

DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2026.03.001

· 专家论坛 ·

## 肿瘤微环境中的树突状细胞亚群：生物学行为与靶向治疗策略

崔佳乐, 季安杰<sup>△</sup>, 朱哈, 刘娟(海军军医大学免疫学研究所暨免疫与炎症全国重点实验室, 上海 200433)



**刘娟** 医学博士、教授、博士生导师。国家重点研发计划青年项目首席科学家。承担国家自然科学基金优秀青年基金项目, 入选教育部青年长江学者、军队青年科技英才、中国科协“青年人才托举工程”项目和上海市“晨光计划”。主要从事医学免疫学研究, 发现了炎症疾病的代谢干预新靶点和新策略。作为通信作者在 *Immunity*、*Nat Metab* 和 *PNAS* 等学术期刊发表科研论文和综述 11 篇, 影响因子共计 178。授权国家发明专利 4 项。任中国免疫学会理事, *Nat Sci Rev*、*Immunity & Inflammation*、《中国免疫学杂志》、《细胞与分子免疫学杂志》等期刊的编委。荣获海军奋斗新时代优秀青年称号, 荣立个人三等功 1 次。



**朱哈** 医学博士、副教授、硕士生导师。主要研究方向为肿瘤免疫逃逸与肿瘤治疗抵抗过程中关键分子及细胞亚群的发现和鉴定。主持国家自然科学基金 2 项、省部级人才项目 1 项, 参与国家自然科学基金或科技部重大研究计划 3 项。入选上海市青年科技英才扬帆计划(2021), 海军军医大学“启航”人才计划(2022)、基础医学院“宜张”人才计划(2024)。作为第一作者、共同第一作者在 *Signal Transduct Target Ther*、*Pharmacol Res*、*Cell Mol Immunol* 等 SCI 杂志发表论文 6 篇, 其中最高影响因子 39.3。以第一发明人身份获得国家发明专利授权 1 项。

**【摘要】** 树突状细胞(DC)作为抗肿瘤免疫应答的核心启动者与调控者, 已成为肿瘤免疫治疗的重要靶点。DC疫苗等靶向DC的免疫治疗策略在抗肿瘤治疗中展现出独特优势, 但仍存在抗原提呈效率不足、免疫抑制微环境抵抗、功能特异性调控困难等瓶颈问题。肿瘤微环境(TME)中的DC存在高度异质性, 不同DC亚群在分化发育、免疫调控及效应转归方面呈现复杂的多样性。解析DC亚群的精确表型与功能机制对于开发新型DC靶向性免疫治疗策略具有重要意义。TME中募集的经典DC、浆细胞样DC、单核细胞来源DC能与肿瘤浸润免疫细胞和微环境中的非免疫细胞(包括肿瘤细胞、成纤维细胞、内皮细胞等)相互作用激活抗肿瘤免疫应答, 而TME还会通过转录调控、表观遗传调控、代谢重塑等多种方式抑制DC招募和抗原提呈能力, 甚至诱导其向耐受性DC转化。值得注意的是, 新近发现的富含免疫调节分子的成熟DC具有双向免疫调控作用, 其起源路径和免疫调控网络仍有待深入研究。随着单细胞分析与空间组学分析等技术的发展, 有望在单细胞分辨率下系统解析DC亚群的功能多样性及其与TME的时空相互作用网络, 为开发下一代精准免疫治疗策略提供新靶点和新思路。

**【关键词】** 肿瘤微环境; 树突状细胞亚群; 肿瘤; 免疫治疗; 免疫检查点阻断疗法; 细胞通信

**【中图分类号】** R730.51; R392.12; R329.2 **【文献标识码】** A **【文章编号】** 1007-385x(2026) 03-0225-08

## Dendritic cell subpopulations in the tumor microenvironment: biological behaviors and targeted therapeutic strategies

CUI Jiale, JI Anjie<sup>△</sup>, ZHU Ha, LIU Juan (National Key Laboratory of Immunology and Inflammation, Institute of Immunology, Naval Medical University, Shanghai 200433, China)

**【Abstract】** Dendritic cells (DCs), as the core initiators and regulators of anti-tumor immune responses, have emerged as important targets in tumor immunotherapy. Immunotherapeutic strategies targeting DCs, such as DC vaccines, have shown unique advantages in anti-tumor treatment. However, several challenges remain, including insufficient antigen presentation efficiency, resistance from the immunosuppressive microenvironment, and difficulties in achieving specific functional modulation. DCs in the tumor

**【基金项目】** 国家自然科学基金(92374115, 32571081)

**【作者简介】** 崔佳乐, 本科生; 季安杰, 本科生。△为共同第一作者

**【通信作者】** 朱哈; 刘娟(扫码获取作者通信方式)



microenvironment (TME) exhibit high heterogeneity, and different DC subpopulations show complex diversity in differentiation and development, immune regulation, and effector outcomes. Elucidating the precise phenotypes and functional mechanisms of DC subpopulations is therefore crucial for developing novel DC-targeted immunotherapeutic strategies. In the TME, recruited conventional DCs, plasmacytoid DCs, and monocyte-derived DCs can interact with tumor-infiltrating immune cells and non-immune cells within the TME (including tumor cells, fibroblasts, endothelial cells, etc.) to activate anti-tumor immune responses. However, the TME can suppress DC recruitment and antigen-presenting capabilities through various means, including transcriptional regulation, epigenetic regulation, and metabolic reprogramming, and may even induce their transformation into tolerogenic DCs. Notably, newly discovered mature DCs enriched with immunoregulatory molecules exhibit bidirectional immunoregulatory functions, yet their origins and immune regulatory networks require in-depth research. With the development of single-cell technology and spatial omics, researchers can systematically analyze the functional diversity of DC subpopulations and their spatiotemporal interactions with the TME at single-cell resolution. These approaches are expected to provide new targets and insights for the development of next-generation precision immunotherapeutic strategies.

**[Key words]** tumor microenvironment; dendritic cell subset; tumor; immunotherapy; immune checkpoint blockade therapy; cell-cell communication

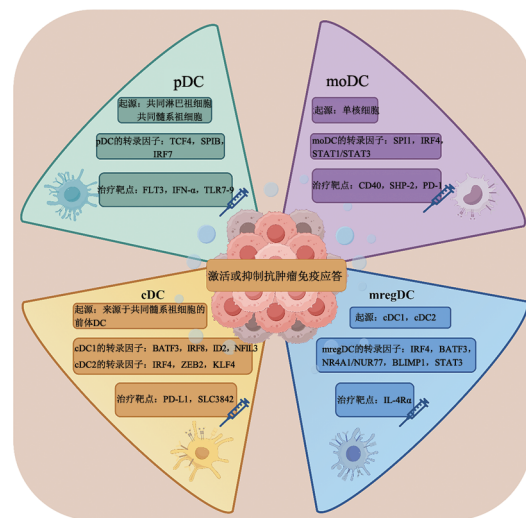
[Chin J Cancer Biother, 2026, 33(3): 225-232. DOI: 10.3872/j.issn.1007-385x.2026.03.001]

作为肿瘤微环境(TME)中唯一能够激活初始T细胞的抗原提呈细胞,树突状细胞(DC)是启动和调控抗肿瘤免疫应答的核心枢纽。尽管DC在TME中占比仅1%~3%,但基于其强大的抗原识别与提呈、高效的淋巴结迁移特性及对适应性免疫的精细调控能力,DC能对抗肿瘤免疫应答产生全局性的级联放大效应(图1)。尤为关键的是,TME中的DC并非同质群体,不同亚群在功能表征、分化命运及免疫调节倾向上展现出高度的异质性与可塑性。DC亚群在TME复杂的细胞相互作用网络中受到表观遗传与代谢等信号的多维调控,在肿瘤发生发展、恶性转化、血管生成、化疗耐药等过程中发挥着复杂的作用<sup>[1]</sup>。目前,对DC亚群功能时空复杂性的认知局限,已成为限制DC靶向疗法取得突破性临床疗效的关键问题。因此,系统阐释TME中不同DC亚群的生物学行为及其时空调控网络,不仅对于深刻揭示肿瘤免疫逃逸的深层机制具有重要科学价值,更将为开发新一代精准、高效的免疫治疗策略奠定坚实的理论基础。

### 1 TME 中的常规树突状细胞 (conventional dendritic cell, cDC)

cDC起源于骨髓中的造血干细胞,经由髓系祖细胞、共同DC前体逐步分化形成,其典型特征为细胞表面组成性高表达主要组织相容性复合体II(MHC II)类分子。根据发育谱系和功能特性的差异,cDC可分为cDC1和cDC2两个亚群:cDC1的分化受转录因子碱性亮氨酸拉链转录因子ATF样蛋白3(basic leucine zipper ATF-like transcription factor 3, BATF3)、干扰素调节因子8(interferon regulatory factor 8, IRF8)和DNA结合抑制因子2(inhibitor of DNA binding 2, ID2)调控,cDC2的分化依赖转录因子RELB原癌基因(RELB proto-oncogene, RELB)、干扰素调节因子4(interferon

regulatory factor 4, IRF4)和锌指E盒结合同源框2(zinc finger E-box binding homeobox 2, ZEB2)<sup>[1]</sup>。泛癌数据<sup>[2]</sup>分析发现,cDC2在TME的DC中占比超过50%,cDC1占比约8%。



pDC:浆细胞样DC(plasmacytoid dendritic cell);moDC:单核细胞来源的DC(monocyte-derived dendritic cell); mregDC:富含免疫调节分子的成熟DC(mature dendritic cell enriched in immunoregulatory molecule)。

图1 TME 中的DC亚群及其潜在治疗靶点

#### 1.1 TME 中 cDC 的募集

cDC1在TME中的丰度极低,主要富集于肿瘤早期阶段,其分布具有时空特异性<sup>[3]</sup>。小鼠肿瘤模型中,cDC1的募集主要依赖NK细胞分泌的C-C基序趋化因子配体5(C-C motif chemokine ligand 5, CCL5)和X-C基序趋化因子配体1(X-C motif chemokine ligand 1, XCL1);而在人类肿瘤中,该过程由XCL1、XCL2及CCL5共同介导<sup>[4]</sup>。在肿瘤进展过程中,肿瘤细胞分泌的前列腺素E2(prostaglandin E2, PGE2)

会抑制NK细胞中XCL1、XCL2、CCL5的表达,进而下调cDC1丰度<sup>[4]</sup>;此外,携带BRAF<sup>V600E</sup>/PTEN<sup>-/-</sup>突变的黑色素瘤细胞分泌的CCL4被报道可显著上调cDC1丰度<sup>[5]</sup>。除趋化因子外,fms相关酪氨酸激酶3配体(fms-related tyrosine kinase 3 ligand, FLT3L)等DC生长因子以及C-C趋化因子受体7(C-C chemokine receptor type 7, CCR7)也是调控cDC1局部募集的重要因素。临床数据<sup>[6]</sup>显示,在转移性黑色素瘤、乳腺癌和宫颈鳞状细胞癌等多种肿瘤中,CCL5、FLT3L表达与cDC1募集水平呈显著正相关,且提示较好的预后。不同于cDC1,TME中cDC2募集机制的研究有限,现有证据仅表明C型凝集素结构域家族4成员A(C-type lectin domain family 4 member A, Clec4A)可能参与其浸润调控<sup>[7]</sup>,该发现为后续研究提供了方向。

### 1.2 cDC在TME中的免疫调节功能

cDC在抗肿瘤免疫应答中具有双向免疫调节潜能,其在TME中与不同T细胞亚群形成动态差异的免疫突触,这种差异决定了免疫激活或免疫耐受的走向:cDC与Th细胞形成稳定细胞间接触时,可有效激活Th细胞并触发抗肿瘤免疫应答;而cDC与Treg细胞形成短暂接触时,则会维持Treg细胞的免疫抑制功能,促进免疫耐受形成<sup>[8]</sup>。功能分工上,cDC1参与TME中CD4<sup>+</sup>T细胞的初始激活,且cDC1的交叉提呈功能是激活初始CD8<sup>+</sup>T细胞的必需条件<sup>[9]</sup>。cDC2则主要负责激活CD4<sup>+</sup>T细胞,瘤内cDC2可在极少CD8<sup>+</sup>T细胞参与下激发有效的抗肿瘤CD4<sup>+</sup>T细胞应答,进而响应抗PD-1治疗,同时也有研究<sup>[9-10]</sup>表明cDC2能促进Treg细胞的生成。

在肿瘤免疫逃逸机制中,肿瘤会通过多种方式抑制cDC的招募和功能。针对cDC1,肿瘤细胞可激活 $\beta$ -连环蛋白( $\beta$ -catenin)并显著下调CCL4表达,抑制cDC1向TME浸润<sup>[5]</sup>,还可通过经细胞外囊泡穿梭的CDC37锁定cDC1内质体中抗原与HSP90之间的结合,抑制抗原转运至细胞质,从而损害cDC1抗原的交叉提呈能力<sup>[11]</sup>。针对cDC2,TME中的免疫抑制性细胞因子,如TGF- $\beta$ ,会诱导cDC2分化为耐受性DC,且上调程序性死亡蛋白-配体1(programmed death-ligand 1, PD-L1)的表达<sup>[12]</sup>。

### 1.3 靶向cDC的肿瘤治疗策略

增强cDC与T细胞的联系是提高免疫检查点阻断疗法(immune checkpoint blockade, ICB)效果的关键策略。针对TME中cDC1丰度低的问题,有研究<sup>[13]</sup>创新性地开发双特异性DC-T细胞衔接系统,通过特异性桥接PD-1<sup>+</sup>T细胞与cDC1,重建并增强二者间信号传导,既提升ICB治疗效果,又激活肿瘤特异

性免疫应答,产生级联放大效应,为克服肿瘤免疫治疗耐药提供了新的思路。

基于cDC的交叉提呈机制,联合ICB与细胞因子(如IL-12)疗法可显著增强cDC介导的抗肿瘤效应<sup>[14]</sup>。研究<sup>[15]</sup>发现,肿瘤细胞与cDC1表面的转运体——溶质载体家族38成员2(solute carrier family 38 member 2, SLC38A2)转运体竞争谷氨酰胺。谷氨酰胺是维持cDC1功能的关键氨基酸,其信号通路削弱会导致cDC1功能异常,促进肿瘤细胞免疫逃逸。瘤内补充谷氨酰胺不仅能增强cDC1依赖的细胞毒性T淋巴细胞免疫应答,还可逆转ICB及T细胞免疫疗法耐药性,为开发基于代谢调控的肿瘤免疫治疗策略提供重要理论支撑。

## 2 TME中的pDC

pDC起源于共同淋巴祖细胞,具有典型的浆细胞样形态特征,在抗病毒免疫应答中能快速分泌IFN- $\alpha$ ,调控浆细胞、Th1及Treg细胞功能,引发免疫级联反应<sup>[16-17]</sup>。但在TME中,pDC表型与功能发生重塑,IFN- $\alpha$ 分泌显著下降,且通过高表达免疫检查点分子,加速Treg细胞成熟、促进免疫耐受形成<sup>[18]</sup>。pDC在泛癌TME的DC中占比约7%<sup>[2]</sup>,临床研究表明,TME中pDC的高浸润与头颈癌、乳腺癌、卵巢癌等多种肿瘤的不良预后显著相关<sup>[19-21]</sup>。

### 2.1 TME中pDC的募集

肿瘤源性趋化因子是pDC向TME募集的关键调控因素: CXCL12/CXCR4介导pDC向口腔鳞状细胞癌迁移<sup>[22]</sup>; CCL20/CCR6促进其在黑色素瘤TME中募集<sup>[23]</sup>;趋化素受体23/趋化素信号通路可选择性募集pDC至宫颈上皮化生及异型增生病变部位;此外,CXCL10、CCL2等细胞因子也参与调控pDC从外周循环向TME的迁移,共同形成复杂募集网络<sup>[24-25]</sup>。

### 2.2 pDC在TME中的免疫调节功能

pDC被募集至TME后具备多重抗肿瘤功能,可通过肿瘤坏死因子相关凋亡诱导配体(TNF-related apoptosis-inducing ligand, TRAIL)途径,分泌颗粒酶B、TNF- $\alpha$ 及可溶性TRAIL直接杀伤肿瘤细胞,尤其在Toll样受体(Toll-like receptor, TLR)活化后杀伤效果更显著<sup>[26]</sup>。其产生的IFN- $\alpha$ 除抑制肿瘤增殖迁移、促进肿瘤坏死外,还能通过上调IFN刺激基因、抑制促血管生成因子表达等途径阻断肿瘤血管生成<sup>[27]</sup>。

虽然pDC能发挥抗肿瘤作用,但TME中的pDC常处于功能抑制状态。TME中的血管内皮生长因子(vascular endothelial growth factor, VEGF)和IL-6通过阻断TLR信号,抑制pDC分泌IFN- $\alpha$ ;pDC表面免疫球蛋白样转录物7与肿瘤细胞CD317结合、晚

期糖基化终产物受体与肿瘤源性高迁移率族蛋白B1 (high mobility group box 1, HMGB1)结合, 均会抑制 IFN- $\alpha$  分泌并诱导 pDC 耐受表型<sup>[28]</sup>; pDC 表面的淋巴细胞活化基因3 (lymphocyte activation gene 3, LAG3) 与 MHC II 结合可抑制 IFN- $\alpha$ 、上调 IL-6, 与纤维蛋白原样蛋白1 结合则形成新型免疫检查点通路, 诱导 T 细胞耗竭, 共同促进免疫耐受<sup>[24, 29-30]</sup>。

### 2.3 靶向 pDC 的肿瘤治疗策略

pDC 可直接摄取 TME 中的肿瘤抗原, 转运至淋巴结内并经 MHC I 提呈给幼稚 T 细胞启动抗肿瘤免疫, 因此, 负载肿瘤抗原的 pDC 疫苗在增强肿瘤特异性 T 细胞反应方面具有潜在价值<sup>[31]</sup>。促进 TLR 信号转导以增强 pDC 抗肿瘤效应被认为是有效的抗癌免疫疗法策略: TLR-7/8 激动剂 imiquimod 已用于皮肤恶性肿瘤临床治疗<sup>[32]</sup>; TLR9 激动剂 IMO-2125 在 I 期试验中显示出抗肿瘤活性, 具备治疗难治性实体瘤的潜力<sup>[33]</sup>。

近年来, 基于 FLT3L 融合白蛋白 (A1b-FLT3L) 的治疗方案应运而生。相较于传统的 FLT3L, A1b-FLT3L 药代动力学更优、半衰期显著延长。将其作为原位疫苗接种于小动物, 可诱导肿瘤特异性抗体, 与 ICB 联合可协同抑瘤, 其机制依赖 IFN- $\alpha$  和 pDC, 为肿瘤免疫治疗提供了新思路<sup>[34]</sup>。值得注意的是, 晚期肿瘤中 IFN- $\alpha$  可能诱导免疫抑制分子表达并扩增 Treg 细胞, 反而促进肿瘤进展, 提示 IFN- $\alpha$  疗法存在免疫抑制风险<sup>[35]</sup>。

## 3 TME 中的 moDC

moDC 是由炎症信号激活、单核细胞分化而来的 DC 亚群, 特征性高表达共刺激分子及 CD11c、CD206、CD1a、CD11b、CD209、Fc $\gamma$ R I 等表面标志物, 抗原提呈能力强<sup>[36]</sup>。其可被募集至炎症或感染部位, 通过交叉致敏 CD8<sup>+</sup> T 细胞介导局部非特异性免疫应答, 但在 TME 中可能转化为抑制性表型, 通过调控精氨酸代谢和 IL-10 分泌促进免疫耐受<sup>[37-38]</sup>。moDC 在泛癌 TME 的 DC 中占比极低<sup>[2]</sup>, 并非主要 DC 亚群, 故此处只简述目前已知的 moDC 相关肿瘤治疗策略。

研究<sup>[39-40]</sup>发现, 在 ICB 治疗应答者的 TME 中 moDC 和肿瘤浸润淋巴细胞显著富集, CD40 抗体靶向激活 moDC 可与 ICB 产生协同效应, 激活后的 moDC 分化为诱导型一氧化氮合酶阳性亚群, 促进 T 细胞浸润与增殖; 此外, 含 Src 同源 2 结构域蛋白酪氨酸磷酸酶 2 (Src homology 2 domain-containing protein tyrosine phosphatase 2, SHP-2) 及 PD-1-SHP-2 信号通路会抑制髓系细胞向 moDC 分化, 削弱抗肿瘤免疫<sup>[41]</sup>。这些发现为靶向 moDC 的肿瘤治疗提供了新的理论依据。

## 4 TME 中的调节性 DC

TME 会诱导出具有负向免疫调控功能的 DC 亚群, 这类细胞被统称为调节性 DC。它们难以有效启动抗肿瘤免疫应答, 反而通过多种机制抑制抗肿瘤免疫反应, 促进免疫耐受。本文将重点介绍两类具有代表性的调节性 DC 亚群: mregDC 和耐受性 DC (tolerogenic dendritic cell, tolDC), 它们是目前肿瘤免疫研究中的关键角色。

### 4.1 mregDC

mregDC (又称 DC3、LAMP3<sup>+</sup> DC) 是 2020 年新发现的 DC 亚群, 其核心特征为高表达免疫调节相关基因 (如 CD274、CD200), 成熟标志基因 (如 CD80、CD86) 和迁移相关基因, 同时下调 TLR 基因表达<sup>[42]</sup>。mregDC 可由 cDC1 或 cDC2 摄取肿瘤抗原后分化而来, 通过表达共刺激分子调控 T、B、NK 细胞等免疫细胞<sup>[42]</sup>。mregDC 在泛癌 TME 的 DC 中占比约 8%, 其虽能激活 TME 中的 T 细胞, 但也能促进肿瘤进展<sup>[2, 43]</sup>。

#### 4.1.1 TME 中 mregDC 的募集

目前, TME 中 mregDC 的募集机制尚未完全明确。mregDC 能够特异性聚集于 TME 中的淋巴管周围区域, 并与 Treg 细胞相互作用。该过程依赖 CCR7-CCL21 趋化轴: 淋巴管内皮细胞组成性高表达 CCL21, 而 mregDC 则选择性高表达其特异性受体 CCR7, 这种基于配体-受体的特异性识别驱动 mregDC 定向迁移, 阻断该信号轴可破坏其淋巴管周围定位模式<sup>[44]</sup>。此发现为解析 TME 中 mregDC 的空间分布规律及免疫调节功能提供了重要分子基础。

#### 4.1.2 mregDC 在 TME 中的免疫调节功能

mregDC 的负向免疫调节分子 (包括免疫检查点分子) 是其双向免疫调控效应的基础: TME 缺氧通过缺氧诱导因子 1 $\alpha$  (hypoxia-inducible factor-1 $\alpha$ , HIF-1 $\alpha$ ) 促进其分化, 经 NF- $\kappa$ B 通路增强 PD-L1 表达<sup>[45]</sup>; TME 中的游离脂肪酸、犬尿氨酸分别通过 PPAR $\gamma$ 、芳香烃受体信号强化其免疫抑制功能<sup>[35, 46]</sup>。正向调控方面, mregDC 的 IL-12 受 IFN 正调控、IL-4 负调控, 其可通过吞噬凋亡 cDC 上调 AXL 受体酪氨酸激酶 (AXL receptor tyrosine kinase, AXL), 激活 IL-4/13 通路抑制 IL-12, 促进耐受型 TME 形成<sup>[42]</sup>。

最新研究<sup>[47]</sup>发现, 人类肺癌组织中存在与免疫治疗应答相关的空间组织结构——干细胞免疫枢纽, 富集 mregDC、干细胞样 T 细胞及 CCL19, 可作为 PD-1 抑制剂治疗反应的预测标志物, 该枢纽的形成预示患者对 PD-1 抑制剂有更好的临床应答和生存获益。除了干细胞样 T 细胞外, Treg 细胞是 mregDC 的关键相互作用细胞, 两者通过 CCL22/CCL17-CCR4 趋化轴形成免疫抑制生态位, 与不良预后显著相关, 且肿瘤细胞分泌的 PGE2 可增强该抑制轴<sup>[48]</sup>; 此外,

mregDC还能与中性粒细胞、NK细胞相互作用,参与免疫调节及血管生成调控<sup>[49-50]</sup>。这些复杂的细胞间相互作用,决定了mregDC在TME中的双向免疫调节功能。

#### 4.1.3 靶向mregDC的肿瘤治疗策略

mregDC激活后会上调PD-L1和IL-4R $\alpha$ 表达、下调IL-12表达<sup>[51]</sup>。特异性阻断IL-4信号通路可显著上调其IL-12表达,增强免疫原性及T细胞杀伤效应,减轻肿瘤负荷<sup>[42]</sup>,提示IL-4信号通路可作为mregDC的潜在靶点,且其与ICB疗法的联合应用前景广阔。

代谢调控及转录调控也是重要的干预方向:mregDC功能依赖甲羟戊酸途径及转录因子固醇调节元件结合转录因子2(sterol regulatory element-binding transcription factor 2, SREBF2),抑制SREBF2或敲除SREBF2基因可激活TME中CD8<sup>+</sup>T细胞,逆转其免疫抑制状态,抑制肿瘤进展<sup>[52]</sup>。此外,CD63<sup>+</sup>mregDC具有独特代谢重编程特征,如更强的脂肪酸氧化/氨基酸氧化代谢能力,该特征与其免疫抑制效应密切相关,为靶向代谢通路的治疗策略提供了支撑。

#### 4.2 toIDC

toIDC是职能诱导免疫耐受的细胞亚群,可分泌IL-10和TGF- $\beta$ ,其呈现特征性基因调控模式:含SRC同源2结构域转化蛋白E(SRC homology 2 domain containing transforming protein E, SHE)、细胞色素P450家族24亚家族A成员1(cytochrome P450 family 24 subfamily A member 1, CYP24A1)、DNA损伤调节自噬调控因子1(DNA damage regulated autophagy modulator 1, DRAM1)、CD14等基因显著上调,而IRF4、即刻早期应答基因3(immediate early response 3, IER3)、三结构域蛋白36(tripartite motif containing 36, TRIM36)、CD1等基因明显下调,能促进耐受性TME形成。TME中的toIDC有两个来源,一是招募未成熟cDC或单核细胞分化的toIDC,二是TME诱导cDC、moDC、mregDC等向toIDC转变,后者是主要来源<sup>[53]</sup>。

TME中toIDC的募集机制尚不明确,现有研究<sup>[54]</sup>发现:肿瘤相关巨噬细胞和Treg细胞分泌的CCL22可特异性招募表达CCR4受体的toIDC;肿瘤及基质细胞产生的CCL20则通过CCR6介导toIDC定向迁移;VEGF也可能参与该募集过程<sup>[55]</sup>。toIDC通过多重机制诱导耐受性TME:诱导T细胞凋亡、促进低反应性T细胞、Treg细胞,以及CD19<sup>high</sup>Fc $\gamma$  II b<sup>high</sup>调节性B细胞的生成;分泌IL-10、TGF- $\beta$ 、吲哚胺2,3-双加氧酶(indoleamine 2,3-dioxygenase, IDO)、IL-27和NO等免疫抑制分子直接抑制免疫反应;通过激活芳香烃受体信号、消耗L-精氨酸等抑制抗肿瘤免疫应

答<sup>[56-58]</sup>。研究<sup>[56]</sup>表明,toIDC能促进Treg细胞分化,Treg细胞则通过IL-10反馈维持toIDC耐受特性,这种双向相互作用机制构成了免疫耐受诱导与维持的核心环节。临床研究<sup>[59]</sup>表明,toIDC在多种肿瘤组织中富集,其数量与疾病进展和不良预后显著相关。目前,toIDC疗法主要应用于自身免疫性疾病(如多发性硬化、类风湿性关节炎)及器官移植免疫抑制治疗<sup>[53]</sup>。在肿瘤中,深入研究toIDC表型特征与功能调控机制,未来或可通过靶向抑制TME中的toIDC,打破免疫耐受性TME的形成,提升肿瘤免疫治疗效果。

## 5 结 语

鉴于DC在激活抗肿瘤免疫应答中发挥关键作用,个体化DC疫苗已在临床肿瘤治疗中开展应用。2025年四川大学华西医院为1例左肺腺癌术后患者完成了中国首款个性化肿瘤DC疫苗的首次治疗,标志着中国个性化DC疫苗进入临床应用阶段<sup>[60]</sup>。然而,现有DC疫苗主要依赖从患者外周血分离单核细胞,经体外诱导、负载新抗原后回输,其疗效仍受限于体外制备体系的标准化程度及体内功能稳定性。因此,如何直接靶向TME内源DC亚群,并精准调控其功能,成为当前免疫治疗领域亟待拓展的方向。

目前,针对TME中DC亚群的临床疗法仍较为有限。已上市的药物中,靶向pDC的TLR-7/8激动剂imiquimod应用于皮肤恶性肿瘤是少数的成熟方案。临床试验阶段包括靶向pDC的TLR9激动剂IMO-2125应用于难治性实体瘤等。更多干预手段仍处于临床前研究阶段,如靶向mregDC的IL-4信号阻断剂、靶向moDC的CD40抗体、pDC疫苗、双特异性cDC-T细胞衔接系统、谷氨酰胺代谢调控方案等。改善TME中DC的数量不足与功能失调,是推动DC相关免疫治疗发展的核心挑战之一。

TME中的DC亚群具有显著的异质性与可塑性,其在募集机制、时空分布及功能调控上存在广泛差异(图2),共同构成一个高度复杂的免疫调控网络。深入解析该网络的运作机制,对开发下一代DC靶向治疗至关重要。尽管相关研究已取得显著进展,以下关键科学问题仍待系统阐释:(1)TME中DC亚群的发育起源与募集路径尚未完全明确,尤其是在肿瘤局部免疫循环中的动态分布与调节机制;(2)TME代谢重编程如何精确调控DC亚群的迁移能力与抗原提呈功能;(3)现有DC靶向策略在弱免疫原性肿瘤及转移瘤中仍面临治疗抵抗挑战。未来研究应聚焦于DC异质性的分子基础与时空特征,发展亚群特异性靶向手段,并结合新型递送技术、创新药物设计与联合治疗方案,最终实现DC介导的抗肿瘤免疫治疗向精准化、个体化方向跨越。

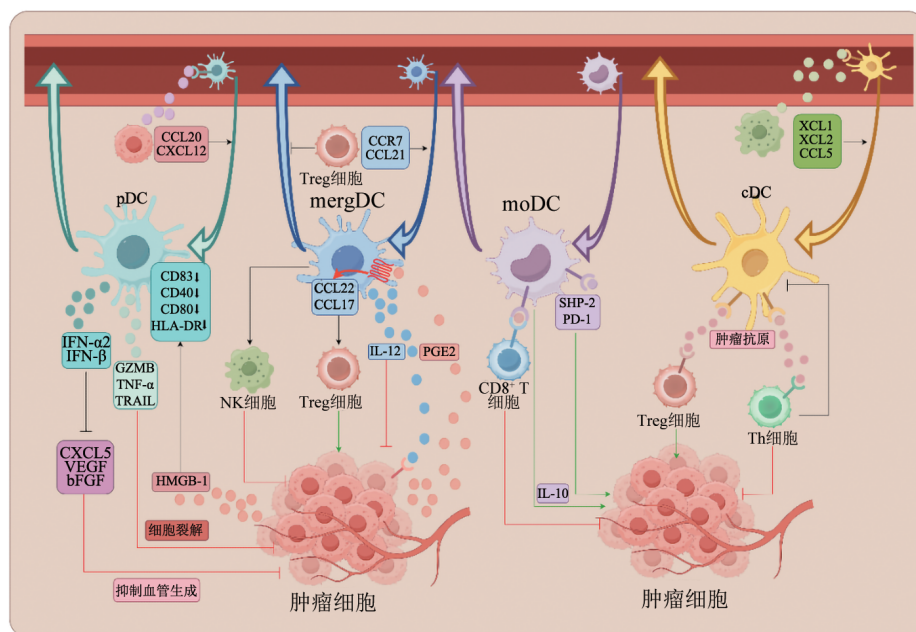


图2 TME中DC的招募及免疫调节功能示意图

[参考文献]

[1] MURPHY T L, GRAJALES-REYES G E, WU X D, et al. Transcriptional control of dendritic cell development[J]. *Annu Rev Immunol*, 2016, 34: 93-119. DOI: 10.1146/annurev-immunol-032713-120204.

[2] MA T Y, CHU X J, WANG J Y, et al. Pan-cancer analyses refine the single-cell portrait of tumor-infiltrating dendritic cells[J]. *Cancer Res*, 2025, 85(19): 3596-3613. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-24-3595.

[3] ROBERTS E W, BROZ M L, BINNEWIES M, et al. Critical role for CD103<sup>+</sup>/CD141<sup>+</sup> dendritic cells bearing CCR7 for tumor antigen trafficking and priming of T cell immunity in melanoma[J]. *Cancer Cell*, 2016, 30(2): 324-336. DOI:10.1016/j.ccell.2016.06.003.

[4] BÖTTCHER J P, BONAVITA E, CHAKRAVARTY P, et al. NK cells stimulate recruitment of cDC1 into the tumor microenvironment promoting cancer immune control[J]. *Cell*, 2018, 172(5): 1022-1037. DOI:10.1016/j.cell.2018.01.004.

[5] SPRANGER S, BAO R, GAJEWSKI T F. Melanoma-intrinsic  $\beta$ -catenin signalling prevents anti-tumour immunity[J]. *Nature*, 2015, 523(7559): 231-235. DOI: 10.1038/nature14404.

[6] CUETO F J, DEL FRESNO C, BRANDI P, et al. DNGR-1 limits Flt3L-mediated antitumor immunity by restraining tumor-infiltrating type I conventional dendritic cells[J]. *J Immunother Cancer*, 2021, 9(5): e002054. DOI:10.1136/jitc-2020-002054.

[7] UTO T, FUKAYA T, MITOMA S, et al. Clec4A4 acts as a negative immune checkpoint regulator to suppress antitumor immunity[J]. *Cancer Immunol Res*, 2023, 11(9): 1266-1279. DOI: 10.1158/2326-6066.CIR-22-0536.

[8] MARANGONI F, ZHAKYP A, CORSINI M, et al. Expansion of tumor-associated Treg cells upon disruption of a CTLA-4-dependent feedback loop[J]. *Cell*, 2021, 184(15): 3998-4015. DOI: 10.1016/j.cell.2021.05.027.

[9] FERRIS S T, DURAI V, WU R, et al. cDC1 prime and are licensed by CD4<sup>+</sup> T cells to induce anti-tumour immunity[J]. *Nature*, 2020, 584(7822): 624-629. DOI:10.1038/s41586-020-2611-3.

[10] LUTZ M B. Induction of CD4<sup>+</sup> regulatory and polarized effector/helper T cells by dendritic cells[J]. *Immune Netw*, 2016, 16(1): 13-25. DOI:10.4110/in.2016.16.1.13.

[11] WANG R X, ZHANG Y Y, MENG X Y, et al. Tumor-derived CDC37 inhibits antigen cross-presentation in dendritic cells and impairs anti-tumor immunity in breast cancer[J]. *Adv Sci*, 2026, 13(5): e06518. DOI:10.1002/advs.202506518.

[12] KURESHI C T, DOUGAN S K. Cytokines in cancer[J]. *Cancer Cell*, 2025, 43(1): 15-35. DOI:10.1016/j.ccell.2024.11.011.

[13] SHAPIR ITAI Y, BARBOY O, SALOMON R, et al. Bispecific dendritic-T cell engager potentiates anti-tumor immunity[J]. *Cell*, 2024, 187(2): 375-389. DOI:10.1016/j.cell.2023.12.011.

[14] MOUSSION C, DELAMARRE L. Antigen cross-presentation by dendritic cells: a critical axis in cancer immunotherapy[J]. *Semin Immunol*, 2024, 71: 101848. DOI:10.1016/j.smim.2023.101848.

[15] GUO C S, YOU Z Y, SHI H, et al. SLC38A2 and glutamine signalling in cDC1s dictate anti-tumour immunity[J]. *Nature*, 2023, 620(7972): 200-208. DOI:10.1038/s41586-023-06299-8.

[16] XIONG F, WANG Q, WU G H, et al. Direct and indirect effects of IFN- $\alpha$ 2b in malignancy treatment: not only an archer but also an arrow[J]. *Biomark Res*, 2022, 10(1): 69. DOI:10.1186/s40364-022-00415-y.

[17] YUN T J, IGARASHI S, ZHAO H Q, et al. Human plasmacytoid dendritic cells mount a distinct antiviral response to virus-infected cells[J]. *Sci Immunol*, 2021, 6(58): eabc7302. DOI: 10.1126/sciimmunol.abc7302.

[18] REIZIS B. Plasmacytoid dendritic cells: development, regulation, and function[J]. *Immunity*, 2019, 50(1): 37-50. DOI: 10.1016/j.immuni.2018.12.027.

[19] YANG L L, MAO L, WU H, et al. pDC depletion induced by CD317 blockade drives the antitumor immune response in head and

- neck squamous cell carcinoma[J]. *Oral Oncol*, 2019, 96: 131-139. DOI:10.1016/j.oraloncology.2019.07.019.
- [20] VESCOVI R, MONTI M, MORATTO D, et al. Collapse of the plasmacytoid dendritic cell compartment in advanced cutaneous melanomas by components of the tumor cell secretome[J]. *Cancer Immunol Res*, 2019, 7(1): 12-28. DOI:10.1158/2326-6066.CIR-18-0141.
- [21] LABIDI-GALY S I, TREILLEUX I, GODDARD-LEON S, et al. Plasmacytoid dendritic cells infiltrating ovarian cancer are associated with poor prognosis[J]. *Oncoimmunology*, 2012, 1(3): 380-382. DOI:10.4161/onci.18801.
- [22] KRUG A, UPPALURI R, FACCHETTI F, et al. IFN-producing cells respond to CXCR3 ligands in the presence of CXCL12 and secrete inflammatory chemokines upon activation[J]. *J Immunol*, 2002, 169(11): 6079-6083. DOI:10.4049/jimmunol.169.11.6079.
- [23] CHARLES J, DI DOMIZIO J, SALAMEIRE D, et al. Characterization of circulating dendritic cells in melanoma: role of CCR6 in plasmacytoid dendritic cell recruitment to the tumor[J]. *J Invest Dermatol*, 2010, 130(6): 1646-1656. DOI: 10.1038/jid.2010.24.
- [24] YANG L L, LI S Y, CHEN L H, et al. Emerging roles of plasmacytoid dendritic cell crosstalk in tumor immunity[J]. *Cancer Biol Med*, 2023, 20(10): 728-747. DOI: 10.20892/j. issn. 2095-3941.2023.0241.
- [25] DEMOULIN S, HERFS M, SOMJA J, et al. HMGB1 secretion during cervical carcinogenesis promotes the acquisition of a tolerogenic functionality by plasmacytoid dendritic cells[J]. *Int J Cancer*, 2015, 137(2): 345-358. DOI:10.1002/ijc.29389.
- [26] KALB M L, GLASER A, STARY G, et al. TRAIL(+) human plasmacytoid dendritic cells kill tumor cells *in vitro*: mechanisms of imiquimod-and IFN- $\alpha$ -mediated antitumor reactivity[J]. *J Immunol*, 2012, 188(4): 1583-1591. DOI:10.4049/jimmunol.1102437.
- [27] BORDEN E C. Interferons  $\alpha$  and  $\beta$  in cancer: therapeutic opportunities from new insights[J]. *Nat Rev Drug Discov*, 2019, 18(3): 219-234. DOI:10.1038/s41573-018-0011-2.
- [28] SIMS G P, ROWE D C, RIETDIJK S T, et al. HMGB1 and RAGE in inflammation and cancer[J]. *Annu Rev Immunol*, 2010, 28: 367-388. DOI:10.1146/annurev.immunol.021908.132603.
- [29] QIAN W J, ZHAO M F, WANG R Y, et al. Fibrinogen-like protein 1 (FGL1): the next immune checkpoint target[J]. *J Hematol Oncol*, 2021, 14(1): 147. DOI:10.1186/s13045-021-01161-8.
- [30] WORKMAN C J, WANG Y, EL KASMI K C, et al. LAG-3 regulates plasmacytoid dendritic cell homeostasis[J]. *J Immunol*, 2009, 182(4): 1885-1891. DOI:10.4049/jimmunol.0800185.
- [31] HERNÁNDEZ S S, JAKOBSEN M R, BAK R O. Plasmacytoid dendritic cells as a novel cell-based cancer immunotherapy[J]. *Int J Mol Sci*, 2022, 23(19): 11397. DOI:10.3390/ijms231911397.
- [32] SLUIJTER B J R, VAN DEN HOUT M F C M, KOSTER B D, et al. Arming the melanoma sentinel lymph node through local administration of CpG-B and GM-CSF: recruitment and activation of BDCA3/CD141<sup>+</sup> dendritic cells and enhanced cross-presentation [J]. *Cancer Immunol Res*, 2015, 3(5): 495-505. DOI:10.1158/2326-6066.CIR-14-0165.
- [33] YANG Y, LI H Y, FOTOPOULOU C, et al. Toll-like receptor-targeted anti-tumor therapies: advances and challenges[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 1049340. DOI:10.3389/fimmu.2022.1049340.
- [34] LAM B, KUNG Y J, LIN J, et al. *In situ* vaccination via tissue-targeted cDC1 expansion enhances the immunogenicity of chemoradiation and immunotherapy[J]. *J Clin Invest*, 2024, 134(1): e171621. DOI:10.1172/JCI171621.
- [35] MUNN D H, MELLOR A L. IDO in the tumor microenvironment: inflammation, counter-regulation, and tolerance[J]. *Trends Immunol*, 2016, 37(3): 193-207. DOI:10.1016/j.it.2016.01.002.
- [36] PATENTE T A, PINHO M P, OLIVEIRA A A, et al. Human dendritic cells: their heterogeneity and clinical application potential in cancer immunotherapy[J]. *Front Immunol*, 2019, 9: 3176. DOI: 10.3389/fimmu.2018.03176.
- [37] LEÓN B, LÓPEZ-BRAVO M, ARDAVÍN C. Monocyte-derived dendritic cells[J]. *Semin Immunol*, 2005, 17(4): 313-318. DOI: 10.1016/j.smim.2005.05.013.
- [38] O'KEEFFE M, MOK W H, RADFORD K J. Human dendritic cell subsets and function in health and disease[J]. *Cell Mol Life Sci*, 2015, 72(22): 4309-4325. DOI:10.1007/s00018-015-2005-0.
- [39] MAZZOCOLI L, LIU B. Dendritic cells in shaping anti-tumor T cell response[J]. *Cancers*, 2024, 16(12): 2211. DOI: 10.3390/cancers16122211.
- [40] SCHETTERS S T T, RODRIGUEZ E, KRUIJSSEN L J W, et al. Monocyte-derived APCs are central to the response of PD1 checkpoint blockade and provide a therapeutic target for combination therapy[J]. *J Immunother Cancer*, 2020, 8(2): e000588. DOI:10.1136/jitc-2020-000588.
- [41] CHRISTOFIDES A, KATOPODI X L, CAO C, et al. SHP-2 and PD-1-SHP-2 signaling regulate myeloid cell differentiation and antitumor responses[J]. *Nat Immunol*, 2023, 24(1): 55-68. DOI: 10.1038/s41590-022-01385-x.
- [42] MAIER B, LEADER A M, CHEN S T, et al. A conserved dendritic-cell regulatory program limits antitumor immunity[J]. *Nature*, 2020, 580(7802): 257-262. DOI:10.1038/s41586-020-2134-y.
- [43] MESTRALLET G, SONE K, BHARDWAJ N. Strategies to overcome DC dysregulation in the tumor microenvironment[J]. *Front Immunol*, 2022, 13: 980709. DOI:10.3389/fimmu.2022.980709.
- [44] 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. DOI:10.1016/j.ccell.2024.06.014.
- [45] VITO A, EL-SAYES N, MOSSMAN K. Hypoxia-driven immune escape in the tumor microenvironment[J]. *Cells*, 2020, 9(4): 992. DOI:10.3390/cells9040992.
- [46] WCULEK S K, CUETO F J, MUJAL A M, et al. Metabolic control of dendritic cell functions: digesting information[J]. *Front Immunol*, 2019, 10: 775. DOI:10.3389/fimmu.2019.00775.
- [47] CHEN J H, NIEMAN L T, SPURRELL M, et al. Human lung cancer harbors spatially organized stem-immunity hubs associated with response to immunotherapy[J]. *Nat Immunol*, 2024, 25(4): 644-658. DOI:10.1038/s41590-024-01792-2.
- [48] THUMKEO D, PUNYAWATTHANANUKOOL S, PRASONGTANAKIJ S, et al. PGE(2)-EP2/EP4 signaling elicits immunosuppression by driving the mregDC-Treg axis in inflammatory tumor microenvironment[J]. *Cell Rep*, 2022, 39(10): 110914. DOI: 10.1016/j.celrep.2022.110914.

- [49] CHAN L, WOOD G A, WOOTTON S K, et al. Neutrophils in dendritic cell-based cancer vaccination: the potential roles of neutrophil extracellular trap formation[J]. *Int J Mol Sci*, 2023, 24(2): 896. DOI:10.3390/ijms24020896.
- [50] ALI A, ALAMRI A, HAJAR A. NK/DC crosstalk-modulating antitumor activity *via* Sema3E/PlexinD1 axis for enhanced cancer immunotherapy[J]. *Immunol Res*, 2024, 72(6): 1217-1228. DOI: 10.1007/s12026-024-09536-y.
- [51] SHURIN M R, SHURIN G V, LOKSHIN A, et al. Intratumoral cytokines/chemokines/growth factors and tumor infiltrating dendritic cells: friends or enemies? [J]. *Cancer Metastasis Rev*, 2006, 25(3): 333-356. DOI:10.1007/s10555-006-9010-6.
- [52] PLEBANEK M P, XUE Y, NGUYEN Y V, et al. A lactate-SREBP2 signaling axis drives tolerogenic dendritic cell maturation and promotes cancer progression[J]. *Sci Immunol*, 2024, 9(95): eadi4191. DOI:10.1126/sciimmunol.adi4191.
- [53] ROBERTSON H, LI J, KIM H J, et al. Transcriptomic analysis identifies a tolerogenic dendritic cell signature[J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 733231. DOI:10.3389/fimmu.2021.733231.
- [54] CURIEL T J, CHENG P, MOTTRAM P, et al. Dendritic cell subsets differentially regulate angiogenesis in human ovarian cancer[J]. *Cancer Res*, 2004, 64(16): 5535-5538. DOI: 10.1158/0008-5472.CAN-04-1272.
- [55] WCULEK S K, CUETO F J, MUJAL A M, et al. Dendritic cells in cancer immunology and immunotherapy[J]. *Nat Rev Immunol*, 2020, 20(1): 7-24. DOI:10.1038/s41577-019-0210-z.
- [56] LI H B, SHI B Y. Tolerogenic dendritic cells and their applications in transplantation[J]. *Cell Mol Immunol*, 2015, 12(1): 24-30. DOI: 10.1038/cmi.2014.52.
- [57] EZZELARAB M, THOMSON A W. Tolerogenic dendritic cells and their role in transplantation[J]. *Semin Immunol*, 2011, 23(4): 252-263. DOI:10.1016/j.smim.2011.06.007.
- [58] QIAN L, QIAN C, CHEN Y J, et al. Regulatory dendritic cells program B cells to differentiate into CD19<sup>hi</sup>Fcγ II b<sup>hi</sup> regulatory B cells through IFN-β and CD40L[J]. *Blood*, 2012, 120(3): 581-591. DOI:10.1182/blood-2011-08-377242.
- [59] HAN Y M, CHEN Z B, YANG Y, et al. Human CD14<sup>+</sup> CTLA-4<sup>+</sup> regulatory dendritic cells suppress T-cell response by cytotoxic T-lymphocyte antigen-4-dependent IL-10 and indoleamine-2, 3-dioxygenase production in hepatocellular carcinoma[J]. *Hepatology*, 2014, 59(2): 567-579. DOI:10.1002/hep.26694.
- [60] 华西乐城医院注射国内首款恶性肿瘤个性化DC疫苗,有望为肿瘤患者带来新获益。(2025-05-07) [2025-11-12]. <https://www.cd120.com/technology/86038.html>.

[收稿日期] 2025-11-06

[修回日期] 2026-01-15

[本文编辑] 向正华