

## 树突状细胞在糖尿病角膜病变发生和发展中的作用

张媛<sup>1</sup> 综述 周庆军<sup>2</sup> 谢立信<sup>2</sup> 审校

<sup>1</sup>武汉大学人民医院眼科中心 430060; <sup>2</sup>山东第一医科大学(山东省医学科学院) 山东省眼科研究所 山东省眼科学重点实验室-省部共建国家重点实验室培育基地, 青岛 266071

通信作者: 谢立信, Email: lixin\_xie@hotmail.com

**【摘要】** 糖尿病角膜病变(DK)是糖尿病一种常见的眼部并发症。长期高血糖会对角膜的多个结构造成损害,降低角膜透明性,从而引起视功能障碍。目前糖尿病角膜上皮及神经病变的发病机制尚未完全明确。树突状细胞(DCs)是一类专职抗原提呈细胞,是机体固有免疫和适应性免疫之间的桥梁,其参与糖尿病及其并发症发生和发展的多个过程。目前 DCs 与 DK 的关系尚有许多问题有待解决,仅有少量研究集中于 DCs 与 DK 发生和发展的联系。本文就 DK 的发病机制及病理改变、DCs 的分类及其功能特征、DCs 与糖尿病角膜上皮慢性炎症和愈合延迟的关系、DCs 在糖尿病角膜神经病变中的作用进行综述,以期为进一步研究该疾病的发病机制及制定有效的治疗策略提供新的思路。

**【关键词】** 树突状细胞; 糖尿病角膜病变; 炎症; 神经营养因子

**基金项目:** 国家自然科学基金项目(82070927)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20190618-00267

### Roles of dendritic cells in the occurrence and development of diabetic keratopathy

Zhang Yuan<sup>1</sup>, Zhou Qingjun<sup>2</sup>, Xie Lixin<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Department of Ophthalmology, Renmin Hospital of Wuhan University, Wuhan 430060, China; <sup>2</sup>State Key Laboratory Cultivation Base, Shandong Provincial Key Laboratory of Ophthalmology, Shandong Eye Institute, Shandong First Medical University & Shandong Academy of Medical Sciences, Qingdao 266071, China

Corresponding author: Xie Lixin, Email: lixin\_xie@hotmail.com

**【Abstract】** Diabetic keratopathy (DK) is a common ocular complication of diabetes. Long-term hyperglycemia impairs many structures of the cornea, leading to corneal opacity and visual dysfunction. A large number of researches focus on the epithelium and nerve abnormalities in DK, but the pathogenesis is not completely elucidated. Dendritic cells (DCs) are specialized antigen-presenting cells, linking innate and adaptive immunity, participating in the occurrence and development of diabetes and its complications. To date, there are many myths in relationship between DCs and DK to be solved, and there are a few researches that investigate the relation between DCs and the occurrence and development of diabetes. In this article, the pathogenesis and pathogenic changes of DK, the types and functions of different DCs, the relationship between DCs and chronic inflammation and delayed healing of corneal epithelium in DK, as well as the role of DCs in corneal neuropathy were reviewed in order to provide some references for further investigations about the pathogenesis and treatment of DK.

**【Key words】** Dendritic cells; Diabetic keratopathy; Inflammation; Neurotrophic factors

**Fund program:** National Natural Science Foundation of China (82070927)

DOI: 10.3760/cma.j.cn115989-20190618-00267

糖尿病是一种由多因素引起的、以血糖升高为特征的常见慢性疾病。近年来,其发病率有逐年上升的趋势。据国际糖尿病联合会统计,2019 年全球 20~79 岁的成年人中,约有 4.63 亿人患有糖尿病。预计到 2045 年,这一数字将增至 7 亿<sup>[1]</sup>。目前,中国有超过 10% 的成年人患有糖尿病<sup>[2]</sup>。血糖控制不佳会使机体多个组织、器官发生病变,引起糖尿病肾病、糖尿病周围神经病变、糖尿病心脑血管病及糖尿病眼部并发症等<sup>[3]</sup>。长

期高血糖会对糖尿病患者的角膜上皮及神经造成慢性损害,约有 2/3 的糖尿病患者会发生糖尿病角膜病变(diabetic keratopathy, DK)。树突状细胞(dendritic cells, DCs)是一类专职抗原提呈细胞,能捕获抗原,参与并调节各类炎症反应。DCs 参与糖尿病发生和发展的多个过程,角膜内的 DCs 亦参与并调节角膜相关的病理改变。本文就 DCs 在 DK 发生和发展中的作用进行综述。

## 1 DK 的发病机制及病理改变

DK 的发病机制复杂,包括基质金属蛋白酶的表达上调、表皮生长因子(epidermal growth factor, EGF)/磷脂酰肌醇-3-激酶(phosphoinositide 3-kinase, PI3K)/蛋白激酶 B(protein kinase B, AKT)通路的下调、晚期糖基化终末产物(advanced glycation end products, AGEs)的堆积及氧化应激等<sup>[4]</sup>。微小 RNA(microRNAs, miRNAs)是一类具有调控功能的小分子 RNA,近年来其在 DK 发生和发展中的重要性逐渐被发现。相关研究表明,miRNA-146a、miRNA-182 和 miRNA-204-5p 等 miRNAs 参与 DK 的上皮与神经病变<sup>[5-7]</sup>。高血糖会诱发角膜上皮、上皮神经丛、角膜基质及角膜内皮的异常,引起角膜功能障碍。糖尿病可导致角膜上皮细胞间的紧密连接被打断、黏附性下降,上皮基底细胞的缺失及基底膜的改变。在 DK 中,角膜神经纤维的长度变短、密度下降。糖尿病动物模型角膜基质内存在胶原分子和蛋白聚糖的非酶化交联,这可能是由 AGEs 的聚集所导致。有研究显示,高血糖会使糖尿病患者角膜内皮的形态及数量发生改变<sup>[8]</sup>。此外,DK 动物模型角膜内 DCs 的数量及分布发生了变化,推测 DCs 是引起 DK 的重要因素之一<sup>[9]</sup>。

## 2 DCs 的分类及其功能特征

DCs 于 1973 年由 Steinman 和 Cohn 首次发现,是人体免疫系统的重要成员之一<sup>[10]</sup>。DCs 起源于多能干细胞,根据来源和形态可将其分为髓样 DCs 和浆细胞样 DCs<sup>[11]</sup>。大多数 DCs 属于髓样 DCs,广泛分布于机体的组织和器官。当 DCs 位于上皮组织,如皮肤、角膜、肺脏和胃的上皮层时,被特定称为朗格罕斯细胞。根据 DCs 的分化发育阶段将其分为未成熟 DCs (immature DCs, iDCs) 和成熟 DCs (mature DCs, mDCs)<sup>[12]</sup>。DCs 表面具有许多表面分子,其中 CD11c 广泛表达于髓样 DCs,是常用的 DCs 标志物。随着 DCs 的成熟, mDCs 高表达 CD40、CD86 和组织相容性复合体 II (histocompatibility complex class II, MHCII) 等。DCs 是固有免疫和适应性免疫之间的桥梁,其作用类似于信使。iDCs 是免疫系统的“哨兵”,当人体受到病原体的入侵后, iDCs 捕获抗原,并对其进行加工处理,同时迁移至淋巴结,逐渐分化为 mDCs,刺激初始型 T 细胞增生,从而启动并调节适应性免疫反应<sup>[13]</sup>。

机体内的多个过程参与诱导 DCs 的成熟与迁移。iDCs 通过受体介导的内吞作用、巨吞饮作用和吞噬作用来捕获抗原。iDCs 表面存在 Toll 样受体(Toll-like receptors, TLRs),它能识别微生物病原体和微生物的降解产物,激活固有免疫,并参与适应性免疫应答<sup>[14]</sup>。趋化因子是介导 DCs 成熟、迁移及抗原呈递的关键因子。DCs 表面表达趋化因子受体(chemokine receptor, CCR) 7、CCR5 等,能通过与趋化因子结合,迁移至淋巴器官。1 型糖尿病患者某些易感基因发生突变,会减弱机体 DCs 相关的免疫耐受,导致胰岛 B 细胞的过度破坏。同时,1 型糖尿病患者体内 DCs 分泌细胞因子的质和量也会发生改变,从而引起 DCs 介导的免疫炎症反应,加重组织损伤。核因子  $\kappa$ B (nuclear factor- $\kappa$ B, NF- $\kappa$ B) 是免疫反应及炎症反应的关键转录

调控因子。1 型糖尿病的易感基因,如 *MAP3K14* 和 *TNFAIP3* 等,能调控 NF- $\kappa$ B 的表达,影响 iDCs 的成熟<sup>[15]</sup>。*PTPN22* 基因的突变能影响 DCs 表面 TLRs 的表达,从而干扰 TLRs 介导的固有免疫反应<sup>[16]</sup>。1 型糖尿病亦会在一定程度上影响 DCs 的趋化功能。趋化因子 19(C-C motif chemokine ligand 19, CCL19) 是 CCR7 的配体之一。相关研究表明,在非肥胖型糖尿病模型小鼠体内,DCs 对 CCL19 的趋化性减弱<sup>[15]</sup>。

## 3 DCs 与 DK 的发生和发展

角膜作为一个无血管的组织,具有免疫赦免的特性。2002 年,Hamrah 等<sup>[17]</sup>在角膜中检测到 DCs 的存在。在正常的角膜中,DCs 主要分布于角膜的上皮层和浅基质层,以髓样 DCs 为主,亦少量分布着一些浆细胞样 DCs<sup>[18-19]</sup>。角膜周边部存在着 mDCs,中央区散在分布着 iDCs,DCs 的密度从角膜周边至中央逐渐降低。iDCs 呈圆形,伸出较少的突触,有利于其捕获抗原。mDCs 具有许多较长的突触,利于其迁移至淋巴结<sup>[20]</sup>。角膜内存在丰富的感觉神经纤维,其经过角膜缘进入角膜后,穿过角膜基质在上皮下形成密集神经丛,再穿过前弹力层进入角膜上皮层。这些感觉神经纤维能感受温度、痛觉,并参与瞬目反射,且对角膜上皮起着营养与支持的作用<sup>[21]</sup>。正常状态下,DCs 与角膜上皮及角膜神经纤维形成一个功能性整体,共同维持着角膜的正常功能及稳态。

### 3.1 DCs 在糖尿病角膜上皮病变中的作用

角膜上皮位于角膜的最表层,直接暴露于外界环境,易遭受物理因素、化学因素和生物学因素的侵袭,引起角膜炎和角膜上皮缺损。完整的角膜上皮对维持角膜的正常功能十分重要。角膜上皮的持续性损伤会破坏角膜的透明性,导致患眼视力下降<sup>[22]</sup>。角膜上皮中还分布着许多 DCs,其能接收各种损伤信号,诱导免疫炎症反应,参与角膜上皮内的病理过程<sup>[23]</sup>。

**3.1.1 DCs 与糖尿病角膜上皮慢性炎症的关系** 慢性炎症是糖尿病及其并发症发生和发展的主要病理过程。DCs 是免疫反应重要的启动者,其介导的炎症反应参与糖尿病角膜上皮病变的发生和发展。Lagali 等<sup>[24]</sup>应用活体共聚焦显微镜对早期 2 型糖尿病患者和健康人群角膜中 mDCs、iDCs 和小圆形细胞进行观察计数,发现与正常人群相比,早期 2 型糖尿病患者的角膜上皮内 mDCs 发生增生和聚集,同时患者血浆中肿瘤坏死因子受体超家族成员 9(tumor necrosis factor receptor superfamily member 9, TNFRSF9) 的表达有所增加<sup>[24]</sup>。TNFRSF9 主要表达于活化的 T 细胞、自然杀伤细胞、肥大细胞及 DCs 等免疫细胞中,其配体表达于抗原提呈细胞,如 DCs、单核细胞及巨噬细胞等。在细胞免疫过程中,活化的淋巴细胞能使 TNFRSF9 配体在 DCs 中表达增加,并促进其成熟及存活,成熟的 DCs 能进一步促进白细胞介素(interleukin, IL)-6、IL-12 等炎症因子的释放<sup>[25-26]</sup>。有研究表明, TNFRSF9 参与了角膜相关疾病的病理过程<sup>[27]</sup>。综上所述,我们推测在高血糖的状态下, TNFRSF9 信号通路亦可能促进角膜内的 DCs 成熟,引起炎症因子释放,导致糖尿病角膜内亚临床慢性炎症反应的发生。

AGEs 和活性氧簇(reactive oxygen species, ROS)的产生是

DK 重要的发病机制,它们与 DK 的慢性炎症反应过程密切相关。AGEs 是指蛋白质、脂质及核酸等大分子物质通过非酶糖基化反应与还原糖形成的稳定加合物。随着糖尿病的进展,AGEs 会在体内沉积并引起组织损伤<sup>[28]</sup>。DCs 能表达清道夫受体 A (scavenger receptor-A, SR-A) 和 AGE 受体 (receptor for AGE, RAGE)。AGEs 能通过 JNK 信号通路诱导 DCs 中 SR-A 和 RAGE 表达上调并与其结合,促进 DCs 成熟以及 T 细胞增生,从而参与免疫炎症反应<sup>[29]</sup>。相关研究表明,在糖尿病合并心力衰竭小鼠体内,AGEs 可促进 DCs 成熟,进一步激活 NF- $\kappa$ B 信号通路,引起 IL-6 等炎症因子的释放<sup>[30]</sup>。在糖尿病动物模型中,可以观察到 AGEs 在角膜上皮、基底膜及基质中沉积,造成角膜结构的破坏<sup>[31]</sup>。AGE 诱导 DCs 成熟可能是 AGE 引起糖尿病角膜上皮慢性炎症的重要机制之一。

在高血糖环境下,葡萄糖的自氧化、AGEs 与 RAGEs 结合等过程均能促进自由基的生成。氧化应激与 DK 的发生和发展密切相关<sup>[32]</sup>。以往研究发现,氧化应激能促进 DCs 成熟,增强 DCs 对 CD4<sup>+</sup> 及 CD8<sup>+</sup>T 细胞的刺激能力,增加 IL-6 和 IL-2 等促炎因子的释放<sup>[33]</sup>。高迁移率族蛋白 B1 (high mobility group protein, HMGB1) 是一类经典的损伤相关分子。近年来,研究者们发现氧化应激能通过 HMGB1 调控 DCs。在炎症反应过程中,氧化应激能促进 HMGB1 的释放,而 HMGB1 进一步促进 DCs 的成熟<sup>[34]</sup>。越来越多的证据表明,HMGB1 在糖尿病及其并发症的发生和发展中扮演着重要角色<sup>[35]</sup>。研究表明,在链脲佐菌素 (streptozocin, STZ) 诱导的糖尿病小鼠角膜内, HMGB1 的表达量较对照组有所升高<sup>[36]</sup>。而 HMGB1 可能进一步作用于 DCs,参与 DK 的病理过程。

**3.1.2 DCs 与糖尿病角膜上皮愈合延迟的关系** 角膜上皮不断地更新和修复对维持角膜的稳定性十分重要<sup>[37]</sup>。Gao 等<sup>[38]</sup>在 CD11c 白喉毒素受体转基因小鼠结膜下注射白喉毒素以去除小鼠角膜内的 DCs,发现角膜内缺乏 DCs 的小鼠角膜上皮的损伤修复较正常小鼠明显延迟,说明 DCs 参与角膜上皮的损伤修复;同时去除角膜内的 DCs 后,角膜上皮细胞中胸腺基质淋巴细胞生成素、趋化因子 10 等具有趋化作用的细胞因子分泌有所减少,调控上皮细胞存活的 EGFR/PI3K/AKT 信号通路出现下调,且角膜基质内多形核白细胞的浸润有所减少<sup>[38]</sup>。由此看来,DCs 在角膜上皮损伤修复的过程中发挥着重要作用。角膜上皮损伤愈合延迟是 DK 的另一个特征性病理改变<sup>[32]</sup>。DCs 相关的炎症反应过程及细胞再生通路的异常可能是糖尿病角膜损伤愈合延迟的因素之一。

### 3.2 DCs 在糖尿病角膜神经病变中的作用

角膜是人体感觉神经纤维密度最高的组织之一,其神经纤维是皮肤的 400 多倍<sup>[39]</sup>。角膜的感觉神经纤维主要来源于三叉神经眼支,属于周围神经系统的一部分。感觉神经纤维通过感受器接收冷、热等外界刺激,DCs 通过其表面受体对外来抗原进行识别。Gao 等<sup>[40]</sup>以 C57 小鼠为动物模型,发现 DCs 和角膜神经纤维在角膜基底膜及上皮内的分布具有相似性;去除三叉神经后发现,小鼠的泪液分泌减少,且角膜中 DCs 数量出现下降;在去除 DCs 的转基因小鼠角膜敏感性下降,且神经

纤维的密度降低,这说明 DCs 与角膜神经纤维在功能上相互依赖,共同维持着角膜的稳态。近年来研究表明周围神经系统参与调控免疫反应<sup>[41]</sup>。周围神经系统的功能障碍引起的炎症反应称为神经性炎症反应<sup>[42]</sup>。DCs 常参与神经性炎症反应,同时亦可能分泌神经营养因子 (neurotrophic factors, NTFs),作用于角膜神经纤维。

#### 3.2.1 NTFs 与 DCs 在糖尿病角膜神经病变中的相互作用

NTFs 是一类由神经所支配的靶组织、星形胶质细胞或其神经元本身所产生的蛋白质分子。NTFs 家族包括神经生长因子 (nerve growth factor, NGF)、脑源性神经营养因子、神经营养素-3、神经营养素-4/5 等。有研究指出,NGF 和胶质细胞源性神经营养因子能促进糖尿病角膜神经再生<sup>[43]</sup>。睫状神经营养因子 (ciliary neurotrophic factor, CNTF) 与 NTFs 家族没有同源性,被称为非靶源性神经营养因子,是 IL-6 家族中的一类细胞因子。有研究发现,角膜内 DCs 是 CNTF 的重要来源之一,与正常小鼠相比,STZ 诱导的 1 型糖尿病模型小鼠角膜内 DCs 的数量有所下降,进一步引起 CNTF 的分泌减少,导致糖尿病角膜神经退行性改变及神经再生延迟<sup>[44]</sup>。这表明 DCs 能通过减少 NTFs 分泌参与糖尿病角膜神经病变。

#### 3.2.2 神经肽与 DCs 在糖尿病角膜神经病变中的联系

神经肽是一类小分子蛋白质,其主要由神经纤维分泌释放,并在神经细胞外的基质中发挥作用。许多研究表明,神经肽作为神经系统和免疫系统之间的重要桥梁,其参与调节复杂的神经体液免疫网络,从而维持机体的稳态<sup>[45-46]</sup>。角膜中的神经纤维能产生并分泌降钙素基因相关肽 (calcitonin gene-related peptide, CGRP)、P 物质、神经肽 Y 和血管活性肠肽 (vasoactive intestinal peptide, VIP) 等多种神经肽,其中以 CGRP 和 P 物质的含量最高<sup>[47]</sup>。CGRP 通过与 DCs 上的 CGRP 受体相互作用,减少 DCs 上的 CD86 和 MHCII 表达,从而降低 DCs 的抗原呈递作用<sup>[48]</sup>。P 物质通过与 DCs 上的神经激肽 1 受体结合,增强 DCs 上的 MHCII、CD40、CD86 等表面分子的表达,有利于 DCs 的存活,并抑制抗炎因子 IL-10 的产生<sup>[49]</sup>。VIP 能减少 DCs 分泌趋化因子配体 10,并能促进其分泌 C-C 基序趋化因子 22,从而发挥抗炎作用<sup>[50]</sup>。有研究证实, VIP 能促进糖尿病角膜神经再生<sup>[51]</sup>。故推测神经肽与 DCs 的相互作用亦可能是神经肽参与糖尿病角膜神经病变的发病机制之一。

DK 是一种由多病因引起、多种发病机制共同参与、涉及角膜多个结构发生病理改变的复杂疾病。当机体内环境的稳态被打破时,DCs 能介导多条信号通路参与 DK 的发生和发展。如某些易感基因的突变能引起 DCs 表型和功能的改变,导致 DCs 引发的一系列下游改变,使 DCs 作为“因”启动 DK 的发生。此外,在 DK 中,一些趋化因子及 ILs 等分子质和量的改变亦可通过作用于 DCs 来调控炎症反应,使 DCs 作为“果”参与 DK 的发展。然而,目前 DCs 与 DK 的关系尚有许多问题有待解决。如大量临床试验发现,糖尿病患者的角膜内 DCs 的数量有所增加,但一些糖尿病动物模型的角膜中 DCs 数量有所减少,这提示可能需重新选择更贴合临床病变特征的动物模型,或者随着 DK 的发生和发展,DCs 的数量会发生动态改变。未

来需要大样本的前瞻性研究来阐明 DCs 在 DK 各个阶段的表达及作用。近年来,基于 DCs 治疗糖尿病的免疫疗法正吸引着许多研究者<sup>[52]</sup>,这为 DCs 将来应用于临床治疗奠定了基础。目前,DK 的发病机制尚未完全阐明,探索 DCs 在 DK 中的作用能为全面了解 DK 的发病机制、探索新的治疗方法提供新的思路。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

## 参考文献

- [1] Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition [J/OL]. *Diabetes Res Clin Pract*, 2019, 157: 107843 [2020-05-23]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31518657/>. DOI: 10.1016/j.diabres.2019.107843.
- [2] Wang L, Gao P, Zhang M, et al. Prevalence and ethnic pattern of diabetes and prediabetes in China in 2013 [J]. *JAMA*, 2017, 317(24): 2515-2523. DOI: 10.1001/jama.2017.7596.
- [3] 罗荣莹, 邓应平. 糖尿病性角膜病变研究进展 [J]. *中华实验眼科杂志*, 2018, 36(6): 472-476. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2018.06.015.  
Luo RY, Deng YP. Research progress of diabetic keratopathy [J]. *Chin J Exp Ophthalmol*, 2018, 36(6): 472-476. DOI: 10.3760/cma.j.issn.2095-0160.2018.06.015.
- [4] Hu J, Kan T, Hu X. Sirt3 regulates mitophagy level to promote diabetic corneal epithelial wound healing [J]. *Exp Eye Res*, 2019, 181: 223-231. DOI: 10.1016/j.exer.2019.02.011.
- [5] Gao J, Wang Y, Zhao X, et al. MicroRNA-204-5p-mediated regulation of SIRT1 contributes to the delay of epithelial cell cycle traversal in diabetic corneas [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2015, 56(3): 1493-1504. DOI: 10.1167/iovs.14-15913.
- [6] Winkler MA, Dib C, Ljubimov AV, et al. Targeting miR-146a to treat delayed wound healing in human diabetic organ-cultured corneas [J/OL]. *PLoS One*, 2014, 9(12): e114692 [2020-03-13]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25490205>. DOI: 10.1371/journal.pone.0114692.
- [7] Wang Y, Zhao X, Wu X, et al. microRNA-182 mediates Sirt1-induced diabetic corneal nerve regeneration [J]. *Diabetes*, 2016, 65(7): 2020-2031. DOI: 10.2337/db15-1283.
- [8] Bikbova G, Oshitari T, Baba T, et al. Diabetic corneal neuropathy: clinical perspectives [J]. *Clin Ophthalmol*, 2018, 12: 981-987. DOI: 10.2147/OPTH.S145266.
- [9] Leppin K, Behrendt AK, Reichard M, et al. Diabetes mellitus leads to accumulation of dendritic cells and nerve fiber damage of the subbasal nerve plexus in the cornea [J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2014, 55(6): 3603-3615. DOI: 10.1167/iovs.14-14307.
- [10] Steinman RM, Cohn ZA. Identification of a novel cell type in peripheral lymphoid organs of mice. I. Morphology, quantitation, tissue distribution [J]. *J Exp Med*, 1973, 137(5): 1142-1162. DOI: 10.1084/jem.137.5.1142.
- [11] Macri C, Pang ES, Patton T, et al. Dendritic cell subsets [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2018, 84: 11-21. DOI: 10.1016/j.semedb.2017.12.009.
- [12] Turan A, Grosche L, Krawczyk A, et al. Autophagic degradation of lamins facilitates the nuclear egress of herpes simplex virus type 1 [J]. *J Cell Biol*, 2019, 218(2): 508-523. DOI: 10.1083/jcb.201801151.
- [13] Kim YH, Lee JK. Histone deacetylase inhibitors suppress immature dendritic cell's migration by regulating CC chemokine receptor 1 expression [J]. *Cell Immunol*, 2017, 316: 11-20. DOI: 10.1016/j.cellimm.2017.02.006.
- [14] Park HJ, Jang GY, Kim YS, et al. A novel TLR4 binding protein, 40S ribosomal protein S3, has potential utility as an adjuvant in a dendritic cell-based vaccine [J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2019, 7(1): 60 [2020-06-23]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30819254/>. DOI: 10.1186/s40425-019-0539-7.
- [15] Creusot RJ, Postigo-Fernandez J, Teloshvili N. Altered function of antigen-presenting cells in type 1 diabetes: a challenge for antigen-specific immunotherapy? [J]. *Diabetes*, 2018, 67(8): 1481-1494. DOI: 10.2337/db17-1564.
- [16] Tai N, Wong FS, Wen L. The role of the innate immune system in destruction of pancreatic beta cells in NOD mice and humans with type 1 diabetes [J]. *J Autoimmun*, 2016, 71: 26-34. DOI: 10.1016/j.jaut.2016.03.006.
- [17] 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.
- [18] Jamali A, Hu K, Sendra VG, et al. Characterization of resident corneal plasmacytoid dendritic cells and their pivotal role in herpes simplex keratitis [J/OL]. *Cell Rep*, 2020, 32(9): 108099 [2021-01-06]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32877681>. DOI: 10.1016/j.celrep.2020.108099.
- [19] Ferdousi M, Romanchuk K, Mah JK, et al. Early corneal nerve fibre damage and increased Langerhans cell density in children with type 1 diabetes mellitus [J/OL]. *Sci Rep*, 2019, 9(1): 8758 [2020-06-27]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31217448/>. DOI: 10.1038/s41598-019-45116-z.
- [20] Huang X, Guo H, Wang C, et al. Detection of CD28/CD86 co-stimulatory molecules and surface properties of T and dendritic cells; an AFM study [J]. *Scanning*, 2016, 38(4): 365-375. DOI: 10.1002/sca.21279.
- [21] Okada Y, Sumioka T, Ichikawa K, et al. Sensory nerve supports epithelial stem cell function in healing of corneal epithelium in mice: the role of trigeminal nerve transient receptor potential vanilloid 4 [J]. *Lab Invest*, 2019, 99(2): 210-230. DOI: 10.1038/s41374-018-0118-4.
- [22] Ziaei M, Greene C, Green CR. Wound healing in the eye; therapeutic prospects [J]. *Adv Drug Deliv Rev*, 2018, 126: 162-176. DOI: 10.1016/j.addr.2018.01.006.
- [23] Deckers J, De Bosscher K, Lambrecht BN, et al. Interplay between barrier epithelial cells and dendritic cells in allergic sensitization through the lung and the skin [J]. *Immunol Rev*, 2017, 278(1): 131-144. DOI: 10.1111/imr.12542.
- [24] Lagali NS, Badian RA, Liu X, et al. Dendritic cell maturation in the corneal epithelium with onset of type 2 diabetes is associated with tumor necrosis factor receptor superfamily member 9 [J/OL]. *Sci Rep*, 2018, 8(1): 14248 [2020-06-10]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30250206/>. DOI: 10.1038/s41598-018-32410-5.
- [25] Mbanwi AN, Lin G, Wang KC, et al. Constitutive interaction between 4-1BB and 4-1BBL on murine LPS-activated bone marrow dendritic cells masks detection of 4-1BBL by TKS-1 but not 19H3 antibody [J]. *J Immunol Methods*, 2017, 450: 81-89. DOI: 10.1016/j.jim.2017.08.001.
- [26] Kuang Y, Weng X, Liu X, et al. Effects of 4-1BB signaling on the biological function of murine dendritic cells [J]. *Oncol Lett*, 2012, 3(2): 477-481. DOI: 10.3892/ol.2011.506.
- [27] Seo SK, Park HY, Choi JH, et al. Blocking 4-1BB/4-1BB ligand interactions prevents herpetic stromal keratitis [J]. *J Immunol*, 2003, 171(2): 576-583. DOI: 10.4049/jimmunol.171.2.576.
- [28] Bahrambeigi S, Rahimi M, Yousefi B, et al. New potentials for 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A reductase inhibitors: Possible applications in retarding diabetic complications [J/OL]. *J Cell Physiol*, 2019, 234(11): 19393-19405 [2020-06-12]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31004363/>. DOI: 10.1002/jcp.28682.
- [29] Ge J, Jia Q, Liang C, et al. Advanced glycosylation end products might promote atherosclerosis through inducing the immune maturation of dendritic cells [J]. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 2005, 25(10): 2157-2163. DOI: 10.1161/01.ATV.0000181744.58265.63.
- [30] Cao W, Chen J, Chen Y, et al. Advanced glycation end products induced immune maturation of dendritic cells controls heart failure

- through NF- $\kappa$ B signaling pathway [J]. Arch Biochem Biophys, 2015, 580: 112–120. DOI:10.1016/j.abb.2015.07.003.
- [31] Bejarano E, Taylor A. Too sweet: Problems of protein glycation in the eye [J]. Exp Eye Res, 2019, 178: 255–262. DOI:10.1016/j.exer.2018.08.017.
- [32] Zhang J, Dai Y, Wei C, et al. DNase I improves corneal epithelial and nerve regeneration in diabetic mice [J]. J Cell Mol Med, 2020, 24(8): 4547–4556. DOI:10.1111/jcmm.15112.
- [33] Batal I, Azzi J, Mounayar M, et al. The mechanisms of up-regulation of dendritic cell activity by oxidative stress [J]. J Leukoc Biol, 2014, 96(2): 283–293. DOI:10.1189/jlb.3A0113-033RR.
- [34] Cui T, Zhang W, Li S, et al. Oxidative stress-induced HMGB1 release from melanocytes: a paracrine mechanism underlying the cutaneous inflammation in vitiligo [J]. J Invest Dermatol, 2019, 139(10): 2174–2184. DOI:10.1016/j.jid.2019.03.1148.
- [35] Biscetti F, Rando MM, Nardella E, et al. High mobility group box-1 and diabetes mellitus complications: state of the art and future perspectives [J/OL]. Int J Mol Sci, 2019, 20(24): 6258 [2020-06-19]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31835864/>. DOI:10.3390/ijms20246258.
- [36] Somayajulu M, McClellan SA, Pitchaikannu A, et al. Effects of glycyrrhizin treatment on diabetic cornea [J]. J Ocul Pharmacol Ther, 2021, 37(1): 12–23. DOI:10.1089/jop.2020.0105.
- [37] Wang J, Qi X, Dong Y, et al. Comparison of the efficacy of different cell sources for transplantation in total limbal stem cell deficiency [J]. Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol, 2019, 257(6): 1253–1263. DOI:10.1007/s00417-019-04316-z.
- [38] Gao N, Yin J, Yoon GS, et al. Dendritic cell-epithelium interplay is a determinant factor for corneal epithelial wound repair [J]. Am J Pathol, 2011, 179(5): 2243–2253. DOI:10.1016/j.ajpath.2011.07.050.
- [39] Al-Aqaba MA, Dhillon VK, Mohammed I, et al. Corneal nerves in health and disease [J/OL]. Prog Retin Eye Res, 2019, 73: 100762 [2020-05-30]. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31075321>. DOI:10.1016/j.preteyeres.2019.05.003.
- [40] Gao N, Lee P, Yu FS. Intraepithelial dendritic cells and sensory nerves are structurally associated and functional interdependent in the cornea [J/OL]. Sci Rep, 2016, 6: 36414 [2020-05-29]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27805041/>. DOI:10.1038/srep36414.
- [41] Tracey KJ. Reflex control of immunity [J]. Nat Rev Immunol, 2009, 9(6): 418–428. DOI:10.1038/nri2566.
- [42] Voisin T, Bouvier A, Chiu IM. Neuro-immune interactions in allergic diseases: novel targets for therapeutics [J]. Int Immunol, 2017, 29(6): 247–261. DOI:10.1093/intimm/dxx040.
- [43] Di G, Qi X, Zhao X, et al. Corneal epithelium-derived neurotrophic factors promote nerve regeneration [J]. Invest Ophthalmol Vis Sci, 2017, 58(11): 4695–4702. DOI:10.1167/iovs.16-21372.
- [44] Gao N, Yan C, Lee P, et al. Dendritic cell dysfunction and diabetic sensory neuropathy in the cornea [J]. J Clin Invest, 2016, 126(5): 1998–2011. DOI:10.1172/JCI85097.
- [45] Andersson U, Tracey KJ. Reflex principles of immunological homeostasis [J]. Annu Rev Immunol, 2012, 30: 313–335. DOI:10.1146/annurev-immunol-020711-075015.
- [46] Brogden KA, Guthmiller JM, Salzet M, et al. The nervous system and innate immunity: the neuropeptide connection [J]. Nat Immunol, 2005, 6(6): 558–564. DOI:10.1038/ni1209.
- [47] Sabatino F, Di Zazzo A, De Simone L, et al. The intriguing role of neuropeptides at the ocular surface [J]. Ocul Surf, 2017, 15(1): 2–14. DOI:10.1016/j.jtos.2016.10.003.
- [48] Carucci JA, Ignatius R, Wei Y, et al. Calcitonin gene-related peptide decreases expression of HLA-DR and CD86 by human dendritic cells and dampens dendritic cell-driven T cell-proliferative responses via the type I calcitonin gene-related peptide receptor [J]. J Immunol, 2000, 164(7): 3494–3499. DOI:10.4049/jimmunol.164.7.3494.
- [49] Takashima A. Harnessing DCs by substance P [J]. Blood, 2013, 121(15): 2815–2816. DOI:10.1182/blood-2013-02-483354.
- [50] Delgado M, Gonzalez-Rey E, Ganea D. VIP/PACAP preferentially attract Th2 effectors through differential regulation of chemokine production by dendritic cells [J]. FASEB J, 2004, 18(12): 1453–1455. DOI:10.1096/fj.04-1548fje.
- [51] Zhang Y, Gao N, Wu L, et al. Role of VIP and sonic hedgehog signaling pathways in mediating epithelial wound healing, sensory nerve regeneration, and their defects in diabetic corneas [J]. Diabetes, 2020, 69(7): 1549–1561. DOI:10.2337/db19-0870.
- [52] Grohová A, Dáňová K, Špišák R, et al. Cell based therapy for type 1 diabetes; should we take hyperglycemia into account? [J/OL]. Front Immunol, 2019, 10: 79 [2020-06-27]. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30804929/>. DOI:10.3389/fimmu.2019.00079.

(收稿日期:2020-08-18 修回日期:2021-01-28)

(本文编辑:张宇)

读者·作者·编者

## 本刊对一稿两投的处理

作者投稿请勿一稿两投或一稿多投。本刊编辑部发现一稿两投并经证实后,稿件将不予审理并对作者进行告知。如果发现一稿两用,本刊将做出如下处理:(1)在本刊杂志及网站上刊登撤销该论文及该文系重复发表的声明,并在中华医学会系列杂志上通报。(2)向作者所在单位和该领域内的其他科技期刊进行通报。(3)2年内拒绝发表其作为第一作者或通信作者的任何来稿。

文章未在公开发表物上发表者,以不同文字分别投往国外期刊和国内期刊以供不同受众者阅读者不属于一稿两投的行为,但本刊严格遵照国际医学期刊编辑委员会《国际生物医学期刊投稿统一要求》([http://www.icmje.org/urm\\_main.html](http://www.icmje.org/urm_main.html)),属于以不同语言文字二次发表者,请作者在首次接受稿件的期刊发表后1周再另行投稿,并请提供首次发表期刊同意以不同语言发表的同意函。

## 本刊对稿件组织病理学彩色图片及电子显微镜图片中标尺的要求

如果作者稿件中包含有组织病理图、免疫荧光染色图、免疫组织化学图、电子显微镜图片,为了反映组织标本大小的最精确尺度,请在电子版图片的左下方附注标尺。

(本刊编辑部)