

· 综述 ·

## 树突状细胞在葡萄膜炎中的作用机制及临床应用前景

王贝贝 综述 林玮 毕宏生 审校

250002 济南,山东中医药大学(王贝贝,2014 级眼科学硕士研究生);250002 济南,山东中医药大学眼科研究所 山东中医药大学附属眼科医院(林玮、毕宏生)

通信作者:毕宏生,Email:hongshengbi@126.com

DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2016.08.019

**【摘要】** 葡萄膜炎是主要以辅助性 T 细胞(Th)介导的自身免疫性疾病,是眼科常见的致盲眼病之一。树突状细胞(DCs)是目前已知的功能较强的专职抗原递呈细胞(APCs),能有效刺激初始型 T 细胞活化,是机体免疫应答的主要启动者,在自身免疫性疾病、移植排斥和调节免疫平衡中均发挥重要作用。DCs 被认为是引起葡萄膜炎发病的起始细胞,可能是葡萄膜炎发生和发展的关键因素。近年来研究表明,DCs 可以通过与多种免疫细胞相互作用,调节 Th1、Th17 与 Th2 的免疫平衡,诱导免疫耐受等,调节葡萄膜炎进程。DCs 在葡萄膜炎中的作用逐渐受到重视。本文就 DCs 的生物学特性、DCs 在葡萄膜组织中的生物学特点以及其在葡萄膜炎中的相关免疫调节机制和临床应用前景进行综述。

**【关键词】** 树突状细胞; T 细胞; 葡萄膜炎

**基金项目:** 国家自然科学基金项目(81373826)

**The pathological mechanism and clinical research of dendritic cells in the uveitis** Wang Beibei, Lin Wei, Bi Hongsheng

*Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250002, China (Wang BB); Eye Institute of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Affiliated Eye Hospital of Shandong University of Traditional Chinese Medicine, Jinan 250002, China (Lin W, Bi HS)*

*Corresponding author: Bi Hongsheng, Email: hongshengbi@126.com*

**[Abstract]** Uveitis is mainly T helper cells (Th)-mediated autoimmune disease. It is one of the common eye diseases causing blindness. Dendritic cells (DCs), which are now known as the most potential professional antigen presenting cells (APCs), and can stimulate naive T-cell activation effectively. DCs are believed to be the initial factor of the immune response, which play an important role in autoimmune disease, transplantation rejection and regulation of immune homeostasis. DCs are considered to be the initial cells to cause uveitis, and may be a key factor in pathogenesis and development of uveitis. In recent years, studies have shown that DCs can interact with a variety of immune cells, regulate the balance of Th1, Th2 and Th17, induce immune tolerance and adjust the process of uveitis. The role of DCs in uveitis is attached great importance. In this paper, the basic biological characteristics of DCs or in uveal tissue, the current knowledge on the regulation mechanism of DCs in uveitis and its clinical application prospects were reviewed.

**[Key words]** Dendritic cells; T cells; Uveitis

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (81373826)

葡萄膜炎是累及葡萄膜、视网膜、视网膜血管及玻璃体的炎性病变,是一种常见的严重致盲眼病,多发于青壮年,种类繁多,病因复杂,多反复发作,常因治疗不当而致盲。目前人们认为绝大多数葡萄膜炎是由 T 细胞介导的自身免疫性疾病<sup>[1]</sup>,但其确切的发病机制仍不清楚。研究表明,特异性抗原诱发的实验性自身免疫性葡萄膜炎(experimental autoimmune uveitis, EAU)是以辅助性 T 细胞(helper T cells, Th)为主介导的免疫性

疾病,表现为 Th1、Th2、Th17 及调节性 T 细胞(regulatory T cells, Treg)在眼部和全身的数量和比例失衡,其中 Th1 和 Th17 细胞是主要的效应细胞群,发挥致病作用;Th2 和 Treg 细胞是主要的免疫抑制细胞群,对疾病起负向调控作用。树突状细胞(dendritic cells, DCs)作为特异性激活初始 T 细胞增生的、功能最强大的抗原递呈细胞(antigen presenting cells, APCs),其在自身免疫性疾病、移植排斥和调节免疫平衡中发挥重要作用<sup>[2]</sup>。

目前研究提出 DCs 不仅具有加工递呈抗原、启动免疫反应的作用,而且是选择性激活 Th1 和 Th2 的关键<sup>[3]</sup>。DCs 被认为在葡萄膜炎发病机制中起始动作用,现将 DCs 在葡萄膜炎中的作用机制及临床应用前景进行综述。

## 1 DCs 的生物学特性

### 1.1 DCs 的发生及分布

DCs 起源于骨髓中的造血干细胞,分布于全身除脑组织以外的各组织器官<sup>[4]</sup>。DCs 分布广泛但含量甚微,占人外周血单核细胞数量的 0.1% ~ 0.5%<sup>[5]</sup>。按发育来源可将 DCs 分为髓样 DCs 和浆细胞样 DCs,其中髓样 DCs 主要诱导针对入侵病原体抗原的特异性免疫应答,并维持自身耐受;浆细胞样 DCs 在机体抵抗细菌和病毒感染、自身免疫性疾病等方面有重要的免疫调节作用<sup>[6]</sup>。

### 1.2 DCs 的特性和功能

DCs 从功能上主要分为未成熟 DCs(immature DCs, imDCs) 和成熟 DCs(mature DCs, mDCs)2 个阶段<sup>[7]</sup>。生理状态下,机体内 DCs 多数为 imDCs, imDCs 内高表达主要组织相容性复合体(major histocompatibility complex, MHC)-II, 但细胞表面 MHC-II 低表达, 协同共刺激分子 CD40、CD54、CD58、CD80 和 CD86 等低表达或缺乏, 吞饮功能强大, 同时可以分泌肿瘤坏死因子 α(tumor necrosis factor-α, TNF-α)、白细胞介素-1(interleukin-1, IL-1)、IL-2 和 IL-6 等细胞因子。此时 imDCs 具有很强的抗原吞噬摄取和加工处理能力,但是刺激初始 T 细胞活化的能力很弱<sup>[8]</sup>。imDCs 摄取抗原、加工、分化为 mDCs, 递呈抗原刺激 T 细胞免疫应答反应<sup>[9-10]</sup>。mDCs 可分泌 TNF-α、IL-1、IL-7、IL-12 和 IL-15 等细胞因子, 激活抗原特异性 T 细胞免疫应答<sup>[11]</sup>。

此外,DCs 在诱导免疫耐受中也发挥重要作用<sup>[12]</sup>。静息状态下,骨髓来源的 imDCs 经血液、非淋巴组织向淋巴组织迁移时,不断摄取和递呈自身抗原并持续刺激相应自身反应性 T 细胞,诱导其发生凋亡而产生耐受。现在普遍认为,imDCs 在迁移过程中若不能分化为 mDCs,则可诱导 Treg 细胞的产生,同时分泌具有免疫抑制作用的 IL-10 等细胞因子,诱导免疫耐受<sup>[13]</sup>。近来还有学者提出了耐受性 DCs(tolerogenic DCs, Tol DCs)的概念。Tol DCs 是具有负调节功能的 DCs 亚类,包括 imDCs、半成熟 DCs(semimature DCs, sDCs) 和调节性 DCs(regulatory DCs, reg DCs)等<sup>[14]</sup>。Tol DCs 低表达共刺激分子,而高表达抑制性受体<sup>[14]</sup>,具有较强的抗原捕获和递呈能力,诱导低水平 T 细胞增生。在炎症情况下,Tol DCs 仍能维持其原有特性,直接诱导免疫无反应、凋亡、表型偏倚或间接诱导生成 Treg 细胞,诱导抗原特异性 T 细胞耐受<sup>[15]</sup>。

## 2 葡萄膜组织中 DCs 的生物学特点

### 2.1 葡萄膜组织中 DCs 的分布和表型

通常生理状态下,DCs 在眼部广泛分布,数量较少,表现为 imDCs。在角膜的上皮层和基质层分布有 MHC-II<sup>+</sup> CD11c<sup>+</sup> 的 DCs<sup>[16]</sup>。虹膜基质层分布有规则排列的 Ia<sup>+</sup> DCs, 密度为 400 ~

450/mm<sup>2</sup><sup>[17]</sup>。视网膜、睫状突上皮、脉络膜上腔和相邻的穿出巩膜的血管和神经组织均可见到 DCs<sup>[18]</sup>, 房水流出的 2 条途径中均有树突状形态的 Ia<sup>+</sup> 细胞(DC 样细胞)出现,但未见房水和晶状体前囊中有 DCs 出现的报道(表 1)。

研究表明,DCs 是虹膜免疫细胞的组成成分之一,但在虹膜中只有一小部分 DCs 弱表达 CD80 和 CD86, 表明虹膜中的 DCs 属于非成熟阶段<sup>[19]</sup>。脉络膜中分布的 DCs 可分为大隐蔽型(veiled)MHC-II mid DC 和小 MHC-II hi DC, 研究表明这两类细胞至少来源于 2 种骨髓源性前体细胞:CD34<sup>+</sup> 血液前体细胞和 CD14<sup>+</sup> 单核细胞<sup>[20]</sup>。静息态的脉络膜中 DCs 也呈现未成熟状态, 抗原递呈功能弱, 活化(如经过体外培养)后成为强效 APCs, 激活 T 细胞。正常生理状态下, 眼部 imDCs 可能在前房免疫监视和维持眼部免疫豁免状态中起重要作用(表 1)。

### 2.2 葡萄膜组织中 DCs 的功能

正常生理状态下,眼球是免疫豁免区,眼部存在的 imDCs 能抑制 T 细胞活化、增生,并诱导初始 T 细胞向 Treg 细胞分化,诱发免疫耐受。葡萄膜组织的 DCs 分泌 IL-10 等免疫抑制因子,促进 Foxp3<sup>+</sup> T 细胞生成,抑制 T 细胞活化,维持眼部免疫耐受状态<sup>[18]</sup>。病理情况下,由于血-眼屏障破坏、自身抗原暴露或外源性抗原入侵,DCs 被激活,将自身或外来的抗原递呈给 Th 细胞,引发自身免疫反应。在实验性内源性及自身免疫性葡萄膜炎中,葡萄膜内 DCs 增多是导致葡萄膜炎的重要因素。Yang 等<sup>[21]</sup>在内毒素诱导的葡萄膜炎模型中发现,视网膜色素上皮细胞受到炎症刺激后可分泌趋化因子,从而使 DCs 等细胞迁移至炎症区,捕获并加工抗原,启动免疫反应。葡萄膜组织中增多的 DCs 可以促进诱导型一氧化氮合酶表达增多,合成 NO, 参与疾病的发生和发展,调节免疫细胞浸润<sup>[22]</sup>。由此可见,DCs 的不同成熟状态在眼免疫中发挥不同的作用(表 1)。

表 1 DCs 在眼组织中的表型、分布和功能

	表型	眼部分布	功能
imDCs	低表达 MHC 分子;不表达或低水平表达协同刺激分子(CD80、CD86)和黏附分子(CD40、CD44、CD54)等	角膜的上皮层和基质层;虹膜水平表达协同刺激分子(CD40、CD44、CD54)等	具有极强的摄取和加工处理抗原的能力;抗原递呈能力较弱;具有体外激发混合淋巴细胞反应的能力;可诱导免疫耐受;分泌 IL-10、TGF-β 等细胞因子;维持眼部的免疫豁免状态,诱导免疫耐受,维持免疫平衡
mDCs	表达高水平的 MHC 分子、协同刺激分子和黏附分子、整合素(β <sub>1</sub> 、β <sub>2</sub> )及特征性标记(CDla、CD11c、CD83)等	炎症诱导 imDCs 为 mDCs; 炎症时迁移到眼病变部位的 mDCs	抗原摄取能力大大下降;抗原递呈能力明显增强,是巨噬细胞和 B 细胞的几百倍;激发混合淋巴细胞反应的能力很强;能诱导免疫激活;分泌 IL-12、IL-15、IL-21、IL-26、IL-28、TNF-α、IFN-α 等细胞因子;诱导炎症,激活适应性免疫,调节 Th0 向 Th1/Th2 分化

注:DCs:树突状细胞;imDCs:未成熟 DCs;mDCs:成熟 DCs;IL:白细胞介素;TNF:肿瘤坏死因子;IFN:干扰素;TGF:转化生长因子

### 3 DCs 在葡萄膜炎中的作用机制

#### 3.1 DCs 的成熟状态与葡萄膜炎

很多学者认为葡萄膜炎炎症反应的起始细胞是 DCs<sup>[23]</sup>。近年研究证实,DCs 的成熟状态在葡萄膜炎发病中起重要作用。EAU 发病期,葡萄膜内 DCs 异常增多并被激活为成熟状态,高表达 CD86、CD80、CD83 和细胞间黏附分子-1 等分子<sup>[18,24]</sup>,而给予 imDCs 有助于减缓 EAU 的进展<sup>[25]</sup>。成熟的 DCs 加重 EAU,imDCs 则有助于减缓 EAU,提示 DCs 的成熟状态与葡萄膜炎进程密切相关。

目前研究发现,DCs 的成熟状态受多种因素调节:(1)DCs 表面受体 一方面,DCs 上 C 型凝集素受体相应配基的识别会促进 DCs 成熟,分泌 IL-10 和 IL-2,进而促进 Th0 向 Th17 的分化<sup>[26]</sup>。另一方面,Toll 受体(Toll-like receptor, TLR)活化是 DCs 成熟的关键因素。其中 TLR4 被认为仅在葡萄膜组织的 DCs 上表达,其活化可使葡萄膜组织原位的 DCs 活化成熟,可能是打破眼免疫赦免的始动环节<sup>[27]</sup>。此外,激活 Toll 样受体(Toll-like receptor, TLR)2-p38-丝裂原活化蛋白激酶(mitogen-activated protein kinase, MAPK)通路可以活化 DCs,进而促进 EAU 中抗原特异性 IL-17<sup>+</sup> T 细胞的活化,加重炎症反应<sup>[28]</sup>。(2)细胞因子 粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony stimulating factor, GM-CSF)联合 IL-4 是刺激 DCs 成熟的重要细胞因子,内源性后部葡萄膜视网膜炎中,视网膜色素上皮细胞分泌的 GM-CSF 使脉络膜 DCs 发挥 APCs 作用。TNF-α 能提高 CD34<sup>+</sup> 干细胞表面 GM-CSF 受体的数量,促进细胞表面表达 CD86 和 CD40,进而促进 DCs 分化成熟;相反,IL-10 和转化生长因子-β(transforming growth factor-β, TGF-β)下调 DCs 表面协同刺激分子表达,抑制 DCs 的成熟;IL-37 可下调 DCs 成熟标志 CD40、CD80、CD86 的表达,并且抑制细胞外调节蛋白激酶(extracellular regulated protein kinases, ERK)1/2、c-Jun 氨基末端激酶(c-Jun N-terminal kinase, JNK)和 p38-MAPK 通路,从而抑制 Th1、Th17 反应<sup>[29]</sup>。(3)细胞间相互作用 活化的 γδ T 细胞可以通过与 DCs 的相互作用促进 DCs 成熟,并且可诱导 DCs 分泌 IL-23,增强 T 细胞免疫应答<sup>[30-31]</sup>;活化的自然杀伤 T 通过分泌细胞因子、高表达 IL-12R、与 DCs 相互作用等方式促进未成熟 DCs 的分化成熟<sup>[32]</sup>。总之,在葡萄膜炎中影响 DCs 成熟状态改变的机制还有待深入研究。通过以上不同因素调控 DCs 的成熟状态,有可能成为治疗葡萄膜炎的一种手段。

#### 3.2 DCs 与 Th 细胞

研究表明,Th1 细胞和 Th17 细胞在葡萄膜炎中起关键致炎作用<sup>[33-34]</sup>。作为抗原递呈能力最强的 APCs,DCs 可以促进抗原特异性 Th 细胞的活化,分化成不同的 Th 细胞亚群<sup>[26,35]</sup>,启动 Th1、Th17 相关免疫应答。近年研究表明,葡萄膜炎患者血液中 CD1c<sup>+</sup> 骨髓系 DCs 异常增多,体外诱导成熟后可以促进 CD4<sup>+</sup>CD62L<sup>-</sup>Th 细胞扩增<sup>[36]</sup>。在 EAU 模型中,高表达 CD25 的 DCs 促进了葡萄膜炎抗原特异性 Th17 的分化扩增和 γδ T 细胞的增多<sup>[37]</sup>。提示在葡萄膜炎的炎症期,活化的 DCs 可能呈现

特殊的表型,并且可以促进致炎性 T 细胞的分化增生。

DCs 可以通过以下几种方式调节 Th 细胞的分化:(1)活化的 DCs 分泌的细胞因子调节 Th 细胞的不同分化方向。IL-12 是由 DCs 分泌的促进 Th0 向 Th1 分化的关键细胞因子<sup>[35]</sup>。Ebner 等<sup>[38]</sup>研究结果显示,DCs 在没有受到刺激的情况下就可产生 IL-12,但在受到细菌或细菌产物、病毒等刺激后可以大量产生 IL-12。此外,DCs 分泌的细胞因子 IL-6、IL-23 等被认为是影响 Th17 极化最主要的因素<sup>[39-40]</sup>。(2)活化的 DCs 与 T 细胞相互识别接触,T 细胞上的 CD40 配体和 DCs 上的 CD40 相互识别,促进 DCs 分泌更多的 IL-6,从而促进 Th0 向 Th17 的极化<sup>[41]</sup>。(3)高抗原浓度会引起 Th1 的极化,而低抗原浓度则使 T 细胞向 Th2 方向极化,抗原致敏信号及微环境中的炎性因子共同决定了初始 T 细胞向 Th1 或 Th2 分化。在葡萄膜炎中,DCs 通过何种机制调节 Th 细胞分化比例失衡尚不明确,通过 DCs 调节 Th0 分化方向,促进 Th1/Th2 平衡有可能为治疗葡萄膜炎提供新的思路。

此外,DCs 还被证实可以影响 γδ T 细胞的功能。Liang 等<sup>[37]</sup>研究表明,CD25<sup>+</sup> DC 亚群的减少会导致 γδ T 细胞相对数量减少和处于活化状态的 γδ T 细胞减少,进而导致 Th17 细胞活性下降及致病力减弱。随后的实验也证实,CD25<sup>+</sup> DCs 比 CD25<sup>-</sup> DCs 更能有效地刺激 γδ T 细胞和 IL-17<sup>+</sup> 致葡萄膜炎 T 细胞的激活<sup>[42]</sup>。DCs 可以诱导 γδ T 细胞活化,增强 γδ T 细胞非 MHC 限制性的抗感染、抗肿瘤及免疫调节等功能;反之,γδ T 细胞可以促进 DCs 成熟,分泌相关细胞因子,介导 Th1、Th17 型免疫应答<sup>[43]</sup>。DCs 和 γδ T 细胞的相互作用机制及其在葡萄膜炎中的作用机制还有待深入研究。调节 DCs 与 EAU 中重要细胞亚群间的作用关系可能为 EAU 的治疗提供思路。

### 4 DCs 在葡萄膜炎治疗中的作用

目前,临幊上常使用糖皮质激素治疗葡萄膜炎,效果明显,但依赖性强,不良反应大,易复发。研究发现,改变 DCs 的成熟状态,从而特异性降低自身反应性 T 细胞的数量,可以避免长期、大量应用糖皮质激素产生的不良反应以达到治疗葡萄膜炎的目的。在 EAU 模型中,利用骨化三醇可以下调 DCs 的活化状态,间接抑制 EAU 中 Th17 细胞特异性转录因子孤儿核受体 γt 及效应分子 IL-17 的产生,从而减轻 EAU 的症状<sup>[44]</sup>;其次,用携带 Fas 配体的腺病毒转染 DCs 制备的“杀伤性”DCs 能选择性地诱导自身抗原特异性 T 细胞凋亡,从而达到控制和治疗自身免疫性葡萄膜炎的目的<sup>[45]</sup>;Usui 等<sup>[46]</sup>通过体外操控 reg DCs 成功抑制了 EAU 的发展,使得应用 reg DCs 治疗葡萄膜炎成为可能。此外,转染 miR-27a mimics 的 imDCs 在脂多糖刺激后保持 DCs 的未成熟状态,显著抑制 IL-12 的分泌,促进 IL-10 的分泌,诱导免疫耐受<sup>[47-48]</sup>;DCs 体外有效扩增 CD4<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup> Treg 细胞<sup>[49]</sup>并维持 Foxp3 的表达可有效缓解自身免疫性疾病的发生<sup>[50-51]</sup>;通过免疫生物治疗选择性减弱或消除 APCs 上共刺激分子表达和活性,阻断共刺激信号,阻断或降低 DCs 的抗原递呈功能,或用 imDCs 诱导特异性外周免疫耐受可作为防治自身免疫性疾病的新选择<sup>[52]</sup>。综上所述,通过诱导 DCs 的未

成熟状态或者利用 DCs 改变 Th 细胞的激活状态可以成为治疗葡萄膜炎的新策略。

## 5 展望

自身免疫性葡萄膜炎是 Th 细胞介导的自身免疫性疾病, Th 细胞各亚群数量和比例的失衡是葡萄膜炎发病的重要机制。DCs 在调节葡萄膜炎各细胞亚群比例变化中起关键作用, 是启动、调控以及维持免疫应答的中心环节。目前研究表明, DCs 的成熟状态改变与疾病进展以及各细胞亚群间存在着复杂的联系, 但什么因素影响了 DCs 在葡萄膜炎中的成熟状态改变, DCs 通过什么机制调控 Th 细胞分化等问题还待研究。深入研究并揭示 DCs 在葡萄膜炎中的作用机制将为治疗葡萄膜炎提供新的靶点。此外, 通过改变 DCs 的成熟状态达到治疗葡萄膜炎的目的有可能为治疗葡萄膜炎提供新的思路。

## 参考文献

- [1] Nussenblatt RB, Whitcup SM. Uveitis: fundamentals and clinical practice; expert consult [M]. Los Angeles: Mosby, 2010: 46–78.
- [2] Tang J, Zhu W, Silver PB, et al. Autoimmune uveitis elicited with antigen-pulsed dendritic cells has a distinct clinical signature and is driven by unique effector mechanisms; initial encounter with autoantigen defines disease phenotype [J]. *J Immunol*, 2007, 178(9) : 5578–5587.
- [3] Boks MA, Kager-Groenland JR, Haasjes MS, 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. DOI: 10.1016/j.clim.2011.11.011.
- [4] Scandella E, Men Y, Gillessen S, et al. Prostaglandin E2 is a key factor for CCR7 surface expression and migration of monocyte-derived dendritic cells [J]. *Blood*, 2002, 100(4) : 1354–1361. DOI: 10.1182/blood-2001-11-0017.
- [5] van Voorhis WC, Hair LS, Steinman RM, et al. Human dendritic cells. Enrichment and characterization from peripheral blood [J]. *J Exp Med*, 1982, 155(4) : 1172–1187.
- [6] Liu YJ. IPC: professional type 1 interferon-producing cells and plasmacytoid dendritic cell precursors [J]. *Annu Rev Immunol*, 2005, 23 : 275–306. DOI: 10.1146/annurev.immunol.23.021704.115633.
- [7] Thomson AW. Tolerogenic dendritic cells: all present and correct? [J]. *Am J Transplant*, 2010, 10(2) : 214–219. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2009.02955.x.
- [8] Rodríguez-Fernández JL, Corbí AL. Adhesion molecules in human dendritic cells [J]. *Curr Opin Investig Drugs*, 2005, 6(11) : 1103–1111.
- [9] Turner ML, Schnorfeil FM, Brocker T. MicroRNAs regulate dendritic cell differentiation and function [J]. *J Immunol*, 2011, 187(8) : 3911–3917. DOI: 10.4049/jimmunol.1101137.
- [10] Hayashi Y, Ishii Y, Hata-Suzuki M, et al. Comparative analysis of circulating dendritic cell subsets in patients with atopic diseases and sarcoidosis [J/OL]. *Respir Res*, 2013, 14 : 29 [2015-06-20]. <http://respiratory-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/1465-9921-14-29>. DOI: 10.1186/1465-9921-14-29.
- [11] Satthaporn S, Eremin O. Dendritic cells (I): biological functions [J]. *J R Coll Surg Edinb*, 2001, 46(1) : 9–19.
- [12] Broggi A, Zanoni I, Granucci F. Migratory conventional dendritic cells in the induction of peripheral T cell tolerance [J]. *J Leukoc Biol*, 2013, 94(5) : 903–911. DOI: 10.1189/jlb.0413222.
- [13] van Brussel I, Berneman ZN, Cools N. Optimizing dendritic cell-based immunotherapy: tackling the complexity of different arms of the immune system [J/OL]. *Mediators Inflamm*, 2012, 2012 : 690643 [2015-06-27]. <http://www.hindawi.com/journals/mi/2012/690643/>. DOI: 10.1155/2012/690643.
- [14] Kalantari T, Kamali-Sarvestani E, Cricic B, et al. Generation of immunogenic and tolerogenic clinical-grade dendritic cells [J]. *Immunol Res*, 2011, 51(2-3) : 153–160. DOI: 10.1007/s12026-011-8255-5.
- [15] Gross CC, Jonuleit H, Wiendl H. Fulfilling the dream: tolerogenic dendritic cells to treat multiple sclerosis [J]. *Eur J Immunol*, 2012, 42(3) : 569–572. DOI: 10.1002/eji.201242402.
- [16] Hamrah P, Zhang Q, Liu Y, et al. Novel characterization of MHC class II-negative population of resident corneal Langerhans cell-type dendritic cells [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2002, 43(3) : 639–646.
- [17] McMenamin PG, Crewe J, Morrison S, et al. Immunomorphologic studies of macrophages and MHC class II-positive dendritic cells in the iris and ciliary body of the rat, mouse, and human eye [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 1994, 35(8) : 3234–3250.
- [18] Heuss ND, Lehmann U, Norbury CC, et al. Local activation of dendritic cells alters the pathogenesis of autoimmune disease in the retina [J]. *J Immunol*, 2012, 188(3) : 1191–1200. DOI: 10.4049/jimmunol.1101621.
- [19] McMenamin PG. Dendritic cells and macrophages in the uveal tract of the normal mouse eye [J]. *Br J Ophthalmol*, 1999, 83(5) : 598–604.
- [20] Forrester JV, Lumsden L, Duncan L, et al. Choroidal dendritic cells require activation to present antigen and resident choroidal macrophages potentiate this response [J]. *Br J Ophthalmol*, 2005, 89(3) : 369–377. DOI: 10.1136/bjo.2004.054197.
- [21] Yang P, de Vos AF, Kijlstra A. Macrophages and MHC class II positive cells in the choroid during endotoxin induced uveitis [J]. *Br J Ophthalmol*, 1997, 81(5) : 396–401.
- [22] McMenamin PG, Crewe JM. Cellular localisation and dynamics of nitric oxide synthase expression in the rat anterior segment during endotoxin-induced uveitis [J]. *Exp Eye Res*, 1997, 65(2) : 157–164. DOI: 10.1006/exer.1997.0323.
- [23] Steptoe RJ, McMenamin PG, Holt PG. Resident tissue macrophages within the normal rat iris lack immunosuppressive activity and are effective antigen-presenting cells [J]. *Ocul Immunol Inflamm*, 2000, 8(3) : 177–187.
- [24] Kim TW, Kang JS, Kong JM, et al. Maturation profiles of peripheral blood dendritic cells in patients with endogenous uveitis [J]. *Immunol Lett*, 2012, 142(1-2) : 14–19. DOI: 10.1016/j.imlet.2011.10.012.
- [25] Oh K, Kim YS, Lee DS. Maturation-resistant dendritic cells ameliorate experimental autoimmune uveoretinitis [J]. *Immune Netw*, 2011, 11(6) : 399–405. DOI: 10.4110/in.2011.11.6.399.
- [26] LeibundGut-Landmann S, Gross O, Robinson MJ, et al. Syk-and CARD9-dependent coupling of innate immunity to the induction of T helper cells that produce interleukin 17 [J]. *Nat Immunol*, 2007, 8(6) : 630–638. DOI: 10.1038/ni1460.
- [27] Chang JH, McCluskey P, Wakefield D. Expression of toll-like receptor 4 and its associated lipopolysaccharide receptor complex by resident antigen-presenting cells in the human uvea [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2004, 45(6) : 1871–1878.
- [28] Wei R, Dong L, Xiao Q, et al. Engagement of Toll-like receptor 2 enhances interleukin (IL)-17 (+) autoreactive T cell responses via p38 mitogen-activated protein kinase signalling in dendritic cells [J]. *Clin Exp Immunol*, 2014, 178(2) : 353–363. DOI: 10.1111/cei.12405.
- [29] Ye Z, Wang C, Kijlstra A, et al. A possible role for interleukin 37 in the pathogenesis of Behcet's disease [J]. *Curr Mol Med*, 2014, 14(4) : 535–542.
- [30] Nian H, Shao H, O'Brien RL, et al. Activated gammadelta T cells promote the activation of uveitogenic T cells and exacerbate EAU development [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2011, 52(8) : 5920–5927. DOI: 10.1167/iovs.10-6758.
- [31] Devilder MC, Maillet S, Bouyge-Moreau I, et al. Potentiation of antigen-stimulated V gamma 9V delta 2 T cell cytokine production by immature dendritic cells (DC) and reciprocal effect on DC maturation [J]. *J Immunol*, 2006, 176(3) : 1386–1393.

- [32] 刘超,徐志国,杨旭巍,等.T细胞亚群的生物学特性及临床应用进展[J].转化医学杂志,2014,3(6):377-380. DOI:10.3969/j.issn.2095-3097.2014.06.015.
- Liu C, Xu ZG, Yang XW, et al. Biological characteristics and clinical application of T cell subsets [J]. Translat Med J, 2014, 3 ( 6 ) : 377-380. DOI:10.3969/j.issn.2095-3097.2014.06.015.
- [33] Caspi RR, Silver PB, Chan CC, et al. Genetic susceptibility to experimental autoimmune uveoretinitis in the rat is associated with an elevated Th1 response[J]. J Immunol, 1996, 157(6):2668-2675.
- [34] Harrington LE, Mangan PR, Weaver CT. Expanding the effector CD4 T-cell repertoire: the Th17 lineage [J]. Curr Opin Immunol, 2006, 18(3):349-356. DOI:10.1016/j.coi.2006.03.017.
- [35] de Silly R V, Coulon F, Poirier N, et al. Transplant tolerance is associated with reduced expression of cystathionine- $\gamma$ -lyase that controls IL-12 production by dendritic cells and TH-1 immune responses[J]. Blood, 2012, 119 ( 11 ) : 2633 - 2643. DOI:10.1182/blood-2011-04-350546.
- [36] Chen P, Denniston A, Hannes S, et al. Increased CD1c $^{+}$  mDC1 with mature phenotype regulated by TNF $\alpha$ -p38 MAPK in autoimmune ocular inflammatory disease[J]. Clin Immunol, 2015, 158 ( 1 ) : 35 - 46. DOI: 10.1016/j.clim.2015.03.002.
- [37] Liang D, Zuo A, Shao H, et al. Role of CD25 $^{+}$  dendritic cells in the generation of Th17 autoreactive T cells in autoimmune experimental uveitis[J]. J Immunol, 2012, 188 ( 11 ) : 5785-5791. DOI:10.4049/jimmunol.1200109.
- [38] Ebner S, Ratzinger G, Krösbacher B, et al. Production of IL-12 by human monocyte-derived dendritic cells is optimal when the stimulus is given at the onset of maturation, and is further enhanced by IL-4[J]. J Immunol, 2001, 166(1):633-641.
- [39] 杨造鹏,唐丽.树突状细胞对Th17细胞分化的调节作用[J].细胞与分子免疫学杂志,2014,30(2):216-219. DOI:10.13423/j.cnki.cjemi.007049.
- [40] Satpathy AT, Wu X, Albring JC, et al. Re(de)fining the dendritic cell lineage[J]. Nat Immunol, 2012, 13 ( 12 ) : 1145-1154. DOI:10.1038/ni.2467.
- [41] Iezzi G, Sonderegger I, Ampenberger F, et al. CD40-CD40L cross-talk integrates strong antigenic signals and microbial stimuli to induce development of IL-17-producing CD4 $^{+}$  T cells[J]. Proc Natl Acad Sci U S A, 2009, 106 ( 3 ) : 876-881. DOI:10.1073/pnas.0810769106.
- [42] Liang D, Zuo A, Shao H, et al. Retinoic acid inhibits CD25 $^{+}$  dendritic cell expansion and  $\gamma\delta$  T-cell activation in experimental autoimmune uveitis[J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2013, 54 ( 5 ) : 3493 - 3503. DOI:10.1167/iovs.12-11432.
- [43] 唐凯,崔彦,毕宏生. $\gamma\delta$  T细胞对自身免疫性葡萄膜炎调节作用的研究进展[J].中华实验眼科杂志,2014,32(7):664-668. DOI:10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2014.07.020.
- Tang K, Cui Y, Bi HS. Regulatory effect of  $\gamma\delta$  T cells on the development of autoimmune uveitis[J]. Chin J Exp Ophthalmol, 2014, 32 ( 7 ) : 664 - 668. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2014.07.020.
- [44] Tang J, Zhou R, Luger D, et al. Calcitriol suppresses antiretinal autoimmunity through inhibitory effects on the Th17 effector response[J]. J Immunol, 2009, 182 ( 8 ) : 4624 - 4632. DOI:10.4049/jimmunol.0801543.
- [45] 陈杰,刘峰,孙卫民,等.FasL基因转染树突状细胞在抑制实验性自身免疫性葡萄膜炎中的作用[J].感染、炎症、修复,2012,13(2):87-92. DOI:10.3969/j.issn.1672-8521.2012.02.008.
- Chen J, Liu F, Sun WM, et al. Suppressive effect of FasL-transfected dendritic cells on experimental autoimmune uveoretinitis [J]. Infect Inflamm Rep, 2012, 13 ( 2 ) : 87-92. DOI:10.3969/j.issn.1672-8521.2012.02.008.
- [46] Usui Y, Takeuchi M, Hattori T, et al. Suppression of experimental autoimmune uveoretinitis by regulatory dendritic cells in mice[J]. Arch Ophthalmol, 2009, 127 ( 4 ) : 514-519. DOI:10.1001/archophthalmol.2009.34.
- [47] 刘信攸,周阳春,王璐,等.microRNA-27a对树突状细胞表型及功能的影响[J].中国免疫学杂志,2015,31(1):31-35,39. DOI:10.3969/j.issn.1000-484X.2015.01.006.
- Liu XY, Zhou YC, Wang Y, et al. microRNA-27a regulates maturation process and cytokine in LPS-stimulated dendritic cells [J]. Chin J Immunol, 2015, 31 ( 1 ) : 31-35,39. DOI:10.3969/j.issn.1000-484X.2015.01.006.
- [48] Min S, Li L, Zhang M, et al. TGF- $\beta$ -associated miR-27a inhibits dendritic cell-mediated differentiation of Th1 and Th17 cells by TAB3, p38 MAPK, MAP2K4 and MAP2K7[J]. Genes Immun, 2012, 13 ( 8 ) : 621-631. DOI:10.1038/gene.2012.45.
- [49] Margutti I, Yamamoto GL, da Costa TB, et al. Expansion of CD4 $^{+}$  CD25 $^{+}$  Foxp3 $^{+}$  T cells by bone marrow-derived dendritic cells [J]. Immunology, 2009, 127 ( 1 ) : 50 - 61. DOI: 10.1111/j.1365-2567.2008.02927.x.
- [50] Longhi MS, Meda F, Wang P, et al. Expansion and de novo generation of potentially therapeutic regulatory T cells in patients with autoimmune hepatitis[J]. Hepatology, 2008, 47 ( 2 ) : 581-591. DOI:10.1002/hep.22071.
- [51] 罗珊,李尚为,靳松,等.树突状细胞体外扩增小鼠CD4 $^{+}$ CD25 $^{+}$ 调节性T细胞的研究[J].现代预防医学,2013,40(22):4211-4214,4219.
- Luo S, Li SW, Jin S, et al. Study on the *in vitro* expansion of CD4 $^{+}$  CD25 $^{+}$  regulatory T cells by mouse dendritic cells[J]. Modern Prevent Med, 2013, 40 ( 22 ) : 4211-4214,4219.
- [52] 白浪,陆晓和.树突状细胞在眼前房的分布、表型和免疫学意义[J].山西医科大学学报,2004,35(2):213-216.

(收稿日期:2016-04-22)

(本文编辑:刘艳 张宇)

## 读者·作者·编者

### 本刊对论文发表过程中利益冲突问题的处理和要求

本刊严格遵守《国际医学期刊编辑委员会》关于“生物医学期刊投稿的统一要求”,恪守公正、客观、科学性对待作者研究论文的原则,最大限度规避在稿件发表的各个环节中存在的潜在利益关系或冲突,尽量减少发表偏倚。作者投稿过程中应注明存在利益关系或冲突的审稿人姓名或机构,同时提供该研究获得的资助机构并提供相应的证明或文件的复印件。稿件在同行评审过程中实行三级审理制,同行评审过程至少要求在不同医疗机构的3人中进行,审稿过程中严格遵守保密原则,编辑部在综合评价多个同行评审专家的意见后确定稿件的录用与否。作者还应在文后致谢对该研究提供资助和帮助的人员并申明理由,或就该研究与文中涉及的医疗机构、生产厂家和药商之间有无利益关系进行声明。

(本刊编辑部)