

3型树突状细胞的生物学特性及其在肿瘤免疫中的作用

Type 3 dendritic cells: characteristics and the role in tumor immunity

王健鹏 综述;陈京涛,朱珊 审阅(吉林大学第一医院 肿瘤免疫实验室,吉林 长春 130061)

[摘要] 3型树突状细胞(DC3)是从人外周血CD1c⁺DC亚群中新分离出的一个树突状细胞亚群。其表型与2型树突状细胞(DC2)和单核细胞均有重叠,但其发育及功能与常规树突状细胞(包括DC1和DC2)存在显著差异。DC3的起源与发育、功能特性、在疾病中的作用等方面成为当前的研究热点。DC3可分泌IL-1 β 、IL-6、TNF- α 等多种细胞因子,并参与调控T细胞应答。在肿瘤微环境中,DC3呈现双重作用,一方面通过分泌IL-12、IL-18等激活抗肿瘤免疫,另一方面高表达PD-L1、IL-10等介导免疫抑制。值得注意的是,DC3与肿瘤浸润的CCR7⁺DC等亚群存在命名争议。本文综述近年来关于DC3表型、发育、功能及参与肿瘤免疫调节机制的主要研究进展,以期为深入理解DC3在肿瘤免疫微环境中的调控作用提供新视角。

[关键词] 3型树突状细胞;树突状细胞;炎性树突状细胞;肿瘤免疫;免疫调节

[中图分类号] R730.3;R392.12 **[文献标识码]** A **[文章编号]** 1007-385x(2025) 11-1188-09

人DC主要包括常规DC(conventional dendritic cell, cDC)和产生干扰素的浆细胞样DC(plasmacytoid dendritic cell, pDC)。cDC又因其髓细胞起源也被称为髓系DC,根据发育过程中依赖的转录因子不同,可细分为cDC1和cDC2(后文简称DC1和DC2)。人DC1以CD141为主要标志物,能摄取外源性抗原交叉提呈至CD8⁺T细胞;人DC2以CD1c为主要标志物,主要将抗原呈递给CD4⁺T细胞。两者均能分泌IL-12、TNF等多种细胞因子,调节和增强T细胞、B细胞等其他免疫细胞的功能,在启动和调控适应性免疫应答中发挥重要作用^[1]。2017年VILLANI团队^[2]通过单细胞RNA测序在人外周血中发现了一群表达炎症相关基因的CD1c⁺DC亚群,后将其命名为DC3。作为DC新亚群,DC3表型与DC2和单核细胞的表型部分重叠,在免疫功能^[3]、发育分化途径^[4]和免疫调控机制^[5-6]上与cDC存在诸多差异。除了抗原提呈功能以外,DC3还具备类似炎症性DC的功能特征,使其在促进急慢性炎症反应^[6-8]和激活适应性免疫^[9-10]等方面发挥关键作用。现有研究^[3, 11-12]证实,DC3在多种肿瘤微环境中显著富集。然而,由于肿瘤微环境的复杂性,DC3在肿瘤免疫微环境中的生物学行为和作用机制尚需进一步解析。本文系统梳理了DC3的表型特征、发育分化、免疫调节功能以及其与肿瘤免疫相关的最新研究进展,旨在整合现有证据,为DC3的后续研究提供参考。

1 DC3的表型及标志物动态变化

人DC3呈现典型的cDC形态特征,其表型既表达部分cDC标志物,也表达部分单核细胞标志物,如CD14、CD163等(详见图1)。目前研究已经确认

DC3与其他DC亚群在CD1c^[6, 13]、CD5^[14-16]、CD14^[9, 11, 17]、CD32B^[2]、CD36^[2, 18]、CD64^[16, 19]和CD163^[3, 6-7]的表达上存在明显差异,上述分子表达上的差异可用于不同免疫微环境中DC3的鉴定,对其分析、纯化以及功能研究至关重要。此外,这些分子的表达水平可反映细胞的免疫功能,因此对DC3表型的深入研究有助于理解DC3在不同免疫微环境中的角色。

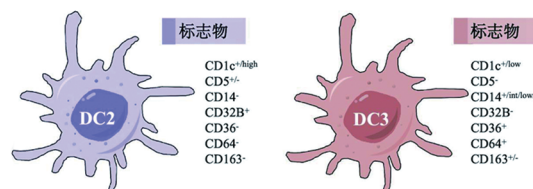


图1 DC2与DC3表型差异

1.1 DC3与其他DC亚群及单核细胞的表型差异

DC3最初在人外周血CD1c⁺DC中发现,其高表达单核细胞标志物CD14^[11, 17];后续研究将DC3明确为CD1c⁺DC中CD5^{-low}的细胞群^[6, 14],目前研究中更多地将CD163阳性作为其重要表型特征。因此,CD1c⁺CD14⁺^[4, 11]、CD1c⁺CD5^{-[13-14]}、CD1c⁺CD163^{+[3, 7]}或以上标志物的联合^[6, 20-21]均可用于DC3的鉴定及分析。值得注意的是,DC3某些标志物会受到微环境的影响而出现动态变化,故而DC3鉴定策略的选择也要视研究背景而定。

[基金项目] 国家自然科学基金(No.82273186;No.82471802)

[作者简介] 王健鹏(1999—),男,硕士生,主要从事肿瘤免疫学研究

[通信作者] 陈京涛;朱珊(扫码获取作者通信方式)



了解 DC3 与其他 DC 亚群的表型差异, 可为理解其免疫功能提供新的视角。多项研究^[4, 6, 14]表明, 除共同表达 MHC 和共刺激分子(CD80/CD86)外, DC3 与 DC1 及 pDC 之间具有明显的表型差异, 如 DC3 上 DC1 和 pDC 表面标志物表达水平极低, 以至于无法检测到^[4, 14]; 此外, DC3 与上述 DC 亚群在 Toll 样受体(Toll-like receptor, TLR)家族分子表达谱上存在显著差异, 具体来说, DC3 低表达 TLR2/3/4/7/8/9, 而 DC1 高表达 TLR3, pDC 高表达 TLR7/9^[14]。尽管 DC3 与 DC2 在表型上存在部分重叠, 但相关分子在两者上的表达水平存在显著差异(详见表 1)。其中, DC3 上 CD1c 的表达水平较 DC2 略低, 曾被标记为 CD1c^{low/int} DC, 而非 CD1c⁺DC^[6, 13]。此外, 信号调节蛋白 α (signal regulatory protein α , SIRP α) 是髓系细胞表面的抑制性受体。SCHRÖDER 团队^[17]发现, 利用商业 CD1c⁺DC 分离试剂盒获得的 DC3 (CD1c⁺CD14⁺) 上 SIRP α 的表达显著高于 DC2, 这可能使其在免疫反应

中表现出与 DC2 迥异的功能, 尤其是在调节 T 细胞反应和免疫耐受方面。

根据 VILLANI 等^[2, 22]的单细胞测序结果, DC3 与 CD14⁺单核细胞在基因表达谱上存在部分重叠, 例如 DC3 也表达 *F13A1*、*VCAN*、*FCN1* 等单核细胞功能相关基因, 这可能使得 DC3 获得类似的免疫功能。尤为关键的是, DC3 与单核细胞均表达警报素(*SI00A12*、*SI00A8/A9*、*HMGB1* 等)和 Fc 受体(*FCER1G*、*FCGRT*、*FCGR2A* 等), 上述基因均与单核细胞参与炎症反应密切相关, 从而使 DC3 表现出显著的炎症细胞特性^[22]。此外, 单核细胞/巨噬细胞来源细胞上的标志分子巨噬细胞集落刺激因子 1 受体(macrophage colony-stimulating factor receptor, M-CSFR)在 DC3 中高表达^[11, 17], 可能在调节 DC3 的增殖和分化中发挥关键作用。DC3 与单核细胞在基因表达上的相似性, 可能更利于两者在免疫微环境中发挥协同作用。

表 1 人 DC2 与 DC3 的表面分子表达情况对比

分子	DC2	DC3	引用文献
CD1c	CD1c ^{+/high}	CD1c ^{+/low}	[4, 6, 13-14, 17, 23-24]
CD5	CD5 ^{+/+}	CD5 ⁻	[3-4, 6, 13-15, 22]
CD14	CD14 ⁻	CD14 ^{+/int/low/-}	[3-4, 6, 11, 15, 17-18, 20, 23, 25]
CD32B (Fc γ RIIb)	CD32B ⁺	CD32B ⁻	[2]
CD36	CD36 ⁻	CD36 ⁺	[2, 6, 18]
CD64	CD64 ⁻	CD64 ⁺	[16, 19]
CD163	CD163 ⁻	CD163 ^{+/+}	[2-4, 6-7, 12, 15, 18, 20, 23]
CD11b	表达	高于 DC2	[11, 17, 26]
CD80	表达	高于 DC2	[11, 19]
CD86	表达	低于 DC2	[11, 14, 19, 23, 26]
CD115 (M-CSFR)	表达	高于 DC2	[17]
CD135 (FLT3)	表达	低于 DC2	[17]
CD172 α (SIRP α)	表达	高于 DC2	[17]
CD192 (CCR2)	表达	高于 DC2	[17]
CD206 (MCR1)	表达	高于 DC2	[16, 23]
CD272 (BTLA)	表达	低于 DC2	[3, 7]
CD274 (PD-L1)	表达	高于 DC2	[11, 23]
CD300e (MerTK)	表达	高于 DC2	[23, 26]
CD354 (TREM1)	表达	高于 DC2	[17]
HLA-DR	表达	低于 DC2	[14, 17, 23, 26]
SI00A8/9	表达	高于 DC2	[3, 17, 23]

FLT3L: fms 样酪氨酸激酶 3 配体 (fms-like tyrosine kinase 3 ligand); CCR2: C-C 趋化因子受体 2 型 (C-C chemokine receptor type 2); MCR1: 黑皮质素 1 型受体 (melanocortin 1 receptor); BTLA : B 和 T 淋巴细胞衰减因子 (B and T lymphocyte attenuator); MerTK: 原癌基因酪氨酸激酶 (MER proto-oncogene, tyrosine kinase); TREM1: TR 髓系细胞触发受体-1 (triggering receptor expressed on myeloid cell-1)。表内数据均为基于人 DC3 蛋白水平的检测结果, 未纳入 mRNA 表达谱信息。

1.2 DC3表面标志物的动态变化

单细胞测序技术的应用使得研究者能够更详细地分析DC3表型和功能的动态变化。多项研究^[6, 13, 15]证实, DC3表型存在从CD5⁺CD163⁺CD14⁻、经CD5⁺CD163⁺CD14⁻到CD5⁺CD163⁺CD14⁺的动态连续变化特征, 其中, CD163阳性也被视为是DC3活化成熟的重要标志。DUTERTRE团队^[6]通过单细胞RNA测序发现, 活化程度较低的CD5⁺CD163⁺CD14⁻DC3高表达*ZNF37B*、*ATP10B*、*PKNOX2*等基因, 响应相关信号后上述基因下调, 转变成CD5⁺CD163⁺CD14⁺DC3, 期间*DNAI2*、*MEX3B*、*RN7SL846P*等基因呈抛物线式先升高后降低, 最终表型被CD5⁺CD163⁺CD14⁺DC3所替代, 后者高表达*S100A8*、*S100A9*、*CD14*、*CLEC4E*、*S100A13*等与炎症反应关系密切的基因。此外, 上述研究还发现高活化状态的CD5⁺CD163⁺CD14⁺DC3表现出强烈的促炎和功能激活特征, 例如炎性小体通路、死亡受体信号、自噬通路等炎症相关信号的激活, 其与CD4⁺T细胞共培养时可显著促进T细胞分泌IFN- γ , 提示这群DC3可能参与Th1型免疫反应。

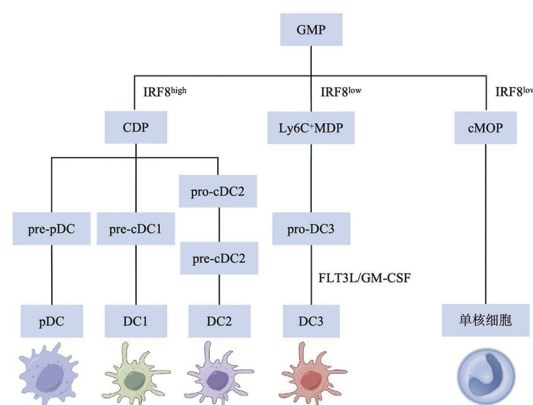
临床数据^[10, 16, 24]进一步显示, CD163⁺DC3在炎症性疾病患者体内显著富集。例如, 在关节炎患者的滑膜组织中可检测到明显的CD1c⁺CD163⁺DC3亚群, 且其数量与疾病进展正相关^[7]。此外, 急性期COVID-19患者体内DC3中CD163⁺CD14⁺细胞亚群的比例升高, 并与全身性炎症反应正相关; 同时, 该细胞亚群比例与疾病严重程度和炎症标志物(CRP和IL-6)呈正相关, 而CD163⁺CD14⁻细胞的比例则与上述指标呈负相关^[13]。这提示, DC3表面CD14/CD163的表达与炎症反应密切相关。通过对DC3表型和其高表达基因的分析, 发现DC3的活化成熟伴随着促炎基因表达和炎症相关信号水平的增强, 这表明DC3在炎症免疫反应中具有高度的可塑性, 能够通过表型变化传递炎症信号, 从而在调节炎症免疫反应的性质和强度以及参与炎症微环境的形成中发挥关键作用。

2 DC3的分化发育路径及调控

2.1 DC3的谱系分化路径

DC和单核细胞均起源于粒细胞-单核细胞祖细胞(granulocyte-monocyte progenitor, GMP), 后者是造血干细胞早期分化形成的一种祖细胞, 可进一步分化为共同DC祖细胞(common DC progenitor, CDP)和共同单核细胞祖细胞(common monocyte progenitor, cMOP)等祖细胞。cDC和pDC均源自CDP, 单核细胞源自cMOP。目前多项研究^[3-4, 27]证实, DC3的发育途径明显区别于cDC(包括DC1、DC2)、

pDC和单核细胞, 是独立于CDP和cMOP外的另一条GMP分化途径。DC3由一部分具有特殊分化潜能的单核-树突状细胞祖细胞(monocyte-dendritic cell progenitor, MDP)分化, 经DC3祖细胞(progenitor of DC3, pro-DC3)发育, 部分pro-DC3在骨髓中直接分化为DC3, 其余pro-DC3迁移至血液进入循环及其他组织后完成终末成熟^[28](详见图2)。根据LUBIN团队^[29]的细胞动力学模型分析, DC3表现出与DC2相似的短寿命特征, 该模型预测其平均循环时间约为2.3 d。



IRF8: 干扰素调节因子8(interferon regulatory factor 8); pre-pDC/cDC1/cDC2: pDC/cDC1/cDC2前体细胞(precursor-pDC/cDC1/cDC2); pro-cDC2/3: cDC2/3祖细胞(progenitor-cDC2/DC3); GM-CSF: 粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子(granulocyte-macrophage colony stimulating factor)。

图2 DC各亚群与单核细胞的发育途径

目前关于DC3发育路径的研究尚处于起步阶段, 仍存在许多空白, 祖细胞的异质性使得相关探索举步维艰。CYTLAK等^[4]通过质谱流式联合单细胞测序研究人DC发育路径, 发现外周血中CD33⁺GMP处于DC3发育途径的上游; 刘兆远团队^[28]基于Legend Screen技术进一步证实小鼠外周血中DC3发育途径的上游是Ly6c⁺MDP, 经Lyz2⁺Ly6c⁺CD11c⁻祖细胞(pro-DC3)发育为DC3。此外, 关于DC3发育路径还有一种争议性观点^[30], 认为MDP并非由GMP分化, 而是由共同髓系祖细胞(common myeloid progenitor, CMP)直接分化形成, 这也对现已明确的DC3与cDC发育分叉点提出了挑战。目前关于DC3分化发育的研究多基于小鼠数据^[27-29], 尽管取得了一些进展, 但仍期待获得大量人DC3发育的研究数据, 以彻底揭开人DC3发育的神秘面纱。

2.2 DC3分化发育的调控分子

在DC分化发育过程中, 关键转录因子的表达变化对其分化路径具有重要影响。以cDC为例, IRF8在DC发育早期可精准调控特定基因的转录, 从而决

定细胞分化命运^[31]。CYTLAK 团队^[4]报道, DC1、DC2 和 pDC 沿着 IRF8^{high} 途径从淋巴源性多能祖细胞 (lymphoid-primed multipotent progenitor, LMPP) 经过 CD123⁺GMP 最终分化为各 DC 亚群; 而 DC3 和单核细胞的分化遵循 IRF8^{low} 轨迹, 即从 CD33⁺GMP 到终末分化为 DC3 全程维持 IRF8 低表达。不同程度 IRF8 突变实验进一步证实, 与 DC1 和 DC2 的发育需要高水平 IRF8 不同, DC3 的发育依赖于相对较低水平的 IRF8 表达; 尽管如此, IRF8 完全缺失仍会显著影响 DC3 的正常发育。除了 IRF8 外, IRF4、BATF3、ZBTB46、PU.1 等与 DC 发育相关的转录因子也在 DC3 及前体细胞中表达^[4, 11]。然而, 目前尚缺乏直接证据表明这些转录因子在 DC3 的发育过程中发挥关键作用。

DC 的分化发育是一个复杂的过程, 需要多种转录调控因子和细胞因子的协同作用。当前对 DC3 发育依赖细胞因子的研究主要集中于 FLT3L 和 GM-CSF。作为促进 cDC 发育的关键细胞因子, FLT3L 在骨髓中刺激 DC 前体细胞的增殖和分化。DUTERTRE 团队^[6]发现, 健康受试者经 FLT3L 干预治疗后, 体内 DC3 水平明显升高, 说明 DC3 的发育依赖于 FLT3L。另外, BOURDELY 团队^[3]证实, GM-CSF 在体外可显著促进 CD34⁺造血祖细胞向 CD1c⁺CD14⁺CD163⁺DC3 表型分化, 这强调了 DC3 发育成熟过程对 GM-CSF 的需要。以上结果表明, FLT3L 和 GM-CSF 均参与 DC3 的发育成熟, 两者可能在时空和机制上协同互补, 但其具体分子机制仍有待进一步深入解析。

3 DC3 的免疫调控功能

3.1 DC3 的强效炎性因子分泌功能

与 cDC 类似, DC3 表面存在跨膜 TLR 和 C 型凝集素家族等多种 PRR 可感知各种病原危险信号并启动应答^[2-3, 11]。DC3 通过 PRR 识别病原体相关分子模式 (pathogen-associated molecular pattern, PAMP), 使胞内炎症相关信号通路被激活, 进而炎症相关基因表达上调, 相关炎性介质分泌增加, 其中包括促炎细胞因子 (IL-1 β ^[3-4, 19]、IL-6^[11, 19, 23]、TNF- α ^[11, 17, 19])、Th1/Th17 极化因子 (IL-12^[3, 17]、IL-23^[3])、抗炎因子 (IL-10^[4, 11, 19]) 及募集其他免疫细胞的趋化因子 (CCL2^[3, 19]、CCL5^[3]), 从而动态调控炎症反应强度。研究表明, 高度活化的 CD163⁺DC3 在银屑病^[9]、系统性硬化症^[8]、系统性红斑狼疮^[6]、狼疮性肾炎^[10]、非感染性葡萄膜炎^[18]、炎症性肠病^[16]、骨关节炎^[7]、类风湿关节炎^[24]等疾病中选择性扩增, 且在部分疾病的炎症部位促成异位淋巴样结构形成, 其内 DC3 显著富

集^[7]。此外, DC3 表达人类免疫缺陷病毒 (HIV) 进入宿主所需的受体 CD4/CCR5 和 siglec-1, 基于此, 研究者推测 DC3 可能是 HIV 感染初期的靶细胞^[32]。由此可见, DC3 可能在诱发和调节炎症反应及维持自身免疫平衡等方面发挥关键作用。

多种炎症信号 (如病原体成分、炎症因子等) 均被证实可诱导 DC3 表面分子表达升高, 如革兰氏阴性细菌细胞壁外膜的主要成分 LPS 作为 TLR4 激动剂可上调 DC3 表面 CD80^[11] 和胸腺基质淋巴生成素受体 (thymic stromal lymphopoietin receptor, TSLPR)^[25]; 人工合成病毒双链 RNA 类似物 poly(I:C) 作为 TLR3 激动剂可上调 DC3 表面 CD80^[11]; TGF- β 可上调 DC3 表面 CD1a、CD103^[17]; IFN- β 可上调 DC3 表面 CCR7、CD83、糖皮质激素诱导的 TNFR 配体 (glucocorticoid-induced TNFR-related ligand, GITRL)^[22] 等。此外, 高通量测序结果发现, 不同阶段 DC3 的比例与炎症病情程度密切相关, 随炎症加重, 患者体内 DC3 向高度活化状态 (如表型为 CD5⁺CD163⁺CD14⁺) 加速演进, 与成熟相关的分子表达水平逐渐升高^[6, 18]。然而目前对于 DC3 的高效激活信号, DC3 激活后表型变化规律及细胞内信号传导途径均缺少深入的研究。

尹祥云团队^[14]分析比较 DC3 与其他 DC 亚群及单核细胞的基因表达差异, 发现 TLR 表达谱在各细胞群中呈现显著差异。DC1 高表达 TLR3, pDC 高表达 TLR7/9, 单核细胞高表达 TLR2/4/8; DC2 和 DC3 高表达 TLR7/8, 低表达 TLR3, 但相较于 DC2, DC3 表达 TLR7/8 更高, TLR3 更低。上述差异表明 DC3 可能在抗病毒感染和免疫激活与调节中发挥重要作用。此外, DC3 对激活信号的应答也异于其他 DC 亚群。与 DC2 比较, 体外 TLR 配体刺激条件下 DC3 可分泌更高水平的 IL-1 β ^[3-4]、TNF- α ^[3-4, 17]、IL-6^[11, 19]、IL-10^[4, 11, 19]、CCL2^[3] 等 (详见表 2)。因此, DC3 被初步定义为功能强大的炎性 DC 亚群。

3.2 DC3 介导的 T 细胞免疫应答

类似于 cDC, DC3 可将抗原加工、处理并提呈给 T 细胞, 提供 T 细胞激活的第一信号。然而研究显示 DC3 表面 MHC 和共刺激分子等水平低于 DC2^[14, 17, 26], 推测 DC3 抗原提呈能力可能逊色于 DC2。相应地, 体外实验同样证实 DC3 促进 CD4⁺T 细胞^[3, 19, 26] 和 CD8⁺T 细胞^[26] 增殖的能力明显弱于 DC2。另一方面, DC3 也参与 Th1^[10, 14, 17] 和 Th17^[10, 19] 反应。不同研究团队尝试比较 DC3 与 cDC 在诱导 T 细胞分化方面的差异, 尤其侧重于 DC3 和 DC2 之间的比较, 但结果不一 (详见表 3), 这可能与研究模型、DC3 的异质性及成熟程度等多种因素有关。值得注意的是, DC3 还参与组织驻留记忆 T 细胞 (tissue resident memory T

cell, T_{RM})的分化和维持。BOURDELY等^[3]首次报道, DC3可体外上调CD8⁺T细胞上CD103的表达。

SATOH等^[33]进一步证实, 诱导多能干细胞(iPSC)来源的DC3同样具备该调控能力。

表2 体外TLR配体刺激下DC2与DC3的因子分泌情况对比

细胞因子	DC2	DC3	引用文献
IL-1 β	分泌	高于DC2	[3-4]
TNF- α	分泌	高于DC2	[3-4, 11, 17]
		poly (I:C)诱导下低于DC2	[14]
		高于DC2	[11, 19]
IL-6	分泌	poly (I:C)诱导下低于DC2	[14]
		无显著差异	[3]
		高于DC2	[4, 11, 19]
IL-10	分泌	无显著差异	[3, 17]
		无显著差异	[3-4, 17]
IL-12	分泌	无显著差异	[3, 19]
IL-23	分泌	高于DC2	[3]
		无显著差异	[3]
CCL2	分泌	高于DC2	[3]
CCL5	分泌	无显著差异	[3]

表内数据均源自经Poly(I:C)、LPS、R848等TLR配体刺激的体外实验, 不涉及炎症疾病患者来源DC的相关数据。

表3 对比人DC2与DC3激活T细胞的功能

DC2	DC3	引用文献
CD3 ⁺ T细胞增殖	低于DC2	[23]
CD4 ⁺ T细胞增殖	低于DC2	[3, 14, 19, 26]
CD8 ⁺ T细胞增殖	低于DC2	[26]
CD4 ⁺ T细胞分泌IFN- γ	高于DC2	[14]
	低于DC2	[11, 19]
CD4 ⁺ T细胞分泌TNF- α	高于DC2	[5, 17]
CD4 ⁺ T细胞分泌IL-2	低于DC2	[17]
	低于DC2	[14]
CD4 ⁺ T细胞分泌IL-4	无显著差异	[5, 19]
	低于DC2	[5, 14]
CD4 ⁺ T细胞分泌IL-10	无显著差异	[11, 17, 19]
	低于DC2	[14, 19]
CD4 ⁺ T细胞分泌IL-17A	无显著差异	[5]
	低于DC2	[14]
CD8 ⁺ T细胞表达CD103	高于DC2	[3]

不同DC亚群(如DC2和DC3)在多种免疫微环境下的功能存在差异。DC3虽然在特定免疫反应中具有独特的作用, 但在激活T细胞反应的强度和效率上可能不如DC2, 其原因主要为, 在某些免疫微环境中DC3的自身活力及稳态维持能力可能相对较弱。多项研究^[11, 13, 34]报道, 在病毒感染或肿瘤微环境中, DC3高表达免疫抑制分子PD-L1, 这一表型可削弱其介导T细胞应答的能力。此外, DC3内炎性小体水平较高, 其介导的细胞焦亡限制了DC3的活力及功能

发挥; 而DC2则可规避细胞焦亡触发“超活化”现象^[19]。目前, 尽管DC3在T细胞反应中的作用已初步显现, 但其具体机制和潜在应用仍需更全面的研究来充分揭示。

4 DC3与肿瘤免疫

4.1 肿瘤微环境中DC3的浸润与功能特征

多项研究已证实, DC3在白血病^[34]、黑色素瘤^[5, 11]、非小细胞肺癌^[5, 35]、乳腺癌^[3, 36]、头颈部肿瘤^[12]等患者的外周血或肿瘤组织中富集或浸润。值得注意的是, 同一癌种不同亚型中DC3的数量和浸润情况存在显著差异。例如, 较急性髓细胞白血病, 慢性髓细胞白血病患者外周血单个核细胞中DC3的比例更高^[34]。管腔A型乳腺癌组织中DC3浸润明显, 而三阴性乳腺癌则以DC2浸润为主^[36]。这提示DC3可能在肿瘤的亚型发展及进程中发挥着重要作用。

肿瘤微环境的复杂性导致了DC3免疫功能调控机制呈现适应性变化。在口腔鳞状细胞癌研究中, DC3可通过分泌高水平的IL-12和IL-18诱导肿瘤特异性T细胞分泌IFN- γ 和IL-22^[12]; 在原发性乳腺癌研究中, DC3可能与乳腺癌中CD8⁺CD69⁺CD103⁺T_{RM}样细胞的局部积累相关联^[3]。此外, MATHEW团队的最新研究^[35]表明, CDX-301(重组FLT3L)联合放疗可明显改善非小细胞肺癌患者预后, 在放疗诱导肿瘤抗原释放后, DC3与DC2因远端效应显著扩增, 凸显DC3在抗肿瘤免疫激活中的作用。在肿瘤微环境的

免疫调控中, DC3 不仅参与抗肿瘤免疫, 还被报道与免疫抑制相关。BECKER 团队^[5]发现, 在非小细胞肺癌患者外周血中, CD1c⁺CD14⁺DC3 增多。与 CD14⁺DC2 相比, 这些 DC3 显示出较弱的 T 细胞激活能力, 并具有免疫抑制表型, 具体表现为 PD-L1、IL-10、MerTK; 和吲哚胺 2, 3-双加氧酶(indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO)表达水平更高, 其中 MerTK 多在耐受性 DC 和免疫抑制巨噬细胞上高表达, 参与抑制免疫反应。

在肿瘤背景下, 研究人员对 DC3 的来源也提出了新见解。黑色素瘤^[5, 23]、非小细胞肺癌^[5]和结直肠癌^[26]相关的体外研究表明, 肿瘤细胞来源的前列腺素 E2 (prostaglandin E2, PGE2)、IL-6、M-CSF 等炎性介质可能促进肿瘤微环境中的 CD1c⁺CD14⁺DC2 向 CD1c⁺CD14⁺DC3 转化。然而, 这似乎与 DC3 和 DC2 发育分化途径存在差异有所矛盾, 因此, 期待后续有更多研究充分论证 DC2 向 DC3 转化的可能性。此外, DC3 本身也能发生癌变, 涉及的肿瘤为朗格汉斯细胞组织细胞增生症 (langerhans cell histiocytosis, LCH)。朗格汉斯细胞是 DC 在皮肤和黏膜中的一个亚群, 在 LCH 中, 这些细胞的异常增殖是疾病的核心特征。研究发现, LCH 患者中恶性增生的朗格汉斯细胞部分具有 DC3 类似的表型, 其可能源自 DC3 的恶性转化^[37-38]。

综上所述, 在肿瘤微环境中, DC3 是一把“双刃剑”, 一方面, 其通过分泌细胞因子 (如 TGF- β ^[3, 33]) 促进抗肿瘤免疫, 另一方面, 其免疫抑制表型 (如高表达 PD-L1^[5, 11, 23]) 参与肿瘤免疫抑制微环境的形成, 且本身存在恶性转化^[37-38] (详见图 3), 这些特性使其成为肿瘤免疫治疗的潜在靶点和工具。因此, 深挖肿瘤微环境下 DC3 功能调控机制具有重要的临床意义。

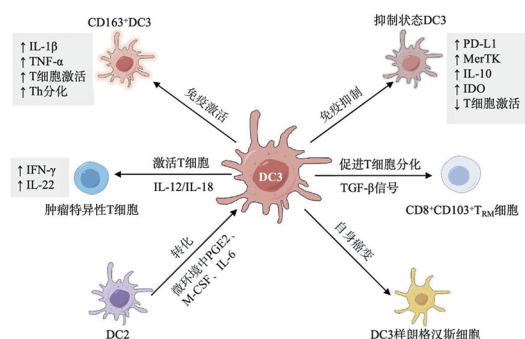


图3 DC3参与肿瘤微环境重塑的可能机制

4.2 DC3可能是肿瘤免疫治疗的潜在障碍

DC 因其强大的抗肿瘤免疫功能, 具有很好的肿瘤治疗应用前景。DC 肿瘤疫苗在多癌种中开展临

床试验并被证实效果显著, 其中包括黑色素瘤^[39]、胃肠道癌^[40]、多发性骨髓瘤^[41]和白血病^[42]。尽管目前可以利用人源化小鼠模型^[43]或诱导多能干细胞 (iPSC) 技术^[33, 44]来诱导制备 DC3, 但有研究先后表明 DC3 应用于肿瘤免疫治疗的前景并不乐观。黑色素瘤^[11]中研究发现, CD1c⁺DC 制备的 DC 疫苗中混入了一定比例的 DC3, DC3 表面高表达 PD-L1, 抑制 T 细胞增殖, 严重削弱 DC 疫苗效力。

除了肿瘤疫苗, DC 还可作为纳米靶向递送系统的靶细胞, 通过将抗原或药物装载进具有特异性 DC 靶向能力的纳米粒子, 这些纳米粒子被 DC 摄取后, 能够有效激活 DC, 从而启动特异性免疫反应^[45]。遗憾的是, 研究^[46]发现 CD169⁺DC3 对纳米粒子的摄取能力显著低于 CD169⁺单核细胞, 推测 DC3 数量过多或比例过高, 会干扰纳米药物的靶向递送效率, 从而降低其治疗效果。此外, VAN DER MEIJS 等^[47]报道, C 型凝集素域家族 10 成员 A (C-type lectin domain family 10 member A, CLEC10A) 在 DC3 表面特异性高表达, 可作为纳米粒子靶向 DC3 的靶点, 增强 DC3 靶向纳米疫苗的功能, 但在肿瘤微环境中 CLEC10A 信号激活则显著促进肿瘤进展。基于以上, DC3 虽具有 cDC 的抗肿瘤功能, 但在肿瘤免疫治疗应用中, DC3 大量存在对 DC 疫苗和纳米药物疗效的影响可能相对负面。因此, 在肿瘤免疫治疗中, 需要进一步研究如何克服 DC3 的负面效应, 以提高抗肿瘤免疫反应。

5 DC3的“命名”争议

在 DC3 的早期研究阶段, 其命名和分类一度引发学术界的广泛争议。起初, DC3 被认为是一种单核细胞^[17, 25], 后经多项研究^[2, 11]证实 DC3 的发育和功能与单核细胞存在显著差异, 具有与 cDC 类似的特性, 可归类为 DC 亚群之一。随后, 部分学者就 DC3 是独立于 DC2 的新亚群还是 DC2 下游的子亚群持不同的观点, 近年来大量研究数据已充分证实, DC3 在发育分化^[3-4, 27]、细胞表型^[11, 14, 17]、免疫功能^[6, 11]等诸多方面与 DC2 存在显著差异, 因此作为 DC 新亚群, “DC3”的命名更具有说服力。此外, 疾病微环境中 DC 的高度异质性也导致多个 DC “新”功能亚群对 “DC3”进行“抢注”。例如, 肿瘤微环境中一群具有免疫抑制功能的肿瘤浸润 DC 亚群曾被命名为 DC3^[48-49], 该亚群在不同报道中也被命名为 mregDC (mature DCs enriched in regulatory molecules, 富含调节分子的成熟树突状细胞)^[50]、CCR7⁺DC^[51]、LAMP3⁺DC^[52]等。该亚群不表达 CD1c, 而高表达 DC 迁移相关的 CCR7, 与外周血 DC3 的表型截然不同,

因此有学者提议将该亚群统一命名为CCR7⁺DC, 将两者区分开来。

DC新亚群的发现、鉴定及功能探索有助于深入理解DC调控免疫系统的复杂性和多样性, 尤其是DC在疾病发展中的作用。对DC3相关研究进行系统性总结, 不仅可梳理DC新亚群的新特征和新功能, 也为开发新的疾病治疗策略提供了潜在靶点。

6 总结与展望

随着高通量测序、流式细胞术等技术的不断进步, DC3亚群的基础研究也取得了显著进展。自2017年被命名以来, DC3的研究集中在细胞表型、分化发育、免疫功能等基础研究方向, 强调其生物学的复杂性及其对疾病的影响。然而, DC3在疾病中的作用研究还处于初步阶段, 特别是在肿瘤微环境中, DC3的表型、功能和调控机制还有待进一步探索。为此, 未来的研究应深入探讨DC3在肿瘤免疫微环境中的作用和具体调控机制, 只有明确DC3与其他DC亚群在肿瘤免疫中的功能差异和分工协作模式, 才能更有效地提升肿瘤免疫治疗的疗效。

参考文献

- [1] CABEZA-CABRERIZO M, CARDOSO A, MINUTTI C M, *et al.* Dendritic cells revisited[J]. *Annu Rev Immunol*, 2021, 39: 131-166. DOI: 10.1146/annurev-immunol-061020-053707.
- [2] VILLANI A C, SATIJA R, REYNOLDS G, *et al.* Single-cell RNA-seq reveals new types of human blood dendritic cells, monocytes, and progenitors[J/OL]. *Science*, 2017, 356(6335): eaah4573[2025-08-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28428369>. DOI: 10.1126/science.aah4573.
- [3] BOURDELY P, ANSELM G, VAIVODE K, *et al.* Transcriptional and functional analysis of CD1c⁺ human dendritic cells identifies a CD163⁺ subset priming CD8⁺CD103⁺ T cells[J]. *Immunity*, 2020, 53(2): 335-352.e8. DOI: 10.1016/j.immuni.2020.06.002.
- [4] CYTLAK U, RESTEU A, PAGAN S, *et al.* Differential IRF8 transcription factor requirement defines two pathways of dendritic cell development in humans[J]. *Immunity*, 2020, 53(2): 353-370.e8. DOI: 10.1016/j.immuni.2020.07.003.
- [5] BECKER A M D, DECKER A H, FLÓREZ-GRAU G, *et al.* Inhibition of CSF-1R and IL-6R prevents conversion of cDC2s into immune incompetent tumor-induced DC3s boosting DC-driven therapy potential[J/OL]. *Cell Rep Med*, 2024, 5(2): 101386[2025-08-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38242119>. DOI: 10.1016/j.xcrm.2023.101386.
- [6] DUTERTRE C A, BECHT E, IRAC S E, *et al.* Single-cell analysis of human mononuclear phagocytes reveals subset-defining markers and identifies circulating inflammatory dendritic cells[J]. *Immunity*, 2019, 51(3): 573-589.e8. DOI: 10.1016/j.immuni.2019.08.008.
- [7] QIU G W, ZHONG S, XIE J, *et al.* Expanded CD1c⁺CD163⁺ DC3 population in synovial tissues is associated with disease progression of osteoarthritis[J/OL]. *J Immunol Res*, 2022, 2022: 9634073[2025-08-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35958878>. DOI: 10.1155/2022/9634073.
- [8] ODELL I D, STEACH H, GAULD S B, *et al.* Epiregulin is a dendritic cell-derived EGFR ligand that maintains skin and lung fibrosis[J/OL]. *Sci Immunol*, 2022, 7(78): eabq6691[2025-08-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36490328>. DOI: 10.1126/sciimmunol.abq6691.
- [9] NAKAMIZO S, DUTERTRE C A, KHALILNEZHAD A, *et al.* Single-cell analysis of human skin identifies CD14⁺ type 3 dendritic cells co-producing IL1B and IL23A in psoriasis[J/OL]. *J Exp Med*, 2021, 218(9): e20202345[2025-08-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34279540>. DOI: 10.1084/jem.20202345.
- [10] CHEN W, JIN B, CHENG C, *et al.* Single-cell profiling reveals kidney CD163⁺ dendritic cell participation in human lupus nephritis[J]. *Ann Rheum Dis*, 2024, 83(5): 608-623. DOI: 10.1136/ard-2023-224788.
- [11] BAKDASH G, BUSCHOW S I, GORRIS M A J, *et al.* Expansion of a BDCA1⁺CD14⁺ myeloid cell population in melanoma patients may attenuate the efficacy of dendritic cell vaccines[J]. *Cancer Res*, 2016, 76(15): 4332-4346. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-15-1695.
- [12] SANTEGOETS S J, DUURLAND C L, JORDANOVA E J, *et al.* CD163⁺ cytokine-producing cDC2 stimulate intratumoral type 1 T cell responses in HPV16-induced oropharyngeal cancer[J/OL]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(2): e001053[2025-08-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32771994>. DOI: 10.1136/jitc-2020-001053.
- [13] WINHEIM E, RINKE L, LUTZ K, *et al.* Impaired function and delayed regeneration of dendritic cells in COVID-19[J/OL]. *PLoS Pathog*, 2021, 17(10): e1009742[2025-08-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34614036>. DOI: 10.1371/journal.ppat.1009742.
- [14] YIN X Y, YU H S, JIN X Y, *et al.* Human blood CD1c⁺ dendritic cells encompass CD5^{high} and CD5^{low} subsets that differ significantly in phenotype, gene expression, and functions[J]. *J Immunol*, 2017, 198(4): 1553-1564. DOI: 10.4049/jimmunol.1600193.
- [15] KVEDARAITE E, HERTWIG L, SINHA I, *et al.* Major alterations in the mononuclear phagocyte landscape associated with COVID-19 severity[J/OL]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2021, 118(6): e2018587118[2025-08-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27311059>. DOI: 10.1073/pnas.2018587118.
- [16] WILS P, HABIBI KAVASHKOHIE M R, SÉLOS GUERRA F, *et al.* Single-cell transcriptomic profile of innate cell populations in mesenteric lymph nodes of inflammatory bowel disease patients[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2025, 31(6): 1649-1663. DOI: 10.1093/ibd/izaf017.
- [17] SCHRØDER M, MELUM G R, LANDSVERK O J, *et al.* CD1c-expression by monocytes - implications for the use of commercial CD1c⁺ dendritic cell isolation kits[J/OL]. *PLoS One*, 2016, 11(6): e0157387[2025-08-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27311059>. DOI: 10.1371/journal.pone.0157387.
- [18] HIDDINGH S, PANDIT A, VERHAGEN F, *et al.* Transcriptome network analysis implicates CX3CR1-positive type 3 dendritic cells in non-infectious uveitis[J/OL]. *eLife*, 2023, 12: e74913[2025-08-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37042831>. DOI: 10.7554/eLife.74913.
- [19] HATSCHER L, KASZUBOWSKI T, AMON L, *et al.*

- Circumventing pyroptosis *via* hyperactivation shapes superior immune responses of human type 2 dendritic cells compared to type 3 dendritic cells[J/OL]. *Eur J Immunol*, 2023, 53(9): e2250123 [2025-08-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34566985>. DOI: 10.1002/eji.202250123.
- [20] DOYLE C M, VINE E E, BERTRAM K M, *et al.* Optimal isolation protocols for examining and interrogating mononuclear phagocytes from human intestinal tissue[J/OL]. *Front Immunol*, 2021, 12: 727952[2025-08-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34566985>. DOI: 10.3389/fimmu.2021.727952.
- [21] MOUTEL S, BEUGNET A, SCHNEIDER A, *et al.* Surface LSP-1 is a phenotypic marker distinguishing human classical versus monocyte-derived dendritic cells[J/OL]. *iScience*, 2020, 23(4): 100987[2025-08-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32224433>. DOI: 10.1016/j.isci.2020.100987
- [22] GIRARD M, LAW J C, EDILOVA M I, *et al.* Type I interferons drive the maturation of human DC3s with a distinct costimulatory profile characterized by high GITRL[J/OL]. *Sci Immunol*, 2020, 5(53): eabe0347[2025-08-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33188059>. DOI: 10.1126/sciimmunol.abe0347.
- [23] DI BLASIO S, VAN WIGCHEREN G F, BECKER A, *et al.* The tumour microenvironment shapes dendritic cell plasticity in a human organotypic melanoma culture[J/OL]. *Nat Commun*, 2020, 11(1): 2749[2025-08-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32488012>. DOI: 10.1038/s41467-020-16583-0.
- [24] MACDONALD L, ELMESMARI A, SOMMA D, *et al.* Synovial tissue myeloid dendritic cell subsets exhibit distinct tissue-niche localization and function in health and rheumatoid arthritis[J]. *Immunity*, 2024, 57(12): 2843-2862. e12. DOI: 10.1016/j.immuni.2024.11.004.
- [25] BORRIELLO F, IANNONER, DI SOMMAS, *et al.* Lipopolysaccharide-elicited TSLPR expression enriches a functionally discrete subset of human CD14⁺ CD1c⁺ monocytes[J]. *J Immunol*, 2017, 198(9): 3426-3435. DOI: 10.4049/jimmunol.1601497.
- [26] SUBTIL B, VAN DER HOORN I A E, CUENCA-ESCALONA J, *et al.* cDC2 plasticity and acquisition of a DC3-like phenotype mediated by IL-6 and PGE2 in a patient-derived colorectal cancer organoids model[J/OL]. *Eur J Immunol*, 2024, 54(6): e2350891 [2025-08-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38509863>. DOI: 10.1002/eji.202350891.
- [27] RODRIGUES P F, TRSAN T, CVIJETIC G, *et al.* Progenitors of distinct lineages shape the diversity of mature type 2 conventional dendritic cells[J]. *Immunity*, 2024, 57(7): 1567-1585. e5. DOI: 10.1016/j.immuni.2024.05.007.
- [28] LIU Z, WANG H, LI Z, *et al.* Dendritic cell type 3 arises from Ly6C⁺ monocyte-dendritic cell progenitors[J]. *Immunity*, 2023, 56(8): 1761-1777.e6. DOI: 10.1016/j.immuni.2023.07.001.
- [29] LUBIN R, PATEL A A, MACKERODT J, *et al.* The lifespan and kinetics of human dendritic cell subsets and their precursors in health and inflammation[J/OL]. *J Exp Med*, 2024, 221(11): e20220867[2025-08-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/39417994>. DOI: 10.1084/jem.20220867.
- [30] LIU Z, GU Y, CHAKAROV S, *et al.* Fate mapping *via* Ms4a3-expression history traces monocyte-derived cells[J]. *Cell*, 2019, 178(6): 1509-1525.e19. DOI: 10.1016/j.cell.2019.08.009.
- [31] ZHANG S B, AUDIGER C, CHOPIN M, *et al.* Transcriptional regulation of dendritic cell development and function[J/OL]. *Front Immunol*, 2023, 14: 1182553[2025-08-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/37520521>. DOI: 10.3389/fimmu.2023.1182553..
- [32] WARNER VAN DIJK F A, BERTRAM K M, O'NEIL T R, *et al.* Recent advances in our understanding of human inflammatory dendritic cells in human immunodeficiency virus infection[J/OL]. *Viruses*, 2025, 17(1): 105[2025-08-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/39861894>. DOI: 10.3390/v17010105.
- [33] SATOH T, TOLEDO M A S, BOEHNKE J, *et al.* Human DC3 antigen presenting dendritic cells from induced pluripotent stem cells[J/OL]. *Front Cell Dev Biol*, 2021, 9: 667304[2025-08-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34368123>. DOI: 10.3389/fcell.2021.667304.
- [34] VAN EE T J, VAN ACKER H H, VAN OORSCHOT T G, *et al.* BDCA1⁺CD14⁺ immunosuppressive cells in cancer, a potential target?[J/OL]. *Vaccines (Basel)*, 2018, 6(3): E65[2025-08-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30235890>. DOI: 10.3390/vaccines6030065.
- [35] MATHEW D, OHRI N, NGIOW S F, *et al.* Revitalizing systemic immune responses in advanced NSCLC using FLT3L and SBRT[J/OL]. *medRxiv*, 2025: 2025.01.29.25321332[2025-08-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/39974012>. DOI: 10.1101/2025.01.29.25321332.
- [36] HEGER L, HEIDKAMP G F, AMON L, *et al.* Unbiased high-dimensional flow cytometry identified NK and DC immune cell signature in Luminal A-type and triple negative breast cancer[J/OL]. *Oncoimmunology*, 2023, 13(1): 2296713[2025-08-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38170155>. DOI: 10.1080/2162402X.2023.2296713.
- [37] KVEDARAITE E, MILNE P, KHALILNEZHAD A, *et al.* Notch-dependent cooperativity between myeloid lineages promotes langerhans cell histiocytosis pathology[J/OL]. *Sci Immunol*, 2022, 7(78): eadd3330[2025-08-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/36525505>. DOI: 10.1126/sciimmunol.add3330.
- [38] SCONOCCHIA T, FOBELTEDER J, AUINGER L, *et al.* BRAF^{V600E} promotes DC3/monocyte differentiation in human gene-engineered HSPCs and causes multisystem histiocytosis[J]. *Leukemia*, 2023, 37(11): 2292-2296. DOI: 10.1038/s41375-023-02019-3.
- [39] LONG Z, WU Y H, ZHONG L C, *et al.* Bibliometric analysis of dendritic cell-based vaccines over the past 15 years[J/OL]. *Hum Vaccin Immunother*, 2024, 20(1): 2392961[2025-08-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/39161160> DOI: 10.1080/21645515.2024.2392961.
- [40] SUZUKI N, SHINDO Y, NAKAJIMA M, *et al.* Current status of vaccine immunotherapy for gastrointestinal cancers[J]. *Surg Today*, 2024, 54(11): 1279-1291. DOI: 10.1007/s00595-023-02773-y.
- [41] CHUNG D J, SHAH N, WU J, *et al.* Randomized phase II trial of dendritic cell/myeloma fusion vaccine with lenalidomide maintenance after upfront autologous hematopoietic cell transplantation for multiple myeloma: BMT CTN 1401[J]. *Clin Cancer Res*, 2023, 29(23): 4784-4796. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-23-0235.
- [42] MOTALLEBZADEH KHANMIRI J, ALIZADEH M, ESMAEILI S, *et al.* Dendritic cell vaccination strategy for the treatment of acute myeloid leukemia: a systematic review[J]. *Cytotherapy*, 2024, 26(5):

- 427-435. DOI: 10.1016/j.jcyt.2024.02.009.
- [43] IWABUCHI R, IDE K, TERAHARA K, *et al.* Development of an inflammatory CD14⁺ dendritic cell subset in humanized mice[J/OL]. *Front Immunol*, 2021, 12: 643040[2025-08-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/33790912>. DOI: 10.3389/fimmu.2021.643040.
- [44] ELAHI Z, JAMESON V, SAKKAS M, *et al.* Efficient generation of human dendritic cells from induced pluripotent stem cell by introducing a feeder-free expansion step for hematopoietic progenitors[J/OL]. *J Leukoc Biol*, 2025, 117(5): qiaf045[2025-08-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/40238941>. DOI: 10.1093/jleuko/qiaf045.
- [45] WANG J J, ZHANG Y X, JIA Y R, *et al.* Targeting vaccines to dendritic cells by mimicking the processing and presentation of antigens in xenotransplant rejection[J]. *Nat Biomed Eng*, 2025, 9 (2): 201-214. DOI: 10.1038/s41551-025-01343-6.
- [46] AFFANDI A J, OLESEK K, GRABOWSKA J, *et al.* CD169 defines activated CD14⁺ monocytes with enhanced CD8⁺ T cell activation capacity[J/OL]. *Front Immunol*, 2021, 12: 697840[2025-08-08] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/34394090>. DOI: 10.3389/fimmu.2021.697840.
- [47] VAN DER MEIJS N L, TRAVECEDO M A, MARCELO F, *et al.* The pleiotropic CLEC10A: implications for harnessing this receptor in the tumor microenvironment[J]. *Expert Opin Ther Targets*, 2024, 28(7): 601-612. DOI: 10.1080/14728222.2024.2374743.
- [48] JOSI R, SPEISER D E, DE BROT S, *et al.* A tetravalent nanovaccine that inhibits growth of HPV-associated head and neck carcinoma *via* dendritic and T cell activation[J/OL]. *iScience*, 2024, 27(4): 109439[2025-08-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/38523774>. DOI: 10.1016/j.isci.2024.109439.
- [49] QIAN C S, SUN Y Q, YUE Y H. Construction and validation of a T cell exhaustion-related prognostic signature in cholangiocarcinoma [J/OL]. *Int J Genomics*, 2025, 2025: 8823837[2025-08-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/40226355>. DOI: 10.1155/ijog/8823837.
- [50] YOU S Y, LI S Q, ZENG L S, *et al.* Lymphatic-localized Treg-mregDC crosstalk limits antigen trafficking and restrains anti-tumor immunity[J]. *Cancer Cell*, 2024, 42(8): 1415-1433. e12. DOI: 10.1016/j.ccell.2024.06.014.
- [51] OH J, HOELZL J, CARLSON J C T, *et al.* Spatial analysis identifies DC niches as predictors of pembrolizumab therapy in head and neck squamous cell cancer[J/OL]. *Cell Rep Med*, 2025, 6 (5): 102100[2025-08-08]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/40311615>. DOI: 10.1016/j.xcrm.2025.102100.
- [52] LYU T Q, WU K R, ZHOU Y C, *et al.* Single-cell RNA sequencing reveals the tumor heterogeneity and immunosuppressive microenvironment in urothelial carcinoma[J]. *Cancer Sci*, 2025, 116 (3): 710-723. DOI: 10.1111/cas.16436.

[收稿日期] 2025-06-20

[修回日期] 2025-11-11

[本文编辑] 苏念, 黄静怡