

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385X.2009.03.001

· 专家论坛 ·

不同单核细胞亚群来源树突状细胞的特性及其在肿瘤免疫治疗中的作用

曲春枫, 杜 君, 孙宗棠 (中国医学科学院 肿瘤研究所 分子肿瘤学国家重点实验室, 北京 100021)



[作者简介] 曲春枫, 中国医学科学院肿瘤医院/肿瘤研究所分子肿瘤学国家重点实验室独立研究员。1999年毕业于中国协和医科大学, 获免疫学博士学位。自2000年起在美国纽约西奈山医学院进行肿瘤学和免疫学相关研究工作, 2005年起先后担任免疫学讲师、助理教授职位, 2008年回国工作。因对单核细胞与外周组织细胞之间作用的研究工作, 获得2003年Keystone Symposia系列中“树突状细胞的免疫生物学与医学”基金奖。在外周血单核细胞成熟分化和抗原应答研究中取得了一定成绩, 发现并确定了小鼠体内单核细胞亚群的表型特征, 人单核细胞亚群在小鼠体内的对应体, CCR8在其由外周组织回巢到引流淋巴结的调控作用, 人外周单核细胞本身在流感病毒感染后的抗原提呈作用, 在体内外证实炎症浸润性单核细胞的交叉抗原提呈功能。自2005年起参加由美国国防部牵头并资助的研究课题“新型疫苗设计与在模拟人体免疫系统中评价”的研究。研究报告分别发表在 *J Exp Med* (1篇), *J Immunol* (2篇), *J Allergy Clin Immunol* (1篇), *Clin Exp Allergy* (1篇), *Cancer Res* (1篇), *Curr Opin Immunol* (1篇)。E-mail: chunfeng.qu@gmail.com

[摘 要] 树突状细胞由多种表型特征及生物学功能特性不同的亚群组成, 单核细胞源性树突状细胞是其中的重要组成群体。近年来研究表明, 人体内外周血单核细胞由 $CD14^{++}CD16^{-}$ 和 $CD14^{+}CD16^{+}$ 两个群体组成, 小鼠体内则由 $CD115^{+}Ly6C^{high}$ 和 $CD115^{+}Ly6C^{low}$ 组成; 不同亚群单核细胞可发育分化成为具有不同表型特征的树突状细胞, 在体内外诱导产生不同类型的免疫应答反应。小鼠体内 $CD115^{+}Ly6C^{low}$ 群体是机体稳定状态下外周组织器官树突状细胞的重要前体细胞, $CD115^{+}Ly6C^{high}$ 单核细胞是炎症状态下外周淋巴器官中树突状细胞的重要来源。 $CD115^{+}Ly6C^{high}$ 来源的树突状细胞, 一方面可以直接提呈外周摄取的抗原, 另一方面还可将 MHC-I/抗原肽复合物传递给淋巴组织中原住性树突状细胞。不同来源树突状细胞间的协同和交互作用确保机体诱发针对不同外源抗原刺激的有效免疫应答。

[关键词] 单核细胞; 树突状细胞; 交叉提呈; 肿瘤免疫; 炎症免疫

[中图分类号] R392.1; R730.3

[文献标志码] A

[文章编号] 1007-385X(2009)03-0211-05

Characteristics of dendritic cells derived from different monocyte subtypes and their functions in tumor immunotherapy

QU Chun-feng*, DU Jun, SUN Zong-tang (State Key Laboratory of Molecular Oncology, Cancer Hospital/Cancer Institute, Chinese Academy of Medical Sciences, Beijing 100021, China)

[Abstract] Dendritic cells (DCs) have different subtypes with distinct phenotypes and biological functions. Meloyoid dendritic cell subtype is one of the most important DCs subtypes. Recent studies have revealed that human monocytes were composed of $CD14^{++}CD16^{-}$ and $CD14^{+}CD16^{+}$ subtypes, and mouse monocytes consisted of $CD115^{+}Ly6C^{high}$ and $CD115^{+}Ly6C^{low/-}$ subtypes. Different monocyte subsets differentiate into different dendritic cells subsets with distinct phenotypes and induce different types of immune responses *in vivo* or *in vitro*. Under steady state, mouse $CD115^{+}Ly6C^{low}$ monocyte subtype is an important precursor of dendritic cells in peripheral organs and tissues, but in inflammatory response, $CD115^{+}Ly6C^{high}$ monocyte subtype is the main precursor of dendritic cells in peripheral lymphoid organs. $CD115^{+}Ly6C^{high}$ monocyte derived dendritic cells can directly present antigens that acquired in peripheral tissues after differentiating into dendritic cells, and transfer their MHC-I/peptide complex to residential dendritic cells as well. The cooperation and interaction of dendritic cells from different sources enable the immune system to respond to different stimuli properly.

[Key words] monocyte; dendritic cell; cross-presentation; tumor immunity; inflammation immunity

[Chin J Cancer Biother, 2009, 16(3): 211-215]

[基金项目] 国家自然科学基金资助项目(No. 30872301)。Supported by the National Natural Science Foundation of China (No. 30872301)

近年来通过多种小鼠模型研究,确定了动物体内存在着不同表型特征和功能特性的树突状细胞,有些细胞可由骨髓前体细胞直接分化发育而来,有些则是通过单核细胞分化发育而来。由于外周血单核细胞组成群体的非均一性,不同亚群单核细胞可分化成为具有不同表型特征和功能特性的树突状细胞(monocyte-derived dendritic cells, MoDCs),它们是外周淋巴结中树突状细胞的重要来源。

1 外周血单核细胞组成群体的异质性

1.1 人外周血单核细胞由 CD14⁺⁺ CD16⁻ 和 CD14⁺ CD16⁺ 群体组成

循环血液中的单核细胞进入组织后可发育成为多种功能特性的巨噬细胞已成为大家共识。然而,研究表明,人外周血单核细胞在一定炎症细胞因子刺激下可分化成为树突状细胞;根据加入的细胞因子种类不同,产生的树突状细胞的表型特征及功能特性有所不同。外周血单核细胞的这种特性是由于炎症因子对细胞分化作用的影响,还是由于单核细胞群体的异质性所致,其在体内的分化特性是否如此,近年来受到了极大关注。CD14 是公认的人外周血单核细胞的表面标志,Ziegler-Heitbrock^[1]早在 1989 年报道,人外周血单核细胞除存在一群 CD14⁺⁺ 主要群体外,还存在一群少量的、其表面 CD14 表达水平较低、并同时表达 CD16 分子的细胞群体(CD14⁺ CD16⁺)。在检测组织中巨噬细胞表型特征时发现,肺组织巨噬细胞为 CD14⁺ CD16⁺,而腹腔巨噬细胞则为 CD14⁺⁺ CD16⁻,提示人外周血单核细胞在不同组织环境中具有不同分化特征,或不同亚群对不同组织嗜性存在差异。Randolph 等^[24]采用覆盖有人静脉内皮细胞的一种体外模拟结缔组织模型,对人外周血单核细胞在体外的分化进行了探讨,在病原微生物存在的情况下,部分单核细胞本身通过自分泌细胞因子分化成为 MoDCs,并有效提呈其所获得的抗原性物质;同时,另有部分细胞分化成为组织巨噬细胞,其中,CD14⁺ CD16⁺ 细胞群体是机体稳定状态下分化为树突状细胞的主要前体。

在肿瘤生物治疗领域,通常采用 GM-CSF + IL-4 在体外对肿瘤患者外周血单核细胞进行 MoDCs 的分化扩增,负载相应肿瘤抗原后,用于对肿瘤患者进行免疫治疗。为此, Sanchez-Torres 研究小组^[5]对上述两个不同群体的外周血单核细胞在 GM-CSF + IL-4 刺激下所产生的 MoDCs 进行了比较。来源于两个不同亚群的 MoDCs 在细胞形态、成熟特征和表型

特征上基本一致,但来源于 CD14⁺⁺ CD16⁻ 的 MoDCs 可产生较高比例和水平的 CD1a 分子;此外,两个不同亚群来源的 MoDCs 尽管对 T 细胞增殖水平没有明显差异,但来源于 CD14⁺ CD16⁺ 群体的 MoDCs 刺激 T 细胞产生了较高水平的 IL-4,而来源于 CD14⁺⁺ CD16⁻ 群体的 MoDCs 则刺激 T 细胞产生了 Th1 型细胞因子。此结果提示,不同亚群的外周血单核细胞在一定条件下可分化成为不同表型特征的 DCs,诱导 T 细胞产生不同应答类型的免疫反应。

1.2 小鼠外周血单核细胞根据 Ly6C 表达水平分为 2~3 个亚群

由于小鼠单核细胞表面 CD14 分子表达水平非常低,难以用作小鼠单核细胞的标志,对单核细胞在体内分化发育特征的认识因此受到阻碍。在 CSF-1R(CD115, c-fms, M-CSFR)及其配体 CSF-1 缺失小鼠体内,外周血单核细胞数量显著降低;然而,转导 M-CSF 后细胞水平重又恢复,表明 CSF1-R(CD115)控制着小鼠外周血单核细胞分化发育。为此,采用 CD115 单独或联合 F4/80 确定了 C57BL/6 小鼠单核细胞群体^[6]。该方法与采用 GFP 转基因至 CX3CR1 位点的转基因小鼠所确定的单核细胞亚群相一致,后者是一种通过内源性荧光标签示踪单核细胞的模型^[7]。采用 CD115 染色的方法优于将 CD11b^{high} 作为单核细胞标志的方法,因为后者还可在其他单个核细胞如 NK 上表达。

在小鼠体内,采用 Ly-6C(目前其分子功能尚不清楚)染色,根据细胞表面的表达水平可区分出不同单核细胞亚群^[6,9]。这些亚群的一些趋化因子受体和黏附分子表达谱与人外周血单核细胞亚群的表达谱存在着一些相似性,如 CCR2、CX3CR1、CD62L、CD40、CD11C 等。采用 Affymetrix 基因表达系统比较分析发现,人类与小鼠单核细胞亚群之间存在着极大类似性^[9]。因此,小鼠 CD115⁺ Ly-6C^{high}(过去曾被称为 CD115⁺ Gr-1^{high})可以认为是人外周血 CD14⁺⁺ CD16⁻ 单核细胞的对应体,小鼠 CD115⁺ Ly-6C^{low}(过去曾被称为 CD115⁺ Gr-1^{low})被认为是人 CD14⁺ CD16⁺ 单核细胞对应体^[6,7,9]。研究已证实,人和小鼠外周血单核细胞的两个亚群并非来源于不同髓系前体细胞群体,实际上 Ly-6C^{high} 在一定条件下可转化成为 Ly-6C^{low} 亚群^[6,8],某些细胞因子如 TGF 可促进 CD14⁺⁺ CD16⁻ 细胞转化成为 CD14⁺ CD16⁺ 细胞;P-selectin 能增强 CD14⁺ CD16⁺ 产生,抑制巨噬细胞分化。人和小鼠单核细胞的两个亚群均具有分化为树突状细胞和巨噬细胞的潜力,在其

分化过程中, Ly-6C^{high} 亚群并非必须转化为 Ly-6C^{low} 亚群。因此, 对人外周血单核细胞亚群对应体在小鼠外周血中的确认, 可以通过研究小鼠单核细胞在生理或病理状态下的行为特征和分化潜能, 进而分析了解这些细胞在人体内的功能及其在激发免疫应答过程中的作用。

2 外周血单核细胞不同亚群可分化发育成为不同表型特征和功能特性的树突状细胞

在体外培养中, 通过加入不同细胞因子可促进单核细胞分化发育成为树突状细胞或巨噬细胞, 然而, 单核细胞在体内的分化特征直到最近在确定了小鼠不同单核细胞群体后才得以逐渐阐明。在小鼠模型研究中发现, Ly-6C^{low} 在稳定状态下可不断进入到脾脏、肺、肝脏以及脑中, 有一小部分细胞可在脾脏中分化为 CD11c⁺ 细胞, 因此认为 Ly-6C^{low} 为稳定状态下组织巨噬细胞的主要来源, 在一定条件下可分化成为 MoDC^[7, 10]。而 Ly-6C^{high} 单核细胞则仅是在炎症状态下能够迅速进入到炎症部位, 是机体炎症反应状态下浸润单核细胞的主要组成成分, 也是炎症状态下分化发育成为抗原提呈性树突状细胞的主要前体细胞^[6-7, 11]。然而最新研究发现, Ly-6C^{low} 能够沿着血管壁不断进行爬行, 在炎症或组织损伤时, 可迅速由血管中渗出到周围组织^[12]。因此认为, 这群 Ly-6C^{low} 细胞是始发炎症反应的重要调节性细胞, 在体内可能参与调节单核细胞在炎症状态下向树突状细胞或者巨噬细胞的发育分化, 但其确切的调节功能有待于深入探讨。

最近的研究文献^[13-14] 基本一致认为, 单核细胞并不是稳定状态下脾脏中 CD11C^{high} DC 包括小鼠 CD8 α ⁺ 和 CD8 α ⁻ DC 的主要来源, 淋巴结中的 DC 也不全部来源于单核细胞。Jakubzick 研究小组^[14] 采用溶酶体 M 驱动子驱动 EGFP 标签示踪了单核细胞向树突状细胞的分化发育, 研究结果^[15] 表明, 机体在稳定状态下, 单核细胞仅仅是外周非淋器官如皮肤、肺和小肠中树突状细胞的前体细胞, 而与脾脏和淋巴结树突状细胞的产生关系很小, 单核细胞来源性树突状细胞的群体种类与淋巴器官组织中的树突状细胞存在着极大的差异性。在肺脏中, Ly-6C^{high} 单核细胞可不断产生肺组织中 CD103⁺ 的树突状细胞, 具有停留于肺组织中的倾向, 在其向 CD103⁺ DC 的分化过程中, 依赖于 CCR2 的表达; 而外周血 Ly-6C^{int} 单核细胞则是肺组织中 CD11b^{high} 型的树突状细胞前体细胞, 其产生依赖于细胞表面 CX3CR1 的表达。

炎症状态下单核细胞向树突状细胞和巨噬细胞的分化发育与稳定状态下截然不同, 由此使炎症部位引流淋巴结以及脾脏中抗原提呈性树突状细胞的组成群体发生极大改变。炎性细胞因子一方面可招募大量的单核细胞, 主要是表达 CCR2 受体的 Ly-6C^{high} 细胞群体聚集于炎症反应部位, 促进单核细胞分化发育成为树突状细胞; 另一方面促进了单核细胞源性树突状细胞向局部引流淋巴结的回巢。在采用 LPS 造成全身性感染状态情况下, Ly-6C^{high} 单核细胞在脾脏中可形成具有 CD11C^{int} CD11b^{high} Mac-3⁺ 表型特征的树突状细胞; 当采用细菌内毒素造成肺部炎症时, 引流淋巴结中的来源于 Ly-6C^{high} 单核细胞的 CD103⁺ DCs 比例大大升高; 同样, 采用炎性细胞因子刺激皮肤, 也同样导致大量来源于单核细胞的 DCs 在皮肤局部引流淋巴结中聚集, 组成主要的 DCs 群体。因此, 表达 CCR2 受体的 Ly-6C^{high} 单核细胞除在炎症时可分化成为组织巨噬细胞外, 是炎症状态下外周淋巴器官树突状细胞的一个重要来源, 是机体应激状态下树突状细胞分化发育的重要前体细胞。

3 不同亚群单核细胞来源树突状细胞诱导的免疫应答类型不同

许多微生物感染性细胞及一些肿瘤细胞本身并不是有效的抗原提呈细胞, 病原微生物或肿瘤细胞还可通过多种不同途径抑制有效的抗原提呈。具有吞噬特性和分化为树突状细胞潜能的单核细胞可对含有相应微生物抗原性物质的感染细胞以及肿瘤细胞进行吞噬、加工处理和交叉提呈抗原, 是抗病毒与抗肿瘤免疫应答始发的重要细胞。不同亚群 DCs 均可高表达 MHC-I、MHC-II 分子, 曾一度认为他们均具有激发 CD4⁺ T、CD8⁺ T 细胞免疫应答反应的功能。然而, 近年来研究发现, 不同来源 DCs 亚群诱导免疫应答的能力不同, 来源于外周血不同亚群的 MoDCs 激发免疫应答反应的结局亦不同。

早在 2002 年 Kearney 研究小组^[16] 报道, 血液中的一群 CD11c 细胞能够吞噬注射的灭活细菌, 并进入到脾脏, 与边缘区 B 细胞作用, 激发产生 T 细胞非依赖型的 IgM 型体液免疫应答。这些细胞的表型特征与目前确认的外周血单核细胞 Ly-6C^{int} 群体特征类似, 因此推测 Ly-6C^{int} 单核细胞源性的树突状细胞具有诱导 T 细胞非依赖型的体液免疫应答反应的能力^[9]。在采用免疫荧光染料对肺脏树突状细胞进行标记过程中, 发现来源于 Ly-6C^{int} 单核细胞源性的肺脏树突状细胞(在肺组织中可分化成为

CD11^{high}CD103^{neg}型树突状细胞)更易于摄取可溶性抗原,诱导 CD4⁺的 T 细胞免疫应答反应^[17]; Peng 等^[18]还报道, Ly-6C^{im}而非 Ly-6C^{high}单核细胞能有效摄取血液中的凋亡细胞,表达高水平的 PDL-1 分子,进入脾脏分化发育成为 DCs,诱导针对细胞性抗原的交叉免疫耐受。由此表明, Ly-6C^{im}单核细胞源性树突状细胞具有分化为多种不同功能特性树突状细胞的潜能,可导致不同的免疫应答,值得进行更深入的探讨。

与之相反, Ly-6C^{high}单核细胞是炎症状态下的主要浸润性细胞。研究认为, Ly-6C^{high}单核细胞源性树突状细胞可在炎症反应状态分化发育成为激发免疫应答的树突状细胞,是诱导特异性免疫应答的重要参与细胞。过去曾经认为, 原住性分布于皮肤黏膜中的朗格汉斯细胞对抗原性物质进行摄取、加工和处理, 然后, 成熟迁移回局部淋巴组织中, 是进行抗原提呈的直接细胞。然而近年来, 随着对 DCs 群体和其来源研究的深入, 对这一理论提出了疑问, 采用朗格汉斯细胞缺陷型小鼠的研究也并不支持朗格汉斯细胞进行交叉抗原提呈的作用。Allan^[19] 研究组采用疱疹病毒感染皮肤或黏膜组织后的系列研究发现, 激发 CTL 应答的抗原提呈细胞主要是由淋巴结中的原住性 CD8 α ⁺ DCs, 而非来源于外周皮肤的朗格汉斯细胞所介导。由于淋巴器官中的原住性 DCs, 例如 CD8 α ⁺ DCs 并不是直接来源于外周组织的抗原提呈性细胞, 对于这些淋巴组织中的树突状细胞如何获取相应抗原物质进行抗原的提呈, 以活化初始型 T 细胞(naïve T lymphocytes)呢? 进一步研究发现, 当阻断外周组织 DCs 主要是朗格汉斯细胞迁移回巢后, 淋巴组织中 CD8 α ⁺ DCs 对 T 细胞的活化也受到明显抑制, 因此认为外周组织主要是朗格汉斯细胞将相应抗原信息转运到淋巴组织, 从而进行有效的抗原提呈, 这些细胞具有穿梭巴士的功能^[20-21]。Zhao 及 Le Borgne 等^[22-23] 小组的研究结果也不支持朗格汉斯细胞在激发特异性 CD8⁺ T 细胞中的作用, 但指出来源于血液中的单核细胞或单核细胞性 DCs 前体细胞, 参与了有效的交叉抗原提呈。

作为炎症反应中的重要参与和抗原摄取细胞, 来源于外周血单核细胞的 MoDCs 是直接的抗原提呈细胞还是仅仅作为抗原的转运体? 其作用是否与淋巴结中树突状细胞群体的功能相重叠? 尽管炎症反应性的单核细胞, 主要为 Ly-6C^{high}单核细胞可在炎症局部形成单核细胞源性树突状细胞, 激发有效的抗细菌性感染的保护性免疫应答^[24], 然而单核细

胞源性树突状细胞与淋巴器官中原住性树突状细胞所激发的 CD4⁺ T 细胞免疫应答并不重叠。最近 Allenspach^[25]指出, 在进行皮下免疫注射后, 需要淋巴结中的树突状细胞和来自于外周组织的 MoDCs 共同作用以进行 CD4⁺ T 细胞的扩增; 早期的抗原提呈是由淋巴结中的树突状细胞完成, 其作用是活化和捕获淋巴结中的特异性 CD4⁺ T 细胞, 但难以激发这一克隆的增殖; 而来源于外周组织的 MoDCs 则能够促进特异性的 CD4⁺ T 细胞克隆的增殖。在诱导针对细胞性抗原的特异性 CD8⁺ T 细胞应答反应过程中, 研究表明^[26], 尽管来源于外周血炎症浸润性单核细胞 CD14⁺⁺ 群体能有效吞噬死亡细胞碎片, 但仅部分能分化发育成为树突状细胞, 而大多数分化成为组织巨噬细胞; 对细胞性抗原物质的吞噬能力与抗原提呈功能并不相一致, 不含有明显吞噬细胞碎片的 MoDCs 能有效激发 CD8⁺ T 细胞活化。为此将野生型浸润性单核细胞过继转移到 β_2 M 缺陷型小鼠(本身缺乏 MHC- I 类分子)后, 炎症浸润性单核细胞源性细胞可有效回流到局部引流淋巴结, 分化发育成为抗原提呈性 MoDCs。这群细胞一方面能够对所吞噬的细胞性抗原进行加工处理, 引起 CD8⁺ 的 T 细胞免疫应答, 另一方面, 还能够将相应的抗原信息通过 MHC- I / 肽复合物方式转运到淋巴结中的 CD8 α ⁺ DCs。所以, 部分浸润性单核细胞一方面能分化发育成为抗原提呈性 MoDCs 进行直接的抗原提呈, 另一方面还可以通过 MHC- I / 抗原肽的形式运输到淋巴结中的抗原提呈性树突状细胞, 放大机体的免疫应答反应。因此可以推测, 含有外周组织抗原信息的 MoDCs 向淋巴结的有效回巢, 是激发有效免疫应答的重要细胞基础。

4 结 语

在临床进行肿瘤的免疫治疗时, 常用的一种方法是采用自身外周血单核细胞在 GM-CSF 和 IL-4 刺激下, 进行树突状细胞的扩增分化(MoDCs), 体外负载相应的肿瘤抗原以增强机体的抗肿瘤免疫。CD14⁺CD16⁺单核细胞群体的数量和百分比在肿瘤患者体内明显增加^[27], 来源于 CD14⁺CD16⁺的 MoDCs 尽管对 T 细胞的增殖水平没有明显影响, 但在对 T 细胞刺激后产生了较高水平的 IL-4, 因此, 在今后临床上可采用这一方式进行免疫治疗研究, 并对其免疫治疗预后的影响进行观察和研究, 从而达到更好的抗肿瘤效果。

此外, 负载有抗原信息的 MoDCs 在迁移回巢到局部引流淋巴结以后, 一方面能够直接进行抗原提

呈,另一方面,还可以通过 MHC-I/抗原肽的形式运输到淋巴结中的抗原提呈性树突状细胞,放大机体的免疫应答反应。尽管体外扩增制备的不同亚群来源的 MoDCs 均显示具有良好的成熟特征,然而,体内研究表明上述制备的 MoDCs 迁移回巢到引流淋巴结的效率通常不到回输细胞的 3% ~ 5%,因此,探讨增强外源性回输 MoDCs 有效回巢到局部引流淋巴结的方法,将有可能有力促进免疫治疗的效果。

[参考文献]

- [1] Passlick B, Flieger D, Ziegler-Heitbrock HW. Identification and characterization of a novel monocyte subpopulation in human peripheral blood[J]. *Blood*, 1989, 74(7): 2527-2534.
- [2] Randolph GJ, Beaulieu S, Lebecque S. *et al.* Differentiation of monocytes into dendritic cells in a model of transendothelial trafficking[J]. *Science*, 1998, 282(5388): 480-483.
- [3] Randolph GJ, Sanchez-Schmitz G, Liebman RM. *et al.* The CD16⁺ (FegammaR^{III}⁺) subset of human monocytes preferentially becomes migratory dendritic cells in a model tissue setting[J]. *J Exp Med*, 2002, 196(4): 517-527.
- [4] Qu C, Moran TM, Randolph GJ. Autocrine type I IFN and contact with endothelium promote the presentation of influenza A virus by monocyte-derived APC[J]. *J Immunol*, 2003, 170(2): 1010-1018.
- [5] Sanchez-Torres C, Garcia-Romo GS, Cornejo-Cortes MA. *et al.* CD16⁺ and CD16⁻ human blood monocyte subsets differentiate *in vitro* to dendritic cells with different abilities to stimulate CD4⁺ T cells[J]. *Int Immunol*, 2001, 13(12): 1571-1581.
- [6] Qu C, Edwards EW, Tacke F. *et al.* Role of CCR8 and other chemokine pathways in the migration of monocyte-derived dendritic cells to lymph nodes[J]. *J Exp Med*, 2004, 200(10): 1231-1241.
- [7] Geissmann F, Jung S, Littman DR. Blood monocytes consist of two principal subsets with distinct migratory properties[J]. *Immunity*, 2003, 19(1): 71-82.
- [8] Sunderkotter C, Nikolic T, Dillon MJ. *et al.* Subpopulations of mouse blood monocytes differ in maturation stage and inflammatory response[J]. *J Immunol*, 2004, 172(7): 4410-4417.
- [9] Randolph GJ, Jakubzick C, Qu C. Antigen presentation by monocytes and monocyte-derived cells[J]. *Curr Opin Immunol*, 2008, 20(1): 52-60.
- [10] Tacke F, Randolph GJ. Migratory fate and differentiation of blood monocyte subsets[J]. *Immunobiology*, 2006, 211(6-8): 609-618.
- [11] Ginhoux F, Tacke F, Angeli V. *et al.* Langerhans cells arise from monocytes *in vivo*[J]. *Nat Immunol*, 2006, 7(3): 265-273.
- [12] Auffray C, Fogg D, Garfa M. *et al.* Monitoring of blood vessels and tissues by a population of monocytes with patrolling behavior [J]. *Science*, 2007, 317(5838): 666-670.
- [13] Naik SH, Metcalf D, van Nieuwenhuijze A. *et al.* Intrasplenic steady-state dendritic cell precursors that are distinct from monocytes[J]. *Nat Immunol*, 2006, 7(6): 663-671.
- [14] Jakubzick C, Bogunovic MB, Bonito AJ. *et al.* Lymph-migrating, tissue-derived dendritic cells are minor constituents within steady-state lymph nodes[J]. *J Exp Med*, 2008, 205(12): 2839-2850.
- [15] Jakubzick C, Tacke F, Ginhoux F. *et al.* Blood monocyte subsets differentially give rise to CD103⁺ and CD103⁻ pulmonary dendritic cell populations[J]. *J Immunol*, 2008, 180(5): 3019-3027.
- [16] Balazs M, Martin F, Zhou T. *et al.* Blood dendritic cells interact with splenic marginal zone B cells to initiate T-independent immune responses[J]. *Immunity*, 2002, 17(3): 341-352.
- [17] Jakubzick C, Helft J, Kaplan TJ, *et al.* Optimization of methods to study pulmonary dendritic cell migration reveals distinct capacities of DC subsets to acquire soluble versus particulate antigen[J]. *J Immunol Methods*, 2008, 337(2): 121-131.
- [18] Peng Y, Latchman Y, Elkon KB. Ly6C^{low} monocytes differentiate into dendritic cells and cross-tolerize T cells through PDL-1[J]. *J Immunol*, 2009, 182(5): 2777-2785.
- [19] Allan RS, Smith CM, Belz GT, *et al.* Epidermal viral immunity induced by CD8alpha⁺ dendritic cells but not by Langerhans cells [J]. *Science*, 2003, 301(5641): 1925-1928.
- [20] Allan RS, Waithman J, Bedoui S, *et al.* Migratory dendritic cells transfer antigen to a lymph node-resident dendritic cell population for efficient CTL priming[J]. *Immunity*, 2006, 25(1): 153-162.
- [21] Randolph GJ. Migratory dendritic cells: sometimes simply ferries [J]? *Immunity*, 2006, 25(1): 15-18.
- [22] Zhao X, Deak E, Soderberg K. *et al.* Vaginal submucosal dendritic cells, but not Langerhans cells, induce protective Th1 responses to herpes simplex virus-2[J]. *J Exp Med*, 2003, 197(2): 153-162.
- [23] Le Borgne M, Etchart N, Goubier A. *et al.* Dendritic cells rapidly recruited into epithelial tissues via CCR6/CCL20 are responsible for CD8⁺ T cell crosspriming *in vivo*[J]. *Immunity*, 2006, 24(2): 191-201.
- [24] Leon B, Lopez-Bravo M, Ardavin C. Monocyte-derived dendritic cells formed at the infection site control the induction of protective T helper 1 responses against Leishmania[J]. *Immunity*, 2007, 26(4): 519-31.
- [25] Allenspach EJ, Lemos MP, Porrett PM. *et al.* Migratory and lymphoid-resident dendritic cells cooperate to efficiently prime naive CD4 T cells[J]. *Immunity*, 2008, 29(5): 795-806.
- [26] Qu C, Nguyen V, Merad M, *et al.* MHC class I/peptide transfer between dendritic cells overcomes poor cross-presentation by monocyte-derived APCs that engulf dying cells[J]. *J Immunol*, 2009, 182(6): 3650-3659.
- [27] Saleh MN, Goldman SJ, LoBuglio AF. *et al.* CD16⁺ monocytes in patients with cancer: spontaneous elevation and pharmacologic induction by recombinant human macrophage colony-stimulating factor[J]. *Blood*, 1995, 85(10): 2910-2917.

[收稿日期] 2009 - 04 - 20

[修回日期] 2009 - 06 - 02

[本文编辑] 韩 丹