

DOI: 10.13376/j.cbls/2022160

文章编号: 1004-0374(2022)12-1465-11

· 评述与综述 ·

树突状细胞在哮喘慢性气道炎症中的作用

徐玉东, 陈艳焦, 汪丽婷, 魏丹丹, 王 宇, 杨永清*

(上海中医药大学附属岳阳中西医结合医院, 上海市针灸经络研究所, 上海 200030)

摘 要: 树突状细胞 (dendritic cells, DCs) 作为专职抗原提呈细胞启动了哮喘初次免疫应答, 但是 DCs 在抗原特异性免疫应答及其引发的哮喘慢性气道炎症反应中的作用存在一定争议, 需要重新认识。本文通过综述相关研究, 认为 DCs 在哮喘中的免疫活性并不局限于启动过敏原诱发的初次免疫应答, DCs 还可以通过激活记忆性 T 细胞参与介导抗原特异性免疫应答, 并在哮喘慢性气道炎症病理进程中发挥重要作用。此外, 在多种因素作用下, 哮喘气道 DCs 可以分化为具有免疫抑制作用或引起免疫耐受的调节性 DCs (DCreg) 或耐受性 DCs (tolDC), 抑制哮喘 Th2 细胞主导的慢性气道炎症。通过调节气道免疫微环境或细胞内源性信号分子, 抑制 DCs 在抗原特异性免疫应答中活化记忆性 T 细胞的能力, 或通过诱导 DCreg/tolDC 细胞分化, 进而控制慢性气道炎症, 将是未来防治哮喘新的重要研究方向。

关键词: 树突状细胞; 哮喘; 抗原特异性免疫应答; 慢性气道炎症; 调节性树突状细胞

中图分类号: R392 **文献标志码:** A

The role of dendritic cells in the chronic airway inflammation of asthma

XU Yu-Dong, CHEN Yan-Jiao, WANG Li-Ting, WEI Dan-Dan, WANG Yu, YANG Yong-Qing*

(Shanghai Research Institute of Acupuncture and Meridian, Yueyang Hospital of Integrated Traditional Chinese and Western Medicine, Shanghai University of Traditional Chinese Medicine, Shanghai 200030, China)

Abstract: Although dendritic cells (DCs) as professional antigen-presenting cells initiate the primary immune response in asthma, the role of DCs in the secondary immune response and chronic airway inflammation in asthma is controversial and may need to be clarified. In this review, we summarize and analyze relevant studies and conclude that the immune activity of DCs is not limited to initiating the primary immune response induced by allergens, but is also involved in mediating secondary immune responses by activating memory immune cells. Moreover, we conclude that DCs play a crucial role in the pathology of chronic airway inflammation in asthma. In addition, under the action of various factors, airway DCs can differentiate into regulatory DCs (DCreg) or tolerogenic DCs (tolDC) that have an immunosuppressive effect or cause immune tolerance, inhibiting the chronic asthmatic airway inflammation dominated by Th2 cells. To inhibit the ability of DCs to activate memory T cells in the secondary immune response or induce the differentiation of DCreg/tolDC cells by regulating the airway's immune microenvironment or endogenous signaling molecules to control chronic airway inflammation will be a new, promising research direction for the prevention and treatment of asthma in future.

Key words: dendritic cells; asthma; antigen-specific immune response; chronic airway inflammation; regulatory dendritic cells

收稿日期: 2022-08-09; 修回日期: 2022-09-26

基金项目: 国家自然科学基金项目(81973952, 81973951, 82105013); 国家重点研发计划资助项目(2018YFC1704600); 上海市自然科学基金项目(19ZR1451500); 上海市扬帆计划项目(20YF1445300)

*通信作者: E-mail: yyq@shutcm.edu.cn; Tel: 021-54592134

过敏性哮喘是临床常见的呼吸系统疾病之一,主要病理特征是由过敏原诱发,多种炎症细胞和细胞组分参与的气道慢性炎症性病变。这种慢性炎症会造成气道高反应性以及不可逆的气道重构,通常表现为广泛多变的可逆性气流受限,并引起反复发作的喘息、气促、胸闷或咳嗽等症状^[1]。大多数过敏性哮喘患者在儿童时期首次发病,由吸入性过敏原(如花粉、尘螨、动物皮屑、霉菌、有机粉尘等)引起机体免疫应答,免疫细胞(包括单核细胞、淋巴细胞、嗜酸性粒细胞、抗原提呈细胞等)在气道募集和活化,最终形成抗原特异性的效应性T细胞(effector T cells, Teff)和记忆性T细胞(memory T lymphocytes, Tm)。当再次或反复吸入特定过敏原,Tm细胞快速识别抗原并向2型辅助性T细胞(T helper 2 cells, Th2)方向分化、增殖,释放炎症细胞因子,诱发抗原特异性的二次免疫应答,最终发展成为持续性的慢性气道炎症反应^[2]。

树突状细胞(dendritic cells, DCs)是目前已知的体内功能最强的专职抗原提呈细胞,在机体免疫系统敏化和启动过敏原诱发的初次免疫应答中发挥关键性作用:其细胞表面表达固有免疫模式识别受体(pattern recognition receptors, PRRs),能快速识别并摄取抗原,将抗原处理加工成小的肽段,以抗原肽-MHC II类/MHC I类分子复合物的形式提呈给局部淋巴结中的初始T淋巴细胞(naïve T cells)。同时,DCs表面的共刺激分子提供了naïve T细胞活化必需的第二信号,刺激naïve T细胞活化和增殖,并形成对体外特定抗原敏感的Teff和Tm细胞^[3-4]。但是,在抗原特异性免疫应答中,DCs是否也需要向静息状态下的Tm和(或)Teff细胞提呈过敏原,及其在哮喘慢性气道炎症发生和发展中的作用尚存争议。以往的动物实验研究认为,在抗原特异性的二次免疫应答中,T淋巴细胞表面受体(T cell receptor, TCR)识别MHC-肽多聚体复合体产生的单一信号就可以激活敏化的T细胞,这一过程不需要严格的共刺激信号^[5-6]。同时,其他抗原提呈细胞如B细胞、巨噬细胞在特异性免疫应答中能够快速、有效地激活Teff或Tm细胞^[7]。故认为DCs在抗原特异性免疫应答引发的慢性炎症反应中不是必需的免疫细胞。然而,近年来的研究对上述观点提出了挑战^[8-10],需要我们对DCs在抗原特异性免疫应答和哮喘慢性气道炎症中的作用进行重新认识。本文通过对相关研究的汇总分析,认为DCs的免疫活性并不局限于启动过敏原诱导的初次免疫应答,DCs可以通过激

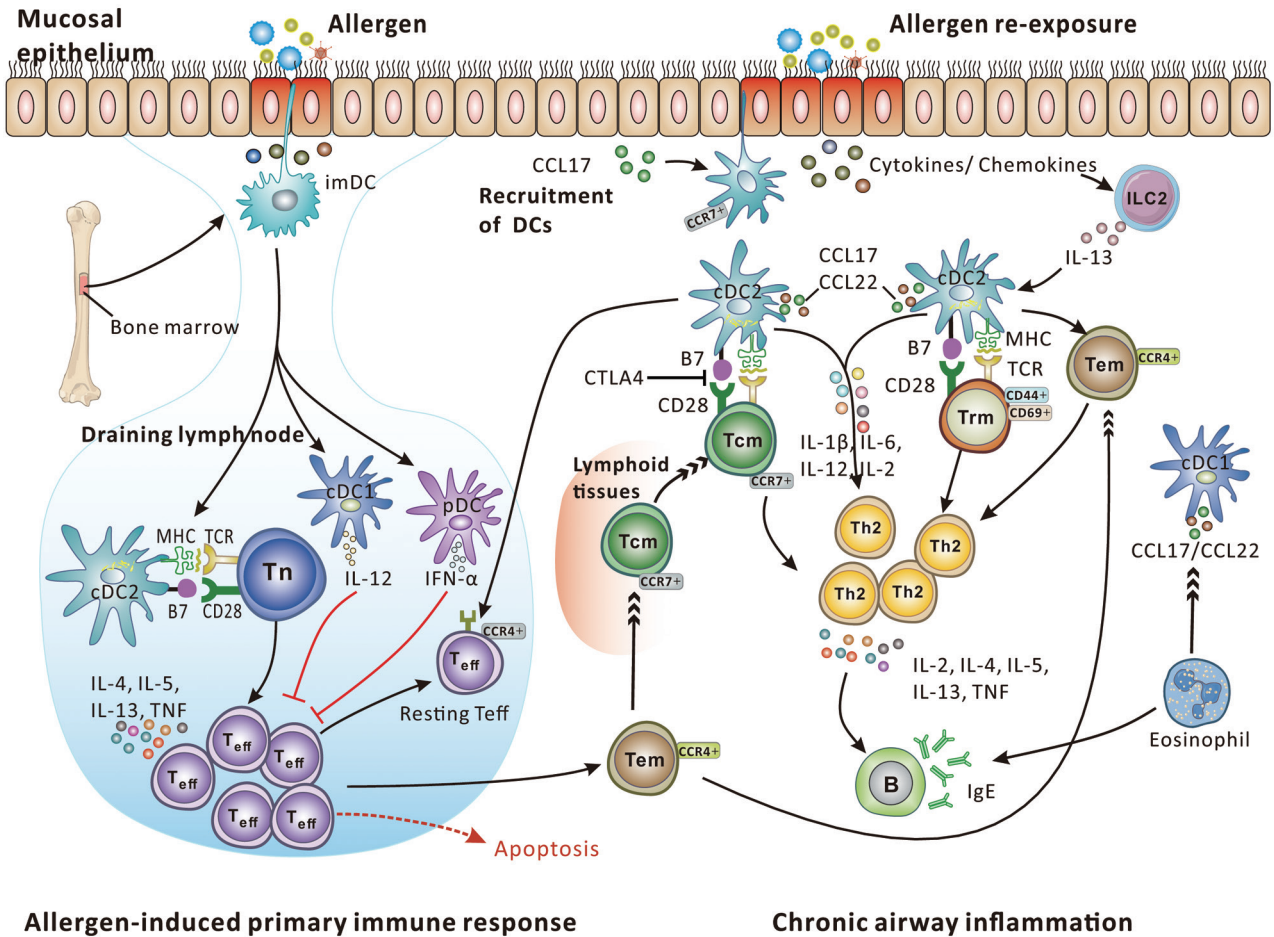
活Tm细胞参与介导抗原特异性免疫应答,并在哮喘慢性气道炎症病理过程中发挥重要的调节作用,DCs可能是未来哮喘预防和治疗新策略中的关键效应靶细胞。

1 DCs激活记忆性/效应T细胞的能力

免疫记忆使免疫系统能够更快、更有效地应对同种抗原再刺激以及预防感染^[11]。哮喘患者首次吸入过敏原后,由DCs捕获抗原并完成抗原提呈和激活naïve T细胞分化为Teff细胞。随着抗原被清除,T细胞接受的抗原刺激和生存信号减少,大部分Teff细胞启动程序性凋亡,只有少部分Teff细胞分化成对特定抗原具有记忆能力、寿命较长的Tm细胞^[12]。Tm主要有三种类型:迁移回淋巴组织的中枢记忆T细胞(Tcm)、参与外周循环的效应记忆T细胞(Tem)、组织驻留记忆T细胞(Trm)^[13-14]。当哮喘机体再次吸入同种过敏原时,不同类型的Tm细胞协同作用,在哮喘机体肺脏中产生更快、更强烈的特异性免疫应答(图1)。Tcm细胞表面归巢受体CD34和糖基化依赖的细胞黏附分子1(glycosylation-dependent cell adhesion molecule 1, GlyCAM-1)表达增高,Tcm细胞向肺脏中的浸润明显增强^[15]。循环的CD4⁺ Tem细胞转移到肺实质分泌2类细胞因子,引发血管周围炎症并促进嗜酸性粒细胞的募集。CD4⁺ Trm细胞被抗原提呈细胞激活后在气道附近增殖并诱导黏液化生、气道高反应和嗜酸性粒细胞活化^[16]。

早期研究认为,Tm细胞激活所需要的抗原数量远少于naïve T细胞,因此这一过程不依赖于DCs这类专职抗原提呈细胞^[17]。但是有研究表明,用低剂量抗原体内刺激naïve T细胞或CD8⁺ Tm细胞,只有naïve T细胞进入细胞增殖周期,而CD8⁺ Tm细胞具有较低水平的表面TCR和较高水平的抑制TCR信号转导的蛋白酪氨酸磷酸酶,因此其活化需要更高剂量抗原提供高强度TCR刺激信号^[18]。同样,CD4⁺ Tm细胞也表现出低水平的TCR信号,提示CD4⁺ Tm细胞主导的抗原特异性免疫应答需要抗原提呈能力强大的DCs提供高强度的抗原刺激信号。

根据分布和功能特点,肺脏DCs被区分为多个亚群,在哮喘Th2免疫反应中发挥不同作用。小鼠肺脏DCs主要分为髓样DCs(myeloid DCs, mDCs)、浆细胞样DCs(plasmacytoid DCs, pDCs)和炎症单核细胞来源的DCs(monocyte derived DCs, moDCs)。



在过敏原诱导的哮喘初次免疫反应中, 未成熟DCs (imDCs)捕获抗原后迁移至肺脏淋巴结, 进而分化为成熟表型的DCs (mDCs), 其中CD103⁺ CD11b⁺ cDC2通过抗原提呈激活初始T淋巴细胞(Tn), 促使Tn分化为以Th2细胞为主的效应T细胞(Teff), 启动免疫反应。CD103⁺ CD11b⁻ cDC1、pDC等则通过分泌IL-12和IFN- α 等细胞因子抑制Tn细胞向Th2方向极化。部分Teff分化成对特定抗原有记忆能力、寿命较长的记忆性T细胞(Tm), 包括中枢记忆T细胞(Tcm)、参与外周循环的效应记忆T细胞(Tem)和组织驻留记忆T细胞(Trm)。过敏原再次暴露刺激时, Tm细胞的活化仍然需要DCs提呈抗原并提供共刺激信号, DCs和ILC2细胞在趋化因子作用下向炎症局部迁移募集, 其中ILC2细胞产生的IL-13促进cDC2趋化Th2 Tm细胞, cDC2通过分泌多种炎性细胞因子充分激活不同类型的Th2 Tm细胞, 同时cDC1分泌CCL17和CCL22趋化嗜酸性粒细胞, 引发快速、强烈的抗原特异性免疫应答, 并最终导致哮喘慢性气道炎症病变。MHC, major histocompatibility complex molecular; TCR, T cell receptor; B7, B7 protein family; cDCs, conventional DCs; pDCs, plasmacytoid DCs; CCL17, CC chemokine ligand 17; CCL22, CC chemokine ligand 22; CTLA4, cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4; CCR7/4, C-C chemokine receptor type 7/4; Tem, effector memory T cells; Tcm, central memory T cells; Trm, tissue resident memory T cells; ILC2, type 2 innate lymphoid cells。

图1 树突状细胞在哮喘慢性气道炎症中的作用

髓样 DCs 也称作经典 DCs (conventional DCs, cDCs), 其根据表面分子的差异又可以被分为 2 种亚群, 即 CD103⁺ cDCs (cDC1) 和 CD11b⁺ cDCs (cDC2)。一般认为, cDC2 具有较强的抗原捕获和提呈能力, 是迁移至纵膈淋巴结诱导 Th2 细胞分化的主要 DCs 亚群^[19]。pDCs 捕获和提呈抗原的能力相对较弱, 能够分泌 I 型干扰素, 抑制 Th2 细胞免疫反应^[20]。此外, 人肺脏 DCs 大体可以分为 mDCs 和 pDCs 两大类, 其中 mDCs 又包括 CD141/BDCA3⁺ DC1 和

CD1c/BDCA1⁺ DC2。

研究表明, 气道 DCs 不仅能够刺激 naïve T 细胞的分化, 也能够充分激活抗原特异性 CD4⁺ Tm 细胞或 Teff 细胞^[21]。在屋尘螨 (house dust mite, HDM) 诱发初次免疫应答后, CD4⁺ 和 CD8⁺ T 细胞浸润进入肺组织, 其中 CD4⁺ Trm 细胞能够长期驻留在气道周围, 当再次吸入 HDM 时, CD4⁺ Trm 迅速激活并快速诱导气道高反应性, 而 CD4⁺ Trm 细胞的重新激活与肺部 CD11b⁺ DCs (cDC2) 的募集与

活化密切相关^[22]。对哮喘患者进行肺段过敏原激发实验,发现肺泡灌洗液(bronchoalveolar lavage fluid, BALF)中pDCs和抗原特异性Th细胞明显增多,pDCs的抗原提呈功能增强,在体外能够显著促进患者CD4⁺Tm细胞的增殖^[23]。同样,将过敏性鼻炎患者外周血中纯化获得的pDCs与自体CD4⁺Tm细胞混合培养,pDCs以抗原依赖的方式促进Th2 Tm细胞的增殖和Th2类细胞因子的分泌^[24]。这些研究结果说明,气道DCs的募集及其与CD4⁺Tm细胞的相互作用可能是快速动员哮喘特异性免疫应答的基础,而pDCs可能通过增强抗原提呈能力直接参与特异性免疫应答中Th2 Tm细胞的活化。另外,在单纯疱疹病毒再次攻击期间,存在于肺、肠上皮等外周“效应淋巴组织(ELT)”中的DCs通过与CD8⁺ Tem细胞以及CD4⁺ Tem细胞相互作用,在外周组织内启动免疫应答控制局部感染,说明DCs能够在抗原特异性免疫应答中充分激活Tm细胞,加速病原体的控制和清除,从而抑制免疫炎症的病理发展^[25]。

2 DCs的共刺激信号与记忆性/效应T细胞的活化

研究已明确naïve T细胞的活化和扩增需要细胞表面的CD28与抗原提呈细胞表面B7家族蛋白(CD80、CD86等)结合提供共刺激信号^[26]。早期的研究认为,Tm细胞比naïve T细胞更容易被激活,其在特异性免疫应答中的活化对DCs共刺激信号的依赖程度较低^[27-28]。但是,越来越多的研究数据表明,Tm和Teff细胞的活化、扩增和抗原清除功能,同样依赖于DCs提供的共刺激信号^[29]。

研究显示,CD28/B7共刺激信号能够诱发Tm细胞的增殖,而且相较于naïve T细胞,Tm细胞对于CD28/B7共刺激信号具有更高的敏感性^[30]。在体外利用细胞毒性T淋巴细胞相关抗原4免疫球蛋白(CTLA4-Ig)竞争性抑制CD28与B7结合,阻断共刺激信号的传递,能明显抑制抗原肽激发引起的流感病毒或卵清蛋白(ovalbumin, OVA)特异性CD4⁺Tm细胞分泌IL-2。体内给予CTLA4-Ig也能够显著抑制抗原激发引起的CD4⁺Tm细胞增殖和活化^[31]。此外,抑制CD28/B7共刺激信号还能够降低CD4⁺Tm细胞分泌的细胞因子的水平^[32]。另一方面,在没有CD28/B7共刺激信号的情况下,CD8⁺Tm细胞在抗原特异性免疫应答中脱颗粒和IFN- γ 分泌等免疫功能显著下降^[33]。CD28抗体处理或B7基因敲除小鼠的CD8⁺Tm细胞中Bcl-2表达水平显著提

高,且CD8⁺Tm细胞出现G₁/S周期停滞,说明其增殖能力受到抑制^[34]。这些研究说明CD4⁺Tm和CD8⁺Tm细胞介导的特异性免疫应答依赖于CD28/B7共刺激信号。此外,DCs还能够分泌大量的炎性细胞因子(包括IL-1 β 、IL-6、IL-12、IL-33、TGF- β 等),被称为T细胞活化的第三信号,促进Tm和Teff细胞在特异性免疫应答中被快速、充分地激活,并能诱导Th细胞向特定方向极化,发挥免疫调节作用^[35-37]。

在哮喘慢性气道炎症反应中,气道黏膜驻留的DCs在过敏原激发后快速捕获抗原并通过高表达共刺激分子CD86,激活气道局部的CD4⁺Tm细胞。而将低表达CD86的DCs负载抗原后过继转输给模型小鼠,可以抑制气道黏膜嗜酸性粒细胞数量,降低抗原特异性IgE表达,并且在体外与抗原特异性Tm细胞共培养能显著降低IL-4的分泌水平^[38]。有研究利用siRNA降低骨髓来源DCs(bone marrow derived dendritic cells, BMDCs)的CD86表达,负载OVA抗原后与OVA特异性的Th2 Teff细胞共培养。结果显示,与正常的BMDCs比较,CD86低表达的BMDCs活化Th2细胞的功能显著下降。在体内,气道滴注CD86 siRNA能降低气道DCs共刺激分子CD86的表达,同时抑制了过敏原激发诱导的气道高反应性和过敏性免疫炎症^[39]。上述研究表明,DCs提供的CD28/B7等共刺激信号对于哮喘慢性气道炎症中Tm和Teff细胞的活化发挥重要作用(图1)。

3 哮喘慢性气道炎症中DCs的免疫活性变化

肺脏的DCs主要分布于气道上皮组织和黏膜屏障^[40],在哮喘慢性炎症形成和发展阶段,吸入性过敏原反复刺激气道上皮和黏膜组织,使气道DCs的迁移聚集、成熟表型和分泌等免疫活性发生显著变化(图1),与其他免疫细胞相互作用,促进了哮喘气道Th2型免疫炎症的病理进程。

有研究发现,过敏原激发后第35天,在哮喘机体的BALF中仍留存大量DCs,其中的cDC2细胞亚群高表达MHC II、CD80、CD86和DEC-205等表面分子,能够持续提呈抗原并激活抗原特异性Th2细胞,可能导致过敏性哮喘气道Th2细胞的慢性浸润和活化^[41],而且哮喘气道局部募集的DCs数量与气道炎症反应的强度呈正相关。哮喘患者吸入过敏原激发后,与基线相比,气道黏膜固有层中的DCs数量在4~5 h内快速增加^[42],24 h后骨髓穿

刺中的 DCs 数量也明显增多^[43]。同时, 肺脏和 BALF 中的 mDCs 和 pDCs 数量均显著增加, 它们对抗原特异性 CD4⁺ Tm 细胞的增殖具有明显的促进作用, 且诱发了哮喘急性发作^[23, 44]。也有研究报道, 类固醇激素抑制哮喘患者气道炎症的作用与降低气道黏膜 DCs 数量存在相关性^[45]。

DCs 在气道免疫炎症中的免疫功能取决于它们向特定目的地的适当迁移, DCs 的迁移由趋化因子与其受体之间的相互作用触发, 并受多种细胞内机制的调控^[46-47]。在过敏性炎症小鼠的特异性免疫反应阶段, 气道 DCs 向纵膈淋巴结的迁移增强, 其原因可能是静息状态 Tcm 细胞需要 DCs 提供刺激信号, 诱导其增殖和分化为新的 Teff 细胞, DCs 迁移至炎症反应部位并调控了过敏性炎症^[48]。持续的气道炎症能够促进气道 DCs 上调表达 CD40、CD86 和细胞间黏附分子 1 (intercellular adhesion molecule 1, ICAM1), 向胸腔引流淋巴结的迁移能力和速度显著增加^[49], 而在淋巴结中驻留的 DCs 能够进一步促进 Th2 效应细胞的分化^[50]。

4 DCs对哮喘慢性气道炎症的调节作用

肺脏 DCs (主要为 cDC2 亚群) 在哮喘特异性免疫应答中分泌大量 Th2 选择性趋化因子 CCL17 和 CCL22 等, 它们作用于趋化因子受体 CCR4, 吸引 Th2 细胞以及嗜酸性粒细胞向肺部迁移聚集, DCs 与效应 Th2 细胞及嗜酸性粒细胞形成稳定的细胞集群, 诱发持续性的炎症反应 (图 1)^[51-53], 抑制 DCs 分泌 Th2 细胞趋化因子能够缓解哮喘气道 Th2 型炎症强度^[54-55]。气管内滴注尘螨抗原 Der p1 负载的 DCs, 通过分泌 Th2 细胞选择性趋化因子 CCL17, 招募并活化 Th2 Tm 细胞, 导致重症联合免疫缺陷病 (SCID) 模型小鼠严重的肺部炎症反应。利用抗次级淋巴组织趋化因子的特异性抗体抑制这些 DCs 向纵膈淋巴结的迁移, 则能控制气道炎症程度^[56]。Halim 等^[57] 研究发现 2 型固有淋巴细胞 (group 2 innate lymphoid cells, ILC2) 分泌的 IL-13 也能够促进 cDC2 细胞在抗原特异性免疫应答中分泌 CCL17, 招募 Th2 Tm 细胞至皮肤或肺脏诱发炎症反应。在哮喘慢性气道炎症反应中, cDC2 亚群通过 CCL17 等趋化 Th2 细胞, 同时, cDC1 亚群还能通过分泌 CCL17 和 CCL22 趋化嗜酸性粒细胞, 导致肺部的嗜酸性粒细胞浸润^[52]。

此外, DCs 能够分泌多种细胞因子调节 Th 细胞的活化和极化。研究表明, 小鼠肺部 DCs 在过敏

原激发后, 不需要迁移到次级淋巴结, 通过分泌 IL-6 就可以促进 Th2 细胞的原位分化^[58]。在哮喘气道炎症环境下, DCs 分泌的 IL-6, 通过激活 JAK/STAT3 信号通路促进 Th2 与 Th17 细胞的分化与活化^[59-60]。DCs 分泌的 IL-13 也是引起 CD4⁺ T 细胞 STAT6 信号通路激活并分泌 IL-4、IL-5 等 Th2 型细胞因子的关键因素^[61]。也有研究表明, 肺脏 CD103⁺ DCs 在过敏原激发后能够分泌 IL-12, 抑制 Th2 和 Th17 细胞反应, 进而逆转慢性过敏原刺激加重的过敏性气道炎症^[62]。同样, CD103⁺ DCs 分泌的 IL-12 也能够抑制蠕虫感染诱发的 Th2 细胞免疫反应^[63]。而 pDCs 能够分泌大量的 IFN- α 抑制病毒感染引起的哮喘发作和 Th2 型气道炎症反应^[64]。

研究发现, 抗原负载的 DCs 过继转输能够充分诱发或加重机体的过敏性炎症反应。将 OVA 抗原负载的 DCs 过继转输给未致敏的正常小鼠, 然后用 OVA 雾化激发可诱发气道 Th2 型免疫应答, 引起嗜酸性粒细胞性气道炎症、杯状细胞增生和气道高反应性^[65]。对于抗原致敏后的小鼠, 通过静脉注射转输抗原负载的 DCs 同样能够促进气道免疫炎症的发生和发展^[66]。靶向调控 DCs 的功能可能抑制 Th2 细胞主导的哮喘慢性气道炎症。比如, 敲除血小板反应蛋白 -1 (thrombospondin-1, TSP-1) 的 DCs 能增强 OVA 特异性 T 细胞的活化, 而将高表达 TSP-1 的 DCs 过继转输则能够显著抑制 CD4⁺ T 细胞活性及过敏性炎症症状^[67]。

此外, 条件性清除气道 DCs 可能降低过敏原激发诱导的特异性免疫应答的强度, 进一步说明 DCs 在哮喘慢性气道炎症中发挥关键作用。向 CD11c- 白喉毒素受体 (DTR) 转基因小鼠鼻腔滴注白喉毒素, 能够清除气道中的 DCs 和肺泡巨噬细胞, 并抑制 OVA 雾化激发诱导的嗜酸粒细胞炎症、杯状细胞增生和气道高反应性等哮喘特征性病变。清除气道 DCs 后, 内源性或过继转输的 Th2 细胞在过敏原激发后不能分泌 IL-4、IL-5 和 IL-13 等 Th2 型细胞因子。但是, 在气道 DCs 缺失的小鼠中过继转输 DCs 后能够再次诱发小鼠嗜酸性粒细胞炎症和 Th2 型细胞因子分泌, 而过继转输肺泡巨噬细胞并不能重现上述免疫炎症反应^[8]。KleinJan 等^[68] 在过敏性鼻炎患者和动物模型上也证实了 DCs 在气道过敏性炎症发展中发挥关键作用。上述研究说明, 在哮喘抗原特异性免疫应答中 Th2 细胞的激活和炎症反应均有赖于气道 DCs 的参与和介导。

气道中的 DCs, 尤其是 pDCs 表面表达高亲和

力 IgE Fc 受体 (FcεR I)^[69-70], 而哮喘慢性气道炎症中炎症细胞浸润与抗原特异性 IgE 密切相关, IgE 在 DCs 上的交联可降低抗原的识别阈, 从而高效地刺激 Th2 Tm 细胞的活化^[71]。但是也有研究发现, DCs 高表达 FcεR I 的小鼠与正常小鼠比较, 哮喘模型肥大细胞相关的慢性炎症反应明显减轻^[72]。因此, 基于 IgE 的免疫调节作用可能是 DCs 调控哮喘气道炎症反应的重要机制之一。

5 调节性/耐受性DCs在哮喘慢性气道炎症中的作用

除了激活正向免疫应答的作用之外, DCs 也是负向调控免疫应答、维持免疫耐受与免疫稳态的重要免疫细胞^[73]。一些特定表型的 DCs 亚群能引起 T 细胞失活和凋亡, 或通过诱导调节性 T 细胞 (regulatory T cells, Treg) 的生成, 分泌具有免疫抑制性的细胞因子 (如 IL-10、TGF-β 等), 抑制 Th2 或 Th17 细胞介导的炎症反应。这类 DCs 具有维持免疫平衡、诱导免疫耐受的生物学特征, 被称为调节性树突状细胞 (regulatory DCs, DCreg) 或耐受性树突状细胞 (tolerogenic DCs, tolDC)^[74-75]。DCreg/tolDC 通常具有低水平的 MHC 分子和共刺激分子, 以及表达 PDL1 (programmed cell death ligand 1)、IDO1 (indoleamine 2,3-dioxygenase 1)、SOCS1 (suppressor of cytokine signaling 1) 和 C1q 等分子或生物标志物^[76], 能够大量合成和分泌 IL-10 和 TGF-β 等细胞因子, 促进 naïve T 细胞分化为 FOXP3⁺ Treg 细胞, 而不是炎症性 T_H17 细胞 (图 2)^[77-79]。因此, 如何在体内诱导 DCs 定向分化为具有负向免疫调控作用的 DCreg/ tolDC, 对于哮喘等免疫性疾病的治疗和预防具有重要的临床意义。

研究表明, DCs 前体细胞或完成抗原提呈任务后的成熟 DCs 在次级淋巴器官和特定免疫微环境作用下可以进一步增殖分化, 并被赋予新的负向免疫调节功能后参与免疫应答, 维持局部免疫稳态, 避免 Th2 细胞过度活化造成的免疫损伤。比如, 脾脏来源的基质细胞可促进造血祖细胞选择性分化成一类 CD11b⁺ CD11c⁺ MHC-II⁺ 表型的具有 DCreg/tolDC 功能的细胞^[80]。成熟的 DCs 则可以被肝脏基质细胞诱导分化为抑制 CD8⁺ T 细胞增殖的 DCreg/tolDC^[81]。也有研究发现, 小鼠脾脏成熟 DCs 通过与内皮样脾脏基质细胞的接触, 在 TGF-β 的作用下, 重新获得增殖潜能并分化为 DCreg/tolDC^[82], 进而诱导部分活化 T 细胞凋亡^[83], 同时诱导产生一群分泌 Th2

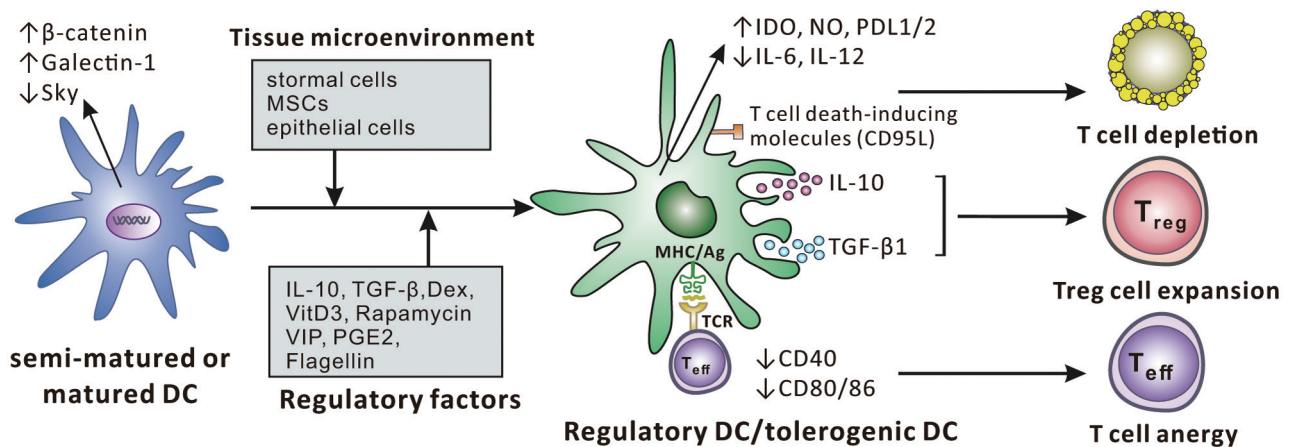
型细胞因子且具有负向调节作用的新型 Tm 细胞^[84]。而降低 CD70 分子表达或干扰 CD27-CD70 共刺激信号也能够使成熟 DCs 产生免疫耐受功能, 抑制 Th2 细胞的极化^[85]。肠道中的寄生虫则可能通过下调 DCs 脾酪氨酸激酶 (spleen tyrosine kinase, Sky) 的表达和抑制 Sky 信号途径, 诱导肠道 DCreg/tolDC 的形成^[86]。此外, 间充质干细胞 (mesenchymal stem cells, MSCs)^[87] 及其外泌体^[88]、维他命 D3^[89]、无机砷^[90], 以及三维结构的胶原蛋白支架细胞培养微环境^[91], 均能够在体外诱导 BMDCs 分化为具有免疫抑制能力的 DCreg/tolDC。miR-223-3p 等 microRNA 也可能参与调控 DCreg/tolDC 的分化^[92]。上述诱导分化的 DCreg/tolDC 均具有分泌 IL-10 的能力, 可以在体外抑制 Th2 细胞反应, 诱导 Treg 细胞分化, 在体内产生抗原特异性的免疫耐受。也有研究报道, 外源性化合物通过调节 DCs 胞内信号通路诱导 DCreg/tolDC 的分化并发挥免疫抑制作用。比如, 外源性大麻素可以抑制 NF-κB、MAPK 和 mTOR 信号通路, 并通过激活 1 型大麻素受体 (CB1) 和过氧化物酶体增殖物激活受体 (PPAR)-α 诱导腺苷酸活化蛋白激酶 (AMPK) 活化和功能性自噬, 驱动 DCs 代谢重塑, 增加线粒体活性和氧化磷酸化, 从而在炎症环境下促进 DCreg/tolDC 的产生, 分泌 IL-10 并诱导 FOXP3⁺ Treg 细胞极化^[93]。9-顺维甲酸 (9-cis-retinoic acid, 9cisRA) 能够诱导 CD103⁺ CD207⁺ DCreg 的分化, 通过表达骨桥蛋白 (osteopontin, OPN) 有效地将 naïve T 细胞极化为 Treg 细胞并聚集于皮肤引流淋巴结, 抑制接触性皮炎^[94]。有研究证实, 无机砷诱导的 DCs 免疫耐受特性由胞内的血红素加氧酶 -1 (HO-1) 介导^[90]。从五味子中提取的五味子醇 B 也通过上调 HO-1 的表达诱导产生 DCreg/ tolDC, 治疗 Th2 细胞主导的过敏性哮喘炎症^[95]。

促进 Treg 细胞的分化和增殖是 DCreg/tolDC 抑制哮喘 Th2 型气道炎症反应的重要途径之一。Min 等^[37] 研究发现 LPS 刺激的 BMDCs (DCIps) 可能表现出耐受性表型, 这与 LPS 刺激剂量以及 DCIps 的运输方式有关, 腹腔注射 DCIps 通过促进 Treg 细胞分化和降低 STAT6 磷酸化水平抑制了 CD4⁺ Tm 细胞介导的气道炎症反应的发生。在 OVA 和 HDM 诱导的哮喘模型中, Flagellin 能以 TLR-5 依赖的方式诱导 DCreg/tolDC, 进而促进 Treg 细胞的生成和缓解气道慢性炎症反应^[96]。五味子醇 B 诱导的 DCreg/tolDC 也能够促进 Treg 细胞的分化和增殖, 抑制 Th2 型炎症反应水平^[95]。此外, 幽门

螺杆菌能够抑制 LPS 引起的 DCs 成熟表型并诱导 DCreg/tolDC 的产生, 进一步通过分泌 IL-18 并促进 Treg 细胞的分化, 降低哮喘模型气道炎症和气道高反应性的强度^[97]。上述研究也说明, 哮喘气道中 DCreg/tolDC 的分化和功能调节是在多种因素的作用下完成的, 其中涉及到不同的信号分子和机制。比如, 从 HDM 中分离纯化的蛋白质二硫键异构酶 (protein disulfide isomerase, PDI) 被证实通过激活 PDI/DEC205/TIEG1/Foxp3 信号通路诱导 DCreg/tolDC 的分化, 抑制哮喘模型的气道炎症^[77]。也有研究发现, DCs 胞内的 HO-1^[95]、Notch/ Jagged1 信号通路^[98]以及表面的 C-C 趋化因子受体 7 (CCR7)^[99] 参与介导了气道 DCreg/tolDC 的分化, 进而在哮喘慢性气道炎症反应中发挥免疫调节功能。对 OVA 诱导的哮喘小鼠滴注幽门螺杆菌可抑制气道 Th2 炎症反应。但是值得注意的是, 在 CD103^{-/-} 小鼠中, 幽门螺杆菌对变应原诱发哮喘的保护作用明显低于 WT 小鼠, 提示 CD103⁺ DCs 介导了幽门螺杆菌对 Th2 细胞的免疫抑制作用^[100]。同样, 在 HDM 激发的哮喘模型中, CD103⁺ DCs 从肺脏迁移至纵隔淋巴结, 通过分泌 IL-12 抑制 Th2 和 Th17 细胞反应^[62]。上述研究表明, CD103⁺ DCs 可能是哮喘中对变应原产生免疫抑制作用的一类耐受性 DCs^[101]。鉴于 DCreg/tolDC 在抑制气道 Th2 型免疫炎症中的作用, 通过改变哮喘气道免疫微环境, 诱导产生具有免疫抑制功能的 DCreg/tolDC, 可能成为预防和治理哮喘慢性气道炎症病变的一种有效途径。

6 总结与展望

过敏性哮喘是抗原特异性免疫反应驱动的一种以慢性气道炎症为主要病理表现的呼吸系统疾病。DCs 是先天免疫和适应性免疫之间的桥梁, 作为专职抗原提呈细胞启动了哮喘免疫炎症进程, 但是 DCs 在抗原特异性免疫应答及其引发的哮喘慢性气道炎症中的作用还存在一定争议。本文通过对相关研究进行汇总分析, 发现 DCs 的生物功能并不局限于启动过敏原诱导的初次免疫应答, DCs 能够通过激活抗原特异性的 Tm/Teff 细胞, 在由过敏原诱发的特异性免疫应答及其引起的哮喘慢性气道炎症过程中依然发挥重要作用。首先, 抗原特异性免疫应答的关键效应细胞 Tm 细胞的激活仍然需要 DCs 提供共刺激信号。其次, 过敏性哮喘慢性气道炎症中气道 DCs 数量显著增多, 并能分泌特定的细胞因子, 具有较强的活化 Th2 Tm 细胞和促进 Th2 细胞极化的作用。相反地, 条件性清除气道 DCs 能够抑制哮喘特异性免疫应答引发的 Th2 炎症反应强度。此外, 近年来研究发现的一类具有免疫抑制功能的 DCreg/tolDC, 可以诱导 Treg 细胞分化, 并负向调节哮喘 Th2 型气道炎症反应。探索通过调控气道免疫微环境或细胞内源性信号分子, 抑制 DCs 在抗原特异性免疫应答中活化 Th2 Tm 细胞的能力, 或使 DCs 前体细胞或抗原提呈后的成熟 DCs 分化成为具有负向免疫调控功能的 DCreg/tolDC, 从而抑制和阻断哮喘特异性免疫应答引起的哮喘慢性气道炎症, 并进



特定的DCs在内源性信号分子、外源性刺激或细胞微环境等因素的作用下能够分化为具有免疫抑制特性的DCreg或tolDC, 这类DCs通常低表达共刺激分子, 分泌IL-10、TGF-β等细胞因子, 能引起T细胞失活凋亡和T细胞失能(anergy), 并通过诱导 Treg细胞的分化, 抑制Th2或Th17细胞介导的免疫炎症, 在哮喘慢性气道炎症反应中发挥重要的免疫调节作用。

图2 调节性/耐受性树突状细胞(DCreg/tolDC)的分化和功能

一步明确 DCreg/tolDC 发挥免疫抑制作用的分子机制, 将会是防治哮喘新的重要研究方向, 可能为过敏性哮喘的预防和治疗提供新的方法和策略。

[参 考 文 献]

- [1] Hammad H, Lambrecht BN. The basic immunology of asthma. *Cell*, 2021, 184: 1469-85
- [2] Ulrich BJ, Kharwadkar R, Chu M, et al. Allergic airway recall responses require IL-9 from resident memory CD4⁺ T cells. *Sci Immunol*, 2022, 7: eabg9296
- [3] Xu YD, Cheng M, Shang PP, et al. Role of IL-6 in dendritic cell functions. *J Leukoc Biol*, 2022, 111: 695-709
- [4] Whitehouse AL, Mushtaq N, Miyashita L, et al. Airway dendritic cell maturation in children exposed to air pollution. *PLoS One*, 2020, 15: e0232040
- [5] Parulekar AD, Boomer JS, Patterson BM, et al. A randomized controlled trial to evaluate inhibition of T-cell costimulation in allergen-induced airway inflammation. *Am J Respir Crit Care Med*, 2013, 187: 494-501
- [6] Croft M, Dubey C. Accessory molecule and costimulation requirements for CD4 T cell response. *Crit Rev Immunol*, 2017, 37: 261-90
- [7] Riddell NE. Immune responses: primary and secondary. *eLS*, 2020, 1: 316-26
- [8] van Rijt LS, Jung S, Kleinjan A, et al. *In vivo* depletion of lung CD11c⁺ dendritic cells during allergen challenge abrogates the characteristic features of asthma. *J Exp Med*, 2005, 201: 981-91
- [9] Morianos I, Semitekolou M. Dendritic cells: critical regulators of allergic asthma. *Int J Mol Sci*, 2020, 21: 7930
- [10] Vroman H, Tindemans I, Lukkes M, et al. Type II conventional dendritic cells of asthmatic patients with frequent exacerbations have an altered phenotype and frequency. *Eur Respir J*, 2020, 55: 1900859
- [11] van Gisbergen K, Zens KD, Munz C. T-cell memory in tissues. *Eur J Immunol*, 2021, 51: 1310-24
- [12] Zielinski CE, Corti D, Mele F, et al. Dissecting the human immunologic memory for pathogens. *Immunol Rev*, 2011, 240: 40-51
- [13] Bosnjak B, Kazemi S, Altenburger LM, et al. Th2-TRMs maintain life-long allergic memory in experimental asthma in mice. *Front Immunol*, 2019, 10: 840
- [14] Ratajczak W, Niedzwiedzka-Rystwej P, Tokarz-Deptula B, et al. Immunological memory cells. *Cent Eur J Immunol*, 2018, 43: 194-203
- [15] Alabed M, Sultana Shaik A, Saheb Sharif-Askari N, et al. Enhanced infiltration of central memory T cells to the lung tissue during allergic lung inflammation. *Int Arch Allergy Immunol*, 2022, 183: 127-41
- [16] Rahimi RA, Nepal K, Cetinbas M, et al. Distinct functions of tissue-resident and circulating memory Th2 cells in allergic airway disease. *J Exp Med*, 2020, 217: e20190865
- [17] Pennock ND, White JT, Cross EW, et al. T cell responses: naive to memory and everything in between. *Adv Physiol Educ*, 2013, 37: 273-83
- [18] Mehlhop-Williams ER, Bevan MJ. Memory CD8⁺ T cells exhibit increased antigen threshold requirements for recall proliferation. *J Exp Med*, 2014, 211: 345-56
- [19] Izumi G, Nakano H, Nakano K, et al. CD11b⁺ lung dendritic cells at different stages of maturation induce Th17 or Th2 differentiation. *Nat Commun*, 2021, 12: 5029
- [20] Lin JY, Wu WH, Chen JS, et al. Plasmacytoid dendritic cells suppress Th2 responses induced by epicutaneous sensitization. *Immunol Cell Biol*, 2020, 98: 215-28
- [21] Kugathasan K, Roediger EK, Small CL, et al. CD11c⁺ antigen presenting cells from the alveolar space, lung parenchyma and spleen differ in their phenotype and capabilities to activate naive and antigen-primed T cells. *BMC Immunol*, 2008, 9: 48
- [22] Turner DL, Goldklang M, Cvetkovski F, et al. Biased generation and *in situ* activation of lung tissue-resident memory CD4 T Cells in the pathogenesis of allergic asthma. *J Immunol*, 2018, 200: 1561-69
- [23] Liu MC, Xiao HQ, Breslin LM, et al. Enhanced antigen presenting and T cell functions during late-phase allergic responses in the lung. *Clin Exp Allergy*, 2018, 48: 334-42
- [24] Farkas L, Kvale EO, Johansen FE, et al. Plasmacytoid dendritic cells activate allergen-specific TH2 memory cells: modulation by CpG oligodeoxynucleotides. *J Allergy Clin Immunol*, 2004, 114: 436-43
- [25] Wakim LM, Waithman J, van Rooijen N, et al. Dendritic cell-induced memory T cell activation in nonlymphoid tissues. *Science*, 2008, 319: 198-202
- [26] Xia F, Qian CR, Xun Z, et al. TCR and CD28 concomitant stimulation elicits a distinctive calcium response in naive T cells. *Front Immunol*, 2018, 9: 2864
- [27] Flynn K, Mullbacher A. Memory alloreactive cytotoxic T cells do not require costimulation for activation *in vitro*. *Immunol Cell Biol*, 1996, 74: 413-20
- [28] London CA, Lodge MP, Abbas AK. Functional responses and costimulator dependence of memory CD4⁺ T cells. *J Immunol*, 2000, 164: 265-72
- [29] Poirier N, Chevalier M, Mary C, et al. Selective CD28 antagonist blunts memory immune responses and promotes long-term control of skin inflammation in nonhuman primates. *J Immunol*, 2016, 196: 274-83
- [30] Glinos DA, Soskic B, Williams C, et al. Genomic profiling of T-cell activation suggests increased sensitivity of memory T cells to CD28 costimulation. *Genes Immun*, 2020, 21: 390-408
- [31] Ndejemi MP, Teijaro JR, Patke DS, et al. Control of memory CD4 T cell recall by the CD28/B7 costimulatory pathway. *J Immunol*, 2006, 177: 7698-706
- [32] Langenhorst D, Haack S, Gob S, et al. CD28 costimulation of T helper 1 cells enhances cytokine release *in vivo*. *Front Immunol*, 2018, 9: 1060
- [33] Frohlich M, Gogishvili T, Langenhorst D, et al. Interrupting CD28 costimulation before antigen rechallenge affects CD8⁺ T-cell expansion and effector functions during secondary response in mice. *Eur J Immunol*, 2016, 46:

- 1644-55
- [34] Borowski AB, Boesteanu AC, Mueller YM, et al. Memory CD8⁺ T cells require CD28 costimulation. *J Immunol*, 2007, 179: 6494-503
- [35] Mayer A, Debusson D, Denanglaire S, et al. Antigen presenting cell-derived IL-6 restricts Th2-cell differentiation. *Eur J Immunol*, 2014, 44: 3252-62
- [36] Paplinska-Goryca M, Misiukiewicz-Stepien P, Proboszcz M, et al. The expressions of TSLP, IL-33, and IL-17A in monocyte derived dendritic cells from asthma and COPD patients are related to epithelial-macrophage interactions. *Cells*, 2020, 9: 1944
- [37] Min Z, Zeng Y, Zhu T, et al. Lipopolysaccharide-activated bone marrow-derived dendritic cells suppress allergic airway inflammation by ameliorating the immune microenvironment. *Front Immunol*, 2021, 12: 595369
- [38] Suzuki M, Yokota M, Matsumoto T, et al. Synergic effects of CD40 and CD86 silencing in dendritic cells on the control of allergic diseases. *Int Arch Allergy Immunol*, 2018, 177: 87-96
- [39] Asai-Tajiri Y, Matsumoto K, Fukuyama S, et al. Small interfering RNA against CD86 during allergen challenge blocks experimental allergic asthma. *Respir Res*, 2014, 15: 132
- [40] Kawasaki T, Ikegawa M, Kawai T. Antigen presentation in the lung. *Front Immunol*, 2022, 13: 860915
- [41] Julia V, Hessel EM, Malherbe L, et al. A restricted subset of dendritic cells captures airborne antigens and remains able to activate specific T cells long after antigen exposure. *Immunity*, 2002, 16: 271-83
- [42] Jahnsen FL, Moloney ED, Hogan T, et al. Rapid dendritic cell recruitment to the bronchial mucosa of patients with atopic asthma in response to local allergen challenge. *Thorax*, 2001, 56: 823-6
- [43] El-Gammal A, Oliveria JP, Howie K, et al. Allergen-induced changes in bone marrow and airway dendritic cells in subjects with asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 2016, 194: 169-77
- [44] Chairakaki AD, Saridaki MI, Pырillou K, et al. Plasmacytoid dendritic cells drive acute asthma exacerbations. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 142: 542-56.e12
- [45] Chambers ES, Nanzer AM, Pfeiffer PE, et al. Dendritic cell phenotype in severe asthma reflects clinical responsiveness to glucocorticoids. *Clin Exp Allergy*, 2018, 48: 13-22
- [46] Chen K, Liu M, Liu Y, et al. Signal relay by CC chemokine receptor 2 (CCR2) and formylpeptide receptor 2 (Fpr2) in the recruitment of monocyte-derived dendritic cells in allergic airway inflammation. *J Biol Chem*, 2013, 288: 16262-73
- [47] Liu J, Zhang X, Cheng Y, et al. Dendritic cell migration in inflammation and immunity. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18: 2461-71
- [48] Harris NL, Watt V, Ronchese F, et al. Differential T cell function and fate in lymph node and nonlymphoid tissues. *J Exp Med*, 2002, 195: 317-26
- [49] Vermaelen K, Pauwels R. Accelerated airway dendritic cell maturation, trafficking, and elimination in a mouse model of asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2003, 29: 405-9
- [50] Castellanos CA, Ren X, Gonzalez SL, et al. Lymph node-resident dendritic cells drive TH2 cell development involving MARCH1. *Sci Immunol*, 2021, 6: eabh0707
- [51] Ait-Yahia S, Azzaoui I, Everaere L, et al. CCL17 production by dendritic cells is required for NOD1-mediated exacerbation of allergic asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 2014, 189: 899-908
- [52] Yi S, Zhai J, Niu R, et al. Eosinophil recruitment is dynamically regulated by interplay among lung dendritic cell subsets after allergen challenge. *Nat Commun*, 2018, 9: 3879
- [53] Veres TZ, Kopcsanyi T, van Panhuys N, et al. Allergen-induced CD4⁺ T cell cytokine production within airway mucosal dendritic cell-T cell clusters drives the local recruitment of myeloid effector cells. *J Immunol*, 2017, 198: 895-907
- [54] Perros F, Hoogsteden HC, Coyle AJ, et al. Blockade of CCR4 in a humanized model of asthma reveals a critical role for DC-derived CCL17 and CCL22 in attracting Th2 cells and inducing airway inflammation. *Allergy*, 2009, 64: 995-1002
- [55] Wu G, Zhang X, Chen X, et al. *Streptococcus pneumoniae* aminopeptidase N regulates dendritic cells that attenuates type-2 airway inflammation in murine allergic asthma. *Br J Pharmacol*, 2020, 177: 5063-77
- [56] Hammad H, Lambrecht BN, Pochard P, et al. Monocyte-derived dendritic cells induce a house dust mite-specific Th2 allergic inflammation in the lung of humanized SCID mice: involvement of CCR7. *J Immunol*, 2002, 169: 1524-34
- [57] Halim TY, Hwang YY, Scanlon ST, et al. Group 2 innate lymphoid cells license dendritic cells to potentiate memory TH2 cell responses. *Nat Immunol*, 2016, 17: 57-64
- [58] Constant SL, Brogdon JL, Piggott DA, et al. Resident lung antigen-presenting cells have the capacity to promote Th2 T cell differentiation *in situ*. *J Clin Invest*, 2002, 110: 1441-8
- [59] Lin YL, Chen SH, Wang JY. Critical role of IL-6 in dendritic cell-induced allergic inflammation of asthma. *J Mol Med (Berl)*, 2016, 94: 51-9
- [60] Gubernatorova EO, Gorshkova EA, Namakanova OA, et al. Non-redundant functions of IL-6 produced by macrophages and dendritic cells in allergic airway inflammation. *Front Immunol*, 2018, 9: 2718
- [61] Bellinghausen I, Brand P, Bottcher I, et al. Production of interleukin-13 by human dendritic cells after stimulation with protein allergens is a key factor for induction of T helper 2 cytokines and is associated with activation of signal transducer and activator of transcription-6. *Immunology*, 2003, 108: 167-76
- [62] Conejero L, Khouili SC, Martinez-Cano S, et al. Lung CD103⁺ dendritic cells restrain allergic airway inflammation through IL-12 production. *JCI Insight*, 2017, 2: e90420
- [63] Everts B, Tussiwand R, Dreesen L, et al. Migratory

- CD103⁺ dendritic cells suppress helminth-driven type 2 immunity through constitutive expression of IL-12. *J Exp Med*, 2016, 213: 35-51
- [64] Dill-McFarland KA, Schwartz JT, Zhao H, et al. Eosinophil-mediated suppression and anti-IL-5 enhancement of plasmacytoid dendritic cell interferon responses in asthma. *J Allergy Clin Immunol*, 2022, 150: 666-75
- [65] Koya T, Matsuda H, Matsubara S, et al. Differential effects of dendritic cell transfer on airway hyperresponsiveness and inflammation. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2009, 41: 271-80
- [66] Park SC, Kim H, Bak Y, et al. An alternative dendritic cell-induced murine model of asthma exhibiting a robust Th2/Th17-skewed response. *Allergy Asthma Immunol Res*, 2020, 12: 537-55
- [67] Smith RE, Reyes NJ, Khandelwal P, et al. Secondary allergic T cell responses are regulated by dendritic cell-derived thrombospondin-1 in the setting of allergic eye disease. *J Leukoc Biol*, 2016, 100: 371-80
- [68] KleinJan A, Willart M, van Rijt LS, et al. An essential role for dendritic cells in human and experimental allergic rhinitis. *J Allergy Clin Immunol*, 2006, 118: 1117-25
- [69] Stoll P, Bahker A, Ulrich M, et al. The dendritic cell high-affinity IgE receptor is overexpressed in both asthma and severe COPD. *Clin Exp Allergy*, 2016, 46: 575-83
- [70] Berings M, Gevaert P, De Ruyck N, et al. FcεpsilonRI expression and IgE binding by dendritic cells and basophils in allergic rhinitis and upon allergen immunotherapy. *Clin Exp Allergy*, 2018, 48: 970-80
- [71] Sallmann E, Reininger B, Brandt S, et al. High-affinity IgE receptors on dendritic cells exacerbate Th2-dependent inflammation. *J Immunol*, 2011, 187: 164-71
- [72] Platzer B, Baker K, Vera MP, et al. Dendritic cell-bound IgE functions to restrain allergic inflammation at mucosal sites. *Mucosal Immunol*, 2015, 8: 516-32
- [73] Ness S, Lin S, Gordon JR. Regulatory dendritic cells, T cell tolerance, and dendritic cell therapy for immunologic disease. *Front Immunol*, 2021, 12: 633436
- [74] Dempsey LA. Regulatory DCs. *Nat Immunol*, 2020, 21: 488-88
- [75] Morante-Palacios O, Fondelli F, Ballestar E, et al. Tolerogenic dendritic cells in autoimmunity and inflammatory diseases. *Trends Immunol*, 2021, 42: 59-75
- [76] Mascarell L, Airouche S, Berjont N, et al. The regulatory dendritic cell marker C1q is a potent inhibitor of allergic inflammation. *Mucosal Immunol*, 2017, 10: 695-704
- [77] Liu X, Wang Y, Chen D, et al. Dust-mite-derived protein disulfide isomerase suppresses airway allergy by inducing tolerogenic dendritic cells. *J Biol Chem*, 2021, 296: 100585
- [78] Benito-Villalvilla C, Perez-Diego M, Angelina A, et al. Allergoid-mannan conjugates reprogram monocytes into tolerogenic dendritic cells via epigenetic and metabolic rewiring. *J Allergy Clin Immunol*, 2022, 149: 212-22 e9
- [79] Dawicki W, Huang H, Ma Y, et al. CD40 signaling augments IL-10 expression and the tolerogenicity of IL-10-induced regulatory dendritic cells. *PLoS One*, 2021, 16: e0248290
- [80] Petvises S, Periasamy P, O'Neill HC. MCSF drives regulatory DC development in stromal co-cultures supporting hematopoiesis. *BMC Immunol*, 2018, 19: 21
- [81] Wang Q, He H, Chen D, et al. Hepatic stroma-educated regulatory DCs suppress CD8⁺ T cell proliferation in mice. *Oncotarget*, 2017, 8: 93414-25
- [82] Zhang M, Tang H, Guo Z, et al. Splenic stroma drives mature dendritic cells to differentiate into regulatory dendritic cells. *Nat Immunol*, 2004, 5: 1124-33
- [83] Xu X, Yi H, Guo Z, et al. Splenic stroma-educated regulatory dendritic cells induce apoptosis of activated CD4 T cells via Fas ligand-enhanced IFN-gamma and nitric oxide. *J Immunol*, 2012, 188: 1168-77
- [84] Xu X, Guo Z, Jiang X, et al. Regulatory dendritic cells program generation of interleukin-4-producing alternative memory CD4 T cells with suppressive activity. *Blood*, 2011, 117: 1218-27
- [85] Zhang X, Wang Y, Zhang D, et al. CD70-silenced dendritic cells induce immune tolerance in immune thrombocytopenia patients. *Br J Haematol*, 2020, 191: 466-75
- [86] Hang L, Blum AM, Kumar S, et al. Downregulation of the Syk signaling pathway in intestinal dendritic cells is sufficient to induce dendritic cells that inhibit colitis. *J Immunol*, 2016, 197: 2948-57
- [87] Zhang B, Liu R, Shi D, et al. Mesenchymal stem cells induce mature dendritic cells into a novel Jagged-2-dependent regulatory dendritic cell population. *Blood*, 2009, 113: 46-57
- [88] Shahir M, Mahmoud Hashemi S, Asadirad A, et al. Effect of mesenchymal stem cell-derived exosomes on the induction of mouse tolerogenic dendritic cells. *J Cell Physiol*, 2020, 235: 7043-55
- [89] Navarro-Barriuso J, Mansilla MJ, Quirant-Sanchez B, et al. Vitamin D3-induced tolerogenic dendritic cells modulate the transcriptomic profile of T CD4⁺ cells towards a functional hyporesponsiveness. *Front Immunol*, 2021, 11: 599623
- [90] Li J, Guo Y, Duan X, et al. Heme oxygenase-1 (HO-1) assists inorganic arsenic-induced immune tolerance in murine dendritic cells. *Chemosphere*, 2021, 264: 128452
- [91] Fang Y, Wang B, Zhao Y, et al. Collagen scaffold microenvironments modulate cell lineage commitment for differentiation of bone marrow cells into regulatory dendritic cells. *Sci Rep*, 2017, 7: 42049
- [92] Chen L, Hou X, Zhang M, et al. MicroRNA-223-3p modulates dendritic cell function and ameliorates experimental autoimmune myocarditis by targeting the NLRP3 inflammasome. *Mol Immunol*, 2020, 117: 73-83
- [93] Angelina A, Perez-Diego M, Lopez-Abente J, et al. Cannabinoids induce functional Tregs by promoting tolerogenic DCs via autophagy and metabolic reprogramming. *Mucosal Immunol*, 2022, 15: 96-108
- [94] Kraus LF, Scheurmann N, Frenzel DF, et al. 9-cis-Retinoic acid induces a distinct regulatory dendritic cell phenotype that modulates murine delayed-type allergy. *Contact*

- Dermatitis, 2018, 78: 41-54
- [95] Chiang CY, Chang JH, Chuang HC, et al. Schisandrin B promotes Foxp3⁺ regulatory T cell expansion by activating heme oxygenase-1 in dendritic cells and exhibits immunomodulatory effects in Th2-mediated allergic asthma. *Eur J Pharmacol*, 2022, 918: 174775
- [96] Shim JU, Lee SE, Hwang W, et al. Flagellin suppresses experimental asthma by generating regulatory dendritic cells and T cells. *J Allergy Clin Immunol*, 2016, 137: 426-35
- [97] Oertli M, Sundquist M, Hitzler I, et al. DC-derived IL-18 drives Treg differentiation, murine *Helicobacter pylori*-specific immune tolerance, and asthma protection. *J Clin Invest*, 2012, 122: 1082-96
- [98] Lin CL, Huang HM, Hsieh CL, et al. Jagged1-expressing adenovirus-infected dendritic cells induce expansion of Foxp3⁺ regulatory T cells and alleviate T helper type 2-mediated allergic asthma in mice. *Immunology*, 2019, 156: 199-212
- [99] Li Y, Du Y, Zhang A, et al. Role of CCR7 on dendritic cell-mediated immune tolerance in the airways of allergy-induced asthmatic rats. *Mol Med Rep*, 2019, 20: 4425-32
- [100] Engler DB, Reuter S, van Wijck Y, et al. Effective treatment of allergic airway inflammation with *Helicobacter pylori* immunomodulators requires BATF3-dependent dendritic cells and IL-10. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014, 111: 11810-5
- [101] Azid NA, Ahmad S, Boer JC, et al. A profile of TNFR2⁺ regulatory T cells and CD103⁺ dendritic cells in the peripheral blood of patients with asthma. *Hum Immunol*, 2020, 81: 634-43