

· 综述 ·

DOI: 10.12449/JCH250928

## 树突状细胞在自身免疫性肝病和自身免疫性胰腺炎中的作用

席文丰, 柏小寅, 杨爱明

北京协和医院消化内科, 北京 100730

通信作者: 杨爱明, yangam2020@126.com (ORCID: 0000-0002-2907-7904); 柏小寅, baixiaoyin@pumch.cn (ORCID: 0000-0002-9092-7592)

**摘要:** 树突状细胞(DC)作为免疫系统的关键调控细胞,在自身免疫性疾病的发病机制中发挥着重要作用。本文综述了DC在自身免疫性肝病(包括自身免疫性肝炎、原发性胆汁性胆管炎、原发性硬化性胆管炎)和自身免疫性胰腺炎中的作用机制与研究进展;通过总结DC在上述疾病中的功能及异质性,揭示其在免疫耐受失衡和慢性炎症中的关键作用。相关研究成果为深入解析DC在自身免疫性肝病和自身免疫性胰腺炎中的作用提供了重要依据,并为精准治疗策略的研发奠定了基础。

**关键词:** 自身免疫疾病; 树突状细胞; 免疫耐受

**基金项目:** 国家自然科学基金(82470700); 中国医学科学院医学与健康科技创新工程(2023-I2M-2-002); 中国医学科学院临床与转化医学研究专项(2024-I2M-C&T-B-016)

### The role of dendritic cells in autoimmune liver diseases and autoimmune pancreatitis

XI Wenfeng, BAI Xiaoyin, YANG Aiming

Department of Gastroenterology, Peking Union Medical College Hospital, Beijing 100730, China

Corresponding authors: YANG Aiming, yangam2020@126.com (ORCID: 0000-0002-2907-7904); BAI Xiaoyin, baixiaoyin@pumch.cn (ORCID: 0000-0002-9092-7592)

**Abstract:** Dendritic cells (DCs), as key regulatory cells in the immune system, play a significant role in the pathogenesis of autoimmune diseases. This article reviews the mechanism of action of DCs and related research advances in autoimmune liver diseases (including autoimmune hepatitis, primary biliary cholangitis, and primary sclerosing cholangitis) and autoimmune pancreatitis. By summarizing the functions and heterogeneity of DCs in these diseases, this article reveals the crucial role of DCs in the imbalance of immune tolerance and chronic inflammation. Related research findings provide an important basis for a deep understanding of the role of DCs in autoimmune liver diseases and autoimmune pancreatitis and lay a foundation for the development of precise treatment strategies.

**Key words:** Autoimmune Diseases; Dendritic Cells; Immune Tolerance

**Research funding:** National Natural Science Foundation of China (82470700); Chinese Academy of Medical Science Innovation Fund for Medical Sciences (2023-I2M-2-002); Special Project of Clinical and Translational Medicine Research, Chinese Academy of Medical Sciences (2024-I2M-C&T-B-016)

自身免疫性肝病(autoimmune liver diseases, AILD)和自身免疫性胰腺炎(autoimmune pancreatitis, AIP)是一类由免疫系统异常攻击自身组织引起的慢性炎症性疾病。AILD主要包括自身免疫性肝炎(autoimmune hepatitis, AIH)、原发性胆汁性胆管炎(primary biliary cholangitis,

PBC)和原发性硬化性胆管炎(primary sclerosing cholangitis, PSC)。其中,AIH以肝细胞损伤和慢性肝炎为特征<sup>[1]</sup>, PBC主要表现为肝内小胆管的进行性破坏,而PSC除了破坏肝内胆管,还可损伤肝外胆管,导致大胆管纤维化和狭窄<sup>[2]</sup>;AIP作为胰腺罕见慢性炎症性疾病,与IgG4

相关疾病密切相关<sup>[3]</sup>。这些疾病的共同特征是免疫系统失调,引发针对自身抗原的异常免疫反应,但其发病机制尚未完全明确。

树突状细胞(dendritic cell, DC)在自身免疫性疾病的发病机制中发挥重要作用。DC作为专职抗原呈递细胞,能够捕获、加工并呈递抗原,同时通过分泌细胞因子和表达共刺激分子调控T细胞和B细胞的活化与分化<sup>[4]</sup>。在健康状态下,DC通过诱导免疫耐受维持免疫系统的稳态;而在自身免疫性疾病中,DC的功能异常可能导致免疫耐受失衡,从而引发或加剧自身免疫反应。

近年来,DC在AILD和AIP中的作用成为研究热点,深入研究DC在这些疾病中的作用,不仅有助于揭示其病理生理机制,也为开发新的治疗策略提供理论基础。本文旨在综述DC在AILD和AIP中的研究进展,并探讨针对DC疗法的潜在前景。

## 1 DC的主要亚群与生物学特性

DC起源于骨髓中的造血干细胞,其发育过程主要分为前体细胞阶段和成熟阶段。在前体细胞阶段,造血干细胞先分化为共同髓系祖细胞和共同淋巴系祖细胞,前者经粒-单核系祖细胞分化为常规DC的前体细胞,后者则分化为浆细胞样DC前体细胞;在成熟阶段,DC前体细胞迁移至外周组织,在局部微环境的作用下分化为不同亚群的DC<sup>[5-9]</sup>。

DC可主要分为常规树突状细胞(conventional DC, cDC)、浆细胞样树突状细胞(plasmacytoid DC, pDC)和单核细胞来源的树突状细胞(monocyte-derived DC, MoDC)3种类型(表1)。cDC作为DC的主要亚群,主要负责捕获和呈递抗原,激活初始T细胞,可进一步分为cDC1和cDC2 2个亚群。其中,cDC1擅长交叉呈递抗原,激活CD8<sup>+</sup>T细胞,在抗肿瘤免疫中发挥重要作用;cDC2擅长向CD4<sup>+</sup>T细胞呈递抗原,在调节辅助性T细胞(Th)1、Th2

和Th17细胞分化中发挥关键作用<sup>[5,10]</sup>。pDC以浆细胞样形态和高表达Toll样受体(TLR7和TLR9)为特征,能够快速分泌大量I型IFN,在抗病毒免疫中发挥重要作用;其主要通过TLR7和TLR9识别病毒核酸,激活干扰素调节因子(interferon regulatory factor 7, IRF7)信号通路,诱导IFN- $\alpha/\beta$ 的产生,同时参与调节免疫耐受和自身免疫反应<sup>[11-12]</sup>。MoDC由外周血单核细胞在粒细胞-巨噬细胞集落刺激因子和IL-4等特定炎症信号诱导下分化而成,归属为炎症性树突状细胞<sup>[13]</sup>。这类细胞在炎症环境中可快速迁移至炎症部位并参与免疫反应,具有强大的抗原呈递能力及IL-12、TNF- $\alpha$ 等促炎性细胞因子的分泌功能<sup>[14-15]</sup>。

DC的迁移与组织分布在其介导的免疫反应中发挥关键作用。DC的迁移主要由趋化因子及其受体介导,其中CC亚族趋化因子受体(CC chemokine receptor, CCR)7与其配体(CC chemokine ligand, CCL)19、21的相互作用在DC从外周组织向淋巴结迁移中尤为重要。不同DC亚群具有独特的迁移路径和功能特性,例如cDC在外周组织捕获抗原后,通过CCR7依赖性途径迁移至淋巴结,进而激活T细胞免疫反应;MoDC在炎症条件下经CCR2介导途径被招募至炎症部位,但其迁移能力较弱。DC的迁移还受到蛋白修饰、表观遗传重编程、代谢重塑和细胞骨架重排等多种细胞内机制调控,这些机制共同确保DC在稳态或炎症条件下的高效迁移。DC迁移失调可能导致其在组织中的异常定位或激活,进而引发免疫病理反应<sup>[16]</sup>。

## 2 DC在AILD和AIP中的作用

DC在AIH、PBC、PSC和AIP的发病机制中均发挥重要作用,以下将对相对主要机制进行详细阐述(图1)。在AIH中,DC的自噬功能增强、Wnt/ $\beta$ -catenin信号通路活性降低及DC分泌IL-18这3个过程,均可激活T细胞

表1 不同类型的DC的特点与功能

Table 1 Characteristics and functions of different dendritic cell subtypes

特点与功能	cDC	pDC	MoDC
来源	髓系细胞系	髓系细胞系,发育路径不同于cDC	外周血单核细胞为炎症条件下分化而来
分布部位	外周组织(如皮肤、黏膜),淋巴结,脾脏	外周血、淋巴结、脾脏	外周血、炎症部位
主要功能	抗原摄取、加工和呈递,激活初始T细胞	大量分泌I型IFN(IFN- $\alpha/\beta$ )、抗病毒免疫	参与炎症反应
表面标志物	CD11c、CD141、XCR1、CD1c、CD172a	CD123、CD303、CD304	CD14、CD1a/CD1c
免疫应答中的作用	在免疫启动阶段发挥关键作用,连接先天免疫和适应性免疫	在抗病毒免疫中快速响应,通过产生IFN抑制病毒复制,调节免疫细胞的活性	在炎症反应中参与免疫细胞的募集和激活,调节局部免疫微环境的活性

注: XCR1, X C motif趋化因子受体。

并促进炎症反应；在PBC中，胆管上皮细胞(biliary epithelial cell, BEC)释放的自身抗原经DC吞噬后呈递给T细胞，导致免疫耐受被打破；在PSC中，DC数量显著增多，通过分泌IL-1 $\beta$ 、CXCL2(CXC亚族趋化因子配体2)、CCL2等细胞因子，驱动T细胞分化和扩增，加剧胆管炎症。表2总结了不同类型DC在AILD和AIP中的表型与功能。

**2.1 DC在AIH中的作用** AIH是一种以肝组织炎症和自身抗体产生为特征的慢性肝病，女性发病率较高，临床表现包括乏力、黄疸、肝大等，部分患者可进展为肝硬化和肝衰竭。cDC通过自噬调控在AIH中发挥重要作用。

自噬作为细胞内的一种降解和回收机制，参与DC的抗原呈递和免疫耐受过程。在AIH患者中，cDC的自噬活性异常增强，导致其成熟和抗原呈递能力提升，进而激活自身反应性T细胞，促进肝组织炎症和损伤发生。研究发现，伴刀豆球蛋白A刺激可诱导DC自噬水平升高(LC3-II增加、p62降低、自噬体形成增多)，促进DC成熟(MHC-II、CD80、CD86表达上调)和促炎因子(如IL-12和IFN- $\gamma$ )分泌；而采用3-MA或Bafilomycin A1抑制自噬后，可降低DC的成熟度和促炎功能，减少T细胞的增殖和活化，这表明自噬活性的异常增强是导致DC功能失调的重要机制<sup>[17]</sup>。

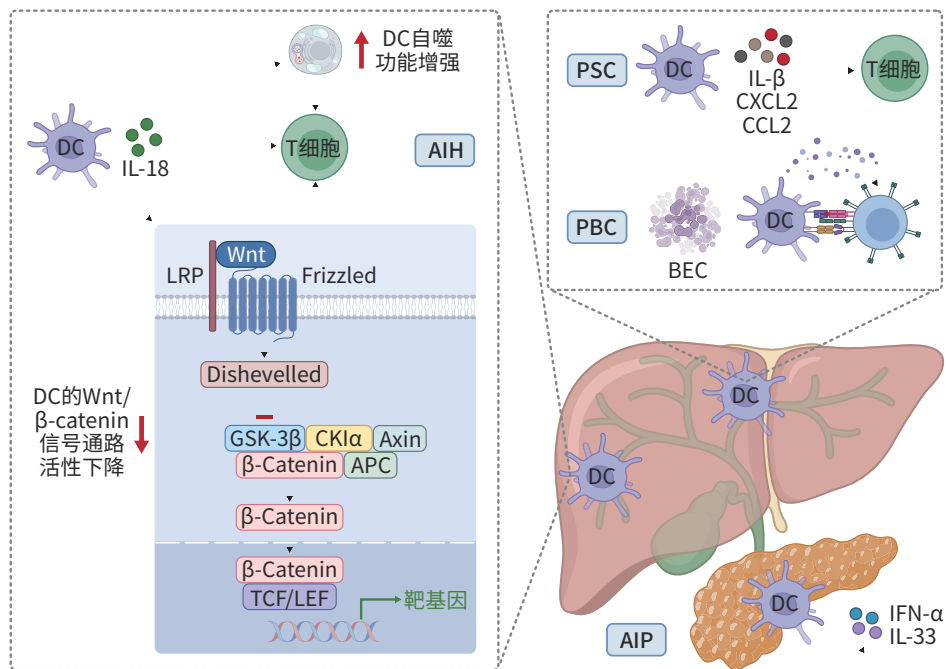


图1 DC在AILD和AIP中的主要致病机制

Figure 1 The main pathogenic mechanisms of dendritic cells in AILDs and AIP

表2 不同类型的DC在AILD和AIP中的表型与功能

Table 2 Phenotypes and functions of dendritic cell subtypes in AILD and AIP

疾病	DC亚类	表型特征	功能与分子机制
AIH	cDC	自噬活性增强, MHC-II、CD80、CD86表达上调	自噬相关基因表达异常(LC3-II升高、p62降低), 抗原呈递能力增强, 促炎因子(IL-12、IFN- $\gamma$ )分泌增加
	MoDC	lncRNA、circRNA表达谱改变	调控DC的免疫功能和炎症反应影响疾病进展
PBC	cDC1		集中在门静脉区域, 可能通过呈递线粒体抗原激活CD8 <sup>+</sup> T细胞
PSC	cDC2	分泌IL-1 $\beta$ 、CXCL2和CCL2等因子, 上调与炎症、抗原呈递和模式识别相关的基因	驱动Th17的分化和扩增, 促进炎症
AIP	pDC	分泌IFN- $\alpha$ 和IL-33	加快胰腺慢性炎症和纤维化进程, 肠道菌群失调和高脂饮食可激活pDC
	cDC	分泌IFN- $\alpha/\beta$ 和CXCL9/10等趋化因子	吸引CXCR3 <sup>+</sup> T细胞进入胰腺, 此类T细胞分泌CCL25, 招募表达CCR9的pDC进入胰腺, pDC在胰腺中成为IFN- $\alpha$ 的主要来源, 与CXCR3 <sup>+</sup> T细胞相互作用, 从而形成正反馈环路

注: MHC-II, 主要组织相容性复合体 II 类; lncRNA, 长链非编码 RNA; circRNA, 环状 RNA; CXCR, CXC 模式趋化因子受体。

Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路在 DC 的分化和功能调控中发挥重要作用。研究表明, AIH 患者肝内 DC 的 Wnt/ $\beta$ -catenin 信号通路活性降低, 导致其免疫耐受功能受损。该信号通路的缺陷会促进 DC 的成熟水平上升和促炎因子分泌, 从而激活 T 细胞相关的免疫反应, 触发 AIH 的发生和发展<sup>[18]</sup>。IL-18 作为一种促炎因子, 在 AIH 中由脾和肝脏中的 DC 分泌, 通过激活 Th1 和 CD8<sup>+</sup> 效应 T 细胞, 加剧肝组织炎症和损伤。此外, AIH 患者肝内 DC 的 IL-18 表达水平显著升高, 而抑制 IL-18 的产生或功能可显著减轻 AIH 的炎症反应<sup>[19]</sup>。在治疗方面, 已有研究探讨药物对 DC 功能的调控及其在 AIH 治疗中的潜在作用。例如, 金线莲苷可通过靶向 VEGFR2, 抑制 PI3K/AKT 和 JAK2/STAT3 信号通路的交互作用, 从而抑制 DC 的成熟和功能, 并减少促炎因子分泌, 减轻实验性 AIH 的炎症反应<sup>[20]</sup>; 衣康酸通过抑制 DC 的成熟和自噬, 缓解 S100 诱导的 AIH 小鼠的疾病进展, 其作用机制可能与 PI3K/AKT/mTOR 信号通路的调控有关<sup>[21]</sup>。MoDC 在 AIH 中同样发挥重要作用, 研究发现 AIH 患者 MoDC 的 lncRNA 和 circRNA 表达谱发生显著改变, 这些非编码 RNA 通过调控 DC 的免疫功能和炎症反应影响 AIH 的进展<sup>[22]</sup>。

**2.2 DC 在 PBC 中的作用** PBC 是一种以淋巴细胞性胆管损伤和自身免疫反应为特征的慢性肝病, 多发于女性, 抗线粒体抗体是其特异性标志物。DC 通过多种机制参与胆管炎症和免疫反应调控, 在 PBC 的发病机制中发挥关键作用。一方面, cDC1 在 PBC 的发病中至关重要, 在实验性自身免疫性胆管炎和人类 PBC 中, cDC1 主要集中于门静脉区域, 与胆管上皮细胞的位置一致, 其可能通过呈递自身抗原(如线粒体抗原)激活 CD8<sup>+</sup>T 细胞, 从而介导胆管上皮细胞的损伤<sup>[23]</sup>; 另一方面, 在 PBC 中, BEC 释放的凋亡小体包含自身抗原(如丙酮酸脱氢酸复合体 E2 亚基), 这些抗原在正常情况下可被免疫系统耐受, 但 DC 吞噬凋亡的 BEC 后, 可能将自身抗原呈递给 T 细胞, 打破免疫耐受并激活自身免疫反应。凋亡细胞能够促进 DC 的成熟, 上调共刺激分子表达并诱导促炎性细胞因子的释放, 同时作为内源性佐剂诱导特异性 T 细胞反应。在 PBC 中, DC 与凋亡 BEC 的相互作用可能导致 TNF- $\alpha$  等炎性因子的局部暴发, 进一步加剧胆管损伤, 此机制解释了 PBC 中针对 BEC 的特异性自身免疫攻击, 表明 DC 在疾病进展中发挥关键作用<sup>[24]</sup>。在 PBC 患者中, DC 存在显著的抗原呈递功能异常, 尤其是未成熟 DC 在肝脏肉芽肿中高度富集, 表现为 MHC II、IL-23、CCR7 和 CD83 的表达降低, C1q 的表达升高。这些未成熟 DC 可能通过异常的抗原呈递激活自身反应性 T 细胞, 促进慢性炎症和胆管损伤。此外, DC 与 IgM(免疫球蛋白 M)的相互作用在肉芽肿形成中发挥关键作用, 而

DC 对自身抗原的异常处理可能进一步加剧免疫反应, 这提示 DC 在 PBC 的免疫病理机制中扮演重要角色, 可能是疾病进展的关键驱动因素<sup>[25-26]</sup>。

**2.3 DC 在 PSC 中的作用** PSC 好发于中青年男性, 以胆管纤维化和狭窄为特征, 可同时累及肝内和肝外胆管, 病变呈节段性分布, 常与炎症性肠病相关。关于 DC 在 PSC 发病中的作用, 现有研究揭示了一些关键机制。在 PSC 患者和 Mdr2<sup>-/-</sup> 小鼠模型中, IFN- $\gamma$  水平显著升高, 其主要由 CD8<sup>+</sup>T 细胞和自然杀伤细胞产生; 这些细胞的细胞毒性表型(如颗粒酶 B 和肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体的表达)增强, 可促进胆管炎症和纤维化。此外, 自然杀伤细胞可能通过其细胞毒性功能及与 CD8<sup>+</sup>T 细胞的相互作用, 间接影响 IFN- $\gamma$  的产生和胆管炎症的发展; 而 DC 可能间接参与 IFN- $\gamma$  的产生和免疫细胞之间的相互作用<sup>[27]</sup>, 也可能在 PSC 中通过调节免疫细胞的活化参与疾病进展。例如, 特定免疫细胞(如髓系树突状细胞)的表达水平与 PSC 风险相关, 暗示其在 PSC 的发病机制中具有一定作用<sup>[28]</sup>。膜联蛋白 1(annexin A1, ANXA1)作为一种钙依赖性磷脂结合蛋白, 在免疫调节中发挥重要作用, 其在 PSC 中表达显著升高, 并与免疫细胞浸润、慢性炎症和纤维化密切相关。ANXA1 可通过调控趋化因子及其受体, 促进免疫细胞的募集和活化。在 ANXA1 高表达的 PSC 患者中, DC 的浸润水平显著增加, 尤其是未成熟的 DC。这种免疫细胞浸润与 PSC 的病理过程密切相关, 提示 DC 可能在 PSC 的慢性炎症和纤维化中发挥重要作用<sup>[29]</sup>。在胆管炎小鼠模型和人类 PSC 中, 炎症性 cDC2 显著增加并表现出促炎特性。cDC2 通过分泌 IL-1 $\beta$ 、CXCL2 和 CCL2 等细胞因子, 驱动 Th17 的分化和扩增, 从而加剧胆管炎症和纤维化。单细胞转录组分析显示, cDC2 在胆汁损伤后经历炎症成熟, 上调与炎症、抗原呈递和模式识别相关的基因, 进一步增强其促炎功能, 提示 cDC2 是胆管炎中免疫反应的关键调节者, 可能成为治疗 PSC 的潜在靶点<sup>[30]</sup>。

**2.4 DC 在 AIP 中的作用** AIP 是一种罕见的胰腺慢性炎症性疾病, 常见于中老年男性, 主要包括 1 型和 2 型。其中, 1 型被认为是 IgG4 相关疾病的胰腺受累, 常累及胰腺外器官, 2 型则与炎症性肠病有关。AIP 常以黄疸、腹痛、体质量下降起病, 治疗以糖皮质激素为主, 预后良好。AIP 的发病机制与 DC 的异常活化密切相关, pDC 和 cDC 在疾病进展中发挥核心作用。研究表明, AIP 患者胰腺组织中 pDC 的数量显著增加, 这些细胞通过分泌 IFN- $\alpha$  和 IL-33, 驱动胰腺的慢性炎症和纤维化反应<sup>[31]</sup>。pDC 的活化受 IRF7 调控, IRF7 的激活进一步促进 IFN- $\alpha$  产生, 加剧 AIP 的发展<sup>[32]</sup>。在小鼠模型中, 肠道菌群失调可激活 pDC, 导致其在胰腺中积累并分泌 IFN- $\alpha$  和 IL-33。这些细胞因子介导胰腺组织的慢性炎症和纤维化反应,

促进实验性AIP的发展。此外,Th2、调节性T细胞和滤泡辅助性T细胞分泌的IL-10、IL-13和IL-21,与IgG4抗体升高相关<sup>[33]</sup>。Tgfb<sup>2</sup><sup>spKO</sup>小鼠模型研究显示,DC因缺乏TGF- $\beta$ (转化生长因子 $\beta$ )信号通路调控而成熟度更高,在抗原刺激下可异常激活T细胞,这可能是AIP发生的重要机制之一<sup>[34]</sup>。在1型AIP中,IgG4抗体的显著升高与微生物相关分子模式(microbe-associated molecular pattern, MAMP)的识别密切相关。AIP患者的外周血单核细胞(peripheral blood mononuclear cell, PBMC)在受到细菌和真菌细胞壁成分(如胞壁酰二肽和酵母多糖等MAMP)刺激后,显著增强IgG1和IgG4抗体的产生。该过程与IFN- $\alpha$ 、IL-33和BAFF(B细胞活化因子)等多种细胞因子的分泌相关,这些细胞因子可能在IgG4抗体的类别转换中发挥重要作用。尽管DC(尤其是pDC)在实验性AIP中可通过分泌IFN- $\alpha$ 和IL-33促进B细胞活化和IgG4抗体产生,但在1型AIP患者的PBMC中,具体哪些细胞类型(如DC、巨噬细胞或其他抗原呈递细胞)主导MAMP的识别和细胞因子的分泌,仍需进一步研究。此外,IFN- $\alpha$ 、IL-33和BAFF分泌与IgG4抗体产生增强虽存在相关性,但具体分子机制尚未完全明确<sup>[35]</sup>。在AIP小鼠模型中,cDC可通过表面TLR3识别双链RNA(如聚肌胞),分泌I型IFN和CXCL9/10等趋化因子,吸引CXCR3<sup>+</sup>T细胞进入胰腺。这些T细胞进一步分泌CCL25,招募表达CCR9的pDC进入胰腺。pDC在胰腺中成为主要的IFN- $\alpha$ 来源,与CXCR3<sup>+</sup>T细胞相互作用,形成正反馈环路,持续促进AIP的发展<sup>[36]</sup>。饮食习惯也可影响AIP的发展,高脂饮食通过激活pDC并增加胰腺中IFN- $\alpha$ 的分泌,显著加剧实验性AIP的严重程度,而阻断IFN- $\alpha$ 信号通路可有效减轻病情<sup>[37]</sup>。

### 3 小结与展望

本文通过系统阐述DC在AILD和AIP中的关键作用,揭示其在抗原呈递、细胞因子分泌和免疫细胞调控中的核心机制。DC的功能异常在多种自身免疫性疾病中可显著影响免疫耐受平衡,驱动疾病的发生和发展,如系统性红斑狼疮、类风湿性关节炎和多发性硬化症等<sup>[38-40]</sup>。

针对DC的靶向治疗策略为自身免疫性疾病的干预提供新的方向。首先,通过调控DC的成熟和功能,可恢复免疫耐受并抑制自身免疫反应。例如,使用维生素D3诱导耐受性DC,抑制效应T细胞的活化并促进调节性T细胞的分化<sup>[41]</sup>。其次,靶向DC的特定信号通路(如TLR信号或I型IFN通路)可抑制其促炎功能。例如,TLR抑制剂可有效抑制pDC的活化和IFN- $\alpha$ 的产生,从而缓解系统性红斑狼疮的疾病活动<sup>[42]</sup>。最后,基于DC的免疫调节疗法在自身免疫性疾病中展现出潜在的治疗价值。例如,耐受性DC疗法在实验性自身免疫性脑脊髓炎模

型中显著减轻了疾病严重程度<sup>[43]</sup>。

未来研究应进一步探索DC在自身免疫性疾病中的异质性和功能多样性,以开发更具针对性的治疗策略。例如,单细胞测序技术的应用有助于揭示DC在不同疾病状态下的亚群特征和功能变化<sup>[44]</sup>。此外,结合基因编辑技术(如CRISPR-Cas9)和细胞治疗技术,可能实现对DC功能的精确调控,为自身免疫性疾病的治疗提供新途径。总之,DC作为免疫系统的关键调控者,其靶向治疗策略在自身免疫性疾病中具有广阔的应用前景,但仍需进一步的临床研究验证其安全性与有效性。

**利益冲突声明:** 本文不存在任何利益冲突。

**作者贡献声明:** 席文丰负责文献检索,撰写文章;柏小寅负责设计论文框架和修改论文;杨爱明负责拟定写作思路,指导撰写文章并最后定稿。

### 参考文献:

- [1] YANG WJ. Pathological diagnosis of autoimmune hepatitis[J]. J Clin Hepatol, 2024, 40(6): 1082-1087. DOI: 10.12449/JCH240603. 杨文君. 自身免疫性肝炎的病理学诊断[J]. 临床肝胆病杂志, 2024, 40(6): 1082-1087. DOI: 10.12449/JCH240603.
- [2] Chinese Society of Hepatology, Chinese Medical Association. Guidelines on the diagnosis and management of primary sclerosing cholangitis (2021)[J]. J Clin Hepatol, 2022, 38(1): 50-61. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.01.009. 中华医学会肝病学分会. 原发性硬化性胆管炎诊断及治疗指南(2021)[J]. 临床肝胆病杂志, 2022, 38(1): 50-61. DOI: 10.3969/j.issn.1001-5256.2022.01.009.
- [3] LI YB, XU WT, DONG LY, et al. Research progress in the diagnosis and treatment of IgG4-related autoimmune pancreatitis[J]. Chin J Med Offic, 2024, 52(10): 1094-1096, 1100. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2024.10.28. 李怡冰, 许文涛, 董丽琰, 等. IgG4相关自身免疫性胰腺炎诊疗研究进展[J]. 临床军医杂志, 2024, 52(10): 1094-1096, 1100. DOI: 10.16680/j.1671-3826.2024.10.28.
- [4] PEARCE EJ, EVERTS B. Dendritic cell metabolism[J]. Nat Rev Immunol, 2015, 15(1): 18-29. DOI: 10.1038/nri3771.
- [5] COLLIN M, BIGLEY V. Human dendritic cell subsets: An update[J]. Immunology, 2018, 154(1): 3-20. DOI: 10.1111/imm.12888.
- [6] KONDO M. Lymphoid and myeloid lineage commitment in multipotent hematopoietic progenitors[J]. Immunol Rev, 2010, 238(1): 37-46. DOI: 10.1111/j.1600-065X.2010.00963.x.
- [7] MANZ MG, TRAVER D, MIYAMOTO T, et al. Dendritic cell potentials of early lymphoid and myeloid progenitors[J]. Blood, 2001, 97(11): 3333-3341. DOI: 10.1182/blood.v97.11.3333.
- [8] YANG ZQ, LI MH. Research progress on the role of tolerogenic dendritic cells in immune tolerance of liver transplantation[J]. Organ Transpl, 2024, 15(4): 575-580. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2024039. 杨志琦, 李明皓. 耐受性树突状细胞在肝移植免疫耐受中的作用研究进展[J]. 器官移植, 2024, 15(4): 575-580. DOI: 10.3969/j.issn.1674-7445.2024039.
- [9] KUSHWAH R, HU J. Complexity of dendritic cell subsets and their function in the host immune system[J]. Immunology, 2011, 133(4): 409-419. DOI: 10.1111/j.1365-2567.2011.03457.x.
- [10] SEGURA E. Human dendritic cell subsets: An updated view of their ontogeny and functional specialization[J]. Eur J Immunol, 2022, 52(11): 1759-1767. DOI: 10.1002/eji.202149632.
- [11] BAO MS, LIU YJ. Regulation of TLR7/9 signaling in plasmacytoid dendritic cells[J]. Protein Cell, 2013, 4(1): 40-52. DOI: 10.1007/s13238-012-2104-8.

- [12] NGO C, GARREC C, TOMASELLO E, et al. The role of plasmacytoid dendritic cells (pDCs) in immunity during viral infections and beyond[J]. *Cell Mol Immunol*, 2024, 21(9): 1008-1035. DOI: 10.1038/s41423-024-01167-5.
- [13] HIASA M, ABE M, NAKANO A, et al. GM-CSF and IL-4 induce dendritic cell differentiation and disrupt osteoclastogenesis through M-CSF receptor shedding by up-regulation of TNF- $\alpha$  converting enzyme (TACE)[J]. *Blood*, 2009, 114(20): 4517-4526. DOI: 10.1182/blood-2009-04-215020.
- [14] FEI MJ, BHATIA S, ORISS TB, et al. TNF-alpha from inflammatory dendritic cells (DCs) regulates lung IL-17A/IL-5 levels and neutrophilia versus eosinophilia during persistent fungal infection[J]. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2011, 108(13): 5360-5365. DOI: 10.1073/pnas.1015476108.
- [15] MULLER-BERGHHAUS J, OLSON WC, MOULTON RA, et al. IL-12 production by human monocyte-derived dendritic cells: Looking at the single cell[J]. *J Immunother*, 2005, 28(4): 306-313. DOI: 10.1097/01.cji.0000163594.74533.10.
- [16] LIU J, ZHANG XM, CHENG YJ, et al. Dendritic cell migration in inflammation and immunity[J]. *Cell Mol Immunol*, 2021, 18(11): 2461-2471. DOI: 10.1038/s41423-021-00726-4.
- [17] FAN XL, MEN RT, HUANG C, et al. Critical roles of conventional dendritic cells in autoimmune hepatitis via autophagy regulation[J]. *Cell Death Dis*, 2020, 11(1): 23. DOI: 10.1038/s41419-019-2217-6.
- [18] TAN KG, XIE XH, SHI WW, et al. Deficiency of canonical Wnt/ $\beta$ -catenin signalling in hepatic dendritic cells triggers autoimmune hepatitis[J]. *Liver Int*, 2020, 40(1): 131-140. DOI: 10.1111/liv.14246.
- [19] IKEDA A, AOKI N, KIDO M, et al. Progression of autoimmune hepatitis is mediated by IL-18-producing dendritic cells and hepatic CXCL9 expression in mice[J]. *Hepatology*, 2014, 60(1): 224-236. DOI: 10.1002/hep.27087.
- [20] XIANG M, LIU TT, TAN WY, et al. Effects of kinsenoside, a potential immunosuppressive drug for autoimmune hepatitis, on dendritic cells/CD8<sup>+</sup> T cells communication in mice[J]. *Hepatology*, 2016, 64(6): 2135-2150. DOI: 10.1002/hep.28825.
- [21] ZHANG QY, LUO Y, ZHENG QX, et al. Itaconate attenuates autoimmune hepatitis via PI3K/AKT/mTOR pathway-mediated inhibition of dendritic cell maturation and autophagy[J]. *Heliyon*, 2023, 9(7): e17551. DOI: 10.1016/j.heliyon.2023.e17551.
- [22] YANG F, FAN XL, LIU YF, et al. Long noncoding RNA and circular RNA expression profiles of monocyte-derived dendritic cells in autoimmune hepatitis[J]. *Front Pharmacol*, 2021, 12: 792138. DOI: 10.3389/fphar.2021.792138.
- [23] REUVENI D, ASSI S, GORE Y, et al. Conventional type 1 dendritic cells are essential for the development of primary biliary cholangitis[J]. *Liver Int*, 2024, 44(8): 2063-2074. DOI: 10.1111/liv.15961.
- [24] KAWATA K, KOBAYASHI Y, GERSHWIN ME, et al. The immunophysiology and apoptosis of biliary epithelial cells: Primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis[J]. *Clin Rev Allergy Immunol*, 2012, 43(3): 230-241. DOI: 10.1007/s12016-012-8324-0.
- [25] YOU ZR, WANG QX, BIAN ZL, et al. The immunopathology of liver granulomas in primary biliary cirrhosis[J]. *J Autoimmun*, 2012, 39(3): 216-221. DOI: 10.1016/j.jaut.2012.05.022.
- [26] MA WT, CHEN DK. Immunological abnormalities in patients with primary biliary cholangitis[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2019, 133(6): 741-760. DOI: 10.1042/CS20181123.
- [27] RAVICHANDRAN G, NEUMANN K, BERKHOUT LK, et al. Interferon- $\gamma$ -dependent immune responses contribute to the pathogenesis of sclerosing cholangitis in mice[J]. *J Hepatol*, 2019, 71(4): 773-782. DOI: 10.1016/j.jhep.2019.05.023.
- [28] WU P, XIE SN, CAI YS, et al. Causality of immune cells on primary sclerosing cholangitis: A bidirectional two-sample Mendelian randomization study[J]. *Front Immunol*, 2024, 15: 1395513. DOI: 10.3389/fimmu.2024.1395513.
- [29] ZHANG J, WANG HW, LIU JQ, et al. *ANXA1* is identified as a key gene associated with high risk and T cell infiltration in primary sclerosing cholangitis[J]. *Hum Genomics*, 2023, 17(1): 86. DOI: 10.1186/s40246-023-00534-z.
- [30] MÜLLER AL, CASAR C, PRETI M, et al. Inflammatory type 2 conventional dendritic cells contribute to murine and human cholangitis[J]. *J Hepatol*, 2022, 77(6): 1532-1544. DOI: 10.1016/j.jhep.2022.06.025.
- [31] WATANABE T, YAMASHITA K, ARAI Y, et al. Chronic fibro-inflammatory responses in autoimmune pancreatitis depend on IFN- $\alpha$  and IL-33 produced by plasmacytoid dendritic cells[J]. *J Immunol*, 2017, 198(10): 3886-3896. DOI: 10.4049/jimmunol.1700060.
- [32] MINAGA K, WATANABE T, ARAI Y, et al. Activation of interferon regulatory factor 7 in plasmacytoid dendritic cells promotes experimental autoimmune pancreatitis[J]. *J Gastroenterol*, 2020, 55(5): 565-576. DOI: 10.1007/s00535-020-01662-2.
- [33] KAMATA K, WATANABE T, MINAGA K, et al. Intestinal dysbiosis mediates experimental autoimmune pancreatitis via activation of plasmacytoid dendritic cells[J]. *Int Immunol*, 2019, 31(12): 795-809. DOI: 10.1093/intimm/dxz050.
- [34] BOOMERSHINE CS, CHAMBERLAIN A, KENDALL P, et al. Autoimmune pancreatitis results from loss of TGF $\beta$  signalling in S100A4-positive dendritic cells[J]. *Gut*, 2009, 58(9): 1267-1274. DOI: 10.1136/gut.2008.170779.
- [35] OMARU N, OTSUKA Y, HARA A, et al. Microbe-associated molecular patterns derived from fungi and bacteria promote IgG4 antibody production in patients with type 1 autoimmune pancreatitis[J]. *Cytokine*, 2024, 183: 156748. DOI: 10.1016/j.cyto.2024.156748.
- [36] HARA A, WATANABE T, MINAGA K, et al. A positive cytokine/chemokine feedback loop establishes plasmacytoid DC-driven autoimmune pancreatitis in IgG4-related disease[J]. *JCI Insight*, 2024, 9(20): e167910. DOI: 10.1172/jci.insight.167910.
- [37] SEKAI I, MINAGA K, HARA A, et al. High-fat diet aggravates experimental autoimmune pancreatitis through the activation of type I interferon signaling pathways[J]. *Biochem Biophys Res Commun*, 2022, 637: 189-195. DOI: 10.1016/j.bbrc.2022.11.030.
- [38] WEHR P, PURVIS H, LAW SC, et al. Dendritic cells, T cells and their interaction in rheumatoid arthritis[J]. *Clin Exp Immunol*, 2019, 196(1): 12-27. DOI: 10.1111/cei.13256.
- [39] GANGULY D, HAAK S, SISIRAK V, et al. The role of dendritic cells in autoimmunity[J]. *Nat Rev Immunol*, 2013, 13(8): 566-577. DOI: 10.1038/nri3477.
- [40] REN KF, FU QW, DENG YX, et al. Advances in multi-omics research of systemic lupus erythematosus[J]. *Trauma Crit Care Med*, 2025, 13(2): 152-156. DOI: 10.16048/j.issn.2095-5561.2025.02.16. 任凯芳, 傅全威, 邓玉霞, 等. 系统性红斑狼疮的多组学研究进展[J]. *创伤与急危重病医学*, 2025, 13(2): 152-156. DOI: 10.16048/j.issn.2095-5561.2025.02.16.
- [41] 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 Biol*, 2019, 187: 134-145. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2018.11.011.
- [42] SMITH N, RODERO MP, BEKADDOUR N, et al. Control of TLR7-mediated type I IFN signaling in pDCs through CXCR4 engagement-a new target for lupus treatment[J]. *Sci Adv*, 2019, 5(7): eaav9019. DOI: 10.1126/sciadv.aav9019.
- [43] MANSILLA MJ, HILKENS CMU, MARTÍNEZ-CÁCERES EM. Challenges in tolerogenic dendritic cell therapy for autoimmune diseases: The route of administration[J]. *Immunother Adv*, 2023, 3(1): ltad012. DOI: 10.1093/immadv/ltad012.
- [44] CHEN BY, ZHU L, YANG SZ, et al. Unraveling the heterogeneity and ontogeny of dendritic cells using single-cell RNA sequencing[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 711329. DOI: 10.3389/fimmu.2021.711329.

收稿日期: 2025-02-13; 录用日期: 2025-03-12

本文编辑: 林姣

引证本文: XI WF, BAI XY, YANG AM. The role of dendritic cells in autoimmune liver diseases and autoimmune pancreatitis[J]. *J Clin Hepatol*, 2025, 41(9): 1902-1907.  
席文丰, 柏小寅, 杨爱明. 树突状细胞在自身免疫性肝病和自身免疫性胰腺炎中的作用[J]. *临床肝胆病杂志*, 2025, 41(9): 1902-1907.