DOI:10.16016/j.2097-0927.202209153

Musculin 影响小鼠骨髓来源树突状细胞生物学功能的初步研究

张雷廷[1,2],夏 雨[2],余 静[2],刘 可[1,2],种慧敏[3],李遂焰[1],严 军[2] 610031 成都,西南交通大学生命科学与工程学院[1];400042 重庆,陆军特色医学中心:野战外科研究部,创伤、烧伤与复合伤国家重点实验室,特殊环境战伤防治研究室[2],检验科[3]

[摘要] **目的** 探讨新型转录因子 Musculin 对小鼠骨髓来源树突状细胞(bone marrow-derived dendritic cells, BMDC)生物学功能的影响。**方法** 获取野生型(wildtype, WT)和 Musculin 敲除(knockout, KO, -/-)小鼠骨髓细胞,用粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF)和 IL-4 体外诱导 BMDC,7 d 后加入脂多糖(lipopolysaccharide, LPS),继续培养 24 h;动态观察细胞形态变化,收集 WT 组和 Musculin-/-组 BMDC 及上清,流式细胞术分析各组细胞表达 CD11c、CD40、CD80、CD86、PD-L1 和 IAIE 的比例,CCK-8 法检测各组细胞刺激异源淋巴细胞增殖情况,并计算刺激指数(stimulation indexes, SI),ELISA 法检测各组细胞上清中 IL-1β、IL-6、IL-10、IL-12(P40)、IL-12(P70)和 TNF-α 的水平。**结果** 与 WT 组比较,Musculin-/-组 BMDC 形态相似,纯度无明显差异;表面共刺激分子 CD40、CD80 和 CD86 的比例显著下降($P<0.05$),共抑制分子 PD-L1 和 MHC-Ⅱ分子 IAIE 的比例也降低,但差异无统计学意义;刺激异源淋巴细胞后的数量和刺激指数上升,尤其是刺激 5 d 以后($P<0.05$);上清中促炎因子 IL-1β、IL-6、IL-12(P40)、IL-12(P70)和 TNF-α 水平显著升高($P<0.05$),但抗炎因子 IL-10 的水平变化不明显。**结论** Musculin 可能增强 BMDC 介导的免疫功能并抑制炎症反应,提示 Musculin 能够调控 BMDC 的生物学功能。

[关键词] Musculin;骨髓来源树突状细胞;生物学功能

[中图法分类号] R392.1; R394.3 [文献标志码] A

Effect of Musculin on biological function of mouse bone marrow-derived dendritic cells

ZHANG Leiting[1,2], XIA Yu[2], YU Jing[2], LIU Ke[1,2], CHONG Huimin[3], LI Suiyan[1], YAN Jun[2] [1]School of Life Science and Engineering, Southwest Jiaotong University, Chengdu, Sichuan Province, 610031; [2]Department of Special War Wound, State Key Laboratory of Trauma, Burns and Combined Injury, Institute of Surgery Research, [3]Department of Clinical Laboratory, Army Medical Center of PLA, Chongqing, 400042, China

[**Abstract**] **Objective** To investigate the effect of a novel transcription factor, Musculin, on the biological functions of bone marrow-derived dendritic cells (BMDC) in mice. **Methods** Bone marrow cells from wildtype (WT) and Musculin knockout (KO, -/-) mice were obtained and cultured with granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) and IL-4 so as to induce BMDC *in vitro*. After 7 d, the BMDC were added with lipopolysaccharide (LPS) and continued to culture for 24 h. Besides the cellular morphological changes were observed dynamically, BMDC and the supernatants were collected from the WT and Musculin-/- cells. Flow cytometry was used to analyze the proportion of positive cells of CD11c, CD40, CD80, CD86, PD-L1 and IAIE in each group. CCK-8 assay was adopted to detect the cellular proliferation for stimulating heterologous lymphocytes and the different stimulation indexes (SI) were calculated respectively.

[基金项目] 教育部极端环境医学重点实验室开放课题(PR-KL2020GY004)

[通信作者] 李遂焰,E-mail:lisuiyan@swjtu.edu.cn

严 军,E-mail:13883092250@163.com

2097-0927/Copyright © 2022, 陆军军医大学(第三军医大学)。这篇开放获取文章遵循 CC BY 许可协议(https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/)

ELISA was applied to detect the supernatant contents of IL-1β, IL-6, IL-10, IL-12 (P40), IL-12 (P70) and TNF-α in each group. **Results** The BMDC from the Musculin-/- group had similar morphology and no significant difference in purity, decreased percentages of co-stimulatory molecules such as CD40, CD80 and CD86 ($P<0.05$), and reduced percentages of co-inhibitory molecules PD-L1 and major histocompatibility complex class Ⅱ (MHC-Ⅱ) IAIE though no significant differences when compared with those of WT group. Moreover, the number of heterologous lymphocytes and related SI after of mixed lymphocyte reaction (MLR) were obvious higher in the Musculin-/- group than the WT group, especially after 5 days' stimulation ($P<0.05$). In addition, the supernatant levels of proinflammatory factors including IL-1β, IL-6, IL-12 (P40), IL-12 (P70) and TNF-α were significantly increased in the Musculin-/- group than the WT group ($P<0.05$), but no such changes were observed in anti-inflammatory factor IL-10 level between the 2 groups. **Conclusion** Musculin may enhance the immune function mediated by BMDC and suppress inflammatory reaction, suggesting that it can regulate the biological functions on BMDC.

[**Key words**] Musculin; bone marrow-derived dendritic cells; biological functions

Supported by the Open Project of Key Laboratory of Extreme Environmental Medicine of Ministry of Education of China (PR-KL2020GY004). Corresponding authors: LI Suiyan, E-mail: lisuiyan@swjtu.edu.cn; YAN Jun, E-mail: 13883092250@163.com

树突状细胞(dendritic cells, DC)是机体最重要的抗原递呈细胞(antigen presenting cell, APC),可发挥免疫监视和免疫调控功能,是连接天然免疫和获得性免疫的桥梁[1-2]。DC 通常来源于骨髓、脾脏、淋巴结和外周血,成熟 DC 在体内各器官和组织中的含量很低,因此大量获得 DC 的传统且稳定的方法是将 DC 前体即骨髓细胞体外诱导为骨髓来源树突状细胞(bone marrow-derived dendritic cells, BMDC),后者在抗感染免疫、肿瘤免疫、自身免疫和移植免疫中发挥了重要作用[3]。基于 DC 免疫治疗已被认为是最具前景的包括抗肿瘤在内的各类伤、病靶向治疗方法之一[4-5],深入挖掘能够有效调控 DC 特别是 BMDC 生物学功能的关键因子的重要性日益凸显。

Musculin 简称 MSC,有多种别名,包括 ABF-1、MyoR、bHLHa22 等,是一种高度保守的碱性螺旋-环-螺旋结构转录因子[6]。最初 Musculin 的研究多局限在哺乳动物骨骼肌发生、组织发育、分化和再生领域[7],后来研究发现,Musculin 参与了 T、B 淋巴细胞分化的调控[8-12],新近研究表明,Musculin 可影响硫酸葡聚糖钠(dextran sodium sulfate, DSS)诱导炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)后小鼠肠道过度炎症反应和组织修复[13],还能调控 3 型淋巴细胞(innate lymphoid cell group 3, ILC3)的分布和功能[14]。上述研究表明,Musculin 对免疫细胞生物学功能和炎症反应的作用正日益受到关注和确认。然而,目前尚无 Musculin 调控 DC 生物学功能的研究报道。

因此,本实验将探讨 Musculin 对 BMDC 成熟过程中表面分子、抗原递呈、促异源淋巴细胞增殖和分泌细胞因子水平的影响,以期为完善 Musculin 的免疫调控机制提供实验依据。

1 材料与方法

1.1 实验动物和分组

C57BL/6 野生型(wildtype, WT)小鼠和 Balb/C 小鼠购自陆军特色医学中心实验动物中心,Musculin-/-小鼠品系来自 C57BL/6 小鼠,由北京百奥赛图基因生物技术有限公司研发,所有小鼠在无特定病原体(specific pathogen free, SPF)条件下饲养。研究分为 WT 组和 Musculin-/-组,每次选择各组 8~10 周龄、22~25 g 雄性小鼠 3~5 只用于实验;Balb/C 小鼠用于混合淋巴反应(mixed lymphocyte reaction, MLR)。本实验获陆军军医大学实验动物福利伦理审查委员会批准(AMUWEC20201433)。

1.2 实验试剂

重组小鼠粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF, Miltenyi Biotec, 德国),IL-4(Sino Biological,中国),脂多糖(lipopolysaccharide, LPS, Sigma, 美国),CD11c-APC、CD40-PE、CD80-FITC, CD86-PE、IAIE-PE、PD-L1-PE (BioLegend, 美国),IL-1β、IL-6、IL-10、IL-12 (P40)、IL-12(P70)、TNF-α ELISA 试剂盒(BOSTER,武汉博士德生物工程有限公司,中国),CCK-8 试剂盒(苏州优逸兰迪生物科技有限公司, 中国)。

1.3 BMDC 体外诱导

常规处死 WT 组和 Musculin-/-组小鼠,无菌条件下取出股骨和胫骨,剥离附着肌肉,剪除骨两端,1 mL

注射器抽取 RPMI1640 溶液反复冲洗骨髓腔直至骨变白,收集冲洗液于 15 mL 离心管,2 000 r/min 离心 10 min,弃上清,加入 2 mL 红细胞裂解液,吹打均匀后室温放置 2 min,加入 4 mL PBS 终止反应,2 000 r/min 离心 10 min,弃上清。加入 1 mL RPMI1640 重悬细胞并计数,调整细胞密度至 1×10^6/mL,以每孔 1 mL 的量接种于 6 孔板中并补加 RPMI1640 1 mL,同时加入 GM-CSF(25 ng/mL)和 IL-4(10 ng/mL),轻轻摇匀后置于 37 ℃、5% CO_2 培养箱培养。第 3 天时,每孔补加 2 mL RPMI1640 并加入 GM-CSF(25 ng/mL)和 IL-4(10 ng/mL)。第 6 天时半量换液,取一半培养基,2 000 r/min 离心 10 min,弃上清,加入同体积培养基重悬并补加到对应 6 孔板中,同时加入 GM-CSF(25 ng/mL)和 IL-4(10 ng/mL)。第 7 天时,加入 LPS(1 μg/mL)刺激,继续培养 24 h。

1.4 BMDC 形态和纯度

LPS 刺激 24 h 后,用倒置光学显微镜观察 WT 组和 Musculin-/-组 BMDC 的形态并拍照记录;收集各组细胞,2 000 r/min,离心 10 min,弃上清,加入大鼠血清封闭 20 min,加入 CD11c-APC 染色(含同型对照),4 ℃避光孵育 20 min,加 1 mL PBS 洗涤离心,重悬于 500 μL PBS 中,流式细胞术检测体外诱导的 BMDC 纯度。

1.5 BMDC 表面分子

按 1.4 方法处理 WT 组和 Musculin-/-组 BMDC,加入不同流式抗体染色(含同型对照),流式细胞术检测各组 BMDC 表面分子 CD40、CD80,CD86、IAIE 和 PD-L1 阳性比例。

1.6 BMDC 促异源淋巴细胞增殖和刺激指数

取 Balb/C 小鼠脾,研磨制备悬浮液,2 000 r/min,离心 10 min,弃上清。常规裂解红细胞后加入适量 RPMI1640 重悬,调整细胞密度为 2×10^6/mL,37 ℃、5% CO_2 稳定培养 2~3 h;取 WT 组和 Musculin-/-组小鼠 BMDC,调整细胞密度为 2×10^5/mL;将 BMDC 和脾淋巴细胞按 1∶16 比例接种于 96 孔板中,同时设立阴性对照组(不加 BMDC 的脾淋巴细胞)和空白对照组(不加任何细胞的 RPMI1640 培养液),置于 37 ℃、5% CO_2 培养箱中培养。MLR 后第 1、3、5 和 7 天加入 CCK8 溶液,4 h 后用酶标仪测定每孔的光密度(optical density, OD)值,检测波长 450 nm,同时采用公式(共刺激孔 OD 值-空白对照 OD 值)/(阴性对照 OD 值-空白对照 OD 值)计算细胞刺激指数(stimulation indexes, SI)。

1.7 BMDC 分泌细胞因子水平

取各组细胞培养上清,采用 ELISA 法检测 IL-1β、IL-6、IL-10、IL-12(P40)、IL-12(P70)和 TNF-α 的水平。

1.8 统计学分析

所有数据采用 SPSS 25.0 软件进行统计学分析。实验结果用 $\bar{x}\pm s$ 表示,组间差异采用单因素方差分析,$P<0.05$ 表示差异有统计学意义。

2 结果

2.1 Musculin 对 BMDC 分化和纯度的影响

WT 组细胞形态逐渐由聚集状态变为分散状态,细胞表面的毛刺样结构更为明显,呈典型的树突状细胞形态,但仍有少数具巨噬细胞特征样的贴壁细胞,细胞体积较大,CD11c 阳性细胞比率为 63.40%~83.80%,平均比率(73.40±10.21)%;Musculin-/-组细胞表现出类似的生长状态,CD11c 阳性细胞比率为 69.70%~83.50%,平均比率(77.60±7.11)%。可见,WT 组和 Musculin-/-组 BMDC 形态相似,纯度无明显差异(图 1)。

2.2 Musculin 对 BMDC 活化后表达共刺激分子的影响

体外诱导并经 LPS 活化后,WT 组 BMDC 表达共刺激分子的细胞比率显著升高,即 CD40、CD80 和 CD86 的阳性细胞比率依次为(72.90±7.78)%、(65.53±1.45)%和(78.40±0.85)%;与 WT 组比较,Musculin-/-组 BMDC 中 CD40、CD80 和 CD86 的阳性细胞比率分别为(35.20±5.66)%、(34.65±8.56)%和(58.55±0.07)%,各共刺激分子的阳性细胞比率均显著下降($P<0.05$,图 2)。

2.3 Musculin 对 BMDC 活化后表达共抑制分子的影响

体外诱导并经 LPS 活化后,WT 组和 Musculin-/-组 BMDC 中共抑制分子 PD-L1 的阳性细胞比率分别为(70.10±11.88)%和(56.95±15.34)%。与 WT 组比较,Musculin-/-组 PD-L1 的阳性细胞比率下调,但差异无统计学意义(图 3)。

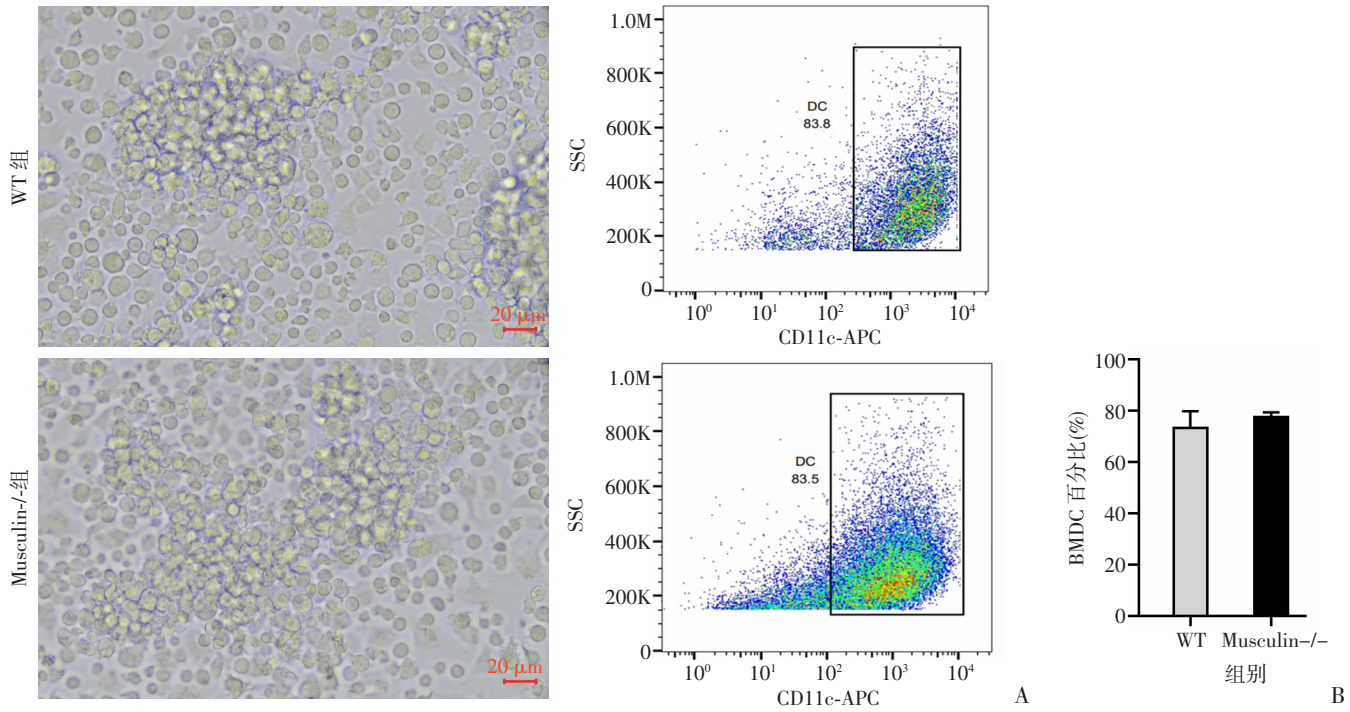
2.4 Musculin 对 BMDC 活化后表达Ⅱ型主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex class Ⅱ, MHC-Ⅱ)的影响

体外诱导并经 LPS 活化后,WT 组和 Musculin-/-组 BMDC 中 MHC-Ⅱ分子 IAIE 的阳性细胞比率依次为(56.90±16.55)%和(48.20±6.65)%。与 WT 组比较,Musculin-/-组 IAIE 阳性细胞有所降低,但组间差异不明显(图 4)。

2.5 Musculin 对 BMDC 活化后促异源淋巴细胞增殖能力和 SI 的影响

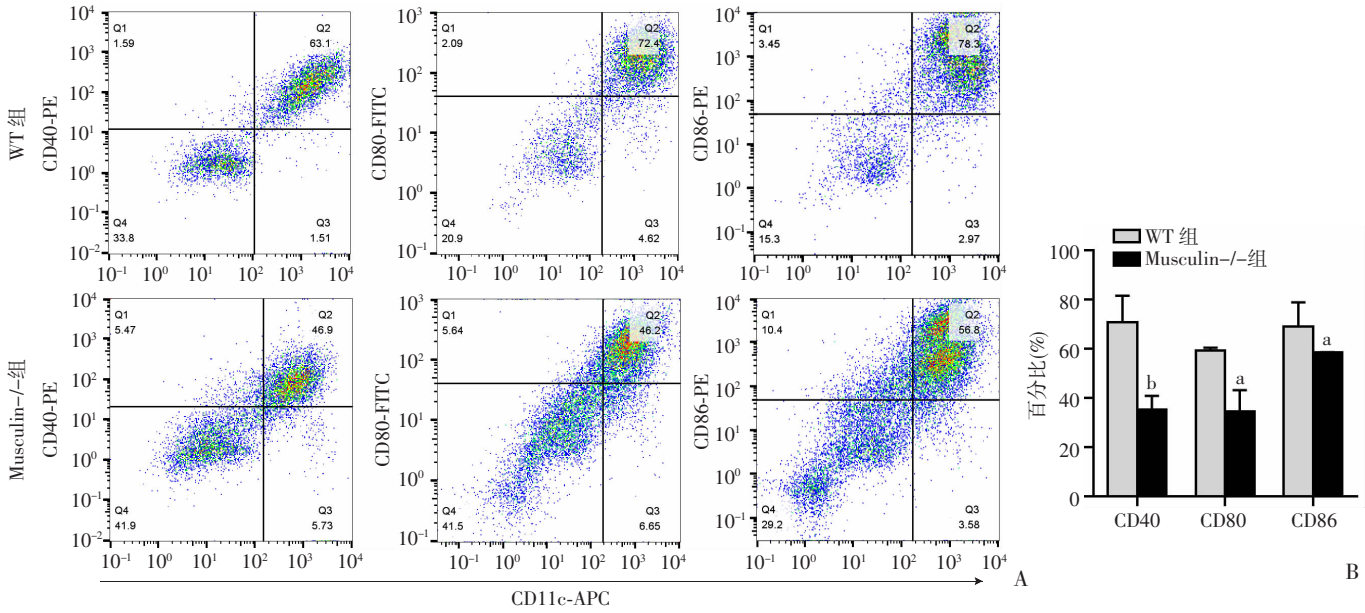
各组 BMDC 分别与异源淋巴细胞发生 MLR 后,WT 组和 Musculin-/-组细胞数量在共培养 1、3、5、7 d 均大量增长,其中两组细胞数量在共培养后 3、5 和 7 d

存在显著性差异($P<0.05$),表现为 Musculin-/-组细胞数量高于 WT 组。与 WT 组比较,Musculin-/-组 SI 在共培养后各时间点均高于 WT 组,尤其是共培养 5 d 和 7 d($P<0.05$,图 5)。



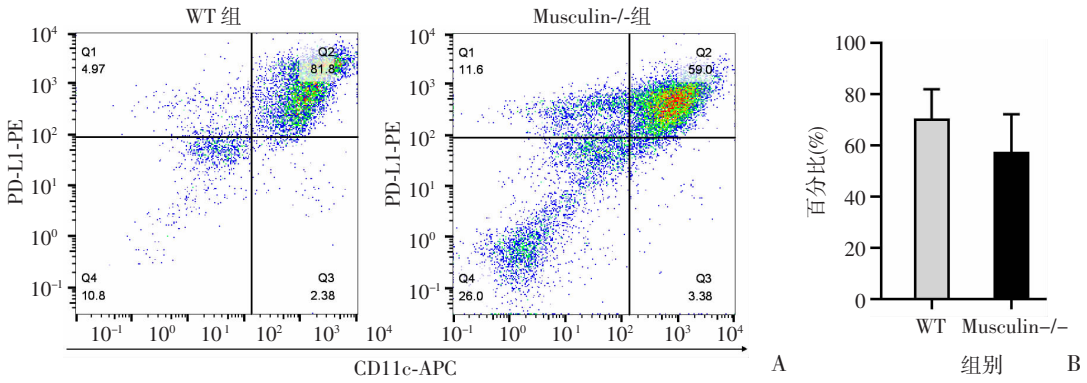
A:WT、Musculin-/-组细胞形态和 BMDC 比率;B:各组 BMDC 平均比率比较

图 1 WT 组和 Musculin-/-组 BMDC 形态和纯度



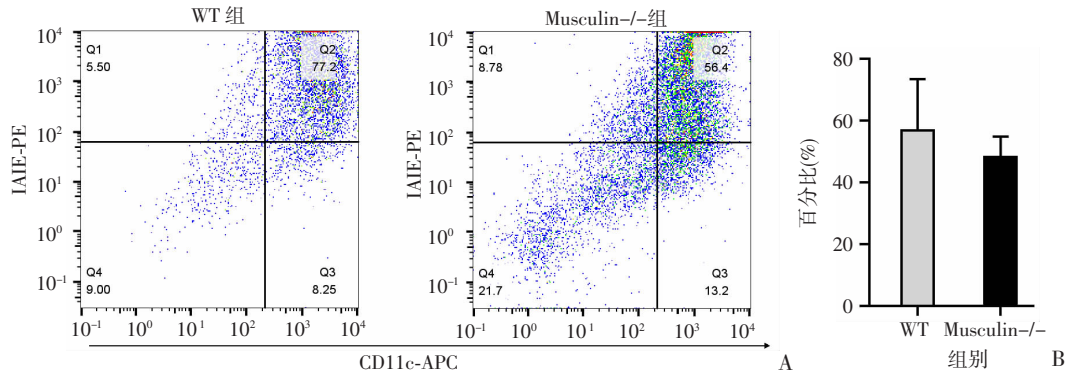
A:WT、Musculin-/-组 CD40、CD80、CD86 比率;B:各组共刺激分子平均比率比较 a:$P<0.05$,b:$P<0.01$,与 WT 组比较

图 2 WT 组和 Musculin-/-组 BMDC 活化后表达共刺激分子



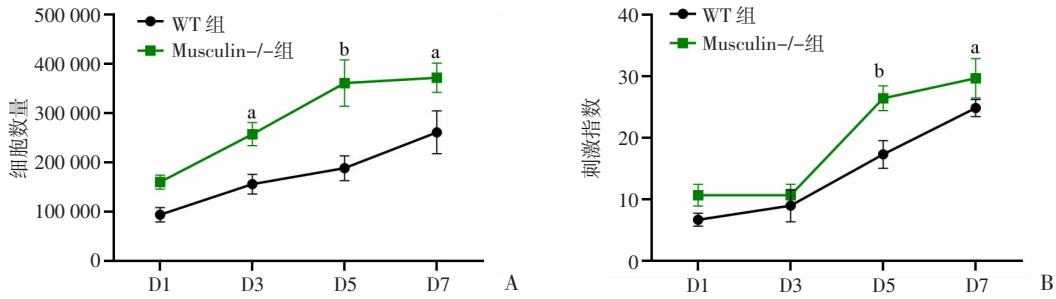
A:WT、Musculin-/-组 PD-L1 比率;B:各组共抑制分子平均比率比较

图 3 WT 组和 Musculin-/-组 BMDC 活化后表达共抑制分子



A:WT、Musculin-/-组 MHC-Ⅱ分子 IAIE 比率;B:各组 MHC-Ⅱ分子 IAIE 平均比率比较

图 4 WT 组和 Musculin-/-组 BMDC 活化后表达 MHC-Ⅱ分子



a:$P<0.05$,b:$P<0.01$,与 WT 组比较

A:各组促异源淋巴细胞数量增殖动态变化;B:各组促异源淋巴细胞数量刺激指数动态变化

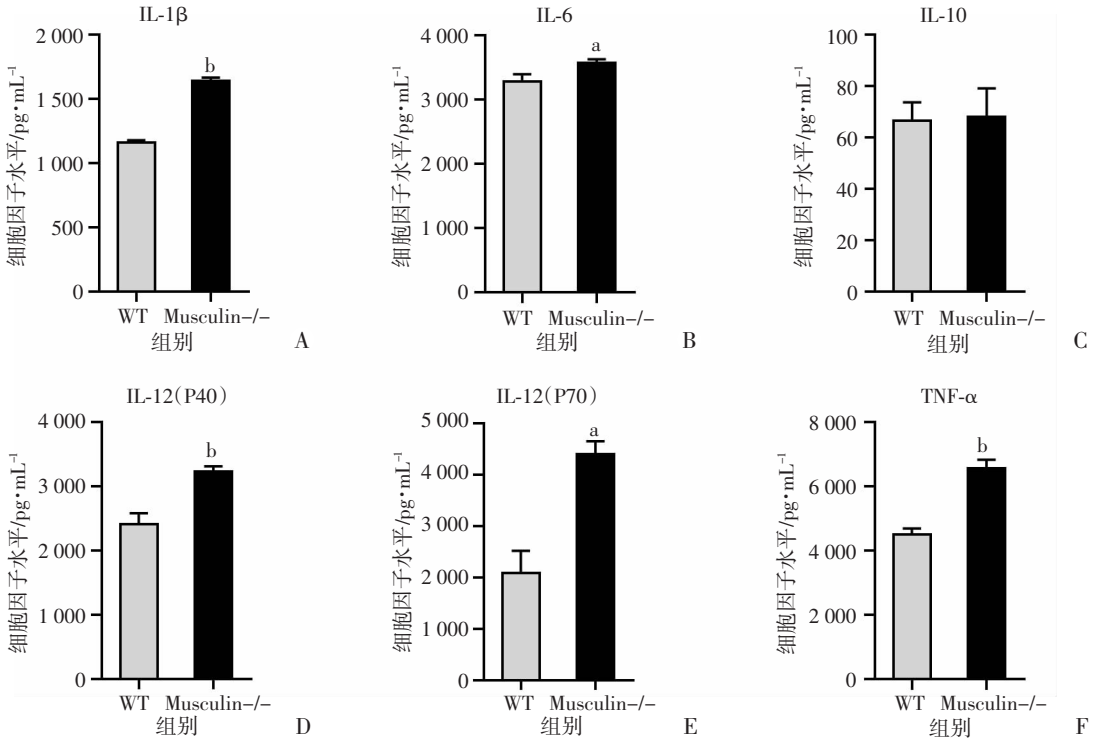
图 5 WT 组和 Musculin-/-组 BMDC 活化后促异源淋巴细胞增殖和刺激指数

2.6 Musculin 对 BMDC 活化后分泌细胞因子的影响

体外诱导并经 LPS 活化后,Musculin-/-组细胞上清中各细胞因子的水平均高于 WT 组,其中除 IL-10 以外,两组之间 IL-1β、IL-6、TNF-α、IL-12(P40)及 IL-12(P70)的差异均有统计学差异($P<0.05$,图 6)。

3 讨论

本研究结果表明,在 BMDC 体外诱导过程中,Musculin 缺失对骨髓来源细胞增殖分化中的形态和表型没有明显作用,但能够降低 LPS 活化后 BMDC 中 CD40、CD80、CD86、PD-L1 和 IAIE 等关键表面分子的表达,增强促异源淋巴细胞增殖能力,上调 BMDC 分泌 IL-1β、IL-6、IL-12(P40)、IL-12(P70)以及 TNF-α 的水平。提示 Musculin 参与了对 BMDC 生物学功能特别是抗原递呈和炎症反应的调控,主要表现为:Musculin 可能增强 BMDC 表面共刺激分子、共抑制分子和 MHC-Ⅱ分子表达,负向调控 MLR 能力,并抑制促炎因子分泌。



a:$P<0.05$,b:$P<0.01$,c:$P<0.001$,与 WT 组比较

A:IL-1β 因子水平;B:IL-6 因子水平;C:IL-10 因子水平,D:IL-12(P40)因子水平;E:IL-12(P70)因子水平;F:TNF-α 因子水平

图 6 WT 组和 Musculin-/-组 BMDC 活化后分泌细胞因子水平

3.1 DC 与免疫

DC 是目前公认功能最强的专职抗原递呈细胞,可上调共刺激分子、共抑制分子和 MHC-Ⅱ类分子,从而将抗原有效递呈给初始 T 细胞,并诱导其分化为不同的 T 细胞亚群,参与多种免疫性疾病的发生发展[15-18]。基于 DC 在调控机体获得性免疫功能中的重要源头作用,近年来越来越多学者开始关注调控 DC 生物学功能的关键因子,并在肿瘤免疫、器官移植免疫等领域开展基础和临床研究[19-20]。许洁等[21]发现 Sel1L 缺失可以抑制小鼠 BMDC 分化,下调 DC 对卵清蛋白(ovalbumin, OVA)的抗原递呈功能;OH 等[22]证明 DC 中 PD-L1 缺失极大地限制了肿瘤生长,并增强具抗肿瘤效应的 CD8+T 细胞反应;有研究认为,DC 可能通过 RNA m6A 甲基化修饰调控溶酶体蛋白酶的翻译效率,从而影响肿瘤抗原特异性 T 细胞免疫应答[23];还有报道指出,B 淋巴细胞诱导成熟蛋白-1(B lymphocyte induced maturation protein 1, Blimp1)水平可通过慢病毒转导而下调,进而抑制 MHC-Ⅱ分子和同种异体反应性 T 细胞的激活,最终影响 DC 成熟,该研究结果支持基于 Blimp1 干预作为诱导未成熟 DC 的新方法[24]。选择合适的分子靶点调控 DC 功能以改善免疫性疾病预后已逐渐成为业内研究的聚焦点和共识。

3.2 Musculin 与 DC

新型转录因子 Musculin 分布于机体多个组织器官,不但在哺乳动物骨骼肌发生、组织发育、分化和再生中发挥了重要作用,而且可能成为调控机体免疫细胞的关键因子[6-12]。研究表明,Musculin 可通过抑制 2 型辅助性 T 细胞(helper T cell, Th2)转录程序来增强叉状头转录因子家族成员 3(forkhead box p3, Foxp3)表达并促进诱导型调节性 T 细胞(induced regulatory T cell, iTreg)细胞的单向分化[9];Musculin 还可促进记忆 B 细胞的形成,阻止浆细胞分化,最终影响 B 细胞的分化结局[25];严重创伤后,Musculin 缺失可以影响 Treg 的分布,并使 Treg-Th17 平衡发生左移[26]。新近发现,Musculin 既能影响 DSS 诱导 IBD 后小鼠肠道过度炎症反应,还可干预肠道 ILC3 的分布和功能[13-14]。上述证据提示,Musculin 可能成为各类伤、病介导的机体免疫异常和内环境失衡的调节靶点。

在获得性免疫应答过程中,APC 将抗原递呈给 T 细胞需要两个信号参与:第一信号来自 APC 表面的抗原肽 MHC(包括 MHC-Ⅰ和 MHC-Ⅱ)类分子复合物与 T 细胞抗原受体(T cell antigen receptor, TCR)的相互作用,第二信号则由多种共刺激分子、共抑制分子共同产生[27-29]。可见,针对第一、第二信号的调控将有效影响 DC 的抗原递呈功能。本研究发现,Musculin 缺

失减弱了 BMDC 共刺激分子、共抑制分子和 MHC-Ⅱ分子水平,同时增强了其 MLR 能力,表明 Musculin 对第一、第二信号存在正向调控能力,但可抑制其促异源淋巴细胞增殖。基于抗原递呈与 MLR 能力的相关性[30-31],提示 Musculin 对 DC 的调节作用可能存在两面性,尚需对抗原递呈后初始 T 细胞的分化结局进行研究。本研究还发现,Musculin 缺失可导致 BMDC 分泌细胞因子的水平上升,提示 Musculin 对 DC 分泌能力的调控既可影响 T 细胞增殖[32],又具抗炎作用,后者与本团队前期针对 Musculin 和肠道过度炎症反应的关系研究结果一致[13]。另外,Musculin 缺失对 BMDC 增殖和分化没有明显作用,提示 Musculin 对体外获取大量 BMDC 的得率和表型没有直接影响,具有一定的安全性和可行性。

研究表明,DC 是芳香烃受体(aryl hydrocarbon receptor, AhR)发挥免疫调节作用的重要靶细胞之一。AhR 可与内、外源性配体发生作用,直接影响 DC 的成熟、分化、增殖、凋亡等生物学功能,并调控其分泌和抗原递呈功能[33-34]。同时,研究还发现,Musculin 与 AhR 可能存在结合位点,并得到免疫共沉淀实验的初步验证,AhR 在 Treg 转分化为 Th17 的过程中,也表现出与 Musculin 一致的表达规律[9-10,13-14]。提示 Musculin 可能调控 AhR 或者与 AhR 发生相互作用,从而影响 DC 生物学功能及其介导的适应性免疫应答和炎症反应。其具体机制还需进一步研究和证实。

3.3 总结与展望

该研究首次揭示了 Musculin 对 BMDC 生物学功能的调控作用,进一步拓展和深化了 Musculin 和免疫细胞关系研究,为后续 Musculin 调控机体免疫功能和炎症反应的分子机制探索和免疫细胞治疗干预的医学实践奠定了基础。但还存在以下不足:研究对象没有涵盖 Musculin 对成熟 DC 的分布和功能影响,研究内容尚未包括 Musculin 通过 DC 介导 T 细胞亚群分化及其发挥适应性免疫功能的作用;研究深度还未拓展至 Musculin 调控 DC 生物学功能的分子机制。上述问题还需在后续研究中进一步开展和完善。

参考文献:

[1] 张雷廷, 余静, 夏雨, 等. 树突状细胞在缺氧微环境中的研究进展[J]. 中国细胞生物学学报, 2022, 44(2): 350-354. DOI:10.11844/cjcb.2022.02.0016.
ZHANG L T, YU J, XIA Y, *et al*. Progress of dendritic cell under hypoxic microenvironment[J]. Chin J Cell Biol, 2022, 44(2): 350-354. DOI:10.11844/cjcb.2022.02.0016.

[2] CABEZA-CABRERIZO M, CARDOSO A, MINUTTI C M, *et al*. Dendritic cells revisited[J]. Annu Rev Immunol, 2021, 39: 131-166. DOI: 10.1146/annurev-immunol-061020-053707.

[3] WCULEK S K, CUETO F J, MUJAL A M, *et al*. Dendritic cells in cancer immunology and immuno therapy[J]. Nat Rev Immunol, 2020, 20(1): 7-24. DOI: 10.1038/s41577-019-0210-z.

[4] GARDNER A, DE MINGO PULIDOÁ, RUFFELL B. Dendritic cells and their role in immunotherapy[J]. Front Immunol, 2020, 11: 924. DOI: 10.3389/fimmu.2020.00924.

[5] WYLIE B, MACRI C, MINTERN J D, *et al*. Dendritic cells and cancer: from biology to therapeutic intervention[J]. Cancers (Basel), 2019, 11(4): E521. DOI: 10.3390/cancers11040521.

[6] LU J R, BASSEL-DUBY R, HAWKINS A, *et al*. Control of facial muscle development by MyoR and capsulin[J]. Science, 2002, 298(5602): 2378-2381. DOI: 10.1126/science.1078273.

[7] HISHIKAWA K, MARUMO T, MIURA S, *et al*. Musculin/MyoR is expressed in kidney side population cells and can regulate their function[J]. J Cell Biol, 2005, 169(6): 921-928. DOI: 10.1083/jcb.200412167.

[8] MATHAS S, JANZ M, HUMMEL F, *et al*. Intrinsic inhibition of transcription factor E2A by HLH proteins ABF-1 and Id2 mediates reprogramming of neoplastic B cells in hodgkin lymphoma[J]. Nat Immunol, 2006, 7(2): 207-215. DOI: 10.1038/ni1285.

[9] WU C, CHENZ J, DARDALHON V, *et al*. The transcription factor musculin promotes the unidirectional development of peripheral T_{reg} cells by suppressing the T_H2 transcriptional program[J]. Nat Immunol, 2017, 18(3): 344-353. DOI: 10.1038/ni.3667.

[10] SANTARLASCI V, MAZZONI A, CAPONE M, *et al*. Musculin inhibits human T-helper 17 cell response to interleukin 2 by controlling STAT5B activity[J]. Eur J Immunol, 2017, 47(9): 1427-1442. DOI: 10.1002/eji.201746996.

[11] YAN J, YU J, YUAN S Z, *et al*. Musculin is highly enriched in Th17 and IL-22-producing ILC3s and restrains pro-inflammatory cytokines in murine colitis[J]. Eur J Immunol, 2021, 51(4): 995-998. DOI: 10.1002/eji.202048573.

[12] 刘一佳, 余静, 刘可, 等. Musculin 调控免疫细胞的研究进展[J]. 中国细胞生物学学报, 2020, 42(11): 2066-2071. DOI:10.11844/cjcb.2020.11.0019.
LIU Y J, YU J, LIU K, *et al*. Research progress of musculin in regulating immunocytes[J]. Chin J Cell Biol, 2020, 42(11): 2066-2071. DOI: 10.11844/cjcb.2020.11.0019.

[13] YU J, LIU Y J, ZHANG W, *et al*. Musculin deficiency aggravates colonic injury and inflammation in mice with inflammatory bowel disease[J]. Inflammation, 2020, 43

(4): 1455-1463. DOI: 10.1007/s10753-020-01223-y.

[14] YAN J, YU J, LIU K, *et al*. The pathogenic roles of IL-22 in colitis: its transcription regulation by musculin in T helper subsets and innate lymphoid cells[J]. Front Immunol, 2021, 12: 758730. DOI: 10.3389/fimmu.2021.758730.

[15] HILLIGAN K L, RONCHESE F. Antigen presentation by dendritic cells and their instruction of CD4+ T helper cell responses[J]. Cell Mol Immunol, 2020, 17(6): 587-599. DOI: 10.1038/s41423-020-0465-0.

[16] AKKAYA B, OYA Y, AKKAYA M, *et al*. Regulatory T cells mediate specific suppression by depleting peptide-MHC class II from dendritic cells[J]. Nat Immunol, 2019, 20(2): 218-231. DOI: 10.1038/s41590-018-0280-2.

[17] QIAN C, CAO X T. Dendritic cells in the regulation of immunity and inflammation[J]. Semin Immunol, 2018, 35: 3-11. DOI: 10.1016/j.smim.2017.12.002.

[18] TAI Y, WANG Q T, KORNER H, *et al*. Molecular mechanisms of T cells activation by dendritic cells in autoimmune diseases[J]. Front Pharmacol, 2018, 9: 642. DOI: 10.3389/fphar.2018.00642.

[19] WANG Y Y, XIANG Y, XIN V W, *et al*. Dendritic cell biology and its role in tumor immunotherapy[J]. J Hematol Oncol, 2020, 13(1): 107. DOI: 10.1186/s13045-020-00939-6.

[20] MATSIKO A. Cancer immunotherapy makingheadway[J]. Nat Mater, 2018, 17(6): 472. DOI: 10.1038/s41563-018-0091-8.

[21] 许洁, 颜楠楠, 赵传祥, 等. Sel1L 对小鼠骨髓源树突状细胞的影响[J]. 中国免疫学杂志, 2018, 34(5): 727-731. DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2018.05.017.
XU J, YAN N N, ZHAO C X, *et al*. Effects of Sel1L on properties of bone marrow derived dendritic cells[J]. Cell Mol Immunol, 2018, 34(5): 727-731. DOI: 10.3969/j.issn.1000-484X.2018.05.017.

[22] OH S A, WU D C, CHEUNG J, *et al*. PD-L1 expression by dendritic cells is a key regulator of T-cell immunity in cancer[J]. Nat Cancer, 2020, 1(7): 681-691. DOI: 10.1038/s43018-020-0075-x.

[23] HAN D L, LIU J, CHEN C Y, *et al*. Anti-tumour immunity controlled through mRNA m6A methylation and YTHDF$_1$ in dendritic cells[J]. Nature, 2019, 566(7743): 270-274. DOI: 10.1038/s41586-019-0916-x.

[24] XIAO J S, ZHANG J, LI X, *et al*. Downregulation of Blimp1 inhibits the maturation of bone marrow-derived dendritic cells[J]. Int J Mol Med, 2019, 43(2): 1094-1104. DOI: 10.3892/ijmm.2018.4000.

[25] CHIU Y K, LIN I Y, SU S T, *et al*. Transcription factor ABF-1 suppresses plasma cell differentiation but facilitates memory B cell formation[J]. J Immunol, 2014, 193(5): 2207-2217. DOI: 10.4049/jimmunol.1400411.

[26] 余静, 唐婉琦, 杨雪, 等. Musculin KO-Foxp3-GFPKI 小鼠模型的制备及在严重创伤介导 Treg-Th17 失衡中的初步应用[J]. 第三军医大学学报, 2018, 40(16): 1435-1443. DOI: 10.16016/j.1000-5404.201802112.
YU J, TANG W Q, YANG X, *et al*. Establishment of a transgenic mouse model with musculin knockout and Foxp3-GFP knockin and role of musculin in severe trauma-induced Treg-Th17 imbalance[J]. J Third Mil Med Univ, 2018, 40(16): 1435-1443. DOI: 10.16016/j.1000-5404.201802112.

[27] KIM M K, KIM J. Properties of immature and mature dendritic cells: phenotype, morphology, phagocytosis, and migration[J]. RSC Adv, 2019, 9(20): 11230-11238. DOI: 10.1039/c9ra00818g.

[28] GRANUCCI F, FERRERO E, FOTI M, *et al*. Early events in dendritic cell maturation induced by LPS[J]. Microbes Infect, 1999, 1(13): 1079-1084. DOI: 10.1016/s1286-4579(99)00209-9.

[29] KOUWENBERG M, ROPS A, BAKKER-VAN BEBBER M, *et al*. Role of syndecan-1 in the interaction between dendritic cells and T cells[J]. PLoS One, 2020, 15(7): e0230835. DOI: 10.1371/journal.pone.0230835.

[30] FUCIKOVA J, PALOVA-JELINKOVAL, BARTUNKOVA J, *et al*. Induction of tolerance and immunity by dendritic cells: mechanisms and clinical applications[J]. Front Immunol, 2019, 10: 2393. DOI: 10.3389/fimmu.2019.02393.

[31] WANG Z Y, MORSI M, NGUYEN H Q, *et al*. The human T-cell proliferative response to triple-knockout pig cells in mixed lymphocyte reaction[J]. Xenotransplantation, 2020, 27(5): e12619. DOI: 10.1111/xen.12619.

[32] GUERMONPREZ P, GERBER-FERDER Y, VAIVODE K, *et al*. Origin and development of classical dendritic cells[J]. Int Rev Cell Mol Biol, 2019, 349: 1-54. DOI: 10.1016/bs.ircmb.2019.08.002.

[33] 刘一佳, 余静, 梁华平, 等. 芳香烃受体调控树突状细胞的研究进展[J]. 中国细胞生物学学报, 2019, 41(4): 715-721. DOI:10.11844/cjcb.2019.04.0022.
LIU Y J, YU J, LIANG H P, *et al*. Progress of the role-aryl hydrocarbon receptor on dendritic cell[J]. Chin J Cell Biol, 2019, 41(4): 715-721. DOI:10.11844/cjcb.2019.04.0022.

[34] BARROSO A, MAHLER J V, FONSECA-CASTRO P H, *et al*. Therapeutic induction of tolerogenic dendritic cells *via* aryl hydrocarbon receptor signaling[J]. Curr Opin Immunol, 2021, 70: 33-39. DOI: 10.1016/j.coi.2021.02.003.

(**收稿**:2022-09-16;**修回**:2022-10-14)

(编辑 刘秋池)