

doi:10.3969/j.issn.1000-484X.2024.06.035

免疫细胞疗法在 IBD 治疗中的研究进展

周建伟 张 哲 刘 霞 孙亚星 王 亮 冯百岁 (郑州大学第二附属医院消化内科, 郑州 450014)

中图分类号 R392 文献标志码 A 文章编号 1000-484X(2024)06-1324-05

[摘 要] 炎症性肠病(IBD)是一种以慢性、复发性肠道炎症为特征的疾病,包括克罗恩病(CD)和溃疡性结肠炎(UC)。其病因和发病机制仍然不明,难以治愈。近年来,以调节性T(Treg)细胞疗法和树突状细胞(DC)疗法为代表的免疫细胞疗法在免疫相关疾病治疗领域发展十分迅速,在IBD治疗领域也取得了一定进展。本文主要介绍Treg细胞疗法和DC疗法在IBD治疗中的应用及进展。

[关键词] 炎症性肠病;免疫细胞疗法;调节性T细胞;树突状细胞。

Progress of immunocellular therapy in treatment of IBD

ZHOU Jianwei, ZHANG Zhe, LIU Xia, SUN Yaxing, WANG Liang, FENG Baisui. Department of Gastroenterology, the Second Affiliated Hospital of Zhengzhou University, Zhengzhou 450014, China

[Abstract] Inflammatory bowel disease (IBD) is a disease characterized by chronic, recurrent intestinal inflammation, including Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC). Etiology and pathogenesis of IBD are unknown, and the treatment is difficult. In recent years, immunocellular therapy represented by regulatory T (Treg) cell therapy and dendritic cell (DC) therapy has developed rapidly in the field of immune-related disease treatment, and some progress has also been made in the treatment of IBD. This review will introduce application and progression of Treg cell therapy and DC therapy in IBD treatment.

[Key words] Inflammatory bowel disease; Immunocellular therapy; Regulatory T cell; Dendritic cell

炎症性肠病(inflammatory bowel disease, IBD)包括克罗恩病(Crohn's disease, CD)和溃疡性结肠炎(ulcerative colitis, UC),是一种累及回肠、结肠、直肠的特发性肠道炎症疾病,主要表现为反复腹痛、腹泻、腹部包块、黏液血便、肠梗阻、肠穿孔、体重减轻等,发作期和缓解期交替。近年来,IBD在全球的发病率呈上升趋势,给全球卫生系统和经济带来了沉重负担。IBD的确切病因尚不清楚。目前认为其是一种多因素性免疫性疾病,涉及个体遗传因素、环境因素、肠道微生物群和免疫反应等。目前IBD的治疗包括5-氨基水杨酸制剂、糖皮质激素、抗生素、免疫抑制剂、生物制剂和手术治疗等,这些治疗手段都有一定的局限性。免疫细胞疗法是近年来较为流行的一种治疗方法,尤其在免疫相关疾病治疗领域发展十分迅速,在IBD治疗领域也取得了一定进展。针对IBD的免疫细胞疗法主要包括调节性T

(regulatory T, Treg)细胞疗法和树突状细胞(dendritic cell, DC)疗法,这些疗法给IBD的治疗带来了新的希望。本文主要介绍Treg细胞疗法和DC疗法在IBD治疗中的应用及进展,为临床医生和科研工作者提供指导。

1 Treg 细胞疗法

1.1 Treg 细胞的分类及特点 Treg细胞是一群具有免疫调节功能的CD4⁺T细胞亚群,主要分为两大类,即胸腺性Treg细胞和可诱导性Treg(induced Treg, iTreg)细胞。胸腺性Treg细胞又称自然Treg(natural Treg, nTreg)细胞,是在胸腺中生成的一类Treg细胞。这些细胞通过细胞间直接接触形成,并在抗原刺激之前就被释放到宿主外周血中,不具备抗原特异性。而iTreg细胞又称诱导产生的适应性Treg细胞,仅在抗原刺激或感染情况下才发挥作用。iTreg细胞包括1型Treg(type 1 Treg, Tr1)细胞、3型辅助性T(helper T cell type 3, Th3)细胞和CD8⁺Treg细胞等多种亚型。nTreg细胞的主要特征为表达高亲和力的IL-2受体 α 链(CD25)和叉头盒蛋白3(forkhead box protein 3, Foxp3),这对它们的抑制表型和稳定性是必不可少的^[1]。CD127(IL-7受体 α 链)缺失被

基金项目:河南省重点研发与推广专项(科技攻关)(212102310803);2021年度河南省医学科技攻关计划联合共建项目(LHGJ20210409, LHGJ20210424, LHGJ20210416)。

作者简介:周建伟,男,硕士,主要从事炎症性肠病研究, E-mail: 1149923471@qq.com。

通信作者:冯百岁,男,博士,主任医师,教授,主要从事炎症性肠病研究, E-mail: fbs163@163.com。

认为是nTreg细胞的另一个特征,当CD127被激活后,其在T细胞上的表达下调,同时CD25和Foxp3的表达上调^[2]。尽管nTreg细胞仅占外周CD4⁺T细胞的5%~10%,但其在维持肠道免疫动态平衡,以及调节由获得性免疫效应器和先天免疫效应器引发的促炎反应方面,起着至关重要的作用^[3]。nTreg细胞通过多种机制对效应细胞发挥强大的抑制作用,包括细胞因子分泌、代谢中断、抑制DC活化和促进效应T细胞溶解等。与nTreg细胞相比,iTreg细胞中的Tr1细胞只在外周发育,其特点是分泌高水平的IL-10、转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β),以及分泌中等水平的IFN- γ ,而不分泌IL-4^[4]。IL-10在传统意义上被认为是一种抗炎细胞因子,因此Tr1细胞能用于IBD的治疗,可以降低IBD患者的炎症负荷。此外,Tr1细胞具有抑制T细胞增殖、抑制骨髓炎症细胞因子产生、促进肠道杯状细胞分化、保护和修复上皮细胞屏障等功能^[5]。

1.2 Treg细胞疗法在其他免疫系统疾病中的应用 早期研究表明,与健康对照组相比,从类风湿关节炎、系统性红斑狼疮和干燥综合征等自身免疫疾病患者外周血中分离出的Treg细胞数量较少或功能存在缺陷。同时,将去除了nTreg细胞的T细胞转移至裸鼠会引起裸鼠发生类似人类类风湿关节炎、系统性红斑狼疮和干燥综合征的表现^[6]。这为使用Treg治疗免疫系统疾病提供了证据。近年来,Treg细胞治疗其他免疫系统疾病一直是研究的热点,并取得了一定的进展。2009年,TRZONKOWSKI等^[7]进行了首次人类Treg细胞疗法临床试验,将体外扩增的CD4⁺CD25⁺CD127^{low}Treg细胞输注给1例急性(Ⅳ级)移植物抗宿主病(graft versus host disease, GvHD)患者和2例慢性GvHD患者,试验结果显示,对于慢性患者,单次输注Treg细胞后症状缓解,免疫抑制剂需求减少,并且体内Treg细胞数量增加;而对于急性患者,需要持续多次输注Treg细胞才能缓解症状,并且体内Treg细胞数量无明显变化。2014年,MAREK-TRZONKOWSKA等^[8]让12例1型糖尿病患儿接受每公斤体重 $1\times 10^6\sim 3\times 10^7$ 个Treg细胞治疗,并进行了1年的随访。结果显示,患儿血清C肽水平升高,胰岛素需求量减少,此外,与接受细胞数量较少的患儿相比,接受细胞数量较多的患儿有更好的临床反应趋势,并且没有观察到严重的副作用。这两个临床试验在一定程度上说明了Treg细胞治疗免疫系统疾病的安全性和有效性。

1.3 Treg细胞疗法在IBD中的应用 有研究表明,活动性CD患者血液中CD4⁺CD25⁺CD127^{low}Treg细胞数量减少^[9];此外,活动性CD患者体内Treg细胞的整合素 $\alpha 4\beta 7$ 的表达水平下降^[10]。这两项研究表明,Treg细胞数量减少和功能障碍可能是IBD的发病机制之一,Treg细胞可能是IBD的治疗靶点。目前主要有两种Treg细胞疗法治疗IBD,一种是输注体外扩增的或抗原特异性Treg细胞,另外一种是通过增强内源性Treg细胞。

1.3.1 输注体外扩增的或抗原特异性Treg细胞 CANAVAN等^[11]在C. B-17严重联合免疫缺陷(severe combined immunodeficiency disease, SCID)小鼠的后侧和两侧肩胛上区植入了1 cm的人类小肠。12~16周后,给小鼠静脉注射体外多克隆扩增的CD4⁺CD25⁺CD127^{low}CD45RA⁺Treg细胞,随后,给小鼠腹腔注射大肠杆菌以诱导小鼠结肠炎,实验结果显示,扩增后的CD4⁺CD25⁺CD127^{low}CD45RA⁺Treg细胞表型稳定、抑制能力增强,高度表达整合素 $\alpha 4\beta 7$ 、CXCR3和CCR7,并且能归巢到结肠炎小鼠的人类小肠中。这项研究解决了Treg细胞治疗CD的许多公认障碍,如扩增一定数量Treg细胞的可能性,扩增后Treg细胞的稳定性、抑制能力和归巢能力等问题,并为体外扩增Treg细胞的临床试验奠定了基础。DESREUMAUX等^[12]进行了一项为期12周的开放式、多中心、单次注射、递增剂量、I/II a期临床试验,旨在评估Treg细胞治疗IBD的安全性和有效性,该研究从20例难治性CD患者外周血中分离出Treg细胞,并在体外用卵清蛋白(ovalbumin, OVA)诱导OVA-Tr1细胞产生,随后将OVA-Tr1细胞注射回患者体内,同时患者食用含有OVA的蛋糕来激活Tr1细胞。结果显示,在治疗第5周和8周时,有40%患者的克罗恩病活动度指数降低。在治疗过程中,有11例患者发生了与治疗有关的不良反应,但最终都得到了解决。该试验初步说明了抗原特异性Tr1细胞治疗IBD的安全性及有效性,但仍需要更多临床试验加以验证。

1.3.2 增强内源性Treg细胞 除了输注体外扩增的Treg细胞外,还可通过增强内源性Treg细胞来治疗IBD,即向体内注射一些药物以促进体内Treg细胞的分化和发育,如使用IL-2、维生素D、维甲酸(retinoic acid, RA)等,还可通过基因修饰技术、调节菌群代谢产物来促进内源性Treg的生成或提高其抑制能力。这些方法目前只在结肠炎小鼠模型上

使用,结果显示对该模型有保护作用。IL-2 是维持 Treg 细胞发育稳态和抑制功能所必需的,可使用低剂量 IL-2、IL-2 突变体来增加 Treg 细胞数量,并提高其抑制能力^[13]。TYAGI 等^[14]给三硝基苯磺酸(trinitrobenzene sulfonic acid, TNBS)诱导的标准免疫人源化 NSG 小鼠结肠炎模型注射低剂量的 IL-2,结果显示小鼠体内 Treg 细胞数量增多,结肠炎程度减轻,且这种保护作用不依赖于 Treg 细胞的 HLA-限制性。GLASSMAN 等^[15]报告了一种 IL-2 突变体 IL-2-REH (L18R, Q22E, Q126H), 又称 IL-2 受体部分激动剂。该突变体通过调节受体二聚化调控 STAT5 信号,从而特异性诱导 Foxp3⁺Treg 细胞扩增,扩增后的 Treg 细胞保留了免疫抑制功能,并且能够促进葡聚糖硫酸钠(dextran sulfate sodium, DSS)诱导的小鼠结肠炎恢复。

维生素 D 和 RA 可促进 Treg 细胞的发育,提高 Treg 细胞的免疫抑制能力,因此,可使用维生素 D 和 RA 受体激动剂增强内源性 Treg 细胞的功能。有研究表明,给小鼠喂养富含维生素 D 的饲料后,小鼠结肠中的梭状芽孢杆菌 X IV a 和类杆菌的数量增加, ROR γ t/Foxp3⁺Treg 细胞的数量增加,小鼠对实验性结肠炎的易感性下降^[16]。另外,还有研究发现 CD 患者血液中 Treg 细胞整合素 α 4 β 7 的表达水平下降,使用 RA 受体 a 激动剂可以纠正这种缺陷。在体外使用 RA 受体 a 激动剂孵育 CD 患者的 Treg 细胞后,将其注射给移植了人胎小肠的 C. B-17SCID 小鼠。在 Treg 细胞静脉注射前 3 天,使用禽类副结核分枝杆菌 (*Mycobacterium avium paratuberculosis*, MAP) 诱导小鼠结肠炎。实验结果显示,孵育后的 Treg 细胞整合素 α 4 β 7 的表达增加,功能和抑制能力稳定,并且这些 Treg 细胞能迁移到结肠炎小鼠的人胎小肠中^[10]。

同时,还可以使用基因修饰技术来促进 Treg 细胞的产生和归巢。XU 等^[17]通过一种慢病毒载体将 CYP 基因和 ALDH 基因转入 DC,修饰后的 DC 可产生高浓度的 1,25-二羟基维生素 D (活性维生素 D 代谢物) 和 RA (活性维生素 A 代谢物),同时增强了 Foxp3⁺CCR9⁺T 细胞的诱导作用。将修饰后的 DC 注射给 TNBS 诱导的结肠炎小鼠,小鼠结肠炎的程度减轻。

另外,调节肠道菌群代谢产物也可增加内源性 Treg 细胞的数量。KUIPERS 等^[18]研究表明,肠道菌群的代谢物胆汁酸可激活维生素 D 受体,增加小鼠结肠中 ROR γ t⁺Treg 细胞数量,降低小鼠实验性结肠炎的程度以及小鼠对实验性结肠炎的易感性。

2 DC 疗法

2.1 DC 的分类及特点 DC 是重要的抗原提呈细胞,其主要功能是迁移到淋巴结进行抗原递呈,能够诱导各种不同的免疫反应,并在维持对自身抗原的免疫耐受方面发挥关键作用。DC 有未成熟细胞和成熟细胞两种状态。未成熟的 DC 存在于外周组织中,其主要功能是作为吞噬细胞,参与维持免疫耐受的过程。成熟的 DC 存在于淋巴器官中,主要负责抗原提呈,其表达 T 细胞激活所需的表面共刺激分子,从而促进炎症发展。人肠道中的 DC 可分为 CD103⁺SIRP α ⁺DC、CD103⁺SIRP α ⁻DC 和 CD103⁻SIRP α ⁻DC。其中,CD103⁺亚群通常被认为是一种调节性或耐受性细胞类型。肠道 CD103⁺DC 细胞通过产生 RA 和 TGF- β ,这可以促进 Treg 细胞的生成^[19]。

2.2 DC 疗法在其他免疫系统疾病中的应用 近年来,DC 治疗其他免疫系统疾病一直是研究的热点。2011 年,GIANNOUKAKIS 等^[20]进行了首次致耐受性树突状细胞(tolerogenic dendritic cell, TolDC)疗法临床试验,证明了 TolDC 治疗 1 型糖尿病的安全性和耐受性。2015 年,BENHAM 等^[21]进行了一项 DC 治疗类风湿关节炎的 I 期临床试验,在这项试验中,研究者给 18 例携带 HLA-DRB1 等位基因的类风湿关节炎患者单次皮内注射瓜氨酸肽修饰的自体 DC。治疗 1 个月后,观察到患者体内效应性 T 细胞减少, Treg 细胞/效应性 T 细胞增加,炎症细胞因子减少,疾病评分降低,耐受性良好,不良事件严重程度为 1 级(最严重为 4 级)。这两个试验在一定程度上说明了 DC 疗法在治疗免疫系统疾病上的安全性和有效性,提示 DC 疗法在 IBD 的治疗中也可能有效。

2.3 DC 疗法在 IBD 中的应用 有研究表明,UC 患者肠道中 CD103⁺DC 数量减少,同时这些 CD103⁺DC 产生 Treg 细胞的能力受损,并表现出诱导 Th1/Th2/Th17 细胞应答的促结肠炎功能,说明肠道中 DC 数量减少或功能障碍是 IBD 发病的机制之一,可以使用 DC 来治疗 IBD^[22-23]。

2.3.1 TolDC 疗法 目前研究最多的是 TolDC,这类细胞表现出不成熟的表型,并且对诱导 DC 成熟的刺激具有抵抗力。TolDC 的特征是共刺激分子和 IL-12 表达减少,诱导 T 细胞增殖能力降低,同时 IL-10 分泌增加,并且有助于诱导 Treg 细胞产生^[24]。目前可使用多种方法产生 TolDC,包括地塞米松(dexamethasone, Dex)、vit D3 (活性维生素 D 代谢物)、雷帕霉素(rapamycin, Rapa)、TGF- β 、IL-10、四环素和大环内酯类抗生素、BET 溴结构域蛋白的抑制剂、表观遗传修饰、非甾体抗炎药、他汀类药物、白藜芦

醇、丙酮酸乙酯、DC靶向纳米颗粒等^[25]。

PAIATTO等^[26]给TNBS诱导的结肠炎小鼠注射OVA耐受小鼠的CD11c⁺DC。实验结果显示,OVA耐受的DC表面共刺激分子表达减少,注射了OVA耐受DC的小鼠体重下降减少,结肠炎程度减轻。该实验说明ToIDC在实验性结肠炎小鼠中的疗效,为进一步的临床试验打下了基础。目前,人类ToIDC疗法试验还在I期临床试验阶段。JAU-REGUI-AMEZAGA等^[27]进行了一项I期、单中心、序贯队列剂量研究,研究者将自体ToIDC腹腔注射给9例CD患者,并对其进行了1年的随访。结果显示,未见不良反应,但也未见明显疗效。该I期试验仅证明了自体ToIDC的安全性和可行性,未证明其有效性,还需要进行进一步验证。

2.3.2 其他DC相关疗法 除了ToIDC疗法外,还有一些其他相关疗法,比如使用蠕虫排泄/分泌产物处理DC、用骨髓间充质干细胞(bone marrow mesenchymal stem cells, BMSCs)诱导调节性树突状细胞(regulatory dendritic cell, RDC)的产生、口服一些药物来抑制DC的成熟或者增强DC的抑制能力。这些方法均可减轻小鼠实验性结肠炎的程度,这些方法或许对IBD患者有效。

JIN等^[28]使用蠕虫排泄/分泌产物处理DC,并将处理后的DC注射给TNBS诱导的结肠炎小鼠。实验结果显示,处理后的DC成熟度下降,在小鼠体内使Th1型免疫反应向Th2型免疫反应转变,Treg细胞数量增加,小鼠结肠炎程度减轻。这是一种新的方法,在小鼠实验中已经表现出明显效果。然而,由于蠕虫是一种寄生虫,并且对人体有害,因此这种方法仍然需要进一步改进和研究。

JO等^[29]利用BMSCs诱导产生RDC,并将这些细胞注射给DSS诱导的结肠炎小鼠。实验结果显示,小鼠体内促炎细胞因子(IL-6、TNF- α 和IFN- γ)的分泌减少,抗炎细胞因子(IL-10和TGF- β)的分泌增加,Treg细胞数增加,小鼠结肠炎程度减轻。

另外,还可以口服一些药物来抑制DC成熟或者提高DC的抑制能力,如口服姜黄素、GSK-J4等。姜黄素是从姜黄根茎中提取的一种天然苯酚和黄色色素,具有抗炎活性。ZHAO等^[30]使用姜黄素溶液给TNBS诱导的结肠炎小鼠灌胃,实验结果显示,小鼠结肠组织中JAK/STAT/SOCS信号通路激活受到抑制,炎症细胞因子分泌减少,DC表面共刺激分子减少,小鼠结肠炎程度减轻。GSK-J4是组蛋白去甲基化酶JMJD3/UTX的选择性抑制剂。DOÑAS等^[31]使用GSK-J4溶液给DSS诱导的结肠炎小鼠灌

胃。实验结果显示,小鼠体内DC中的视黄醛脱氢酶(retinaldehyde dehydrogenase, RALDH)表达和活性增加,DC合成RA的能力增加,DC诱导的Treg细胞的稳定性及抑制能力提高,小鼠结肠炎的症状改善。

近期研究发现,益生菌可促进DC耐受性表型产生,减少IBD患者DC表面共刺激分子表达、促炎细胞因子产生和Toll样受体(Toll-like receptors, TLRs)表达,服用益生菌或许可以减轻IBD患者的病情^[32]。

最近有研究表明在DC中敲除催产素受体(oxytocin receptor, OXTR)可加重DSS诱导的小鼠结肠炎程度,催产素(oxytocin, OXT)通过PI3K/AKT通路诱导ToIDC产生,给DSS诱导的结肠炎小鼠注射OXT预处理的DC可显著减轻结肠炎程度^[33]。

3 小结与展望

IBD的治疗仍然是一个全球性难题,最主要的原因是IBD的发病机制复杂,且未找到确切病因。虽然免疫细胞疗法在其他免疫相关疾病中取得了一定疗效,但在IBD的治疗中仍处于动物实验或I期、II期临床试验阶段,此外,临床试验数量较少,目前只能在一定程度上说明免疫细胞疗法治疗IBD的安全性和有效性,因此,还需进一步的临床试验进行验证。最主要的原因是免疫细胞的生产成本较高,同时试验未达到预期效果,这阻碍了临床试验的进一步进行。合成生物学和基因组编辑技术的发展将提高Treg细胞和DC的生产效率,并降低其生产成本。在IBD的治疗中,免疫细胞疗法仍是一种有前途且安全的方法,可单独或联合其他疗法应用。生产效率的提高及生产成本的下降将进一步推动临床试验的进行,为难治性IBD患者的治疗带来希望。

参考文献:

- [1] LI Z, LI D, TSUN A, *et al.* FOXP3⁺ regulatory T cells and their functional regulation[J]. *Cell Mol Immunol*, 2015, 12(5): 558-565. DOI:10.1038/cmi.2015.10.
- [2] LIU W, PUTNAM A L, XU-YU Z, *et al.* CD127 expression inversely correlates with FoxP3 and suppressive function of human CD4⁺ Treg cells[J]. *J Exp Med*, 2006, 203(7): 1701-1711. DOI:10.1084/jem.20060772.
- [3] YAMADA A, ARAKAKI R, SAITO M, *et al.* Role of regulatory T cell in the pathogenesis of inflammatory bowel disease[J]. *World J Gastroenterol*, 2016, 22(7): 2195-2205. DOI:10.3748/wjg.v22.i7.2195.
- [4] LEVINGS M K, RONCAROLO M G. Phenotypic and functional differences between human CD4⁺CD25⁺ and type 1 regulatory T cells[J]. *Curr Top Microbiol Immunol*, 2005, 293: 303-326.

- DOI:10.1007/3-540-27702-1_14.
- [5] COOK L, STAHL M, HAN X, *et al.* Suppressive and gut-reparative functions of human type 1 T regulatory cells[J]. *Gastroenterology*, 2019, 157(6): 1584-1598. DOI: 10.1053/j.gastro.2019.09.002.
 - [6] MIYARA M, GOROCHEV G, EHRENSTEIN M, *et al.* Human FoxP3⁺ regulatory T cells in systemic autoimmune diseases[J]. *Autoimmun Rev*, 2011, 10(12): 744-755. DOI: 10.1016/j.autrev.2011.05.004.
 - [7] TRZONKOWSKI P, BIENIASZEWSKA M, JUŚCIŃSKA J, *et al.* First-in-man clinical results of the treatment of patients with graft versus host disease with human Ex vivo expanded CD4⁺CD25⁺CD127⁺ T regulatory cells[J]. *Clin Immunol*, 2009, 133(1): 22-26. DOI:10.1016/j.clim.2009.06.001.
 - [8] MAREK-TRZONKOWSKA N, MYŚLIWIEC M, DOBYSZUK A, *et al.* Therapy of type 1 diabetes with CD4⁺(+)CD25⁺CD127⁺ regulatory T cells prolongs survival of pancreatic islets-results of one year follow-up[J]. *Clin Immunol*, 2014, 153(1): 23-30. DOI:10.1016/j.clim.2014.03.016.
 - [9] KHALILI A, EBRAHIMPOUR S, MALEKI I, *et al.* CD4⁺CD25⁺CD127^{low}FoxP3⁺ regulatory T cells in Crohn's disease[J]. *Rom J Intern Med*, 2018, 56(3): 158-166. DOI: 10.2478/rjim-2018-0006.
 - [10] GOLDBERG R, SCOTTA C, COOPER D, *et al.* Correction of defective T-regulatory cells from patients with Crohn's disease by Ex vivo ligation of retinoic acid receptor- α [J]. *Gastroenterology*, 2019, 156(6): 1775-1787. DOI:10.1053/j.gastro.2019.01.025.
 - [11] CANAVAN J B, SCOTTÀ C, VOSSENKÄMPER A, *et al.* Developing in vitro expanded CD45RA⁺ regulatory T cells as an adoptive cell therapy for Crohn's disease[J]. *Gut*, 2016, 65(4): 584-594. DOI: 10.1136/gutjnl-2014-306919.
 - [12] DESREUMAUX P, FOUSSAT A, ALLEZ M, *et al.* Safety and efficacy of antigen-specific regulatory T-cell therapy for patients with refractory Crohn's disease[J]. *Gastroenterology*, 2012, 143(5): 1207-1217. e2. DOI: 10.1053/j.gastro.2012.07.116.
 - [13] FURTADO G C, CUROTTO DE LAFAILLE M A, KUTCHUKHIDZE N, *et al.* Interleukin 2 signaling is required for CD4⁺(+) regulatory T cell function[J]. *J Exp Med*, 2002, 196(6): 851-857. DOI: 10.1084/jem.20020190.
 - [14] TYAGI R K, JACOBSE J, LI J, *et al.* HLA-restriction of human Treg cells is not required for therapeutic efficacy of low-dose IL-2 in humanized mice[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 630204. DOI: 10.3389/fimmu.2021.630204.
 - [15] GLASSMAN C R, SU L, MAJRI-MORRISON S S, *et al.* Calibration of cell-intrinsic interleukin-2 response thresholds guides design of a regulatory T cell biased agonist[J]. *Elife*, 2021, 10: e65777. DOI: 10.7554/eLife.65777.
 - [16] CANTORNA M T, LIN Y D, ARORA J, *et al.* Vitamin D regulates the microbiota to control the numbers of ROR γ t/FoxP3⁺ regulatory T cells in the colon[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 1772. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01772.
 - [17] XU Y, CHENG Y, BAYLINK D J, *et al.* In vivo generation of gut-homing regulatory T cells for the suppression of colitis[J]. *J Immunol*, 2019, 202(12): 3447-3457. DOI: 10.4049/jimmunol.1800018.
 - [18] KUIPERS F, DE BOER J F, STAELS B. Microbiome modulation of the host adaptive immunity through bile acid modification[J]. *Cell Metab*, 2020, 31(3): 445-447. DOI: 10.1016/j.cmet.2020.02.006.
 - [19] SIDDIQUI K R, POWRIE F. CD103⁺ GALT DCs promote Foxp3⁺ regulatory T cells[J]. *Mucosal Immunol*, 2008, 1(Suppl 1): S34-S38. DOI: 10.1038/mi.2008.43.
 - [20] GIANNOUKAKIS N, PHILLIPS B, FINEGOLD D, *et al.* Phase I (safety) study of autologous tolerogenic dendritic cells in type 1 diabetic patients[J]. *Diabetes Care*, 2011, 34(9): 2026-2032. DOI: 10.2337/dc11-0472.
 - [21] BENHAM H, NEL H J, LAW S C, *et al.* Citrullinated peptide dendritic cell immunotherapy in HLA risk genotype-positive rheumatoid arthritis patients[J]. *Sci Transl Med*, 2015, 7(290): 290ra87. DOI: 10.1126/scitranslmed.aaa9301.
 - [22] MAGNUSSON M K, BRYNJÓLFSSON S F, DIGE A, *et al.* Macrophage and dendritic cell subsets in IBD: ALDH⁺ cells are reduced in colon tissue of patients with ulcerative colitis regardless of inflammation[J]. *Mucosal Immunol*, 2016, 9(1): 171-182. DOI: 10.1038/mi.2015.48.
 - [23] MATSUNO H, KAYAMA H, NISHIMURA J, *et al.* CD103⁺ dendritic cell function is altered in the colons of patients with ulcerative colitis[J]. *Inflamm Bowel Dis*, 2017, 23(9): 1524-1534. DOI: 10.1097/MIB.0000000000001204.
 - [24] KIM S H, JUNG H H, LEE C K. Generation, characteristics and clinical trials of Ex vivo generated tolerogenic dendritic cells[J]. *Yonsei Med J*, 2018, 59(7): 807-815. DOI: 10.3349/ymj.2018.59.7.807.
 - [25] ŠVAJGER U, ROŽMAN P J. Recent discoveries in dendritic cell tolerance-inducing pharmacological molecules[J]. *Int Immunopharmacol*, 2020, 81: 106275. DOI: 10.1016/j.intimp.2020.106275.
 - [26] PAIATTO L N, SILVA F G D, YAMADA Á T, *et al.* Adoptive transfer of dendritic cells expressing CD11c reduces the immunological response associated with experimental colitis in BALB/c mice[J]. *PLoS One*, 2018, 13(5): e0196994. DOI: 10.1371/journal.pone.0196994.
 - [27] JAUREGUI-AMEZAGA A, CABEZÓN R, RAMÍREZ-MORROS A, *et al.* Intraperitoneal administration of autologous tolerogenic dendritic cells for refractory Crohn's disease: A phase I study[J]. *J Crohns Colitis*, 2015, 9(12): 1071-1078. DOI: 10.1093/ecco-jcc/jjv144.
 - [28] JIN X, YANG Y, BAI X, *et al.* Dendritic cells treated by *Trichinella spiralis* muscle larval excretory/secretory products alleviate TNBS-induced colitis in mice[J]. *Int Immunopharmacol*, 2019, 70: 378-386. DOI: 10.1016/j.intimp.2019.02.028.
 - [29] JO H, EOM Y W, KIM H S, *et al.* Regulatory dendritic cells induced by mesenchymal stem cells ameliorate dextran sodium sulfate-induced chronic colitis in mice[J]. *Gut Liver*, 2018, 12(6): 664-673. DOI: 10.5009/gnl18072.
 - [30] ZHAO H M, XU R, HUANG X Y, *et al.* Curcumin suppressed activation of dendritic cells via JAK/STAT/SOCS signal in mice with experimental colitis[J]. *Front Pharmacol*, 2016, 7: 455. DOI: 10.3389/fphar.2016.00455.
 - [31] DOÑAS C, NEIRA J, OSORIO-BARRIOS F, *et al.* The demethylase inhibitor GSK-J4 limits inflammatory colitis by promoting de novo synthesis of retinoic acid in dendritic cells[J]. *Sci Rep*, 2021, 11(1): 1342. DOI: 10.1038/s41598-020-79122-3.
 - [32] GHAVAMI S B, YADEGAR A, AGHDAAEI H A, *et al.* Immunomodulation and generation of tolerogenic dendritic cells by probiotic bacteria in patients with inflammatory Bowel disease[J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(17): 6266. DOI: 10.3390/ijms21176266.
 - [33] DOU D, LIANG J, ZHAI X, *et al.* Oxytocin signalling in dendritic cells regulates immune tolerance in the intestine and alleviates DSS-induced colitis[J]. *Clin Sci (Lond)*, 2021, 135(4): 597-611. DOI: 10.1042/CS20201438.

[收稿 2021-12-14 修回 2022-04-01]

(编辑 陈阳)