meta-analysis[J]. Int J Tuberc Lung Dis,2009,13(8):936-944.

[4] Denning DW,Pleuvry A,Cole DC. Global burden of allergic bronchopulmonary aspergillosis with asthma and its complication chronic pulmonary aspergillosis in adults [J]. Med Mycol,2013,51(4):361-370.

[5] 饶会林,方浩徽,牛华,等. 变态反应性支气管肺曲菌病 20 例临床分析[J]. 临床肺科杂志,2008,13(12):1574-1575.

[6] Agarwal R,Chakrabarti A,Shah A,et al. Allergic bronchopulmonary aspergillosis:review of literature and proposal of new diagnostic and classification criteria[J]. Clin Exp Allergy,2013,43(8):850-873.

[7] Judson MA. Noninvasive Aspergillus pulmonary disease [J]. Semin Respic Crit Care Med,2004,25(2):203-219.

[8] 张年邱,吴绮霞,熊伟,等. 变应性支气管肺曲病的 CT 诊断与误诊原因的探讨[J]. 医学影像学杂志,2015,25(8):1470-1472.

[9] 韩波,赵欣. 变态反应性支气管肺曲菌病 13 例临床分析[J]. 中国临床研究,2015,28 (12):1597-1599.

[10] Agarwal N,Shrestha P,Chokhani R. Allergic BronchoPulmonary Aspergillosis in Nepal[J]. JNMA J Nepal Med Assoc,2013,52(196):1020-1023.

[11] Agarwal R,Nath A,Aggarwal AN,et al. Aspergillus,hypersensitivity and allergic bronchopulmonary aspergillosis in patients with acute severe asthma in a respiratory intensive care unit in North India[J]. Mycoses,2010,53(2):138-143.

[12] 高卫卫,苏欣,施毅. 16 例 ABPA 临床特征及误诊分析[J]. 临床肺科杂志,2013,18 (10):1798-1799.

[13] 夏婷婷,徐志波,刘贤忠,等. 变应性支气管肺曲霉病的诊断和治疗新进展[J]. 中国医学科学院学报,2015,38(5):611-616.

[14] Agarwal R,Maskey D,Aggarwal AN,et al. Diagnostic performance of various tests and criteria employed in allergic bronchopulmonary aspergillosis:a latent class analysis[J]. PLoS One,2013,8(4):e61105.

[15] Agarwal R,Aggarwal AN,Garg M,et al. Cut-off values of serum IgE (total and A. fumigatus-specific) and eosinophil count in differentiating allergic bronchopulmonary aspergillosis from asthma[J]. Mycoses,2014,57(11):659-663.

[16] Natarajan S,Subramanian P. Allergic bronchopulmonary aspergillosis:A clinical review of 24 patients:are we right in frequent serologic monitoring? [J]. Annals of Thoracic Medicine,2014,9(4):216-220.

[17] Agarwal R,Aggarwal AN,Sehgal IS,et al. Utility of IgE (total and Aspergillus fumigatus specific) in monitoring for response andexacerbations in allergic bronchopulmonary aspergillosis[J]. Mycoses,2016,59(1):1-6.

[18] 李朋玲,王继鹏. 变应性支气管肺曲菌病 10 例分析及文献复习[J]. 中国临床研究,2016,29(8):1117-1122.

[19] 李乃健,邱日皇. 69 例误诊为支气管哮喘的病例分析[J]. 中国呼吸与危重监护杂志,2015,14(1):22-26.

[20] Sotiriou A,Koulouris N,Bakakos P. Fever and multilobular mass of the right lung in a young adult with asthma [J]. Med Mycol Case Rep,2015,10:7-10.

[21] Davidsen JR,Madsen PH,Laursen CB,et al. Uncontrolled asthma and recurring pulmonary opacities:just asthma? [J]. BMJ case Rep,2014,2014:156-165.

[22] Agarwal R,Chakrabarti A. Allergic bronchopulmonary aspergillosis in asthma:epidemiological,clinical and therapeutic issues[J]. Future Microbiol,2016,8 (11):1463-1474.

[23] Sehgal IS,Agarwal R. Specific IgE is better than skin testing for detecting Aspergillus sensitization and allergic bronchopulmonary aspergillosis in asthma [J]. Chest,2015,147(5):e194.

[24] 曹小佩,谢敏. 变应性支气管肺曲霉病再认识[J]. 中国实用内科杂志,2016,36(8):625-628.

[25] 张志敏,张媛莉. 变态反应性支气管肺曲霉病研究进展[J]. 海南医学,2015,26(14):2116 -2119.

[26] 马艳良,张为兵,余兵,等. 支气管哮喘患者中变应性支气管肺曲霉病的检出及临床特点初步调查[J]. 中华结核和呼吸杂志,2011,34(12):909-913.

[27] 胡海圣,罗文婷,吴世权,等. 烟曲霉致敏的呼吸道疾病患者对其他真菌致敏的 sIgE 水平及相性分析[J]. 国际呼吸杂志,2016,36(10):721-725.

[28] Agarwal R,Sehgal IS,Dhooria S,et al. Developments in the diagnosis and treatment of allergic bronchopulmonary aspergillosis[J]. Expert Rev Respir Med,2016,10(12):1317-1334.

(收稿日期:2017-02-12　修回日期:2017-05-06)

· 综　　述 ·

抗原提呈细胞的研究进展

张金凤,夏　妍 综述,张淑云△审校

(哈尔滨医科大学附属第二医院科研实验中心,哈尔滨 150086)

关键词:抗原提呈细胞;　树突状细胞;　单核/巨噬细胞;　B 淋巴细胞

DOI:10.3969/j.issn.1673-4130.2017.19.029　　**文献标识码**:A　　**文章编号**:1673-4130(2017)19-2735-04

抗原提呈细胞(APC)是指能够加工、处理抗原并将抗原信息提呈给淋巴细胞的一类细胞,在机体的免疫识别、免疫应答

△ **通信作者**,E-mail:13214501198@163.com。

与免疫调节中起重要作用。根据 APC 表面膜分子表达的特点和功能差异，可分为专职性和非专职性 APC，前者组成性表达 MHC Ⅱ类分子、T 细胞活化所需的共刺激分子，以及黏附分子，具有显著的抗原摄取、加工、处理与提呈功能，包括树突状细胞(DCs)、单核/巨噬细胞、B 淋巴细胞；而后者在通常情况下不表达 MHC Ⅱ类分子，但在炎症过程中和(或)细胞因子的作用下，也可表达 MHC Ⅱ类分子、共刺激分子及黏附分子，并具有一定的抗原处理和提呈能力，主要包括成纤维细胞、嗜酸性粒细胞、内皮细胞、朗格汉斯细胞和肿瘤细胞等。随着对 APC 研究的深入，研究者分离并体外培养 APC，但获得的 APC 质量和数量不稳定，因此，研究者开始建立并应用人工抗原提呈细胞(aAPC)。本文简要综述 3 种专职性 APC 的分类、发育、功能特点及 aAPC 种类和应用。

1　DCs

随着 Steinman 等[1]发现并命名 DCs 以来，DCs 的研究发展迅速。DCs 表达丰富的免疫识别受体，能够敏感地识别、摄取抗原，经加工、处理将抗原提呈给淋巴细胞，参与 T 细胞免疫耐受的形成，并影响适应性免疫应答的类型。DCs 所处的发育阶段、体内分布的位置及表面标志物的表达情况不同，其功能也有所差异。

1.1　DCs 的发育　所有类型的 DCs 均来源于造血干细胞，而 DCs 是一群异质性细胞，局部造血微环境对其发育起着重要作用，如 FMS 样酪氨酸激酶 3 配体(Flt3L)、粒巨噬细胞集落刺激因子(GM-CSF)、Ⅰ型干扰素(IFNs)等细胞因子，以及 E2-2、ld2 等转录因子[2-3]。近年研究人员发现，锌指转录因子 zDC(Zbtb46，Btbd4)在经典 DCs(cDCs)中特异性表达，并调节 cDCs 的发育[4]。随后，Wang 等[5]发现长链非编码 RNA，通过活化信号传导与转录激活因子 3(STAT3)调节 DCs 的分化。

1.2　DCs 的亚群及功能　根据不同的分类依据，DCs 分为不同的亚群。Merad 等[6]对鼠和人 DCs 亚群进行了比较总结，但其着重总结了鼠 DCs 亚群。在此基础上，本文对人 DCs 亚群进行了补充。

1.2.1　根据来源分类　根据其来源，将 DCs 分为髓系 DCs(mDCs)和淋巴系 DCs，mDCs 即为“经典”的、常规意义上的 DCs。mDCs 有两个主要亚群，包括 $CD1c^+$/$BCDA\text{-}1^+$ mDCs 和 $CD141^+$/$BCDA\text{-}3^+$ mDCs[7]，而淋巴系 DCs 目前主要指浆细胞样 DCs(pDCs)。下面简要总结上述几个 DCs 亚群的功能特点。

$CD1c^+$ mDCs 表达高水平的活化分子和 Toll 样受体 1-8(TLRs 1-8)，其分泌的细胞因子种类较多，因此，具有高灵敏度和强可塑性来摄取抗原并对其应答[8]。这种可塑性主要在肺和肠中表现明显。在肺中，$CD1c^+$ mDCs 能使 Th17 细胞极化以应答烟曲霉菌丝并分泌大量 IL-23，而 IL-23 是 Th17 细胞极化的主要细胞因子[9]；而在肠中，$CD1c^+$ mDCs 能较强地诱导 Treg 细胞[10]。

$CD141^+$ mDCs 交叉呈递病毒抗原的能力优于其他 DCs 亚群，这可能和其高表达 C 型凝集素 9 家族 A 成员(CLEC9A)有关，而且，CLEC9A 有利于病毒感染后坏死细胞抗原的处理[11]。由于 $CD141^+$ mDCs 交叉呈递各种抗原的能力强，并且与鼠淋巴结 $CD8^+$ DCs 和 $CD103^+$ 组织 DCs 具有同源性，在一些研究中被分类为“人交叉抗原提呈 DCs”。最近，有研究发现，一种隶属于唾液酸结合性免疫球蛋白样凝集素(Siglec)家族的蛋白质分子 Siglec-G 可调控鼠 $CD8^+$ DCs 将抗原提呈给 T 细胞。Siglec-G 可诱导吞噬体 pH 降低，导致抗原降解，进而抑制了 $CD8^+$ DCs 表面 MHC-Ⅰ-抗原肽复合物的形成，最终导致交叉提呈过程受到抑制，T 细胞不能有效激活，这一发现推进了对人 DCs 交叉呈递抗原的研究进程[12]。

pDCs 通过表面的 TLRs 7 和 9，识别病毒或病毒核酸，产生强大的抗病毒免疫应答，并迅速分泌大量 IFN-I。Tel 等[13]发现：(1)在摄取抗原方面，与 $CD1c^+$ mDCs 和 $CD141^+$ mDCs 相比，pDCs 摄取的抗原较少，但却能诱导强大的抗原特异性 $CD4^+$ 和 $CD8^+$ T 细胞应答；(2)pDCs 交叉呈递可溶性抗原和细胞相关的肿瘤抗原给细胞毒性 T 淋巴细胞的能力与 $CD141^+$ mDCs 类似。

1.2.2　根据功能状态分类　根据功能状态分为未成熟 DCs 和成熟 DCs，正常情况下体内绝大多数 DCs 处于非成熟状态，位于多种实体器官及非淋巴组织的上皮。DCs 在成熟过程中同时发生迁移，由外周组织(获取抗原信号)通过淋巴管和(或)血循环进入次级淋巴器官，然后完成其激发 T 细胞应答的任务。Geissmann 等[14]研究发现，对 DCs 的成熟过程呈现两种不同的作用。在无炎症信号分子存在时，通过维 A 酸受体/维 A 酸 X 受体形成的异二聚体依赖性介导并促进未成熟者凋亡；存在肿瘤坏死因子 γ(TNF-γ)时，维 A 酸类通过诱导核因子 κB(NF-κB)结合相应的 DNA 反应元件，促进未成熟者发育成熟，参与抗原提呈。在功能上，未成熟 DCs 诱导自身免疫耐受，而成熟 DCs 诱导外源性抗原的免疫应答。

1.2.3　根据组织分布分类　根据组织分布分为体液中的 DCs、淋巴样组织中的定居 DCs 和非淋巴样组织中的 DCs。非淋巴样组织中的 DCs 主要包括间质 DCs 和朗格汉斯细胞。最近，Hattori 等[15]报道了角膜上皮 DCs(朗格汉斯细胞：CD11c Langerin MHC-Ⅱ)的精确分布，并阐释了角膜自体移植中 DCs 介导的免疫排斥机制。不同条件下朗格汉斯细胞提呈抗原的功能不同：(1)朗格汉斯细胞呈递外源性抗原给初始 $CD4^+$ T 细胞，使其分化成 Th17 细胞；在不同条件下朗格汉斯细胞的呈递也可促进免疫耐受的发展。(2)皮肤中朗格汉斯细胞，在稳定状态下提呈抗原，刺激 $CD4^+$ Treg 细胞增殖，而在炎性环境中刺激 $CD4^+$ Th17 细胞增殖，此外，朗格汉斯细胞还可诱导皮肤定居的 $CD8^+$ T 细胞增殖[16]。

1.3　DCs 亚群表面标志　根据 DCs 亚群表面标志物和表达形式识别受体的不同，可分离和纯化各类 DCs，从而对其进行进一步的研究。DCs 被认为谱系抗原阴性(Lin^-)，组成性表达 MHC Ⅱ分子。cDCs 特点为 Lin^- MHC-$Ⅱ^+$ $CD11c^+$。pDCs 的特点为 Lin^- MHC-$Ⅱ^+$ $CD303(BDCA2)^+$ $CD304(BDCA4)^+$。表皮朗格汉斯细胞表面主要表达 CD45、MHC-Ⅱ、表皮黏附分子(EpCAM)和 CD1a 等分子，而早期研究发现，真皮中存在两种 DCs 亚群，$CD1a^+$ $CD14^-$ DCs 和 $CD1a^-$ $CD14^+$ DCs，后来人们在真皮中又发现了一个 DCs 亚群，其表达 FXⅢA 和巨噬细胞清道夫受体 CD163，低表达 CD45 和 MHCⅡ类分子，不表达 CD11c 和 BDCA-1[17]。新近研究发现真皮中也存在着 $CD141^+$ DCs，在血源性 $CD141^+$ DCs 和真皮 DCs 中，真皮 $CD141^+$ DCs Flt3 表达最高[18]。

2　单核/巨噬细胞

巨噬细胞是由单核细胞移行至组织分化成熟而来，具有强大的吞噬功能，此外，还具有较强的抗原处理和呈递能力。巨噬细胞对抗原的加工和递呈是机体特异性免疫应答的重要部分，功能异常将导致病理过程。

2.1　单核/巨噬细胞的发育　单核-吞噬细胞系统由骨髓中的单核前体细胞、血液循环中的单核细胞、组织中的巨噬细胞以

及单核细胞来源的 DCs 组成[19]。一般认为骨髓 HSCs 发育为 GMP,在 Csf-1、PU. 1、GM-CSF 和 Flt3L 等细胞因子和(或)转录因子作用下,继而发育为单核细胞,血液中的单核细胞可继续分化为 DCs 或巨噬细胞[20]。

2.2　单核/巨噬细胞的亚群及功能　根据 CD14 和 CD16 表达情况不同,将单核细胞分为 3 个亚群:(1)$CD14^+$ 的经典单核细胞,其占单核细胞大部分;(2)$CD14^+$ $CD16^+$ 的中间单核细胞;(3)$CD16^+$ 的非经典单核细胞。$CD16^+$ 的亚群表达抗原 6-sulfo LacNAc (SLAN-DCs),在炎性刺激后迅速应答并产生 TNF-α、IL-1β 和 IL-12。此外,转录因子蛋白 Nur77 在人 $CD16^+$ 单核细胞中高表达,在小鼠实验中发现,Nur77 调控非经典单核细胞分化[21]。巨噬细胞主要分为 M1 型和 M2 型,不同刺激物作用下的巨噬细胞极化模式不同,INF-γ 单独诱导或与细菌刺激物协同诱导产生经典的巨噬细胞激活,即 M1 型;IL-4、IL-13、IL-21、苯丙酸诺龙 A 及趋化因子受体(CCR4)会诱导 M2 型巨噬细胞激活,也称为替代活化的巨噬细胞[22]。不同微环境下巨噬细胞的特点及功能也不尽相同。

3　B 淋巴细胞

B 淋巴细胞即骨髓依赖性淋巴细胞。B 淋巴细胞的主要功能是产生抗体,介导体液免疫应答。此外,活化的 B 细胞还可提呈可溶性抗原。B 淋巴细胞通过表面表达的高亲和力 B 细胞抗原受体(BCR)能有效地摄取、内化和加工抗原。B 细胞通过 BCR 识别抗原后,形成免疫突触,将抗原提呈给 MHC Ⅱ 类分子,这一过程受到 SNARE 蛋白家族成员 Vamp-7 的调节。Vamp-7 与溶酶体囊泡蛋白 $LAMP-1^+$ 相关,募集和停靠在 B 细胞的免疫突触中心。VAMP-7 表达下降不改变溶酶体运输到突触界面,但局部分泌受损,导致 B 细胞摄取、处理和呈递抗原的能力下降[23]。

3.1　B 淋巴细胞的个体发育　B 细胞来源于骨髓及胎肝中的多能造血干细胞,B 细胞的发育分化进程可大致分为 5 个阶段:祖 B 细胞、前 B 细胞、未成熟 B 细胞、过渡 B 细胞和成熟 B 细胞,前 3 个阶段在骨髓中进行,后 2 个阶段主要在脾脏中进行。未成熟 B 细胞从骨髓被运输到脾脏,在脾脏内,BCR 信号促使未成熟细胞继续发育成过渡 B 细胞,B 细胞发育到一定阶段,带有了完整的免疫球蛋白分子,具有某种特异性,并会从骨髓中迁移出来,进入外周血和淋巴组织即为成熟 B 细胞。成熟 B 细胞特异性识别抗原,活化增殖,进一步分化为分泌免疫球蛋白的浆细胞,部分活化的 B 细胞分化成记忆 B 细胞,在再次免疫应答中发挥重要作用。BCR 是 B 细胞能特异性识别和结合抗原的结构,如果 BCR 信号缺失将使 B 细胞停止于未成熟阶段。

3.2　B 淋巴细胞亚群及功能　根据表面分子、定位和功能特点的不同,B 细胞被分为 B-1 细胞和 B-2 细胞。B-1 细胞主要在胚胎的胎肝、网膜中发育,分布于腹腔、胸腔和肠壁固有层中。腹腔中的 B-1 细胞表达 CD11b,脾脏中的 B-1 细胞不表达 CD11b。B-1 细胞又分为 B-1a 细胞($CD11b^+$ cDS^+)和 B-1b 细胞($CD11b^+$ cDS^-)[24]。B-1 细胞在 IL-10 帮助下保持自我更新能力,通过识别某些细菌表面共有的多糖、抗原和一些变形的自身抗原。B-la 细胞及其分泌的自身抗体在幼儿的抗感染免疫中提供有效保护,而 B-1b 细胞在感染时才能对多糖和其他非 T 细胞依赖性的抗原产生长效的抗体应答。此外,B 细胞还可以按其细胞因子谱进行功能性分类。Th1 型细胞因子存在时,T 细胞活化、抗原或 TLR 配体刺激可以诱导 B 细胞分泌 IFN-γ 和 IL-12 P70,这类 B 细胞被定义为 Bel 细胞。Bel 细胞还可以分泌 IL-10、TNF 和 IL-6,但不分泌 IL-4、IL-13 和 IL-2。而在 Th2 型细胞因子存在时,被抗原或 T 细胞激活,并能分泌 IL44、IL413 和 IL-2 的 B 细胞称为 Be2 细胞,Be2 细胞还可以分泌 IL-10、TNF 和 IL-6[25]。此外,研究人员还发现,CD1dhi $CD5^+$ 调节性 B 细胞产生的 IL-10,在重症肌无力和生殖道衣原体感染等疾病免疫反应中起重要作用[26]。

4　aAPC

国内外大量研究表明,aAPC 在疾病的发生、发展和转归中起重要作用,如在病毒感染、炎症、自身免疫性疾病、肿瘤等疾病中发挥重要作用。20 世纪末期,人们开始转向过继免疫治疗的研究,即体外产生自身抗原特异性 T 细胞的转移,传统方法是提取人外周血中 DCs,刺激特异 T 细胞活化,然而 DCs 数量少,且这种方法耗时、昂贵及时间周期长,获得 DCs 的数量及质量也不稳定。为解决此问题,aAPC 问世。aAPC 能模拟自然 APC,提供 T 细胞活化所需的抗原特异活化信号和共刺激分子活化信号,有效地刺激特异性 T 细胞活化[27]。

目前 aAPC 主要有两大类,一类是以细胞为基础的 aAPC,主要包括以 B 细胞为基础的 aAPC,即 EBV 转化的 B 淋巴母细胞,以及以成纤维细胞为基础的 aAPC;另一类是非细胞基础的 aAPC,主要以乳胶珠、免疫磁珠、脂质体、交联球和 MHC-Ⅱ-四聚体等为载体。早前,Butler 等[28]利用 K562 细胞成功构建 HLA-A2-aAPC 和 HLA-R04、DR07、DR11-aAPC,并应用于黑色素瘤过继免疫治疗的一期临床实验。此外,aAPC 还可用于艾滋病、非霍奇金淋巴瘤等疾病的治疗[29-30]。

5　结　　论

本文总结了 3 种专职 APC 的分类、发育、功能特点及 aAPC 的种类及应用,但目前 APC 的研究还存在以下问题。(1)相较于对鼠 DCs 起源、分类、功能及其调控的研究,目前对人 DCs 的研究还相对较少,如人们对鼠 $CD8a^+$ DCs 交叉提呈抗原功能及其调控了解较为深入,而具有相似功能的人 $CD141^+$ DCs 的交叉呈递抗原的调节机制还不甚了解。(2)对组织定居的巨噬细胞的起源存在争议。(3)设计和改造 aAPC,使其能作为疫苗输入患者体内,治疗或预防肿瘤、自身免疫疾病和病毒感染性疾病,还需要进一步研究。随着对 APC 研究的不断深入,将更加明确疾病的发生机制,并有助于疾病防治方法的研究。

参考文献

[1]　Steinman RM,Kaplan G,Witmer MD,et al. Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. V. Purification of spleendendritic cells,new surface markers,and maintenance in vitro[J]. J Exp Med,1979,149(1):1-16.

[2]　Tussiwand R,Lee WL,Murphy TL,et al. Compensatory dendritic cell development mediated by BATF-IRF interactions[J]. Nature,2012,490(7421):502-507.

[3]　Ramos MI,Tak PP,Lebre MC. Fms-like tyrosine kinase 3 ligand-dependent dendritic cells in autoimmune inflammation [J]. Autoim Rev,2014,13(2):117-124.

[4]　Satpathy AT,KC W,Albring JC,et al. Zbtb46 expression distinguishes classical dendritic cells and their committed progenitors from other immune lineages[J]. J Exp Med,2012,209(6):1135-1152.

[5]　Wang P,Xue Y,Han Y,et al. The STAT3-binding long

noncoding RNA lnc-DC controls human dendritic cell differentiation[J]. Science,2014,344(6181):310-313.

[6] Merad M,Sathe P,Helft J,et al. The dendritic cell lineage:ontogeny and function of dendritic cells and their subsets in the steady state and the inflamed setting[J]. Annu Rev Immunol,2013,31(1):563-604.

[7] Dzionek A,Fuchs A,Schmidt P,et al. BDCA-2,BDCA-3,and BDCA-4:three markers for distinct subsets of dendritic cells in human peripheral blood[J]. J Immunol,2000,165(11):6037-6046.

[8] Yu CI,Becker C,Wang Y,et al. Human CD1c$^+$ dendritic cells drive the differentiation of CD103$^+$ CD8$^+$ mucosal effector T cells via the cytokine TGF-β[J]. Immunity,2013,38(4):818-830.

[9] Schlitzer A,McGovern N,Teo P,et al. IRF4 Transcription factor-dependent CD11b$^+$ dendritic cells in human and mouse control mucosal IL-17 cytokine responses[J]. Immunity,2013,38(5):970-983.

[10] Guilliams M,Crozat K,Henri S,et al. Skin-draining lymph nodes contain dermis-derived CD103(－) dendritic cells that constitutively produce retinoic acid and induce Foxp3(＋) regulatory T cells[J]. Blood,2010. 115(10):1958-1968.

[11] Poulin LF,Salio M,Griessinger E,et al. Characterization of human DNGR-1$^+$ BDCA3$^+$ leukocytes as putative equivalents of mouse CD8α^+ dendritic cells[J]. J Exp Med,2010,207(6):1261-1271.

[12] Ding Y,Guo Z,Liu Y,et al. The lectin siglec-G inhibits dendritic cell cross-presentation by impairing MHC class I-peptide complex formation[J]. Nat Immunol,2016,17(10):1167-1175.

[13] Tel J,Schreibelt G,Sittig SP,et al. Human plasmacytoid dendritic cells efficiently cross-present exogenous Ags to CD8$^+$ T cells despite lower Ag uptake than myeloid dendritic cell subsets[J]. Blood,2013,121(3):459-467.

[14] Geissmann F,Revy P,Brousse N,et al. Retinoids regulate survival and antigen presentation by immature dendritic cells[J]. J Exp Med,2003,198(4):623-634.

[15] Hattori T,Takahashi H,Dana R. Novel insights into the immunoregulatory function and localization of dendritic cells[J]. Cornea,2016,35 Suppl 1:S49-54.

[16] Igyártó BZ,Kaplan DH. Antigen presentation by Langerhans cells[J]. Curr Opin Immunol,2012,25(1):115-119.

[17] Zaba LC,Fuentes-Duculan J,Steinman RM,et al. Normal human dermis contains distinct populations of CD11c$^+$ BDCA-1$^+$ dendritic cells and CD163$^+$ FXⅢA$^+$ macrophages[J]. J Clin Invest,2007,117(9):2517-2525.

[18] Haniffa M,Shin A,Bigley V,et al. Human tissues contain CD141hi cross-presenting dendritic cells with functional homology to mouse CD103$^+$ nonlymphoid dendritic cells[J]. Immunity,2012,37(1):60-73.

[19] Ebert RH,Florey HW. The Extravascular development of the monocyte observed in vivo[J]. B J Experiment Pathol,1939,20(4):342-356.

[20] Collin M,Bigley V. Monocyte,macrophage,and dendritic cell development:the human perspective[J]. Microbiol Spectr,2016,4(5):doi:10. 1128/microbiolspec. MCHD-0015-2015.

[21] Schmidl C,Renner K,Peter K,et al. Transcription and enhancer profiling in human monocyte subsets[J]. Blood,2014,123(17):90-99.

[22] Gordon S,Plüddemann A,Martinez Estrada F. Martinez Estrada,Macrophage heterogeneity in tissues:phenotypic diversity and functions[J]. Immunol Rev,2014,262(1):36-55.

[23] Obino D,Diaz J,Sáez JJ,et al. Vamp-7 dependent secretion at the immune synapse regulates antigen extraction and presentation in B lymphocytes[J]. Mol Biol Cell,2017,28(7):890-897.

[24] Lund FE. Cytokine-producing B lymphocytes-key regulators of immunity[J]. Curr Opin Immunol,2008,20(3):332-338.

[25] Harris DP,Goodrich S,Mohrs K,et al. Cutting edge:the development of IL-4-producing B cells (B effector 2 cells) is controlled by IL-4,IL-4 receptor alpha,and Th2 cells[J]. J Immunol,2005,175(11):7103-7107.

[26] Sheng JR,Quan S,Soliven B. IL-10 derived from CD1d(hi)CD5(＋) B cells regulates experimental autoimmune myasthenia gravis[J]. J Neuroimmunol,2015,289(5):130-138.

[27] Dyall J,Latouche JB,Schnell S,et al. Lentivirus-transduced human monocyte-derived dendritic cells efficiently stimulate antigen-specific cytotoxic T lymphocytes[J]. Blood,2001,97(1):114-121.

[28] Butler MO,Ansén S,Tanaka M,et al. A panel of human cell-based artificial APC enables the expansion of long-lived antigen-specific CD4$^+$ T cells restricted by prevalent HLA-DR alleles[J]. Int Immunol,2010,22(11):863-873.

[29] Oelke M,Krueger C,Giuntoli RL 2nd,et al. Artificial antigen-presenting cells:artificial solutions for real diseases[J]. Trends Mol Med,2005,11(9):412-420.

[30] Tel J,Schreibelt G,Sittig SP,et al. Human plasmacytoid dendritic cells efficiently cross-present exogenous Ags to CD8$^+$ T cells despite lower Ag uptake than myeloid dendritic cell subsets[J]. Blood,2013,121(3):459-467.

(收稿日期:2017-02-12　修回日期:2017-05-01)