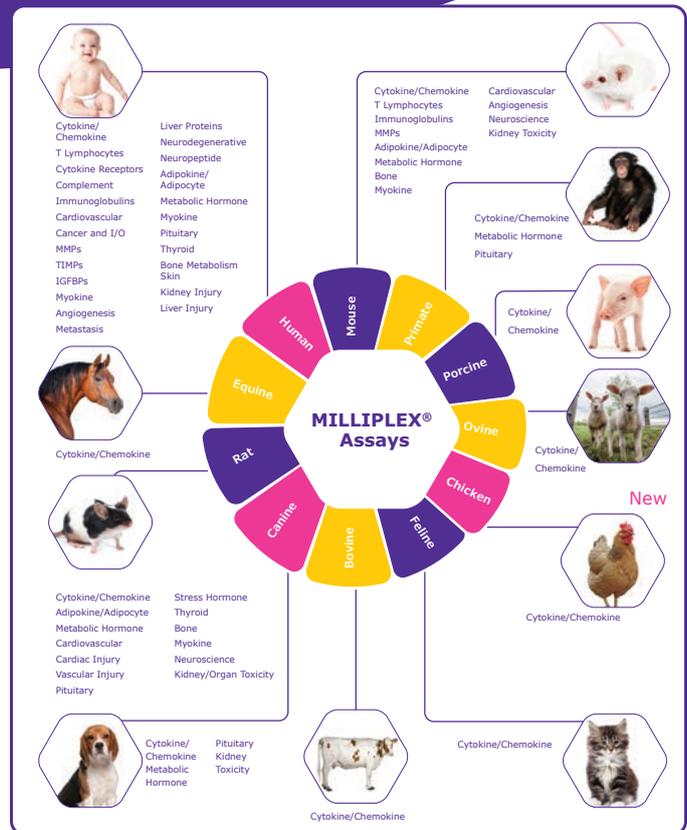
覆盖十一种属，分别是 Human, Mouse, Rat, Bovine, Canine, Equine, Feline, Non-Human Primate, Ovine, Porcine, Chicken New

定制服务

除此之外，默克也提供灵活的试剂盒定制服务，满足更多的因子组合需求

14250+

截至 2021 年 2 月，使用默克 MILLIPLEX® 试剂盒的用户，已发表上万篇文献



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE



JACC
Journals

Molecular Therapy

Nucleic Acids nature PNAS Cell Stem Cell

scientific reports

Brain, Behavior, and Immunity

Cell

CLINICAL CANCER
RESEARCH

Genomics

Fertility and Sterility

Neuron

Science

Cell Host & Microbe

Veterinary Immunology and Immunopathology

02

新品速递

MILLIPLEX® Chicken Cytokine/ Chemokine Panel – 12 plex

默克生命科学全新推出 MILLIPLEX® Chicken Cytokine / Chemokine Panel，为您带来全新 12 个免疫细胞因子组合的检测试剂盒，您可以在 1-12 个因子之间任意组合，同时也可以选择 12 因子预混包装试剂盒。

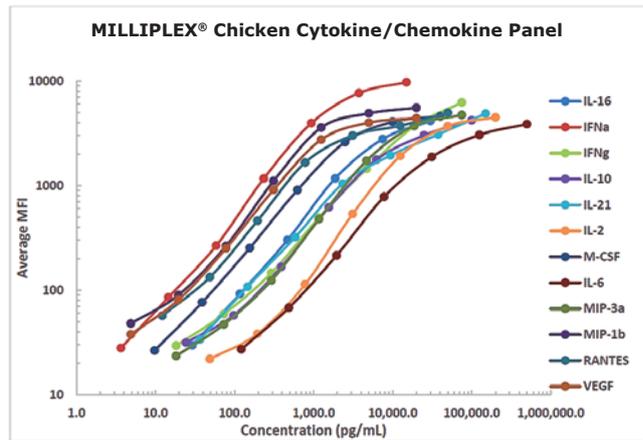
默克免疫检测解决方案，只为满足您多样的免疫检测需求。

MILLIPLEX® Chicken Cytokine/Chemokine Panel 货号: GCYT1-16K

可检测因子：见下方表格

可检测样本类型：血清，血浆，组织 / 细胞裂解液，细胞培养上清

标准曲线：为每个因子都进行特定优化，可以得到更可靠的检测结果，还有批次间一致性检测，是 MILLIPLEX® 检测数据一贯的稳定的保证。



标准曲线检测示例数据采用 4°C, 16-18 小时过夜孵育检测方案

使用值得您信赖的 MILLIPLEX® 构建数据分析规范，确保随着时间的推移，检测性能保持一致不变。

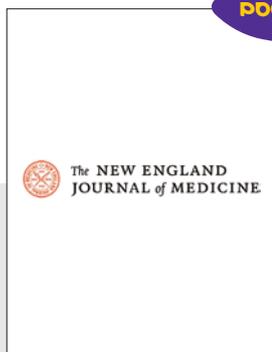
Analyte	Standard Curve Range (pg/mL)	Sensitivity minDC +2SD	Precision		Accuracy (%)
			Intra-Assay (%CV)	Intra-Assay (%CV)	
IL-16	7.32 – 30,000	8.74	<10	<20	97
IFNα	3.66 – 15,000	3.10	<10	<20	96
IFNγ	18.3 – 75,000	12.58	<10	<20	97
IL-10	24.4 – 100,000	25.82	<10	<20	97
IL-21	36.6 – 150,000	31.30	<10	<20	98
IL-2	48.8 – 200,000	45.68	<10	<20	99
M-CSF	9.75 – 40,000	7.01	<10	<20	98
IL-6	122.1 – 500,000	71.46	<10	<20	96
MIP-3α	18.3 – 75,000	15.50	<10	<20	95
MIP-1β	4.88 – 20,000	5.76	<10	<20	100
RANTES	12.21 – 50,000	10.16	<10	<20	100
VEGF	4.88 – 20,000	5.13	<10	<20	99

检测灵敏度 (minDC, 或最小可检出浓度) 计算使用过夜检测实验方案 n=8, 数据使用 MILLIPLEX®Analyst 5.1 软件分析, 查看我们的试剂盒操作手册获取更多信息。

03

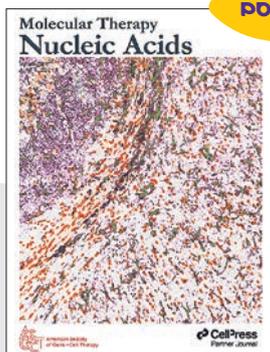
文献导读

P06



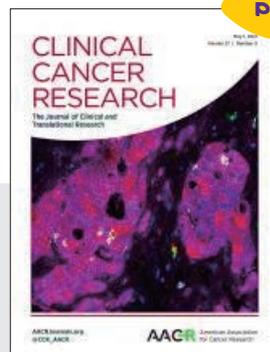
mRNA疫苗

P07



mRNA药物递送

P09



胰腺导管腺癌

P11



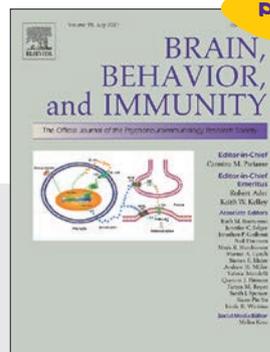
创伤修复骨再生

P13



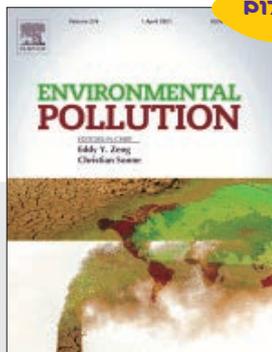
神经科学阿尔茨海默病

P15



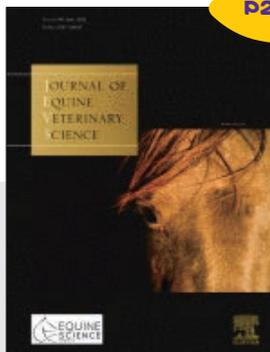
神经科学脑部炎症

P17



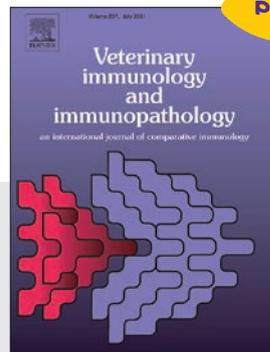
神经科学阿尔茨海默病

P21



兽医学马哮喘

P23



兽医学马哮喘综合症

mRNA 疫苗 BNT162b2 对有新冠既往感染人群有效性的研究，相比从未感染过新冠病毒的群体，有新冠既往感染史的人群，疫苗接种可诱发出更强烈的免疫应答。在第一剂疫苗注射之后，两组受试者的抗 S1 和 S2 抗体水平增加，而 N 蛋白由于并非是疫苗抗原，其抗体水平没有增加。相比从未感染过新冠病毒的受试者，近期感染过的受试者在接种第一剂疫苗 3 周后，有明显更高的 RBD 中和抗体水平 (96-97% vs 49.6-66.2%)。

Antibody Responses after a Single Dose of SARS-CoV-2 mRNA Vaccine

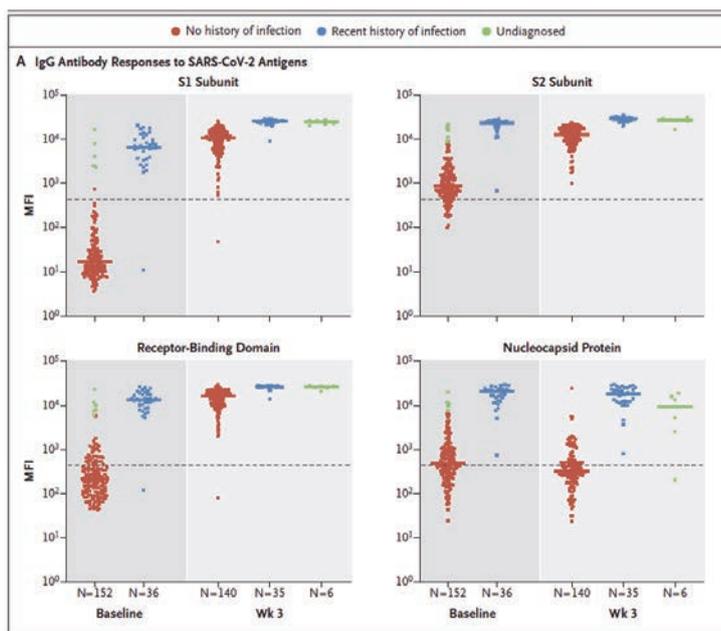
DOI: 10.1056/NEJMc2102051

COVID-19
研究



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

IF: 91.245



第一剂疫苗注射之后，两组受试者的抗 S1、S2 抗体水平增加，N 蛋白抗体水平没有增加。

两组受试者 RBD 中和抗体水平均显著升高；其中近期感染过的受试者在接种第一剂疫苗 3 周后，有明显更高的 RBD 中和抗体水平。

MILLIPLEX®多因子试剂盒信息:

SARS-CoV-2 Antigen Panel 1 IgA **NEW** **

(Cat. No. HC19SERA1-85K)

SARS-CoV-2 N	SARS-CoV-2 Spike S1
SARS-CoV-2 RBD	SARS-CoV-2 Spike S2

SARS-CoV-2 Antigen Panel 1 IgG **NEW** **

(Cat. No. HC19SERG1-85K)

SARS-CoV-2 N	SARS-CoV-2 Spike S1
SARS-CoV-2 RBD	SARS-CoV-2 Spike S2

SARS-CoV-2 Antigen Panel 1 IgM **NEW** **

(Cat. No. HC19SERM1-85K)

SARS-CoV-2 N	SARS-CoV-2 Spike S1
SARS-CoV-2 RBD	SARS-CoV-2 Spike S2



扫我试用

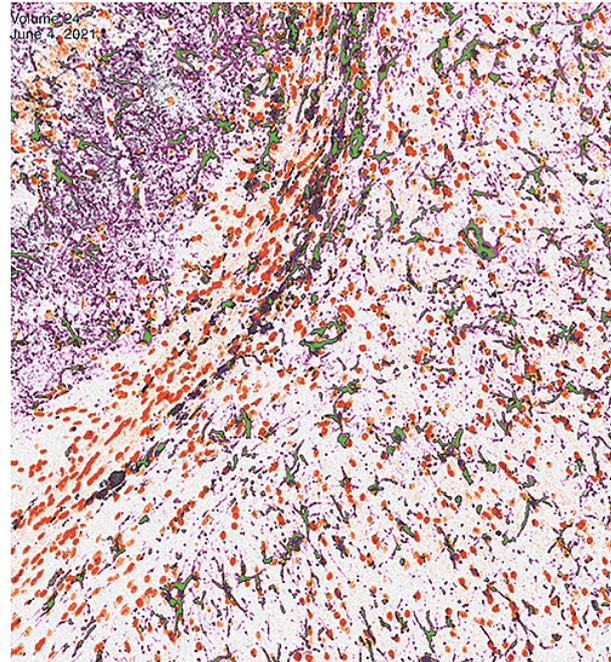
文章表明了脂肪族酚类前体药物能够降低脂类纳米颗粒在递送 mRNA 药物时产生的局部水肿和炎症, 并且延长蛋白表达时间, 且证明了这种效果决定于这些脂肪族酚类前体药物烷基链的长度。这种药物形式将非常有利于慢性病患者进行自我注射治疗。文中大量使用 MILLIPLEX® 试剂盒技术检测静脉注射和皮下注射脂类纳米颗粒包裹的 hFGF21 蛋白药物 24h 后, 小鼠血浆中相关细胞因子和趋化因子 hFGF21, Haptoglobin, IL-6, KC, IP-10, MCP-1 的含量变化。

Functionalized lipid nanoparticles for subcutaneous administration of mRNA to achieve systemic exposures of a therapeutic protein



<https://doi.org/10.1016/j.omtn.2021.03.008>
Available online 13 March 2021

Molecular Therapy Nucleic Acids



Volume 24
June 4, 2021

CellPress
Partner Journal

Graphical abstract

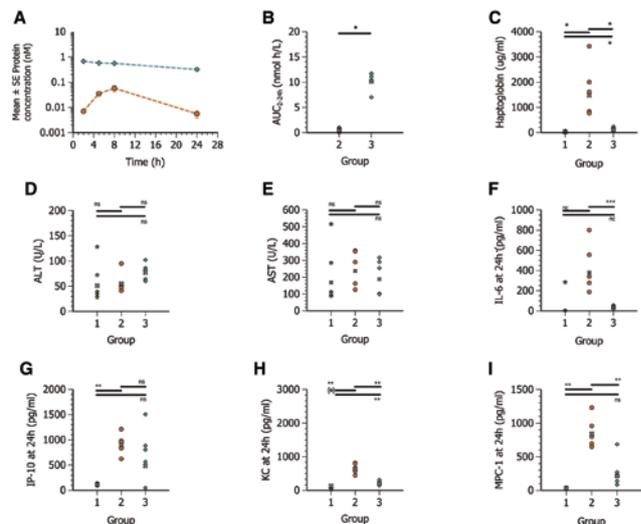
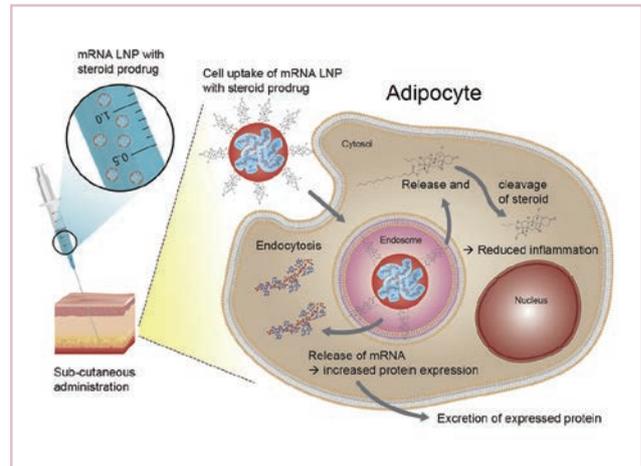


Figure 1. C-I

利用 MILLIPLEX® 检测静脉注射和皮下注射脂类纳米颗粒包裹的 hFGF21 蛋白药物 24h 后, 小鼠血浆中相关细胞因子和趋化因子的含量变化。

IF: 8.812

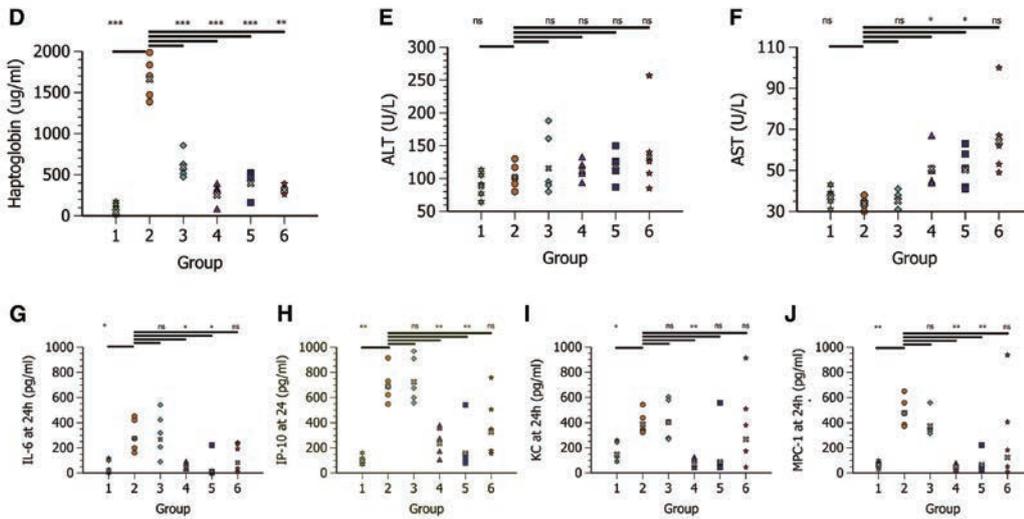


Figure 2. D-J

罗氟奈德前体药物改善了脂类纳米载体递送 mRNA 药物后的蛋白表达，减少局部水肿和炎症，利用 MILLIPEX® 检测皮下注射 24h 后小鼠血浆中相关细胞因子和趋化因子的含量变化

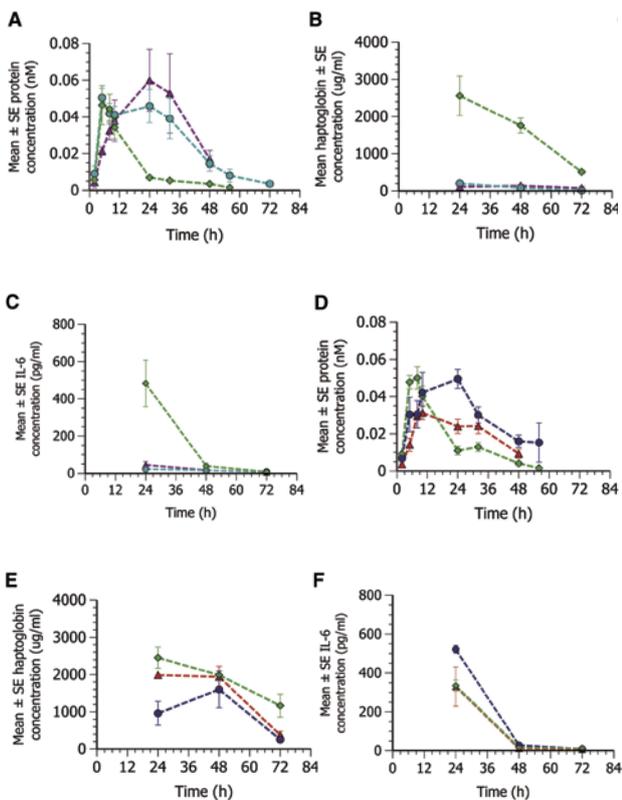


Figure 3. A-F

MC3 LNPs 中类固醇前药 (C16) 的掺入延长了蛋白表达时间，并提高了服用后耐受性；利用 MILLIPEX® 检测用药后 72 小时内小鼠血浆中相关细胞因子和趋化因子的含量变化

MILLIPEX® 多因子试剂盒信息:

Mouse Cytokine/Chemokine Panel 1

○ (Cat. No. MCYTOMAG-70K)

25 (Cat. No. MCYTOMAG-70K-PMX) ♦

32 (Cat. No. MCYTOMAG-70K-PX32)

Eotaxin/CCL11	IL-13 ♦
G-CSF ♦	IL-15 ♦
GM-CSF ♦	IL-17A/CTLA8 ♦
IFN γ ♦	IP-10/CXCL10 ♦
IL-1 α ♦	KC/GRO/CINC-1/ CXCL1 ♦
IL-1 β ♦	LIF
IL-2 ♦	LIX
IL-3	MCP-1/CCL2 ♦
IL-4 ♦	M-CSF
IL-5 ♦	MIG/CXCL9
IL-6 ♦	MIP-1 α /CCL3 ♦
IL-7 ♦	MIP-1 β /CCL4 ♦
IL-9 ♦	MIP-2/CXCL2 ♦
IL-10 ♦	RANTES/CCL5 ♦
IL-12 (p40) ♦	TNF α ♦
IL-12 (p70) ♦	VEGF-A



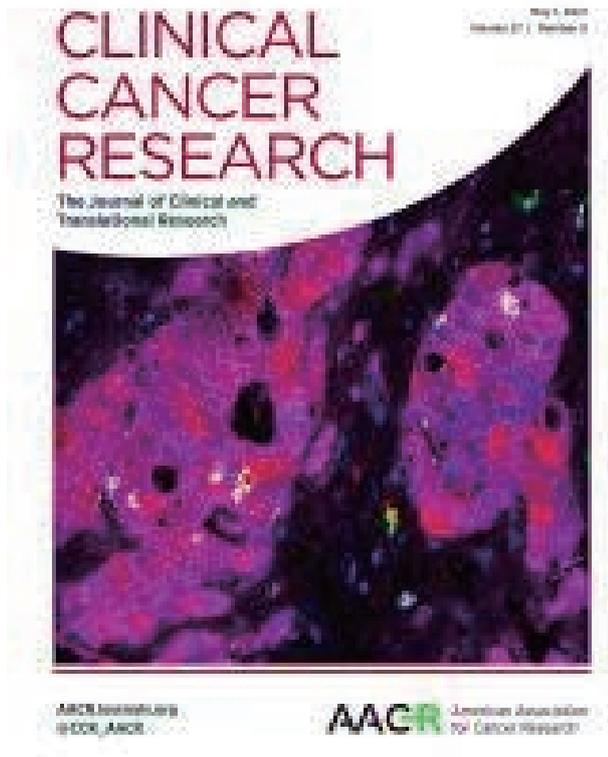
扫码试用

胰腺导管腺癌的早期诊断能够显著提高胰腺导管腺癌的五年生存期，联合肿瘤标志物甲基化 DNA 与糖类抗原 CA 19-9 对胰腺导管腺癌的特异性均高于单一一种指标的特异性。文章中使用 MILLIPLEX® 测定了血浆中糖类抗原 CA 19-9 的含量。

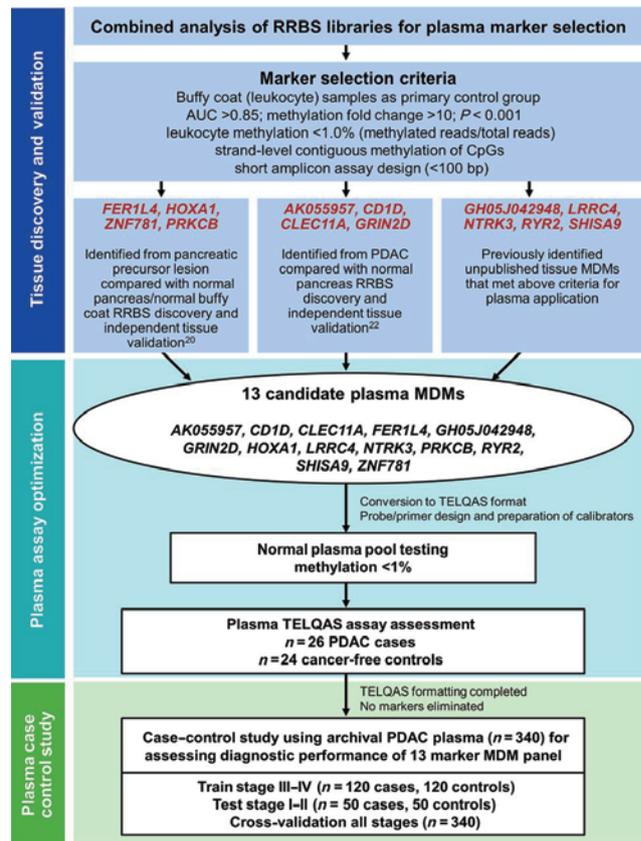
High detection rates of pancreatic cancer across stages by plasma assay of novel methylated DNA markers and CA 19-9



DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-20-0235
Published May 2021



Graphical abstract



IF: 12.531

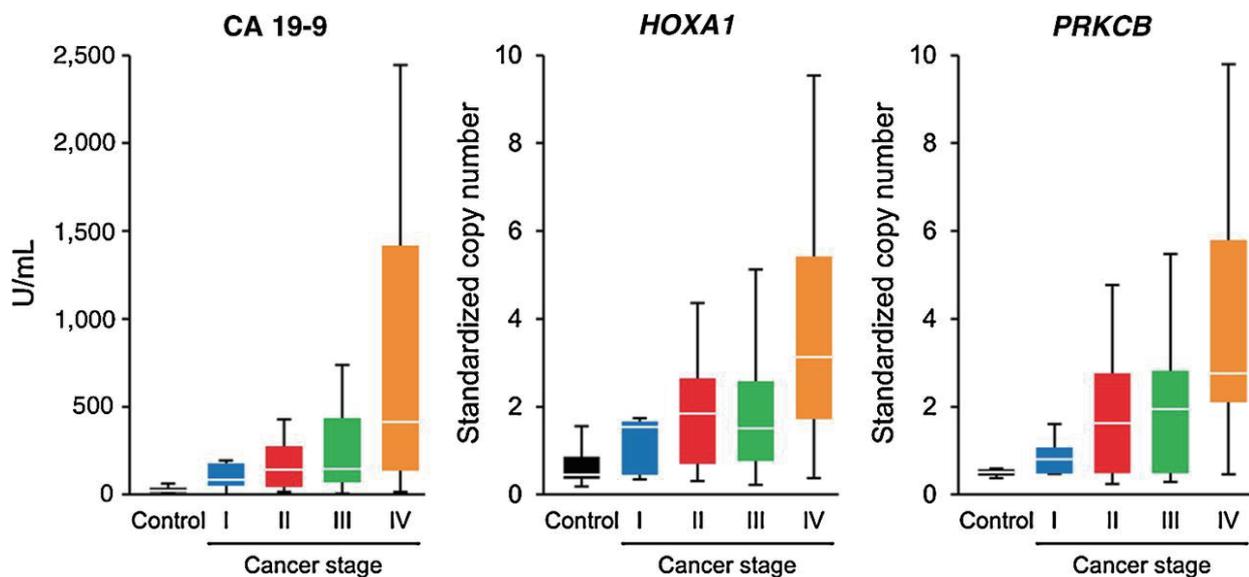


Figure 4
 对照组和 PDAC 患者血浆中 CA19-9 值的分布以及 MDM、HOXA1 和 PRKCB 的拷贝数。

MILLIPLEX®多因子试剂盒信息:

Human Circulating Cancer Biomarker Panel 1

(Cat. No. HCCBP1MAG-58K)

α-Fetoprotein (AFP)	IL-8/CXCL8
CA125	Leptin
CA15-3	MIF
CA19-9	Osteopontin (OPN)
CEA	Prolactin
CYFRA21-1	PSA (free)†
sFAS/TNFRSF6	PSA (total)†
sFasL	SCF
FGF-2/FGF-basic	TGFα
HCGβ	TNFα
HE4	TRAIL/TNFSF10
HGF	VEGF-A
IL-6	



扫我试用

文章研究了免疫反应和骨创伤恢复再生之间的影响关系，发现 MDSCs 和 IL-10 的水平与功能性骨再生呈明显的负相关，这些结果表明血液中 MDSCs 和 IL-10 的含量水平可以预示和评判局部骨损伤后再生的效果，也为新的免疫治疗方案提供了潜在靶点。

Early systemic immune biomarkers predict bone regeneration after trauma

创伤修复
骨再生

DOI: 10.1073/pnas.2017889118
Approved January 7, 2021



IF: 9.35

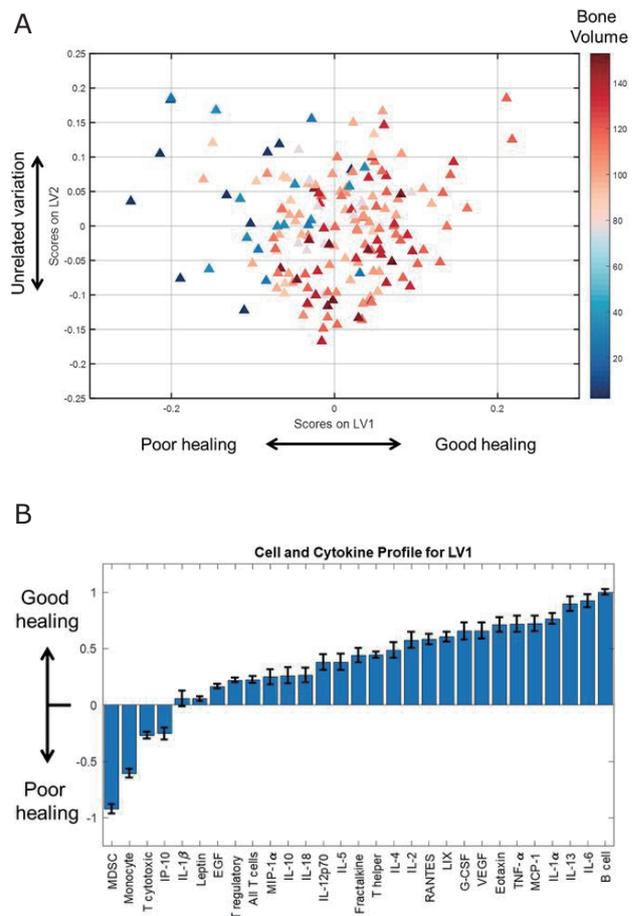


Figure 4

愈合相关的免疫细胞和细胞因子的分布表明：MDSCs、单核细胞、细胞毒性 T 细胞和 IP-10 与愈合呈负相关，而 B 细胞、IL-6、IL-13 和 IL-1 与愈合呈正相关。

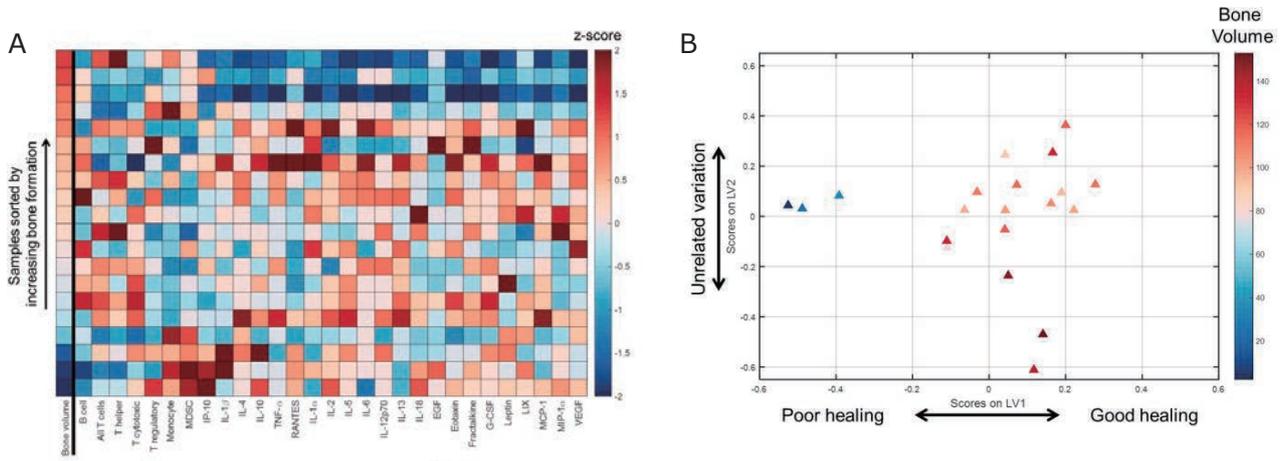
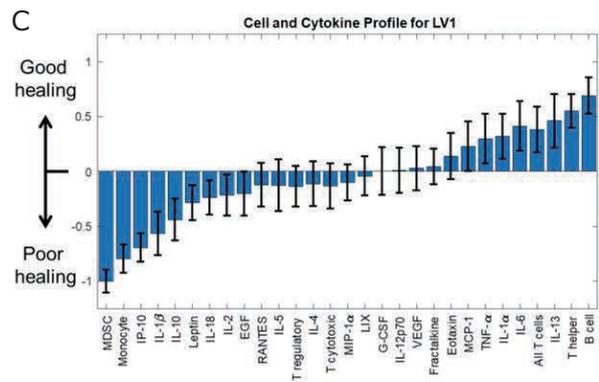


Figure 5

第 9 周样本 PLSR 结果中发现与愈合正相关和负相关的早期因素 (A) 第 9 周免疫细胞和细胞因子水平的热图, 按第 20 周的骨体积排序 (C) 与愈合相关的第 9 周免疫细胞和细胞因子的情况, MDSCs、单核细胞、IP-10 和 IL-1 β 与愈合呈负相关, B 细胞、辅助性 T 细胞和 IL-13 与愈合呈正相关。



MILLIPLEX®多因子试剂盒信息:

Rat Cytokine/Chemokine

☉ (Cat. No. RECYTMAG-65K)

☉ (Cat. No. RECYMAG65K27PMX)



扫我试用

EGF	IL-10
Eotaxin/CCL11	IL-12 (p70)
Fractalkine/CX3CL1	IL-13
G-CSF	IL-17A/CTLA8
GM-CSF	IL-18
KC/GRO/CINC-1/ CXCL1	IP-10/CXCL10
IFN γ	Leptin
IL-1 α	LIX
IL-1 β	MCP-1/CCL2
IL-2	MIP-1 α /CCL3
IL-4	MIP-2/CXCL2
IL-5	RANTES/CCL5
IL-6	TNF α
	VEGF

文章通过 MILLIPLEX® 技术、单细胞 RNA 测序等检测 TREM2 敲除后的小鼠表达的 tau 蛋白证明了β-淀粉样蛋白病理加速 tau 积累和其介导的神经退行性病变，Trem2 可在具有淀粉样蛋白和 tau 病理的小鼠中产生显著的小胶质细胞反应，仅当存在β-淀粉样蛋白时，敲除 Trem2 会增强 tau 病理和脑萎缩，TREM2 在阿尔茨海默病发病机理的所有阶段都具有潜在保护作用。

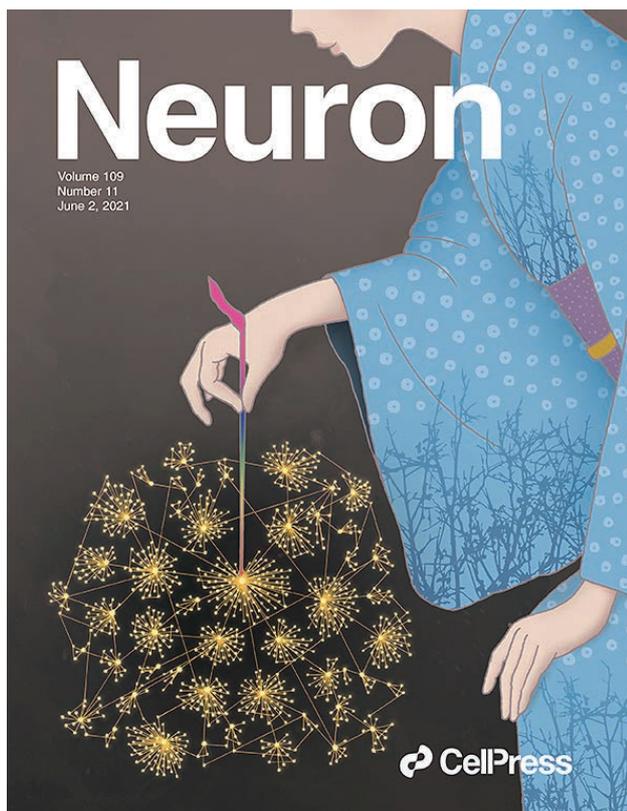
Trem2 restrains the enhancement of tau accumulation and neurodegeneration by β-amyloid pathology

神经科学
阿尔茨海默病

Genentech

A Member of the Roche Group

<https://doi.org/10.1016/j.neuron.2021.02.010>
Published: March 5, 2021

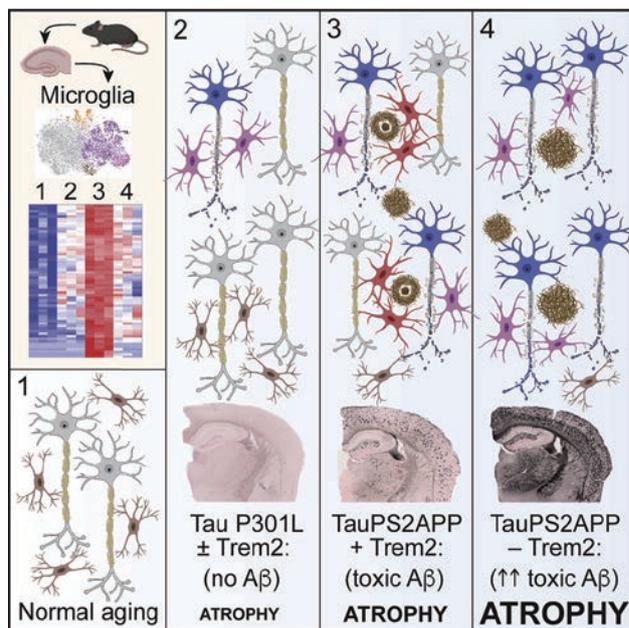


IF: 17.173

Summary

Loss-of-function TREM2 mutations strongly increase Alzheimer's disease (AD) risk. Trem2 deletion has revealed protective Trem2 functions in preclinical models of β-amyloidosis, a prominent feature of pre-diagnosis AD stages. How TREM2 influences later AD stages characterized by tau-mediated neurodegeneration is unclear. To understand Trem2 function in the context of both β-amyloid and tau pathologies, we examined Trem2 deficiency in the pR5-183 mouse model expressing mutant tau alone or in TauPS2APP mice, in which β-amyloid pathology exacerbates tau pathology and neurodegeneration. Single-cell RNA sequencing in these models revealed robust disease-associated microglia (DAM) activation in TauPS2APP mice that was amyloid-dependent and Trem2-dependent. In the presence of β-amyloid pathology, Trem2 deletion further exacerbated tau accumulation and spreading and promoted brain atrophy. Without β-amyloid pathology, Trem2 deletion did not affect these processes. Therefore, TREM2 may slow AD progression and reduce tau-driven neurodegeneration by restricting the degree to which β-amyloid facilitates the spreading of pathogenic tau.

Graphical abstract



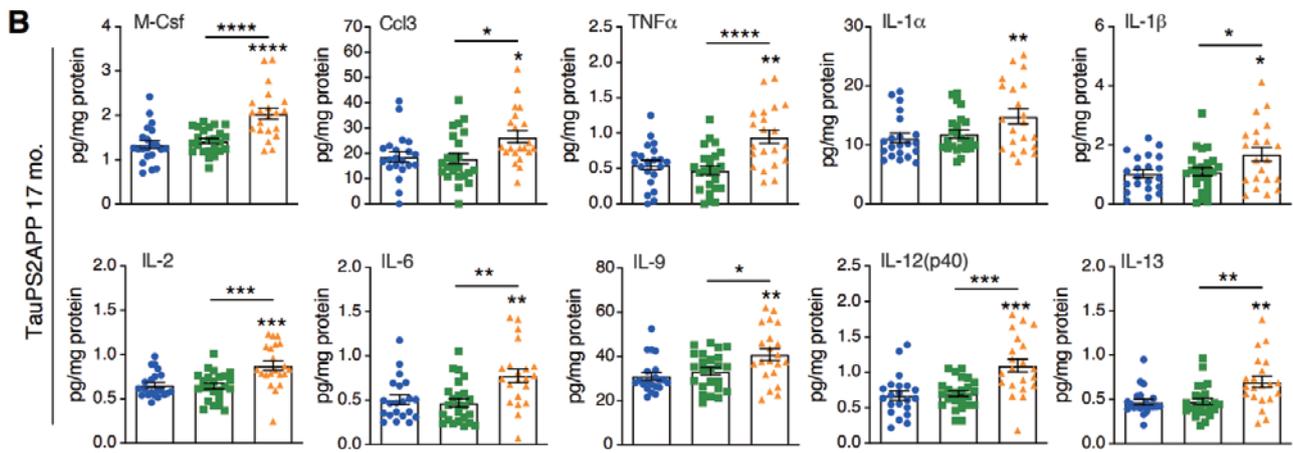


Figure S7B.

MILLIPLEX[®] 结果表明 trem2 敲除后的小鼠与 wt 和杂合小鼠相比，样本中 TNF α , Mip1a/Ccl3, M-Csf, IL-1 α , IL-1 β , and IL-6 的浓度有适度提高；Trem2 敲除小鼠的小胶质细胞处于典型的促炎状态，可能依赖于转录后修饰机制。

MILLIPLEX[®] 多因子试剂盒信息：

Mouse Cytokine/Chemokine Panel 1

- (Cat. No. MCYTOMAG-70K)
- ◆ (Cat. No. MCYTOMAG-70K-PMX) ◆
- ◆ (Cat. No. MCYTOMAG-70K-PX32)

Eotaxin/CCL11	IL-13 ◆
G-CSF ◆	IL-15 ◆
GM-CSF ◆	IL-17A/CTLA8 ◆
IFN γ ◆	IP-10/CXCL10 ◆
IL-1 α ◆	KC/GRO/CINC-1/ CXCL1 ◆
IL-1 β ◆	LIF
IL-2 ◆	LIX
IL-3	MCP-1/CCL2 ◆
IL-4 ◆	M-CSF
IL-5 ◆	MIG/CXCL9
IL-6 ◆	MIP-1 α /CCL3 ◆
IL-7 ◆	MIP-1 β /CCL4 ◆
IL-9 ◆	MIP-2/CXCL2 ◆
IL-10 ◆	RANTES/CCL5 ◆
IL-12 (p40) ◆	TNF α ◆
IL-12 (p70) ◆	VEGF-A



扫我试用

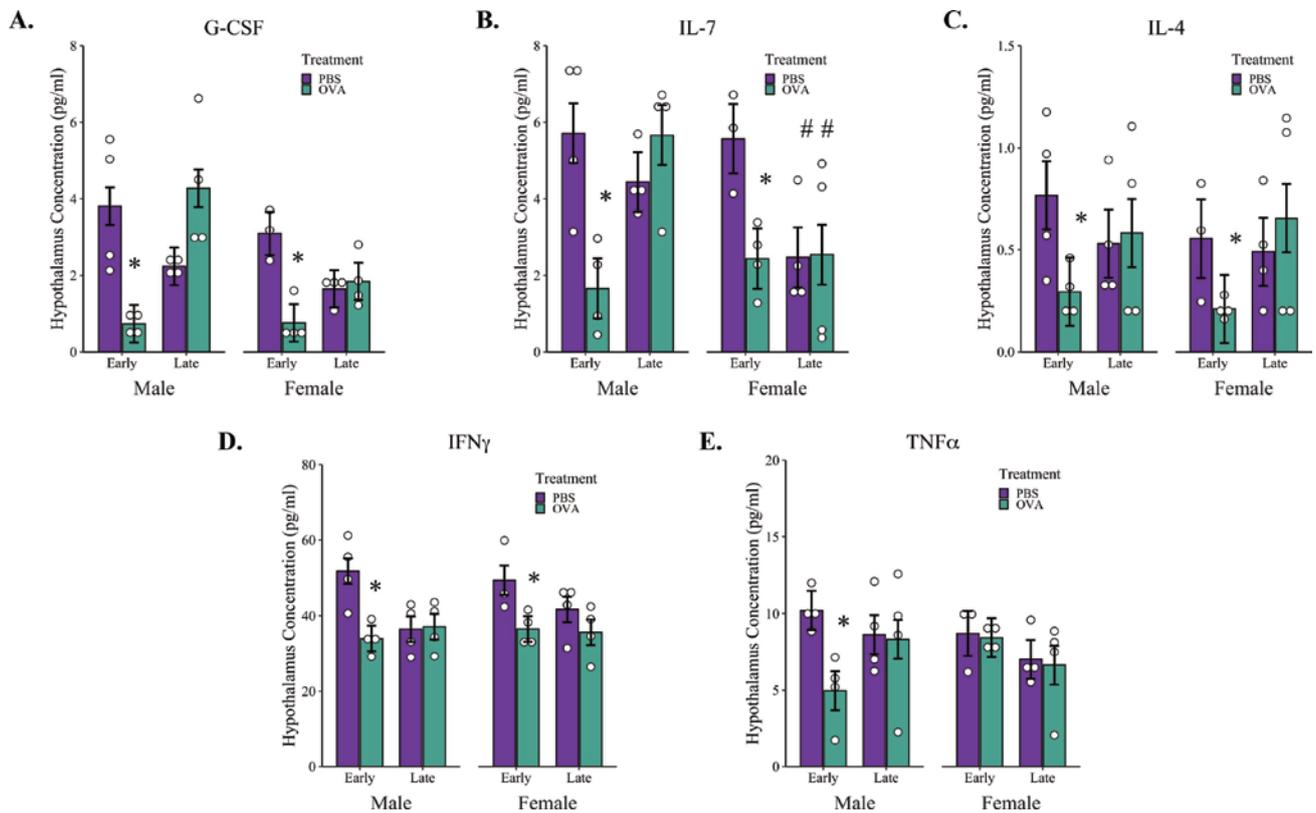


Figure 5.

孕期过敏性哮喘应激对不同性别的后代脑组织炎症因子含量的影响：雄性和雌性后代的下丘脑中的 G-CSF 浓度低 4 倍；IL-7 和 IL-4 水平降低了 2 倍以上,IFN 水平降低了 1.5 倍, TNF 水平降低了两倍。

MILLIPLEX®多因子试剂盒信息：

Mouse Cytokine/Chemokine Panel 1

- ☉ (Cat. No. MCYTOMAG-70K)
- ☉ (Cat. No. MCYTOMAG-70K-PMX) ◆
- ☉ (Cat. No. MCYTOMAG-70K-PX32)

Eotaxin/CCL11	IL-13 ◆
G-CSF ◆	IL-15 ◆
GM-CSF ◆	IL-17A/CTLA8 ◆
IFN γ ◆	IP-10/CXCL10 ◆
IL-1 α ◆	KC/GRO/CINC-1/ CXCL1 ◆
IL-1 β ◆	LIF
IL-2 ◆	LIX
IL-3	MCP-1/CCL2 ◆
IL-4 ◆	M-CSF
IL-5 ◆	MIG/CXCL9
IL-6 ◆	MIP-1 α /CCL3 ◆
IL-7 ◆	MIP-1 β /CCL4 ◆
IL-9 ◆	MIP-2/CXCL2 ◆
IL-10 ◆	RANTES/CCL5 ◆
IL-12 (p40) ◆	TNF α ◆
IL-12 (p70) ◆	VEGF-A



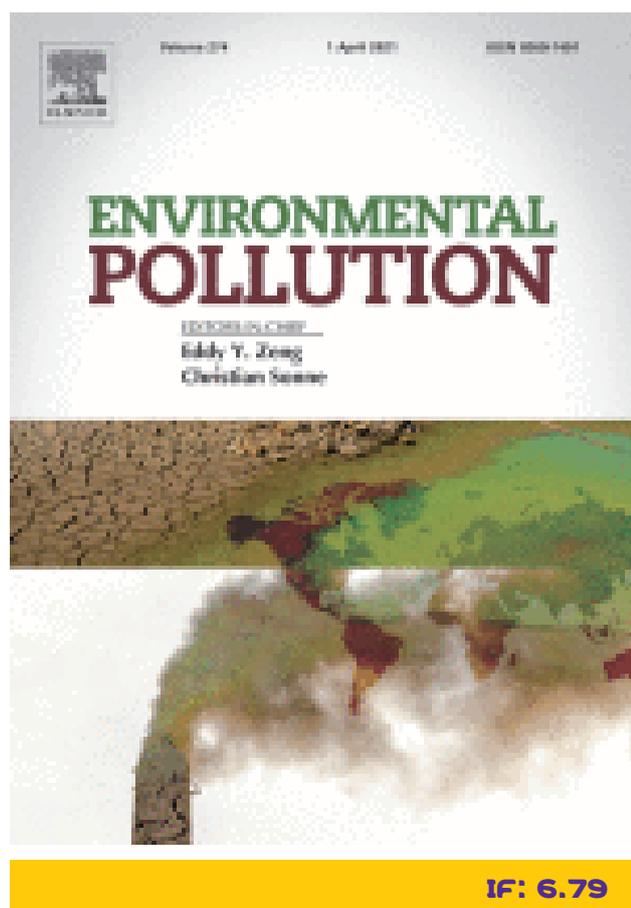
扫我试用

文章通过 MILLIPLEX® 技术、单细胞 RNA 测序等检测 TREM2 敲除后的小鼠表达的 tau 蛋白证明了β-淀粉样蛋白病理加速 tau 积累和其介导的神经退行性病变，Trem2 可在具有淀粉样蛋白和 tau 病理的小鼠中产生显著的小胶质细胞反应，仅当存在β-淀粉样蛋白时，敲除 Trem2 会增强 tau 病理和脑萎缩，TREM2 在阿尔茨海默病发病机理的所有阶段都具有潜在保护作用。

Subacute exposure to lead promotes disruption in the thyroid gland function in male and female rats

神经科学
阿尔茨海默病

<https://doi.org/10.1016/j.envpol.2020.115889>
Available online 6 November 2020



Abstract

Exposure to heavy metals, such as lead, is a global public health problem. Lead has a long historic relation to several adverse health conditions and was recently classified as an endocrine disruptor. The aim of this study was to investigate the effects of subacute exposure to lead on the thyroid gland function. Adult male and female Wistar rats received a lead acetate solution containing 10 or 25 mg/kg, by gavage, three times a week, for 14 days. One week later, behavioral testing showed no alterations in anxiety and motor-exploratory parameters, as evaluated by Open-Field and Plus-Maze Tests, but impairment in learning and memory was found in the male 25 mg/kg lead-treated group and in both female lead-treated groups, as evaluated by the Inhibitory Avoidance Test. After one week, serum levels of tT3 were reduced in the 25 mg/kg female group and in the 10 mg/kg male group. However, tT4 levels were increased in the 25 mg/kg male group and in both female treated groups. TSH levels did not change and lead serum levels were undetectable. Morphologic alterations were observed in the thyroid gland, including abnormal thyroid parenchyma follicles of different sizes, epithelial stratification and vacuolization of follicular cells, decrease in colloid eosinophilia and vascular congestion, accompanied by morphometric alterations. An increase in collagen deposition was also observed. No differences were observed in TPO activity or protein expression, H₂O₂ generation by NADPH oxidases or hepatic D1 mRNA expression. However, thyroid NIS protein expression was considerably decreased in the male and female lead-treated groups, while TSHr expression was decreased in the 25 mg/kg female lead-treated group. These findings demonstrated that subacute exposure to lead acetate disrupts thyroid gland function in both sexes, leading to morphophysiological impairment and to changes in learning and memory abilities.

Graphical abstrat

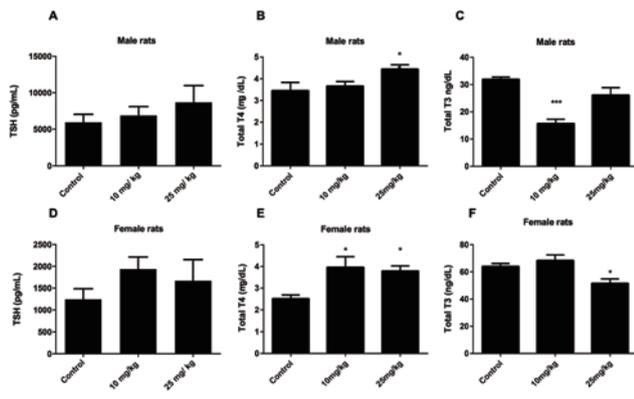
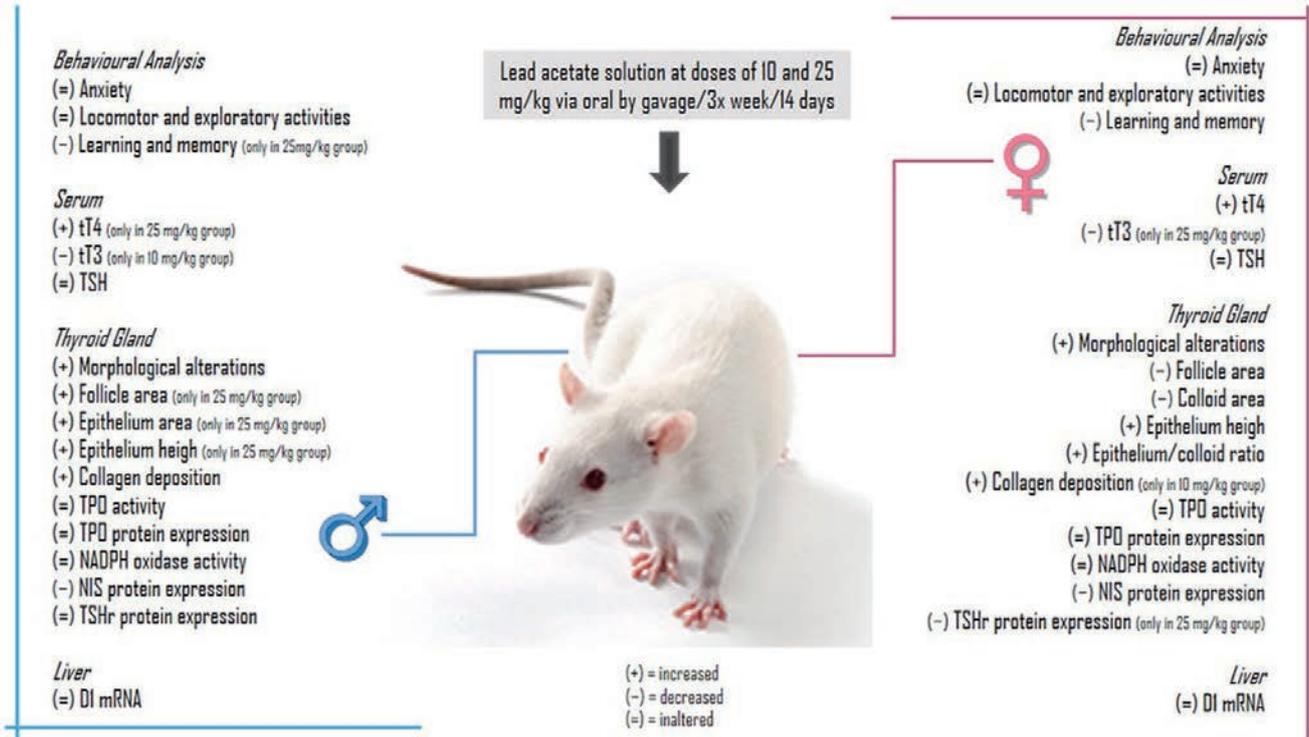


Figure 1. 铅暴露大鼠血清中，T4 表达量显著升高，T3 表达量降低，TSH 有变化但不显著。

MILLIPLEX® 多因子试剂盒信息:

Rat Pituitary

(Cat. No. RPTMAG-86K)

ACTH	LH
BDNF	Prolactin
FSH	TSH
GH	



扫我咨询

Multi-Species Hormone

Cat. No. MSHMAG-21K)

Cortisol	Testosterone
Estradiol	T3
Progesterone	T4

牛结核病通用结核菌素皮肤试验进行检验，而关于牛结核菌素皮肤试验反应在抗原注射皮肤部位的时间发展知之甚少。为了填补这一空白，作者用微创取样微针对接种牛分枝杆菌 bcg 疫苗的犊牛取原位组织液，并结合外周血样本，测定了 15 种细胞因子和趋化因子的时间动态变化谱。实验确定了 IL-1RA 可以作为组织液中结核菌素阳性皮肤反应的潜在可溶性生物标志物，并证实 IFN- γ 和 IP-10 在基于血液的 bTB 检测中的实用性。这些结果验证了微创取样微针在识别新的生物标记物方面的应用潜力，并为牛分枝杆菌 bcg 致敏牛提供了机制上的理解。

Temporal dynamics of intradermal cytokine response to tuberculin in *Mycobacterium bovis* BCG- vaccinated cattle using sampling microneedles

动物疫苗
牛结核病

<https://www.nature.com/articles/s41598-021-86398-6>
Scientific Reports volume 11, Article number: 7074 (2021)

Abstract

Bovine tuberculosis (bTB) is a disease of livestock with severe and worldwide economic, animal welfare and zoonotic consequences. Application of test-and-slaughter-based control policies reliant on tuberculin skin testing has been the mainstay of bTB control in cattle. However, little is known about the temporal development of the bovine tuberculin skin test response at the dermal sites of antigen injection. To fill this knowledge gap, we applied minimally-invasive sampling microneedles (SMNs) for intradermal sampling of interstitial fluid at the tuberculin skin test sites in *Mycobacterium bovis* BCG-vaccinated calves and determined the temporal dynamics of a panel of 15 cytokines and chemokines in situ and in the peripheral blood. The results reveal an orchestrated and coordinated cytokine and local chemokine response, identified IL-1RA as a potential soluble biomarker of a positive tuberculin skin response, and confirmed the utility of IFN- γ and IP-10 for bTB detection in blood-based assays. Together, the results highlight the utility of SMNs to identify novel biomarkers and provide mechanistic insights on the intradermal cytokine and chemokine responses associated with the tuberculin skin test in BCG-sensitized cattle.

scientific reports

Explore content \vee Journal information \vee Publish with us \vee

nature > scientific reports > articles > article

Article | Open Access | Published: 29 March 2021

Temporal dynamics of intradermal cytokine response to tuberculin in *Mycobacterium bovis* BCG-vaccinated cattle using sampling microneedles

Sabine Steinbach, Sasan Jalili-Firooznezhad, Sreenidhi Srinivasan, Mariane B. Melo, Sonya Middleton, Timm Konold, Michael Coad, Paula T. Hammond, Darrell J. Irvine $\text{\textcircled{e}}$, Martin Vordermeier $\text{\textcircled{e}}$ & Vivek Kapur $\text{\textcircled{e}}$

Scientific Reports 11, Article number: 7074 (2021) | Cite this article

881 Accesses | 3 Altmetric | Metrics

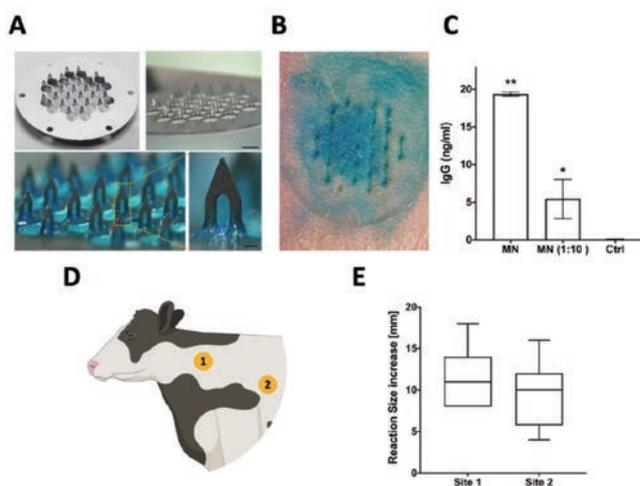


Figure 2

From: Temporal dynamics of broad-spectrum cytokine response to tuberculin in *Mycobacterium bovis* BCG-vaccinated cattle using sampling microneedles

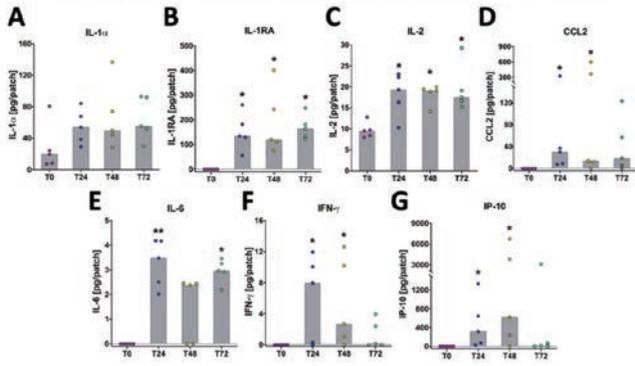


Figure 2.

铅暴露大鼠血清中，T4 表达量显著升高，T3 表达量降低，TSH 有变化但不显著。

Figure 3

From: Temporal dynamics of intradermal cytokine response to tuberculin in *Mycobacterium bovis* BCG-vaccinated cattle using sampling microneedles

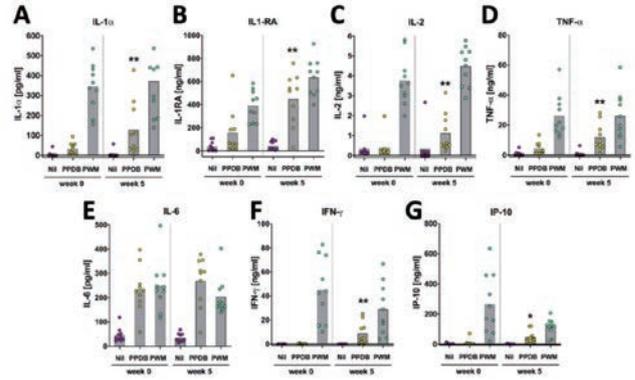


Figure 3.

接种卡介苗前和接种后 5 周犊牛全血培养中细胞因子和趋化因子表达谱。在卡介苗接种后第 0 周和第 5 周采集全血，然后用 PPD-B、PWM（阳性对照）或不刺激。结果显示：PPD-B 注射皮肤部位的细胞因子 / 趋化因子的变化（图 2）与 PPD-B 刺激的血液中因子的变化趋势一致。

Figure 4

From: Temporal dynamics of intradermal cytokine response to tuberculin in *Mycobacterium bovis* BCG-vaccinated cattle using sampling microneedles

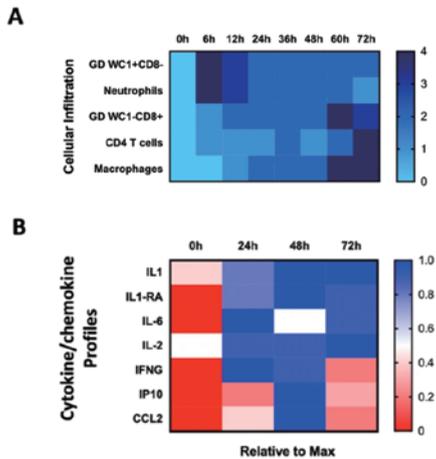


Figure 4.

生物标志物图谱以每种趋化因子和细胞因子的最大表达量（100%）为基础绘制的热图。

MILLIPLEX® 多因子试剂盒信息:

Bovine Cytokine/Chemokine Panel 1

☑ (Cat. No. BCYT1-33K)

Ⓜ (Cat. No. BCYT1-33K-PX15)



扫我咨询

IFN γ	IL-36RA/IL-1F5
IL-1 α	IP-10/CXCL10
IL-1 β	MCP-1/CCL2
IL-4	MIP-1 α /CCL3
IL-6	MIP-1 β /CCL4
IL-8/CXCL8	TNF α
IL-10	VEGF-A
IL-17A/CTLA8	

文献通过 MILLIPLEX 检测了马匹分娩前的血清中 6 个因子的表达变化, 证明了这些细胞因子可以用于胎盘感染的预测。并且是第一个研究报告阐述了细胞因子在焦粘液状胎盘炎的过程中增加。

Alterations of Circulating Biomarkers During Late Term Pregnancy Complications in the Horse Part I: Cytokines



University of Kentucky, Department of Veterinary Sciences

<https://doi.org/10.1016/j.jevs.2021.103425>
Available online 18 February 2021

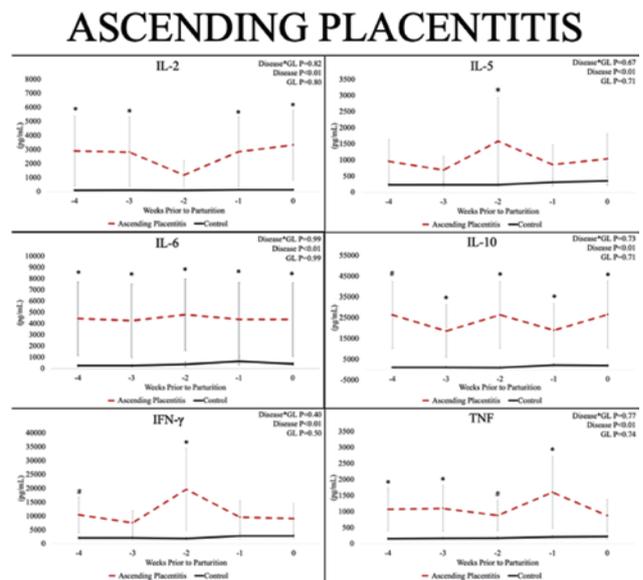
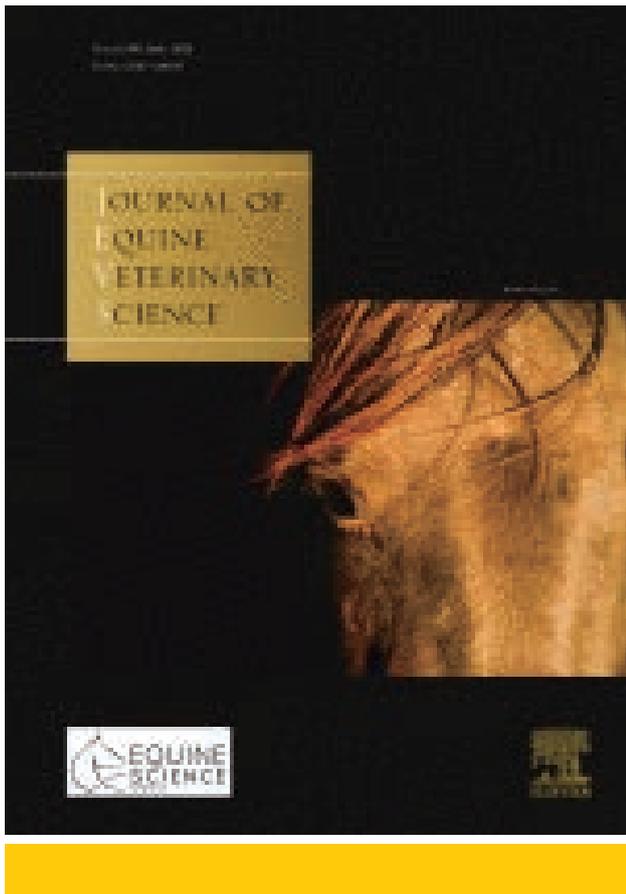


Figure 1.

升性胎盘炎期间细胞因子的变化。在妊娠-4、-3、-2 和-1 周时, 评估升性胎盘炎母马 (n = 6) 的 IL-2、IL-5、IL-6、IL-10、IFN γ 和 TNF 浓度, 并与妊娠龄匹配的对照组母马 (n = 20) 进行比较。与对照组相比, 所有细胞因子在升性胎盘炎疾病期间均增加。

FOCAL MUCOID PLACENTITIS

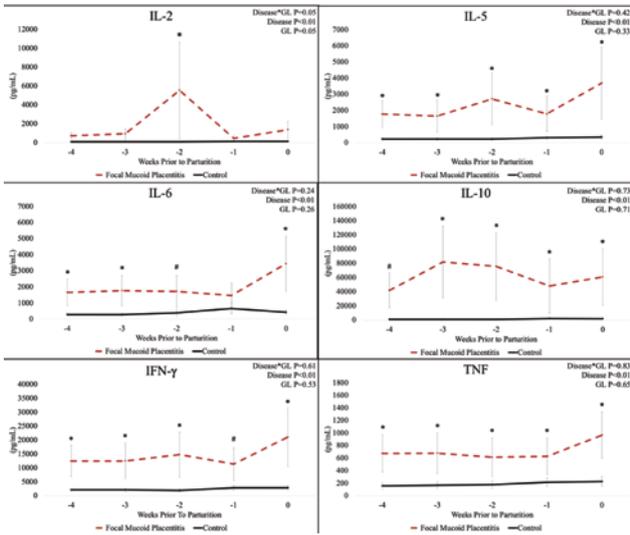


Figure 2.

局灶性粘液样胎膜炎中细胞因子的变化。检测局灶性粘液样胎膜炎母马 (n = 6) 的 IL-2、IL-5、IL-6、IL-10、IFN γ 和 TNF 浓度, 并将其与妊娠年龄匹配的对照组母马 (n = 20) 在分娩后的 -4、-3、-2 和 -1 周进行比较。与对照组相比, 局灶性粘液样胎膜炎期间所有细胞因子均增加。

IDIOPATHIC ABORTION

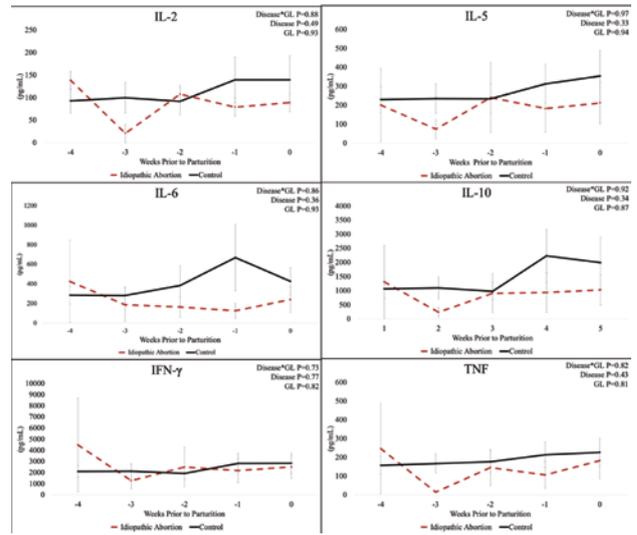


Figure 3.

特发性流产时细胞因子的变化。在分娩后的 -4、-3、-2 和 -1 周, 评估特发性流产母马 (n = 6) 的 IL-2、IL-5、IL-6、IL-10、IFN γ 和 TNF 浓度, 并与妊娠年龄匹配的对照组母马 (n = 20) 进行比较。与对照组相比, 特发性流产期间细胞因子均未发生改变。

MILLIPLEX® 多因子试剂盒信息:

Equine Cytokine/Chemokine

23 (Cat. No. EQCYTMAG-93K)

23 (Cat. No. EQCYTMG-93KPX23)



扫我咨询

Eotaxin/CCL11	IL-6
FGF-2/FGF-basic	IL-8/CXCL8
Fractalkine/CX3CL1	IL-10
G-CSF	IL-12 (p70)
GM-CSF	IL-13
GRO	IL-17A/CTLA8
IFN γ	IL-18
IL-1 α	IP-10/CXCL10
IL-1 β	MCP-1/CCL2
IL-2	RANTES/CCL5
IL-4	TNF α
IL-5	

本文首先比较了正常马匹、轻 / 中度中性粒细胞炎症马匹、轻 / 中度肥大细胞炎症马匹 (n=5) 支气管肺泡灌洗液 (BALF) 中分离的支气管肺泡灌洗 (BAL) 细胞的基因表达数据以及通路分析。随后将 BAL 细胞裂解液, 进行 Milliplex 细胞因子 / 趋化因子的检测, 该结果揭示了不同类型马哮喘综合征 (mEAS) 患畜可能的生物标志物类型, 并且通过细胞因子图谱进行了 IPA 通路分析, 揭示了不同类型 mEAS 所具备的病理通路, 为 mEAS 后续研究提出新的参考和思路。

Differential gene expression and Ingenuity Pathway Analysis of bronchoalveolar lavage cells from horses with mild/moderate neutrophilic or mastocytic inflammation on BAL cytology

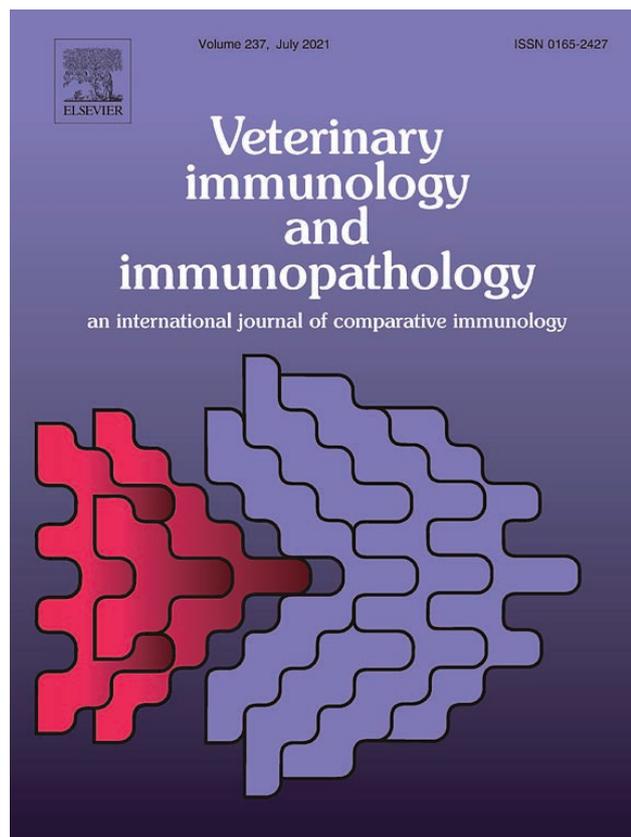
兽医学
马哮喘综合征

Department of Clinical Sciences, College of Veterinary Medicine, North Carolina State University

<https://doi.org/10.1016/j.vetimm.2021.110195>
Available online 4 February 2021

Abstract

Mild to moderate equine asthma syndrome (mEAS) affects horses of all ages and breeds. To date, the etiology and pathophysiology of mEAS are active areas of research, and it remains incompletely understood whether mEAS horses with different immune cell 'signatures' on BAL cytology represent different phenotypes, distinct pathobiological mechanisms (endotypes), varied environmental conditions, disease severity, genetic predispositions, or all of the above. In this descriptive study, we compared gene expression data from BAL cells isolated from horses with normal BALF cytology (n = 5), to those isolated from horses with mild/moderate neutrophilic inflammation (n = 5), or mild/moderate mastocytic inflammation (n = 5). BAL cell protein lysates were analyzed for cytokine/chemokine levels using Multiplex Bead Immunoassay, and for select proteins using immunoblot. The transcriptome, determined by RNA-seq and analyzed with DEseq2, contained 20, 63, and 102 significantly differentially expressed genes in horses with normal vs. neutrophilic, normal vs. mastocytic, and neutrophilic vs. mastocytic BALF cytology, respectively. Pathway analyses revealed that BAL-isolated cells from horses with neutrophilic vs. normal cytology showed enrichment in inflammation pathways, and horses with mastocytic vs. normal cytology showed enrichment in pathways involved in fibrosis and allergic reaction. BAL cells from horses with mastocytic mEAS, compared to neutrophilic mEAS, showed enrichment in pathways involved in alteration of tissue structures. Cytokine analysis determined that IL-1 β was significantly different in the lysates from horses with neutrophilic inflammation compared to those with normal or mastocytic BAL cytology. Immunoblot revealed significant difference in the relative level of MMP2 in horses with neutrophilic vs. mastocytic mEAS. Upregulation of mRNA transcripts involved in the IL-1 family cytokine signaling axis (IL1a, IL1b, and IL1R2) in neutrophilic mEAS, as well as KIT mRNA in mastocytic mEAS, are novel, potentially clinically relevant, findings of this study. These findings further inform our understanding of inflammatory cell subtypes in mEAS.



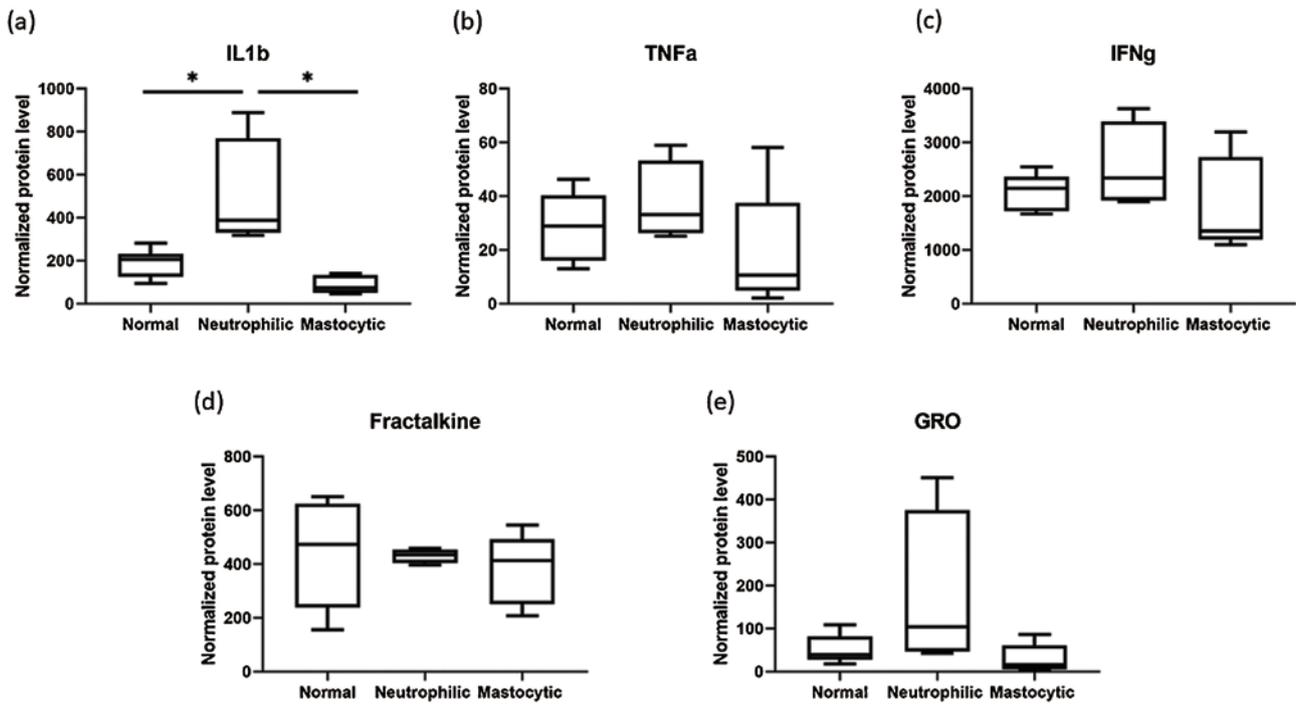


Figure 1.

15 匹样本马 BAL 细胞上清进行多因子检测,其中 6 匹为健康马,4 匹为轻/中度中性粒细胞炎症,5 匹患有轻/中度肥大细胞炎症。对 IL-1 β , TNF α , IFN γ , Fractalkine, and GRO/CXCL1 检测数据进行 IPA 通路分析。与正常组和轻度/中度肥大细胞炎症组相比,轻度/中度中性粒细胞炎症组 BAL 细胞上清样本中 TNF α ,IFN γ 和 GRO 水平升高的趋势。

MILLIPLEX®多因子试剂盒信息:

Equine Cytokine/Chemokine

- (Cat. No. EQCYTMAG-93K)
- (Cat. No. EQCYTMG-93KPX23)

Eotaxin/CCL11	IL-6
FGF-2/FGF-basic	IL-8/CXCL8
Fractalkine/CX3CL1	IL-10
G-CSF	IL-12 (p70)
GM-CSF	IL-13
GRO	IL-17A/CTLA8
IFN γ	IL-18
IL-1 α	IP-10/CXCL10
IL-1 β	MCP-1/CCL2
IL-2	RANTES/CCL5
IL-4	TNF α
IL-5	



扫我咨询

04

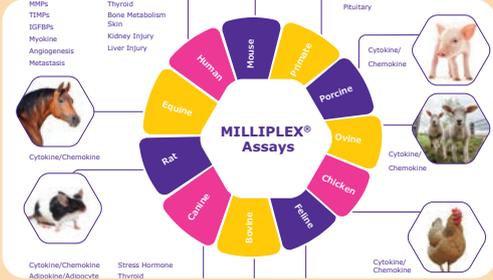
精彩瞬间



18 Apr
2021

MILLIPLEX® 双月刊杂志首刊发布!

为了让更多科研人认识 MILLIPLEX®、更好的使用 MILLIPLEX®, 默克专门发行了 MILLIPLEX® 双月刊杂志, 定期更新有使用 MILLIPLEX® 发表的顶级文章, 内容涉及 COVID-19、肿瘤、神经、心血管等多个领域。



18 May
2021

MILLIPLEX® 鸡试剂盒上线

MILLIPLEX® 学习中心上线, 在这里你可以找到 MILLIPLEX® 相关的产品介绍视频、网络研讨会视频、产品手册、应用海报等。为了让内容更容易找到, 我们还根据研究领域对内容进行了分组, 方便查阅。



22 Jun
2021

MILLIPLEX® 用户交流会—上海站

突破传统 ELISA 检测通量及灵敏度的限制, 可实现 25ul 样品、一次性、同时完成百种蛋白因子的检测结果, 大大节约了操作时间、实验经费及样本需求量。本次默克主办的 MILLIPLEX® 用户交流会, 将为您全面展示 MILLIPLEX® 技术, 操作注意事项及其具体应用。



Jun-Jul
2021

默克好物节热浪来袭

优选产品, 一次买齐, 让你胸有成竹, 清爽一夏!
活动时间: 2021年6月7日 -2021年7月30日

您精准稳定实验的保证，源自默克 生命科学全方位蛋白免疫检测解决方案

默克强大的生物标志物检测平台为您提供高通量，可同时检测多个生物标志物的 MILLIPLEX® 技术平台，还有经过多年验证业内金标准的代谢、神经研究相关 ELISA 检测试剂盒，还有新一代可检测浓度低至飞摩尔级别蛋白的超高灵敏度的 SMC™ (Single molecule counting) 单分子蛋白免疫检测平台。我们确保以最少的重复次数帮助您得到最为可靠的结果。



MILLIPLEX® 多因子检测试剂盒

MILLIPLEX® 多因子免疫检测试剂盒，可以实现百种蛋白因子的同步检测。产品设计初衷就是最大限度的为客户节约时间、节约经费、节约样本。以最快的速度、最少的时间和最低的样本需求量，发最高质量的文章。

MILLIPLEX® 为您带来：

- 多：**1-500 重蛋白同时检测，百种蛋白因子可选
- 快：**自动化高通量，每小时数据量可达 9,600 个
- 好：**严格的质量控制保证批次间、批次内稳定性
- 省：**大大节约操作时间、样本数量、经费成本

SMCxPRO™ 前所未有的超高灵敏度蛋白定量平台

科学家经常遇到仅有使用少量体积的血浆或血清进行生物标志物分析，这会涉及到对低丰度蛋白标志物进行快速精确的定量。默克新一代 SMCxPRO™ 超高度敏感蛋白检测设备，能够完美与您的研究流程相结合，可以在您的样本中检测到低至飞摩尔级别含量的蛋白标志物，将您的代谢研究开拓至全新阶段。

SMCxPRO™ 可以为您带来：

- 超高灵敏度检测，检测极限可达 fg/mL
- 设计精巧时尚，使用操作简单
- 384 孔板高通量快速读取分析
- 支持定制化试剂与样本检测服务



ELISA 易于操作、结果稳定、数据可靠

默克 ELISA 产品覆盖了多种研究领域和物种，试剂盒全部经过严格验证，为您提供易于操作且稳定的 ELISAs 产品，帮助您得到可靠、可重复的结果，在复杂样品类型进行定量生物标志物检测可达到 pg/mL 水平。我们目前的 ELISA 产品超过 1800 多种，均具备高灵敏，并且特异性好的特点。请登录 SigmaAldrich.com/ELISA 了解更多。



愈见清晰

默克 您的免疫检测专家 想您所想 助您见所未见

我们的免疫检测试剂盒开发生产具有严格的质控标准，让您对实验数据更有信心

严格的开发试剂盒过程

特异性

- 抗体特异性检测：检测在样本中被忽略的抗体和其他蛋白或者分析物之间的交叉反应
- 实验特异性检测：保障每一个因子在单独检测和多重检测时候的数据一致性

方法验证

- 比较同一种因子在不同的试剂盒中 (MILLIP-LEX[®], ELISA或SMC[™] assays), 以及与其他供应商试剂盒中同一种因子的表现。确保为您提供最佳表现的试剂盒

反应缓冲液优化

- 优化Assay buffer和微球稀释液，进而提高在基质中抗体与分析物的结合

检测灵敏度

- 每一种蛋白的检测范围和最小检测浓(minDCs)都可以在说明书中找到，这些数据是基于我们真实的样本中检测得到的数据

在样本基质中的表现

- 试剂盒在特定的样本类型，例如血清或者血浆中都已经过验证，我们也会提供优化的天然血清基质模拟样本中的环境

可重复的结果值得您信任

稳定性

- 所有的试剂盒都经过严苛的运输稳定性的测试
- 测试样本在一定温度的范围内，即反复冻融后的待测因子的稳定性；如果样本有特殊的处理条件，会在说明书中进行标注

准确性

- 板内和板间误差在10-15%范围内
- 准确性评定范围通常是 $\pm 20\%$

线性稀释

- 对每种分析物在三种浓度下进行样品中的峰回收率；稀释后的样品结果必须与样品中分析物的浓度成正比，差异一般在 $\pm 20\%$ 以内

批次间稳定性

- 有“金标准”的校准样本被用作所有未来生产所有产批次的参考

专家技术支持

- 我们的销售专家、技术支持科学家、客户支持和免疫分析开发团队将在您需要的时候，为您提供专业的支持服务。

我们会帮助您选择合适的平台和实验满足您的需求，在未来我们也会与您一同合作满足您对实验平台以及数据质量的需求

我们诚挚 期待您最真实的反馈

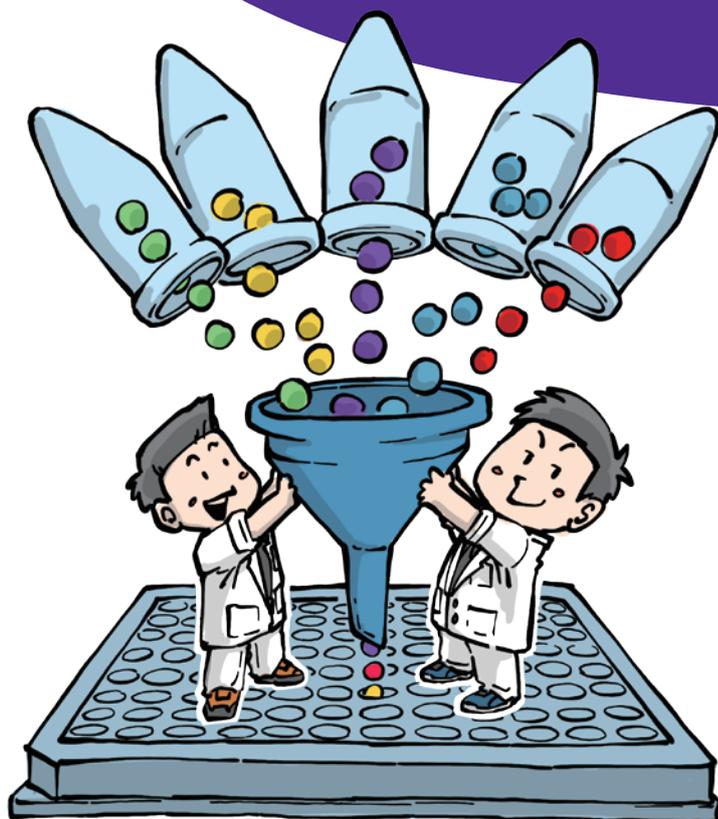
如您有更多感兴趣的话题与方向；
如您已经在使用 MILLIPLEX® 试剂盒,有使用疑问；
请给我们留言,我们会在后期内容中不断完善。

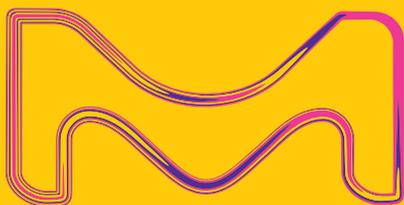
如您有更多产品需求；
如您有产品讲座 / 试用需求；
请给我们留言,我们会第一时间回复信息。

如果您愿意分享您与 MILLIPLEX® 的故事与照片；
一句简答的使用评价、一张试剂盒的使用照片；
分享优质内容的读者,我们将寄出精美礼品。

留言方式:

扫描下方二维码,在打开界面点我留言中,后台会及时给你回复。





上海

上海市浦东新区东育路227弄3号
前滩世贸中心(二期)C栋15-18层
电话: (021)20338288
传真: (021)50803042
邮编: 200126

北京

北京市朝阳区将台路甲2号
诺金中心25层
电话: (010)59072688
传真: (010)59072699
邮编: 100016

广州

广州市天河区冼村路5号
凯华国际中心1201-1204
电话: (020)32255333
传真: (020)32255380
邮编: 510623

成都

成都市锦江区人民南路二段1号
仁恒置地广场1706室
电话: (028)80740222
传真: (028)80740227
邮编: 610016



默克生命科学
致力于解决生命科学
中的棘手问题



默克生命科学微客服
一站式产品货期、定单物流、
发票、账款查询平台

默克生命科学技术服务热线: 400 620 3333或400 889 1988转2号线
中国技术服务中心: tscn@merckgroup.com
更多详情, 敬请登录: www.merckmillipore.com www.sigmaaldrich.cn
资料编号: MK_MPXJ.VER02_06/2021

默克生命科学业务部在美国和加拿大以MilliporeSigma名称运营。

Merck KGaA
Frankfurter Strasse 250, 64293 Darmstadt, Germany
merckgroup.com

© 版权归德国达姆施塔特默克集团 (Merck KGaA) 及其附属公司所有。保留一切权利。
默克和活力M是德国达姆施塔特Merck KGaA及其子公司的商标。所有其他商标均为其各自所有者的财产。
商标的详细信息可通过公开访问的资源了解。

普通合伙人公司

商业注册: AG Darmstadt HRB 6164

注册办公地址: 达姆施塔特

监督委员会主席: Wolfgang Büchele

执行委员会和普通合伙人: Stefan Oschmann (董事长兼首席执行官), Belén Garijo, Kai Beckmann, Peter Guenter, Matthias Heinzel, Marcus Kuhnert