

小鼠树突状细胞亚群分类及其比较研究进展

阮蕾颖, 孙晓梅

(中国医学科学院/北京协和医学院医学生物学研究所树鼩种质资源中心, 中国医学科学院医学生物学研究所实验树鼩标准化与应用研究省创新团队, 云南省重大传染病疫苗研发重点实验室, 昆明 650118)

[摘要] 以小鼠为代表的啮齿类实验动物一直以来作为人类探索树突状细胞(dendritic cells, DCs)系统的有力工具活跃在各个研究平台。早期人们对于DCs的了解主要来源于对小鼠模型的研究, 并根据其表面标志、细胞形成和迁移特性等进行初步分类。目前, 小鼠不同DCs亚群的分类方法还没有完全统一, 这大大阻碍了人们对DCs的进一步研究与利用。因此需要深入开展小鼠DCs亚群的基础研究, 寻找科学、有效、公认的DCs分类方法定义不同的亚群。本文从小鼠DCs细胞亚群分类方法、常见细胞类型、特性及与人类DCs的比较等方面进行综述, 阐述目前小鼠DCs亚群分类及特性的研究现状, 同时总结了目前待解决的问题。为深入了解DCs亚群的功能及特性提供参考, 并期望通过总结亚群相关的问题提出研究方向。

[关键词] 树突状细胞; 细胞亚群; 分类; 小鼠

[中图分类号] R-332; Q95-33 **[文献标志码]** A **[文章编号]** 1674-5817(2021)02-0174-07

Classification and Research Progress on Dendritic Cell Subsets in Mice

RUAN Leiying, SUN Xiaomei

(Center of Tree Shrew Germplasm Resources, Institute of Medical Biology, Chinese Academy of Medical Science and Peking Union Medical College; Yunnan Innovation Team of Standardization and Application Research in Tree Shrew; Yunnan Key Laboratory of Vaccine Research and Development on Severe Infectious Diseases, Kunming 650118, China)

Correspondence to: SUN Xiaomei, E-mail: sxm@imbcams.com.cn

[Abstract] Mouse, a representative rodent laboratory animal, has always been a powerful tool for studying dendritic cell (DC) systems. Our current knowledge of DCs has been largely derived from studies of murine models, and according to surface markers, cell development, and migratory characteristics, DCs can be categorized with respect to their subsets. To date, there is no uniform classification scheme for mouse DC subsets, which has greatly hindered research involving DCs. Thus, we believe that basic studies to define murine DC subsets are still needed, and it is crucial to seek scientific, effective, and recognized methods to establish categorical definitions. This review proposed a schema incorporating the classification, phenotypes, and characteristics of murine DC subsets, and compares them with human DC counterparts. The aim is to clarify the classification and characteristics of the current status of DC subsets in mice and summarize the existing challenges. This would be beneficial for gaining an in-depth understanding of the function of DC subsets and would provide novel research directions for DC subset categorizations.

[Key words] Dendritic cells; Cell subsets; Classification; Mice

树突状细胞(dendritic cells, DCs)是免疫系统的前哨, 由于它将先天性免疫和适应性免疫联系

在一起, 被认为是最有效的抗原呈递细胞。在许多免疫系统疾病的发生、发展过程中发挥极为重

[基金项目] 云南省科技人才和平台计划项目(2017HC019); 昆明市科技创新团队项目(2019-1-R-24483)

[作者简介] 阮蕾颖(1994—), 女, 硕士研究生, 专业: 动物学。E-mail: rly1116@126.com

[通信作者] 孙晓梅(1963—), 女, 主任技师, 主要从事疾病动物模型研究。E-mail: sxm@imbcams.com.cn

要的作用^[1]。DCs 包含不同的细胞类型, 它们的区别主要表现在细胞起源、成熟状态、免疫应答等方面。据此可以将 DCs 分为不同的亚群。各亚群处理抗原的能力不同, 并且激活不同效应的淋巴细胞^[2-4]。目前, DCs 转录组学方向的研究成为 DCs 亚群新的研究方向^[5-7]。对 DCs 的研究主要集中在以小鼠为代表的啮齿类实验动物^[2-3, 8-9]。但目前 DCs 亚群仅在个别分类上基本达成共识, 总的来说其分类还没有统一^[3, 10]。由于对 DCs 亚群的类型和功能了解不足, 阻碍了人们对它的认知。因此, 有必要在小鼠模型上确定不同 DCs 亚群的身份, 为了解和应用小鼠 DCs 亚群提供参考。

1 小鼠 DCs 亚群分类

1.1 DCs 亚群的分类现状与方法

大量的研究发现 DCs 是由多个亚群组成的。目前, 已经根据其表型和功能将小鼠 DCs 亚群进行了初步分类, 而其他啮齿类暂无相关报道。小鼠 DCs 的细胞形成研究表明, DCs 源自独立的造血细胞系统^[4, 11]。即使不同的 DCs 也都由唯一的一套 DCs 转录谱来调控, 并且区别于其它细胞^[12]。这套转录谱在哺乳动物中是非常保守的^[12-13]。因此, 我们可以通过不同的表面标记为依据, 对 DCs 进行亚群分类^[4]。在 DCs 亚群的研究中还发现了一些控制 DCs 发育的重要转录因子, 例如: 干扰素调节因子 8 (interferon regulatory factor 8, IRF8)、含锌指和 BTB 结构域蛋白 46 (zinc finger and BTB domain containing 46, ZBTB46) 和碱性亮氨酸拉链 ATF 样转录因子 3 (basic leucine zipper ATF-like transcription factor 3, Batf3)^[14-17]。

当前用于 DCs 分类的表面标记类型取决于所研究的组织类型和动物物种, 并且甚至在实验室之间表面标记也有所不同, 这是 DCs 亚群定义混乱的重要原因。针对该问题, 近年来研究者建立了个体发育学和基因表达谱分析的方法, 作为定义 DCs 亚群身份的非常严格且有效的方法, 这样可以弥补仅以表面标记来区分亚群的不足^[2, 18-20]。不同物种之间从相同前体细胞进化而来的细胞, 即同源细胞, 其基因表达图谱和基因表达程序紧密关联。特定的基因表达程序不仅可以调控不同细胞的发育, 还决定了细胞的功能, 所以, 用

表达图谱来鉴定细胞是可靠的^[21]。因此, 我们有可能通过借助基因表达图谱分析来实现鉴定其他物种的 DCs 细胞亚群^[10, 18, 20, 22]。

1.2 小鼠的 DCs 亚群

根据位置不同, 常见的小鼠 DCs 亚群可分为常驻 DCs (resident dendritic cells) 和迁移 DCs (migratory dendritic cells) 两大类^[2, 8, 23-24]。根据个体发育的不同, 以上两个大类又可以细分为: 朗格汉斯细胞 (Langerhans cells, LCs)、浆细胞样 DCs (plasmacytoid dendritic cells, pDCs)、经典 DCs (classical dendritic cells, cDCs) 和单核细胞衍生 DCs (monocyte-derived dendritic cells)。

LCs 是一种位于表皮的抗原呈递细胞。与其他迁移 DCs 不同, 它的发育与巨噬细胞的个体发育方式相似。LCs 可自我更新, 它起源于胚胎单核细胞前体细胞^[2, 18, 25]。

pDCs 是在全身性感染时 I 型干扰素 (type I interferon, IFN-I) 的主要生产者^[26], 除了产生 IFN-I 外, 还通过募集和激活其他白细胞例如 cDCs 和自然杀伤细胞 (natural killer cells, NKs) 的方式参与抗病毒免疫防御^[18, 25, 27]。

cDCs 表达整联蛋白 CD11c 和 MHC II 类分子^[18]。在小鼠的 cDCs 中, 已鉴定出两个主要亚型, 分别为 cDC1s 和 cDC2s^[19, 24]。cDC1s 高表达 IRF8, 并依赖于 *Irf8* 基因、*Batf3* 基因、DNA 结合抑制剂 2 基因 (inhibitor of DNA binding 2, *Id2*)、白介素 3 调控的核因子基因 (nuclear factor, interleukin 3 regulated, *Nfil3*) 和 BCL6 转录阻截蛋白基因 (BCL6 transcription repressor, *Bcl6*) 的表达, 这些基因具体的作用机制目前还有待阐明; cDC2s 表达干扰素调节因子 4 (interferon regulatory factor 4, IRF4) 和 IRF8^[4, 8, 17, 28]。

单核细胞衍生的 DCs 包含不同的细胞类型。有的类型只有在炎症条件下才能观察到, 它们被称为炎症 DCs (inflammatory dendritic cells, INF-DCs)。有的类型在不发生炎症的外周组织中, 例如肠、肌肉和皮肤^[29]。单核细胞衍生的 DCs 可以看作是一个独立系统。在人和小鼠中均发现单核细胞衍生的 DCs 表达转录因子 ZBTB46, 该转录因子的作用机制目前尚不清楚^[2, 30]。

2 小鼠与人类 DCs 亚群比较

相对于小鼠模型 DCs 亚群的研究,我们对人类 DCs 亚群的了解十分有限。而随着研究的不断推进,人类 DCs 亚群的研究也时常得到新的突破,反过来又促进小鼠 DCs 的研究发展,如 pDCs 的研究。目前,物种之间的 DCs 还没有实现亚群和功能的完全对应。为深入了解 DCs,一些研究者致力于将已经研究的小鼠 DCs 亚群与人类 DCs 亚群进行比较,为促进 DCs 亚群的研究提供参考。

2.1 LCs 的比较

LCs 是唯一一种同时具有 DCs 和巨噬细胞特性的细胞,因此有的人将它划分为巨噬细胞^[19]。小鼠和人类的 LCs 主要存在于表皮和黏膜组织中。用于鉴定 LCs 的典型标志物是朗格汉斯蛋白(Langerin),另一个重要的鉴定指标是 Birbeck 颗粒^[31]。LCs 在人和小鼠中具有相似的功能,它可以有效活化 CD4⁺ T 细胞,并且可以诱导辅助型 T 细胞 2 型(T helper 2 cell, Th2)极化^[2]。二者的 LCs 差别在于:人类 LCs 表达高水平的 CD1a, CD1a 是 CD1 蛋白的成员,可以向 T 细胞呈递微生物脂质抗原。TGF β 1 是一种在上皮细胞中高表达的细胞因子,人类 LCs 的 CD1d 蛋白的表达受转化生长因子 TGF β 1(transforming growth factor beta 1, TGF β 1)的影响下调。在小鼠中未发现以上的特点^[32]。最初, Langerin 被认为仅在 LCs 中表达,这个理论至今在人类 DCs 中仍然成立;在小鼠中却发现 Langerin 也在皮肤的其他 DCs 以及淋巴组织 CD8⁺ DCs 中表达。目前只在 LCs 群体中发现 Birbeck 颗粒;因此 Birbeck 颗粒被认为是 LCs 特异的标志^[33]。

2.2 pDCs 的比较

人类 pDCs 的研究引发了人们对小鼠 pDCs 的研究^[27, 34]。人类和小鼠的 pDCs 最主要的功能是产生 IFN-I^[2]。尽管它们存在表型分子差异,但他们的功能和核心基因表达程序都十分相似。在人类中已经发现的一些 pDCs 特异表面标志有:C 型凝集素结构域家族 4 成员 C(C-type lectin domain family 4 member C, CLEC4C)、白细胞免疫球蛋白样受体 A4(leukocyte immunoglobulin like

receptor A4, LILRA4)、白介素 3 受体亚基 α (interleukin 3 receptor subunit alpha, IL-3R α)、神经纤毛蛋白 1(neuropilin 1, NRP1),白介素 3 受体亚基 α (interleukin 3 receptor subunit alpha, IL-3R α)。其中, IL-3R α 和 NRP1 特异性较弱。小鼠的特异性标志有唾液酸结合 Ig 样凝集素 H(sialic acid binding Ig-like lectin H, SiglecH)、骨髓基质细胞抗原 2(bone marrow stromal cell antigen 2, Bst2)、淋巴细胞抗原 6 复合体-C 抗原(Ly6-C antigen, Ly6C)、杀伤细胞凝集素样受体, A 亚族 17 成员(killer cell lectin-like receptor, subfamily A, member 17, Klra17),其中 Ly6C 和 Ly49Q 特异性较弱^[35]。研究者通过比较基因组学方法发现人类和小鼠的 pDCs 共享基因标记,表明它们有密切的同源性。人类和小鼠的 pDCs 表达编码 IL-3R α 、Spi-B 转录因子(Spi-B transcription factor, Spi-B)、干扰素调节因子 7(interferon regulatory factor 7, IRF7)和 IRF8 的基因,这些基因对于这类细胞的发育或存活至关重要。所有这些基因在小鼠和人类 pDCs 中的表达具有保守性^[16, 17, 36]。此外,还发现了在小鼠和人 pDCs 中具有高度特异性和保守性的其他细胞因子受体亚基,如集落刺激因子 2 受体 β 亚基(colony stimulating factor 2 receptor subunit beta, CSF2RB),干扰素 α 和 β 受体 2 亚基(interferon alpha and beta receptor subunit 2, IFNAR2);以及一些转录因子,如转录因子 4(transcription factor 4, TCF4)和 RUNX 家族转录因子 2(RUNX family transcription factor 2, RUNX2)^[30],其中 TCF4 在小鼠和人 pDCs 的发育或功能发挥中起到关键作用^[16, 30, 37]。神经元 1 蛋白激酶 C 和酪蛋白激酶底物(protein kinase C and casein kinase substrate in neurons 1, PACSIN1)是一个新发现的基因,在小鼠和人 pDCs 中选择性高表达,对于 pDCs IFN-I 的产生可能发挥特别重要作用^[18]。事实上,人类和小鼠的 pDCs 也存在比较明显的差异,比如小鼠 pDCs 可以高效触发各种 toll 样受体(toll-like receptors, TLRs)或在病毒刺激时产生高水平的 IL-12,而人类 pDCs 不表达或只表达极低水平的 IL-12。人和小鼠的这种差异可能是相关转录因子的表达差异导致的^[38]。在小鼠中,

由于NKs和pDCs具有一些相同的表型和功能,从而增加了在白细胞亚群中准确区分pDCs的难度^[12, 18, 24, 39]。

2.3 cDCs 的比较

在人类和小鼠中cDCs被分为两个亚型。人类cDCs通常分为CD1C⁺ DCs和CD141⁺ DCs,分别与小鼠的cDC2s和cDC1s相对应^[2, 8, 12, 15, 30, 40-41]。小鼠和人类cDCs的转录具有保守性,它们的遗传等效性得到了证明^[15, 39]。小鼠的cDC2s可以活化CD4⁺ T细胞和促进体液免疫防御,它的MHC II类抗原加工和呈递能力比人类CD1C⁺ DCs强。人类CD1C⁺ DCs的主要功能是外源病原体的识别以及下游反应的激活^[30]。在人类和小鼠中一些表型标记是保守的,例如:体外实验表明,人类CD141⁺ DCs的发育和小鼠cDC1s一样依赖于Batf3^[15, 16, 42]。转录因子在这类发育中发挥着重要作用。这里特别列举RELB原癌基因(RELB proto-oncogene, *RelB*), RELB是第一个与cDC2s发育有关的转录因子。小鼠中RelB的缺失会导致多种结果,包括脾肿大、髓外造血、多器官炎症、髓样增生以及胸腺和脾脏cDCs发育受阻等^[43]。人类cDCs转录特点可能与小鼠不同,具有IRF8突变的患者会出现两个cDCs亚型缺失的情况^[2, 8, 44]。

2.4 单核细胞衍生DCs 的比较

稳态情况下DCs通常来源于前体cDCs,但某些DCs亚群来源比较特殊,如肠道CD103⁺CD11b⁺ DCs起源于单核细胞^[29]。单核细胞衍生的细胞群体包含不同类型的细胞,其中包括巨噬细胞^[5]。在骨骼肌中发现了一些单核细胞来源的DCs,这些细胞在稳态下不迁移到淋巴结^[2, 44]。在人和小鼠中研究较多的是INF-DCs。在小鼠中,INF-DCs不存在于稳态组织和淋巴器官中,主要是指MHC II⁺CD11b⁺CD11c⁺F4/80⁺Ly6C⁺ DCs,在炎症过程中可以同其他单核细胞区分开^[45-46]。它还表达CD206、CD115/粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子受体9(granulocyte-macrophage colony stimulating factor receptor 9, GM-CSFR9)、粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子受体12(granulocyte-macrophage colony stimulating factor receptor 12, GM-CSFR12)、溶酶体相关膜蛋白2(lysosomal-

associated membrane protein 2, Lamp2)/CD107b、IgE高亲和力受体(demonstration of the high-affinity IgE receptor, FcεRI)和CD64。由于这些标志物也在髓样细胞群上表达,所以特异性不强。人类INF-DCs表达人类白细胞II类抗原(major histocompatibility complex, class II, HLA-DR)、CD11c、BDCA1、CD1a、FcεRI、CD206、CD172a、CD14和CD11b^[45, 47]。与小鼠类似,人类INF-DCs也表达巨噬细胞集落刺激因子受体(macrophage-colony stimulating factor receptor, M-CSFR)和ZBTB46^[44, 46]。

3 DCs 亚群中一些尚未解决的问题

由于DCs的复杂性和异质性导致不同团队的研究结果不同,因此DCs亚群的来源、分化和功能还不十分明确。

3.1 关于LCs 的问题

很多文献表明,LCs具有巨噬细胞和DCs的双重特点^[2, 9, 19, 29, 48]。但也有人认为,这可能是LCs同那些类LC细胞混淆所致。因为研究发现小鼠和人类在炎症状态下产生了类LC细胞^[48]。与LCs形态相似的炎性树突状表皮细胞(inflammatory dendritic epidermal cells, IDECs)的发现也支持了这种观点。在炎症状态下,LCs的缓慢迁移可能会使IDECs和它同时进入到引流淋巴结中,这增加了区分LCs和类LC细胞的难度^[48]。

3.2 关于pDCs 的问题

多数的pDCs来源于DCs祖细胞,然而研究者发现了一群表达细胞因子受体Flt3、M-CSFR、KIT原癌基因和受体酪氨酸激酶(KIT proto-oncogene, receptor tyrosine kinase, c-Kit)的一种前体细胞,它可以分化成pDCs,但同样具有淋巴祖细胞的特点。通过进一步追踪,定位了这种细胞群,它们的位置基本和DCs祖细胞重叠^[49]。那么,pDCs是否起源于一种具有DCs或淋巴细胞分化潜能的特殊的祖细胞还有待证实^[35]。

pDCs与NKs表型混合的现象,使pDCs难以同其他白细胞亚群区别开。例如在小鼠中发现一种表现为pDCs和NKs的混合表型的新的细胞类型,这是由于细胞本身特性还是pDCs与其他细胞混淆导致的结果,值得进一步探索^[30, 39]。

3.3 关于 cDCs 的问题

Irf8, Batf3, Nfil3, Id2 和 Bcl6 的单一缺失都与 cDC1s 在淋巴和非淋巴组织中的缺失相关, 具体机制仍有待研究^[8]。cDC2s 的免疫特异性目前尚不清楚, 这可能是该群体包含不同类型的细胞, 导致难以总结其特性^[9]。

3.4 关于单核细胞衍生 DCs 的问题

目前对于如何刺激单核细胞分化成为 INF-DCs 的具体机制, 以及参与的关键转录因子知之甚少。近期的研究虽然已经掌握了稳态 DCs 亚群和巨噬细胞的分子标志, 但对 INF-DCs 的分子标志的了解仍十分匮乏^[46]。

4 结语

早期人们对小鼠 DCs 亚群的研究大大推进了对 DCs 系统的认知, 并为研究人类 DCs 亚群提供了宝贵的经验。随着对 DCs 亚群研究的深入, 人类 DCs 研究的一些突破同样推动了对小鼠 DCs 亚群研究的进程, 两者相互促进。目前人们对小鼠 DCs 亚群的分类仍然存在分歧, 并且对各个亚群的表型、发展演化、功能方面的认识还比较有限, 需要解决的关键问题是找到普遍认同且科学有效的系统分类方法; 对已分离的亚群进行身份确认并进一步进行发育和功能特点的研究。从已知的 DCs 亚群研究中可以看出, 目前 DCs 亚群的研究已经由表面分子进一步走向转录方面, 从而能够更深入的探究 DCs 这一庞大的免疫家族及其分化发育过程。

参考文献:

- [1] WAISMAN A, LUKAS D, CLAUSEN B E, et al. Dendritic cells as gatekeepers of tolerance [J]. *Semin Immunopathol*, 2017, 39(2): 153-163. DOI:10.1007 / s00281-016-0583-z.
- [2] SEGURA E. Review of mouse and human dendritic cell subsets[J]. *Methods Mol Biol*, 2016, 1423:3-15. DOI:10.1007/978-1-4939-3606-9_1.
- [3] SCHRAML BU, REIS E SOUSA C. Defining dendritic cells [J]. *Curr Opin Immunol*, 2015, 32: 13-20. DOI:10.1016/j.coi.2014.11.001.
- [4] RODRIGUES P F, ALBERTI-SERVERA L, EREMIN A, et al. Distinct progenitor lineages contribute to the heterogeneity of plasmacytoid dendritic cells[J]. *Nat Immunol*, 2018, 19(7):711-722. DOI:10.1038/s41590-018-0136-9.
- [5] BRISE OCG, HALDAR M, KRETZER N M, et al. Distinct transcriptional programs control cross-priming in classical and monocyte-derived dendritic cells[J]. *Cell Rep*, 2016, 15(11):2462-2474. DOI:10.1016/j.celrep.2016.05.025.
- [6] SICHIE D, SCOTT C L, MARTENS L, et al. IRF8 transcription factor controls survival and function of terminally differentiated conventional and plasmacytoid dendritic cells, respectively[J]. *Immunity*, 2016, 45(3): 626-640. DOI:10.1016/j.immuni.2016.08.013.
- [7] LIN Q, CHAUVISTRE H, COSTA I G, et al. Epigenetic program and transcription factor circuitry of dendritic cell development [J]. *Nucleic Acids Res*, 2015, 43(20): 9680-9693. DOI:10.1093/nar/gkv1056.
- [8] ANDERSON D A, 3RD, MURPHY K M, BRISENO C G. Development, diversity, and function of dendritic cells in mouse and human [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2018, 10(11): 1-19. DOI:10.1101/cshperspect.a028613.
- [9] HANIFFA M, COLLIN M, GINHOUX F. Ontogeny and functional specialization of dendritic cells in human and mouse[J]. *Adv Immunol*, 2013, 120:1-49. DOI:10.1016/b978-0-12-417028-5.00001-6.
- [10] VU MANH TP, BERTHO N, HOSMALIN A, et al. Investigating evolutionary conservation of dendritic cell subset identity and functions [J]. *Front Immunol*, 2015, 6: 2601-17. DOI:10.3389/fimmu.2015.00260.
- [11] SCHLITZER A, ZHANG W, SONG M, et al. Recent advances in understanding dendritic cell development, classification, and phenotype [J]. *F1000Res*, 2018, 7:1-9. DOI:10.12688/f1000research.14793.1.
- [12] MILLER J C, BROWN B D, SHAY T, et al. Deciphering the transcriptional network of the dendritic cell lineage[J]. *Nat Immunol*, 2012, 13(9):888-899. DOI:10.1038/ni.2370.
- [13] SHAY T, JOJIC V, ZUK O, et al. Conservation and divergence in the transcriptional programs of the human and mouse immune systems[J]. *PNAS*, 2013, 110(8):2946-2951. DOI:10.1073/pnas.1222738110.
- [14] MURPHY K M. Transcriptional control of dendritic cell development[J]. *Adv Immunol*, 2013, 120:239-267. DOI: 10.1016/b978-0-12-417028-5.00009-0.
- [15] AMON L, LEHMANN CHK, BARANSKA A, et al. Transcriptional control of dendritic cell development and functions [J]. *Int Rev Cell Mol Biol*, 2019, 349:55-151. DOI: 10.1016/bs.ircmb.2019.10.001
- [16] NUTT S L, CHOPIN M. Transcriptional networks driving dendritic cell differentiation and function[J]. *Immunity*, 2020, 52(6):942-956. DOI:10.1016/j.immuni.2020.05.005.
- [17] VILLAR J, SEGURA E. Recent advances towards deci-

- phering human dendritic cell development[J]. *Mol Immunol*, 2020, 122:109-115. DOI:10.1016/j.molimm.2020.04.004.
- [18] DURAI V, MURPHY K M. Functions of murine dendritic cells[J]. *Immunity*, 2016, 45(4):719-736. DOI:10.1016/j.immuni.2016.10.010.
- [19] GUILLIAMS M, GINHOUX F, JAKUBZICK C, et al. Dendritic cells, monocytes and macrophages: a unified nomenclature based on ontogeny[J]. *Nat Rev Immunol*, 2014, 14(8):571-578. DOI:10.1038/nri3712.
- [20] ACHIM K, ARENDT D. Structural evolution of cell types by step-wise assembly of cellular modules [J]. *Curr Opin Genet Dev*, 2014, 27: 102-108. DOI:10.1016/j.gde.2014.05.001.
- [21] ARENDT D. The evolution of cell types in animals: emerging principles from molecular studies[J]. *Nat Rev Genet*, 2008, 9(11):868-882. DOI:10.1038/nrg2416.
- [22] VU MANH T P, ELHMOUZI-YOUNES J, URIEN C, et al. Defining mononuclear phagocyte subset homology across several distant warm-blooded vertebrates through comparative transcriptomics[J]. *Front Immunol*, 2015, 6: 299. DOI:10.3389/fimmu.2015.00299.
- [23] GUILLIAMS M, HENRI S, TAMOUTOUNOUR S, et al. From skin dendritic cells to a simplified classification of human and mouse dendritic cell subsets [J]. *Eur J Immunol*, 2010, 40(8): 2089-2094. DOI:10.1002/eji.201040498.
- [24] BALAN S, SAXENA M, BHARDWAJ N. Dendritic cell subsets and locations[J]. *Int Rev Cell Mol Biol*, 2019, 348: 1-68. DOI:10.1016/bs.ircmb.2019.07.004.
- [25] NAIK SH. Demystifying the development of dendritic cell subtypes, a little [J]. *Immunol Cell Biol*, 2008, 86(5): 439-452. DOI:10.1038/icb.2008.28
- [26] GILLIET M, CAO W, LIU Y J. Plasmacytoid dendritic cells: sensing nucleic acids in viral infection and autoimmune diseases[J]. *Nat Rev Immunol*, 2008, 8(8):594-606. DOI:10.1038/nri2358.
- [27] LEYLEK R, IDOYAGA J. The versatile plasmacytoid dendritic cell: Function, heterogeneity, and plasticity[J]. *Int Rev Cell Mol Biol*, 2019, 349:177-211. DOI:10.1016/bs.ircmb.2019.10.002.
- [28] WATCHMAKER P B, LAHL K, LEE M, et al. Comparative transcriptional and functional profiling defines conserved programs of intestinal DC differentiation in humans and mice[J]. *Nat Immunol*, 2014, 15(1):98-108. DOI:10.1038/ni.2768.
- [29] MILDNER A, JUNG S. Development and function of dendritic cell subsets [J]. *Immunity*, 2014, 40(5):642-656. DOI:10.1016 / j.immuni.2014.04.016.
- [30] Crozat K, Guiton R, Guilliams M, et al. Comparative genomics as a tool to reveal functional equivalences between human and mouse dendritic cell subsets [J]. *Immunol Rev*, 2010, 234(1): 177-198. DOI:10.1111/j.0105-2896.2009.00868.x.
- [31] ROMANI N, CLAUSEN B E, STOITZNER P. Langerhans cells and more: langerin-expressing dendritic cell subsets in the skin[J]. *Immunol Rev*, 2010, 234(1):120-141. DOI:10.1111/j.0105-2896.2009.00886.x.
- [32] MERAD M, GINHOUX F, COLLIN M. Origin, homeostasis and function of Langerhans cells and other langerin-expressing dendritic cells [J]. *Nat Rev Immunol*, 2008, 8 (12): 935-947. DOI:10.1038/nri2455.
- [33] DOEBEL T, VOISIN B, NAGAO K. Langerhans cells - the macrophage in dendritic cell clothing [J]. *Trends Immunol*, 2017, 38(11): 817-828. DOI:10.1016/j.it.2017.06.008.
- [34] KAPLAN D H. Ontogeny and function of murine epidermal Langerhans cells[J]. *Nat Immunol*, 2017, 18(10):1068-1075. DOI:10.1038/ni.3815.
- [35] REIZIS B, BUNIN A, GHOSH H S, et al. Plasmacytoid dendritic cells: recent progress and open questions[J]. *Annu Rev Immunol*, 2011, 29:163-183. DOI:10.1146/annurev-immunol-031210-101345.
- [36] KUROTAKI D, KAWASE W, SASAKI H, et al. Epigenetic control of early dendritic cell lineage specification by the transcription factor IRF8 in mice[J]. *Blood*, 2019, 133 (17):1803-1813. DOI:10.1182/blood-2018-06-857789.
- [37] CISSE B, CATON M L, LEHNER M, et al. Transcription factor E2-2 is an essential and specific regulator of plasmacytoid dendritic cell development[J]. *Cell*, 2008, 135(1): 37-48. DOI:10.1016/j.cell.2008.09.016.
- [38] ITO T, KANZLER H, DURAMAD O, et al. Specialization, kinetics, and repertoire of type 1 interferon responses by human plasmacytoid predendritic cells[J]. *Blood*, 2006, 107(6):2423-2431. DOI:10.1182/blood-2005-07-2709.
- [39] ROBBINS SH, WALZER T, DEMBELE D, et al. Novel insights into the relationships between dendritic cell subsets in human and mouse revealed by genome-wide expression profiling [J]. *Genome Biol*, 2008, 9(1): R171-7. DOI:10.1186/gb-2008-9-1-r17.
- [40] STEINMAN R M. Decisions about dendritic cells: past, present, and future [J]. *Annu Rev Immunol*, 2012, 30:1-22. DOI:10.1146/annurev-immunol-100311-102839.
- [41] 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. DOI:10.1016 / j.immuni.2013.04.011.

- [42] POULIN L F, REYAL Y, URONEN-HANSSON H, et al. DNGR-1 is a specific and universal marker of mouse and human Batf3-dependent dendritic cells in lymphoid and nonlymphoid tissues[J]. *Blood*, 2012, 119(25):6052-6062. DOI:10.1182/blood-2012-01-406967.
- [43] WEIH F, CARRASCO D, DURHAM S K, et al. Multiorgan inflammation and hematopoietic abnormalities in mice with a targeted disruption of RelB, a member of the NF-kappa B/Rel family[J]. *Cell*, 1995, 80(2):331-340. DOI: 10.1016/0092-8674(95)90416-6.
- [44] COLLIN M, MCGOVERN N, HANIFFA M. Human dendritic cell subsets [J]. *Immunology*, 2013, 140(1): 22-30. DOI:10.1111/imm.12888.
- [45] SEGURA E, AMIGORENA S. Inflammatory dendritic cells in mice and humans[J]. *Trends Immunol*, 2013, 34(9): 440-445. DOI:10.1016/j.it.2013.06.001.
- [46] LEÓN B, LÓPEZ-BRAVO ÍM, ARDAVÁN 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):519-531. DOI:10.1016/j.immuni.2007.01.017.
- [47] GUTTMAN-YASSKY E, LOWES M A, FUENTES-DUCULAN J, et al. Major differences in inflammatory dendritic cells and their products distinguish atopic dermatitis from psoriasis[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2007, 119(5):1210-1217. DOI:10.1016/j.jaci.2007.03.006.
- [48] OTSUKA M, EGAWA G, KABASHIMA K. Uncovering the mysteries of Langerhans cells, inflammatory dendritic epidermal cells, and monocyte-derived Langerhans cell-like cells in the epidermis[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 1768. DOI:10.3389/fimmu.2018.01768.
- [49] LIU K, VICTORA G D, SCHWICKERT T A, et al. *In vivo* analysis of dendritic cell development and homeostasis[J]. *Science*, 2009, 324(5925):392-397. DOI:10.1126/science.1170540.
- (收稿日期: 2020-05-06 修回日期: 2020-09-01)

(上接第 168 页)

物质质量和实验动物福利, 给科研人员制作并发放了《实验动物管理条例》《江苏省实验动物管理办法》《实验动物福利伦理审查指南》等宣传学习手册, 并以向科研人员宣讲实验动物相关知识、组织知识问答等多种形式, 在科研人员和广大医护工作中普及实验动物法律法规。另一个, 抓住重要契机开展特别活动, 如在《实验动物管理条例》颁布 30 周年之际开展以“纪念”为主题的科普宣传活动。

在今后的工作中, 为了更好地做好科研人员实验动物福利伦理教育工作, 动物实验中心需进一步完善新进科研人员实验动物技术培训及福利伦理教学实践制度, 提高科研人员动物实验素养, 进而达到既维护实验动物福利又得到准确可靠实验结果的目的。同时需进一步加强实验动物工作人员自身对动物福利内涵的认识和科研素养, 定期接受以实验动物福利规章制度、相关技术为主的培训, 通过言传身教影响科研人员, 也使得实验动物福利伦理教育、监督管理更加规范化、标准化。

参考文献:

- [1] 鹿双双, 师晓萌, 刘晓宇, 等. 实验动物福利伦理审查与

- 监管实践及探索[J]. *实验动物与比较医学*, 2020, 40(4): 339-343. DOI:10.3969/j.issn. 1674-5817.2020.04.011.
- [2] 鞠吉雨, 徐玉梅, 耿云峰, 等. 加强医学研究生实验动物福利教育的思考[J]. *中国比较医学杂志*, 2018, 28(10): 94-97. DOI:10.3969/j.issn.1671-7856.2018.10.016.
- [3] 王禄增, 李华, 王捷, 等. 通风、温度、湿度对实验动物福利的影响及控制[J]. *中国比较医学杂志*, 2004, 14(4):234-236.
- [4] 史小平, 李华, 王捷, 等. 噪声、光照和空气质量对实验动物福利的影响[J]. *实验动物科学与管理*, 2006, 23(3): 63-64.
- [5] 梅志强, 王琮, 邓莉. 动物福利在研究生实验动物学教学中的应用初探[J]. *中国比较医学杂志*, 2012, 22(3):76-78. DOI:10.3969/j.issn.1671.7856.2012.003.017.
- [6] 陈丽娟, 贾连群, 袁东超, 等. 医务工作者对实验动物福利认知的调查和分析[J]. *实验动物科学*, 2018, 35(4):74-78. DOI:10.3969/j.issn.1006-6179.2018.04.014.
- [7] 中华人民共和国国家质量监督检验检疫总局, 中国国家标准化管理委员会. 实验动物 福利伦理审查指南: GB/T 35892 — 2018[S]. 北京: 中国标准出版社, 2018.
- [8] 李军延, 刘帅. 实验动物环境丰富化[J]. *中国实验动物学报*, 2015, 23(3):327-330. DOI:10.3969/j.issn.1005-4847.2015.03.020.
- [9] LEWEJOHANN L, SCHWABE K, H?GER C, et al. Impulse for animal welfare outside the experiment[J]. *Lab Anim*, 2020, 54(2):150-158. DOI:10.1177/0023677219891754.
- (收稿日期: 2020-07-22 修回日期: 2021-01-20)