

DOI: 10.3969/j.issn.1005-8982.2022.23.010
文章编号: 1005-8982 (2022) 23-0053-07

综述

免疫耐受型树突状细胞对变应性鼻炎 免疫调节的研究进展*

刘朋¹, 邱书奇², 胡田勇², 曾宪海², 刘江琦²

[1. 遵义医科大学珠海校区, 广东 珠海 519041; 2. 广东省深圳市耳鼻咽喉研究所
(广东省深圳市龙岗区耳鼻咽喉医院), 广东 深圳 518172]

摘要: 树突状细胞(DC)作为目前世界公认最有效的专职抗原提呈细胞, 其通过识别、摄取和呈递抗原来调节初始 CD4⁺Th 细胞的分化, 进而影响 Th1/Th2 平衡, 在变应性鼻炎免疫调节反应中起重要作用。耐受型树突状细胞(tDC)既可以有效抑制效应 T 细胞来引起免疫耐受, 也能诱导调节性 T 细胞活化来产生免疫耐受, 从而减轻上呼吸道炎症反应, 这使 tDC 能应用于变应性鼻炎的临床免疫防治中。从变应性鼻炎发病的免疫机制上来解释 tDC 与机体免疫细胞的相互关系, 掌握 tDC 的基本生物学特征、形成的必要条件、与炎症细胞的相互作用关系等, 将为 tDC 应用于变应性鼻炎的临床防治提供新的理论支持。该文将从 tDC 的表型和生物学特征、对 Th1/Th2 平衡的调节、诱导免疫耐受的机制与应用前景进行系统性分析总结, 并对近年来的相关研究进行综述。

关键词: 变应性鼻炎; 耐受型树突状细胞; 免疫耐受; 免疫调节; 调节性 T 细胞

中图分类号: R765.21

文献标识码: A

Advances in immune regulation of allergic rhinitis by immune tolerogenic dendritic cells*

Peng Liu¹, Shu-qi Qiu², Tian-yong Hu², Xian-hai Zeng², Jiang-qi Liu²

[1. Zhuhai Campus of Zunyi Medical University, Zhuhai, Guangdong 519041, China; 2. Shenzhen Institute of Otorhinolaryngology (Longgang Otorhinolaryngology hospital), Shenzhen, Guangdong 518172, China]

Abstract: Dendritic cells (DC) are currently recognized as the most effective professional antigen-presenting cells in the world. They regulate the differentiation of initial CD4⁺Th cells through recognition, uptake and presentation of antigenic antigen, affect the Th1/Th2 balance, and play an important role in the immune regulatory response of allergic rhinitis. Studies have shown that tolerogenic dendritic cells (tDC) can not only effectively inhibit effector T cells to cause immune tolerance, but also induce the activation of regulatory T cells to produce immune tolerance, so as to reduce the inflammatory response of the upper respiratory tract, which makes tDC as a possible choice in the clinical immune prevention and treatment of allergic rhinitis. It will provide new theoretical support for the application of tDC in the clinical prevention and treatment of allergic rhinitis that to explain the relationship between tDC and immune cells, master the basic biological characteristics of tDC, the necessary conditions for its formation, and the interaction with inflammatory cells. This paper will systematically analyze and summarize the phenotypic and biological characteristics of tDC, the mechanism and application prospect of regulating Th1/Th2

收稿日期: 2022-07-04

* 基金项目: 国家自然科学基金(No.: 81700888); 广东省自然科学基金(No.: 2021A1515010971); 深圳市科技计划基础研究(面上项目)(No.: JCYJ20190813154188); 深圳市重点医学学科建设基金(No.: SZXK039)

[通信作者] 邱书奇, E-mail: qiuqi66858@163.com; Tel: 13316592188

balance and inducing immune tolerance, and review the relevant experimental research in recent years.

Keywords: rhinitis, allergic; dendritic cells, tolerogenic; immune tolerance; immune regulation; T-lymphocytes, regulatory

变应性鼻炎是由免疫球蛋白 E (immunoglobulin E, IgE) 介导的环境变应原引起的鼻黏膜慢性炎症, 通常表现出一系列临床症状, 其中鼻痒、打喷嚏、流涕和鼻塞等较为常见, 也可合并眼部及呼吸道症状, 影响人体健康并带来经济负担^[1]。树突状细胞 (dendritic cell, DC) 是主要的抗原提呈细胞, 可以激活幼稚的 T 细胞, 并且能选择性地分化成辅助性 T 淋巴细胞 (T helper lymphocyte, Th) 1 或 2 亚群, 这在变应性鼻炎的发展和维持中起重要作用^[2]。通过某些特定因素可以使 DC 起到免疫抑制作用, 不仅能使效应 T 细胞免疫应答反应变弱, 还能诱导调节性 T 细胞 (regulatory T cell, Tr cell) 抵抗机体吸入变应原后产生的应答反应, 此型 DC 称为耐受型树突状细胞 (tolerogenic dendritic cell, tDC)^[3]。并有大量研究表明 tDC 能缓解变应性鼻炎等变态反应性疾病的症状和炎症反应, 同时其实用性和安全性可靠, 故使用 tDC 来调节变应性鼻炎免疫应答反应或许会成为将来临床应用的不错选择。目前治疗变应性鼻炎的传统方法主要是针对其临床症状缓解局部症状。一些激素的非特异性免疫治疗使变应性鼻炎得不到彻底治疗, 更有少数患者出现激素耐受或者产生不良反应等。深层阐述 tDC 的基本特性、形成必要因素及其刺激、影响因素等, 要根据变应性鼻炎发病的免疫分子机制来解释 tDC 与变应性鼻炎免疫细胞及其因子之间的相互关系, 这为以后 tDC 能应用于临床变应性鼻炎患者机体内免疫调节提供坚实的理论依据, 同时为变应性鼻炎治疗提供新的治疗思路。本文综述近年来 tDC 应用于变应性鼻炎的免疫耐受调节的相关研究。

1 DC 的表型和生物学特征

DC 大多来自骨髓造血干细胞, 同时单核细胞也会产生少量 DC^[4]。DC 分为传统 DC、单核细胞性 DC 和浆细胞样 DC 三个亚群^[4]。依据分化阶段, 又分为未成熟的 DC、成熟的 DC 和调节性 DC 三种具有不同功能的 DC, 这三种不同功能的 DC 的作用机制也各不相同^[5]。众所周知, DC 具有摄取及呈递抗原

及产生白细胞介素-6 (Interleukin, IL-6)、白细胞介素-12 (Interleukin, IL-12) 和肿瘤坏死因子- α 等炎症因子, 这使主要组织相容性复合物 I (major histocompatibility complex class I, MHC I) 高表达, 而 MHC II 及共刺激分子低表达^[6]。同时, 未成熟的 DC 也可以摄取抗原而活化为成熟的 DC, 成熟的 DC 利用淋巴管途径转至效应淋巴结, 进而将捕获的抗原呈递至效应 T 细胞, 成熟的 DC 可以分泌几种共刺激分子——白细胞分化抗原 (clusters of differentiation, CD) CD40、CD70、CD80 和 CD86, 而表达的这些细胞因子正好能与效应 T 细胞的共刺激配体分子相对应, 然后与效应 T 细胞分泌的 CD27、CD28、可溶性 CD40 配体 (CD40L) 和诱导型共刺激分子 (inducible co-stimulator, ICOS) 产生作用, 使得活化的 T 细胞参与免疫反应^[7]。此外, DC 还能使免疫反应产生耐受, 但是 DC 的免疫活化及成熟均受制于微循环中的抑制因子, 进而产生具有致耐受性和免疫抑制活性的不同 DC 亚群。最后, 调节性 DC 不仅能将抗原呈递给效应 T 细胞, 同时可以抑制 T 细胞的激活, 调节性 DC 可以诱导 IL-10、一氧化氮 (nitric oxide, NO) 或吲哚胺-2, 3-双加氧酶 (indoleamine-2,3-dioxygenase, IDO) 等抑制活性因子来抑制 T 细胞激活, 从而达到免疫耐受目的^[8]。研究发现骨髓间充质干细胞外泌体 (hDPSC-exosomes) 通过调控 Toll 样受体 4 (toll like receptor 4, TLR4)/核转录因子 (nuclear factor- κ B, NF- κ B) 信号通路抑制 DC 分化成熟, 降低 DC 表面共刺激分子的表达及促脾脏细胞增殖的能力, 诱导 DC 向 tDC 发展, 从而诱导机体产生免疫耐受, 维持机体免疫平衡^[9]。一项关于间充质基质细胞衍生的细胞外小泡 (extracellular vesicles derived from mesenchymal stromal cells, MSC-sEV) 处理成熟 DC 的研究表明, 经 MSC-sEV 处理后增强了成熟的 DC 的吞噬能力, 同时减少 IL-4、IL-9 和 IL-13 的产生, 进而抑制 Th2 免疫反应, 此外, 处理后的成熟 DC 增加了 Tr cell 的水平^[10]。另外, 机体吸入过敏原后, 成熟的 DC 可以通过致癌抑制因子 2 (suppression of tumorigenicity 2, ST2) 直接对 IL-33 产生反应, 这表

明 DC 中的 IL-33/ST2 轴在变应性鼻炎的发病机制中发挥重要作用^[11]。这也为变应性鼻炎治疗提供了新的证据。

通常, 具有稳定、半成熟表型和耐受性的 DC 被称为 tDC。在人体外周血和脾脏中发现了一种具有耐受特性的特定 DC 亚群(DC-10s), 这些细胞促进异基因 CD4⁺T 细胞的低反应性, 产生 IL-10, 并表达表面标志物 CD163、CD141、CD16 和 CD14^[12]。浆细胞样 DCs 作为 DCs 的常见亚型, 可以在特定环境下被激活生成 tDC, 同时自身也可以诱导免疫耐受。然而当其未受到刺激时, 浆细胞样 DC 表达的 IDO、ICOSL 也会增多, 这对无害抗原同样产生耐受^[13]。从外周组织捕获抗原后的浆细胞样 DC 经相应细胞因子受体转至胸腺组织, 可以使抗原 T 细胞去能化, 从而达到抑制免疫反应的目的^[14]。一项关于浆细胞样 DC 的相关研究证实了过继浆细胞样 DC 不仅能缓解屋尘螨引起的小鼠模型上呼吸道炎症, 还能通过诱导 Tr cell 的生成来抑制过敏性小鼠的气道高反应性^[15]。同样, 用屋尘螨刺激的单核细胞衍生的 tDC 有利于激活 Tr cell 生成, 并在体外通过转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β)/IL-10 依赖的方式抑制效应 T 细胞反应, 可抑制小鼠模型的过敏性气道炎症, 而消耗 CD25⁺ 细胞或阻断 TGF- β /IL-10 信号可消除抑制作用, 表明 Tr cell 参与 tDC 的抗炎活性^[16], 进一步证明了 tDC 可以通过 TGF- β 和 IL-10 依赖性方式诱导免疫抑制性 Tr cell 来抑制过敏性呼吸道炎症。故以分化 and/or 扩展 tDC 为目标的策略, 以及在变应性鼻炎中重新建立免疫和耐受之间的平衡, 可能在未来的免疫治疗应用中具有价值。

2 tDC 在调节变应性鼻炎 Th1/Th2 平衡中的作用

Th2 型细胞相关免疫因子分泌增加而引起的 Th1/Th2 细胞因子比例向 Th2 方向倾斜是变应性鼻炎的主要发病机制, 同时伴有鼻部黏膜释放组胺和嗜酸性粒细胞浸润^[1]。在机体产生免疫反应的进程中, DC 的各个亚群及阶段都可以引起 Th1/Th2 细胞比例及其炎症因子表达变化。其他外界因素刺激同样会造成 DC 对 Th 细胞分化方向的改变, 研究^[17]发现过继回输 tDC 不仅能减轻变应性鼻炎小鼠

的症状, 同时可以调节动物模型中 Th1/Th2 细胞炎症因子水平, 血清特异性 IgE 表达下降, Tr cell 表达上调, 从而调节 Th1/Th2 平衡。屋尘螨 Derp1 抗原修饰的 DC 增加了 CD4⁺CD25⁺ 叉头蛋白 p3 (forkhead box protein p3, Foxp3) + Tr cell 的百分比, 升高 IL-10, 减少 IL-4 及 IL-13, 进而影响了 Th1/Th2 的平衡, 显示出对变应性鼻炎的免疫治疗作用^[18]。经鼻给予卵清蛋白 (Ovalbumin, OVA) 脉冲 CD40 沉默的 tDC 可显著上调 IL-10、IL-35 和 Foxp3 的表达, 并提高颈部淋巴结内 CD11c⁺CD40⁻ 和 CD4⁺CD25⁺ 细胞的百分比^[19]。通过上述研究结果可以推测 tDC 在调节和恢复变应性鼻炎患者的 Th1/Th2 平衡时起至关重要的作用 (见图 1)。

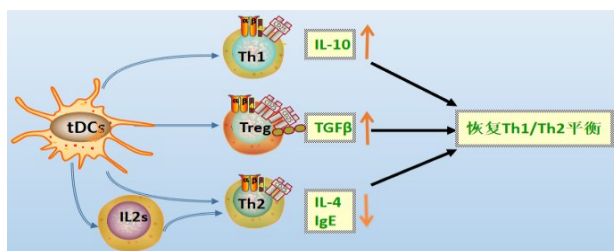


图 1 tDC 调节变应性鼻炎 Th1/Th2 平衡

最近研究^[20]表明, 通过服用免疫抑制药物来调节免疫耐受, 受体小鼠体内产生干扰素- γ (Interferon- γ , IFN- γ) 和 Foxp3 + Tr cell 均增多, 增强 tDC 的免疫耐受性。DEAK 等^[21]用耐受性药物组合 (地塞米松、辛伐他汀和 SC-514) 与 toll 样受体 (toll-like receptor, TLR) 激动剂结合使用时, 可诱导活跃的 tDC 表型, 这些 tDC 在体外和体内均诱导特异性 Tr cell 的分化。有研究^[22]还发现, miR-223 可以通过 Irak1 靶点抑制抗原呈递, 使 tDC 能有效诱导 Tr cell, 同时 IL-10 水平显著升高。以上均表明 tDC 在调节 Tr cell 分化及耐受作用方面值得进一步研究。

2 型固有淋巴细胞 (type-2 innate lymphoid cell, ILC2) 与适应性免疫中的 Th2 细胞相对应, 是 Th2 细胞因子的主要起源之一, 而且对于各种过敏性疾病来说是不可或缺的, 研究提示过敏性气道疾病患者外周血 ILC2 比例明显升高^[23]。已经证实变应性鼻炎患者的鼻黏膜中确实存在 ILC2、成熟的 DC 和调节性 DC, 发现同种自体或异体成熟的 DC 都可以引起变应性鼻炎患者的 ILC2 活化, 并提高 GATA

结合蛋白 3(GATA-binding protein-3, GATA3)和信号转导子及转录信号通路激活子的水平, IL-33 诱导生成的成熟的 DC 可以与 ST2 聚集, 从而发挥 ILC2 的重要作用。有实验同时证实了在抗原激发下, 变应性鼻炎患者高表达成熟的 DC、IL-33 和 ILC2, 活化的调节性 DC 可以通过生成 IL-6 来限制变应性鼻炎患者 ILC2 产生细胞因子, 成熟的 DC 能通过 IL-33/ST2 途径促使 ILC2 发挥作用^[24]。这为 tDC 和 ILC2 在变应性鼻炎免疫调节中的相互作用提出了新的见解。

3 tDC 在诱导免疫耐受中的可能机制

tDC 可以通过分泌免疫调节因子、抑制效应 T 细胞的功能和诱导 Tr cell 的生成等途径来诱导免疫耐受(见图 2)。其中抗炎因子 IL-10、TGF- β 升高是 tDC 引起免疫耐受的重要机制。

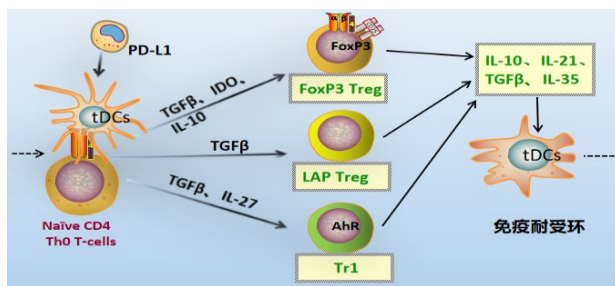


图 2 tDC 诱导免疫耐受的简要机制

MAAZI 等^[25]研究表明, 抗炎因子 IL-10 可以促进信号通路的转导和转录因子的磷酸化来强化 Tr cell 的生物学特性, 还能降低效应 T 细胞的信号转导通路磷脂酰肌 3-激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B(protein kinase B, PKB/Akt)活性, 强化叉头转录因子(forkhead box O1, FoxO1)的活性, 而 FoxO1 能够持续强化 Tr cell 的免疫作用。而在自身免疫性疾病中, 过度表达的肺腺癌转移相关转录物 1(metastasis-associated lung adenocarcinoma transcript 1, MALAT1)通过 miR-155/DC-sign/IL-10 轴诱导 tDC 和免疫耐受^[26]。XU 等^[27]的研究发现, 在体外, DC-IL-10 中 MHCII、CD80 和 CD86 的表达受到显著抑制, 与 DC-IL-10 孵育的同种 CD4⁺T 细胞显示出较低的增殖反应, 分泌到 DC-IL-10 培养上清液中的 IL-10 和 IL-12(p70)水平分别显著升高和降低, 而体内的 Tr cell 显著增加。有

研究^[28]发现, DCs 内在的蛋白酪氨酸磷酸酶非受体 2 型(protein tyrosine phosphatase non receptor type 2, PTPN2)可能是免疫系统中维持免疫耐受性核心作用的关键, PTPN2 的激活将是经 DC 增强机体免疫耐受的途径。而 tDC 耐受机制对 TGF- β 的依赖性缺乏研究, 但 tDC 的免疫耐受可以通过 TGF- β 的诱导而明显增强。而且 DC 衍生的 TGF- β 会增加炎症反应中的 Tr cell, 进而增强免疫耐受^[29]。OLIVEIRA 等^[30]研究发现, TLR 诱导可以通过 IDO1 依赖性形式增强 CD4⁺CD25⁺Foxp3⁺ + Tr cell 的表达, 增加了 IL-10 的分泌, 也可以通过 IDO1 独立形式增强 Tr cell 的表达, 这些发现为 TLR 诱导的 DC 中自由度表型及耐受机制提供了新的理解。另一项试验证实了通过非标准 NF- κ B 信号转导通路可以诱导 DC 生成 IDO1, 进而能遏制 T 细胞分化及其参与的免疫应答^[31]。tDC 可以通过细胞相互间的接触依赖信号、产生靶向蛋白和免疫因子等机制来诱导 Tr cell 的生成^[32]。此外, Tr cell 对 DC 具有较强的黏附性, 使免疫突触形成过程中的重要肌动蛋白 FasCIN 不能有效的与 DC 结合^[33], 这对维持 DC 的未成熟状态和免疫耐受性至关重要。研究表明, IFN- γ /IL-27 轴诱导单核细胞衍生的 DCs 中的程序性死亡配体-1(programmed death-ligand 1, PD-L1)表达, 可以恢复自身的免疫耐受性^[34], 这丰富了 tDC 诱导耐受机制的多样性。而且, tDC 和 Tr cell 之间的相互作用对机体免疫稳态的维持起到关键作用, 也可以阻止自身免疫反应^[35]。

同时, tDC 免疫耐受的维持包括依赖免疫球蛋白样转录物(immunoglobulin-like transcript, ILT)ILT2、ILT3、ILT4、ICOSL 和 PD-L1 等分子的接触依赖机制和免疫调节因子 IL-10、TGF- β 及相关的酶如 IDO、精氨酸酶 1(arginase 1, Arg1)相关的非接触依赖机制^[36]。

4 tDC 在变应性鼻炎免疫调节中的应用前景

tDC 于 2001 年首次应用于人体, 研究显示机体对人未成熟 DC 的耐受未见不良反应, 能长时间地遏制 CD8⁺T 细胞反应, 并初次提出了 DC 在机体内强大的致耐受性^[37]。以往大量实验充分阐述了 tDC 在炎症反应、免疫调节以及过敏性疾病中诱导免疫耐

受的关键性,这使得 tDC 调节免疫耐受有望彻底治疗变应性鼻炎,而且其干预鼻黏膜 DC 的免疫相关活性将成为控制变应性鼻炎免疫调节的重要一环。

诱导免疫耐受、恢复免疫稳态是治疗变应性疾病的新热点。目前已发现,中药、小分子药物,以及调节肠道菌群等治疗在诱导免疫耐受改善变应性鼻炎中具有良好效果。一项针对 4 种益生菌菌株(包括唾液乳杆菌、双歧杆菌、凝结芽孢杆菌和纳豆枯草杆菌)的研究结果表明,这 4 种益生菌菌株均能诱导刺激体内 DC 产生 IL-10 和 TGF- β , 双歧杆菌和凝结芽孢杆菌表现出的诱导能力更强^[38]。tDC 的半成熟表型能表现出低水平的 T 细胞共刺激特性,与抗炎分子相比,产生促炎细胞因子的能力降低,尤其是通过 Tr cell 的扩增和/或诱导^[39]。tDC 被诱导产生 TGF- β 、IL-10,并刺激 Tr cell 的产生,抑制 Th2 免疫反应,能缓解小鼠模型的过敏性上呼吸道感染,而 CD25⁺细胞的耗竭或阻断和 TGF- β 、IL-10 信号可消除这种抑制作用,表明 Tr cell 参与了 tDC 的抗炎活性调控^[40]。一项关于 DC 诱导的对比性研究选择了 IL-10、TGF- β 、地塞米松、维生素 D3 分别诱导 tDC,结果表明 DC-10s 诱导生成的 IL-10 最多,表现其强致耐受性,同时唯有 DC-10s 在其效能抑制试验中诱导的 Tr cell 能够体现出极强抑制 T 细胞反应的作用,从而得出 DC-10s 或许是极有临床研究价值的 tDC^[40]。过往研究还表明, NF- κ B 抑制剂、生长因子、丙酮酸乙酯(ethyl pyruvate, EP)、组蛋白脱乙酰化酶(histone deacetylase, HDAC)等能诱导产生 tDC^[41],这些都可能是治疗变应性鼻炎的方法。以上研究结果提示,使用特定刺激因素诱导的 tDC 相对容易激活 DC 对变应性鼻炎产生免疫调节作用。

目前 tDC 在治疗变应性鼻炎领域的试验研究正在不断进行,在许多免疫相关疾病的应用中已经很好地证明了其可行性和安全性。此外, tDC 子集的数量不断增加,通过对体外分化的不同 tDC 群体进行比较分析的结果表明,所有不同的髓系调节细胞亚群在维持耐受性方面都具有有益的特性^[42]。在针对变应性鼻炎的免疫耐受调节中,如何筛选出最有效的 tDC 类型将是目前研究的热点和难题,进一步研究可充分联合利用 tDC 的体外诱导。最近的研究还表明,免疫代谢和微环境在控制 tDC 的功

能和性质方面起着关键作用,未来治疗的表观遗传学改变可能提供新的靶点来调节 tDC 的状态^[43]。并已有研究证实经鼻给药后调节性 DC 渗入颈部淋巴结,比皮下、腹腔或静脉给药能更有效地诱导鼻黏膜耐受^[49]。如何选择更有效及稳定的微环境,在不同环境下去维持 tDC 的耐受表型及其功能将是未来临床应用研究的关注点。而且基于 tDC 的诱导治疗可以将免疫系统恢复到更稳定的水平,从而减少传统免疫抑制剂带来的不良反应^[44],在临床运用中非常有实用价值。下一个目标是更好地了解与免疫性疾病有关的 tDC 的性质和应用,从单细胞分析的新方法去解释与免疫细胞之间的明确信号通路^[45],这也将为 tDC 和免疫细胞之间更深层的研究提供理论支持。

5 小结与展望

综上所述,在变应性鼻炎免疫治疗相关应用研究中, tDC 可以通过诱导免疫耐受调节 Th1/Th2 相关免疫因子的平衡,也能够强化 Tr cell 的功能来调节免疫耐受,从而进一步维持机体免疫稳定。而从 DC 中构建新靶点,能给预防和治疗变应性鼻炎的新药物研发带来新思路。当前将 tDC 过继给变应性鼻炎小鼠模型来影响免疫调节作用的实验获得了许多成果,但临床研究尚需进一步探索。将来应增强对 tDC 抑制变应性鼻炎发生的免疫分子机制、诱导 tDC 的具体方案及相应条件、给药方式及剂量等各个方面的系统性研究,这也将为 tDC 未来能更好地应用于临床变应性鼻炎的防治提供理论依据。

参 考 文 献 :

- [1] 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志编辑委员会鼻科组,中华医学会耳鼻咽喉头颈外科学分会鼻科学组. 中国变应性鼻炎诊断和治疗指南(2022年,修订版)[J]. 中华耳鼻咽喉头颈外科杂志, 2022, 57(2): 106-129.
- [2] SHEN C, HUPIN C, FROIDURE A, et al. Impaired ICOSL in human myeloid dendritic cells promotes Th2 responses in patients with allergic rhinitis and asthma[J]. Clin Exp Allergy, 2014, 44(6): 831-841.
- [3] RAKER V K, DOMOGALLA M P, STEINBRINK K. Tolerogenic dendritic cells for regulatory T cell induction in man[J]. Front Immunol, 2015, 6: 569.
- [4] COLLIN M, BIGLEY V. Human dendritic cell subsets: an update[J]. Immunology, 2018, 154(1): 3-20.

- [5] LIN W, LIU T T, WANG B B, et al. The role of ocular dendritic cells in uveitis[J]. *Immunol Lett*, 2019, 209: 4-10.
- [6] SOZZANI S, DEL PRETE A, BOSISIO D. Dendritic cell recruitment and activation in autoimmunity[J]. *J Autoimmun*, 2017, 85: 126-140.
- [7] CHUDNOVSKIY A, PASQUAL G, VICTORA G D. Studying interactions between dendritic cells and T cells *in vivo*[J]. *Curr Opin Immunol*, 2019, 58: 24-30.
- [8] BRACHO-SANCHEZ E, HASSANZADEH A, BRUSKO M A, et al. Dendritic cells treated with exogenous indoleamine 2, 3-dioxygenase maintain an immature phenotype and suppress antigen-specific T cell proliferation[J]. *J Immunol Regen Med*, 2019, 5: 100015.
- [9] 曾宪海, 萧苑, 邓祖辉, 等. 人牙髓间充质干细胞外泌体对小鼠树突状细胞成熟和功能的抑制作用[J]. *中华微生物学和免疫学杂志*, 2019, 39(7): 506-513.
- [10] PENG Y Q, WU Z C, XU Z B, et al. Mesenchymal stromal cells-derived small extracellular vesicles modulate DC function to suppress Th2 responses via IL-10 in patients with allergic rhinitis[J]. *Eur J Immunol*, 2022, 52(7): 1129-1140.
- [11] PENG Y Q, CHEN D H, XU Z B, et al. IL-33 receptor expression on myeloid and plasmacytoid dendritic cells after allergen challenge in patients with allergic rhinitis[J]. *Int Immunopharmacol*, 2021, 101(Pt B): 108233.
- [12] COMI M, AVANCINI D, SANTONI de SIO F, et al. Coexpression of CD163 and CD141 identifies human circulating IL-10-producing dendritic cells (DC-10)[J]. *Cell Mol Immunol*, 2020, 17(1): 95-107.
- [13] SWIECKI M, COLONNA M. The multifaceted biology of plasmacytoid dendritic cells[J]. *Nat Rev Immunol*, 2015, 15(8): 471-485.
- [14] HADEIBA H, LAHL K, EDALATI A, et al. Plasmacytoid dendritic cells transport peripheral antigens to the thymus to promote central tolerance[J]. *Immunity*, 2012, 36(3): 438-450.
- [15] VROMAN H, HENDRIKS R W, KOOL M. Dendritic cell subsets in asthma: impaired tolerance or exaggerated inflammation[J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 941.
- [16] SUN W, WEI J W, LI H, et al. Adoptive cell therapy of tolerogenic dendritic cells as inducer of regulatory T cells in allergic rhinitis[J]. *Int Forum Allergy Rhinol*, 2018, 8(11): 1291-1299.
- [17] 魏佳炜, 钟华, 李航, 等. 免疫耐受型树突状细胞对变应性鼻炎小鼠的调控作用[J]. *中国耳鼻咽喉头颈外科*, 2017, 24(5): 253-257.
- [18] YU S Q, HAN B, LIU S X, et al. *Derp1*-modified dendritic cells attenuate allergic inflammation by regulating the development of T helper type1(Th1)/Th2 cells and regulatory T cells in a murine model of allergic rhinitis[J]. *Mol Immunol*, 2017, 90: 172-181.
- [19] SUZUKI M, YOKOTA M, KANEMITSU Y, et al. Intranasal administration of regulatory dendritic cells is useful for the induction of nasal mucosal tolerance in a mice model of allergic rhinitis[J]. *World Allergy Organ J*, 2020, 13(8): 100447.
- [20] PATHAK S, ACHARYA S, REGMI S, et al. Particulate-based single-dose local immunosuppressive regimen for inducing tolerogenic dendritic cells in xenogeneic islet transplantation[J]. *Adv Healthc Mater*, 2021, 10(2): e2001157.
- [21] DEAK P, KNIGHT H R, ESSER-KAHN A. Robust tolerogenic dendritic cells via push/pull pairing of toll-like-receptor agonists and immunomodulators reduces EAE[J]. *Biomaterials*, 2022, 286: 121571.
- [22] YUAN S, CHEN Y Y, ZHANG M, et al. Overexpression of miR-223 promotes tolerogenic properties of dendritic cells involved in heart transplantation tolerance by targeting Irak1[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 676337.
- [23] JIA Y, FANG X, ZHU X H, et al. IL-13⁺ type 2 innate lymphoid cells correlate with asthma control status and treatment response[J]. *Am J Respir Cell Mol Biol*, 2016, 55(5): 675-683.
- [24] PENG Y Q, QIN Z L, FANG S B, et al. Effects of myeloid and plasmacytoid dendritic cells on ILC2s in patients with allergic rhinitis[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2020, 145(3): 855-867.e8.
- [25] MAAZI H, BANIE H, ALEMANN MUENCH G R, et al. Activated plasmacytoid dendritic cells regulate type 2 innate lymphoid cell - mediated airway hyperreactivity[J]. *J Allergy Clin Immunol*, 2018, 141(3): 893-905.e6.
- [26] WU J, ZHANG H L, ZHENG Y, et al. Corrigendum: the long noncoding RNA MALAT1 induces tolerogenic dendritic cells and regulatory T cells *via* miR155/dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule-3 grabbing nonintegrin/IL10 axis[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 582491.
- [27] XU Y J, TANG X Y, YANG M, et al. Interleukin 10 gene-modified bone marrow-derived dendritic cells attenuate liver fibrosis in mice by inducing regulatory T cells and inhibiting the TGF- β /smad signaling pathway[J]. *Mediators Inflamm*, 2019, 2019: 4652596.
- [28] HERING L, KATKEVICIUTE E, SCHWARZFISCHER M, et al. Protein tyrosine phosphatase non-receptor type 2 function in dendritic cells is crucial to maintain tissue tolerance[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 1856.
- [29] OWYANG S Y, ZHANG M, EL-ZAATARI M, et al. Dendritic cell-derived TGF- β mediates the induction of mucosal regulatory T-cell response to *Helicobacter* infection essential for maintenance of immune tolerance in mice[J]. *Helicobacter*, 2020, 25(6): e12763.
- [30] OLIVEIRA J A P, GANDINI M, SALES J S, et al. *Mycobacterium leprae* induces a tolerogenic profile in monocyte-derived dendritic cells via TLR2 induction of IDO[J]. *J Leukoc Biol*, 2021, 110(1): 167-176.
- [31] SUN S C. The non-canonical NF- κ B pathway in immunity and inflammation[J]. *Nat Rev Immunol*, 2017, 17(9): 545-558.
- [32] WAISMAN A, LUKAS D, CLAUSEN B E, et al. Dendritic cells as gatekeepers of tolerance[J]. *Semin Immunopathol*, 2017, 39(2): 153-163.

- [33] HASEGAWA H, MATSUMOTO T. Mechanisms of tolerance induction by dendritic cells *in vivo*[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 350.
- [34] CASELLA G, RASOULI J, THOME R, et al. Interferon- γ /interleukin-27 axis induces programmed death ligand 1 expression in monocyte-derived dendritic cells and restores immune tolerance in central nervous system autoimmunity[J]. *Front Immunol*, 2020, 11: 576752.
- [35] HORWITZ D A, FAHMY T M, PICCIRILLO C A, et al. Rebalancing immune homeostasis to treat autoimmune diseases[J]. *Trends Immunol*, 2019, 40(10): 888-908.
- [36] MARÍN E, CUTURI M C, MOREAU A. Tolerogenic dendritic cells in solid organ transplantation: where do we stand?[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 274.
- [37] DHODAPKAR M V, STEINMAN R M. Antigen-bearing immature dendritic cells induce peptide-specific CD8⁺ regulatory T cells *in vivo* in humans[J]. *Blood*, 2002, 100(1): 174-177.
- [38] GHAVAMI S B, YADEGAR A, AGHDAEI H A, et al. Immunomodulation and generation of tolerogenic dendritic cells by probiotic bacteria in patients with inflammatory bowel disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(17): 6266.
- [39] FLÓREZ-GRAU G, ZUBIZARRETA I, CABEZÓN R, et al. Tolerogenic dendritic cells as a promising antigen-specific therapy in the treatment of multiple sclerosis and neuromyelitis optica from preclinical to clinical trials[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 1169.
- [40] BOKS M A, KAGER-GROENLAND J R, HAASJES M S P, et al. IL-10-generated tolerogenic dendritic cells are optimal for functional regulatory T cell induction — a comparative study of human clinical-applicable DC[J]. *Clin Immunol*, 2012, 142(3): 332-342.
- [41] ŠVAJGER U, ROŽMAN P J. Recent discoveries in dendritic cell tolerance-inducing pharmacological molecules[J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 81: 106275.
- [42] COMI M, AMODIO G, GREGORI S. Interleukin-10-producing DC-10 is a unique tool to promote tolerance *via* antigen-specific T regulatory type 1 cells[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 682.
- [43] MORANTE-PALACIOS O, FONDELLI F, BALLESTAR E, et al. Tolerogenic dendritic cells in autoimmunity and inflammatory diseases[J]. *Trends Immunol*, 2021, 42(1): 59-75.
- [44] SAWITZKI B, HARDEN P N, REINKE P, et al. Regulatory cell therapy in kidney transplantation (the one study): a harmonised design and analysis of seven non-randomised, single-arm, phase 1/2A trials[J]. *Lancet*, 2020, 395(10237): 1627-1639.
- [45] EFREMOVA M, VENTO-TORMO M, TEICHMANN S A, et al. CellPhoneDB: inferring cell-cell communication from combined expression of multi-subunit ligand-receptor complexes[J]. *Nat Protoc*, 2020, 15(4): 1484-1506.

(张蕾 编辑)

本文引用格式: 刘朋, 邱书奇, 胡田勇, 等. 免疫耐受型树突状细胞对变应性鼻炎免疫调节的研究进展[J]. *中国现代医学杂志*, 2022, 32(23): 53-59.

Cite this article as: LIU P, QIU S Q, HU T Y, et al. Advances in immune regulation of allergic rhinitis by immune tolerogenic dendritic cells[J]. *China Journal of Modern Medicine*, 2022, 32(23): 53-59.