

树突状细胞在自身免疫性疾病中的调节作用

王佳怡

首都医科大学, 北京 100069

摘要： 树突状细胞 (Dendritic Cells, DCs) 是目前研究发现的机体内部抗原提呈细胞中最重要的, 在自身免疫病发生发展过程中发挥了不可忽视的调节和控制作用。本文综述了近年来关于树突状细胞在自身免疫性疾病中的致病作用及调控机制的研究进展, 并探讨了基于树突状细胞的免疫调节疗法的潜力。通过对相关文献的总结与分析, 本文旨在为进一步理解树突状细胞在自身免疫病中的作用提供理论基础, 并为发展新的免疫疗法奠定基础。

关键词： 树突状细胞; 自身免疫性疾病; 免疫调节疗法; 抗原呈递

Regulatory Role of Dendritic Cells in Autoimmune Diseases

Wang Jiayi

Capital Medical University, Beijing 100069

Abstract: Dendritic Cells (DCs) are the most significant of the antigen-presenting cells within the organism identified in current studies, and play an indispensable regulatory and control role in the development of autoimmune diseases. In this paper, we review the recent research progress on the pathogenic role and regulatory mechanisms of dendritic cells in autoimmune diseases, and discuss the potential of dendritic cell-based immunomodulatory therapies. By summarizing and analyzing the relevant literature, this paper aims to provide a theoretical basis to deepen our understanding the role of dendritic cells in autoimmune diseases and to lay the foundation for the development of new immunotherapeutic agents.

Keywords: dendritic cells; autoimmune diseases; immune regulatory therapy; antigen presentation

引言

自身免疫病是由于机体免疫系统对人体正常组织的损害而导致的一种疾病, 涉及多种器官和系统, 比较常见的疾病有类风湿性关节炎、SLE及1型糖尿病等。树突状细胞 (DCs) 是机体重要的免疫细胞, 在机体对抗原的摄取、加工、递呈等过程中发挥重要作用。近期有不少实验均表明树突状细胞 (DC) 在自身免疫病发生发展过程中具有重要的调节作用。本文综旨在探讨树突状细胞 (DCs) 在自身免疫性疾病中的调节机制, 并深入剖析以 DCs 为核心的免疫调节治疗策略。

一、树突状细胞的基本特性

树突状细胞的名字来源是它的表面有星形的多形性或类似树枝的分枝, 是在人的机体内拥有最强大专业抗原递呈能力的细胞 (Antigen-presenting Cells, APCs)。树突状细胞的起源可追溯至骨髓中的多能造血干细胞, 其分化过程主要涉及两大路径。其一为 DC1 路径, 即在粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子 (GM-CSF) 的诱导下, 髓样干细胞会进一步分化为髓系树突状细胞 (myeloid dendritic cells, 简称 MDC)。另一路径为 DC2, 淋巴样干细胞在这一路径中会分化成浆细胞样树突状细胞 (plasmacytoid dendritic cells, 简称 pDC) 或是淋巴样树突状细胞 (Lymphoid dendritic cells, 简称 LDC) [1]。

树突状细胞 (DCs) 是一类在皮肤、呼吸道、淋巴等器官分布极广的细胞, 在不同的组织中存在着不同的表型和功能, 即具有高度的异质性。例如, 朗格汉斯细胞 (Langerhans cells, LCs) 是一种位于表皮基层与棘细胞间的树突状细胞, 是机体抵御外界病原微生物和寄生虫入侵的首要防御力量。

例如抗原的摄取和加工、抗原提呈、调控免疫反应和交叉递呈等, 均是树突状细胞在体内发挥的重要作用。不成熟树突状细胞 (DC) 具有更大的移行能力, 可以从周边组织向二级淋巴器官移动, 如脾脏和淋巴结。在这两个地方, 树突状细胞 (DCs) 通过其表面的组织相容性复合体 (MHC) 分子向初始 T 细胞递呈经修饰的抗原肽, 随之而来的是这些 T 淋巴细胞被活化, 引发获得性免疫反应。

二、树突状细胞在自身免疫性疾病中的致病作用

在免疫功能调节中, 树突状细胞展现出双重作用机制。一方面, 它们具备识别并捕获自体抗原的能力, 随后利用主要组织相容性复合体 (MHC) 分子将这些抗原递呈给 T 细胞, 进而激活具有自身反应性的 T 细胞, 诱导自身免疫反应的启动。另一方面, 树突状细胞还能合成并释放细胞因子及趋化因子, 这些生物活性分子在调节其他免疫细胞的功能活动中发挥关键作用, 从而在一定程度上促进自身免疫性疾病病理过程的进展与恶化。此外, 树突状细胞的这些特性为理解自身免疫性疾病的发病机理提供了新的视角。

（一）树突状细胞与类风湿性关节炎

类风湿性关节炎（Rheumatoid Arthritis, RA）是一种典型的由于自身免疫反应异常所引发的慢性炎症性疾病，其主要特征表现为关节滑膜的炎症与进行性关节破坏。据研究揭示，树突状细胞（DCs）在类风湿性关节炎的发病机理中扮演着至关重要的角色。特别是在RA患者的关节滑膜组织内，树突状细胞的数量呈现出明显增多的趋势，并且这些细胞处于高度活化的功能状态，进一步促进了疾病的病理进程^[2]。活化的树突状细胞具备高效能力，能将自身抗原传递给T细胞，从而激活具有自身反应性的T细胞，并进一步诱导关节炎症的产生与关节结构的破坏。

除此以外，树突状细胞还具有分泌多种细胞因子的功能，诸如白细胞介素-1（IL-1）、肿瘤坏死因子 α （TNF- α ）以及白细胞介素-17（IL-17）等，这些因子在类风湿性关节炎（RA）的发病机理中发挥着关键作用。通过调控树突状细胞的活性，可以有效抑制自身反应性T细胞的活化过程，从而减轻关节炎症症状并延缓关节破坏的进程。

（二）树突状细胞与系统性红斑狼疮

系统性红斑狼疮（Systemic Lupus Erythematosus, SLE）属于一种错综复杂的自身免疫性病症范畴，其病理过程涉及全身多个器官与系统的损害。在SLE患者的体内，树突状细胞的数量与功能均出现异常变化，这种异常导致自身抗原的非正常呈递以及T细胞的异常激活^[3]。有研究表明，与正常人相比，SLE患者的外周血以及受累组织中的树突状细胞数量显著增加，并且这些细胞呈现出高度的活化状态。这些活化状态的树突状细胞具有增强的抗原呈递能力，能够高效地将自身抗原传递给T细胞和B细胞，进而触发一系列自身免疫反应，加剧疾病的进展。

此外，树突状细胞具备分泌多种炎症细胞因子及趋化因子的能力，例如白细胞介素-6（IL-6）、白细胞介素-8（IL-8）以及趋化因子CXCL10等，这些因子在系统性红斑狼疮（SLE）的发病机理中占据重要地位^[4]。通过调控树突状细胞的活性，可以有效地抑制自身反应性T细胞与B细胞的活化，从而减轻机体的自身免疫反应强度。

（三）树突状细胞与I型糖尿病

I型糖尿病（Type 1 Diabetes Mellitus, T1D）是由于胰岛 β 细胞遭受破坏所引发的自身免疫性疾病。有研究表明，树突状细胞在T1D的发病机理中扮演着关键角色。具体而言，在T1D患者的胰岛组织内，树突状细胞的数量出现显著上升，并且这些细胞处于活化状态^[5]。这些细胞具备高效的抗原呈递能力，能够将胰岛自身抗原传递给T细胞，从而激活具有自身反应性的T细胞。这一系列反应进一步触发了胰岛的炎症反应，并最终导致 β 细胞遭受破坏。

树突状细胞能够分泌诸如白细胞介素-12（IL-12）及趋化因子CXCL10等多种细胞因子与趋化因子，这些生物活性分子在I型糖尿病（T1D）的发病过程中具有举足轻重的地位^[6]。通过精准调控树突状细胞的功能活性，可以有效遏制自身反应性T细胞的激活过程，进而缓解胰岛局部的炎症反应，并减轻对胰岛 β 细胞的损害程度。

三、树突状细胞在自身免疫性疾病中的调控机制

树突状细胞调控自身免疫性疾病的机制涵盖多个层面，包括

自身抗原的识别与呈递、免疫应答的启动与调节、以及免疫耐受的维持等。

（一）自身抗原的识别与呈递

树突状细胞利用其表面的多种受体来识别并结合自身抗原，这些受体具体包括模式识别受体（PRRs）、Toll样受体（TLRs）以及C型凝集素受体等类型。一旦识别并结合自身抗原，树突状细胞能够摄取抗原并将其加工转化为小分子肽段，随后借助MHC分子将这些肽段呈递给T细胞^[7]。在此过程当中，树突状细胞的成熟状态对于免疫应答的引发及调控具有关键作用。具体而言，未成熟的树突状细胞展现出较高的抗原摄取及处理能力，相比之下，成熟的树突状细胞则能够更为高效地呈递抗原并激活T细胞^[8]。

（二）免疫应答的启动与调节

树突状细胞通过向T细胞呈递抗原来触发免疫应答过程。在抗原的呈递阶段，树突状细胞表面的共刺激分子，诸如CD80、CD86及CD40等，会与T细胞表面的对应受体发生结合，从而传递第二信号，确保T细胞得以充分活化。随后，活化的T细胞会进一步分化为各类效应T细胞，其中包括CD4⁺T细胞和CD8⁺T细胞，它们分别负责介导体液免疫应答和细胞免疫应答。

除了作为免疫应答的启动者之外，树突状细胞还具备调节免疫应答强度与方向的关键功能。它们能够分泌多种细胞因子和趋化因子，这些生物活性分子在微环境中发挥重要作用，深刻影响T细胞的分化进程与功能特性，进而精确调控免疫应答的特性和强度。具体而言，树突状细胞在受到适当刺激后分泌的IL-12，能够有效促进T辅助细胞1（Th1）型免疫应答的极化，而分泌的IL-4则倾向于推动T辅助细胞2（Th2）型免疫应答的发展。

（三）免疫耐受的维持

免疫耐受是机体对自身抗原保持非应答状态的一种表现，其维持过程中树突状细胞扮演了关键角色。具体而言，树突状细胞能够向T细胞展示低浓度的自身抗原，借此诱导T细胞的无应答状态或促进调节性T细胞的分化，进而维持免疫耐受状态^[9]。此外，树突状细胞还具备分泌抗炎性细胞因子的能力，例如IL-10及转化生长因子 β （TGF- β ），这些因子通过抑制异常的免疫反应，有效防止了自身免疫性疾病的发作。

四、基于树突状细胞的免疫调节疗法

树突状细胞为基础的免疫调节疗法构成了一种创新性的自身免疫性疾病治疗手段。该策略的核心在于精细调控树突状细胞的功能特性，以抑制自身反应性T细胞的活化，进而减轻异常的自身免疫应答，最终达到疾病治疗之目的。

（一）耐受性树突状细胞疗法

免疫耐受型树突状细胞（tolerogenic dendritic cells, tolDCs）代表了一类具备独特免疫调节属性的细胞群体。通过实施精密的体外诱导策略及培育流程，能够成功地获取并扩增出具有显著免疫耐受功能的树突状细胞^[10]。此类细胞在功能上展现出对自身反应性T细胞活化的强大抑制效应，进而实现对自身免疫反应的有效减轻与调控。研究表明，将耐受性树突状细胞回输到自身免疫性疾病患者体内，可以显著改善疾病症状，减少患者对免疫抑制剂的依赖。

（二）树突状细胞疫苗疗法

树突状细胞疫苗疗法是一种新型策略，它利用树突状细胞装载自体抗原或免疫调节分子，以此诱导免疫系统的耐受或调节状态。此疗法通过针对肿瘤局部直接施用树突状细胞疫苗，来达到对肿瘤细胞的攻击效果，尤其适合于那些肿瘤部位可直接接受注射治疗的患者案例。局部树突状细胞疫苗疗法的优势在于可以直接在肿瘤微环境中激活免疫反应，可以提高治疗效果^[11]。

（三）人工抗原树突状细胞疫苗疗法

一种利用人造肿瘤标志物（例如 WT1 肽这类人工抗原）来训练树突状细胞的疗法被开发出来。该策略在缺乏患者自身肿瘤组织样本的情形下尤为适用，但其应用需依据患者白细胞抗原（HLA）类型的匹配性。此疗法使得针对广大患者群体的疫苗设计成为可能，而不需要每个患者都提供自己的肿瘤样本。

五、基于树突状细胞的免疫调节疗法的应用与挑战

（一）应用现状

树突状细胞免疫疗法已被广泛运用于多种类型癌症的治疗之中，具体包括但不限于黑色素瘤、肾细胞癌、淋巴恶性肿瘤及急性白血病等。该疗法的核心在于对患者自身的树突状细胞进行体外培养与激活，以提升其针对癌细胞的识别效率及攻击能力^[12]。临床试验显示，树突状细胞疫苗能够显著改善患者的免疫学指标及生活质量，并在个别患者中观察到肿瘤体积的明显缩小。例如，2010年，美国食品药品监督管理局（FDA）正式批准了全球首个树突状细胞-T细胞疫苗（即 Provenge）应用于前列腺癌的临床治疗。

（二）面临的挑战

尽管树突状细胞介导的免疫调节疗法已经取得了显著的成果，然而，其仍需应对诸多方面的挑战与难题：

- 疗效评估：目前尚无标准的临床免疫学疗效指标，难以准确评估疗效。
- 细胞来源与功能：树突状细胞来源有限，且功能存在异质性，可能影响疗效。
- 免疫耐受：体内存在大量调节性 T 淋巴细胞（Tregs），可能会诱导免疫耐受状态，进而削弱治疗成效。
- 治疗方案：关于药物的施用时机、细胞的使用剂量、治疗的应用频次以及细胞的注射方式等方面，目前尚未形成统一且标准化的规范。

六、未来的发展方向与潜力

（一）优化树突状细胞疫苗

为了提升树突状细胞疫苗的效能，科研人员正积极研究多种改进方法，包括：

- 优化细胞因子配比：通过调整多种细胞因子的组合配比，促进树突状细胞的成熟过程，并强化其抗原呈递能力。
- 引入免疫增强剂：加入多种免疫增强剂，例如钐孔血蓝蛋白（KLH）、白细胞介素-2（IL-2）及干扰素- γ （IFN- γ ）等，旨在进一步增强免疫应答。
- 多样化抗原装载方式：利用多种抗原装载形式，包括凋亡

细胞小体和抗原特异性肽等，以提高树突状细胞对抗原的捕获与呈递效率。

（二）联合其他免疫疗法

树突状细胞为基础的免疫调节疗法具备与其他免疫疗法（例如自然杀伤细胞即 NK 细胞疗法、细胞因子诱导的杀伤细胞即 CIK 疗法）联合应用的潜力，通过这种联合可产生显著的协同效应，进而提升临床治疗效果。例如，NK 细胞与树突状细胞的相互作用可显著增强树突状细胞对 T 细胞的诱导及特异性抗肿瘤免疫作用^[11]。

（三）创新疗法与临床试验

近年来，一些创新疗法和临床试验为基于树突状细胞的免疫调节疗法提供了新的思路。例如，在恶性胶质瘤的治疗中，自体树突状细胞疫苗联合 Toll 样受体（TLR）激动剂的治疗方案显著提高了疗效，延长了患者的生存期。这一发现为未来在难治性肿瘤中采用 TLR 激动剂和癌症疫苗相结合的免疫治疗策略提供了有力支持^[12]。

七、结论

在自身免疫性疾病的发病机制中，树突状细胞（DCs）扮演着至关重要的角色，其功能异常往往是疾病诱发的关键因素。对 DCs 进行调控，能够有效抑制过度的免疫反应，从而为这类疾病的治疗开辟新的途径与策略。耐受性 DCs、疫苗疗法和人工抗原 DCs 疫苗疗法在临床试验中显示出改善患者生活质量的潜力。尽管存在挑战，但优化策略和联合疗法有望提升治疗效果，为难治性疾病提供新希望。

参考文献

- [1] 尹建运, 董庆华, 苏杭, 等. 浆细胞样树突状细胞在肿瘤及自身免疫性疾病进展中的作用 [J]. 兰州大学学报 (医学版), 2024, 50(02):80-86.
- [2] 崔美英. IL-34 对类风湿关节炎成纤维样滑膜细胞及外周血单个核细胞分泌 RANKL 和 OPG 的影响 [D]. 中国医科大学, 2018.
- [3] 彭玲丽. 系统性红斑狼疮发生静脉血栓栓塞症的危险因素分析 [D]. 华中科技大学, 2020.
- [4] 马光宇, 高玉环. 树突状细胞免疫受体在自身免疫性疾病中的作用 [C] // 中国免疫学会 (Chinese Society for Immunology) 第八届全国免疫学学术大会论文集. 河北医科大学第四医院血液内科, 2012:2.
- [5] 张蜀澜, 李永哲. 1 型糖尿病自身抗体研究进展 [J]. 临床检验杂志, 2009, 27(02):148-150.
- [6] 任玥, 曹文锋, 吴晓牧. 缺血性脑卒中与免疫相关因子表达关系的研究进展 [J]. 中西医结合心脑血管病杂志, 2016, 14(02):146-149.
- [7] 宋佳, 尹月, 王丹, 等. 树突状细胞在自身免疫性疾病中的作用 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2015, 31(05):708-712.
- [8] 虞莹. 细胞外 ATP 激活 P2X7R-NF- κ B 通路促进小鼠髓源性树突状细胞成熟的机制研究 [D]. 南方医科大学, 2019.
- [9] 李芹芝. 原发免疫性血小板减少症中 pDC/mDC 对 CD4⁺T 细胞调节作用的研究 [D]. 新疆医科大学, 2020.
- [10] 薛静, 吴华香. 调节性树突状细胞在自身免疫性疾病中的应用 [C] // 浙江省医学会风湿病学分会. 2016 年浙江省风湿病学学术年会暨风湿免疫病诊疗进展学习班论文集. 浙江大学医学院附属第二医院风湿免疫科, 2016:1.
- [11] 黄聪, 白丽. 树突状细胞肿瘤疫苗及其联合应用的研究进展 [J]. 细胞与分子免疫学杂志, 2019, 35(12):1141-1145.
- [12] 杨志群. PD-1/PD-L1 免疫检查点抑制剂在肿瘤免疫治疗中的应用现状 [J]. 实用临床医学, 2019, 20(12):98-102.