

## · 综述 ·

## 体外培养调节性树突状细胞的研究进展

刘亚婷 张琦 徐金华

复旦大学附属华山医院皮肤科 上海市皮肤病研究所, 上海 200040

通信作者: 徐金华, Email: xjhhuashan@yahoo.com.cn

**【摘要】** 树突状细胞(DC)是体内作用最强的专职抗原递呈细胞,其中一部分树突状细胞具有负向调节免疫反应的功能,被称为调节性树突状细胞(DCreg)。DCreg在抑制器官移植排斥反应和防治自身免疫性疾病上的广泛临床应用前景受到越来越多的重视。因此关于DCreg获得途径的研究成为该领域的重要研究方向之一。本文就近几年体外诱导DCreg的最新研究作一综述。

**【关键词】** 树突状细胞; 体外培养; 免疫耐受

**基金项目:** 国家自然科学基金(81202302; 81671550)

DOI: 10.3760/cma.j.issn.0254-1785.2019.09.015

树突状细胞(dendritic cell, DC)是体内作用最强的专职抗原递呈细胞,是连接先天性免疫与适应性免疫的重要桥梁。其中一部分树突状细胞具有负向调节免疫反应的功能,能够诱导免疫耐受,这部分细胞被称为调节性树突状细胞(regulatory dendritic cell, DCreg)也被叫作耐受性树突状细胞(tolerant dendritic cell, DCtol)<sup>[1]</sup>。DCreg可以通过降低细胞表面共刺激分子表达来降低激活T淋巴细胞的能力,诱导T淋巴细胞无能以及诱导调节性T淋巴细胞的产生,也可以通过分泌抗炎因子如白细胞介素10(interleukin 10; IL-10)和转化生长因子-β(TGF-β)来促进免疫耐受。DCregs以其在抑制器官移植排斥和防治自身免疫性疾病上的广泛应用前景受到越来越多学者的重视。因此关于DCregs获得途径的研究成为该领域的重要研究方向之一。

## 一、细胞因子

IL-10具有调节细胞的生长与分化,参与炎症反应的作用,是最早被用来诱导DCreg的细胞因子之一<sup>[2-3]</sup>。IL-10能够诱导人外周血单个核细胞(peripheral blood mononuclear cell, PBMC)以及小鼠骨髓细胞(bone marrow, BM)分化的DCreg表面的II型主要组织相容性抗原(MHC-II)、协同共刺激分子等分子的表达降低,继而诱导T淋巴细胞无能; IL-10诱导的DCreg也可以诱导两种调节性T淋巴细胞(regulatory T cells, Tregs)生成: CD4<sup>+</sup> CD25<sup>+</sup> Foxp3<sup>+</sup> Treg细胞以及以分泌IL-10为特征的Tr1细胞; IL-10诱导的DCreg能够抵抗脂多糖(LPS)等促进DC成熟的刺激因子,使DCreg保持未成熟的状态<sup>[4]</sup>。利用慢病毒质粒向BM导入IL-10基因的研究显示其所诱导的DCreg具有增高IL-10分泌、降低促炎因子产生的作用<sup>[5]</sup>。

TGF-β是一种具有免疫抑制活性的细胞因子, TGF-β诱导的小鼠BMDCreg低表达CD40、CD80等共刺激分子,抑制IL-12、肿瘤坏死因子-α(TNF-α)生成,促进IL-10的生成<sup>[6]</sup>。BMDC中转入TGF-β的基因可以降低实验性自身免

疫性脑脊髓炎(EAE)小鼠体内产生细胞因子IL-17的Th17细胞和产生IFN-γ的Th1细胞比例<sup>[7]</sup>。将TGF-β与自杀相关因子配体(Fasl)基因联合转入BMDC中发现这些DC能够降低表面分子CD80、CD83的表达,提高IL-10的分泌水平,延长大鼠肝脏移植存活时间<sup>[8]</sup>。

IL-10与TGF-β联合诱导DCreg是很多研究选择的细胞因子组合。IL-10与TGF-β联合诱导的人PBMC来源的DCreg低表达CD40等共刺激分子,高分泌IL-10、IL-6、前列腺素E2(PGE2),低分泌IL-12、IL-23,可以诱导记忆T淋巴细胞对强抗原特异性无反应<sup>[9]</sup>。大鼠骨髓细胞导入IL-10与TGF-β基因诱导的DCreg低表达CD80、CD86及MHCII分子,降低效应性T淋巴细胞(Teff)增殖并对能够抑制移植免疫排斥<sup>[10]</sup>。小鼠诱导性多能干细胞(iPS)在双因子IL-10与TGF-β的联合作用下诱导的DCreg能够促进Treg细胞生成,抑制Teff增殖,并抑制同种异体小鼠心脏移植免疫排斥反应<sup>[11-12]</sup>。干扰素-γ(IFN-γ)通常被认为是促炎因子,能够促进DC介导初始T淋巴细胞活化,启动抗原特异性免疫应答。然而,近来发现大剂量的(5 000 U/ml) IFN-γ可以诱导人PBMC来源的DC成为DCreg, ILT-4等负向分子的表达升高, IL-10/IL-12p70的生成比率也升高<sup>[13-14]</sup>。这些研究表明在一定条件下原本处在免疫平衡相反一端的因素也会发挥与另一端相似的作用。

IL-35是最新被发现的IL-12家族的细胞因子。在BMDC培养体系中加入IL-35后发现可以抑制DC成熟,抑制IFN-γ、IL-23的分泌,抑制Th17细胞增殖,促进Treg细胞生成并延长小鼠心脏移植存活时间<sup>[15]</sup>。同样,通过慢病毒转录IL-35进入BMDC后,发现此类DC表面高表达CD11b分子,低表达MHCII分子,并且促进IL-10产生,抑制IL-12产生,可以显著抑制EAE小鼠炎症反应<sup>[16]</sup>。

近来也有文献报道IL-1家族中的IL-1与IL-37对于DC的影响,经IL-1处理的未成熟DC高表达了PD-L1这一免疫负调控分子,并且表达程度与IL-1的浓度呈正相关

性<sup>[17]</sup>。向小鼠转入人的 IL-37 基因发现经 LPS 刺激后 IL-37 转基因小鼠 DC 与对照组小鼠 DC 相比表面 MHCII 和 CD40 分子的表达比率降低,显著降低 CD8<sup>+</sup> T<sub>H</sub>1 增殖比率,增加 Treg 细胞生成比率,增加 IL-10 生成<sup>[18]</sup>。

## 二、化学药物

糖皮质激素被证实能够显著地抑制炎症反应,促进体内 Foxp3<sup>+</sup> Treg 数量增长,是研究中最常用的诱导 DCreg 的药物之一。地塞米松诱导的 DCreg 具有低表达 MHCII 分子和共刺激分子,高分泌 IL-10、低分泌 IL-12 的特征,并促进 Foxp3<sup>+</sup> Treg 增殖<sup>[19]</sup>。地塞米松联合单磷酸脂质 A (monophosphoryl lipid A) 诱导的 DCreg 能够降低 Th1 和 Th17 细胞分化水平<sup>[20]</sup>。

维生素 D3 是另外一种被广泛认知的具有免疫耐受作用的药剂,在人 PBMC 或小鼠 BM 细胞培养 DC 的系统里加入维生素 D3 后,DC 表面的 CD80、CD86 和 MHCII 分子表达降低,IL-10 产生增多,而 IL-6、IL-12 等炎症因子的产生减少。维生素 D3 通过降低 Th1、Th17 细胞分化,提高 Treg 生成等机制抑制了 EAE 及 GVHD 疾病小鼠的炎症反应<sup>[21]</sup>。另有文章深入探讨了维生素 D3 诱导人单核细胞向 DCreg 分化的作用机制,并发现葡萄糖代谢以及溶酶体相关膜蛋白 3 可能是影响维生素 D3 诱导人单核细胞向 DCreg 分化的重要因素<sup>[22]</sup>。

雷帕霉素(Rapamycin)可以通过结合雷帕霉素靶蛋白(mTOR)抑制树突状细胞成熟。雷帕霉素可以降低小鼠 DC 的共刺激分子的表达、炎性细胞因子的分泌、以及对于同种异体免疫细胞的激活能力,可以诱导 CD25<sup>+</sup> Foxp3<sup>+</sup> Treg,并且可以诱导 CD8<sup>+</sup> T 淋巴细胞凋亡,延长小鼠移植器官存活时间<sup>[23]</sup>。

前列腺素与维 A 酸也是研究较多的化学药物,近期研究主要集中于探讨其诱导 DCreg 发挥免疫调节的作用通路<sup>[24-25]</sup>。另有一些研究发现很多种药物包括 BET 蛋白抑制剂<sup>[26]</sup>、蛋白激酶 C 抑制剂<sup>[27]</sup>、5-酮戊二酸<sup>[28]</sup>等具有诱导 DCreg 的作用。

## 三、内生性蛋白

除了 IL-10 等细胞因子外,近年来也发现许多其他的内生性生物大分子具有诱导 DCreg 的作用。这其中包括凝集素类[半乳凝素(Galectin-1)、C 型凝集素(C-type lectins)、唾液酸乳蛋白凝集素(siglecs)]、补体类(C1q、C4 结合蛋白、Factor H)、生长素类[血管内皮生长因子(VEGF)、胎盘生长因子(PIGF)、肝细胞生长因子(HGF)]、神经递质[五羟色胺(serotonin)、组胺(histamine)、肾上腺素(adrenaline)、血管活性肠肽(VIP)]等<sup>[29]</sup>。这些分子诱导的 DCreg 也具备了低表达细胞表面共刺激分子、高分泌 IL-10、诱导 Treg 生成等特点。

## 四、微生物

近年来众多研究也发现包括分枝乳酸杆菌、金黄色葡萄球菌、尘螨等微生物的成分也展现出了诱导 DCreg 生成的倾向,并且多数研究发现了微生物成分诱导的 DCreg 也具

有高分泌 IL-10、诱导 Treg 生成等特点<sup>[30-32]</sup>。由于 DCreg 的主要作用为机体的负向免疫调控,因此推测诱导 DC 向 DCreg 转化可能是微生物对抗机体免疫清除的手段之一。

## 五、干细胞及其他细胞

干细胞与 DCreg 的关系,除了利用干细胞的多能性特点,还利用干细胞作为诱导源细胞:如利用小鼠和人 iPS 细胞诱导 DCreg 生成,可以解决未来利用 DCreg 治疗疾病所面临的细胞来源不足的问题<sup>[11,33]</sup>。也有一些本身具有免疫调节功能的干细胞如脂肪干细胞(ASC)、间充质干细胞(MSC)等。ASC 与未成熟 DC 共培养后发现 ASC 抑制 DC 成熟,高表达 TGF-β1、IL-10 和 IDO,诱导 Treg 细胞生成<sup>[34]</sup>。MSC 与未成熟 DC 共培养后得到的 DCreg 低表达 CD86、MHCII 分子,不能激活 T<sub>H</sub>1,能够诱导 Foxp3<sup>+</sup> Treg 生成,Notch-1 信号通路中的 Jagged-1 分子是实现这一作用的关键分子<sup>[35]</sup>。

另外一些研究显示其他细胞如神经瘤细胞、肥大细胞、肝细胞等,这些研究显示了不同组织器官所形成的微环境可以影响 DC 细胞成熟以及其功能<sup>[36-38]</sup>。

## 六、基因工程与新型材料

RNA 干扰是有效沉默或抑制目标基因表达的过程,可以由小干扰 RNA(siRNA)或者短发夹 RNA(shRNA)诱导靶 mRNA 的降解,实现目标基因沉默。最近的两项分别利用 siRNA 和 shRNA 针对 DC 表面的共刺激分子 CD40 的研究显示:沉默 CD40 基因后的 DC 显示出了 DCreg 的特性,并且对于小鼠心脏移植及小鼠糖尿病模型都显示出了治疗作用<sup>[39-40]</sup>。另外一篇利用 siRNA 沉默排斥性导向分子 a(RGMa)的研究结果显示经过处理后的 DC 表面 CD80、CD86、MHCII 等分子表达降低,低分泌 IL-12 和 TNF-α,激活 T<sub>H</sub>1 的能力降低<sup>[41]</sup>。而通过长链非编码 RNA(lncRNA)技术导入 MALAT1 基因的 BMDC 显示出了 DCreg 的功能,诱导了 Treg 生成并有效抑制了小鼠心脏移植排斥反应<sup>[42]</sup>。

纳米微粒的尺寸一般比生物体内的细胞小得多,可以利用纳米生物技术操纵生物大分子。目前已经有一些研究成功利用纳米粒子携带雷帕霉素、布地奈德等药物诱导了 DCreg<sup>[43-44]</sup>。纳米粒子同时携带特定抗原与靶向分子的特性使其成为目前最有希望的诱导抗原特异性免疫耐受的手段,值得进行更加深入细致的研究和探讨。

不同于纳米材料的作用方式,近来一项研究发现石墨烯量子材料本身就具有一些生物学活性,能够减低 DC 激活 Th1 和 Th17 细胞的能力,诱导了 CD4<sup>+</sup> CD25<sup>high</sup> Foxp3<sup>+</sup> Treg 细胞生成,抑制了 mTOR 分子活性,使 DC 展示出了 DCreg 的特点<sup>[45]</sup>。

DCreg 因其具有诱导免疫耐受的作用,在器官移植排斥反应及自身免疫性疾病中具有潜在的治疗前景。如本文中所示的研究结果所示,经过众多研究者的共同努力目前已经发现了众多体外能够诱导 DCreg 生成的因素,通过多方位的对于诱导 DCreg 生成因素的研究扩展了体外获得 DCreg 的方式方法,特别是与新领域如干细胞与新兴材料技术的结

合,为这方面的研究开拓了新的思路,并且向实现诱导抗原特异性免疫耐受的目标前进了一步,为将来 DCreg 的临床应用建立了深厚基础。

**利益冲突** 所有作者均声明不存在利益冲突

### 参 考 文 献

- [1] Steinman RM, Hawiger D, Nussenzweig MC. Tolerogenic dendritic cells[J]. *Annu Rev Immunol*, 2003, 21: 685-711. DOI: 10.1146/annurev.immunol.21.120601.141040.
- [2] Steinbrink K1, Wöfl M, Jonuleit H, et al. Induction of tolerance by IL-10-treated dendritic cells [J]. *J Immunol*, 1997, 159 (10): 4772-4780. DOI: 10.4049/jimmunol.181.10.7230.
- [3] Kryczanowsky F, Raker V, Graulich E, et al. IL-10-modulated human dendritic cells for clinical use: identification of a stable and migratory subset with improved tolerogenic activity[J]. *J Immunol*, 2016, 197 (9): 3607-3617. DOI: 10.4049/jimmunol.1501769.
- [4] Schülke S. Induction of interleukin-10 producing dendritic cells as a tool to suppress allergen-specific T helper 2 responses[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 455. DOI: 10.3389/fimmu.2018.00455.
- [5] Henry E, Desmet CJ, Garzé V, et al. Dendritic cells genetically engineered to express IL-10 induce long-lasting antigen-specific tolerance in experimental asthma[J]. *J Immunol*, 2008, 181 (10): 7230-7242. DOI: 10.4049/jimmunol.181.10.7230.
- [6] Saini A, Mahajan S, Gupta P. Nuclear receptor expression atlas in BMDCs; Nr4a2 restricts immunogenicity of BMDCs and impedes EAE[J]. *Eur J Immunol*, 2016, 46 (8): 1842-1853. DOI: 10.1002/eji.201546229.
- [7] Castor T, Yogev N, Blank T, et al. Inhibition of experimental autoimmune encephalomyelitis by tolerance-promoting DNA vaccination focused to dendritic cells[J]. *PLoS One*, 2018, 13 (2): e0191927. DOI: 10.1371/journal.pone.0191927.
- [8] Qiu M, Chen Y, Chen L, et al. Transforming growth factor  $\beta$ 1 and Fas ligand synergistically enhance immune tolerance in dendritic cells in liver transplantation[J]. *J Surg Res*, 2017, 218: 180-193. DOI: 10.1016/j.jss.2017.05.040.
- [9] Yang J, Liu L, Yang Y, et al. Adoptive cell therapy of induced regulatory T cells expanded by tolerogenic dendritic cells on murine autoimmune arthritis[J]. *J Immunol Res*, 2017, 2017: 7573154. DOI: 10.1155/2017/7573154.
- [10] Chen L, Qiu M, He W, et al. Functional study of immature dendritic cells co-transfected with IL-10 and TGF- $\beta$ 1 genes in vitro[J]. *Mol Biol Rep*, 2012, 39 (6): 6633-6639. DOI: 10.1007/s11033-012-1468-4.
- [11] Zhang Q, Fujino M, Iwasaki S, et al. Generation and characterization of regulatory dendritic cells derived from murine induced pluripotent stem cells[J]. *Sci Rep*, 2014, 4: 3979. DOI: 10.1038/srep03979.
- [12] Cai S, Hou J, Fujino M, et al. iPSC-Derived regulatory dendritic cells inhibit allograft rejection by generating alloantigen-specific regulatory T cells[J]. *Stem Cell Reports*, 2017, 8 (5): 1174-1189. DOI: 10.1016/j.stemcr.2017.03.020.
- [13] Svajger U, Obermajer N, Jeras M. IFN- $\gamma$ -rich environment programs dendritic cells toward silencing of cytotoxic immune responses[J]. *J Leukoc Biol*, 2014, 95 (1): 33-46. DOI: 10.1189/jlb.1112589.
- [14] Kerkar SP, Chinnasamy D, Hadi N, et al. Timing and intensity of exposure to interferon- $\gamma$  critically determines the function of monocyte-derived dendritic cells [J]. *Immunology*, 2014, 143 (1): 96-108. DOI: 10.1111/imm.12292.
- [15] Liu X, Sun Y, Zheng Y, et al. Administration of interleukin-35-conditioned autologous tolerogenic dendritic cells prolong allograft survival after heart transplantation[J]. *Cell Physiol Biochem*, 2018, 49 (3): 1180-1196. DOI: 10.1159/00049329.
- [16] Haller S, Duval A, Migliorini R, et al. Interleukin-35-producing CD8 $\alpha$ <sup>+</sup> dendritic cells acquire a tolerogenic state and regulate T cell function[J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 98. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00098.
- [17] Giesbrecht K, Eberle ME, Wöfle SJ, et al. IL-1 $\beta$  as mediator of resolution that reprograms human peripheral monocytes toward a suppressive phenotype[J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 899. DOI: 10.3389/fimmu.2017.00899.
- [18] Zhu R, Sun H, Yu K, et al. Interleukin-37 and dendritic cells treated with interleukin-37 plus troponin I ameliorate cardiac remodeling after myocardial infarction[J]. *J Am Heart Assoc*, 2016, 5 (12): e004406. DOI: 10.1161/JAHA.116.004406.
- [19] Lynch K, Treacy O, Gerlach JQ, et al. Regulating immunogenicity and tolerogenicity of bone marrow-derived dendritic cells through modulation of cell surface glycosylation by dexamethasone treatment [J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 1427. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01427.
- [20] García-González PA, Schinnerling K, Sepúlveda-Gutiérrez A, et al. Dexamethasone and monophosphoryl lipid A induce a distinctive profile on monocyte-derived dendritic cells through transcriptional modulation of genes associated with essential processes of the immune response[J]. *Front Immunol*, 2017, 8: 1350. DOI: 10.3389/fimmu.2017.01350.
- [21] Xie Z, Chen J, Zheng C, et al. 1, 25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>-induced dendritic cells suppress experimental autoimmune encephalomyelitis by increasing proportions of the regulatory lymphocytes and reducing T helper type 1 and type 17 cells [J]. *Immunology*, 2017, 152 (3): 414-424. DOI: 10.1111/imm.12776.
- [22] Vanherwegen AS, Eelen G, Ferreira GB, et al. Vitamin D controls the capacity of human dendritic cells to induce functional regulatory T cells by regulation of glucose metabolism[J]. *J Steroid Biochem Mol Bio*, 2019, 187: 134-145. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2018.11.011.
- [23] 杨晓勇, 姚庆春, 胡小鹏, 等. 雷帕霉素体外预处理树突细胞调节 Treg/Th17 细胞诱导小鼠移植免疫耐受[J]. *中华医学杂志*, 2015, 95 (30): 2469-2473. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0376-2491.2015.30.015.
- [24] Flórez - Grau G, Cabezón R, Borgman KJE, et al. Up - regulation of EP<sub>2</sub> and EP<sub>3</sub> receptors in human tolerogenic dendritic cells boosts the immunosuppressive activity of PGE<sub>2</sub> [J]. *J Leukoc Biol*, 2017, 102 (3): 881-895. DOI: 10.1189/jlb.2A1216-526R.
- [25] Agrawal S, Ganguly S, Tran A, et al. Retinoic acid treated human dendritic cells induce T regulatory cells via the expression of CD141 and GARP which is impaired with age [J]. *Aging (Albany NY)*, 2016, 8 (6): 1223-1235. DOI: 10.18632/aging.100973.
- [26] Schilderink R, Bell M, Reginato E, et al. BET bromodomain inhibition reduces maturation and enhances tolerogenic properties of human and mouse dendritic cells [J]. *Mol Immunol*, 2016, 79: 66-76. DOI: 10.1016/j.molimm.2016.09.010.
- [27] Adnan E, Matsumoto T, Ishizaki J, et al. Human tolerogenic

- dendritic cells generated with protein kinase C inhibitor are optimal for functional regulatory T cell induction a comparative study[J]. *Clin Immunol*, 2016, 173: 96-108. DOI: 10. 1016/j. clim. 2016. 09. 007.
- [28] 张琦,蔡松洁,刘亚婷, et al. 5-酮戊二酸(ALA)联合二价铁离子体外诱导小鼠骨髓来源调节性树突状细胞的培养及鉴定[J]. *中华器官移植杂志*, 2018, 39(10): 627-631. DOI: 10. 3760/cma. j. issn. 0254-1785. 2018. 09. 012.
- [29] Švajger U, Rožman P. Induction of tolerogenic dendritic cells by endogenous biomolecules: an update[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 2482. DOI: 10. 3389/fimmu. 2018. 02482.
- [30] Esmaeili SA, Mahmoudi M, Rezaieyazdi Z, et al. Generation of tolerogenic dendritic cells using *Lactobacillus rhamnosus* and *Lactobacillus delbrueckii* as tolerogenic probiotics[J]. *J Cell Biochem*, 2018, 119(9): 7865-7872. DOI: 10. 1002/jcb. 27203.
- [31] Kim H, Kwon KW, Kim WS, et al. Virulence-dependent induction of interleukin-10-producing-tolerogenic dendritic cells by mycobacterium tuberculosis impedes optimal T helper type 1 proliferation[J]. *Immunology*, 2017, 151(2): 177-190. DOI: 10. 1111/imm. 12721.
- [32] Sun W, Wei JW, 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. DOI: 10. 1002/alr. 22217.
- [33] Sachamitr P, Leishman AJ, Davies TJ, et al. Directed differentiation of human induced pluripotent stem cells into dendritic cells displaying tolerogenic properties and resembling the CD141<sup>+</sup> subset[J]. *Front Immunol*, 2018, 8: 1935. DOI: 10. 3389/fimmu. 2017. 01935.
- [34] Wang YC, Chen RF, Brandacher G, et al. The suppression effect of dendritic cells maturation by adipose-derived stem cells through TGF- $\beta$ 1 related pathway[J]. *Exp Cell Res*, 2018, 370(2): 708-717. DOI: 10. 1016/j. yexcr. 2018. 07. 037.
- [35] Xu LL, Fu HX, Zhang JM, et al. Impaired function of bone marrow mesenchymal stem cells from immune thrombocytopenia patients in inducing regulatory dendritic cell differentiation through the Notch-1/Jagged-1 signaling pathway[J]. *Stem Cells Dev*, 2017, 26(22): 1648-1661. DOI: 10. 1089/scd. 2017. 0078.
- [36] Harada K, Ihara F, Takami M, et al. Soluble factors derived from neuroblastoma cell lines suppress dendritic cell differentiation and activation[J]. *Cancer Sci*, 2019, 110(3): 888-902. DOI: 10. 1111/cas. 13933.
- [37] Rodrigues CP, Ferreira ACF, Pinho MP, et al. Tolerogenic IDO (+) dendritic cells are induced by PD-1-expressing mast cells [J]. *Front Immunol*, 2016, 7: 9. DOI: 10. 3389/fimmu. 2016. 00009.
- [38] Zhang C, Liao W, Cai B, et al. The similarities between smDCs and regDCs in alleviating the immune injury caused by transplantation of hepatocytes differentiated from ESCs[J]. *Stem Cell Research Ther*, 2017, 8(1): 266. DOI: 10. 1186/s13287-017-0712-1.
- [39] Zhang Q, Ichimaru N, Higuchi S, et al. Permanent acceptance of mouse cardiac allografts with CD40 siRNA to induce regulatory myeloid cells by use of a novel polysaccharide siRNA delivery system[J]. *Gene Ther*, 2015, 22(3): 217-226. DOI: 10. 1038/gt. 2014. 119.
- [40] Mahmoudzadeh A, Pourfathollah AA, Karimi MH, et al. CD40 knocked down tolerogenic dendritic cells decrease diabetic injury[J]. *Iran J Immunol*, 2017, 14(4): 270-280. DOI: 10. 1111/iji. 14142.
- [41] Xu X, Gao Y, Shan F, et al. A novel role for RGMa in modulation of bone marrow-derived dendritic cells maturation induced by lipopolysaccharide[J]. *Int Immunopharmacol*, 2016, 33: 99-107. DOI: 10. 1016/j. intimp. 2016. 02. 008.
- [42] Wu J, Zhang H, Zheng Y, et al. The lncRNA MALAT1 induces tolerogenic dendritic cells and regulatory T cells via miR155/DC-SIGN/IL10 axis[J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 1847. DOI: 10. 3389/fimmu. 2018. 01847.
- [43] Flórez-Grau G, Rocas P, Cabezón R, et al. Nanoencapsulated budesonide in self-stratified polyurethane-polyurea nanoparticles is highly effective in inducing human tolerogenic dendritic cells[J]. *Int J Pharm*, 2016, 511(2): 785-793. DOI: 10. 1016/j. ijpharm. 2016. 07. 056.
- [44] Kishimoto TK, Maldonado RA. Nanoparticles for the induction of antigen-specific immunological tolerance [J]. *Front Immunol*, 2018, 9: 230. DOI: 10. 3389/fimmu. 2018. 00230.
- [45] Tomić S, Janjetović K, Mihajlović D, et al. Graphene quantum dots suppress proinflammatory T cell responses via autophagy-dependent induction of tolerogenic dendritic cells [J]. *Biomaterials*, 2017, 146: 13-28. DOI: 10. 1016/j. biomaterials. 2017. 08. 040.

(收稿日期:2019-03-29)