

癌症免疫循环及 DC 在其中发挥的作用

郑祖达

福建师范大学 福建福州 350117

摘要：癌症免疫循环将免疫系统识别清除癌细胞的整个程序化，能够通过改变其中一个或几个程序，增强机体的免疫反应，达到清除癌细胞的目的。DC是癌症免疫循环中重要的一个环节，具有特异性抗原识别和T细胞活化能力的免疫细胞，它们可以促进和调控免疫应答，通过了解癌症免疫循环和DC的功能及在癌症免疫循环中的作用，为癌症免疫治疗提供了新的思路和方向。

关键词：癌症免疫循环；DC；抗原呈递；T细胞

1. 引言

癌症免疫循环是癌细胞与免疫系统之间复杂的动态交互过程。正常情况下，免疫系统能够清除异常细胞，但癌细胞通过分泌免疫抑制因子等机制逃避免疫监视，促进自身生长与扩散^[1]。研究表明，阻断这些抑制机制可增强免疫系统的抗癌能力，为癌症治疗提供新策略。

免疫治疗是基于癌症免疫循环的重要疗法，包括免疫检查点抑制剂、细胞免疫疗法和疫苗免疫疗法等，旨在激活或增强免疫系统对癌细胞的攻击能力。其中，免疫检查点抑制剂在多种癌症中展现了良好的疗效^[2]。

树突状细胞（DC）作为关键的抗原呈递细胞，在癌症免疫循环中具有双重作用：既可激活抗肿瘤免疫应答，也可能在特定条件下抑制免疫反应，有助于肿瘤免疫逃逸。因此，深入研究DC的功能与机制，不仅有助于理解其在癌症中的作用，还为开发新型免疫治疗手段提供了重要依据。

2. 癌症免疫循环

癌症免疫循环是指体内的免疫系统与癌细胞之间的相互作用，旨在限制或消除癌细胞。当癌细胞在身体内形成时，它们会刺激免疫系统中的T细胞反应，并释放足够的信号分子来吸引和激活免疫细胞。这可能导致癌细胞被摧毁，或者使它们进入稳定状态，使它们难以继续增长。

癌症免疫循环主要包括七个阶段，第一个阶段是癌细胞释放抗原；第二阶段是抗原呈递细胞（Antigen-presenting cells, APC）捕获抗原；第三阶段是APC捕获的抗原通过MHC I和MHC II呈递给T细胞，激活T细胞；接下来是T细胞通过血液运输至肿瘤部位；第五个阶段是T细胞浸润

肿瘤；第六个阶段是T细胞上受体与癌症抗原结合，最后是T细胞杀伤癌细胞^[3]。经过以上步骤完成一次循环，此时，癌细胞抗原释放增加，使下次循环更加强烈。

然而，一些癌细胞可以逃避免疫系统的攻击，甚至抑制免疫系统的功能。这种逃避通常是由于免疫细胞的功能受损或癌细胞周围的环境不利于免疫细胞的工作。包括抗原缺失或缺失识别，肿瘤细胞可以通过减少或消除表面上的抗原，或改变表面抗原的表现方式，从而隐蔽于免疫系统的识别之外^[4]。肿瘤细胞表达免疫抑制因子，例如PD-L1、CTLA-4等蛋白质，可以抑制免疫细胞的功能，并减少免疫识别和攻击能力。免疫细胞浸润不足，肿瘤细胞可以通过分泌趋化因子来吸引免疫细胞，但也可以通过分泌抑制性趋化因子或改变细胞外基质（ECM）来减少免疫细胞的浸润量或抵御其攻击。或免疫系统对肿瘤抗原失去免疫识别和功能的过程。肿瘤细胞可以通过诱导免疫耐受的过程来消除免疫细胞对其攻击的能力。肿瘤细胞还可以通过累积免疫逃逸突变来避免免疫系统的攻击，这些突变可以导致癌细胞的表面标志物发生变化，或使癌细胞更容易逃脱免疫系统的攻击。

3. DC 分类及功能

DC是机体内最重要的抗原呈递细胞之一，因其形态特征类似于树枝而得名。它分布在机体的各种组织中，如皮肤、肺、肝、脾、淋巴结、骨髓等，并参与机体内的各种免疫反应。

DC主要分为两类，即骨髓源性DC和淋巴细胞源性DC。骨髓源性DC又分为常规树突状细胞一型（cDC1）和常规树突状细胞二型（cDC2），分别含有不同类型的受体和分泌不同的重要细胞因子，从而在免疫反应的启动、维持

和协调中发挥着不同的重要作用^[5]。淋巴细胞源性 DC 主要分布在人体的外周血和淋巴组织中，主要产生大量的 I 型干扰素，在某些病毒感染和免疫治疗方面发挥重要作用。

cDC1 具有强烈的抗原递呈和 T 细胞激活作用，主要分泌 IL-12 及 CXCL9/10 等刺激 T 细胞作用的细胞因子^[6]，因此被认为在激活 CD8+T 细胞免疫应答中发挥重要作用。在特定的阴性调节环境下，cDC1 型 DC 还能够诱导 T 细胞表现出更强的细胞毒性，因此在肿瘤免疫治疗中被广泛研究和应用。

cDC2 主要分泌 IL-23 及 CXCL1/2 等吸引中性粒细胞的细胞因子，并刺激 CD4+T 细胞分化、增殖和促发炎症反应^[5]。cDC2 型 DC 在激活 CD4+T 细胞免疫应答和协调机体免疫和炎症调节方面具有重要作用。在某些炎症性疾病中，cDC2 型 DC 的数目和功能异常，会导致免疫过激反应和疾病发展。

pDC 主要分泌 IFN- α 等免疫调节因子，在抗病毒和免疫反应的过程中发挥作用。在早期病毒感染时，pDC 通过产生大量的 IFN- α 来抵抗病毒的生长^[7]，这种反应被认为是机体内免疫反应的“第一道防线”。同时，pDC 还能够递呈抗原，调节细胞免疫和体液免疫等。pDC 数量和功能的异常与自身免疫性疾病等病理状态密切相关。

在机体的免疫反应过程中，DC 可通过多种途径参与免疫反应的协调和调控，包括抗原的递呈和处理、MHC 分子的表达和抗原肽的呈递、T 细胞的活化和分化、B 细胞的激活和类别转换等。此外，免疫刺激和炎症等因素均可影响 DC 的数目、分布和功能，从而进一步影响机体免疫反应的发生和发展。因此，DC 在机体免疫调控和疾病防御中有着重要的地位。

4. DC 在癌症免疫循环中的作用

在肿瘤免疫循环中，DC 被认为是最重要的部分之一，因为它通过抗原递呈和 T 细胞激活发挥着调节和激发肿瘤免疫应答的核心作用。当人体体内有肿瘤时，肿瘤细胞会阻碍机体免疫系统的识别和攻击。在这种情况下，DC 通过递呈肿瘤特异性抗原来激活机体内的 T 细胞，产生肿瘤特异性的免疫应答，使机体免疫系统能正确识别和打击肿瘤细胞。此外，DC 还能够调节机体其他免疫细胞的活性，调节免疫反应的平衡，从而进一步发挥其在癌症免疫循环中的重要作用。

肿瘤细胞通常会通过多种途径来抵抗机体的免疫攻击，

如减少 MHC 分子的表达，降低免疫原性抗原的表达等^[8]。而 DC 在肿瘤免疫逃逸中发挥了一定的作用。在癌症发展的早期，肿瘤微环境中的 DC 可能会激发和协调一次有效的、与肿瘤特异性的 T 细胞克隆有关的免疫应答。然而，在癌症进展到晚期，免疫抑制性细胞和细胞因子逐渐累积，例如肿瘤相关巨噬细胞、Treg 细胞和抑制性细胞因子^[9]，它们会抑制 DC 的功能，抑制它们刺激 T 细胞免疫应答的能力。此外，癌症患者的 DC 毒性也可能降低，导致其对癌症细胞的抗原递呈受到影响。有研究表明，适当地引入 DC，能够激发机体内的免疫反应，增强肿瘤细胞的免疫原性，从而提高肿瘤治疗的效果^[10]。DC 具有抗原递呈、免疫调节和免疫识别能力，可以刺激肿瘤特异性的免疫应答并调节免疫细胞在体内的适当分布和功能。在肿瘤免疫循环中，DC 的主要作用包括以下几方面：

抗原递呈：DC 可以通过主要组织相容性复合体（MHC）分子，展示肿瘤特异性抗原，并诱导 T 淋巴细胞、B 淋巴细胞和 NK 细胞等免疫细胞进行对应的免疫应答。

免疫调节：DC 不仅可以启动免疫应答，还可以通过分泌细胞因子，如 IL-12、IFN- γ 等，来调节免疫细胞在体内的适当分布和功能，从而促进免疫系统对癌症的攻击。

免疫识别：肿瘤细胞可以分泌不同的趋化因子，吸引 DC 在肿瘤灶周围浸润，识别并捕获癌细胞抗原，并启动 T 淋巴细胞的攻击。

因此，DC 在肿瘤免疫循环中的作用非常重要。当前，DC 免疫治疗在临床上得到了一定的应用，如使用 DC 疫苗和 DC-CIK 细胞治疗等方法，以激活免疫系统来攻击肿瘤细胞。未来，更多的研究将致力于在癌症治疗和免疫治疗领域探索 DC 的潜力和作用机制，为新型治疗方案的开发提供思路和支持。

5. 结语

癌症免疫循环是一个相当复杂的生物过程，不同的个体、不同的癌症患者，往往具有不同的免疫状态和特征。随着医学技术的发展，我们可以期待未来的精准化治疗将更多地基于免疫检测，对免疫微环境进行评估，以更好地实现个性化的癌症免疫治疗。

例如，免疫检查点抑制剂，它是一种可以抑制免疫检查点分子的药物。这些药物可以激活 T 细胞并促进免疫应答，从而增强免疫系统对癌症的攻击能力。近年来，免疫检

查点抑制剂已经被广泛用于癌症治疗中, 激活 DC 也是其作用机制之一。还有 DC 疫苗被认为是一种很有前途的癌症治疗方法, 其可以为机体提供免疫保护的生物制剂, 通过激活 T 细胞并促进免疫应答, 从而增强免疫系统对癌症的攻击能力。除了免疫检查点抑制剂、DC 疫苗、T 细胞免疫疗法等以往的免疫治疗方法外, 人工智能在癌症治疗的角色不断凸显。基于大数据、机器学习和人工智能等技术, 可以揭示更多细胞和细胞群的功能与免疫关系, 为新型治疗提供更加强劲的科学支撑。

总之, 未来, 随着我们对癌症免疫循环的更深入了解, 我们可以期待癌症免疫治疗手段的不断创新和扩展, 为人们在抗击癌症过程中提供更加有效的治疗手段, 实现更好的治疗效果。

参考文献:

[1] Ribas A. Adaptive Immune Resistance: How Cancer Protects from Immune Attack[J]. *Cancer Discov*, 2015, 5(9): 915–919.

[2] Topalian S L, Drake C G, Pardoll D M. Immune checkpoint blockade: a common denominator approach to cancer therapy[J]. *Cancer Cell*, 2015, 27(4): 450–461.

[3] Chen D S, Mellman I. Oncology meets immunology: the cancer–immunity cycle[J]. *Immunity*, 2013, 39(1): 1–10.

[4] Starzner A M, Preusser M, Berghoff A S. Immune escape mechanisms and therapeutic approaches in cancer: the

cancer–immunity cycle[J]. *Ther Adv Med Oncol*, 2022, 14: 17588359221096219.

[5] Macri C, Pang E S, Patton T, et al. Dendritic cell subsets[J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2018, 84: 11–21.

[6] Zhou J, Nouri–Shirazi M, Tang H, et al. R848/TLR7–Mediated Stronger CD8+ T Immunity Is Dependent on DC–NK Cell Interactions[J]. *Int Arch Allergy Immunol*, 2022, 183(8): 860–875.

[7] 阮蕾颖, 孙晓梅. 小鼠树突状细胞亚群分类及其比较研究进展 [J]. *实验动物与比较医学*, 2021, 41(02): 174–180.

[8] 任宋雯, 王鸿姣, 揭祖亮. 树突状细胞在抗肿瘤免疫和癌症免疫治疗中的作用 [J]. *厦门大学学报 (自然科学版)*, 2022, 61(03): 387–401.

[9] Ochando J C, Chen S H. Myeloid–derived suppressor cells in transplantation and cancer[J]. *Immunol Res*, 2012, 54(1–3): 275–285.

[10] 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.e1014.

作者简介:

郑祖达, 2000–03–18, 男, 汉族, 福州, 硕士研究生, 学生, 肿瘤免疫